

# 治験結果の概要

一般の方向け



ウパダシチニブという薬がプラセボ（偽薬）と比較して、他の治療薬で改善の見られなかった中等度から重度のクローン病の患者さんの治療にどの程度効果的かつ安全であるかを調べる治験

## 概要

- クローン病 (CD) は、消化管 (腸) に重度の炎症 (刺激感、腫れ) を引き起こす長期間持続する疾患です。
- この治験では、中等度から重度のCDの患者さんを対象に、医師がウパダシチニブという薬をテストしプラセボ (偽薬) との比較を行いました。
- 本治験は3つのパートに分けて、2017年11月から2021年8月にかけて39カ国で実施されました。
- パート1では、患者さんは12週間、高用量のウパダシチニブまたはプラセボのいずれかの投与を受けました。
- パート2では新しい患者さんを追加して、すべての患者さんがパート1より高用量のウパダシチニブの投与を12週間受けました。
- パート3では、パート1またはパート2で治療に反応しなかった患者さんが参加して、12週間の投与を行いました。
- パート3では、それぞれの患者さんはパート1またはパート2で投与を受けた用量に応じて、高用量または低用量のウパダシチニブの投与を受けました。
- この治験の主な目的は、中等度から重度のCDの患者さんが、12週間の治療 (パート1) 後にウパダシチニブまたはプラセボに対してどのように反応するかを調べることでした。
- クローン病の症状を、クローン病活動性指数 (CDAI)、排便回数 (排便回数) および腹痛スコア (SF/APS) 並びに内視鏡検査 (小さなビデオカメラのついた長いチューブを直腸に挿入する) を用いて、12週間の投与後にスコア化しました。
- CDAIは、腹痛、健康状態、合併症、および体重変化などの症状の度合いを示す指数です。SF/APSは、軟便または水様便および腹痛の1日平均回数を記録します。内視鏡検査は、医師が腸の内側を観察して炎症の度合いを調べる検査です。
- この治験の結果、ウパダシチニブの投与を受けた患者さんのCD症状が、プラセボの投与を受けた患者さんよりも大きく改善することが示されました。
- いっぽう治験期間中、パート1では30.7%の患者さん、パート2では31.8%の患者さん、パート3では29.2%の患者さんに副作用が認められました。
- 副作用とは、少なくともこの治験薬に関連している可能性がある治験担当医師が考える望ましくない医学的事象です。
- 治験の結果は、この薬の更なる開発のために使用されます。
- あなたがこの治験に参加された患者さんで、ご自身の治療についてお聞きになりたい点がありましたら、担当の治験実施医療機関の医師またはスタッフにお問い合わせください。

# 1. この治験に関する全般的な情報

## 1.1. なぜこの治験を実施したのですか。



クローン病(CD)は、消化管(腸)に重度の炎症(刺激感、腫れ)を引き起こします。胃痛、下痢、疲労感、体重減少など、様々な症状を引き起こすことがあります。症状は患者さんによって様々です。

ヒトがCDになる原因はわかっていませんが、遺伝子および感染と闘う免疫系などの原因が組み合わさってCDが引き起こされると考えられています。

CDの治療に現在使用されている薬剤は、すべての患者の症状の改善に役立つわけではありません。そのため、「わたしたちは中等度から重度のCDの患者さんを治療するための別の薬物を探しています。

この治験で使用した薬はウパダシチニブでした。ウパダシチニブは、CD症状につながる炎症に対して働きます。炎症

の程度は、体内に生来より存在する様々なタンパク質によって制御されます。ウパダシチニブは、これらのタンパク質の一部の活性を低下させ、炎症を軽減させます。ウパダシチニブはこれまでに、様々な炎症性疾患の患者さんを対象とした多くの治験で検証されてきました。

わたしたちはこの治験を、3パートで構成される二重盲検／非盲検第III相無作為化治験として計画しました。

- **第III相治験**とは、特定の症状または病気を有する多数の患者を対象に期待される新規治療について検証する治験です。今回の第III相治験では、治験担当医師は、CDの患者さんに対するウパダシチニブの効果をプラセボと比較して調べました。また、治療後に患者さんに発現した可能性があるすべての副作用を調べました。
- **副作用**とは、少なくともこの治験薬に関連している可能性があるると治験担当医師が考える望ましくない医学的事象です。
- **プラセボ**とは、治験薬と見た目は同じですが、有効成分が含まれていないものです。

