

抗がん剤「ハラヴェン®」 進行性脂肪肉腫に係る適応拡大について米国 FDA より承認を取得

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、米国子会社であるエーザイ・インクが、自社創製の抗がん剤「ハラヴェン®」(一般名 エリブリンメシル酸塩)について、「アントラサイクリン系抗がん剤治療を含む化学療法の前治療歴のある手術不能または転移性の脂肪肉腫」の適応で米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)より適応追加の承認を取得したことをお知らせします。「ハラヴェン」は、進行または再発の軟部肉腫(脂肪肉腫および平滑筋肉腫)を対象とした臨床第Ⅲ相試験において、全生存期間の有意な延長を示した唯一の薬剤です。本適応は、米国において、進行性乳がんに係る適応に続き、統計学的に有意な全生存期間の延長の証明により、「ハラヴェン」が取得した2つ目の適応となります。

今回の承認は、アントラサイクリン系抗がん剤治療を含む少なくとも2レジメンの前治療歴を有する進行または再発の軟部肉腫(平滑筋肉腫または脂肪肉腫)の患者様(18歳以上、452人)を対象とした、「ハラヴェン」とダカルバジンの有効性および安全性を比較する、多施設共同の非盲検、無作為化第Ⅲ相試験(309試験)の結果に基づくものです。

本試験の結果、主要評価項目である全生存期間(overall survival :OS)において、「ハラヴェン」投与群(中央値:13.5カ月)は、対照薬であるダカルバジン投与群(同:11.5カ月)に比較して統計学的に有意な延長を示しました(ハザード比 0.768(95%信頼区間 = 0.618-0.954)、 $p=0.017$)¹。

脂肪肉腫の患者様では、OSにおいて「ハラヴェン」投与群(71例、中央値:15.6カ月)は、対照薬であるダカルバジン投与群(72例、同:8.4カ月)に比較して有意な改善を示しました(ハザード比 0.51(95%信頼区間 = 0.35-0.75))²。また、副次評価項目である無増悪生存期間についても、「ハラヴェン」投与群(中央値:2.9カ月)は、対照薬であるダカルバジン投与群(同:1.7カ月)に比較して良好な結果を示しました(ハザード比 0.52(95%信頼区間 = 0.35-0.78))²。

本試験において、「ハラヴェン」投与群で、もっとも一般的に確認された副作用(頻度 25%以上)は、疲労、悪心、脱毛、便秘、末梢神経障害、腹痛、発熱で、これまでの「ハラヴェン」投与で確認された安全性プロファイル同様でした²。また、「ハラヴェン」投与で報告されたグレード 3-4(頻度 5%以上)の検査値異常は、好中球減少、血中カリウムおよびカルシウムの低下でした。「ハラヴェン」投与で報告された、特に重篤な副作用は好中球減少(4.9%)、発熱(4.5%)でした²。

軟部肉腫は体の様々な軟部組織(脂肪、筋肉、神経、線維組織、血管など)で発生する悪性腫瘍の総称で、米国では毎年約12,000人が軟部肉腫と診断されています。脂肪肉腫は軟部肉腫の中で比較的発生頻度が高い組織型の一つです。進行した場合の予後は悪く、アンメット・メディカル・ニーズが非常に高い疾患です。

本剤の軟部肉腫に係る適応については、現在、日本、欧州で申請中です。また、本剤は米国および日本において、軟部肉腫治療に対す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。

「ハラヴェン」は、ハリコンドリン系の微小管ダイナミクス阻害剤です²。従来の作用機序に加えて、最近の非臨床研究において、腫瘍の血流循環を改善すること³、乳がん細胞の上皮細胞化を誘導すること、乳がん細胞の転移能を減少させること⁴など、ユニークな作用を有することが知られています。

「ハラヴェン」は、2010年11月に米国で、「アントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤を含む少なくとも2種のがん化学療法による前治療歴のある転移性乳がん」の適応で最初の承認を取得し、これまでに乳がんに係る適応で、日本、欧州、米州、アジアなど、約60カ国で承認されています。

当社は、今回の承認追加の取得により、「ハラヴェン」の臨床的価値を高めることで、がん患者様とそのご家族、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. 「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ハリコンドリン系の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*)から抽出された天然物ハリコンドリンBの全合成類縁化合物であり、微小管の伸長(重合)を阻害・抑制することで、細胞分裂の停止作用を有しています。加えて、最近の非臨床研究において、腫瘍の血流循環を改善すること³、乳がん細胞の上皮細胞化を誘導すること、乳がん細胞の転移能を減少させる⁴など、ユニークな作用を有することが知られています。

