医薬薬審発 0501 第１号
令 和 ７ 年 ５ 月 １ 日

各 都道府県 保健所設置市 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

レブリキズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎）の一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年６月２日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために「最適使用推進ガイドライン」を作成することとしています。

レブリキズマブ（遺伝子組換え）製剤を既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対して使用する際の留意事項については、最適使用推進ガイドラインとして「レブリキズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎）について」（令和６年４月 16 日付け医薬薬審発 0416 第１号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、レブリキズマブ（遺伝子組換え）製剤の電子化された添付文書の改訂に伴い、当該最適使用推進ガイドラインを別紙のとおり改正しましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。改正後の「最適使用推進ガイドライン」は、別添のとおりです。

なお、本通知の写しについて、別記の関係団体宛てに事務連絡するので、念のため申し添えます。

別紙

アトピー性皮膚炎の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
6．投与に際して留意すべき事項 （略） 8） 本剤の医薬品リスク管理計画書を熟読し、安全性検討事項を確認すること。 9） 自己投与の実施に当たっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者又はその保護者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。	6．投与に際して留意すべき事項 （略） 8） 本剤の医薬品リスク管理計画書を熟読し、安全性検討事項を確認すること。

別記

公益社団法人日本医師会
日本医学会
公益社団法人日本皮膚科学会
一般社団法人日本アレルギー学会
公益社団法人日本小児科学会
一般社団法人日本小児アレルギー学会
日本臨床皮膚科医会
公益社団法人日本薬剤師会
一般社団法人日本病院薬剤師会
日本イーライリリー株式会社
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局

別添

最適使用推進ガイドライン

レブリキズマブ（遺伝子組換え）

～アトピー性皮膚炎～

令和６年４月（令和７年５月改訂）

（厚生労働省）

目次

1. はじめに P.2
2. 本剤の特徴、作用機序 P.3
3. 臨床成績 P.4
4. 施設について P.14
5. 投与対象となる患者 P.16
6. 投与に際して留意すべき事項 P.17

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本皮膚科学会、一般社団法人日本アレルギー学会、一般社団法人日本小児アレルギー学会、公益社団法人日本小児科学会及び日本臨床皮膚科医会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：	レブリキズマブ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
対象となる用法及び用量：	通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、レブリキズマブ（遺伝子組換え）として初回及び 2 週後に 1 回 500 mg、4 週以降、1 回 250 mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、4 週以降、1 回 250 mg を 4 週間隔で皮下投与することができる。
製造販売業者：	日本イーライリリー株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

レブリキズマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）は、Tanox 社（現 Genentech 社）により創製された、ヒト Interleukin（以下、「IL」）-13 に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。本剤は、IL-13 に結合し、IL-13Rα1/IL-4Rα 受容体複合体を介した IL-13 シグナル伝達を阻害する。

アトピー性皮膚炎（以下、「AD」）の病態生理には IL-4、IL-13、IL-22 等の種々のサイトカインが関与しており、本剤はこのうち IL-13 を介したシグナル伝達経路を阻害することから、AD に対して治療効果を示すことが期待される。

3. 臨床成績

既存治療で効果不十分なADの承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

ステロイド外用薬併用国内第Ⅲ相試験（KGAL試験）

【試験の概要】

Medium potency（日本の分類ではミディアムからストロングクラス以上に相当）以上のステロイド外用薬（以下、「TCS」）で効果不十分な中等症から重症の日本人AD患者（目標例数280例〔250 mg Q4W群80例、250 mg Q2W群120例、プラセボ群80例〕）を対象に、TCS併用下でのプラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本で実施された。

本試験は、導入期（投与0～16週）、二重盲検維持期（投与16～68週）及びエスケープ維持期（投与16～68週）より構成された。

導入期の用法・用量は、本剤250 mg（初回のみ500 mg）4週に1回（以下、「Q4W」）、本剤250 mg（初回及び投与2週時は500 mg）又はプラセボを2週に1回（以下、「Q2W」）で16週間皮下投与することとされた。二重盲検維持期の用法・用量は、導入期に救援治療[1)]を受けず、投与16週時にIGA (0/1)又はEASI-75を達成した被験者（レスポンダー）は、盲検下で二重盲検維持期に移行し、導入期で250 mg Q2W群の被験者は250 mg Q2W群又は250 mg Q4W群に1：1で再無作為化することとされ、導入期で250mg Q4W群又はプラセボ群の被験者は導入期の治験薬及び用法・用量を継続することとされた。導入期に救援治療を受けた又は投与16週時に医師による全般評価（以下、「IGA」）スコアが0又は1、かつ、ベースラインから2ポイント以上の改善（以下、「IGA (0/1)」）及び全身の皮膚症状をスコア化したEASIスコアがベースラインから75%以上の改善（以下、「EASI-75」）のいずれも達成しなかった被験者（ノンレスポンダー）並びに二重盲検維持期にEASIスコアがベースラインから 50%以上の改善（以下、「EASI-50」）を維持できなかった被験者はエスケープ維持期に移行し、非盲検下で本剤250 mgをQ2Wで皮下投与することとされた[2)]。なお、投与16週時にエスケープ維持期に移行した被験者では投与32週以降の、投与20週以降にエスケープ維持期に移行した被験者では移行後8週時以降の連続する2回の来院でEASI-50を達成しなかった被験者は試験を中止することとされた。

