

本資料は、米国アッヴィ社が2017年9月11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9月25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、未承認適応症に関する情報が含まれています。

PRESS RELEASE

2017年9月25日

アッヴィが開発中の Upadacitinib (ABT-494) が、関節リウマチに対する 2 つ目の第 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的評価項目を達成

- 大規模な SELECT プログラムの 2 つ目の試験、SELECT-BEYOND 試験において良好な結果が得られ、治療抵抗性の関節リウマチの患者さん(半数以上が 2 種類以上の生物学的製剤による治療経験あり)において、1 日 1 回 15 mg および 30 mg 投与の両用量群で主要評価項目を達成¹
- 両用量群において、12 週時点で 40%超、24 週時点で 50%超の患者さんにおいて低疾患活動性(LDA)を達成¹
- Upadacitinib の安全性プロファイルは、これまでに報告した試験と一致し、新たな安全性シグナルは検出されず¹⁻⁴
- Upadacitinib は、アッヴィが開発した 1 日 1 回投与の経口薬で、JAK1 を選択的に阻害する。SELECT プログラムでは関節リウマチ治療薬として、また、その他の免疫関連疾患の治療薬としても開発中^{5,6,7-12}

イリノイ州ノースシカゴ、2017年9月11日—グローバルなバイオ医薬品研究開発企業であるアッヴィは、開発中である経口の選択的 JAK1 阻害薬 upadacitinib (ABT-494) についての第 III 相 SELECT-BEYOND 試験の主要な結果を発表しました¹。対象は、生物学的製剤(biologic DMARDs: bDMARDs)で十分な効果が認められなかった、または bDMARDs に不耐性の中等度から重度の関節リウマチ(RA)患者さんです。本試験において、upadacitinib の 2 用量群(15 mg および 30 mg 1 日 1 回投与)で、12 週間投与後に主要評価項目である ACR20*の改善および低疾患活動性**が達成されました¹。すべての重要な副次的評価項目も両用量群で達成されました¹。Upadacitinib は規制当局の承認を取得しておらず、安全性および有効性は確立されていません。

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、SELECT-BEYOND 試験で良好な結果が得られたことを大変喜ばしく思います。特筆すべきは、生物学的製剤による治療で十分な効果が得られなかった患者さんを対象としたにもかかわらず、12 週および 24 週までに臨床的寛解に達

した患者さんの割合が多かったことです。これまでに SELECT-NEXT 試験から報告された結果と併せて考えると、本試験のデータは upadacitinib が関節リウマチの患者さんにとって有意義な治療選択肢となることがさらに裏付けられます。私たちは、幅広い免疫関連疾患において upadacitinib の開発プログラムを進めることで、引き続き免疫分野におけるリーダーシップを構築していきたいと考えています」

関節リウマチは慢性の疾患であり、世界全体での罹患している患者さんは 2,370 万人と推定されます¹³。関節リウマチの治療は進歩しているにもかかわらず、多くの患者さんは、寛解または低疾患活動性の目標を達成できていません¹⁴。

スタンフォード大学の免疫・リウマチ学教授兼治験責任医師であるマーク・ジェノヴェーゼ医学博士 (M.D.) は次のように述べています。「本試験は生物学的製剤による治療で十分な効果が得られなかった患者さんに対して行われた過去の upadacitinib の試験の結果を裏付けるものです。このような患者さんは治療選択肢が限られているため、高いアンメットメディカルニーズがあります。Upadacitinib の投与を受けた患者さんの半数以上が、24 週までに低疾患活動性を達成しました。治療抵抗性の患者さんにおけるこのような結果によって、upadacitinib が関節リウマチにおける重要な新しい治療選択肢となる可能性がさらに示されたこととなります」

12 週時点の結果によると、15 mg または 30 mg の upadacitinib を 1 日 1 回経口投与した患者さんのうち、ACR20/50/70*に達した患者さんの割合は、15 mg 群でそれぞれ 65/34/12%、30 mg 群で 56/36/23%であり、プラセボ群では 28/12/7%でした¹。15 mg 群の ACR70 を除いて、各用量群の達成率はすべてプラセボと比較して統計学的に有意でした ($p < 0.001$)¹。

また、upadacitinib の両用量群では 12 週時点で、プラセボ群と比較し有意に多くの患者さんが、低疾患活動性および臨床的寛解を達成しました ($p < 0.001$)¹。低疾患活動性の達成率は、15 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ 43%および 42%であり、プラセボ群では 14%でした¹。臨床的寛解の達成率は、15 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ 29%および 24%であり、プラセボ群では 10%でした¹。

これらの結果は 24 週まで持続しました¹。本試験への組み入れ時から upadacitinib を投与した患者さんのうち、24 週時点で ACR20/50/70*に達した患者さんの割合は、15 mg 群で 62/43/22%、30 mg 群で 59/43/24%でした¹。低疾患活動性の達成率は、両用量群で 52%でした¹。臨床的寛解の達成率は、15 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ 32%および 35%でした¹。プラセボ群のすべての患者さんに 12 週時点から upadacitinib 15 mg または 30 mg を投与したため、24 週時点でプラセボとの比較は行っていません。¹

