

**抗がん剤「ハラヴェン®」臨床第Ⅲ相試験の追加解析結果について
第14回日本臨床腫瘍学会学術集会のプレナリーセッションにおいて発表**

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は、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、以下 エリブリン)の進行または再発の悪性軟部腫瘍(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)の追加解析結果について、2016年7月28日~30日に神戸で開催された「第14回日本臨床腫瘍学会学術集会(Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting)」のプレナリーセッションにて発表しましたので、お知らせします。(発表者: Patrick Schöffski 教授、ルーヴェン大学病院、ベルギー)

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レジメンの前治療歴を有する進行または再発の悪性軟部腫瘍(脂肪肉腫または平滑筋肉腫)の患者様(18歳以上、452人)を対象とした、エリブリンと対照薬であるダカルバジンの有効性及び安全性を比較した臨床第Ⅲ相試験です¹。

事前に規定した脂肪肉腫および平滑筋肉腫における奏効期間の解析において、奏効期間の中央値(95%信頼区間)は、エリブリン投与群で12.5カ月(1.7-推定不能)、ダカルバジン投与群で4.2カ月(2.2-14.7)でした。また、追加解析として、309試験における脂肪肉腫の患者様を、脱分化型脂肪肉腫(dedifferentiated liposarcoma)、粘液・円形細胞型混合脂肪肉腫(myxoid/round liposarcoma)、多形型脂肪肉腫(pleomorphic liposarcoma)の3つに亜種分類して解析した結果、エリブリン投与群は、ダカルバジン投与群に比較して、いずれの亜種分類においても全生存期間(overall survival: OS)延長の傾向を示しました。

本試験におけるエリブリン投与での有害事象の発現(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、発熱であり、これまで確認された安全性プロファイルと同様でした。

エリブリンは、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、60カ国以上で承認を取得しています。また、悪性軟部腫瘍に係る適応については、2016年1月に米国で最初に適応を取得したのをはじめ、日本、欧州などで承認を取得しています。

当社は、がん領域を重点領域の一つと位置づけており、がんの「治癒」に向けた革新的な新薬創出をめざしています。当社はエリブリンのさらなるエビデンスの創出に注力し、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

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月に米国で乳がんに係る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60カ国以上で乳がんに係る適応で承認を取得しています。また、悪性軟部腫瘍に係る適応については、2016年1月に米国で最初に適応を取得したのをはじめ、日本、欧州などで承認を取得しています。また、スイス、オーストラリア、ブラジル、アジア諸国などで申請中です。本剤は米国および日本において、悪性軟部腫瘍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」の米国における適応症は「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」および「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」です。

日本における適応症は、「手術不能又は再発乳癌、悪性軟部腫瘍」です。

欧州における適応症は、「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)」および「進行または転移性で、アントラサイクリン系抗がん剤治療(不適な場合を除く)を含む化学療法の前治療歴のある手術不能な成人の脂肪肉腫」です。

2. 悪性軟部腫瘍について

悪性軟部腫瘍(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2万9千人が毎年悪性軟部腫瘍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。悪性軟部腫瘍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悪性軟部腫瘍(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(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、850-1200mg/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。

309試験における脂肪肉腫の患者様を、脱分化型脂肪肉腫、粘液・円形細胞型混合脂肪肉腫、多形型脂肪肉腫の3つに亜種分類して全生存期間を解析した結果を以下に示します。

（亜種分類：ハザード比(95%信頼区間)、中央値:エリブリン vs ダカルバジン)。	
脱分化型:	0.43(0.23-0.79)、中央値:18.0 vs 8.1カ月
粘液・円形細胞型混合型:	0.79(0.42-1.49)、中央値:13.5 vs 9.6カ月
多形型:	0.18(0.04-0.85)、中央値:22.2 vs 6.7カ月

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; 387, 1629-1637.

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