

本資料は、米国アッヴィ社が2018年6月5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、2018年6月13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

2018年6月13日

ウパダシチニブ単剤療法、関節リウマチに対する第III相試験において、
メトトレキサート群と比較した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

- SELECT-EARLY試験において、ウパダシチニブ単剤療法(15mgまたは30mg、1日1回投与)は主要評価項目のいずれも達成、メトトレキサート投与歴のない患者さんのうち12週時点でそれぞれ52%および56%がACR50を達成、24週時点で48%および50%が臨床的寛解を達成(1)
- ウパダシチニブ単剤療法の両用量群は、メトトレキサートと比較して24週時点のエックス線画像上の骨・関節破壊進行を有意に抑制(1)
- ウパダシチニブの安全性プロファイルは、これまでに報告された第III相試験と一致、新たな安全性シグナルは検出されず(1-8)
- SELECT-EARLY試験は大規模SELECTプログラムにおける5番目の試験、2018年後半に予定されている関節リウマチ治療薬としてのウパダシチニブの承認申請の裏付けに
- アッヴィが開発したウパダシチニブはJAK1を選択的に阻害する経口薬、SELECTプログラムでは1日1回投与の関節リウマチ治療薬、また、その他の免疫関連疾患の治療薬としても開発中(9-16)

イリノイ州ノースシカゴ、2018年6月5日—グローバルなバイオ医薬品企業であるアッヴィは、ウパダシチニブ単剤療法の両用量群(15mgおよび30mg)で、メトトレキサート(MTX)群と比較した主要評価項目である12週時点のACR50^aおよび24週時点の臨床的寛解^bを達成したことを示すSELECT-EARLY試験における主要な結果を発表しました¹。また、すべての重要な副次評価項目も達成しました¹。本試験は進行中であり、メトトレキサート投与歴の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に、開発中の経口選択的JAK1阻害薬、ウパダシチニブ単剤療法をメトトレキサート単剤療法と比較検討しています¹。ウパダシチニブ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。

アヅ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。「SELECT-EARLY 試験は、大規模 SELECT 第 III 相関節リウマチ(RA)プログラムにおける 5 番目の試験であり、本年後半に予定されている関節リウマチ治療薬としてのウパダシチニブの承認申請を裏付けるものです。SELECT-EARLY 試験の結果は、ウパダシチニブが関節リウマチ患者さんにとって重要な治療選択肢となる可能性があるという私たちの考えをさらに裏付けるものです」

関節リウマチは慢性疾患で、罹患している患者さんは世界全体で 2,370 万人と推定されます¹⁷。メトトレキサートは関節リウマチの第一選択薬として一般的に使用されていますが、メトトレキサートで効果が得られない患者さんやメトトレキサートに不耐性を示す患者さんも多くいます¹⁸⁻²⁰。疾患をコントロールし、永久的な関節破壊や身体機能障害を予防するには、有効な治療による早期介入が重要です²¹。

	SELECT-EARLY 試験の有効性の結果 ^{1,†}					
	12 週目			24 週目		
	MTX (n=314)	ウパダシチニブ 15 mg (n=317)	ウパダシチニブ 30 mg (n=314)	MTX (n=314)	ウパダシチニブ 15 mg (n=317)	ウパダシチニブ 30 mg (n=314)
ACR20 ^a	54%	76%	77%	59%	79%	78%
ACR50 ^a	28%	52%	56%	33%	60%	66%
ACR70 ^a	14%	32%	37%	18%	44%	50%
臨床的寛解 [DAS28(CRP)] ^b	14%	36%	41%	18%	48%	50%
低疾患活動性 [DAS28(CRP)] ^c	28%	53%	55%	32%	60%	65%

[†]主要評価項目は、メトトレキサート群と比較したウパダシチニブ群における 12 週時点の ACR50 および 24 週時点の臨床的寛解 (優越性試験) でした。24 週時点で報告された評価項目は、ウパダシチニブ 15 mg 群における 24 週時点の mTSS (p<0.01) を除き、いずれもメトトレキサートとの比較で p 値 0.001 未満を達成しました。なお、重要な副次評価項目がすべて示されているわけではありません。

^a ACR20/50/70 とは、圧痛関節数および腫脹関節痛数のベースラインからの 20%/50%/70% 以上の減少、かつ米国リウマチ学会コアセットの残りの 5 項目 (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) のうち 3 項目以上でベースラインからの 20%/50%/70% 以上の改善と定義されています。

^b 臨床的寛解は、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 2.6 未満と定義されています。

^c 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 以下と定義されています。

アムステルダムリウマチ学免疫学センター(ARC)所長兼アムステルダム自由大学リウマチ学教授のロナルド・ファン・フォレンホーフェン医学博士(M.D. Ph.D.)は次のように述べています。「ウパダシチニブ単剤療法の両用量群において、約半数の患者さんが6ヵ月で望ましい臨床目標である寛解を達成したことは非常に有望な結果です。本試験の成績は、疾患早期での単剤療法という新たな選択肢に対するニーズに応えるものです。試験結果から、単剤療法でのウパダシチニブは、メトトレキサート投与歴のない関節リウマチの患者さんにおいて疾患をコントロールし、永久的な骨・関節破壊のリスクを減少させる可能性があることが示されました」

