

参考資料

2008年3月26日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが2008年3月25日（スイス現地時間）に発表した英文プレスリリースを、戦略的アライアンスを締結している中外製薬が翻訳版として、報道関係者の皆様に提供させていただくものです。

従いまして、日本国内と状況が異なる場合があること、また、正式言語が英語であるため、表現や内容につきましては英文プレスリリースが優先されますことをご留意下さい。

英文プレスリリースは、<http://www.roche.com/inv-update-2008-03-25> をご参照下さい。

Actemra について

- ・国内では、関節リウマチおよび全身型若年性特発性関節炎の効能追加を 2006 年 4 月に申請しました。
- ・日本での効能・効果は「キャッスルマン病」、販売名は「アクテムラ[®]点滴静注用 200mg」です。

2008年3月25日 バーゼル発

全く新しい薬剤である ACTEMRA が、標準治療で効果不十分な患者さんにおいて関節リウマチの症状を有意に改善

本日、主要な第Ⅲ相臨床試験である OPTION 試験の結果が The Lancet に掲載

The Lancet の今週号に掲載された研究結果によると、ACTEMRA[™] (tocilizumab) を投与した関節リウマチ (RA) 患者さんにおいて、疾患の諸症状が速やかにかつ統計学的に有意に改善されました。

主要な多国籍第Ⅲ相臨床試験である OPTION (TOcilizumab Pivotal Trial in Methotrexate Inadequate respONDers) 試験の結果は、RA 治療に広く使用されている methotrexate (MTX) と比較して、全く新しいインターロイキン-6 (IL-6) 受容体阻害剤である ACTEMRA が RA 患者さんの症状のみならず QOL の大幅な改善をもたらしたことを示しました。

OPTION 試験の治験責任者でオーストリアの Medical University of Vienna 内科教授である Josef Smolen 氏は、「この臨床試験の結果は、tocilizumab が RA の痛みをとまなう症状の有効かつ速やかな軽減を説得力をもって示しました」と述べるとともに、「多くの RA 患者さんは、既存の治療を受けているにもかかわらず関節痛やこわばり、身体障害、疲労といった症状を依然として発現していることが知られていることから、これらの試験結果は大きな意義がある」とも述べています。

RA は、全身の関節の滑膜の炎症を特徴とする進行性の自己免疫疾患です。この炎症が関節の変形や痛みをともなう機能障害、こわばりや腫脹を引き起こし、最終的には非可逆性の関節破壊および障害をきたします。さらに、RA の全身症状には疲労、貧血、骨粗鬆症などがあり、主要な臓器に影響を及ぼすことにより平均余命の短縮につながる可能性があります。残念ながら、10 年後も働き続けたり日常的に正常な機能を維持できる患者さんは 50%未満です。

ACTEMRA は初のヒト化インターロイキン-6 (IL-6) 受容体モノクローナル抗体であり、RA の治療する上で画期的な作用機序を有しています。炎症に関与している数種類の主要なサイトカインの一つである IL-6 の活性を抑制することにより、関節の炎症が改善し RA 特有の全身症状を緩和することが研究で明らかにされています。

OPTION 試験について

第Ⅲ相二重盲検 3 群比較試験である OPTION 試験では、623 名の患者さんが 4 週間間隔の ACTEMRA 静注 (4 mg/kg または 8 mg/kg) と週 1 回の MTX 併用、または ACTEMRA プラセボ静注と週 1 回の MTX 併用のいずれかに無作為割付されました。この試験は米国を除く 17 カ国、73 施設で実施されました。

24 週の時点で、RA 症状の 20%改善 (ACR20^{注1}) を達成した患者さんは ACTEMRA と MTX 併用群では 58.5%であったのに対し、ACTEMRA プラセボと MTX の併用群では 26.5%でした。この試験で少なくとも症状の 50%の改善 (ACR50) を認めたのは ACTEMRA (8 mg/kg) と MTX 併用群で 43.9%、ACTEMRA プラセボと MTX 併用群で 10.8%でした。ACR70 では、ACTEMRA と MTX 併用群では 22%が達成したのに対し、ACTEMRA プラセボと MTX 併用群では 2%でした。2 週間という早い段階で、ACTEMRA と MTX 併用群ではより多くの患者さんで疾患活動指数 (DAS28^{注2}) の急速な改善がみられ、24 週目までに 27.5%が臨床的寛解 (DAS28 \leq 2.6) に達しました。

さらに 24 週の時点で、EULAR 改善基準^{注3}に基づき ACTEMRA (8 mg/kg) と MTX 併用群で 80%が RA 症状の中等度から良好な改善を示したのに対し、ACTEMRA プラセボと MTX 併用群では 35%でした。

OPTION 試験では、身体機能および QOL を投与開始時およびそれ以降は 4 週間毎に評価しています。24 週の時点で、ACTEMRA と MTX 併用群は ACTEMRA プラセボと MTX 併用群と比較し、疲労および精神機能で統計学的に有意な改善を示しており、さらにヘモグロビン、また RA に起因する炎症マーカー、C 反応性蛋白 (CRP) が正常値にまで改善しています。

