

2008年6月16日

各 位

ヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体「アクテムラ®」 海外第Ⅲ相臨床試験（RADIATE、AMBITION）で 関節リウマチへの有効性が認められる

中外製薬株式会社 [本社：東京都中央区／社長：永山 治]（以下、中外製薬）と F. ホフマン・ラ・ロシュ社 [本社：スイスバーゼル市／CEO：セヴリン・シュヴァン]（以下、ロシュ）が海外で共同開発中のヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体「アクテムラ®」[一般名：トシリズマブ（遺伝子組換え）] に関して、海外で実施された関節リウマチ（RA）の患者さんを対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、「アクテムラ®」の単剤投与およびメトトレキサート（MTX）との併用において RA に対する有効性が認められました。海外で3本目の第Ⅲ相臨床試験となる RADIATE 試験は、抗 TNF 製剤による治療で効果が不十分な患者さんにおいて本剤の効果を検討したものです。また、4本目の第Ⅲ相臨床試験となる AMBITION 試験は、MTX 未使用患者を多く含む中等度から重症の患者さんにおける本剤単剤での効果を検討したものです。これらの試験結果は、6月13日と14日に欧州リウマチ学会（The European League Against Rheumatism／フランス、パリ）で発表されました。

第Ⅲ相臨床試験（RADIATE 試験）の目的、方法および結果

目的：本試験は抗 TNF 製剤の効果が不十分な RA における本剤の臨床的有効性と安全性の検討を目的として実施しました。

方法：1剤以上の抗 TNF 製剤の効果が不十分な中等度～重症の活動性 RA 患者さん 499 例を対象にした二重盲検比較試験で、MTX 投与に加えアクテムラ 8 mg/kg、アクテムラ 4 mg/kg、またはアクテムラ偽薬（プラセボ）を4週間隔で投与（点滴静注）しました。

結果：アクテムラの有効性については、米国リウマチ学会（ACR）の評価基準が用いられ、投与 24 週後（最終観察時）の ACR 改善率は下記のとおり、プラセボ群に比べ有意に高い数値を示しました。

	アクテムラ 8 mg/kg 群 (p value)	アクテムラ 4 mg/kg 群 (p value)	プラセボ群
症例数	170	161	158
ACR 20%改善率	50.0 (p<0.0001)	30.4 (p<0.0001)	10.1
ACR 50%改善率	28.8 (p<0.0001)	16.8 (p<0.0001)	3.8
ACR 70%改善率	12.4 (p=0.0002)	5.0 (p=0.1005)	1.3

安全性：これまで報告された臨床試験の結果と同様のプロファイルとなっており、有害事象の発現率は3群間に大きな差はありませんでした。

第Ⅲ相臨床試験（AMBITION 試験）の目的、方法および結果

目的：本試験は過去6カ月以内に MTX の治療を受けていない中等度から重症の RA における本剤単独投与の臨床的有効性と安全性を MTX と比較検討することを目的として実施しました。

方法：過去6カ月以内に MTX の治療を受けておらず、かつ効果不十分とは判断されていない、中等度から重症の活動性 RA 患者さん 570 例を対象にした二重盲検比較試験で、アクテムラ 8 mg/kg（点滴静注）を4週に1回に MTX 偽薬（プラセボ）を毎週、またはアクテムラ偽薬（プラセボ）を4週に1回に MTX（投与量漸増）を毎週投与しました。

結果：アクテムラの有効性については、米国リウマチ学会（ACR）の評価基準が用いられ、投与24 週後（最終観察時）の ACR 改善率は下記のとおりでした。アクテムラの単独投与は MTX 群に対して非劣勢を認め、さらに MTX 群に比べ有意に高い数値を示しました。

	アクテムラ 8 mg/kg 群	MTX 群	p value
症例数	286	284	
ACR 20%改善率	70	53	p<0.0001
ACR 50%改善率	44	34	p=0.0023
ACR 70%改善率	28	15	p=0.0002

安全性：これまで報告された臨床試験の結果と同様のプロファイルとなっており、有害事象の発現率は2群間に大きな差はありませんでした。

「アクテムラ®」は、国内ではキャッスルマン病の治療薬として 2005 年 4 月に承認され、「アクテムラ®点滴静注用 200」の販売名で発売しました。2008 年 4 月には、関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）および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の効能が追加されました。

海外では、中外製薬とロシュとの共同開発を含め、5本の関節リウマチを対象とした第Ⅲ相臨床試験が実施されており、2007年6月に1番目の OPTION 試験の結果が欧州リウマチ学会で、2番目の TOWARD 試験が 2007年11月の米国リウマチ学会で報告されています。これら5本の試験では、MTX を含む DMARDs や抗 TNF 製剤の効果が不十分な患者さんあるいは MTX 未投与の患者さんにおいて、「アクテムラ®」の有効性および安全性を検証しています。なお、ロシュは 2007年11月に欧米において RA を適応とした承認申請を行いました。

以上

【ご参考】

【インターロイキン-6（IL-6）とは】

IL-6は、免疫系におけるB細胞を抗体産生細胞に分化誘導する因子として発見されたもので、その後の研究により、免疫応答のみならず、造血系、神経系の細胞増殖や分化、炎症反応など多様な生理活性を有し、関節リウマチ、キャッスルマン病、クローン病、多発性骨髄腫などの種々の免疫異常や炎症性疾患の病態に関わっていることが知られています。

【アクテムラ®（ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体）とは】

「アクテムラ®」は、遺伝子工学的技術を用いて創製されたIL-6レセプターに対するヒト化抗体であり、IL-6のIL-6レセプターへの結合を阻害することにより、IL-6の作用を抑える働きを有しており、IL-6が病態に深く関わっていると考えられる疾患に対する治療効果が期待されます。

【ACR改善率とは】

米国リウマチ学会（ACR：American College of Rheumatology）で作成された関節リウマチの臨床症状の改善度の基準であり、20%改善率、50%改善率、70%改善率の3種類があります。各々の患者において、以下の7項目のうち、①疼痛関節数および②腫脹関節数の20%以上の改善を必須条件として、さらに③～⑦の5項目中3項目以上で20%以上の改善が認められた場合にACR 20%以上の改善ありと判定され、ACR 20%改善率はその改善例数の割合を示したものです。50%、70%についても同様に判定します。

- ① 疼痛関節数
- ② 腫脹関節数
- ③ 患者による疼痛の評価
- ④ 患者による全般評価
- ⑤ 医師による全般評価
- ⑥ 患者による日常生活動作の評価
- ⑦ 炎症マーカー：CRP（C反応性蛋白）またはESR（赤血球沈降速度）