**パート1**は二重盲検下でランダム化されました。

- **二重盲検**とは、患者さんと治験担当医師のどちらも、誰がどの治療を受けているかを知らない状態を意味します。これにより治験結果に余計な影響が出ないようにします。
- コンピュータープログラムを使用し、無作為に患者さんを特定のグループに割り付けました。この方法は「**無作為割付け**」と呼ばれ、各グループをできるだけ類似させ、グループ間での差を減らすことができます。無作為割付けをすることで、各治療の結果を正確に比較することができます。

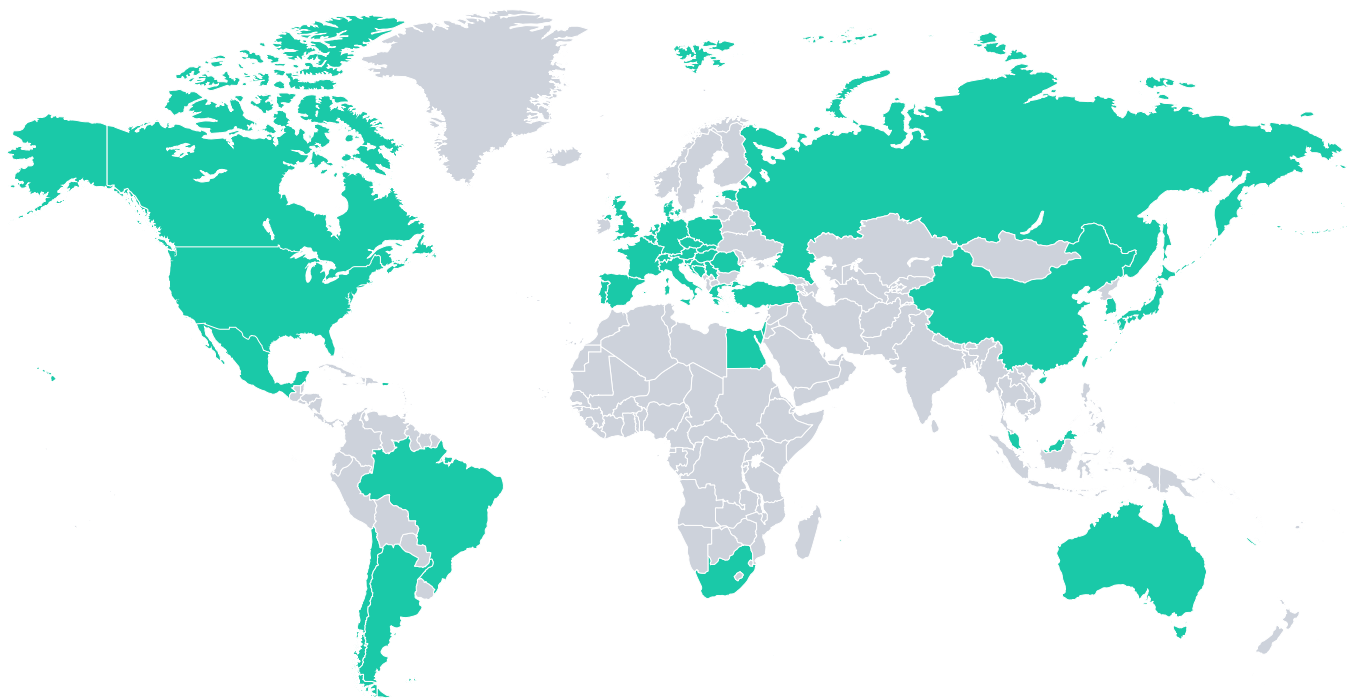
**パート2**は非盲検治験でした。

- **非盲検**とは、患者さんと治験担当医師のどちらも、患者さんがどの治療を受けているかを知っている状態を意味します。

**パート3**では、それぞれの患者さんが最初にどのパートに参加したかに応じて、二重盲検グループと非盲検グループの両方を設けました。

## 1.2. 治験はいつどこで実施されましたか。

この治験は、2017年11月から2021年8月にかけて以下の国で実施されました。アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ボスニア・ヘルツェゴビナ、ブラジル、カナダ、チリ、中国、クロアチア、チェコ共和国、デンマーク、エジプト、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、マレーシア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、セルビア、スロバキア、スロベニア、南アフリカ、スペイン、スイス、台湾、トルコ、英国および米国（プエルトリコを含む）。



