



2020年10月30日
レオ ファーマ株式会社

報道関係各位

本資料は、LEO Pharma が 2020 年 10 月 16 日 (マディソン、ニュージャージー発) に発表したプレスリリースの日本語訳であり、参考資料として提供するものです。資料の内容および解釈については英語版が優先されます。英語版は www.leo-pharma.us でご覧いただけます。

英文タイトル:

LEO Pharma Announces Publication in the British Journal of Dermatology of Three Pivotal Phase 3 Trials of Tralokinumab, Demonstrating Safety and Sustained Improvements in Signs, Symptoms and Quality of Life Measures in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis



LEO Pharma、中等度～重度のアトピー性皮膚炎の成人患者さんを対象としたトラロキヌマブを用いた3つの第III相主要試験で実証された、重症度や生活の質の評価における持続的な改善および安全性に関するデータが、British Journal of Dermatologyに掲載されたことを発表

- ECZTRA 3 試験は、ステロイド外用剤(TCS)と IL-13 を特異的に標的とする生物学的製剤の併用投与を評価する初めての第 III 相試験であり、実臨床を反映している。¹
- ECZTRA 1、2 及び 3 試験で、それぞれ 52 週間及び 32 週間にわたりトラロキヌマブの投与により効果が維持された。ECZTRA 3 試験では、プラセボと TCS を併用投与した成人患者さんと比べ、トラロキヌマブと TCS を併用投与した成人患者さんで TCS の使用が減少した。^{1,2}
- トラロキヌマブ単剤を用いた、IL-13 を特異的に標的とする初めての第 III 相主要試験である ECZTRA1 及び 2 試験で、成人のアトピー性皮膚炎の治療において、52 週間にわたる有効性ならびにプラセボと同等の安全性が認められた。また、ECZTRA3 試験では 32 週間で、同様に認められた。この結果から、IL-13 が疾患の病因における重要なサイトカインであるという臨床的エビデンスが得られた。^{1,2}

マディソン、ニュージャージー発：2020 年 10 月 16 日、皮膚科医療の世界的リーダーである LEO Pharma は本日、*British Journal of Dermatology* において、中等度～重度のアトピー性皮膚炎(AD)の成人患者さんを対象とした、トラロキヌマブの第 III 相主要試験(ECZTRA 1、2 及び 3 試験)における一次データを公開したことを発表しました。本試験の結果から、TCS の併用の有無にかかわらず、トラロキヌマブによる治療によりアトピー性皮膚炎の重症度を持続的に改善し、臨床医と患者さんにとって重要となる、そう痒症(かゆみ)、睡眠障害及び生活の質の評価が改善することが示されました。^{1,2}

臨床試験のデータに関する記事は下記からご覧ください。

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.19574> (ECZTRA 1/ECZTRA 2)

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.19573> (ECZTRA 3)

トラロキヌマブは臨床開発中の治験薬であり、アトピー性皮膚炎に内在する慢性炎症の主要誘因であるサイトカイン、IL-13 を、高い親和性で特異的に中和する完全ヒトモノクローナル抗体です。^{3,4} その有効性と安全性について、米国と欧州の規制当局による評価が現在行われています。

ECZTRA 3 試験(n=380)は、IL-13 を特異的に標的とする生物学的製剤を、ステロイド外用剤(TCS)モメタゾンフランカルボン酸エステル 0.1%との併用で評価する初めての第 III 相試験で、トラロキヌマブ 300mg の隔週投与に TCS を併用した際、アトピー性皮膚炎の重症度、生活の質、徴候及び症状の改善について奏功が示されました。¹ 特に、プラセボと TCS の併用投与群と比較した際に次の結果が得られました。¹

- 16 週時点で IGA 0/1 と EASI-75 の主要評価項目によって評価された重症度の改善
- 隔週又は 4 週間に 1 回の 2 つの異なる継続投与群に無作為割付された患者さんで、32 週時点まで持続的な改善



- レスポンダー(16週時点で IGA 0/1、EASI-75 の両方、あるいはいずれかを達成した患者さん)の 90%が、隔週のトラロキヌマブ継続投与群(TCS 併用)に無作為割付された際、32 週時点まで効果維持
- レスポンダーの 80%が、4 週間に 1 回のトラロキヌマブ継続投与群(TCS 併用)に無作為割付された際、32 週時点まで効果維持
- 更に次の改善が得られました。
 - そう痒症(かゆみ)について、そう痒 NRS(Pruritus Numeric Rating Scale: そう痒症数値評価尺度)の 1 日毎の最悪値の週平均値が 4 以上の減少で評価したが、2 週時点で改善し、16 週時点まで継続的に改善
 - DLQI(Dermatology Life Quality Index: 皮膚疾患関連の QOL 指標)について、2 週時点までに改善し、16 週から 32 週時点まで継続的に改善
 - POEM(Patient-Oriented Eczema Measure: 患者指向湿疹測定)によって患者さんが報告する疾患重症度について、2 週時点までに改善し、16 週時点まで継続的に改善
 - トラロキヌマブ投与群はプラセボ投与群と比較し、15~16 週時点で TCS の使用が約 50%減少

