



Press Release

2021年8月20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

EL21-45

本資料は、米国イーライリリーが2021年8月16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、2つのレプリキズマブの第Ⅲ相臨床試験において 中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者さんの 皮膚病変消失の程度と痒みを有意に改善

- レプリキズマブの臨床試験プログラムの2つの主要な第Ⅲ相臨床試験において、痒み、痒みによる睡眠および生活の質の障害を含む主要評価項目と全ての重要な副次評価項目を投与16週時に達成
- 安全性プロファイルは、これまでのアトピー性皮膚炎に対するレプリキズマブの試験で示された安全性プロファイルと一致

2021年8月16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、第Ⅲ相臨床試験であるADvocate 1試験およびADvocate 2試験で、レプリキズマブが、中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者さんの半数以上で、EASIIによる評価で75%以上の皮膚病変の消失を達成し、有意な改善をもたらしたと発表しました。アトピー性皮膚炎に対するレプリキズマブの単剤療法これらの2試験から得られた主要な結果によると、皮膚病変の消失および痒みの改善を含めた主要評価項目および全ての重要な副次評価項目が投与16週時に達成されました。レプリキズマブは、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新規のモノクローナル抗体(mAb)です^{1,4}。レプリキズマブは、中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人および青年患者さん(12歳以上18歳未満、体重40 kg以上)を対象として米国食品医薬品局(FDA)からファストトラック指定を受けています。ファストトラック指定は、重篤な症状の治療を目的とし、アンメットメディカルニーズに対処できる可能性があることがデータにより示されている医薬品に認められます。

アトピー性皮膚炎は、皮膚のバリア機能の障害と免疫反応の調節異常によって起こる慢性の炎症性皮膚疾患です。アトピー性皮膚炎患者さんは、睡眠、日常生活、社会生活に影響しうるほど不快な強い持続性の痒みをしばしば訴えます。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、皮膚の肥厚等が生じます^{5,6}。

「アトピー性皮膚炎は、個々の患者さんにより徴候や症状が大きく異なる多種多様な疾患であるため、異なる作用機序を有する新たな治療選択肢が必要です」とジョージ・ワシントン大学医学健康科学部皮膚科学准教授であり、ADvocate 2試験の治療責任医師であるJonathan Silverberg医学博士は述べています。「今回の試験データは、レプリキズマブが皮膚病変の消失に効果を示し、アトピー性皮膚炎の重要な悪化因子に対処するとともに、痒み、睡眠、生活の質の改善をもたらす可能性があることを示しています」。

現在実施中のADvocate 1試験およびADvocate 2試験は、成人および青年(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の単剤療法を評価するためにデザインされた、52週間の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較第Ⅲ相臨床試験です。この2試験の主要評価項目は、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。

レブリキズマブはプラセボとの比較でアトピー性皮膚炎患者さんにおいて、皮膚病変と痒みの早期改善、痒みによる睡眠障害および生活の質の改善などの重要な副次評価項目も達成しました。重要な副次評価項目は、IGA、EASI、Pruritus Numeric Rating Scale、痒みによる睡眠障害、およびDermatology Life Quality Indexを評価項目として検討されました。

ADvocate 1試験およびADvocate 2試験の最初の16週間のプラセボ対照期間にレブリキズマブを投与された患者群において治験薬投与後に認められた有害事象および重篤な有害事象の発現頻度は、これまでに実施されているアトピー性皮膚炎を対象としたレブリキズマブの第Ⅱ相臨床試験と同様でした。レブリキズマブを投与された患者群で認められた最も頻度の高かった有害事象は結膜炎、上咽頭炎および頭痛などでした。有害事象による投与中止はプラセボ投与群(1.7%)とレブリキズマブ投与群(1.4%)で同程度でした。

「リリーは、世界中のアトピー性皮膚炎に関わる人々のニーズを理解し、既存の医薬品があるにも関わらず、依然として多くの患者さんが新しい治療選択肢を必要としていると認識しています」とリリーの免疫疾患開発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。「レブリキズマブは、強固な結合親和性と高いバイオアベイラビリティを有するIL-13特異的阻害薬です。今回の結果は、レブリキズマブの単剤療法を受けた患者さんの半数以上が、皮膚病変の75%以上の消失を達成したことから明らかなように、IL-13サイトカインの阻害はアトピー性皮膚炎の治療において主要な役割を果たしていることを示しています」。

ADvocate 1試験およびADvocate 2試験の詳細な結果は2022年の学会で発表される予定です。アトピー性皮膚炎患者さんを対象として外用ステロイド薬とレブリキズマブの併用を検討する第Ⅲ相臨床試験であるAdhere試験のデータは今年後半に得られる予定です。これらの試験は、レブリキズマブの第Ⅲ相臨床試験プログラムに含まれており、このプログラムには、単剤投与試験2試験と併用試験1試験のほか、進行中の長期継続投与試験(Adjoin試験)と青年を対象とした非盲検試験(ADore試験)といった5つの主要な国際臨床試験が含まれています。

「私たちは、レブリキズマブのアトピー性皮膚炎に対する潜在的な有効性を支持するこれらの試験データを喜ばしく思い、この有望な治療法を欧州の中等症から重症のアトピー性皮膚炎の患者さんに届けられるという期待に胸を躍らせています」とAlmirall S.A.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せん。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。

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⁷。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⁸。

中等症から重症のアトピー性皮膚炎は強い痒みを特徴とし、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⁹。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⁷。

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-13R α 1/IL-4R α 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。

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 planning or ongoing studies will be completed as planned, that future study results will be consistent with the results to date, 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 Bieber T. *Allergy*. 2020;75(1):54-62.
- 6 Ungar B, et al. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):603-613.
- 7 Weidinger S, Novak N. *Lancet*. 2016;387:1109-1122.
- 8 Langan SM, et al. *Arch Dermatol*. 2008;142:1109.
- 9 Yosipovitch G, et al. *Curr Allergy Rep*. 2008;8:306-311.