



協和キリン株式会社

KHK4083 説明会

2021 年 10 月 4 日

イベント概要

[イベント名] KHK4083 説明会

[日程] 2021 年 10 月 4 日

[登壇者] 2 名

九州大学名誉教授

古江 増隆 先生（以下、古江）

執行役員 研究開発本部長

鳥居 義史（以下、鳥居）

登壇

司会：それでは、ただ今より説明会を開催いたします。

10月2日、日本時間午後5時にEADV学会にて発表いたしました、協和キリン社が米国アムジェン社と共同開発中のKHK4083、フェーズ2試験結果概要をご説明いたします。

本日の登壇者は九州大学名誉教授、古江増隆先生。執行役員研究開発本部長、鳥居義史の2名でございます。まず、九州大学名誉教授、古江増隆先生より、アトピー性皮膚炎の病態と最新治療についてご講演いただいた後、鳥居から今回学会で発表した、フェーズ2試験結果概要をご説明いたします。その後、皆様からのご質問をお受けいたします。

それではご講演に先立ちまして、鳥居より古江先生のご略歴をご紹介します。鳥居さん、お願いします。

鳥居：それでは、私より古江先生のご略歴を紹介いたします。

古江先生はアトピー性皮膚炎の研究、治療におけるスペシャリストで、日本皮膚科学会のガイドライン作成に携わられ、厚生労働省アトピー性皮膚炎研究班長や、日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎ガイドライン委員長なども歴任されました。

また、研究活動によって得られた情報を、ホームページを通じて一般の人にも分かりやすく発信することで、有用な治療法の普及にも長年努められるなど、研究、臨床、教育、社会の幅広いフィールドで皮膚科領域に多大な貢献をされています。

本年3月まで、九州大学大学院医学研究院皮膚科学の第6代教授として23年半ご活躍された後、この4月に九州大学の名誉教授に就任されています。

それでは古江先生、ご講演のほうをよろしく願いいたします。

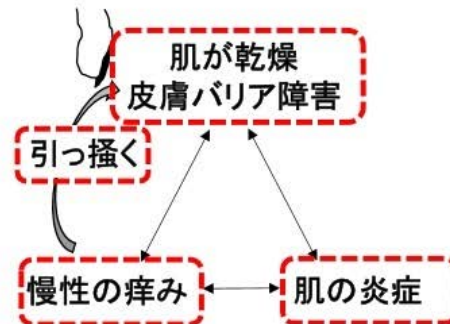
古江：鳥居さん、どうもありがとうございました。大変恥ずかしいほど細かなご紹介をいただきまして、大変感謝いたしております。九州大学の古江でございます。

本日はアトピー性皮膚炎の病態と最新治療について、お話をさせていただきたいと思います。

私の利益相反ですが、協和キリン株式会社から講演料とコンサルティング等の業務委託料をいただいております。

皮膚科受診患者上位20疾患

順位	疾患名	67,448	
1	その他の湿疹	12,590	18.67%
● 2	アトピー性皮膚炎	6,733	9.98%
3	足白癬	4,379	6.49%
4	蕁麻疹・血管浮腫	3,369	4.99%
5	爪白癬	3,231	4.79%
6	ウイルス性疣贅	3,028	4.49%
7	乾癬	2,985	4.43%
8	接触性皮膚炎	2,643	3.92%
9	ざ瘡	2,430	3.60%
10	脂漏性皮膚炎	2,213	3.28%
11	手湿疹	2,024	3.00%
12	その他の皮膚良性腫瘍	1,666	2.47%
13	円形脱毛症	1,653	2.45%
14	帯状疱疹・疱疹後神経痛	1,609	2.39%
15	皮膚潰瘍(糖尿病以外)	1,334	1.98%
16	痒疹	1,229	1.82%
17	粉瘤	1,194	1.77%
18	尋常性白斑	1,134	1.68%
19	脂漏性角化症	1,095	1.62%
20	薬疹・中毒疹	1,018	1.51%
上位20疾患合計		57,557	85.34%



Furue et al. J Dermatol. 2011;38:310-20

3

このスライドは日本皮膚科学会が2011年に発表しました、皮膚科受診患者の上位20疾患です。

第1位の疾患名は、「その他の湿疹」。様々な湿疹にあたるわけですが、6万7,448人の患者さんの中で、この「その他の湿疹」は1万2,590人で、18.67%を占めました。

アトピー性皮膚炎はといいますと、この第2位としまして、患者数は6,733名。9.98%を占める皮膚科の中では非常に一般的な疾患です。

もちろん、その中には軽症、中等症、重症の方々がおられますので、軽症の方は比較的簡単に治療をすることができますけれども、重症の方はほかの疾患以上にとても難治な病態を示し、非常にありふれてはいるのですが、人生を左右するような大きな疾患ということができます。

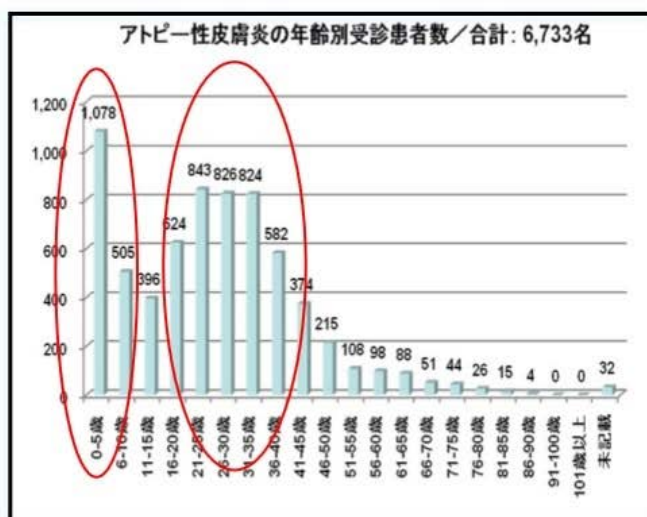
アトピー性皮膚炎は、代表的な四つの症状で表すことができます。まず肌がとても乾燥して、皮膚のバリア障害が起こる。そうすると肌の炎症が起きて、とても強い慢性のかゆみが起こされます。

すると引っかくという現象が起こりますので、引っかけば引っかくほど肌はさらに乾燥して、物理的な障害によって皮膚のバリア障害が起こるので、あたかもこういった四つの症状がぐるぐる、ぐるぐると回った悪循環が起こってしまうということです。そのために患者さんは、このように顔に

かゆみの非常に強い発疹が生じるわけですが、そのほかにアトピー性皮膚炎の初期では、肌の乾燥が起きてバリアが壊れていますので、汗がしみる現象が起こるわけです。そうすると、汗がしみた場所がかゆくなります。こういった場所に汗がたまりやすいかといいますと、膝のくぼみとかひじのくぼみとか、あるいは手首とか首の周りとかです。こういったところに汗がたまって、そこが刺激されて、そしてそこがかゆくなるということで、こういった非常に特徴的な湿疹が生じるわけです。

皮膚科受診患者上位20疾患

順位	疾患名	67,448	
1	その他の湿疹	12,590	18.67%
● 2	アトピー性皮膚炎	6,733	9.98%
3	足白癬	4,379	6.49%
4	蕁麻疹・血管浮腫	3,369	4.99%
5	爪白癬	3,231	4.79%
6	ウイルス性疣贅	3,028	4.49%
7	乾癬	2,985	4.43%
8	接触性皮膚炎	2,643	3.92%
9	ざ瘡	2,430	3.60%
10	脂漏性皮膚炎	2,213	3.28%
11	手湿疹	2,024	3.00%
12	その他の皮膚良性腫瘍	1,666	2.47%
13	円形脱毛症	1,653	2.45%
14	帯状疱疹・疱疹後神経痛	1,609	2.39%
15	皮膚潰瘍(糖尿病以外)	1,334	1.98%
16	痒疹	1,229	1.82%
17	粉瘤	1,194	1.77%
18	尋常性白斑	1,134	1.68%
19	脂漏性角化症	1,095	1.62%
20	薬疹・中毒疹	1,018	1.51%
上位20疾患合計		57,557	85.34%



Furue et al. J Dermatol. 2011;38:310-20

4

さて、アトピー性皮膚炎の患者さんの年齢別の分布というのを見てみます。

右のスライドは先ほどお話をしました、6,733 名の方の年齢分布ですが、0 から 5 歳、6 歳から 10 歳と、5 歳刻みで 100 歳以上まで分布を見ております。

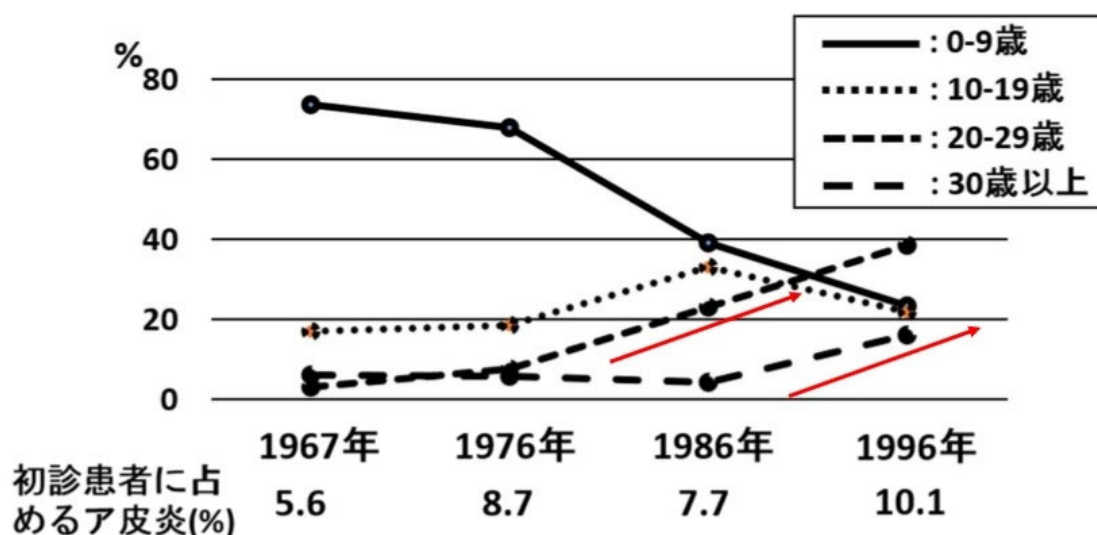
このようにぱっと見ると、アトピー性皮膚炎の年齢分布には大きく二つの山が存在するのが分かります。

まず一つの山は 0 歳から 5 歳のところにございます。アトピー性皮膚炎は乳幼児の病気だといわれるゆえんであります。

ところがこういった患者さんが6歳から10歳あたりでいったん下がっていくのですが、なんと16歳以降、40歳ぐらいまでの青年期のところにもう一つ、大きな山ができるわけです。

この青年期の症状は0歳から5歳のときよりも強く、しかも長く続きますので、ここに重症の患者さんたちが集積してくる。ちょうどこの時期は人生にとって非常に重要な時期です。会社に勤め始めて、非常にストレスの多い生活をしながら、なんとか社会生活をつくり上げて結婚して、子供ができるという非常に重要な時期に、アトピー性皮膚炎がまた強くなってくるということで、これが一つの大きな社会現象といえますか、社会問題をつくっていることになります。

アトピー性皮膚炎の経年的年齢分布



古江増隆、アトピー性皮膚炎の最新治療事情、學士會会報 No. 931, 115-120, 2018-IV

5

こういったこの大きな2相性の年齢分布を示すわけですが、もう一度それを経年的な年齢分布というかたちで見直してみますと、もう廃止になってなくなりましたが、東京大学（医学部付属病院）には分院というものがあまして、このスライドはその皮膚科を受診した患者さんの初診患者に占めるアトピー性皮膚炎のパーセンテージを見たものです。

1967年には初診患者さんの中の5.6%がアトピー性皮膚炎でした。76年には8.7%、86年には7.7%、96年には10.1%ということで、67年から96年の30年間に皮膚科を受診する患者さんのアトピー性皮膚炎の占める率が、約2倍になって10%になったことになります。この10%というの

は、先ほど 2011 年の統計をお示ししましたが、ちょうどあちらでも 10%くらいだったと思いますので、96 年以降は、アトピー性皮膚炎の発症頻度はあまり変わっていないことになります。

患者さんがこの 67 年から 96 年にかけて 2 倍に増加するとともに、その年齢分布を見ると非常に興味深いことが分かってきます。67 年には 0 歳から 9 歳の占める割合が非常に多かったわけですが、76 年、86 年、96 年と 10 年おきに見てみますと、20 歳から 29 歳の占める割合がずっと増えてきていますし、それを後追いするように 86 年からは 30 歳以上の占める割合も増えてきているわけです。これが先ほど示しました、青年期のアトピー性皮膚炎の分布に一致することになります。

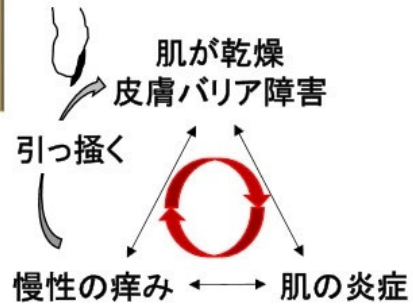
さて、肌が乾燥してかゆい湿疹ができますと、それを引っかいていくうちに湿疹は屈曲部位のところから、だんだん、だんだん全身に拡大して、非常に重症のアトピー性皮膚炎になっていくわけですが、患者さんはかゆくて眠れないという、非常にきつい症状を訴えるようになります。

子供でも、このアトピー性皮膚炎を罹患している小児では不眠が起こります。眠れないことによって夜中ぐずるわけです。そうするとご両親も起きなきゃいけないということで、ご両親まで不眠になってしまう。そういう家族的な疾患ということもできます。

さらに症状が進みますと、患者さんは就学困難を来したり、あるいは働くことができない就労困難を来すようになります。

さらにそれが進みますと不登校を呈したり、あるいは引きこもりになったりという社会現象に発展するという疾患でもあります。

アトピー性皮膚炎 の病態



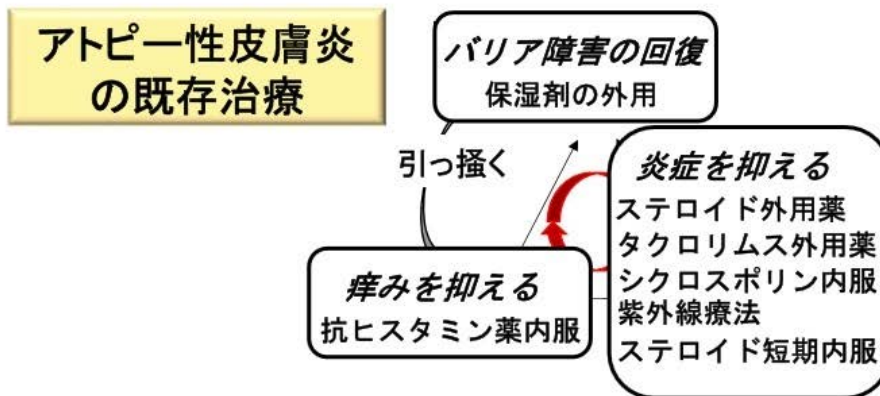
Furue M, Furue M. J Clin Med. 2021;10:2578.