ワシントン DC のジョージワシントン大学医学部・健康科学部の皮膚科准教授である Jonathan Silverberg (MD, PhD, MPH) は次のように述べています。「臨床医は、アトピー性皮膚炎の患者さんに対して常に多くの治療選択肢を必要としています。アトピー性皮膚炎の慢性炎症の主な誘因となる IL-13 を標的とする、トラロキヌマブのような新しい選択肢の可能性に期待が高まるばかりです。」

ECZTRA 1 及び 2 の単剤投与試験(それぞれ n=802 及び n=794)の結果から、プラセボに対する隔週のトラロキヌマブ(300mg)の安全性と有効性が実証されました。大多数の患者さんで救援療法の必要なくアトピー性皮膚炎の重症度の大幅な改善が最大 1 年間維持されました。² ECZTRA 1 及び 2 試験では、プラセボと比較し、次のようなトラロキヌマブの結果が得られました。²

- 16 週時点で IGA 0/1 と EASI-75 の主要評価項目によって評価された重症度の改善
- 更に次の改善が得られました。
 - DLQI スコアは 2 週時点までに改善し、16 週時点まで継続的に改善
 - そう痒症(かゆみ)と睡眠障害(湿疹関連の睡眠障害の NRS スコアで評価)は、1 週時点で改善し、16 週時点まで継続的に改善
 - 16 週時点までに隔週のトラロキヌマブで奏功を達成した患者さんの 50%以上が、TCS などの救援療法なしで 52 週時点まで奏功維持。39~51%の患者さんが、4 週間に 1 回のトラロキヌマブの投与を受けた際、救援療法なしで奏功維持

3 つの臨床試験において、有害事象の全体的な頻度と重症度に関して、トラロキヌマブはプラセボと同等の安全性プロファイルを示しました。^{1,2} プラセボよりもトラロキヌマブでより多く報告された最も一般的な有害事象は、ECZTRA 3 試験ではウイルス性上気道感染、結膜炎、頭痛、上気道感染及び注射部位反応、ECZTRA 1、2 試験では上気道感染及び結膜炎などでした。^{1,2}

LEO Pharma, Global Research & Development, Executive Vice President である Kim Kjoeller (M.D.) は次のように述べています。「3 つの第 III 相試験の有効性の副次的評価項目及び患者報告アウトカムが



ら、トラロキヌマブによる奏功に関する更なるエビデンスが得られました。承認された場合、トラロキヌマブは外用剤によって疾患が制御されない中等度～重度のアトピー性皮膚炎の成人患者さんに対するファーストラインの生物学的治療薬となる可能性があることが示唆されています。LEO Pharma は、アトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患の患者さんが持つ、深刻で多様な満たされないニーズに対応する新たな治療選択肢の研究開発に取り組んでいます。」

LEO Pharma は、欧州医薬品庁と米国食品医薬品局にトラロキヌマブの承認申請を行いました。

英国皮膚科医協会について

英国皮膚科医協会は、英国の皮膚科医の診療に関する中心的な機関であり、皮膚疾患に対する治療と理解を継続的に改善することを目的としています。詳細については、www.bad.org.ukをご覧ください。

Wiley は、科学、技術、医療の分野の世界的な学術出版社である John Wiley & Sons の略称です。あらゆる主要な学術や専門分野に強みを持ち、世界の代表的な学会の多くと提携しています。詳細については、www.wiley.comをご覧ください。

ECZTRA 1、2 及び 3 試験について

ECZTRA 1 試験と ECZTRA 2 試験 (ECZema TRAlokinumab 試験 1 及び 2) は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同 52 週間試験であり、それぞれ成人患者さん 802 名及び 794 名を対象に、全身療法の対象候補とされた中等度～重度の成人 AD 患者さんにトラロキヌマブ (300 mg) を単剤投与した場合の有効性と安全性を評価しました。^{5,6}

いずれの試験でも、ウォッシュアウト期間後に、トラロキヌマブ 300 mg 又はプラセボの隔週、16 週間の皮下投与群に患者さん無作為割付しました。トラロキヌマブの投与は、0 日目に 600 mg の負荷投与により開始しました。16 週時点で、主要評価項目を達成した患者さん (IGA スコア 0/1、EASI75 の両方、あるいはいずれか) は、さらに 36 週間、トラロキヌマブの隔週 (Q2W) 若しくは 4 週間に 1 回 (Q4W) の投与、又はプラセボ投与に再度無作為割付しました。16 週時点でプラセボが奏功した患者さんは、盲検化維持のためにプラセボ投与を継続しましたが、再度無作為割付せず、有効性解析の対象にも含めませんでした。試験基準に基づき、主要評価項目未達の全ての患者さんには、非盲検下でトラロキヌマブを隔週で投与し、TCS の併用を任意としました。^{5,6}

