

アツヴィ、ヒュミラ® (アダリムマブ) について、視覚に重大な影響を及ぼすおそれのある疾患である非感染性ぶどう膜炎¹の特定の型の治療薬としてCHMPの承認勧告を取得

June 02, 2016

本資料は、米国アツヴィ社が2016年5月27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、2016年6月2日、皆様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。

アツヴィ、ヒュミラ® (アダリムマブ) について、視覚に重大な影響を及ぼすおそれのある疾患である非感染性ぶどう膜炎¹の特定の型の治療薬としてCHMPの承認勧告を取得

- ・ 欧州委員会に承認された場合、ヒュミラは非感染性の中間部、後部および汎ぶどう膜炎の特定の患者さんの治療選択肢として欧州連合で最初の生物学的製剤
- ・ 今回の勧告は2つのピボタルな第3相試験の結果に基づいており、これらの試験において、プラセボと比較してヒュミラを投与された患者さんではぶどう膜炎の再燃または視力*の低下のリスクが有意に低減したことが示された

イリノイ州ノースシカゴ、2016年5月27日—グローバルなバイオ医薬品企業であるアツヴィ (NYSE: ABBV) は、非感染性の中間部、後部または汎ぶどう膜炎の成人患者さんのうち副腎皮質ステロイドで効果が不十分であったまたは副腎皮質ステロイドによる治療が不適切な患者さんの治療薬として、欧州医薬品庁 (EMA) のヒト用医薬品委員会 (CHMP) が、ヒュミラ® (アダリムマブ) の承認を勧告したことを本日発表しました。ヒュミラはさらに、副腎皮質ステロイド依存性の患者さんにおける副腎皮質ステロイドの使用を減少させることもできます。

非感染性ぶどう膜炎は、眼の中間層であるぶどう膜の炎症を特徴とする疾患群です¹。非感染性ぶどう膜炎は視力の低下または失明につながる可能性があり、予防可能な失明の原因として世界で3番目に多いものです¹⁻⁵。欧州委員会の販売承認を取得した場合、ヒュミラは非感染性の中間部、後部および汎ぶどう膜炎に利用可能な最初かつ唯一の生物学的製剤となります。

アツヴィの研究開発担当エグゼクティブ・バイスプレジデント兼最高科学責任者のマイケル・セヴェリーノは次のように述べています。「本日のCHMPによる勧告は、ぶどう膜炎に対する最初の生物学的製剤としてのヒュミラ承認に向けた重要なマイルストーンです。ぶどう膜炎は、眼の炎症性変化を引き起こし、視覚に影響を及ぼすおそれがあります。現在の治療選択肢は限られており、効果が得られない場合もあります。複数の適応症におけるヒュミラの18年以上の臨床経験を踏まえ、ニーズが満たされていないより多くの患者さんの生活にインパクトを与えたいと願っています」

デューク大学 (ノースカロライナ州ダラム) の眼科学教授、グレン・J・ジャフェ先生と眼科学教授兼網膜眼科学部門主任、ロバート・マックマー先生は次のように述べています。「非感染性ぶどう膜炎に対する治療選択肢は限られていることから、視覚に深刻な影響を及ぼすおそれのある疾患を持ちながら生活する人々にとって、今回の勧告は前進への一歩となるでしょう。臨床試験プログラムVISUALより得られたデータから、特定の型の非感染性ぶどう膜炎の患者さんにおけるヒュミラの安全性および有効性プロファイルが示されています」

非感染性ぶどう膜炎の診断および治療は複雑な場合があります^{6,7}、本疾患の治療に関して広く受け入れられているガイドラインはありません^{8,9}。現在のところ、感染が除外された後の治療の中心は副腎皮質ステロイドとなっています¹⁰。しかし、副腎皮質ステロイドはすべての患者さんに有効であるとは限らず、緑内障や白内障などの重篤な眼の長期副作用を伴う可能性があります^{11,12}。また、一部の患者さんでは、基礎疾患のために副腎皮質ステロイドが使用できないことがあります。

ヒュミラは、ぶどう膜炎に関与している可能性がある特異的な炎症を引き起こすTNF- α を標的とし、これを阻害します^{13,14}。今回のCHMPの勧告は2つのピボタルな第3相試験VISUAL-IとVISUAL-IIの結果に基づいています。これらの試験では、活動性またはコントロールされた非感染性の中間部、後部または汎ぶどう膜炎の患者さんにヒュミラを投与したところ、プラセボと比較して、ぶどう膜炎による再燃または視力低下のリスクが有意に低減したことが示されました。ヒュミラを隔週投与したぶどう膜炎の患者さんにおける安全性プロファイルは、ヒュミラの既知の安全性プロファイルと一致していました^{13,14}。

