

新規抗がん剤「レンビマ®」 腎細胞がんを対象とした臨床第Ⅱ相試験結果が
The Lancet Oncology に掲載

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「レンビマ®」(一般名:レンバチニブメシル酸塩、以下 レンバチニブ)の進行または転移性腎細胞がんを対象とした臨床第Ⅱ相試験(205 試験)の結果¹が、世界的に評価の高い、がん領域における主要医学誌である The Lancet Oncology 電子版に掲載されたことをお知らせします。

205 試験は、血管内皮細胞増殖因子を標的とする治療後の、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(以下、併用投与群)、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臨床第Ⅱ相試験です。205 試験において、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(PFS)を有意に延長しました。また、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、PFS を延長しました。さらに、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、より高い奏効率を示しました。本試験における主な有害事象は、併用投与群では下痢、食欲減退、疲労であり、グレード3以上の主な有害事象は、下痢、高血圧、疲労でした。

腎細胞がんは、腎臓におけるがんの90%以上を占めています²。手術が難しい進行または転移性腎細胞がんでは、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。205 試験の結果は、進行または転移性腎細胞がんの二次療法として、全米総合がん情報ネットワーク(The National Comprehensive Cancer Network:NCCN)の診療ガイドラインで推奨されている薬剤のひとつであるエベロリムス単剤に対して、レンバチニブ／エベロリムス併用の優位性を示唆するものです。

レンバチニブは、進行または転移性腎細胞がんの適応に対して、米国FDAよりブレイクスルーセラピーの指定を受けました。当社は、米FDAおよび欧州当局と205 試験の結果を共有しており、腎細胞がんに係る適応での申請の可能性について協議中であり、日本の当局とも協議を行う予定です。現在、レンバチニブは、甲状腺がんに係る適応で米国・日本・欧州において販売されており、さらに肝細胞がんなどを対象にした臨床試験が進行中です。

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、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. レンバチニブメシル酸塩(商品名:レンビマ)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。本剤は、VEGFR2 との X 線共結晶構造解析から、新たな結合様式(タイプ V)を有することが確認された薬剤であり、速度論的解析からは、標的分子に素早く結合し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³。

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、韓国で承認を取得し、加えて、アジア諸国、カナダ、ロシア、オーストラリア、ブラジル、メキシコなど世界各国で申請中です。また、肝細胞がん(フェーズ III)や子宮内膜がん(フェーズ II)、非小細胞肺癌(フェーズ II)など複数のがんを対象にした臨床試験が進行中です。なお、レンバチニブは、米国、日本、欧州の各当局より、甲状腺がんの治療に係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. 205 試験について¹

205 試験は、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)およびその受容体を標的とする薬物による治療歴を有する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 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)、 $p < 0.001$)。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))。

本試験において確認された主な有害事象は、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)の主な有害事象は、下痢、高血圧、疲労でした。

3. 腎細胞がんについて

腎がんの罹患者数は、2012 年において世界で約 33 万 8 千人、米国では約 5 万 8 千人、日本では約 1 万 7 千人、欧州では約 11 万 5 千人と推定されています⁴。腎細胞がんは、腎臓におけるがんの 90%以上を占めており²、尿細管の細胞ががん化したものです。罹患者は 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。

4. The Lancet Oncology について

世界的に評価が高く、かつ影響力ある、がん領域の主要医学誌です。

¹ Robert Motzer, et al, "Randomized phase 2 three-arm trial of lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma." *The Lancet Oncology*, 2015. [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00290-9/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00290-9/abstract)

² 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)

³ Okamoto K, et al. Distinct Binding Mode of Multikinase Inhibitor Lenvatinib Revealed by Biochemical Characterization. *ACS Med. Chem. Lett.* 2015; 6, 89-94

⁴ GLOBOCAN2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/>