

原 著

当クリニックにおけるアトピー性皮膚炎に対する レブリキズマブの使用経験

平 井 恵 里¹
鷲 尾 健²

要 旨

本報告は、本山リュッカクリニックにおいて2024年5月31日～2025年1月31日の期間にレブリキズマブを投与したアトピー性皮膚炎51例のうち、研究への情報提供を辞退した症例および各種データに欠損のあった症例を除外し、投与開始から少なくとも16週以上継続し、かつ投与後3カ月時点の採血データと各種スコア、有害事象に関するデータが揃っていた30例を対象とした後ろ向き観察研究である。対象は原則として中等症以上であり、一部には他の全身治療薬から切り替えたスイッチ症例も含まれていた。

レブリキズマブ投与後には、IGA (Investigator's Global Assessment), EASI (Eczema Area and Severity Index), ADCT (Atopic Dermatitis Control Tool), 痒痒に関するNRS (Numeric Rating Scale) がいずれも有意に改善した。また、LDH (lactate dehydrogenase), 非特異的IgE, TARC (Thymus and Activation-Regulated Chemokine) も有意な低下を認めた。

有害事象としては、眼症状 (アレルギー性結膜炎・眼の痒痒・発赤) が9例、注射部位紅斑が2例、毛包炎が2例に認められたが、中止を要する重篤な副作用は認められなかった。

以上より、レブリキズマブはアトピー性皮膚炎に対して有効かつ安全に使用できる治療選択肢の1つと考えられた。

1 : 本山リュッカクリニック 2 : 神戸市立西神戸医療センター 皮膚科

責任著者連絡先 : 本山リュッカクリニック 平井恵里

〒658-0081 神戸市東灘区田中町1丁目6-11 毛利ビル3階

Tel : 078-262-1211 E-mail : hirai@lycka-clinic.jp

キーワード : アトピー性皮膚炎, レブリキズマブ, 生物学的製剤

はじめに

近年、アトピー性皮膚炎の治療薬として、生物学的製剤や低分子阻害薬に代表される分子標的薬の開発・上市が相次いでいる。レプリキズマブ（商品名：イブグリース[®]）は、2023年に欧州連合において承認され、2024年1月には本邦でも、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対する新たな治療選択肢として承認された。

本研究では、本山リュッカクリニック（以下、当クリニック）においてレプリキズマブを導入したアトピー性皮膚炎の51例中、投与開始時および投与後の臨床スコア、血液検査所見、有害事象等のデータが利用可能であった30例について後ろ向きに集計し、その有効性と安全性について検討を行った。

本研究の目的は、これらの症例についてレプリキズマブ投与後の臨床スコア（IGA, EASI, ADCT, 痒痒NRS）および血液学的指標（LDH, 非特異的IgE, TARC）の変化、安全性、さらに写真ベースの盲検評価によるFacial IGAスコアの短期的推移を明確化することである。本研究はレプリキズマブの承認直後の導入経験を整理し、地域皮膚科クリニックにおける実臨床データを報告するものであり、治験や大規模施設での報告を補完する意義がある。

I 対象および方法

本研究は、当クリニックに通院中で、既存治療にて効果不十分であった12歳以上の中等症以上のアトピー性皮膚炎患者のうち、レプリキズマブの投与を希望し、投与した全例を対象にした後ろ向き観察研究である。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき、個人情報情報は匿名化したうえでデータの集計を行い、兵庫県医師会倫理審査委員会の承認（承認番号：R7-001, 承

認日：2025年5月15日）を得て、オプトアウト方式により実施した。

1. 対象

当クリニックのレプリキズマブの投与基準は本邦の「最適使用推進ガイドライン」¹⁾に基づき、皮膚疾患の重症度を評価するIGA（Investigator's Global Assessment）スコア3以上、皮疹の重症度と面積を評価するEASI（Eczema Area and Severity Index）スコア16以上、かつ皮疹が体表面積に占める割合を評価するBSA（Body Surface Area）10%以上の中等症以上の症例、またはデュピルマブ、ウパダシチニブ、アプロシチニブ、シクロスポリン、ネモリズマブなど他の全身治療薬で治療中にもかかわらず効果が不十分であった症例である。これらの症例に対して、レプリキズマブ投与に関する十分なインフォームド・コンセントを得たうえで、本剤の投与を希望した症例に2024年5月31日～2025年1月31日の間にレプリキズマブの投与を開始した。そのうち、研究への情報提供を辞退した症例を除き、さらに各種データの欠損がなかった症例を対象とした。

2. 方法

対象のデータを後ろ向きに収集・解析した。レプリキズマブの投与方法は、初回および2回目（2週後）にレプリキズマブ500mgを皮下注射にて負荷投与し、3回目（4週後）からは250mgを皮下注射とした。本剤は保険診療上のルールとして、4回目以降の投与間隔は、2週間隔と4週間隔がいずれも選択可能である。当クリニックでは皮膚症状の改善度および患者の希望を踏まえ、いずれの間隔での投与とするかは患者との共同意思決定に基づいて決定した。なお、レプリキズマブ投与中も、投与開始までに行っていた外用療法（ステロイド外用剤など）および内服治療（抗ヒスタミン薬、経口副腎皮質ステロイドなど）は継続した。