医薬品販売承認申請 (MAA) の審査は中央承認審査方式で実施されています。承認された場合、販売承認は欧州連合加盟国全28カ国、ならびにアイスランド、リヒテンシュタインおよびノルウェーで有効になります。

ヒュミラは13年前に販売承認を最初に取得して以来、90を超える国で承認され、世界的に承認されている13の適応症で^{16,17}、現時点で全世界の989,000人以上の患者さんの治療に使用されています¹⁵。

*各来院時に被験者は屈折検査を行い、各眼の屈折検査の結果をeCRF(the electronic case report form)に記録することとしました。当該来院での屈折検査に基づき適切な矯正レンズを使用して、被験者の最高矯正視力 (best corrected visual acuity) をETDRS(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)チャート (必要な場合はアツヴィが提供) を使用して測定することとしました。

VISUAL-IおよびVISUAL-IIについて

これらのピボタルな臨床試験では、活動性および非活動性の非感染性の中間部、後部および汎ぶどう膜炎を対象に検討を行いました。両試験ともに、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験でした。VISUAL-IおよびVISUAL-II試験では、1:1の比で無作為割付けがなされ、ヒュミラ群の患者さんにはベースライン時に80 mgを負荷投与し、その後40 mgを隔週で最長80週間皮下注射により投与しました。VISUAL-IおよびVISUAL-II試験における主要評価項目は、治療失敗 (treatment failure : TF) までの期間でした。少なくとも片方の眼において新たな病変、前房 (AC) 内細胞のグレード、硝子体混濁および視力の4つの基準のうちいずれか1つに該当した場合、TFとみなしました^{13,14}。

VISUAL-I試験では、プラセボと比較してヒュミラを投与された患者さんではTFに至る可能性がより低かったことが示されました (ハザード比=0.5、95%CI : 0.36~0.70、P<0.001)。TFまでの期間の中央値は、プラセボ (PBO) 群での3カ月に対してヒュミラ群では5.6カ月と、87%延長しました¹³。VISUAL-II試験では、TFまでの期間の中央値はプラセボ (PBO) 群で8.3カ月であり、アダリムマブ (ADA) 群ではADA投与例の半数以上がTFに至らなかったため推定不能でした (ハザード比=0.57、95%CI : 0.39~0.84、P=0.004)。重篤な有害事象 (SAE)、重篤な感染および有害事象 (AE) の総発現率には、ヒュミラとプラセボとの間に有意差は認められませんでした¹⁴。

ヒュミラのEUにおける適応症¹⁶

ヒュミラは、中等症または重症の関節リウマチ、重症の活動性強直性脊椎炎（AS）、X線像でASの所見が認められない重症の体軸性脊椎関節炎、中等症または重症の慢性局面型乾癬、活動性および進行性の関節症性乾癬、中等症または重症の活動期にあるクローン病、中等症または重症の活動期にある潰瘍性大腸炎、ならびに中等症または重症の活動期にある化膿性汗腺炎のある成人患者さんへの使用が承認されています。また、ヒュミラは活動性の腱付着部炎関連の関節炎、重症の慢性局面型乾癬、重症の活動期にあるクローン病、および多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎のある、既存治療で効果不十分な小児患者さんへの使用が承認されています。全ての効能については製品概要（SmPC）の要約をご覧ください。

EUにおける重要な安全性情報¹⁶

ヒュミラは、活動性結核または敗血症および日和見感染症のような他の重症感染症の患者さん、および中等症または重症の心不全（ニューヨーク心臓学会[NYHA]の心機能分類クラスIII/IV）の患者さんへの投与は禁忌です。また、主成分および本剤の添加物に対し過敏症のある患者さんにも禁忌です。ヒュミラの投与は、重篤な感染症の発症リスクを増大させ、まれに生命を脅かすことがあります。まれにリンパ腫および白血病の症例が、ヒュミラの投与歴がある患者さんにおいて報告されています。まれに、肝脾T細胞リンパ腫と呼ばれる重症型のがんが認められており、しばしば死に至った例があります。抗TNF製剤の投与歴がある患者さんにおいて悪性疾患発症のリスクがあることは否定できません。すべての適応症を通じて最も高頻度に報告された有害事象は、呼吸器感染、注射部位反応、頭痛、腹痛、悪心、発疹および筋骨格痛でした。

