

参考資料

2013年6月13日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが2013年6月13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

日本での承認状況は以下の通りです。

< 静注製剤 >

「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・効果も承認されています。販売名は「アクテムラ[®]点滴静注用 80mg、同 200mg、同 400mg」です。

< 皮下注製剤 >

「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）」の効能・効果の承認を2013年3月に取得しています。販売名は「アクテムラ[®]皮下注 162mg シリンジ」「同オートインジェクター」です。

2013年6月13日 バーゼル発

RoACTEMRA、単剤治療の長期にわたる有効性および 早期の関節リウマチ患者さんにおけるベネフィットを示す

EULAR での 35 を超える報告が、RoACTEMRA の異なる患者群における影響力の大きい臨床上的エビデンスを強化

ロシュ社は本日、RoACTEMRA (tocilizumab) を使用した関節リウマチ (RA) 患者さんに対する二つのフェーズⅢ試験の結果を発表しました。一つは、AMBITION試験の長期にわたる延長追跡調査（以下、AMBITION LTE試験）で、RoACTEMRA単剤による治療の長期的な効果が示されました。もう一つのFUNCTION試験では、早期のRA患者さんにRoACTEMRAを単剤もしくはメトトレキサート (MTX) と併用して使用した場合の臨床上的有用性が示されました^{1,2)}。これらの試験結果は、2013年の欧州リウマチ学会 (EULAR

2013)にて発表される予定です。

AMBITON LTE試験の結果は、試験開始までに一度もMTXを投与されていない、もしくは開始前6ヶ月間以上MTX未投与のRA患者さんに対する長期にわたるRoACTEMRA単独による治療が、持続的な効果があることを示しています¹⁾。高い寛解率や疾患活動性の改善が最長4.6年まで続きました。これはRoACTEMRA単剤の治療により、24週時で腫れや痛みのある関節数が50%以上改善し、その後治療を継続した患者さんにおいて認められました¹⁾。

FUNCTION試験では、MTXによる治療歴がない早期のRA患者さん、すなわち、一般的にはRoACTEMRAのような生物学的製剤による治療が行われていない患者さんを対象に、RoACTEMRA単剤もしくはMTXと併用した治療の検討を行いました³⁾。本試験は、MTXを単剤で投与した場合に比べて、RoACTEMRA (8mg/kg) をMTXと併用もしくは単剤で使用した場合、24週時での寛解達成率 (DAS28評価で2.6未満) が優れていることを示しました²⁾。

「これらの試験結果は、初期のRA患者さんだけでなく進行期の患者さんにおいても、RoACTEMRAを使用することで意義ある臨床的改善が得られることを示しています。また、RoACTEMRA単剤治療を受けた患者さんにおいて、RAによる関節の腫れや痛みの軽減が長期にわたり維持されました」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。

RAは自己免疫疾患の一つで、世界中で小児を含む7,000万人が罹患しています³⁾。慢性的な関節の炎症、痛み、腫れが生じ、軟骨や骨の破壊によって次第に不自由になる可能性があります⁵⁾。RA患者さんは、生物学的製剤と最も一般的な薬剤である疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) であるMTXとを併用するなど、たいてい多種の薬剤による治療を受けています^{3,6)}。

RoACTEMRAのような生物学的製剤は、RAの症状をコントロールし、進行を遅らせ、関節破壊を防ぐ目的で使用されています⁷⁾。生物学的製剤の治療を受ける患者さんのうち、およそ3人に1人は生物学的製剤単独による治療を受けており、その多くがMTX不耐の患者さんです⁸⁻¹¹⁾。

EULAR 2013で発表されている35を超えるRoACTEMRAに関する報告は、LITHE試験のデータや、RoACTEMRAに関する臨床試験もしくは市販後試験の蓄積データによって構成されています。これらの報告では、中等度から重度のRA患者さんにおいて、RoACTEMRAの長期投与によって持続的なベネフィットが得られることを示しています^{12,13)}。加えて、RoACTEMRAの長期安全性プロファイルは、過去の試験で認められたものと同様でした¹³⁾。

AMBITON LTE試験について

AMBITON試験において、RoACTEMRA (8mg/kg) の単独投与群に無作為に割り付けられ、長期延長試験に参加された患者さんを対象に、効果と安全性が事後に評価されました。長期延長試験開始にあたり、ベースラインからの腫脹関節数 (SJC) や疼痛関節数 (TJC) の改善が50%未満の患者さんの43% (n=104) にはMTXを含む疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) が追加されました。残りの57%の患者さん (n=139) は、RoACTEMRA単剤による治療を受けました¹⁾。

