

本資料は、米国アッヴィ社が 2018 年 10 月 22 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 11 月 6 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 11 月 6 日

アッヴィが開発中のウパダシチニブ、良好な第 II b 相試験のデータが潰瘍性大腸炎の患者さんにおいて有意な臨床的寛解の導入および臨床的奏功を示す

- 中等症または重症の活動性潰瘍性大腸炎患者さんを対象とした U-ACHIEVE 試験において、ウパダシチニブ(15 mg、30 mg および 45 mg、1 日 1 回投与)は、主要評価項目である臨床的寛解(Adapted Mayo スコアによる評価)、ならびに内視鏡的改善、臨床的寛解(Full Mayo スコアによる評価)および臨床的奏功を含むすべての副次評価項目を達成¹
- ウパダシチニブの全体的な安全性プロファイルは、すでに報告されているクローン病を対象とした第 II 相試験と一致、新たな安全性シグナルは検出されず¹
- U-ACHIEVE 試験の患者報告アウトカム・データでは、ウパダシチニブを投与された患者さんにおいて、潰瘍性大腸炎の症状、健康関連の生活の質、疲労および日常活動の遂行力が有意に改善^{2,3}
- 潰瘍性大腸炎を対象とするウパダシチニブの第 III 相試験はすでに開始
- アッヴィが開発した経口選択的 JAK1 阻害薬のウパダシチニブは、潰瘍性大腸炎および複数の免疫疾患を対象に 1 日 1 回投与の治療薬として試験を実施中⁴⁻¹¹

イリノイ州ノースシカゴ、2018 年 10 月 22 日(米国時間)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、中等症または重症の活動性潰瘍性大腸炎の成人患者さんを対象に開発中の選択的 JAK1 阻害薬、ウパダシチニブの導入療法および維持療法を評価する、進行中の第 II b 相/III 相用量設定試験、U-ACHIEVE 試験において良好な結果が得られたことを発表しました¹。投与 8 週後、ウパダシチニブ(15 mg、30 mg および 45 mg、1 日 1 回投与)は、主要評価項目である臨床的寛解(Adapted Mayo スコアによる評価)およびすべての副次評価項目を達成しました¹。これらの臨床データおよび本試験の患者報告アウトカム・データは、オーストリアのウィーンで開催中の 2018 年欧州消化器病(UEG)週間で発表されています。ウパダシチニブは、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。



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・ホンツアレニコ医学博士(M.D.)は次のように述べています。「潰瘍性大腸炎の治療は大きく進歩してきましたが、患者さんは未だに、疾患のコントロールを可能とするウパダシチニブのような治療薬を必要としています。今回の結果は、潰瘍性大腸炎を対象にウパダシチニブをさらに評価する第Ⅲ相臨床試験の開始を支持するものであり、炎症性腸疾患とともに生きる方々に向けた治療の選択肢を開発していく、アッヴィの確固としたコミットメントを強く示すものです」

本試験では、投与 8 週後において臨床的寛解(Adapted Mayo スコアによる評価)を達成した患者さんの数がプラセボ群(0%)に比較して、ウパダシチニブ群(15 mg 群、30 mg 群および 45 mg 群でそれぞれ 14%、14%および 20%)で有意に上回っていることが示されました¹。加えて、ウパダシチニブ 15 mg 群、30 mg 群および 45 mg 群全体では、投与 8 週後に、内視鏡的改善、臨床的寛解(Full Mayo スコアによる評価)および臨床的奏功(Adapted Mayo スコアによる評価)を含む重要な副次評価項目も達成しました¹。ウパダシチニブ 7.5 mg 群では、主要評価項目は達成されませんでした¹。これらの結果は、「Efficacy and safety of upadacitinib as an induction therapy for patients with moderately to severely active ulcerative colitis: data from the phase 2b study U-ACHIEVE (中等症または重症の活動期潰瘍性大腸炎患者への導入療法とするウパダシチニブの有効性および安全性: 第Ⅱb相 U-ACHIEVE 試験のデータ)」と題する口頭発表として、本日、午後 2:12 から 2:24 [中央ヨーロッパ夏時間(CEST)]に公表されます。

U-ACHIEVE 試験での投与 8 週間後の有効性結果 ¹					
	ウパダシチニブ				プラセボ (n=46)
	7.5 mg 1 日 1 回 (n=47)	15 mg 1 日 1 回 (n=49)	30 mg 1 日 1 回 (n=52)	45 mg 1 日 1 回 (n=56)	
臨床的寛解 (Adapted Mayo スコアによる評価) ^a	9%	14%*	14%*	20%**	0%
内視鏡的改善 ^b	15%*	31%***	27%***	36%***	2%
臨床的寛解(Full Mayo スコアによる評価) ^c	9%	10%*	12%*	20%**	0%
臨床的奏功 (Adapted Mayo スコアによる評価) ^d	30*	45%***	44%***	50%***	13%

