

本資料は、米国アッヴィ社が 2022 年 5 月 11 日(米国時間)に発表したプレスリリースを日本語に抄訳し、2022 年 6 月 1 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、[こちら](#)をご覧ください。

ウパダシチニブについては、国内において既存治療で効果不十分な関節リウマチ、関節症性乾癬(乾癬性関節炎)およびアトピー性皮膚炎の患者さんの治療薬として承認されていますが、本文中にあるクローン病の適応症は承認されていません

## PRESS RELEASE

2022 年 6 月 1 日

### ウパダシチニブ、クローン病患者さんを対象とした第 III 相維持療法試験において 1 年時に臨床的寛解および内視鏡的改善を達成

- ウパダシチニブの寛解導入療法で臨床的改善を達成した中等症から重症のクローン病患者さんにおいて、52 週時にプラセボ群と比較してウパダシチニブ(15 mg または 30 mg) 群で有意に高い割合の患者さんが臨床的寛解<sup>a,b</sup>、内視鏡的改善<sup>c</sup>および内視鏡的寛解<sup>d</sup>を達成
- 安全性に関する試験結果は、これまでに確認されているウパダシチニブの安全性プロファイルと概ね一致し、新たな安全性リスクは認められず
- ウパダシチニブはアッヴィが発見し、開発した JAK(ヤヌスキナーゼ)阻害剤で、中等症から重症のクローン病およびその他複数の免疫介在性疾患に対する経口剤として開発中

イリノイ州ノースシカゴ、2022 年 5 月 11 日(米国時間)—アッヴィ(NYSE: ABBV)は本日、既存治療または生物学的製剤で効果不十分または不耐容であった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てウパダシチニブを評価する、第 III 相維持療法試験である U-ENDURE 試験の良好なトップライン結果を発表しました。1 年(52 週)時にプラセボ群と比較して、ウパダシチニブ群(15 mg または 30 mg、1 日 1 回)でより多くの患者さんが主要評価項目である内視鏡的改善および臨床的寛解、ならびに副次評価項目である内視鏡的寛解を達成しました<sup>1</sup>。クローン病に対するウパダシチニブの使用は保健当局により評価されていません。U-ENDURE 維持療法試験の結果は、U-EXCEED および U-EXCEL 寛解導入試験の結果と併せて今後の承認申請に使用される予定です。

U-ENDURE 維持療法試験では、U-EXCEED 試験および U-EXCEL 試験においてウパダシチニブ 45 mg を経口投与する 12 週間の寛解導入療法で効果がみられた患者さんを、ウパダシチニブ 15

mg 群、ウパダシチニブ 30 mg 群またはプラセボ群へ新たに無作為割付けしました。臨床的寛解はクローン病活動性指数 (CDAI) または排便回数 / 腹痛スコア (SF/AP) に基づき評価しました。

52 週時に CDAI に基づく臨床的寛解を達成した患者さんの割合は、ウパダシチニブ 15 mg 群および 30 mg 群で有意に高い結果となりました (それぞれ 37% および 48% に対し、プラセボ群では 15%、 $p < 0.0001$ )<sup>1</sup>。また、52 週時に SF/AP に基づく臨床的寛解を達成した患者さんの割合は、ウパダシチニブ 15 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ 36% および 46% であったのに対し、プラセボ群では 14% でした ( $p < 0.0001$ )<sup>1</sup>。52 週時に内視鏡的改善を達成した患者さんは、ウパダシチニブ 15 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ 28% および 40% であったのに対し、プラセボ群では 7% でした ( $p < 0.0001$ )<sup>1</sup>。さらに、内視鏡的寛解を達成した患者さんの割合は、ウパダシチニブ 15 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ 19% および 29% であったのに対し、プラセボ群では 5% でした ( $p < 0.0001$ )<sup>1</sup>。ベースライン時にコルチコステロイドを服用していた患者さんのうち、52 週時にコルチコステロイド不使用での CDAI および SF/AP に基づく臨床的寛解を達成した患者さんの割合は、ウパダシチニブ 15 mg 群および 30 mg 群でプラセボ群と比較して有意に高い結果となりました<sup>1</sup>。

アツヴィの senior vice president, research and development 兼 chief scientific officer である Thomas Hudson M.D. は次のように述べています。「私たちは、日常生活に影響を及ぼす可能性のあるつらい症状と共に暮らすクローン病患者さんの支援に全力で取り組んでいます。今回の結果は、炎症性腸疾患の患者さんに新たな治療選択肢を提供する上で大きな前進ともいえます」

ホスピタル・クリニック・デ・バルセロナの内科学名誉教授兼 IBD ユニット長 (Emeritus Professor of Medicine and the Chief of the IBD Unit at Hospital Clínic de Barcelona) で治験責任医師の Julian Panes は次のように述べています。「クローン病における症状緩和および腸粘膜の修復は、疾患の進行遅延と患者さんの生活の質の向上につながりうる重要な長期的治療目標とされています。今回の結果は、これまで既存療法や生物学的製剤などの治療選択肢で症状の緩和がみられなかった患者さんにとっては特に大きな意味を持つであろう有望なものです」

