

【ご参考】

2007年11月21日

各 位

上場会社名 中外製薬株式会社
コード番号 4519（東証 第一部）
本社所在地 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
代 表 者 代表取締役社長 永山 治
問い合わせ先 責任者役職名 広報 I R 部長
氏 名 富樫 守
電 話 番 号 03(3273)0881

ヒト化抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体「アクテムラ[®]」 米国における関節リウマチの承認申請について

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）およびF. ホフマン・ラ・ロシュ社〔本社：スイスバーゼル市／会長兼 CEO：フランツ B. フーマー〕（以下、ロシュ）は、ヒト化抗ヒト IL-6 受容体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）〕につき、中等度から重症の関節リウマチの症状改善を適応症とする生物学的製剤承認申請書（Biologics License Application）を米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）に提出しましたので、お知らせします。

『アクテムラ[®]』は、日本で創製された初めての抗体医薬品として大阪大学と中外製薬によって開発されました。マウスで作製された抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体をもとに、遺伝子組換え技術により産生されたヒト化モノクローナル抗体であり、IL-6 とその受容体の結合を競合的に阻害することによって IL-6 の生物学的作用を抑制し薬効を示します。

国内では希少疾病用医薬品として、2005年4月に世界初のキャッスルマン病治療薬として中外製薬が製造販売承認を取得し、同年6月に発売しました。また、2006年4月には、関節リウマチおよび全身型若年性特発性関節炎の適応症で効能追加の申請を行っています。

海外では、中外製薬とロシュの共同開発により、世界 40 カ国、4,000 名を超える規模の 5 本の第 III 相臨床試験およびそれらの継続試験を実施しています。この度、このうち 4 本の試験結果、1 本の試験および継続試験の中間解析の結果をもって、米国で FDA に申請を行うに至りました。

関節リウマチは、多発する関節炎と進行性関節破壊を主症状とし、米国では数百万人が罹患していると報告されている原因不明の全身性炎症疾患です。

なお、欧州では、12 月上旬に承認申請を行う予定です。

以上

【ご参考】

・海外での第Ⅲ相臨床試験の概要

①OPTION 試験

目的：メトトレキサート（MTX）の効果が不十分な関節リウマチ（RA）患者における本剤の臨床的有効性と安全性を検討する。

方法：MTX の効果が不十分であった中等度～重症の活動性 RA 患者623例を対象にした二重盲検比較試験で、MTX 週1回投与に加え、アクテムラ 4 mg/kg、アクテムラ 8 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）する。

結果：アクテムラの有効性については、米国リウマチ学会（ACR）の評価基準が用いられ、投与24週後（最終観察時）の ACR 改善率は下記のとおり、プラセボ群に比べ有意に高い数値を示した。

	アクテムラ 8 mg/kg +MTX 群	アクテムラ 4 mg/kg +MTX 群	プラセボ +MTX 群	p value
症例数	205	213	204	
ACR 20%改善率	58.5	47.9	26.5	p <0.0001
ACR 50%改善率	43.9	31.5	10.8	p <0.0001
ACR 70%改善率	22.0	12.2	2.0	p <0.0001

②TOWARD 試験

目的：疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）の効果が不十分な RA 患者における本剤の臨床的有効性と安全性を検討する。

方法：一つ以上の DMARDs の効果が不十分であった中等度～重症の活動性 RA 患者1,216例を対象にした二重盲検比較試験で、従来の DMARDs 投与に加え、アクテムラ 8 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）する。

結果：アクテムラの有効性については、米国リウマチ学会（ACR）の評価基準が用いられ、投与24週後（最終観察時）の ACR 改善率は下記のとおり、プラセボ群に比べ有意に高い数値を示した。

	アクテムラ 8 mg/kg +DMARDs 群	プラセボ +DMARDs 群	p value
症例数	803	413	
ACR 20%改善率	60.8	24.5	p <0.0001
ACR 50%改善率	37.6	9.0	p <0.0001
ACR 70%改善率	20.5	2.9	p <0.0001

③RADIATE 試験

目的：抗 TNF 療法の効果が不十分な RA 患者における本剤の臨床的有効性と安全性を検討する。

方法：少なくとも一つの抗 TNF 療法が効果不十分であった中等度～重症の活動性 RA 患者498例の患者を対象にした無作為化二重盲検 3 群間比較試験で、MTX の週 1 回投与に加えアクテムラ（4 mg/kg または 8 mg/kg）、あるいはアクテムラ偽薬（プラセボ）を投与する。

④AMBITION 試験

目的：MTX 未投与の RA 患者におけるアクテムラ（8 mg/kg）単独投与の臨床的有効性と安全性を検討する。

方法：試験開始前 6 カ月以上、MTX が不使用であった中等度～重症の活動性 RA 患者673例を対象にした無作為化二重盲検 2 群間比較試験で、アクテムラ（8 mg/kg）4 週に 1 回静注+週 1 回の MTX 偽薬（プラセボ）投与、あるいはアクテムラ偽薬（プラセボ）4 週に 1 回静注+週 1 回の MTX 投与を行う。

⑤LITHE 試験*

目的：MTX の効果が不十分な RA における本剤の関節破壊の予防に関する臨床的有効性と安全性を検討する。

方法：MTX の効果が不十分な中等度～重症の活動性 RA 患者1,170例を対象にした二重盲検比較試験で、MTX 週 1 回投与に加え、アクテムラ 4 mg/kg、アクテムラ 8 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）する。

* LITHE 試験は中間解析結果を申請資料に含めますが、現在、試験継続中です。

・安全性プロファイルについて

『アクテムラ®』の海外第Ⅲ相臨床試験における安全性プロファイルは一貫性があり、忍容性が認められました。報告された重篤な有害事象には、感染症、数例のアナフィラキシーを含む過敏性反応があります。最も頻度の高い有害事象は、上気道感染、鼻咽頭炎、頭痛、高血圧であり、一時的な肝機能検査値上昇（ALT および AST）が若干認められました。これらの肝機能検査値の上昇は概ね軽度で可逆的であり、肝障害や肝機能へ影響を及ぼすものではありませんでした。