

第50回米国臨床腫瘍学会年次総会において
「ハラヴェン®」の転移性乳がんを対象とした1800症例を超える統合解析結果を発表
—HER2陰性およびトリプルネガティブで全生存期間を顕著に延長—

エーザイ株式会社(本社:東京都、社長:内藤晴夫)は、本日、非タキサン系微小管ダイナミクス阻害剤「ハラヴェン®」(一般名:エリブリンメシル酸塩、以下「エリブリン」)の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前治療歴を有する進行または再発乳がんを対象とした2つの非盲検無作為化臨床第Ⅲ相試験(EMBRACE試験および301試験)の統合解析結果を、第50回米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology:ASCO)年次総会において発表しましたのでお知らせします。

本統合解析は、進行または再発乳がんを対象とした臨床試験では最大規模となる合計1800症例を超えるデータを対象として実施されました。全生存期間(Overall Survival: OS)について、全体解析に加え、HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor Type2)陰性群、HER2陽性群、およびトリプルネガティブ群(HER2並びにエストロゲン受容体およびプロゲステロン受容体がすべて陰性)の部分集団別解析を行ないました。

全体解析において、エリブリン群はコントロール群に比べて、OSを顕著に延長しました(ハザード比0.85 [95%信頼区間(CI)=0.77-0.95]、 $p=0.003$ 、OS中央値:エリブリン群15.2カ月 対 コントロール群12.8カ月)。部分集団解析において、HER2陰性群(ハザード比0.82 [95%CI=0.72-0.93]、 $p=0.002$ 、同:15.2カ月 対 12.3カ月)およびトリプルネガティブ群(ハザード比0.74 [95%CI=0.60-0.92]、 $p=0.006$ 、同:12.9カ月 対 8.2カ月)でOSの顕著な延長が確認できました。一方、HER2陽性群では顕著な差は見られませんでした(ハザード比0.82 [95%CI=0.62-1.06]、 $p=0.135$ 、同:13.5カ月 対 12.2カ月)。統合解析における安全性プロファイルについては、各臨床試験で報告されている結果との大きな違いはありませんでした。

エリブリンは、術後もしくは再発後にアントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤による前治療歴のある進行または再発乳がん患者様において、統計学的に有意に全生存期間を延長した唯一のがん化学療法剤です。HER2陰性は、乳がん患者様の約85%を占めると推定されており、今回の統合解析によって、効果的な治療法の選択肢が少ないHER2陰性乳がんやトリプルネガティブ乳がんにおけるエリブリンの有用性が示唆されました。

当社の英国子会社であるエーザイ・ヨーロッパ・リミテッドは、2014年5月26日にエリブリンに関する、より早期の転移性乳がんへの適応拡大申請について、EMAの医薬品委員会(Committee for

Medicinal Products for Human Use:CHMP)より、承認勧告を受領しました。今回の承認勧告は、「1レジメン以上の前治療歴のある局所進行性・転移性乳がん(術後または再発後の治療においてアントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤による治療歴を有すること)への適応拡大を推奨するものです。

当社はエリブリンのさらなるエビデンスの創出に邁進し、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

[参考資料として、ハラヴェン®、統合解析、EMBRACE 試験、301 試験、HER2 について添付しています]

1. 「ハラヴェン®」(一般名:エリブリンメシル酸塩)について

「ハラヴェン®」は、新規の作用機序を有する非タキサン系微小管ダイナミクス阻害剤です。海洋生物クロイソカイメン (*Halichondria okadae*) から抽出されたハリコンドリノ類の全合成類縁化合物であり、微小管の短縮(脱重合)には影響を与えずに伸長(重合)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作用を有しています。本剤は、乳がんについて 2010 年 11 月に最初の承認を米国で取得し、これまでに欧州、日本、シンガポール、スイス等、50 カ国以上で承認を取得しています。また、本剤の製品価値最大化に向け、前治療歴の少ない乳がん、また、軟部肉腫、非小細胞肺癌についても開発を進めています。