52 週時の有効性の結果 <sup>1</sup>			
	プラセボ (n=165)	ウパダシチニブ 15 mg (n=169)	ウパダシチニブ 30 mg (n=168)
臨床的寛解 (CDAI に基づく) <sup>a</sup>	15%	37%*	48%*
臨床的寛解 (SF/AP に基づく) <sup>b</sup>	14%	36%*	46%*
内視鏡的改善 <sup>c</sup>	7%	28%*	40%*
内視鏡的寛解 <sup>d</sup>	5%	19%*	29%*

52 週時の臨床的寛解 (米国 FDA の管轄地域では CDAI、EU EMA の管轄地域では SF/AP に基づく) および内視鏡的改善の双方を主要評価項目 (co-primary endpoints) としました。

† 有効性の評価は最初の 502 名の患者さんが 52 週に到達してから実施されました。

\* プラセボに対する統計学的有意差が認められました ( $p < 0.0001$ )。

<sup>a</sup> 臨床的寛解 (CDAI に基づく) は、CDAI が 150 未満の場合と定義しました。

<sup>b</sup> 臨床的寛解 (SF/AP に基づく) は、非常に軟らかい便または水様便の 1 日の平均回数が 2.8 回以下かつ 1 日の平均腹痛スコアが 1.0 以下であり、かついずれにもベースラインからの悪化が認められない場合と定義しました。

<sup>c</sup> 内視鏡的改善は、中央判定による簡易版クローン病内視鏡スコア (SES-CD) がベースラインから 50% 超低下 (ベースライン SES-CD が 4 であった患者さんはベースラインから 2 ポイント以上低下) した場合と定義しました。

<sup>d</sup> 内視鏡的寛解は、中央判定による SES-CD が 4 以下でかつベースラインから 2 ポイント以上低下し、かついずれの評価項目のサブスコアも 1 を超えない場合と定義しました。

ウパダシチニブ (15 mg または 30 mg) の安全性に関する結果は、クローン病を対象とした第 III 相寛解導入試験で確認された安全性プロファイル、およびこれまでに確認されたウパダシチニブの安全性プロファイルと概ね一致していました。試験を通して死亡の報告はなく、新たな安全性のリスクも認められませんでした。

合計 673 名の患者さんが 12 週間にわたるウパダシチニブの寛解導入療法を完了して臨床的改善を示し、プラセボ対照維持療法期間中に 1 回以上治験薬の投与を受けました。ウパダシチニブ群で最も多く認められた有害事象は、クローン病の悪化、関節痛および発熱でした<sup>1</sup>。100 患者年あたりの重篤な有害事象および重篤な感染症イベントの発現率は、プラセボ群で 37.4/8.4、ウパダシチニブ 15 mg 群で 25.0/6.1、ウパダシチニブ 30 mg 群で 21.0/7.8 でした。本試験では悪性腫瘍 [非黒色腫皮膚癌 (NMSC) を除く] の発現が報告されており、ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 例、ウパダシチニブ 30 mg 群の 2 例に認められました。プラセボ群では悪性腫瘍の報告はありませんでした<sup>1</sup>。ウパダシチニブ 15 mg 群およびプラセボ群では血栓性イベントと判定された例は報告されませんでした。ウパダシチニブ 30 mg 群では肝静脈血栓症と判定された例が 1 例報告されました<sup>1</sup>。主要心血管イベント (MACE) と判定された例はいずれの投与群でも報告されませんでした<sup>1</sup>。消化管穿孔と判定された例がウパダシチニブ 15 mg 群、ウパダシチニブ 30 mg 群、プラセボ群でそれぞれ 1 例報告されました<sup>1</sup>。

第 III 相 U-ENDURE 試験は、U-EXCEED または U-EXCEL 寛解導入療法試験においてウパダシチニブの寛解導入療法で効果がみられた中等症から重症のクローン病患者さんを対象に、ウパダシチニブの維持療法の有効性および安全性をプラセボと比較評価することを目的として実施しました。U-ENDURE 試験の維持療法期間の詳細な結果は、学会や査読誌にて公表する予定です。クローン病に対するウパダシチニブの使用は承認されておらず、その安全性および有効性は規制当局によって評価されていません。



## クローン病について

クローン病は、胃腸管(消化器)に炎症が起きることにより、持続的な下痢や腹痛をきたす慢性全身性疾患です<sup>2,3</sup>。進行性の疾患であり、多くの患者さんにおいて時間経過とともに悪化し、外科手術などの緊急治療を要する合併症が発現することもあります<sup>2,3</sup>。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があります<sup>2</sup>。

