

2011年11月8日

報道関係各位

大塚製薬株式会社
ユーシービージャパン株式会社

**2011年米国リウマチ学会議(ACR)にて、
セルトリズマブ ペゴルの日本人関節リウマチ患者に対する効果の即効性・持続性を示す
2試験(J-RAPID試験、HIKARI試験)の結果が発表**

大塚製薬株式会社(本社:東京都、代表取締役社長:岩本太郎、以下「大塚製薬」とユーシービージャパン株式会社(本社:東京都、代表取締役社長:ジョエル・ピーターソン、以下「ユーシービージャパン」)が共同で開発を進める、PEG化した*1抗TNF- α 抗体「セルトリズマブ ペゴル」の関節リウマチを対象とした日本国内での2つの臨床試験の結果が、米国・シカゴで開催された米国リウマチ学会議(ACR/ARHP2011*2、2011年11月5日~9日)にて発表されました。第II/IIIおよび第III相試験として実施されたこれらの試験において、「セルトリズマブ ペゴル」の有効性及び安全性が確認されました。

*1: 抗体をポリエチレングリコール(PEG)で修飾すること

*2: The American College of Rheumatology(ACR) / The Association of Rheumatology Health Professionals(ARHP) 2011 Annual Scientific Meeting

日本国内で実施された第II/III相臨床試験(J-RAPID試験*3)および第III相臨床試験(HIKARI試験*4)の2試験の臨床成績において、セルトリズマブ ペゴル投与により迅速かつ持続的な臨床症状の改善と関節破壊の進展防止効果が示されました。本結果を受け、ユーシービージャパンは、日本国内における同剤の製造販売承認申請を2012年の早い段階で行う予定です。

J-RAPID試験では、MTXで効果不十分な日本人関節リウマチ患者にセルトリズマブ ペゴル+MTXを投与すると、プラセボ+MTXを投与した場合と比較して、関節リウマチの症状および徴候の迅速かつ持続的な改善と関節破壊の進展防止効果が認められました*3。HIKARI試験でも、MTXを投与できない日本人患者に対しセルトリズマブ ペゴルをMTXと併用せずに投与すると、プラセボを投与した場合と比較して有意に高い臨床症状の改善と関節破壊の進展防止効果が得られました*4。なお、HIKARI試験においてセルトリズマブ ペゴル投与群をさらに詳細に解析したところ、本剤を単独で投与した場合、あるいは疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)と併用して投与した場合のいずれにおいても、臨床症状の改善と関節破壊の進展防止効果が示されました。

*3: Japanese **RA** **P**revention of Structural **D**amage; 日本人RA患者を対象とした海外RAPID試験のブリッジング試験。MXT併用

*4: **P**hase 3 study to assess efficacy, safety and pharmacokinetics of CDP870 (certolizumab pegol) in Rheumatoid Arthritis patients; 日本独自の臨床試験。MXT非併用

セルトリズマブ ペゴルは、世界初のリウマチ治療用のPEG化抗TNF- α (腫瘍壊死因子 α)抗体医薬です。本剤は、関節リウマチなどの炎症性疾患の発症や悪化に関与するTNF- α に強い親和性を示し、TNF- α の作用を選択的に阻害します。本剤は、ヒト化抗体のFc部分を除いたFab部分*5にPEGを結合

させることで血中半減期が延長されるため、関節リウマチ治療において2週に1回あるいは月1回の皮下投与で効果を示します。本剤は、既に海外臨床試験においてメトトレキサート(MTX)に併用することで導入治療及びその後の維持治療において速やかに症状および徴候が改善し、その後も効果が維持されることが確認されています。また、関節の骨破壊の進行を抑制することも明らかにされています。

*5: 抗体はY字に似た構造を持ち、上部のFab(抗原認識部位)と下部Fc(補体結合部位)に分かれている。

大塚製薬とユーシービーグループは、2008年6月に抗TNF- α 抗体セルトリズマブ ペゴルの共同開発・販売契約を締結しています。セルトリズマブ ペゴルは、米国、欧州やその他の地域において、クローン病や関節リウマチの治療薬として、「Cimzia[®]」の製品名でユーシービーグループが販売しています。

【参考資料】

「セルトリズマブ ペゴル」の国内RA第II/III相臨床試験の概要(J-RAPID Study)

目的	: メトトレキサート(MTX)による治療の効果が不十分な日本人の活動性 RA 患者を対象に、「セルトリズマブ ペゴル」を MTX と併用して投与した場合の有効性と安全性プラセボと比較検討する。
試験デザイン	: 多施設共同無作為化二重盲検 4 群間比較試験 (プラセボ、100mg、200mg、400mg /2 週)
対象	: MTX による治療の効果が不十分な活動性 RA 患者 316 名
投与期間	: 24 週間
主要評価項目	: 12 週目における ACR20 改善率*
副次および探索的評価項目	: ACR20、50、70 改善率、疾患活動性、関節破壊、安全性、など
試験結果	: 主要評価項目を達成するとともに、12 週目の ACR20 および ACR50 改善率及び 24 週目の ACR20、50、70 改善率はプラセボ群に比較し「セルトリズマブ ペゴル」の各投与群で有意に高かった**。ACR20 改善率は 1 週目から有意な差が認められ、効果はその後 24 週まで持続した。また、24 週目における関節破壊の進展抑制が確認された。これまでに報告されていない新たな安全性上の問題は認められなかった。200mg/2 週投与が日本人にも適切な用法・用量と考えられた。

