

## 参考資料

2012年11月20日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが2012年11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-2012-11-17.htm](http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2012-11-17.htm)

### Avastin について

- ・日本での効能・効果は「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」、「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、「手術不能又は再発乳癌」、販売名は「アバスタン<sup>®</sup>点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL」です。
- ・国内では胃がん、乳がん術後補助療法、グリオブラストーマを対象とした多国籍第Ⅲ相臨床試験に参加しています。
- ・卵巣がん、グリオブラストーマ（再発例）に対する開発要請を受け、2012年9月19日にグリオブラストーマ（再発例）、2012年10月5日に卵巣がんに対する効能・効果追加の承認申請を行っています。

2012年11月17日 バーゼル発

## Avastin と放射線療法および化学療法の併用により、 新たにグリオブラストーマと診断された患者さんにおいて 無増悪生存期間が統計学的に延長したことがロシュ社の 試験で確認された

ロシュ社は17日、第Ⅲ相臨床試験である AVAglio 試験の成績を発表しました。試験では、原発性脳腫瘍の中で最も悪性度の高い型のグリオブラストーマ（GBM）であると新たに診断された患者さんにおいて、Avastin (bevacizumab) と放射線療法および temozolomide を併用した場合、プラセボと放射線療法および temozolomide を併用した場合に比べ、病勢進行または死亡のリスク（無増悪生存期間：PFS）が 36%（ハザード比 0.64、 $p < 0.0001$ ）減少することが示されました。この、治験医師評価による PFS は、試験の主要評価項目の一つでした。もう一つの主要評価項目である全生存期間（OS）の中間解析では、統計学的に有意な差には至っていませんでした（ハザード比 0.89、 $p = 0.2135$ ）。OS の最終成績は、2013年に明らかになる予定です。本試験成績は、米国ワシントンで開催された第17回 Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology にて発表されました。

AVAglio 試験での有害事象は、既承認の様々ながん腫で実施された Avastin のこれまでの臨床試験で認められたものと同様であり、新たな安全性に関する知見はありませんでした。

ロシュ社の最高医学責任者兼国際開発責任者の Hal Barron 博士は、「新たに GBM と診断された患者さんでは治療オプションは限られており、新しい治療薬が求められています」と述べるとともに、「AVAglio 試験から得られた重要な結果は、Avastin と放射線療法および化学療法の併用を受けた患者さんでは、PFS の統計学的に有意な延長が認められたということです。我々はこれらの結果をもって、規制当局と協議を行っていきます」と語っています。

Avastin は現在、米国および世界約 40 カ国において単剤で、また、いくつかの国では irinotecan との併用で、前治療後に病勢が進行した再発 GBM の患者さんに対する治療薬として承認されています。米国では、米国食品医薬品局（FDA）の迅速承認制度の下で承認を受けています。

第Ⅲ相臨床試験である AVAglio 試験の成績は、AVAglio 試験の治験統括医師である Olivier Chinot 教授 [President of Association des Neuro-Oncologue d'Expression Française (ANOEF), Head of the Neuro-Oncology Department, University Hospital Timone, Marseille, France] によりプレナリー・セッション 5 で発表されました。[抄録番号 OT-03、11 月 17 日土曜日 10:45 a.m. (東部時間)]。

## AVAglio 試験の結果

### 主要評価項目

- ・病勢進行または死亡のリスクが 36%減少しました。これは、PFS の 56%改善に相当します（ハザード比 0.64、 $p<0.0001$ ）。
- ・新たに診断された GBM の患者さんにおいて、Avastin と放射線療法および化学療法との併用を受けた群では、プラセボと放射線療法および化学療法の併用を受けた群と比較して、PFS 中央値は 4.4 カ月延長しました（10.6 カ月対 6.2 カ月、 $p<0.0001$ ）。
- ・OS の中間解析では、統計学的に有意な差には至っていませんでした（ハザード比 0.89、 $p=0.2135$ ）。OS の最終解析結果は、2013 年に明らかになる予定です。

### 副次的評価項目

- ・独立評価委員会による PFS の評価では、病勢進行または死亡のリスクの 39%減少が示され、PFS の 64%改善に相当します（ハザード比 0.61、 $p<0.0001$ ）。これは、治験医師による評価と一致していました。
- ・1 年生存率は、Avastin 投与群で 72%であったのに対し、プラセボ投与群では 66%でした（ $p=0.052$ ）。
- ・試験ではまた、患者さんの病勢進行が認められない間は機能的自立や健康関連 QOL に関連する評価項目が維持されることが明らかとなり、PFS を延長することの重要性が強調されました。更なる利点としては、Avastin 投与群の患者さんでは PFS 延長の結果として、ステロイド薬の投与がより少なくなりました。

