

[参考資料・リリース要約 日本語]

2001年8月27日

報道関係各位

国際移植学会「2001 A Transplant Odyssey」(2001年8月20日～23日、イスタンブール)において、ノバルティスは5つのプレスリリースを行いました。その中の「ネオール®」2報と「FTY720」1報について要約(日本語訳)をご参考までにお届けします。

ノバルティス ファーマ株式会社

「ネオール®」の臨床報告

腎移植における移植後糖尿病の発症率はタクロリムスの4分の1、
また、C₂血中濃度モニタリングは新規移植患者および安定期患者の予後管理に有用

トルコ・イスタンブール発、2001年8月21日 -

臓器移植に関する国際学会である「2001 A Transplant Odyssey」が2001年8月20日～23日に、トルコのイスタンブールで2,000人以上の研究者を集めて開催されました。本学会において、基礎免疫抑制剤として「ネオール®」(シクロスポリン マイクロエマルジョン製剤)を使用した患者では、タクロリムスを使用した患者と比較して、腎移植後1年以内の移植後糖尿病(PTDM)の発症率が4分の1であったことが発表されました。

また、新しい血中濃度モニタリングの手法である「ネオール®」C₂モニタリング(服用2時間後の血中濃度モニタリング)についても新発見が発表されました。このモニタリングによって患者の予後が今まで以上に改善するというC₂モニタリングの臨床上の有益性が、新規移植患者および安定期の患者のいずれにおいても示されました。

1) 「ネオール®」投与患者の腎移植後糖尿病(PTDM)の発症率は、タクロリムスの4分の1

英国ウエールズ大学病院、腎および移植部門臨床部長のリチャード・ムーア博士らは、移植前に糖尿病の既往がない患者で、移植後に30日間以上インスリンの投与を受けたものをPTDMと定義し、新規腎移植を受けた患者の臨床試験データベース(N=860)を用いてメタアナリシスを行いました。その結果、移植後1年以内におけるPTDM発症率は、タクロリムス使用患者で10.1%(55/508)、「ネオール®」使用患者では2.6%(9/352)でした。また、移植後5年以内のPTDM発症率はタクロリムス使用患者では41%、「ネオール®」使用患者では14.3%でした。

ムーア博士は、PTDMは長期移植片生着および患者生存に影響する重大な因子であり、長期使用が行われる免疫抑制剤を選択する上では、PTDMを引き起こす可能性があるかどうかについて最大の配慮を払うべきであると指摘しています。

また、ホイットビー博士らは英国シェフィールド大学の医療経済モデルを用いて、PTDMは医療経済的にも負担増を招くことを指摘しました。、ホイットビー博士らは、PTDMに至った患者では、非PTDM患者と比較して年間14,000ポンドの支出増になるとの発表を行いました。この経費には、透析治療の増加分や移植管理経費を含んでいます。

- 2) 「ネオラル[®]」C₂血中濃度モニタリングは、新規移植患者および安定期患者の予後管理に有用

<新規移植患者>

「ネオラル[®]」の薬物動態と臨床成績との関係について、新規腎移植患者を対象とした多施設オープンラベル試験成績が発表されました。移植後7日目のC₂値が目標値である1,500ng/mlを上回ったグループでは、移植後15日目までに急性拒絶反応発現例は認められませんでした。一方、1,500ng/mlを下回ったグループでは58%に急性拒絶反応が発現しました。また、C₂値はAUCと相関があり、移植後7日目のAUC₀₋₄が目標値を上回っていた症例では15日目までの急性拒絶反応発現は低い頻度でした。このことは、C₂はAUC₀₋₄の最も優れた指標であり、最適の臨床効果を得るための簡便な患者管理方法であるという従来の報告を裏付けるものでした。カナダのブリティッシュコロンビア大学ポール・キオン博士は、「ネオラル[®]」の血中濃度管理に、トラフに代わってC₂モニタリングを適応することは、ネオラルの有効性と安全性を最大限に引き出す極めて有用な方法である。」とコメントしています。

カナダのトロント総合病院のゲリー・A・レヴィー博士らは、新規肝移植患者306例を無作為に2群に分け、C₀ (トラフ値、従来の方法)モニタリングまたはC₂モニタリングのいずれかで「ネオラル[®]」の投与量調節を実施しました。12ヵ月後における肝生検にて評価した急性拒絶反応発現率はC₀モニタリング群(33.5%)に比べ、C₂モニタリング群(26.4%)では20%低く、更に、病理組織学的に中等度または高度と判定された症例はC₀モニタリング群よりC₂モニタリング群では42%少ないという成績でした(C₀群23.4%、C₂群13.5% :P=0.02)。

