

**ご参考資料：**

当資料は、ヤンセンが、2013 年 6 月 12 日（現地時間）に発表した英文プレスリリースを日本語に翻訳再編集し、皆さまのご参考に供するものです。正式言語は英語であり、その内容及び解釈については英語が優先します。

英文サイト：

<http://www.jnj.com/news/all/Five-Year-SIMPONI-Data-Reported-In-Treatment-Of-Signs-And-Symptoms-Of-Moderately-To-Severely-Active-Rheumatoid-Arthritis>

## 中等度から重度の活動性関節リウマチ (RA) 患者における シンボニー®の 5 年間の試験データを報告

2013 年欧州リウマチ学会 (EULAR 2013 Annual Congress) にて  
3 つの第Ⅲ相主要試験のデータを発表

[スペイン・マドリッド 2013 年 6 月 12 日] ヤンセン・バイオテック（以下「ヤンセン」という）は、本日、シンボニー®50mg（一般名：ゴリムマブ）を中等度から重度の活動性関節リウマチ (RA) 患者に対し 4 週に 1 回皮下投与した 3 つの第Ⅲ相主要試験における 5 年間のデータを発表しました。主要試験の長期追跡から新たな知見が得られましたが、患者背景は以下のようになります。メトトレキサート (MTX) 未投与の患者群、MTX 投与にかかわらず疾患活動性がある患者群、および過去に抗 TNF 阻害薬による治療を受けた患者群です。シンボニー®50mg と MTX もしくは他の DMARDs の併用<sup>1</sup>による治療を 5 年間継続した患者のうち、60～85%の患者が治療終了時に米国リウマチ学会の基準における ACR20 改善率を達成しています。これらの知見は 2013 年欧州リウマチ学会 (EULAR 2013 Annual Congress) で発表されました。

本試験の治験担当医師でウィーン医科大学リウマチ学講座のジョセフ・スモーレン教授は、「これらの 5 年間のデータは重要であり、関節リウマチのような慢性炎症性疾患の患者さんが長期的にどのような反応を示すかについての知見をリウマチ研究者に与えるものです。ゴリムマブはこれからも中等度から重度の活動性関節リウマチの患者さんにとって重要な治療の選択肢であり続けるでしょう」と述べています。

### MTX 未投与の関節リウマチ患者におけるゴリムマブの 5 年間の安全性と有効性：第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験 (GO-BEFORE) 結果

MTX 未投与の関節リウマチ治療における第一選択としてのゴリムマブの第Ⅲ相試験 (GO-BEFORE 試験) では、シンボニー®50mg および MTX を投与された中等度から重度の活動性 RA 患者群における 5 年間の臨床症状の改善と身体的機能改善に関する知見が報告されています。患者はプラ

セボ+MTX 投与群 (n=160)、シンポニー®100mg 投与群 (n=159)、シンポニー®50mg+MTX 投与群 (n=159) もしくはシンポニー®100mg+MTX 投与群 (n=159) にランダムに割りつけられました。プラセボおよび MTX 投与群の患者は、第 28 週ないし第 52 週にシンポニー®および MTX 投与に切替えられました。本試験において当初無作為化された 637 名の MTX 未治療の患者のうち、66% が 5 年経過後も本試験に参加していました。すべての患者が第 52 週を終了した後で本試験は盲検を解除され、プラセボ+MTX 投与群の患者はシンポニー®50mg+MTX 投与への切り替えが可能となりました。さらに、治験担当医師の判断により MTX とコルチコステロイドの使用が可能となり、一時的なシンポニー®の投与量の増減も可能になりました\*。

シンポニー®50mg+MTX 併用群に割りつけられた患者の 85% (92/108) が ACR20 改善率を達成、67% (72/108) が ACR50 改善率を達成し、第 256 週において少なくとも 50% 以上のリウマチの臨床症状の改善があったことが明らかになりました。さらに本試験は、5 年経過時における患者の疾患活動性と身体機能を DAS28-CRP、EULAR 改善基準および身体評価機能アンケートを用いた HAQ-DI スコアで測定した値についても報告しています。DAS28-CRP は関節リウマチ患者の疾患活動性の基準で、圧痛および腫脹のある関節の数 (全身 28 関節のうち) と炎症 (CRP) の評価および患者さんの全体的な健康の評価に基づいて算出されます。CRP は肝臓で生成されるタンパク質の一種で、関節リウマチによる急性の炎症が発症している時に発現します。EULAR 改善基準の good/moderate 反応および 0.25 以上の HAQ-DI スコアの改善 (治験実施計画書の定める臨床的に有意な最低限の差異。8 項目の質問に基づくゼロ (障害なし) から 3 (完全に障害あり) までのスコア) は、第 256 週におけるシンポニー®50mg+MTX 投与群に割りつけられた患者のそれぞれ 93% (99/106) および 74% (78/106) において観察されました。[さらに、シンポニー®50mg+MTX 併用群に割りつけられた患者の 62.5% (75/120) は第 256 週において画像的進行は認められず、ベースラインからの変化は van der Heijde-Sharp (vdH-S) スコア  $\leq$  0 で、5 年間のすべての vdH-S スコアの変化の平均はどの投与量群においても僅少であったことに基づきます。vdH-S スコアはリウマチ患者の手足で行う画像診断で、それぞれの手の 16 か所で関節びらんを、15 か所で関節腔狭小化を評価し、それぞれの足では 6 か所で関節びらんを、6 か所で関節腔狭小化を評価します。]