## AVAglio 試験について

AVAglio 試験は、GBM と診断された患者さんの初回治療を対象とした無作為化二重盲検プラセボ比較試験で、術後もしくは生検後に放射線療法と化学療法剤 temozolomide に Avastin を併用した場合の有効性と安全性を検証する試験です。患者さんは下記の 2 群いずれかに割り付けられました：

- ・放射線療法と化学療法剤 temozolomide に Avastin の併用投与を 6 週間実施、その後 4 週間休薬。続いて、Avastin と temozolomide を 6 サイクル投与、さらに病勢が進行するまで Avastin 単剤を投与する群。
- ・放射線療法と化学療法剤 temozolomide にプラセボの併用投与を 6 週間実施、その後 4 週間休薬。続いて、temozolomide とプラセボを 6 サイクル投与、さらに病勢が進行するまでプラセボを投与する群。

主要評価項目は、OS と治験医師による PFS の評価です。副次的評価項目には、独立評価委員会による PFS の評価、1 年生存率、2 年生存率、健康関連 QOL の評価、および安全性プロファイルが含まれています。

主要評価項目の一つである PFS の改善が認められたことから、AVAglio 試験は 2005 年以降、新たに診断された GBM において初めて有効性が確認された第Ⅲ相臨床試験となります。

## グリオブラストーマについて

グリオーマ（グリア細胞のがん）は、原発の悪性脳腫瘍（脳に最初にできるがん）と診断される患者さんのおよそ 3 分の 1 を占める、最も多いタイプの脳のがんです<sup>1)</sup>。そして、グリオブラストーマ（もしくは GBM : glioblastoma multiforme）はグリオーマの中でも最も頻発し最も悪性度の高いタイプです<sup>1)</sup>。世界では、GBM は年間 100,000 人当たり 3~4 名の割合で発現しており、全世界で毎年 240,000 人が GBM と診断されると推計されます<sup>2)</sup>。

GBM は、固形がんの中でも最も高いレベルで血管内皮増殖因子(VEGF)を発現するため、Avastin のターゲットとしては論理的に妥当な治療対象と考えられます。

## Avastin について：8 年以上にわたりがん治療を変革

2004 年に米国で進行性結腸・直腸がんに対して最初に承認された Avastin は、進行がんの患者さんの治療に広く臨床で用いられる初めての血管新生阻害剤となりました。

今日でも、Avastin はいくつかのがん腫で証明された生存期間（全生存期間および／または無増悪生存期間）の延長を通じ、引き続きがん治療に変革をもたらしています。Avastin は、欧州では進行期の乳がん、大腸がん、非小細胞肺癌、腎がんおよび卵巣がん、米国では大腸がん、非小細胞肺癌、および腎がんの治療薬として承認されています。加えて、米国および約 40 カ国で、初期治療の後に病勢が進行した GBM の治療薬として Avastin は承認されています。日本における Avastin の効能・効果は進行期の大腸がん、非小細胞肺癌および乳がんです。Avastin は、毎年合計 250 万人余りが死亡するこのように多くの進行がんの治療に臨床で用いることができる唯一の血管新生阻害剤です。

Avastin は、血管新生阻害剤を今日のがん治療の基本的な柱に位置付けさせ、これまでに 100 万人以上の患者さんが Avastin による治療を受けてきました。現在、500 を上回る臨床試験による広範な臨床プログラムにより、50 以上のがん腫で Avastin の有用性を検討しています。

## Avastin について：作用機序

腫瘍が一定の大きさ（2mm）以上に成長したり、身体の他の部分に拡散（転移）するためには、その腫瘍に対する個別の血液供給が必要です。腫瘍は、自らの増大に重要な役割を果たしている血管内皮増殖因子（VEGF）を放出することにより、血管新生と呼ばれる血液の供給経路を生成しています。Avastin は、継続的な腫瘍コントロールを目的として、VEGF を特異的に標的とし阻害するための抗体医薬品です。Avastin は、VEGF を特異的に阻害するという作用を有することから副作用への影響は限定的であり、広範な化学療法および他のがん治療との効果的な併用が可能となります。

## 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、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/media/media\\_backgroundunder/media\\_oncology.htm](http://www.roche.com/media/media_backgroundunder/media_oncology.htm)

## 参考文献

1. Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) 2012. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004–2008 (Revised March 23, 2012). <http://www.cbtrus.org/reports/reports.html>. Last accessed 1 August 2012.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer Scientific Publications No. 155, 2002.