

アクテムラ®製品概要

中外製薬株式会社 アクテムラ ライフサイクルリーダー 吉澤 克則



本プレゼンテーションには、医薬品(開発品を含む)に関する情報が含まれていますが、 それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

将来見通し

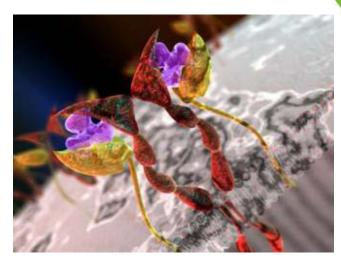
本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び展望に関する将来見通しが 含まれますが、いずれも既存の情報や様々な動向についての中外製薬による 現時点での分析を反映しています。

実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確実な事柄により現在の見通しと異なることもあります。



アクテムラ®

- 世界で承認されている唯一の ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体
- 特異的にIL-6の作用を阻害
- 国産初で承認された抗体製剤
- F. Hoffmann-La Roche社とグローバルに 共同開発







アクテムラ承認取得状況

日本

- 2005年 キャッスルマン病の承認取得
- 2008年 関節リウマチ、sJIA、pJIAの承認取得(適応拡大)

欧州

- 2009年 関節リウマチの承認取得
- 2010年 関節リウマチに伴う関節破壊の進行抑制の承認取得

米国

- 2010年 関節リウマチの承認取得
- 関節破壊の進行抑制については、現在審査中

現在、アクテムラは世界90カ国以上で承認取得済。



現在のRA治療におけるUnmet Medial Needs

- 既存の治療法では、疾患のコントロールが不十分であり、多くのRA患者で疾患の進行を防ぐことができない¹⁻³
- 既存治療無効の定義が不明確であり、医師間・患者間での合意が不十分4
- 現行治療に用いられている、単独投与(他のDMARDsとの併用なし)が承認されている生物製剤では、単独投与の場合の有効性は概ねMTXの単独投与レベルである3
- 抗TNF製剤間の薬剤変更により、再度有効性が得られるということを示す データは限定的であり、一定の見解は得られていない⁵
- 新しい作用機序を持つ薬剤のニーズは継続して存在する^{2,3}

DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drug; MTX = methotrexate.

¹Smolen J, et al. Nat Rev Drug Disc 2003; **2**:473–488. ²Smolen J, et al. Arthritis Res Ther 2006; **8 (Suppl. 2)**:S5. ³Smolen J, et al. Lancet 2007; **370**:1861–1874. ⁴Wolfe F & Michaud K. *J Rheumatol* 2009; **36**:27–33. ⁵Voll R and Kalden J, Ann N Y Acad Sci 2005; **1051**:799–810.



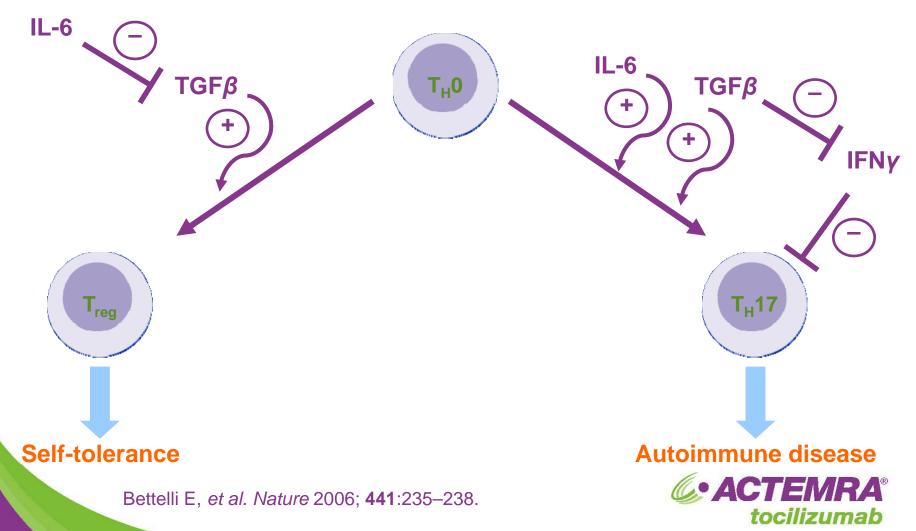
RA治療におけるIL-6阻害の意義

- IL-6はRA患者の関節および血液中に最も多く存在するサイトカイン1,2
- IL-6レベルとRAの疾患活動性は強く相関する^{3,4}
- IL-6は自己免疫の発現に対する主要な作用を有する
 - B細胞の分化、抗体産生への作用⁵、Th-17細胞の誘導(自己免疫へ 誘導し、免疫バランスの不均衡を持続させる)^{6,7}
- IL-6の作用の阻害により観察された、RAに関連した全身症状への影響
 - CRP抑制²、ヘプシジン産生の抑制(貧血の改善)^{8,9}、骨吸収/骨形成(骨粗鬆症、関節破壊の抑制)¹⁰、視床下部-下垂体-副腎皮質系への作用(倦怠感、疼痛、抑鬱の改善)¹¹⁻¹³

¹Madhok R, et al. Ann Rheum Dis 1993; **52**:232–234. ²Choy E. Rheum Dis Clin N Am 2004; **30**:405–415.
Straub R, et al. Br J Rheumatol 1997; **36**:1298–1303. ⁴Yoshizaki K, et al. Springer Semin Immunopathol 1998; **20**:247–259.
⁵Youinou P and Jamin C. J Autoimmun 2009; **32**:206–210. ⁶Fujimoto M, et al. Arthritis Rheum 2008; **58**:3710–3719.
⁷Volpe E, et al. Nat Immunol 2008; **9**:650–657. ⁸Andrews N. J Clin Invest 2004; **113**:1251–1253.
⁸Nemeth E, et al. J Clin Invest 2004; **113**:1271–1276. ¹⁰De Benedetti F, et al. Arthritis Rheum 2006; **54**:3551–3563.
¹¹Perlstein R, et al. Endocrinology 1993; **132**:946–952. ¹²Chrousos G. N Engl J Med 1995; **332**:1351–1362.
¹³Straub R and Cutolo M. Arthritis Rheum 2007; **56**:399–408.