ベースラインの 7 日以上前から一定用量の保湿外用薬及び TCS 治療を試験期間を通じて使用することとされ、TCS治療は必要に応じて漸減、中止、再開することが可能とされた[3)]。併用可能とされたTCS等の外用薬以外のADに対する治療の併用は禁止されたが、耐え難い症状等、医学的に必要な場合には、救援治療が可能とされた。

---

1) 導入期の救援治療として、まずはhigh-potency TCS（日本の分類では、ベリーストロングクラス以上に相当する）による治療を行うこととされ、全身療法（経口ステロイド、光線療法、シクロスポリン等）による救援治療が必要となった被験者は、治験薬投与を直ちに中止することとされた。なお、投与16週時までに全身療法による救援治療を受けた被験者は、エスケープ維持期移行前に使用した全身治療薬の少なくとも5半減期の休薬期間を設けることとされた。
二重盲検維持期及びエスケープ維持期の救援治療として、ADに対するhigh-potency TCSの間欠的使用が許容され、短期間の全身療法による救援治療が必要な患者は個別に評価され、治療開始前に治験依頼者の医学専門家との議論が必要とされた。なお、長期間の全身療法による救援治療が必要な被験者は、試験を中止することとされた。

2) 導入期にプラセボ群であり、投与16週時にエスケープ維持期に移行した被験者に対しては、投与16週及び18週時に負荷投与として本剤500 mgを皮下投与することとされた。

3) ADの症状に対する併用療法として、medium-potency TCS（ヒドロコルチゾン酪酸軟膏0.1%又はそれに相当するTCS）が使用され、low-potency TCS（プレドニゾロンクリーム0.5%又はそれに相当するTCS）若しくはTCIは、敏感な皮膚にのみ使用することとされた。ベースライン後は治療反応に基づき、併用療法の漸減又は中止が可能とされ、AD病変の再発又は再燃が認められた場合には、被験者又は治験責任医師等の判断に基づき併用療法の再開が可能とされた。

投与16週時における医師によるIGA(0/1)を達成した被験者の割合（以下、「IGA(0/1)達成率」）及びEASI-75を達成した被験者の割合（以下、「EASI-75達成率」）がco-primary endpointとされた。

対象となる患者は、12歳以上のAD患者で、以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- 1年以上前にAmerican Academy of Dermatology Consensus Criteriaに基づきADと診断されている。
- スクリーニング前6カ月以内に、既存の外用薬治療に対して効果不十分であったという記録があり、以下の少なくとも1つの条件を満たす。
  a. 少なくとも4週間、又は製品の添付文書で推奨されている最長の投与期間のいずれか短い期間、Medium potency（日本の分類では、ミディアムからストロングクラス以上に相当）以上のTCSを使用したにもかかわらず良好な疾患コントロール（例：IGAスコア2以下）を達成できなかった（外用カルシニューリン阻害剤（以下、「TCI」）及び／又は外用ヤヌスキナーゼ（以下、「JAK」）阻害剤の併用の有無は問わない）
  b. スクリーニング前6カ月間で、AD治療を目的としたシクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸　モフェチル等の全身治療により治癒しなかった
- ベースライン時のADによる病変が体表面積の10%以上、EASIスコアが16以上及びIGAスコアが3以上
- 12歳以上18歳未満の場合は体重が40 kg以上

【結果】

（有効性）

有効性のco-primary endpointである投与16週時におけるIGA(0/1)達成率及びEASI-75達成率は表1のとおりであり、プラセボ群と250 mg Q4W群及び250 mg Q2W群との各対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤250 mg Q4W投与及び本剤250 mg Q2W投与の優越性が検証された。

表1　有効性の主要評価項目の成績（ITT集団、MI）

	250 mg Q4W群 (81例)	250 mg Q2W群 (123例)	プラセボ群 (82例)
投与16週時におけるIGA(0/1)達成率	29.1 (24)	33.4 (41)	6.1 (5)
プラセボ群との差［95%CI］[a] 調整p値[b]	22.6 [11.6, 33.6] <0.001	27.3 [17.5, 37.0] <0.001	
投与16週時におけるEASI-75達成率	47.2 (38)	51.2 (63)	13.4 (11)
プラセボ群との差［95%CI］[a] 調整p値[b]	33.2 [20.6, 45.8] <0.001	37.6 [26.2, 49.0] <0.001	

