

2008年12月22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。

ノバルティスのエベロリムス、第 III 相臨床試験開始へ 転移性乳がん患者さんで ハーセプチン®への耐性を克服する可能性

- ハーセプチン+化学療法にエベロリムス (RAD001)を併用投与した2つの第 I 相臨床試験では、それぞれ 77%と 62%の患者さんに腫瘍の増殖抑制効果が確認された
- ノバルティスは経口 mTOR 阻害剤エベロリムスを、ハーセプチン+化学療法の併用薬として評価する第III相臨床試験を開始予定

2008年12月12日、バーゼル - この度発表された2つの早期臨床試験の新しいデータによると、エベロリムス(開発コード: RAD001、海外で承認申請中の製品名「Afinitor®」)が、HER2 陽性転移性乳がん患者さんのハーセプチン® (一般名: トラスツズマブ) に対する耐性を克服する可能性が示されました^{1,2}。こうした結果を受け、ノバルティスは、エベロリムスの乳がん治療における可能性を検証するための第 III 相臨床試験を開始する予定です。

これら2つの第 I 相臨床試験の結果は、第 31 回サンアントニオ乳癌シンポジウムで発表されたものです。試験結果の初期報告は、今年開催された米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO) の年次大会で発表されています。

1 本目の第 I 相臨床試験の最新のデータは、ハーセプチン耐性が確認されている HER2 陽性転移性乳がん患者さんに対して、ハーセプチンと週 1 回のタキソール® (一般名: パクリタキセル)^{**} にエベロリムスを併用した場合、腫瘍の増殖が 77%の患者さんで抑制されることを示しています。さらに、今回のデータでは、完全奏効した症例も認められています。

2 本目の第 I 相臨床試験の最新データでは、多数の前治療を受けハーセプチンに耐性となった HER2 陽性の転移性乳がん患者さんに対して、ハーセプチンとナベルピン® (一般名: ビノレルビン)^{***} にエベロリムスを併用することで、62%の患者さんで腫瘍の増殖が抑制され、エベロリムスの抗腫瘍効果が期待できることが分かりました。

米国アトランタにあるエモリー大学医学部のルース・オーリーガン博士 (Ruth O'Regan, MD, Emory University School of Medicine, Atlanta GA) は次のように述べています。「今回発表されたデータによって、エベロリムスがハーセプチン耐性を克服し、患者さんの治療への反応を回復させる可能性が確認されました。これらはハーセプチンに耐性となった HER2 陽性の転移性乳がん患者さんにとって重要な結果です」。

前臨床試験データでは、mTOR 阻害剤であるエベロリムスが、ハーセプチン耐性を形成する経路に作用し、耐性となった患者さんの反応を回復させる可能性があることが示されました。

エベロリムスは、直接的な抗腫瘍効果と、乳がん発症経路のうち最も重要な 2 つの経路である erbB 受容体と HER2 が関わる経路に作用することによって効果を発揮します。

ノバルティス オンコロジー事業部のエグゼクティブ・バイス・プレジデント兼グローバル開発責任者であるアレッサンドロ・リバ博士 (Alessandro Riva, MD, Executive Vice President & Global Head of Development, Novartis Oncology) は次のように述べています。「これらの臨床試験によって、転移性乳がんの患者さんに対するエベロリムスのベネフィットが示されたことを嬉しく思います。ノバルティスは、乳がん以外のがん種におけるエベロリムスの可能性とともに、乳がんの新しい治療法としての、ハーセプチンとエベロリムス併用の可能性をさらに評価していきます」。

ノバルティスは、HER2 陽性転移性乳がん患者さんを対象として、ハーセプチンと化学療法に併用した場合のエベロリムスの可能性を検証する国際第 III 相臨床試験を開始する予定です。この試験には日本も参加を検討しています。

1 本目の試験の詳細

この試験は、多数の前治療を受けハーセプチンに耐性となった HER2 陽性転移性乳がん患者さんを対象としたオープンラベル・多施設・用量漸増第 I 相試験で、タキソール (第 1 日目、8 日目、15 日目、以降 28 日毎に 60 分以上かけて静注で 80 mg/m² を投与) とハーセプチン (30 分以上かけて静注で 2 mg/kg を毎週投与) との併用で、エベロリムスの連日投与 (5 mg, 10mg) と週 1 回投与 (30 mg, 50 mg, 70mg) を評価しました¹。

