

2007 年 3 月 9 日  
ユーシービー・ジャパン株式会社

## 関節リウマチにおける CIMZIA™の第 III 相試験の有意な結果

### - X 線画像データから関節破壊進行の抑制が実証される -

UCB は、2007 年 2 月 23 日、世界初の Fcを持たない PEG 化抗-TNF 製剤 CIMZIA™ (一般名: certolizumab pegol (セルトリズマブ ペゴル))を中等度から重度の関節リウマチ(RA)患者約 1,000 名を対象に投与した第 III 相試験(RAPID 1)の主要な結果を発表しました。RAPID 1 試験における X 線像から、CIMZIA™をメトトレキサートと併用して 1 年間投与した結果、プラセボとメトトレキサートとの併用投与よりも関節破壊進行の抑制効果が有意に高いことが明らかになりました。

RAPID 1 試験では、プラセボ投与群と比較して、CIMZIA™を投与した 2 群(0 週目、2 週目、4 週目で 400 mgその後 2 週毎に 200 mgを投与、あるいは 2 週毎に 400 mgを投与)において、52 週目に観察された修正トータルシャープスコア(mTSS)<sup>a</sup>のベースラインからの変化が統計的に有意に小さかった(p<0.001)ことから、主要評価項目の1つである関節破壊進行の抑制が確認されました。

同様に、メトトレキサート単独では十分に寛解に至っていない患者においても、臨床及び統計的観点から、プラセボ群と比較して、両 CIMZIA™投与群における RA の兆候と症状に有意な改善が認められました(p<0.001)。

RA を対象としたもう一つの CIMZIA™の第 III 相試験(RAPID 2)では、新しく開発された液剤を投与したところ、同様な結果が観察されました。

RAPID 1 およびRAPID 2 試験ともに、プラセボ投与群と比較して、両CIMZIA™投与群の主要評価項目である 24 週目のACR 20 改善率<sup>b</sup>が有意に高いことが示されました(p<0.001)。それぞれの試験におけるCIMZIA™投与群の改善レベルはほぼ同様でした。ACR 50 と ACR 70 改善においても、両試験で統計的に有意な改善が認められました。

RAPID 1 とRAPID 2 試験の結果から、RA 治療において、CIMZIA™の月当たりの総用量 400mg で有効な結果が得られることが実証されました。

カナダのトロント大学医学部のエドワード・キーストーン(Edward Keystone)教授は、「今回、有意な結果が得られました。というのも、従来の抗 TNF 製剤に存在する Fc 部分が、関節リウマチの治療において必要ではないことが初めて明らかになったからです。これらのデータから、セルトリズマブ ペゴルが関節リウマチの治療において、有益で、新しい選択肢が増えたと言えるでしょう。」と、コメントしています。

また CIMZIA™は効果の発現が速いことが明らかになりました。実薬投与開始後 24 週目で ACR20 を達成した患者の約 4 分の 3 が 4 週間以内に ACR20 に達していました。

オーストリアのウィーン医科大学リウマチ科科長、ジョセフ・スモーレン(Joseph Smolen)教授は、「RAPID 1 試験および RAPID 2 試験において、凍結乾燥製剤と液剤の両剤型で、一貫した有効性が示されました。また、興味深い事に、両試験の結果から、12~16 週前後で最大の効果が得られることが示唆されました」と、付け加えました。

両試験での CIMZIA™の安全性と忍容性プロフィールは、抗 TNF 製剤で予想されたものと一致していました。

RAPID 1 および RAPID 2 試験の詳細なデータは、今年後半の主要な国際的なリウマチ学会で発表されます。RA の承認申請は 2007 年下半期に予定されており、現在申請準備が行われています。

# # #

**編集者への注釈:**

### **RAPID臨床試験プログラム**

一連の RAPID 臨床試験は、関節リウマチ治療における CIMZIA™ (セルトリズマブ ペゴル) の有効性と忍容性を立証することを目的として計画されています。RAPID 臨床試験プログラムは、2 つの大規模な多施設プラセボ対照国際試験- RAPID 1 (027)および RAPID 2(050)試験で構成されています。