ウパダシチニブの両用量群では、メトトレキサート群との比較から、有意に高い割合の患者さんが12週および24週時点で優れた改善を達成しました¹。12週時点でACR50に達した患者さんの割合は、ウパダシチニブ15mgまたは30mgを1日1回経口投与した患者さんでそれぞれ52%および56%、メトトレキサートを投与した患者さんで28%でした¹。24週時点で臨床的寛解[疾患活動性28(DAS28)C反応性蛋白(CRP)に基づく]を達成した患者さんの割合は、ウパダシチニブ15mgまたは30mgを投与した患者さんでそれぞれ48%および50%、メトトレキサートを投与した患者さんでは18%でした¹。

12週時点でACR20に達した患者さんの割合は、ウパダシチニブ15mgまたは30mgを投与した患者さんでそれぞれ76%および77%、メトトレキサートを投与した患者さんで54%でした¹。また、12週時点でACR70に達した患者さんの割合は、ウパダシチニブ15mgまたは30mgを投与した患者さんでそれぞれ32%および37%、メトトレキサートを投与した患者さんで14%でした¹。12週時点で臨床的寛解を達成した患者さんの割合は、15mgまたは30mg群でそれぞれ36%および41%、メトトレキサート群で14%でした¹。12週時点でDAS28(CRP)に基づくLDA^cを達成した患者さんの割合は、15mgまたは30mg群で、それぞれ53%および55%、メトトレキサート群で28%でした¹。

24週時点でACR20/50/70に達した患者さんの割合は、ウパダシチニブ15mgを投与した患者さんで79/60/44%、ウパダシチニブ30mgを投与した患者さんで78/66/50%、メトトレキサートを投与した患者さんで59/33/18%でした¹。24週時点でLDAを達成した患者さんの割合は、15mgまたは30mg群でそれぞれ60%および65%、メトトレキサート群で32%でした¹。

投与24週間後、ウパダシチニブ単剤療法の両用量群で、メトトレキサート群と比較して、modified total sharp score(mTSS)のベースラインからの変化により評価したエックス線画像上の骨・関節破壊進行が有意に抑制されました¹。関節破壊は永久的な機能喪失およびその後の障害を引き起こす可能性があるため、その抑制は関節リウマチの患者さんにとって重要です²²。

本試験において、ウパダシチニブの安全性プロファイルは、これまでに報告された他の SELECT 試験の結果と一致し¹⁻⁸、新たな安全性シグナルは検出されませんでした¹。24 週時点までに重篤な有害事象が発現した患者さんの割合は、ウパダシチニブ 15 mg または 30 mg 群でそれぞれ 5% および 6%、メトトレキサート群で 4% でした¹。重篤な感染症が発現した患者さんは、ウパダシチニブ 15 mg または 30 mg 群でそれぞれ 2% および 3%、メトトレキサート群で 1% でした¹。24 週時点までの死亡例は 6 例で、そのうち 3 例（メトトレキサート群、ウパダシチニブ 15 mg 群 および ウパダシチニブ 30 mg 群 各 1 例）は主要な心血管系有害事象 (MACE) でした¹。ウパダシチニブ 15 mg 群の死亡例 1 例は転移性の悪性黒色腫によるものであり、この患者さんには本試験登録前に黒色腫の既往歴がありました。残り 2 例はウパダシチニブ 30 mg 群で認められ、そのうち 1 例は肺炎および敗血症によるもの、もう 1 例は腹膜炎によるものでした¹。MACE は 4 件発現し、そのうち 3 件が上記の致死的事象でした¹。非致死的な MACE 1 件はウパダシチニブ 30 mg 群で報告されました¹。本試験で、判定された静脈血栓塞栓性事象 (VTE) は 2 例に発現し、そのうち 1 例はメトトレキサート群の肺塞栓症、1 例はウパダシチニブ 30 mg 群の深部静脈血栓症であり、ウパダシチニブ 15 mg 群では認められませんでした¹。

これまでのところ、SELECT 関節リウマチプログラム全体を通じて（ウパダシチニブの曝露量は 3,300 患者年超）、プラセボ対照期間および継続投与期間のいずれでも VTE の発現率は関節リウマチの患者集団で認められる発現率と一致しています^{1-5, 23-25}。

曝露量で調整した SELECT-NEXT 試験、SELECT-BEYOND 試験、SELECT-MONOTHERAPY 試験、SELECT-COMPARE 試験および SELECT-EARLY 試験の VTE 発現率 ²⁶					
曝露量 (100 患者年) あたりの発現例数					
対照期間	VTE と判定されたすべての事象 - 対照期間				
	プラセボ (PBO)/MTX	アダリムマブ 40 mg、隔週	ウパダシチニブ 15 mg	ウパダシチニブ 30 mg	ウパダシチニブ 合計
	0.5	3.5	0.6	0.4	0.5
長期継続投与期間	VTE と判定されたすべての事象 - 長期継続投与期間				
	PBO	アダリムマブ 40 mg、隔週	ウパダシチニブ 15 mg	ウパダシチニブ 30 mg	ウパダシチニブ 合計
	N/A	1.2	0.5	0.3	0.4

