

PRESS RELEASE

2021年11月12日

アッヴィ、リサンキズマブ(遺伝子組み換え)について、中等症から重症のクローン病に対する治療薬として、日本における適応追加承認を申請

- 中等症から重症のクローン病患者さんを対象とした複数の第 III 相国際共同試験のデータから得られた結果に基づく申請^{1,2}
- クローン病は 10 代、20 代での発症が多く、患者数が増加傾向にある指定難病^{3,4}
- リサンキズマブは IL-23 を選択的に阻害する生物学的製剤で、2019 年に乾癬の 4 つの適応症に対する治療薬として承認取得

アッヴィ合同会社(本社:東京都港区、社長:ジェームス・フェリシアーノ)は、本日、リサンキズマブ(遺伝子組み換え)(以下、「リサンキズマブ」)について、中等症から重症のクローン病の成人患者さんを対象とした、静脈内投与による寛解導入療法および皮下投与による維持療法の治療薬として適応追加承認を申請しました。日本においてリサンキズマブは、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬(乾癬性関節炎)、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を効能・効果として、2019年3月に製造販売承認を取得しました。

クローン病は、10代、20代での発症が多く、日本国内における患者数は約4万人と年々増加傾向にある指定難病です^{3,4}。胃腸(または消化器)管に炎症が起きることにより、持続的な下痢や、腹痛、直腸出血をきたす慢性、全身性の疾患です⁵⁻⁷。進行性の疾患であり、時間経過とともに悪化します^{6,7}。さらにクローン病の徴候・症状は予測できないため、患者さんにとって身体面だけでなく精神面、経済面でも大きな負担となることもあります⁸。クローン病は、症状が良くなったり(寛解)悪くなったり(再燃)を繰り返すことが多く、長い経過の中で重症化し、入院や手術が必要になることも少なくありません。

そのため、クローン病の治療では、できるだけ早期に治療をはじめ、疾患をコントロールして症状が落ち着いている状態(寛解)を維持し、患者さんの生活の質(QOL)を高めることが重要です。しかし、現状の治療法では初期治療が奏功しない一次無効や、治療奏功後に時間の経過と共に効果が減弱する二次無効となる患者さんも存在します⁹⁻²¹。こうしたアンメットニーズに応えるため、アッヴィはリサンキズマブのクローン病に対する開発に着手し、このたび適応追加承認を申請しました。



今回の申請は、複数の第 III 相国際共同試験のデータから得られた結果に基づいています^{1,2}。ADVANCE 試験において、クローン病の患者さんを対象に、リサンキズマブ静脈内投与による 2 つの用量 (600 mg および 1200 mg) のうちいずれかの用量にて寛解導入療法を行いました。本試験の主要評価項目である 12 週時の臨床的寛解および内視鏡的改善の達成率は、プラセボ群と比較して有意に高い結果でした¹。

ADVANCE 試験の後に行われた FORTIFY 試験 (リサンキズマブ寛解導入療法により臨床的改善がみられた患者さんを、無作為にプラセボ群またはリサンキズマブ (180 mg および 360 mg) による維持療法群に割り付けた試験) の解析計画では、主要評価項目である 1 年時 (52 週時) の臨床的寛解および内視鏡的改善を達成した患者さんの割合は、プラセボの皮下投与を受けた群 (プラセボ群) と比較して、リサンキズマブ 360 mg の皮下投与を受けた群で有意に高い結果でした²。

ADVANCE 試験と FORTIFY 試験において、中等症から重症のクローン病患者さんを対象に評価された各用量でのリサンキズマブの安全性プロファイルは、これまでに確認されているリサンキズマブの安全性プロファイルとおおむね一致していました^{1,2,22-25}。

ADVANCE 試験について^{1,26}

ADVANCE 試験は、中等症から重症のクローン病を有する成人患者さんを対象とした、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、寛解導入療法試験です。リサンキズマブの 2 つの用量 (600 mg および 1200 mg) の有効性と安全性をプラセボと比較し、評価するために設計されました。ADVANCE 試験は、様々な背景の患者さん (既存治療や生物学的製剤で効果不十分または不耐容であった患者さん) からなる集団を対象としました。この試験の主要な結果は [2021 年 1 月](#) に発表し、また [Digestive Disease Week® \(DDW\) Virtual Conference 2021](#) で追加解析を [発表](#) しました。詳細は、www.clinicaltrials.gov (ADVANCE 試験: NCT03105128) をご覧ください。

