

本資料はアストラゼネカ英国本社が 2021 年 2 月 17 日に発信したプレスリリースを日本語に翻訳し、みなさまのご参考に提供するものです。本資料の正式言語は英語であり、その内容・解釈については英語が優先します。

2021年2月25日

報道関係各位

アストラゼネカ株式会社

## リムパーザ、OlympiA 試験の中間解析において 浸潤性疾患のない生存期間についてプラセボに対する 優越性の基準をクリアしたと IDMC が結論

### BRCA 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳がんの術後補助療法における 第Ⅲ相 OlympiA 試験の早期解析・報告へ

アストラゼネカ（本社：英国ケンブリッジ、最高経営責任者（CEO）：パスカル・ソリオ [Pascal Soriot]）および Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A（北米およびカナダ以外では MSD）は、リムパーザ®（一般名：オラパリブ、以下、リムパーザ）の第Ⅲ相臨床試験である OlympiA 試験において、独立データモニタリング委員会（IDMC）からの勧告に従い、早期の主要解析および報告を行うことを発表しました。

事前に規定された中間解析に基づき、IDMC は、本試験の主要評価項目である浸潤性疾患のない生存期間（iDFS）について優越性の基準をクリアし、生殖細胞系列 BRCA 遺伝子変異陽性（gBRCAm）かつヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）陰性の高リスク早期乳がんの患者さんにおいて、プラセボと比較してリムパーザでは臨床的に意義のある治療効果が持続的に認められることを立証したと結論付け、主要解析を直ちに行うよう勧告しました。

OlympiA 試験は、Breast International Group（BIG）、NRG Oncology、米国国立がん研究所（NCI）、Frontier Science & Technology Research Foundation（FSTRF）、アストラゼネカおよび MSD の連携下で実施されています<sup>1</sup>。なお本試験は、米国では NRG Oncology、米国外ではアストラゼネカが主体となり実施しています。

2020 年には、世界中で推定 230 万人が乳がんと診断され、乳がん患者さんの約 5% に BRCA 遺伝子変異が認められています<sup>2-10</sup>。BRCA1 遺伝子変異を有する女性の約 55～65%、BRCA2 遺伝子変異を有する女性の約 45% が、70 歳までに乳がんを発症します<sup>11</sup>。

OlympiA 試験の国際治験医師であり Institute of Cancer Research and Kings College London の教授である Andrew Tutt 氏は、次のように述べています。「世界的な大学と産業界のパートナーシップが、遺伝性乳がんを有する女性に対する個別化治療の可能性の研究に役立っていることを喜ばしく思っています。遺伝性乳がんの最多の原因は、BRCA1 または BRCA2 遺伝子の変異であり、これらの遺伝子変異は通常よりもかなり早期に乳がんを発症させる可能性があります。この OlympiA 試験により、遺伝子検査を使用するだけでなく、この疾患リスクを有する患者さんを特定し、リムパーザがこれらの患者さんの疾患再発を予防する可能性について探索することが可能になりました。本試験のすべての結果を解析し、今後の医学会議で発表できることを楽しみにしています」。

アストラゼネカのオンコロジー研究開発エグゼクティブバイスプレジデントである José Baselga は次のように述べています。「乳がんは依然として世界的に最も罹患率の高いがんの一種であり、治療の進歩にもかかわらず、残念ながら高リスクな疾患を有する患者さんの多くが再発を余儀なくされています。我々は、試験結果のレビューを楽しみにしています」。

MSD 研究開発本部シニアバイスプレジデント、グローバル臨床開発責任者でチーフメディカルオフィサーの Roy Baynes は次のように述べています。「IDMC の勧告に基づく OlympiA 試験の解析は、生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異を有する高リスクの早期原発性乳がんの患者さんにとって大きな一歩となる可能性があります」。

今回の IDMC による勧告において、新たな安全性の懸念の提起はありませんでした。本試験では、重要な副次評価項目（全生存期間および遠隔転移を伴わない生存期間）の評価を継続します。

