

参考資料

2011年10月3日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが2011年9月25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-2011-09-25.htm

Trastuzumab emtansine (T-DM1) について

国内では、乳がんを対象とした多国籍第Ⅲ相臨床試験に参加しています。

2011年9月25日 バーゼル発

ロシュ社で開発中の T-DM1 が HER2 陽性の転移性乳がんにおいて 標準治療と比較して無増悪生存期間の延長を示す

転移性乳がんに対する薬剤結合抗体 (ADC) の最初の無作為化試験は、がん治療における個別化治療アプローチの重要性を強調する

ロシュ社は本日、治療歴のない HER2 陽性の転移性乳がん (mBC) の患者さんを対象とした第Ⅱ相臨床試験である TDM4450g 試験の結果を発表しました。本試験では、trastuzumab emtansine (T-DM1) と標準療法である Herceptin (trastuzumab) と docetaxel との併用療法を比較検討しました。その結果、trastuzumab emtansine による治療を受けた患者さんでは疾患の悪化または死亡のリスク（無増悪生存期間：PFS）が 41%減少し、PFS 中央値が 5 カ月延長したことが示されました（ハザード比 0.59、PFS 中央値 14.2 カ月対 9.2 カ月）。さらに、trastuzumab emtansine による治療を受けた患者さんにおける一般のおよび重度の有害事象の発現数は、Herceptin と docetaxel の併用療法を受けた患者さんよりも少なく、グレード 3 以上の有害事象の発現率はほぼ半減しました（46.4% vs. 89.4%）。

本結果は、ストックホルムで開催中の 2011 年 The European Multidisciplinary Cancer Congress で 9 月 25 日に発表され、公式記者発表の主題とされています。

最高医学責任者兼国際開発責任者の Hal Barron 博士は、「trastuzumab emtansine により PFS 延長が認められ、副作用の発現も減少したことは非常に喜ばしいことです」と述べるとともに、「化学療法剤が抗体に結合して選択的にがん細胞に送達されるという、この試験的な ADC アプローチはがん治療において重要な治療法になる可能性があり、trastuzumab emtansine の第Ⅲ相臨床試験の結果が期待されます」と語っています。

Trastuzumab emtansine は、安定したリンカーにより trastuzumab と化学療法剤である DM1 が結合した ADC として知られる臨床試験中の薬剤です。これは、HER2 シグナル伝達を標的として阻害し、化学療法剤を直接 HER2 陽性のがん細胞の内部に送達するように設計されています。Trastuzumab emtansine は、ロシュ社におけるがん分子標的治療薬の開発という個別化医療アプローチを強化するものです。現在までの trastuzumab emtansine に関する試験の結果に基づき、ロシュ社/ジェネンテック社は約 30 種類の ADC を開発中です。

TDM4450g 試験について

TDM4450g 試験は、非盲検にて 2 群比較を行う多施設国際共同第 II 相臨床試験であり、世界 108 施設から 137 名の未治療の HER2 陽性の転移性乳がんの患者さんが登録され実施されました。患者さんは、T-DM1 単独または Herceptin と docetaxel の併用に 1 対 1 に無作為割付けされました。試験の主要評価項目は PFS と安全性でした。副次的評価項目には全生存期間 (OS)、1 年生存率、奏効率 (ORR)、奏効期間および臨床の有用率 (CBR) が含まれています。Herceptin と docetaxel の併用療法を受けた患者さんでは、病勢進行が認められた際に trastuzumab emtansine による治療を受けることが可能でした。

試験結果

- Trastuzumab emtansine 群 (N=67) は、Herceptin と docetaxel の併用療法群 (N=70) に比較して PFS の有意な延長が認められた (PFS 中央値 14.2 カ月対 9.2 カ月、ハザード比 0.59、 $p=0.035$)。
- ORR は、trastuzumab emtansine 群で Herceptin と docetaxel の併用療法群よりも高かった (64.2%対 58.0%)。
- Trastuzumab emtansine 群は、Herceptin と docetaxel の併用療法群に比較して一般のおよび重度 (グレード 3 以上) の有害事象 (AE) の減少が認められた：
Trastuzumab emtansine 群における最も一般的な AE は疲労 (49.3%)、悪心 (47.8%)、肝臓およびその他の器官から放出される特異的酵素 (AST) の増加 (39.1%) および発熱 (39.1%) であった。Herceptin と docetaxel の併用療法群における最も一般的な有害事象は脱毛 (66.7%)、好中球減少症 (63.6%)、下痢 (45.5%) および疲労 (45.5%) でした。これまでに報告された結果と一致して、重度 (グレード 3 以上) の AE の報告頻度は trastuzumab emtansine 群が Herceptin と docetaxel の併用療法群より少なく (46.4%対 89.4%)、また AE による治療中止率も同様でした (7.2%対 28.8%)。Trastuzumab emtansine 群で最も多く報告された重度の AE は、二種類の肝酵素 (ALT および AST) の増加、および血小板減少 (すべて 8.7%) であった。Herceptin と docetaxel の併用療法群で最も多く報告された重度の AE は、好中球減少 (60.6%)、白血球減少 (25.8%) および発熱性好中球減少 (13.6%) であった。
- 現時点では、全生存期間に関するデータは十分に得られていない。本試験の各群における死亡数は同数であり、治験責任医師が治療 (trastuzumab emtansine または Herceptin と docetaxel の併用療法) に関連すると判断した死亡例は認められなかった。

