

2006年1月23日

報道関係各位

- 閉経後乳がん治療薬 -

**「フェマーラ®錠 2.5mg」の承認を取得**

閉経後乳がん治療のパラダイムを変える、新たな選択肢となる可能性に期待

ノバルティス ファーマ株式会社(代表取締役社長:馬場宣行)は、本日(1月23日)、閉経後乳がんの治療薬として、「フェマーラ®錠 2.5mg(一般名:レトロゾール錠)」の承認を取得しました。

アロマターゼ阻害剤「フェマーラ」は1日1回投与の経口剤で、閉経後の乳がん治療薬として、すでに世界90カ国以上で発売されています。今回の承認によって、乳がん内分泌治療において標準的治療薬の一つとされているフェマーラを、日本の患者さんにも提供することができるようになりました。特に、手術後に実施される補助療法では、手術直後からの投与、およびタモキシフェン治療終了後の患者さんにおける、再発リスクの減少や無病生存期間の延長で有意な改善を示しており、治療パラダイムを変える可能性が期待されています。

今回の承認に際し、聖路加国際病院の乳腺外科部長でプレストセンター長の中村清吾先生は、「乳がん治療においては、手術後の再発を防ぐために行われる補助療法が非常に重要です。フェマーラは海外の大規模臨床試験<sup>1)</sup>によって、手術直後から投与した場合およびタモキシフェン治療終了後から投与した場合でも、患者さんの再発リスクや死亡のリスク因子である遠隔部位への転移を有意に減少させることが証明されており、長期にわたる乳がん治療において意義のある薬剤が承認されたこととなります」と述べています。

<sup>1)</sup> 「参考資料 2.臨床試験データ」の項をご参照ください。

また、乳がん患者会「あけぼの会」会長のワット隆子さんは「すでに海外で閉経後の乳がん患者に広く用いられ、その効果が実証されている薬剤が日本でも承認されたことは、日本の乳がん患者さんにとって選択肢が増えたことになるので、朗報で、ありがたいことです」とコメントを寄せています。

**閉経後乳がんとアロマターゼ阻害剤「フェマーラ」の作用機序**

乳がんはホルモン依存性のがんで、女性ホルモンであるエストロゲンが乳がん細胞にあるエストロゲン受容体に結合することによって増殖します。閉経前の女性では、主に卵巣からアロマターゼという酵素の働きによってエストロゲンが生成されます。一方、閉経後の女性では、卵巣機能の低下もしくは喪失に伴いエストロゲンの生成・分泌の機能は低下していますが、副腎から分泌される男性ホルモン(アンドロゲン)から、脂肪組織などに存在するアロマターゼによって生成され、これが乳がんの増殖に関与します。フェマーラは、このアロマターゼを阻害することによって、アンドロゲンからエストロゲンの生成を抑止することでがんの増殖を抑制します。

## 閉経後乳がん治療におけるフェマラーの位置づけ

閉経後乳がんでは、患者さんの病状やがんの進行状況によって、様々な治療方法が用いられています。今回の承認によりフェマラーは、ホルモン(エストロゲン)受容体陽性の閉経後早期乳がんの患者さんに対して、手術後の再発防止のために行われる補助療法、ならびに手術の適応としない進行・再発の閉経後乳がんの患者さんに対する治療に、広く用いることができます。

## 術後補助療法

乳がんの場合、手術によってがんを切除しても、目に見えない微小転移がある可能性があり、それが再発するとその後の治癒は非常に難しくなります。術後補助療法は、この目に見えない微小転移の増殖を徹底的に抑制し、再発を防ぐために行われる治療法で、乳がん治療において最も重要です。

乳がんの術後補助療法においては、タモキシフェンというホルモン剤が標準的に最長5年を目処に、手術直後から使用されています。しかし、5年を超えて治療を継続する有用性は証明されておらず、従来はタモキシフェンによる術後補助療法の終了後の補助療法は存在しませんでした。フェマラーは、手術直後から投与した場合でも、タモキシフェンによる術後補助療法が終了した後の補助療法においても、再発リスクを有意に減少させることが大規模臨床試験によって証明された唯一の乳がん治療薬です。

### ：手術直後から開始する補助療法(イニシャル・アジュバント)

海外で実施された大規模臨床試験「BIG 1-98」の結果、フェマラーが再発リスクを有意に減少させ、また無病生存期間を延長することが明らかになり、術後補助療法の初期治療としてもフェマラーを用いることが承認されました(詳細は、参考資料の臨床データの項をご参照ください)。この適応症は、米国においても昨年12月28日に承認されました。ヨーロッパを含む世界中の国々でも申請中です。