	12 週			24 週	
	プラセボ (PBO) (n=169)	Upadacitinib 15 mg (n=164)	Upadacitinib 30 mg (n=165)	Upadacitinib 15 mg (n=164)	Upadacitinib 30 mg (n=165)
ACR20*	28%	65%	56%	62%	59%
ACR50*	12%	34%	36%	43%	43%
ACR70*	7%	12%	23%	22%	24%
LDA**	14%	43%	42%	52%	52%
臨床的寛解 ***	10%	29%	24%	32%	35%

表に示した 12 週時点の評価項目は、15 mg 群の ACR70 を除いて、upadacitinib の両用量群でプラセボと比較して $p < 0.001$ をもって達成しました。ACR50 および ACR70 は、重要な副次的評価項目以外の副次的評価項目でした。重要な副次的評価項目およびそれ以外の副次的評価項目をすべて表に掲載しているわけではありません。12 週以降はプラセボを投与した患者さんはいないため、24 週時点ではプラセボとの統計学的比較は行いませんでした。24 週時点のデータは、本試験への組み入れ時から upadacitinib を投与した患者さんのみのデータです。

*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。

**低疾患活動性(LDA)は、C-反応性蛋白(CRP)と 28 関節を用いる疾患活動性スコア[DAS28(CRP)]が 3.2 以下と定義しました。

***DAS28(CRP) 2.6 未満を臨床的寛解の基準としました。

本試験において、upadacitinib の安全性プロファイルは、過去に報告した第 II 相試験および第 III 相 SELECT-NEXT 試験と一致しました^{1,4}。新たな安全性シグナルは検出されませんでした¹。プラセボ対照期間中に重篤な有害事象が発現した患者は、15 mg/30 mg/プラセボ群でそれぞれ 5/7/0% でした¹。本試験中に 2 例の死亡が報告されました¹。1 例は 15 mg 群の患者さんで、死因は不明でした¹。2 例目は 30 mg 群の患者さんで、発熱および下痢を発現し、その後入院期間中に心不全および肺塞栓症と推定されました¹。プラセボ対照期間中に上記症例を含めて合計 2 例の肺塞栓症(PE)が認められ、深部静脈血栓症(DVT)は報告されませんでした。以前に報告した第 III 相 SELECT-NEXT 試験では、DVT または PE の症例は認められませんでした¹⁵。SELECT 関節リウマチプログラム全体を通じて、プラセボ対照期間および延長期間のいずれにおいても、DVT および PE の発現率は関節リウマチ患者さんにおける背景率(バックグラウンド率)と一致しています^{1,4,15-16}。

SELECT RA 臨床試験プログラムに含まれる 6 試験のうち 2 つ目である SELECT-BEYOND 試験の詳細な結果は、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。

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、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⁷⁻¹²。

SELECT-BEYOND 試験について¹

SELECT-BEYOND 試験は、2 用量 (15 mg および 30 mg 1 日 1 回投与) の upadacitinib 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。対象は bDMARD で十分な効果が認められなかった、または bDMARD に不耐性であり、一定用量の従来型合成 DMARD (csDMARD) を服用している中等度から重度の成人関節リウマチの患者さんです。主要評価項目は 12 週間投与後の ACR20 改善率および低疾患活動性 (LDA) 達成率でした。副次的評価項目は 12 週時点の ACR50 改善率および ACR70 改善率でした。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 試験プログラムについて

大規模な 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 X 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。

Upadacitinib について

アツヴィが発見し開発した upadacitinib は、関節リウマチおよびその他の免疫関連炎症性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^{5,6}。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、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⁷⁻¹²。

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。

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 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:

アッヴィ合同会社 広報部 橋本
03-4577-1112

¹ AbbVie. Data on File, ABVRRTI64730.

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 AbbVie. Data on File, ABVRRTI64466.

⁵ 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

⁶ Pipeline – Our Science | AbbVie. AbbVie. 2017. Available at: <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline.html>. Accessed September 7, 2017.

⁷ 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 July 11, 2017.

⁸ 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 July 11, 2017.

⁹ 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 July 11, 2017.

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. 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819635>. Accessed on July 11, 2017.

¹¹ A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (SELECT Axis 1). 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03178487?term=ABT-494&cond=ankylosing+spondylitis&rank=1>. Accessed on July 19, 2017.

¹² 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 July 11, 2017.

¹³ World Health Organization. The Global Burden of Disease, 2004 Update. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf. Accessed on July 24, 2017.

¹⁴ Curtis JR, Singh JA. The Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis: Current and Emerging Paradigms of Care. *Clin Ther*. 2011 June ; 33(6): 679–707. doi:10.1016/j.clinthera.2011.05.044.

¹⁵ AbbVie. Data on File, ABVRRTI64959.

¹⁶ Kim SC. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. Vol. 65, No. 10, October 2013, pp 1600–1607.