

本資料は、米国アッヴィ社が 2023 年 4 月 17 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、2023 年 5 月 12 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)、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、アトピー性皮膚炎および中等症から重症の潰瘍性大腸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

2023 年 5 月 12 日

アッヴィ、ウパダシチニブについて、中等症から重症の活動性クローン病に対する治療薬として欧州委員会より承認を取得

- 欧州連合(EU)におけるウパダシチニブの 7 番目の適応症であり、中等症から重症の活動性クローン病の成人患者さんの経口治療薬として承認された最初かつ唯一のヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤
- アッヴィの炎症性腸疾患のポートフォリオにおいて、1 年未満で承認を取得した消化器疾患領域での 3 番目の適応症
- 12 週時および 52 週時に、主要評価項目である内視鏡的改善および臨床的寛解、ならびに主な副次評価項目であるステロイド不使用での臨床的寛解を達成した患者さんの割合は、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¹⁻⁴。クローン病における安全性の結果は、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おおむね一致^{1,5-9}
- クローン病は、胃腸管(消化器)に炎症を引き起こす慢性全身性疾患であり、手術などの緊急処置を要する合併症をきたすこともある進行性の疾患^{10,11}

イリノイ州ノースシカゴ、2023 年 4 月 17 日(米国時間)—アッヴィ(NYSE:ABBV)は本日、ウパダシチニブ 45 mg(寛解導入療法時の用量)、ならびに 15 mg および 30 mg(維持療法時の用量)について、既存治療または生物学的製剤のいずれかで効果不十分、効果減弱または不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病の成人患者さんに対する最初の経口ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤として、欧州委員会(EC)より承認されたことを発表しました¹⁻⁴。

アッヴィの senior vice president, research and development, chief scientific officer である Thomas Hudson, M.D.は次のように述べています。「ECによるクローン病を対象としたウパダシチニブの承認は、内視鏡的改善や症状緩和の持続を可能とする最初で唯一の 1 日 1 回投与の経口

治療薬を提供し、患者さんの日常生活に大きな変化をもたらさう、重要な節目となります。既存治療では治療目標を達成するのに十分な疾患コントロールを得られない患者さんのため、私たちは新たな治療選択肢によって IBD (炎症性腸疾患) ポートフォリオの拡大に挑戦を続けていきます」

EC による今回の承認は、2 つの寛解導入療法試験 (U-EXCEED および U-EXCEL 試験)、ならびに維持療法試験 (U-ENDURE 試験) から得られたデータに基づいています¹。寛解導入療法試験におけるウパダシチニブ 45 mg、ならびに維持療法試験におけるウパダシチニブ 15 mg および 30 mg で、プラセボと比較して主要評価項目および主な副次評価項目について統計学的に有意差が認められました¹⁻⁴。

第 III 相プログラムの主要評価項目に関する結果は以下の通りです¹⁻⁴。

- 内視鏡的改善[†]**: U-EXCEED および U-EXCEL 試験において、12 週時に内視鏡的改善を達成した患者さんの割合は、ウパダシチニブ 45 mg 群でそれぞれ 35% および 46% であったのに対し、プラセボ群では 4% および 13% でした¹。U-ENDURE 試験において、52 週時に内視鏡的改善を達成した患者さんの割合は、ウパダシチニブ 15 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ 28% および 40% であったのに対し、プラセボ群では 7% でした¹。
- 臨床的寛解[‡]**: U-EXCEED および U-EXCEL 試験において、12 週時に臨床的寛解を達成した患者さんの割合は、ウパダシチニブ 45 mg 群でそれぞれ 40% および 51% であったのに対し、プラセボ群では 14% および 22% でした¹。さらに、U-ENDURE 試験において、52 週時に臨床的寛解を達成した患者さんの割合は、ウパダシチニブ 15 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ 36% および 46% であったのに対し、プラセボ群では 14% でした¹。

主な副次評価項目および追加された評価項目は以下の通りです。

- ステロイド不使用での臨床的寛解[‡]**: U-EXCEED および U-EXCEL 試験において、12 週時にステロイド不使用での寛解を達成した患者さんの割合は、ウパダシチニブ 45 mg 群でそれぞれ 37% および 44% であったのに対し、プラセボ群では 7% および 13% でした。U-ENDURE 試験において、52 週時にステロイド不使用での寛解を達成した患者さんの割合は、ウパダシチニブ 15 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ 35% および 45% であったのに対し、プラセボ群では 14% でした¹。
- 粘膜治癒[§]**: さらに、U-EXCEED および U-EXCEL 試験において、12 週時に SES-CD の潰瘍面のサブスコアが 0 であった患者さんの割合は、ウパダシチニブ 45 mg 群でそれぞれ 17% および 25% であったのに対し、プラセボ群では 0% および 5% でした。U-

ENDURE 試験において、52 週時に SES-CD の潰瘍面のサブスコアが 0 であった患者さんの割合は、ウパダシチニブ 15 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ 13%および 24%であったのに対し、プラセボ群では 4%でした(全ての名目上の p 値<0.001)¹。

フランスのナンシー大学病院消化器内科教授であり消化器内科の炎症性腸疾患グループ長 (professor of gastroenterology and head of the Inflammatory Bowel Disease group at the Gastroenterology Department, University Hospital of Nancy, France)である Laurent Peyrin-Biroulet, M.D., Ph.D.は次のように述べています。「クローン病は、日常的にしばしば不快で困難な状況を患者さんに強いることもある、大きな負担となりうる疾患です。これらの試験結果から、ウパダシチニブによって内視鏡的転帰や症状緩和など、患者さんにとって重要で長期の治療に有益である主な治療目標を達成する可能性が示されました」

