

2008年12月18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）が発表しましたリリースの日本語訳（要約）をご参考までにお届けします。

慢性骨髄性白血病治療薬「グリベック®」 7年間投与の最新データ発表

- 慢性骨髄性白血病患者さんの「グリベック」投与7年目における全生存率は86%
投与7年目に慢性期から病期が進行した患者さんは1人
- 別の研究報告では、「グリベック」血中濃度が低い患者さんは分子遺伝学的効果も低いことから、最適な効果を得る上での血中濃度モニタリングの重要性を示唆

2008年12月8日、スイス・バーゼル発 — 「グリベック」（一般名：メシル酸イマチニブ）の大規模臨床試験である International Randomized Interferon versus STI571（IRIS）試験の最新のデータが米国血液学会（ASH：American Society of Hematology）の第50回年次大会で発表され、「グリベック」で治療を開始した慢性骨髄性白血病（CML）患者さんの86%が、投与7年目においても生存していることが報告されました¹。これは、致命的な病であるフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病（Ph+ CML）の患者さんにおいて観察されている生存期間としては最も長いものとなります。

IRIS試験では、投与6年目から7年目の間に病期が進行した早期慢性期のCML患者さんは1名であったことが報告されました¹。本試験が2001年に開始されて以来、病期の進行率は毎年極めて低いことが報告されています¹。

IRIS試験ではまた、「グリベック」服用を継続している患者さんの85%から90%が、投与6年目までに分子遺伝学的寛解（MMR）を達成している¹ことが明らかとなっています。MMRの達成は、白血球の過剰生成に関与する異常なタンパクの減少を示し、長期の無増悪生存に対する最も優れた予測因子である可能性が示唆されています。

「今回のIRIS試験の7年目のデータにおいても、イマチニブ服用患者さんは長期にわたり目覚ましい生存率を示しています」と英国ニューキャッスル大学血液学上級講師であるステイブン・オブライエン医学博士（Stephen O'Brien, MD PhD, Senior Lecturer in Hematology, University of Newcastle, United Kingdom）は述べています。「長期にわたる解析によって、重要な新しい知見が明らかになり、グリベック服用患者さんの臨床効果が極めて持続的であることが確認できたことは大きな励みになります」。

別の研究である Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Study (TOPS) からの新たな解析も ASH で発表され、初発の患者さんが「グリベック」を 1 日に 800 mg 服用した場合、標準的な 1 日 400 mg の服用に比べて有意に早く MMR に到達し、以前の知見を裏付ける結果が得られました²。なお、主要評価項目である投与 12 カ月までの MMR 達成率は、依然として高用量群で高かったものの、統計学的有意性には達しませんでした²。TOPS ではさらに、「グリベック」の血中濃度を適切に維持することが、より高い MMR の達成率に関係していることを明らかにしています³。

「私たちの CML に対する取り組みは、強力な臨床試験プログラムにとどまりません」とノバルティスオンコロジーのグローバルメディカルアフェアーズ部門統括責任者であるダイアン・ヤング (Diane Young, MD, Head of Global Medical Affairs at Novartis Oncology) は述べています。「私たちは、グリベックの血中濃度と効果には相関関係があることから、現在、全世界的な包括的支援プログラムを通じて、患者さんや医師がグリベックの血中濃度をモニターできるようにすすめています」。

慢性骨髄性白血病 (CML) は、がん化した白血病細胞が生成される血液と骨髄のがんのひとつです⁴。ほぼすべての CML 患者さんはフィラデルフィア染色体という異常染色体を有しており、そこにコードされている遺伝子から産生された Bcr-Abl タンパクによる自立的かつ恒常的な増殖シグナル亢進により CML を発症するとされています⁵。

Bcr-Abl の活性を阻害する初期治療薬である「グリベック」は、Ph+ CML の治療に大きな変革をもたらし、現在ではこの疾患における標準治療となっています。グリベックの導入前には、Ph+ CML 患者さんの約 50% が、通常 3 年から 5 年かけて、慢性期からより進行した段階へと移行していました。患者さんが致死的な急性転化期に達すると、生存期間は通常 3 カ月から 6 カ月間でした⁶。