IL-6: T_H17 cells(自己免疫誘導)/ T_{reg} cells(免疫 寛容)の免疫バランスの不均衡を持続させる



アクテムラ® 臨床開発プログラム概要

国内臨床試験

最大規模の臨床開発プログラム

>2,000 patient years

グローバル臨床試験

>10,000 patient years

国内全例調查 (中間解析)

N=3,881例

≈1,900 patient years

国内・グローバル臨床試験において確認されたアクテムラの安全性・有効性 プロファイルが、実臨床の使用においても同様であることが再確認された。



アクテムラ® Lifecycle Management

- RAの領域でのアクテムラ®の優位性を示すエビデンスの構築
 - TNF阻害剤との比較試験(海外)
 - REACTION試験(国内)
 - Early RA試験(海外)
- 皮下製剤の開発
 - 国内、グローバルともにPh-III試験実施中
- 適応拡大
 - 多くの疾患・病態でIL-6の関与が示唆されており、今後あらゆる可能性を追求
 - 全身型JIAを含む小児適応(欧州・米国)
 - 炎症・自己免疫疾患
 - 癌領域



お問合せ先:広報IR部

報道関係者の皆様:広報グループ

Tel: 03-3273-0881

e-mail: pr@chugai-pharm.co.jp

担当:山田、広瀬、荒木、宮田

投資家の皆様:IRグループ

Tel: 03-3273-0554

e-mail: ir@chugai-pharm.co.jp

担当:内田、渡辺、時田、喜多村





アクテムラ®点滴静注用 全例調査承認条件解除にあたって

中外製薬株式会社 安全管理責任者 横山 俊二

2010.9.8



将来見通し

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び展望に 関する将来見通しが含まれていますが、いずれも、既存 の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点 での分析を反映しています。

実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。



アクテムラの承認取得の経緯

- 2005年4月 製造販売承認取得
 - キャッスルマン病 (MCD)
- 2005年6月 発売開始
- 2008年4月 適応拡大承認取得
 - 関節リウマチ (RA)
 - 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎(pJIA)
 - 全身型若年性特発性関節炎(sJIA)
- 2010年8月 RA、pJIA全例調査に関する承認条件解除



承認条件(適応拡大承認取得時)

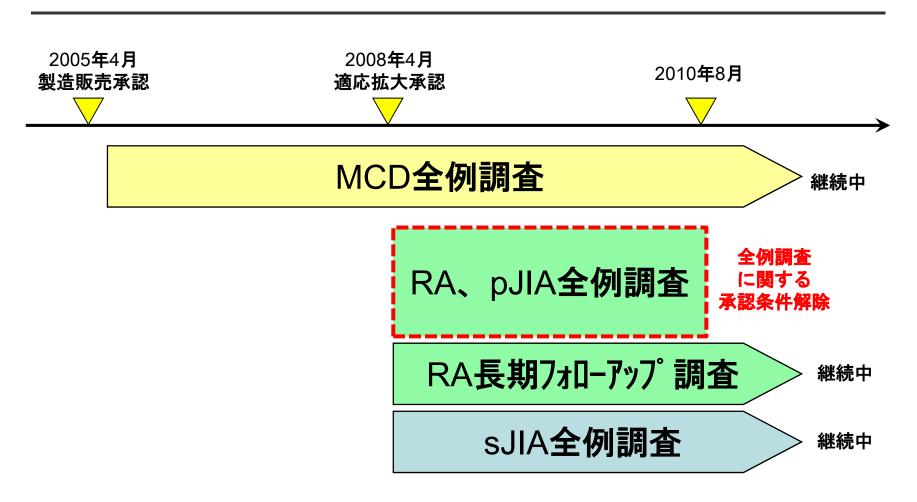
〇キャッスルマン病 (初回承認時の承認条件)

再審査期間中、本薬投与症例全例を登録して、腫脹リンパ節の変化及び合併 症の進行への影響も含め、有効性及び安全性について市販後調査を実施する こと。その際、本薬長期投与による有効性及び安全性についても情報を収集 すること。

- 〇関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性 特発性関節炎 (適応拡大承認時に追加された承認条件)
 - 1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
 - 2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。



アクテムラ製造販売後調査の経緯



いずれも承認条件に伴う特定使用成績調査として実施



RA、pJIA全例調査の概要

| 目的 | 使用実態下における副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響 を与えると考えられる要因について把握、検討する。 |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 調査対象 | 本剤を投与した関節リウマチおよび多関節に活動性を有する若年 性特発性関節炎の全症例 |
| 調査方法 | 調査方法:中央登録方式 予定症例数:未定※ 登録期間:承認日~未定※ 調査期間:承認日~未定※ ※ 関節リウマチ3,000例を収集した時点において、集計・解析を 実施し、その結果を当局に提出する。なお、最終的な評価を得る までは全例調査を継続する。 |
| 観察期間 | 投与開始~6ヵ月 |
| 重点調査項目 | ①感染症⑤アナフィラキシーショック・アナフィラキシー様②消化管穿孔症状③心機能障害⑥Infusion Reaction④悪性腫瘍⑦脂質関連検査値異常 |



承認条件(2010年8月以降)

〇キャッスルマン病 *(変更なし)*

再審査期間中、本薬投与症例全例を登録して、腫脹リンパ節の変化及び合併 症の進行への影響も含め、有効性及び安全性について市販後調査を実施する こと。その際、本薬長期投与による有効性及び安全性についても情報を収集 すること。

- 〇関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討すると ともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。
- 〇全身型若年性特発性関節炎 (変更なし)
 - 1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例 を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に 関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
 - 2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。



これまでの安全対策と今後の対応

- 流通管理体制
 - 施設要件・医師要件の事前確認、施設への納入事前説明
 - → 継続実施
- 対象患者さんの確認
 - 事前登録による使用予定患者さんの適格性の確認
 - ⇒ MRを通じた適格性の確認
- 適正使用推進のための資材作成(医療関係者、患者さん向け)
 - ⇒ 継続実施
- 社外安全性評価委員会および日本リウマチ学会PMS委員会 による安全性評価
 - ⇒ 最終成績報告まで継続実施
- ホームページでの情報提供
 - ⇒ 中間報告、最終報告の内容を掲載予定

MCD、sJIAに対してはこれまでの安全対策を継続して実施します。



医療機関のみなさまへのご案内

- 1. 事前説明: 医師、薬剤師、その他の医療従事者の皆様に 「①本剤の適正使用(安全性および有効性、効能効果・用法 用量、適応外使用禁止等)、②弊社が実施する安全対策(流 通管理体制等)等」についてご説明させて頂きます。
- 2. 流通管理体制: ご施設への納入は、以下項目を確認後に実施させて頂きます。
- 本剤についての十分な知識と関節リウマチまたは若年性特発 性関節炎の治療経験をもつ医師のいる施設である。
- アクテムラの安全対策に協力可能な施設である。
- 使用患者が急な状態悪化等により緊急処置を必要とした場合に、適切な処置を行うことができる。
- 通常診療時にX線またはCT検査 が実施できる。

