

本資料は、米国アッヴィ社が2020年6月1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、2020年6月15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。

ウパダシチニブについては、国内において既存治療で効果不十分な関節リウマチの患者さんの治療薬として承認されていますが、本文中にある乾癬性関節炎の適応症は承認されていません。

PRESS RELEASE

2020年6月15日

アッヴィ、活動性乾癬性関節炎の成人患者さんの治療薬として、
ウパダシチニブの承認申請をFDAおよびEMAに提出

- ウパダシチニブがプラセボに対し、より高い最小疾患活動性達成率とともに、関節症状、身体機能および皮膚症状の改善を示した、2つの第III相試験に基づく申請*^{1,2}
- ウパダシチニブ群はプラセボ群と比較して、より多くの患者さんがACR20改善率を達成^{1,2}

イリノイ州ノースシカゴ、2020年6月1日(米国時間) - 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、選択的かつ可逆的なヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬、ウパダシチニブ(15 mg、1日1回投与)について、活動性乾癬性関節炎の成人患者さんの治療薬として、米国食品医薬品局(FDA)および欧州医薬品庁(EMA)に新たな適応の承認申請を提出したことを本日発表しました。

アッヴィのバイスチェアマン兼プレジデントのマイケル・セヴェリーノ医学博士(M.D.)は次のように述べています。「乾癬性関節炎は、複雑で多様な疾患で、関節および皮膚を含む複数の領域に症状が発現することにより、日常的な疼痛、疲労やこわばりを引き起こします。私たちは規制当局と連携し、この衰弱性疾患とともに生きる人々に、できる限り早くウパダシチニブをお届けできることを願っています」

本申請は、2,000例を超える広範な活動性乾癬性関節炎の患者さんを対象とした2つの第III相試験のデータに基づいています^{1,2}。いずれの試験においても、ウパダシチニブは、プラセボと比較して、主要評価項目である12週時のACR20を達成しました^{1,2}。また、ウパダシチニブ15 mg群は、アダリムマブ群と比較して、12週時のACR20反応率において非劣性を示しました¹。ウパダシチニブを投与された患者さんでは、高い身体機能(HAQ-DI)および皮膚症状(PASI 75)の改善が認められ、高い最小疾患活動性(Minimal Disease Activity)達成率が示されました^{1,2}。一般的なウパダシチニブの乾癬性関節炎の安全性プロファイルについては、これまでの第III相関節リウマチプログラムで報告された結果と一致しており、新たに重大な安全性のリスクは認めら



れませんでした¹⁻³。

*身体機能は、健康評価質問票-障害指数 (HAQ-DI) を用いて評価。皮膚症状は、乾癬の面積と重症度の指標における75%の改善 (PASI 75) を用いて評価。最小疾患活動性 (MDA) は、7項目の指標 [圧痛関節数1以下、腫脹関節数1以下、PASI 1以下または体表面積-乾癬3%以下、患者評価による疼痛の数値評価スケール (NRS) 1.5以下、患者による全般的評価-疾患活動性のNRS 2.0以下、HAQ-DIスコア 0.5以下およびリーズ付着炎指数1以下] のうち5項目を達成していることと定義。

ウパダシチニブについて

アッヴィの科学者が発見し、開発したウパダシチニブは、選択的かつ可逆的な JAK 阻害薬で、複数の免疫炎症性疾患を対象に研究が進められています^{1,2,4-10}。2019年8月に、ウパダシチニブはメトトレキサートで効果不十分または不耐容であった中等度から重度の活動性関節リウマチの成人患者さんの治療薬として、米国 FDA の承認を取得しました。2019年12月には、ウパダシチニブは1種類以上の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) で効果不十分または不耐容であった中等度から重度の活動性関節リウマチの成人患者さんの治療薬として欧州委員会 (EC) の承認を得ました。関節リウマチに対して承認されたウパダシチニブの用量は 15 mg です。乾癬性関節炎、関節リウマチ、体軸性脊椎関節炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎、巨細胞性動脈炎を対象とするウパダシチニブの第 III 相試験が進行中です^{1,2,4-10}。ウパダシチニブの乾癬性関節炎に対する規制当局の承認はされておらず、その安全性および有効性は確認されていません。

ウパダシチニブに関する重要な安全性情報¹¹

米国におけるウパダシチニブの使用および重要な安全性情報

ウパダシチニブは、中等度から重度の関節リウマチを有し、MTX が効果不十分または不耐容であった成人患者さんの治療を適応とする処方薬です。ウパダシチニブの 18 歳以下の小児に対する安全性および有効性は確率されていません。