※*BRCA* 遺伝子変異陽性乳がんにおける術後補助療法に対するリムパーザの適応は、本邦では未承認です。

以上

\*\*\*\*\*

### 早期乳がんについて

乳がんは世界的に女性で最も罹患率の高いがんであり、全乳がんのうち、推定で 90% が早期に診断されています<sup>12,13</sup>。乳がんは生物学的に最も多様な腫瘍タイプの 1 つであり、様々な因子が、その発症と進行を促進しています<sup>14</sup>。乳がんの発症におけるバイオマーカーの発見は、この疾患の科学的な理解に大きな影響を及ぼしています<sup>15</sup>。

### *BRCA* 遺伝子変異について

*BRCA1* および *BRCA2*（乳がん感受性遺伝子 1/2）は、損傷した DNA の修復を担うタンパクを生成する遺伝子であり、細胞の遺伝的安定性維持に重要な役割を果たします。これら遺伝子のいずれかに変異があると *BRCA* タンパクが生成されない、または正常に機能せず、DNA 損傷が適切に修復されず細胞が不安定になる可能性があります。その結果、細胞はがん化につながるさらなる遺伝子異常を起こす可能性が高くなり、リムパーザを含む PARP 阻害剤への感受性を高めます<sup>16-19</sup>。

### OlympiA 試験について

OlympiA 試験は、g*BRCA*m かつ HER2 陰性の高リスク早期乳がん、根治的な局所治療および術前または術後補助化学療法を完了した患者さんを対象に、術後補助療法として投与したときのリムパーザ錠の有効性および安全性をプラセボと比較検討する、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、多施設共同第 III 相試験です。本試験の主要評価項目は iDFS であり、無作為割付けから最初の治療無効（局所領域再発、遠隔再発、新規がん、または総死亡）日までの期間と定義します<sup>1</sup>。

### NRG Oncology について

NRG Oncology は、米国の国立衛生研究所の一部である NCI が資金を提供するネットワークグループです。NCI が資金提供したすべてのネットワークグループが本試験に参加しました。NCI とアストラゼネカは、Cooperative Research and Development Agreement（協力的研究開発契約）のもとで提携しています。

NRG Oncology は、治療プラクティスを変えることを目的とした多施設共同臨床研究や橋渡し研究の実施により、がん患者さんの生活を向上させることを使命としており、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project、Radiation Therapy Oncology Group、Gynaecologic Oncology Group の研究機関が集結した組織です。

### BIG について

Breast International Group (BIG) は、ベルギーのブリュッセルに拠点を置く、世界中の学術的な乳がん研究グループのための国際的な非営利組織です。

1999 年に欧州のオピニオンリーダーによって設立された同組織は、欧州の乳がん研究における細分化への取り組みを目指しており、現在では、専門病院、研究センター、6大陸約 70 カ国の専門家から成る 55 以上の志を同じくする共同研究グループのネットワークとなっています。

BIG の研究は、「BIG against breast cancer」として知られている慈善事業の支援を一部受けています。この慈善事業は一般社会や寄贈者との交流、BIG の純粋に学術的な乳がんの治療や研究プログラムの資金を調達するために使用されています。

### FSTRF について

Frontier Science & Technology Research Foundation (FSTRF) は、科学的に意義のある高品質の臨床試験を実施するために研究ネットワーク、製薬企業および研究者を支援する非営利の研究組織です。OlympiA 試験には、米国の研究スタッフとスコットランドにある関連オフィスの研究スタッフが参加しました。

FSTRF は世界中の 800 を超える研究所、大学、医療センターの科学者や技術者と協力して、試験デザイン、解析、報告などの臨床試験プロセス全体にわたり包括的な研究サービスを提供しています。

この取り組みを通じて、FSTRF は、科学、医療および教育における統計学的科学、実践ならびにデータ管理技術の応用を前進させることを目指しています。

### リムパーザについて

リムパーザ（一般名：オラパリブ）はファーストインクラスの PARP 阻害剤であり、BRCA1 および／または BRCA2 遺伝子変異などの相同組換え修復（HRR）の欠損を有する細胞または腫瘍の DNA 損傷応答（DDR）を阻害する最初の標的治療薬です。リムパーザによる PARP 阻害は、DNA 一本鎖切断に結合する PARP を捕捉し、複製フォーク停止と崩壊を惹起することで、DNA 二本鎖切断を起こしがん細胞を死滅させます。リムパーザは DDR 経路に異常をきたした一連の PARP 依存性の腫瘍タイプにおいて試験が進行中です。

