

2005年1月28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、レトロゾールに関するリリースの日本語訳(要約)をご参考までにお届けします。

レトロゾールの大規模臨床試験結果が発表

早期乳がんにおける術後アジュバント療法における無病生存率で、
タモキシフェンを上回る、レトロゾールの優位性が初めて明らかに

- 観察期間26カ月(中央値)で、ホルモン受容体陽性の閉経後早期乳がん患者での無病生存率において、レトロゾールのベネフィットが有意に示された(再発のリスクが19%減少; $p=0.003$)。特に、他部位への広がり(遠隔転移)を有意に減少(遠隔転移のリスクが27%減少; $p=0.006$)。
- タモキシフェンと比較して、レトロゾールは、再発するリスクが最も高いとされる乳がん女性での無病生存に対し、最も顕著な優位性を示した。
- 現時点においてレトロゾールは、術後に行われる最初の治療(術後アジュバント療法)ならびに標準的なタモキシフェンによるアジュバント療法完了後の治療(Extended Adjuvant療法)の両方において、再発のリスクを有意に減少させることが示された、唯一の薬剤。
- ノバルティスは、2005年半ばに術後アジュバント療法を適応症として、世界的に承認申請を予定。

2005年1月26日、スイス、バーゼル発 -国際乳がん研究グループ(International Breast Cancer Study Group)によって、レトロゾールの大規模国際間試験“BIG 1-98(Breast International Group 1-98)”試験の結果が発表されました(観察期間は26カ月(中央値))。

ホルモン受容体陽性の閉経後早期乳がん患者を対象とした、レトロゾールによる術後アジュバント療法の結果、タモキシフェンと比較して、再発のリスクが有意(19%)に減少することが明らかになりました($p=0.003$)。特に、他の部位への広がり(遠隔転移)のリスクについては、27%減少させました($p=0.006$)。

無病生存できない全身性の転移リスク(無作為割付から全身性の転移、二次的な乳がん以外の悪性腫瘍の発現、あるいは再発を伴わないあらゆる原因の死亡のうち、最初に起こったもの)が、統計学的に有意に17%減少しました($p=0.02$)。死亡のリスクに関しては、レトロゾール投与群で14%の減少が見られましたが、有意差はありませんでした。

疾患の状況と生存率、そして長期にわたる忍容性について追跡するために、患者さんは引き続きモニターされます。

BIG 1-98試験は、ノバルティスの協賛により、世界27カ国で8,000人以上の閉経後早期乳がん女性を対象として実施された、無作為二重盲検比較試験（フェーズⅢ）で、レトロゾールとタモキシフェンとを直接比較するものです。本試験の結果、術後アジュバント療法を施行する上で最も再発するリスクが高いとされている患者、すなわち、乳がんの診断時に既にリンパ節転移を有している患者、および既に化学療法が施行されている患者において、レトロゾールは無病生存率に関して強い優位性を示しました。このような患者さんでは、遠隔転移が起こりやすく、乳がんによる死亡のリスクが最も高いとされています。

無病生存率は、BIG 1-98試験の主要評価項目で、臨床試験の無作為割付から再発（乳房温存療法後の乳房に限定した再発も含めて、最初に起こったもの）、遠隔転移、二次的な原発性腫瘍の発現、あるいはあらゆる原因による死亡までの期間と定義されています。

PD Dr. Beat Thurlimann, MD, Scientific Secretary General, Therapy of Early Breast Cancer Senology Center of Eastern Switzerland, Kantonsspital, St. Gallenは、「乳がんと闘っている女性にとっての最大の恐怖は再発でしょう。この大規模臨床試験の結果は、タモキシフェンと比較して、レトロゾールによってより多くの女性ががん患者が無病状態で過せるということを示すものです」と述べています。

今回発表されたデータは、レトロゾールによる“Extended Adjuvant”療法の有用性を示す、画期的なMA-17試験の結果を補完するものです。レトロゾールは、術後アジュバント療法とExtended Adjuvant療法の双方に効果を示す唯一のアロマターゼ阻害剤です。“Extended Adjuvant”とはタモキシフェンによる標準的な術後アジュバント療法完了後に実施する治療法と定義されています。レトロゾールは、早期乳がん患者を対象とした“Extended Adjuvant”療法の適応症について、すでに世界20カ国以上で承認されています。

術後アジュバント療法 乳がん手術後に引き続いて施行する補助療法のこと。その目的は不顕性のがん病巣（マイクロ・メタスタシス）を根絶することによって、乳がんの再発を予防することにあります。

