

本資料は、米国アッヴィ社が 2021 年 6 月 2 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、2021 年 6 月 17 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。

リサンキズマブについては、国内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に対する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おりません。

PRESS RELEASE

2021 年 6 月 17 日

第 III 相維持療法試験の結果において、リサンキズマブを投与したクローン病患者さんが 1 年時の内視鏡的改善および臨床的寛解を達成

- リサンキズマブの静脈内投与による寛解導入治療により臨床的改善がみられたクローン病患者さんを対象とした本試験において、リサンキズマブ 360mg 皮下投与群が、リサンキズマブ投与中止群(対照群)よりも、1 年(52 週)時の内視鏡的改善および臨床的寛解を達成した割合が有意に高い結果¹
- 本試験の全体的な安全性に関する結果は、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おり、新たな安全性のリスクは認められず¹⁻⁷
- インターロイキン-23(IL-23)阻害薬のリサンキズマブは、成人の中等症から重症のクローン病、その他複数の免疫関連疾患の治療薬として開発中^{1,8-10}

イリノイ州ノースシカゴ、2021 年 6 月 2 日(米国時間)ーアッヴィ(NYSE: ABBV)は本日、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 相維持療法試験(FORTIFY 試験)から得られた良好なトプライン結果を発表し、リサンキズマブ 360 mg 投与群(8 週間ごとの皮下投与)において主要評価項目である 1 年時の内視鏡的改善および臨床的寛解を達成したことを報告しました¹。

本試験では、先に実施したリサンキズマブの静脈内投与(IV)による 12 週間の寛解導入治療で効果がみられた患者さんを対象とし、リサンキズマブ 180 mg 投与群、リサンキズマブ 360 mg 投与群またはリサンキズマブ投与中止群(リサンキズマブ IV による寛解導入治療のみの対照群)に、再度無作為に割り付けました¹。また、各地域の規制要件により、米国内と米国外の解析計画にはそれぞれ異なる主要評価項目および副次評価項目を採用しました¹。主要評価項目は、52 週時の内視鏡的改善および臨床的寛解としました¹。臨床的寛解は、米国内の解析計画ではクローン病活動指数(CDAI)により定義し、米国外の解析計画では排便回数と腹痛(SF/AP)により定義しました¹。

1年時に内視鏡的改善を達成した患者さんの割合は、リサンキズマブ 360 mg 投与群では 47%であったのに対し、寛解導入治療のみの対照群では 22%でした ($p < 0.001$)¹。臨床的寛解 (CDAI、米国内の解析計画に基づく) を達成した患者さんの割合は、寛解導入治療のみの対照群では 41%であったのに対し、リサンキズマブ 360 mg 投与群では 52%と有意に高い結果でした ($p < 0.01$)¹。また、臨床的寛解 (SF/AP、米国外の解析計画に基づく) を達成した患者さんの割合は、リサンキズマブ 360 mg 投与群では 52%であったのに対し、寛解導入治療のみの対照群では 40%でした ($p = 0.004$)¹。さらに、内視鏡的寛解を達成した患者さんの割合は、リサンキズマブ 360 mg 投与群では 39%であったのに対し、寛解導入治療のみの対照群では 13%でした (名目上の p 値 < 0.001)¹。加えて、完全寛解を達成した患者さんの割合は、リサンキズマブ 360 mg 投与群では 29%であったのに対し、寛解導入治療のみの対照群では 10%でした (名目上の p 値 < 0.001)¹。完全寛解とは、同じ患者さんを対象とし、臨床的寛解 (CDAI) かつ内視鏡的寛解によって定義される厳密な評価項目です¹。

アッヴィのバイスチェアマン兼プレジデントであるマイケル・セヴェリーノ医学博士 (M.D.) は次のように述べています。「これまでの当社のグローバル臨床試験プログラムにおいて、リサンキズマブは中等症から重症のクローン病を有する患者さんを対象に、臨床的に意義のある内視鏡的改善率および臨床的寛解率を示しています。これらの結果は、現在の治療法では十分な疾患コントロールが難しい患者さんを多く含む中等症から重症のクローン病を有する患者さんのために、リサンキズマブの開発を進めていく上で新たな一歩を示すものです。」

