

本資料は、米国アッヴィ社が 2022 年 2 月 24 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 3 月 15 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 3 月 15 日

### ウパダシチニブの 2 番目の第 III 相寛解導入療法試験において、クローン病患者さんの臨床的および内視鏡的転帰の改善を確認

- 中等症から重症のクローン病患者さんを対象とした 2 番目の第 III 相導入療法試験である U-EXCEL 試験において、プラセボ群と比較して、ウパダシチニブ(45 mg、1 日 1 回投与による寛解導入療法)群で有意に高い割合の患者さんが、主要評価項目である 12 週時の臨床的寛解<sup>a,b</sup> および内視鏡的改善<sup>c</sup> のいずれも達成<sup>1</sup>
- 今回の試験において、ウパダシチニブ群はほとんどの主な副次評価項目を達成し、この試験結果は最初の第 III 相寛解導入療法試験である U-EXCEED 試験と同様の結果<sup>1</sup>
- 12 週時にステロイド不使用での臨床的寛解<sup>d</sup> を達成した患者さんの割合も、プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で有意に高い結果<sup>1</sup>
- 安全性に関する結果は、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一致し、新たな安全性リスクは認められず<sup>1-6</sup>
- ウパダシチニブはアッヴィが発見し、開発した選択的かつ可逆的な JAK(ヤヌスキナーゼ)阻害剤であり、中等症から重症のクローン病およびその他複数の免疫関連炎症性疾患に対する経口剤として開発中<sup>1,6-14</sup>

イリノイ州ノースシカゴ、2022 年 2 月 24 日(米国時間)—アッヴィ(NYSE:ABBV)は、第 III 相寛解導入療法試験である U-EXCEL 試験において良好なトップライン結果を発表し、ウパダシチニブ(45 mg、1 日 1 回)が主要評価項目である 12 週時の臨床的寛解<sup>a,b</sup> および内視鏡的改善<sup>c</sup> のいずれも達成したことを報告しました<sup>1</sup>。U-EXCEL 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の安全性と有効性を評価する、2 つの第 III 相寛解導入療法試験のうちの 2 番目の試験です<sup>1</sup>。

アッヴィの vice chairman 兼 president の Michael Severino M.D.は次のように述べています。「今回の試験結果は、U-EXCEED 試験のデータを裏付けるとともに、ウパダシチニブが中等症から重症のクローン病患者さんの臨床的および内視鏡的転帰に影響を及ぼす可能性があることを示唆するものです。多くの消化器専門医との数十年にわたる協力関係は、炎症性腸疾患の患者さんのために多くの治療選択肢を発見し開発するという、アッヴィのコミットメントを示しています」

U-EXCEL 試験では、U-EXCEED 試験と同一の主要評価項目および主な副次評価項目を採用し、臨床的寛解をクローン病活動性指数 (CDAI) および患者さんの報告による排便回数/腹痛症状 (SF/AP) を指標として評価しました<sup>1</sup>。ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与による 12 週間の寛解導入療法を行ったウパダシチニブ群では、プラセボ群と比較して有意に高い割合の患者さんが 12 週時に CDAI に基づく臨床的寛解を達成しました(それぞれ 49%、29%、 $p < 0.0001$ )<sup>1</sup>。SF/AP 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(ウパダシチニブ群 51%、プラセボ群 22%、 $p < 0.0001$ )<sup>1</sup>。ウパダシチニブ 45 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合の患者さんが 12 週時に内視鏡的改善を達成しました(それぞれ 46%、13%、 $p < 0.0001$ )<sup>1</sup>。

U-EXCEED 寛解導入療法試験の結果と同様に、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、12 週時に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<sup>d</sup>を達成した患者さんの割合においても、ウパダシチニブ 45 mg 群がプラセボ群と比較して有意に高値を示しました<sup>1</sup>。また、2 週時に CR-100 に基づく早期症状改善 (CDAI がベースラインから 100 ポイント以上減少)した患者さんの割合、および 4 週時に臨床的寛解を達成した患者さんの割合も、ウパダシチニブ 45 mg 群が有意に高値を示しました<sup>1</sup>。

メイヨークリニック(ミネソタ州ロチェスター)の消化器病学および肝臓病学部門の教授 (professor of medicine in the division of gastroenterology and hepatology at Mayo Clinic in Rochester, Minnesota) で U-EXCEL 試験の治験責任医師である Edward V. Loftus Jr. M.D.は次のように述べています。「今回の試験において、免疫抑制剤や生物学的製剤で十分な効果が得られなかった中等症から重症のクローン病患者さんにおいて有意な改善が認められたことは大変喜ばしいことです。この結果から、ウパダシチニブは、既存治療や生物学的治療を受けたものの、諸症状や腸管の炎症を含む疾患のコントロールが困難な患者さんの助けになる可能性があることが示唆されました」

12 週時の有効性の結果 <sup>1</sup>		
	プラセボ群 (n=176)	ウパダシチニブ45 mg群 (n=350)
臨床的寛解(CDAIに基づく) <sup>a</sup>	29%	49%*
臨床的寛解(SF/APIに基づく) <sup>b</sup>	22%	51%*
内視鏡的改善 <sup>c</sup>	13%	46%*

