

No.16-07

2016年2月12日
エーザイ株式会社**抗がん剤「ハラヴェン®」 軟部肉腫を対象とした臨床第Ⅲ相試験結果が The Lancet 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、自社創製の抗がん剤「ハラヴェン®」(一般名:エリブリンメシル酸塩)の進行または再発の軟部肉腫(平滑筋肉腫または脂肪肉腫)を対象とした臨床第Ⅲ相試験(309 試験)の結果¹が、世界的に評価の高い総合医学誌である *The Lancet* 電子版に掲載され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を対象とした無作為化臨床試験において、単剤での全生存期間の延長が報告された唯一の薬剤です。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)を対象とした 309 試験の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 0.77 (95%信頼区間 = 0.62-0.95)、 $p=0.0169$)。

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有害事象(頻度 25%以上)は、疲労、好中球減少、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と同様でした。

「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。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²、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³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、乳がんに係る適応について、2010年11月に米国で最初の承認を取得し、これまでに日本、欧州、米州、アジア等、約 60 カ国で承認を取得しています。

軟部肉腫に係る適応については、2016年1月に米国で「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。

当社は、引き続き本剤の患者様価値をさらに増大すべく、エビデンスの創出に邁進し、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

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²、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³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レジメン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、2016年1月に米国で「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。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。米国では約1万2千人が、欧州では約2万9千人が毎年軟部肉腫と診断されています。厚生労働省の患者調査によると、日本における患者数は約4,000人とされています。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疾患のひとつです。

3. 309 試験について¹

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及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(既承認の乳がんと同じ用法・用量)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0.77(95%信頼区間=0.62-0.95)、p=0.0169)。副次評価項目である12週時無増悪生存率(progression-free rate at 12 weeks:PFR_{12wks})では、「ハラヴェン」投与群がダカルバジン投与群より高かったものの(33% vs 29%)、統計学的な有意差はありませんでした。無増悪生存期間(progression-free survival:PFS)の中央値は、両投与群とも2.6カ月でした。

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、好中球減少、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と同様でした。

4. The Lancet について

1823年の創刊で180年以上の歴史を有し、世界的に評価が高くかつ影響力がある総合医学雑誌です。

¹ Schöffski P et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016.

² Funahashi Y et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci.*, 2014; 105, 1334-1342

³ Yoshida 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