



本資料は、中外製薬が創製したヒト化抗ヒト IL-31 受容体 A モノクローナル抗体ネモリズマブの海外導出先であるガルデルマ社が 10 月 11 日（つく発）に発表したプレスリリースの一部を和訳・編集し、参考資料として配布するものです。正式言語が英語のため、表現や内容は英文が優先されることにご留意ください。

原文は、<https://www.galderma.com/news/galderma-eadv-2023-phase-iii-trials-demonstrate-nemolizumabs-efficacy-and-rapid-onset-action>をご覧ください。

2023 年 10 月 20 日

各位

ネモリズマブ、EADV2023 においてアトピー性皮膚炎および結節性痒疹に対する第 III 相臨床試験で有効性と速やかな効果発現を示す

中外製薬株式会社が、ネモリズマブの開発・販売の独占的実施権を導出しているガルデルマ社が、10 月 11 日、アトピー性皮膚炎および結節性痒疹を対象とした 3 つのピボタルの第 III 相臨床試験（ARCADIA 1 試験、ARCADIA 2 試験、OLYMPIA 1 試験）の良好な結果を公表しましたので、お知らせします。

ガルデルマ社は、ベルリンで開催された EADV2023（European Academy of Dermatology and Venereology）学術会議において、最新データを発表しました。ARCADIA 1 試験および ARCADIA 2 試験において、2 つの主要評価項目およびすべての主要な副次評価項目を達成し、ネモリズマブがアトピー性皮膚炎患者さんの皮膚病変およびそう痒（かゆみ）を有意（ $p < 0.0001$ ）に減少させ、そう痒改善に関して 1 週目という早期に臨床的に意味のある結果が示されました¹。

ARCADIA 1 試験および ARCADIA 2 試験の結果からネモリズマブは中等度から重度のアトピー性皮膚炎を有する青年期および成人患者を対象として、プラセボと比較して有意に改善することが示されました（いずれも基礎治療としてコルチコステロイド外用薬またはカルシニューリン阻害外用薬と併用）。両試験において、ネモリズマブを投与した青年期および成人患者では、投与 16 週時点でプラセボと比較し、2 つの主要評価項目のいずれも統計学的に有意な改善が認められました¹。

- 治験担当医師による IGA（Investigator's Global Assessment）スコアを用いて評価したところ、皮膚病変の消失又はほぼ消失が達成された患者の割合は、ARCADIA 1 試験および ARCADIA 2 試験のネモリズマブ群ではそれぞれ 35.6%および 37.7%であるのに対し、プラセボ群では 24.6%および 26.0%でした（ $p < 0.0006$ 、 $p = 0.001$ ）。
- EASI（Eczema Area and Severity Index）で 75%低下を達成した患者の割合は、ARCADIA 1 試験および ARCADIA 2 試験のネモリズマブ群ではそれぞれ 43.5%および 42.1%であるのに対し、プラセボ群ではそれぞれ 29.0%および 30.2%でした（ $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0011$ ）。

ARCADIA 1 試験および ARCADIA 2 試験において、いずれの試験もすべての主要な副次評価項目を達成し、ネモリズマブ群の 48.6%および 48.1%が、治療 16 週以内に PP-NRS（Peak Pruritus Numerical Rating Scale）スコアで測定したそう痒を 4 ポイント以上軽減したのに対し、プラセボ群ではそれぞれ 20.5%および 20.6%でした（ $p < 0.0001$ ）。16 週以前の時点においても統計的に有意な結果が得られており、そう痒およびかゆみによる睡眠障害に対するネモリズマブの効果は速やかに発現することが示されました。ネモリズマブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは ARCADIA 1 試験および ARCADIA 2 試験で一致していました¹。

第 III 相臨床試験の OLYMPIA 1 試験では、中等度から重度の成人結節性痒疹患者にネモリズマブを単剤投与したところ、そう痒および皮膚病変がプラセボに比べて有意に改善したことが示されました。ネモリズマブ単剤療法を受けた患者（基礎治療としてコルチコステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬を使用し

ない) では、投与 16 週後にプラセボと比較し 2 つの主要評価項目に臨床的かつ統計学的に有意な改善が認められ、第 III 相臨床試験の OLYMPIA 2 試験の結果とは独立に、確認されました²。

- PP-NRS スコアが 4 ポイント以上減少した患者の割合は、ネモリズマブ群では 58.4%であるのに対し、プラセボ群では 16.7%でした ($p < 0.0001$)。
- IGA スコアで評価したところ、皮膚病変の消失またはほぼ消失が認められた患者の割合は、ネモリズマブ群では 26.3%であるのに対し、プラセボ群では 7.3%でした ($p < 0.0001$)。

本試験では、そう痒に対する作用が 4 週目の早い時期に速やかに発現することを確認するすべての重要な副次評価項目も達成され (プラセボ群の 6.3%と比較し 41.1%、 $p < 0.0001$)、そう痒および皮膚病変の改善が 24 週目まで認められました。ネモリズマブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは OLYMPIA 2 試験の結果と一致していました²。

ネモリズマブは、IL-31 受容体を標的とし、IL-31 シグナル伝達を阻害するよう特異的に設計されたモノクローナル抗体です。IL-31 は、アトピー性皮膚炎および結節性痒疹の双方における複数の疾患機序において重要な役割を果たしています³⁻⁸。これには、睡眠障害を引き起こし、生活の質に悪影響を及ぼすかゆみの原因に対する直接的な作用が含まれます⁵⁻¹³。第 III 相臨床試験の ARCADIA および OLYMPIA の結果は、世界中の保健当局に提出される予定です。また、結節性痒疹に伴うかゆみに対して、2019 年 12 月に米国食品医薬品局 (FDA) より Breakthrough Therapy の指定を受けています。