### ：タモキシフェンによる術後補助療法終了後の治療 (エクステンディド・アジュバント)

フェマラーは、タモキシフェン治療終了後の乳がん再発リスクを効果的に減少させることが、大規模臨床試験(MA-17: 詳細は、参考資料の臨床データの項をご参照ください)によって証明されている初めての治療薬です。

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2005年の売上高は322億米ドル(約3兆5,433億円)で、当期純利益は61億米ドル(約6,755億円)、研究開発費は48億米ドル(約5,330億円)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91,000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/>

以上

## < 参考資料 >

### 1. フェマラ®錠2.5 mgの概要

**製品名** : フェマラ®錠2.5 mg  
(Femara®)

**一般名** : レトロゾール (Letrozole)

**効能・効果** : 閉経後乳癌

**用法・用量** : 通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5 mg を経口投与する。

**承認日** : 2006年1月23日

**製造販売** : ノバルティス ファーマ株式会社

**共同販売** : 中外製薬株式会社

### 2. 臨床試験データ

今回の承認は、次の臨床試験データに基づくものです。

#### 【1】国内臨床試験

##### (1) 一般臨床試験

抗エストロゲン剤による治療歴のある閉経後乳がん(進行・再発)の患者さんを対象とした、一般臨床試験において、本剤1日1回2.5mg投与の奏効率は29.0%でした。

##### (2) 後期第 相試験:第2次治療

抗エストロゲン剤に対して無効となった閉経後乳がん(進行・再発)の患者さんを対象とした、後期第 相試験において、本剤1日1回2.5mg投与の奏効率は21.1%でした。

#### 【2】海外大規模臨床試験

##### (1) タモキシフェンとの比較試験:第1次治療

世界29カ国で実施した閉経後進行性乳がんの患者さんの大規模臨床試験において、主要評価項目である病状が悪化するまでの期間の中央値はフェマラ群で9.4ヵ月、タモキシフェン群で6.0ヵ月であり、フェマラ群はタモキシフェン群と比較して、病状が悪化するリスクを約30%低下しました。

##### (2) 術後補助療法(イニシャル・アジュバント)に関するタモキシフェンとの比較試験

###### (BIG 1-98試験)

Breast International Group主導により、ホルモン受容体陽性の閉経後早期乳がんの患者さんを対象とした術後補助療法(イニシャル・アジュバント)として実施した大規模臨床試験において、主要評価項目である無病生存率に関して、フェマラ群はタモキシフェン群と比較して再発のリスクを相対的に19%低下させ、5年時点での無病生存率はフェマラ群で84.0%、タモキシフェン群で81.4%でした。特に、乳がんの重要な予後因子である腋窩リンパ節転移陽性例において、フェマラ群はタモキシフェン群と比較して、再発のリスクを相対的に29%低下させました。また、副次的評価項目である遠隔再発についても、フェマラ群は相対的に27%減少させました。

### **(3) 術後補助療法(エクステンディド・アジュバント)に関するプラセボとの比較試験 (MA-17試験)**

National Cancer Institute of Canada主導による、ホルモン受容体陽性の閉経後早期乳がんの患者さんを対象とした、タモキシフェンによる術後補助療法完了後の治療(エクステンディド・アジュバント)として実施した大規模臨床試験において、主要評価項目である無病生存率に関して、フェマール群はプラセボ群と比較して再発のリスクを相対的に42%低下させ、4年時点での無病生存率はフェマール群で94.4%、プラセボ群で89.8%でした。また、副次的評価項目である遠隔再発についても、フェマール群は再発リスクを40%減少させました。全生存率については両群間で同等でしたが、腋窩リンパ節転移陽性症例においてフェマール群は、死亡のリスクを39%改善しました。

### **3. 副作用**

国内臨床試験において、290例中119例(41.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められました。そのうち臨床症状が25.9%(75例)、臨床検査値異常が25.2%(73例)でした。主な臨床症状は、ほてり6.6%(19件)、頭痛3.1%(9件)、関節痛2.8%(8件)、悪心2.4%(7件)、発疹2.1%(6件)、そう痒症2.1%(6件)、浮動性めまい1.7%(5件)等でした。臨床検査値異常の主なものは、血中コレステロール増加8.3%(22件/265例中)、ALT (GPT) 増加7.9%(22件/278例中)、ALP増加7.3%(20件/275例中)、 $\gamma$ -GTP増加6.6%(17件/258例中)、AST (GOT)増加6.4%(18件/280例中)等でした。

### **4. 禁忌**

妊婦または妊娠している可能性のある婦人、授乳婦、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者への投与は禁忌となっています。