%（例数）、ITT：Intention to treat、MI：多重代入法、CI：信頼区間

救援治療を受けた又は有効性欠如により投与を中止した場合は以降投与16週までベースライン値で補完し、その他の理由により投与を中止した場合は以降欠測とみなし、他の欠測とともに多重代入法を用いて補完された

a) 年齢（12歳以上18歳未満／18歳以上）とベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3／4）を層別因子としたMantel-Haenszel法

b) 有意水準両側5%、年齢（12歳以上18歳未満／18歳以上）とベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3／4）を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた

投与16週時にIGA (0/1)又はEASI-75を達成した被験者について、二重盲検維持期における各評価項目の達成を維持した被験者の割合の推移は表2のとおりであった。

表2　投与16週時にIGA (0/1)又はEASI-75を達成した被験者における長期投与時の有効性（KGAL試験、NRI）

週数	投与16週時にIGA (0/1)を達成した被験者における IGA (0/1)達成を維持した被験者の割合			投与16週時にEASI-75を達成した被験者における EASI-75達成を維持した被験者の割合		
	250 mg Q4W/Q4W 投与例[a]	250 mg Q2W/Q4W 投与例[b]	250 mg Q2W/Q2W 投与例[c]	250 mg Q4W/Q4W 投与例[a]	250 mg Q2W/Q4W 投与例[b]	250 mg Q2W/Q2W 投与例[c]
16週	100 (23/23)	100 (16/16)	100 (24/24)	100 (38/38)	100 (33/33)	100 (29/29)
24週	73.9 (17/23)	75.0 (12/16)	75.0 (18/24)	86.8 (33/38)	93.9 (31/33)	89.7 (26/29)
32週	52.2 (12/23)	68.8 (11/16)	75.0 (18/24)	89.5 (34/38)	81.8 (27/33)	86.2 (25/29)
40週	52.2 (12/23)	62.5 (10/16)	79.2 (19/24)	81.6 (31/38)	84.8 (28/33)	89.7 (26/29)
52週	69.6 (16/23)	50.0 (8/16)	66.7 (16/24)	81.6 (31/38)	72.7 (24/33)	89.7 (26/29)
68週	60.9 (14/23)	56.3 (9/16)	70.8 (17/24)	73.7 (28/38)	75.8 (25/33)	79.3 (23/29)

%（例数）、NRI：Nonresponder imputation
救援治療を受けた又は投与を中止した被験者並びにエスケープ維持期へ移行した被験者、その他データが欠測となった被験者は無効とされた
a) 250 mg Q4W群の後、二重盲検維持期において本剤250 mgをQ4Wで皮下投与した集団
b) 250 mg Q2W群の後、二重盲検維持期において本剤250 mgをQ4Wで皮下投与した集団
c) 250 mg Q2W群の後、二重盲検維持期において本剤250 mgをQ2Wで皮下投与した集団

（安全性）

導入期における有害事象は、250 mg Q4W群60.5%（49/81例）、250 mg Q2W群75.6%（93/123例）、プラセボ群63.4%（52/82例）に認められ、主な事象は表3のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、250 mg Q2W群0.8%（1/123例〔脳梗塞〕）、プラセボ群2.4%（2/82例〔COVID-19、カンピロバクター胃腸炎各1例〕）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、250 mg Q2W群1.6%（2/123例）に認められた。

副作用は、250 mg Q4W群17.3%（14/81例）、250 mg Q2W群25.2%（31/123例）、プラセボ群13.4%（11/82例）に認められた。

表3　いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（安全性解析集団〔導入期〕）

事象名	250 mg Q4W 群 (81 例)	250 mg Q2W 群 (123 例)	プラセボ群 (82 例)	事象名	250 mg Q4W 群 (81 例)	250 mg Q2W 群 (123 例)	プラセボ群 (82 例)
発熱	15 (18.5)	25 (20.3)	13 (15.9)	皮膚感染	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (2.4)
アレルギー性結膜炎	10 (12.3)	21 (17.1)	4 (4.9)	アトピー性皮膚炎	1 (1.2)	0	2 (2.4)
結膜炎	5 (6.2)	12 (9.8)	2 (2.4)	靭帯捻挫	1 (1.2)	0	2 (2.4)
毛包炎	5 (6.2)	7 (5.7)	8 (9.8)	肝斑[a)]	1 (4.0)	0	0
上咽頭炎	5 (6.2)	7 (5.7)	2 (2.4)	子宮内膜症[a)]	1 (4.0)	0	0
頭痛	3 (3.7)	4 (3.3)	9 (11.0)	倦怠感	0	4 (3.3)	2 (2.4)
ワクチン接種部位疼痛	3 (3.7)	4 (3.3)	4 (4.9)	四肢痛	0	4 (3.3)	0
口腔ヘルペス	2 (2.5)	6 (4.9)	2 (2.4)	注射部位反応	0	3 (2.4)	0
ざ瘡	2 (2.5)	4 (3.3)	5 (6.1)	アレルギー性鼻炎	0	3 (2.4)	0
下痢	2 (2.5)	2 (1.6)	2 (2.4)	接触皮膚炎	0	3 (2.4)	0
背部痛	2 (2.5)	2 (1.6)	0	月経困難症[a)]	0	2 (4.9)	0
COVID-19	2 (2.5)	1 (0.8)	3 (3.7)	注射部位疼痛	0	1 (0.8)	2 (2.4)
蕁麻疹	2 (2.5)	0	2 (2.4)	皮膚擦過傷	0	1 (0.8)	2 (2.4)
湿疹	2 (2.5)	0	0	マラセチア感染	0	1 (0.8)	2 (2.4)
細菌性結膜炎	2 (2.5)	0	0	脂質異常症	0	1 (0.8)	2 (2.4)
高尿酸血症	2 (2.5)	0	0	蜂巣炎	0	0	3 (3.7)
筋肉痛	1 (1.2)	5 (4.1)	0	外耳炎	0	0	3 (3.7)
眼そう痒症	1 (1.2)	3 (2.4)	0	ALT 増加	0	0	2 (2.4)
関節痛	1 (1.2)	3 (2.4)	0	AST 増加	0	0	2 (2.4)
皮膚乳頭腫	1 (1.2)	3 (2.4)	0	外陰部膣カンジダ症[a)]	0	0	1 (4.2)
ドライアイ	1 (1.2)	2 (1.6)	2 (2.4)	不規則月経[a)]	0	0	1 (4.2)
単純ヘルペス	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (2.4)	月経前頭痛[a)]	0	0	1 (4.2)