RAPID 1 試験(52 週間)では、関節リウマチ患者 992 名を以下に示す 3 種類の投与群のいずれかに無作為に割付けました。

- 本試験開始時、2 週目と 4 週目に CIMZIA™凍結乾燥製剤 400mg を投与、続いて 2 週間毎に CIMZIA™凍結乾燥製剤 200 mg とメトトレキサートを投与(397 名)
- 2 週間毎に CIMZIA™凍結乾燥製剤 400mg と メトトレキサートを投与(394 名)
- 2 週間毎にプラセボとメトトレキサートを投与(201 名)

本試験における上記 3 群のメトトレキサートの用量はいずれも 1 週間当り 10 mg 以上

RAPID 1 試験における主要評価項目は、24 週目での ACR 20 改善率とベースラインから 52 週目での mTSS の変化でした。

RAPID 2 試験(24 週間)では、関節リウマチ患者 634 名を下記に示す 3 種類の投与群の 1 つに無作為に割付けました。

- 本試験開始時、2 週目と 4 週目に CIMZIA™液剤 400mg を投与、続いて 2 週間毎に CIMZIA™液剤 200 mg とメトトレキサートを投与(252 名)
- 2 週間毎に CIMZIA™液剤 400mg とメトトレキサートを投与(252 名)
- 2 週間毎にプラセボとメトトレキサートを投与(130 名)

本試験における上記 3 群の、メトトレキサートの用量は、いずれも 1 週間当り 10 mg 以上

RA の徴候と症状の改善について患者を評価しました。RAPID 2 試験の主要評価項目は 24 週における ACR 20 改善率でした。

### **関節リウマチについて**

関節リウマチ(RA)は、進行性の自己免疫疾患で、関節に慢性の炎症を引き起こします。全世界で 500 万人がRAに罹患しており、<sup>3</sup>先進国では人口の 0.3%~1%がRAに罹患しているものと推測されています。<sup>4</sup>有病率には性差があり、女性の罹患率は男性の 3 倍です。<sup>5</sup> RA発症の可能性は、全年齢にあります。通常、発症年齢は 35~55 歳です。<sup>6</sup>

RAの症状には、関節硬直、関節痛、患部の炎症、および本疾患に関連する運動機能の低下などがあります。これらの症状は断続的であり、患者によって重症度が異なります。さらに重症な症例では、RAが

最終的に身体障害を引き起こす可能性もあります。RA患者は、特に心疾患、脳卒中、感染症、肺疾患、および骨粗鬆症などの他の症状を発現するリスクも高くなります。<sup>7</sup>

現在 RA に根本的な治療法がないため、治療目標として疾病管理に重点が置かれています。治療は、疾病進行の制御、疼痛と腫脹の緩和、関節破壊と変形の抑制、また身体障害を予防するために罹患関節の機能を維持することを目標としています。

従来のRAの治療法には、非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)、コルチコステロイド類、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs) などがあり、最近では生物学的製剤による治療法が選択肢に加わりました。抗TNF (TNF- $\alpha$ : 腫瘍壊死因子) 製剤は、RA患者用の薬剤として承認されている特別なモノクローナル抗体(生物学的製剤)です。単独で投与する場合がありますが、通常はメトトレキサートか他の免疫抑制剤との併用で投与します。関節破壊の進行予防の可能性を有する抗TNF製剤の有効性は立証されており、関節破壊に直接あるいは間接的に関与する炎症性メディエータ、TNF- $\alpha$  の作用を抑制することが分かっています。<sup>7</sup>

### CIMZIA™について

CIMZIA™ (セルトリズマブ ペゴル)は国内外の臨床試験で使用されている治験薬剤です。CIMZIA™は、世界初の、そして唯一のPEG 化抗 TNF (腫瘍壊死因子) 抗体で、RA を対象に、2 週および 4 週毎の皮下投与について評価が行われています。CIMZIA™には、従来の抗 TNF 製剤に存在するFc部分を介して惹起される細胞毒性はなく、元来の抗体としての生物学的作用が維持されています。

