

## 参考資料

2012年12月11日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが 2012 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-2012-12-08.htm](http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2012-12-08.htm)

pertuzumab について

- ・国内では乳がん（アジュバント）を対象とした多国籍第Ⅲ相臨床試験に参加しています。
- ・HER2 陽性転移・再発乳がんを対象として申請中です。

2012年12月8日 バーゼル発

## ロシュ社の Perjeta は HER2 陽性転移性乳がんの患者さんにおいて 生存期間を有意に延長

ロシュ社は本日、未治療の HER2 陽性転移性乳がん (mBC) 患者さんに Perjeta (pertuzumab) と Herceptin (trastuzumab) および docetaxel を併用した場合、Herceptin と docetaxel およびプラセボの併用と比較して、全生存期間 (OS) を統計学的に有意に延長した第Ⅲ相臨床試験 (CLEOPATRA 試験) の最新の成績を発表しました。試験成績は、Perjeta と Herceptin および化学療法を併用した群では Herceptin と化学療法を併用した群と比較して、死亡リスクが 34%低下するというものでした (ハザード比 0.66、 $p=0.0008$ )。解析時、Perjeta 併用群では半数以上の患者さんが生存しており、OS 中央値は確定しておりません。Herceptin と化学療法を併用した群での OS 中央値は 3 年を上回るものでした (37.6 カ月)。これらのデータに基づき、CLEOPATRA 試験において Herceptin と化学療法の併用を受けている群では、Perjeta の投与を受ける選択肢が提供されました。試験では、新たな安全性の懸念は認められませんでした<sup>1)</sup>。

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、「Perjeta と Herceptin および化学療法の併用は、Herceptin と化学療法の併用と比較して未治療の HER2 陽性 mBC の患者さんにおいて生存期間が統計学的に有意に延長した最初のもので」と述べるとともに、「これらの成績は、Perjeta がこの悪性度の高い疾患に罹患している患者さんにとって、重要な新しい薬剤であることをより強く示すものです」と語っています。

Perjeta は、HER2 陽性がんにおいて細胞表面上に過剰発現している HER2 レセプターを標的とした個別化医療に即した薬剤です。Perjeta は、Herceptin の作用を補完するものと考えられており、これら二つの薬剤は HER2 レセプターの異なる部位を標的としています。

2012年6月、米国食品医薬品局(FDA)はCLEOPATRA試験の成績に基づき、転移性乳がん(mBC)に対して抗HER2療法または化学療法による治療歴のないHER2陽性転移性乳がんの患者さんにおけるPerjetaとHerceptinおよびdocetaxelの併用投与について承認しました。Perjetaは、mBCに対する治療歴のないHER2陽性転移性乳がんの患者さんへの投与について2012年8月にスイス当局、2012年9月にメキシコで承認されました。ロシュ社は、欧州医薬品庁(EMA)に未治療のHER2陽性mBC患者さんへのPerjetaの使用に関する製造販売承認申請(MAA)を行っています。

これらの最終かつ確証的な生存期間に関するCLEOPATRA試験の成績は、2012年CTRC-AACRサンアントニオ乳がんシンポジウム[SABCS;抄録番号P5-18-26、2012年12月7日(金)17:00-19:00 CDT、Exhibit Hall A-B]で、米国Medstar Washington Hospital CenterのSandra Swain博士により発表されました。

### CLEOPATRA 試験について

CLEOPATRA (CLinical Evaluation Of Pertuzumab And TRAstuzumab) 試験は、多国籍無作為化プラセボ対照二重盲検第Ⅲ相臨床試験です。本試験では、未治療または術前/術後補助化学療法の治療を受けたHER2陽性mBC患者さん808例において、PerjetaとHerceptinおよびdocetaxelの併用と、Herceptinとdocetaxelおよびプラセボを併用した群で、有効性と安全性プロファイルの比較検討を行いました。

本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、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でした。CLEOPATRA試験で確認されたPFSおよび安全性プロファイルは、SABCS 2011で発表され、同時に*New England Journal of Medicine*誌に掲載されました。

### PFS と安全性に関する結果

- PerjetaとHerceptinおよび化学療法を併用した群では、Herceptinと化学療法およびプラセボを併用した群と比較して、病勢進行または死亡リスクを統計学的に有意に38%減少しました(PFS、ハザード比0.62、 $p \leq 0.0001$ )<sup>2)</sup>。
- PFS中央値は、PerjetaとHerceptinおよび化学療法を併用した群では18.5カ月であったのに対し、Herceptinと化学療法を併用した群では12.4カ月と、6.1カ月延長しました<sup>2)</sup>。
- PerjetaとHerceptinおよび化学療法を併用した群で最も多く認められた有害事象(発現率が30%を超えるもの)は下痢、脱毛、発熱性または非発熱性白血球減少、胃痛、倦怠感、発疹および末梢神経障害(しびれ、刺痛、神経損傷)でした。最も多く発現したグレード3-4の有害事象(2%を超える差があるもの)は白血球減少、発熱性または非発熱性白血球減少、特定型の白血球減少、下痢、末梢神経障害、赤血球減少、脱力感および倦怠感でした<sup>2)</sup>。

### Perjeta について

Perjetaは、細胞表面上で腫瘍の増殖成長に重要な役割を果たしているHER2レセプターと他のHERレセプター(EGFR/HER1、HER3およびHER4)の二量化を特異的に阻害するよう設計された薬剤です。Perjeta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。PerjetaとHerceptinの作用機序は相互に補完すると考えられ、いずれもHER2受容体に結合しますがその部位は異なります。PerjetaとHerceptinおよびdocetaxelの併用により、HERシグナル伝達系をより広範囲に遮断すると考えられます。

ロシュ社は、がん領域における HER2 の役割について 30 年以上を研究に費やしており、Perjeta はこの研究の成果になります。コンパニオン診断薬は、患者さんが HER2 陽性であるか否か、Perjeta と Herceptin による治療が適切であるか否かを判断するために使用されます。

### 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 120 万人以上の HER2 陽性乳がんの患者さんの治療に使用されています。

### 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>3)</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>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</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、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。

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

## 参考文献

1. Swain S, et al. Confirmatory overall survival analysis of CLEOPATRA: A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive first-line metastatic breast cancer. Poster presentation at the 2012 CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract # P5-18-26.
2. Baselga J, Cortes J, Sung-Bae K, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:109-19.
3. 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>.
4. 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: 18-34.
5. Slamon D et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:1273-83.