



* 本プレスリリースには、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

2019年4月25日

アッヴィが承認申請中のウパダシチニブ、日本人の関節リウマチ患者さんを対象に有効性および安全性を評価する第Ⅱb／第Ⅲ相試験の長期投与時の結果を発表

- 従来型合成 DMARD で効果不十分な日本人の活動性関節リウマチ患者さんを対象に、ウパダシチニブの第Ⅱb／第Ⅲ相試験における長期投与時(60週時)の有効性および安全性を検討¹
- 投与60週時のウパダシチニブ15mg群で、88%の患者さんがACR20および低疾患活動性(DAS28-CRP \leq 3.2)を達成¹
- ウパダシチニブの全体的な安全性は、関節リウマチに対するグローバル試験の結果と一致¹⁻⁷
- ウパダシチニブは関節リウマチの治療薬として、2019年2月に製造販売承認申請

アッヴィ合同会社(本社:東京都港区、社長:ジェームス・フェリシアーノ)は2019年4月25日、中等度から重度の成人関節リウマチ患者さんの治療薬として承認申請中のウパダシチニブの有効性および安全性を評価する、日本人の成人関節リウマチ患者さんを対象とした第Ⅱb／Ⅲ相試験、SELECT SUNRISE試験における長期投与時の結果を発表しました¹。本試験は大規模SELECT試験プログラムの一つで、それらに基づくデータは、ウパダシチニブの承認申請を裏付けています。

SELECT SUNRISE試験では、従来型合成DMARDで効果が不十分な日本人の活動性関節リウマチ患者さんに対し、プラセボ盲検下でウパダシチニブを7.5mg、15mg、および30mgを1日1回投与したところ、投与60週時の15mg群で、88%の患者さんがACR20および低疾患活動性(DAS28-CRP $<$ 3.2)を達成しました¹。また、67%、51%および72%の患者さんが、それぞれACR50、ACR70および臨床的寛解(DAS28-CRP $<$ 2.6)を達成しました¹。ウパダシチニブ7.5mg、15mg、および30mgは、関節リウマチの症状・徴候に対して投与60週を通して有効でした。ウパダシチニブの全体的な安全性は関節リウマチに対するグローバル試験結果と一致しており、新たな安全性のシグナルは認められませんでした¹。投与期間中の有害事象として報告された重篤な感染症、日和見感染症、带状疱疹、リンパ球減少症、好中球減少症、およびCPK上昇の発現頻度は、30mg群で最も高い結果となりました。



今回の長期投与時の結果は、2018年4月25日に既に公表されている本試験の投与12週時のデータに続き、2019年4月16日に京都府で開催された第63回日本リウマチ学会総会・学術集会で発表されました。

関節リウマチは、初期段階で関節の炎症に伴う腫脹や疼痛が生じた後、持続的に進行する疾患です。治療せずにいた場合、診断されてから1年以内に80%までの患者さんに関節の損傷および症状の悪化がみられます^{8,9}。日本における関節リウマチ患者さんの数は、約124万人(全人口の約1.0%)と見積もられています¹⁰。

SELECT 試験プログラムについて¹¹⁻¹⁷

大規模 SELECT 第 III 相関節リウマチプログラムでは、6 試験において 4,900 名を超える中等度から重度の関節リウマチ患者さんを対象に、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されています。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。また、日本人関節リウマチ患者さんを対象とした SELECT SUNRISE 試験が実施されています。この試験に関する詳しい情報は www.clinicaltrials.gov (NCT02706847、NCT03086343、NCT02629159、NCT02706873、NCT02706951、NCT02675426、NCT02720523) で閲覧可能です。

SELECT SUNRISE 試験について¹

SELECT SUNRISE 試験は、進行中の第 IIb 相/第 III 相試験で、一定用量の csDMARD を服用し、十分な効果が認められなかった中等度から重度の関節リウマチの日本人成人患者さんを対象に、プラセボと比較し、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ています。また、本試験は日本人におけるウパダシチニブ 7.5mg、15mg および 30mg の有効性に関する用量反応を確認することも目的としています。本試験には 2 つの期間があります。試験の第 1 期は、1 日 1 回投与のウパダシチニブ (7.5mg、15mg または 30mg) の安全性および有効性をプラセボと比較するためにデザインされた 12 週間の無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験です。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 7.5mg、15mg、および 30mg の長期の安全性、忍容性および有効性を評価する盲検長期継続投与試験です。プラセボ投与された患者さんは 12 週時点で、1 日 1 回投与のウパダシチニブ 7.5mg、15mg または 30 mg を均等に切り替えられます(ベースライン時にあらかじめ割り付け済み)。試験の主要評価項目は、12 週時点での ACR20 を達成する患者さんの割合です。その他の重要な有効性の評価項目は、12 週時点での ACR50、ACR70、臨床的寛解および低疾患活動性を達成する患者さんの割合、ならびに 12 週時点での健康評価質問票を用いた機能障害指数 (HAQ-DI) で評価した身体機能のベースラインからの変化量、および朝のこわばりの重症度です。この試験に関する詳しい情報は www.clinicaltrials.gov (NCT02720523) 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、経口投与、低分子の選択的 JAK1 阻害薬で、中等度から重度の関節リウマチおよびその他の免疫関連疾患の治療薬として開発が進められています^{18,19}。関節症性乾癬、クローン病、アトピー性皮膚炎および潰瘍性大腸炎を対象とするウパダシチニブの第 III 相試験が進行中で、さらに、強直性脊椎炎の治療薬としての研究も進められています²⁰⁻²⁴。ウパダシチニブは、規制当局からの承認を取得しておらず、その安全性および有効性は当局によって評価されていません。

