

No.16-40

2016年6月13日
エーザイ株式会社

自社創製の抗フラクタルカイン抗体 E6011 について、臨床 I / II 相試験結果を発表
—関節リウマチおよびクローン病に対する安全性と忍容性および臨床活性を示唆する結果を取得—

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は、このたび、当社の研究子会社である株式会社カン研究所(本社:兵庫県、代表取締役社長:今井俊夫、以下、カン研究所)が創製した、世界初の抗フラクタルカインモノクローナル抗体(以下、E6011)について、クローン病および関節リウマチを対象とした2つの臨床第 I / II 相試験(101 試験、103 試験)の中間解析において、良好な安全性と忍容性ならびに臨床活性を示唆する結果を取得し、学会発表を行いましたのでお知らせします。

101 試験は、既存治療(腫瘍壊死因子(TNF)阻害剤を含む)の有効性が不十分な日本人のクローン病患者様 21 人を対象とした、E6011 の安全性と忍容性を確認する多施設共同、非盲検試験です。101 試験結果については、2016年5月の米国消化器病週間¹において発表しました。

103 試験は、メトトレキサート(MTX)またはTNF阻害剤の有効性が不十分な日本人の活動性関節リウマチ患者様 27 人を対象とした、E6011 の安全性と忍容性を確認する多施設共同、非盲検試験です。103 試験結果については、2015年11月の米国リウマチ学会議(ACR2015)²、2016年4月の日本リウマチ学会総会・学術集会³および同年6月の欧州リウマチ学会議⁴で発表しました。また ACR2015 では Late-breaking Abstracts に採択されました。

フラクタルカインは、関節リウマチや炎症性腸疾患をはじめとする炎症性疾患の血管内皮細胞に発現し、フラクタルカイン受容体(CX3CR1)を発現する免疫細胞に結合することで炎症反応を惹起します。E6011 は、CX3CR1 を発現する免疫細胞の遊走・浸潤抑制による抗炎症作用が期待される新規メカニズムの抗体医薬です。

当社は、E6011 を重点開発品目として早期開発に取り組み、より多くの患者様とご家族のベネフィット向上への貢献を目指してまいります。

以上

参考資料

1. E6011 について

E6011 は、エーザイグループの癌研究所において創製された、世界初のヒト化抗フラクタルカインモノクローナル抗体です。E6011 はフラクタルカインに対する中和活性を有し、従来のサイトカイン療法とは異なる、新規メカニズムによる細胞浸潤抑制を機序とする抗体医薬です。フラクタルカインは、炎症時に血管内皮細胞などに誘導される、細胞遊走因子と接着分子の 2 つの機能を併せ持つケモカインです。フラクタルカインの受容体 CX3CR1 は、主にマクロファージやキラーリンパ球に選択的に発現し、これら細胞の炎症部位への効率的な集積に重要な役割を果たします。フラクタルカイン/CX3CR1 系は、炎症性腸疾患、関節リウマチ、肝疾患、中枢性疾患、動脈硬化、皮膚疾患など多くの慢性炎症性疾患の病態へ関与が示唆されています。E6011 については、クローン病、関節リウマチ患者様を対象とした臨床第 I / II 試験を日本で実施しています。なお、E6011 のクローン病患者様を対象とした臨床開発については、2016 年 4 月より、当社消化器事業子会社である EA ファーマ株式会社（本社：東京都）が担っています。

2. 101 試験について

101 試験は、既存治療（TNF 阻害剤を含む）に対して有効性が不十分な日本人のクローン病患者様 21 人を対象とした、E6011 の反復静脈内投与（2mg/kg、5mg/kg または 10mg/kg を 2 週間に 1 回、最大 12 週間投与〔負荷投与として 2mg/kg 及び 5mg/kg コホートでは初回投与に倍量投与、10mg/kg コホートでは初回投与時のみ倍量を翌週も投与〕）における、安全性と忍容性を確認する多施設共同、非盲検臨床第 I / II 相試験です。また探索的評価項目として臨床活性についても評価しました。本試験の結果、有害事象の発現率は 71.4% であり、発現した主な有害事象（2 例以上に発現したものは鼻咽頭炎、頭痛、悪心及び肛門膿瘍でした（MedDRA version 18.1 を用いて基本語へ読み替えた事象名）。臨床活性については、CDAI（Crohn's Disease Activity Index）*が 220 以上の患者様 18 人において、2mg/kg 投与群では 5 例中 1 例、5mg/kg 投与群では 7 例中 2 例、10mg/kg 投与群では 6 例中 4 例について、CDAI が 70 以上改善しました。また 10mg/kg 投与群では、6 例中 3 例において臨床的寛解（CDAI が 150 未満）が観察されました。

*クローン病の症状の程度をはかる指標の一つで、過去 1 週間の軟便または下痢の回数、腹痛の重症度、一般状態などの健康状態に関する 8 項目をもとに算出します。CDAI の数値が小さいほど症状が軽く、大きいほど症状が強いとされ、150 未満は症状が安定した「寛解」、450 以上を「重症」と分類しています。