リムパーザは、白金製剤感受性再発卵巣がんの維持療法として、現在 EU 諸国を含む多くの国で承認されており、白金製剤ベースの化学療法に奏効後の BRCA 遺伝子変異陽性進行卵巣がんの初回治療後の維持療法としても米国、EU、日本、中国およびその他数カ国において承認されています。米国においては、HRR 機能不全陽性進行卵巣がん（BRCAm および／またはゲノム不安定性）患者さんに対するベバシズマブとの併用療法が初回治療後の維持療法としても承認されました。また、化学療法による治療歴のある生殖細胞系列 BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の転移性乳がんの適応症でも米国、日本を含む多くの国において承認されており、EU においては、局所進行乳がんも含まれます。さらに、米国、欧州、日本、およびその他数カ国においては、生殖細胞系列 BRCAm 転移性膵がんの治療薬として

も承認されています。また、米国においては、HRR 関連遺伝子変異を有する転移性去勢抵抗性前立腺がん（BRCAm およびその他の HRR 関連遺伝子変異陽性）の治療薬として承認されており、EU および日本においては BRCAm 転移性去勢抵抗性前立腺がんに対して承認されています。加えて、卵巣がん、乳がん、膵がんおよび前立腺がんに関する薬事承認審査が他の国において進行中です。

アストラゼネカと MSD が共同で開発と商業化を行っているリムパーザは、全世界で 4 万人を超える患者さんの治療に使用されています。リムパーザは PARP 阻害剤として最も広範かつ最先端の臨床試験開発プログラムを有しており、アストラゼネカと MSD は、さまざまながん種にわたり、リムパーザが単剤療法および他の薬剤との併用療法として PARP 依存性腫瘍に及ぼす影響を解明するために協業しています。リムパーザは DDR を標的とした新薬であり、アストラゼネカのポートフォリオを牽引する基盤となる薬剤です。

### アストラゼネカと MSD のがん領域における戦略的提携について

2017 年 7 月、英国アストラゼネカ社と Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A（北米およびカナダ以外では MSD）は、世界初の PARP 阻害剤であるリムパーザおよび現在開発中である MEK 阻害剤セルメチニブについて、複数のがん種において共同開発・商業化するがん領域における世界的な戦略的提携を発表しました。両社は、リムパーザおよびセルメチニブを他の可能性のある新薬との併用療法および単剤療法として共同開発します。なお、リムパーザおよびセルメチニブと、各々の会社が保有する PD-L1 または PD-1 阻害薬との併用療法は各々の会社で開発します。

### アストラゼネカにおける乳がん領域

アストラゼネカは、乳がんの生物学的な理解が深まってきていることから、より効果的な治療を患者さんに提供するべく、乳がんの分類や治療に対する現在の臨床的パラダイムへの挑戦、再定義を始めており、乳がんによる死亡をなくすことを目標に掲げています。

アストラゼネカは、生物学的に多様な乳がんの腫瘍環境に対応するべく、異なる作用機序の承認済および開発中の有望な化合物からなる包括的なポートフォリオを有しています。アストラゼネカは、フェソロデックス（フルベストラント）およびゾラデックス（ゴセレリン）、ならびに次世代の選択的エストロゲン受容体ダウンレギュレーター（SERD）および新薬候補の camizestrant（AZD9833）によって、HR 陽性乳がんの転帰を継続的に変革することを目指しています。PARP 阻害剤であるリムパーザは、遺伝性 BRCA 遺伝子変異を有する転移性乳がん患者さんに対する標的治療選択肢です。アストラゼネカと MSD は、遺伝性 BRCA 遺伝子変異を有する転移性乳がんの患者さんにおけるリムパーザの研究を継続しており、これらの患者さんを疾患の早期段階で治療する新たな機会を模索しています。

### アストラゼネカにおけるオンコロジー領域

アストラゼネカはオンコロジー領域において歴史的に深い経験を有しており、患者さんの人生と当社の将来を変革する可能性のある新薬ポートフォリオを保有しています。2014 年から 2020 年までの期間に 7 つの新薬の販売を開始し、低分子・バイオ医薬品の広範な開発パイプラインを有する当社は、肺がん、卵巣がん、乳がんおよび血液がんに焦点を当て、成長基盤としてオンコロジー治療を進展させることに尽力しています。