例数（%）

a) 女性特異的な事象のため、女性被験者 250 mg Q4W 群 25 例、250 mg Q2W 群 41 例、プラセボ群 24 例を分母として算出

全投与期間における有害事象は、無作為化され、全投与期間で 1 回以上の本剤投与を受けた全ての被験者（以下、「全レブリキズマブ安全性集団」）の 91.7%（253/276 例）に認められ、主な事象は表 4 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、2.9%（8/276 例〔COVID-19、脳梗塞、靭帯損傷、虫垂炎、扁桃炎、アナフィラキシー反応、抜歯、ホジキン病各 1 例〕）に認められ、このうち 2 例（扁桃炎、アナフィラキシー反応各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、1.4%（4/276 例）に認められた。

副作用は、35.5%（98/276 例）に認められた。

表4　2%以上に認められた有害事象（全投与期間、全レブリキズマブ安全性集団）

事象名	本剤投与例 (276 例)	事象名	本剤投与例 (276 例)
発熱	75 (27.2)	ワクチン接種部位疼痛	9 (3.3)
アレルギー性結膜炎	58 (21.0)	せつ	8 (2.9)
COVID-19	56 (20.3)	関節痛	8 (2.9)
上咽頭炎	39 (14.1)	抜歯	8 (2.9)
ざ瘡	29 (10.5)	ドライアイ	7 (2.5)
毛包炎	28 (10.1)	眼そう痒症	7 (2.5)
結膜炎	27 (9.8)	帯状疱疹	7 (2.5)
背部痛	22 (8.0)	上気道感染	7 (2.5)
齲歯	21 (7.6)	注射部位紅斑	7 (2.5)
頭痛	21 (7.6)	稗粒腫	7 (2.5)
月経困難症[a)]	6 (7.0)	下痢	7 (2.5)
単純ヘルペス	19 (6.9)	靭帯捻挫	7 (2.5)
口腔ヘルペス	15 (5.4)	アレルギー性鼻炎	7 (2.5)
皮膚乳頭腫	15 (5.4)	注射部位反応	6 (2.2)
筋肉痛	12 (4.3)	蕁麻疹	6 (2.2)
四肢痛	10 (3.6)	腱鞘炎	6 (2.2)
ワクチン接種後症候群	10 (3.6)	喘息	6 (2.2)
倦怠感	9 (3.3)	免疫反応	6 (2.2)

例数（%）

a) 女性特異的な事象のため、女性被験者 86 例を分母として算出

単独投与海外第Ⅲ相試験（KGAB 試験）

【試験の概要】

TCS 等の外用薬治療で効果不十分又は医学的に外用薬治療が推奨されない、中等症から重症の AD 患者（目標例数 400 例〔本薬群とプラセボ群に 2 : 1 の割付比〕）を対象に、プラセボに対する本剤単独投与の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、ポーランド、オーストラリア等の 10 の国又は地域で実施された。

