

2002年8月6日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

ノバルティス（スイス）が発表しました、ローコールに関するリリースの日本語訳をご参考までにお届けします。

### ローコール®の血管形成術後患者における心血管イベント二次予防に対し 適応拡大を欧米で申請へ

承認されれば、年間約 200 万人の患者さんに福音となる可能性

2002年8月5日、スイス、バーゼル市 - ノバルティスは、血管形成術などの経皮的冠動脈インターベンション（PCI）施行後の患者に対する心血管イベント二次予防に対し、ローコール®（一般名：フルバスタチンナトリウム）80mg\* およびレスコール®XL80mgの徐放錠の適応拡大を申請しました<sup>1</sup>。FDA（米食品医薬品局）への今回の申請を始め、今後 2 ヶ月でヨーロッパおよび世界中の主な保健当局へも申請を行う予定です。高コレステロール血症治療薬として既に承認されているローコールは、スタチン系薬剤としては初めてこれらの患者における適応拡大を目指します。承認されれば、世界中で年間 180 万人の血管形成術を受けている患者さんにとって、福音となることが期待されています。

ノバルティス ファーマ社の最高経営責任者トーマス・エベリング（Thomas Ebeling）は「今回のローコールの追加申請は、ノバルティスにとっては画期的なことであり、心血管疾患治療薬としてのローコールが果たす新たな役割を示すものとなります。私たちは、既存製品の適応を拡大し、新たな治療戦略を追求する研究を通じて、患者さんの生活の質の向上に取り組んでいます」と述べています。

今回の申請は、2002年6月に Journal of the American Medical Association（JAMA）に発表された画期的な臨床試験である Lescol Intervention Prevention Study（LIPS）の結果に基づいています。LIPS は、スタチン系薬剤、特にローコールの有効性について評価検討を行う目的で、PCI 初回施行後の患者のみを対象として実施された、初めてのプロスペクティブ無作為化、プラセボ対照試験です。対象となったのは、早期の冠動脈疾患を有し、術後 2 度目の主要有害心イベントのリスクが高い患者です。PCI を施行された 180 万例のうち、90%においては術後間もなく胸痛（狭心症）の改善がみられますが、66%の患者は、術後 10 年以内に死亡するかまたは心イベントを発現しています<sup>2</sup>。

LIPS は、ローコールを 80mg/日（40mg を 1 日 2 回）投与することでコレステロール値が正常な患者群でも主要有害心イベントが 22%も有意に減少する（ $p=0.013$ ）ことを証明しました。特定のハイリスク患者群では、ローコール投与の効果はより大きいものでした。糖尿病患者群および多枝病変患者群では、主要心イベントのリスクがそれぞれプラセボ群と比較して 47%（ $p=0.041$ ）および 34%（ $p=0.011$ ）有意に低下しました<sup>3</sup>。

ローコール投与後のリスクは、投与前コレステロール値に関係なく同じように低下しました。このため LIPS を実施した治験担当医師らは、血管形成術などの冠動脈インターベンション後におけるスタチン投与の適否は単にコレステロールの絶対値ではなく、患者の総合的なリスク評価に基づくべきだと結論付けました。

LIPS の治験責任医師を務めたパトリック・ゼルース教授 (Patrick Serruys, MD, PhD, Professor of Interventional Cardiology at Erasmus Medical Centre, University Hospital, Rotterdam, The Netherlands) は、「LIPS で得られた科学的エビデンスは、血管形成術やその他類似の処置を含む経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 後の患者に対する治療法の見直しを迫るものであった」と述べ<sup>2</sup>、さらに「LIPS の結果は、フルバスタチン投与を PCI 後早期に開始することによって、血清コレステロール値に関わらず、心臓発作や冠動脈手術などの致死のおよび非致死的事件に対する予防効果が高まるという知見を裏づけている」との見解を示しています。

LIPS は、世界 10 カ国 (欧州諸国、カナダおよびブラジル) 内の 57 施設において登録された患者 1,677 例を対象に、4 年間にわたって実施されました。同試験では、PCI 初回施行後の患者において、術後に初めて主要有害心イベントが発現するまでの期間について検討されました。主要有害心イベントと定義されたのは、心臓死、非致死的心臓発作、冠動脈バイパス移植術の施行または PCI の再施行でした。被験者は、PCI 初回施行後の退院前に、ローコール 80mg/日 (40mg を 1 日 2 回) 投与群またはプラセボ投与群に無作為に割り付けられました<sup>3</sup>。

LIPS のデータはまた、ローコールの安全性プロファイルが優れていることもはっきりと示しています。3~4 年間のフォローアップ期間中、クレアチンホスフォキナーゼ (CPK) について、正常上限 (ULN) の 10 倍を超える有意な上昇はありませんでした。CPK 値の高値は、スタチン系薬剤の投与下で生じうる副作用である、横紋筋融解症の指標とされています。こうした安全性データは、ローコールによる単剤療法の行われたすべての無作為化比較対照臨床試験の被験者計 9,000 例以上のデータに基づく、最近の解析結果とも一致しています。この解析では、臨床に関連する CPK 値上昇の発現率について、ローコール各用量群とプラセボ群との間で有意な差は見られませんでした<sup>4</sup>。

現在まで、ローコールが心血管系の罹病率と死亡率に及ぼす効果について、LIPS は明らかにしていませんが、将来心イベントを起こすリスクのある患者において、ローコールが主要有害心イベントのリスクを下げることを証明しています。

なお、ローコール<sup>®</sup>は、日本においてはノバルティス ファーマおよび田辺製薬より販売されています。

注) この臨床試験は海外で実施されたものであり、上記のローコールの用法・用量は日本で承認された用法・用量とは異なっています。

\* 日本で承認されている用法・用量：フルバスタチンとして、通常、成人には 1 日 1 回夕食後 20mg ~ 30mg を経口投与する。

なお、投与は 20mg より開始し、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合には 1 日 60mg まで増量できる。

<sup>1</sup> Lescol Draft Prescribing Information. T2001-78. 89011104

<sup>2</sup> Ruygrok PN et al. Clinical outcome 10 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 856 patients. J Am Coll Cardiol. 1996;27:1669-1677

<sup>3</sup> Patrick WJC Serruys, MD, PhD, et al. Fluvastatin for Prevention of Cardiac Events Following Successful First Percutaneous Coronary Intervention. JAMA. 2002; 287:3215-3222.

<sup>4</sup>Benghozi et al. Frequency of creatinine kinase elevation during treatment with fluvastatin. *Am J Card* 2002, Jan 15.

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 2001 年度の売り上げは 320 億スイフラン（約 2 兆 2,400 億円）、研究開発には約 42 億スイフラン（2,940 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 71,000 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> をご覧ください。

以上