



本資料は、米国アッヴィ社が 2019 年 8 月 16 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、2019 年 9 月 2 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。

なお本文中にあるウパダシチニブは、日本では承認されていません。

PRESS RELEASE

2019 年 9 月 2 日

アッヴィ、中等度から重度の関節リウマチの治療薬として、経口 JAK 阻害薬

「ウパダシチニブ」の FDA 承認を取得

- ウパダシチニブは、中等度から重度の活動性関節リウマチを有する様々な患者さんにおいて、全ての主要評価項目および順位付けされた副次評価項目を達成 [1-7]
- ウパダシチニブによる持続的な寛解率(DAS28-CRP<2.6 による評価)が投与 26 週時に認められる[1-2]
- ウパダシチニブは、メトトレキサート非併用でもエックス線画像上の進行を有意に抑制 [1]
- 本承認は、関節リウマチ患者さんを対象とした最大規模の第Ⅲ相プログラム、5 試験における約 4,400 例の有効性および安全性のデータによる裏付け[1,8-9]
- ウパダシチニブは、本年アッヴィが米国 FDA により承認された分子標的免疫制御薬として 2 番目の薬剤

イリノイ州ノースシカゴ、2019 年 8 月 16 日(米国時間)ー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)は本日、メトトレキサート(MTX)の投与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を有する成人患者さんに対する治療薬として、15 mg を 1 日 1 回経口投与するヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬、ウパダシチニブを米国食品医薬品局(FDA)が承認したことを発表しました¹。ウパダシチニブは、2019 年 8 月下旬から米国にて使用可能となることを見込まれています。

FDA によるウパダシチニブの承認は、関節リウマチ患者さんを対象とした最大規模の第Ⅲ相プログラムである SELECT プログラムの 5 試験において、全投与群の約 4,400 例から得られた評価データにより支持されています²⁻⁶。これらの試験では、様々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。試験対象の患者さんには、生物学的製剤(bDMARD)で効果が得られない患者さん、またはこれらの薬剤に不耐性であった患者さん、MTX 投与を受けたことのない患者さん、または MTX で十分な効果が得られない患者さんなどが含まれています。ウパダシチニブは、MTX 投与を受けたことのない患者さんの治療には適応されません。



SELECT-COMPARE 試験の治験責任医師であり、ダラスのテキサス大学南西医療センターの臨床教授であるロイ・M・フライシュマン医学博士(M.D.)は、次のように述べています。「様々な作用機序による複数の治療選択肢があるにもかかわらず、未だに多くの患者さんが、関節リウマチにおける第一の治療目標である臨床的寛解または低疾患活動を達成していません」「今回の FDA による承認により、ウパダシチニブは、関節リウマチを抱えながら生活し、まだ治療目標に到達していないより多くの患者さんの寛解を達成させる手助けとなる可能性があります」

SELECT 第 III 相試験においてウパダシチニブは、すべての主要評価項目および段階的な副次評価項目を達成しました。主要評価項目としては、下記の項目が挙げられます。

- SELECT-EARLY 試験では、MTX 投与を受けたことのない患者さんにウパダシチニブ 15 mg を投与し、投与 12 週時において 52% の患者さんが ACR50 を達成しました。一方、MTX の投与を受けた患者さんでは 28% の患者さんが ACR50 を達成しました¹。
- SELECT-MONOTHERAPY 試験では、MTX の投与で効果不十分または不耐容であった患者さんにウパダシチニブ 15 mg を投与し、投与 14 週時において 68% の患者さんが ACR20 を達成しました。一方、MTX の継続投与を受けた患者さんでは 41% の患者さんが ACR20 を達成しました¹。
- SELECT-COMPARE 試験では、MTX 投与で効果不十分または不耐容であった患者さんにウパダシチニブ 15 mg と MTX を併用投与し、投与 12 週時において 71% の患者さんが ACR20 を達成しました。一方、プラセボと MTX の併用投与を受けた患者さんでは 36% の患者さんが ACR20 を達成しました¹。
- SELECT-NEXT 試験では、従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬(csDMARD)の投与で効果不十分または不耐容であった患者さんにウパダシチニブ 15 mg と csDMARD を併用投与し、投与 12 週時において 64% の患者さんが ACR20 を達成しました。一方、プラセボと csDMARD の併用投与を受けた患者さんでは 36% の患者さんが ACR20 を達成しました¹。
- SELECT-BEYOND 試験では、bDMARD の投与で効果不十分または不耐容であった患者さんにウパダシチニブ 15 mg と csDMARD を併用投与し、投与 12 週時において 65% の患者さんが ACR20 を達成しました。一方、プラセボと csDMARD の併用投与を受けた患者さんでは 28% の患者さんが ACR20 を達成しました¹。