アトピー性皮膚炎 (AD : atopic dermatitis) について

アトピー性皮膚炎は、よく見られる慢性湿疹であり、しつこい猛烈なかゆみ (そう痒) や、皮膚病変および頻回な皮膚感染を特徴とし、世界中で 2 億 3000 万人が罹患しているとされています^{3,14}。アトピー性皮膚炎の有病率は、地域や年齢により人口の 1~25%と大きく異なることが報告されています^{10,12,13}。

結節性痒疹 (PN : prurigo nodularis) について

結節性痒疹は、身体の広い範囲を覆う厚い皮膚結節を特徴とし、強い痒みをともなう慢性的な皮膚疾患です^{4,15,16}。PN は、米国では 18~64 歳の成人 10 万人あたり推定 72 人で、中年女性およびアフリカ系の人々でより高い有病率を示します^{4,17}。

ネモリズマブについて

ネモリズマブは、アトピー性皮膚炎および結節性痒疹の治療薬として、世界各国で臨床開発が進められています。中外製薬株式会社が創製し、2016 年に開発・販売の独占的实施権を、日本と台湾を除く全世界についてガルデルマに、日本についてマルホ株式会社へ導出しました。

ARCADIA 試験について

ARCADIA プログラムでは、1,500 例を超える患者を登録した同一デザインのピボタル試験である第 III 相臨床試験 2 試験 (ARCADIA 1 および ARCADIA 2) が含まれています。これらの試験において、中等度から重症のアトピー性皮膚炎を有する青年期および成人患者を対象に、ネモリズマブを 4 週間ごとに皮下投与した際の有効性および安全性をプラセボと比較して評価しました。16 週間の初期治療期間後に評価しています。レスポナー群ではその後最長 32 週間の維持投与期間に移行しました。16 週時点で臨床的な反応のない患者は、長期継続投与試験に参加することとしていました。

OLYMPIA 1 試験について

OLYMPIA 1 試験は、18 歳以上の PN 患者を対象に 16 週投与し、プラセボに対するネモリズマブ単剤療法の有効性と安全性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相臨床試験です。プラセボに対し、ネモリズマブの薬物動態および免疫原性も評価しています。本試験には中等度から重度の PN 患者 286 名が参加しています。

出典：

1. Silverberg J, et al. Nemozumab improves skin lesions, itch and sleep disturbance in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from two identical phase 3 multinational studies (ARCADIA 1 and ARCADIA 2). Late-breaking abstract presented at EADV 2023.
2. Stander S, et al. Nemozumab monotherapy improves itch and skin lesions in patients with moderate-to-severe prurigo nodularis: Results from a global phase 3 trial (OLYMPIA 1). Late-breaking abstract presented at EADV 2023.
3. Langan SM, et al. Atopic dermatitis [published correction appears in Lancet. 2020;396(10253):758] Lancet. 2020;396(10247):345-360. doi:10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
4. Williams KA, et al. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of prurigo nodularis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021;14(1):67-77. doi:10.1080/17512433.2021.1852080.
5. Nemmer JM, et al. Interleukin-31 signaling bridges the gap between immune cells, the nervous system and epithelial tissues. Front Med (Lausanne). 2021;8:639097. doi:10.3389/fmed.2021.639097.
6. Wang F, Kim BS. Itch: a paradigm of neuroimmune crosstalk. Immunity. 2020;52(5):753-766. doi:10.1016/j.immuni.2020.04.008.
7. Zhang Q, et al. Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors. Cytokine Growth Factor Rev. 2008;19(5-6):347-356. doi:10.1016/j.cytogfr.2008.08.003.
8. Tsoi LC, et al. Transcriptomic characterization of prurigo nodularis and the therapeutic response to nemozumab. J Allergy Clin Immunol. 2021;S0091-6749(21)01557-8. doi:10.1016/j.jaci.2021.10.004.
9. Pereira MP, et al. Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(10):2373-2383. doi:10.1111/jdv.16309.
10. Silverberg JI, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: a population-based cross-sectional study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(3):340-347. doi:10.1016/j.anai.2018.07.006.
11. Gwillim EC, Nattkemper L, Yosipovitch G. Impact of Itch on Sleep Disturbance in Patients with Prurigo Nodularis. Acta Derm Venereol. 2021;101(3):adv00424. doi:10.2340/00015555-3778. PMID: 33704503.

12. Urban K, et al. The global, regional, and national burden of atopic dermatitis in 195 countries and territories: An ecological study from the Global Burden of Disease Study 2017. *JAAD Int.* 2021;2:12-18. doi:10.1016/j.jdin.2020.10.002.
13. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(2):144-151. doi:10.1016/j.anai.2019.04.020.
14. Ständer S. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1136-1143. doi:10.1056/NEJMra2023911.
15. Elmariah S, et al. Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: United States expert panel consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(3):747-760. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.025.
16. Whang KA, et al. Prevalence of prurigo nodularis in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):3240-3241. doi:10.1016/j.jaip.2020.05.051.
17. Huang AH, et al. Real-world prevalence of prurigo nodularis and burden of associated diseases. *J Invest Dermatol.* 2020;140(2):480-483.e4. doi:10.1016/j.jid.2019.07.697.

以上