



「Halaven™」
FDA 承認
記者会見ステートメント

エーザイ株式会社

社長

内藤晴夫

2010年11月16日

於) 本社 5階ホール

私共が本年3月に日米欧当局に同時申請いたした Halaven™(一般名:エリ布林メシル酸塩)について米国食品医薬品局(FDA)より米国時間11月15日に承認が得られたことをご報告します。

まず最初に、新規微小管ダイナミクス阻害剤 Halaven™の発明・発見の経緯についてご紹介します。

神奈川県三浦半島で採取したクロイソカイメン抽出物は、強い抗腫瘍活性を示すことが知られていました。名古屋大学理学部の平田義正教授、上村大輔博士らは、その活性本体であるハリコンドリン類を単離・精製・同定するために、クロイソカイメン 600 kg を採集しました。これをミキサーで粉碎後、有機溶媒で粗精製物を抽出し、クロマトグラフィーによる精製を繰り返すことにより合計で8種類のハリコンドリン同族体が得られ、目的とするハリコンドリン B は 12.5 mg 得られました。600 kg のクロイソカイメンから、たったの 12.5 mg、大人10人分の重さのクロイソカイメンから米粒1つほどしか取れませんでした。

ハリコンドリン類のように天然に微量しか存在しない物質の場合、単離・精製を行ってもその構造を同定することは容易ではありません。通常、最新鋭の測定機器を駆使してまず推定構造を決定しますが、それが正しい構造であると同定するために、多段階の全合成により得られる標準品と天然品が同一であることの確認を行います。有機合成化学の粋を集めて行われる全合成の達成は、希少天然物の供給に道を拓くばかりでなく、薬剤として有用な類縁物質を創り出すためにも極めて重要なマイルストーンと考えられます。

1985年、平田教授・上村博士のグループは 600 kg のクロイソカイメンから単離したハリコンドリン B 12.5 mg を用いて構造決定を行いました。そして、1992年、ハーバード大学の岸義人教授のグループは、野崎・檜山・岸(NHK)カップリング反応をキーステップとし、すべての合成部品(パーツ)がハリコンドリン1点に収束していく方法論によって、はじめてハリコンドリン B の全合成に成功し、平田教授・上村博士のグループが提出した構造が正しかったことを実証しました。

これを受けて、1992年、エーザイボストン研究所はハーバード大学との合意のもとにハリコンドリン B 類縁体の本格的な探索合成研究に着手いたしました。合成中間体を用いた構造活性相関研究を展開するなかで、ハリコンドリン B 全体分子のうちの右半分のみを基本構造とする1つのラクトン環化合物が、ハリコンドリン B と同等の抗腫瘍活性を示したことがブレイク・スルーとなりました。この右半分分子が薬理活性団であることを突き止め、これを最適化するために膨大な数の誘導体が合成され、そのなかから、1997年、in vitro、in vivo評価モデルにおいて理想的な活性を示す Halaven™ (E7389) の創製に成功することができました。(FACT SHEET 5ページ「HALAVEN™ の合成化学」参照)

Halaven™の作用機序は、エーザイのサイエンティストが蛍光タンパクを使ったイメージング実験を行い、解明することができました。それは、蛍光タンパクを使うことによって微小管を可視化して、その動き、すなわちダイナミクスを見て精査をいたしました。この結果、タキサン系抗がん剤のように微小管を安定化することで細胞分裂を阻害するのではなく、微小管の短縮には影響を与えずに伸長のみを阻害し、さらにチューブリン単量体を微小管形成に関与しない凝集体に変化させるという、他剤にない新規メカニズムを有する微小管ダイナミクス阻害剤であることが判明しました。米国国立がん研究所（NCI）も、天然物ハリコンドリノBの非常に強力ながん細胞増殖抑制活性とそのユニークな化学的・生物学的プロファイルは既存のチューブリン作用性抗がん剤の枠を超え、独特の腫瘍特異性やより好ましい臨床効果を期待させるものであるとして、同化合物を臨床開発候補品に選択した経緯があります。

Halaven™の合成はきわめて難度が高く、その全合成のステップ数は62工程あります。またHalaven™の分子量は826であり、不斉炭素19個を含みますので、理論的に立体異性体の数は2の19乗個、すなわち524,000個の可能性があり、その制御が困難を極めます。しかし、エーザイの探索ならびにプロセス研究チームの高い技術力により、そのすべての反応を立体選択的にコントロールしてHalaven™を商業的に合成することが可能になりました。このような意味でも、Halaven™は『現代有機合成化学の最高傑作』と言われています。（FACT SHEET 5ページ「HALAVEN™の合成化学」参照）

このようにしてHalaven™の創製が行われた後は、エーザイの臨床研究チームが独自に臨床開発を進め、昨年にはスイス、シンガポールでの申請、そして本年3月には日米欧3極同時（同日）申請を果たしました。米国と日本では優先審査制度が確立されており、Halaven™はその両国で優先審査品目に指定されました。そして、このたび米国食品医薬品局（FDA）の承認を取得いたすことができました。今後は、米国をはじめ、各国での承認が得られ次第、順次自社単独の普及活動を展開していきます。

