

No.16-63

2016年9月15日
エーザイ株式会社

抗がん剤「Kisplyx[®]」(一般名:レンバチニブメシル酸塩)
欧州において新たに進行性腎細胞がんに関する適応の承認を取得

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「Kisplyx[®]」(一般名 レンバチニブメシル酸塩、以下 レンバチニブ)について、欧州委員会(European Commission)より、「血管内皮増殖因子(VEGF)を標的とした薬剤の前治療歴を有する成人での進行性腎細胞がんに対するエベロリムスとの併用療法」の適応で承認を取得しましたのでお知らせします。レンバチニブの腎細胞がんに係る適応においては、米国に続いて2番目の承認取得となります。

本承認は、血管内皮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、レンバチニブとエベロリムスの併用投与の有効性と安全性を評価した臨床第Ⅱ相試験(205試験)の結果¹に基づくものです。本試験の結果、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と比較して、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(n=51) vs エベロリムス単剤群5.5カ月(n=50)(中央値)、ハザード比0.40(95%信頼区間 = 0.24-0.68)、p=0.0005)。

さらに、アップデート解析した全生存期間(overall survival: OS)において、その中央値は、併用投与群で25.5カ月、エベロリムス単剤投与群で15.4カ月でした(ハザード比0.59(95%信頼区間 = 0.36-0.97))²。

本試験の併用投与群において、高頻度に認められた有害事象は下痢、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)の高頻度に認められた有害事象は、下痢、高血圧、疲労でした。

腎がんの罹患患者数は、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。

レンバチニブは、欧州での甲状腺がん(オーファンドラッグ指定)に係る適応においては「レンビマ[®]」の製品名で販売しています。欧州(EU)における規制により、オーファンドラッグ指定のある適応症とその他の適応症を別製品名で販売することが義務付けられているため、オーファンドラッグ指定ではない腎細胞がんに係る適応においては「Kisplyx」の製品名で発売します。

当社は、がん領域を重点領域の一つと位置づけており、がんの「治癒」に向けた革新的な新薬創出をめざしています。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、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

*米国・日本・欧州で承認されている本剤の適応症は参考資料1を参照

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 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、メキシコ等 45 カ国以上で承認を取得し、加えて、南アフリカ、マレーシアなど世界各国で申請中です。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転移性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ています。

また、レンバチニブは、2016 年 5 月に、米国で「血管新生阻害薬の前治療歴を有する進行性腎細胞がんに対するエベロリムスとの併用療法」の適応拡大について承認を取得しました。

さらに、本剤について、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)、複数のがん種を対象とした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)など複数の臨床試験が進行中です。

レンバチニブは、グローバルにおける甲状腺がんに係る適応および米国における腎細胞がんに係る適応について、「レンビマ」の製品名で販売しています。レンバチニブは、日本、米国、欧州などの各当局より甲状腺がんに対する希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)の指定を受けています。欧州(EU)においては、規制によりオーファンドラッグ指定のある適応症とその他の適応症を、別製品名で販売することが義務付けられているため、オーファンドラッグ指定を受けていない腎細胞がんに係る適応については、「Kisplyx」の製品名で発売します。

2. 承認に係る臨床第Ⅱ相試験(205 試験)について¹

205 試験は、血管内皮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、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))。

さらに、アップデート解析において、OS の中央値は、併用投与群で 25.5 カ月、エベロリムス単剤投与群で 15.4 カ月でした(ハザード比 0.59(95%信頼区間 = 0.36-0.97))。²

本試験の併用投与群において、高頻度に認められた有害事象は、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)の高頻度に認められた有害事象は、下痢、高血圧、疲労でした。

¹ 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

² Kisplyx Summary of Product Characteristics (SmPC), September 2016.

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

⁴ 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)