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001

^a 臨床的寛解[Adapted Mayo スコア(医師による総合評価を含まない Mayo スコア)は、排便回数サブスコア(SFS)が 1 以下、直腸出血サブスコア(RBS)が 0、かつ内視鏡所見サブスコア(ES)が 1 以下と定義しました。



^b 内視鏡的改善は、ES が 1 以下と定義しました。

^c 臨床的寛解 (Full Mayo スコアによる評価) は Full Mayo スコアが 2 以下、かつ 1 を超えるサブスコアが無しと定義しました。

^d 臨床的奏功 (Adapted Mayo スコアによる評価) は、Adapted Mayo スコアによる評価のベースラインからの減少が 2 ポイント以上かつ 30% 以上、かつ RBS の減少が 1 以上または RBS の絶対値が 1 以下であることと定義しました。

本試験での安全性プロファイルは、すでに報告されているクローン病を対象とした第 II 相試験と一致していました¹。新たな安全性シグナルは検出されませんでした¹。重篤な有害事象の発生率は、プラセボ群での 11% に対し、ウパダシチニブ 7.5 mg 群、15 mg 群、30 mg 群および 45 mg 群ではそれぞれ 0%、4%、6% および 5% でした¹。重篤な感染症の発症率は、プラセボ群の 4% に対し、ウパダシチニブ 7.5 mg 群、15 mg 群、30 mg 群および 45 mg 群ではそれぞれ 0%、2%、0% および 4% でした¹。ウパダシチニブ 45 mg 群の患者さんで帯状疱疹が 1 件および 7.5 mg 群の患者さんで悪性腫瘍 (悪性黒色腫) が 1 件報告されました。静脈血栓塞栓性事象、主要な心血管系有害事象および死亡は報告されませんでした¹。

カリフォルニア大学サンディエゴ校 医学部教授 消化器科室長、炎症性腸疾患センター長、および本試験の治験責任医師であるウィリアム・サンドボーン医師 (M.D.) は次のように述べています。「潰瘍性大腸炎は患者さんの日常生活に大きな影響を与え、その症状を管理することは簡単ではありません。U-ACHIEVE 試験には、治療が困難な潰瘍性大腸炎の患者さんが参加し、このうち多くの患者さんでは過去の生物学的製剤を含む複数の治療が無効でした。今回の結果は、潰瘍性大腸炎の患者さんにとって重要な治療選択肢となり得るウパダシチニブの可能性について私たちの理解をさらに広げるものです」

患者報告アウトカムにおいてウパダシチニブの影響を示した U-ACHIEVE 試験の 2 種の解析データも UEG 週間で発表されました。一方の解析結果では、ウパダシチニブを投与された患者さんにおいて、便意切迫、腹痛、直腸出血および排便回数を含む潰瘍性大腸炎の症状について、プラセボを上回る改善を示しました²。今回の発表は、「Induction Therapy of Upadacitinib is Associated with Improved Symptoms in Bowel Urgency and Abdominal Pain for Patients with Ulcerative Colitis: Data from U-ACHIEVE (ウパダシチニブの導入療法と潰瘍性大腸炎患者における便意切迫および腹痛症状の改善との関連: U-ACHIEVE 試験のデータ)」と題して、10 月 22 日 (月曜日) 午後 12:40 から 12:45 [中央ヨーロッパ夏時間 (CEST)] のポスターチャンプセッションで紹介されました。このセッションでは、UEG 週間の Scientific Committee が選んだ、当日の上位 12 のポスター発表に焦点が当てられています。もう一方の解析では、プラセボと比較して、ウパダシチニブ投与 8 週後に疾患特有の健康関連の生活の質、疲労、労働生産性および日常活動の遂行において臨床的な意味を持つ改善を示した患者さんが多く報告されました³。この結果について



ては、「Improved Patient-Reported Outcomes with Upadacitinib as an Induction Therapy for Patients with Ulcerative Colitis: Data from U-ACHIEVE (潰瘍性大腸炎患者への導入療法とするウパダシチニブの患者報告アウトカムの改善:U-ACHIEVE 試験のデータ)」と題してポスターセッション IBD I(10月22日(月曜日))で発表されました。

患者報告アウトカムは、患者さんが自身の疾患による身体的、心理的および社会的な負担をどのように把握しているかを理解するための重要なスコアです¹²。疾患の影響を評価する際に患者報告アウトカム・データを使用することにより、医療従事者は実態を把握する上で有益な見識を得ることができます¹²。

