

報道関係各位

2015年6月12日

ブリistol・マイヤーズ株式会社
小野薬品工業株式会社

※本資料は、米国ブリistol・マイヤーズ スクイブ社が2015年6月9日(米国現地時間)に発表しましたプレスリリースの日本語訳(抜粋)をご参考までにお届けするものです。内容につきましては原本である英文が優先します。詳細はオリジナル英文をご参照ください。本項目の記載内容は海外での情報です。日本国内での情報ではない旨、ご理解ください。

http://www.bms.com/news/press_releases/Pages/default.aspx

【注意】日本において、「オレンシア®点滴静注用 250mg」及び「オレンシア®皮下注 125mg シリンジ 1mL」(一般名:アバタセプト(遺伝子組換え)は、「関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)」を効能・効果として承認されています。(詳しくは、製品の添付文書を参照ください)

第3b相試験結果の事後解析により予後不良因子を持つ 中等度から重度の早期関節リウマチ患者に対する オレンシア®(一般名:アバタセプト)とメトトレキサート(MTX)の併用治療を評価

- AVERT 試験のデータから、オレンシア®とメトトレキサートの併用療法を早期に開始した患者では、メトトレキサート単剤治療を受けた患者に比べ臨床的反応がより早期に発現し、ドラッグフリーの臨床的寛解率も高いことが示唆された
- AMPLE 試験においてベースライン時に高いACPAレベルを示した患者のデータを探索的に解析した結果、オレンシア®ではアダリムマブに比べ反応が良好であることが示唆された

(ニュージャージー州プリンストン、2015年6月9日) – ブリistol・マイヤーズ スクイブ社(NYSE: BMY)は本日、オレンシア®の第3b相 AVERT 試験と AMPLE 試験結果が欧州リウマチ学会(EULAR 2015)で3件のポスター発表が行われることを発表しました。これらの試験は、より重度の病勢進行や関節損傷に関連する抗環状シトルリン化ペプチド抗体(ACPA)やリウマチ因子(RF)といった予後不良因子を持つ中等度から重度の早期関節リウマチ(RA)患者を対象とした試験です。これらの試験結果は、ACPA と治療結果の相関関係を示唆するとともに、上述の RA 患者に対するオレンシア®+メトトレキサート(MTX)併用療法に関してさらなるデータを提供しています。RA では、免疫反応において活性化された T 細胞が下流における炎症を誘発し、その結果、自己抗体が産生されます。免疫反応における T 細胞の活性化を抑制することで、自己抗体の産生とレベルを低減できる可能性があります。

AVERT (Assessing Very Early Rheumatoid arthritis Treatment) 試験における1件の事後解析から、オレンシア®と MTX を投与した患者のうち、罹病期間が3カ月以下の患者では、罹病期間がより長い患者と比較して、薬剤投与中止後に DAS で定義されている寛解(DAS、2.6未満)を維持した患者の割合が高いことがわかりました(3カ月超6カ月以下では14.7%、6カ月超では10.2%)。罹病期間の短さは、臨床的反応の発現までの速さとも関連していました。

AVERT 試験で得られた探索的データから、さまざまなタイプの ACPA に対するオレンシア®+MTX 併用療法の効果、そして臨床的反応との関係性を評価しました。これらのデータから、試験開始時に IgM 抗体型 ACPA が陽性であった患者群では、同抗体が陰性であった患者群に比べ、オレンシア®+MTX 併用療法がより高い臨床的有効性を持つことが示唆されました。同時に、時間の経過とともにセロコンバージョン (ACPA 陽性から陰性への転換) が認められた患者群では、転換が認められなかった患者群に比べ、オレンシア®+MTX 併用療法がより高い臨床的有効性を持つことも示唆されました (それぞれ群の 61.5%、41.2%が Boolean 基準による寛解を達成)。つまり、これらのデータから、ACPA に対する効果が RA 患者に対する臨床ベネフィットと関連していることが示唆されています。

オランダのライデン大学メディカルセンターの T.W.J. ホイジンガ氏 (Huizinga, M.D., PhD) は次のように述べています。「これらのデータは、自己免疫の高活性化と自己抗体の存在を特徴とする早期 RA において生物学的療法が ACPA に影響を及ぼす可能性があることを初めて示したデータの一つです。これらの所見は、こうした生物学的反応の指標が疾病の定義と治療法管理において果たしうる役割について、さらなる知見を提供します」。