Furue M. J Clin Med. 2020;9:3741

8

アトピー性皮膚炎の病態を、もう少し詳しく見ていきたいと思います。

先ほど四つの症状が存在すると申しましたが、それはそれぞれが別個に存在するのではなくて、お互い同士が関連しながら、非常に強い悪循環となって症状が全身に拡大していきます。



Furue M, Furue M. J Clin Med. 2021;10:2578.

Furue M. J Clin Med. 2020;9:3741

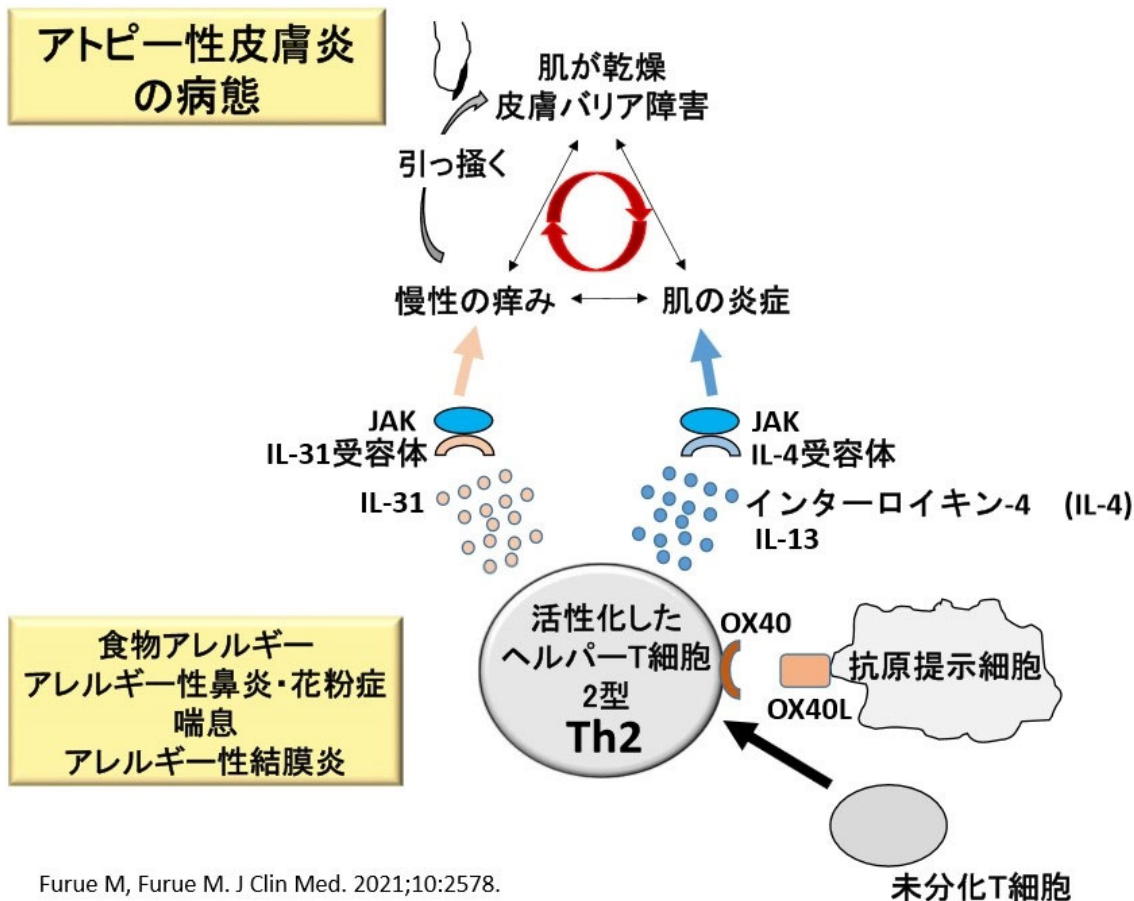
9

今までの既存治療では、肌が乾燥して皮膚のバリア障害があることから、そのバリア障害を回復させるために保湿剤を外用してきました。肌に炎症がありますので、その炎症を抑えるためにステロイド外用薬、タクロリムス外用薬、シクロスポリンの内服、紫外線療法、ステロイド短期内服を用いてきました。

また、慢性のかゆみがありますので、唯一かゆみを抑えることが分かっている抗ヒスタミン薬の内服を用いてきたわけです。後ほど示しますように、アトピー性皮膚炎のかゆみは蕁麻疹のかゆみとは全く違います。

実は蕁麻疹のかゆみには抗ヒスタミン薬がとてもよく効く一方で、アトピー性皮膚炎のかゆみは抗ヒスタミン薬ではほとんど抑えることができないことは分かっていたのですけれども、薬がないので抗ヒスタミン薬を使ってきたわけです。後ほど述べますが、アトピー性皮膚炎のかゆみはインターロイキン 31、すなわち IL-31 がメインであることがその後、分かってきました。

こういった既存治療には、患者さんは実はあまり満足しているわけではなく、非常にシャープに効くような治療ではなかったわけです。



Furue M, Furue M. J Clin Med. 2021;10:2578.

Furue M. J Clin Med. 2020;9:3741

10

ところが最近ではこれらの病態を引き起こす、さらにその大元が分かってきました。

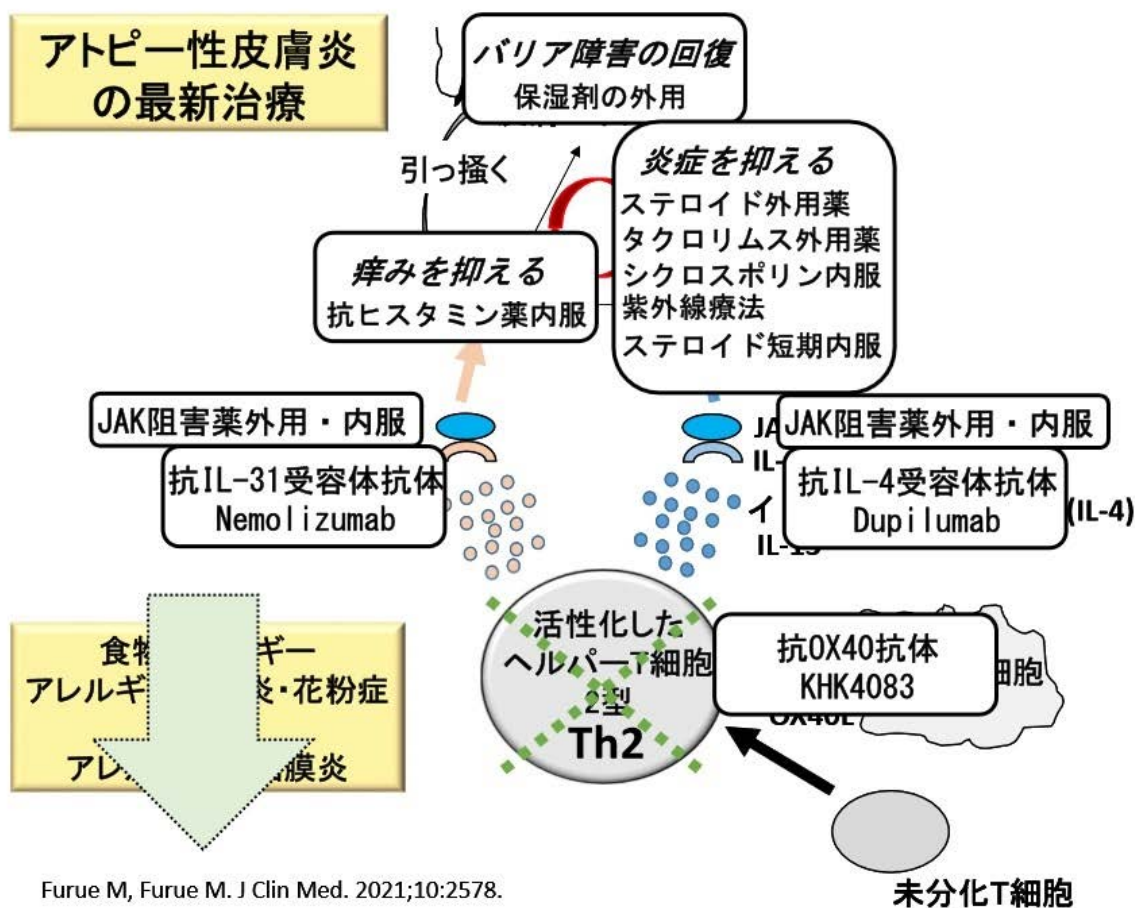
それは免疫細胞の中で活性化したヘルパーT細胞の2型、すなわちTh2細胞というものが非常に増えてきて、そのTh2細胞からインターロイキンの4、あるいはインターロイキンの13、すなわちIL-4、IL-13といったタンパク質、サイトカインが分泌される。これが皮膚の細胞のIL-4受容体に結合しますと、その下流のJAKというタンパク質が活性化されて、肌の乾燥、肌の炎症、慢性のかゆみが起こってくることが分かっております。

またこの慢性のかゆみは、Th2細胞からIL-4、IL-13以外にIL-31というタンパク質、サイトカインが出てきて、これが皮膚の細胞、特に神経細胞のIL-31受容体に結合して、その下流のJAKを活性化して慢性のかゆみを呈していることが、その病態の大元として分かってきたわけです。

さらに、このTh2細胞が活性化していく、増強していくためには、未分化のT細胞が抗原提示細胞によって刺激される必要がございます。そのときにOX40、OX40ライガンド、OX40Lと書いてありますが、この刺激がとても重要だということが分かっておりまして、この活性化したTh2細胞にはOX40が発現している。逆にいいますと、OX40を発現している活性化したTh2細胞からは、IL-4、IL-13、IL-31が非常にたくさん出てくることが分かってきたわけです。

さらに、そのほかのアレルギー疾患、例えば食物アレルギー、アレルギー性鼻炎、花粉症、喘息、アレルギー性結膜炎なども、この活性化したヘルパーT細胞、Th2細胞が関与していることが分かってきました。

そのためにアトピー性皮膚炎とこれらのほかのアレルギー疾患は、その大元がこのTh2細胞の活性化につながっておりますので、お互いが合併しやすいのだと分かってきたわけです。



Furue M, Furue M. J Clin Med. 2021;10:2578.

Furue M. J Clin Med. 2020;9:3741

11

そこで最新の治療に移りますが、先ほどのこの既存治療以外に約5年ほど前から、IL-4、IL-13を抑えるための抗IL-4受容体抗体が発売されました。Dupilumabでございます。

そして、その下流のJAKを阻害するためのJAK阻害薬の外用や内服も出てきたわけです。

さらにこのかゆみを引き起こすIL-31をブロックするために、抗IL-31受容体抗体も出てきます。今、治験が終わりまして、これも現在、厚生労働省のほうに申請されております。そしてその下流のJAK阻害薬外用、そして内服も、かゆみを抑えることができることが分かってきております。

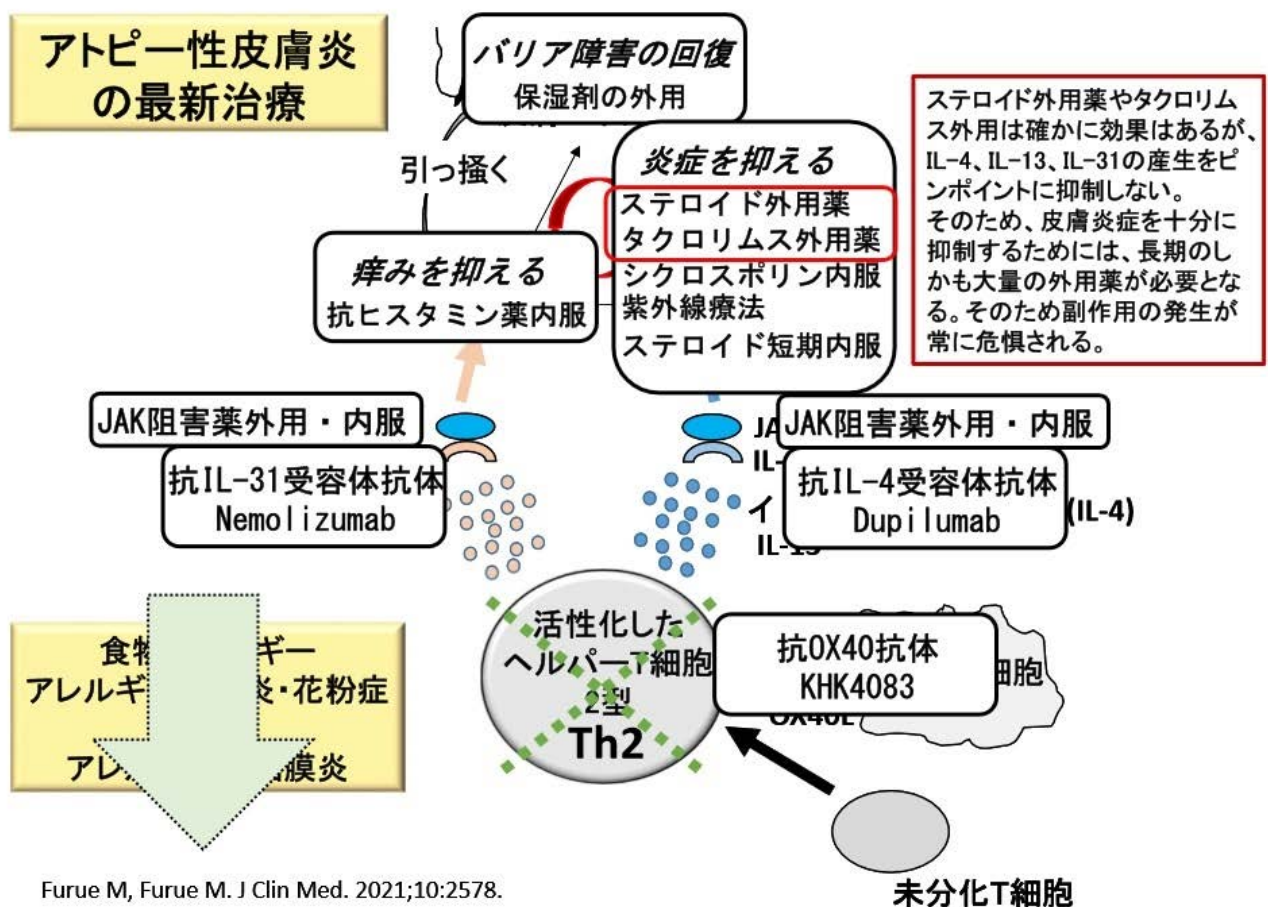
そしてさらに、このOX40に対する抗体療法が出てきたわけです。これが本日の話題のKHK4083になります。