クローン病におけるウパダシチニブの安全性プロファイルは、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おおむね一致していました¹⁻⁴。重篤な感染症を含む重篤な有害事象の発現率は、ウパダシチニブ群とプラセボ群で同様でした¹⁻⁴。ウパダシチニブ群で最も多く認められた有害事象は、上咽頭炎、ざ瘡および新型コロナウイルス感染症でした¹⁻⁴。悪性腫瘍、主要心血管イベント、静脈血栓塞栓性イベントおよび消化管穿孔の報告は低頻度でした(100 患者年あたり 1.0 件未満)。

ウパダシチニブは EU において、X 線基準を満たす体軸性脊椎関節炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、関節症性乾癬(乾癬性関節炎)、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎の成人患者さん、アトピー性皮膚炎の成人および青少年患者さんの治療薬として承認されており、さらに今回クローン病の治療薬として承認されました^{1,5-9}。

クローン病について

クローン病は胃腸(消化管)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^{10,11}。進行性の疾患であるため、多くの患者さんにおいて時間経過とともに悪化し、手術などの緊急処置を要する合併症をきたすこともあります^{10,11}。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があります^{10,11}。

U-EXCEED および U-EXCEL 寛解導入療法試験、ならびに U-ENDURE 維持療法試験について

1-4

3つの第III相試験は、中等症から重症の活動性クローン病の患者さんを対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験です。45 mg を投与する寛解導入療法と、15 mg または 30 mg を投与する維持療法において、ウパダシチニブの有効性および安全性を評価しています。U-EXCEED および U-EXCEL 寛解導入療法試験で得られた主要な結果は、それぞれ [2021年12](#)



月および [2022 年 2 月](#) に発表しています。U-ENDURE 維持療法試験で得られた主要な結果は、[2022 年 5 月](#) に発表しています。詳細は www.clinicaltrials.gov (U-EXCEED 試験: NCT03345836、U-EXCEL 試験: NCT03345849、U-ENDURE 試験: NCT03345823) に掲載されています。

ウパダシチニブについて

アッ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) 阻害剤です¹。ヒトの細胞アッセイにおいて、ウパダシチニブは JAK1 又は JAK1/3 によるシグナル伝達を優先的に阻害し、その機能選択性は JAK2 ペアを介してシグナル伝達を行うサイトカイン受容体よりも高いことが報告されています¹。

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^{1,12-14}。

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、さらに私たちの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 アカウト [@abbvie](#)、[Facebook](#)、[LinkedIn](#) や [Instagram](#) でも情報を公開しています。

-
1. RINVOQ [Summary of Product Characteristics]. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG; March 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf
 2. Colombel JF, Panes J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of upadacitinib induction therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease who failed prior biologics: results from a randomized phase 3 U-EXCEED study. *Gastroenterology*. 2022;162(7):S-1394. doi:10.1016/S0016-5085(22)64061-7
 3. Loftus EV, Colombel LF, Lacerda AP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib induction therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease: results from a randomized phase 3 U-EXCEL study. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(8):103-104. doi: 10.1002/ueg2.12293.

4. Panes J, Loftus E, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R. Efficacy and safety of upadacitinib maintenance therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease: results from a randomized phase 3 U-ENDURE maintenance study. *American College of Gastroenterology*. 2022;1-14.
5. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, 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, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397(10290):2151-2168. doi:10.1016/S0140-6736(21)00588-2
6. Cohen SB, van Vollenhoven RF, Winthrop KL, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2021 May;80(5):e83]. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):304-311. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218510
7. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, 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;394(10214):2108-2117. doi:10.1016/S0140-6736(19)32534-6
8. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):312-320. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218870
9. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00581-5.
10. Crohn's disease. Symptoms and causes. Mayo Clinic. Accessed March 8, 2023. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/crohns-disease/symptoms-causes/syc-20353304>
11. The facts about inflammatory bowel diseases. Crohn's & Colitis Foundation of America. Accessed March 8, 2023. <https://www.crohnscolitisfoundation.org/sites/default/files/2019-02/Updated%20IBD%20Factbook.pdf>
12. Pipeline. AbbVie. Accessed March 3, 2023. <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline.html>
13. A study to evaluate the safety and efficacy of upadacitinib in participants with giant cell arteritis (SELECT-GCA). ClinicalTrials.gov. 2022. Updated March 21, 2023. Accessed March 21, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03725202>
14. A study to evaluate the efficacy and safety of upadacitinib in participants with Takayasu arteritis (TAK) (SELECT-TAK). ClinicalTrials.gov. Updated November 28, 2022. Accessed March 6, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04161898A> 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 June 3, 2022.

*内視鏡的改善は、簡易版クローン病内視鏡スコア (SES-CD) が寛解導入療法試験のベースラインから 50%超低下 (ベースラインのスコアが 4 であった患者さん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。

†臨床的寛解 (SF/AP に基づく) 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 回以下かつ腹痛スコアが 1.0 以下であり、かついずれに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ています。

‡ステロイド不使用での臨床的寛解は、寛解導入療法試験においてベースライン時にステロイドを使用していた患者さんがステロイドの使用を中止し臨床的寛解を達成した場合、および維持療法試験において患者さんが 90 日間ステロイドを使用せず臨床的寛解を達成した場合と定義しています。

§粘膜治癒は、ベースライン時に SES-CD の潰瘍面のサブスコアが 1 以上であった患者さんの SES-CD の潰瘍面のサブスコアが 0 となった場合と定義しています。粘膜治癒は事前に設定された評価項目で、多重性の調整はされていません。