お問い合わせ先:広報IR部

報道関係者の皆様:広報グループ

Tel: 03-3273-0881

e-mail: pr@chugai-pharm.co.jp

担当:山田、広瀬、荒木、宮田

投資家の皆様:IRグループ

Tel: 03-3273-0554

e-mail: ir@chugai-pharm.co.jp

担当:内田、渡辺、時田、喜多村

アクテムラ®点滴静注用 日本における全例調査結果と 関節リウマチ治療における位置づけ

慶應義塾大学医学部 リウマチ内科

竹内 勤

第2回 アクテムラ説明会 2010年 9月 8日

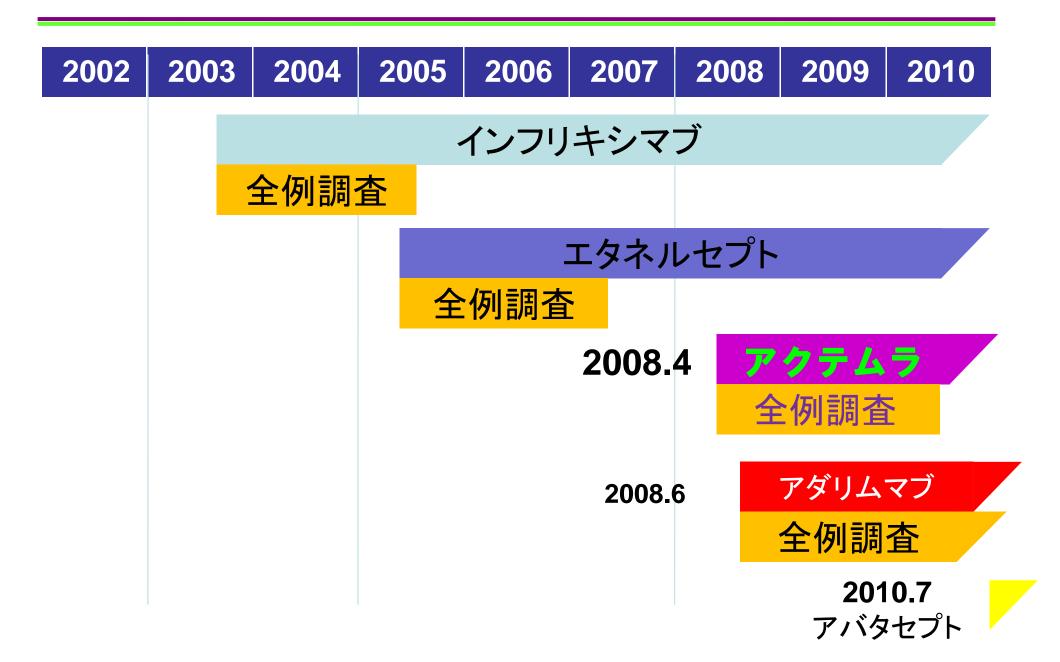
将来見通し

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び展望に 関する将来見通しが含まれていますが、いずれも、既存 の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点 での分析を反映しています。

実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。



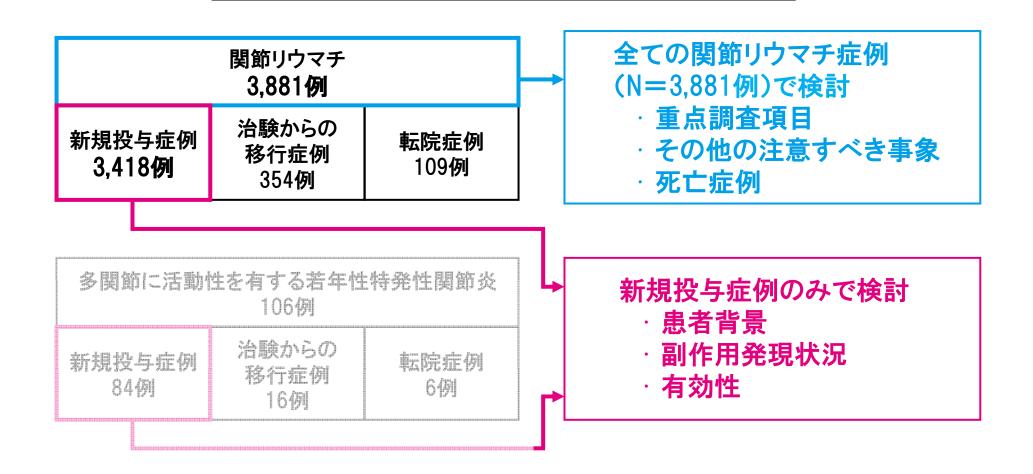
我が国における生物学的製剤の承認状況





アクテムラ全例調査の概要

2009年7月15日までに調査票が回収された 3,987例





患者背景

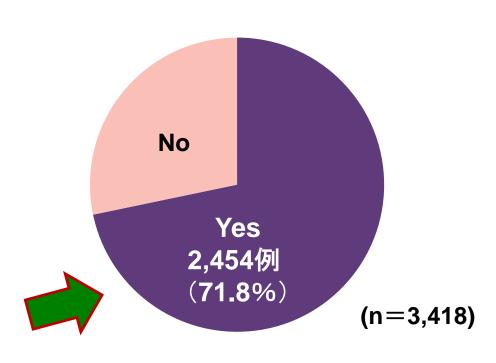


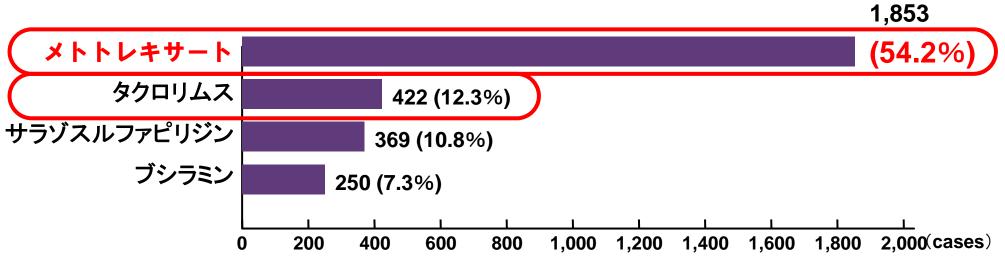
患者背景

| | variables (Mean ± SD) |
|------------------|-----------------------|
| 対象症例数 (新規投与症例) | 3,418 |
| 年龄 (年) | 58.8±12.9 |
| 中央值 (最小值 – 最大值) | 60.0 (16.0-87.0) |
| 65歳以上の割合 (%) | 37.1 |
| 性別 (女性の割合 %) | 81.9 |
| 体重 (kg) | 52.9±10.3 |
| 罹病期間: | 10.6±9.5 |
| 中央値 (最小値 – 最大値) | 7.8 (0.0-71.4) |
| DMARDs との併用率 (%) | 71.8 |
| steroid の併用率 (%) | 77.1 |
| 生物学的製剤の前投与率 (%) | 68.1 |