ウパダシチニブについて認識しておくべき最も重要な情報はどのようなものでしょうか？

ウパダシチニブは免疫系が感染症と戦う能力を弱める薬剤です。何らかの感染症が認められる場合は、担当の医療従事者が認めない限り、ウパダシチニブの服用を開始しないでください。

- ウパダシチニブを服用している患者さんの一部で、結核および細菌、真菌、またはウイルスが原因で起こる全身に広がる感染症などが発生しています。これらの感染症による死亡例もあります。担当の医療従事者は、ウパダシチニブの投与開始前にあなたが結核に感染しているかを検査し、ウパダシチニブ投与中に結核の徴候や症状があるかを慎重に確認しなければなりません。帯状疱疹を発現するリスクが増加する可能性があります。



- ウパダシチニブを服用している患者さんで、リンパ腫や皮膚がんを含むその他の癌が発生することがあります。
- ウパダシチニブを服用している患者さんの一部で、脚または肺の静脈や動脈に血栓が生じる可能性があります。これらは、生命を脅かす、または死に至る可能性があります。
- 胃または腸に裂傷が生じることがあります。また、一部の臨床検査結果に変化が生じることがあります。担当の医療従事者は、ウパダシチニブの投与前および投与中に、血液検査を行わなければいけません。その血液検査結果に変化が認められた場合、必要に応じて一定期間ウパダシチニブの投与を中断する可能性があります。

ウパダシチニブの服用開始前にどのようなことを担当の医療従事者に伝えるべきですか？

次のような場合、担当の医療従事者に伝えてください。

- 感染症の治療を受けている、治らない感染症がある、ぶり返す感染症がある、または次のような感染症の症状がある場合。
 - 熱、発汗または悪寒
 - 息切れ
 - 皮膚の熱感、発赤もしくは疼痛、または身体部位の痛み
 - 筋肉痛
 - 疲労感
 - 血液の混じった痰
 - 下痢または腹痛
 - 咳嗽
 - 体重減少
 - 排尿時の灼熱感または通常より頻繁な排尿
- 結核に感染している、または結核患者さんとの密な接触がある場合。
- 何らかのがん、B型もしくはC型肝炎、帯状疱疹、脚や肺の静脈血栓、憩室炎（大腸の一部の炎症）、もしくは胃潰瘍または腸の潰瘍の既往歴がある場合。
- 肝疾患、血球数低値、糖尿病、慢性肺疾患、HIV、免疫系が弱いなどの他の医学的病態がある場合。
- 特定の真菌感染にかかるリスクを増加させる地域、例えばオハイオ川流域、ミシシッピ川流域、南西部に在住、もしくは在住していた、または旅行したことがある場合。これらの地域に行ったことがあるか不確かな場合は、担当の医療従事者にお尋ねください。
- 最近ワクチンを接種した、またはワクチン接種を予定している場合。ウパダシチニブを服用する患者さんは、生ワクチンを接種してはいけません。
- 妊娠している、または妊娠を計画している場合。動物を用いた試験に基づくと、ウパダシチニブは胎児に害を及ぼすおそれがあります。担当の医療従事者は、ウパダシチニブの投与開



始前にあなたが妊娠しているかどうか検査します。ウパダシチニブ投与中と最終投与後少なくとも4週間は、妊娠を避けるため効果的な避妊を行ってください。

- 授乳中である、または授乳を予定している場合。ウパダシチニブは母乳に移行する可能性があります。ウパダシチニブ投与中と最終投与後少なくとも6日間は授乳しないでください。

処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブサプリメントなど、服用しているすべての薬剤について医療従事者に伝えてください。ウパダシチニブと他剤が互いに影響し合い、副作用を引き起こすおそれがあります。

特に、次の薬剤を服用している場合は、担当の医療従事者に伝えてください。

- 真菌感染または細菌感染に対する薬剤
- リファンピシンまたはフェニトイン
- 免疫系に影響を及ぼす薬剤

これらの薬剤を服用しているか不確かな場合は、担当の医療従事者または薬剤師にお尋ねください。

ウパダシチニブの服用開始後にどのようなことを担当の医療従事者に伝えるべきですか？

次のような場合は、直ちに担当の医療従事者に伝えてください。

- 何らかの感染症の症状が認められた場合。ウパダシチニブにより、感染症にかかりやすくなることがあります。また、感染症を悪化させることがあります。
- ウパダシチニブ投与期間中に次のような血栓の徴候または症状が認められた場合。
 - 腫脹
 - 原因不明な突然の胸痛
 - 脚の痛みまたは圧痛
 - 息切れ
- 引かない発熱または治らない腹部の痛みがあった場合、および排便習慣の変化があった場合。

