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

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　製剤開発過程概観 3
2.7.1.1.1.1　臨床試験に使用した製剤 5
2.7.1.1.2　PFS-NSD 製剤及びオートインジェクター製剤の開発 5
2.7.1.1.2.1　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製剤（PFS-NSD 製剤） 5
2.7.1.1.2.2　オートインジェクター製剤 5
2.7.1.1.3　生物製剤学試験の方法と根拠 5
2.7.1.1.4　分析法の概観 6
2.7.1.1.4.1　血清中レブリキズマブ濃度の分析法 7
2.7.1.1.4.2　血清中 Periostin 濃度の測定 8
2.7.1.1.4.3　血清中総免疫グロブリン E（IgE）濃度測定 9
2.7.1.1.4.4　血清中ケモカイン CCL-13 濃度測定 9
2.7.1.1.4.5　血清中ケモカイン CCL-18 及び IL-13 濃度測定 9
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.1.2.1　KGBA 試験：健康被験者を対象にレブリキズマブの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する第 1 相、単回投与、無作為化、並行群間、非盲検試験 11
2.7.1.2.2　KGAY 試験：健康被験者を対象にレブリキズマブ 125 mg/mL 製剤を注射針とシリンジを用いて皮下投与した場合とレブリキズマブ [redacted] mg/mL 製剤を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（prefilled syringe with needle safety devise：PFS-NSD）を用いて皮下投与した場合の生物学的同等性を評価する第 1 相、無作為化、非盲検、並行群間、単回投与、多施設共同試験 12
2.7.1.2.3　KGAM 試験：レブリキズマブ 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、及び忍容性を評価する単施設、無作為化、2 投与群、並行群間、第 1 相試験 13
2.7.1.2.4　KGBG 試験：健康被験者を対象に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（Pre-Filled Syringe with Needle Safety Devise：PFS-NSD）及びオートインジェクターを用いてレブリキズマブを皮下投与したときの生物学的同等性試験 15
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 16

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

略語一覧

略語	定義
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
AUC	area under the serum concentration-time curve：血清中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the serum concentration–time curve extrapolated to infinity：0 時間から無限時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the serum concentration–time curve from time 0 to the last measurable serum concentration：0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度 - 時間曲線下面積
CCL	C-C motif chemokine ligand：ケモカイン C-C モチーフリガンド
C_{max}	maximum observed serum concentration：最高血清中濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay：酵素免疫測定法
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HQC	high quality control
HRP	horseradish peroxidase：西洋ワサビペルオキシダーゼ
IgE	immunoglobulin E：免疫グロブリン E
IgG4	immunoglobulin G4：免疫グロブリン G サブクラス 4
IL-13	interleukin-13：インターロイキン-13
IMPACT	immunological multiparametric chip technique
ISR	incurred sample reanalysis
LLOQ	lower limit of quantitation：定量下限
LQC	low quality control
MCP	monocyte chemotactic protein：単球走化性タンパク質
MRD	minimum required dilution：最小希釈倍率
NSD	needle safety device：針刺し防止安全装置
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
PopPK	population pharmacokinetic：母集団薬物動態
RE	relative error：相対誤差
$t_{1/2}$	half-life：消失半減期
Th2	T helper cell type 2：2 型ヘルパーT 細胞
t_{max}	time of maximum observed serum concentration：最高血清中濃度到達時間

TMB	3, 3', 5, 5'–tetramethylbenzidine：テトラメチルベンジジン
ULOQ	upper limit of quantitation：定量上限

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	第 5.3.3.1.5 項
KGAY 試験	J2T-DM-KGAY 試験	第 5.3.1.2.1 項
KGAZ 試験	J2T-DM-KGAZ 試験	第 5.3.3.1.2 項
KGBA 試験	J2T-DM-KGBA 試験	第 5.3.3.1.1 項
KGBB 試験	J2T-DM-KGBB 試験	第 5.3.3.1.3 項
KGBF 試験	J2T-DM-KGBF 試験	第 5.3.3.1.4 項
KGBG 試験	J2T-MC-KGBG 試験	第 5.3.1.2.2 項

2.7.1.1　背景及び概観

レブリキズマブ（LY3650150, MILR1444A）は IgG4 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であり、Fc 領域のアミノ酸配列を改変して安定化している。

レブリキズマブの製剤は、25 mg/mL、[redacted] mg/mL、及び 125 mg/mL の 3 種類の濃度が開発された（第 2.7.1.1.1 項）。

AD を対象とした市販用の皮下投与製剤として、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（以下、PFS-NSD 製剤）、及びプレフィルドシリンジをオートインジェクターに組み込んだ製剤（以下、オートインジェクター製剤）を予定している。いずれもレブリキズマブ 125 mg/mL 溶液が 2 mL 充てんされている。臨床試験で使用されたレブリキズマブ製剤及び容器施栓系の概要を表 2.7.1.1-1 に示す。125 mg/mL 市販用製剤は AD を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験で使用した。

血清中レブリキズマブ濃度及びその他の探索的な薬力学的バイオマーカーの分析法の概要を第 2.7.1.1.4 項に示す。

バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験の結果の要約を第 2.7.1.2 項に示す。

生物学的同等性試験である KGBG 試験の結果、2 mL（125 mg/mL）のオートインジェクター製剤と 2 mL（125 mg/mL）の PFS-NSD 製剤で投与したときの生物学的同等性が示された（KGBG 試験 治験総括報告書参照）。

2.7.1.1.1　製剤開発過程概観

レブリキズマブの初期の第 1 相試験では、低濃度（25 mg/mL）及び高濃度（125 mg/mL）のレブリキズマブを含む 2 種類のリン酸塩溶液製剤を使用した。その後、[redacted] 社／[redacted] 社により、AD の臨床試験用として 2 種類のヒスチジン酢酸溶液製剤（レブリキズマブ [redacted] mg/mL を含む第 1 相試験用製剤、及び 125 mg/mL を含む市販用製剤）が開発された。これら 2 種類の製剤の主な違いはレブリキズマブの濃度であった。レブリキズマブ [redacted] mg/mL を含む第 1 相試験用製剤は、第 1 相試験 1 試験のみに使用して、その後の開発を終了した。125 mg/mL を含む市販用製剤は、AD 患者を対象としたその後のすべての臨床試験で使用した（表 2.7.1.1-1）。

AD の臨床試験に使用した製剤の組成及び製造に関する詳細な情報は第 2.7.1.4.1 項に示す。

表 2.7.1.1-1　臨床試験で使用したレブリキズマブ製剤及び容器施栓系の概要

製剤名	容器施栓系	使用した試験
第 1 相試験用の低濃度リン酸塩溶液製剤	[redacted] mg/2 mL 溶液 2 mL を充てんした 2 mL 容量のバイアル	第 1 相試験：KGBA、KGBB、KGBF 試験
第 1 相試験用の高濃度リン酸塩溶液製剤	[redacted] mg/1 mL 溶液 1 mL を充てんした 2 mL 容量のバイアル	第 1 相試験：KGBA 試験
第 1 相試験用の低濃度ヒスチジン酢酸溶液製剤	[redacted] mg/1 mL 溶液 1 mL を充てんした 1 mL 容量のシリンジ	第 1 相試験：KGAY 試験
市販用製剤（高濃度ヒスチジン酢酸溶液製剤）	125 mg/1 mL 溶液 1 mL を充てんした 2 mL 容量のバイアル	第 1 相試験：KGAZ、KGAY、KGAM 試験
	125 mg/1 mL 溶液 1 mL を充てんした 1 mL 容量のシリンジ	第 2 相試験：KGAG、KGAH、KGAF 試験
	250 mg/2 mL 溶液を充てんした PFS-NSD	第 1 相試験：KGBG 試験 第 3 相試験：KGAB、KGAC、KGAD、KGAE、KGAA、KGAL 試験
	250 mg/2 mL 溶液を充てんしたオートインジェクター	第 1 相試験：KGBG 試験 第 3 相試験：KGAA 試験 [a]

Abbreviation: PFS-NSD = prefilled syringe with needle safety device.

[a] Autoinjector was utilized in a subset of participants.

2.7.1.1.1.1　臨床試験に使用した製剤

低濃度リン酸塩溶液製剤及び低濃度ヒスチジン酢酸溶液製剤はいずれも第 1 相試験のみで使用した。

市販用製剤の開発の概要は第 3.2.P.2.3 項に示す。

2.7.1.1.2　PFS-NSD 製剤及びオートインジェクター製剤の開発

皮下投与が可能な市販用製剤は PFS-NSD 製剤及びオートインジェクター製剤であり、いずれもレブリキズマブ 125 mg/mL 溶液 2 mL が充てんされている。PFS-NSD 製剤及びオートインジェクター製剤の薬液充てん済みシリンジに装着される[redacted]は、レブリキズマブ溶液に直接接触しないため、これらの[redacted]に対するレブリキズマブ溶液の[redacted]を目的とした追加の評価は実施していない。

2.7.1.1.2.1　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製剤（PFS-NSD 製剤）

PFS-NSD 製剤は、薬液充てん済みの注射針付きシリンジとプランジャーロッド、フィンガーフランジ、及び NSD を組み合わせたコンビネーション製品である。市販用の PFS-NSD 製剤のプランジャーロッドと NSD のシリンジアクセサリーは、臨床試験で使用された PFS-NSD 製剤とはわずかに異なる。変更箇所は以下のとおりである。

- [redacted]を大きくしたこと
- [redacted]を減らすための[redacted]の変更
- [redacted]の[redacted]に基づいた変更

これらの変更により、投与手法、使用者の操作手順、及び薬液流路が変更になることはなかった。

2.7.1.1.2.2　オートインジェクター製剤

オートインジェクター製剤は、薬液充てん済みの注射針付きシリンジとオートインジェクターを組み合わせたコンビネーション製品である。臨床試験用と市販用のオートインジェクター製剤では注入ボタンの色が異なるが、投与手法、使用者の操作手順、及び薬液流路が変更になることはなかった。

生物学的同等性試験である KGBG 試験、及び非盲検試験である KGAA 試験の補遺 2.2（自己投与評価）で、臨床試験用（市販用）オートインジェクター製剤を使用した。

2.7.1.1.3　生物製剤学試験の方法と根拠

レブリキズマブを単回及び反復投与する用量漸増試験である第 1 相試験（KGBB 及び KGBF 試験）では、低濃度リン酸塩溶液製剤を使用し、広範囲にわたる投与量を静脈内投与して評価した。また、静脈内投与に対する皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティを評価した KGBA 試験では、低濃度リン酸塩溶液製剤及び高濃度リン酸塩溶液製剤を使用した。その後は、レブリキズマブ低濃度（[redacted] mg/mL）及び高濃度（125 mg/mL）を含むヒスチジン酢酸溶液製剤に変更した。第 3 相試験では、投与開始時に 500 mg を負荷投与し、続いて 250 mg を投与するため、1 回の注

入で 250 mg を皮下投与できるように、高濃度のレブリキズマブを含むヒスチジン酢酸溶液製剤を使用した。この高濃度製剤を市販用製剤として選択した。

レブリキズマブ低濃度製剤（[redacted] mg/mL）と高濃度製剤（125 mg/mL）の相対的バイオアベイラビリティ試験（KGAY 試験）を実施し、PK が同様であることを確認した。別の相対的バイオアベイラビリティ試験（KGAM 試験）では、高濃度製剤（125 mg/mL）1 mL を 2 回皮下投与したときと、2 mL を 1 回皮下投与したときの PK が同様であることを確認した。第 1 相試験で評価した以下に示す製剤や投与方法で、レブリキズマブの PK は同様であった。

- 製剤
- 低濃度／高濃度溶液
- 注入量
- 注入回数

第 3 相試験で使用した製剤は、市販用製剤と同じであり、また、安定性試験及びバリデーション試験を実施した製剤と同じであるため、臨床試験による同等性／同質性評価は不要であった。また、第 3 相試験では PFS-NSD 製剤も使用されていたため、PFS-NSD 製剤及びオートインジェクター製剤に関する臨床試験による同等性／同質性評価は不要であった。

レブリキズマブ単回皮下投与時の PK に対する PFS-NSD 製剤及びオートインジェクター製剤の影響を生物学的同等性試験（KGBG 試験）で評価した結果、生物学的同等性が示された。また、PFS-NSD 製剤及びオートインジェクター製剤を用いて、レブリキズマブ単回皮下投与時の PK に対する投与部位（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。

投与部位（上腕部、腹部、大腿部）の影響を、種々のシリンジ（バイアル・シリンジ、プレフィルドシリンジ、又は PFS-NSD）を用いた 11 試験を含む PopPK 解析（第 5.3.3.5.1 項：US PopPK report）により評価したところ、投与部位による有意な影響は認められなかった。また、PopPK モデルを用いて、絶対的バイオアベイラビリティを推定した。

なお、KGAY 及び KGAM 試験は、以前の治験依頼者により生物学的同等性試験と位置付けられていた（又は PK の評価に生物学的同等性の基準が用いられている）が、本医薬品製造販売承認申請ではブリッジング試験と位置付け、KGBG 試験のみを生物学的同等性試験として評価している。

2.7.1.1.4　分析法の概観

ヒト血清中のレブリキズマブ濃度の測定のための ELISA が開発され、バリデートされた。分析法は、当初[redacted]社（米国、[redacted]）で開発され、バリデートされた。[redacted]社でのバリデーション報告書は入手できなかったが、ELISA、試験期間中の分析性能、KGBB 試験のバリデーション作業から得られた特異性及び安定性の結果に関する詳細な情報が[redacted] Pharmacokinetic Report（E-1087）に記載されている。

ELISA はその後、[redacted]社（米国）及び[redacted]社（米国、[redacted]）でバリデートされた。KGBB 試験より後に実施されたすべての臨床試験で、[redacted]社又は[redacted]社でバリデートされた分析法を使用した。

ヒト血清中の抗レブリキズマブ抗体を検出し特性を評価するための免疫原性の分析法を第2.7.2.4.1.1 項に示す。

臨床試験で用いられた分析法（免疫原性の分析法を除く）を本項に要約した。第 2.7.1.1.4.1 項に示すバリデーション報告書は第 5.3.1.4 項に含めた。

2.7.1.1.4.1　血清中レブリキズマブ濃度の分析法

各試験でレブリキズマブ濃度測定のために使用したバリデートされた分析法及びその概要（測定範囲、測定間の精度、測定間の真度、安定性評価など）を表 2.7.1.4-1 に示す。

[redacted]社の ELISA（[redacted] Pharmacokinetic Report E-1087 に記載されている生体試料分析手順）は、ヒト血清中のレブリキズマブを検出し定量化するために開発された。本分析法では、標準物質、品質管理用試料、及び試験試料（血清）をマイクロタイタープレート上で IL-13 とともにインキュベートした。インキュベーション後、標準物質、品質管理用試料、及び試験試料を、マウスモノクローナル抗 IL-13 抗体でコーティングしたマイクロタイタープレートに移した。インキュベーション後、非結合体を洗浄除去し、HRP 標識マウス抗ヒト IgG4 抗体を添加した。その後、HRP 基質である TMB ペルオキシダーゼ基質液を添加してインキュベートし、0.2 N 硫酸を添加して発色反応を停止させた。発色強度は 2 つの波長（検出用 450 nm、補正用 590 nm）により測定した。検体濃度は吸光度に比例しており、検量線（3 次多項式曲線で適合させた）を用いて求めた。バリデートされた検量線の LLOQ は 20 ng/mL、ULOQ は 1000 ng/mL であった。

[redacted]社の ELISA（4.AIL13.4.AVR_0［第 5.3.1.4.1 項］）もレブリキズマブを検出し定量化するために開発された。この分析法では、レブリキズマブを捕捉するため、ストレプトアビジンでコーティングされたマイクロタイタープレートにビオチン標識 IL-13 を添加してインキュベートした。洗浄後、標準物質、品質管理用試料、及び試験試料（血清）をプレートに添加してインキュベートした。インキュベーション後、非結合体を洗浄除去し、HRP 標識マウス抗ヒト IgG4 抗体を添加してレブリキズマブを検出し、TMB ペルオキシダーゼ基質液を用いて発色させた。1 M リン酸を添加して発色反応を停止させた。発色強度は 2 つの波長（検出用 450 nm、補正用 620 又は 630 nm）により測定した。検体濃度は検量線（$1/F^2$ で重み付けした 4 パラメータロジスティック曲線で適合させた）を用いて求めた。

バリデートされた検量線の LLOQ は 90 ng/mL、ULOQ は 3000 ng/mL であった（1:100 MRD 補正後）。最終希釈が 400,000 倍（1:100 MRD 補正後）まで希釈直線性が示された。測定内の精度（% CV）は 1%以上 5%以下であった。測定内の真度（% bias）は LLOQ で-9%であり、他の濃度では-12%以上-8%以下であった。バリデーション中の測定間の精度は 9%以上 13%以下であった。

[redacted]社の ELISA（4.AIL13.4.AVR_0）は、[redacted]社に移管されてバリデートされた（[redacted] Report 8257531［第 5.3.1.4.2 項］）。分析法は変更されておらず、[redacted]社の方法（4.AIL13.4.AVR_0）と同じである。発色強度は 2 つの波長（検出用 450 nm、補正用 630 nm）により測定した。検体濃度は検量線（$1/y^2$ で重み付けした 4 パラメータロジスティック曲線で適合させた）を用いて求めた。

バリデートされた検量線の LLOQ は 90 ng/mL、ULOQ は 3000 ng/mL であった（1:100 MRD 補正後）。最終希釈が 800,000 倍（1:100 MRD 補正後）まで希釈直線性が示された。測定内の精度（% CV）は 11.5%以下であった。測定内の真度（% RE）は LLOQ で-14.1%以上であり、他の濃

度では-24.4%以上であった。バリデーション中の測定間の真度（% RE）は-4.7%以上-1.3%以下であり、精度（% CV）は 6.3%以上 18.3%以下であった。

[redacted] Report 8257531 は、真度、精度、選択性、室温でのベンチトップ安定性、凍結融解安定性に関する現行の FDA のガイドラインを満たしていない。この分析法のバリデーションデータパッケージを現行のガイダンスに合わせるために、パーシャルバリデーションを行った（[redacted] Report 8399391［第 5.3.1.4.3 項］）。分析法は [redacted] Method 8257531 と同じで、変更しなかった。バリデートされた検量線の LLOQ は 90 ng/mL、ULOQ は 3000 ng/mL であった（1:100 MRD 補正後）。分析システムの適合性（検量線）は、バリデーション実施計画書に規定された要件を満たしていた。計画書に記載されている精度及び真度の適合基準（% bias は±20%［LLOQ 及び ULOQ では±25%］、% CV は 20%以下［LLOQ 及び ULOQ では 25%以下］）を、5 つのすべての品質管理用試料濃度で満たした。バリデーション中の分析間の精度（% CV）は 5.1%以上 5.4%以下であった。分析間の真度（% bias）は-8.7%以上 5.1%以下であった。パーシャルバリデーションした追加パラメータは、選択性、室温でのベンチトップ安定性、凍結融解安定性であった。これら追加パラメータについて、正常、AD 患者、高脂血、及び溶血マトリックス存在下で、LLOQ（90.0 ng/mL）及び HQC（2200 ng/mL）は選択性の基準を満たしていることが示された。LQC（150 ng/ml）及び HQC 濃度での試料の安定性も評価した。室温安定性は少なくとも 85 時間 39 分間まで、凍結融解安定性は-60℃～-80℃で 8 回までの凍結融解サイクルが許容された。追加パラメータのバリデーション結果が許容範囲内であったことから、分析データセットの使用可能性について否定的な影響はなかった。

2.7.1.1.4.2　血清中 Periostin 濃度の測定

Periostin は IL-13 誘導性タンパク質であり、AD 患者で高発現している。血清中 Periostin 濃度に対するレブリキズマブの影響を、KGAG 試験で評価した。

KGAG 試験では、[redacted]（米国）の臨床試験用の Elecsys® Periostin immunoassay（Roche Diagnostics 社、ドイツ）を使用して血清中の Periostin を測定した。本分析は、Periostin Clinical Sample Testing Plan（Roche Diagnostics 社, Study Number CIM RD002438 Version 3）に概説されているガイドラインに従って、研究を目的として実施した。本分析は、Cobas® 6000 analyzer（サンドイッチ免疫測定原理に基づく自動化された電気化学発光分析器）の e601 モジュールで実施した。本分析法では、サンドイッチ免疫複合体を形成させるために、2 つのモノクローナル抗体（ビオチン標識 Periostin 特異的モノクローナル抗体とルテニウム複合体標識 Periostin 特異的モノクローナル抗体）を用いた。試料をビオチン標識モノクローナル抗体とルテニウム標識モノクローナル抗体とともにインキュベートして、サンドイッチ複合体を形成させた。ストレプトアビジンでコーティングした微粒子を添加して、複合体を微粒子（固相）に捕捉させた。反応混合物を測定セルに吸入し、そこで微粒子を電極の表面に磁気的に結合させた。非結合物を洗浄除去し、電極に電圧をかけて電気化学発光を励起し、光電子増倍管により測定した。試料の濃度は、機器固有の検量線により決定した。

KGAG 試験での Elecsys® Periostin immunoassay の使用に関する詳細な情報を、KGAG 試験の治験総括報告書に示す。

2.7.1.1.4.3　血清中総免疫グロブリンＥ（IgE）濃度測定

IgE は免疫系によって産生される抗体である。AD の特徴のひとつは、血清総 IgE 値の上昇である。レブリキズマブが AD 患者の IgE 値を低下させるかどうかを明らかにするため、KGAG 試験で血清中総 IgE 値に及ぼすレブリキズマブの影響を評価した。

KGAG 試験では、[redacted]社（米国）で ImmunoCAP® 1000 platform を用いて、血清中総 IgE 値を測定した。ImmunoCAP®は、完全に自動化された *in vitro* の分析法である。測定対象のアレルゲンを共有結合させた ImmunoCAP®に、試料に含まれる総 IgE を反応させた。洗浄後、酵素標識抗 IgE 抗体を ImmunoCAP®に加えて複合体を形成させた。インキュベーション後、結合しなかった酵素標識抗 IgE 抗体を洗浄除去し、結合複合体を反応溶液とともにインキュベートした。反応を停止させた後、溶出液の蛍光強度を測定した。蛍光強度（反応量）は試料中の IgE の濃度に比例した。試験結果を評価するために、試料に対する反応を検量線の濃度と直接比較した。2 段階（10.00 kU/L 及び 200 kU/L）の検量線の濃度範囲は 2.00～5000 kU/L であった。

KGAG 試験での ImmunoCAP®1000 platform の使用に関する詳細な情報を、KGAG 試験の治験総括報告書に示す。

2.7.1.1.4.4　血清中ケモカイン CCL-13 濃度測定

CCL-13 は、単球と好酸球の走化性物質であり、好塩基球を活性化する。血清中 CCL-13 濃度に及ぼすレブリキズマブの影響を KGAG 試験で評価した。

KGAG 試験では、R&D Systems® Biomarker Testing Service 社（米国）の R&D Systems' Quantikine® Human CCL13/MCP-4 Immunoassay を用いて、血清中 CCL-13 濃度を測定した。MCP-1 に特異的なモノクローナル抗体をマイクロタイタープレートにプレコーティングした。プレートのウェルに標準物質及び試験試料を添加してインキュベートした。その後、非結合体を洗浄除去し、酵素を結合させた MCP-4 特異的ポリクローナル抗体を用いて、CCL-13/MCP-4 を検出した。最終洗浄後、基質溶液を用いて発色させ、酸を添加して発色反応を停止させた。発色強度を測定し、試料中の CCL-13 濃度を求めた。試料中の CCL-13 濃度は吸光度に比例した。LLOQ は 31.2 pg/mL、ULOQ は 2000 pg/mL であった。

KGAG 試験での Quantikine® Human CCL13/MCP-4 Immunoassay の使用に関する詳細な情報は、KGAG 試験の治験総括報告書に記載した。

2.7.1.1.4.5　血清中ケモカイン CCL-18 及び IL-13 濃度測定

AD の特徴として Th2 サイトカインの発現がある。CCL-18 は CC ケモカインファミリーに含まれ、単球や樹状細胞から分泌される。IL-13 は Th2 細胞を含む多くの細胞で産生されるサイトカインであり、IL-13 の作用はレブリキズマブによって遮断される。KGAG 試験では、[redacted]（ドイツ）の IMPACT ISR 装置を用いて、血清中 CCL-18 及び遊離型 IL-13 濃度に対するレブリキズマブの影響を抗体サンドイッチ免疫測定法キットにより測定した。固相はヒト CCL-18 又は IL-13 に対する補足抗体を含むチップで構成されており、そのチップ上で標準物質及び試験試料をインキュベートした。その後、非結合体を洗浄除去し、ジゴキシゲニンで標識した特異的な検出抗体をチップに添加してサンドイッチ複合体を形成させるためにインキュベートした。その後、非結合体を洗浄除去し、蛍光ラテックスコンジュゲートをチップに添加し、

インキュベートしてサンドイッチ複合体に結合させた。最終洗浄後、CCD カメラにより蛍光ラベルを検出した。分析ごとに決定された検量線から濃度が算出された。LLOQ は CCL-18 で 6.00 pg/mL、IL-13 で 0.012 pg/mL であった。

KGAG 試験での IMPACT ISR 装置を用いた抗体サンドイッチ免疫測定法キットの使用に関する詳細な情報を、KGAG 試験の治験総括報告書に示す。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本項では主に、レブリキズマブの製剤間の相対的バイオアベイラビリティ、皮下投与用製剤の絶対的バイオアベイラビリティ、並びに PFS-NSD 製剤及びオートインジェクター製剤で投与したときの PK の生物学的同等性を評価するために実施した生物薬剤学試験の結果を示す（表 2.7.1.2-1）。これらの生物薬剤学試験で得られた PK パラメータの一覧は表 2.7.1.4-2 に示した。

表 2.7.1.2-1　生物薬剤学試験の一覧

試験名	試験の内容	治験薬（投与量、剤形、投与経路）	被験者数	主要な試験結果	分析法バリデーション報告書
J2T-DM-KGBA（参考資料）	絶対的バイオアベイラビリティ試験：健康被験者に単回 SC 投与及び IV 投与したときの安全性、忍容性及び PK プロファイル	グループ 1：1 mg/kg を約 15 分かけて単回 IV 投与* グループ 2：1 mg/kg をシリンジで単回 SC 投与**	22	SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 85%であった。	[redacted] 4.AIL13.4.AVR_0
J2T-DM-KGAY（参考資料）	相対的バイオアベイラビリティ試験：健康被験者に 125 mg/mL 製剤（バイアル）[redacted] mL 及び [redacted] mg/mL 製剤（PFS-NSD 製剤）1 mL を単回 SC 投与したときの PK プロファイルの比較	グループ 1：[redacted] mg（125 mg/mL 製剤の [redacted] mL）を注射針とシリンジで SC 投与 グループ 2：[redacted] mg（[redacted] mg/mL 製剤の 1 mL）を PFS-NSD 製剤で SC 投与	176（割付例数）	両グループの PK は同等であった。	[redacted] / 8257531
J2T-DM-KGAM（参考資料）	相対的バイオアベイラビリティ試験：健康被験者にレブリキズマブ 250mg を 2mL 1 回で SC 投与したときと 1mL 2 回で SC 投与したときの PK プロファイルの比較	グループ 1：1 mL（125 mg）シリンジで 2 回 SC 投与により 250 mg 投与 グループ 2：2 mL（250 mg）シリンジで 1 回 SC 投与により 250 mg 投与	41（割付例数）	両グループの PK はおおむね同等であった。	[redacted] / 8257531 及び 8399391
J2T-MC-KGBG（参考資料）	AI と PFS-NSD 製剤の BE 試験：健康被験者に 250 mg を 2 mL の PFS-NSD 製	グループ 1：PFS-NSD 製剤で 250 mg/2 mL を SC 投与	242（割付例数）	両グループの PK に生物学的同等性が認められた。C_{max} 及	[redacted] / 8257531 及び 8399391

試験名	試験の内容	治験薬（投与量、剤形、投与経路）	被験者数	主要な試験結果	分析法バリデーション報告書
	剤で SC 投与したときと 2 mL の AI で SC 投与したときの PK プロファイルの比較	グループ 2：AI で 250 mg/2 mL を SC 投与		び AUC の比の 90% CI は BE の基準範囲内であった。	

Abbreviations: AI = autoinjector; BE = bioequivalence; C_{max} = maximum observed plasma concentration; IV = intravenous; PFS-NSD = prefilled syringe with needle safety device; PK = pharmacokinetic(s); SC = subcutaneous.
* Each vial of IV formulation contained 2 mL of lebrikizumab at 25.0 ± 2.2 mg/mL, for a total of 50.0 ± 4.4 mg of lebrikizumab per vial.
** Each vial of SC formulation contained 1 mL of lebrikizumab at 125.0 ± 10 mg/mL, for a total of 125.0 ± 10 mg lebrikizumab per vial.

2.7.1.2.1　KGBA 試験：健康被験者を対象にレブリキズマブの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する第 1 相、単回投与、無作為化、並行群間、非盲検試験

KGBA 試験は、健康被験者を対象にレブリキズマブを皮下投与又は静脈内投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 1 相、単回投与、無作為化、並行群間、非盲検試験であった。

合計 22 名の被験者を登録し、グループ 1（静脈内投与）及びグループ 2（皮下投与）に各 11 名の被験者を組み入れた。被験者全体の平均年齢は 30 歳で、性別の割合は投与群間でほぼ均衡しており、女性 45.5%及び男性 54.5%であった。各被験者に対して、1 日目にレブリキズマブ 1 mg/kg を単回投与した。治験薬を単回投与した後、被験者は約 92 日間、PK 評価のための血液検体採取と安全性評価を受けた。

単回投与後の PK プロファイルを評価するため、1 日目の治験薬投与前、治験薬投与 30（±5）分後、2、4、8、11、15、22、36、57、78、92 日目、及び早期中止の来院時（該当する場合）に血液検体を採取した。皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、皮下投与及び静脈内投与後の PK データから推定した。AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} は、解析する前に自然対数変換した。静脈内投与に対する皮下投与の PK パラメータの平均値の比の 90%信頼区間は、皮下投与と静脈内投与の PK パラメータの平均値の差の 90%信頼区間を対数尺度から逆変換して算出した。

結果：

$AUC_{0-\infty}$を指標としたレブリキズマブ 1 mg/kg 皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティは 85%であった。レブリキズマブを単回皮下投与及び静脈内投与したときの PK パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）を表 2.7.1.2-2 に示す。単回投与後のレブリキズマブの $t_{1/2}$ は静脈内投与群（24.7 日）と皮下投与群（26.0 日）で同様であった。PK パラメータは表 2.7.1.4-2 に示す。

表 2.7.1.2-2　レブリキズマブを単回皮下投与及び静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（KGBA 試験）

Parameter (Units)	SC injection (Group 2)		IV Infusion (Group 1)		SC/IV (Ratio of Geometric Means, %)[c]	90% CI[d]
	N[a]	LS means[b]	N[a]	LS means[b]		
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	11	6229081	10	7797469	79.89	66.23, 96.36
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	9	7275319	10	8534570	85.25	69.51, 104.54
C_{max} (ng/mL)	11	8506	10	19836	42.88	37.35, 49.23

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma concentration–time curve from time 0 to the last measurable plasma concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration–time curve extrapolated to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; IV = intravenous; LS = least squares; SC = subcutaneous.
Study Population: Full Analysis

a In Group 1 (IV infusion), 1 participant was excluded from PK analysis due to anomalous predose value. One participant from Group 1 (IV infusion) and 2 participants from Group 2 (SC injection) were not included for assessment of bioavailability based on $AUC_{0-\infty}$ values.

b Geometric means calculated by transforming the natural log means back to the linear scale.

c Ratio of parameter means (expressed as a percent), transformed back to the linear scale.

d 90% CI for ratio of parameter means (expressed as a percent), transformed back to the linear scale.

2.7.1.2.2　KGAY 試験：健康被験者を対象にレブリキズマブ 125 mg/mL 製剤を注射針とシリンジを用いて皮下投与した場合とレブリキズマブ [redacted] mg/mL 製剤を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（prefilled syringe with needle safety devise：PFS-NSD）を用いて皮下投与した場合の生物学的同等性を評価する第 1 相、無作為化、非盲検、並行群間、単回投与、多施設共同試験

KGAY 試験は、健康被験者を対象とした第 1 相、無作為化、非盲検、並行群間、単回投与試験であり、以下の投与群間の PK プロファイルを評価した。

- グループ 1（標準製剤）：レブリキズマブ [redacted] mg を標準的な注射針とシリンジを用いて皮下投与した（125 mg/mL 製剤［バイアル］を [redacted] mL 皮下投与）。
- グループ 2（試験製剤）：レブリキズマブ [redacted] mg を PFS-NSD を用いて皮下投与した（[redacted] mg/mL 製剤［PFS-NSD 製剤］を 1 mL 皮下投与）。

合計 176 例の被験者を無作為に、グループ 1 及びグループ 2 に 88 例ずつ割り付けた。被験者の無作為化は、体重（75 kg 以下、75 kg 超）を層別因子とした。被験者集団の年齢の中央値は 35 歳（範囲 19～64 歳）で、全被験者の 55%が女性であった。各被験者に対して 1 日目にレブリキズマブ [redacted] mg を腹部に皮下投与した。治験薬を単回投与した後、被験者は約 85 日間、PK 評価のための血液検体採取と安全性評価を受けた。1 日目の治験薬投与前、2、4、6、8、11、15、29、43、57、71、85 日目、及び早期中止の来院時（該当する場合）に血液検体を採取した。グループ 1（標準製剤）とグループ 2（試験製剤）の間の生物学的同等性を両グループの最小二乗幾何平均値の比の両側 90%信頼区間により評価した。C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$を対数変換し、製剤及び体重を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を実施した。試験製剤／標準製剤の最小二

乗幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲であった場合に、生物学的に同等性があると判断した。

結果：

平均 C_{max}、AUC_{0-t}、及び $C_{0-\infty}$、並びに t_{max} の中央値は両投与群で同様であった。C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の比はほぼ 100%であった。これら 3 つのパラメータの最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間が事前に設定した生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）に完全に含まれていたことから、生物学的に同等であることが示された（表 2.7.1.2-3）。

表 2.7.1.2-3　レブリキズマブを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（KGAY 試験）

Parameter (Units)	Treatment Group 2 [redacted] mg/mL PFS-NSD (Test)		Treatment Group 1 125 mg/mL Vial (Reference)		Test/Reference[c] Ratio of Geometric Means (%)	90% CI[d]
	n[a]	Geometric LS mean[b]	n[a]	Geometric LS mean[b]		
AUC_{0-t} (μg·day/mL)	87	163	87	166	98.2	91.7, 105.3
$AUC_{0-\infty}$ (μg·day/mL)	81	186	74	183	101.2	93.3, 109.8
C_{max} (μg/mL)	87	4.27	88	4.37	97.9	90.8, 105.6

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration–time curve from time 0 to the last measurable plasma concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration–time curve extrapolated to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; LS = least squares; PFS-NSD = prefilled syringe with needle safety device.

a n was the number of observations in each treatment used in the model.

b Least squares means for AUCs and C_{max} from ANCOVA, calculated by transforming the natural log means back to the linear scale (i.e., geometric least squares mean).
Model: ln PK = population mean + screening body weight + treatment + random error

c Difference of least squares means for natural log transformed parameters including AUCs, natural log transformed back to the linear scale (i.e., ratio of the geometric least squares means x 100%).

d 90% CI for difference of least squares means of natural log-transformed PK parameters including AUCs and C_{max}, natural log transformed back to the linear scale (expressed as a ratio x 100%).

Note: Participants in each treatment group received the same dose.

Eight participants from Treatment Group 1 and 1 participant from Treatment Group 2 was excluded from the analysis of $AUC_{0-\infty}$ due to $AUC_{\%extrap}$ > 30% and $t_{1/2}$ greater than half of sampling interval.

One participant from Treatment Group 1 was excluded from the analysis of AUC_{0-t} due to early termination.

2.7.1.2.3　KGAM 試験：レブリキズマブ 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、及び忍容性を評価する単施設、無作為化、2 投与群、並行群間、第 1 相試験

KGAM 試験は、健康被験者を対象として、以下の投与群の PK、安全性、及び忍容性を比較する第 1 相、単施設、無作為化、並行群間試験であった。スクリーニング時の血清アルブミン値（4.3 mg/dL 未満、4.3 mg/dL 以上）を層別因子とし、被験者を以下のいずれかの投与群に 1:1 の割付比で無作為割付した。

- グループ 1：レブリキズマブ（125 mg/mL）を 1 mL（125 mg）シリンジで 2 回（1 mL×2 回）皮下投与によりレブリキズマブ 250 mg を投与
- グループ 2：レブリキズマブ（125 mg/mL）を 2 mL（250 mg）シリンジで 1 回（2 mL×1 回）皮下投与によりレブリキズマブ 250 mg を投与

合計 41 例の被験者をグループ 1（21 例）とグループ 2（20 例）のいずれかに無作為割付した。被験者全体の平均年齢は 31.6 歳（範囲：19～44 歳）であり、53.7%は女性であった。治験薬を腹部、上腕部、又は大腿部に投与した。1 mL×2 回皮下投与の場合、2 回目は 1 回目と同側の同じ投与部位の 10 cm 以上離れた部位に投与した（例：両投与ともに左上腕部、両投与ともに右腹部など）。治験薬を単回投与した後、被験者は約 99 日間、PK 評価のための血液検体採取と安全性評価を受けた。161 日目に安全評価のための追跡調査を実施した。1 日目の治験薬投与前、2、4、6、8、11、15、29、43、57、71、85、及び 99 日目に血液検体を採取した。

投与群間の比較には、投与群間の AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間の基準を用いた。

結果：

PK の結果から、両投与群のレブリキズマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）はおおむね同等であり、投与群間の最小二乗幾何平均値の比は 1 に近かった。$AUC_{0\text{-}t}$ は最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）に完全に含まれていたが、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の 90%信頼区間は同等性の基準範囲をわずかに外れていた（表 2.7.1.2-4）。以上より、両投与群の PK はおおむね同等であると結論付けた。

表 2.7.1.2-4　レブリキズマブを皮下投与したときの薬物動態パラメータ（KGAM 試験）

Parameter (Units)	Lebrikizumab Two 1-mL Injections		Lebrikizumab One 2-mL Injection		Least Square GMR (90% CI)
	N	Geometric Means (CV%)	N	Geometric Means (CV%)	
AUC_{last} (day·ng/mL)	18	1460000 (19.8)	20	1510000 (24.2)	1.03 (0.91 – 1.16)
AUC_{∞} (day·ng/mL)	7	1530000 (30.4)	8	1560000 (24.1)	1.02 (0.80 – 1.30)
C_{max} (ng/mL)	19	47900 (49.4)	20	42500 (21.2)	0.89 (0.73 – 1.08)

Abbreviations: AUC_{last} = area under the plasma concentration–time curve from start of dosing to the last quantifiable concentration; AUC_{∞} = area under the plasma concentration–time curve extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; N = number of participants.

2.7.1.2.4　KGBG 試験：健康被験者を対象に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（Pre-Filled Syringe with Needle Safety Devise：PFS-NSD）及びオートインジェクターを用いてレブリキズマブを皮下投与したときの生物学的同等性試験

KGBG 試験は、健康被験者を対象とした第 1 相、多施設共同、無作為化、並行群間、非盲検、2 群、単回投与試験であった。レブリキズマブ 250 mg を 2 mL の PFS-NSD 製剤又は 2 mL のオートインジェクター製剤を用いて皮下投与し、PK、安全性、及び忍容性を評価した。PFS-NSD 製剤及びオートインジェクター製剤を 3 つの異なる投与部位（上腕部、大腿部、腹部）で評価して、患者に使用する際の投与部位の選択肢を拡大することを目的とした。

適格な被験者を 3 つの体重カテゴリー（70.0 kg 未満、70.0～80.0 kg、80.0 kg 超）で層別化し、1:1 の比率で PFS-NSD 製剤（標準製剤）又はオートインジェクター製剤（試験製剤）のいずれかに無作為に割り付け、更に投与部位（上腕部、大腿部、腹部）に 1:1:1 の比率で無作為に割り付けた。

試験デザインに従って、合計 241 例の被験者（21～65 歳）に対して治験薬を単回皮下投与した。1 日目にレブリキズマブを 2 mL（125 mg/mL）皮下投与した（PFS-NSD 製剤：122 例、オートインジェクター製剤：119 例）。

PFS-NSD 製剤とオートインジェクター製剤で投与したときの生物学的同等性は、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲であった場合に、生物学的に同等性があると判断した。

結果：

レブリキズマブのオートインジェクター製剤（試験製剤）2 mL（125 mg/mL）と PFS-NSD 製剤（標準製剤）2 mL（125 mg/mL）で投与したときの生物学的同等性を評価するための PK パラメータの解析結果を表 2.7.1.2-5 に示す。また、レブリキズマブの t_{max} の Wilcoxon 順位和検定結果も同表に示す。

解析の結果、レブリキズマブの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）の 90%信頼区間は、いずれも事前に設定した基準範囲内（0.80～1.25）に完全に含まれていたことから、オートインジェクター製剤（試験製剤）は、PFS-NSD 製剤（標準製剤）と生物学的に同等であることが示された（表 2.7.1.2-5）。さらに、t_{max} の中央値はオートインジェクター製剤では 7.07 日、PFS-NSD 製剤では 8.00 日であり、差の中央値の 90%信頼区間はゼロを含んでいた。したがって、レブリキズマブの t_{max} の差の中央値に統計的な差は認められなかった。

投与部位（上腕部、大腿部、腹部）について評価したところ、投与部位にかかわらず PK は同様であった。

表 2.7.1.2-5　レブリキズマブを皮下投与したときの薬物動態パラメータ（KGBG 試験）

Parameter (Units)	Treatment	n	Geometric Least Squares Mean	Ratio of Geometric Least Squares Mean (Test:Reference) (90% CI)
$AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (μg·day/mL)	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab PFS-NSD (Reference)	117	1262	
	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab AI (Test)	117	1370	1.09 (1.03, 1.14)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (μg ·day/mL)	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab PFS-NSD (Reference)	106	1357	
	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab AI (Test)	100	1458	1.07 (1.02, 1.14)
C_{max} (μg/mL)	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab PFS-NSD (Reference)	120	38.6	
	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab AI (Test)	118	42.2	1.09 (1.03, 1.16)

Abbreviations: AI = autoinjector; $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ = area under the concentration–time curve from time zero to infinity; $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ = area under the concentration–time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; n = number of observations; PFS-NSD = prefilled syringe with needle safety device.
Model: Log(PK) = Device + Injection Site Location + Weight Group + Random Error

Parameter (Units)	Treatment	n	Median	Median of Differences (Test - Reference)	Approximate 90% CI for the Difference (Lower,Upper)	P-value
t_{max} (day)	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab PFS-NSD (Reference)	120	8.00			
	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab AI (Test)	118	7.07	-0.04	(-0.96, 0.04)	0.3999

Abbreviations: AI = autoinjector; CI = confidence interval; n = number of observations; PFS-NSD = prefilled syringe with needle safety device; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
t_{max} is analyzed using the procedure PROC NPAR1WAY and p-values reported from the Wilcoxon rank-sum test.

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

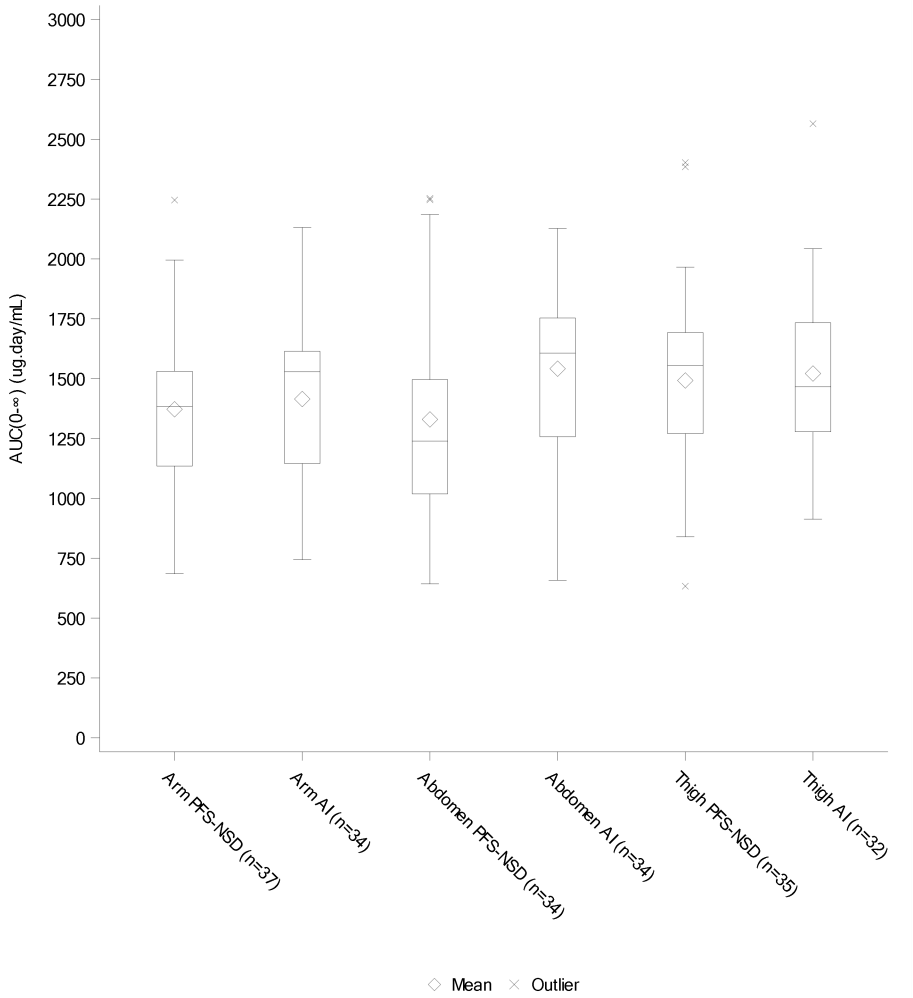
健康被験者を対象とした 4 つの第 1 相試験（KGBA、KGAZ、KGAY、及び KGAM 試験）のノンコンパートメント解析に基づく主要な PK パラメータの推定値の比較を第 2.7.2 項に示す。PK パラメータの推定値は 4 試験間で一貫していた。これらの皮下投与試験に基づき以下のことが示された。

- レブリキズマブを皮下投与したときの吸収は遅く、投与後 4～10 日目に最高血清中濃度に達した。
- 見かけのクリアランスは用量間で一貫しており、用量比例性の曝露と線形性の PK を示した。

PopPK 解析（第 5.3.3.5.1 項：US PopPK report）では、レブリキズマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの推定値は 86%であった。これは、KGBA 試験の治験総括報告書で

報告した絶対的バイオアベイラビリティ（85%）と一致した。また、喘息被験者と健康被験者を対象とした PopPK 解析で算出されたバイオアベイラビリティの推定値 85.6%とも一致した（Zhu et al. 2017）。したがって、レブリキズマブは複数の集団及び解析を通して高いバイオアベイラビリティを有していることが示された。

投与部位（上腕部、腹部、大腿部）は、PopPK 解析の結果、レブリキズマブの PK に有意な影響を及ぼさなかった。PK 集団で最も頻繁に使用された投与部位は、上腕部（51%）及び腹部（37%）であり、大腿部（11%）は頻度が低かった。これらの結果は、投与部位別に PK を評価した生物学的同等性試験である KGBG 試験とも一貫していた。KGBG 試験では図 2.7.1.3-1 に示すように、PFS-NSD 製剤及びオートインジェクター製剤並びに投与部位にかかわらずレブリキズマブの曝露量は同様であった。



Abbreviations: AI = autoinjector; IQR = interquartile range; PFS-NSD = pre-filled syringe with needle safety device
The middle line in each box plot represents the median; the top and bottom margins of the box represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to 1.5 × IQR; data beyond 1.5 × IQR are plotted individually as outliers.

Status of Program: Production
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000215651/dev/figures/f_pkbox.sas
Date/Time Report Produced: 29JUN2022 8:41

Abbreviation: SC = subcutaneous.

図 2.7.1.3-1　オートインジェクター製剤（試験製剤）又は PFS-NSD 製剤（標準製剤）を用いてレブリキズマブ 2 mL（125 mg/mL）を上腕部、腹部、又は大腿部に単回皮下投与したときの全身曝露量の箱ひげ図（KGBG 試験）

【参考文献】

Zhu R, Zheng Y, Dirks NL, et al. Model-based clinical pharmacology profiling and exposure-response relationships of the efficacy and biomarker of lebrikizumab in patients with moderate-to-severe asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;46:88-98.

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

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 1
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.1.1　臨床薬理プログラムの結果の概要 5
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1　第 1 相試験 13
2.7.2.2.1.1　KGBB 試験：健康被験者を対象にレブリキズマブの安全性及び薬物動態を評価する第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験 13
2.7.2.2.1.2　KGBF 試験：軽症の喘息患者を対象にレブリキズマブ反復投与の安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学を評価する第 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 14
2.7.2.2.1.3　KGBA 試験：健康被験者を対象にレブリキズマブの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する第 1 相、単回投与、無作為化、並行群間、非盲検試験 16
2.7.2.2.1.4　KGAZ 試験：日本人及び白人健康被験者にレブリキズマブを皮下投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 18
2.7.2.2.1.5　KGAY 試験：健康被験者を対象にレブリキズマブ 125 mg/mL 製剤を注射針とシリンジを用いて皮下投与した場合とレブリキズマブ [redacted] mg/mL 製剤を PFS-NSD を用いて皮下投与した場合の生物学的同等性を評価する第 1 相、無作為化、非盲検、並行群間、単回投与、多施設共同試験 20
2.7.2.2.1.6　KGAM 試験：レブリキズマブ 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、及び忍容性を評価する単施設、無作為化、2 投与群、並行群間、第 1 相試験 22
2.7.2.2.2　第 2 相試験 24
2.7.2.2.2.1　KGAG 試験：ステロイド外用薬ではコントロール不十分な慢性の中等症から重症のアトピー性皮膚炎成人患者を対象に、レブリキズマブの安全性及び有効性を評価する第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 24
2.7.2.2.2.2　KGAH 試験：慢性の中等症から重症のアトピー性皮膚炎成人患者を対象にレブリキズマブの安全性をステロイド外用薬と比較して評価する非盲検、第 2 相試験 26
2.7.2.2.2.3　KGAF 試験：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象にレブリキズマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験 28
2.7.2.2.3　第 3 相試験 29
2.7.2.2.3.1　KGAB 試験：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象にレブリキズマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 29
2.7.2.2.3.2　KGAC 試験：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象にレブリキズマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 30
2.7.2.2.3.3　KGAD 試験：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象にステロイド外用薬併用下でのレブリキズマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 30
2.7.2.2.3.4　KGAE 試験：中等症から重症のアトピー性皮膚炎の青少年患者を対象にレブリキズマブの安全性及び有効性を評価する非盲検、単群試験 31

2.7.2.2.3.5 KGAL 試験：中等症から重症の日本人アトピー性皮膚炎患者を対象に、ステロイド外用薬併用下でのレブリキズマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 31
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 31
2.7.2.3.1 健康被験者の薬物動態 32
2.7.2.3.2 AD 患者の薬物動態 34
2.7.2.3.2.1 US PopPK 解析 34
2.7.2.3.2.2 JP PopPK 解析 37
2.7.2.3.3 健康被験者及びアトピー性皮膚炎患者の薬物動態の比較 40
2.7.2.3.4 吸収 41
2.7.2.3.5 分布 41
2.7.2.3.6 代謝 41
2.7.2.3.7 排泄 41
2.7.2.3.8 用量比例性及び時間依存性 41
2.7.2.3.9 内因性要因がレブリキズマブの薬物動態に及ぼす影響 42
2.7.2.3.9.1 疾患状態 42
2.7.2.3.9.2 体重 42
2.7.2.3.9.3 高齢者 44
2.7.2.3.9.4 小児 44
2.7.2.3.9.5 性別 46
2.7.2.3.9.6 人種又は民族性 46
2.7.2.3.9.6.1 日本人と外国人の薬物動態の比較 46
2.7.2.3.9.7 腎機能障害及び肝機能障害 48
2.7.2.3.9.8 遺伝子変異 49
2.7.2.3.10 外因性要因の影響 49
2.7.2.3.10.1 レブリキズマブが他剤の薬物動態に及ぼす影響 49
2.7.2.3.10.2 他剤がレブリキズマブの薬物動態に及ぼす影響 49
2.7.2.3.11 薬力学的特性 49
2.7.2.3.12 曝露量-反応関係 50
2.7.2.3.12.1 有効性の曝露量-反応関係：導入期及び維持期の記述的分析 50
2.7.2.3.12.1.1 外国人を対象としたレブリキズマブ単独投与時データによる解析 50
2.7.2.3.12.1.2 日本人及び外国人を対象としたレブリキズマブ単独投与時及び TCS 併用投与時のデータによる解析 51
2.7.2.3.12.2 有効性の曝露量-反応関係：モデルを用いた解析 55
2.7.2.3.12.3 曝露量-反応関係：導入期のシミュレーション 58
2.7.2.3.12.4 曝露量-反応関係：維持期のシミュレーション 60
2.7.2.3.12.4.1 第 3 相試験の反応の予測値と観測値の比較 60
2.7.2.3.12.4.2 16 週時のレスポンダー及びノンレスポンダーの 52 週間の有効性の経時変化の評価 62
2.7.2.3.12.4.3 有効性に対する潜在的な体重の影響の評価 65
2.7.2.3.12.5 安全性の曝露量-反応関係 67
2.7.2.3.13 用法用量の妥当性 67
2.7.2.3.13.1 導入投与レジメン 67
2.7.2.3.13.2 維持投与レジメン 67
2.7.2.3.13.3 250 mg Q8W の維持用量のオプション 68
2.7.2.3.13.3.1 EC_{50} の推定値に対する Q8W 維持投与後の PK プロファイル 68
2.7.2.3.13.3.2 シミュレーションした Q8W PK プロファイルと、第 3 相試験でのプラセボ群の PK 及び有効性プロファイルとの比較 69
2.7.2.3.13.3.3 確立された曝露量-反応モデルに基づく Q8W 維持投与後に予測される有効性 70
2.7.2.3.13.3.4 推奨維持用量の選択肢としての 250 mg Q8W 71
2.7.2.4 特別な試験 72

2.7.2.4.1 免疫原性 72
2.7.2.4.1.1 免疫原性の分析法 72
2.7.2.4.1.1.1 抗薬物抗体の分析法 72
2.7.2.4.1.1.2 抗 [redacted] 抗体の分析法 74
2.7.2.4.1.2 臨床評価の方法 74
2.7.2.4.1.2.1 免疫原性評価用試料の採取スケジュール 74
2.7.2.4.1.2.2 免疫原性評価に関する定義 74
2.7.2.4.1.2.2.1 試料の ADA 分析結果及び被験者の ADA 発現状況の定義 74
2.7.2.4.1.2.2.2 免疫原性のベースライン及びベースライン後の定義 77
2.7.2.4.1.2.3 解析データセット及び解析方法 77
2.7.2.4.1.2.3.1 解析データセット 77
2.7.2.4.1.2.3.1.1 併合解析データセット 77
2.7.2.4.1.2.3.1.2 KGAL 試験の解析データセット 82
2.7.2.4.1.2.3.2 解析方法 82
2.7.2.4.1.3 免疫原性の結果 85
2.7.2.4.1.3.1 海外第 3 相試験の併合解析 85
2.7.2.4.1.3.1.1 免疫原性の発現割合 85
2.7.2.4.1.3.1.1.1 AD 導入期－維持期免疫原性解析セット 85
2.7.2.4.1.3.1.1.2 AD レブリキズマブ投与群併合免疫原性解析セット 93
2.7.2.4.1.3.1.2 PK に対する免疫原性の影響 102
2.7.2.4.1.3.1.3 有効性に対する免疫原性の影響 106
2.7.2.4.1.3.1.4 安全性に対する免疫原性の影響 111
2.7.2.4.1.3.1.5 既存の ADA による影響 111
2.7.2.4.1.3.2 国内第 3 相 KGAL 試験 112
2.7.2.4.1.3.2.1 免疫原性の発現割合 112
2.7.2.4.1.3.2.2 PK に対する免疫原性の影響 114
2.7.2.4.1.3.2.3 有効性に対する免疫原性の影響 115
2.7.2.4.1.3.2.4 安全性に対する免疫原性の影響 115
2.7.2.4.1.3.2.5 既存の ADA による影響 115
2.7.2.4.1.3.2.6 全被験者の 68 週時の測定値が含まれるデータに基づく結果 116
2.7.2.4.1.3.3 免疫原性の結論 117

2.7.2 臨床薬理試験

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
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve：血清中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the serum concentration-time curve extrapolated to infinity：0 時間から無限時間まで外挿した血清中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration：0 時間から最終定量可能時点（t）までの血清中濃度 - 時間曲線下面積
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
CL	clearance after IV administration：静脈内投与時のクリアランス
CL/F	apparent clearance after SC administration：皮下投与時の見かけのクリアランス
C_{max}	maximum observed serum concentration：最高血清中濃度
$C_{max,ss}$	maximum concentration over a dosing interval at steady state：定常状態における最高血清中濃度
CSC	Clinical Summary of Clinical-pharmacology
C_{trough}	minimum concentration over a dosing interval：最低血清中濃度
$C_{trough,ss}$	minimum concentration over a dosing interval at steady state：定常状態における最低血清中濃度
EASI	Eczema Area and Severity Index
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
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
E_{max}	maximum effect：最大効果
E-R	exposure-response：曝露－反応
F	bioavailability：バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HLT	High level term：高位語
IGA	Investigator’s Global Assessment：治験担当医師による総合評価
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
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
KA	absorption rate constant：吸収速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NAb	neutralizing antibodies：中和抗体
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
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
[redacted]	[redacted]
PopPK	population pharmacokinetic：母集団薬物動態
PSAP	program statistical analysis plan
PT	preferred term：基本語
Q	intercompartmental clearance：コンパートメント間のクリアランス
Q2W	every 2 weeks：2 週ごと
Q4W	every 4 weeks：4 週ごと
Q8W	every 8 weeks：8 週ごと
SD	standard deviation：標準偏差
SMQ	Standardized MedDRA Queries：MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life：消失半減期
TCS	topical corticosteroids：ステロイド外用薬
TE-ADA	treatment-emergent ADA
TEAE	treatment-emergent adverse event
t_{max}	time of maximum observed serum concentration：最高血清中濃度到達時間
V_2	central volume of distribution：中央コンパートメントの分布容積
V_3	peripheral volume of distribution：末梢の分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution at the terminal phase after SC administration：皮下投与時の消失相の見かけの分布容積

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

2.7.2.1 背景及び概観

レブリキズマブは、IL-13 に高い親和性で結合する IgG4 モノクローナル抗体である。レブリキズマブは、IL-4 受容体 α／IL-13 受容体 α1 経路を介した IL-13 シグナル伝達経路を選択的に阻害し、IL-13 下流の作用を強く阻害する（Okragly 2021）。

IL-13 は、レブリキズマブが結合しても IL-13 受容体 α2 に対する結合能を保持し、細胞内に取り込まれ自然除去される（Wulur 2021）。AD などの IL-13 が主要な病因となる疾患では、IL-13 シグナル伝達の阻害が有用とされている（Bieber 2020; Ratnarajah et al. 2021）。PFS-NSD 又はオートインジェクターを用いた皮下注射によるレブリキズマブ投与は、AD の新たな治療選択肢になりうると考えられる。

レブリキズマブの臨床試験は、健康被験者、AD 患者、喘息患者、慢性閉塞性肺疾患患者、特発性肺線維症患者、及び難治性ホジキンリンパ腫患者を対象として実施された。本 2.7.2 項では、AD を対象とした評価を目的として、健康被験者及び AD 患者から得られた臨床試験の情報を要約した。以下のデータを用いて、PK 及び E-R 関係を評価し、中等症から重症の AD に対する投与量を設定した。

- 臨床薬理第 1 相試験 6 試験（387 例）
- AD 患者を対象とした第 2 相試験 3 試験（547 例）
- AD 患者を対象とした第 3 相試験 5 試験（1589 例）

AD 患者を対象とした第 3 相試験では、成人に加え青少年（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）も対象とした。

臨床薬理試験では、以下の投与レジメンによるレブリキズマブの PK を評価した。

- 0.1～5 mg/kg の静脈内投与
- 37.5～375 mg の皮下投与

AD 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験では、以下の投与レジメンでレブリキズマブの PK 及び E-R 関係を評価した。

- 125 及び 250 mg の単回皮下投与
- 125、250、及び 500 mg の皮下投与（投与開始時の負荷投与）
- 125 mg Q4W、250 mg Q4W、及び 250 mg Q2W の皮下投与（導入投与）
- 250 mg Q4W 及び 250 mg Q2W の皮下投与（治療反応を達成した後の維持投与）

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 Pop PK 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。US PopPK 解析には、第 1 相、第 2 相、及び第 3 相試験の合計 11 試験で得られた 1607 例のデータを使用した。また、US PopPK 解析に用いた 11 試験に日本人患者を対象とした第 3 相試験である KGAL 試験を加え、合計 12 試験で得られた 2126 例のデータを用いて追加の PopPK 解析（JP PopPK 解析）を実施した。US PopPK 解析には 304 例、JP PopPK 解析には 354 例の青少年被験者のデータが含まれた。

海外で実施した AD 患者を対象とした 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。US E-R 解析には、1307 例（青少年 131 例、成人 1176 例）のデータが含まれた。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。

曝露量と有効性（IGA 及び EASI）の視覚的な解析には、KGAB、KGAC、及び KGAL 試験の導入期及び維持期のデータ、並びに KGAD 試験のデータを用いた。

また、レブリキズマブの PD の検討のため、AD 患者を対象とした第 2 相試験である KGAG 試験（212 例）で、探索的評価項目として複数の血清バイオマーカーを評価した。

2.7.2.1.1 臨床薬理プログラムの結果の概要

薬物動態全般

第 1 相試験で得られた結果を以下に示す。

- レブリキズマブ曝露量は、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用量比例性が認められた。レブリキズマブの PK に対する標的の影響は認められなかった。
- レブリキズマブ単回及び反復投与後のクリアランスは同様であったことから、レブリキズマブの PK プロファイルは反復投与により変化しないことが示唆された。
- $t_{1/2}$ の平均値は、20～32 日であった。
- 吸収は緩やかであり、皮下投与後約 4～10 日の間に最大濃度に達した。
- 皮下投与後のバイオアベイラビリティは、85%であった。

11 試験を併合した US PopPK 解析の結果を以下に示す。

- AD 被験者及び健康被験者のレブリキズマブの PK は、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によって最もよく記述された。
- レブリキズマブの PK は、AD 被験者と健康被験者とで同様であった。
- クリアランスは、0.154 L/day であった。
- 皮下投与後のバイオアベイラビリティの母集団平均推定値は 86%であり、第 1 相試験で得られた結果（85%）と同様であった。
- $t_{1/2}$ の母集団平均値は、24.5 日であった。
- 中心コンパートメントの分布容積は 3.86 L、末梢コンパートメントの分布容積は 1.28 L であり、定常状態の分布容積は 5.14 L であった。
- 0 週時及び 2 週時の負荷投与量（500 mg）投与後、最初の 250 mg Q2W 投与（4 週時）により血清中レブリキズマブトラフ濃度は定常状態に達した。投与期間中のいずれかの時点で、250 mg Q2W から 250 mg Q4W に切り替えた被験者では、3 回（12 週間）の Q4W 投与後に、新たなより低濃度の定常状態に達すると推定された。
- シミュレーションによると、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、それぞれ 108、100、及び 87 µg/mL であり、250 mg Q4W 皮下投与後では、それぞれ 63、51、及び 36 µg/mL であった。

- Q4W 投与時の投与間隔内のピークからトラフまでの変動は、Q2W 投与時と比較して大きかった。

US PopPK 解析に KGAL 試験のデータを追加した JP PopPK 解析の結果を以下に示す。

- 日本人患者集団でも、US PopPK 解析における最終モデルでデータが適切に記述できることが確認された。
- 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。

内因性要因及び外因性要因の薬物動態に及ぼす影響の評価

- 内因性要因及び外因性要因によるレブリキズマブの PK に及ぼす影響を US PopPK 解析で評価した結果、以下の共変量による有意な影響は認められなかった。
  - 年齢（12 歳以上 93 歳以下）
  - 性別
  - 人種（白人、アフリカ人、及びアジア人）
  - 投与部位
  - 疾患状態（AD 被験者及び健康被験者）
  - 肝機能（ALT 及び AST）及び腎機能（eGFR）
- 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 解析モデルでは、クリアランス及び分布容積パラメータに体重によるアロメトリックスケーリング（指数項はそれぞれ 0.8 及び 1.0 に固定）を適用した。体重が重いほど、血清中レブリキズマブ濃度は低値となった。
- US PopPK 解析の結果、青少年被験者での血清中レブリキズマブ濃度の平均値は、成人に対する同用量投与時と比較して 17%から 21%高いと予測され、第 3 相試験の青少年被験者の体重分布が低いことに起因する（青少年被験者の平均体重：66 kg、成人被験者の平均体重：79 kg）と考えられた。シミュレーションによると、青少年被験者及び成人被験者のレブリキズマブ濃度の範囲は大きく重なっていた。
- レブリキズマブの特性から、薬物間相互作用による PK への影響は想定されないため、薬物間相互作用試験を実施しなかった。

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、レブリキズマブと EASI の E-R 関係をモデル化した。
- 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 投与による EASI への効果は、レブリキズマブ投与効果と比較して小さいと推定された。
- E-R モデルでは、以下の共変量による有意な影響は認められなかった。
  - 年齢（12 歳以上 93 歳以下）
  - 性別
  - 体重（39.6～192 kg）
  - 人種（白人、アフリカ人、及びアジア人）
  - ベースライン時の IGA（中等症又は重症）
- 導入期（16 週時まで）の有効性データを用いて E-R モデルを構築し、維持期（16 から 52 週時）の有効性結果及び効果の持続性を適切に予測した。
- E-R モデルに基づき、患者が 16 週時に十分な治療反応を達成した後、250 mg Q2W 及び Q4W のいずれでも高い有効性を 52 週時まで維持すると予測された。250 mg Q2W 及び Q4W 投与による $C_{trough,ss}$ の中央値は、EC_{50}（16.5 µg/mL）を上回ると予測された。KGAB 及び KGAC 試験の維持期に得られた有効性データは、本モデルシミュレーションと一貫していた。
- KGAB 及び KGAC 試験で導入期にレブリキズマブを投与され、16 週時（維持期の開始時点）にプラセボに無作為化された被験者で有効性プロファイルの持続性が予測された。この予測は PK 半減期が長いこと、及び本モデルにより記述した曝露量と EASI との関係の結果に基づくものであった。16 週時までレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けたプラセボ群の有効性データは、モデルシミュレーションと一貫していた。
- PK モデルでは、体重が曝露量に及ぼす影響が考慮されている。E-R 解析では体重が EASI スコアに基づく有効性に及ぼす影響は有意ではなく、体重による PK の違いは有効性に関しては臨床的に重要ではないと予測された。
- 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 投与と Q4W 投与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。
- 外国人データで構築された 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。

薬力学

レブリキズマブの PD は、AD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 2 相試験である 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）などの 2 型炎症のバイオマーカー濃度を低下させた。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。

用量設定の妥当性

以下に、推奨用法・用量を裏付ける PK プロファイル及び US E-R 解析結果を示す。

- レブリキズマブ 250 mg Q2W を投与したとき、負荷投与なしでは 12 週時に定常状態に達するのに対し、0 週時及び 2 週時の負荷投与（500 mg）により 4 週時までに定常状態に達することが可能であった。このような定常状態への早期到達は、導入期での迅速な有効性発現に寄与する可能性がある。
- 250 mg Q2W の導入投与により、16 週時までに高い治療反応が得られることが予測され（EASI-75 を達成する被験者の割合：66%、EASI-90 を達成する被験者の割合：34%）、第 3 相試験で得られたデータと一貫していた。
- 維持期の有効性に関する E-R モデルによる様々なシミュレーションは、第 3 相試験で得られた結果と一貫しており、維持期の曝露量での有効性は E_{max} に近いこと、250 mg Q2W と Q4W の間で同程度であることが予測された。
  - 16 週時のレスポンダーでは、維持用量である 250 mg Q2W 及び 250 mg Q4W のいずれでも、高い EASI のベースラインからの変化率（-89%及び-85%）を維持することが予測され、両群間の反応は重複していた。EASI-75 を達成する被験者の割合のシミュレーション値は、Q2W 群及び Q4W 群のいずれでも高かった（88%及び 80%）。
  - 16 週時のノンレスポンダー（16 週時までに部分的な治療反応が認められたが EASI-75 を達成しなかった被験者を含む）では、維持期の EASI-75 を達成する被験者の割合が、Q4W（26%）と比較して Q2W（41%）の方が高いと予測されたが、EASI-75 を達成する被験者の割合の 95%CI は重複していた。
- 体重を含め、用量調整を要する患者の背景因子又は共変量は認められなかった。
- 外国人の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レブリキズマブ 250 mg Q2W と Q4W のいずれにおいても、概ね日本人患者で観測されたデータをよく再現できており、民族の違いは有意な影響を及ぼさないことが示唆された。したがって、E-R モデルの結果及びそれに基づくシミュレーションは日本人にも適用できると考えられる。
- 16 週時のレスポンダーに対して、250 mg Q8W の維持用量をシミュレーションにより検討した。52 週時に EASI-75 を維持する被験者の割合は 73%と予測され、250 mg Q4W 投与による予測値の 10%以内であった。導入期に十分な治療反応を達成した患者では 250 mg Q8W の維持投与が選択肢となると考えられる。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では、本医薬品製造販売承認申請でレブリキズマブの臨床薬理の要約に用いた個々の臨床試験の結果を要約した。本臨床薬理プログラムに含まれた、PK、PD、又は両方のデータを評価した臨床試験を表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1　臨床薬理評価で薬物動態及び薬力学評価に使用した臨床試験の概略

試験名	試験の簡潔な説明	PopPK 解析 E-R 解析	試験対象集団	投与レジメン	被験者数 （無作為化）
第 1 相試験					
J2T-DM-KGBB	単回漸増投与 安全性、忍容性、及び PK 評価	対象外	健康被験者	15 分かけてレブリキズマブ又はプラセボを静脈内持続投与 *Group 1*: 0.1 mg/kg *Group 2*: 0.3 mg/kg *Group 3*: 1.0 mg/kg *Group 4*: 3.0 mg/kg *Group 5*: 5.0 mg/kg	41
J2T-DM-KGBF	反復漸増投与 安全性、忍容性、及び PK 評価	対象外	軽症間欠型の喘息を有する患者	レブリキズマブ又はプラセボを 4 週間ごとに 12 週間（合計 4 回）静脈内ボーラス投与 [a] *Group 1*: 0.3 mg/kg *Group 2*: 1.0 mg/kg *Group 3*: 3.0 mg/kg	47
J2T-DM-KGBA	単回投与 安全性、忍容性、及び PK 評価	US PopPK 解析 JP PopPK 解析	健康被験者	*Group 1*: レブリキズマブ 1 mg/kg を約 15 分かけて静脈内持続投与 [b] *Group 2*: レブリキズマブ 1 mg/kg をシリンジを用いて皮下投与 [c]	22
J2T-DM-KGAZ	単回投与 安全性、忍容性、及び PK 評価	US PopPK 解析 JP PopPK 解析	日本人及び白人健康被験者	*Group 1*: 125 mg（レブリキズマブ 125 mg を 1 回皮下投与）又はプラセボ *Group 2*: 250 mg（レブリキズマブ 125 mg を 2 回皮下投与）又はプラセボ *Group 3*: 375 mg（レブリキズマブ 125 mg を 3 回皮下投与）又はプラセボ	60
J2T-DM-KGAY	単回投与 安全性、忍容性、及び PK 評価	US PopPK 解析 JP PopPK 解析	健康被験者	*Group 1*: 注射針とシリンジを用いて [redacted] mg（125 mg/mL×[redacted] mL）を皮下投与 *Group 2*: PFS-NSD を用いて [redacted] mg（[redacted] mg/mL×1 mL）を皮下投与	176
J2T-DM-KGAM	単回投与 安全性、忍容性、及び PK 評価	US PopPK 解析 JP PopPK 解析	健康被験者	*Group 1*: レブリキズマブ 250 mg を 2 本の 1 mL シリンジ（125 mg/1 本）を用いて皮下投与 *Group 2*: レブリキズマブ 250 mg を 1 本の 2 mL シリンジ（250 mg/1 本）を用いて皮下投与	41
第 2 相試験					
J2T-DM-KGAG	TCS 併用下と非併用下との有効性比較、安全性、	US PopPK 解析 JP PopPK 解析 US E-R 解析	中等症から重症の AD を有する成人患者	0～12 週時投与 *Group 1*: レブリキズマブ 250 mg 単回皮下投与 + TCS *Group 2*: レブリキズマブ 125 mg 単回皮下投与 + TCS	212

試験名	試験の簡潔な説明	PopPK 解析 E-R 解析	試験対象集団	投与レジメン	被験者数 （無作為化）
	PK、及びバイオマーカー評価			*Group 3*: レブリキズマブ 125 mg Q4W 3 回皮下投与 + TCS *Group 4*: プラセボ Q4W 皮下投与 + TCS	
J2T-DM-KGAH	単剤投与と TCS 併用下での安全性比較、及び PK 評価	US PopPK 解析 JP PopPK 解析	中等症から重症の AD を有する成人患者	0～12 週時投与 *Group 1*: レブリキズマブ 125 mg Q4W 3 回（単剤投与）皮下投与 *Group 2*: TCS クリーム（トリアムシノロンアセトニド 0.1%クリーム、ヒドロコルチゾン 2.5%クリーム、又は両方）1 日 2 回塗布	55
J2T-DM-KGAF	プラセボとの安全性及び有効性比較、及び PK 評価	US PopPK 解析 JP PopPK 解析 US E-R 解析	中等症から重症の AD を有する成人患者	0～16 週時投与 *Group 1*: レブリキズマブ 250 mg をベースライン時に皮下投与し、その後 125 mg Q4W 3 回皮下投与 *Group 2*: レブリキズマブ 500 mg をベースライン時に皮下投与し、その後 250 mg Q4W 3 回皮下投与 *Group 3*: レブリキズマブ 500 mg をベースライン時及び 2 週目に皮下投与し、その後 250 mg Q2W 6 回皮下投与 *Group 4*: プラセボ Q2W	280
第 3 相試験 [d]					
J2T-DM-KGAB	プラセボとの有効性及び安全性比較、及び PK 評価	US PopPK 解析 JP PopPK 解析 US E-R 解析	中等症から重症の AD を有する青少年患者（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）及び成人患者	0～16 週時投与（導入期） レブリキズマブ 250 mg 皮下投与（負荷投与量 500 mg を 0 週時及び 2 週時に投与し、その後 250 mg Q2W 6 回皮下投与）、 又はプラセボ Q2W 16～52 週時投与（維持期） 二重盲検維持期：レスポンダーを 2:2:1 の比でレブリキズマブ 250 mg Q2W、レブリキズマブ 250 mg Q4W、及びプラセボ Q2W.に再割付した。 エスケープ群維持期：ノンレスポンダーに非盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W を Week 52 まで投与した。 維持期のデータは PopPK 及び E-R 解析対象としなかった。	424

試験名	試験の簡潔な説明	PopPK 解析 E-R 解析	試験対象集団	投与レジメン	被験者数 （無作為化）
J2T-DM-KGAC	プラセボとの有効性及び安全性比較、及び PK 評価	US PopPK 解析 JP PopPK 解析 US E-R 解析	中等症から重症の AD を有する青少年患者（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）及び成人患者	0～16 週時投与（導入期） レブリキズマブ 250 mg 皮下投与（負荷投与量 500 mg を 0 週時及び 2 週時に投与し、その後 250 mg Q2W 6 回皮下投与）、 又はプラセボ Q2W 16～52 週時投与（維持期） 二重盲検維持期：レスポンダーを 2:2:1 の比でレブリキズマブ 250 mg Q2W、レブリキズマブ 250 mg Q4W、及びプラセボ Q2W に再割付した。 エスケープ群維持期：ノンレスポンダーに非盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W を Week 52 まで皮下投与した。 維持期のデータは PopPK 及び E-R 解析対象としなかった。	445
J2T-DM-KGAD	TCS 併用下とプラセボとの有効性及び安全性比較、及び PK 評価	US PopPK 解析 JP PopPK 解析 US E-R 解析	中等症から重症の AD を有する青少年患者（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）及び成人患者	0～16 週時投与 レブリキズマブ 500 mg 皮下投与をベースライン及び 2 週時に投与し、その後 250 mg Q2W 6 回皮下投与、 又はプラセボ Q2W ベースラインで開始した TCS を漸減又は中止することを可能とした。	228
J2T-DM-KGAE	安全性、有効性、及び PK 評価	US PopPK 解析 JP PopPK 解析	中等症の AD を有する青少年患者（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）患者	0～52 週時投与 レブリキズマブ 500 mg 皮下投与をベースライン及び 2 週時に投与し、その後 250 mg（125 mg/mL×2 mL）Q2W を Week 52 まで皮下投与した。	206[e]
J2T-JE-KGAL	TCS 併用下とプラセボとの有効性及び安全性比較、及び PK 評価	JP PopPK 解析	中等症から重症の AD を有する青少年患者（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）及び成人患者	0～16 週時投与（導入期） レブリキズマブ 250 mg Q2W 皮下投与（負荷投与量 500 mg を 0 週時及び 2 週時に投与し、その後 250 mg Q2W 6 回皮下投与）、 レブリキズマブ 250 mg Q4W 皮下投与（負荷投与量 500 mg を 0 週時に投与し、その後 250 mg Q4W 3 回皮下投与）、 又はプラセボ Q2W 16～52 週時投与（維持期） 二重盲検維持期：レブリキズマブ 250 mg Q2W のレスポンダーを 1:1 の比でレブリキズマブ 250 mg Q2W 及びレブリキズマブ 250 mg Q4W に再割	286

試験名	試験の簡潔な説明	PopPK 解析 E-R 解析	試験対象集団	投与レジメン	被験者数 （無作為化）
				付した。レブリキズマブ 250 mg Q4W 又はプラセボのレスポンダーは、それぞれレブリキズマブ 250 mg Q4W 又はプラセボの投与を継続した。 エスケープ群維持期：ノンレスポンダーに非盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W を Week 52 まで皮下投与した。	

略語：AD = アトピー性皮膚炎、E-R = 曝露－反応、IV = 静脈内、PFS-NSD = 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 = 薬物動態、PopPK = 母集団薬物動態、Q2W = 2 週間ごと、Q4W = 4 週間ごと、SC = 皮下、TCS = ステロイド外用薬

a　注射液量が 1 mL 未満の場合、算出された注射液量をシリンジでバイアルから抜き取り、2～3 分間かけて静脈内投与した。注射液量が 1 mL 以上の場合、100 mL の 0.9%生理食塩液バッグから算出された治験薬の注射液量と同量の 0.9%生理食塩液を無菌的に抜き取り廃棄した。シリンジを用いて算出された治験薬の注射液量をバイアルから抜き取り、抜き取った治験薬を生理食塩液バッグに添加した。バッグ内の注射液を 15 分かけて静脈内持続投与した。

b　静脈内投与用製剤バイアルあたりのレブリキズマブ含有量は 50.0 ± 4.4 mg（25.0 ± 2.2 mg/mL×2 mL）であった。

c　皮下投与用製剤バイアルあたりのレブリキズマブ含有量は 125.0 ± 10 mg（125.0 ± 10 mg/mL×1 mL）であった。

d　第 3 相試験の投与レジメンの詳細は第 2.7.2.2.3 項に示す。

e　KGAE 試験は無作為化試験ではないため、治験薬を投与された被験者数を示した。

2.7.2.2.1 第 1 相試験

2.7.2.2.1.1 KGBB 試験：健康被験者を対象にレブリキズマブの安全性及び薬物動態を評価する第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験

KGBB 試験は、健康被験者を対象としてレブリキズマブ単回静脈内投与後の安全性、忍容性、及び PK 評価を目的とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であった。

以下の各コホートに、合計 41 例の被験者を無作為に割り付けた。

- 0.1 mg/kg 単回静脈内投与コホート：レブリキズマブ（6 例）又はプラセボ（3 例）
- 0.3 mg/kg 単回静脈内投与コホート：レブリキズマブ（6 例）又はプラセボ（2 例）
- 1.0 mg/kg 単回静脈内投与コホート：レブリキズマブ（6 例）又はプラセボ（2 例）
- 3.0 mg/kg 単回静脈内投与コホート：レブリキズマブ（6 例）又はプラセボ（2 例）
- 5.0 mg/kg 単回静脈内投与コホート：レブリキズマブ（6 例）又はプラセボ（2 例）

被験者 1 例がプラセボ投与後に治験中止となったため、合計 40 例が本試験を完了した。静脈内投与は、約 2～15 分間（注射液量により投与時間を調節）かけて持続投与した。単回投与後の PK 評価用の血清検体は、治験薬投与前（0 時間）、投与 15 分、1、2、4、及び 24 時間後、並びに 3、5、8、15、22、29、36、43、57、78、及び 92 日目に採取した。

結果：

レブリキズマブの PK 特性は、典型的な IgG モノクローナル抗体の PK 特性と同様であった。被験者のほとんどで、投与後 1 時間以内に血清中濃度のピークに到達した。$t_{1/2}$ は約 3～4 週間であり、分布容積は血液容積と同程度であった。全身曝露量は、本試験で評価した投与量（範囲：0.1～5.0 mg/kg）に比例して増加した（表 2.7.2.2-2）。

表 2.7.2.2-2 コホート別の PK パラメータの平均値（SD）の要約（KGBB 試験）

Parameter[a] (Units)	**0.1 mg/kg, N=8**	**0.3 mg/kg, N=8**	**1.0 mg/kg, N=8**	**3.0 mg/kg, N=8**	**5.0 mg/kg, N=8**
C_{max} (ng/mL)	2788 (289)	9070 (871)	30675 (7721)	92300 (15507)	142433 (20538)
t_{max} (day) [dose given at Day 1.0]	1.04 (0.0)	1.02 (0.02)	1.08 (0.1)	1.06 (0.1)	1.06 (0.1)
AUC_{all} (day·ng/mL)	51423 (5040)	204090 (19645)	575111 (48160)	1766282 (578161)	3158958 (616744)
$AUC_{0-\infty}$ (day·ng/mL)	55561 (6517)	227809 (21131)	621196 (54902)	1927488 (672053)	3491756 (761033)
Clearance (mL/day/kg)	1.82 (0.20)	1.33 (0.13)	1.62 (0.15)	1.83 (0.99)	1.49 (0.31)
Terminal elimination half-life (day)	25.1 (3.3)	28.8 (2.6)	25.0 (3.8)	23.3 (6.8)	27.2 (3.6)
Vss (mL/kg)	61.6 (7.4)	53.0 (7.1)	55.4 (8.9)	51.9 (9.0)	55.2 (8.9)

Abbreviations: AUC_{all} = area under the drug concentration-time curve determined using the linear-log trapezoidal rule using all time points at which measurable drug concentration were observed; $AUC_{0-\infty}$ = area under the serum concentration-time curve extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed serum concentration; N = number of participants; SD = standard deviation; t_{max} = time of maximum observed serum concentration; Vss = volume of distribution estimated at steady state.