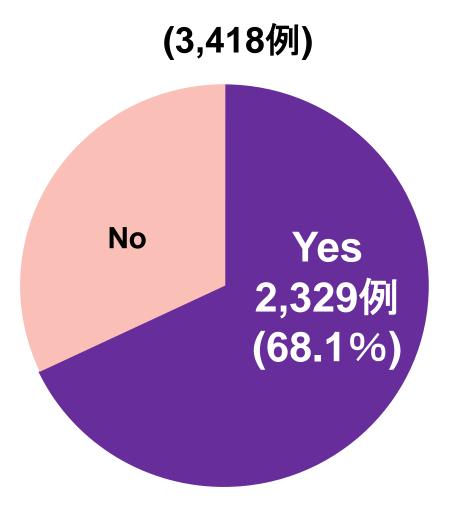


DMARDs の併用状況





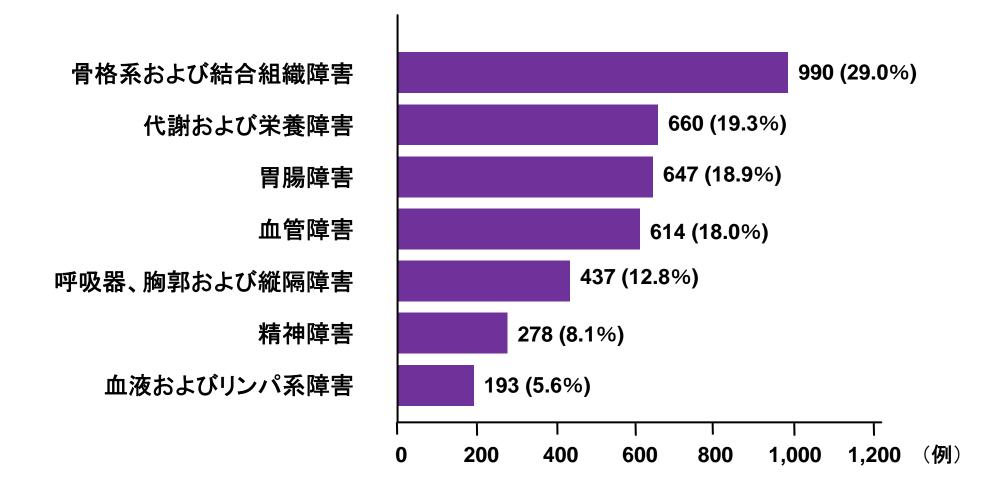
生物学的製剤の前投与状況



| | 生物学的製剤の種類 | | |
|---------------|-----------|--------------|------------|
| | | インフリ キシマブ | アダリム マブ |
| 症例数 | 1,495 | 1,422 | 84 |
| % (2,329例) | 64.2% | 61.1% | 3.6% |

(※ 重複症例あり)

合併症を有している症例は= 64.6%





主な合併症

| | アクテムラ | インフリキシマブ† |
|-------------------|-------|-----------|
| 調査症例数 | 3,418 | 5,000 |
| 肝機能障害 (%) | 4.4 | 3.1 |
| 心機能障害 (%) | 4.6 | 2.5 |
| 糖尿病 (%) | 9.9 | 9.4 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 (%) | 12.8 | 4.7 |
| 血液およびリンパ系障害 (%) | 5.6 | 1.2 |
| 結核の既往 (%) | 3.4 | 5.2 |

^{†;}T takeuchi et al., *Ann Rheum Dis* 2008 67: 189-194



🥟 我が国における全例調査の患者背景の比較

†; T Takeuchi et al., Ann Rheum Dis 2008 67: 189-194

‡; T Koike et al., JR 2009 36: 898-906

| | マカニリニ | インフリキシマブ | エタネルセプト |
|-------------------|--------|----------|---------|
| | アクテムラ | <u> </u> | エダヤルビノド |
| 調査症例数 | 3,418 | 5,000 | 13,894 |
| 承認年月 | 2008.4 | 2003.7 | 2005.3 |
| 年齢 (平均) | 58.8 | 55.1 | 58.3 |
| 罹病期間 | 10.6 | 9.9 | 9.4 |
| 合併症あり(%) | 65% | 38% | 61% |
| MTX併用率 | 54.2% | 100% | 49.8% |
| 生物学的製剤 の前投与(%) | 68.1% | 0% | 12.8% |



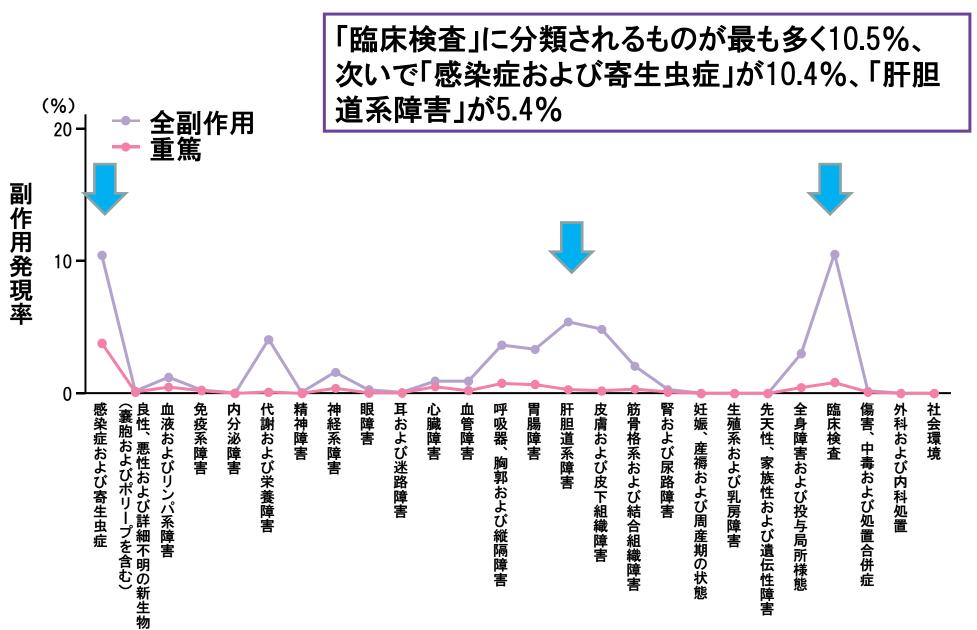
副作用発現状況



副作用発現状況

| | アクテムラ (n=3,418) |
|-------------|--------------------|
| 副作用全体 (%) | 37.9 |
| 重篤な副作用 (%) | 8.0 |
| 非重篤な副作用 (%) | 32.6 |

器官別大分類(SOC)別の副作用発現状況





企主な副作用の発現状況(MedDRA PT分類別)

| 分 類 | 副作用名 | n (%) |
|----------------------|-------------|------------|
| 感染症 | 帯状疱疹 | 50 (1.5%) |
| | 鼻咽頭炎 | 40 (1.2%) |
| (10.4%) | 肺炎 | 38 (1.1%) |
| | 気管支炎 | 35 (1.0%) |
| | 白血球数減少 | 115 (3.4%) |
| | 血中コレステロール増加 | 62 (1.8%) |
| 臨床検査値異常 (10.5%) | 血小板数減少 | 51 (1.5%) |
| (101070) | 血中トリグリセリド増加 | 38 (1.1%) |
| | ALT増加 | 36 (1.1%) |
| | 肝機能異常 | 156 (4.6%) |
| | 高脂血症 | 70 (2.1%) |
| その他 | 発疹 | 59 (1.7%) |
| | 高コレステロール血症 | 50 (1.5%) |
| | 上気道の炎症 | 46 (1.4%) |



感染症 (3,881例)

| 副作用 | 症例数 (%) | 件数 |
|--------|-------------|-----|
| 感染症全体 | 389 (10.0%) | 451 |
| 重篤な感染症 | 139 (3.6%) | 154 |