## 2. どのような患者さんがこの治験に参加しましたか。

患者さんがこの治験に参加するには、参加前に少なくとも3ヵ月間、中等度から重度のCDに罹患している必要がありました。また、CDに対する他の治療を受けていたものの、症状が改善しなかった、治療の効果がなくなった、または治療に耐えられなかったことも参加には必要でした。

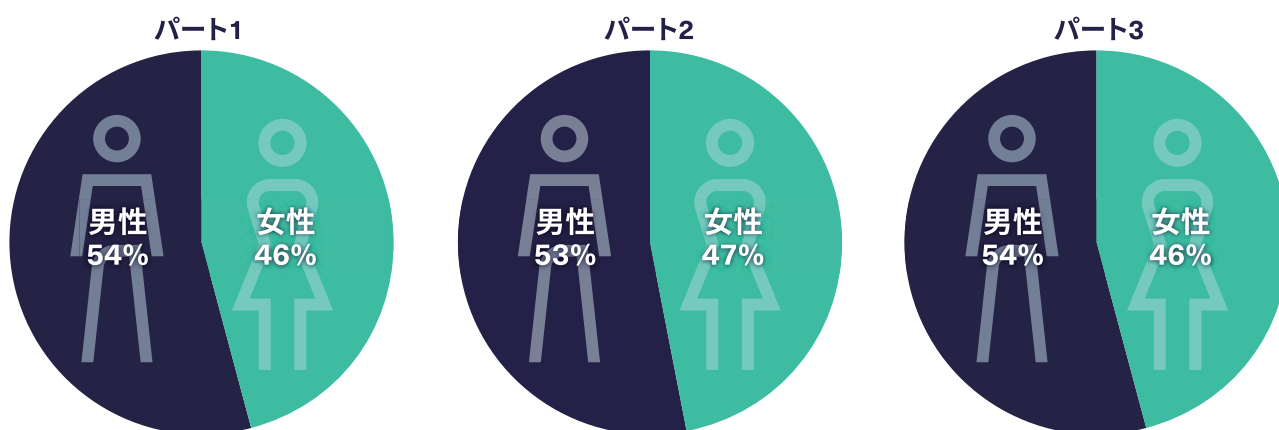
**パート1:** 合計495名の患者さんがパート1に参加し、そのうち440名がパート1を完了しました。これら440名のうち、147例がパート3に参加しました。パート1では女性(46%)よりも男性(54%)が多く、患者の年齢は18～74歳で、平均年齢は38歳でした。

**パート2:** 合計129名の患者さんがパート2に参加し、そのうち122名がパート2を完了しました。これら122名のうち、14名がパート3に参加しました。パート2では女性(47%)よりも男性(53%)が多く、患者の年齢は18～68歳で、平均年齢は39歳でした。

**パート3:** パート1を完了した147名の患者さんがパート3に参加し、そのうち118名がパート3を完了しました。これらの147名の患者さんの年齢は18～74歳で、平均年齢は37歳でした。

パート2を完了した14名の患者さんがパート3に参加し、そのうち8名がパート3を完了しました。これらの14名の患者さんの年齢は24～67歳で、平均年齢は43歳でした。

