



Press Release

2022年1月5日

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086
神戸市中央区磯上通5-1-28
www.lilly.co.jp

EL22-02

本資料は、米国イーライリリーが2021年12月21日(米国現地時間)に発表したプレスリリースを日本語に翻訳したもので、内容および解釈については原本である英語が優先されます。なお、適応症と安全性重要情報など一部情報は海外のもので、日本の情報ではありません。また、日本の法規制などの観点から一部、削除、改変または追記している部分があります。<https://www.lilly.com/news/>をご参照ください。

リリー、レブリキズマブの3つ目の第Ⅲ相臨床試験において ステロイド外用薬との併用でアトピー性皮膚炎患者さんの 皮膚病変と痒みを有意に改善

- すべての主要評価項目及び主要な副次評価項目を達成
- 安全性プロファイルはこれまでのアトピー性皮膚炎患者さんにおけるレブリキズマブの試験で示されたプロファイルと一致
- 第Ⅲ相臨床試験プログラムから得られたデータに基づき、各規制当局への承認申請を来年行う予定

2021年12月21日インディアナポリスイーライリリー・アンド・カンパニー(以下リリー)(NYSE: LLY)は、中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者さんを対象に実施したIL-13阻害薬、レブリキズマブの3つ目の主要な第Ⅲ相臨床試験であるADhere試験において、ステロイド外用薬(TCS)との併用で疾患重症度を有意に改善したと発表しました。レブリキズマブを投与した患者さんにおいて、すべての主要評価項目及び主要な副次評価項目を投与16週時までに達成しました。

レブリキズマブは、可溶性IL-13に高親和性で結合し、高いバイオアベイラビリティと長い半減期を有し、IL-13シグナルを遮断する臨床試験中の新規のモノクローナル抗体(mAb)です¹⁻⁵。アトピー性皮膚炎患者さんでは、疾患の中心的な病因メディエーターであるIL-13タンパク質が過剰に発現し、2型ヘルパーT(Th2)細胞による炎症を引き起こすことにより、様々なアトピー性皮膚炎の病態を悪化させ、その結果、皮膚バリアの機能障害、痒み、感染、炎症の再燃、及び皮膚の肥厚化等が生じます^{6,7}。

「アトピー性皮膚炎は、ステロイド外用薬のみでは十分な効果が得られない場合、多くの患者さんが症状のコントロールに助けを必要とする複雑で治療が困難なことが多い疾患です」と、ポートランドのオレゴン健康科学大学皮膚科教授及び臨床開発部長であり、ADhere試験において治験責任医師を務めるEric Simpson医師は述べています。「アトピー性皮膚炎による皮膚炎症を有する患者さんのアンメットニーズに応え、治療を改善するために、レブリキズマブが単剤療法及び併用療法の両方で使用できる可能性が示された総合的な有効性及び安全性データに勇気づけられています」。

主要評価項目は、投与16週時に、IGA (Investigator Global Assessment) スコアが皮膚病変の消失(0)またはほぼ消失(1)かつベースラインから2ポイント以上の改善、およびEASI (Eczema Area and Severity Index) スコアがベースラインから75%以上の改善を達成することでした。アトピー性皮膚炎患者さんにおいて、レブリキズマブとTCSの併用投与は、プラセボとTCSの併用投与と比較して、皮膚病変の改善、痒みの改善、痒みによる睡眠障害及び生活の質の改善など、主要な副次評価項目をすべて達成しました。主要な副次評価項目

は、EASI, Pruritus Numeric Rating Scale、痒みによる睡眠障害、およびDermatology Life Quality Indexを指標として検討されました。

16週間のプラセボ対照試験であるADhere試験における安全性の結果は、アトピー性皮膚炎に対するレブリキズマブの第Ⅲ相臨床試験プログラムに含まれる2つの16週間の単剤投与試験の結果と一致していました。最もよく認められた有害事象は、レブリキズマブ群の結膜炎と頭痛でした。

2021年8月、リリーは、レブリキズマブの単剤療法が投与16週時に主要評価項目と痒みや痒みによる睡眠や生活の質の障害を含むすべての副次評価項目を達成したADvocate 1試験及びADvocate 2試験から得られた**トップラインデータ**を発表しました。

