

参考資料

2012年6月4日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが2012年6月3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-2012-06-03b.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。

2012年6月3日 バーゼル発

臨床開発中のロシュ社の乳がんに対する分子標的治療薬 trastuzumab emtansine (T-DM1) の主要な第Ⅲ相臨床試験において がんの進行または死亡リスクを 35%減少

ロシュ社は本日、HER2 陽性転移性乳がん (mBC) 患者さんを対象とした trastuzumab emtansine (T-DM1) の第Ⅲ相臨床試験 (EMILIA 試験) において、二つの主要評価項目の一つである病勢進行の認められない生存期間 (無増悪生存期間: PFS) の統計学的に有意な延長が認められたことを発表しました。同試験では、trastuzumab emtansine 投与群では lapatinib と Xeloda (capecitabine) 併用群に比べ、病勢進行または死亡リスクが 35%減少しました (ハザード比 0.65, $p < 0.0001$)。EMILIA 試験は、Herceptin (trastuzumab) と taxane による治療経験のある HER2 陽性 mBC 患者さんを対象とした trastuzumab emtansine で初めての無作為化第Ⅲ相臨床試験です。

trastuzumab emtansine 投与群では、lapatinib と Xeloda 併用群に比べ生存期間 [EMILIA 試験のもう一つの主要評価項目である全生存期間 (OS)] が延長する傾向にありますが、観察期間が十分でなく最終成績はまだ得られていません。trastuzumab emtansine の安全性プロファイルは、これまでの試験で確認されたものと同様であり、グレード 3 またはそれ以上 (重篤) な有害事象の発現率は trastuzumab emtansine 投与群では lapatinib と Xeloda 併用群に比べ低いものでした (40.8%対 57%)。

EMILIA 試験の成績は、シカゴで開催中の第 48 回米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 年次集会のプレナリーセッションにてデューク大学医学部の Kim Blackwell 博士より発表されました [抄録番号 LBA1、6月3日 (日) 午後 1:45 (米国中部夏時間)]。EMILIA 試験の成績は、6月2日 (土) の ASCO 公式記者発表会の注目演題でもあります。

最高医学責任者兼国際開発責任者の Hal Barron 博士は、「EMILIA 試験の有効性、安全性プロファイルおよび QOL に関連する成績は有望であり、trastuzumab emtansine が HER2 陽性 mBC 患者さんに重要な役割を持つと信じている我々の考えを支持するものです」と述べるとともに、「我々は、可能な限り早くこれらの成績を各国の規制当局に提出し、この悪性度の高い乳がん患者さんに trastuzumab emtansine をいち早く使用いただけるよう努力してまいります」と語っています。

EMILIA 試験の成績を基に、ロシュ社とジェネンテック社は HER2 陽性 mBC に対する trastuzumab emtansine の適応について、欧州医薬品庁ならびに米国食品医薬品局に本年、承認申請を行う予定です。

trastuzumab emtansine は、薬剤結合抗体 (ADC) として知られる臨床試験中の薬剤です。本剤は、抗体医薬品である trastuzumab と化学療法剤である DM1 が安定したリンカーにより結合しています。trastuzumab emtansine 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。