本試験の第 268 週における安全性集積評価で最も多く見られた有害事象 (AE) は上気道の感染症 (29%)、悪心 (20%)、気管支炎 (17%)、およびアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の上昇 (16%) でした。12% の患者に注射部位反応が見られました。本試験の第 268 週までに患者の 33% (204/616) に重篤な有害事象が発生し、本試験に登録した患者の 18% が有害事象によりシンポニー®の投与が中止されました。最終的な重篤な感染症、悪性腫瘍の発生率および死亡率は、それぞれ 12%、3%、2% でした。

**MTX による治療が奏効しなかった活動性関節リウマチ患者におけるゴリムマブの 5 年間の安全性と有効性：第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験 (GO-FORWARD) の最終結果**  
MTX 既治療の活動性リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相ゴリムマブ試験 (GO-FORWARD 試験) の解析では、中等度から重度の活動性関節リウマチの治療のために 5 年間シンポニー®50mg+MTX を投与された患者群における臨床症状の改善と身体的機能の改善に関する知見が報告されています。患者はプラセボ+MTX 投与群 (n=133)、シンポニー®100mg+プラセボ投与群 (n=89)、シンポ

ニー®50mg+MTX 投与群(n=89)ないしシンポニー®100mg+MTX 投与群(n=89)に無作為に割りつけられました。プラセボ+MTX 投与群の患者は、第 16 週もしくは第 24 週にシンポニー®+MTX 投与に切替えられました。本試験において当初ランダムに割りつけられた 444 名の患者のうち、70% が 5 年経過後も本試験に参加していました。すべての患者が第 52 週を終了し、試験が非盲検化された後、治験担当医師の判断により MTX とコルチコステロイドの使用が可能となり、一時的なシンポニー®の投与量の増減も可能になりました\*。

シンポニー®50mg+MTX の併用群に割りつけられた患者の 77% (57/74) が ACR20 改善率を達成し、54% (40/74) が第 256 週に ACR50 改善率を達成しました。本試験ではまた、EULAR 反応および少なくとも 0.25 の HAQ-DI スコアの改善を用いた 5 年経過時における患者の疾患活動性と身体的機能の評価も行いましたが、シンポニー®50mg+MTX 投与群に割りつけられた患者のそれぞれ 89% (65/73) および 74% (55/74) に改善が観察されました。

シンポニー®+MTX 投与群に割りつけられた患者の画像的進行は抑制されており、5 年間の vdH-S スコアの変化は少なく、また 59% (47/79) は第 256 週において画像的進行が認められず、ベースラインからの vdH-S スコアの変化は  $\leq 0$  でした。

本試験の第 268 週における安全性集積評価で最も多く見られた有害事象は、上気道の感染症 (33%)、鼻咽頭炎 (17%)、気管支炎 (17%)、咳 (17%) および注射部位反応 (9%) でした。5 年経過時に患者の 40% (172/434) に重篤な有害事象が発生し、患者の 14% が、シンポニー®の投与を中止しました。重篤な感染症、悪性腫瘍の発生率および死亡率は、それぞれ 12%、6%、そして 2% でした。

### 抗 TNF 薬による治療が奏効しなかった活動性関節リウマチ患者におけるゴリムマブの 5 年間の安全性と有効性データ：第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験 (GO-AFTER) 結果

#### 抗 TNF 薬による治療後に行われた関節リウマチ治療におけるゴリムマブの第 III 相試験

(GO-AFTER 試験) の解析では、中等度から重度の抗 TNF 薬既治療の活動性関節リウマチ患者に 5 年間シンポニー®50mg を投与した場合の患者の臨床症状の改善と身体的機能の改善に関する知見が報告されています。患者はプラセボ+/- DMARDs (n=150)、シンポニー®50mg +/-DMARDs (n=147)<sup>ii</sup>、シンポニー®100mg +/-DMARDs (n=148) および第 16 週もしくは第 24 週にシンポニー®50mg 投与に切り替えられるプラセボ投与群にそれぞれランダムに割りつけられました。当初ランダムに割りつけられた 461 名の患者の 40% が 5 年経過後も本試験に参加していました。すべての患者が 52 週の期間を終了し、試験が非盲検化された後、治験担当医師の判断により、MTX とコルチコステロイドの使用が可能となり、一時的なシンポニー®の投与量の増減も可能になりました\*。

