イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター
イブグリース皮下注 250mg シリンジ

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
2.5.1　製品開発の根拠 4
2.5.1.1　アトピー性皮膚炎 4
2.5.1.1.1　アトピー性皮膚炎の病態生理 5
2.5.1.1.2　アトピー性皮膚炎の診断及び治療 5
2.5.1.1.2.1　アトピー性皮膚炎の診断 5
2.5.1.1.2.2　アトピー性皮膚炎の治療 6
2.5.1.1.3　アトピー性皮膚炎のアンメットメディカルニーズ 7
2.5.1.2　レブリキズマブをアトピー性皮膚炎に対して開発する科学的背景 8
2.5.1.3　臨床開発の経緯 8
2.5.1.3.1　イーライリリー・アンド・カンパニーが開発権及び販売権を取得するまでの経緯 8
2.5.1.3.2　アトピー性皮膚炎を対象とした臨床開発の経緯 9
2.5.1.3.2.1　国内第 3 相試験の計画 10
2.5.1.4　本申請の臨床データパッケージ 11
2.5.1.4.1　臨床薬理データパッケージ 11
2.5.1.4.2　有効性データパッケージ 12
2.5.1.4.3　安全性データパッケージ 13
2.5.1.4.4　本申請時点で実施中のアトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験 13
2.5.1.4.5　臨床データパッケージの妥当性 13
2.5.1.5　規制当局によるガイダンス及び助言 14
2.5.1.6　医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守 14
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 24
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 25
2.5.3.1　薬物動態全般 25
2.5.3.2　内因性要因がレブリキズマブの薬物動態に及ぼす影響 26
2.5.3.3　外因性要因がレブリキズマブの薬物動態に及ぼす影響 28
2.5.3.4　薬力学 28
2.5.3.5　曝露-反応関係 28
2.5.3.6　免疫原性 29
2.5.4　有効性の概括評価 31
2.5.4.1　有効性評価の概要 31
2.5.4.2　試験デザインと有効性評価項目のまとめ 31
2.5.4.3　対象患者 36
2.5.4.3.1　選択除外基準 36
2.5.4.4　有効性の統計手法 36
2.5.4.5　有効性の結果の要約 37
2.5.4.5.1　被験者集団 37
2.5.4.5.2　人口統計学的特性及び疾患特性 38
2.5.4.5.3　全試験の結果の比較 40
2.5.4.5.3.1　導入期の結果 40
2.5.4.5.3.1.1　レブリキズマブ投与後の効果が認められるまでの期間 44
2.5.4.5.3.1.2　導入期部分集団解析 47
2.5.4.5.3.2　維持期の結果 48
2.5.4.5.3.2.1　二重盲検維持期の部分集団解析 50
2.5.4.5.3.2.2　IGA 0,1 を維持できなくなるリスク 50
2.5.4.5.3.3　エスケープ維持期（維持 16 週時エスケープ集団）の結果 50
2.5.4.5.3.4　青少年 AD 患者での結果 50
2.5.4.6　有効性の結論 51

2.5.5　安全性の概括評価 52
2.5.5.1　安全性の解析 52
2.5.5.2　曝露状況 57
2.5.5.3　有害事象 57
2.5.5.3.1　比較的よく見られる有害事象 59
2.5.5.3.2　死亡及び重篤な有害事象 60
2.5.5.3.3　有害事象による治験薬の投与中止 62
2.5.5.4　注目すべき有害事象 62
2.5.5.4.1　結膜炎及び角膜炎 62
2.5.5.4.2　ヘルペス感染及び関連する寄生虫（蠕虫）感染を含む感染症 66
2.5.5.4.3　好酸球増加症及び好酸球関連障害 67
2.5.5.4.4　過敏症反応 68
2.5.5.4.5　注射部位反応 69
2.5.5.4.6　アトピー性皮膚炎（増悪） 70
2.5.5.4.7　肝機能関連の安全性 71
2.5.5.4.8　自殺念慮又は自傷行為 72
2.5.5.4.9　悪性腫瘍 73
2.5.5.5　臨床検査 73
2.5.5.6　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目 73
2.5.5.7　特別な患者集団及び状況下における安全性 74
2.5.5.7.1　青少年被験者の安全性 75
2.5.5.7.2　日本人集団と全体集団の比較 75
2.5.5.8　自己投与の安全性への影響 76
2.5.5.9　安全性の結論 76
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 77
2.5.6.1　治療の背景 77
2.5.6.1.1　疾患又は症状 77
2.5.6.1.2　現行の治療 77
2.5.6.2　ベネフィット 78
2.5.6.3　リスク 80
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 81
2.5.7　参考文献 83

2.5　臨床に関する概括評価

略語一覧

略語	定義
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index
BSA	body surface area：体表面積
$C_{avg,ss}$	average concentration over a dosing interval at steady state：定常状態における平均血清中濃度
CCL	chemokine c-motif ligand：ケモカイン C-C モチーフリガンド
CI	confidence interval：信頼区間
$C_{max,ss}$	maximum concentration over a dosing interval at steady state：定常状態における最高血清中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COPD	chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CSC	Clinical Summary of Clinical-pharmacology
$C_{trough,ss}$	minimum concentration over a dosing interval at steady state：定常状態における最低血清中濃度
DLQI	Dermatology Life Quality Index：皮膚の状態に関するアンケート
EASI	Eczema Area and Severity Index
EASI-50	50% decrease from Baseline in EASI：EASI スコアでベースラインから 50%以上の改善
EASI-75	75% decrease from Baseline in EASI：EASI スコアでベースラインから 75%以上の改善
EASI-90	90% decrease from Baseline in EASI：EASI スコアでベースラインから 90%以上の改善
EC_{50}	drug concentration that produces 50% of maximum effect：最大効果の 50%を示す濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
E_{max}	maximum effect：最大効果
E-R	exposure-response：曝露ー反応
EU	European Union：欧州連合
FLG	filaggrin：フィラグリン
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
HADS	Hospital Anxiety Depression Scale
HR	hazard ratio：ハザード比
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IGA	Investigator Global Assessment：治験担当医師による総合評価
IGA 0,1	IGA score of 0 or 1 with a 2-point or greater reduction from Baseline：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（減少）
IgE	immunoglobulin E：免疫グロブリン E
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IL	interleukin：インターロイキン
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis：特発性肺線維症

ITT	intent-to-treat
IV	intravenous：静脈内投与
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
LOR	loricrin：ロリクリン
MCMC-MI	Markov Chain Monte Carlo multiple imputation：マルコフ連鎖モンテカルロ多重代入法
NMSC	nonmelanoma skin cancer：非黒色腫皮膚癌
NRS	numeric rating scale：点数評価スケール
PFS-NSD	prefilled syringe with needle safety device：針刺し防止安全装置を取り付けたプレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PM2.5	particulate matter 2.5：微小粒子状物質
POEM	Patient Oriented Eczema Measure
PopPK	population pharmacokinetic：母集団薬物動態
PRO	patient-reported outcome：患者報告アウトカム
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	preferred term：基本語
Q2W	every 2 weeks：2 週ごと
Q4W	every 4 weeks：4 週ごと
QOL	quality of life：クオリティ・オブ・ライフ
SC	subcutaneous：皮下投与
SMQ	Standardized MedDRA Query：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life：消失半減期
TCI	topical calcineurin inhibitor：カルシニューリン阻害外用薬
TCS	topical corticosteroids：ステロイド外用薬
TE-ADA	treatment-emergent ADA
TEAE	treatment-emergent adverse event
ULN	upper limit of normal：基準範囲上限
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment questionnaire：仕事の生産性及び活動障害に関する質問票
痒み NRS	Pruritus/Itch Numerical Rating Scale：痒みの点数評価スケール
痒み NRS スコア 4 ポイント改善	4-point or greater improvement in Pruritus/Itch NRS, among participants with a Baseline score of at least 4：ベースライン時の痒み NRS スコアが 4 以上、かつ、痒み NRS スコアがベースラインから 4 ポイント以上の改善

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名	添付資料番号
KGAA 試験	J2T-DM-KGAA 試験（ADjoin） DRM06-AD07 試験	第 5.3.5.2.1 項
KGAB 試験	J2T-DM-KGAB 試験（ADvocate 1） DRM06-AD04 試験	第 5.3.5.1.6 項
KGAC 試験	J2T-DM-KGAC 試験（ADvocate 2） DRM06-AD05 試験	第 5.3.5.1.7 項
KGAD 試験	J2T-DM-KGAD 試験（ADhere） DRM06-AD06 試験	第 5.3.5.1.5 項
KGAE 試験	J2T-DM-KGAE 試験（ADore） DRM06-AD17 試験	第 5.3.5.2.2 項
KGAF 試験	J2T-DM-KGAF 試験 DRM06-AD01 試験	第 5.3.5.1.3 項
KGAG 試験	J2T-DM-KGAG 試験（TREBLE） GS29250 試験	第 5.3.5.1.2 項
KGAH 試験	J2T-DM-KGAH 試験（ARBAN） GS29735 試験	第 5.3.5.1.1 項
KGAL 試験	J2T-JE-KGAL 試験（ADhere-J）	第 5.3.5.1.4 項
KGAM 試験	J2T-DM-KGAM 試験 DRM06-AD03 試験	第 5.3.3.1.5 項
KGAY 試験	J2T-DM-KGAY 試験 GP29651 試験	第 5.3.1.2.1 項
KGAZ 試験	J2T-DM-KGAZ 試験 GB25741 試験	第 5.3.3.1.2 項
KGBA 試験	J2T-DM-KGBA 試験 ILR4456g 試験	第 5.3.3.1.1 項
KGBB 試験	J2T-DM-KGBB 試験 GB28613/TNX-650.150 試験	第 5.3.3.1.3 項
KGBF 試験	J2T-DM-KGBF 試験 ILR4395g 試験	第 5.3.3.1.4 項
KGBG 試験	J2T-MC-KGBG 試験	第 5.3.1.2.2 項

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　アトピー性皮膚炎

臨床像

AD は、増悪と軽快を繰り返す痒みのある湿疹を主病変とする一般的な慢性炎症性皮膚疾患であり、皮膚バリアの障害、過剰な免疫応答、及び遺伝的素因によって引き起こされる（佐伯　他 2021）。患者の多くは、AD や気管支喘息、アレルギー性鼻炎などの家族歴もしくは既往歴、又は免疫グロブリン E 抗体を産生しやすい素因というアトピー素因を有することが多い。

掻痒、特徴的皮疹と分布、慢性・反復性経過の 3 基本項目が AD 診断の基準となる。皮疹の分布及び特徴は年齢によって若干異なり、思春期から成人期（13 歳以上）では、屈曲部に加えて、顔頸部、胸部、背部などの上半身に強い皮疹が認められるようになる（Bieber 2010; 佐伯　他 2021）。

QOL

AD は 1 日をとおして強い掻痒が繰り返し発現し、これが当疾患の主な症状である。掻痒はしばしば「掻痒－引っ掻き」のサイクルを引き起こすことで上皮バリアを障害し、結果として皮膚の乾燥、細菌の定着、及び二次的な感染症を引き起こす（Krakowski et al. 2008; Simpson 2012）。患者の 36%は皮膚が出血するまで頻繁又は常に掻くという報告がある（Langenbruch et al. 2014）。

中等症から重症の AD 患者では、皮膚に関連した症状及び痒みに加えて、アレルギー疾患、精神面への影響、その他の全身性の慢性疾患を併発することもあり、患者の QOL にも影響する（Brunner et al. 2017; Silverberg and Simpson 2013; Yu and Silverberg 2015; Silverberg et al. 2018）。皮膚の損傷と掻痒だけに留まらず、中等症から重症の AD 患者では疾患によって医学的にも心理社会的にも重い負担を強いられている。AD 患者では夜間の掻痒感と掻破行動によって、睡眠障害をもたらされることが少なくない（Mostaghimi 2008; Langenbruch et al. 2014）。DLQI を用いた検討の結果、中等症から重症の成人 AD 患者では、睡眠の質と睡眠潜時が QOL の低下に有意に相関していることが示されている（Yano et al. 2013）。また、WPAI を用いた検討では、AD 患者集団では、非 AD 集団と比較して、労働損失率が約 2 倍（30.0% vs 16.3%）と報告されている（Whiteley et al. 2016）。さらに、医療機関の受診、救命救急の利用、入院といった社会資源の利用の割合も、非 AD 集団と比較して、AD 患者で有意に高く、また、中等症から重症の AD 患者では、軽症の AD 患者と比較して救命救急の利用の割合が有意に高かった（Whiteley et al. 2016）。

成人と同様に、小児の AD 患者でもその重症度に応じて健康関連 QOL が低下し（Ben-Gashir et al. 2004）、その程度は乾癬、蕁麻疹、脱毛症といった皮膚疾患、てんかん、糖尿病を上回るものである（Blome et al. 2016）。

さらに、小児 AD 患者の行動による睡眠時間の減少や、学校及び社会での問題行動などによって、患者の家族の QOL も著しく低下する（Ben-Gashir et al. 2002; Ben-Gashir et al. 2004; Lawson et al. 1998; Leung 2000; Su et al. 1997）。

有病割合

AD は、欧米で最も多く見られる慢性の炎症性皮膚疾患である（Kim et al. 2019）。欧米での成人の有病割合は 2%～7%（Harrop et al. 2007; Sacotte and Silverberg 2018）、世界的な小児での有病

割合は約 12%～20%である（Hanifin et al. 2007; Harrop et al. 2007; Shaw et al. 2011; Silverberg et al. 2018; McKenzie and Silverberg 2019; Langan et al. 2020; Hadi et al. 2021）。成人 AD 患者の約 50%が中等症から重症に該当する症状を有する（Barbarot 2018）。

日本では、30 歳以上の AD の有病割合は約 2.9%であり（Muto et al. 2003）、皮膚科で 2 番目に多く見られる疾患である（Furue et al. 2011）。日本での AD の推計総患者数は 125.3 万人と報告されている（MHLW 2022）。

2.5.1.1.1　アトピー性皮膚炎の病態生理

AD は遺伝的、環境、及び免疫学的因子を要因とする複雑な疾患である（Werfel et al. 2016; Simon et al. 2019）。AD の遺伝子研究（Auriemma 2013; Bieber 2012; Weidinger et al. 2018）から、免疫系の調節に関与するサイトカインをコードする遺伝子（IL-4、IL-5、及び IL-13）が AD の発現と強く関連していることが示されている（He et al. 2003; Hummelshoj et al. 2003、Novak and Simon 2011）。IL-13 は 2 型炎症を誘導し、皮膚組織に影響することで、皮膚バリア機能障害、掻痒、皮膚肥厚、及び易感染性を引き起こす。IL-13 は AD の様々な徴候を引き起こす複数の病態生理学的因子を誘導することから、AD の中心的メディエーターと考えられている（Ratnarajah et al 2021）。

IL-13 は、FLG、LOR、及びインボルクリンをダウンレギュレーションさせることによって上皮の完全性及びバリア機能を低下させ（Kim and Leung 2012）、皮膚のケラチノサイトに作用して皮膚の分化を抑制する（Howell et al. 2008）。また、IL-13 は、T 細胞走化性因子の誘導を介して AD 皮膚病変への T 細胞浸潤を誘導し（Purwar et al. 2006）、好酸球走化性因子の誘導を介して IL-5 の発現及び好酸球浸潤も誘導する（Esche et al. 2004）。IL-13 の発現増加は、AD の皮膚病変で一貫して報告されており、疾患重症度に関連している（Choy et al. 2012; Hamid et al. 1996; Jeong et al. 2003; La Grutta et al. 2005; Neis et al. 2006; Suarez-Farinas et al. 2011; Suarez-Farinas et al. 2013; Tazawa et al. 2004）。これらのことから、AD に対する抗 IL-13 療法の有効性を評価することの妥当性が支持される。

痒みは AD の主な症状の 1 つである。複数の研究から IL-13 が掻痒シグナルの強力なニューロン増幅因子として作用し、その結果、感覚神経でのヒスタミン作動性及び非ヒスタミン作動性の掻痒が増幅され、強まった慢性の掻痒の持続につながることが示されている。また、IL-13 によって刺激したヒト神経細胞をレブリキズマブの存在下、又は非存在下で評価した最近の研究からも、レブリキズマブは、複数の掻痒の刺激に対する神経反応をブロックし、慢性の掻痒に対して有効な治療法になる可能性が示されている（Miron et al. 2022）。

AD の病因及び病態生理に関して、日本とその他の地域において明確な相違は確認されておらず、人種間に大きな違いはないと考えられる。

2.5.1.1.2　アトピー性皮膚炎の診断及び治療

2.5.1.1.2.1　アトピー性皮膚炎の診断

AD の診断は、異なる基準を用いて評価された臨床的な徴候及び症状に基づいて行われる。除外すべき診断として挙げられる疾患を鑑別したうえで、以下の 3 基本項目を満たす場合に、症状の軽重を問わずに AD と診断する（佐伯　他 2021）。

- 掻痒
- 特徴的皮疹と分布
  - 皮疹は湿疹病変
  - 分布の左右対称性、参考となる年齢による特徴
- 慢性・反復性の経過

なお、ここで評価する AD の特徴は相互に関連しており、いわゆる「痒みー引っ掻き」のサイクルを引き起こすものでもある（Hong et al. 2011）。

2.5.1.1.2.2　アトピー性皮膚炎の治療

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021 によると、AD の治療の最終目標は、「症状がないか、あっても軽微で、日常生活に支障がなく、薬物療法もあまり必要としない状態に到達し、それを維持することである。また、このレベルに到達しない場合でも、症状が軽微ないし軽度で、日常生活に支障をきたすような急な悪化がおこらない状態を維持すること」である（佐伯　他 2021）。この最終目標を達成すべく、病態に基づいて、薬物療法、保湿剤などを用いた皮膚の生理学的異常に対する外用療法・スキンケア、及び悪化因子の検索と対策が行われている。

AD 患者に対する診断及び治療法は成人と小児でほぼ同じであり、日本を含む多くの地域で用いられている成人及び小児 AD 患者を対象とした治療ガイドラインでは、小児 AD 患者に対し、成人 AD 患者と同様の治療を行うことを推奨している（Eichenfield et al. 2014; Wollenberg et al. 2018; 佐伯　他 2021）。

また、アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021 では、アトピー性皮膚炎の診断治療アルゴリズムとして、「寛解導入療法」、「寛解に導入できなかった中等症以上の難治状態」、及び「寛解の維持」での治療法が示されている。この治療アルゴリズムでの薬物療法の基本は、保湿剤及び抗炎症外用薬を用いた治療であり、治療方針は小児と成人で変わらない。ただし、本ガイドラインに示されている薬物治療のうち、小児 AD 患者に適用できるのは、抗炎症外用薬を用いた「寛解導入療法」及び「寛解の維持」に限定される。

<u>寛解導入療法</u>

以下の抗炎症外用薬を使用する。

- ステロイド外用薬（TCS）
- 外用カルシニューリン阻害剤（TCI）：タクロリムス（2 歳以上）
- 外用 JAK 阻害剤：デルゴシチニブ

<u>寛解に導入できなかった中等症以上の難治状態</u>

外用療法に加え、以下の全身療法を併用する。

- 免疫抑制剤：シクロスポリン（16 歳以上、12 週間以内、最重症の患者のみ）
- ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体：デュピルマブ（15 歳以上）
- 経口 JAK 阻害剤：バリシチニブ（15 歳以上）

寛解の維持

以下の治療法が用いられる。

- 寛解状態を維持するための抗炎症外用薬の間欠的な使用（プロアクティブ療法）
- 皮疹の再燃に応じて抗炎症外用薬を使用（リアクティブ療法）
- ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体：デュピルマブ（15 歳以上、中等症以上の難治状態）

一方、近年以下の薬剤が承認され、治療選択肢が増えた。

抗炎症外用薬

- 外用ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤：ジファミラスト

全身療法の治療薬

- 経口 JAK 阻害剤：ウパダシチニブ（12 歳以上かつ体重 30 kg 以上）
- 経口 JAK 阻害剤：アブロシチニブ（12 歳以上）
- ヒト化抗ヒト IL-31 受容体 A モノクローナル抗体：ネモリズマブ（13 歳以上、AD に伴う掻痒のみ）
- ヒト抗ヒト IL-13 モノクローナル抗体：トラロキヌマブ（15 歳以上）

2.5.1.1.3　アトピー性皮膚炎のアンメットメディカルニーズ

AD 患者の治療では、皮膚バリア機能の障害と免疫活性の異常を改善するため、保湿剤及び TCS が世界的に広く使われている。しかし、中等症から重症の患者に対して、効力が中等度以下の TCS では十分に症状を抑えることができないことがある。さらに、強い TCS を長期間投与することで、効果の減弱や皮膚萎縮、局所の皮膚線条、毛細血管拡張、ざ瘡、酒さ様皮膚炎などを引き起こすことがある（Hengge et al. 2006）。

日本では、主にタクロリムスが TCS に対する代替又は補助的な治療として用いられてきた。特に、TCS による治療が推奨されない又は推奨できない場合や、顔や皺襞などのデリケートな部位で TCS を頻回に投与できない場合に有用である。しかし、血中濃度が高くなり腎障害などの副作用が発現する可能性があるため、びらんのある皮膚への使用は禁忌とされている（プロトピック添付文書, 2021）。TCS 同様、タクロリムスも短期間の継続的な使用、又は長期間の間欠的な使用が効果的とされるが、多くの中等症から重症の AD 患者では、追加の治療が必要となる。近年 AD の適応を取得した JAK 阻害剤デルゴシチニブは、全身曝露量が増加するため、びらん面への塗布を避ける必要がある（コレクチム添付文書, 2022）。

現在、日本での中等症から重症の AD に対する全身療法としては、最重症例のみを対象とした経口剤であるシクロスポリン、並びに中等症から重症例を対象としたデュピルマブ及び経口 JAK 阻害剤（バリシチニブ、ウパダシチニブ、及びアブロシチニブ）が使用されている。

シクロスポリンは、不可逆的な腎毒性、高血圧及び造血系の障害に至る可能性があり、長期間使用することはできない。日本では、既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上に及ぶ 16 歳以上の AD 患者に対して、シクロスポリンの経口投与が承認さ

れている。その使用期間は短期間（8～12 週間）に限られており（ネオーラル添付文書, 2022）、長期間の投与が必要な場合には 2 週間以上の間隔をあける必要がある（佐伯　他 2021）。

デュピルマブは重大な安全性の懸念なく皮膚病変の重症度や患者報告アウトカムの結果を改善することが示されているが、一部の患者では治療反応が限られているか治療反応がなく、また時間の経過とともに治療反応が失われることもある（Simpson et al. 2016）。

バリシチニブをはじめとした経口 JAK 阻害剤の使用は、AD 治療としてベネフィットをもたらすことが示されているが、その免疫抑制作用により重篤な感染症などに注意が必要とされている（佐伯　他 2022）。以上のように、現在、中等症から重症の AD を有する青少年及び成人患者が利用できる治療法は複数あるが、治療の不成功、有害事象、薬剤の長期投与が制限されている等の問題点がある。中等症から重症の AD を有する青少年及び成人患者での、効果的で忍容性の高い治療に対するアンメットメディカルニーズは依然として存在する。

2.5.1.2　レブリキズマブをアトピー性皮膚炎に対して開発する科学的背景

レブリキズマブは、IL-13 に対して高親和性に結合する IgG4 モノクローナル抗体である。レブリキズマブは、IL-13 に結合することにより、IL-13 受容体複合体（IL-4 受容体 α サブユニット及び IL-13 受容体 α1 サブユニット）を介した IL-13 シグナル伝達を特異的に阻害する（Okragly et al. 2021）。なお、レブリキズマブは、IL-13 の内在化に関与する IL-13 受容体 α2 サブユニット（デコイ受容体）に対する IL-13 の結合は阻害しない（Wulur et al. 2021; Guttman-Yassky et al. 2020）。

AD など、IL-13 が病因に主に寄与している疾患において、IL-13 シグナル伝達の阻害による治療効果が示されている（Bieber 2020; Ratnarajah et al. 2021）。

2.5.1.3　臨床開発の経緯

2.5.1.3.1　イーライリリー・アンド・カンパニーが開発権及び販売権を取得するまでの経緯

海外での開発状況

レブリキズマブは Tanox, Inc（Tanox 社）によって創薬され、Tanox 社が 2006 年 [redacted] 月に米国で第 1 相試験を開始した。2007 年 [redacted] 月に Genentech, Inc（Genentech 社）が Tanox 社を買収し、ホジキン病を対象とする第 1 相、第 2 相試験を実施した[redacted]。2009 年 [redacted] 月に Hoffmann-La Roche Ltd（Roche 社）が Genentech 社を子会社化した後も、喘息、COPD、及び IPF を対象として臨床試験を継続した[redacted]。
一方、AD を対象とした安全性を検討するための第 2 相試験は 2016 年 5 月に完了した。

2017 年 [redacted] 月、Dermira, Inc（Dermira 社）は、Roche 社及び Genentech 社との間でライセンス契約を締結し、レブリキズマブの AD 及びその他の疾患を対象とした、世界的かつ独占的な開発権及び販売権を取得した。2019 年、Dermira 社は、AD を対象とするレブリキズマブの安全性及び有効性を評価するための第 2 相用量反応試験を完了し、2019 年 11 月に第 3 相試験を開始した。Dermira 社は、2019 年 6 月、Almirall, S.A.に対し、欧州でのレブリキズマブの AD 及びその他の特定の疾患を対象とする開発権及び販売権を付与した。

その後、2020 年 2 月にイーライリリー・アンド・カンパニーが Dermira 社を買収して欧州以外でのレブリキズマブの開発権及び販売権を取得し、レブリキズマブの AD を対象とする第 3 相試験を継続した。

国内での開発状況

国内では、中外製薬株式会社が 2011 年 [redacted] 月に Roche 社から喘息を対象としたレブリキズマブの開発権及び販売権に関するライセンスを取得した。その後、中外製薬株式会社は Roche 社の実施する喘息（日本人被験者 87 例）及び IPF（日本人被験者 49 例）を対象とする臨床試験に参加したが、[redacted]、レブリキズマブの国内での開発権及び販売権は中外製薬株式会社から Dermira 社に返還された。

2020 年 2 月にイーライリリー・アンド・カンパニーが欧州以外でのレブリキズマブの開発権及び販売権を得たことから、2021 年より日本イーライリリーが AD を対象とする国内第 3 相試験を実施した。

レブリキズマブの投与経験

レブリキズマブは、ホジキン病、COPD、IPF、喘息、及び AD など複数の疾患の患者並びに健康成人を対象とした 23 の臨床試験で検討されている。これらの試験を通じて、4500 例以上の被験者に 37.5 mg から 500 mg の用量範囲でレブリキズマブが単回投与（IV 又は SC）又は反復投与（SC）されている。AD を除く上記疾患に対し、レブリキズマブの有効性は認められなかったが、完了した試験をとおして、レブリキズマブの忍容性は概して良好であった。

喘息患者を対象とする試験では、成人と青少年で同じ用量が検討された。青少年に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.1.3.2　アトピー性皮膚炎を対象とした臨床開発の経緯

海外では、レブリキズマブのこれまでの臨床開発の経緯を踏まえ、中等症から重症の AD 患者を対象とする臨床開発を継続した。まず、中等症から重症の成人 AD 患者を対象とした第 2 相用量反応試験（KGAF 試験）を実施した。その後、12 歳以上（かつ体重 40 kg 以上）の青少年及び成人の AD 患者を対象とした第 3 相試験計画について FDA と合意し、海外第 3 相試験 5 試験を実施した。

