

No.17-70

2017年12月8日
エーザイ株式会社**エリ布林とペムブロリズマブ併用による転移性トリプルネガティブ乳がんを対象とした
臨床第 I b/II 相試験のアップデート解析についてサンアントニオ乳がんシンポジウムにて発表**

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は、このたび、自社創製のエリ布林メシル酸塩(ハリコンドリン系微小管ダイナミクス阻害剤、製品名:「ハラヴェン®」、以下 エリ布林)と Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. (米国とカナダ以外では MSD)の抗 PD-1 抗体ペムブロリズマブ(製品名:「キイトルーダ®」)との併用療法による転移性トリプルネガティブ乳がんを対象とした臨床第 I b/II 相試験(ENHANCE 1 / 218 試験)のアップデート解析について、第 40 回サンアントニオ乳がんシンポジウム(40th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium:SABCS、2017年12月5日~9日)のスポットライトセッションにおいて発表したことをお知らせします。本併用療法の開発は、両社提携の下で実施しています。

ENHANCE 1 試験は、がん化学療法未治療あるいは2レジメン以下の前治療歴のある転移性トリプルネガティブ乳がんの患者様を対象として、エリ布林とペムブロリズマブ併用における有効性と安全性を評価する、多施設共同、単群、非盲検の臨床第 I b/II 相試験です。主要評価項目として第 I b 相パートにおいては安全性と忍容性を、第 II 相パートにおいては奏効率(objective response rate:ORR)を評価します。

本発表では、2017年5月31日時点において臨床試験に登録された107人中106人の患者様に対するアップデート解析について報告しました。21日を1サイクルとした、エリ布林(1日目と8日目に1.4mg/m²を静脈内投与)およびペムブロリズマブ(1日目に200mgを静脈内投与)の併用療法において、ORRは26.4%(完全奏効3人および部分奏効25人)でした(95%信頼区間:CI = 18.3-35.9)。また、化学療法による前治療歴の有無、およびPD-L1発現によるORRの違いは認められず、完全奏効の患者様3人中1人はPD-L1陰性でした。

副次評価項目について、無増悪生存期間(Progression Free Survival:PFS)は4.2カ月(中央値)(95%CI = 4.1-5.6)、全生存期間(Overall Survival:OS)は17.7カ月(中央値)(95%CI = 13.7-評価不能)と、良好な結果が示唆されました。また、完全奏効および部分奏効を達成した患者様28人における奏効期間(DOR)は8.3カ月(中央値)でした。

本試験において高頻度で確認された有害事象(上位5つ)は、疲労、末梢神経障害、悪心、脱毛、便秘でした。

なお、本シンポジウムでは、エリ布林について、投与期間2週間を1サイクルとした臨床第II相試験に関するアップデート、および当社米国研究子会社 H3 Biomedicine Inc.創製の H3B-6545(共有結合型選択的エストロゲン受容体α阻害剤)について、最新の非臨床試験データなどが発表されます。

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、本試験で示した併用療法を含め、エリ布林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。

キイトルーダ®は Merck & Co., Inc. Kenilworth, NJ, USA の子会社である Merck Sharp & Dohme Corp の登録商標です。

以上

参考資料

1. エリブリンメシル酸塩(製品名:「ハラヴェン」、以下 エリブリン)について

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。海洋生物クロイソカイメン(*Halichondria okadai*)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。また、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¹、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・浸潤能を減少させる²など、ユニークな作用を有することが報告されています。

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。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。

悪性軟部腫瘍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、2016年2月に日本で「悪性軟部腫瘍」の適応で、2016年5月に欧州で「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」の適応で、それぞれ承認を取得しています。

2. 臨床第I b / II 相試験(ENHANCE 1 / 218 試験)について

本試験は、エリブリンとペムブロリズマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同、単群、非盲検の臨床第I b / II 相試験です。がん化学療法未治療あるいは2レジメン以下の前治療歴のある転移性トリプルネガティブ乳がんの患者様を対象に、21日を1サイクルとして、エリブリン 1.4mg/m²を1日目と8日目に静脈投与、ペムブロリズマブ 200mgを1日目に静脈投与します。主要評価項目として、第I b 相パートでは安全性と忍容性を、第II 相パートではORRを評価します。副次評価項目としては、PFS、OS、DORなどを評価します。

本アップデート解析における106症例中、患者様65人については化学療法未治療であり、41人については、転移後に1ないし2レジメンのがん化学療法の治療歴を有しています。本併用療法において、ORRは26.4%(完全奏効3人、部分奏効25人)でした(95%CI = 18.3-35.9)。また、本併用療法では、化学療法歴の有無によるORRの大きな違いは認められませんでした(化学療法未治療:29.2%、2レジメン以下の治療歴あり:22.0%)。

ペムブロリズマブ単剤では、PD-L1陽性のトリプルネガティブ乳がんにおいて、より高い抗腫瘍活性が認められる傾向が報告されています(KEYNOTE-012試験)³。一方、本試験では、ペムブロリズマブにエリブリンを併用することにより、PD-L1発現によらず同程度のORRが認められました(PD-L1陽性49人:30.6%、陰性49人:22.4%)。

3. トリプルネガティブ乳がんについて

トリプルネガティブ乳がんは、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体およびHER2受容体が陰性である(がん細胞に発現していない)タイプの乳がんです。ホルモン療法およびHER2を標的とする分子標的薬が効き難く、依然としてアンメット・メディカル・ニーズの高い疾病であり、新しい治療薬が期待されています。

4. エリ布林とペムブロリズマブの併用の作用機序に関連する非臨床研究について^{4,5}

エリ布林は、免疫抑制作用を有する制御性 T 細胞および M2 型マクロファージを減少させる作用により、がん細胞を攻撃する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の活性の維持・増強に寄与すると考えられています。ペムブロリズマブにおいても免疫チェックポイント阻害作用により、CTL の活性を維持・増強することが知られています。両者の併用により、がん免疫作用における相乗効果が期待されます。

¹ 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

² 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

³ Nanda R et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol*, 2016; 34, 2460-2467

⁴ Albu D I et al. Eribulin mesylate alters immune homeostasis in mice bearing syngeneic tumors. *AACR*, 2012; Abstract B90

⁵ Goto W et al. Clinical verification of antitumor autoimmune response in eribulin chemotherapy for breast cancer. *AACR*, 2016; Abstract 5127