本試験は、導入期（投与 0～16 週）、二重盲検維持期（投与 16～52 週）及びエスケープ維持期（投与 16～52 週）より構成された。

導入期の用法・用量は、本剤 250 mg（初回及び投与 2 週時は 500 mg）又はプラセボを Q2W で 16 週間皮下投与することとされた。二重盲検維持期の用法・用量は、導入期に救援治療を受けず、投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者（レスポンダー）は盲検下で 250 mg Q2W 群、250 mg Q4W 群又はプラセボ群に 2 : 2 : 1 の割付比で再無作為化され、52 週まで本剤 250 mg を Q2W 若しくは Q4W 又はプラセボを Q2W で皮下投与することとされた[4)]。二重盲検維持期に移行後、投与 24、32、40 又は 48 週時に EASI-50 を維持できなかった被験者はエスケープ維持期に移行し、非盲検下で投与 52 週まで本剤 250 mg を Q2W で皮下投与することとされた[5)]。導入期に救援治療を受けた被験者又は投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 のいずれも達成しなかった被験者（ノンレスポンダー）はエスケープ維持期に移行し、非盲検下で投与 52 週まで本剤 250 mg を Q2W で皮下投与することとされた [5)]。エスケープ維持期に移行後 8 週時以降に EASI-50 を達成しなかった被験者は試験を中止することとされた。試験期間中、一定用量の保湿外用薬を使用することとされた。また、AD に対する治療薬の併用は禁止されたが、耐え難い症状等、医学的に必要な場合には、救援

4) 導入期にプラセボを投与され、二重盲検維持期に 250 mg Q2W 群又は Q4W 群に再割付された被験者は、再割付された群に応じた負荷投与を受けた（250 mg Q2W 群：投与 16 週時及び 18 週時に本剤 500 mg を皮下投与、250 mg Q4W 群：投与 16 週時に本剤 500 mg を皮下投与）。

5) エスケープ維持期への移行前にプラセボを投与されていた被験者は、負荷投与として移行時及び移行 2 週後に本剤 500 mg を皮下投与された。

治療[6]が可能とされた。

投与 16 週時における IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされた。

対象となる患者は、12 歳以上の AD 患者で、以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- 1 年以上前に American Academy of Dermatology Consensus Criteria に基づき AD と診断されている
- 過去に外用薬治療で効果不十分又は外用薬治療が医学的に推奨されない
- ベースライン時の AD による病変が体表面積の 10%以上、EASI スコアが 16 以上及び IGA スコアが 3 以上
- 12 歳以上 18 歳未満の場合は体重が 40 kg 以上

【結果】

（有効性）

有効性の co-primary endpoint である投与 16 週時における IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率は表 5 のとおりであり、プラセボ群と 250 mg Q2W 群との対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 250 mg Q2W 投与の優越性が検証された。

表 5　有効性の主要評価項目の成績（ITT 集団、MI）

	250 mg Q2W 群 (283 例)	プラセボ群 (141 例)
投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	43.1 (122)	12.7 (18)
プラセボ群との差［95%CI］[a] 調整 p 値[b]	29.7 [21.6, 37.8] <0.001	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	58.8 (166)	16.2 (23)
プラセボ群との差［95%CI］[a] 調整 p 値[b]	42.0 [33.3, 50.6] <0.001	

%（例数）、ITT：Intention to treat、MI：多重代入法、CI：信頼区間

救援治療を受けた又は有効性欠如により投与を中止した場合は以降投与 16 週までベースライン値で補完し、その他の理由により投与を中止した場合は以降欠測とみなし、他の欠測とともに多重代入法を用いて補完された

a) 地域（米国／欧州／その他）、年齢（12 歳以上 18 歳未満／18 歳以上）及びベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3／4）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

b) 有意水準両側 5%、地域（米国／欧州／その他）、年齢（12 歳以上 18 歳未満／18 歳以上）及びベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3／4）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた

本剤投与 16 週時点に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者（レスポンダー）に、以降本剤 250 mg Q2W 又は Q4W 投与を行った際の成績は表 6 のとおりであった。

[6] 導入期では、まずは救援治療として外用薬治療（medium-potency TCS 等）を行うこととされ、全身療法（経口ステロイド、光線療法、シクロスポリン等）による救援治療が必要となった被験者は、治験薬投与を直ちに中止することとされた。投与 16 週時までに全身療法による救援治療を受けた被験者は、エスケープ維持期移行前に半減期の 5 倍以上のウォッシュアウト期間を設けることとされた。二重盲検維持期では救援治療として外用薬の間欠的使用が許容され、短期間の全身療法による救援治療が必要な被験者は個別に評価され、治療開始前に治験依頼者の医学専門家との議論が必要とされた。エスケープ維持期では外用薬による救援治療の間欠的使用が許容され、短期間の全身療法による救援治療が必要な被験者は個別に評価され、治療開始前に治験依頼者の医学専門家との議論が必要とされた。また、長期間の全身療法による救援治療が必要とされる被験者は、試験を中止することとされた。

表6　投与16週時にレスポンダーであった被験者における長期投与時の有効性[a]（NRI）

週数	250 mg Q2W/Q4W 投与例[b]		250 mg Q2W/Q2W 投与例[c]	
	IGA (0/1)達成率	EASI-75 達成率	IGA (0/1)達成率	EASI-75 達成率
16 週	71.4 (45/63)	98.4 (62/63)	72.6 (45/62)	98.4 (61/62)
24 週	71.4 (45/63)	84.1 (53/63)	64.5 (40/62)	87.1 (54/62)
32 週	57.1 (36/63)	82.5 (52/63)	64.5 (40/62)	79.0 (49/62)
40 週	57.1 (36/63)	76.2 (48/63)	59.7 (37/62)	72.6 (45/62)
52 週	55.6 (35/63)	66.7 (42/63)	51.6 (32/62)	66.1 (41/62)