アッヴィについて

アッヴィは、グローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業です。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を行っています。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、免疫疾患、がん、ウイルスおよび神経疾患の 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。Twitter アカウント@abbvie、Facebook、LinkedIn や Instagram でも情報を公開しています。

日本においては、1,000 人を超える社員が、医療用医薬品の開発、輸入、製造販売に従事しています。自己免疫疾患、新生児、肝疾患、神経疾患、がんの各領域を中心に、患者さんの生活に大きく貢献できることを願っています。詳しくは、www.abbvie.co.jp をご覧ください。

アッヴィ 今後の見通しに関する記述

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記述」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記述となります。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記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記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。

アッ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) に提出済みのアッヴィの 2018 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。アッヴィは、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記述を更新する義務を負わないものとします。

-
1. AbbVie. Data on File, ABVRRTI66173.
 2. AbbVie. Data on File, ABVRRTI66053.
 3. AbbVie. Data on File, ABVRRTI65458.
 4. AbbVie. Data on File, ABVRRTI64730.
 5. AbbVie. Data on File, ABVRRTI64466.
 6. Kremer JM, et al. A Phase 2b study of ABT-494, a selective JAK1 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF therapy. *Arthritis Rheumatol* 2016; (doi:10.1002/art.39801): July 7 [Epub ahead of print].
 7. Genovese MC, et al. A randomized Phase 2b study of ABT-494, a selective JAK1 inhibitor in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheumatol* 2016;(doi: 10.1002/art.39808): July 7 [Epub ahead of print].
 8. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. 2012;18:S295-S302
 9. Wolfe F, Hawley DJ. The long term outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: A prospective 18 year study of 823 subjects. *J Rheumatol*. 1998;25:2108-17.
 10. Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, et al. Estimates of prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). *Mod Rheumatol*. 2014;24:33-40.
 11. Smolen, J. et al., Upadacitinib As Monotherapy: A Phase 3 Randomised Controlled Double-Blind Study in Patients With Active Rheumatoid Arthritis And Inadequate Response To Methotrexate. Presented at: European League Against Rheumatism Annual Meeting; June 13-16, 2018
 12. Fleischmann R, et al. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib to Placebo and to Adalimumab, in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting;890
 13. Burmester GR, et al; Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2503-2512. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2. Epub 2018 Jun 18.
 14. Genovese MC, et al. Upadacitinib (ABT-494) In Patients with Active Rheumatoid Arthritis And Inadequate Response Or Intolerance To Biological DMARDs: A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Of A Selective JAK-1 Inhibitor. Presented at: European League Against Rheumatism Annual Meeting; June 13-16, 2018; Amsterdam, Netherlands. SAT0219.
 15. van Vollenhoven, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial Comparing Upadacitinib Monotherapy to MTX Monotherapy in MTX-Naïve Patients with Active Rheumatoid Arthritis. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting; 891
 16. A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Japanese Subjects With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Are on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) and Have an Inadequate Response to csDMARDs (SELECTSUNRISE). *ClinicalTrials.gov*. 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02720523>. Accessed on January 26,
 17. A Phase 3 Study to Compare ABT-494 to Abatacept in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs (SELECT-CHOICE). *Clinicaltrials.gov*. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086343>. Accessed on January 26, 2019.
 18. 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.
 19. Pipeline – Our Science | AbbVie. AbbVie. 2018. Available at: <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline.html>. Accessed on January 26, 2019.
 20. 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 January 26, 2019.



21. 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 January 26, 2019.
22. Evaluation of Upadacitinib in Adolescent and Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Eczema)- Measure Up 1. ClinicalTrials.gov. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03569293?cond=Atopic+Dermatitis&intr=upadacitinib&phase=2&rank=1>. Accessed on January 26, 2019.
23. 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 January 26, 2019.
24. 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 January 26, 2019.