パート3全体では、男性(54%)の方が女性(46%)よりも多かったです。

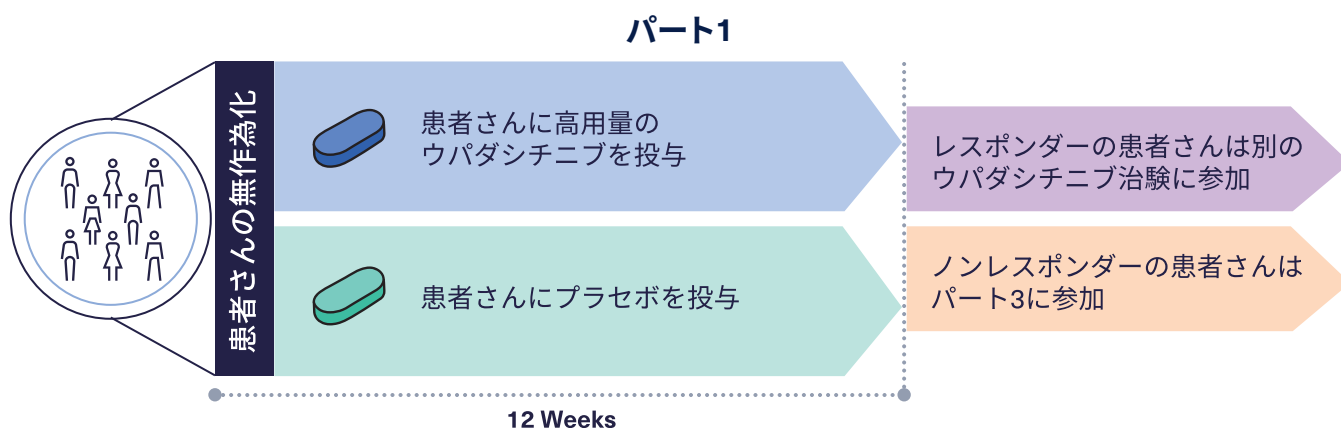


### 3. どの薬が対象でしたか。

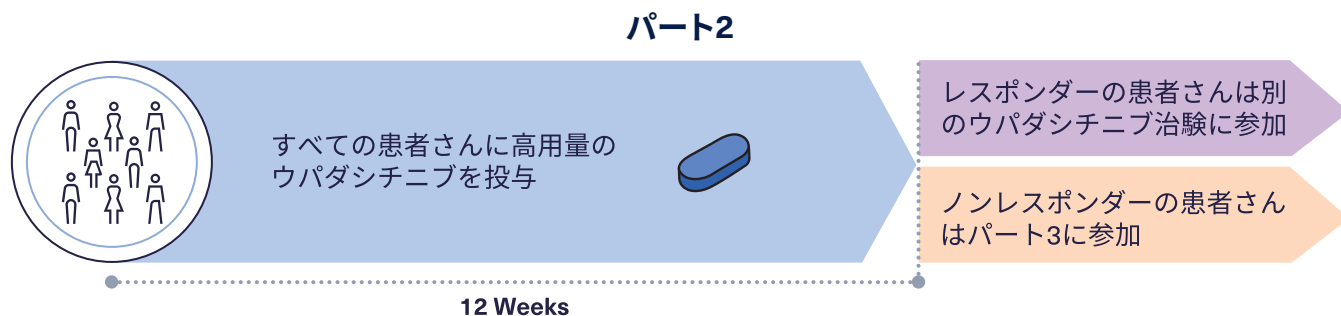
本治験の薬物はウパダシチニブと呼ばれる薬で、これをプラセボ（偽薬）と比較しました。ウパダシチニブおよびプラセボを錠剤で、1日1回経口服用しました。

患者が臨床的寛解（症状の改善）および内視鏡的寛解（内視鏡検査で腸の炎症の改善を確認）を達成した場合、その患者さんは**レスポナー**（＝治療に反応した人）と見なされました。臨床的寛解が見られなかった患者さんは、**ノンレスポナー**（＝治療に反応しなかった人）と見なされました。

**パート1:**パート1開始時に、患者さんを高用量のウパダシチニブ投与とプラセボ投与のいずれかに無作為に割り付けました。患者さんらは12週間の治療を受けました。12週間の治療後、ノンレスポナーであった患者さんがパート3に参加し、レスポナーの患者さんはウパダシチニブの別の治験に参加することができました。パート1では、患者さんと医師のどちらも、患者さんがどの治療を受けているかは知らされていませんでした。