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。「ウパダシチニブの創薬および開発は、アッヴィが免疫関連疾患を抱えながら生活している患者さんのために科学の発展に長年取り組んできたことを示すものです」「本日の FDA に



よる承認は、関節リウマチを抱えながら生活している患者さんの治療を進歩させるために革新的な薬を提供するという当社の試みにおける重要なマイルストーンとなります」

臨床的寛解

ウパダシチニブの投与を受けた患者さんでは、MTX 非併用でも、疾患活動および症状がほぼ無い状態を特徴とする臨床的寛解を達成しました^{2-3,6}。SELECT-COMPARE 試験では投与 12 週時に、SELECT-MONOTHERAPY 試験では投与 14 週時に、ウパダシチニブの投与を受けた患者さんのうち約 30%で臨床的寛解(DAS28-CRP<2.6 による評価)を達成しました。一方、SELECT-COMPARE 試験のプラセボと MTX の併用投与の患者さんでは 6%、SELECT-MONOTHERAPY 試験の MTX 投与の患者さんでは 8%でした¹。SELECT-EARLY 試験では、投与 12 週時にウパダシチニブの投与を受けた患者さんのうち、36%で臨床的寛解(DAS28-CRP<2.6 による評価)を達成しました。一方、MTX 投与の患者さんでは 14%でした¹。

投与 26 週時まで持続的な寛解率が認められました。SELECT-EARLY 試験でウパダシチニブの単剤投与を受けた患者さんの 48%が投与 24 週時に、SELECT-COMPARE 試験ではウパダシチニブと MTX の併用投与を受けた患者さんの 41%が投与 26 週時に臨床的寛解を達成しました。一方、SELECT-EARLY 試験でプラセボと MTX の併用投与を受けた患者さんでは 9%、SELECT-COMPARE 試験で MTX の投与を受けた患者さんでは 18%でした¹。投与 24 週時および 26 週時の解析では、多重比較に関して調整しませんでした^{3,10}。

エックス線画像上の抑制

Modified Total Sharp Score (mTSS) のベースラインからの変化量で測定した時のエックス線画像上の進行について、SELECT-EARLY 試験(投与 24 週時)ではウパダシチニブ投与は MTX 投与と比較して有意に抑制し(0.14 vs. 0.67)、SELECT-COMPARE 試験(投与 26 週時)ではウパダシチニブと MTX の併用投与はプラセボと MTX の併用投与と比較して有意に抑制しました(0.15 vs. 0.78)¹。

安全性

ウパダシチニブに関連する主な副作用は、上気道感染(感冒、副鼻腔感染)、悪心、咳嗽、発熱などです¹。ウパダシチニブの投与を受けた患者さんでは、入院または死亡に至る可能性のある重篤な感染症の発症リスクが高くなります。このような感染症には、結核、侵襲性真菌感染、細菌感染、ウイルス感染、日和見病原体によるその他の感染症などが含まれます。これらの感染症を発症した患者さんの多くは、MTX やステロイドなどの免疫抑制剤を併用していました¹。ウパダシチニブの投与を受けた患者さんにおいて、リンパ腫およびその他の悪性腫瘍が認められています¹。深部静脈血栓症、肺塞栓症、動脈血栓症などの血栓症は、炎症性疾患を治療する JAK 阻害剤を投与さ



れた患者さんにおいて発現が認められています¹。また、ウパダシチニブの投与を受けた患者さんは、消化管穿孔、好中球減少症、リンパ球減少症、貧血、脂質上昇、肝酵素上昇、胚・胎児毒性などのその他の重篤な副作用のリスクがある可能性があります¹。

使いやすさと利用のしやすさ

関節リウマチを抱えながら生活している患者さんの身体的制約に対応するため、ウパダシチニブのパッケージは、簡単に薬が取り出せるように、広口で掴みやすい手触りの蓋を使用した瓶に、アルミ箔ライナーに穴を開けるツールが組み込まれています。このパッケージのデザインは、Arthritis Foundation(関節炎財団)から Ease of Use Commendation(使いやすさ賞)を授与されました。

関節炎財団の消費者健康担当の上席副社長のシンディ・マクダニエル氏は次のように述べています。「関節リウマチは、慢性疾患を持つ患者さんの日常動作を困難にするなどの悪影響を及ぼすことがあります」「関節炎財団は、関節リウマチを抱えながら生活している患者さんの手助けとなるイノベーションを評価することに取り組んでいます。そして、当財団は、ウパダシチニブのパッケージに対して『使いやすさ賞』をアッヴィ社に授与することを誇りに思います」

