2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

レブリキズマブ 250 mg を、TCS 併用の有無にかかわらず、Q2W 又は Q4W 投与で継続した 16 週時のレスポンダーのうち、16 週時に達成した治療反応を投与 52 週時まで維持した被験者の割合は以下のとおり高かった。

KGAL 試験の結果を以下に示す。

- IGA 0,1 を維持した被験者の割合は 67%以上であった。
- EASI-75 を維持した被験者の割合は 84%以上であった。
- 痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合は 78%以上であった。

KGAB 及び KGAC 試験の併合データの結果を以下に示す。

- IGA 0,1 を維持した被験者の割合は 71%以上であった。
- EASI-75 を維持した被験者の割合は 78%以上であった。
- 痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合は 85%以上であった。

投与 52 週時までの有効性の持続の詳細は第 2.7.3.3.2 項に示す。

2.7.3.5.1 KGAL 試験投与 68 週時の結果

KGAL 試験では 68 週時まで長期投与したときの効果の持続性を評価した。以下に示すとおり 68 週時でも、52 週時と同様に多くの被験者で導入期に認められた治療反応が維持された。

結果の詳細は第 2.7.6.12.6 項に示す。

2.7.3.5.1.1 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、52 週時と同様に、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 16～68 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。

2.7.3.5.1.1.1 被験者の内訳

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 92.1%（35/38 例）、Q2W/Q4W+TCS 群で 81.8%（27/33 例）、Q2W/Q2W+TCS 群で 84.4%（27/32 例）であった。20～64 週時にエスケープ群に移行した被験者の割合は、Q2W/Q4W+TCS 群で 12.1%（4/33 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（表 2.7.3.5-1）。

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 7.9%、Q2W/Q4W+TCS 群 6.1%、Q2W/Q2W+TCS 群 6.3%）。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 5.3%、Q2W/Q4W+TCS 群で 3.0%、Q2W/Q2W+TCS 群で 6.3%）（表 2.7.3.5-1）。

表 2.7.3.5-1 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	35 (92.1)	27 (81.8)	27 (84.4)
Discontinued treatment	3 (7.9)	2 (6.1)	2 (6.3)
Reason for treatment discontinuation			
Withdrawal by patient	2 (5.3)	1 (3.0)	2 (6.3)
Assigned treatment by mistake	1 (2.6)	0	0
Protocol deviation	0	1 (3.0)	0
Enrolled in escape arm	0	4 (12.1)	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
Enrolled in Escape Arm at Week 56	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: 68wk CSR Table KGAL.8.1

2.7.3.5.1.1.2 IGA

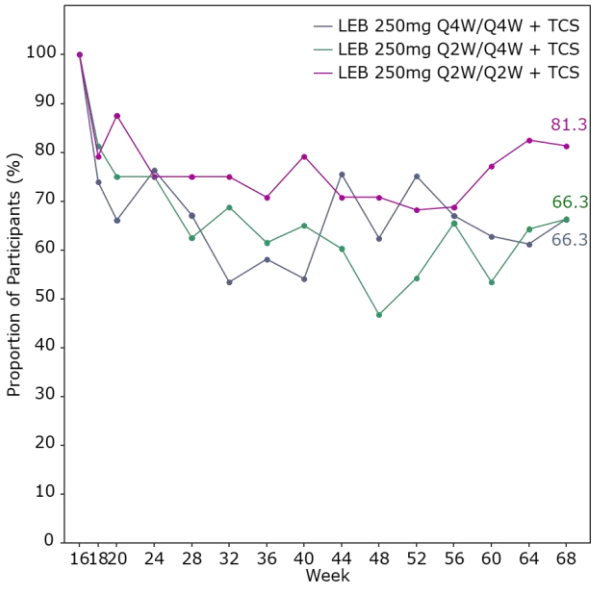
治療反応の維持：16 週時に IGA 0,1 を達成したレスポンダーのうち、IGA 0,1 を維持した被験者の割合

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、68 週時（維持期開始から 52 週時）に IGA 0,1 を維持した被験者の割合は、Q4W/Q4W+TCS 群で 66.3%、Q2W/Q4W+TCS 群で 66.3%、Q2W/Q2W+TCS 群で 81.3%であった（表 2.7.3.5-2）。

表 2.7.3.5-2 68 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 W68, n (%)	15 (66.3)	11 (66.3)	20 (81.3)
95% CI	45.8, 86.7	42.3, 90.2	65.0, 97.6

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; W68 = Week 68.
Source: 68wk CSR Table KGAL.8.1., Table KGAL.8.26



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: 68wk CSR Table KGAL.8.26

図 2.7.3.5-1 16～68 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］）

2.7.3.5.1.1.3 EASI

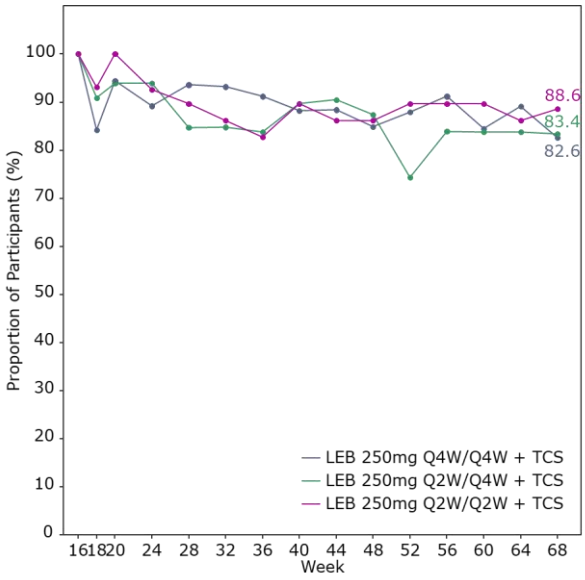
治療反応の維持：16 週時に EASI-75 を達成したレスポンダーのうち、EASI-75 を維持した被験者の割合

16 週時に EASI-75 を達成したレスポンダーのうち、68 週時（維持期開始から 52 週時）に EASI-75 を維持した被験者の割合は、Q4W/Q4W+TCS 群で 82.6%、Q2W/Q4W+TCS 群で 83.4%、Q2W/Q2W+TCS 群で 88.6%であった（表 2.7.3.5-3）。

表 2.7.3.5-3 68 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 W68, n (%)	31 (82.6)	28 (83.4)	26 (88.6)
95% CI	69.9, 95.4	70.2, 96.6	76.5, 100.6

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; W68 = Week 68; TCS = topical corticosteroids.
Source: 68wk CSR Table KGAL.8.1., Table KGAL.8.19



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: 68wk CSR Table KGAL.8.19

図 2.7.3.5-2　16～68 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 2.7.3.5-4）。

68 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、68 週時（維持期開始から 52 週時）に EASI-90 を達成した被験者の割合は、Q4W/Q4W+TCS 群で 51.6%、Q2W/Q4W+TCS 群で 55.9%、Q2W/Q2W+TCS 群で 73.0%であった（表 2.7.3.5-4）。

表 2.7.3.5-4 16 及び 68 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 W68, n (%)	20 (51.6)	18 (55.9)	21 (73.0)
95% CI	35.1, 68.1	38.7, 73.1	56.6, 89.3

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; W68 = Week 68.
a Results for EASI 90 response were analyzed in lebrikizumab-responders with EASI 75 at Week 16.
Source: 68wk CSR Table KGAL.8.1., Table KGAL.8.19

2.7.3.5.1.1.4 痒み NRS スコア

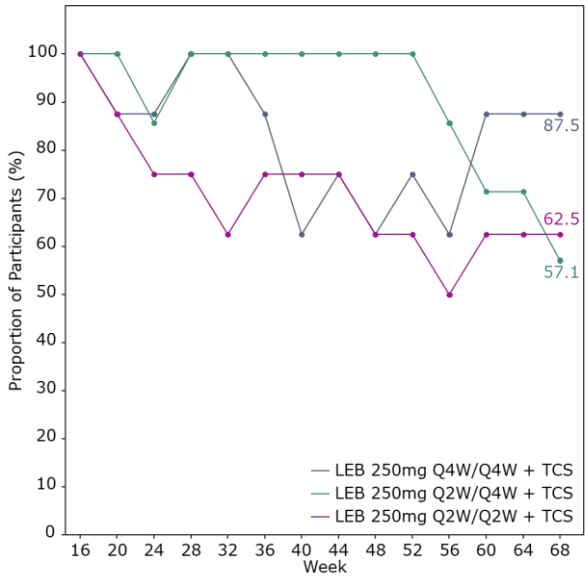
治療反応の維持：16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成したレスポンダーのうち、痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合

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、68 週時（維持期開始から 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 87.5%、Q2W/Q4W+TCS 群で 57.1%、Q2W/Q2W+TCS 群で 62.5%であった（表 2.7.3.5-5）。

表 2.7.3.5-5 68 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 W68, n (%)	7 (87.5)	4 (57.1)	5 (62.5)
95% CI	64.6, 100.0	20.5, 93.8	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; W68 = Week 68; TCS = topical corticosteroids.
Source: 68wk CSR Table KGAL.8.1., Table KGAL.8.23



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: 68wk CSR Table KGAL.8.23

図 2.7.3.5-3 16～68 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］）

2.7.3.5.1.1.5 二重盲検維持期にレスキュー治療を受けた被験者

KGAL 試験の二重盲検維持期（68 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 13.2%（外用療法が 4 例［10.5%］及び全身療法が 1 例［2.6%］）、Q2W/Q4W+TCS 群で 9.1%（外用療法が 3 例）、Q2W/Q2W+TCS 群で 12.5%（外用療法が 4 例）であり、いずれの投与群でも低かった（表 2.7.3.5-6）。

表 2.7.3.5-6 二重盲検維持期（16～68 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 W68)[a], n (%)	5 (13.2)	3 (9.1)	4 (12.5)
Topical rescue therapy			
High-potency TCS, n (%)	4 (10.5)	3 (9.1)	4 (12.5)
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; W68 = Week 68.
a For participants in Study KGAL, use of low- or mid-potency TCS was not considered as rescue therapy.
Source: 68wk CSR Table KGAL.8.14

2.7.3.5.1.1.6 自己投与

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、68 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（72 例）を自己投与集団とした。72 例の被験者が平均 21 回の PFS-NSD による自己投与を行った（KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.7.）。

自己投与集団での 68 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 2.7.3.5-7）。

表 2.7.3.5-7 68 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	14/23 (60.9) (40.9, 80.8)	9/16 (56.3) (31.9, 80.6)	17/24 (70.8) (52.6, 89.0)
Self-injection Population	9/17 (52.9) (29.2, 76.7)	7/12 (58.3) (30.4, 86.2)	12/16 (75.0) (53.8, 96.2)
EASI-75 Response, n/N (%) (95% CI)[a]			
Maintenance Primary Population	28/38 (73.7) (59.7, 87.7)	25/33 (75.8) (61.1, 90.4)	23/29 (79.3) (64.6, 94.1)
Self-injection Population	17/25 (68.0) (49.7, 86.3)	20/27 (74.1) (57.5, 90.6)	16/19 (84.2) (67.8, 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 2.7.3.6-7, 68wk CSR Table KGAL.8.46., 表 2.7.3.6-8, 68wk CSR Table KGAL.8.45

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）

2.7.3.5.1.2.1 被験者の内訳

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 88.7%（63/71 例）、導入期 Q4W+TCS 群で 95.2%（40/42 例）、導入期 Q2W+TCS 群で 87.3%（48/55 例）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 11.3%、導入期 Q4W+TCS 群で 4.8%、導入期 Q2W+TCS 群で 12.7%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 9.1%であった（表 2.7.3.5-8）。

表 2.7.3.5-8 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	63 (88.7)	40 (95.2)	48 (87.3)
Discontinued treatment	8 (11.3)	2 (4.8)	7 (12.7)
Reason for treatment discontinuation			
Adverse event	0	1 (2.4)	1 (1.8)
Lack of efficacy	5 (7.0)	1 (2.4)	5 (9.1)
Lost to follow-up[a]	2 (2.8)	0	0
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.

a Patients who discontinued from the study due to lost to follow-up do not capture the reason for treatment discontinuation, but these patients are also counted as treatment discontinuation due to lost to follow-up.

Source: 68wk CSR Table KGAL.8.3

2.7.3.5.1.2.2 治療反応

治療反応を達成した被験者の割合（測定値）

16～68 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 2.7.3.5-4 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 68 週時の治療反応

16 週時にエスケープ群に移行し 68 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 13 例（34.2%）及び 14 例（31.8%）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 27 例（71.1%）及び 35 例（79.5%）であった（KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.52、Table KGAL.8.53）。

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、68 週時までその上昇を維持した（図 2.7.3.5-4）。

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 48.3%、導入期 Q2W+TCS 群で 43.8%、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（30.8%及び 50.0%）を含む他の有効性の評価項目でも改善を維持した（KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.54、Table KGAL.8.59）。

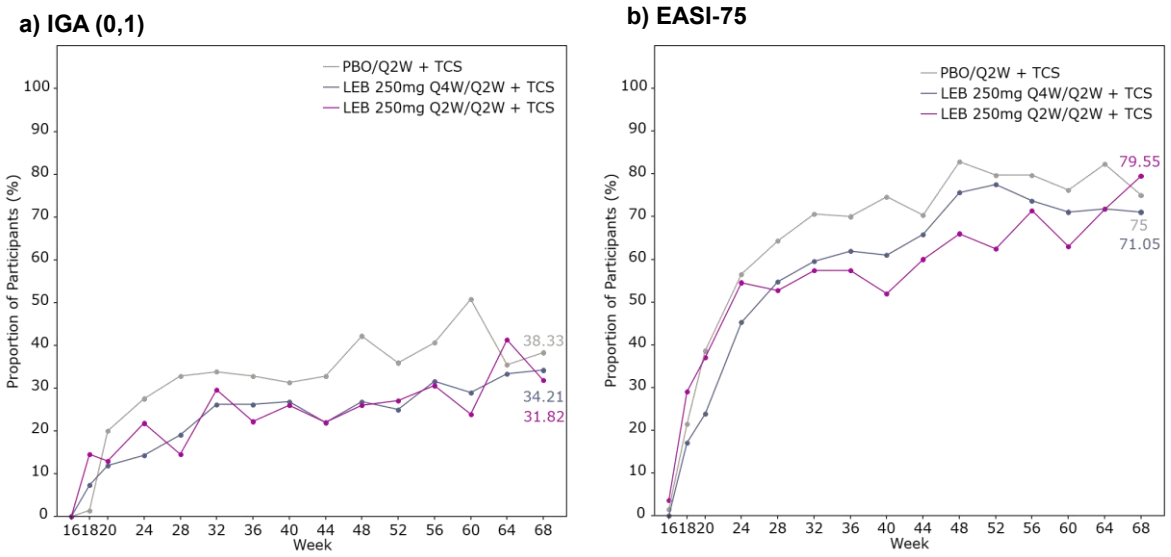
これらの結果は、52 週時同様、16 週間のレブリキズマブ 250 mg Q2W 又は Q4W 投与で十分な治療反応が得られない患者でも、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を継続することでベネフィットが得られる可能性を裏付けるものであった。

導入期にプラセボを投与された被験者での 68 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、52 週時と同様に、68 週時に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、68 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（38.3%）が IGA 0,1、51 例（75.0%）が EASI-75 を達成した（KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.53、Table KGAL.8.52）。

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、68 週時（レブリキズマブ投与開始から 52 週時）までその上昇を維持した（図 2.7.3.5-4）。



Sources: 68wk CSR Table KGAL.8.52., Table KGAL.8.53

図 2.7.3.5-4　16～68 週時に 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）

2.7.3.5.1.2.3　レスキュー治療を受けた維持 16 週時エスケープ集団

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 68 週時までに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全体の 2%未満であった（表 2.7.3.5-9、KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.15）。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 32.4%、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 23.8%及び 27.3%であった。

表 2.7.3.5-9　エスケープ維持期（16～68 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 (%)	24 (33.8)	10 (23.8)	16 (29.1)
Topical rescue therapy			
High-potency TCS, n (%)	23 (32.4)	10 (23.8)	15 (27.3)
Systemic rescue therapy, n (%)	2 (2.8)	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.

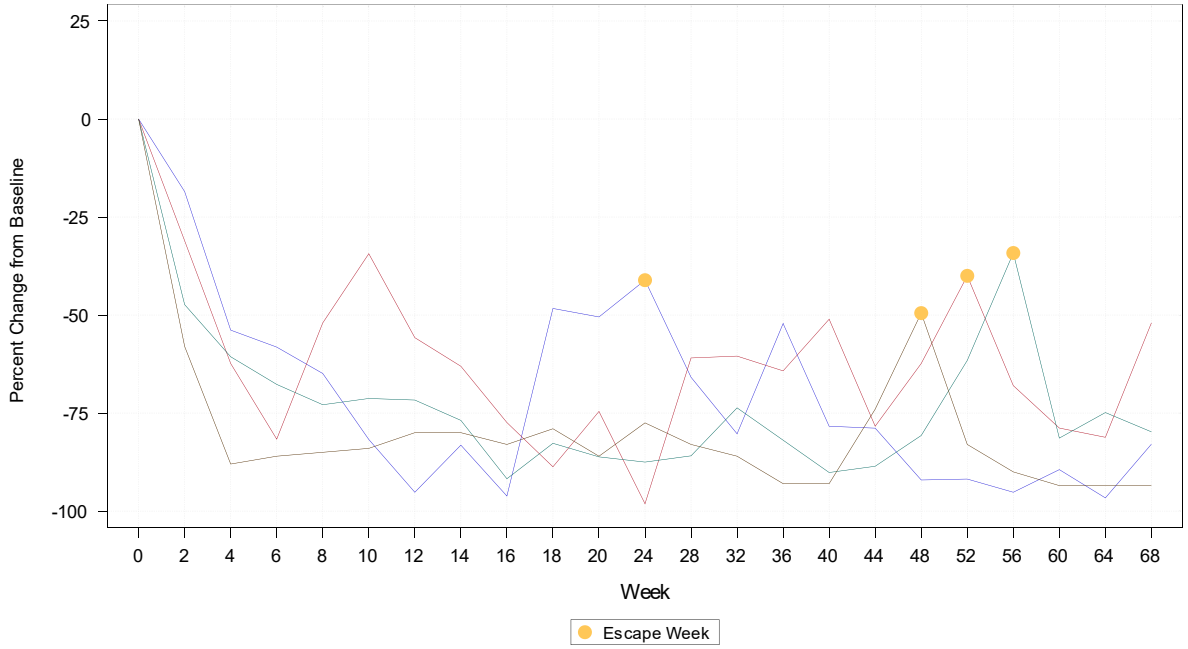
a　For participants in Study KGAL, use of low- or mid-potency TCS was not considered as rescue therapy.

Source: 68wk CSR Table KGAL.8.15

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）

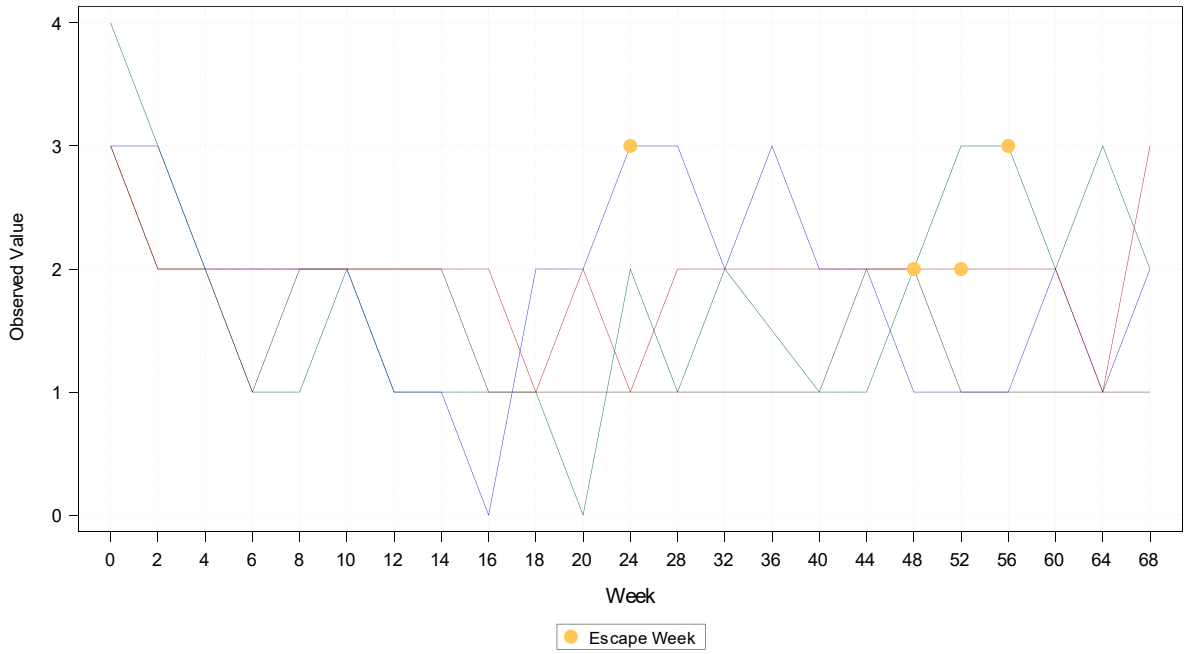
維持期のレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与で治療反応が維持されない被験者に対するレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与

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、Q2W 投与再開後、再度治療反応が得られた（図 2.7.3.5-5～図 2.7.3.5-7）。



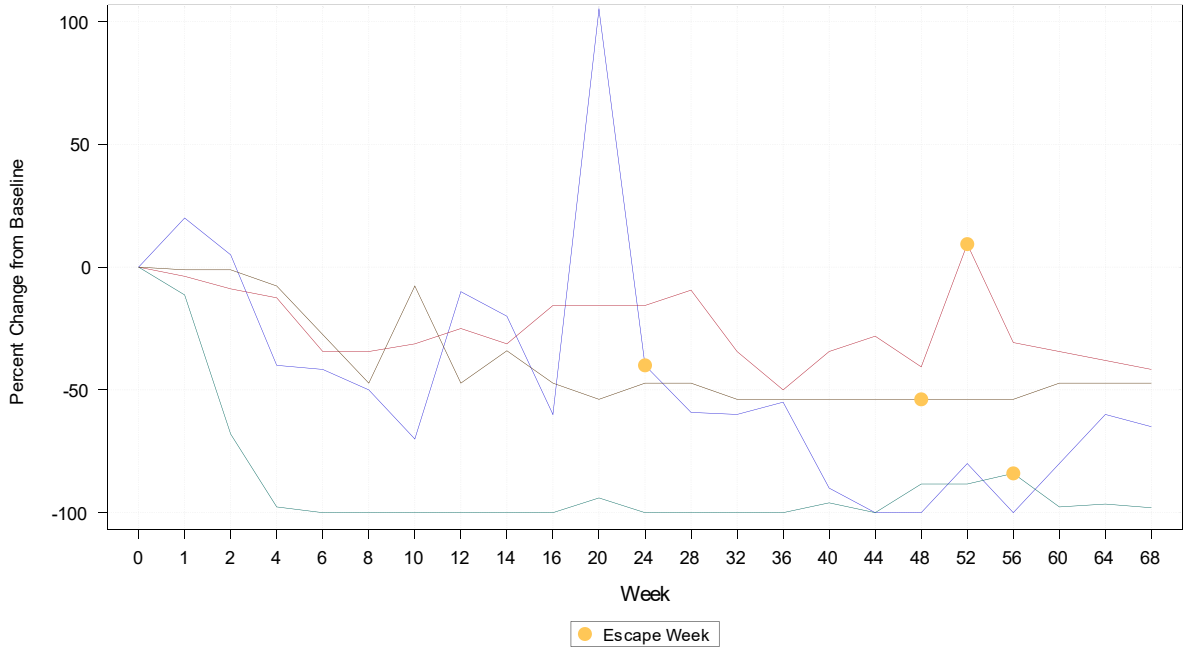
Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Escape Week indicates the week when the subject begins escape treatment.
Subjects [redacted] are displayed.

図 2.7.3.5-5　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、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: 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] are displayed.

図 2.7.3.5-6　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、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: 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] are displayed.

図 2.7.3.5-7　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）

【参考文献】

Basra MK, Salek MS, Camilleri L, et al. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology*. 2015;230(1):27-33.

Charman CR, Venn AJ, Williams, HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol.* 2004;140(12):1513-1519.

Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-216.

Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11-18.

Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, et al. Translating the science of quality of life into practice: what do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):659-664.

Khilji FA, Gonzalez M, Finlay AY. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores [abstract]. *Br J Dermatol*. 2002;147(suppl 62):50. Abstract P-59.

[MHLW] 厚生労働省. 医薬審第 672 号. 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について. 1998. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf. Accessed 11 Jan, 2023.

Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One*. 2011;6(4):e17520.

Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(1):44-56.

Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:29.

Thijs J, Krastev T, Weidinger S, et al. Biomarkers for atopic dermatitis: a systemic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15:453-460.

Treister AD, Lio PA. Long-term off-label dupilumab in pediatric atopic dermatitis: a case series. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):85-88.

White D, Leach C, Sims R, et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with adolescents. *Br J Psychiatry*. 1999;175(5):452-454.

Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):761-769.

Yosipovitch G, Rams A, Baldasaro J, et al. Content validity and assessment of the psychometric properties and score interpretation of a Pruritus numeric rating scale in atopic dermatitis. Poster 618 presented at: Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD); December 11-13, 2021; virtual conference.

Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370.

佐伯 秀久, 大矢 幸弘, 古田 淳一　他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021. 日皮会誌. 2021;131(13):2691-2777. Available at: https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/ADGL2021_220216.pdf. Accessed 11 Jan, 2023.

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

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験 4
2.7.4.1.1.2 解析対象集団 14
2.7.4.1.1.2.1 日本人安全性解析集団 14
2.7.4.1.1.2.2 海外試験併合解析集団 14
2.7.4.1.1.2.3 安全性解析対象集団 18
2.7.4.1.1.2.3.1 Modified 安全性解析対象集団 18
2.7.4.1.1.3 解析方法 18
2.7.4.1.1.3.1 国内個別試験（KGAL 試験） 18
2.7.4.1.1.3.2 海外併合解析 19
2.7.4.1.1.4 安全性評価項目の定義 21
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 22
2.7.4.1.2.1 国内個別試験（KGAL 試験） 22
2.7.4.1.2.2 海外併合解析 23
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 24
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 24
2.7.4.1.3.1.1 国内個別試験（KGAL 試験） 24
2.7.4.1.3.1.2 海外併合解析 25
2.7.4.1.3.2 既往歴及び合併症 28
2.7.4.1.3.2.1 国内個別試験（KGAL 試験） 28
2.7.4.1.3.2.2 海外併合解析 28
2.7.4.1.3.3 併用薬 28
2.7.4.1.3.3.1 国内個別試験（KGAL 試験） 28
2.7.4.1.3.3.2 海外併合解析 28
2.7.4.1.3.4 被験者の内訳 28
2.7.4.1.3.4.1 国内個別試験（KGAL 試験） 28
2.7.4.1.3.4.2 海外併合解析 30
2.7.4.2 有害事象 33
2.7.4.2.1 有害事象の解析 33
2.7.4.2.1.1 有害事象の要約 33
2.7.4.2.1.1.1 死亡 33
2.7.4.2.1.1.2 その他の有害事象の要約 33
2.7.4.2.1.1.2.1 国内個別試験（KGAL 試験） 33
2.7.4.2.1.1.2.2 海外併合解析 35
2.7.4.2.1.1.3 有害事象の要約の結論 39
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 39
2.7.4.2.1.2.1 国内個別試験（KGAL 試験） 39
2.7.4.2.1.2.2 海外併合解析 56
2.7.4.2.1.2.3 比較的よく見られる有害事象の結論 66
2.7.4.2.1.3 器官別有害事象の解析 66
2.7.4.2.1.3.1 国内個別試験（KGAL 試験） 66
2.7.4.2.1.3.2 海外併合解析 69
2.7.4.2.1.3.3 器官別有害事象の解析の結論 71
2.7.4.2.1.4 クラスター別有害事象の解析（注目すべき有害事象を除く） 72
2.7.4.2.1.4.1 国内個別試験（KGAL 試験） 73
2.7.4.2.1.4.2 海外併合解析 73

2.7.4.2.1.4.3 クラスター別有害事象の解析（注目すべき有害事象を除く）の結論 76
2.7.4.2.1.5 最悪重症度で評価した有害事象 76
2.7.4.2.1.5.1 国内個別試験（KGAL 試験） 76
2.7.4.2.1.5.2 海外併合解析 76
2.7.4.2.1.5.3 最悪重症度で評価した有害事象の結論 78
2.7.4.2.1.6 死亡 78
2.7.4.2.1.6.1 国内個別試験（KGAL 試験） 78
2.7.4.2.1.6.2 海外併合解析 79
2.7.4.2.1.6.3 死亡の結論 80
2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象 80
2.7.4.2.1.7.1 国内個別試験（KGAL 試験） 80
2.7.4.2.1.7.2 海外併合解析 83
2.7.4.2.1.7.3 その他の重篤な有害事象の結論 88
2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象：治験薬の投与中止に至った有害事象 88
2.7.4.2.1.8.1 国内個別試験（KGAL 試験） 88
2.7.4.2.1.8.2 海外併合解析 88
2.7.4.2.1.8.3 その他の重要な有害事象の結論 90
2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 91
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 91
2.7.4.2.3 安全性解析対象集団での感度分析の要約 91
2.7.4.3 臨床検査値の評価 95
2.7.4.3.1 生化学的検査 96
2.7.4.3.1.1 国内個別試験（KGAL 試験） 96
2.7.4.3.1.1.1 生化学的検査パラメータ 96
2.7.4.3.1.1.1.1 重炭酸塩高値 99
2.7.4.3.1.1.1.2 クレアチンキナーゼ高値 99
2.7.4.3.1.1.1.3 高比重リポタンパク高値 100
2.7.4.3.1.2 海外併合解析 100
2.7.4.3.1.2.1 生化学的検査パラメータ 101
2.7.4.3.1.2.1.1 BUN 低値 101
2.7.4.3.1.2.1.2 カリウム低値及び高値 103
2.7.4.3.1.2.1.3 ナトリウム低値 105
2.7.4.3.1.2.1.4 その他の生化学的検査パラメータ 107
2.7.4.3.2 血液学的検査 108
2.7.4.3.2.1 国内個別試験（KGAL 試験） 108
2.7.4.3.2.1.1 単球数低値 108
2.7.4.3.2.1.2 好中球数低値 109
2.7.4.3.2.1.3 白血球数低値 109
2.7.4.3.2.2 海外併合解析 110
2.7.4.3.2.2.1 注目すべき有害事象に含まれない血液学的検査パラメータ 110
2.7.4.3.2.2.1.1 白血球数低値 111
2.7.4.3.2.2.1.2 好塩基球数高値 112
2.7.4.3.2.2.1.3 赤血球に関連する血液学的検査パラメータ 113
2.7.4.3.2.2.1.3.1 ヘモグロビン低値 113
2.7.4.3.2.2.1.3.2 赤血球数低値 114
2.7.4.3.2.2.1.3.3 CTCAE グレードの変化 115
2.7.4.3.3 結論 117
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 118
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体的所見 118
2.7.4.4.1.1 国内個別試験（KGAL 試験） 119
2.7.4.4.1.1.1 血圧：収縮期血圧、拡張期血圧及び高血圧関連の TEAE 119

2.7.4.4.1.1.2 脈拍数 122
2.7.4.4.1.1.3 体重 122
2.7.4.4.1.2 海外併合解析 123
2.7.4.4.1.2.1 血圧：収縮期血圧、拡張期血圧及び高血圧関連の TEAE 123
2.7.4.4.1.2.2 脈拍数 130
2.7.4.4.1.2.3 体重 131
2.7.4.4.1.3 バイタルサイン及び身体的所見の結論 135
2.7.4.4.2 注目すべき有害事象 135
2.7.4.4.2.1 結膜炎及び角膜炎 135
2.7.4.4.2.1.1 国内個別試験（KGAL 試験） 136
2.7.4.4.2.1.2 海外併合解析 137
2.7.4.4.2.1.3 日本人患者及び外国人患者での安全性の比較 159
2.7.4.4.2.1.4 結膜炎及び角膜炎の結論 161
2.7.4.4.2.2 ヘルペス感染及び関連する寄生虫（蠕虫）感染を含む感染症 162
2.7.4.4.2.2.1 国内個別試験（KGAL 試験） 162
2.7.4.4.2.2.1.1 感染症および寄生虫症（SOC） 162
2.7.4.4.2.2.1.2 ヘルペス感染 163
2.7.4.4.2.2.1.3 寄生虫感染又は日和見感染 164
2.7.4.4.2.2.1.4 皮膚感染 165
2.7.4.4.2.2.1.5 重篤な感染 166
2.7.4.4.2.2.2 海外併合解析 167
2.7.4.4.2.2.2.1 感染症および寄生虫症（SOC） 168
2.7.4.4.2.2.2.2 ヘルペス感染 171
2.7.4.4.2.2.2.3 寄生虫（蠕虫）感染 173
2.7.4.4.2.2.2.4 潜在的な日和見感染 174
2.7.4.4.2.2.2.5 皮膚感染 174
2.7.4.4.2.2.2.6 重篤な感染症 177
2.7.4.4.2.2.3 ヘルペス感染及び関連する寄生虫（蠕虫）感染を含む感染症の結論 181
2.7.4.4.2.3 好酸球増加症及び好酸球関連障害 181
2.7.4.4.2.3.1 国内個別試験（KGAL 試験） 181
2.7.4.4.2.3.2 海外併合解析 182
2.7.4.4.2.3.2.1 5000 cells/mL 超の好酸球数増加症 184
2.7.4.4.2.3.3 好酸球増加症及び好酸球関連障害の結論 185
2.7.4.4.2.4 過敏症反応 186
2.7.4.4.2.4.1 国内個別試験（KGAL 試験） 186
2.7.4.4.2.4.1.1 即時型過敏症反応 186
2.7.4.4.2.4.1.2 非即時型過敏症反応 187
2.7.4.4.2.4.2 海外併合解析 188
2.7.4.4.2.4.2.1 即時型過敏症反応 188
2.7.4.4.2.4.2.2 非即時型過敏症反応 191
2.7.4.4.2.4.3 過敏症反応の結論 195
2.7.4.4.2.5 注射部位反応 196
2.7.4.4.2.5.1 国内個別試験（KGAL 試験） 196
2.7.4.4.2.5.2 海外併合解析 197
2.7.4.4.2.5.3 注射部位反応の結論 199
2.7.4.4.2.6 アトピー性皮膚炎（増悪） 199
2.7.4.4.2.6.1 国内個別試験（KGAL 試験） 199
2.7.4.4.2.6.2 海外併合解析 200
2.7.4.4.2.6.3 アトピー性皮膚炎（増悪）の結論 204
2.7.4.4.2.7 肝機能関連の安全性 204
2.7.4.4.2.7.1 国内個別試験（KGAL 試験） 204

2.7.4.4.2.7.2 海外併合解析 206
2.7.4.4.2.7.2.1 肝機能関連の TEAE、治験中止に至った有害事象、及び SAE 206
2.7.4.4.2.7.2.2 治験薬投与後の肝機能検査値の推移 209
2.7.4.4.2.7.2.3 潜在的な肝細胞障害型及び胆汁うっ滞型薬物性肝障害 214
2.7.4.4.2.7.3 肝機能関連の安全性の結論 220
2.7.4.4.2.8 自殺念慮又は自傷行為 220
2.7.4.4.2.8.1 国内個別試験（KGAL 試験） 221
2.7.4.4.2.8.2 海外併合解析 221
2.7.4.4.2.8.3 自殺念慮又は自傷行為の結論 222
2.7.4.4.2.9 悪性腫瘍 222
2.7.4.4.2.9.1 国内個別試験（KGAL 試験） 222
2.7.4.4.2.9.2 海外併合解析 223
2.7.4.4.2.9.3 悪性腫瘍の結論 229
2.7.4.4.3 免疫原性 229
2.7.4.4.4 自己投与の安全性への影響 229
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 231
2.7.4.5.1 内因性要因 231
2.7.4.5.1.1 年齢 232
2.7.4.5.1.1.1 成人被験者及び青少年被験者の有害事象 232
2.7.4.5.1.1.1.1 国内個別試験（KGAL 試験） 232
2.7.4.5.1.1.1.2 海外併合解析 235
2.7.4.5.1.1.1.3 成人被験者及び青少年被験者の有害事象の結論 238
2.7.4.5.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の部分集団解析（海外併合解析） 238
2.7.4.5.1.1.3 青少年被験者のホルモン検査 240
2.7.4.5.1.1.3.1 国内個別試験（KGAL 試験） 240
2.7.4.5.1.1.3.2 海外併合解析 241
2.7.4.5.1.1.3.3 青少年被験者のホルモン検査の結論 241
2.7.4.5.1.1.4 青少年被験者の成長 242
2.7.4.5.1.1.4.1 国内個別試験（KGAL 試験） 242
2.7.4.5.1.1.4.2 海外併合解析 247
2.7.4.5.1.1.4.3 青少年被験者の成長の結論 256
2.7.4.5.1.2 その他の内因性要因 256
2.7.4.5.2 外因性要因 256
2.7.4.5.3 薬物相互作用 256
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 257
2.7.4.5.5 過量投与 259
2.7.4.5.6 薬物乱用 260
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 260
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 260
2.7.4.5.9 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の安全性の要約 261
2.7.4.5.10 長期投与の安全性評価（KGAL 試験：68 週時） 261
2.7.4.5.10.1 全般的な曝露状況 261
2.7.4.5.10.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 261
2.7.4.5.10.2.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 261
2.7.4.5.10.2.2 併用薬 262
2.7.4.5.10.2.3 被験者の内訳 262
2.7.4.5.10.3 有害事象 262
2.7.4.5.10.3.1 有害事象の要約 262
2.7.4.5.10.3.2 比較的よく見られる有害事象 263
2.7.4.5.10.3.3 器官別有害事象の解析 276
2.7.4.5.10.3.4 最悪重症度で評価した有害事象 276
2.7.4.5.10.3.5 死亡 277

2.7.4.5.10.3.6 その他の重篤な有害事象 277
2.7.4.5.10.3.7 その他の重要な有害事象：治験薬の投与中止に至った有害事象 277
2.7.4.5.10.4 臨床検査値の評価 277
2.7.4.5.10.4.1 生化学的検査 277
2.7.4.5.10.4.1.1 重炭酸塩高値 279
2.7.4.5.10.4.1.2 クレアチンキナーゼ高値 279
2.7.4.5.10.4.1.3 高比重リポタンパク高値 279
2.7.4.5.10.4.2 血液学的検査 280
2.7.4.5.10.4.2.1 単球数低値 280
2.7.4.5.10.4.2.2 好中球数低値 280
2.7.4.5.10.4.2.3 白血球数低値 280
2.7.4.5.10.5 バイタルサイン及び身体的所見 281
2.7.4.5.10.5.1 血圧：収縮期血圧、拡張期血圧及び高血圧関連の TEAE 281
2.7.4.5.10.5.2 脈拍数 282
2.7.4.5.10.5.3 体重 283
2.7.4.5.10.6 注目すべき有害事象 283
2.7.4.5.10.6.1 結膜炎及び角膜炎 283
2.7.4.5.10.6.2 ヘルペス感染及び関連する寄生虫（蠕虫）感染を含む感染症 284
2.7.4.5.10.6.2.1 感染症および寄生虫症（SOC） 284
2.7.4.5.10.6.2.2 ヘルペス感染 284
2.7.4.5.10.6.2.3 寄生虫感染又は日和見感染 284
2.7.4.5.10.6.2.4 皮膚感染 285
2.7.4.5.10.6.2.5 重篤な感染 285
2.7.4.5.10.6.3 好酸球増加症及び好酸球関連障害 285
2.7.4.5.10.6.4 過敏症反応 286
2.7.4.5.10.6.4.1 即時型過敏症反応 286
2.7.4.5.10.6.4.2 非即時型過敏症反応 286
2.7.4.5.10.6.5 注射部位反応 286
2.7.4.5.10.6.6 アトピー性皮膚炎（増悪） 286
2.7.4.5.10.6.7 肝機能関連の安全性 287
2.7.4.5.10.6.8 自殺念慮又は自傷行為 288
2.7.4.5.10.6.9 悪性腫瘍 288
2.7.4.5.10.7 免疫原性 288
2.7.4.5.10.8 自己投与の安全性への影響 288
2.7.4.5.10.9 特別な患者集団及び状況下における安全性 288
2.7.4.5.10.9.1 内因性要因 288
2.7.4.5.10.9.1.1 年齢 288
2.7.4.5.10.9.1.1.1 成人被験者及び青少年被験者の有害事象 288
2.7.4.5.10.9.1.1.2 青少年被験者のホルモン検査 289
2.7.4.5.10.9.1.1.3 青少年被験者の成長 290
2.7.4.5.10.9.2 妊娠及び授乳時の使用 295
2.7.4.5.10.9.3 過量投与 295
2.7.4.5.10.9.4 薬物乱用 295
2.7.4.5.10.9.5 離脱症状及び反跳現象 295
2.7.4.5.10.9.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 295
2.7.4.6 市販後データ 296

2.7.4 臨床的安全性

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
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index
bpm	beats per minute
BUN	blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CDC	Centers for Disease Control：疾病対策予防センター
COPD	chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CRF	case report form：症例報告書
CSS	clinical summary of safety：臨床的安全性の概要
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
EASI	Eczema Area and Severity Index
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity
FDA	Food and Drug Administration
GGT	gamma-glutamyl transferase：ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
HLT	high level term：高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin：免疫グロブリン
IgG4	immunoglobulin G subclass 4：免疫グロブリン G サブクラス 4
IL	interleukin：インターロイキン
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis：特発性肺線維症
ITT	intent-to-treat
LEB	lebrikizumab：レブリキズマブ
LLT	lowest level term：下層語
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像
NMSC	nonmelanoma skin cancer：非黒色腫皮膚癌
PC	Placebo-Controlled：プラセボ対照
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：薬物動態
PSAP	program statistical analysis plan
PM2.5	particulate matter 2.5：微小粒子状物質
PT	preferred term：基本語
Q2W	every 2 weeks：2 週ごと
Q4W	every 4 weeks：4 週ごと

略語	定義
SD	standard deviation：標準偏差
SMQ	standardized MedDRA query：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
TCS	topical corticosteroids：ステロイド外用薬
TE	treatment-emergent
TEAE	treatment-emergent adverse event
ToSNP	Table of Significant and Notable Patients
ULN	upper limit of normal：基準範囲上限
WHO	World Health Organization：世界保健機関

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

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験

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

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

本 2.7.4 項では、日本人 AD 患者でのレブリキズマブの臨床的安全性を、国内第 3 相試験である KGAL 試験の 52 週時の結果（データ固定日：2022 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を中心に示す。KGAL 試験の 68 週時の結果（データ固定日：2023 年 [redacted] 月 [redacted] 日）は、第 2.7.4.5.10 項に示す。

また、外国人 AD 患者でのレブリキズマブの臨床的安全性を、海外併合解析の結果を用いて示す（第 2.7.4.1.1.2.2 項）。その他の臨床試験の個々の試験結果は第 2.7.6 項に示す。

安全性の評価に用いた各試験の一覧を表 2.7.4.1-1（第 2 相及び第 3 相試験）及び表 2.7.4.1-2（第 1 相試験［臨床薬理試験、生物薬剤学試験］）に示す。

安全性の評価に用いた解析対象集団を第 2.7.4.1.1.2 項に示す。

各試験の試験デザインは、表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.1-2 に要約した。詳細は、各試験の第 2.7.6 項を参照のこと。

喘息、COPD、IPF、及び難治性ホジキンリンパ腫を有する患者を対象としたレブリキズマブの臨床試験も実施した。AD 以外の疾患を対象とした臨床試験の安全性データは、妊娠及び授乳時の使用の項（第 2.7.4.5 項）を除き、本 2.7.4 項には含めなかった。

健康被験者を対象としてレブリキズマブを単回投与した生物薬剤学試験の安全性データは、AD の安全性データベースに含めず別途解析した。これらの試験の結果の要約を第 2.7.4.5.9 項に示す。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた試験の一覧（第 2 相及び第 3 相試験）

試験の種類 （資料の取り扱い）	試験番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬（製剤の種類） 投与量	投与期間	被験者数	対象被験者
AD 患者を対象とした比較対照試験							
参考資料	KGAH/ GS29735	中等症から重症の AD 患者での TCS 単剤使用と比較した LEB 単剤投与の安全性の評価	第 2 相、無作為化、非盲検試験	Group 1 LEB 125 mg Q4W 皮下投与 Group 2 TCS 1 日 2 回塗布 * 全例が Run-in 期間（Day −14～Day −1）に保湿剤及び TCS を使用	12 週間	55 例 Group 1：28 例 Group 2：27 例	中等症から重症の AD 患者 ・男性及び女性 ・18～75 歳 ・SC 時の 1 年以上前に AD と診断
参考資料	KGAG/ GS29250	TCS ではコントロール不十分な中等症から重症の AD 患者でのプラセボ（TCS 単剤）と比較した TCS 併用下での LEB の安全性及び有効性の評価	第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	Group 1（250 mg 単回投与） LEB 250 mg 単回投与（Day 1）+プラセボ（Week 4 及び 8） Group 2（125 mg 単回投与） LEB 125 mg 単回投与（Day 1）+プラセボ（Week 4 及び 8） Group 3（125 mg Q4W 投与） LEB 125 mg Q4W 投与 Group 4（プラセボ） プラセボ Q4W 投与 * 全 Group で Run-in 期間（Day −14～Day −1）から保湿剤及び TCS を継続使用	12 週間	212 例 Group 1：53 例 Group 2：53 例 Group 3：52 例 Group 4：54 例	TCS ではコントロール不十分な中等症から重症の AD 患者 ・男性及び女性 ・18～75 歳 ・SC 時の 1 年以上前に AD と診断

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

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

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

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

試験の種類 （資料の取り扱い）	試験番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬（製剤の種類） 投与量	投与期間	被験者数	対象被験者
AD 患者を対象とした非対照試験							
評価資料	KGAA/ DRM06-AD07	中等症から重症の AD 患者での LEB の長期安全性及び有効性の評価	長期継続試験	LEB 250 mg Q2W 投与 LEB 250 mg Q4W 投与	100 週間	999 例 重大な監査所見のあった 1 実施医療機関の 20 例を除く被験者：979 例 LEB 250 mg Q2W：838 例 LEB 250 mg Q4W：141 例	中等症から重症の AD 患者 ・先行試験を完了した患者 [a] ・新規組み入れ患者 [b]
評価資料	KGAE/ DRM06-AD17	中等症から重症の AD の青少年患者での LEB の安全性及び有効性の評価	第 3 相、非盲検、単群試験	LEB 500 mg 負荷投与+ 250 mg Q2W 投与 *初回及び 2 週時に負荷投与を実施	52 週間	206 例	中等症から重症の AD の青少年患者 ・年齢 12 歳以上 18 歳未満 ・体重 40 kg 以上 ・SC 時の 1 年以上前に AD と診断

略語：AD=アトピー性皮膚炎；LEB=レブリキズマブ；Q2W=2 週に 1 回；Q4W=4 週に 1 回；SC=スクリーニング；TCS=ステロイド外用薬

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

b：KGAA 試験に直接組入れられた新規被験者

表 2.7.4.1-2　安全性評価に用いた試験の一覧（第 1 相試験）

試験の種類 （資料の取り扱い）	試験番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬（製剤の種類） 投与量	投与期間	被験者数	対象被験者
バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験							
参考資料	KGAY/ GP29651	125 mg/mL 製剤（バイアル）の [redacted] mL を注射針とシリンジを用いて単回皮下投与した場合の LEB [redacted] mg 投与と、[redacted] mg/mL 製剤の 1 mL を PFS-NSD を用いて単回皮下投与した場合の LEB [redacted] mg 投与の生物学的同等性の評価 125 mg/mL 製剤（バイアル）の [redacted] mL を注射針とシリンジを用いて単回皮下投与した場合の LEB [redacted] mg 投与と、[redacted] mg/mL 製剤の 1 mL を PFS-NSD を用いて単回皮下投与した場合の LEB [redacted] mg 投与の生物学的同等性の評価	第 1 相、無作為化、非盲検、2 群、並行群間、単回投与、多施設共同試験	LEB [redacted] mg 単回皮下投与（125 mg/mL バイアル製剤） LEB [redacted] mg 単回皮下投与（[redacted] mg/mL PFS-NSD 製剤）	単回投与	176 例 ・バイアル 88 例 ・PFS-NSD 88 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～65 歳 ・BMI 18～32 kg/m2 ・体重 50～100 kg
参考資料	KGBG	2 mL PFS-NSD 及び 2 mL オートインジェクターを用いて LEB 250 mg を皮下投与したときの LEB の薬物動態の評価	第 1 相、多施設共同、無作為化、並行群間、非盲検、2 群、単回投与試験	LEB 250 mg 単回皮下投与（125 mg/mL PFS-NSD 製剤） LEB 250 mg 単回皮下投与（125 mg/mL オートインジェクター製剤）	単回投与	241 例 ・PFS-NSD 122 例 ・オートインジェクター119 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～65 歳 ・BMI 18.0～32.0 kg/m2
健康被験者又は喘息患者を対象とした薬物動態及び忍容性試験							
参考資料	KGBA/ ILR4456g	LEB を単回皮下投与及び静脈内投与したときの安全性及び忍容性の評価	第 1 相、単回投与、無作為化、並行群間、非盲検試験	LEB 1 mg/kg 単回皮下投与 LEB 1 mg/kg 単回静脈内投与	単回投与	22 例 ・皮下 11 例 ・静脈内 11 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～50 歳 ・体重 39.9～96.8 kg