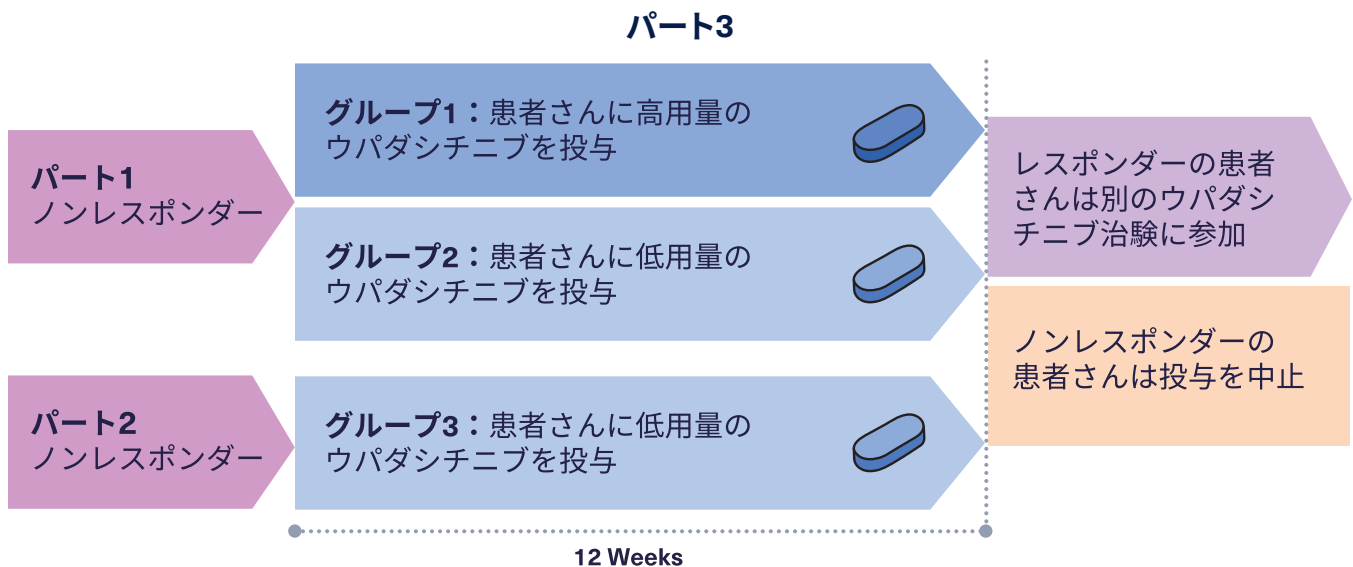
**パート2:**パート2では新しい患者さんを追加し、すべての患者さんが高用量のウパダシチニブの投与を12週間受けました。12週間の治療後、ノンレスポナーであった患者さんがパート3に参加し、レスポナーの患者さんはウパダシチニブの別の治験に参加することができました。パート2では、患者さんも医師も、患者さんがどのような治療を受けているのかを知らされていませんでした。



**パート3:**パート3開始時に、それぞれの患者さんが最初にどのパートに参加していたか、またそのパートでどのような治療を受けていたかに応じて患者さんのグループ分けを行いました。患者さんらは12週間の治療を受けました。12週間の治療後、ノンレスポンドアであった患者さんは治療を中止し、レスポンドアの患者さんはウパダシチニブの別の治験に参加することができました。

- グループ1:パート1でプラセボを投与された患者さんが、より高用量のウパダシチニブを投与されました。
- グループ2:パート1でウパダシチニブの投与を受けた患者さんが、より低用量のウパダシチニブの投与を受けました。
- グループ3:パート2に参加したすべての患者さんが、より低用量のウパダシチニブの投与を受けました。

グループ1および2では、患者さんと医師のどちらも、患者さんがどの治療を受けているかは知らされていませんでした。グループ3では、患者さんと治験担当医師のどちらも、患者さんがどの治療を受けているかを知らされていませんでした。



## 4. どのような副作用がありましたか。

副作用とは、少なくとも治験薬に関連している可能性があるとして治験担当医師が考える、望ましくない症状のことです。

死亡に至る、生命を脅かす、患者さんが入院する、患者さんが長期入院する、または長期的間続く障害を引き起こすような副作用を、重篤と定義します。

治験期間中、副作用または重篤な副作用により死亡した患者さんはいませんでした。

### パート1:

- プラセボの投与を受けた患者さんの1.8% (3名)、ウパダシチニブの投与を受けた患者さんの2.2% (7名)に、重篤な副作用が認められました。
- プラセボの投与を受けた患者さんの0.6% (1名)、ウパダシチニブの投与を受けた患者さんの3.1% (10名)が、副作用により治験薬の投与を中止しました。

