

参考資料

2010年9月1日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが2010年8月27日（スイス現地時間）に発表した英文プレスリリースを、戦略的アライアンスを締結している中外製薬が翻訳版として、報道関係者の皆様に提供させていただくものです。

従いまして、日本国内と状況が異なる場合があること、また、正式言語が英語であるため、表現や内容につきましては英文プレスリリースが優先されますことをご留意下さい。

英文プレスリリースは、下記 URL よりご参照下さい。

http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2010-08-27.htm

T-DM1 について

- ・国内では、乳がんを対象とした第 I 相臨床試験を実施中です。

2010年8月27日 バーゼル発

ロシュ社が T-DM1 の FDA 申請に関する最新情報を提供

ロシュ社は、2012 年半ばに世界で申請を行う予定

ロシュ社は本日、米国食品医薬品局（FDA）が、同社の trastuzumab-DM1（T-DM1）について生物製剤承認申請（BLA）に対する迅速承認を拒絶したことを発表しました。予定どおり、ロシュ社は実施中の第Ⅲ相臨床試験である EMILIA 試験を継続します。ロシュ社は引き続き FDA と協議し、2012 年半ばに T-DM1 の世界での申請を予定しています。

2010 年 7 月に提出された BLA では、単群で実施された第Ⅱ相臨床試験の結果に基づき T-DM1 に対する迅速承認申請を行いました。この試験では、HER2 を標的とする 2 種類の薬剤を含め、過去に平均 7 種類の薬物治療を受けた HER2 陽性の進行性乳がん女性の 1/3 において、T-DM1 が腫瘍を縮小することが示されました。

迅速承認が検討される際には、薬剤の安全性・有効性の早期データが臨床ベネフィットをある程度予測し得るような、治療満足度の低い患者さん群（治療選択肢が限られた、重篤度の高い疾患）が明確に存在することが FDA により認識される必要があります。2010 年 3 月に行われた FDA との申請前会議の後、ロシュ社は迅速承認を求めた BLA を提出することが適切であると結論付けました。BLA の審査において、HER2 の状態に関係なく転移性乳がんについて承認されたすべての治療選択肢が試験対象の患者さん群で使い尽くされていないという理由で、FDA は T-DM1 の臨床試験が迅速承認の基準を満たしていないと結論付けました。

「私たちは、HER2 を標的とする新しい治療選択肢として T-DM1 の可能性を固く信じており、引き続き継続中の臨床開発には全力で取り組みます」と、ロシュ社グローバル開発担当兼最高医学責任者である Hal Barron 博士は述べています。

ロシュ社は2012年半ばに、プロトコールを一部修正した第Ⅲ相無作為化臨床試験である EMILIA 試験のデータを提出し、世界での申請をサポートする予定です。EMILIA 試験では、一次治療後に病勢が悪化した HER2 陽性の進行性乳がん患者さんにおいて、T-DM1 単独と lapatinib と capecitabine との併用を比較しています。

T-DM1 について

T-DM1 は武装抗体 (armed antibody) としても知られる薬剤結合抗体 (ADC) であり、HER2 陽性の進行性乳がんに対する研究が続けられています。T-DM1 は、安定したリンカーを用いて trastuzumab と化学療法剤 DM1 を結合させていますが、このリンカーは、T-DM1 が特定のがん細胞に到達するまで T-DM1 を一つに保つよう設計されています。この抗体 (trastuzumab) は HER2 陽性のがん細胞に結合し、身体の免疫系にがん細胞を攻撃するよう指示を出すとともに、がんを増殖させる制御不能なシグナルを遮断すると考えられています。T-DM1 は一旦がん細胞内に吸収されると、DM1 を放出することによってがん細胞を破壊するように設計されています。ジェネンテック社は、ImmunoGen, Inc.との契約の下、T-DM1 の技術をライセンスしています。

T-DM1 および他の HER2 標的薬剤の試験について

今回の FDA への申請は、多施設共同単群第Ⅱ相臨床試験 (TDM4374g 試験) に基づいていました。本試験は、anthracycline、taxane および capecitabine に加えて、転移がんに対して過去に2種類以上の HER2 を標的とした治療 (Herceptin および lapatinib) 後に病態が悪化した HER2 陽性の進行性乳がん女性 110 名を対象に T-DM1 単剤治療を評価することを目的としています。本試験の主要評価項目は、独立評価委員会が評価する客観的奏効率 (28 日以上間隔を空けた 2 回の腫瘍評価によって判断した、腫瘍の完全縮小または 30%以上の部分的縮小) としました。