投与群全体の病勢コントロール率は 77%でした (完全奏効/部分奏効/16 週間以上の病勢安定)。多数の前治療を受けており、有効性評価が可能な患者数は全体で 22 名で、エベロリムス 1 日 5 mg/日投与群に 5 名、エベロリムス 1 日 10 mg/日投与群に 8 名、エベロリムス 30 mg/週投与群に 9 名が割り付けられました。エベロリムス 5 mg/日投与群は 5 名のうち 1 名に完全奏効、4 名に部分奏効が見られました。エベロリムス 10 mg/日投与群では、1 名に部分奏効、6 名に病勢安定、1 名に進行が見られました。エベロリムス 30 mg/週投与群は 9 名のうち 3 名に部分奏効、5 名に病勢安定、1 名に進行が見られました。最初の投与サイクルで生じた用量制限毒性は、エベロリムス 5 mg/日投与群、エベロリムス 10 mg/日投与群、エベロリムス 30 mg/週投与群に、発熱性好中球減少症、口腔粘膜炎、錯乱がそれぞれ生じました¹。治療に関連すると思われるグレード 3 または 4 の有害事象で、もっとも多く報告されたもの (≥10%) は、好中球減少症、リンパ球減少症、口内炎、白血球減少症、脱毛症、貧血でした。

2 本目の試験の詳細

この試験は、オープンラベル・多施設・第 I 相試験であり、ナベルピン (第 1 日目、8 日目に 10~15 分かけて 25 mg/m² を静注、21 日毎に繰り返す) とハーセプチン (30 分以上の静注で 2 mg/kg を毎週投与) との併用でエベロリムスの毎日投与 (2.5 mg, 5 mg, 10 mg) と週 1 回の投与 (20 mg, 30 mg, 50 mg, 70 mg) を評価しました。本試験は、タキサンによる前治療歴があり、ハーセプチン投与中または投与直後にがんが進行した患者さんを対象にしています。前治療としての化学療法レジメン数は、中央値 3 レジメン (範囲 1~5)²でした。

投与群全体の病勢コントロール率は、62%で(完全奏効/部分奏効/16 週間以上の病勢安定)、これまで、多数の前治療を受けていた患者さん 34 名を対象に評価が行われています (割付けはエベロリムス 5 mg/日投与群 15 名、20 mg/週投与群 6 名、30 mg/週投与群 13 名)。5 mg/日投与群は、15 名のうち 1 名に完全奏効、2 名に部分奏効、9 名に安定、3 名に進行が見られました。20 mg/週投与群は、6 名のうち 1 名に部分奏効、3 名に安定、2 名に進行が見られました。30 mg/週投与群は、13 名のうち 2 名に部分奏効、9 名に安定、2 名に進行が見られました。5 mg/日投与群に生じた用量制限毒性は、グレード 3/4 の好中球減少症、グレード 3 の口内炎、倦怠感、食欲不振などでした。30 mg/週投与群に生じた用量制限毒性は、グレード 3/4 の好中球減少症のみでした²。エベロリムスの 20 mg/週投与群には用量制限毒性は認められませんでした。治療に関連すると思われるグレード 3/4 の有害事象で、もっとも多く報告されたもの (≥10%) は、好中球減少症、口内炎、白血球減少症でした。

エベロリムスについて

「アフィニトール(RAD001)」は、1日1回の経口投与で、mTOR タンパク（がん細胞の分裂と血管新生の中心的制御因子）を持続的に阻害することで、がん治療に新たなアプローチを提供する薬剤です。乳がんに加えて、腎細胞がん、神経内分泌腫瘍、リンパ腫、胃がん、肺がん、その他の及び結節性硬化症に対し、単独または既存の治療薬との併用による開発が進行中です。

がん領域において、エベロリムスの安全性と有効性のプロファイルはまだ確立されておらず、がん領域で製品化されるという保証はありません。

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'Regan, R., et al. RAD001 (everolimus) in Combinations with Weekly Paclitaxel and Trastuzumab in Patients with HER-2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer with Prior Resistance to Trastuzumab: A Multicenter Phase I Clinical Trial. Poster presented at SABCs 2008.
- 2 Fasolo, A., et al. Multicenter Phase I Clinical Trial of Daily and Weekly Everolimus (RAD001) in Combination with Vinorelbine and Trastuzumab in Patients with HER-2-Overexpressing in Metastatic Breast Cancer with Prior Resistance to Trastuzumab. Poster presented at SABCs 2008.

* In the US, Herceptin is a registered trademark of Genentech, Inc. Internationally, Herceptin is a registered trademark of Roche.

** Taxol is a registered trademark of Bristol-Myers Squibb Company.

*** Navelbine is a registered trademark of Pierre Fabre Pharmaceuticals Inc.