



本資料は、米国アッヴィ社が 2018 年 6 月 12 日(米国時間)に発表したプレスリリースを日本語に翻訳し、2018 年 6 月 22 日(日本時間)、皆さまのご参考として供するものです。本資料の正式言語は英語であり、その内容および解釈については英語が優先します。本資料(英文)については、www.abbvie.com をご覧ください。なお本文中には日本未承認薬、未承認適応症に関する情報が含まれています。

PRESS RELEASE

2018 年 6 月 22 日

アッヴィ、欧州リウマチ学会議(EULAR 2018)にて関節リウマチを対象とする

ウパダシチニブ第 III 相試験における 3 試験の追加成績を発表

- ウパダシチニブによる、患者さんの日常生活動作および障害の程度を評価した結果、
身体機能が改善^{1,2,3}
- 投与 12 週間時点での、プラセボとの比較においてウパダシチニブの投与を受けた多くの患者さんで関節痛が減少^{1,2,3}
- ウパダシチニブにより、関節リウマチ患者さんにおける炎症活動の指標である、朝の関節のこわばりの重症度の低下および持続時間の短縮を達成^{1,2,3}
- アッヴィが開発した経口選択的 JAK1 阻害薬ウパダシチニブは、SELECT 試験プログラムにおいて、関節リウマチおよび複数の免疫疾患を対象に 1 日 1 回投与の治療薬として試験を実施中⁴⁻¹¹

イリノイ州ノースシカゴ、2018 年 6 月 12 日 – グローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業であるアッヴィ(NYSE: ABBV)は、アムステルダムで開催された欧州リウマチ学会議(EULAR 2018)にて、中等度から重度の成人関節リウマチ患者さんを対象とする 1 日 1 回投与の経口選択的 JAK1 阻害薬ウパダシチニブを評価する第 III 相試験における 3 試験で新たな患者報告アウトカムの成績を発表しました^{1,2,3}。SELECT-NEXT 試験および SELECT-BEYOND 試験ではウパダシチニブ(1 日 1 回 15 mg および 30 mg)の投与 12 週間後、SELECT-MONOTHERAPY 試験では投与 14 週間後に、疼痛、身体機能および朝の関節のこわばりの改善が報告されました^{1,2,3}。さらに、SELECT-NEXT 試験では疲労および work instability(就労の不安定性)の改善、SELECT-NEXT 試験および SELECT-BEYOND 試験では投与 12 週間後の健康に関連した生活の質の身体的スコアの改善が認められました^{1,2}。ウパダシチニブは規制当局の承認を取得しておらず、その安全性および有効性は確立されていません。

アッヴィはすでに、[SELECT-NEXT](#) 試験、[SELECT-BEYOND](#) 試験および [SELECT-MONOTHERAPY](#) 試験から得られた肯定的な最新結果を発表しています^{12,13,14}。

アツヴィの免疫学開発担当バイスプレジデントであるマレク・ホンチャレンコ医学博士(M.D.)は、次のように述べています。「様々な患者さんが登録されている第 III 相試験における 3 試験のうち、ウパダシチニブを投与された患者さんに、身体機能、関節痛および朝の関節のこわばりの改善が認められました。これらの結果から、リウマチ患者さんが日常生活動作を行う上で直面する課題がウパダシチニブによって解決できる可能性が示されます」

患者報告アウトカムは、関節リウマチの患者さんが疾患によってどのような身体的、心理的および社会的影響を受けるかを理解する上で重要です¹⁵。患者報告アウトカムを用いて疾患活動性を評価することにより、患者さんは治療の過程においてリウマチ専門医や医療チームと意思決定を共有し積極的な役割を担うことができます。

スタンフォード大学医学部免疫・リウマチ学科の臨床助教授であるヴィベケ・ストランド医師は、次のように述べています。「関節リウマチに伴う身体機能の悪化および障害は、患者さんの生活の質に多大な影響を及ぼしうるものです。SELECT-NEXT 試験および SELECT-BEYOND 試験に参加されている患者さんは、これまでの治療に抵抗性を示す難治性の患者さんでした。これらの試験で以前に報告された臨床的有効性の改善が、身体機能、朝の関節のこわばりおよび疼痛などの患者報告アウトカムにも反映されたことは、特に注目に値します。」