[a] Noncompartmental analysis parameter estimates.

2.7.2.2.1.2 KGBF 試験：軽症の喘息患者を対象にレブリキズマブ反復投与の安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学を評価する第 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

KGBF 試験は、軽症の喘息患者を対象として、レブリキズマブを 4 週に 1 回の間隔で 12 週間反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、PK、及び免疫原性評価を目的とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、用量漸増試験であった。

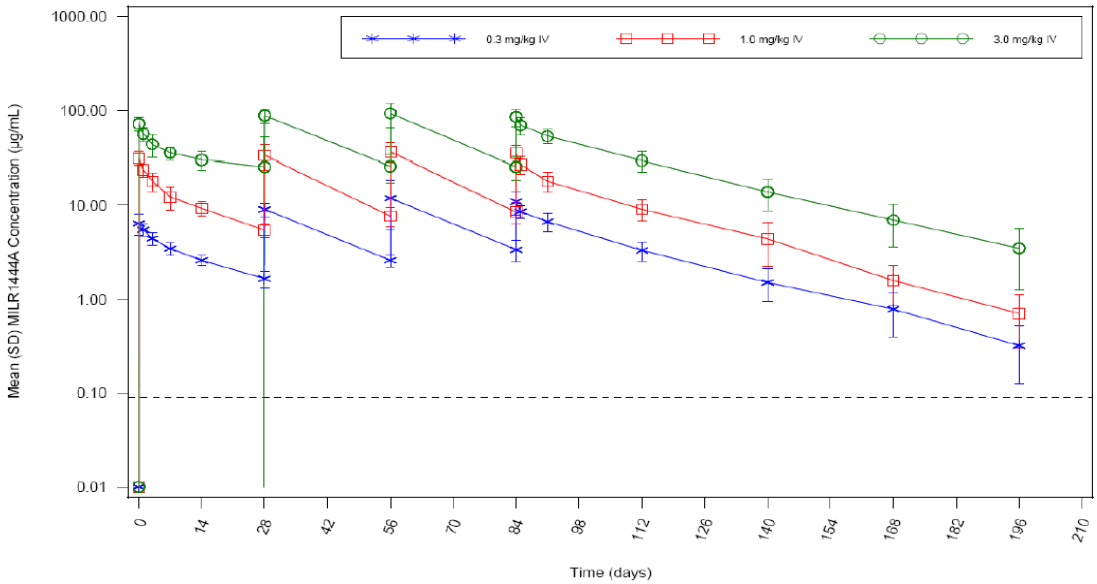
以下の各群に、合計 47 例の被験者を無作為に割り付けた。

- プラセボ群：10 例
- 0.3 mg/kg 静脈内投与群：12 例
- 1.0 mg/kg 静脈内投与群：12 例
- 3.0 mg/kg 静脈内投与群：13 例

被験者 7 例が早期に治験中止となり、合計 40 例が本試験を完了した。レブリキズマブを投与した 37 例のうち、早期に治験中止となった 4 例を除いた 33 例を PK 評価の対象とした。静脈内投与は、約 2～15 分間（注射液量により投与時間を調節）かけて持続投与した。単回投与後の PK 評価用の血清検体は、0、28、56、及び 84 日目の治験薬投与前及び投与 30 分後に採取した。検体は、1、3、7、14、85、91、112、140、168、及び 196 日目にも採取した。

結果：

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 特性と同様であった。レブリキズマブ濃度は、本試験で評価した投与量に比例して増加した。C_{max} の平均値は、0.3 mg/kg での 13.5 µg/mL から 3.0 mg/kg での 99.9 µg/mL に上昇した（図 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-3）。C_{max} 到達までの時間は、被験者間でのばらつきはあるものの、投与量に依存せず被験者のほとんどで投与直後の採血時点（投与 30 分後）で t_{max} となった。クリアランス、$t_{1/2}$、及び V_{ss} は、3 用量でおおむね同様であった（表 2.7.2.2-3）。全身曝露は、本試験で評価した投与範囲で投与量に比例して増加し、線形性を示した。



Abbreviations: IV = intravenous; MILR1444A = lebrikizumab; SD = standard deviation.
Note: Dashed line represents the lower than reportable limit for the lebrikizumab assay.

図 2.7.2.2-1 反復投与後の血清中レブリキズマブ濃度（平均値±SD） - 時間プロファイル（KGBF 試験）

表 2.7.2.2-3　投与群別の PK パラメータの平均値（SD）の要約（KGBF 試験）

Parameter (Units)	**0.3 mg/kg, N=10**	**1.0 mg/kg, N=12**	**3.0 mg/kg, N=11**
C_{max} (µg/mL)	13.5 (7.01)	40.6 (6.71)	99.9 (22.0)
$AUC_{0-\infty}$ (day·µg/mL)	748 (140)	2340 (496)	6560 (1470)
Clearance (mL/day/kg)	1.65 (0.270)	1.78 (0.399)	1.92 (0.462)
Terminal half-life (day)	22.4 (3.84)	21.7 (3.82)	25.2 (9.36)
Vss (mL/kg)	117 (17.3)	116 (25.7)	132 (28.7)

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the serum concentration-time curve extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed serum concentration; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation; Vss = volume of distribution at steady state.

2.7.2.2.1.3 KGBA 試験：健康被験者を対象にレブリキズマブの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する第 1 相、単回投与、無作為化、並行群間、非盲検試験

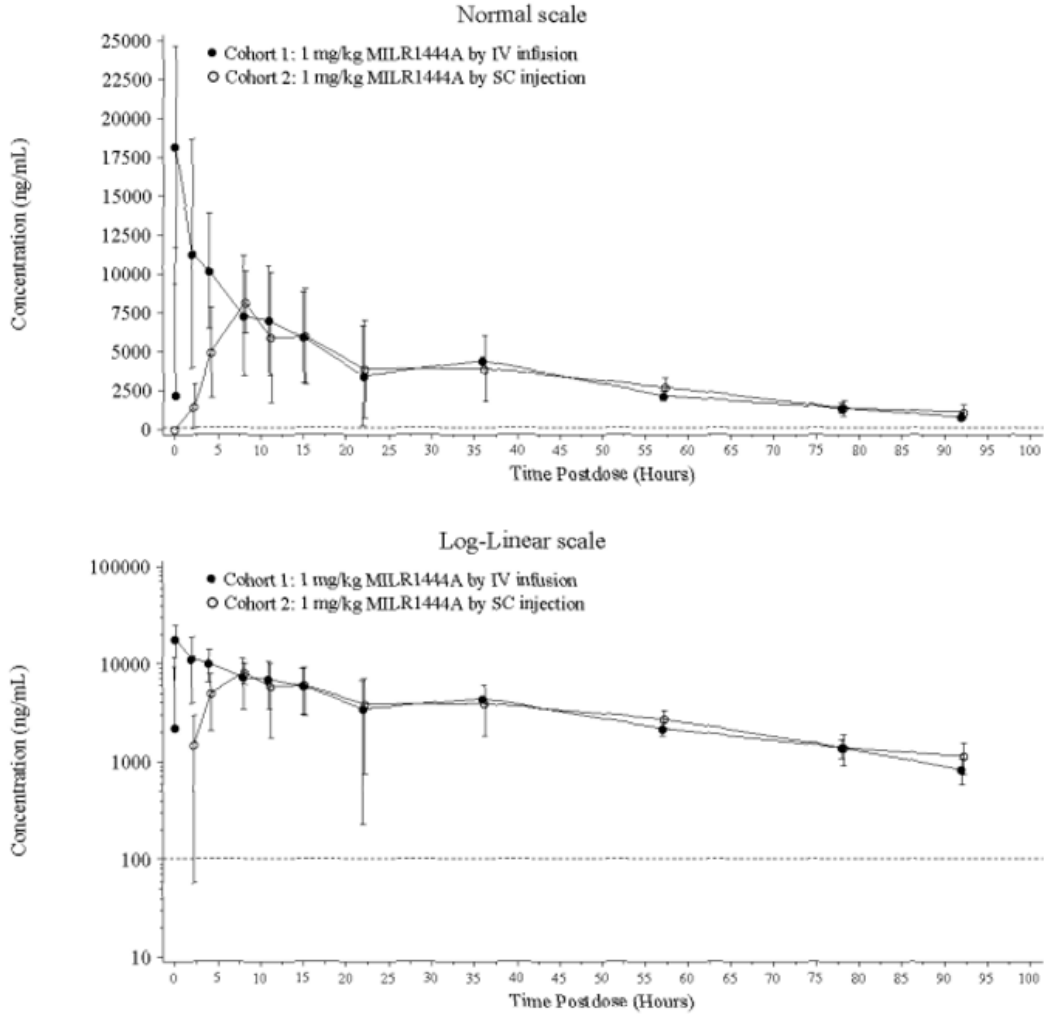
KGBA 試験は、健康被験者を対象としてレブリキズマブを皮下投与及び静脈内投与したときの安全性、忍容性、及び PK の評価を目的とした無作為化、非盲検、並行群間試験であった。以下の各群に、合計 22 例の被験者を無作為に割り付けた。

- 1 mg/kg 静脈内持続投与群：11 例
- 1 mg/kg 皮下注射群：11 例

被験者 2 例が治験中止となり、合計 20 例が本試験を完了した。PK 評価用の血清検体は、1 日目の治験薬投与前、投与 30 分後、並びに 2、4、8、11、15、22、36、57、78、及び 92 日目（必要に応じて、早期終了時）に採取した。

結果：

血清中レブリキズマブ濃度－時間プロファイルを図 2.7.2.2-2 に示す。レブリキズマブ単回静脈内投与後の $t_{1/2}$ の平均値は 592 時間（24.7 日）であり（表 2.7.2.2-4）、血清中レブリキズマブ濃度は、静脈内投与後徐々に低下した。レブリキズマブ単回皮下投与後の $t_{1/2}$ の平均値は 625 時間（26.0 日）であった。レブリキズマブの消失パターンは、単回静脈内投与又は単回皮下投与ともに同様であった（図 2.7.2.2-2）。バイオアベイラビリティの統計解析結果を第 2.7.1 項及び表 2.7.2.2-5 に示す。$AUC_{0-\infty}$を指標としたレブリキズマブ皮下投与の静脈内投与に対するバイオアベイラビリティは約 85%であった。



Abbreviations: IV = intravenous; MILR1444A = lebrikizumab; SC = subcutaneous.
Note: Error bars represent ±1 standard deviation and dashed line represents the lower limit of quantification (100 ng/mL).

図 2.7.2.2-2　単回投与後の血清中レブリキズマブ濃度（平均値） - 時間プロファイル 線形スケール（上図）及び片対数スケール（下図）（KGBA 試験）

表 2.7.2.2-4 投与群別の PK パラメータの平均値（SD）の要約（KGBA 試験）

Parameter (Units)	1 mg/kg IV Infusion	1 mg/kg SC Injection
C_{max} (ng/mL)	19980 (2535)	8687 (1774)
t_{max} (hr)[a]	0.500 (0.500, 0.633)	239 (167, 336)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	7952271 (1499865)	6434591 (1693460)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	8697305 (1595172)	7550016 (2160162)
CL (mL/hr/kg)	0.120 (0.0312)	Not applicable
CL/F (mL/hr/kg)	Not calculated	0.143 (0.0438)
$t_{1/2}$ (hr)	592 (130)	625 (129)
Vss (mL/kg)	113 (45.4)	Not applicable
Vz/F (mL/kg)	Not applicable	123 (27.2)

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the serum concentration-time curve extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed serum concentration; CL = clearance after IV administration; CL/F = apparent clearance after SC administration; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time of maximum observed serum concentration; Vss = volume of distribution at steady state; Vz/F = apparent volume of distribution at the terminal phase after SC administration.

Note: Study population: full analysis; full analysis population for PK parameters was the group of participants who were randomly assigned, received study drug, and had at least 1 valid PK parameter for that treatment.

[a] Median (min, max).

表 2.7.2.2-5 レブリキズマブの PK データの統計解析（皮下投与／静脈内投与）（KGBA 試験）

Parameter (Units)	SC Injection		IV Infusion		SC/IV (Ratio of Geometric Means, %)[b]	90% CI[c]
	n	LS Means[a]	n	LS Means[a]		
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	11	6229081	10	7797469	79.89	66.23, 96.36
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	9	7275319	10	8534570	85.25	69.51, 104.54
C_{max} (ng/mL)	11	8506	10	19836	42.88	37.35, 49.23

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the serum concentration-time curve extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed serum concentration; IV = intravenous; LS = least squares; N =number of participants; SC = subcutaneous.

Note: Study population: full analysis; full analysis population for PK parameters was the group of participants who were randomly assigned, received study drug, and had at least 1 valid PK parameter for that treatment.

[a] Geometric means calculated by transforming the natural log means back to the linear scale.

[b] Ratio of parameter means (expressed as a percent), transformed back to the linear scale.

[c] 90% CI for ratio of parameter means (expressed as a percent), transformed back to the linear scale.

2.7.2.2.1.4 KGAZ 試験：日本人及び白人健康被験者にレブリキズマブを皮下投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

KGAZ 試験は、日本人及び白人健康被験者を対象としてレブリキズマブを単回皮下投与したときの安全性、忍容性、及び PK の評価を目的とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群

間試験であった。以下の各群に、合計 30 例の日本人被験者及び 30 例の白人被験者を無作為に割り付けた。

- プラセボ群：日本人被験者 9 例及び白人被験者 9 例
- レブリキズマブ 125 mg 群：日本人被験者 7 例及び白人被験者 7 例
- レブリキズマブ 250 mg 群：日本人被験者 7 例及び白人被験者 7 例
- レブリキズマブ 375 mg 群：日本人被験者 7 例及び白人被験者 7 例

日本人被験者 30 例及び白人被験者 27 例が本試験を完了した。レブリキズマブ投与を受けた日本人被験者 21 例及び白人被験者 21 例を PK 評価の対象とした。PK 評価用の血清検体は、治験薬投与前 24 時間以内（治験薬投与前、0 時間）、1 日目の投与 4 時間及び 12 時間後、並びに 2、5、8、15、29、50、71、99、及び 120 日目に採取した。

結果：

PK パラメータを表 2.7.2.2-6 に示す。t_{max} の中央値、$t_{1/2}$ の平均値、及び CL/F は投与量に依存しなかった。様々な用量のレブリキズマブを投与したときの曝露量は、白人被験者と比較して日本人被験者で同程度又は低値（30%以内）であり、先行する臨床試験で得られたデータと一貫していた。本試験を含めた PopPK 解析の結果、人種による有意な影響は認められなかった。日本人被験者及び白人被験者のレブリキズマブの PK 特性は、典型的な IgG モノクローナル抗体の PK 特性と同様であった。

表 2.7.2.2-6 投与群別の PK パラメータの平均値（SD）の要約（KGAZ 試験）

	Japanese			Caucasian		
Parameter (Units)	**125 mg, N=7**	**250 mg, N=7**	**375 mg, N=7**	**125 mg, N=6**	**250 mg, N=7**	**375 mg, N=7**
C_{max} (µg/mL)	15.3 (4.37)	29.0 (7.99)	47.2 (8.28)	14.2 (3.85)	27.9 (8.74)	61.0 (11.9)
DN C_{max} (µg/mL/mg)	0.122 (0.0350)	0.116 (0.0319)	0.126 (0.0221)	0.114 (0.0308)	0.112 (0.0350)	0.163 (0.0317)
AUC_{0-t} (µg·day/mL)	622 (125)	1180 (306)	1760 (294)	733 (218)	1260 (438)	2430 (465)
DN AUC_{0-t} (µg·day/mL/mg)	4.97 (1.00)	4.70 (1.23)	4.69 (0.784)	5.86 (1.74)	5.04 (1.75)	6.47 (1.24)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·day/mL)	643 (134)	1210 (324)	1790 (297)	802 (245)	1300 (462)	2550 (507)
DN $AUC_{0-\infty}$ (µg·day/mL/mg)	5.15 (1.07)	4.86 (1.30)	4.78 (0.792)	6.42 (1.96)	5.22 (1.85)	6.81 (1.35)
t_{max} (day)[a]	4.00 (1.00, 14.0)	6.00 (4.00, 14.0)	6.96 (6.94, 7.95)	7.00 (4.00, 14.0)	6.00 (4.00, 14.0)	6.98 (3.98, 7.19)
CL/F (mL/day/kg)	3.37 (0.628)	3.43 (1.36)	3.12 (0.344)	2.52 (0.509)	2.78 (0.869)	2.20 (0.133)
$t_{1/2}$ (day)	23.1 (2.48)	21.3 (5.61)	20.4 (1.61)	31.6 (2.99)	22.2 (3.37)	28.3 (5.06)
Vz/F (mL/kg)	112 (22.7)	98.0 (14.2)	91.1 (8.55)	115 (23.6)	86.9 (20.0)	90.0 (17.4)

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the serum concentration-time curve extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed serum concentration; CL/F = apparent clearance after SC administration; DN = dose normalized; N =number of participants; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time of maximum observed serum concentration; Vz/F = apparent volume of distribution at the terminal phase after SC administration.

[a] Median (min, max).

2.7.2.2.1.5 KGAY 試験：健康被験者を対象にレブリキズマブ 125 mg/mL 製剤を注射針とシリンジを用いて皮下投与した場合とレブリキズマブ [redacted] mg/mL 製剤を PFS-NSD を用いて皮下投与した場合の生物学的同等性を評価する第 1 相、無作為化、非盲検、並行群間、単回投与、多施設共同試験

KGAY 試験は、健康被験者を対象としてレブリキズマブ 125 mg/mL 製剤を注射針とシリンジを用いて皮下投与とレブリキズマブ [redacted] mg/mL 製剤を PFS-NSD を用いて皮下投与したときの生物学的同等性評価を目的とした単回投与、無作為化、非盲検、並行群間試験であった。以下の各群に、被験者を無作為に割り付けた。

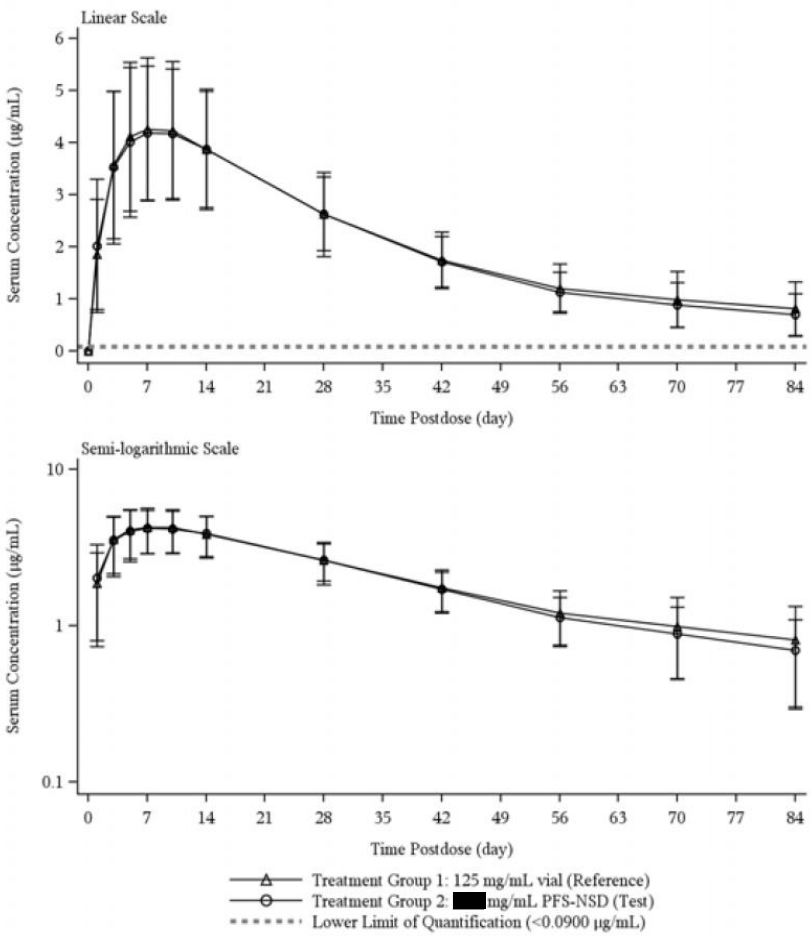
- Group 1（標準製剤群）：88 例にレブリキズマブ [redacted] mg を標準的な注射針とシリンジを用いて皮下投与した（125 mg/mL 製剤［バイアル］を [redacted] mL 皮下投与）。
- Group 2（試験製剤群）：88 例にレブリキズマブ [redacted] mg を PFS-NSD を用いて皮下投与した（[redacted] mg/mL 製剤［PFS-NSD］を 1 mL 皮下投与）。

合計 173 例の被験者が本試験を完了した。レブリキズマブ投与後の 1 時点以上で評価可能な PK 評価用の検体が得られた 175 例を PK 評価の対象とした。PK 評価用の血清検体は、1 日目の治験薬投与前、2、4、6、8、11、15、29、43、57、71、及び 85 日目に採取した。投与部位は、いずれも腹部とした。

結果：

血清中レブリキズマブ濃度はゆっくり上昇し、C_{max} の平均値は両投与群間で同様であった。C_{max} 到達後、いずれの投与群でも同様に血清中レブリキズマブ濃度は低下した（図 2.7.2.2-3）。

また、両群の PK パラメータは類似した（表 2.7.2.2-7）。[redacted] mg/mL 製剤（Group 2：試験製剤）の 1 mL を PFS-NSD を用いて皮下投与した場合のレブリキズマブ曝露量（C_{max} 及び AUC）は、125 mg/mL 製剤（Group 1：標準製剤）の [redacted] mL を注射針とシリンジを用いて皮下投与した場合の曝露量と同様であった。Group 間の C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の比の点推定値はほぼ 100%であり、90%CI（それぞれ 90.8%～105.6%、91.7%～105.3%、及び 93.3%～109.8%）は事前に治験実施計画書に規定した生物学的同等性の基準（80%～125%）の範囲内であった。統計解析結果は第 2.7.1 項に示す。



Abbreviation: PFS-NSD = prefilled syringe with needle safety device.

図 2.7.2.2-3　レブリキズマブ [redacted] mg 投与後の血清中レブリキズマブ濃度（平均値） - 時間プロファイル
線形スケール（上図）及び片対数スケール（下図）（KGAY 試験）

表 2.7.2.2-7 レブリキズマブ [redacted] mg 投与での投与群別の PK パラメータの平均値（SD）の要約（KGAY 試験）

Parameter (Units)	Treatment Group 1 – [redacted] mL of 125 mg/mL Vial (Reference)	Treatment Group 2 – 1 mL of [redacted] mg/mL PFS-NSD (Test)
C_{max} (µg/mL)	4.57 (1.39)	4.52 (1.37)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·day/mL)	192 (64.9)	197 (58.8)
AUC_{0-t} (µg·day/mL)	174 (54.2)	170 (44.5)
CL/F (mL/day/kg)	2.98 (1.08)	2.96 (0.943)
$t_{1/2}$ (day)	27.3 (6.05)	27.1 (7.32)
t_{max}[a] (day)	7.00 (2.99, 14.0)	7.00 (1.00, 28.0)
V_Z/F (mL/kg)	112 (34.1)	111 (30.8)

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the serum concentration-time curve extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent clearance after SC administration; C_{max} = maximum observed serum concentration; PFS-NSD = prefilled syringe with needle safety device; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time of maximum observed serum concentration; V_Z/F = apparent volume of distribution at the terminal phase after SC administration.

[a] Median (min, max).

2.7.2.2.1.6 KGAM 試験：レブリキズマブ 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、及び忍容性を評価する単施設、無作為化、2 投与群、並行群間、第 1 相試験

KGAM 試験は、レブリキズマブ 1 mL を 2 回又は 2 mL を 1 回皮下投与したときの PK、安全性、及び忍容性の比較を目的とした無作為化、並行群間試験であった。合計 41 例の健康被験者を以下のいずれかの投与群に無作為に割り付けた。

- Group 1：レブリキズマブ（125 mg/mL）1 mL（125 mg）をシリンジで 2 回（1 mL×2 回）皮下投与により、レブリキズマブ 250 mg を投与
- Group 2：レブリキズマブ（125 mg/mL）2 mL（250 mg）をシリンジで 1 回（2 mL×1 回）皮下投与により、レブリキズマブ 250 mg を投与

被験者 3 例が早期中止となり、被験者 38 例が本試験を完了した。被験者 41 例のうち、早期中止で評価可能なデータがなかった 1 例を除いた 40 例を PK 評価の対象とした。PK 評価用の血液検体は、1 日目（治験薬投与前）、並びに 2、4、6、8、11、15、29、43、57、71、85、及び 99 日目に採取した。投与部位は、腹部、上腕部、又は大腿部とした。

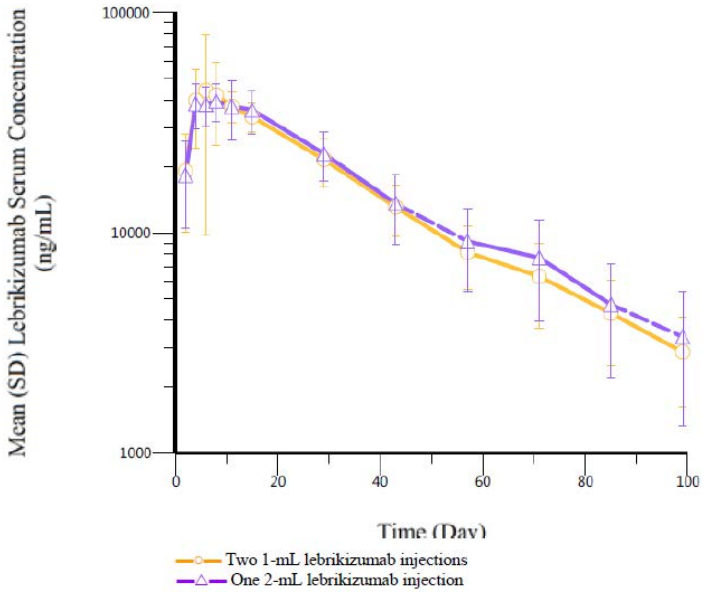
結果：

血清中レブリキズマブ濃度は、二相性に低下した（図 2.7.2.2-4）。

1 mL×2 回皮下投与によるレブリキズマブ単回投与後、血清中レブリキズマブ濃度は約 7 日（中央値）で最高濃度に達した後、低下した。$t_{1/2}$ の平均値は 24.41 日であった（表 2.7.2.2-8）。2 mL×1 回皮下投与によるレブリキズマブ単回投与後、血清中レブリキズマブ濃度は約 8 日（中央値）で最高濃度に達した後、緩やかに低下した。$t_{1/2}$ の平均値は 22.36 日であった。

PK パラメータの比較解析結果を第 2.7.1 項に示す。

両投与群のレブリキズマブ曝露量（C_{max} 及び AUC）はおおむね同様であり、投与群間の幾何平均値の比の点推定値は 100%に近かった。しかし、幾何平均値の比の 90%CI が生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲内に完全に含まれたのは AUC_{0-t} のみであり、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の 90%CI は同等性基準の範囲をわずかに外れていた。両投与群の $t_{1/2}$、見かけの CL/F、及び V_z/F はおおむね同様であった。結論として、両投与群の PK は同様であった。



Abbreviation: SD = standard deviation.

図 2.7.2.2-4　投与群別の血清中レブリキズマブ濃度（平均値） - 時間プロファイル（片対数スケール）（KGAM 試験）

表 2.7.2.2-8　投与群別の PK パラメータの平均値（SD）の要約（KGAM 試験）

Parameter (Units)	Two 1-mL Injections		One 2-mL Injection	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	19	54600 (37200)	20	43400 (9270)
$AUC_{0-\infty}$ (day·ng/mL)	7	1590000 (486000)	8	1600000 (401000)
AUC_{0-last} (day·ng/mL)	18	1490000 (295000)	20	1550000 (395000)
CL/F (L/day)	7	0.170 (0.0498)	8	0.165 (0.0362)
$t_{1/2}$ (day)	7	24.41 (3.95)	8	22.36 (5.46)
t_{max}[a] (day)	20	6.99 (2.99, 15.02)	20	7.98 (3.95, 15.16)
V_z/F (L)	7	5.85 (1.48)	8	5.28 (1.48)

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the serum concentration-time curve extrapolated to infinity; AUC_{0-last} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent clearance after SC administration; C_{max} = maximum concentration; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; tmax = time of maximum observed serum concentration; Vz/F = apparent volume of distribution at the terminal phase after SC administration.

[a] Median (min, max).

2.7.2.2.2 第 2 相試験

2.7.2.2.2.1 KGAG 試験：ステロイド外用薬ではコントロール不十分な慢性の中等症から重症のアトピー性皮膚炎成人患者を対象に、レブリキズマブの安全性及び有効性を評価する第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

KGAG 試験は、TCS ではコントロール不十分であり、1 年以上持続する中等症から重症の成人 AD 患者（18 歳以上 75 歳以下）を対象に、レブリキズマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。Hanifin-Rajka の診断基準に基づき AD を診断し、スクリーニング時の重症度を Rajka-Langeland の診断基準に基づき判定した。スクリーニング時及び導入期終了時の EASI スコアが 14 以上、スクリーニング時及び導入期終了時の IGA スコアが 3 以上、かつスクリーニング時の BSA に占める皮膚病変の割合が 10%以上で、TCS ではコントロール不十分な中等症から重症の慢性 AD 患者を治験に組み入れた。

被験者は、2 週間の導入期に、以下の外用治療を遵守することとした。

- 乾燥皮膚表面への保湿剤の使用（1 日 1 回以上）。
- 効力が中等度の TCS クリーム（トリアムシノロンアセトニド 0.1%クリーム）：1 日 2 回（すべての活動病変部のみ）。なお、顔面又は間擦部位の病変部には、治験担当医師の判断でトリアムシノロンアセトニド 0.1%の代わりに効力が低度の TCS（ヒドロコルチゾン 2.5%クリーム）の使用を可能とした。

合計 212 例の被験者を以下のいずれかの投与群に無作為に割り付けた。

- Group 1（250 mg 単回投与群）：1 日目にレブリキズマブ 250 mg を単回皮下投与し、その後プラセボを 2 回投与（4 及び 8 週時）（合計 3 回投与）+TCS クリーム併用（53 例）。
- Group 2（125 mg 単回投与群）：1 日目にレブリキズマブ 125 mg を単回皮下投与し、その後プラセボを 2 回投与（4 及び 8 週時）（合計 3 回投与）+TCS クリーム併用（53 例）。
- Group 3（125 mg Q4W 群）：レブリキズマブ 125 mg を Q4W 投与（0、4、及び 8 週時に合計 3 回投与）+TCS クリーム併用（52 例）
- Group 4（プラセボ群）：プラセボを Q4W 投与（0、4、及び 8 週時に合計 3 回投与）+TCS クリーム併用（54 例）。

被験者 15 例が治験中止となり、被験者 197 例が本試験を完了した。レブリキズマブの投与を受けた被験者 156 例を PK 評価の対象とした。PK 評価用の血清検体は、1、8、29、43、57、85、113、及び 141 日目に採取した。また、適切な場合には規定外来院又は早期中止の来院時に採取した。治験薬投与日は、治験薬投与前に検体を採取した。

結果：

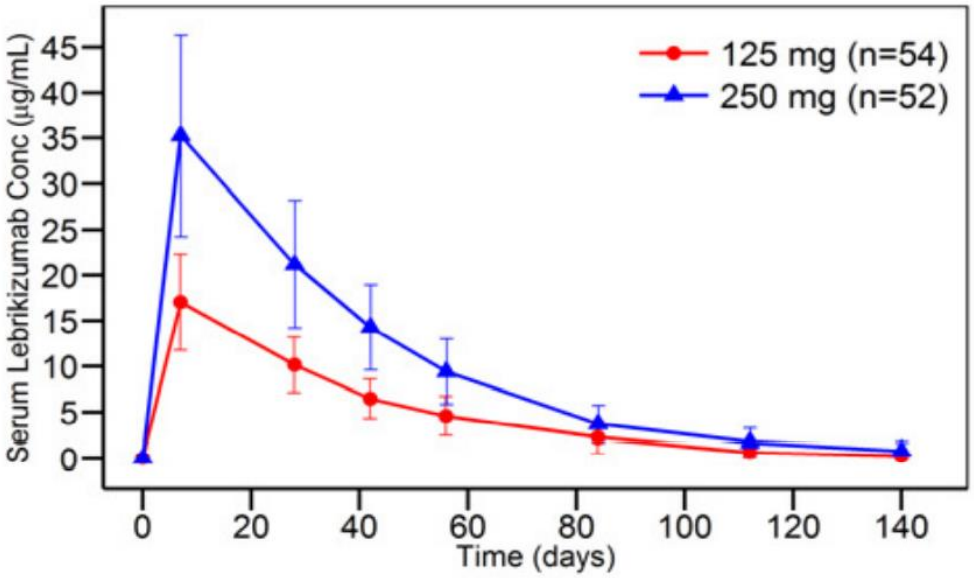
本 2.7.2 項では、PK 及び PD の結果のみを要約した。有効性及び安全性結果は第 2.7.3 項及び第 2.7.4 項にそれぞれ示す。

薬物動態

血清中レブリキズマブ濃度（平均値）ー時間プロファイルを図 2.7.2.2-5 に示す。レブリキズマブの PK は評価した用量の範囲でほぼ投与量に比例した（表 2.7.2.2-9）。全投与群の $t_{1/2}$ の平均値は、約 20.5 日（範囲：18.5～22.2 日）であった。レブリキズマブ 125 mg Q4W の皮下投与後、トラフ濃度の平均値は約 1.5 倍に上昇し（4 週目：9.15 ± 2.99 µg/mL、12 週目：14.4 ± 5.69 µg/mL）、$t_{1/2}$ が約 20.5 日であることと一貫性があった。

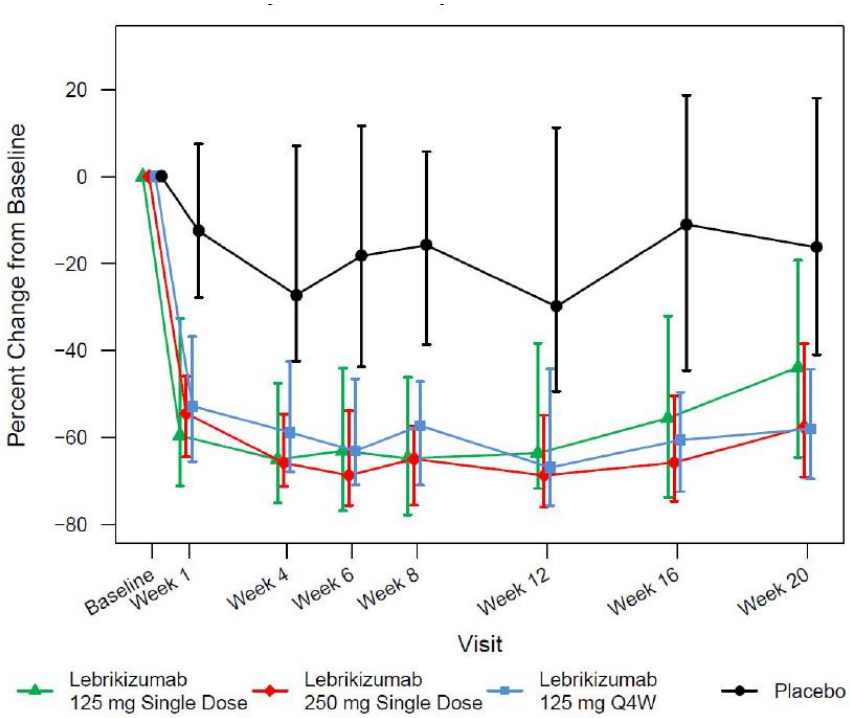
薬力学

安全性解析対象集団に含まれる全被験者のすべての PD バイオマーカーの絶対差の平均値を CSC Appendix（第 5.3.5.3.6 項）Table APP.2.7.2.3 に要約し、結果を第 2.7.2.3.11 項に示す。TCS のみの投与時と比較して、レブリキズマブ投与の TCS 併用時には、血清 CCL-13、CCL-18（図 2.7.2.2-6）、総 IgE 及びペリオスチンなどのバイオマーカーレベルがおおむね低下したことから、IL-13 シグナル伝達経路の阻害を示す間接的なエビデンスが得られた。



Abbreviations: conc = concentration; N =number of patients; Q4W = once every 4 weeks; SD = standard deviation.
Note: The 125 mg Q4W regimen is omitted from this plot since the sampling scheme (that is, sampling prior to administration of second and third doses of lebrikizumab) would not allow for adequate illustration of multiple peaks following subsequent doses of lebrikizumab.

図 2.7.2.2-5　単回皮下投与後の血清中レブリキズマブ濃度（平均値） - 時間プロファイル（KGAG 試験）



Abbreviations: CCL-18 = CC chemokine ligand 18; Q4W = every 4 weeks.
Note: Safety evaluable population included all patients who received at least 1 dose of study treatment with patients grouped according to the actual treatment received.

図 2.7.2.2-6　20 週時までの CCL-18 のベースラインからの変化率（中央値）（KGAG 試験）

表 2.7.2.2-9　投与群別の PK パラメータの平均値（SD）の要約（KGAG 試験）

Parameter (Units)	**Lebrikizumab 250 mg Single Dose**		**Lebrikizumab 125 mg Single Dose**		**Lebrikizumab 125 mg Q4W**	
	N	**Mean (SD)**	**N**	**Mean (SD)**	**N**	**Mean (SD)**
C_{max} (µg/mL), Week 1	51	35.6 (10.8)	54	17.0 (5.22)	50	16.1 (5.19)
tmax (day), Week 1	51	7.23 (1.59)	54	7.53 (1.76)	50	6.95 (1.19)
C_{min} (µg/mL), Week 4	51	21.4 (6.87)	53	10.2 (3.00)	50	9.15 (2.99)
C_{min} (µg/mL), Week 8	52	9.53 (3.53)	50	4.59 (2.12)	46	13.6 (5.34)
C_{min} (µg/mL), Week 12	50	3.77 (2.01)	49	2.28 (1.72)	46	14.4 (5.69)
$t_{1/2}$ (day)	52	22.2 (6.18)	52	18.5 (5.06)	48	20.9 (4.17)

Abbreviations: C_{max} = observed maximum serum concentration, C_{min}= observed minimum serum concentration, N =number of patients; PK = pharmacokinetic(s); Q4W = once every 4 weeks; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time of observed maximum serum concentration.

2.7.2.2.2.2　KGAH 試験：慢性の中等症から重症のアトピー性皮膚炎成人患者を対象にレブリキズマブの安全性をステロイド外用薬と比較して評価する非盲検、第 2 相試験

KGAH 試験は、TCS ではコントロール不十分であり、1 年以上持続する中等症から重症の成人 AD 患者（18 歳以上 75 歳以下）を対象に、レブリキズマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、非盲検試験であった。Hanifin-Rajka の診断基準に基づき AD を診断し、スクリーニング時の重症度を Rajka-Langeland の診断基準に基づき判定した。EASI スコアが 14 以上、IGA スコアが

3 以上、かつ BSA に占める皮膚病変の割合が 10%以上で、TCS ではコントロール不十分な中等症から重症の慢性 AD 患者を治験に組み入れた。

被験者は、2 週間の導入期に、以下の外用治療を遵守することとした。

- 乾燥皮膚表面への保湿剤の使用（1 日 1 回以上）。
- 効力が中等度の TCS クリーム（トリアムシノロンアセトニド 0.1%クリーム）：1 日 2 回（すべての活動病変部のみ）。なお、顔面又は間擦部位の病変部には、治験担当医師の判断でトリアムシノロンアセトニド 0.1%の代わりに効力が低度の TCS（ヒドロコルチゾン 2.5%クリーム）の使用を可能とした。

合計 55 例の被験者を以下のいずれかの投与群に無作為に割り付けた。

- Group 1（レブリキズマブ群）：レブリキズマブ 125 mg を Q4W 皮下投与（0、4、及び 8 週時に合計 3 回投与）（28 例）。
- Group 2（TCS 群）：TCS クリーム（トリアムシノロンアセトニド 0.1%クリーム及び／又はヒドロコルチゾン 2.5%クリーム）（27 例）。各被験者は導入期と同様の TCS の使用を継続し、投与期間中の TCS の使用を患者日誌（電子）に記録した。

被験者 12 例が治験中止となったため、被験者 43 例が本試験を完了した。レブリキズマブの投与を 1 回以上受けた被験者 28 例を PK 評価の対象とした。PK 評価用の血清検体は、1、29、85、113、及び 141 日目に採取した。PD 評価用の血清検体は、1、29、57、85、113 及び 141 日目に採取した。また、PK 評価用及び PD 評価用いずれの血清検体も、適切な場合には規定外来院又は早期中止の来院時に採取した。治験薬投与日は、治験薬投与前に検体を採取した。

結果：

本項では、PK の結果のみを要約する。有効性及び安全性の結果は第 2.7.3 項及び第 2.7.4 項にそれぞれ示す。IL-13 シグナル伝達経路の阻害のエビデンスを示す目的で、本試験で測定したバイオマーカーを用いて PD を評価し、治験総括報告書に示した。しかし、試験デザイン及びプラセボを対照としなかったことから解釈には限界があり、本 2.7.2 項には本試験の PD の結果を示していない。

PK パラメータの平均値（SD）を表 2.7.2.2-10 に示す。レブリキズマブ 125 mg Q4W 皮下投与後、トラフ濃度の平均値は、12 週時（3 回目の投与後）に初回投与時と比較して約 1.6 倍に上昇した。

表 2.7.2.2-10 PK パラメータの平均値（SD）の要約（KGAH 試験）

Parameter (Units)	**Lebrikizumab 125 mg Q4W**	
	N	**Mean (SD)**
C_{min} (µg/mL), Week 4	26	9.15 (3.14)
C_{min} (µg/mL), Week 12	26	15.0 (5.71)
$t_{1/2}$ (day)	26	22.9 (6.25)

Abbreviations: C_{min} = observed minimum serum concentration; N = number of patients; PK = pharmacokinetic(s); Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life.

2.7.2.2.2.3 KGAF 試験：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象にレブリキズマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験

KGAF 試験は、中等症から重症の AD 患者を対象とし、レブリキズマブの安全性及び有効性を評価する第 2b 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。Hanifin-Rajka の診断基準に基づき AD を診断した。EASI スコアが 16 以上、IGA スコアが 3 以上、かつ BSA に占める皮膚病変の割合が 10%以上で、外用療法ではコントロール不十分であった患者を試験に組み入れた。

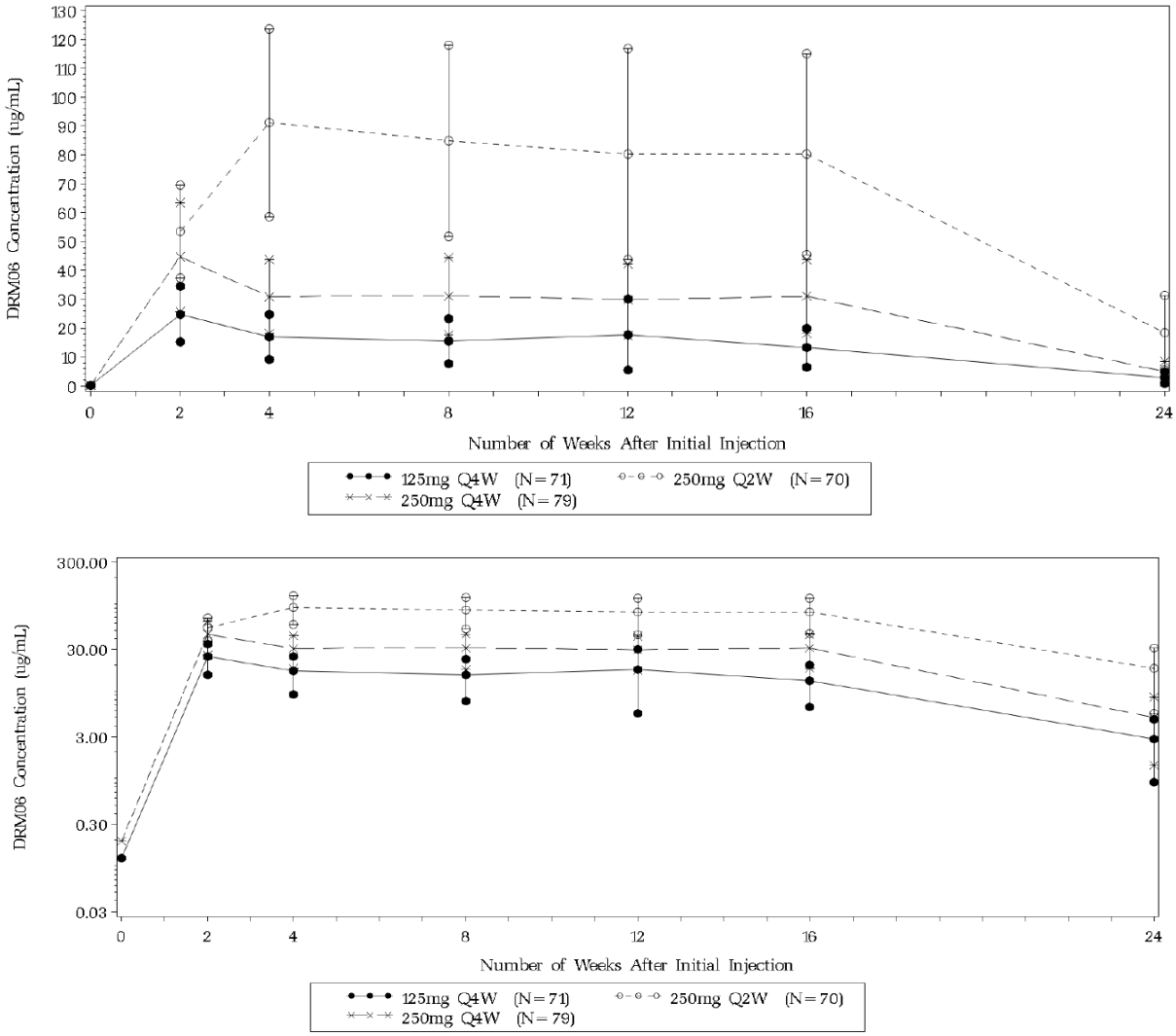
合計 280 例の被験者が、3:3:3:2 の比で以下の各グループに無作為に割り付けられた。

- Group 1：レブリキズマブ 125 mg Q4W 投与（73 例）
  0 週時に負荷投与としてレブリキズマブ 250 mg 投与し、以降はレブリキズマブ 125 mg Q4W 投与した。
- Group 2：レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与（80 例）
  0 週時に負荷投与としてレブリキズマブ 500 mg 投与し、以降はレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与した。
- Group 3：レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与（75 例）
  0 週時及び 2 週時に負荷投与としてレブリキズマブ 500 mg 投与し、以降はレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与した。
- Group 4：プラセボ Q2W 投与（52 例）

被験者 103 例が治験中止となったため、被験者 177 例が本試験を完了した。分析可能な投与開始前又は投与開始後の検体が得られなかった 11 例を除いた被験者 269 例を PK 評価の対象とした。PK 評価用の血清検体は、ベースライン時、15、29、57、85、113、及び 169 日目に採取した。治験薬投与日は、治験薬投与前に検体を採取した。

結果：

血清中レブリキズマブ濃度の平均値（SD）の経時変化を図 2.7.2.2-7 に示す。



Abbreviations: DRM06 = lebrikizumab; LLOQ = lower limit of quantification; N = number of patients; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Note: Values below the LLOQ (0.09 µg/mL) were omitted.

図 2.7.2.2-7　反復皮下投与後の血清中レブリキズマブ濃度（平均値） - 時間プロファイル 線形スケール（上図）及び片対数スケール（下図）（KGAF 試験）

2.7.2.2.3　第 3 相試験

2.7.2.2.3.1　KGAB 試験：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象にレブリキズマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

KGAB 試験は、中等症から重症の青少年（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）及び成人の AD 患者を対象とし、レブリキズマブを単剤投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。本試験は導入期（16 週間）及び維持期（36 週間）の 2 つの投与期で構成された。試験デザインの詳細を第 2.7.6.14.1 項に示す。

結果：

本試験の血清中レブリキズマブ濃度－時間データは、PopPK 解析（US PopPK 解析及び JP PopPK 解析）としてほかの試験のデータと併合し、評価した。PopPK 解析の結果を第 2.7.2.3 項に示す。

本試験の導入期の EASI データは、E-R 解析（US E-R 解析）としてほかの試験のデータと併合し、評価した。E-R 解析の結果を第 2.7.2.3.12 項に示す。

本試験の免疫原性データは、ほかの試験のデータと併合し、評価した。免疫原性の併合解析の結果を第 2.7.2.4.1.3.1 項に示す。

2.7.2.2.3.2 KGAC 試験：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象にレブリキズマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

KGAC 試験は、中等症から重症の青少年（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）及び成人の AD 患者を対象とし、レブリキズマブを単剤投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。本試験は導入期（16 週間）及び維持期（36 週間）の 2 つの投与期で構成された。試験デザインの詳細を第 2.7.6.15.1 項に示す。

結果：

本試験の血清中レブリキズマブ濃度－時間データは、PopPK 解析（US PopPK 解析及び JP PopPK 解析）としてほかの治験のデータと併合し、評価した。PopPK 解析の結果を第 2.7.2.3 項に示す。

本試験の導入期の EASI データは、E-R 解析（US E-R 解析）としてほかの治験結果と併合し、評価した。E-R 解析の結果を第 2.7.2.3.12 項に示す。

本試験の免疫原性データは、ほかの試験のデータと併合し、評価した。免疫原性の併合解析の結果を第 2.7.2.4.1.3.1 項に示す。

2.7.2.2.3.3 KGAD 試験：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象にステロイド外用薬併用下でのレブリキズマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

KGAD 試験は、中等症から重症の青少年（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）及び成人の AD 患者を対象として、TCS 併用下でのレブリキズマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。治験の投与期間は 16 週間であった。本試験のデザインを第 2.7.6.13.1 項に示す。

結果：

本試験の 16 週間の投与期間の血清中レブリキズマブ濃度－時間データは、PopPK 解析（US PopPK 解析及び JP PopPK 解析）としてほかの試験のデータと併合し、評価した。PopPK 解析の結果を第 2.7.2.3 項に示す。

本試験の 16 週間の投与期間の EASI データは、E-R 解析（US E-R 解析）としてほかの治験結果と併合し、評価した。E-R 解析の結果を第 2.7.2.3.12 項に示す。

本試験の免疫原性データは、ほかの試験のデータと併合し、評価した。免疫原性の併合解析の結果を第 2.7.2.4.1.3.1 項に示す。

2.7.2.2.3.4　KGAE 試験：中等症から重症のアトピー性皮膚炎の青少年患者を対象にレブリキズマブの安全性及び有効性を評価する非盲検、単群試験

KGAE 試験は、中等症から重症の青少年 AD 患者（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）を対象に、レブリキズマブの有効性及び安全性を評価する非盲検、単群試験であった。治験の投与期間は 52 週間であった。本試験のデザインを第 2.7.6.17.1 項に示す。

結果：

本試験の血清中レブリキズマブ濃度－時間データは、PopPK 解析（US PopPK 解析及び JP PopPK 解析）としてほかの試験のデータと併合し、評価した。PopPK 解析の結果を第 2.7.2.3 項に示す。

本試験の免疫原性データは、ほかの試験のデータと併合し、評価した。免疫原性の併合解析の結果を第 2.7.2.4.1.3.1 項に示す。

2.7.2.2.3.5　KGAL 試験：中等症から重症の日本人アトピー性皮膚炎患者を対象に、ステロイド外用薬併用下でのレブリキズマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

KGAL 試験は、第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、投与期間は 68 週間であった。本試験は、中等症から重症の青少年（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）及び成人の AD を有する日本人被験者を対象とし、プラセボの TCS 併用時とレブリキズマブの TCS 併用時を比較する 16 週間の導入期及び 52 週間の長期維持期の有効性及び安全性を評価する目的で計画された。試験デザインの詳細を第 2.7.6.12.1 項に示す。

結果：

本試験の血清中レブリキズマブ濃度－時間データは、PopPK 解析（JP PopPK 解析）としてほかの治験のデータと併合し、評価した。PopPK 解析の結果を第 2.7.2.3 項に示す。

本試験の免疫原性の結果を第 2.7.2.4.1.3.2 項に示す。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、健康被験者及び AD 患者を対象としたレブリキズマブの PK 及び E-R 解析の重要な側面を、試験を通しての結果及び解析から記載した。各解析に含まれる試験を表 2.7.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.3-1 試験を通しての比較を目的としたレブリキズマブの PK 及び PD 解析

Analysis	Population	Number of Participants in Analysis	Studies Included
Summary of PK for SC dosing (Phase 1)	Healthy	N = 268	KGBA, KGAZ, KGAY, KGAM
US PopPK (Phase 1, 2, and 3)	Healthy and AD	N = 1607	KGBA, KGAZ, KGAY, KGAM, KGAF, KGAG, KGAH, KGAB, KGAC, KGAD, KGAE
JP PopPK (Phase 1, 2, and 3)	Healthy and AD	N = 2126	KGBA, KGAZ, KGAY, KGAM, KGAF, KGAG, KGAH, KGAB, KGAC, KGAD, KGAE, KGAL
US Exposure-response (Phase 2 and 3)	AD	N = 1307	KGAF, KGAG, KGAB, KGAC, KGAD
Pharmacodynamics (Biomarkers)	AD	N = 212	KGAG

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; N = number of participants; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; PopPK = population pharmacokinetic analysis; SC = subcutaneous.

2.7.2.3.1 健康被験者の薬物動態

第 1 相試験 4 試験（KGBA、KGAZ、KGAY、及び KGAM 試験）から、健康被験者に皮下投与したときの PK データを得た。そのうち KGBA 試験では、皮下投与及び静脈内投与の両方を評価した。単回投与試験の KGBB 試験及び反復漸増投与試験の KGBF 試験では、広い用量範囲での静脈内投与後のデータが得られ、結果を第 2.7.2.2.1 項に示す。第 1 相試験は、軽度の喘息患者を対象とした KGBF 試験を除き、健康被験者を対象に実施した。

健康被験者を対象とした皮下投与試験 4 試験のノンコンパートメント法による主要な PK パラメータ推定値を表 2.7.2.3-2 に示す。なお、試験間の結果を比較する目的で各パラメータの単位をすべての試験で統一しているため、第 2.7.2.2.1 項の各試験の要約で示した治験総括報告書での単位と異なる場合がある。PK パラメータの推定値は 4 試験間で一貫していた。これらの皮下投与試験から、以下の知見を得た。

- 吸収速度は遅く、皮下投与後約 4～10 日で最高濃度に達した。
- 見かけのクリアランスは用量間で一貫しており、用量比例的な曝露量及び PK の線形性が示された。
- $t_{1/2}$ の平均値は 20～32 日であった。
- 白人被験者と日本人被験者の間に明らかな人種差はなかった。
- KGBA 試験での皮下投与時のバイオアベイラビリティは 85%であり、US PopPK 解析での母集団平均推定値 86%（第 2.7.2.3.2.1 項）と一貫していた。

表 2.7.2.3-2　健康被験者を対象とした皮下投与後のノンコンパートメント解析を用いたレブリキズマブの PK パラメータの要約

Arithmetic Mean (SD)											
Study	**KGBA**	**KGAZ**						**KGAY**		**KGAM**	
Description	SC cohort[b]	Japanese			Caucasian			[redacted] mL of 125 mg/mL Vial	1 mL of [redacted] mg/mL PFS-NSD	2 × 1 mL of 125 mg/mL	1 × 2 mL of 125 mg/mL
Number of PK participants	11	7	7	7	6	7	7	88	88	20	20
Dose level (mg)	1 mg/kg[c]	125	250	375	125	250	375	[redacted]		250	
C_{max} (µg/mL)	8.69 (1.77)	15.3 (4.37)	29.0 (7.99)	47.2 (8.28)	14.2 (3.85)	27.9 (8.74)	61.0 (11.9)	4.57 (1.39)	4.52 (1.37)	54.6[d] (37.2)	43.4 (9.27)
t_{max} (day)[a]	10 (7, 14)	4 (1, 14)	6 (4, 14)	7 (7, 8)	7 (4, 14)	6 (4, 14)	7 (4, 7)	7 (3, 14)	7 (1, 28)	7 (3, 15)	8 (4, 15)
$AUC_{(0-\infty)}$ (µg·day/mL)	315 (90)	643 (134)	1210 (324)	1790 (297)	802 (245)	1300 (462)	2550 (507)	192 (64.9)	197 (58.8)	1590[e] (486)	1600[f] (401)
CL/F (mL/day/kg)	3.43 (1.05)	3.37 (0.628)	3.43 (1.36)	3.12 (0.344)	2.52 (0.509)	2.78 (0.869)	2.20 (0.133)	2.98 (1.08)	2.96 (0.943)	2.37[e] (0.695)	2.16[f] (0.473)
Vz/F (mL/kg)	123 (27.2)	112 (22.7)	98.0 (14.2)	91.1 (8.55)	115 (23.6)	86.9 (20.0)	90.0 (17.4)	112 (34.1)	111 (30.8)	81.6[e] (20.6)	69.0[f] (19.3)
$t_{1/2}$ (day)	26.0 (1.13)	23.1 (2.48)	21.3 (5.61)	20.4 (1.61)	31.6 (2.99)	22.2 (3.37)	28.3 (5.06)	27.3 (6.05)	27.1 (7.32)	24.4[e] (3.95)	22.4[f] (5.46)

Abbreviations: AUC0-∞ = area under the serum concentration-time curve extrapolated to infinity; Cmax = maximum observed serum concentration; CL/F = apparent clearance after SC administration; NR = not reported; PFS-NSD = prefilled syringe with needle safety device; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time to reach maximum serum concentration; Vz/F = apparent volume of distribution at the terminal phase after SC administration.

[a] Reported as median (min, max).

[b] SC administration only; intravenous parameters shown in Individual Study Summary Section 2.7.2.2.1.3.

[c] Actual doses of 41 mg to 96 mg.

[d] N = 19

[e] N = 7

[f] N = 8

2.7.2.3.2 AD 患者の薬物動態

2.7.2.3.2.1 US PopPK 解析

US PopPK 解析データセットには、11 試験の以下に示す 1607 例から得たデータが含まれた。

- 青少年 AD 患者 304 例
- 成人 AD 患者 1022 例
- 健康成人被験者 281 例

KGAB 及び KGAC 試験については導入期のデータのみが解析データセットに含まれた。データセットに含まれる青少年被験者は、AD 患者を対象とした第 3 相試験の被験者であり、年齢は 12 歳以上 18 歳未満、体重は 40 kg 以上であった。KGBA 試験では静脈内投与及び皮下投与が行われ、これによりバイオアベイラビリティの推定が可能となった。データセットに含まれた被験者の母集団特性及び結果の詳細を US PopPK レポート（第 5.3.3.5.1 項）に示す。共変量解析で評価するための十分な被験者数を有する人種は、白人、アフリカ人、及びアジア人であった。US PopPK 解析の結果より、レブリキズマブの PK はモノクローナル抗体で予測される PK と一貫していることが示された。

US PopPK 解析で得た主な結果

- AD 患者及び健康被験者のレブリキズマブの PK は、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。この 11 試験を統合した解析では、37.5～500 mg の用量範囲で PK を評価した。本解析でのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-3 に示す。
- 内因性及び外因性要因がレブリキズマブの PK に及ぼす影響を評価した結果、以下の共変量による有意な影響は認められなかった。
  - 年齢（12 歳以上 93 歳以下）
  - 性別
  - 人種（白人、アフリカ人、及びアジア人）
  - 投与部位
  - 疾患状態（AD 患者及び健康被験者）
  - 肝機能（ALT 及び AST）及び腎機能（eGFR）
- 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（39.6～192.1 kg）のみであった。基本モデル及び最終モデルに、クリアランス及び分布容積パラメータに体重によるアロメトリックスケーリングを適用した。体重が重いほど、血清中レブリキズマブ濃度は低値となった。
- 最終モデルでは、皮下投与時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推定値は 86%であった。
- レブリキズマブの $t_{1/2}$ の平均値は 24.5 日（SD = 5.4 日、最小値-最大値は 10～55 日）であった。
- クリアランスは 0.154 L/day であった。

- 中心コンパートメントの分布容積は 3.86 L、末梢コンパートメントの分布容積は 1.28 L であり、定常状態での分布容積は 5.14 L であった。
- 0 週時及び 2 週時に 500 mg を負荷投与後、血清中トラフ濃度は 4 週時の 250 mg Q2W 投与で定常状態に達した。
- 投与中のある時点で 250 mg Q2W 投与から 250 mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、3 回（12 週間）の Q4W 投与後に、新たなより低い定常状態濃度に達すると予想された。
- シミュレーションで得たレブリキズマブ濃度の中央値は、250 mg Q2W 投与と比較して 250 mg Q4W 投与で約 50%低かった（表 2.7.2.3-4）。図 2.7.2.3-1 に示すように、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。
  - 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、それぞれ 108 µg/mL、100 µg/mL、及び 87 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、それぞれ 63 µg/mL、51 µg/mL、及び 36 µg/mL であった。
- 投与間隔内のピークからトラフまでの変動は、Q2W 投与と比較して Q4W 投与の方が大きい。

表 2.7.2.3-3 US 母集団 PK 最終モデルでの PK 及び共変量パラメータ

Model Parameter (Unit)	**Population Estimate (%SEE)**	**Interindividual Variability %CV[a] (%SEE)**	**95% Confidence Interval from Bootstrap Analysis**
ka (1/day)	0.303 (22.9)	45.1 (14.1)	(0.249-0.355)
F	0.861 (6)	ω^2=0.884[b] (33.3)	(0.805-0.915)
CL (L/day)	0.154 (6.62)	24.7 (9)	(0.144-0.165)
V2 (L)	3.86 (10.6)	23.6 (38.1)	(3.31-4.36)
Q (L/day)	0.524 (19.1)	-	(0.320-0.687)
V3 (L)	1.28 (47.9)	-	(0.730-1.92)
Covariates effects			
Covariate for body weight on CL[c]	0.8 FIX	-	-
Covariate for body weight on V2[d]	1 FIX	-	-
Covariate for body weight on Q[e]	0.8 FIX	-	-
Covariate for body weight on V_3[f]	1 FIX	-	-
Variance			
Covariance for CL-ka[g]	-	-0.057 (56.7)	-
Covariance for ka-V2[g]	-	-0.0384 (145)	-
Residual error[h]			
Proportional	0.0342 (7.22)		(0.0300-0.0384)
Additive (µg/mL)	0.00307 (44)		(0.00120-0.00762)

Abbreviations: CL = clearance; CV = coefficient of variation; F = bioavailability; FIX = fixed; ka = absorption rate constant; Q = intercompartmental clearance, SEE = standard error of estimate; V_2 = central volume of distribution; V_3 = peripheral volume of distribution.

a %CV = (SQRT(e^(OMEGA(N))−1))*100%.

b Reported as ω^2. F1 was logit-transformed to restrict the estimate to between 0 and 1; TVPHI=LOG(TVF1/(1-TVF1)), PHI = TVPHI+η, F1=EXP(PHI)/(1+EXP(PHI))

c CL = population CL*$(WTE/70)^{0.8}$, where WTE is body weight at study entry and 70 is median body weight.

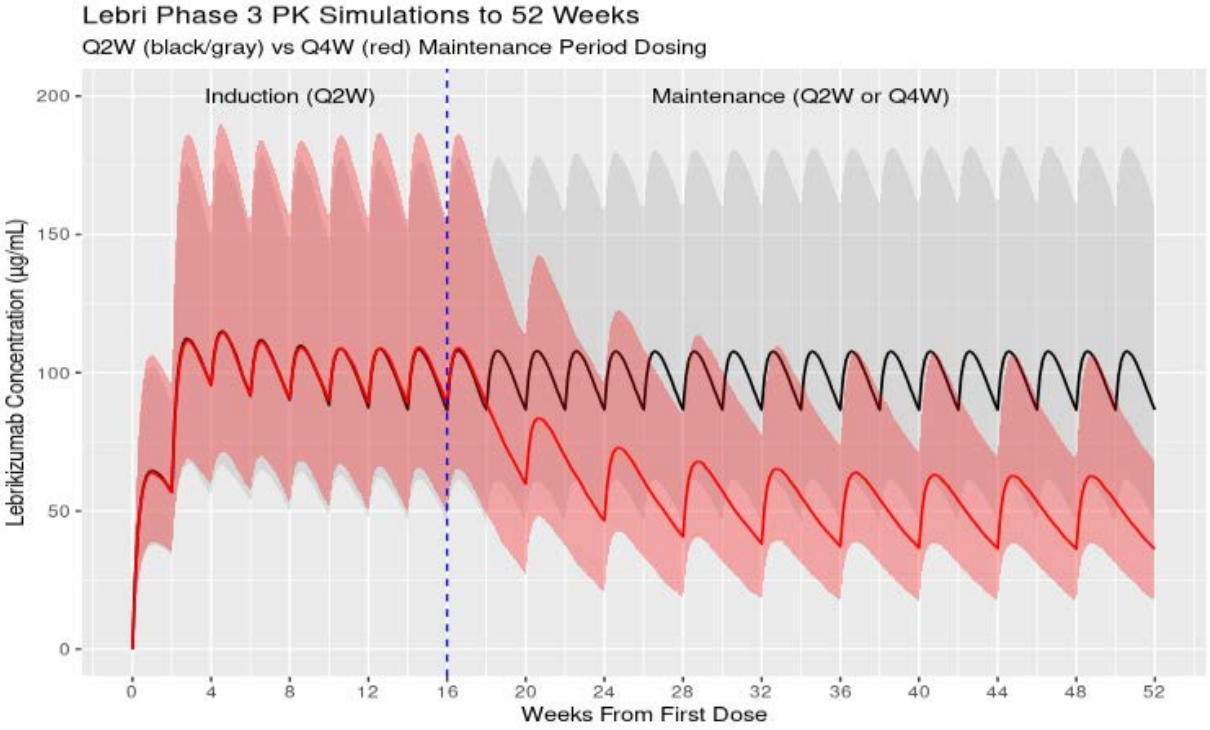
d V_2 = population V_2*$(WTE/70)^1$, where WTE is body weight at study entry and 70 is median body weight.

e Q = population Q*$(WTE/70)^{0.8}$, where WTE is body weight at study entry and 70 is median body weight.

f V_3 = population V_3*$(WTE/70)^1$, where WTE is body weight at study entry and 70 is median body weight.

g Covariance between ω^2.

h Reported as σ^2.



Abbreviations: PK = pharmacokinetics; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Notes: Simulated patients received 500-mg loading doses at Weeks 0 and 2, followed by 250 mg Q2W dosing until Week 16. At Week 16, 1 group remained on 250 mg Q2W and 1 group reduced their dose to 250 mg Q4W for remainder of maintenance period to Week 52. Simulation of N = 500 participants for each group. Body weights for simulated participants were sampled from observed baseline weights of Phase 3 adults and adolescents in the PK dataset.

Lines represent medians, and shaded areas represent 5^{th} and 95^{th} percentiles of simulated values at each time point.

図 2.7.2.3-1 US 母集団 PK 最終モデルを用いた 52 週時までの血清中レブリキズマブ濃度の平均値の推移シミュレーション：第 3 相試験で用いた投与レジメン（0 及び 2 週時の開始用量 500 mg、16 週時までの 250 mg Q2W 投与、及び 16 週時に 250 mg Q2W 投与又は Q4W 投与開始）

表 2.7.2.3-4 第 3 相試験で用いた投与レジメン後のシミュレーション及び実際に認められた（16 週時の $C_{trough,ss}$）レブリキズマブ濃度の中央値（5 パーセンタイル、95 パーセンタイル）

Dosing Regimen	**500 mg Loading Dose at Weeks 0 and 2, 250 mg Q2W Weeks 4 to 16, and 250 mg Q2W or 250 mg Q4W Starting at Week 16**			
Population	**Phase 3 Study Participants (Observed)**	**Simulations of 500 Virtual Participants Based on Body Weight Distribution of Phase 3 Adolescent and Adult Participants**		
PK Parameter	**250 mg Q2W Week 16**	**250 mg Q2W Week 16**	**250 mg Q2W Week 52**	**250 mg Q4W Week 52**
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	NA	109 (61.6-177)	108 (61.7-182)	62.6 (38.2-106)
$C_{avg,ss}$ (µg/mL)	NA	100 (56.3-167)	99.9 (56.1-175)	51.1 (29.4-86.5)
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	94.4[a] (32.6-152)	86.4 (46.4-153)	86.6 (46.0-159)	36.1 (17.6-67.9)

Abbreviations: $C_{avg,ss}$ = average concentration over a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum concentration over a dosing interval at steady state; $C_{trough,ss}$ = minimum concentration over a dosing interval at steady state; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

[a] Based on N =796 participants in the Phase 3 studies with observed concentrations at Week 16.

2.7.2.3.2.2 JP PopPK 解析

US PopPK 解析に用いたデータセットに KGAL 試験で得られたデータ、並びに KGAB 及び KGAC 試験の維持期のデータを加え、合計 12 試験の以下に示す 2126 例から得られた 9469 点のデータを用いて PopPK 解析を行った。

- 青少年 AD 患者 354 例
- 成人 AD 患者 1491 例
- 健康成人被験者 281 例

US PopPK 解析の最終モデルを本解析の基本モデルとし、PK パラメータ（KA、F1、CL 及び V_2）に対する民族（日本人及び外国人）の影響を評価した。クリアランス（CL 及び Q）及び分布容積（V_2 及び V_3）に体重によるアロメトリックスケーリングを適用したモデルを用いて解析を実施した。

KGAL 試験の導入期における血清中レブリキズマブのトラフ濃度の分布を図 2.7.2.3-2 に示す。250 mg Q2W 投与時に比べ、Q4W 投与時ではトラフ濃度は約 50%低かった。KGAL 試験では、Q2W と Q4W のいずれの投与群でも 4 週時のトラフ濃度が 12 週及び 16 週時の濃度に比べてわずかに高いものの、Q2W 投与群では初回投与及び 2 週時に、Q4W 投与群では初回投与時に 500 mg の負荷投与を行うことにより、トラフ濃度が早く定常状態に達すると考えられた（KGAL 試験治験総括報告書 section 5.3.2）。

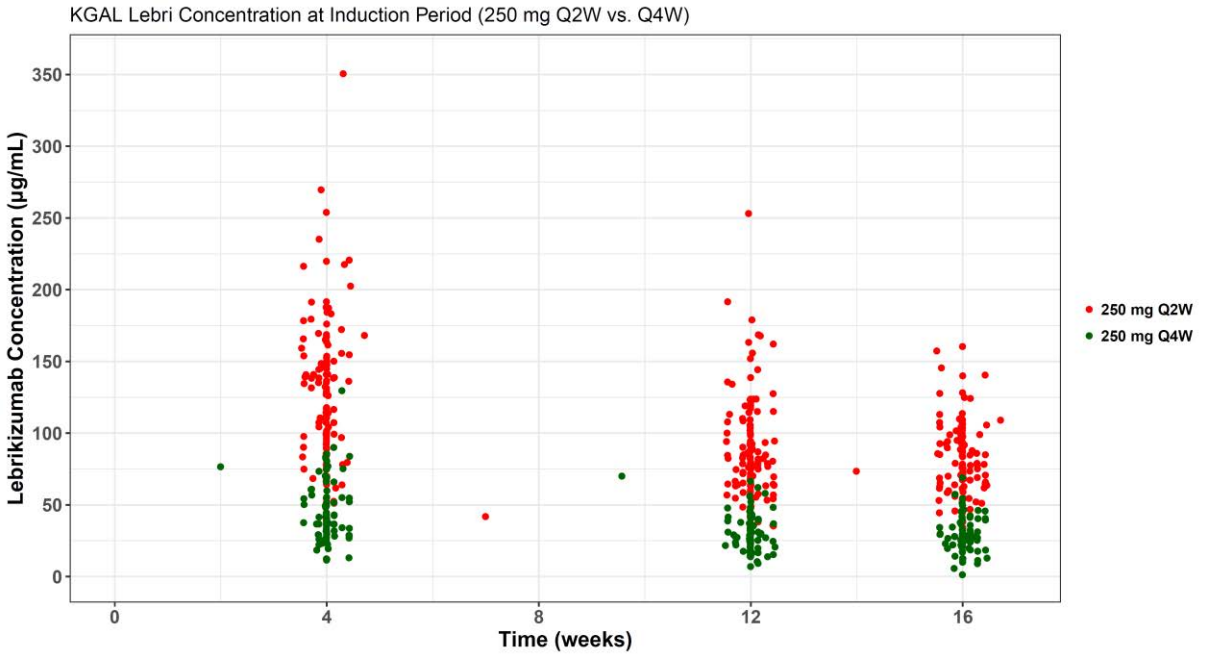


図 2.7.2.3-2　　導入期における血清中レブリキズマブのトラフ濃度の分布（KGAL 試験）

KGAB 及び KGAC 試験（外国人レブリキズマブ単独投与試験）、KGAD 試験（外国人 TCS との併用投与試験）並びに KGAL 試験（日本人 TCS との併用投与試験）の導入期及び維持期における血清中レブリキズマブのトラフ濃度の分布をそれぞれ図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4 に示す。4 週時では KGAL 試験のトラフ濃度がわずかに高いものの、導入期の 12 週及び 16 週時並びに維持期ではそれぞれの試験のトラフ濃度は同様に分布していた。

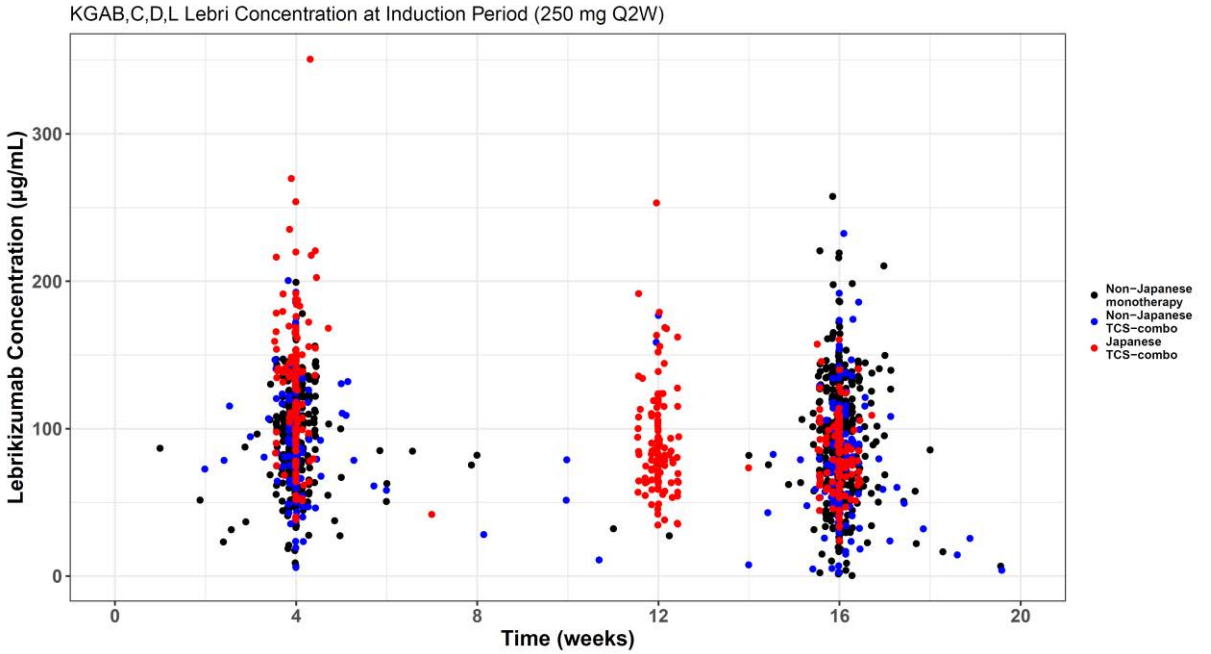


図 2.7.2.3-3　　導入期における血清中レブリキズマブのトラフ濃度の分布（KGAB、KGAC、KGAD、KGAL 試験）

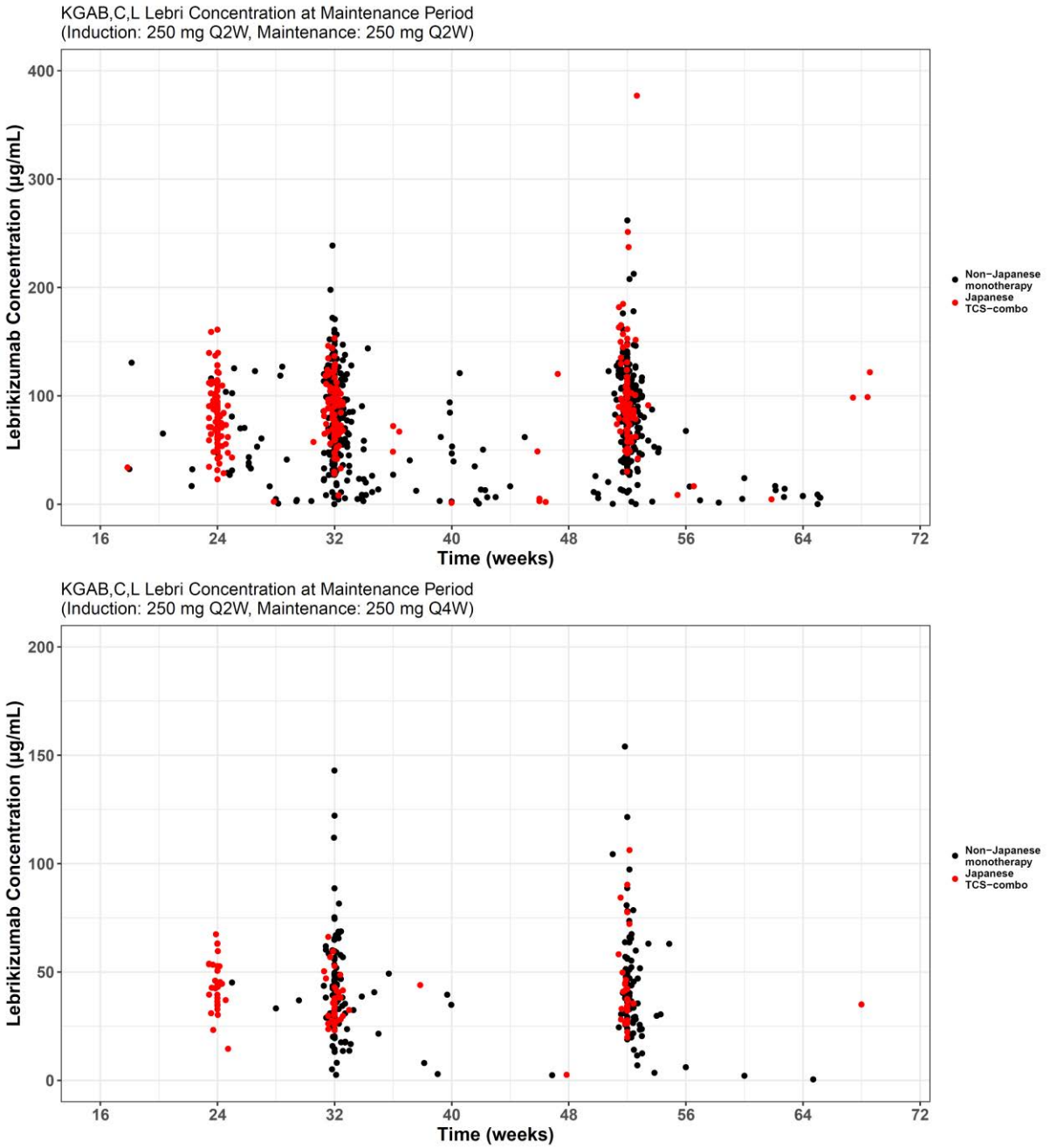


図 2.7.2.3-4　維持期における血清中レブリキズマブのトラフ濃度の分布（上図：維持期 250 mg Q2W 投与、下図：維持期 250 mg Q4W 投与）（KGAB、KGAC、KGAL 試験）

KGAL 試験のデータを含む PopPK 解析の結果、US PopPK 解析と同様に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により適切に記述することができた。中央コンパートメントの分布容積に対する民族（日本人及び外国人の別）の有意な影響が認められ、同じ体重の患者で比較すると日本人の中央コンパートメントの分布容積は 20.8%低いと推定された（表 2.7.2.3-5）。中央コンパートメントの分布容積の違いにより、導入期の初回投与後の日本人の C_{max} が外国人に比べ Q2W と Q4W 投与でそれぞれ 16%及び 20%高いと推定されたが、維持期ではそれぞれ 5%及び 6%高いと推定され、臨床上有意な変動をもたらさないと予測された。

表 2.7.2.3-5 母集団薬物動態の最終モデル（JP PopPK 解析）で算出した AD 患者におけるレブリキズマブの薬物動態パラメータ

Model Parameter (Unit)	**Population Estimate (%SEE)**	**Interindividual Variability %CV[a] (%SEE)**	**95% Confidence Interval for the Population Estimates from Bootstrap Analysis**
KA (1/day)	0.322 (69.9)	43.6 (59.8)	0.237 – 0.374
F	0.858 (21.2)	ω_{F1}^2=0.862[b]	0.813 – 0.935
CL (L/day)	0.155 (24.6)	23.9 (27.7)	0.147 – 0.172
V_2 (L)	4.01 (11.9)	24.3 (96.4)	3.22 – 4.57
Q (L/day)	0.600 (21.8)	-	0.305 – 0.794
V_3 (L)	1.14 (121.1)	-	0.529 – 2.02
Covariates effects			
Covariate for body weight on CL[c]	0.8 FIX	-	-
Covariate for body weight on V_2[d]	1 FIX	-	-
Covariate for body weight on Q[e]	0.8 FIX	-	-
Covariate for body weight on V_3[f]	1 FIX	-	-
Covariate for ethnicity on V_2[g]	-0.208 (23.6)	-	-0.276 – -0.0877
Variance			
Covariance for CL-KA[h]	-	-0.0627	-
Covariance for KA-V_2[h]	-	-0.0516	-
Residual error[i]			
Proportional	0.0464 (5.8)		0.0420 – 0.0498
Additive (µg/mL)	0.00110 (130.3)		0.0000828 – 0.00229

Abbreviations: CL = clearance; CV = coefficient of variation; F = bioavailability; FIX = fixed; KA = absorption rate constant; Q = intercompartmental clearance, SEE = standard error of estimate; V_2 = central volume of distribution; V_3 = peripheral volume of distribution.

a %CV = (SQRT(e^(OMEGA(N))−1))*100%.

b Reported as ω^2. F1 was logit-transformed to restrict the estimate to between 0 and 1; TVPHI=LOG(TVF1/(1-TVF1)), PHI = TVPHI+η, F1=EXP(PHI)/(1+EXP(PHI))

c CL = population CL*(WTE/70)$^{0.8}$, where WTE is body weight at study entry and 70 is representative body weight for a typical subject.

d V_2 = population V_2*(WTE/70)^1, where WTE is body weight at study entry and 70 is representative body weight for a typical subject.

e Q = population Q*(WTE/70)$^{0.8}$, where WTE is body weight at study entry and 70 is representative body weight for a typical subject.

f V_3 = population V_3*(WTE/70)^1, where WTE is body weight at study entry and 70 is representative body weight for a typical subject.

g V_2 = population V_2*(1-0.208*JPN), where JPN is 0 for non-Japanese and 1 for Japanese subjects.

h Covariance between ω^2.

i Reported as σ^2.