試験の種類 （資料の取り扱い）	試験番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬（製剤の種類） 投与量	投与期間	被験者数	対象被験者
評価資料	KGAZ/ GB25741	日本人及び白人に LEB を皮下投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態の評価	第 1 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	コホート 1 LEB 125 mg（125 mg を 1 回）又はプラセボ （単回皮下投与） コホート 2 LEB 250 mg（125 mg を 2 回）又はプラセボ （単回皮下投与） コホート 3 LEB 375 mg（125 mg を 3 回）又はプラセボ （単回皮下投与）	単回投与	60 例 ・日本人 30 例 ・白人 30 例 LEB 125 mg ・日本人 7 例 ・白人 7 例 LEB 250 mg ・日本人 7 例 ・白人 7 例 LEB 375 mg ・日本人 7 例 ・白人 7 例 プラセボ ・日本人 9 例 ・白人 9 例	日本人及び白人の健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～55 歳 ・体重 45～105 kg
参考資料	KGBB/ TNX-650.150	LEB を静脈内投与したときの安全性及び薬物動態の評価	第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験	コホート 1 LEB 0.1 mg/kg 又はプラセボ （単回静脈内投与） コホート 2 LEB 0.3 mg/kg 又はプラセボ （単回静脈内投与） コホート 3 LEB 1.0 mg/kg 又はプラセボ （単回静脈内投与） コホート 4 LEB 3.0 mg/kg 又はプラセボ （単回静脈内投与） コホート 5 LEB 5.0 mg/kg 又はプラセボ （単回静脈内投与）	単回投与	41 例 コホート 1 LEB 0.1 mg/kg: 6 例 プラセボ: 3 例 コホート 2 LEB 0.3 mg/kg: 6 例 プラセボ: 2 例 コホート 3 LEB 1.0 mg/kg: 6 例 プラセボ: 2 例 コホート 4 LEB 3.0 mg/kg: 6 例 プラセボ: 2 例 コホート 5 LEB 5.0 mg/kg: 6 例 プラセボ: 2 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・18 歳以上 ・体重が理想体重の 15%以内

試験の種類 （資料の取り扱い）	試験番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬（製剤の種類） 投与量	投与期間	被験者数	対象被験者
参考資料	KGAM/ DRM06-AD003	LEB 1 mL を 2 回又は 2 mL を 1 回皮下投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性の評価	第 1 相、単施設、無作為化、2 投与群、並行群間試験	Group 1 LEB（125 mg/mL）1 mL を 2 回皮下投与 Group 2 LEB（125 mg/mL）2 mL を 1 回皮下投与	単回投与	41 例 Group 1：21 例 Group 2：20 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・18～45 歳 ・体重 45 kg 以上 ・BMI 19～30 kg/m2

略語：AD=アトピー性皮膚炎；BMI=body mass index；LEB=レブリキズマブ；PFS-NSD=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

2.7.4.1.1.2 解析対象集団

2.7.4.1.1.2.1 日本人安全性解析集団

日本人 AD 患者の安全性は、国内第 3 相 KGAL 試験の結果を用いて評価した。

評価に用いた解析セットを以下に示す。

解析対象集団	定義	対象とした試験期間
ITT 集団	無作為割付された全被験者（被験者が割付された治験薬の投与を行わなかった、割付された治験薬の投与を受けなかった、又はその他治験実施計画書に従わなかった場合を問わず）。被験者は無作為割付された投与群として解析した。	導入期 （第 2.7.4.1.3 項で使用）
安全性解析対象集団	無作為割付され、導入期中に 1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者。	導入期
維持主要集団	ベースライン時に Q2W+TCS 群又は Q4W+TCS 群に無作為割付された被験者で、16 週目に response criteria を満たし、維持期中に 1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者。被験者は再割付された投与群として解析した。 エスケープ群への移行前の情報のみを示す。	維持期
全レブリキズマブ安全性集団	無作為割付され、導入期及び維持期全体で 1 回以上のレブリキズマブ投与を受けたすべての被験者。導入期及び維持期全体での安全性解析は全レブリキズマブ安全性集団を対象とした。また、導入期及び維持期全体に安全性追跡期間を加えた安全性解析は、全レブリキズマブ安全性集団を対象とした。	全投与期間

2.7.4.1.1.2.2 海外試験併合解析集団

外国人 AD 患者での安全性は、以下の解析セットで評価した。

プラセボ対照の導入期の解析には、以下の 2 つの併合解析セット及び KGAD 試験の解析セットを用いた。

- AD ALL PC Weeks 0-16：AD 導入期プラセボ対照併合解析セット（TCS 併用又は非併用下でのレブリキズマブ投与）
- AD Mono PC Weeks 0-16：AD 単独療法導入期プラセボ対照併合解析セット（レブリキズマブ単独投与）
- AD TCS PC Weeks 0-16：AD TCS 併用導入期プラセボ対照解析セット（KGAD 試験のみ）（レブリキズマブ+TCS 併用投与）

維持期の解析には、以下の併合解析セットを用いた。

- AD Mono PC Weeks 16-52：AD 維持期プラセボ対照併合解析セット

導入期及び維持期を通じた解析には、以下の併合解析セットを用いた。

- AD Mono/TCS Weeks 0-52/56：AD 導入期－維持期併合解析セット

全体のレブリキズマブ曝露は、以下の解析セットを用いて評価した。

- AD All LEB：AD レブリキズマブ投与群併合解析セット

併合解析の詳細を表 2.7.4.1-3 に示す。各解析セットの解析方法は第 2.7.4.1.1.3.2 項に示す。

表 2.7.4.1-3　AD 患者を対象とした海外併合解析セットに含まれる試験、解析対象集団、投与期、投与群、及び対照

Analysis Set	Studies Included	Treatment Period	Primary Analysis Population[a]	Pooled Treatment Groups	Purpose of Analysis Set
Placebo-controlled induction period					
Atopic Dermatitis Induction Period Placebo-Controlled Analysis Set (**AD ALL PC Weeks 0-16**)	KGAF (DRM06-AD01) KGAB (ADvocate 1) KGAC (ADvocate 2) KGAD (ADhere)	Induction (Weeks 0-16)	AD Monotherapy and TCS Combination Modified safety Population[b]	• LEB 250mg Q2W[c] • Placebo	To evaluate the induction safety profile of lebrikizumab with or without TCS
Atopic Dermatitis Monotherapy Induction Period Placebo-Controlled Analysis Set (**AD Mono PC Weeks 0-16**)	KGAF KGAB (ADvocate 1) KGAC (ADvocate 2)	Induction (Weeks 0-16)	AD Monotherapy Modified Safety Population[b]	• LEB 250mg Q2W[c] • Placebo	To evaluate the induction safety profile of lebrikizumab without TCS
Atopic Dermatitis TCS Combination Induction Period Placebo-Controlled Analysis Set (**AD TCS PC Weeks 0-16**)	KGAD (ADhere)	Induction (Weeks 0-16)	AD TCS Combination Modified Safety Population[b] from ADhere (KGAD)	• LEB 250mg Q2W • Placebo	To evaluate the induction safety profile of lebrikizumab with TCS
Maintenance period					
Atopic Dermatitis Maintenance Period Placebo-Controlled Analysis Set (**AD Mono PC Weeks 16-52**)	KGAB (ADvocate 1) KGAC (ADvocate 2)	Maintenance (Weeks 16-52)	AD Monotherapy Maintenance Period Primary Modified Safety Population[b,d]	• LEB 250mg Q2W • LEB 250mg Q4W • Placebo (LEB withdrawal)	To evaluate the maintenance safety profile of lebrikizumab monotherapy at Q2W or Q4W[e].
Combined induction and maintenance period					
Atopic Dermatitis Combined Induction and Maintenance Periods Analysis Set (**AD Mono/TCS Weeks 0-**	KGAB (ADvocate 1) KGAC (ADvocate 2) KGAD (ADhere) KGAA (ADjoin)	Induction and Maintenance (Weeks 0-52/56)	AD Monotherapy and TCS combination Modified Safety Population (Ph3)[b]	• LEB 250mg Q2W only • LEB Q2W/Q4W only[g] • Placebo[h]	To evaluate the safety profile of lebrikizumab used up to 52/56 weeks.

Analysis Set	Studies Included	Treatment Period	Primary Analysis Population[a]	Pooled Treatment Groups	Purpose of Analysis Set
52/56)[f]					
Any exposure to lebrikizumab					
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Integrated Analysis Set (**AD ALL LEB**) [i,j]	KGAG (TREBLE) KGAH (ARBAN) KGAF (DRM06-AD01) KGAB (ADvocate 1) KGAC (ADvocate 2) KGAD (ADhere) KGAA (ADjoin) KGAE (ADore)	All data as of data cutoff date [redacted] 20[redacted]. All treatment periods where lebrikizumab is administered	AD All Lebrikizumab Modified Safety Population[b]	• Any LEB 250mg Q2W • Any LEB 250mg Q4W • Any lebrikizumab[j]	To evaluate the lebrikizumab safety profile across all AD studies and identify more unusual or rare events, or events with long latency that might require further evaluation, case review and discussion.

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Ph = Phase; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

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

[b] Modified safety population as defined in Section 2.7.4.1.1.2.3

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

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

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

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

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

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

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

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

2.7.4.1.1.2.3 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は、1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者と定義した。しかし本申請では、海外併合解析の主要解析には modified 安全性解析対象集団を用いた。なお、海外併合解析の安全性解析対象集団は感度分析に使用した（第 2.7.4.2.3 項）。

2.7.4.1.1.2.3.1 Modified 安全性解析対象集団

Modified 安全性解析対象集団は、海外併合解析の安全性解析対象集団から重大な監査所見のあった 1 実施医療機関のすべての被験者（38 例）を除いた集団と定義した。

KGAD 試験で、主要評価のデータベースロック（16 週時）後に実施した監査の結果、1 実施医療機関で治験実施計画書に規定されたベースライン時の AD の重症度に関する選択基準からの逸脱が判明し、当該実施医療機関で得られたデータは信頼性が低いと判断された。当該実施医療機関は KGAC 及び KGAA 試験にも参加しており、当該実施医療機関で得られた 3 試験のデータは本 2.7.4 項で安全性の主要解析から除外した。

本申請では除外した 38 例を含む全被験者（安全性解析対象集団）のデータも示す。補足的解析として、38 例を含む安全性解析対象集団を対象に、選択した特定の安全性解析を実施し、38 例を除外した modified 安全性解析対象集団と比較した。両集団の比較で認められた相異点を第 2.7.4.2.3 項に示す。

上記の 1 実施医療機関が参加した試験及び無作為割付された被験者数を表 2.7.4.1-4 に示す。

表 2.7.4.1-4 実施医療機関監査に基づき modified 安全性解析対象集団より除外された被験者

Study Impacted	Site Number (All from ONE Investigator Site)	Number of Randomized/Enrolled Participants
KGAD(ADhere)	6006	17
KGAC (ADvocate 2)	5042	18
KGAA (ADjoin)	7059	20 (17 were from KGAD Site 6006, 3 were from KGAA open label addendum)
Total		38

2.7.4.1.1.3 解析方法

各試験で用いた解析方法は各試験の統計解析計画書に、海外併合解析で用いたすべての解析方法は PSAP（第 5.3.5.3.4 項）version [redacted] に示す。

2.7.4.1.1.3.1 国内個別試験（KGAL 試験）

安全性データは、投与群別に記述統計量を用いて要約した。安全性のカテゴリー変数は、被験者の例数及び割合を用いて要約した。安全性の連続変数は、ベースラインからの平均変化量を評価時点別に要約した。治験薬の曝露は、被験者ごとに算出して投与群別に要約した。

導入期を完了して維持期に移行する被験者を、維持期の開始時に、導入期での投与群及び治療反応に基づき維持期の投与群に割り付けることとした。導入期の投与群（Q2W+TCS 群、

Q4W+TCS 群、プラセボ+TCS 群）から割り付けられる維持期の投与群は、以下のとおりであった。

- Q2W+TCS 群：Q2W/Q2W+TCS 群、Q2W/Q4W+TCS 群、エスケープ群（Q2W 投与）
- Q4W+TCS 群：Q4W/Q4W+TCS 群、エスケープ群（Q2W 投与）
- プラセボ+TCS 群：プラセボ/プラセボ+TCS 群、エスケープ群（Q2W 投与）

本 2.7.4 項では、Q2W/Q2W+TCS 群、Q2W/Q4W+TCS 群、及び Q4W/Q4W+TCS 群のデータを「維持期」の項に要約し、エスケープ群を含めて導入期と維持期を合わせた 68 週間の投与期間でレブリキズマブを投与されたすべての被験者（全レブリキズマブ群）のデータを「全投与期間（導入期+維持期）」の項に要約した。

2.7.4.1.1.3.2 海外併合解析

AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、及び AD TCS PC Weeks 0-16 のデータは、「導入期」の項に要約した。これらの併合解析には、プラセボ群及び Q2W 群を含めた。レブリキズマブ単独投与及び TCS との併用投与の安全性プロファイルの違いは、AD Mono PC Weeks 0-16 及び AD TCS PC Weeks 0-16 の比較により評価した。

AD Mono PC Weeks 16-52 のデータは「維持期」の項に要約した。この解析では、レブリキズマブ 250 mg の Q2W 及び Q4W の二つの投与間隔（Q2W 群、Q4W 群）の比較、及びこれらの投与群とプラセボ群の比較を実施した。本解析セットでの「プラセボ群」とは、KGAB 及び KGAC 試験で導入期にレブリキズマブ投与に無作為割付され、維持期にプラセボ投与に再無作為化された被験者と定義した。これらのデータは、長期投与データとして曝露期間で調整して 100 人年あたりの発現率を用いて要約した。

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 のデータは、「導入期+維持期」の項に要約した。プラセボ群のデータは、16 週間の導入期のプラセボ群及び維持期のプラセボ群（KGAB 及び KGAC 試験）のデータと定義した。維持期のプラセボ群は、導入期にプラセボ群に無作為割付され、かつ維持期にプラセボ群に再無作為化された被験者とした。これらのデータは、安全性データのうち長期投与での 100 人年あたりの発現率を要約するために用いた。発現率が算出されない場合には、発現割合を用いた。導入期にプラセボを投与された被験者の大部分は 16 週時にレブリキズマブ投与に移行した。プラセボ群の発現割合は、レブリキズマブ群との比較の目的ではなくデータの完全性を示す目的で提示した。

AD All LEB のデータは、「AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）」の項に要約した。これらのデータも、安全性データのうち長期投与での 100 人年あたりの発現率を要約するために用いた。

各解析セットの結論を各項に記載した。投与群間で意味のある違いが認められた場合は、各項内の記載に含めた。Modified 安全性解析対象集団で除外した 38 例を含めた安全性解析対象集団での補足的解析（第 2.7.4.1.1.2.3 項）で違いが認められた場合も該当する項内で論じた。

本 2.7.4 項の目的は安全性データの臨床的評価である。加えて、安全性データの投与群間差に関する統計解析を実施し、臨床的に関連のある潜在的な投与群間の不均衡を特定するために追加の評価及び医学的レビューを行った。

解析及び表記に関する一般的事項

レブリキズマブの作用機序、対象疾患、類似の作用機序を有する既承認の医薬品の承認情報、対象とする患者集団、及び臨床上の関連性を考慮して、医学的レビュー及び臨床的判断により安全性の所見を評価した。有害事象、バイタルサイン、及び臨床検査パラメータの変化量をレビューし、定量的な安全性データの分類による異常値の評価、検討すべき重要な所見の特定、及び最終的な副作用の決定を目的として、推測統計量及び記述統計量による解析を用いた。統計解析は記述的であり、本 2.7.4 項で用いた手法の 1 つに過ぎず、本 2.7.4 項の結論は統計解析結果のみで決定されるものではない。

非対照の解析セット（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56、AD All LEB）から得られたデータは、症例検討による精査を必要とする稀な又は遅発性の有害事象の特定に用いた。本 2.7.4 項では、曝露期間で調整した発現率を 100 人年（リスク人年又は曝露人年）あたりの発現例数として評価に用いた。これらの発現率の解釈では、他の解析セットの発現率又は文献を参照することも可能としたが、解析セット間の比較又は文献との比較は、試験及び投与群に交絡があり、間接的に比較する状況下でのみ実施した。

統計解析方法

特に断りのない限り、対照を設定した解析セットでは以下の解析方法を用いた。

<u>投与群間の割合の比較</u>

- 試験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて p 値を算出した。
- Mantel-Haenszel オッズ比は、レブリキズマブ群を分子、プラセボ群を分母として示した。
- 割合は、試験の被験者数で調整した割合として示した。

<u>連続データ</u>

ANCOVA により p 値を算出した。投与群、試験、及びベースライン時の測定の連続変数をモデルに含めた。

<u>曝露期間で調整した発現率</u>

- 各有害事象の発現率は、治験薬の曝露期間（その有害事象を発現した被験者での発現までの曝露期間及び発現しなかった被験者での評価対象期間終了までの曝露期間）（人年）に 100 を乗じた数値で発現例数を割って算出した。曝露期間で調整した発現率の 95%信頼区間は Poisson 分布に基づいている。
- 発現率の比及びその 95%信頼区間、並びに p 値は、試験及び投与群を説明変数とし、事象発現までの期間をオフセット変数に用いた Poisson 回帰モデルにより推定した。分子で 4 件以上、分母で 1 件以上発現した有害事象に対して、発現率の比並びにその 95%信頼区間及び p 値を推定した。
- 発現率の差及びその 95%信頼区間は、試験で調整した Mantel-Haenszel 法を用いて推定した。

プラセボ対照の併合解析セット（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16、及び AD Mono PC Weeks 16-52）では、無作為割付比が異なる複数の試験で構成される併合データの発現割合をそのまま用いることで、誤った結果が導かれる懸念のあるシンプソンのパラドックスを避けるために、試験の被験者数で調整した発現割合を示した。なお、AD TCS PC Weeks 0-16 は単一試験のデータであり、無作為割付比が異なる複数の試験のデータの併合による影響は生じない。したがって、AD TCS PC Weeks 0-16 の発現割合を AD Mono PC Weeks 0-16 及び AD ALL PC Weeks 0-16 の調整された発現割合との比較に用いた。

2.7.4.1.1.4 安全性評価項目の定義

有害事象の定義

有害事象は MedDRA を用いて読み替えた。海外併合解析及び KGAL 試験では MedDRA version 25.0 を用いた。

TEAE は、ベースライン後に発現又は重症度が増悪した有害事象と定義した。TEAE の判定には、MedDRA の LLT を用いた。治験薬投与期間をベースライン後の解析に含めた。

有害事象は、特に記載のない限り、PT で記載し、SOC 別・PT 別に集計した。同一の投与群で同一の有害事象を複数回発現した被験者は、各 PT で 1 例とカウントした。また、有害事象（SOC）の発現例については、同一の SOC 内の有害事象（PT）を複数発現した被験者は、当該 SOC の発現例としては 1 例として集計した。

評価した有害事象には以下が含まれる。

- TEAE
- 重篤な有害事象
- 死亡
- 治験薬の投与中止に至った有害事象

事前に規定した注目すべき有害事象の定義

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

- 結膜炎及び角膜炎
- ヘルペス感染及び関連する寄生虫（蠕虫）感染を含む感染症
- 好酸球増加症及び好酸球関連障害
- 過敏症反応
- 注射部位反応
- アトピー性皮膚炎（増悪）
- 肝機能関連の安全性
- 自殺念慮又は自傷行為
- 悪性腫瘍

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

ベースラインの定義

国内個別試験（KGAL 試験）

導入期のベースライン期間は、スクリーニング来院から導入期の治験薬の初回投与（0 週時）までと定義した。ベースラインは、ベースライン期間中に記録され、欠測ではない予定された最終評価値と定義した。

維持期のベースラインは、維持期の初回投与（16 週時）前の時点で継続中の有害事象と定義した。解析に際して治験薬の投与期間をベースライン後の期間として用いた。

海外併合解析

0～16 週時のプラセボ対照期間では、スクリーニング来院から治験薬の初回投与（通常は 0 週時）前までをベースライン期間とした。

16～52 週時のプラセボ対照期間では、ベースラインは以下のとおりとした。

- 有害事象解析では、維持期の初回投与時点で継続中の有害事象
- 臨床検査値及びバイタルサインの解析では、維持期の初回投与前の最後の測定値

非対照の解析セット（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 及び AD All LEB）では、ベースラインは以下のとおり最初の期間の治験薬投与により個別に定義した。

- 最初にレブリキズマブに無作為化された又はレブリキズマブを投与された被験者
  - スクリーニング来院から治験薬の初回投与（通常は 0 週時）前まで

- 最初にプラセボに無作為化された又はプラセボを投与された被験者
  - 有害事象解析では、維持期の初回投与時点で継続中の有害事象
  - 臨床検査値及びバイタルサインの解析では維持期の初回投与前の最後の測定値

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国内個別試験（KGAL 試験）

KGAL 試験でのレブリキズマブ曝露の要約を表 2.7.6.12.2-6、表 2.7.6.12.2-7、及び KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.21 に示す。

導入期では、Q2W+TCS 群で 123 例及び Q4W+TCS 群で 81 例がレブリキズマブを投与され、レブリキズマブの総曝露期間は 37.3 人年及び 24.6 人年であった。プラセボ+TCS 群で 82 例がプラセボを投与され、総曝露期間は 25.2 人年であった。

維持期では、Q2W/Q2W+TCS 群で 32 例、Q2W/Q4W+TCS 群で 33 例、及び Q4W/Q4W+TCS 群で 38 例がレブリキズマブを投与され、レブリキズマブの総曝露期間はそれぞれ 24.8 人年、25.5 人年、及び 31.4 人年であった。

KGAL 試験では、導入期及び維持期全体で計 276 例がレブリキズマブを投与され、レブリキズマブの総曝露期間は 278.9 人年であった。

2.7.4.1.2.2 海外併合解析

Q2W 及び Q4W 投与、並びに申請用量を超える高用量を含めたすべてのレブリキズマブ曝露（AD All LEB）の要約を表 2.7.4.1-5 に示す。導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）の曝露の要約を表 2.7.4.1-6 に示す。AD 患者を対象としたレブリキズマブの臨床試験で 1 回以上治験薬の投与を受けた被験者から、KGAD、KGAC、及び KGAA 試験で監査により指摘された 38 例（レブリキズマブ群：36 例、プラセボ群：2 例）を除いた modified 安全性解析対象集団を用いて、全体的なレブリキズマブ曝露を評価した（第 2.7.4.1.1.2.3.1 項）。

すべての解析セットの曝露の要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.1～2.7.4.7.5 に示す。

計 1720 例（青少年 372 例を含む）がレブリキズマブを投与され、レブリキズマブの総曝露期間は 1637.0 人年であった。このうち、レブリキズマブを 1 年以上投与された被験者は 891 例（青少年 270 例を含む）であった。また、Q2W 投与のみを 1 年以上受けた被験者は 744 例（青少年 246 例を含む）であった。

表 2.7.4.1-5 すべてのレブリキズマブ曝露（AD All LEB）

	AD All LEB				
	Any LEB **N = 1720**	**Any LEB Q2W Exposure[a]** **N = 1367**	**Any LEB Q4W Exposure** **N = 245**	**LEB 250mgQ2W[b]** **N = 1218**	**LEB 250mg Q2W Induction, Q4W Maintenance** **N = 147**
Patient days of exposure, mean (SD)	347.6 (194.12)	347.8 (189.66)	341.5 (188.98)	375.7 (181.54)	537.0 (170.75)
Weeks of exposure n (%)					
≥1 day	1720 (100)	1367 (100)	245 (100)	1218 (100)	147 (100)
≥16 weeks	1567 (91.1)	1228 (89.8)	217 (88.6)	1108 (91.0)	147 (100)
≥24 weeks	1301 (75.6)	1040 (76.1)	204 (83.3)	1034 (84.9)	146 (99.3)
≥40 weeks	998 (58.0)	850 (62.2)	138 (56.3)	848 (69.6)	134 (91.2)
≥52[c] weeks	**891 (51.8)**	745 (54.5)	115 (46.9)	**744 (61.1)**	132 (89.8)
≥78 weeks	269 (15.6)	197 (14.4)	31 (12.7)	196 (16.1)	68 (46.3)
≥104 weeks	59 (3.4)	34 (2.5)	9 (3.7)	34 (2.8)	23 (15.6)
Total patient-years[d]	**1637.02**	**1301.67**	**229.08**	**1252.97**	**216.11**

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

[a] Includes all patients who received lebrikizumab 250 mg Q2W treatment at any time. Only the time on lebrikizumab 250 mg Q2W was included, time on other lebrikizumab dose/frequency or placebo was not included.

[b] Includes patients who received LEB 250 mg Q2W as their only lebrikizumab treatment. Only the time on lebrikizumab 250 mg Q2W was included, time on placebo was not included.

[c] Includes participants treated for at least 360 days (consistent with the minimum protocol window of 5 days).

[d] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen/365.25.

表 2.7.4.1-6 レブリキズマブ曝露の要約（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		**AD Mono PC Weeks 0-16**		**AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)**	
	PBO	**LEB 250mg Q2W**	**PBO**	**LEB 250mg Q2W**	**PBO+TCS**	**LEB 250mg Q2W+TCS**
	N = 404	**N = 783**	**N = 338**	**N = 638**	**N = 66**	**N = 145**
Patient days of exposure (SD)	102.8 (26.59)	108.8 (17.77)	102.2 (26.84)	108.4 (18.15)	106.3 (25.14)	110.4 (15.96)
Weeks of exposure, n (%)						
≥1 day	404 (100)	783 (100)	338 (100)	638 (100)	66 (100.0)	145 (100.0)
≥16 weeks	266 (65.8)	571 (72.9)	218 (64.5)	452 (70.8)	48 (72.7)	119 (82.1)
Total patient-years[a]	**113.76**	**233.26**	**94.55**	**189.43**	**19.21**	**43.82**

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.

[a] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen/365.25.

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

2.7.4.1.3.1.1 国内個別試験（KGAL 試験）

KGAL 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.12.2-1、表 2.7.6.12.2-2、表 2.7.6.12.2-3、及び表 2.7.6.12.2-4 に示す。

全体として、KGAL 試験の導入期（ITT 集団）及び維持期（維持主要集団）のいずれでも、人口統計学的特性、既往歴、及びベースラインの疾患特性は投与群間で類似しており、おおむね均衡していた。試験に組み入れた 286 例中 18 例（6.3%）が 12 歳以上 18 歳未満であり、268 例（93.7%）が 18 歳以上であった。成人被験者はほとんどが 18 歳以上 65 歳未満で、65 歳以上の被験者は 1 例（0.3%）のみであった（KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.11）。

2.7.4.1.3.1.2 海外併合解析

すべての解析セットの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.6、Table APP.2.7.4.7.7、Table APP.2.7.4.7.8、Table APP.2.7.4.7.9、Table APP.2.7.4.7.10、及び Table APP.2.7.4.7.283 に示す。

以下の併合解析セットを含むプラセボ対照の導入期の人口統計学的特性の要約を表 2.7.4.1-7 に示す。

- AD ALL PC Weeks 0-16
- AD Mono PC Weeks 0-16
- AD TCS PC Weeks 0-16

全体として、これらの解析セットの人口統計学的特性、既往歴、及びベースラインの疾患特性は投与群間で類似しており、おおむね均衡していた。

単独投与試験及び TCS との併用投与試験の導入期を含む AD ALL PC 併合解析セットでは、147 例（12.4%）が 12 歳以上 18 歳未満であり、1040 例（87.6%）が 18 歳以上であった。成人被験者の大部分（レブリキズマブ群：78.7%、プラセボ群：79.7%）は 18 歳以上 65 歳未満で、65 歳以上の被験者は少なかった（レブリキズマブ群：8.7%、プラセボ群：8.4%）。

安全性解析に用いた AD を対象とした各試験の人口統計学的特性の詳細は、治験総括報告書を参照のこと。

レブリキズマブを投与された計 1720 例では、372 例（21.6%）が 12 歳以上 18 歳未満、1225 例（71.2%）が 18 歳以上 65 歳未満、94 例（5.5%）が 65 歳以上 75 歳未満、29 例（1.7%）が 75 歳以上であった。また、123 例（7.2%）が 65 歳以上であった。

表 2.7.4.1-7　人口統計学的特性の要約（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS PC Weeks 0-16 (ADhere)	
	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO + TCS	LEB 250mg Q2W+TCS
	N = 404	N = 783	N = 338	N = 638	N = 66	N = 145
Age (years), mean (SD)	36.1 (17.3)	36.8 (17.8)	36.0 (17.2)	36.7 (17.3)	36.7 (17.9)	37.5 (19.9)
Age group, n (%)						
Adolescents (12 to <18) years	48 (11.9)	99 (12.6)	34 (10.1)	67 (10.5)	14 (21.2)	32 (22.1)
Adults ≥18 years	356 (88.1)	684 (87.4)	304 (89.9)	571 (89.5)	52 (78.8)	113 (77.9)
Adults ≥18 to <65 years	322 (79.7)	616 (78.7)	275 (81.4)	518 (81.2)	47 (71.2)	98 (67.6)
Adults ≥65 to <75 years	28 (6.9)	53 (6.8)	23 (6.8)	43 (6.7)	5 (7.6)	10 (6.9)
Adults ≥75 years	6 (1.5)	15 (1.9)	6 (1.8)	10 (1.6)	0	5 (3.4)
Sex, n (%)						
Female	204 (50.5)	396 (50.6)	171 (50.6)	326 (51.1)	33 (50.0)	70 (48.3)
Male	200 (49.5)	387 (49.4)	167 (49.4)	312 (48.9)	33 (50.0)	75 (51.7)
Race, n (%)						
American Indian or Alaska Native	4 (1.0)	16 (2.0)	2 (0.6)	11 (1.7)	2 (3.0)	5 (3.4)
Asian	93 (23.0)	141 (18.0)	80 (23.7)	123 (19.3)	13 (19.7)	18 (12.4)
Black or African American	51 (12.6)	100 (12.8)	42 (12.4)	81 (12.7)	9 (13.6)	19 (13.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	7 (0.9)	1 (0.3)	4 (0.6)	0	3 (2.1)
White	244 (60.4)	493 (63.0)	204 (60.4)	403 (63.2)	40 (60.6)	90 (62.1)
Multiple	6 (1.5)	18 (2.3)	5 (1.5)	10 (1.6)	1 (1.5)	8 (5.5)
Other	5 (1.2)	7 (0.9)	4 (1.2)	5 (0.8)	1 (1.5)	2 (1.4)
Not reported	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Geographic region, n (%)						
US	222 (55.0)	413 (52.7)	174 (51.5)	310 (48.6)	48 (72.7)	103 (71.0)
EU	94 (23.3)	196 (25.0)	84 (24.9)	168 (26.3)	10 (15.2)	28 (19.3)
Rest of world	88 (21.8)	174 (22.2)	80 (23.7)	160 (25.1)	8 (12.1)	14 (9.7)
AD treatment used in the past						
None	6 (1.5)	10 (1.3)	6 (1.8)	10 (1.6)	0	0
Topical corticosteroids/Topical calcineurin inhibitors	395 (97.8)	768 (98.1)	329 (97.3)	623 (97.6)	66 (100)	145 (100)
Systemic treatment	188 (46.5)	351 (44.8)	159 (47.0)	293 (45.9)	29 (43.9)	58 (40.0)
Phototherapy/Photochemotherapy	86 (21.3)	149 (19.0)	72 (21.3)	124 (19.4)	14 (21.2)	25 (17.2)
Other biologics	15 (3.7)	29 (3.7)	12 (3.6)	21 (3.3)	3 (4.5)	8 (5.5)
Disease severity						

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS PC Weeks 0-16 (ADhere)	
	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO + TCS	LEB 250mg Q2W+TCS
	N = 404	N = 783	N = 338	N = 638	N = 66	N = 145
IGA 3 at baseline, n (%)	258 (63.9)	495 (63.2)	210 (62.1)	397 (62.2)	48 (72.7)	98 (67.6)
IGA 4 at baseline n (%)	146 (36.1)	288 (36.8)	128 (37.9)	241 (37.8)	18 (27.3)	47 (32.4)
EASI at baseline mean (SD)	29.5 (11.7)	28.6 (11.5)	30.1 (11.9)	28.9 (11.6)	26.4 (10.6)	27.7 (11.1)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; EASI = eczema area and severity index; EU = European Union; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids; US = United States.

2.7.4.1.3.2 既往歴及び合併症

2.7.4.1.3.2.1 国内個別試験（KGAL 試験）

KGAL 試験では、既往歴及び合併症を有する被験者の割合は、投与群間で均衡がとれていた。全体として、ベースライン時点で被験者の 154 例（53.8%）が花粉症、136 例（47.6%）がアレルギー性鼻炎、94 例（32.9%）が結膜炎、88 例（30.8%）が喘息、84 例（29.4%）が食物アレルギーを有していた。

KGAL 試験での既往歴及び合併症の要約を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.123 に示す。

2.7.4.1.3.2.2 海外併合解析

各併合解析セットでは、既往歴及び合併症を有する被験者の割合は、投与群間で均衡がとれていた。第 3 相試験のレブリキズマブ群では、ベースライン時点で被験者の 355 例（50.1%）がアレルギー性鼻炎、217 例（30.6%）が喘息、213 例（30.1%）が食物アレルギー、103 例（14.5%）がアレルギー性結膜炎の既往歴及び合併症を有していた。

すべての併合解析セットの既往歴及び合併症の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.11、Table APP.2.7.4.7.12、Table APP.2.7.4.7.13、Table APP.2.7.4.7.14、Table APP.2.7.4.7.15、Table APP.2.7.4.7.16、Table APP.2.7.4.7.17、Table APP.2.7.4.7.18、Table APP.2.7.4.7.19、Table APP.2.7.4.7.20、及び KGAD 試験治験総括報告書 Table KGAD.8.5 に示す。

2.7.4.1.3.3 併用薬

2.7.4.1.3.3.1 国内個別試験（KGAL 試験）

KGAL 試験の導入期では、組み入れた 286 例の全例が 1 つ以上併用薬を使用していた。維持期に 1 つ以上併用薬を使用していた被験者の割合は、投与群間で均衡がとれていた（30 例［90.9%］～37 例［97.4%］）。KGAL 試験での併用薬の要約を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.173 から Table KGAL.8.176 に示す。

2.7.4.1.3.3.2 海外併合解析

すべての併合解析セットの併用薬の要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.21、Table APP.2.7.4.7.22、Table APP.2.7.4.7.23、Table APP.2.7.4.7.24、Table APP.2.7.4.7.25、及び KGAD 試験治験総括報告書 Table KGAD.8.6 に示す。

2.7.4.1.3.4 被験者の内訳

2.7.4.1.3.4.1 国内個別試験（KGAL 試験）

導入期

試験に組み入れた 286 例（Q2W+TCS 群：123 例、Q4W+TCS 群：81 例、プラセボ+TCS 群：82 例）のうち、導入期の 16 週間の投与期間を完了した被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W+TCS 群：120 例（97.6%）
- Q4W+TCS 群：80 例（98.8%）

- プラセボ+TCS 群：82 例（100%）

16 週時以前に治験薬の投与を中止した被験者は 4 例（1.4%）であった。治験薬の投与中止理由は有害事象（2 例［0.7%］）及び同意撤回（2 例［0.7%］）であり、有害事象による中止は Q2W+TCS 群で 2 例（1.6%）、同意撤回による中止は Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群で各 1 例（それぞれ 0.8%、1.2%）に認められた。いずれもレブリキズマブ群のみであった。

維持期

導入期を完了した被験者の全例が維持期に移行した。維持期の開始時に導入期の投与群から割り付けられた維持期の投与群の例数は、以下のとおりであった。

- Q2W+TCS 群（120 例）
  - Q2W/Q2W+TCS 群：32 例
  - Q2W/Q4W+TCS 群：33 例
  - エスケープ群（Q2W 投与）：55 例
- Q4W+TCS 群（80 例）
  - Q4W/Q4W+TCS 群：38 例
  - エスケープ群（Q2W 投与）：42 例
- プラセボ+TCS 群（82 例）
  - プラセボ/プラセボ+TCS 群：11 例
  - エスケープ群（Q2W 投与）：71 例

維持期のデータベースロック時点（52 週時）までに 68 週間の投与期間を完了した被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：2 例（6.3%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：1 例（3.0%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：2 例（5.3%）

維持期のデータベースロック時点（52 週時）で投与継続中の被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：26 例（81.3%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：28 例（84.8%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：34 例（89.5%）

維持期に治験薬の投与を中止した被験者は 4 例（3.9%）であった。

最も多かった治験薬の投与中止理由は同意撤回であり、各投与群で 1 例認められた。残り 1 例の投与中止理由は、Q4W/Q4W+TCS 群での治験薬割付過誤であった。

2.7.4.1.3.4.2 海外併合解析

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）

TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

16 週間の投与期間を完了した被験者の例数及び割合は以下のとおりであった（表 2.7.4.1-8）。

- Q2W 群：714 例（91.2%）
- プラセボ群：331 例（81.9%）

最も多かった治験薬の投与中止理由は被験者による同意撤回であり、プラセボ群でレブリキズマブ群より多く認められた。効果不十分により中止した被験者の割合も、プラセボ群でレブリキズマブ群と比較して高かった。

有害事象による治験薬の投与中止は、レブリキズマブ群で 1.8%、プラセボ群で 1.5%に報告された。各試験（KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAF 試験）の治験総括報告書の Appendix 17 に被験者による同意撤回の理由の詳細な一覧を示す。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

レブリキズマブを投与された被験者での有害事象による投与中止の割合は、レブリキズマブ単独投与群（1.7%）とレブリキズマブ+TCS 群（2.1%）で類似していた（表 2.7.4.1-8）。AD Mono PC Weeks 0-16 及び AD TCS PC Weeks 0-16 のいずれでも、最も多かった治験薬の投与中止理由は被験者による同意撤回であり、プラセボ群でレブリキズマブ群より多く認められた。

表 2.7.4.1-8 被験者の内訳（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		**AD Mono PC Weeks 0-16**		**AD TCS PC Weeks 0-16 (ADhere)**	
	PBO	**LEB 250mg Q2W**	**PBO**	**LEB 250mg Q2W**	**PBO+TCS**	**LEB 250mg Q2W+TCS**
	N = 404 n (%)	**N = 783 n (%)**	**N = 338 n (%)**	**N = 638 n (%)**	**N = 66 n (%)**	**N = 145 n (%)**
Completed treatment	331 (81.9)	714 (91.2)	273 (80.8)	580 (90.9)	58 (87.9)	134 (92.4)
Permanently discontinued from study drug	73 (18.1)	69 (8.8)	65 (19.2)	58 (9.1)	8 (12.1)	11 (7.6)
Reason for permanent discontinuation from study drug						
Adverse event	6 (1.5)	14 (1.8)	6 (1.8)	11 (1.7)	0	3 (2.1)
Due to epidemic/ pandemic	2 (0.5)	6 (0.8)	2 (0.6)	6 (0.9)	0	0
Lack of efficacy	12 (3.0)	6 (0.8)	11 (3.3)	3 (0.5)	1 (1.5)	3 (2.1)
Lost to follow-up	7 (1.7)	10 (1.3)	7 (2.1)	10 (1.6)	0	0
Other	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	0
Physician	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (1.5)	0

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS PC Weeks 0-16 (ADhere)	
	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO+TCS	LEB 250mg Q2W+TCS
	N = 404 n (%)	N = 783 n (%)	N = 338 n (%)	N = 638 n (%)	N = 66 n (%)	N = 145 n (%)
decision						
Pregnancy	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	0	0
Protocol deviation	9 (2.2)	13 (1.7)	7 (2.1)	11 (1.7)	2 (3.0)	2 (1.4)
Withdrawal by study subject	34 (8.4)	18 (2.3)	30 (8.9)	15 (2.4)	4 (6.1)	3 (2.1)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

最も多かった治験薬の投与中止理由は被験者による同意撤回であった（表 2.7.4.1-9）。

有害事象により治験薬を投与中止した被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- レブリキズマブ群：5 例（2.2%）
  - Q2W 群：2 例（1.8%）
  - Q4W 群：3 例（2.5%）
- プラセボ群：1 例（1.7%）

52 週時以前に治験薬を投与中止した被験者の割合は、2 つのレブリキズマブ群で類似していた。

表 2.7.4.1-9　被験者の内訳（AD Mono PC Weeks 16-52）

	AD Mono PC Weeks 16-52		
	PBO (LEB Withdrawal) N = 60 n (%)	LEB 250mg Q4W N = 118 n (%)	LEB 250mg Q2W N = 113 n (%)
Completed through Week 52	44 (73.3)	105 (89.9)	89 (78.8)
Discontinued before Escape	6 (10.0)	8 (6.8)	12 (10.6)
Enrolled to Escape Arm[a]	10 (16.6)	5 (4.2)	12 (10.6)
Reason for permanent discontinuation from study drug			
Adverse event	1 (1.7)	3 (2.5)	2 (1.8)
Lack of efficacy	1 (1.7)	0	1 (0.9)
Lost to follow-up	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.9)
Physician decision	0	1 (0.8)	0
Withdrawal by study subject	3 (5.0)	3 (2.5)	8 (7.1)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; EASI 50 = Eczema Area and Severity Index 50% improvement from baseline; EASI 75 = Eczema Area and Severity Index 75% improvement from baseline; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

[a] Patients who did not achieve an IGA of 0 or 1 or an EASI 75 at Week 16, and those patients not maintaining an EASI 50 response following rerandomization at Week 24, 32, 40, or 48 were assigned to an Escape Arm and received open-label lebrikizumab 250 mg as long-term treatment Q2W through Week 52.

2.7.4.2 有害事象

本項では、曝露期間で調整した発現率を 100 人年（リスク人年又は曝露人年）あたりの発現例数として評価に用いた。特に断りのない限り、本項での「発現率」は「100 人年当たりの発現率」を示す。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

2.7.4.2.1.1.1 死亡

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

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

AD を対象としたレブリキズマブの臨床開発プログラムでの死亡の詳細は第 2.7.4.2.1.6 項に示す。

2.7.4.2.1.1.2 その他の有害事象の要約

####### 2.7.4.2.1.1.2.1 国内個別試験（KGAL 試験）

導入期

導入期での TEAE、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-1 に示す。

TEAE の発現割合は、Q2W+TCS 群では Q4W+TCS 群及びプラセボ+TCS 群と比較して高く、Q4W+TCS 群とプラセボ+TCS 群では同程度であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。

表 2.7.4.2-1 有害事象の概要（導入期）（安全性解析対象集団）（KGAL 試験）

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

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

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

b Relatedness as assessed by the investigator.

維持期

維持期での TEAE、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-2 に示す。

TEAE の発現割合は、Q2W/Q2W+TCS 群で最も高く、Q2W/Q4W+TCS 群で最も低かった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象の発現割合は低かった。維持期には治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-2 有害事象の概要（維持期）（維持主要集団）（KGAL 試験）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 38) n (%)	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 33) n (%)**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 32) n (%)**
All TEAEs	**30 (78.9)**	**22 (66.7)**	**28 (87.5)**
TEAEs by severity[a]			
Mild	20 (52.6)	18 (54.5)	18 (56.3)
Moderate	9 (23.7)	4 (12.1)	10 (31.3)
Severe	1 (2.6)	0	0
Deaths	0	0	0
SAEs	1 (2.6)	0	1 (3.1)
Treatment-related TEAEs[b]	8 (21.1)	9 (27.3)	9 (28.1)
AEs leading to discontinuation of study intervention	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; 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; Res = responder; SAE = serious adverse event; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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

b Relatedness as assessed by the investigator.

全投与期間（導入期+維持期）

全レブリキズマブ群での TEAE、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-3 に示す。

ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。

表 2.7.4.2-3 有害事象の概要（全投与期間［導入期+維持期］）
（全レブリキズマブ安全性集団）（KGAL 試験）

	Any LEB **N = 276** **n (%)**
Deaths	0
SAE	8 (2.9)
TEAE	249 (90.2)
Mild	170 (61.6)
Moderate	74 (26.8)
Severe	5 (1.8)
TEAE related to study treatment[a]	96 (34.8)
DC from study drug due to AE	4 (1.4)

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; LEB = lebrikizumab; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the analysis population; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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

2.7.4.2.1.1.2.2 海外併合解析

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、及び AD TCS PC Weeks 0-16 で認められた有害事象の概要を表 2.7.4.2-4 に示す。

TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

重篤な有害事象、TEAE、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、レブリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、レブリキズマブ群（2.3%）とプラセボ群（1.4%）で共に低かった。両群間の差は AD TCS PC Weeks 0-16 で最も顕著であった。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

重篤な有害事象、TEAE、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、両解析セットのレブリキズマブ群で同程度であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。AD TCS PC Weeks 0-16 では、有害事象により治験薬の投与中止に至ったプラセボ群の被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-4 有害事象の概要

（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）

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

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

[a] Events per 100 PY.

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

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

維持期での TEAE、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合及び発現率を表 2.7.4.2-5 に示す。

TEAE 及び重篤な有害事象の発現割合は、Q2W 群及び Q4W 群とプラセボ群で同程度であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者はごく少数であった（レブリキズマブ群：3 例、プラセボ群：0 例）。

TEAE、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、Q2W 群と Q4W 群でおおむね同程度であった（表 2.7.4.2-5）。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

52/56 週までレブリキズマブの投与を受けた被験者の重篤な有害事象の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群と同程度であった。

52/56 週までのレブリキズマブ群の TEAE の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群と比較して低かった。

52/56 週までにレブリキズマブ群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群と比較して低かった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

全レブリキズマブ群の重篤な有害事象の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群と同程度であった。

全レブリキズマブ群での TEAE の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群と比較して低かった。

全レブリキズマブ群での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群と比較して低かった。

表 2.7.4.2-5　有害事象の概要（AD Mono PC Weeks 16-52、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56、AD All LEB）

	AD Mono PC Weeks 16-52			AD Mono/TCS Weeks 0-52/56			AD All LEB		
	PBO (LEB Withdrawal)	**LEB 250mg Q2W**	**LEB 250mg Q4W**	**PBO**	**LEB 250mg Q2W only**	**LEB 250mg Q2W/Q4W only**	**Any LEB 250mg Q2W**	**Any LEB 250mg Q4W**	**Any LEB**
	N = 60 **PYE = 37.0** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**N = 113** **PYE = 71.1** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**N = 118** **PYE = 77.4** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**N = 352** **PYE = 106.8** **n (%)** **[IR[a]]**	**N = 844** **PYE = 622.3** **n (%)** **[IR[a]]**	**N = 147** **PYE = 143.8** **n (%)** **[IR[a]]**	**N = 1367** **PYE = 1301.7** **n (%)** **[IR[a]]**	**N = 245** **PYE = 229.1** **n (%)** **[IR[a]]**	**N = 1720** **PYE = 1637.0** **n (%)** **[IR[a]]**
Deaths	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	3 (0.2)	0	3 (0.2)
SAE	1 (1.6) [2.7]	2 (1.8) [3.0]	2 (1.7) [2.7]	7 (2.0) [6.6]	24 (2.8) [3.9]	5 (3.4) [3.6]	45 (3.3) [3.5]	5 (2.0) [2.2]	56 (3.3) [3.5]
TEAE	30 (50.0) [117.5]	56 (49.7) [121.1]	61 (51.7) [124.4]	194 (55.1) [286.9]	524 (62.1) [159.4]	93 (63.3) [119.7]	866 (63.4) [135.6]	129 (52.7) [94.1]	1106 (64.3) [137.9]
Mild	15 (25.0)	35 (31.0)	24 (20.4)	86 (24.4)	250 (29.6)	43 (29.3)	396 (29.0)	54 (22.0)	505 (29.4)
Moderate	15 (25.0)	17 (15.2)	31 (26.2)	93 (26.4)	242 (28.7)	42 (28.6)	407 (29.8)	66 (26.9)	510 (29.7)
Severe	0	4 (3.5)	6 (5.1)	15 (4.3)	32 (3.8)	8 (5.4)	63 (4.6)	9 (3.7)	91 (5.3)
TEAE related to study treatment[b]	7 (11.6)	12 (10.7)	22 (18.6)	39 (11.1)	187 (22.2)	42 (28.6)	301 (22.0)	44 (18.0)	372 (21.6)
DC from study drug due to AE	0	1 (0.9) [1.4]	2 (1.7) [2.6]	5 (1.4) [4.7]	32 (3.8) [5.2]	3 (2.0) [2.1]	62 (4.5) [4.8]	6 (2.4) [2.6]	73 (4.2) [4.5]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; AE = adverse event; DC = discontinuation; IR = incidence rate; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the analysis population; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; PY = patient-years; PYE = patient-years of exposure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Events per 100 PY.

[b] Relationship to study treatment is judged by the investigator.