<安定期患者>

テキサス大学臓器移植センターのバリー・D・ケーハン教授は、腎移植後の安定期の患者では、C₂モニタリングでシクロスポリンの曝露量を適切に管理することによって、慢性拒絶反応のリスクを軽減することが可能であると述べています。彼は、腎移植患者の長期臨床経過と「ネオラル[®]」の薬物動態についての大規模な再調査を行い、「ネオラル[®]」のC₂値と慢性拒絶反応の発現との間に有意の相関があるとコメントしました。このことは、腎移植を受けた時期にかかわらず、「ネオラル[®]」のC₂モニタリングを実施することの重要性を示すものです。

安定期患者におけるC₂モニタリングの有用性は、110例の肝移植患者を対象とした試験においても示されました。トラフ値で管理されていた移植後12ヵ月以上経過患者でC₂値を測定したところ、約3分の1は目標C₂値を上回っていました。これらの患者で、「ネオラル[®]」を減量し、目標C₂値を維持させたところ、腎機能および血圧の有意な改善が認められました。「ネオラル[®]」のC₂モニタリングを実施し目標C₂値を維持することによって、個々の患者の薬物曝露量を適切に管理し、シクロスポリンの免疫抑制剤としての臨床上的有用性を最大限に引き出すことができます。

「FTY720」
ユニークな作用機序を有する新規免疫抑制剤の臨床報告

トルコのイスタンブールで、2,000人以上の研究者を集めて開催された臓器移植に関する国際学会である「2001 A Transplant Odyssey」において、8月21日に、「FTY720」は、高い有効性と忍容性を有し、現在臓器移植に用いられている他の免疫抑制剤のいずれとも全く異なる作用機序を有する新規化合物であることが発表されました。

初回腎移植患者208例（年齢18-65歳）を対象とした「FTY720」の初期臨床試験成績が発表されました。ネオオラル（シクロスポリン マイクロエマルジョン製剤）およびコルチコステロイドに「FTY720」を併用した場合の急性拒絶反応発現率は9.8%であり、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）を併用した場合の17.1%に対して、優れた有効性が示されました。

「FTY720」は腎移植後1年以上経過した患者での安全性と薬物動態において、1日あたり1.0mgまたは2.5mgで有効であり、また5.0 mg、28日間投与においても高い忍容性を有することが発表されました。

動物実験において、「FTY720」はウイルス感染に対する免疫力を損なわないことが報告されています⁵⁾。これは従来の免疫抑制剤と比較して大きな特長です。「FTY720」はからだの他の免疫反応を変えることなく、移植臓器に関わる特定のリンパ球にのみ影響を与える唯一の免疫抑制剤であると考えられます。

現在使用されている免疫抑制剤は、その免疫抑制作用が全身に及ぶため、感染や悪性新生物に対する抵抗力も減弱させることが多いといわれています。しかし、「FTY720」は白血球遊走を促進し、細胞膜レセプターを経て細胞運動性を活性化することが示唆されています。このことで、リンパ球を移植臓器から遠ざけることによって、リンパ球が移植臓器を攻撃するのを防ぎます。

本日発表されたデータは、新規免疫抑制剤を組み合わせることで、忍容性を向上させると共に、急性および慢性拒絶反応を従来以上に予防できる可能性を示すものです。特に、すでに発表されている「FTY720」のユニークな作用機序はネオオラルとの相乗作用が期待できるものです。

* * * * *

備考：

1997年、ウェルファイド株式会社とノバルティス（スイス）は、FTY720に関するライセンス契約を結んでおります。

上記の発表には、現時点での将来への予想と期待が一部含まれております。従って、その内容に関しては、また将来の結果については、不確実な要素や予見できないリスクなどにより、将来の結果が現在の予想と異なる可能性があることをご了解ください。なお、詳細につきましては、ノバルティスが米国証券取引委員会に届けておりますForm 20-Fをご参照ください。

ノバルティスは、医薬品、コンシューマーヘルス、ジェネリック、アイケア、動物薬を事業の柱とする、ヘルスケアにおける世界的リーダーで、ニューヨーク証券取引所に上場しています。ノバルティスグループの継続する事業の2000年度の売り上げは291億スイフラン（約1兆8,600億円）、研究開発には約40億スイフラン（2,600億円）を投資しています。スイス・バーゼル市に本拠を置くノバルティスは、約70,000人の社員を擁し、世界140カ国以上で事業を行っています。詳細は、<http://www.novartis.com>。