## U-ENDURE 試験について

U-ENDURE 試験は、中等症から重症のクローン病の成人患者さんを対象に、ウパダシチニブ 15 mg および 30 mg の有効性および安全性を評価することを目的とした第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照維持療法および長期継続投与試験です。U-ENDURE 試験には、U-EXCEED および U-EXCEL 試験において 12 週間の寛解導入療法で効果がみられた患者さんが参加しました。U-ENDURE 試験では、二重盲検やプラセボ対照といった要素を採用したほか、プラセボまたは継続投与(ウパダシチニブ 30 mg をさらに 12 週間投与)で改善がみられた寛解導入試験の患者さんが参加しました。試験期間中に効果減弱がみられた患者さんは、レスキュー治療としてウパダシチニブ 30 mg の投与を受けることができました。

本試験で設定された主要評価項目および副次評価項目は、米国食品医薬品局(FDA)と EU 欧州医薬品庁(EMA)の管轄地域でわずかに異なっております。主要評価項目は 52 週時の臨床的寛解(米国 FDA の管轄地域では CDAI、EU EMA の管轄地域では非常に軟らかい便または水様便の 1 日の平均回数および 1 日の平均腹痛スコアを指標とする SF/AP に基づく)および内視鏡的改善(SES-CD に基づく)の達成としました。詳細は、[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03345823)をご覧ください。

## クローン病を対象としたウパダシチニブの第 III 相試験プログラムについて<sup>14,19,20</sup>

ウパダシチニブの国際共同第 III 相試験プログラムは、寛解導入療法試験 2 試験および維持療法試験 1 試験から構成され、中等症から重症のクローン病患者さん計 1,000 名以上を対象に、ウパダシチニブの有効性、安全性および忍容性を評価しています。これらの試験の詳細は、[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03345836、NCT03345849、NCT03345823)をご覧ください。

## ウパダシチニブについて

アッヴィの科学者が発見し、開発したウパダシチニブは、複数の免疫介在性炎症性疾患を対象に研究が進められているヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤です<sup>7-14</sup>。酵素および細胞を用いた分析系に



において、ウパダシチニブは JAK-2、JAK-3 および TYK-2 と比較して JAK-1 に対し強い阻害活性を示すことが確認されています<sup>14</sup>。特定の JAK 酵素の阻害が治療効果にどのような意義を持つのかについては現時点ではわかっていません。

関節リウマチ、関節症性乾癬(乾癬性関節炎)、体軸性脊椎関節炎、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎および尋常性白斑を対象とするウパダシチニブの第 III 相試験が進行中です<sup>7-14</sup>。ウパダシチニブのクローン病に対する使用について規制当局の承認はされておらず、その安全性および有効性は評価されていません。

**世界各国で処方情報は異なります。完全な情報は、各国の製品表示をご参照ください。**

### 消化器領域におけるアツヴィについて

潰瘍性大腸炎やクローン病といった炎症性腸疾患 (IBD) の領域を大きく発展させるため、アツヴィは強固な臨床試験プログラムを実施し、最先端の研究に取り組んでいます。革新と学習、そして適応を通して、IBD による患者さんの負担をなくし、患者さんの生活を長期的にわたって改善していくことを目指しています。消化管領域におけるアツヴィについて、詳細は[こちら](#)をご覧ください。

### アツヴィについて

アツ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。アツヴィの詳細については、[www.abbvie.com](http://www.abbvie.com) をご覧ください。Twitter アカウント [@abbvie](#)、[Facebook](#)、[Instagram](#)、[YouTube](#) や [LinkedIn](#) でも情報を公開しています。

- 
1. AbbVie. Data on File: ABVRRTI73939
  2. 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 January 11, 2022.
  3. Crohn's disease. Symptoms and Causes. Mayo Clinic. 2022. Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/crohns-disease/symptoms-causes/syc-20353304>. Accessed on January 11, 2022.
  4. A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies. ClinicalTrials.gov. 2022. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345849>. Accessed on January 11, 2022.
  5. A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345836>. Accessed on January 11, 2022.



6. A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn's Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433. ClinicalTrials.gov. 2022. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345823>. Accessed on January 11, 2022.
7. Pipeline – Our Science | AbbVie. AbbVie. 2022. Available at: <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline.html>. Accessed on January 11, 2022.
8. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Participants With Axial Spondyloarthritis (SELECT AXIS 2). ClinicalTrials.gov. 2022. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04169373>. Accessed on January 11, 2022.
9. 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. 2022. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819635>. Accessed on January 11, 2022.
10. A Study to Compare Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Heads Up). ClinicalTrials.gov. 2022. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03738397>. Accessed on January 11, 2022.
11. A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (U-ACCOMPLISH). ClinicalTrials.gov. 2022. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03653026>. Accessed on January 11, 2022.
12. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Participants With Giant Cell Arteritis (SELECT-GCA). ClinicalTrials.gov. 2022. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03725202>. Accessed on January 11, 2022.
13. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib in Subjects With Takayasu Arteritis (TAK) (SELECT-TAK). ClinicalTrials.gov. 2022. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04161898>. Accessed on January 11, 2022.
14. RINVOQ® (upadacitinib) [Package Insert]. North Chicago, Ill.: AbbVie Inc.