ウパダシチニブの主な副作用は、どのようなものですか？

主な副作用としては、上気道感染(感冒、副鼻腔感染)、悪心、咳嗽、発熱などがあります。この他にもウパダシチニブの副作用が発生する可能性があります。

ウパダシチニブは、1日1回の服用です。食前食後は問いません。錠剤を分割したり、潰したり、砕いたり、噛み砕いたりしないでください。担当の医療従事者の指示通りにウパダシチニブを服用してください。



以上がウパダシチニブについて認識しておくべき最も重要な情報です。詳しい情報については、担当の医療従事者にご相談ください。

処方薬の副作用を FDA に報告することが奨励されています。

www.fda.gov/medwatch をご覧いただくか、1-800-FDA-1088 にお電話ください。

薬剤のお支払いが難しい場合は、アツヴィがお手伝いできるかもしれません。詳細については、AbbVie.com/myAbbVieAssist をご参照ください。

詳細な処方情報については[こちら](#)を、服薬ガイドについては[こちら](#)をクリックしてください。

EU におけるウパダシチニブの重要な安全性情報¹²

ウパダシチニブは、本剤の有効成分またはいずれかの添加物に対して過敏症のある患者さん、活動性結核 (TB) または重篤な活動性感染症を有する患者さん、重度の肝機能障害患者さんおよび妊娠中の患者さんには禁忌です。

強力な免疫抑制剤との併用投与は推奨されていません。

ウパダシチニブを服用している患者さんで重篤な感染症が発生しており、感染症による死亡例も報告されています。主な重篤な感染症は、肺炎および蜂巣炎です。細菌性髄膜炎も報告されています。日和見感染である結核、多発性帯状疱疹、口腔／食道カンジダ症およびクリプトコッカス症がウパダシチニブを投与された患者さんで認められています。慢性もしくは再発性感染症患者さん、重篤な感染症もしくは日和見感染の既往歴を有する患者さん、結核菌に曝露した経験がある患者さん、結核もしくは真菌症の流行地域に居住もしくは旅行した経験がある患者さん、または感染症を誘発する可能性がある基礎疾患を有する患者さんについては、ウパダシチニブの投与を開始する前に、ウパダシチニブを投与するリスクおよびベネフィットを検討してください。患者さんに重篤な感染症または日和見感染が発生した場合、ウパダシチニブの投与を中断してください。75 歳以上の患者さんでは感染症の発現率が高いことから、こうした患者さんへの投与を行う際には注意する必要があります。

ウパダシチニブ投与を開始する前に、患者さんに対して結核のスクリーニング検査を実施してください。患者さんが潜在性結核を有し、治療を受けていない場合または患者さんが結核感染症のリスク因子を有する場合、ウパダシチニブの投与を開始する前に抗結核療法の実施を検討してください。

臨床試験において、帯状疱疹を含むウイルス再活性化が報告されています。患者さんが帯状疱疹を発現した場合、症状が回復するまで投与中断を検討してください。ウパダシチニブの投与開



始前および投与中には、ウイルス性肝炎のスクリーニングおよび再活性化のモニタリングを実施してください。

投与期間中または投与開始直前に生ワクチンや弱毒ワクチンを接種することは推奨されていません。ウパダシチニブの投与開始に先立ち、患者さんが帯状疱疹ワクチンを含む、予防接種に関する現行のガイドラインに従って、所定の予防接種をすべて受けるよう指導することが推奨されています。

関節リウマチ (RA) 患者さんにおいて、リンパ腫およびその他の悪性腫瘍のリスクが高くなっています。免疫調節性医薬品は、リンパ腫およびその他の悪性腫瘍のリスクを増大させる可能性があります。現時点での臨床データは限られており、長期試験が進行中です。ウパダシチニブの投与を受けた患者さんで、非黒色腫皮膚がん (NMSC) を含む悪性腫瘍が報告されています。治療に成功した NMSC 以外の既知の悪性腫瘍を有する患者さんにウパダシチニブ投与を開始する前、また悪性腫瘍が新たに発現した患者さんにウパダシチニブ投与の継続を検討する際には、ウパダシチニブを投与するリスクおよびベネフィットを検討する必要があります。皮膚がんのリスクが高い患者さんでは、定期的な皮膚の検査を行うことが推奨されます。

臨床試験において、1%以下の患者さんにおいて好中球絶対数 1000 cells/mm³ 未満、リンパ球絶対数 500 cells/mm³ 未満またはヘモグロビン値 8 g/dL 未満が認められました。臨床現場での診療でこのような血液学的異常が認められた場合、投与を開始してはならず、すでに開始している場合は一時的に投与を中断してください。

関節リウマチ患者さんは、心血管障害のリスクが高くなっています。ウパダシチニブの投与を受ける患者さんは、日常的な標準治療の一環として管理されているリスク因子 (例: 高血圧、高脂血症) があるはずで