延長試験期間での効果分析の結果、139人の患者さんのうち65%（n=90）が240週までRoACTEMRA単剤の治療を続けています。

- 寛解に達した患者数は徐々に増え続け、維持され、240週までに66.7%の患者さんでDAS28が2.6以下となり、寛解に達した¹⁾
- SJCおよびTJC指標による疾患活動性は、240週までに減少し、維持された（試験開始時：19.0 SJC; 32.5 TJC、240週経過時：1.8 SJC; 3.8 TJC¹⁾）

FUNCTION試験について

FUNCTION試験は、MTX未治療の早期のRA患者さんを対象に、RoACTEMRA（8mg/kg）とMTXとの併用と、RoACTEMRA単剤投与での効果と安全性を評価する試験です。副次的評価項目は、RoACTEMRAとMTXを併用した場合に、52週時でRAの症状や身体的機能、関節の構造的破壊において、統計的に有意な改善を示すことです。RoACTEMRA（8mg/kg）単剤投与では、MTX単剤投与に比べて24週時での寛解達成率で優れた効果を示し、統計的な有意水準には達しませんでした。24週時におけるRAの症状、52週時における関節の構造的損傷の防止について、臨床的に意義ある改善がみられました²⁾。

RoACTEMRAについて

RoACTEMRA（欧州以外での販売名は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、1種類以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）を用いた治療で十分な効果が認められない中等度から重度の活動性関節リウマチ（RA）患者さんの治療薬として、承認されています¹⁴⁾。RoACTEMRAでは、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相臨床試験を含む広範な臨床開発プログラムが実施されました。さらに、第Ⅳ相臨床試験であるADACTA試験では、MTXに対する忍容性が低い患者さん、もしくはMTXの治療で効果が見込めないか、MTXが適当ではないとされる患者さんにおいて、RoACTEMRA単剤投与がadalimumab単剤投与よりも優れたRAの症状改善効果を持つことが示されました¹⁵⁾。なお、両製剤の安全性プロファイルは、これまでに報告されているものと同様でした¹⁵⁾。

RoACTEMRAは、2歳以上の活動性を有するSJIAの患者さんと2歳以上のPJIA患者さんの治療薬としても、承認されています。

RoACTEMRAは、中外製薬と共同開発が行われており、日本では、2005年4月にキャスルマン病治療薬として製造承認された後、2008年にはRA、SJIA、ならびにPJIAの追加効能・効果の承認を取得しました。RoACTEMRAは、欧州やその他にも米国、中国、インド、ブラジル、スイス、オーストラリアといった国々で承認されています。

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、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、体外診断薬とがんの組織学的診断における世界的リーダーであり、また、糖尿病管理の先駆者です。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。

2012年、ロシュ社は世界各国に約82,000人の社員を擁し、研究開発費に80億スイスフラン以上の投資をしています。ロシュ・グループの2012年の売上は455億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する株主です。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。

参考文献

1. Jones G, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) monotherapy in patients with Rheumatoid Arthritis previously methotrexate naïve or MTX free for 6 months prior to study start. Poster presentation at EULAR, 2013.
2. Burmester G, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naïve patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): Clinical and radiographic outcomes from a randomized, placebo-controlled trial. Oral presentation at EULAR, 2013
3. Smolen J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
4. World Health Organisation. Chronic rheumatic conditions. <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> (Last accessed May 2013)
5. Patient UK. Rheumatoid arthritis. <http://www.patient.co.uk/health/rheumatoid-arthritis> (Last accessed May 2013)
6. Saag K, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying. *Arthritis & Rheumatism*, 2008;59:6:762-784
7. NRAS. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. Available at: www.nras.org.uk
8. Yazici Y, et al. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008;66(2):77-85
9. Soliman M, et al. *Ann Rheum Dis* 2011;70:583-589
10. Listing J, et al. *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8:R66
11. Askling J, et al. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339-1344
12. Kremer JM, et al. LITHE: tocilizumab inhibits radiographic progression and improves physical function in patients with RA at 5 years with maintenance of clinical efficacy over time. Poster presentation at EULAR, 2013
13. Genovese MC, et al. Long-term safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis following a mean treatment duration of 3.9 years. Poster presentation at EULAR, 2013
14. RoACTEMRA® Summary of Product Characteristics. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf. Accessed June 5, 2013.
15. Gabay C, et al. *The Lancet* 2013. 381;9877:1541-1550.