ECZTRA 3 試験は、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、国際共同 32 週間試験であり、成人患者さん 380 名を対象に、全身療法の対象候補とされた中等度～重度の成人 AD 患者さんにトラロキヌマブ (300 mg) を TCS と併用投与した場合の有効性と安全性を評価しました。⁷

ウォッシュアウト期間後に、中等度～重度の AD 患者さんをトラロキヌマブ 300 mg (Q2W) と TCS の併用投与群又は対照群 (プラセボ (Q2W) と TCS の併用投与群) に無作為割付しました。トラロキヌマブの投与は、0 日目に 600 mg の負荷投与により開始しました。16 週時点で、主要評価項目を達成した患者さん (IGA 0/1 及び/又は EASI-75) は、さらに 16 週間、トラロキヌマブ Q2W と TCS の併用投与群、又はトラロキヌマブ Q4W と TCS の併用投与群に再度無作為割付しました。16 週時点でプラセボと TCS との併用投与により主要評価項目を達成した患者さんは、試験の盲検化維持のために同投与を継続しましたが、再



度無作為割付せず、有効性解析の対象にも含めませんでした。試験基準に基づき、主要評価項目未達の全ての患者さんには、トラロキヌマブ Q2W と TCS を併用投与しました。⁷

アトピー性皮膚炎について

アトピー性皮膚炎 (AD) とは、慢性かつ炎症性の不均一な皮膚疾患であり、強いかゆみと湿疹様病変を特徴とします。⁸ AD は、皮膚バリアの障害と免疫調節異常によるものであり、慢性炎症に至ります。⁹ IL-13 や IL-4 などの 2 型サイトカインは、AD の病態生理の重要な側面において、中心的な役割を担います。^{3,11} 免疫調節異常により、皮膚の病変部位や非病変部位で IL-13 が過剰発現し、皮膚の病変部位の IL-13 の発現レベルは、AD の重症度と相関しています。^{10,11}

トラロキヌマブについて

トラロキヌマブは、高い親和性で IL-13 サイトカインを中和することにより作用する完全ヒト免疫グロブリン (Ig)G4 モノクローナル抗体 (mAb) です。⁴ IL-13 は、AD に内在する慢性炎症の誘因として主要な役割を担います。^{3,11} トラロキヌマブは、高い親和性で IL-13 サイトカインに特異的に結合することにより、受容体との相互作用やその後の下流 IL-13 シグナル伝達を防ぎます。⁴

LEO Pharma について

LEO Pharma は、豊富な臨床開発パイプラインや幅広い治療薬とともに、開拓者精神を持つ、皮膚科医療のリーダー企業です。創立は 1908 年であり、LEO 財団が会社を保有しています。LEO Pharma は皮膚科学の進歩のため長年にもわたり臨床開発に専念し、皮膚疾患を有する患者さんを対象とした新たな標準治療を提供してきました。本社はデンマークにあり、グローバルで 6,000 人の従業員が 130 カ国 9,200 万人の患者さんのために従事しています。詳細は、www.leopharma.com をご参照ください。

レオ ファーマ株式会社について

レオ ファーマ株式会社は、デンマークにある LEO Pharma A/S の 100% 出資の日本法人として 2010 年 6 月に設立されました。皮膚科領域に特化したスペシャリティファーマとして日本での確固たる地位を築くべく、事業活動を展開しています。詳細は、<http://www.leo-pharma.jp/> をご覧ください。

References

- ¹Silverberg JI, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *British Journal of Dermatology*. 2020.
- ²Wollenberg, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *British Journal of Dermatology*. 2020.
- ³Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75:54–62.
- ⁴Popovic B, et al. Structural characterisation reveals mechanism of IL-13-neutralising monoclonal antibody tralokinumab as inhibition of binding to IL-13Rα1 and IL-13Rα2. *J Mol Biol*. 2017;429:208-219.
- ⁵ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine (U.S.). Tralokinumab Monotherapy for Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ECZTRA 1 (ECZema TRAlokinumab Trial no. 1). Identifier NCT03131648. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03131648>
- ⁶ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine (U.S.). Tralokinumab Monotherapy for Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ECZTRA 2 (ECZema TRAlokinumab Trial no. 2). Identifier NCT03160885. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03160885>
- ⁷ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine (U.S.). Tralokinumab in Combination With Topical Corticosteroids for Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ECZTRA 3 (ECZema TRAlokinumab Trial no. 3). Identifier NCT03363854. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363854>
- ⁸Weidinger S, et al. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-1122.
- ⁹Boguniewicz M, et al. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011;242(1):233-46.
- ¹⁰Sanyal RD, et al. Atopic dermatitis in African American patients is TH2/TH22-skewed with TH1/TH17 attenuation. *Ann of Allergy Asthma Immunol*. 2019;122:99-110.e6.
- ¹¹Tsoi LC, et al. Atopic dermatitis is an IL-13 dominant disease with greater molecular heterogeneity compared to psoriasis. *J Invest Dermatol* 2019;139:1480-1489.