本剤は、2010年11月に米国で「アントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤を含む少なくとも2種のがん化学療法による前治療歴のある転移性乳がん」の適応で最初の承認を取得し、これまでに日本、欧州、米州、アジアなど約60カ国で乳がんに係る適応で承認を取得しています。日本では、「手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として承認され、2011年7月に発売しました。また、欧州やアジアなどでは「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治療歴を有すること)」での適応拡大の承認を取得しています。軟部肉腫に係る適応については、米国で「アントラサイクリン系抗がん剤治療を含む化学療法の前治療歴のある手術不能または転移性の脂肪肉腫」の適応で承認を取得し、日本、欧州で申請中です。本剤は米国および日本において、軟部肉腫に対す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. 軟部肉腫について

軟部肉腫(悪性軟部腫瘍)は体の様々な軟部組織(脂肪、筋肉、神経、線維組織、血管など)で発生する悪性腫瘍の総称です。米国では約12,000人が、欧州では約29,000人が、毎年軟部肉腫と診断されています。日本では、厚生労働省の患者調査によると患者数は約4,000人とされています。発生部位の組織が様々であることから多彩な組織型が存在しますが、比較的頻度の高い組織型として平滑筋肉腫、脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫などが知られています。軟部肉腫の治療は根治的な外科切除術が中心で、悪性度が高い場合は、化学療法や放射線療法を組み合わせた治療がなされます。進行した場合の予後は悪く、アンメット・メディカル・ニーズが非常に高い病気のひとつです。

3. 309試験について

欧米を中心に実施した309試験は、アントラサイクリン系抗がん剤治療を含む少なくとも2レジメンの前治療後に増悪した進行または再発の軟部肉腫(平滑筋肉腫または脂肪肉腫)の患者様452人(18歳以上)を対象とした、「ハラヴェン」とダカルバジンの有効性および安全性を比較する、多施設共同の非盲検、無作為化

第Ⅲ相試験です。「ハラヴェン」は、21日を1クールとして、1.4mg/m²/dayを1日目と8日目に静脈内注射により投与され、ダカルバジンは、21日を1クールとして、850-1200 mg/m²/dayを1日目に静脈内注射により投与されました。

本試験の結果、主要評価項目である全生存期間(overall survival :OS)において、「ハラヴェン」投与群(中央値:13.5 カ月)は、対照薬であるダカルバジン投与群(同:11.5 カ月)に比較して統計学的に有意な延長を示しました(ハザード比 0.768(95%信頼区間 = 0.618-0.954)、p=0.017)¹。また、副次評価項目である無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)の中央値は、両投与群とも2.6 カ月であり、12週時無増悪生存率(progression-free rate at 12 weeks :PFR12_{wks})では、「ハラヴェン」投与群では33%、ダカルバジン投与群では29%となり、PFS、PFS12_{wks}ともに統計学的な有意差はありませんでした¹。

脂肪肉腫グループ(患者数143人)では、OSにおいて、「ハラヴェン」投与群(中央値:15.6 カ月)は、対照薬であるダカルバジン投与群(同:8.4 カ月)に比較して有意な改善を示しました(ハザード比 0.51(95%信頼区間 = 0.35-0.75))²。また、無増悪生存期間についても、「ハラヴェン」投与群(中央値:2.9 カ月)は、対照薬であるダカルバジン投与群(同:1.7 カ月)に比較して良好な結果を示しました(ハザード比 0.52(95%信頼区間 = 0.35-0.78))²。

本試験において、「ハラヴェン」投与群で、もっとも一般的に確認された副作用(頻度 25%以上)は、疲労(62%)、悪心(41%)、脱毛(35%)、便秘(32%)、末梢神経障害(29%)、腹痛(29%)、発熱(28%)で、これまでの「ハラヴェン」投与で確認された安全性プロファイル同様でした²。また、「ハラヴェン」投与で報告されたグレード3,4(頻度 5%以上)の検査値異常は、好中球減少(32%、ダカルバジン投与群では8.9%)、血中カリウムの低下(5.4%、同 2.8%)および血中カルシウムの低下(5.0%、同 1.4%)でした。「ハラヴェン」投与で報告された、特に重篤な副作用は好中球減少(4.9%)、発熱(4.5%)でした²。また「ハラヴェン」投与中止に至った主な有害事象は疲労(0.9%)と血小板減少(0.9%)でした。

米国における「ハラヴェン」の重要な安全性情報を含む本剤に関する詳細はウェブサイトをご参照ください。
<http://www.halaven.com>

¹Schöffski P et al. Randomized, open-label, multicenter, phase 3 study of eribulin versus dacarbazine in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) and adipocytic sarcoma (ADI). *American Society of Clinical Oncology annual meeting 2015*; Abstract #LBA10502

²ハラヴェンの米国添付文書に記載

³Funahashi Y et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci.*, 2014; 105, 1334-1342

⁴Yoshida T et al. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. *Br J Cancer*, 2014; 110, 1497-1505