2.7.4.2.1.1.3 有害事象の要約の結論

KGAL 試験では、死亡は認められなかった。

海外併合解析での死亡は 4 例と少なかった。レブリキズマブ群で死亡に至った有害事象に何らかの傾向は認められず、すべての死亡は試験中の異なるタイミングで発生した。

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

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

KGAL 試験では、比較的よく見られる TEAE はいずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた TEAE とした。

海外併合解析では、比較的よく見られる TEAE はいずれかのレブリキズマブ群で 1%以上の被験者に認められた TEAE とした。

2.7.4.2.1.2.1 国内個別試験（KGAL 試験）

導入期

導入期にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた TEAE を表 2.7.4.2-6 に示す。

比較的よく見られる TEAE の発現割合の傾向は、Q2W+TCS 群、Q4W+TCS 群、及びプラセボ+TCS 群で同様であった。

以下の TEAE の発現割合は、プラセボ+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群で高かった。

- アレルギー性結膜炎
- 結膜炎
- 上咽頭炎
- 筋肉痛

以下の TEAE の発現割合は、Q4W+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群で発現割合が高かった。

- アレルギー性結膜炎
- 結膜炎
- 口腔ヘルペス
- 筋肉痛

表 2.7.4.2-6　いずれかの投与群で 2.0%以上の被験者に認められた TEAE（導入期）（安全性解析対象集団）（KGAL 試験）

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	PBO (N=82)	LEB250Q4W (N=81)	LEB250Q2W (N=123)	Total (N=286)	PBO (N=82)	LEB250Q4W (N=81)	LEB250Q2W (N=123)	Total (N=286)
有害事象発現例数（%）	Patients with >= 1 TEAE	52 (63.4)	49 (60.5)	93 (75.6)	194 (67.8)	11 (13.4)	14 (17.3)	31 (25.2)	56 (19.6)
発熱	Pyrexia	13 (15.9)	15 (18.5)	25 (20.3)	53 (18.5)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (0.7)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	4 (4.9)	10 (12.3)	21 (17.1)	35 (12.2)	1 (1.2)	7 (8.6)	17 (13.8)	25 (8.7)
毛包炎	Folliculitis	8 (9.8)	5 (6.2)	7 (5.7)	20 (7.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
結膜炎	Conjunctivitis	2 (2.4)	5 (6.2)	12 (9.8)	19 (6.6)	1 (1.2)	2 (2.5)	5 (4.1)	8 (2.8)
頭痛	Headache	9 (11.0)	3 (3.7)	4 (3.3)	16 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	2 (2.4)	5 (6.2)	7 (5.7)	14 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	Acne	5 (6.1)	2 (2.5)	4 (3.3)	11 (3.8)	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (1.0)
ワクチン接種部位疼痛	Vaccination site pain	4 (4.9)	3 (3.7)	4 (3.3)	11 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	Oral herpes	2 (2.4)	2 (2.5)	6 (4.9)	10 (3.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.7)
月経困難症 *b	Dysmenorrhoea *b	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	3 (3.7)	2 (2.5)	1 (0.8)	6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	2 (2.4)	2 (2.5)	2 (1.6)	6 (2.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.7)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	PBO (N=82)	LEB250Q4W (N=81)	LEB250Q2W (N=123)	Total (N=286)	PBO (N=82)	LEB250Q4W (N=81)	LEB250Q2W (N=123)	Total (N=286)
倦怠感	Malaise	2 (2.4)	0 (0.0)	4 (3.3)	6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	Myalgia	0 (0.0)	1 (1.2)	5 (4.1)	6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ドライアイ	Dry eye	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (1.6)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	Arthralgia	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (2.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (1.6)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	Eye pruritus	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (2.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
単純ヘルペス	Herpes simplex	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (0.8)	4 (1.4)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
四肢痛	Pain in extremity	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	Skin infection	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (0.8)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (2.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	Urticaria	2 (2.4)	2 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝斑 *b	Chloasma *b	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜症 *b	Endometriosis *b	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則月経 *b	Menstruation irregular *b	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経前頭痛 *b	Premenstrual headache *b	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	PBO (N=82)	LEB250Q4W (N=81)	LEB250Q2W (N=123)	Total (N=286)	PBO (N=82)	LEB250Q4W (N=81)	LEB250Q2W (N=123)	Total (N=286)
外陰部腟カンジダ症 *b	Vulvovaginal candidiasis *b	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	Dermatitis atopic	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
接触皮膚炎	Dermatitis contact	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	Dyslipidaemia	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	Injection site pain	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (1.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位反応	Injection site reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (1.0)
靭帯捻挫	Ligament sprain	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マラセチア感染	Malassezia infection	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	Otitis externa	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	Skin abrasion	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	Conjunctivitis bacterial	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	PBO (N=82)	LEB250Q4W (N=81)	LEB250Q2W (N=123)	Total (N=286)	PBO (N=82)	LEB250Q4W (N=81)	LEB250Q2W (N=123)	Total (N=286)
湿疹	Eczema	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	Hyperuricaemia	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J ver25.0
因果関係の判定基準：「なし」、「あり」の２段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
事象のソート順は Total の PT 発現割合降順で示した。
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=58(PBO), N=56(LEB250Q4W), N=82(LEB250Q2W), N=196(Total).：該当する事象なし。
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=24(PBO), N=25(LEB250Q4W), N=41(LEB250Q2W), N=90(Total).
Data cut-off: 2022-07-[redacted]

維持期

維持期にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた TEAE を表 2.7.4.2-7 に示す。

比較的よく見られる TEAE の発現割合には、各投与群で同様の傾向が認められた。

Q4W/Q4W+TCS 群及び Q2W/Q4W+TCS 群と比較して Q2W/Q2W+TCS 群で発現割合が高かった TEAE は、発熱及び注射部位紅斑であった。Q4W/Q4W+TCS 群と比較して Q2W/Q2W+TCS 群及び Q2W/Q4W+TCS 群で発現割合が高かった TEAE は、ざ瘡及び頭痛であった。

全投与期間（導入期+維持期）

全レブリキズマブ群で 2%以上の被験者に認められた TEAE を表 2.7.4.2-8 に示す。発熱及びアレルギー性結膜炎は、全投与期間（導入期+維持期）を通して 20%以上の被験者に発現した。

ほとんどの発熱は治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。また、多くの発熱が COVID-19 ワクチン投与直後に発生しており、レブリキズマブ投与との一定の時間的関係性は認められなかった。

全投与期間（導入期+維持期）に 2%以上の発現割合で認められた有害事象（発現時期別）を表 2.7.4.7-2 に示す。

表 2.7.4.2-7　いずれかの投与群で 2.0%以上の被験者に認められた TEAE（維持期）（維持主要集団）（KGAL 試験）

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
有害事象発現例数（%）	Patients with >= 1 TEAE	30 (78.9)	22 (66.7)	28 (87.5)	80 (77.7)	8 (21.1)	9 (27.3)	9 (28.1)	26 (25.2)
発熱	Pyrexia	7 (18.4)	6 (18.2)	9 (28.1)	22 (21.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
ざ瘡	Acne	1 (2.6)	6 (18.2)	3 (9.4)	10 (9.7)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	5 (13.2)	1 (3.0)	4 (12.5)	10 (9.7)	2 (5.3)	1 (3.0)	3 (9.4)	6 (5.8)
頭痛	Headache	1 (2.6)	6 (18.2)	3 (9.4)	10 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	6 (15.8)	2 (6.1)	1 (3.1)	9 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	Dental caries	2 (5.3)	2 (6.1)	3 (9.4)	7 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	2 (5.3)	2 (6.1)	3 (9.4)	7 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	Herpes simplex	3 (7.9)	2 (6.1)	1 (3.1)	6 (5.8)	1 (2.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
月経困難症 *b	Dysmenorrhoea *b	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	Injection site erythema	1 (2.6)	1 (3.0)	3 (9.4)	5 (4.9)	1 (2.6)	1 (3.0)	3 (9.4)	5 (4.9)
背部痛	Back pain	1 (2.6)	1 (3.0)	2 (6.3)	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
毛包炎	Folliculitis	2 (5.3)	1 (3.0)	1 (3.1)	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	Oral herpes	3 (7.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
腱鞘炎	Tenosynovitis	1 (2.6)	2 (6.1)	1 (3.1)	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	1 (2.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	3 (2.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
免疫反応	Immunisation reaction	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (6.3)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	Ligament sprain	1 (2.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	Pain in extremity	1 (2.6)	1 (3.0)	1 (3.1)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	1 (2.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワクチン接種後症候群	Post vaccination syndrome	2 (5.3)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	1 (2.6)	1 (3.0)	1 (3.1)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	Bronchitis	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霰粒腫	Chalazion	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の皮膚糸状菌症	Dermatophytosis of nail	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	Erythema	1 (2.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (2.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.9)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
せつ	Furuncle	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
歯肉炎	Gingivitis	1 (2.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過角化	Hyperkeratosis	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)
注射部位反応	Injection site reaction	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (1.9)
靭帯損傷	Ligament injury	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	Malaise	1 (2.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
稗粒腫	Milia	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	Myalgia	1 (2.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	Abdominal pain	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性ざ瘡	Acne pustular	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
急性腹症	Acute abdomen	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	Anaphylactic reaction	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
不安	Anxiety	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	Arthralgia	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	Asthma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注意欠如・多動性障害	Attention deficit hyperactivity disorder	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自律神経失調	Autonomic nervous system imbalance	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腋窩痛	Axillary pain	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚腕症候群	Cervicobrachial syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	Constipation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	Contusion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	Dizziness	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	Dry mouth	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
消化不良	Dyspepsia	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	Eczema asteatotic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス性状湿疹	Eczema herpeticum	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	Eye pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	Fatigue	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腓骨骨折	Fibula fracture	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食物アレルギー	Food allergy	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前腕骨折	Forearm fracture	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	Haemorrhoids	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	Herpes zoster	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	Hypertension	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridaemia	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節脱臼	Joint dislocation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭浮腫	Laryngeal oedema	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	Leukopenia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
肝機能検査値上昇	Liver function test increased	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	Migraine	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝染性軟属腫	Molluscum contagiosum	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	Muscle strain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	Muscular weakness	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数異常	Neutrophil count abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
口腔線維腫	Oral fibroma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	Pain in jaw	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
爪囲炎	Paronychia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
歯周炎	Periodontitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
処置による疼痛	Procedural pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	Pulpitis dental	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	Rhinorrhoea	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚擦過傷	Skin abrasion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	Skin candida	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
睡眠障害	Sleep disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	Somnolence	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
刺創	Stab wound	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管拡張症	Telangiectasia	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱炎	Tendonitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	Thermal burn	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
白癬感染	Tinea infection	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	Tinea pedis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	Tinnitus	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抜歯	Tooth extraction	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の修復	Tooth restoration	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尺骨骨折	Ulna fracture	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	Vertigo positional	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前庭炎	Vestibulitis	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球障害	White blood cell disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
智歯抜歯	Wisdom teeth removal	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	Wound	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J ver25.0
因果関係の判定基準：「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
事象のソート順は Total の PT 発現割合降順で示した。
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=23(LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W), N=21(LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W), N=20(LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W), N=64(Total).：該当する事象なし。
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=15(LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W), N=12(LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W), N=12(LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W), N=39(Total).

表 2.7.4.2-8　全レブリキズマブ群で 2.0%以上の被験者に認められた TEAE（全投与期間［導入期+維持期］）（全レブリキズマブ安全性集団）（KGAL 試験）

		因果関係を問わない	因果関係を否定できない
基本語	Preferred term	Any Lebrikizumab (N=276)	Any Lebrikizumab (N=276)
有害事象発現例数（%）	Patients with >= 1 TEAE	249 (90.2)	96 (34.8)
発熱	Pyrexia	71 (25.7)	4 (1.4)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	57 (20.7)	39 (14.1)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	36 (13.0)	1 (0.4)
ざ瘡	Acne	28 (10.1)	4 (1.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	28 (10.1)	1 (0.4)
結膜炎	Conjunctivitis	27 (9.8)	14 (5.1)
毛包炎	Folliculitis	26 (9.4)	5 (1.8)
背部痛	Back pain	19 (6.9)	0 (0.0)
頭痛	Headache	19 (6.9)	1 (0.4)
齲歯	Dental caries	18 (6.5)	0 (0.0)
月経困難症 *b	Dysmenorrhoea *b	5 (5.8)	0 (0.0)
単純ヘルペス	Herpes simplex	16 (5.8)	6 (2.2)
口腔ヘルペス	Oral herpes	14 (5.1)	4 (1.4)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	14 (5.1)	2 (0.7)
筋肉痛	Myalgia	12 (4.3)	0 (0.0)
四肢痛	Pain in extremity	10 (3.6)	0 (0.0)
ワクチン接種後症候群	Post vaccination syndrome	10 (3.6)	0 (0.0)
倦怠感	Malaise	9 (3.3)	0 (0.0)
ワクチン接種部位疼痛	Vaccination site pain	9 (3.3)	0 (0.0)

		因果関係を問わない	因果関係を否定できない
基本語	Preferred term	Any Lebrikizumab (N=276)	Any Lebrikizumab (N=276)
せつ	Furuncle	8 (2.9)	3 (1.1)
関節痛	Arthralgia	7 (2.5)	0 (0.0)
ドライアイ	Dry eye	7 (2.5)	1 (0.4)
眼そう痒症	Eye pruritus	7 (2.5)	1 (0.4)
注射部位紅斑	Injection site erythema	7 (2.5)	7 (2.5)
靱帯捻挫	Ligament sprain	7 (2.5)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	7 (2.5)	1 (0.4)
抜歯	Tooth extraction	7 (2.5)	0 (0.0)
免疫反応	Immunisation reaction	6 (2.2)	0 (0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	6 (2.2)	6 (2.2)
稗粒腫	Milia	6 (2.2)	0 (0.0)
腱鞘炎	Tenosynovitis	6 (2.2)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J ver25.0
因果関係の判定基準：「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
事象のソート順は Any Lebrikizumab の PT 発現割合降順で示した。
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=190. ：該当する事象なし。
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=86.

2.7.4.2.1.2.2 海外併合解析

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

全体として、いずれかのレブリキズマブ群で 1%以上の被験者に認められた TEAE は、レブリキズマブ群とプラセボ群で類似していた（表 2.7.4.2-9）。最も発現割合が高かった有害事象は結膜炎及びアトピー性皮膚炎（増悪）であり、レブリキズマブ群では結膜炎の発現割合がより高く、プラセボ群ではアトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合がより高かった。

以下の TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で高かった。

- 結膜炎
- 上咽頭炎
- 頭痛
- アレルギー性結膜炎
- ドライアイ
- アレルギー性鼻炎

結膜炎及び注射部位反応は、それぞれ第 2.7.4.4.2.1 項及び第 2.7.4.4.2.5 項でクラスターとして考察している。

AD ALL PC Weeks 0-16 のレブリキズマブ群で 1%以上の被験者に認められた TEAE を図 2.7.4.2-1 に示す。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

高血圧の発現割合はプラセボ+TCS 群と比較してレブリキズマブ+TCS 群で高かった。レブリキズマブ単独投与では、プラセボ群との差は認められなかった。AD ALL PC Weeks 0-16 での高血圧の発現割合も、レブリキズマブ群（1.1%）とプラセボ群（1.0%）で共に低かった。

レブリキズマブ+TCS 群で高血圧が認められた 4 例のうち、1 例は高血圧の既往があり、1 例は 2 型糖尿病及び頚動脈内膜剥離術の既往があった。すべての被験者で血圧が少なくとも 1 回上昇し、16 週までにベースラインに戻った。これらの事象はいずれも治験薬の投与中止には至らなかった。

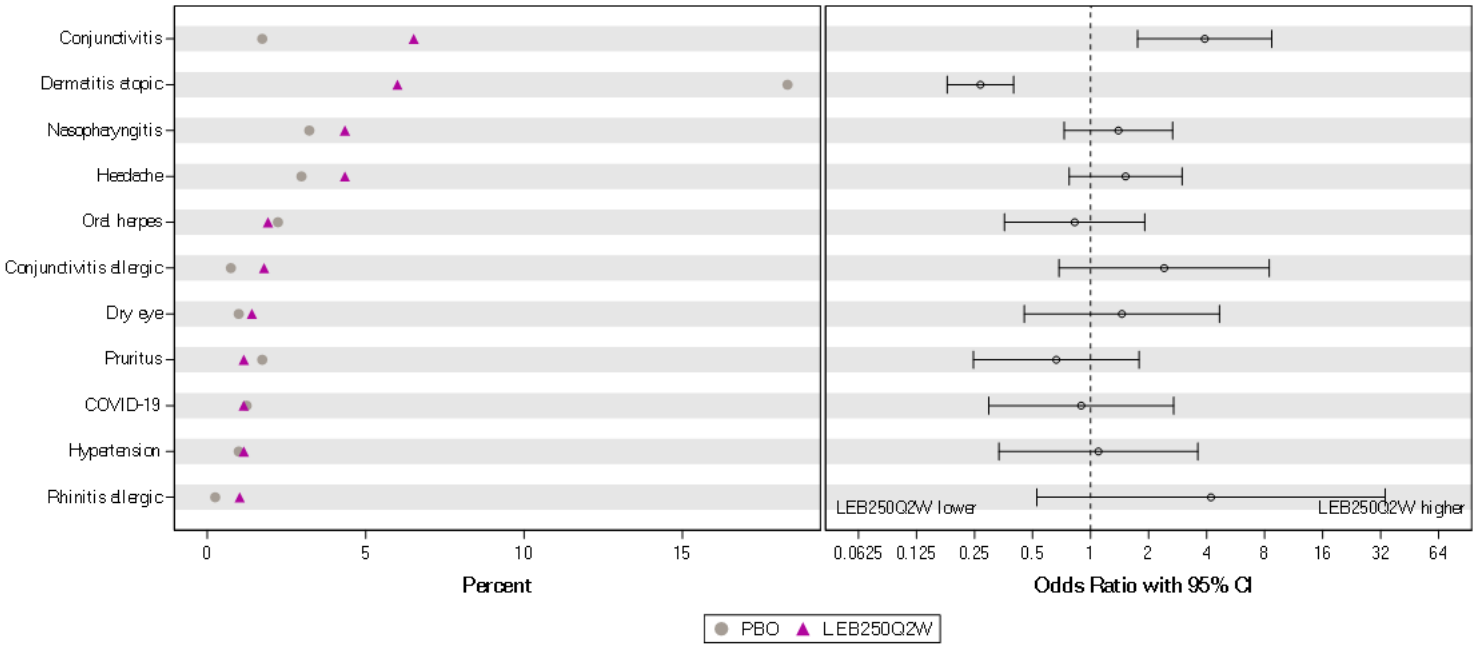
表 2.7.4.2-9　いずれかのレブリキズマブ群で 1%以上の被験者に認められた TEAE
（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		**AD Mono PC Weeks 0-16**		**AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)**	
Preferred Term	**PBO** **N=404** **PYE = 113.8** **n (adj %) [adj IR [a]]**	**LEB 250 mg Q2W** **N=783** **PYE = 233.3** **n (adj %) [adj IR [a]]**	**PBO** **N=338** **PYE = 94.6** **n (adj %) [adj IR [a]]**	**LEB 250 mg Q2W** **N=638** **PYE = 189.4** **n (adj %) [adj IR [a]]**	**PBO +TCS** **N = 66** **PYE = 19.2** **n (%) [IR [a]]**	**LEB 250 mg Q2W + TCS** **N = 145** **PYE = 43.8** **n (%) [IR [a]]**
Patients with ≥1 TEAE	215 (53.1) [307.0]	384 (49.2) [247.3]	192 (57.1) [342.5]	321 (50.4) [257.8]	23 (34.8) [147.0]	63 (43.4) [199.8]
結膜炎	7 (1.8) [6.2]	51 (6.5) [22.8]	7 (2.1) [7.6]	44 (6.8) [24.2]	0	7 (4.8) [16.5]
アトピー性皮膚炎	74 (18.4) [76.9]	47 (6.0) [21.2]	71 (21.4) [90.3]	44 (6.8) [24.3]	3 (4.5) [16.1]	3 (2.1) [6.9]
上咽頭炎	13 (3.2) [11.8]	34 (4.4) [15.2]	9 (2.6) [9.6]	31 (4.9) [17.0]	4 (6.1) [21.7]	3 (2.1) [7.0]
頭痛	12 (2.9) [10.5]	34 (4.4) [15.0]	11 (3.2) [11.7]	27 (4.3) [14.7]	1 (1.5) [5.2]	7 (4.8) [16.4]
口腔ヘルペス	9 (2.3) [8.1]	15 (1.9) [6.5]	8 (2.4) [8.8]	13 (2.0) [6.9]	1 (1.5) [5.2]	2 (1.4) [4.6]
アレルギー性結膜炎	3 (0.7) [2.6]	14 (1.8) [6.1]	3 (0.9) [3.2]	14 (2.2) [7.5]	0	0
ドライアイ	4 (0.9) [3.4]	11 (1.4) [4.8]	4 (1.1) [4.2]	8 (1.2) [4.3]	0	3 (2.1) [7.0]
そう痒症	7 (1.8) [6.4]	9 (1.2) [3.9]	7 (2.1) [7.8]	9 (1.4) [4.8]	0	0
COVID-19	5 (1.3) [4.4]	9 (1.1) [3.8]	5 (1.5) [5.4]	7 (1.1) [3.7]	0	2 (1.4) [4.6]
高血圧	4 (1.0) [3.6]	9 (1.1) [3.8]	3 (0.9) [3.2]	5 (0.8) [2.6]	1 (1.5) [5.2]	4 (2.8) [9.3]
アレルギー性鼻炎	1 (0.2) [0.9]	8 (1.0) [3.5]	1 (0.3) [1.1]	7 (1.1) [3.7]	0	1 (0.7) [2.3]
注射部位疼痛	4 (1.0) [3.5]	7 (1.0) [3.2]	4 (1.2) [4.2]	7 (1.2) [3.9]	0	0
帯状疱疹	0	5 (0.6) [2.1]	0	3 (0.5) [1.6]	0	2 (1.4) [4.6]
膿痂疹	6 (1.5) [5.4]	6 (0.8) [2.6]	5 (1.5) [5.4]	4 (0.6) [2.1]	1 (1.5) [5.3]	2 (1.4) [4.6]
尿路感染	2 (0.5) [1.7]	5 (0.6) [2.1]	2 (0.6) [2.1]	3 (0.5) [1.6]	0	2 (1.4) [4.6]
転倒	1 (0.2) [0.8]	3 (0.4) [1.3]	1 (0.3) [1.0]	1 (0.2) [0.5]	0	2 (1.4) [4.6]
2 型糖尿病	0	2 (0.2) [0.8]	0	0	0	2 (1.4) [4.6]
悪心	2 (0.5) [1.8]	6 (0.8) [2.6]	2 (0.6) [2.0]	4 (0.6) [2.2]	0	2 (1.4) [4.6]
嘔吐	1 (0.3) [0.9]	4 (0.5) [1.7]	1 (0.3) [1.1]	2 (0.3) [1.1]	0	2 (1.4) [4.6]

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)	
Preferred Term	**PBO** **N=404** **PYE = 113.8** **n (adj %) [adj IR [a]]**	**LEB 250 mg Q2W** **N=783** **PYE = 233.3** **n (adj %) [adj IR [a]]**	**PBO** **N=338** **PYE = 94.6** **n (adj %) [adj IR [a]]**	**LEB 250 mg Q2W** **N=638** **PYE = 189.4** **n (adj %) [adj IR [a]]**	**PBO +TCS** **N = 66** **PYE = 19.2** **n (%) [IR [a]]**	**LEB 250 mg Q2W + TCS** **N = 145** **PYE = 43.8** **n (%) [IR [a]]**
血小板減少症	0	4 (0.5) [1.7]	0	2 (0.3) [1.0]	0	2 (1.4) [4.6]
注射部位発疹	0	3 (0.4) [1.3]	0	1 (0.2) [0.6]	0	2 (1.4) [4.6]
注射部位反応	1 (0.3) [1.0]	5 (0.6) [2.1]	0	3 (0.5) [1.6]	1 (1.5) [5.3]	2 (1.4) [4.6]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; COVID-19 = coronavirus disease 2019; IR = incidence rate; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the safety analysis set; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; PY = patient-years; PYE = patient-years of exposure; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Events per 100 PY.



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; LEB = lebrikizumab; Q2W = every 2 weeks.
LEB 250 mg Q2W lower refers to events more frequently in the placebo group compared with LEB 250 mg Q2W. LEB 250 mg Q2W higher refers to events more frequently reported in the LEB 250 mg Q2W group compared with placebo.
Percentage is calculated by n/N*100%.
Mantel-Haenszel odds ratio with lebrikizumab as the numerator and placebo as the denominator.

図 2.7.4.2-1　　レブリキズマブ群で 1%以上の被験者に認められた有害事象（AD ALL PC Weeks 0-16）

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

維持期に認められた、比較的よく見られる TEAE の発現割合及び発現率を表 2.7.4.2-10 に示す。

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

以下の TEAE は、プラセボ群と比較して Q4W 群で発現割合が高かった。

- COVID-19
- 頭痛
- 毛包炎
- アレルギー性結膜炎
- 口腔ヘルペス

以下の TEAE は、Q2W 群と比較して Q4W 群で発現割合が高かった。

- COVID-19
- 上咽頭炎
- アレルギー性結膜炎
- 頭痛
- 結膜炎
- 口腔ヘルペス

被験者数が少ないこと及び発現割合が低いことから、投与群間の比較には限界がある。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

導入期+維持期に認められた、比較的よく見られる TEAE の発現割合及び発現率を表 2.7.4.2-10 に示す。

プラセボ対照期に報告された比較的よく見られる TEAE に加えて、52/56 週時までに、以下の TEAE がレブリキズマブ群の 1%以上の被験者で認められた。

- ワクチン接種合併症
- 毛包炎
- 上気道感染
- 背部痛
- ワクチン接種部位疼痛
- ヘルペス性皮膚炎
- ざ瘡
- 喘息
- 関節痛
- 浮動性めまい
- 眼そう痒症
- 疲労
- 眼瞼炎

Q2W 群及び Q2W/Q4W 群の比較的よく見られる TEAE の発現率は、COVID-19 を除き、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群と同程度であった（表 2.7.4.2-10）。

曝露期間の延長に伴う COVID-19 の発現率の上昇は、パンデミックの期間中に試験を実施していたこと、デルタ変異株が拡大したこと、及びパンデミックが継続したことによる可能性がある。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD ALL LEB で認められた、比較的よく見られる TEAE の発現割合及び発現率を表 2.7.4.2-10 に示す。

すでに報告されている比較的よく見られる TEAE に加え、以下の TEAE が全レブリキズマブ群の 1%以上の被験者に認められた。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
- 不安
- 咳嗽
- 下痢
- 好酸球増加症

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

海外併合解析で 2%以上の発現割合で認められた有害事象（発現時期別）を、表 2.7.4.7-3（安全性解析対象集団）及び表 2.7.4.7-4（modified 安全性解析対象集団）に示す。また、中等症から重度の AD の青少年患者を対象とした KGAE 試験で 2%以上の発現割合で認められた有害事象（発現時期別）を、表 2.7.4.7-5 に示す。

表 2.7.4.2-10　いずれかのレブリキズマブ群で 1%以上の被験者に発現した有害事象

（AD Mono PC Weeks 16-52、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56、AD All LEB）

	AD Mono PC Weeks 16-52			AD Mono/TCS Weeks 0-52/56			AD All LEB		
	PBO	LEB 250mg Q2W	LEB 250mg Q4W	PBO	LEB 250mg Q2W Only	LEB 250mg Q2W/Q4W Only	Any LEB 250mg Q2W	Any LEB 250mg Q4W	Any LEB
Preferred Term	N = 60 PYE = 37.0 n (adj %) [adj IR[a]]	N = 113 PYE = 71.1 n (adj %) [adj IR[a]]	N = 118 PYE = 77.4 n (adj %) [adj IR[a]]	N = 352 PYE = 106.8 n (%) [IR[a]]	N = 844 PYE = 622.3 n (%) [IR[a]]	N = 147 PYE = 143.8 n (%) [IR[a]]	N = 1367 PYE = 1301.7 n (%) [IR[a]]	N = 245 PYE = 229.1 n (%) [IR[a]]	N = 1720 PYE = 1637.0 n (%) [IR[a]]
Patients with at least 1 TEAE	30 (50.0) [117.5]	56 (49.7) [121.1]	61 (51.7) [124.4]	194 (55.1) [286.9]	524 (62.1) [159.4]	93 (63.3) [119.7]	866 (63.4) [135.6]	129 (52.7) [94.1]	1106 (64.3) [137.9]
COVID-19	2 (3.3) [5.5]	3 (2.6) [4.2]	11 (9.4) [14.9]	5 (1.4) [4.7]	39 (4.6) [6.4]	13 (8.8) [9.3]	111 (8.1) [8.8]	22 (9.0) [10.1]	133 (7.7) [8.4]
上咽頭炎	3 (5.0) [8.3]	4 (3.5) [5.8]	9 (7.6) [12.2]	11 (3.1) [10.5]	55 (6.5) [9.2]	19 (12.9) [14.2]	116 (8.5) [9.4]	19 (7.8) [8.6]	157 (9.1) [10.2]
アトピー性皮膚炎	7 (11.7) [19.8]	5 (4.4) [7.2]	7 (5.9) [9.3]	73 (20.7) [79.4]	68 (8.1) [11.6]	10 (6.8) [7.2]	110 (8.0) [9.0]	14 (5.7) [6.3]	128 (7.4) [8.3]
アレルギー性結膜炎	2 (3.3) [5.5]	2 (1.8) [2.9]	7 (5.9) [9.4]	3 (0.9) [2.8]	42 (5.0) [7.0]	9 (6.1) [6.5]	54 (4.0) [4.3]	9 (3.7) [4.0]	70 (4.1) [4.4]
ワクチン接種合併症	2 (3.3) [5.4]	3 (2.7) [4.5]	3 (2.5) [3.9]	0	17 (2.0) [2.8]	3 (2.0) [2.1]	22 (1.6) [1.7]	3 (1.2) [1.3]	25 (1.5) [1.5]
毛包炎	0	3 (2.7) [4.4]	3 (2.5) [3.9]	4 (1.1) [3.8]	13 (1.5) [2.1]	4 (2.7) [2.8]	16 (1.2) [1.2]	4 (1.6) [1.8]	21 (1.2) [1.3]
頭痛	1 (1.6) [2.7]	1 (0.9) [1.5]	5 (4.2) [6.5]	10 (2.8) [9.5]	35 (4.1) [5.8]	10 (6.8) [7.3]	62 (4.5) [4.9]	8 (3.3) [3.6]	81 (4.7) [5.1]
結膜炎	3 (5.0) [8.4]	0	6 (5.0) [8.1]	7 (2.0) [6.6]	60 (7.1) [10.2]	18 (12.2) [13.6]	98 (7.2) [8.0]	9 (3.7) [4.0]	112 (6.5) [7.2]
口腔ヘルペス	1 (1.6) [2.7]	1 (0.9) [1.4]	4 (3.4) [5.2]	9 (2.6) [8.6]	21 (2.5) [3.4]	7 (4.8) [5.1]	45 (3.3) [3.5]	7 (2.9) [3.1]	50 (2.9) [3.1]

	AD Mono PC Weeks 16-52			AD Mono/TCS Weeks 0-52/56			AD All LEB		
	PBO	LEB 250mg Q2W	LEB 250mg Q4W	PBO	LEB 250mg Q2W Only	LEB 250mg Q2W/Q4W Only	Any LEB 250mg Q2W	Any LEB 250mg Q4W	Any LEB
Preferred Term	N = 60 PYE = 37.0 n (adj %) [adj IR[a]]	N = 113 PYE = 71.1 n (adj %) [adj IR[a]]	N = 118 PYE = 77.4 n (adj %) [adj IR[a]]	N = 352 PYE = 106.8 n (%) [IR[a]]	N = 844 PYE = 622.3 n (%) [IR[a]]	N = 147 PYE = 143.8 n (%) [IR[a]]	N = 1367 PYE = 1301.7 n (%) [IR[a]]	N = 245 PYE = 229.1 n (%) [IR[a]]	N = 1720 PYE = 1637.0 n (%) [IR[a]]
上気道感染	3 (5.1) [8.8]	2 (1.8) [2.9]	2 (1.7) [2.6]	6 (1.7) [5.7]	13 (1.5) [2.1]	3 (2.0) [2.1]	39 (2.9) [3.0]	9 (3.7) [4.0]	66 (3.8) [4.1]
背部痛	1 (1.7) [2.8]	2 (1.8) [3.0]	2 (1.7) [2.6]	2 (0.6) [1.9]	7 (0.8) [1.1]	3 (2.0) [2.1]	12 (0.9) [0.9]	2 (0.8) [0.9]	17 (1.0) [1.0]
ワクチン接種部位疼痛	0	2 (1.8) [3.0]	2 (1.7) [2.6]	1 (0.3) [0.9]	9 (1.1) [1.5]	2 (1.4) [1.4]	14 (1.0) [1.1]	2 (0.8) [0.9]	16 (0.9) [1.0]
食物アレルギー	0	1 (0.9) [1.5]	3 (2.5) [3.9]	1 (0.3) [0.9]	1 (0.1) [0.2]	3 (2.0) [2.1]	3 (0.2) [0.2]	3 (1.2) [1.3]	7 (0.4) [0.4]
ヘルペス性皮膚炎	0	1 (0.9) [1.4]	3 (2.5) [3.9]	2 (0.6) [1.9]	8 (0.9) [1.3]	3 (2.0) [2.1]	14 (1.0) [1.1]	4 (1.6) [1.8]	18 (1.0) [1.1]
ざ瘡	1 (1.6) [2.7]	1 (0.9) [1.5]	2 (1.7) [2.6]	3 (0.9) [2.8]	12 (1.4) [1.9]	2 (1.4) [1.4]	22 (1.6) [1.7]	2 (0.8) [0.9]	26 (1.5) [1.6]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9) [1.4]	2 (1.7) [2.6]	0	5 (0.6) [0.8]	2 (1.4) [1.4]	10 (0.7) [0.8]	3 (1.2) [1.3]	13 (0.8) [0.8]
挫傷	0	1 (0.9) [1.5]	2 (1.7) [2.7]	2 (0.6) [1.9]	4 (0.5) [0.6]	2 (1.4) [1.4]	5 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.9]	8 (0.5) [0.5]
紅斑	0	1 (0.9) [1.4]	2 (1.7) [2.6]	0	4 (0.5) [0.6]	2 (1.4) [1.4]	6 (0.4) [0.5]	2 (0.8) [0.9]	9 (0.5) [0.6]
靭帯捻挫	0	1 (0.9) [1.5]	2 (1.7) [2.6]	1 (0.3) [0.9]	6 (0.7) [1.0]	2 (1.4) [1.4]	10 (0.7) [0.8]	3 (1.2) [1.3]	14 (0.8) [0.9]
体重増加	0	1 (0.9) [1.4]	2 (1.7) [2.6]	0	3 (0.4) [0.5]	2 (1.4) [1.4]	3 (0.2) [0.2]	2 (0.8) [0.9]	5 (0.3) [0.3]
ドライアイ	0	1 (0.9)	1 (0.8)	2 (0.6)	17 (2.0)	2 (1.4)	19 (1.4)	1 (0.4)	25 (1.5)

	AD Mono PC Weeks 16-52			AD Mono/TCS Weeks 0-52/56			AD All LEB		
	PBO	LEB 250mg Q2W	LEB 250mg Q4W	PBO	LEB 250mg Q2W Only	LEB 250mg Q2W/Q4W Only	Any LEB 250mg Q2W	Any LEB 250mg Q4W	Any LEB
Preferred Term	N = 60 PYE = 37.0 n (adj %) [adj IR[a]]	N = 113 PYE = 71.1 n (adj %) [adj IR[a]]	N = 118 PYE = 77.4 n (adj %) [adj IR[a]]	N = 352 PYE = 106.8 n (%) [IR[a]]	N = 844 PYE = 622.3 n (%) [IR[a]]	N = 147 PYE = 143.8 n (%) [IR[a]]	N = 1367 PYE = 1301.7 n (%) [IR[a]]	N = 245 PYE = 229.1 n (%) [IR[a]]	N = 1720 PYE = 1637.0 n (%) [IR[a]]
		[1.4]	[1.3]	[1.9]	[2.8]	[1.4]	[1.5]	[0.4]	[1.5]
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.3) [0.9]	15 (1.8) [2.4]	0	17 (1.2) [1.3]	0	18 (1.0) [1.1]
高血圧	1 (1.6) [2.7]	2 (1.7) [2.8]	0	4 (1.1) [3.8]	13 (1.5) [2.1]	2 (1.4) [1.4]	26 (1.9) [2.0]	1 (0.4) [0.4]	31 (1.8) [1.9]
尿路感染	2 (3.4) [5.7]	0	1 (0.9) [1.3]	1 (0.3) [0.9]	13 (1.5) [2.1]	1 (0.7) [0.7]	27 (2.0) [2.1]	3 (1.2) [1.3]	32 (1.9) [2.0]
喘息	0	0	1 (0.8) [1.3]	1 (0.3) [0.9]	12 (1.4) [1.9]	2 (1.4) [1.4]	15 (1.1) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	21 (1.2) [1.3]
関節痛	0	1 (0.9) [1.5]	0	1 (0.3) [0.9]	11 (1.3) [1.8]	1 (0.7) [0.7]	19 (1.4) [1.5]	4 (1.6) [1.8]	27 (1.6) [1.7]
そう痒症	0	1 (0.9) [1.5]	1 (0.9) [1.3]	7 (2.0) [6.6]	10 (1.2) [1.6]	3 (2.0) [2.1]	20 (1.5) [1.6]	3 (1.2) [1.3]	33 (1.9) [2.0]
注射部位反応	0	0	0	1 (0.3) [0.9]	12 (1.4) [1.9]	1 (0.7) [0.7]	18 (1.3) [1.4]	1 (0.4) [0.4]	20 (1.2) [1.2]
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.3) [0.9]	10 (1.2) [1.6]	0	11 (0.8) [0.9]	0	14 (0.8) [0.9]
眼そう痒症	0	0	1 (0.8) [1.3]	0	9 (1.1) [1.5]	1 (0.7) [0.7]	11 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.3]	16 (0.9) [1.0]
疲労	1 (1.7) [2.8]	0	0	3 (0.9) [2.8]	8 (0.9) [1.3]	2 (1.4) [1.4]	18 (1.3) [1.4]	5 (2.0) [2.2]	25 (1.5) [1.5]
眼瞼炎	0	1 (0.9) [1.4]	0	1 (0.3) [0.9]	7 (0.8) [1.1]	3 (2.0) [2.1]	10 (0.7) [0.8]	0	11 (0.6) [0.7]
腹痛	0	1 (0.9) [1.4]	1 (0.8) [1.3]	0	4 (0.5) [0.6]	3 (2.0) [2.1]	14 (1.0) [1.1]	1 (0.4) [0.4]	17 (1.0) [1.0]

	AD Mono PC Weeks 16-52			AD Mono/TCS Weeks 0-52/56			AD All LEB		
	PBO	LEB 250mg Q2W	LEB 250mg Q4W	PBO	LEB 250mg Q2W Only	LEB 250mg Q2W/Q4W Only	Any LEB 250mg Q2W	Any LEB 250mg Q4W	Any LEB
Preferred Term	N = 60 PYE = 37.0 n (adj %) [adj IR[a]]	N = 113 PYE = 71.1 n (adj %) [adj IR[a]]	N = 118 PYE = 77.4 n (adj %) [adj IR[a]]	N = 352 PYE = 106.8 n (%) [IR[a]]	N = 844 PYE = 622.3 n (%) [IR[a]]	N = 147 PYE = 143.8 n (%) [IR[a]]	N = 1367 PYE = 1301.7 n (%) [IR[a]]	N = 245 PYE = 229.1 n (%) [IR[a]]	N = 1720 PYE = 1637.0 n (%) [IR[a]]
不安	2 (3.3) [5.6]	1 (0.9) [1.4]	1 (0.8) [1.3]	3 (0.9) [2.8]	4 (0.5) [0.6]	3 (2.0) [2.1]	14 (1.0) [1.1]	2 (0.8) [0.9]	23 (1.3) [1.4]
咳嗽	0	0	2 (1.7) [2.6]	1 (0.3) [0.9]	4 (0.5) [0.6]	3 (2.0) [2.1]	19 (1.4) [1.5]	2 (0.8) [0.9]	27 (1.6) [1.7]
下痢	2 (3.3) [5.5]	0	0	1 (0.3) [0.9]	7 (0.8) [1.1]	0	18 (1.3) [1.4]	4 (1.6) [1.8]	29 (1.7) [1.8]
悪心	1 (1.6) [2.7]	0	0	2 (0.6) [1.9]	7 (0.8) [1.1]	1 (0.7) [0.7]	18 (1.3) [1.4]	1 (0.4) [0.4]	21 (1.2) [1.3]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6) [2.6]	0	1 (0.9) [1.3]	0	4 (0.5) [0.6]	1 (0.7) [0.7]	16 (1.2) [1.2]	3 (1.2) [1.3]	21 (1.2) [1.3]
好酸球増加症	0	0	0	2 (0.6) [1.9]	8 (0.9) [1.3]	0	17 (1.2) [1.3]	0	20 (1.2) [1.2]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; COVID-19 = coronavirus disease 2019; IR = incidence rate; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the safety analysis set; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; PY = patient-years; PYE = patient-years of exposure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Events per 100 PY.

2.7.4.2.1.2.3 比較的よく見られる有害事象の結論

KGAL 試験の導入期に比較的よく見られる TEAE の発現割合には、レブリキズマブ（Q2W 及び Q4W）+TCS 群とプラセボ+TCS 群で同様の傾向が認められた。

アレルギー性結膜炎及び結膜炎の発現割合が、プラセボ+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群で高かった。アレルギー性結膜炎及び結膜炎の結果の詳細は、第 2.7.4.4.2.1 項に示す。KGAL 試験での全投与期間（導入期+維持期）を通して、発熱及びアレルギー性結膜炎が 20%以上の被験者に発現した。ほとんどの発熱は治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。また、多くの発熱が COVID-19 ワクチン投与直後に発生しており、レブリキズマブ投与との時間的関係性はないと考える。

海外併合解析の導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）にいずれかのレブリキズマブ群で 1%以上の被験者に認められた TEAE は、レブリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった。レブリキズマブ群では結膜炎の発現割合がより高かった。AD ALL LEB の比較的よく見られる TEAE の発現率は、COVID-19 を除き、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群と同程度であった。曝露期間の延長に伴う COVID-19 の発現率の上昇は予期されたものではなかったが、パンデミックの期間中に試験を実施していたこと、デルタ変異株が拡大したこと、及びパンデミックが継続したことによる可能性がある。

KGAL 試験及び海外併合解析の比較的よく見られる TEAE を比較した結果、アレルギー性結膜炎及び結膜炎の発現割合が海外併合解析より KGAL 試験で高い傾向が見られたが（第 2.7.4.4.2.1 項）、全体として日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 器官別有害事象の解析

特定の臓器系へのすべての影響を総合的に評価した場合にのみ明らかとなる TEAE について、SOC を用いて解析した。SOC 内の PT 別の TEAE の発現割合を示しているが、発現率は示していない。

2.7.4.2.1.3.1 国内個別試験（KGAL 試験）

導入期

導入期にいずれかの投与群で 2%以上の発現割合で認められた SOC ごとの TEAE（PT）は、表 2.7.6.12.2-45 に示す。

プラセボ+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群で発現割合が高かった TEAE（SOC）は、以下のとおりであった。

- 一般・全身障害および投与部位の状態（主に発熱［PT］による）
  - Q2W+TCS 群：28.5%、プラセボ+TCS 群：22.0%
- 眼障害（主にアレルギー性結膜炎［PT］による）
  - Q2W+TCS 群：24.4%、プラセボ+TCS 群：9.8%
- 筋骨格系および結合組織障害
  - Q2W+TCS 群：12.2%、プラセボ+TCS 群：4.9%
- 胃腸障害

・ Q2W+TCS 群：8.1%、プラセボ+TCS 群：6.1%

- 呼吸器、胸郭および縦隔障害
  ・ Q2W+TCS 群：8.1%、プラセボ+TCS 群：0%
- 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（主に皮膚乳頭腫［PT］による）
  ・ Q2W+TCS 群：2.4%、プラセボ+TCS 群：1.2%

プラセボ+TCS 群と比較して Q4W+TCS 群で発現割合が高かった TEAE（SOC）は、以下のとおりであった。

- 眼障害（主にアレルギー性結膜炎［PT］による）
  ・ Q4W+TCS 群：14.8%、プラセボ+TCS 群：9.8%
- 皮膚および皮下組織障害
  ・ Q4W+TCS 群：12.3%、プラセボ+TCS 群：11.0%
- 胃腸障害
  ・ Q4W+TCS 群：8.6%、プラセボ+TCS 群：6.1%
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害
  ・ Q4W+TCS 群：3.7%、プラセボ+TCS 群：0%
- 代謝および栄養障害
  ・ Q4W+TCS 群：3.7%、プラセボ+TCS 群：2.4%
- 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）
  ・ Q4W+TCS 群：2.5%、プラセボ+TCS 群：1.2%

Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群の TEAE（SOC）の発現割合は、以下の TEAE（SOC）を除いて同程度であった。以下の TEAE（SOC）の発現割合は、Q4W+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群で高かった。

- 感染症および寄生虫症
  ・ Q2W+TCS 群：30.1%、Q4W+TCS 群：25.9%
- 一般・全身障害および投与部位の状態（主に発熱［PT］による）
  ・ Q2W+TCS 群：28.5%、Q4W+TCS 群：19.8%
- 眼障害（主にアレルギー性結膜炎［PT］による）
  ・ Q2W+TCS 群：24.4%、Q4W+TCS 群：14.8%
- 筋骨格系および結合組織障害
  ・ Q2W+TCS 群：12.2%、Q4W+TCS 群：4.9%
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害
  ・ Q2W+TCS 群：8.1%、Q4W+TCS 群：3.7%
- 傷害、中毒および処置合併症

・ Q2W+TCS 群：4.9%、Q4W+TCS 群：2.5%

- 臨床検査
  ・ Q2W+TCS 群：3.3%、Q4W+TCS 群：1.2%

以下の TEAE（SOC）の発現割合は、Q2W+TCS 群と比較して Q4W+TCS 群で高かった。

- 皮膚および皮下組織障害
  ・ Q4W+TCS 群：12.3%、Q2W+TCS 群：6.5%
- 代謝および栄養障害
  ・ Q4W+TCS 群：3.7%、Q2W+TCS 群：1.6%

維持期

維持期にいずれかの投与群で 5%以上の発現割合で認められた SOC ごとの TEAE（PT）は、表 2.7.6.12.2-53 に示す。

以下の SOC の発現割合は、Q2W/Q2W+TCS 群で、Q4W/Q4W+TCS 群及び Q2W/Q4W+TCS 群と比較して高かった。

- 一般・全身障害および投与部位の状態（主に発熱［PT］による）
  ・ Q2W/Q2W+TCS 群：34.4%、Q2W/Q4W+TCS 群：21.2%、Q4W/Q4W+TCS 群：23.7%
- 傷害、中毒および処置合併症
  ・ Q2W/Q2W+TCS 群：18.8%、Q2W/Q4W+TCS 群：12.1%、Q4W/Q4W+TCS 群：15.8%
- 筋骨格系および結合組織障害
  ・ Q2W/Q2W+TCS 群：18.8%、Q2W/Q4W+TCS 群：15.2%、Q4W/Q4W+TCS 群：13.2%
- 眼障害
  ・ Q2W/Q2W+TCS 群：18.8%、Q2W/Q4W+TCS 群：6.1%、Q4W/Q4W+TCS 群：13.2%

以下の SOC の発現割合は、Q4W/Q4W+TCS 群で最も高かった。

- 感染症および寄生虫症（主に COVID-19［PT］による）
  ・ Q2W/Q2W+TCS 群：37.5%、Q2W/Q4W+TCS 群：27.3%、Q4W/Q4W+TCS 群：47.4%

全投与期間（導入期+維持期）

全投与期間（導入期+維持期）にレブリキズマブ投与群で認められた SOC ごとの TEAE（PT）は、KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.152 に示す。

全レブリキズマブ群では、以下の SOC の発現割合が高かった。

- 感染症および寄生虫症
- 一般・全身障害および投与部位の状態（主に発熱［PT］による）
- 眼障害（主にアレルギー性結膜炎［PT］による）
- 皮膚および皮下組織障害（主にざ瘡［PT］による）
- 筋骨格系および結合組織障害

2.7.4.2.1.3.2 海外併合解析

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で発現割合が高かった TEAE（SOC）は、以下のとおりであった（CSS Appendix［第 5.3.5.3.3 項］Table APP.2.7.4.7.52）。

- 感染症および寄生虫症（主に結膜炎［PT］及び上咽頭炎［PT］による）
  - Q2W 群：21.2%、プラセボ群：18.9%
- 眼障害（主にアレルギー性結膜炎［PT］及びドライアイ［PT］による）
  - Q2W 群：6.6%、プラセボ群：4.4%
- 神経系障害
  - Q2W 群：6.3%、プラセボ群：4.6%
- 一般・全身障害および投与部位の状態
  - Q2W 群：5.1%、プラセボ群：3.9%

SOC の発現割合は、以下の SOC を除き、レブリキズマブ群及びプラセボ群で同程度であった。

- 皮膚および皮下組織障害
  - 皮膚および皮下組織障害（SOC）の発現割合は、レブリキズマブ群（12.2%）と比較してプラセボ群（23.8%）で高く、主にアトピー性皮膚炎（PT）（増悪）によるものであった。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

AD Mono PC Weeks 0-16 及び AD TCS PC Weeks 0-16 での TEAE の完全な要約を SOC ごとに CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.53 及び KGAD 試験治験総括報告書 Table KGAD.8.41 に示す。

上記に加え、レブリキズマブ+TCS 群ではプラセボ+TCS 群と比較して、以下の TEAE（SOC）の発現割合が高かった。これらの差はレブリキズマブ単独投与では認められなかった。

プラセボ+TCS 群と比較してレブリキズマブ+TCS 群で最も発現割合が高かった TEAE（SOC）は以下のとおりであった。

- 傷害、中毒および処置合併症
  - Q2W 群：6.9%、プラセボ群：発現なし
- 胃腸障害
  - Q2W 群：3.4%、プラセボ群：発現なし
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害
  - Q2W 群：2.8%、プラセボ群：発現なし

レブリキズマブ+TCS 群では、プラセボ+TCS 群と比較して、SOC 内の一部の TEAE の発現割合が高かったものの、本解析の被験者数は少なく、事象数が相対的に少ないことから、差の解釈には注意が必要である。「傷害、中毒および処置合併症」の SOC 内で、2 例以上に認められた PT は転倒のみであった。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

AD Mono PC Weeks 16-52 の SOC 内の PT 別の TEAE の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.54 に示す。

SOC 別の TEAE の発現割合は、Q2W 群とプラセボ群で同程度であった。

以下の SOC の発現割合は、プラセボ群と比較して、Q4W 群で高かった。

- 感染症および寄生虫症
  - Q4W 群：30.5%、プラセボ群：20.1%
- 眼障害（主にアレルギー性結膜炎［PT］による）
  - Q4W 群：9.3%、プラセボ群：5.0%
- 神経系障害（主に頭痛［PT］による）
  - Q4W 群：7.6%、プラセボ群：3.3%
- 筋骨格系および結合組織障害（主に背部痛 2 件による）
  - Q4W 群：3.4%、プラセボ群：1.7%

Q2W 群及び Q4W 群の SOC の発現割合は、Q2W 群と比較して Q4W 群で発現割合が高かった以下の SOC を除いて、同程度であった。

- 神経系障害（主に頭痛［PT］による）
  - Q4W 群：7.6%、Q2W 群：0.9%

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 での SOC 内の PT 別の TEAE の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.55 に示す。

以下の SOC の発現割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群と比較して、52/56 週時のレブリキズマブ群で高かった。これはレブリキズマブへの長期曝露を考慮すると、予測の範囲内であった。

これらの SOC の発現割合は以下のとおりであった。

- 感染症および寄生虫症
  - Q2W 群：30.1%
  - Q2W/Q4W 群：44.9%
  - プラセボ群：19.0%
- 眼障害
  - Q2W 群：11.5%
  - Q2W/Q4W 群：12.9%
  - プラセボ群：4.5%
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害
  - Q2W 群：6.6%
  - Q2W/Q4W 群：6.1%
  - プラセボ群：2.6%

- 筋骨格系および結合組織障害
  - Q2W 群：6.0%
  - Q2W/Q4W 群：5.4%
  - プラセボ群：3.4%

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB の SOC 内の PT 別の TEAE の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.56 に示す。SOC 内の PT 別の TEAE の発現割合を示しており、発現率は示していない。

以下の SOC の発現割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群と比較して、全レブリキズマブ群で高かった。これはレブリキズマブへの長期曝露を考慮すると、予測の範囲内であった。

これらの SOC の発現割合は以下のとおりであった。

- 感染症および寄生虫症
  - 全レブリキズマブ群：35.8%
    - 全 Q2W 群：34.8%
    - 全 Q4W 群：32.2%
- 眼障害
  - 全レブリキズマブ群：9.9%
    - 全 Q2W 群：9.7%
    - 全 Q4W 群：8.2%
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害
  - 全レブリキズマブ群：7.8%
    - 全 Q2W 群：7.8%
    - 全 Q4W 群：3.7%
- 筋骨格系および結合組織障害
  - 全レブリキズマブ群：6.4%
    - 全 Q2W 群：5.6%
    - 全 Q4W 群：5.3%
- 臨床検査
  - 全レブリキズマブ群：5.2%
    - 全 Q2W 群：4.6%
    - 全 Q4W 群：6.1%

2.7.4.2.1.3.3 器官別有害事象の解析の結論

KGAL 試験及び海外併合試験で発現した TEAE をそれぞれ SOC ごとにまとめて評価した結果、全体としてレブリキズマブ投与時に特に注意を要する SOC は認められなかった。

2.7.4.2.1.4　クラスター別有害事象の解析（注目すべき有害事象を除く）

TEAE が認められた被験者の割合は、事前に定義された有害事象のクラスター内の MedDRA PT を用いて投与群ごとに要約した。有害事象のクラスターは、AD 臨床開発プログラムの被験者から盲検化のうえ報告された MedDRA PT を医学レビューにより定義した。本質的に同義であり、同じ臨床概念の PT をクラスターとしてグループ化した。

本項では、注目すべき有害事象の項（第 2.7.4.4.2 項）では特に説明していないクラスター別の TEAE について説明する。

有害事象を以下のクラスターに分類した。

有害事象のクラスター	クラスターに含まれる MedDRA HLT 及び PT[a]
上気道感染	• 上気道感染（HLT） • ウイルス性上気道感染 • ウイルス性扁桃炎 • 細菌性扁桃炎 • レンサ球菌性咽頭炎
白癬	• 白癬感染（HLT）
脱毛症	• 脱毛症 • 円形脱毛症 • びまん性脱毛症
皮疹	• 紅斑 • 皮膚炎 • 発疹 • 紅斑性皮疹 • 丘疹性皮疹 • 接触皮膚炎 • 異汗性湿疹
乾癬	• 乾癬状態（HLT）
高血圧	• 高血圧 • 高血圧クリーゼ • 血圧上昇
血小板増加症	• 血小板増加症 • 血小板数増加
好中球減少症	• 好中球減少症 • 好中球数減少
リンパ球減少症	• リンパ球減少症 • リンパ球数減少 • リンパ球百分率減少
血小板減少症	• 血小板減少症 • 免疫性血小板減少症 • 血小板数減少
好中球増加症	• 好中球数増加 • 好中球増加症
高カリウム血症	• 血中カリウム増加 • 高カリウム血症
低カリウム血症	• 血中カリウム減少 • 低カリウム血症
筋骨格異常	• 関節障害（HLGT）

Abbreviations: HLGT = high level group term; HLT = high level term; PT = preferred term.