この KHK4083 抗体は、活性化したヘルパーT 細胞、Th2 細胞を減少させることができます。これが非常にうまくいきますと、大元が一緒ですので、アトピー性皮膚炎以外に食物アレルギー、その他のアレルギー疾患等を抑制することも可能になってくるということでございます。

さて、ステロイド外用はそれでは良くないのかといいますと、そんなことは実はないんですね。これがしっかりと既存治療法として用いられてきたのは、ステロイド外用だけでも非常に良くすることができるからです。

しかし、患者さんは非常に苦痛なわけですね。外用ですので、患者さんが自分で塗らなきゃいけない。例えば背中の上のところはとても患者さんは塗りづらいですので、誰かに手伝ってもらわなきゃいけないですし、しかもベトベトして夜寝るときにとても気持ち悪いとか、お子さんはベトベトして塗りたがらないとか。

しかも長期に塗ると、ステロイドはステロイドホルモンですので、そのホルモン作用によって皮膚が少し薄くなってくるという、とても嫌な副作用もあるということで、なかなか良い治療ではあるんですけども、それを継続することができないといった不利益もございます。

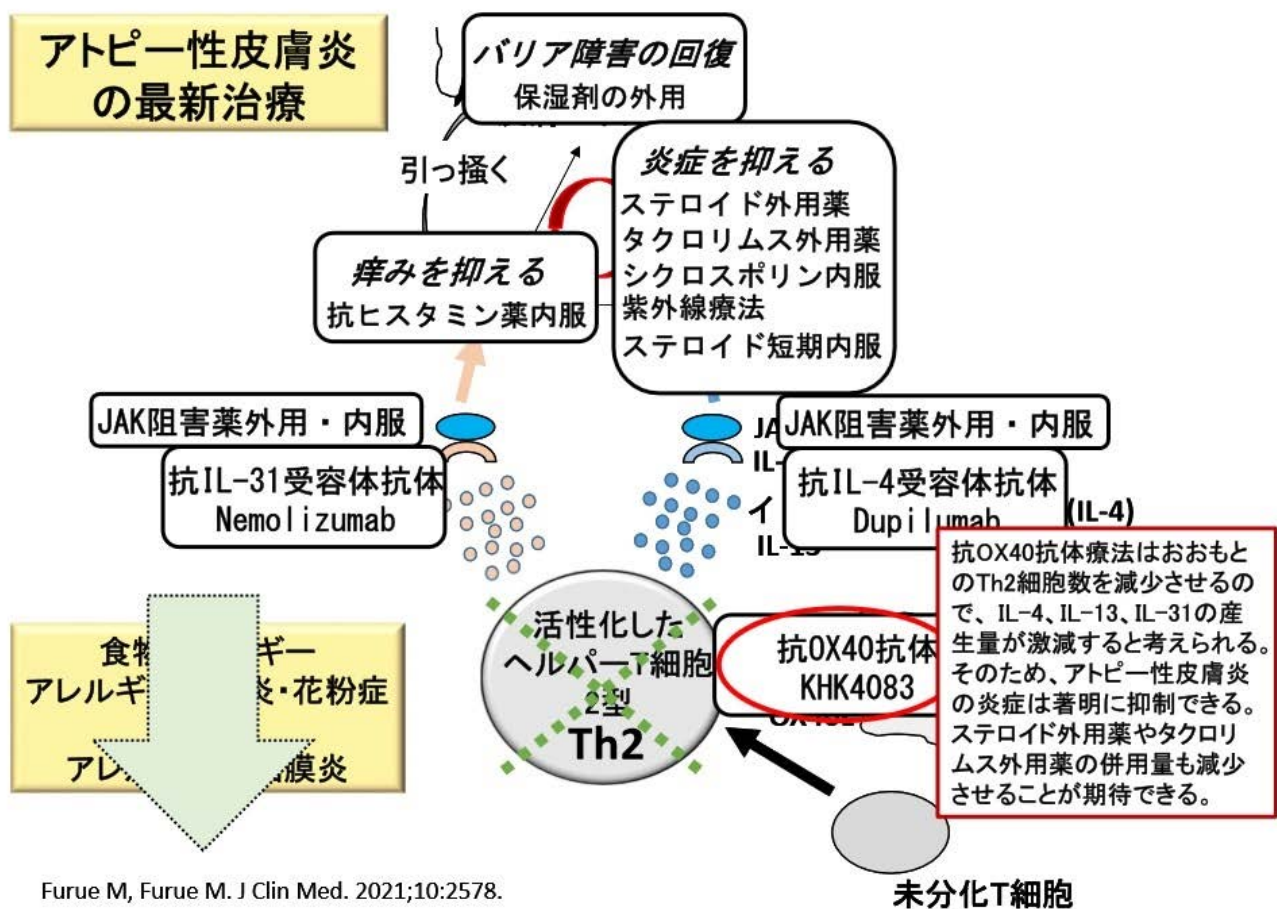


Furue M, Furue M. J Clin Med. 2021;10:2578.

Furue M. J Clin Med. 2020;9:3741

このステロイド外用薬やタクロリムス外用薬がこのアトピー性皮膚炎の病態のどの部分を抑えるかといいますと、かなり末梢のところを抑えることになります。

つまり四角枠のところに書いてありますが、ステロイド外用薬とかタクロリムス外用は、確かに効果はあるんですけども、IL-4、IL-13、IL-31の産生をピンポイントに抑制はしないわけです。そのため、皮膚の炎症を十分に抑制するためには、長期のしかも大量の外用薬が必要となります。そのため副作用の発生が常に危惧され、それを予防しながらやるという、非常にジレンマの多い治療法ということになります。



Furie M, Furie M. J Clin Med. 2021;10:2578.

Furie M. J Clin Med. 2020;9:3741

14

その一方で、この OX40 抗体、本日の KHK4083 抗体ですけれども、この抗 OX40 抗体療法は、大元の Th2 細胞数を減少させますので、IL-4、IL-13、IL-31 の産生量が激減すると考えられます。そのためアトピー性皮膚炎は、著明に抑制することができます。

ですから、ステロイド外用薬やタクロリムス外用薬、この併用を全くゼロにすることはできませんが、その使用量、併用量はとても減少させることが期待できるわけであります。注射薬ですので、注射をすることによって全体の炎症が下がって、プラス部分的にどうしても発疹が出てくるところの外用量はとても少なく済むという、とても利点の高い治療法ということになります。

最新治療の薬効イメージ(私見)

	皮膚局所の炎症		全身の炎症	
	IL-4/IL-13軸抑制	IL-31軸抑制	IL-4/IL-13軸抑制	IL-31軸抑制
外用ステロイド	++	++	+	+
外用タクロリムス	++	++	+	+
内服ステロイド	+	+	++	++
内服シクロスポリン	+	+	++	++
抗IL-4受容体抗体	+++	+	+++	+
抗IL-31受容体抗体	+	+++	+	+++
外用JAK阻害薬	++	++	+	+
内服JAK阻害薬	++	++	++	++
抗OX40抗体	+++	+++	+++	+++

15

さて、最新治療の薬効のイメージを、私の私見ですけれどもまとめてみました。

血液の中で Th2 細胞がどんどん産生されている、免疫の活性化のことを全身の炎症と呼んでいるわけですが、アトピー性皮膚炎の炎症を皮膚局所の炎症と全身の炎症に分けて、これをさらに、IL-4、IL-13 を産生する軸の抑制と IL-31 を産生する軸の抑制。この二つにそれぞれを分けてみます。

左の枠の外用ステロイドは外用ですので、皮膚局所の炎症の IL-4/IL-13、IL-31 のそれぞれの軸の抑制はある程度起こします。ところが、全身には行きわたりませんので、全身への抑制はあってもとても少ないことになります。外用のタクロリムスも外用ステロイドと全く一緒です。

内服のステロイドはその逆で、皮膚局所の炎症には実はあまり効果がないんですけれども、全身の炎症はそれよりも強く抑えている。内服のシクロスポリンも内服のステロイドと全く同様に、皮膚の局所の炎症というよりも、全身の炎症を抑えるほうに傾いて効きます。

抗 IL-4 受容体抗体は当然ながら皮膚局所、あるいは全身の IL-4/IL-13 軸をととても強く抑制することができます。その一方で、IL-31 の軸の抑制は少ないことになります。少ないですが、決してゼ

口ではありません。というのは、同じ活性化した Th2 細胞からこの IL-4、IL-13、IL-31 も出てまいりますので、IL-4/IL-13 軸の抑制によって Th2 細胞の活性化が抑えられていくと、若干ながら IL-31 軸の抑制もかかってくることになります。

その逆に抗 IL-31 受容体抗体は、IL-31 のほうの抑制は皮膚の局所、それから全身で非常に強く起りますが、IL-4/IL-13 の軸の抑制は、それほど強くないことになります。

外用 JAK 阻害薬は、外用ステロイドや外用タクロリムスと非常に似ておりまして、皮膚局所の炎症には IL-4/IL-13、IL-31 の両軸とも抑えますが、全身の炎症は外用ですので抑えることがあまりできません。

内服の JAK 阻害薬は、両方がある程度抑えることができるので、外用よりはもちろん強い作用が期待できることとなりますが、JAK 阻害薬はいろいろな受容体の下流に存在しますので、これを高濃度飲むと非常に強い副作用が出てくるわけです。そのために低用量を飲むかたちになりますので、どうしてもその切れ味はそれほど強くはないということで、2 プラス程度ということになります。

一方で、この抗 OX40 抗体は、Th2 細胞の数を減らしていきますので、IL-4/IL-13 の軸、IL-31 の軸、両方とも、皮膚局所でも全身でも抑えることから、現在の治療法の中では最も強い力があるのではないかなと想定しております。

以上でございます。ご清聴ありがとうございました。

司会：古江先生、ありがとうございました。続きまして鳥居より、KHK4083、フェーズ 2 試験結果概要をご説明いたします。鳥居さん、お願いします。

鳥居：古江先生、アトピー性皮膚炎の病態と最新治療について、非常に分かりやすくご講演いただきありがとうございました。

それではここから、10 月 2 日に EADV のレイトブレーキングセッションで発表しましたデータのご紹介をしたいと思います。

中等度から重度アトピー性皮膚炎患者を対象とした 抗OX40モノクローナル抗体KHK4083/AMG 451の有効性と安全性の結果： 第2相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験

Emma Guttman-Yassky,¹ Eric Simpson,² Kristian Reich,³ Kenji Kabashima,⁴ Ken Igawa,⁵
Hidetoshi Takahashi,⁶ Keizo Matsuo,⁷ Yoshihiko Katahira,⁸ Kazutomo Toyofuku,⁹
Masatoshi Abe,¹⁰ Margrit Simon,¹¹ Oliver Weirich,¹² Tetsuya Suzuki,¹³ Shunichiro Orihara,¹³
Takeshi Matsui,¹³ Ehsanollah Esfandiari,¹⁴ Masataka Furue¹⁵

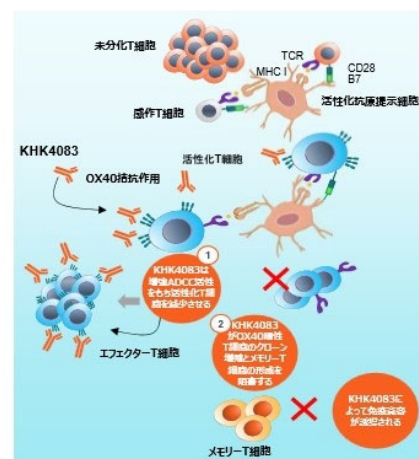
¹Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA; ²Oregon Health & Science University, Portland, USA; ³Translational Research in Inflammatory Skin Diseases, Institute for Health Services Research in Dermatology and Nursing, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ⁴Kyoto University, Kyoto, Japan; ⁵Dokkyo Medical University Hospital, Tochigi, Japan; ⁶Takagi Dermatological Clinic, Hokkaido, Japan; ⁷Matsuo Clinic, Fukuoka, Japan; ⁸Katahira Dermatology Clinic, Kagoshima, Japan; ⁹Yamate Dermatological Clinic, Tokyo, Japan; ¹⁰Sapporo Skin Clinic, Hokkaido, Japan; ¹¹Interdisciplinary Study Association GmbH, Berlin, Germany; ¹²Rosenpark Research GmbH, Darmstadt, Germany; ¹³Kyowa Kirin Co., Ltd., Tokyo, Japan; ¹⁴Kyowa Kirin International Plc, London, UK; ¹⁵Kyushu University, Fukuoka, Japan

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

こちらが実際の発表演題となります。中等度から重度のアトピー性皮膚炎を対象とした KHK4083 のフェーズ 2 試験結果のうち、今回は有効性と安全性のデータについて発表いたしました。

KHK4083/AMG 451はアトピー性皮膚炎治療の新規ターゲットとなり得るOX40を標的とする

- アトピー性皮膚炎では、Th2およびその他のT細胞サブセットの活性化が中心となる
- OX40-OX40Lのシグナル伝達は、T細胞の長期的な応答に重要な役割を果たしている
 - OX40は主に活性化T細胞に発現し、抗原提示細胞上のOX40Lに結合して、T細胞のエフェクター機能を促進する
- KHK4083/AMG 451は、ヒト型抗OX40非フコシル化IgG1モノクローナル抗体であり、増強された抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を有する¹
 - 活性化T細胞を抑制・除去することで、T細胞のクローン増殖やメモリーT細胞形成を阻害する²



KHK4083の作用機序²

CD28, cluster of differentiation 28; IgG, immunoglobulin G; MHC, major histocompatibility complex; TCR, T-cell receptor; Th2, T-helper 2
¹Nakagawa H et al. J Dermatol Sci. 2020; 99(2):82-89; ²Papp KA et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31(8):1324-1332.