以下の表は、パート1で患者さんに生じた重篤な副作用に関する情報を示しています。

パート1		
	プラセボ (171名)	ウパダシチニブ (324名)
重篤な副作用が発現した患者数	3名 (全患者の1.8%)	7名 (全患者の2.2%)
大腸炎 (腸の下部の炎症および痛み)	1名 (0.6%)	0名 (0.0%)
便秘	1名 (0.6%)	0名 (0.0%)
ウイルス性胃腸炎 (ウイルスにより腸の内壁が腫れて炎症を起こす疾患)	1名 (0.6%)	0名 (0.0%)
消化管出血 (腸内の出血)	0名 (0.0%)	1名 (0.3%)
腸穿孔 (腸壁の穴)	0名 (0.0%)	1名 (0.3%)
肺障害	0名 (0.0%)	1名 (0.3%)
腎結石 (腎臓内に小さな固い凝固物が発生する疾患)	0名 (0.0%)	1名 (0.3%)
腹痛	0名 (0.0%)	1名 (0.3%)
ニューモシチス・イロベチイ肺炎 (真菌による重篤な肺感染症)	0名 (0.0%)	1名 (0.3%)
腎盂腎炎 (腎臓の感染症)	0名 (0.0%)	1名 (0.3%)
CDの悪化	0名 (0.0%)	1名 (0.3%)

パート1で患者さんが治療中止に至った副作用についての情報を下の表に示します。

パート1		
	プラセボ (171名)	ウパダシチニブ (324名)
副作用のために試験薬の投与を中止した患者さんの数	1名(全患者の0.6%)	10名(全患者の3.1%)
中止の理由	胸痛、動悸(速い心拍、ドキドキする、または脈動する感覚)	ざ瘡、貧血(血球数減少)、霧視、ヘモグロビン減少(赤血球中のタンパク質の減少)、味覚異常(口の中に不快なものもしくは腐ったような味、あるいは苦味もしくは金属のような味がする味覚障害)、消化管出血(腸内の出血)、全身性浮腫(全身に影響を及ぼす体液の貯留)、血圧上昇、心拍数増加、創傷感染、腸穿孔(腸壁の穴)、下腹部痛、肺障害、筋肉痛、悪心、腹痛、錯感覚(神経損傷が原因である可能性のある、しびれるような痛み)、帯状疱疹(ウイルスによって引き起こされる、痛みを伴う水疱性皮疹)、皮膚障害、皮膚の発赤、疲労感

パート1の期間中、30.7%の患者さん(152名)に副作用が認められました。よく見られた(いずれかのグループで2%以上の患者さんに認められた)副作用についての情報を下の表に示します。最も高頻度に認められた副作用は頭痛、悪心、ざ瘡でした。

パート1		
	プラセボ (171名)	ウパダシチニブ (324名)
少なくとも1件の副作用が発現した患者数	40名(全患者の23.4%)	112名(全患者の34.6%)
よく見られた副作用		
いずれかのグループで2%以上の患者さんに発現した副作用		
・腹痛	6名(3.5%)	4名(1.2%)
・悪心	5名(2.9%)	10名(3.1%)
・関節痛	4名(2.3%)	2名(0.6%)
・頭痛	4名(2.3%)	12名(3.7%)
・ざ瘡	3名(0.9%)	9名(2.8%)
・上咽頭炎(鼻と喉の炎症)	0名(0.0%)	8名(2.5%)
・感冒	1名(0.3%)	7名(2.2%)
・血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (筋損傷の徴候である可能性があり、筋肉痛を引き起こすことがある)	0名(0.0%)	7名(2.2%)

## パート2:

- ウパダシチニブの投与を受けた患者さん1名(0.8%)に、肛門膿瘍の重篤な副作用(便通をつかさどる筋肉に膿が溜まる状態)が認められました。
- ウパダシチニブの投与を受けた患者のうち、副作用により治験薬の投与を中止した患者はいませんでした。

パート2の期間中、31.8%の患者さん(41名)に副作用が認められました。よく見られた(いずれかのグループで2%以上の患者さんに認められた)副作用についての情報を下の表に示します。最も高頻度に認められた副作用は、ざ瘡、頭痛、貧血(赤血球数減少)でした。

パート2	
	ウパダシチニブ (129名)
少なくとも1件の副作用が発現した患者数	41名(全患者の31.8%)
よく見られた副作用	
いずれかのグループで2%以上の患者さんに発現した副作用	
・ざ瘡	14名(10.9%)
・頭痛	4名(3.1%)
・貧血(赤血球の減少)	3名(2.3%)
・リンパ球減少症(特定のタイプの白血球が減少する症状)	3名(2.3%)
・便秘	3名(2.3%)