[a] 特に断りのない限り、事象名は PT とする。

注目すべき有害事象の項（第 2.7.4.4.2 項）では、以下のクラスター別の TEAE について説明する。

- 注射部位反応
- 悪性腫瘍
- 結膜炎及び角膜炎
- アトピー性皮膚炎（増悪）

2.7.4.2.1.4.1　国内個別試験（KGAL 試験）

KGAL 試験では、第 2.7.4.2.1.4 項で定義したクラスター解析は実施しなかった。

2.7.4.2.1.4.2　海外併合解析

CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Section 2.7.4.7.4.7 にすべての解析セットの完全な要約を示す。注目すべき有害事象は本項から除外し、第 2.7.4.4.2 項の各項で説明する。

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

いずれのクラスターでも、TEAE の発現割合はレブリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4.2-11）。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

いずれのクラスターでも、レブリキズマブ単独投与群及びレブリキズマブ+TCS 群と各プラセボ群との間に、臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4.2-11　いずれかのレブリキズマブ群で 1%以上の被験者に認められた
クラスターごとの TEAE の概要
（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		**AD Mono PC Weeks 0-16**		**AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)**	
	PBO	**LEB 250mg Q2W**	**PBO**	**LEB 250mg Q2W**	**PBO+TCS**	**LEB 250mg Q2W+TCS**
Event Cluster Preferred Term	**N = 404 n (adj %)**	**N = 783 n (adj %)**	**N = 338 n (adj %)**	**N = 638 n (adj %)**	**N = 66 n (%)**	**N = 145 n (%)**
上気道感染クラスター	27 (6.6)	43 (5.6)	22 (6.4)	38 (6.0)	5 (7.6)	5 (3.4)
上咽頭炎	13 (3.2)	34 (4.4)	9 (2.6)	31 (4.9)	4 (6.1)	3 (2.1)
皮疹クラスター	8 (1.9)	12 (1.6)	8 (2.4)	10 (1.6)	0	2 (1.4)
筋骨格異常クラスター	4 (0.9)	7 (0.9)	4 (1.1)	7 (1.1)	0	0

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)	
	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO+TCS	LEB 250mg Q2W+TCS
Event Cluster Preferred Term	**N = 404 n (adj %)**	**N = 783 n (adj %)**	**N = 338 n (adj %)**	**N = 638 n (adj %)**	**N = 66 n (%)**	**N = 145 n (%)**
高血圧クラスター	8 (2.0)	11 (1.4)	6 (1.8)	6 (0.9)	2 (3.0)	5 (3.4)
高血圧	4 (1.0)	9 (1.1)	3 (0.9)	5 (0.8)	1 (1.5)	4 (2.8)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = adjusted percentage; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the safety analysis set; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

皮疹及び白癬のクラスターの発現割合は、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で数値的に高かったが、被験者数が少ないため解釈には限界がある。（表 2.7.4.2-12）。

白癬クラスター内の事象の発現割合は、Q4W 群と比較して Q2W 群で高かった（表 2.7.4.2-12）。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 の Q2W 群及び Q2W/Q4W 群での上気道感染クラスター内の事象の発現割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（5.6%）と比較して高かった（表 2.7.4.2-12）。他のクラスターの発現割合は、導入期の Q2W 群と同程度であった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

クラスターの発現割合を表 2.7.4.2-12 に示す。以下のクラスターの発現割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（5.6%）と比較して AD All LEB で高かった。

- 上気道感染クラスター
- 筋骨格異常クラスター

表 2.7.4.2-12　レブリキズマブ群で 1%以上の被験者に認められたクラスターごとの TEAE の概要

（AD Mono PC Weeks 16-52、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56、AD All LEB）

	AD Mono PC Weeks 16-52			AD Mono/TCS Weeks 0-52/56			AD All LEB		
	PBO (LEB Withdrawal)	LEB 250mg Q4W	LEB 250mg Q2W	PBO	LEB 250mg Q2W Only	LEB 250mg Q2W/Q4W Only	Any LEB 250mg Q2W	Any LEB 250mg Q4W	Any LEB
Event Cluster Preferred Term	**N = 60** **n (adj %)**	**N = 118** **n (adj %)**	**N = 113** **n (adj%)**	**N = 352** **n (%)**	**N = 844** **n (%)**	**N = 147** **n (%)**	**N = 1367** **n (%)**	**N = 245** **n (%)**	**N = 1720** **n (%)**
上気道感染（URTI）クラスター	6 (10.1)	13 (11.1)	7 (6.2)	22 (6.3)	77 (9.1)	24 (16.3)	178 (13.0)	34 (13.9)	259 (15.1)
上咽頭炎	3 (5.0)	9 (7.7)	4 (3.5)	11 (3.1)	55 (6.5)	19 (12.9)	116 (8.5)	19 (7.8)	157 (9.1)
上気道感染	3 (5.1)	2 (1.7)	2 (1.8)	6 (1.7)	13 (1.5)	3 (2.0)	39 (2.9)	9 (3.7)	66 (3.8)
副鼻腔炎	0	2 (1.7)	0	0	1 (0.1)	2 (1.4)	10 (0.7)	4 (1.6)	15 (0.9)
皮疹クラスター	0	4 (3.4)	1 (0.9)	7 (2.0)	14 (1.7)	5 (3.4)	27 (2.0)	9 (3.7)	42 (2.4)
紅斑	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	4 (0.5)	2 (1.4)	6 (0.4)	2 (0.8)	9 (0.5)
発疹	0	1 (0.8)	0	0	3 (0.4)	1 (0.7)	3 (0.2)	3 (1.2)	6 (0.3)
白癬クラスター	0	1 (0.8)	2 (1.8)	1 (0.3)	7 (0.8)	2 (1.4)	11 (0.8)	2 (0.8)	13 (0.8)
高血圧クラスター	1 (1.6)	0	2 (1.7)	7 (2.0)	16 (1.9)	2 (1.4)	30 (2.2)	1 (0.4)	36 (2.1)
高血圧	1 (1.6)	0	2 (1.7)	4 (1.1)	13 (1.5)	2 (1.4)	26 (1.9)	1 (0.4)	31 (1.8)
筋骨格異常クラスター	0	1 (0.9)	1(0.9)	2 (0.6)	17 (2.0)	2 (1.4)	31 (2.3)	6 (2.4)	41 (2.4)
関節痛	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	11 (1.3)	1 (0.7)	19 (1.4)	4 (1.6)	27 (1.6)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = adjusted percentage; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the safety analysis set; PBO = placebo-controlled; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.2.1.4.3 クラスター別有害事象の解析（注目すべき有害事象を除く）の結論

海外併合解析の導入期では、レブリキズマブ群とプラセボ群でクラスター別の TEAE に臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.4.2.1.5 最悪重症度で評価した有害事象

AD を対象としたレブリキズマブの臨床試験では、有害事象の重症度は治験担当医師の医学的判断に基づき決定した。重症度の分類は治験実施計画書で規定したとおりである。

- 軽度：容易に我慢でき、不快さがわずかであり日常生活に支障がない程度の有害事象
- 中等度：不快感のため日常生活に支障を来す程度の有害事象
- 高度：通常の日常生活が営めない程度の有害事象

2.7.4.2.1.5.1 国内個別試験（KGAL 試験）

導入期

高度の TEAE が認められた被験者の割合は、プラセボ+TCS 群（2.4%）と比較して、Q4W+TCS 群（0%）及び Q2W+TCS 群（0.8%）で低かった。

Q2W+TCS 群で以下の高度の TEAE が各 1 件認められた。

- 脳梗塞
- 構音障害

プラセボ+TCS 群で以下の高度の TEAE が各 1 件認められた。

- COVID-19
- アトピー性皮膚炎（増悪）

KGAL 試験での最悪重症度で評価した導入期の有害事象の要約を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.108 に示す。

維持期

Q4W/Q4W+TCS 群で高度のアナフィラキシー反応が 1 件認められた。

KGAL 試験での最悪重症度で評価した維持期の有害事象の要約を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.139 に示す。

2.7.4.2.1.5.2 海外併合解析

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.63、Table APP.2.7.4.7.64、及び KGAD 試験治験総括報告書 Table KGAD.8.43 に、AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16 の完全な要約を示す。

TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。

高度の TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は、Q2W 群で 2.3%、プラセボ群で 4.4%であった。高度の TEAE が認められた PT で、レブリキズマブ群の被験者は 2 例以下であった。レブリキズマブ群の 2 例の被験者で認められた高度の TEAE は、以下のとおりであった。

- アトピー性皮膚炎（増悪）（0.3%）
- 関節痛（0.3%）
- 剥脱性皮膚炎（0.3%）
- 腹痛（0.3%）

プラセボ群で最も多く認められた高度の TEAE はアトピー性皮膚炎（増悪）（1.3%）であった。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。高度の事象では、投与群間で差は認められなかった。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

維持期に認められた高度の TEAE の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.65 に示す。

ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。被験者数が少なく発現割合も低かったが、高度の TEAE が認められた被験者の例数及び割合は、Q4W 群（6 例［5.1%］）及び Q2W 群（4 例［3.5%］）では、プラセボ群（0%）と比較して高かった。特定の PT で高度の TEAE が認められたレブリキズマブ群の被験者は 1 例以下であった。

Q2W 群で以下の高度の TEAE が各 1 件認められた。

- 背部痛
- 高血圧
- 春季カタル
- 不安
- 上腕骨骨折

Q4W 群で以下の高度の TEAE が各 1 件認められた。

- 食物アレルギー
- 坐骨神経痛
- 腺筋症
- 胆嚢炎
- 眼瞼浮腫
- 身体症状症

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

重症度別の TEAE の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.66 に示す。

ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。

高度の TEAE が 1 件以上認められた被験者の割合は低く、上昇することはなかった。しかし、52/56 週時までの発現割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（2.3%）と比較して両レブリキズマブ群で数値的に高かった。これはレブリキズマブへの長期曝露を考慮すると予測の範囲内であった。

52/56 週時までの高度の TEAE の発現割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：3.8%
- Q2W/Q4W 群：5.4%
- プラセボ群：4.3%

レブリキズマブ群と比較してプラセボ群でより多く認められた高度のアトピー性皮膚炎（増悪）を除き、ほとんどの高度の TEAE は各 1 例に認められた。高度のアトピー性皮膚炎（増悪）が認められた被験者の割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：0.8%
- Q2W/Q4W 群：0 件
- プラセボ群：1.4%

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

重症度別の TEAE の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.67 に示す。

ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。

全レブリキズマブ群で高度の TEAE が 1 件以上認められた被験者の割合（5.3%）は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（2.3%）よりも数値的に高かった。これはレブリキズマブへの長期曝露を考慮すると予測の範囲内であった。

高度の TEAE の発現割合は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：5.3%
  - 全 Q2W 群：4.6%
  - 全 Q4W 群：3.7%

2.7.4.2.1.5.3 最悪重症度で評価した有害事象の結論

KGAL 試験及び海外併合解析で認められたほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。

2.7.4.2.1.6 死亡

2.7.4.2.1.6.1 国内個別試験（KGAL 試験）

KGAL 試験では死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.2 海外併合解析

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

KGAC 試験の 16 週間の導入期間中にプラセボ群の 1 例で心筋梗塞による死亡が認められた。また、Q2W 群で 3 例の死亡が認められた。

- KGAC 試験（エスケープ維持期）：膵癌
- 長期継続試験である KGAA 試験（KGAD 試験からの移行後）：自然死
- 非盲検試験である KGAE 試験：心停止

以下に、AD を対象としたレブリキズマブの臨床開発プログラムでの死亡の詳細を示す。

心筋梗塞を発現した 1 例

KGAC 試験の 5[redacted] 歳の[redacted]被験者は、境界域高血圧、高脂血症、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の既往歴を有していた。本被験者は、導入期間中、8 日目に心筋梗塞で死亡したことが治験担当医師により報告された。本被験者はプラセボ群であり、1 日目に初回投与の 1 回のみ投与を受けた。本被験者は、事象発現前に徴候及び症状のない致死的な心臓発作を発現した。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

遠隔転移を伴う膵癌、肝転移、骨転移を発現した 1 例

KGAC 試験の 7[redacted] 歳の[redacted]被験者は、高血圧、高コレステロール血症、及び[redacted]アレルギーの既往歴を有していた。本被験者は、エスケープ維持期に肝臓及び骨への転移の所見を有する膵癌で死亡したことが治験担当医師により報告された。本被験者は 1 日目に Q2W 群に無作為化され、引き続き維持期にレブリキズマブ 250 mg Q2W の投与を受けた。本被験者は 309 日目にレブリキズマブの最終投与を受けた。非重篤な体重減少が 281 日目に認められ、被験者は評価のため入院し、310 日目に転移性膵癌と診断された。本被験者は退院し、337 日目に死亡した。本被験者は、BMI 高値、人種／民族、及び飲酒を含むリスク因子を有していた。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

自然死した 1 例

KGAD 試験の 5[redacted] 歳の[redacted]被験者は、1 日目に Q2W 群に無作為化され、Q2W 投与を受けた。115 日目、本被験者は長期継続試験の KGAA 試験に移行した。KGAA 試験で、462 日目に本被験者が自然死したことが治験担当医師により報告された。本被験者は、高血圧、心臓アブレーション、AD、不眠症、及び胃食道逆流性疾患の既往歴を有していた。実施医療機関が来院しなかった被験者に連絡しようとしたときに、隣人から本事象が報告された。剖検は行われず、死亡診断書も入手できなかった。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

心停止を認めた 1 例

非盲検試験の KGAE 試験の 1[redacted] 歳の[redacted]被験者は、155 日目に心停止で死亡したことが治験担当医師により報告された。本被験者は 1 日目に Q2W 群に割り付けられた。本被験者には、[redacted]後の[redacted]、治療後の[redacted]、[redacted]、[redacted]、高度の[redacted]アレルギー、胸部検査結果に基づく[redacted]、並びに[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]に対する感受性を伴う季節性アレルギー性鼻炎の既往歴があった。心疾患の既往歴はなかった。本被験者には心疾患の徴候や症状はなく、発見時には床に倒れており反応がなかった。本被験者は、病院の救急救命室へ搬送され死亡が確認された。本被験者は、病院の救急救命室でスクリーニングの一環として実施した検査で COVID-19 の陽性反応を示した。本被験者はそれまで陽性となったことはなく、過去に症状は報告されておらず、症状のある又は陽性反応を示した濃厚接触者はいなかった。治験担当医師は、心停止の原因は COVID-19 である可能性が高いと報告した。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。治験担当医師によると、救急救命室の記録による死因は心停止及び COVID-19 陽性であった。家族は更なる評価を追求しないことを選択し、剖検は実施しなかった。追加情報はない。[redacted]は、主要な心臓及び染色体の異常を含む様々な異常と関連している（Mayer et al. 1980）。

2.7.4.2.1.6.3 死亡の結論

KGAL 試験では死亡は認められず、全体として AD を対象としたレブリキズマブの臨床開発プログラムでの死亡はわずかであった。

レブリキズマブ群で死亡に至った有害事象に何らかの傾向は認められず、すべての死亡は試験中の異なるタイミングで発生した。いずれの症例も、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.7.1 国内個別試験（KGAL 試験）

導入期

導入期の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-13 に示す。

重篤な有害事象は、Q2W+TCS 群で 1 例（0.8%）、プラセボ+TCS 群で 2 例（2.4%）に認められた。 Q4W 群+TCS 群では、重篤な有害事象は認められなかった。いずれの投与群も重篤な有害事象の発現割合は低かった。

表 2.7.4.2-13 重篤な有害事象（導入期）（安全性解析対象集団）（KGAL 試験）

SAEs by SOC and PT	PBO + TCS (N = 82) n (%)	LEB 250 mg Q4W +TCS (N = 81) n (%)	LEB 250 mg Q2W +TCS (N = 123) n (%)
Participants with ≥1 SAE	2 (2.4)	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	**2 (2.4)**	**0**	**0**
COVID-19	*1 (1.2)*	*0*	*0*
カンピロバクター胃腸炎	*1 (1.2)*	*0*	*0*
神経系障害	**0**	**0**	**1 (0.8)**

SAEs by SOC and PT	PBO + TCS (N = 82) n (%)	LEB 250 mg Q4W +TCS (N = 81) n (%)	LEB 250 mg Q2W +TCS (N = 123) n (%)
脳梗塞	*0*	*0*	*1 (0.8)*

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; LEB = lebrikizumab; PBO = placebo; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PT = Preferred Term; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; SOC = System Organ Class; TCS = topical corticosteroids.

第 2.7.4.4.2 項で説明していない、導入期のレブリキズマブ群で発現した重篤な有害事象の詳細を以下に示す。

脳梗塞を発現した 1 例

KGAL 試験の 4[redacted] 歳の[redacted]被験者で、初回投与から 16 日後に、高度かつ重篤な脳梗塞が発現した。関連する既往歴の報告はなかった。関連する疾患として、高血圧及びメニエール病を合併していた。アルコール（[redacted]mL/日）を飲用していたが、タバコの摂取歴はなかった。アトピー性皮膚炎の治療のため、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]（いずれも経口投与）の服用歴があった。

本被験者は 1 日目に Q2W+TCS 群に無作為化された。15 日目、重篤な有害事象の発現前の最後の治験薬投与を受けた。16 日目に MRI を実施し、高度かつ重篤な脳梗塞（多発性脳梗塞）と診断され入院した。また、同日に高度の構音障害も発現した。45 日目、重篤な脳梗塞及び構音障害は回復し、同日に退院した。50 日目に重篤な脳梗塞のため治験薬投与中止と判断され、120 日目に試験を完了した。脳梗塞は、治験担当医師により、治験薬との因果関係はないと判断された。

維持期

維持期の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-14 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は低く、Q2W/Q2W+TCS 群で 1 例（3.1%）、Q4W/Q4W+TCS 群で 1 例（2.6%）に認められた。Q2W/Q4W 群+TCS 群では、重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象（維持期）（維持主要集団）（KGAL 試験）

SAEs by SOC and PT	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 38) n (%)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 33) n (%)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 32) n (%)
Participants with ≥1 SAE	1 (2.6)	0	1 (3.1)
免疫系障害	**1 (2.6)**	**0**	**0**
アナフィラキシー反応	*1 (2.6)*	*0*	*0*
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**1 (3.1)**
靱帯損傷	*0*	*0*	*1 (3.1)*

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PT = Preferred Term; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; SAE = serious adverse event; SOC = System Organ Class; TCS = topical corticosteroid.

第 2.7.4.4.2 項で説明していない、維持期のレブリキズマブ群で発現した重篤な有害事象の詳細を以下に示す。

靭帯損傷を発現した 1 例

KGAL 試験の 4[redacted] 歳の[redacted]被験者で、初回投与から 164 日後に、中等度の重篤な靭帯損傷が発現した。関連する既往歴又は合併症の報告はなかった。

本被験者は 1 日目に Q2W+TCS 群に無作為化され、110 日目に Q2W/Q2W+TCS 群に再無作為化された。156 日目、重篤な有害事象の発現前の最後の治験薬投与を受けた。164 日目、右肘関節の軽度の脱臼に関連する、中等度の重篤な靭帯損傷（右肘の靭帯損傷）が発現した。167 日目、本被験者は靭帯損傷のために入院し、168 日目に手術（詳細不明）を受けた。この重篤な靭帯損傷による治験薬の変更はなかった。173 日目、本被験者は退院した。本被験者はデータカットオフ時点で試験を継続中であった。この重篤な靭帯損傷は、データカットオフ時点で軽快していた。この重篤な靭帯損傷は偶発的な損傷に起因することが報告され、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

全投与期間（導入期+維持期）

KGAL 試験での全投与期間（導入期+維持期）の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-15 に示す。

レブリキズマブ投与期間を通して、重篤な有害事象は 8 例（2.9%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-15 重篤な有害事象（全投与期間［導入期+維持期］）
（全レブリキズマブ安全性集団）（KGAL 試験）

SAEs by SOC and PT	**Any Lebrikizumab (N = 276) n (%)**
Participants with ≥1 SAE	8 (2.9)
感染症および寄生虫症	**3 (1.1)**
虫垂炎	1 (0.4)
COVID-19	1 (0.4)
扁桃炎	1 (0.4)
免疫系障害	**1 (0.4)**
アナフィラキシー反応	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.4)**
靭帯損傷	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (0.4)**
ホジキン病	1 (0.4)
神経系障害	**1 (0.4)**
脳梗塞	1 (0.4)
外科および内科処置	**1 (0.4)**
抜歯	1 (0.4)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with events meeting specified criteria; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.

また、卵巣嚢胞（1 例）と扁桃摘出（1 例）が、安全性追跡調査期間中に重篤な有害事象と判断された（KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.113）。

第 2.7.4.4.2 項で説明していない、全投与期間（導入期+維持期、及び安全性追跡期間）のレブリキズマブ群で発現した重篤な有害事象の詳細を以下に示す。

卵巣嚢胞を発現した 1 例

KGAL 試験の 2[redacted] 歳の[redacted]被験者で、初回投与から 187 日後に卵巣嚢疱と診断された。関連する既往歴又は合併症の報告はなかった。

本被験者は 1 日目に Q2W+TCS 群に無作為化され、113 日目にエスケープ群に移行して Q2W 投与を継続した。166 日目、下腹部痛が発現した。183 日目、本被験者は卵巣嚢疱の発現前の最後の治験薬投与を受けた。187 日目、CT スキャンで右側の卵巣に嚢疱が認められ、有害事象として中等度の卵巣嚢疱と診断された。197 日目、卵巣嚢疱が重篤な有害事象と判断される前の最後の治験薬投与を受けた。206 日目、造影 MRI 検査により右側の卵巣の嚢疱が認められ、婦人科専門医により良性卵巣嚢胞と診断された。211 日目、卵巣嚢疱のために治験薬投与中止と判断された。218 日目、本被験者は卵巣嚢疱のために入院し、本事象は高度かつ重篤と判断された。219 日目、腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術が実施された。細胞診断の結果はクラス [redacted] であり、異形細胞は認められなかった。221 日目、本被験者は退院した。242 日目、重篤な卵巣嚢疱は回復した。281 日目に試験を完了した。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

抜歯の施行のために入院となった 1 例

KGAL 試験の 4[redacted] 歳の[redacted]被験者は、初回投与後 121 日目に抜歯（軽度）の施行のため入院となった。関連する既往歴又は合併症は報告されなかった。

本被験者は 1 日目に Q4W+TCS 群に無作為化された。113 日目にエスケープ群に移行して Q2W 投与を受け、この投与が重篤な有害事象の発現前の最後の治験薬投与であった。121 日目、本被験者は親知らず [redacted] 本の抜歯（軽度）のために入院した。抜歯によるによる治験薬の変更はなかった。123 日目に抜歯を完了し、退院した。本被験者はデータカットオフ時点で試験を継続中であった。抜歯は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.4.2.1.7.2 海外併合解析

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC WEEKS 0-16）

重篤な有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は、レブリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4.2-16）。さらに、各投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、いずれの SOC でもなかった。

第 2.7.4.2.1.6 項及び第 2.7.4.4.2 項で説明していない、レブリキズマブ群で発現した重篤な有害事象の詳細を以下に示す。

プラセボ群で認められた 1 件の致死的な事象については、第 2.7.4.2.1.6.2 項で説明する。

心筋梗塞を発現した 1 例

KGAB 試験の Q2W 群の 5[redacted] 歳の[redacted]被験者は、高血圧の既往歴（[redacted]での治療）及び [redacted] 年の喫煙歴があり、[redacted]中に下顎及び胸部後方に中等度の疼痛、及び呼吸困難を発現した。本被験者は 49 日目に心筋梗塞を発現した。本被験者は心筋梗塞のために入院した（心電図により前側壁の ST 上昇及び対側性 ST 低下が認められ、トロポニンは 67.8 ng/L であった）。同日、本被験者は経皮的冠動脈形成術及び閉塞した左前下行枝のステント留置術を受けた。本被験者は回復して退院し、本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

心不全を発現した 1 例

KGAC 試験の 6[redacted] 歳の[redacted]被験者は、慢性心不全、動脈性高血圧、甲状腺機能低下症、喘息、[redacted]、慢性閉塞性肺疾患、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]の既往歴を有していた。本被験者は Q2W 群で、7 日目に中等度の心不全のために入院した。入院中、本被験者には心不全と同時に脳ナトリウム利尿ペプチドの上昇（1058 pg/mL［RR：301 pg/mL 未満］）などの臨床検査値異常が認められ、喘息による冠状動脈性心疾患の悪化と診断された。心電図では正常な洞調律が認められ、胸部心エコー図では良好な左室駆出率が認められた。本事象は 16 日目に消失し、被験者は退院した。被験者は再発することなく試験を継続した。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。本被験者には、心不全のほかに 5 件の重篤な有害事象が認められた。導入期に、重症度が中等度のアトピー性皮膚炎（増悪）、重症度が軽度の転倒後の多発性外傷が認められ、エスケープ維持期に肢端皮膚炎、丹毒、及び脊椎骨粗鬆症が認められた。すべての事象は消失し、治験薬の投与中止に至らなかった。

洞結節機能不全を発現した 1 例

KGAD 試験の 8[redacted] 歳の[redacted]被験者は、不安、高血圧、[redacted]、喘息、[redacted]、両側性足首浮腫、及び[redacted]の既往歴を有していた。本被験者は Q2W 群で、レブリキズマブの最終投与の 5 日後に重篤な洞結節機能不全が報告された。48 日目に脈拍数が 30 bpm となり、本被験者は「胸の重み」を訴え、洞結節機能不全と診断された。トロポニン値は 0.015 ng/mL 未満（RR 0-0.50）であった。植込み型自動除細動器が植え込まれた。心電図により、心拍数増加（112 bpm）を伴う心房細動が認められ、その後に 2:1 伝導を伴う洞性徐脈（33 bpm）が繰り返し認められた。トロポニン値は 0.092 ng/mL 及び 0.151 ng/mL であり、非常に高値であるとみなされた（基準範囲不明）。本事象は 49 日目に後遺症ありで消失し、被験者は退院した。被験者は再発することなく試験を継続した。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

大腸感染及び小脳症候群を発現した 1 例

KGAC 試験の 3[redacted] 歳の[redacted]被験者は、重大な既往歴がなく、[redacted]及び[redacted]を併用していた。本被験者は 1 日目に Q2W 群に無作為化された。13 日目に非重篤で軽度の耳鳴が発現し、129 日目に回復した。64 日目に重篤な大腸感染（高度）が発現した。本被験者は、大腸感染を引き起こした可能性がある包装済みの食品を事前に食べていた。入院中、腹痛、吐き気、立ちくらみ、及びめまいが発現した。本被験者は入院中に[redacted]及び[redacted]による治療を受けた。重篤な大腸感染（高度）は 68 日目に回復した。

74 日目に、入院を必要とする重篤な小脳症候群が認められた。本被験者は、以前の入院中に、初期症状から悪化した非回転性めまいを発現した。本被験者は、感染症検体パネル、MRI、磁気共鳴血管造影、及び脳の CT などの広範な臨床検査及び画像評価を受けたが、いずれも明らかな所見は認められなかった。小脳症候群の病因は特定されなかった。本事象により 129 日目に治験薬の投与中止に至り、157 日目に後遺症ありで回復した。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。なお、本被験者は入院中に[redacted]、[redacted]、及び[redacted]などの感染性大腸炎及びめまいに対する複数の薬剤による治療を受けており、これらの薬剤は本被験者で認められた症状を惹起し悪化させる可能性がある。また、感染性大腸炎も同様の症状を引き起こす可能性がある。

<u>レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較</u>

1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者の割合は、レブリキズマブ単独投与群とレブリキズマブ+TCS 群で同程度であり、プラセボ群とも同程度であった（表 2.7.4.2-16）。

表 2.7.4.2-16　重篤な有害事象の PT 別の要約
（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		**AD Mono PC Weeks 0-16**		**AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)**	
Preferred Term	**PBO** **N = 404** **PYE = 113.8** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W** **N = 783** **PYE = 233.3** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**PBO** **N = 338** **PYE = 94.6** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W** **N = 638** **PYE = 189.4** **n (adj%) [adj IR[a]]**	**PBO+TCS** **N = 66** **PYE = 19.2** **n (%) [IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W+TCS** **N = 145** **PYE = 43.8** **n (%) [IR[a]]**
Patients with at least 1 SAE	8 (1.9) [7.0]	10 (1.3) [4.3]	7 (2.0) [7.4]	8 (1.2) [4.2]	1 (1.5) [5.2]	2 (1.4) [4.6]
アトピー性皮膚炎	1 (0.2) [0.9]	1 (0.1) [0.4]	1 (0.3) [1.1]	1 (0.2) [0.5]	0	0
心筋梗塞	1 (0.2) [0.9]	1 (0.1) [0.4]	1 (0.3) [1.1]	1 (0.2) [0.5]	0	0
末梢性浮腫	1 (0.2) [0.8]	1 (0.1) [0.4]	1 (0.3) [1.0]	1 (0.2) [0.5]	0	0

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)	
Preferred Term	**PBO** **N = 404** **PYE = 113.8** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W** **N = 783** **PYE = 233.3** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**PBO** **N = 338** **PYE = 94.6** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W** **N = 638** **PYE = 189.4** **n (adj%) [adj IR[a]]**	**PBO+TCS** **N = 66** **PYE = 19.2** **n (%) [IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W+TCS** **N = 145** **PYE = 43.8** **n (%) [IR[a]]**
偶発的過量投与	0	1 (0.1)[b] [0.4]	0	1 (0.2)[b] [0.5]	0	0
関節痛	0	1 (0.1) [0.4]	0	1 (0.2) [0.5]	0	0
心不全	0	1 (0.1) [0.4]	0	1 (0.2) [0.5]	0	0
手根管症候群	0	1 (0.1) [0.4]	0	1 (0.2) [0.5]	0	0
小脳症候群	0	1 (0.1) [0.4]	0	1 (0.2) [0.5]	0	0
転倒	0	1 (0.1) [0.4]	0	0	0	1 (0.7) [2.3]
大腸感染	0	1 (0.1) [0.4]	0	1 (0.2) [0.5]	0	0
多発性外傷	0	1 (0.1) [0.4]	0	1 (0.2) [0.5]	0	0
洞結節機能不全	0	1 (0.1) [0.4]	0	0	0	1 (0.7) [2.3]
滑膜炎	0	1 (0.1) [0.4]	0	1 (0.2) [0.5]	0	0
子宮平滑筋腫	1 (0.5) [1.7]	0	1 (0.6) [2.0]	0	0	0
急性腎障害	1 (0.3) [0.9]	0	0	0	1 (1.5) [5.2]	0
蜂巣炎	1 (0.3) [0.9]	0	1 (0.3) [1.1]	0	0	0
脱水	1 (0.3) [0.9]	0	0	0	1 (1.5) [5.2]	0
腓骨骨折[c]	1 (0.2) [0.9]	0	1 (0.3) [1.1]	0	0	0
脛骨骨折[c]	1 (0.2) [0.9]	0	1 (0.3) [1.1]	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.2) [0.8]	0	1 (0.3) [1.0]	0	0	0
敗血症	1 (0.3) [0.9]	0	1 (0.3) [1.1]	0	0	0

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

[a] Events per 100 PY.

[b] Accidental overdose was with Xanax.

[c] Fibula and tibia fracture occurred in the same patient.

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

AD Mono PC Weeks 16-52 の重篤な有害事象の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.38 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は低く、2 例以上に認められた事象はなかった。

重篤な有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は、レブリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった。重篤な有害事象が認められた被験者の割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：1.8%
- Q4W 群：1.7%
- プラセボ群：1.6%

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 の重篤な有害事象の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.39 に示す。

重篤な有害事象の発現率は以下のとおりであった。

- Q2W 群：3.9
- Q2W/Q4W 群：3.6
- プラセボ群：6.6

レブリキズマブ群でのこれらの発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群で認められた発現率と同程度であった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB の重篤な有害事象の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.40 に示す。

重篤な有害事象の発現率は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：3.5
  - 全 Q2W 群：3.5
  - 全 Q4W 群：2.2

これらの全レブリキズマブ群の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群の発現率と同程度であった。AD All LEB では、重篤な有害事象の発現率はレブリキズマブの長期曝露により上昇しなかった。

2.7.4.2.1.7.3 その他の重篤な有害事象の結論

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

2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象：治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.8.1 国内個別試験（KGAL 試験）

導入期

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。いずれも Q2W+TCS 群に認められ、プラセボ群及び Q4W+TCS 群では治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。発現した有害事象（PT）は腫脹（1 例［0.8%］）及び脳梗塞（1 例［0.8%］）であった。

KGAL 試験の導入期に治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.6.12.2-47 に示す。

維持期

維持期では、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、4 例（1.4%）であった。

KGAL 試験の全投与期間（導入期+維持期）に治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.154 に示す。

2.7.4.2.1.8.2 海外併合解析

すべての解析セットでの、治験薬の投与中止に至った有害事象の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Section 2.7.4.7.4.3 に示す。

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC WEEKS 0-16）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、レブリキズマブ群（2.3%）とプラセボ群（1.4%）で共に低かった（表 2.7.4.2-17）。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、レブリキズマブ群では結膜炎、プラセボ群ではアトピー性皮膚炎（増悪）であった。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、レブリキズマブ+TCS 群とレブリキズマブ単独投与群で共に低かった。

AD TCS PC Weeks 0-16 では、レブリキズマブ+TCS 群で治験薬の投与中止に至った有害事象が 3 件認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-17　治験薬の投与中止に至った有害事象

（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		**AD Mono PC Weeks 0-16**		**AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)**	
Preferred Term	**PBO** **N = 404** **PYE = 113.8** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W** **N = 783** **PYE = 233.3** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**PBO** **N=338** **PYE = 94.6** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W** **N = 638** **PYE = 189.4** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**PBO+TCS** **N = 66** **PYE = 19.2** **n (%) [IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W+TCS** **N = 145** **PYE = 43.8** **n (%) [IR[a]]**
Patients with at least 1 AE leading to DC of study treatment (including death)	6 (1.4) [5.1]	18 (2.3) [7.9]	6 (1.8) [6.3]	15 (2.4) [8.1]	0	3 (2.1) [6.9]
アトピー性皮膚炎	4 (0.9) [3.4]	4 (0.5) [1.7]	4 (1.2) [4.1]	4 (0.6) [2.1]	0	0
結膜炎	1 (0.3) [0.9]	2 (0.3) [0.9]	1 (0.3) [1.1]	1 (0.2) [0.5]	0	1 (0.7) [2.3]
アトピー性角結膜炎	0	1 (0.1) [0.4]	0	1 (0.2) [0.5]	0	0
角膜炎	0	1 (0.1) [0.4]	0	1 (0.2) [0.5]	0	0
注射部位皮膚炎	0	1 (0.1) [0.5]	0	1 (0.2) [0.6]	0	0
注射部位発疹	0	1 (0.1) [0.4]	0	0	0	1 (0.7) [2.3]
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.1) [0.5]	0	1 (0.2) [0.6]	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (0.1) [0.5]	0	1 (0.2) [0.6]	0	0
細菌性結膜炎	0	1 (0.1) [0.4]	0	1 (0.2) [0.5]	0	0
毛包炎	0	1 (0.1) [0.4]	0	1 (0.2) [0.5]	0	0
末梢性浮腫	0	1 (0.1) [0.4]	0	1 (0.2) [0.5]	0	0
薬物過敏症	0	1 (0.1) [0.4]	0	0	0	1 (0.7) [2.3]
小脳症候群	0	1 (0.1) [0.4]	0	1 (0.2) [0.5]	0	0
パニック発作	0	1 (0.1) [0.4]	0	1 (0.2) [0.5]	0	0
心筋梗塞	1 (0.2) [0.9]	0	1 (0.3) [1.1]	0	0	0
皮膚感染	1 (0.2) [0.9]	0	1 (0.3) [1.1]	0	0	0

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

[a] Events per 100 PY.