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

こちらのスライドでは、KHK4083 の作用機序について、改めてご説明いたします。

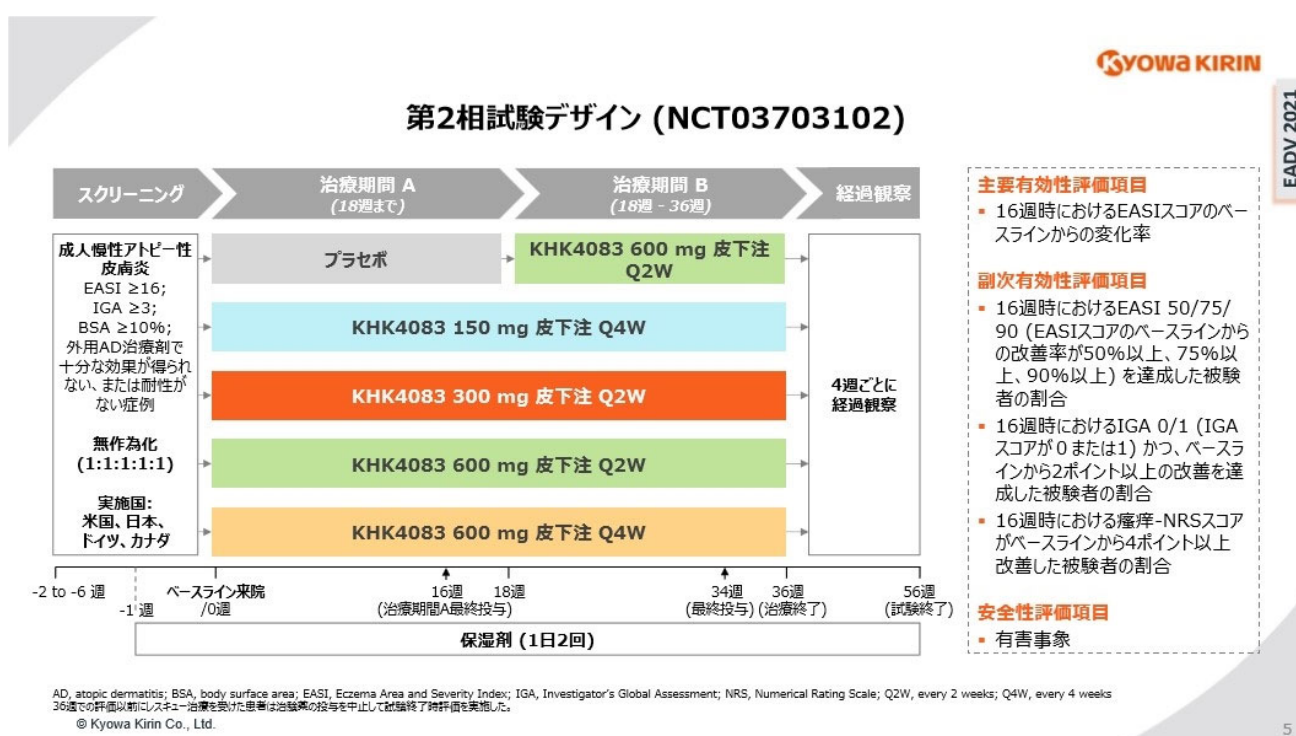
まず、先ほど古江先生からご解説いただきましたように、アトピー性皮膚炎の病態形成においては、Th2 細胞をはじめとする、いくつかの T 細胞サブセットの活性化が中心的な役割を果たしています。

また、OX40、OX40 リガンドのシグナル伝達は、T 細胞の長期的な応答に重要な役割を果たすことが知られています。主に活性化 T 細胞が発現する OX40 は、抗原提示細胞上の OX40 リガンドに結合することで、T 細胞のエフェクター機能を促進します。

KHK4083 は、ポテリジェント技術で ADCC 活性を強化したヒト型抗 OX40 モノクローナル抗体です。強力な OX40 シグナルの阻害作用に加えて、ADCC 活性による OX40 陽性細胞の除去作用を有することから、活性化 Th2 細胞の機能抑制や除去により、T 細胞のクローン増殖やメモリー T 細胞の形成を阻害することで、アトピー性皮膚炎のような免疫疾患の反応を長期にわたって抑制することが期待されています。

こうした背景から、KHK4083 のポテンシャルを明らかにするために行った複数のフェーズ 1 試験のうち、アトピー性皮膚炎を対象とした試験において、忍容性や薬効の持続性に関する興味深い結果が得られました。

その後、様々な投与レジメンにおける有効性と安全性の評価を目的として、本フェーズ 2 試験を実施いたしました。



このスライドはフェーズ 2 試験のデザインを示しています。

本試験はプラセボ群を対照とした二重盲検で、日本、米国、カナダ、ドイツの施設で実施しました。事前検査および投与前検査において、EASI スコアが 16 以上、IGA スコアが 3 以上、BSA が 10%以上の、中等度から重症の成人慢性アトピー性皮膚炎の被験者が組み入れられました。

また、事前検査前の 1 年以内に、外用剤による治療が効果不十分である、あるいは外用療法が医学的に推奨されない、と判断された症例を対象としています。

組入れ後の被験者は五つの群にランダムに割り付けられ、プラセボ群、KHK4083 を 4 週おきに 150 ミリグラム、2 週おきに 300 ミリグラム、2 週おきに 600 ミリグラム、4 週おきに 600 ミリグラムで、それぞれ皮下投与を行いました。

なお、全ての群において、初回投与の 1 週間前から治療機関の終了まで、1 日 2 回の保湿剤は利用可能としていますけれども、外用ステロイド剤の併用は禁止しております。

56 週の全治療期間のうち、最初の 18 週間はプラセボ対照期間の治療期間 A とし、その後 18 週間は治療期間 B として、プラセボ群のみ KHK4083 の 2 週おき 600 ミリグラムに切り替えて投与を継続しました。その後、全ての群で 20 週間のフォローアップを行いました。



ベースラインにおける患者背景と疾患特性 (安全性評価対象集団)

すべてのベースラインパラメータは、治療群間で概ねバランスが取れていた

特性*	KHK4083 150 mg Q4W N=54	KHK4083 600 mg Q4W N=53	KHK4083 300 mg Q2W N=55	KHK4083 600 mg Q2W N=54	プラセボ/ KHK4083 600 mg Q2W N=57	合計 N=273
年齢 [歳]	37.4 ± 13.6	38.9 ± 14.6	37.5 ± 14.1	37.3 ± 16.3	38.7 ± 14.4	38.0 ± 14.5
性別 [人]、(男性比率 [%])	37 (68.5)	31 (58.5)	31 (56.4)	30 (55.6)	31 (54.4)	160 (58.6)
人種 [人]、(比率 [%])						
アジア人: 日本人	30 (55.6)	28 (52.8)	32 (58.2)	30 (55.6)	30 (52.6)	150 (54.9)
アジア人: その他	6 (11.1)	4 (7.5)	5 (9.1)	3 (5.6)	7 (12.3)	25 (9.2)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	3 (5.6)	1 (1.9)	2 (3.6)	1 (1.9)	6 (10.5)	13 (4.8)
白人	14 (25.9)	20 (37.7)	16 (29.1)	20 (37.0)	14 (24.6)	84 (30.8)
その他	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.4)
スクリーニング時点のボディマス指数 (BMI) [kg/m ²]	24.99 ± 4.81	24.69 ± 5.69	26.69 ± 7.24	25.19 ± 6.49	24.26 ± 5.23	25.16 ± 5.97
アトピー性皮膚炎診断から無作為化までの期間 [年]	6.47 ± 6.59	8.40 ± 8.32	8.59 ± 9.58	6.42 ± 5.69	6.41 ± 5.98	7.26 ± 7.32
アトピー性皮膚炎の重症度 [人]、(比率 [%])						
IGA=3	30 (55.6)	28 (52.8)	30 (54.5)	29 (53.7)	31 (54.4)	148 (54.2)
IGA=4	24 (44.4)	25 (47.2)	25 (45.5)	25 (46.3)	26 (45.6)	125 (45.8)
痒疹-NRSスコア	7.8 ± 1.6	7.5 ± 2.3	7.5 ± 1.6	7.6 ± 1.9	7.2 ± 2.3	7.5 ± 2.0
EASIスコア	32.8 ± 13.1	32.5 ± 12.7	32.2 ± 13.4	31.1 ± 11.8	29.2 ± 13.3	31.5 ± 12.8
SCORADスコア	68.75 ± 12.57	69.44 ± 13.64	68.52 ± 14.36	68.79 ± 14.36	66.35 ± 14.05	68.34 ± 13.76
BSA [%]	59.5 ± 23.7	59.1 ± 25.2	56.8 ± 21.8	55.3 ± 23.4	54.3 ± 23.5	56.9 ± 23.5
生物学的製剤によるアトピー性皮膚炎の治療歴 [人]、(比率 [%])	7 (13.0)	5 (9.4)	8 (14.5)	8 (14.8)	9 (15.8)	37 (13.6)

BSA, body surface area; EASI, Eczema Area and Severity Index; IGA, Investigator's Global Assessment; NRS, Numerical Rating Scale; SCORAD, Severity scoring of atopic dermatitis; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks

*データは別途注記があるものを除き平均値 ± 標準偏差で表示。安全性評価対象集団のデータには少なくとも1回のKHK4083投与を受けた患者が含まれる。無作為化対象の274人のうち273人が安全性評価対象集団に含まれる。

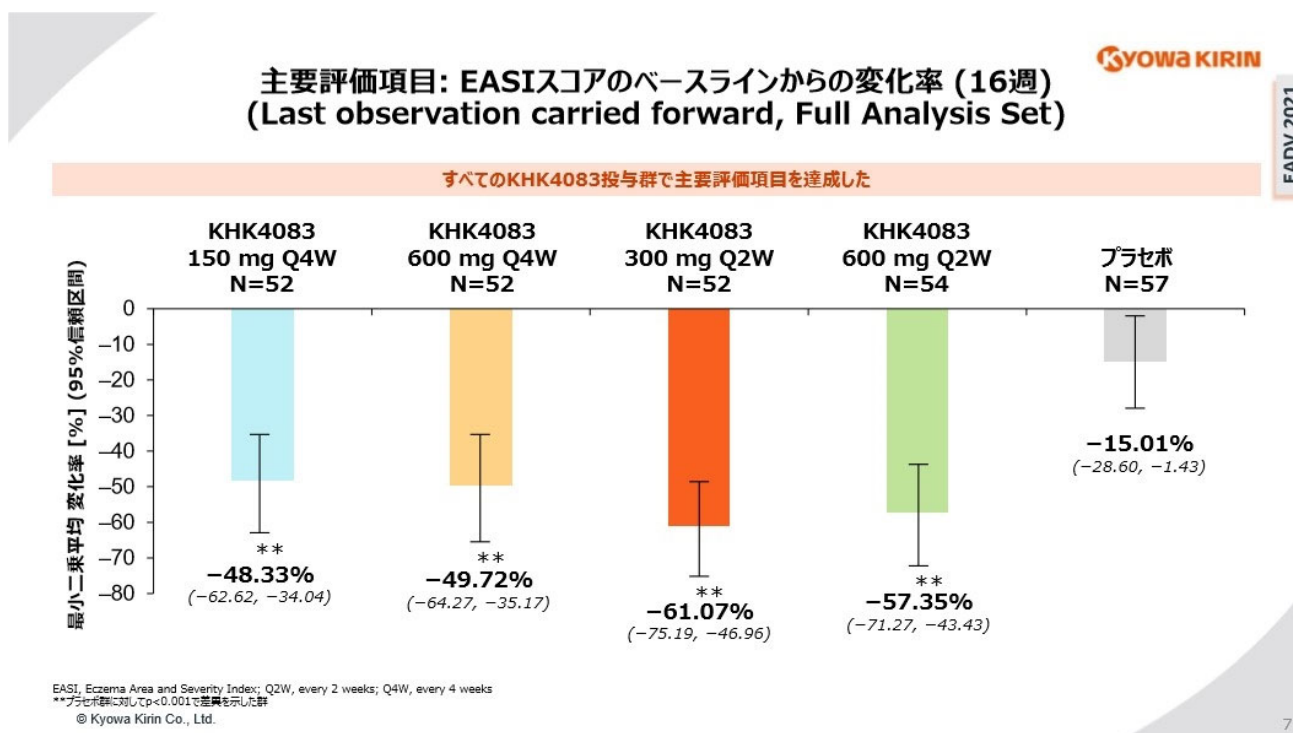
© Kyowa Kirin Co., Ltd.