\* 12 週時の臨床的寛解(米国 FDA 管轄地域では CDAI、EU EMA 管轄地域では SF/API 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。両主要評価項目において、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)。

a 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。

b SF(排便回数)/API(腹痛)に基づく臨床的寛解(PRO-2とも呼ばれます)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回以下であり、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。

c 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であった患者さんについて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。

12 週間の二重盲検、プラセボ対照期間におけるウパダシチニブ 45 mg の安全性プロファイルは、様々な適応症を対象としたこれまでの試験で確認された安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性リスクは認められませんでした<sup>1</sup>。ウパダシチニブ 45 mg 群で最も多く認められた有害事象は、ざ瘡と貧血でした<sup>1</sup>。重篤な有害事象はウパダシチニブ 45 mg 群では 6.9%、プラセボ群では 6.8%の患者さんに認められました<sup>1</sup>。重篤な感染症の発現率はウパダシチニブ 45 mg 群では 1.1%、プラセボ群では 1.7%でした<sup>1</sup>。ウパダシチニブ 45 mg 群の 2.9%の患者さんで帯状疱疹が報告されましたが、いずれも非重篤でした<sup>1</sup>。プラセボ対照期間中に消化管穿孔と判定された症例も死亡例も認められませんでした<sup>1</sup>。主要心血管イベント(MACE)と判定された例がプラセボ群で 1 例報告されました<sup>1</sup>。

ウパダシチニブ 45 mg の投与を受けている患者さんで 12 週時に臨床的寛解が達成されなかった患者さんを、さらに 12 週間ウパダシチニブ 30 mg を継続投与するコホートに組み入れました<sup>1</sup>。このコホートでは、COVID-19 による死亡例が 1 例確認されています<sup>1</sup>。プラセボの投与を受けている患者さんで 12 週時に臨床的寛解が達成されなかった患者さんを、12 週間ウパダシチニブ 45 mg を投与するコホートに組み入れました<sup>1</sup>。これらの患者さんにおいて、消化管穿孔と判定された例が 1 例報告されました<sup>1</sup>。

U-EXCEL 試験では、治験薬投与下で MACE、悪性腫瘍または静脈血栓塞栓性イベントと判定された例は、ウパダシチニブの投与を受けた患者さんにおいて報告されませんでした<sup>1</sup>。

U-EXCEL 試験の詳細な結果は、学会や査読誌にて公表する予定です。最初の寛解導入療法試験である U-EXCEED 試験の第 III 相パートで得られた主要な結果は [2021 年 12 月](#) に発表されており、両試験から継続する維持療法試験が現在進行中です。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。

d ステロイド不使用での臨牀的寛解とは、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において、臨牀的寛解(CDAI が 150 未満または SF/AP で 1 日の平均 SF が 2.8 回以下でベースラインからの悪化がなく、かつ 1 日の平均 AP スコアが 1 以下でベースラインからの悪化がない)が得られるとともにコルチコステロイドの使用を中止している場合と定義しました。

## 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>15-17</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ます<sup>16,17</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>18</sup>。

## U-EXCEL 試験について<sup>1,14</sup>

U-EXCEL 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、ウパダシチニブ 45 mg による寛解導入療法の有効性と安全性を評価することを目的とした 2 つの第 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のうち 2 番目の試験です。U-EXCEL 試験には、1 剤以上の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が対象となりました。

U-EXCEL 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、12 週時の臨牀的寛解(米国 FDA の管轄地域では CDAI を用い、EU EMA の管轄地域では 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)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) (NCT03345849)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

アヅヴィの科学者が発見し、開発したウパダシチニブは、選択的かつ可逆的なヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤で、複数の免疫関連炎症性疾患を対象に研究が進められています<sup>6-14,21</sup>。酵素およ



び細胞を用いた分析系において、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>21</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、アトピー性皮膚炎、関節症性乾癬(乾癬性関節炎)、体軸性脊椎関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、巨細胞性動脈炎および高安動脈炎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年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: ABVRRTI73568.
  2. Cohen S., et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct 28;80(3):304-11.
  3. Mease, P.J., et al. Upadacitinib in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to Biologics: 56-Week Data from the Randomized Controlled Phase 3 SELECT-PsA 2 Study. *Rheumatol Ther*. 2021 Apr 28. doi: 10.1007/s40744-021-00305-z. Online ahead of print.
  4. Guttman-Yassky E., et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate, double-blind, randomized controlled phase 3 studies. *Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(21)00588-2.
  5. Van der Heijde, D., et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2108-2117. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6. Epub 2019 Nov 12.





6. RINVOQ [Summary of Product Characteristics]. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG; September 2021. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf).
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. 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.
15. Kaplan, G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015Dec;12(12):720-7. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.
16. 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.
17. 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.
18. 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 January 11, 2022.
19. 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.
20. 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.
21. RINVOQ® (upadacitinib) [Package Insert]. North Chicago, Ill.: AbbVie Inc.