リサンキズマブ 180 mg 投与群 (8 週間ごとの皮下投与) については、米国内の解析計画では主要評価項目を達成しましたが、米国外の解析計画では達成しませんでした¹。本試験で内視鏡的改善を達成した患者さんの割合は、リサンキズマブ 180 mg 投与群では 47%であったのに対して、寛解導入治療のみの対照群では 22%でした (米国内の解析計画では $p < 0.001$ 、米国外の解析計画では名目上の p 値 < 0.001)¹。また、臨床的寛解 (CDAI、米国内の解析計画に基づく) を達成した患者さんの割合は、リサンキズマブ 180 mg 投与群では 55%であったのに対して、寛解導入治療のみの対照群では 41%でした ($p < 0.01$)¹。さらに、臨床的寛解 (SF/AP、米国外の解析計画に基づく) を達成した患者さんの割合は、リサンキズマブ 180 mg 投与群では 46%であったのに対して、寛解導入治療のみの対照群では 40%でした (名目上の p 値 $= 0.124$)¹。1年時に内視鏡的寛解を達成した患者さんの割合は、リサンキズマブ 180 mg 投与群では 30%であったのに対して、寛解導入治療のみの対照群では 13%でした (名目上の p 値 < 0.001)¹。なお、完全寛解を達成した患者さんの割合は、リサンキズマブ 180 mg 投与群では 25%であったのに対して、寛解導入治療のみの対照群では 10%でした (名目上の p 値 < 0.001)¹。

ベルギー、ルーベン大学病院消化器・肝臓内科のマーク・フェランテ医学博士(M.D.、Ph.D.)は次のように述べています。「リサンキズマブによる維持療法を1年行くと、患者さんのほぼ半数が内視鏡的改善を達成することができました。進行性の慢性疾患であるクローン病では、内視鏡的改善を達成することが困難な患者さんが多く、本試験で得られた達成率はクローン病患者さんに希望を与えるものとなります」

FORTIFY 試験における 52 週時の有効性の結果 ^{a,1}			
	リサンキズマブ 360 mg (n=141)	リサンキズマブ 180 mg (n=157)	リサンキズマブ IV 寛解導入治療 のみ(対照群) (n=164)
内視鏡的改善 ^b	47% ^g	47% ^k	22%
臨床的寛解(CDAI) ^c	52% ^h	55% ^h	41%
臨床的寛解(SF/AP) ^d	52% ⁱ	46% ^l	40%
内視鏡的寛解 ^e	39% ^j	30% ^j	13%
完全寛解 ^f	29% ^j	25% ^j	10%

- ^a 主要評価項目は、52 週時の内視鏡的改善(米国内外の解析計画とも共通)および臨床的寛解(米国内の解析計画では CDAI、米国外の解析計画では SF/AP に基づく)。
- ^b 内視鏡的改善は、中央審査委員の判定による簡易版クローン病内視鏡スコア(SES-CD)がベースラインに比べ 50%超(病変が回腸に限局しており、ベースラインの SES-CD が 4 の患者さんではベースラインに比べ 50%以上)減少した場合と定義。
- ^c 臨床的寛解(CDAI)は、CDAI スコアが 150 未満の場合と定義。これは、米国内の解析計画では主要評価項目であり、米国外の解析計画では副次評価項目。
- ^d 臨床的寛解(SF/AP)は、1 日の平均排便回数と 1 日の平均腹痛スコアに基づき評価。これは、米国外の解析計画では主要評価項目であり、米国内の解析計画では副次評価項目。
- ^e 内視鏡的寛解は、中央審査委員の判定による SES-CD が 4 以下かつベースラインに比べ 2 点以上減少しており、個々のサブスコアに 1 を超えるものがない場合と定義。米国内外ともに副次評価項目。
- ^f 完全寛解とは、同じ患者さんを対象とし、臨床的寛解(CDAI)かつ内視鏡的寛解によって定義される評価項目。米国内外ともに副次評価項目。
- ^g リサンキズマブによる寛解導入治療のみの対照群と比較して $p < 0.001$ 。米国内外の解析計画ともに統計学的に有意。
- ^h リサンキズマブによる寛解導入治療のみの対照群と比較して $p < 0.01$ 。米国内の解析計画では統計学的に有意。米国外の解析計画では名目上の p 値。
- ⁱ リサンキズマブによる寛解導入治療のみの対照群と比較して $p < 0.01$ 。米国内外の解析計画ともに統計学的に有意。
- ^j リサンキズマブによる寛解導入治療のみの対照群と比較して $p < 0.001$ 。米国内外の解析計画ともに名目上の p 値。
- ^k リサンキズマブによる寛解導入治療のみの対照群と比較して $p < 0.001$ 。米国内の解析計画では統計学的に有意。米国外の解析計画では名目上の p 値。
- ^l 統計学的有意性なし。

FORTIFY 試験は 52 週間の維持療法を行うピボタル試験であり、本試験期間中に確認されたリサンキズマブの安全性プロファイルは、両用量ともに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おり¹⁻⁷、新たな安全性のリスクは認められませんでした¹⁻⁷。重篤な有害事象(SAE)が発現した患者さんの割合は、リサンキズマブ 180 mg 群で 12.3%、360 mg 群で 13.4%、寛解導入治療のみの対照群では 12.5%でした¹。リサンキズマブ群で最も多く認められた有害事象(AE)は、クローン病の増悪、上咽頭炎および関節痛でした¹。重篤な感染症の発現率は、リサンキズ