U-ACHIEVE 試験について¹

U-ACHIEVE 試験は、進行中の第Ⅱb相／Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験で、中等症または重症の活動性潰瘍性大腸炎の患者さんを対象に導入療法および維持療法におけるウパダシチニブの安全性および有効性を評価することを目的としています。本試験の第Ⅱb相の目的は、臨床的寛解導入時にプラセボと比較した、ウパダシチニブの用量反応、有効性および安全性を明らかにすることで、第Ⅲ相試験では、さらなる評価によりウパダシチニブの導入用量が特定されます前の行に移動。本試験では、副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤または生物学的製剤による治療で十分な効果が認められなかった、効果が消失した、あるいは不耐容であった患者さんが登録されました。患者さんは、導入療法として1日1回、8週間のプラセボまたはウパダシチニブ7.5 mg、15 mg、30 mgもしくは45 mgのいずれか用量に無作為に割り付けられました。第Ⅱb相試験の主要評価項目は、投与8週時点で臨床的寛解[排便回数のサブスコア(SFS)が1以下、直腸出血のサブスコア(RBS)が0で、かつ内視鏡所見のサブスコア(ES)が1以下と定義]を達成した患者さんの割合としました。副次評価項目は、投与8週時点での内視鏡的改善(ESが1以下)、臨床的寛解(Full Mayoスコアが2以下、かつ1を超えるサブスコアなし)および臨床的奏功(Adapted Mayoスコアのベースラインからの減少が2ポイント以上かつAdapted Mayoスコアのベースラインから30%以上、かつRBSの減少が1以上またはRBSの絶対値が1以下)としました。詳しい情報は www.clinicaltrials.gov (NCT02819635) で閲覧可能です。

ウパダシチニブの第Ⅲ相潰瘍性大腸炎プログラム^{10,13,14}

ウパダシチニブのグローバル第Ⅲ相潰瘍性大腸炎プログラムでは、3件のピボタル試験を通じて、中等症または重症の活動性潰瘍性大腸炎の患者さん1,300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ます。有効性を評価する重要な評価項目は、Adapted Mayoスコアにより評価する臨床的寛解、Adapted Mayoスコアにより評価する臨床的奏功、内視鏡的改善および内視鏡的反応です。詳しい情報は www.clinicaltrials.gov (NCT02819635、NCT03653026、NCT03006068) で閲覧可能です。



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、1日1回経口投与、低分子の選択的 JAK1 阻害薬で、中等症または重症の活動性潰瘍性大腸炎およびその他の免疫関連疾患の治療薬として開発が進められています^{4,5}。関節リウマチ、関節症性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎およびアトピー性皮膚炎を対象にウパダシチニブの第Ⅲ相試験が進行中であり、さらに、強直性脊椎炎の治療薬としての開発も進められています⁶⁻¹¹。

ウパダシチニブは開発中の経口薬で、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、グローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業です。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を行っています。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、がん、C型慢性肝炎などの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。Twitter アカアカウント [@abbvie](https://twitter.com/abbvie)、[Facebook](https://www.facebook.com/abbvie)、[LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/abbvie) や [Instagram](https://www.instagram.com/abbvie) でも情報を公開しています。

アッヴィ 今後の見通しに関する記述

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記述」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記述となります。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記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記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2017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記述を更新する義務を負わないものとします。

1. Sandborn, W.J., et al. Presentation #OP195. United European Gastroenterology (UEG) Week 2018. October 23, 2018.
2. Ghosh, S., et al. Presentation #P0348. United European Gastroenterology (UEG) Week 2018. October 22, 2018.
3. Ghosh, S., et al. Presentation #P0336. United European Gastroenterology (UEG) Week 2018. October 22, 2018.
4. Parmentier J, Voss J, Graff C et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatology*. 2018;2(1).
5. Pipeline – Our Science | AbbVie. AbbVie. 2018. Available at: <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline.html>. Accessed on September 25, 2018.
6. A Study Comparing Upadacitinib (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*. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675426>. Accessed on September 25, 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*. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03104400>. Accessed on September 25, 2018.
8. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Immunomodulators or Anti-TNF Therapy. *ClinicalTrials.gov*. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02365649>. Accessed on September 25, 2018.
9. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (SELECT Axis 1). *ClinicalTrials.gov*. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03178487>. Accessed on September 25, 2018.
10. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) for Induction and Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC). *ClinicalTrials.gov*. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02819635>. Accessed on September 25, 2018.
11. A Study to Evaluate ABT-494 (Upadacitinib) in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *ClinicalTrials.gov*. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02925117>. Accessed on September 25, 2018.
12. Deshpande, PR et al. Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2011 Oct-Dec; 2(4): 137–144.
13. A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *ClinicalTrials.gov*. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03653026>. Accessed on September 25, 2018.
14. A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Ulcerative Colitis (UC). *ClinicalTrials.gov*. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03006068>. Accessed on September 25, 2018.