AD の治療を目的とした第 1 相試験、臨床薬理試験及び第 2 相試験、並びに第 3 相試験の概要を表 2.5.1-1 に示す。

国内で AD の治療を目的としてレブリキズマブの臨床開発を進めるにあたり、重要な試験の結果を以下に要約する。

日本人健康成人を対象とした第 1 相試験：KGAZ 試験

KGAZ 試験は日本人及び外国人（白人）健康成人を対象に、レブリキズマブ 125、250、及び 375 mg を単回皮下投与したときの安全性、忍容性、及び PK を検討した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。本試験の結果、レブリキズマブ 375 mg までを単回皮下投与したときの安全性、忍容性が認められ、日本人と外国人での違いは認められなかった。

本試験においてレブリキズマブ 125 及び 250 mg 投与時には日本人と外国人の PK に違いは認められなかったが、レブリキズマブ 375 mg 投与時には外国人における曝露量が日本人に比べやや

高かった。しかし、これまでに外国人健康成人及び喘息患者を対象に実施された別の 5 つの外国試験（KGBF、KGBA、ILR4544g、ILR4646g 及び ILR4660g 試験）のデータを併合した PopPK 解析モデルから予測された曝露量と本試験における日本人の曝露量の結果は、投与量にかかわらずいずれも同様であることが示された。したがって、本試験でみられた日本人と外国人のレブリキズマブ 375 mg 投与時の差は、本質的な民族差ではないと考えられた。

外国人 AD 患者を対象とした第 2 相用量反応試験：KGAF 試験

KGAF 試験は、中等症から重症の成人 AD 患者を対象にレブリキズマブを単独で皮下投与したときの安全性及び有効性を検討する、第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応試験であった。

有効性の主要評価項目（16 週時における EASI スコアのベースラインからの変化率）において、すべてのレブリキズマブ群（125 mg Q4W［初回は 250 mg 投与］群、250 mg Q4W［初回は 500 mg 投与］群、及び 250 mg Q2W［初回及び初回投与後 2 週目は 500 mg 投与］群）はプラセボ群に比べて統計学的に有意な差を示した。また、有効性の主要評価項目及びすべての副次的評価項目において、レブリキズマブ群は用量反応性を示した。

レブリキズマブ 250 mg Q4W 群及び Q2W 群は、主な副次的評価項目においてもプラセボに比べて統計学的に有意な差を示したが、レブリキズマブ 125 mg Q4W 群では統計学的に有意な差を示さなかった。また、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群は、すべての評価項目においてレブリキズマブ 250 mg Q4W 群より高い改善効果を示した。レブリキズマブ 250 mg Q2W 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な痒み NRS スコアの改善及び Sleep-loss スコアの改善が認められた。

レブリキズマブの忍容性は概して良好であり、検討した 3 つの投与法及び投与量で有害事象が認められた被験者数、特定の有害事象の発現割合、有害事象の重症度に用量依存的な傾向は認められなかった。注目すべき有害事象（注射部位反応、ヘルペスウイルス感染症、結膜炎）の発現割合は低かった。有害事象による中止例は少なかった。本試験で死亡例、治験薬投与と因果関係が否定できない重篤な有害事象、治験薬投与と因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.1.3.2.1　国内第 3 相試験の計画

上記の試験の結果を踏まえ、国内第 3 相試験 KGAL 試験を計画した。

KGAL 試験は、中等症から重症の青少年及び成人 AD 患者を対象に、TCS 併用下におけるレブリキズマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 3 相試験として実施され、TCS 併用下におけるレブリキズマブ 250 mg Q2W 群（初回及び初回投与後 2 週目はレブリキズマブ 500 mg 投与）及びレブリキズマブ 250 mg Q4W 群（初回はレブリキズマブ 500 mg 投与）がプラセボ群よりも優れているという仮説を検証することを主要目的として、16 週時に IGA が 0 又は 1 であり、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合を co-primary endpoint として評価した。

海外第 3 相試験の用量を国内第 3 相試験 KGAL 試験に適用する妥当性

下記のことから、外国人 AD 患者を対象にレブリキズマブの用量反応性を検討した海外第 2 相試験（KGAF 試験）の結果に基づいて設定した海外第 3 相試験の用量であるレブリキズマブ 250 mg Q4W 及び Q2W を日本人にも適用することは可能と考えた。

- 日本とその他の地域において、AD の病因、病態生理、診断基準、及び治療方法に明確な相違は確認されておらず、民族間で大きな違いはなかった。
- レブリキズマブの標的分子（IL-13）の遺伝子変異に関して、日本人と外国人との間に臨床的に意味のある差があるとの報告は認められていなかった。
- レブリキズマブの PK に日本人と外国人で大きな違いは認められておらず、日本人 AD 患者への投与に対する安全性上の懸念は認められていなかった。

国内第 3 相試験 KGAL 試験に青少年 AD 患者（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）を登録する妥当性

下記のことから、KGAL 試験で青少年 AD 患者に対して、成人 AD 患者と同一の用法・用量で薬効評価することは可能と考えた。

- AD の病態、病因、臨床症状などは成人 AD 患者と青少年 AD 患者で類似している。
- 非臨床安全性試験成績から、青少年患者を臨床試験に登録することに安全性上の懸念は認められていなかった。
- 喘息患者を対象とした海外第 3 相試験（WB28183 試験）で 116 例の外国人青少年患者が 125 mg Q4W を最大 52 週間投与されており、特段の安全性上の懸念は認められていなかった。
- 検討時点で、AD 患者を対象とし、KGAL 試験と類似した投与群を持つ海外試験（KGAB 試験、KGAC 試験、KGAD 試験、KGAA 試験、及び KGAE 試験）で外国人青少年患者を登録中であったが、特段の安全性上の懸念は報告されていなかった。

2.5.1.4　本申請の臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージを、表 2.5.1-1 に示す。レブリキズマブの単剤療法及び効力が低度から中等度の TCS との併用療法を評価した。

2.5.1.4.1　臨床薬理データパッケージ

AD の被験者におけるレブリキズマブの臨床薬理学の特徴付けをサポートするために、以下の臨床試験のデータを用いて PK 及び曝露反応関係を評価した。

Study	**Study Population Description**
Phase 1 Studies	
KGBB	Healthy participants
KGBA	
KGAZ	
KGAY	
KGAM	
KGBF	Participants with mild intermittent asthma

Phase 2 Studies	
KGAG	Adult participants with atopic dermatitis
KGAH	
KGAF	
Phase 3 Studies	
KGAL	Adult and adolescent participants with atopic dermatitis
KGAB	
KGAC	
KGAD	
KGAE	Adolescent participants with atopic dermatitis

第 1 相試験の大部分は、健康な被験者を対象に実施された。KGBF 試験は喘息患者を対象に実施されたものであるが、第 1 相反復用量漸増試験であり、幅広い静脈投与での用量範囲をカバーしていたため、本申請に含めた。

レブリキズマブの母集団 PK 及び E-R 分析は、PK 及び E-R 関係に影響を与える患者因子を評価するために、プログラム全体のデータを使用して実行された（第 2.7.2.3 項 表 2.7.2.3-1）。

2.5.1.4.2　有効性データパッケージ

本申請では、国内第 3 相試験（KGAL 試験）及び海外第 3 相試験（KGAB、KGAC、及び KGAD 試験、並びに KGAA 試験［先行試験の KGAD 試験でレブリキズマブ投与後にレスポンダーであった移行例のみ］）を主な有効性評価の対象とした。

レブリキズマブと TCS の併用は KGAL 及び KGAD 試験で評価された。KGAL 試験は TCS 併用時のレブリキズマブ 250 mg Q2W 又は Q4W 投与をプラセボ投与と比較して評価する 16 週間の導入期と、レブリキズマブ 250 mg Q4W 又は Q2W+TCS 投与で導入期の治療反応の持続性を比較して評価する 52 週間の維持期で構成されていた。KGAD 試験は、TCS 併用時のレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与をプラセボ投与と比較して評価する 16 週間の期間で構成されていた。KGAD 試験のレスポンダーは KGAA 試験に移行し、KGAD 試験での治療反応の持続性を移行後 40 週時にレブリキズマブ 250 mg Q4W 又は Q2W 投与で評価した。

単剤療法試験 KGAB 及び KGAC 試験はデザインが同一であり、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与に対する治療反応をプラセボと比較して評価する 16 週間の導入期と、導入期の治療反応の持続性をレブリキズマブ 250 mg Q4W 又は Q2W 投与とレブリキズマブからプラセボ投与に切り替えた場合とで比較して評価する 36 週間の維持期で構成されていた。

以下の試験も補足的な有効性評価の対象とした。

- 海外第 2 相試験 KGAF 試験：国内及び海外第 3 相試験の用法及び用量の設定根拠
- 海外第 3 相試験 KGAE 試験：外国人青少年患者での有効性評価

KGAL、KGAB、及び KGAC 試験の治験実施計画書で定義された治療反応基準は、16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成し、レスキュー治療を受けなかった被験者であった。本申請の臨床データパッケージでは、これらの被験者を「レスポンダー」としている。試験デザインに従って、規定された治療反応基準を満たさなかった被験者は、エスケープ群に移行し、非盲検下でレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与された。移行前にプラセボを投与されていた被験者は負荷用量の後

にレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を開始した。8 週間の治療後に EASI-50 を達成又は維持しなかったエスケープ群の被験者は、試験を終了した。

すべての試験に関する詳細な背景情報は、第 2.7.3.1 項に示す。

2.5.1.4.3　安全性データパッケージ

臨床的安全性を実証するために、国内第 3 相試験（KGAL 試験）の 52 週時の中間解析結果及び海外併合解析の結果を用いた。海外併合解析は、臨床試験 8 試験（KGAG、KGAH、KGAF、KGAB、KGAC、KGAD、KGAA、及び KGAE 試験）から得られた計 1720 例の被験者（青少年 372 例含む）での安全性プロファイルを、以下の 6 つの併合解析セットを用いて提示した。

- AD ALL PC Weeks 0-16（AD 導入期プラセボ対照併合解析セット）
- AD Mono PC Weeks 0-16（AD 単独療法導入期プラセボ対照併合解析セット）
- AD TCS PC Weeks 0-16（AD TCS 併用導入期プラセボ対照解析セット）
- AD Mono PC Weeks 16-52（AD 維持期プラセボ対照併合解析セット）
- AD Mono/TCS Weeks 0-52/56（AD 導入期－維持期併合解析セット）
- AD All LEB（AD レブリキズマブ投与群併合解析セット）

2.5.1.4.4　本申請時点で実施中のアトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験

本申請には含めていないが、申請時点で中等症から重症の AD 患者を対象とした以下の 4 試験を実施中である。

- J2T-MC-KGAK 試験：ワクチン接種を受けた成人被験者の免疫応答の試験
- J2T-MC-KGBO 試験：デュピルマブでの治療歴がある青少年及び成人被験者での試験
- J2T-MC-KGBP 試験：非白人の青少年及び成人被験者での試験
- J2T-AP-KGBQ 試験：シクロスポリンでは効果不十分、又はシクロスポリンの使用が医学的に推奨できない青少年及び成人被験者での TCS 併用試験

2.5.1.4.5　臨床データパッケージの妥当性

レブリキズマブの海外臨床試験データの活用の可能性について、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について（医薬審第 672 号、1998 年 8 月 11 日）」（MHLW 1998）を参照し、外因性民族的要因及び内因性民族的要因の検討、日本人及び外国人の薬物動態の比較、並びに国内外で実施された第 2 相及び第 3 相試験での有効性及び安全性の検討を行い、以下の結果を得た。

- AD の病因、病態生理に民族間で大きな違いはなく、日本とその他の地域で AD の診断及び治療体系について本質的な違いは認められていない（第 2.5.1.1 項）。
- 海外で実施した 11 試験（KGAZ 試験は日本人健康被験者を含む）のデータを併合した PopPK 解析で体重の影響を組み込んだモデルを用いて内因性民族的要因（年齢、性別、人種、腎機能障害、及び肝機能障害）が薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、レブリキズマブの薬物動態に有意な影響を及ぼす共変量は体重のみであった。しかし、E-R モデルでの検討の結果から、体重によるレブリキズマブの薬物動態への影響は、臨床的に重要ではないと考えた（第 2.5.3.2 項）。民族（日本人及び外国人）の影響について国内第 3 相試験

KGAL 試験を加えた追加の PopPK 解析で評価したところ、中央コンパートメントの分布容積に対する民族の影響が有意であったものの、日本人と外国人の血清中レブリキズマブ濃度は投与開始からの予測血清中濃度推移の 5 及び 95 パーセンタイルに大きな重なりが認められ、維持期ではほぼ同様の推移となると予測されたことから、臨床上留意すべき差ではないと考えられた（第 2.5.3.1 項）。視覚的な E-R 解析及びモデルに基づく E-R 解析のいずれでも、日本人及び外国人の間で一貫した有効性が示された。

- 日本人と外国人 AD 患者でのレブリキズマブの有効性の結果は類似しており、16 週時に AD の徴候や症状、患者にとって重要な複数の患者報告アウトカムの評価項目で臨床的に意義のある有効性を示し、被験者の大多数は 52 又は 56 週時まで治療反応を維持した（第 2.5.4 項）。
- 国内第 3 相試験（KGAL 試験）及び海外併合解析を比較した結果、日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった（第 2.5.5 項）。

以上より、申請臨床データパッケージに海外試験成績を含めることは妥当であると考え、レブリキズマブの用量反応試験（KGAF 試験）、TCS 併用下でのレブリキズマブの治療効果を検証する試験（KGAD 試験）、及びレブリキズマブ単独での治療効果を検証する試験（KGAB 及び KGAC 試験）などの海外臨床試験成績を利用して、上記に示す申請臨床データパッケージを構築し、「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」を効能又は効果としてレブリキズマブの製造販売承認申請を行う。

2.5.1.5　規制当局によるガイダンス及び助言

レブリキズマブの AD 患者を対象とした臨床開発の実施に関して、PMDA と医薬品[redacted]相談（[redacted]：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）及び医薬品[redacted]相談（[redacted]：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）を実施し、[redacted]について助言を得た。

2.5.1.6　医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守

すべての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び実施地域での関連する規制を遵守して実施した。

KGAC、KGAD、及び KGAA 試験に参加した 1 つの実施医療機関で不遵守が特定されたため、主要な解析対象集団から該当実施医療機関のデータが除外された。詳細については、第 2.7.4.1.1.2.3 項を参照のこと。

表 2.5.1-1　　臨床試験の一覧

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬（製剤の種類）投与量	投与期間	被験者数	対象被験者	試験の進行状況報告書の種類
バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験									
参考資料	KGAY/GP29651	第 5.3.1.2.1 項	125 mg/mL 製剤（バイアル）の [redacted]mL を注射針とシリンジを用いて単回皮下投与した場合の LEB [redacted]mg 投与と、[redacted] mg/mL 製剤の 1 mL を PFS-NSD を用いて単回皮下投与した場合の LEB [redacted] mg 投与の生物学的同等性の評価	第 1 相、無作為化、非盲検、2 群、並行群間、単回投与、多施設共同試験	LEB[redacted] mg 単回皮下投与（125 mg/mL バイアル製剤） LEB [redacted] mg 単回皮下投与（[redacted] mg/mL PFS-NSD 製剤）	単回投与	176 例 ・バイアル 88 例 ・PFS-NSD 88 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～65 歳 ・BMI 18～32 kg/m^2 ・体重 50～100 kg	完了 完全な報告書
参考資料	KGBG	第 5.3.1.2.2 項	2 mL PFS-NSD 及び 2 mL オートインジェクターを用いて LEB 250 mg を皮下投与したときの LEB の薬物動態の評価	第 1 相、多施設共同、無作為化、並行群間、非盲検、2 群、単回投与試験	LEB 250 mg 単回皮下投与（125 mg/mL PFS-NSD 製剤） LEB 250 mg 単回皮下投与（125 mg/mL オートインジェクター製剤）	単回投与	241 例 ・PFS-NSD 122 例 ・オートインジェクター119 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～65 歳 ・BMI 18.0～32.0 kg/m^2	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬（製剤の種類）投与量	投与期間	被験者数	対象被験者	試験の進行状況報告書の種類
健康被験者又は喘息患者を対象とした薬物動態及び忍容性試験									
参考資料	KGBA/ ILR4456g	第 5.3.3.1.1 項	LEB を単回皮下投与及び静脈内投与したときの安全性及び忍容性の評価	第 1 相、単回投与、無作為化、並行群間、非盲検試験	LEB 1 mg/kg 単回皮下投与 LEB 1 mg/kg 単回静脈内投与	単回投与	22 例 ・皮下 11 例 ・静脈内 11 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～50 歳 ・体重 39.9～96.8 kg	完了 完全な報告書
評価資料	KGAZ/ GB25741	第 5.3.3.1.2 項	日本人及び白人に LEB を皮下投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態の評価	第 1 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	コホート 1 LEB 125 mg（125 mg を 1 回）又はプラセボ（単回皮下投与） コホート 2 LEB 250 mg（125 mg を 2 回）又はプラセボ（単回皮下投与） コホート 3 LEB 375 mg（125 mg を 3 回）又はプラセボ（単回皮下投与）	単回投与	60 例 ・日本人 30 例 ・白人 30 例 LEB 125 mg ・日本人 7 例 ・白人 7 例 LEB 250 mg ・日本人 7 例 ・白人 7 例 LEB 375 mg ・日本人 7 例 ・白人 7 例 プラセボ ・日本人 9 例 ・白人 9 例	日本人及び白人の健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～55 歳 ・体重 45～105 kg	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬（製剤の種類）投与量	投与期間	被験者数	対象被験者	試験の進行状況報告書の種類
参考資料	KGBB/TNX-650.150	第 5.3.3.1.3 項	LEB を静脈内投与したときの安全性及び薬物動態の評価	第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験	コホート 1 LEB 0.1 mg/kg 又はプラセボ（単回静脈内投与） コホート 2 LEB 0.3 mg/kg 又はプラセボ（単回静脈内投与） コホート 3 LEB 1.0 mg/kg 又はプラセボ（単回静脈内投与） コホート 4 LEB 3.0 mg/kg 又はプラセボ（単回静脈内投与） コホート 5 LEB 5.0 mg/kg 又はプラセボ（単回静脈内投与）	単回投与	41 例 コホート 1 LEB 0.1 mg/kg: 6 例 プラセボ: 3 例 コホート 2 LEB 0.3 mg/kg: 6 例 プラセボ: 2 例 コホート 3 LEB 1.0 mg/kg: 6 例 プラセボ: 2 例 コホート 4 LEB 3.0 mg/kg: 6 例 プラセボ: 2 例 コホート 5 LEB 5.0 mg/kg: 6 例 プラセボ: 2 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・18 歳以上 ・体重が理想体重の 15%以内	完了 完全な報告書
参考資料	KGBF/ILR4395g	第 5.3.3.1.4 項	軽症間欠型喘息患者に LEB を反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学の評価	第 1b 相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、用量漸増試験	コホート A LEB 0.3 mg/kg 又はプラセボ（Q4W 静脈内投与） コホート B LEB 1.0 mg/kg 又はプラセボ（Q4W 静脈内投与） コホート C LEB 3.0 mg/kg 又はプラセボ（Q4W 静脈内投与）	12 週間	47 例 LEB 0.3 mg/kg：12 例 LEB 1.0 mg/kg：12 例 LEB 3.0 mg/kg：13 例 プラセボ 10 例	喘息患者 ・男性及び女性 ・18～60 歳 ・喘息の診断から 12 ヵ月以上	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬（製剤の種類）投与量	投与期間	被験者数	対象被験者	試験の進行状況報告書の種類
参考資料	KGAM/DRM06-AD03	第 5.3.3.1.5 項	LEB 1 mL を 2 回又は 2 mL を 1 回皮下投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性の評価	第 1 相、単施設、無作為化、2 投与群、並行群間試験	Group 1 LEB（125 mg/mL）1 mL を 2 回皮下投与 Group 2 LEB（125 mg/mL）2 mL を 1 回皮下投与	単回投与	41 例 Group 1：21 例 Group 2：20 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・18～45 歳 ・体重 45 kg 以上 ・BMI 19～30 kg/m^2	完了 完全な報告書
AD 患者を対象とした比較対照試験									
参考資料	KGAH/GS29735	第 5.3.5.1.1 項	中等症から重症の AD 患者での TCS 単剤使用と比較した LEB 単剤投与の安全性の評価	第 2 相、無作為化、非盲検試験	Group 1 LEB 125 mg Q4W 皮下投与 Group 2 TCS 1 日 2 回塗布 * 全例が Run-in 期間（Day −14～Day −1）に保湿剤及び TCS を使用	12 週間	55 例 Group 1：28 例 Group 2：27 例	中等症から重症の AD 患者 ・男性及び女性 ・18～75 歳 ・SC 時の 1 年以上前に AD と診断	完了 完全な報告書
参考資料	KGAG/GS29250	第 5.3.5.1.2 項	TCS ではコントロール不十分な中等症から重症の AD 患者でのプラセボ（TCS 単剤）と比較した TCS 併用下での LEB の安全性及び有効性の評価	第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	Group 1（250 mg 単回投与） LEB 250 mg 単回投与（Day 1）+プラセボ（Week 4 及び 8） Group 2（125 mg 単回投与） LEB 125 mg 単回投与（Day 1）+プラセボ（Week 4 及び 8） Group 3（125 mg Q4W 投与） LEB 125 mg Q4W 投与 Group 4（プラセボ） プラセボ Q4W 投与 * 全 Group で Run-in 期間（Day −14～Day −1）から保湿剤及び TCS を継続使用	12 週間	212 例 Group 1：53 例 Group 2：53 例 Group 3：52 例 Group 4：54 例	TCS ではコントロール不十分な中等症から重症の AD 患者 ・男性及び女性 ・18～75 歳 ・SC 時の 1 年以上前に AD と診断	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬（製剤の種類）投与量	投与期間	被験者数	対象被験者	試験の進行状況報告書の種類
評価資料	KGAF/DRM06-AD01	第 5.3.5.1.3 項	中等症から重症の AD 患者での LEB の安全性、有効性、及び用量反応性の評価	第 2b 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	Group 1 LEB 125 mg Q4W 投与（250 mg 負荷投与+125 mg Q4W 投与） Group 2 LEB 250 mg Q4W 投与（500 mg 負荷投与+250 mg Q4W 投与） Group 3 LEB 250 mg Q2W 投与（500 mg 負荷投与+250 mg Q2W 投与） Group 4 プラセボ Q2W 投与 * Group 1 及び 2 は初回、Group 3 は初回及び 2 週時に負荷投与を実施	16 週間	280 例 Group 1：73 例 Group 2：80 例 Group 3：75 例 Group 4：52 例	中等症から重症の AD 患者 ・男性及び女性 ・18 歳以上 ・SC 時の 1 年以上前に AD と診断	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬（製剤の種類）投与量	投与期間	被験者数	対象被験者	試験の進行状況報告書の種類
AD 患者を対象とした第 3 相プラセボ対照試験									
評価資料	KGAL	第 5.3.5.1.4 項	中等症から重症の日本人 AD 患者でのプラセボと比較した TCS 併用下での LEB の有効性及び安全性の評価	第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	導入期 LEB Q2W 群 ・500 mg 負荷投与+250 mg Q2W 投与 LEB Q4W 群 ・500 mg 負荷投与+250 mg Q4W 投与 プラセボ群 ・プラセボ Q2W 投与 * LEB Q2W 群は初回及び 2 週時、LEB Q4W 群は初回に負荷投与を実施 二重盲検維持期（16 週時再無作為化） LEB Q2W 群 ・LEB 250 mg Q2W 投与 LEB Q4W 群 ・LEB 250 mg Q4W 投与 プラセボ群 ・プラセボ Q2W 投与 エスケープ維持期 ・LEB 250 mg Q2W 投与 全群で保湿剤及び TCS をベースラインの 7 日以上前から使用	導入期 16 週間 維持期 52 週間	286 例 導入期 LEB Q2W 群：123 例 LEB Q4W 群：81 例 プラセボ群： 82 例 二重盲検維持期： 導入期 LEB Q2W 群 LEB Q2W 群：32 例 LEB Q4W 群：33 例 二重盲検維持期： 導入期 LEB Q4W 群 LEB Q4W 群：38 例 二重盲検維持期： 導入期プラセボ群 プラセボ群：11 例 エスケープ維持期 168 例	中等症から重症の日本人 AD 患者 ・男性及び女性 ・成人及び青少年（12 歳以上 18 歳未満で体重 40 kg 以上） ・SC 時の 1 年以上前に AD と診断	実施中 中間報告 （中間報告：2023 年 [redacted] 月 [redacted] 日データベース固定）

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬（製剤の種類）投与量	投与期間	被験者数	対象被験者	試験の進行状況報告書の種類
評価資料	KGAD/DRM06-AD06	第 5.3.5.1.5 項	中等症から重症の AD 患者でのプラセボと比較した TCS 併用下での LEB の有効性及び安全性の評価	第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	LEB Q2W+TCS 群 ・500 mg 負荷投与+250 mg Q2W 投与 プラセボ+TCS 群 ・プラセボ Q2W 投与 *初回及び 2 週時に負荷投与を実施 **TCS はベースライン時から開始し、その後は必要に応じて塗布	16 週間	228 例 重大な監査所見のあった 1 実施医療機関の 17 例を除く被験者：211 例 LEB Q2W+TCS 群：145 例 プラセボ+TCS 群：66 例	中等症から重症の AD 患者 ・男性及び女性 ・成人及び青少年（12 歳以上 18 歳未満で体重 40 kg 以上） ・SC 時の 1 年以上前に AD と診断	完了 完全な報告書
評価資料	KGAB/DRM06-AD04	第 5.3.5.1.6 項	中等症から重症の AD 患者でのプラセボと比較した LEB の安全性及び有効性の評価	第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	導入期 LEB Q2W 群 ・500 mg 負荷投与+250 mg Q2W 投与 プラセボ群 ・プラセボ Q2W 投与 *初回及び 2 週時に負荷投与を実施 二重盲検維持期 LEB Q2W 群 ・LEB 250 mg Q2W 投与 LEB Q4W 群 ・LEB 250 mg Q4W 投与 プラセボ群 ・プラセボ Q2W 投与 エスケープ維持期 ・LEB 250 mg Q2W 投与	導入期 16 週間 維持期 36 週間	424 例 導入期 LEB Q2W 群：283 例 プラセボ群：141 例 二重盲検維持期：導入期 LEB 群 LEB Q2W 群：62 例 LEB Q4W 群：63 例 プラセボ群：32 例 二重盲検維持期：導入期プラセボ群 LEB Q2W 群：10 例 LEB Q4W 群：10 例 プラセボ群：4 例 エスケープ維持期 202 例	中等症から重症の AD 患者 ・男性及び女性 ・成人及び青少年（12 歳以上 18 歳未満で体重 40 kg 以上） ・SC 時の 1 年以上前に AD と診断	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬（製剤の種類）投与量	投与期間	被験者数	対象被験者	試験の進行状況報告書の種類
評価資料	KGAC/DRM06-AD05	第 5.3.5.1.7 項	中等症から重症の AD 患者でのプラセボと比較した LEB の安全性及び有効性の評価	第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	導入期 LEB Q2W 群 ・500 mg 負荷投与+250 mg Q2W 投与 プラセボ群 ・プラセボ Q2W 投与 *初回及び 2 週時に負荷投与を実施 二重盲検維持期 LEB Q2W 群 ・LEB 250 mg Q2W 投与 LEB Q4W 群 ・LEB 250 mg Q4W 投与 プラセボ群 ・プラセボ Q2W 投与 エスケープ維持期 ・LEB 250 mg Q2W 投与	導入期 16 週間 維持期 36 週間	445 例 重大な監査所見のあった 1 実施医療機関の 18 例を除く被験者：427 例 導入期 LEB Q2W 群： 281 例 プラセボ群： 146 例 二重盲検維持期： 導入期 LEB 群 LEB Q2W 群：51 例 LEB Q4W 群：55 例 プラセボ群：28 例 二重盲検維持期： 導入期プラセボ群 LEB Q2W 群：10 例 LEB Q4W 群：8 例 プラセボ群：4 例 エスケープ維持期 233 例	中等症から重症の AD 患者 ・男性及び女性 ・成人及び青少年（12 歳以上 18 歳未満で体重 40 kg 以上） ・SC 時の 1 年以上前に AD と診断	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬（製剤の種類）投与量	投与期間	被験者数	対象被験者	試験の進行状況報告書の種類
AD 患者を対象とした非対照試験									
評価資料	KGAA/ DRM06-AD07	第 5.3.5.2.1 項	中等症から重症の AD 患者での LEB の長期安全性及び有効性の評価	長期継続試験	LEB 250 mg Q2W 投与 LEB 250 mg Q4W 投与	100 週間	999 例 重大な監査所見のあった 1 実施医療機関の 20 例を除く被験者：979 例 LEB 250 mg Q2W：838 例 LEB 250 mg Q4W：141 例	中等症から重症の AD 患者 ・先行試験を完了した患者 a ・新規組入れ患者 b	実施中 簡略化された報告書（中間報告：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）
評価資料	KGAE/ DRM06-AD17	第 5.3.5.2.2 項	中等症から重症の AD の青少年患者での LEB の安全性及び有効性の評価	第 3 相、非盲検、単群試験	LEB 500 mg 負荷投与+ 250 mg Q2W 投与 *初回及び 2 週時に負荷投与を実施	52 週間	206 例	中等症から重症の AD の青少年患者 ・年齢 12 歳以上 18 歳未満 ・体重 40 kg 以上 ・SC 時の 1 年以上前に AD と診断	完了 完全な報告書

略語：AD=アトピー性皮膚炎；BMI=body mass index；LEB=レブリキズマブ；PFS-NSD=プレフィルドシリンジに針刺し防止安全装置を取り付けた製剤；Q2W=2 週に 1 回；Q4W=4 週に 1 回；SC=スクリーニング；TCS=ステロイド外用薬

a：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験、KGAC 試験／DRM06-AD05 試験、KGAD 試験／DRM06-AD06 試験、KGAE 試験／DRM06-AD17 試験、又は KGAK 試験／DRM06-AD18 試験で治験薬投与を受け、先行試験の治験薬投与及び最終来院を適切に完了した患者

b：KGAA 試験に直接組入れられた新規被験者

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

臨床開発の過程で使用した様々な製剤で投与したときのバイオアベイラビリティ又は生物学的同等性を生物薬剤学試験 4 試験で評価した。

レブリキズマブのバイオアベイラビリティは、KGBA、KGAY、及び KGAM 試験で評価した。また、レブリキズマブのオートインジェクター製剤と PFS-NSD 製剤で投与したときの生物学的同等性は、KGBG 試験で評価した（第 2.7.1.2 項）。

製剤

AD を対象としたレブリキズマブの臨床開発プログラムでは、4 種類の製剤（2 種類のリン酸塩溶液製剤と 2 種類のヒスチジン酢酸溶液製剤）が用いられた。レブリキズマブ 125 mg/mL のヒスチジン酢酸溶液製剤は、AD を対象とした第 1 相試験、並びにすべての第 2 相及び第 3 相試験で使用され、市販用製剤と同一である。

KGBA、KGAY、及び KGAM 試験は、相対的バイオアベイラビリティを評価し、製剤間並びに皮下投与液量及び投与回数等の変更をブリッジングするために実施した。これらの試験から得られた主要な所見及び結論は以下の通りである。

- KGBA 試験の結果、レブリキズマブ 1 mg/kg の皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 85%であった。
- KGAY 試験の結果、レブリキズマブ [redacted] mg/mL 及び 125 mg/mL のヒスチジン酢酸溶液製剤のバイオアベイラビリティは同等であった。
- KGAM 試験の結果、レブリキズマブ 125 mg/mL のヒスチジン酢酸溶液製剤を用いて、1 mL ずつ 2 回（250 mg）皮下投与したときと 2 mL を 1 回（250 mg）皮下投与したときの PK はおおむね同等であった。

市販用製剤（PFS-NSD 製剤及びオートインジェクター製剤）

市販用皮下投与製剤は PFS-NSD 製剤及びオートインジェクター製剤であり、それぞれレブリキズマブ 125 mg/mL 注射液が 2 mL 充てんされている。

AD を対象としたすべての第 3 相試験で市販用製剤を使用した。

KGBG 試験で、オートインジェクター製剤と PFS-NSD 製剤の生物学的同等性が示された。両製剤を用いて、レブリキズマブ単回皮下投与時の PK に及ぼす投与部位（上腕部、腹部、大腿部）の影響も KGBG 試験で評価し、投与部位にかかわらず PK は同様であった。オートインジェクター製剤は、長期継続試験である KGAA 試験のサブグループで使用された。このサブグループの被験者による Administration Assessment Questionnaire に対する回答を集計したところ、オートインジェクター製剤による自己投与の成功率は 97.3%と高かった（KGAA 試験 治験総括報告書参照）。これらの結果から、オートインジェクター製剤も市販用製剤として使用可能と考えられた。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

AD 患者でのレブリキズマブの臨床薬理の特性を、以下の試験から得られた PK 及び E-R 関係の結果を用いて評価した。

- 臨床薬理第 1 相試験 6 試験
- AD 患者を対象とした第 2 相試験 3 試験
- AD 患者を対象とした第 3 相試験 5 試験

海外で実施した 11 試験（KGAZ 試験は日本人健康被験者を含む）のデータを併合した PopPK 解析（US PopPK 解析）では、PK を評価し、PK に影響を及ぼす可能性のある患者の内因性及び外因性要因を探索した。また、国内第 3 相試験である KGAL 試験を加えた合計 12 試験で得られたデータを用いて、追加の PopPK 解析（JP PopPK 解析）を実施した。

海外で実施した 5 試験のデータを併合した E-R 併合解析（US E-R 解析）では、推奨用法・用量を検討するため、曝露量と有効性評価項目である EASI との関係を評価した。また、KGAL 試験で得られた EASI 観測値を、US E-R 解析から予測された EASI の経時推移と比較した。

2.5.3.1　薬物動態全般

レブリキズマブの曝露量は、第 1 相試験の 0.1～5.0 mg/kg の静脈内投与及び 37.5～375 mg の皮下投与のいずれでも、投与量に比例して増加した。

AD 患者及び健康被験者のレブリキズマブの PK は、37.5～500 mg の用量範囲で、一次吸収過程及び線形クリアランスを伴う 2-コンパートメントモデルで最もよく記述された。US PopPK 解析の結果、レブリキズマブの PK は AD 患者と健康被験者で同様であった。JP PopPK 解析の結果、中央コンパートメントの分布容積に対する民族の影響が有意であったものの、日本人と外国人の血清中レブリキズマブ濃度は投与開始からの予測血清中濃度推移の 5 及び 95 パーセンタイルに大きな重なりが認められ、維持期ではほぼ同様の推移となると予測されたことから、臨床上留意すべき差ではないと考えられた。

海外第 3 相試験で、レブリキズマブ 250 mg Q2W 及び Q4W の 2 つの維持投与レジメンの PK プロファイルを比較した。250 mg Q4W 投与によるレブリキズマブ濃度の中央値は、250 mg Q2W 投与よりも約 50%低かった。250 mg Q2W 及び Q4W の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルを比較すると、レブリキズマブ濃度が一部重複することが予測された。

JP PopPK 解析の結果を用いた事後解析によると、250 mg Q2W 皮下投与後の $C_{max,ss}$、$C_{avg,ss}$、及び $C_{trough,ss}$ の中央値は、日本人ではそれぞれ 115 µg/mL、105 µg/mL、及び 89 µg/mL、外国人ではそれぞれ 104 µg/mL、96 µg/mL、及び 84 µg/mL であった。250 mg Q4W 皮下投与後の $C_{max,ss}$、$C_{avg,ss}$、及び $C_{trough,ss}$ の中央値は、日本人ではそれぞれ 69 µg/mL、53 µg/mL、及び 34 µg/mL、外国人ではそれぞれ 60 µg/mL、48 µg/mL、及び 33 µg/mL であった。

吸収

レブリキズマブの吸収は遅く、皮下投与後約 4～10 日で最高濃度に達した（KGBA、KGAZ、KGAY、及び KGAM 試験）。生物学的同等性試験の KGBG 試験では、皮下投与後約 7～8 日で最高濃度に達した。

US PopPK 解析での皮下投与後のレブリキズマブのバイオアベイラビリティの母集団平均の推定値は 86%であった。これは、KGBA 試験で算出したバイオアベイラビリティの 85%と一貫していた。

US PopPK 解析では、投与部位（上腕部、腹部、及び大腿部）はレブリキズマブの PK に有意な影響を与えなかった。これらの結果は、生物学的同等性試験の KGBG 試験で、投与部位及び製剤の種類（オートインジェクター製剤、PFS-NSD 製剤）に関わらず曝露量が同様であったことと一貫していた。

分布

US PopPK 解析で、中心コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積の推定値はそれぞれ 3.86 L 及び 1.28 L であり、定常状態での分布容積の合計が 5.14 L であった。このことから、レブリキズマブの末梢コンパートメントへの分布は限定的であり、レブリキズマブの PK は典型的な IgG モノクローナル抗体の PK と一貫していることが示唆された（Lobo et al. 2004）。

代謝及び排泄

レブリキズマブはモノクローナル抗体であり、内因性 IgG と同様に異化経路を介して小さなペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。

US PopPK 解析で全身クリアランスは 0.154 L/day と推定された。広範囲の用量（37.5～500 mg）のデータを用いて構築したモデルによると、クリアランスは用量に依存しなかった。

US PopPK 解析で、レブリキズマブの $t_{1/2}$ の平均値は 24.5 日であった。$t_{1/2}$ の平均値は、ヒトの内因性 IgG の $t_{1/2}$ である 23 日と類似していた（Lobo et al. 2004）。

用量比例性

単回漸増投与試験の KGBB 試験で、0.1～5 mg/kg の範囲の静脈内投与で、レブリキズマブの曝露量は用量に比例した。37.5～500 mg の用量範囲の皮下投与データを含む US PopPK 解析でも用量及び投与期間に伴うクリアランスの変化は認められず、標的を介した PK の変化及び経時的なクリアランスの変化はないと考えられる。

2.5.3.2　内因性要因がレブリキズマブの薬物動態に及ぼす影響

疾患状態

US PopPK 解析で、AD 患者と健康被験者の PK は同様であった。

体重

レブリキズマブの PK に有意な影響を及ぼす共変量は、体重のみであった。PopPK 解析モデル（US PopPK 解析で 39.6～192.1 kg の体重範囲）では、クリアランス及び分布容積パラメータの体重依存性は、アロメトリックモデルにより記述された。体重が重いほど、全体的にレブリキズマブ濃度は低値となった（第 2.7.2.3.2 項）。

16 週時及び 52 週時の視覚的な E-R 解析の結果、レブリキズマブの臨床用量・用法での曝露量範囲で同様の有効性が認められた。さらに、E-R モデルにより、体重を四分位に分けて体重が有

効性に及ぼす影響を検討したところ、体重によらず同様の有効性が示された。レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与により 52 週時に EASI-75 を達成する被験者の割合を各体重四分位群でシミュレートすると、いずれの四分位群でも 89%であった。レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与では、78%（第 4 四分位群）から 82%（第 1 四分位群）の範囲であった（表 2.7.2.3-9）。この結果は、この用量範囲で体重が PK に及ぼす影響は臨床的に重要ではないことを示している。

第 3 相試験データに基づくと、青少年被験者（体重 40 kg 以上）及び成人被験者で体重に基づく用量調整の必要はないと考えられた（第 2.7.2.3.9.2 項）。

年齢

US PopPK 解析で年齢がレブリキズマブの PK に及ぼす影響を評価した。その結果、年齢はレブリキズマブの PK に対する有意な共変量ではなかった。PopPK データセットでは、年齢の範囲は 12 歳以上 93 歳以下であり、65 歳超は 77 例、75 歳超は 16 例であった。PopPK データセットには、304 例の青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）のデータが含まれた。

US PopPK 解析でのレブリキズマブ濃度は、成人被験者と比較して青少年被験者でわずかに高かった。これは、第 3 相試験での青少年被験者の体重分布が低いためと考えられた（平均体重：青少年被験者 66 kg、成人被験者 79 kg）。レブリキズマブの曝露量は、青少年被験者の平均体重が軽いため、成人被験者よりも 17%～21%高かった。青少年被験者及び成人被験者は、第 3 相試験で同じ投与レジメンで投与を受けており、第 3 相試験データに基づくと年齢による用量調整は必要ないと考えられた。

性別

US PopPK 解析では、レブリキズマブの PK に対する性別の有意な影響は認められなかった。データセットに含まれた被験者の 51%が女性であり 49%が男性であった。

人種

US PopPK 解析では、レブリキズマブの PK に対する人種の有意な影響は認められなかった。評価した人種は、白人（64%）、アジア人（16%）、アフリカ人（15%）、及びその他の人種（6%）であった。JP PopPK 解析で民族（日本人及び外国人）の影響を評価した結果、中央コンパートメントの分布容積に対する民族の影響が有意であったものの、日本人と外国人の血清中レブリキズマブ濃度は投与開始からの予測血清中濃度推移の 5 及び 95 パーセンタイルに大きな重なりが認められ、維持期ではほぼ同様の推移となると予測されたことから、臨床上留意すべき差ではないと考えられた。

腎機能障害及び肝機能障害

レブリキズマブはモノクローナル抗体であり、タンパク質分解によりアミノ酸に分解されて排泄され、そのまま尿中に排泄されることはないと予想される。US PopPK 解析で、腎機能（eGFR）及び肝機能（ALT 及び AST）は、レブリキズマブの PK に影響を及ぼさないことが示された。

レブリキズマブの PK に対する腎機能障害又は肝機能障害の影響を評価するための特別な臨床薬理試験は実施していない。

2.5.3.3　外因性要因がレブリキズマブの薬物動態に及ぼす影響

レブリキズマブが他剤の薬物動態に及ぼす影響

レブリキズマブの特性から、薬物相互作用は予測されない。薬物相互作用試験は実施しなかった。

他剤がレブリキズマブの薬物動態に及ぼす影響

レブリキズマブの特性から、薬物相互作用は予測されない。薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.5.3.4　薬力学

AD 患者でのレブリキズマブの薬力学は、AD 患者を対象とした第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である KGAG 試験で評価した。

レブリキズマブは、血清中ペリオスチン、総 IgE、CCL-18（肺及び活性化調節ケモカイン）、及び CCL-13（単球走化性タンパク質-4）の濃度を低下させた。これらの 2 型炎症バイオマーカーの減少から、レブリキズマブによる IL-13 シグナル伝達経路の阻害が間接的に証明された。

2.5.3.5　曝露-反応関係

AD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 5 試験の併合解析（US E-R 解析）で、レブリキズマブの曝露量と EASI 反応の E-R 関係を評価した。E-R モデルは、16 週時までに得られた 1307 例の被験者のデータを用いて構築され、主な特徴は以下のとおりであった。

- EASI は連続変数であり、観測値をそのままモデリングに利用できること、AD 患者を対象とした試験で重要なエンドポイントであること、及び海外第 3 相試験で認められた EASI-90 と IGA 0,1 の高い一致率から、モデリングの反応尺度として選択した。
- レブリキズマブ投与による EASI の経時的変化は間接効果モデルで適切に記述された。モデルには、レブリキズマブのトラフ濃度、プラセボ投与効果、及び各時点での TCS 投与効果を組み込んだ。
- E_{max} は 0.831、EC_{50} は 16.5 µg/mL（95%CI：9.84～27.6 µg/mL）と推定された。TCS 併用の推定効果は、レブリキズマブの効果と比較して低かった。
- E-R モデル構築では、EASI に基づく有効性に影響を及ぼす可能性のある部分集団（年齢［12～93 歳］、性別、体重［39.6～192 kg］、人種［白人、アフリカ人、及びアジア人］、及びベースラインの IGA スコア［中等症又は重症］）の影響についても検討を行った。体重を PopPK モデルに組み込み、E-R モデルで E_{max} 又は EC_{50} に影響する可能性を再評価した。これらの部分集団はいずれも有意な影響を示さず、用量変更を必要とする被験者因子及び共変量は同定されなかった。
- 外国人データを用いて構築した E-R モデルにより予測された EASI スコアのベースラインからの低下率は、維持投与量が 250 mg Q2W と Q4W のいずれにおいても、日本人被験者で観測されたデータをよく再現できており、民族の違いは US E-R 解析のモデルに影響を及ぼさないことが示唆された。

- 外国人データで確立された E-R モデルでシミュレーションされたレスポンスの予測は、日本人患者のレスポンスとして適用できると考えられる。

16 週時までのデータを用いてモデル構築を行い、維持期の EASI の経時的変化を予測したところ、E-R モデルにより長期投与後の EASI の変化を適切に予測することができた。これにより、モデルの妥当性が支持され、レブリキズマブの様々な用法・用量での EASI 変化のシミュレーションが可能となった。

E-R モデルがバリデートされたことから、維持期の投与レジメンを比較し、推奨用量を支持するために、さらなるシミュレーションを実施した。一連のシミュレーション及び以下の部分集団の 52 週間の有効性反応の経時変化を CSC Appendix（第 5.3.5.3.6 項）Section 2.7.2.5.6 に示す。

- 16 週時のレスポンダー
- 16 週時のノンレスポンダー
- 全被験者

視覚的な解析及びモデルに基づく E-R 解析の結果、16 週時のレスポンダーではその後のいずれの維持投与レジメンでも E_{max} に近い有効性に達していることが示された。第 3 相試験で評価した維持投与レジメンであるレブリキズマブ 250 mg Q4W 及び Q2W 投与による $C_{trough,ss}$ の中央値は、EC_{50}（16.5 µg/mL）を上回った。また、両投与レジメンとも、モデルに基づいて高い有効性が予測され、第 3 相試験で得られた結果と一貫していた。

2.5.3.6　免疫原性

海外第 3 相試験の併合解析の結果、レブリキズマブを投与された被験者での免疫原性の発現割合は低く、抗体価も低かった。Q2W 群の 1 年間の投与で認められた TE-ADA 陽性は 28 例（3.4%）であった。Q2W 群のレスポンダーで 16 週時に Q4W 群に再無作為化された被験者では、TE-ADA 陽性は 4 例（2.8%）であった。プラセボ群の TE-ADA 陽性は 3 例（0.9%）であった。TE-ADA 陽性例の大部分はレブリキズマブ中和抗体も陽性であった。国内第 3 相試験である KGAL 試験では、Q2W 群のレスポンダーで 16 週以降にレブリキズマブ Q2W 又は Q4W 投与を受けた被験者で、TE-ADA 陽性例はいなかった。Q4W 群のレスポンダーで 16 週以降にレブリキズマブ Q4W 投与を継続した被験者では、TE-ADA 陽性は 2 例（5.3%）であった。TE-ADA 陽性の全例がレブリキズマブ中和抗体も陽性であった。

TE-ADA とレブリキズマブ曝露量の関係を視覚的に評価した結果、TE-ADA 陽性例と TE-ADA 陰性例のレブリキズマブの曝露量は一貫していた。

海外第 3 相試験の併合解析で、レブリキズマブ群のレスポンダーの TE-ADA 陽性例又は TE-ADA 陰性例を対象として、IGA 0,1 又は EASI-75 を治療反応の指標とした 52 週時の有効性に対する免疫原性の影響を評価した。各投与群の抗体価分類別に集計し、高抗体価による影響を評価した。導入期又は維持期のいずれかの時点で TE-ADA 陽性であった被験者の割合は、維持期の全投与群で低く、高抗体価が認められた被験者は少数であった。維持期の各投与群の抗体価分類別の評価では、IGA 0,1 又は EASI-75 のいずれでも、TE-ADA の発現状況又は抗体価による臨床的な治療反応の減少は示唆されなかった。TE-ADA 陽性例が少ないことから、高抗体価が有効性に及ぼす影響の頑健な結論を得るには限界があった。しかし、レブリキズマブを投与された被験者

で免疫原性が発現するリスクは低いことから、ADA により有効性が低下する可能性は低いと考えられる。

海外第 3 相試験の併合解析の結果、過敏症反応の発現割合には、TE-ADA 陰性例と比較して、TE-ADA 陽性例で臨床的に意義のある差は認められなかった。注射部位反応の発現割合は、Q2W 群では TE-ADA 陰性例（792 例中 23 例、2.9%）と比較して TE-ADA 陽性例（28 例中 3 例、10.7%）で高かった。注射部位反応の発現割合はプラセボ群と比較して Q2W 群の TE-ADA 陽性例で高かったが、TE-ADA 陽性例で報告された注射部位反応は少なく、TE-ADA 発現と注射部位反応の時間的な関連は認められなかった。国内第 3 相試験である KGAL 試験では、TE-ADA 陽性被験者で認められた過敏症反応の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、TE-ADA 陽性被験者に注射部位反応は認められなかった。

レブリキズマブ投与による免疫原性の特性について、海外第 3 相試験と国内第 3 相試験の間で臨床的に意義のある違いは認められなかった。

全体として、レブリキズマブを投与した被験者の免疫原性は低いことから、ADA が臨床的なベネフィット-リスクプロファイルに影響する可能性は低いと考えられる。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価の概要

主な有効性評価の対象とした第 3 相試験（国内第 3 相試験 KGAL 試験、海外第 3 相試験 KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAA 試験［KGAD 試験からの移行例］）では、以下の評価項目で臨床的に意義のある改善が認められ、レブリキズマブが中等症から重症の AD を有する 12 歳以上の青少年及び成人患者にとって有効な治療選択肢であることが示された。

- IGA 及び EASI で評価した AD に関連する皮膚病変
- 痒み NRS で評価した痒みの重症度
- Sleep-Loss スコアによって評価した痒みによる睡眠への影響
- DLQI によって評価した QOL

また、POEM で評価した疾患重症度、及び PROMIS 又は HADS で評価した不安及び抑うつにも改善が見られた。有効性の結果は、推奨用法及び用量を支持するものであった（第 2.7.3.4 項）。

2.5.4.2　試験デザインと有効性評価項目のまとめ

臨床開発プログラムの詳細な説明は第 2.5.1.4 項、有効性の申請データパッケージの詳細は第 2.5.1.4.2 項に示す。

レブリキズマブ AD の臨床パッケージの有効性評価で主要な試験は、国内第 3 相試験（KGAL 試験）及び海外第 3 相試験（KGAB、KGAC、及び KGAD 試験、並びに KGAA 試験［先行試験の KGAD 試験でレブリキズマブ投与後にレスポンダーであった移行例のみ、移行後 40 週まで］）であった。KGAL 及び KGAD 試験、並びに KGAA 試験（KGAD 試験からの移行例）ではレブリキズマブの TCS との併用療法、KGAB 及び KGAC 試験ではレブリキズマブの単剤療法を評価した（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1　　レブリキズマブの有効性評価に用いた主要な第 3 相試験の一覧

	KGAL 試験		KGAB 試験		KGAC 試験		KGAD 試験	KGAA 試験に移行した KGAD 試験のレスポンダー[f]
開発の相	第 3 相		第 3 相		第 3 相		第 3 相	第 3 相
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験		無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験				無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	AD 患者を対象とした長期継続投与試験
被験者数	286		424		427		211	86[f]
被験者	成人及び青少年 [a]		成人及び青少年 [a]		成人及び青少年 [a]		成人及び青少年 [a]	成人及び青少年 [a]
単独投与又は併用投与	TCS 併用投与		単独投与		単独投与		TCS 併用投与	TCS 併用投与 [f]
投与期	導入期（0～16 週）	維持期（16～68 週）	導入期（0～16 週）	維持期（16～52 週）	導入期（0～16 週）	維持期（16～52 週）	0～16 週	0～40 週（KGAD 試験からの合計 16～56 週）
治験薬の投与	• PBO Q2W+TCS • LEB 250 mg Q2W+TCS[b] • LEB 250 mg Q4W+TCS[b]	• PBO Q2W+TCS • LEB 250 mg Q2W+TCS • LEB 250 mg Q4W+TCS	• PBO Q2W • LEB 250 mg Q2W[b]	• PBO Q2W • LEB 250 mg Q2W[c] • LEB 250 mg Q4W[c]	• PBO Q2W • LEB 250 mg Q2W[b]	• PBO Q2W • LEB 250 mg Q2W[c] • LEB 250 mg Q4W[c]	• PBO Q2W + TCS • LEB 250 mg Q2W[b] + TCS	• LEB 250 mg Q2W + TCS[f] • LEB 250 mg Q4W + TCS[f]
無作為化比	2:3:2	1:1[d]	1:2	1:2:2[e]	1:2	1:2:2[e]	1:2	2:1[f]
実施地域	日本		オーストラリア、カナダ、エストニア、フランス、ラトビア、リトアニア、ポーランド、スペイン、韓国、米国		ブルガリア、カナダ、ドイツ、メキシコ、シンガポール、台湾、ウクライナ、米国		カナダ、ドイツ、ポーランド、米国	カナダ、ドイツ、ポーランド、米国 [f]

	KGAL 試験	KGAB 試験	KGAC 試験	KGAD 試験	KGAA 試験に移行した KGAD 試験のレスポンダーf
試験実施状況	実施中（データカットオフ日：2023 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	完了	完了	完了	実施中（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

略語：AD = アトピー性皮膚炎、EASI = Eczema Area and Severity Index、EASI-75 = EASI スコアでベースラインから 75%以上の改善、IGA = 治験担当医師による総合評価、IGA 0,1 = 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、LEB = レブリキズマブ、PBO = プラセボ、Q2W = 2 週ごと、Q4W = 4 週ごと、TCS = ステロイド外用薬

a 成人（18 歳以上）及び青少年（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）

b TCS 併用の有無にかかわらず、ベースライン時にレブリキズマブ 250 mg Q2W 群に無作為化された被験者は 0 及び 2 週時、レブリキズマブ 250 mg Q4W 群に無作為化された被験者は 0 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与された。

c 最初の 16 週間でプラセボを投与された被験者のうち、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群に再無作為化された場合は 16 及び 18 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与され、レブリキズマブ 250 mg Q4W 群に再無作為化された場合は 16 週時にのみレブリキズマブ 500 mg を負荷投与された。

d 導入期でレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与され、レスキュー治療を受けることなく導入期を完了し、16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者のみをレブリキズマブ 250 mg Q2W 群又は Q4W 群に再無作為化した。導入期でレブリキズマブ 250 mg を Q4W 投与又はプラセボを投与され、レスキュー治療を受けることなく導入期を完了し、16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者は、それぞれレブリキズマブ 250 mg の Q4W 投与及びプラセボ投与を継続した。その他のすべての被験者は、エスケープ群に移行し、レブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与された。

e 維持期の開始時には、レスキュー治療を受けることなく導入期を完了し、16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者のみを再無作為化した。その他のすべての被験者は、エスケープ群に移行し、レブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与された。

f 本 2.5.4 項で示した KGAA 試験の結果は、先行試験である KGAD 試験で、レブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与され、かつ、レスキュー治療を受けることなく 16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成し、KGAA 試験に移行した被験者のみを対象とした。

主要な第 3 相試験で用いた主な有効性の評価項目を表 2.5.4-2 に示す。

IGA、EASI、DLQI、POEM、及び PROMIS 又は HADS は標準的な評価指標であり、信頼性が高く、それぞれの試験の目的に沿うものであった。

これらの試験では、AD の症状に関するさらなるデータを提供するために 2 つの新規の患者報告アウトカムである痒み NRS スコア及び Sleep-Loss スコアを含めた。これら 2 つの評価項目が AD の症状を評価するための適切な指標であることを示す科学的根拠は、それぞれの PRO dossier（第 5.3.5.4.1 項及び第 5.3.5.4.2 項）で詳細に説明されている。

さらに、使用したエンドポイントは、AD の徴候と症状の臨床的に意味のある変化とみなされている（第 2.7.3.1.2 項）。

表 2.5.4-2　主要な第 3 相試験で用いた有効性の評価項目

Disease Manifestation and Assessment		Description of Assessment
Improvement of Skin Inflammation	**IGA**	Induction Period Percentage of participants achieving IGA 0,1 with a 2-point improvement from baseline Maintenance Blinded Period Percentage of participants who maintain IGA 0,1 Time to loss of IGA 0,1 response
	EASI	Induction Period Percentage of participants achieving EASI 75 and EASI 90 Percentage change from Baseline in EASI Maintenance Blinded Period Percentage of participants who maintain EASI 75 and EASI 90
Itch Severity	**Pruritus/Itch NRS**	Induction Period Percentage of participants reporting a greater than 4-point improvement in Pruritus/Itch NRS score Mean percentage change from Baseline in Pruritus/Itch NRS score Maintenance Blinded Period Percentage of participants maintaining a greater than4-point improvement in Pruritus/Itch NRS score
Quality of Life	**DLQI**	Induction Period Percentage of participants reporting a greater than 4-point improvement in DLQI score Mean change from baseline in DLQI score
Interference of Itch on Sleep	**Sleep-Loss Scale**	Induction Period Percentage of participants with a greater than 2-point improvement in Sleep-Loss Scale score Mean change from baseline in Sleep-Loss Scale score
Disease Severity	**POEM**	Induction Period Mean change from Baseline in POEM score
Anxiety and Depression	**PROMIS**	Induction Period Mean change from Baseline in PROMIS Anxiety or Depression score
	HADS (for KGAL)	Induction Period Mean change from Baseline in HADS Anxiety or Depression score

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; HADS = Hospital Anxiety Depression Scale; IGA = Investigator's Global Assessment; NRS = numeric rating scale; POEM = patient-oriented eczema measure; PROMIS = patient-reported outcomes information system.

2.5.4.3　対象患者

2.5.4.3.1　選択除外基準

いずれの主要な第 3 相試験でも、スクリーニング時の 1 年以上前から慢性 AD を有し、以下のすべての基準を満たす中等症から重症の AD を有する成人（18 歳以上）及び青少年（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）患者を対象とした。

- ベースライン時

  a. EASI スコアが 16 以上

  b. IGA スコアが 3 以上

  c. 皮膚病変が BSA の 10%以上

また、いずれの主要な第 3 相試験でも、有効性及び安全性評価に影響を与える、もしくは患者のリスクを増加させる可能性がある既往歴及び併存疾患を有する患者を試験の対象から除外した。

各試験の選択基準除外基準の詳細は、それぞれの治験総括報告書に記載した。

- KGAB 試験 治験総括報告書
- KGAC 試験 治験総括報告書
- KGAD 試験 治験総括報告書
- KGAL 試験 治験総括報告書

2.5.4.4　有効性の統計手法

各試験で、p 値が 0.05 を下回った場合に統計学的に有意であると記載するが、多重性を調整していない評価項目に関しては名目上の統計学的有意差を意味する。

Estimand 及び欠測値の取り扱い

有効性解析対象集団については、第 2.7.3.1.3.1 項に示した。

導入期の中間事象は、各試験で定義したレスキュー治療の開始及び治験薬の投与中止の 2 種類とした。維持期では、これらの中間事象に加えて、エスケープ群への移行も用いた。

導入期と維持期の Primary estimand は、複合ストラテジーと仮想ストラテジーからなる Hybrid estimand であり、発生理由に基づいて中間事象に対応した。

導入期の Primary estimand を用いた主要評価項目及び重要な副次的評価項目の解析では、レスキュー治療として外用療法（KGAL 及び KGAD 試験では効力が高度の TCS のみ、KGAB 及び KGAC 試験ではすべての TCS、TCI、crisaborole）もしくは全身療法を使用した、又は効果不十分の理由で治験薬の投与を中止した場合、本中間事象発現後から 16 週時までのデータとしてベースライン値を代入した。効果不十分以外の理由で治験薬の投与を中止した場合は欠測とし、すべての欠測値を MCMC-MI 法を用いて補完した。MCMC-MI 法では、各被験者のデータの推移を考慮し、かつ、同じ投与群の被験者の情報を用いて、取り得る値で欠測値を補完した。

維持期の Primary estimand を用いた重要な副次的評価項目の解析では、レスキュー治療として全身療法を使用した場合、効果不十分の理由で治験薬の投与を中止した場合、又はエスケープ群へ移行した場合、本中間事象発現後から 52 週時までのデータとしてベースライン値を代入した。

レスキュー治療として外用療法（KGAL 及び KGAD 試験では効力が高度の TCS のみ、KGAB 及び KGAC 試験ではすべての TCS、TCI、crisaborole）を使用した、又は効果不十分以外の理由で治験薬の投与を中止した場合は本中間事象発現後から 52 週時までのデータを欠測とし、すべての欠測値を MCMC-MI 法を用いて補完した。

本 2.5.4 項では、Primary estimand を用いて実施した有効性評価について記載する。主要な解析方法に基づく結論が、欠測値や中間事象の取り扱い方法にかかわらず一貫していることを確認するため、事前に規定した Primary estimand の感度分析、及び supportive estimand に基づく解析を実施した。これらの解析の結果は、Primary estimand に基づく結果と一致しており、治療効果にも有効性の統計的結論にも違いはなかった。

解析手法

二値変数の評価項目については、主に Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて投与群間の比較を行った。連続変数の評価項目については、主に共分散分析（ANCOVA）を用いて投与群間の比較を行った。導入期では、地域（KGAL 試験を除く）、年齢、及びベースラインの疾患重症度の層別割付因子で調整した。維持期については、地域（KGAL 試験を除く）で調整した。併合解析には、因子として試験も含めた。

多重性の調整

導入期では、主要評価項目及び重要な副次的評価項目の解析に、事前に規定したグラフィカルアプローチによる多重検定法（Bretz et al. 2009, 2011）を用い、全体の第 1 種の過誤確率を両側有意水準 5%で制御した。

併合解析

KGAB 及び KGAC 試験の試験デザインは同一であるため、試験の有効性データを併合することが可能であった。本併合解析は有効性の併合解析計画書（第 5.3.5.3.2 項）に事前に規定した解析であり、KGAB 及び KGAC 試験の導入期集団及び維持期集団での評価に用いられた。

2.5.4.5　有効性の結果の要約

2.5.4.5.1　被験者集団

主要な第 3 相試験 4 試験（KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験）全体で、レブリキズマブは忍容性が高く、レブリキズマブを投与された被験者の 94%が 16 週間の導入期を完了した。

KGAL 試験の 16 週時レスポンダーのうち、データカットオフ時点で 68 週時（維持期開始から 52 週時）まで試験を完了した被験者の割合（維持期の投与群別）は、導入期及び維持期にレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与された被験者で 5.3%（2/38 例）、レブリキズマブ 250 mg を導入期は Q2W、維持期は Q4W 投与された被験者で 3.0%（1/33 例）、導入期及び維持期にレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与された被験者で 6.3%（2/32 例）であった（第 2.7.3.3.2.1.1.1 項）。KGAB 及び KGAC 試験の 16 週時レスポンダーのうち、52 週時（再無作為化から 36 週時）まで試験を完了した被験者の割合（再無作為化後の投与群別）は、レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与された被験者で 89.0%、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与された被験者で 78.8%、プラセボを投与され

た被験者で 73.3%であった（第 2.7.3.3.2.3.1.1 項）。KGAD 試験の 16 週時レスポンダーで、KGAA 試験で再無作為化された 86 例のうち、KGAA 試験の 40 週時で、83.7%が試験を継続していた（第 2.7.3.3.2.2.1 項）。

KGAL、KGAB、及び KGAC 試験では、16 週時に IGA 0,1 及び EASI-75 のいずれも達成しなかった被験者、又はレスキュー薬を使用した被験者はエスケープ群に移行した。KGAL 試験では 16 週時にエスケープ群に移行した被験者のうち、導入期レブリキズマブ 250 mg Q4W 群の被験者で 7.1%（3/42 例）、導入期レブリキズマブ 250 mg Q2W 群の被験者で 1.8%（1/55 例）がデータカットオフ時点で 68 週時（維持期開始から 52 週時）まで試験を完了した。治験薬の投与を中止した被験者の割合は低く（4.8%～10.9%）、中止した主な理由は効果不十分であった（2.4%～7.3%）。KGAB 及び KGAC 試験併合データでは、16 週時にエスケープ群に移行した被験者のうち、導入期レブリキズマブ群の被験者の 69%が 52 週時（エスケープ群移行から 36 週時）まで治験薬の投与を完了した。19%は効果不十分、12%はその他の理由で中止した。

2.5.4.5.2　人口統計学的特性及び疾患特性

被験者の人口統計と疾患の特徴は、主要な第 3 相試験 4 試験で類似しており、各試験内の投与群間で全体的にバランスが取れていた。中等症の AD（IGA スコア 3）を有する被験者は 59.7%～69.2%、重症の AD（IGA スコア 4）を有する被験者の割合は 30.8%～40.3%であった。中等症の AD を有する被験者の割合は、KGAL 試験（67.8%）及び KGAD 試験（69.2%）で、KGAB 試験（59.7%）及び KGAC 試験（63.2%）よりも高かった。EASI スコアの平均値は 27.3～33.1、痒み NRS スコアの平均値は 5.2～7.3 であり、いずれも 4 試験でほぼ一貫していた。

全体として、被験者集団の人口統計学的及びベースラインの疾患特性は、他の AD 臨床試験での被験者並びに米国及び EU の中等度から重度の AD 患者の一般集団と一致していた。海外第 3 相試験での米国からの被験者は全集団の 47.8%を占め、KGAB 試験（44.8%）及び KGAC 試験（39.1%）よりも KGAD 試験（71.6%）の方が多かった。EU からの被験者は全集団の 27.3%を占め、KGAB 試験（32.5%）及び KGAC 試験（26.7%）では、KGAD 試験（18.0%）よりも多かった。米国、EU、及び日本で診断と治療の基準が類似していることから、日本の被験者から得られたデータと米国や EU の被験者から得られたデータは一致していると考えられた（第 2.7.3.3.1.1 項）。

主要な第 3 相試験 4 試験の人口統計学的特性及び疾患特性の要約を表 2.5.4-3 に示す。

詳細な人口統計学的特性及び疾患特性については、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 2.5.4-3　　ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の要約
（KGAB、KGAC、KGAB/KGAC 試験併合データ、KGAD 及び KGAL 試験）

Attribute	KGAB N = 424	KGAC N = 427	Pooled KGAB and KGAC N = 851	KGAD N = 211	KGAL N = 286
Female, n (%)	214 (50.5)	211 (49.4)	425 (49.9)	103 (48.8)	90 (31.5)
Weight (kg), mean	77.6	76.5	77.1	76.2	65.5
Age (years), mean[a]	35.5	36.2	35.8	37.2	36.0
Adolescents, n (%)	55 (13.0)	47 (11.0)	102 (12.0)	46 (21.8)	18 (6.3)
Adults, n (%)	369 (87.0)	380 (89.0)	749 (88.0)	165 (78.2)	268 (93.7)
Race, n (%)					
White	289 (68.2)	253 (59.3)	542 (63.7)	130 (61.6)	0
Asian	70 (16.5)	122 (28.6)	192 (22.6)	31 (14.7)	286 (100)
Black or African American	49 (11.6)	35 (8.2)	84 (9.9)	28 (13.3)	0
Prior use of AD treatment, n (%)					
Topical corticosteroids	411 (96.9)	422 (98.8)	833 (97.9)	211 (100)	266 (93.0)
Topical calcineurin inhibitors	184 (43.4)	154 (36.1)	338 (39.7)	71 (33.6)	123 (43.0)
Systemic corticosteroid	176 (41.5)	161 (37.7)	337 (39.6)	63 (29.9)	106 (37.1)
JAK inhibitor	25 (5.9)	27 (6.3)	52 (6.1)	9 (4.3)	5 (1.7)
Dupilumab	0	0	0	29 (13.7)	7 (2.4)
IGA Score, n/N (%)					
3, moderate	253 (59.7)	270 (63.2)	523 (61.5)	146 (69.2)	194 (67.8)
4, severe	171 (40.3)	157 (36.8)	328 (38.5)	65 (30.8)	92 (32.2)
EASI, mean	29.6	29.7	29.6	27.3	33.1
Pruritus/Itch NRS, mean	7.3	7.1	7.2	7.1	5.2
Sleep-Loss Scale score, mean	2.3	2.2	2.3	2.0	1.5
DLQI, mean	15.4	15.5	15.5	14.4	8.3
PROMIS Anxiety, mean					
Adolescents	52.5	50.8	51.7	48.5	NA
Adults	53.4	54.6	54.0	51.9	NA
PROMIS Depression, mean					
Adolescents	53.6	50.8	52.3	48.9	NA
Adults	49.9	51.2	50.6	48.3	NA
HADS anxiety, mean	NA	NA	NA	NA	4.5
HADS depression, mean	NA	NA	NA	NA	3.6

Abbreviations: DLQI = dermatology life quality index; EASI = eczema area and severity index; HADS = Hospital Anxiety Depression Scale; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; NA = not applicable; NRS = numeric rating scale; PROMIS = patient-reported outcomes information system.

a　Age (years) was calculated at the informed consent date. Adult subject's birth date was imputed as July 1 in reported birth year. Adolescent subject's birth date was imputed as 15th day in reported birth month.

Source: 表 2.7.3.3-1

2.5.4.5.3　全試験の結果の比較

この有効性評価の概要では、KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験の導入期、KGAL、KGAB、及び KGAC 試験の維持期並びに KGAA 試験に移行した KGAD 試験の被験者での有効性評価の主要な結果について述べる。

- 第 2.5.4.5.3.1 項：0 週目から 16 週目までの導入期の有効性
- 第 2.5.4.5.3.2 項：二重盲検維持期の 16 週から 52 週までの有効性
- 第 2.5.4.5.3.3 項：エスケープ維持期の 16 週から 52 週までの有効性

2.5.4.5.3.1　導入期の結果

レブリキズマブは、TCS 併用の有無にかかわらず、主要な第 3 相試験 4 試験で、投与 16 週時の皮膚病変の重症度、痒みの重症度、痒みによる睡眠への影響、及び QOL においておおむね一貫して有意な改善を示した。

主な有効性の結果の概要を表 2.5.4-4 に示す。より詳細な全試験の導入期の結果は第 2.7.3.3.1.3 項に示す。

表 2.5.4-4　　16 週時の有効性の結果（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAL 試験）

	KGAB		KGAC		KGAD		KGAL		
	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO+TCS	LEB 250mg Q2W+TCS	PBO + TCS	LEB 250mg Q4W + TCS	LEB 250mg Q2W + TCS
IGA 0,1, n/N (%)[a]	18/141 (12.7)	122/283 (43.1)	16/146 (10.8)	93/281 (33.2)	15/66 (22.1)	60/145 (41.2)	5/82 (6.1)	24/81 (29.1)	41/123 (33.4)
Difference from PBO (95% CI) [p-value]		29.7 (21.6, 37.8) [<.001]		21.9 (14.2, 29.6) [<.001]		18.3 (5.1, 31.5) [.011]		22.6 (11.6, 33.6) [<.001]	27.3 (17.5, 37.0) [<.001]
EASI 75, n/N (%)[a]	23/141 (16.2)	166/283 (58.8)	26/146 (18.1)	146/281 (52.1)	28/66 (42.2)	101/145 (69.5)	11/82 (13.4)	38/81 (47.2)	63/123 (51.2)
Difference from PBO (95% CI)[p-value]		42.0 (33.3, 50.6) [<.001]		33.3 (24.4, 42.2) [<.001]		26.4 (12.1, 40.8) [<.001]		33.2 (20.6, 45.8) [<.001]	37.6 (26.2, 49.0) [<.001]
EASI 90, n/N (%)[a]	13/141 (9.0)	108/283 (38.3)	14/146 (9.5)	86/281 (30.7)	14/66 (21.7)	60/145 (41.2)	8/82 (9.8)	23/81 (28.4)	42/123 (34.3)
Difference from PBO (95% CI) [p-value]		28.8 (21.3, 36.3) [<.001]		20.7 (13.3, 28.1) [<.001]		18.9 (6.1, 31.7) [.008]		18.4 (6.8, 29.9) [.003]	24.2 (13.9, 34.5) [<.001]
Pruritus/Itch NRS score ≥4 at BL, n/N	130/141	263/283	134/146	253/281	57/66	130/145	60/82	59/81	80/123
≥4 point improvement, n (%)[a]	17 (13.0)	121 (45.9)	15 (11.5)	101 (39.8)	18 (31.9)	66 (50.6)	2 (3.3)	14 (23.8)	26 (32.7)
Difference from PBO (95% CI) [p-value]		32.9 (24.6, 41.3) [<.001]		28.3 (20.0, 36.5) [<.001]		19.2 (4.3, 34.1) [.017]		20.6 (8.7, 32.4) [.001]	29.2 (17.9, 40.4) [<.001]
DLQI ≥4 point improvement, n/N (%)[b]	34/116 (29.3)	161/226 (71.2)	36/115 (31.3)	134/215 (62.3)	24/48 (50.0)	80/105 (76.2)	13/63 (20.6)	32/60 (53.3)	66/96 (68.8)
Difference from PBO (95% CI) [p-value]		41.9 (31.8, 52.0) [<.001]		31.4 (20.7, 42.1) [<.001]		24.7 (7.8, 41.6) [.003]		32.8 (16.6, 48.9) [<.001]	48.1 (34.5, 61.7) [<.001]
Sleep-Loss Score ≥2 point improvement, n/N (%)[b]	4/91 (4.4)	73/195 (37.4)	6/97 (6.2)	44/161 (27.3)	4/34 (11.8)	27/88 (30.7)	2/26 (7.7)	2/26 (7.7)	8/36 (22.2)
Difference from PBO (95% CI) [p-value]		33.3 (25.3, 41.4) [<.001]		20.3 (11.7, 28.8) [<.001]		23.9 (8.6, 39.2) [.010]		-0.3 (-15.2, 14.6) [0.970]	13.5 (-3.7, 30.7) [0.167]
POEM, N	133	275	141	266	64	135	79	76	120
LSM Change from baseline[c]	-3.9	-11.3	-3.5	-9.5	-6.2	-10.2	-0.3	-6.8	-7.9
Difference from PBO (SE) [p-value]		-7.3 (0.8) [<.001]		-6.0 (0.9) [<.001]		-4.0 (1.1) [<.001]		-6.5 (0.9) [<.001]	-7.6 (0.9) [<.001]
PROMIS Anxiety Adults, N	122	244	128	246	52	113	NA	NA	NA
LSM Change from baseline[d]	-0.6	-3.9	-0.5	-3.2	-1.1	-1.9			
Difference from PBO (SE) [p-value]		-3.3 (0.8) [<.001]		-2.7 (0.7) [<.001]		-0.8 (1.4) [.571]			

	KGAB		KGAC		KGAD		KGAL		
	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO+TCS	LEB 250mg Q2W+TCS	PBO + TCS	LEB 250mg Q4W + TCS	LEB 250mg Q2W + TCS
PROMIS Depression Adults, N	122	244	128	246	52	113	NA	NA	NA
LSM Change from baseline[d]	-0.4	-3.1	0.2	-2.6	-1.2	-1.4			
Difference from PBO	-2.7		-2.8		-0.2				
(SE) [p-value]	(0.7) [<.001]		(0.7) [<.001]		(1.1) [.882]				
HADS Anxiety, N	NA		NA		NA		82	81	123
LSM Change from baseline[c]							-0.8	-0.9	-2.2
Difference from PBO								-0.1 (0.5) [.766]	-1.4 (0.4) [.001]
(SE) [p-value]									
HADS Depression, N	NA		NA		NA		82	81	123
LSM Change from baseline[c]							-0.2	-1.0	-1.8
Difference from PBO								-0.8 (0.4)	-1.6 (0.4)
(SE) [p-value]								[.081]	[<.001]

Abbreviations: CI = confidence interval; DLQI = dermatology life quality index; EASI 75 = 75% improvement from Baseline in EASI; EASI 90 = 90% improvement from Baseline in EASI; HADS = Hospital Anxiety Depression Scale; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; LOCF = last observation carried forward; LSM = least square mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; POEM = patient-orientated eczema measure; PROMIS = patient orientated outcomes measurement information system; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.

[a] Primary Estimand (Hybrid) with MCMC-MI

[b] Supportive Estimand (Composite) with NRI

[c] Supportive Estimand (Hypothetical) with MMRM

[d] Supportive Estimand (Hypothetical) with LOCF

Sources: 表 2.7.3.3-3 [IGA], 表 2.7.3.3-4 [EASI], 表 2.7.3.3-6 [Pruritus/Itch NRS]; 表 2.7.3.3-7 [DLQI] ; 表 2.7.3.3-9 [Sleep−Loss Scale]; 表 2.7.3.3-11 [POEM]; 表 2.7.3.3-12 [PROMIS]; 表 2.7.3.3-13 [HADS]

IGA

IGA スコア 0 と 1 は、AD の皮膚病変の消失とほぼ消失を意味する。いずれの 4 試験でも、16 週時までに IGA 0,1 を達成した被験者の割合は、TCS 併用の有無にかかわらず、プラセボと比較してレブリキズマブ群で統計学的に有意に高かった（表 2.5.4-4）。

KGAB 試験はレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で、43.1%の被験者が 16 週時に IGA 0,1 を達成した。KGAC 試験では、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で 33.2%の被験者が 16 週時に IGA 0,1 を達成した。TCS 併用試験である KGAD 試験では、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で 41.2%の被験者が 16 週時に IGA 0,1 を達成した。TCS 併用試験である KGAL 試験では、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で 33.4%、レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与で 29.1%の被験者が 16 週時に IGA 0,1 を達成した。いずれの 4 試験でも、TCS 併用の有無にかかわらず、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で 16 週時に IGA 0,1 を達成した被験者の割合は同程度であった。KGAL 試験ではレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で 16 週時に IGA 0,1 を達成した被験者の割合が、レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与よりも数値的に高かった。プラセボとの差は一貫して統計学的に有意であった。

プラセボ投与では、IGA 0,1 を達成した被験者の割合は、KGAL、KGAB、及び KGAC 試験のプラセボ群と比較して KGAD 試験で高かった。単剤試験である KGAB 及び KGAC 試験との差は、KGAD 試験では必要に応じて TCS の併用が可能であったことが理由であると考えた。ともに TCS 併用試験である KGAL 試験と KGAD 試験の差は、KGAL 試験ではベースライン前の 1 週間に TCS のウォッシュアウトをしなかったことに加え、外用療法に対して効果不十分とした選択基準がより厳格であること（第 2.7.3.1.1.2.1 項）が理由であると考えた。

EASI

いずれの 4 試験でも、16 週時までに EASI スコア改善を達成したレブリキズマブ群の被験者の割合は高かった（表 2.5.4-4）。

単剤試験では、KGAB 試験ではレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で 16 週時に EASI-75 及び EASI-90 を達成した被験者の割合は 58.8%及び 38.3%、KGAC 試験ではレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で 16 週時に EASI-75 及び EASI-90 を達成した被験者の割合は 52.1%及び 30.7%であった。TCS 併用試験である KGAD 試験では、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で 16 週時に EASI-75 及び EASI-90 を達成した被験者の割合は 69.5%及び 41.2%であった。TCS 併用試験である KGAL 試験ではレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で 16 週時に EASI-75 及び EASI-90 を達成した被験者の割合は 51.2%及び 34.3%、レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与で 16 週時に EASI-75 及び EASI-90 を達成した被験者の割合は 47.2%及び 28.4%であった。プラセボとの差は一貫して統計学的に有意であった。いずれの試験でも、これらの結果は EASI スコアのベースラインからの変化率の結果と一貫していた（第 2.7.3.3.1.3.1.2 項）。

KGAD 試験では、IGA 同様 TCS 併用による治療反応の増加が観察された。

痒み NRS

いずれの 4 試験でも、多くのレブリキズマブ群の被験者で 16 週時に痒み NRS スコアの 4 ポイント以上の改善が認められた（表 2.5.4-4）。

レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で、KGAB 試験では 45.9%、KGAC 試験では 39.8%の被験者が 16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント以上の改善を達成した。KGAD 試験ではレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で 50.6%の被験者が、KGAL 試験ではレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で 32.7%、レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与で 23.8%の被験者が、16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント以上の改善を達成した。なお、KGAL 試験では痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合は、4 週時以降一貫してレブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群でレブリキズマブ 250 mg Q4W+TCS 群よりも数値的に高かった（図 2.5.4-3）。

プラセボとの差は一貫して統計学的に有意であった。いずれの試験でも、これらの結果は痒み NRS スコアのベースラインからの変化率の結果と一貫していた（第 2.7.3.3.1.3.2.1 項）。

IGA 及び EASI と同様に、KGAD 試験では TCS 併用による治療反応の増大が認められた。

その他の主要な有効性の結果

導入期のその他の主要な有効性評価指標には、DLQI、Sleep-Loss スコア、POEM、及び PROMIS 又は HADS での不安と抑うつのスコアが含まれる。ほぼすべての主要な評価指標において、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で有意な改善が観察された。

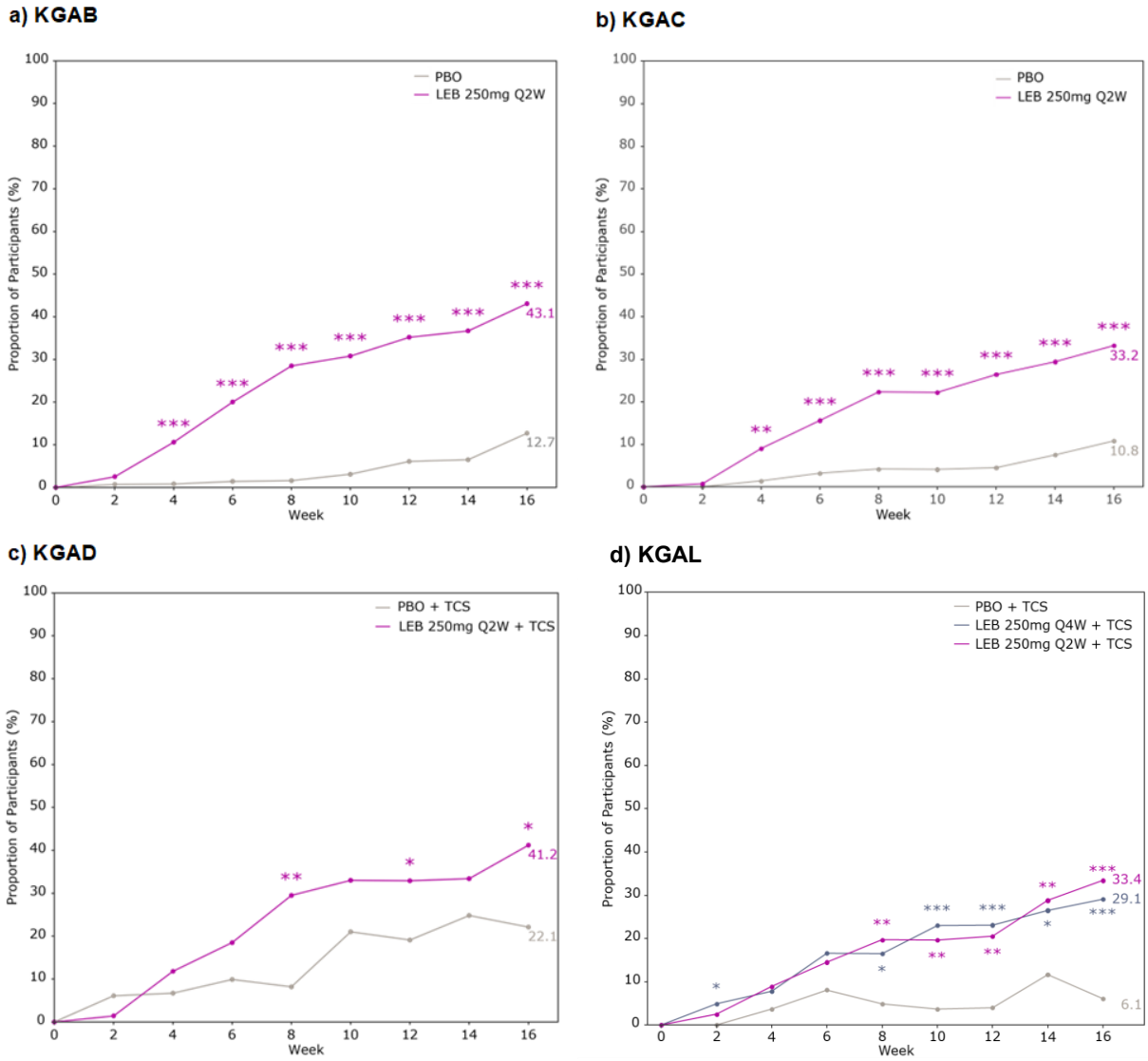
2.5.4.5.3.1.1　レブリキズマブ投与後の効果が認められるまでの期間

レブリキズマブの効果が認められるまでの期間は顕著に短く、特に痒み NRS スコアのベースラインからの変化率及び EASI スコアのベースラインからの変化率、単剤試験では IGA 0,1 を達成した被験者の割合（図 2.5.4-1）でレブリキズマブ群とプラセボ群との差が早期に認められた。単剤試験及び TCS 併用試験のいずれでも、複数の評価項目で意味のある治療効果が最初の 1 ヵ月以内に認められた（第 2.7.3.3.1.3 項）。

痒み NRS スコアのベースラインからの変化率から、単剤試験である KGAB 及び KGAC 試験では、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与は早くて 1 週時からプラセボと比較して痒みの重症度を有意に軽減した（p 値は KGAB 試験で<0.001、KGAC 試験で<0.05）。

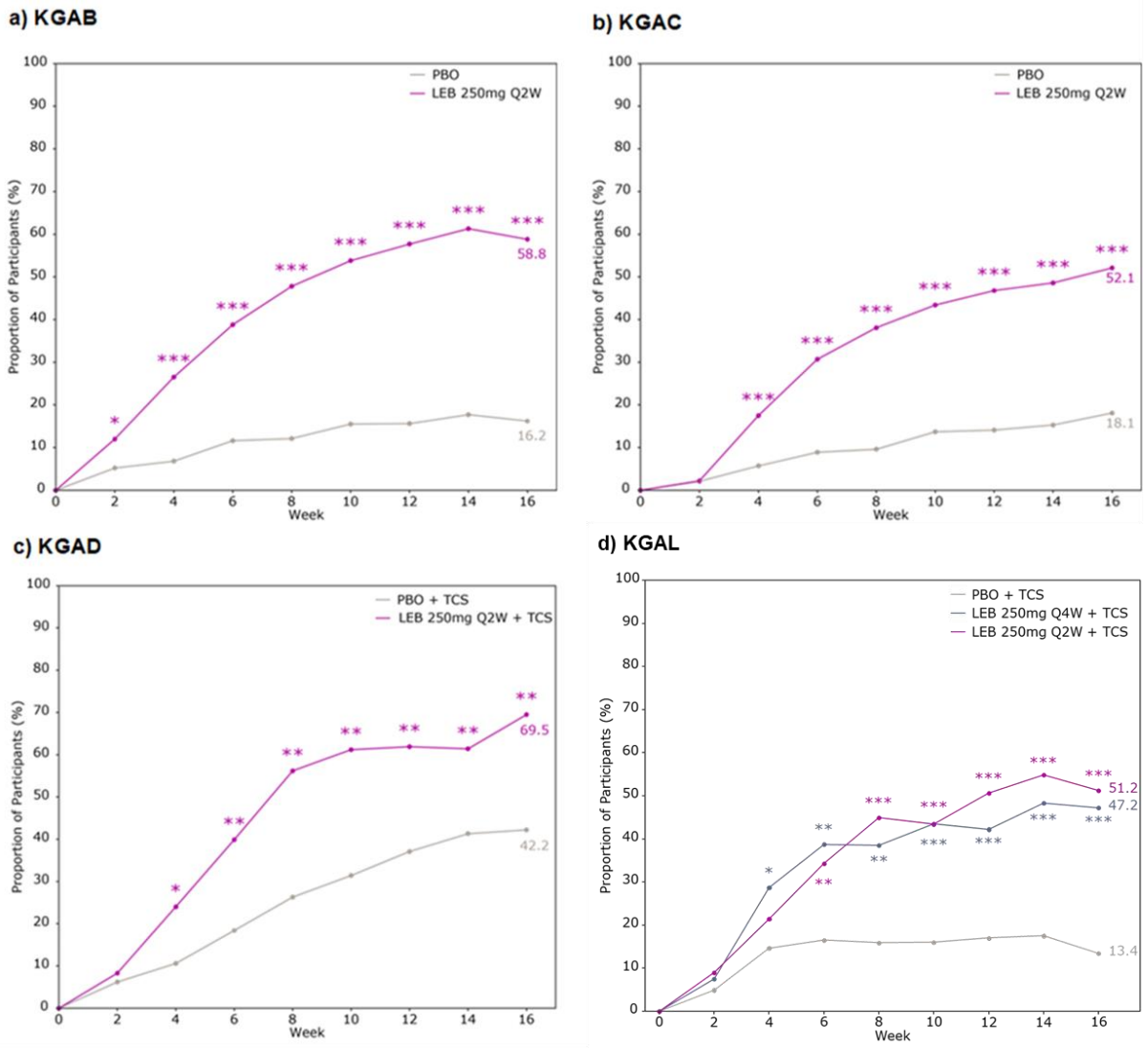
TCS 併用試験である KGAD 試験ではレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与は 6 週時からプラセボと比較して痒みの重症度を有意に軽減した（p 値は<0.001）。TCS 併用試験である KGAL 試験では、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で 2 週時、レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与で 4 週時からプラセボと比較して痒みの重症度を有意に軽減した（p 値はともに<0.001）。

早期の治療反応は頑健であり、導入期間中、治療反応は上昇傾向にあった。



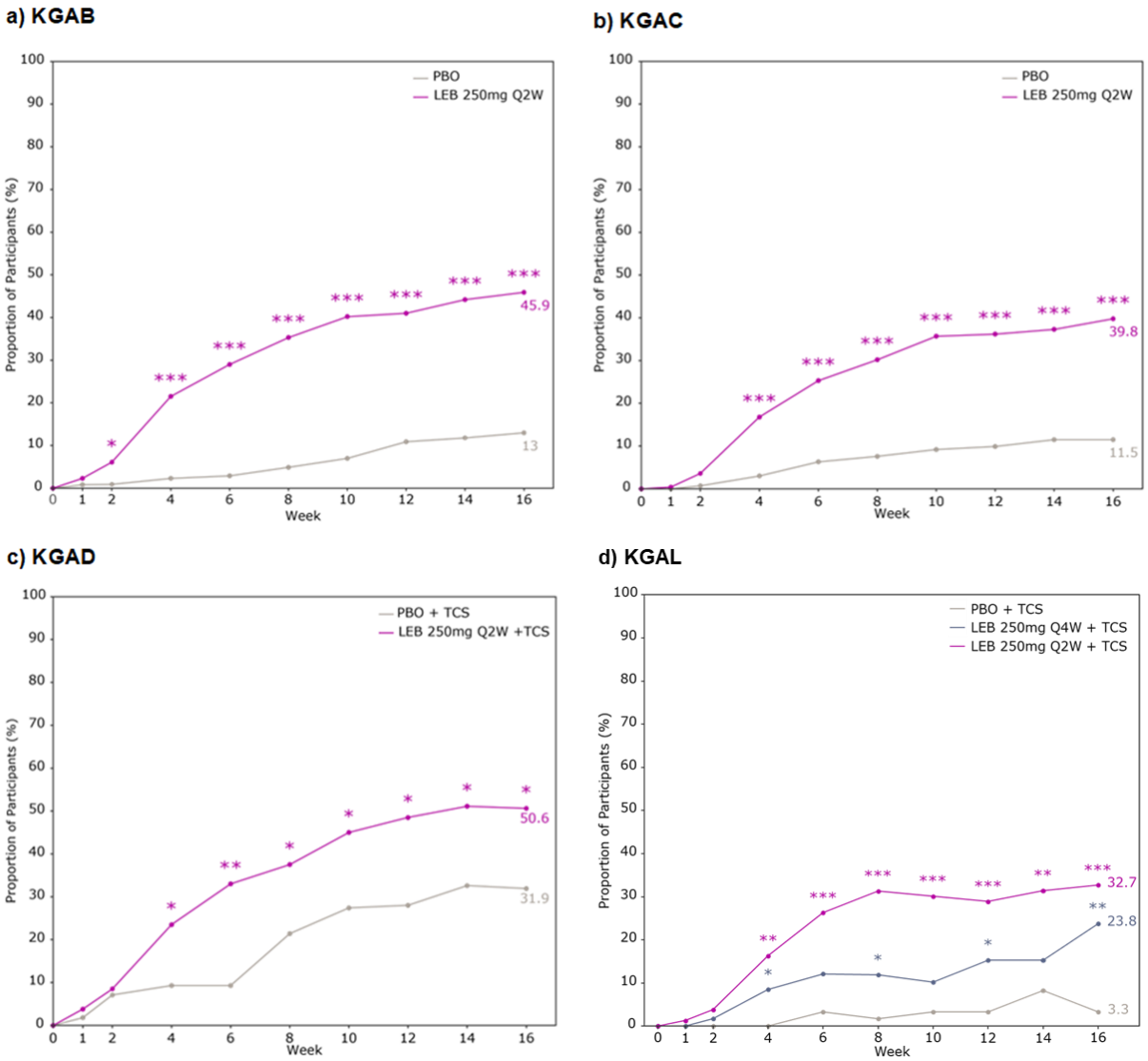
Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0,1 = IGA score of 0 or 1, with a 2-point or greater reduction from Baseline; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroid.
vs. PBO: *p <.05, **p <.01, ***p <.001.
Source: 図 2.7.3.3-1

図 2.5.4-1　　IGA 0,1 を達成した被験者の割合の 16 週時までの経時推移
（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAL 試験）
（MCMC-MI 法を用いた Primary estimand［Hybrid］）



Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction from Baseline in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
vs. PBO: *p <.05, **p <.01, ***p <.001.
Source: 図 2.7.3.3-2

図 2.5.4-2　　EASI-75 を達成した被験者の割合の 16 週時までの経時推移
（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAL 試験）
（MCMC-MI 法を用いた Primary estimand［Hybrid］）



Abbreviations: LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Pruritus/Itch NRS 4-Point Improvement = 4-point or greater improvement in Pruritus/Itch NRS, among participants with a baseline score of at least 4; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
vs. PBO: *p <.05, **p <.01, ***p <.001.
Source:図 2.7.3.3-4

図 2.5.4-3　　痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合の 16 週時までの経時推移（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAL 試験）（MCMC-MI 法を用いた Primary estimand［Hybrid］）

2.5.4.5.3.1.2　　導入期部分集団解析

KGAL 試験の導入期の部分集団解析の結果は、全体集団の結果とおおむね同様であった。IGA 0,1、EASI-75、EASI-90 を達成した被験者の割合で、体重が 60 kg 未満の被験者で体重が 60 kg 以上 100 kg 未満の被験者より治療効果が高くなる傾向が認められたが、痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合では同様の傾向は認められず、また各体重カテゴリーの被験者の例数が限られていたため、検討には限界があった。

KGAD 試験の部分集団での治療効果は、全体集団の結果と一貫していた。男女別及び地域別の解析では、数値的な差が認められたが、臨床的に意味のある差ではなかった。

KGAB 及び KGAC 試験の導入期の併合データの部分集団解析の結果は、全体集団の結果とおおむね同様であった。体重が 100 kg 以上の被験者では治療効果が低くなる傾向、体重が 60 kg 未満の被験者では治療効果が高くなる傾向が認められたが、体重カテゴリーの部分集団間に臨床的に意味のある差はなかった。

いずれの試験でも、すべての部分集団で、治療効果はレブリキズマブ群でプラセボ群と比較して一貫して正の値であった（第 2.7.3.3.1.6 項）。

2.5.4.5.3.2　維持期の結果

レブリキズマブは、主要な第 3 相試験全体で、52 週間以上の投与後の皮膚病変の重症度、痒みの重症度、痒みによる睡眠への影響、及び QOL において、導入期に得られた治療反応の持続性を示した。

TCS 併用試験である KGAL 試験で導入期にレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与され、16 週時に EASI-75 又は IGA 0,1 を達成した被験者は、レブリキズマブ 250 mg Q2W 又は Q4W のいずれの投与でも 52 週時まで治療反応を維持した。治療反応はレブリキズマブ 250 mg Q4W 及び Q2W 投与で同様に維持された。導入期にレブリキズマブ 250 mg を Q4W 投与され、16 週時に EASI-75 又は IGA 0,1 を達成した被験者は、レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与で 52 週時まで治療反応を維持した。

KGAA 試験に移行した KGAD 試験（TCS 併用試験）での 16 週時レスポンダーで、計 56 週間のレブリキズマブ投与後に治療反応を維持した被験者の割合は高かった。また、レブリキズマブ 250 mg Q2W 及び Q4W 投与で治療反応は同程度に維持された。

有効性の併合解析計画書（第 5.3.5.3.2 項）で事前に規定されているとおり、KGAB 及び KGAC 試験の個々の試験結果、並びに KGAB 及び KGAC 試験を併合した維持期主要併合セットの結果の両方を示す。本併合解析対象集団はサンプルサイズが大きかったことから、より頑健な統計解析が可能であった。維持期では、レブリキズマブ 250 mg Q2W 及び Q4W 投与の両方で、16 週時レスポンダーで導入期に認められた治療反応の維持を評価した。

KGAB 及び KGAC 試験で 16 週時に EASI-75 又は IGA 0,1 を達成した被験者は、レブリキズマブ 250 mg Q2W 及び Q4W 投与のいずれの投与でも 52 週時まで治療反応を維持した。レブリキズマブ 250 mg Q2W 及び Q4W 投与で治療反応は同程度に維持された。

これらの結果の概要を表 2.5.4-5 に示す。より詳細な全試験の維持期の結果は第 2.7.3.3.2 項に示す。

表 2.5.4-5　　52/56 週時での有効性の結果（KGAB 試験、KGAC 試験、KGAD 試験、KGAL 試験の 16 週時レスポンダー）

	KGAB (Week 52)			KGAC (Week 52)			Pooled KGAB and KGAC (Week 52)			KGAA: patients from KGAD (Week 56)		KGAL (Week 52)		
	PBO (LEB With−drawal)	LEB 250mg Q4W	LEB 250mg Q2W	PBO (LEB With-drawal)	LEB 250mg Q4W	LEB 250mg Q2W	PBO (LEB With-drawal)	LEB 250mg Q4W	LEB 250mg Q2W	LEB 250mg Q4W+TCS	LEB 250mg Q2W+TCS	LEB 250mg Q4W/ LEB 250mg Q4W + TCS	LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q4W + TCS	LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q2W + TCS
IGA 0,1 n/N(%)	10/22 (46.5)	33/45 (74.2)	34/45 (75.8)	8/16 (49.8)	26/32 (80.6)	21/32 (64.6)	18/38 (47.9)	59/77 (76.9)	55/77 (71.2)	14/16 (86.8)	28/37 (75.4)	17/23 (75.1)	9/16 (55.0)	16/24 (68.0)
Diff from PBO		28.0	29.0		32.6	13.4		29.9	22.6					
(95% CI)		(2.8, 53.2)	(4.6, 53.3)		(2.6, 62.5)	(-17.5, 44.3)		(10.5, 49.3)	(3.2, 42.0)					
[p-value]		[.030]	[.020]		[.034]	[.407]		[.003]	[.022]					
EASI 75 n/N(%)	18/30 (61.3)	49/62 (79.2)	48/61 (79.2)	19/27 (72.0)	45/53 (84.7)	39/51 (77.4)	38/57 (66.4)	94/115 (81.7)	88/112 (78.4)	24/29 (81.2)	48/56 (85.6)	33/38 (88.0)	25/33 (74.9)	26/29 (89.8)
Diff from PBO		17.9	17.5		12.8	4.8		15.5	11.6					
(95% CI)		(-2.3, 38.1)	(-4.5, 39.5)		(-9.5, 35.1)	(-17.8, 27.3)		(0.3, 30.8)	(-4.5, 27.6)					
[p-value]		[.072]	[.107]		[.238]	[.612]		[.038]	[.147]					
Pruritus/Itch NRS ≥4 point improvement n/N(%)	11/17 (65.4)	23/29 (80.4)	31/38 (81.2)	7/11 (67.6)	32/36 (88.1)	21/23 (90.3)	19/28 (66.3)	55/65 (84.7)	52/61 (84.6)	13/16 (81.3)	26/30 (87.7)	6/8 (75.0)	7/7 (100)	5/8 (62.5)
Diff from PBO		15.8	16.6		20.3	20.4		17.7	18.1					
(95% CI)		(-12.2, 43.8)	(-9.4, 42.7)		(-11.4, 52.0)	(-10.6, 51.4)		(-3.1, 38.6)	(-1.7, 37.9)					
[p-value]		[.268]	[.193]		[.159]	[.165]		[.077]	[.058]					

Abbreviations: CI = confidence interval; EASI 75 = Eczema Area and Severity Index 75% improvement from baseline; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Sources: 表 2.7.3.3-17, 表 2.7.3.3-25, 表 2.7.3.3-31 [IGA], 表 2.7.3.3-18, 表 2.7.3.3-26, 表 2.7.3.3-32 [EASI], 表 2.7.3.3-20, 表 2.7.3.3-28, 表 2.7.3.3-34 [Pruritus/Itch NRS]

2.5.4.5.3.2.1　二重盲検維持期の部分集団解析

二重盲検維持期での投与群間比較には、KGAB 及び KGAC 試験の二重盲検維持期の併合データを用いた。部分集団での維持効果は、52 週時の維持効果がレブリキズマブ 250 mg Q2W 及び Q4W 投与での同程度であることを含め、全体集団の結果とおおむね一致していた。アジア人及び体重 100 kg 以上の被験者では、全体集団と比較して数値的に低かったが、臨床的に意味のある差ではなかった（第 2.7.3.3.2.3.1.6 項）。

部分集団全体で、治療反応は、レブリキズマブ投与からプラセボ投与に切り替えた被験者と比較して、レブリキズマブ投与を継続した被験者で高かった。

2.5.4.5.3.2.2　IGA 0,1 を維持できなくなるリスク

KGAB 及び KGAC 試験の併合データでは、二重盲検維持期で IGA 0,1 を維持できなくなるリスクが、プラセボ投与と比較して、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で 47%（HR：0.53）、レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与で 67%（HR：0.33）低下した（第 2.7.3.3.2.3.1.2 項）。

2.5.4.5.3.3　エスケープ維持期（維持 16 週時エスケープ集団）の結果

KGAL、KGAB、及び KGAC 試験の導入期にプラセボ又はレブリキズマブを投与され、16 週時に IGA 0,1 及び EASI-75 のいずれも達成しなかった被験者、又はレスキュー治療を受けた被験者は、エスケープ群に移行し、非盲検下でレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与された。

導入期にレブリキズマブを投与され、16 週時に IGA 0,1 及び EASI-75 のいずれも達成しなかった被験者は、16 週時以降もレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を継続することで十分な治療反応を達成した。KGAL 試験では、エスケープ群でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を 52 週時まで継続した被験者のうち、導入期にレブリキズマブ 250 mg を Q2W 及び Q4W 投与された被験者の 27%及び 25%が IGA 0,1、63%及び 78%が EASI-75 を達成した。KGAB 及び KGAC 試験の併合データでは、エスケープ群でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を 52 週時まで継続した被験者のうち、40%が IGA 0,1、77%が EASI-75 を達成した。なお、効果不十分で投与を中止した被験者をノンレスポンダーとして取り扱った、より保守的な感度分析でも 28%が IGA 0,1、58%が EASI-75 を達成した。

導入期にプラセボを投与され、16 週時に IGA 0,1 及び EASI-75 のいずれも達成しなかった被験者（16 及び 18 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与）では、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与 16 週時（試験の 32 週時）に十分な治療反応が認められた。52 週時に、KGAL 試験では、36%が IGA 0,1、80%が EASI-75 を達成した。KGAB 及び KGAC 試験併合データでは 53%が IGA 0,1、84%が EASI-75 を達成した。

結果の詳細な説明は、第 2.7.3.3.2.1.2 項及び第 2.7.3.3.2.3.2 項を参照のこと。

2.5.4.5.3.4　青少年 AD 患者での結果

青少年での有効性の評価は、主要な海外試験である KGAB、KGAC、及び KGAD 試験の部分集団解析の結果を用いて評価した。また、青少年 AD 患者のみを対象とした KGAE 試験の結果も補足的なデータとして示した。青少年での結果は、成人での結果とおおむね一致していた。

16 週時の治療反応は、併合された KGAB 及び KGAC 試験のレブリキズマブ群の青少年（67 例）では IGA 0,1 で 47%、EASI-75 で 62%、KGAE 試験（206 例）では IGA 0,1 で 46%、EASI-75 で 73%であった。TCS を併用した KGAD 試験のレブリキズマブ群の青少年（32 例）での 16 週時の治療反応は、IGA 0,1 で 57%、EASI-75 で 88%であった。

KGAE 試験での青少年の長期データは、レブリキズマブの臨床開発プログラム全体で、成人被験者で観察されたデータとおおむね一致していた。

詳細については、第 2.7.3.3.4 項を参照のこと。

2.5.4.6　有効性の結論

レブリキズマブは、TCS 併用の有無にかかわらず、AD 患者を対象とした複数の臨床試験で、投与 16 週時の皮膚病変の重症度、痒みの重症度、痒みによる睡眠への影響、及び QOL など AD の徴候や症状、患者にとって重要な複数の患者報告アウトカムの評価項目で臨床的に意義のある有効性を示した。これらの結果は、青少年被験者を含む感度分析や部分集団でも一貫しており頑健であった。

レブリキズマブ投与による有効性は、大多数の患者で早期に認められ、持続的であった。複数の評価項目で顕著な治療反応が 4 週時までに観察された。治療反応は導入期の 16 週間を通して一貫して増加し、被験者の大多数は 52 又は 56 週時まで治療反応を維持した。KGAL 試験では 68 週時にも 52 週時と同様に治療反応を維持した（第 2.7.3.5.1.1 項）。

16 週時までにレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で十分な治療反応が得られなかった被験者が、16 週時以降もレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を継続することにより、多くの被験者が 16～52 週時までに十分な治療反応を達成し、ベネフィットを得た。KGAL 試験では 68 週時でも 52 週時の治療反応を維持した（第 2.7.3.5.1.2 項）。

全体として、レブリキズマブによる治療反応の結果は頑健であった。得られたデータから、維持期のレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与と Q4W 投与の間に臨床的に意味のある差は認められず、一旦治療反応が達成されると、より少ない頻度の用量でも十分な治療反応が維持されることが示された。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性の解析

レブリキズマブの臨床的安全性の評価には、本医薬品製造販売承認申請時点で治験総括報告書が完成していた以下の 15 試験の結果を用いた。

試験の種類	試験数	試験名
海外第 1 相試験（臨床薬理試験、生物薬剤学試験）	6 試験	KGAY 試験、KGAZ 試験、KGAM 試験、KGBA 試験、KGBB 試験、KGBG 試験
海外第 2 相試験	3 試験	KGAF 試験、KGAG 試験、KGAH 試験
海外第 3 相試験	4 試験	KGAB 試験、KGAC 試験、KGAD 試験、KGAE 試験
海外第 3 相長期継続投与試験	1 試験	KGAA 試験
国内第 3 相試験	1 試験	KGAL 試験

本 2.5.5 項では、日本人 AD 患者でのレブリキズマブの臨床的安全性を、国内第 3 相 KGAL 試験の 52 週時の結果（データ固定日：2022 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を中心に示す。KGAL 試験の 68 週時の結果（データ固定日：2023 年 [redacted] 月 [redacted] 日）は、第 2.7.4.5.10 項に示す。

また、外国人 AD 患者でのレブリキズマブの臨床的安全性を、海外併合解析の結果を用いて示す。

日本人安全性解析集団

日本人 AD 患者の安全性は、国内第 3 相 KGAL 試験の結果を用いて、以下の解析セットで評価した（第 2.7.4.1.1.2.1 項）。

- ITT 集団
- 安全性解析対象集団
- 維持主要集団
- 全レブリキズマブ安全性集団

海外試験併合解析集団

外国人 AD 患者での安全性は、以下の併合解析セットで評価した（第 2.7.4.1.1.2.2 項）。併合解析の詳細を表 2.5.5-1 に示す。

- AD ALL PC Weeks 0-16（AD 導入期プラセボ対照併合解析セット）
- AD Mono PC Weeks 0-16（AD 単独療法導入期プラセボ対照併合解析セット）
- AD TCS PC Weeks 0-16（AD TCS 併用導入期プラセボ対照解析セット）
- AD Mono PC Weeks 16-52（AD 維持期プラセボ対照併合解析セット）
- AD Mono/TCS Weeks 0-52/56（AD 導入期－維持期併合解析セット）
- AD All LEB（AD レブリキズマブ投与群併合解析セット）

本 2.5.5 項では、発現割合のほか、曝露期間で調整した発現率を 100 人年（リスク人年又は曝露人年）あたりの発現例数として評価に用いた。これらの発現率の解釈では、他の解析セットの発現率又は文献を参照することも可能としたが、解析セット間の比較又は文献との比較は、試験及び投与群に交絡があり、間接的に比較する状況下でのみ実施した。特に断りのない限り、本 2.5.5 項での「発現率」は「100 人年当たりの発現率」を示す。

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。なお、海外併合解析安全性解析では、対象集団から重大な監査所見のあった 1 実施医療機関のすべての被験者を除いた Modified 安全性解析対象集団を用いた（第 2.7.4.1.1.2.3 項参照）。

実施医療機関監査結果により安全性の主要解析から除外された 38 例のデータを含めた安全性解析対象集団で感度分析を実施し、Modified 安全性解析対象集団と比較した（第 2.7.4.2.3 項）。その結果、安全性解析対象集団の安全性プロファイルは、modified 安全性解析対象集団で認められた所見と一致することが示された。

表 2.5.5-1　　AD 患者を対象とした海外併合解析セットに含まれる試験、解析対象集団、投与期、投与群、及び対照

Analysis Set	**Studies Included**	**Treatment Period**	**Primary Analysis Population**[a]	**Pooled Treatment Groups**	**Purpose of Analysis Set**
Placebo-controlled induction period					
Atopic Dermatitis Induction Period Placebo-Controlled Analysis Set (**AD ALL PC Weeks 0-16**)	KGAF KGAB (ADvocate 1) KGAC (ADvocate 2) KGAD (ADhere)	Induction (Weeks 0-16)	AD Monotherapy and TCS Combination Modified Safety Population[b]	LEB 250mg Q2W[c] Placebo	To evaluate the induction safety profile of lebrikizumab with or without TCS
Atopic Dermatitis Monotherapy Induction Period Placebo-Controlled Analysis Set (**AD Mono PC Weeks 0-16**)	KGAF KGAB (ADvocate 1) KGAC (ADvocate 2)	Induction (Weeks 0-16)	AD Monotherapy Modified Safety Population[b]	LEB 250mg Q2W[c] Placebo	To evaluate the induction safety profile of lebrikizumab without TCS
Atopic Dermatitis TCS Combination Induction Period Placebo-Controlled Analysis Set (**AD TCS PC Weeks 0-16**)	KGAD (ADhere)	Induction (Weeks 0-16)	AD TCS Combination Modified Safety Population[b] from ADhere (KGAD)	LEB 250mg Q2W Placebo	To evaluate the induction safety profile of lebrikizumab with TCS
Maintenance period					
Atopic Dermatitis Maintenance Period Placebo-Controlled Analysis Set (**AD Mono PC Weeks 16-52**)	KGAB (ADvocate 1) KGAC (ADvocate 2)	Maintenance (Weeks 16-52)	AD Monotherapy Maintenance Period Primary Modified Safety Population[b,d]	LEB 250mg Q2W LEB 250mg Q4W Placebo (LEB Withdrawal)	To evaluate the maintenance safety profile of lebrikizumab monotherapy at Q2W or Q4W[e]

Analysis Set	Studies Included	Treatment Period	Primary Analysis Population[a]	Pooled Treatment Groups	Purpose of Analysis Set
Combined induction and maintenance period					
Atopic Dermatitis Combined Induction and Maintenance Periods Analysis Set (**AD Mono/TCS Weeks 0-52/56**)f	KGAB (ADvocate 1) KGAC (ADvocate 2) KGAD (ADhere) KGAA (ADjoin)	Induction and Maintenance (Weeks 0-52/56)	AD Monotherapy and TCS combination Modified Safety Population (Ph3)[b]	LEB 250mg Q2W only LEB Q2W/Q4W only[g] Placebo[h]	To evaluate the safety profile of lebrikizumab used up to 52/56 weeks.
Any exposure to lebrikizumab					
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Integrated Analysis Set (**AD All LEB**)[i, j]	KGAG (TREBLE) KGAH (ARBAN) KGAF KGAB (ADvocate 1) KGAC (ADvocate 2) KGAD (ADhere) KGAA (ADjoin) KGAE (ADore)	All data as of data cutoff date [redacted] 20[redacted]. All treatment periods where lebrikizumab is administered	AD All Lebrikizumab Modified Safety Population[b]	Any LEB 250mg Q2W Any LEB 250mg Q4W Any lebrikizumab[j]	To evaluate the lebrikizumab safety profile across all AD studies and identify more unusual or rare events, or events with long latency that might require further evaluation, case review, and discussion.

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.

[a] Selective sensitivity analyses will be performed using Safety Analysis Population as detailed in Section 2.7.4.1.1.2.3

[b] Modified safety population as defined in Section 2.7.4.1.1.2.3

[c] Only includes participants receiving LEB 250 mg Q2W from Study KGAF.

[d] All participants who were lebrikizumab-responders during the induction period.

[e] Lebrikizumab responders during the induction period who were re-randomized to LEB Q2W, LEB Q4W, or PBO during maintenance period (Weeks 16-52).

[f] For participants from Study KGAD, additional 40-week data from Study KGAA (up to Visit 6) was supplemented.

[g] LEB 250 mg Q2W/Q4W only refers to participants receiving LEB 250 mg Q2W during the induction period and LEB 250 mg Q4W during maintenance treatment.

[h] Including the 16-week induction period data on placebo, as well as the maintenance period placebo data for patients in Studies KGAB and KGAC who were initially randomized to placebo during the induction period, then re-randomized to placebo during the maintenance period. Data is censored after patients receive lebrikizumab treatment.

[i] The long-term extension Study KGAA is ongoing at the time of the initial submission. All available patient data from this study as of data cutoff [redacted] 20[redacted] were included in this analysis set with the exception of participants coming from feeder Study KGAK.

[j] Includes exposure to LEB 250 mg Q2W, LEB 250 mg Q4W, 125 mg single dose, 125 mg Q4W, and 250 mg single dose.

2.5.5.2　曝露状況

本申請でのレブリキズマブ曝露量は、ICH ガイドラインの要件に合致していた。

KGAL 試験では、導入期及び維持期全体で計 276 例（青少年 18 例を含む）がレブリキズマブを投与された。レブリキズマブの総曝露期間は 278.9 人年であった。

海外併合解析では、導入期及び維持期全体で計 1720 例（青少年 372 例を含む）がレブリキズマブを投与された。レブリキズマブの総曝露期間は 1637.0 人年であった。このうち、1 年以上レブリキズマブを投与された被験者は 891 例（青少年 270 例を含む）であった。1 年以上 Q2W 投与のみを受けた被験者は 744 例（青少年 246 例を含む）であった（表 2.7.4.1-5）。

2.5.5.3　有害事象

国内個別試験（KGAL 試験）

導入期での TEAE の発現割合は、レブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群ではレブリキズマブ 250 mg Q4W+TCS 群及びプラセボ+TCS 群と比較して高く、レブリキズマブ 250 mg Q4W+TCS 群とプラセボ+TCS 群では同程度であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった（表 2.5.5-2）。

維持期での TEAE の発現割合は、レブリキズマブ 250 mg Q2W/Q2W+TCS 群で最も高く、レブリキズマブ 250 mg Q2W/Q4W+TCS 群で最も低かった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象の発現割合は低かった。維持期には治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-2）。

全投与期間（導入期+維持期）に発現したほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった（表 2.7.4.2-3）。

表 2.5.5-2　有害事象の概要（導入期）（安全性解析対象集団）（KGAL 試験）

	PBO + TCS (N = 82) n (%)	**LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 81) n (%)**	**LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 123) n (%)**
All TEAEs	**52 (63.4)**	**49 (60.5)**	**93 (75.6)**
TEAEs by severity[a]			
Mild	40 (48.8)	34 (42.0)	70 (56.9)
Moderate	10 (12.2)	15 (18.5)	22 (17.9)
Severe	2 (2.4)	0	1 (0.8)
Deaths	0	0	0
SAEs	2 (2.4)	0	1 (0.8)
Treatment-related TEAEs[b]	11 (13.4)	14 (17.3)	31 (25.2)
AEs leading to discontinuation of study intervention	0	0	2 (1.6)

Abbreviations: AE = adverse event; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Participants with multiple events with different severities were counted under the highest severity.

b Relatedness as assessed by the investigator.

海外併合解析

導入期では、TEAE、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、レブリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった（表 2.5.5-3）。レブリキズマブの全体的な安全性プロファイルは、TCS 併用の有無にかかわらず同様であった。

維持期では、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群及び Q4W 群の安全性プロファイルはおおむね同様であった（表 2.7.4.2-5）。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露で、重篤な有害事象の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ 250 mg Q2W 群と同程度であった。TEAE 及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ 250 mg Q2W 群と比較して低かった（第 2.7.4.2.1.1.2.2 項）。

表 2.5.5-3　有害事象の概要（導入期）
（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		**AD Mono PC Weeks 0-16**		**AD TCS Weeks 0-16 (KGAD)**	
	PBO **N = 404** **PYE = 113.8** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W** **N = 783** **PYE = 233.3** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**PBO** **N = 338** **PYE = 94.6** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W** **N = 638** **PYE = 189.4** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**PBO+TCS** **N = 66** **PYE = 19.2** **n (%)** **[IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W+TCS** **N = 145** **PYE = 43.8** **n (%)** **[IR[a]]**
Deaths	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	0	0
SAE[b]	8 (1.9) [7.0]	10 (1.3) [4.3]	7 (2.0) [7.4]	8 (1.2) [4.2]	1 (1.5) [5.2]	2 (1.4) [4.6]
TEAE	215 (53.1) [307.0]	384 (49.2) [247.3]	192 (57.1) [342.5]	321 (50.4) [257.8]	23 (34.8) [147.0]	63 (43.4) [199.8]
Mild	98 (24.2)	201 (25.7)	86 (25.5)	169 (26.4)	12 (18.2)	32 (22.1)
Moderate	99 (24.6)	165 (21.2)	89 (26.6)	137 (21.6)	10 (15.2)	28 (19.3)
Severe	18 (4.4)	18 (2.3)	17 (5.0)	15 (2.4)	1 (1.5)	3 (2.1)
TEAE related to study treatment[c]	42 (10.4)	131 (16.8)	39 (11.7)	114 (17.9)	3 (4.5)	17 (11.7)
DC from study[b] drug due to AE	6 (1.4) [5.1]	18 (2.3) [7.9]	6 (1.8) [6.3]	15 (2.4) [8.1]	0	3 (2.1) [6.9]

Abbreviations: adj % = adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; AE = adverse event; DC = discontinuation; IR = incidence rate; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the analysis population; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; PY = patient-years; PYE = patient-years exposure; Q2W = every 2 weeks; SAE = serious adverse event; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Events per 100 PY.

[b] Including deaths.

[c] Relationship to study treatment is assessed by the investigator.

結論

KGAL 試験及び海外併合解析で発現した多くの TEAE は、軽度又は中等度であった。また、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。

2.5.5.3.1　比較的よく見られる有害事象

KGAL 試験では、比較的よく見られる TEAE はいずれかの投与群で 2%以上の被験者に報告された TEAE とした。海外併合解析では、比較的よく見られる TEAE はレブリキズマブ群の併合前のいずれかの投与群で 1%以上の被験者に報告された TEAE とした。

国内個別試験（KGAL 試験）

導入期で比較的よく見られる TEAE の発現割合は、レブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群、レブリキズマブ 250 mg Q4W+TCS 群、及びプラセボ+TCS 群で同様の傾向であった（表 2.7.4.2-6）。

以下の TEAE の発現割合が、プラセボ+TCS 群と比較してレブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群で高かった。

基本語	プラセボ群	レブリキズマブ 250 mg Q4W 群	レブリキズマブ 250 mg Q2W 群
アレルギー性結膜炎	4.9%	12.3%	17.1%
結膜炎	2.4%	6.2%	9.8%
上咽頭炎	2.4%	6.2%	5.7%
筋肉痛	0%	1.2%	4.1%

アレルギー性結膜炎及び結膜炎の詳細は、第 2.5.5.4.1 項に示す。

維持期で比較的よく見られる TEAE の発現割合は、レブリキズマブ 250 mg Q4W/Q4W+TCS 群、Q2W/Q4W+TCS 群、及び Q2W/Q2W+TCS 群で同様の傾向が認められた（表 2.7.4.2-7）。

全投与期間（導入期+維持期）では、発熱及びアレルギー性結膜炎が 20%以上の被験者に発現した（表 2.7.4.2-8）。ほとんどの発熱は治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。また、多くの発熱が COVID-19 ワクチン投与直後に発生しており、レブリキズマブ投与との特定の時間的関係性はないと考える。

海外併合解析

導入期で比較的よく見られる TEAE は、レブリキズマブ群とプラセボ群で類似していた。以下の TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で高かった（表 2.7.4.2-9、図 2.7.4.2-1）。

基本語	プラセボ群	レブリキズマブ 250 mg Q2W 群
結膜炎	1.8%	6.5%
上咽頭炎	3.2%	4.4%
頭痛	2.9%	4.4%
アレルギー性結膜炎	0.7%	1.8%
ドライアイ	0.9%	1.4%
アレルギー性鼻炎	0.2%	1.0%

維持期で比較的よく見られる TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較して Q2W 群でより頻繁に報告された毛包炎を除き、Q2W 群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4.2-10）。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露での比較的よく見られる TEAE の発現率は、COVID-19 を除き、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群と同程度であった（表 2.7.4.2-10）。レブリキズマブの長期曝露による TEAE の発現率の上昇は示されなかった。曝露期間の延長に伴う COVID-19 の発現率の上昇は予期されたものではなかったが、パンデミックの期間中に試験を実施していたこと、デルタ変異株が拡大したこと、及びパンデミックが継続したことによる可能性がある。

結膜炎の詳細は、第 2.5.5.4.1 項に示す。

結論

比較的よく見られる TEAE の発現割合は、アレルギー性結膜炎や結膜炎などの一部の事象ではプラセボ群と比較してレブリキズマブ群で高かったが、多くは各投与群で同様の傾向が認められた。

KGAL 試験及び海外併合解析の比較的よく見られる TEAE を比較した結果、アレルギー性結膜炎及び結膜炎の発現割合が海外併合解析より KGAL 試験で高い傾向が見られたが（第 2.5.5.4.1 項）、全体として日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。

2.5.5.3.2　死亡及び重篤な有害事象

死亡

KGAL 試験では死亡は認められなかった。

AD を対象としたレブリキズマブの臨床開発プログラム全体では 4 例が死亡した。いずれも、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

- KGAC 試験（プラセボ群、導入期）：心筋梗塞
- KGAC 試験（レブリキズマブ 250 mg Q2W 群、エスケープ維持期）：膵癌
- 長期継続試験である KGAA 試験（レブリキズマブ 250 mg Q2W 群）：自然死
- 非盲検試験である KGAE 試験（レブリキズマブ 250 mg Q2W 群）：心停止

レブリキズマブ群で死亡に至った有害事象に何らかの傾向は認められず、すべての死亡は試験中の異なるタイミングで発生した。

重篤な有害事象

国内個別試験（KGAL 試験）

導入期では、レブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群で 0.8%、プラセボ+TCS 群で 2.4%に以下の重篤な有害事象が認められた。レブリキズマブ 250 mg Q4W 群+TCS 群では、重篤な有害事象は認められなかった。いずれの投与群も重篤な有害事象の発現割合は低かった。

- レブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群：脳梗塞（1 例［0.8%］）
- プラセボ+TCS 群：COVID-19 及びカンピロバクター胃腸炎（それぞれ 1 例［1.2%］）

維持期では、レブリキズマブ 250 mg Q2W/Q2W+TCS 群で 3.1%、レブリキズマブ 250 mg Q4W/Q4W+TCS 群で 2.6%に以下の重篤な有害事象が認められた。レブリキズマブ 250 mg Q2W/Q4W+TCS 群では、重篤な有害事象は認められなかった。全体として重篤な有害事象の発現割合は低かった。

- レブリキズマブ 250 mg Q2W/Q2W +TCS 群：靭帯損傷（1 例［3.1%］）
- レブリキズマブ 250 mg Q4W/Q4W +TCS 群：アナフィラキシー反応（1 例［2.6%］）

全投与期間（導入期+維持期）を通して、重篤な有害事象はレブリキズマブ群の 2.9%に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

海外併合解析

プラセボ対照の解析セットで認められた重篤な有害事象で、投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。導入期に認められた重篤な有害事象は、報告されたいずれの SOC でもすべて 1 例のみに発現した。AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露では、重篤な有害事象の発現率はレブリキズマブの長期曝露により上昇しなかった。

結論

KGAL 試験では死亡は認められず、全体として AD を対象としたレブリキズマブの臨床開発プログラムでの死亡はわずかであった。いずれの症例も、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

レブリキズマブ投与による重篤な有害事象の発現割合は、KGAL 試験及び海外併合解析のいずれでも低かった。さらに、重篤な有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は、レブリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった。

2.5.5.3.3　有害事象による治験薬の投与中止

国内個別試験（KGAL 試験）

導入期では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、レブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群の 1.6%であった（表 2.5.5-2）。プラセボ群及び Q4W+TCS 群では、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

維持期では、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

全投与期間（導入期+維持期）で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、1.4%であった。

海外併合解析

導入期では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった（レブリキズマブ 250 mg Q2W 群：2.3%、プラセボ群：1.4%）（表 2.5.5-3）。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、レブリキズマブ群では結膜炎、プラセボ群ではアトピー性皮膚炎（増悪）であった。アトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合は、レブリキズマブ群（0.5%）と比較してプラセボ群（0.9%）で高かった。一方で、結膜炎の発現割合は、レブリキズマブ群及びプラセボ群で同じであった（いずれも 0.3%）。

維持期では、治験薬の投与中止に至った有害事象は Q2W 群の 1 件（0.9%）（春季カタル 1 件）、及び Q4W 群の 2 件（1.7%）（アレルギー性結膜炎 1 件及び結膜炎 1 件）が認められた。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率の長期曝露による上昇は認められなかった。

結論

KGAL 試験及び海外併合解析のいずれも、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、レブリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった。

2.5.5.4　注目すべき有害事象

すべての製品で考慮すべき潜在的な毒性、薬剤クラスに基づく潜在的所見、又は何らかの理由で規制当局から求められる可能性のある安全性事項のいずれかに当てはまる事象を、注目すべき有害事象として評価した。

各事象が注目すべき有害事象に設定された背景を第 2.7.4.4.2 項に、各事象の定義及び評価方法を表 2.7.4.7-1 に示す。

2.5.5.4.1　結膜炎及び角膜炎

国内個別試験（KGAL 試験）

導入期での結膜炎関連事象の発現割合は、プラセボ+TCS 群と比較してレブリキズマブ+TCS 群で高かった（表 2.5.5-4）。

維持期での結膜炎関連事象の発現割合は、レブリキズマブ 250 mg Q2W/Q2W+TCS 群で 12.5%、Q2W/Q4W+TCS 群で 3.0%、及び Q4W/Q4W+TCS 群で 13.2%であり、レブリキズマブ 250 mg

Q2W/Q4W+TCS 群と比較してレブリキズマブ 250 mg Q2W/Q2W+TCS 群及び Q4W/Q4W+TCS 群で高かった。

全投与期間（導入期+維持期）では、結膜炎関連事象の発現割合は 29.7%であった。

レブリキズマブ投与期間中に発現した結膜炎関連事象及び角膜炎関連事象はすべて非重篤かつ軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害の多くはレブリキズマブ投与後 3 ヵ月以内に発現しており、発現割合の経時的な増加は認められなかった（表 2.7.4.7-2）

表 2.5.5-4　結膜炎関連事象の要約（導入期）（安全性解析対象集団）（KGAL 試験）

AESIs by PT	**PBO + TCS (N = 82) n (%)**	**LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 81) n (%)**	**LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 123) n (%)**
Participants with ≥1 TEAE	**9 (11.0)**	**17 (21.0)**	**36 (29.3)**
Conjunctivitis cluster[a]	**6 (7.3)**	**15 (18.5)**	**32 (26.0)**
Conjunctivitis	*2 (2.4)*	*5 (6.2)*	*12 (9.8)*
Conjunctivitis allergic	*4 (4.9)*	*10 (12.3)*	*21 (17.1)*
Conjunctivitis bacterial	*0*	*2 (2.5)*	*0*
Giant papillary conjunctivitis	*1 (1.2)*	*0*	*0*
Conjunctivitis viral	*0*	*0*	*0*
Keratitis cluster	**0**	**0**	**0**

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; PT = Preferred Term; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TEAE = treatment-emergent adverse event; TCS = topical corticosteroids.

a Conjunctivitis cluster includes the following PTs: conjunctivitis, conjunctivitis allergic, conjunctivitis bacterial, conjunctivitis viral, and giant papillary conjunctivitis.

b Keratitis cluster includes the following preferred terms: keratitis, atopic keratoconjunctivitis, allergic keratitis, ulcerative keratitis, and vernal keratoconjunctivitis.

海外併合解析

導入期では、結膜炎関連事象、角膜炎関連事象、眼症状関連事象、ドライアイ関連事象、及び眼瞼炎（PT）の発現割合が、レブリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.5.5-5）。投与期間を通じて、これらの TEAE はすべて非重篤であり、ほとんどが軽度又は中等度で、治験薬の投与中止には至らなかった。結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害の大部分は 16 週時までに発現しており、発現割合の経時的な増加は認められなかった。

維持期での結膜炎関連事象の発現割合は、プラセボ群（8.3%）と比較してレブリキズマブ 250 mg Q4W 群（10.1%）で高く、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群（1.8%）で低かった。最も発現割合の高かった結膜炎関連事象は、アレルギー性結膜炎及び結膜炎であった（表 2.7.4.4-8）。結膜炎関連事象はすべて軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った結膜炎関連事象は、レブリキズマブ 250 mg Q4W 群で結膜炎が 1 例（0.9%）に 1 件、アレルギー性結膜炎が 1 例（0.8%）に 1 件認められた。角膜炎関連事象では、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群の 1 例で治験薬の投与中止に至った高度の春季カタルが認められた。その他に治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

導入期+維持期では、治験薬投与開始から 52 週間にわたり、結膜炎及び角膜炎がそれぞれレブリキズマブ 250 mg Q2W 群の 12.3%（100 人年当たり 18.3）及び 0.7%（100 人年当たり 1.0）に報告された（表 2.7.4.4-8）。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露で、結膜炎及び角膜炎の発現率は導入期のレブリキズマブ群と比較して全レブリキズマブ群で低かった。

結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害のほとんどは、点眼薬（抗アレルギー薬や抗菌薬など）の使用により転帰は回復であった。結膜炎関連事象、角膜炎関連事象、眼症状関連事象、ドライアイ関連事象、及び眼瞼炎（PT）を発現したレブリキズマブ群の被験者では、結膜炎関連の有害事象が報告されなかった被験者と比較して、結膜炎又は顔面皮膚炎の既往歴を有する割合が高かった（第 2.7.4.4.2.1.2 項）。この割合には、レブリキズマブ群の投与レジメンの間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

表 2.5.5-5　結膜炎関連眼障害の要約（導入期）
（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		**AD Mono PC Weeks 0-16**		**AD TCS Weeks 0-16 (KGAD)**	
Participants with ≥1 TEAE **Event cluster** Preferred Term	**PBO** **N = 404** **PYE = 113.8** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W** **N = 783** **PYE = 233.3** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**PBO** **N = 338** **PYE = 94.6** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W** **N = 638** **PYE = 189.4** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**PBO+TCS** **N = 66** **PYE = 19.2** **n (%) [IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W+TCS** **N = 145** **PYE = 43.8** **n (%) [IR[a]]**
Conjunctivitis cluster	10 (2.5) [8.9]	67 (8.5) [30.6]	10 (3.0) [10.9]	60 (9.3) [33.7]	0	7 (4.8) [16.5]
Conjunctivitis	7 (1.8) [6.2]	51 (6.5) [22.8]	7 (2.1) [7.6]	44 (6.8) [24.2]	0	7 (4.8) [16.5]
Conjunctivitis allergic	3 (0.7) [2.6]	14 (1.8) [6.1]	3 (0.9) [3.2]	14 (2.2) [7.5]	0	0
Conjunctivitis bacterial	0	3 (0.4) [1.3]	0	3 (0.5) [1.6]	0	0
Keratitis cluster	1 (0.3) [0.9]	5 (0.6) [2.2]	1 (0.3) [1.1]	4 (0.6) [2.1]	0	1 (0.7) [2.3]
Keratitis	1 (0.3) [0.9]	1 (0.1) [0.4]	1 (0.3) [1.1]	1 (0.2) [0.5]	0	0
Vernal keratoconjunctivitis	0	2 (0.2) [0.8]	0	1 (0.2) [0.5]	0	1 (0.7) [2.3]
Atopic keratoconjunctivitis	0	2 (0.3) [0.9]	0	2 (0.3) [1.1]	0	0
Ocular symptoms cluster	1 (0.2) [0.9]	9 (1.1) [3.9]	1 (0.3) [1.1]	7 (1.1) [3.7]	0	2 (1.4) [4.6]
Dry Eye cluster	4 (0.9) [3.4]	12 (1.5) [5.2]	4 (1.1) [4.2]	8 (1.2) [4.3]	0	4 (2.8) [9.3]
Blepharitis	1 (0.2) [0.9]	6 (0.8) [2.6]	1 (0.3) [1.1]	5 (0.8) [2.6]	0	1 (0.7) [2.3]

Note: Conjunctivitis as identified in this table refers broadly to several ocular symptoms and disorders including blepharitis, conjunctivitis of various etiologies (that is, bacterial, viral, allergic), and dry eye.
Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; PY = patient-years; PYE = patient-years of exposure; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Events per 100 PY.
Sources: SCS Table 2.7.4.38

日本人患者及び外国人患者での安全性の比較

結膜炎関連事象の発現割合は、プラセボ群とレブリキズマブ群の両方で、海外併合解析と比較して KGAL 試験で高い傾向が見られたため、結膜炎に影響を及ぼす可能性のある要因を検討した。その結果、KGAL 試験と海外併合解析では、結膜炎関連事象の発現有無別での結膜炎関連事象の既往を有する被験者の割合、ベースラインでの結膜炎関連事象の既往を有する被験者の割合、ベースラインでの EASI スコアの平均値、及び AD の平均罹病期間に差が認められた（第 2.7.4.4.2.1.3 項）。

レブリキズマブやデュピルマブなど、IL-4 や IL-13 のシグナル伝達を阻害する生物学的製剤を投与された AD 患者では、プラセボ群と比較して結膜炎を発症するリスクが高いとの報告がある（Wollenberg et al. 2022）。また、AD に対する生物学的製剤の投与有無に限らず、結膜炎関連事象の既往の有無、ベースラインの疾患活動性、AD 罹病期間などの背景が、AD 患者での結膜炎の発現に影響する可能性も示唆されている（Akinlade et al. 2019; Wollenberg et al. 2022）。AD を対象としたレブリキズマブの臨床開発プログラムでも、患者背景の差が KGAL 試験とその他の試験での結膜炎発現割合の差に影響を及ぼした可能性があると推測する。

その他にも、花粉や、微小粒子状物質（PM2.5）などの大気汚染物質がアレルギー性結膜炎の発症に影響するとの報告がある（Mimura et al. 2014、Thong 2017）。日本では、春期や秋期に花粉が飛散することや、花粉の飛散が少ない時期でも大気汚染物質の曝露を受けることが知られており（Mimura et al. 2014）、これらの曝露も KGAL 試験とその他の試験での結膜炎発現割合の差に影響を及ぼした可能性があると推測する。

結論

KGAL 試験及び海外併合解析では、プラセボ群とレブリキズマブ群で、結膜炎関連事象及び角膜炎関連事象の発現割合に臨床的に意味のある違いが認められた。結膜炎のリスクに関する適切な情報は添付文書などの適正使用資材に記載する。

また、結膜炎関連事象の発現割合は、プラセボ群とレブリキズマブ群の両方で、海外併合解析と比較して KGAL 試験で高い傾向が見られた。日本人患者と外国人患者での発現割合の差の要因は明確ではないが、結膜炎関連事象の既往を有する被験者の割合の差、ベースラインでの EASI スコアの平均値の差、AD の平均罹病期間の差、及び日本で飛散する花粉や大気汚染物質の影響などによるものと考えられた。KGAL 試験で発現した結膜炎関連事象はすべて非重篤かつ重症度は軽度又は中等度で、ほとんどが点眼薬により治療が可能であり、治験薬の投与中止には至らなかった。したがって、KGAL 試験と海外併合解析との結膜炎関連事象の発現割合の差は、臨床的に重要な差ではないと考える。

2.5.5.4.2　ヘルペス感染及び関連する寄生虫（蠕虫）感染を含む感染症

国内個別試験（KGAL 試験）

SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現割合は、導入期ではプラセボ+TCS 群（34.1%）と比較して、レブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群（30.1%）及び Q4W+TCS 群（25.9%）で低かった。全投与期間（導入期+維持期）での TEAE の発現割合は 52.5%であった。これらの感染症のほとんどは軽度又は中等度であった。

ヘルペス感染の TEAE の発現割合は、導入期ではレブリキズマブ+TCS 群とプラセボ+TCS 群とで同程度であった（レブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群：4.9%、レブリキズマブ 250 mg Q4W+TCS 群：4.9%、プラセボ+TCS 群：3.7%）。全投与期間（導入期+維持期）での TEAE の発現割合は 13.4%であった。

寄生虫症の TEAE は認められなかった。

すべての日和見感染の可能性がある TEAE の医学的レビューを盲検下で実施した。いずれも表 2.7.4.7-1 で記載した日和見感染の定義（Winthrop et al. 2015）に基づき、日和見感染ではないと判断された。

皮膚感染の TEAE の発現割合は、導入期ではプラセボ+TCS 群（17.1%）と比較してレブリキズマブ 250 mg 群（Q2W+TCS 群：7.3%、Q4W+TCS 群：8.6%）で低かった。全投与期間（導入期+維持期）での TEAE の発現割合は 13.4%であった。

重篤な感染症は、導入期のレブリキズマブ群では認められず、プラセボ+TCS 群で 2 例（2.4%）に認められた（表 2.7.4.2-13）。報告された TEAE は、COVID-19 及びカンピロバクター胃腸炎が各 1 例であった。これらの事象はいずれも治験薬の投与中止には至らなかった。全投与期間（導入期+維持期）では、重篤な感染症は 3 例（1.1%）に発現した（表 2.7.4.2-15）。データカットオフ時点で、すべての事象が回復に至った。

海外併合解析

導入期でプラセボ群と比較してレブリキズマブ群で発現割合が高かった SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE のうち、最も発現割合が高かった事象は、上咽頭炎（レブリキズマブ群：4.4%、プラセボ群：3.2%）及び帯状疱疹（レブリキズマブ群：0.6%、プラセボ群：0%）であった。維持期での SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現割合は、Q4W 群（30.5%）と比較して、Q2W 群（20.4%）及びプラセボ群（20.1%）で低く、Q2W 群とプラセボ群で同程度であった。AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露では、感染症の TEAE の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、全レブリキズマブ群で低かった。発現した感染症のほとんどは軽度又は中等度であり、非重篤であった。

ヘルペス感染の発現割合は、導入期では投与群間で同程度であったが（レブリキズマブ群：2.9%、プラセボ群：3.7%）、帯状疱疹はレブリキズマブ群でのみ報告された。維持期でのヘルペス感染の TEAE の発現割合は、プラセボ群（3.3%）及び Q2W 群（2.7%）と比較して、Q4W 群（5.9%）で高かった。AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露では、ヘルペス感染の TEAE の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、全レブリキズマブ群で低かった。

寄生虫症の TEAE は、導入期及び維持期（16 週～52 週時）のレブリキズマブ群及びプラセボ群のいずれでも認められなかった。AD Mono/TCS Weeks 0 to 52/56 で、寄生虫症（回虫症及び蟯虫症）がレブリキズマブ 250 mg Q2W/Q4W 群で 1 例に報告された。本事象を除き、AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露で寄生虫症の TEAE は認められなかった。

すべての日和見感染の可能性がある TEAE の医学的レビューを盲検下で実施した。いずれも表 2.7.4.7-1 で記載した日和見感染の定義（Winthrop et al. 2015）に基づき、日和見感染ではないと判断された。

皮膚感染の TEAE の発現割合は、導入期ではプラセボ群（5.9%）と比較してレブリキズマブ群（2.2%）で低かった。維持期では、プラセボ群（1.6%）と比較して、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群（3.6%）及び Q4W 群（3.4%）で高かった。レブリキズマブ 250 mg Q2W 群及び Q4W 群の皮膚感染の TEAE の発現割合は同程度であった。AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露では、TEAE の発現割合は導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ 250 mg Q2W 群（2.2%）と比較して、全レブリキズマブ群で数値的に高かった。

導入期では、プラセボ群の 1 例（0.2%）が、右肢の蜂巣炎及び敗血症の計 2 件の重篤な有害事象を発現した。レブリキズマブ群の 1 例（0.1%）が高度かつ重篤な有害事象の大腸感染を発現した。維持期では、SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は報告されなかった。導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）では、上述の事象に加え、SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象が 4 例で 5 件報告された。AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露で上述の事象のほかに発現した SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象はなかった。

結論

ヘルペス感染及び関連する寄生虫（蠕虫）感染を含む感染症の KGAL 試験と海外併合解析の結果を比較し、日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。

全体として、「ヘルペス感染及び関連する寄生虫（蠕虫）感染を含む感染症」に関する所見は、TCS 併用の有無にかかわらずレブリキズマブ投与で一貫していた。レブリキズマブ 250 mg Q2W 群及び Q4W 群の投与レジメン間で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.5.5.4.3　好酸球増加症及び好酸球関連障害

国内個別試験（KGAL 試験）

好酸球増加症及び好酸球増加障害の TEAE は認められなかった。導入期に投与開始後のいずれかの時点で血中好酸球数のカテゴリーがベースラインより高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ+TCS 群（26.8%）と比較してレブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群（32.5%）及び Q4W+TCS 群（40.7%）で高かった。この割合は海外併合解析と比較して KGAL 試験のプラセボ+TCS 群及びレブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群で高い傾向が見られたが、ベースラインからの平均変化量は小さく、TEAE と判断された変動は認められないため、臨床的に意味のある差ではないと考えられる。

全投与期間（導入期+維持期）に投与開始後のいずれかの時点でのカテゴリーがベースラインより高値にシフトした被験者の割合は、46.4%であった。

海外併合解析

導入期の好酸球増加症の TEAE の発現割合は低く、レブリキズマブ群（0.6%）とプラセボ群（0.8%）で同程度であった。これらの事象はすべて非重篤であり、軽度又は中等度で、治験薬の投与中止には至らなかった。好酸球関連障害の TEAE は報告されなかった。

投与開始後の血中好酸球が基準値上限を超えた被験者の割合はプラセボ群（11.7%）と比較してレブリキズマブ群（20.3%）で高かった。このうちレブリキズマブ群の 1 例で好酸球増加症が TEAE として報告されたが、一時的な事象であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

維持期では、好酸球増加症の TEAE 及び好酸球関連障害は報告されなかった。ベースライン（16 週時）以降のいずれかの時点での血中好酸球が増加した被験者の割合は、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群（5.5%）及び Q4W 群（6.0%）で同程度であり、プラセボ群（2.7%）と比較して高かった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露では、投与開始後のいずれかの時点で血中好酸球が増加した被験者の割合（23.7%）は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と同程度であった。好酸球関連障害の TEAE は報告されなかった。

結論

好酸球増加症及び好酸球関連障害の KGAL 試験と海外併合解析の結果を比較し、日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。

2.5.5.4.4　過敏症反応

国内個別試験（KGAL 試験）

即時型過敏症反応の可能性のある TEAE の発現割合は、導入期ではプラセボ+TCS 群（2.4%）とレブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群（4.9%）及び Q4W+TCS 群（1.2%）で同程度であった。いずれも重症度は軽度又は中等度であった。全投与期間（導入期+維持期）では、即時型過敏症反応の可能性がある TEAE は 5.1%に発現した。最も多く発現した TEAE はアレルギー性結膜炎（3.6%）であった。アナフィラキシーは報告されなかった。

非即時型過敏症反応の可能性のある TEAE の発現割合は、導入期ではプラセボ+TCS 群（7.3%）と比較してレブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS（15.4%）群及び Q4W+TCS 群（16.0%）で高かった。重症度はプラセボ+TCS 群の 1 例を除き、いずれも軽度又は中等度であった。全投与期間（導入期+維持期）では、非即時型過敏症反応の可能性がある TEAE は、21.7%に発現した。最も多く発現した TEAE はアレルギー性結膜炎（17.4%）であった。維持期に、レブリキズマブ 250 mg Q4W/Q4W+TCS 群の 1 例（0.4%）で、高度かつ重篤なアナフィラキシー反応が報告された。本被験者はアナフィラキシー反応の発現前から中等度の食物アレルギー（[redacted]アレルギー）と診断されており、アナフィラキシー反応もレブリキズマブ投与翌日の[redacted]摂取直後に認められたものであった。治験担当医師は、アナフィラキシー反応の主な原因は[redacted]食品の摂取によるものと考えたが、被験者が[redacted]摂取時に必ずアナフィラキシーを起こすわけではないことから、アナフィラキシー反応と治験薬との因果関係は否定できないと判断した。本被験者はデータカットオフ時点で[redacted]製品の摂食を避けて治験薬の投与を継続していた。本事象による治験薬の投与中断及び中止には至らなかった。なお、本被験者は治験終了まで治験薬の投与を継続した。

海外併合解析

導入期の過敏症反応の発現割合は、レブリキズマブ群にプラセボ群と比較して臨床的に意味のある差は認められなかった。アトピー性皮膚炎（増悪、大部分は原疾患と関連あり）以外には、過敏症反応の可能性のある TEAE に特定の傾向は認められなかった。維持期で報告された即時型過敏症反応の可能性がある TEAE の発現割合は、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群で 1.8%、レブリキズマブ 250 mg Q4W 群で 1.7%であり、プラセボ群では認められなかった。AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露での即時型過敏症反応の可能性がある TEAE の発現割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群（2.8%）と同程度（3.2%）であった。即時型過敏症の重篤な有害事象及びアナフィラキシーはいずれも認められなかった。

非即時型過敏症反応の可能性がある TEAE の発現割合は、導入期ではプラセボ群（17.1%）と比較してレブリキズマブ群（9.9%）で低かった。報告された TEAE のほとんどはアトピー性皮膚炎（増悪）及びアレルギー性結膜炎であった。維持期で報告された非即時型過敏症反応の可能性がある TEAE の発現割合は、Q4W 群（14.4%）とプラセボ群（13.3%）で同程度であり、Q2W 群（7.1%）では Q4W 群及びプラセボ群と比較して低かった。AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露での非即時型過敏症反応の可能性がある TEAE の発現割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（9.9%）と比較して高かった（13.8%）。治験薬の投与中止に至った非即時型過敏症反応の可能性がある TEAE が 18 例で報告され、そのほとんどはアトピー性皮膚炎（増悪）又はアレルギー性結膜炎であった。

非即時型過敏症として、重篤な有害事象のスティーヴンス・ジョンソン症候群が 1 件報告された。本被験者は以前にも[redacted]+[redacted]投与に対するスティーヴンス・ジョンソン症候群の既往歴があり、レブリキズマブ単回投与及び本事象の既知の誘引物質である[redacted]+[redacted]投与後に発現していた。本被験者は治療を受けて回復した。治験担当医師は、本事象は治験薬との因果関係はないと判断し、原因として既知の[redacted]+[redacted]に対するアレルギーを報告した。レブリキズマブ投与との時間的関係性から、治験薬の投与は中止された。

結論

過敏症反応の KGAL 試験と海外併合解析の結果を比較し、日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。

2.5.5.4.5　注射部位反応

国内個別試験（KGAL 試験）

導入期の注射部位反応の発現割合は、レブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群（5.7%）とプラセボ+TCS 群（4.9%）で同程度であった。レブリキズマブ 250 mg Q4W+TCS 群では、注射部位反応の報告はなかった。発現した TEAE はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

維持期での注射部位反応の発現割合はレブリキズマブ 250 mg Q2W/Q2W+TCS 群で 9.4%、レブリキズマブ 250 mg Q2W/Q4W+TCS 群で 9.1%、レブリキズマブ 250 mg Q4W/Q4W+TCS 群で 5.3%

であった。発現した TEAE は、レブリキズマブ 250 mg Q4W/Q4W+TCS 群で 1 例に発現した中等度の注射部位紅斑を除き、すべて軽度であった。

全投与期間（導入期+維持期）での注射部位反応の発現割合は、6.9%であった。

海外併合解析

導入期の注射部位反応の発現割合は、TCS 併用の有無にかかわらず、プラセボ群（1.5%）と比較してレブリキズマブ 250 mg Q2W 群（2.6%）で数値的に高かった。TCS 併用投与群（AD TCS Weeks 0-16）での注射部位反応の発現割合は、プラセボ+TCS 群で 1.5%、レブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群で 2.8%であった。用量による違いは認められなかった。注射部位反応のほとんどは軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

維持期では、レブリキズマブ 250 mg Q4W 群の 1 例で注射部位蕁麻疹が報告された。この注射部位蕁麻疹は軽度で、治験薬の投与中止には至らなかった。その他に報告された注射部位反応はなかった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露では、注射部位反応の TEAE の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、全レブリキズマブ群で低かった。注射部位反応の発現率は経時的に減少した。

結論

レブリキズマブ群での注射部位反応の発現割合は、海外併合解析と比較して KGAL 試験で高い傾向が見られたが、KGAL 試験のレブリキズマブ群とプラセボ群では同程度であった。また、日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。

2.5.5.4.6　アトピー性皮膚炎（増悪）

AD に関連する有害事象は、必ずしも AD 患者集団でレブリキズマブ投与時に発生する安全性シグナルとは限らず、疾患の進行又は有効性の欠如に該当する可能性がある。本 2.5.5.4.6 項では、表 2.7.4.7-1 に示す定義に基づき「アトピー性皮膚炎（増悪）」に該当する有害事象の発現状況を記載する。

なお、本 2.5.5.4.6 項では、治験薬投与開始後にアトピー性皮膚炎が増悪した TEAE を示す場合は「アトピー性皮膚炎（PT）（増悪）」と記載し、表 2.7.4.7-1 に示す定義に従い評価した注目すべき有害事象を示す場合は「アトピー性皮膚炎（増悪）」と記載する。

国内個別試験（KGAL 試験）

導入期のアトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合はレブリキズマブ 250 mg Q4W+TCS 群（3.7%）とプラセボ+TCS 群（2.4%）で同程度であった。レブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群では、アトピー性皮膚炎（増悪）の報告はなかった。プラセボ群の 1 例で発現した TEAE の重症度は高度であったが、その他の TEAE は軽度又は中等度であった。プラセボ+TCS 群及びレブリキズマブ 250 mg Q4W+TCS 群でのアトピー性皮膚炎（増悪）の全体的な発現割合は低く、これは TCS の併用による可能性が高い。

全投与期間（導入期+維持期）でのアトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合は、1.1%であった。

海外併合解析

導入期でのアトピー性皮膚炎（増悪）を示す TEAE、特にアトピー性皮膚炎（PT）（増悪）の発現割合は、TCS 併用の有無にかかわらず、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群（6.4%）と比較してプラセボ群（18.9%）で高かった。ほとんどの TEAE は非重篤で軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。TCS 併用投与群（AD TCS Weeks 0-16）でのアトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合は、レブリキズマブ+TCS 群（2.1%）と比較してプラセボ+TCS 群（6.1%）で高かった。プラセボ群及びレブリキズマブ 250 mg Q2W 群でのアトピー性皮膚炎（増悪）の全体的な発現割合は、レブリキズマブ単独投与試験と比較してレブリキズマブ+TCS 投与試験で低く、これは TCS の併用による可能性が高い。

維持期でのアトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合は、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群（4.4%）及び Q4W 群（5.9%）と比較してプラセボ群（11.7%）で高かった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露では、レブリキズマブ群のアトピー性皮膚炎（増悪）の発現率は、導入期と比較して全レブリキズマブ群で低かった。

結論

TCS を併用している KGAL 試験及び海外併合解析の AD TCS Weeks 0-16 では、アトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合はプラセボ群とレブリキズマブ群で共に低く、いずれも TCS の併用による可能性が高いと考える。アトピー性皮膚炎（増悪）の KGAL 試験と海外併合解析の結果を比較し、日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。

2.5.5.4.7　肝機能関連の安全性

国内個別試験（KGAL 試験）

導入期では、ALT 高値（ULN の 3 倍以上）がプラセボ+TCS 群で認められたが（1.2%）、レブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群では認められなかった。ALT 値が ULN の 5 倍以上及び 10 倍以上にシフトした被験者は認められなかった。総ビリルビン高値（ULN の 1 倍超 2 倍未満）がプラセボ+TCS 群で認められたが（1.2%）、レブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群では認められなかった。AST 値及び ALP 値の異常は認められなかった。

全投与期間（導入期+維持期）では、ALT 高値（ULN の 3 倍以上）が全レブリキズマブ群の 0.7%に認められた。その他の肝機能パラメータに異常は認められなかった。

海外併合解析

レブリキズマブ投与は、肝臓関連の重篤な有害事象及び TEAE のリスク増加と関連しなかった。導入期では、肝臓関連の TEAE の発現割合はプラセボ群（0%）と比較してレブリキズマブ群（1.1%）で高かった。これらの被験者の大多数では、一時的な上昇であったこと、ベースライン時に上昇が認められていたこと、被験者が肝臓関連の既往歴を有していた、又は交絡因子が存在していたことが示された。ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。維持期での肝臓関連有害事象の発現割合は、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群で 0.9%、レブリキズマブ 250 mg Q4W 群で 2.6%、プラセボ群で 1.6%であった。AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露での肝臓関連の TEAE の発現割合は 2.8%であった。

導入期に、レブリキズマブ群及びプラセボ群で ALT 値が ULN の 3 倍以上又は 5 倍以上に上昇した被験者の割合は、いずれも低かった（第 2.7.4.4.2.7.2.2 項）。ULN の 10 倍以上の ALT 値の上昇は認められなかった。AST 値が ULN の 3 倍以上に上昇した被験者の割合は、投与群間で同程度であった。ULN の 5 倍以上の AST 値の上昇は認められなかった。レブリキズマブ群及びプラセボ群で、ULN の 2 倍以上に総ビリルビン値及び ALP 値が上昇した被験者の割合も低かった（0.5%未満）。

維持期では、肝臓関連の臨床検査値の治験薬投与後の変動は稀であり、差異は認められなかった。全体として、レブリキズマブ群にトランスアミナーゼの臨床的に重要な上昇のエビデンスは認められず、AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露では肝臓関連の臨床検査値が治験薬投与後に変動した被験者の割合は低かった。

薬物性肝障害、肝細胞障害、胆汁うっ滞性肝障害、及び肝障害は認められなかった。全体として、肝臓関連の臨床検査値が変動した被験者の割合は低く、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（表 2.7.4.4-30）。長期継続試験中に、1 例が Hy’s law の基準に該当した。肝障害のパターンは、門脈圧亢進症を合併している可能性のある進行性アルコール関連肝疾患と一致しており、薬物性肝障害ではなかった。

作用機序に基づく妥当性の欠如、TEAE 及び重篤な有害事象の発現割合が低いこと、治験薬を投与中止した被験者の割合が低いこと、薬物性肝障害が認められないこと、並びに臨床検査値が変動した被験者の割合が低いことから、肝臓関連事象がレブリキズマブに関連するとは判断されなかった。

結論

肝機能関連の安全性の KGAL 試験と海外併合解析の結果を比較し、日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。

2.5.5.4.8　自殺念慮又は自傷行為

国内個別試験（KGAL 試験）

SMQ「自殺／自傷」の TEAE は認められなかった。

海外併合解析

AD を対象としたレブリキズマブの臨床開発プログラム全体で、SMQ「自殺／自傷」の事象は自殺念慮が 2 件（0.1%）認められた。1 件は導入期に認められ、もう 1 件の急性ストレス因子に関連する重篤な自殺念慮は長期継続試験で認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係はなく、治験薬の投与中止には至らなかった。

結論

AD を対象としたレブリキズマブの臨床開発プログラムの被験者データから、レブリキズマブの投与を受けた被験者の自殺又は自傷のリスク増加は示唆されなかった。

2.5.5.4.9　悪性腫瘍

国内個別試験（KGAL 試験）

全投与期間（導入期+維持期）で 1 例（0.4%）に重篤なホジキン病が認められ、治験薬の投与中止に至った。本事象は、治験担当医師により、治験薬との因果関係はないと判断された。

海外併合解析

導入期又は維持期に NMSC を除く悪性腫瘍は認められなかった。導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）では、TCS 併用の有無にかかわらず、NMSC の発現割合は両投与群で共に低かった（レブリキズマブ群：0.3%、プラセボ群：0.5%）。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露では、レブリキズマブ群の 13 例（0.8%）に 20 件の NMSC 及び NMSC を除く悪性腫瘍が認められた。そのうち 8 例は NMSC を除く悪性腫瘍であった。KGAC 試験のエスケープ維持期に、肝臓及び骨への転移を伴う膵癌で 1 例が死亡した（第 2.7.4.2.1.6.2 項）。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。KGAC 試験の 1 例で 438 日目（KGAA 試験に移行後 73 日目）に報告された浸潤性乳癌は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

NMSC は概して顕著ではなく、局所的であり、投与群間で発現割合が同程度であった。いずれの NMSC も非重篤で軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係はなく、治験薬の投与中止には至らなかった。

結論

AD を対象としたレブリキズマブの臨床開発プログラムのデータでは、レブリキズマブ群での悪性腫瘍のリスク増加は示唆されなかった。

2.5.5.5　臨床検査

注目すべき有害事象に関連する臨床検査パラメータの結果は、以下の各項に示す。

- 好酸球増加症及び好酸球関連障害（第 2.5.5.4.3 項）
- 肝機能検査値異常（第 2.5.5.4.7 項）

ホルモン検査の結果は第 2.7.4.5 項に示す。その他の生化学的検査及び血液学的検査の結果は、第 2.7.4.3 項に示す。

レブリキズマブを投与された被験者とプラセボを投与された被験者で、血液学的検査及び生化学的検査パラメータの変化に臨床的に意味のある違いは認められなかった。複数のパラメータでは、レブリキズマブを投与された被験者とプラセボを投与された被験者で、治験薬投与後の低値、高値、又はその他の異常値を示した被験者の割合に差が認められたが、ベースラインからの平均変化量は小さく、臨床的に意味のある差ではなかった。

2.5.5.6　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

国内個別試験（KGAL 試験）

血圧、脈拍数、体重に関して臨床的に意味のある変化はレブリキズマブ群で認められなかった。

海外併合解析

治験薬投与後に収縮期血圧が高値にシフトした被験者の割合は、導入期のいずれの時点でもプラセボ群と比較してレブリキズマブ群で高かったが、収縮期血圧及び拡張期血圧の推移図からは、血圧の経時的な推移にレブリキズマブ群とプラセボ群の間で意味のある違いは認められなかった。高血圧の TEAE の発現割合はプラセボ群及びレブリキズマブ群で同程度であった。データ全体に基づき、レブリキズマブと高血圧の TEAE に明白な関連は認められなかった。維持期でも、導入期と同様の傾向が認められた。

脈拍数に対するレブリキズマブ投与の臨床的な影響は、導入期及び維持期、並びにいかなるレブリキズマブ曝露でも認められなかった。

成人被験者集団では、導入期にベースライン後のいずれかの評価時点で体重が 7%以上増加した成人被験者の割合が、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で高かった。一方、維持期では、いずれかの評価時点で体重が 7%以上減少した被験者の割合が、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で高かった。維持期の被験者数は導入期と比較して少なく、結論は限定されたものであった。体重の変化量の平均値及び中央値、経時的な体重変化、AD 治療に対する反応状況、及び BMI カテゴリーのシフトなどの詳細な評価の結果、導入期にプラセボ群とレブリキズマブ群で認められた体重増加の発現割合の差は、レブリキズマブと関連がないと判断した。被験者の大部分で体重増加は 1 回限りの事象であり、試験期間全体で持続しなかった。両投与群の差は各評価時点で認められた体重変動を反映したもので、被験者の最終的な体重にはほとんど影響しなかった。データ全体に基づき、レブリキズマブと体重変動の因果関係は実証されなかった。

結論

導入期、維持期、及びすべてのレブリキズマブ曝露で得られたバイタルサインデータのレビューに基づき、臨床的に意味のある経時的な血圧の変化とレブリキズマブとの関連は認められなかった。脈拍数に対する影響も認められず、データ全体に基づき、レブリキズマブと体重変動の因果関係は実証されなかった。

2.5.5.7　特別な患者集団及び状況下における安全性

比較的よく見られる TEAE に対する内因性及び外因性要因の影響を評価した結果、年齢を含むいずれの部分集団でも臨床的に意味のある差は認められなかった（第 2.7.4.5 項）。

特別な状況下における安全性については、レブリキズマブが薬物 - 疾患相互作用により他の薬剤の PK に何らかの影響を及ぼす可能性は少なく、作用機序から薬物乱用のリスクは想定されない。また、レブリキズマブが自動車運転及び機械操作能力に影響する可能性を示す結果は得られていない。臨床試験から得られた忍容性及び非臨床試験から得られた安全域に基づき、レブリキズマブの過量投与による毒性の可能性は低い。

2.5.5.7.1　青少年被験者の安全性

青少年被験者の有害事象

KGAL 試験で導入期の青少年被験者に報告された TEAE の発現割合は、レブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群では 37.5%、レブリキズマブ 250 mg Q4W+TCS 群では 50.0%、プラセボ+TCS 群では 50.0%であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

海外併合解析で導入期の青少年被験者に報告された TEAE の発現割合は、プラセボ群（55.3%）と比較してレブリキズマブ群（35.6%）で低かった。導入期では死亡は認められなかった。レブリキズマブ群で重篤な有害事象が 1 件報告されたが、プラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった。

非盲検試験である KGAE 試験では、レブリキズマブの投与を受けた青少年被験者 1 例が死亡した（第 2.5.5.3.2 項）。治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

青少年被験者の導入期の安全性プロファイルは、KGAL 試験及び海外併合解析共に、成人被験者の導入期の安全性プロファイルと類似していた。

青少年被験者のホルモン検査

測定対象が少なかったこと、ホルモン濃度にはその性質上ばらつきがあることから、KGAL 試験及び海外併合解析共に特定の結論は得られなかった。一方で、KGAL 試験では、エストラジオール及びテストステロンのいずれでも、各投与群で認められたベースラインからの変化量は臨床的に意味があるとは判断されなかった。また、海外併合解析では、エストラジオール及びテストステロンのいずれでも、投与群間で認められたベースラインからの変化量の差は該当する年齢の集団で予期されるものであり、臨床的に意味があるとは判断されなかった。

青少年被験者の成長

KGAL 試験では、レブリキズマブ投与は、身体的成長（体重、身長、及び BMI）に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。海外併合解析の導入期では、成長パラメータに、プラセボ群とレブリキズマブ群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。青少年被験者のベースラインから 16 週時までの体重、身長、及び BMI の平均値は、プラセボ群及びレブリキズマブ 250 mg Q2W 群のいずれでも同様に増加した。AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露でも、レブリキズマブ投与は身体的成長（体重、身長、及び BMI）に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

以上、KGAL 試験及び海外併合解析共に、レブリキズマブ投与は身体的成長（体重、身長、及び BMI）に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.5.7.2　日本人集団と全体集団の比較

国内第 3 相試験である KGAL 試験と海外併合解析を比較した結果、日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。結膜炎関連事象の発現割合が海外併合解析と比較して KGAL 試験で高い傾向が見られたが、KGAL 試験で発現した結膜炎関連事象はすべて非重篤で、ほとんどが点眼薬により治療が可能であり、治験薬の投与中止には至らなかった。したが