5 年経過後、シンポニー®50mg +/-DMARDs 群に割りつけられた患者の 60% (39/65) が、またプラセボ投与からシンポニー® +/-DMARDs 投与に切り替えられた群の 65% (37/57) が ACR20 改善率を達成しました。第 256 週において、シンポニー®50mg +/-DMARDs 投与群に割りつけられた患者の 40% (26/65) が ACR50 改善率を達成、シンポニー®50mg +/-DMARDs 群に割りつけられた患者の 82% (53/65) が EULAR 改善率の good/moderate を達成しました。

本試験の第 268 週における安全性集積評価で最も多く見られた有害事象 (AE) は上気道の感染症 (27%)、関節リウマチの悪化 (20%)、副鼻腔炎 (17%)、および鼻咽頭炎 (17%) でした。5 年経過時に患者の 35% (151/431) に重篤な有害事象が発生しました。重篤な感染症、悪性腫瘍の発生率および死亡率は、それぞれ 14%、5%、および 2% でした。

### 本試験について

GO-FORWARD 試験、GO-BEFORE 試験および GO-AFTER 試験は、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験で、中等度から重度の活動性関節リウマチ患者の治療におけるシンボニー®皮下注射の安全性と有効性の評価が行われました。患者群には、MTX 未投与の患者 (GO-BEFORE)、MTX 投与の活動性疾患患者 (GO-FORWARD)、そして抗 TNF 薬治療歴のある患者 (GO-AFTER) が含まれていました。試験期間は第 24 週 (GO-AFTER) もしくは第 52 週 (GO-FORWARD および GO-BEFORE) から延長され、第 252 週には最終のシンボニー®の投与が行われました。有効性の観察結果と累積安全性のデータは、それぞれ第 256 週および第 268 週に報告されました。

### 関節リウマチについて

関節リウマチは、疼痛や硬直、炎症などの症状が特徴の、時として関節破壊や身体障害に至る慢性で全身性の炎症です。米国では 150 万人<sup>1</sup>の人々が、また全世界では 2350 万人<sup>1</sup>の人々が治療されない症状の影響を受けていると推測されています。

### シンボニー® (ゴリムマブ) について

シンボニー®は TNF- $\alpha$  を狙って中和するヒト型抗ヒト TNF- $\alpha$  モノクローナル抗体です。TNF- $\alpha$  はタンパク質の一種で、慢性の炎症性疾患により身体に炎症が発生すると過剰に産生され、骨や軟骨、皮膚などに損傷を与えます。シンボニー®は、中等度から重度の成人の関節リウマチ (RA) 治療用に MTX との併用による適応で、乾癬性関節炎では単独ないし MTX との併用で、また活動性の強直性脊椎炎および中等度から重度の潰瘍性大腸炎の適応について米国食品医薬品局 (FDA) の承認を受けており、米国をはじめとする世界 64 カ国で承認されている薬剤です。

本邦では、田辺三菱製薬株式会社 (本社：大阪市、社長：土屋 裕弘) とヤンセンファーマ株式会社 (以下「ヤンセンファーマ」という) との共同開発で臨床試験を実施し、ヤンセンファーマが 2011 年 7 月に既存治療で効果不十分な関節リウマチ (RA) (関節の構造的損傷の防止を含む) の適応に対するゴリムマブ (シンボニー®) の製造販売承認を取得し、同年 9 月よりヤンセンファーマと田辺三菱製薬株式会社とで共同販売を行っております。

本剤は、4 週間に一回の皮下注射投与のプレフィルドシリンジ製剤で、メトトレキサートを併用する場合には通常 50mg、患者の状態に応じて 100mg を使用することが可能です。また、単剤投与時の通常量は 100mg を 4 週に一回皮下投与します。

###

#### ヤンセンについて

我々ヤンセンは、現代においてもっとも重要な「いまだ満たされない医療ニーズ」への対応と解決に力を注いでいます。これには、がん、免疫疾患、神経疾患(中枢神経・疼痛)、感染症・ワクチン、代謝・循環器疾患が含まれます。患者への貢献という強い意思に基づき、革新的な製品、サービスを開発提供し、健康問題の解決に努め、世界中のひとびとを支援しています。ヤンセンファーマ株式会社は、ジョンソン・エンド・ジョンソンのヤンセンファーマシューティカルグループのひとつです。

#### 参照：

<sup>1</sup> World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO Press, 2008. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf). Accessed May 6, 2013.

---

*i, ii*

本剤と MTX を併用しない場合は、通常成人にはゴリムマブ (遺伝子組換え) として 100mg を 4 週に 1 回、皮下注射します。

---

※

この第Ⅲ相の開発プログラムではシンポニー®50mg と 100mg の両方が評価されていますが、米国ではシンポニー®100mg は承認を受けておりません。

#### 【本件に関するお問い合わせ先】

---

ヤンセンファーマ株式会社 コミュニケーション & パブリックアフェアーズ部  
担当：野間 E-mail:snoma@its.jnj.com TEL:03-4411-5046 (代表) FAX: 03-4411-5050