



2021年4月28日
レオファーマ株式会社

報道関係各位

本資料は、LEO Pharma A/S が 2021 年 4 月 23 日（デンマーク、バレラップ発）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.com でご覧いただけます。

英文タイトル:

LEO Pharma presents long-term safety and efficacy data for tralokinumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis at AAD VMX 2021



**LEO Pharma、米国皮膚科学会の Virtual Meeting Experience (AAD VMX) 2021 において、
中等症～重症のアトピー性皮膚炎の成人患者さんにおけるトラロキヌマブの長期安全性および有効性に関する
データを発表**

- 非盲検延長試験である ECZTEND 試験の 56 週時の中間解析の結果、成人患者さんにおいてトラロキヌマブが持続的な有効性を示すことが確認されました。¹
- 先行試験である ECZTRA 1 および 2 試験から ECZTEND 試験に移行された患者さんは、現在までに 2 年間にわたってトラロキヌマブの投与を受けています。¹
- トラロキヌマブの全体的な安全性プロファイルとアドヒアランスは、先行試験で認められたものと一致していました。¹

デンマーク、バレラップおよびマディソン、ニュージャージー発：2021 年 4 月 23 日、皮膚科医療の世界的リーダーある LEO Pharma A/S は、本日、中等症～重症のアトピー性皮膚炎の成人患者さんにおけるトラロキヌマブの長期安全性および有効性に関する結果を発表しました。米国皮膚科学会の Virtual Meeting Experience (AAD VMX) 2021 の口頭発表で結果が発表されました。

トラロキヌマブは、親和性の高いヒトモノクローナル抗体で、アトピー性皮膚炎症状の主要誘因であるインターロイキン-13(IL-13)を特異的に結合し、阻害します。^{2,3} トラロキヌマブは開発中であり、現在、規制当局により安全性と有効性の評価が行われています。

ECZTEND 試験(NCT03587805)の 56 週時点での中間解析の結果、トラロキヌマブ 300 mg 隔週投与にステロイド外用剤(TCS)を任意に併用した場合、そう痒症、睡眠障害およびアトピー性皮膚炎の症状に、継続的な改善効果をもたらすことが示されました。¹ 第 3 相臨床試験である ECZTRA 1 および 2 試験から ECZTEND 試験に移行した患者さんは、少なくとも 2 年にわたって投与を受けています。¹

オレゴン州ポートランドにある Oregon Medical Research Center の President で、ECZTEND 試験の治験責任医師である Andrew Blauvelt(MD, MBA)は次のように述べています。「アトピー性皮膚炎は複雑な慢性皮膚疾患で、予測不可能であるその疾患の特性により、深刻で持続的な影響を及ぼします。患者さんは何十年もわたってアトピー性皮膚炎と共に生きていく可能性があることから、臨床医は予測可能で長期的結果が見込める新しい治療選択肢を求めています。私たちは、ECZTEND 試験でトラロキヌマブが投与された患者さんで見られた長期にわたる持続的改善効果に勇気づけられています。また、コントロール不良の中等症～重症のアトピー性皮膚炎の成人患者さんのためにも、この有望な新しい治療選択肢に、とても期待しています。」

進行中の 268 週非盲検延長試験では、先行試験である ECZTRA 1-8 試験または TraSki 医師主導試験に参加した患者さんを対象に、トラロキヌマブ 300 mg を隔週投与した場合の長期安全性および有効性を検討しています。¹ 主要評価項目はベースラインから 268 週までの投与期間中の有害事象発現件数です。¹

56 週時点での中間解析では、ECZTRA 1、2、ECZTRA 3 試験および ECZTRA 5 試験から移行した患者さんが対象となりました。56 週目の有効性の中間解析では、過去にトラロキヌマブのアトピー性皮膚炎の臨床試験に参加した患者さんを対象に、「治験責任医師による包括的評価スコアで皮膚症状の「消失」または「ほぼ消失」(IGA 0/1)」ならびに「湿疹面積・重症度指数スコアの 75%以上の改善(EASI-75)」に基づき、評価されました。¹



	IGA 0/1 (患者の割合 [n/N])	EASI スコア (中央値)	先行試験のベースラインからの EASI 変化率 (中央値)	EASI-50 (患者の割合 [n/N])	EASI-75 (患者の割合 [n/N])	EASI-90 (患者の割合 [n/N])	EASI 7 以下 (患者の割合 [n/N])	最もひどい週時そう痒 NRS スコア (平均[SD])	湿疹関連の週時睡眠障害 NRS スコア (中央値)
56 週	49.7 (255/513)	1.8	-93.6	95.1 (488/513)	82.8 (425/513)	61.0 (313/513)	79.7 (409/513)	3.3 (2.6)	2.0 (2.4)

