

参考資料

2011年4月18日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが2011年4月18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、下記 URL よりご参照下さい。

http://www.roche.com/media/media_releases/

ACTEMRA について

日本では「既存治療で効果不十分な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）」「既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」および「キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見の改善」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。

2011年4月18日 バーゼル発

FDA が全身型若年性特発性関節炎（SJIA）の治療に ACTEMRA を承認

小児の稀で重篤な関節炎に新たな治療法を提供

ロシュ社は本日、米国食品医薬品局（FDA）が、ACTEMRAを2歳以上の活動性全身型若年性特発性関節炎（SJIA）の患者さんの治療薬として承認したことを発表しました。

ACTEMRAはSJIAの患者さんに単剤またはmethotrexateと併用して投与することができます。

ACTEMRA（tocilizumab、EU販売名：ROACTEMRA）は、小児の稀で重篤な関節炎であるSJIAの治療薬として初めてFDAから承認を取得した薬剤です。SJIAは小児関節炎の中で最も長期予後が悪い関節炎です。

「FDAから承認を取得したことは、小児に重大な影響を及ぼすSJIAの治療にとって重要な前進です。ACTEMRAはSJIAの治療薬として初めて承認された唯一の薬剤として、極めて治療が困難な小児関節炎に新たな治療法を提供します。今回の承認は、科学に対する、また希少疾病などアンメットメディカルニーズの高い疾患に苦しむ患者さんに対する、我々のコミットメントの証です」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博士は述べています。

SJIAは最も稀なタイプの若年性特発性関節炎（JIA）で、若年性関節リウマチ（JRA）とも呼ばれていますⁱ。JIAの小児の約10～20%がこの疾患に罹患しておりⁱⁱ、発症年齢のピークは18ヵ月～2歳ですがⁱⁱⁱ、成人に達するまで疾患が持続することがあります。SJIAの全死亡率は2～4%と推定され、関節炎の小児の全死亡の約3分の2を占めています^{iv}。SJIAの重症度は人によって異なり、関節炎を主として、間欠熱、皮疹、貧血、肝臓や脾臓の腫大、心臓および／または肺を覆う粘膜の炎症を伴う場合があります^v。SJIAの最も重症な症例では、その3分の2が慢性関節炎を経験し、およそ半数で重大な関節機能障害に至ります^{vi,vii}。

TENDER 試験について

今回の承認は、TENDER試験として知られる第Ⅲ相臨床試験の良好な成績に基づいています。本試験では、ACTEMRAが投与されたSJIA患者さんの85%（64/75）が、投与12週間後にSJIAに伴う症状の30%改善（JIA ACR30）を達成し、かつ発熱が認められなくなったのに対し、プラセボが投与された患者さんでは24%（9/37）というものでした（ $p<0.0001$ ）。

112名の患者さんを対象とした無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験であるTENDER試験では、別の解析の結果でも、SJIAの症状改善が得られる患者数は、ACTEMRAを投与した小児においてより多いことを示しており、12週時にACTEMRAで治療した小児の71%（53/75）がJIA ACR70反応を達成したのに対し、プラセボを投与した小児では8%（3/37）（ $p<0.0001$ ）でした。

ACTEMRAに関して新たなあるいは予期せぬ安全性シグナルは見られませんでした。12週間の比較試験期間にACTEMRAで治療された患者さんで最もよく見られた有害事象（5%以上）は、上気道感染、頭痛、鼻咽頭炎、下痢でした。最もよく見られた重篤な感染症は肺炎、胃腸炎、水痘、中耳炎等でした。ACTEMRAで治療された患者さんの16%と、プラセボを投与された患者さんの5%にinfusion reactionがみられました。比較試験期間およびオープン継続試験期間を通じて、ACTEMRAで治療された患者さん112名のうち1名でアナフィラキシーがみられました。これらの安全性の知見は、補足データとして申請資料に用いられた日本のSJIA臨床試験（149名の患者さんに平均2年以上ACTEMRAを投与）と齟齬のないものでした。

この多国籍第Ⅲ相臨床試験には、17カ国、43施設が参加しました。本試験ではSJIAの小児112名を対象に12週間にわたってACTEMRAの有効性と安全性プロファイルを評価し、プラセボと比較しました。本試験は、現在実施中の5年間に渡る試験の最初のパートです。

少なくとも6ヵ月、活動性SJIAを呈し（本試験の平均疾患持続期間は5年）、既存の治療（NSAIDと全身性コルチコステロイド）に忍容性がないあるいは十分な反応が得られない2～17歳の患者さんを無作為に割り付け、ACTEMRA（体重が30 kg以上の場合8 mg/kg、30 kg未満の場合12 mg/kg）またはプラセボを60分の単回点滴静注で2週間毎に計12週間投与しました。患者さんが試験開始時にNSAID、コルチコステロイド、methotrexateを使用していた場合は、これらの薬剤の使用を継続しました。主要評価項目は、12週時のJIA ACR30反応を達成し、かつ発熱が認められない患者さんの数で、ACTEMRAで治療した患者さんとプラセボを投与した患者さんと比較しました。

ACTEMRA®について

ACTEMRAは中外製薬との共同研究の成果であり、中外製薬とグローバルな共同開発が行われています。ACTEMRA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。ACTEMRA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 (RA)、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は2009年1月に欧州連合で、1種類以上の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) または腫瘍壊死因子 (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カ国以上の国で使用が承認されています。ACTEMRAは米国では2010年1月に、1種類以上のTNF阻害剤で十分な効果が得られない中等度から重度の活動性のRAの成人患者さんの治療に承認されています。さらに今回、ACTEMRAは2歳以上の活動性SJIAの患者さんの治療に対して、米国で承認されました。

米国をはじめ41カ国で4,000名以上のRA患者さんを登録した5本の第III相試験を含む広範な臨床開発プログラムで、RAにおけるACTEMRAの安全性と有効性が確立されています。

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反応です。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の上昇でした。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、これらは通常軽度かつ可逆的で、肝障害や肝機能に対する影響の証拠はありませんでした。一部の患者さんで脂質の上昇 (総コレステロール、LDL、HDL、トリグリセリド) および好中球と血小板の減少など、臨床検査値の変化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。2010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90億スイスフランを投資しています。ロシュ・グループの2010年の売上は475億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。

ⁱ Fishman D, Faulds G, Jeffery R, 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.

ⁱⁱ Rabinovich CE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. Medscape eMedicine Rheumatology.

<http://emedicine.medscape.com/article/1007276-overview>. Updated June 1, 2010. Accessed March 1, 2010.

ⁱⁱⁱ 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.

^{iv} Cassidy JT, et al. Juvenile rheumatoid arthritis. Cassidy JT, Petty RE, eds. Textbook of pediatric rheumatology 2001:218-322.

^v Woo, P. Systemic juvenile rheumatoid arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nature Clinical Practice: Rheumatology*. 2006. 2:1

^{vi} Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, Mazzotti J, Cimaz R, Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol*. 2000;27(2):491-6.

^{vii} Prieur AM, Brémard-Oury C, Griscelli C, Mozziconacci P. Prognosis of the systemic forms of juvenile chronic arthritis. Apropos of 100 cases. *Arch Fr Pediatr*. 1984;41(2):91-7.