主な部位別感染症発現状況(3,881例)

| 部 位 | 症例数 (%) |
|-------------------|------------|
| 呼吸器系感染症 | 106 (2.7%) |
| 肺炎 | 58 (1.5%) |
| 結核(肺のみ) | 3 (0.1%) |
| 非結核性抗酸菌症 | 8 (0.2%) |
| ニューモシスティス・ジロヴェシ肺炎 | 6 (0.2%) |
| 尿路感染症 | 24 (0.6%) |
| 皮膚感染症 | 110 (2.8%) |
| 帯状疱疹 | 52 (1.3%) |
| 蜂巣炎 | 34 (0.9%) |
| 敗血症 | 7 (0.2%) |

生物学的製剤投与時の肺炎・結核・PCPの発現頻度

| 感染症名 | 全 例 調査 アクテムラ(3,881 例) |
|--------------------------------|-----------------------------|
| 肺炎 | 1.49% (58例) |
| 結核 (肺外結核を含) | 0.1% (4例) |
| ニューモシスティス・ ジロヴェシ肺炎 (PCP) | 0.2% (6例) |



₹ 重篤な感染症の危険因子分析 (139例)

多重ロジスティック回帰分析

| 調整因子 | コントロール | | オッズ比 | 95% CI | P値 |
|--------------------|---------------|---------------|-------|-------------|---------|
| 呼吸器系疾患の既往•合併 | 無 | 有 | 2.831 | 1.884-4.254 | <0.0001 |
| 年齢 | <65歳 | ≧65歳 | 1.712 | 1.148-2.552 | 0.0083 |
| 罹病期間 | <10年 | ≧10 年 | 1.582 | 1.055-2.370 | 0.0263 |
| Steinbrocker Class | Class1+Class2 | Class3+Class4 | 1.559 | 1.036-2.347 | 0.0332 |
| 本剤投与開始時の | 0mg/日 | 0< ≦5mg/日 | 1.039 | 0.593-1.819 | 0.8936 |
| ステロイド1日投与量 | 0mg/日 | >5mg/日 | 2.260 | 1.296-3.941 | 0.0040 |

全調整因子:上記調整因子以外に性別、体重、感染症の合併、糖尿病の合併

感染症の危険因子

- ●呼吸器系疾患の既往・合併有
- ●高齢者(65歳以上)
- ●罹病期間10年以上
- Steinbrocker Class 3+Class 4
- ●本剤投与開始時のステロイド1日投与量が5mg/日を超える患者



間質性肺炎

生物学的製剤投与時の発現状況

| | 全 例 調査 |
|---------|-------------------|
| | アクテムラ(3,881 例) |
| 発現例数 | 21 |
| 発現率 (%) | 0.54 |

間質性肺炎[21例]の危険因子:多重ロジスティック回帰分析

| 調整因子 | コントロール | | オッズ比 | 95% CI | P値 |
|-------------|--------|-------|-------|--------------|---------|
| 間質性肺炎の既往・合併 | 無 | 有 | 7.945 | 2.976-21.205 | <0.0001 |
| 年齢 | 65歳未満 | 65歳以上 | 5.128 | 1.650-15.936 | 0.0047 |
| 感染症の合併 | 無 | 有 | 3.855 | 1.067-13.925 | 0.0395 |

全調整因子:上記調整因子以外に喫煙歴、MTX併用

†; T Takeuchi et al., Ann Rheum Dis 2008 67: 189-194

‡; T Koike et al., JR 2009 36: 898-906



Infusion Reaction (投与時反応)

| 副作用 | 例 数 (%) |
|----------------------|------------|
| Infusion Reaction 合計 | 135 (3.5%) |
| 蕁麻疹 | 10 (0.3%) |
| 注入に伴う反応 | 10 (0.3%) |
| 血圧上昇 | 10 (0.3%) |
| 頭痛 | 9 (0.2%) |
| 発熱 | 9 (0.2%) |
| 浮動性めまい | 8 (0.2%) |
| アナフィラキシー | 8 (0.2%) |



》消化管穿孔

| 症例 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---------------|-----------------|---------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|------------|--------------|-----------------|
| 副作用名 | 腸管穿孔 | 大腸穿孔 | 小腸穿孔 | 胃穿孔 | 穿孔性虫垂 炎 | 後腹膜膿瘍 | 腹膜炎 |
| 穿孔部位 | 小腸 | 大腸 | 小腸 | 胃 | 虫垂 | 不明 | 不明 |
| 年齢/性別 | 53/女 | 70/女 | 55/女 | 72/男 | 60/女 | 62/男 | 73/男 |
| 罹病期間 | 9.9年 | 28.9年 | 13.9年 | 11.9年 | 6.4年 | 1.5年 | 20.4年 |
| Stage | Stage IV | Stage IV | Stage IV | Stage II | Stage III | Stage II | Stage IV |
| Class | Class4 | Class3 | Class4 | Class1 | Class2 | Class2 | Class3 |
| 発現までの投与回 数 | 1 | 4 | 1 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 転帰 | 回復 | 軽快 | 回復 | 軽快 | 回復 | 未回復 | 軽快 |
| ステロイド併用 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 無 |
| NSAIDs併用 | 無 | 無 | 有 | 有 | 有 | 有 | 無 |
| アクテムラ以外の因子 | アミロイドー シス腸炎 | 大腸内視鏡 検査手技、 サラゾスル ファピリジン、 ステロイド | 異物 (魚骨) | ステロイド(リ ン酸ベタメタ ゾン最大10 mg/日) | なし | メトトレ キサート | サラゾスル ファピリジン |

消化管穿孔*に分類された副作用発現率は0.2%(7/3,881例)

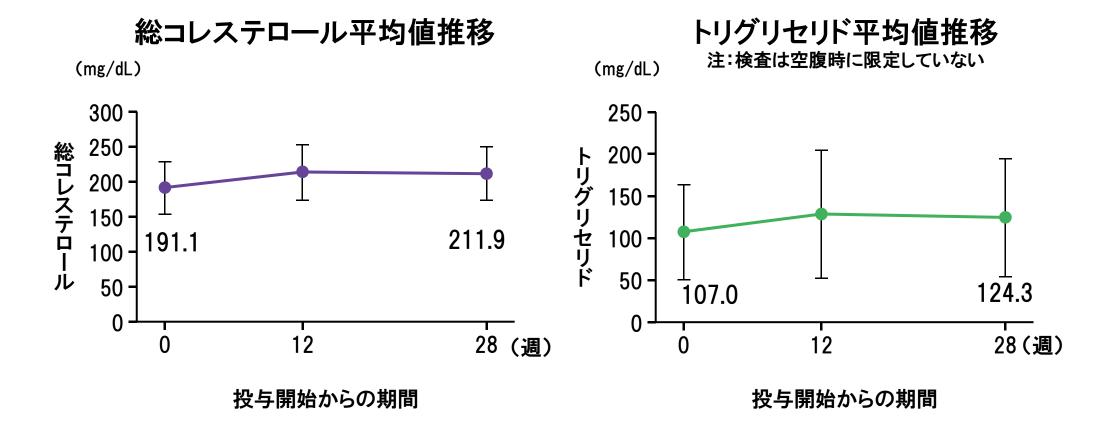


主な副作用の発現状況(MedDRA PT分類別)