3. 評価項目

対象の年齢、性別、既往歴、前治療歴、レプリキズマブの投与回数・投与間隔、レプリキズマブ投与開始前のIGAスコア、EASIスコア、アトピー性皮膚炎のコントロール状態を評価するADCT (Atopic Dermatitis Control Tool)、かゆみの程度を評価する痒痒NRS (Itch Numerical Rating Scale) を調査した。なお、本研究では、全身EASIに加え、部位別として頭頸部EASIも評価した。ただし、頭頸部EASIは頭部や頸部を含む範囲評価であり、顔面病変に特化した評価には限界がある。このため、顔面病変を評価する際の主要指標としては、顔面に限定したIGA (Facial IGA) スコアを用いることとし、本研究全体の解析上は副次評価項目として位置づけた。主要評価項目として、レプリキズマブ投与開始前と投与16週後の全身のIGAスコアおよびEASIスコアを評価し、平均値および標準偏差を求めて統計学的な解析を施行した。

副次評価項目として、①Facial IGAスコア、②投与16週後におけるEASI-75達成率を評価した。Facial IGAスコアについては、生物学的製剤使用後も顔面の皮疹が残存しやすいとの報告があることから評価を行った。Facial IGAスコアの算出にあたっては、筆頭著者がレプリキズマブ投与開始前および投与16週後に、照明・距離・角度をできるだけ統一するよう配慮し、同一条件下で顔面写真を撮影した。撮影画像からは、投与時期が判別されないよう識別情報およびメタデータを削除し、提示順を無作為化した。IDは匿名化され、時系列情報は伏せられた。評価は、アトピー性皮膚炎治験評価の経験を有する盲検医師がFacial IGA (0~4) の定義に従って行った。EASI-75は、レプリキズマブ投与16週後のEASIスコアが投与開始前と比較して75%以上改善した状態と定義し、達成率を算出した。

探索的な評価項目として、血液検査をレプリキズマブ投与開始前、投与3カ月後、さらに

投与約6カ月後 (投与約6カ月後に限り、 ± 1 カ月の誤差を許容範囲とした) に実施し、好酸球数を含む末梢血一般、LDH (lactate dehydrogenase) を含む一般生化学検査、非特異的IgE、TARC (Thymus and Activation-Regulated Chemokine) を測定した。また患者報告アウトカム尺度 (PROMs: Patient Reported Outcome Measures) として、毎来院時に評価していた痒痒NRSおよびADCTをレプリキズマブ投与開始前と投与16週後で平均値 \pm 標準偏差を求めて比較した。

4. 統計学的解析

統計学的解析には、ヒストグラムを確認したうえでおおそ正規分布に従うデータについてはStudentの*t*検定、正規分布しないデータについてはWilcoxonの順位和検定を用い、*p*値が0.05未満を有意とした。統計処理にはGraphPad Prism 7 (GraphPad Software, Boston, USA) を使用した。

II 結果

1. 患者背景 (表1)

2024年5月31日~2025年1月31日の間に当クリニックにてレプリキズマブを投与したのは51例で、そのうち本研究の対象となったのは30例であった。対象の年齢は12~58歳 (平均33.5歳)、性別は男性16例、女性14例であり、やや男性が多かった。既往歴としては、高血圧および高脂血症がそれぞれ2例に認められた。

レプリキズマブ投与開始前の治療歴は、ステロイド外用薬および抗アレルギー薬・経口副腎皮質ステロイドの内服を除いた全身治療として、内服ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬 (ウパダシチニブ) が1例、エキシマライト照射による紫外線療法が5例、デュピルマブ皮下注射が6例であった。レプリキズマブ投与中に経口副腎皮質ステロイドを併用した症例は3例であった。その内訳は、①ウパダシ

表1 患者背景 (N=30)

年齢 (歳)	33.5 ± 16.84 (12~58)
性別	
男性 (例)	16
女性 (例)	14
既往歴	
高血圧 (例)	2
高脂血症 (例)	2
前治療歴	
ウパダシチニブ (内服) (例)	1
紫外線療法 (エキシマライト) (例)	5
デュピルマブ (皮下注射) (例)	6
レプリキズマブ投与開始前の臨床スコア	
IGA (Investigator's Global Assessment)	3.37 ± 0.56 (2~4)
EASI (Eczema Area and Severity Index)	26.76 ± 10.04 (11~50.2)
ADCT (Atopic Dermatitis Control Tool)	11.83 ± 5.53 (4~23)
癢痒NRS (Itch Numeric Rating Scale)	5.10 ± 2.06 (2~9)

