

2004年12月8日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

**グリベック®最新データ発表 : 承認用量400mg/日投与で長期効果持続が証明。
さらに、高用量投与によって、治療効果改善の可能性が示唆される**

- ・ フィラデルフィア (Ph) 染色体陽性の慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) の初発患者を対象とした IRIS¹⁾ (International Randomized Study of Interferon vs. STI 571) 試験の 42 カ月データから、グリベック標準用量 (400mg/日) 投与の患者群で生存率 91% が証明。
- ・ Major Molecular Response (MMR)²⁾ を達成した患者の 98% で無増悪生存³⁾ が認められた。
- ・ さらに同患者群を対象とした他の試験から、800mg/日用量での治療を受けた患者において、標準用量 400mg/日を投与した患者に比べ、高い分子遺伝学的効果が認められた。

2004年12月6日、スイス・バーゼル発 - 米国カリフォルニア州サンディエゴで開催(2004年12月4~7日)された米国血液学会 (ASH) において、ノバルティスのグリベック® (一般名: メシル酸イマチニブ) に関する二つの新しい試験データが発表されました。

一つは、画期的な IRIS (International Randomized Interferon versus STI571) 試験の最新データで、5日、ASHの年次総会において発表されました。この試験データから、Ph染色体陽性の慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) の初発患者において、グリベックによる治療で早期に細胞遺伝学的効果を達成した患者では、達成できなかった患者に比べて、高い無増悪生存率が認められました。

ASHでは、もう一つの試験データが発表されました。これは、米国テキサス州ヒューストンにある M.D. アンダーソンがんセンターの研究者らによるもので、Ph染色体陽性の慢性期 CML の初発患者で、グリベックの 800mg/日投与群のほうが、標準用量の 400mg/日投与群より細胞遺伝学的完全寛解 (CCR)²⁾ が得られる可能性が高いことが示されました。高い CCR 達成率に加え、800mg/日投与群では観察期間 19 カ月 (中央値) での MMR が 67% に認められたのに対し、400mg/日投与群では、観察期間 36 カ月 (中央値) で 47% でした。

M.D. アンダーソンがんセンターの Jorge Cortes, MD, Department of Leukemia は「グリベックに関するデータが蓄積されるにしたがって、白血病細胞数を迅速に減少できれば、より良好な転帰が得られることが明らかになってきており、それは至適用量での治療によって達成できることがわかってきました。これらの新しいデータは、早期に高い治療効果が見られた患者では、再発が最大限に予防されることを示しています」と述べました。

試験の詳細

Abstract #21 慢性期CMLの初発患者に対する、イマチニブによる治療における効果の持続と高い細胞遺伝学的効果による長期的治療のベネフィット;RIS試験の最新データ

本試験は1,106例の患者を対象に行われました。観察期間42カ月において、グリベックの治療を受けた初発CML患者の98%に血液学的完全寛解 (CHR)²⁾ が認められ、91%にMCR²⁾ が、84%にCCRが認められました。

それらの患者のうちで、観察期間42カ月でCHRを維持し続けている患者は91%でした。さらに、MCRは91%、CCRは87%の患者で維持されていると推定され、グリベックによる効果が持続していることが認められました。

12カ月目にCCRとMMRが得られた患者では、観察期間42カ月での無増悪生存率は98%でした。しかし、一方CCRが認められたもののMMRが達せられなかった患者の無増悪生存率は90%であり、CCRが得られなかった患者では75%でした。

この試験において、グリベックによる治療中に見られた主な有害事象は血液毒性と肝毒性であり、NCIグレード3/4¹⁾の好中球減少症(16%)、貧血(4%)、血小板減少症(9%)、肝酵素上昇(5%)などがありました；他の薬物関連有害事象は16%の患者で見られました。

Abstract #999 未治療の慢性期CML初発患者における高用量メシル酸イマチニブ治療

2つ目の試験は、米国にあるM.D.アンダーソンがんセンターの研究者らによって実施されたもので、3つの連続した試験から構成されています。これらの試験において、初発未治療の慢性期CML患者222例が2つの群に分けられました。一方の群では、患者は1日400mgのグリベックが投与されたのに対して、もう一方の群では、1日800mgが投与されました。観察期間の中央値は、400mg/日投与群では36カ月、800mg/日投与群では19カ月でした。

800mg/日投与群の患者の推定無増悪生存率は、12カ月目で99%であったのに対して、標準用量の400mg/日投与群では92%でした。研究者らは、グリベック800mg/日投与によって、細胞遺伝学的完全寛解および分子遺伝学的寛解が高率で得られると結論付けています。

この2つの群における非血液毒性(骨髄外に対する毒性)は同様でしたが、血液毒性は800mg/日投与群に多く見られ、NCIグレードの3/4の貧血、好中球減少症および血小板減少症はそれぞれ800mg/日投与群で7%、39%、および27%の患者で見られました。一方、標準用量400mg/日投与群ではそれぞれ4%、20%、および12%でした。高用量群で実際に投与された用量の中央値は、12カ月目でも800mg/日であり、投与量の減量は評価可能患者112例中40例(36%)で必要でした。これに対して、標準用量投与群では43例中7例(14%)に留まりました。

