

参考資料

2010年10月18日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが2010年10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 をご参照下さい。

ACTEMRA 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®点滴静注用 80mg、同 200mg、同 400mg」です。

2010年10月18日 バーゼル発

ACTEMRA/RoACTEMRA（トシリズマブ）の 全身型若年性特発性関節炎の適応追加を 米国および欧州において申請

衰弱性の関節炎で苦しむ小児に朗報

ロシュは本日、ACTEMRA（EU販売名：RoACTEMRA）の全身型若年性特発性関節炎（sJIA）の適応拡大に向けて、生物学的製剤追加申請（sBLA）を米国食品医薬品局（FDA）に、そして迅速評価¹申請を欧州医薬品庁（EMA）に提出したことを発表しました。

sJIA は、間欠熱、皮疹、貧血、肝臓および／または脾臓の腫大ならびに心臓および／または肺を覆う粘膜の炎症を伴う炎症性関節炎ですが、現在 EU または米国において承認された治療薬はありません¹⁾。sJIA の発症年齢のピークは 18 カ月から 2 歳ですが^{2, 3)}、成人に達するまで病気が持続することがあります。小児の関節炎のサブタイプとしては長期予後が最も悪く、関節炎を患う子供たちの死亡全体の約 3 分の 2 を占め、死亡率は 2~4%と考えられています⁴⁾。高用量の副腎皮質ステロイド剤を投与する現在の治療法では、長期予後が改善されることはなく、しばしば重篤な副作用を伴います*。

* Accelerated Assessment Procedure Type II (Day 90) Variation. Accelerated Assessment Procedures are designed to meet the legitimate expectations of patients and to take account of the increasingly rapid progress of science and therapies. The process is reserved for medicinal products of major therapeutic interest, and procedures for obtaining temporary authorisations subject to certain annually reviewable conditions

今回の申請は、ACTEMRA が sJIA の症状改善に有効であるとの多国籍第Ⅲ相 TENDER 試験⁵⁾ 結果を受けて提出されました。欧州リウマチ学会 (EULAR) において発表された本臨床試験では、sJIA の症状の 30%改善 (JIA ACR30+) および sJIA に特徴的な発熱の消失の両者を達成した患者さんの割合が、プラセボを投与された患者さんでは 24%であったのに対し、ACTEMRA による 3 カ月間の治療を受けた患者さんでは 85%でした。さらに、70%の患者さんが JIA ACR70 を達成し、37%が JIA ACR90 を達成したのに対し、プラセボ投与の患者さんではそれぞれ 8%と 5%であったことが示されました。JIA ACR 評価における有意な改善に加えて、本試験に参加したほぼ 3 分の 2 の患者さんで、3 カ月後の時点で皮疹が消失していました。本試験において、ACTEMRA は sJIA の小児においても忍容性に優れ、成人関節リウマチ(RA)治療時と同様の安全性プロファイルを示しました。

「sJIAは、幼い子供たちの生命に危機を及ぼす可能性のある非常に深刻な病気ですが、現時点で承認された治療薬はありません」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、「今回のデータを得て、我々はACTEMRAが治療の選択肢となって、この病気とともに日々を過ごしている子供たちとそのご家族に恩恵を与えるのではないかと願っています」と語っています。

ACTEMRAは、滑膜の慢性炎症、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⁶⁾。EU や米国、他の国々では既に、同じようにIL-6高値を伴う成人RAの治療薬として承認されています。RAに対する臨床試験では、ACTEMRA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⁷⁾、構造的な関節破壊の抑制が認められました⁸⁾。また、成人RAにおいて、ACTEMRA単剤による投与6カ月時点のACR20、ACR50およびACR70がメトトレキサートによる単剤治療より優れていることが確認された薬剤です⁹⁾。

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、活動性の sJIA の患者さん 112 名を対象に、疾患の症状改善に対する ACTEMRA の有効性と短期の安全性を、プラセボと比較して評価することを目的として実施されました。副次的な目的は、sJIA に共通する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。この無作為比較試験では、患者さんは ACTEMRA 8 mg/kg (体重が 30kg 以上の場合) もしくは 12 mg/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、患者さんはオープン投与の長期継続試験に参加することが可能でした。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。

訳注) 国内の承認用法用量は「1 回 8mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する」です。

ACTEMRA/RoACTEMRA について

ACTEMRA/RoACTEMRA は中外製薬と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/RoACTEMRA は初のヒト化抗ヒトインターロイキン-6 (IL-6) レセプターモノクローナル抗体です。5 本の第Ⅲ相臨床試験を含む大規模な臨床開発のプログラムが ACTEMRA/RoACTEMRA の成人 RA に対する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。ACTEMRA/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、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が追加効能として日本で承認されました。ACTEMRA/RoACTEMRAは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、90カ国以上の国で承認されています。最近（2010年1月）では、ACTEMRA/RoACTEMRAは米国において1剤以上のTNF阻害剤の効果が不十分な中等症から重症の成人RAを適応症として承認されています。

ACTEMRA/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。ACTEMRA/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、アナフィラキシーなどの過敏症でした。臨床試験で報告された主な有害事象は、上気道感染、鼻咽頭炎、頭痛、高血圧、ALT上昇でした。一部の患者さんで肝酵素（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。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、これらは特に臨床的に問題となる所見との関係は見られませんでした。ACTEMRA/RoACTEMRAなどの免疫系を抑制する治療法は、悪性腫瘍のリスクの増加を引き起こす可能性があります。

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をご覧ください。

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。

1. Woo, P. Systemic juvenile rheumatoid arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nature Clinical Practice: Rheumatology*. 2006. 2:1
2. 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
3. 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
4. Cassidy JT, et al. Juvenile rheumatoid arthritis. Cassidy JT, Petty RE, eds. *Textbook of pediatric rheumatology* 2001:218-322

5. 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 18th June 2010 at EULAR
6. Benedetti F. Inflammatory cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2005. Vol 3: 2
7. Long-term efficacy of tocilizumab in rheumatoid arthritis for up to 3.5 years. Smolen J et al. Oral presentation at ACR, 18th October 2009
8. 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, 18th October 2009
9. 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