ECZTEND 試験の患者さん 1,174 名が、データカットオフ時点で登録されました。¹ データカットオフの 60 週間前に登録された患者さん全員 (n=513) を対象に、56 週時点で観察された評価が解析されました。¹ 先行試験のベースライン、ECZTEND 試験のベースライン、および 56 週時点における EASI スコア中央値は、それぞれ 26.6、4.7、1.8 でした。¹ 投与 56 週後の IGA と EASI 反応率は、それぞれ 49.7% (IGA 0/1)、95.1% (EASI-50)、82.8% (EASI-75)、61.0% (EASI-90) および 79.7% (EASI ≤ 7) でした。EASI スコア 7 以下は、軽症のアトピー性皮膚炎に相当します。¹

同じ 56 週のデータカットオフでは、そう痒症およびそう痒症による睡眠障害の測定値も報告されました。¹ 56 週時点で、最もひどい週時のそう痒数値評価尺度 (NRS) スコア平均値は 3.3 であり (先行試験のベースライン値は 7.7)、湿疹関連の週時睡眠障害 NRS スコアは 2.0 でした (先行試験のベースライン値は 6.9)。¹

先行試験 (ECZTRA 1 および 2) で 52 週間のトラロキヌマブの投与を完了し、ECZTEND 試験に移行し、56 週間以上の投与を完了した患者さん (n=291) の 2 年コホートにおける EASI 奏効率は、それぞれ 93.8% (EASI-50)、82.5% (EASI-75)、59.8% (EASI-90) であり、2 年間の投与後も有効性が継続することが示されました。¹ この 2 年間のコホートによって示された有効性と奏効率は、データカットオフ (56 週) 時点での群全体の結果と一致していました。¹

これらの結果は、トラロキヌマブの長期投与を受けた患者さんが先行試験で達成した奏効率を維持し、そう痒症と睡眠障害の改善効果を維持したことを示しています。¹ 大多数の患者さんが軽症のアトピー性皮膚炎に相当する EASI スコアを達成し、5 名中 4 名が EASI-75 を達成しました。¹

また、トラロキヌマブ投与時の長期安全性およびアドヒアランスについても評価しました。⁴ データカットオフ時点までに 11.8% の患者さんが試験を中止し、有害事象による中止は 1.6% でした。⁴ 有害事象の発現頻度と重症度に関する全体的な結果は先行試験で認められたものと似ており、有害事象発現率は低く、また新たな安全性の問題も認められませんでした。⁴

安全性解析対象集団 (n=1,174) において、ECZTEND 試験の開始時からデータカットオフ時点までに 71.9% の患者さんに有害事象が見られました。そのほとんどが軽度または中等度でした。⁴ 最も高い頻度で報告された有害事象 (トラロキヌマブの投与を受けた患者さんの 5% 以上) は、ウイルス性上気道感染 (主に感冒と報告、21.3%)、アトピー性皮膚炎 (13.5%)、上気道感染 (7.1%) でした。結膜炎は 3.8% でした。⁴

LEO Pharma Global Research and Development の Executive Vice President である Jörg Möller は次のように述べています。「アトピー性皮膚炎は、数十年にわたって患者さんに影響を及ぼす可能性がある疾患です。今回の長期試験の結果、トラロキヌマブの可能性が経時的に示されたことに、とても勇気づけられています。トラロキヌマブは現在、世界中の保健当局で評価を受けており、この標的治療選択肢が間もなく導入されることを願っています。」

LEO Pharma は 2021 年 4 月 23 日に、欧州医薬品庁の医薬品委員会 (CHMP) からトラロキヌマブについて承認勧告を受けました。

LEO Pharma は、トラロキヌマブによる皮膚のバリア異常に対する影響を示した第 3 相主要試験の ECZTRA 1 試験サブ解析を含め、追加データを AAD VMX にて発表する予定です。



トラロキヌマブについて

トラロキヌマブは、アトピー性皮膚炎の症状の根底にある免疫プロセスの誘導に重要な役割を果たす IL-13 を特異的に中和するために開発されたヒトモノクローナル抗体です。トラロキヌマブは IL-13 に高い親和性で特異的に結合することにより、IL-13 受容体 $\alpha 1$ と $\alpha 2$ サブユニット (IL-13 Ra1 および IL-13 Ra2) との相互作用を阻害します。^{2,3}

