

抗がん剤「レンバチニブ」の臨床第Ⅲ相試験結果が New England Journal of Medicine 誌に掲載
—放射性ヨウ素治療抵抗性分化型甲状腺がん患者様において無増悪生存期間を顕著に改善—

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、自社創製の新規抗がん剤「レンバチニブメシル酸塩」(一般名、以下 レンバチニブ)に関する放射性ヨウ素治療抵抗性分化型甲状腺がん(Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: RR-DTC)を対象とした臨床第Ⅲ相試験(SELECT 試験)の結果が、*New England Journal of Medicine*(NEJM)2015年2月12日号に掲載されたことをご知らせします。今回の SELECT 試験に関する論文は、甲状腺がんに対する全身療法の臨床第Ⅲ相試験として NEJM に掲載された初めての論文となります。

SELECT 試験は、392 人の進行性の RR-DTC の患者様を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床第Ⅲ相試験です。本試験で、レンバチニブは、主要評価項目である無増悪生存期間(progression free survival: PFS)において、プラセボに比較して統計学的に有意な延長を示しました($p < 0.001$ 、レンバチニブ 18.3 カ月 vs プラセボ 3.6 カ月(中央値)、ハザード比 0.21(99%信頼区間 = 0.14-0.31))。また、レンバチニブは、プラセボに対して統計学的に有意に高い奏効率(完全奏効および部分奏効の割合)を示しました($p < 0.001$ 、レンバチニブ 64.8% vs プラセボ 1.5%)。特に、レンバチニブ投与群では、完全奏効が 1.5%(4 例)確認されました(プラセボ投与群では 0 例)。本試験においてレンバチニブ投与群で高頻度(頻度 40%以上)に認められた副作用は、高血圧(67.8%)、下痢(59.4%)、疲労・無力症(59.0%)、食欲減退(50.2%)、体重減少(46.4%)、悪心(41.0%)でした。

レンバチニブは、血管新生や腫瘍増殖に関わる VEGFR、FGFR、RET、KIT、PDGFR などに対する選択的阻害活性を有する経口投与可能な分子標的治療薬であり、特に甲状腺がんの増殖、腫瘍血管新生に関与する VEGFR、FGFR および RET を同時に阻害します。また、本剤は、VEGFR2 との X 線結晶構造解析から新たな結合様式(タイプ V)を有することが確認された最初の薬剤であり、速度論的解析からは、素早く強力なキナーゼ阻害作用を示すことが確認されています¹。

レンバチニブは、甲状腺がんに係る適応で、2014年6月に日本、同年8月に米国、欧州で承認申請を行ったのをはじめ、世界各国で順次承認申請を進めています。本剤は、日本、米国、欧州の各当局から、甲状腺がんに関わる希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)の指定を受けており、さらに、米国では優先審査、欧州では迅速審査にも指定されています。また、本剤に関しては、肝細胞がんを対象としたグローバル臨床第Ⅲ相試験や腎細胞がん、非小細胞肺癌など複数のがん腫を対象にした臨床第Ⅱ相試験が進行中です。

分化型甲状腺がんは甲状腺がんの中で最も発生頻度が高く、およそ 95%を占めています。その中でも、手術および放射性ヨウ素療法での治療が難しい放射性ヨウ素治療抵抗性分化型甲状腺がんは、治療薬が限られておりアンメットニーズが高い疾患です。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、甲状腺がんを含むがん患者様とご家族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(E7080)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(FLT1)、VEGFR2(KDR)、VEGFR3(FLT4)をはじめ、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)のFGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、および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新規結合型チロシンキナーゼ阻害剤です。特に甲状腺がんの増殖、腫瘍血管新生に関与するVEGFR、FGFRおよびRETを同時に阻害します。また、本剤は、VEGFR2とのX線結晶構造解析から新たな結合様式(タイプV)を有することが確認された最初の薬剤であり、速度論的解析からは、素早く強力なキナーゼ阻害作用を示すことが確認されています¹。