Trastuzumab emtansine について

薬剤結合抗体 (ADC) である trastuzumab emtansine (T-DM1 の推奨される国際一般名称) に関しては、HER2 陽性の転移性乳がんに対する研究が続けられています。Trastuzumab emtansine は HER2 シグナル伝達を阻害し、化学療法剤 DM1 を直接 HER2 陽性のがん細胞の内部に送達するように設計されています。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。Trastuzumab emtansine は、これらのがん細胞中に取り込まれると、DM1 を放出してこれらの細胞を破壊するように設計されています。Trastuzumab emtansine では、安定したリンカー (特定のがん細胞に到達するまで trastuzumab emtansine を一つのユニットとして維持するように設計されている) の使用により trastuzumab と DM1 が結合されています。

Trastuzumab emtansine のコンパニオン診断薬について

ロシュ社の病理検査 (Tissue Diagnostics) グループ (ベンタナ・メディカル・システムズ) によって開発されたコンパニオン診断薬との組み合わせにより、trastuzumab emtansine はロシュ社におけるがん分子標的治療薬の開発という個別化医療アプローチを強化するものです。第Ⅲ相臨床試験のプログラムには、trastuzumab emtansine による治療を行う患者さんの選択に適した、二つのコンパニオン診断薬 (HER2 検査) の適用が含まれています。現在、ベンタナ・メディカル・システムズは HER2 タンパクの発現および遺伝子ステータスの判定用キットとして、それぞれ PATHWAY anti-HER2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody および INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail を提供しています。

Trastuzumab emtansine で進行中の 3 本の第Ⅲ相臨床試験：

- MARIANNE 試験では、未治療の HER2 陽性転移性乳がんの患者さんを対象に、三つの異なる治療レジメン (trastuzumab emtansine 単独、trastuzumab emtansine と pertuzumab との併用、および Herceptin と taxane 系薬剤との併用) を比較しています。
- EMILIA 試験では、初回治療後に病勢進行が認められた HER2 陽性転移性乳がんの患者さんを対象に、lapatinib と capecitabine との併用療法に対して trastuzumab emtansine 単独を比較しています。ロシュ社は、EMILIA 試験の結果に基づき、2012 年に trastuzumab emtansine に関しグローバルで規制当局への申請を行う予定です。
- TH3RESA 試験では、HER2 陽性転移性乳がんの三次治療において、医師の選択する既存治療に対して trastuzumab emtansine を比較しています。

加えて、早期乳がんにおける trastuzumab emtansine の術前補助療法／術後補助療法に関する第Ⅱ相臨床試験が現在進行中です。

ロシュ社は、ImmunoGen, Inc. との契約の下、trastuzumab emtansine の技術をライセンスしています。

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モノクローナル抗体です。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、Herceptin は、早期および進行性（転移性）の HER2 陽性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 陽性乳がんおよび胃がんの患者さんにおいて無病生存期間、全生存期間および奏効率を改善し、さらに 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が行っています。1998 年以来、Herceptin は世界中で約 100 万人の HER2 陽性乳がんおよび胃がんの患者さんの治療に使用されており、150 カ国以上で承認されています。

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。毎年世界中で約 140 万人が新たに乳がんと診断されており、年間 45 万人以上が乳がんで死亡しています¹⁾。

HER2 陽性乳がんは、腫瘍細胞表面上の HER2 受容体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 15~20%が HER2 陽性と報告されています²⁾。

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 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。

参考文献

1. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Wolff A.C et al American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med - Vol 131, January 2007
Harries M, Smith I. The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin). Endocr Relat Cancer 9: 75-85, 2002.