### パート3:

- グループ1の患者さんの6.4% (5名)、およびグループ2の患者さんの2.9% (2名) に重篤な副作用が認められました。グループ3では重篤な副作用は認められませんでした。
- グループ1の患者さんの7.7% (6名)、およびグループ2の患者さんの2.9% (2名) が副作用により治験薬の投与を中止しました。グループ3の患者さんで副作用により治験薬の投与を中止した人はいませんでした。

パート3で患者さんに生じた重篤な副作用、および患者さんの治療の中止に至った副作用についての情報を下の表に示します。

パート3			
	グループ1 (78名)	グループ2 (69名)	グループ3 (14名)
重篤な副作用が発現した患者数	5名 (全患者の6.4%)	2名 (全患者の2.9%)	0名 (全患者の0.0%)
血管性浮腫 (口、唇、喉の腫れ)	1名 (1.3%)	0名 (0.0%)	0名 (0.0%)
発熱	1名 (1.3%)	0名 (0.0%)	0名 (0.0%)
腸管皮膚ろう (腸と皮膚、または胃と皮膚の異常な接合)	1名 (1.3%)	0名 (0.0%)	0名 (0.0%)
回腸穿孔 (小腸の穴)	1名 (1.3%)	0名 (0.0%)	0名 (0.0%)
感冒	1名 (1.3%)	0名 (0.0%)	0名 (0.0%)
CDの悪化	1名 (1.3%)	0名 (0.0%)	0名 (0.0%)
後腹膜膿瘍 (腸管の裏側の組織に膿が溜まる状態)	1名 (1.3%)	0名 (0.0%)	0名 (0.0%)
白血球減少症 (感染症と闘う特定のタイプの白血球の減少)	0名 (0.0%)	1名 (1.4%)	0名 (0.0%)
発熱性好中球減少症 (感染症と闘う白血球が体内で減少する時に生じる発熱)	0名 (0.0%)	1名 (1.4%)	0名 (0.0%)
小腸の閉塞	0名 (0.0%)	1名 (1.4%)	0名 (0.0%)
副作用のために治験薬の投与を中止した患者さんの数	6名 (全患者の7.7%)	2名 (全患者の2.9%)	0名 (全患者の0.0%)
中止の理由	貧血 (赤血球数低値)、血管性浮腫、結膜炎 (目の充血および不快感)、発熱、回腸穿孔、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (筋肉損傷の徴候である可能性があり、筋肉痛を引き起こす)、そう痒、後腹膜膿瘍 (腸管の裏側の組織に膿が溜まる状態)、帯状疱疹 (ウイルスによって引き起こされる、痛みを伴う水疱性発疹)、CDの悪化		白血球減少症、CD悪化

グループ1 = パート1でプラセボ、パート3で高用量のウパダシチニブの投与を受けたグループ

グループ2 = パート1で高用量のウパダシチニブ、パート3で低用量のウパダシチニブの投与を受けたグループ

グループ3 = パート2で高用量のウパダシチニブ、パート3で低用量のウパダシチニブの投与を受けたグループ

パート3の期間中、患者さんの29.2% (47名) に副作用が認められました。よく見られた (いずれかのグループで2%以上の患者さんに認められた) 副作用についての情報を下の表に示します。最もよく見られた副作用は、ざ瘡、感冒、毛包炎 (毛髪の生えている場所の皮膚の感染) でした。

パート3			
	グループ1 (78名)	グループ2 (69名)	グループ3 (14名)
少なくとも1件の副作用が発現した患者数	28名 (全患者の35.9%)	18名 (全患者の26.1%)	1名 (全患者の7.1%)
よく見られた副作用 いずれかのグループで2%以上の患者さんに発現した副作用			
• ざ瘡	5名 (6.4%)	0名 (0.0%)	0名 (0.0%)
• 感冒	3名 (3.8%)	1名 (1.4%)	0名 (0.0%)
• 毛包炎 (毛髪の生えている場所の皮膚の感染)	3名 (3.8%)	0名 (0.0%)	0名 (0.0%)
• 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (筋損傷の徴候である可能性があり、筋肉痛を引き起こすことがある)	2名 (2.6%)	2名 (2.9%)	0名 (0.0%)
• 帯状疱疹 (ウイルスによって引き起こされる、痛みを伴う水疱性発疹)	2名 (2.6%)	2名 (2.9%)	0名 (0.0%)
• 口腔ヘルペス (口腔のウイルス感染)	2名 (2.6%)	0名 (0.0%)	0名 (0.0%)
• 白血球減少症 (感染症と闘う特定のタイプの白血球の減少)	0名 (0.0%)	2名 (2.9%)	0名 (0.0%)
• CDの悪化	1名 (1.3%)	2名 (2.9%)	0名 (0.0%)