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

AD Mono PC Weeks 16-52 の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.38 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の解釈は、事象の発現割合が低く、本解析セットの被験者数が少ないことから限定的である。治験薬の投与中止に至った有害事象は以下のとおりであった。

- Q2W 群：1 件（0.9%）（春季カタル 1 件）
- Q4W 群：2 件（1.7%）（アレルギー性結膜炎 1 件及び結膜炎 1 件）

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.39 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は以下のとおりであった。

- Q2W 群：5.2
- Q2W/Q4W 群：2.1
- プラセボ群：4.7

いずれのレブリキズマブ群の発現率も、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群と比較して低かった。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、結膜炎及びアトピー性皮膚炎（増悪）であった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.40 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：4.5
  - 全 Q2W 群：4.8
  - 全 Q4W 群：2.6

いずれのレブリキズマブ群の発現率も、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群と比較して低かった。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、結膜炎及びアトピー性皮膚炎（増悪）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率の長期曝露による上昇は認められなかった。

2.7.4.2.1.8.3 その他の重要な有害事象の結論

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

2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

第 2.7.4.2.1.3 項参照。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

叙述（被験者ごとのデータ及び要約の記述）は、治験薬の投与開始から治験参加終了まで（又はこれより早い場合は申請のためのデータカットオフまで）に、以下の重要な事象を 1 件以上発現した被験者について示す。

- 死亡
- 重篤な有害事象
- 試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象
- 妊娠
- 悪性腫瘍（NMSC を除く）
- 高度の結膜炎及び角膜炎
- 高度の日和見感染を含む高度の感染

重要な事象の基準を満たした被験者の叙述は、個々の治験総括報告書及び ToSNP（第 5.3.5.3.5 項）に示す。重要又は注目すべき事象が認められた被験者の CRF の写しは、対応する治験総括報告書に添付した。

NMSC を除く悪性腫瘍は、PSAP（第 5.3.5.3.4 項）version [redacted] に記載されている SMQ「悪性腫瘍」の PT を用いて定義した。

結膜炎及び角膜炎は、PSAP（第 5.3.5.3.4 項）version [redacted] に記載されているクラスター定義を用いて定義した。

日和見感染の可能性がある有害事象は、PSAP（第 5.3.5.3.4 項）version [redacted] に記載されている日和見感染リストの狭義語（口腔カンジダ症を除く）で定義した（Winthrop et al. 2015）。

2.7.4.2.3 安全性解析対象集団での感度分析の要約

CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Section 2.7.4.7.5 に、安全性解析対象集団で実施した感度分析のすべての要約を示す。

1 つの実施医療機関で組み入れた 3 試験の被験者計 38 例が除外された（第 2.7.4.1.1.2 項）。本医療機関で報告された有害事象の完全な検討及び安全性解析対象集団の解析が完了し、安全性解析対象集団の安全性プロファイルが modified 安全性解析対象集団で認められた所見と一致することが示された。

重篤な有害事象、注目すべき有害事象、及び投与中止に至った有害事象は、modified 安全性解析対象集団で除外された被験者では認められなかった。KGAC 試験の 1 件を除くすべての TEAE は軽度から中等度であった。高度の上咽頭炎が 1 件認められた。死亡は認められなかった。

Modified 安全性解析対象集団で除外された 38 例の被験者で認められた TEAE の一覧表を表 2.7.4.2-18 に示す。レブリキズマブ群の 1%以上の被験者に認められた事象と定義される、比較的よく見られる TEAE の発現割合は、尿路感染を除き、安全性解析対象集団及び modified 安全性解析対象集団で同程度であった。導入期間中、安全性解析対象集団では、尿路感染はプラセボ群

で 0.4%に認められたのに対し、レブリキズマブ群では 1.1%に認められた。modified 安全性解析対象集団では、尿路感染がプラセボ群で 0.5%に認められたのに対し、レブリキズマブ群では 0.6%に認められた。AD ALL PC Weeks 0-16 の安全性解析対象集団で、1 例以上の被験者に認められた TEAE の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.83 に示す。

AD All LEB では、尿路感染は、modified 安全性解析対象集団の 1.9%及び安全性解析対象集団の 2.4%に認められた。AD All LEB の安全性解析対象集団で、1 例以上の被験者に認められた TEAE の完全な要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.87 に示す。

臨床検査値及びバイタルサインのデータから、安全性解析対象集団と modified 安全性解析対象集団に臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4.2-18 Modified 安全性解析対象集団で除外された被験者で認められた TEAE の一覧

Participant ID	Study	Study Period	Study Treatment	Preferred Term	Severity
[redacted]	KGAC	Induction	LEB 250mg Q2W	Nasopharyngitis	Mild
		Induction	LEB 250mg Q2W	Urinary tract infection	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q2W	Malaise	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q2W	Rhinitis	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q2W	Urine ketone body present	Mild
[redacted]	KGAC	Maintenance	LEB 250mg Q2W	Hypercholesterolaemia	Mild
		Posttreatment	Post-treatment	Urinary tract infection	Mild
[redacted]	KGAC	Induction	LEB 250mg Q2W	Blood alkaline phosphatase increased	Mild
		Induction	LEB 250mg Q2W	Gamma-glutamyl transferase increased	Mild
[redacted]	KGAC	Maintenance	LEB 250mg Q2W	Urinary tract infection	Mild
[redacted]	KGAC	Maintenance	LEB 250mg Q4W	Sleep disorder due to general medical condition, insomnia type	Moderate
[redacted]	KGAC	Induction	PBO Q2W	Headache	Mild
		Induction	PBO Q2W	Malaise	Mild
		Maintenance	PBO Q2W	Urinary tract infection	Mild
		Posttreatment	Posttreatment	COVID-19	Moderate
[redacted]	KGAC	Induction	LEB 250mg Q2W	Urinary tract infection	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q2W	Nasopharyngitis	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q2W	Alanine aminotransferase increased	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q2W	Urinary tract infection	Mild

Participant ID	Study	Study Period	Study Treatment	Preferred Term	Severity
		Maintenance	LEB 250mg Q2W	Nasopharyngitis	Severe
[redacted]	KGAC	Maintenance	LEB 250mg Q2W	Urinary tract infection	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q2W	Urinary tract infection	Mild
		Post-treatment	Posttreatment	Blood potassium decreased	Mild
[redacted]	KGAC	Post-treatment	Posttreatment	Nasopharyngitis	Moderate
		Post-treatment	Posttreatment	Insomnia	Moderate
[redacted]	KGAC	Induction	LEB 250mg Q2W	Headache	Moderate
		Maintenance	LEB 250mg Q4W	Urinary tract infection	Moderate
[redacted]	KGAC	Induction	LEB 250mg Q2W	Blood alkaline phosphatase abnormal	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q2W	Blood bicarbonate decreased	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q2W	Urinary tract infection	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q2W	Headache	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q2W	Urinary tract infection	Mild
[redacted]	KGAC	Induction	LEB 250mg Q2W	Urinary tract infection	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q2W	Urinary tract infection	Mild
[redacted]	KGAC	Induction	PBO Q2W	Nausea	Mild
		Induction	PBO Q2W	Headache	Mild
[redacted]	KGAC	Induction	LEB 250mg Q2W	Dizziness	Mild
		Induction	LEB 250mg Q2W	Nausea	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q4W	Urinary tract infection	Mild
[redacted]	KGAC	Maintenance	LEB 250mg Q4W	Urinary tract infection	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q4W	Anaemia	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q4W	Blood bicarbonate decreased	Mild
		Maintenance	LEB 250mg Q4W	Urinary tract infection	Mild
[redacted]	KGAD	Double-blinded period	PBO Q2W	Nasopharyngitis	Mild
[redacted]	KGAD/KGAA	Long-term extension study	LEB 250mg Q2W	Blood bicarbonate decreased	Mild
[redacted]	KGAD	double-blinded period	LEB 250mg Q2W	Iron deficiency anaemia	Mild
	KGAD/KGAA	Long-term	LEB 250mg	Blood potassium decreased	Mild

Participant ID	Study	Study Period	Study Treatment	Preferred Term	Severity
		extension study	Q2W		
[redacted]	KGAD	Double-blinded period	PBO Q2W	Diarrhea	Mild
[redacted]	KGAD	Double-blinded period	LEB 250mg Q2W	Rhinorrhoea	Mild
	KGAD/KGAA	Long-term extension study	LEB 250mg Q2W	Hypogonadism male	Moderate
[redacted]	KGAD	Double-blinded period	LEB 250mg Q2W	Alanine aminotransferase increased	Mild
	KGAD/KGAA	Long-term extension study	LEB 250mg Q2W	Urinary tract infection	Moderate
[redacted]	KGAD	Double-blinded period	LEB 250mg Q2W	Urinary tract infection	Mild
	KGAD/KGAA	Long-term extension study	LEB 250mg Q2W	Urinary tract infection	Mild
[redacted]	KGAD	Double-blinded period	PBO Q2W	Rhinorrhoea	Mild
	KGAD/KGAA	Long-term extension study	LEB 250mg Q2W	Hypogonadism male	Moderate

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; LEB = lebrikizumab; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.3 臨床検査値の評価

定義及び評価方法

KGAL 試験及び Modified 安全性解析対象集団を対象とした安全性の併合解析（表 2.7.4.1-3）で、下記項目を評価した。なお、ホルモン検査の結果は第 2.7.4.5 項に示す。

- 生化学的検査
- ホルモン検査（青少年被験者のみ）
- 血液学的検査

注目すべき有害事象に関連する臨床検査パラメータの結果は、以下の各項に示す。

- 好酸球増加症及び好酸球関連障害（第 2.7.4.4.2.3 項）
- 肝機能検査値異常（第 2.7.4.4.2.7 項）

海外併合解析では、感度分析として安全性解析対象集団を対象とした安全性の併合解析も実施し、臨床的に意味のある違いが認められた事項のみ示す。

臨床検査パラメータの計測は、箱ひげ図又はシフト解析として示す。評価したすべての臨床検査値の基準範囲の一覧を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP 2.7.4.7.104 に示す。

箱ひげ図

すべての臨床検査パラメータのベースライン値、最大値、最小値及び最終測定値、並びにこれらの値のベースラインからの平均変化量の箱ひげ図を以下に示す。

- KGAL 試験：KGAL 試験治験総括報告書 Figure KGAL.8.9、Figure KGAL.8.10、Figure KGAL.8.16
- 海外併合解析：CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Section 2.7.4.7.6.2

ベースラインの最終測定値から投与開始後の最終測定値の平均変化量に認められた特記すべき事項は本項に示す。

シフト解析

臨床検査パラメータの下記事項を示した。

- 正常値又は高値から低値へのシフト：ベースライン時の最小値が正常値又は高値であり、投与開始後の最小値が低値であった被験者の割合
- 正常値又は低値から高値へのシフト：ベースライン時の最大値が正常値又は低値であり、投与開始後の最大値が高値であった被験者の割合

計画された評価項目を用いた臨床検査パラメータのベースラインからの平均変化量に認められた特記すべき事項を本項に示す。

本項では、各解析セットでプラセボ群と比較してレブリキズマブ群で発現割合が高かった生化学的検査及び血液学的検査パラメータについて論じる。海外併合解析での発現割合は、試験の例数により調整した。

海外併合解析の AD Mono PC Weeks 16-52 で認められた安全性の所見は、被験者数が少ないこと、ベースラインからの平均変化量が小さいこと、及び臨床的に意味のある違いが認められなかったことから、解釈は限定的であった。このため、AD Mono PC Weeks 16-52 でレブリキズマブ群とプラセボ群に発現割合の差が認められたパラメータは論じていない。AD Mono PC Weeks 16-52 のすべての結果は CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP 2.7.4.7.107 に示す。

すべての臨床検査パラメータの統計解析方法の詳細を以下に示す。

- KGAL 試験：KGAL 試験統計解析計画書第 2 版　第 4.6.3.1 項
- 海外併合解析：PSAP（第 5.3.5.3.4 項）version [redacted] Section 6.3

2.7.4.3.1 生化学的検査

2.7.4.3.1.1 国内個別試験（KGAL 試験）

2.7.4.3.1.1.1 生化学的検査パラメータ

本項で結果を記載する生化学的検査パラメータを以下に示す。

生化学的検査パラメータ	
測定を実施 [a]	**本項で結果を記載 [b]**
• アルブミン • 重炭酸塩 • クレアチニン • BUN • ナトリウム • カリウム • カルシウム • 総タンパク • 随時血糖 • 尿酸 • クロール • リン酸塩 • 乳酸デヒドロゲナーゼ • クレアチンキナーゼ • 高比重リポタンパク • 低比重リポタンパク • トリグリセリド • 総コレステロール	• 重炭酸塩 • クレアチンキナーゼ • 高比重リポタンパク

a 測定を実施した生化学的検査パラメータのうち、注目すべき有害事象に含まれない項目。
b レブリキズマブ群とプラセボ群の間に数値的な差が認められた生化学的検査パラメータのうち、注目すべき有害事象に含まれない項目。

本項で結果を記載する生化学的検査パラメータの要約を表 2.7.4.3-1 及び表 2.7.4.3-2 に示す。

表 2.7.4.3-1　重炭酸塩、クレアチンキナーゼ、及び高比重リポタンパクのベースラインからの平均変化量及びカテゴリー変動（導入期）（安全性解析対象集団）（KGAL 試験）

Analyte	Treatment Category[a]	PBO + TCS (N = 82) n/NAR (%)	LEB 250mg Q2W + TCS (N = 123) n/NAR (%)	LEB 250mg Q4W + TCS (N = 81) n/NAR (%)	Mean Change from Baseline		
					PBO + TCS (N = 82)	LEB 250mg Q2W + TCS (N = 123)	LEB 250mg Q4W + TCS (N = 81)
Bicarbonate	High	0	2/120 (1.7)	5/80 (6.3)	-0.52 mmol/L	-0.42 mmol/L	-0.43 mmol/L
Creatine kinase	High	4/75 (5.3)	8/119 (6.7)	7/78 (9.0)	-20.9 U/L	4.0 U/L	-5.3 U/L
High-density lipoprotein	High	1/78 (1.3)	7/119 (5.9)	3/79 (3.8)	-0.022 mmol/L	-0.003 mmol/L	0.028 mmol/L

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NAR = number of participants at risk for the specified abnormality with nonmissing data in each treatment group; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.

[a] "High" refers to treatment-emergent abnormal high laboratory values (i.e., participant shifted from a normal or low maximum Baseline value to a high maximum postbaseline value). "Low" refers to treatment-emergent abnormal low laboratory values (i.e., participant shifted from normal or high minimum Baseline value to a low minimum postbaseline value).

表 2.7.4.3-2　重炭酸塩、クレアチンキナーゼ、及び高比重リポタンパクのベースラインからの平均変化量及びカテゴリー変動（維持期）（維持主要集団）（KGAL 試験）

Analyte	Treatment Category[a]	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W+ TCS (N = 38) n/NAR (%)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W+ TCS (N = 33) n/NAR (%)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W+ TCS (N = 32) n/NAR (%)	Mean Change from Baseline		
					LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W+ TCS (N = 38) n (%)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W+ TCS (N = 33) n (%)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W+ TCS (N = 32) n (%)
Bicarbonate	High	6/37 (16.2)	5/32 (15.6)	1/31 (3.2)	-1.13 mmol/L	-0.61 mmol/L	-0.69 mmol/L
Creatine kinase	High	6/37 (16.2)	4/32 (12.5)	3/30 (10.0)	17.8 U/L	19.7 U/L	-1.0 U/L
High-density lipoprotein	High	3/35 (8.6)	0	1/29 (3.4)	-0.020 mmol/L	0.012 mmol/L	0.051 mmol/L

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NAR = number of participants at risk for the specified abnormality with nonmissing data in each treatment group; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = Responder; TCS = topical corticosteroids.

[a] "High" refers to treatment-emergent abnormal high laboratory values (i.e., participant shifted from a normal or low maximum Baseline value to a high maximum postbaseline value). "Low" refers to treatment-emergent abnormal low laboratory values (i.e., participant shifted from normal or high minimum Baseline value to a low minimum postbaseline value).

2.7.4.3.1.1.1.1 重炭酸塩高値

導入期

治験薬投与後に重炭酸塩が高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ+TCS 群と比較して Q4W+TCS 群で高かった（表 2.7.4.3-1）。

- Q2W+TCS 群：2 例（1.7%）
- Q4W+TCS 群：5 例（6.3%）
- プラセボ+TCS 群：0 例

維持期

治験薬投与後に重炭酸塩が高値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった（表 2.7.4.3-2）。

- Q2W/Q2W+TCS 群：1 例（3.2%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：5 例（15.6%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：6 例（16.2%）

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後に重炭酸塩が高値にシフトした被験者は 19 例（7.0%）であった。重炭酸塩のベースラインからの平均変化量（範囲）は-1.01（-6.0～+4.0）mmol/L であった（KGAL 試験治験総括報告書 Figure KGAL.8.16）。

治験薬投与後に重炭酸塩が高値にシフトした被験者の割合は、導入期の Q4W+TCS 群でプラセボ+TCS 群より高かったが、ベースラインからの平均低下量が小さいこと、ベースラインからの変化量の範囲が狭いこと、及びこれらの重炭酸塩高値は通常臨床的に問題とならない程度であったことに基づき、これらの変化には臨床的な意味はないと判断した。

2.7.4.3.1.1.1.2 クレアチンキナーゼ高値

導入期

治験薬投与後にクレアチンキナーゼが高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ+TCS 群と比較して Q4W+TCS 群で高かった（表 2.7.4.3-1）。

- Q2W+TCS 群：8 例（6.7%）
- Q4W+TCS 群：7 例（9.0%）
- プラセボ+TCS 群：4 例（5.3%）

維持期

治験薬投与後にクレアチンキナーゼが高値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった（表 2.7.4.3-2）。

- Q2W/Q2W+TCS 群：3 例（10.0%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：4 例（12.5%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：6 例（16.2%）

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後にクレアチンキナーゼが高値にシフトした被験者は 42 例（15.7%）であった。クレアチンキナーゼのベースラインからの平均変化量（範囲）は 14.1（-641～+369）U/L であった（KGAL 試験治験総括報告書 Figure KGAL.8.16）。

治験薬投与後にクレアチンキナーゼが高値にシフトした被験者の割合は、導入期の Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群でプラセボ+TCS 群より高かったが、ベースラインからの変化量はいずれの投与群でも臨床的に問題とならない程度であり、発現割合の差に臨床的な意味はないと判断した。

2.7.4.3.1.1.1.3 高比重リポタンパク高値

導入期

治験薬投与後に高比重リポタンパクが高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群で高かった（表 2.7.4.3-1）。

- Q2W+TCS 群：7 例（5.9%）
- Q4W+TCS 群：3 例（3.8%）
- プラセボ+TCS 群：1 例（1.3%）

維持期

治験薬投与後に高比重リポタンパクが高値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった（表 2.7.4.3-2）。

- Q2W/Q2W+TCS 群：1 例（3.4%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：0 例
- Q4W/Q4W+TCS 群：3 例（8.6%）

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後に高比重リポタンパクが高値にシフトした被験者は 21 例（7.8%）であった。高比重リポタンパクのベースラインからの平均変化量（範囲）は 0.018（-0.59～+0.67）mmol/L であった（KGAL 試験治験総括報告書 Figure KGAL.8.16）。

治験薬投与後に高比重リポタンパクが高値にシフトした被験者の割合は、導入期の Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群でプラセボ+TCS 群より高かったが、ベースラインからの平均上昇量が小さいこと及びベースラインからの変化量の範囲が狭いことから、高比重リポタンパク質の変化には臨床的な意味はないと判断した。

2.7.4.3.1.2 海外併合解析

各併合解析の臨床検査結果の完全な要約は、下記のとおり CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）及び KGAD 治験総括報告書に示す。

Analysis Set	Mean changes from baseline	TE shifts
AD ALL PC	Figure APP.2.7.4.7.1	Table APP.2.7.4.7.105
AD Mono PC	Figure APP.2.7.4.7.2	Table APP.2.7.4.7.106

Analysis Set	Mean changes from baseline	TE shifts
AD TCS PC	Table KGAD 8.62	Table KGAD 8.62
AD Mono PC Weeks 16-52	Figure APP.2.7.4.7.3	Table APP.2.7.4.7.107
AD Mono/TCS Weeks 0-52/56	Figure APP.2.7.4.7.4	Table APP.2.7.4.7.108
AD All LEB		Table APP.2.7.4.7.109

2.7.4.3.1.2.1 生化学的検査パラメータ

本項で結果を示したパラメータ

本項で結果を記載する生化学的検査パラメータを以下に示す。

生化学的検査パラメータ	
測定を実施	**本項で結果を記載 [a]**
• アルブミン • 重炭酸塩 • クレアチニン • BUN • ナトリウム • カリウム • カルシウム • 総タンパク • 随時血糖 • 尿酸 • 総コレステロール • クロール • リン酸塩 • 乳酸デヒドロゲナーゼ	• BUN • カリウム • ナトリウム • クロール • リン酸塩 • 尿酸

[a] レブリキズマブ群とプラセボ群の間に数値的な差が認められた生化学的検査パラメータのうち、注目すべき有害事象に含まれない。

2.7.4.3.1.2.1.1 BUN 低値

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

治験薬投与後に BUN が低値にシフト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（表 2.7.4.3-3）。

表 2.7.4.3-3 BUN のベースラインからの平均変化量及びカテゴリー変動
（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 16-52）

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 16-52		
	PBO **N = 404**	**LEB 250mg Q2W** **N = 783**	**PBO (LEB Withdrawal)** **N = 60**	**LEB 250mg Q4W** **N = 118**	**LEB 250mg Q2W** **N = 113**
Mean changes from baseline, mmol/L					
Mean change from last baseline to last post-baseline	0.12	-0.02	0.26	0.03	-0.0
Minimum	-5.4	-5.0	-1.7	-4.1	-4.5

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 16-52		
	PBO **N = 404**	**LEB 250mg Q2W** **N = 783**	**PBO (LEB Withdrawal)** **N = 60**	**LEB 250mg Q4W** **N = 118**	**LEB 250mg Q2W** **N = 113**
Maximum	+5.0	+8.8	+2.9	+3.2	+4.3
TE shifts n/NAR (%)					
TE-low values	4/379 (1.0)	18/753 (2.7%)	1/56 (1.8%)	1/109 (0.9%)	0/106

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BUN = blood urea nitrogen; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with an abnormal post-baseline result in the specified category; NAR = number of patients with a normal (i.e., not low if calculating 'low' and not high if calculating 'high') baseline and at least one post-baseline measure ; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TE = treatment-emergent.

<u>レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較</u>

治験薬投与後に BUN が低値にシフトした被験者の例数及び割合は、プラセボ群と比較してレブリキズマブ単独投与群で高く、レブリキズマブ単独投与群で 17 例（3.1%）及びプラセボ群で 3 例（0.9%）であった。プラセボ+TCS 群とレブリキズマブ+TCS 群で差は認められず、治験薬投与後の BUN 低値はレブリキズマブ+TCS 群で 1 例（0.7%）及びプラセボ+TCS 群で 1 例（1.6%）に発現した。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

AD Mono PC Weeks 16-52 では、治験薬投与後に BUN が低値にシフトした被験者の割合に投与群間で差は認められなかった（表 2.7.4.3-3）。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

治験薬投与後に BUN が低値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：15 例（1.9%）
- Q2W/Q4W 群：3 例（2.1%）
- プラセボ群：2 例（0.6%）

これらの割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（18 例［2.7%］）と同程度であった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

治験薬投与後に BUN が低値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：48 例（2.9%）
  - 全 Q2W 群：35 例（2.7%）
  - 全 Q4W 群：7 例（3.2%）

これらの割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（18 例［2.7%］）と同程度であった。

導入期の治験薬投与後に BUN が低値にシフトした被験者の割合は、レブリキズマブ群では2.7%であった。維持期の各レブリキズマブ群でも BUN が低値にシフトした被験者の割合は低く維持された（1%未満）。導入期+維持期及び AD All LEB も、BUN が低値にシフトした被験者の割合は低かった（3%未満）。ベースラインからの平均低下量が小さいこと、ベースラインからの変化量の範囲が狭いこと、及びこれらの BUN 低値は通常臨床的に問題とならない程度であったことに基づき、これらの変化には臨床的な意味はないと判断した。

2.7.4.3.1.2.1.2 カリウム低値及び高値

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

治験薬投与後にカリウムが低値にシフト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。また、治験薬投与後にカリウムが高値にシフトした被験者の割合も、プラセボ群と比較して Q2W 群で高かった（表 2.7.4.3-4）。

表 2.7.4.3-4 カリウム値のベースラインからの平均変化量及びカテゴリー変動（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 16-52）

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 16-52		
	PBO N = 404	LEB 250mg Q2W N = 783	PBO (LEB Withdrawal) N = 60	LEB 250mg Q4W N = 118	LEB 250mg Q2W N = 113
Mean changes from baseline, mmol/L					
Mean change from last baseline to last postbaseline	-0.07	-0.03	0.04	-0.00	-0.05
Minimum	-1.4	-1.3	-1.2	-2.3	-0.9
Maximum	+1.1	+4.5	+1.2	+1.1	+1.0
TE shifts n/NAR (adj %)					
TE-low values	2/382 (0.5)	10/754 (1.3)	0/55	1/114 (0.8)	0/101
TE-high values	1/376 (0.2)	14/745 (1.9)	1/55 (1.9)	1/112 (0.9)	0/103
Treatment-emergent adverse events, n(%)					
TE-hypokalaemia	0	2 (0.2)	0	0	0
TE-hyperkalaemia	0	2 (0.3)	0	0	1 (0.9)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = adjusted percentage; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with an abnormal post-baseline result in the specified category; NAR = number of patients with a normal (i.e., not low if calculating 'low' and not high if calculating 'high') baseline and at least one post-baseline measure; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TE = treatment-emergent.

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

治験薬投与後にカリウムが低値又は高値にシフトした被験者の割合は、いずれもプラセボ群と比較してレブリキズマブ単独投与群で高かった。治験薬投与後にカリウムが高値にシフトした被験者は、レブリキズマブ単独投与群で 10 例（1.7%）、プラセボ群で 1 例（0.3%）であった。治験薬投与後にカリウムが低値にシフトした被験者は、Q2W 群で 9 例（1.5%）、プラセボ群で 2 例（0.7%）であった。

レブリキズマブ+TCS 投与でも、同様にプラセボ+TCS 投与との割合の差が認められた。治験薬投与後にカリウムが高値にシフトした被験者はレブリキズマブ+TCS 群で 4 例（2.8%）、プラセボ+TCS 群で 0 例であった。治験薬投与後にカリウムが低値にシフトした被験者は、レブリキズマブ+TCS 群で 1 例（0.7%）、プラセボ+TCS 群で 0 例であった。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

治験薬投与後にカリウムが低値にシフトした被験者は、Q4W 群で 1 例に認められ、Q2W 群及びプラセボ群では認められなかった。治験薬投与後にカリウムが高値にシフトした被験者は、Q4W 群及びプラセボ群で各 1 例であった（表 2.7.4.3-4）。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 の治験薬投与後にカリウムが低値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：12 例（1.5%）
- Q2W/Q4W 群：1 例（0.7%）
- プラセボ群：2 例（0.6%）

これらの割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（10 例［1.3%］）と同程度であった。

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 の治験薬投与後にカリウムが高値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：22 例（2.8%）
- Q2W/Q4W 群：1 例（0.7%）
- プラセボ群：0 例

これらの割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（14 例［1.9%］）と同程度であった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

治験薬投与後にカリウムが低値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：25 例（1.5%）
  - 全 Q2W 群：17 例（1.3%）
  - 全 Q4W 群：5 例（2.1%）

これらの割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（10 例［1.3%］）と同程度であった。

治験薬投与後にカリウムが高値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：43 例（2.6%）
  - 全 Q2W 群：34 例（2.6%）
  - 全 Q4W 群：5 例（2.2%）

これらの発現割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（14 例［1.9%］）と同程度であった。

治験薬投与後にカリウムが低値及び高値にシフトした被験者の割合は、導入期のレブリキズマブ群で低く（2%未満）、維持期、導入期+維持期、及び AD All LEB でも低かった（3%未満）。

箱ひげ図のレビューにより外れ値を評価した結果、外れ値として 10 例が特定され、内訳はカリウム高値が 8 例、カリウム低値が 2 例であった（CSS Appendix［第 5.3.5.3.3 項］Figure APP.2.7.4.7.5）。これらの外れ値で認められた変化のほとんどは 1 回限りの事象であり、回復した。カリウムが高値にシフトした 8 例中 5 例はベースライン時点でカリウム高値が認められた。3 mmol/L 前後のカリウム低値が繰り返し認められた 1 例は、併用薬として利尿薬（クロルタリドン）を使用していた。4.8～6.5 mmol/L のカリウム高値が繰り返し認められた 1 例はベナゼプリル及びヒドロクロロチアジドの投与を受けており、これらはカリウム値に影響を及ぼすことが知られている。

TEAE との関連を評価した結果、頻脈及び不整脈が報告された被験者では、低カリウム血症又は高カリウム血症との関連は認められなかった。カリウム低値の重篤な有害事象が KGAA 試験の 1 例に 1 件認められ、このカリウム低値は肝臓関連の合併症に起因すると考えられた。本被験者の詳細を第 2.7.4.4.2.7.2.3 項に示す。

ベースラインからの平均変化量が小さいこと、治験薬投与後のカリウム変化の発現割合が低いこと、これらの所見（低値又は高値）を示した被験者の割合に特定の傾向が認められないこと、及び TEAE との関連が認められないことから、これらのカリウム値の変化はレブリキズマブとの因果関係なしと判断した。

2.7.4.3.1.2.1.3 ナトリウム低値

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

治験薬投与後にナトリウムが低値にシフト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（表 2.7.4.3-5）。

表 2.7.4.3-5 ナトリウム値のベースラインからの平均変化量及びカテゴリー変動
（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 16-52）

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 16-52		
	PBO N = 404	LEB 250mg Q2W N = 783	PBO (LEB Withdrawal) N = 60	LEB 250mg Q4W N = 118	LEB 250mg Q2W N = 113
Mean changes from baseline, mmol/L					
Mean change from last baseline to last post-baseline	-0.3	-0.4	-0.6	-0.1	-0.2
Minimum	-8.0	-14.0	-13	-5	-8
Maximum	+6.0	+9.0	+4	+5	+5
TE shifts n/NAR (adj %)					
TE-low values	3/386 (0.8)	21/759 (2.8)	1/55 (1.8)	4/108 (3.9)	2/105 (1.8)
Treatment-emergent adverse events, n (%)					
TE-hyponatraemia	0	0	0	0	0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = adjusted percentage; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with an abnormal post-baseline result in the specified category; NAR = number of patients with a normal (i.e., not low if calculating 'low' and not high if calculating 'high') baseline and at least one post-baseline measure; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TE = treatment-emergent.

<u>レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較</u>

治験薬投与後にナトリウムが低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群と比較してレブリキズマブ単独投与群及びレブリキズマブ+TCS 群で高かった。

治験薬投与後にナトリウムが低値にシフトした被験者は、AD Mono PC では、レブリキズマブ単独投与群で 16 例（2.6%）、プラセボ群で 2 例（0.6%）であった。AD TCS PC では、レブリキズマブ+TCS 群で 5 例（3.5%）、プラセボ+TCS 群で 1 例（1.5%）に認められた。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

治験薬投与後にナトリウムが低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群と比較して Q4W 群で高かった（表 2.7.4.3-5）。

Q2W 群と Q4W 群の間では、差は認められなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

治験薬投与後にナトリウムが低値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった。

- Q2W 群：32 例（4.0%）
- Q2W/Q4W 群：9 例（6.3%）

- プラセボ群：2 例（0.6%）

これらの割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（2.8%）と同程度であった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

治験薬投与後にナトリウムが低値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：63 例（3.8%）
  - 全 Q2W 群：53 例（4.0%）
  - 全 Q4W 群：8 例（3.5%）

これらの割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（2.8%）と同程度であった。

AD All LEB で低ナトリウム血症は認められなかった。浮動性めまい、失神寸前の状態、又は失神が報告された被験者のデータをレビューした結果、これらの被験者に低ナトリウム血症との関連は認められなかった。

導入期又は維持期のレブリキズマブ群で、治験薬投与後にナトリウムが低値にシフトした被験者の割合は、投与開始後のいずれの評価時点でもプラセボ群と比較して高かった。導入期+維持期及び AD ALL LEB の治験薬投与後にナトリウムが低値にシフトした被験者の割合は、導入期のレブリキズマブ群と同程度であった。

箱ひげ図のレビューにより外れ値を評価した結果、外れ値として 5 例が特定された（CSS Appendix［第 5.3.5.3.3 項］Figure APP.2.7.4.7.6）。持続的なナトリウム低値を示した被験者は、ベースライン時点でナトリウム低値であった、持続的なナトリウム低値と関連し得る併用薬（オキシコドン）を使用していた、又は慢性腎疾患や心不全のようにナトリウムのバランスに影響し得る併存疾患を有していた。

ベースラインからの平均低下量が小さいこと、ベースラインからの変化量の範囲が狭いこと、治験薬投与後のナトリウム変化の発現割合が低いこと、及び TEAE との関連が認められないことから、これらのナトリウム値の違いはレブリキズマブとの因果関係なしと判断した。

2.7.4.3.1.2.1.4 その他の生化学的検査パラメータ

レブリキズマブ+TCS 併用投与試験では、治験薬投与後にクロールが低値、リン酸塩が高値、及び尿酸が高値にシフトした被験者の割合は、いずれもレブリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かったが、TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与及びレブリキズマブ単独投与試験では、これらの異常変動の割合は同程度であった。これらの発現割合の違いは、レブリキズマブ+TCS 併用投与試験では被験者数が少ないことに起因する可能性がある。

AD レブリキズマブ投与群併合解析セットのいずれでも、治験薬投与後にクロールが低値及び尿酸が高値にシフトする被験者の割合は、導入期の Q2W 群と同程度であり、治験薬投与後にリン酸塩が高値にシフトする被験者の割合は、全レブリキズマブ群のいずれでも導入期の Q2W 群より高かった。

レブリキズマブ+TCS 併用投与試験では被験者数が少ないこと、これらの所見の発現割合が低いこと、ベースラインからの平均変化量が小さいこと、及びベースラインからの変化量の範囲が

狭いことから、これらの違いは臨床的に意味があるとは判断されなかった。これらのデータをCSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.106、Table APP.2.7.4.7.109 及び KGAD 試験治験総括報告書 Table KGAD.8.62 に示した。

2.7.4.3.2 血液学的検査

2.7.4.3.2.1 国内個別試験（KGAL 試験）

本項で結果を記載する血液学的検査パラメータを以下に示す。

血液学的検査パラメータ	
測定を実施 [a]	**本項で結果を記載 [b]**
• 好塩基球数 • ヘモグロビン値 • ヘマトクリット値 • 赤血球数 • 平均赤血球容積 • 平均赤血球ヘモグロビン量 • 平均赤血球ヘモグロビン濃度 • 白血球数 • 好中球数 • リンパ球数 • 単球数 • 血小板数	• 単球数 • 好中球数 • 白血球数

a 測定を実施した血液的検査パラメータのうち、注目すべき有害事象に含まれない項目。
b レブリキズマブ群とプラセボ群の間に数値的な差が認められた血液学的検査パラメータのうち、注目すべき有害事象に記載されない項目。

2.7.4.3.2.1.1 単球数低値

導入期

治験薬投与後に単球数が低値にシフト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（KGAL 試験治験総括報告書 Figure KGAL.8.9）。

- Q2W+TCS 群：16 例（13.8%）
- Q4W+TCS 群：5 例（6.5%）
- プラセボ+TCS 群：6 例（7.5%）

単球数のベースラインからの平均変化量（範囲）は Q2W+TCS 群で-0.027（-0.39～+0.31）$\times 10^9$/L、Q4W+TCS 群で-0.033（-0.41～+0.27）$\times 10^9$/L、プラセボ+TCS 群で-0.025（-0.36～+0.24）$\times 10^9$/L であった。

維持期

治験薬投与後に単球数が低値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった（KGAL 試験治験総括報告書 Figure KGAL.8.10）。

- Q2W/Q2W+TCS 群：5 例（16.7%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：4 例（12.1%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：11 例（30.6%）

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後に単球数が低値にシフトした被験者は 45 例（17.0%）であった（KGAL 試験治験総括報告書 Figure KGAL.8.16）。

治験薬投与後に単球数が低値にシフトした被験者の割合は、導入期の Q2W+TCS 群でプラセボ+TCS 群より高かったが、ベースラインからの平均低下量が小さいこと、及びベースラインからの変化量の範囲が狭いことから、臨床的な意味はないと判断した。

2.7.4.3.2.1.2 好中球数低値

導入期

治験薬投与後に好中球数が低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ+TCS 群と比較して、Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群で高かった（KGAL 試験治験総括報告書 Figure KGAL.8.9）。

- Q2W+TCS 群：10 例（8.6%）
- Q4W+TCS 群：11 例（14.9%）
- プラセボ+TCS 群：3 例（3.8%）

好中球数のベースラインからの平均変化量（範囲）は、Q2W+TCS 群で-0.294（-2.74～+6.39）$\times 10^9$/L、Q4W+TCS 群で-0.484（-9.62～+3.42）$\times 10^9$/L、プラセボ+TCS 群で-0.342（-6.97～+3.19）$\times 10^9$/L であった。

維持期

治験薬投与後に好中球数が低値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった（KGAL 試験治験総括報告書 Figure KGAL.8.10）。

- Q2W/Q2W+TCS 群：3 例（10.0%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：4 例（12.5%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：8 例（25.0%）

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後に好中球数が低値にシフトした被験者は 49 例（18.8%）であった（KGAL 試験治験総括報告書 Figure KGAL.8.16）。

治験薬投与後に好中球数が低値にシフトした被験者の割合は、導入期の Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群でプラセボ+TCS 群より高かったが、ベースラインからの平均低下量が小さいこと、及びベースラインからの変化量の範囲が狭いことから、臨床的な意味はないと判断した。

2.7.4.3.2.1.3 白血球数低値

導入期

治験薬投与後に白血球数が低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群で高かった（KGAL 試験治験総括報告書 Figure KGAL.8.9）。

- Q2W+TCS 群：11 例（9.9%）

- Q4W+TCS 群：8 例（10.8%）
- プラセボ+TCS 群：5 例（6.4%）

白血球数のベースラインからの平均変化量（範囲）は、Q2W+TCS 群で-0.127（-3.70～+4.80）×10^9/L、Q4W+TCS 群で-0.290（-10.60～+3.00）×10^9/L、プラセボ+TCS 群で-0.484（-6.80～+3.20）×10^9/L であった。

維持期

治験薬投与後に白血球数が低値にシフトした被験者の割合は、以下のとおりであった（KGAL 試験治験総括報告書 Figure KGAL.8.10）。

- Q2W/Q2W+TCS 群：2 例（6.9%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：5 例（16.1%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：5 例（15.2%）

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後に白血球数が低値にシフトした被験者は 39 例（15.4%）であった（KGAL 試験治験総括報告書 Figure KGAL.8.16）。

治験薬投与後に白血球数が低値にシフトした被験者の割合は、導入期の Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群でプラセボ+TCS 群より高かったが、被験者数が少ないこと、ベースラインからの平均低下量が小さいこと、及びベースラインからの変化量の範囲が狭いことから、臨床的な意味はないと判断した。

2.7.4.3.2.2 海外併合解析

各併合解析の臨床検査結果の完全な要約は、下記のとおり CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）及び KGAD 治験総括報告書に示す。

Analysis Set	Mean changes from baseline	TE shifts
AD ALL PC	Figure APP.2.7.4.7.1	Table APP.2.7.4.7.105
AD Mono PC	Figure APP.2.7.4.7.2	Table APP.2.7.4.7.106
AD TCS PC	Table KGAD 8.62	Table KGAD 8.62
AD Mono PC Weeks 16-52	Figure APP.2.7.4.7.3	Table APP.2.7.4.7.107
AD Mono/TCS Weeks 0-52/56	Figure APP.2.7.4.7.4	Table APP.2.7.4.7.108
AD All LEB		Table APP.2.7.4.7.109

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; PC = placebo-controlled; TCS = topical corticosteroids; TE = treatment-emergent.

2.7.4.3.2.2.1 注目すべき有害事象に含まれない血液学的検査パラメータ

評価した血液学的検査パラメータ

本項で結果を記載する血液学的検査パラメータを以下に示す。

血液学的検査パラメータ	
測定を実施 a	**本項で結果を記載 b**
• 好塩基球数 • ヘモグロビン値	• 白血球数 • 好塩基球数

• ヘマトクリット値 • 赤血球数 • 平均赤血球容積 • 平均赤血球ヘモグロビン量 • 平均赤血球ヘモグロビン濃度 • 白血球数 • 好中球数 • リンパ球数 • 単球数 • 血小板数	• 赤血球に関連する血液学的検査パラメータ • ヘモグロビン値 • 赤血球数 • 平均赤血球容積 • 平均赤血球ヘモグロビン量 • 平均赤血球ヘモグロビン濃度

a 測定を実施した血液的検査パラメータのうち、注目すべき有害事象に含まれない項目。
b レブリキズマブ群とプラセボ群の間に数値的な差が認められた血液学的検査パラメータのうち、注目すべき有害事象に記載されない項目。

ヘモグロビン値、好中球数、リンパ球数、及び血小板数のシフト解析には、CTCAE version 5.0 を用いた（表 2.7.4.3-6）。

2.7.4.3.2.2.1.1 白血球数低値

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

白血球数が低値にシフトした被験者の割合は、Q2W 群で 4.1%、プラセボ群で 4.2%であった。白血球数のベースラインからの平均変化量（範囲）は Q2W 群で-0.16（-9.4～+8.5）×10^9/L、プラセボ群で-0.09（-6.8～+11.7）×10^9/L であった。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

治験薬投与後に白血球数が低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ+TCS 群（1 例［1.5%］）と比較してレブリキズマブ+TCS 群（8 例［5.9%］）で高かった。レブリキズマブ単独投与群とプラセボ群には差は認められなかった。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

投与群間で白血球数が低値にシフトした被験者の割合に差は認められなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 の治験薬投与後に白血球数が低値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：36 例（4.6%）
- Q2W/Q4W 群：13 例（9.2%）
- プラセボ群：11 例（3.3%）

Q2W/Q4W 群の治験薬投与後に白血球数が低値にシフトした被験者の割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（4.1%）と比較して高かった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

治験薬投与後に白血球数が低値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：104 例（6.5%）
  - 全 Q2W 群：71 例（5.5%）
  - 全 Q4W 群：12 例（5.7%）

これらの割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（4.1%）と同程度であった。

治験薬投与後に白血球数が低値にシフトした被験者の割合は、導入期のレブリキズマブ+TCS 群でプラセボ+TCS 群より高かったが、被験者数が少ないこと、ベースラインからの平均低下量が小さいこと、治験薬投与後に白血球数が低値にシフトした被験者の割合が低いこと、及びベースラインからの変化量の範囲が狭いこと、並びに AD ALL PC Weeks 0-16 では差が認められなかったことから、AD TCS PC Weeks 0-16 で認められた差に臨床的な意味はないと判断した。

AD All LEB の治験薬投与後に白血球数が低値にシフトした被験者の割合は、導入期のレブリキズマブ+TCS 群と同程度であった。

2.7.4.3.2.2.1.2 好塩基球数高値

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

好塩基球数が高値にシフトした被験者の割合は全体として低かったが、プラセボ群（1 例［0.3%］）と比較して Q2W 群（8 例［1.1%］）で高かった。

好塩基球数のベースラインからの平均変化量（範囲）は Q2W 群で+0.0（-0.3～+0.3）×10^9/L、プラセボ群で-0.01（-0.3～+0.1）×10^9/L であった。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

治験薬投与後に好塩基球数が高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群（1 例［0.3%］）と比較してレブリキズマブ単独投与群（7 例［1.1%］）で高かった。レブリキズマブ+TCS 群ではプラセボ+TCS 群との差は認められなかった。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

治験薬投与後に好塩基球数が高値にシフトした被験者は、Q4W 群（2 例［1.8%］）でのみ報告された。Q2W 群及びプラセボ群では認められなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 の治験薬投与後に好塩基球数が高値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：9 例（1.1%）
- Q2W/Q4W 群：4 例（2.7%）
- プラセボ群：1 例（0.3%）

これらの割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（8 例［1.1%］）と同程度であった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

治験薬投与後に好塩基球数が高値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：19 例（1.1%）
  - 全 Q2W 群：15 例（1.1%）
  - 全 Q4W 群：2 例（0.9%）

これらの割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（8 例［1.1%］）と同程度であった。

治験薬投与後に好塩基球数が高値にシフトした被験者の割合はレブリキズマブ群でプラセボ群より高かったが、その割合が低いこと（1.1%）、ベースラインからの平均低下量が小さいこと、及びベースラインからの変化量の範囲が狭いこと、並びにこれらの好塩基球数高値は通常臨床的に問題とならない程度であることから、認められた投与群間差に臨床的な意味はないと判断した。

2.7.4.3.2.2.1.3 赤血球に関連する血液学的検査パラメータ

赤血球に関連する血液学的検査パラメータの推移のうち、ヘモグロビン低値、赤血球数低値、及び関連する複数のパラメータ（平均赤血球容積高値、平均赤血球ヘモグロビン濃度高値、平均赤血球ヘモグロビン量低値）の発生割合に、レブリキズマブ群とプラセボ群で差が認められた。これらの血液学的検査パラメータは、同様の臨床像を示すものであった。ヘモグロビン低値及び赤血球数低値の結果を以下に示した。

2.7.4.3.2.2.1.3.1 ヘモグロビン低値

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

治験薬投与後にヘモグロビンが低値にシフトした被験者の割合は、Q2W 群で 8.0%、プラセボ群で 5.5%であった。ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量（範囲）は、Q2W 群で-0.05（-1.6～+2.3）mmol/L-Fe、プラセボ群で-0.04（-2.3～+2.4）mmol/L-Fe であった。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

治験薬投与後にヘモグロビンが低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ+TCS 群（2 例［3.4%］）と比較してレブリキズマブ+TCS 群（12 例［9.4%］）で高かった。レブリキズマブ単独投与群ではプラセボ群との差は認められなかった。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

治験薬投与後にヘモグロビンが低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群と比較して Q2W 群及び Q4W 群で高かった。

- Q2W 群：4 例（4.6%）
- Q4W 群：4 例（4.4%）
- プラセボ群：1 例（2.2%）

治験薬投与後にヘモグロビンが低値にシフトした被験者の割合に、用量依存性は認められなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 の治験薬投与後にヘモグロビンが低値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった。

- Q2W 群：54 例（7.4%）
- Q2W/Q4W 群：19 例（14.2%）
- プラセボ群：17 例（5.4%）

Q2W/Q4W 群の治験薬投与後にヘモグロビンが低値にシフトした被験者の割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群（8.0%）より高かった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

治験薬投与後にヘモグロビンが低値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：140 例（9.1%）
  - 全 Q2W 群：116 例（9.7%）
  - 全 Q4W 群：18 例（8.5%）

これらの割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（8.0%）と同程度であった。

2.7.4.3.2.2.1.3.2 赤血球数低値

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

治験薬投与後に赤血球数が低値にシフトした被験者の割合は、Q2W 群で 7.5%、プラセボ群で 7.4%であった。赤血球数のベースラインからの平均変化量（範囲）は、Q2W 群で-0.03（-0.9～+1.8）$\times 10^{12}$/L、プラセボ群で-0.01（-1.2～+0.8）$\times 10^{12}$/L であった。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

治験薬投与後に赤血球数が低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ+TCS 群（3 例［5.1%］）と比較してレブリキズマブ+TCS 群（15 例［11.2%］）で高かった。レブリキズマブ単独投与群とプラセボ群に差は認められなかった。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

投与群間で赤血球数が低値にシフトした被験者の割合に差は認められなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 の治験薬投与後に赤血球数が低値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった。

- Q2W 群：61 例（8.4%）
- Q2W/Q4W 群：14 例（10.4%）
- プラセボ群：22 例（7.0%）

これらの割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（7.5%）と同程度であった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

治験薬投与後に赤血球数が低値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：132 例（8.6%）
  - 全 Q2W 群：105 例（8.6%）
  - 全 Q4W 群：13 例（6.1%）

これらの割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（7.5%）と同程度であった。

AD All LEB では 8 例（0.5%）で有害事象として貧血が報告された。これらの貧血はすべて非重篤であり、軽度又は中等度であった。8 例中 3 例は貧血の既往歴があった。

2.7.4.3.2.2.1.3.3 CTCAE グレードの変化

ヘモグロビン低値及び赤血球数低値、並びに関連する血液学的検査パラメータの変化はレブリキズマブ群でプラセボ群と比較して多く認められたが、ほとんどは CTCAE のグレード 1 又は 2 であった（表 2.7.4.3-6）。また、ベースラインからの変化量は小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった。

導入期の全解析セットを通じて、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン又は血小板数が CTCAE のグレード 4 まで増加した被験者は、いずれのレブリキズマブ群にも認められなかった（表 2.7.4.3-6）。AD ALL PC Weeks 0-16 の Q2W 群で、好中球数がグレード 3 まで増加した被験者が 2 例認められた。

表 2.7.4.3-6　血液学的検査の CTCAE グレードのシフトテーブル（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)	
	PBO N = 404 n (adj %)	LEB 250mg Q2W N = 783 n (adj %)	PBO N = 338 n (adj %)	LEB 250 mg Q2W N = 638 n (adj %)	PBO +TCS N = 66 n (%)	LEB 250mg Q2W+TCS N = 145 n (%)
Neutrophil count						
Any CTCAE Grade increase[a]	18 (4.6)	22 (2.8)	14 (4.3)	14 (2.3)	4 (6.1)	8 (5.5)
Increase to CTCAE Grade ≥3 (<1.0 × 10^9/L)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0	0
Increase to CTCAE Grade ≥4 (<0.5 × 10^9/L)	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte count						
Any CTCAE Grade increase[a]	25 (6.5)	34 (4.4)	21 (6.5)	26 (4.2)	4 (6.1)	8 (5.5)
Increase to CTCAE Grade ≥3 (<0.5 × 10^9/L)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Increase to CTCAE Grade ≥4 (<0.2 × 10^9/L)	0	0	0	0	0	0
Hemoglobin						
Any CTCAE Grade increase[a]	13 (3.3)	38 (4.9)	12 (3.7)	26 (4.1)	1 (1.5)	12 (8.3)
Increase to CTCAE Grade ≥3 (<8.0 g/dL)	0	0	0	0	0	0
Increase to CTCAE Grade ≥4 (<6.5 g/dL)	0	0	0	0	0	0
Platelets						
Any CTCAE Grade increase[a]	7 (1.8)	17 (2.2)	7 (2.2)	13 (2.0)	0	4 (2.8)
Increase to CTCAE Grade ≥3 (<50 × 10^9/L)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Increase to CTCAE Grade ≥4 (<25 × 10^9/L)	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = adjusted percentage; LEB = lebrikizumab; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; Mono = monotherapy; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

[a] CTCAE grade increases are reflective of decreases changes in blood cell measure, consistent with Version 5.0 of the CTCAE guidelines.

2.7.4.3.3　結論

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

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体的所見

定義及び評価方法

バイタルサイン及び身体的所見の評価は KGAL 試験及び海外併合解析のすべての併合解析セットを対象とし、成人被験者及び青少年被験者の両方で、治験薬投与後に認められた全パラメータの低値又は高値を評価した。

バイタルサイン及び身体的所見の評価には以下の項目を含めた。

- 収縮期血圧
- 拡張期血圧
- 脈拍数
- 体重（成人被験者及び青少年被験者を分けて解析した）
- 身長（青少年被験者）
- BMI（青少年被験者）

青少年被験者の体重、身長、及び BMI の評価は、第 2.7.4.5.1 項に示す。

これらのパラメータの異常値又は変化量の、成人被験者及び青少年被験者での分類基準を表 2.7.4.4-1 及び表 2.7.4.4-2 に示す。

表 2.7.4.4-1 治験薬投与後の血圧及び脈拍数の異常値の基準、並びに体重の変化量の分類基準（成人被験者）

Parameter	**Low**	**High**
Systolic BP (mm Hg) (Supine or sitting – forearm at heart level)	≤90 and decrease from baseline ≥20	≥140 and increase from baseline ≥20
Diastolic BP (mm Hg) (Supine or sitting – forearm at heart level)	≤50 and decrease from baseline ≥10	≥90 and increase from baseline ≥10
Pulse (bpm) Supine or sitting	<50 and decrease from baseline ≥15	>100 and increase from baseline ≥15
Weight (kg) (Consistent clothing and timing in relationship to meals and voiding)	(Loss) decrease ≥7%	(Gain) increase ≥7%

Abbreviations: BP = blood pressure; bpm = beats per minute.

表 2.7.4.4-2 治験薬投与後の血圧及び脈拍数の異常値の分類基準（青少年被験者）

Age in Years	Parameter (Units of Measure)	Low	High
Adolescent 12 years of age	Systolic Blood Pressure (mm Hg)	≤85 and decrease from baseline ≥20	≥126 and increase from baseline ≥20
	Diastolic Blood Pressure (mm Hg)	≤50 and decrease from baseline ≥10	≥82 and increase from baseline ≥10
	Pulse (beats per minutes)	<60 and decrease from baseline ≥25	>140 and increase from baseline ≥25
Adolescent 13-17 years of age	Systolic Blood Pressure (mm Hg)	≤90 and decrease ≥20	≥129 and increase ≥20
	Diastolic Blood Pressure (mm Hg)	≥50 and decrease ≥10	≥86 and increase ≥10
	Pulse (beats per minutes)	<50 and decrease ≥15	>120 and increase ≥15

Note: The high limit values shown in this table correspond to 95th percentile for the age group under the 2017 ACC/AHA Task Force on Clinical Practice Guidelines revised criteria for hypertension. Values higher than 95th percentile are consistent with Stage 1 or Stage 2 hypertension. Under some circumstances, it may be appropriate to conduct analyses considering only the change from baseline reference limit.

Source: Flynn et al. 2017; Whelton et al. 2018; Cardiovascular Safety Advisory Committee – Reference Limits for PR/HR, BP, Orthostasis, & ECG Parameters June 2018.