ECZTEND の長期延長 (LTE) 試験について

ECZTEND 試験は、過去にトラロキヌマブ単剤投与試験 (ECZTRA 1 および ECZTRA 2)、トラロキヌマブと TCS の併用投与試験 (ECZTRA 3)、薬物相互作用 (DDI) 試験 (ECZTRA 4)、ワクチン試験 (ECZTRA 5)、経口シクロスポリン A 試験 (ECZTRA 7)、日本人患者を対象とするトラロキヌマブと TCS の併用投与試験 (ECZTRA 8)、およびトラロキヌマブ単剤投与の皮膚バリア機能試験 (TraSki) に参加したアトピー性皮膚炎の患者さんを対象に、トラロキヌマブの安全性と有効性を評価する第 3 相長期 (最長 268 週間)、非盲検、単群、延長試験です。⁵

ECZTRA 1、2、ECZTRA 3、ECZTRA 5 試験について

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験 (ECZema、TRAlokinumab 試験 1 および 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、全身療法が適用となる中等症～重症のアトピー性皮膚炎の成人患者、それぞれ 802 名および 794 名を対象に、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。⁶

ECZTRA 3 試験 (ECZema、TRAlokinumab 試験 3) 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、全身療法が適用となる中等症～重症のアトピー性皮膚炎の成人患者さん 380 名を対象に、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

ECZTRA 5 試験 (ECZema、TRAlokinumab 試験 5) は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、30 週間の第 II 相試験であり、全身療法が適用となる中等症～重症のアトピー性皮膚炎の成人患者さん 215 名を対象に、トラロキヌマブ (300 mg) を投与した場合に、ワクチンの抗体応答 (Tdap および髄膜炎菌) に及ぼす影響を評価しました。患者さんは、トラロキヌマブまたはプラセボのいずれかを 16 週間にわたって投与されました。また、試験対象のワクチンと共に投与した場合のトラロキヌマブの安全性、有効性および忍容性についても評価を実施しました。⁸

アトピー性皮膚炎について

アトピー性皮膚炎とは、慢性の炎症性皮膚疾患であり、強いかゆみと湿疹様病変を特徴とします。⁹ アトピー性皮膚炎は、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。¹⁰ IL-13 を含む 2 型サイトカインは、アトピー性皮膚炎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。²

LEO Pharma A/S について

LEO Pharma は、人々の健康な皮膚を実現します。LEO Pharma は、豊富な臨床開発パイプラインや幅広い治療法とともに、開拓者精神を併せ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 9,300 万人の患者さんのために従事しています。詳細は、www.LEO-Pharma.com をご覧ください。

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

1. Blauvelt A, et al. Long-term Improvements Observed in Tralokinumab-treated Patients With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: An ECZTEND Interim Analysis. American Academy of Dermatology Association Virtual Meeting Experience (AAD VMX); April 23-25, 2021. On-demand video oral presentation 29393.
2. Bieber T. Interleukin-13: targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020; 75:54-62.
3. Popovic B, et al. Structural characterisation reveals mechanism of IL-13-neutralising monoclonal antibody tralokinumab as inhibition of binding to IL-13R α 1 and IL-13R α 2. *J Mol Biol*. 2017; 429:208–19.
4. Blauvelt A, et al. Long-term Safety, Efficacy, and Adherence to Tralokinumab Treatment in Moderate-to-severe Atopic Dermatitis for up to 3 Years: Interim Readout of ECZTEND, a Phase 3, Long-term Extension Trial. American Academy of Dermatology Association Virtual Meeting Experience (AAD VMX); April 23-25, 2021. E-poster 27697.
5. ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine (U.S.). Long-term Extension Trial in Subjects With Atopic Dermatitis Who Participated in Previous Tralokinumab Trials – ECZTEND. Identifier NCT03587805. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03587805>.
6. Wollenberg A, 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). *Br J Dermatol*. 2021; 437-449.
7. Silverberg 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. *Br J Dermatol*. 2021; 450-463.
8. Merola J, et. al. Tralokinumab Does Not Impact Vaccine-induced Immune Responses: Results From a 30-week, Randomized, Placebo-controlled Trial in Adults With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis. (ECZTRA 5) *J Am Acad Dermatol*. 2021.
9. Weidinger S, et al. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016; 387:1109-1122.
10. Boguniewicz M, et al. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011;242(1):233-46.