こちらはランダム割付後の各群における、ベースライン時の被験者のプロファイルを示しています。

ご覧のとおり、EASI スコアを含めて全てのパラメータにおいて、治療群間でおおむねバランスが取れた状況となっております。

アトピー性皮膚炎に対する生物学的製剤による治療歴のある患者さんは、10%から15%。そして多くの被験者さんが、過去に外用ステロイド剤や経口免疫抑制剤などを用いた治療歴を有していました。

なお、ランダム割付の対象とした全 274 名の被験者のうち、少なくとも 1 回以上の実薬投与を受けた 273 人の被験者が、安全性評価の対象集団となっております。

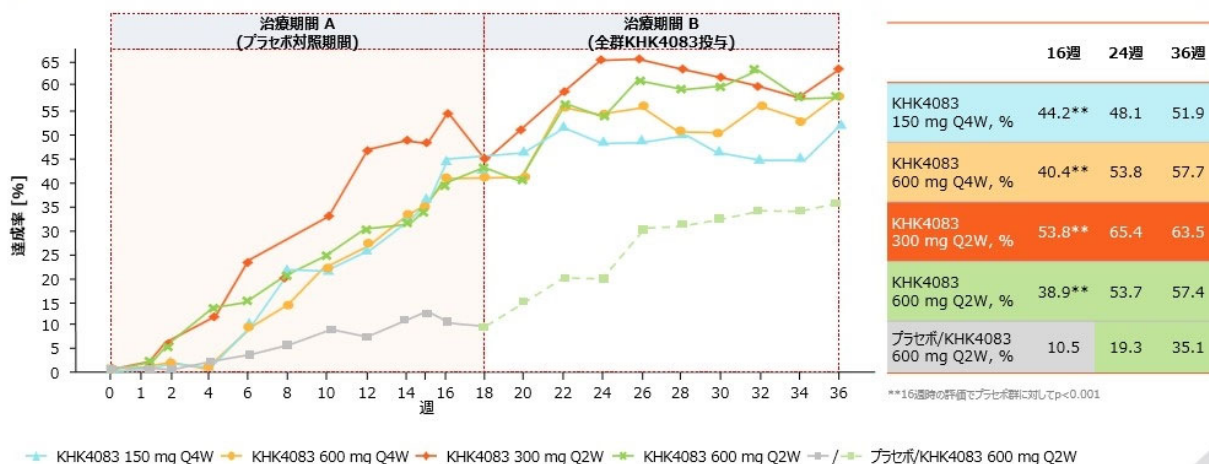


こちらは本試験の主要評価項目である、16 週における EASI スコアのベースラインからの変化率を示しています。

ご覧いただいておりますように、投与レジメンによらず全ての KHK4083 投与群における変化率は、プラセボ群の変化率を有意に上回りました。

EASI-75達成率 (Non-responder Imputation, Full Analysis Set)

16週時点におけるEASI-75達成率は、すべてのKHK4083投与群においてプラセボ群を有意に上回った



—●— KHK4083 150 mg Q4W —●— KHK4083 600 mg Q4W —●— KHK4083 300 mg Q2W —●— KHK4083 600 mg Q2W —●— プラセボ/KHK4083 600 mg Q2W

EASI, Eczema Area and Severity Index; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks

注: 治療期間A終了後、プラセボ群の患者はKHK4083 600mg/2週投与に切り替えられた。本データはNon-responder Imputationに基づいており、外用または内服いずれかのレスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療後は不応例として集計した。

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

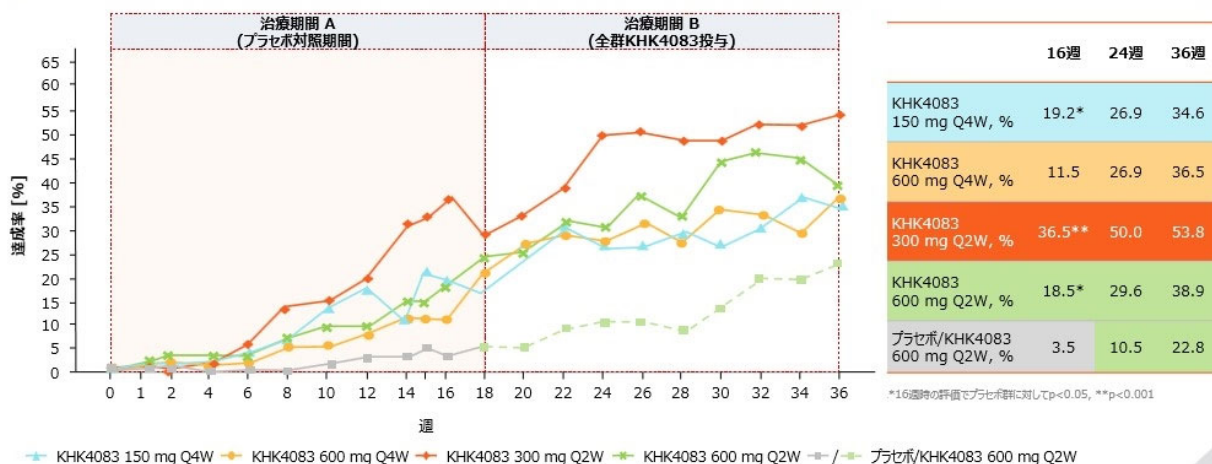
こちらは副次評価項目の一つである、16 週時における EASI-75 達成率と、治療終了時までの推移を示しています。

16 週時の EASI-75 達成率の割合は、全ての実薬群においてプラセボ群を有意に上回りました。なお実薬投与群においては、2 週おきに 300 ミリグラムを投与した群が最も高い達成率となりました。

また、興味深いことに、EASI-75 の達成率は、16 週以降の治療期間 B において、さらなる改善が認められました。治療期間 B では、治療期間 A でのプラセボ群にも KHK4083 を投与しておりますけれども、当該の群におきましても EASI-75 達成率の実質的な改善が認められました。

EASI-90達成率 (Non-responder Imputation, Full Analysis Set)

16週時点におけるEASI-90達成率は、殆どのKHK4083投与群においてプラセボ群を有意に上回った



EASI, Eczema Area and Severity Index; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks

注: 治療期間A終了後、プラセボ群の患者はKHK4083 600mg/Q2W 投与に切り替えられた。本データはNon-responder Imputationに基づいており、外用または内服いずれかのレスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療後は不応例として集計した。

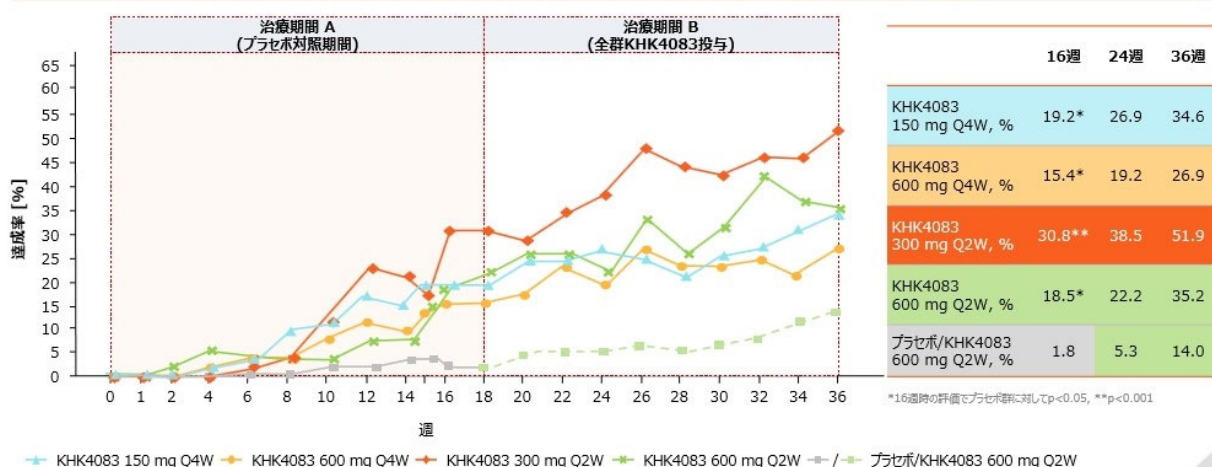
© Kyowa Kirin Co., Ltd.

こちらは EASI-90 の達成率の推移になります。

16 週時における EASI-90 達成率は、多くの実薬群においてプラセボ群を有意に上回りました。EASI-75 達成率と同じく、実薬投与群のうち 2 週おき 300 ミリグラムを投与した群が最も高い達成率を示しました。EASI-90 の達成率は 16 週から 36 週においても上昇が続いており、治療期間 B においてはプラセボから KHK4083 治療に切り替えた群においても、改善が認められました。

IGAスコア 0/1かつベースラインから2ポイント以上改善の達成率 (Non-responder Imputation, Full Analysis Set)

すべてのKHK4083投与群において、IGAスコア0/1達成率は36週時点まで徐々に増加した



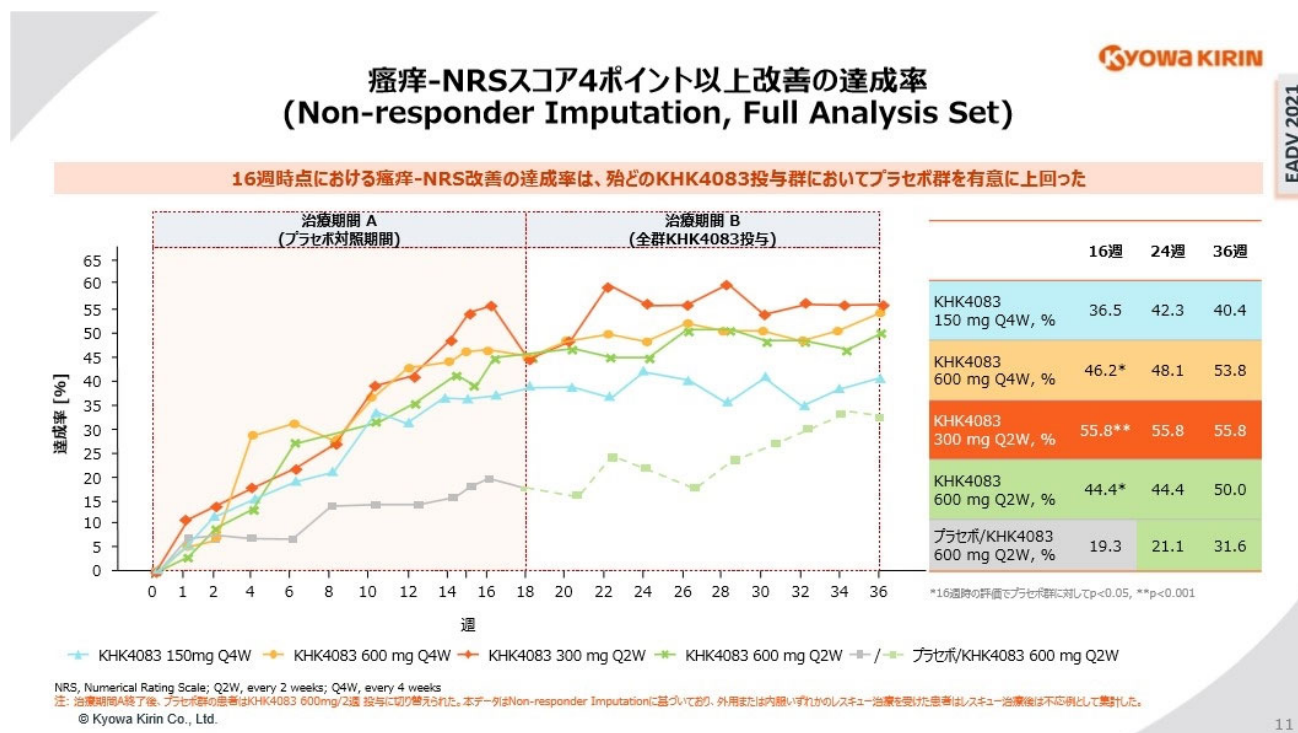
IGA, Investigator's General Assessment; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks

注: 治療期間A終了後、プラセボ群の患者はKHK4083 600mg/Q2W 投与に切り替えられた。本データはNon-responder Imputationに基づいており、外用または内服いずれかのレスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療後は不応例として集計した。

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

こちらは IGA スコア改善の達成率です。

KHK4083 投与群では、IGA スコアが 0 または 1 になった被験者の割合が、36 週まで徐々に増加しました。また、治療期間 B では、プラセボ群からの切替え群におきましても、達成率の実質的な上昇が観察されました。



こちらは瘙癢-NRS スコアで 4 ポイント以上の改善の達成率です。

16 週時点における瘙癢-NRS スコアの改善を達成した被験者の割合は、多くの実薬群においてプラセボ群を上回りました。

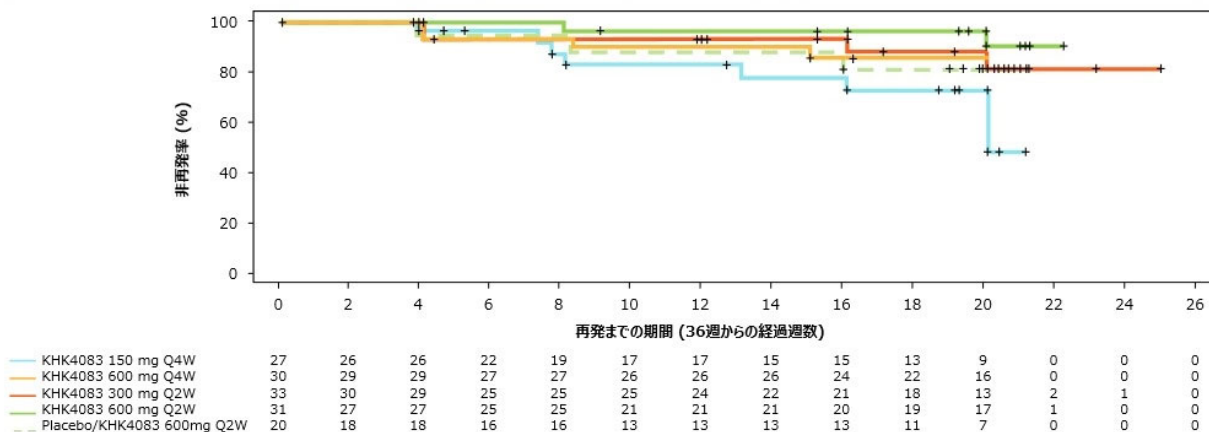
また、達成率の上昇は 36 週まで継続していました。治療期間 B においては、プラセボからの切替え群でも達成率の上昇が認められました。