2.7.2.3.3 健康被験者及びアトピー性皮膚炎患者の薬物動態の比較

US PopPK 解析（US PopPK レポート、第 5.3.3.5.1 項）では、疾患状態（AD 患者及び健康被験者）による有意な影響は認められなかった。PopPK 解析データセットには、健康被験者 281 例及び AD 患者 1326 例の PK データが含まれており、この比較を行うのに十分であった。解析の結果、AD 被験者と健康被験者の PK は同様であることが示された。

2.7.2.3.4 吸収

健康被験者にレブリキズマブを単回皮下投与後、第 1 相試験では 4～10 日以内に最高濃度に達した。オートインジェクター製剤と第 3 相試験で使用した PFS-NSD 製剤を比較した生物学的同等性試験（KGBG 試験）で、単回皮下投与の t_{max} の中央値は 7～8 日であった（第 2.7.1.2.4 項）。

US PopPK 解析で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推定値は 86%であった。これは KGBA 試験で算出されたバイオアベイラビリティ 85%と一貫していた。この結果は、喘息患者及び健康被験者を対象とした既報の PopPK 解析で算出されたバイオアベイラビリティの推定値 85.6%とも一貫している（Zhu et al. 2017）。したがって、レブリキズマブは、すべての集団及び解析を通して高いバイオアベイラビリティを示した。

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（US PopPK レポート、第 5.3.3.5.1 項）。PK 集団で最も多く用いた投与部位は上腕部及び腹部（それぞれ 51%及び 37%）であり、大腿部（11%）への投与頻度は低かった。これらの結果は、生物学的同等性試験の KGBG 試験（第 2.7.1.2.4 項）で、投与部位及び製剤の種類（オートインジェクター製剤及び PFS-NSD 製剤）によらず曝露量が同様であったことと一貫していた。

2.7.2.3.5 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は 5.14 L であった。この解析結果から、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）。

2.7.2.3.6 代謝

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。

2.7.2.3.7 排泄

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）。

2.7.2.3.8 用量比例性及び時間依存性

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。

2.7.2.3.9 内因性要因がレブリキズマブの薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.3.9.1 疾患状態

US PopPK 解析で、AD 被験者と健康被験者の PK は同様であった。

2.7.2.3.9.2 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 解析モデルでは、クリアランス及び分布容積パラメータに体重によるアロメトリックスケーリング（指数項はそれぞれ 0.8 及び 1.0 に固定）を適用した。体重が重いほど、血清中レブリキズマブ濃度は低値となった。US PopPK 解析での体重の平均値は 75.3 kg であり、範囲は 39.6～192.1 kg であった。シミュレーションを実施し、PK 曝露量を体重の四分位数で層別化した（表 2.7.2.3-6 及び図 2.7.2.3-5）。
  - 250 mg Q2W 投与後の定常状態時のシミュレーションでは、集団全体の $C_{avg,ss}$ の中央値は 100 µg/mL であるのに対し、体重の第 4 四分位群及び第 1 四分位群での $C_{avg,ss}$ の中央値はそれぞれ 75.7 µg/mL 及び 133 µg/mL であった（表 2.7.2.3-4 及び表 2.7.2.3-6）。したがって、$C_{avg,ss}$ は体重の第 4 四分位群では約 24%減少し、第 1 四分位群では約 33%増加した。
  - 250 mg Q4W 投与後の定常状態時のシミュレーションでは、集団全体の $C_{avg,ss}$ の中央値が 51.1 µg/mL であるのに対し、体重の第 4 四分位群及び第 1 四分位群での $C_{avg,ss}$ の中央値はそれぞれ 37.9 µg/mL 及び 64.9 µg/mL であった（表 2.7.2.3-4 及び表 2.7.2.3-6）。したがって、$C_{avg,ss}$ は体重の第 4 四分位群では約 26%減少し、第 1 四分位群では約 27%増加した。
- $C_{trough,ss}$ の中央値のシミュレーション値は、Q2W レジメンではすべての体重四分位群で 50 µg/mL 超であり、Q4W レジメンではすべての体重四分位群で概して 25～50 µg/mL であった。したがって、トラフ濃度は、投与頻度が Q4W と低くても、E-R 解析で得られた EC_{50}（16.5 µg/mL）を超えて維持された。
- 第 2.7.2.3.12.4.3 項に示したように、体重による PK の変化は EASI に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

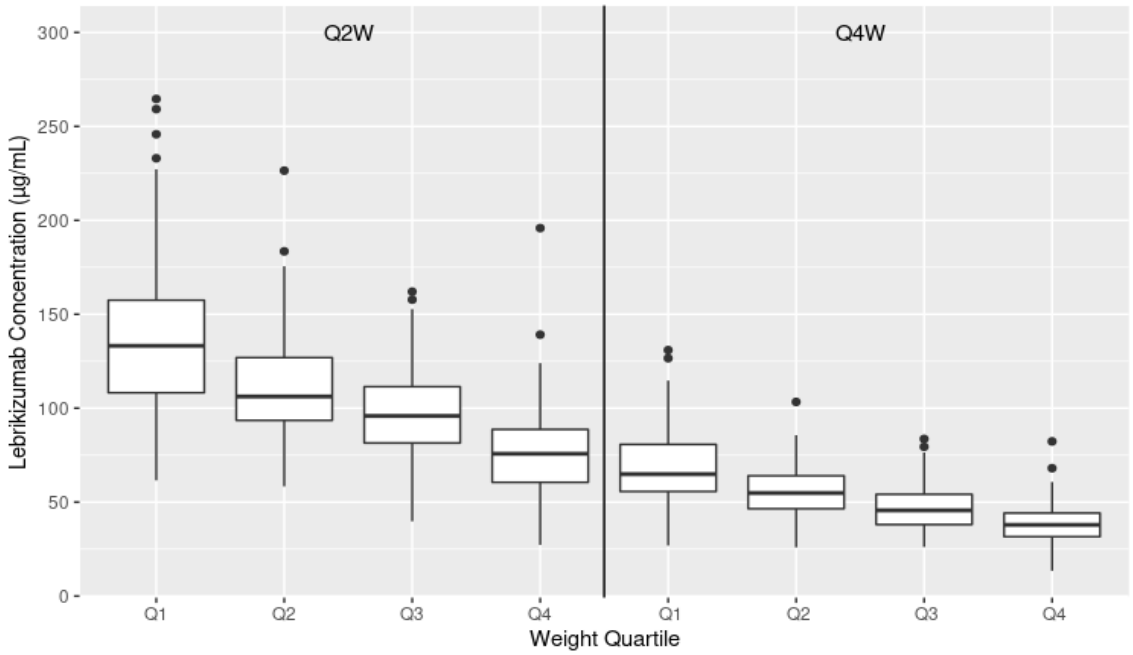
表 2.7.2.3-6 投与レジメン及び体重四分位群別のレブリキズマブの PK 曝露量パラメータの 52 週時のシミュレーションの要約

Simulations of 500 Virtual Participants in Each Maintenance Period Regimen Based on Body Weight Quartiles of Phase 3 Adolescent and Adult Participants. Concentrations are Expressed as Median (5th, 95th)								
Dosing Regimen	**500 mg Loading Dose at Weeks 0 and 2, 250 mg Q2W from Weeks 4 to 16, and 250 mg Q2W or 250 mg Q4W Starting at Week 16**							
Maintenance Regimen	**Q2W**				**Q4W**			
Body Weight Quartile[a]	**Q1**	**Q2**	**Q3**	**Q4**	**Q1**	**Q2**	**Q3**	**Q4**
N (%)[b]	125 (25)	115 (23)	134 (27)	126 (25)	141 (28)	127 (25)	108 (22)	124 (25)
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	143 (97.0-219)	114 (83.9-167)	103 (65.3-146)	81.3 (50.1-119)	81.4 (56.9-127)	67.3 (49.4-96.4)	56.2 (41.0-80.4)	45.9 (32.7-63.8)
$C_{avg,ss}$ (µg/mL)	133 (85.1-208)	106 (76.1-159)	95.9 (58.1-138)	75.7 (45.7-113)	64.9 (38.9-108)	54.9 (35.7-83.5)	45.6 (29.6-70.1)	37.9 (25.3-54.5)
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	117 (67.8-191)	93.4 (63.8-147)	83.7 (47.0-127)	67.2 (39.0-103)	43.3 (21.7-82.1)	39.0 (20.6-64.3)	32.0 (16.7-56.3)	26.8 (15.6-45.2)

Abbreviations: $C_{avg,ss}$ = average concentration over a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum concentration over a dosing interval at steady state; $C_{trough,ss}$ = minimum concentration over a dosing interval at steady state; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; Q1 = 39.6 to ≤58.5 kg; Q2 = 58.5 to ≤71.1 kg; Q3 = 71.1 to ≤85.1 kg; Q4 = 85.1 to 192 kg; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

a Quartiles of body weight were calculated using the observed weight data from Phase 3 adolescent and adult participants.

b Simulations of 500 virtual participants are presented, which were sampled from the Phase 3 body weight distribution. Therefore, the number of participants in each quartile vary slightly between simulations.



Abbreviations: $C_{avg,ss}$ = average concentration over a dosing interval at steady state; Q2W = once every 2 weeks; Q4W = once every 4 weeks.
Note: Center line within box represents the median (50th percentile), whereas the lower and upper hinges of box represent the first and third quartiles (25th and 75th percentiles). Whiskers extend from hinges to the smallest and largest values no further than +/-1.5 times the interquartile range (distance between the first and third quartiles). Dots represent individual data points beyond this range.

図 2.7.2.3-5 投与レジメン（250 mg Q2W 投与又は Q4W 投与）及び第 3 相試験の体重四分位群別の 52 週時の $C_{avg,ss}$ 濃度のシミュレーションの箱ひげ図

2.7.2.3.9.3 高齢者

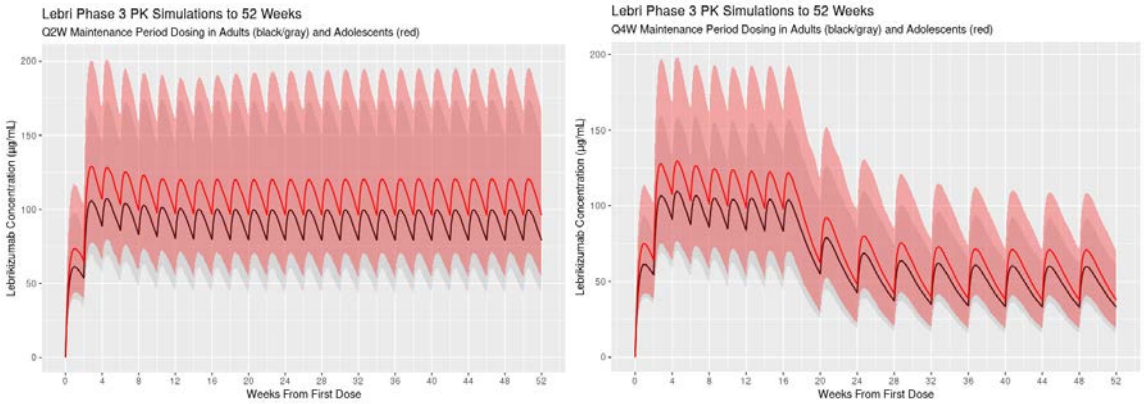
US PopPK 解析で年齢がレブリキズマブの PK に及ぼす影響を評価した。その結果、年齢はレブリキズマブの PK に対する有意な共変量ではなかった。PopPK データセットでは、年齢の範囲は 12 歳以上 93 歳以下であり、65 歳超は 77 例、75 歳超は 16 例であった。

2.7.2.3.9.4 小児

US 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。年齢をカテゴリカル共変量（成人又は青少年）及び連続共変量として検討したが、いずれの検討でも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 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（平均値：青少年被験者 66 kg、成人被験者 79 kg）ためと考えられた。シミュレーションの結果、青少年被験者と成人被験者でレブリキズマブ濃度が大きく重複していることが示された（図 2.7.2.3-6 及び表 2.7.2.3-7）。青少年被験者及び成人被験者の $C_{avg,ss}$ は、250 mg Q2W 投与後ではそれぞれ 111 µg/mL 及び 92.0 µg/mL であり、250 mg Q4W 投与後ではそれぞれ 56.3 µg/mL 及び 48.0 µg/mL であった。すなわち、レブリキズマブ曝露量は、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%から 21%高かった。

0 週時及び 2 週時に 500 mg を負荷投与した場合、一部の PK シミュレーションでは、導入期の 2 回目又は 3 回目のレブリキズマブ投与後（2 週時及び 4 週時の投与後）の C_{max} がより高かった。導入期の 2 回目及び 3 回目投与後の C_{max} をシミュレーションで算出し、52 週時の $C_{max,ss}$ と比較した（CSC Appendix［第 5.3.5.3.6 項］）。青少年被験者及び成人被験者での C_{max} の中央値は、52 週時の $C_{max,ss}$ の中央値と比較して 3 回目投与後で 6%～8%高く、これらの時点で類似していると考えられる。すなわち、4 週時までに定常状態に達することが確認された。



Abbreviations: PK = pharmacokinetics; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Lines represent medians, and shaded areas represent 5th and 95th percentiles of simulated values at each time point.

図 2.7.2.3-6　成人（黒線及びグレーの領域）及び青少年被験者（赤線及び赤色の領域）の US PopPK 最終モデルを用いた 52 週時までのレブリキズマブ濃度の推移シミュレーション：第 3 相試験で用いた投与レジメン（0 及び 2 週時の開始用量 500 mg、16 週時までの 250 mg Q2W 投与、及び 16 週時に 250 mg Q2W 投与又は Q4W 投与開始）
Q2W 投与（左図）及び Q4W 投与（右図）

表 2.7.2.3-7　投与レジメン及び年齢グループ（成人、青少年）別のレブリキズマブの PK 曝露パラメータの 52 週時のシミュレーションの要約

Simulations of 500 Virtual Participants in Each Maintenance Period Regimen or Population Based on Body Weight Distributions of Phase 3 Adolescent and Adult Participants. Concentrations are Expressed as Median (5th, 95th)						
Dosing Regimen	**500 mg Loading Dose at Weeks 0 and 2, 250 mg Q2W from Weeks 4 to 16, and 250 mg Q2W or 250 mg Q4W Starting at Week 16**					
Maintenance Period Regimen	**Q2W**			**Q4W**		
Population	**All**	**Adult**	**Adolescent**	**All**	**Adult**	**Adolescent**
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	108 (61.7-182)	99.8 (60.1-174)	121 (70.8-195)	62.6 (38.2-106)	60.0 (36.0-91.7)	70.8 (40.8-109)
$C_{avg,ss}$ (µg/mL)	99.9 (56.1-175)	92.0 (52.6-164)	111 (63.9-183)	51.1 (29.4-86.5)	48.0 (27.4-76.9)	56.3 (31.9-92.2)
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	86.6 (46.0-159)	79.0 (43.6-149)	96.0 (54.0-165)	36.2 (17.6-67.9)	33.0 (16.0-61.1)	37.8 (19.2-69.8)

Abbreviations: $C_{avg,ss}$ = average concentration over a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum concentration over a dosing interval at steady state; $C_{trough,ss}$ = minimum concentration over a dosing interval at steady state; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

2.7.2.3.9.5 性別

US PopPK 解析では、レブリキズマブの PK に対する性別（男性又は女性）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。

2.7.2.3.9.6 人種又は民族性

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。共変量解析で民族性を評価しなかった。解析データセットに含まれた人種のうち、共変量解析で個別に評価するための十分な被験者数を有する人種は、白人（64%）、アフリカ人（15%）、及びアジア人（16%）であった。他の人種はそれぞれ 10%未満であったため、「その他」のカテゴリーにまとめた。人種情報が欠落している場合も「その他」のカテゴリーに含めた。

2.7.2.3.9.6.1 日本人と外国人の薬物動態の比較

KGAZ 試験において日本人及び外国人健康成人を対象に、レブリキズマブ 125、250 及び 375 mg を単回投与したときの PK を比較した（第 2.7.2.2.1.4 項）。レブリキズマブ 125 及び 250 mg 投与時の曝露量は日本人と外国人で同様であったものの、375 mg 投与時は日本人の方が外国人よりも曝露量がやや低かった（表 2.7.2.2-6）。しかし、日本人にレブリキズマブ 375 mg を投与したときの曝露量は他の臨床試験で得られたデータと一貫しており、KGAZ 試験実施時に得られていた試験データを含めた PopPK 解析の結果、人種による有意な影響は認められなかった。

日本人 AD 患者を対象に実施した第 3 相試験（KGAL 試験）を含む 12 試験のデータを併合し、PopPK 解析を実施した（第 2.7.2.3.2.2 項）。その結果、中央コンパートメントの分布容積に対する民族（日本人及び外国人の別）の有意な影響が認められ、同じ体重の患者で比較すると日本人の中央コンパートメントの分布容積は 20.8%低いと推定された。JP PopPK 最終モデルから事後的に推定された日本人及び外国人患者の PK パラメータの比較を表 2.7.2.3-8 に示す。JP PopPK 解析で民族の影響が有意であった中央コンパートメントの分布容積については日本人で低値であったが、他のパラメータは日本人と外国人で同程度であった。

表 2.7.2.3-8 母集団薬物動態の最終モデル（JP PopPK 解析）から事後的に算出した AD 患者におけるレブリキズマブの主要な薬物動態パラメータ比較

Parameter Description	Japanese Geometric Mean (CV%)	Non-Japanese Geometric Mean (CV%)
N	297	1829
Body weight	64.3 (19%)	73.3 (26%)
KA (day^{-1})	0.331 (24%)	0.328 (22%)
CL (L/day)	0.140 (28%)	0.159 (30%)
V_2 (L)	2.93 (22%)	4.16 (27%)
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·day/mL)[a]	1470 (36%)	1290 (38%)
C_{trough} (μg/mL)[a]	33.7 (42%)	32.0 (43%)
C_{max} (μg/mL)[a]	67.7 (34%)	57.2 (37%)

Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the serum concentration-time curve over a dosing interval at steady-state; CL = clearance; CV = coefficient of variation; C_{max} = maximum drug concentration; C_{trough} = minimum drug concentration; KA = absorption rate constant; N = number of subjects; V_2 = central volume of distribution.

[a] Calculated as steady-state following 250 mg Q4W.

レブリキズマブ 500 mg を初回と 2 週時に負荷投与し、16 週まで 250 mg Q2W 投与、16 から 52 週まで 250 mg Q2W 又は Q4W 投与したときの最終モデルにより予測した日本人及び外国人の血清中レブリキズマブ濃度推移を図 2.7.2.3-7 に示す。中央コンパートメントの分布容積に対する民族の影響により、導入期 Q2W 投与では日本人の C_{max} 及び C_{trough} の中央値がそれぞれ 16%及び 10%、Q4W 投与ではそれぞれ 20%及び 6%高くなると予測されたが、その違いは投与開始からわずかの間に限られたものであり、維持期ではその差はほとんど認められなかった（図 2.7.2.3-7、表 2.7.2.3-9）。

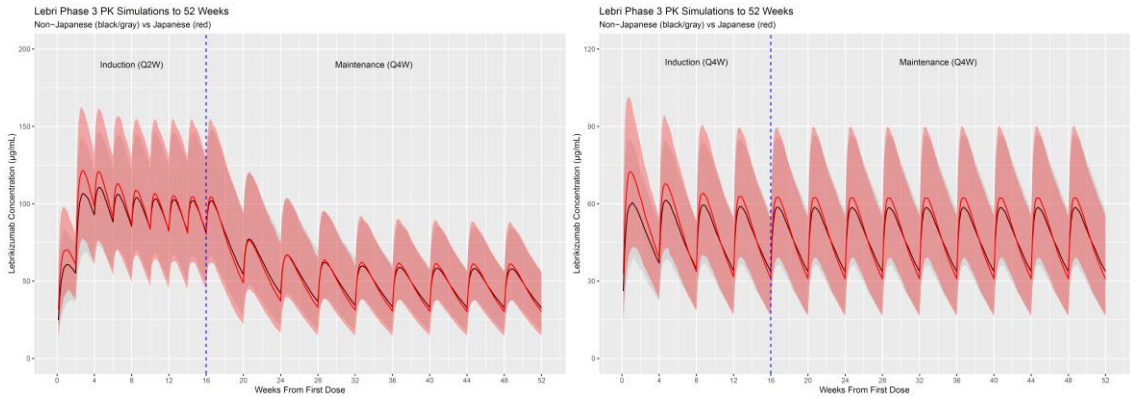


図 2.7.2.3-7　レブリキズマブ 500 mg を初回と 2 週時に負荷投与し、16 週まで 250 mg Q2W 投与、16 から 52 週まで 250 mg Q2W 又は Q4W 投与したときの日本人及び外国人の血清中レブリキズマブ濃度予測推移（左図：維持期 Q4W、右図：維持期 Q2W）

表 2.7.2.3-9　レブリキズマブ 500 mg を初回と 2 週時に負荷投与し、16 週まで 250 mg Q2W 投与、16 から 52 週まで 250 mg Q2W 又は Q4W 投与したときの C_{max} 及び C_{trough} の比較

Dosing regimen			**Median C_{max} (µg/mL)**	**Median C_{trough} (µg/mL)**
Induction Q2W/Maintenance Q4W	Week 0 to 2	Japanese	70.1	60.6
		Non-Japanese	60.6	55.2
		Ratio	**1.16**	**1.10**
	Week 48 to 52	Japanese	61.1	30.2
		Non-Japanese	58.0	32.6
		Ratio	**1.05**	**0.93**
Induction Q4W/Maintenance Q4W	Week 0 to 4	Japanese	72.4	39.1
		Non-Japanese	60.4	37.0
		Ratio	**1.20**	**1.05**
	Week 48 to 52	Japanese	62.2	30.9
		Non-Japanese	58.6	33.8
		Ratio	**1.06**	**0.91**

Abbreviations: Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Ratio is calculated as Japanese / non-Japanese.

以上の結果から、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、血清中濃度推移に大きな違いは見られず、日本人と外国人の PK に臨床上留意すべき差が認められないことが示された。

2.7.2.3.9.7　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。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。

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。

2.7.2.3.9.8 遺伝子変異

現在の知見に基づくと、レブリキズマブの PK に対する臨床的に重要な遺伝子変異の影響はないと予想される。

2.7.2.3.10 外因性要因の影響

2.7.2.3.10.1 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。

2.7.2.3.10.2 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。

2.7.2.3.11 薬力学的特性

レブリキズマブの臨床試験で、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）などの 2 型炎症のバイオマーカー濃度を低下させた。これらの 2 型炎症バイオマーカーの減少により、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。

バイオマーカーは以下の AD 患者を対象とした第 2 相試験で評価した。

- KGAG 試験
- KGAH 試験（ただし、小規模な非盲検第 2 相試験のため、結果の解釈が困難であった）

IgE、CCL-13、CCL-18、及びペリオスチンなどのバイオマーカーは血清検体から得た。これらのバイオマーカーは生物学的活性のエビデンスを提供し、AD 患者でのレブリキズマブの作用機序を支持した。

<u>KGAG 試験</u>

KGAG 試験では、血清中総 IgE、ペリオスチン、CCL-13、及び CCL-18 を、ベースライン、12 週間の投与期間中、及び 8 週間の安全性追跡調査期間に、IL-13 活性の潜在的なマーカーとして測定した。被験者は、レブリキズマブ 250 mg 又は 125 mg の単回投与、レブリキズマブ 125 mg の Q4W 投与、あるいはプラセボの計 3 回投与に 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付けられた。

これらのバイオマーカーの濃度に及ぼす影響は、TCS 単独投与（プラセボ投与）と比較してレブリキズマブ投与（TCS との併用投与）で概して大きく、IL-13 シグナル伝達経路の阻害が間接的に証明された。しかし、レブリキズマブとこれらのバイオマーカーの間に明らかな用量反応関係は認められなかった。

いずれのレブリキズマブ群でも、血清中 CCL-13 及び CCL-18 は初回投与後 1 週間で低下する傾向が認められた。ベースラインからの低下率は、レブリキズマブ群で 12 週間の投与期を通じて概して維持された。

血清中総 IgE の中央値は、プラセボ群及びレブリキズマブ群ともに投与期間中に徐々に低下し、安全性追跡調査期間を通して低下が続いた。

血清ペリオスチンのベースラインからの低下は、レブリキズマブ群では、初回投与 1 週後と早期に起こる傾向があった。すべてのレブリキズマブ群では、投与期間中にペリオスチン濃度が徐々に低下した。

安全性解析対象集団のすべての PD バイオマーカーの絶対変化量の平均値を CSC Appendix（第 5.3.5.3.6 項）Table APP.2.7.2.3 に示す。

2.7.2.3.12 曝露量-反応関係

2.7.2.3.12.1 有効性の曝露量-反応関係：導入期及び維持期の記述的分析

2.7.2.3.12.1.1 外国人を対象としたレブリキズマブ単独投与時データによる解析

KGAB 及び KGAC 試験の導入期及び維持期のデータを用いて、曝露量と有効性（IGA 及び EASI）の視覚的な解析及び四分位解析を実施した（CSC Appendix［第 5.3.5.3.6 項］Section 2.7.2.5.4）。本解析で用いた維持期のデータは、16 週時のレブリキズマブに対するレスポンダーを 250 mg Q2W 群、250 mg Q4W 群、又はプラセボ群（レブリキズマブからの切替え）に無作為に割り付けた二重盲検維持期に得られたデータである。レスポンダーは、導入期中にレスキュー治療を受けず、16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者と定義した。これらの解析は、E-R の傾向を同定し、導入期の 250 mg Q2W 投与、並びに維持期の 250 mg Q2W 及び Q4W 投与のデータを評価するために実施した。

導入期では、16 週時のレブリキズマブのトラフ濃度は、IGA 0,1 レスポンダーとノンレスポンダー、又は EASI レスポンダーとノンレスポンダーの間で同程度であった。16 週時の E-R データから、250 mg Q2W 投与によりすべての被験者で十分な効果が期待できる PK 曝露量が得られ、PK 曝露量範囲の下限値で有効性の低下は認められなかった（CSC Appendix［第 5.3.5.3.6 項］Section 2.7.2.5.4.1）。

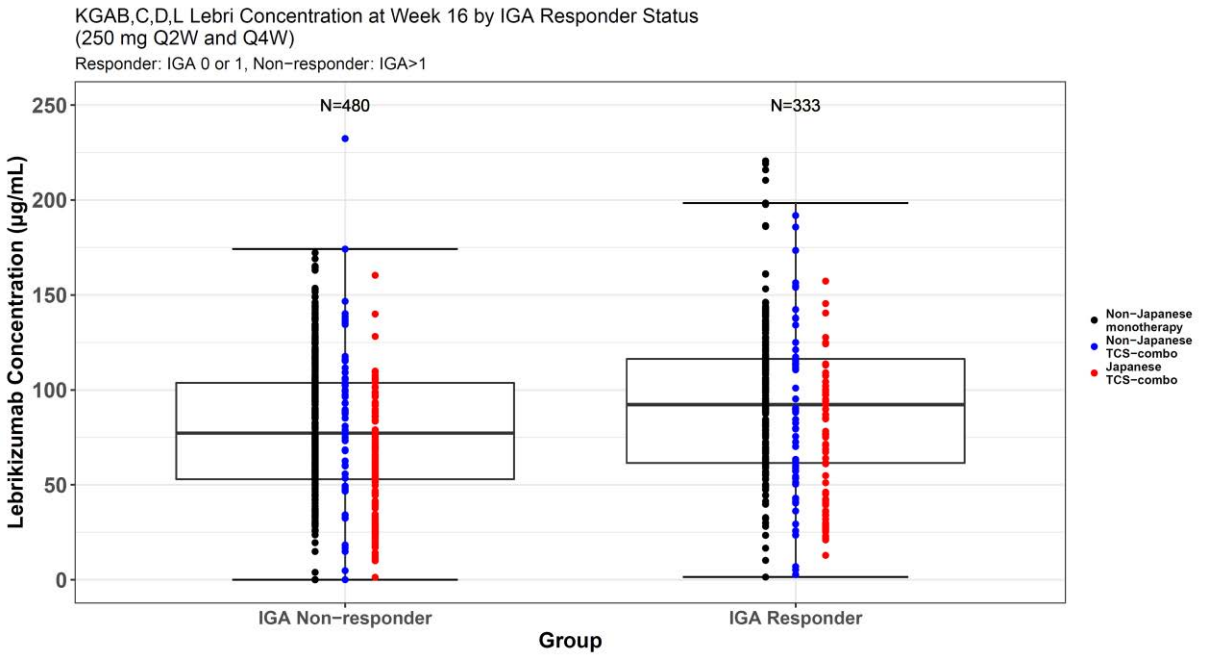
維持期では、250 mg Q2W 又は Q4W 投与の 52 週時の曝露量範囲で同様の有効性が認められた。これらの解析から、維持期の曝露量での有効性は E_{max} に近いこと、250 mg Q2W と Q4W の間で同程度であることが予測された。52 週時まで治療反応を維持した被験者と維持しなかった被験者でレブリキズマブ濃度は同程度であったが、ほとんどの被験者は 52 週時でも反応を維持していた（CSC Appendix［第 5.3.5.3.6 項］Section 2.7.2.5.4.2）。これらの E-R 解析結果は、第 2.7.3 項で示す KGAB 及び KGAC 試験の統計解析結果と一貫しており、これらの試験ではいずれの維持投与レジメンでも高い有効性が示された。

16 週時にレスポンダーであり、維持期にプラセボ群に無作為に再割付された被験者では、52 週時でも有効性が持続していたことが確認された。これらの被験者では、14 週時にレブリキズマブ 250 mg Q2W の最終投与を受けた後 52 週時まで PK 検体を採取し、レブリキズマブの消失について検討した（CSC Appendix［第 5.3.5.3.6 項］Section 2.7.2.5.2）。16 週時から 52 週時の間のレブリキズマブ濃度の低下は緩やかであり、これはレブリキズマブの PK プロファイル及び長い半減期と一貫していた。32 週時では、いずれの被験者でもレブリキズマブ濃度が測定可能であった。52 週時では、レブリキズマブ濃度は一部の被験者で測定可能であったが、ほとんどの被験者では定量下限未満であった。これらのデータは、レブリキズマブの半減期が長いことを示し

ており、間接反応モデルにより推定された E-R 関係において、プラセボ群（レブリキズマブからの切替え）で認められた長期間の有効性を説明していると考えられる。

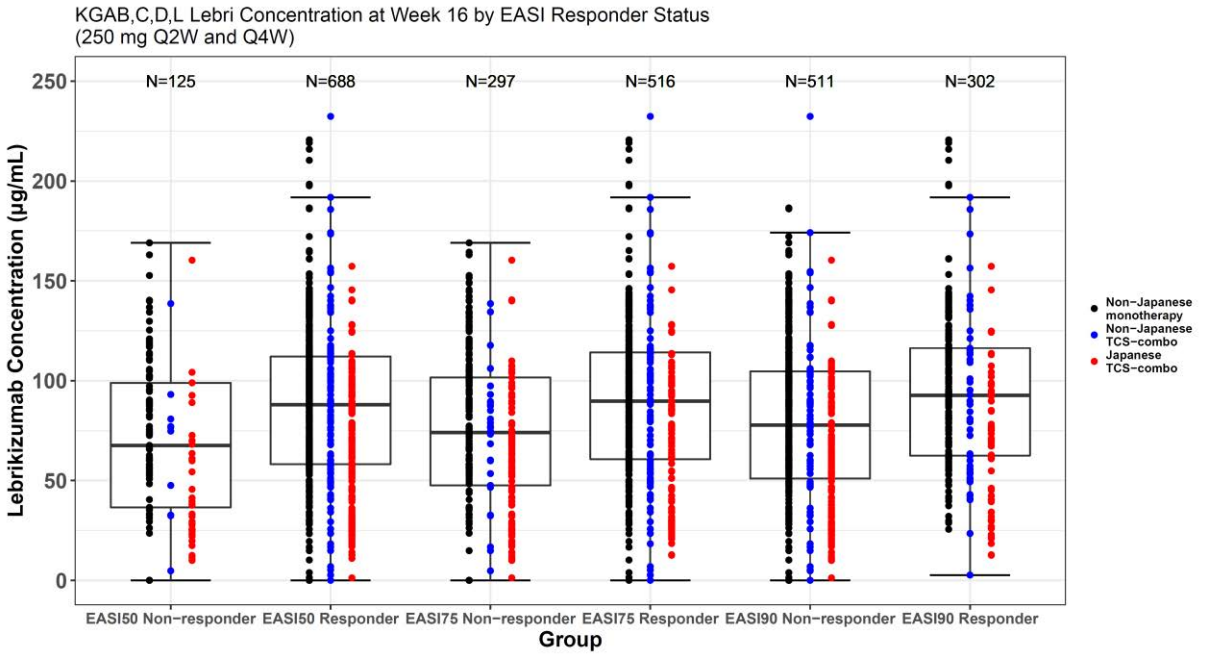
2.7.2.3.12.1.2　日本人及び外国人を対象としたレブリキズマブ単独投与時及び TCS 併用投与時のデータによる解析

KGAB 及び KGAC 試験のデータに KGAD 及び KGAL 試験のデータを加え、有効性の主要評価項目（IGA 0,1 及び EASI）のレスポンダーとノンレスポンダーの 16 週時のレブリキズマブトラフ濃度を比較した（それぞれ図 2.7.2.3-8 及び図 2.7.2.3-9）。KGAB 及び KGAC 試験の結果と同様、IGA 0,1 及び EASI のいずれもレスポンダーとノンレスポンダーでのレブリキズマブトラフ濃度は同程度であった。レブリキズマブトラフ濃度の分布に日本人と外国人での違いは認められなかった。また、TCS 併用の有無による違いも認められず、レブリキズマブ投与下では TCS の有効性の主要評価項目に対する影響は大きくないものと考えられた。



Abbreviations: IGA = investigator global assessment; Lebri = lebrikizumab; N = number of patients; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Observed data only at Week 16, no imputations. Center line within box represents the median (50th percentile), whereas the lower and upper hinges of box represent the first and third quartiles (25th and 75th percentiles). Whiskers extend from hinges to the smallest and largest values no further than +/-1.5 times the interquartile range (distance between the first and third quartiles). Dots represent individual data points.

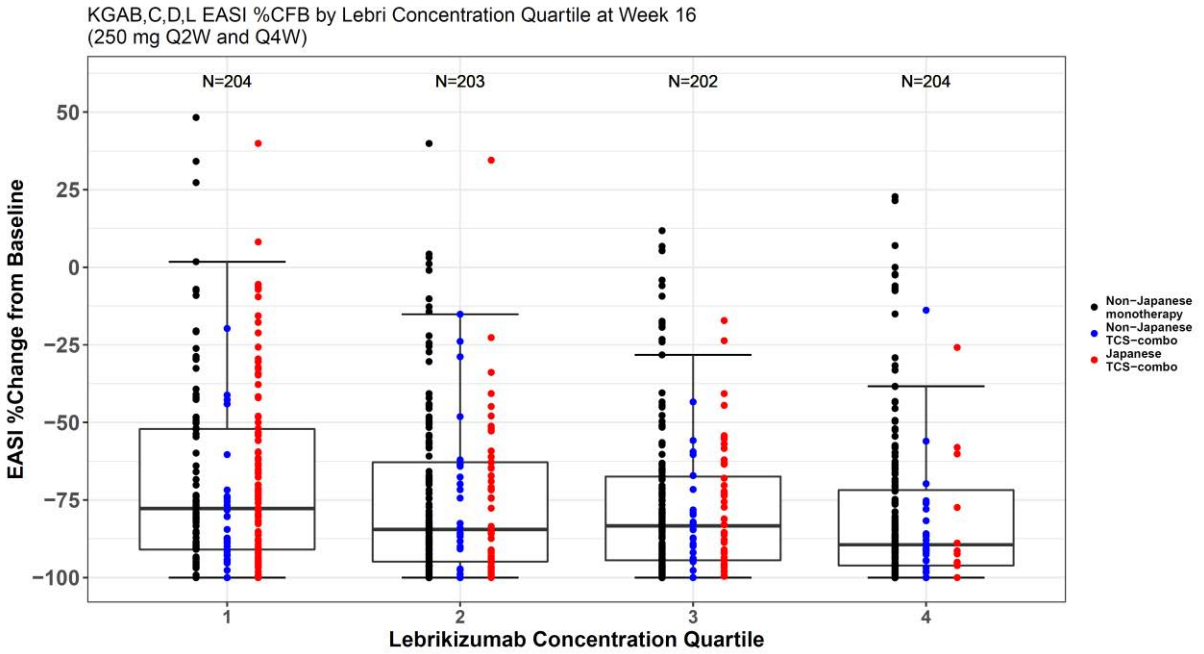
図 2.7.2.3-8　レブリキズマブ 250 mg を Q2W 又は Q4W 投与したときの IGA 0,1 レスポンダー（右）とノンレスポンダー（左）の血清中レブリキズマブトラフ濃度（16 週時）



Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; Lebri = lebrikizumab; N = number of patients; PK = pharmacokinetic; TCS = topical corticosteroid.
Note: Observed data only at Week 16, no imputations. Center line within box represents the median (50th percentile), whereas the lower and upper hinges of box represent the first and third quartiles (25th and 75th percentiles). Whiskers extend from hinges to the smallest and largest values no further than +/-1.5 times the interquartile range (distance between the first and third quartiles). Dots represent individual data points.

図 2.7.2.3-9　レブリキズマブ 250 mg を Q2W 又は Q4W 投与したときの EASI 50, 75, 90 レスポンダーとノンレスポンダーの血清中レブリキズマブトラフ濃度（16 週時）

有効性の主要評価項目のレスポンダー及びノンレスポンダーにおける血清中レブリキズマブトラフ濃度の分布に民族及び TCS 併用の明確な影響が見られなかったことから、KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAL 試験の併合データを用いて、トラフ濃度と EASI スコアのベースラインからの変化率との関係について四分位解析により検討した（図 2.7.2.3-10）。

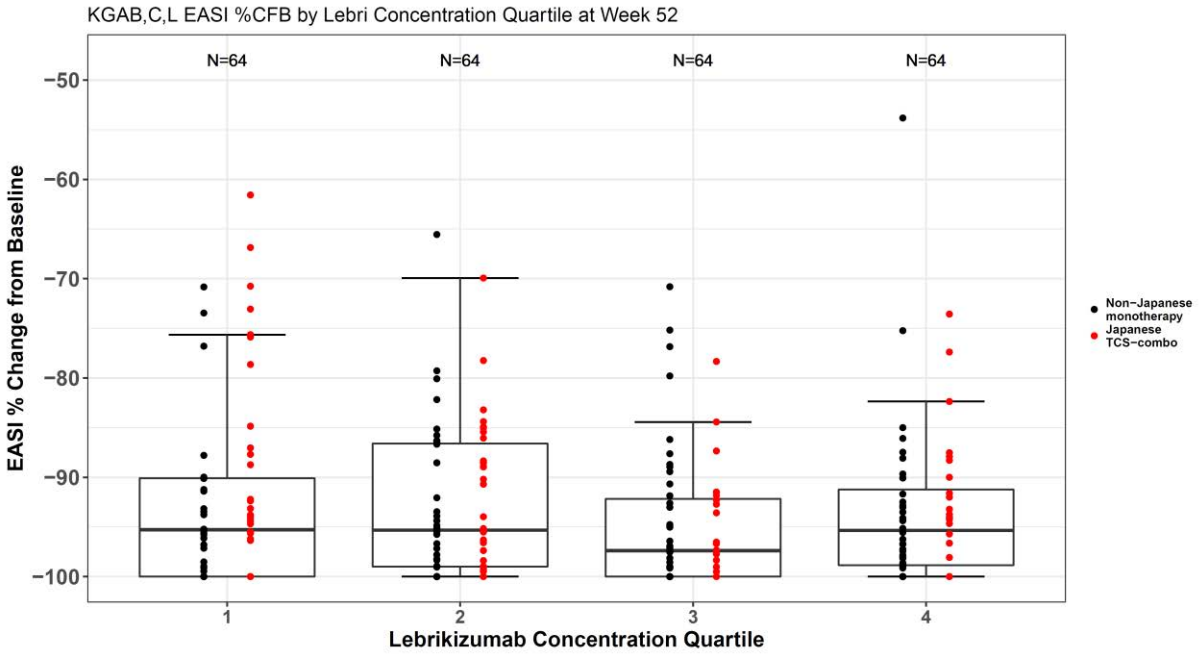


Abbreviations: CFB = change from baseline; EASI = Eczema Area and Severity Index; Lebri = lebrikizumab; N = number of patients; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Center line within box represents the median (50th percentile), whereas the lower and upper hinges of box represent the first and third quartiles (25th and 75th percentiles). Whiskers extend from hinges to the smallest and largest values no further than +/-1.5 times the interquartile range (distance between the first and third quartiles). Dots represent individual data points.

図 2.7.2.3-10　レブリキズマブ 250 mg を Q2W 又は Q4W 投与したときの EASI スコアのベースラインからの変化率と血清中レブリキズマブトラフ濃度との関係（16 週時）

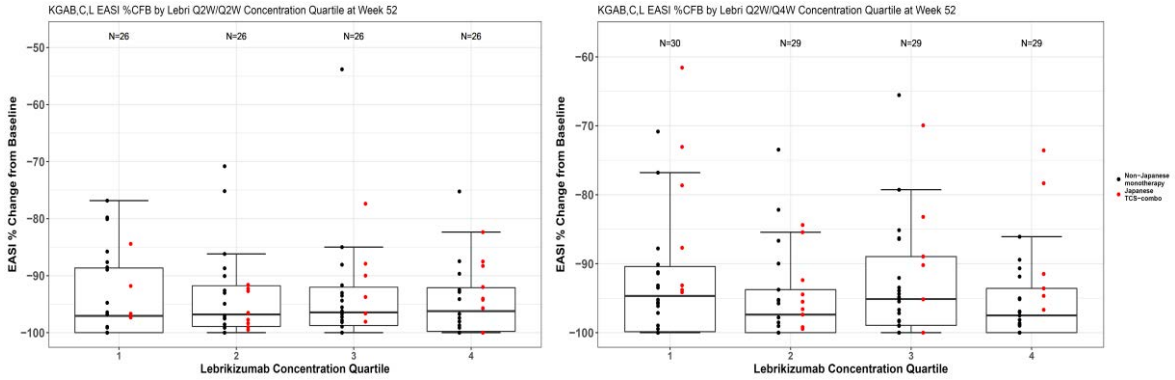
いずれの四分位群でも EASI スコアのベースラインからの変化率の中央値は-75%を下回っており、各四分位群での差はほとんどなかった。トラフ濃度（各四分位群の平均トラフ濃度はそれぞれ 33.9、69.5、96.9、135 μg/mL）と EASI スコアのベースラインからの変化率との関係に日本人と外国人での違い、TCS 併用の有無による違いは認められなかった。

同様の解析を 16 週時でレスポンダーの患者の 52 週時データを用いて実施した。維持期でレブリキズマブ 250 mg を Q2W 又は Q4W 投与したときの EASI スコアのベースラインからの変化率と血清中レブリキズマブトラフ濃度との関係を図 2.7.2.3-11 に、Q2W 又は Q4W それぞれのプロットを図 2.7.2.3-12 に示す。



Abbreviations: CFB = change from baseline; EASI = Eczema Area and Severity Index; Lebri = lebrikizumab; N = number of patients; TCS = topical corticosteroid.
Note: Center line within box represents the median (50th percentile), whereas the lower and upper hinges of box represent the first and third quartiles (25th and 75th percentiles). Whiskers extend from hinges to the smallest and largest values no further than +/-1.5 times the interquartile range (distance between the first and third quartiles). Dots represent individual data points.

図 2.7.2.3-11　16 週時でレスポンダーの患者を対象に維持期でレブリキズマブ 250 mg を Q2W 又は Q4W 投与したときの EASI スコアのベースラインからの変化率と血清中レブリキズマブトラフ濃度との関係（52 週時）



Abbreviations: CFB = change from baseline; EASI = Eczema Area and Severity Index; Lebri = lebrikizumab; N = number of patients; TCS = topical corticosteroid; Q2W = every 2 weeks; Q4W = once every 4 weeks.
Note: Center line within box represents the median (50th percentile), whereas the lower and upper hinges of box represent the first and third quartiles (25th and 75th percentiles). Whiskers extend from hinges to the smallest and largest values no further than +/-1.5 times the interquartile range (distance between the first and third quartiles). Dots represent individual data points.

図 2.7.2.3-12　16 週時でレスポンダーの患者を対象に維持期でレブリキズマブ 250 mg を Q2W（左）又は Q4W（右）投与したときの EASI スコアのベースラインからの変化率と血清中レブリキズマブトラフ濃度との関係（52 週時）

レスポンダーにレブリキズマブ 250 mg を Q2W 又は Q4W で維持投与したとき、EASI スコアを指標とした有効性は持続し、52 週時でのベースラインからの低下率の中央値はすべての四分位群で 90%を超えていた。この結果から維持投与量としてレブリキズマブ 250 mg Q2W 又は Q4W により十分な効果が期待できる曝露量が得られていることが示された。これは維持期の投与間隔を Q2W と Q4W に分けた場合でも同様であり、250 mg Q4W でも十分な寛解維持が期待できる曝露量が得られることを示している。

2.7.2.3.12.2　有効性の曝露量-反応関係：モデルを用いた解析

レブリキズマブ曝露量と EASI 反応の関係は、AD 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照第 2 相及び第 3 相試験のデータに基づきモデル化した。US E-R report（第 5.3.3.5.3 項）に示したように、主要な E-R 解析は、第 2 相試験（KGAF 及び KGAG 試験）と第 3 相試験（KGAB、KGAC、及び KGAD 試験）の 16 週時までの統合データを用いて実施した。

EASI は連続変数であり、臨床研究で AD の適切な尺度として広く認識されていることから、モデルの有効性指標として選択した（Eichenfield et al. 2014）。また、KGAB 及び KGAC 試験の EASI-90 を達成した被験者の割合及び IGA 0,1 を評価した 12,422 組で、EASI-90 を達成した被験者の割合及び IGA 0,1 の一致率は 88%と高く（CSC Appendix［第 5.3.5.3.6 項］Section 2.7.2.5.3）、EASI がモデリング及びシミュレーションに適切かつ有用であることが確認された。

E-R 解析データセットには、5 試験の AD 患者 1307 例（青少年被験者 131 例及び成人被験者 1176 例）のデータが含まれた。このデータセットの青少年被験者は、二重盲検第 3 相試験（KGAB、KGAC、及び KGAD 試験）に組み入れられた 12 歳以上 18 歳未満の体重 40 kg 以上の被験者であった。データセットの被験者の全体的な人口統計学的特性は以下のとおりであった。

- 年齢 12 歳以上 93 歳以下
- 体重 39.6 kg 以上 192 kg 以下
- 女性 49.9%、男性 50.1%
- 10%超の人種は白人、アフリカ人、及びアジア人であった。
- ベースラインの IGA は、中等症 67.3%、重症 32.7%であった。

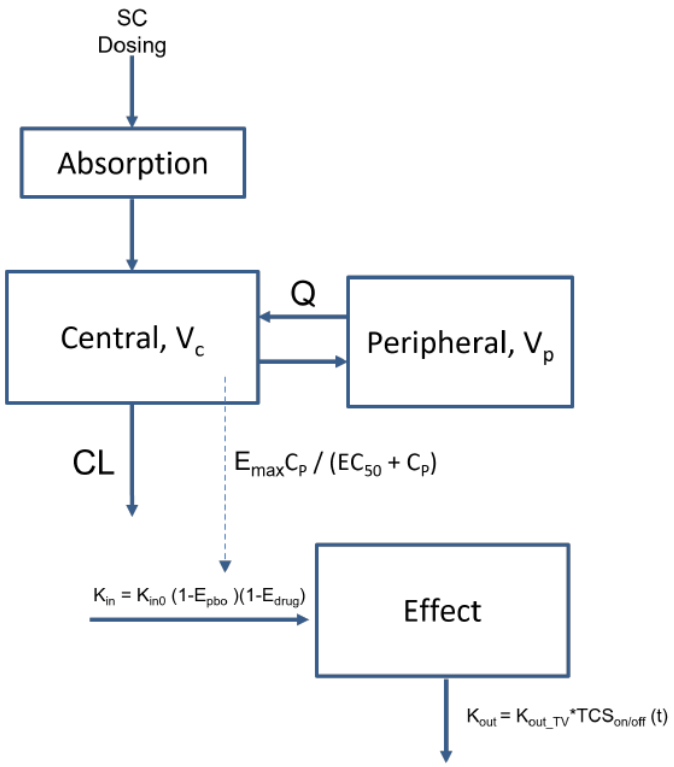
第 2 相試験のデータを用いて予備的に E-R モデルを構築し、第 3 相試験の 16 週時のデータを加えて最終モデルとした。モデル化の全過程を US E-R report（第 5.3.3.5.3 項）に示す。治療反応に対する TCS 併用の影響も評価し、TCS 使用に関する個々の被験者データを用いた各時点での TCS 投与効果として最終モデルに含めた。

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、性別、体重、人種、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。人種、性別、又はベースラインの IGA（中等症又は重症）には、視覚的な傾向がみられなかったことからモデルで検証しなかった。E_{max} 及び EC_{50} に対する年齢の影響を評価したが、有意な影響は認められなかった。体重を連続共変量又はカテゴリカル共変量として PopPK モデルに組み込み、E_{max} 又は EC_{50} に影響する可能性を再評価した。E-R モデルで、体重の有意な影響は認められなかった。したがって、上に示す内因性及び外因性の共変量効果は最終モデルに組み込まなかった。

ベースラインの EASI の平均値が試験間でばらついていたため、推定された母集団のベースラインの EASI に対する試験の影響を最終モデルに組み込んだ結果、各ベースライン群に対するレスポンダーをより正確に同定することが可能となった。試験の影響は以下の 3 つに分類された。

- KGAG 試験（ベースラインの平均値 25.4）
- KGAF 及び KGAD 試験（ベースラインの平均値 26.8）
- KGAB 及び KGAC 試験（ベースラインの平均値 29.0）

最終的な E-R モデルを図 2.7.2.3-13 に示す。レブリキズマブ投与による EASI の経時的変化は、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間接効果モデルで適切に記述された。EASI スコアはロジット変換してモデル化した。

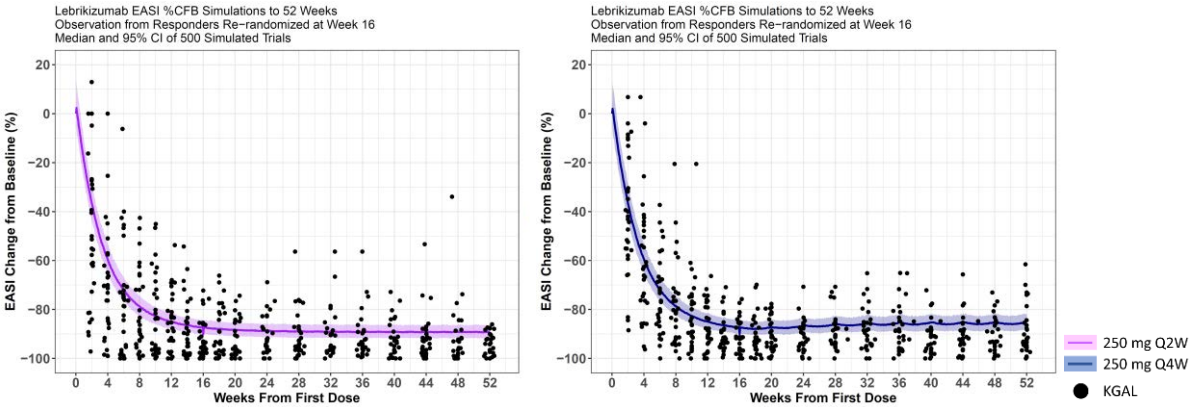


Abbreviations: CL = clearance after IV administration; Cp = drug concentration; EC50 = drug concentration that produces 50% of maximum effect; Edrug = drug effect; E_{max} = maximum effect; Epbo = placebo effect; Kin = zero-order constant for production of response; Kout = first-order rate constant for loss of response; Q = intercompartmental clearance; SC = subcutaneous; TCS = topical corticosteroid; Vc = volume of distribution of central compartment; Vp = volume of distribution of peripheral compartment.

図 2.7.2.3-13　AD 患者を対象としたレブリキズマブの最終的な曝露量 - 反応モデル：EASI を記述する薬効コンパートメント

最終モデルのパラメータ推定値を US E-R report（第 5.3.3.5.3 項）に示す。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。

US E-R 解析で予測した EASI の経時的推移と KGAL 試験の実測データを比較したところ、US E-R 解析で得られた E-R 関係と同様であった（図 2.7.2.3-14）。

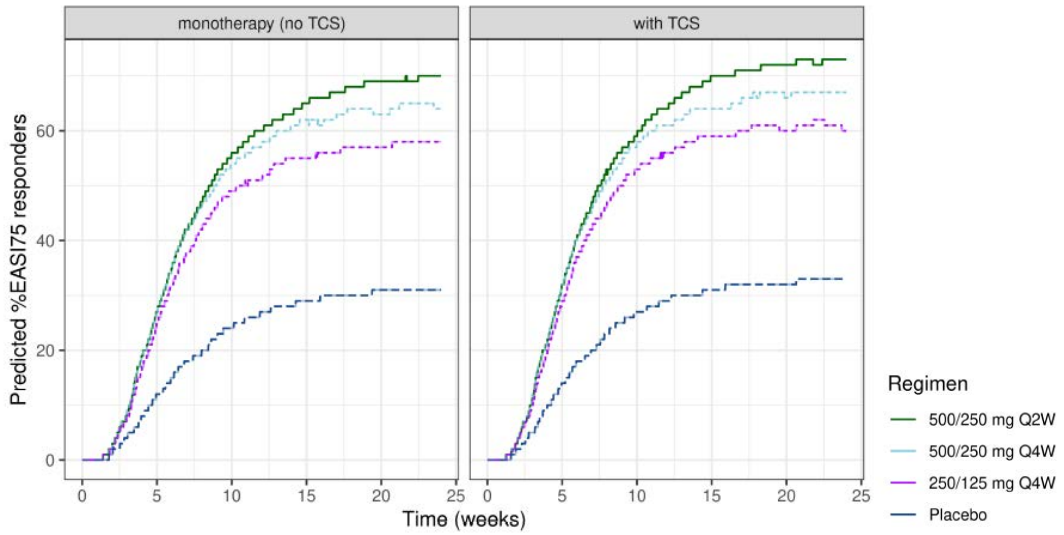


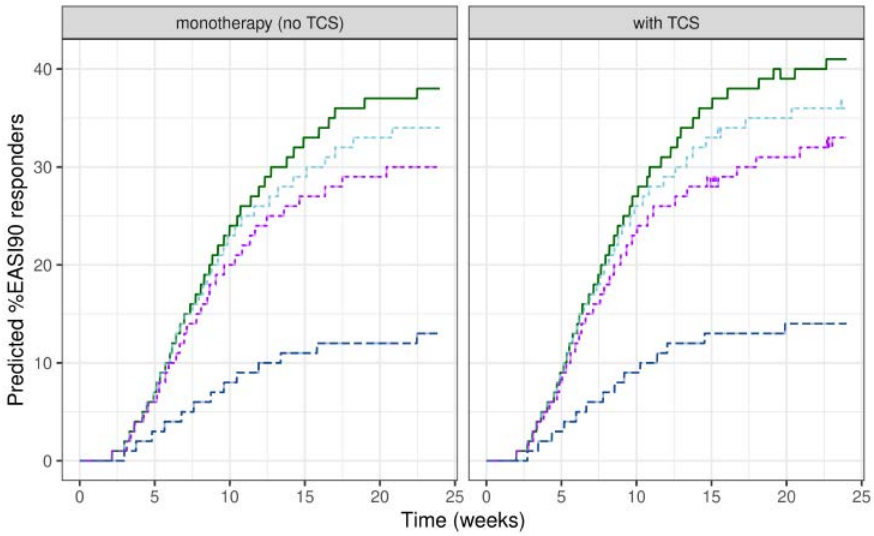
Abbreviations: CFB = change from baseline; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area Severity Index; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks. Colored lines and shaded regions show median and 95% CI of simulated values, respectively. Dots represent individual data points

図 2.7.2.3-14　E-R モデルによる EASI のベースラインからの変化率のシミュレーション及び KGAL 試験の観測値の比較（左：維持期 250 mg Q2W、右：維持期 250 mg Q4W）

2.7.2.3.12.3　曝露量-反応関係：導入期のシミュレーション

US E-R モデルの構築後、レブリキズマブ単独及び TCS 併用での投与による導入期の用量反応関係を示すためにシミュレーションを行った。EASI-75 及び EASI-90 を達成する被験者の割合のシミュレーション結果を図 2.7.2.3-15 に、推定値を表 2.7.2.3-10 に示す。125 mg Q4W、250 mg Q4W、及び 250 mg Q2W の導入投与レジメンをシミュレーションした。これらの投与レジメンは、KGAF 試験で 16 週時まで投与されたことから選択したが、投与開始時の EASI 反応の経時変化をより明確に示すために、シミュレーションでは 24 週時までの投与とした。各投与レジメンの負荷投与量は図 2.7.2.3-15 に示すとおりであり、KGAF 試験の投与レジメンと一致している。追加のプロットは CSC Appendix（第 5.3.5.3.6 項）Section 2.7.2.5.5 に示す。





Regimen refers to the loading dose followed by the treatment regimen. **500/250 mg Q2W:** two loading doses of 500 mg Q2W followed by 250 mg Q2W; **500/250 mg Q4W:** single loading dose of 500 mg followed by 250 mg Q4W; **250/125 mg Q2W:** single loading dose of 250 mg followed by 125 mg Q4W.

図 2.7.2.3-15　EASI-75 及び EASI-90 を達成する被験者の割合を指標としたレブリキズマブの用量反応関係を図示するための導入期の各投与レジメン（TCS 併用下又は非併用下）に対する最終的な US E-R モデル：24 週時までのシミュレーション

表 2.7.2.3-10　導入期の投与レジメン（TCS 併用下又は非併用下）での最終的な US E-R モデルを用いた 16 週時のシミュレーション：EASI-50、75、又は 90 を達成する被験者の割合

Induction Regimen[a]	TCS	%Achieving EASI 50	%Achieving EASI 75	%Achieving EASI 90	Median C_{trough} (µg/mL)
Placebo	no TCS	56	30	12	0.0
Placebo	TCS	60	32	13	0.0
250/125 mg Q4W	no TCS	82	56	27	17.4
250/125 mg Q4W	TCS	83	59	29	17.4
500/250 mg Q4W	no TCS	86	61	30	34.7
500/250 mg Q4W	TCS	87	64	34	34.7
500/250 mg Q2W	no TCS	89	66	34	83.4
500/250 mg Q2W	TCS	91	70	37	83.4

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 50 = 50% EASI reduction, EASI 75 = 75% EASI reduction, EASI 90 = 90% EASI reduction, Q4W = every 4 weeks; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroid.

[a] The induction regimens were: 500/250 mg Q2W: loading doses of 500 mg at Weeks 0 and 2 followed by 250 mg Q2W; 500/250 mg Q4W: single loading dose of 500 mg followed by 250 mg Q4W; 250/125 mg Q2W: single loading dose of 250 mg followed by 125 mg Q4W.

シミュレーションした EASI-75 及び EASI-90 を達成する被験者の割合は、第 3 相試験で青少年被験者及び成人被験者に用いた投与レジメンである 250 mg Q2W 投与で最も高かった。この投与レジメンは、0 週時及び 2 週時に 500 mg の負荷投与量を含んだ。これらのシミュレーションにより、負荷投与で迅速にレブリキズマブ濃度を上昇させることにより高い有効性を達成すると予測された導入投与レジメンを、第 3 相試験で選択したことが適切であることを確認した。これらの

シミュレーションでは、導入期の反応の経時変化も示した。16 週時（112 日目）より後も投与を継続すると、EASI-75 曲線及び EASI-90 曲線は平坦化し始める（図 2.7.2.3-15）。250 mg Q2W の導入投与の継続により、16 週時から 24 週時の間に約 3%～4%多くの患者が EASI-75 又は EASI-90 を達成した（US E-R report［第 5.3.3.5.3 項］）。

EASI-75 及び EASI-90 を達成した被験者の割合に対する 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。250 mg Q2W 投与の 16 週時に EASI-75 を達成する被験者の割合は、レブリキズマブ単独投与群で 66%、レブリキズマブ+TCS 群で 70%と推定された。EASI-90 を達成する被験者の割合は、レブリキズマブ単独投与群で 34%、レブリキズマブ+TCS 群で 37%と推定された。したがって、TCS 併用による増加効果は、EASI-75 及び EASI-90 を達成した被験者の割合で約 3%～4%であった。

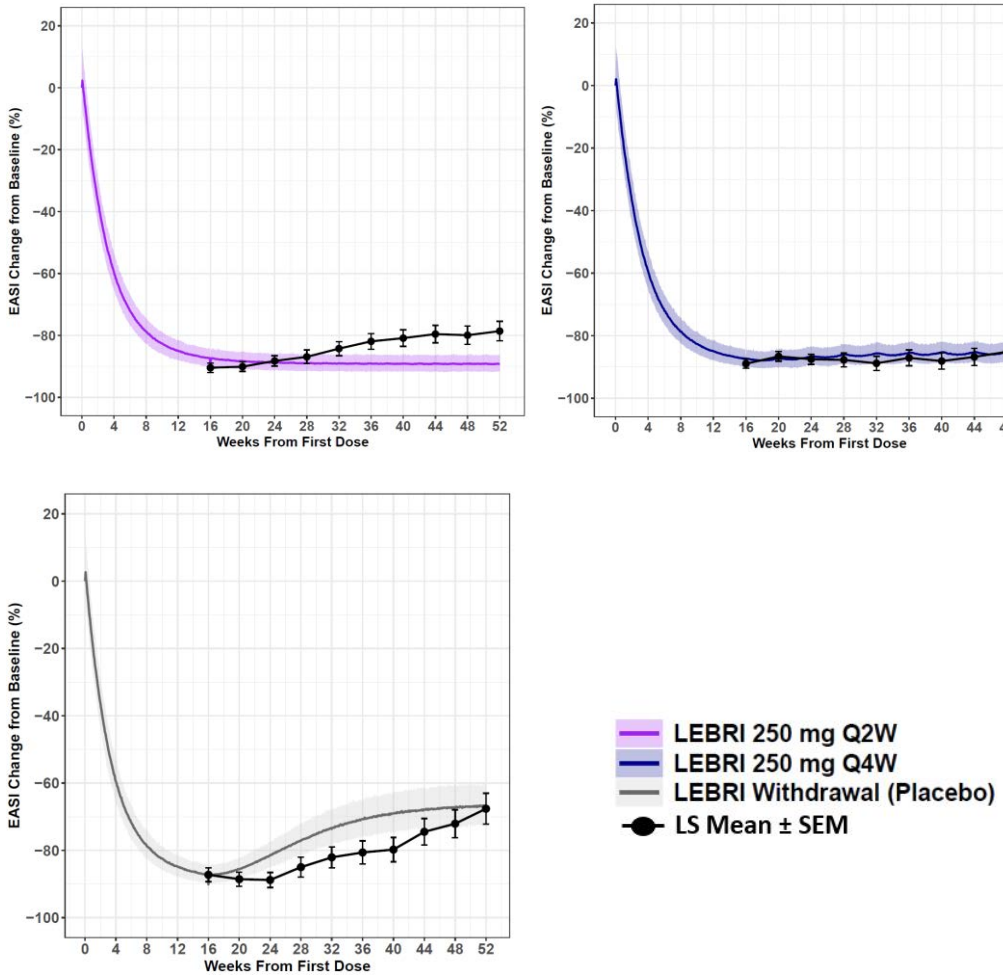
2.7.2.3.12.4 曝露量-反応関係：維持期のシミュレーション

2.7.2.3.12.4.1 第 3 相試験の反応の予測値と観測値の比較

E-R モデルは、US E-R report（第 5.3.3.5.3 項）の視覚的事後予測性能評価及びモデル診断に基づき、モデルの構築に用いた 16 週時のデータを適切に記述した。52 週時までの維持投与レジメンのシミュレーションも様々な投与レジメンを探索的に検討することを目的としたため、追加のモデル評価プロセスを E-R モデルに適用し、モデルの頑健性及び信頼性をさらに評価した。

このモデル評価プロセスには、モデル構築に含めていない他の臨床試験データ、特に KGAB 及び KGAC 試験の 16 週時から 52 週時のデータを予測するモデルの能力を判断するために実施したシミュレーションを含めた。このモデル評価の詳細は、CSC Appendix（第 5.3.5.3.6 項）Section 2.7.2.5.6 に示す。EASI のベースラインからの変化率、EASI-75 を達成した被験者の割合、及び EASI-90 を達成した被験者の割合をシミュレーションと維持期のデータで比較した。EASI のベースラインからの変化率の比較を図 2.7.2.3-16 に、EASI-75 及び EASI-90 を達成する被験者の割合の比較は CSC Appendix（第 5.3.5.3.6 項）Section 2.7.2.5.6 に示す。これは、試験データの全体的な経時変化を用いるため、52 週時などの単一の時点での比較よりも包括的な評価となる。

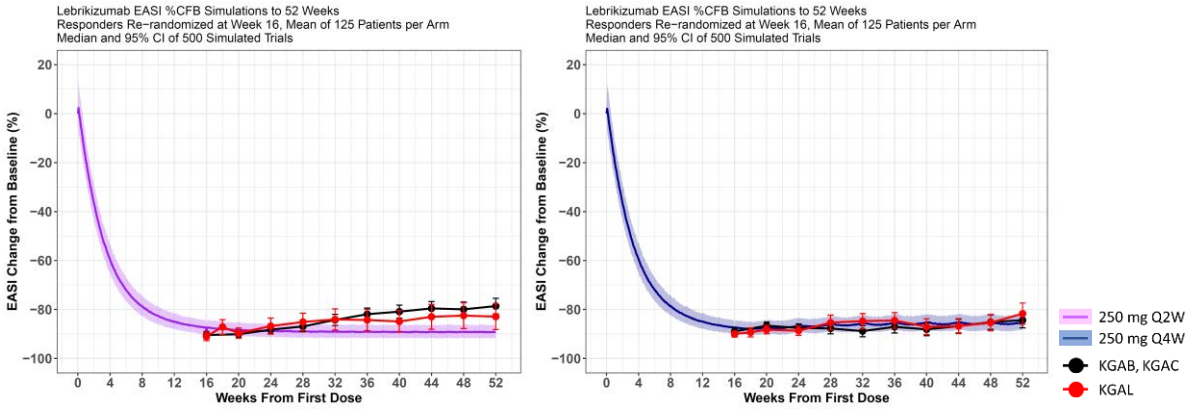
全体として、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与及び Q4W 投与のシミュレーションと臨床試験の維持期のデータはよく一致し、プラセボ群（レブリキズマブからの切替え）でのレブリキズマブの有効性の予測はモデルでわずかに過小評価された。シミュレーションでは、プラセボ群で用いた可能性が高い TCS 投与を考慮しなかったが、TCS の使用による有効性への影響は比較的小さいと予想される。臨床試験データでは一部の投与群で複数の時点のばらつきが認められたが、エンドポイント及び時点全体では、モデルシミュレーションと維持期の臨床試験データはよく一致した。要約すると、16 週時までのデータを用いてモデル構築を行い、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であることが示唆された。



Abbreviations: EASI = Eczema Area Severity Index; LEBRI = lebrikizumab; LS=least square; SEM = standard error of the mean; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Colored lines and shaded regions show median and 95% CI of simulated values, respectively, while black dots and lines represent clinical trial LS means +/- SEM (error bars) with Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation method.

図 2.7.2.3-16　16 週時のレスポンダーを対象とした、モデルによるシミュレーション及び実際の投与群別の EASI のベースラインからの変化率（KGAB 試験+KGAC 試験）

外国人データを用いて構築した E-R モデルによる上述のシミュレーションと KGAL 試験から得られた日本人データを比較した（図 2.7.2.3-17）。



Abbreviations: CFB = change from baseline; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area Severity Index; LS = least square; SEM = standard error of the mean; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Colored lines and shaded regions show median and 95% CI of simulated values, respectively, while black dots and lines represent clinical trial LS means ± SEM (error bars) with Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation method for Studies KGAB and KGAC, and red dots and lines represent clinical trial arithmetic means ± SEM (error bars) with Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation method for Study KGAL.

図 2.7.2.3-17　16 週時のレスポンダーを対象とした、モデルによるシミュレーション及び実際の投与群別の EASI のベースラインからの変化率（KGAB 試験+KGAC 試験、KGAL 試験）

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、250 mg Q2W と Q4W のいずれの維持投与量で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。

以上の結果から、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。

2.7.2.3.12.4.2　16 週時のレスポンダー及びノンレスポンダーの 52 週間の有効性の経時変化の評価

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は 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

EASI のベースラインからの変化率を図 2.7.2.3-18 に、EASI-75 及び EASI-90 を達成する被験者の割合のシミュレーションを図 2.7.2.3-19 に、52 週時の推定値を表 2.7.2.3-11 に示す。全被験者の対応するプロットは 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では、Q2W 群及び Q4W 群の EASI のベースラインからの変化率のシミュレーション値は類似しており、いずれも維持投与レジメンで高い EASI のベースラインからの変化率（-89%及び-85%）を維持することが示された。EASI-75 を達成する被験者の割合のシミュ

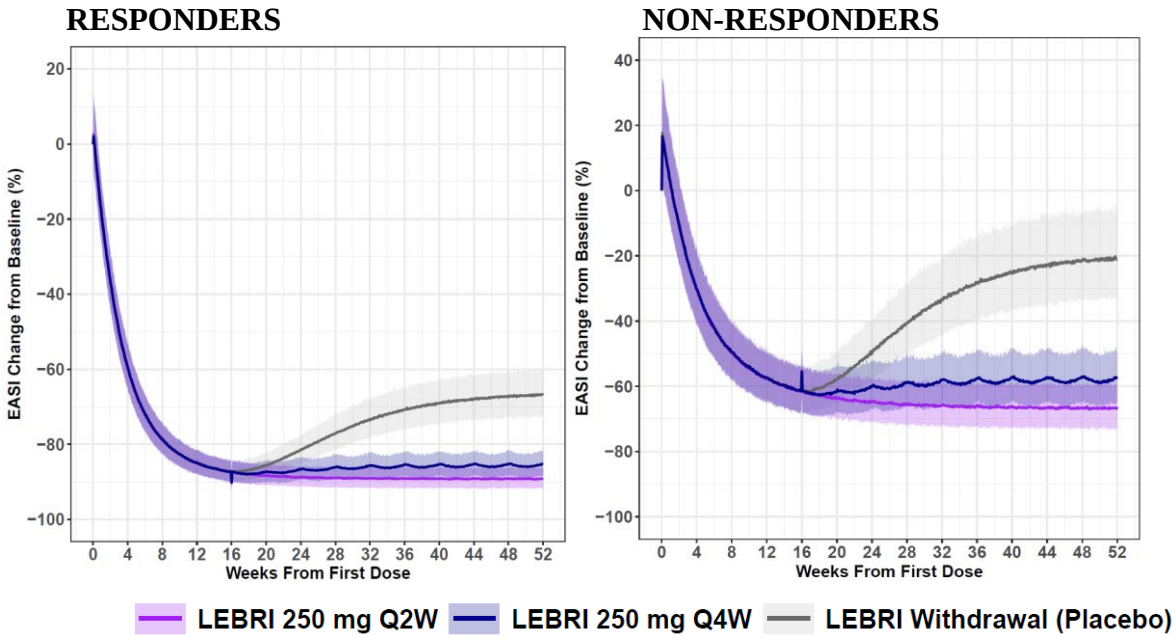
レーション値は、Q2W 群及び Q4W 群のいずれでも高かった（88%及び 80%）。EASI-90 を達成する被験者の割合のシミュレーション値も Q2W 群及び Q4W 群のいずれでも高かった（60%及び 48%）。Q2W 群及び Q4W 群の様々な EASI 測定値のシミュレーション値の 95%CI に重なりがみられたことから、これらの維持投与レジメンは臨床で同様の有効性を示すと予想される。シミュレーションで得たこれらの結論は、第 3 相試験の結果と一貫している。

16 週時のノンレスポンダーに維持期でレブリキズマブを投与したときの EASI のベースラインからの変化率のシミュレーション値は、52 週時に Q2W 群で-66%、Q4W 群で-57%であった。このように、16 週時にノンレスポンダーでも、継続してレブリキズマブの投与を行うことにより部分的なレスポンスが得られており、16 週時に EASI-75 には達していなかったものの、レブリキズマブ投与により EASI が顕著に改善している。16 週時にノンレスポンダーで、維持期に EASI-75 を達成する被験者の割合の予測値は、Q2W 群で Q4W 群と比較して高かったが（それぞれ 41%及び 26%）、95%CI は重なっていた。維持期に EASI-90 を達成する被験者の割合の予測値は、Q2W 群及び Q4W 群ともに非常に低かったが（それぞれ 8%及び 5%）、95%CI に重なりがみられた。16 週時のノンレスポンダーに対する推奨用量を直接示す第 3 相試験のデータはないが、このシミュレーション結果はノンレスポンダーに該当する患者の治療反応を予測するのに有用と考えられる。

表 2.7.2.3-11　16 週時のレスポンダー及びノンレスポンダーを対象とした、52 週時の EASI のベースラインからの変化率及び EASI を達成する被験者の割合のシミュレーション

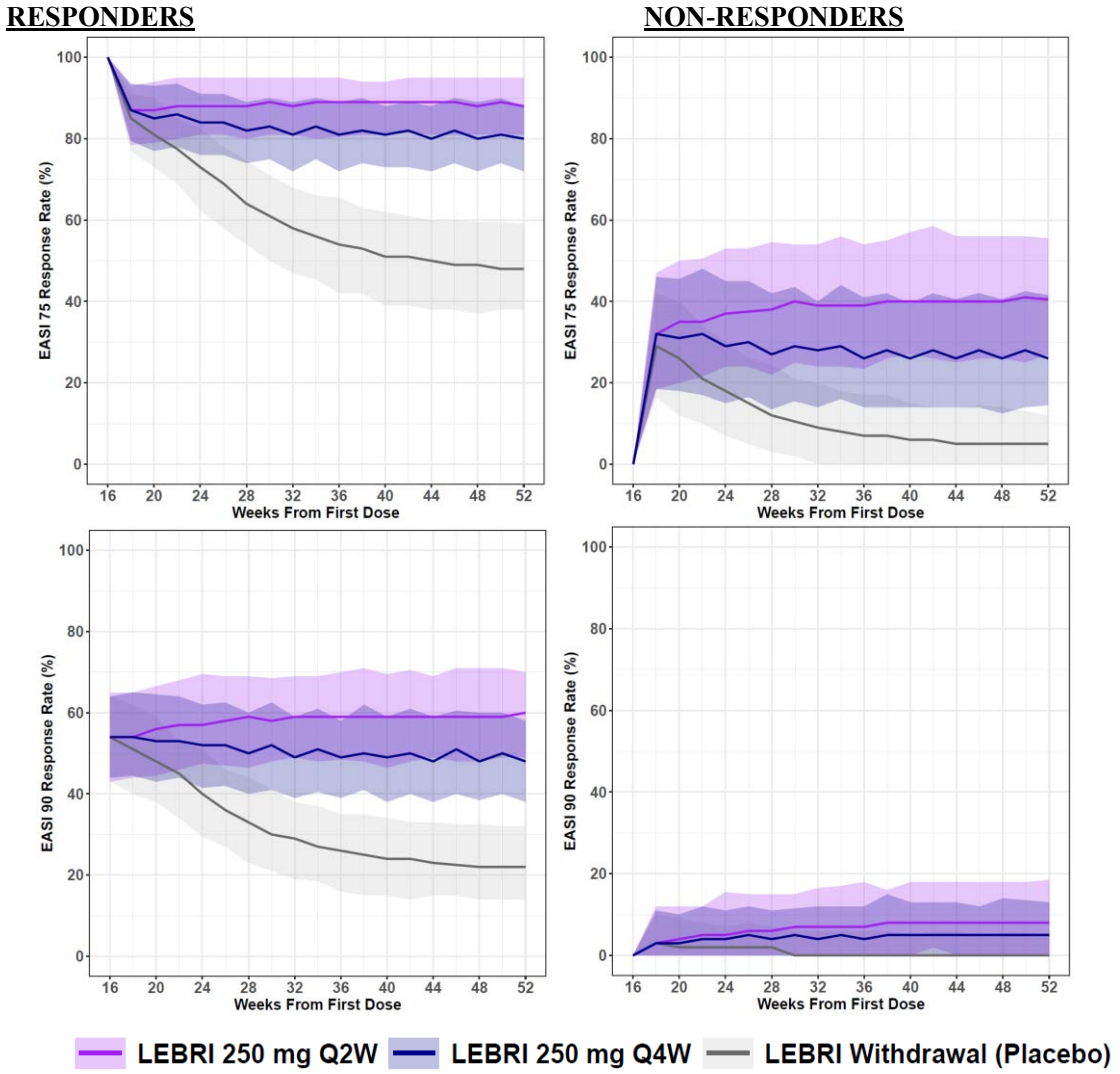
Maintenance Dosing Regimen	Model Simulations		
	Mean EASI Change from Baseline % (95% CI)	EASI 75 % (95% CI)	EASI 90 % (95% CI)
Week 16 Responders at 52 Weeks			
250 mg Q2W	-89 (-92, -86)	88 (81, 95)	60 (49, 70)
250 mg Q4W	-85 (-88, -82)	80 (72, 88)	48 (38, 58)
Placebo	-67 (-72, -60)	48 (38, 59)	22 (14, 32)
Week 16 Non-responders at 52 Weeks			
250 mg Q2W	-66 (-72, -60)	41 (27, 56)	8 (0, 19)
250 mg Q4W	-57 (-64, -49)	26 (14, 42)	5 (0, 13)
Placebo	-21 (-32, -6)	5 (0, 12)	0 (0, 5)

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; CI = confidence interval; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.



Abbreviations: EASI = Eczema Area Severity Index; CI = confidence interval; LEBRI = lebrikizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Colored lines and shaded regions show median and 95% CI of simulated values, respectively, for each regimen.

図 2.7.2.3-18　EASI のベースラインからの変化率：モデルによるシミュレーション 16 週時のレスポンダー（左図）及びノンレスポンダー（右図）



Abbreviations: EASI = Eczema Area Severity Index; CI = confidence interval; LEBRI = lebrikizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Colored lines and shaded regions show median and 95% CI of simulated values, respectively, for each regimen.

図 2.7.2.3-19　16 週時のレスポンダー（左図）及びノンレスポンダー（右図）を対象としたシミュレーションでの EASI-75 を達成する被験者の割合（上図）及び EASI-90 を達成する被験者の割合（下図）

2.7.2.3.12.4.3　有効性に対する潜在的な体重の影響の評価

PK モデルには体重の影響が含まれているが、E-R 解析では体重が EASI スコアに基づく有効性に及ぼす影響は有意ではなかった。そこで、体重が有効性に及ぼす影響をさらに検討するため、広範な体重分布を有する仮想成人集団を作成して EASI 変化をシミュレーションし、体重四分位間の EASI 反応性を比較した。52 週時のシミュレーションでは、体重四分位間で類似した有効性が示された。各維持投与レジメンの結果を表 2.7.2.3-12 に示す。16 週時のレスポンダーのシミュ

レーション結果を示す。E-R 解析で示されたように、この用量範囲では体重による PK の違いは有効性に関しては臨床的に重要ではない。

表 2.7.2.3-12 最終的な E-R モデルを用いた成人集団での体重四分位数を対象とした維持期の EASI シミュレーション

	Week 16 Responders at 52 Weeks				
	Model Simulations				
Maintenance Dosing Regimen	**Mean Weight of each Quartile (kg)**	**Range of each Weight Quartile (kg)**	**Mean EASI Change from Baseline %**	**EASI 75 %**	**EASI 90 %**
250 mg Q2W	57	45.9 to <63.9	-89	89	60
	70	63.9 to <75.4	-89	89	60
	82	75.4 to <89.8	-89	89	60
	106	89.8 to 178.7	-89	89	58
250 mg Q4W	57	45.9 to <63.9	-86	82	50
	70	63.9 to <75.4	-85	81	48
	82	75.4 to <89.8	-85	81	48
	106	89.8 to 178.7	-84	78	45

Abbreviations: EASI = Eczema Area Severity Index; E-R = exposure-response; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Notes: Simulation methods: Final E-R model was used. Virtual population of adult participants was generated by random sampling of body weights from adults in Studies KGAB and KGAC. Simulations used the Phase 3 induction dosing regimen up to Week 16, followed by 250 mg Q2W or 250 mg Q4W from Weeks 16 to 52. Simulations created virtual populations of 125 participants per dose arm, with 500 replicates performed. Median across the 500 simulations for each EASI parameter is reported. The subgroup of Week 16 responders in each simulation is shown.

