

第107回米国がん研究会議で抗がん剤「レンバチニブ」とエベロリムスの併用投与による
血管新生阻害作用の増強メカニズムならびに腎細胞がんに対する抗腫瘍効果についての
非臨床研究成果を発表

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、第107回米国がん研究会議(American Association for Cancer Research: AACR)において、自社創製の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)と抗がん剤エベロリムスの併用投与時における、顕著な血管新生阻害に繋がる作用機序解析、ならびに動物モデルを使った腎細胞がんに対する抗腫瘍効果についての非臨床研究成果を発表しましたのでお知らせします。

今回、AACR で発表した研究成果¹として、血管内皮増殖因子(VEGF)あるいは線維芽細胞増殖因子(FGF)遺伝子の過剰発現により血管新生が誘導された各モデルマウスに対し、レンバチニブ(7.5mg/kg)とエベロリムス(15mg/kg)を併用投与したところ、単剤の高投与量(レンバチニブ単剤:10mg/kg、エベロリムス単剤:30mg/kg)と比べて、いずれのモデルマウスにおいても併用投与で顕著ながん増殖抑制作用が観察されました。次に試験管内の試験として、VEGFあるいはFGFで刺激したヒト臍帯静脈内皮細胞に対し、レンバチニブはVEGF受容体ならびにFGF受容体を阻害し、エベロリムスはこれらの二つの受容体のシグナル伝達経路のより下流を抑制することが示され、併用投与においてはその両方の作用機序によって血管新生をより強く阻害することが確認されました。中でも、FGFにより誘導される血管新生に対する阻害活性は、併用投与により相乗的に高まることも示唆されています。

また、別の研究成果²として、ヒト腎細胞がん由来の細胞株をマウスに皮下移植した異種移植モデルに対し、レンバチニブ(10mg/kg)とエベロリムス(30mg/kg)の併用、レンバチニブ単剤(10mg/kg)、エベロリムス単剤(30mg/kg)を投与したところ、併用投与においてのみ、がん細胞の細胞死が顕著に観察されました。レンバチニブ投与において微小血管密度の低下、エベロリムス投与において増殖細胞数の低下がみられ、併用投与ではその両方の作用が観察されました。本研究結果から、併用投与では、レンバチニブによる血管新生阻害とエベロリムスによるがん細胞に対する直接的な増殖抑制の協調により、強い抗腫瘍効果を発揮することが示唆されました。

当社はレンバチニブのさらなるエビデンスの創出に注力し、本剤の製品価値最大化を通じて、がん患者様とご家族、さらには医療従事者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、商品名:レンビマ®)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 α 、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、カナダなど 40 カ国以上で承認を取得し、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。具体的には、米国では「局所再発又は転移性、進行性、放射性ヨウ素治療抵抗性分化型甲状腺がん」の適応で、日本では「根治切除不能な甲状腺癌」の適応で、欧州では「成人での放射性ヨウ素治療抵抗性の進行性又は再発の分化型甲状腺がん(乳頭がん、濾胞がん、ヒュルトレ細胞がん)」の適応で承認を取得しました。

レンバチニブは、進行または転移性腎細胞がんに係る適応で、米国と欧州において申請中です。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、優先審査品目にも指定されています。欧州医薬品庁(European Medicines Agency: 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。また、日本の当局とも申請に向けての協議を行う予定です。

さらに、本剤において肝細胞がん(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)、免疫チェックポイント阻害剤との併用療法(臨床第Ⅰb/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. 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、米国では約 5 万 8 千人、欧州では約 11 万 5 千人、日本では約 1 万 7 千人と推定されています³。腎細胞がんは、腎臓におけるがんの 90%以上を占めており⁴、尿細管の細胞ががん化したものです。罹患者は 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。

¹ Mitsuhashi K, et al. Effects of Lenvatinib Mesilate in Combination with Everolimus on VEGF and FGF-driven Angiogenesis and Tumor Growth. *AACR Meeting Abstract*, 2016; 3262

² Adachi Y, et al. Lenvatinib mesilate in Combination with Everolimus Demonstrated Enhanced Antiangiogenesis and Antitumor Activity in Human RCC Xenograft Models. *AACR Meeting Abstract*, 2016; 3264

³ GLOBOCAN2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/>

⁴ Eble J.N, ed. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. *World Health Organization Classification of Tumours*, 3rd ed. IARC Press, Lyon, 2004.