投与終了後のEASI-75反応持続性 (Full Analysis Set)

SYOWA KIRIN

EADV 2021

EASI-75反応は、36週時点でKHK4083投与を終了した後においても維持された



+: 打ち切り, EASI, Eczema Area and Severity Index; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks
 注: 治療期間A終了後、プラセボ群の被験者はKHK4083 600mg Q2W 投与に切り替えられた。グラフ下の数字は各来院時点における残存被験者数を表す。
 注: 再発とは36週時点でEASI-75達成後に症状が悪化したことを表す。
 注: 打ち切り例は、中止された併用薬や治療、イベント発症後のレスキュー治療、イベント発症後の試験終了、イベント発症後の早期の試験終了を含む。
 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

12

こちらは投与終了後の EASI-75 反応の持続性を示しております。

こちらのグラフは、36 週の全ての治療期間を終了した時点で EASI-75 を達成している被験者のうち、EASI-75 を維持できている割合を経時変化で示しています。

56 週時、すなわち治療終了から 20 週時点では、いずれの治療群においても、およそ 70% から 94% の確率で EASI-75 反応が維持されていることが示されました。

試験薬投与下の有害事象 (TEAE) – 治療期間A (安全性評価対象集団)

SYOWA KIRIN

EADV 2021

治療期間Aでは、プラセボ群の72%に対して、KHK4083投与群では81%にTEAEが発現した

分類	KHK4083 150 mg Q4W N=54	KHK4083 600 mg Q4W N=53	KHK4083 300 mg Q2W N=55	KHK4083 600 mg Q2W N=54	KHK4083 合計 N=216	プラセボ N=57
すべてのTEAE [人] (%)	37 (68.5)	45 (84.9)	47 (85.5)	46 (85.2)	175 (81.0)	41 (71.9)
重篤なTEAE [人] (%)	3 (5.6)	1 (1.9)	3 (5.5)	1 (1.9)	8 (3.7)	1 (1.8)
投与中止に至ったTEAE [人] (%)	5 (9.3)	3 (5.7)	7 (12.7)	4 (7.4)	19 (8.8)	12 (21.1)
死亡例 [人]	0	0	0	0	0	0
グレード3以上のTEAE [人] (%)	6 (11.1)	1 (1.9)	5 (9.1)	4 (7.4)	16 (7.4)	2 (3.5)

TEAE, treatment-emergent adverse event; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks
 注: 人数は、各分類において、死亡以外の少なくとも1つのTEAEが報告された患者数を示す。
 安全性評価対象集団のデータには少なくとも1回の治療薬投与を受けた患者が含まれる。無作為化対象の274人のうち273人が安全性評価対象集団に含まれる。
 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

13

こちらは治験薬投与下の有害事象、TEAE のデータです。

プラセボ対照期間である治療期間 A において観察された TEAE は、実薬群で 81%、プラセボ群で 72%でした。ほとんどの TEAE は軽度から中等度であり、治験薬の投与に起因した重度の TEAE は認められませんでした。また、グレード 5 以上の TEAE、死亡例、過敏症反応は発生しておらず、感染リスクの増加の兆候もございませんでした。

全KHK4083投与群の5%以上の被験者に発現したTEAE – 治療期間A (安全性評価対象集団)

EADV 2021

- ・ KHK4083投与群において発現頻度が最も高かったTEAEは発熱、上咽頭炎、アトピー性皮膚炎の悪化、悪寒であった
- ・ 発熱と悪寒の症状の強さは軽度から中等度であり、大半はKHK4083の初回投与後に観察され、それに起因した投与中止はなかった
- ・ 投与による過敏反応は認められなかった

	KHK4083 150 mg Q4W N=54	KHK4083 600 mg Q4W N=53	KHK4083 300 mg Q2W N=55	KHK4083 600 mg Q2W N=54	KHK4083 合計 N=216	プラセボ N=57
発熱	7 (13.0)	10 (18.9)	9 (16.4)	10 (18.5)	36 (16.7)	2 (3.5)
上咽頭炎	8 (14.8)	7 (13.2)	7 (12.7)	8 (14.8)	30 (13.9)	9 (15.8)
アトピー性皮膚炎	8 (14.8)	5 (9.4)	8 (14.5)	7 (13.0)	28 (13.0)	17 (29.8)
悪寒	2 (3.7)	3 (5.7)	7 (12.7)	12 (22.2)	24 (11.1)	0
頭痛	4 (7.4)	6 (11.3)	4 (7.3)	5 (9.3)	19 (8.8)	1 (1.8)
アフタ性潰瘍	3 (5.6)	8 (15.1)	3 (5.5)	1 (1.9)	15 (6.9)	0
嘔気	3 (5.6)	2 (3.8)	1 (1.8)	7 (13.0)	13 (6.0)	1 (1.8)

TEAE, treatment-emergent adverse event; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks
注: 有害事象はMedDRA version 23.0を用いて記録された。
© Kyowa Kirin Co., Ltd.

14

こちらは全ての KHK4083 投与群のうち、5%以上の被験者に発現した TEAE を抽出しております。

実薬投与群のうち最も発現頻度が高かった TEAE は、発熱 16.7%、上咽頭炎 13.9%、アトピー性皮膚炎の悪化 13%、悪寒 11.1%でした。発熱と悪寒の症状は軽度から中等度であり、これらは初回投与後のみの発現でした。また投与中止に至るような症例もございませんでした。

結論

- KHK4083/AMG 451は新規作用機序を有しており、投与により16週時点の主要および副次有効性評価項目において、アトピー性皮膚炎の徴候や症状をプラセボ群と比較して有意に改善した
- KHK4083/AMG 451は、16週以降も有効性パラメータの漸進的な改善が認められた
- KHK4083/AMG 451は、投与終了から20週経過後も、有効性の持続が示された（56週まで）
- KHK4083/AMG 451は十分な忍容性を有しており、安全性上の懸念は認められなかった
- KHK4083/AMG 451は、中等度から重度のアトピー性皮膚炎に対する新たな治療選択肢になり得る

次のスライドをご覧ください。こちらは結論となります。

KHK4083 は新規作用機序を有しており、16 週時点の主要および副次評価項目において、アトピー性皮膚炎の徴候や症状を、プラセボ群と比較して有意に改善しました。

また、16 週以降も有効性のパラメータの漸進的な改善が認められ、投与終了から 20 週経過後、も有効性の持続が示されました。

また、十分な忍容性を有しており、安全性上の懸念は認められませんでした。

以上より、中等度から重度のアトピー性皮膚炎に対する新たな治療選択肢になり得るものと考えております。

今後も協和キリンでは、パートナーのアムジェン社とのコラボレーションによりまして、アトピー性皮膚炎での開発、および他の炎症性疾患への応用可能性も探究してまいります。

私からの説明は以上となります。ご清聴ありがとうございました。

質疑応答

司会：それでは、これより質疑応答に移りたいと思います。ご質問につきましては、お1人様1回につき2問までとさせていただきます。

最初のご質問は、シティグループ証券株式会社、山口様です。山口様、お願いいたします。

山口：シティグループの山口です。ありがとうございます。説明ありがとうございました。古江先生に一つと、鳥居さんに一つございます。

まず、どうしても今回のデータと、既存のバイオリジクスで一番使われているデュピクセントとの比較が気になるんですけれども。

実臨床でお使いになられていて、デュピの場合は今回のように長期にわたって抗炎症効果がどんどん上がっていく傾向が見られるのかどうか。それから、デュピは今、2週間に1回のペンだと思うんですけれども、もし KHK4083 が4週に1回になれば差別化ポイントとなるのかどうか。この2点について伺います。

古江：ご質問ありがとうございました。もちろん実際にこのお薬が世に出てみないと、はっきりしたことはいえないのですが、個人的な意見として、説明させていただきます。

今回の臨床試験は36週の時点でいったん治療をやめて、そしてその後フォローアップというデザインになっています。今日はその50何週までのフォローアップのことは、鳥居さんから説明がなかったんですけれども、このお薬の非常に面白いところとして、そこでもかなり良く抑えられている感じのデータが出ております。

今日説明したこの36週までを見てみますと、16週までの時点で既にデュピクセントやそのほかの抗体、例えば IL-31 のレセプター抗体などのデータよりも良い結果が出ていると考えます。

それに加え、治療を36週まで続けていくとさらに効果が漸増していっています。特に赤の線です。300ミリグラムの2週に1回投与のこの群で漸増して行って、最終的に EASI-75 の達成率が63.5%というのは、きわめて高いんじゃないかと考えています。

head-to-head の比較試験をしているわけではありませんので、このデータだけで、本当に EASI でしかいえませんが、やはりこの抗体のポテンシャルはほかの抗体に比べると高いのではないかと推測しています。

山口：ありがとうございます。投与方法での差別化は今後の課題になりますけれども、デュピの場合は2週に1回のペンですが、この投与方法に対してはいかがでしょうか。

古江：私も4週に1回でもいいんじゃないかなとは思いますが、これは協和キリンの開発の方たちのほうでどう議論されていくかだと思います。

一方で、2週に1回をずっと、1年、2年と続けていくというデュピの治療法に比べて、この薬の場合はひょっとしたら、例えば36週でいったん打ち止めにするとか。つまり、区切りをいったんつけて、そしてまた再投与というやり方もあるのかもしれない。

その辺りのことは協和キリンの、全体のデータを見た上での判断ではないかと思います。

山口：ありがとうございます。鳥居さんに一つだけうかがいたいのですが、これは投与方法の比較をされておられますが、ぱっと見、素人目には300ミリかけるQ2ウィークが一番良さそうなんですけれども、患者さんとの利便性を考えると600ミリかけるQ4もよろしいかと思うのですが。

逆にいうと、600ミリかけるQ2でもあまり効果がないというか、ピークアウトしちゃうような感じなんですけれども、今後の見立て、ドーズについては、どのようにお考えでしょうか。

鳥居：山口さん、ご質問ありがとうございます。まさに今、その点につきましてはモデルアンドシミュレーション等を行っていきまして、これからFDAをはじめとするレギュラトリーエージェンシーとのコミュニケーションをやっていきます。

投与頻度に関しては、最初のインダクションは300ミリのQ2Wが一番効果が高いですけれども、その後はおそらくもう少し投与間隔を空けた投与レジメンでも、維持できるのではないかなとは思っています。この辺りは今後、当局と詰めながら決定していきたいと思っています。

山口：ありがとうございました。私からは以上です。

司会：ありがとうございました。次のご質問は野村證券、甲谷様です。甲谷様、お願いいたします。

甲谷：野村證券の甲谷です。1点目は多分、鳥居さんだと思います。

このKHK4083、600ミリ2週1回のほうを見ていると、600ミリのほうが効果が低いんですよね。なぜ高用量のほうが効果が低くなっているのか。何かこのハイポシシスがあれば教えていただけますでしょうか。

それから、13 ページの投与中止に至った TEAE について、300 ミリ 2 週 1 回だと 13%になっていて、ほかよりちょっと高いんですけども、この理由について教えていただけますか。これが 1 点目です。

鳥居： 甲谷様、ご質問ありがとうございます。

確におっしゃるとおり、ドーズレスポンスに関しては明確な差は出ておりませんが、600 ミリ Q2W で効果が落ちているというよりは、300 ミリ Q2W をピークとして、それ以上に曝露量を上げてさらなる改善は頭打ちになっている。そういう考え方をわれわれはしておりますけれども、ここについては先ほどもいいましたように、シミュレーション等を用いて現在、検討を進めているところです。

それから、2 つ目の TEAE の中止例に至った点については、われわれはベースラインの前から TCS（ステロイド外用剤）を使用禁忌にしていまして。その後、実際に投与を始めて、レスキューとして TCS が必要になった場合には、その方はもう投与中止例という扱いにしております。そのためにほかの治験データに比べると、投与中止に至った TEAE が若干、高めになっていると認識しております。

甲谷： 要するにこれは、アトピーが悪化したことによりレスキュー剤を使ったから、それが投与中止ということなのですね。

鳥居： それも含まれております。

甲谷： 分かりました。2 点目です。この薬の開発にかかわった人でもあると思いますが、マイケル・クロフトさんが論文を書かれていて、OX40 の欠損例という方を見つけて、その方を見ていると OX40 が全くない人はリーシュマニア病と古典的カポジ肉腫を発症していたとのこと。カポジ肉腫というと HIV の患者さんとかそういうところでしか見られなくて、要するに OX40 がないと持続性免疫が失われているということかと思います。

となるとやっぱりこの薬は、ずっと使い続けるとそういう持続性から感染症に対する免疫に関して、ちょっと懸念があるんじゃないのかなと考えますと、先生もおっしゃっていたと思うんですけども、これは 2 週 1 回で高めて、あと 4 週 1 回でやっていって、どこかで休薬するといったような治療のほうが、多分その危険性がなくなるんじゃないかなと思っています。その辺、そういう治験のデザインがかなり濃厚ということではよろしいでしょうか。

ただ 1 人の欠損例の患者なので、御社としてはあまりそれだけではなんともいえないと思うんですけども、それについてどうお考えなのか。これが最後の質問です。

鳥居：ご質問ありがとうございます。先ほど先生からもありましたように、われわれの抗体は OX40 に対する抗体で、他のバイオリジクスに比べて幅広く作用を有する部分があります。

リスクとしては、おっしゃったように感染リスクの増大ですとか、Treg を抑制することによるがん化もございます。今のところ、まだまだ数が少ないところでありますけれども、これからフェーズ 3 等を含めて大規模な試験の中で、今おっしゃったようなリスクに関して会社としても慎重に安全性を見きわめながら、開発を進めていきたいと考えています。

甲谷：フェーズ 3 で休薬の部分を入れるのは、今の時点ではまだ決まっていないということですね。

鳥居：フェーズ 3 の開発に関しては先ほども申しましたとおり、これからレギュラトリーオーソリティとの交渉、コミュニケーションの結果によって決まってくるので。ここはまたそれが確定した段階で、またディスクローズしていきたいと思います。