マブ 180 mg 群で 2.8%、360 mg 群で 4.5%、寛解導入治療のみの対照群では 3.8%でした¹。治験薬の投与中止に至った AE の発現率は、リサンキズマブ 180 mg 群で 1.7%、360 mg 群で 3.4%、寛解導入治療のみの対照群では 3.3%でした¹。データベースロックの時点では、主要有害心血管イベント (MACE) と判定された事象が 2 件報告されていました¹。1 件は寛解導入治療のみの対照群で発現し、もう 1 件はリサンキズマブ 360 mg 群で発現しました¹。いずれの事象も治験責任医師によって治験薬と関連なしと判定されており、2 例とも既存のリスク因子が認められる患者さんでした¹。両患者さんとも試験を継続しました¹。アナフィラキシー反応の事象や死亡は報告されませんでした¹。

以上のトプライン結果は、FORTIFY 第 III 相試験の 52 週間の維持療法期間で得られたものです。本試験は、寛解導入療法試験である ADVANCE 試験または MOTIVATE 試験でリサンキズマブによる寛解導入治療が奏効した中等症から重症のクローン病患者さんを対象に、リサンキズマブによる寛解導入治療のみと比較して、維持療法としてのリサンキズマブの有効性及び安全性を評価するために設計されました¹。ADVANCE 試験および MOTIVATE 試験のトプライン結果は、[2021 年 1 月に発表](#)しています。FORTIFY 試験の詳細な結果は、今後、学会や査読誌で公表する予定です。クローン病に対するリサンキズマブの使用は承認されておらず、その安全性および有効性も規制当局による評価はされていません。

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、アッヴィが世界的に開発と販売を主導しています。

クローン病について

クローン病は、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¹¹⁻¹³。進行性の疾患であり、時間経過とともに悪化します^{12,13}。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、経済面にも大きな負担となることもあります¹⁴。

FORTIFY 試験について^{1,8}

FORTIFY 試験は、中等症から重症のクローン病成人患者さんを対象に、リサンキズマブの有効性及び安全性を評価するために設計された第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、比較対照、52 週間維持療法および非盲検延長試験です。本試験では、無作為化投与中止デザインを採用し、リサンキズマブ IV による寛解導入治療を受け、リサンキズマブが奏効した患者さんを再度、リサンキズマブ 180 mg 皮下投与群、リサンキズマブ 360 mg 皮下投与群、リサンキズマブ投与中止群(寛解導入治

療のみの対照群)に無作為に割り付けました。リサンキズマブ投与中止群(寛解導入治療のみの対照群)の患者さんは、試験終了時までリサンキズマブを休薬しました。この第 III 相試験の目的は、ADVANCE 試験および MOTIVATE 試験でリサンキズマブ IV による寛解導入治療が奏効した中等症から重症のクローン病患者さんを対象に、リサンキズマブ投与中止(対照群)と比較して、維持療法としてのリサンキズマブ 180 mg と 360 mg の有効性および安全性を評価することです。

本試験では、各地域の規制要件により、米国内と米国外の解析計画にそれぞれ異なる主要評価項目および副次評価項目を採用しました。主要評価項目は、52 週時の内視鏡的改善および臨床的寛解としました。臨床的寛解は、米国内の解析計画では CDAI を用いて、CDAI スコア 150 未満を寛解と定義し、米国外の解析計画では SF/AP を用いて、1 日の排便回数と腹痛スコアにより評価しました。内視鏡的改善は、中央審査委員の判定による SES-CD がベースラインに比べ 50%超(病変が回腸に限局しており、ベースラインの SES-CD が 4 の患者さんではベースラインに比べ 50%以上)減少した場合と定義しました。内視鏡的寛解は、中央審査委員の判定による SES-CD が 4 以下かつベースラインに比べ 2 点以上減少しており、個々のサブスコアに 1 を超えるものがない場合と定義しました。完全寛解とは、同じ患者さんを対象とし、臨床的寛解(CDAI)かつ内視鏡的寛解によって定義される評価項目です。