%（例数）、NRI：Nonresponder imputation
救援治療を受けた又は投与を中止した被験者並びにエスケープ維持期へ移行した被験者、その他データが欠測となった被験者は無効とされた
a) 投与16週時点にIGA (0/1)又はEASI-75を達成した被験者に、以降本剤250 mg Q2W又はQ4Wで投与したときの成績
b) 250 mg Q2W群の後、二重盲検維持期において本剤250 mgをQ4Wで皮下投与した集団
c) 250 mg Q2W群の後、二重盲検維持期において本剤250 mgをQ2Wで皮下投与した集団

（安全性）

導入期における有害事象は、250 mg Q2W群45.7%（129/282例）、プラセボ群51.8%（73/141例）に認められ、主な事象は表7のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、250 mg Q2W群2.1%（6/282例〔関節痛、滑膜炎、心筋梗塞、末梢性浮腫、偶発的過量投与、手根管症候群各1例〕）、プラセボ群0.7%（1/141例〔蜂巣炎／敗血症〕）に認められ、250 mg Q2W群1例（関節痛）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、250 mg Q2W群1.1%（3/282例）、プラセボ群0.7%（1/141例）に認められた。

副作用は、250 mg Q2W群14.2%（40/282例）、プラセボ群10.6%（15/141例）に認められた。

表7　いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（安全性解析集団〔導入期〕）

事象名	250 mg Q2W群 (282例)	プラセボ群 (141例)
結膜炎	21 (7.4)	4 (2.8)
アトピー性皮膚炎	16 (5.7)	30 (21.3)
上咽頭炎	11 (3.9)	4 (2.8)
口腔ヘルペス	9 (3.2)	5 (3.5)
頭痛	9 (3.2)	2 (1.4)
アレルギー性結膜炎	7 (2.5)	1 (0.7)
COVID-19	5 (1.8)	3 (2.1)
そう痒症	3 (1.1)	6 (4.3)
月経困難症[a]	3 (2.1)	0

例数（%）
a) 女性特異的な事象のため、女性被験者250 mg Q2W群141例、プラセボ群73例を分母として算出

全投与期間における有害事象は、全レブリキズマブ安全性集団の58.1%（232/399例）に認められ、主な事象は表8のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、3.3%（13/399例〔小乳房、関節炎、胆嚢炎、偶発的過量投与、末梢性浮腫、月経困難症、熱傷、関節痛、心筋梗塞、滑膜炎、身体症状症、手根管症候群、COVID-19各1例〕）に認められ、2例（関節炎、関節痛各1例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、2.3%（9/399例）に認められた。

副作用は、20.8%（83/399 例）に認められた。

表 8　2%以上に認められた有害事象（全投与期間、全レブリキズマブ安全性集団）

事象名	本剤投与例 (399 例)
結膜炎	33 (8.3)
アトピー性皮膚炎	31 (7.8)
上咽頭炎	27 (6.8)
COVID-19	24 (6.0)
アレルギー性結膜炎	22 (5.5)
口腔ヘルペス	15 (3.8)
頭痛	13 (3.3)
月経困難症 a)	4 (2.0)

例数（%）

a) 女性特異的な事象であるため、女性被験者 196 例を分母として算出

単独投与海外第Ⅲ相試験（KGAC 試験）

【試験の概要】

TCS 等の外用薬治療で効果不十分又は医学的に外用薬治療が推奨されない、中等症から重症の AD 患者（目標例数 400 例〔本薬群とプラセボ群に 2：1 の割付比〕）を対象に、プラセボに対する本剤単独投与の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、ドイツ、台湾等の 8 の国又は地域で実施された。

本試験は KGAB 試験と同一の試験デザインで実施された。

投与 16 週時における IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされた。

対象となる患者は、12 歳以上の AD 患者で、以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- 1 年以上前に American Academy of Dermatology Consensus Criteria に基づき AD と診断されている
- 過去に外用薬治療で効果不十分又は外用薬治療が医学的に推奨されない
- ベースライン時の AD による病変が体表面積の 10%以上、EASI スコアが 16 以上及び IGA スコアが 3 以上
- 12 歳以上 18 歳未満の場合は体重が 40 kg 以上

【結果】

（有効性）

有効性の co-primary endpoint である投与 16 週時における IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率は表 9 のとおりであり、Modified intention to treat（mITT）集団[7]のプラセボ群と 250 mg Q2W 群との対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 250 mg Q2W 投与の優越性が検証された。

[7] 無作為化された 445 例（250 mg Q2W 群 295 例、プラセボ群 150 例）が ITT 集団とされたが、盲検解除後に監査にて 1 つの実施医療機関においてベースライン時の AD 重症度の評価に関する Good Clinical Practice（以下、「GCP」）不遵守が特定されたことを受け、統計解析計画書の改訂を行い、当該実施医療機関の被験者を除いた 427 例（250 mg Q2W 群 281 例、プラセボ群 146 例）を mITT 集団とし、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