甲谷：分かりました。どうもありがとうございます。

古江：最初のドーズが多いほうが効きづらいのはどうしてかという点なんですけれども。実は面白いことに、ほとんどの抗体療法が、抗体量が多いとむしろ治療効果が落ちてしまう現象が見られます。そこで、どういう組合せが一番良いかを臨床試験する、フェーズ 1、フェーズ 2 スタディが必要ということにもなるわけです。

でも、これは別に抗体療法だけでなく、いろいろな、例えば FGF という治療薬があるんですけども、スプレーで皮膚の潰瘍を治すようなやつですけれども、high-dose inhibition という言葉を使うのですが、ドーズが高いとむしろ治療効果が下がってくるものがあります。

おそらくこういう抗体も生物学的療法ですので、濃度が高ければ高いほど効くんじゃなくて、逆にちょうどいい頃合いのところがあって。それ以上濃度が高くなると、むしろ治療効果が下がってくるのが、おそらく一般的な治療効果の見え方なのかなという気がします。以上です。

甲谷：どうもありがとうございました。

司会：ありがとうございました。次のご質問は大和証券、橋口様です。橋口様、お願いいたします。

橋口：大和証券の橋口と申します。よろしくお願いします。ありがとうございます。

一つ目が古江先生に、有効性についてのご感触をもう一度お尋ねしたいと思います。先ほど EASI-75 の 63% はかなり高いとおっしゃっていたかと思うのですが、デュピクセントのフェーズ 3 試験

ですと、TCS（ステロイド外用剤）との併用で 68.9%、単剤だと 50%超が 16 週で達成されていると思います。また、ネモリズマブの試験でも、長期投与の 64 週で 60%以上という報告もあると思います。

単純に数字だけ見比べると、あまり KHK4083 がほかと比べて強いようには一見、見えないんですけれども、さきほど強いとおっしゃった、その背景を教えてくださいませんか。

あと古江先生は先ほど、効果がどんどん強まっていくとおっしゃっていました。本日は KHK4083 は変化率の推移がないので、これを見ただけでは分からないんですけれども、デュピクセントのデータ、変化率の推移などを見ると、デュピクセントは比較的早い段階から一気に改善するように、効果の発現がやや早いような印象も受けるんですけれども、その点はどのようにお考えでしょうか。

古江：ひとつめはおそらく鳥居さんのほうがいいんじゃないかとは思うので、まず後ろのほうの質問にお答えします。本当にそのとおりで、デュピクセントは IL-4 受容体のところをピタッと抑え、そこである程度炎症がシャットダウンしていくので、早く効いてくるんですね。

ところが IL-4 は抑えるけれども、Th2 細胞が活性化していて、その数自体はまだ依然としてあるので、IL-4 はどんどん、どんどん産生し続けていると、そういうイメージです。

この KHK4083 は、Th2 細胞を抑えます。けれども Th2 細胞も急には死なないんですね。死ぬまでの間は IL-4 を産生し続けていますので、効果がデュピクセントよりはゆっくり効いてくるということです。だけど効き始めると大元の Th2 細胞の数が少なくなっているので、効果が高くなっていくということだと思います。

それから、単純にデュピクセントと比較はできないんですけれども、ステロイド外用薬との併用での効果は、非常に高くなります。おそらくこの KHK4083 も、本日お示しされたデータはステロイドを併用しておりませんので、もし外用ステロイドを併用した場合は、16 週の達成率はぐんと上がってくると想定しております。以上で答えになっておりますでしょうか。

橋口：ありがとうございます。比較的效果がゆっくり出てくる点では、ネモリズマブもそういう特徴があったかと思っています。

古江：そうですね。ただ、ネモリズマブは炎症に対してはゆっくりですけれども、かゆみに対しては非常に早く効果があります。

橋口：分かりました、ありがとうございます。次に鳥居さんに質問ですけれども、生物学的製剤の使用歴がある患者さんが十数パーセントいらっしゃったということで、絶対数が少ないので明確に

いえるかどうかは分からないんですけども、使用歴がある患者さんとなない患者さんで、成績に違いはありそうでしょうか。

鳥居：ご質問ありがとうございます。今の段階では何か物がいえる程度の n 数ではありません。今いえることは、確かにデュピクセント不応例の患者さんで、実際に KHK4083 で有効性が認められた患者さんもいたという程度です。実際に n 数を増やしたときに明確なデータになるかどうかは、今度のフェーズ 3 試験の結果を待ちたいと思います。

橋口：ありがとうございました。以上です。

司会：ありがとうございました。次のご質問は JP モルガン証券、若尾様です。若尾様、お願いいたします。

若尾：JP モルガン、若尾です。ありがとうございます。

今いろいろお話いただいて、有効性および長期のレジメンという観点で、結局のところこの KHK4083 がどうなり得るかを改めてお二方から教えていただきたいのですが。

今のお話を伺いますと、長期的に使えば有効性に関してもデュピクセント並みがねらえて、投与の間隔という観点でも既存薬を上回るような投与方法が実現できる可能性がある、そう考えていいのでしょうか。

最初データだけ見たときは、やっぱり長期作用という観点では強みがある一方で、有効性に関しては若干、デュピクセントに劣るのかなと思ったのですが、今、お二方のお話を伺うと、有効性に関しても期待できるのかなと思ったんですけども。

繰り返しになって恐縮なのですが、教えてください。

司会：古江先生、お願いできますでしょうか。

古江：ご質問ありがとうございます。今、確かにこのデータだけを見ると、というお話がありましたけれども、やっぱりどうしても既存のデータと比較するという head-to-head の比較はなかなか難しいものですから、こういう全体の感触で、特にプラセボが何パーセントかと、それに比較してどうかどうしても気になるところです。実際のデータではプラセボが 16 週のところが 15.1% に対して、300 ミリの Q2W が 61.07% と、これは非常に高いです。

デュピクセントのプラセボはもうちょっと、確か 30 から 40% ぐらいだったと思うので、そういうのを比べてみると、とてもこれは有効性が高いんじゃないかなと、私自身は思っています。あまりいうと、あまりにも褒め過ぎな感じになっちゃうのでやめますが。

それからもう一つ、先ほど OX40 がもともと生まれつきない人の話が出てきましたけれども、それとこの抗体療法との違い、抗体療法を使って OX40 陽性細胞を殺すことの違いを、少し認識していただきたい点があります。

生まれつき OX40 がない人は、赤ちゃんのときに外界に出て、そしてお母さんからの微生物も含めて周りのいろんな微生物にさらされるわけけれども、そのときに既に OX40 がないので、なかなかしっかりした免疫が付きづらいわけです。

ところがアトピー性皮膚炎の方は、生まれつきこの抗体があるわけじゃありませんので、生まれたときからの免疫は残っているわけですね、ずっと。それでアトピー性皮膚炎ができたところで抗体を使って、活性化した Th2 細胞を抑えるというイメージになるわけです。ですから全くシチュエーションが違ってくるようになります。

それからもう一つは、この OX40 あるいは OX40 ライガンドがねらう利点が、活性化した細胞だけにこれらが発現していることです。例えば結核なら、結核に対して免疫を持つようになった T 細胞が生まれて、それが活性化しているときには OX40 を発現しているんですけども、それがいったんメモリー T 細胞になったときには、もう OX40 を発現していないわけです。ですから OX40 抗体で死んでいく細胞は活性化した部分だけで、実は結核に対する免疫を持ったメモリー T 細胞は生き残っています。あまり考えたほど副作用が出ていないのは、おそらくそれが影響しているんだと思います。以上です。

司会：鳥居さん、お願いします。

鳥居：若尾さん、質問ありがとうございました。先ほど先生もおっしゃったように、これは正確には head-to-head 試験をやらないと分からないんですけども、開発している会社の期待としましては、やはり新規 MOA ということで、今のところフェーズ 2b では 16 週の段階でデュピと同等以上の有効性を示していること、投与間隔を Q4W あるいはそれ以上広げられる可能性があること、あるいはデュピに不応な患者さんでも有効性を示す可能性があること。そういうところを差別化のポイントとしては期待しております。

あと先ほど、先生からプラセボでの有効性での比較が重要だという話がありましたので、これも head-to-head ではないので単なる参考ですけども。今ご覧いただいているとおり、このプラセボが 15%、最も効いている 300 ミリの Q2W が 61.7%で、このプラセボとの差が大体 46.7%です。一方、デュピルマブの SOLO-1 試験という単剤のフェーズ 3 試験の結果では 300 ミリの Q2W の実薬で 67.1%、プラセボが 30.9%で、プラセボの効果がちょっと高めなんですけれども、ここのデ

ルタは 36.2%という状況です。これはご参考までに、情報としてシェアさせていただきます。以上です。

若尾：ありがとうございます。二つ目が鳥居さんにお伺いしたいんですけれども、この有効性もさることながら、やっぱり投与間隔が広いのが非常に分かりやすい強みにもなってくると思います。上市タイミングが 2025 年から 2026 年なことを考えますと、デュピクセントの市場シェアもさらに上がっていていると思います。

そう考えますと、上市後はデュピクセントの効かない人というよりも、デュピクセントからスイッチしてくる人も取り込んでいくのが重要なのかなと思うのですが、今後始まるフェーズ 3 試験で、スイッチする患者さんを入れるような可能性はありますでしょうか。

今は、どちらかというと外用剤が効かない人とか、生物製剤を使って効かなかった人が対象になると思うのですが、デュピクセントを使っていて安定はしているけれども、長期の投与間隔という観点でスイッチするような人を入れるようなコホートは検討されるのでしょうか。

鳥居：ご質問ありがとうございます。これも今まさにフェーズ 3 の開発戦略に関して、アムジェンとも協議してしまして、その上でレギュラトリーオーソリティとの交渉の結果、決まるものです。

われわれとしては、この薬の価値を最大化するために今戦略を立案しているところです。FDA との交渉結果を踏まえて確定した段階で、皆さん方にディスクローズしたいと思います。

若尾：分かりました。そうすると、臨床試験自体は来年の早いうちにということだったので、来年の早いうちにはそのプロトコルは分かるという理解でよろしかったですか。

鳥居：そうですね。来年の前半にはディスクローズできると思います。

若尾：よく分かりました。ありがとうございます、以上です。

鳥居：ありがとうございます。

司会：ありがとうございました。次のご質問は BofA 証券、新井様です。新井様、お願いいたします。

新井：BofA 証券の新井です。説明会の機会をいただき、ありがとうございます。

一つ目の質問が、KHK4083 が世の中に出たときに、どう使われるのかということです。先ほどの質問の補足的な質問かもしれませんが、例えば利便性なり有効性で差をつけられている一方で、サノフィのデュピクセントの使い心地というか、お医者さんの使い慣れや経験もあると思います。

出てきたときに、どういう使われ方の違いが生じるのか。その考え方について、もしあればお聞かせいただけますでしょうか。これは古江先生の意見もお伺いしたいと思っています。

司会：先生、お願いできますでしょうか。

古江：これは実際にこの薬が出てみないと、なかなか難しいことではあると思うのですが。やっぱりイメージとしては、もちろんデュピクセントを1年使うと、大元の Th2 細胞の数も減ってきて、そして患者さんの全体のアレルギー反応が減ってくるという印象はあります。

ただ1年というのは非常に長いんですね、実は。例えば3カ月と6カ月と1年という薬を比べた場合、言葉では短そうですけれども、実際にそれは罹患している患者さんにしてみると、6カ月と1年では全然違う点があります。

この抗体、KHK4083 の場合には、最初の効果の発現はちょっと遅めですけれども、Th2 細胞の数が減っていきますので、途中からガクンと症状が落ちてくる。そういう特徴があります。

そうすると、Th2 細胞の数がある程度少なくなった状態で抗体投与をやめても、その後も持続できるという、例えば半年後ぐらいにいったんやめて様子を見ていくという治療法が可能じゃないかなという点が、デュピクセントとちょっと違うことだと思って、そういう意味で期待しております。

デュピクセントでも1年も続けられない患者さん、やっぱりたくさんいるんですね。それは一つにはお金の問題です。そんなに高いお金をずっと払っていくことも、なかなか継続することはできませんので。だからできるだけ投与期間が短くて、ある程度効果が自覚できる治療法のほうがいいというか、そういうのが出てくるとありがたいかなとも考えています。以上です。

新井：ありがとうございます。二つ目の質問が、競合薬との比較です。サノフィがカイマブを買収して買った KY1005、こちらの試験データも EADV の学会で発表されて、これとの比較感が気になります。

もちろん、先方の情報開示がまだそこまで進んでいないので直接比較はなかなか難しいとはいえ、有効性に関しても投与頻度に関しても、かなり近いようなプロファイルなんじゃないかなと、素人感覚的には理解しております。

それに対して、この競合薬との比較をどのように今、認識していらっしゃるか。両剤の違いについてご説明いただけると助かります。

鳥居：ご質問ありがとうございます。カイマブの抗体との比較ということで、われわれの薬は先ほど説明しましたように、OX40 に対する抗体で、カイマブは抗原提示細胞に発現される OX40 リガンドに対する抗体ということで、その部分が異なっているところになります。

カイマブのデータも学会でつい先日、発表されました。ただ、これはまだフェーズ 2a の段階ですので、なかなか比較は難しいところかなと思います。

ご参考までに、EASI のベースラインからのパーセントのチェンジに関しては、先ほどわれわれの 2b のほうが 60.7%に対してプラセボ 15%で、デルタとしては 46.7%。カイマブの抗体は低用量のほうがちょっと効果が高めなようですけれども、80.1%に対してプラセボのほうが 49.9%。こちらでもプラセボがかなり高めです、その差は 30.2%です。あくまでも参考ということで。

実際、薬効あるいは安全性上の比較は、それぞれがフェーズ 3 をやっていく中で、その結果を見て判断になるかと思います。ただ、われわれとしてはこれからフェーズ 3 を始めようということで、タイムスケジュール的には先にいっていますので、より早くわれわれの薬のバリューを患者さんにお届けしたいと思っています。以上です。

新井：追加で恐縮なんですけれども、作用メカニズムの違いから推測できる有効性とか、安全性のプロファイルの違いはありますか。これは古江先生に、もしご意見があればお伺いしたいのですが。

