

本資料は、米国アッヴィ社が2018年2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、2018年2月26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2月26日

アッヴィ、ウパダシチニブのクローン病への効果を検討する第II相試験における52週時点の臨床的および内視鏡的な効果に関する新たなデータを発表

- 52週間のCELEST試験において、16週間の導入期のウパダシチニブ投与後に臨床的改善[§]を達成した患者さんの多くで、36週間の継続投与期終了時に治療効果の維持を確認(1)
- ウパダシチニブの全体的な安全性プロファイルは、他のウパダシチニブの試験と一致、新しい安全性シグナルは検出されず(1)
- CELEST試験の16週間の導入期のデータに基づくサブ解析では、ウパダシチニブ群(6mg、12mgおよび24mg 1日2回)は、投与開始後4週間という早い段階でプラセボ群に比べて有意に高いmodified clinical remission(修正した基準に基づく臨床的寛解率)[†]を達成(2)
- CELEST試験の導入期のデータを用い、投与16週時点のステロイドフリーでのmodified clinical remissionおよび臨床的寛解率を検討した別の解析では、ウパダシチニブ24mg 1日2回投与群がプラセボ群と比較して有意に高い寛解率を達成(3)
- ウパダシチニブは、アッヴィが開発した経口薬で、JAK1を選択的に阻害、クローン病治療薬、また、その他の免疫関連疾患の治療薬としても開発中(4)-(12)

イリノイ州ノースシカゴ、2018年2月16日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、第II相CELEST試験の二重盲検継続投与期で得られた新たな結果を発表しました。本試験では、16週間の導入期のウパダシチニブ投与後に臨床的改善を達成した患者さんの多くで、36週間の継続投与期終了時にも治療効果の維持が認められ、52週時点において高用量群(6mgおよび12mg 1日2回)では3mg 1日2回投与群に比べて数値的に優れた結果が認められました¹。CELEST試験は、免疫調節剤または抗腫瘍壊死因子 α (TNF- α)抗体製剤に対して効果不十分または不耐容の中等度から重度の活動性クローン病の成人患者さんを対象として、開発中の経口選択的JAK1阻害薬ウパダシチニブについて検討した試験です。

これらのデータは、オーストリアのウィーンで開催される第 13 回欧州クローン病・大腸炎会議 (European Crohn's and Colitis Organization: ECCO)において、「臨床：診断および転帰 (Clinical: Diagnosis & Outcome)」と題するポスターセッションの一部として発表されます (ポスター番号: P273)。CELEST 試験における 16 週間の導入期のデータを用いた 2 件のサブ解析 (1 件は、臨床的寛解／改善の達成状況を検討した解析であり、もう 1 件は、ステロイドフリーでの内視鏡的および臨床的な寛解／改善を達成する可能性について検討した解析です)の結果も ECCO で発表されています^{2,3}。ウパダシチニブは、開発中の薬剤であり、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。クローン病患者さんを対象としたウパダシチニブの第 III 相試験が進行中です⁴⁻⁶。

アッヴィの免疫領域開発部門バイスプレジデントのマレク・ホンツアレニコは次のように述べています。「中等度から重度の活動性クローン病に対するウパダシチニブの経口治療薬としての可能性が今回の試験結果で示されたことは大変喜ばしいことです。私たちは、疾患進行の抑制という長期的な目標に向かって、症状の改善にとどまらず、内視鏡所見の改善も含めた治療法の開発をこれからも続けていきます」

CELEST 試験は、用量設定を目的とした 16 週間の導入期と 36 週間の継続投与期で構成された、52 週間の第 II 相無作為化二重盲検試験です。16 週間の導入期で治療効果が認められた患者さんは、52 週までウパダシチニブの反復投与を評価する継続投与期に移行しました¹。16 週間の導入期の結果は既に発表されており (<https://news.abbvie.com/news/abbvie-announces-positive-phase-2-study-results-forupadacitinib-abt-494-an-investigational-jak1-selective-inhibitor-in-crohns-disease.htm>)、2017 年 5 月に米国消化器病週間[®]でも発表されました¹³。

16 週時点でウパダシチニブによる寛解導入治療の効果が認められた患者さんにおける 52 週時点の臨床的寛解率および内視鏡的改善率[△]は、ウパダシチニブ 12 mg 1 日 2 回投与群がその他の用量群に比べて数値的に高い結果となりました¹。また、52 週時点の 3 mg、6 mg および 12 mg 1 日 2 回投与群の modified clinical remission について用量依存的な増加が認められました¹。

52 週時点の副次評価項目	Upa [*] 3 mg 1 日 2 回 (n=32)	Upa 6 mg 1 日 2 回 (n=14)	Upa 12 mg 1 日 2 回 (n=29)	Upa 24 mg 1 日 1 回 (n=19)
導入期 16 週時点で臨床的改善を達成した患者さんにおける割合				
Modified clinical remission [†]	29% ^{**}	43%	52% ^{***}	39% ^{****}
臨床的寛解 [‡]	25%	29%	41%	32%
臨床的改善 [§]	50%	71%	62%	42%