アストラゼネカは、がん免疫治療、腫瘍ドライバー遺伝子変異と耐性メカニズム、DNA 損傷修復および抗体薬物複合体、エピジェネティクスおよび細胞療法 of 6 つの科学的基盤を強化し、個別化併用療法の開発に挑戦し続けることでがん治療のパラダイムを再定義し、将来的にはがんによる死亡をなくすことをビジョンに掲げています。

**アストラゼネカについて**

アストラゼネカは、サイエンス志向のグローバルなバイオ・医薬品企業であり、主にオンコロジー、循環器・腎・代謝疾患、および呼吸器・免疫疾患の3つの重点領域において、医療用医薬品の創薬、開発、製造およびマーケティング・営業活動に従事しています。英国ケンブリッジを本拠地として、当社は100カ国以上で事業を展開しており、その革新的な医薬品は世界中で多くの患者さんに使用されています。詳細については

<https://www.astrazeneca.com> または、ツイッター [@AstraZeneca](https://twitter.com/AstraZeneca) (英語のみ) をフォローしてご覧ください。

**References**

1. ClinicalTrials.gov. Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients with Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer (OlympiA). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032823>. Accessed February 2021.
2. GLOBOCAN. Breast Cancer. Available at <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. Accessed February 2021.
3. Gomes M.C, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Breast Cancer Patients from Brazil. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Jul;103(3):349-53.
4. Hernandez J.E, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Unselected Breast Cancer Patients from Medellín, Colombia. *Hered Cancer in Clin Pract*. 2014;12:11.
5. Bu R, et al. Identification of Novel BRCA Founder Mutations in Middle Eastern Breast Cancer Patients Using Capture and Sanger Sequencing Analysis. *Int J Cancer*. 2016;139:1091-1097.
6. Abugattas J, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Unselected Breast Cancer Patients From Peru. *Clin Genet*. 2015 October;88(4):371-375.
7. Kast K, et al. Prevalence of BRCA1/2 Germline Mutations in 21,401 Families with Breast and Ovarian Cancer. *J Med Genet*. 2016;53:465-471.
8. Winter C, et al. Targeted Sequencing of BRCA1 and BRCA2 Across a Large Unselected Breast Cancer Cohort Suggests That One-third of Mutations Are Somatic. *Ann Oncol*. 2016;27:1532-1538.
9. Hoberg-Vetti H, et al. BRCA1/2 Testing in Newly Diagnosed Breast and Ovarian Cancer Patients Without Prior Genetic Counselling: the DNA-BONus Study. *Eur J HumGenetic*. 2016;24:881-888.
10. Kim R, et al. Incidence of germline BRCA1- and BRCA2-mutated Breast Cancer in the US. SABCS. 2017;poster P5-08-28.
11. National Breast Cancer Foundation. BRCA: The Breast Cancer Gene. Available at <https://www.nationalbreastcancer.org/what-is-brca>. Accessed February 2021.
12. SEER. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Available at [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/). Accessed February 2021.
13. Bertozzi S, et al. Biomarkers in Breast Cancer. *Intechopen*. 2018.
14. Yersal O, and Barutca S. Biological Subtypes of Breast Cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):412-424.
15. Rivenbark A, et al. Molecular and Cellular Heterogeneity in Breast Cancer: Challenges for Personalized Medicine. *Am J Pathol*. 2013;183(4):1113-1124.
16. Roy R, et al. BRCA1 and BRCA2: Different Roles in a Common Pathway of Genome Protection. *Nat Rev Cancer*. 12(1):68-78.
17. Wu J, et al. The Role of BRCA1 in DNA Damage Response. *Protein Cell*. 2010;1(2):117-123.
18. Gorodetska I, et al. BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *J Cancer*. 2019;10(9):2109-2127.
19. Li H, et al. PARP Inhibitor Resistance: The Underlying Mechanisms and Clinical Implications. *Mol Cancer*. 2020;19:107.

**お問い合わせ先**

アストラゼネカ株式会社

東京都千代田区丸の内 1-8-3 丸の内トラストタワー本館

コーポレート・アフェアーズ統括本部：杉本、宇野

[JPN.Ex.Comm@astrazeneca.com](mailto:JPN.Ex.Comm@astrazeneca.com)

Tel: 080-6236-9604 (杉本) / 080-9300-4621 (宇野)