| 分 類 | 副作用名 | n (%) |
|--------------------|-------------|------------|
| | 帯状疱疹 | 50 (1.5%) |
| 感染症 | 鼻咽頭炎 | 40 (1.2%) |
| (10.4%) | 肺炎 | 38 (1.1%) |
| | 気管支炎 | 35 (1.0%) |
| | 白血球数減少 | 115 (3.4%) |
| | 血中コレステロール増加 | 62 (1.8%) |
| 臨床検査値異常 (10.5%) | 血小板数減少 | 51 (1.5%) |
| (10.070) | 血中トリグリセリド増加 | 38 (1.1%) |
| | ALT増加 | 36 (1.1%) |
| | 肝機能異常 | 156 (4.6%) |
| | 高脂血症 | 70 (2.1%) |
| その他 | 発疹 | 59 (1.7%) |
| | 高コレステロール血症 | 50 (1.5%) |
| | 上気道の炎症 | 46 (1.4%) |



脂質関連検査値異常



脂質関連検査値異常に分類される副作用発現率は5.9%、うち重篤例 は0.1%

これら230例はいずれの症例においても、心血管系の事象の発現なし



肝機能障害

肝機能障害*に分類される副作用発現率は6.6% 重篤な肝機能障害発現率は0.3%(10例)

肝機能障害[256例]の危険因子:多重ロジスティック回帰分析

| 調整因子 | コントロール | | オッズ 比 | 95% CI | P値 |
|------------|--------|---|----------|-------------|---------|
| 肝機能障害の合併 | 無 | 有 | 2.446 | 1.555-3.847 | 0.0001 |
| メトトレキサート併用 | 無 | 有 | 1.777 | 1.367-2.311 | <0.0001 |

全調整因子:上記調整因子



白血球数と感染症発現状況

| | Grade* | 投与前 | 感染症副作用 発現例数 | 投与中 | 感染症副作用 発現例数 | |
|-------------|-----------------------------------------|-----|----------------|-----|----------------|--|
| 白血球数 | Grade3;<2,000- 1,000/mm ³ | なし | なし | 18例 | なし | |
| | Grade4;<1,000/mm ³ | なし | なし | 7例 | . . | |
| +7 c+ 1+ ¥6 | Grade3;<1,000-500/mm ³ | 2例 | + | 67例 | 4 .1 | |
| 好中球数 | Grade4;<500mm ³ | 1例 | なし | 16例 | なし | |
| リンパ球 | Grade3; < 500-200/mm ³ | 58例 | 0 /Fil | 89例 | 10Æ | |
| 数 | Grade4;<200/mm ³ | 4例 | 8例 | 14例 | 12例 | |

^{*} CTCAE[Common Terminology Criteria for Adverse Events] (Ver.3.0)

投与開始前および投与中に、リンパ球数がGrade 3もしくは4の場合に感染 症発現が確認されている

リンパ球数減少が遷延化した場合(目安として500/μL)は投与を避ける



Key messages -1-

- ●新規投与症例3,418例における副作用の発現率は37.9% (1,296/3,418例)
- ●重篤な副作用は8.0%(275/3,418例)
- ●「臨床検査」に分類されるものが最も多く10.5%、次いで「感染症および寄生虫症」が10.4%、「肝胆道系障害」が5.4%
- 一番多く発現した感染症は「肺炎」であり、その発現頻度は他の生物学的製剤とほぼ同様であった
- 重篤な感染症のリスク因子として
 - 呼吸器系疾患の既往・合併有
 - 本剤投与開始時のステロイド1日投与量が5mg/日を超える患者
 - 高齢者(65歳以上)
 - 罹病期間10年以上
 - Steinbrocker Class 3 + Class 4



Key messages -2-

- 消化管穿孔が7例に発現したが、6例が適切な処置によりすでに回復
- 脂質関連検査値異常に分類される副作用が5.9% 発現したが、これら230例はいずれの症例においても、 心血管系の事象の発現なし
- 肝機能障害に分類される副作用発現率は6.6%に発現

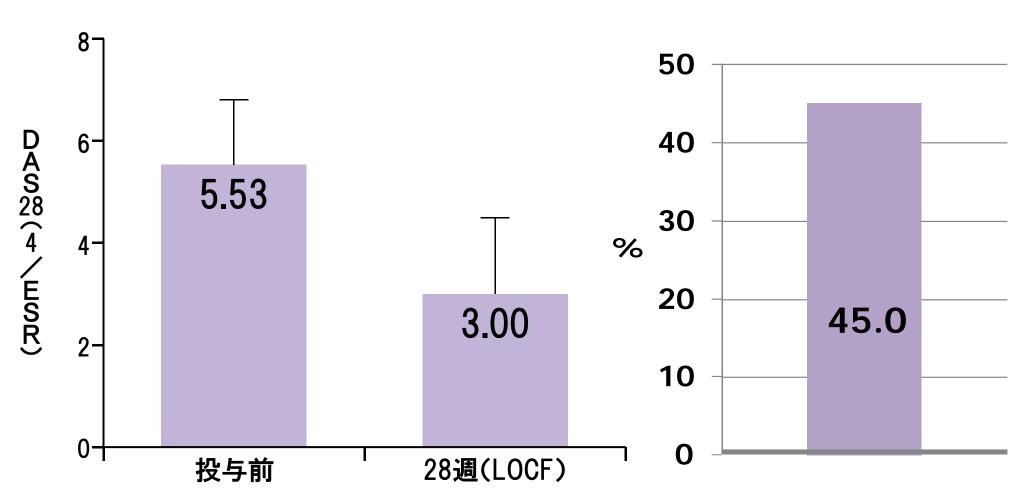
- better know the risks!
- carefully monitor the risks!
- promptly manage the risks!



有効性

有効性

DAS28-ESRの推移と28週後の寛解率—(2,072例)



DAS28-ESR<2.6 28週(LOCF)

REACTION study

- Retrospective Actemra Investigation for Optimal Needs of RA Patients
- 日常診療下におけるアクテムラ投与例の多施設有効性解析
- 3施設にて2009年3月末日までに新たにアクテムラの投与を開始した 229例の6カ月の成績を集計し解析した。
 - 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
 - 産業医科大学第1内科
 - 埼玉医科大学総合医療センター
- 解析担当
 - 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 山中 寿・星 大介・井上永介
 - 産業医科大学第1内科 田中良哉・齋藤和義
 - 埼玉医科大学総合医療センター膠原病リウマチ内科 天野宏一・亀田秀人
 - 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 竹内 勤

REACTION Study まとめ

- ▶ 日常診療におけるアクテムラの有用性を3施設の全症例で検証した。
- ▶ 6カ月後において、88%の症例がEULAR基準で moderate以上の反応を示し、40%の症例がDAS28寛 解に導入できた。
- ➤ MTX併用できた症例は非併用より有効性が高かった。
- ➤ 抗TNF製剤使用歴の有無では有効性に差がなかった。
- ▶ 6カ月の継続率は80%であった。