SELECT-EARLY 試験の詳細な結果は、今後開催される学会および査読論文で発表される予定です。アツヴィは、関節リウマチに対するウパダシチニブのグローバルな規制当局への承認申請を 2018 年後半に予定しています。

SELECT-EARLY 試験について¹

SELECT-EARLY 試験は、メトトレキサート投与歴の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、メトトレキサート単剤療法と比較したウパダシチニブ単剤療法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、並行群間比較、実薬対照試験です。本試験の第 1 期では、患者さんをウパダシチニブ群(15 mg もしくは 30 mg、1 日 1 回投与)またはメトトレキサート群に 1:1:1 の比率で無作為化しました。本試験の一部である日本のサブ試験では、患者さんをウパダシチニブ群(7.5 mg、15 mg もしくは 30 mg、1 日 1 回投与)またはメトトレキサート群に 2:1:1:1 の比率で無作為化しました。SELECT-EARLY 試験の主要評価項目は、メトトレキサートと比較した投与 12 週後の ACR50 達成率および投与 24 週後の [DAS28(CRP)に基づく]臨床的寛解の達成率です。重要な副次評価項目は、ACR20、ACR70 および低疾患活動性の達成率、ならびに modified total sharp score (mTSS) および健康評価質問票を用いた機能障害指数 (HAQ-DI) の変化です。本試験は進行中であり、48 週間の無作為化二重盲検投与期間の後、最長 4 年間の長期継続投与期間で構成されます。この試験に関する詳しい情報は www.clinicaltrials.gov (NCT02706873) で閲覧可能です。

SELECT 試験プログラムについて¹⁻⁵

大規模 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、疾患活動性およびエックス線画像上の骨・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。

ウパダシチニブについて

アツヴィが発見し開発したウパダシチニブは、免疫関連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^{9,10}。関節リウマチ、関節症性乾癬、クローン病を対象としたウパダシチニブの第 III 相試験が進行中であり、さらに、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¹¹⁻¹⁶。

ウパダシチニブ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グローバルな研究開発型の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、がん、C 型慢性肝炎などの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](https://twitter.com/abbvie) もフォローください。また、人財情報は [Facebook](https://www.facebook.com/abbvie) や [LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/abbvie) ページもご参照ください。

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 2017 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。

1 AbbVie. Data on File. ABVRRTI66401.

2 AbbVie. Data on File, ABVRRTI66053.

3 AbbVie. Data on File, ABVRRTI65458.

4 AbbVie. Data on File, ABVRRTI64730.

5 AbbVie. Data on File, ABVRRTI64466.

6 Kremer JM, 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].

7 Genovese MC, et al. Efficacy and Safety of ABT - 494, a Selective JAK - 1 Inhibitor, in a Phase IIb Study 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].

8 AbbVie. Data on File, ABVRRTI66173.

- 9 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
- 10 Pipeline – Our Science | AbbVie. AbbVie. 2018. Available at: <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline.html>. Accessed on May 8, 2018.
- 11 A Study Comparing ABT494 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). *ClinicalTrials.gov*. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675426>. Accessed on May 8, 2018.
- 12 A Study Comparing Upadacitinib (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*. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03104400>. Accessed on May 8, 2018.
- 13 A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy. *Clinicaltrials.gov*. 2018. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345836>. Accessed on May 8, 2018.
- 14 A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (SELECT Axis 1). 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03178487>. Accessed on May 8, 2018.
- 15 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*. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819635>. Accessed on May 8, 2018.
- 16 A Study to Evaluate ABT-494 in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *ClinicalTrials.gov*. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02925117>. Accessed on May 8, 2018.
- 17 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 May 8, 2018.
- 18 Shinde, CG, Venkatesh, MP, Pramod Kumar, TM, Shivakumar, HG. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014 Dec;28(4):351-8. doi: 10.3109/15360288.2014.959238. Epub 2014 Oct 16.

- 19 Swierkot J and Szechinski J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep.* 2011;68(4):473-92.
- 20 Fautrel B, Nab HW, et al. Identifying patients with rheumatoid arthritis with moderate disease activity at risk of significant radiographic progression despite methotrexate treatment. *RMD Open.* 2015; 1(1). DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000018.
- 21 Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492–509.
doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573
- 22 Favalli EG., et al. Structural integrity versus radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatoid & Musculoskeletal Diseases.* Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4632139/>.
- 23 Kim SC. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research.* Vol. 65, No. 10, October 2013, pp 1600–1607.
- 24 AbbVie. Data on File, ABVRRTI64959.
- 25 AbbVie. Data on File, ABVRRTI66056.
- 26 AbbVie. Data on File. ABVRRTI66402.