

自社創製の抗がん剤「レンバチニブ」 臨床第Ⅱ相試験結果に基づき  
欧州で腎細胞がんに係る適応を新たに申請

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は、このたび、欧州統括会社エーザイ・ヨーロッパ・リミテッド(所在地:英国)が、自社創製の新規抗がん剤レンバチニブメシル酸塩(一般名、以下 レンバチニブ)について、進行または転移性腎細胞がんに係る適応申請を、新たに欧州医薬品庁(European Medicines Agency:EMA)に提出したことをお知らせします。本剤は、EMA より治療上の革新性の観点からの貢献が期待される薬剤として、迅速審査の指定を受領しています。

腎がんの罹患者数は欧州で約 11 万 5 千人と推定されており<sup>1</sup>、腎細胞がんは腎臓におけるがんの90%以上を占めています<sup>2</sup>。手術が難しい進行または転移性腎細胞がんでは、分子標的薬による治療が標準ですが、5年生存率が低く、依然としてアンメット・メディカル・ニーズの高い疾病です。

本申請に用いた臨床第Ⅱ相試験(205 試験)<sup>3</sup>は、血管内皮細胞増殖因子を標的とした前治療歴を有する、切除不能な進行または転移性腎細胞がんの患者様を対象とした、レンバチニブ(18mg)／エベロリムス(5mg)併用投与(以下 併用投与)、レンバチニブ単剤(24mg)投与、エベロリムス単剤(10mg)投与の3群の有効性と安全性を比較する試験です。本試験において、併用投与群は、エベロリムス単剤投与群と比較して、主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)を有意に延長しました。また、レンバチニブ単剤投与群は、エベロリムス単剤投与群と比較して、PFS を延長しました。さらに、併用投与群およびレンバチニブ単剤投与群は、エベロリムス単剤投与群と比較して、より高い奏効率を示しました。本試験での併用投与群における主な有害事象は、下痢、食欲減退、疲労であり、グレード3以上の主な有害事象は、下痢、高血圧、疲労でした。

現在、レンバチニブは、「レンビマ<sup>®</sup>」の商品名で、甲状腺がんに係る適応にて米国・日本・欧州において販売されています。また、レンバチニブは、進行または転移性腎細胞がんの適応に関し、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)よりブレイクスルーセラピーの指定を受けており、2015年11月に適応拡大申請を提出しています。加えて、日本の当局とも同適応での申請に向けた協議を行う予定です。

当社は、レンバチニブによるがん治療の可能性を引き続き追求し、がん患者様とご家族の多様なニーズの充足とベネフィット向上により一層貢献してまいります。

以上

## 参考資料

### 1. レンバチニブメシル酸塩(一般名、以下 レンバチニブ)について

レンバチニブは、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)である VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 や線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)の FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4 に加え、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)の PDGFR $\alpha$ 、KIT、RET などの腫瘍血管新生あるいは腫瘍悪性化に関与する受容体型チロシンキナーゼ(RTK)に対する選択的阻害活性を有する経口投与可能な、自社創出の新規結合型チロシンキナーゼ阻害剤です。

現在、レンバチニブは、甲状腺がんに係る適応で米国、日本、欧州、韓国、カナダで承認を取得し、加えて、アジア諸国、ロシア、オーストラリア、ブラジル、メキシコなど世界各国で申請中です。また、腎細胞がんに係る適応で欧州と米国で申請中です。加えて、肝細胞がん(臨床第Ⅲ相試験)や子宮内膜がん(臨床第Ⅱ相試験)、胆道がん(臨床第Ⅱ相試験)など複数のがんを対象にした臨床試験が進行中です。

### 2. 臨床第Ⅱ相試験(205 試験)について<sup>3</sup>

205 試験は、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)およびその受容体を標的とした前治療歴を有する、切除不能な進行または転移性腎細胞がんの患者様を対象とした、レンバチニブ(18mg)/エベロリムス(5mg)併用投与、レンバチニブ単剤(24mg)投与、エベロリムス単剤(10mg)投与の3群の有効性と安全性を比較する、多施設共同、無作為化、非盲検の臨床第Ⅱ相試験として欧米で実施され、153人の患者様が各群に1:1:1の割合で無作為に割り付けられました。

レンバチニブ/エベロリムス併用投与群は、エベロリムス単剤投与群に比較して、主要評価項目である無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)を有意に延長しました(併用投与群 14.6 カ月 vs エベロリムス単剤群 5.5 カ月(中央値)、ハザード比 0.40(95%信頼区間 = 0.24-0.68)、 $p=0.0005$ )。また、レンバチニブ単剤投与群の PFS 中央値は 7.4 カ月であり、エベロリムス単剤投与群に対する延長を示しました(ハザード比 0.61(95%信頼区間 = 0.38-0.98))。

副次評価項目として奏効率(objective response rate: ORR)、全生存期間(overall survival: OS)などが評価されました。併用投与群およびレンバチニブ単剤投与群は、エベロリムス単剤投与群と比較して、より高い ORR を示しました(併用投与群(43%)、レンバチニブ単剤投与群(27%)、エベロリムス単剤投与群(6%))。また、OS に関しては、2014年12月時点におけるアップデート解析で、併用投与群におけるエベロリムス単剤投与群に対する延長が示唆されました(ハザード比 0.51(95%信頼区間 = 0.30-0.88))。

本試験において確認された主な有害事象は、併用投与群では、下痢、食欲減退、疲労であり、グレード3以上(有害事象共通用語規準)の主な有害事象は、下痢、高血圧、疲労でした。

### 3. 腎細胞がんについて

腎がんの罹患者数は、2012年において世界で約33万8千人、欧州では約11万5千人、米国では約5万8千人、日本では約1万7千人と推定されています<sup>1</sup>。腎細胞がんは、腎臓におけるがんの90%以上を占めており<sup>2</sup>、尿細管の細胞ががん化したものです。罹患率は50歳代後半以降に増加し、また女性より男性に多く発症するとされています。手術が難しい進行性や転移性の腎細胞がんでは、分子標的薬による治療が標準ですが、5年生存率が低く、依然としてアンメット・メディカル・ニーズの高い疾病です。

<sup>1</sup> GLOBOCAN2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/>

<sup>2</sup> Eble J.N, et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, *World Health Organisation classification of tumours*. (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France in 2004)

<sup>3</sup> Robert Motzer, et al, "Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial." *The Lancet Oncology*, 2015; 16, 1473-1482