「セルトリズマブ ペゴル」の国内RA第III相臨床試験の概要(HIKARI Study)

目的	: メトトレキサート(MTX)を服用できない日本人の活動性 RA 患者を対象に、「セルトリズマブ ペゴル」を MTX と併用せずに投与した場合の有効性と安全性をプラセボと比較検討する。
試験デザイン	: 多施設無作為化プラセボ二重盲検 2 群間比較試験 (プラセボ、200mg/2 週)
対象	: MTX を服用できない活動性 RA 患者 230 名
投与期間	: 24 週間
主要評価項目	: 12 週目における ACR20
副次および探索的評価項目	: ACR20、50、70、疾患活動性、関節破壊、安全性、など
試験結果	: 主要評価項目を達成するとともに、12週目のACR20およびACR50改善率及び24週目のACR20、50、70改善率はプラセボ群に比較し「セルトリズマブ ペゴル」投与群で有意に高かった**。ACR20改善率は1週目から有意な差が認められ、効果は24週まで持続した。また、24週目における関節破壊の進展抑制が確認された。これまでに報告されていない新たな安全性上の問題は認められなかった。

* ACR20 とは、米国リウマチ学会議 (American College of Rheumatology: ACR) の主導により開発され、1987 年に改訂された RA の臨床試験結果の評価基準です。主要項目は、7 項目 (圧痛関節数、腫脹関節数、患者さんによる痛みの評価、患者さんや医師の全般的評価 <PGA, EGA>、身体機能障害、急性炎症反応) に分かれており、圧痛関節数および腫脹関節数が共に治療前値より 20% 以上改善し、かつ他の 5 項目うち 3 項目が治療以前より 20% 以上改善した場合を ACR20 と定義します。ACR50、70 も同様に定義され、数値の大きさは治療前後における改善度を示しています。

**12 週目の ACR70 改善率は、プラセボ群で改善例が認められなかったため、有意差検定を行いませんでした。

関節リウマチ (RA) について

RA は、未だ病因が不明な、様々な原因を背景に発症すると考えられる疾患です。性別では女性に多く、発症年齢では 30～50 歳がピークで、罹患率は約 0.5%～1% の関節炎を主体とした炎症性疾患です。従来は、発症後徐々に関節変性が進行する慢性疾患と捉えられていましたが、発病早期に急激に骨破壊が進行すること、欧米のデータでは RA 患者さんの平均寿命が短いことが分かっています。また、RA に罹患することによる社会的経済的損失などが注目され、早期診断、早期治療によって疾患をコントロールすることの重要性が強調されています。これらを背景に、近年は治療の流れも変化し、従来の疼痛緩和、関節機能の維持・改善、日常労作の改善を目的とする治療から、関節破壊の防止や完全寛解を治療のゴールとするように変わってきています。

大塚製薬株式会社について

大塚製薬株式会社は、1964 年に設立し、『Otsuka-people creating new products for better health worldwide』を企業理念とし、世界の人々の健康に貢献することを目標に、事業活動を営んでいます。『病気の治療に寄与する医薬品事業』と『日々の健康をサポートする消費者商品事業』をビジネスの柱に、革新的で創造性に富んだ製品の研究開発、製造、販売を行っています。生命関連企業にふさわしい倫理観と活力ある文化をはぐくみ、地域社会との共生や自然環境との調和を図り『グローバル価値創造企業』を目指しています。

UCB について

ユーシービーグループ (www.ucb.com) は、ベルギーのブリュッセルに本社を置くグローバルなバイオフーマ企業です。中枢神経系 (CNS)、免疫・炎症領域等の重篤な疾患に特化した革新的な医薬品及びバイオテック製品の研究、開発、販売を行っています。従業員は世界でおよそ 8,500 名で、40 カ国以上で活動をおこなっています。2010 年の売上は 32 億ユーロです。UCB はユーロネクストに上場しています (シンボル: UCB)。

ユーシービー・ジャパン株式会社は、1988 年に設立され、アレルギー性疾患治療剤「ジルテック®錠」(一般名: セチリジン) などを販売してきました。2010 年 9 月に発売された抗てんかん剤「イーケプラ®錠」(一般名: レベチラセタム) を新たな成長の起点とし、中枢神経系 (CNS) ならびに免疫炎症領域を中心に治療の難しい患者さんを対象にしたスペシャリティ・バイオフーマとして、日本の医療・健康へ更なる貢献をしてまいります。ユーシービーグループは、イーケプラ® (レベチラセタム)、Cimzia® (一般名: セルトリズマブ・ペゴル) 及び Neupro® (一般名: ロチゴチン) について日本市場で大塚製薬と提携を結んでいます。

-###-