ここで、Halaven™の臨床試験結果の要点ご紹介させていただきます。EMBRACE試験（Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physicians Choice Versus E7389）と名づけられた第Ⅲ相試験では、対照群にプラセボは使用せずに、臨床現場の実態をより反映した治験医師選択療法施行群との比較でHalaven™の評価を行いました。本試験では、アントラサイクリン系ならびにタキサン系抗がん剤を含む少なくとも2種類の化学療法剤での前治療歴のある762名の患者様を、Halaven™投与群と治験医師選択療法施行群に2対1の割合で無作為に割り付けました。治験医師選択療法は、単剤化学療法、ホルモン療法、生物学的薬剤療法、苦痛緩和療法あるいは放射線療法と定義されました。

データ解析の結果、Halaven™ 投与群では、主要評価項目である全生存期間の中央値が 13.12 カ月となり、治験医師選択療法施行群の 10.65 カ月を 2.5 カ月上回りました。さらに、p 値が 0.041 であったことから、両群間の全生存期間に統計学的な有意差が確認されました。この結果により、後期乳がん治療の臨床試験において、本剤が単剤で対照群に対して全生存期間を統計学的に有意に延長した世界で初めての化学療法剤であることが証明されたこととなります。

全生存期間は、抗がん剤の臨床試験においてゴールドスタンダードともいべき評価項目として広く認知されています。全生存期間を統計学的な有意差をもって延長することは決して容易なことではありません。しかも、プラセボ群ではなく治験医師選択療法施行群との比較で 2.5 カ月の延長が認められたことは、本剤が乳がん患者様に明確なエビデンスを伴う延命効果をもたらさしめる薬剤であることを実証しており、極めて意義深いものと考えています。

さて、今回承認となった Halaven™ の適応症は「アントラサイクリン系およびタキサン系抗がん剤を含む少なくとも 2 種類のがん化学療法による前治療歴のある転移性乳がん」です。乳がんは、女性のがん疾患の中でも罹患数が多く、特に北米および欧州などの先進国で発生率が高いと言われています。日本においても、罹患率、死亡率ともに一貫して増加しており、罹患率は 30 歳代から増加を始め、50 歳前後にピークをむかえるという点で、他のがんよりも切実な問題となっています。

近年、検診や早期発見の普及により、乳がんの患者様数は増加しており、毎年世界で約 100 万人が新たに乳がんと診断されると考えられています。なかでも早期乳がんと診断された患者様の約 40% が局所進行性または転移性乳がんへと進行すると言われています。転移性乳がんの患者様では、その 5 人に 1 人しか 5 年生存ができないというデータがあります。

今回 Halaven™ の承認を取得した米国では、毎年約 20 万人の方が新たに進行性乳がんと診断され、約 4 万人の患者様が乳がんではなくなっています。また欧州では、人口 10 万人あたり毎年 110 人が罹患し、そのうち 38 人のかたが、また日本でも人口 10 万人あたり毎年 33 人が罹患し、そのうち 8 人のかたが、それぞれなくなっています。そして、患者様数は年々増加傾向にあると言われており、未だアンメットメディカルニーズの高い疾患であると言えます。

特に、アントラサイクリン系およびタキサン系抗がん剤の前治療歴を有する進行または再発乳がんに対しては、現在、数種類の抗がん剤が臨床では用いられておりますが、実際の乳がん診療ガイドラインにおいて、その時点で最も効果が高いと科学的に証明された標準療法と言われる薬剤が求められています。また、近年では化学療法を外来治療で行うことが主流となるなか、投薬時間の短縮化も患者様の QOL には重要な要素となっており、進行性または再発性乳がんに対して有用性が高く、外来治療に適した薬剤が求められています。

Halaven™のいまひとつの大きな特長はその使用法にあり、投与方法が2分から5分の静脈投与と短時間かつ簡便なことです。また、水溶性が高いために溶解補助剤が必要なく、溶解補助剤に伴う過敏反応を回避するための煩雑な前処置（プレ・メディケーション）を必要としません。EMBRACE試験のHalaven™投与群で高頻度（頻度25%以上）に認められた有害事象としては、無気力（疲労感）、好中球減少、貧血、脱毛症、末梢神経障害（無感覚、手足等のしびれ）、吐き気、便秘が報告されていますが、これらはグレード1以上の副作用情報をすべてまとめた結果であり、薬剤の適正使用上、予測の範囲内で、かつ十分に管理可能な安全性プロファイルであると考えられました。特に、同試験で確認されたグレード3/4の末梢神経障害の発生頻度が10%未満であったことなどからも、患者様への意義ある貢献が可能な薬剤であると考えています。

さて、今後の展開ですが、より多くのがん患者様への貢献を果たすため、異なるがん種を含め新たな適応への本剤の拡大を志向していきます。まず、乳がんでは、「前治療歴の少ない難治性乳がん」適応について2012年度の申請をめざしています。また、非小細胞肺癌、肉腫、前立腺がんなど、他のがん種についても既に単剤での後期臨床試験（フェーズ ）を行っております。

以上でございます。
ご静聴ありがとうございました。

2010年11月16日