本研究の対象となった症例の背景を示す。年齢およびレプリキズマブ投与開始前の各臨床スコアは平均値±標準偏差で示し、括弧内の数値は最小値~最大値を示す。

チニブ投与中からベタメタゾン0.5mg/日の隔日投与を継続していた1例、②デュピルマブ投与中から蕁麻疹出現時にベタメタゾン2.5mgを頓用していた1例、③レプリキズマブ投与開始時に重度の苔癬化と浸出液を伴う広範囲皮疹を認めたため、プレドニゾロン5mg/日を1週間、その後2.5mg/日を2週間併用し、以降はレプリキズマブ単剤とした1例(症例1)であった。レプリキズマブ投与中に、経口副腎皮質ステロイドを除く全身治療薬(生物学的製剤、内服JAK阻害薬、シクロスポリン)が併用された症例はなかった。

2. 臨床症状

レプリキズマブ投与開始前のIGAスコアは3.37±0.56〔最小値~最大値(以下同):2~4〕、EASIスコアは26.76±10.04(11.0~50.2)、ADCTスコアは11.83±5.53(4~23)、癢痒

NRSスコアは5.10±2.06(2~9)であった。各スコアの中央値(第1四分位数, 第3四分位数)は、EASIスコアが27.0(19.0, 32.0)、ADCTスコアが11.50(7.25, 15.75)、癢痒NRSスコアが5.0(3.0, 7.0)であった。なお、対象にはJAK阻害薬や他の生物学的製剤による前治療歴のあるスイッチ症例も含まれており、その影響により、通常はレプリキズマブの投与基準とされるIGAスコア3以上やEASIスコア16以上に満たない症例も含まれていた。レプリキズマブ投与16週後には、IGAスコアは1.90±0.92(0~3)、EASIスコアは5.90±5.13(0.0~16.2)、ADCTスコアは5.10±3.04(0~15)、癢痒NRSスコアは2.50±1.63(0.0~6.0)と低下を示した。それぞれの中央値(第1四分位数, 第3四分位数)は、IGAスコアが2.0(1.0, 3.0)、EASIスコアが5.50(3.05, 10.00)、

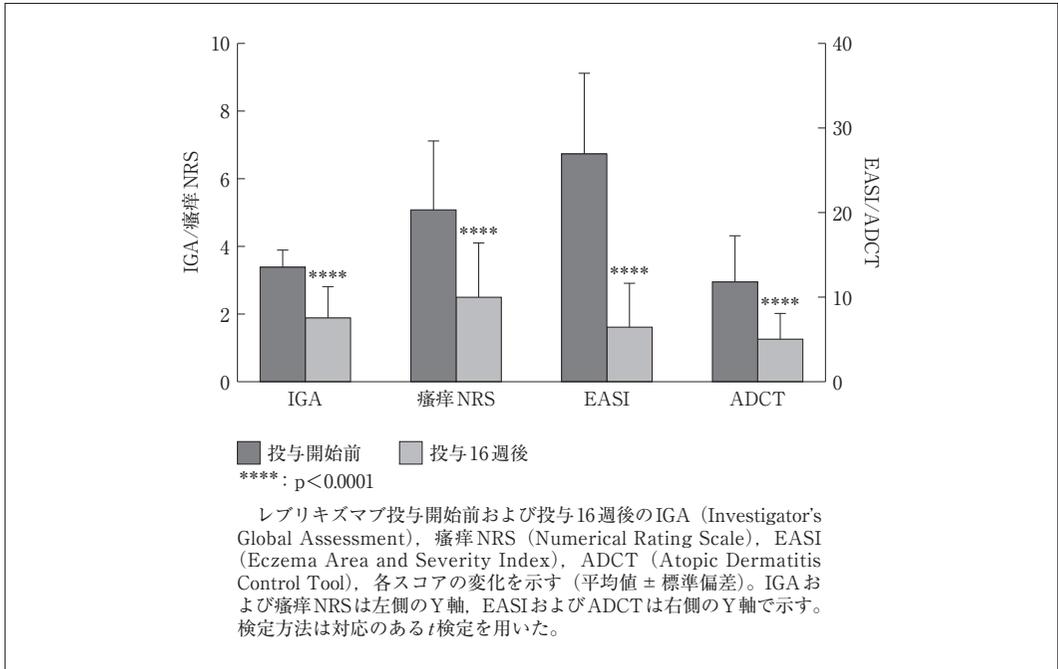


図1 各臨床スコアの変化 (N=30)

ADCTスコアが5.0 (4.0, 7.0), 痒痒NRSスコアが2.00 (1.25, 4.00)であった。これらの各スコアはいずれも投与開始前と比較して統計学的に有意な低下を認め、それぞれの比較において $p < 0.0001$ であった (図1)。