E-R 解析の結論

E-R モデルにより、導入期の 16 週時までの有効性データが適切に記述され、第 3 相試験の KGAB 及び KGAC 試験の維持期（16～52 週時）に認められた有効性の結果及び効果の持続性が適切に予測された。

E-R モデルから、16 週時に十分な治療反応を達成した被験者では、その後、250 mg Q2W 及び Q4W のいずれの投与レジメンでも、高い有効性が予測される。維持期の KGAB 及び KGAC 試験で認められた有効性データは、モデルシミュレーションと一貫していた。

16 週時にプラセボ群（レブリキズマブからの切替え）に無作為割付された被験者では、長期間持続する有効性プロファイルが予測された。これは、レブリキズマブの長い半減期と、モデルで記述される曝露量と EASI との関係に起因する結果である。プラセボ群で認められた有効性データは、モデルシミュレーションと一貫していた。

PK モデルには体重の影響が含まれている。E-R 解析では体重が EASI スコアに基づく有効性に及ぼす影響は有意ではなく、体重による PK の違いは有効性に関しては臨床的に重要ではないと予測された。

視覚的な E-R 解析及びモデルによる E-R 解析のいずれでも日本人及び外国人で一貫した結果が示されたことから、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。

2.7.2.3.12.5 安全性の曝露量-反応関係

安全性に関する E-R 解析は実施しなかった。

2.7.2.3.13 用法用量の妥当性

2.7.2.3.13.1 導入投与レジメン

第 3 相試験である KGAB、KGAC、及び KGAD 試験の導入投与レジメンは、0 週時及び 2 週時に 500 mg、4 週時から 16 週時に 250 mg Q2W であった。

この第 3 相試験の投与レジメンは、検討した用量範囲で明確な用量反応性及び許容可能な安全性プロファイルを示した第 2b 相試験（KGAF 試験）のデータに基づいて選択した。最も高い有効性は、250 mg Q2W 投与（0 週時及び 2 週時に 500 mg の負荷投与）で認められた。

用量反応試験の KGAF 試験には日本人被験者が含まれなかったため、KGAL 試験では導入投与レジメンとして、250 mg Q2W 投与に加えて 250 mg Q4W 投与（0 週時に 500 mg の負荷投与）を設定した。

PopPK モデルを用いたシミュレーションの結果、負荷投与なしの 250 mg Q2W 投与では 12 週時頃に定常状態に達するのに対し、0 週時及び 2 週時での 500 mg の負荷投与では 4 週時までに定常状態に達することが示された。したがって、0 週時及び 2 週時に負荷投与することで、速やかに定常状態の濃度に到達し、より迅速に導入期の有効性が発現する可能性がある。

第 2 相及び第 3 相試験を含む E-R モデルにより、第 2b 相試験で事前に特徴付けられた用量反応性が確認された。最終 E-R モデルを用いたシミュレーションでは、TCS 非併用時の EASI-75 及び EASI-90 を達成する被験者の割合は 250 mg Q2W 投与で最も高かった（EASI-75 を達成する被験者の割合：66%、EASI-90 を達成する被験者の割合：34%［表 2.7.2.3-10］）。これらのシミュレーションにより、この導入投与レジメンで高い有効性の迅速な発現が予測されることが示された。

2.7.2.3.13.2 維持投与レジメン

第 3 相試験で評価した 16 週時からの維持投与レジメンは、EASI-75 又は IGA 0,1 に基づくレスポンダーでは 250 mg Q2W 又は 250 mg Q4W であった。ノンレスポンダーには、維持期に 250 mg Q2W が投与された。

16 週時のレスポンダーでは、維持用量である 250 mg Q2W 及び 250 mg Q4W のいずれでも、高い EASI のベースラインからの変化率（-89%及び-85%）を維持することが予測され、両群間の反応は重複していた（第 2.7.2.3.12.4.2 項）。

16 週時のノンレスポンダー（16 週時までに部分的な治療反応が認められたが EASI-75 を達成しなかった被験者を含む）では、維持期の EASI-75 を達成する被験者の割合が、Q4W（26%）と比較して Q2W（41%）の方が高いと予測されたが、EASI-75 の 95%CI は重複していた（第 2.7.2.3.12.4.2 項）。

複数の解析から得た結論は、250 mg Q4W の維持用量で高い EASI 反応が維持され、適切な治療反応が得られた後の維持期のレジメンとして推奨されることが示された第 3 相試験の知見と一貫している。推奨維持用量に関する記載を第 2.7.3.4 項に示す。

2.7.2.3.13.3　250 mg Q8W の維持用量のオプション

KGAB 及び KGAC 試験で、維持期に 250 mg Q2W 及び Q4W 投与で高い EASI 反応が認められたことから、レブリキズマブの維持投与レジメンの他の選択肢についてさらに検討が進められた。また、プラセボ群（レブリキズマブからの切替え）では、14 週時のレブリキズマブの最終投与後、持続的かつ長期的な有効性反応が認められ、52 週時までに徐々に治療反応が低下した（第 2.7.3.3.2.3 項）。レブリキズマブの長い半減期（US PopPK レポートでは 24.5 日［最小値-最大値：10～55 日］）は、維持期でのより長い投与間隔の可能性を支持している。

[redacted]

[redacted]



[redacted]



[redacted]

[redacted]

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

レブリキズマブは、ほかの治療用タンパク質製剤と同様に免疫反応の可能性がある。そのため、AD を対象とした第 3 相試験でレブリキズマブを投与された被験者での ADA 発現を評価した。

免疫原性の評価には、以下のデータを用いた。

- 海外第 3 相試験 5 試験の併合解析セット
- 国内第 3 相 KGAL 試験

2.7.2.4.1.1 免疫原性の分析法

欧米の規制ガイダンス（EMA 2017; FDA 2019）に沿って ADA 及び NAb の分析法を開発し、AD を対象としたレブリキズマブの第 3 相試験で免疫原性を評価した。分析法の詳細は Method History Report（第 5.3.1.4.4 項）に示す。

なお、イーライリリー・アンド・カンパニー以外の治験依頼者により実施された臨床試験で用いられた免疫原性の分析法の要約は ISI（第 5.3.5.3.7 項）Table ISI.7.1 に、イーライリリー・アンド・カンパニーが治験依頼者である臨床試験で用いられた免疫原性の分析法の要約は ISI（第 5.3.5.3.7 項）Table ISI.7.2 に示した。

2.7.2.4.1.1.1 抗薬物抗体の分析法

欧米の規制ガイダンス及び関連文献（Mire-Sluis et al. 2004; Shankar et al. 2008; Butterfield et al. 2010）に基づき、臨床試験で採取した試料中のレブリキズマブ ADA を検出するための ACE Bridge フォーマットを開発した。ADA 分析法の開発とバリデーションの概要、加えてスクリーニング分析、確認分析、NAb 分析、特異性、感度、陽性対照の選択、ADA 陽性の閾値の決定、及び drug tolerance の理論的根拠を Method History Report（第 5.3.1.4.4 項）に示す。

[redacted]社（[redacted], US）での一連のバリデーション試験（表 2.7.2.5-1）で分析法を完全にバリデートし、被験者から採取した試料を分析した。ACE Bridge 分析フォーマットは良好に機能し、すべての事前に規定した基準に合致した。

ACE Bridge では、スクリーニング、確認分析、抗体価測定、及び NAb 分析の 4 段階で試料を分析した（図 2.7.2.4-1）。

第 1 段階（スクリーニング）では、以下の方法で全試料を分析した（図 2.7.2.4-1）。

- 過剰なレブリキズマブを固定したプレートを用いて試料から ADA を抽出する。
- 酸処理により捕捉された ADA を溶出し、ルテニウム標識レブリキズマブ及びビオチン化レブリキズマブと架橋させる。
- 架橋された ADA を、MesoScale Discovery ストレプトアビジンプレートで検出する。

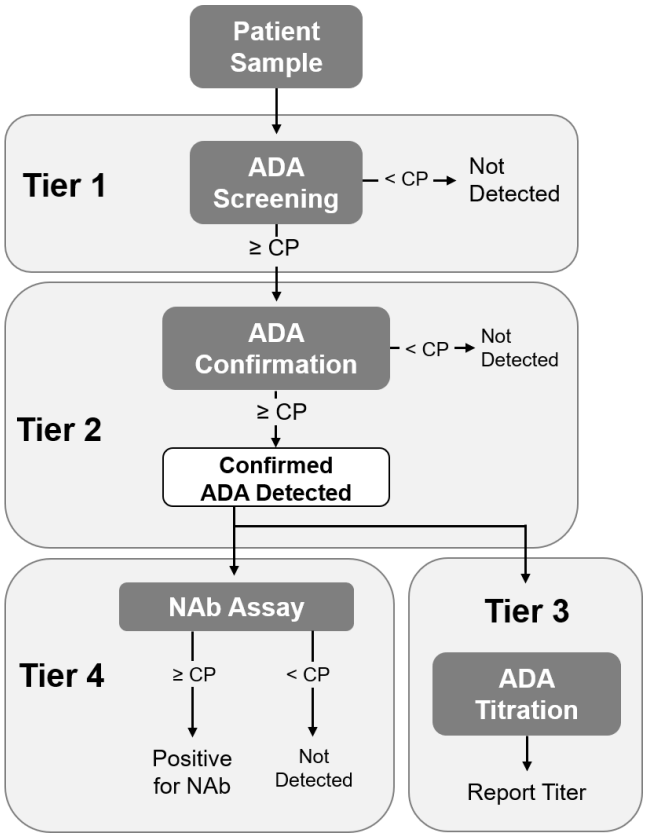
第 1 段階のカットポイント以上の試料を第 2 段階で評価した（確認分析）。

第 2 段階（確認分析）では、ADA の特異性を確認するため検出段階で過剰の非標識レブリキズマブを添加して測定した。第 2 段階で特異性が確認された試料をすべて「検出」と判断した。第 1 段階でカットポイント未満の試料、又は第 2 段階で確定されなかった試料はすべて「未検出」と判断した。

第 3 段階（抗体価測定）では、試料を逐次的に希釈して、分析カットポイントよりも大きな反応が得られる試料の最大希釈を同定することで、ADA の抗体価を測定した。

第 4 段階（NAb 分析）では、検出段階で過剰な組換えヒト IL-13 を添加して測定した。組換えヒト IL-13 との競合による電気化学発光シグナルの阻害により、ADA の中和活性を評価した。

AD の病態カットポイントはバリデート済みであり、AD 患者を対象としたすべての第 3 相試験で用いた。第 3 相試験でのこれらの免疫原性分析カットポイントの妥当性を検証しており、詳細を ISI Appendix（第 5.3.5.3.8 項）に示す。



Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; CP = cut point; NAb = neutralizing anti-drug antibodies.

図 2.7.2.4-1　抗レブリキズマブ抗体評価法フローチャート

イーライリリー・アンド・カンパニーが開発し、バリデートした免疫原性アッセイのアッセイパラメータを ISI（第 5.3.5.3.7 項）Table ISI.6.2 に示す。

2.7.2.4.1.1.2 抗 [redacted] 抗体の分析法

イーライリリー・アンド・カンパニーがレブリキズマブを開発する前に、宿主細胞のタンパク質 [redacted] が製剤中のプロセス関連不純物であることが判明していた（Fischer et al. 2017）。[redacted] 社及び [redacted] 社が依頼者であった臨床試験では、抗 [redacted] 抗体発現を評価するため定期的に被験者から試料を採取した。これらの試料を、[redacted], [redacted]社（[redacted], [redacted], US）でパーシャルバリデートされた分析法を用いて評価した。抗 [redacted] 抗体の結果は各試験の治験総括報告書に示す。

イーライリリー・アンド・カンパニーは同 [redacted] 社（現 [redacted], [redacted], [redacted], US）と契約を締結し、完全なバリデートを実施した。バリデーションの詳細を ISI Appendix（第 5.3.5.3.8 項）に示す。

この不純物の問題は、AD 患者を対象とした臨床試験の実施前に精製工程の変更により解決した。AD 患者を対象とした第 3 相試験では、抗 [redacted] 抗体評価用試料は、全身性過敏症の有害事象が発現した場合のみ採取した。結果は個々の試験の治験総括報告書に示した。薬剤投与が誘因となったアナフィラキシーを含む全身性過敏症の有害事象は、現在までに報告されていない。

2.7.2.4.1.2 臨床評価の方法

2.7.2.4.1.2.1 免疫原性評価用試料の採取スケジュール

第 3 相試験での免疫原性評価用試料の採取スケジュールの概要を、表 2.7.2.5-2、表 2.7.2.5-3、表 2.7.2.5-4、表 2.7.2.5-5、及び表 2.7.2.5-6 に示す。

2.7.2.4.1.2.2 免疫原性評価に関する定義

2.7.2.4.1.2.2.1 試料の ADA 分析結果及び被験者の ADA 発現状況の定義

測定試料の分析結果及びその解釈、並びに被験者の ADA 発現状況の定義を表 2.7.2.4-1 に示す。

表 2.7.2.4-1　免疫原性の定義

測定試料の分析結果	
ADA 検出	ADA が検出され、確認された。
ADA 未検出	ADA が検出されなかった（結果の臨床的な解釈は、その他の因子により決定することとした。
未分析、QNS など	試料を採取したが、分析不能であった。
測定試料の分析結果の解釈	
ADA 陽性	ベースライン時点及びベースライン後の試料 ADA 検出
ADA 陰性	ベースライン時点の試料 ADA 未検出 ベースライン後の試料 分析の結果 ADA が検出されず、かつ同時点の薬物濃度が ADA 分析系に影響しないレベル（薬物濃度がアッセイの drug tolerance limit 未満）であることが示された場合。試料採取時点の薬物濃度データがない場合は、「ADA 未検出（薬物濃度データなし）」とした。 プラセボを投与された被験者では薬物濃度は測定せず、アッセイの drug tolerance limit 未満とみなした。
ADA 不確定	ベースライン時点の試料 該当なし。ADA 評価の点から、ベースライン時点の試料は薬物濃度を測定しなかった。 ベースライン後の試料 分析の結果 ADA が検出されず、かつ同時点の薬物濃度が ADA 分析系に影響するレベル（薬物濃度がアッセイの drug tolerance limit 超）であることが示された場合。
ADA 未検出（薬物濃度データなし）	ベースライン時点の試料 該当なし。ADA 評価の点から、ベースライン時点の試料は薬物濃度を測定しなかった。 ベースライン後の試料 規定された薬物濃度測定の結果がない場合、ADA が検出されなかった試料は「ADA 未検出（薬物濃度データなし）」とした。被験者の ADA 発現状況を解釈するときは、ADA 分析系の drug tolerance limit が予測される薬物濃度レベルに比較して高いという既知の前提に基づき、これらの試料は ADA 陰性とみなした。
ADA 欠測	ベースライン時点及びベースライン後の試料 試料が適切に採取されなかった、QNS、分析されなかった等の理由により検査結果報告がない場合、又は結果が「未分析」と報告された場合。

被験者の ADA 発現状況	
TE-ADA 評価可能例	ベースライン時及びベースライン後の両方で、レブリキズマブ ADA 測定データを 1 つ以上有する被験者を TE-ADA 評価可能例とした。
TE-ADA 陽性例	TE-ADA 評価可能例で、以下のいずれかに該当する被験者を TE-ADA 陽性例とした。 • ベースライン時点で ADA 陽性であり、ベースライン後にその 4 倍以上の抗体価が認められた被験者（治療ブースト ADA） • ベースライン時点で ADA 陰性であり、ベースライン後に免疫原性分析の検出限界下限の 2 倍超の抗体価が認められた被験者（治療誘発性 ADA）
TE-ADA 不確定例	TE-ADA 評価可能例で、TE-ADA 陽性例でなく、かつベースライン後の ADA 評価試料の 20%以上が ADA 不確定であった被験者を TE-ADA 不確定例とした。
TE-ADA 陰性例	TE-ADA 評価可能例で、TE-ADA 陽性例及び TE-ADA 不確定例のいずれでもない被験者を TE-ADA 陰性例とした。

ADA = 抗薬物抗体、NAb = 中和抗体、QNS = 試料量不足、TE-ADA = treatment-emergent ADA.
NAb 検出、NAb 未検出、NAb 陽性、NAb 陰性、及び NAb 不確定に対しても同様の定義を用いた。
ADA 陽性であるが抗体価不明の試料が認められた場合は、抗体価 1:10 として補完した。

2.7.2.4.1.2.2.2 免疫原性のベースライン及びベースライン後の定義

ベースライン時の免疫原性評価

ベースライン時点の各被験者の免疫原性評価には、割り付けられた治験薬がレブリキズマブ又はプラセボのいずれかに関わらず、初回の無作為割付の来院時までに得られたすべての評価結果を含めた。複数の評価結果が得られた場合は、治験薬の初回投与前に得られた欠測値のない最後の評価結果をベースラインとして用いた。

ベースライン後の免疫原性評価

ベースライン後の各被験者の免疫原性評価には、治験薬の初回投与後に得られたすべての評価結果を含めた。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では、特に断りのない限り、ベースラインとしてレブリキズマブ投与前のベースラインを用い、ベースライン後の評価にはレブリキズマブの初回投与後のすべての評価結果を含めた。

2.7.2.4.1.2.3 解析データセット及び解析方法

免疫原性の発現割合、並びに PK、有効性、及び安全性に対する免疫原性の影響の評価に用いた解析データセット及び解析方法について本項に示す。

2.7.2.4.1.2.3.1 解析データセット

2.7.2.4.1.2.3.1.1 併合解析データセット

複数の解析セットを用いて、試験横断的な免疫原性評価を実施した（表 2.7.2.4-3）。

AD 導入期－維持期免疫原性解析セット（Atopic Dermatitis Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set）

この解析セットは、2 つのレブリキズマブ単剤試験（KGAB 及び KGAC 試験）及び 1 つの TCS 併用試験（KGAD 試験）に組み入れた被験者を対象とした 52/56 週間の免疫原性評価に用いた。このデータセットには、免疫原性解析の対象として以下の投与群を含めた。各投与群に含まれるデータの詳細を表 2.7.2.4-2 に示す。

- Q2W 群（表 2.7.2.4-2 のシークエンス 1～8）
- Q2W/Q4W 群（表 2.7.2.4-2 のシークエンス 9、10）
- プラセボ群（表 2.7.2.4-2 のシークエンス 6～8、11～14）

レブリキズマブの投与中止以降も投与中止前のレブリキズマブ曝露により ADA が発現する可能性を考慮して、この解析セットには、試料採取時点での被験者のレブリキズマブ投与の有無に関わらず、レブリキズマブ初回投与後の導入期及び維持期の全データを含めた。

表 2.7.2.4-2　AD 導入期－維持期免疫原性解析セットの各投与群に含まれるデータ

Treatment Sequences **KGAB/C Studies (1-14)[a]** **KGAD/A Studies (1, 2, 6, 9, 13)[b]**	**LEB250Q2W Only[c]**	**LEB250Q2W/Q4W Only[c]**	**PBO[c]**
1. 250Q2W 2. 250Q2W-Q2W 3. 250Q2W-Q2W-Q2W 4. 250Q2W-PBO 5. 250Q2W-PBO-Q2W 6. PBO-250Q2W 7. PBO-250Q2W-Q2W 8. PBO-PBO-250Q2W	1. 250Q2W 2. 250Q2W-Q2W 3. 250Q2W-Q2W-Q2W 4. 250Q2W-PBO 5. 250Q2W-PBO-Q2W 6. PBO-250Q2W 7. PBO-250Q2W-Q2W 8. PBO-PBO-250Q2W	NA	6. PBO-250Q2W 7. PBO-250Q2W-Q2W 8. PBO-PBO-250Q2W
9. 250Q2W-Q4W 10. 250Q2W-Q4W-Q2W	NA	9. 250Q2W-Q4W 10. 250Q2W-Q4W-Q2W	NA
11. PBO-250Q4W 12. PBO-250Q4W-Q2W	NA	NA	11. PBO-250Q4W 12. PBO-250Q4W-Q2W
13. PBO 14. PBO-PBO	NA	NA	13. PBO 14. PBO-PBO

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; NA = not applicable; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

[a] Treatment sequences for Studies KGAB/KGAC include all the possible treatment based on initial randomization at Week 0, re-randomization at Week 16 and rescue treatment after Week 16.

[b] Treatment sequences for Studies KGAD/KGAA include all the possible treatment based on initial randomization at Study KGAD Week 0, and treatment/randomization upon entry of Study KGAA.

[c] The exposure time for immunogenicity analysis for participants under each of the treatment sequences is underlined.

Notes:

1. Participants initially allocated to PBO in sequences 6 to 8 and subsequently receiving LEB250Q2W will be present in both corresponding columns of summary tables, with data taken from each period separately.
2. Where there is a third segment in the treatment sequence, that segment is always Q2W, and indicates the patient received lebrikizumab 250 mg Q2W escape treatment.

AD レブリキズマブ投与群併合免疫原性解析セット（Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Integrated Immunogenicity Analysis Set）

この解析セットは、第 3 相試験（KGAB、KGAC、KGAD、KGAE、及び KGAA 試験）に組み入れられ、レブリキズマブを 1 回以上投与された全被験者を対象とした免疫原性評価に用いた。レブリキズマブの投与レジメンに関わらず、ひとつの投与群として集計した。また、レブリキズマブの初回投与後のすべての評価結果を含めた。

AD modified 維持期主要併合解析セット（Atopic Dermatitis Pooled Modified Maintenance Primary Analysis Set）

この解析セットは、レブリキズマブの有効性の主要評価に揃えて、有効性に対する ADA の評価に用いた。この解析セットには、KGAB 及び KGAC 試験の導入期+維持期の併合データを用いた。

この解析セットは、AD 導入期－維持期免疫原性解析セットから併合 modified 維持主要集団の被験者の評価結果を抽出した解析セットである。維持主要集団は、16 週時に Q2W 群のレスポンダーであり、16 週時に Q2W 群、Q4W 群、又はプラセボ群に再割付後、維持期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。KGAC 試験の modified 維持主要集団は、監査で重大な不遵守が発覚した実施医療機関 1 施設の全被験者を除いた維持主要集団と定義し、併合 modified 維持主要集団は KGAB 試験の維持主要集団及び KGAC 試験の modified 維持主要集団で構成された。

ADA 解析を目的として、この解析セットでは AD 導入期－維持期免疫原性解析セットのうち TE-ADA 評価可能例のみ用いた。

AD Q2W PK 導入期－維持期併合免疫原性解析セット（Atopic Dermatitis Pharmacokinetic 250 mg Q2W Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set）

この解析セットは、第 3 相試験（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAE 試験）に組み入れられ、レブリキズマブを 1 回以上投与され、かつベースライン後のレブリキズマブ PK データを 1 つ以上有する被験者を対象とした免疫原性評価に用いた。この解析セットは、0～16 週時の PK 評価用試料採取時点で Q2W 投与を受けた被験者、及び 16～52 週時に以下の投与シークエンスに該当する被験者に限定した。

- Q2W - Q2W
- Q2W - Q2W - Q2W
- プラセボ - Q2W
- プラセボ - Q2W - Q2W

AD Q4W PK 導入期－維持期併合免疫原性解析セット（Atopic Dermatitis Pharmacokinetic 250 mg Q4W Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set）

この解析セットは、第 3 相試験（KGAB 及び KGAC 試験）に組み入れられ、レブリキズマブを 1 回以上投与され、かつベースライン後のレブリキズマブ PK データを 1 つ以上有する被験者を対象とした免疫原性評価に用いた。

この解析セットは、16～52 週時の PK 評価用試料採取時点で Q4W 投与を受けており、以下の投与シークエンスに該当する被験者に限定した。

- Q2W - Q4W
- プラセボ - Q4W

Q2W - Q4W の投与シークエンスに含まれる被験者の Q2W 投与後の PK データは、0～16 週時のデータにも含めた。この解析は Q4W 投与を含む KGAB 及び KGAC 試験に限定し、Q2W 投与のみを含む KGAD 及び KGAE 試験は対象としなかった。

表 2.7.2.4-3　レブリキズマブの ADA 発現割合、並びに有効性及び安全性に対する ADA の影響を評価した解析セット

Analysis Set (Studies)	**Treatment Period**	**Treatment Groups**
Atopic Dermatitis Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set (KGAB, KGAC, KGAD)	Weeks 0-52/56	LEB250Q2W Only, LEB250Q2W/Q4W Only, PBO
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Integrated Immunogenicity Analysis Set (KGAB, KGAC, KGAD, KGAE, KGAA)	Entire treatment period beyond first lebrikizumab dose	Any Lebri
Atopic Dermatitis Pooled Modified Maintenance Primary Analysis Set, TE ADA Evaluable participants (KGAB, KGAC)	Weeks 0-52	Leb Res/PBO, Leb Res/Leb250Q4W, Leb Res/Leb250Q2W
Atopic Dermatitis Pharmacokinetic 250 mg Q2W Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set (KGAB, KGAC, KGAD, KGAE)	Weeks 0-16	250Q2W-Q2W 250Q2W-Q2W-Q2W
	Weeks 16-52	250Q2W-Q2W 250Q2W-Q2W-Q2W PBO-250Q2W PBO-250Q2W-Q2W
Atopic Dermatitis Pharmacokinetic 250 mg Q4W Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set (KGAB, KGAC)	Weeks 0-16	250Q2W-Q4W
	Weeks 16-52	250Q2W-Q4W PBO-250Q4W

Abbreviations: LEB250Q2W = lebrikizumab 250 mg every 2 weeks; LEB250Q4W = lebrikizumab 250 mg every 4 weeks; Leb Res = Lebrikizumab Responder at Week 16; PBO = placebo.

2.7.2.4.1.2.3.1.2 KGAL 試験の解析データセット

免疫原性は、安全性解析対象集団を対象として評価した（KGAL 試験 統計解析計画書 第 2 版 第 4.6.3.3 項）。TE-ADA 及び NAb の発現状況の要約には以下に示す 3 つの集団を用いた。

導入期の安全性解析対象集団（Safety Population for the Induction Period）

無作為割付され、導入期（16 週時まで）に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。

導入期－維持期の維持主要集団（Maintenance Primary Population for the Combined Induction and Maintenance Periods）

ベースライン時に Q2W+TCS 群又は Q4W+TCS 群に無作為割付され、有効性の判定基準を満たし、維持期（68 週時まで）に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。

導入期－維持期+追跡期間の全レブリキズマブ安全性集団（All Lebrikizumab Safety Population for the Combined Induction and Maintenance Periods plus Follow-up Period）

無作為割付され、導入期－維持期+追跡期間（78 週時まで）にレブリキズマブを 1 回以上投与されたすべての被験者。ベースライン時にプラセボ+TCS 群に無作為割付され、維持期の 16 週時以降の来院でエスケープ群に移行した被験者を含む。

特定の TEAE に対する安全性評価は、導入期－維持期の維持主要集団、及び導入期－維持期+追跡期間の全レブリキズマブ安全性集団を用いた。

PK 及び関連する TE-ADA 抗体価の視覚的な解析は、レブリキズマブを 1 回以上投与され、ベースライン後のレブリキズマブの PK データが 1 つ以上ある被験者を対象として実施した。

2.7.2.4.1.2.3.2 解析方法

実施した解析を、用いた解析セットごとに表 2.7.2.4-4 に示す。

ベースライン後の TE-ADA 及び NAb の発現割合は、発現例数及び TE-ADA 評価可能例に対する割合として、関連するベースライン値とともに表に含めた。TE-ADA 評価可能例を対象として、ベースライン時点の抗体価及びベースライン後の TE-ADA の最大抗体価、並びにベースラインの抗体価からベースライン後の最大抗体価のシフトテーブルを作成した。

TE-ADA 評価可能例での TE-ADA 陽性の初回発現までの期間を、期間分類（4 週間以内、8 週間以内、16 週間以内、32 週間以内、52 週間以内、76 週間以内）を用いて評価し、TE-ADA 陽性例の推定累積割合を期間の関数として図示した。

レブリキズマブの血清中濃度に対する TE-ADA 抗体価の影響を評価するために、各時点の PK 及び関連する TE-ADA 抗体価の図示による視覚的な解析を実施した。Q2W 投与と比較して、Q4W 投与では平均血清中濃度が約 50%低いことが予測されたため、Q2W 投与及び Q4W 投与それぞれのプロットを示した。

併合 modified 維持主要集団では、TE-ADA 陽性又は TE-ADA 陰性が確定した被験者を対象として、IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者の割合を指標とした 52 週時の有効性の治療反応を解

析した。有効性評価項目の欠測値の取り扱いは多重代入法を用いた。高抗体価による影響の評価は、各投与群の抗体価分類別に集計して行った。

以下の特定の TEAE を対象として、レブリキズマブ群での発現例数及び発現割合を要約した。

- SMQ「アナフィラキシー反応」に該当する有害事象
- SMQ「過敏症」に該当する有害事象
- SMQ「血管浮腫」に該当する有害事象
- HLT「注射部位反応」に該当する有害事象（関節関連の PT を除く、PSAP Version [redacted]［第 5.3.5.3.4 項］Section 6.7.6）

これらの TEAE は、その分類及び PT を、被験者の TE-ADA 発現状況別（TE-ADA 陽性、TE-ADA 陰性、TE-ADA 不確定、TE-ADA 評価不能）で示した。

KGAL 試験では、TE-ADA 及び NAb の発現割合、特定の TEAE、並びに各時点の PK 及び関連する TE-ADA 抗体価の図示による視覚的な解析を、併合解析データセットを用いた解析と同様の方法で実施した。TE-ADA 陽性被験者数が少なく、ベースライン後の最大 TE-ADA 抗体価が低かったことから、ベースラインの抗体価からベースライン後の最大抗体価のシフトテーブル、TE-ADA 陽性の初回発現までの期間、及び TE-ADA が有効性の治療反応に及ぼす影響の解析は実施しなかった。

表 2.7.2.4-4　併合解析セットを対象として実施した免疫原性解析

Analysis Set (Studies)	**Analyses Performed**
Atopic Dermatitis Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set (Studies KGAB, KGAC, KGAD)	ADA and NAb Incidence ADA and NAb Incidence (Adolescent) Time to first TE ADA positive titer Distribution of baseline and postbaseline maximum TE ADA positive titers Shift table of baseline to maximum postbaseline titer Hypersensitivity reactions by ADA status Injection-site reactions by ADA status
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Integrated Immunogenicity Analysis Set (Studies KGAB, KGAC, KGAD, KGAE, KGAA)	ADA and NAb Incidence ADA and NAb Incidence (Adolescent) Time to first TE ADA positive titer Distribution of baseline and postbaseline maximum TE ADA positive titers Shift table of baseline to maximum postbaseline titer
Atopic Dermatitis Pooled Modified Maintenance Primary Analysis Set, TE ADA Evaluable participants (Studies KGAB, KGAC)	Efficacy versus ADA Status Group
Atopic Dermatitis Pharmacokinetic 250 mg Q2W Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set (Studies KGAB, KGAC, KGAD, KGAE)	Graphical Analysis of PK by TE ADA titer
Atopic Dermatitis Pharmacokinetic 250 mg Q4W Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set (Studies KGAB, KGAC)	Graphical Analysis of PK by TE ADA titer

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; PK = pharmacokinetics; NAb = neutralizing anti-drug antibodies; TE ADA = treatment-emergent anti-drug antibodies.

2.7.2.4.1.3 免疫原性の結果

本項では、AD 患者を対象としたレブリキズマブの第 3 相試験（KGAB、KGAC、KGAD、KGAE、KGAA、及び KGAL 試験）を通じて得られた抗レブリキズマブ抗体の結果を要約する。KGAL 試験を除く第 3 相試験のデータを併合した結果を第 2.7.2.4.1.3.1 項に、KGAL 試験の結果を第 2.7.2.4.1.3.2 項に示す。第 3 相試験の各試験の免疫原性の結果は、治験総括報告書を参照のこと。第 1 相及び第 2 相試験の結果は、ISI（第 5.3.5.3.7 項）section 8.1 及び 8.2 に示す。

2.7.2.4.1.3.1 海外第 3 相試験の併合解析

2.7.2.4.1.3.1.1 免疫原性の発現割合

2.7.2.4.1.3.1.1.1 AD 導入期－維持期免疫原性解析セット

本解析セットは、52/56 週時までの 2 つの単剤試験（KGAB 及び KGAC 試験）及び 1 つの TCS 併用試験（KGAD 試験）で、Q2W 群、Q2W/Q4W 群、又はプラセボ群に割り付けられたすべての被験者で構成された（第 2.7.2.4.1.2.3.1.1 項）。本解析セットは、レブリキズマブ 250 mg Q2W/Q4W 投与の最長 1 年間の免疫原性を評価する目的で設定した。

ベースライン時点

ベースライン時点では、評価したすべての投与群で免疫原性は類似していた。ADA 及び NAb の発現割合は低く、抗体価も低かった（表 2.7.2.4-5）。

Q2W 群では合計 822 例が TE-ADA 評価可能例に含まれ、ベースライン時点の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

- ADA 陽性：72 例（8.8%）
- NAb 陽性：32 例（3.9%）
- 抗体価の範囲：1:10～1:2560（中央値 1:10）

ベースライン時点の抗体価が 1:2560 であった Q2W 群の 1 例で、投与期間に TE-ADA 陽性（治療ブースト ADA）は認められなかった。本被験者の詳細は第 2.7.2.4.1.3.1.5 項に示す。その他の全被験者で、ベースライン時点の抗体価は 1:80 以下であった（ISI Appendix［第 5.3.5.3.8 項］Table App.2.1）。

Q2W/Q4W 群では合計 145 例が TE-ADA 評価可能例に含まれ、ベースライン時点の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

- ADA 陽性：14 例（9.7%）
- NAb 陽性：10 例（6.9%）
- 抗体価の範囲：1:10～1:40（中央値 1:10）

プラセボ群では合計 330 例が TE-ADA 評価可能例に含まれ、ベースライン時点の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

- ADA 陽性：30 例（9.1%）
- NAb 陽性：13 例（3.9%）

- 抗体価の範囲：1:10～1:2560（中央値 1:10）

ベースライン時点の抗体価が 1:2560 であったプラセボ群の 1 例で、投与期間に TE-ADA 陽性（治療ブースト ADA）は認められなかった。その他の全被験者で、ベースライン時点の抗体価は 1:20 以下であった（ISI Appendix［第 5.3.5.3.8 項］Table App.2.1）。

ベースライン後の TE-ADA 及び NAb

全体として、投与群間を通して TE-ADA 及び NAb の発現割合は低く、抗体価も低かった（表 2.7.2.4-5）。

Q2W 群の TE-ADA 評価可能例 822 例を対象とした 1 年間の免疫原性の結果は以下のとおりであった（表 2.7.2.4-2）。

- TE-ADA 陽性：28 例（3.4%）
  - 治療誘発性 ADA：21 例（2.6%）
  - 治療ブースト ADA：7 例（0.9%）
- NAb 陽性：24 例（2.9%）

Q2W 群のレスポンダーで Q4W 群に再無作為化された TE-ADA 評価可能例 145 例（Q2W/Q4W 群）を対象とした 1 年間の免疫原性の結果は、以下であった（表 2.7.2.4-2）。

- TE-ADA 陽性：4 例（2.8%）
  - 治療誘発性 ADA：2 例（1.4%）
  - 治療ブースト ADA：2 例（1.4%）
- NAb 陽性：4 例（2.8%）

プラセボ群の TE-ADA 評価可能例 330 例を対象とした 1 年間の免疫原性の結果は以下であった（表 2.7.2.4-2）。

- TE-ADA 陽性：3 例（0.9%）
  - 治療誘発性 ADA：3 例（0.9%）
- NAb 陽性：3 例（0.9%）

1 年間の投与期間中に、TE-ADA 不確定例が 3 例（Q2W 群 2 例、Q2W/Q4W 群 1 例）認められた。

青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満）の部分集団解析では、免疫原性の発現割合は全体集団に類似していた（表 2.7.2.4-5）。

表 2.7.2.4-5　ADA の発現割合（AD 導入期ー維持期免疫原性解析セット）

Incidence of Anti-Drug Antibodies　　Page 1 of 3
Atopic Dermatitis Monotherapy and TCS Combination Modified Safety Population (Ph3)　　[redacted]
Induction and Maintenance (Weeks 0-52/56)　　PDPM
Atopic Dermatitis Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set (Studies KGAB, KGAC, KGAD and KGAA)

Age category : Overall

Category	LEB250Q2W Only (N=844) n (%) [%]	LEB250Q2W/Q4W Only (N=147) n (%) [%]	PBO (N=352) n (%) [%]
Patients Evaluable for TE ADA *a	822 (100.)	145 (100.)	330 (100.)
Evaluable Patients with ADA Present at Baseline *b	72 (8.8)	14 (9.7)	30 (9.1)
Median (range) of baseline titer	10.0 (10, 2560)	10.0 (10, 40)	10.0 (10, 2560)
Neutralizing at Baseline *b, *d	32 (3.9) [44.4]	10 (6.9) [71.4]	13 (3.9) [43.3]
Patients with Postbaseline TE ADA Positive *b, *c	28 (3.4) [100.]	4 (2.8) [100.]	3 (0.9) [100.]
Median (range) of maximum postbaseline titer	40.0 (20, 640)	30.0 (20, 160)	40.0 (20, 40)
Treatment-Induced TE ADA+ *b, *c	21 (2.6) [75.0]	2 (1.4) [50.0]	3 (0.9) [100.]
Treatment-Boosted TE ADA+ *b, *c	7 (0.9) [25.0]	2 (1.4) [50.0]	0
Neutralizing Antibodies Present *b, *c	24 (2.9) [85.7]	4 (2.8) [100.]	3 (0.9) [100.]
Neutralizing Antibodies Inconclusive *b, *c	0	0	0
Patients with Postbaseline TE ADA Inconclusive *b	2 (0.2)	1 (0.7)	0
Patients with Postbaseline TE ADA Negative *b	792 (96.4)	140 (96.6)	327 (99.1)

Abbreviation: PBO = Placebo; LEB = Lebrikizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 2 weeks; N = total number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Incidence of Anti-Drug Antibodies **Page 2 of 3**
Atopic Dermatitis Monotherapy and TCS Combination Modified Safety Population (Ph3) [redacted]
Induction and Maintenance (Weeks 0-52/56) **PDPM**
Atopic Dermatitis Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set (Studies KGAB, KGAC, KGAD and KGAA)

Age category : Adolescents [12-<18] years

Category	LEB250Q2W Only (N=114) n (%) [%]	LEB250Q2W/Q4W Only (N=27) n (%) [%]	PBO (N=48) n (%) [%]
Patients Evaluable for TE ADA *a	114 (100.)	26 (100.)	47 (100.)
Evaluable Patients with ADA Present at Baseline *b	10 (8.8)	2 (7.7)	5 (10.6)
Median (range) of baseline titer	10.0 (10, 20)	10.0 (10, 10)	10.0 (10, 10)
Neutralizing at Baseline *b, *d	5 (4.4) [50.0]	0	3 (6.4) [60.0]
Patients with Postbaseline TE ADA Positive *b, *c	3 (2.6) [100.]	0	0
Median (range) of maximum postbaseline titer	40.0 (20, 160)	0	0
Treatment-Induced TE ADA+ *b, *c	1 (0.9) [33.3]	0	0
Treatment-Boosted TE ADA+ *b, *c	2 (1.8) [66.7]	0	0
Neutralizing Antibodies Present *b, *c	3 (2.6) [100.]	0	0
Neutralizing Antibodies Inconclusive *b, *c	0	0	0
Patients with Postbaseline TE ADA Inconclusive *b	0	0	0
Patients with Postbaseline TE ADA Negative *b	111 (97.4)	26 (100)	47 (100)

Abbreviation: PBO = Placebo; LEB = Lebrikizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 2 weeks; N = total number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Incidence of Anti-Drug Antibodies **Page 3 of 3**
Atopic Dermatitis Monotherapy and TCS Combination Modified Safety Population (Ph3) [redacted]
Induction and Maintenance (Weeks 0-52/56) **PDPM**
Atopic Dermatitis Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set (Studies KGAB, KGAC, KGAD and KGAA)

Abbreviation: PBO = Placebo; LEB = Lebrikizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 2 weeks; N = total number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies.

***a - A patient is TE ADA evaluable if there is at least one non-missing test result for lebrikizumab ADA for each of the baseline period and the postbaseline period.**
***b - Percentages are relative to the total number of TE ADA evaluable patients.**
***c - Percentages are relative to the number of evaluable patients who are TE-ADA positive.**
***d - Percentages are relative to the number of evaluable patients with ADA present at baseline.**

A TE ADA evaluable patient is considered to be TE ADA+ if the patient has at least one postbaseline titer that is a 4-fold or greater increase in titer from the baseline measurement (treatment-boosted). If the baseline result is ADA not present, then the patient is TE ADA+ if there is at least one postbaseline result of ADA present with a titer >= 1:20 (treatment-induced). A TE ADA evaluable patient is TE ADA inconclusive if 20% of the patient's postbaseline samples, drawn pre-dose, are ADA inconclusive and the patient is not otherwise TE ADA+. A TE ADA evaluable patient is TE ADA- if not TE ADA+ and not TE ADA inconclusive.

Note: Patients could be included in multiple treatment groups:
"LEB250Q2W Only" includes patients who only had Lebrikizumab 250mg Q2W treatment;
"LEB250Q2W/Q4W Only" includes patients who had lebrikizumab 250mg Q2W as initial treatment and lebrikizumab 250mg Q4W as maintenance treatment;
"PBO" includes patients who only had placebo treatment, as well as patients who had placebo treatment before receiving active treatment. Data is censored after patients receive active treatment.

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

ADA ダイナミクス

TE-ADA 初回発現までの期間

Q2W 群の TE-ADA 陽性例 28 例中 12 例（42.9%）では、レブリキズマブ初回投与から 16 週間以内に TE-ADA 陽性が認められた（ISI Appendix［第 5.3.5.3.8 項］Figure APP.2.5）。Q2W 群の TE-ADA 陽性例の過半数（28 例中 20 例［71.4%］）は、レブリキズマブ初回投与から 32 週間以内に TE-ADA 陽性が認められた。Q2W 群の 3 例（10.7%）では、投与期間中の最後に採取した試料で TE-ADA 陽性が認められた。

Q2W/Q4W 群の TE-ADA 陽性例 4 例中 3 例（75.0%）では、レブリキズマブ初回投与から 16 週間以内に TE-ADA 陽性が認められた。

プラセボ群の TE-ADA 陽性例では、全例でレブリキズマブ初回投与から 16 週間以内に TE-ADA 陽性が認められた。

TE-ADA の抗体価

Q2W 群の TE-ADA 陽性例のほとんど（28 例中 26 例、92.9%）は、投与期間を通じて最大抗体価が 1:160 以下であった（表 2.7.2.4-6）。Q2W 群で認められた最も高い抗体価は 1:640 で、1 例のみで報告された。

Q2W/Q4W 群の TE-ADA 陽性例でも、抗体価の分布は類似していた。治療誘発性 ADA 例 2 例は、いずれもベースライン後の最大抗体価が 1:20 であった。治療ブースト ADA 例 2 例の最大抗体価は、1:40 及び 1:160 であった（表 2.7.2.4-6、ISI appendix［第 5.3.5.3.8 項］Table App.2.1）。

プラセボのみ投与された TE-ADA 陽性被験者の最大抗体価は 1:40 であった（表 2.7.2.4-6）。

表 2.7.2.4-6　ベースライン及びベースライン後の ADA 発現状況及び抗体価分布（AD 導入期－維持期免疫原性解析セット）

Characterization of Baseline of Postbaseline ADA Status and Titer Distribution　　Page 1 of 2
Atopic Dermatitis Monotherapy and TCS Combination Modified Safety Population (Ph3)　　[redacted]
Induction and Maintenance (Weeks 0-52/56)　　PDPM
Atopic Dermatitis Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set (Studies KGAB, KGAC, KGAD and KGAA)

TE ADA Status	LEB250Q2W Only (N=844) n (%) [%]	LEB250Q2W/Q4W Only (N=147) n (%) [%]	PBO (N=352) n (%) [%]
TE ADA Evaluable *a, Nx	822 (100.)	145 (100.)	330 (100.)
Baseline ADA Assessment *b			
ADA Not Detected	750 (91.2)	131 (90.3)	300 (90.9)
Imputed as Titer 1:10	2 (0.2)	0	1 (0.3)
Titer 1:10	60 (7.3)	12 (8.3)	27 (8.2)
Titer 1:20	5 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.3)
Titer 1:40	1 (0.1)	1 (0.7)	0
Titer 1:80	3 (0.4)	0	0
Titer 1:160	0	0	0
Titer 1:320	0	0	0
Titer 1:640	0	0	0
Titer 1:1280	0	0	0
Titer 1:2560	1 (0.1)	0	1 (0.3)
TE ADA- *b	792 (96.4)	140 (96.6)	327 (99.1)
TE ADA Inconclusive *b	2 (0.2)	1 (0.7)	0
TE ADA+ *b, *c	28 (3.4) [100.]	4 (2.8) [100.]	3 (0.9) [100.]
Max Titer 1:20	13 (1.6) [46.4]	2 (1.4) [50.0]	1 (0.3) [33.3]
Max Titer 1:40	9 (1.1) [32.1]	1 (0.7) [25.0]	2 (0.6) [66.7]
Max Titer 1:80	2 (0.2) [7.1]	0	0
Max Titer 1:160	2 (0.2) [7.1]	1 (0.7) [25.0]	0
Max Titer 1:320	1 (0.1) [3.6]	0	0
Max Titer 1:640	1 (0.1) [3.6]	0	0
Max Titer 1:1280	0	0	0
Max Titer 1:2560	0	0	0

Abbreviation: PBO = Placebo; LEB = Lebrikizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 2 weeks; N = total number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Characterization of Baseline of Postbaseline ADA Status and Titer Distribution **Page 2 of 2**
Atopic Dermatitis Monotherapy and TCS Combination Modified Safety Population (Ph3) [redacted]
Induction and Maintenance (Weeks 0-52/56) **PDPM**
Atopic Dermatitis Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set (Studies KGAB, KGAC, KGAD and KGAA)

Abbreviation: PBO = Placebo; LEB = Lebrikizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 2 weeks; N = total number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies.

***a - A patient is TE ADA evaluable if there is at least one non-missing test result for lebrikizumab ADA for each of the baseline period and the postbaseline period.**
***b - Percentages are relative to the total number of TE ADA evaluable patients.**
***c - Percentages are relative to the number of evaluable patients who are TE-ADA positive.**

A TE ADA evaluable patient is considered to be TE ADA+ if the patient has at least one postbaseline titer that is a 4-fold or greater increase in titer from the baseline measurement (treatment-boosted). If the baseline result is ADA not present, then the patient is TE ADA+ if there is at least one postbaseline result of ADA present with a titer >= 1:20 (treatment-induced). A TE ADA evaluable patient is TE ADA inconclusive if 20% of the patient's postbaseline samples, drawn pre-dose, are ADA inconclusive and the patient is not otherwise TE ADA+. A TE ADA evaluable patient is TE ADA- if not TE ADA+ and not TE ADA inconclusive.

Note: Patients could be included in multiple treatment groups:
"LEB250Q2W Only" includes patients who only had Lebrikizumab 250mg Q2W treatment;
"LEB250Q2W/Q4W Only" includes patients who had lebrikizumab 250mg Q2W as initial treatment and lebrikizumab 250mg Q4W as maintenance treatment;
"PBO" includes patients who only had placebo treatment, as well as patients who had placebo treatment before receiving active treatment. Data is censored after patients receive active treatment.

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

2.7.2.4.1.3.1.1.2 AD レブリキズマブ投与群併合免疫原性解析セット

この解析セットは、KGAB、KGAC、KGAD、KGAE、及び KGAA 試験で、投与レジメンを問わずレブリキズマブを 1 回以上投与されたすべての被験者で構成された（第 2.7.2.4.1.2.3.1.1 項）。本解析セットは、レブリキズマブを投与された全 AD 患者の免疫原性を評価する目的で設定した。

ベースライン時点

レブリキズマブを投与された全 AD 患者のベースライン時点の免疫原性は、AD 導入期－維持期免疫原性解析セットと類似していた（表 2.7.2.4-7）。5 つの試験でレブリキズマブを投与された全被験者のうち 1272 例が TE-ADA 評価可能例に含まれ、ベースライン時点の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

- ADA 陽性：117 例（9.2%）
- NAb 陽性：57 例（4.5%）
- 抗体価の範囲：1:10～1:2560（中央値 1:10）

ベースライン時点の抗体価が 1:2560 であった 1 例で、投与期間に TE-ADA 陽性（治療ブースト）は認められなかった。本被験者の詳細は第 2.7.2.4.1.3.1.5 項に示す。その他の全被験者で、ベースライン時点の抗体価は 1:160 以下であった（ISI Appendix［第 5.3.5.3.8 項］Table App.2.2）。

ベースライン後の TE-ADA 及び NAb

全体として、レブリキズマブを投与された全 AD 患者の TE-ADA 及び NAb の発現割合は低く、AD 導入期－維持期免疫原性解析セットと類似していた（表 2.7.2.4-7）。5 つの試験でレブリキズマブを投与された TE-ADA 評価可能例の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

- TE-ADA 陽性：49 例（3.9%）
  - 治療誘発性 ADA：36 例（2.8%）
  - 治療ブースト ADA：13 例（1.0%）
- NAb 陽性：43 例（3.4%）
- TE-ADA 不確定：9 例（0.7%）

青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満）の部分集団解析では、免疫原性の発現割合は全体集団に類似していた（表 2.7.2.4-7）。

表 2.7.2.4-7　ADA の発現割合（AD レブリキズマブ投与群併合免疫原性解析セット、レブリキズマブ全投与期間+投与中止後の追跡期間）

Incidence of Anti-Drug Antibodies **Page 1 of 4**
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Modified Safety Population [redacted]
All Treatment Periods With Lebrikizumab Plus Off Lebrikizumab/no-Drug Follow-up Time **PDPM**
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Integrated Immunogenicity Analysis Set with New Immunogenicity Assay (KGAB, KGAC, KGAD, KGAA, KGAE)

Age category : Overall

Category	Any LEB (N=1308) n (%) [%]
Patients Evaluable for TE ADA *a	1272 (100.)
Evaluable Patients with ADA Present at Baseline *b	117 (9.2)
Median (range) of baseline titer	10.0 (10, 2560)
Neutralizing at Baseline *b, *d	57 (4.5) [48.7]
Patients with Postbaseline TE ADA Positive *b, *c	49 (3.9) [100.]
Median (range) of maximum postbaseline titer	40.0 (20, 640)
Treatment-Induced TE ADA+ *b, *c	36 (2.8) [73.5]
Treatment-Boosted TE ADA+ *b, *c	13 (1.0) [26.5]
Neutralizing Antibodies Present *b, *c	43 (3.4) [87.8]
Neutralizing Antibodies Inconclusive *b, *c	0
Patients with Postbaseline TE ADA Inconclusive *b	9 (0.7)

Abbreviation: LEB = Lebrikizumab; N = total number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies.

***a - A patient is TE ADA evaluable if there is at least one non-missing test result for lebrikizumab ADA for each of the baseline period and the postbaseline period.**
***b - Percentages are relative to the total number of TE ADA evaluable patients.**
***c - Percentages are relative to the number of evaluable patients who are TE-ADA positive.**
***d - Percentages are relative to the number of evaluable patients with ADA present at baseline.**

A TE ADA evaluable patient is considered to be TE ADA+ if the patient has at least one postbaseline titer that is a 4-fold or greater increase in titer from the baseline measurement (treatment-boosted). If the baseline result is ADA not present, then the patient is TE ADA+ if there is at least one postbaseline result of ADA present with a titer >= 1:20 (treatment-induced). A TE ADA evaluable patient is TE ADA inconclusive if 20% of the patient's postbaseline samples, drawn pre-dose, are ADA inconclusive and the patient is not otherwise TE ADA+. A TE ADA evaluable patient is TE ADA- if not TE ADA+ and not TE ADA inconclusive.

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Incidence of Anti-Drug Antibodies **Page 2 of 4**
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Modified Safety Population [redacted]
All Treatment Periods With Lebrikizumab Plus Off Lebrikizumab/no-Drug Follow-up Time **PDPM**
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Integrated Immunogenicity Analysis Set with New Immunogenicity Assay (KGAB, KGAC, KGAD, KGAA, KGAE)

Age category : Overall

Category	Any LEB (N=1308) n (%) [%]
Patients with Postbaseline TE ADA Negative *b	**1214 (95.4)**

Abbreviation: LEB = Lebrikizumab; N = total number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies.

***a - A patient is TE ADA evaluable if there is at least one non-missing test result for lebrikizumab ADA for each of the baseline period and the postbaseline period.**
***b - Percentages are relative to the total number of TE ADA evaluable patients.**
***c - Percentages are relative to the number of evaluable patients who are TE-ADA positive.**
***d - Percentages are relative to the number of evaluable patients with ADA present at baseline.**

A TE ADA evaluable patient is considered to be TE ADA+ if the patient has at least one postbaseline titer that is a 4-fold or greater increase in titer from the baseline measurement (treatment-boosted). If the baseline result is ADA not present, then the patient is TE ADA+ if there is at least one postbaseline result of ADA present with a titer >= 1:20 (treatment-induced). A TE ADA evaluable patient is TE ADA inconclusive if 20% of the patient's postbaseline samples, drawn pre-dose, are ADA inconclusive and the patient is not otherwise TE ADA+. A TE ADA evaluable patient is TE ADA- if not TE ADA+ and not TE ADA inconclusive.

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Incidence of Anti-Drug Antibodies **Page 3 of 4**
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Modified Safety Population [redacted]
All Treatment Periods With Lebrikizumab Plus Off Lebrikizumab/no-Drug Follow-up Time **PDPM**
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Integrated Immunogenicity Analysis Set with New Immunogenicity Assay (KGAB, KGAC, KGAD, KGAA, KGAE)

Age category : Adolescents [12-<18] years

Category	Any LEB (N=372) n (%) [%]
Patients Evaluable for TE ADA *a	359 (100.)
Evaluable Patients with ADA Present at Baseline *b	37 (10.3)
Median (range) of baseline titer	10.0 (10, 160)
Neutralizing at Baseline *b, *d	16 (4.5) [43.2]
Patients with Postbaseline TE ADA Positive *b, *c	13 (3.6) [100.]
Median (range) of maximum postbaseline titer	40.0 (20, 320)
Treatment-Induced TE ADA+ *b, *c	8 (2.2) [61.5]
Treatment-Boosted TE ADA+ *b, *c	5 (1.4) [38.5]
Neutralizing Antibodies Present *b, *c	11 (3.1) [84.6]
Neutralizing Antibodies Inconclusive *b, *c	0
Patients with Postbaseline TE ADA Inconclusive *b	5 (1.4)

Abbreviation: LEB = Lebrikizumab; N = total number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies.

***a - A patient is TE ADA evaluable if there is at least one non-missing test result for lebrikizumab ADA for each of the baseline period and the postbaseline period.**
***b - Percentages are relative to the total number of TE ADA evaluable patients.**
***c - Percentages are relative to the number of evaluable patients who are TE-ADA positive.**
***d - Percentages are relative to the number of evaluable patients with ADA present at baseline.**

A TE ADA evaluable patient is considered to be TE ADA+ if the patient has at least one postbaseline titer that is a 4-fold or greater increase in titer from the baseline measurement (treatment-boosted). If the baseline result is ADA not present, then the patient is TE ADA+ if there is at least one postbaseline result of ADA present with a titer >= 1:20 (treatment-induced). A TE ADA evaluable patient is TE ADA inconclusive if 20% of the patient's postbaseline samples, drawn pre-dose, are ADA inconclusive and the patient is not otherwise TE ADA+. A TE ADA evaluable patient is TE ADA- if not TE ADA+ and not TE ADA inconclusive.

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Incidence of Anti-Drug Antibodies **Page 4 of 4**
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Modified Safety Population [redacted]
All Treatment Periods With Lebrikizumab Plus Off Lebrikizumab/no-Drug Follow-up Time **PDPM**
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Integrated Immunogenicity Analysis Set with New Immunogenicity Assay (KGAB, KGAC, KGAD, KGAA, KGAE)

Age category : Adolescents [12-<18] years

Category	Any LEB (N=372) n (%) [%]
Patients with Postbaseline TE ADA Negative *b	341 (95.0)

Abbreviation: LEB = Lebrikizumab; N = total number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies.

***a - A patient is TE ADA evaluable if there is at least one non-missing test result for lebrikizumab ADA for each of the baseline period and the postbaseline period.**
***b - Percentages are relative to the total number of TE ADA evaluable patients.**
***c - Percentages are relative to the number of evaluable patients who are TE-ADA positive.**
***d - Percentages are relative to the number of evaluable patients with ADA present at baseline.**

A TE ADA evaluable patient is considered to be TE ADA+ if the patient has at least one postbaseline titer that is a 4-fold or greater increase in titer from the baseline measurement (treatment-boosted). If the baseline result is ADA not present, then the patient is TE ADA+ if there is at least one postbaseline result of ADA present with a titer >= 1:20 (treatment-induced). A TE ADA evaluable patient is TE ADA inconclusive if 20% of the patient's postbaseline samples, drawn pre-dose, are ADA inconclusive and the patient is not otherwise TE ADA+. A TE ADA evaluable patient is TE ADA- if not TE ADA+ and not TE ADA inconclusive.

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

ADA ダイナミクス

TE-ADA 初回発現までの期間

TE-ADA 陽性例 49 例中 17 例（34.7%）では、レブリキズマブ初回投与から 16 週間以内に TE-ADA 陽性が認められた（ISI Appendix［第 5.3.5.3.8 項］Figure APP.2.6）。TE-ADA 陽性例の過半数（49 例中 31 例［63.3%］）は、レブリキズマブ初回投与から 32 週間以内に TE-ADA 陽性が認められた。10 例（20.4%）は、投与期間中の最後に採取した試料で TE-ADA 陽性が認められた。

TE-ADA の抗体価

ほとんどの TE-ADA 陽性例（49 例中 46 例、93.9%）は、投与期間を通じて最大抗体価が 1:160 以下であった（表 2.7.2.4-8）。最も高い抗体価は 1:640 であり、1 例のみで報告された。治療ブースト ADA の全例が、ベースライン後の最大抗体価 1:160 以下であった。

表 2.7.2.4-8　ベースライン及びベースライン後の ADA 発現状況及び抗体価分布（AD レブリキズマブ投与群併合免疫原性解析セット、レブリキズマブ全投与期間+投与中止後の追跡期間）

Characterization of Baseline of Postbaseline ADA Status and Titer Distribution　　Page 1 of 2
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Modified Safety Population - TE ADA Evaluable Patients　　[redacted]
All Treatment Periods With Lebrikizumab Plus Off Lebrikizumab/no-Drug Follow-up Time　　PDPM
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Integrated Immunogenicity Analysis Set with New Immunogenicity Assay
(KGAB, KGAC, KGAD, KGAA, KGAE)

TE ADA Status	Any LEB (N=1308) n (%) [%]
TE ADA Evaluable *a, Nx	1272 (100.)
Baseline ADA Assessment *b	
ADA Not Detected	1155 (90.8)
Imputed as Titer 1:10	2 (0.2)
Titer 1:10	93 (7.3)
Titer 1:20	11 (0.9)
Titer 1:40	5 (0.4)
Titer 1:80	4 (0.3)
Titer 1:160	1 (0.1)
Titer 1:320	0
Titer 1:640	0
Titer 1:1280	0
Titer 1:2560	1 (0.1)
TE ADA- *b	1214 (95.4)
TE ADA Inconclusive *b	9 (0.7)
TE ADA+ *b, *c	49 (3.9) [100.]
Max Titer 1:20	19 (1.5) [38.8]
Max Titer 1:40	17 (1.3) [34.7]
Max Titer 1:80	4 (0.3) [8.2]
Max Titer 1:160	6 (0.5) [12.2]
Max Titer 1:320	2 (0.2) [4.1]
Max Titer 1:640	1 (0.1) [2.0]
Max Titer 1:1280	0
Max Titer 1:2560	0

Abbreviation: LEB = Lebrikizumab; N = total number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: [redacted]

Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Characterization of Baseline of Postbaseline ADA Status and Titer Distribution **Page 2 of 2**
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Modified Safety Population - TE ADA Evaluable Patients [redacted]
All Treatment Periods With Lebrikizumab Plus Off Lebrikizumab/no-Drug Follow-up Time **PDPM**
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Integrated Immunogenicity Analysis Set with New Immunogenicity Assay (KGAB, KGAC, KGAD, KGAA, KGAE)

Abbreviation: LEB = Lebrikizumab; N = total number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies.

***a - A patient is TE ADA evaluable if there is at least one non-missing test result for lebrikizumab ADA for each of the baseline period and the postbaseline period.**
***b - Percentages are relative to the total number of TE ADA evaluable patients.**
***c - Percentages are relative to the number of evaluable patients who are TE-ADA positive.**

A TE ADA evaluable patient is considered to be TE ADA+ if the patient has at least one postbaseline titer that is a 4-fold or greater increase in titer from the baseline measurement (treatment-boosted). If the baseline result is ADA not present, then the patient is TE ADA+ if there is at least one postbaseline result of ADA present with a titer >= 1:20 (treatment-induced). A TE ADA evaluable patient is TE ADA inconclusive if 20% of the patient's postbaseline samples, drawn pre-dose, are ADA inconclusive and the patient is not otherwise TE ADA+. A TE ADA evaluable patient is TE ADA- if not TE ADA+ and not TE ADA inconclusive.

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

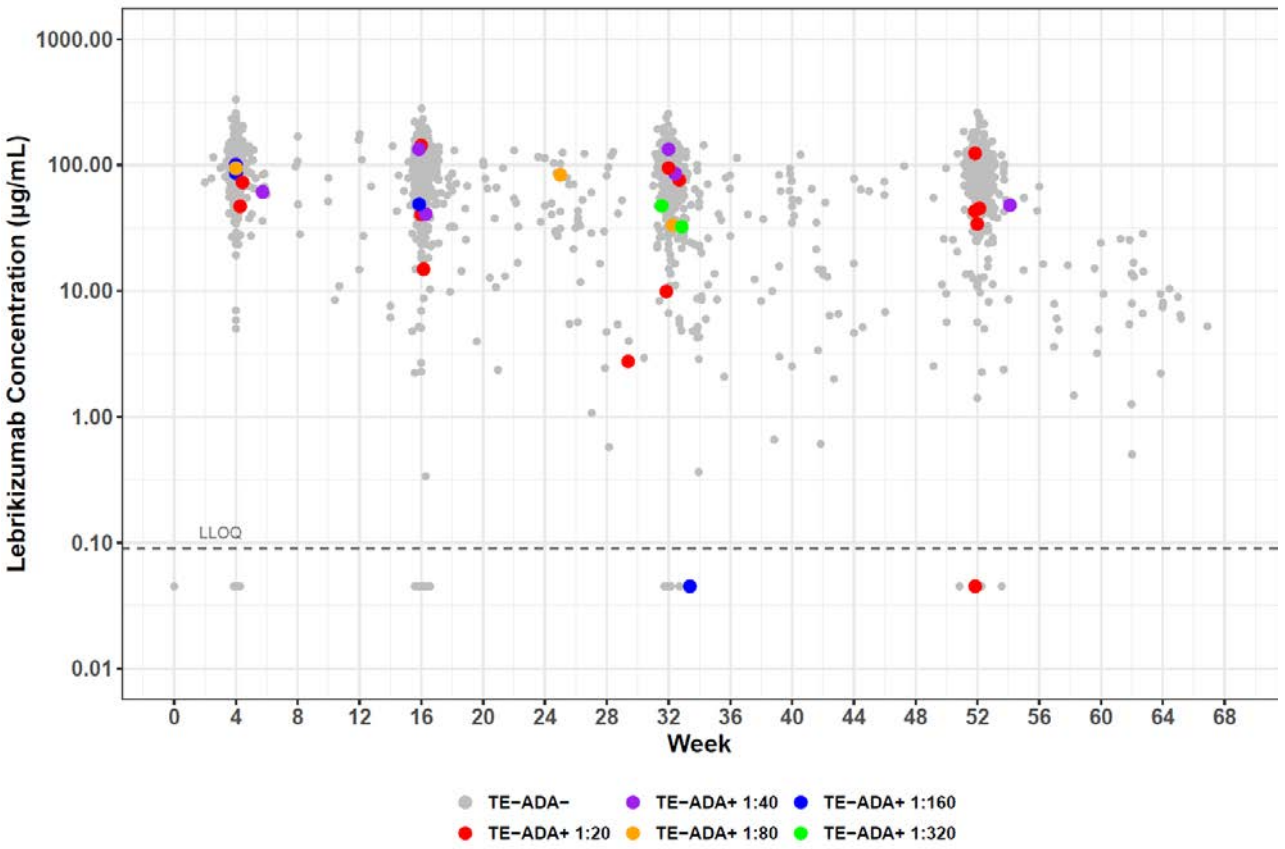
2.7.2.4.1.3.1.2　　PK に対する免疫原性の影響

TE-ADA 及びレブリキズマブ曝露量を視覚的に評価した結果、全体として、TE-ADA 陽性例及び TE-ADA 陰性例のレブリキズマブ曝露量は一貫していた。

Q2W 投与後の PK に対する免疫原性の影響の評価には、AD Q2W PK 導入期－維持期併合免疫原性解析セットを用い、Q2W 投与を受けた被験者の 0～52 週時のデータを要約した。これらの視覚的な解析は、4 つの第 3 相試験（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAE 試験）の併合データを用いて実施した。

4 つの第 3 相試験から得られたレブリキズマブのトラフ濃度及び免疫原性データを用いて、免疫原性の抗体価とレブリキズマブ濃度の関連を視覚的に評価した。TE-ADA 陽性試料の大部分は NAb も陽性であった。したがって視覚的な評価は TE-ADA 陽性の結果及びその抗体価に焦点を当てた。

4 試験の Q2W 群を対象とした、各時点の抗体価に基づき分類された TE-ADA 陽性試料のレブリキズマブ濃度の散布図を図 2.7.2.4-2 に示す。Q2W 投与を受けた TE-ADA 陽性例の全例で、ADA 抗体価は 1:320 以下であった。TE-ADA 陽性例のレブリキズマブ曝露量は、TE-ADA 陰性例の曝露量と一貫していた。



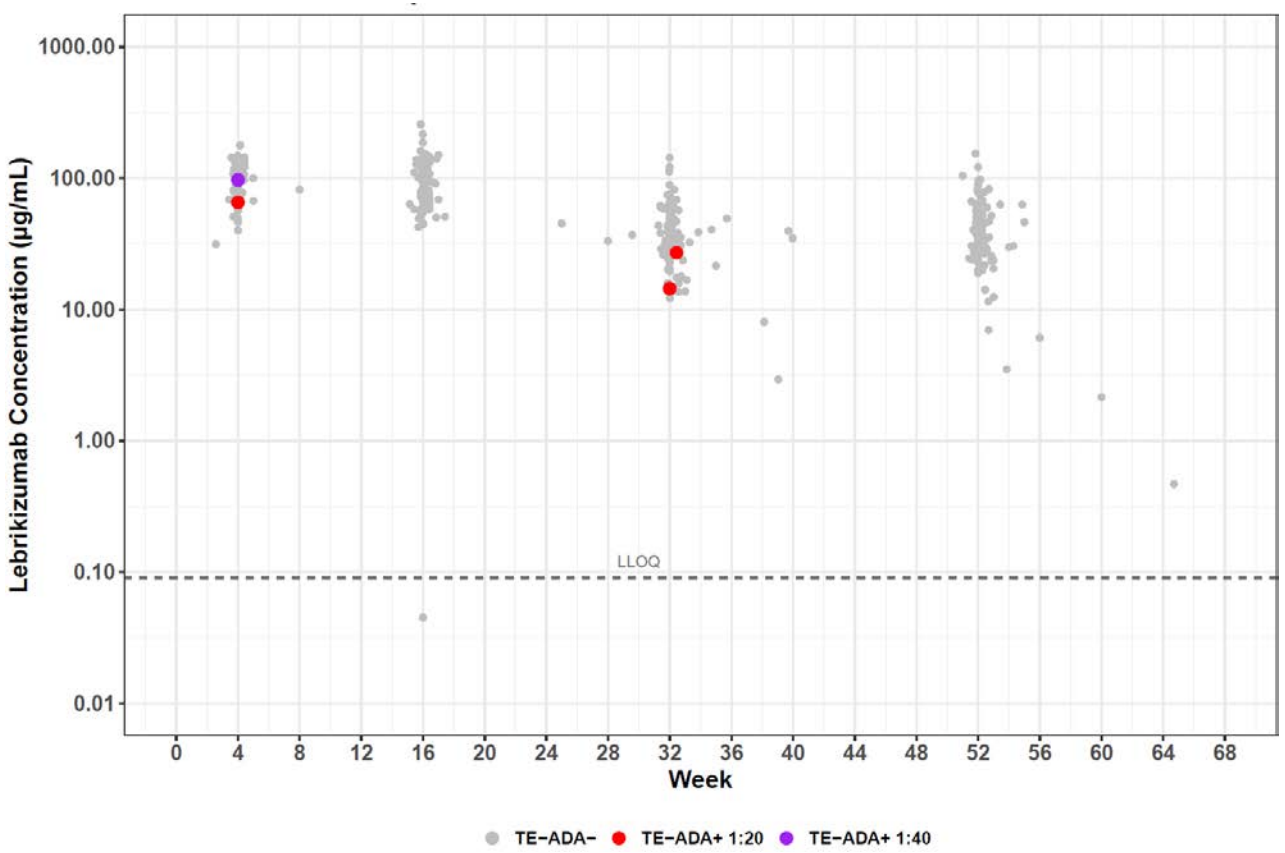
Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantitation of the lebrikizumab bioanalytical assay; PK = pharmacokinetics; Q2W = every 2 weeks; SC = subcutaneous; TE ADA = treatment-emergent anti-drug antibodies.
Note: Individual dots represent individual PK samples. The horizontal dashed line represents the LLOQ value (0.09µg/mL) reported from bioanalytical results.

図 2.7.2.4-2　KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAE 試験での 250 mg Q2W 皮下投与後の血清中レブリキズマブ濃度と TE-ADA 発現状況及び抗体価（0～52 週時［導入期+維持期及び非盲検エスケープ群］）

Q4W 投与後の PK に対する免疫原性の影響の評価には、AD Q4W PK 導入期－維持期併合免疫原性解析セットを用い、維持期に Q4W 投与を受けた被験者の 0～16 週時（Q2W 投与）及び 16～52 週時（Q4W 投与）のデータを要約した。これらの視覚的な解析は、維持期に Q4W 投与を含む 2 つの第 3 相試験（KGAB 及び KGAC 試験）の併合データを用いて実施した。

2 試験から得られたレブリキズマブのトラフ濃度及び免疫原性データを用いて、免疫原性の抗体価とレブリキズマブ濃度の関連を視覚的に評価した。各時点の抗体価に基づき分類された TE-ADA 陽性試料のレブリキズマブ濃度の散布図を図 2.7.2.4-3 に示す。

TE-ADA 陽性例の全例で、ADA 抗体価は 1:40 以下であった。TE-ADA 陽性例のレブリキズマブ曝露量は、TE-ADA 陰性例の曝露量と一貫していた。



Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantitation of the lebrikizumab bioanalytical assay; PK = pharmacokinetics; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE ADA = treatment-emergent anti-drug antibodies.
Note: Individual dots represent individual PK samples. The horizontal dashed line represents the LLOQ value (0.09µg/mL) reported from bioanalytical results.

図 2.7.2.4-3　KGAB 及び KGAC 試験での 250 mg Q2W（0～16 週時）及び Q4W（16～52 週時、維持期）皮下投与後の血清中レブリキズマブ濃度と TE-ADA 発現状況及び抗体価

2.7.2.4.1.3.1.3　有効性に対する免疫原性の影響

レブリキズマブの主要評価に揃えて、有効性と ADA の関連性の評価には、KGAB 及び KGAC 試験の導入期+維持期の併合データで構成される AD modified 維持期主要併合解析セット（第 2.7.2.4.1.2.3.1.1 項）を用いた。

AD modified 維持期主要併合解析セットの被験者は、導入期の最初に Q2W 群に無作為化された後、16 週時にレスポンダーと評価され、Q2W 群、Q4W 群、又はプラセボ群のいずれかに再無作為化された。

52 週時の IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者の割合に対する免疫原性の影響を表 2.7.2.4-9 に要約した。AD modified 維持期主要併合解析セットの TE-ADA 陽性例又は TE-ADA 陰性例の被験者を対象として、IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者の割合を指標とした 52 週時の有効性の治療反応を解析した。抗体価が有効性に与える影響は、各投与群の抗体価分類別に集計して評価した。

16 週時に Q2W 群でレスポンダーであった被験者では、導入期又は維持期のいずれかの時点で TE-ADA 陽性となった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、表 2.7.2.4-9 に示したとおり、EASI-75 又は IGA 0,1 のいずれでも、TE-ADA 陽性又は高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 及び抗体価と治療効果の関連性は確認されなかったが、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。

表 2.7.2.4-9　TE-ADA の発現状況又は最大抗体価別の EASI-75 又は IGA 0,1 を指標とした 52 週時の有効性の治療反応（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）（AD modified 維持期主要併合解析セットの TE-ADA 評価可能例）
（KGAB 及び KGAC 試験、導入期+維持期）

Treatment: Leb Res/PBO

ADA Status category	n (%)	EASI75	IGA(0,1)
Patients Evaluable for TE ADA in Leb Res/PBO	60 (100)	64.7% (39/60)	46.0% (28/60)
TE ADA-	56 (93.3)	64.1% (36/56)	45.6% (26/56)
TE ADA+	4 (6.7)	73.0% (3/4)	52.0% (2/4)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:40	58 (96.7)	63.5% (37/58)	44.1% (26/58)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:40	2 (3.3)	100.0% (2/2)	100.0% (2/2)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:80	59 (98.3)	64.1% (38/59)	45.1% (27/59)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:80	1 (1.7)	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:160	59 (98.3)	64.1% (38/59)	45.1% (27/59)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:160	1 (1.7)	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:320	59 (98.3)	64.1% (38/59)	45.1% (27/59)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:320	1 (1.7)	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:640	59 (98.3)	64.1% (38/59)	45.1% (27/59)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:640	1 (1.7)	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)

Abbreviations: PBO = Placebo; LEB = Lebrikizumab; Res = Responder; Q2W= every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI75 = greater than or equal to 75% Improvement in EASI score from baseline; IGA(0,1) = Investigator Global Assessment score 0 (clear) or 1 (almost clear); TE-ADA = Treatment-emergent anti-drug antibody; n = number of patients in the specified category.

See complete footnote on last page of the output

EASI-75 and IGA (0, 1) with 2 Point Improvement Response Rates at Week 52 by TE ADA Status or Maximum Titer **Page 2 of 4**
Maintenance Primary Estimand (Hybrid), Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation (MCMC-MI) [redacted]
Pooled Modified Maintenance Primary Population Who are TE ADA Evaluable **PDPM**
J2T-DM-KGAB/J2T-DM-KGAC - Combined Induction and Maintenance Periods

Treatment: Leb Res/Leb250Q4W

ADA Status category	n (%)	EASI75	IGA(0,1)
Patients Evaluable for TE ADA in Leb Res/Leb250Q4W	116 (100)	82.4% (96/116)	65.7% (76/116)
TE ADA-	113 (97.4)	81.9% (93/113)	64.8% (73/113)
TE ADA+	2 (1.7)	100.0% (2/2)	100.0% (2/2)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:40	114 (98.3)	82.1% (94/114)	65.1% (74/114)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:40	1 (0.9)	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:80	115 (99.1)	82.2% (95/115)	65.4% (75/115)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:80	0		
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:160	115 (99.1)	82.2% (95/115)	65.4% (75/115)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:160	0		
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:320	115 (99.1)	82.2% (95/115)	65.4% (75/115)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:320	0		
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:640	115 (99.1)	82.2% (95/115)	65.4% (75/115)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:640	0		

Abbreviations: PBO = Placebo; LEB = Lebrikizumab; Res = Responder; Q2W= every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI75 = greater than or equal to 75% Improvement in EASI score from baseline; IGA(0,1) = Investigator Global Assessment score 0 (clear) or 1 (almost clear); TE-ADA = Treatment-emergent anti-drug antibody; n = number of patients in the specified category.

See complete footnote on last page of the output

EASI-75 and IGA (0, 1) with 2 Point Improvement Response Rates at Week 52 by TE ADA Status or Maximum Titer **Page 3 of 4**
Maintenance Primary Estimand (Hybrid), Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation (MCMC-MI) [redacted]
Pooled Modified Maintenance Primary Population Who are TE ADA Evaluable **PDPM**
J2T-DM-KGAB/J2T-DM-KGAC - Combined Induction and Maintenance Periods

Treatment: Leb Res/Leb250Q2W

ADA Status category	n (%)	EASI75	IGA(0,1)
Patients Evaluable for TE ADA in Leb Res/Leb250Q2W	113 (100)	78.4% (89/113)	62.9% (71/113)
TE ADA-	107 (94.7)	77.2% (83/107)	61.8% (66/107)
TE ADA+	5 (4.4)	100.0% (5/5)	80.0% (4/5)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:40	109 (96.5)	77.6% (85/109)	62.5% (68/109)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:40	3 (2.7)	100.0% (3/3)	66.7% (2/3)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:80	111 (98.2)	78.0% (87/111)	62.3% (69/111)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:80	1 (0.9)	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:160	111 (98.2)	78.0% (87/111)	62.3% (69/111)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:160	1 (0.9)	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:320	112 (99.1)	78.2% (88/112)	62.6% (70/112)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:320	0		
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:640	112 (99.1)	78.2% (88/112)	62.6% (70/112)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:640	0		

Abbreviations: PBO = Placebo; LEB = Lebrikizumab; Res = Responder; Q2W= every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI75 = greater than or equal to 75% Improvement in EASI score from baseline; IGA(0,1) = Investigator Global Assessment score 0 (clear) or 1 (almost clear); TE-ADA = Treatment-emergent anti-drug antibody; n = number of patients in the specified category.

See complete footnote on last page of the output

EASI-75 and IGA (0, 1) with 2 Point Improvement Response Rates at Week 52 by TE ADA Status or Maximum Titer **Page 4 of 4**
Maintenance Primary Estimand (Hybrid), Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation (MCMC-MI) [redacted]
Pooled Modified Maintenance Primary Population Who are TE ADA Evaluable **PDPM**
J2T-DM-KGAB/J2T-DM-KGAC - Combined Induction and Maintenance Periods

---

Abbreviations: PBO = Placebo; LEB = Lebrikizumab; Res = Responder; Q2W= every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI75 = greater than or equal to 75% Improvement in EASI score from baseline; IGA(0,1) = Investigator Global Assessment score 0 (clear) or 1 (almost clear); TE-ADA = Treatment-emergent anti-drug antibody; n = number of patients in the specified category.

Notes: Baseline is defined as the last available value before the first injection during Induction Period.
For each treatment group, the topline summary includes all TE ADA evaluable patients. Subsequent categories are restricted to patients who were either TE ADA- or TE ADA+. One participant in Leb Res/Leb250Q4W and one in Leb Res/Leb250Q2W evaluable for TE ADA were postbaseline TE ADA inconclusive.

Patients who received systemic rescue medication, discontinued treatment due to lack of efficacy, or transferred to escape arm had values set to their baseline value subsequent to this time through Week 52; patients who received topical rescue medication or discontinued treatment due to other reasons had values set to missing; MCMC-MI was used to handle the remaining missing data. The analysis results were combined across all multiply imputed datasets using SAS PROC MIANALYZE."

A TE ADA evaluable patient is considered to be TE ADA+ if the patient has at least one postbaseline titer that is a 4-fold or greater increase in titer from the baseline measurement (treatment-boosted). If the baseline result is ADA not present, then the patient is TE ADA+ if there is at least one postbaseline result of ADA present with a titer >= 1:20 (treatment-induced). A TE ADA evaluable patient is TE ADA inconclusive if 20% of the patient's postbaseline samples, drawn pre-dose, are ADA inconclusive and the patient is not otherwise TE ADA+. A TE ADA evaluable patient is TE ADA- if not TE ADA+ and not TE ADA inconclusive.

