

本資料は、米国アッヴィ社が 2021 年 1 月 7 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 1 月 22 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、乾癬性関節炎(関節症性乾癬)、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 1 月 22 日

### リサンキズマブ、クローン病患者に対する 2 つの第 III 相寛解導入療法試験において、有意に高い臨床的寛解および内視鏡的改善を示す

- 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を達成したクローン病患者さんの割合は、いずれの試験においても、プラセボ群と比較してリサンキズマブの 2 つの用量(600 mg および 1200 mg)群で有意に高い結果を達成<sup>1,2</sup>
- 全体的な安全性に関する試験結果は、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<sup>1-6</sup>
- 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<sup>1,2,7,8</sup>
- クローン病を含む炎症性腸疾患(IBD)を有する患者さんは全世界で 350 万人以上、その発症率は上昇中<sup>9</sup>

イリノイ州ノースシカゴ、2021 年 1 月 7 日(米国時間)ーアッヴィ(NYSE: ABBV)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 2 つの第 III 相寛解導入療法試験(ADVANCE 試験および MOTIVATE 試験)において良好な結果が得られ、リサンキズマブの 2 つの用量(600 mg および 1200 mg)群がいずれも、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を達成したことを発表しました<sup>1,2</sup>。ADVANCE 試験は、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<sup>1</sup>、MOTIVATE 試験は、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を対象とした試験です<sup>2</sup>。

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。「クローン病は進行性の疾患であるため、症状だけでなく内視鏡的改善を達成できる治療選択肢を提供することが極めて重要です。現在、様々な治療選択肢があるにもかかわらず、依然と

して多くの患者さんが疾患のコントロールを実現していません。今回、良好な結果が得られたことから、IL-23 を標的とした治療により、クローン病を速やかに改善させることが可能であることが明らかになりました。今後も、リサンキズマブが臨床的・内視鏡的な治療効果を向上させ、クローン病患者さんの負担軽減につながることを明らかにする研究を進めていきます」

両試験ともに、臨床的寛解は CDAI(クローン病活動指数)および PRO-2(2 項目からなる患者報告アウトカム)を用いて評価しました<sup>1,2</sup>。ADVANCE 試験において、リサンキズマブ 600 mg 群および 1200 mg 群で、12 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が有意に高い結果となりました(リサンキズマブ 600 mg 群 45%、1200 mg 群 42%に対し、プラセボ群 25%、 $p<0.001$ )<sup>1</sup>。PRO-2 に基づく臨床的寛解についても、同様の結果が得られました(リサンキズマブ 600 mg 群 43%、1200 mg 群 41%に対し、プラセボ群 21%、 $p<0.001$ )<sup>1</sup>。また、12 週時に内視鏡的改善を達成した割合も、リサンキズマブの 2 つの用量群はプラセボ群と比較して有意に高い結果でした(リサンキズマブ 600 mg 群 40%、1200 mg 群 32%に対し、プラセボ群 12%、 $p<0.001$ )<sup>1</sup>。

MOTIVATE 試験において、12 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、リサンキズマブ 600 mg 群で 42%、1200 mg 群で 41%であったのに対し、プラセボ群では 19%でした( $p<0.001$ )<sup>2</sup>。また、PRO-2 に基づく臨床的寛解を達成した割合も、リサンキズマブの 2 つの用量群はプラセボ群と比較して有意に高い結果でした(リサンキズマブ 600 mg 群 35%、1200 mg 群 39%に対し、プラセボ群 19%、 $p=0.001$ (600 mg 群)、 $p<0.001$ (1200 mg 群))<sup>2</sup>。さらに、内視鏡的改善を達成した割合は、リサンキズマブ 600 mg 群で 29%、1200 mg 群で 34%であったのに対し、プラセボ群では 11%でした( $p<0.001$ )<sup>2</sup>。

さらに、多重性を調整した重要な副次評価項目においても、有意な臨床的および内視鏡的な治療効果が示され、症状の改善は 4 週時という早期の段階で認められました<sup>1,2</sup>。両試験ともに治療 4 週間後の CDAI に基づく臨床的改善を達成した割合において、リサンキズマブの 2 つの用量群はプラセボ群と比較して有意に高い結果でした<sup>1,2</sup>。ADVANCE 試験では、リサンキズマブ 600 mg 群 41%、1200 mg 群 37%であったのに対し、プラセボ群では 25%( $p<0.001$ (600 mg 群)、 $p=0.008$ (1200 mg 群))<sup>1</sup>、MOTIVATE 試験では、リサンキズマブ 600 mg 群 36%、1200 mg 群 33%であったのに対し、プラセボ群では 21%でした( $p=0.002$ (600 mg)、 $p=0.012$ (1200 mg))<sup>2</sup>。

カルガリー大学内科教授兼 IBD 部門長のリモ・パナチオーネ医学博士(M.D.)は次のように述べています。「早期に臨床的寛解と内視鏡的改善の双方を達成し患者さんを救うことは、クローン病治療における最大の目標です。リサンキズマブ群で有意に多くの患者さんが、投与開始後 12 週時に両評価項目を達成するとともに、4 週時に症状の改善を認められたのは素晴らしいことです。これらの良好なデータは、クローン病に対するリサンキズマブの治療上の可能性をさらに評価することにつながると思います」

12週時の有効性の結果*						
	ADVANCE試験 <sup>1</sup>			MOTIVATE試験 <sup>2</sup>		
	リサンキズマブ 600 mg群 (n=336)	リサンキズマブ 1200 mg群 (n=339)	プラセボ群 (n=175)	リサンキズマブ 600 mg群 (n=191)	リサンキズマブ 1200 mg群 (n=191)	プラセボ群 (n=187)
臨床的寛解 (CDAI) <sup>a</sup>	45%	42%	25%	42%	41%	19%
臨床的寛解 (PRO-2) <sup>b</sup>	43%	41%	21%	35%	39%	19%
内視鏡的 改善 <sup>c</sup>	40%	32%	12%	29%	34%	11%