CIMZIA™はヒト TNF- $\alpha$  に対して高い親和性を示し、TNF- $\alpha$  の病態生理学的作用を選択的に中和します。過去 10 年間で、TNF- $\alpha$  は基礎研究および臨床研究の主要なターゲットとして脚光を浴びています。このサイトカインは病的な炎症を介在する上において重要な役割を果たし、過剰な TNF- $\alpha$  産生は様々な疾患において直接的に関与しています。

2006 年 2 月 28 日、UCB はクローン病治療薬 CIMZIA™の BLA を米国食品医薬品局 (FDA) に提出し、2006 年 4 月 28 日には、同適応について医薬品販売承認申請書 (MAA) を欧州医薬品審査庁 (EMA) に提出しました。

<sup>a</sup> mTSS (修正トータルシャープスコア) は、レントゲンで計測した関節破壊と関節裂隙狭小化を評価します。mTSS の変化が小さいほど、関節破壊の進行は小さくなります。<sup>1</sup>

<sup>b</sup> ACR (米国リウマチ学会) 改善スコアは、圧痛関節数と腫脹関節数の改善を評価したものであり、次の 5 項目の評価、すなわち患者による全般的評価、医師による全般的評価、患者による疼痛評価、障害の程度、急性期反応物質レベルが含まれます。圧痛関節数と腫脹関節数が 20% 改善し、かつ 5 項目中 3 項目以上が 20% 改善した場合に、ACR20 は達成されたものとみなされます。ACR50 と ACR70 は、それぞれ 50% と 70% 改善に対応させてこの基準を拡大させたものです。<sup>2</sup>

### UCBグループについて

UCBグループ ([www.ucb-group.com](http://www.ucb-group.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、アレルギー・呼吸器疾患、炎症および癌領域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。主要製品には、「Keppra®」(抗てんかん薬)、「Xyzal®」「Zyrtec®」(抗アレルギー薬) および「Nootropil®」(中枢神経系用薬)「Tussionex™」「Metadate™」「Equasym XL™」(いずれも海外での主な商品名) などがあります。従業員は全世界で 8,300 名を超え、40 カ国以上で活動を行っています。2006 年の営業収益は、25 億ユーロに達しました。UCB はユーロネクストに上場しています。

## ユーシービージャパンについて

ユーシービージャパン株式会社は、UCBの日本法人として 1988 年に設立され、以来、医薬事業部門を中心に事業を推進してきました。2000 年 6 月には、富士レビオ株式会社の医薬品事業部門を買収、以来アレルギー性疾患治療剤「ジルテック」の堅調に加え、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤「ストガー」や尿失禁・頻尿治療剤「バップフォー」など自社販売製品等を有するスペシャリティイー・ファーマとして日本での地位を確立、さらなる成長を続けています。

### 注記:

1. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis: Correlation of radiographic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis & Rheumatism*, 1971, Vol. 14, No. 6
2. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 update. *Arthritis & Rheumatism*, 2002 Vol. 46, No. 2
3. Stakeholder Insight: Rheumatoid Arthritis, Biologics battle up the treatment algorithm, *Data Monitor*, 7 September 2006
4. Woolf AD & Pfleger B, Burden of major musculoskeletal conditions: *Bulletin of the World Health Organization* 2003, 81 (9)
5. Panayi G What is RA? *National Rheumatoid Arthritis Society*, June 2006
6. Hellier, J et al, HLA-DRB1 genes and patients with late onset rheumatoid arthritis, *Annals of Rheumatic Disease*, 2001;60:531-533
7. Firestein G, Rheumatoid Arthritis, *ACP Medicine WebMD Publishing*, August 2004

この件に関するお問い合わせは下記にお願いします。

ユーシービージャパン株式会社

広報担当

電話: (03)5283-1717 ファックス: (03)5283-1870

<http://www.ucb-group.co.jp>