2.7.2.4.1.3.1.4 安全性に対する免疫原性の影響

安全性解析では、AD 導入期－維持期免疫原性解析セット（第 2.7.2.4.1.2.3.1.1 項）を用いて、過敏症反応及び注射部位反応の発現割合を TE-ADA 陰性例と陽性例で比較した。全体として、TE-ADA 陰性例と TE-ADA 陽性例の間で、過敏症反応又は注射部位反応の発現割合に臨床的に意義のある差は認められなかった。

狭域及び広域の全検索用語を用いた過敏症反応の発現割合は、Q2W 群では TE-ADA 陰性例（792 例中 208 例、26.3%）と陽性例（28 例中 7 例、25.0%）で類似していた。狭域用語のみ用いた過敏症反応の発現割合は、TE-ADA 陽性例（28 例中 4 例、14.3%）と比較して TE-ADA 陰性例（792 例中 138 例、17.4%）で数値的に高かった（ISI Appendix［第 5.3.5.3.8 項］Table App.2.3）。Q2W/Q4W 群では、過敏症反応（狭域及び広域用語）は TE-ADA 陽性例には報告されず、TE-ADA 陰性例 140 例中 35 例（25.0%）に報告された。プラセボ群の結果も、これらの結果に類似していた。

MedDRA HLT「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（ISI Appendix［第 5.3.5.3.8 項］Table App.2.4）。Q2W 群の TE-ADA 陽性例では、注射部位反応の発現割合はプラセボ群と比較して高かったが、全体として 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。Q2W/Q4W 群及びプラセボ群では、TE-ADA 陽性例で注射部位反応は認められなかったのに対し、TE-ADA 陰性例で Q2W/Q4W 群の 140 例中 3 例（2.1%）、プラセボ群の 327 例中 5 例（1.5%）が注射部位反応を発現した。

2.7.2.4.1.3.1.5 既存の ADA による影響

免疫原性解析では、すべての被験者で、レブリキズマブの初回投与を受けた時期に関わらず、試験開始時点で採取されたベースライン試料をベースライン評価とした。レブリキズマブを 1 回以上投与されたすべての評価可能例で、ベースライン時点で 117 例（9.2%）に ADA が検出され、57 例（4.5%）が NAb 陽性であった（表 2.7.2.4-7）。2 例で抗体価 1:2560 又は 1:160 がそれぞれ認められ、その他の全被験者でベースライン時点の抗体価は 1:80 以下であった（ISI Appendix［第 5.3.5.3.8 項］Table App.2.2）。

ベースライン時点の抗体価が 1:2560 であった 1 例は、KGAC 試験で最初にプラセボ群に無作為割付され、16 週時に Q2W 投与を開始し、その後長期継続試験である KGAA 試験に移行して投与を継続した。本被験者の抗体価は、393 日目（KGAA 試験の 4 週時）の ADA 最終評価まで各評価時点で 1:2560 のまま維持され、TE-ADA 陽性（治療ブースト ADA）は認められなかった。

本被験者で記録された有害事象は、KGAC 試験の 48 日目（約 7 週時）に発現したアレルギー性鼻炎のみであった。プラセボ投与期間中は、本被験者は IGA 0,1 又は EASI-75 のいずれも達成しなかった。KGAC 試験の 24 週時（Q2W 投与開始後）及び以降の全評価時点で本被験者は EASI-75 を達成したが、IGA 0,1 は達成しなかった。レブリキズマブのトラフ濃度は全体集団の濃度と一貫していた。

ベースライン時点の抗体価が 1:160 であった 1 例は KGAE 試験の 4 週時に中止した。最終来院時の ADA の結果は陰性であった。

PK 解析（図 2.7.2.4-2）で示されたとおり、全体集団では、ベースライン時点の ADA の抗体価の程度はレブリキズマブ濃度の変動に影響を与えないと考えられた。

ベースライン時点の抗体価の程度を考慮すると、第 3 相試験を通して、ベースライン時点の ADA はレブリキズマブの PK、有効性、又は安全性に影響を与えなかったと考えられる。

2.7.2.4.1.3.2　国内第 3 相 KGAL 試験

第 2.7.2.4.1.3.2.1 項から第 2.7.2.4.1.3.2.5 項では、特に断りのない限り、全被験者の 52 週時の測定値が含まれる 2022 年 7 月 [redacted] 日カットオフの結果を示す。第 2.7.2.4.1.3.2.6 項では、全被験者の 68 週時の測定値が含まれる 2023 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフの結果を示す。

2.7.2.4.1.3.2.1　免疫原性の発現割合

ベースライン時点

KGAL 試験の全レブリキズマブ安全性集団のベースライン時点の免疫原性は、海外第 3 相試験の AD レブリキズマブ投与群併合免疫原性解析セット（第 2.7.2.4.1.3.1.1.2 項）と同様であった。全体的に ADA 及び NAb の発現割合は低く、抗体価も低かった（表 2.7.2.4-10）。

レブリキズマブが投与された被験者のうち、TE-ADA の評価が可能であった被験者は 275 例であった。ADA 陽性及び NAb 陽性の被験者数、並びに抗体価の範囲は以下のとおりであった。

- ADA 陽性：15 例（5.5%）
- NAb 陽性：11 例（4.0%）
- 抗体価の範囲：1:10～1:20480（中央値 1:10）

ベースライン時点の抗体価が 1:20480 であった 1 例に、TE-ADA 陽性（治療ブースト ADA）は認められなかった。その他の全被験者で、ベースライン時点の抗体価は 1:80 以下であった。

表 2.7.2.4-10　免疫原性の発現割合（導入期－維持期+追跡期間の全レブリキズマブ安全性集団、KGAL 試験［52 週］）

Category	Any Lebrikizumab (N=276) n (%) [%]
Patients Evaluable for TE ADA *a	275 (100)
Evaluable Patients with ADA Present at Baseline *b	15 (5.5)
Median (range) of maximum baseline titer	10 (10, 20480)
Neutralizing at Baseline *b	11 (4.0)
Patients with Postbaseline TE ADA Positive *b	8 (2.9) [100]
Median (range) of maximum postbaseline titer	20 (20, 40)
Treatment-Induced TE ADA+ *b, *c	8 (2.9) [100]
Treatment-Boosted TE ADA+ *b, *c	0
Neutralizing Antibodies Present *b, *c	8 (2.9) [100]
Neutralizing Antibodies Inconclusive *b, *c	0
Patients with Postbaseline TE ADA Inconclusive *b	9 (3.3)
Patients with Postbaseline TE ADA Negative *b	258 (93.8)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category;
TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies.

*a - A patient is TE ADA evaluable if there is at least one non-missing test result for lebrikizumab ADA for each of the baseline period and the postbaseline period.
*b - Percentages are relative to the total number of TE ADA evaluable patients.
*c - Percentages are relative to the number of evaluable patients who are TE-ADA positive.

A TE ADA evaluable patient is considered to be TE ADA+ if the patient has at least one postbaseline titer that is a 4-fold or greater increase in titer from the baseline measurement (treatment-boosted). If the baseline result is ADA not present, then the patient is TE ADA+ if there is at least one postbaseline result of ADA present with a titer >= 1:20 (treatment-induced). A TE ADA evaluable patient is TE ADA inconclusive if 20% of the patient's postbaseline samples, drawn pre-dose, are ADA inconclusive and the patientis not otherwise TE ADA+. A TE ADA evaluable patient is TE ADA- if not TE ADA+ and not TE ADA inconclusive.

ベースライン後の TE-ADA 及び NAb

KGAL 試験の全レブリキズマブ安全性集団の免疫原性について、全体的に TE-ADA 及び NAb の発現割合は低く、抗体価も低かった（表 2.7.2.4-10）。また、海外第 3 相試験の併合解析データセットを用いた解析結果と同様であった（第 2.7.2.4.1.3.1.1.2 項）。

- TE-ADA 陽性：8 例（2.9%）
  - 治療誘発性 ADA：8 例
  - 治療ブースト ADA：0 例
- NAb 陽性：8 例（2.9%）
- TE-ADA 不確定：9 例（3.3%）

TE-ADA 陽性となった被験者は、いずれも最大抗体価が 1:40 以下であった。

導入期の安全性解析対象集団を対象とした解析の結果は、TE-ADA の発現割合はいずれの投与群でも低く（表 2.7.2.5-7）、TE-ADA 及び NAb の発現割合、並びにベースライン後の最大抗体価はプラセボ群とレブリキズマブ群で同程度であった。Q2W 群の 4 例（3.3%）が TE-ADA 不確定であった。各群の TE-ADA 陽性被験者数は以下のとおりであった。

- Q2W 群：1 例（0.8%）
- Q4W 群：2 例（2.5%）
- プラセボ群：1 例（1.2%）

導入期－維持期の維持主要集団を対象とした解析の結果、TE-ADA の発現割合はいずれの投与群でも低かった（表 2.7.2.5-8）。TE-ADA 不確定の被験者はいなかった。各群の TE-ADA 陽性被験者数は以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W 群：0 例
- Q2W/Q4W 群：0 例
- Q4W/Q4W 群：3 例（7.9%）

併合解析と正確に比較するために、52 週までの導入期－維持期の維持主要集団でも同様に集計した（KGAL 試験 治験総括報告書 Table KGAL.5.48）。KGAL 試験の免疫原性発現割合は、海外第 3 相試験の AD 導入期－維持期免疫原性解析セット（第 2.7.2.4.1.3.1.1.1 項）と同様であった。TE-ADA 不確定の被験者はいなかった。各群の TE-ADA 陽性被験者数は以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W 群：0 例
- Q2W/Q4W 群：0 例
- Q4W/Q4W 群：2 例（5.3%）

レブリキズマブ投与群全体の TE-ADA の発現割合は 1.9%（103 例中 2 例）であった。

2.7.2.4.1.3.2.2 PK に対する免疫原性の影響

TE-ADA 及びレブリキズマブ曝露量を視覚的に評価した結果、全体として、TE-ADA 陽性例と TE-ADA 陰性例のレブリキズマブ曝露量は一貫していた。

抗体価とレブリキズマブ濃度の関係を、KGAL 試験のレブリキズマブのトラフ濃度及び免疫原性データを用いて図示した。TE-ADA 陽性試料の大部分は NAb も陽性であったため、視覚的な

評価は TE-ADA 陽性の結果及びその抗体価を用いて実施した（図 2.7.2.5-1、図 2.7.2.5-2、図 2.7.2.5-3、図 2.7.2.5-4）。

2.7.2.4.1.3.2.3 有効性に対する免疫原性の影響

導入期－維持期（52 週時まで）に TE-ADA 陽性となった被験者は、Q2W/Q4W 群で 33 例中 0 例、Q2W/Q2W 群で 32 例中 0 例、及び Q4W/Q4W 群で 38 例中 2 例（5.3%）であった。TE-ADA 陽性被験者が少ないため、有効性に対する免疫原性の影響を評価することはできなかった。レブリキズマブを投与された被験者での TE-ADA の発現割合及び抗体価が低く、TE-ADA 陽性例と TE-ADA 陰性例のレブリキズマブ曝露量が一貫していることから、免疫原性により有効性が低下するリスクは低いと考えられる。

2.7.2.4.1.3.2.4 安全性に対する免疫原性の影響

導入期－維持期（68 週時まで）に TE-ADA 陽性となった被験者 3 例に過敏症反応や注射部位反応は認められなかった（表 2.7.2.5-9、表 2.7.2.5-10）。

全レブリキズマブ安全性集団で、レブリキズマブが投与された評価可能な被験者のうち、狭域及び広域の全検索用語を用いた過敏症反応の発現割合は、TE-ADA 陽性被験者では 50.0%（8 例中 4 例）及び TE-ADA 陰性被験者では 36.4%（258 例中 94 例）であった（表 2.7.2.5-11）。狭域用語のみ用いた過敏反応の発現割合は、TE-ADA 陽性被験者では 50.0%（8 例中 4 例）及び TE-ADA 陰性被験者では 25.2%（258 例中 65 例）であった。

TE-ADA 陽性の被験者で観察された過敏症反応はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬の投与の中断には至らなかった。治験薬との因果関係ありと判断された過敏症反応は、軽度のアレルギー性結膜炎 1 件のみであった。

MedDRA HLT「注射部位反応」の発現割合は、TE-ADA 陽性被験者では 8 例中 0 例、TE-ADA 陰性被験者では 7.4%（258 例中 19 例）であった（表 2.7.2.5-12）。

全体として、安全性プロファイルに対して臨床的に意義のある免疫原性の影響は認められなかった。

2.7.2.4.1.3.2.5 既存の ADA による影響

ベースライン時点の抗体価が 1:20480 であった 1 例は、最初にレブリキズマブ 250 mg Q4W 群に無作為化され、続いてエスケープ群（レブリキズマブ 250 mg Q2W）に割り付けられた。この被験者は、各 ADA 評価時点で 1:20480 の抗体価を維持し、52 週時の最終の ADA 評価時点まで TE-ADA 陽性（治療ブースト ADA）は認められなかった。本被験者では過敏症又は注射部位反応は認められなかった。また、16 週時では IGA 0,1 及び EASI-75 とも達成せず、52 週時でも IGA 0,1 は達成しなかったが EASI-75 は達成した。本被験者の 52 週時のレブリキズマブのトラフ濃度（33.5 μg/mL）は数値的に低かった（維持期又は非盲検エスケープ群で Q2W 投与を受けた被験者の 52 週時のレブリキズマブのトラフ濃度の中央値：97.1 μg/mL）。

その他の被験者は、ベーライン時点での抗体価はいずれも 1:80 以下であった。PK 解析（第 2.7.2.4.1.3.1.2 項及び第 2.7.2.4.1.3.2.2 項）で示されたとおり、被験者集団全体では、ベースライン時点の ADA の抗体価の程度はレブリキズマブ濃度の変動に影響を与えないと考えられた。ベー

スライン時点の抗体価の程度を考慮すると、KGAL 試験では、既存の ADA がレブリキズマブの PK、有効性、又は安全性に影響を与えなかったと考えられる。

2.7.2.4.1.3.2.6　全被験者の 68 週時の測定値が含まれるデータに基づく結果

全被験者の 68 週時の測定値が含まれるデータに基づく結果は、52 週時の測定値が含まれるデータに基づく結果（第 2.7.2.4.1.3.2.1 項～第 2.7.2.4.1.3.2.5 項）と一貫していた。

免疫原性の発現割合

KGAL 試験の全レブリキズマブ安全性集団の免疫原性について、全体的に TE-ADA 及び NAb の発現割合は低く、抗体価も低かった（表 2.7.2.5-13）。

TE-ADA 陽性となった被験者は、いずれも最大抗体価が 1:160 以下であった。最も高い抗体価である 1:160 が認められたのは 1 例の安全性追跡調査期間（78 週時）のみであり、その他の抗体価はいずれも 1:40 以下であった。

PK に対する免疫原性の影響

TE-ADA 及びレブリキズマブ曝露量を視覚的に評価した結果、全体として、TE-ADA 陽性例と TE-ADA 陰性例のレブリキズマブ曝露量は一貫していた（図 2.7.2.5-5、図 2.7.2.5-6）。TE-ADA 陽性試料の大部分は NAb も陽性であったため、視覚的な評価は TE-ADA 陽性の結果及びその抗体価を用いて実施した。

安全性に対する免疫原性の影響

導入期－維持期（68 週時まで）に TE-ADA 陽性となった被験者 3 例に過敏症反応や注射部位反応は認められなかった（表 2.7.2.5-14、表 2.7.2.5-15）。

全レブリキズマブ安全性集団で、レブリキズマブが投与された評価可能な被験者のうち、狭域及び広域の全検索用語を用いた過敏症反応の発現割合は、TE-ADA 陽性被験者では 62.5%（8 例中 5 例）及び TE-ADA 陰性被験者では 40.0%（255 例中 102 例）であった（表 2.7.2.5-16）。狭域用語のみ用いた過敏反応の発現割合は、TE-ADA 陽性被験者では 62.5%（8 例中 5 例）及び TE-ADA 陰性被験者では 29.0%（255 例中 74 例）であった。

TE-ADA 陽性の被験者で観察された過敏症反応はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬の投与の中断には至らなかった。治験薬との因果関係ありと判断された過敏症反応は、軽度のアレルギー性結膜炎 1 件のみであった。

MedDRA HLT「注射部位反応」の発現割合は、TE-ADA 陽性被験者では 8 例中 0 例、TE-ADA 陰性被験者では 7.1%（255 例中 18 例）であった（表 2.7.2.5-17）。

全体として、安全性プロファイルに対して臨床的に意義のある免疫原性の影響は認められなかった。

既存の ADA による影響

ベースライン時点の抗体価が 1:20480 であった 1 例（第 2.7.2.4.1.3.2.5 項）では、68 週時の ADA 評価時点でも TE-ADA 陽性（治療ブースト ADA）は認められず、過敏症又は注射部位反応は認められなかった。

2.7.2.4.1.3.3　免疫原性の結論

ADA の検出及び特性の評価は、規制ガイダンスに沿ってバリデートされた頑健性及び再現性のある免疫原性分析法で実施された。

AD 患者を対象としたすべてのレブリキズマブの第 3 相試験を通して、免疫原性の発現割合は低かった。TE-ADA の大部分で中和活性が認められたが、ほとんどの ADA はモノクローナル抗体療法の相補性決定領域を標的とする（Garcês and Demengeot 2018）ことから想定の範囲内であった。PK、有効性、又は安全性に対する ADA の影響では、抗体価が重要となる。大部分の被験者は、TE-ADA 陰性例又は低抗体価の TE-ADA 陽性例であった。

4 つの第 3 相試験での TE-ADA 及びレブリキズマブ曝露量の視覚的な評価では、抗体価を含め TE-ADA の発現状況はレブリキズマブ曝露量に影響を及ぼさなかった。

海外第 3 相試験の併合解析（AD modified 維持期主要併合解析セット）では、レブリキズマブ投与後に、臨床的な有効性評価項目に対する TE-ADA の影響は認められなかった。しかし、TE-ADA 陽性例が少数であったことから、より頑健な解析は不可能であった。

海外第 3 相試験の併合解析（AD 導入期－維持期免疫原性解析セット）では、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、TE-ADA 陰性例と比較して TE-ADA 陽性例で数値的に高かったが、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。

免疫原性は、AD 患者でのレブリキズマブの全体的なベネフィット-リスクプロファイルに対して、有害な影響を及ぼさなかった。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。

【参考文献】

Bieber T. Interleukin-13: targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75(1):54-62.

Butterfield AM, Chain JS, Ackermann BL, et al. Comparison of assay formats for drug-tolerant immunogenicity testing. *Bioanalysis*. 2010;2(12):1961-1969.

Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-351.

[EMA] European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev. 1. Published May 18, 2017. Accessed August 22, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf

[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity testing of therapeutic protein products – developing and validating assays for anti-drug antibody detection: guidance for industry. Published January 2019. Accessed July 20, 2022. https://www.fda.gov/media/119788/download

Fischer SK, Cheu M, Peng K, et al. Specific immune response to phospholipase B-like 2 protein, a host cell impurity in lebrikizumab clinical material. *AAPS J.* 2017;19(1)**:**254-263.

Garcês S, Demengeot J. The immunogenicity of biologic therapies. *Curr Probl Dermatol.* 2018;53:37-48.

Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci*. 2004;93(11):2645-2668.

Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. *J Immunol Methods*. 2004;289(1-2):1-16.

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.

Ratnarajah K, Le M, Muntyanu A, et al. Inhibition of IL-13: a new pathway for atopic dermatitis [Formula: see text]. *J Cutan Med Surg*. 2021;25(3):315-328.

Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;48(5):1267-1281.

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 03-06, 2021; New York, NY. https://www.isds2021.org/wp-content/uploads/2019/06/ISDS-2021_Late-Breaking-Abstracts-1.pdf

Zhu R, Zheng Y, Dirks NL, et al. Model-based clinical pharmacology profiling and exposure-response relationships of the efficacy and biomarker of lebrikizumab in patients with moderate-to-severe asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;46:88-98.

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

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 1
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験 4
2.7.3.1.1.1 試験デザイン 9
2.7.3.1.1.1.1 KGAL 試験 9
2.7.3.1.1.1.2 KGAB 及び KGAC 試験 12
2.7.3.1.1.1.3 KGAD 試験 14
2.7.3.1.1.2 対象集団 17
2.7.3.1.1.2.1 主な選択基準 17
2.7.3.1.1.2.2 主な除外基準 18
2.7.3.1.2 有効性の評価項目 18
2.7.3.1.2.1 医師による評価 18
2.7.3.1.2.1.1 IGA 18
2.7.3.1.2.1.2 EASI 18
2.7.3.1.2.2 患者報告アウトカム 19
2.7.3.1.3 有効性の統計手法 20
2.7.3.1.3.1 有効性解析対象集団 20
2.7.3.1.3.1.1 導入期集団 20
2.7.3.1.3.1.2 維持期集団 20
2.7.3.1.3.1.3 Modified 集団 23
2.7.3.1.3.2 主要な試験での有効性の解析方法 23
2.7.3.1.3.2.1 導入期（投与 16 週時、KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験） 23
2.7.3.1.3.2.2 維持期（KGAL、KGAB、及び KGAC 試験） 27
2.7.3.1.3.2.3 KGAB 及び KGAC 試験の併合データ 29
2.7.3.1.3.2.4 部分集団解析 29
2.7.3.1.3.2.5 KGAA 試験に移行した KGAD 試験のレスポンダーでの有効性の解析方法 29
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 31
2.7.3.2.1 主要な試験 31
2.7.3.2.1.1 KGAL 試験 31
2.7.3.2.1.2 KGAB 試験 31
2.7.3.2.1.3 KGAC 試験 31
2.7.3.2.1.4 KGAD 試験 32
2.7.3.2.2 その他の試験 32
2.7.3.2.2.1 KGAA 試験に移行した KGAD 試験のレスポンダー 32
2.7.3.2.2.2 KGAE 試験 32
2.7.3.2.2.3 KGAF 試験 32
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.3.3.1 導入期（投与 16 週時、KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験）の結果 34
2.7.3.3.1.1 主要な第 3 相試験のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性 34
2.7.3.3.1.2 主要な第 3 相試験の被験者の内訳 39
2.7.3.3.1.3 主要な第 3 相試験の結果の比較検討 41
2.7.3.3.1.3.1 医師による評価 41
2.7.3.3.1.3.1.1 IGA 41
2.7.3.3.1.3.1.2 EASI 43
2.7.3.3.1.3.2 患者報告アウトカム 50

2.7.3.3.1.3.2.1 痒み NRS スコア 50
2.7.3.3.1.3.2.2 DLQI 55
2.7.3.3.1.3.2.3 Sleep-Loss スコア 58
2.7.3.3.1.3.2.4 POEM 61
2.7.3.3.1.3.2.5 PROMIS 63
2.7.3.3.1.3.2.6 HADS 63
2.7.3.3.1.3.3 バイオマーカー 64
2.7.3.3.1.3.3.1 TARC 値 64
2.7.3.3.1.4 導入期にレスキュー治療を受けた被験者（レスキュー治療の累積使用状況） 65
2.7.3.3.1.4.1 KGAL 試験（TCS 併用試験） 67
2.7.3.3.1.4.2 KGAD 試験（TCS 併用試験） 67
2.7.3.3.1.4.3 KGAB 及び KGAC 試験（単剤試験） 67
2.7.3.3.1.5 導入期でのレスキュー治療開始までの期間 67
2.7.3.3.1.5.1 KGAL 試験（TCS 併用試験） 69
2.7.3.3.1.5.2 KGAB 及び KGAC 試験（単剤試験） 69
2.7.3.3.1.6 導入期の部分集団解析 70
2.7.3.3.1.6.1 KGAL 試験（TCS 併用試験） 70
2.7.3.3.1.6.2 KGAD 試験（TCS 併用試験） 71
2.7.3.3.1.6.3 KGAB 及び KGAC 試験（単剤試験） 72
2.7.3.3.2 維持期の結果 75
2.7.3.3.2.1 KGAL 試験 75
2.7.3.3.2.1.1 二重盲検維持期（維持主要集団） 75
2.7.3.3.2.1.1.1 被験者の内訳 75
2.7.3.3.2.1.1.2 IGA 76
2.7.3.3.2.1.1.3 EASI 78
2.7.3.3.2.1.1.4 痒み NRS スコア 80
2.7.3.3.2.1.1.5 二重盲検維持期にレスキュー治療を受けた被験者 81
2.7.3.3.2.1.2 エスケープ維持期（維持 16 週時エスケープ集団） 82
2.7.3.3.2.1.2.1 被験者の内訳 82
2.7.3.3.2.1.2.2 治療反応 83
2.7.3.3.2.1.2.3 レスキュー治療を受けた維持 16 週時エスケープ集団 84
2.7.3.3.2.2 KGAA 試験に移行した KGAD 試験のレスポンダー 85
2.7.3.3.2.2.1 被験者の内訳 85
2.7.3.3.2.2.2 IGA 86
2.7.3.3.2.2.3 EASI 87
2.7.3.3.2.2.4 痒み NRS スコア 89
2.7.3.3.2.2.5 レスキュー治療を受けた被験者 90
2.7.3.3.2.3 KGAB 及び KGAC 試験 91
2.7.3.3.2.3.1 二重盲検維持期（維持主要集団） 91
2.7.3.3.2.3.1.1 被験者の内訳 91
2.7.3.3.2.3.1.2 IGA 94
2.7.3.3.2.3.1.3 EASI 98
2.7.3.3.2.3.1.4 痒み NRS スコア 103
2.7.3.3.2.3.1.5 二重盲検維持期にレスキュー治療を受けた被験者 105
2.7.3.3.2.3.1.6 二重盲検維持期の部分集団解析 107
2.7.3.3.2.3.2 エスケープ維持期（維持 16 週時エスケープ集団） 108
2.7.3.3.2.3.2.1 被験者の内訳 109
2.7.3.3.2.3.2.2 治療反応 110
2.7.3.3.2.3.2.3 レスキュー治療を受けた維持 16 週時エスケープ集団 114
2.7.3.3.3 補足的解析 114
2.7.3.3.4 青少年 AD 患者での結果 114
2.7.3.3.5 免疫原性の有効性への影響 116

2.7.3.3.6 結論 117
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 120
2.7.3.4.1 海外臨床試験データの活用の可能性 120
2.7.3.4.2 申請用法及び用量の設定根拠 120
2.7.3.4.3 自己投与 129
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 132
2.7.3.5.1 KGAL 試験投与 68 週時の結果 132
2.7.3.5.1.1 二重盲検維持期（維持主要集団） 132
2.7.3.5.1.1.1 被験者の内訳 132
2.7.3.5.1.1.2 IGA 133
2.7.3.5.1.1.3 EASI 135
2.7.3.5.1.1.4 痒み NRS スコア 137
2.7.3.5.1.1.5 二重盲検維持期にレスキュー治療を受けた被験者 138
2.7.3.5.1.1.6 自己投与 139
2.7.3.5.1.2 エスケープ維持期（維持 16 週時エスケープ集団） 140
2.7.3.5.1.2.1 被験者の内訳 140
2.7.3.5.1.2.2 治療反応 141
2.7.3.5.1.2.3 レスキュー治療を受けた維持 16 週時エスケープ集団 142
2.7.3.5.1.3 エスケープ維持期（20～64 週時にエスケープ群に移行した被験者） 143

2.7.3 臨床的有効性

略語一覧

略語	定義
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
CI	confidence interval：信頼区間
CSE	clinical summary of efficacy：臨床的有効性の概要
DLQI	Dermatology Life Quality Index：皮膚の状態に関するアンケート
DLQI スコア 4 ポイント改善	4-point or greater improvement in DLQI, among participants with a Baseline score of at least 4：ベースライン時の DLQI スコアが 4 以上、かつ、DLQI スコアがベースラインから 4 ポイント以上の改善
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
EU	European Union：欧州連合
HADS	Hospital Anxiety Depression Scale
IGA	Investigator’s 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）
MCID	minimal clinically important difference：臨床的に重要な最小変化量
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
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
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
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

Q2W	every 2 weeks：2 週ごと
Q4W	every 4 weeks：4 週ごと
Q8W	every 8 weeks：8 週ごと
QOL	quality of life：クオリティ・オブ・ライフ
Sleep-Loss スコア 2 ポイント改善	2-point or greater improvement in Sleep-Loss, among participants with a Baseline score of at least 2：ベースライン時の Sleep-Loss スコアが 2 以上、かつ、Sleep-Loss スコアがベースラインから 2 ポイント以上の改善
TARC	thymus and activation-regulated chemokine：胸腺及び活性化制御ケモカイン
TCI	topical calcineurin inhibitor：カルシニューリン阻害外用薬
TCS	topical corticosteroid：ステロイド外用薬
TE-ADA	treatment-emergent antidrug antibody

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

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験

本医薬品製造販売承認申請（以下、本承認申請）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、移行後 40 週まで］）を主な有効性評価の対象とした。また、国内第 3 相試験及び海外第 3 相試験の用法及び用量の設定根拠として海外第 2 相試験である KGAF 試験、外国人青少年での有効性評価の対象として海外第 3 相試験である KGAE 試験を用いた。これらの主な試験のデザインを表 2.7.3.1-1 に示す。

その他の海外第 2b 相及び海外第 3 相試験（KGAG 及び KGAH 試験、並びに KGAA 試験［全被験者］）の結果は本 2.7.3 項には含めなかった。これらの試験の主なデザインを表 2.7.3.1-2 に示す。

各試験の試験デザインの詳細及び結果は第 2.7.6 項に示す。

表 2.7.3.1-1　レブリキズマブの有効性評価に用いた第 2 相及び第 3 相試験の一覧

	KGAL 試験		KGAB 試験		KGAC 試験		KGAD 試験
開発の相	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
被験者数	286		424		427		211
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]
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
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
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
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
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
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

	KGAE 試験	KGAF 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 2b 相	第 3 相
試験デザイン	非盲検、単群試験	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験	KGAD 試験を完了した AD 患者を対象とした長期継続投与試験
被験者数	206	280	86[f]
被験者	青少年 [a]	成人	成人及び青少年 [a]
単独投与又は併用投与	単独投与 [g]	単独投与	TCS 併用投与 [f]
投与期間	52 週間	16 週間	100 週間
治験薬の投与	LEB 250 mg Q2W	• PBO Q2W • LEB 125 mg Q4W[h] • LEB 250 mg Q4W[h] • LEB 250 mg Q2W[h]	• LEB 250 mg Q2W + TCS[f] • LEB 250 mg Q4W + TCS[f]
無作為化比	―	2:3:3:3	2:1[f]
実施地域	オーストラリア、カナダ、ポーランド、米国	米国	カナダ、ドイツ、ポーランド、米国 [f]
試験実施状況	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 Q2W 群に無作為化された被験者は 0 及び 2 週時、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、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、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 2.7.3 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。
g　　KGAE 試験期間中に TCS を併用することは可能であったが、試験期間中のいずれの時点でもその併用を必須としなかった。
h　　LEB 125 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 250 mg を負荷投与された。LEB 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。LEB 250 mg Q2W 群に無作為化された被験者は、0 及び 2 週時に 500 mg を負荷投与された。

表 2.7.3.1-2　その他の海外第 2 相及び第 3 相試験の一覧

	KGAA 試験（全被験者）	KGAG 試験	KGAH 試験
開発の相	第 3 相	第 2 相	第 2 相
試験デザイン	KGAB、KGAC、KGAD、KGAE、及び KGAK 試験を完了した AD 患者[a]を対象とした長期継続投与試験	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	無作為化、非盲検試験
被験者数	1014	209	55
被験者	成人及び青少年[b]	成人	成人
単独投与又は併用投与	単独投与又は TCS 併用投与[c]	TCS 併用投与	単独投与
投与期間	100 週間	12 週間	12 週間
投与群	• LEB 250 mg Q2W[d] • LEB 250 mg Q4W • LEB 250 mg Q2W + TCS[cd] • LEB 250 mg Q4W + TCS[c]	• PBO Q4W + TCS • LEB 250 mg, single dose + TCS • LEB 125 mg, single dose + TCS • LEB 125 mg Q4W + TCS	• TCS • LEB 125 mg Q4W
無作為化比	2:1[e]	1:1:1:1	1:1
実施地域	オーストラリア、ブルガリア、カナダ、エストニア、フランス、ドイツ、ラトビア、リトアニア、メキシコ、ポーランド、シンガポール、韓国、スペイン、台湾、ウクライナ、米国	オーストラリア、カナダ、チェコ共和国、フィンランド、フランス、ドイツ、オランダ、ポーランド、韓国、スペイン、スイス、台湾、英国、米国	カナダ、米国
試験実施状況	実施中（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	完了	完了

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、Q4W = 4 週ごと、TCS = ステロイド外用薬

a　治験実施計画書改訂第[redacted]版で、先行試験を完了していない AD 患者の組入れも可能とした。

b　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）

c　KGAD 試験を先行試験とする被験者は、TCS 併用下でレブリキズマブを投与された。

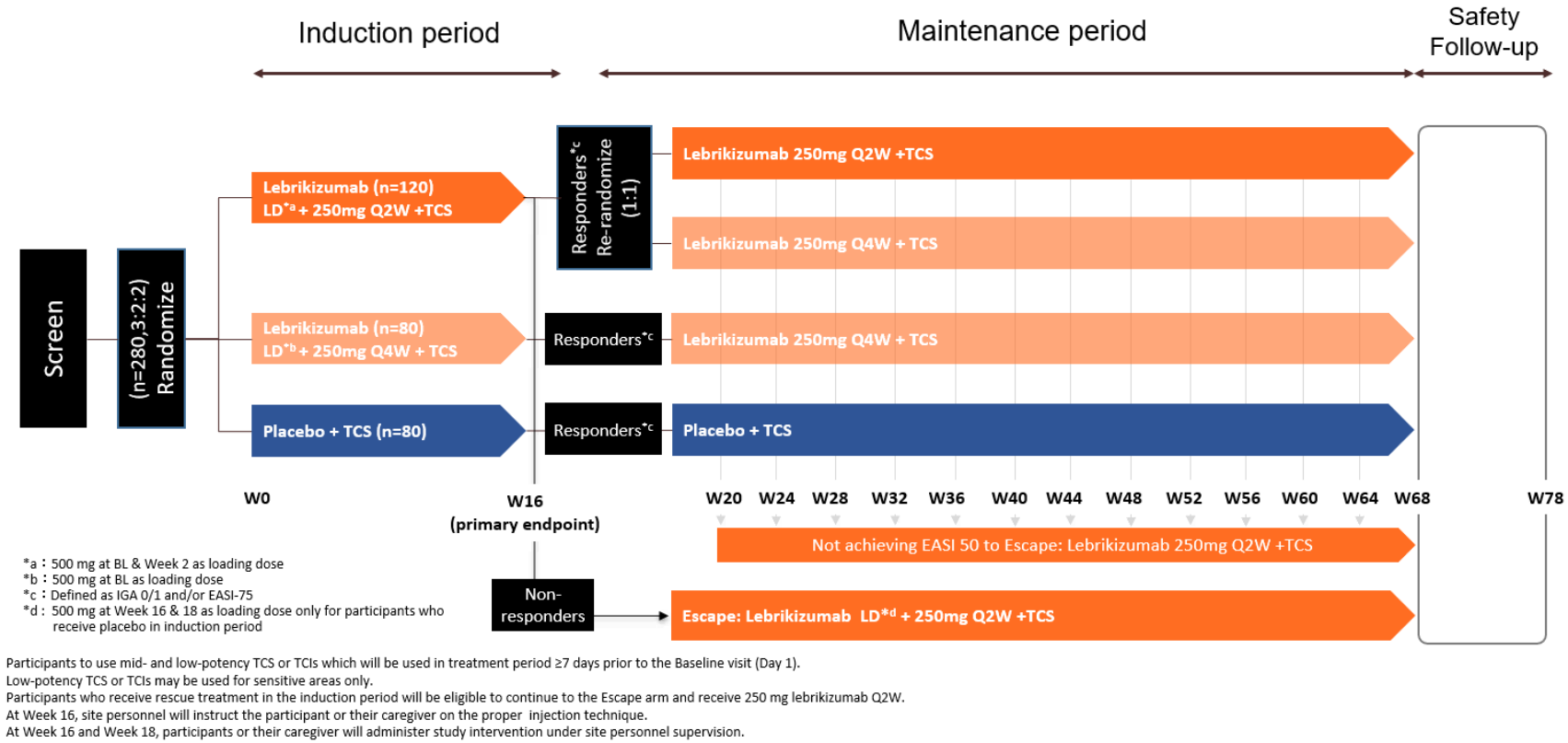
d　先行試験の維持期にプラセボを投与された被験者、又は先行試験を完了せず直接 KGAA 試験に組み入れられた被験者は、0 及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与された。

e　KGAD 試験を先行試験とする被験者のうち、レスキュー治療を受けることなく 16 週間の投与期を完了し、16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者のみを対象に、Q2W+TCS 群又は Q4W+TCS 群に無作為化した。

2.7.3.1.1.1 試験デザイン

2.7.3.1.1.1.1 KGAL 試験

KGAL 試験は、中等症から重症の日本人 AD 患者を対象に、TCS 併用下でレブリキズマブを投与したときの有効性及び安全性を TCS 併用下でのプラセボと比較評価するためにデザインされた。本試験は、レブリキズマブの投与期間として 16 週間の導入期及び 52 週間の長期維持期からなる 68 週間の試験である（図 2.7.3.1-1）。



Participants to use mid- and low-potency TCS or TCIs which will be used in treatment period ≥7 days prior to the Baseline visit (Day 1).
Low-potency TCS or TCIs may be used for sensitive areas only.
Participants who receive rescue treatment in the induction period will be eligible to continue to the Escape arm and receive 250 mg lebrikizumab Q2W.
At Week 16, site personnel will instruct the participant or their caregiver on the proper injection technique.
At Week 16 and Week 18, participants or their caregiver will administer study intervention under site personnel supervision.

図 2.7.3.1-1　　試験デザイン（KGAL 試験）

導入期

16 週間の導入期では、286 例を年齢及び疾患重症度で層別化し、以下のいずれかの投与群に 3:2:2 の比で無作為化した。

- Q2W+TCS 群：TCS 併用下で、レブリキズマブ 250 mg を 2 週間隔で皮下投与する群、0 及び 2 週時は 500 mg を負荷投与
- Q4W+TCS 群：TCS 併用下で、レブリキズマブ 250 mg を 4 週間隔で皮下投与する群、0 週時は 500 mg を負荷投与
- プラセボ+TCS 群：TCS 併用下で、プラセボを 2 週間隔で皮下投与する群

ベースラインの 7 日以上前に、すべての被験者で効力が中等度の TCS（敏感な部位には効力が低度の TCS 又は TCI）の使用を開始することとし、スクリーニング期間中は TCS の使用を漸減又は休薬することを禁止した。ベースライン後は、治療反応により必要に応じて併用している効力が低度から中等度の TCS 及び TCI を漸減又は休薬することを可能とした。

治験薬の投与はすべて実施医療機関で実施した。

導入期でのレスキュー治療

導入期では、レスキュー治療を除き、AD に対する全身療法又は効力が高度の外用療法を禁止した。耐え難い AD 症状が認められレスキュー治療を要する被験者に対しては、全身療法を開始する前に、まず効力が高度の TCS の使用を推奨した。効力が高度の TCS をレスキュー治療として用いた場合、治験薬の投与は継続したが、16 週時の来院完了後、エスケープ群に移行させた。レスキュー治療として全身療法（経口コルチコステロイド、光線療法、シクロスポリン等）を受けた被験者に対しては治験薬の投与を中止したが、来院は継続することとし、16 週時の来院完了後、全身療法で用いた治療薬の半減期の 5 倍以上のウォッシュアウト期間を終えてからエスケープ群へ移行することとした。KGAL 試験では、効力が低度から中等度の TCS を併用する試験デザインとしていたため、これらの TCS の併用はレスキュー治療とみなさなかった。

KGAL 試験で規定したレスキュー治療を以下に例示する。

- 外用療法（効力が高度の TCS）
- 全身療法（全身性コルチコステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤、光線療法、光化学療法）

レスキュー治療に含めたすべての治療薬は KGAL 試験の統計解析計画書第 6.6.1 項に示す。

維持期

52 週間の維持期では、導入期での投与群及び治療反応に基づいて、被験者を二重盲検維持期又はエスケープ維持期の投与群に割り付けた。維持期では、被験者が自宅で治験薬を自己投与できるよう指導した。

二重盲検維持期

レスキュー治療を受けることなく 16 週時の来院を完了し、IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者は、二重盲検維持期に移行し、導入期での投与群に基づいて以下のように治験薬が投与された。

- 導入期で Q2W+TCS 群の被験者
  Q2W/Q2W+TCS 群又は Q2W/Q4W+TCS 群に 1:1 の比で再無作為化された。
- 導入期で Q4W+TCS 群の被験者
  Q4W/Q4W+TCS 群で投与を継続した。
- 導入期でプラセボ+TCS 群の被験者
  プラセボ+TCS 群で投与を継続した。

エスケープ維持期

以下の被験者は、エスケープ維持期に移行した。

- 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
- ベースラインから 16 週時までにレスキュー治療として外用療法又は全身療法を受けた被験者
- 二重盲検維持期に再無作為化され、20、24、28、32、36、40、44、48、52、60、又は 64 週時に EASI-50 が維持されなかった被験者

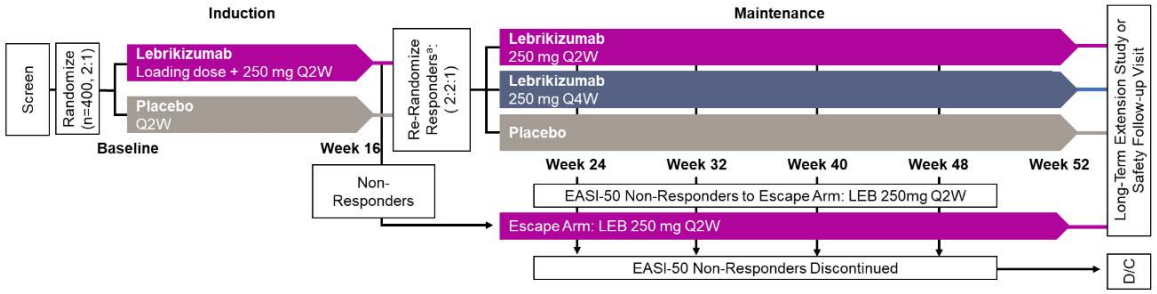
エスケープ維持期では、68 週時まで非盲検下で TCS を併用してレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与した（導入期でプラセボを投与された被験者に対しては、16 及び 18 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与）。32 週時以降の連続 2 回の来院時で EASI-50 を達成しなかった場合は試験中止とした。二重盲検維持期の 20 週時以降に EASI-50 が維持されずエスケープ群に移行した被験者に対しては、移行後 8 週時以降の連続 2 回の来院時で EASI-50 を達成しなかった場合に試験中止とした。

維持期でのレスキュー治療

維持期では、レスキュー治療として、AD に対して効力が高度の TCS を間欠的に使用することを可能とした。AD 症状のために、全身療法を短期的に要する場合は症例ごとに検討し、治療を開始する前にメディカルモニターと協議した。AD 症状に対する全身療法を長期的に要する場合は、試験中止とした。

2.7.3.1.1.1.2 KGAB 及び KGAC 試験

KGAB 及び KGAC 試験は、中等症から重症の AD 患者を対象にレブリキズマブを単独投与したときの有効性及び安全性を検証するためにデザインされた。これらの試験は、レブリキズマブの投与期間として 16 週間の導入期及び 36 週間の維持期からなる 52 週間の試験であった（図 2.7.3.1-2）。



Abbreviations: D/C = discontinue; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 50 = 50% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; n = number of participants; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

図 2.7.3.1-2　　試験デザイン（KGAB 及び KGAC 試験）

導入期

16 週間の導入期では、KGAB 試験で 424 例、KGAC 試験で 427 例を地域、年齢、及び疾患重症度で層別化し、以下のいずれかの投与群に 2:1 の比で無作為化した。

- Q2W 群：レブリキズマブ 250 mg を 2 週間隔で皮下投与する群、0 及び 2 週時は 500 mg を負荷投与
- プラセボ群：プラセボを 2 週間隔で皮下投与する群

治験薬の投与はすべて実施医療機関で実施した。

導入期でのレスキュー治療

導入期では、レスキュー治療を除き、AD に対する外用療法又は全身療法の併用を禁止した。耐え難い AD 症状が認められレスキュー治療を要する被験者に対しては、TCS などの外用療法の併用を可能とし治験薬の投与を継続したが、16 週時にエスケープ群に移行させた。レスキュー治療として全身療法（経口コルチコステロイド、光線療法、シクロスポリン等）を要する被験者に対しては治験薬の投与を中止したが、全身療法で用いた治療薬の半減期の 5 倍以上のウォッシュアウト期間を終えてからのエスケープ群への移行は可能とした。

KGAB 及び KGAC 試験で規定したレスキュー治療を以下に例示する。

- 外用療法（すべての TCS、TCI、crisaborole）
- 全身療法（全身性コルチコステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤、光線療法、光化学療法）

レスキュー治療に含めたすべての治療薬は KGAB 及び KGAC 試験の統計解析計画書 Appendix 3 に示す。

維持期

36 週間の維持期では、導入期での治療反応に基づいて被験者を二重盲検維持期又はエスケープ維持期の投与群に割り付けた。来院時以外でも治験薬を投与するため、被験者が自宅で治験薬を自己投与できるよう指導した。

二重盲検維持期

レスキュー治療を受けることなく導入期を完了し、IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者は、16 週時の来院完了後に二重盲検維持期に移行し、Q2W 群、Q4W 群、又はプラセボ群に 2:2:1 の比で再無作為化された。

エスケープ維持期

以下の被験者は、エスケープ維持期に移行した。

- 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
- ベースラインから 16 週時までにレスキュー治療として外用療法又は全身療法を受けた被験者
- 二重盲検維持期に再無作為化され、24、32、40、又は 48 週時に EASI-50 が維持されなかった被験者

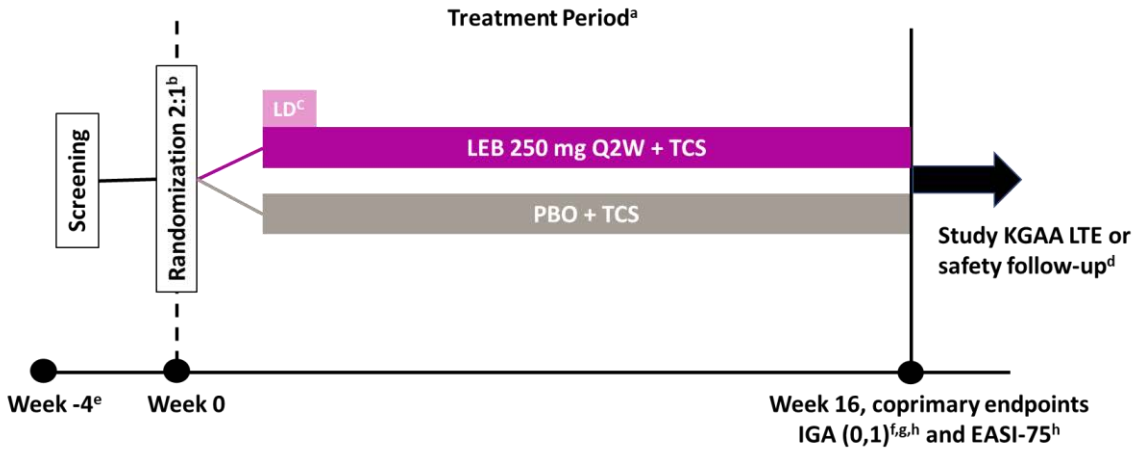
エスケープ維持期では、52 週時まで非盲検下でレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与した。エスケープ維持期でレブリキズマブを 8 週間投与後、EASI-50 を達成しなかった場合は試験中止とした。

維持期でのレスキュー治療

維持期では、レスキュー治療として AD に対して外用療法を間欠的に使用することを可能とした。AD 症状のために、全身療法を短期的に要する場合は症例ごとに検討し、治療を開始する前にメディカルモニターと協議した。AD 症状に対する全身療法を長期的に要する場合は、試験中止とした。

2.7.3.1.1.1.3　KGAD 試験

KGAD 試験は、中等症から重症の AD 患者を対象に、TCS 併用下でレブリキズマブを投与したときの有効性及び安全性を TCS 併用下でのプラセボと比較評価するためにデザインされた。本試験は、16 週間の投与期のみからなる試験であった（図 2.7.3.1-3）。



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; EASI= Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; LD = loading dose ; LEB = lebrikizumab; LTE = long-term extension; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroid.
a　Use of TCS was required at baseline but could be used, tapered, stopped, and resumed as needed after that.
b　A total of 228 participants with moderate-to-severe AD, including 53 adolescent participants.
c　500 mg loading dose at W0 and W2.
d　Participants who completed Study KGAD had the option to enroll in Study KGAA long-term extension. Otherwise, participants entered a safety follow-up period for 12 weeks after their last dose.
e　≤30-day screening period.
f　IGA (0,1) with ≥2-point improvement from baseline.
g　FDA primary endpoint.
h　EMA co-primary endpoint.

図 2.7.3.1-3　試験デザイン（KGAD 試験）

投与期

16 週間の投与期では、211 例を地域、年齢、及び疾患重症度で層別化し、以下のいずれかの投与群に 2:1 の比で無作為化した。

- Q2W+TCS 群：TCS 併用下で、レブリキズマブ 250 mg を 2 週間隔で皮下投与する群、0 及び 2 週時は 500 mg を負荷投与
- プラセボ+TCS 群：TCS 併用下で、プラセボを 2 週間隔で皮下投与する群

0 週時にすべての被験者で効力が低度から中等度の TCS の併用を開始し、治療反応により必要に応じて併用している TCS を漸減又は休薬することを可能とした。

治験薬の投与はすべて実施医療機関で実施した。

KGAD 試験でのレスキュー治療

耐え難い AD 症状をコントロールするために医学的に必要な場合は、効力が高度の TCS 又は全身療法（経口コルチコステロイド、光線療法、シクロスポリン等）の使用を可能とした。効力が高度の TCS をレスキュー治療として用いた場合、治験薬の投与は継続したが、16 週時の来院完了後、エスケープ群に移行させた。レスキュー治療として全身療法を受けた被験者に対しては、治験薬の投与を中止したが、来院は継続した。KGAD 試験では、効力が低度から中等度の TCS

を併用する試験デザインとしていたため、これらの TCS の併用はレスキュー治療とみなさなかった。

KGAD 試験のレスキュー治療として、KGAB 及び KGAC 試験で規定したすべてのレスキュー治療薬（効力が低度から中等度の TCS 及び TCI を除く）を含めた。KGAD 試験で規定したレスキュー治療を以下に例示する。

- 外用療法（効力が高度の TCS）
- 全身療法（全身性コルチコステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤、光線療法、光化学療法）

レスキュー治療に含めたすべての治療薬は KGAD 試験の統計解析計画書 Appendix 2 に示す。

維持期（KGAA 試験に移行した被験者での投与 56 週時の評価）

KGAD 試験の投与期間（16 週間）を完了した被験者は、KGAA 試験への組入れを適格とした。KGAA 試験は、中等症から重症の AD 患者を対象にレブリキズマブを 100 週間投与したときの長期安全性及び有効性を評価する長期継続投与試験である。

KGAD 試験完了時に、以下の基準をすべて満たす被験者を KGAD 試験のレスポンダーとし、KGAA 試験組入れ時の無作為化の対象とした。

- 16 週間 TCS 併用下でレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与された。
- 16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した。
- レスキュー治療を受けなかった。

KGAA 試験の組入れ時に KGAD 試験のレスポンダーを Q2W+TCS 群又は Q4W+TCS 群に 2:1 の比で再無作為化した。

KGAD 試験から KGAA 試験に移行したその他の被験者に対しては、レブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与した。KGAD 試験でプラセボ群に割り付けられていた被験者には 0 及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与した。

併用している TCS は必要に応じて漸減又は休薬し、AD 病変が再発した場合には被験者の判断で TCS の併用を再開できることとした。

KGAA 試験の 16 週時までに EASI-50 を達成しなかった被験者又は EASI-50 を維持できなかった被験者は試験を中止することとした。

治験薬の投与は規定した来院時に実施医療機関で実施した。来院時以外でも治験薬を投与するため、被験者が自宅で治験薬を自己投与できるよう指導した。

KGAA 試験デザインの詳細は第 2.7.6.16 項に示す。

KGAD 試験を完了した 192 例のうち、183 例が KGAA 試験に移行した。このうち KGAD 試験の 16 週時にレスポンダーであった 86 例を Q2W+TCS 群又は Q4W+TCS 群に再無作為化した。本 2.7.3 項では、Q2W+TCS 群又は Q4W+TCS 群に再無作為化された 86 例の結果を記述した。

KGAA 試験のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、計 56 週間のレブリキズマブ投与に相当する、40 週以上のデータが 86 例すべての被験者で利用可能であった。

2.7.3.1.1.2 対象集団

2.7.3.1.1.2.1 主な選択基準

レブリキズマブの有効性評価に用いた国内及び海外第 3 相試験の主な選択基準を以下に示す。

	KGAL 試験	KGAB 試験	KGAC 試験	KGAD 試験
罹患期間及び重症度	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 患者 • 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	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 患者 • 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	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 患者 • 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	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 患者 • 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
年齢	12 歳以上	12 歳以上	12 歳以上	12 歳以上
体重	40 kg 以上	40 kg 以上	40 kg 以上	40 kg 以上
治療歴	スクリーニング前 6 ヵ月以内に、以下のいずれか既存の外用療法に対して効果不十分 a. 効力が中等度以上の TCS（TCI、外用 JAK 阻害剤との併用は問わない） b. シクロスポリン、MTX、アザチオプリン、MMF などの AD を治療する目的の全身療法	外用療法に対して効果不十分又は外用治療が医学的に勧められないと判断された	外用療法に対して効果不十分又は外用治療が医学的に勧められないと判断された	外用療法に対して効果不十分
	ベースライン前 7 日以内に効力が高度の TCS を使用していない ベースラインの 7 日以上前から効力が中等度の TCS（敏感な部位には効力が低度の TCS 又は TCI）の使用を開始し、スクリーニング期間中は TCS の使用を継続	ベースライン前 1 週間以内に TCS を使用していない	ベースライン前 1 週間以内に TCS を使用していない	ベースライン前 1 週間以内に TCS を使用していない

略語：AD = アトピー性皮膚炎、BSA = 体表面積、EASI = Eczema Area and Severity Index、IGA = 治験担当医師による総合評価、JAK = ヤヌスキナーゼ、MMF = ミコフェノール酸モフェチル、MTX = メトトレキサート、TCI = 外用カルシニューリン阻害剤、TCS = ステロイド外用薬

2.7.3.1.1.2.2 主な除外基準

いずれの試験でも、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。

2.7.3.1.2 有効性の評価項目

2.7.3.1.2.1 医師による評価

2.7.3.1.2.1.1 IGA

IGA は静的評価であり、被験者の AD の皮膚病変の重症度を評価する。IGA は、0（消失［clear］）から 4（重症［severe］）までの 5 ポイントからなり（Rehal and Armstrong 2011）、スコアは評価時点での病変の全体的な様子を最もよく表す数字を選択する。評価者は本評価を実施する前に訓練を受け、治験依頼者により認定を受けた。評価者間の採点のばらつきを避けるため、可能な限り多くの来院で、各被験者に同じ評価者を割り当てた。IGA に関しては表 2.7.3.1-3 を参照する。

表 2.7.3.1-3 IGA

スコア	グレード	定義
0	消失	変色は薄く残っている；紅斑又は硬結／丘疹がない；滲出／痂皮がない；浮腫がない
1	ほぼ消失	かろうじて認知できる程度の硬結／丘疹を伴う薄いピンクの紅斑の痕があり、滲出／痂皮がない；浮腫がない
2	軽症	丘疹を伴う薄いピンクの紅斑及び触診により認知できる浮腫があり、滲出／痂皮がない；わずかな硬結がある
3	中等症	ピンクから赤い紅斑、明らかな浮腫、丘疹及び硬化形成がある；わずかに滲出／痂皮がある場合がある；触知できる硬結がある
4	重症	深紅／明赤色の紅斑、顕著な隆起、明らかに盛り上がった丘疹及び硬化形成、及び滲出／痂皮がある；顕著な硬結がある

2.7.3.1.2.1.2 EASI

EASI は、病変の範囲及び臨床的徴候という AD の 2 つの要素を評価する（Hanifin et al. 2001）。EASI は、身体の 4 部位の病変の範囲を評価し、以下の 4 つの臨床徴候の重症度を 0（なし）～3（重症［severe］）の尺度で評価する。

- 紅斑
- 硬結／丘疹
- 掻破痕
- 苔癬化

EASI の最大スコアは 72 であり、スコアが高いほど重症又は広範囲である。評価者は本評価を実施する前に訓練を受け、治験依頼者により認定を受けた。

2.7.3.1.2.2　患者報告アウトカム

痒み NRS

痒み NRS は、1 項目 11 ポイントからなる、バリデートされた患者回答式尺度である（Pruritus PRO Dossier［第 5.3.5.4.1 項］）。過去 24 時間で最も強かった痒みの度合いを、痒み NRS を用いて 0～10 ポイントの範囲で被験者が評価した。0 は「痒みがない（no itch）」を、10 は「想像しうるなかで最悪の痒み（worst itch imaginable）」を指す。評価結果は被験者が電子日誌に毎日記録した。痒み NRS の MCID は 3 ポイントとされているが、臨床試験の評価項目としてはより保守的な変化量（4 ポイント以上の改善）をもって臨床的に意義があると判断した（Yosipovitch et al. 2019、Yosipovitch et al. 2021）。

DLQI

DLQI は、成人向けの患者回答式 QOL 質問票であり、6 領域（症状及び感情、日常活動、余暇、仕事及び学校、対人関係、治療）を含む 10 項目からなる。本質問票では、評価日の前週について評価した。回答カテゴリーには「全くない（not at all）」、「少し（a little）」、「かなり（a lot）」、及び「非常に（very much）」があり、スコアはそれぞれ 0、1、2、及び 3 に該当する。回答なし又は「あてはまらない（not relevant）」はスコア 0 とする（Finlay and Khan 1994）。

10 項目の質問のスコアは 0～3 であり、総スコアの範囲は 0（皮膚疾患が QOL に影響していないことを示す）～30（QOL に最大の影響があることを示す）となる。DLQI の総スコアが 0 又は 1 は患者の健康関連 QOL への影響がないと考えられており（Hongbo et al. 2005）、DLQI スコアの MCID はベースラインからの変化量 4 ポイントとされている（Khilji et al. 2002、Basra et al. 2015）。

DLQI は、被験者が実施医療機関で回答した。

Sleep-Loss スコア

Sleep-Loss スコアは、1 項目からなるバリデートされた患者回答式尺度であり、前夜の痒みによる睡眠への影響を毎日評価するため用いた（Sleep-Loss PRO Dossier［第 5.3.5.4.2 項］）。被験者は自身の睡眠を 0「全くなし（not at all）」～4「全く眠れなかった（unable to sleep at all）」の 5 ポイントの Likert スケールに基づき評価した。Sleep-Loss スコアの MCID は 1 ポイントとされているが、臨床試験の評価項目としてはより保守的な変化量（2 ポイント以上の改善）をもって臨床的に意義があると判断した（Yosipovitch et al. 2021）。

評価結果は被験者が電子日誌に毎日記録した。

POEM

POEM は、7 項目からなる患者回答式尺度であり、小児及び成人での疾患重症度を評価するために用いた。被験者は、評価日の前週に認められた 7 つの症状（痒み、睡眠障害、出血、浸出／滲出、ひび割れ、剥離、及び乾燥／ざらざら感）の頻度に関する質問に回答した。回答カテゴリーには「全くなかった」、「1～2 日」、「3～4 日」、「5～6 日」、及び「毎日」があり、スコアはそれぞれ 0、1、2、3、4 に該当する。スコアの範囲は 0～28 であり、スコアが高いほど疾患重症度が高いことを示す（Charman et al. 2004）。

POEM は、被験者が週 1 回、電子日誌を用いて回答した。

PROMIS

PROMIS Anxiety 及び PROMIS Depression は、それぞれ不安及び抑うつの程度を評価する、被験者中心の患者回答式尺度である。PROMIS Anxiety では、評価日の前週に認められた自己報告による恐怖（恐怖、パニック）、不安・悲惨（心配、恐れ）、過覚醒（緊張、神経過敏、落ち着きのなさ）、及び覚醒に関連する身体症状（動悸、浮動性めまい）について評価した。PROMIS Depression では、評価日の前週に認められた自己報告による抑うつ気分（悲しみ、罪悪感）、自身に対する見解（自己批判、無価値感）、社会的認知（孤独感、疎外感）、並びにポジティブな感情及び体験の減少（興味、意義及び目的の喪失）について評価した。不安及び抑うつに関する各質問に対して 5 つの回答カテゴリー（「全くない（never）」、「ほとんどない（rarely）」、「たまに（sometimes）」、「頻繁に（often）」、及び「ほとんどいつも（almost always）」）があり、スコアの範囲は 1～5 となる。総スコアの範囲は 8～40 であり、スコアが高いほど不安又は抑うつが大きいことを示す。

PROMIS Anxiety 及び PROMIS Depression は、被験者が実施医療機関で回答した。17 歳以下の被験者は、試験期間中、小児用の PROMIS Anxiety 及び PROMIS Depression に回答した。

KGAL 試験では PROMIS を用いた評価は実施しなかった。

HADS

KGAL 試験では、HADS を用いて不安及び抑うつの程度を評価した。

HADS は、評価日前週の不安及び抑うつの程度を評価する、14 項目からなる自己評価式尺度である。HADS では、各項目 4 ポイント（0～3）の Likert スケールを用いて、12 歳以上 65 歳以下の被験者を対象とした（Zigmond and Snaith 1983、White et al. 1999）。各領域（不安及び抑うつ）のスコア範囲は 0～21 であり、スコアが高いほど不安又は抑うつが大きいことを示す（Zigmond and Snaith 1983、Snaith 2003）。HADS の評価は、被験者が該当する来院時にタブレットを用いて記録した。

2.7.3.1.3 有効性の統計手法

KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験の統計手法の特徴を要約する。詳細は各試験の統計解析計画書に示す。

2.7.3.1.3.1 有効性解析対象集団

2.7.3.1.3.1.1 導入期集団

導入期集団は、KGAL、KGAB、及び KGAC 試験の 16 週間の導入期、並びに KGAD 試験の 16 週間の投与期の有効性データを提示するための集団と定義した。

2.7.3.1.3.1.2 維持期集団

KGAL、KGAB、及び KGAC 試験の 16 週間の導入期、並びに KGAD 試験の 16 週間の投与期後のレブリキズマブの有効性を評価するために用いた解析対象集団の定義を表 2.7.3.1-4 に示す。

維持主要集団

KGAL 試験では、導入期でレブリキズマブが投与され、レスキュー治療を受けることなく治療反応が認められ、二重盲検維持期に移行した被験者を維持主要集団、又は本 2.7.3 項ではレスポンダーとした。KGAB 及び KGAC 試験では、導入期でレブリキズマブが投与され、レスキュー治療を受けることなく治療反応が認められ、二重盲検維持期で再無作為化された被験者を維持主要集団、又は本 2.7.3 項ではレスポンダーとした。

本 2.7.3 項で示した二重盲検維持期の有効性の結果は、すべて維持主要集団を対象とした。このため、KGAB 及び KGAC 試験の二重盲検維持期のプラセボ群の解析結果は、導入期で Q2W 群に無作為化され、レスキュー治療を受けることなく治療反応が認められ、二重盲検維持期に移行し、プラセボ群に再無作為化された被験者（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）を対象に示した。

維持 16 週時エスケープ集団

KGAL、KGAB、及び KGAC 試験の導入期でレブリキズマブ又はプラセボを投与され、二重盲検維持期への移行が不適格であった被験者（以下のいずれかに該当するすべての被験者）を維持 16 週時エスケープ集団とした。

- 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
- ベースラインから 16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者

導入期でレブリキズマブ 250 mg を Q2W 又は Q4W 投与され、16 週時にエスケープ群に移行した被験者は、導入期でレブリキズマブによる治療に対する反応が不十分であった被験者（ノンレスポンダー）とした。これらの被験者については、エスケープ維持期でもレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与に対する治療反応を継続して評価し、その結果を本 2.7.3 項に記述した。

KGAA 試験で再無作為化された KGAD 試験被験者

本 2.7.3 項で示した KGAA 試験の結果は、KGAA 試験の部分集団の結果を示した。本部分集団は以下の基準を満たす KGAD 試験被験者から構成される。

- KGAD 試験で、TCS 併用下でレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与された。
- レスキュー治療を受けず、KGAD 試験の 16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した。
- KGAA 試験の組入れ時に盲検下で投与を実施する Q2W+TCS 群又は Q4W+TCS 群に再無作為化された。

本 2.7.3 項ではこれらの被験者を KGAD 試験のレスポンダーとした。

表 2.7.3.1-4　維持期の有効性解析に用いた解析対象集団
（KGAL、KGAB、及び KGAC 試験、並びに KGAA 試験に移行した KGAD 試験のレスポンダー）

解析対象集団	定義	対象とした試験期間
維持主要集団又はレスポンダー	以下の基準をすべて満たし、維持期で治験薬の投与を 1 回以上受けた KGAL 試験のすべての被験者。 • ベースライン時に Q2W+TCS 群又は Q4W+TCS 群に無作為化された • 16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した • 16 週時までにレスキュー治療を受けなかった	KGAL 試験の二重盲検維持期
	以下の基準をすべて満たし、16 週時に Q2W 群、Q4W 群、又はプラセボ群に再無作為化され、維持期で治験薬の投与を 1 回以上受けた KGAB 及び KGAC 試験のすべての被験者。 • ベースライン時に Q2W 群に無作為化された • 16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した • 16 週時までにレスキュー治療を受けなかった	KGAB 及び KGAC 試験の二重盲検維持期
維持 16 週時エスケープ集団	ベースライン時に Q2W+TCS 群、Q4W+TCS 群、又はプラセボ+TCS 群に無作為化された被験者のうち、以下のいずれかの基準に該当して 16 週時にエスケープ群に移行し、維持期でレブリキズマブ 250 mg の Q2W 投与を非盲検下で 1 回以上受けた KGAL 試験のすべての被験者。 • 16 週時に IGA 0,1 及び EASI-75 のいずれも達成しなかった • 16 週時までにレスキュー治療を受けた	KGAL 試験のエスケープ維持期
	ベースライン時に Q2W 群又はプラセボ群に無作為化された被験者のうち、以下のいずれかの基準に該当して 16 週時にエスケープ群に移行し、維持期でレブリキズマブ 250 mg の Q2W 投与を非盲検下で 1 回以上受けた KGAB 及び KGAC 試験のすべての被験者。 • 16 週時に IGA 0,1 及び EASI-75 のいずれも達成しなかった • 16 週時までにレスキュー治療を受けた	KGAB 及び KGAC 試験のエスケープ維持期
KGAD 試験のレスポンダー	以下の基準をすべて満たし、KGAA 試験への移行時に Q2W+TCS 群又は Q4W+TCS 群に再無作為化され、KGAA 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。 • KGAD 試験のベースライン時に Q2W+TCS 群に無作為化された • 16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した • 16 週時までにレスキュー治療を受けなかった	KGAA 試験の 0～40 週間（レブリキズマブの継続投与最長 56 週間に相当）

略語：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、Q2W = 2 週ごと、Q4W = 4 週ごと、TCS = ステロイド外用薬

2.7.3.1.3.1.3 Modified 集団

本承認申請では、以下の試験の被験者から得られたすべての有効性データで modified 集団を用いた。

- KGAC 試験
- KGAD 試験
- KGAA 試験に移行した KGAD 試験のレスポンダー

Modified 集団は、監査で重大な不遵守が発覚した実施医療機関 1 施設に組み入れた被験者をすべての解析から除外した集団と定義した。本監査は、信頼性が低いデータがあったことから実施され、治験実施計画書で規定した、ベースラインの AD 重症度に関する組入れ基準に重大な不遵守があったことが判明した。Modified 集団では、計 35 例（KGAC 試験 18 例、KGAD 試験 17 例）が除外された。

ベースラインの AD 重症度が信頼できないデータであるため、これらの被験者データで実施した有効性の解析結果は、信頼性に欠け、結論を導くことはできないと考えた。このため、これらの被験者のデータは有効性解析の対象としなかった。

本 2.7.3 の結果の項では、記載を簡潔にするため、当該試験の主要集団は modified 集団と記載していない。

2.7.3.1.3.2 主要な試験での有効性の解析方法

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

2.7.3.1.3.2.1 導入期（投与 16 週時、KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験）

Estimand

Primary estimand 及び Supportive estimand

導入期では、事前に規定した 3 種類の estimand を用いて、複数の関心のあるクリニカルクエスチョン及び中間事象に対応した。導入期の中間事象は、各試験で定義したレスキュー治療（第 2.7.3.1.1.1 項）の開始及び治験薬の投与中止の 2 種類とした。

導入期の estimand はいずれも、治験実施計画書で規定した選択除外基準を満たす被験者集団を対象に規定した。Primary estimand は、複合ストラテジー及び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。Primary estimand を用いて、すべての主要評価項目及び重要な副次的評価項目の解析を実施した。また、2 種類の Supportive estimand を用いて、それぞれカテゴリー変数及び連続変数の評価項目の解析を実施した。解析に用いた Primary 及び Supportive estimand の要約を表 2.7.3.1-5 に示す。

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場合、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。

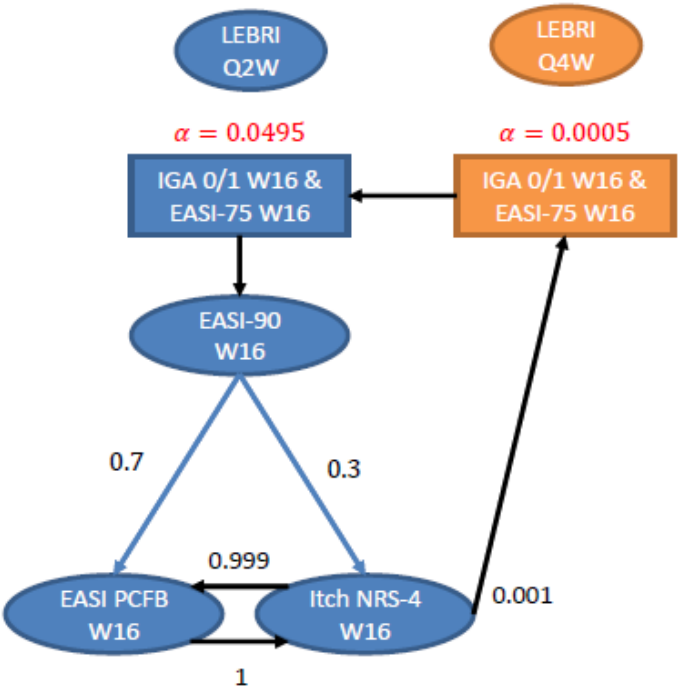
表 2.7.3.1-5 Primary 及び Supportive estimand の要約
（KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験）

Estimand	Analysis Strategy for Intercurrent Events			Missing Data Imputation Method
	ICE: Used Rescue Medication	ICE: Treatment Discontinuation		
		Due to Lack of Efficacy	Due to Any Other Reasons	
Primary estimand (hybrid)	Composite: Set to baseline	Composite: Set to baseline	Hypothetical: Set to missing	Primary analysis: MCMC-MI Sensitivity analysis: Tipping point analysis
Supportive estimand for categorical endpoints (composite)	Composite: Set to nonresponder	Composite: Set to nonresponder	Composite: Set to nonresponder	NRI
Supportive estimand for continuous endpoints (hypothetical)	Hypothetical: Set to missing	Hypothetical: Set to missing	Hypothetical: Set to missing	MMRM, LOCF

Abbreviations: ICE = intercurrent event; LOCF = last observation carried forward; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; MMRM = mixed model repeated measures; NRI = nonresponder imputation.

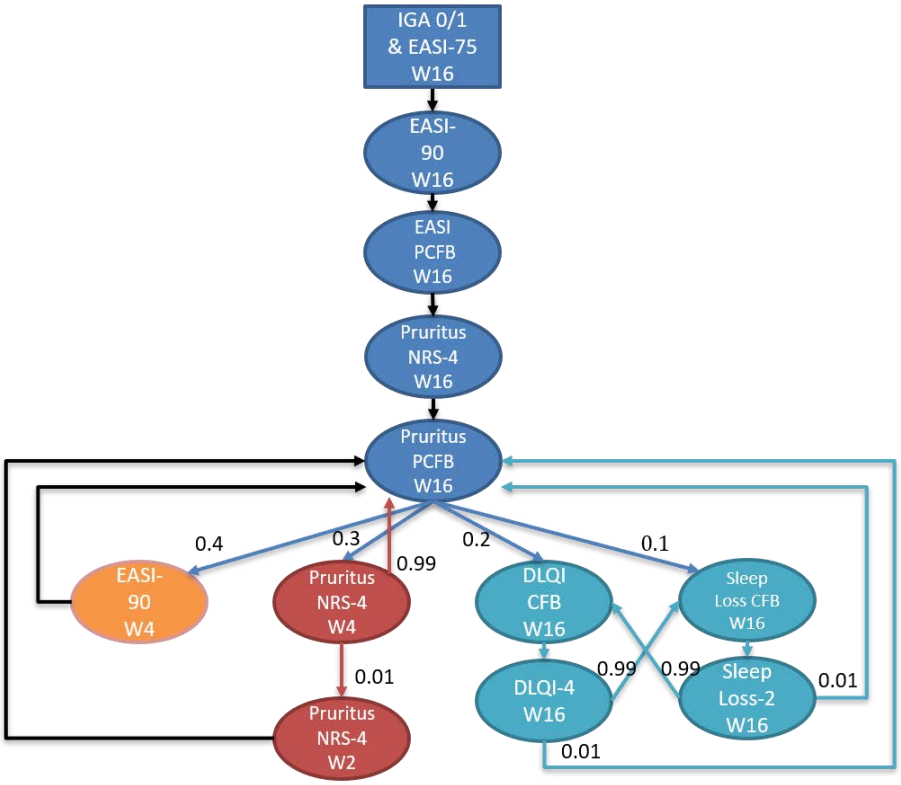
グラフィカルアプローチ

いずれの 4 試験でも、16 週時の主要評価項目（IGA 0,1 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）及び重要な副次的評価項目の解析では、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を用いて、全体の第 1 種の過誤確率を両側 0.05 に制御した。グラフィカルアプローチによる多重検定法を図 2.7.3.1-4（KGAL 試験）、図 2.7.3.1-5（KGAB 及び KGAC 試験）、及び図 2.7.3.1-6（KGAD 試験）に示す。



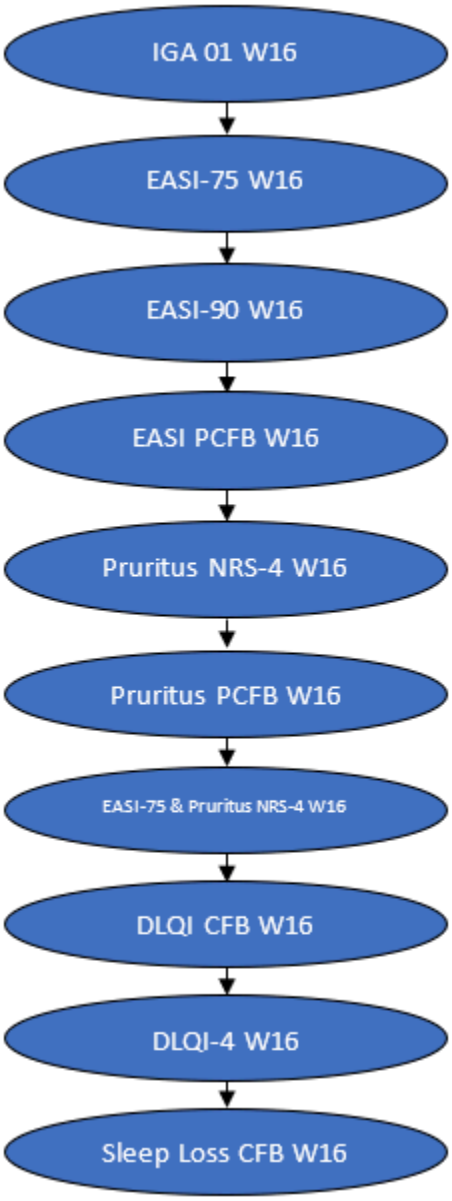
Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = 75% decrease from Baseline in EASI; EASI-90 = 90% decrease from Baseline in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = IGA score of 0 or 1 with a 2-point or greater reduction from Baseline; Itch NRS-4 = 4-point or greater improvement in Itch NRS, among participants with a Baseline score of at least 4; LEBRI = lebrikizumab; NRS = numeric rating scale; PCFB = percentage change from Baseline; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W = week.

図 2.7.3.1-4　　グラフィカルアプローチによる多重検定法（KGAL 試験）



Abbreviations: CFB = change from Baseline; DLQI = Dermatology Life Quality Index; DLQI-4 = 4 point or greater improvement in DLQI, among participants with a Baseline score of at least 4; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = 75% decrease from Baseline in EASI; EASI-90 = 90% decrease from Baseline in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = IGA score of 0 or 1 with a 2-point or greater reduction from Baseline; NRS = numeric rating scale; PCFB = percentage change from Baseline; Pruritus NRS-4 = 4 point or greater improvement in Pruritus NRS, among participants with a Baseline score of at least 4; Sleep Loss-2 = 2 point or greater improvement in Sleep-Loss, among participants with a Baseline score of at least 2; W = week.

図 2.7.3.1-5　　グラフィカルアプローチによる多重検定法（KGAB 及び KGAC 試験）



Abbreviations: CFB = Change from baseline; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator Global Assessment; NRS = Numeric Rating Scale; PCFB = Percent change from baseline; W = week.

図 2.7.3.1-6 グラフィカルアプローチによる多重検定法（KGAD 試験）

2.7.3.1.3.2.2 維持期（KGAL、KGAB、及び KGAC 試験）

Estimand

Maintenance primary estimand 及び Maintenance supportive estimand

維持期では、事前に規定した 4 種類の estimand を用いて、複数の関心のあるクリニカルクエスチョン及び中間事象に対応した。これら 4 種類の estimand はいずれも二重盲検維持期の維持期集団を対象に定義した。

Maintenance primary estimand を用いて、維持期のすべての重要な副次的評価項目の解析を実施した。また、3 種類の Maintenance supportive estimand（主要及びその他の副次的評価項目に対す

る Hybrid estimand、カテゴリー変数の主要及びその他の副次的評価項目に対する複合 estimand、連続変数の主要及びその他の副次的評価項目に対する仮想 estimand）も用いた。解析に用いた Maintenance primary 及び Maintenance supportive estimand の要約を表 2.7.3.1-6 に示す。

維持期では、維持効果を推定するために 3 種類の中間事象（レスキュー治療の開始、治験薬の投与中止、エスケープ群への移行）を用いた。

維持 16 週時エスケープ集団に対しては、欠測値の補完は行わず、各測定時点の測定値を用いた有効性の解析結果を本 2.7.3 項に示す。また、KGAB 及び KGAC 試験では、治験薬の投与中止を唯一の中間事象とする Hybrid estimand も補足的解析結果として報告した。

表 2.7.3.1-6 Maintenance primary estimand 及び Maintenance supportive estimand の要約（KGAL、KGAB、及び KGAC 試験）

Maintenance Estimand	**Analysis Strategy for Intercurrent Events**					**Missing Data Imputation Method**
	ICE: Rescue Medication		**ICE: Treatment Discontinuation**		**ICE: Transfer to Escape Arm**	
	Topical Rescue Medication	**Systemic Rescue Medication**	**Due to Lack of Efficacy**	**Due to Any Other Reasons**		
Maintenance primary estimand (hybrid)	Hypothetical: Set to missing	Composite: Set to baseline	Composite: Set to baseline	Hypothetical: Set to missing	Composite: Set to baseline	MCMC-MI
Maintenance supportive estimand (hybrid)	Treatment policy: As observed	Composite: Set to baseline	Composite: Set to baseline	Hypothetical: Set to missing	Composite: Set to baseline	MCMC-MI
Maintenance supportive estimand for categorical endpoints (composite)	Composite: Set to nonresponder	Composite: Set to nonresponder	Composite: Set to nonresponder	Composite: Set to nonresponder	Composite: Set to nonresponder	NRI
Maintenance supportive estimand for continuous endpoints (hypothetical)	Hypothetical: Set to missing	Hypothetical: Set to missing	Hypothetical: Set to missing	Hypothetical: Set to missing	Hypothetical: Set to missing	LOCF

Abbreviations: ICE = intercurrent event; LOCF = last observation carried forward; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; NRI = nonresponder imputation.

2.7.3.1.3.2.3 KGAB 及び KGAC 試験の併合データ

本 2.7.3 項では、適宜、KGAB 及び KGAC 試験のデータを併合した。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る。KGAB 及び KGAC 試験の試験デザインは同一であるため、本併合解析対象集団の設定が可能であった。

各試験の完全な解析結果は、KGAB 試験は第 2.7.6.14 項、KGAC 試験は第 2.7.6.15 項に示す。

2.7.3.1.3.2.4 部分集団解析

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性、並びに治療歴がレブリキズマブでの治療反応に及ぼす影響を評価するために、部分集団解析を実施した。すべての部分集団解析は、KGAL 試験の導入期及び KGAD 試験の投与期のデータ、並びに KGAB 及び KGAC 試験の併合データを用いて実施した。

導入期

導入期の部分集団解析は、KGAL 試験の導入期のデータ、KGAD 試験の投与期のデータ、並びに KGAB 及び KGAC 試験の被験者データを併合した導入期併合セットを用いて実施した。

KGAL 試験では、Primary estimand（Hybrid）を用いて Q2W+TCS 群又は Q4W+TCS 群とプラセボ+TCS 群を比較した。

KGAB 及び KGAC 試験の併合データ並びに KGAD 試験では、Primary estimand（Hybrid）を用いて Q2W 群とプラセボ群を比較した。

維持期

維持期の部分集団解析は、KGAB 及び KGAC 試験の被験者を併合した維持期主要併合セットを用いて実施した。

部分集団解析では、Maintenance primary estimand（Hybrid）を用いて、二重盲検維持期の投与群に再無作為化された、Q4W 群とプラセボ群及び Q2W 群とプラセボ群を比較した。

2.7.3.1.3.2.5 KGAA 試験に移行した KGAD 試験のレスポンダーでの有効性の解析方法

KGAA 試験の有効性の結果は記述統計量を用いて要約した。KGAA 試験で定義した Primary estimand を用いて有効性の解析を実施した。統計学的な検定は実施しなかった。

有効性の評価項目の解析に用いた Primary 及び Supportive estimand

KGAA 試験の解析では、3 種類の estimand を用いて、欠測値を処理した。Primary estimand を用いて、すべての有効性の評価項目の解析を実施した。また、2 種類の Supportive estimand もすべての有効性の評価項目の解析に用いた。KGAA 試験に移行した KGAD 試験被験者の解析に用いた Primary 及び Supportive estimand の要約を表 2.7.3.1-7 に示す。

KGAA 試験では、維持効果を推定するための中間事象は、効果不十分又はそれ以外の理由による治験薬の投与中止のみであった。

表 2.7.3.1-7 有効性の評価項目の解析に用いた estimand の要約
（KGAA 試験に移行した KGAD 試験のレスポンダー）

Estimand	ICE: Treatment Discontinuation		Missing Data Imputation Method
	Due to Lack of Efficacy	Due to Any Other Reasons	
Primary	Composite: Set to baseline	Hypothetical: Set to missing	MCMC-MI
Supportive	As observed	As observed	As observed analysis
Supportive	Hypothetical: Set to missing	Hypothetical: Set to missing	LOCF

Abbreviations: ICE = intercurrent event; LOCF = last observation carry forward; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation.

