

参考資料

2011年8月3日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが2011年8月3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.htm

RoACTEMRA/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8月3日 バーゼル発

稀で重篤な関節炎を患う小児に対する治療薬として ロシュが RoACTEMRA の承認を欧州で取得

全身型若年性特発性関節炎 (sJIA) に対する新たな治療選択肢を提供

ロシュ社は本日、欧州委員会がRoACTEMRAを、NSAIDsおよび全身性コルチコステロイド（炎症治療のための薬剤）での前治療で十分な効果が認められない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。RoACTEMRA（欧州外販売名：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。

「今回の欧州での承認は、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。RoACTEMRA は sJIA の患者さんで有意な有効性を示した初めての生物学的製剤として、極めて治療が困難な疾患の治療にあたる医師に新たな選択肢を提供します」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 カ月～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}

現在、欧州では、RoACTEMRA は 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ています。sJIA の病態に重要な役割を果たしているインターロイキン-6 (IL-6) をターゲットとする生物学的製剤として唯一承認されている薬剤です。

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。本試験では活動性 sJIA の小児 (2-17 歳) を対象に、症状改善に関する RoACTEMRA の短期の有効性と安全性をプラセボと比較し評価しました。その結果、RoACTEMRA 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、RoACTEMRA 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 RoACTEMRA 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。

RoACTEMRA 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 カ月、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 (NSAIDs 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 NSAIDs、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。

RoACTEMRA / ACTEMRA について

ACTEMRA (tocilizumab) 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。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 (RA)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 (pJIA)、全身型若年性特発性関節炎 (sJIA) が追加効能として日本で承認されました。RoACTEMRA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 (DMARDs) 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ました。さらに、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およびメキシコ、インド、スイスで承認されています。

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相臨床試験を含む広範な臨床開発プログラムで、RAにおけるRoACTEMRAの安全性と有効性が確立されています。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、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、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。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。

参考文献

- 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.