臨床経過の特徴として、顔面皮疹が軽快しづらい症例を2例認めた。いずれもレプリキズマブ投与開始前の頭頸部EASIスコアは2.4および4.8であり、「顔面紅斑の改善希望」に基づき全身療法を開始した症例であった。一方、前治療(デュピルマブなど)で顔面紅斑が十分に改善せず、レプリキズマブへ切り替えた1例では、顔面紅斑の軽快が認められた。これらの観察を踏まえ、副次評価項目として対象の30例について、Facial IGAを盲検医師がレプリキズマブ投与開始前と投与16週後で評価した。その結果、投与開始前は 2.50 ± 0.99 , 16週後は 1.63 ± 1.02 と有意に低下を認めた ($p < 0.0001$) (図2)。

投与16週後にEASI-75を達成した割合は、

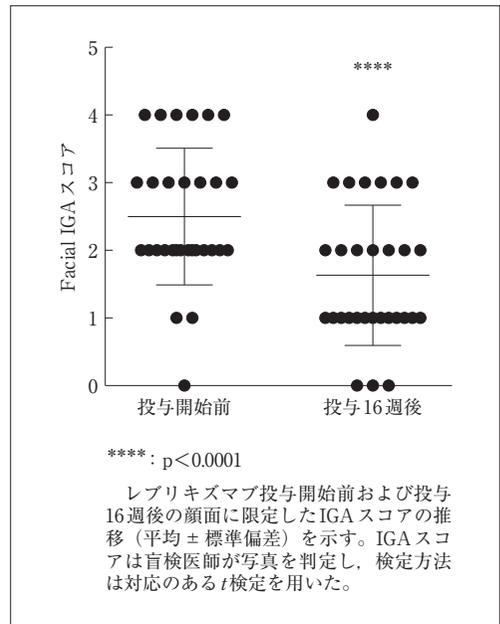


図2 Facial IGAスコアの推移 (N=30)

表2 臨牀検査値の変化 (N=30)

	投与開始前	投与3カ月後	p 値
非特異的IgE (IU/mL)	4943.10±7077.00	3142.23±4458.69	<0.0001
TARC (pg/mL)	1874.60±3975.66	455.07±322.24	<0.0001
好酸球 (%)	8.29±7.55	7.65±4.75	0.792
LDH (U/L)	245.07±94.76	206.93±41.45	<0.01

レプリキズマブ投与開始前および投与3カ月後の臨牀検査値の変化(平均±標準偏差)を示す。検定方法は Wilcoxon の順位和検定を用いた。

63.3% (19/30) であった。

3. 臨牀検査値

臨牀検査値について、対象の30例において、レプリキズマブ投与開始前と投与3カ月後の平均値および標準偏差を算出した(表2)。投与開始前の検査値は、非特異的IgEが4943.10±7077.00IU/mL(8~24775IU/mL)、TARCが1874.60±3975.66pg/mL(165~21962pg/mL)、好酸球が8.29±7.55%(0.8~41.0%)、LDHが245.07±94.76U/L(161~682U/L)であった。

投与開始3カ月後の検査値は、非特異的IgEが3142.23±4458.69IU/mL(7~14900IU/mL)、TARCが455.07±322.24pg/mL(177~1488pg/mL)、好酸球が7.65±4.75%(1.5~19.3%)、LDHが206.93±41.45U/L(148~342U/L)であり、好酸球以外は、統計学的に有意な低下を示した(表2)。

投与後6カ月間の観察期間で、血液検査データが揃っていたのは13例であった。この13例においては、好酸球7.05±4.95%(2.4~12.5%)、LDH213.5±24.4U/L(182~265U/L)、非特異的IgE1698.85±2742.51IU/mL(5~8925IU/mL)、TARC446.38±268.50pg/mL(161~958pg/mL)であり、症例が少ないため統計学な解析は行っていないが非特異的IgEと好酸球は低下していた。

4. 有害事象

レプリキズマブ投与後に発生した有害事象

として、眼症状(アレルギー性結膜炎・目の痒痒・発赤)は9例に認められた。このうち、レプリキズマブ投与開始前にアレルギー性結膜炎の既往がなかった症例は4例であり、本剤投与による新規発症が疑われた。眼症状の出現時期は、1回目投与後が4例、2回目1例、3回目1例、4回目2例、7回目1例であった。

アレルギー性結膜炎を呈した9例のうち、1例は軽症で経過観察のみで症状軽快し、残る8例は軽症から中等症で抗アレルギー点眼薬やステロイド点眼薬により症状は軽快した。いずれの症例も、眼症状を理由としたレプリキズマブの中止には至らなかった。

注射部位紅斑は2例に認められ、いずれも中等症でベリーストロングクラスのステロイド外用により軽快し、継続投与が可能であった。毛包炎は2例に出現し、いずれも軽症で抗菌薬の外用により軽快した(表3)。

5. レプリキズマブの投与回数・間隔

前述のとおり、レプリキズマブは4回目以降の投与に関しては2週間隔または4週間隔の選択が可能である。本研究における30例の投与回数は6~17回(平均10.00回)であった。なお、30例中3例では観察期間中に薬剤変更、転院、通院中断があったが、いずれも評価期間内のデータは取得されており、解析に含めている。投与間隔については、2週間隔での継続投与が14例、4週間隔への移行は3回投

表3 主な有害事象 (N=30)

眼症状 (アレルギー性結膜炎・ 眼の痒痒・発赤)	9例	1例は軽症で経過観察のみで症状軽快した。軽症から中等症の8例では、抗アレルギー点眼薬やステロイド点眼薬を併用した。全例で治療により軽快し、レプリキズマブの投与中止を要した例はなかった。
注射部位紅斑	2例	いずれも中等症。2例とも、ベリーストロングクラスのステロイド外用で注射後1週間以内に軽快した。
毛包炎	2例	いずれも軽症。抗菌薬外用で軽快した。

本研究症例で認めた有害事象を示す。

与後9例, 4回後2例, 5回後1例, 7回後1例, 9回後2例で行われた。いずれの症例においても、投与間隔延長による症状の悪化は認められなかった。また、1例は通院都合により2~5週間隔の不規則なスケジュールで投与されていたが、5週間隔に延長した際に軽度の増悪を認め、2週間隔に戻した後は安定した経過を示した。

6. 代表的な症例提示

症例提示に関し、患者からの同意が得られた代表的な2症例を供覧する。

【症例1】 34歳, 男性

既往歴: 食物アレルギー (サバ)

現病歴: 出生時よりアトピー性皮膚炎を認め、幼少期には包帯による軟膏密封療法を施行されていた。症状の増悪により入院歴があり、これまでベリーストロングクラスのステロイド外用や抗アレルギー薬内服を継続したが、十分な改善は得られなかった。さらにサプリメントの摂取も試みたが効果はなく、次第に治療への期待を失い、アトピー性皮膚炎の治療自体をあきらめるようになっていた。

2024年10月、当院のホームページの閲覧を契機に受診し、診察・相談のうえ全身療法としてレプリキズマブの導入を決定した。投与開始時に、広範囲にわたる重度の苔癬化および浸出液を伴う皮疹を認めたため、プレドニゾン5mg/日を1週間、その後2.5mg/日を2週間併用し、以降はレプリキズマブ単剤とした。

治療経過: 投与開始時のスコアはIGA 4, EASI 50.2, ADCT 23, 痒痒NRS 7であった。投与16週後にはIGA 2, EASI 15.5, ADCT 1, 痒痒NRS 1まで低下を認めた。経過中、明らかな有害事象はみられず、観察期間終了時点(2025年1月31日)まで2週間隔でのレプリキズマブ投与を継続しており、4週間隔への延長は行っていない(写真1, 表4)。

【症例2】 52歳, 女性

既往歴: 花粉症

現病歴: 幼少期よりアトピー性皮膚炎を認め、2021年X月より筆頭著者が診療にあっていた。ストロングクラスのステロイド外用でコントロール可能な時期もあり、寛解維持も得られていた。しかし、2023年X月に転職し、築年数の古い建物で勤務するようになってからハウスダストやダニ抗原への曝露が増え、皮疹が悪化した。2024年7月、職場の大掃除を契機にさらに増悪し、局所治療ではコントロール不良となったため、同月よりレプリキズマブの投与を開始した。

治療経過: 投与開始時のスコアはIGA 4, EASI 31.2, ADCT 17, 痒痒NRS 8であった。初回から3回目までは2週間隔で投与し、3回目投与時にはEASIスコアが16と開始時から約50%低下していた。この時点で痒痒NRSが0となったため、以降は4週間隔に延長した。投与16週後にはIGA 0, EASI 0, ADCT 0, 痒痒NRS 0と著明な低下を認め、経過中に明らかな有害事象はなかった(写真2, 表5)。

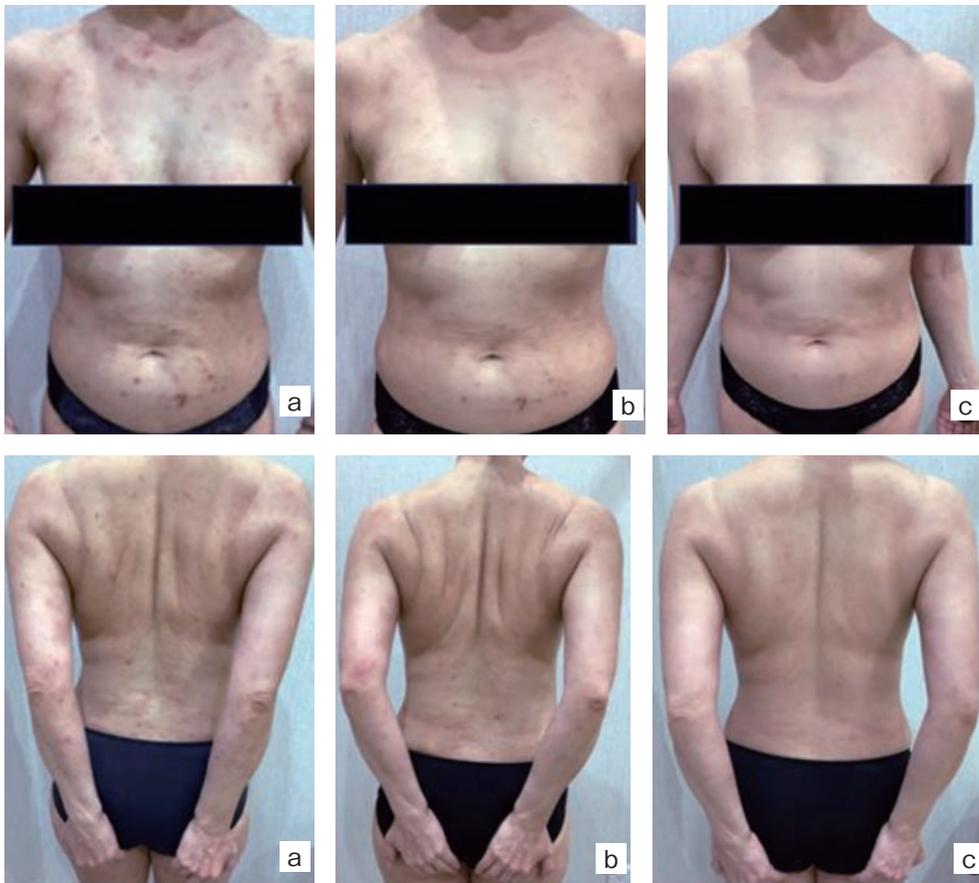


aはレプリキズマブ投与開始前、bは投与3カ月後を示す。

写真1 〔症例1〕の臨床写真

表4 〔症例1〕の臨床検査値の変化

	投与開始前	投与3カ月後
白血球 (/ μ L)	8000	7700
非特異的IgE (IU/mL)	11225	7000
TARC (pg/mL)	1742	273
好酸球 (%)	23.0	17.4
LDH (U/L)	312	201



aはレプリキズマブ投与開始前, bは投与1カ月後, cは投与6カ月後を示す。

写真2 〔症例2〕の臨床写真

表5 〔症例2〕の臨床検査値の推移

	投与開始前	投与3カ月後	投与6カ月後
白血球 ($/\mu\text{L}$)	6100	4400	4200
非特異的IgE (IU/mL)	2183	1128	887
TARC (pg/mL)	1885	457	410
好酸球 (%)	8.4	6.0	6.4
LDH (U/L)	290	234	240

Ⅲ 考 察

本研究は、当クリニックにおいてレブリキズマブを投与したアトピー性皮膚炎51例のうち投与前後のデータ比較が可能であった30例を対象とし、EASI、IGA、ADCT、癢痒NRSといった各種臨床スコアにおける改善、およびLDH、非特異的IgE、TARCなどの臨床検査値の低下を確認したものである。これらの結果より、レブリキズマブはアトピー性皮膚炎の中心的病態であるType 2炎症を抑制し、皮膚バリア機能の改善に寄与する可能性が示唆された。

本研究の独自性として、(1)地域皮膚科クリニックという一次診療レベルでの承認直後の使用実態、(2)盲検医師による投与開始前と投与16週後の写真を用いたFacial IGAスコアの推移評価、(3)2週/4週投与間隔の実運用データ、(4)非特異的IgE・TARC・LDHの3カ月および6カ月推移の提示、が挙げられる。

3つの国際共同試験(ADvocate 1, ADvocate 2, ADhere)では、レブリキズマブの有効性および安全性が中等症～重症アトピー性皮膚炎患者を対象に検証されている^{2,3)}。ADvocate 1および2はレブリキズマブ単独投与によるモノセラピー試験として設計され、いずれも有意な臨床改善が報告されている。一方、外用ステロイド剤(topical corticosteroids: TCS)併用下で実施されたADhere試験では、モノセラピー試験を上回る改善率が得られた。本邦でも日本人を対象としたADhere-J試験が実施され⁴⁾、有効性・安全性の一貫性が確認されている。これらの臨床試験は多施設共同で実施されたが、主に基幹病院を中心とした治験であり、診療所レベルの実臨床を必ずしも反映していない。厳格な組み入れ・除外基準のもとで得られたデータであるため、診療所レベルでの多様な患者背景や実際の治療運用とは必ずしも一致しない。本研究で得られた知見は、こうした治験データを補完し、診

療所レベルでのアトピー性皮膚炎治療の実際に即した情報として、レブリキズマブを臨床で使用する際に参考になるものと考えられる。

本研究において、投与16週後でのEASI-75達成率は63.3%であった。一方、レブリキズマブのADhere試験では投与16週後でのEASI-75達成率は69.5%であり、既報告と概ね一致する³⁾。また、ADCTおよび癢痒NRSといった患者の主観的評価指標においても改善がみられ、QOLの向上という観点からも本剤の有用性が支持される結果となった。安全性に関しては、眼症状(アレルギー性結膜炎・眼の癢痒・発赤)が9例に認められたが、投与継続を妨げる有害事象は認められなかった。これらの所見は、既存の安全性プロファイルとも一致しており、レブリキズマブは安全に使用可能な治療薬であると考えられる³⁾。

また、治験では、外観上目立ちやすい顔面紅斑などの顔面病変に対して十分検討されていない。そのため、こうした症例に対する実臨床データは、開業皮膚科を含む臨床現場での治療選択において重要である。顔面紅斑は既存治療で効果が得られにくい症例も多く、整容面やQOLへの影響が大きいことから、この領域の治療選択肢拡充は臨床上の未充足ニーズの1つである。本研究では、これらの観点から顔面病変の改善度をFacial IGAスコアを用いて評価したところ、投与16週後に有意な改善が認められた。この結果は、既存治療で効果が得られにくい症例においても、レブリキズマブが新たな治療選択肢となる可能性が示された。近年、デュピルマブをはじめとする生物学的製剤やJAK阻害薬がアトピー性皮膚炎の治療に導入されており、特にデュピルマブは皮疹・癢痒・QOLの改善において高い有効性を示し、主要な選択肢とされている^{5,6)}。

しかし一方で、デュピルマブ治療中に顔面に紅斑が出現・悪化する症例も報告されており、これをデュピルマブ関連顔面紅斑

(dupilumab-associated facial redness : DFR) と呼ぶ⁷⁾⁸⁾。DFRは、デュピルマブ投与中の4~45%に生じる可能性があるとして、発症時期は投与11~39週後とされるが、必ずしもアトピー性皮膚炎の病勢と一致しないことが報告されている⁸⁾。

DFRの機序として、デュピルマブによるType 2炎症抑制が、酒さ様皮疹、脂漏性皮膚炎、乾癬、接触皮膚炎などの発症に関与するTh1/Th17系の免疫バランスに影響を及ぼす可能性が指摘されている^{9)~11)}。特に酒さ様皮疹においては、皮膚常在微生物（デモデックスや真菌叢）との関与¹²⁾が示唆されており、デモデックスの増殖がTh2機能の抑制と関連するという報告¹³⁾¹⁴⁾、および乾癬様皮疹の発症がTh1/Th17優位への偏位による可能性¹⁵⁾などが挙げられている。DFRは多くの場合一過性であり、投与中止に至ることは比較的少ないが、顔面・頸部といった整容的に重要な部位に持続する紅斑は、患者のQOLに大きく影響を与える可能性がある。

レプリキズマブはIL-13に特異的に結合するモノクローナル抗体であり、IL-4およびIL-13の両者を標的とするデュピルマブとは作用機序が異なる¹⁶⁾。この免疫調節の違いが、顔面紅斑の発現頻度や臨床像に影響を与える可能性がある。本研究においてもFacial IGAスコアの有意な改善として表われている。もっとも、本研究では一部の症例において顔面紅斑の改善が乏しく、顔面紅斑が難治であるという既知の課題を反映している可能性がある。

したがって、本研究の結果のみから「顔面紅斑にはレプリキズマブが有効」と断定することは困難であり、今後さらなる症例の蓄積が必要である。一方で、全体としてFacial IGAスコアの有意な改善が得られた点は、レプリキズマブが新たな治療選択肢となる可能性を示唆するものである。

本研究の限界としては、EASIスコア21点以上の重症例が比較的少なく、重症例に対す

るレプリキズマブの有効性の評価は限定的であった点が挙げられる。また、主要評価項目での観察期間は16週と短期間であり、長期的な有効性および安全性については不十分な評価に留まっている。さらに、16週までレプリキズマブの投与を継続できなかった症例は、主に他剤への変更によるものであり、通院中断例については効果の有無にかかわらず、ある程度改善がみられたにもかかわらず来院しなくなった症例も含まれていた。これらは解析対象から除外されており、結果として継続例に解析が偏る可能性があり、選択バイアスを否定できない。加えて、本研究は単施設における症例数30例の後ろ向き観察研究であり、統計的な一般化には限界がある。また、EASIやIGAといった客観的指標に加え、ADCTや痒痒NRSといった患者報告アウトカムを用いたが、これらは評価者や患者の主観の影響を受ける可能性がある。

なお、既存の第Ⅲ相臨床試験では52週にわたる有効性が報告されており¹⁷⁾、実臨床においても重症例を含む多様な症例を対象とした長期的かつ多施設での検証が今後の課題である。特に、顔面紅斑に対するレプリキズマブの効果やその持続性・安全性に関しては、さらなる症例の蓄積と評価が必要である。また、アトピー性皮膚炎診療ガイドライン¹⁸⁾や、患者が求める治療ゴールを考慮すれば、EASIスコアの改善率が90~100%、痒痒NRSスコアが0または1、IGAスコアが0または1といった“Deep response”の達成を目指しつつ、レプリキズマブの2週または4週間隔の柔軟な投与スケジュールを活用した患者負担の少ない治療戦略の構築が求められる。

以上より、レプリキズマブは中等症以上のアトピー性皮膚炎、特に顔面紅斑を伴う症例に対し、有効かつ安全な治療選択肢となる可能性が示された。今後、さらなる症例の蓄積と長期的視点での検証を通じて、本剤の臨床的意義の明確化が期待される。

利益相反

本研究における開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 厚生労働省. 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）[Internet] Available from : <https://www.pmda.go.jp/files/000275057.pdf> (Accessed 2025-08-14)
- 2) Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, et al. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2023 ; **388** : 1080-1091.
- 3) Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis : A Randomized Clinical Trial (ADhere). *JAMA Dermatol.* 2023 ; **159** : 182-191.
- 4) Tanaka A, Igawa K, Takahashi H, et al. Lebrikizumab Combined with Topical Corticosteroids Improves Patient-reported Outcomes in Japanese Patients with Moderate-to-severe Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2024 ; **104** : adv34375.
- 5) Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2020 ; **21** : 567-577.
- 6) Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020 ; **82** : 377-388.
- 7) Muzumdar S, Skudalski L, Sharp K, Waldman RA. Dupilumab Facial Redness/Dupilumab Facial Dermatitis : A Guide for Clinicians. *Am J Clin Dermatol.* 2022 ; **23** : 61-67.
- 8) de Wijs LEM, Nguyen NT, Kunkeler ACM, et al. Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab : a case series. *Br J Dermatol.* 2020 ; **183** : 745-749.
- 9) Heibel HD, Hendricks AJ, Foshee JP, Shi VY. Rosacea associated with dupilumab therapy. *J Dermatol Treat.* 2021 ; **32** : 114-116.
- 10) Kozera E, Stewart T, Gill K, et al. Dupilumab-associated head and neck dermatitis is associated with elevated pretreatment serum Malassezia-specific IgE : a multicentre, prospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2022 ; **186** : 1050-1052.
- 11) Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, et al. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment : A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2021 ; **84** : 1339-1347.
- 12) Hashizume H, Ishikawa Y, Hata A. Increased Demodex mites after dupilumab therapy in facial skin : A case report. *J Dermatol.* 2024 ; **51** : e237-238.
- 13) Smith PC, Zeiss CJ, Beck AP, Scholz JA. Demodex musculi Infestation in Genetically Immunomodulated Mice. *Comp Med.* 2016 ; **66**(4) : 278-285.
- 14) Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, et al. Rosacea : a Clinical Review. *Dermatol Reports.* 2016 ; **8**(1) : 6387.
- 15) Ali K, Wu L, Qiu Y, Li M. Case report : Clinical and histopathological characteristics of psoriasiform erythema and *de novo* IL-17A cytokines expression on lesioned skin in atopic dermatitis children treated with dupilumab. *Front Med (Lausanne).* 2022 ; **9** : 932766.
- 16) Ultsch M, Bevers J, Nakamura G, et al. Structural basis of signaling blockade by anti-IL-13 antibody Lebrikizumab. *J Mol Biol.*

- 2013 ; 425 : 1330-1339.
- 17) Blauvelt A, Thyssen JP, Guttman-Yassky E, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis : 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol.* 2023 ; 188 : 740-748.
- 18) 佐伯秀久, 大矢幸弘, 荒川浩一ほか. 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2024. 日皮会誌 2024 ; 134 : 2741-2843.

Real-world Experience with Lebrikizumab for Atopic Dermatitis in A Single Dermatology Clinic

Eri HIRAI¹ and Ken WASHIO²

1 : *Motoyama Lycka Clinic*

2 : *Department of Dermatology, Nishi-Kobe Medical Center*

Corresponding author : Eri Hirai

Motoyama Lycka Clinic

3F Mouri Bldg., 1-6-11 Tanaka-cho, Higashinada-ku, Kobe 658-0081, Japan

Tel : +81-78-262-1211 E-mail : hirai@lycka-clinic.jp

Abstract

This retrospective observational study was conducted at a single dermatology clinic and included 30 patients with atopic dermatitis who received lebrikizumab between May 31, 2024, and January 31, 2025. Of 51 patients treated during this period, those who declined to provide research data or had missing data were excluded. Eligible patients had received lebrikizumab for at least 16 weeks and had complete data on blood tests, clinical scores, and adverse events at 3 months after treatment initiation. The subjects were principally patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, and some had switched from other systemic therapies.

Significant improvements were observed in the Investigator's Global Assessment (IGA), Eczema Area and Severity Index (EASI), Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT), and the Itch Numeric Rating Scale (NRS) following lebrikizumab administration. In addition, lactate dehydrogenase (LDH), total serum immunoglobulin E (IgE), and thymus and activation-regulated chemokine (TARC) levels showed significant reductions.

As for adverse events, ocular symptoms (such as allergic conjunctivitis, eye pruritus, and redness) occurred in 9 patients, injection-site erythema in 2 patients, and folliculitis in 2 patients. However, no serious adverse events requiring treatment discontinuation were observed.

These findings suggest that lebrikizumab is an effective and well-tolerated treatment option for patients with atopic dermatitis.

(受理日 : 2025年10月14日)