

参考資料

2012年2月22日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが2012年2月20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-2012-02-20.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。

2012年2月20日 バーゼル発

ロシュ社の Zelboraf が悪性度の高い 皮膚がんの治療薬として欧州で承認

BRAF V600 遺伝子変異陽性の転移性メラノーマ患者さんで統計学的に有意な 生存期間の延長を示した最初で唯一の個別化医療の治療薬

ロシュ社は本日、Zelboraf (vemurafenib) が欧州医薬品庁より成人における BRAF V600 遺伝子変異陽性の治療切除不能または転移性メラノーマ（最も悪性度の高い皮膚がん）の単独療法として承認されたことを発表しました。Zelboraf は、メラノーマの患者さんの約半数で認められる BRAF 蛋白の変異型を標的とし阻害するよう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、「Zelboraf が BRAF 遺伝子変異陽性の転移性メラノーマ患者さんの生存期間を統計学的に有意に延長することから、本日の承認は重要なニュースであるとともに、ロシュ社の個別化医療戦略に則った本剤は、患者さん、医療従事者および社会にベネフィットを提供できることを実証した薬剤となります」と語っています。

Zelboraf は、ロシュ社の cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test を用いて治療歴の有無に関わらず BRAF V600 遺伝子変異陽性と診断された進行メラノーマ患者さんを対象とした主要な臨床試験において、生存期間の延長を示した唯一の薬剤です。

- ◆ 第Ⅲ相臨床試験である BRIM3 試験の事前に規定した中間解析によると、Zelboraf の投与を受けた患者さんでは標準的な一次治療を受けた患者さんに比べ死亡リスクは63%減少しました（ハザード比 0.37、 $p < 0.0001$ ）。

- ◆ これまでの解析と比較して、対照群から Zelboraf 投与群への切り替えを含む BRIM3 試験の長期フォローアップ成績の事後分析によると、全生存期間は Zelboraf 投与群では標準的な一次治療群と比較して 9.6 カ月から 13.2 カ月に統計学的に有意に延長されました(ハザード比 0.62)。
- ◆ 既治療の患者さんにおいて生存ベネフィットが示された第 II 相臨床試験である BRIM2 試験の成績は、近く公表される予定です。

2011 年、Zelboraf は BRAF V600 遺伝子変異陽性の治癒切除不能または転移性メラノーマ患者さんで生存期間の延長を示した最初で唯一の治療薬として、米国 FDA から承認を取得しています。ロシュ社により共同開発され、治療に適格である患者さんを特定するための cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test は、米国では Zelboraf と同時に販売許可の承認を取得し、欧州では CE マークを取得し販売可能となっています。

Zelboraf は最近、スイス、ブラジル、イスラエル、カナダおよびニュージーランドで承認され、販売許可申請は、オーストラリア、インド等の国々で行われており、現在、各国保健当局により審査中です。ロシュ社は、他国で Zelboraf の承認を取得するまでの間、治療歴の有無にかかわらず 2,000 名を超える BRAF V600 遺伝子変異陽性の転移性メラノーマ患者さんに Zelboraf を提供できるよう、国際共同安全性確認試験を実施しています。

Zelboraf の安全性

Zelboraf の安全性プロファイルは、全ての臨床試験で一貫していました。Grade 3 以上の有害事象のうち、Zelboraf 投与群の方が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、ケラトア坎トーマを含む皮膚の扁平上皮がん (cSCC)、発疹、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。

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がん腫になります。転移性メラノーマ患者さんの余命は一般に数カ月の短さです。転移性メラノーマと診断されてから 1 年後に生存している患者さんは 4 人に 1 人不足です¹⁾。

BRAF 蛋白は RAS-RAF 経路の重要な構成要素で、通常、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、この経路に過剰シグナルが生じて、無秩序な細胞増殖・生存につながります。BRAF 蛋白のこのような変異は、メラノーマ全体のおよそ半数、ならびに固形がんの約 8%に生じると考えられています。

BRAF V600 遺伝子変異の検査について

cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test は、PCR 法をベースとしてロシュ社が開発した診断薬であり、EU では CE マークを取得し、米国では FDA より承認されています。本診断薬は、BRIM2 試験および BRIM3 試験において BRAF V600E 遺伝子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。本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、診断結果が迅速に得られる等の利点があり、転移性メラノーマ患者さんが Zelboraf での治療に適格か否かを判断できます。

BRIM3 試験および BRIM2 試験について

BRIM3 試験は、治療歴のない BRAF V600E 遺伝子変異陽性で治癒切除不能または転移性メラノーマ患者さん 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 化学療法を比較しました。

BRIM2 試験は、治療歴のある BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性メラノーマ患者さん 132 人を対象として実施された多国籍シングルアーム多施設共同オープンラベル第 II 相臨床試験です。

Zelboraf について

Zelboraf は低分子のキナーゼ阻害薬の経口剤で、BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能または転移性メラノーマの成人患者さんにおける単独療法として適応を有しています。Zelboraf は、BRAF 遺伝子野生型の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 年に締結した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。このプログラムまたはその他の Zelboraf の臨床試験に関する更なる情報は、Roche Clinical Trials Registry www.roche-trials.com (EU) または 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、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/pages/downloads/company/pdf/mboncology05e_b.pdf
- Cancer : www.health-kiosk.ch/start_krebs.htm
- World Health Organization : www.who.int

参考文献

1. Korn EL, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008;26(4):527-34.