

2010年1月9日

各 位

上場会社名 中外製薬株式会社  
コード番号 4519 (東証 第一部)  
本社所在地 東京都中央区日本橋室町 2-1-1  
代 表 者 代表取締役社長 永山 治  
問い合わせ先 責任者役職名 広報 IR 部長  
氏 名 千葉 暢幸  
電 話 番 号 03(3273)0881

## ヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体 「ACTEMRA<sup>®</sup>」が米国で承認を取得

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) および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、ロシュ社) は、ヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体「ACTEMRA<sup>®</sup>」 [一般名：トシリズマブ (遺伝子組換え)] に関して、1 剤以上の TNF 阻害剤の効果が不十分な中等度から重症の成人の関節リウマチ (RA) を適応症として米国食品医薬品局より承認を取得しましたのでお知らせいたします。「ACTEMRA<sup>®</sup>」は中外製薬と大阪大学の共同研究の成果であり、米国では抗インターロイキン-6 (IL-6) レセプターモノクローナル抗体として初めて RA を効能・効果として承認され、単剤もしくは、メトトレキサート (MTX) または疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) との併用で使用できることとなります。

RAは慢性かつ、激しい痛み、不可逆的な関節破壊、全身の合併症を伴う進行性の関節および関節周囲組織の炎症性疾患です。炎症過程には、IL-6など、いくつかの重要なサイトカインや蛋白質が関与することが知られています。これまでの研究から、RA患者さんではIL-6濃度が上昇していることが示されています。「ACTEMRA<sup>®</sup>」は、IL-6の生物活性を特異的に阻害するように創製された初の薬剤です。

海外では、中外製薬とロシュ社との共同開発により、RA 試験としては過去最大規模の世界 40 カ国、4,000 名を超える 5 本の第Ⅲ相臨床試験が実施されました。これらの試験では「ACTEMRA<sup>®</sup>」単独投与または MTX や他の DMARDs との併用投与により、過去の治療歴や疾患の重症度に関わらず DMARDs 単独投与と比較して RA の症状を有意に軽減することが証明されています。今回の申請は、以下の試験結果に基づいています。

### - RADIATE (RheumAtoiD ArthritIs Study in Anti-TNF FailurEs) 試験：

主要評価項目を 24 週後の ACR20%改善率とし、主要評価項目を達成した患者さんは、ACTEMRA 8 mg/kg と MTX を併用した群で 50%、ACTEMRA 4mg/kg と MTX を併用した群で 30%、プラセボと MTX を併用した群で 10%でした<sup>注1</sup>。

### - OPTION (TOcilizumab Pivotal Trial in Methotrexate Inadequate respONDers) 試験：

主要評価項目を 24 週後の ACR20%改善率とし、主要評価項目を達成した患者さんは、ACTEMRA 8 mg/kg とメトトレキサート (MTX) を併用した群で 59%、ACTEMRA 4 mg/kg と MTX を併用した群で 48%、プラセボと MTX を併用した群で 27%でした<sup>注2</sup>。

- TOWARD (Tocilizumab in cOmbination With traditional DMARD therapy) 試験：  
主要評価項目を 24 週後の ACR20%改善率とし、主要評価項目を達成した患者さんは、ACTEMRA 8 mg/kg と疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) を併用した群で 61%、プラセボと DMARDs を併用した群で 25%でした<sup>注3</sup>。
- AMBITION (Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy) 試験：  
主要評価項目を 24 週後の ACR20%改善率とし、主要評価項目を達成した患者さんは、ACTEMRA 8 mg/kg を単独投与した群で 70%、MTX を単独投与した群で 53%でした<sup>注4</sup>。
- LITHE (TociLizumab Safety and THE Prevention of Structural Joint Damage) 試験：  
主要評価項目を 24 週後の ACR20%改善率とし、主要評価項目を達成した患者さんは、ACTEMRA 8 mg/kg と MTX を併用した群で 56%、ACTEMRA 4mg/kg と MTX を併用した群で 51%、プラセボと MTX を併用した群で 27%でした<sup>注5</sup>。

今回、「ACTEMRA<sup>®</sup>」が欧州に続いて米国でも承認されたことにより、革新的な自社創製品が米国市場においても、ロシュ社を通じて販売されることとなります。米国での「ACTEMRA<sup>®</sup>」の販売は、ロシュ社の完全子会社であるジェネンテック社が行います。中外製薬は、ロシュ社へ「ACTEMRA<sup>®</sup>」の最終製剤を供給するとともに、ロシュ社が米国で販売した売上に対する一定のロイヤリティを受け取ります。「ACTEMRA<sup>®</sup>」は米国で2010年1月18日の週に発売予定です。

ロシュは今後FDAと、RA治療におけるより早期段階での使用の承認のために必要な追加データについて協議していきます。REMSやグローバルで現在継続中の臨床開発試験や市販後調査を含む大規模な臨床および安全性監視プログラムを通じて、「ACTEMRA<sup>®</sup>」の臨床効果や安全性といった包括的な特徴を明らかにしておく所存です。