現在、レンバチニブは、甲状腺がんに係る適応で、2014年6月の日本での申請をはじめとして、米国、欧州、スイス、韓国、カナダ、シンガポール、ロシア、オーストラリア、ブラジルで申請中です。また、肝細胞がん(フェーズⅢ)や腎細胞がん(フェーズⅡ)、非小細胞肺癌(フェーズⅡ)、子宮内膜がん(フェーズⅡ)など複数のがん腫を対象にした臨床試験が進行中です。なお、本剤は、日本(甲状腺がん)、米国(局所進行性または転移性甲状腺乳頭がん、濾胞がん、髄様がん、未分化がん)、欧州(甲状腺乳頭がんおよび濾胞がん)の各当局より甲状腺がんの治療に関わ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。

2. 新規結合様式(タイプV)について¹

キナーゼ阻害剤は、標的キナーゼへの結合部位と阻害剤が結合した際にキナーゼがとるコンフォーメーションの違いにより、タイプI～Vに分類されます。これまでに承認されているチロシンキナーゼ阻害剤の多くはタイプIあるいはタイプIIに属しますが、レンバチニブは、X線結晶構造解析により、既存薬とは異なるタイプVの結合様式を有する阻害剤であることが明らかになりました。また、レンバチニブは速度論的解析実験から素早く強力なキナーゼ阻害作用を示すことが確認されており、これには新規結合様式が寄与していると推察されています。

3. SELECT 試験について

SELECT(Study of E7080 “LEnvatinib” in Differentiated Cancer of the Thyroid)試験は、過去13カ月以内に画像診断により病勢進行が確認され、VEGF受容体を標的とする治療歴が1レジメン以内である放射性ヨウ素治療抵抗性の分化型甲状腺がんの患者様を対象に、レンバチニブ(24mg)またはプラセボを1日1回経口投与する(レンバチニブ投与:プラセボ投与 = 2:1)、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床第Ⅲ相試験として実施されました。本試験では、主要評価項目として両群の無増悪生存期間について比較が行われ、また、副次評価項目として、奏効率(完全奏効および部分奏効の割合)、全生存期間および安全性が評価されました。本試験は、SFJ Pharma Ltd.との提携のもと当社が実施し、本試験には欧州、米州および日本を含むアジア地域の100以上の施設が参加し、392人の患者様が登録されました。

4. 甲状腺がんについて

甲状腺がんは、気管の付近、頸部の前面に位置する甲状腺の組織に生じるがんの一種です。男性より女性に多く発症します。最も多く見られる甲状腺がんの種類である乳頭がんと濾胞がん(ヒュルトレ細胞がんを含む)は、分化型甲状腺がん(Differentiated Thyroid Cancer: DTC)として分類され、甲状腺がんのおよそ95%を占めます。その他、未分化がん(頻度:3～5%)、髄様がん(頻度:1～2%)があります。分化型甲状腺がん患者様の多くは、手術および放射性ヨウ素療法で治療できる一方、これらの治療に適さない少数の患者様もいます。

5. SFJ Pharmaceuticals Group の概要

SFJ Pharma Ltd.を含む SFJ Pharmaceuticals Group(以下、SFJ)は、世界のトップの製薬・バイオテック企業にユニークな共同開発提携モデルを提供しているグローバル医薬品開発会社です。SFJ は、経済的強みと医薬品開発専門家によるコアチームを有しており、製薬・バイオテック企業のもっとも有望な医薬品開発プログラムに対する資金の負担や、臨床開発・薬事承認までの管理業務の提供について高度にカスタマイズされた提携モデルを提供しています。

¹ Okamoto K, et al. Distinct Binding Mode of Multikinase Inhibitor Lenvatinib Revealed by Biochemical Characterization. *ACS Med. Chem. Lett.* 2015; 6, 89-94