

参考資料

2011 年 12 月 13 日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが 2011 年 12 月 8 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-2011-12-08.htm

pertuzumab について

- ・国内では申請準備中です。

2011 年 12 月 8 日 バーゼル発

ロシュ社は HER2 陽性転移性乳がんを対象とした pertuzumab の 主要な第Ⅲ相臨床試験で良好な結果が得られたことを発表

無増悪生存期間中央値が 12.4 から 18.5 カ月に 6.1 カ月延長

ロシュ社は本日、臨床開発中の抗 HER2 薬剤である pertuzumab の最初の無作為化第Ⅲ相臨床試験（CLEOPATRA 試験）の結果を発表しました。試験は、未治療の HER2 陽性転移性乳がん（mBC）の患者さんに、pertuzumab に Herceptin (trastuzumab) および docetaxel を併用した群と、Herceptin と docetaxel を併用した群の比較試験として実施されました。pertuzumab に Herceptin および化学療法を併用した群では、病勢進行または死亡リスク（無増悪生存期間：PFS）が 38%減少しました（ハザード比 0.62； $p \leq 0.0001$ ）。PFS 中央値は、Herceptin と化学療法を併用した群の 12.4 カ月に対し、pertuzumab に Herceptin および化学療法を併用した群では 18.5 カ月と、6.1 カ月の延長が認められました。全生存期間（OS）のデータは pertuzumab 併用群で良好な傾向にありますが、現時点ではまだ確定的な判断に必要なデータが十分に集積されていません。

新たな安全性の徴候は検出されず、有害事象は pertuzumab と Herceptin の併用療法またはそれぞれの単独療法でこれまで行われた臨床試験で確認されたものと一貫性のあるものでした。試験結果は、12 月 6～10 日に開催された 2011 年 CTRC-AACR サンアントニオ乳がんシンポジウムで発表され（抄録番号 S5-5）、公式記者発表で紹介されました。データは New England Journal of Medicine のオンライン版で発表されました。ロシュ社は未治療の HER2 陽性転移性乳がんについて米国食品医薬品局（FDA）に pertuzumab の生物製剤承認申請を行い、同じ適応で欧州医薬品庁（EMA）に販売承認申請を行いました。

最高医学責任者兼国際開発責任者の Hal Barron 博士は、「HER2 陽性乳がんの患者さんに個別化医療を提供するため、HER2 シグナル伝達系の研究を 30 年以上行ってきました」と述べるとともに、「この結果によって、近いうちに Herceptin と化学療法の併用という現行の標準治療を変えることが可能となり、進行 HER2 陽性乳がんの患者さんの治療に役立てられることになると語っています。

pertuzumab と Herceptin は HER2 レセプターの異なる部位に結合し、それぞれの作用機序は互いに補完し合うものと考えられています。これにより、HER2 シグナル伝達系をより包括的に遮断すると考えられます。

pertuzumab について

pertuzumab は、早期および転移性の HER2 陽性乳がん、および HER2 陽性進行胃がんで研究開発が行われているヒト化モノクローナル抗体です。pertuzumab は、HER2 レセプターと他の HER レセプター（EGFR/HER1、HER3 および HER4）との二量化を特異的に阻害するよう設計された特異な薬剤です。HER 二量化は、様々な異なったがん腫で増殖と腫瘍形成に重要な役割を有しています。pertuzumab はレセプターの二量化を阻害することにより、細胞内のシグナルを阻害し、がん細胞の増殖抑制またはがん細胞の死滅を誘導すると考えられています。pertuzumab が HER2 に結合すると、生体免疫系のシグナルによりがん細胞を死滅させる可能性もあります。

CLEOPATRA 試験について

無作為化プラセボ対照二重盲検第Ⅲ相臨床試験です。HER2 陽性 mBC 患者さん 808 例において、pertuzumab に Herceptin および化学療法を併用した群と Herceptin と化学療法を併用した群で、有効性と安全性の比較検討を行いました。

pertuzumab に Herceptin および化学療法を併用した群：

- ・初回は pertuzumab 840mg とし、以降は 420mg を 3 週間毎
- ・初回は Herceptin 8mg/kg とし、以降は 6mg/kg を 3 週間毎
- ・docetaxel 75-100mg/m² を 3 週間毎に 6 サイクルまたは病勢進行まで