表 9　有効性の主要評価項目の成績（mITT 集団、MI）

	250 mg Q2W 群 （281 例）	プラセボ群 （146 例）
投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	33.2 (93)	10.8 (16)
プラセボ群との差［95%CI］[a] 調整 p 値[b]	21.9 [14.2, 29.6] <0.001	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	52.1 (146)	18.1 (26)
プラセボ群との差［95%CI］[a] 調整 p 値[b]	33.3 [24.4, 42.2] <0.001	

%（例数）、mITT：modified Intention to treat、MI：多重代入法、CI：信頼区間
救援治療を受けた又は有効性欠如により投与を中止した場合は以降投与 16 週までベースライン値で補完し、その他の理由により投与を中止した場合は以降欠測とみなし、他の欠測とともに多重代入法を用いて補完された
a) 地域（米国／欧州／その他）、年齢（12 歳以上 18 歳未満／18 歳以上）及びベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3／4）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法
b) 有意水準両側 5%、地域（米国／欧州／その他）、年齢（12 歳以上 18 歳未満／18 歳以上）及びベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3／4）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた

本剤投与 16 週時点に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者（レスポンダー）に、以降本剤 250 mg Q2W 又は Q4W で投与したときの成績は表 10 のとおりであった。

表 10　投与 16 週時にレスポンダーであった被験者における長期投与時の有効性[a]（NRI）

週数	250 mg Q2W/Q4W 投与例[b]		250 mg Q2W/Q2W 投与例[c]	
	IGA (0/1)達成率	EASI-75 達成率	IGA (0/1)達成率	EASI-75 達成率
16 週	58.2 (32/55)	96.4 (53/55)	62.7 (32/51)	100 (51/51)
24 週	54.5 (30/55)	81.8 (45/55)	58.8 (30/51)	86.3 (44/51)
32 週	52.7 (29/55)	76.4 (42/55)	56.9 (29/51)	82.4 (42/51)
40 週	61.8 (34/55)	78.2 (43/55)	52.9 (27/51)	72.5 (37/51)
52 週	54.5 (30/55)	72.7 (40/55)	51.0 (26/51)	64.7 (33/51)

%（例数）、NRI：Nonresponder imputation
救援治療を受けた又は投与を中止した被験者並びにエスケープ維持期へ移行した被験者、その他データが欠測となった被験者は無効とされた
a) 投与 16 週時点に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者に、以降本剤 250 mg Q2W 又は Q4W で投与したときの成績
b) 250 mg Q2W 群の後、二重盲検維持期において本剤 250 mg を Q4W で皮下投与した集団
c) 250 mg Q2W 群の後、二重盲検維持期において本剤 250 mg を Q2W で皮下投与した集団

（安全性）

導入期における有害事象は、Modified 安全性解析対象集団[8]で、250 mg Q2W 群 53.4%（150/281 例）、プラセボ群 66.2%（96/145 例）に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。

死亡は、プラセボ群の 0.7%（1/145 例〔心筋梗塞〕）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、250 mg Q2W 群 0.7%（2/281 例〔心不全／多発性外傷／アトピー性皮膚炎、大腸感染／小脳症候群各 1 例〕）、プラセボ群 2.8%（4/145 例〔子宮平滑筋腫、心筋梗塞、腓骨骨折／脛骨骨折、アトピー性皮膚炎各 1 例〕）に認められ、250 mg Q2W 群 1 例（小脳症候群）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、250 mg Q2W 群 3.2%（9/281 例）、プラセボ群 2.8%（4/145 例）に認められた。

副作用は、250 mg Q2W 群 21.4%（60/281 例）、プラセボ群 15.2%（22/145 例）に認められた。

8) 無作為化され、導入期に治験薬が 1 回以上投与された 444 例のうち、GCP 不遵守を認めた 1 実施医療機関の被験者を除いた 426 例（250 mg Q2W 群 281 例、プラセボ群 145 例）

表 11　いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（Modified 安全性解析集団〔導入期〕）

事象名	250 mg Q2W 群 (281 例)	プラセボ群 (145 例)
アトピー性皮膚炎	28 (10.0)	38 (26.2)
結膜炎	21 (7.5)	3 (2.1)
頭痛	14 (5.0)	6 (4.1)
上咽頭炎	14 (5.0)	3 (2.1)
アレルギー性結膜炎	7 (2.5)	2 (1.4)
ドライアイ	7 (2.5)	0
口腔ヘルペス	4 (1.4)	3 (2.1)
ざ瘡	1 (0.4)	3 (2.1)
毛包炎	1 (0.4)	3 (2.1)
膿痂疹	0	3 (2.1)
不安	0	3 (2.1)

例数（%）

全投与期間における有害事象は、Modified 全レブリキズマブ安全性集団[9]の 67.8%（276/407 例）に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