古江：あまり作用メカニズムの違いは思いつかないのですが、ただ OX40 リガンドは抗原提示細胞側にあって、T 細胞側には OX40 があるので、OX40 をターゲットにしたほうがどちらかというとスペシフィックじゃないかなと思います。OX40 を発現している細胞で多いのは Th1、Th2 細胞なんですけれども、OX40 リガンドで抗原提示細胞をターゲットにすると、非常にたくさんの T 細胞を、Th17 や Treg などもある程度、非常に広範囲にいじられる可能性があります。

ですからターゲットにする場合には、OX40 のほうが利があるんじゃないかなと思いますし、それからこの KHK4083 の場合には Th2 細胞の数を減らす作用があるので、そこがほかの抗体療法とは違うと。

OX40 リガンド抗体にしたカイマブの場合、細胞を殺す作用はありません。もしこれに殺す作用が付いた場合は抗原提示細胞がやられて非常に強い副作用が起こってくるんじゃないかなと思いますので、おそらく殺せないような抗体を使ったほうが利口だということになります。

新井：つまり安全性ですとか有効性の持続性というところで、もしかしたら差が出る可能性もあるかもしれないという。

古江：そうですね。

新井：分かりました、ありがとうございます。以上です。

司会：ありがとうございました。次のご質問はゴールドマン・サックス証券、植田様です。植田様、お願いいたします。

植田：ゴールドマン・サックス証券の植田でございます。私からもまず1点目、このKHK4083に対して期待されるプロファイルについて、古江先生にお伺いしたいのですが。

現状、例えばデュピクセントとかに対してのアンメットニーズとして、特にこういったところを強く認識されていて、KHK4083がこのようなプロファイルを示したら非常に期待が持てるのですとか。先ほど、住み分けはなかなかコメントしづらいというお話もありましたけれども、お考えをいただけますと大変ありがたいです。よろしくお願いします。

古江：分かりました。まずはあまり他社のことをいうのは控えたほうがいいのかもかもしれませんけれども、デュピクセントで困っているのはご存じのように、なかなか顔の発疹に効果がないことです。しかも増悪する方も結構いらして、それでデュピクセントを断念しないといけない方がいらっしやると。これがどの人に起こってどの人に起こらないかが分からないものですから、患者さんに高いお金を払ってもらって、結局、顔の発疹が悪くなることで中止せざるを得ない場合には、患者さんは無駄になってしまいます。そこがちょっとデュピクセントで非常に困っている点です。

今のところ、このKHK4083ではそういう顔面の発疹だけがガンと悪くなることは、全く報告されていないというか、見られませんでした。そういうデュピクセントで見られた副作用は見られないことから、しかも効果がちょっと強いだろうと思われる点から、そこが違う点ではないかなと思います。

もう一つは、2週に1回を4週に1回にできる可能性があることと、投与期間をずっと投与するのではなくて、ある程度限って、そしてもう1回投与をすることができるというプロトコルになれば、一番使いやすいかなと思っております。そうなるかどうかは今後の臨床試験の推移を見ないと分かりませんが、以上でございます。

植田：どうもありがとうございます。それから2点目が、このKHK4083の先ほどもご質問にあった、用量依存性のところの考え方を教えていただきたいと思っております。

この用量依存性が見られない要因として、例えばOX40発現細胞、かなり低用量で除去し切っているのかなというところもあるのかなと推測されるのですが、この辺り、例えば何割ぐらい除去できているのかというデータがありましたら、ご紹介いただきたいのと。

あと重篤な有害事象だと、かえって低用量のほうが多いようにも見えるかなと思うのですが、この辺りどのような要因があるとお考えかというところを教えてくださいませんか。

鳥居：ご質問ありがとうございます。今回は有効性と安全性ということでご紹介しておりまして、別途バイオマーカーに関しましては、11月4日のISDS（炎症性皮膚疾患サミット）で発表する予定ですので、またそちらを参考にいただければと思います。

植田：今お出しいただいているこのスライドの重篤な有害事象でいうと、少し低用量のほうでかえって高く上がっているようにも見えますのですが。ここの有害事象の用量依存性みたいなのところについて、何かご見解がありましたら教えていただけますでしょうか。

鳥居：ご質問ありがとうございます。ここの部分、安全性情報に関しては、なかなか定量的な判断は難しいところで、特にまだ症例数が少ないフェーズ2の段階ですので、ここの部分は明確に差があるとは会社としては捉えていないということでお伝えしておきます。詳細はまたフェーズ3の中で、また参考になるデータが得られれば、また紹介したいと思います。

植田：承知いたしました。どうもありがとうございます、以上でございます。

司会：ありがとうございました。次のご質問はクレディ・スイス証券、酒井様です。酒井様、お願いいたします。

酒井：クレディ・スイス証券の酒井といいます。本日はどうもありがとうございました。

古江先生にかなり基本的なことを教えていただきたいのですが、患者のプロファイル、アトピー性皮膚炎の歴史的な経過をお示しいただいて、非常によく理解したんですけれども、基本的に根本的な治療がなかなか見つからない中で、こういう抗体療法が出てきているということだと思えます。質問は、この根本的な原因について、トランスレーショナルリサーチとっていいののかどうかは分かりませんが、これを引き起こしている根本的な要因は、どの辺まで解明されてきているのか。この辺でもしも何か示唆していただけるものがあれば、教えていただきたいというのが1点目です。

古江：まず根本的な原因というのは、おそらく私が考えている根本的なというのと多分、一致しているんじゃないかと思います。一言でいうと、なんで起こるのということだと思うのですが。それは、その病態の途中までは分かっているんですけれども、本当に一番大元の、一般の人と違って何がというのは、正直な話、全く分かっていません。

これはやっぱりほかの病気の場合は、例えばリウマチの場合は体の中の反応なんですけれども、アトピー性皮膚炎の場合はどうしても外界との反応という、そこがネックになっています。外界とのリアクションの問題は、多分非常に複雑過ぎて、一言でなんでというところには、今のところ本当に全く全てを網羅するような答えはないんですね。それが私の答えです。

酒井：分かりました。そうすると今いろいろアトピー性皮膚炎の薬も開発されてきて、ほとんど抗体が多いと思うのですが、さらに OX40 の後、これについても可能性としては探索していかなくちゃいけないことになるわけですか。

古江：そうだと思います。

酒井：分かりました、ありがとうございます。それからもう一つですが、ネモリズマブの名前が出ていたと思うんですけども、かゆみに効くというお話で。これは製品化されるという意味では KHK4083 よりも先に出てくるお話かと思います。それが出てきたときのデュピクセントとの使い分けといいますか、これはどう現場ではお考えになっていくのかという点を教えてください。

古江：これは全く違う方向性に発展していくと思います。この IL-31 は実はアトピー性皮膚炎の解明だけじゃなくて、そのほかのいろんな人のかゆみに関係しています。つまり抗ヒスタミン薬が効かないかゆみに、あらゆるものに効く可能性が実はあります。

まずアトピー性皮膚炎に絞りますと、あまり症状はないのにかゆみだけはとっても強い人が、非常にたくさん実は患者さんの中におられまして。そういう人に多分これを用いると、患者さんの満足度がすごく上がるんじゃないかなと期待しております。

また、アトピー性皮膚炎という病気以外のかゆみで困っている方、例えばお尻の周りだけかゆくてかゆくて、本当にかき過ぎてひどい状態になっている人とか、あるいはうっ滞性皮膚炎という静脈瘤、脚の両下腿のふくらはぎの静脈瘤に伴う非常に強い難治性のかゆみとか、こういったものにもネモリズマブは効果があることがとても期待されます。

ですからアレルギー疾患だけではなくて、非常に広い範囲のかゆみに抗かゆみ薬として今後期待されるんじゃないかなと思います。以上です。

酒井：分かりました。どうもありがとうございます。

司会：ありがとうございました。次のご質問はみずほ証券、田中様です。田中様、お願いいたします。

田中：みずほ証券の田中です。今日はありがとうございました。

古江先生に一つだけ。ネモリズマブの件は今分かったんですけども、先生の 15 ページの最後のほうのスライドで、JAK のところ。アメリカは JAK 阻害剤についてかなり強いウォーニングを出しているのですが、一方で有効性という意味ではデュピクセントに勝ったというデータも出ているのですが。先生、2 プラスにされているので、先生の今のお考えをお聞かせください。

古江：外用の JAK はステロイドと似たようなものですが、内服の JAK は全身も局所も 2 プラスになっていますね。ですからこれを合わせると、プラスの数では IL-4 の受容体抗体とか、IL-31 の受容体抗体と同じになると思います。そういう意味になりますけれども、ただやっぱりちょっと用量が増えると副作用も怖いのもあって、しかし一方で内服薬ですので使いやすいこともあります。ですから、まだ日本の市場の中では、これがどう使ったら一番いいかということまでは、今の日本皮膚科学会のガイドライン上で、どういう位置を占めるかはまだ決まっていないようです。

今後その推移を見なくてはいけない点としては、内服 JAK も非常に可能性は高いんですけれども、副作用が本当に何が出てくるのかが心配だというのが、正直な気持ちです。

田中：有効性は問題ないけれども、やっぱりゼルヤンツとかで見られて FDA がついたウォーニングが心配というところでもいいですね。

古江：はい、そうです。非常に多方面のサイトカインのシグナルを抑えますので、個人差によって一体どういう副作用が出るのかが予想できないところがあります。

田中：分かりました、ありがとうございました。

司会：ありがとうございました。それでは 2 回目のご質問になりますけれども、お時間少々ございますので、1 問ずつでお二方いらっしゃいますが、お願いいたします。

次のご質問、シティグループ証券、山口様。お願いいたします。

山口：山口です、ありがとうございます。質問一つお願いします。

古江先生のプレゼンの中で、メカニズムのご説明が非常に分かりやすかったのですが、活性化したヘルパー T 細胞が関与するということで、食物アレルギー等々のほかの疾患をご紹介いただいています。

デュピはほかの疾患にもどんどん適応が進んでいる状況ですが、あくまでももう少し末端というか、炎症とか、そういったところを抑えるということだと思えるんですけれども。

今後やるかどうかは別として、サイエンティフィックにいけばこの OX40 のやり方が、これらの疾患に効く、効かない、どれがより効くといった優先性というか、有効性の根拠になるようなものは、この中でございますか。それとも大体、みんないけるという感じなのでしょう。

古江：私は理論的には大体、いけるんじゃないかなと思いますけれども。私も会社のデータは全く知らないで、全く自信はありません。

山口：あくまでもメカニズム的にはみんな関与しているので、ということですね。

古江：はい、そうです。

山口：分かりました。ありがとうございます、以上です。

司会：ありがとうございました。次のご質問は大和証券、橋口様です。橋口様、お願いします。

橋口：橋口です、ありがとうございます。

先ほどから、試験によってプラセボの効果が随分違うというお話を何度かされていると思います。そもそもこのアトピー性皮膚炎の臨床試験で、プラセボでも改善が認められる理由は何なのでしょう。また、それが試験によって違う理由も教えていただければと思います。

鳥居さんのスライドの6ページに患者背景をお示しいただいているのですが、デュピクセントのSOLO試験の患者背景と見比べると、IGA=4の比率ですとか、EASIスコアですとか、重症度についてはあまり差がないようにぱっと見は感じたんですけれども、なぜプラセボの反応性が変わっているとお考えでしょうか。

司会：先生、そうしましたらプラセボの最初のところをお願いしてもよろしいでしょうか。

古江：実はこのプラセボがなんで効くのかは、古くからよく話題になっていることです。別にアトピー性皮膚炎に限らず、プラセボの効果がアレルギー疾患ではものすごく高いんです。例えば鼻炎、花粉症なんかの抗ヒスタミン薬の臨床試験を見ても分かるんですけれども、プラセボが50%効くとか、プラセボが例えば40%で、抗ヒスタミン薬が60%効くので有意差がありましたとか、喘息でもそうなんです。

アレルギー疾患は、リウマチや結核とかとは全く違って、体の中の反応よりも、外の反応に対して体がどうリアクションするかという、そういう病気になります。とても外の影響を受ける疾患ですので、プラセボの効果はとても高いんじゃないかなと思います。例えば気候的にも、ある人は冬はとても悪いけれども、夏はとても良くなるとか、それも一つの反応です。会社の仕事が少し落ち着くととても症状が良くなっちゃうとか、そういうこともとても影響する疾患が、このアレルギー疾患ではないかなと思います。それで、どうしてもプラセボが高くなってくるということだと思います。

橋口：ありがとうございます。そのお話を踏まえて、鳥居さんに教えていただきたいんですけれども、この試験は二重盲検試験ということになっていますが、盲検性はどこまで確保されていたのでしょうか。18週までは二重盲検は確実だと思うんですけれども、その後、これは全例が実薬が投与されているのですが、18週以降の盲検性をどの程度確保されていたのか。患者さんや試験担当医師の方に、プロトコルはおそらく知らされていたんじゃないかと。

そうすると、18 週以降の改善はある程度プラセボ効果が影響していることを気にしないでいいのでしょうか。

鳥居：ご質問ありがとうございます。まず盲検性に関しては、これは実薬とプラセボのそれぞれに関して、治験薬供給の段階では識別性はありません。また施設のほうでも、基本的にはダブルブラインドでやっていますので、そこの盲検性は確保されており、全ての治療期間、このフェーズ 2b 試験全体を通して、盲検性は確保されているという認識です。

橋口：18 週以降は全例で実薬が投与されること、そういうプロトコルになっていますよというのは、患者さんには伝わっているのですか。

鳥居：そこは伝わっております。

橋口：分かりました。ありがとうございます、以上です。

司会：ありがとうございました。

古江：今のところに付け加えですけれども、治療期間 A のプラセボのところ、このプラセボに入った人たち、患者さんは倫理的にかわいそうなので、どうしても治療期間 B に入ったら実薬を投与したほうがいいというのが、レギュラトリーオフィサーの考えることなんですね。

それは患者さんを預かっている医者としても、やっぱりプラセボでずっと通していくのは倫理的に問題があるということで、必ず大体、最近の臨床試験はこういう感じになっていると思います。以上です。

司会：ありがとうございました。

それでは以上をもちまして、本日の説明会を終了させていただきます。

今後とも協和キリンをよろしくお願い申し上げます。

[了]