3. 103 試験について

103 試験は、MTX または TNF 阻害剤に対して有効性が不十分な日本人の活動性関節リウマチ患者様 27 人を対象とした、E6011 の反復皮下投与（100mg 又は 200mg を 0 週、1 週目、2 週目、以降 2 週間ごとに 12 週目まで投与）における安全性と忍容性を確認する多施設共同、非盲検臨床第 I / II 相試験です。また探索的評価項目として臨床活性についても評価しました。本試験の結果、有害事象の発現率は 59.3% であり、発現した主な有害事象（2 例以上に発現したものは、鼻咽頭炎、頭痛及び口腔咽頭痛でした（MedDRA version 18.1 を用いて基本語へ読み替えた事象名）。臨床活性について、投与後 12 週の ACR20 反応率*は 100mg 投与群では 75.0%、200mg 投与群では 80.0% でした。同様に ACR50 反応率は、100mg 投与群では 33.3%、200mg 投与群では 26.7% でした。ACR70 反応率は、100mg 投与群では 8.3%、200mg 投与群では 20.0% でした。

*米国リウマチ学会で作成された関節リウマチの臨床症状改善度の基準です。ACR20 反応率とは、関節リウマチの活動性に関する 7 項目（①圧痛関節数、②腫脹関節数、③被験者による疼痛評価、④被験者による疾患活動性の全般評価、⑤医師による疾患活動性の全般評価、⑥被験者による身体機能評価、⑦急性期反応蛋白）のうち、①および②の 20% 以上の改善に加え、さらに③～⑦の 5 項目中 3 項目で 20% 以上の改善が認められた被験者の割合を示したものです。同様に ARC50 反応率、ARC70 反応率はそれぞれ 50% 以上、70% 以上の改善が見られた割合を示します。

4. クロウン病について

クローン病は主に小腸や大腸に潰瘍や炎症病変が発生し、下痢や腹痛を伴う原因不明の慢性の炎症性腸疾患で、厚生労働省の特定疾患に指定されています。近年、患者数は増加しており、平成 25 年度には 39,799 人の患者様が登録されています。罹患率は欧米のほうが高く、日本の 10 万人あたり約 27 人に対し、米国では約 200 人の患者様がいてと言われています⁵。男女比は 2 対 1 と男性に多く、年代別に見ると、発症のピークは 10 歳代後半～20 歳代前半となっています。クローン病は腸管狭窄、腸閉塞や膿瘍(感染部位に膿がたまる状態)を伴い、肛門周囲に瘻孔(腸管に孔が開いて腸管と腸管、あるいは腸管と皮膚がつながった状態)が見られるのが特徴です。栄養療法や薬物療法等で症状が抑えられない場合には、手術適応となる場合もあります。また、クローン病は活動期と寛解期を繰り返すことから、一旦、寛解期に入っても、再燃(再び消化管に炎症が生じる)や再発(新たな部位に炎症が生じる)を予防するために長期にわたる治療が必要になります。

5. 関節リウマチについて

体の多くの関節に炎症が起こり、関節が腫れて痛む病気です。罹患早期から関節破壊が進行し、長期罹患によって、関節の変形と機能障害が起こります。関節リウマチは自己免疫疾患の一種で、何らかの原因により、関節腔の内面を覆っている滑膜細胞が増殖します。また、関節の血管が増加し、血管内から関節滑膜組織にリンパ球、マクロファージなどの白血球が遊走します。関節局所で免疫応答が起こり、リンパ球やマクロファージが産生するサイトカインの作用により炎症反応を引き起こされ、軟骨・骨の破壊が進行します。全世界では 0.3%から 1%の罹患率であり⁶、日本には約 70～80 万人の関節リウマチ患者様がいていわれています。

¹ Matsuoka K, et al., Safety, Tolerability and Efficacy of E6011, Anti-Human Fractalkine Monoclonal Antibody, in the First-Patient Study for Crohn's Disease, *米国消化器病週間*2016, Poster Number Mo1890.

² Tanaka Y, et al., Safety and Efficacy of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in a First-in-Patient Phase 1/2 Study in Rheumatoid Arthritis. *ACR 2015*. Late-breaking Abstract Number 13L

³ Tanaka Y, et al., Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in a First-in-Patient Phase 1/2 Study in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. *日本リウマチ学会総会・学術集会*2016. Poster Number ICW-C15-5.

⁴ Tanaka Y, et al., Safety and Efficacy of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in a First-in-Patient Phase 1/2 Study in Rheumatoid Arthritis. *欧州リウマチ学会議*2016, Poster Number FRI0236

⁵ 難病情報センター資料:<http://www.nanbyou.or.jp/entry/81>

⁶ 世界保健機関資料:<http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>(英語のみ)