「ACTEMRA<sup>®</sup>」は、国内では希少疾病用医薬品として、2005年4月に世界初のキャッスルマン病治療薬として中外製薬が製造販売承認を取得し、同年6月に「アクテムラ<sup>®</sup>」の販売名で発売しました。また、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ならびに全身型若年性特発性関節炎の追加適応症の承認を取得しました。

欧州では2009年1月に関節リウマチを適応とした承認を取得し、「RoACTEMRA<sup>®</sup>」の販売名で発売されています。中外製薬の完全子会社である Chugai Pharma Marketing Ltd.が販売拠点を有するイギリス、フランス、ドイツにおいては、ロシュ社と共同販促を行っております。なお、現在では欧州はじめ、メキシコ、インド、ブラジル、スイス、オーストラリアなどで、次々と承認されています。

中外製薬は、重点領域である骨・関節領域でのさらなる貢献を目指すとともに、強みとしているバイオ技術をさらに発展させ、世界の医療に貢献していきたいと考えています。

なお、今回の承認にともなう「アクテムラ<sup>®</sup>」の売上予測については次回の通期決算発表時に公表する予定です。

以上

## 【ご参考】

### 米国承認内容について

「ACTEMRA<sup>®</sup>」は診療所、病院および点滴センターにおいて、単剤もしくは MTX や他の DMARDs との併用で、月 1 回の点滴静注の用法用量で承認されました。用量の詳細は下記の通りです。

- ・ 1 剤以上の抗 TNF 療法によっても効果が不十分な患者さんに、「ACTEMRA<sup>®</sup>」 4 mg/kg を推奨開始用量とする。臨床効果により 8 mg/kg まで増量する。

今回の米国における「ACTEMRA<sup>®</sup>」の承認は、Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) の実施を伴うものです。REMS は医薬品を適正に使用するための手助けとなるプログラムであり、患者さんや医療従事者の支援、教育を目的としてつくられています。REMS には患者さん向け使用説明文書、製品に関連する情報提供の方法、REMS の有効性検証が含まれます。

### 「ACTEMRA<sup>®</sup>」について

「ACTEMRA<sup>®</sup>」は、中外製薬が大阪大学との共同研究により創製した抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体をもとに、遺伝子組換え技術により産生した国産初の抗体医薬品（ヒト化モノクローナル抗体）です。「ACTEMRA<sup>®</sup>」は、IL-6 とそのレセプターの結合を競合的に阻害することにより、種々の炎症・免疫疾患の発症メカニズムに関与しているとされる IL-6 の生物学的作用を抑制し薬効を発揮します。

関節リウマチは多発する関節炎と進行性の関節破壊を主症状とする原因不明の全身性炎症疾患で、米国では 130 万人以上が罹患していると報告されています。

「ACTEMRA<sup>®</sup>」の全般的な安全性プロファイルは全ての多国籍臨床試験を通じて一貫しています。「ACTEMRA<sup>®</sup>」に伴う重篤な副作用として入院や死亡に至る重篤な感染症、消化管の穿孔（胃や小腸の孔）、アナフィラキシーなどの過敏性反応があります。治験で最も多く報告されている有害事象は上気道感染症、鼻咽頭炎（鼻と喉の炎症）、頭痛、高血圧、肝酵素の増加です。肝酵素の増加は概ね軽度かつ可逆的であり、明らかに不可逆的もしくは臨床的に明白な肝障害は認められていません。総コレステロールおよび血中の脂質の増加、および好中球（感染と戦う細胞の一部）や血小板の減少といった臨床検査値の変動も認められています。「ACTEMRA<sup>®</sup>」など免疫系を抑制する治療によりがんのリスクが増加することがあります。

注 1. Smolen J. et al. Effect of Interleukin-6 Receptor Inhibition with Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis (OPTION Study): a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Trial. *The Lancet*. 2008;371,9617:987-997.

注 2. Genovese M., et al. Interleukin-6 Receptor Inhibition with Tocilizumab Reduces Disease Activity in Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(10):2968-2980.

注 3. Emery P. et al. IL-6 Receptor Inhibition with Tocilizumab Improves Treatment Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-TNF Biologics: The RADIATE Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67:1516-1523

- 注 4. Jones. G. Abstract 1210. The AMBITION Study: Superiority of Tocilizumab (TCZ) vs Methotrexate (MTX) Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA). Data presented at the American College of Rheumatology (ACR) Annual Scientific Meeting 2008.
- 注 5. Fleischmann R., Abstract 637. LITHE: Tocilizumab Inhibits Radiographic Progression and Improves Physical Function in Rheumatoid Arthritis (RA) Patients (Pts) at 2 Yrs with Increasing Clinical Efficacy Over Time. Data presented at ACR 2008.