アクテムラの日常診療における有効性が確認できた

最新の関節リウマチ治療目標と アクテムラの効果的な使い方

関節リウマチー直近の数年に飛躍的進歩

- 関節リウマチ分類基準/診断基準の改訂 (09')
- 関節リウマチ治療ゴール(臨床的寛解)の設定(09'-10')
- 革新的な関節リウマチ治療戦略(ACR 08', EULAR 09')
- 既存治療薬の用法・用量の見直し(日本)
 - インフリキシマブ: 増量と期間短縮の承認 (7/7, 09')
 - MTX: 増量に向け公知申請準備中(日本リウマチ学会、日本リウマチ友の会)
- 新規治療薬の承認/申請
 - Global: TNF阻害薬 セルトリズマブ、ゴリムマブ(日本では未承認)
 - Japan: TNF阻害薬 アダリムマブ、IL-6R抗体アクテムラに加えて、2010年にT細胞活性化阻害薬 アバタセプトの承認
- 新規標的薬剤の積極的開発
 - サイトカイン関連(IL-6, IL-17A, IL-22, BAFF/R, GM-CSF-R, Jak, Syk)
 - 細胞表面分子関連(CD20, CD22, CD44, RANKL)

治療目標が変わった! - より高く、明確に -

そして・・・

高い治療目標に向かって 治療戦略をどう考えるか? - Tight Control -

ヨーロッパリウマチ学会の治療に関する リコメンデーション

| Recommendation | Scientific perspective | | Economic perspective | |
|-----------------------------------------------------------|------------------------|-------|----------------------|-------|
| Treatment start | Level | State | Level | State |
| 診断後、可及的速やかにDMARDsを開始 | 1 a | A | NA | NA |
| Treat-to-target | Level | State | Level | State |
| 診断目標は、すべての患者で寛解、 少なくとも低疾患活動性。 そのために1-3カ月ごとにモニタリングを! | 1 a | Α | 1b | Α |
| Strategies | Level | State | Level | State |
| すべての患者で強化治療を。特に、 予後不良因子ありでは、より強力に! | 1b | A | NA | NA |

「目標達成に向けた治療(Treat to Target, T2T)」

- 基本的な考え方(Overarching Principles) -

A. 関節リウマチの治療は、患者とリウマチ医の合意に基づいて行われるべきである

関節リウマチの主要な治療ゴールは、症状のコントロール、関節破壊などの構造的 B. 変化の抑制、身体機能の正常化、社会活動への参加を通じて、患者の長期的QOL を最大限まで改善することである

C. 炎症を取り除くことが、治療ゴールを達成するために最も重要である

p. 疾患活動性の評価とそれに基づく治療の適正化による「目標達成に向けた治療 (Treat to Target; T2T)」は、関節リウマチのアウトカム改善に最も効果的である

関節リウマチの病態と評価

臨床症状 関節炎

関節破壊

QOL低下

余命低下

炎症の程度

炎症の総和

骨びらん

関節裂隙狭小化

早期:関節炎

HAQ

SF-36

晚期:関節破壊

全事象の総和

腫脹関節数

(CRP など)

完全寛解

構造的寬解

機能的寬解

疼痛関節数 炎症反応

滑膜増殖マーカー

臨床的寬解

心•血管系 感染

悪性リンパ腫

エビデンスと専門家の意見に基づく「目標達成に向けた治療 (Treat to Target, T2T) 」 のリコメンデーション最終版

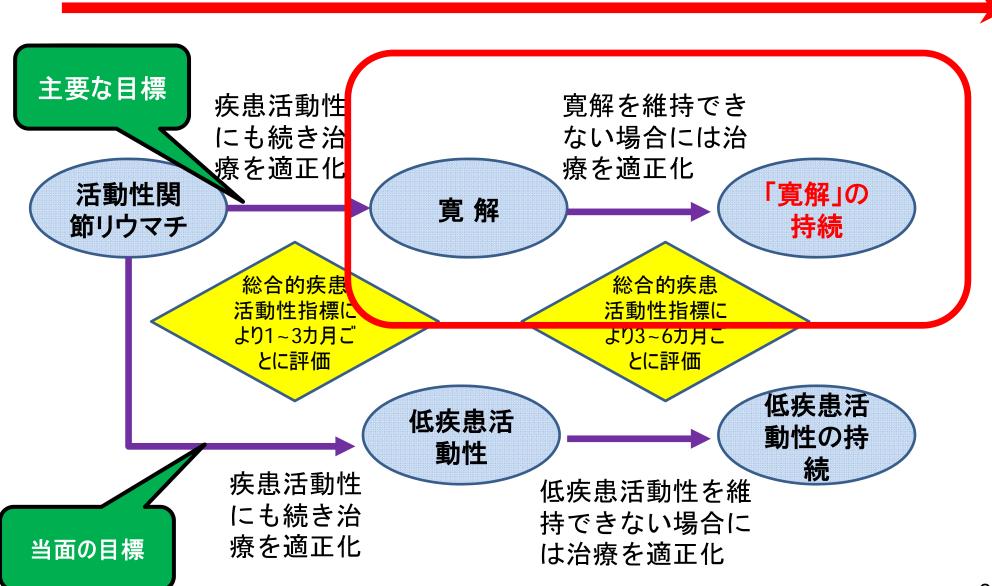
- **1.** 関節リウマチ治療の目標は、まず臨床的寛解を達成することである
- 2. 臨床的寛解とは、疾患活動性による臨床症状・徴候が消失した状態と定義する
- 3. 寛解を明確な治療目標とすべきであるが、現時点では、 進行した患者や長期罹患患者は、低疾患活動性が当面の目標となり得る
- 4. 治療目標が達成されるまで、薬物治療は少なくとも3ヵ月ごとに見直すべきである
- 5. 疾患活動性の評価は、中~高疾患活動性の患者では 毎月、低疾患活動性または寛解が維持されている患者では3~6カ月ごとに、 定期的に実施し記録しなければならない

エビデンスと専門家の意見に基づく「目標達成に向けた治療 (Treat to Target, T2T) 」 のリコメンデーション最終版

6. 日常診療における治療方針の決定には、関節所見を含む総合的疾患活動性指 標を用いて評価する必要がある **7**. 治療方針の決定には、総合的疾患活動性の評価に加えて関節破壊などの構造 的変化及び身体機能障害もあわせて考慮すべきである 8. 設定した治療目標は、疾病の全経過を通じて維持すべきである 9. 疾患活動性指標の選択や治療目標値の設定には、 合併症、患者要因、薬剤関連リスクなどを考慮する 10. 患者は、リウマチ医の指導のもとに、「目標達成に向けた治療(T2T)」に ついて適切に説明を受けるべきである