本試験の結果は、2009 年サンアントニオ乳がんシンポジウムにて発表され、過去に平均 7 種類の薬物治療を受けた後に疾患が悪化した HER2 陽性の進行性乳がんの女性の 33%において、T-DM1 が腫瘍を縮小させたことを実証しました。本試験では、大部分の副作用が軽度 (グレード 1~2) であり、これまでに行われた T-DM1 の臨床試験で観察されたものと同程度でした。すべてのグレードで最も一般的な有害事象は倦怠感 (62%) と悪心 (37%) でした。最も一般的な重度の有害事象 (グレード 3 以上) は、血小板減少 (7%)、倦怠感 (5%)、蜂巣炎 (4%) でした。心特異的な重度の有害事象は認められませんでした。試験前から非アルコール性脂肪肝を併発していた患者さん 1 名が肝不全により死亡しました。安全性に関する結果は、今回 FDA への提出に含めた第Ⅱ相の POC 確認試験 (TDM4258g) など、これまでの試験データと一致していました。

T-DM1 およびその他の HER2 標的薬は、他にも複数の第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験が継続されています：

- 過去に治療を受けていない HER2 陽性の進行性乳がん患者さんを対象に、T-DM1 を Herceptin (trastuzumab) および docetaxel 化学療法の併用と比較した無作為化第Ⅱ相臨床試験 (TDM4450g) の予備的結果が、10 月にミラノ (イタリア) で開催される欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) で発表される予定です。
- MARIANNE 試験 (実施中の第Ⅲ相臨床試験) では、過去に治療を受けていない HER2 陽性の進行性乳がん患者さんを対象に、T-DM1 単独と T-DM1 および pertuzumab の併用の双方を、Herceptin および taxane の併用と比較しています。

- CLEOPATRA は、HER2 陽性転移性乳がんの一次治療として pertuzumab を Herceptin および docetaxel と併用した主要な臨床試験です。申請予定時期に変更はなく、ロシュ社は 2011 年末に CLEOPATRA 試験に基づき、pertuzumab の世界での申請を予定しています。

Pertuzumab について

Pertuzumab は、HER2 二量化阻害剤 (HDI) と呼ばれる新しいタイプの分子標的治療薬であり、HER2 蛋白と他の HER ファミリー受容体との結合 (二量化) を阻害します。この二量化は、細胞内の HER シグナリングを開始する役割を担っています。HER シグナリング経路は、数種類の異なるがんの増殖および生存において重要な役割を果たしていると考えられています。Herceptin および pertuzumab の作用機序は相乗的であると考えられます。Herceptin も HER2 に結合しますが、結合部位が異なります。

Herceptin について

Herceptin は、がん誘発能を有する特定遺伝子によって産生される蛋白質である HER2 の機能を標的とし、これを遮断するために設計されたヒト化抗体です。Herceptin の作用機序は、体の免疫能に働きかけ、HER2 を抑制し腫瘍を標的として破壊するという特有のものです。Herceptin は、早期および進行性 (転移性) の HER2 陽性の乳がんの双方の治療において、優れた有効性を示しました。Herceptin は、標準的な化学療法との併用または標準的な化学療法後の単独投与により、HER2 陽性の乳がん女性において奏効率、無病生存期間および全生存期間を改善し、更に QOL を維持することが示されています。Herceptin の販売は米国ではジェネンテック社が、日本では中外製薬が、その他の国ではロシュ社が行っています。1998 年以来、Herceptin は世界中で 74 万人以上の HER2 陽性の乳がん患者さんの治療に使用されています。

乳がんについて

乳がんは、世界中の女性に最も頻発するがんです¹⁾。毎年世界中で 100 万人以上が新たに乳がんと診断されており、年間約 40 万人が乳がんで死亡しています²⁾。

HER2 陽性乳がんでは、腫瘍細胞表面上の HER2 蛋白の発現量が増加しています。これは「HER2 陽性」として知られており、乳がん女性の約 20~25%が HER2 陽性と報告されています。HER2 陽性乳がんが進行すると、がんは他の臓器、最も多くは肺、骨、肝臓および脳に転移していると考えられています。

ロシュ社について

ロシュ社は、スイスのバーゼルに本社を置く医薬品ならびに診断薬事業の双方に強みを持つ研究開発型の世界的ヘルスケア企業です。ロシュ社は、がん、ウイルス感染症、炎症、代謝ならびに中枢神経系領域において他社と一線を画した薬剤を保有する世界最大のバイオテクノロジー企業です。さらにロシュ社は、体外診断薬、がんの組織学的診断、糖尿病管理のパイオニアとして世界的リーダーとなっています。ロシュ社では、パーソナライズド・ヘルスケア戦略を駆使し、患者さんの健康、QOL、延命を明確に改善する薬剤や診断薬の提供を目指しています。

2009 年、ロシュ社は世界各国に約 80,000 人の社員を擁し、研究開発費に約 100 億スイスフランを投資しています。ロシュ・グループの 2009 年の売上は 491 億スイスフランでした。ジェネンテック社 (米国) は、100%子会社としてロシュ・グループのメンバーとなっています。また、ロシュ社は中外製薬 (日本) の株式の過半数を保有しています。さらに詳しい情報は www.roche.com をご覧下さい。

本プレスリリースに使用された商標等はすべて法律で保護されています。

参考

- 1) World Health Organization, <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>
- 2) Ferlay J, et al., GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No.5, Version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004. 2004