

## 参考資料

2011年8月22日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが2011年8月17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-2011-08-17.htm](http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2011-08-17.htm)

vemurafenib について

国内では、第 I 相臨床試験を 2012 年に開始予定です。

2011年8月17日 バーゼル発

## FDA は重篤な皮膚がんである BRAF 変異陽性の転移性メラノーマの 治療薬である Zelboraf (vemurafenib) とコンパニオン診断薬を承認

**約半数の患者さんに見られる BRAF V600E 変異が陽性の転移性メラノーマの患者さんの生存期間延長に寄与した、最初で唯一の個別化医療の治療薬**

ロシュ社は本日、米国食品医薬品局（FDA）が BRAF V600E 変異陽性（FDA で承認された診断薬で確定）の切除不能または転移性メラノーマの治療薬として Zelboraf (vemurafenib) を承認したことを発表しました。FDA は本日、治療に適格である患者さんを特定するためにロシュ社が開発した診断薬の cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test も承認しました。Zelboraf は、BRAF V600E 変異陽性のメラノーマの患者さんで生存期間の延長を示した最初で唯一の FDA 承認の個別化医療の治療薬であり、ロシュ社のパーソナライズド・ヘルスケア戦略の有益性を証明しました。致死性が最も高くかつ最も悪性度の高い皮膚がんであるメラノーマの患者さんの半数で BRAF 蛋白に相当の変異が見られ、vemurafenib はこれを標的とし阻害するようにデザインされています。

国際開発担当兼最高医学責任者の Hal Barron 博士は、「FDA が Zelboraf を承認したことにより、これまで承認薬が限られていた深刻な疾患である転移性メラノーマの個別化医療にとって大きな進歩となります」と述べるとともに、「ロシュ社は、BRAF 変異を有するメラノーマや他のがんの患者さんの転帰を向上させることを目標に、本剤の研究を継続して行きます」と語っています。

Zelboraf は、FDA により承認された cobas BRAF Mutation Test を用いて BRAF V600E 変異陽性が確定した、切除不能または転移性メラノーマの患者さんのみで使用されるべき薬剤です。

ロシュ・モレキュラー・システムズ責任者の Paul Brown 氏は、「cobas BRAF Mutation Test の感度、精度、検出速度は、一般的に使われている他の未承認の検出法よりも高いものです」と述べるとともに、「個別化医療の治療薬が利用可能となったので、切除不能または転移性メラノーマと診断された全ての患者さんにおいて、最適な治療を確定するための検査が実施されるべきでしょう」と語っています。

Zelboraf は、米国では承認から 2 週間以内で使用が可能となります。ロシュ社は、Zelboraf の新薬承認申請を EU、スイス、オーストラリア、ニュージーランド、ブラジル、インド、メキシコおよびカナダで行っています。米国外で Zelboraf が承認されるまでの間、BRAF V600E 変異陽性の転移性メラノーマの患者さんに対して、治療歴の有無にかかわらず、ロシュ社はグローバル拡大アクセスプログラム (EAP) を提供しています。

### **BRAF V600E 変異陽性の転移性メラノーマにおける Zelboraf の有効性**

Zelboraf の FDA による承認は、cobas BRAF Mutation Test により確定した BRAF V600E 変異陽性の切除不能または転移性メラノーマの患者さんを対象とした二つの臨床試験 (BRIM3 試験および BRIM2 試験) の成績に基づいています。

BRIM3 試験は、治療歴のない BRAF V600E 変異陽性で治癒切除不能 (切除不能) または転移性メラノーマの患者さん 675 人を対象として実施された多国籍無作為化オープンラベル対照多施設共同第 III 相臨床試験で、Zelboraf と標準治療薬である dacarbazine の化学療法とを比較しました。BRIM3 の主要評価項目は、全生存期間 (OS) と主治医評価の無増悪生存期間 (PFS) でした。他の評価項目には主治医評価による奏効率があります。BRIM2 試験は、治療歴のある BRAF V600E 変異陽性で治癒切除不能または転移性メラノーマの患者さん 132 人を対象として実施された多国籍単群オープンラベル多施設共同第 II 相臨床試験でした。BRIM2 試験の主要評価項目は独立評価委員会で評価した確定済み全奏効率でした。

