

No.17-30

2017年6月23日  
エーザイ株式会社

## 抗がん剤「レンビマ®」日本において、肝細胞がんに係る適応追加を申請

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は、本日、自社創製の抗がん剤「レンビマ®」(一般名:レンバチニブメシル酸塩)について、肝細胞がんに係る適応追加の承認申請を世界に先駆け、日本において行いましたので、お知らせします。

今回の申請は、954人の全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞がんの患者様を対象とした、「レンビマ」と標準治療薬であるソラフェニブの有効性および安全性を比較する多施設共同、非盲検、無作為化グローバル臨床第Ⅲ相試験(304試験)の結果に基づいています<sup>1</sup>。

本試験において、「レンビマ」は、全生存期間(Overall Survival:OS)について、ソラフェニブに対して統計学的な非劣性を証明し、主要評価項目を達成しました。また、副次評価項目である無増悪生存期間(Progression Free Survival:PFS)、無増悪期間(Time To Progression:TTP)の中央値、および奏効率(Objective Response Rate:ORR)を、本剤はソラフェニブに対してそれぞれ2倍以上にするなど、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示しました。本試験の「レンビマ」投与群で確認された有害事象(上位5つ)は、高血圧、下痢、食欲減退、体重減少、疲労であり、これまでに認められた安全性プロファイルと同様でした。今回、「レンビマ」は、ソラフェニブの肝細胞がんに係る適応の承認以降、約10年間で初めて同剤に対して統計学的な非劣性を証明しました。

肝がんはがん関連死亡原因の第2位であり、世界で年間約75万人が肝がんのために亡くなっています<sup>2</sup>。また、年間新規患者数78万人の約80%が、日本と中国を含むアジア地域に集中しています<sup>2</sup>。肝細胞がんは、肝がん全体の約85~90%を占めており、国内においては、肝細胞がんの患者数は約4万2千人<sup>3</sup>、年間死亡数は約2万6千人と報告されています<sup>4</sup>。切除不能な肝細胞がんは、治療方法が限られており、予後が極めて悪く、アンメット・メディカル・ニーズが高い疾患です。

当社は、本剤の肝細胞がんに係る適応について、日本に続き、2017年度上期中に米国、欧州において、2017年度中に中国において承認申請する予定です。

「レンビマ」は、甲状腺がんに係る適応において、日本、米国、欧州を含む50カ国以上で承認を取得しています。また、エベロリムスとの併用療法における腎細胞がんに係る適応において、米国、欧州で承認を取得しています。欧州での腎細胞がんに係る適応については「Kisplyx®」の製品名で発売しています。

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、「レンビマ」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、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. 「レンビマ®」(一般名:レンバチニブメシル酸塩)について

「レンビマ」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、本剤は、甲状腺がんに係る適応で米国、日本、欧州など 50 カ国以上で承認を取得しています。また、米国、欧州などでは、腎細胞がん(二次治療)に対するエベロリムスとの併用療法に係る承認も取得しています。欧州での腎細胞がんに係る適応については「Kispplx®」の製品名で発売しています。

さらに本剤については、腎細胞がん(一次治療)を対象とした、エベロリムスあるいはペムプロリズマブとの2つの併用療法に関して、臨床第Ⅲ相試験を開始し、進行中です。また、ペムプロリズマブとの併用による固形がん(非小細胞肺癌、腎細胞がん、子宮内膜がん、尿路上皮がん、頭頸部がん、メラノーマ)を対象とした臨床第Ⅰb/Ⅱ相試験、および肝細胞がんを対象とした臨床第Ⅰb相試験が進行中です。

### 2. 304 試験について<sup>1</sup>

304 試験は、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞がんの患者様 954 人を対象とした、「レンビマ」と標準治療薬であるソラフェニブとの有効性および安全性を比較する多施設共同、非盲検、無作為化グローバル臨床第Ⅲ相試験です。本試験には、954 人の患者様が各投与群に1:1の割合で無作為に割り付けられ、「レンビマ」群(478 人)では、体重によって 1 日 1 回 12mg(60 kg以上)または 8mg(60 kg未満)が投与され、ソラフェニブ群(476 人)では 1 回 400mg を 1 日 2 回投与されました。投与は病勢進行あるいは忍容できない有害事象の発現まで継続されました。

本試験は、主要評価項目を OS とし、非劣性の検証を目的に実施しました。また、副次評価項目として、PFS、TTP、ORR、クオリティ・オブ・ライフ(QOL)などを評価しました。

主要評価項目である OS は、「レンビマ」群で 13.6 カ月(中央値)であり、ソラフェニブ群の 12.3 カ月(同)に比較して、統計学的に非劣性が証明され(ハザード比 0.92(95%信頼区間:CI = 0.79-1.06))、主要評価項目を達成しました。副次評価項目において、PFS(中央値)は、「レンビマ」群で 7.4 カ月、ソラフェニブ群で 3.7 カ月でした(ハザード比 0.66(95%CI = 0.57-0.77)、 $P < 0.00001$ )。また、TTP(中央値)は、「レンビマ」群で 8.9 カ月、ソラフェニブ群で 3.7 カ月(ハザード比 0.63(95%CI = 0.53-0.73)、 $P < 0.00001$ )、ORR は、「レンビマ」群で 24%、ソラフェニブ群で 9%( $P < 0.00001$ )でした。これら 3 つの評価項目について、「レンビマ」群はソラフェニブ群に比較して、統計学的に有意な改善を示しました。

また、EORTC QLQ-C30 質問票による全般的な QOL の評価において、「レンビマ」群はソラフェニブ群と比較して、痛みや下痢などの QOL の悪化を遅延することがわかりました(名目  $P$  値  $< 0.05$ )。

本試験の「レンビマ」投与群で確認された有害事象(上位 5 つ)は、高血圧、下痢、食欲減退、体重減少、疲労であり、これまでに認められた安全性プロファイルと同様でした。

<sup>1</sup> A. Cheng ら、”全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞がんにおけるソラフェニブを対照としたレンバチニブの臨床第Ⅲ相試験”、第 53 回米国臨床腫瘍学会年次総会 (2017 年 6 月)、抄録番号 4001

<sup>2</sup> GLOBOCAN2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/>

<sup>3</sup> 厚生労働省 「平成 26 年 患者調査」

<sup>4</sup> 厚生労働省 「平成 26 年 人口動態調査」