FORTIFY 試験について²

FORTIFY 試験は、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、比較対照、52 週間維持療法試験です。ADVANCE 試験を含む寛解導入療法試験において、リサンキズマブ寛解導入療法が奏功した患者さんを対象とし、リサンキズマブ (180 mg および 360 mg) 維持療法の有効性及び安全性を、プラセボ群と比較し、評価するために設計されました。本試験の主要な結果は [2021 年 6 月](#) に発表しました。引き続き FORTIFY 試験の非盲検延長試験で、FORTIFY 試験を完了した例でのリサンキズマブの長期安全性を評価していく予定です。詳細は、www.clinicaltrials.gov (NCT03105102) をご覧ください。

リサンキズマブについて



リサンキズマブはインターロイキン-23(IL-23)のサブユニット p19 に結合し、IL-23 を選択的に阻害するヒト化抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体製剤です。日本において、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬(乾癬性関節炎)、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を有する患者さんの治療薬として、2019年3月に製造販売承認されました。(一般名:「リサンキズマブ(遺伝子組換え)」)

リサンキズマブは、ベーリンガーインゲルハイムとアッヴィの業務提携の一環で開発され、アッヴィが世界的にリサンキズマブの開発と販売を主導しています。

アッヴィについて

アッヴィのミッションは現在の深刻な健康課題を解決する革新的な医薬品の創製と提供、そして未来に向けて医療上の困難な課題に挑むことです。患者さん一人ひとりの人生を豊かなものにするため次の主要領域に取り組んでいます。免疫疾患、がん、神経疾患、アイケア、ウイルス、ウイメンズヘルス、消化器疾患、さらにアラガンエステティクスポートフォリオの製品・サービスです。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、[Facebook](#)、[LinkedIn](#) や [Instagram](#) でも情報を公開しています。

日本においては、1,300人を超える社員が、医療用医薬品の開発、輸入、製造販売に従事しています。自己免疫疾患、肝疾患、神経疾患、がんの各領域を中心に、患者さんの人生を豊かにしたいと願い、日々の業務に取り組んでいます。詳しくは、www.abbvie.co.jp をご覧ください。

-
1. A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03105128>. Accessed on October 21, 2021.
 2. A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03105102>. Accessed on October 21, 2021.
 3. 難病情報センタークローン病(指定難病96) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/81> 2021年10月21日確認
 4. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班)潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針(2021年3月改訂)。
 5. Kaplan G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 Dec;12(12):720-7. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.
 6. The Facts about Inflammatory Bowel Diseases. Crohn's & Colitis Foundation of America. 2014. Available at: <https://www.crohnscolitisfoundation.org/sites/default/files/2019-02/Updated%20IBD%20Factbook.pdf>. Accessed on August 26, 2021.
 7. Crohn's disease. Symptoms and Causes. Mayo Clinic. 2020. Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/crohns-disease/symptoms-causes/syc-20353304>. Accessed on August 26, 2021.
 8. The Economic Cost of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Access Economics Pty Limited. 2007. Available at: <https://www.crohnsandcolitis.com.au/site/wp-content/uploads/Deloitte-Access-Economics-Report.pdf>. Accessed on August 26, 2021.
 9. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007;132(1):52-65.
 10. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I

- randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
11. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-33; quiz 591.
 12. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):228-38.
 13. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(15):1029-35.
 14. Ha C, Kornbluth A. Vedolizumab as a treatment for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014;10(12):793-800.
 15. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, et al. Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with crohn's disease or ulcerative colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):838-46 e2.
 16. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-60.
 17. Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, et al. Infection risk with biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):633-41.
 18. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Risk of biologic therapy-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: use of the JC virus antibody assay in the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(11 Suppl 8):1-20.
 19. Lin SC, Goldowsky A, Papamichael K, et al. The treatment of inflammatory bowel disease in patients with a history of malignancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(6):998-1005.
 20. Van Assche G, Lewis JD, Lichtenstein GR, et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: safety. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1594-602.
 21. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517.
 22. Gordon K., et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):650-661.
 23. Reich, K., et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Aug 17;394(10198):576-586. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30952-3.
 24. Blauvelt, A., et al. Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab Versus Treatment Withdrawal: 2-Year Double-Blinded Results from the Phase 3 IMMhance Trial. Poster #478. 24th World Congress of Dermatology. 2019.
 25. Feagan, B., et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1699-1709. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30570-6. Epub 2017 Apr 12.
 26. D'Haens G, Panaccione R, Colombel JF, et al. Risankizumab induction therapy in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: results from the ADVANCE and MOTIVATE phase 3 studies. Presented at Digestive Disease Week® (DDW) Virtual Conference 2021, May 21–23.