身体機能について^{1,2}

- SELECT-NEXT 試験では、Health Assessment Questionnaire-Disability Index(HAQ-DI)*Iにより評価される身体機能の改善がウパダシチニブの初回投与からわずか 1 週間後に両用量群で認められました。12 週間後に身体機能(HAQ-DI)が改善した患者さんの割合は、ウパダシチニブの 15 mg 群および 30 mg 群ではそれぞれ 72%および 68%であったのに対し、プラセボ群では 49%でした($p<0.05$)。
- SELECT-BEYOND 試験では、身体機能(HAQ-DI)の改善がウパダシチニブの初回投与からわずか 2 週間後に両用量群で認められました。12 週間後に身体機能(HAQ-DI)が改善した患者さんの割合は、ウパダシチニブの 15 mg 群および 30 mg 群ではそれぞれ 63%および 55%であったのに対し、プラセボ群では 37%でした($p<0.05$)。

関節痛について^{1,2}

- SELECT-NEXT 試験では、Visual Analog Scale(VAS)を使用した患者さんの疼痛評価**Iによって測定された疼痛の軽減がウパダシチニブの初回投与からわずか 1 週間後に両用量群で認められました。12 週間後に疼痛の軽減を報告した患者さんの割合は、ウパダシチニブの両用量群で 73%であったのに対し、プラセボ群では 44%でした($p<0.05$)。

- SELECT-BEYOND 試験でも、ウパダシチニブの初回投与からわずか 2 週間後に両用量群で疼痛の軽減が報告されました。12 週間後に疼痛の軽減を報告した患者さんの割合は、ウパダシチニブの 15 mg 群および 30 mg 群ではそれぞれ 74% および 64% であったのに対し、プラセボ群では 46% でした ($p < 0.05$)。

朝の関節のこわばりについて^{***1,2}

- SELECT-NEXT 試験では、朝の関節のこわばりの重症度の低下がウパダシチニブの初回投与からわずか 1 週間後に両用量群で報告されました。12 週間後に朝の関節のこわばりの重症度の低下を報告した患者さんの割合は、ウパダシチニブの 15 mg 群および 30 mg 群ではそれぞれ 76% および 80% であったのに対し、プラセボ群では 60% でした ($p < 0.05$)。さらに、12 週間後にウパダシチニブの両用量群で朝の関節のこわばりの持続時間が平均 85 分短縮したのに対し、プラセボ群での持続時間の短縮は平均 34 分でした ($p < 0.05$)。
- SELECT-BEYOND 試験では、朝の関節のこわばりの重症度の低下がウパダシチニブの初回投与からわずか 1 週間後に両用量群で報告されました。12 週間後に朝の関節のこわばりの重症度の低下を報告した患者さんの割合は、ウパダシチニブの 15 mg 群および 30 mg 群ではそれぞれ 80% および 72% であったのに対し、プラセボ群では 56% でした ($p < 0.05$)。さらに、12 週間後に朝の関節のこわばりの持続時間がウパダシチニブの 15 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ平均 81 分および 80 分短縮したのに対し、プラセボ群での持続時間の短縮は平均 15 分でした ($p < 0.05$)。

3 つ目の第 III 相試験である SELECT-MONOTHERAPY 試験では、メトトレキサートを投与された患者さんと比較して、ウパダシチニブの単剤療法を受けた患者さんに、患者さんの身体機能 (HAQ-DI) および健康関連 QOL (Short Form 36 Health Survey) の改善のほか、朝の関節のこわばりの持続時間の短縮も認められました³。さらに、ウパダシチニブを投与された患者さんでは、身体機能、疼痛および朝の関節のこわばりの臨床的に有意な改善がわずか 2 週間後に報告されたのに対し、メトトレキサートを投与された患者さんによる改善の報告は、身体機能では 8 週間後、疼痛および朝の関節のこわばりでは 4 週間後でした。SELECT-MONOTHERAPY 試験で得られる患者報告アウトカムの追加データは、今後の医学学会で発表し、査読付きの学術誌に掲載します³。

SELECT 試験 3 試験での安全性の結果はすでに報告されています¹²⁻¹⁴。

SELECT-NEXT 試験について¹

SELECT-NEXT 試験は、一定用量の従来型合成 DMARD (csDMARD) 投与で十分な効果を得られない中等度から重度の成人関節リウマチ患者さんを対象に、2 用量 (15 mg および 30 mg) のウパダシチニブの安全性および有効性を評価するためにデザインされた第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験です。主要評価項目は、投与 12 週間後に ACR20 および低