Herceptin と化学療法を併用した群：

- ・初回は Herceptin 8mg/kg とし、以降は 6mg/kg を 3 週間毎
- ・docetaxel 75-100mg/m² を 3 週間毎に 6 サイクルまたは病勢進行まで

試験の主要評価項目は、独立評価機関判定による PFS でした。副次的評価項目は、全生存期間（OS）、治験医師により判定された PFS、安全性プロファイル、全奏効率（ORR）、奏効期間、症状悪化までの期間、およびバイオマーカーと臨床効果の相互関係でした。

試験結果

- ・ Herceptin と化学療法を併用した群（n=406）と比較して、pertuzumab に Herceptin および化学療法を併用した群（n=402）で PFS が統計学的に有意に延長しました（独立評価機関判定では、PFS 中央値は 18.5 vs. 12.4 カ月、ハザード比 0.62、 $p \leq 0.0001$ ）。
- ・ OS の最終解析に必要なイベント数の 43% が集積された時点で、OS の中間解析を行いました。中間解析の時点で、両群の追跡期間中央値は 19.3 カ月でした。データは、pertuzumab に Herceptin および docetaxel を併用した群で、生存期間を延長させる傾向を示しています（ハザード比 0.64、95%信頼区間 0.47-0.88、 $p = 0.0053$ ）が、試験中止基準（ハザード比 ≤ 0.603 、 $p \leq 0.0012$ ）を満たさなかったため、OS はこの時点で統計学的に有意ではありません。最終解析は 2013 年に行われる予定です。

- ・ ORR は、pertuzumab に Herceptin および化学療法を併用した群と Herceptin と化学療法を併用した群で各々 80.2% および 69.3% でした (差は 10.83%、95% 信頼区間 4.2-17.5、 $p=0.0011$)。有効性評価項目の階層的な逐次検定手順が事前に規定されており、中間解析の OS は統計学的に有意ではなかったため、奏効率に対する統計解析結果は探索的と見なされます。
- ・ 両群の発現率に 2% を超える差があったグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症、発熱性好中球減少症および下痢であり、それらの発現率は Herceptin と化学療法を併用した群で 45.8%、7.6% および 5.0% であったのに対し、pertuzumab に Herceptin および化学療法を併用した群では 48.9%、13.8% および 7.9% でした。
- ・ Herceptin と化学療法を併用した群と比較して、pertuzumab に Herceptin および化学療法を併用した群で心血管系の有害事象や左室機能障害の発生率の上昇は認められませんでした。

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 受容体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 15~25% が HER2 陽性と報告されています²⁾。HER2 陽性乳がんは、とりわけ悪性度の高いがんに分類されます³⁾。

Herceptin について

Herceptin は、がん誘発能を有する特定遺伝子によって産生される蛋白質である HER2 が過剰発現している際、この機能を標的としシグナルを遮断するよう設計されたヒト化モノクローナル抗体です。Herceptin の作用機序は、体の免疫能に働きかけ、HER2 を抑制し腫瘍を標的として破壊するという特有のものです。Herceptin は、早期および進行性（転移性）の HER2 陽性乳がんの双方の治療において、優れた有効性を示しました。Herceptin は、標準的な化学療法との併用または標準的な化学療法後の単独投与により、HER2 陽性乳がんの女性患者さんにおいて全生存期間、奏効率、無病生存期間を改善し、更に QOL を維持することが示されています。Herceptin の販売は米国ではジェネンテック社が、日本では中外製薬が、その他の国ではロシュが行っています。1998 年以来、Herceptin は世界中で約 100 万人の HER2 陽性乳がんの患者さんの治療に使用されています。

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、パーソナライズド・ヘルスケア戦略を駆使し、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。2010 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 90 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 475 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_backgroundunder/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.