2.7.4.4.1.1 国内個別試験（KGAL 試験）

導入期、維持期、及び全投与期間（導入期+維持期）で治験薬投与後に認められたバイタルサイン及び身体的所見の低値又は高値の要約表を KGAL 試験治験総括報告書 Figure KGAL.8.12、Figure KGAL.8.13、及び Figure KGAL.8.14 に示す。

2.7.4.4.1.1.1 血圧：収縮期血圧、拡張期血圧及び高血圧関連の TEAE

導入期

収縮期血圧

治験薬投与後に収縮期血圧が高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ+TCS 群及びレブリキズマブ+TCS 群で共に低かった。

- Q2W+TCS 群：1 例（0.9%）
- Q4W+TCS 群：0 例
- プラセボ+TCS 群：1 例（1.4%）

治験薬投与後に収縮期血圧が低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ+TCS 群及びレブリキズマブ+TCS 群で共に低かった。

- Q2W+TCS 群：1 例（0.8%）
- Q4W+TCS 群：1 例（1.3%）
- プラセボ+TCS 群：0 例

収縮期血圧のベースラインからの平均変化量（範囲）は Q2W+TCS 群で-3.1（-73～+31）mmHg、Q4W+TCS 群で-0.5（-24～+28）mmHg、プラセボ+TCS 群で-1.7（-35～+32）mmHg であった。

拡張期血圧

治験薬投与後に拡張期血圧が高値にシフト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。

- Q2W+TCS 群：8 例（8.2%）
- Q4W+TCS 群：2 例（3.3%）
- プラセボ+TCS 群：4 例（5.8%）

治験薬投与後に拡張期血圧が低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群で低かった。

- Q2W+TCS 群：3 例（2.5%）
- Q4W+TCS 群：2 例（2.5%）
- プラセボ+TCS 群：4 例（4.9%）

拡張期血圧のベースラインからの平均変化量（範囲）は Q2W+TCS 群で-1.5（-54～+20）mmHg、Q4W+TCS 群で-0.2（-28～+23）mmHg、プラセボ+TCS 群で-1.3（-29～+18）mmHg であった。

血圧関連の TEAE

高血圧の TEAE が、プラセボ+TCS 群の 1 例（1.2%）に発現した（表 2.7.6.12.5-1）。その他の血圧関連の TEAE は認められなかった。

維持期

収縮期血圧

治験薬投与後に収縮期血圧が高値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：4 例（12.5%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：2 例（6.3%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：3 例（8.6%）

治験薬投与後に収縮期血圧が低値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：3 例（9.7%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：0 例
- Q4W/Q4W+TCS 群：1 例（2.8%）

収縮期血圧のベースラインからの平均変化量（範囲）は Q2W/Q2W+TCS 群で+1.1（-23～+17）mmHg、Q2W/Q4W+TCS 群で+3.2（-10～+30）mmHg、Q4W/Q4W+TCS 群で+0.3（-42～+29）mmHg であった。

拡張期血圧

治験薬投与後に拡張期血圧が高値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：2 例（6.5%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：4 例（13.3%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：6 例（17.1%）

治験薬投与後に拡張期血圧が低値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：0 例
- Q2W/Q4W+TCS 群：1 例（3.2%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：2 例（5.3%）

拡張期血圧のベースラインからの平均変化量（範囲）は Q2W/Q2W+TCS 群で+1.0（-13～+19）mmHg、Q2W/Q4W+TCS 群で+2.3（-13～+21）mmHg、Q4W/Q4W+TCS 群で-0.3（-16～+18）mmHg であった。

血圧関連の TEAE

高血圧の TEAE が、Q4W/Q4W+TCS 群の 1 例（2.6%）に発現した（表 2.7.6.12.5-2）。その他の血圧関連の TEAE は認められなかった。

全投与期間（導入期+維持期）

収縮期血圧

治験薬投与後に収縮期血圧が高値にシフトした被験者は 11 例（4.5%）であった。治験薬投与後に収縮期血圧が低値にシフトした被験者は 4 例（1.5%）であった。

収縮期血圧のベースラインからの平均変化量（範囲）は-1.7（-73～+34）mmHg であった。

拡張期血圧

治験薬投与後に拡張期血圧が高値にシフトした被験者は 43 例（19.2%）であった。治験薬投与後に拡張期血圧が低値にシフトした被験者は 12 例（4.5%）であった。

拡張期血圧のベースラインからの平均変化量（範囲）は-0.4（-54～+30）mmHg であった。

血圧関連の TEAE

高血圧の TEAE が 1 例（0.4%）に発現した（表 2.7.6.12.5-3）。その他の血圧関連の TEAE は認められなかった。

血圧の結論

導入期に収縮期及び拡張期血圧が高値又は低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ+TCS 群及びレブリキズマブ+TCS 群で共に低かった。維持期及び全投与期間（導入期+維持期）に収縮期及び拡張期血圧がシフトした被験者が見られたが、ベースラインからの平均変化量は小さく、臨床的に意味のある差ではなかった。

レブリキズマブ+TCS 群に発現した血圧関連の TEAE は、高血圧（1 例）のみであった。
以上より、血圧に対するレブリキズマブ投与の臨床的な影響は認められなかった。

2.7.4.4.1.1.2 脈拍数

導入期

治験薬投与後に脈拍数が高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群で低かった。

- Q2W+TCS 群：4 例（3.3%）
- Q4W+TCS 群：2 例（2.6%）
- プラセボ+TCS 群：4 例（4.9%）

治験薬投与後に脈拍数が低値にシフトした被験者は認められなかった。
脈拍数のベースラインからの平均変化量（範囲）は Q2W+TCS 群で+1.0（-25～+39）拍/分、Q4W+TCS 群で-0.8（-21～+17）拍/分、プラセボ+TCS 群で+1.0（-36～+31）拍/分であった。

維持期

治験薬投与後に脈拍数が高値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：0 例
- Q2W/Q4W+TCS 群：3 例（9.4%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：3 例（7.9%）

治験薬投与後に脈拍数が低値にシフトした被験者は認められなかった。
脈拍数のベースラインからの平均変化量（範囲）は Q2W/Q2W+TCS 群で+0.5（-23～+15）拍/分、Q2W/Q4W+TCS 群で-0.6（-36～+23）拍/分、Q4W/Q4W+TCS 群で+1.7（-15～+25）拍/分であった。

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後に脈拍数が高値にシフトした被験者は 20 例（7.4%）であった。治験薬投与後の脈拍数低値は認められなかった。
脈拍数のベースラインからの平均変化量（範囲）は+1.5（-28～+39）拍/分であった。

脈拍数の結論

いずれの投与期間でも、脈拍数に対するレブリキズマブ投与の臨床的な影響は認められなかった。

2.7.4.4.1.1.3 体重

導入期

治験薬投与後に体重が高値又は低値にシフトした被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。

体重のベースライン時から最後の測定値までの平均変化量は以下のとおりであった。

- Q2W+TCS 群：+0.15 kg（範囲：-4.6～+4.1 kg）
- Q4W+TCS 群：+0.31 kg（範囲：-5.9～+6.7 kg）
- プラセボ+TCS 群：-0.24 kg（範囲：-10.8～+7.5 kg）

維持期

治験薬投与後に体重が高値又は低値にシフトした被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。

体重のベースライン時から投与開始後の最後の測定値までの平均変化量は、以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：+0.0033 kg（範囲：-5.8～+5.9 kg）
- Q2W/Q4W+TCS 群：+0.46 kg（範囲：-5.7～+7.3 kg）
- Q4W/Q4W+TCS 群：+1.16 kg（範囲：-4.9～+10.0 kg）

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後に体重が高値又は低値にシフトした被験者は認められなかった。

全レブリキズマブ群で、体重のベースライン時からの平均変化量は 0.96 kg（範囲：-12.2～+16.5 kg）であった。

体重の結論

いずれの投与期間でも、体重に対するレブリキズマブ投与の臨床的な影響は認められなかった。

2.7.4.4.1.2 海外併合解析

すべての解析セットを対象とし、治験薬投与後で認められたバイタルサイン及び身体的所見の低値又は高値の要約表を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.114、Table APP.2.7.4.7.115、Table APP.2.7.4.7.116、Table APP.2.7.4.7.117、及び Table APP.2.7.4.7.118 に示す。

加えて、すべての解析セットを対象としたベースラインからの変化量の箱ひげ図を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Figure APP.2.7.4.7.7、Figure APP.2.7.4.7.8、Figure APP.2.7.4.7.9、Figure APP.2.7.4.7.10、及び Figure APP.2.7.4.7.11 に示す。

2.7.4.4.1.2.1 血圧：収縮期血圧、拡張期血圧及び高血圧関連の TEAE

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

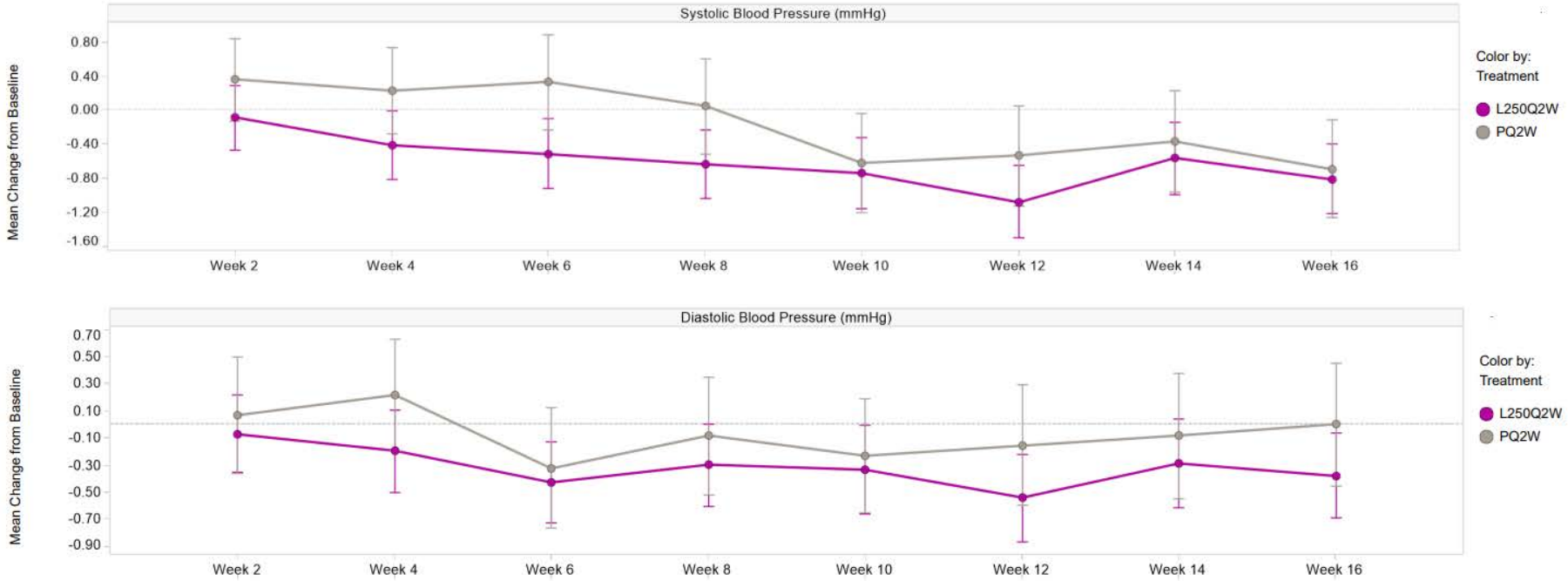
収縮期血圧

治験薬投与後に収縮期血圧が高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群と比較して Q2W 群で数値的に高かった。治験薬投与後に収縮期血圧が低値にシフトした被験者の割合は、Q2W 群とプラセボ群で共に低かった（表 2.7.4.4-3）。

拡張期血圧

治験薬投与後に拡張期血圧が高値にシフトした被験者の割合は、Q2W 群とプラセボ群で同程度であった。治験薬投与後に拡張期血圧が低値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群と比較して Q2W 群で数値的に高かった（表 2.7.4.4-3）。

AD ALL PC Weeks 0-16 での 16 週時までの収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量のグラフを図 2.7.4.4-1 に示す。



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; L250Q2W = lebrikizumab 250 milligrams every 2 weeks; PC = placebo-controlled; PQ2W = placebo every 2 weeks.

図 2.7.4.4-1　16 週時までの収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（AD ALL PC Weeks 0-16）

表 2.7.4.4-3 血圧のベースラインからの平均変化量及びカテゴリー変動
（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 16-52）

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 16-52		
	PBO N = 404	LEB 250mg Q2W N = 783	PBO (LEB Withdrawal) N = 60	LEB 250mg Q4W N = 118	LEB 250mg Q2W N = 113
Systolic BP					
Mean changes from baseline, mm Hg					
Mean change from last baseline to last postbaseline	-0.4	-1.0	0.7	1.1	0.6
Minimum	-30	-61	-19	-28	-29
Maximum	41	34	18	41	41
TE shifts n (adj %)					
TE-low values	3 (0.8)	7 (0.9)	0	0	1 (0.9)
TE-high values	8 (2.3)	24 (3.9)	0	0	0
Diastolic BP					
Mean changes from baseline, mm Hg					
Mean change from last baseline to last post-baseline	-0.2	-0.5	-0.4	1.2	-0.3
Minimum	-36	-45	-20	-26	-26
Maximum	39	27	18	33	24
TE shifts n (%)					
TE-low values	1 (0.2)	4 (0.5)	0	0	0
TE-high values	22 (6.4)	47 (7.2)	4 (9.3)	3 (3.6)	2 (2.5)
Treatment-emergent adverse events n (%)					
Hypertension	4 (1.0)	9 (1.1)	1 (1.6)	0	2 (1.7)
Blood pressure increased	3 (0.8)	2 (0.3)	0	0	0
Hypertensive crisis	1 (0.2)	0	0	0	0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BP = blood pressure; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TE = treatment-emergent.

<u>レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較</u>

収縮期血圧

治験薬投与後に収縮期血圧が高値にシフトした被験者の割合は以下のとおりであった。

- レブリキズマブ単独投与群：4.1%
- プラセボ群：2.8%

治験薬投与後に収縮期血圧が低値にシフトした被験者の割合は以下のとおりであった。

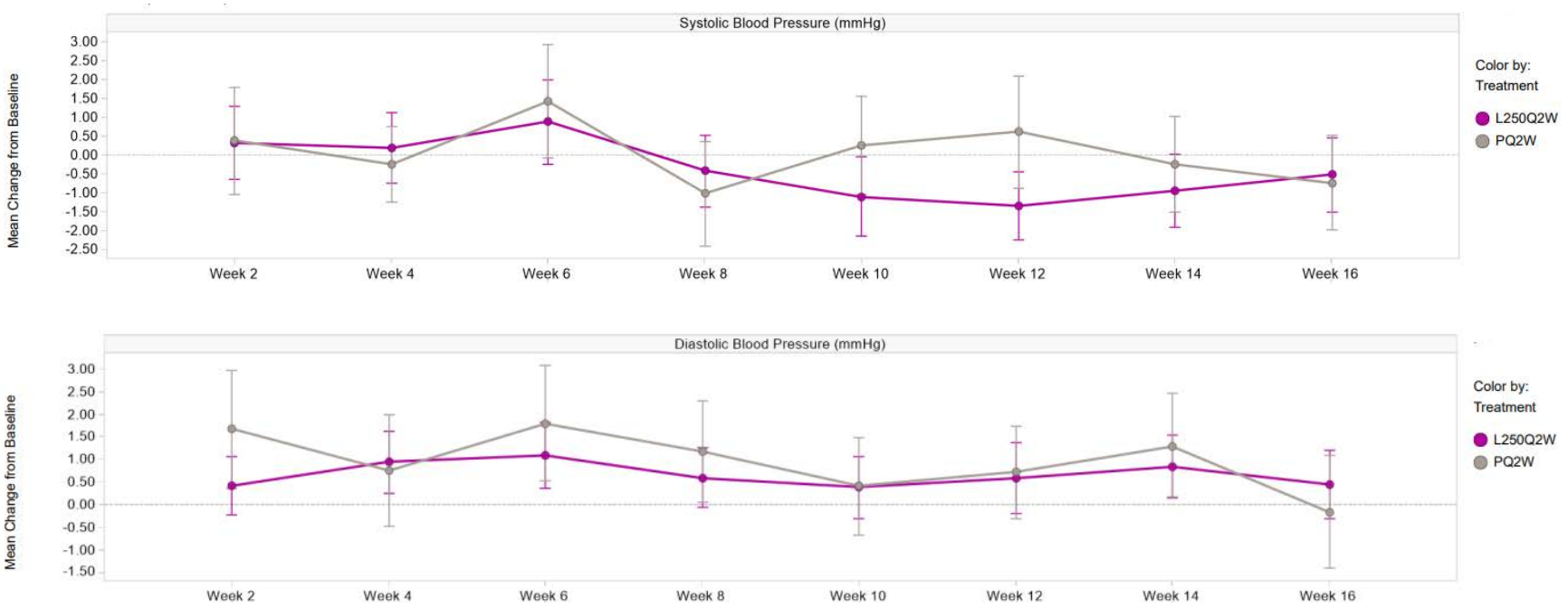
- レブリキズマブ単独投与群：0.8%

- プラセボ群：0.9%

拡張期血圧

治験薬投与後に拡張期血圧が高値又は低値にシフトした被験者の割合は、レブリキズマブ単独投与群とプラセボ群、レブリキズマブ+TCS 群とプラセボ+TCS 群で同程度であった（CSS Appendix［第 5.3.5.3.3 項］Figure APP.2.7.4.7.9）。

高血圧の TEAE の発現例数にはレブリキズマブ+TCS 群とプラセボ+TCS 群で差が認められたが（第 2.7.4.2.1.2.2 項）、レブリキズマブとの関連は裏付けられなかった（図 2.7.4.4-2）。



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; L250Q2W = lebrikizumab 250 milligrams every 2 weeks; PC = placebo-controlled; PQ2W = placebo every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids

図 2.7.4.4-2　16 週時までの収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（AD TCS PC Weeks 0-16）

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

収縮期血圧

治験薬投与後に収縮期血圧が低値にシフトした被験者の割合に、レブリキズマブ群とプラセボ群で差は認められなかった。

用量依存性は認められなかった。

治験薬投与後に収縮期血圧が高値にシフトした被験者は報告されなかった。

拡張期血圧

治験薬投与後に拡張期血圧が低値にシフトした被験者は報告されなかった。

治験薬投与後に収縮期血圧が高値にシフトした被験者の割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：2.5%
- Q4W 群：3.6%
- プラセボ群：9.3%

用量依存性は認められなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

治験薬投与後に収縮期血圧が高値にシフトした被験者の割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：3.6%
- Q2W/Q4W 群：3.3%
- プラセボ群：1.7%

これらの割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（3.9%）と同程度であった。

2 例で高血圧が TEAE として報告された。1 例はレブリキズマブ群、もう 1 例はプラセボ群であった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

治験薬投与後に収縮期血圧が高値にシフトした被験者の割合は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：4.9%
  - 全 Q2W 群：5.1%
  - 全 Q4W 群：2.3%

これらの割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（3.9%）と同程度であった。

血圧の結論

導入期のいずれの時点でも、治験薬投与後に収縮期血圧が高値にシフトした被験者の割合はプラセボ群と比較してレブリキズマブ群で高かったが、収縮期血圧及び拡張期血圧の推移図からは、血圧の経時的な推移にレブリキズマブ群とプラセボ群の間で意味のある違いは認められなかった。AD ALL PC Weeks 0-16 では、高血圧の TEAE の発現割合は両投与群で同程度であった。KGAD 試験では、高血圧の TEAE の発現割合はプラセボ群と比較してレブリキズマブ+TCS 群で高かったが、データ全体に基づいたレブリキズマブとの明白な関連は認められなかった。

導入期+維持期及び AD All LEB では、治験薬投与後に拡張期血圧が高値にシフトした被験者の割合は導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群と同程度であった。

2.7.4.4.1.2.2 脈拍数

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

治験薬投与後に脈拍数が低値にシフトした被験者の割合は Q2W 群で 0.7%、プラセボ群で 0.2%であった。また、脈拍数が高値にシフトした被験者の割合は Q2W 群で 3.2%、プラセボ群で 3.2%であった。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

治験薬投与後の脈拍数で認められた傾向は、レブリキズマブ単独投与群とレブリキズマブ+TCS 群で類似していた。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

治験薬投与後に脈拍数が低値にシフトした被験者はいずれの投与群でも認められなかった。

治験薬投与後に脈拍数が高値にシフトした被験者の割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：1.8%
- Q4W 群：1.9%
- プラセボ群：4.0%

用量依存性は認められなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

治験薬投与後に脈拍数が低値にシフトした被験者の割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：0.6%
- Q2W/Q4W 群：2.1%
- プラセボ群：0%

治験薬投与後に脈拍数が高値にシフトした被験者の割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：3.6%
- Q2W/Q4W 群：3.5%
- プラセボ群：3.2%

治験薬投与後に脈拍数が低値及び高値にシフトした被験者の割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（低値：0.7%、高値：3.2%）と同程度であった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

治験薬投与後に脈拍数が低値にシフトした被験者の割合は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：0.8%

- 全 Q2W 群：0.8%
- 全 Q4W 群：0.4%

治験薬投与後に脈拍数が高値にシフトした被験者の割合は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：3.6%
  - 全 Q2W 群：3.2%
  - 全 Q4W 群：3.4%

治験薬投与後に脈拍数が低値及び高値にシフトした被験者の割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（低値：0.7%、高値：3.2%）と同程度であった。

脈拍数の結論

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

2.7.4.4.1.2.3 体重

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

投与開始後のいずれかの評価時点で体重がベースラインから 7%以上増加した成人被験者の割合は、Q2W 群（5.2%）でプラセボ群（1.8%）と比較して高かった。これらの割合に対して少数の高値の被験者が及ぼした影響を 16 週時までの変化を示す箱ひげ図で図示し、それらの高値データの影響をさらに評価するために試験ごとのスパゲッティプロットを作成した（CSS Appendix［第 5.3.5.3.3 項］Figure APP.2.7.4.7.7、Figure APP.2.7.4.7.12）。

投与開始後のいずれかの評価時点で体重がベースラインから 7%以上減少した成人被験者の割合は、Q2W 群で 3.3%、プラセボ群で 5.2%であった。

全体として、成人被験者の体重のベースライン時の測定値から最後の測定値までの平均変化量は以下のとおりであった。

- Q2W 群（657 例）：+0.57 kg（SD：+3.22 kg、中央値：+0.40 kg、範囲：-17.6～+20.0 kg）
- プラセボ群（336 例）：-0.18 kg（SD：3.86 kg、中央値：+0.25 kg、範囲：-24.3～+26.9 kg）

レブリキズマブの投与を受けた被験者で、全体的な AD の改善の結果として体重が増加する可能性を考慮して、ベースライン時の測定値から最後の測定値までの変化量を、レスポンダーとノンレスポンダーに分けてそれぞれ要約した。

レスポンダーでは、体重のベースライン時の測定値から最後の測定値までの変化量は、以下のとおりであった。

- Q2W 群（398 例）：+0.51 kg（SD：+3.34 kg、中央値：+0.40 kg、範囲：-17.6～+19.9 kg）
- プラセボ群（81 例）：+0.40 kg（SD：+3.63 kg、中央値：+0.90 kg、範囲：-22.7～+8.0 kg）

ノンレスポンダーでは、体重のベースライン時の測定値から最後の測定値までの変化量は、以下のとおりであった。

- Q2W 群（259 例）：+0.66 kg（SD：+3.05 kg、中央値：+0.40 kg、範囲：-8.9～+20.0 kg）

- プラセボ群（255 例）：-0.37 kg（SD：3.92 kg、中央値：0 kg、範囲：-24.3～+26.9 kg）

レスポンダー及びノンレスポンダー別の、体重のベースライン時の測定値から最後の測定値までの平均変化量を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Figure APP.2.7.4.7.13 に示す。レブリキズマブ群とプラセボ群の間で認められた体重増加の差が AD の改善のみに起因するとはいえないものの、プラセボ群でもノンレスポンダーと比較してレスポンダーで大きな体重増加が認められた。

ベースライン時及び導入期完了時点（16 週時）の BMI カテゴリー間の被験者分布を評価するために、追加解析を実施した（CSS Appendix［第 5.3.5.3.3 項］Table APP.2.7.4.7.119）。

以下の基準で BMI カテゴリーを設定した。

- 18.5 kg/m^2 未満：低体重
- 18.5～24.9 kg/m^2：標準
- 25～29.9 kg/m^2：高体重
- 30～39.9 kg/m^2：肥満
- 40 kg/m^2 超：高度肥満

BMI カテゴリーがシフトした成人被験者の割合は、投与群間で同程度であった。

- ベースライン時より高い BMI カテゴリーにシフトした被験者
  - Q2W 群：45 例（6.9%）
  - プラセボ群：16 例（4.8%）
- ベースライン時より低い BMI カテゴリーにシフトした被験者
  - Q2W 群：33 例（5.0%）
  - プラセボ群：16 例（4.8%）

ほとんどの被験者はベースライン時の BMI カテゴリーに留まり、ベースライン時より高いカテゴリー又は低いカテゴリーにシフトした被験者の割合は、いずれも投与群間で同程度であった。

いずれかの評価時点で体重が 7%以上増加した被験者の部分集団では、導入期の Q2W 群の 684 例中 13 例（1.9%）が高い BMI カテゴリーに早期にシフトしたのに対し、そのような被験者はプラセボ群では認められなかった。

体重の経時的な変化をより分かりやすく視覚化するために、スパゲッティプロットにより、試験ごとに成人被験者を対象として体重の被験者内変動を図示した（CSS Appendix［第 5.3.5.3.3 項］Figure APP.2.7.4.7.12）。

スパゲッティプロット解析の結果、導入期及び維持期に、試験間を通じて一貫性のある体重増加は認められなかった。なお、試験期間中に全体の体重変化の傾向とは異なる大きな体重変動が認められた被験者が数名おり、これらの高値がシフト解析及び平均変化量に影響している。

体重増加の TEAE が Q2W 群及びプラセボ群で各 1 例に認められた。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

治験薬投与後に体重が 7%以上増加した被験者の割合は、レブリキズマブ単独投与群（4.6%）でプラセボ群（1.4%）より高く、またレブリキズマブ+TCS 群（6.2%）でプラセボ+TCS 群（3.1%）より高かった。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

体重が 7%以上増加した成人被験者の割合は、レブリキズマブ群（Q2W 群+Q4W 群）（4.2%）でプラセボ群（2.0%）より高かった。体重が 7%以上増加した成人被験者の割合は、Q4W 群（7.5%）で Q2W 群（1.1%）より高かった。

体重が 7%以上減少した成人被験者の割合は、レブリキズマブ群（Q2W 群+Q4W 群）（5.3%）でプラセボ群（2.2%）より高かった。体重が 7%以上減少した成人被験者の割合は、Q4W 群（5.1%）と Q2W 群（5.4%）で同程度であった。

成人被験者での体重の、ベースライン時の測定値から最後の測定値までの平均変化量は以下のとおりであった。

- Q2W 群：0.24 kg（中央値：0.20 kg、範囲：-8.0～23.5 kg）
- Q4W 群：0.43 kg（中央値：0.40 kg、範囲：-11.0～19.6 kg）
- プラセボ群：-0.05 kg（中央値：0.30 kg、範囲：-15.0～10.1 kg）

体重増加の TEAE が Q2W 群の 2 例（1.7%）に認められた。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

いずれかの評価時点で 7%以上体重が増加した被験者の割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：9.7%
- Q2W/Q4W 群：18.3%
- プラセボ群：2.1%

導入期+維持期の各レブリキズマブ群で体重が 7%以上増加した成人被験者の割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（5.2%）と比較して高かった。

いずれかの評価時点で体重が 7%以上減少した被験者の割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：5.7%
- Q2W/Q4W 群：11.7%
- プラセボ群：5.5%

導入期+維持期の各レブリキズマブ群で体重が 7%以上減少した成人被験者の割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（3.3%）と比較して高かった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

いずれかの評価時点で体重が 7%以上増加した被験者の割合は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：12.5%
  - 全 Q2W 群：12.4%
  - 全 Q4W 群：8.7%

これらの AD All LEB で体重が 7%以上増加した被験者の割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（5.2%）と比較して高かった。

いずれかの評価時点で体重が 7%以上減少した被験者の割合は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：6.8%
  - 全 Q2W 群：6.9%
  - 全 Q4W 群：5.8%

これらの AD All LEB で体重が 7%以上減少した被験者の割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（3.3%）と比較して高かった。

体重の結論

成人被験者集団では、導入期にレブリキズマブ群で体重増加が多く認められたが、本所見は主にいずれの時点でも 7%以上の体重増加を示した被験者数によるものであった。導入期のベースライン時の測定値から最後の測定値までの体重の平均変化量の解析では小さな変動が認められたが、これは内因性の変動に続発したものと考えられた。また、各試験のスパゲッティプロットで示したとおり、導入期では両投与群に含まれた少数の外れ値による平均値への影響も認められた。ベースライン時の測定値から最後の測定値までの体重の変化量の中央値は、導入期の投与群間で同程度であった。追加解析により、レスポンダーとノンレスポンダーのいずれでも、ベースライン時の測定値から最後の測定値までの体重の変化量の平均値と中央値の差は小さいことが示された。全体として、成人被験者集団では、BMI カテゴリーの分布に投与群間で差は認められなかった。

維持期では、成人被験者集団でのいずれかの評価時点で体重が 7%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で高かった。維持期の被験者数は導入期と比較して少なく、結論は限定されたものであった。導入期+維持期及び AD All LEB のレブリキズマブ群で体重が増加又は減少した被験者の割合は、いずれも導入期のレブリキズマブ群と比較して高かった。時間経過による自然の体重変動を考慮すると、より長期の観察期間での体重変動は予期されないことではない。導入期及び維持期の被験者の体重変化の解析では、持続的な体重増加は認められなかった。

体重の変化量の平均値及び中央値、経時的な体重変化、AD 治療に対する反応状況及び BMI カテゴリーのシフトの評価から、導入期にプラセボ群と比較してレブリキズマブ群で体重増加に認められた差は、レブリキズマブと関連がないと判断した。ほとんどの被験者で体重増加は 1 回限りの事象であり、試験期間全体で持続する増加ではなかった。両投与群の差は各評価時点で認められた体重変動を反映したもので、被験者の最終的な体重にはほぼ影響しなかった。データ全体に基づき、レブリキズマブと体重変動の因果関係は実証されなかった。

2.7.4.4.1.3 バイタルサイン及び身体的所見の結論

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

2.7.4.4.2 注目すべき有害事象

以下の注目すべき有害事象を本 2.7.4 項で詳細に検討した。

注目すべき有害事象	記載箇所
結膜炎及び角膜炎	第 2.7.4.4.2.1 項
ヘルペス感染及び関連する寄生虫（蠕虫）感染を含む感染症	第 2.7.4.4.2.2 項
好酸球増加症及び好酸球関連障害	第 2.7.4.4.2.3 項
過敏症反応	第 2.7.4.4.2.4 項
注射部位反応	第 2.7.4.4.2.5 項
アトピー性皮膚炎（増悪）	第 2.7.4.4.2.6 項
肝機能関連の安全性	第 2.7.4.4.2.7 項
自殺念慮又は自傷行為	第 2.7.4.4.2.8 項
悪性腫瘍	第 2.7.4.4.2.9 項

本 2.7.4.4.2 項の海外併合解析では、曝露期間で調整した発現率を 100 人年（リスク人年又は曝露人年）あたりの発現例数として評価に用いた。特に断りのない限り、本項での「発現率」は「100 人年当たりの発現率」を示す。

各事象の定義及び評価方法は表 2.7.4.7-1 に示す。

2.7.4.4.2.1 結膜炎及び角膜炎

結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害は、以下の理由により注目すべき有害事象と定義された。

- レブリキズマブの作用機序に関連する可能性があること
- レブリキズマブと同クラスの他の医薬品で認められる有害事象であること
- AD 患者集団は結膜炎を発症する可能性が高いこと

結膜炎及び角膜炎は AD 患者の基礎疾患又は基礎疾患に対する治療に関連しており、3 分の 1 以上の AD 患者（31%～56%）に眼関連の合併症（結膜炎が最も多い）が認められたとされる（Bielory and Bielory 2010; Chen et al. 2014; Thyssen et al. 2017）。近年の報告では、保健医療及び処方薬の登録データベースを用いたデンマークの大規模疫学研究で、AD 患者では一般集団と比較して結膜炎（ハザード比 1.48［95%信頼区間 1.15～1.90］）及び角膜炎（ハザード比 1.66［95%信頼区間 1.15～2.40］）が多く認められている（Thyssen et al. 2017）。これらの眼症状は、重症度が高い AD 患者ほど多く認められた。

眼関連の有害事象の発現後は治験担当医師により症例報告書を用いて詳細な情報を収集した。症例「結膜炎及び眼炎症の追跡調査」の欄で収集した情報を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.286 の一覧表に示す。

2.7.4.4.2.1.1 国内個別試験（KGAL 試験）

導入期

結膜炎関連事象の発現割合は、プラセボ+TCS 群と比較してレブリキズマブ+TCS 群で高かった（表 2.7.4.4-4）。

これらの事象は、すべて軽度又は中等度であった。

導入期に角膜炎関連事象は認められなかった。

表 2.7.4.4-4 結膜炎関連事象の要約（導入期）（安全性解析対象集団）（KGAL 試験）

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

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

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

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

維持期

結膜炎関連事象の発現割合は、Q2W/Q4W+TCS 群と比較して、Q2W/Q2W+TCS 群及び Q4W/Q4W+TCS 群で高かった（表 2.7.4.4-5）。

維持期に発現した結膜炎関連事象は、すべてアレルギー性結膜炎であった。これらのアレルギー性結膜炎は、すべて軽度又は中等度であった。

維持期に角膜炎関連事象は認められなかった。

表 2.7.4.4-5 結膜炎関連事象の要約（維持期）（維持主要集団）（KGAL 試験）

AESIs by PT	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 38) n (%)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 33) n (%)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 32) n (%)
Participants with ≥1 TEAE	**5 (13.2)**	**1 (3.0)**	**4 (12.5)**
Conjunctivitis cluster[a]	**5 (13.2)**	**1 (3.0)**	**4 (12.5)**
Conjunctivitis allergic	*5 (13.2)*	*1 (3.0)*	*4 (12.5)*
Keratitis cluster[b]	**0**	**0**	**0**

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

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

b Keratitis cluster includes the following PTs: Keratitis, Atopic keratoconjunctivitis, Allergic keratitis, Ulcerative keratitis, and Vernal keratoconjunctivitis.

全投与期間（導入期+維持期）

結膜炎関連事象の発現例数及び割合は 82 例（29.7%）であった。これらの事象はすべて軽度又は中等度であった。

角膜炎関連事象は 1 例に認められた（軽度の角膜炎）。

これらの結膜炎関連事象及び角膜炎関連事象はすべて非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害の多くはレブリキズマブ投与後 3 ヵ月以内に発現しており、発現割合の経時的な増加は認められなかった（表 2.7.4.7-2）。

KGAL 試験の全投与期間（導入期+維持期）に発現した結膜炎関連事象及び角膜炎関連事象の要約を、KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.155 及び Table KGAL.8.156 に示す。

2.7.4.4.2.1.2 海外併合解析

眼関連の有害事象解析の全データの格納先（CSS Appendix［第 5.3.5.3.3 項］）を表 2.7.4.4-6 に示す。

表 2.7.4.4-6 眼関連の有害事象解析の全データの格納先

	Induction Weeks 0-16			Maintenance Weeks 16-52	Weeks 0-52/56	All Exposures
Analysis Set	**AD ALL PC**	**AD Mono PC**	**AD TCS PC**	**AD Mono PC**	**AD Mono/TCS**	**AD All LEB**
TEAEs by severity in ocular event cluster	Table APP.2.7.4.7.128	Table APP.2.7.4.7.131	Table APP.2.7.4.7.284	Table APP.2.7.4.7.136	Table APP.2.7.4.7.139	Table APP.2.7.4.7.142
Exposure-adjusted incidence rates	Table APP.2.7.4.7.129	Table APP.2.7.4.7.133	Table APP.2.7.4.7.134	Table APP.2.7.4.7.137	Table APP.2.7.4.7.140	Table APP.2.7.4.7.143

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; PC = placebo-controlled; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

また、カスタマイズした MedDRA 検索に基づく解析結果を、CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.127、KGAD 試験治験総括報告書 Table KGAD.8.50、CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項） Table APP.2.7.4.7.130 、 Table APP.2.7.4.7.135 、 Table APP.2.7.4.7.138 、 及 び Table APP.2.7.4.7.141 に示す。

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

結膜炎関連事象、角膜炎関連事象、眼症状関連事象、ドライアイ関連事象、及び眼瞼炎（PT）の発現割合は、レブリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.4-7）。

結膜炎関連事象、角膜炎関連事象、眼症状関連事象、及びドライアイ関連事象はすべて非重篤であり、軽度又は中等度であった。レブリキズマブの投与を受けた 1 例で高度の眼瞼炎が報告された。

眼症状関連事象、ドライアイ関連事象、及び眼瞼炎（PT）に、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。レブリキズマブ群の 5 例で、治験薬の投与中止に至った結膜炎関連事象及び角膜炎関連事象が報告された。

- 結膜炎：2 例
- 細菌性結膜炎：1 例
- 角膜炎：1 例
- アトピー性角結膜炎：1 例

プラセボ群では 1 例が結膜炎により治験薬の投与中止に至った。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

結膜炎関連事象、角膜炎関連事象、眼症状関連事象、又は眼瞼炎の関連事象の発現割合は、プラセボ群と比較してレブリキズマブ単独投与群で高く、またプラセボ+TCS 群と比較してレブリキズマブ+TCS 群で高かった。ドライアイ関連事象の発現割合は、レブリキズマブ単独投与群とプラセボ群で共に低かった。また、プラセボ+TCS 群と比較して、レブリキズマブ+TCS 群で高かった（表 2.7.4.4-7）。

これらの事象はすべて非重篤であり、眼瞼炎の 1 件を除きいずれも軽度又は中等度であった。結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害のうち、高度又は治験薬の投与中止に至った事象の要約を表 2.7.4.4-9 に示す。

表 2.7.4.4-7　結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害[a]の要約（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）

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

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

[a] Conjunctivitis, as identified here, refers broadly to several ocular symptoms and disorders, including blepharitis, conjunctivitis of various etiologies (that is, bacterial, viral, allergic), keratitis, and dry eye.

[b] Events per 100 PY.

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

結膜炎関連事象の発現割合は、プラセボ群（8.3%）と比較して Q4W 群（10.1%）で高く、Q2W 群（1.8%）で低かった。最も発現割合の高かった結膜炎関連事象は、アレルギー性結膜炎及び結膜炎であった（表 2.7.4.4-8）。結膜炎関連事象はすべて軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った結膜炎関連事象は、Q4W 群で結膜炎が 1 例（0.9%）に 1 件、アレルギー性結膜炎が 1 例（0.8%）に 1 件認められた。

結膜炎関連事象の発現割合は、Q4W 群と比較して Q2W 群で低かった。

プラセボ群では、角膜炎関連事象、眼症状関連事象、ドライアイ関連事象、又は眼瞼炎はいずれも認められなかった。Q4W 群では、角膜炎関連事象、眼症状関連事象、及びドライアイ関連事象が各 1 件（0.9%）報告された。Q2W 群では、角膜炎関連事象、ドライアイ関連事象、及び眼瞼炎が各 1 件（0.9%）報告された。Q4W 群と Q2W 群の間で発現割合の差は認められなかった。

Q2W 群の 1 例で治験薬の投与中止に至った高度の春季カタルが認められた。その他に治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。また、角膜炎関連事象、眼症状関連事象、ドライアイ関連事象、及び眼瞼炎に高度の TEAE はいずれも認められなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

表 2.7.4.4-8 に示した導入期+維持期の結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害の結果を以下に要約した。

<u>結膜炎関連事象</u>

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 での結膜炎関連事象の発現率は以下のとおりであった。

- Q2W 群：18.3
- Q2W/Q4W 群：20.6
- プラセボ群：9.5

結膜炎関連事象の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 のレブリキズマブ群で低かった。

<u>角膜炎関連事象</u>

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 での角膜炎関連事象の発現率は以下のとおりであった。

- Q2W 群：1.0
- Q2W/Q4W 群：0.7
- プラセボ群：0.9

角膜炎関連事象の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 のレブリキズマブ群で低かった。

<u>眼症状関連事象</u>

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 での眼症状関連事象の発現率は以下のとおりであった。

- Q2W 群：3.4

- Q2W/Q4W 群：1.4
- プラセボ群：0.9

眼症状関連事象の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 のレブリキズマブ群で低かった。

ドライアイ関連事象

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 でのドライアイ関連事象の発現率は以下のとおりであった。

- Q2W 群：2.8
- Q2W/Q4W 群：2.1
- プラセボ群：1.9

ドライアイ関連事象の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 のレブリキズマブ群で低かった。

眼瞼炎

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 での眼瞼炎の発現率は以下のとおりであった。

- Q2W 群：1.1
- Q2W/Q4W 群：2.1
- プラセボ群：0.9

眼瞼炎の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 のレブリキズマブ群で低かった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

表 2.7.4.4-8 に示した AD All LEB の結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害の結果を以下に要約した。

結膜炎関連事象

AD All LEB での結膜炎関連事象の発現率は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：12.2
  - 全 Q2W 群：12.8
  - 全 Q4W 群：8.3

結膜炎関連事象の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、全レブリキズマブ群で低かった。

角膜炎関連事象

AD All LEB での角膜炎関連事象の発現率は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：0.6
  - 全 Q2W 群：0.7
  - 全 Q4W 群：0.4

角膜炎関連事象の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、全レブリキズマブ群で低かった。

眼症状関連事象

AD All LEB での眼症状関連事象の発現率は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：2.6
  - 全 Q2W 群：2.4
  - 全 Q4W 群：1.8

眼症状関連事象の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、全レブリキズマブ群で低かった。

ドライアイ関連事象

AD All LEB でのドライアイ関連事象の発現率は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：1.7
  - 全 Q2W 群：1.6
  - 全 Q4W 群：0.4

ドライアイ関連事象の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、全レブリキズマブ群で低かった。

眼瞼炎

AD All LEB での眼瞼炎の発現率は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：0.7
  - 全 Q2W 群：0.8
  - 全 Q4W 群：0

眼瞼炎の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、全レブリキズマブ群で低かった。

表 2.7.4.4-8　結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害[a]の要約（AD Mono PC Weeks 16-52、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56、AD All LEB）

	AD Mono PC Weeks 16-52			AD Mono/TCS Weeks 0-52/56			AD All LEB		
Participants with at least 1 TEAE Event Cluster Preferred Term	**PBO (LEB Withdrawal)** **N = 60** **PYE = 37.0** **n (adj %)** **[adj IR[b]]**	**LEB 250 Q4W** **N = 118** **PYE = 77.4** **n (adj %)** **[adj IR[b]]**	**LEB 250 Q2W** **N = 113** **PYE = 71.1** **n (adj %)** **[adj IR[b]]**	**PBO** **N = 352** **PYE = 106.8** **n (%)** **[IR[b]]**	**LEB 250 Q2W Only** **N = 844** **PYE = 622.3** **n (%)** **[IR[b]]**	**LEB 250 Q2W/Q4W Only** **N = 147** **PYE = 143.8** **n (%)** **[IR[b]]**	**Any LEB 250 Q4W** **N = 245** **PYE = 229.1** **n (%)** **[IR[b]]**	**Any LEB 250 Q2W** **N = 1367** **PYE = 1301.7** **n (%)** **[IR[b]]**	**Any LEB** **N = 1720** **PYE = 1637.0** **n (%)** **[IR[b]]**
Conjunctivitis cluster	5 (8.3) [14.3]	12 (10.1) [16.8]	2 (1.8) [2.9]	10 (2.8) [9.5]	104 (12.3) [18.3]	26 (17.7) [20.6]	18 (7.3) [8.3]	153 (11.2) [12.8]	183 (10.6) [12.2]
Conjunctivitis	3 (5.0) [8.4]	6 (5.0) [8.1]	0	7 (2.0) [6.6]	60 (7.1) [10.2]	18 (12.2) [13.6]	9 (3.7) [4.0]	98 (7.2) [8.0]	112 (6.5) [7.2]
Conjunctivitis allergic	2 (3.3) [5.5]	7 (5.9) [9.4]	2 (1.8) [2.9]	3 (0.9) [2.8]	42 (5.0) [7.0]	9 (6.1) [6.5]	9 (3.7) [4.0]	54 (4.0) [4.3]	70 (4.1) [4.4]
Conjunctivitis bacterial	0	0	0	0	5 (0.6) [0.8]	3 (2.0) [2.1]	1 (0.4) [0.4]	8 (0.6) [0.6]	11 (0.6) [0.7]
Conjunctivitis viral	0	0	0	0	1 (0.1) [0.2]	0	0	1 (0.1) [0.1]	2 (0.1) [0.1]
Keratitis cluster	0	1 (0.8) [1.3]	1 (0.9) [1.4]	1 (0.3) [0.9]	6 (0.7) [1.0]	1 (0.7) [0.7]	1 (0.4) [0.4]	9 (0.7) [0.7]	9 (0.5) [0.6]
Keratitis	0	0	0	1 (0.3) [0.9]	2 (0.2) [0.3]	0	0	3 (0.2) [0.2]	3 (0.2) [0.2]
Vernal keratoconjunctivitis	0	0	1 (0.9) [1.4]	0	3 (0.4) [0.5]	0	0	3 (0.2) [0.2]	3 (0.2) [0.2]
Atopic keratoconjunctivitis	0	1 (0.8) [1.3]	0	0	1 (0.1) [0.2]	1 (0.7) [0.7]	1 (0.4) [0.4]	3 (0.2) [0.2]	3 (0.2) [0.2]
Ocular symptoms cluster	0	1 (0.8) [1.3]	0	1 (0.3) [0.9]	21 (2.5) [3.4]	2 (1.4) [1.4]	4 (1.6) [1.8]	31 (2.3) [2.4]	42 (2.4) [2.6]

	AD Mono PC Weeks 16-52			AD Mono/TCS Weeks 0-52/56			AD All LEB		
Participants with at least 1 TEAE Event Cluster Preferred Term	**PBO (LEB Withdrawal)** **N = 60** **PYE = 37.0** **n (adj %)** **[adj IR [b]]**	**LEB 250 Q4W** **N = 118** **PYE = 77.4** **n (adj %)** **[adj IR [b]]**	**LEB 250 Q2W** **N = 113** **PYE = 71.1** **n (adj %)** **[adj IR [b]]**	**PBO** **N = 352** **PYE = 106.8** **n (%)** **[IR [b]]**	**LEB 250 Q2W Only** **N = 844** **PYE = 622.3** **n (%)** **[IR [b]]**	**LEB 250 Q2W/Q4W Only** **N = 147** **PYE = 143.8** **n (%)** **[IR [b]]**	**Any LEB 250 Q4W** **N = 245** **PYE = 229.1** **n (%)** **[IR [b]]**	**Any LEB 250 Q2W** **N = 1367** **PYE = 1301.7** **n (%)** **[IR [b]]**	**Any LEB** **N = 1720** **PYE = 1637.0** **n (%)** **[IR [b]]**
Dry eye cluster	0	1 (0.8) [1.3]	1 (0.9) [1.4]	2 (0.6) [1.9]	17 (2.0) [2.8]	3 (2.0) [2.1]	1 (0.4) [0.4]	21 (1.5) [1.6]	27 (1.6) [1.7]
Blepharitis	0	0	1 (0.9) [1.4]	1 (0.3) [0.9]	7 (0.8) [1.1]	3 (2.0) [2.1]	0	10 (0.7) [0.8]	11 (0.6) [0.7]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; IR = incidence rate; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; PY = patient years; PYE = patient years of exposure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Conjunctivitis, as identified here, refers broadly to several ocular symptoms and disorders, including blepharitis, conjunctivitis of various etiologies (that is, bacterial, viral, allergic), keratitis, and dry eye.

[b] Events per 100 PY.

治験薬の投与中止に至った有害事象（AD All LEB）

前項までに記載した事象を含めて、AD All LEB で報告された結膜炎関連事象、角膜炎関連事象、及びその他の眼の有害事象で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合は以下のとおりであった。

- 結膜炎関連事象：17 例（1.0%）
  - 結膜炎（PT）：11 例（0.6%）
  - アレルギー性結膜炎（PT）：5 例（0.3%）
  - 細菌性結膜炎（PT）：1 例（0.1%）
- 角膜炎関連事象：3 例（0.2%）
  - アトピー性角結膜炎（PT）：1 例（0.1%）
  - 角膜炎（PT）：1 例（0.1%）
  - 春季カタル（PT）：1 例（0.1%）
- 眼症状関連事象：1 例（0.1%）
  - 眼感染（PT）：1 例（0.1%）

結膜炎関連事象の転帰及び重症度（AD All LEB）

結膜炎関連事象はすべて非重篤であり、ほとんどは軽度又は中等度であった。レブリキズマブ群で報告された高度の結膜炎関連事象は以下のとおりであった。

- 結膜炎：2 例（0.1%）
- アレルギー性結膜炎：4 例（0.2%）

AD All LEB の 1720 例中 183 例（10.6%）で 233 件の結膜炎関連事象が報告された。

- 結膜炎関連事象を 1 件発現：145 例（8.4%）
- 結膜炎関連事象を 2 件発現：28 例（1.6%）
- 結膜炎関連事象を 3 件以上発現：10 例（0.6%）

183 例のほとんどで、治験薬の投与期間の初期に結膜炎関連事象が発現した。結膜炎関連事象が 1 件以上発現した時期は以下のとおりであった。繰り返し結膜炎関連事象を発現した数例は、複数の時期に重複して集計した。

- 0～16 週時：128 例（7.4%）
- 16～32 週時：50 例（3.2%）
- 32～48 週時：26 例（2.4%）
- 48～64 週時：8 例（0.9%）
- 64 週時以降：7 例（1.4%）

初回発現時までの期間の平均は 104.5 日、範囲は 3～579 日であった。

233 件の結膜炎関連事象で報告された転帰、必要とした処置、及び発現期間は以下のとおりであった。

- 転帰
  - 回復：168 件（72.1%）
  - 軽快：1 件（0.4%）
  - 未回復：51 件（21.9%）
- 必要とした処置
  - 薬剤治療：219 件（94.0%）
- 発現期間
  - 1～30 日間：86 件（36.9%）
  - 31～90 日間：46 件（19.7%）
  - 91～180 日間：30 件（12.9%）
  - 181～365 日間：7 件（3.0%）
  - データカットオフ日時点で継続中：64 件（27.5%）
    - 治験薬の投与中止に至った有害事象：4 件

角膜炎関連事象の転帰及び重症度（AD All LEB）

AD All LEB の 1720 例中 9 例（0.5%）で 14 件の角膜炎関連事象が報告された。高度の春季カタルが 1 件報告された。

- 角膜炎関連事象を 1 件発現：4 例（0.2%）
- 角膜炎関連事象を 2 件発現：5 例（0.3%）

9 例のほとんどで、治験薬の投与期間の初期に角膜炎関連事象が発現した。角膜炎関連事象が 1 件以上発現した時期は以下のとおりであった。繰り返し角膜炎関連事象を発現した数例は、複数の時期に重複して集計した。

- 0～16 週時：5 例（0.3%）
- 16～32 週時：5 例（0.3%）
- 32～48 週時：1 例（0.1%）
- 48～64 週時：1 例（0.1%）

初回発現時までの期間の平均は 129.1 日、範囲は 11～354 日であった。

14 件の角膜炎関連事象で報告された転帰、必要とした処置、及び発現期間は以下のとおりであった。

- 転帰
  - 回復：9 件（64.3%）
  - 未回復：4 件（28.6%）
- 必要とした処置
  - 薬剤治療：14 件（100%）
- 発現期間

- 1～30 日間：4 件（28.6%）
- 31～90 日間：4 件（28.6%）
- 91～180 日間：0 件
- 181～365 日間：1 件（7.1%）
- データカットオフ日時点で継続中：5 件（35.7%）
  - 治験薬の投与中止に至った有害事象：2 件

眼症状関連事象の転帰及び重症度（AD All LEB）

AD All LEB の 1720 例中 42 例（2.4%）で計 52 件の眼症状関連事象が報告された。高度の眼症状関連事象は 1 件報告された。

- 眼症状関連事象を 1 件発現：33 例（1.9%）
- 眼症状関連事象を 2 件発現：8 例（0.5%）
- 眼症状関連事象を 3 件以上発現：1 例（0.1%）

42 例のほとんどで、治験薬の投与期間の初期に眼症状関連事象が発現した。眼症状関連事象が 1 件以上発現した時期は以下のとおりであった。繰り返し眼症状関連事象を発現した数例は、重複して集計した。

- 0～16 週時：26 例（1.5%）
- 16～32 週時：7 例（0.5%）
- 32～48 週時：5 例（0.5%）
- 48～64 週時：5 例（0.5%）

初回発現時までの期間の平均は 134.7 日、範囲は 1～545 日であった。

52 件の眼症状関連事象で報告された転帰、必要とした処置、及び発現期間は以下のとおりであった。

- 転帰
  - 回復：33 件（63.5%）
  - 軽快：1 件（1.9%）
  - 未回復：18 件（34.6%）
- 必要とした処置
  - 薬剤治療：28 件（53.8%）
- 発現期間
  - 1～30 日間：18 件（34.6%）
  - 31～90 日間：8 件（15.4%）
  - 91～180 日間：6 件（11.5%）
  - 181～365 日間：1 件（1.9%）
  - データカットオフ日時点で継続中：19 件（36.5%）

    治験薬の投与中止に至った有害事象：なし

ドライアイ関連事象の転帰及び重症度（AD All LEB）

AD All LEB の 1720 例中 27 例（1.6%）で計 28 件のドライアイ関連事象が報告された。高度のドライアイ関連事象は認められなかった。

- ドライアイ関連事象を 1 件発現：26 例（1.5%）
- ドライアイ関連事象を 2 件発現：1 例（0.1%）

27 例のほとんどで、治験薬の投与期間の初期にドライアイ関連事象が発現した。ドライアイ関連事象が 1 件以上発現した時期は以下のとおりであった。繰り返しドライアイ関連事象を発現した数例は、重複して集計した。

- 0～16 週時：18 例（1.0%）
- 16～32 週時：5 例（0.3%）
- 32～48 週時：3 例（0.3%）
- 48～64 週時：1 例（0.1%）

初回発現時までの期間の平均は 106.2 日、範囲は 8～340 日であった。

28 件のドライアイ関連事象で報告された転帰、必要とした処置、及び発現期間は以下のとおりであった。

- 転帰
  - 回復：16 件（57.1%）
  - 軽快：1 件（3.6%）
  - 未回復：10 件（35.7%）
- 必要とした処置
  - 薬剤治療：18 件（64.3%）
- 発現期間
  - 1～30 日間：6 件（21.4%）
  - 31～90 日間：6 件（21.4%）
  - 91～180 日間：3 件（10.7%）
  - 181～365 日間：1 件（3.6%）
  - データカットオフ日時点で継続中：12 件（42.9%）
    - 治験薬の投与中止に至った有害事象：なし

眼瞼炎関連事象の転帰及び重症度（AD All LEB）

AD All LEB の 1720 例中 11 例（0.6%）で計 13 件の眼瞼炎関連事象が報告された。高度の眼瞼炎関連事象は 1 件認められた。

- 眼瞼炎関連事象を 1 件発現：9 例（0.5%）
- 眼瞼炎関連事象を 2 件発現：2 例（0.1%）

11 例のほとんどで、治験薬の投与期間の初期に眼瞼炎関連事象が発現した。眼瞼炎関連事象が 1 件以上発現した時期は以下のとおりであった。繰り返し眼瞼炎関連事象を発現した数例は、重複して集計した。

- 0～16 週時：7 例（0.4%）
- 16～32 週時：2 例（0.1%）
- 32～48 週時：2 例（0.2%）
- 48～64 週時：0 例

初回発現時までの期間の平均は 124.5 日、範囲は 30～301 日であった。

13 件の眼瞼炎関連事象で報告された転帰、必要とした処置、及び発現期間は以下のとおりであった。

- 転帰
  - 回復：9 件（69.2%）
  - 未回復：2 件（15.4%）
- 必要とした処置
  - 薬剤治療：11 件（84.6%）
- 発現期間
  - 1～30 日間：4 件（30.8%）
  - 31～90 日間：3 件（23.1%）
  - 91～180 日間：1 件（7.7%）
  - 181～365 日間：1 件（7.7%）
  - データカットオフ日時点で継続中：4 件（30.8%）
    - 治験薬の投与中止に至った有害事象：なし

事前に規定された眼関連の有害事象に関連する既往歴

第 3 相試験の被験者を対象として、事前に規定された既往歴を要約した。既往歴を集計した計 1308 例で報告された結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害は以下のとおりであった。

- 結膜炎の TEAE（結膜炎関連事象、角膜炎関連事象、ドライアイ関連事象及び眼瞼炎）：187 例（14.3%）
- 眼症状関連事象：20 例（1.5%）
- 結膜炎の TEAE 又は眼症状関連事象の発現なし：1101 例（84.2%）

事前に規定された眼関連の既往歴を収集した第 3 相試験では、結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害を発現した被験者では、結膜炎関連の有害事象が報告されなかった被験者と比較して、これらの疾患の既往歴を有する割合が高かった。

レブリキズマブ群で結膜炎の TEAE（結膜炎関連事象、角膜炎関連事象、ドライアイ関連事象及び眼瞼炎）を発現した 187 例では、以下の事前に規定された既往歴が報告された。

- 顔面皮膚炎：159 例（85.0%）

- 結膜炎：70 例（37.4%）
  - アレルギー性結膜炎：48 例（25.7%）
  - ウイルス性結膜炎：1 例（0.5%）
  - 細菌性結膜炎：5 例（2.7%）
  - 原因不明の結膜炎：15 例（8.0%）

レブリキズマブ群で眼症状関連事象のみが認められた 20 例では、以下の事前に規定された既往歴が報告された。

- 顔面皮膚炎：15 例（75.0%）
- 結膜炎：6 例（30.0%）
  - アレルギー性結膜炎：3 例（15.0%）
  - ウイルス性結膜炎：1 例（5.0%）
  - 細菌性結膜炎：0 例
  - 原因不明の結膜炎：2 例（10.0%）

レブリキズマブ群で眼関連の TEAE が認められなかった 1101 例では、以下の事前に規定された既往歴が報告された。

- 顔面皮膚炎：768 例（69.8%）
- 結膜炎：215 例（19.5%）
  - アレルギー性結膜炎：131 例（11.9%）
  - ウイルス性結膜炎：11 例（1.0%）
  - 細菌性結膜炎：29 例（2.6%）
  - 原因不明の結膜炎：43 例（3.9%）

表 2.7.4.4-9　レブリキズマブ群で認められた高度又は治験薬の投与中止に至った結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害 [a] の要約

Participant ID Treatment Group	Demographics (Age, Sex)	PT (Preferred Term) of Interest and Other Ocular PT	Medical History of Conjunctivitis and/or Other Risk Factors	Sequence of Events/Narrative	Onset Duration (Days)	Treatment (topical Ophthalmic unless otherwise Noted)	Outcome
Induction							
KGAB-[redacted] LEB 250mg Q2W	4[redacted]	Blepharitis, severe Conjunctivitis, moderate	None	On Study Day 38, reported bilateral severe blepharitis and moderate conjunctivitis. Conjunctivitis recovered on Day 107 and blepharitis recovered on Day 227.	38 190	Mometasone to eyelid and prednisolone	Recovered
KGAC-[redacted] LEB 250mg Q2W	2[redacted]	Conjunctivitis bacterial, mild Cataract, mild	None	On Day 76, developed bilateral mild conjunctivitis bacterial. Participant was treated with olopatadine and prednisone which is more typical for treating allergic conjunctivitis versus bacterial conjunctivitis. Last day of LEB was on Day 99 and conjunctivitis continued.	76 184+ (ongoing)	Olopatadine and prednisone (not typical treatment for bacterial conjunctivitis)	Did not recover and discontinued LEB due to this adverse event.
KGAC-[redacted] LEB 250mg Q2W	3[redacted]	Keratitis, moderate (recurrence) Keratitis, moderate (primary outbreak)	None	On Day 46, had a primary outbreak of bilateral moderate keratoconjunctivitis which recovered on Day 71. Last dose of study drug was on Day 83, then participant had a bilateral recurrence which began on Day 84 and resolved on Day 154.	84 71	Moxifloxacin and ofloxacin	Recovered, but discontinued LEB due to this adverse event.
KGAC-[redacted] LEB 250mg Q2W (Days 1-1[redacted]) LEB 250mg Q4W (Days 1[redacted]-1[redacted])	4[redacted]	Conjunctivitis, mild	Conjunctivitis	On Day 22, participant developed bilateral mild conjunctivitis. Last dose of study drug was Day 169. Event resolved in both eyes on Day 270.	22 249	Cyclosporin, dexamethasone, levofloxacin, macrogol 400/propylene glycol	Recovered, but discontinued LEB due to this adverse event.

Participant ID Treatment Group	Demographics (Age, Sex)	PT (Preferred Term) of Interest and Other Ocular PT	Medical History of Conjunctivitis and/or Other Risk Factors	Sequence of Events/Narrative	Onset Duration (Days)	Treatment (topical Ophthalmic unless otherwise Noted)	Outcome
KGAC-[redacted] LEB 250mg Q2W	5[redacted]	Atopic keratoconjunctivitis, moderate Atopic keratoconjunctivitis, moderate	Allergic conjunctivitis and atopic keratoconjunctivitis.	On Day 16, developed atopic keratoconjunctivitis in both eyes which resolved on Day 30. On Study Day 44, the condition recurred. The last day of LEB was Day 86 and the atopic keratoconjunctivitis continued.	44 127+ (ongoing)	Dexamethasone/ neomycin/polymyxin B	Did not recover and discontinued LEB due to this adverse event
KGAD-[redacted] LEB 250mg Q2W	5[redacted]	Conjunctivitis, moderate Dry eye, moderate	Allergic conjunctivitis	On Day 13, developed bilateral moderate blepharoconjunctivitis followed by moderate dry eye on Day 57. Last day of study drug was on Day 71 and both events of dry eye and blepharoconjunctivitis recovered on Day 196.	13 184	Artificial tears Cetirizine	Recovered, but discontinued LEB due to this event
Maintenance							
KGAB-[redacted] LEB 250mg Q2W (Days 1-2[redacted])	1[redacted]	Vernal keratoconjunctivitis, severe	None	On Day 192, developed severe, bilateral vernal keratoconjunctivitis with limbal involvement. Last day of LEB was Day 212. Keratoconjunctivitis continued.	192 57+(ongoing)	Loteprednol Glycerol	Did not recover and discontinued LEB due to this event
KGAB -[redacted] PQ2W (Days 1-1[redacted]) LEB 250mg Q2W (Days 1[redacted]-2[redacted]	1[redacted]	Conjunctivitis, moderate	Conjunctivitis	LEB started on Day 113. On Day 160, developed bilateral recurrent infection/ conjunctivitis. Last day of LEB was on Day 211 and conjunctivitis recovered on Day 300.	160 141	Dexamethasone/neomycin, polymyxin B Hypomellose/naphazoline/polysorbate 80	Recovered, but discontinued LEB due to this event

Participant ID Treatment Group	Demographics (Age, Sex)	PT (Preferred Term) of Interest and Other Ocular PT	Medical History of Conjunctivitis and/or Other Risk Factors	Sequence of Events/Narrative	Onset Duration (Days)	Treatment (topical Ophthalmic unless otherwise Noted)	Outcome
KGAB-[redacted] LEB 250mg Q2W (Days 1-1[redacted]) LEB 250mg Q4W (Days 1[redacted]-1[redacted])	5[redacted]	Conjunctivitis, moderate	Allergic conjunctivitis	On Day 6, developed bilateral conjunctivitis which resolved in the right eye on Day 115 but continued in the left eye. Last day of LEB was Day 196.	6 219+(ongoing)	Cyclosporine and Polymyxin B/trimethoprim	Did not recover and discontinued LEB due to this event
KGAB-[redacted] LEB 250mg Q2W (Days 1-2[redacted])	4[redacted]	Conjunctivitis, moderate	Dry eye	Last dose of LEB was on Day 252, then bilateral conjunctivitis started on Day 265 and resolved on Day 337.	265 73	Olopatadine	Recovered, but discontinued LEB due to this event
KGAC -[redacted] PQ2W (Days 1-1[redacted]) LEB 250mg Q2W (Day 1[redacted]-2[redacted])	2[redacted]	Conjunctivitis allergic, mild	Allergic conjunctivitis	Started LEB on Day 115. Developed mild bilateral allergic conjunctivitis on Day 149. Last day of LEB was on Day 286 and conjunctivitis continued.	149 222+(ongoing)	Dexamethasone/tobramycin Artificial tears Olopatadine	Did not recover and discontinued LEB due to this event
KGAC-[redacted] LEB 250mg Q2W (Days 1-1[redacted]) LEB 250mg Q4W (Days 1[redacted]-1[redacted])	1[redacted]	Conjunctivitis allergic, moderate Dry eye, mild	None	On Day 48, developed mild dry eye and then on Day 133, developed moderate bilateral allergic conjunctivitis. Last day of LEB was Day 198. Dry eye resolved on Day 225 and allergic conjunctivitis resolved on Day 268.	133 136	Olopatadine Artificial tears Dexamethasone	Recovered, but discontinued LEB due to this event
All Lebrikizumab							
KGAE-[redacted] LEB 250mg Q2W (Days 1-5[redacted])	1[redacted]	Conjunctivitis, mild	None	On Day 388, developed left mild conjunctivitis and on Day 421, the right eye developed mild conjunctivitis. Last day of LEB was Day 506 and conjunctivitis recovered on day 548.	388 160+ (ongoing)	Dexamethasone/neomycin/polymyxin B Tobramycin Olopatadine Doxycycline, oral	Recovered and discontinued LEB due to this event

Participant ID Treatment Group	Demographics (Age, Sex)	PT (Preferred Term) of Interest and Other Ocular PT	Medical History of Conjunctivitis and/or Other Risk Factors	Sequence of Events/Narrative	Onset Duration (Days)	Treatment (topical Ophthalmic unless otherwise Noted)	Outcome
KGAB-[redacted] LEB 250mg Q2W (Days 1-4[redacted])	6[redacted]	Conjunctivitis, severe Eye pruritus, mild Blepharitis, moderate	Conjunctivitis	On Day 99, developed eye pruritus which resolved on Day 154. On Day 169, developed blepharitis/eyelid dermatitis which was ongoing on Day 365. On Day 461, developed severe bilateral conjunctivitis which was ongoing Day 477. Last day of LEB was on Day 463.	461 17	Prednisone, oral	Did not recover and discontinued LEB due to this event
KGAD-[redacted] PQ2W (Days 1-1[redacted]) LEB 250mg Q2W (Days 1[redacted]-1[redacted])	3[redacted]	Eye infection, severe Abscess of eyelid, moderate	Conjunctivitis allergic	Participant started LEB on Day 112. Developed a moderate left upper eyelid abscess on Day 150. Last day of LEB was on Day 154 and then the eyelid abscess resolved on Day 164. On Day 193, developed severe bilateral eye infection (unknown type) which resolved on Day 213.	193 21	Doxycycline, oral Erythromycin Triamcinolone, IM	Recovered, but discontinued LEB due to this event
KGAB-[redacted] LEB 250mg Q2W (Days 1-1[redacted]) PQ2W (Days 1[redacted]-2[redacted]) LEB 250mg Q2W (Days 2[redacted]-4[redacted])	3[redacted]	Conjunctivitis allergic, mild Conjunctivitis allergic, mild x 2	Conjunctivitis	Participant was on LEB from Day 0-99, then started placebo on Day 113. On Day 191, developed mild bilateral allergic conjunctivitis which resolved on Day 235. Study drug changed from placebo to LEB on Day 281. Mild allergic conjunctivitis recurred on Day 317 and resolved on Day 381. Last day of LEB was on Day 465. Mild allergic conjunctivitis recurred on Day 471 and ended on Day 506.	471 36	Olopatadine Fluorometholone Artificial tears	Recovered, but discontinued LEB due to this event
KGAD-[redacted] PQ2W (Days 1-1[redacted]) LEB 250 Q2W (Days 1[redacted]-2[redacted])	3[redacted]	Conjunctivitis, moderate	None	Started LEB on Day 110, then developed moderate bilateral conjunctivitis on Day 173. Last day of LEB was on Day 239 and conjunctivitis was ongoing on Day 379.	173 207+ (ongoing)	Bilastine Loteprednol Olopatadine	Did not recover and discontinued LEB due to this event

Participant ID Treatment Group	Demographics (Age, Sex)	PT (Preferred Term) of Interest and Other Ocular PT	Medical History of Conjunctivitis and/or Other Risk Factors	Sequence of Events/Narrative	Onset Duration (Days)	Treatment (topical Ophthalmic unless otherwise Noted)	Outcome
KGAC-[redacted] LEB 250mg Q2W (Days 1-1[redacted]) LEB 250mg Q4W (Days 1[redacted]-4[redacted])	2[redacted]	Conjunctivitis allergic, severe Conjunctivitis allergic, moderate x2 Conjunctivitis, mild Eye pruritus	None	On Day 81, developed bilateral mild conjunctivitis which resolved on Day 141. Had 2 episodes of moderate allergic conjunctivitis from Day 260 to 269 and 345 to 359, then developed eye pruritus from Day 360 to 366. Last day of LEB was on Day 450. On Day 458, developed severe bilateral conjunctivitis which continued.	458 27+ (ongoing)	Dexamethasone	Did not recover and discontinued LEB due to this event
KGAC-[redacted] LEB 250mg Q2W (Days 1-4[redacted])	1[redacted]	Conjunctivitis allergic, severe Dry eye, mild	Conjunctivitis	On Day 41, developed mild dry eye which resolved on Day 85. Then developed severe conjunctivitis allergic from Day 376 which resolved on Day 383.	376 8	Betamethasone/neomycin Artificial tears Levocetirizine, oral Dexchlorpheniramine, oral	Recovered
KGAD-[redacted] PQ2W (Days 1-1[redacted]) LEB 250mg Q2W (Days 1[redacted]-2[redacted])	1[redacted]	Conjunctivitis, moderate	None	Started LEB on Day 112. Developed moderate bilateral conjunctivitis on Day 149. Last day of LEB was on Day 210 and conjunctivitis resolved on Day 288.	149 140	Fluorometholone Olopatadine Rupatadine, oral	Recovered and discontinued LEB due to this event
KGAE-[redacted] LEB 250mg Q2W (Days 1-2[redacted])	1[redacted]	Conjunctivitis allergic, severe Conjunctivitis allergic, moderate	None	On Day 73, developed bilateral moderate allergic conjunctivitis. Last day of LEB on Day 211. Then developed severe bilateral allergic conjunctivitis on Day 227 which continued.	227 61+(ongoing)	Ofloxacin Ketotifen Hyaluronic acid Dexamethasone	Did not recover and discontinued LEB due to this event
KGAA-[redacted] LEB 250mg Q2W (Days 1-2[redacted])	1[redacted]	Conjunctivitis, moderate	None	On Day 113, developed bilateral, primary, intermittent conjunctivitis. Last day of LEB was on Day 267 and conjunctivitis was still ongoing on Day 363.	113 251+ (ongoing)	Neomycin	Did not recover and discontinued LEB due to this event

Participant ID Treatment Group	Demographics (Age, Sex)	PT (Preferred Term) of Interest and Other Ocular PT	Medical History of Conjunctivitis and/or Other Risk Factors	Sequence of Events/Narrative	Onset Duration (Days)	Treatment (topical Ophthalmic unless otherwise Noted)	Outcome
KGAA-[redacted] LEB 250mg Q2W (Days 1-[redacted])	2[redacted]	Conjunctivitis, moderate	None	On Day 18, developed bilateral moderate blepharoconjunctivitis which resolved on Day 127.	18 110	Dexamethasone/tobramycin Lifitigrast Olopatadine Artificial tears	Recovered, but discontinued LEB due to this event
KGAG-[redacted] LEB 250mg x 1 on Day 0	3[redacted]	Conjunctivitis allergic, severe	Unknown	On Day 40, developed severe allergic conjunctivitis which resolved on Day 97.	41 58	Tacrolimus Olopatadine Fusidic acid	Recovered
KGAG-[redacted] LEB 250mg x 1 on Day 0	4[redacted]	Conjunctivitis, severe Meibomianitis, severe Keratopathy, moderate Conjunctivitis allergic, moderate	Unknown	On Day 64, developed moderate allergic conjunctivitis and then developed moderate keratopathy on Day 99. Allergic conjunctivitis resolved on Day 113. Severe meibomianitis began on Day 113 and developed into severe blepharoconjunctivitis on Day 141. Keratopathy and conjunctivitis continued	141 1+(ongoing)	Hydrocortisone Oxytetracycline Hydrochloride/polymyxin B Fusidic acid Fluorometholone Gentamicin	Did not recover

Abbreviations: F = female; ID = identification; IM = intramuscular; LEB= lebrikizumab; M = male; PQ2W: placebo every 2 weeks; PT = preferred term; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

[a] Conjunctivitis, as identified here, refers broadly to several ocular symptoms and disorders, including blepharitis, conjunctivitis of various etiologies (that is, bacterial, viral, allergic), keratitis, and dry eye.

2.7.4.4.2.1.3 日本人患者及び外国人患者での安全性の比較

結膜炎関連事象の発現割合は、プラセボ群とレブリキズマブ群の両方で、海外併合解析と比較して KGAL 試験で高い傾向が見られたため、結膜炎に影響を及ぼす可能性のある要因を検討した。

結膜炎関連事象の発現有無別での結膜炎関連事象の既往を有する被験者の割合

結膜炎関連事象の既往を有する被験者の割合は、KGAL 試験及び海外併合解析のいずれも、結膜炎関連事象を発現しなかった被験者と比較して結膜炎関連事象を発現した被験者で高かった（表 2.7.4.4-10、表 2.7.4.4-11、表 2.7.4.4-12、表 2.7.4.4-13）。

表 2.7.4.4-10 結膜炎関連事象発現有無別の既往歴の要約
（導入期）（安全性解析対象集団）（KGAL 試験）

Medical History Consolidated Term *PT*	**Experienced Conjunctivitis Cluster AE**	**Not Experienced Conjunctivitis Cluster AE**
	Total[b] (N = 53) n (%)	**Total[b] (N = 233) n (%)**
Conjunctivitis cluster[a]	**21 (39.6)**	**74 (31.8)**
Conjunctivitis	*20 (37.7)*	*74 (31.8)*
Conjunctivitis allergic	*2 (3.8)*	*0*

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PT = preferred term.

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

[b] Total population include Lebrikizumab 250mg every 2 weeks group, Lebrikizumab 250mg every 4 weeks group, and placebo group.

表 2.7.4.4-11 結膜炎関連事象発現有無別の既往歴の要約
（全投与期間［導入期+維持期］）（全レブリキズマブ安全性解析対象集団）（KGAL 試験）

Medical History Consolidated Term *PT*	**Experienced Conjunctivitis Cluster AE**	**Not Experienced Conjunctivitis Cluster AE**
	Any Lebrikizumab (N = 83) n (%)	**Any Lebrikizumab (N = 194) n (%)**
Conjunctivitis cluster[a]	**31 (37.8)**	**61 (31.4)**
Conjunctivitis	*30 (36.6)*	*61 (31.4)*
Conjunctivitis allergic	*2 (2.4)*	*0*

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PT = preferred term.

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

表 2.7.4.4-12 結膜炎関連事象発現有無別の既往歴の要約（導入期）（AD ALL PC Weeks 0-16）

Medical History Consolidated Term *PT*	**Experienced Conjunctivitis Cluster AE**	**Not Experienced Conjunctivitis Cluster AE**
	Total[b] (N = 77) n (%)	**Total[b] (N = 1110) n (%)**
Conjunctivitis cluster[a]	**16 (20.8)**	**118 (10.6)**
Conjunctivitis	*5 (6.5)*	*33 (3.0)*
Conjunctivitis allergic	*11 (14.3)*	*78 (7.0)*
Conjunctivitis bacterial	*0*	*5 (0.5)*
Conjunctivitis viral	*0*	*3 (0.3)*
Giant papillary conjunctivitis	*0*	*1 (0.1)*

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PT = preferred term.

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

[b] Total population include Lebrikizumab 250mg every 2 weeks group and placebo group.

表 2.7.4.4-13 結膜炎関連事象発現有無別の既往歴の要約
（AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露）（AD ALL LEB）

Medical History Consolidated Term *PT*	**Experienced Conjunctivitis Cluster AE**	**Not Experienced Conjunctivitis Cluster AE**
	Any Lebrikizumab (N = 183) n (%)	**Any Lebrikizumab (N = 1537) n (%)**
Conjunctivitis cluster[a]	**42 (23.0)**	**144 (9.4)**
Conjunctivitis	*14 (7.7)*	*46 (3.0)*
Conjunctivitis allergic	*29 (15.8)*	*91 (5.9)*
Conjunctivitis bacterial	*1 (0.5)*	*5 (0.3)*
Conjunctivitis viral	*0*	*3 (0.2)*
Giant papillary conjunctivitis	*0*	*1 (0.1)*

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PT = preferred term.

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

ベースラインでの結膜炎関連事象の既往を有する被験者の割合

事前に規定した結膜炎関連事象の既往を有する被験者の割合は、海外併合解析と比較して KGAL 試験で高かった（KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.123、CSS Appendix［第 5.3.5.3.3 項］）。

- KGAL 試験：94 例（32.9%）（ITT 集団）
- 海外併合解析：220 例（20.8%）（AD ALL PC Weeks 0-16）

ベースラインでの EASI スコアの平均値

ベースラインでの EASI スコアの平均値は、KGAB 試験（29.6）、KGAC 試験（29.7）、及び KGAD 試験（27.3）と比較して、KGAL 試験（33.1）で高かった（表 2.7.3.3-1）。

AD の平均罹病期間

AD の平均罹病期間は、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（表 2.7.3.3-1）。

2.7.4.4.2.1.4 結膜炎及び角膜炎の結論

KGAL 試験における導入期での結膜炎関連事象の発現割合は、プラセボ+TCS 群と比較してレブリキズマブ+TCS 群で高かった。維持期での結膜炎関連事象の発現割合に用量依存性は見られなかった。角膜炎関連事象は、導入期及び維持期には認められず、全投与期間（導入期+維持期）に 1 例で認められた。投与期間を通じて、これらの事象はすべて非重篤かつ重症度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止には至らなかった。結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害の多くはレブリキズマブ投与後 3 ヵ月以内に発現しており、発現割合の経時的な増加は認められなかった。

海外併合解析では、プラセボ対照の導入期に結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害で最も多く認められた事象は結膜炎関連事象であった。結膜炎関連事象、角膜炎関連事象、眼症状関連事象、ドライアイ関連事象、及び眼瞼炎（PT）の発現割合は、レブリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった。投与期間を通じて、これらの事象はすべて非重篤であり、ほとんどは軽度又は中等度で、治験薬の投与中止には至らなかった。結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害のほとんどは 16 週時までに発現しており、発現割合の経時的な増加は認められなかった。

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

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

レブリキズマブやデュピルマブなど、IL-4 や IL-13 のシグナル伝達を阻害する生物学的製剤を投与された AD 患者では、プラセボ群と比較して結膜炎を発症するリスクが高いとの報告がある（Wollenberg et al. 2022）。また、AD に対する生物学的製剤の投与有無に限らず、結膜炎関連事象の既往の有無、ベースラインの疾患活動性、AD 罹病期間などの背景が、AD 患者での結膜炎の発現に影響する可能性も示唆されている（Akinlade et al. 2019; Wollenberg et al. 2022）。AD を

対象としたレブリキズマブの臨床開発プログラムでも、患者背景の差が KGAL 試験とその他の試験での結膜炎発現割合の差に影響を及ぼした可能性があると推測する。

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

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

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

2.7.4.4.2.2 ヘルペス感染及び関連する寄生虫（蠕虫）感染を含む感染症

ヘルペス感染及び関連する寄生虫（蠕虫）感染は、レブリキズマブの作用機序、レブリキズマブと同じクラスの他の医薬品で認められる有害事象であること、及び AD 患者集団でのこれらの感染症の可能性が増大することにより、注目すべき有害事象と定義された。

AD 患者では、皮膚バリア機能不全及び免疫調節不全により、皮膚及び皮膚以外のいずれでも細菌及びウイルス感染のリスクが増加する（Langan et al. 2017）。皮膚感染には、単純ヘルペスウイルス感染のリスク増加が含まれる（Ong and Leung 2016, Wollenberg et al. 2003, Wollenberg 2012）。

活動性 AD 患者の約 70%が黄色ブドウ球菌の保菌者である（Clausen et al. 2017）。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症の有病率は、軽度の AD 患者（10%）と比較して、中等度から高度の AD 患者（90%）で有意に高い（Ong and Leung 2016）。

2.7.4.4.2.2.1 国内個別試験（KGAL 試験）

2.7.4.4.2.2.1.1 感染症および寄生虫症（SOC）

導入期

SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現割合は、プラセボ+TCS 群と比較して、Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群で低かった。SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W+TCS 群：37 例（30.1%）

- Q4W+TCS 群：21 例（25.9%）
- プラセボ+TCS 群：28 例（34.1%）

発現した事象は、プラセボ+TCS 群で 1 例に発現した高度の COVID-19 を除き、すべて軽度又は中等度であった。

導入期に発現したすべての SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE を、KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.117 に示す。

全投与期間（導入期+維持期）

SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、145 例（52.5%）に発現した。これらの感染症のほとんどは軽度又は中等度であった。高度の TEAE は 2 例（0.7%、虫垂炎及び扁桃炎が各 1 例）に発現した。SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は 3 例（1.1%、COVID-19、虫垂炎及び扁桃炎が各 1 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った感染症はなかった。

全投与期間（導入期+維持期）で発現したすべての SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE を、表 2.7.4.7-6 に示す。

2.7.4.4.2.2.1.2 ヘルペス感染

導入期

ヘルペス感染の TEAE の発現割合は、プラセボ+TCS 群と各レブリキズマブ+TCS 群で同程度であった（表 2.7.4.4-14）。

これらの事象は、すべて軽度又は中等度であった。

いずれの投与群でも最も多く認められた TEAE は口腔ヘルペスであり、発現割合は投与群間で同程度であった。

表 2.7.4.4-14 ヘルペス感染の TEAE の要約（導入期）（安全性解析対象集団）（KGAL 試験）

AEs by SOC and PT	PBO + TCS (N = 82) n (%)	LEB 250 mg Q4W+ TCS (N = 81) n (%)	LEB 250 mg Q2W+ TCS (N = 123) n (%)
Herpes infection or zoster	**3 (3.7)**	**4 (4.9)**	**6 (4.9)**
Herpes zoster	*1 (1.2)*	*0*	*0*
Oral herpes	*2 (2.4)*	*2 (2.5)*	*6 (4.9)*
Herpes simplex	*2 (2.4)*	*1 (1.2)*	*1 (0.8)*
Herpes ophthalmic	0	*1 (1.2)*	*0*

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

全投与期間（導入期+維持期）

ヘルペス感染の TEAE は、37 例（13.4%）に発現した。最も多く発現した PT は単純ヘルペス（16 例［5.8%］）であり、次いで口腔ヘルペス（14 例［5.1%］）であった。

全投与期間（導入期+維持期）で発現したすべてのヘルペス感染の TEAE を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.158 に示す。

2.7.4.4.2.2.1.3 寄生虫感染又は日和見感染

KGAL 試験では、寄生虫症の TEAE は認められなかった。

導入期

日和見感染の可能性がある TEAE の発現割合は、プラセボ+TCS 群と各レブリキズマブ+TCS 群で同程度であった（表 2.7.4.4-15）。

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

表 2.7.4.4-15 日和見感染の可能性がある TEAE の要約
（導入期）（安全性解析対象集団）（KGAL 試験）

Infections	**PBO + TCS (N = 82) n (%)**	**LEB 250mg Q4W+ TCS (N = 81) n (%)**	**LEB 250mg Q2W+ TCS (N = 123) n (%)**
Potential opportunistic infections (broad)	**3 (3.7)**	**2 (2.5)**	**2 (1.6)**
Herpes zoster	*1 (1.2)*	*0*	*0*
Herpes ophthalmic	*0*	*1 (1.2)*	*0*
Herpes simplex	*2 (2.4)*	*1 (1.2)*	*1 (0.8)*
Oral candidiasis	*0*	*0*	*1 (0.8)*
Parasitic infections	**0**	**0**	**0**

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

維持期

日和見感染の可能性がある TEAE の発現割合は、Q2W/Q2W+TCS 群及び Q2W/Q4W+TCS 群と比較して、Q4W/Q4W+TCS で高かった（表 2.7.4.4-16）。

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

表 2.7.4.4-16 日和見感染の可能性がある TEAE の要約
（維持期）（維持主要集団）（KGAL 試験）

Infections	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 38) n (%)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 33) n (%)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 32) n (%)
Potential opportunistic infections (narrow)	**1 (2.6)**	0	0
Herpes zoster (any form)	**1 (2.6)**	**0**	**0**
Herpes zoster	*1 (2.6)*	*0*	*0*
Potential opportunistic infections (broad)	**4 (10.5)**	**2 (6.1)**	**1 (3.1)**
Herpes simples (invasive disease only)	**3 (7.9)**	**2 (6.1)**	**1 (3.1)**
Eczema herpeticum	*0*	*1 (3.0)*	*0*
Herpes simplex	*3 (7.9)*	*2 (6.1)*	*1 (3.1)*
Herpes zoster (any form)	**1 (2.6)**	**0**	**0**
Herpes zoster	*1 (2.6)*	*0*	*0*

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the safety population; n = number of participants in the specified category; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroid; TEAE = treatment-emergent adverse event.

全投与期間（導入期+維持期）

日和見感染の可能性がある TEAE は、26 例（9.4%）に発現した。最も多く発現した TEAE は単純ヘルペス（16 例［5.8%］）であった。定義された基準に基づき日和見感染と判断された事象は認められなかった。

全投与期間（導入期+維持期）で発現したすべての日和見感染の可能性がある TEAE を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.159 に示す。

2.7.4.4.2.2.1.4 皮膚感染

導入期

皮膚感染の TEAE の発現割合は、Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群と比較して、プラセボ+TCS 群で高かった。皮膚感染の TEAE の発現例数及び発現割合は、以下のとおりであった。

- Q2W+TCS 群：9 例（7.3%）
- Q4W+TCS 群：7 例（8.6%）
- プラセボ+TCS 群：14 例（17.1%）

これらの事象は、すべて軽度又は中等度であった。

いずれの投与群でも最も多く発現した TEAE は毛包炎であり、発現割合は Q2W+TCS 群（4.9%）及び Q4W+TCS 群（6.2%）と比較してプラセボ+TCS 群（9.8%）で高かった。

導入期に発現したすべての皮膚感染の TEAE を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.126 に示す。

全投与期間（導入期+維持期）

皮膚感染の TEAE は、37 例（13.4%）に発現した。これらの事象は、すべて軽度又は中等度であった。最も多く発現した TEAE は毛包炎（26 例［9.4%］）であった。

全投与期間（導入期+維持期）で発現したすべての皮膚感染の TEAE を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.160 に示す。

2.7.4.4.2.2.1.5 重篤な感染

導入期

重篤な感染症はレブリキズマブ群では認められず、プラセボ+TCS 群で 2 例（2.4%）に認められた（表 2.7.4.2-13）。報告された TEAE は、COVID-19 及びカンピロバクター胃腸炎が各 1 例であった。これらの事象はいずれも治験薬の投与中止には至らなかった。

全投与期間（導入期+維持期）

重篤な感染症は 3 例（1.1%）に発現した（表 2.7.4.2-15）。報告された重篤な感染症は、COVID-19、虫垂炎、及び扁桃炎が各 1 例（0.4%）であった。データカットオフ時点で、すべての事象が回復に至った。これらの被験者の詳細を以下に示す。

虫垂炎を発現した 1 例

KGAL 試験の 3[redacted] 歳の[redacted]被験者で、初回投与から 443 日後に、高度かつ重篤な虫垂炎が発現した。関連する既往歴又は合併症の報告はなかった。

本被験者は、導入期は Q2W+TCS 群、維持期は Q4W+TCS 群に無作為化され、169 日目にエスケープ群に移行した。435 日目、本被験者は重篤な有害事象の発現前の最後の治験薬投与を受けた。443 日目、本被験者は発熱及び腹痛により来院し、高度の虫垂炎（急性虫垂炎）と診断されて入院した。この重篤な虫垂炎による治験薬の変更はなかった。447 日目、本被験者は退院した。453 日目、重篤な虫垂炎は回復した。本被験者はデータカットオフ時点で試験を継続中であった。重篤な虫垂炎は、治験担当医師により、治験薬との因果関係はないと判断された。

扁桃炎を発現した 1 例

KGAL 試験の 2[redacted] 歳の[redacted]被験者で、初回投与から 302 日後に重篤な扁桃炎が発現した。また、372 日後に中等度の重篤な扁桃摘出を発現した。関連する既往歴の報告はなかった。関連する疾患として湿疹及び季節性アレルギー、及び感冒を合併していた。

本被験者は 1 日目に Q2W+TCS 群に無作為化され、116 日目にエスケープ群に移行した。296 日目、本被験者は重篤な扁桃炎の発現前の最後の治験薬投与を受けた。301 日目、発熱が認められた。302 日目、[redacted] 度の発熱が認められ、咽喉痛、及び倦怠感が発現した。303 日目に [redacted] 度の発熱が認められ、306 日目に高度の扁桃炎と診断されて入院した。同日、CT スキャンにより中等度の扁桃周囲膿瘍が認められ、切開された。重篤な扁桃炎のために治験薬の投与は一時中止された。312 日目、扁桃周囲膿瘍は回復し、同日に本被験者は退院した。319 日目、重篤な扁桃炎は回復

した。本被験者は、322 日目に治験手順又は認知されたリスクへの懸念のため同意撤回して治験薬の投与を中止した。

371 日目、本被験者は扁桃摘出のために入院し、372 日目に扁桃摘出を受けた。重症度は中等度であった。重篤な扁桃炎のために治験薬の投与は一時中止されていたため、治験薬の変更には該当しなかった。378 日目、本被験者は退院した。389 日目に追跡調査来院を実施し、試験を完了した。重篤な扁桃炎及び重篤な扁桃摘出は、治験担当医師により、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

COVID-19 を発現した 1 例

KGAL 試験の 5[redacted] 歳の[redacted]被験者で、初回投与から 220 日後に中等度の重篤な COVID-19 を発現した。関連する既往歴として喘息及び[redacted]があった。関連する疾患として、糖尿病及び高血圧を合併していた。

本被験者は 1 日目にプラセボ+TCS 群に無作為化され、113 日目にエスケープ群に移行した。211 日目、本被験者は重篤な有害事象の発現前の最後の治験薬投与を受けた。220 日目に発熱が認められ、RT-PCR 検査の結果が陽性と判定されたため、中等度の重篤な COVID-19 と診断された。223 日目、本被験者は COVID-19 のために入院し、治験薬の投与は一時中止された。224 日目、本被験者は退院した。230 日目、重篤な COVID-19 は回復した。本被験者はデータカットオフ時点で試験を継続中であった。重篤な COVID-19 は、治験担当医師により、治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.4.4.2.2.2　海外併合解析

本項では以下事項について記載した。

- すべての感染症の TEAE（第 2.7.4.4.2.2.2.1 項）
- ヘルペス感染（第 2.7.4.4.2.2.2.2 項）
- 寄生虫（蠕虫）感染（第 2.7.4.4.2.2.2.3 項）
- 潜在的な日和見感染（第 2.7.4.4.2.2.2.4 項）
- 皮膚感染（第 2.7.4.4.2.2.2.5 項）
- 重篤な感染症（第 2.7.4.4.2.2.2.6 項）
- レブリキズマブ群で報告された高度又は重篤な感染症（表 2.7.4.4-21）

眼の感染症及び結膜炎は第 2.7.4.4.2.1 項に記載し、本項には含めていない。

感染症の有害事象解析の全データの格納先（CSS Appendix［第 5.3.5.3.3 項］）を表 2.7.4.4-17 に示す。

表 2.7.4.4-17　感染症の有害事象解析の全データの格納先

	Induction Weeks 0-16			Maintenance Weeks 16-52	Weeks 0-52/56	All Exposures
Analysis Set	**AD ALL PC**	**AD Mono PC**	**AD TCS PC**	**AD Mono PC**	**AD Mono/TCS**	**AD All LEB**

TEAEs by severity	Table APP.2.7.4.7.144	Table APP.2.7.4.7.149	Table KGAD 8.43	Table APP.2.7.4.7.155	Table APP.2.7.4.7.160	Table APP.2.7.4.7.166
TE infections	Table APP.2.7.4.7.145	Table APP.2.7.4.7.150	Table KGAD 8.41	Table APP.2.7.4.7.156	Table APP.2.7.4.7.161	Table APP.2.7.4.7.167
TE herpes and parasitic infections	Table APP.2.7.4.7.146	Table APP.2.7.4.7.151	Table APP.2.7.4.7.154	Table APP.2.7.4.7.157	Table APP.2.7.4.7.162	Table APP.2.7.4.7.168
TE OI and POI	Table APP.2.7.4.7.147	Table APP.2.7.4.7.152	Table KGAD 8.52	Table APP.2.7.4.7.158	Table APP.2.7.4.7.163	Table APP.2.7.4.7.169
TE skin infections	Table APP.2.7.4.7.148	Table APP.2.7.4.7.153	Table APP.2.7.4.7.285	Table APP.2.7.4.7.159	Table APP.2.7.4.7.165	Table APP.2.7.4.7.170

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; OI = opportunistic infection; PC = placebo-controlled; POI = potential opportunistic infection; TCS = topical corticosteroids; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event.

WHO は、2020 年 1 月 30 日に COVID-19 の感染拡大を「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」と宣言し（WHO 2020）、2020 年 3 月 11 日に COVID-19 の感染拡大は世界的流行であると表明した。レブリキズマブの臨床試験は COVID-19 の世界的流行より前に開始され、COVID-19 の世界的流行の間を通じて継続した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間は、被験者の組み入れが中断された（KGAL 試験では該当せず）。COVID-19 の TEAE は日和見感染とは判断されなかった。

2.7.4.4.2.2.2.1 感染症および寄生虫症（SOC）

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現割合は、レブリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4.4-18）。AD ALL PC Weeks 0-16 のレブリキズマブ群で 1%以上に発現した眼関連事象（第 2.7.4.4.2.1.2 項）を除く感染症の TEAE は以下のとおりであった。

- 上咽頭炎
- 口腔ヘルペス
- COVID-19

上咽頭炎及び帯状疱疹の発現割合は、プラセボ群と比較して Q2W 群で高かった。ほとんどの感染症は軽度又は中等度であった。高度の感染症は、レブリキズマブ群の 3 例（0.4%）及びプラセボ群の 2 例（0.5%）で報告された。

SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象が 3 例で報告された。これらの重篤な有害事象の詳細は第 2.7.4.4.2.2.2.6 項に示す。

レブリキズマブ群では、治験薬の投与中止に至った感染症の有害事象が 4 件認められ、発現した事象は以下のとおりであった。

- 眼関連事象：3 例（結膜炎 2 例、細菌性結膜炎 1 例）
- 皮膚関連事象：1 例（毛包炎）

プラセボ群では、皮膚感染症 1 件（0.2%）及び眼の感染症 1 件（0.3%）が治験薬の投与中止に至った。

すべての高度又は重篤な感染症の要約を本項末の表 2.7.4.4-21 に示す。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現割合は、各レブリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった。また、レブリキズマブ単独投与群及びレブリキズマブ+TCS 群で多く認められた SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる TEAE（PT）の発現割合は、両投与群で同程度であった。AD TCS PC Weeks 0-16 では、上咽頭炎の発現割合はレブリキズマブ+TCS 群と比較してプラセボ+TCS 群で高かった。

表 2.7.4.4-18 レブリキズマブ群で 1%以上に発現した感染症の TEAE
（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		**AD Mono PC Weeks 0-16**		**AD TCS PC Weeks 0-16 (ADhere)**	
Preferred term	**PBO** **N = 404** **PYE = 113.8** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**LEB 250 Q2W** **N = 783** **PYE = 233.3** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**PBO** **N = 338** **PYE = 94.6** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**LEB 250 Q2W** **N = 638** **PYE = 189.4** **n (adj %)** **[adj IR [a]]**	**PBO +TCS** **N = 66** **PYE = 19.2** **n (%)** **[IR[a]]**	**LEB 250 mg Q2W + TCS** **N = 145** **PYE = 43.8** **n (%)** **[IR[a]]**
Participants with at least 1 TEAE	77 (18.9) [76.6]	166 (21.2) [82.1]	68 (20.1) [82.3]	142 (22.2) [86.7]	9 (13.6) [50.7]	24 (16.6) [61.0]
Infections and infestations SOC						
Conjunctivitis[b]	7 (1.8) [6.2]	51 (6.5) [22.8]	7 (2.1) [7.6]	44 (6.8) [24.2]	0	7 (4.8) [16.5]
Nasopharyngitis	13 (3.2) [11.8]	34 (4.4) [15.2]	9 (2.6) [9.6]	31 (4.9) [17.0]	4 (6.1) [21.7]	3 (2.1) [7.0]
Oral herpes	9 (2.3) [8.1]	15 (1.9) [6.5]	8 (2.4) [8.8]	13 (2.0) [6.9]	1 (1.5) [5.2]	2 (1.4) [4.6]
COVID-19	5 (1.3) [4.4]	9 (1.1) [3.8]	5 (1.5) [5.4]	7 (1.1) [3.7]	0	2 (1.4) [4.6]
Impetigo	6 (1.5) [5.4]	6 (0.8) [2.6]	5 (1.5) [5.4]	4 (0.6) [2.1]	1 (1.5) [5.3]	2 (1.4) [4.6]
Urinary tract infection	2 (0.5) [1.7]	5 (0.6) [2.1]	2 (0.6) [2.1]	3 (0.5) [1.6]	0	2 (1.4) [4.6]
Herpes zoster	0	5 (0.6) [2.1]	0	3 (0.5) [1.6]	0	2 (1.4) [4.6]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; COVID-19 = coronavirus disease 2019; IR = incidence rate; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; PY = patient-years; PYE = patient-years of exposure; Q2W = every 2 weeks; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; TCS = topical corticosteroids.

[a] Events per 100 PY.

[b] Conjunctivitis infections are further detailed in Section 2.7.4.4.2.1.2.