って、KGAL 試験と海外併合解析との結膜炎関連事象の発現割合の差は、臨床的に重要な差ではないと考える。

これらの結果から、KGAL 試験及び海外併合解析の結果に基づいて、日本人集団における安全性の評価を行うことは可能であると判断した。

2.5.5.8　自己投与の安全性への影響

KGAL 試験では PFS-NSD を、KGAA 試験ではオートインジェクターを用いた自己投与を行い、有効性及び安全性への影響を評価した。

KGAL 及び KGAA 試験の自己投与期間中に認められた TEAE は、各試験で認められた TEAE の全体的な傾向と一致していた。自己投与による臨床的安全性への懸念は認められなかった。

2.5.5.9　安全性の結論

全体として、主要な第 3 相試験で発現した TEAE のほとんどは非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

AD を有する青少年及び成人被験者でのレブリキズマブの安全性プロファイルは、TCS 併用の有無にかかわらず、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群又は Q4W 群で同等であった。

また、KGAL 試験で 68 週時まで長期投与したときの安全性プロファイルは、52 週時と同様であった。（第 2.7.4.5.10 項）

現時点での AD を有する被験者での臨床試験データを考慮すると、レブリキズマブの安全性プロファイルは許容範囲内と考える。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

欧米での AD の有病割合は成人の約 2%から 7%、青少年の 20%で、成人及び青少年の慢性炎症性皮膚疾患で最も多い疾患である（Kim and Leung 2018; Kim et al. 2019）。日本では、30 歳以上の AD の有病割合は約 2.9%であり（Muto et al. 2003）、皮膚科で 2 番目に多く見られる疾患である（Furue et al. 2011）。AD は遺伝的、環境、及び免疫学的因子を要因とする複雑な疾患である（Werfel et al. 2016; Simon et al. 2019）。AD の遺伝子研究（Auriemma et al. 2013; Bieber 2012; Weidinger et al. 2018）から、免疫系の調節に関与するサイトカインをコードする遺伝子（IL-4、IL-5、及び IL-13）が AD の発現と強く関連していることが示されている（He et al. 2003; Hummelshoj et al. 2003; Novak and Simon 2011）。IL-13 は 2 型炎症を誘導し、皮膚組織に影響することで、皮膚バリア機能障害、掻痒、皮膚肥厚、及び易感染性を引き起こす。IL-13 は AD の様々な徴候を引き起こす複数の病態生理学的因子を誘導することから、AD の中心的メディエーターと考えられている（Ratnarajah et al. 2021）。

AD は、増悪と寛解を繰り返す慢性の炎症性皮膚疾患であり、その臨床的特徴は、乾燥皮膚、痂皮を伴う紅斑、苔癬化、及び激しい掻痒症である（Bieber 2008）。掻痒、特徴的皮疹と分布、慢性・反復性経過の 3 基本項目が AD 診断の基準となる。皮疹の分布及び特徴は年齢によって若干異なる（Bieber 2010; 佐伯　他 2021）。

中等症から重症の AD 患者では、継続する激しい痒み、睡眠障害、皮膚疼痛、外見への影響などによって QOL が著しく低下し、日常生活にも大きな障害が生じる（Langenbruch et al. 2014; Silverberg et al. 2018）。

AD は、抑うつ、不安、及び自殺傾向とも関連している（Rønnstad et al. 2018; Thyssen et al. 2018）。AD が糖尿病や高血圧、乾癬よりも患者のメンタルヘルスに対して大きな悪影響を与えることを示した研究もある（Kiebert et al. 2002; Zuberbier et al. 2006; Vakharia et al. 2017; Eckert et al. 2018, 2019; Silverberg et al. 2018; Langan et al. 2020）。AD によるうつ病、不安症、及び社会的機能障害が与える影響は患者だけでなく介護者にも及び、これらの QOL への影響により、AD は世界で最も負担の大きい皮膚疾患となっている（Zuberbier et al. 2006; Hay et al. 2014）。

2.5.6.1.2　現行の治療

中等症から重症の AD でも、薬物療法による治療の基本は TCS に代表される外用治療である。TCS は短期又は間欠的な長期治療として効果的である。ただし、毛細血管拡張、皮膚萎縮や色素脱失などの局所的な副作用のリスクがあるため、TCS の継続的な長期使用は推奨されない。その他、TCI（タクロリムス）や外用 JAK 阻害剤（デルゴシチニブ）などの外用薬も使用出来るが、ともにびらんのある皮膚への使用はできないなどの制約がある（コレクチム添付文書, 2022; プロトピック添付文書, 2021）。

現在、日本での中等症から重症の AD に対する全身療法としては、最重症例のみを対象とした経口剤であるシクロスポリン、並びに中等症から重症例を対象とした経口 JAK 阻害剤（バリシチニブ、ウパダシチニブ、及びアブロシチニブ）及びデュピルマブが使用されている。

免疫抑制剤であるシクロスポリンは、日本では 16 歳以上の最重症 AD 患者に対してのみ承認されている。シクロスポリンは効果的であるが、感染症、高血圧、不可逆的な腎毒性のリスクの上昇といった重度の毒性や副作用が知られている。シクロスポリンの使用による有害事象のリスクは、用量が高く曝露期間が長いほど増加するため、その使用期間は短期間（8～12 週間）に限られており（ネオーラル添付文書, 2022）、長期間の投与が必要な場合には 2 週間以上の間隔をあける必要がある（佐伯　他 2021）。

経口 JAK 阻害剤（バリシチニブ、アブロシチニブ、及びウパダシチニブ）は AD 治療として承認されている。経口 JAK 阻害剤は、その免疫抑制作用により重篤な感染症などに注意が必要とされている（佐伯　他 2022）。

デュピルマブは、IL-4/IL-13 シグナル伝達を阻害するモノクローナル抗体の注射剤で、2 週間隔で皮下投与する。デュピルマブは、重大な安全性の懸念なく皮膚病変の重症度や患者報告アウトカムの結果を改善することが示されているが、一部の患者では治療反応が限られているか治療反応がなく、また時間の経過とともに治療反応が失われることもある（Simpson et al. 2016）。以上のように、現在、中等症から重症の AD を有する青少年及び成人患者が利用できる治療法は複数あるが、これらの薬剤でもまだ AD 症状の完全な寛解に至っていない患者もいる。中等症から重症の AD を有する青少年及び成人患者での、持続性があり効果的で忍容性の高い新規治療に対するニーズは高い。

2.5.6.2　ベネフィット

レブリキズマブの中等症から重症の AD を有する青少年及び成人患者に対する主要なベネフィットは、皮膚病変、痒み、痒みによる睡眠への影響、QOL などの幅広い AD の徴候や症状に対して、臨床的に意義のある改善をもたらすことである。これらのベネフィットが、導入期及び維持期のレブリキズマブ投与で認められた。

国内第 3 相試験を含めた主要な第 3 相試験 4 試験で、16 週時に以下の評価項目で臨床的に意義のある改善が認められた被験者の割合は、TCS 併用の有無にかかわらずレブリキズマブ投与（レブリキズマブ 250 mg Q2W、KGAL 試験ではレブリキズマブ 250 mg Q2W 及び Q4W）でプラセボ投与と比較して統計学的に有意に高かった（第 2.5.4.5.3.1 項）。

- IGA 及び EASI で評価した AD に関連する皮膚病変
- 痒み NRS で評価した痒みの重症度
- Sleep-Loss スコアによって評価した痒みによる睡眠への影響
- DLQI によって評価した QOL

また、レブリキズマブ投与は、主要な第 3 相試験 4 試験で効果の早期発現を示した。IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者の割合は早くて 4 週時まで、EASI スコアのベースラインからの変化率は早くて 2 週時まで、痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合は早くて 2 週時までにプラセボと比較して有意差が認められた。

さらに、POEM で評価した疾患重症度、及び PROMIS 又は HADS で評価した不安及び抑うつにもレブリキズマブによる改善が見られた。

維持期では、国内第 3 相試験を含めた主要な第 3 相試験で、TCS 併用の有無にかかわらず、レブリキズマブ 250 mg Q2W 又は Q4W 投与のいずれでも、52 週間以上の投与後の皮膚病変の重症

度、痒みの重症度、痒みによる睡眠への影響、及び QOL において、導入期に得られた治療反応の持続性を示した（第 2.5.4.5.3.2 項）。

また、16 週時までにレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で十分な治療反応が得られなかった被験者の多くが、16 週時以降もレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を継続することにより、16～52 週時までに十分な治療反応を達成し、ベネフィットを得た（第 2.5.4.5.3.3 項）。

AD に関連する皮膚病変と痒みの改善に対するレブリキズマブの主要なベネフィットは、成人及び青少年被験者で一貫して認められた。

レブリキズマブの推奨投与レジメンは、導入期はレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与（0 及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与）、維持期はレブリキズマブ 250 mg Q4W であるが、患者の状態に応じて Q2W 又は Q8W を選択することもできる（第 2.7.3.4.2 項）。

導入期のレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で達成された治療反応を持続するための維持用量として、より投与頻度の低いレブリキズマブ 250 mg の Q4W や Q8W 投与に切り替えることによって、注射投与の負担が軽減され、治療遵守が改善する可能性がある。また、導入期に十分な治療反応が得られない、又は維持期にレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与で治療反応が維持されない場合は、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で治療反応を得ることが期待できる。なお、維持期間中のレブリキズマブ 250 mg Q2W と Q4W 投与の間で、安全性プロファイルは一貫しており、同様であった。さらに投与頻度の低いレブリキズマブ 250 mg Q8W 投与がリスクを増加させることは予想されない。

よって、レブリキズマブは、患者の状態にあわせて維持期の投与頻度を調整する（Q2W、Q4W、又は Q8W）ことで、忍容性を損なわずに個々の患者にとってのベネフィットを最大化させることが可能である。

ベネフィットに関連するエビデンスの強さ、限界、及び不確実性

レブリキズマブの臨床開発プログラムでは、AD を有する 2006 例の成人及び青少年被験者を対象に、皮膚病変の重症度、痒みの重症度、痒みによる睡眠への影響、QOL などの様々な臨床的尺度を用いてレブリキズマブの有効性を評価した。レブリキズマブのベネフィットは、被験者集団、試験、用量、及び解析方法にかかわらず一貫していた。導入期に得られた治療反応は維持期でも保持された。また、これらのベネフィットの多くは、レブリキズマブ投与開始から早期に認められた。

レブリキズマブ投与による治療反応の持続性は、単剤試験である KGAB 及び KGAC 試験で導入期にレブリキズマブを投与されて治療反応を達成した後、維持期にプラセボ投与に切り替えた被験者のうち、45%以上が 52 週時まで IGA 0,1、EASI-75、及び痒み NRS スコア 4 ポイント改善での治療反応を維持したことで示された。これらの治療反応が臨床的に意味のあるレベルで持続することは、患者にとって特に重要である。

レブリキズマブ投与を受け、16 週時に治療反応基準を達成しなかった被験者のデータの解釈には限界もある。治療反応が得られていないエスケープ群の被験者に対してプラセボを投与することは不適切であり、疾患改善の最大限の機会を提供するためレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与した。そのため、エスケープ群は、プラセボ対照ではなく、レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与をされた被験者もいなかった。レブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与した結果、エスケープ群では

多くの被験者が、TCS のみで想定される治療反応（Blauvelt et al. 2017）を上回る、臨床的に意味のある疾患の徴候及び症状の改善を達成した。

2.5.6.3　リスク

AD 患者の全体的なベネフィット・リスク評価に最も重要な影響を与えるレブリキズマブの主要なリスクは結膜炎である。結膜炎は、レブリキズマブの臨床試験やその他の類薬で認められた頻度に基づいて、主要なリスクと考える。

結膜炎関連事象には、結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、及び巨大乳頭結膜炎が含まれていた。導入期では、海外併合解析の結果、結膜炎関連事象は、プラセボを投与された被験者（2.5%）と比較して、レブリキズマブを投与された被験者（8.5%）で発現割合が高かった。国内第 3 相試験である KGAL 試験でも、導入期では、結膜炎関連事象はプラセボを投与された被験者（7.3%）と比較して、レブリキズマブを投与された被験者（レブリキズマブ 250 mg Q4W+TCS 群 18.5%、レブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群 26.0%）で発現割合が高かった。類似した眼障害である角膜炎関連事象には、角膜炎、アトピー性角結膜炎、アレルギー性角膜炎、潰瘍性角膜炎、及び春季カタルが含まれていた。海外併合解析の結果、導入期の角膜炎関連事象は、プラセボを投与された被験者（0.3%）と比較して、レブリキズマブを投与された被験者（0.6%）で発現割合が高かった。導入期に発現した結膜炎及び角膜炎関連事象のほとんどは非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。多くの結膜炎関連事象は回復し、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった（海外併合解析：結膜炎関連事象 0.4%、角膜炎関連事象 0.3%）。KGAL 試験では、導入期に角膜炎関連事象は認められなかった。

維持期では、海外併合解析の結果、結膜炎関連事象の発現割合は、プラセボ群（8.3%）と比較してレブリキズマブ 250 mg Q4W 群（10.1%）で高く、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群（1.8%）で低かった。KGAL 試験では、レブリキズマブ 250 mg Q2W/Q2W+TCS 群（12.5%）及びレブリキズマブ 250 mg Q4W/Q4W+TCS 群（13.2%）より、レブリキズマブ 250 mg Q2W/Q4W+TCS 群（3.0%）で低かった。維持期での結膜炎関連事象はすべて軽度又は中等度であり、導入期同様、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった（2 件）。曝露期間が長くなっても結膜炎の発現率は増加しなかった。結膜炎は AD 患者によく見られるリスクであり、通常は長期的な合併症を引き起こさず、医療提供者によって適切に管理可能である（Bielory and Bielory 2010; Chen et al. 2014; Thyssen et al. 2017）。結膜炎関連事象の発現割合はプラセボ群とレブリキズマブ群の両方で、海外併合解析と比較して KGAL 試験で高い傾向が見られた。日本人患者と外国人患者での発現割合の差の要因は明確ではないが、結膜炎関連事象の既往を有する被験者の割合の差、ベースラインでの EASI スコアの平均値の差、AD の平均罹病期間の差、及び日本で飛散する花粉や大気汚染物質の影響などによるものと考えられた。KGAL 試験で発現した結膜炎関連事象はすべて非重篤かつ重症度は軽度又は中等度で、ほとんどが点眼薬により治療が可能であり、治験薬の投与中止には至らなかった。したがって、KGAL 試験と海外併合解析との結膜炎関連事象の発現割合の差は、臨床的に重要な差ではないと考える。

全体として、主要な第 3 相試験の導入期に発現した有害事象のほとんどは非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。レブリキズマブを投与された被験者での注射部位反応の発現割合は、KGAL 試験のレブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群で 5.7%、

レブリキズマブ 250 mg Q4W+TCS 群では認められず、海外併合解析（レブリキズマブ 250 mg Q2W 群）では 2.6%であった。海外併合解析と比較して KGAL 試験で注射部位反応の発現割合が高い傾向が見られたが、KGAL 試験のレブリキズマブ群とプラセボ群では同程度であり、日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。

維持期に観察された安全性プロファイルは、導入期と同様であった。

リスクに関連するエビデンスの強さ、限界、及び不確実性

レブリキズマブの安全性プロファイルは、実臨床でレブリキズマブによる治療の対象となり得る患者集団を反映した、成人及び青少年 AD 患者 2006 例の結果に基づき評価した。レブリキズマブの曝露期間が 1 年間以上の被験者は 1076 例であった。レブリキズマブの安全性は、約 3300 例の被験者を含む喘息を対象に実施した臨床試験で得られたデータでも示された。喘息の被験者では低用量のレブリキズマブが評価されたが、全体的な安全性プロファイルは、レブリキズマブで治療された AD の被験者での安全性プロファイルと一致している。

レブリキズマブの安全性は、外部のデータモニタリング委員会による約 6 ヵ月ごとのレビューにより、臨床開発プログラム全体を通じて厳密にモニタリングされていた。盲検化されたデータの試験レベルの安全性モニタリングには、有害事象、血液学的検査、生化学検査、肝機能検査、及びバイタルサインのモニタリングが含まれていた。また、AD を有する被験者におけるレブリキズマブの安全性プロファイルを正確にモニタリングし、特徴付けるため、試験レベルの安全性モニタリングに加え、臨床開発プログラムの全期間を通して重篤な有害事象の定期的な月次レビュー及び関連する文献のレビューを実施した。

妊娠中又は授乳中の女性患者は、レブリキズマブの試験から除外された。この集団におけるレブリキズマブの有効性及び安全性は確立されていない。その他、発現割合の低い事象や潜伏期の長い事象などを含むレブリキズマブの長期的な安全性は、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し評価を行う。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

AD 患者の治療には TCS、タクロリムス外用薬、シクロスポリン、外用 JAK 阻害剤、経口 JAK 阻害剤、デュピルマブなどが使用できる。しかし、これらの薬剤でも一部の患者では、十分な疾患の改善が得られていない、又は寛解の維持のための治療に対する治療反応が失われるなどの理由から AD の完全な寛解を維持できていない。また、忍容性の観点からこれらの治療を継続できない患者もいる。したがって、成人及び青少年 AD 患者に対して、新規の有効で安全な治療選択肢が必要とされている。

レブリキズマブ投与によって、AD に関連する皮膚病変や痒みを含む幅広い疾患の徴候及び症状に対して臨床的に意味のある改善が認められ、主要なベネフィットが実証された。これらの疾患の徴候及び症状の改善は、レブリキズマブ投与開始後早期に認められ、レブリキズマブ 250 mg Q2W 及び Q4W 投与の両方の投与レジメンで最大 52 週間維持された。レブリキズマブは、患者の状態にあわせて維持期の投与頻度を調整する（Q2W、Q4W、又は Q8W）ことで、忍容性を損なわずに個々の患者にとってのベネフィットを最大化させることが可能である。

AD 患者でのベネフィット・リスク評価に影響があると考えられるレブリキズマブの主なリスクは結膜炎である。このリスクに関する適切な情報は添付文書などの適正使用資材に記載する。全体として、主要な第 3 相試験で発現した有害事象のほとんどは非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬投与の中止には至らなかった。レブリキズマブのリスクは、医療従事者によって管理可能なものである。現時点で、AD を有する被験者での臨床試験データから、これらのリスクはレブリキズマブを投与された被験者で観察された優れた臨床的ベネフィットを上回らないことが示されている。KGAL 試験の 68 週時の有効性及び安全性の結果も、このベネフィット・リスク評価を支持するものであった（第 2.7.3.5 項及び第 2.7.4.5.10 項）。

結論として、レブリキズマブのベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、現在利用可能な治療選択肢では疾患の改善を達成できない成人及び青少年 AD 患者のアンメットニーズを満たす、新規の治療選択肢になり得ると考える。

2.5.7　参考文献

参考文献	文献添付の有無
Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019;181(3):459-473.	有
Auriemma M, Vianale G, Amerio P, Reale M. Cytokines and T cells in atopic dermatitis. *Eur Cytokine Netw.* 2013;24(1)37-44.	有
Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy.* 2018;73(6):1284-1293.	有
Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Are quality of family life and disease severity related in childhood atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(5):455-462.	有
Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004;150(2):284-290.	有
Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358:1483-1494.	有
Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2):125-137.	有
Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy.* 2012;67(12):1475-1482.	有
Bieber T. Interleukin-13: targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75(1):54-62.	有
Bielory B, Bielory L. Atopic dermatitis and keratoconjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30(3):323-336.	有
Blauvelt A, Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2287-2303.	有
Blome C, Radtke MA, Eissing L, Augustin M. Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis: Disease Burden, Measurement, and Treatment Benefit. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(2):163-169.	有
Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med.* 2009;28(4):586-604.	有
Bretz F, Posch M, Glimm E, et al. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. *Biom J.* 2011;53(6):894-913.	有
Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J Invest Dermatol.* 2017;137(1):18-25.	有
Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):569-575.	有
Choy DF, Hsu DK, Seshasayee D, et al. Comparative transcriptomic analyses of atopic dermatitis and psoriasis reveal shared neutrophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1335-1343.e5.	有
Eckert L, Gupta S, Amand C, et al. The burden of atopic dermatitis in US adults: health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):54-61.e1.	有
Eckert L, Gupta S, Gadkari A, et al. Burden of illness in adults with atopic dermatitis: analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):187-195.	有
Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116-132.	有
Esche C, De Benedetto A, Beck LA. Keratinocytes in atopic dermatitis: inflammatory signals. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4(4):276-284.	有
Furue M, Chiba T, Takeuchi S. Current status of atopic dermatitis in Japan. *Asia Pac Allergy.* 2011;1(2):64-72.	有
Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of Lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 2b randomized clinical trial. *JAMA Dermtol.* 2020;156(4):411-	有

参考文献	文献添付の有無
420.	
Hadi HA, Tarmizi AI, Khalid KA, et al. The Epidemiology and Global Burden of Atopic Dermatitis: A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2021;11(9):936.	有
Hamid Q, Naseer T, Minshall EM, et al. In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(1):225-231.	有
Hanifin JM, Reed ML; Eczema Prevalence and Impact Working Group. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis.* 2007;18(2):82-91.	有
Harrop J, Chinn S, Verlato G, et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: a population-based study. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(4):526-535.	有
Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527-1534.	有
He JQ, Chan-Yeung M, Becker AB, et al. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children. *Genes and Immun*. 2003;4(5):385-389.	有
Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(1):1-18.	有
Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M. Management of itch in atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30(2):71-86.	有
Howell MD, Fairchild HR, Kim BE, et al. Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol*. 2008;128(9):2248-2258.	有
Hummelshoj T, Bodtger U, Datta P, et al. Association between an interleukin-13 promoter polymorphism and atopy. *Eur J Immunogen.* 2003;30(5):355-359.	有
Jeong CW, Ahn KS, Rho NK, et al. Differential in vivo cytokine mRNA expression in lesional skin of intrinsic vs. extrinsic atopic dermatitis patients using semiquantitative RT-PCR. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(12):1717-1724.	有
Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, et al. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol.* 2002;41(3):151-158.	有
Kim BE, Leung DY. Epidermal barrier in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012;4(1):12-16.	有
Kim BE, Leung DYM. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(3):207-215.	有
Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(2):84-92.	有
Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics.* 2008;122(4):812-824.	有
La Grutta S, Richiusa P, Pizzolanti G, et al. CD4(+)IL-13(+) cells in peripheral blood well correlates with the severity of atopic dermatitis in children. *Allergy.* 2005;60(3):391-395.	有
Langan S, Irvine A, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396(10247):345-360.	有
Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, et al. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(6):719-726.	有
Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, et al. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire. *Br J Dermatol.* 1998;138(1):107-113.	有
Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(5):860-876.	有
Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci.* 2004;93(11):2645-2668.	有
McKenzie C, Silverberg JI. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):173-178.e1.	有
[MHLW] 厚生労働省. 医薬審第 672 号. 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について. 1998. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf. Accessed 11 Jan, 2023.	無

参考文献	文献添付の有無
[MHLW] 厚生労働省. 患者調査/令和２年患者調査 確定数 全国編 報告書. 2022. Available at: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?stat_infid=000032212009. Accessed 11 Jan, 2023.	無
Mimura T, Ichinose T, Yamagami S, et al. Airborne particulate matter (PM2.5) and the prevalence of allergic conjunctivitis in Japan. *Sci Total Environ.* 2014;487:493-499.	有
Miron Y, Miller PE, Hughes C, et al. Mechanistic insights into the antipruritic effects of lebrikizumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(3):690-700.	有
Mostaghimi L. Prevalence of mood and sleep problems in chronic skin diseases: a pilot study. *Cutis.* 2008;81(5):398-402.	有
Muto T, Hsieh SD, Sakurai Y, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults. *Br J Dermatol.* 2003;148(1):117-121.	有
Neis MM, Peters B, Dreuw A, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):930-937.	有
Novak N, Simon D. Atopic dermatitis – from new pathophysiologic insights to individualized therapy. *Allergy.* 2011;66(7):830-839.	有
Okragly A, Ryuzoji A, Daniels M, et al. Comparison of the affinity and in vitro activity of lebrikizumab, tralokinumab, and cendakimab [abstract]. *Exp Dermatol.* 2021;30(suppl 2):41. Abstract 89.	有
Purwar R, Werfel T, Wittmann M. IL-13-stimulated human keratinocytes preferentially attract CD4+CCR4+ T cells: possible role in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2006;126(5):1043-1051.	有
Ratnarajah K, Le M, Muntyanu A, et al. Inhibition of IL-13: a new pathway for atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg.* 2021;25(3):315-328.	有
Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, et al. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3)448-456.e30.	有
Sacotte R, Silverberg JI. Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018;36(5):595-605.	有
Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol.* 2011;131(1):67-73.	有
Silverberg JI, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(5):476-486.	有
Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: a population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(3):340-347.	有
Simon D, Wollenberg A, Renz H, Simon HU. Atopic dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(3):207-218.	有
Simpson EL. Comorbidity in Atopic Dermatitis. *Curr Dermatol Rep.* 2012;1(1):29-38.	有
Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24): 2335-2348.	有
Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child.* 1997;76(2):159-162.	有
Suarez-Farinas M, Tintle SJ, Shemer A, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(4):954–964.e644.	有
Suarez-Farinas M, Dhingra N, Gittler J, et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):361-370.	有
Tazawa T, Sugiura H, Sugiura Y, Uehara M. Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 2004;295(11):459-464.	有
Thong BY. Allergic conjunctivitis in Asia. *Asia Pac Allergy.* 2017;7(2):57-64.	有
Thyssen JP, Toft PB, Halling-Overgaard AS, et al. Incidence, prevalence, and risk of	有

参考文献	文献添付の有無
selected ocular disease in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(2):280-286.e1.	
Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. *Allergy.* 2018;73(1):214-220.	有
Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, et al. Burden of skin pain in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(6):548-552.e3.	有
Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1.	有
Werfel T, Allam JP, Biedermann T, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):336-349.	有
Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(10):1645-1651.	有
Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):2107-2116.	有
Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I [published correction appears in *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jul;33(7):1436]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657-682.	有
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(3):453-465.	有
Wulur I, Van Horn RD, Ryuzoji A, et al. Lebrikizumab allows interleukin (IL)-13 membrane binding and subsequent internalization through IL-13 receptor alpha 2 (Rα2) [IL-13 Decoy Receptor]. Abstract 96 presented at: 4th Inflammatory Skin Disease Summit; November 3-6, 2021; New York, NY.	有
Yano C, Saeki H, Ishiji T, et al. Impact of disease severity on sleep quality in Japanese patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2013;72(2):195-197.	有
Yu SH, Silverberg JI. Association between Atopic Dermatitis and Depression in US Adults. *J Invest Dermatol.* 2015;135(12):3183-3186.	有
Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):226-232.	有
コレクチム[添付文書]. 日本たばこ産業株式会社; 2022; 5.	無
佐伯 秀久, 秋山 真志, 安部正敏　他. アトピー性皮膚炎におけるヤヌスキナーゼ（JAK）阻害内服薬の使用ガイダンス. 日皮会誌. 2022;132(8): 1797-1812. Available at: https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/JAK_AD_2022.pdf. Accessed 11 Jan, 2023.	無
佐伯 秀久, 大矢 幸弘, 古田 淳一　他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021. 日皮会誌. 2021;131(13): 2691-2777. Available at: https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/ADGL2021_220216.pdf. Accessed 11 Jan, 2023.	無
ネオーラル[添付文書]. ノバルティスファーマ株式会社; 2022; 2.	無
プロトピック[添付文書]. マルホ株式会社; 2021; 2.	無