疾患活動性(LDA)を達成した患者さんの割合です。重要な副次評価項目は、投与 12 週間後に ACR50 および ACR70、ならびに臨床的寛解を達成した患者さんの割合です。ウパダシチニブ(15 mg および 30 mg) およびプラセボを比較する SELECT-NEXT 試験の 5 年延長試験に継続参加した患者さんについて、患者報告アウトカムが評価されました。患者報告アウトカムの評価項目は、身体機能[Health Assessment Questionnaire Disability Index(HAQ-DI)]、Visual Analog Scale(VAS)による Patient's Global Assessment of Disease Activity(PtGA)、VAS による疼痛、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue(FACIT-F)による疲労、朝の関節のこわばりの持続時間および重症度、Short Form 36 Health Survey(SF-36)による健康に関連した生活の質(QoL)、ならびに Work Instability Scale for RA(RA-WIS)です。この試験に関する詳しい情報は www.clinicaltrials.gov (NCT02675426) で閲覧可能です。

SELECT-BEYOND 試験について²

SELECT-BEYOND 試験は、一定用量の csDMARD 投与で十分な効果を得られない、または bDMARD に不耐性の中等度から重度の成人関節リウマチ患者さんを対象に、2 用量(15 mg および 30 mg)のウパダシチニブの 1 日 1 回投与の安全性および有効性を評価するためにデザインされた、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験です。主要評価項目は、投与 12 週間後に ACR20 および低疾患活動性(LDA)を達成した患者さんの割合です。副次評価項目は、投与 12 週間後に ACR50 および ACR70 を達成した患者さんの割合です。本事後解析では、SELECT-BEYOND 試験のデータを用いて、ウパダシチニブ群(15 mg および 30 mg)とプラセボ群の患者報告アウトカムが比較されました。患者報告アウトカムの項目は、Health Assessment Questionnaire Disability Index(HAQ-DI)による身体機能、Visual Analog Scale(VAS)による Patient's Global Assessment of Disease Activity(PtGA)、VAS による疼痛、朝の関節のこわばりの持続時間および重症度、Short Form 36 Health Survey(SF-36)による健康に関連した生活の質(QoL)、ならびに Insomnia Severity Index(ISI)による不眠症の重症度です。この試験に関する詳しい情報は www.clinicaltrials.gov (NCT02706847) で閲覧可能です。

SELECT-MONOTHERAPY 試験について³

SELECT-MONOTHERAPY 試験は、一定用量のメトレキサート投与で十分な効果を得られない中等度から重度の成人関節リウマチ患者さんを対象に、ウパダシチニブ単剤療法の安全性および有効性を評価するためにデザインされた第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験です。患者さんは、メトレキサートからウパダシチニブ単剤療法(15 mg または 30 mg を 1 日 1 回投与)に切り替える群、またはメトレキサートの維持投与を継続する群のいずれかに盲検的に無作為割付けされました。第 1 期の主要評価項目は、投与 14 週間後に ACR20 および低疾患活動性(LDA)を達成した患者さんの割合です。副次評価項目は、投与 14 週間後に ACR50、ACR70 および臨床的寛解を達成した患者さんの割合、Health Assessment Questionnaire Disability Index(HAQ-DI)、朝の関節のこわばりの持続時間、ならびに Short Form 36 Health

Survey(SF-36)による健康に関連した生活の質(QoL)です。本試験は進行中であり、第2期は第1期を完了した患者さんを対象に、ウパダシチニブの2用量(15 mg および 30 mg)の1日1回投与の安全性、忍容性および有効性を評価する、盲検化、長期延長試験です。この試験に関する詳しい情報は www.clinicaltrials.gov (NCT02706951)で閲覧可能です。

SELECT 試験プログラムについて

大規模 SELECT 第 III 相 RA プログラムでは、6 試験において、4,000 名以上の中等度から重度の関節リウマチ患者さんを評価します。これらの試験では、さまざまな関節リウマチ患者さんにおける有効性、安全性および忍容性の評価が行われています。ACR 改善率、疾患活動性およびエックス線画像上の骨・関節破壊進行抑制などが、重要な有効性の評価項目として設定されています。この試験に関する詳しい情報は www.clinicaltrials.gov (NCT02706847、NCT03086343、NCT02629159、NCT02706873、NCT02706951、NCT02675426)で閲覧可能です。

ウパダシチニブについて

アッヴィが発見し開発したウパダシチニブは、免疫関連疾患の病態生理に重要な役割を果たす JAK1 を選択的に阻害する経口薬として臨床試験が進められています^{4,5}。関節リウマチ、関節症性乾癬、クローン病を対象としたウパダシチニブの第 III 相試験が進行中であり、さらに、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、アトピー性皮膚炎の治療薬としての開発も進められています⁶⁻¹¹。

