

## 参考資料

2012年8月29日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが2012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-2012-08-27.htm](http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2012-08-27.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8月27日 バーゼル発

## ロシュ社の trastuzumab emtansine (T-DM1) の第Ⅲ相臨床試験 (EMILIA 試験) から得られた新しいデータによると、HER2 陽性転移性乳がんの患者さんの生存期間が有意に延長

### 主要な臨床試験で有効性の二つの主要評価項目の一つである全生存期間でも延長

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第Ⅲ相臨床試験 (EMILIA 試験) において、trastuzumab emtansine (T-DM1) が lapatinib と Xeloda (capecitabine) の併用と比較して、全生存期間 (OS) を統計学的に有意に延長した最新の成績を発表しました。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 EMILIA 試験では、有効性の二つの主要評価項目である OS と無増悪生存期間 (PFS) の双方について統計学的に有意な延長が認められたこととなります。これらの成績は、近く開催される医学会にて発表されます。

ジェネンテック社は、生物製剤承認申請 (BLA) を米国食品医薬品局 (FDA) に行い、ロシュ社は医薬品市販承認申請を欧州医薬品庁 (EMA) に近く提出する予定です。

最高医学責任者兼国際開発責任者の Hal Barron 博士は、「我々は、この悪性度の高い乳がん患者さんに対するこれまでの標準的な治療に比べ、trastuzumab emtansine の投与により生存期間が統計学的に有意に延長したことを発表できることを非常に嬉しく思っています」と述べるとともに、「我々は、抗体薬物複合体 (ADC) が今後のがんの治療体系を変えるものであると信じるとともに、HER2 陽性 mBC の患者さんに新たな治療選択肢を提供するために規制当局と協力することを楽しみにしています」と語っています。

これら最新の OS の成績に基づき、EMILIA 試験で lapatinib と Xeloda の併用を受けていた患者さんは、trastuzumab emtansine の投与を受ける機会が提供されます。

ADC である trastuzumab emtansine は、HER2 陽性のがんにおいて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。ロシュ社は 30 年にわたり HER2 シグナル伝達系の研究を行ってきています。HER2 を標的とした治療法の開発は、個別化医療における最初の成功例の代表の一つです。

### 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。

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。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。

### EMILIA 試験における OS の最新情報

第Ⅲ相臨床試験（EMILIA 試験）の OS に関する今回の確証的な解析では、事前に規定した境界値を越えたことから、trastuzumab emtansine 投与群では lapatinib と Xeloda 併用群に比べ、HER2 陽性 mBC の患者さんの生存期間を統計学的に有意に延長させることが示されました。

### これまでに発表した EMILIA 試験の成績

EMILIA 試験の成績は、2012 年 6 月に開催された第 48 回米国臨床腫瘍学会年次集会で発表されました<sup>1)</sup>。

- ・ 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（独立評価機関判定）。
- ・ trastuzumab emtansine 投与群では lapatinib と Xeloda 併用群に比べ、病勢進行のリスクが 35% 減少しました（ハザード比 0.65、 $p < 0.0001$ ；PFS 中央値は各々 9.6 カ月、6.4 カ月）。
- ・ 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。
- ・ OS の最初の間中解析では、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。しかし、当時の OS の解析結果は統計学的に有意と見なされませんでした。

## 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 trastuzumab と DM1、これら二つの薬剤の作用機序を有しています。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。

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<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。HER2 陽性のがんは乳がんの中で特に悪性度の高い型です<sup>4)</sup>。

## 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](http://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](http://www.roche.com/de/media/media_backgrounder/media_oncology.htm)

## 参考文献

1. Blackwell K et al Primary results from EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. ASCO 2012 Abstract LBA1.
2. Ferlay J, et al 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>.
3. 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 2007: 131.
4. Slamon D et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2011; 365:1273-83.