す。ウパダシチニブの投与に伴い、総コレステロール、低比重リポ蛋白コレステロールおよび高比重リポ蛋白コレステロールなどの脂質パラメータの上昇が認められています。これらの脂質パラメータの上昇が心血管系疾患の合併および心血管系の原因による死亡に与える影響は、明らかになっていません。

プラセボ投与群と比較して、ウパダシチニブの投与を受けた患者さんにおいて、肝酵素上昇の発現率の高さが認められています。臨床現場の診療で ALT 増加または AST 増加が認められ、薬物性肝障害が疑われる場合は、薬物性肝障害の診断が除外されるまでウパダシチニブ投与を中断してください。



ウパダシチニブおよびその他の JAK 阻害薬の投与を受けた患者さんにおいて、深部静脈血栓症 (DVT) および肺塞栓症 (PE) が報告されています。DVT/PE のリスクが高い患者さんにウパダシチニブを使用する際は、注意する必要があります。DVT/PE に対する患者さんのリスクを判断する上で考慮すべきリスク因子として、高齢、肥満、DVT/PE の病歴、大手術の予定および長期不動状態が挙げられます。DVT/PE の臨床的特徴が認められた場合、ウパダシチニブ投与を中止し、速やかに患者さんの評価を行った上で、適切な治療を実施する必要があります。

主な副作用は上気道感染 (13.5%)、悪心 (3.5%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (2.5%) および咳嗽 (2.2%) です。主な重篤な副作用は、重篤な感染症でした。

添付文書の全文については、www.EMA.europa.eu で製品情報概要 (SmPC) の全文をご参照ください。添付文書の内容は、地域によって異なります。詳細な情報は、各国の添付文書をご参照ください。

リウマチ領域におけるアツヴィについて

アツヴィは 20 年以上にわたり、リウマチ性疾患とともに生きる患者さんの治療の向上に取り組んできました。革新的な治療を発見し、提供するという当社の長年のコミットメントは、より多くのリウマチ性疾患の患者さんを治療目標達成に導く、有望で新たな経路や標的への理解を深める最先端科学の追求により裏付けられています。リウマチ領域におけるアツヴィの詳細については、<https://www.abbvie.com/our-science/therapeutic-focus-areas/immunology/immunology-focus-areas/rheumatology.html> をご覧ください。

アツヴィについて

アツヴィのミッションは現在の深刻な健康課題を解決する革新的な医薬品の創製と提供、そして未来に向けて医療上の困難な課題に挑むことです。患者さん一人ひとりの人生を豊かなものにするため次の主要領域に取り組んでいます。免疫疾患、がん、神経疾患、アイケア、ウイルス、ウイメンズヘルス、消化器疾患、さらにアラガンエステティクスポートフォリオの製品・サービスです。アツヴィの詳細については、www.abbvie.com をご覧ください。Twitter アカウト [@abbvie](https://twitter.com/abbvie)、[Facebook](https://www.facebook.com/abbvie)、[LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/abbvie) や [Instagram](https://www.instagram.com/abbvie) でも情報を公開しています。

アツヴィ 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2019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. McInnes I, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Versus Placebo and Adalimumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to Non-Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (SELECT-PsA-1): a Double-Blind, Randomized Controlled Phase 3 Trial. 2020 EULAR E- Congress; LB0001.
 2. Genovese MC, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Active Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (SELECT-PsA-2): a Double-Blind, Randomized Controlled Phase 3 Trial. 2020 EULAR E-Congress; OP0223.
 3. Cohen S., et al. Safety profile of upadacitinib in Rheumatoid Arthritis: Integrated analysis from the SELECT Phase 3 Clinical Program. EULAR 2019; THU0167.
 4. Pipeline – Our Science | AbbVie. AbbVie. 2019. Available at: <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline.html>. Accessed on May 8, 2020.
 5. Burmester G.R., 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.
 6. 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*. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02365649>. Accessed on May 8, 2020.
 7. Evaluation of Upadacitinib in Adolescent and Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Eczema)- Measure Up 1. *ClinicalTrials.gov*. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03569293>. Accessed on May 8, 2020.
 8. 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*. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819635>. Accessed on May 8, 2020.
 9. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (SELECT Axis 1). *ClinicalTrials.gov*. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03178487>. Accessed on May 8, 2020.
 10. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Participants With Giant Cell Arteritis (SELECT-GCA). *ClinicalTrials.gov*. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03725202>. Accessed on May 8, 2020.
 11. RINVOQ™ (upadacitinib) [Package Insert]. North Chicago, Ill.: AbbVie Inc.
 12. RINVOQ [Summary of Product Characteristics]. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG; March 2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf.