

原 著

日本人成人アトピー性皮膚炎患者に
トラロキヌマブを最長124週間長期投与した時の
安全性と有効性の評価
(最長5年投与計画における中間解析)

満 間 照 之¹・加 藤 則 人²
佐 伯 秀 久³・津 田 雄 一 郎⁴
Christian Bjerregård Øland⁵・大 槻 マミ 太 郎⁶

要 旨

トラロキヌマブは免疫グロブリンG4 (IgG4) サブクラスの組み替えヒトモノクローナル抗体であり、IL-13に高い親和性で特異的に結合し、IL-13を介したシグナル伝達を阻害してアトピー性皮膚炎 (AD) の皮膚症状を改善する新しい治療薬である。最大268週間 (約5年間) 継続投与して長期投与時の安全性と有効性を検証する、国際臨床試験 (ECZTEND 試験) を実施中である。今回、ECZTEND 試験に参加した日本人成人AD患者181例のデータ (J-ECZTEND 群) と、ECZTEND 試験から青少年 (12~17歳) を対象としたECZTRA6試験を除いた集団 (ECZTEND 成人集団) のそれぞれの中間解析結果を比較することにより、日本人成人AD患者における長期投与 (最長124週間) 時の安全性と有効性について検討した。

J-ECZTEND 群のトラロキヌマブの忍容性はECZTEND 成人集団と同様で、未知の有害事象は認められず、出現した有害事象の90%以上が軽度から中等度であった。J-ECZTEND 群における有効性は、先行試験ベースライン時に重症例が多く含まれた影響が認められ

1: 一宮市立市民病院 2: 京都府立医科大学 3: 日本医科大学

4: レオファーマ株式会社 メディカルアフェアーズ部

5: LEO Pharma A/S Global Clinical Development Biostatistics Department 6: 自治医科大学

責任著者連絡先: レオファーマ株式会社 メディカルアフェアーズ部 津田雄一郎

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町1-105 神保町三井ビルディング9F

キーワード: トラロキヌマブ, アトピー性皮膚炎, 長期投与, 安全性, 有効性

たものの、ECZTEND成人集団と類似した有効性を示した。ECZTEND成人集団では先行試験ベースライン時にIGA（Investigator's Global Assessment）3の症例で早い改善が認められたが、IGA 4の症例においても投与継続により改善効果が示されたことから、日本人成人AD患者も投与継続によりさらなる皮膚症状の改善が期待できることが示唆された。

今回の中間解析結果により、トラロキヌマブは日本人成人AD患者に対しても長期投与時の忍容性は良好で、長期継続することによりさらなる皮膚症状の改善が期待できると考えられた。

Evaluation of The Safety and Efficacy of Long-term Administration of Tralokinumab in Adult Patients with Atopic Dermatitis in Japan for Up to 124 Weeks (Interim Analysis of A Maximum 5-year Administration Plan)

Teruyuki Mitsuma¹, Norito Katoh², Hidehisa Saeki³, Yuichiro Tsuda⁴,
Christian Bjerregård Øland⁵ and Mamitaro Ohtsuki⁶

1 : *Ichinomiya Municipal Hospital*

2 : *Kyoto Prefectural University of Medicine*

3 : *Nippon Medical School*

4 : *Medical Affairs Department. LEO Pharma. K.K.*

5 : *Global Clinical Development Biostatistics Department. LEO Pharma A/S*

6 : *Jichi Medical University*

Corresponding author : Yuichiro Tsuda

Medical Affairs Department. LEO Pharma. K.K.

Jinbocho Mitsui Building 9F, 1-105, KandaJinbocho, Chiyodaku, Tokyo 101-0051, Japan

はじめに

アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）は、増悪と軽快を繰り返す慢性炎症性皮膚疾患で、一般に乳幼児・小児期に発症するとされるが、20歳代で10.2%、30歳代で8.3%¹⁾と若い成人においても高い有病率を示す皮膚疾患である。近年、抗IL-4/IL-13受容体モノクローナル抗体製剤（IL-4/IL-13受容体阻害薬）をはじめ、外用および経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬、抗IL-31受容体モノクローナル抗体製剤がアトピー性皮膚炎あるいはアトピー性皮膚炎に伴うそう痒に保険適用となり、

治療選択肢が広がっている。

2022年12月にトラロキヌマブ（tralokinumab）もアトピー性皮膚炎の治療薬として承認された。本剤はIL-13に高い親和性で特異的に結合し、IL-13を介したシグナル伝達を阻害する免疫グロブリンG4（IgG4）サブクラスの組み替えヒトモノクローナル抗体である²⁾。AD皮膚における炎症環境の形成と皮膚バリア機能障害に関与する代表的な2型サイトカインのIL-4とIL-13は、類似した生物活性を有するが³⁾、IL-4が結合するI型受容体は主に二次リンパ組織に、IL-4とIL-13が結合するII型受容体は主に皮膚局所のより末梢に発現して機能する²⁾。

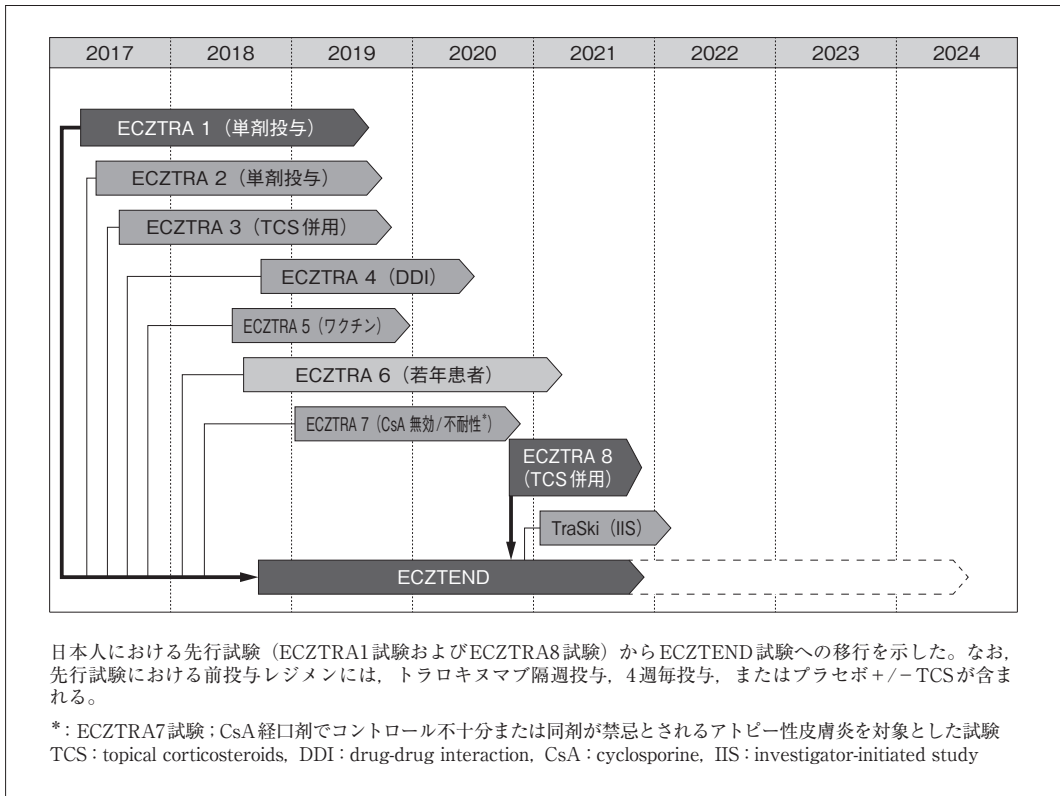


図1 ECZTEND試験の概要

IL-13阻害薬であるトラロキシマブに関しては複数の国際共同臨床試験^{4)~7)}が実施され、欧州経済領域 (EU)、英国、スイス、米国、カナダおよびUAEにおいて、中等症から重症のAD治療薬としてすでに承認されている。また、トラロキシマブの長期安全性や有効性については、トラロキシマブの臨床試験 (ECZTRA1~8試験^{4)~8)} またはTraSki試験) に参加した中等症から重症のAD患者を対象に、トラロキシマブを最大268週間 (約5年間) 継続投与する非盲検、単一群、多施設共同、長期延長試験のECZTEND試験 (図1) が現在継続中で、2年目の中間解析結果が報告されている⁹⁾。

今回、我々はECZTEND試験に参加した日本人成人AD患者データ (J-ECZTEND群) を用いてトラロキシマブ長期投与時の安全性や

有効性について中間解析を行い、ECZTEND試験から青少年を対象としたECZTRA6試験を除いた集団 (ECZTEND成人集団) とJ-ECZTEND群を比較検討したので報告する。

I 対象および方法

ECZTEND試験の試験デザインと中間解析結果についてはすでに報告⁹⁾されていることから、本稿では試験方法の概略を述べる。先行試験における反応や組み入れられた治療薬群に関係なく、先行試験の治療期間を完了してECZTEND試験に移行した患者で、かつECZTEND試験のベースライン時から3回は治験実施施設の来院時にトラロキシマブを皮下投与し、その後は自宅で自己皮下投与ができ、その意思がある患者を試験対象とした。

なお、先行試験で治験薬の最終投与を受けてからECZTEND試験の初回投与時までの移行期間が26週間を超えた症例は試験対象から除外した。ECZTEND試験は2週間のスクリーニング期間と約半年から最長5年間の長期投与期間からなる。ECZTEND試験に移行した症例には、先行試験がプラセボ投与のみでありECZTEND試験で初めてトラロキヌマブを投与した群（未投与群）、ECZTEND試験移行前に少なくとも16週間以上（トラロキヌマブの半減期の5倍以上）のトラロキヌマブ未投与期間がありECZTEND試験にてトラロキヌマブを投与された群（再投与群）、それら以外のトラロキヌマブを投与した症例をまとめた群（投与継続群）に分けられる。それぞれ、ECZTEND試験のベースライン時にトラロキヌマブ600mgを初回投与した後に隔週で300mgを皮下投与し、ステロイド外用薬（topical corticosteroids：TCS）を任意で使用した。なお、先行試験における盲検性を維持するため、かつ血中薬物濃度をより短時間で定常状態に至らせるために、ECZTEND試験の初回投与においてもトラロキヌマブ600mg投与が未投与群、再投与群および投与継続群に実施された。すでに定常状態に達していると想定される投与継続群の症例がECZTEND試験に移行して600mg投与された場合の安全性については、喘息の成人患者を対象とした第2a相試験における600mgの隔週投与例で安全かつ良好な忍容性が確認されている。

今回の検討で用いたJ-ECZTEND群の内訳は、トラロキヌマブ単独療法を検討した国際共同臨床試験：ECZTRA1試験（最長68週間投与）⁴⁾と、トラロキヌマブとTCSの併用療法を検討した国内臨床試験：ECZTRA8試験（16週間投与）⁸⁾、これら2試験からECZTEND試験移行後の56週までのデータ（データカットオフ日：2022年4月30日）である。これらのデータを分析し、日本人成人AD患者におけるトラロキヌマブ長期投与時（約2年間）の安

全性や有効性について検討した。

今回のJ-ECZTEND群は成人患者のみであるため、比較するECZTEND試験については12～17歳の若年患者を対象にしたECZTRA6試験を除いたECZTEND成人集団データを解析し、安全性と有効性を比較検討した。また、J-ECZTEND群をECZTRA1試験の日本人集団とECZTRA8試験の集団に層別した先行試験別でも検討し、それぞれ未投与群、再投与群と投与継続群による投与状況別に層別して検討した。

1. 評価項目

今回の中間解析における主要評価項目はECZTEND試験の投与期間中（ベースライン時の0～56週）の有害事象数とし、同じく副次的評価項目はECZTEND試験16週および56週の(i)皮膚疾患の重症度を5段階で評価する指標であるInvestigator's Global Assessment (IGA) が0または1 (IGA 0/1) の達成率、(ii) 湿疹面積・重症度指数 (Eczema Area and Severity Index：EASIスコア) が先行試験ベースライン時より75%以上低下 (EASI-75) の達成率とした。その他の探索的評価項目として、16週および56週のEASIスコアの変化、EASIスコアが先行試験ベースライン時より90%以上低下 (EASI-90) の達成率、ADの重症度評価指標であるSCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) スコアの変化、患者自身によるAD症状の評価指標であるPOEM (Patient-Oriented Eczema Measure) スコアの変化、患者が皮膚疾患の特化した生活の質 (QOL) を評価する指数であるDLQI (Dermatology Life Quality Index) スコアの変化、患者が自身の健康状態について5項目・5段階で評価するEQ-5D-5L (EuroQol 5-dimensions 5-levels) スコアの変化、患者評価によるかゆみおよび睡眠障害の重症度 (Numerical Rating Scale：NRS) の変化、直近1週間のTCS使用率についても検討した。特に注目すべき有害事象 (adverse events of

special interest : AESI) の1つとして、眼の障害(結膜炎, 角結膜炎, 角膜炎)を予め定義した。

2. 統計学的手法

ECZTEND試験に移行してトラロキヌマブが投与された全症例を最大解析対象集団(Full Analysis Set : FAS)とし、長期投与時の安全性と有効性を評価した。なお、試験結果を集計する際には欠損データの補完処理は行わず観測値で集計した。先行試験のTraSki試験は医師主導の臨床試験であったために先行試験時データがLEO Pharma社に提示されていないことから、先行試験時のベースライン値はない。そのためベースライン時からの変化に関する評価項目については要約統計量に含まれない。TraSki試験からECZTEND試験に移行した患者データは、ECZTEND試験期間中の安全性データに寄与する。

試験中に発生した有害事象については、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA : 医薬品規制調和国際会議による国際医薬用語集) 24.0を用いてコード化したものを集計した。

3. 倫理的事項

本試験は「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」および「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」に従って実施し、治験審査委員会の承認を得た。患者全員に試験開始前に書面と口頭で説明を行い、自由意思による同意を文書により取得した。

II 結果

1. 先行試験およびECZTEND試験のベースライン時における患者背景

J-ECZTEND群は、ECZTRA1試験の日本人集団からの86例とECZTRA8試験からの95例の計181例で、ECZTEND成人集団(1545例)の11.7%を占めた。J-ECZTEND群のうち未投与群は52例で、内訳はECZTRA1試験

のプラセボ群から3例、ECZTRA8試験のプラセボ群から49例であった。再投与群は4例で、ECZTRA8試験からは該当例がなく、全例がECZTRA1試験で16週間投与後の維持投与期間にプラセボ群に割り付けられた症例であった。投与継続群は125例で、内訳はECZTRA1試験からの79例、ECZTRA8試験からの46例であった。また、ECZTRA8試験はECZTEND試験に移行した時期が遅かったため、データカットオフ時点でECZTEND試験での56週間投与を完了できた症例は19例であった。

J-ECZTEND群の患者背景について、先行試験(ECZTRA1試験の日本人集団、ECZTRA8試験)別、ECZTEND成人集団のデータとともに表1に示す。なお、ECZTEND成人集団にはJ-ECZTEND群を含む。

先行試験ベースライン時の疾患重症度をみると、IGA 4であった重症例の割合はJ-ECZTEND群で59.7%、ECZTEND成人集団で47.5%、EASIスコア中央値はJ-ECZTEND群で32.9、ECZTEND成人集団で27.0、SCORADスコア中央値はJ-ECZTEND群で72.8、ECZTEND成人集団で67.9であり、J-ECZTEND群にはECZTEND成人集団と比較して重症度が高い症例が組み入れられていた。J-ECZTEND群のEASIスコアの第3四分位数が46.3であったことから、先行試験ベースライン時にJ-ECZTEND群ではEASIスコア46.3以上の重症例が1/4を占める状態であったことが示された。

ECZTEND試験ベースライン時の疾患重症度をみると、EASIスコア中央値はJ-ECZTEND群、ECZTEND成人集団ともに4.8であり、SCORADスコア中央値はJ-ECZTEND群26.7、ECZTEND成人集団29.7で重症度は近似していた。一方で、IGA 0/1の割合については、J-ECZTEND群の24.3%はECZTEND成人集団の30.4%に比べて低かったが、IGA 2をみるとJ-ECZTEND群の42.0%はECZTEND成人集団の36.6%より高くなっており、先行試

表1 患者背景と疾患特性 (先行試験およびECZTEND試験のベースライン時)

| | ECZTEND成人 (n = 1545 ^{*5}) | J-ECZTEND (n = 181) | |
|--|--|---------------------------------|------------------------|
| | | ECZTRA 1 ^{*6} (n = 86) | ECZTRA 8 (n = 95) |
| 年齢：中央値 (IQR ^{*1}) | 38.0 (27.0 ; 50.0) | 39.0 (30.0 ; 47.0) | 39.0 (30.0 ; 49.0) |
| 性別：男性/女性, n (%) | 898 (58.1)/647 (41.9) | 113 (62.4)/68 (37.6) | 60 (63.2)/35 (36.8) |
| AD発症年齢：中央値, 年 (IQR) | 3.0 (1.0 ; 15.0) | 3.0 (1.0 ; 10.0) | 4.0 (1.0 ; 10.0) |
| AD罹病期間：中央値, 年 (IQR) | 27.0 (18.0 ; 40.0) | 31.0 (24.0 ; 40.0) | 31.0 (24.0 ; 43.0) |
| 移行期間：中央値, 日 (IQR) | 29.0 (14.0 ; 75.0) | 14.0 (14.0 ; 16.0) | 14.0 (14.0 ; 15.0) |
| BSA ^{*2} (PT ^{*3}) 中央値, % (IQR) | 48.0 (32.0 ; 69.0) | 68.0 (53.0 ; 83.0) | 64.0 (49.0 ; 81.0) |
| IGA (PT), n (%) | | | |
| 中等症 (3) | 807 (52.5) | 73 (40.3) | 42 (44.2) |
| 重症 (4) | 730 (47.5) | 108 (59.7) | 53 (55.8) |
| IGA (ECZTEND ^{*4}), n (%) | | | |
| なし/ほとんどなし (0/1) | 470 (30.4) | 44 (24.3) | 25 (26.3) |
| 軽症 (2) | 565 (36.6) | 76 (42.0) | 37 (38.9) |
| 中等症 (3) | 417 (27.0) | 48 (26.5) | 25 (26.3) |
| 重症 (4) | 93 (6.0) | 13 (7.2) | 8 (8.4) |
| EASI | | | |
| PT：中央値 (IQR) | 27.0 (20.7 ; 38.0) | 32.9 (25.2 ; 46.3) | 30.8 (23.3 ; 45.0) |
| ECZTEND：中央値 (IQR) | 4.8 (1.7 ; 12.0) | 4.8 (2.2 ; 12.3) | 5.8 (1.7 ; 12.6) |
| SCORAD | | | |
| PT：中央値 (IQR) | 67.9 (60.1 ; 78.1) | 72.8 (64.5 ; 83.2) | 70.8 (61.9 ; 81.3) |
| ECZTEND：中央値 (IQR) | 29.7 (18.5 ; 44.6) | 26.7 (16.6 ; 42.1) | 25.1 (15.9 ; 38.5) |
| DLQI | | | |
| PT：中央値 (IQR) [n] | 16.0 (11.0 ; 21.0) [1489] | 14.0 (9.0 ; 19.0) [180] | 14.0 (9.0 ; 19.0) [95] |
| ECZTEND：中央値 (IQR) [n] | 5.0 (2.0 ; 9.0) [1503] | 3.0 (1.0 ; 7.0) [179] | 3.0 (1.0 ; 6.0) [95] |
| 過去1週間のかゆみ (NRS) | | | |
| ECZTEND：中央値 (IQR) [n] | 5.0 (3.0 ; 7.0) [1543] | 4.0 (2.0 ; 6.0) [181] | 3.0 (2.0 ; 5.0) [95] |

J-ECZTEND群の患者背景を、先行試験 (ECZTRA1試験の日本人集団, ECZTRA8試験) 別, ECZTEND成人集団のデータとともに示した。

*1: IQR (Inter-Quartile Range) ; 四分位範囲, *2: BSA (Body Surface Area) ; 体表面積, *3: PT (Parent Trial) ; 先行試験ベースライン時, *4: ECZTEND ; ECZTEND試験ベースライン時, *5: ECZTEND ; n = 1545, PT ; n = 1537 (TraSkiの8例除く), *6: ECZTRA1 ; ECZTRA1試験の日本人集団

験の治療後も IGA 3/4に留まっていた割合は J-ECZTEND群では33.7%と ECZTEND成人集団の33.0%と近似していた。なお、J-ECZTEND群の先行試験別にみても、ECZTEND試験ベースライン時の疾患重症度には臨床的な差を認めなかった(表1)。

2. 有害事象の発現

ECZTEND試験に移行してから56週までに発現した有害事象を表2-(1)に示す。発現したすべての有害事象をみると、J-ECZTEND群では138/181例(76.2%)、ECZTEND成人集団では1127/1545例(72.9%)で発現率は近似しており、J-ECZTEND群で未知の有害事象は認められず、70.2%が軽度であった。

重篤な有害事象はJ-ECZTEND群で8件(4.4%)、ECZTEND成人集団で67件(4.3%)であり、有害事象による投与中止はJ-ECZTEND群で3件(1.7%)、ECZTEND成人集団で33件(2.1%)であった。トラロキスマブとおそらく関係あり/関係あるかもしれない有害事象はJ-ECZTEND群で53件(29.3%)、ECZTEND成人集団で397件(25.7%)に認められた。J-ECZTEND群、先行試験(ECZTRA1試験の日本人集団、ECZTRA8試験)別、ECZTEND成人集団において、それぞれの群で発現頻度が5%以上であった有害事象と、それぞれの群で発現頻度が0.1%以上であった重篤な有害事象について、表2-(2)に示す。

近年、IL-4/IL-13受容体阻害薬の副作用として結膜炎が問題になっている。今回の検討でAESIとして検討された眼の障害(結膜炎、角結膜炎、角膜炎)は、J-ECZTEND群においては21/181例(11.6%)に認められ、このうち結膜炎が18例(9.9%)、角結膜炎が1例(0.6%)、角膜炎が2例(1.1%)であった。ECZTEND成人集団においては、眼の障害(重複例あり)が118/1537例(7.7%)で、このうち結膜炎(アレルギー性、感染性、非感染性を含む)が109例(7.1%)、角結膜炎が7例(0.5%)、角膜炎が6例(0.4%)であった。

AESIの結膜炎について、MedDRAの基本語(Preferred Term:PT)によるカテゴリ一別(Preferred Term:PT)によるカテゴリ一別にみると、J-ECZTEND群では結膜炎が6例(3.3%)、アレルギー性結膜炎12例(6.6%)であり、それぞれの有害事象は因果関係を否定されなかったが重症度は軽度であった。同様にECZTEND成人集団のAESIとされた結膜炎を分析すると、結膜炎が61例(AEとしては62例報告)(4.0%)、アレルギー性結膜炎38例(2.5%)、細菌性結膜炎8例(0.5%)、ウイルス性結膜炎4例(0.3%)、非感染性結膜炎2例(0.1%)であり、それぞれの有害事象における因果関係は37.5%から52.5%で否定されず、アレルギー性結膜炎の3例を除くすべての有害事象の重症度は軽度から中等度であった。J-ECZTEND群およびECZTEND成人集団の結膜炎において重篤な有害事象は認められなかった。それ以外の注目すべき安全性情報として、ECZTEND成人集団で乾癬が3例(0.2%)、乾癬様皮疹が2例(0.1%)に認められたが、乾癬様皮疹の1例を除いて軽度から中等度であり、J-ECZTEND群での発現は認められなかった。

3. 有効性評価

1) 医師による評価項目

医師による有効性評価については、副次的評価項目であるIGA 0/1達成率はJ-ECZTEND群では0週で24.3%、56週で20.6%、ECZTEND成人集団では0週で30.4%、56週で52.4%、EASI-75達成率はJ-ECZTEND群では0週で63.5%、56週で74.2%、ECZTEND成人集団では0週で61.1%、56週で83.1%であった(表3)。その他の探索的評価項目については表3に示す。また、J-ECZTEND群とECZTEND成人集団について先行試験ベースライン時のIGA重症度別(IGA 3または4)でIGA 0/1達成率[図2-(1)]およびEASI-75達成率[図2-(2)]の経時的変化を比較したところ、重症度が低いIGA 3群ではECZTEND試験期間中の改善率が高い傾向が認められた。

表2-1(1) 有害事象の概要

| | ECZTEND成人 (n = 1545 ; PYE*1 = 15202) | | J-ECZTEND (n = 181 ; PYE = 179.2) | | ECZTRA 1 (n = 86 ; PYE = 87.5) | | ECZTRA 8 (n = 95 ; PYE = 91.7) | |
|-------------------------|---|-------|--------------------------------------|-------|-----------------------------------|-------|-----------------------------------|-------|
| | 症例数 (%) | 発現率*2 | 症例数 (%) | 発現率 | 症例数 (%) | 発現率 | 症例数 (%) | 発現率 |
| すべての有害事象 | 1127 (72.9) | 251.7 | 138 (76.2) | 291.2 | 65 (75.6) | 241.1 | 73 (76.8) | 339.0 |
| 重症度 | | | | | | | | |
| 軽度 | 929 (60.1) | 171.3 | 127 (70.2) | 243.8 | 59 (68.6) | 206.8 | 68 (71.6) | 279.1 |
| 中等度 | 559 (36.2) | 73.0 | 38 (21.0) | 44.6 | 19 (22.1) | 32.0 | 19 (20.0) | 56.7 |
| 重度 | 80 (5.2) | 7.4 | 5 (2.8) | 2.8 | 2 (2.3) | 2.3 | 3 (3.2) | 3.3 |
| 重篤な有害事象 | 67 (4.3) | 4.9 | 8 (4.4) | 4.5 | 6 (7.0) | 6.9 | 2 (2.1) | 2.2 |
| 投与中止 | 33 (2.1) | 2.2 | 3 (1.7) | 1.7 | 0 (0) | - | 3 (3.2) | 3.3 |
| おそろく関係あり/ 関係あるかもしれない | 397 (25.7) | 57.2 | 53 (29.3) | 79.2 | 20 (23.3) | 44.6 | 33 (34.7) | 112.3 |
| 転帰 | | | | | | | | |
| 未回復 | 299 (19.4) | 26.9 | 59 (32.6) | 48.0 | 23 (26.7) | 37.7 | 36 (37.9) | 57.8 |
| 軽快 | 114 (7.4) | 10.3 | 9 (5.0) | 6.7 | 4 (4.7) | 5.7 | 5 (5.3) | 7.6 |
| 回復/消失 | 1049 (67.9) | 211.8 | 129 (71.3) | 236.0 | 62 (72.1) | 197.7 | 67 (70.5) | 272.5 |
| 回復したが後遺症有 | 13 (0.8) | 1.0 | 1 (0.6) | 0.6 | 0 (0) | - | 1 (1.1) | 1.1 |
| 不明 | 20 (1.3) | 1.7 | 0 (0) | - | 0 (0) | - | 0 (0) | - |

ECZTEND試験の有害事象として、移行時から56週（データカットオフ日：2022年4月30日）までに発現した事象を示した。

*1: PYE; patient years of exposure. *2: 発現率; 有害事象の数/曝露量で調整した発現率 (/100PYE)

表2-(2) 主な有害事象・重篤な有害事象の概要

| 主な有害事象 (発現頻度5%以上) | ECZTEND成人 (n = 1545 ; PYE*1 = 1520.2) | | J-ECZTEND (n = 181 ; PYE = 179.2) | | ECZTRA 1 (n = 86 ; PYE = 87.5) | | ECZTRA 8 (n = 95 ; PYE = 91.7) | |
|----------------------|--|-------|--------------------------------------|------|-----------------------------------|------|-----------------------------------|------|
| | 症例数 (%) | 発現率*2 | 症例数 (%) | 発現率 | 症例数 (%) | 発現率 | 症例数 (%) | 発現率 |
| ウイルス性上気道感染症 | 288 (18.6) | 25.8 | 32 (17.7) | 23.4 | 21 (24.4) | 34.3 | 11 (11.6) | 13.1 |
| 上気道感染症 | 91 (5.9) | 7.7 | | | | | | |
| 単純ヘルペス | 39 (2.5) | 3.4 | 10 (5.5) | 7.3 | 2 (2.3) | 3.4 | 8 (8.4) | 10.9 |
| 免疫後有害事象 | 10 (0.6) | 0.9 | 10 (5.5) | 7.8 | | | 10 (10.5) | 15.3 |
| ワクチン接種合併症 | 17 (1.1) | 2.0 | 13 (7.2) | 14.5 | | | 13 (13.7) | 28.3 |
| アトピー性皮膚炎 | 216 (14.0) | 21.8 | 21 (11.6) | 13.9 | 13 (15.1) | 16.0 | 8 (8.4) | 12.0 |
| 毛包炎 | 18 (1.2) | 1.4 | 7 (3.9) | 3.9 | 5 (5.8) | 5.7 | 2 (2.1) | 2.2 |
| インフルエンザ | 42 (2.7) | 2.9 | 6 (3.3) | 3.3 | 6 (7.0) | 6.9 | | |
| 結膜炎 | 62 (4.0) | 5.0 | 6 (3.3) | 3.9 | 1 (1.2) | 1.1 | 5 (5.3) | 6.5 |
| アレルギー性結膜炎 | 38 (2.5) | 2.8 | 12 (6.6) | 7.3 | 3 (3.5) | 3.4 | 9 (9.5) | 10.9 |
| 注射部位反応 | 47 (3.0) | 8.3 | 12 (6.6) | 30.1 | 2 (2.3) | 3.4 | 10 (10.5) | 55.6 |
| 発熱 | 29 (1.9) | 2.1 | 9 (5.0) | 5.6 | 3 (3.5) | 4.6 | 6 (6.3) | 6.5 |
| 細菌 | 12 (0.8) | 0.8 | 7 (3.9) | 3.9 | 6 (7.0) | 6.9 | 1 (1.1) | 1.1 |
| 関節痛 | 32 (2.1) | 2.2 | 5 (2.8) | 2.8 | 5 (5.8) | 5.7 | | |
| 皮膚乳頭腫 | 23 (1.5) | 1.6 | 8 (4.4) | 4.5 | 5 (5.8) | 5.7 | 3 (3.2) | 3.3 |
| 重篤な有害事象 (発現頻度0.1%以上) | 症例数 (%) | 発現率 | 症例数 (%) | 発現率 | 症例数 (%) | 発現率 | 症例数 (%) | 発現率 |
| アトピー性白内障 | 1 (0.1) | 0.1 | 1 (0.6) | 0.6 | 1 (1.2) | 1.1 | | |
| 白内障 | 1 (0.1) | 0.1 | 1 (0.6) | 0.6 | 1 (1.2) | 1.1 | | |
| 細菌性関節炎 | 2 (0.1) | 0.1 | 2 (1.1) | 1.1 | 1 (1.2) | 1.1 | 1 (1.1) | 1.1 |
| 狭心症 | 1 (0.1) | 0.1 | 1 (0.6) | 0.6 | | | 1 (1.1) | 1.1 |
| 易刺激性 | 1 (0.1) | 0.1 | 1 (0.6) | 0.6 | 1 (1.2) | 1.1 | | |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 1 (0.1) | 0.1 | 1 (0.6) | 0.6 | 1 (1.2) | 1.1 | | |
| アトピー性皮膚炎 | 6 (0.4) | 0.4 | 1 (0.6) | 0.6 | 1 (1.2) | 1.1 | | |
| コロナウイルス感染 | 2 (0.1) | 0.1 | 1 (0.6) | 0.6 | 1 (1.2) | 1.1 | | |
| 限局性感染 | 2 (0.1) | 0.1 | 1 (0.6) | 0.6 | 1 (1.2) | 1.1 | | |
| 扁桃炎 | 2 (0.1) | 0.1 | 1 (0.6) | 0.6 | 1 (1.2) | 1.1 | | |
| 乳癌 | 2 (0.1) | 0.1 | 1 (0.6) | 0.6 | 1 (1.2) | 1.1 | | |
| 浸潤性乳管癌 | 2 (0.1) | 0.1 | 1 (0.6) | 0.6 | 1 (1.2) | 1.1 | | |
| 喘息 | 2 (0.1) | 0.1 | 1 (0.6) | 0.6 | 1 (1.2) | 1.1 | | |

J-ECZTEND群、先行試験 (ECZTRA1試験の日本人集団, ECZTRA8試験) 別, ECZTEND成人集団において、主な有害事象 (それぞれの群で発現頻度5%以上)、重篤な有害事象 (それぞれの群で発現頻度が0.1%以上) を示した。

*1: PYE; patient years of exposure. *2: 発現率; 有害事象の数/曝露量で調整した発現率 (/100PYE)

表3 有効性 医師評価

| secondary endpoints | ECZTEND 成人 (n = 1545) | | | J-ECZTEND (n = 181) | | | ECZTRA 1 (n = 86) | | ECZTRA 8 (n = 95) | |
|---------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|------------------------|--------------|-------------|----------------------|--------------|----------------------|--------------|
| | responder, n | responder, % | IQR ^{#1} | responder, n | responder, % | IQR | responder, n | responder, % | responder, n | responder, % |
| IGA 0/1 達成率 | 0週 | 470/1545 | 30.4 | 44/181 | 24.3 | 25.2 : 46.3 | 19/86 | 22.1 | 25/95 | 26.3 |
| | 16週 | 708/1463 | 48.4 | 46/176 | 26.1 | 2.2 : 12.3 | 22/82 | 26.8 | 24/94 | 25.5 |
| | 56週 | 609/1163 | 52.4 | 20/ 97 | 20.6 | 1.9 : 11.9 | 13/78 | 16.7 | 7/19 | 36.8 |
| EASI-75 達成率 | 0週 | 939/1537 | 61.1 | 115/181 | 63.5 | 64.5 : 83.2 | 56/86 | 65.1 | 59/95 | 62.1 |
| | 16週 | 1153/1458 | 79.1 | 122/176 | 69.3 | 16.6 : 42.1 | 62/82 | 75.6 | 60/94 | 63.8 |
| | 56週 | 966/1163 | 83.1 | 72/ 97 | 74.2 | 16.8 : 39.2 | 57/78 | 73.1 | 15/19 | 78.9 |
| other endpoints | median (n) | IQR ^{#1} | median (n) | IQR | median (n) | IQR | median (n) | IQR | median (n) | IQR |
| EASI | PT ^{*2} | 27.0 (1537) | 20.7 : 38.0 | 32.9 (181) | 25.2 : 46.3 | 34.5 (86) | 34.5 (86) | 28.2 : 48.9 | 30.8 (95) | 23.3 : 45.0 |
| | 0週 | 4.8 (1545) | 1.7 : 12.0 | 4.8 (181) | 2.2 : 12.3 | 4.8 (86) | 4.8 (86) | 2.3 : 11.6 | 5.8 (95) | 1.7 : 12.6 |
| | 16週 | 2.5 (1464) | 0.6 : 6.4 | 5.1 (176) | 1.9 : 11.9 | 4.1 (82) | 4.1 (82) | 1.7 : 9.0 | 5.8 (94) | 2.6 : 14.3 |
| SCORAD | 56週 | 1.8 (1163) | 0.4 : 5.2 | 3.8 (97) | 2.1 : 9.2 | 3.9 (78) | 3.9 (78) | 2.1 : 9.7 | 2.7 (19) | 1.5 : 7.1 |
| | PT | 67.9 (1537) | 60.1 : 78.1 | 72.8 (181) | 64.5 : 83.2 | 75.8 (86) | 75.8 (86) | 66.4 : 86.9 | 70.8 (95) | 61.9 : 81.3 |
| | 0週 | 29.7 (1545) | 18.5 : 44.6 | 26.7 (181) | 16.6 : 42.1 | 27.6 (86) | 27.6 (86) | 17.5 : 42.7 | 25.1 (95) | 15.9 : 38.5 |
| extra endpoints | 16週 | 21.2 (1463) | 11.6 : 33.7 | 26.3 (176) | 16.8 : 39.2 | 23.2 (82) | 23.2 (82) | 16.7 : 37.1 | 28.2 (94) | 17.2 : 40.0 |
| | 56週 | 19.6 (1161) | 9.5 : 30.6 | 25.3 (97) | 15.9 : 40.0 | 27.5 (78) | 27.5 (78) | 17.4 : 41.6 | 19.4 (19) | 13.9 : 25.2 |
| | 0週 | 537/1537 | 34.9 | 68/181 | 37.6 | 35/86 | 35/86 | 40.7 | 33/95 | 34.7 |
| EASI-90 達成率 | 16週 | 786/1458 | 53.9 | 63/176 | 35.8 | 36/82 | 36/82 | 43.9 | 27/94 | 28.7 |
| | 56週 | 725/1163 | 62.3 | 43/ 97 | 44.3 | 34/78 | 34/78 | 43.6 | 9/19 | 47.4 |

医師による有効性評価について、副次的評価項目 (IGA 0/1 達成率, EASI-75 達成率), その他の探索的評価項目 (EASI, SCORAD, EASI-90 達成率) を示した。
^{#1}: IQR; Inter-Quartile Range (四分位範囲), ^{#2}: PT (Parent Trial); 先行試験ベースライン時

IGA 達成率: Investigator's Global Assessment (IGA) が0 (消失) または1 (ほぼ消失) に達した症例割合, EASI-75 達成率: Eczema Area and Severity Index (EASI) スコアが先行試験ベースライン時より75%以上低下した症例割合, SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis, EASI-90 達成率: EASIスコアが先行試験ベースライン時より90%以上低下した症例割合

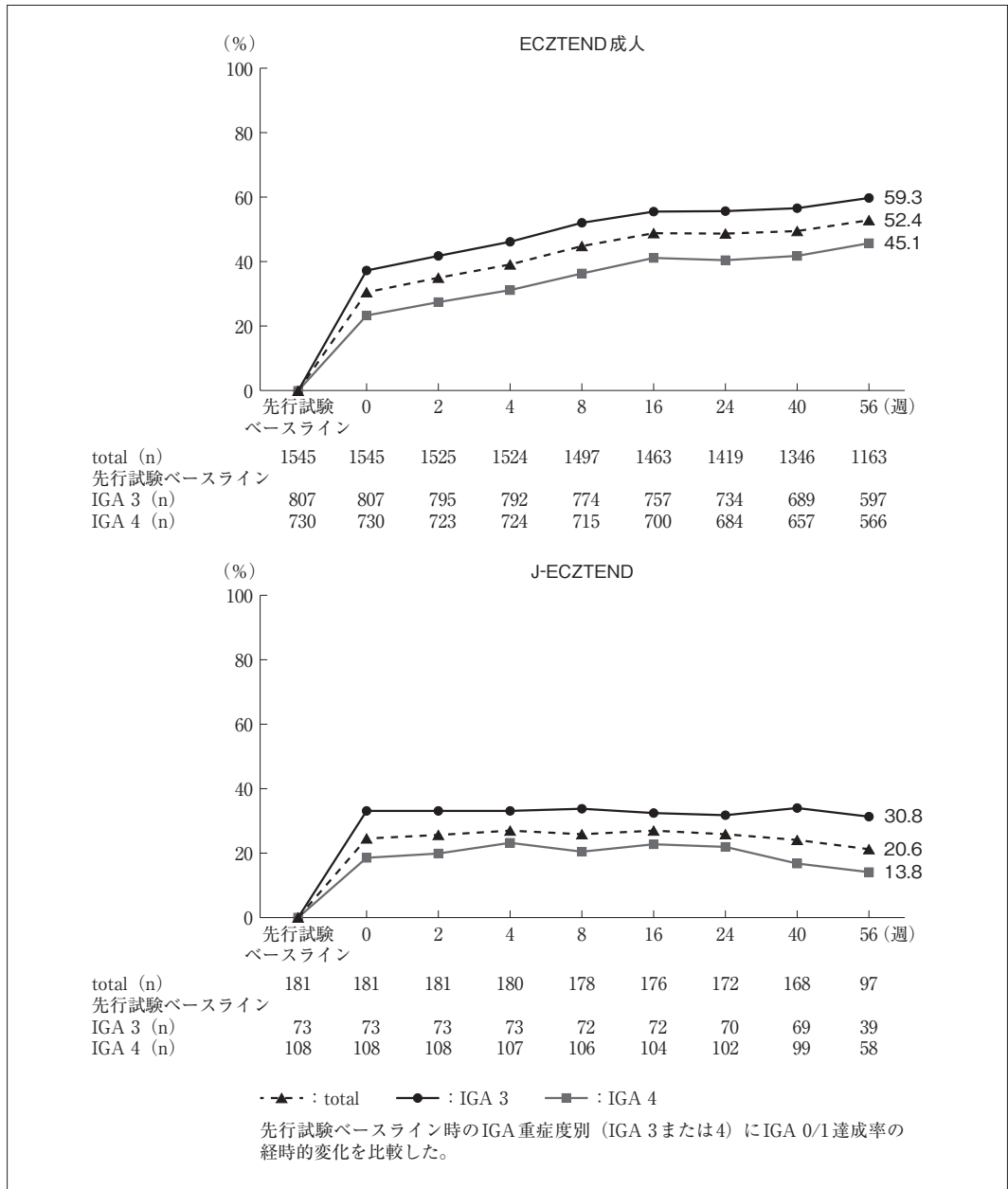


図2-(1) IGA 0/1 達成率の推移 (先行試験ベースライン IGA 別)

トラロキヌマブ投与状況別に未投与群, 再投与群, 投与継続群でみた有効性評価を表4に示す。J-ECZTEND群の再投与群は例数が4例と少なく比較困難であったが, IGA 0/1 達成率は未投与群では0週で23.1%, 56週で

33.3%, 投与継続群では0週で25.6%, 56週で17.3%, EASI-75達成率は未投与群では0週で57.7%, 56週で83.3%, 投与継続群では0週で64.8%, 56週で72.8%, EASI-90達成率は未投与群では0週で28.8%, 56週で41.7%,

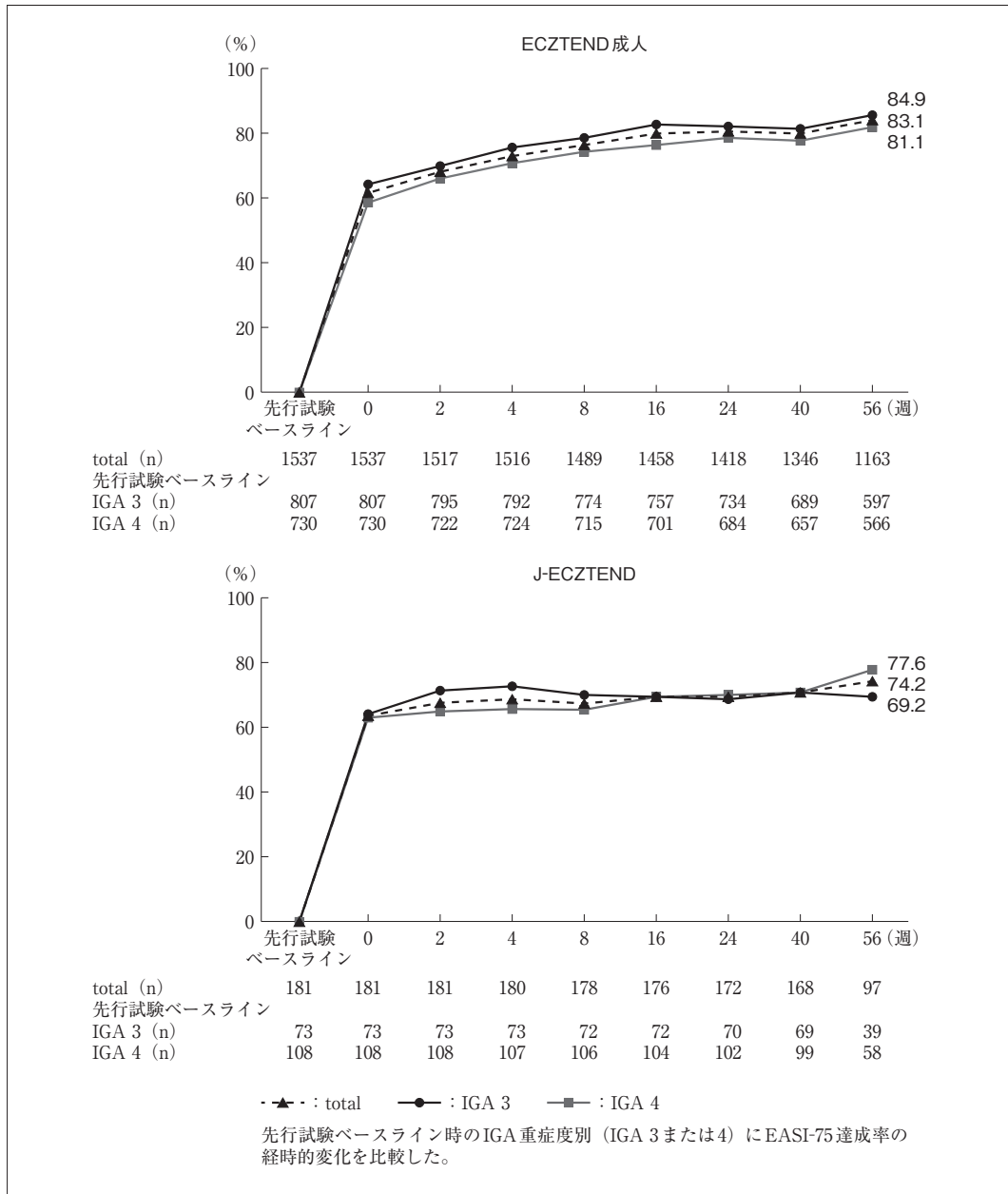


図2-(2) EASI-75達成率の推移 (先行試験ベースラインIGA別)

投与継続群では0週で41.6%，56週で43.2%であった。

2) Patient reported outcome

その他の評価項目である患者による有効性評価を表5に示す。POEMスコアの中央値が

J-ECZTEND群では0週で9.0，56週で11.0，ECZTEND成人集団では0週で11.0，56週で7.0，DLQIスコアの中央値がJ-ECZTEND群では0週で3.0，56週で4.0，ECZTEND成人集団では0週で5.0，56週で3.0，EQ-5D-5L

表4 有効性医師評価 (ECZTEND 試験におけるトラロキスマブ投与状況別)

| secondary endpoints | ECZTEND 成人 | | | | | | | | | | | |
|---------------------|-------------------|--------------|--------------|-------------------|--------------|--------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 未投与群 (n = 283) | | | 再投与群 (n = 207) | | | 投与継続群 (n = 1047) | | | J-ECZTEND | | |
| | responder, n | responder, % | responder, n | responder, % | responder, n | responder, % | responder, n | responder, % | responder, n | responder, % | responder, n | responder, % |
| 0週 | 73/283 | 25.8 | 47/207 | 22.7 | 347/1047 | 33.1 | 12/52 | 23.1 | 0/4 | 0 | 32/125 | 25.6 |
| 16週 | 137/287 | 51.3 | 106/199 | 53.3 | 461/991 | 46.5 | 12/52 | 23.1 | 2/4 | 50.0 | 32/120 | 26.7 |
| 56週 | 120/198 | 60.6 | 105/178 | 59.0 | 384/787 | 48.8 | 4/12 | 33.3 | 2/4 | 50.0 | 14/81 | 17.3 |
| 0週 | 168/283 | 59.4 | 105/207 | 50.7 | 666/1047 | 63.6 | 30/52 | 57.7 | 4/4 | 100.0 | 81/125 | 64.8 |
| 16週 | 212/267 | 79.4 | 165/199 | 82.9 | 776/992 | 78.2 | 36/52 | 69.2 | 4/4 | 100.0 | 82/120 | 68.3 |
| 56週 | 172/198 | 86.9 | 145/178 | 81.5 | 649/787 | 82.5 | 10/12 | 83.3 | 3/4 | 75.0 | 59/81 | 72.8 |
| extra endpoints | responder, n | responder, % | responder, n | responder, % | responder, n | responder, % | responder, n | responder, % | responder, n | responder, % | responder, n | responder, % |
| 0週 | 89/283 | 31.4 | 52/207 | 25.1 | 396/1047 | 37.8 | 15/52 | 28.8 | 1/4 | 25.0 | 52/125 | 41.6 |
| 16週 | 151/267 | 56.6 | 110/199 | 55.3 | 525/992 | 52.9 | 14/52 | 26.9 | 3/4 | 75.0 | 46/120 | 38.3 |
| 56週 | 131/198 | 66.2 | 118/178 | 66.3 | 476/787 | 60.5 | 5/12 | 41.7 | 3/4 | 75.0 | 35/81 | 43.2 |

医師による有効性評価について、先行試験からの投与状況別に検討した。

未投与群：ECZTEND 試験で初めてトラロキスマブを投与した群、再投与群：ECZTEND 試験移行前に未投与期間（少なくとも16週間以上）を経てトラロキスマブを投与した群、投与継続群：未投与群・再投与群以外のトラロキスマブ投与群

表5 有効性患者評価

| other endpoints | ECZTEND成人 (n = 1545) | | | J-EZTZEND (n = 181) | | | ECZTRA 1 (n = 86) | | | ECZTRA 8 (n = 95) | | |
|-----------------|-------------------------|-------------|------------|------------------------|------------|--|----------------------|------------|--|----------------------|------------|--|
| | median (n) | IQR*1 | | median (n) | IQR | | median (n) | IQR | | median (n) | IQR | |
| POEM | 0週 | 11.0 (1503) | 6.0 : 17.0 | 9.0 (179) | 5.0 : 15.0 | | 11.5 (84) | 7.0 : 17.0 | | 7.0 (95) | 4.0 : 13.0 | |
| | 16週 | 8.0 (1404) | 4.0 : 14.0 | 9.0 (174) | 4.0 : 15.0 | | 10.0 (80) | 7.0 : 16.5 | | 7.5 (94) | 4.0 : 14.0 | |
| | 56週 | 7.0 (1103) | 3.0 : 14.0 | 11.0 (96) | 5.0 : 16.0 | | 12.0 (77) | 8.0 : 16.0 | | 4.0 (19) | 2.0 : 6.0 | |
| DLQI | 0週 | 5.0 (1503) | 2.0 : 9.0 | 3.0 (179) | 1.0 : 7.0 | | 5.0 (84) | 1.0 : 7.5 | | 3.0 (95) | 1.0 : 6.0 | |
| | 16週 | 3.0 (1404) | 1.0 : 7.0 | 3.0 (174) | 2.0 : 7.0 | | 4.0 (80) | 2.0 : 8.0 | | 3.0 (94) | 1.0 : 7.0 | |
| | 56週 | 3.0 (1096) | 1.0 : 6.0 | 4.0 (96) | 2.0 : 7.5 | | 4.0 (77) | 2.0 : 8.0 | | 2.0 (19) | 1.0 : 5.0 | |
| EQ-5D-5L | 0週 | 0.8 (1503) | 0.7 : 1.0 | 0.8 (179) | 0.8 : 1.0 | | 0.8 (84) | 0.7 : 1.0 | | 0.9 (95) | 0.8 : 1.0 | |
| | 16週 | 0.8 (1404) | 0.8 : 1.0 | 0.8 (174) | 0.8 : 1.0 | | 0.8 (80) | 0.8 : 1.0 | | 0.9 (94) | 0.8 : 1.0 | |
| | 56週 | 0.8 (1095) | 0.8 : 1.0 | 0.8 (96) | 0.8 : 1.0 | | 0.8 (77) | 0.8 : 1.0 | | 1.0 (19) | 0.8 : 1.0 | |
| かゆみ (NRS) | 0週 | 5.0 (1543) | 3.0 : 7.0 | 4.0 (181) | 2.0 : 6.0 | | 4.0 (86) | 3.0 : 7.0 | | 3.0 (95) | 2.0 : 5.0 | |
| | 16週 | 3.0 (1463) | 2.0 : 6.0 | 4.0 (176) | 2.0 : 6.0 | | 4.5 (82) | 3.0 : 6.0 | | 3.0 (94) | 2.0 : 6.0 | |
| | 56週 | 3.0 (1187) | 1.0 : 5.0 | 4.0 (97) | 2.0 : 7.0 | | 5.0 (78) | 3.0 : 7.0 | | 3.0 (19) | 1.0 : 5.0 | |
| 睡眠障害 (NRS) | 0週 | 2.0 (1543) | 1.0 : 5.0 | 2.0 (181) | 0.0 : 3.0 | | 2.0 (86) | 1.0 : 4.0 | | 1.0 (95) | 0.0 : 3.0 | |
| | 16週 | 1.0 (1463) | 0.0 : 3.0 | 2.0 (176) | 0.0 : 4.0 | | 2.0 (82) | 1.0 : 4.0 | | 1.0 (94) | 0.0 : 3.0 | |
| | 56週 | 1.0 (1187) | 0.0 : 3.0 | 2.0 (97) | 1.0 : 4.0 | | 2.0 (78) | 1.0 : 6.0 | | 1.0 (19) | 0.0 : 1.0 | |
| TCSの使用率 | 2週 | 551/1524 | 36.2 | 157/181 | 86.7 | | 75/86 | 87.2 | | 82/95 | 86.3 | |
| | 16週 | 573/1463 | 39.2 | 152/176 | 86.4 | | 70/82 | 85.4 | | 82/94 | 87.2 | |
| | 56週 | 453/1188 | 38.1 | 85/97 | 87.6 | | 69/78 | 88.5 | | 16/19 | 84.2 | |

患者による有効性評価（その他の探索的評価項目であるPOEM, DLQI, EQ-5D-5L, かゆみ, 睡眠障害）およびTCSの使用率を示した。

*1 : IQR ; Inter-Quartile Range (四分位範囲)

POEM : Patient-Oriented Eczema Measure, DLQI : Dermatology Life Quality Index, EQ-5D-5L : EuroQol 5-dimensions 5-levels, TCS : topical corticosteroids,

NRS : Numerical Rating Scale

スコアの中央値がJ-ECZTEND群では0週で0.8, 56週で0.8, ECZTEND成人集団では0週で0.8, 56週で0.8, かゆみの重症度 (NRS) がJ-ECZTEND群では0週で4.0, 56週で4.0, ECZTEND成人集団では0週で5.0, 56週で3.0, 睡眠障害の重症度 (NRS) がJ-ECZTEND群では0週で2.0, 56週で2.0, ECZTEND成人集団では0週で2.0, 56週で1.0であった。

TCSの使用率をみると, J-ECZTEND群では2週で86.7%, 56週で87.6%使用しており, ECZTEND成人集団の2週で36.2%, 56週で38.1%に比べると高い使用頻度であった。

Ⅲ 考 察

ECZTEND試験に参加した日本人成人AD患者データ (J-ECZTEND群) を用いた今回の中間解析の結果から, トラロキヌマブ300mgを隔週で56週まで皮下投与した際の忍容性は, ECZTEND成人集団と同様に良好であり, 未知の有害事象も認められなかった。日本人成人AD患者におけるトラロキヌマブの長期投与時の安全性については, ECZTRA1試験の維持投与またはオープンラベル投与において52~68週まで投与された結果がすでに報告されている⁸⁾。ECZTEND試験にはECZTRA1試験で52~68週間投与された症例とECZTRA8試験で16週間投与された症例が移行しており, トラロキヌマブ投与がさらに継続されていることから, 今回, より長期投与時の忍容性が示されたと考える。J-ECZTEND群における有効性をみると, IGA 0/1達成率が0週で24.3%, 56週で20.6%, EASI-75達成率が0週で63.5%, 56週で74.2%, EASI-90達成率が0週で37.6%, 56週で44.3%を示しており, 日本人成人AD患者への初期投与で得られたトラロキヌマブの持続的な効果が示されたが, ECZTEND成人集団に比べて低率であるのは, 先行試験ベースライン時のEASIスコアが46.3を超える患者が1/4を占め, IGA 4の患者も108例 (59.7%)

と重症例が多かったことなどが影響して, 日本人成人AD患者におけるトラロキヌマブの有効性が評価しづらくなった可能性がある。

国内外でトラロキヌマブはすでに発売されており, 実臨床における治療効果に関する報告が複数なされている。実臨床において中等症から重症の成人AD患者171例にトラロキヌマブを長期投与したイタリアの試験¹⁰⁾では, 96.5% (165/171例) がデータカットオフ時まで投与継続されていた。データカットオフ時のEASI-75達成率をみると, 32週投与時点で95.1% (58/61例), 52週投与時点で95.5% (21/22例) と非常に高く, 実臨床においてトラロキヌマブは長期に安定した効果を示すことが示唆された。また, 海外の実臨床の現場ではIL-4/IL-13受容体阻害薬などで効果不十分や有害事象発現例にトラロキヌマブへの切り替えがなされている。スペインの検討¹¹⁾では, 32% (27/85例) が前治療として生物学的製剤またはJAK阻害薬を1剤以上使用されていたが, トラロキヌマブへの切り替えにより4割の症例がEASI-75を達成した。IL-4/IL-13受容体阻害薬を16週間投与してもEASI-50未達成であった12例においてトラロキヌマブへの切り替えにより全例が早期 (8週間後) にEASI-75を達成したとする報告¹²⁾や, IL-4/IL-13受容体阻害薬の効果不十分や有害事象の発症によりトラロキヌマブに切り替えたところ50% (14/28例) で有効 (IGAとかゆみで評価) であったとする報告¹³⁾も認められる。IL-4とIL-13は類似した活性を有するとされるが¹⁴⁾, IL-4/IL-13受容体阻害薬からトラロキヌマブへの切り替えにより少なくとも半数近くの症例で有効性が発揮されていることから, AD病態に関してIL-4とIL-13では何らかの異なる作用があることが考えられ, 今後のさらなる検討が求められる。

今回, 我々が検討したJ-ECZTEND群では再投与群が4例と少なかったが, ECZTEND試験の2年中間報告⁹⁾において先行試験の最

終投与からECZTEND試験の投与開始までの移行期間別（5週間以下，6～15週間，15週間超）の検討結果をみると，先行試験ベースライン時からのEASI変化率は移行期間に低下しているものの，トラロキヌマブの再投与により移行期間の長さにかかわらず12週で先行試験終了時と同程度に回復していた。また，海外の臨床試験においてトラロキヌマブが投与された後に，休薬期間（少なくとも5カ月間）を挟んで実臨床において再投与された7例について報告¹³⁾されており，全例が再投与後の治療に成功したことから，実臨床においてもトラロキヌマブ休薬後に再投与すると治療効果が回復することが示唆された。この背景として，トラロキヌマブの半減期が22日であることが考えられる。

近年，ADに対するIL-4/IL-13抑制による治療の副作用として結膜炎の発生が懸念されている¹⁴⁾¹⁵⁾。IL-13のみのシグナル伝達を阻害するトラロキヌマブを投与した今回の検討において，AESIとして報告された結膜炎は，J-ECZTEND群で結膜炎9.9%，ECZTEND成人集団では7.1%で，トラロキヌマブの5試験（第3相，第2相，第2b相試験）統合データ解析においてAESIとして報告された結膜炎は7.5%（126/1605例）であった¹⁶⁾。今回，長期投与したECZTEND試験における結膜炎の発症率が，短期投与（12～16週間）であったトラロキヌマブの5試験の発症率と比べて大きな変化がみられないことから，トラロキヌマブは長期投与しても結膜炎の発症率が高くないことが示唆された。一方，IL-4/IL-13受容体阻害薬第3相試験では試験実施時に眼症状を一般的な有害事象として扱い，AESIとして設定されていなかったため，第3相試験で報告された有害事象のうちMedDRAのPTの結膜炎について再解析を実施している¹⁷⁾。再解析の結果，IL-4/IL-13受容体阻害薬300mg隔週投与群における結膜炎の発症率は9.3～28.0%と報告されている。実臨床において，

IL-4/IL-13受容体阻害薬投与により中等度から重度の結膜炎を発症したAD患者14例をトラロキヌマブに切り替えたところ，結膜炎を再発することなくADを改善した報告¹⁸⁾や，結膜炎発症によりIL-4/IL-13受容体阻害薬を中止した10例にトラロキヌマブを投与したところ，5例が結膜炎を再発することなく治療効果を得られたという報告がある¹³⁾。IL-4/IL-13受容体阻害薬による結膜炎の発症機序はまだ解明されていないが，IL-4，IL-13阻害はいずれも眼表面の恒常性維持に必要な結膜上皮層の杯細胞数の減少やムチン産生を低下させ，IFN- γ により引き起こされる杯細胞の機能障害による重症ドライアイ様結膜炎の発症とともに，2型サイトカイン阻害による1型免疫反応の増強に伴う結膜炎発症などが示唆されている¹⁵⁾。トラロキヌマブの結膜炎発症率がIL-4/IL-13受容体阻害薬より低い数値になっている背景としては，IL-4/IL-13受容体阻害薬を投与するとTh1/Th17の免疫反応を抑制するIL-4が阻害されるために1型免疫反応が増強されて結膜炎が発症している可能性が考えられている¹⁴⁾。

その他，今回の検討では，ECZTEND成人集団で乾癬が3例（0.2%），乾癬様皮疹が2例（0.1%）に認められた。IL-4/IL-13受容体阻害薬の副作用として報告されている乾癬様皮疹¹⁹⁾²⁰⁾は，IL-4阻害によりIL-23/Th17経路が活性化するために発症すると考えられている²⁰⁾。また，IL-4/IL-13受容体阻害薬の第3相試験で顔面紅斑は報告されなかったが，実臨床での報告が相次いだためEMBASEとPubMedを用いた研究が実施され，計16の報告をまとめると101例に顔面または頸部紅斑が認められたことが明らかにされている²¹⁾。さらにIL-4/IL-13受容体阻害薬により顔面または頸部紅斑を発症した5例をトラロキヌマブに切り替えたところ，4例が顔面/頸部紅斑を再発することなくADを改善したことも報告されている¹³⁾。トラロキヌマブはIL-13のみを阻害するため，

IL-4/IL-13受容体阻害薬に比べてIL-4阻害の関与が疑われる有害事象の発現が少ない可能性が考えられる。

ECZTEND試験では、先行試験の治療期間を完了した患者でECZTEND試験に移行してトラロキヌマブ投与を希望した場合に試験対象として登録している。そのため、先行試験での治療効果や忍容性が良好であった患者が、継続してECZTEND試験への参加を希望しやすいという選択バイアスの影響が考えられた。また、今回の解析結果はトラロキヌマブを最大268週間（約5年間）継続投与する予定のECZTEND試験の中間解析であるため、今回の結果がトラロキヌマブの長期投与時の治療効果や忍容性をすべて反映したものではない。そのため、本試験の最終解析を含め、実臨床における長期投与時の治療効果や忍容性についてさらなる検討が必要と考えられる。

終わりに

日本人成人AD患者においても、トラロキヌマブは長期投与（最長124週）において良好な忍容性を示し、有効性についても国際共同臨床試験のECZTEND成人集団と類似した結果であった。海外の実臨床では、IL-4/IL-13受容体阻害薬からトラロキヌマブへ切り替えた症例で有効性が認められていること、IL-4とIL-13阻害時に発現した結膜炎および顔面紅斑などを有する症例をトラロキヌマブへ切り替えたところAD症状を再燃させることなく結膜炎および顔面紅斑などが改善することも報告されていることなどから、AD病態におけるIL-4とIL-13の役割や機序の違いの解明が今後の課題となっている。

今回の中間解析結果により、トラロキヌマブは日本人成人AD患者に対しても長期投与時に問題となる有害事象は認められず忍容性は良好で、長期に投与継続することによりさらなる皮膚症状の改善が期待できると考えられた。

利益相反

ECZTEND試験に関する費用はレオファーマ株式会社が負担した。著者の佐伯秀久はECZTEND試験の治験調整医師であり、大槻マミ太郎はECZTEND試験のコンサルタントであった。津田雄一郎はレオファーマ株式会社の社員である。Christian Bjerregård ØlandはLEO Pharma A/Sの社員であり、株主である。

また、加藤則人は講演者やコンサルタントの謝礼金（サノフィ、マルホ、アッヴィ、日本イーライリリー、田辺三菱製薬、ヤンセンファーマ、大鵬薬品工業、鳥居薬品、協和キリン、セルジーン、レオファーマ、大塚製薬）および研究助成金（マルホ、日本イーライリリー、サンファーマ、大鵬薬品工業、鳥居薬品、日本ベーリンガーインゲルハイム、協和キリン、ヤンセンファーマ、エーザイ、エイツヘルスケア、アッヴィ、レオファーマ）を受領している。佐伯秀久は、講演者やコンサルタントの謝礼金（サノフィ、マルホ、アッヴィ、日本イーライリリー、田辺三菱製薬、大鵬薬品工業、鳥居薬品、協和キリン、日本たばこ産業、大塚製薬、ノバルティスファーマ、レオファーマ）および研究助成金（マルホ、大鵬薬品工業、エーザイ、常盤薬品工業、レオファーマ）を受領している。大槻マミ太郎は講演料やコンサルタント料または研究助成金（アッヴィ、日本ベーリンガーインゲルハイム、プリストルマイヤーズスクイブ、セルジーン、エーザイ、ヤンセンファーマ、協和キリン、レオファーマ、日本イーライリリー、マルホ、田辺三菱製薬、ノバルティスファーマ、ファイザー、サノフィ、サンファーマ、鳥居薬品、ユーシービージャパン）を受領している。

引用文献

- 1) 日本皮膚科学会, 日本アレルギー学会, アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021. 日皮会誌 2021; 131: 2691-2777.
- 2) Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020; 75: 54-62.

- 3) Zurawski G, de Vries JE. Interleukin 13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. *Immunol Today*. 1994 ; **15** : 19-26.
- 4) Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, 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 ; **184** : 437-449.
- 5) Silverberg JI, Toth D, Bieber T, 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 ; **184** : 450-463.
- 6) Paller AS, Flohr C, Cork M, et al. Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis : The Phase 3 ECZTRA 6 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2023 ; **159** : 596-605.
- 7) Gutermuth J, Pink AE, Worm M, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A : a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). *Br J Dermatol*. 2022 ; **186** : 440-452.
- 8) 加藤則人, 佐伯秀久, 津田雄一郎, 大槻マミ太郎. 中等症から重症の日本人成人アトピー性皮膚炎患者におけるトラロキヌマブの単独療法およびステロイド外用薬併用療法の有効性と安全性の検討. *日臨皮会誌* 2023 ; **40** : 59-73.
- 9) Blauvelt A, Langley RG, Lacour JP, et al. Long-term 2-year safety and efficacy of tralokinumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis : Interim analysis of the ECZTEND open-label extension trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022 ; **87** : 815-824.
- 10) Pezzolo E, Schena D, Gambardella A, et al. Survival, efficacy and safety of tralokinumab after 32 and 52 weeks of treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults : A multicentre real-world study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 ; **38** : e11-e13.
- 11) Pereyra-Rodríguez JJ, Herranz P, Ruiz-Villaverde R, et al. Treatment of severe atopic dermatitis with tralokinumab in clinical practice : short-term effectiveness and safety results. *Clin Exp Dermatol*. 2023 ; **48** : 991-997.
- 12) Pezzolo E, Naldi L. Tralokinumab in the treatment of resistant atopic dermatitis : An open-label, retrospective case series study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 ; **37** : e644-e645.
- 13) Schlösser AR, Shareef M, Olydam J, et al. Tralokinumab treatment for patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in daily practice. *Clin Exp Dermatol*. 2023 ; **48** : 510-517.
- 14) 中原剛士, 辻 学, 栗本沙里奈, 出原賢治. アトピー性皮膚炎におけるIL-4/IL-13の最新知見とこれからの治療戦略. *西日皮膚* 2023 ; **85** : 5-15.
- 15) 海老原伸行, 今福信一, 栗本沙里奈, 大槻マミ太郎. アトピー性皮膚炎患者への抗IL-4受容体 α 鎖抗体製剤, 抗IL-13抗体製剤使用時の眼科的注意点. *西日皮膚* 2024 ; **86** : 9-15.
- 16) Wollenberg A, Beck LA, de Bruin Weller M, et al. Conjunctivitis in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis : results from five tralokinumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2022 ; **186** : 453-465.
- 17) Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019 ; **181** : 459-473.
- 18) Licata G, Tancredi V, Pezzolo E, et al. Efficacy

- and safeness of tralokinumab in patients with atopic dermatitis who developed conjunctivitis under dupilumab : A case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023. doi : 10.1111/jdv.19108. Online ahead of print.
- 19) Grolleau C, Calugareanu A, Demouche S, et al. IL-4/IL-13 Inhibitors for Atopic Dermatitis Induce Psoriatic Rash Transcriptionally Close to Pustular Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2023 ; **143** : 711-721.e7.
- 20) Parker JJ, Sugarman JL, Silverberg NB, et al. Psoriasiform dermatitis during dupilumab treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol*. 2021 ; **38** : 1500-1505.
- 21) 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.

(受理日 : 2024年10月28日)