（詳細についてはSmPCを参照してください）

世界各地で処方情報は異なります。詳細情報は個々の国の添付文書等を参照してください。

アツヴィについて

アツヴィは、アボットラボラトリーズからの分社を経て2013年に設立された、研究開発型のグローバルなバイオ医薬品企業です。専門知識や献身的な社員・イノベーション実現に向けた独自の手法を通じて、世界で最も複雑かつ深刻な疾患領域における先進的な治療薬を開発・提供することをミッションに掲げています。アツヴィは、100%子会社のファーマサイクリクス社を含めて世界で28,000人以上を雇用し、170カ国以上で医薬品を販売しています。当社の概要や人材・製品群・コミットメントに関する詳細はwww.abbvie.com をご覧ください。よろしければTwitterアカウント@AbbVieもフォローください。また、人材情報はFacebookやLinkedInページをご参照ください。

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。今後の見通しに関する記述は、通常、「見込み」、「期待」、「予想」、「予測」、および同様の表現によって識別されます。これらの今後の見通しに関する記述は、予測内容と大いに異なる結果が生じる可能性があるリスクや不確実性の影響を受けます。そのようなリスクと不確実性には、知的財産の問題、他の製品との競合、研究開発プロセスに必然的に伴う困難、不利な訴訟または政府措置、医薬品業界に適用される法律および規制の変更が含まれます。

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、政府や科学技術その他の要因は、10-K書式によって米国証券取引委員会に提出済みのアツヴィの2014年度アニュアルレポートの1A項「リスク要因」の項目に記載しています。

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出来事や変化が生じた場合も今後の見通しに関する記述を更新する義務を負いません。

¹ Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J of Ophthalmol*. 2004;88(9):1159-1162.

² Siddique SS, Suelves AM, Baheti U. Glaucoma and Uveitis. *Survey of Ophthalmology* 58(1-10).

³ Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of Uveitis. *International Ophthalmology Clinics*. 2005;45(2):1-13. doi:10.1097/01.iio.0000155938.83083.94.

⁴ Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol*. 1990;14:303-308.

⁵ Rothova A, Suttrop-van Schulten MS, Frits Treffers W, et al. Causes and frequency of

blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:

332-336.

⁶ Jabs DA., Busingye J. Approach to Diagnosis of Uveitides. *Am J Ophthal*. 2013; 156(2):228-236.

⁷ Barsani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, Emminger W, Machold K, Auer H. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. *Orphanet J Rare Diseases*. 2012; 7(57).

⁸ Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):492-513.

⁹ Harman LE, Margo CE, Roetzheim RG. Uveitis: the collaborative diagnostic evaluation. *Am Fam Physician*. 2014;90(10):711-716.

¹⁰ LeHoang P. The gold standard of noninfectious uveitis: corticosteroids. *Dev Ophthalmol*. 2012;51:7-28.

¹¹ Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, et al. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58(1):1-23.

¹² Lee FF, Foster CS. Pharmacotherapy of uveitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(7):1135-1146.

¹³ Brezin AP, Kestelyn P, Van Calster J, Jaffe GJ, Thorne JE, Scales D, Franco P, Dick AD, Nguyen QD, Suhler EB, Camez A, Song AP, Kron M, Tari S, Rosenbaum JT, Heiligenhaus A. Adalimumab in Patients with Active, Noninfectious Uveitis Using High-Dose Corticosteroids [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/adalimumab-in-patients-with-active-noninfectious-uveitis-using-high-dose-corticosteroids/>. Accessed April 26, 2016.

¹⁴ Nguyen QD, Kurup SK, Merrill P, Sheppard J, Van Calster J, Dick AD, Jaffe G, Mackensen F, Rosenbaum JT, Schlaen A, Camez A, Tari S, Kron M, Song A, Brezin A. Adalimumab in Patients with Inactive, Non-Infectious Uveitis Requiring Systemic Treatment [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/adalimumab-in-patients-with-inactive-non-infectious-uveitis-requiring-systemic-treatment/>. Accessed April 26, 2016.

¹⁵ Data on File ABVRRTI62403.

¹⁶ HUMIRA [Summary of Product Characteristics]. AbbVie Ltd. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf. Last updated January 28, 2016. Accessed April 26, 2016.

¹⁷ Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA) website. New Drugs Approved in FY 2013. Available at: <http://www.pmda.go.jp/files/000153463.pdf#page=1>. Accessed April 26, 2016.