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 主要な試験

2.7.3.2.1.1 KGAL 試験

KGAL 試験の主な試験デザインは表 2.7.3.1-1 及び第 2.7.3.1.1.1.1 項に、被験者の内訳は表 2.7.3.3-2 に、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は表 2.7.3.3-1 に示す。また、詳細は第 2.7.6.12.1 項及び第 2.7.6.12.2 項に示す。

KGAL 試験の統計解析計画書で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を用いた有効性の解析を実施した。その結果、多重性を調整したすべての主要評価項目（co-primary）で、プラセボ+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群で統計学的に有意な改善が認められた。また、多重性を調整したすべての重要な副次的評価項目でプラセボ+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群で統計学的に有意な改善が認められた。有効性は複数の評価項目で投与 52 週時まで維持された。投与 52 週時までの維持期では、Q4W/Q4W+TCS 群、Q2W/Q4W+TCS 群、及び Q2W/Q2W+TCS 群での維持効果は同様であった。

2.7.3.2.1.2 KGAB 試験

KGAB 試験の主な試験デザインは表 2.7.3.1-1 及び第 2.7.3.1.1.1.2 項に、被験者の内訳は表 2.7.3.3-2 に、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は表 2.7.3.3-1 に示す。また、詳細は第 2.7.6.14 項に示す。

KGAB 試験の統計解析計画書で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を用いた有効性の解析を実施した。その結果、すべての主要評価項目（co-primary）及びすべての重要な副次的評価項目で、臨床的指標及び患者報告アウトカムを用いて評価した疾患重症度に、プラセボ群と比較して Q2W 群で統計学的に有意な改善が認められた。有効性は複数の評価項目で 52 週時の試験完了まで維持された。36 週間の維持期では、Q2W 群と Q4W 群に再無作為化された被験者での維持効果は同様であった。

2.7.3.2.1.3 KGAC 試験

KGAC 試験の主な試験デザインは表 2.7.3.1-1 及び第 2.7.3.1.1.1.2 項に、被験者の内訳は表 2.7.3.3-2 に、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は表 2.7.3.3-1 に示す。また、詳細は第 2.7.6.15 項に示す。

KGAC 試験の統計解析計画書で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を用いた有効性の解析を実施した。その結果、すべての主要評価項目（co-primary）及び 1 項目（2 週時の痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合）を除くすべての重要な副次的評価項目で、臨床的指標及び患者報告アウトカムを用いて評価した疾患重症度に、プラセボ群と比較して Q2W 群で統計学的に有意な改善が認められた。有効性は複数の評価項目で 52 週時の試験完了まで維持された。36 週間の維持期では、Q2W 群と Q4W 群に再無作為化された被験者での維持効果は同様であった。

2.7.3.2.1.4 KGAD 試験

KGAD 試験の主な試験デザインは表 2.7.3.1-1 及び第 2.7.3.1.1.1.3 項に、被験者の内訳は表 2.7.3.3-2 に、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は表 2.7.3.3-1 に示す。また、詳細は第 2.7.6.13 項に示す。

KGAD 試験の統計解析計画書で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を用いた有効性の解析を実施した。その結果、すべての主要評価項目（co-primary）及びすべての重要な副次的評価項目で、臨床的指標及び患者報告アウトカムを用いて評価した疾患重症度に、プラセボ+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群で統計学的に有意な改善が認められた。

2.7.3.2.2 その他の試験

2.7.3.2.2.1 KGAA 試験に移行した KGAD 試験のレスポンダー

KGAD 試験でレブリキズマブ投与により IGA 0,1 又は EASI-75 を達成し、KGAA 試験に移行した被験者での KGAA 試験の主な試験デザインは表 2.7.3.1-1 及び第 2.7.3.1.1.1.3 項に示す。また、詳細は第 2.7.6.16 項に示す。

KGAA 試験への移行時に再無作為化された KGAD 試験のレスポンダーでの有効性を評価した結果、KGAA 試験の 40 週時（計 56 週間のレブリキズマブ継続投与に相当）に治療反応を維持した被験者の割合は、Q2W+TCS 群と Q4W+TCS 群に再無作為化された被験者で同様であり、臨床的に意味のある割合であった。

2.7.3.2.2.2 KGAE 試験

KGAE 試験の主な試験デザインは表 2.7.3.1-1 に、その他の詳細は第 2.7.6.17 項に示す。

すべての有効性の評価は、KGAE 試験の副次的評価項目に含まれた。青少年にレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与した結果、AD の徴候及び症状に臨床的に意味のある改善が認められた。青少年での有効性の結果は第 2.7.3.3.4 項に示す。

2.7.3.2.2.3 KGAF 試験

KGAF 試験の主な試験デザインは表 2.7.3.1-1 に、その他の詳細は第 2.7.6.11 項に示す。

全体として、KGAF 試験で有効性の結果から、レブリキズマブ投与が AD を有する被験者に治療ベネフィットをもたらしたことが示された（表 2.7.3.2-1）。

KGAF 試験では、レブリキズマブの投与量が多いほど臨床的ベネフィットが大きいことが示された。EASI スコアのベースラインからの変化率（改善）は、プラセボ投与と比較してレブリキズマブのすべての用量で統計学的に有意に大きかった。すべての有効性の主要評価項目及び重要な副次的評価項目で明らかな用量反応が認められた。すべての評価項目で最良の効果をもたらした用法及び用量は、レブリキズマブ 250 mg Q2W であったが、レブリキズマブ 250 mg Q4W でも重要な評価項目で顕著な改善が認められた。これらの結果に基づいて、主要な第 3 相試験のレブリキズマブ用量を選択した。

表 2.7.3.2-1 16 週時の主要評価項目及び一部の副次的評価項目の結果の要約（KGAF 試験）

	PBO N = 52	LEB 125mg Q4W N = 73	LEB 250mg Q4W N = 80	LEB 250mg Q2W N = 75
Loading dose		**250mg W0**	**500mg W0**	**500mg W0 + W2**
Primary Endpoint: EASI percentage change from Baseline at Week 16				
LS Mean (LSSD)[a, b]	-41.1 (56.5)	-62.3 (37.3)	-69.2 (38.3)	-72.1 (37.2)
p-Value vs. placebo[a]		.0165	.0022	.0005
Proportion of participants with IGA 0,1 and ≥2-point reduction from Baseline to Week 16				
Participants with response (%)[b]	15.3	26.6	33.7	44.6
p-Value vs. placebo[c]		.1917	.0392	.0023
Proportion of participants with EASI 75 at Week 16				
Participants with response (%)[b]	24.3	43.3	56.1	60.6
p-Value vs. placebo[c]		.061	.0021	.0005
Proportion of participants with EASI 90 at Week 16				
Participants with response (%)[b]	11.4	26.1	36.1	44.0
p-Value vs. placebo[c]		.0800	.0062	.0006
Proportion of participants with Pruritus NRS 4-point or greater improvement from Baseline to Week 16				
Participants with response n/N (%)	6/22 (27.3)	23/55 (41.8)	27/57 (47.4)	35/50 (70.0)
p-Value vs. placebo[d]		.2371	.1067	.0008

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction from Baseline in EASI; EASI 90 = 90% reduction from Baseline in EASI; 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; LS = least square; LSSD = least square standard deviation; MCMC = Markov Chain Monte Carlo; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

[a] LS mean, SD, contrast p-values from an ANCOVA with a factor of treatment group and corresponding baseline EASI as a covariate. Values were adjusted for multiple imputation.

[b] Missing values were imputed using MCMC multiple imputation. For categorical endpoints, participants with a missing baseline value were not included in the analyses.

[c] p-Value from pairwise Cochran-Mantel-Haenszel tests. Values were adjusted for multiple imputations.

[d] p-Value from pairwise Cochran-Mantel-Haenszel tests. No imputations were made for missing data.

Sources: KGAF CSR Table 14.2.1.1.1, KGAF CSR Table 14.2.1.2.1, KGAF CSR Table 14.2.2.1.1

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 導入期（投与 16 週時、KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験）の結果

2.7.3.3.1.1 主要な第 3 相試験のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性

主要な第 3 相試験（KGAL 試験［国内］、並びに KGAB、KGAC、及び KGAD 試験［海外］）の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を表 2.7.3.3-1 に示す。

本承認申請で示した有効性の解析には、主要な第 3 相試験の 4 試験からの被験者のデータを含めた。

4 試験（計 1348 例）でのベースライン時の人口統計学的特性を以下に示す。

- 青少年（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）の割合は、6.3%～21.8%であった。
- 男性の割合は、49.5%～68.5%であった。

海外第 3 相試験の 3 試験（計 1062 例）でのベースライン時の人種の割合を以下に示す。

- 白人の割合は、59.3%～68.2%であった。
- 黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合は、8.2%～13.3%であった。
- アジア人の割合は、14.7%～28.6%であった。

4 試験（計 1348 例）でのベースライン時の疾患特性の範囲を以下に示す。

- AD の罹患期間の平均値は、20.5～28.6 年であった。
- IGA スコアが 3（中等症の AD）及び 4（重症の AD）であった被験者の割合は、それぞれ 59.7%～69.2%及び 30.8%～40.3%であった。
- EASI スコアの平均値は、27.3～33.1 であった。
- 痒み NRS スコアの平均値は、5.2～7.3 であった。
- Sleep-Loss スコア（0～4 ポイントスケール）の平均値は、1.5～2.3 であった。

ベースライン時の人口統計学的特性は、KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験でおおむね同様であった。試験間で違いが認められたのは以下の項目であった。

- 青少年の割合は、KGAL 試験（6.3%）、KGAB 試験（13.0%）、及び KGAC 試験（11.0%）と比較して、KGAD 試験（21.8%）で高かった。
- 女性の割合は、KGAB 試験（50.5%）、KGAC 試験（49.4%）、及び KGAD 試験（48.8%）と比較して、KGAL 試験（31.5%）で低かった。
- 体重の平均値は、KGAB 試験（77.6 kg）、KGAC 試験（76.5 kg）、及び KGAD 試験（76.2 kg）と比較して、KGAL 試験（65.5 kg）で低かった。
- 海外第 3 相試験でのアジア人の割合は、KGAB 試験（16.5%）及び KGAD 試験（14.7%）と比較して、KGAC 試験（28.6%）で高かった。
- 海外第 3 相試験での米国での組入れは、KGAB 試験（44.8%）及び KGAC 試験（39.1%）と比較して、KGAD 試験（71.6%）で高かった。
- 海外第 3 相試験での EU での組入れは、KGAD 試験（18.0%）と比較して、KGAB 試験（32.5%）及び KGAC 試験（26.7%）で高かった。

- AD の罹患期間（平均値）は、KGAB 試験（22.6 年）、KGAC 試験（20.5 年）、及び KGAD 試験（21.1 年）と比較して、KGAL 試験（28.6 年）で長かった。
- ベースライン時に重症の AD（IGA スコア 4）を有していた被験者の割合は、KGAB 試験（40.3%）及び KGAC 試験（36.8%）と比較して、KGAL 試験（32.2%）及び KGAD 試験（30.8%）で低かった。
- ベースライン時に痒み NRS スコアが 4 以上であった被験者の割合は、KGAB 試験（95.2%）、KGAC 試験（93.9%）、及び KGAD 試験（92.6%）と比較して、KGAL 試験（69.8%）で低かった。
- ベースライン時に Sleep-Loss スコアが 2 以上であった被験者の割合は、KGAB 試験（69.4%）、KGAC 試験（62.8%）、及び KGAD 試験（60.4%）と比較して、KGAL 試験（30.9%）で低かった。
- KGAL 及び KGAD 試験ではベースライン前 8 週間以内にデュピルマブを使用した被験者を、KGAB 及び KGAC 試験ではデュピルマブの使用歴のある被験者を組入れ不適格とした。ベースラインの 8 週間より前にデュピルマブを投与された被験者の割合は KGAL 試験で 2.4%、KGAD 試験で 13.7%であった。

表 2.7.3.3-1　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 試験、KGAC 試験、KGAB/KGAC 試験併合データ、KGAD 試験、及び KGAL 試験）

Attribute	Study KGAB N = 424	Study KGAC N = 427	Study KGAB and Study KGAC Pooled N = 851	Study KGAD N = 211	Study KGAL N = 286
Participant Demographics					
Age (years), mean (SD)[a]	35.5 (17.3)	36.2 (16.9)	35.8 (17.1)	37.2 (19.3)	36.0 (12.6)
Adolescents (12 to <18 years; ≥40kg), n (%)	55 (13.0)	47 (11.0)	102 (12.0)	46 (21.8)	18 (6.3)
Adults (≥18 years), n (%)	369 (87.0)	380 (89.0)	749 (88.0)	165 (78.2)	268 (93.7)
Female, n (%)	214 (50.5)	211 (49.4)	425 (49.9)	103 (48.8)	90 (31.5)
Race, n (%)					
American Indian or Alaska Native	7 (1.7)	5 (1.2)	12 (1.4)	7 (3.3)	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
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.5)	3 (0.7)	5 (0.6)	3 (1.4)	0
White	289 (68.2)	253 (59.3)	542 (63.7)	130 (61.6)	0
Multiple	5 (1.2)	7 (1.6)	12 (1.4)	9 (4.3)	0
Other	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.4)	3 (1.4)	0
Not reported	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
Duration since AD onset (years), mean (SD)	22.6 (15.0)	20.5 (14.8)	21.6 (15.0)	21.1 (16.3)	28.6 (13.5)
Prior use of AD treatment, n (%)					
None	7 (1.7)	4 (0.9)	11 (1.3)	0	13 (4.5)
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)
Phototherapy	67 (15.8)	101 (23.7)	168 (19.7)	38 (18.0)	49 (17.1)
Photochemotherapy	12 (2.8)	7 (1.6)	19 (2.2)	5 (2.4)	0
Weight (kg), mean (SD)	77.6 (20.8)	76.5 (20.7)	77.1 (20.7)	76.2 (23.7)	65.5 (12.4)
<60 kg, n (%)	91 (21.5)	89 (20.9)	180 (21.2)	59 (28.0)	105 (36.7)
60 to <100 kg, n (%)	281 (66.4)	288 (67.6)	569 (67.0)	118 (55.9)	180 (62.9)
≥100 kg, n (%)	51 (12.1)	49 (11.5)	100 (11.8)	34 (16.1)	1 (0.3)
Body mass index (kg/m^2), mean (SD)	27.0 (6.4)	26.5 (6.5)	26.8 (6.4)	26.9 (7.3)	23.6 (3.8)

Attribute	Study KGAB N = 424	Study KGAC N = 427	Study KGAB and Study KGAC Pooled N = 851	Study KGAD N = 211	Study KGAL N = 286
Geographical Region, n (%)					
Europe	138 (32.5)	114 (26.7)	230 (27.0)	38 (18.0)	0
US	190 (44.8)	167 (39.1)	357 (42.0)	151 (71.6)	0
Other	96 (22.6)	146 (34.2)	264 (31.0)	22 (10.4)	286 (100)
Baseline Disease Characteristics					
IGA Score, 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 (SD)	29.6 (11.9)	29.7 (11.6)	29.6 (11.7)	27.3 (10.9)	33.1 (12.0)
Pruritus/Itch NRS, mean (SD)	7.3 (1.8)	7.1 (1.9)	7.2 (1.9)	7.1 (1.9)	5.2 (2.1)
≥4, n/Nx (%)	393 (95.2)	387 (93.9)	780 (94.5)	187 (92.6)	199 (69.8)
Sleep-Loss Scale score, mean (SD)	2.3 (1.0)	2.2 (0.9)	2.3 (1.0)	2.0 (0.9)	1.5 (0.9)
≥2, n/Nx (%)	286 (69.4)	258 (62.8)	544 (66.1)	122 (60.4)	88 (30.9)
DLQI, mean (SD)	15.4 (7.3)	15.5 (7.2)	15.5 (7.3)	14.4 (7.3)	8.3 (5.2)
POEM, mean (SD)	20.8 (6.0)	20.8 (5.6)	20.8 (5.8)	19.5 (6.3)	16.4 (7.1)
PROMIS anxiety, mean (SD)					
Adolescents (12 to <18 years; ≥40kg),	52.5 (10.5)	50.8 (12.1)	51.7 (11.2)	48.5 (12.0)	NA
Adults (≥18 years)	53.4 (9.9)	54.6 (9.5)	54.0 (9.7)	51.9 (9.0)	NA
PROMIS depression, mean (SD)					
Adolescents (12 to <18 years; ≥40kg),	53.6 (11.2)	50.8 (11.4)	52.3 (11.3)	48.9 (11.5)	NA
Adults (≥18 years)	49.9 (9.7)	51.2 (9.6)	50.6 (9.7)	48.3 (8.8)	NA
HADS anxiety, mean (SD)	NA	NA	NA	NA	4.5 (3.6)
HADS depression, mean (SD)	NA	NA	NA	NA	3.6 (3.3)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; CSR = clinical study report; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; HADS = Hospital Anxiety Depression Scale; IFN = interferon; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NA = not applicable; Nx = number of participants in the analysis population with nonmissing data for specified endpoint; NRS = numeric rating scale; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SD = standard deviation; US = United States.

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.

Note : The number of participants included in each demographic or disease characteristic includes only participants with nonmissing values. N value for each characteristic can be found in tables cited in sources.

Sources: Table KGAB 8.10, Table KGAC 8.11, CSE Table APP 2.7.3.6.1, CSE Table APP 2.7.3.6.2, Table KGAD 8.5, CSE Table APP 2.7.3.6.2, Table KGAL.8.11, Table KGAL.8.177

2.7.3.3.1.2 主要な第 3 相試験の被験者の内訳

主要な第 3 相試験（KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験）の 4 試験全体で導入期（16 週間の治験薬投与）を完了した被験者の割合は 92%（1246/1348 例）であり、治験薬の投与を中止した被験者の割合は低かった（表 2.7.3.3-2）。海外第 3 相試験では、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、TCS 併用の有無にかかわらず、プラセボ群で高かった。KGAL 試験では、プラセボ+TCS 群で治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。4 試験全体で、治験薬の投与を中止した主な理由は同意撤回であった。各試験で最も多かった投与中止理由は、KGAL 試験で同意撤回及び有害事象、KGAB 試験で治験実施計画書からの逸脱、KGAC 試験で有害事象、KGAD 試験で同意撤回であった。被験者ごとの投与中止理由の詳細は、各試験の治験総括報告書 Appendix 17 に示す。

4 試験全体でレブリキズマブを投与された被験者の 94%が導入期を完了しており、レブリキズマブの忍容性はおおむね良好であった。

表 2.7.3.3-2　導入期での治験薬の投与状況（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAL 試験）

	Study KGAB N = 424		Study KGAC N = 427		Study KGAD N = 211		Study KGAL N = 286		
Treatment Disposition, n (%)	**PBO**	**LEB 250mg Q2W**	**PBO**	**LEB 250mg Q2W**	**PBO + TCS**	**LEB 250mg Q2W + TCS**	**PBO + TCS**	**LEB 250mg Q4W + TCS**	**LEB 250mg Q2W + TCS**
	N = 141	**N = 283**	**N = 146**	**N = 281**	**N = 66**	**N = 145**	**N = 82**	**N = 81**	**N = 123**
Completed W16	120 (85.1)	263 (92.9)	130 (89.0)	259 (92.2)	58 (87.9)	134 (92.4)	82 (100)	80 (98.8)	120 (97.6)
Rerandomized to Maintenance Population[a]	24 (17.0)	157 (55.5)	22 (15.1)	134 (47.7)	NA	NA	11 (13.4)	38 (46.9)	65 (52.8)
Enrolled in Escape Arm at Week 16[b]	96 (68.1)	106 (37.5)	108 (74.0)	125 (44.5)	NA	NA	71 (86.6)	42 (51.9)	55 (44.7)
Discontinued prior to W16	21 (14.9)	20 (7.1)	16 (11.0)	22 (7.8)	8 (12.1)	11 (7.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (2.4)
Reason for discontinuation prior to W16									
Adverse event[c]	1 (0.7)	2 (0.7)	4 (2.7)	6 (2.1)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
Due to epidemic/pandemic	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)	4 (1.4)	1 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack of efficacy	7 (5.0)	2 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.4)	1 (1.5)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	1 (0.7)	4 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol deviation	5 (3.5)	6 (2.1)	0 (0.0)	6 (2.1)	2 (3.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by participant	6 (4.3)	3 (1.1)	5 (3.4)	4 (1.4)	3 (4.5)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.8)

Abbreviations: AE = adverse event; CSR = clinical study report; 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; TCS = topical corticosteroids; W16 = Week 16.

a Seven participants in Study KGAB and 3 participants in Study KGAC were erroneously rerandomized at Week 16.

b Six participants in Study KGAB and 14 participants in Study KGAC were erroneously assigned to the Escape Arm at Week 16.

c One participant in Study KGAL had an AE started in Induction Period which led to discontinuation at Week 18, but this participant is counted in the disposition table for Induction Period

Sources: Table KGAB 8.1, Table KGAC 8.1, Table KGAD 8.3, Table KGAL.8.1

2.7.3.3.1.3 主要な第 3 相試験の結果の比較検討

主要な第 3 相試験（KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験）のいずれの 4 試験でも、多重性を調整した、すべての主要評価項目及び KGAC 試験での 1 項目（2 週時の痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合）を除くすべての重要な副次的評価項目で、TCS 併用の有無にかかわらず、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で統計学的に有意な改善が認められた。

本項では主要な第 3 相プラセボ対照試験の主な有効性の結果を要約した。

2.7.3.3.1.3.1 医師による評価

IGA 及び EASI を用いて、多重性を調整した評価項目での疾患重症度を評価した。

2.7.3.3.1.3.1.1 IGA

16 週時に IGA 0,1 を達成した被験者の割合

16 週時に 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、プラセボ群と比較して 4 試験の Q2W 群及び KGAL 試験の Q4W 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.3-3）。

各試験の来院時に IGA 0,1 を達成した被験者の割合を図 2.7.3.3-1 に示す。いずれの 4 試験でも、TCS 併用の有無にかかわらず、レブリキズマブ群で早期に改善が認められた。KGAB 及び KGAC 試験では 4 週時までに、ベースラインで TCS 併用を必須及び試験期間中は TCS 併用を可能とした KGAL 試験及び KGAD 試験では 8 週時までに、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で統計学的に有意、かつ、臨床的に意味のある改善が認められた。いずれの 4 試験でも、IGA 0,1 を達成した被験者の割合は 16 週時までその上昇を維持した。

TCS 併用の有無にかかわらず、Q2W 群の 16 週時の IGA 0,1 を達成した被験者の割合は、4 試験で同程度であった。KGAL 試験では Q2W+TCS 群の 16 週時の IGA 0,1 を達成した被験者の割合が、Q4W+TCS 群よりも数値的に高かった。

プラセボ投与では、IGA 0,1 を達成した被験者の割合は、KGAL 試験のプラセボ+TCS 群、並びに KGAB 及び KGAC 試験のプラセボ群と比較して、KGAD 試験のプラセボ+TCS 群で高かった。単剤試験と KGAD 試験の差は、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 試験で KGAD 試験と比べてプラセボ+TCS 群での治療反応が低かった理由は、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）と考えた。

表 2.7.3.3-3　16 週時に IGA 0,1 を達成した被験者の割合

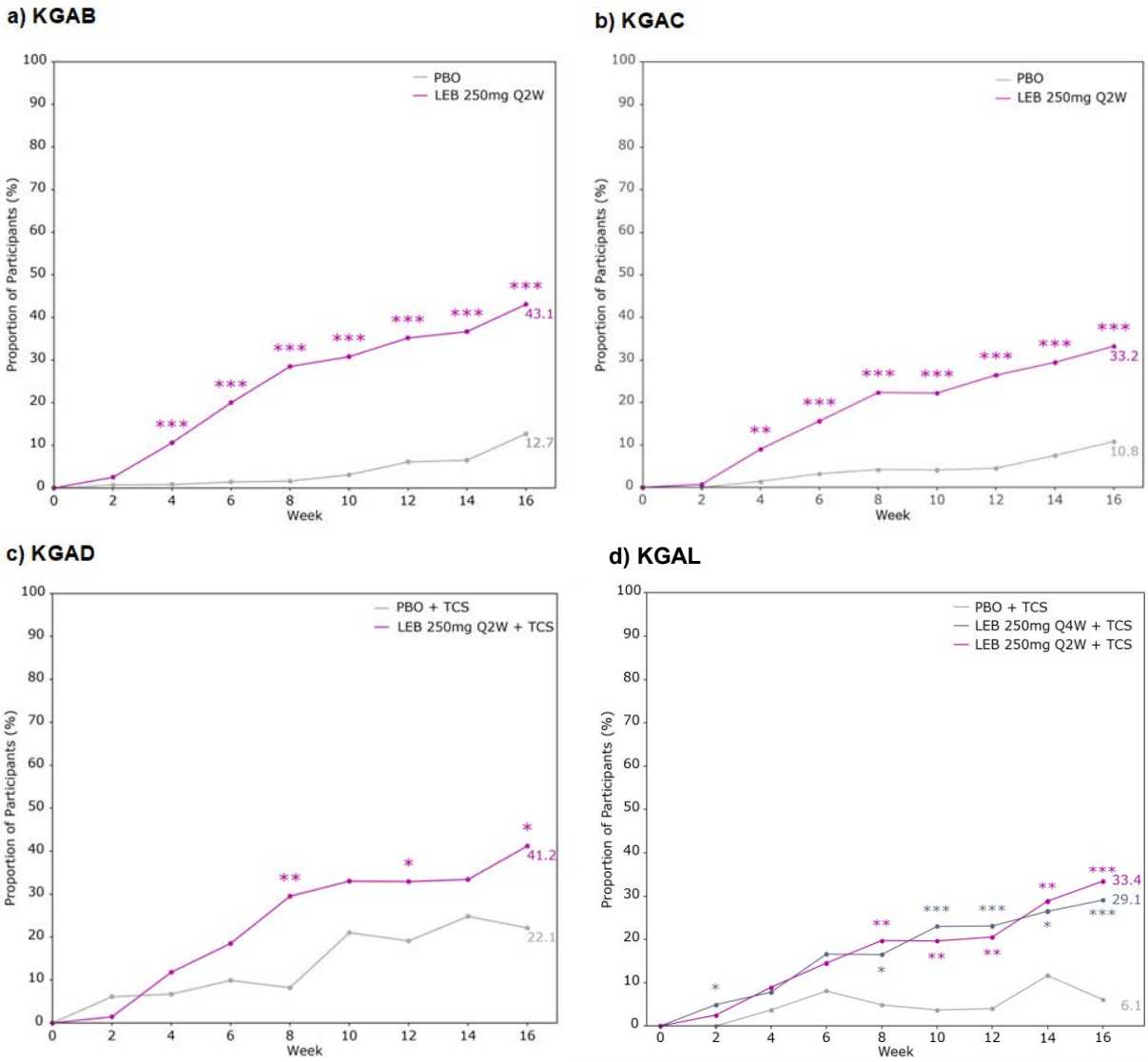
（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAL 試験）（MCMC-MI 法を用いた Primary estimand［Hybrid］）

	Study KGAB		**Study KGAC**		**Study KGAD**		**Study 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**
	N = 141	**N = 283**	**N = 146**	**N = 281**	**N = 66**	**N = 145**	**N = 82**	**N = 81**	**N = 123**
IGA 0,1 response, n (%)	18 (12.7)	122 (43.1)	16 (10.8)	93 (33.2)	15 (22.1)	60 (41.2)	5 (6.1)	24 (29.1)	41 (33.4)
Diff from PBO (95% CI)		29.7 (21.6, 37.8)		21.9 (14.2, 29.6)		18.3 (5.1, 31.5)		22.6 (11.6, 33.6)	27.3 (17.5, 37.0)
p-value vs. PBO[a]		<.001		<.001		.011		<.001	<.001

Abbreviations: CSR = clinical study report; CI = confidence interval; Diff = difference; 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; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.

a　Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by geographic region (US versus EU versus rest of world; except for Study KGAL), age (adolescent versus adult), and disease severity (IGA 3 versus 4).

Sources: Table KGAB.8.36, Table KGAC.8.23, Table KGAD.8.11, Table KGAL.8.25



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.
Sources: Table KGAB.8.36, Table KGAC.8.23, Table KGAD.8.11, Table KGAL.8.25

図 2.7.3.3-1　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］）

2.7.3.3.1.3.1.2　EASI

16 週時に EASI-75 又は EASI-90 を達成した被験者の割合

いずれの 4 試験でも、16 週時に EASI-75 又は EASI-90 を達成した被験者の割合は、TCS 併用の有無にかかわらず、プラセボ群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 2.7.3.3-4）。EASI-75 又は EASI-90 を達成した被験者の割合は、TCS 併用の有無にかかわら

ず、Q2W 群で一貫して高かった。KGAL 試験では Q2W+TCS 群の 16 週時の EASI-75 又は EASI-90 を達成した被験者の割合が、Q4W+TCS 群よりも数値的に高かった。

各試験の来院時に EASI-75 を達成した被験者の割合を図 2.7.3.3-2 に示す。いずれの 4 試験でも、TCS 併用の有無にかかわらず、レブリキズマブ群で早期に改善が認められ、KGAB 試験では 2 週時までに、KGAC 及び KGAD 試験では 4 週時までに、KGAL 試験では 6 週時までにプラセボ群と比較してレブリキズマブ群で統計学的に有意、かつ、臨床的に意味のある改善が認められた。これらの改善は、以降のいずれの来院時でも 16 週時まで維持された。

KGAD 試験では、EASI-75 を達成した被験者の割合が KGAL、KGAB 及び KGAC 試験と比較して高かった。第 2.7.3.3.1.3.1.1 項で前述のとおり、KGAD 試験では TCS 併用の効果が明らかであり、その効果はプラセボ+TCS 群で顕著であった。

表 2.7.3.3-4 16 週時に EASI-75 又は EASI-90 を達成した被験者の割合

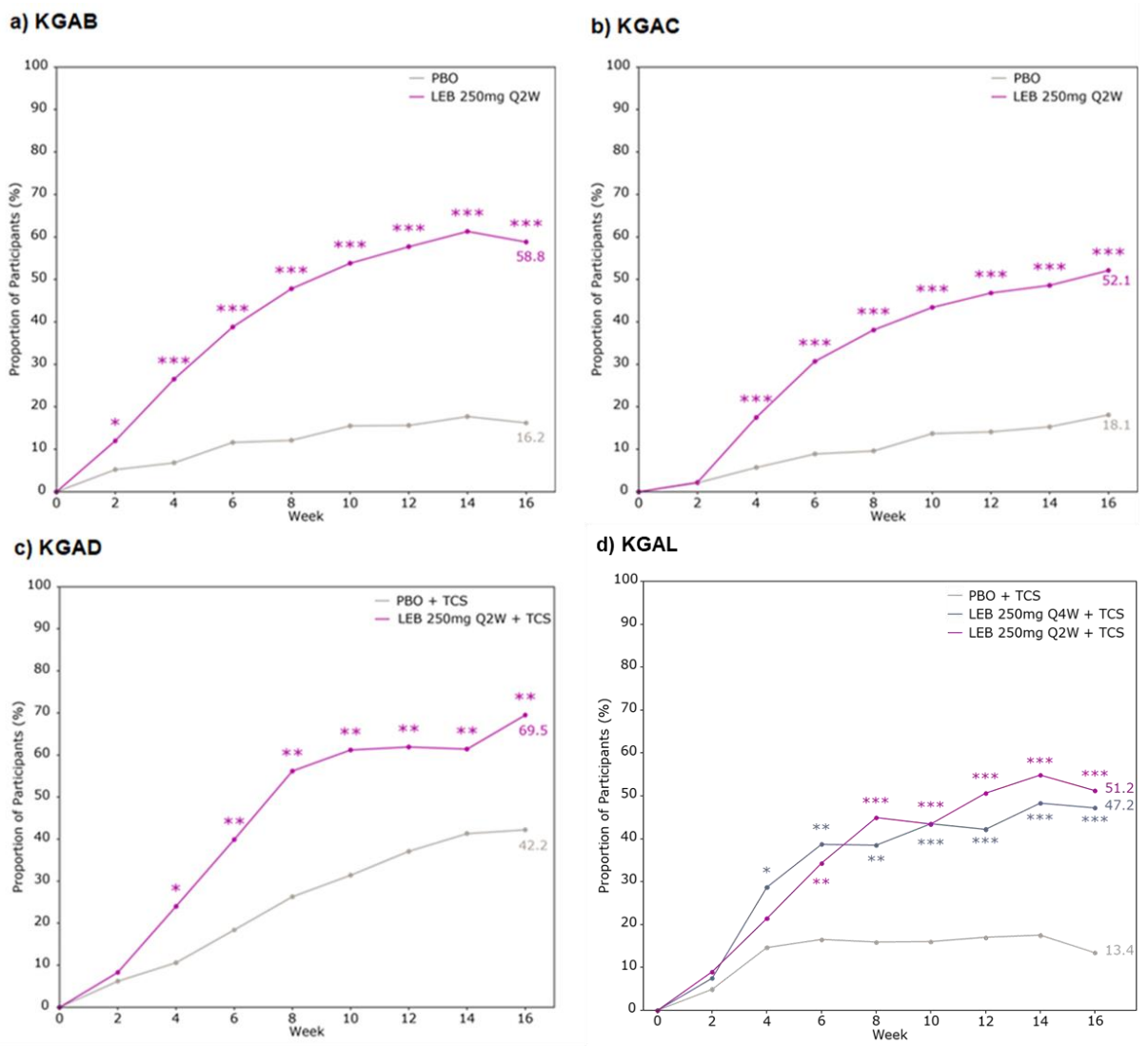
（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAL 試験）（MCMC-MI 法を用いた Primary estimand［Hybrid］）

	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD		Study 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
	N = 141	N = 283	N = 146	N = 281	N = 66	N = 145	N = 82	N = 81	N = 123
EASI 75									
Response, n (%)	23 (16.2)	166 (58.8)	26 (18.1)	146 (52.1)	28 (42.2)	101 (69.5)	11 (13.4)	38 (47.2)	63 (51.2)
Difference vs. PBO, % (95% CI)		42.0 (33.3, 50.6)		33.3 (24.4, 42.2)		26.4 (12.1, 40.8)		33.2 (20.6, 45.8)	37.6 (26.2, 49.0)
p-value vs. PBO[a]		<.001		<.001		<.001		<.001	<.001
EASI 90									
Response, n (%)	13 (9.0)	108 (38.3)	14 (9.5)	86 (30.7)	14 (21.7)	60 (41.2)	8 (9.8)	23 (28.4)	42 (34.3)
Difference vs. PBO, % (95% CI)		28.8 (21.3, 36.3)		20.7 (13.3, 28.1)		18.9 (6.1, 31.7)		18.4 (6.8, 29.9)	24.2 (13.9, 34.5)
p-value vs. PBO[a]		<.001		<.001		.008		.003	<.001

Abbreviations: CSR = clinical study report; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% improvement from Baseline in EASI; EASI 90 = 90% improvement from Baseline in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; 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; TCS = topical corticosteroids.

a Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by geographic region (US versus EU versus rest of world; except for Study KGAL), age (adolescent versus adult), and disease severity (IGA 3 versus 4).

Sources: Table KGAB.8.23, Table KGAC.8.24, Table KGAD.8.13, Table KGAL.8.24



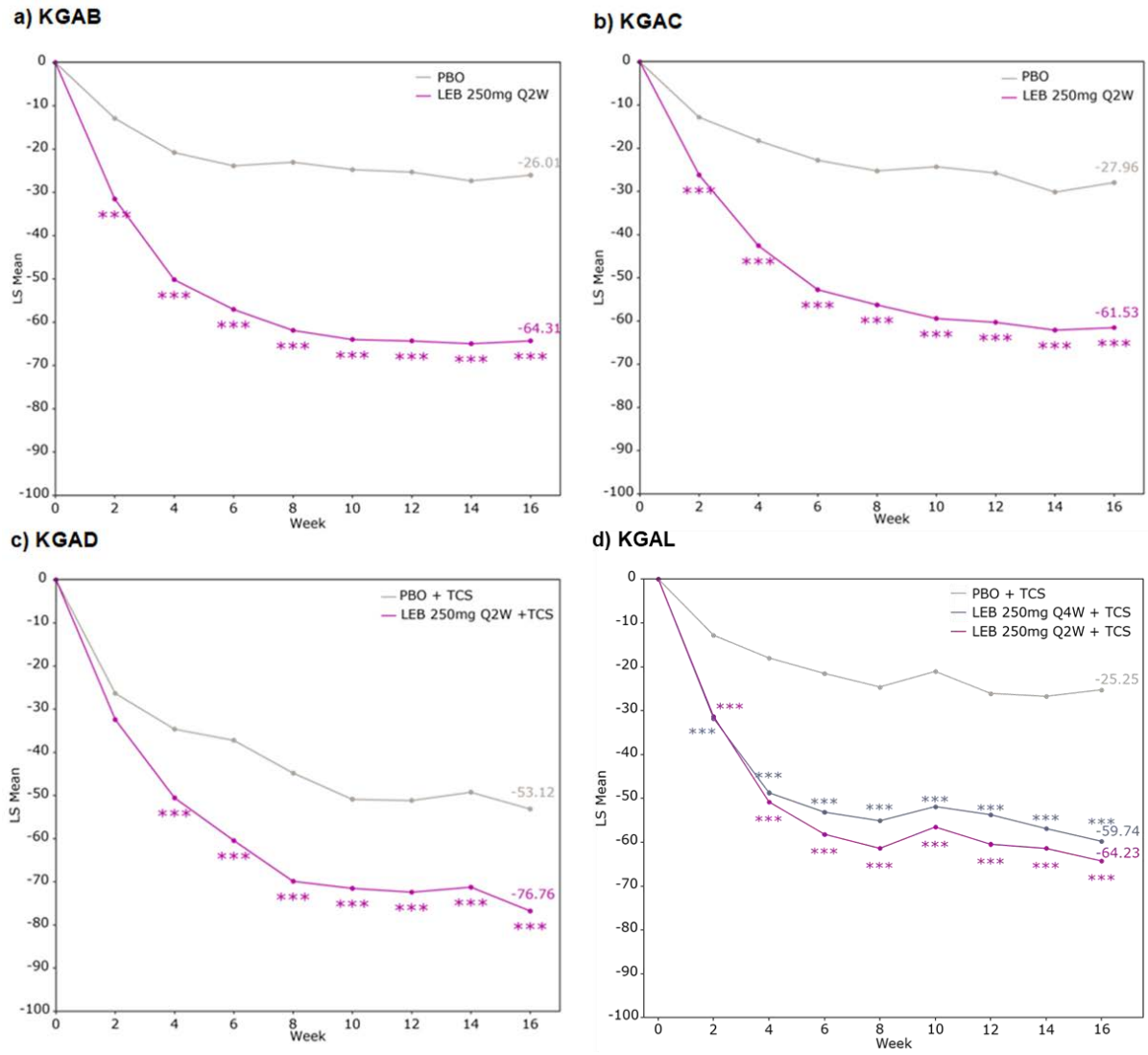
Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction from Baseline in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
vs. PBO: *p <.05, **p <.01, ***p <.001
Sources: Table KGAB.8.23, Table KGAC.8.24, Table KGAD.8.13, Table KGAL.8.24

図 2.7.3.3-2　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］）

EASI スコアのベースラインからの変化率

各試験の来院時での EASI スコアのベースラインからの変化率を図 2.7.3.3-3 に示す。TCS 併用の有無にかかわらず、レブリキズマブ群では早期に改善が認められた。KGAL、KGAB 及び KGAC 試験では 2 週時までに、KGAD 試験では 4 週時までに、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で統計学的に有意、かつ、臨床的に意味のある改善が認められた。これらの改善は、以降のいずれの来院時でも 16 週時まで維持された。KGAL 試験では Q2W+TCS 群の EASI スコアのベースラインからの変化率が、4 週時以降一貫して Q4W+TCS 群よりも数値的に大きかった。

KGAD 試験では、EASI スコアのベースラインからの変化率（改善）が KGAL、KGAB 及び KGAC 試験と比較して大きかった。第 2.7.3.3.1.3.1.1 項で前述のとおり、KGAD 試験では TCS 併用の効果が明らかであり、その効果はプラセボ+TCS 群で顕著であった。



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; EASI = Eczema Area and Severity Index; 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.
Note: The ANCOVA model includes treatment, geographic region (US versus EU versus rest of the world), age group (adolescent participants 12 to <18 versus adults ≥18 years) and baseline IGA score (3,4) as fixed factors and baseline value as covariate.
Sources: Table KGAB.8.24, Table KGAC.8.25, Table KGAD.8.14, Table KGAL.8.26

図 2.7.3.3-3　EASI スコアのベースラインからの変化率の 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］）

部位別の EASI スコアのベースラインからの変化率

KGAL 試験では、頭頸部、体幹、上肢、下肢の部位別の EASI スコアのベースラインからの変化率を事後解析として評価した。いずれの部位でも EASI スコアのベースラインからの変化率はプラセボ群と比較してレブリキズマブ群で統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-5 16 週時の部位別の EASI スコアのベースラインからの変化率（KGAL 試験）（MMRM 法を用いた Supportive estimand［仮想ストラテジー］）

	PBO + TCS	**LEB 250mg Q4W + TCS**	**LEB 250mg Q2W + TCS**
	N = 82	**N = 81**	**N = 123**
Head and Neck	**Nx = 67**	**Nx = 77**	**Nx = 113**
Baseline mean (SD)	3.1 (1.5)	3.4 (1.4)	2.9 (1.5)
LSM (SE)	-38.9 (5.4)	-60.6 (5.4)	-68.6 (4.9)
Difference vs. PBO, % (95% CI)	NA	-21.7 (-33.3, -10.0)	-29.7 (-40.4, -19.0)
p-value vs. PBO[a]	NA	<.001	<.001
Trunk	**Nx = 68**	**Nx = 77**	**Nx = 113**
Baseline mean (SD)	11.4 (3.9)	10.9 (4.7)	10.6 (3.8)
LSM (SE)	-30.8 (5.0)	-67.8 (5.0)	-73.3 (4.5)
Difference vs. PBO, % (95% CI)	NA	-36.9 (-47.7, -26.2)	-42.4 (-52.3, -32.6)
p-value vs. PBO[a]	NA	<.001	<.001
Upper Extremities	**Nx = 67**	**Nx = 76**	**Nx = 112**
Baseline mean (SD)	6.1 (3.2)	6.5 (3.1)	5.9 (2.8)
LSM (SE)	-15.3 (6.8)	-62.0 (6.8)	-70.2 (6.0)
Difference vs. PBO, % (95% CI)	NA	-46.6 (-62.4, -30.8)	-54.9 (-69.3, -40.4)
p-value vs. PBO[a]	NA	<.001	<.001
Lower Extremities	**Nx = 68**	**Nx = 77**	**Nx = 113**
Baseline mean (SD)	13.1 (6.1)	13.3 (6.0)	12.5 (5.8)
LSM (SE)	-15.0 (5.5)	-54.5 (5.5)	-63.6 (5.0)
Difference vs. PBO, % (95% CI)	NA	-39.5 (-51.4, -27.6)	-48.6 (-59.5, -37.7)
p-value vs. PBO[a]	NA	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; LEB = Lebrikizumab; LSM = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; Nx = number of patients with non-missing values; PBO = Placebo; Q2W= every 2 weeks; Q4W= every 4 weeks; SD = standard deviation; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.
Notes: patients who received rescue medication, or discontinued treatment due to any reasons had values set to missing subsequent to this time through Week 16; MMRM was used to handle all missing data; Baseline is defined as the last available value before the first injection during Induction Period.
The MMRM model includes treatment, baseline value, visit, the interaction of the baseline value-by-visit, the interaction of treatment by-visit, age (adolescent patients 12 to <18 versus adults >=18 years) and baseline disease severity (IGA 3 versus 4). Variance-Covariance structure = Unstructured.
Source: Table KGAL.8.12, Table KGAL.8.32

2.7.3.3.1.3.2 患者報告アウトカム

2.7.3.3.1.3.2.1 痒み NRS スコア

16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合

いずれの 4 試験でも、16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合は、TCS 併用の有無にかかわらず、プラセボ群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 2.7.3.3-6）。KGAL 試験では Q2W+TCS 群の 16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合が、Q4W+TCS 群よりも数値的に高かった。

各試験の来院時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合を図 2.7.3.3-4 に示す。いずれの 4 試験でも、TCS 併用の有無にかかわらず、レブリキズマブ群では早期に痒みの改善が認められた。痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合には、KGAB 試験では 2 週時までに、KGAL、KGAC、及び KGAD 試験では 4 週時までに、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で統計学的に有意な改善が認められた。認められた臨床的に意味のある差は、以降のいずれの来院時でも 16 週時まで維持された。KGAL 試験では Q2W+TCS 群の痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合が、4 週時以降一貫して Q4W+TCS 群よりも数値的に高かった。

IGA 及び EASI 関連の評価項目での結果と同様に、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 KGAL 試験のプラセボ+TCS 群、並びに KGAB 及び KGAC 試験のプラセボ群と比較して、KGAD 試験のプラセボ+TCS 群で高かった。

表 2.7.3.3-6　16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合

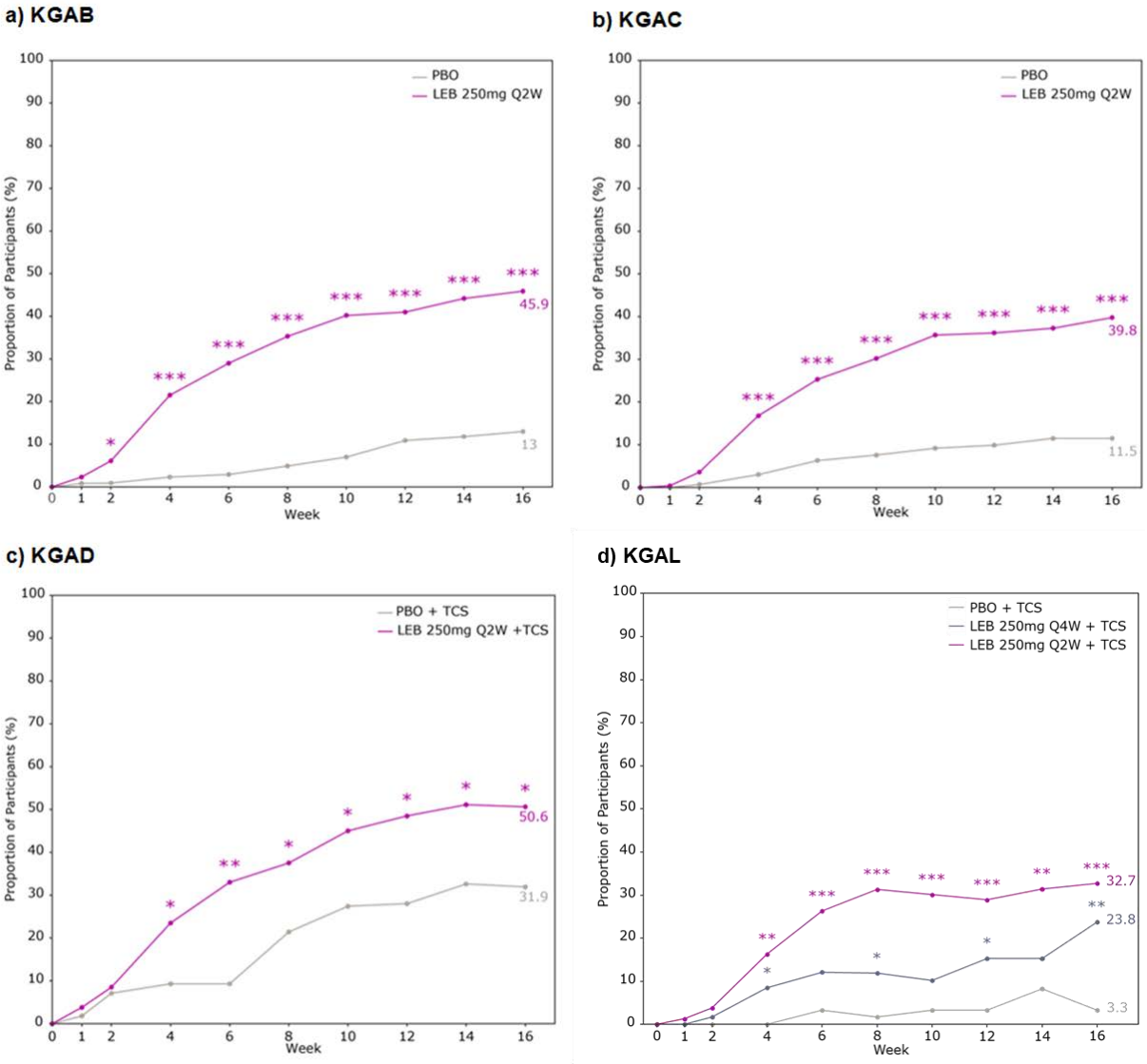
（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAL 試験）（MCMC-MI 法を用いた Primary estimand［Hybrid］）

	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD			Study 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
	N = 141	N = 283	N = 146	N = 281	N = 66	N = 145	N = 82	N = 81	N = 123
Score ≥4 at BL, n	130	263	134	253	57	130	60	59	80
Response, n (%)	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)
Diff vs. PBO, %		32.9		28.3		19.2		20.6	29.2
(95% CI)		(24.6, 41.3)		(20.0, 36.5)		(4.3, 34.1)		(8.7, 32.4)	(17.9, 40.4)
p-value vs. PBO[a]		<.001		<.001		.017		.001	<.001

Abbreviations: CSR = clinical study report; BL = baseline; CI = confidence interval; Diff = difference; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; 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.

a Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by geographic region (US versus EU versus rest of world; except for Study KGAL), age (adolescent versus adult), and disease severity (IGA 3 versus 4).

Sources: Table KGAB.8.26, Table KGAC.8.28, Table KGAD.8.16, Table KGAL.8.27

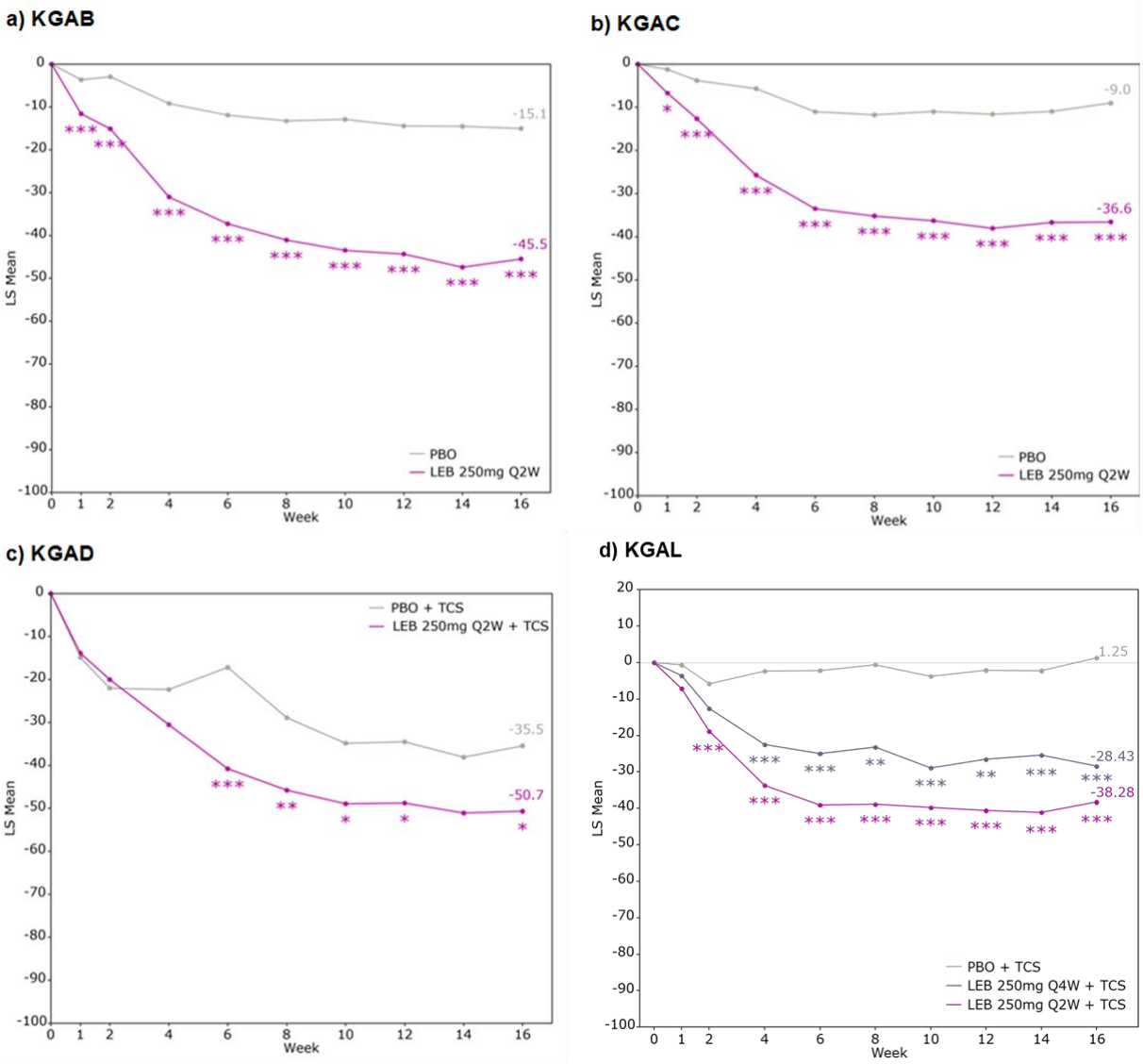


Abbreviations: LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Pruritus/Itch NRS 4-Point Improvement = 4-point or greater improvement in Pruritus/Itch NRS, among participants with a baseline score of at least 4; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
vs. PBO: *p <.05, **p <.01, ***p <.001.
Sources: Table KGAB.8.26, Table KGAC.8.28, Table KGAD.8.16, Table KGAL.8.27

図 2.7.3.3-4　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］）

痒み NRS スコアのベースラインからの変化率

各試験の来院時での痒み NRS スコアのベースラインからの変化率を図 2.7.3.3-5 に示す。いずれの 4 試験でも、TCS 併用の有無にかかわらず、レブリキズマブ群では早期に痒みの改善が認められた。KGAB 及び KGAC 試験では 1 週時までに、KGAL 試験では Q2W+TCS 群は 2 週時までに、Q4W+TCS 群は 4 週時までに、KGAD 試験では 6 週時までに、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で統計学的に有意な改善が認められた。KGAL 試験では Q2W+TCS 群のスコアのベースラインからの変化率が、2 週時以降一貫して Q4W+TCS 群よりも数値的に大きかった。



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
vs. PBO: *p <.05, **p <.01, ***p <.001
Note: The ANCOVA model includes treatment, geographic region (US versus EU versus rest of the world), age group (adolescent participants 12 to <18 versus adults ≥18 years) and baseline IGA score (3,4) as fixed factors and baseline value as covariate.
Sources: Table KGAB.8.25, Table KGAC.8.27, Table KGAD.8.17, Table KGAL.8.28

図 2.7.3.3-5　痒み NRS スコアのベースラインからの変化率の 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］）

2.7.3.3.1.3.2.2 DLQI

16 週時に DLQI スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合

いずれの 4 試験でも、16 週時に DLQI スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合は、TCS 併用の有無にかかわらず、プラセボ群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 2.7.3.3-7）。海外第 3 相試験では、Primary estimand を用いた解析も実施した。Primary estimand での解析結果は、Supportive estimand での解析結果と同様であった（表 2.7.3.6-1）。

DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量

いずれの 4 試験でも、16 週時の DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量（改善の程度）は、TCS 併用の有無にかかわらず、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.3-8）。海外第 3 相試験では、Primary estimand を用いた解析も実施した。Primary estimand での解析結果は、Supportive estimand での解析結果と同様であった（表 2.7.3.6-1）。

DLQI 総スコアを解析した結果、いずれの 4 試験でも、TCS 併用の有無にかかわらず、レブリキズマブ群で早期に QOL の改善が認められた。いずれの試験でも 4 週時（ベースライン後の最初の DLQI 評価時点）までに、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で統計学的に有意な改善差が認められた。これらの改善は、以降のいずれの来院時でも 16 週時まで維持された（KGAB 試験治験総括報告書 Table KGAB.8.42、KGAC 試験治験総括報告書 Table KGAC.8.43、表 2.7.3.6-2、KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.49）。

表 2.7.3.3-7　16 週時に DLQI スコア 4 ポイント改善を達成した被験者の割合

（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAL 試験）（NRI 法を用いた Supportive estimand［複合ストラテジー］）

	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD		Study 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**
Participants with DLQI ≥4 at BL[a], N	116	226	115	215	48	105	63	60	96
Response, n (%)	34 (29.3)	161 (71.2)	36 (31.3)	134 (62.3)	24 (50.0)	80 (76.2)	13 (20.6)	32 (53.3)	66 (68.8)
Diff vs. PBO, %		41.9		31.4		24.7		32.8	48.1
(95% CI)		(31.8, 52.0)		(20.7, 42.1)		(7.8, 41.6)		(16.6, 48.9)	(34.5, 61.7)
p-value vs. PBO[b]		<.001		<.001		.003		<.001	<.001

Abbreviations: BL = baseline; CI = confidence interval; Diff = difference; DLQI = Dermatology Life Quality Index; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.

a　DLQI 4-point improvement response was analyzed in participants with a Baseline DLQI score of 4 or more.

b　Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by geographic region (US versus EU versus rest of world; except for Study KGAL), age (adolescent versus adult), and disease severity (IGA 3 versus 4).

Sources: Table KGAB.8.44, Table KGAC.8.44, Table KGAD.8.20, Table KGAL.8.46

表 2.7.3.3-8　16 週時の DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量

（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAL 試験）（MMRM 法を用いた Supportive estimand［仮想ストラテジー］）

	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD		Study 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**
N[a]	121	239	118	218	51	109	77	77	116
Baseline DLQI, mean (SD)	15.7 (7.2)	15.3 (7.4)	15.9 (7.6)	15.4 (7.0)	13.5 (7.5)	14.9 (7.2)	8.1 (5.3)	8.4 (5.6)	8.3 (4.9)
LSM change (SE)	-4.4 (1.04)	-9.9 (0.93)	-5.0 (1.11)	-9.4 (1.04)	-7.1 (1.5)	-10.5 (1.4)	-0.1 (1.20)	-3.2 (1.22)	-4.6 (1.18)
LSM Diff vs. PBO (SE)[b]		-5.6 (0.74)		-4.4 (0.78)		-3.5 (0.9)		-3.2 (0.64)	-4.5 (0.59)
p-value vs. PBO[b]		<.001		<.001		<.001		<.001	<.001

Abbreviations: Diff = difference; DLQI = Dermatology Life Quality Index; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; LSM = least square mean; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of participants in the analysis population; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.

a　Change from Baseline in DLQI analyzed in participants with nonmissing DLQI baseline values.

b　The MMRM model includes treatment, baseline value, visit, the interaction of the baseline value-by-visit, the interaction of treatment by-visit, geographic region (except for Study KGAL), age group, baseline IGA score.

Sources: Table KGAB.8.10, Table KGAB.8.42, Table KGAC.8.11, Table KGAC.8.43, Table KGAD.8.5, 表 2.7.3.6-2, Table KGAL.8.11, Table KGAL.8.49

2.7.3.3.1.3.2.3 Sleep-Loss スコア

16 週時に Sleep-Loss スコア 2 ポイント改善を達成した被験者の割合

海外第 3 相試験では、16 週時に Sleep-Loss スコア 2 ポイント改善を達成した被験者の割合は、TCS 併用の有無にかかわらず、プラセボ群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 2.7.3.3-9）。海外第 3 相試験では、Primary estimand を用いた解析も実施した。Primary estimand での解析結果は、Supportive estimand での解析結果と同様であった（表 2.7.3.6-3）。KGAL 試験では、16 週時に Sleep-Loss スコア 2 ポイント改善を達成した被験者の割合に、プラセボ群とレブリキズマブ群で統計学的に有意な差は認められなかったが、ベースラインで Sleep-Loss スコアが 2 ポイント以上の被験者は少なかった。

Sleep-Loss スコアのベースラインからの平均変化量

いずれの 4 試験でも、16 週時の Sleep-Loss スコアのベースラインからの平均変化量（改善の程度）は、TCS 併用の有無にかかわらず、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.3-10）。海外第 3 相試験では、Primary estimand を用いた解析も実施した。Primary estimand での解析結果は、Supportive estimand での解析結果と同様であった（表 2.7.3.6-3）。

いずれの 4 試験でも、TCS 併用の有無にかかわらず、レブリキズマブ群で早期に痒みによる睡眠への影響が改善された。KGAB 及び KGAC 試験では 1 週時までに、KGAL 試験では 2 週時までに、KGAD 試験では 4 週時までに、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で統計学的に有意な改善が認められた。これらの改善は、以降のいずれの来院時でも 16 週時まで維持された（KGAB 試験治験総括報告書 Table KGAB.8.46、KGAC 試験治験総括報告書 Table KGAC.8.46、表 2.7.3.6-4、KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.44）。

表 2.7.3.3-9　16 週時に Sleep-Loss スコア 2 ポイント改善を達成した被験者の割合
（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAL 試験）（NRI 法を用いた Supportive estimand［複合ストラテジー］）

	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD		Study 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**
Participants with score ≥2 at BL[a], N	91	195	97	161	34	88	26	26	36
Response, n (%)	4 (4.4)	73 (37.4)	6 (6.2)	44 (27.3)	4 (11.8)	27 (30.7)	2 (7.7)	2 (7.7)	8 (22.2)
Diff vs. PBO, % (95% CI)		33.3 (25.3, 41.4)		20.3 (11.7, 28.8)		23.9 (8.6, 39.2)		-0.3 (-15.2, 14.6)	13.5 (-3.7, 30.7)
p-value vs. PBO[b]		<.001		<.001		.010		0.970	0.167

Abbreviations: BL = baseline; CI = confidence interval; Diff = difference; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.

a　Sleep-Loss Scale score 2-point improvement response was analyzed in participants with a Baseline score of 2 or more.

b　Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by geographic region (US versus EU versus rest of world; except for Study KGAL), age (adolescent versus adult), and disease severity (IGA 3 versus 4).

Sources: Table KGAB.8.45, Table KGAC.8.45, Table KGAD.8.25, Table KGAL.8.45

表 2.7.3.3-10　16 週時の Sleep-Loss スコアのベースラインからの平均変化量

（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAL 試験）（MMRM 法を用いた Supportive estimand［仮想ストラテジー］）

	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD		Study 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**
N[a]	136	276	143	268	63	139	81	81	123
Baseline score, mean (SD)	2.3 (1.0)	2.3 (1.0)	2.2 (0.9)	2.2 (0.9)	1.9 (0.9)	2.1 (0.9)	1.5 (0.9)	1.5 (0.9)	1.4 (0.8)
LSM change (SE)	-0.55 (0.1)	-1.33 (0.1)	-0.56 (0.1)	-1.22 (0.1)	-0.96 (0.1)	-1.23 (0.1)	-0.16 (0.1)	-0.64 (0.1)	-0.78 (0.1)
LSM Diff vs. PBO (SE)[b]		-0.79 (0.1)		-0.66 (0.1)		-0.28 (0.1)		-0.48 (0.1)	-0.62 (0.1)
p-value vs. PBO [b]		<.001		<.001		.042		<.001	<.001

Abbreviations: Diff = difference; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; LSM = least square mean; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of participants in the analysis population; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.

a　Change from Baseline in Sleep-Loss Scale score was analyzed in participants with nonmissing baseline values.

b　The MMRM model includes treatment, baseline value, visit, the interaction of the baseline value-by-visit, the interaction of treatment by-visit, geographic region (except for Study KGAL), age group, baseline IGA score.

Sources: Table KGAB.8.10, Table KGAB.8.46, Table KGAC.8.11, Table KGAC.8.46, Table KGAD.8.5, 表 2.7.3.6-4, Table KGAL.8.11, Table KGAL.8.44

2.7.3.3.1.3.2.4 POEM

POEM 総スコアのベースラインからの変化量

いずれの 4 試験でも、TCS 併用の有無にかかわらず、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で、POEM スコアの統計学的に有意な低下が認められた（表 2.7.3.3-11）。KGAL 試験では Q2W+TCS 群の 16 週時の POEM 総スコアのベースラインからの変化量が、Q4W+TCS 群よりも数値的に大きかった。

表 2.7.3.3-11　16 週時の POEM 総スコアのベースラインからの変化量

（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAL 試験）（MMRM 法を用いた Supportive estimand［仮想ストラテジー］）

	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD		Study 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
N[a]	133	275	141	266	64	135	79	76	120
Baseline score, mean (SD)	20.5 (6.3)	20.9 (5.9)	21.4 (5.6)	20.4 (5.6)	19.5 (6.2)	19.5 (6.4)	17.0 (7.4)	16.7 (7.1)	15.9 (6.8)
LSM, (SE)	-3.9 (0.7)	-11.3 (0.5)	-3.5 (0.8)	-9.5 (0.5)	-6.2 (1.0)	-10.2 (0.7)	-0.3 (0.8)	-6.8 (0.8)	-7.9 (0.7)
LSM diff vs. PBO, (SE)[b]		-7.3 (0.8)		-6.0 (0.9)		-4.0 (1.1)		-6.5 (0.9)	-7.6 (0.9)
p-value vs. PBO[b]		<.001		<.001		<.001		<.001	<.001

Abbreviations: diff = difference; LEB = lebrikizumab; LSM = least square mean; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of participants in the analysis population; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.

a　Change from Baseline in POEM score was analyzed in participants with nonmissing baseline values.

b　The MMRM model includes treatment, baseline value, visit, the interaction of the baseline value-by-visit, the interaction of treatment by-visit, geographic region (except for Study KGAL), age group, baseline IGA score.

Sources: Table KGAB.8.10, Table KGAB.8.54, Table KGAC.8.11, Table KGAC.8.53, Table KGAD.8.5, Table KGAD.8.29, Table KGAL.8.11, Table KGAL.8.50

2.7.3.3.1.3.2.5 PROMIS

PROMIS Anxiety 及び PROMIS Depression スコアのベースラインからの変化量

KGAB、KGAC、及び KGAD 試験のいずれの 3 試験でも、成人用の PROMIS Anxiety 及び PROMIS Depression に改善が認められた。プラセボ群と比較して改善が最も大きかったのは、KGAB 及び KGAC 試験（単剤試験）の Q2W 群（成人）であった。TCS の併用を可能とした KGAD 試験では、Q2W+TCS 群（成人）とプラセボ+TCS 群（成人）の差が小さかった（表 2.7.3.3-12）。

KGAL 試験では PROMIS を用いた評価は実施しなかった。

表 2.7.3.3-12 16 週時の PROMIS スコアのベースラインからの変化量
（KGAB、KGAC、及び KGAD 試験）
（LOCF 法を用いた Supportive estimand［仮想ストラテジー］）（成人）

	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD	
	PBO N = 122	LEB 250 mg Q2W N = 244	PBO N = 128	LEB 250 mg Q2W N = 246	PBO + TCS N = 52	LEB 250 mg Q2W + TCS N = 113
Anxiety						
Baseline score, mean (SD)	54.3 (9.3)	52.9 (10.1)	55.0 (10.4)	54.4 (8.9)	50.8 (8.2)	52.4 (9.4)
LSM, (SE)	-0.6 (0.7)	-3.9 (0.5)	-0.5 (0.6)	-3.2 (0.4)	-1.1 (1.4)	-1.9 (1.0)
LSM diff vs. PBO[a], (SE)	-3.3 (0.8)		-2.7 (0.7)		-0.8 (1.4)	
p-value vs. PBO[a]	<.001		<.001		.571	
Depression						
Baseline score (SD)	50.0 (9.2)	49.8 (10.0)	51.2 (10.4)	51.3 (9.2)	47.2 (8.6)	48.9 (8.9)
LSM, (SE)	-0.4 (0.6)	-3.1 (0.4)	0.2 (0.5)	-2.6 (0.4)	-1.2 (1.1)	-1.4 (0.8)
LSM diff vs. PBO[a], (SE)	-2.7 (0.7)		-2.8 (0.7)		-0.2 (1.1)	
p-value vs. PBO[a]	<.001		<.001		.882	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CSR = clinical study report; diff = difference; LEB = lebrikizumab; LOCF = last observation carried forward; LSM = least square mean; N = number of participants in the analysis population; PBO = placebo; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System; Q2W = every 2 weeks; SD = standard definition; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.
a The ANCOVA model includes treatment, geographic region (US versus EU versus rest of the world) and baseline IGA score (3,4) as fixed factors and baseline value as covariate.
Sources: Table KGAB.8.53, Table KGAC.8.54, Table KGAD.8.30

2.7.3.3.1.3.2.6 HADS

KGAL 試験では、HADS を用いて不安及び抑うつの程度を評価した。

いずれの投与群でも HADS Anxiety 及び HADS Depression に改善が認められた。改善が最も大きかったのは、いずれの評価項目でも Q2W+TCS 群であった（表 2.7.3.3-13）。

表 2.7.3.3-13　16 週時の HADS スコアのベースラインからの変化量（KGAL 試験）
（MMRM 法を用いた Supportive estimand［仮想ストラテジー］）

	Study KGAL		
	PBO + TCS	**LEB 250mg Q4W + TCS**	**LEB 250mg Q2W + TCS**
Anxiety			
N[a]	82	81	123
Baseline score, mean (SD)	4.4 (3.5)	5.0 (4.0)	4.2 (3.3)
LSM, (SE)	-0.8 (0.4)	-0.9 (0.4)	-2.2 (0.4)
LSM diff vs. PBO, (SE)[b]		-0.1 (0.5)	-1.4 (0.4)
p-value vs. PBO[b]		.766	.001
Depression			
N[a]	82	81	123
Baseline score, mean (SD)	3.5 (3.1)	4.2 (3.5)	3.3 (3.2)
LSM, (SE)	-0.2 (0.4)	-1.0 (0.4)	-1.8 (0.3)
LSM diff vs. PBO, (SE) [b]		-0.8 (0.4)	-1.6 (0.4)
p-value vs. PBO[b]		.081	<.001

Abbreviations: diff = difference; HADS = Hospital Anxiety Depression Scale; IGA= Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; LSM = least square mean; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of participants in the analysis population; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.
a　Change from Baseline in HADS score was analyzed in participants with nonmissing baseline values.
b.　The MMRM model includes treatment, baseline value, visit, the interaction of the baseline value-by-visit, the interaction of treatment by-visit, age group, baseline IGA score.
Source: Table KGAL.8.11, Table KGAL.8.52

2.7.3.3.1.3.3　バイオマーカー

2.7.3.3.1.3.3.1　TARC 値

AD 患者での血清中の TARC 値は、炎症の程度を数値化することができる客観的な指標であり、皮膚病変の重症化に伴って上昇し、治療で症状が軽快すると低下する（Thijs et al., 2015）。TARC 値は AD の病勢を反映する信頼性の高いバイオマーカーであり、日本では保険収載されている（佐伯　他 2021）。

16 週時の TARC 値のベースラインからの変化量（中央値）は、プラセボ群では増加しており、レブリキズマブ群では低下していた。

表 2.7.3.3-14　16 週時の TARC 値のベースラインからの変化量（KGAL 試験）

Week 16 Change from baseline (Observed)	**PBO + TCS** **N = 68**	**LEB 250mg Q4W + TCS** **N = 77**	**LEB 250mg Q2W + TCS** **N = 113**
Median	117.30	-556.20	-702.40
Minimum, Maximum	-26775.5, 6557.9	-31458.1, 4545.3	-27062.4, 244.6

Abbreviations: LEB = Lebrikizumab; N = number of patients in the analysis population; PBO = Placebo; Q2W= every 2 weeks; Q4W= every 4 weeks.
Baseline is defined as the last available value before the first injection during Induction Period;
Observed results exclude data collected after rescue medication or treatment discontinuation.
Source: Table KGAL.8.53

2.7.3.3.1.4　導入期にレスキュー治療を受けた被験者（レスキュー治療の累積使用状況）

KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験で、16 週時までに AD 症状に対するレスキュー治療を受けたすべての被験者を表 2.7.3.3-15 に示す。

表 2.7.3.3-15　導入期にレスキュー治療を受けた被験者の要約（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAL 試験）

	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD		Study 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
	N = 141	N = 283	N = 146	N = 281	N = 66	N = 145	N = 82	N = 81	N = 123
Any rescue therapy by W16, n (%)	47 (33.3)	31 (11.0)	58 (39.7)	52 (18.5)	7 (10.6)	6 (4.1)	14 (17.1)	3 (3.7)	8 (6.5)
Topical rescue therapy, n (%)	44 (31.2)	27 (9.5)	54 (37.0)	48 (17.1)	3 (4.5)	2 (1.4)	14 (17.1)	3 (3.7)	6 (4.9)
Low- and mid-potency TCS[a], n (%)	38 (27.0)	20 (7.1)	24 (16.4)	27 (9.6)	NA	NA	NA	NA	NA
High-potency TCS, n (%)	15 (10.6)	6 (2.1)	36 (24.7)	25 (8.9)	3 (4.5)	2 (1.4)	14 (17.1)	3 (3.7)	6 (4.9)
TCI[a], n (%)	9 (6.4)	4 (1.4)	6 (4.1)	8 (2.8)	NA	NA	NA	NA	NA
Systemic rescue therapy, n (%)	11 (7.8)	7 (2.5)	9 (6.2)	8 (2.8)	5 (7.6)	5 (3.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (1.6)

Abbreviations : CSR = clinical study report; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCI = topical calcineurin inhibitor; TCS = topical corticosteroids; W = Week.

a　In Study KGAL and Study KGAD, use of low- to mid-potency TCS and TCI was permitted and not considered rescue therapy.

Source: Table KGAB.8.14, Table KGAC.8.15, Table KGAD.8.6, Table KGAL.8.16

2.7.3.3.1.4.1 KGAL 試験（TCS 併用試験）

すべての被験者に効力が低度から中等度の TCS 及び TCI の併用を可能とした KGAL 試験では、単剤試験と比較して、レスキュー治療を受けた被験者の割合は Q4W+TCS 群及び Q2W+TCS 群で低かった。KGAL 試験でレスキュー治療を受けた被験者の割合は、単剤試験と同様に、プラセボを投与された被験者で高かった。16 週時までに、プラセボ+TCS 群で 14 例（17.1%）、Q4W+TCS 群で 3 例（3.7%）、Q2W+TCS 群で 8 例（6.5%）が 1 種類以上のレスキュー治療を要した。

2.7.3.3.1.4.2 KGAD 試験（TCS 併用試験）

すべての被験者に効力が低度から中等度の TCS 及び TCI の併用を可能とした KGAD 試験では、単剤試験と比較して、レスキュー治療を受けた被験者の割合はいずれの投与群でも低かった。KGAD 試験でレスキュー治療を受けた被験者の割合は、単剤試験と同様に、プラセボを投与された被験者で高かった。16 週時までに、プラセボ+TCS 群で 7 例（10.6%）、Q2W+TCS 群で 6 例（4.1%）が 1 種類以上のレスキュー治療を要した。

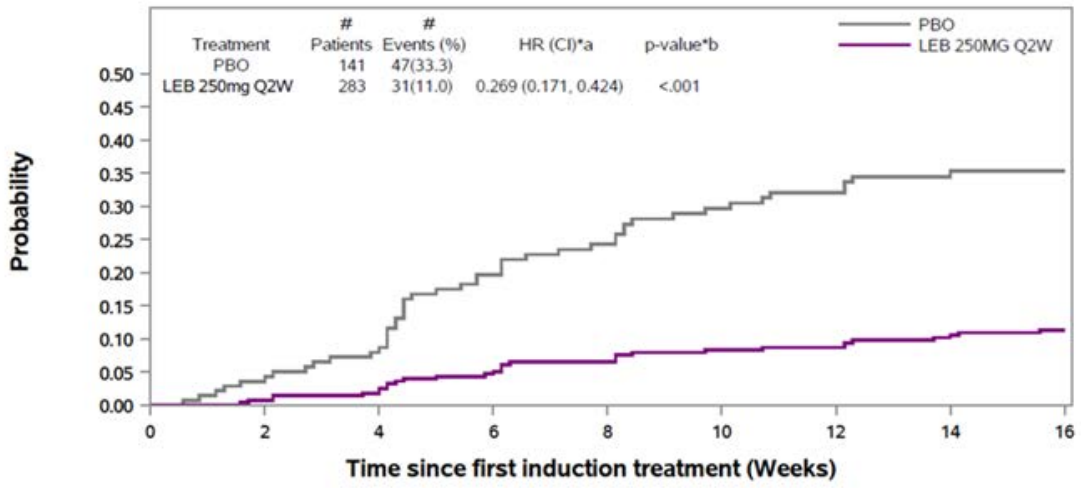
2.7.3.3.1.4.3 KGAB 及び KGAC 試験（単剤試験）

KGAB 及び KGAC 試験でレスキュー治療を受けた被験者の割合は、Q2W 群と比較してプラセボ群で高かった。16 週時までに、プラセボ群で計 105 例（36.6%）、Q2W 群で計 83 例（14.7%）が 1 種類以上のレスキュー治療を要した。

2.7.3.3.1.5 導入期でのレスキュー治療開始までの期間

KGAL、KGAB、及び KGAC 試験の導入期（16 週間）でのレスキュー治療開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-6 に示す。本解析では、投与日数に基づいて実施した。

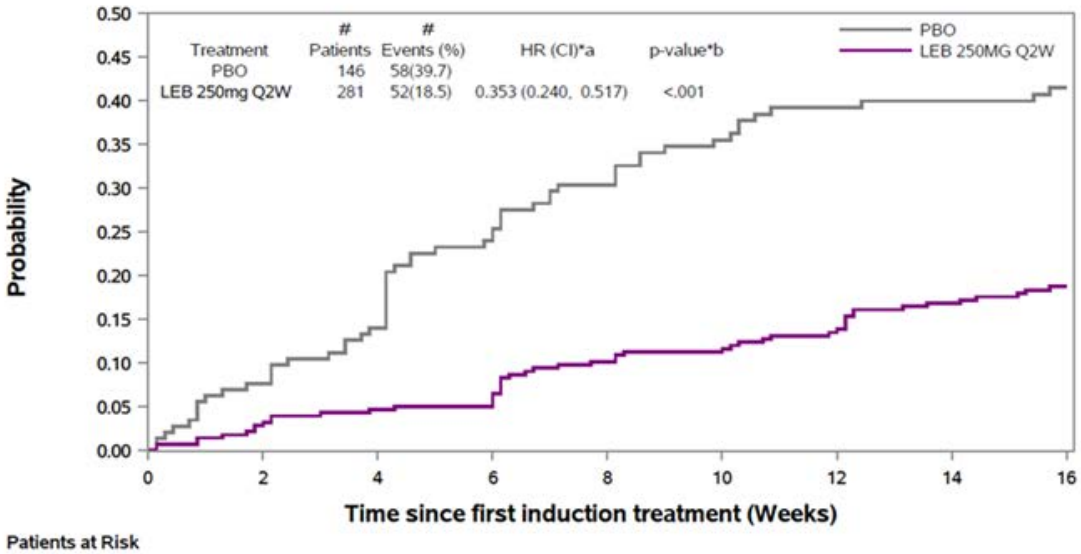
a) KGAB



Patients at Risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14
PBO	141	134	126	108	100	88	85	79
LEB 250mg Q2W	283	279	275	264	258	251	246	240

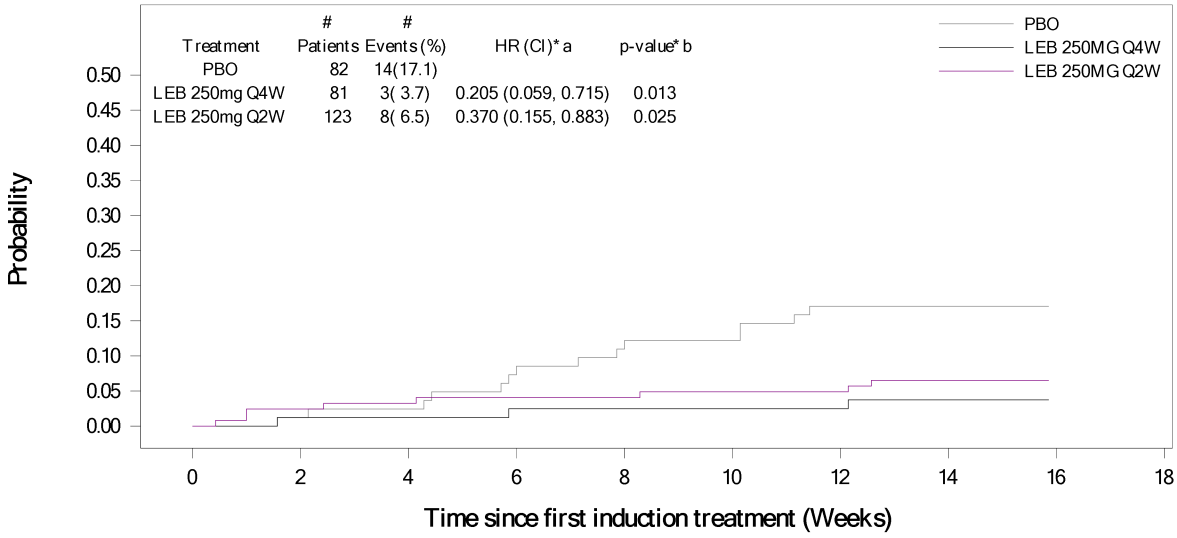
b) KGAC



Patients at Risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14
PBO	146	132	121	107	96	88	81	80
LEB 250mg Q2W	281	271	264	260	243	240	233	223

c) KGAL



Patients at Risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16
PBO	82(0)	81(1)	80(1)	76(4)	73(3)	72(1)	68(4)	68(0)	53(0)
LEB 250mg Q4W	81(0)	80(1)	79(0)	78(1)	78(0)	78(0)	78(0)	77(1)	66(0)
LEB 250mg Q2W	123(0)	120(3)	119(1)	117(1)	117(0)	116(1)	116(0)	114(2)	87(0)

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
*a　HR stratified by geographic region (US versus EU versus rest of world; except for Study KGAL), age (adolescents 12 to <18 versus adults ≥18 years), and disease severity (IGA 3 versus 4).
*b　Logrank for comparison with placebo, stratified by geographic region (US versus EU versus rest of world; except for Study KGAL), age (adolescents 12 to <18 versus adults ≥18 years), and disease severity (IGA 3 versus 4).

図 2.7.3.3-6　導入期でのレスキュー治療開始までの期間
（KGAB、KGAC、及び KGAL 試験）（Kaplan Meier 法、ログランク検定）

2.7.3.3.1.5.1　KGAL 試験（TCS 併用試験）

KGAL 試験の導入期でレスキュー治療を開始するリスクは、プラセボ+TCS 群と比較して、Q4W+TCS 群で 79%（ハザード比 0.21［95% CI：0.06～0.72］）、Q2W+TCS 群で 63%（ハザード比 0.37［95% CI：0.16～0.88］）低下した。

2.7.3.3.1.5.2　KGAB 及び KGAC 試験（単剤試験）

導入期でレスキュー治療を開始するリスクは、プラセボ群と比較して、Q2W 群では、KGAB 試験で 73%（ハザード比 0.27［95% CI：0.17～0.42］）、KGAC 試験で 65%（ハザード比 0.35［95% CI：0.24～0.52］）低下した。

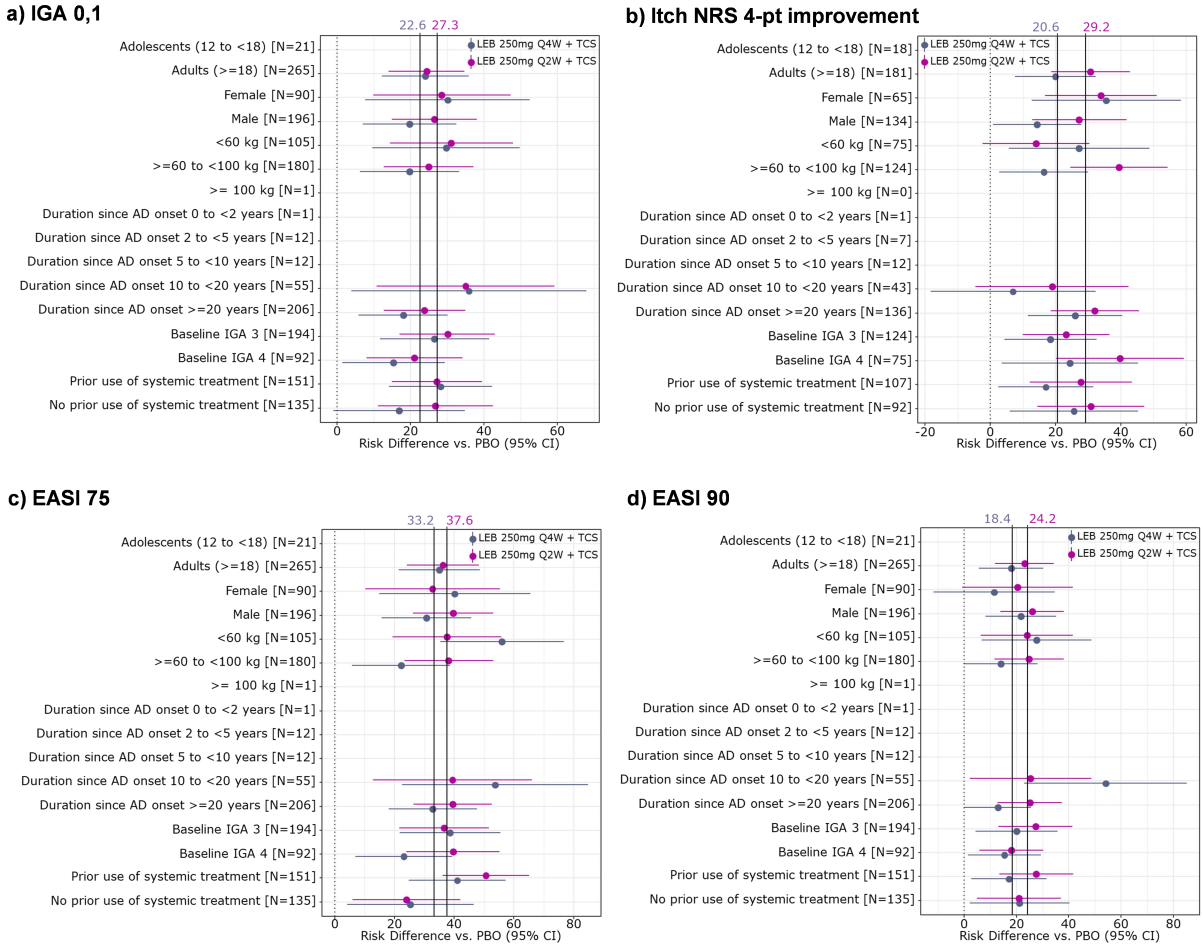
2.7.3.3.1.6 導入期の部分集団解析

2.7.3.3.1.6.1 KGAL 試験（TCS 併用試験）

年齢別、男女別、体重別、AD の罹患期間別、ベースライン時の IGA スコア別、及び全身療法歴別による KGAL 試験の被験者の部分集団解析により得られた、16 週時の 4 つの主な評価項目に関するリスク差を図 2.7.3.3-7 に示す。その他の部分集団解析の結果は KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.36～Table KGAL.8.39 に示す。

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。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。

KGAL 試験のいずれの部分集団解析でも、プラセボ+TCS 群と比較した Q4W+TCS 群及び Q2W+TCS 群のリスク差は一貫して正の値であり、各評価項目を達成した被験者の割合はプラセボ+TCS 群と比較して Q4W+TCS 群及び Q2W+TCS 群で高かった。



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; EASI 90 = 90% reduction in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0,1 = IGA score of 0 or 1, with a 2-point or greater reduction from Baseline; Itch NRS 4-pt improvement = improvement of 4 or more points in Itch NRS among participants with a baseline score of at least 4; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the specified category; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Note: 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.
Sources: Table KGAL.8.36, Table KGAL.8.37, Table KGAL.8.38, Table KGAL.8.39

図 2.7.3.3-7　16 週時の部分集団解析結果（KGAL 試験）

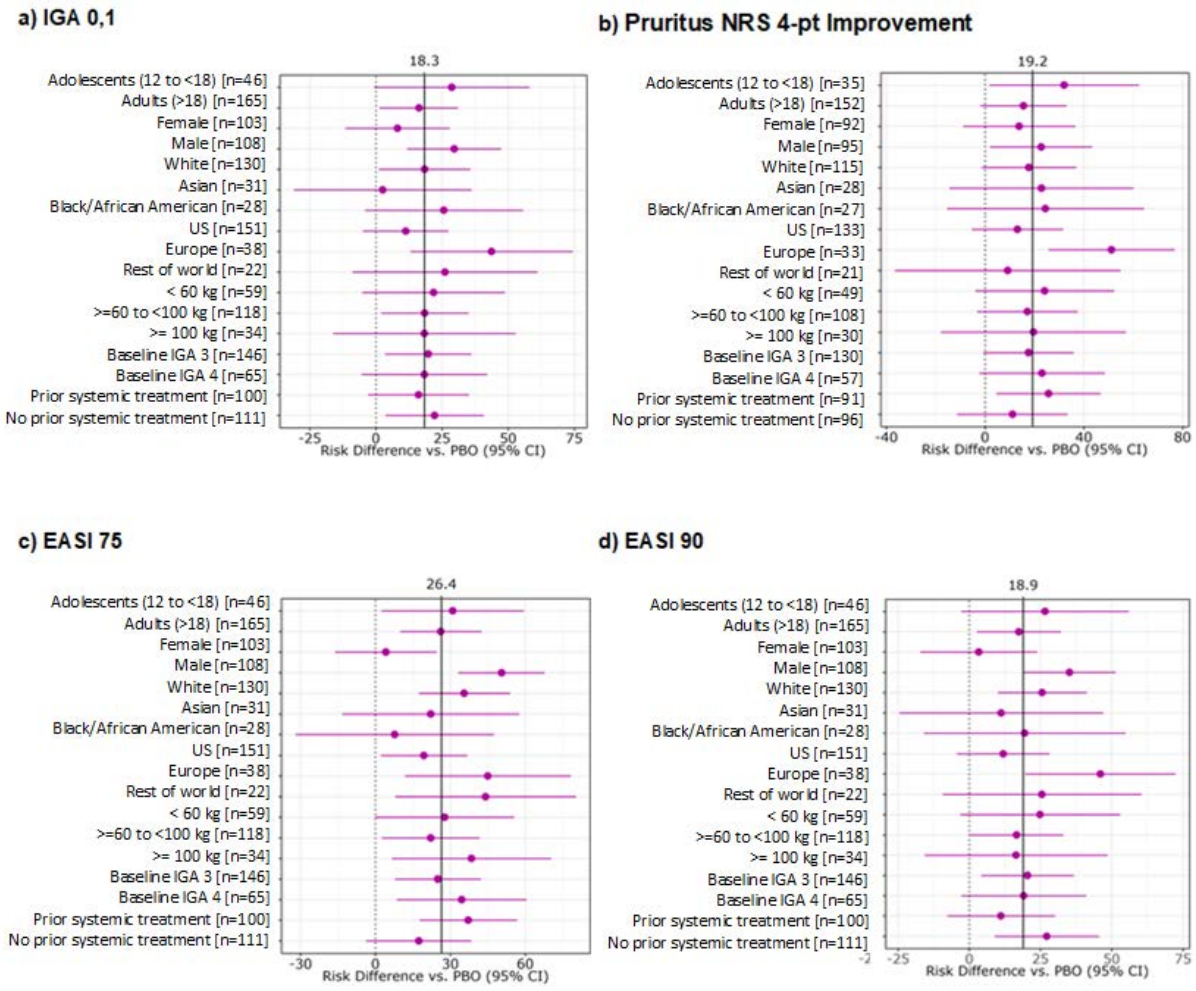
2.7.3.3.1.6.2　KGAD 試験（TCS 併用試験）

年齢別、男女別、人種別、地域別、体重別、疾患重症度別（IGA スコアによる評価）、及び全身療法歴別による KGAD 試験の被験者の部分集団解析により得られた、16 週時の 4 つの主な評価項目に関するリスク差を図 2.7.3.3-8 に示す。

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。部分集団の被験者数が全体集団の10%未満の場合は、リスク差の推定値のばらつきが大きかったことから本図に含めなかった。

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。

KGAD 試験のいずれの部分集団解析でも、プラセボ+TCS 群と比較した Q2W+TCS 群のリスク差は一貫して正の値であり、各評価項目を達成した被験者の割合はプラセボ+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群で高かった。



Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; EASI 90 = 90% reduction in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0,1 = IGA score of 0 or 1, with a 2-point or greater reduction from Baseline; n = number of participants in the specified category; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Pruritus NRS 4-point Improvement = improvement of 4 or more points in Pruritus NRS among participants with a baseline score of at least 4.
Sources: Table KGAD.8.36, Table KGAD.8.37, Table KGAD.8.38, Table KGAD.8.39

図 2.7.3.3-8　　16 週時の部分集団解析結果（KGAD 試験）

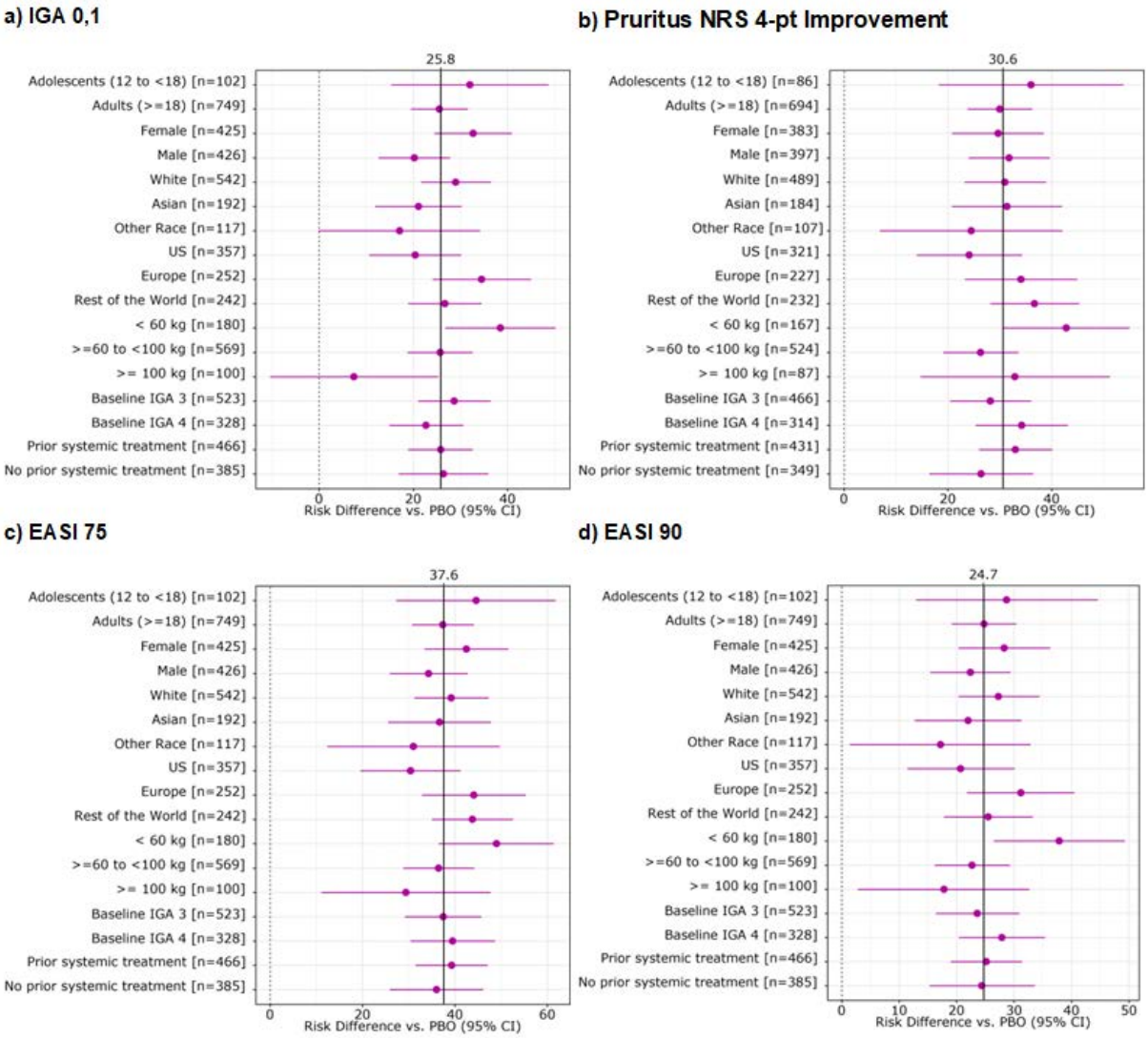
2.7.3.3.1.6.3　　KGAB 及び KGAC 試験（単剤試験）

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。

年齢別、男女別、人種別、地域別、体重別、疾患重症度別（IGA スコアによる評価）、及び全身療法歴別による部分集団解析により得られた、16 週時の 4 つの主な評価項目に関するリスク差を図 2.7.3.3-9 に示す。

部分集団での治療効果は、全体集団の結果とおおむね一貫していた。最も重い体重カテゴリー（100 kg 以上）の被験者では、プラセボ群とのリスク差が小さかったため、治療効果が低い傾向が認められた。一方、最も軽い体重カテゴリー（60 kg 未満）の被験者では、他の体重カテゴリーの被験者と比較して、治療効果が高い傾向が認められた。これらの傾向は、IGA 0,1 の評価項目で最も顕著であり、EASI-75 及び EASI-90 の評価項目では小さかった。痒み NRS スコア 4 ポイント改善では最も軽い体重カテゴリーで治療効果が高い傾向のみが認められた。

KGAB 及び KGAC 試験の併合データのいずれの部分集団解析でも、治療効果が一貫して正の値であり、各評価項目を達成した被験者の割合はプラセボ群と比較して Q2W 群で高かった。



Abbreviations: CI = confidence interval; CSE = clinical summary of efficacy; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction from Baseline in EASI; EASI 90 = 90% reduction from Baseline in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0,1 = IGA score of 0 or 1, with a 2-point or greater reduction from Baseline; n = number of participants in the specified category; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Pruritus NRS 4-point Improvement = improvement of 4 or more points in Pruritus NRS among participants with a baseline score of at least 4.
Note: Risk differences adjusted for study factor (KGAB versus KGAC).
Sources: CSE Table APP 2.7.3.6.3, CSE Table APP 2.7.3.6.4, CSE Table APP 2.7.3.6.5, CSE Table APP 2.7.3.6.6

図 2.7.3.3-9　16 週時の部分集団解析の結果（KGAB/KGAC 試験併合データ）

2.7.3.3.2 維持期の結果

2.7.3.3.2.1 KGAL 試験

2.7.3.3.2.1.1 二重盲検維持期（維持主要集団）

KGAL 試験の二重盲検維持期の結果は、導入期でレブリキズマブが投与され、レスキュー治療を受けることなく IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者（レスポンダー）を対象に示した。二重盲検維持期に移行したこれらの被験者を維持主要集団とした。

導入期でレブリキズマブ投与に対する反応が認められた被験者での 16～52 週時の結果を用いて、治療反応の維持を評価した。本項では、IGA 0,1、EASI-75、及び痒み NRS スコア 4 ポイント改善を用いた治療反応の維持を評価した結果を示す。また、EASI-75 を達成した被験者のうち、EASI-90 を達成した被験者の割合も示す。詳細は第 2.7.6.12.2 項に示す。

2.7.3.3.2.1.1.1 被験者の内訳

KGAL 試験のデータカットオフ（2022 年 7 月 [redacted] 日）時点で、16 週時にレスポンダーであり二重盲検維持期に移行した 103 例のうち、エスケープ群に移行することなく 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は、Q4W/Q4W+TCS 群で 5.3%（2/38 例）、Q2W/Q4W+TCS 群で 3.0%（1/33 例）、Q2W/Q2W+TCS 群で 6.3%（2/32 例）であった。エスケープ群に移行した被験者の割合は、Q2W/Q4W+TCS 群で 9.1%（3/33 例）、Q2W/Q2W+TCS 群で 9.4%（3/32 例）であり、Q4W/Q4W+TCS 群ではエスケープ群に移行した被験者はいなかった。治験薬の投与を継続していた被験者の割合は Q4W/Q4W+TCS 群で 89.5%、Q2W/Q4W+TCS 群で 84.8%、Q2W/Q2W+TCS 群で 81.3%であり、いずれの投与群でも同程度であった（表 2.7.3.3-16）。

治験薬の投与中止理由

治験薬の投与を中止した被験者の割合は低かった（Q4W/Q4W+TCS 群 5.3%、Q2W/Q4W+TCS 群 3.0%、Q2W/Q2W+TCS 群 3.1%）。治験薬の投与を中止した主な理由は同意撤回であった（Q4W/Q4W+TCS 群で 2.6%、Q2W/Q4W+TCS 群で 3.0%、Q2W/Q2W+TCS 群で 3.1%）（表 2.7.3.3-16）。

表 2.7.3.3-16 被験者の内訳（KGAL 試験）（維持主要集団）

Induction Period/ Maintenance Period Treatment, n (%)	**LEB 250mg Q4W/ LEB 250mg Q4W + TCS N = 38**	**LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q4W + TCS N = 33**	**LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q2W + TCS N = 32**
Completed W68 without entering escape arm	2 (5.3)	1 (3.0)	2 (6.3)
Discontinued treatment	2 (5.3)	1 (3.0)	1 (3.1)
Continuing treatment	34 (89.5)	28 (84.8)	26 (81.3)
Reason for treatment discontinuation			
Withdrawal by patient	1 (2.6)	1 (3.0)	1 (3.1)
Assigned treatment by mistake	1 (2.6)	0	0
Enrolled in escape arm	0	3 (9.1)	3 (9.4)
Enrolled in Escape Arm at Week 20	0	0	1 (3.1)
Enrolled in Escape Arm at Week 24	0	1 (3.0)	0
Enrolled in Escape Arm at Week 28	0	0	1 (3.1)
Enrolled in Escape Arm at Week 40	0	0	1 (3.1)
Enrolled in Escape Arm at Week 48	0	1 (3.0)	0
Enrolled in Escape Arm at Week 52	0	1 (3.0)	0

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids; W68 = Week 68.
Source: Table KGAL.8.2

2.7.3.3.2.1.1.2 IGA

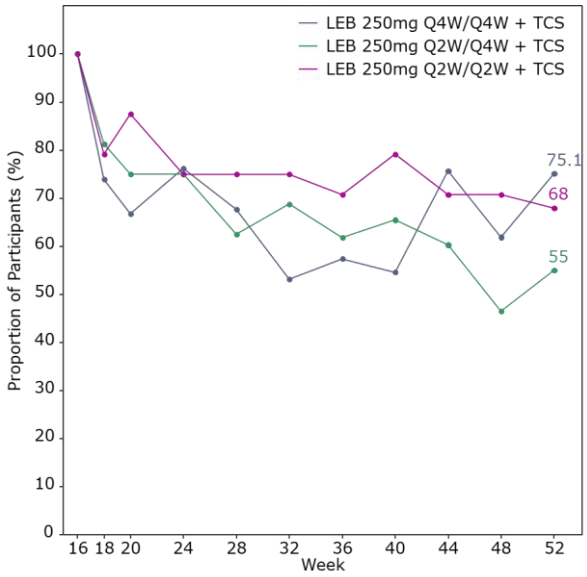
治療反応の維持：16 週時に IGA 0,1 を達成したレスポンダーのうち、IGA 0,1 を維持した被験者の割合

16 週時に IGA 0,1 を達成した導入期のレスポンダーのうち、52 週時（維持期開始から 36 週時）に IGA 0,1 を維持した被験者の割合は、Q4W/Q4W+TCS 群で 75.1%、Q2W/Q4W+TCS 群で 55.0%、Q2W/Q2W+TCS 群で 68.0%であった（表 2.7.3.3-17）。

表 2.7.3.3-17　52 週時に IGA 0,1 を維持した被験者の割合（KGAL 試験）
（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）
（16 週時に IGA 0,1 を達成した維持主要集団）

Induction Period/ Maintenance Period Treatment	**LEB 250mg Q4W/ LEB 250mg Q4W + TCS N = 38**	**LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q4W + TCS N = 33**	**LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q2W + TCS N = 32**
W16 LEB-responders with IGA 0,1 (Nx)	**23**	**16**	**24**
Maintained Response at W52, n (%)	17 (75.1)	9 (55.0)	16 (68.0)
95% CI	57.0, 93.2	30.1, 79.9	48.9, 87.1

Abbreviations: CI = confidence interval; 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; N = total number of participants; n = number of participants in the specified category; Nx = number of participants in analysis population; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids; W16 = Week 16; W52 = Week 52.
Source: Table KGAL.8.2., Table KGAL.8.63



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; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Source: Table KGAL.8.63

図 2.7.3.3-10　16～52 週時に IGA 0,1 を維持した被験者の割合（KGAL 試験）
（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）

2.7.3.3.2.1.1.3 EASI

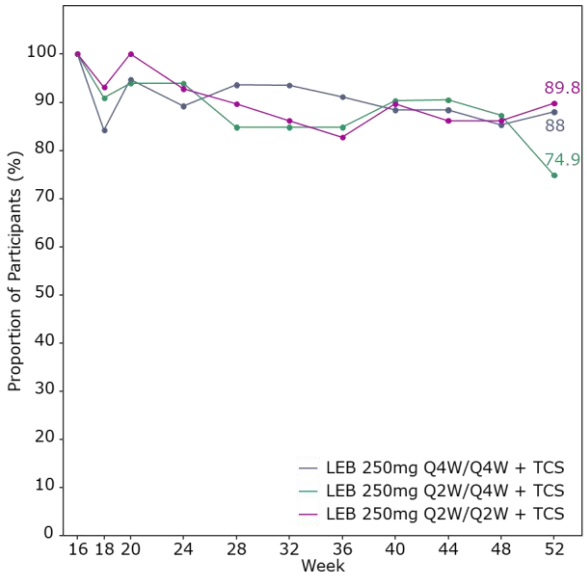
治療反応の維持：16 週時に EASI-75 を達成したレスポンダーのうち、EASI-75 を維持した被験者の割合

16 週時に EASI-75 を達成したレスポンダーのうち、52 週時に EASI-75 を維持した被験者の割合は、Q4W/Q4W+TCS 群で 88.0%、Q2W/Q4W+TCS 群で 74.9%、Q2W/Q2W+TCS 群で 89.8%であった（表 2.7.3.3-18）。

表 2.7.3.3-18 52 週時に EASI-75 を維持した被験者の割合（KGAL 試験）
（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）
（16 週時に EASI-75 を達成した維持主要集団）

Induction Period/ Maintenance Period Treatment	**LEB 250mg Q4W/ LEB 250mg Q4W + TCS N = 38**	**LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q4W + TCS N = 33**	**LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q2W + TCS N = 32**
EASI 75 Responders at W16 (Nx)	**38**	**33**	**29**
Maintained Response at W52, n (%)	33 (88.0)	25 (74.9)	26 (89.8)
95% CI	77.3, 98.7	59.9, 90.0	78.7, 100.9

Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% improvement from Baseline in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; N = total number of participants; n = number of participants in the specified category; Nx = number of participants in analysis population; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W16 = Week 16; W52 = Week 52; TCS = topical corticosteroids.
Source: Table KGAL.8.2., Table KGAL.8.58



Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% improvement from Baseline in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Source: Table KGAL.8.58

図 2.7.3.3-11　16～52 週時に EASI-75 を維持した被験者の割合（KGAL 試験）
（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）

16 週時に EASI-75 を達成したレスポンダーのうち、EASI-90 を達成した被験者の割合

16 週の維持期開始時の EASI-90

16 週時に EASI-75 を達成したレスポンダーのうち、16 週時に EASI-90 を達成していた被験者の割合は、Q4W/Q4W+TCS 群で 60.5%、Q2W/Q4W+TCS 群で 60.6%、Q2W/Q2W+TCS 群で 75.9%であった（表 2.7.3.3-19）。

52 週時の EASI-90

16 週時に EASI-75 を達成したレスポンダーのうち、52 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合は、Q4W/Q4W+TCS 群で 58.4%、Q2W/Q4W+TCS 群で 56.4%、Q2W/Q2W+TCS 群で 72.4%であった（表 2.7.3.3-19）。

表 2.7.3.3-19 16 及び 52 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合（KGAL 試験）
（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）
（16 週時に EASI-75 を達成した維持主要集団）

Induction Period/ Maintenance Period Treatment	**LEB 250mg Q4W/ LEB 250mg Q4W + TCS N = 38**	**LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q4W + TCS N = 33**	**LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q2W + TCS N = 32**
EASI 75 Responders at W16, Nx[a]	**38**	**33**	**29**
EASI 75 Responders with EASI 90 at W16, n (%)	23 (60.5)	20 (60.6)	22 (75.9)
95% CI	45.0, 76.1	43.9, 77.3	60.3, 91.4
EASI 75 Responders with EASI 90 at W52, n (%)	22 (58.4)	19 (56.4)	21 (72.4)
95% CI	42.3, 74.5	39.2, 73.5	56.1, 88.7

Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% improvement from Baseline in EASI; EASI 90 = 90% improvement from Baseline in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; N = total number of participants; n = number of participants in the specified category; Nx = number of participants in analysis population; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids; W16 = Week 16; W52 = Week 52.
a Results for EASI 90 response were analyzed in lebrikizumab-responders with EASI 75 at Week 16.
Source: Table KGAL.8.2., Table KGAL.8.58

2.7.3.3.2.1.1.4 痒み NRS スコア

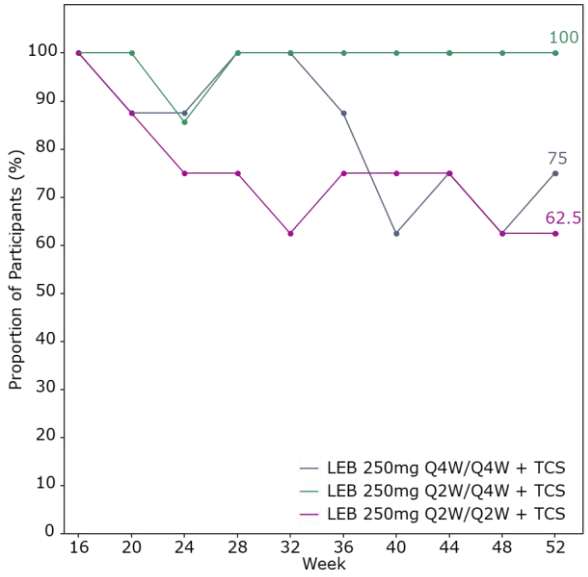
治療反応の維持：16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成したレスポンダーのうち、痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合

16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成したレスポンダーのうち、52 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合は、Q4W/Q4W+TCS 群で 75.0%、Q2W/Q4W+TCS 群で 100%、Q2W/Q2W+TCS 群で 62.5%であった（表 2.7.3.3-20）。

表 2.7.3.3-20　52 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合
（KGAL 試験）（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）
（16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した維持主要集団）

Induction Period/ Maintenance Period Treatment	**LEB 250mg Q4W/ LEB 250mg Q4W + TCS N = 38**	**LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q4W + TCS N = 33**	**LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q2W + TCS N = 32**
Participants with Itch NRS 4-pt Improvement at W16 (Nx)	**8**	**7**	**8**
Maintained Response at W52, n (%)	6 (75.0)	7 (100)	5 (62.5)
95% CI	45.0, 100.0	100.0, 100.0	29.0, 96.0

Abbreviations: CI = confidence interval; Itch NRS 4-pt Improvement = 4-point or greater improvement in Itch NRS, among participants with a baseline score of at least 4; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; N = total number of participants; n = number of participants in the specified category; NRS = numeric rating scale; Nx = number of participants in analysis population; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W16 = Week 16; W52 = Week 52; TCS = topical corticosteroids.
Source: Table KGAL.8.2., Table KGAL.8.61



Abbreviations: LEB = lebrikizumab; NRS = numeric rating scale; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Source: Table KGAL.8.61

図 2.7.3.3-12　16～52 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合
（KGAL 試験）（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）

2.7.3.3.2.1.1.5　　二重盲検維持期にレスキュー治療を受けた被験者

KGAL 試験の二重盲検維持期（52 週時まで）にレスキュー治療として外用療法又は全身療法を受けた被験者の割合は、Q4W/Q4W+TCS 群で 5.3%（外用療法及び全身療法が各 1 例［2.6%］）、

Q2W/Q2W+TCS 群で 6.3%（外用療法が 2 例）であり、いずれの投与群でも低かった。Q2W/Q4W+TCS 群ではレスキュー治療を受けた被験者はいなかった（表 2.7.3.3-21）。

表 2.7.3.3-21 二重盲検維持期（16～52 週時）にレスキュー治療を受けた被験者の要約（KGAL 試験）（維持主要集団）

Induction Period/ Maintenance Period Treatment	LEB 250mg Q4W/ LEB 250mg Q4W + TCS N = 38	LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q4W + TCS N = 33	LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q2W + TCS N = 32
Any rescue therapy (W16 to W52)[a], n (%)	2 (5.3)	0	2 (6.3)
Topical rescue therapy			
High-potency TCS, n (%)	1 (2.6)	0	2 (6.3)
Systemic rescue therapy, n (%)	1 (2.6)	0	0

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids; W16 = Week 16; W52 = Week 52.
a For participants in Study KGAL, use of low- or mid-potency TCS was not considered as rescue therapy.
Source: Table KGAL.8.17

2.7.3.3.2.1.2 エスケープ維持期（維持 16 週時エスケープ集団）

維持 16 週時エスケープ集団のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性、並びにエスケープ維持期の結果の詳細は KGAL 試験の治験総括報告書に示す。

2.7.3.3.2.1.2.1 被験者の内訳

KGAL 試験のデータカットオフ（2022 年 7 月 [redacted] 日）時点で、16 週時にエスケープ群に移行した 168 例のうち、エスケープ維持期に TCS 併用下でレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与され、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は、導入期プラセボ+TCS 群で 5.6%（4/71 例）、導入期 Q4W+TCS 群で 7.1%（3/42 例）、導入期 Q2W+TCS 群で 1.8%（1/55 例）であった。治験薬の投与を継続していた被験者の割合は、導入期プラセボ+TCS 群で 85.9%、導入期 Q4W+TCS 群で 88.1%、導入期 Q2W+TCS 群で 87.3%であり、いずれの被験者でも同程度であった。治験薬の投与を中止した被験者の割合は導入期プラセボ+TCS 群で 8.5%、導入期 Q4W+TCS 群で 4.8%、導入期 Q2W+TCS 群で 10.9%であった。治験薬の投与を中止した主な理由は効果不十分であり、導入期プラセボ+TCS 群で 7.0%、導入期 Q4W+TCS 群で 2.4%、導入期 Q2W+TCS 群で 7.3%であった（表 2.7.3.3-22）。

表 2.7.3.3-22 被験者の内訳（KGAL 試験）（維持 16 週時エスケープ集団）

Induction Period/Maintenance Period Treatment, n (%)	PBO/ LEB 250mg Q2W + TCS N = 71	LEB 250mg Q4W/ LEB 250mg Q2W + TCS N = 42	LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q2W + TCS N = 55
Completed through W68	4 (5.6)	3 (7.1)	1 (1.8)
Discontinued treatment	6 (8.5)	2 (4.8)	6 (10.9)
Continuing treatment	61 (85.9)	37 (88.1)	48 (87.3)
Reason for treatment discontinuation			
Adverse event	0	1 (2.4)	1 (1.8)
Lack of efficacy	5 (7.0)	1 (2.4)	4 (7.3)
Withdrawal by patient	1 (1.4)	0	1 (1.8)

Abbreviations: 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; TCS = topical corticosteroids; W68 = Week 68.
Source: Table KGAL.8.4

2.7.3.3.2.1.2.2 治療反応

治療反応を達成した被験者の割合（測定値）

16～52 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した維持 16 週時エスケープ集団の被験者の割合を来院別に図 2.7.3.3-13 に示す。

導入期に TCS 併用下でレブリキズマブを投与された被験者での 52 週時の治療反応

16 週時にエスケープ群に移行し 52 週時までレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を継続した被験者のうち、IGA 0,1 を達成した被験者は、導入期 Q4W+TCS 群及び Q2W+TCS 群で、それぞれ 10 例（25.0%）及び 13 例（27.1%）であった。EASI-75 を達成した被験者は、導入期 Q4W+TCS 群及び Q2W+TCS 群で、それぞれ 31 例（77.5%）及び 30 例（62.5%）であった（KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.85、Table KGAL.8.86）。

IGA 0,1 を達成した被験者及び EASI-75 を達成した被験者の割合はいずれも、維持期の開始から早期に上昇し、52 週時までその上昇を維持した（図 2.7.3.3-13）。

同様に、痒み NRS スコア 4 ポイント改善を用いて評価した痒み（導入期 Q4W+TCS 群で 42.9%、導入期 Q2W+TCS 群で 51.5%、以下同順）及び Sleep-Loss スコア 2 ポイント改善を用いて評価した痒みによる睡眠への影響（41.7%及び 46.7%）を含む他の有効性の評価項目でも継続した改善が認められた（KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.87、Table KGAL.8.92）。

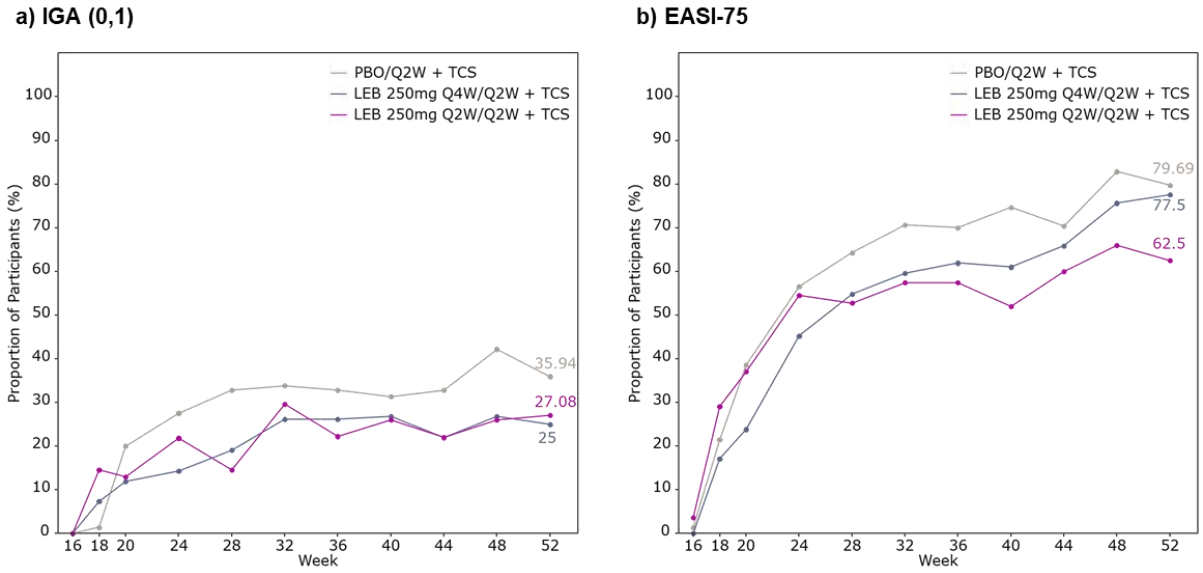
これらの結果から、16 週間のレブリキズマブ 250 mg Q2W 又は Q4W 投与で十分な治療反応が得られない患者でも、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を継続することでベネフィットが得られる可能性が示された。

導入期にプラセボを投与された被験者での 52 週時の治療反応

これらの被験者はエスケープ維持期でレブリキズマブを初めて投与された被験者であるが、導入期でのレブリキズマブの有効性の結果から予測された治療反応がこれらの被験者で認められた。

導入期でプラセボを投与され、16 週時にエスケープ群に移行し、52 週時までレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与された被験者のうち、23 例（35.9%）が IGA 0,1、51 例（79.7%）が EASI-75 を達成した（KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.85、Table KGAL.8.86）。

IGA 0,1 を達成した被験者及び EASI-75 を達成した被験者の割合はいずれも、維持期の開始から早期に上昇し、52 週時（レブリキズマブ投与開始から 36 週時）までその上昇を維持した（図 2.7.3.3-13）。



Sources: Table KGAL.8.85, Table KGAL.8.86

図 2.7.3.3-13　IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者の割合（KGAL 試験）（測定値）（維持 16 週時エスケープ集団）

2.7.3.3.2.1.2.3　　レスキュー治療を受けた維持 16 週時エスケープ集団

エスケープ維持期でのレスキュー治療

維持 16 週時エスケープ集団が受けたレスキュー治療のほとんどは効力が高度の TCS であり、全身療法を受けた被験者は 2%未満であった（表 2.7.3.3-23）。外用療法を使用した被験者の割合は、導入期でプラセボを投与され 16 週時にエスケープ群に移行した被験者では 29.6%、導入期でレブリキズマブ 250 mg を Q4W 投与及び Q2W 投与され 16 週時にエスケープ群に移行した被験者では、それぞれ 19.0%及び 18.2%であった。

表 2.7.3.3-23 エスケープ維持期（16～52 週時）にレスキュー治療を受けた被験者の要約（KGAL 試験）（維持 16 週時エスケープ集団）

Induction Period/ Maintenance Period Treatment	**PBO/ LEB 250mg Q2W + TCS N = 71**	**LEB 250mg Q4W/ LEB 250mg Q2W + TCS N = 42**	**LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q2W + TCS N = 55**
Any rescue therapy[a], n (%)	22 (31.0)	8 (19.0)	11 (20.0)
Topical rescue therapy			
High-potency TCS, n (%)	21 (29.6)	8 (19.0)	10 (18.2)
Systemic rescue therapy, n (%)	1 (1.4)	0	1 (1.8)

Abbreviations: 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; TCS = topical corticosteroids.

a For participants in Study KGAL, use of low- or mid-potency TCS was not considered as rescue therapy.

Source: Table KGAL.8.18

2.7.3.3.2.2 KGAA 試験に移行した KGAD 試験のレスポンダー

2.7.3.3.2.2.1 被験者の内訳

KGAD 試験の 16 週時にレスポンダーであり 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、16.3%が治験薬の投与を中止していた（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。KGAA 試験の 40 週時で、KGAD 試験での投与期間を含め、計 56 週間のレブリキズマブ投与が盲検下で実施された。治験薬の投与を中止した被験者の割合は、Q4W+TCS 群（13.8%）と Q2W+TCS 群（17.5%）で同程度であった。治験薬の投与を中止した主な理由は、同意撤回及び追跡不能であった（表 2.7.3.3-24）。

表 2.7.3.3-24 被験者の内訳（KGAA 試験）
（KGAA 試験に移行した KGAD 試験のレスポンダー）

	LEB 250mg Q4W + TCS N = 29	**LEB 250mg Q2W + TCS N = 57**	**Total N = 86**
Continuing in Study KGAA at W40 (56 weeks of total treatment), n (%)	25 (86.2)	47 (82.5)	72 (83.7)
Discontinued treatment	4 (13.8)	10 (17.5)	14 (16.3)
Reason for treatment discontinuation			
Adverse event, n (%)	0	2 (3.5)	2 (2.3)
Lack of efficacy, n (%)	0	2 (3.5)	2 (2.3)
Lost to follow-up, n (%)	2 (6.9)	2 (3.5)	4 (4.7)
Physician decision, n (%)	0	1 (1.8)	1 (1.2)
Withdrawal by participant, n (%)	2 (6.9)	3 (5.3)	5 (5.8)

Abbreviations: CSE = clinical summary of efficacy; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids; W40 = Week 40.
Source: CSE Table APP 2.7.3.6.24

2.7.3.3.2.2.2 IGA

治療反応の維持：KGAD 試験の 16 週時に IGA 0, 1 を達成したレスポンダーのうち、IGA 0,1 を維持した被験者の割合

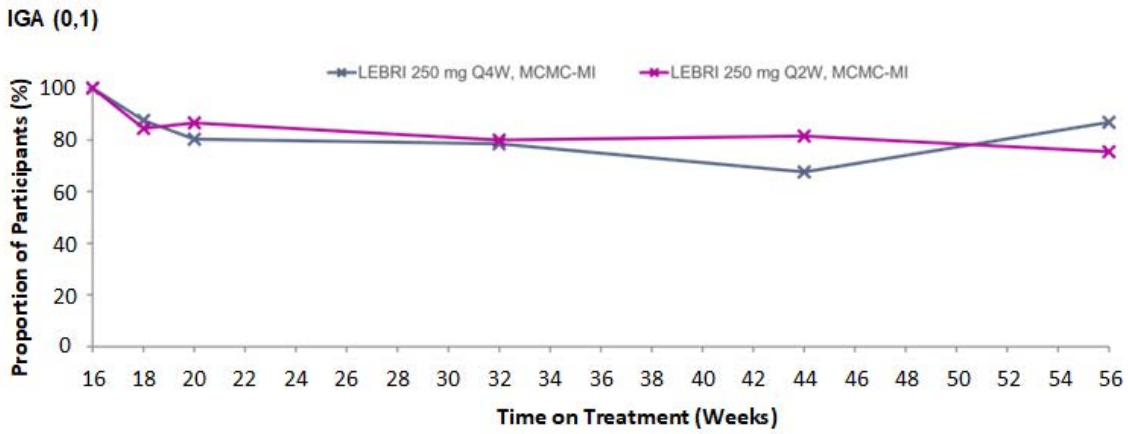
KGAD 試験の 16 週時に IGA 0,1 を達成したレスポンダーのうち、計 56 週間のレブリキズマブ投与後に IGA 0,1 を維持（ベースラインは KGAD 試験の 0 週時）した被験者の割合は、Q2W+TCS 群に再無作為化された被験者で 75%、Q4W+TCS 群に再無作為化された被験者で 87%であった（表 2.7.3.3-25）。

KGAD 試験の 16 週時に IGA 0,1 を達成したレスポンダーでの来院別の IGA 0,1 を維持した被験者の割合を図 2.7.3.3-14 に示す。

表 2.7.3.3-25　計 56 週間のレブリキズマブ投与後に IGA 0,1 を維持した被験者の割合（KGAA 試験）（MCMC-MI 法）（KGAD 試験の 16 週時に IGA 0,1 を達成、かつ、KGAA 試験に移行した被験者）

	LEB 250mg Q4W + TCS N = 29	LEB 250mg Q2W + TCS N = 57
LEB-Responders with IGA 0,1 (Nx)	**16**	**37**
Maintained response, n (%)	14 (86.8)	28 (75.4)
95% CI	69.7, 103.8	60.8, 89.9

Abbreviations: CI = confidence interval; CSE = clinical summary of efficacy; 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; N = total number of participants in the treatment arm; n = number of participants in the specified category; Nx = number of participants in analysis population; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Note: 56 weeks of treatment corresponds to Week 40 of Study KGAA.
Source: CSE Table APP 2.7.3.6.25



Abbreviations: CSE = clinical summary of efficacy; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0,1 = IGA score of 0 or 1 with 2-point or greater reduction from Baseline; LEBRI = lebrikizumab; MCMC MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Week 40 corresponds to a total of 56 weeks of treatment.
Source: CSE Table APP 2.7.3.6.25

図 2.7.3.3-14来院別で示した IGA 0,1 を維持した被験者の割合（KGAA 試験）（MCMC-MI 法）（KGAD 試験の 16 週時に IGA 0,1 を達成、かつ、KGAA 試験に移行した被験者）

2.7.3.3.2.2.3　EASI

治療反応の維持：KGAD 試験の 16 週時に EASI-75 を達成したレスポンダーのうち、EASI-75 を維持した被験者の割合

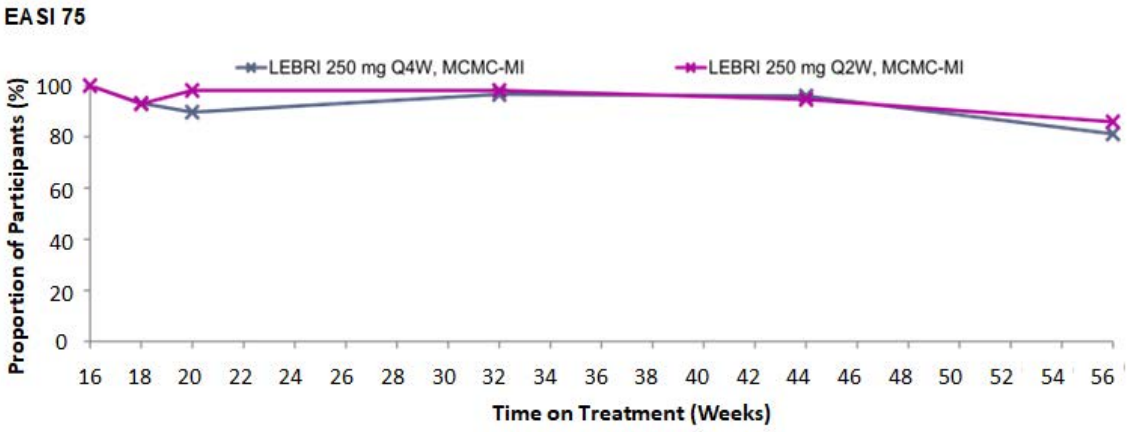
KGAD 試験の 16 週時に EASI-75 を達成したレスポンダーのうち、計 56 週間のレブリキズマブ投与後に EASI-75 を維持した被験者の割合は、Q2W+TCS 群に再無作為化された被験者で 86%、Q4W+TCS 群に再無作為化された被験者で 81%であった（表 2.7.3.3-26）。

KGAD 試験の 16 週時に EASI-75 を達成したレスポンダーでの来院別の EASI-75 を維持した被験者の割合を図 2.7.3.3-15 に示す。

表 2.7.3.3-26　計 56 週間のレブリキズマブ投与後に EASI-75 を維持した被験者の割合（KGAA 試験）（MCMC-MI 法）（KGAD 試験の 16 週時に EASI-75 を達成、かつ、KGAA 試験に移行した被験者）

	LEB 250mg Q4W + TCS N = 29	**LEB 250mg Q2W + TCS N = 57**
LEB-responders with EASI 75 (Nx)	**29**	**56**
Maintained response, n (%)	24 (81.2)	48 (85.6)
95% CI	66.5, 96.0	75.6, 95.7

Abbreviations: CI = confidence interval; CSE = clinical summary of efficacy; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% improvement from Baseline in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; N = total number of participants; n = number of participants in the specified category; Nx = number of participants in analysis population; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Note: 56 weeks of treatment corresponds to Week 40 of Study KGAA.
Source: CSE Table APP 2.7.3.6.26



Abbreviations: CSE = clinical summary of efficacy; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% improvement from Baseline in EASI; LEBRI = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Source: CSE Table APP 2.7.3.6.26

図 2.7.3.3-15来院別で示した EASI-75 を維持した被験者の割合（KGAA 試験）（MCMC-MI 法）（KGAD 試験の 16 週時に EASI-75 を達成、かつ、KGAA 試験に移行した被験者）

KGAD 試験のレスポンダーのうち、EASI-90 を達成した被験者の割合

16 週間のレブリキズマブ投与後の EASI-90

KGAD 試験のレスポンダーのうち、16 週間のレブリキズマブ投与後に、EASI-90 を達成していた被験者の割合は、55%～60%であった（表 2.7.3.3-27）。

56 週間のレブリキズマブ投与後の EASI-90

KGAD 試験のレスポンダーのうち、56 週間のレブリキズマブ投与後に EASI-90 を達成した被験者の割合は、16 週時と比較して、Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群に再無作為化された被験者で高かった（表 2.7.3.3-27）。

EASI-90 を達成した被験者の割合は、Q4W+TCS 群に再無作為化された被験者で 55.2%（16 週時）から 62.2%（56 週間のレブリキズマブ投与後）、Q2W+TCS 群に再無作為化された被験者で 59.6%（16 週時）から 74.9%（56 週間のレブリキズマブ投与後）に上昇した。

表 2.7.3.3-27 16 週時及び 56 週間のレブリキズマブ投与後に EASI-90 を達成した被験者の割合（KGAA 試験）（MCMC-MI 法）（KGAA 試験に移行した KGAD 試験のレスポンダー）

	LEB 250mg Q4W + TCS N = 29	**LEB 250mg Q2W + TCS N = 57**
LEB-responders with EASI 90 at 16 weeks of treatment, n (%)	16 (55.2)	34 (59.6)
95% CI	37.1, 73.3	46.9, 72.4
LEB-responders with EASI 90 at 56 weeks of treatment, n (%)	18 (62.2)	43 (74.9)
95% CI	43.7, 80.8	62.9, 87.0

Abbreviations: CI = confidence interval; CSE = clinical summary of efficacy; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 90 = 90% improvement from Baseline in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroid.
Note: 16 and 56 weeks of treatment corresponds to Week 0 and Week 40, respectively, of Study KGAA.
Source: CSE Table APP 2.7.3.6.27

2.7.3.3.2.2.4 痒み NRS スコア

治療反応の維持：KGAD 試験の 16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成したレスポンダーのうち、痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合

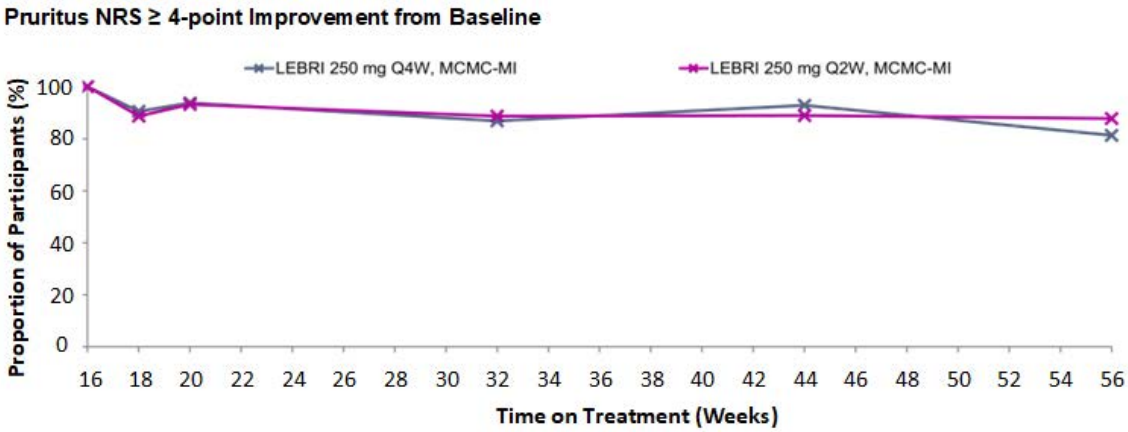
KGAD 試験の 16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成したレスポンダーのうち、計 56 週間のレブリキズマブ投与後に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合は、Q2W+TCS 群に再無作為化された被験者で 88%、Q4W+TCS 群に再無作為化された被験者で 81%であった（表 2.7.3.3-28）。

KGAD 試験の 16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成したレスポンダーでの、来院別の痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合を図 2.7.3.3-16 に示す。

表 2.7.3.3-28　計 56 週間のレブリキズマブ投与後に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合（KGAA 試験）（KGAD 試験の 16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成、かつ、KGAA 試験に移行したレスポンダー）

	LEB 250mg Q4W + TCS N = 29	LEB 250mg Q2W + TCS N = 57
LEB-responders with Pruritus NRS 4-point improvement (Nx)	**16**	**30**
Maintained response, n (%)	13 (81.3)	26 (87.7)
95% CI	62.1, 100.0	75.3, 100.2

Abbreviations: CI = confidence interval; CSE = clinical summary of efficacy; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; N = total number of participants; n = number of participants in the specified category; NRS = numeric rating scale; Nx = number of participants in the analysis population; Pruritus NRS 4-point improvement = 4-point or greater improvement in Pruritus NRS among participants with a baseline score of at least 4; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Note: 56 weeks of treatment corresponds to Week 40 of Study KGAA.
Source: CSE Table APP 2.7.3.6.28



Abbreviations: CSE = clinical summary of efficacy; LEBRI = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; NRS = numeric rating scale; Pruritus NRS 4-pt improvement = 4 point or greater improvement in Pruritus NRS among participants with a baseline score of at least 4; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Source: CSE Table APP 2.7.3.6.28

図 2.7.3.3-16　来院別で示した痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合（KGAA 試験）（MCMC-MI 法）（KGAD 試験の 16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成、かつ、KGAA 試験に移行したレスポンダー）

2.7.3.3.2.2.5　　レスキュー治療を受けた被験者

レスキュー治療として外用療法又は全身療法を受けた被験者の割合は、Q4W+TCS 群で 13.8%、Q2W+TCS 群で 5.3%であった（表 2.7.3.3-29）。Q4W+TCS 群では全身療法よりも外用療法を受けた被験者の割合が高く、Q2W+TCS 群では外用療法よりも全身療法を受けた被験者の割合が高い

結果が得られたが、被験者数が少ないため、レスキュー治療の種類の違いについて結論付けることは妥当ではない。

表 2.7.3.3-29 16 週～56 週のレブリキズマブ投与期間中にレスキュー治療を受けた被験者の要約（KGAA 試験）（KGAA 試験に移行した KGAD 試験のレスポンダー）

	Study KGAD Participants in Study KGAA	
	LEB 250mg Q4W + TCS N = 29	**LEB 250mg Q2W + TCS N = 57**
Any rescue therapy (16 – 56 weeks of treatment)[a], n (%)	4 (13.8)	3 (5.3)
Topical rescue therapy		
High-potency TCS, n (%)	3 (10.3)	0
Systemic rescue therapy, n (%)	1 (3.4)	3 (5.3)

Abbreviations: CSE = clinical summary of efficacy; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
a For participants originating from Study KGAD, use of low- or mid-potency TCS was not considered as rescue therapy.
Source: CSE Table APP 2.7.3.6.29

2.7.3.3.2.3 KGAB 及び KGAC 試験

2.7.3.3.2.3.1 二重盲検維持期（維持主要集団）

KGAB 及び KGAC 試験の二重盲検維持期の結果は、導入期でレブリキズマブが投与され、レスキュー治療を受けることなく IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者（レスポンダー）を対象に示した。これらの被験者を Q2W 群、Q4W 群、又はプラセボ群に再無作為化し、維持主要集団とした。

KGAB 及び KGAC 試験の個々の試験結果、並びに KGAB 及び KGAC 試験のレスポンダーを併合した維持期主要併合セットでの結果を示した。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。本併合解析対象集団は有効性の併合解析計画書（第 5.3.5.3.2 項）で事前に規定した。KGAB 及び KGAC 試験データの併合は、これら 2 試験の試験デザインが同一であるため、妥当である（詳細は第 2.7.3.1.3.2.3 項参照）。

導入期でレブリキズマブ投与に対する反応が認められた被験者での 16～52 週時の結果を用いて、治療反応の維持を評価した。本項では、IGA 0,1、EASI-75、及び痒み NRS スコア 4 ポイント改善を用いた治療反応の維持を示す。また、EASI-75 を達成した被験者のうち、EASI-90 を達成した被験者の割合も示す。詳細は、KGAB 試験は第 2.7.6.14 項、KGAC 試験は第 2.7.6.15 項に示す。

2.7.3.3.2.3.1.1 被験者の内訳

KGAB 及び KGAC 試験の併合データでは、エスケープ群に移行することなく、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、Q4W 群で 89.0%、Q2W 群で 78.8%、プラセボ群で 73.3%であった（表 2.7.3.3-30）。

KGAB 試験の被験者の内訳

KGAB 試験では、全レスポンダーの 79.0%がエスケープ群に移行することなく 36 週間の維持期（規定の 52 週間の盲検投与）を完了した。規定の 52 週時までの盲検投与を完了しなかった被験者のうち、52 週時より前に治験薬の投与を中止した被験者の割合は 10.2%、エスケープ群に移行した被験者の割合は 10.8%であった。治験薬の投与を中止した被験者の割合はいずれの投与群でも同程度であった。エスケープ群に移行した被験者の割合は、プラセボ群に再無作為化された被験者で高かった。

KGAC 試験の被験者の内訳

KGAC 試験では、全レスポンダーの 85.1%がエスケープ群に移行することなく 36 週間の維持期（規定の 52 週間の盲検投与）を完了した。規定の 52 週時までの盲検投与を完了しなかった被験者のうち、52 週時より前に治験薬の投与を中止した被験者及びエスケープ群に移行した被験者の割合はいずれも 7.5%であった。治験薬の投与を中止した被験者の割合はいずれの投与群でも同程度であった。エスケープ群に移行した被験者の割合は、Q4W 群で低かった。

治験薬の投与中止理由

治験薬の投与を中止した被験者の割合は低かった（KGAB 及び KGAC 試験の併合データで 8.9%）。KGAB 試験では、治験薬の投与を中止した主な理由は同意撤回であった（全投与群で 6.4%）。KGAC 試験では、治験薬の投与を中止した主な理由は同意撤回及び有害事象であった（全投与群でいずれの理由も 3.0%）。

表 2.7.3.3-30　被験者の内訳（KGAB 及び KGAC 試験、並びに KGAB/KGAC 試験併合データ）（維持主要集団）

Study Disposition, n (%)	Study KGAB (N = 424)			Study KGAC (N = 427)			Pooled Studies KGAB and KGAC (N = 851)		
Maintenance Period Rerandomization	**PBO (LEB Withdrawal)**	**LEB 250mg Q4W**	**LEB 250mg Q2W**	**PBO (LEB Withdrawal)**	**LEB 250mg Q4W**	**LEB 250mg Q2W**	**PBO (LEB Withdrawal)**	**LEB 250mg Q4W**	**LEB 250mg Q2W**
	Nx = 32	**Nx = 63**	**Nx = 62**	**Nx = 28**	**Nx = 55**	**Nx = 51**	**Nx = 60**	**Nx = 118**	**Nx = 113**
Completed W52 without entering escape arm	22 (68.8)	54 (85.7)	48 (77.4)	22 (78.6)	51 (92.7)	41 (80.4)	44 (73.3)	105 (89.0)	89 (78.8)
Discontinued treatment	3 (9.4)	5 (7.9)	8 (12.9)	3 (10.7)	3 (5.5)	4 (7.8)	6 (10.0)	8 (6.8)	12 (10.6)
Reason for treatment discontinuation									
Adverse event	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (3.6)	2 (3.6)	1 (2.0)	1 (1.7)	3 (2.5)	2 (1.8)
Lack of efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
Lost to follow-up	1 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.9)
Physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
Withdrawal by patient	2 (6.3)	3 (4.8)	5 (8.1)	1 (3.6)	0 (0.0)	3 (5.9)	3 (5.0)	3 (2.5)	8 (7.1)
Enrolled in escape arm	7 (21.9)	4 (6.3)	6 (9.7)	3 (10.7)	1 (1.8)	6 (11.8)	10 (16.7)	5 (4.2)	12 (10.6)
Enrolled in Escape Arm at Week 24	1 (3.1)	2 (3.2)	2 (3.2)	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (3.9)	3 (5.0)	2 (1.7)	4 (3.5)
Enrolled in Escape Arm at Week 32	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (5.9)	2 (3.3)	1 (0.8)	5 (4.4)
Enrolled in Escape Arm at Week 40	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Enrolled in Escape Arm at Week 48	2 (6.3)	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.7)	2 (1.8)

Abbreviations: CSR = clinical study report; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the total population; n = number of participants in the specified category; Nx = number of participants in analysis population; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W52 = Week 52.
Sources: Table KGAB.8.4, Table KGAC.8.4

2.7.3.3.2.3.1.2　IGA

治療反応の維持：16 週時に IGA 0,1 を達成したレスポンダーのうち、IGA 0,1 を維持した被験者の割合

Q4W 群、Q2W 群、又はプラセボ群に再無作為化された被験者間での比較

KGAB 及び KGAC 試験の併合データでは、16 週時に IGA 0,1 を達成した導入期のレスポンダーのうち、52 週時に IGA 0,1 を維持した被験者の割合は、プラセボ群（47.9%）に再無作為化された被験者と比較して、Q4W 群（76.9%）又は Q2W 群（71.2%）に再無作為化された被験者で高かった。52 週時に認められた Q4W 群及び Q2W 群とプラセボ群の差は、統計学的に有意であった（表 2.7.3.3-31）。

レブリキズマブ投与を継続した Q4W 群及び Q2W 群とプラセボ群の差は、20 週時（再無作為化から 4 週時）の早期に認められ、その差は 40 週以降に更に顕著であった（図 2.7.3.3-17）。

投与頻度での比較

KGAB 及び KGAC 試験の併合データでは、IGA 0,1 を維持した被験者の割合は、Q4W 群と Q2W 群で同程度であったが（表 2.7.3.3-31）、KGAC 試験では、IGA 0,1 を維持した被験者の割合は、Q2W 群と比較して Q4W 群で数値的に高かった。

個々の試験結果

個々の KGAB 及び KGAC 試験の結果を示した図は、それぞれ第 2.7.6.14 項及び第 2.7.6.15 項に示す。

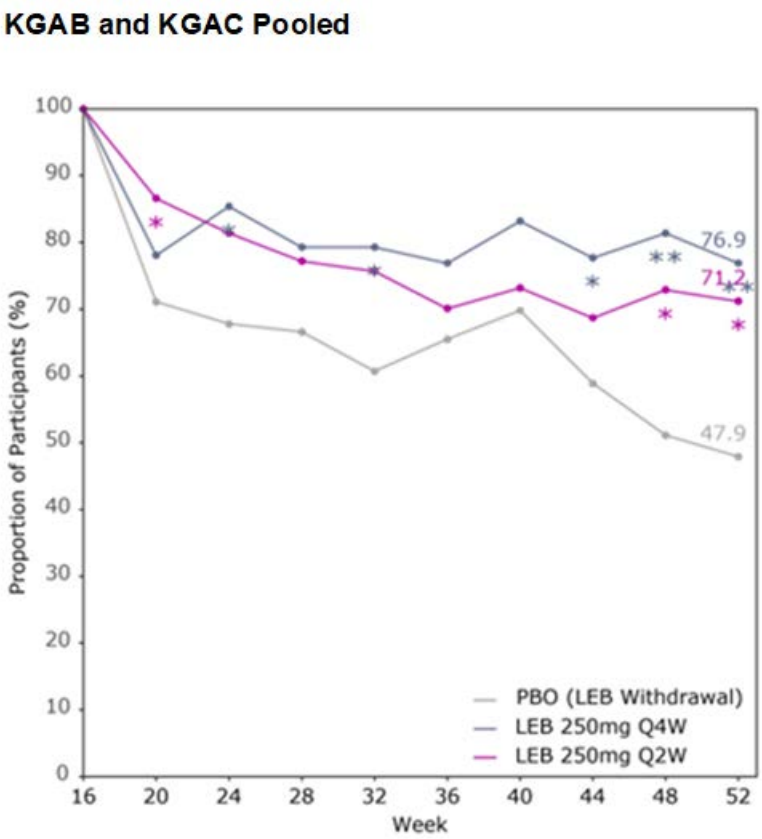
表 2.7.3.3-31 52 週時に IGA 0,1 を維持した被験者の割合（KGAB 及び KGAC 試験、並びに KGAB/KGAC 試験併合データ）
（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）（16 週時に IGA 0,1 を達成した維持主要集団）

	Study KGAB			Study KGAC			Pooled Studies KGAB and KGAC		
Maintenance Period Rerandomization	**PBO (LEB Withdrawal) N = 32**	**LEB 250mg Q4W N = 63**	**LEB 250mg Q2W N = 62**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 28**	**LEB 250mg Q4W N = 55**	**LEB 250mg Q2W N = 51**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 60**	**LEB 250mg Q4W N = 118**	**LEB 250mg Q2W N = 113**
W16 LEB-responders with IGA 0,1 (Nx)	**22**	**45**	**45**	**16**	**32**	**32**	**38**	**77**	**77**
Maintained Response at W52, n (%)	10 (46.5)	33 (74.2)	34 (75.8)	8 (49.8)	26 (80.6)	21 (64.6)	18 (47.9)	59 (76.9)	55 (71.2)
Diff vs. PBO, % (95% CI)		28.0 (2.8, 53.2)	29.0 (4.6, 53.3)		32.6 (2.6, 62.5)	13.4 (-17.5, 44.3)		29.9 (10.5, 49.3)	22.6 (3.2, 42.0)
p-value vs. PBO[a]		.030	.020		.034	.407		.003	.022

Abbreviations: CI = confidence interval; CSE = clinical summary of efficacy; Diff = difference; 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; N = total number of participants; n = number of participants in the specified category; Nx = number of participants in analysis population; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W16 = Week 16; W52 = Week 52.

a Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for geographic region (US versus EU versus rest of world). Pooled analysis additionally adjusted for study factor (KGAB versus KGAC). All p-values were nominal.

Sources: Table KGAB.8.32, Table KGAC.8.34, CSE Table APP 2.7.3.6.7.



Abbreviations: CSE = clinical summary of efficacy; 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.
vs. PBO: *p <.05, **p <.01, ***p <.001 (all p-values were nominal).
Note: Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for geographic region (US versus EU versus rest of world) and study factor (KGAB versus KGAC).
Source: CSE Table APP 2.7.3.6.7

図 2.7.3.3-1716～52 週時に IGA 0,1 を維持した被験者の割合（KGAB/KGAC 試験併合データ）
（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）
（16 週時に IGA 0,1 を達成した維持主要集団）

二重盲検維持期で IGA 0,1 を維持できなかった被験者

以下のいずれかの投与群に再無作為化されたレスポンダーのうち、36 週間の二重盲検維持期で IGA 0,1 を維持できなくなるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-18 に示す。

- プラセボ群
- Q4W 群
- Q2W 群

本解析では、来院した週ではなく投与日数に基づいて実施した。

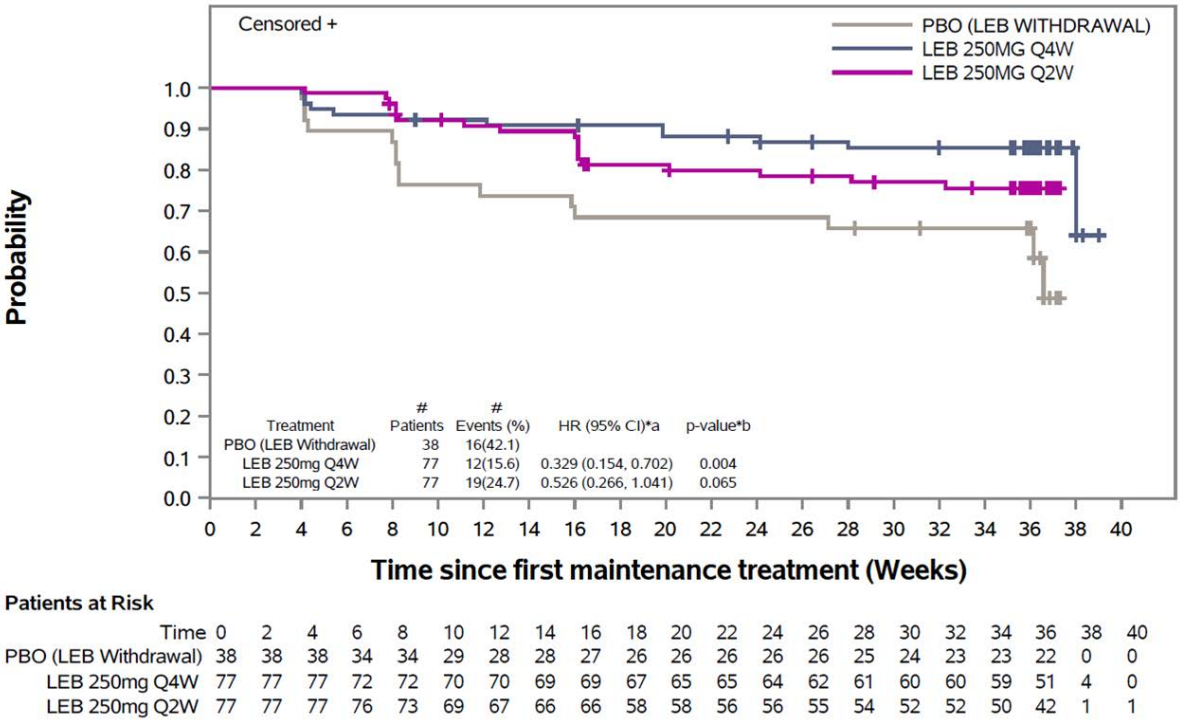
IGA 0,1 を維持できなくなるまでの期間

プラセボ群に対するハザード比は、Q2W 群で 0.53（95% CI：0.27～1.0）、Q4W 群で 0.33（95% CI：0.15～0.70）であり、Q4W 群で統計学的に有意であった。このため、維持期で IGA 0,1 を維持できなくなるリスクは、プラセボ群と比較して、Q2W 群で 47%、Q4W 群で 67%低下することが示された。

Q4W 群又は Q2W 群に再無作為化された全被験者のうち、16 週時から維持期終了時まで IGA 0,1 を維持できなかった被験者は半数未満であったため、Q2W 群及び Q4W 群で、IGA 0,1 を維持できなくなるまでの期間の中央値を算出することができなかった。

個々の試験結果

個々の KGAB 及び KGAC 試験の結果をプロットした図は、それぞれ第 2.7.6.14 項及び第 2.7.6.15 項に示す。



Patients at Risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
PBO (LEB Withdrawal)	38	38	38	34	34	29	28	28	27	26	26	26	26	26	25	24	23	23	22	0	0
LEB 250mg Q4W	77	77	77	72	72	70	70	69	69	67	65	65	64	62	61	60	60	59	51	4	0
LEB 250mg Q2W	77	77	77	76	73	69	67	66	66	58	58	56	56	55	54	52	52	50	42	1	1

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; 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; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

*a HR was stratified by geographic region (US versus EU versus rest of world) and by study factor (KGAB versus KGAC).

*b Logrank for comparison with placebo, stratified by geographic region (US versus EU versus rest of world) and by study factor (KGAB versus KGAC).

図 2.7.3.3-18　IGA 0,1 を維持できなくなるまでの期間（KGAB/KGAC 試験併合データ）（Kaplan Meier 法、ログランク検定）（16 週時に IGA 0,1 を達成した維持主要集団）

2.7.3.3.2.3.1.3 EASI

治療反応の維持：16 週時に EASI-75 を達成したレスポンダーのうち、EASI-75 を維持した被験者の割合

Q4W 群、Q2W 群、又はプラセボ群に再無作為化された被験者間での比較

16 週時に EASI-75 を達成したレスポンダーのうち、52 週時に EASI-75 を維持した被験者の割合は、プラセボ群に再無作為化された被験者と比較して、Q4W 群又は Q2W 群に再無作為化された被験者で数値的に高かった（表 2.7.3.3-32）。KGAB 及び KGAC 試験の併合データでは、52 週時に EASI-75 を維持した被験者の割合は、Q4W 群又は Q2W 群に再無作為化された被験者で約 80%、プラセボ群に再無作為化された被験者で約 66%であった。KGAB 及び KGAC 試験の併合データでは、52 週時に認められた Q4W 群とプラセボ群の差は、統計学的に有意であった。

KGAB 及び KGAC 試験の併合データでの、16～52 週時の来院別の EASI-75 を維持した被験者の割合を図 2.7.3.3-19 に示す。

投与頻度での比較

全体では、52 週時及び二重盲検維持期間中に EASI-75 を維持した被験者の割合は、Q4W 群と Q2W 群で同程度であった（表 2.7.3.3-32）。

個々の試験結果

個々の KGAB 及び KGAC 試験の結果を示した図は、それぞれ第 2.7.6.14 項及び第 2.7.6.15 項に示す。

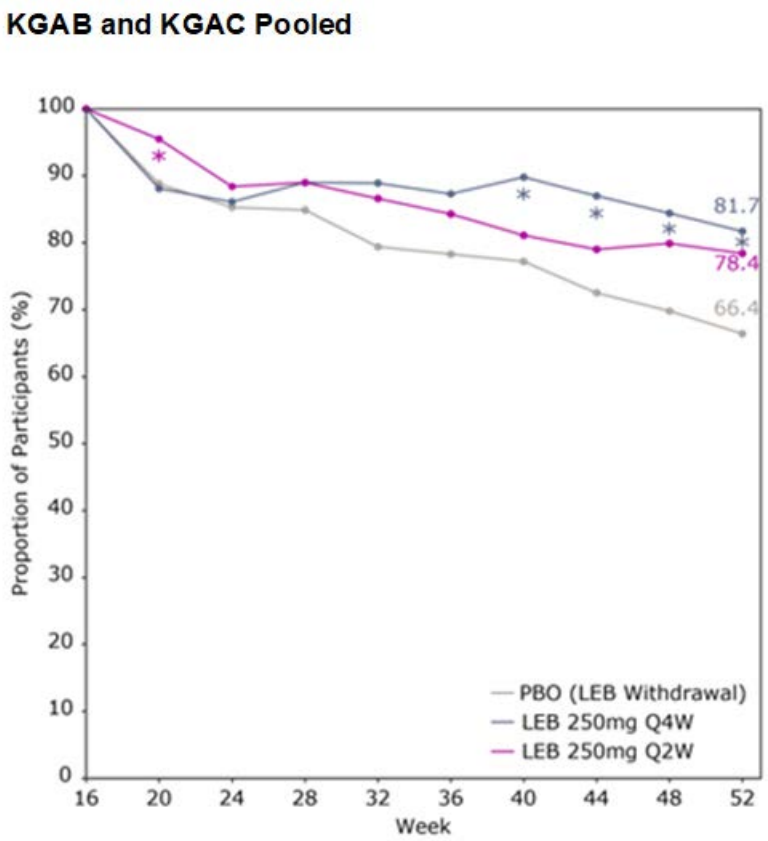
表 2.7.3.3-32　52 週時に EASI-75 を維持した被験者の割合（KGAB 及び KGAC 試験、並びに KGAB/KGAC 試験併合データ）
（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）（16 週時に EASI-75 を達成した維持主要集団）

	Study KGAB			Study KGAC			Pooled Studies KGAB and KGAC		
Maintenance Period Rerandomization	**PBO (LEB Withdrawal) N = 32**	**LEB 250mg Q4W N = 63**	**LEB 250mg Q2W N = 62**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 28**	**LEB 250mg Q4W N = 55**	**LEB 250mg Q2W N = 51**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 60**	**LEB 250mg Q4W N = 118**	**LEB 250mg Q2W N = 113**
EASI 75 Responders at W16 (Nx)	**30**	**62**	**61**	**27**	**53**	**51**	**57**	**115**	**112**
Maintained Response at W52, n (%)	18 (61.3)	49 (79.2)	48 (79.2)	19 (72.0)	45 (84.7)	39 (77.4)	38 (66.4)	94 (81.7)	88 (78.4)
Diff vs. PBO, % (95% CI)		17.9 (-2.3, 38.1)	17.5 (-4.5, 39.5)		12.8 (-9.5, 35.1)	4.8 (-17.8, 27.3)		15.5 (0.3, 30.8)	11.6 (-4.5, 27.6)
p-value vs. PBO[a]		.072	.107		.238	.612		.038	.147

Abbreviations: CI = confidence interval; CSE = clinical summary of efficacy; CSR = clinical study report; diff = difference; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% improvement from Baseline in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; N = total number of participants; n = number of participants in the specified category; Nx = number of participants in analysis population; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W16 = Week 16; W52 = Week 52.

a Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for geographic region (US versus EU versus rest of world). Pooled analysis additionally adjusted for study factor (KGAB versus KGAC). All p-values are nominal.

Sources: Table KGAB.8.31, Table KGAC.8.33, CSE Table APP 2.7.3.6.8



Abbreviations: CSE = clinical summary of efficacy; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% improvement from Baseline in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
vs. PBO: *p<.05, **p<.01, ***p<.001 (all p-values were nominal).
Note: Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for geographic region (US versus EU versus rest of world) and study factor (KGAB versus KGAC).
Source: CSE Table APP 2.7.3.6.8

図 2.7.3.3-1916～52 週時に EASI-75 を維持した被験者の割合（KGAB/KGAC 試験併合データ）
（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）
（16 週時に EASI-75 を達成した維持主要集団）

16 週時に EASI-75 を達成したレスポンダーのうち、EASI-90 を達成した被験者の割合

16 週の再無作為化時の EASI-90

EASI-75 を達成したレスポンダーのうち、16 週時に EASI-90 を達成していた被験者の割合は、再無作為化後のいずれの投与群でも同程度であった（表 2.7.3.3-33）。KGAB 試験では、EASI-75 を達成した被験者の約 60%～70%が EASI-90 も達成していた。KGAC 試験では、EASI-90 も達成していた被験者の割合は、再無作為化された全被験者の 55%を超える程度であった。

52 週時の EASI-90

Q4W 群、Q2W 群、又はプラセボ群に再無作為化された被験者間での比較

16 週時に EASI-75 を達成したレスポンダーのうち、52 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合は、16 週時と比較して、Q4W 群及び Q2W 群に再無作為化されたレスポンダーで高かったが、

プラセボ群では低かった（表 2.7.3.3-33）。KGAB 及び KGAC 試験の併合データでは、52 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合は、プラセボ群（41.9%）と比較して、Q4W 群（66.4%）及び Q2W 群（64.0%）で高かった。KGAB 及び KGAC 試験の併合データでは、52 週時に認められた Q4W 群及び Q2W 群とプラセボ群の差は、統計学的に有意であった。

投与頻度での比較

全体では、52 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合は、Q4W 群と Q2W 群で同程度であった。

表 2.7.3.3-33　16 及び 52 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合（KGAB 及び KGAC 試験、並びに KGAB/KGAC 試験併合データ）
（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）（16 週時に EASI-75 を達成した維持主要集団）

	Study KGAB			Study KGAC			Pooled Studies KGAB and KGAC		
Maintenance Period Rerandomization	**PBO (LEB Withdrawal) N = 32**	**LEB 250mg Q4W N = 63**	**LEB 250mg Q2W N = 62**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 28**	**LEB 250mg Q4W N = 55**	**LEB 250mg Q2W N = 51**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 60**	**LEB 250mg Q4W N = 118**	**LEB 250mg Q2W N = 113**
EASI 75 Responders at W16, Nx[a]	**30**	**62**	**61**	**27**	**53**	**51**	**57**	**115**	**112**
EASI 75 Responders with EASI 90 at W16, n (%)	21 (70.0)	39 (62.9)	40 (65.6)	15 (55.6)	30 (56.6)	29 (56.9)	36 (63.2)	69 (60.0)	69 (61.6)
EASI 75 Responders with EASI 90 at W52, n (%)	14 (45.2)	41 (66.6)	40 (66.1)	10 (38.2)	35 (66.2)	31 (61.5)	24 (41.9)	76 (66.4)	72 (64.0)
Diff vs. PBO, % (95% CI)		21.4 (-1.2, 44.1)	20.2 (-2.9, 43.2)		28.5 (4.4, 52.7)	23.3 (-1.0, 47.6)		24.8 (8.4, 41.1)	21.6 (4.9, 38.4)
p-value vs. PBO[b]		.064	.088		.024	.064		.004	.012

Abbreviations: CI = confidence interval; CSE = clinical summary of efficacy; CSR = clinical study report; Diff = difference; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% improvement from Baseline in EASI; EASI 90 = 90% improvement from Baseline in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; N = total number of participants; n = number of participants in the specified category; Nx = number of participants in analysis population PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W16 = Week 16; W52 = Week 52.

a Results for EASI 90 response were analyzed in lebrikizumab-responders with EASI 75 at Week 16.

b Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for geographic region (US versus EU versus rest of world). Pooled analysis additionally adjusted for study factor (KGAB versus KGAC). All p-values are nominal.