内視鏡的寛解 [?]	16%	21%	24%	26%
内視鏡的改善 [△]	34%	36%	45%	37%

*Upa: ウパダシチニブ

[†]: Modified clinical remission: 導入期開始時(BL)の1日の泥状便または水様便の回数(SF)の平均値が4.0回以上または1日の腹痛スコア(AP)の平均値が2.0以上の患者さんにおいて、SFが2.8回以下、APが1.0以下、かついずれもベースラインと比較して悪化がみられない状態

[‡]: 臨床的寛解: 1日の平均SFが1.5回以下、1日の平均APスコアが1.0以下、かついずれもベースラインと比較して悪化がみられない状態

[§]: 臨床的改善: 1日の平均SFがベースラインから30%以上減少または1日の平均APスコアがベースラインから30%以上減少、かついずれもベースラインと比較して悪化がみられない状態

[?]: 内視鏡的寛解: Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease(クローン病評価のための簡略化した内視鏡スコア、SES-CD)が4点以下で、ベースラインからの減少が2点以上、かついずれの評価項目におけるサブスコアも1点を超えない状態

[△]: 内視鏡的改善: SES-CDがベースラインから50%超減少または内視鏡的寛解が得られた状態

n=28、*n=27、****n=18

本試験におけるウパダシチニブの全体的な安全性プロファイルは、他の試験で認められたウパダシチニブの安全性プロファイルと一致し、新たな安全性のシグナルは検出されませんでした。有害事象、重篤な有害事象および感染症の発現率に用量依存的な増加は認められませんでした。12 mg 1日2回投与群で悪性腫瘍の発生が2件報告されました(ホジキン病および胸腺の悪性新生物)¹。本試験で死亡例は認められませんでした¹。

CELEST 試験の導入期におけるウパダシチニブによる臨床的改善

上記の結果に加え、ECCOにおける16週間CELESTデータのサブ解析に関する口頭発表(口頭発表番号022)では、ウパダシチニブが投与された中等度から重度の活動性クローン病患者さんを対象として臨床的効果の発現状況の評価が行われました。ウパダシチニブ6、12および24 mg 1日2回投与群は、プラセボ群と比較して有意に高いmodified clinical remissionを、早くも4週に達成しました(いずれも $p \leq 0.05$)。この臨床的効果は、ウパダシチニブ24 mgが1日2回導入投与された患者さんでは、16週まで持続しました²。

CELEST 試験の導入期におけるウパダシチニブを用いたステロイドフリーの臨床的および内視鏡的評価項目

ECCOにおける16週間導入CELESTデータの別のサブ解析に関する追加のポスター発表(発表番号601)では、ウパダシチニブが投与された中等度から重度の活動性クローン病患者さんにおける、

ステロイドフリーでの臨床効果の可能性について評価が行われました。ウパダシチニブ 24 mg 1 日 2 回投与群は、16 週で、プラセボ群と比較して有意に高い割合の患者さんで、副腎皮質ステロイド剤の投与を中止し、かつ臨床的評価項目 [modified clinical remission、臨床的寛解およびクローン病活動指数 (CDAI) 150 未満] の改善を達成することができました (いずれも $p \leq 0.05$)。また、ウパダシチニブ 6 mg 1 日 2 回以上の投与群は、16 週で、プラセボ群と比較して数値的に高い割合の患者さんで、副腎皮質ステロイド剤の投与を中止し、かつ内視鏡的改善を達成することができました³。

CELEST 試験について

CELEST 試験は、免疫調節剤や腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬に対して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クローン病の成人患者さんにおいて、複数用量のウパダシチニブの有効性および安全性を評価するためにデザインされた第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験です¹。患者さんの CDAI スコアは 220~450、泥状便または水様便の 1 日あたりの平均回数 (SF) は 2.5 回以上、1 日あたりの平均腹痛 (AP) スコアは 2.0 以上、SES-CD は 6 以上 (病変が回腸に限局する患者さんでは 4 以上) でした。登録された 220 名のうち、96% の患者さんが 1 種以上の TNF 阻害薬に対して効果が認められなかったまたは不耐容でした¹³。