\* 両試験において、主要評価項目は 12 週時の臨床的寛解(米国内では CDAI、米国外では PRO-2 に基づく評価)および内視鏡的改善(米国内外で共通)。両試験ともに、上記のすべての評価項目で  $p \leq 0.001$  を達成。

<sup>a</sup> 臨床的寛解(CDAI)は、CDAI スコアが 150 未満の場合と定義。

<sup>b</sup> 臨床的寛解(PRO-2)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。

<sup>c</sup> 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いるベースラインの 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。

両試験ともに、12 週間の寛解導入療法期間における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おり<sup>1-6</sup>、新たな安全性のリスクは認められませんでした<sup>1-6</sup>。

ADVANCE 試験において、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 600 mg 群で 7.2%、1200 mg 群で 3.8%、プラセボ群では 15.1%でした<sup>1</sup>。リサンキズマブ群で最も多く認められた有害事象(AE)は、頭痛、上咽頭炎および疲労でした<sup>1</sup>。重篤な感染症の発現率は、リサンキズマブ 600 mg 群で 0.8%、1200 mg 群で 0.5%、プラセボ群では 3.8%でした<sup>1</sup>。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 600 mg 群 2.4%、1200 mg 群で 1.9%、プラセボ群では 7.5%でした<sup>1</sup>。ADVANCE 試験では、プラセボ群で死亡例が 2 例報告されました<sup>1</sup>。主要有害心血管イベント(MACE)やアナフィラキシー反応と判定、報告された事象はありませんでした<sup>1</sup>。

MOTIVATE 試験において、SAE が発現した患者さんの割合は、リサンキズマブ 600 mg 群で 4.9%、1200 mg 群で 4.4%、プラセボ群では 12.6%でした<sup>2</sup>。リサンキズマブ群で最も多く認められた AE は、頭痛、関節痛および上咽頭炎でした<sup>2</sup>。重篤な感染症の発現率は、リサンキズマブ 600 mg 群で 0.5%、1200 mg 群で 1.0%、プラセボ群では 2.4%でした<sup>2</sup>。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 600 mg 群で 1.0%、1200 mg 群で 2.4%、プラセボ群では 8.2%でした<sup>2</sup>。死亡例は、リサンキズマブ 1200 mg 群で 1 例報告されました。死亡原因は、試験開始後 8 日目に診断された肺扁平上皮がんであり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判定されました<sup>2</sup>。MACE やアナフィラキシー反応と判定、報告された事象はありませんでした<sup>2</sup>。

ADVANCE 試験および MOTIVATE 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。現在、クローン病に対する維持療法試験が進行中であり、完了次第、これらの寛解導入療法試験結果とともに、規制当局に提出する予定です。

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<sup>9-11</sup>。進行性の疾患であり、時間経過とともに悪化します<sup>10,11</sup>。さらにク

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<sup>12</sup>。

### **ADVANCE 試験および MOTIVATE 試験について**<sup>1,2,13,14</sup>

ADVANCE 試験および MOTIVATE 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に、リサンキズマブの有効性と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、プラセボ対照、寛解導入療法試験です。この 2 つの第 III 相寛解導入療法試験の目的は、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、評価することです。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、MOTIVATE 試験は、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を対象としました。

両試験ともに、米国内と米国外でわずかに異なる主要および副次評価項目を設定しました。主要評価項目は、12 週時の臨床的寛解 (米国内では CDAI を用い、CDAI スコア 150 未満を寛解と定義しました。米国外では PRO-2 を用い、1 日の排便回数と腹痛スコアにより評価しました)、および、内視鏡的改善 (米国内外で共通) でした。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いるベースラインの 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。

多重性を調整した重要な副次評価項目として、4 週時の CDAI に基づく臨床的改善 (CDAI スコアがベースラインに比べ 100 ポイント以上減少 (CDAI100)) などを評価しました。詳細は、[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (ADVANCE 試験: NCT03105128、MOTIVATE 試験: NCT03104413) 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<sup>15,16</sup>。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<sup>15,16</sup>。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(75 mg 製剤を2本投与)で、0週および4週時の投与後、12週毎に皮下注射で投与します。また、リサンキズマブは、2019年4月にEUにおいても承認されました。クローン病、乾癬性関節炎(関節症性乾癬)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<sup>7,8,13,14</sup>。リサンキズマブのクローン病に対する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。

### 米国におけるリサンキズマブについて<sup>16</sup>

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<sup>16</sup>

#### 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、本剤の処方に先立って、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、疲労、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](http://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](http://www.abbvie.com)をご覧ください。Twitter 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。

## 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 2019 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: ABVRRTI71474.
  2. AbbVie. Data on File: ABBVRR171526.



3. 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. *The Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):650-661.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. A Study to Assess the Safety and Efficacy of Risankizumab for Maintenance in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (LIMMITLESS). *ClinicalTrials.gov*. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03047395>. Accessed on December 18, 2020.
8. 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*. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03671148>. Accessed on December 18, 2020.
9. 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.
10. 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 December 18, 2020.
11. 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 December 18, 2020.
12. 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 December 18, 2020.
13. A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. *ClinicalTrials.gov*. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03105128>. Accessed on December 18, 2020.
14. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Failed Prior Biologic Treatment. *ClinicalTrials.gov*. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03104413>. Accessed on December 18, 2020.
15. Duvallet, 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.