

## 参考資料

2010年6月18日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが2010年6月18日（スイス現地時間）に発表した英文リリースを、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リリースが優先されますことをご留意下さい。

英文リリースは、[http://www.roche.com/investors/ir\\_update.htm](http://www.roche.com/investors/ir_update.htm) をご参照下さい。

### RoACTEMRA について

日本では「全身型若年性特発性関節炎」の効能・効果の承認を2008年4月に取得しています。また、既存治療で効果不十分な「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」および「キャッスルマン病」の効能・効果も承認されており、販売名は「アクテムラ<sup>®</sup>点滴静注用 80mg、同 200mg、同 400mg」です。

2010年6月18日 バーゼル発

## RoACTEMRA：全身型若年性特発性関節炎の小児に朗報

### *TENDER 試験初のデータ発表で、承認された治療薬のないこの重篤な小児の疾患に RoACTEMRA が強い有効性を示す*

欧州リウマチ学会（EULAR）で本日発表された新しいデータは、RoACTEMRA（欧州外ではACTEMRA）が現在承認された治療薬のない小児期の重篤な関節炎である全身型若年性特発性関節炎（sJIA）の兆候と症状の改善に有効であることを示しました。また、RoACTEMRAはsJIAの小児においても忍容性に優れ、成人と同様の安全性プロファイルを示しました。

第Ⅲ相TENDER試験のデータは、sJIAの兆候と症状および代表的な症状である発熱の消失に関し30%の改善（JIA ACR30\*）が得られる患者の割合が、プラセボを投与された患者さんでは24%であるのに対し、RoACTEMRAによる3カ月の治療を受けた患者さんでは85%に向上することを示しました。さらに、70%がJIA ACR70を達成し、37%がACR90を達成したことが示されました。JIA ACR反応の有意な改善に加えて、3カ月後に約3分の2で皮疹が消失しました。

「sJIAの衰弱性で致命的な影響に苦しむ子供たちには新しい治療が是非とも必要であり、これらのデータは大きな躍進を表しています」とロシュ社のグローバル開発責任者兼最高医学責任者のHal Barron博士は述べるとともに、「RoACTEMRAの高い有効性はこの治療分野における大きな進歩を示すものです。こうした子供たちの人生に重大な影響を与えることは確実です」と語っています。

sJIAは弛張熱、皮疹、貧血、肝臓および／または脾臓の拡大ならびに心臓および／または肺の粘膜の炎症を伴う慢性関節炎です<sup>2)</sup>。sJIAの発症年齢のピークは18ヵ月から2歳<sup>3, 4)</sup>ですが、成人するまで病気が持続することがあります。病気の経過は多様で、最も重篤な場合は患者の最大3分の2に慢性的かつ持続的な関節炎があり、その約半分が重大な身体障害を生じます<sup>5, 6)</sup>。小児の関節炎のサブタイプにおいて最も予後が悪く、長期にわたり、関節炎の子供たちの死亡全体の約3分の2に上り、総死亡率は2～4%と考えられます<sup>7)</sup>。sJIAについて承認されている治療法はなく、現在は全身症状を制御するための高用量のステロイド投与が行われています。ただし、こうした治療法で長期的な予後が改善することはなく、その使用には重篤な副作用が伴います。

TENDER 試験の結果は、ステロイドや免疫抑制剤の全身投与に忍容性がない、あるいは効果不十分な小児において、RoACTEMRA の忍容性と有効性を示したこれまでの日本の臨床試験<sup>8, 9)</sup>を反映しています。安全性に関する重要なシグナルは新たに観察されておらず、安全性プロファイルはあらかじめ予想した通り成人の RA 試験と類似していました。

RoACTEMRA は、慢性滑液炎症、関節軟骨の損傷、発熱、貧血、成長不良および骨粗鬆症など、sJIA の主な特徴に寄与する因子であるインターロイキン-6 (IL-6) の活性を抑制します<sup>10)</sup>。IL-6 を治療のターゲットとしたアプローチについて、Hal Barron 博士は「こうした症状の治療における RoACTEMRA の有効性は、関節の炎症と慢性炎症性疾患の有害な全身症状に関与している IL-6 の重要な役割を示しています」と語っています。

RoACTEMRA はすでに EU、米国などの国で IL-6 濃度の上昇と疲労、貧血および発熱などの全身症状も伴う成人 RA 治療薬として承認されています。RA の研究により、RoACTEMRA の優れた有効性と安全性が確認され、すべての患者さんのタイプで一貫して寛解率が高く<sup>11)</sup>、構造的な関節破壊の抑制が認められました<sup>12)</sup>。また、成人の RA において、6 カ月目の ACR20、ACR50 および ACR70 がメトトレキサートによる単剤療法より優れていることが確認されました<sup>13)</sup>。

\*JIA ACR30は六つのコア要素のうち三つが（ベースライン評価から） $\geq 30\%$ 改善し、残りの要素のうち $> 30\%$ 悪化したものが一つ以下である状態と定義されます。コア要素には医師による疾患活動の全体評価VAS；親／患者による満足度全般の全体評価VAS；活動性関節炎のある関節の数；可動域に制限のある関節の数；赤血球沈降速度（ESR）；機能性 - 小児期健康調査票（CHAQ）が含まれます。