さらに、AMPLE (Abatacept Versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naïve rheumatoid arthritis (RA) Subjects With Background Methotrexate) 試験での探索的解析から、オレンシア® + MTX 投与群ではアダリムマブ+MTX 投与群に比べ、ベースライン時の血中 ACPA 濃度が臨床的反応と相関が高いことが示唆されました。ベースライン時の ACPA 力価をもとに患者を四分位点で Q1~4 の 4 群に分割したところ、オレンシア® 投与群では、ACPA 力価の点で上位 4 分の 1 (Q4) に属する患者とその他 4 分の 3 (Q1~3) に属する患者の間で、DAS28 (CRP) と HAQ-DI に関して有意な差が認められました (それぞれ $p=0.003$ 、 $p=0.021$)。一方、アダリムマブ投与群では Q4 と Q1~3 の間に有意な差は認められませんでした ($p=0.358$ 、 $p=0.735$)。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社のスペシヤリティ医薬品開発責任者であるダグラス・マニオン (Douglas Manion, M.D.) は次のように述べています。「これらの解析結果は、RA の病勢進行に関して有望な知見をもたらすものです。さらに研究をすすめることで、中等度から重度の早期関節リウマチ患者さんに対するオレンシア®+メトトレキサート 併用療法に関して、より理解を深めることができると思います」。

AVERT 試験での新たな解析

AVERT 第 3b 相試験の主要結果はすでに報告されていますが、EULAR 2015 では新たに、オレンシア®による早期治療の効果と、オレンシア®の RA の進行過程に対する効果を探索した 2 つの解析結果が発表されます。

- AVERT 試験におけるベースライン時の罹病期間別結果 (2015 年 6 月 12 日、午後 12 時 05 分 (中央ヨーロッパ標準時))
AVERT 試験におけるベースライン時の罹病期間別の投薬中寛解 (On Drug Remission) およびドラッグフリー寛解: 早期関節リウマチ患者におけるアバタセプトとメトトレキサートの比較 (VP Bykerk, et al.)

この事後解析では、DAS で定義されている寛解 (DAS28 [CRP]、2.6 未満) と身体機能改善 (HAQ-DI の変

化がベースライン時より 0.3 単位以上)に対するオレンシア[®] + MTX 併用療法および MTX 単剤療法の効果と罹病期間との関連性を評価しました。解析では、患者を以下のサブグループに分類しました。罹病期間が 3 カ月以下のオレンシア[®] + MTX 併用療法群および MTX 単剤療法群(それぞれ 36 名、48 名)、罹病期間が 3 カ月超 6 カ月以下のオレンシア[®] + MTX 併用療法群および MTX 単剤療法群(それぞれ 34 名、29 名)、罹病期間が 6 カ月超のオレンシア[®] + MTX 併用療法群および MTX 単剤療法群(それぞれ 49 名、39 名)。その結果、罹病期間が 3 カ月以下の患者の場合、オレンシア[®] + MTX 併用療法群では、MTX 単剤療法群より多くのベネフィットが認められました。これらの患者のうち 33%が DAS で定義されている寛解を維持したのに対し、その割合は罹病期間が 3 カ月超 6 カ月以下の患者では 14.7%、6 カ月超の患者では 10.2% でした。また、罹病期間が 3 カ月以下の患者では、オレンシア[®] + MTX 併用療法群において臨床的反応の発現が 29 日目と、他群より早い時期に認められました。また、オレンシア[®] + MTX 併用療法群では、DAS で定義されている寛解を達成した患者の割合は、罹病期間が 3 カ月超 6 カ月以下の群と 6 カ月超の群でそれぞれ 11.8% と 6.1% であったのに対し、3 カ月以下の群では 25%でした。なお、MTX 単剤療法群(罹病期間が 3 カ月以下)では 8.3%でした。MTX 単剤療法群では、DAS で定義されている寛解を維持した患者の割合は、罹病期間が 3 カ月超 6 カ月以下の群と 6 カ月超の群でそれぞれ 13.8% と 5.1% であったのに対し、3 カ月以下の群では 10.4% でした。

- AVERT 試験 ACPA – ベースライン時の CCP2 力価とセロコンバージョンの状態による有効性 (2015 年 6 月 11 日、午後 1 時 45 分(中央ヨーロッパ標準時))
AVERT 試験において抗環状シトルリン化ペプチド 2 免疫グロブリン M の血清中での状態がアバタセプトとメトトレキサート併用療法後の有効性結果に及ぼす効果(TWJ Huizinga, et al.)