BRIM3 試験：治療歴のない BRAF V600E 変異陽性の治癒切除不能または転移性メラノーマ

- ・BRIM3 試験では、Zelboraf 投与群の死亡リスクは化学療法群に比べ 56%抑制されました (ハザード比 0.44、 $p<0.0001$ )。解析時点で、OS 中央値は、Zelboraf 投与群では中央値に達しておらず、化学療法群では 7.9 カ月でした。
- ・Zelboraf を投与群の病勢進行や死亡リスク (PFS) は、化学療法群に比べ 74%抑制されました (ハザード比 0.26、 $p<0.0001$ )。PFS 中央値は、Zelboraf 投与群では 5.3 カ月であったのに対し化学療法群では 1.6 カ月でした。
- ・主治医評価で確定した奏効率 (腫瘍縮小の経験有) は、Zelboraf 群で 48.4% (CR 1%、PR 47.4%) に対し、化学療法群では 5.5 % (PR) でした ( $p<0.0001$ )。

BRIM2 試験：治療歴のある BRAF V600E 変異陽性の治癒切除不能または転移性メラノーマ

- ・BRIM2 試験において、Zelboraf は試験に参加した患者さんの 52%で腫瘍を縮小させました。

## Zelborafの安全性について

BRIM3 試験での Zelboraf の安全性プロファイルは、これまでに報告された臨床試験の結果と概ね一貫していました。Grade 3 以上の有害事象で、Zelboraf 群で化学療法群よりも多く認められたものは、一般的な皮膚がん、ケラトアカントーマを含む皮膚の扁平上皮がん (cSCC) (18%対1%未満)、皮疹、肝機能異常、関節痛および光線過敏症でした。cSCC 症例については、病変を広範に切除するとともに患者の治療を継続しました。

BRIM2 試験での Zelboraf の安全性プロファイルは第 I 相臨床試験の結果と概ね一貫していました。有害事象 (Grade 3 以上) で多かったものは、cSCC (26%)、肝機能異常、関節痛および皮疹でした。cSCC 症例については、通例、病変を切除するとともに患者は治療を継続しました。

## 転移性メラノーマと BRAF について

メラノーマは早期に診断されれば概ね治癒可能な疾患です。ただし、転移した場合は皮膚がんの中で致死率、悪性度とも最も高い型になります。転移性メラノーマの患者さんの余命は一般に月数で表現される短さです。米国がん協会は、米国での本年のメラノーマの新規症例が 70,000 人以上、メラノーマでの死亡が 8,800 人近くに発生すると推定しています。

BRAF 蛋白は RAS-RAF 経路の重要な成分で、正常な細胞増殖と生存に関与します。変異によって BRAF 蛋白が活性化状態のままになると、この経路に過剰なシグナルが生じて、制御不能の細胞増殖・生存につながります。BRAF 蛋白のこのような変異は、概算でメラノーマ全体の半数、ならびに固形癌の 8%に生じると考えられています。

## BRAF V600 変異の検査について

cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test は、PCR 法をベースとした診断薬でロシュ社が開発したものです。この FDA で承認された診断薬は、BRIM2 試験および BRIM3 試験において BRAF V600E 変異を発現している腫瘍を特定するために臨床的に有用であることが立証されました。この診断薬は塩基配列決定によく利用されているサンガー法に比べて変異検出の感度と信頼性が高く、結果の判明が迅速等の利点があり、転移性メラノーマの患者さんが Zelboraf での治療に適格か否かを判断できます。

## Zelboraf について

Zelboraf は経口、低分子のキナーゼ阻害薬で、FDA により承認された診断薬を用いて BRAF V600E 変異陽性が確定した、治癒切除不能または転移性メラノーマの患者さんの治療薬として適応を有しています。Zelboraf は、BRAF V600E 変異のないメラノーマ患者さんでの使用は推奨されません。

Zelboraf は、ロシュ社と第一三共グループのメンバーである Plexxikon 社が 2006 年のライセンスおよび提携契約に基づき、共同開発を行っています。

ロシュ社とジェネンテック社は、他の薬剤 (ロシュ社/ジェネンテック社および他社の承認薬、治験薬) との併用や他のがん腫を含めた Zelboraf の広範な臨床試験を実施しています。米国外では Zelboraf の承認検討中ですが、BRAF V600 変異陽性の転移性メラノーマで適格な患者さんはグローバル EAP プログラムを通じて Zelboraf を使用することが可能です。このプログラムまたは Zelboraf の臨床試験に関する更なる情報は、Roche Clinical Trials Registry [www.roche-trials.com](http://www.roche-trials.com) (EU) または [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (米国) をご参照下さい。

## 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。

2010年、ロシュ社は世界各国に80,000人以上の社員を擁し、研究開発費に約90億スイスフランを投資しています。ロシュ・グループの昨年の売上げは475億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](http://www.roche.com)をご覧ください。

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。