患者さんは、プラセボまたはウパダシチニブ即放性製剤 3、6、12 および 24 mg の 1 日 2 回あるいは 24 mg の 1 日 1 回、16 週間の二重盲検導入療法と、それに続く 36 週間の盲検下の継続療法に無作為に割り付けられました。16 週間の導入期間を終了したすべての患者さんを 1:1:1 の比率で再度無作為に割り付け、二重盲検下で、ウパダシチニブ 3 mg を 1 日 2 回、12 mg を 1 日 2 回または 24 mg を 1 日 1 回、36 週間投与を行い、合計 52 週間の試験期間としました。24 mg の 1 日 1 回投与群は後に投与を中止し、6 mg の 1 日 2 回投与群の投与を開始しました。継続投与期間に再度無作為に割り付けた 180 名のうち、153 名の患者さんがウパダシチニブの導入療法を受けました¹。主要評価項目は、導入期間の 16 週に臨床的寛解 (SF が 1.5 以下および AP が 1 以下で、かついずれもベースラインからの悪化なし) に達した患者さんの割合、および 12 週または 16 週に内視鏡的寛解 (SES-CD が 4 以下でベースラインからの減少が 2 ポイント以上、かつ 1 を超えるサブスコアなし) に達した患者さんの割合でした¹³。52 週には、臨床的寛解 (1 日平均 SF が 1.5 以下および 1 日平均 AP スコアが 1.0 以下で、かついずれもベースラインからの悪化なし)、modified clinical remission (1 日平均 SF が 2.8 以下および 1 日あたりの平均 AP スコアが 1.0 以下で、かついずれもベースラインからの悪化なし)、CDAI が 150 未満、高度臨床的改善 (1 日平均 SF が導入期のベースラインから 60% 以上減少し、1 日平均 AP にベースラインからの悪化がみられない、または 1 日平均 AP が導入期のベースラインから 35% 以上減少し、1 日平均 SF にベースラインからの悪化がみられない、あるいは modified clinical remission)、臨床的改善 (1 日平均 SF または AP が導入期のベースラインから 30% 以上減少し、かついずれもベースラインからの悪化なし)、内視鏡的寛解 (SES-CD が 4 点以下で、ベースラインからの減少が 2 点以上、かついずれの評価項目におけるサブスコアも 1 点を超えない)、内視鏡的改善 (SES-CD がベースラインから 50% 超減少または内視鏡的寛解)、高感度 C-反応性蛋白 (hs-CRP) および糞便中カルプロテクチンのベースライン

からの平均変化量を含むすべての副次評価項目について、解析を行いました。詳しい情報は clinicaltrials.gov (NCT02365649 (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT02365649>)) で閲覧可能です¹。

ウパダシチニブについて

アッ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^{14,15}。関節リウマチ、関節症性乾癬および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、アトピー性皮膚炎および巨細胞性動脈炎の治療薬としての開発も進められています⁴⁻¹²。

ウパダシチニブは開発中の薬剤であり、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。

アッヴィについて

アッヴィは、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、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、人財情報は Facebook や LinkedIn 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 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。

1 Panes J, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Maintenance Treatment for Moderate to Severe Crohn's Disease: Results From the CELEST Study. 13th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation. February 2018.

2 Schreiber S, et al. Rapidity of clinical and laboratory improvements following upadacitinib induction treatment: data from the CELEST study. 13th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation. February 2018.

3 Panaccione R, et al. Upadacitinib improves steroid-free clinical and endoscopic endpoints in patients with Crohn's disease: data from the CELEST study. 13th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation, February 2018.

4 A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction 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 Conventional Therapies But Have Not Failed Biologic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018. Available at:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345849?term=upadacitinib&cond=Crohn+Disease&phase=2&rank=2>. Accessed on February 12, 2018.

5 A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction 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://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345836?term=upadacitinib&cond=Crohn+Disease&phase=2&rank=1>. Accessed on February 12, 2018.

6 A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Crohn's Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433. Full Text View -

ClinicalTrials.gov. Clinicaltrials.gov. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345823>. Accessed on February 12, 2018.

7 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. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03104400>.

Accessed on February 2, 2018.

8 A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis

(SELECT Axis 1). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03178487>. Accessed on February 2, 2018.

9 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). ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675426>. Accessed on February 2, 2018.

10 A Phase 2b Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Dose-Ranging Study to Evaluate ABT-494 (Upadacitinib) in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02925117>. Accessed on February 2, 2018.

11 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. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819635>. Accessed on February 2, 2018.

12 AbbVie's (ABBV) CEO Richard Gonzalez on Q4 2017 Results - Earnings Call Transcript. Available at: <https://seekingalpha.com/article/4140615-abbvies-abbv-ceo-richard-gonzalez-q4-2017-results-earnings-call-transcript>. Accessed on February 6, 2018.

13 Sandborn WJ, Feagan B, Panes J, et al. Safety and Efficacy of ABT-494, an oral JAK1 inhibitor, as induction therapy in patients with Crohn's disease: Results from CELEST. Digestive Disease Week; May 6-9, 2017; Chicago, IL. Presentation 874h.

14 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

15 Pipeline – Our Science | AbbVie. AbbVie. 2017. Available at: <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline.html>. Accessed February 12, 2018