

2010年6月11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。

## 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で最新データが発表 初発の慢性骨髄性白血病 (CML) 患者さんの病期進行の抑制において 「タシグナ®」が「グリベック®」を有意に上回る

- 2剤を直接比較した初の臨床試験からの新データ (フォローアップ期間中央値 18 カ月) が 6 月 7 日に ASCO (米国臨床腫瘍学会) で発表
- 「タシグナ」はより深い分子遺伝学的効果をもたらし、病期進行率を有意に低下させ、その結果、CML による死亡が減少
- 「タシグナ」では、分子レベルでも白血病細胞が検出されないきわめて高い治療効果の達成率が「グリベック」の 3 倍に
- 観察期間中央値 18 カ月の本データは、「タシグナ」の有用性を示した承認申請データをさらに裏付け  
(米国では FDA が優先審査品目に指定、EU、スイス、日本でも承認申請中)

**2010 年 6 月 4 日、バーゼル発** — ノバルティスは本日、初発の慢性期のフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病 (Ph+ CML) の成人患者さんにおいて、「タシグナ®」 (一般名: ニロチニブ塩酸塩水和物) が、病期進行の抑制において「グリベック®」 (一般名: イマチニブメシル酸塩)\*を有意に上回る効果を示すという観察期間中央値 18 カ月の試験結果を発表しました<sup>1</sup>。

ENESTnd と呼ばれる本試験は、生命を脅かす血液がんである CML の一次治療として、これら 2 種類の経口治療薬を直接比較した初めての試験であり、この試験の最新データが、シカゴで開催される第 46 回米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 年次総会で 6 月 7 日に発表されました。

「タシグナ」は、Ph+ CML の一次治療において「グリベック」を上回る分子遺伝学効果をもたらし、移行期や急性期への進行を有意に減少させ、CML による死亡を減少させました<sup>1</sup>。特に、「タシグナ」では「グリベック」と比較して 3 倍の患者さんが、分子レベルでも白血病細胞が検出されない状態を達成しました<sup>1</sup>。さらに「タシグナ」は、治療効果に関するその他の重要な評価項目においても、「グリベック」を上回る効果を示しました。

ENESTnd 試験の治験統括医であり、シカゴ大学血液腫瘍プログラムの責任者でもあるリチャード・ラーソン医師は、次のように述べています。「『タシグナ』は、Ph+ CML の主要な原因である BCR-ABL をより選択的に阻害することで、現在の標準治療薬とされている「グリベック」に比べ、病期進行をさらに抑制することができます。本試験で『タシグナ』

\* 米国、カナダ、イスラエルでは Gleevec® (メシル酸イマチニブ) 錠剤として知られています。

が示した有効性および安全性の知見により、患者さんや医師に重要な新しい治療の選択肢が提供されることとなります。

2010年2月、米国の食品医薬品局（FDA）は、Ph+ CMLの一次治療薬を適応症として「タシグナ」を優先審査品目に指定しました。現在、EU、スイス、日本でも承認申請中です。承認申請は、ENESTnd試験の観察期間中央値13.8カ月のデータに基づいていますが、承認申請時データで示された「タシグナ」の有用性は、ASCOで発表される最新データによって、さらに裏付けられることとなります。

## 試験の詳細

「ENESTnd」（Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients）試験は、無作為化・オープンラベル・多施設共同の第III相試験で、初発のPh+CMLの成人患者さんにおける「タシグナ」と「グリベック」の有効性と安全性を比較する、過去最大規模の国際無作為化比較試験です<sup>1</sup>。

「ENESTnd」は、日本を含む世界の217の施設で、846名の患者さんを対象に実施されています。患者さんは、「タシグナ」300mg 1日2回投与群（n=282）、「タシグナ」400mg 1日2回投与群（n=281）、または「グリベック」400mg 1日1回投与群（n=283）のいずれかの群に無作為に割り付けられています。主要評価項目は、治療開始12カ月時点の分子遺伝学寛解（MMR：major molecular response）達成率、副次評価項目は治療開始12カ月後までの細胞遺伝学的完全寛解（CCyR：complete cytogenetic response）達成率<sup>1</sup>、観察期間は5年間を予定しています。「グリベック」投与群で suboptimal（効果は得られているが、長期予後の観点から病状が進行するリスクを伴う状態）または treatment failure（効果が得られない状態）の患者さんは、「グリベック」の増量や、継続試験に移行して「タシグナ」への切り替えを行うことが可能です。

観察期間中央値18カ月のデータから、「グリベック」400mg 1日1回投与群に比べて、「タシグナ」300mg 1日2回投与群および400mg 1日2回投与群<sup>1</sup>の方が、移行期あるいは急性期に進行する患者さんが少なく（各12名、2名、1名）、疾患のコントロールがより良好であることが明らかになりました。また、「グリベック」400mg 1日1回投与群に対し、「タシグナ」300mg 1日2回投与群および400mg 1日2回投与群の方がCMLによる死亡が少ないことも明らかになりました（各8名、2名、1名）。MMRおよびCCyRの達成率は、観察期間中央値18カ月のデータでも、「タシグナ」は依然として「グリベック」を上回っています。

本試験における MMR は、血液検査における異常な Bcr-Abl タンパクの測定値が、国際的に標準化されたベースライン値の 0.1%以下に減少することと定義しています<sup>1</sup>。特に ENESTnd 試験の観察期間中央値 18 カ月のデータでは、「タシグナ」では「グリベック」と比較して 3 倍の患者さんが分子レベルで疾患が検出されない状態を達成して達成しています（BCR-ABL レベルが 4.5 ログ以上減少（ベースライン値の 0.0032%以下））<sup>1</sup>。CCyR は、患者さんの骨髄から採取した検体中にフィラデルフィア染色体を有する CML 細胞が検出されない状態を指します。

患者さんは、最低16カ月以上の治療を受けたか、もしくはそれ以前に治療を中断したかのいずれかで、観察期間の中央値は18カ月でした。全体では、「タシグナ」300mg 1日2回投与群、「タシグナ」400mg 1日2回投与群、および「グリベック」400mg 1日1回投与群で、それぞれ80%、81%、75%が試験を継続していました<sup>1</sup>。

「タシグナ」「グリベック」とも、忍容性は全般的に良好でした。有害事象あるいは臨床検査値の異常による投薬中止率は、「タシグナ」300mg 1日2回投与群で7%、「タシグナ」400mg 1日2回投与群で11%、そして「グリベック」400mg 1日1回投与群で9%でした<sup>1</sup>。有害事象により試験を中止した患者さんは、「グリベック」投与群よりも「タシグナ」投与群の方が少ないという結果でした。本試験において、500ミリ秒を超えるQT間隔延長が観

察された患者さんはみられず<sup>1</sup>、また、いずれの治療群においても、突然死はありませんでした<sup>2</sup>。

### 参考資料

- 1 Larson R, Philipp le Coutre, Reiffers J, Hughes T. et al. Nilotinib is Superior to Imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): ENESTnd Beyond 1 Year. Abstract # CRA6501. American Society of Clinical Oncology 2010 Annual Meeting
- 2 Novartis data on file

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、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。革新的な新薬、高品質かつ安価なジェネリック医薬品、予防のためのワクチン・診断関連事業、そしてコンシューマー向けの一般用医薬品、コンタクトレンズ、動物用医薬品など、幅広い分野の製品を提供しています。ノバルティス・グループ全体の2009年の売上高は443億米ドル、研究開発費は75億米ドルでした。スイス・バーゼル市に本拠を置くノバルティスは、約100,000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