試験結果

- PFS の最終解析および OS の最初の間解解析結果を ASCO で発表しました。
- 独立評価機関判定により、trastuzumab emtansine 投与群 (n=495) では lapatinib と Xeloda 併用群 (n=496) に比べ、PFS が統計学的に有意に延長しました (PFS 中央値 : 9.6 カ月対 6.4 カ月)。
- OS の最初の間解解析では、trastuzumab emtansine 投与群では lapatinib と Xeloda 併用群に比べ延長する傾向にありました。lapatinib と Xeloda 併用群の OS 中央値は 23.3 カ月でしたが trastuzumab emtansine 投与群では未だ中央値に達しておらず、より長い観察期間が必要です (ハザード比 0.62、p=0.0005)。
- OS のハザード比が試験早期終了のために事前に規定した境界値を超えなかったため、現時点で OS の解析は統計学的に有意と見なされません。最終解析は 2014 年までに行われる予定です。
- 1 年生存率は、trastuzumab emtansine 投与群では 84.7%、lapatinib と Xeloda 併用群では 77.0%でした。2 年生存率は、trastuzumab emtansine 投与群では 65.4%、lapatinib と Xeloda 併用群では 47.5%でした。
- 奏効率 (腫瘍縮小が認められた患者さんの割合) は、trastuzumab emtansine 投与群では 43.6%、lapatinib と Xeloda 併用群では 30.8%でした。
- 患者さんの申告に基づく QOL 評価である症状悪化までの期間も、trastuzumab emtansine 投与群では 7.1 カ月、lapatinib と Xeloda 併用群では 4.6 カ月と改善が認められました。
- trastuzumab emtansine 投与群では lapatinib と Xeloda 併用群に比べ、グレード 3 またはそれ以上 (重篤) の有害事象の発現率は低く、各々 40.8%と 57%でした。lapatinib と Xeloda 併用群に比べ、trastuzumab emtansine 投与群で多く発現 (2%以上の患者さんで発現) したグレード 3 またはそれ以上の有害事象は血小板数減少 (12.9%対 0.2%)、肝および他の臓器からの分泌される酵素値の上昇 (AST ; 4.3%対 0.8%、ALT ; 2.9%対 1.4% : ほとんどの患者さんで次回の trastuzumab emtansine 投与までに検査値は正常化) および貧血 (2.7%対 1.6%) でした。
- trastuzumab emtansine 投与群に比べ lapatinib と Xeloda 併用群で多く発現したグレード 3 またはそれ以上の有害事象で主なものは下痢 (20.7%対 1.6%)、手足症候群 (16.4%対 0%) および嘔吐 (4.5%対 0.8%) でした。

EMILIA 試験について

EMILIA (TDM4370g/BO21977) 試験は、初期治療として Herceptin および taxane 系薬剤を含む化学療法を受けた後に病勢進行が認められた 991 名の HER2 陽性局所進行または転移性乳がんの患者さんを対象とし、trastuzumab emtansine 単独と lapatinib と Xeloda の併用を比較した無作為化オープンラベル国籍共同第Ⅲ相臨床試験です。

trastuzumab emtansine 投与群

- ・ trastuzumab emtansine 3.6mg/kg を 3 週間毎に投与

lapatinib と Xeloda 併用群

- ・ lapatinib 1250mg を連日投与
- ・ Xeloda 1000mg/m² を 1 日 2 回、14 日間連日投与し、その後の 1 週間休薬を含む 3 週間で 1 クールとする

本試験では、PFS（独立評価委員会判定）と OS の二つを有効性の主要評価項目としています。安全性も本試験の主要評価項目です。本試験における他の評価項目は、1 年および 2 年生存率、安全性プロファイル、治験責任医師判定による PFS、奏効率、奏効期間および QOL でした。

Trastuzumab emtansine について

ADC である trastuzumab emtansine に関しては、HER2 陽性のがんに対する研究が続けられています。本剤は、抗体医薬品である trastuzumab と化学療法剤である DM1 が安定したリンカーにより結合しています。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 emtansine 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。

EMILIA 試験に加え、trastuzumab emtansine の 2 本の第Ⅲ相臨床試験が進行中です。

- ・ MARIANNE 試験では、未治療の HER2 陽性 mBC 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。
- ・ TH3RESA 試験では、既に Herceptin と lapatinib による治療を受けた HER2 陽性 mBC 患者さんにおいて、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。

ロシュ・グループであるジェネンテック社は、ImmunoGen, Inc.との契約の下、trastuzumab emtansine の技術をライセンスしています。

現在までの trastuzumab emtansine に関する試験の成績に基づき、ロシュ社/ジェネンテック社は約 25 種類の ADC を開発中です。

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 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⁾。HER2 陽性のがんは乳がんの中で特に悪性度の高い型です³⁾。

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、個別化医療戦略を駆使し、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。2011 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 80 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 425 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。

追加情報

Roche in Oncology : www.roche.com/de/media/media_backgrounder/media_oncology.htm

参考文献

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. 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.
3. Slamon D et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:1273-83.