研究の詳細

IRIS 試験は、慢性期の Ph+ CML と新たに診断された患者さん 1,106 名を対象に、16 カ国 177 の施設で行われたオープンラベル方式の第 III 相臨床試験です。本試験では患者さんは 2 つの群に振り分けられ、「グリベック」群の患者さんは 1 日に「グリベック」400 mg の投与を、他群の患者さんは毎月 10 日間、インターフェロン (IFN) 5 MIU/m²/日とシタラビン (Ara-C) 20 mg/m²/日の併用投与を受けました。忍容性の問題や十分な効果が出ない、あるいは効果消失のため、INF/Ara-C 群の患者さんの 65% が「グリベック」に切り換えました。しかし、「グリベック」群から IFN/Ara-C 投与に切り換えた患者さんはわずか 3% でした。

IRIS 試験では、「グリベック」による治療は忍容性に優れており、投与 6 年目と 7 年目の間で、新たな安全性の問題は見られませんでした¹。

TOPS は多国間・多施設協同・無作為化・オープンラベル方式の第 III 相臨床試験で、19 カ国、103 の施設が参加しています。全リスク分類の、それまで未治療であった慢性期初発 Ph+ CML 患者さん 476 名が、「グリベック」800 mg/日または標準の 400 mg/日用量の投与群に 2:1 の比率で無作為割付けされました。

治療から 3 カ月、および 6 カ月までの時点に、400 mg/日と比べ 800 mg/日用量を服用した患者さんの方が有意に MMR を達成しています (グリベック 400 mg/日対 800 mg/日=3%対 12% (3 カ月時点)、17%対 34% (6 カ月時点))。

TOPS では、「グリベック」の血中濃度を 1,165 ng/mL 以上に維持した患者さんは、血中濃度が低い患者さんと比較して、投与 12 カ月時においてより高い MMR 率を達成しています (58%対 38%)。800 mg/日群の患者さんの大部分 (88%) は 1,165 ng/mL の血中濃度を達成したのに対し、400 mg 群では 52% でした³。

TOPSでは、投与12カ月時において有害事象を理由に投与を中止した率は、800 mg群および400 mgでそれぞれ5.6%および1.3%でした。800 mg/日用量は、グレード3/4の血液学的臨床検査値の異常を含むより高頻度の有害事象が関連しています²。グレード3/4の生化学的臨床検査値異常の比率において、2用量間で差異はありませんでした³。

以上

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。したがって、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 Form20-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、ヘルスケア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2007年の売上高は381億米ドル（約4兆4,925億円）で、当期純利益は65億米ドル（約7,717億円）、研究開発費は64億米ドル（約7,552億円）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98,000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>

参考文献

1. O'Brien S, et al. International Randomized Study of Interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. Abstract # 186. American Society of Hematology 2008 Annual Meeting, San Francisco, CA.
2. Cortes J, et al. A Phase III randomized, open-label study of 400 mg versus 800 mg of imatinib mesylate in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular endpoints: 1-year results of TOPS (Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity) Study. Abstract #335. American Society of Hematology 2008 Annual Meeting, San Francisco, CA.
3. Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetic exposure and its correlation with clinical outcome in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia for 400 mg and 800 mg daily doses (Tyrosine Kinase Dose Optimization Study[TOPS]). Abstract #447. American Society of Hematology 2008 Annual Meeting, San Francisco, CA.
4. Novartis Oncology. Gleevec: What is PH+ CML? <http://www.gleevec.com/info/cml/index.jsp>.
5. Sawyers C. *New England Journal of Medicine*. Chronic myeloid Leukemia. April 29, 1999, Volume 340:1330-1340.
6. Imatinib Halts Progression to Advanced Stages of Ph-Positive Chronic Myeloid Leukemia in 6th Year of Treatment. *Oncology*. January 1, 2008, Vol. 22 No. 1.