Extended Adjuvant療法 :タモキシフェンによる5年間の標準的な術後アジュバント療法完了後に行う治療と定義されています。タモキシフェンによる治療は術後5年間においては有効ですが、5年間を超えて継続する場合の有用性は証明されていません。レトロゾールは、タモキシフェン治療完了後の乳がん再発の継続するリスクを効果的に減少させる初めての治療薬です。

Diane Young, MD, Vice President and Global Head, Clinical Development at Novartis Oncologyは、「この結果は、乳がん患者さんとノバルティスにとって、非常にエキサイティングなニュースとなります。レトロゾールは、閉経後早期乳がん患者のタモキシフェンによる標準的な術後アジュバント療法完了後の治療、すなわち“Extended Adjuvant療法”の薬剤として、再発リスクを有意に減少することが証明された唯一のホルモン療法剤です。そして今、術後アジュバント療法においても、レトロゾールが無病生存率でタモキシフェンを有意に上回ることが初めて証明されたのです」と述べています。

試験の詳細について

BIG 1-98は、再発リスクを最小限にするための最も効果的な治療方法を決定するために、術後5年間のレトロゾールとタモキシフェンを直接比較するデザインと、それに加えて両薬剤を切り換えるデザインの両方が含まれた唯一の臨床試験です。患者さんは次の群に無作為に割り付けられています；

- 1) タモキシフェン5年間投与
- 2) レトロゾール5年間投与
- 3) タモキシフェン2年間投与後、レトロゾール3年間投与
- 4) レトロゾール2年間投与後、タモキシフェン3年間投与

単独投与群か、あるいは薬剤の切り換え投与群か、いずれの群が最も優れた効果を示すかを予見する本試験の新たなデータは、2008年に明らかになる見込みです。

本試験において、タモキシフェン投与群に比べレトロゾール投与群の方が、膣出血、ほてり、子宮内膜がんが有意に減少しました。高コレステロール血症、グレード3-5の脳血管発作や他の心循環系イベントは、レトロゾール投与群に多く見られました。エストロゲンを遮断する治療において予測されるように、現時点までに新たに骨折が報告された患者数は、レトロゾール投与群、タモキシフェン投与群でそれぞれ5.8%および4.1%でした。グレード3-5の血栓塞栓イベントは、タモキシフェン投与群でより多く見られました。再発が見られない患者において、脳血管発作による死亡はレトロゾール投与群7例に対してタモキシフェン投与群1例、同様に心臓が原因となる死亡は26例に対して13例で、レトロゾール投与群に多く見られました。これらの死亡と乳がんの再発以外の他の要因による死亡をまとめた生存率については有意差は見られませんでした。本試験における全ての死亡例は、タモキシフェン投与群においてより多く見られました。

レトロゾールについて

アロマターゼ阻害剤「レトロゾール」は、1日1回投与の経口剤で、ホルモン受容体陽性またはホルモン受容体不明の局所進行性または転移性乳がんの閉経後女性に対する第一選択薬です。また、抗エストロゲン療法後に病気が進行した閉経後女性における進行性乳がんや、ネオアジュバント（術前）療法にも適用されていますが、国によって承認されている適応症は異なります。レトロゾールは、現在、世界80カ国以上で発売されています。また、早期乳がん患者を対象とした“Extended Adjuvant”治療の適応症について、すでに世界20カ国以上で承認されています。

レトロゾールの有害事象および禁忌

これまでの臨床試験において、レトロゾールで最も多く見られた有害事象は、ほてり、関節炎、関節痛、筋肉痛でした。その他報告されている有害事象としては悪心、疲労感、食欲不振、食欲増進、末端の浮腫、頭痛、めまい、嘔吐、消化不良、便秘、下痢、脱毛症、発汗、発疹、筋肉痛、骨痛、関節炎、関節痛、体重増加でした。

レトロゾールは妊娠中あるいは授乳中、または閉経前の女性患者さんには禁忌とされています。さらに、レトロゾールあるいはその他の含有成分に対して、過敏症の既往歴のある患者さんにも禁忌となっています。

免責条項

本リリースには、現時点における将来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、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場合があることをご了解下さい。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をご参照下さい。

ノバルティスについて

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2004年の売上高は282億米ドル（約3兆507億円）で、当期純利益は58億米ドル（約6,228億円）、研究開発費は42億米ドル（約4,544億円）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81,400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。www.novartis.com