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 p19 サブユニットに結合することにより IL-23 を選択的にブロックする IL-23 阻害薬です^{15,16}。炎症プロセスに関与するサイトカインである IL-23 は、クローン病を含む多くの慢性免疫関連疾患に関連すると考えられています¹⁵。2019 年 4 月、リサンキズマブは全身療法または光線療法の候補となる、中等症から重症の成人尋常性乾癬の治療薬として、米国食品医薬品局(FDA)より承認されました。リサンキズマブの用量は 150 mg で、0 週および 4 週時の投与後、12 週ごとにプレフィルドベンまたはプレフィルドシリンジで投与します。また、リサンキズマブは、2019 年 4 月に EU でも乾癬の治療薬として承認されました。関節症性乾癬(乾癬性関節炎)、クローン病、潰瘍性大腸炎を対象とするリサンキズマブの第 III 相試験が進行中です⁸⁻¹⁰。クローン病に対するリサンキズマブの使用は承認されておらず、その安全性および有効性も規制当局による評価はされていません。

米国におけるリサンキズマブについて¹⁶

リサンキズマブは、全身療法または光線療法が対象となる中等症から重症の尋常性乾癬の成人患者さんの治療を適応としています。

重要な安全性情報¹⁶

感染症

本剤は感染症のリスクを増大させる可能性がある。臨床的に重大な活動性の感染症を有する患者に対しては、回復するか、十分な治療が行われるまで、本剤の投与を開始しないこと。

慢性感染症を発症している患者または回帰感染の既往歴がある患者では、本剤の処方先立って、リスクとベネフィットを検討すること。患者に対しては、臨床的に重大な感染症の徴候・症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう指導すること。臨床的に重大な感染症があらわれた場合または標準治療で効果が得られない場合には、患者の状態を十分に観察し、回復するまで本剤の投与を中止すること。

本剤投与前の結核検査

本剤の投与開始に先立って、結核感染の有無を確認し、潜在性または活動性結核があり、十分な治療経過を確認できない患者については、治療を考慮すること。本剤投与中および投与後は、活動性結核の徴候および症状の有無を観察すること。活動性結核を有する患者に本剤を投与しないこと。

予防接種

本剤の投与開始に先立って、最新の予防接種ガイドラインに基づき、年齢に応じたすべての適切な予防接種の実施を検討すること。本剤を投与されている患者においては生ワクチンの使用を避けること。

副作用

本剤投与に伴って高頻度(1%以上)に報告された副作用は、上気道感染、頭痛、倦怠感、注射部位反応、白癬感染などであった。

上記は、すべての安全性情報を完全に要約したものではありません。

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。<http://www.fda.gov/medwatch> をご覧いただくか、1-800-FDA-1088 にお電話ください。



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](https://www.abbvie.com/myAbbVieAssist) をご参照ください。

こちらから、[詳細な処方情報](#)および[服薬ガイド](#)についてご参照ください。

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ッヴィについて

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、アッ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ッヴィについて、詳細は[こちら](#)をご覧ください。

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。

Forward-Looking Statements

Some statements in this news release are, or may be considered, forward-looking statements for purposes of the Private Securities Litigation Reform Act of 1995. The words "believe," "expect," "anticipate," "project" and similar expressions, among others, generally identify forward-looking statements. AbbVie cautions that these forward-looking statements are subject to risks and uncertainties that may cause actual results to differ materially from those indicated in the forward-looking statements. Such risks and uncertainties include, but are not limited to, failure to realize the expected benefits from AbbVie's acquisition of Allergan plc ("Allergan"), failure to promptly and effectively integrate Allergan's businesses, competition from other products, challenges to intellectual property, difficulties inherent in the research and development process, adverse litigation or government action, changes to laws and regulations applicable to our industry and the impact of public health outbreaks, epidemics or pandemics, such as COVID-19. Additional information about the economic, competitive, governmental, technological and other factors that may affect AbbVie's operations is set forth in Item 1A, "Risk Factors," of AbbVie's 2020 Annual Report on Form 10-K, which has been filed with the Securities and Exchange Commission, as



updated by its subsequent Quarterly Reports on Form 10-Q. AbbVie undertakes no obligation to release publicly any revisions to forward-looking statements as a result of subsequent events or developments, except as required by law.

-
1. AbbVie. Data on File: ABVRRTI722293.
 2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. AbbVie. Data on File: ABVRRTI71474.
 7. AbbVie. Data on File: ABBVRR171526.
 8. A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03105102>. Accessed May 21, 2021.
 9. A Study Comparing Risankizumab to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(ies) (KEEPSAKE2). ClinicalTrials.gov. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03671148>. Accessed on May 21, 2021.
 10. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03398148>. Accessed on May 21, 2021.
 11. 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.
 12. 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 May 21, 2021.
 13. 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 May 21, 2021.
 14. The Economic Costs 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 May 21, 2021.
 15. Duvall, E., Sererano, L., Assier, E., et al. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med*. 2011 Nov;43(7):503-11.
 16. SKYRIZI (risankizumab) [Package Insert]. North Chicago, Ill.: AbbVie Inc.