この解析では、患者の ACPA 陽性/陰性の違いや ACPA のセロコンバージョンの状態と、12 カ月目の寛解率(寛解は CDAI、SDAI、Boolean、および DAS28 (CRP) 2.6 未満によって評価する)および時間の経過による DAS28(CRP) および HAQ-DI の平均変化値といった有効性結果との間の関連性を探索しました。解析の対象となった 342 名の患者のうち計 200 名がベースライン時に抗 CCP2 IgM 陽性で、そのうちオレンシア[®] + MTX 併用療法群は 66 名、オレンシア[®] 単剤療法群は 62 名、MTX 単剤療法群は 72 名でした。解析の結果、ACPA- IgM 陽性でオレンシア[®] + MTX を投与された患者では ACPA- IgM 陰性の患者と比較して、DAS28(CRP)と HAQ-DI の改善の平均値が最も高く、全 4 指標における寛解も達成されました。さらに、オレンシア[®] + MTX を投与された患者のうちセロコンバージョン(ベースライン時には ACPA- IgM 陽性であったが、12 カ月目で ACPA- IgM 陰性に転換)が認められた患者の 61.5% が、より厳格な寛解基準である Boolean 寛解を達成しました。一方、ACPA- IgM 陽性のままセロコンバージョンが認められなかった患者では、その割合は 41.2%にとどまり、寛解と IgM ACPA に対する効果の間に関連性があることが示唆されました。

AMPLE 試験での新たな解析

AMPLE 第 3b 相試験の主要な結果はすでに報告されています。AMPLE 試験は、成人 RA 患者において MTX 併用下で 2 種類の生物学的製剤(オレンシア[®] とアダリムマブ)を直接比較した初めての非劣性試験です。EULAR 2015 では、ACPA 力価 によって層別化された早期 RA 患者における結果を探索的に解析したデータが新たに発表されます。

- AMPLE 試験におけるベースライン時の ACPA 力価による患者報告アウトカムの比較
(2015年6月13日、午前10時15分(中央ヨーロッパ標準時))
ベースライン時の抗環状シトルリン化ペプチド2抗体力価がアバタセプトまたはアダリムマブの皮下注射療法後の患者報告アウトカムに及ぼす効果(J Sokolove, et al.)

この事後解析では、計 388 名の患者を ACPA 力価をもとに四分位点で Q1~4 の 4 群(Q1=28~235 AU/mL、Q2=236~609 AU/mL、Q3=613~1046 AU/mL、Q4=1060~4894 AU/mL)に分割し、患者報告アウトカム(PRO)を評価しました。各群とも患者数は 97 名でした。各群におけるアバタセプトまたはアダリムマブによる治療を受けていた患者数は、Q1 では 42 名(アバタセプト)と 55 名(アダリムマブ)、Q2 では 51 名と 46 名、Q3 では 46 名と 51 名、Q4 では 46 名と 51 名でした。疼痛、生活の質、運動障害、身体機能などに関する PRO を評価しました。その結果、ACPA 力価の点で上位 4 分の 1 に属しオレンシア[®] + MTX による治療を受けた患者では、最下位 4 分の 1 に属する患者と比較した場合、疼痛、身体機能、臨床結果の全評価においてより多くの改善報告が得られました。この傾向は、アダリムマブによる治療を受けた患者ではそれほど顕著ではありませんでした。