グリベックについて

EUにおいてグリベックは、骨髄移植が第1選択治療として適用されない、Ph染色体陽性CMLの初発患者に対する治療に用いられています。米国では、グリベックはPh染色体陽性慢性期CMLの初発成人患者、および幹細胞（分化細胞を生じさせる未分化細胞）移植後に病気が再発した、あるいはインターフェロン治療に抵抗性のPh染色体陽性慢性期CMLの小児患者に対する適応が承認されています。日本では、グリベックはすべての病期のPh染色体陽性CMLの成人患者に対して承認されています。さらに、グリベックはすでに世界中80カ国以上で、急性期、移行期、またはインターフェロン治療無効後の慢性期におけるPh染色体陽性CMLの成人患者を治療するために承認されています。

さらにグリベックは、EU、米国および他の国々において、切除不能および/または転移性（他の身体部位に転移している）KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍（GIST）の患者の治療薬としても承認されています。日本では、グリベックはKIT（CD117）陽性GIST患者の治療薬として承認されています。

グリベックの有効性はCMLにおいては血液学および細胞遺伝学的効果と無増悪生存率、そしてGISTにおいては奏効率に基づいています。生存率の改善が証明された対照比較試験はありません。

禁忌、警告および有害事象

グリベックの第1選択薬としての試験（IRIS）における安全性は、他のCML患者を対象としたこれまでの他の第II相試験での安全性と同様でした。試験に参加した大半の患者で、有害事象が見られました。大部分の有害事象は軽度～中等度であり、有害事象のために治療を中止した患者は慢性期で2%、移行期で3%、急性転化期で5%にとどまりました。主な副作用は悪心、表在性浮腫、筋痙攣、発疹、嘔吐、下痢、出血、疲労感、頭痛、関節痛、咳、眩暈、消化不良および呼吸困難、ならびに好中球減少症および血小板減少症でした。

GISTにおける主な有害事象は頭痛、悪心、嘔吐、下痢、消化不良、筋肉痛、筋痙攣および痙攣、関節腫脹、皮膚炎、湿疹、発疹、浮腫、体液貯留、好中球減少症、血小板減少症または貧血でした。

グリベックは、イマニチブまたはその成分に過敏症の既往歴がある患者には禁忌となっています。妊娠可能な女性に対しては、グリベック服用中は避妊するよう指導する必要があります。

【注釈】

1) **IRIS Study (International Randomized Interferon versus ST1571)**：グリベック（STI571）と従来のCML治療であるインターフェロン とAra-Cの併用療法との初の比較対照試験で、慢性期CMLの初発患者を対象として実施された。

2) **血液学的効果、細胞遺伝学的効果および分子遺伝学的効果**：

血液学的効果(Hematologic Response: HR)とは、白血球数および血小板数の消失度合いにより効果を判定するもので、血液学的完全寛解（Complete Hematologic Response: CHR）とは、白血球数

10,000/mm³以下かつ分画の正常化、さらに血小板数500,000/mm³以下の状態が4週間以上継続したものを言う。

細胞遺伝学的効果 (Cytogenetic Response: CR)とは、Ph染色体 (CMLに特徴的にみられる異常遺伝子) の発現による効果の判定で、Major Cytogenetic Response (MCR) はPh染色体の発現が35%未満と確認された状態、細胞遺伝学的完全寛解 (Complete Cytogenetic Response: CCR) はPh染色体の消失が確認された状態を言う。

分子遺伝学的効果 (Molecular Response)とは、Ph染色体中に存在するPh染色体陽性CMLの原因遺伝子であるbcr-abl遺伝子mRNAの転写量による効果の判定で、細胞遺伝学的効果判定より高い感度を持つ。Major Molecular Response (MMR)とは、bcr-abl遺伝子mRNAのコピー数が、治療前に比べて1/1000未満になった状態を言う。Molecular responseは、薬物治療の効果とその予後を評価する新たなベンチマークとなりうる可能性が示唆されている。

3) **無増悪生存** 病期の進行なく、どのくらい生存しているかについての指標。本試験の場合、移行期/急性転化期への進行がないこと、白血球数の増加が認められない、さらにCHR、MCRの消失がないと定義されている。

4) **NCIグレード** 米国NCI (National Cancer Institute) の設定した共通毒性基準。特に抗がん剤の安全性に関しては、この基準を用いる。

グリベックに関する情報は、www.Glivec.comでご覧になれます。グリベックまたはノバルティスオンコロジーに関するさらに詳細な情報は、www.novartisoncologyVPO.comでご覧いただけます。

上記の発表には、現時点での将来への予想と期待が含まれています。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、医薬品とコンシューマーヘルスにおける世界的リーダーです。ノバルティスグループ全体の2003年度の売り上げは249億ドル (約2兆8,600億円) で、純利益は50億ドル (約5,770億円)、研究開発への投資は約38億ドル (約4,370億円) でした。スイス・バーゼル市に本拠を置くノバルティスは、約80,000人の社員を擁しており、世界140カ国以上で製品が販売されています。

詳細はインターネットをご覧ください <http://www.novartis.com>