ウパダシチニブは開発中の経口薬であり、規制当局の承認を取得していません。本剤の安全性および有効性は確立されていません。

アッヴィについて

アッヴィは、世界で最も複雑かつ深刻な疾患に対する革新的な先進治療薬の開発に努めるグローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業です。その専門知識、献身的な社員、イノベーション実現に向けた独自の手法を通じて、自己免疫疾患、がん、C 型慢性肝炎などのウイルス感染症およびニューロサイエンスの 4 つの主要治療領域での治療を大きく向上させることをミッションに掲げています。世界中の人々が持つ健康上の課題への解決策を進歩させるため、75 カ国以上の国でアッヴィ社員が日々取り組んでいます。アッヴィの詳細については、www.abbvie.com をご覧ください。よろしければ Twitter アカウト [@abbvie](https://twitter.com/abbvie) もフォローください。また、人財情報は [Facebook](https://www.facebook.com/abbvie) や [LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/abbvie) ページもご参照ください。

アッヴィ 今後の見通しに関する陳述

本リリースにおける記載には、1995 年米国私募証券訴訟改革法に示される「今後の見通しに関する陳述」が含まれています。「確信」「期待」「予測」「計画」という言葉およびそれに類する表現は、一般に将来予想に関する陳述となります。当社からの注意喚起として、このような将来予想に関する

る陳述はリスクおよび不確実性による影響を受け、実際の結果と将来予想に関する陳述での予測との間に大幅な相違が生じる可能性があります。このようなリスクおよび不確実性には、知的財産に対する脅威、他社製品との競合、研究および開発プロセスに特有の困難、敵対的訴訟または政府による介入、業界に関連する法律および規制の変更などがあります。

アツヴィの経営に影響を及ぼす可能性のある経済、競合状況、政府、科学技術およびその他の要因については、Securities and Exchange Commission (米国証券取引委員会)に提出済みのアツヴィの2017年度アニュアルレポート(10-K書式)の1A項「リスク要因」に記載しています。アツヴィは、法律で要求される場合を除き、本リリースの発表後に発生した出来事または変化によって、今後の見通しに関する陳述を更新する義務を負わないものとします。

重要用語

***HAQ-DI**: 疾患と日常生活動作への影響を患者さんが評価するための質問票

****疼痛**: 視覚的アナログスケール(VAS)を用いた患者さんによる評価で疼痛度を決定

*****朝の関節のこわばりの持続時間および重症度**: 当該項目に関する質問票を用いた患者さんによる評価で決定

1 Strand, V et al. Upadacitinib Improves Patient-Reported Outcomes In Patients With Rheumatoid Arthritis And Inadequate Response To Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs: Results From SELECT-NEXT. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2018). June 2018.

2 Strand, V et al. Upadacitinib In Patients With Active Rheumatoid Arthritis And Inadequate Response Or Intolerance To Biological DMARDs: A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Doubleblind Study Of A Selective JAK1 Inhibitor. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2018). June 2018.

3 Smolen, J et al. Upadacitinib As Monotherapy: A Phase 3 Randomized Controlled Double-Blind Study In Patients With Active Rheumatoid Arthritis And Inadequate Response To Methotrexate. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2018). June 2018.

4 Voss, J, et al; Pharmacodynamics Of a Novel Jak1 Selective Inhibitor In Rat Arthritis and Anemia Models and In Healthy Human Subjects. [abstract]. Arthritis Rheum 2013;65 Suppl 10 :2374. DOI: 10.1002/art.2013.65.issue-s10.

5 Pipeline – Our Science | AbbVie. AbbVie. 2017. Available at: <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline.html>. Accessed on March 29, 2018.

6 A Study Comparing ABT494 to Placebo in Subjects With Rheumatoid Arthritis on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response to csDMARDs Alone (SELECT-NEXT). ClinicalTrials.gov. 2018. Available

at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675426>. Accessed on March 29, 2018.

7 A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (SELECT - PsA 1). ClinicalTrials.gov. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03104400>. Accessed on March 29, 2018.

8 A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Immunomodulators or Anti-TNF Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02365649>. Accessed on March 29, 2018.

9 A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (SELECT Axis 1). ClinicalTrials.gov. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03178487>. Accessed on March 29, 2018.

10 A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-494 for Induction and Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819635>. Accessed on March 29, 2018.

11 Phase 2b AD Dose Ranging Study (40wk) N=160. ClinicalTrials.gov. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02925117>. Accessed on March 29, 2018.

12 AbbVie. Data on File, ABVRRTI64466.

13 AbbVie. Data on File, ABVRRTI64730.

14 AbbVie. Data on File, ABVRRTI65458.

15 Deshpande, P.R. et al. Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2011 Oct-Dec; 2(4): 137–144. Accessed on March 8, 2018.