死亡は、0.2%（1/407 例〔骨転移／肝転移／遠隔転移を伴う膵癌〕）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、2.7%（11/407 例〔アトピー性皮膚炎 3 例、脂肪肝、裂孔原性網膜剥離、膵炎、骨転移／肝転移／遠隔転移を伴う膵癌、上腕骨骨折／尺骨骨折、心不全／多発性外傷／アトピー性皮膚炎／ダニ皮膚炎／丹毒／変形性脊椎症、妊娠時の父親の曝露、大腸感染／小脳症候群各 1 例〕）に認められ、2 例（アトピー性皮膚炎、小脳症候群各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、3.9%（16/407 例）に認められた。

副作用は、28.0%（114/407 例）に認められた。

表 12　2%以上に認められた有害事象（全投与期間、Modified 全レブリキズマブ安全性集団）

事象名	本剤投与例 (407 例)
アトピー性皮膚炎	41 (10.1)
上咽頭炎	39 (9.6)
結膜炎	33 (8.1)
アレルギー性結膜炎	26 (6.4)
頭痛	23 (5.7)
COVID-19	14 (3.4)
ワクチン接種合併症	14 (3.4)
ドライアイ	13 (3.2)
毛包炎	13 (3.2)
口腔ヘルペス	12 (2.9)
ざ瘡	10 (2.5)
上気道感染	8 (2.0)
尿路感染	8 (2.0)
関節痛	8 (2.0)

例数（%）

[9] 無作為化され、全投与期間で本薬が 1 回以上投与された被験者 423 例のうち、GCP 不遵守を認めた 1 実施医療機関の被験者を除いた 407 例

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われることが求められる。また、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

- 本剤の投与対象はIGAスコアやEASIスコア等の基準で一定以上の疾患活動性を有するアトピー性皮膚炎患者となることから、アトピー性皮膚炎に関する適正な自覚的、他覚的重症度評価ができることが重要であり、アトピー性皮膚炎の病態、経過と予後、診断、治療（参考：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン）を熟知し、本剤についての十分な知識を有し、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通する医師（以下の＜医師要件＞参照）が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

＜医師要件＞

以下のいずれかの基準を満たすこと。

【成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合】

(ア) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

(イ) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、6年以上の臨床経験を有し、そのうち3年以上はアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

【小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合】

(ア) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

(イ) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、以下の研修を含む6年以上の臨床経験を有していること。

- 3年以上の小児科診療の臨床研修
  かつ
- 3年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修

- 本剤の製造販売後の安全性と有効性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設であること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

アナフィラキシー等の重篤な過敏症等の添付文書に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の要否の判断にあたっては、以下に該当する 12 歳以上の患者であることを確認する。また、小児の場合は、体重 40 kg 以上であることをあわせて確認する。

① アトピー性皮膚炎診療ガイドラインを参考に、アトピー性皮膚炎の確定診断がなされている。

② 抗炎症外用薬による治療 [a]では十分な効果が得られず、一定以上の疾患活動性 [b]を有する、又はステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難で、一定以上の疾患活動性 [b]を有するアトピー性皮膚炎患者である。

a. アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬等による適切な治療を直近の 6 カ月以上行っている。

b. 以下のいずれにも該当する状態。

- IGA スコア 3 以上
- EASI スコア 16 以上、又は顔面の広範囲に強い炎症を伴う皮疹を有する（目安として頭頸部の EASI スコアが 2.4 以上）
- 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が 10%以上

【投与の継続にあたって】

投与開始から 16 週後までに治療反応が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。また、投与中は定期的に効果を確認すること。

さらに、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等との併用によりある程度の期間（6 カ月を目安とする）寛解の維持が得られた場合には、これら抗炎症外用薬や外用保湿薬が適切に使用されていることを確認した上で、本剤投与の一時中止等を検討すること。

なお、症状が寛解し本剤投与を一時中止した患者のアトピー性皮膚炎の再燃に際し、患者の状態を総合的に勘案して本剤投与を再開する場合は、【患者選択について】の②を満たす必要はない。

6. 投与に際して留意すべき事項

1） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者については本剤の投与が禁忌であるため、投与しないこと。

2） アナフィラキシー等の重篤な過敏症が報告されている。本剤投与時には観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等の異常がみられた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3） 寄生虫感染患者に対しては、本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。本剤はIL-13を阻害することにより2型免疫応答を減弱させ、寄生虫感染に対する生体防御機能を減弱させる可能性がある。

4） ステロイド外用薬等に不耐容の患者を除き、治療開始時にはステロイド外用薬等の抗炎症外用薬及び外用保湿薬と併用して用いること。

5） 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

6） 長期ステロイド内服療法を受けている患者において、本剤投与開始後に経口ステロイドを急に中止しないこと。経口ステロイドの減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

7） 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分理解してから使用すること。

8） 本剤の医薬品リスク管理計画書を熟読し、安全性検討事項を確認すること。

9） 自己投与の実施に当たっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者又はその保護者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。

参考文献）
アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021（公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会　編）