AVERT 試験について

AVERT 試験は、ACPA 陽性で、DAS28-CRP が 3.2 以上で、MTX による治療および生物学的製剤による治療を受けたことがない、罹病期間 2 年以下の中等度から重度の成人 RA 患者 351 名を対象とした第 3b 相実薬対照試験です。これらの患者をオレンシア[®] 125 mg 皮下注射+MTX、オレンシア[®] 125 mg 皮下注射のみ、または MTX のみ、のいずれかを週 1 回、12 カ月間投与する群にランダムに割り付けました。12 カ月間の治療期間以降に DAS28-CRP 3.2 未満(疾患活動性が低いと評価される)を達成した患者は、最長 12 カ月間の休薬期間に移行することが可能でした。休薬期間中は、オレンシア[®]、MTX、ステロイド剤を含む全ての RA 治療を中止しました。そして、複数の主要評価項目によって、12 カ月目、および 12 カ月目と 18 カ月目において DAS28-CRP 2.6 未満(この試験における、寛解と定義)であった患者の割合を オレンシア[®]+MTX 併用療法群と MTX 単剤療法群の間で比較しました。その結果、オレンシア[®]+MTX 併用療法群では 12 カ月目での DAS 寛解の達成率が MTX 単剤療法群と比較して有意に高いことが示されました(それぞれ 60.9% と 45.2%、 $p=0.010$)。Boolean 寛解(オレンシア[®]+MTX 併用療法群 37.0%、MTX 単剤療法群 22.4%)、CDAI 寛解(オレンシア[®]+MTX 併用療法群 42%、MTX 単剤療法群 27.6%)および SDAI 寛解(オレンシア[®]+MTX 併用療法群 42%、MTX 単剤療法群 25%)といったより厳格な有効性評価基準においても、12 カ月目に同様の結果が得られました。また、滑膜炎および骨髄浮腫の改善、ならびに骨びらんの進行抑制といった MRI 検査による評価項目についてもオレンシア[®]+MTX 併用療法群と MTX 単剤療法群間で比較しました。具体的には、RAMRIS 法を使用して画像を評価した、12 カ月目における非進行率のベースライン時からの平均変化量をオレンシア[®]+MTX 併用療法群、オレンシア[®]単剤療法群、および MTX 単剤療法群で比較したところ、滑膜炎スコアの平均変化量はそれぞれの群で -2.35、-1.4、-0.68、骨髄浮腫スコアの平均変化量は-2.58、-1.36、-0.68、骨びらんスコアの平均変化量は 0.19、1.47、1.52 でした。重篤な有害事象、重篤な感染症、および重篤な有害事象による投薬中止をオレンシア[®]+MTX 併用療法群と MTX 単剤療法群で比較したところ、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 6.7% と 7.8%、全ての感染発現率は 57.1% と 59.5%、重篤な感染症の発現率は 0.8% と 0%、悪性腫瘍の発現率は 0.8% と 0.9%、自己免疫系有害事象の発現率は 0.8% と 2.6%でした。

AMPLE 試験について

AMPLE 試験は、12 カ月目での有効性の主要評価項目 (ACR20%改善率での非劣性)を含む、24 カ月間にわたる国際共同第 3b 相無作為化評価者盲検試験です。本試験には、生物学的製剤の投与を受けたことなく、MTX で効果不十分な中等度から重度の成人 RA 患者 646 名が参加しました。参加者は、疾患活動性によって層別化され、318 名がオレンシア[®]と MTX の投与群、328 名がアダリムマブと MTX の投与群にランダムに割り付けられ、それぞれ、MTX との併用で、オレンシア[®]皮下注 (SC) 製剤 125 mg を 1 週間に 1 回投与、または、アダリムマブ 40 mg を 2 週間に 1 回投与しました。主要評価項目は、12 カ月目での ACR20%改善率に基づき、アダリムマブ+MTX 投与群に対するオレンシア[®]+MTX 投与群の非劣性を検証することでした。副次評価項目には、注射部位の反応や van der Heijde modified total Sharp score (mTSS) 法による X 線評価での関節の構造的損傷の防止効果、安全性、継続率が含まれていました。1 年目の全試験結果は、米国リウマチ学会 (ACR) の公式月刊誌である *Arthritis & Rheumatism* の 2013 年 1 月号に掲載されました。2 年目のデータも、1 年目と一貫しました。2 年目にも病勢進行を画像で評価を行ったところ、オレンシア[®]投与群の 85%とアダリムマブ投与群の 84%で病勢進行の抑制が認められました。24 カ月目でのすべての安全性データは両群とも同様で、オレンシア[®]MTX 投与群における有害事象、重篤な有害事象、悪性腫瘍の発現率はそれぞれ 92.8%、13.8%、2.2%であるのに対し、アダリムマブ MTX 投与群ではそれぞれ 91.5%、16.5%、2.1%でした。

関節リウマチについて

関節リウマチ (RA) は関節の内膜 (滑膜) の炎症を特徴とする全身性の慢性自己免疫疾患であり、慢性的な痛み、こわばり、腫脹を伴う関節損傷を引き起こします。関節リウマチでは身体の動きが制限され、関節機能が低下します。この疾患は男性よりも女性に多くみられ、関節リウマチと診断される患者の 75%を女性が占めています。

以上、和文抄訳となります。詳細はオリジナル英文をご参照ください。

<本件に関する問い合わせ先>

小野薬品工業株式会社 広報部

TEL: 06-6263-5670

FAX: 06-6263-2950