

2005年5月17日

報道関係各位

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無病生存で、 タモキシフェンを上回る、レトロゾールの優位性が証明

- タモキシフェンと比較してレトロゾールは、閉経後早期乳がん女性での無病生存に対する優位性を示す。特に、再発リスクの高いサブグループで、再発リスクがより顕著に減少(乳がん診断時にリンパ節転移を有する患者:29%減少、化学療法が施行された患者:30%減少)。
- レトロゾールは他部位への広がり(遠隔転移)のリスクも有意に減少。

2005年5月13日、スイス、バーゼル発 –米国フロリダ州オーランドで開催されている米国臨床腫瘍学会(ASCO: American Society for Clinical Oncology)で、国際乳がん研究グループ(International Breast Cancer Study Group)によって実施された、レトロゾール(海外での販売名:フェマラ®)の大規模国際間試験(Breast International Group 1-98) BIG1-98試験の結果が発表されました。それによると、閉経後早期乳がん患者を対象とした術後最初に行う“術後アジュバント療法”において、タモキシフェンと比較して、レトロゾールは再発リスクを19%減少($p=0.003$)し、無病生存期間を延長することが明らかになりました。

さらに重要なことは、レトロゾールによる術後アジュバント療法の結果、特に、再発リスクの高い二つのサブグループ、すなわち、乳がん診断時に既にリンパ節転移を有している患者グループと、既に化学療法が施行されている患者グループの無病生存に、より顕著な改善が見られ、再発リスクがそれぞれ29%、30%減少しました。

試験に参加したすべての閉経後早期乳がん患者では、他の部位への広がり(遠隔転移)のリスクが、タモキシフェンと比較して27%減少($p=0.0012$)することが明らかになりました。遠隔転移を起こす患者さんでは、乳がんによる死亡リスクがより高く、この結果は非常に重要です。

また、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、統計学的な有意差は見られませんでした。 $(p=0.15)$ 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。

PD Dr. Beat Thurlimann, MD, Scientific Secretary General, Therapy of Early Breast Cancer Senology Center of Eastern Switzerland, Kantonsspital, St. Gallenは、「ホルモン受容体陽

性の閉経後早期乳がん患者にとって、術後5年間の再発リスクはより高いと言われていません。このBIG1-98試験結果は、タモキシフェンと比較して、レトロゾールが再発リスクと遠隔転移リスクを減少し、ひいては死亡のリスクファクターを減少する、より有用な治療方法を提供する可能性を示しています」と述べています。

Diane Young, MD, Vice President and Global Head, Clinical Development at Novartis Oncologyは、「この結果は、Extended Adjuvant療法における結果と同様、レトロゾールががんの遠隔転移リスクを減少し、乳がん再発の最も高いリスクを有する患者さんにおける再発を防御する可能性を示しました。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、レトロゾールによる治療でより多くの女性がん患者が、乳がんの再発のない状態で過せるということを示すものです。私たちは、今後引き続き実施されるBIG1-98試験での薬剤切り替え群から得られる、新たな結果に大いに期待しています」と述べています。

試験の詳細について

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Ⅱ）です。その観察期間は26カ月（中央値）です。

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

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浸潤的な乳房に限定した再発、遠隔転移、浸潤的な反対側の乳房での再発、二次的な乳がん以外の原発性腫瘍の発現、あるいはあらゆる原因による死亡までを含めたものが、最初に起こるまでの期間と定義されています。

レトロゾールとタモキシフェンを直接比較するBIG1-98試験の最終解析から得られた最初の結果は、2005年1月にスイスのザンクトガレン（St. Gallen）で開催された、第9回国際会議の早期乳がんの第一次治療のセッションで発表されました。本試験は、国際乳がん研究グループ（International Breast Cancer Study Group）によって実施され、デンマーク乳がん研究グループ、フランスのFNCLCCグループ、ヨークシャーグループなどの多くの独立した研究センターも参画しました。

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。

BIG1-98試験の最初のデータに基づいて、ノバルティスは、術後アジュバント療法におけるレトロゾールの単独投与について、2005年半ばまでに世界的に承認申請する予定です。

本試験の範囲で見られた有害事象は、既に公表されているデータと一致していました。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（3.3% vs. 6.6%）、ほてり（33.5% vs. 38%）、子宮内膜の生検（2.3% vs. 9.1%）、浸潤的な子宮内膜がん（0.2% vs. 0.5%）で有意に減少しました。血拴塞栓イベントについても、全体としてはレトロゾール投与群、タモキシフェン投与群がそれぞれ1.5%、3.5%で、重篤な症例においてはそれぞれ0.8%、2.1%とレトロゾール投与群が有意に減少していました。血中コレステロールの空腹時以外での平均値では、レトロゾール投与群の方が、タモキシフェン投与群よりわずかに高い値を示しました。また、重篤な虚血性心疾患は、レトロゾール投与群1.1% vs. タモキシフェン投与群0.6%、心筋梗塞はレトロゾール投与群0.5% vs. タモキシフェン投与群0.3%と、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5.7%、4.0%でした。

死亡例については、概してレトロゾール投与群に比べ（166例）、タモキシフェン投与群（192例）において多く見られました。特に、乳がんそのものによる死亡は、レトロゾール投与群で111例、タモキシフェン投与群で154例でした。乳がんが再発しなかった患者では、心臓が原因となる死亡は、レトロゾール投与群で13例、タモキシフェン投与群で6例でした。これらのデータについては、さらなる解析が実施されています。

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、現在、世界90カ国以上で発売されている、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。

さらに、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、米国やEU諸国を含む世界57カ国ですでに承認されています。

今回発表されたBIG1-98試験データは、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。“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、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。

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。

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、骨粗しょう症、骨折でした。

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^注）で、当期純利益は56億米ドル（約6,049億円^注）、研究開発費は42億米ドル（約4,544億円^注）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

（注）1米ドル = 108円（2004年のおよその期中平均レート）で換算

以上