アッヴィは引き続き、主要なステークホルダーと密接に連携し、患者さんがウパダシチニブを使用できるようにサポートします。このサポートには、患者サポートプログラムの提供および自己負担カードの提供が挙げられます。自己負担カードの提供により、民間保険の加入条件を満たす患者さんの自己負担額をひと月あたり5米ドルまでに減額される可能性があります。限定型医療保険に加入している、または医療保険に加入していない患者さんについては、アッヴィは、myAbbVie Assistという患者支援プログラムを提供しています。このプログラムでは、条件を満たす患者さんにウパダシチニブを提供しています。

関節リウマチについて

関節リウマチは、複雑な全身性の自己免疫疾患で、米国人の130万人が罹患しています。免疫系が誤って関節を攻撃したときに炎症を生じさせることにより関節内組織が厚くなり、骨や関連結合組織を損傷することで生じます¹¹⁻¹²。痛み、疲労、こわばりなどが日常生活に影響を与える関節リウマチの徴候および症状です¹³。適切に治療されない場合、永続的に骨や軟骨の損傷を悪化させることがあります。

米国でのウパダシチニブの処方情報(投薬ガイドを含む)の全文は rxabbvie.com を参照してください。

ウパダシチニブについて¹



ウパダシチニブは経口の低分子 JAK 阻害薬です。中等度から重度の活動性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。ウパダシチニブは現在、中等度から重度の活動性関節リウマチを有する成人患者さんに対する治療薬として、欧州医薬品庁 (EMA)、カナダおよび日本の規制当局による審査を受けています。

ウパダシチニブの米国における使用および重要な安全性情報¹

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 により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立されていません。

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、重篤な感染症が発生しています。重篤な感染症には、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があります。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、リンパ腫や皮膚癌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。**
- **腹部断裂または腸断裂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、発赤および疼痛、または体部の疼痛
 - 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回の排尿
- 結核に感染している、または結核患者との密な接触がある場合。
 - 何らかの癌、B型または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、南西部に住んでいる、住んでいた、または旅行を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。
 - 授乳中または授乳を計画している場合。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期間中と最終投与後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、服用している薬剤をすべて担当の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を認めた場合。ウパダシチニブにより、感染症にかかりやすくなる場合があります。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を認めた場合。
 - 腫脹
 - 脚の痛みまたは圧痛
 - 突然の原因不明の胸痛
 - 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、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。ウェブサイト

<http://www.fda.gov/medwatch> または電話番号 1-800-FDA-1088 から報告してください。

薬剤の支払いが難しい場合は、アッ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。



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](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 RINVOQ™ (upadacitinib) [Package Insert]. North Chicago, Ill.: AbbVie Inc.

2 Smolen J. et al. Upadacitinib as monotherapy: a phase 3 randomized controlled double-blind study in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. Presented at 2018 European League Against Rheumatism (EULAR) Annual Meeting; June 13-16, 2018; Amsterdam, Netherlands.

3 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. Presented at 2018 ACR/ARHP Annual Meeting; October 19-24, 2018; Chicago, Ill

4 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 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2503-2512. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2. Epub 2018 Jun 18.

5 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 JAK1 inhibitor. Presented at 2018 European League Against Rheumatism (EULAR) Annual Meeting; June 13-16, 2018; Amsterdam, Netherlands.

6 van Vollenhoven, et al. A phase 3, randomized, controlled trial comparing upadacitinib monotherapy to MTX monotherapy in MTX-naïve patients with active rheumatoid arthritis. Presented at 2018 ACR/ARHP Annual Meeting; October 19-24, 2018; Chicago, Ill.

7 AbbVie. Data on File. ABVRRTI68885

8 Chowdhury B. Center for Drug Evaluation and Research Summary Review of Regulatory Action Application Number: 203215Orig1s000. November 6, 2012. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203214Orig1s000SumR.pdf

9 Okada, S. Clinical Review of Complete Response. BLA 125276/0/64. CDER/ODEII/DAARP. December 11, 2009. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/125276s000MedR.pdf

10 AbbVie. Data on File. ABVRRTI68564

11 Arthritis Foundation. What is Rheumatoid Arthritis. Available at: <https://www.arthritis.org/about-arthritis/types/rheumatoid-arthritis/what-is-rheumatoid-arthritis.php>. Accessed on July 9, 2019

12 Hunter T, et al. Rheumatology International. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004–2014. April 2017.

13 American College of Rheumatology. Rheumatoid Arthritis. Available at: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Rheumatoid-Arthritis>. Accessed on June 7, 2019.