2. 統合解析について

統合解析には、EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Treatment of Physician's Choice Versus Eribulin) 試験と 301 試験の二つの臨床第Ⅲ相試験を用いています。EMBRACE 試験では、2~5 種類の化学療法レジメン(アントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤を含む)による前治療歴を有する進行または再発乳がん患者様を対象とし、ハラヴェン®投与群と主治医選択治療群に 2:1 の比率で割り付けられ、ハラヴェン®投与群は、21 日を 1 クールとして、1.4mg/m²/day を 1 日目と 8 日目に静注により投与されました。301 試験では、0~2 種類の化学療法レジメンによる前治療歴を有する進行または再発乳がん患者様を対象とし、ハラヴェン®投与群とカペシタビン群に 1:1 の比率で割り付けました。ハラヴェン®投与群は、21 日を 1 クールとして、1.4mg/m²/day を 1 日目と 8 日目に静注により投与され、カペシタビン投与群は、21 日を 1 クールとして、2.5g/m²/day を 1 日目から 14 日目まで経口投与されました。全生存期間 (Overall Survival: OS) について、全体で Intent-to-Treat Analysis (ITT 解析) および HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type2) およびホルモン受容体の発現状況別に部分集団解析を行ないました。

3. EMBRACE 試験について

海外で実施された、アントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤を含む前治療歴のある進行または再発乳がん患者様 762 人を対象とした臨床第Ⅲ相試験 (EMBRACE 試験) では、ハラヴェン®投与群は主治医選択治療群と比較し、全生存期間を 2.5 カ月間延長しました (全生存期間: 13.1 カ月 対 10.6 カ月、ハザード比: 0.81, p 値: 0.041)。また、当社は欧州と米国の審査当局からの依頼によりプロトコールの規定に加えて EMBRACE 試験の結果をアップデートしました。その最新の解析データは、ハラヴェン®投与群では主治医選択治療群に比べて 2.7 カ月間の全生存期間の延長が認められました (全生存期間: 13.2 カ月 対 10.5 カ月、ハザード比: 0.81, p 値: 0.014)。ハラヴェン®投与群で高頻度 (頻度 25% 以上) に認められた有害事象は、無気力 (疲労感)、好中球減少、脱毛症、末梢神経障害 (無感覚、手足等のしびれ)、悪心、便秘でした。この中で、特に重篤な有害事象として報告されたのは好中球減少です。またハラヴェン®投与中止に至った主な有害事象は末梢神経障害 (5%) でした。

4. 301 試験について

本試験は、局所進行性・転移性乳がんの患者様 1,102 人を対象として、多施設共同、無作為化、非盲検による、カペシタビンとの群間比較試験として実施されました。本試験では、前治療として術前・術後補助療法を含む 3 種類以下かつ進行性・転移性乳がんに対する治療として 2 種類以下の治療歴を有すること、加えて、アントラサイクリンやタキサン系抗がん剤による前治療歴を有する患者様を対象としました。本試験の主要評価項目としていた「全生存期間 (OS)」と「無増悪生存期間 (PFS)」について、ハラヴェン®投与群は、カペシタビン投与群と比較して、統計学的有意差はありませんでしたが、OS を延長する傾向を示しました (ハラヴェン®投与群 OS 中央値: 15.9 カ月、カペシタビン投与群 OS 中央値: 14.5 カ月、ハザード比: 0.879、95%信頼区間: 0.770-1.003, p 値: 0.056)。また独立審査機関の評価にもとづく PFS には両群間で差がありませんでした。

た(ハラヴェン®投与群 PFS 中央値:4.1 カ月、カペシタビン投与群 PFS 中央値:4.2 カ月、ハザード比:1.079、95%信頼区間:0.932-1.250、p 値:0.305)。安全性については、両剤ともに既に報告されている副作用と同様の結果でした。主な有害事象(発現率 20%以上の事象)として確認されたものは、好中球減少(ハラヴェン® vs. カペシタビン:54.2% vs. 15.9%)、手足症候群(同:0.2% vs. 45.1%)、脱毛症(同:34.6% vs. 4.0%)、白血球減少(同:31.4% vs. 10.4%)、下痢(同:14.3% vs. 28.8%)、および悪心(同:22.2% vs. 24.4%)でした。

5. HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor Type2)について

HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor Type2)は、細胞の表面で見られる受容体タンパク質です。HER2 陽性乳がんにおいては、通常の乳房細胞と比較して、がん細胞表面に HER2 が過剰発現しています。乳がんにおいては、最適な治療法決定のために HER2 の発現状況の検査を行います。HER2 が過剰発現している場合(HER2 陽性)には、HER2 を標的とした治療薬が選択され、HER2 発現が通常レベルの場合(HER2 陰性)には、別な治療法が選択されます。HER2 陰性乳がんは、乳がんのサブタイプ分類の一つで乳がん患者様の約 85%を占めると推定されています。トリプルネガティブ乳がんは、HER2 並びにエストロゲン受容体およびプロゲステロン受容体の発現状況がすべて陰性の乳がんです。