

2008年10月27日

各 位

ヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体「アクテムラ[®]」 海外第 相臨床試験 (LITHE) で 関節リウマチの関節破壊の抑制効果が認められる

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) と 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) が共同開発中のヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体「アクテムラ[®]」 [一般名 : トシリズマブ (遺伝子組換え)] に関して、海外で実施された関節リウマチ (RA) 患者さんを対象とした臨床第 相二重盲検試験において、メトトレキサート (MTX) との併用における「アクテムラ[®]」の投与によって RA に対する関節破壊の抑制効果が認められました。この結果が示された LITHE 試験は海外で 5 本目の第 相臨床試験であり、MTX による治療で効果が不十分な患者さんにおいて本剤の効果を検討したものです。本試験の試験期間は 2 年で計画されており、今回の報告は、評価項目の一つである投与 1 年後の結果を取りまとめたものです。この試験結果は、10 月 28 日に米国リウマチ学会 (The American College of Rheumatology / 米国サンフランシスコ) で発表されます。

第 相臨床試験 (LITHE 試験) の目的、方法および結果

目 的 : 本試験は MTX の効果が不十分な RA における本剤の臨床的有効性と安全性の検討を目的として実施しました。

方 法 : MTX の効果が不十分な中等度 ~ 重症の活動性 RA 患者さん 1,196 例を対象にした二重盲検比較試験で、MTX 投与に加えアクテムラ 8 mg/kg、アクテムラ 4 mg/kg、またはアクテムラ偽薬 (プラセボ) を 4 週間隔で投与 (点滴静注) しました。

アクテムラの有効性は、52 週目に Genant-modified Sharp スコアおよび area under the curve (AUC) in the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) を用いて盲検下、骨関節破壊の程度を評価し、また、抗リウマチ効果は ACR 反応率で判定しました。

結 果 : アクテムラ投与群では、骨 X 線写真で評価した、トータルスコア、骨びらん、および関節裂隙狭小化の進行が対照群と比較して統計学的に有意に抑制され、HAQ-DI も有意に低下しました。また、ACR 反応率も対照群と比較して統計学的に有意に高い有効率が認められました。

安全性：これまで報告された臨床試験の結果と同様のプロファイルとなっており、有害事象の発現率は3群間に大きな差はありませんでした。また、6ヵ月目と12ヵ月目との比較でも差はありませんでした。

「アクテムラ[®]」は、国内ではキャッスルマン病の治療薬として2005年4月に承認され、同年6月に「アクテムラ[®]点滴静注用200」の販売名で発売しました。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、全身型若年性特発性関節炎の効能が追加されました。

海外では、中外製薬とロシュとの共同開発により5本のRAを対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施し、2007年6月に1番目のOPTION試験の結果が欧州リウマチ学会で、2番目のTOWARD試験が2007年11月の米国リウマチ学会、3番目と4番目のRADIATEおよびAMBITION試験が2008年6月の欧州リウマチ学会で報告されています。これら5本の試験では、MTXを含むDMARDsや抗TNF製剤の効果が不十分な患者さん、あるいはMTX未投与の患者さんにおいて、「アクテムラ[®]」の有効性および安全性を単剤または併用療法で検証しています。なお、ロシュは2007年11月に欧米においてRAを適応とした承認申請を行い、現在審査中です。

以上

【ご参考】

【インターロイキン - 6 (IL-6) とは】

IL-6 は、免疫系における B 細胞を抗体産生細胞に分化誘導する因子として発見されたもので、その後の研究により、免疫応答のみならず、造血系、神経系の細胞増殖や分化、炎症反応など多様な生理活性を有し、関節リウマチ、キャッスルマン病、クローン病、多発性骨髄腫などの種々の免疫異常や炎症性疾患の病態に関わっていることが知られています。

【アクテムラ® (ヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体) とは】

「アクテムラ®」は、遺伝子工学的技術を用いて創製された IL-6 レセプターに対するヒト化抗体であり、IL-6 の IL-6 レセプターへの結合を阻害することにより、IL-6 の作用を抑制します。このため、IL-6 が病態に深く関わっていると考えられる疾患に対する治療効果が期待できます。

【Genant-modified Sharp スコアとは】

Genant-modified Sharp スコアはレントゲンを用いて関節破壊を測定する方法で、それぞれの手や手首の 14 箇所と足の 13 箇所の関節の破壊を測定します。

【HAQ-DI とは】

HAQ (Health Assessment Questionnaire) とは、慢性疾患患者の機能障害の程度を評価するために患者さん自身が回答するアンケートで、社会的、精神的あるいは経済的要素の影響が少なく、身体的な機能障害を主に反映しています。HAQ は日常生活で遭遇するさまざまな事柄についての 20 の質問からなり、それぞれについて「簡単にひとりで行える」から「全くできない」までの 4 段階で回答します。その結果から、機能障害の程度を表わす機能障害指数 (Functional Disability Index : DI) を算出します。

【ACR 改善率とは】

米国リウマチ学会 (ACR : American College of Rheumatology) で作成された関節リウマチの臨床症状の改善度の基準であり、20%改善率、50%改善率、70%改善率の 3 種類があります。各々の患者さんにおいて、以下の 7 項目のうち、疼痛関節数および腫脹関節数の 20%以上の改善を必須条件として、さらに ~ の 5 項目中 3 項目以上で 20%以上の改善が認められた場合に ACR 20%以上の改善ありと判定され、ACR 20%改善率はその改善例数の割合を示したものです。50%、70%についても同様に判定します。

疼痛関節数

腫脹関節数

患者による疼痛の評価

患者による全般評価

医師による全般評価

患者による日常生活動作の評価

炎症マーカー : CRP (C 反応性蛋白) または ESR (赤血球沈降速度)