「アトピー性皮膚炎は、患者さんの徴候や症状の転帰もそれぞれに異なり、多様性のある疾患であることから、医師は、既存の標準治療薬に加えて、新しい治療選択肢を依然必要としています」と、リリーのグローバル免疫疾患開発部門及び米国・グローバルメディカルアフェアーズ部門のバイスプレジデントであるLotus Mallbris医学博士は述べています。「このたびの試験結果は、レブリキズマブの第Ⅲ相臨床試験プログラムにおいて蓄積されてきたエビデンスをさらに補強し、IL-13経路を標的とすることがアトピー性皮膚炎治療及びアトピー性皮膚炎患者さんの転帰の改善に重要であるという仮説を裏付けるものです。私たちは、いまだアンメットニーズを有する方々に、レブリキズマブをお届けできるよう、進行中の試験でレブリキズマブの臨床的有用性の評価を継続してまいります」。

2022年の学術会議で、レブリキズマブの単剤投与を評価した2つの第Ⅲ相臨床試験(ADvocate 1試験及びADvocate 2試験)の結果と共に、ADhere試験の追加のデータ解析を発表する予定です。現在進行中のADvocate 1試験及びADvocate 2試験の完了後、リリー及びAlmirall社は、米国、EU及びその他の規制当局への承認申請を来年開始する予定です。

「今回の試験結果は、IL-13阻害薬がアトピー性皮膚炎治療において重要な役割を果たすことを証明しており、本試験におけるレブリキズマブの成功は、患者及び医療従事者に進歩したアトピー性皮膚炎治療を提供するための私たちの道のりにおいて、更なる重要な成果となりました」とAlmirall社のチーフサイエンティフィックオフィサーであるKarl Ziegelbauerは述べています。

リリーは、米国および欧州以外の地域におけるレブリキズマブの開発、販売に関する独占権を所有しています。Almirall社は欧州において、アトピー性皮膚炎を含む皮膚科領域の治療薬としてのレブリキズマブの開発、販売に関する権利を所有しています。

ADhere試験と第Ⅲ相臨床試験プログラムについて

ADhere試験は、成人及び青少年（12歳以上18歳未満、体重40 kg以上）の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者さんを対象に、レブリキズマブをステロイド外用薬と併用投与したときの有効性及び安全を評価する16週間の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較による第Ⅲ相臨床試験です。本試験の対象は、カルシニューリン阻害外用薬（TCI）併用の有無にかかわらず、ステロイド外用薬によるアトピー性皮膚炎症状のコントロールが不十分な患者さんでした。

レブリキズマブは、2019年12月に米国食品医薬品局（FDA）からアトピー性皮膚炎に対するファストトラック指定を受けています。レブリキズマブの第Ⅲ相臨床試験プログラムは、2つの単剤投与試験（ADvocate 1試験及びADvocate 2試験）、併用療法試験（ADhere試験）、並びに長期継続投与試験（ADjoin試験）及び青少年を対象とした非盲検試験（ADore試験）といった進行中の5つの主要な国際臨床試験で構成されています。

アトピー性皮膚炎について

アトピー性皮膚炎は、体のあらゆる部位に発現する強い痒み、皮膚の乾燥及び炎症を特徴とする慢性及び再発性の皮膚疾患です⁸。アトピー性皮膚炎は、臨床的にも生物学的にも多様性のある疾患ですが、症状の表れ方も多彩であり、予測不可能な増悪を伴うことが特徴です⁹。

中等症から重症のアトピー性皮膚炎は強い痒みの特徴とし、痒みによって搔いてしまうことで更に皮膚損傷を引き起こします¹⁰。他の慢性炎症性疾患と同様に、アトピー性皮膚炎は免疫が関わっており、免疫細胞と炎症性サイトカインの複雑な相互作用が関与しています⁸。アトピー性皮膚炎患者さんは、睡眠、日常生活、社会生活に影響するほど不快な強い持続性の痒みをしばしば訴えます。