Source: Table KGAB.8.31, Table KGAC.8.33, CSE Table APP 2.7.3.6.8

2.7.3.3.2.3.1.4 痒み NRS スコア

治療反応の維持：16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成したレスポンダーのうち、痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合

Q4W 群、Q2W 群、又はプラセボ群に再無作為化された被験者間での比較

16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成したレスポンダーのうち、52 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合は、プラセボ群に再無作為化された被験者と比較して、Q4W 群又は Q2W 群に再無作為化された被験者で数値的に高かった（表 2.7.3.3-34）。KGAB 及び KGAC 試験の併合データでは、52 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合は、Q4W 群又は Q2W 群に再無作為化された被験者で約 85%であったが、プラセボ群に再無作為化された被験者では 70%未満で、Q4W 群及び Q2W 群よりも低かった。

レブリキズマブ投与を継続した Q4W 群及び Q2W 群とプラセボ群の差は、20 週時（再無作為化から 4 週時）の早期に認められ、その差は 32 週以降に更に顕著であった。

KGAB 及び KGAC 試験の併合データでの、16～52 週時の来院別の痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合を図 2.7.3.3-20 に示す。

投与頻度での比較

全体では、52 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合は、Q4W 群と Q2W 群で同程度であった（表 2.7.3.3-34）。

個々の試験結果

個々の KGAB 及び KGAC 試験の結果を示した図は、それぞれ第 2.7.6.14 項及び第 2.7.6.15 項に示す。

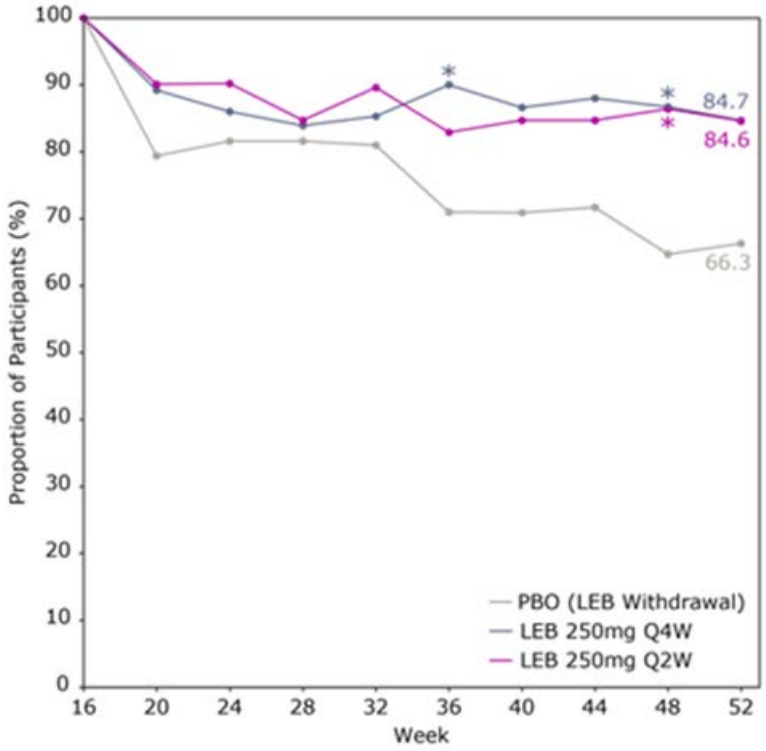
表 2.7.3.3-34　52 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合（KGAB 及び KGAC 試験、並びに KGAB/KGAC 試験併合データ）（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）（16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した維持主要集団）

	Study KGAB			Study KGAC			Pooled Studies KGAB and KGAC		
Maintenance Period	**PBO (LEB Withdrawal) N = 32**	**LEB 250mg Q4W N = 63**	**LEB 250mg Q2W N = 62**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 28**	**LEB 250mg Q4W N = 55**	**LEB 250mg Q2W N = 51**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 60**	**LEB 250mg Q4W N = 118**	**LEB 250mg Q2W N = 113**
Participants with Pruritus NRS 4-pt Improvement at W16 (Nx)	**17**	**29**	**38**	**11**	**36**	**23**	**28**	**65**	**61**
Maintained Response at W52, n (%)	11 (65.4)	23 (80.4)	31 (81.2)	7 (67.6)	32 (88.1)	21 (90.3)	19 (66.3)	55 (84.7)	52 (84.6)
Diff vs. PBO, % (95% CI)		15.8 (-12.2, 43.8)	16.6 (-9.4, 42.7)		20.3 (-11.4, 52.0)	20.4 (-10.6, 51.4)		17.7 (-3.1, 38.6)	18.1 (-1.7, 37.9)
p-value vs. PBO[a]		.268	.193		.159	.165		.077	.058

Abbreviations: CI = confidence interval; CSE = clinical summary of efficacy; CSR = clinical study report; Diff = difference; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; N = total number of participants; n = number of participants in the specified category; NRS = numeric rating scale; Nx = number of participants in analysis population; PBO = placebo; Pruritus NRS 4-pt Improvement = 4-point or greater improvement in Pruritus NRS, among participants with a baseline score of at least 4; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W16 = Week 16; W52 = Week 52.

a Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for geographic region (US versus EU versus rest of world). Pooled analysis additionally adjusted for study factor (KGAB versus KGAC). All p-values are nominal.

Sources: Table KGAB.8.33, Table KGAC.8.35, CSE Table APP 2.7.3.6.9.



Abbreviations: CSE = clinical summary of efficacy; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
vs. PBO: *p<.05, **p<.01, ***p<.001 (all p-values were nominal).
Note: Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for geographic region (US versus EU versus rest of world) and study factor (KGAB versus KGAC).
Source: CSE Table APP 2.7.3.6.9

図 2.7.3.3-20　16～52 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合
（KGAB/KGAC 試験併合データ）
（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）
（16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した維持主要集団）

2.7.3.3.2.3.1.5　　二重盲検維持期にレスキュー治療を受けた被験者

全体では、二重盲検維持期にレスキュー治療を受けた被験者の割合はいずれの投与群でも同程度であった（表 2.7.3.3-35）。レスキュー治療として効力が高度の外用療法を受けた被験者の割合は、プラセボ群で最も高かった。レスキュー治療として全身療法を受けた被験者の割合は、いずれの投与群でも低かった。

表 2.7.3.3-35二重盲検維持期（16～52 週時）にレスキュー治療を受けた被験者の要約（KGAB 及び KGAC 試験、並びに KGAB/KGAC 試験併合データ）

	Study KGAB			Study KGAC			Pooled Studies KGAB and KGAC		
Rescue Therapy	**PBO (LEB Withdrawal) N = 32**	**LEB 250mg Q4W N = 63**	**LEB 250mg Q2W N = 62**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 28**	**LEB 250mg Q4W N = 55**	**LEB 250mg Q2W N = 51**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 60**	**LEB 250mg Q4W N = 118**	**LEB 250mg Q2W N = 113**
Any rescue therapy (W16 to W52), n (%)	5 (15.6)	11 (17.5)	6 (9.7)	6 (21.4)	8 (14.5)	8 (15.7)	11 (18.3)	19 (16.1)	14 (12.4)
Topical rescue therapy, n (%)	5 (15.6)	9 (14.3)	6 (9.7)	6 (21.4)	7 (12.7)	7 (13.7)	11 (18.3)	16 (13.6)	13 (11.5)
Low- and mid-potency TCS, n (%)	2 (6.3)	6 (9.5)	2 (3.2)	1 (3.6)	3 (5.5)	4 (7.8)	3 (5.0)	9 (7.6)	6 (5.3)
High-potency TCS, n (%)	2 (6.3)	3 (4.8)	3 (4.8)	4 (14.3)	3 (5.5)	2 (3.9)	6 (10.0)	6 (5.1)	5 (4.4)
TCI, n (%)	2 (6.3)	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (3.6)	1 (1.8)	2 (3.9)	3 (5.0)	2 (1.7)	4 (3.5)
Systemic rescue therapy, n (%)	0	2 (3.2)	0	0	1 (1.8)	2 (3.9)	0	3 (2.5)	2 (1.8)

Abbreviations: CSR = clinical study report; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCI = topical calcineurin inhibitor; TCS = topical corticosteroids; W16 = Week 16; W52 = Week 52.
Sources: Table KGAB.8.15, Table KGAC.8.16

2.7.3.3.2.3.1.6 二重盲検維持期の部分集団解析

部分集団での比較方法

二重盲検維持期での投与群間比較は、リスク差の評価よりも各評価項目を達成した被験者の割合を用いて評価する方が適切であると考えた。二重盲検維持期のプラセボ群での各評価項目を達成した被験者の割合は、16 週時の再無作為化前の導入期でレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与された被験者のデータである。これらの被験者では、二重盲検維持期でも導入期での実薬投与による効果を依然として示しているため、リスク差の結果の意義は少ないと考えた。二重盲検維持期の部分集団でのリスク差をプロットした結果は CSE Appendix［第 5.3.5.3.1 項］（Table 2.7.3.6.10、Table 2.7.3.6.11、Table 2.7.3.6.12）に示す。

部分集団解析の結果

KGAB 及び KGAC 試験の二重盲検維持期の併合データを用いて部分集団解析を実施した結果、全体集団の結果とおおむね同様であった。

以下に示すカテゴリー別の部分集団解析により得られた、52 週時の 3 つの主な評価項目に関する治療反応を図 2.7.3.3-21 に示す。

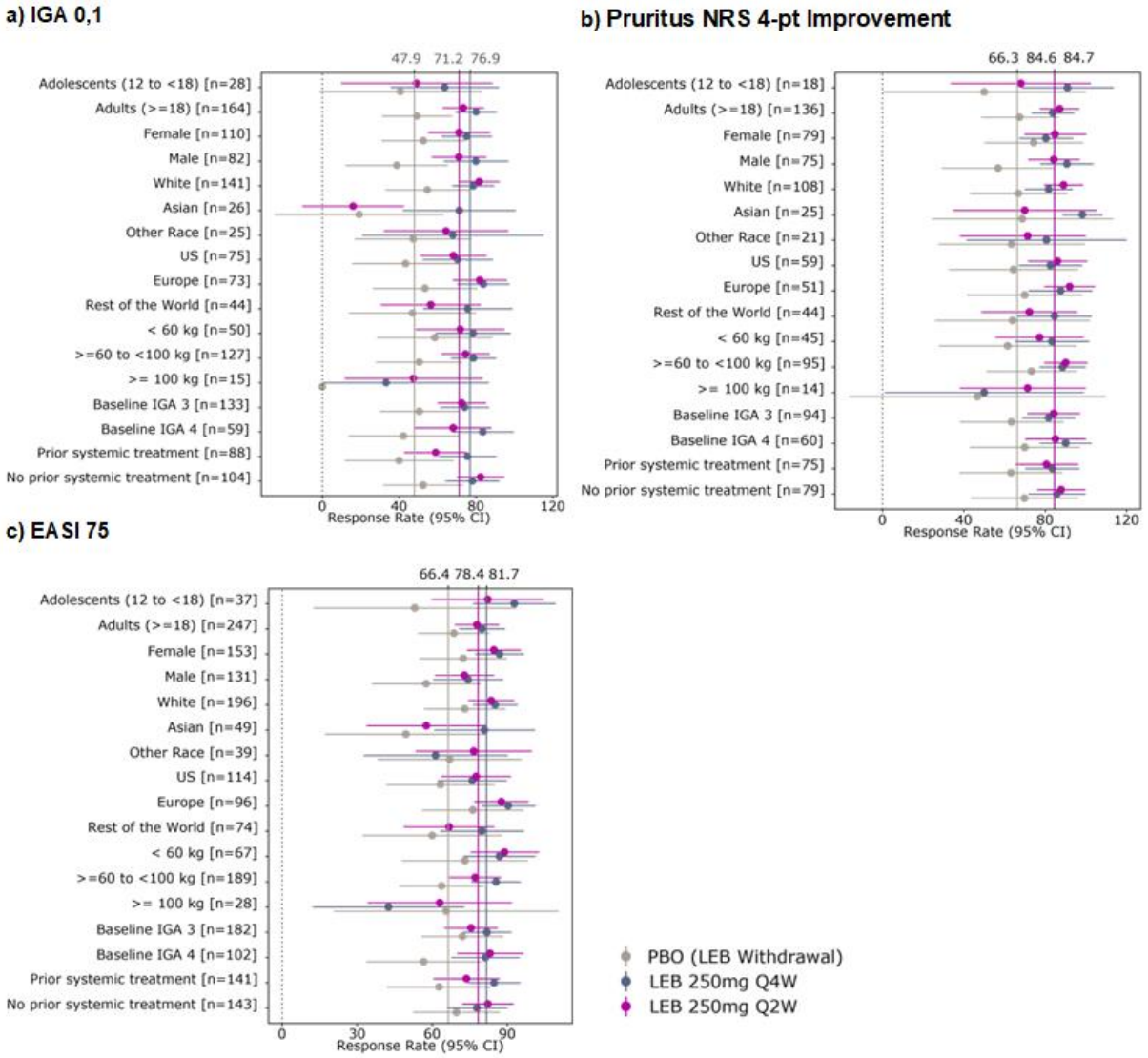
- 年齢
- 性別
- 人種
- 地域
- 体重
- 疾患重症度（IGA スコアによる評価）
- 全身療法歴

被験者数が少なかった部分集団を以下に示す。

- 青少年
- アジア人
- その他の人種
- 最も重い体重カテゴリー（100 kg 以上）

部分集団での維持効果は、全体集団の結果とおおむね一貫していた。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。

部分集団全体で、治療反応は、プラセボ群と比較して、Q4W 群及び Q2W 群で高かった。



Abbreviations: CI = confidence interval; CSE = clinical summary of efficacy; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% improvement from Baseline in EASI; 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; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Pruritus NRS 4-point Improvement = improvement of 4 or more points in Pruritus NRS among participants with a baseline score of at least 4; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Sources: CSE Table APP 2.7.3.6.13, CSE Table APP 2.7.3.6.14, CSE Table APP 2.7.3.6.15.

図 2.7.3.3-21　52 週時に治療反応を維持した被験者の割合の部分集団解析結果（二重盲検維持期の KGAB/KGAC 試験併合データ）（16 週時に治療反応を示したレスポンダー）

2.7.3.3.2.3.2　エスケープ維持期（維持 16 週時エスケープ集団）

維持 16 週時エスケープ集団のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性、並びにエスケープ維持期の結果の詳細は各試験の治験総括報告書に示す。

2.7.3.3.2.3.2.1 被験者の内訳

KGAB 及び KGAC 試験の維持 16 週時エスケープ集団の併合データの合計被験者数（435 例）には、16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成したにも関わらず、誤って維持 16 週時エスケープ集団に移行させた 20 例が含まれている（表 2.7.3.3-36）。

KGAB 及び KGAC 試験の維持 16 週時エスケープ集団の併合データでは、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被験者の割合は、全体で 74.0%であった。導入期の投与別では、導入期でプラセボを投与されエスケープ維持期にレブリキズマブを初めて投与された被験者（79.4%）と比較して、導入期でレブリキズマブを投与され 16 週時にエスケープ群に移行した被験者（69.3%）で低かった。

いずれの試験でも、治験薬の投与を中止した主な理由は効果不十分であった。効果不十分により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、導入期でプラセボを投与された被験者（13.2%）と比較して、導入期でレブリキズマブを投与された被験者（19.0%）で高かった（表 2.7.3.3-36）。

表 2.7.3.3-36 被験者の内訳（KGAB 及び KGAC 試験、並びに KGAB/KGAC 試験併合データ）（維持 16 週時エスケープ集団）

Study Disposition, n (%)	Study KGAB (N = 202)		Study KGAC (N =233)		Pooled Studies KGAB and KGAC (N = 435)	
Induction Period/Maintenance Period Treatment	**PBO/LEB 250mg Q2W N = 96**	**LEB/LEB 250mg Q2W N = 106**	**PBO/LEB 250mg Q2W N = 108**	**LEB/LEB 250mg Q2W N = 125**	**PBO/LEB 250mg Q2W N = 204**	**LEB/LEB 250mg Q2W N = 231**
Completed treatment through W52	77 (80.2)	77 (72.6)	85 (78.7)	83 (66.4)	162 (79.4)	160 (69.3)
Discontinued treatment	19 (19.8)	29 (27.4)	23 (21.3)	42 (33.6)	42 (20.6)	71 (30.7)
Reason for treatment discontinuation						
Adverse event	1 (1.0)	4 (3.8)	3 (2.8)	3 (2.4)	4 (2.0)	7 (3.0)
Lack of efficacy	11 (11.5)	17 (16.0)	16 (14.8)	27 (21.6)	27 (13.2)	44 (19.0)
Lost to follow-up	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.5)	3 (1.3)
Physician decision	1 (1.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
Pregnancy	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Withdrawal by patient	5 (5.2)	2 (1.9)	4 (3.7)	9 (7.2)	9 (4.4)	11 (4.8)
Other	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	4 (1.7)

Abbreviations: CSR = clinical study report; LEB = lebrikizumab; LEB/LEB 250mg Q2W = lebrikizumab 250 mg Q2W treatment during Induction Period and lebrikizumab 250 mg Q2W treatment during Maintenance Period; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; PBO/LEB 250 mg Q2W = placebo treatment during Induction Period and lebrikizumab 250 mg Q2W treatment during Maintenance Period; Q2W = every 2 weeks; W52 = Week 52.
Sources: Table KGAB.8.6, Table KGAC.8.6

2.7.3.3.2.3.2.2 治療反応

治療反応を達成した被験者の割合（測定値）

16～52 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した維持 16 週時エスケープ集団の被験者の割合を来院別に図 2.7.3.3-22 に示す。本データは KGAB 及び KGAC 試験の併合データ（測定値）で示した。

導入期にレブリキズマブを投与された被験者での 52 週時の治療反応

導入期でレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与され、16 週時にエスケープ群に移行し 52 週時までレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を継続した被験者のうち、64 例（40%）が IGA 0,1、123 例（76.9%）が EASI-75、76 例（47.5%）が EASI-90 を達成した。

IGA 0,1 を達成した被験者及び EASI-75 を達成した被験者の割合はいずれも、維持期の開始から早期に上昇し、52 週時までその上昇を維持した。

同様に、痒み NRS スコア 4 ポイント改善を用いて評価した痒み（69%）及び Sleep-Loss スコア 2 ポイント改善を用いて評価した痒みによる睡眠への影響（70%）を含む他の有効性の評価項目でも継続した改善が認められた（CSE Appendix［第 5.3.5.3.1 項］Table 2.7.3.6.20、Table 2.7.3.6.21）。

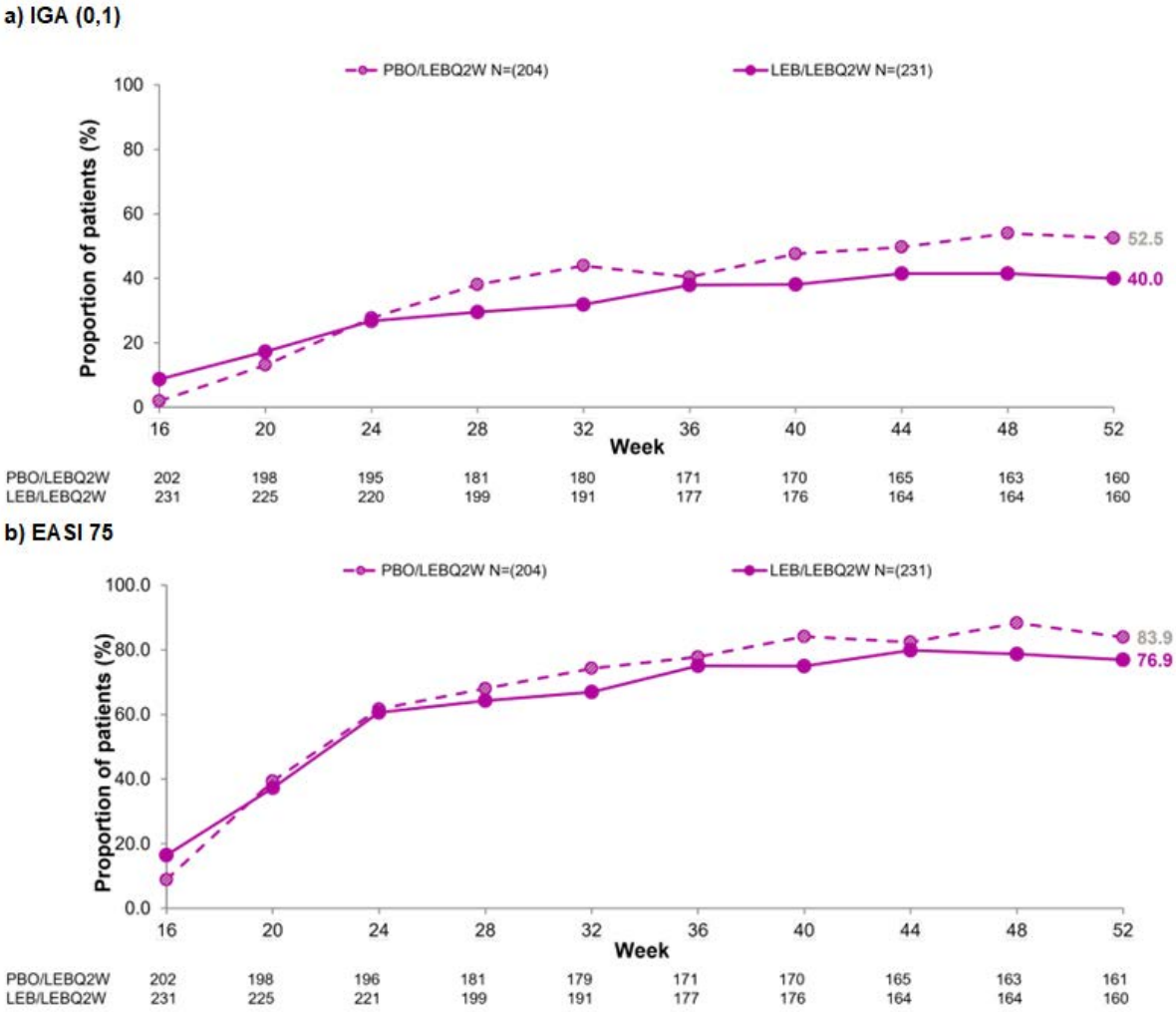
これらの結果から、16 週間のレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で十分な治療反応が得られない患者でも、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を継続することでベネフィットが得られる可能性が示された。

導入期にプラセボを投与された被験者での 52 週時の治療反応

これらの被験者はエスケープ維持期でレブリキズマブを初めて投与された被験者であるが、導入期でのレブリキズマブの有効性の結果から予測された治療反応がこれらの被験者で認められた。

導入期でプラセボを投与され、16 週時にエスケープ群に移行し、52 週時までレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与された被験者のうち、84 例（52.5%）が IGA 0,1、135 例（83.9%）が EASI-75、98 例（60.9%）が EASI-90 を達成した。

IGA 0,1 を達成した被験者及び EASI-75 を達成した被験者の割合はいずれも、維持期の開始から早期に上昇し、52 週時までその上昇を維持した。



Abbreviations: CSE = clinical summary of efficacy; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% improvement from Baseline in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0,1 = IGA score of 0 or 1 with 2-point or greater improvement from Baseline; LEB = lebrikizumab; LEB/LEB 250mg Q2W = lebrikizumab 250 mg Q2W treatment during Induction Period and lebrikizumab 250 mg Q2W treatment during Maintenance Period; N = number of participants in the analysis population; PBO = placebo; PBO/LEB 250 mg Q2W = placebo treatment during Induction Period and lebrikizumab 250 mg Q2W treatment during Maintenance Period; Q2W = every 2 weeks.
Note: Response rates at Week 16 were greater than 0% because participants who received rescue therapies in the Induction Period were included in the escape arm, regardless of response status at Week 16, and 20 participants were erroneously assigned to the escape arm. Conclusions remain the same when excluding the erroneously assigned participants (CSE Table APP 2.7.3.6.18 and CSE Table APP 2.7.3.6.19).
Sources: CSE Table APP 2.7.3.6.16, CSE Table APP 2.7.3.6.17

図 2.7.3.3-22　IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者の割合（KGAB/KGAC 試験併合データ）（測定値）（維持 16 週時エスケープ集団）

補足的解析

維持 16 週時エスケープ集団でのレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与の継続による長期有効性を裏付けるために、事後の補足的解析を実施した。本解析では、効果不十分により治験薬の投与を

中止した被験者をノンレスポンダーとした。その他の理由で治験薬の投与を中止した場合は、投与中止後のデータを欠測とし、欠測値を MCMC-MI 法を用いて補完した。治験実施計画書に従い、レスキュー治療として全身療法を長期的に要した場合は試験中止とし、試験中止理由を効果不十分とした。本解析では、維持 16 週時エスケープ集団に誤って移行された被験者を除外した。

16～52 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した維持 16 週時エスケープ集団の被験者の割合を来院別に図 2.7.3.3-23 に示す。本データは、MCMC-MI 法（Hybrid）を用いて、KGAB 及び KGAC 試験の併合データで示した。

導入期にレブリキズマブを投与された被験者での 52 週時の治療反応

導入期でレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与され、16 週時にエスケープ群に移行し 52 週時までレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を継続した被験者のうち、61 例（28.4%）が IGA 0,1、124 例（57.7%）が EASI-75、72 例（33.6%）が EASI-90 を達成した。EASI-50 を達成した被験者の割合は、16 週時の 58.1%から 52 週時の 74.2%まで上昇した。

IGA 0,1 を達成した被験者及び EASI-75 を達成した被験者の割合はいずれも、維持期の開始から早期に上昇し、52 週時までその上昇を維持した。

本補足的解析の結果は測定値で示した結果と一貫していた。本補足的解析の結果からも、16 週間のレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で十分な治療反応が得られない患者でも、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を継続することでベネフィットが得られる可能性が示された。

導入期にプラセボを投与された被験者での 52 週時の治療反応

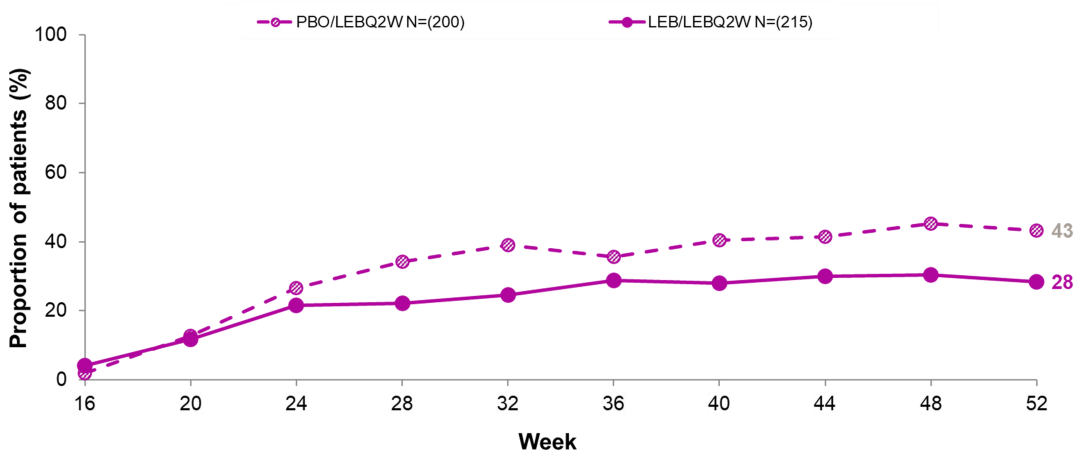
これらの被験者はエスケープ維持期でレブリキズマブを初めて投与された被験者であるが、これらの被験者でも、導入期でのレブリキズマブの有効性の結果から予測された治療反応が認められた。

導入期でプラセボを投与され、16 週時にエスケープ群に移行し、52 週時までレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与された被験者のうち、86 例（43.2%）が IGA 0,1、139 例（69.4%）が EASI-75、99 例（49.5%）が EASI-90 を達成した。EASI-50 を達成した被験者の割合は、16 週時の 34.7%から 52 週時の 83.6%まで上昇した。

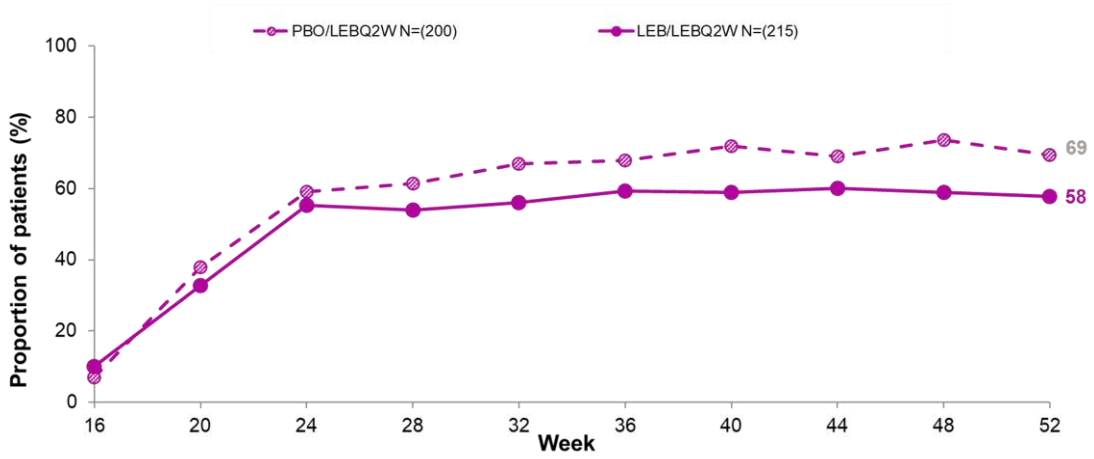
IGA 0,1 を達成した被験者及び EASI-75 を達成した被験者の割合はいずれも、維持期の開始から早期に上昇し、52 週時までその上昇を維持した。

本補足的解析の結果は、測定値で示した結果と一貫していた。

a) IGA 0,1



b) EASI 75



Abbreviations: CSE = clinical summary of efficacy; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% improvement from Baseline in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0,1 = IGA score of 0 or 1 with 2-point or greater improvement from Baseline; LEB = lebrikizumab; LEB/LEB 250mg Q2W = lebrikizumab 250 mg Q2W treatment during Induction Period and lebrikizumab 250 mg Q2W treatment during Maintenance Period; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; N = number of participants in the analysis population; PBO = placebo; PBO/LEB 250 mg Q2W = placebo treatment during Induction Period and lebrikizumab 250 mg Q2W treatment during Maintenance Period; Q2W = every 2 weeks.
Note: Analysis population excluded 20 participants who were erroneously assigned to the Maintenance Week 16 Escape Population.
Sources:CSE Table APP 2.7.3.6.22, CSE Table APP 2.7.3.6.23

図 2.7.3.3-23　IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者の割合（KGAB/KGAC 試験併合データ）（MCMC-MI 法）（維持 16 週時エスケープ集団）

2.7.3.3.2.3.2.3 レスキュー治療を受けた維持 16 週時エスケープ集団

エスケープ維持期でのレスキュー治療

維持 16 週時エスケープ集団の被験者がエスケープ維持期に受けたレスキュー治療のほとんどは外用療法であり、全身療法を受けた被験者は 5%未満であった（表 2.7.3.3-37）。外用療法を使用した被験者の割合は、導入期でプラセボを投与され 16 週時にエスケープ群に移行した被験者で 38%、導入期でレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与され 16 週時にエスケープ群に移行した被験者で 28%であった。

表 2.7.3.3-37 エスケープ維持期（16～52 週時）にレスキュー治療を受けた被験者の要約
（KGAB 及び KGAC 試験、並びに KGAB/KGAC 試験併合データ）
（維持 16 週時エスケープ集団）

	Study KGAB		Study KGAC		Pooled Studies KGAB and KGAC	
Induction Period/Maintenance Period Treatment	**PBO/LEB 250mg Q2W N = 96**	**LEB/LEB 250mg Q2W N = 106**	**PBO/LEB 250mg Q2W N = 108**	**LEB/LEB 250mg Q2W N = 125**	**PBO/LEB 250mg Q2W N = 204**	**LEB/LEB 250mg Q2W N = 231**
Any rescue therapy, n (%)	39 (40.6)	26 (24.5)	47 (43.5)	40 (32.0)	86 (42.2)	66 (28.6)
Topical rescue therapy, n (%)	34 (35.4)	25 (23.6)	44 (40.7)	40 (32.0)	78 (38.2)	65 (28.1)
Low- and mid-potency TCS, n (%)	24 (25.0)	16 (15.1)	23 (21.3)	21 (16.8)	47 (23.0)	37 (16.0)
High-potency TCS, n (%)	11 (11.5)	9 (8.5)	27 (25.0)	27 (21.6)	38 (18.6)	36 (15.6)
TCI, n (%)	8 (8.3)	5 (4.7)	4 (3.7)	7 (5.6)	12 (5.9)	12 (5.2)
Systemic rescue therapy, n (%)	5 (5.2)	3 (2.8)	4 (3.7)	3 (2.4)	9 (4.4)	6 (2.6)

Abbreviations: CSR = clinical study report; LEB = lebrikizumab; LEB/LEB 250mg Q2W = lebrikizumab 250 mg Q2W treatment during Induction Period and lebrikizumab 250 mg Q2W treatment during Maintenance Period; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; PBO/LEB 250 mg Q2W = placebo treatment during Induction Period and lebrikizumab 250 mg Q2W treatment during Maintenance Period; Q2W = every 2 weeks; TCI = topical calcineurin inhibitor; TCS = topical corticosteroids.
Sources: Table KGAB.8.16, Table KGAC.8.17

2.7.3.3.3 補足的解析

複数の Supportive estimand（第 2.7.3.1.3.2.1 項、第 2.7.3.1.3.2.2 項）を用いて事前に規定した補足的解析を実施した結果、本 2.7.3 項で主な有効性の評価の対象とした試験及び評価項目の解析結果は、Primary estimand を用いた解析結果と一貫していた。

補足的解析の結果は、各試験の治験総括報告書に示す。

2.7.3.3.4 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。16 週時の結果を表 2.7.3.3-38 に、52 週時の結果を表 2.7.3.3-39 に示す。

青少年 AD 患者での有効性の結果

KGAB 及び KGAC 試験の導入期での部分集団解析結果（第 2.7.3.3.1.6.3 項）、KGAD 試験の投与期での部分集団解析結果（第 2.7.3.3.1.6.2 項）、並びに KGAB 及び KGAC 試験の維持期での部分集団解析結果（第 2.7.3.3.2.3.1.6 項）で示した通り、青少年での結果は成人での結果とおおむね一貫していた。

KGAD 試験から KGAA 試験に移行し再無作為化された 25 例の青少年では、16 週時に達成した治療反応を維持した被験者の割合を算出しなかった。

KGAE 試験での 16 週時のレスポンダーを対象とした 52 週時の治療反応の維持を評価する解析は事前に規定していなかったため利用することはできないが、52 週時に IGA 0,1 及び EASI-75 を達成したすべての被験者の割合を用いて長期有効性を評価した。52 週時に IGA 0,1 及び EASI-75 を達成した被験者は、それぞれ 129 例（62.6%）及び 169 例（81.9%）であった（KGAE 試験治験総括報告書 Table KGAE.8.13、Table KGAE.8.15）。

表 2.7.3.3-38 16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した青少年の割合の比較
（KGAB/KGAC 試験併合データ、並びに KGAD 及び KGAE 試験）（MCMC-MI 法）

	Pooled Studies KGAB and KGAC		**Study KGAD**		**Study KGAE**
Treatment from BL to W16	**PBO**	**LEB 250mg Q2W**	**PBO + TCS**	**LEB 250mg Q2W + TCS**	**LEB 250mg Q2W[a]**
Adolescents in Induction Period treatment group (N)	**35**	**67**	**14**	**32**	**206**
IGA 0,1 at W16, n (%)	5 (14.3)	31 (46.6)	4 (28.6)	18 (57.3)	95 (46.3)
EASI 75 at W16, n (%)	6 (17.3)	42 (62.0)	8 (57.1)	28 (88.0)	151 (73.2)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BL = Baseline; CSE = clinical summary of efficacy; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% improvement from Baseline in EASI; 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; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; W16 = Week 16; TCS = topical corticosteroids.

a Participants were permitted to use topical treatments for AD throughout Study KGAE but were not required to use them at any time during the study.

Sources: CSE Table APP 2.7.3.6.1, CSE Table APP 2.7.3.6.3, CSE Table APP 2.7.3.6.4, Table KGAD.8.36, Table KGAD.8.37, Table KGAE.8.13, Table KGAE.8.15

表 2.7.3.3-39 52 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を維持した青少年の割合
（KGAB/KGAC 試験併合データ）（MCMC-MI 法）

Treatment from W16 to W52	Pooled Studies KGAB and KGAC		
	PBO (LEB Withdrawal)	LEB 250mg Q4W	LEB 250mg Q2W
Adolescent LEB-responders at Week 16 (N)	**8**	**17**	**13**
LEB-responders with IGA 0,1 at W16 **(N)**	**6**	**15**	**7**
Maintained IGA 0,1 at W52, n (%)	2 (40.7)	10 (63.7)	3 (49.1)
LEB-responders with EASI 75 at W16 **(N)**	**8**	**16**	**13**
Maintained EASI 75 at W52, n (%)	4 (53.0)	15 (92.8)	11 (82.2)

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% improvement from Baseline in EASI; 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; 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; W16 = Week 16; W52 = Week 52.
Sources: CSE Table APP 2.7.3.6.13, CSE Table APP 2.7.3.6.14

レスキュー治療を受けた KGAE 試験被験者

KGAE 試験では、AD に対する他の治療の併用を必須としなかったが、試験期間中は、必要に応じ AD の再燃に対して、TCS、TCI、及びホスホジエステラーゼ 4 阻害剤の併用が可能であった。KGAE 試験で使用されたすべてのレスキュー治療の要約を表 2.7.3.3-40 に示す。

表 2.7.3.3-40 レスキュー治療を受けた被験者の要約（KGAE 試験）

	LEB 250mg Q2W N = 206
Any rescue therapy, n (%)	56 (27.2)
Topical rescue therapy, n (%)	56 (27.2)
Low- or mid-potency TCS, n (%)	38 (18.4)
High-potency TCS, n (%)	21 (10.2)
TCI	13 (6.3)
Systemic rescue therapy, n (%)	5 (2.4)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Q2W = every 2 weeks; TCI = topical calcineurin inhibitor; TCS = topical corticosteroids.
Source: Table KGAE.8.40.

2.7.3.3.5 免疫原性の有効性への影響

第 3 相試験で免疫原性が有効性に及ぼす影響を評価した結果の要約は、第 2.7.2.4.1.3 項に示す。

ADA が有効性に及ぼす影響は、レブリキズマブの主要な有効性の評価に合わせて、KGAB 及び KGAC 試験の導入期と維持期のデータを併合して評価した。解析データセットの詳細は第 2.7.2.4.1.2.3 項に示す。対象としたこれらの被験者は、導入期で Q2W 群に無作為化され、16 週時にレスポンダーと判断されて Q2W 群、Q4W 群、又はプラセボ群のいずれかに再無作為化された被験者である。

16 週時に Q2W 群でレスポンダーであった被験者で、導入期又は維持期のいずれかの時点で TE-ADA 陽性となった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、EASI-75 又は IGA 0,1 のいずれでも、TE-ADA 陽性又は高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 及び抗体価と有効性の関連性は確認されなかったが、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。

2.7.3.3.6 結論

導入期での治療反応

主要な第 3 相試験 4 試験で、プラセボ投与と比較したレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与の有効性を単独投与時（KGAB 及び KGAC 試験）及び TCS 併用時（KGAL 及び KGAD 試験）の両方で評価した。国内第 3 相試験である KGAL 試験では TCS 併用時のレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与の有効性も評価した。いずれの試験でも、最初の 16 週間で、医師による評価アウトカム（IGA 0,1、EASI-75、EASI-90）及び患者報告アウトカム（痒み関連［痒み NRS］、痒みによる睡眠への影響、QOL［DLQI］）で、TCS 併用の有無にかかわらず、Q2W 群及び Q4W 群でプラセボ群に対して統計学的に有意、かつ、臨床的に意味のある改善が認められた。KGAL 試験では 16 週時の医師による評価アウトカム（IGA 0,1、EASI-75、EASI-90）及び患者報告アウトカム（痒み関連［痒み NRS］、痒みによる睡眠への影響、QOL［DLQI］）で、Q2W 群で Q4W 群よりも数値的に大きな改善が認められた。

効果が認められるまでの期間

レブリキズマブ 250 mg Q2W 及び Q4W 投与の効果が認められるまでの期間は顕著に短く、以下の評価項目では、TCS 併用の有無にかかわらず、プラセボ群と Q2W 群及び Q4W 群で早期に差が認められた。

- 痒み NRS スコアのベースラインからの変化率
- EASI スコアのベースラインからの変化率

単剤試験である KGAB 及び KGAC 試験では、IGA 0,1 を達成した被験者の割合でもプラセボ群とレブリキズマブ群で早期に差が認められた。

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。

導入期で達成した治療反応の維持

単剤試験である KGAB 及び KGAC 試験の併合データでは、最初の 16 週間でレブリキズマブを投与され、16 週時に治験実施計画書で規定した治療反応を達成した被験者が、レブリキズマブ 250 mg Q2W 又は Q4W の投与を継続した場合、IGA 0,1、EASI-75、及び痒み NRS スコア 4 ポイント改善を 52 週時まで維持した被験者の割合は、それぞれ 70%超、約 80%、及び 85%であり、治療反応を維持した被験者の割合が高かった。

TCS 併用試験である KGAD 試験で 16 週時に治療反応を達成し、長期継続投与試験の KGAA 試験に移行した被験者が、IGA 0,1、EASI-75、及び痒み NRS スコア 4 ポイント改善を 56 週間のレ

ブリキズマブ投与後まで維持した被験者の割合は、それぞれ 75%超、80%超、及び 80%超であり、治療反応を維持した被験者の割合は単剤試験と同程度であった。

国内で実施した TCS 併用試験である KGAL 試験では、最初の 16 週間でレブリキズマブ 250 mg Q2W 又は Q4W を投与され、16 週時に治験実施計画書で規定した治療反応を達成した被験者が、レブリキズマブ 250 mg Q2W 又は Q4W の投与を継続した場合、IGA 0,1 及び EASI-75 を維持した被験者全体の割合は、それぞれ 67%及び 84%であり、52 週時まで単剤試験と同程度であった。痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者全体の割合は 78%であり、単剤試験より低かったが、16 週時で痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した被験者が各投与群で 10 例未満であり、治療反応を維持した被験者の割合の推定値のばらつきが大きいと考えられる。

部分集団解析

単剤試験及び TCS 併用試験の部分集団解析を実施した結果、16 及び 52 週時の部分集団の結果は、全体集団の結果とおおむね同様であった。また、すべての部分集団での有効性は、プラセボと比較して、レブリキズマブ 250 mg Q2W 及びレブリキズマブ 250 mg Q4W のいずれでも一貫して高かった。

レブリキズマブ投与からプラセボ投与への切替え後の治療反応の維持

単剤試験である KGAB 及び KGAC 試験の併合データで、16 週時までレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与され、二重盲検維持期でプラセボ群に再無作為化された被験者では、52 週時まで以下の治療反応を維持した被験者の割合が高かった。

- IGA 0,1（48%）
- EASI-75（66%）
- 痒み NRS スコア 4 ポイント改善（66%）

16 週時に十分な治療反応が得られなかった被験者でのレブリキズマブ投与の継続

国内で実施した TCS 併用試験である KGAL 試験では、16 週時までにレブリキズマブ 250 mg Q2W 又は Q4W 投与で十分な治療反応が得られなかった被験者が、16 週時以降にレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を継続することにより、一定の割合の被験者が 16～52 週時までに以下を含む有効性の評価項目で十分な治療反応を達成し、ベネフィットを得た。

- IGA 0,1（25%以上）
- EASI-75（63%以上）
- 痒み NRS スコア 4 ポイント改善（43%以上）
- Sleep-Loss スコア 2 ポイント改善（42%以上）

単剤試験である KGAB 及び KGAC 試験の併合データでも、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 週時までに以下を含む有効性の評価項目で十分な治療反応を達成し、ベネフィットを得た。

- IGA 0,1（40%）

- EASI-75（77%）
- EASI-90（48%）
- 痒み NRS スコア 4 ポイント改善（69%）
- Sleep-Loss スコア 2 ポイント改善（70%）

全体的な結論

全体として、青少年及び成人の中等症から重症の AD 患者では、レブリキズマブ投与により、プラセボと比較して、高い有効性がもたらされた。更に、AD の特徴的な徴候及び症状、並びに痒み NRS スコアや Sleep-Loss スコアなどの患者報告アウトカムを評価する多数の評価項目でベネフィットが認められたことは重要である。これらの結果は、主要な第 3 相試験すべてで認められており、補足的解析結果とも一貫していることから、結果の妥当性が示された。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 海外臨床試験データの活用の可能性

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 2.7.3.3.2 項）。
- 国内第 3 相 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 2.7.4 項）。

以上から、レブリキズマブは外因性民族的要因及び内因性民族的要因により有効性及び安全性に対して臨床的に重要な影響を受ける可能性の少ない薬剤であり、海外臨床試験データを用いて、日本人 AD 患者でのレブリキズマブの用法及び用量を設定することは可能であると判断した。

2.7.3.4.2 申請用法及び用量の設定根拠

申請用法及び用量（案）

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、レブリキズマブ（遺伝子組換え）として初回及び 2 週後に 1 回 500 mg、4 週後から 16 週後までは 1 回 250 mg を 2 週間隔で皮下投与する。以降は維持用量として 1 回 250 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、16 週後以降、患者の状態に応じて 1 回 250 mg の 2 週間隔もしくは 8 週間隔の投与に適宜変更できる。

この用法及び用量を裏付ける有効性の結果を以下に示す。なお、KGAL 試験では 68 週時にも 52 週時と同様の結果が得られ、維持期の用法及び用量が支持された（第 2.7.3.5.1 項）。

主要な第 3 相試験で用いた導入投与レジメンの設定根拠

主要な海外第 3 相試験である KGAB、KGAC、及び KGAD 試験の導入投与レジメンは、0 週時及び 2 週時に 500 mg、4 週時から 16 週時に 250 mg Q2W であった。この用法及び用量は、検討した用量範囲で明確な用量反応性及び許容可能な安全性プロファイルを示した第 2b 相試験（KGAF 試験）のデータに基づいて選択した。KGAF 試験での最も高い有効性は、250 mg Q2W 投与（0 週時及び 2 週時に 500 mg の負荷投与）で認められた（第 2.7.3.2.2.3 項）。なお、用量反応試験の KGAF 試験には日本人被験者が含まれなかったため、国内第 3 相試験である KGAL 試験では、導入期に TCS 併用下でのレブリキズマブ 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）に加えて、レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与（0 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与）も設定した。

成人及び青少年 AD 患者は同様の疾患特性を持ち、治療に対して同様の有効性を示すため（Simpson et al. 2020; Treister and Lio 2019）、主要な第 3 相試験ではレブリキズマブは青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）に対しても成人と同じ用法及び用量で投与された。

<u>0 及び 2 週時のレブリキズマブ 500 mg 投与（負荷投与）</u>

PopPK モデルを用いたシミュレーションの結果、負荷投与なしのレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与では 12 週時頃に定常状態に達するのに対し、0 及び 2 週時の 500 mg の負荷投与では 4 週時までに定常状態に達することが示された（第 2.7.2.3.13.1 項）。この薬物動態のデータより、0 及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与することで速やかに定常状態の濃度に到達し、より迅速に導入期の有効性が発現する可能性が示唆された。これは第 3 相試験で示された臨床的有効性の結果から裏付けられた。

<u>導入期のレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与</u>

第 3 相試験での 16 週間の導入期の結果から、16 週時までレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与することが支持された。

AD 患者を対象とした主要な第 3 相試験 4 試験（KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験）で、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与は、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プラセボと比較して有意な改善が認められ、臨床的に意義のある有効性を示した（第 2.7.3.3.1 項）。

E-R 解析からも、レブリキズマブ 250 mg Q2W の導入投与により、16 週時までに高い治療反応が得られることが予測され（EASI-75 を達成する被験者の割合：66%、EASI-90 を達成する被験者の割合：34%）、第 3 相試験で得られたデータと一貫していた。

国内第 3 相試験である KGAL 試験では、導入期に TCS 併用下でレブリキズマブ 250 mg を Q2W（0 及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与）又は Q4W（0 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与）投与した。KGAF 試験同様、レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与でも重要な評

価項目で顕著な改善が認められたが、すべての評価項目で最良の効果をもたらした用法及び用量は、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与であり（第 2.7.3.3.1 項）、KGAL 試験の結果からも 16 週時までのレブリキズマブ 250 mg の Q2W 投与が支持された。

16 週間レブリキズマブを 250 mg を Q2W 投与（0 及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与）された被験者の安全性データは、許容可能な安全性プロファイルを示した（第 2.7.4 項）。

主要な第 3 相試験で用いた維持投与レジメンの設定根拠

第 2b 相試験（KGAF 試験）では、レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与も、プラセボと比較して有意な改善を示した。そのためレブリキズマブ 250 mg Q2W 及び Q4W 投与の両方が第 3 相試験の維持用量として選択され、導入投与レジメンで治療反応を達成した後、より低い投与頻度で治療反応が維持できるのか、あるいは導入投与レジメンを継続する必要があるかを評価した。

<u>レスポンダーに対する維持期のレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与</u>

16 週間の導入期で十分な治療効果が得られた後は、維持用量としてレブリキズマブ 250 mg を Q4W 投与することが支持された。

レブリキズマブは、主要な第 3 相試験全体（KGAL、KGAB、及び KGAC 試験、並びに KGAA 試験［KGAD 試験のレスポンダー］）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。いずれの試験でも、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（第 2.7.3.3.2 項）。KGAL 試験では 68 週時にも 52 週時と同様に治療反応が維持された（第 2.7.3.5.1.1 項）。

E-R 解析からも、16 週時のレスポンダーでは、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群及び Q4W 群の EASI のベースラインからの変化率のシミュレーション値は類似しており、いずれも維持投与レジメンで高い EASI のベースラインからの変化率（-89%及び-85%）を維持することが示された。EASI-75 を達成する被験者の割合のシミュレーション値は、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群及び Q4W 群のいずれでも高かった（88%及び 80%）。EASI-90 を達成する被験者の割合のシミュレーション値もレブリキズマブ 250 mg Q2W 群及び Q4W 群のいずれでも高かった（60%及び 48%）。レブリキズマブ 250 mg Q2W 群及び Q4W 群の様々な EASI 測定値のシミュレーション値の 95%CI に重なりが見られたことから、これらの維持投与レジメンは臨床で同様の有効性を示すと予想される。シミュレーションで得たこれらの結論は、第 3 相試験の結果と一貫している（第 2.7.2.3.12.4.2 項）。

維持期間中のレブリキズマブ 250 mg Q2W 及び 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。有害事象を報告した被験者の割合は、投与群間で類似していた。レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与と比較してレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与でより頻繁に報告された有害事象は少なく、主に COVID-19 関連であった。重症度は軽度又は中等度、治験薬の投与中止には至らなかった（第 2.7.4.2 項）。

レブリキズマブ投与された被験者での免疫原性の発生割合は低く、TE-ADA 陽性例も低抗体価であったため、PK、有効性、又は安全性に影響を与える可能性は低い（第 2.7.2.4.1.3 項）。

レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与と Q4W 投与が同様に治療反応を維持し、同様の免疫原性と安全性プロファイルを有しているため、維持投与レジメンとしては頻度の低い Q4W 投与が推奨される。16 週時に治療反応を達成した患者がレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与に切り替えることで、注射投与の負担が軽減され、治療遵守を改善する可能性がある。

ノンレスポンダーに対する維持期のレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与

第 3 相試験で 16 週時点にノンレスポンダーであり、エスケープ群に移行した被験者の維持期の結果から、16 週時点で十分な治療効果が得られていない場合、16 週以降もレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与で継続することが支持された。

KGAB、KGAC、及び 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 IGA 0,1 及び EASI-75 のいずれも達成しなかった被験者に対し、レブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与で継続した結果、TCS 併用の有無にかかわらず、52 週時までに多くの被験者で治療反応が得られた（第 2.7.3.3.2.1.2 項、第 2.7.3.3.2.3.2 項）。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）。

E-R 解析に基づくシミュレーションの結果からも、16 週時ノンレスポンダーでは、維持期に EASI-75 を達成する被験者の割合の 95%CI は重なっていたものの、レブリキズマブ 250 mg Q4W（26%）と比較してレブリキズマブ 250 mg Q2W（41%）の方が高く（第 2.7.2.3.12.4.2 項）、レブリキズマブ 250 mg Q2W 継続投与により、EASI-75 を達成する患者数が増加する可能性があると予測された。

維持期のレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与で治療反応が維持されない被験者に対するレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与

維持用量であるレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与で治療反応が維持されない場合には、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与への切り替えが支持された。

KGAL、KGAB、及び KGAC 試験で、16 週時にレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で十分に治療反応（IGA 0,1 又は EASI-75 の達成）が得られたものの、維持期に Q4W 投与に切り替えた後治療反応が低下した被験者（EASI-50 未達成）は、エスケープ群に移行して Q2W 投与を再開した。これらの被験者の多くで、TCS 併用の有無にかかわらず、Q2W 投与再開後、再度治療反応が得られた（図 2.7.3.4-1～図 2.7.3.4-9、KGAL 試験 68 週時　第 2.7.3.5.1.3 項）。

維持期のレブリキズマブ 250 mg Q8W 投与

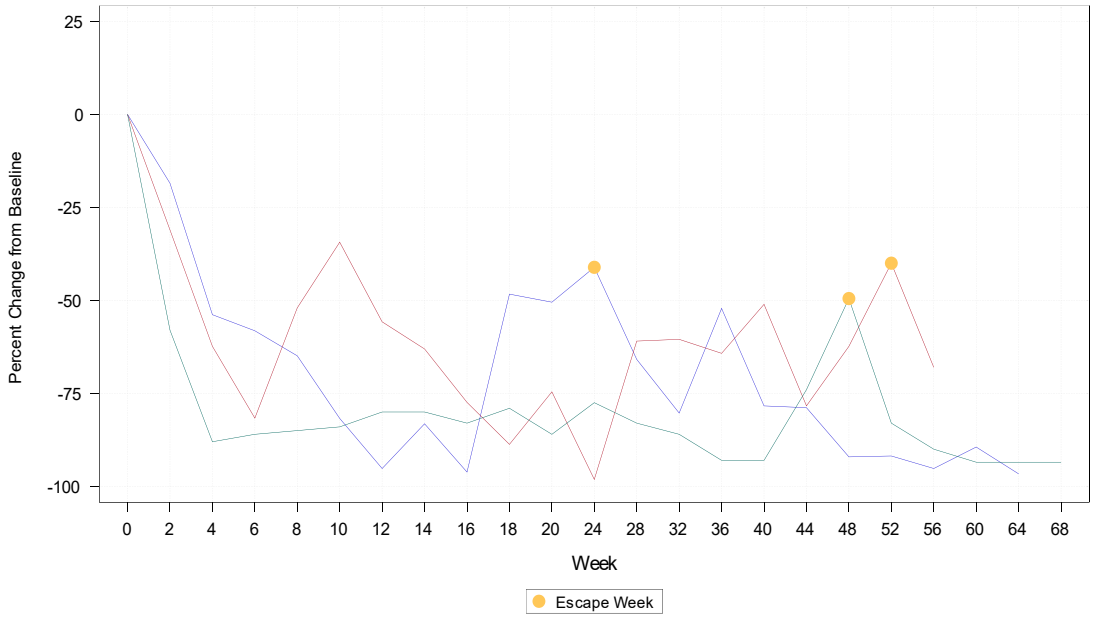
[redacted]

[redacted]

青少年患者に対する用法及び用量

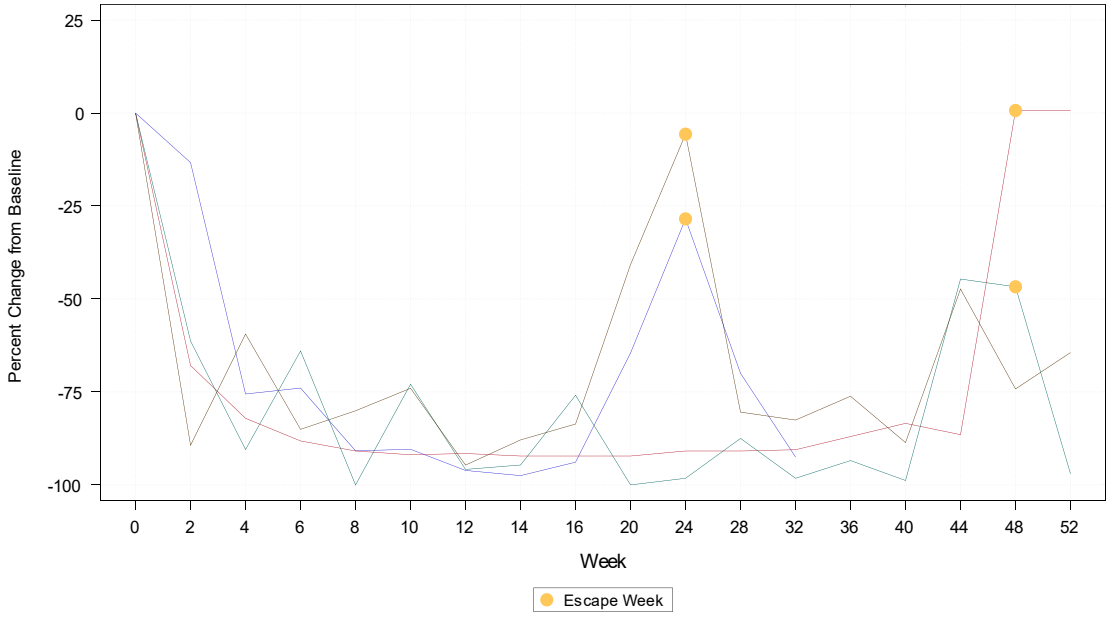
青少年患者（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）に対しても、成人と同じ用法及び用量で投与することが以下の通り支持された。

- 主要な第 3 相試験の部分集団解析結果に基づき、青少年での有効性の結果は導入期、維持期共に成人での結果とおおむね一貫していた（第 2.7.3.3.4 項）。
- 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。シミュレーションの結果、青少年被験者と成人被験者でレブリキズマブ濃度が大きく重複していることが示された（第 2.7.2.3.9.4 項）。
- レブリキズマブ曝露量は、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%から 21%高かった。海外第 3 相試験での 16 週時の観測値は、同様の傾向を示したが、この曝露の違いは、成人と青少年被験者での有効性の相違にはつながらなかった
- 安全性に関する部分集団分析では、レブリキズマブの安全性プロファイルが成人と青少年被験者の間で類似していることが示された。また、レブリキズマブは青少年被験者の身体的成長に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（第 2.7.4.5.1.1 項）。



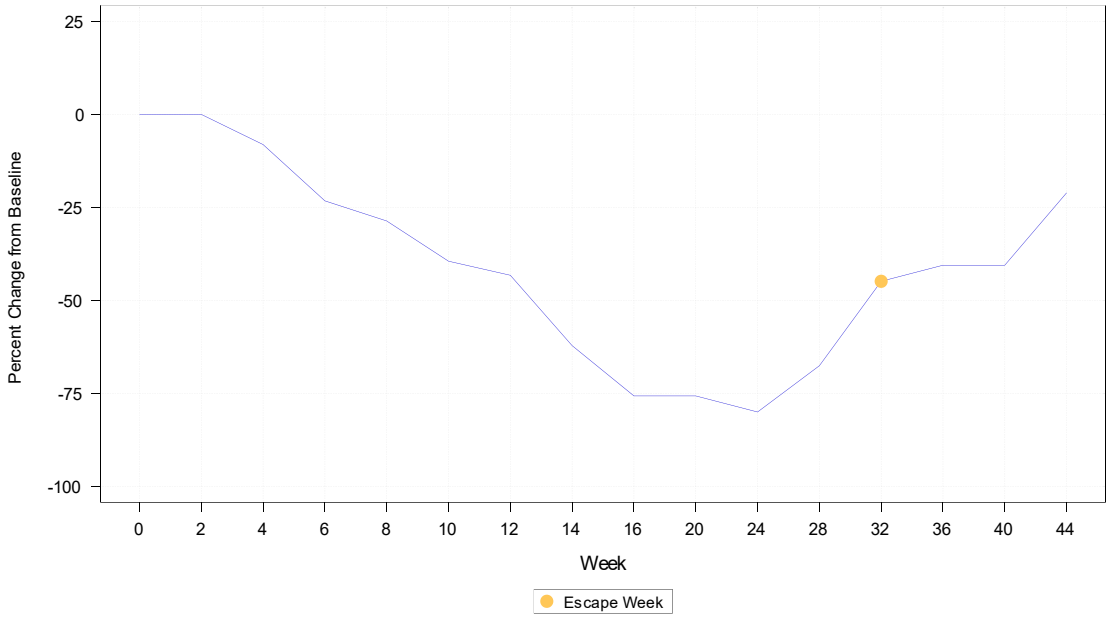
Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Escape Week indicates the week when the subject begins escape treatment.
Subjects [redacted], [redacted], and [redacted] are displayed.

図 2.7.3.4-1　レブリキズマブ 250 mg を導入期に Q2W 投与、維持期に Q4W 投与され、20～64 週時にエスケープ群に移行し Q2W 投与された被験者での EASI スコアのベースラインからの変化率の推移（KGAL 試験）



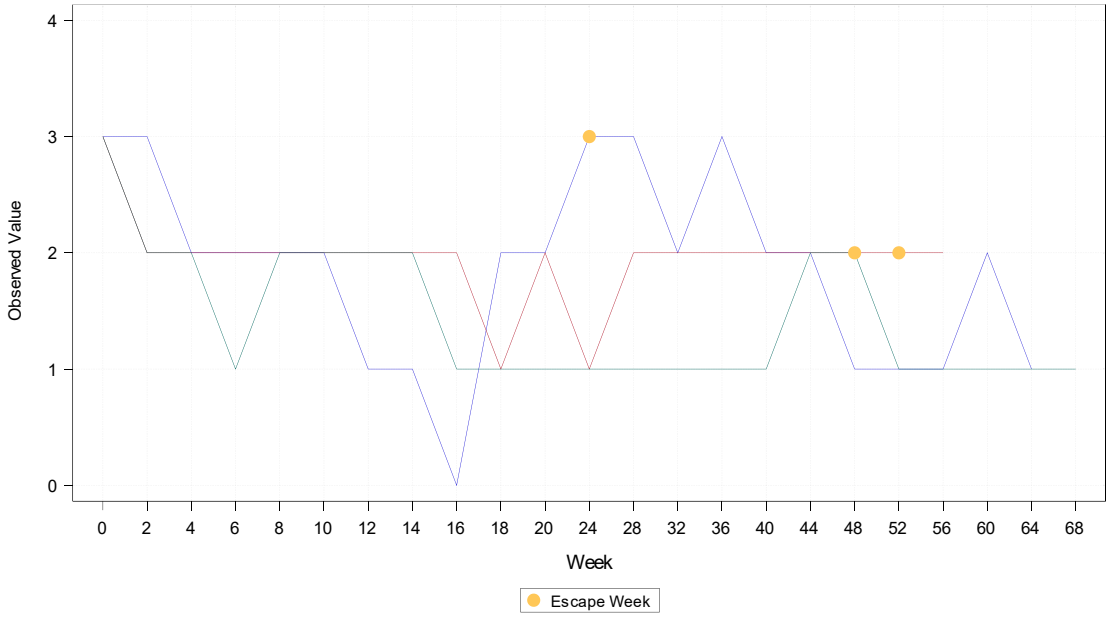
Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Escape Week indicates the week when the subject begins escape treatment.
Subjects [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] are displayed.

図 2.7.3.4-2　レブリキズマブ 250 mg を導入期に Q2W 投与、維持期に Q4W 投与され、24～48 週時にエスケープ群に移行し Q2W 投与された被験者での EASI スコアのベースラインからの変化率の推移（KGAB 試験）



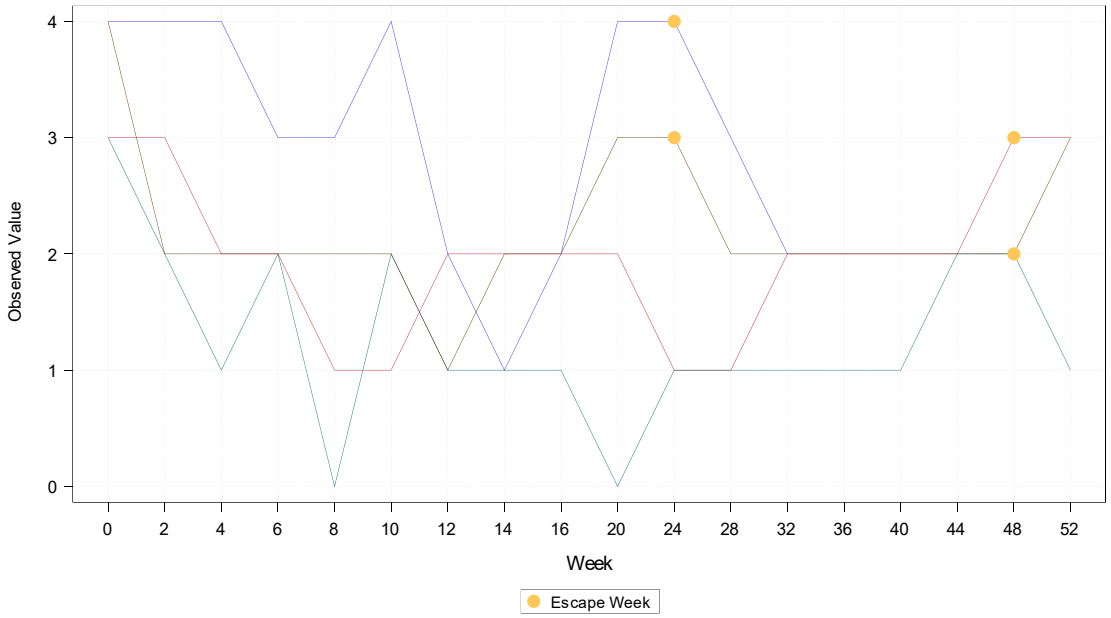
Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Escape Week indicates the week when the subject begins escape treatment.
Subject [redacted] is displayed.

図 2.7.3.4-3　レブリキズマブ 250 mg を導入期に Q2W 投与、維持期に Q4W 投与され、24～48 週時にエスケープ群に移行し Q2W 投与された被験者での EASI スコアのベースラインからの変化率の推移（KGAC 試験）



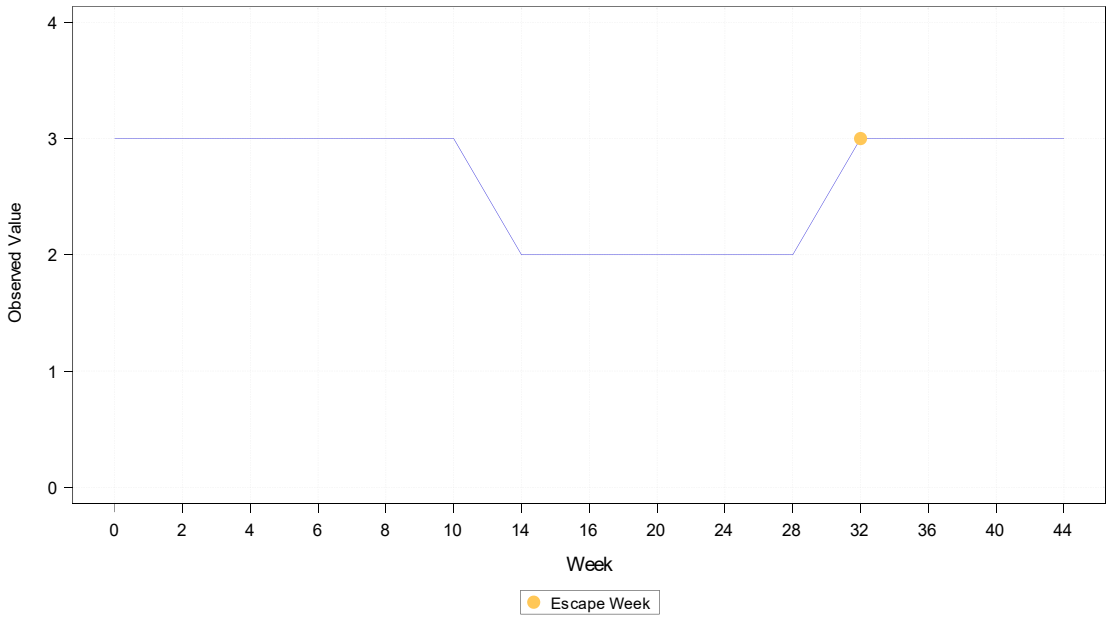
Abbreviations: IGA = Investigator Global Assessment score; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Escape Week indicates the week when the subject begins escape treatment.
Subjects [redacted], [redacted], and [redacted] are displayed.

図 2.7.3.4-4　レブリキズマブ 250 mg を導入期に Q2W 投与、維持期に Q4W 投与され、20～64 週時にエスケープ群に移行し Q2W 投与された被験者での IGA スコアの推移（KGAL 試験）



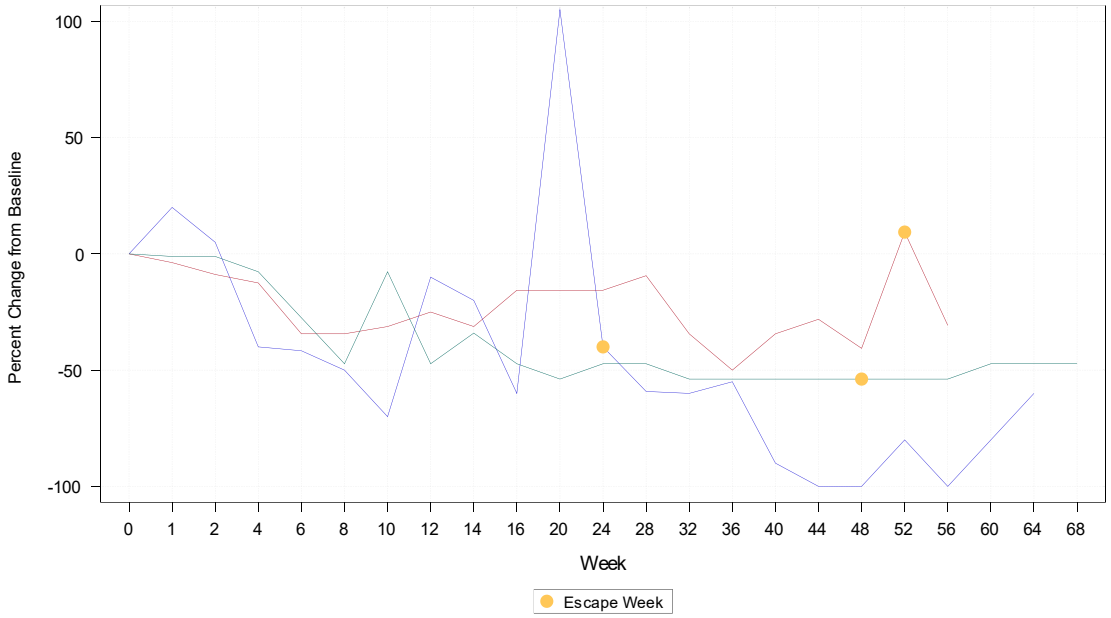
Abbreviations: IGA = Investigator Global Assessment score; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Escape Week indicates the week when the subject begins escape treatment.
Subjects [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] are displayed.

図 2.7.3.4-5　レブリキズマブ 250 mg を導入期に Q2W 投与、維持期に Q4W 投与され、24～48 週時にエスケープ群に移行し Q2W 投与された被験者での IGA スコアの推移（KGAB 試験）



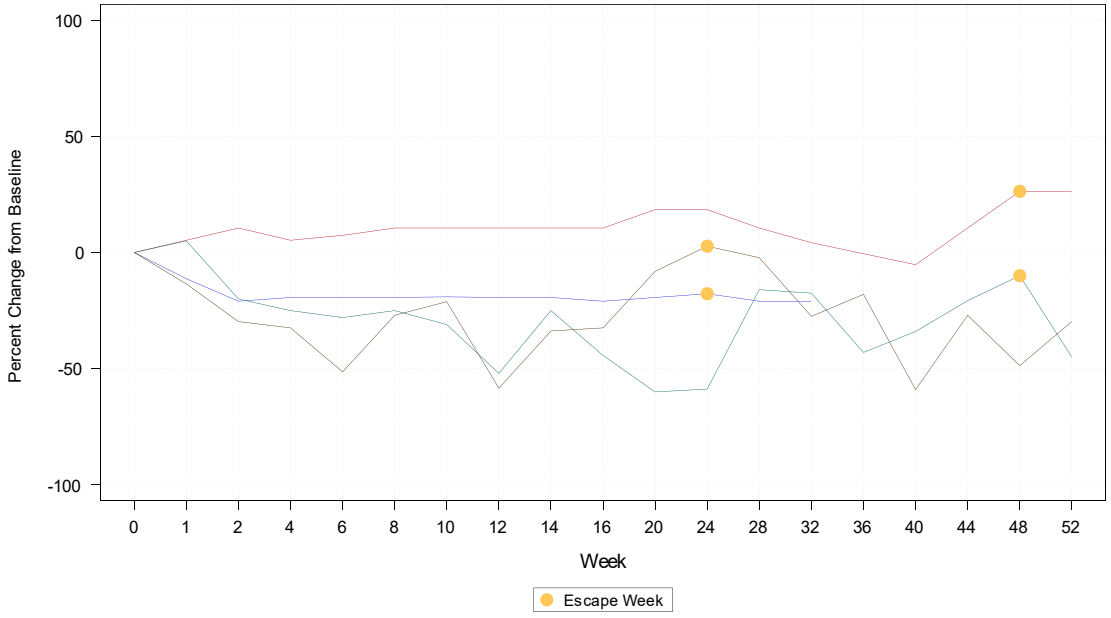
Abbreviations: IGA = Investigator Global Assessment score; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Escape Week indicates the week when the subject begins escape treatment.
Subject [redacted] is displayed.

図 2.7.3.4-6　レブリキズマブ 250 mg を導入期に Q2W 投与、維持期に Q4W 投与され、24～48 週時にエスケープ群に移行し Q2W 投与された被験者での IGA スコアの推移（KGAC 試験）



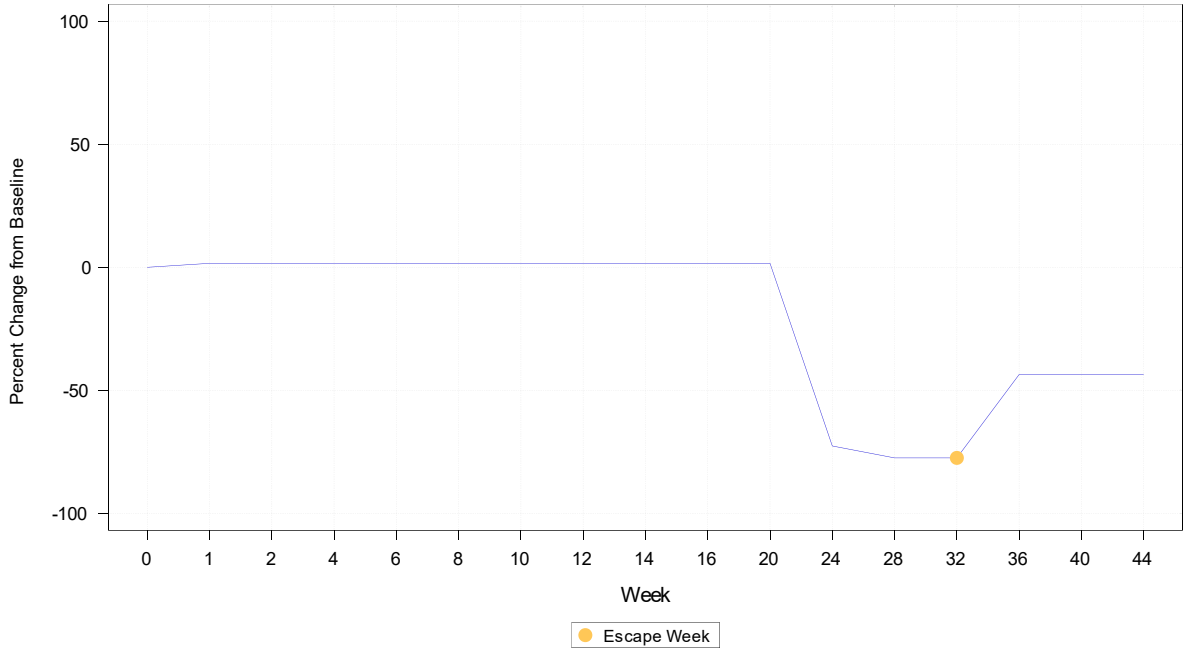
Abbreviations: NRS = Numeric Rating Scale; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Escape Week indicates the week when the subject begins escape treatment.
Subjects [redacted], [redacted], and [redacted] are displayed.

図 2.7.3.4-7　レブリキズマブ 250 mg を導入期に Q2W 投与、維持期に Q4W 投与され、20～64 週時にエスケープ群に移行し Q2W 投与された被験者での痒み NRS スコアのベースラインからの変化率の推移（KGAL 試験）



Abbreviations: NRS = Numeric Rating Scale; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Escape Week indicates the week when the subject begins escape treatment.
Subjects [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] are displayed.

図 2.7.3.4-8　レブリキズマブ 250 mg を導入期に Q2W 投与、維持期に Q4W 投与され、24～48 週時にエスケープ群に移行し Q2W 投与された被験者での痒み NRS スコアのベースラインからの変化率の推移（KGAB 試験）



Abbreviations: NRS = Numeric Rating Scale; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Escape Week indicates the week when the subject begins escape treatment.
Subject [redacted] is displayed.

図 2.7.3.4-9　レブリキズマブ 250 mg を導入期に Q2W 投与、維持期に Q4W 投与され、24～48 週時にエスケープ群に移行し Q2W 投与された被験者での痒み NRS スコアのベースラインからの変化率の推移（KGAC 試験）

2.7.3.4.3　自己投与

レブリキズマブの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。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（第 2.7.1.2.4 項）。

KGAL 及び KGAA 試験では、AD 患者の利便性及び本剤の適正な治療継続性を考慮し、自己投与を可能とする目的で、PFS-NSD 又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。

試験名	使用した製剤	規定した文書
KGAL 試験	PFS-NSD	治験実施計画書改訂版（a）
KGAA 試験	オートインジェクター	治験実施計画書補遺[redacted]

KGAL 試験

KGAL 試験では、維持期間中、PFS-NSD を用いた治験薬の投与は被験者又は介護者が行うことが推奨された。自己投与を実施した被験者で、52 週時の IGA 0,1 及び EASI-75 の治療反応の維持について評価した。

PFS-NSD を用いて 1 回以上のレブリキズマブ自己投与を行ったすべての被験者（71 例）を自己投与集団とした。71 例の被験者が平均 19 回の PFS-NSD による自己投与を行った（KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.9.）。

自己投与集団での 52 週時の有効性の維持効果は、維持主要集団と大きく異ならなかった（表 2.7.3.4-1）。68 週時にも 52 週時と同様の結果が得られた（第 2.7.3.5.1.1.6 項）。

表 2.7.3.4-1 52 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を維持した被験者の割合（KGAL 試験）
（NRI 法を用いた Supportive estimand［複合ストラテジー］）
（16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した維持主要集団及び自己投与集団）

Induction Period/ Maintenance Period Treatment	LEB 250mg Q4W/ LEB 250mg Q4W + TCS	LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q4W + TCS	LEB 250mg Q2W/ LEB 250mg Q2W + TCS
IGA (0,1) Response, n/N (%) (95% CI)[a]			
Maintenance Primary Population	16/23 (69.6) (50.8, 88.4)	8/16 (50.0) (25.5, 74.5)	16/24 (66.7) (47.8, 85.5)
Self-injection Population	11/17 (64.7) (42.0, 87.4)	5/12 (41.7) (13.8, 69.6)	11/16 (68.8) (46.0, 91.5)
EASI-75 Response, n/N (%) (95% CI)[a]			
Maintenance Primary Population	31/38 (81.6) (69.3, 93.9)	24/33 (72.7) (57.5, 87.9)	26/29 (89.7) (78.6, 100)
Self-injection Population	20/25 (80.0) (64.3, 95.7)	18/26 (69.2) (51.5, 87.0)	19/19 (100.0) (100, 100)

Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = greater than or equal to 75% Improvement in EASI score from baseline; IGA(0,1) = Investigator Global Assessment score 0 (clear) or 1 (almost clear); LEB = Lebrikizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; TCS = topical corticosteroids.

Note: patients who received topical or systemic rescue medication, discontinued treatment due to any reasons, or transferred to escape arm had values set to nonresponse subsequent to this time through Week 68; intermittent missing values were also set to non-response.

Note: Self-Injected Patients defined as participants who received at least one dose of study drug by self-injection.

a Confidence intervals are constructed using the asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution).

Source: 表 2.7.3.6-5, Table KGAL.8.81, 表 2.7.3.6-6, Table KGAL.8.80

KGAA 試験

KGAA 試験では、オートインジェクターによる複数回の自己投与（250 mg Q2W 投与）の評価を行った。被験者は、オートインジェクターの評価開始時の来院から次回の来院までの間（12 週間）、オートインジェクターを用いて、レブリキズマブ投与（250 mg Q2W 投与×6 回）を行った。被験者又は介護者は、3、4、及び 5 回目のオートインジェクターによる自己投与後に、オートインジェクターによる投与成功に関する単一の質問票への回答を行った。

オートインジェクターを用いて 1 回以上のレブリキズマブ自己投与を行ったすべての被験者（54 例）をオートインジェクター集団とした。54 例の被験者が合計 255 回のオートインジェクターによる投与を行った。このうち、50 例の被験者が予定された 3 回のオートインジェクター使用（3 回目から 5 回目の使用）のそれぞれに対する質問票への回答を完了した。オートインジェクターによる投与成功率は 97.4%であった（第 2.7.6.16 項 表 2.7.6.16-9 参照）。

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（第 2.7.4.4.4 項）。

日本人 AD 患者でのオートインジェクターを用いた自己投与時の臨床試験成績は得られていないものの、レブリキズマブで承認申請を予定しているオートインジェクターは、自己投与可能な製剤として既に日本で承認を取得したイキセキズマブ（販売名：トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター、販売開始：2016 年 11 月、在宅自己注射指導管理料の対象薬剤への追加：2017 年 12 月）やガルカネズマブ（販売名：エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター、販売開始：2021 年 4 月、在宅自己注射指導管理料の対象薬剤への追加：2022 年 5 月）で用いられているオートインジェクターとサイズは異なるものの、構造、動作原理、及び操作は同じである。KGAA 試験での高いオートインジェクターによる投与成功率とあわせ、日本人 AD 患者でのオートインジェクターの使用に問題はないと考える。

以上より、日本人 AD 患者においても、PFS-NSD 及びオートインジェクターを用いて自己投与することは可能であると考える。