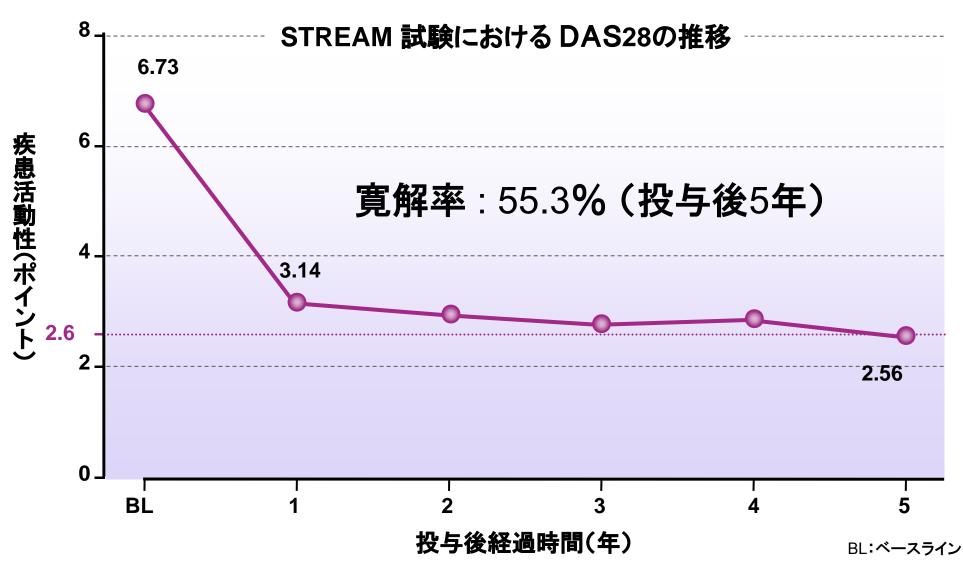
目標に向けたT2Tの治療アルゴリズム

Smolen JS, et al. ARD March 9th, 2010



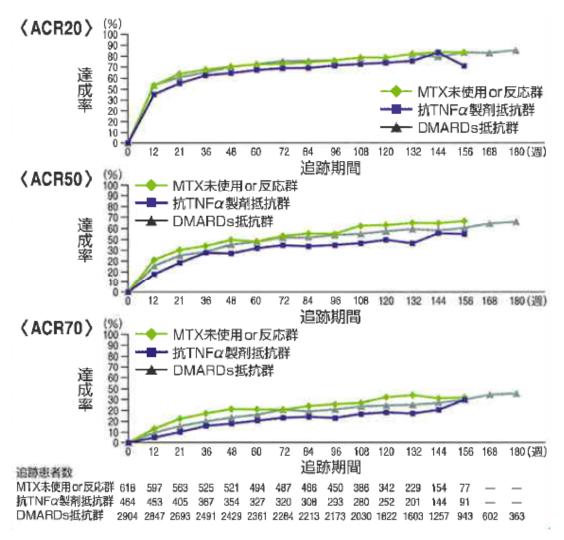
アクテムラの臨床効果(国内)

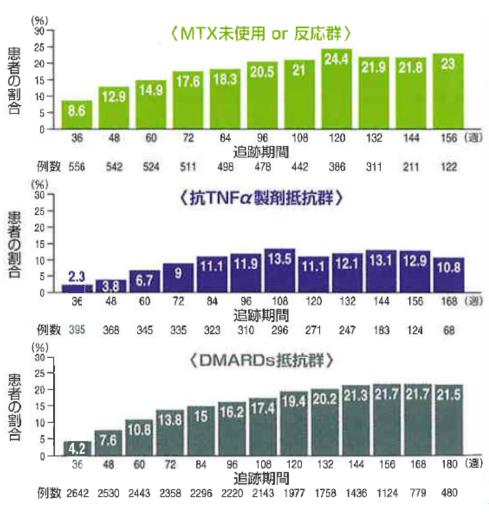
・ 高い寛解率が5年間の長期にわたって持続



アクテムラの臨床効果(海外)

ACR50の改善が3年間以上持続





*Pooled DMARD-IR: OPTIONとTOWARD試験のDMARD-IRを対象

*MTXナイーブまたは割付前に6ヶ月間MTX未使用例を対象

Smolen J, et al., ACR 2009; Poster 413.

高い治療目標に向かって アクテムラをどのように使うか

薬物治療で何をすべきか?

- select the "right" agent
- for the "right" patient
- at the "right" time.

Bathon A&R 59: 757, 2008

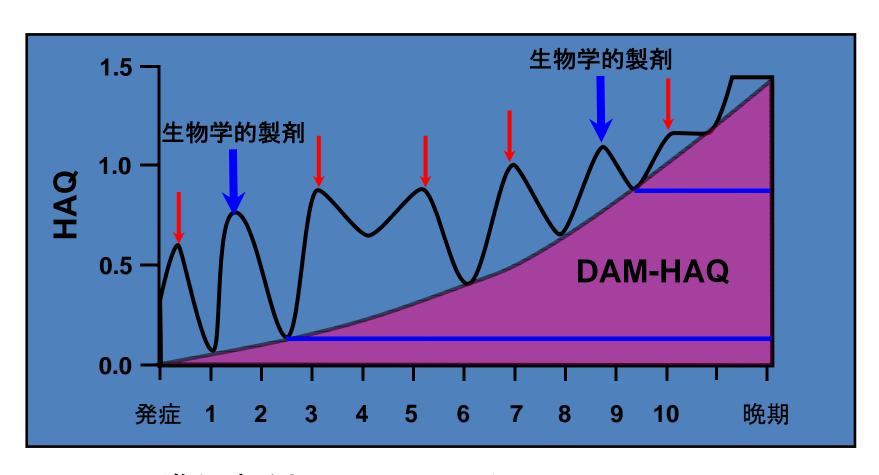
アクテムラによる完全寛解の導入

| | 臨床的寛解 | 構造的寛解 | 機能的寛解 |
|---------|-------|-------|-------|
| DAS28 | | | |
| HAQ | | | |
| MTX用量 👍 | | | |
| PSL用量 🗸 | | | |

HAQが悪化する前に、アクテムラによって臨床的活動性のコントロールをアクテムラの臨床的効果は、TNF阻害薬の前治療に左右されないアクテムラ投与前、臨床的活動性はMTXで

HAQには2種類の要素がある: ACT-HAQ とDAM-HAQ

医学の歩み vol.234 No.1 1-5 2010 一部改変



- TSS10進行するとHAQは0.1悪化
- HAQ=0.5以下を目指すならば、TSS=50以下が目標

アクテムラのより良い使用法に向けて

- ・ 幾つかのTNF阻害薬による治療で効果が認められない高疾患活動性症例に対し50%が臨床的寛解を達成
- 罹病期間、疾患活動性、HAQ、年齢の影響が 有効性に及ぼす影響を考慮
- 感染症状やCRP値の変動少ない点に注意

お問い合わせ先:広報IR部

報道関係者の皆様:広報グループ

Tel: 03-3273-0881

e-mail: pr@chugai-pharm.co.jp

担当:山田、広瀬、荒木、宮田

投資家の皆様:IRグループ

Tel: 03-3273-0554

e-mail: ir@chugai-pharm.co.jp

担当:内田、渡辺、時田、喜多村