### TENDER 試験について

TENDER 試験は、20 カ国、約 70 施設が関与する多国籍臨床試験です。本試験は、疾患活動性を有する sJIA の患者さん 108 名を対象に、疾患の症状改善に対する有効性と短期の安全性を、RoACTEMRA とプラセボの比較で評価することを目的としています。副次的な目的は、sJIA の一般的な全身症状に対する有効性、ステロイドの減量、他の併用薬の減量、長期的な投与に伴う安全性、バイオマーカーでした。

この比較試験では、患者さんは ACTEMRA 8mg/kg（体重が 30kg 以上の場合）もしくは 12mg/kg（体重が 30kg 未満の場合）またはプラセボを、2 週間毎に 12 週間投与されました。また、患者さんには長期的な非盲検の継続試験への登録の選択肢も与えられました。試験は PRINTO（小児リウマチ国際試験機関）および PRCSG（小児リウマチ共同研究）グループとの密接な協力の下、実施されました。

## RoACTEMRA について

RoACTEMRA は中外製薬との共同研究の成果であり、グローバルに中外製薬との共同開発が行われています。RoACTEMRA は初のヒト化抗ヒト IL-6 レセプター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 RoACTEMRA の臨床評価のためにデザインされ、それぞれの試験で主要評価項目を達成しています。RoACTEMRA は日本で最初に承認され、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発売されました。2008年4月には、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎が追加効能として日本で承認されました。2009年1月には欧州で、1種類以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）または TNF 阻害剤を用いた治療で十分な効果が認められない、あるいは忍容性の低い患者さんにおける RA 治療薬として承認されました。また、インド、ブラジル、スイス、オーストラリアなどでも承認されています。

RoACTEMRA 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。RoACTEMRA の臨床試験で報告された重篤な有害事象は、重篤な感染症、消化管穿孔、およびアナフィラキシーなど過敏性反応でした。臨床試験で報告された最も一般的な有害事象は、上気道感染、鼻咽頭炎、頭痛、高血圧、ALT 上昇でした。肝酵素（ALT および AST）の上昇が一部の患者さんでみられましたが、概ね軽度かつ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。一部の患者さんで脂質の上昇（総コレステロール、LDL、HDL、中性脂肪）および白血球ならびに血小板減少を含む臨床検査値の変動が認められましたが、臨床所見との関係は認められませんでした。RoACTEMRA などの免疫系を抑制する治療により、がんのリスクが増加する可能性が考えられます。

## ロシュ社について

ロシュ社は、スイスのバーゼルに本社を置く医薬品ならびに診断薬事業の双方に強みを持つ研究開発型の世界的ヘルスケア企業です。ロシュ社は、がん、ウイルス感染症、炎症、代謝ならびに中枢神経系領域において他社と一線を画した薬剤を保有する世界最大のバイオテクノロジー企業です。さらにロシュ社は、体外診断薬、がんの組織学的診断、糖尿病管理のパイオニアとして世界的リーダーとなっています。ロシュ社では、パーソナライズド・ヘルスケア戦略を駆使し、患者さんの健康、QOL、延命を明確に改善する薬剤や診断薬の提供を目指しています。2009年、ロシュ社は世界各国に約 80,000 人の社員を擁し、研究開発費に約 100 億スイスフランを投資しています。ロシュ・グループの 2009 年の売上は 491 億スイスフランでした。ジェネンテック社（米国）は、100%子会社としてロシュ・グループのメンバーとなっています。また、ロシュ社は中外製薬（日本）の株式の過半数を保有しています。さらに詳しい情報は [www.roche.com](http://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。

## 参考

1. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA): 12-week data from the phase 3 tender trial. Abstract presented on 18<sup>th</sup> June 2010 at EULAR
2. Woo, P. Systemic juvenile rheumatoid arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nature Clinical Practice: Rheumatology*. 2006. 2:1
3. Symmons DP et al. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Paediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatology* 1996; 23: 1975-1980
4. Fishman D et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998; 102: 1369-1376
5. Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, Mazotti J, Cimaz R, Fantini F. et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol*. 2000;27:491- 96.
6. Prieur AM, Bremard-Oury C, Griscelli C, Mozziconacci P. Prognosis of the systemic forms of juvenile chronic arthritis. Apropos of 100 cases. *Arch Fr Pediatr*. 1984;41:91-7.
7. Cassidy JT, et al. Juvenile rheumatoid arthritis. Cassidy JT, Petty RE, eds. *Textbook of pediatric rheumatology* 2001:218–322
8. Yokota, S. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *The Lancet* 2008; 371: 998–1006
9. Yokota, S. et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52: 818-825
10. Benedetti F. Inflammatory cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2005. Vol 3: 2
11. Long-term efficacy of tocilizumab in rheumatoid arthritis for up to 3.5 years. Smolen J et al. Oral presentation at ACR, 18<sup>th</sup> October 2009
12. LITHE: Tocilizumab inhibits radiographic progression and improves physical function in rheumatoid arthritis (RA) patients (Pts) at 2 years with increasing clinical efficacy over time. Fleischmann, R et al. Oral presentation at ACR, 18<sup>th</sup> October 2009
13. Jones G et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 88-96. Originally published online March 17, 2009. doi: 10.1136/ard.2008.105197