

本資料は、米国アッヴィ社が 2017 年 6 月 7 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、2017 年 6 月 27 日、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に関する情報が含まれています。

PRESS RELEASE

2017 年 6 月 27 日

アッヴィが開発中の Upadacitinib (ABT-494) が関節リウマチに対する効果を検討する第 III 相試験においてすべての主要評価項目および重要な副次評価項目を達成

- Upadacitinib の最初の第 III 相臨床試験結果が得られ、第 II 相臨床試験で観察された安全性プロファイルと一貫した安全性を確認^{1,2,3}
- 15 mg および 30 mg の両用量で、すべての主要評価項目および重要な副次評価項目を統計学的有意差をもって達成*
- 両用量群で、約半数の患者さんが低疾患活動性(LDA)(投与 12 週後)を達成し、約 30% が臨床的寛解を達成¹
- Upadacitinib はアッヴィが開発中の 1 日 1 回投与の経口薬で、関節リウマチ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よう設計された薬剤^{4,5}

イリノイ州ノースシカゴ、2017 年 6 月 7 日 — グローバルなバイオ医薬品企業であるアッヴィ(NYSE: ABBV)は、従来型合成 DMARD (csDMARD) で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(RA)患者さんを対象として開発中の経口選択的 JAK1 阻害薬 Upadacitinib (ABT-494)の有効性を検討した第 III 相 SELECT-NEXT 試験の主要な結果を発表しました¹。本試験の結果から、upadacitinib の両用量群(15 mg および 30 mg)で投与 12 週間後に主要評価項目である ACR20 の改善および低疾患活動性を達成したことが認められました¹。ACR50、ACR70 および臨床的寛解などの重要な副次評価項目も達成されました¹。試験結果の詳細は、今後開催される学会およびピアレビュー論文で発表される予定です。Upadacitinib 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。

アッ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・セヴェリーノ医学博士(M.D.)は、次のように述べています。「私たちは今回 upadacitinib の投与で有望な結果が得られたことを喜ばしく思います。JAK1 経路の選択的阻害作用は、従来の治療で十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者さんへの新たな治療選択肢となる可能性があります。ACR70、低疾患活動性、臨床的寛解などを評価項目としたより厳格な有効性の評価結果にも特に将来性を感じています。

さらに、第 III 相プログラムのすべての結果が出る日を待ち遠しく感じています。アツヴィの免疫関連疾患の治療領域における長年発揮してきたリーダーシップにより、患者さんのアンメットニーズを理解し、それに応えるための革新的な治療法を開発しています」

Upadacitinib の 1 日 1 回、12 週間経口投与後の ACR20 改善率は、15 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ 64% および 66% であり、プラセボ群では 36% でした¹。ACR50 改善率は、15 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ 38% および 43% であり、プラセボ群では 15% でした。ACR70 改善率は、15 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ 21% および 27% であり、プラセボ群では 6% でした¹。低疾患活動性の達成率は、upadacitinib の各用量群で 48% であり、プラセボ群では 17% でした¹。さらに、臨床的寛解が得られた患者さんの割合は、upadacitinib 15 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ 31% および 28% であり、プラセボ群では 10% でした¹。主要評価項目および重要な副次評価項目すべてにおいて両用量群はプラセボ群と比較し $p < 0.001$ をもって達成しました¹。

用量	ACR20**	ACR50**	ACR70**	LDA***	臨床的寛解****
Upadacitinib 15 mg (n=221)	64%	38%	21%	48%	31%
Upadacitinib 30 mg (n=219)	66%	43%	27%	48%	28%
プラセボ (n=221)	36%	15%	6%	17%	10%

*主要評価項目および重要な副次評価項目すべてにおいて両用量群はプラセボ群との比較し $p < 0.001$ をもって達成しました。表中の評価項目以外にも副次評価項目があります。

**ACR20/50/70 とは、米国リウマチ学会が定めた基準であり、圧痛関節数、腫脹関節数、患者さんによる疼痛度の評価、疾患活動性の全般的評価および身体機能の評価、医師による疾患活動性の全般的評価および急性期反応物質の変化に基づく 20%/50%/70% 以上の改善と定義されています。

***LDA は、C-反応性蛋白と 28 関節を用いる疾患活動性スコア [DAS28 (CRP)] が 3.2 以下の臨床的改善と定義しました。

**** DAS28 (CRP) 2.6 未満を臨床的寛解の基準としました。

この試験で得られた安全性プロファイルは、upadacitinib の第 II 相臨床試験 で観察された安全性プロファイルと一貫していました^{1,2,3}。新しい安全性の事象は検出されませんでした¹。重篤な有害事象の発現率は、15 mg 群および 30 mg 群それぞれで 4% および 3% であり、プラセボ群では 2% でした¹。死亡例は報告されませんでした¹。