レブリキズマブについて

レブリキズマブは、高い親和性でIL-13に結合してIL-13Rα1/IL-4Rαヘテロ二量体複合体の形成とその後のシグナル伝達を特異的に阻止するようにデザインされた治験中の革新的なモノクローナル抗体です。本剤はIL-13の生物学的作用を限定的かつ効率的に阻害します。IL-13は、アトピー性皮膚炎の様々な徴候および症状の基礎をなす多様な病態生理を駆動させる中心的な病因メディエーターであると考えられており、2型炎症を促進し、皮膚バリアー障害、痒み、皮膚の肥厚化、さらに感染を引き起こします⁶。

皮膚疾患に対するリリーの姿勢

リリーは、未知の領域の科学を追求することにより、アンメットニーズに応え、世界中の人々の生活に大きな影響を及ぼす革新的な薬を届ける伝統を継続しています。皮膚疾患は、皮膚表面のみの問題ではありません。リリーは、皮膚疾患が人々の生活にもたらす重大な影響を理解し、JAK阻害剤、IL-17阻害剤、IL-13阻害剤といった低分子医薬品や生物学的製剤で構成される皮膚疾患の強固なポートフォリオと新たなパイプラインの構築を追求します。

イーライリリー・アンド・カンパニーについて

イーライリリー社は、世界中の人々の生活をより良いものにするためにケアと創薬を結び付けるヘルスケアにおける世界的なリーダーです。イーライリリー社は、1世紀以上前に、真のニーズを満たす高品質の医薬品を創造することに全力を尽くした1人の男性によって設立され、今日でもすべての業務においてその使命に忠実であり続けています。世界中で、イーライリリー社の従業員は、それを必要とする人々の人生を変えるような医薬品を開発し届けるため、病気についての理解と管理を向上させるため、そして慈善活動とボランティア活動を通じて地域社会に利益を還元するために働いています。

イーライリリー社の詳細については <https://www.lilly.com> および <https://www.lilly.com/news> をご覧ください。

日本イーライリリーについて

日本イーライリリー株式会社は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの日本法人です。人々がより長く、より健康で、充実した生活を実現できるよう、革新的な医薬品の開発・製造・輸入・販売を通じ、がん、糖尿病、筋骨格系疾患、中枢神経系疾患、自己免疫疾患、成長障害、疼痛、などの領域で日本の医療に貢献しています。詳細はウェブサイトをご覧ください。 <https://www.lilly.co.jp>

Cautionary Statement Regarding Forward-Looking Statements

This press release contains forward-looking statements (as that term is defined in the Private Securities Litigation Reform Act of 1995) about lebrikizumab as a potential treatment for patients with atopic dermatitis and reflects Lilly's current beliefs and expectations. However, as with any pharmaceutical product, there are substantial risks and uncertainties in the process of research, development and commercialization. Among other things, there can be no guarantee that planned or ongoing studies will be completed as planned, that future study results will be consistent with the results to date, or that lebrikizumab will receive regulatory approvals, or be commercially successful. For further discussion of these and other risks and uncertainties, see Lilly's most recent Form 10-K and Form 10-Q filings with the United States Securities and Exchange Commission. Except as required by law, Lilly undertakes no duty to update forward-looking statements to reflect events after the date of this release.

#

- 1 Moyle M, et al. *Exp Dermatol*. 2019;28(7):756-768.
- 2 Ultsch M, et al. *J Mol Biol*. 2013;425(8):1330-1339.
- 3 Zhu R, et al. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;46:88-98.
- 4 Simpson EL, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(5):863-871.e11.
- 5 Okragly A, et al. Comparison of the Affinity and in vitro Activity of Lebrikizumab, Tralokinumab, and Cendakimab. Presented at the Inflammatory Skin Disease Summit, New York, November 3-6, 2021.
- 6 Bieber T. *Allergy*. 2020;75(1):54-62.
- 7 Ungar B, et al. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):603-613.
- 8 Weidinger S, Novak N. *Lancet*. 2016;387:1109-1122.
- 9 Langan SM, et al. *Arch Dermatol*. 2008;142:1109.
- 10 Yosipovitch G, et al. *Curr Allergy Rep*. 2008;8:306-311.