ACTEMRA について

ACTEMRA は中外製薬の共同研究の成果であり、グローバルで中外製薬と共同開発が行われています。ACTEMRA は初のヒト化インターロイキン-6 (IL-6) 受容体モノクローナル抗体です。5 本の第Ⅲ相臨床試験という大規模な臨床開発のプログラムが、ACTEMRA を臨床的に評価するためにデザインされました。OPTION 試験の他に 3 本の試験が完了し、それぞれの主要評価項目を達成したと報告されています。5 本目の LITHE (Tocilizumab safety and **THE** prevention of structural joint damage) と呼ばれる 2 年間の試験が現在進行中であり、2008 年中に 1 年目の予備データが報告される予定です。ACTEMRA は米国および欧州において申請中です。日本では

2005年6月に、中外製薬よりキャッスルマン病治療薬として上市されました。2006年4月には、関節リウマチおよび全身型若年性突発性関節炎の適応症で効能追加の申請を行っています。

ACTEMRA は一般的に忍容性が認められています。ACTEMRA の全般的な安全性プロファイルは全ての臨床試験を通じて一貫しています。最も一般的な非重篤の有害事象は、上気道感染、鼻咽頭炎、頭痛、高血圧でした。また、他の生物学的な疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) と同様、ACTEMRA による治療を受けた一部の患者さんで重篤な感染症ならびにアナフィラキシーなど過敏性反応が数例報告されています。一部の患者さんで肝トランスアミナーゼ (ALT および AST) の上昇が認められましたが、これらは概ね軽度で可逆的であり肝障害や肝機能に対する影響は認められていません。

関節リウマチにおけるロシュについて

ロシュにとって今後数年間、最も有力な成長領域の一つに位置付けられているのが新たに発展している自己免疫疾患領域であり、RA はその最初の適応です。MabThera (rituximab) の上市に続き、いくつものプロジェクトが開発段階にあり、さらにこの領域を強化することを可能としています。MabThera は RA の病因に重要な役割を持つ B 細胞を標的とした最初で唯一の治療薬です。また、ACTEMRA は、ロシュにとって 2 番目の革新的な医薬品であり、RA における重要な炎症因子である IL-6 の活動を阻害する作用を持つ最初のヒト化抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体です。ACTEMRA は中外製薬が共同研究により創製したものであり、ロシュは中外製薬と共に国際開発を進めています。その他、臨床第 I、第 II、第 III 相段階のものを含む複数のプロジェクトにより充実したパイプラインが形成されており、中でもヒト化抗 CD-20 抗体 (ocrelizumab) は、RA を対象とした第 III 相臨床試験を行っています。

ロシュについて

ロシュは、スイスのバーゼルに本社を置く医薬品および診断薬領域における研究開発型の世界的ヘルスケア企業です。ロシュ・グループは、世界最大のバイオテクノロジー企業であり、疾病の早期発見、予防、診断、治療のための革新的製品やサービスのサプライヤーとして、人びとの健康と QOL の改善に多方面で貢献しています。診断薬事業、がんおよび移植領域の医薬品で世界第 1 位、ウイルス感染症領域ではマーケットリーダーです。さらに、自己免疫疾患、炎症、代謝および中枢神経系などの主要な治療領域でも活躍しています。2007 年度の売上は、医薬品事業では 368 億スイスフラン、診断薬事業では 93 億スイスフランでした。また、ロシュは世界各国に約 79,000 人の社員を擁し、多数のパートナー企業と研究開発契約や戦略的アライアンスを締結しており、ジェネンテックと中外製薬の株式の過半数を保有しています。また、研究開発費に約 80 億スイスフランを投資しています。ロシュ・グループに関するさらに詳しい情報は www.roche.com をご覧下さい。

本プレスリリースに使用された商標等はすべて法律で保護されています。

追加情報

・ ロシュと自己免疫疾患：www.roche.com/med_events_mb1106

注釈

注1：ACR20、ACR50、ACR70とは、特定のRA症状および圧痛ならびに腫脹関節の数、疼痛、患者および医師による包括的評価、臨床検査マーカーから改善率を示すものです。

注2：DAS28とは、RA患者の疾患活動性を評価する複合的な指標です。この指標では、28の圧痛および腫脹関節（0～28）、赤血球沈降速度、およびVASを用いた全身状態の評価から情報を統合します。疾患活動性のレベルは、低い（ $DAS28 < 3.2$ ）、中等度（ $3.2 < DAS28 \leq 5.1$ ）、高い（ $DAS28 > 5.1$ ）として示されます。DAS28 < 2.6の場合、米国リウマチ協会（ARA：American Rheumatism Association）の基準に準じると寛解期に相当します。

注3：EULAR改善基準は、個々のDASの変化量の合計、および患者を反応良好、中等度の反応、反応なしに分類するDAS値（疾患活動性が低い、中等度、高い）に基づくものです。