ベルリンにある Charité 大学病院のリウマチ学および臨床免疫学教授であるゲルド・ブルメスター博士は次のように述べています。「患者さんの半数近くで投与 12 週間以内に低疾患活動性の目標値が達成され、しかも、高用量と低用量の両方で達成されたことは、有望な結果です。関節リウマチ患者さんにとって低疾患活動性の達成は未だアンメットニーズであるため、現行のリコメンデーションでもこの治療目標達成の重要性が認識されています」

アツヴィは、複数の免疫関連疾患に対する upadacitinib 適応の可能性について検討を続けています。関節症性乾癬を対象とした upadacitinib の第 III 相試験が進行中であり、さらに、クローン病、潰瘍性大腸炎およびアトピー性皮膚炎の治療薬としての研究も進められています^{6,7,8,9,10}

SELECT-NEXT 試験について¹¹

SELECT-NEXT 試験は、csDMARD により十分な効果が得られてい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として、2 種類の用量 (15 mg および 30 mg) の upadacitinib の安全性および有効性を検討した第 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、upadacitinib 投与 12 週間後の ACR20 改善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 週間後の ACR50 および ACR70 改善ならびに臨床的寛解を達成した患者さんの割合です。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 試験プログラムについて^{11,12,13,14,15,16}

大規模な SELECT 第 III 相プログラムでは、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 X 線画像上の進行抑制などが、重要な有効性の評価項目として設定されています。

Upadacitinib について

アツヴィが発見し開発した upadacitinib は、関節リウマチ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ように設計された経口薬として研究が進められています^{4,5}。関節症性乾癬を対象とした upadacitinib の第 III 相試験が進行中であり、さらに、クローン病、潰瘍性大腸炎およびアトピー性皮膚炎の治療薬としての研究も進められています^{6,7,8,9,10}

Upadacitinib 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。

アツヴィについて

アツヴィは、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研究開発型のグローバルな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、オンコロジー、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カ国以上の国でアツヴィ社員が日々取り組んでいます。アツヴィの詳細については、www.アツヴィ.com をご覧ください。

よろしければ Twitter アカウント@アツヴィ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。

日本においては、アツヴィ合同会社の約 1,000 人の社員が、医療用医薬品の研究・開発や販売に従事しています。自己免疫疾患・新生児・肝疾患・ニューロサイエンスの各領域を中心に、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.アツヴィ.co.jp をご覧ください。

アツヴィ 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 2016 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。

お問い合わせ先:

アツヴィ合同会社 広報部 橋本

TEL: 03-4577-1112

¹ AbbVie. Data on File, ABVRRTI64466

² Kremer JM, Emery P, Camp HS, 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].

³ Genovese MC, Smolen JS, Weinblatt ME, 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].

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 O'Shea JJ, Plenge R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity* 2012;(36):542–550.

⁶ A Study Comparing 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*. 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03104400?term=ABT-494&phase=2&rank=10>. Accessed on June 1, 2017.

⁷ A Study Comparing ABT-494 to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (SELECT - PsA 2). *Clinicaltrials.gov*. 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03104374?term=ABT-494&phase=2&rank=8>. Accessed on June 1, 2017.

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 - Full Text View - *ClinicalTrials.gov*. *Clinicaltrials.gov*. 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02365649>. Accessed on June 1, 2017.

⁹ 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*. 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819635>. Accessed on June 1, 2017.

¹⁰ A Study to Evaluate ABT-494 in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Clinicaltrials.gov*. 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02925117>. Accessed on June 1, 2017.

¹¹ A Study Comparing ABT-494 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) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Clinicaltrials.gov. 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675426?term=select+next&rank=1>. Accessed on June 1, 2017.

¹² A Study Comparing ABT-494 to Placebo and to Adalimumab in Subjects With Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Dose of Methotrexate and Who Have an Inadequate Response to Methotrexate (SELECT-COMPARE) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Clinicaltrials.gov. 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02629159?term=select+compare&rank=1>. Accessed on June 1, 2017.

¹³ A Study Comparing ABT-494 Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Subjects With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have an Inadequate Response to MTX (SELECT-MONOTHERAPY) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Clinicaltrials.gov. 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02706951?term=select+monotherapy&rank=1>. Accessed on June 1, 2017.

¹⁴ A Study to Compare ABT-494 to Placebo 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-BEYOND) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Clinicaltrials.gov. 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02706847?term=select-beyond&rank=1>. Accessed on June 1, 2017.

¹⁵ 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. 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086343?term=ABT-494&phase=2&rank=5>. Accessed on June 1, 2017.

¹⁶ A Study to Compare ABT-494 Monotherapy to Methotrexate Monotherapy in Subjects With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have Not Previously Taken Methotrexate (SELECT-EARLY) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02706873?term=select+early&rank=1>. Accessed on June 1, 2017.