グループ1 = パート1でプラセボ、パート3で高用量のウパダシチニブの投与を受けたグループ

グループ2 = パート1で高用量のウパダシチニブ、パート3で低用量のウパダシチニブの投与を受けたグループ

グループ3 = パート2で高用量のウパダシチニブ、パート3で低用量のウパダシチニブの投与を受けたグループ

## 5. 治験の全般的な結果はどうでしたか。

治験は計画通りに完了しました。この治験の主な目的は、中等度から重度のCDの症状があり他の治療薬では改善の見られなかった患者さんが、12週間の治療（パート1）後にウパダシチニブまたはプラセボに対してどのように反応するかを調べることでした。この治験の結果、ウパダシチニブの投与を受けた患者さんのCD症状が、プラセボの投与を受けた患者さんよりも改善が良好であることが示されました。

治療に対する反応は、臨床的寛解（症状の改善）および内視鏡的寛解（内視鏡検査で腸の改善を確認）に基づくものでした。

臨床的寛解は、クローン病活動性指数(CDAI)のスコア、並びに排便回数および腹痛スコア(SF/APS)に基づいています。内視鏡的寛解は内視鏡検査スコアに基づきます。

- CDAIは、腹痛、健康状態、合併症、体重変化などのCD症状の度合いを示す指数です。
- SF/APSは、軟便または水様便の1日回数および腹痛の回数を記録します。
- 内視鏡検査は、医師が小さなビデオカメラの付いた長い柔軟性のあるチューブを直腸に挿入して腸内を観察する検査です。

以下の情報は、Week 12（パート1終了時）における各種測定結果です。

CDAIの臨床的寛解（改善）達成者：

- プラセボ投与を受けた患者さんの21.1%。
- ウパダシチニブの投与を受けた患者さんの38.9%。

SF/APSの臨床的寛解（改善）達成者数：

- プラセボ投与を受けた患者さんの14.0%。
- ウパダシチニブの投与を受けた患者さんの39.8%。

内視鏡的寛解（改善）達成者数：

- プラセボ投与を受けた患者さんの3.5%。
- ウパダシチニブの投与を受けた患者さんの34.6%。

パート1およびパート2のウパダシチニブ投与とパート3の継続投与の結果は、安全であり忍容性も良好でした。副作用の発現件数および発現頻度は、中等度から重度のCDを有する患者さんについて予測されるものと同様でした。

## 6. この治験は患者さんと治験依頼者にどのように役立ちましたか。

この治験は、中等度から重度のCD患者さんの治療においてウパダシチニブがどのように作用するかを知るのに役立ちました。

この治験の結果、ウパダシチニブによる治療がプラセボによる治療と比較して安全かつ効果的であり、CD症状をより大きく改善することが示されました。

なお、この概要は本治験の結果のみを記載しており、他の治験の結果とは異なる可能性があります。

## 7. 将来的な何らかの治験の計画はありますか。

現在、様々な症状を有する患者さんを対象にした複数のウパダシチニブ治験が進行中です。

## 8. この治験の治験依頼者は誰ですか。

この治験はAbbVie社の依頼により実施されました。本概要は、患者支援団体による読みやすさのレビューを受けています。

## 9. この治験に関するより詳しい情報はどこで確認できますか。

治験課題名	生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容である中等症から重症の活動性クローン病患者を対象としたウパダシチニブ (ABT-494) の有効性及び安全性を評価する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照導入療法試験
治験実施計画書番号	M14-431
Clinicaltrials.gov	NCT03345836 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345836?term=NCT03345836&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345836?term=NCT03345836&amp;draw=2&amp;rank=1</a>
EudraCT	2017-001226-18 <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001226-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001226-18</a>
治験依頼者	AbbVie, Inc. 電話: +1 800-633-9110 <a href="https://www.abbvie.com/contactus.html">https://www.abbvie.com/contactus.html</a>

### 謝辞

AbbVie社は治験に参加された患者の皆様に対して、貴重なお時間とご協力をいただいたことに感謝申し上げます。

臨床治験への患者様のご参加は、医学を大きく発展させます。皆様有難うございました。