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

維持期の感染症の解析データの完全な要約の参照先を表 2.7.4.4-17 に示す。SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現割合は、Q4W 群（36 例［30.5%］）と比較して、Q2W 群（23 例［20.4%］）及びプラセボ群（12 例［20.1%］）で低く、Q2W 群とプラセボ群で同程度であった。レブリキズマブ群で最も多く認められた感染症の TEAE は COVID-19 であり、次いで上咽頭炎及び毛包炎であった。

感染症の TEAE はすべて非重篤であり、軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象として、Q4W 群の 1 例（0.9%）で結膜炎が報告された。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

導入期+維持期の感染症の解析データの完全な要約の参照先を表 2.7.4.4-17 に示す。

導入期と一貫して、導入期+維持期で最も多く認められた感染症の TEAE は上咽頭炎であり、次いで口腔ヘルペス及び COVID-19 であった。

0～52/56 週時の感染症の TEAE の発現率は以下のとおりであった。

- Q2W 群：50.9
- Q2W/Q4W 群：64.8
- プラセボ群：70.8

感染症の TEAE の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 のレブリキズマブ群で低かった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB の感染症の解析データの完全な要約の参照先を表 2.7.4.4-17 に示す。

AD All LEB の感染症の TEAE の発現率は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：50.2
  - 全 Q2W 群：48.0
  - 全 Q4W 群：44.0

感染症の TEAE の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、全レブリキズマブ群で低かった。

AD All LEB で発現した感染症のほとんどは軽度又は中等度であり、非重篤であった。5 例（0.3%）が SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象を発現した。これらの重篤な有害

事象を発現した被験者の詳細を表 2.7.4.4-21 に示す。15 例（0.9%）が高度の感染症を発現し、16 例（0.9%）が治験薬の投与中止に至った感染症を発現した。

2.7.4.4.2.2.2.2 ヘルペス感染

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

導入期のヘルペス感染の要約を表 2.7.4.4-19 に示す。

TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

ヘルペス感染の TEAE の発現割合は、レブリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった。いずれの投与群でも最も多く認められた TEAE は口腔ヘルペスで、発現割合は投与群間で同程度であった。帯状疱疹及び単純ヘルペスの発現割合は、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で高かった。ヘルペス性状湿疹はレブリキズマブ群では認められず、プラセボ群で 3 件（0.7%）発現した。ヘルペス感染の TEAE は、すべて非重篤であり、ほとんどは軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至ったヘルペス感染の有害事象はなかった。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

ヘルペス感染の TEAE の発現割合はプラセボ+TCS 群と比較してレブリキズマブ+TCS 群で高かったが、レブリキズマブ+TCS 投与試験の症例数が少なく、ヘルペス感染の発現件数が少なかったことから、結論は限定的であった。レブリキズマブ単独投与群と一貫して、帯状疱疹の発現割合はプラセボ+TCS 群と比較してレブリキズマブ+TCS 群で高かった。

表 2.7.4.4-19 ヘルペス感染の要約

（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		**AD Mono PC Weeks 0-16**		**AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)**	
Category Preferred term	**PBO** **N = 404** **PYE = 113.8** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W** **N = 783** **PYE = 233.3** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**PBO** **N = 338** **PYE = 94.6** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W** **N = 638** **PYE = 189.4** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**PBO+TCS** **N = 66** **PYE = 19.2** **n (%)** **[IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W+TCS** **N = 145** **PYE = 43.8** **n (%)** **[IR[a]]**
Participants with at least 1 TEAE Herpes infection	15 (3.7) [13.4]	23 (2.9) [10.0]	14 (4.2) [15.3]	18 (2.8) [9.6]	1 (1.5) [5.2]	5 (3.4) [11.6]
Herpes infection						
Oral herpes	9 (2.3) [8.1]	15 (1.9) [6.5]	8 (2.4) [8.8]	13 (2.0) [6.9]	1 (1.5) [5.2]	2 (1.4) [4.6]
Herpes zoster	0	5 (0.6) [2.1]	0	3 (0.5) [1.6]	0	2 (1.4) [4.6]
Herpes	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	0

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)	
Category Preferred term	PBO N = 404 PYE = 113.8 n (adj %) [adj IR[a]]	LEB 250mg Q2W N = 783 PYE = 233.3 n (adj %) [adj IR[a]]	PBO N = 338 PYE = 94.6 n (adj %) [adj IR[a]]	LEB 250mg Q2W N = 638 PYE = 189.4 n (adj %) [adj IR[a]]	PBO+TCS N = 66 PYE = 19.2 n (%) [IR[a]]	LEB 250mg Q2W+TCS N = 145 PYE = 43.8 n (%) [IR[a]]
simplex		[0.9]		[1.1]		
Ophthalmic herpes simplex	0	1 (0.1) [0.4]	0	0	0	1 (0.7) [2.3]
Herpes dermatitis	2 (0.5) [1.7]	1 (0.1) [0.4]	2 (0.6) [2.1]	1 (0.2) [0.5]	0	0
Eczema herpeticum	3 (0.7) [2.6]	0	3 (0.9) [3.1]	0	0	0
Genital herpes simplex	1 (0.2) [0.9]	0	1 (0.3) [1.1]	0	0	0

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

[a] Events per 100 PY.

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

維持期のヘルペス感染のデータの参照先を表 2.7.4.4-17 に示す。

ヘルペス感染の TEAE の発現割合は、プラセボ群（2 例［3.3%］）及び Q2W 群（3 例［2.7%］）と比較して、Q4W 群（7 例［5.9%］）で高かった。いずれの投与群でも、最も発現割合の高かった TEAE は口腔ヘルペスであった。維持期の症例数は少ないことから、限定的な結論である可能性がある。

帯状疱疹は Q4W 群で 1 件（0.8%）報告され、Q2W 群及びプラセボ群では報告されなかった。

ヘルペス感染はすべて非重篤で、軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

導入期+維持期のヘルペス感染のデータの参照先を表 2.7.4.4-17 に示す。

0～52/56 週時のすべてのヘルペス感染の TEAE の発現率は以下のとおりであった。

- Q2W 群：6.5
- Q2W/Q4W 群：5.8
- プラセボ群：13.4

ヘルペス感染の TEAE の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 のレブリキズマブ群で低かった。

0～52/56 週時の帯状疱疹の発現率は以下のとおりであった。

- Q2W 群：0.8
- Q2W/Q4W 群：1.4

- プラセボ群：0

帯状疱疹の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 のレブリキズマブ群で低かった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB のヘルペス感染のデータの参照先を表 2.7.4.4-17 に示す。

AD All LEB のすべてのヘルペス感染の TEAE の発現率は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：5.5
  - 全 Q2W 群：6.0
  - 全 Q4W 群：5.0

ヘルペス感染の TEAE の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、全レブリキズマブ群で低かった。

AD All LEB の帯状疱疹の発現率は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：0.9
  - 全 Q2W 群：0.8
  - 全 Q4W 群：0.9

帯状疱疹の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、全レブリキズマブ群で低かった。

2.7.4.4.2.2.2.3 寄生虫（蠕虫）感染

導入期、維持期、導入期+維持期、及び AD All LEB の寄生虫感染のデータの参照先を表 2.7.4.4-17 に示す。

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

導入期のすべての解析セットで、レブリキズマブ群及びプラセボ群のいずれでも、寄生虫症の TEAE は認められなかった。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

維持期（16～52 週時）のレブリキズマブ群及びプラセボ群のいずれでも、寄生虫症の TEAE は認められなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

Q2W/Q4W 群の 1 例（0.7%）で寄生虫症の TEAE が報告された。本被験者（KGAD 試験）は軽度の回虫症及び蟯虫症の重複感染を発現し、[redacted]による治療を受けて完全に回復した。これらの事象は、治験薬の投与中止には至らなかった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

上述の事象を除き、AD All LEB で寄生虫症の TEAE は認められなかった。

2.7.4.4.2.2.2.4 潜在的な日和見感染

導入期、維持期、導入期+維持期、及び AD All LEB の日和見感染の可能性がある TEAE のデータの参照先を表 2.7.4.4-17 に示す。

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

最終データベースロック前に、すべての日和見感染の可能性がある TEAE の医学的レビューを盲検下で完了した。日和見感染の可能性がある TEAE は、いずれも表 2.7.4.7-1 で記載した日和見感染の定義（Winthrop et al. 2015）に基づき、日和見感染ではないと判断された。

日和見感染の可能性がある TEAE は、プラセボ群で 3 件（0.7%）に対し、Q2W 群で 8 件（1.0%）報告された。これらの事象はすべて非重篤であり、ほとんどは軽度又は中等度であった。レブリキズマブ群で報告された日和見感染の可能性がある TEAE は以下のとおりであった。

- 単純ヘルペス：2 例（0.3%）
- 眼部単純ヘルペス：1 例（0.1%）
- 帯状疱疹：5 例（0.6%）

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）に、日和見感染と判断された事象は認められなかった。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

日和見感染の可能性がある TEAE は、Q4W 群で帯状疱疹が 1 件（0.8%）及び Q2W 群で単純ヘルペスが 1 件（0.9%）報告された。

維持期（16～52 週時）に、定義された基準に基づき日和見感染と判断された事象は認められなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

上述の事象に加え、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 では日和見感染の可能性がある TEAE がさらに 7 件報告された。しかし、これらの事象はいずれも日和見感染と判断されなかった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD 患者を対象としたすべての臨床試験を通じて、計 31 例が日和見感染の可能性がある TEAE を発現した。AD All LEB を通じて、日和見感染と判断された事象はなかった。

2.7.4.4.2.2.2.5 皮膚感染

皮膚感染の TEAE を 1 件以上発現した被験者の例数及び発現割合を、投与群及び最悪重症度別に要約した。

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

皮膚感染の TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で低かった（表 2.7.4.4-20）。発現割合は低いが、Q2W 群及びプラセボ群で最も多く報告された皮膚感染は膿痂疹であり、次いで毛包炎及び皮膚感染であった。

報告された皮膚感染のほとんどは軽度又は中等度であった。プラセボ群の 1 例（0.3%）（KGAB 試験）が高度の蜂巣炎、Q2W 群の 1 例（0.1%）（KGAB 試験）が高度の皮膚感染を発現し、いずれも回復した。プラセボ群の 1 例（0.2%）（KGAC 試験）が皮膚感染、レブリキズマブ群の 1 例（0.1%）（KGAB 試験）が毛包炎を発現し、いずれも治験薬の投与中止に至った。これらの被験者の詳細は表 2.7.4.4-21 に示す。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

レブリキズマブ単独投与群と同様に、レブリキズマブ+TCS 群の皮膚感染の TEAE の発現割合は低く、プラセボ+TCS 群と比較してレブリキズマブ+TCS 群で低かった。レブリキズマブ+TCS 群の症例数が少なく、皮膚感染の TEAE の発現件数が少なかったことから、この解析は限定的である。

表 2.7.4.4-20 皮膚感染の要約

（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)	
Preferred term Maximum severity	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO+ TCS	LEB 250mg Q2W+TCS
	N = 404 n (adj %)	N = 783 n (adj %)	N = 338 n (adj %)	N = 638 n (adj %)	N = 66 n (%)	N = 145 n (%)
Participants with at least 1 TEAE Skin infections	24 (5.9)	17 (2.2)	21 (6.2)	15 (2.4)	3 (4.5)	2 (1.4)
Mild	9 (2.2)	7 (0.9)	7 (2.1)	5 (0.8)	2 (3.0)	2 (1.4)
Moderate	14 (3.4)	9 (1.2)	13 (3.8)	9 (1.4)	1 (1.5)	0
Severe	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
Impetigo	6 (1.5)	6 (0.8)	5 (1.5)	4 (0.6)	1 (1.5)	2 (1.4)
Folliculitis	5 (1.2)	5 (0.6)	5 (1.5)	5 (0.8)	0	0
Skin infection	3 (0.8)	3 (0.4)	3 (0.9)	3 (0.5)	0	0
Cellulitis	4 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.8)	0	1 (1.5)	1 (0.7)
Eczema infected	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Erysipelas	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Rash pustular	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Furuncle	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0	1 (1.5)	0
Cellulitis staphylococcal	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	0	0
Dermatitis infected	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	0	0
Ecthyma	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Eczema	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	0	0

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)	
Preferred term Maximum severity	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO+ TCS	LEB 250mg Q2W+TCS
	N = 404 n (adj %)	N = 783 n (adj %)	N = 338 n (adj %)	N = 638 n (adj %)	N = 66 n (%)	N = 145 n (%)
impetiginous						

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients with at least one treatment-emergent adverse event; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

維持期の皮膚感染のデータの参照先を表 2.7.4.4-17 に示す。

皮膚感染の TEAE の発現割合は、プラセボ群（1 例［1.6%］）と比較して、Q2W 群（4 例［3.6%］）及び Q4W 群（4 例［3.4%］）で高かった。Q2W 群及び Q4W 群の皮膚感染の TEAE の発現割合は同程度であった。Q2W 群及び Q4W 群で最も発現割合の高かった TEAE は毛包炎（Q2W 群：3 例［2.7%］、Q4W 群：3 例［2.5%］）であった。

報告された皮膚感染はすべて非重篤で、軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

導入期+維持期の皮膚感染のデータの参照先を表 2.7.4.4-17 に示す。

0～52/56 週時のすべての皮膚感染の TEAE の発現件数及び発現割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：28 件（3.3%）
- Q2W/Q4W 群：6 件（4.1%）
- プラセボ群：20 件（5.7%）

皮膚感染の発現割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（17 例［2.2%］）と比較して、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 の各レブリキズマブ群で数値的に高かった。この発現割合の上昇は、曝露期間の増加から予期されたものであった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB の皮膚感染のデータの参照先を表 2.7.4.4-17 に示す。

AD All LEB の皮膚感染の TEAE の発現件数及び発現割合は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：63 件（3.7%）
  - 全 Q2W 群：47 件（3.4%）
  - 全 Q4W 群：7 件（2.9%）

皮膚感染の発現割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（17 例［2.2%］）と比較して、全レブリキズマブ群で数値的に高かった。発現率は算出しなかったが、発現割合の上昇は、曝露期間の増加から予期されたものであった。

2.7.4.4.2.2.2.6 重篤な感染症

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

プラセボ群の 1 例（0.2%）（KGAB 試験）が、右肢の蜂巣炎及び敗血症の計 2 件の重篤な有害事象を発現した。レブリキズマブ群の 1 例（0.1%）が高度かつ重篤な有害事象の大腸感染を発現した。本被験者の詳細を表 2.7.4.4-21 に示す。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は報告されなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

上述の事象に加え、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 では SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象が 4 例で 5 件報告された。これらの事象はいずれも回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。

- COVID-19：2 例
- ダニ皮膚炎、丹毒：1 例
- 肺炎：1 例

これらの被験者の詳細を表 2.7.4.4-21 に示す。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

これまでの各期間で記載した事象の他には、SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4.4-21　レブリキズマブ群で認められた高度又は重篤な感染症の要約

Participant ID Treatment Group	Demographics	PT	Medical History/Concomitant Medications	Onset of Event	Treatment	Outcome
Induction						
KGAC-[redacted] LEB 250mg Q2W	3[redacted] years-old, [redacted], BMI 27.9kg/m^2	SAE of severe large intestine infection	No previous medical history or concomitant medication	Day 64 to 68	Antibiotics (ciprofloxacin and metronidazole)	Recovered with sequelae
KGAB-[redacted] LEB 250mg Q2W	5[redacted] years-old, [redacted], BMI 36.5 kg/m^2	Severe skin infection (umbilicus infection)	[redacted] allergy, [redacted], iron deficiency, hypertension, [redacted], [redacted] hypersensitivity, [redacted] ([redacted]). Use of [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted]	Day 37 to 42	Antibiotic (amoxicillin + clavulanate)	Recovered
KGAD-[redacted] LEB 250mg Q2W	5[redacted] years-old, [redacted], BMI 25.5 kg/m^2	Severe bacteremia	Hypertension, cardiac ablation, GERD, and insomnia. Use of [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted].	Day 51 to 99	Antibiotic (cefazolin)	Recovered; death on Day 462 due to natural cause
Induction and Maintenance						
KGAD-[redacted] PQ2W (days 1-111) LEB 250mg Q2W (days 1[redacted]-2[redacted])	5[redacted] years-old, [redacted], BMI 38.1 kg/m^2	SAE of a mild COVID-19 infection	Hypertension, depression, and hypothyroidism	Day 238 to 255	Azithromycin, dexamethasone, salbutamol, and budesonide	Recovered
KGAB-[redacted] LEB 250mg Q2W (days 1-4[redacted])	3[redacted] years-old, [redacted], BMI 25.2 kg/m^2	SAE of a mild COVID-19 infection	No previous medical history or concomitant medication	Day 262 to 277	Acetaminophen, codeine, pseudoephedrine, and lactulose	Recovered
KGAC-[redacted] LEB 250mg Q2W (days 1-5[redacted])	6[redacted] years-old, [redacted], BMI 29.6 kg/m^2	SAE of moderate erysipelas on lower leg left	CHF, COPD, hypertension, [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ([redacted])	Day 222 to 232	Antibiotic (benzylpenicillin and amoxicillin + clavulanate)	Recovered
		SAE of moderate acarodermatitis		Day 162 to 267	Permethrin	Recovered
KGAD-[redacted] PQ2W (days 1-	1[redacted] years-old, [redacted], BMI	SAE of a moderate	Asthma, allergy to animal, food allergy, giardiasis, and adenoidectomy ([redacted])	Day 228 to 234	Antibiotic (ceftriaxone, clarithromycin),	Recovered

Participant ID Treatment Group	Demographics	PT	Medical History/Concomitant Medications	Onset of Event	Treatment	Outcome
1[redacted]) LEB 250mg Q2W (days 1[redacted]-3[redacted])	20.3 kg/m^2	pneumonia (hospitalization)			budesonide, fenoterol, ipratropium, and probiotics	
KGAB-[redacted]-[redacted] PQ2W (days 1-1[redacted]) LEB 250mg Q2W (days 1[redacted]-2[redacted])	5[redacted]years-old, [redacted], BMI 19.7 kg/m^2	Severe oral herpes	Migraine,[redacted]sensitivity, hyperlipidemia,[redacted]hypersensitivity	Day 147 to 151	Not available	Recovered
All Lebrikizumab						
KGAB-[redacted]-[redacted] PQ2W (days 1-1[redacted]) LEB 250mg Q2W (days 1[redacted]-7[redacted])	6[redacted]years-old, [redacted], BMI 42.4 kg/m^2	Severe cellulitis	DM type 2, anxiety, depression, [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], obesity, and[redacted] Use of [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted].	Day 651-657	Antibiotic (ceftriaxone)	Recovered
KGAC-5[redacted]-[redacted] LEB 250mg Q2W (days 1-1[redacted]) LEB 250 Q4W (days 1[redacted]-5[redacted])	2[redacted]years-old, [redacted], BMI 24 kg/m^2	Severe impetigo	[redacted], [redacted], [redacted]allergy, and erpes zoster Use of [redacted].	Day 532; no end date	Antibiotics (fusidic acid and dicloxacillin)	Not recovered
KGAF-[redacted]-[redacted] LEB 125mg Q4W (days 1-5[redacted])	2[redacted]years-old, [redacted], BMI 37 9 kg/m^2	Severe skin infection on upper right arm (injection site infection)	Obesity and[redacted]hypersensitivity	Day 9 to 43	Antibiotic (ceftriaxone and amoxicillin)	Recovered
KGAF-[redacted]-[redacted] LEB 125mg Q4W (days 1-5[redacted])	2[redacted]years-old, [redacted], BMI 32.5 kg/m^2	Severe URT infection	No previous medical history or concomitant medication	Day 84 to 100	Dextromethorphan + guaifenesin	Recovered
KGAG-[redacted]-[redacted] LEB 125mg Q4W (single dose on Day 1)	2[redacted]years-old, [redacted], BMI 26 kg/m^2	Severe Influenza infection	Anemia, back pain, UTI, migraine, [redacted], photosensitivity reaction. Use of [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted].	Day 112 to 125	Promethazine, oseltamivir, dextromethorphan	Recovered
		Severe furuncle on left axilla		Day 135, no	Antibiotic (amoxicillin)	Not recovered

Participant ID Treatment Group	Demographics	PT	Medical History/Concomitant Medications	Onset of Event	Treatment	Outcome
				end date		
KGAG-[redacted]-[redacted] LEB 125mg Q4W (single dose on Day 1)	2[redacted]years-old, [redacted], BMI 36.5 kg/m^2	Severe cellulitis on left face	Hypermetropia, migraine, hypertension, arthralgia, and sinusitis. Use of [redacted]and[redacted].	Day 96 to 119	Antibiotics (cephalexin and ceftriaxone)	Recovered
KGAG-[redacted]-[redacted] LEB 125mg Q4W (single dose on Day 1)	2[redacted]years-old, [redacted], BMI 32 kg/m^2	Severe nasopharyngitis	No past medical history. Use of [redacted], [redacted], [redacted]+[redacted].	Day 96 to 101	Antibiotics (amoxicillin + clavulanate)	Recovered
KGAG-[redacted]-[redacted] LEB 125mg Q4W (single dose on Day 1)	1[redacted]years-old, [redacted], BMI 19.4 kg/m^2	Severe skin infection (upper lip)	Use of [redacted]and[redacted].	Day 90; no end date	Not available	Not recovered

Abbreviations: ASA = aspirin; BMI = body mass index; CHF = congestive heart failure; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; COVID-19 = coronavirus disease 2019; DM = diabetes mellitus; GERD = gastroesophageal reflux disease; ID = identification; kg = kilogram; LEB = lebrikizumab; PQ2W = placebo every 2 weeks; PE = pulmonary embolism; PT = preferred term; Q2W = every two weeks; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; URT = upper respiratory tract; UTI = urinary tract infection.

2.7.4.4.2.2.3 ヘルペス感染及び関連する寄生虫（蠕虫）感染を含む感染症の結論

KGAL 試験において、導入期の SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現割合は、プラセボ+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群で低かった。感染症のほとんどは非重篤であり、軽度又は中等度で、治験薬の投与中止には至らなかった。導入期のヘルペス感染の TEAE の発現割合は、プラセボ+TCS 群とレブリキズマブ+TCS 群で同程度であった。寄生虫症の TEAE は認められなかった。日和見感染と判断された事象は報告されなかった。導入期の皮膚感染の TEAE の発現割合は、プラセボ+TCS 群と比較してレブリキズマブ+TCS 群で低かった。全レブリキズマブ群で、重篤な感染症は 3 例に発現した。データカットオフ時点で、すべての事象が回復に至った。

海外併合解析では、SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現割合は、レブリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった。感染症のほとんどは非重篤であり、軽度又は中等度で、治験薬の投与中止には至らなかった。

導入期でプラセボ群と比較してレブリキズマブ群で発現割合が高かった SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE のうち、最も発現割合が高かった事象は、上咽頭炎及び帯状疱疹であった。日和見感染と判断された事象は報告されなかった。導入期の皮膚感染の TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で低かった。AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 で寄生虫症（回虫症及び蟯虫症）が 1 例に報告された。すべてのヘルペス感染の発現割合は投与群間で同程度であったが、帯状疱疹はレブリキズマブ群でのみ報告された。

上記の所見は、TCS 併用の有無にかかわらずレブリキズマブ投与で一貫していた。投与レジメン間で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

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

2.7.4.4.2.3 好酸球増加症及び好酸球関連障害

血中好酸球数増加は、IL-13 をブロックすることで走化性の低下が生じ、好酸球の血液から気道への移動又は皮膚への移動が減少するために末梢血に好酸球が蓄積することで引き起こされる可能性がある（Blanchard et al, 2008; Johansson and Mosher 2013; Wollenberg et al. 2020）。

本項では、好酸球増加症の TEAE、好酸球関連障害の TEAE、及び血中好酸球数の変動を要約する。

2.7.4.4.2.3.1 国内個別試験（KGAL 試験）

KGAL 試験では、好酸球増加症及び好酸球関連障害の TEAE は認められなかった。

導入期の好酸球増加のシフトテーブルを KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.135 に示す。

導入期に投与開始後のいずれかの時点で血中好酸球数のカテゴリーがベースラインより高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ+TCS 群（26.8%）と比較して Q2W+TCS 群（32.5%）及び Q4W+TCS 群（40.7%）で高かった。導入期最終評価時点での好酸球数のベースラインからの平均変化量（範囲）は、Q2W+TCS 群で+0.128（-1.43～+2.27）×10^9/L、Q4W+TCS 群で+0.187×（-2.36～+2.47）10^9/L、プラセボ+TCS 群で-0.079（-1.48～+0.98）×10^9/L であった。

導入期に、Q2W+TCS 群の 1 例で投与開始後に高度（5000 cells/mL 超）の血中好酸球数増加が認められた。

導入期に投与開始後のいずれかの時点で血中好酸球数のカテゴリーがベースラインより高値にシフトした被験者の割合は、海外併合解析（第 2.7.4.4.2.3.2 項）と比較して KGAL 試験の各投与群で高い傾向が見られたが、ベースラインからの平均変化量は小さく、TEAE と判断された変動は認められないため、臨床的に意味のある差ではないと考えられる。

全投与期間（導入期+維持期）の好酸球増加のシフトテーブルを KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.170 に示す。

全投与期間（導入期+維持期）に投与開始後のいずれかの時点でのカテゴリーがベースラインより高値にシフトした被験者の割合は、46.4%であった。最終評価時点での好酸球数のベースラインからの平均変化量（範囲）は、+0.222（-2.70～+10.51）×10^9/L であった。

全投与期間（導入期+維持期）では、前述の症例に加えて、2 例（Q2W+TCS 群からエスケープ群に移行した 1 例、Q4W+TCS 群からエスケープ群に移行した 1 例）にレブリキズマブ投与開始後に高度（5000 cells/mL 超）の血中好酸球数増加が認められた。

2.7.4.4.2.3.2 海外併合解析

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、及び AD TCS PC Weeks 0-16 での好酸球数増加のシフトテーブルの要約を、それぞれ CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.171、Table APP.2.7.4.7.175、及び KGAD 試験治験総括報告書 Table KGAD.8.64 に示す。

AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、及び AD TCS PC Weeks 0-16 での好酸球増加症の TEAE 及び好酸球関連障害のデータを、それぞれ CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.173、Table APP.2.7.4.7.177、及び KGAD 試験治験総括報告書 Table KGAD.8.55 に示す。

AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、及び AD TCS PC Weeks 0-16 での好酸球数の箱ひげ図を、それぞれ CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.174、Table APP.2.7.4.7.178、及び Table APP.2.7.4.7.174 に示す。

<u>TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）</u>

好酸球増加症の TEAE の発現例数及び割合は、Q2W 群（5 例［0.6%］）とプラセボ群（3 例［0.8%］）で共に低かった。これらの事象はすべて非重篤であり、軽度又は中等度で、治験薬の投与中止には至らなかった。レブリキズマブ群で報告された 5 件に該当する臨床検査値の推移は軽度又は中等度であった。

好酸球関連障害の TEAE は報告されなかった。

投与開始後のいずれかの時点で血中好酸球数が増加した被験者の割合は、プラセボ群（11.7%）と比較してレブリキズマブ群（20.3%）で高かった。

好酸球数増加のカテゴリー推移は、表 2.7.4.7-1 に示すカテゴリーに従い評価した。

ほとんどは、正常から軽度へのカテゴリー推移であった。レブリキズマブ群の 3 例（0.4%）で、血中好酸球数が高度のカテゴリー（5000 cells/mL）まで増加した（プラセボ群 0 例）。好酸球数のカテゴリー推移を表 2.7.4.4-22 に示す。

ベースラインから 16 週時までの好酸球数の平均増加量は、プラセボ群で 0 cells/L であったのに対し、Q2W 群では 0.11×10^9 cells/L であった。全体として平均増加量は小さく、好酸球関連障害に至らなかった。

プラセボ群と比較して、Q2W 群で以下の血中好酸球数のカテゴリー推移が報告された。

- 正常から軽度：Q2W 群 122 例（15.9%）、プラセボ群 49 例（12.7%）
- 正常から中等度：Q2W 群 3 例（0.4%）、プラセボ群 2 例（0.5%）
- 軽度から中等度：Q2W 群 53 例（6.9%）、プラセボ群 14 例（3.6%）
- 軽度から高度：Q2W 群 1 例（0.1%）、プラセボ群 0 例
- 中等度から高度：Q2W 群 2 例（0.3%）、プラセボ群 0 例

<u>レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較</u>

レブリキズマブ+TCS 併用投与試験では 1 例が好酸球増加症の TEAE を発現し、血中好酸球数のカテゴリー推移の割合はレブリキズマブ単独投与と同程度であった。好酸球関連障害の TEAE は報告されなかった。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

維持期の好酸球数増加のシフトテーブルの要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.178 に、好酸球増加症の TEAE 及び好酸球関連障害のデータを Table APP.2.7.4.7.179 に示す。好酸球数の箱ひげ図を Table APP.2.7.4.7.180 に示す。

16～52 週時の維持期では、好酸球増加症の TEAE 及び好酸球関連障害は報告されなかった。

AD Mono PC Weeks 16-52 のベースラインは 16 週時とした。投与開始後のいずれかの時点での血中好酸球が増加した被験者の割合は、Q2W 群（5.5%）及び Q4W 群（6.0%）で同程度であり、プラセボ群（2.7%）と比較して高かった。

血中好酸球数のベースラインからの変化量は以下のとおりであった。

- プラセボ群：-0.09×10^9 cells/L
- Q4W 群：-0.08×10^9 cells/L
- Q2W 群：-0.02×10^9 cells/L

これらの変化量は小さく、投与群間で同程度であった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

導入期+維持期の好酸球数増加のシフトテーブルの要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.181 に、好酸球増加症の TEAE 及び好酸球関連障害のデータを Table APP.2.7.4.7.182 に示す。

導入期+維持期に投与開始後のいずれかの時点で血中好酸球数が増加した被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q4W 群：147 例（21.8%）
- Q2W/Q4W 群：27 例（20.8%）
- プラセボ群：32 例（10.9%）

導入期+維持期に投与開始後のいずれかの時点で血中好酸球が増加した被験者の割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群（132 例［20.3%］）と同程度であった。

好酸球関連障害の TEAE は報告されなかった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB の好酸球数増加のシフトテーブルの要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.183 に、好酸球増加症の TEAE 及び好酸球関連障害のデータを Table APP.2.7.4.7.184 に示す。

投与開始後のいずれかの時点で血中好酸球が増加した被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：317 例（23.7%）
  - 全 Q2W 群：237 例（21.7%）
  - 全 Q4W 群：26 例（14.4%）

AD All LEB の投与開始後のいずれかの時点で血中好酸球が増加した被験者の割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群（132 例［20.3%］）と同程度であった。

好酸球関連障害の TEAE は報告されなかった。

2.7.4.4.2.3.2.1 5000 cells/mL 超の好酸球数増加症

投与開始後に高度（5000 cells/mL 超）の血中好酸球数増加が認められた被験者の詳細は、本 2.7.4.4.2.3.2.1 項に叙述を示していない事象も含め、表 2.7.4.7-7 に示す。

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）に、レブリキズマブ群 3 例（0.4%）及びプラセボ群 0 例で投与開始後に高度（5000 cells/mL 超）の血中好酸球数増加が認められた。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

前述の症例に加えて、3 例に投与開始後に高度（5000 cells/mL 超）の血中好酸球数増加が認められた。このうち 1 例は正常から高度、2 例は軽度から高度のカテゴリー推移であった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

前述の症例に加えて、2 例に投与開始後に高度（5000 cells/mL 超）の血中好酸球数増加が認められた。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された 1 例の詳細を以下に示す。

1[redacted] 歳の[redacted]被験者は、KGAE 試験で非盲検投与期間に Q2W 群であった。本被験者はベースライン時に中等度の血中好酸球数高値（[redacted]×10^9/L）が認められ、55 日目に高度（[redacted]×10^9/L）に移

行して、363 日目にベースラインまで回復した。56 日目、軽度の好酸球増加症の TEAE として報告された。本事象は治験薬の投与中止には至らなかった。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

表 2.7.4.4-22 好酸球増加の TEAE 及び好酸球数のカテゴリー推移

（AD ALL PC Weeks 0-16、AD All LEB）

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD All LEB		
	PBO	LEB 250mg Q2W	Any LEB 250mg Q2W	Any LEB 250mg Q4W	Any LEB
	N = 404 Nx = 386 n (adj %)	N = 783 Nx = 768 n (adj %)	N = 1367 Nx = 1334 n (%)	N = 245 Nx = 235 n (%)	N = 1720 Nx = 1681 n (%)
Participants with at least 1 TEAE Eosinophilia and Eosinophil-related Disorders					
Eosinophilia	3 (0.8)	5 (0.6)	21 (1.5)	1 (0.4)	27 (1.6)
Eosinophil-related disorders	0	0	0	0	0
Shift Type					
Normal to moderate	2 (0.5)	3 (0.4)	13 (1.0)	0	18 (1.1)
Normal to severe	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Mild to moderate	14 (3.6)	53 (6.9)	104 (7.8)	7 (3.0)	131 (7.8)
Mild to severe	0	1 (0.1)	3 (0.2)	0	4 (0.2)
Moderate to severe	0	2 (0.3)	3 (0.2)	0	3 (0.2)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; LEB = lebrikizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; Nx = number of patients with a baseline and at least one post baseline value; PBO = Placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Eosinophil categories: normal (<500 per microliter), mild (500 to <1500 per microliter), moderate (1500 to <5000 per microliter), severe (≥5000 per microliter).

Note: Percentage is calculated by n/Nx*100%.

2.7.4.4.2.3.3 好酸球増加症及び好酸球関連障害の結論

KGAL 試験では、導入期に投与開始後のいずれかの時点で血中好酸球数のカテゴリーがベースラインより高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で高かったが、臨床的に意味のある変化ではなかった。好酸球増加症及び好酸球関連障害の TEAE は認められなかった。

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

投与開始後の血中好酸球増加（ULN 超）が認められた被験者の割合はプラセボ群と比較してレブリキズマブ群で高かったが、好酸球増加症は一時的な事象であり、治験薬の投与中止には至らなかった。導入期に報告された好酸球増加症は少なく、レブリキズマブ群でのみ報告された。

導入期に投与開始後のいずれかの時点で血中好酸球数のカテゴリーがベースラインより高値にシフトした被験者の割合は、海外併合解析と比較して KGAL 試験の各投与群で高い傾向が見られたが、ベースラインからの平均変化量は小さく、TEAE と判断された変動は認められないため、臨床的に意味のある差ではないと考える。以上より、好酸球増加症及び好酸球関連障害の KGAL 試験と海外併合解析の結果を比較し、日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。

2.7.4.4.2.4 過敏症反応

AD 患者は、食品及び空中アレルゲンに対するアレルギー、並びに薬物アレルギー反応を含め、一般的にアレルギー反応のリスクが上昇する。アレルギーを発現するリスクは、皮膚透過性バリアの機能不全、並びに患者の遺伝的要因による血清 IgE 及びアレルゲン特異的 IgE の上昇に起因するアレルゲン感作促進に関連する。レブリキズマブは IgG4 タンパク質であるため、薬物の内因性要因として過敏症を誘発する可能性があり、詳細は ADA 陽性例での TEAE を記載した第 2.7.2.4.1 項で示す。

2.7.4.4.2.4.1 国内個別試験（KGAL 試験）

2.7.4.4.2.4.1.1 即時型過敏症反応

導入期

即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は、プラセボ+TCS 群と各レブリキズマブ+TCS 群で同程度であった。即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現例数及び発現割合は、以下のとおりであった。

- Q2W+TCS 群：6 例（4.9%）
- Q4W+TCS 群：1 例（1.2%）
- プラセボ+TCS 群：2 例（2.4%）

いずれも重症度は軽度又は中等度であった。

最も多く発現した TEAE はアレルギー性結膜炎であり、発現割合は Q2W+TCS 群で 4.9%、Q4W+TCS 群で 0%、プラセボ+TCS 群で 1.2%であった。アナフィラキシーは報告されなかった。

導入期に発現したすべての即時型過敏症反応の可能性がある事象を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.128 に示す。

全投与期間（導入期+維持期）

即時型過敏症反応の可能性がある事象は 14 例（5.1%）に発現した。最も多く発現した TEAE はアレルギー性結膜炎（10 例［3.6%］）であった。アナフィラキシーは報告されなかった。

全投与期間（導入期+維持期）に発現したすべての即時型過敏症反応の可能性がある事象を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.162 に示す。

2.7.4.4.2.4.1.2 非即時型過敏症反応

導入期

非即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は、プラセボ+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群で高かった。非即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現例数及び発現割合は、以下のとおりであった。

- Q2W+TCS 群：19 例（15.4%）
- Q4W+TCS 群：13 例（16.0%）
- プラセボ+TCS 群：6 例（7.3%）

重症度はプラセボ+TCS 群の 1 例を除き、いずれも軽度又は中等度であった。

いずれの投与群でも最も多く発現した TEAE はアレルギー性結膜炎であり、発現割合は Q2W+TCS 群（13.0%）及び Q4W+TCS 群（12.3%）と比較してプラセボ+TCS 群（3.7%）で高かった。アナフィラキシーは報告されなかった。

導入期に発現したすべての非即時型過敏症反応の可能性がある事象を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.129 に示す。

全投与期間（導入期+維持期）

非即時型過敏症反応の可能性がある事象は、60 例（21.7%）に発現した。最も多く発現した TEAE はアレルギー性結膜炎（48 例［17.4%］）であった。Q4W/Q4W+TCS 群の 1 例（0.4%）でアナフィラキシー反応が報告された。以下に詳細を示す。

全投与期間（導入期+維持期）に発現したすべての非即時型過敏症反応の可能性がある事象を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.163 に示す。

アナフィラキシー反応を発現した 1 例

KGAL 試験の 2[redacted] 歳の[redacted]被験者で、初回投与から 222 日後に、高度かつ重篤なアナフィラキシー反応が発現した。関連する既往歴又は合併症の報告はなかった。本被験者に、アナフィラキシー、喘息、食物アレルギー、又は薬物アレルギーの既往歴はなかった。本被験者は 1 日目に Q4W+TCS 群に無作為化され、116 日目に Q4W/Q4W+TCS 群に再無作為化された。53 日目、軽度の発熱及び蕁麻疹が発現し、いずれも同日に回復した。129 日目、[redacted]の摂食後に、軽度の TEAE である食物アレルギーが発現し、同日に回復した。アレルギー検査を実施した結果、213 日目に中等度の食物アレルギー（[redacted]アレルギー）と診断された。221 日目、本被験者は重篤な有害事象の発現前の最後の治験薬投与を受けた。222 日目、本被験者が[redacted]を摂食した直後に眼瞼浮腫が発現し、また、約 [redacted] 時間後にそう痒、嘔吐、及び下痢が発現した。223 日目、本被験者は高度かつ重篤なアナフィラキシー反応と診断され入院したが、本事象は同日に回復し、退院した。本事象による治験薬の投与中止及び中断には至らなかった。本被験者は、[redacted]製品の摂食を避けて試験を継続し、データカットオフ時点で試験継続中であった。中等度の食物アレルギーはデータカットオフ時点で継続していた。治験担当医師は、アナフィラキシー反応の主な原因は[redacted]食品の摂取によるものと考えたが、被験者が[redacted]摂取時に必ずアナフィラキシーを起こすわけではないことから、アナフィラキシー反応と治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

2.7.4.4.2.4.2 海外併合解析

2.7.4.4.2.4.2.1 即時型過敏症反応

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks、及び 0-16 AD TCS PC Weeks 0-16 で、表 2.7.4.7-1 に示す検索方法に基づく即時型過敏症反応の可能性がある事象（治験薬投与後 24 時間以内に発現した事象）のすべての結果を、それぞれ CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.185、Table APP.2.7.4.7.186、及び KGAD 試験治験総括報告書 Table KGAD.8.54 に示す。

TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は、プラセボ群（25 例［6.2%］）と比較して Q2W 群（22 例［2.8%］）で低かった。このことは、主にアトピー性皮膚炎の発現割合がプラセボ群（19 例［4.7%］）と比較して Q2W 群（12 例［1.5%］）で低かったことに起因する（表 2.7.4.4-23）。血管浮腫／蕁麻疹の発現割合は、プラセボ群（2 例［0.5%］）と比較して Q2W 群（1 例［0.1%］）で低かった。即時型過敏症反応の可能性がある事象は、すべて非重篤であった。プラセボ群の 1 例及びレブリキズマブ群の 1 例が、アトピー性皮膚炎により治験薬の投与中止に至った。レブリキズマブ群の 1 例がアレルギー性皮膚炎により治験薬の投与中止に至った。レブリキズマブ群の 1 例が注射部位発疹により治験薬の投与中止に至った。これらの事象は、いずれも真の過敏症反応ではなかった。アナフィラキシーの TEAE は報告されなかった。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現割合はプラセボ群と比較してレブリキズマブ+TCS 群で低く、レブリキズマブ単独投与での所見と一貫していた。

全体として、導入期の過敏症の可能性がある事象の発現割合はプラセボ群と比較してレブリキズマブ群で低かった。これらの事象のレビューの結果、ほとんどの事象は原疾患の AD、結膜炎、及び真の過敏症反応ではない他の事象に該当した。導入期に蕁麻疹 3 件が報告され、その内訳はレブリキズマブ群 1 件、プラセボ群 2 件であった。

蕁麻疹を発現した 1 例の詳細を以下に示す。

KGAC 試験の 2[redacted] 歳の[redacted]被験者では、蕁麻疹の既往歴はなかった。本被験者は導入期及び維持期に Q2W 群に割り付けられ、レブリキズマブ投与期間中に蕁麻疹を 2 件発現した。本被験者は、導入期で 98 日目（レブリキズマブ投与と同日）に軽度の蕁麻疹、維持期で 249 日目（レブリキズマブ投与の 10 日後）に中等度の蕁麻疹が報告され、中等度の蕁麻疹に対して抗ヒスタミン剤による治療を受けた。これらの事象は、いずれも回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。

これらの事象は、いずれも治験担当医師により、治験薬との因果関係はないと判断された。

表 2.7.4.4-23　2 例以上に発現した即時型過敏症反応の可能性がある事象

（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)	
	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO+TCS	LEB 250mg Q2W+TCS
Category Preferred Term	**N = 404** **n (adj %)**	**N = 783** **n (adj %)**	**N = 338** **n (adj %)**	**N = 638** **n (adj %)**	**N = 66** **n (%)**	**N = 145** **n (%)**
Anaphylactic Reaction SMQ (narrow/algorithm)[a]	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity SMQ (narrow)	25 (6.2)	22 (2.8)	23 (6.9)	20 (3.1)	2 (3.0)	2 (1.4)
Dermatitis atopic	19 (4.7)	12 (1.5)	18 (5.4)	12 (1.9)	1 (1.5)	0
Conjunctivitis allergic	2 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.6)	1 (0.2)	0	0
Urticaria	2 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.5)	0
Angioedema SMQ (narrow)[b]	2 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.5)	0
Urticaria	2 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.5)	0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; PT = Preferred Term; Q2W = every 2 weeks; SMQ = standardized MedDRA query; TCS = topical corticosteroids.

[a] The anaphylaxis algorithm requires an anaphylactic reaction SMQ narrow term, or that there are 2 anaphylactic reaction SMQ broad terms from distinct categories occurring on the day of the same study drug administration.

[b] These 3 patients who presented with Urticaria (PT) are represented in the hypersensitivity SMQ (same/overlap of patients).

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

維持期の即時型過敏症反応の可能性がある事象の結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.187 に示す。

報告された即時型過敏症反応の可能性がある事象は以下のとおりであった。

- Q2W 群：2 例（1.8%）
  - アトピー性皮膚炎：2 件
- Q4W 群：2 例（1.7%）
  - 発疹：1 件（軽度、顔面のみ発現、ストレスに関連あり）
  - アトピー性皮膚炎：1 件
- プラセボ群：0 例

即時型過敏症反応の可能性がある事象に重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った事象はなく、アナフィラキシーは報告されなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

導入期+維持期の即時型過敏症反応の可能性がある事象の結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.188 に示す。

即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現例数及び発現割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：36 例（4.3%）
- Q2W/Q4W 群：2 例（1.4%）
- プラセボ群：24 例（6.8%）

投与 0～52/56 週時の即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群（22 例［2.8%］）と比較して Q2W 群で高かった。

報告された SMQ「過敏症」の事象は主にアトピー性皮膚炎及びアレルギー性結膜炎であり、導入期と類似していた。アナフィラキシーは報告されなかった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB の即時型過敏症反応の可能性がある事象の結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.189 に示す。

即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現例数及び発現割合は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：55 例（3.2%）
  - 全 Q2W 群：50 例（3.7%）
  - 全 Q4W 群：4 例（1.6%）

AD All LEB の即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群（22 例［2.8%］）と同程度であった。前述の事象に加えて報告された事象のほとんどはアトピー性皮膚炎及びアレルギー性結膜炎であった。

薬疹が報告された 2 例の詳細を以下に示す。AD All LEB でアナフィラキシーは報告されなかった。

KGAE 試験の 1[redacted]歳の[redacted]被験者では、非盲検投与期間中の 41 日目、レブリキズマブ投与と同日に軽度の薬疹が報告された。本事象は抗ヒスタミン剤及び局所投与のコルチコステロイドによる治療を受け、50 日目に回復した。本事象による治験薬の変更はなく、再発は報告されなかった。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

KGAB 試験の 5[redacted]歳の[redacted]被験者は、1 日目に Q2W 群、114 日目に Q4W 群に割り付けられた。42 日目、レブリキズマブ投与と同日に薬疹が報告された（両足に軽度の発疹）。本事象は翌日消失し、皮膚軟化薬の使用と関連ありと判断された。治験薬の投与は継続したが、本事象の再発は認められなかった。

本事象は、治験担当医師により、治験薬との因果関係はないと判断された。

青少年被験者 1 例が過敏症の TEAE により治験薬の投与を中止した。

KGAE 試験の 1[redacted]歳の[redacted]被験者は、蕁麻疹の既往歴を有していた。本被験者は 1 日目に Q2W 群に割り付けられ、長期継続投与試験で 365 日目まで継続して投与を受けていた。本被験者は、中等度の過敏症（足、腕、及び顔の発疹）を 408 日目と 433 日目（投与日）の 2 件発現した。これらの事象は、いずれも発現日の翌日回復した。本被験者は、本事象により治験薬の投与を中止した。本被験者は 1 日目に蕁麻疹 1 件を新たに発現しており、その他には蕁麻疹又は過敏症の TEAE は認められなかった。

本事象は、治験担当医師により、治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

2.7.4.4.2.4.2.2 非即時型過敏症反応

非即時型過敏症反応の可能性がある事象は、治験薬投与 1 日後から次の治験薬投与前日までのいずれかの時点で発現した事象であり、被験者は複数の事象を発現する可能性がある。また、複数の SMQ に含まれる有害事象は、該当する全 SMQ の報告に含めた。

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、及び AD TCS PC Weeks 0-16 での非即時型過敏症反応の可能性がある事象のすべての結果を、それぞれ CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.190、Table APP.2.7.4.7.191、及び Table APP.2.7.4.7.192 に示す。

TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

非即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は、プラセボ群（69 例［17.1%］）と比較してレブリキズマブ群（77 例［9.9%］）で低かった（表 2.7.4.4-24）。報告された TEAE のほとんどはアトピー性皮膚炎（増悪）及びアレルギー性結膜炎であった。非即時型過敏症反応の可能性がある重篤な有害事象は認められなかった。アトピー性皮膚炎により、プラセボ群及び Q2W

群で各 3 例が治験薬の投与を中止した。全身性剥脱性皮膚炎及び注射部位皮膚炎により、Q2W 群で各 1 例が中止した。

導入期にレブリキズマブ群の 2 例で各 1 件の薬物過敏症が報告された。KGAC 試験の 1 件はイブプロフェン使用と関連があり、治験薬との因果関係はないと判断された。

別の 1 件は KGAD 試験の 7[redacted] 歳の[redacted]被験者で、40 日目にアトピー性皮膚炎再燃／湿疹が報告された。45 日目（レブリキズマブ投与の 2 日後）、薬物過敏症又は薬物投与による AD 悪化が報告された。本被験者はプレドニゾンの経口投与を受け、58 日目に本事象は消失した。65 日目にアトピー性皮膚炎が報告された。本事象は、治験担当医師によりレブリキズマブとの因果関係が否定できないと判断され、治験薬の投与中止に至った。

導入期にレブリキズマブ群の 2 例で全身性剥脱性皮膚炎が報告された。これら 2 例の詳細を以下に示す。

KGAC 試験の 4[redacted] 歳の[redacted]被験者では、36 日目（レブリキズマブ投与の 10 日後）に高度の全身性剥脱性皮膚炎が報告された。54 日目、コルチコステロイドの局所投与後に本事象は消失した。レブリキズマブの投与は中断されなかった。その後、剥脱性皮膚炎は報告されなかった。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

KGAF 試験の 7[redacted] 歳の[redacted]被験者では、17 日目（レブリキズマブ投与の 2 日後）に中等度の全身性剥脱性皮膚炎が報告され、この時点では治験薬の投与は中断されなかった。29 日目に高度の剥脱性皮膚炎の増悪が報告され、全身性ステロイドが投与され、治験薬の投与中止に至った。

これらの事象は、いずれも治験担当医師によりレブリキズマブとの因果関係が否定できないと判断された。

<u>レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較</u>

AD TCS PC Weeks 0-16 で非即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は、プラセボ群（3 例［4.5%］）と比較してレブリキズマブ+TCS 群（9 例［6.2%］）で数値的に高かった。この傾向は AD Mono PC Weeks 0-16 とは異なるが、AD TCS PC Weeks 0-16（KGAD 試験）の被験者数が AD Mono PC Weeks 0-16 と比較して少なく、1 例の差で発現割合が大きく変動することが影響した可能性があり解釈には限界がある。

表 2.7.4.4-24　非即時型の過敏症反応の可能性がある事象の要約（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)	
	PBO N = 404 n (adj %)	LEB 250mg Q2W N = 783 n (adj %)	PBO N = 338 n (adj %)	LEB 250mg Q2W N = 638 n (adj %)	PBO+TCS N = 66 n (%)	LEB 250mg Q2W+TCS N = 145 n (%)
Anaphylactic Reaction SMQ (narrow/algorithm)	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity SMQ (narrow)	69 (17.1)	77 (9.9)	66 (19.9)	68 (10.7)	3 (4.5)	9 (6.2)
Dermatitis atopic	56 (13.9)	37 (4.7)	54 (16.3)	34 (5.3)	2 (3.0)	3 (2.1)
Conjunctivitis allergic	1 (0.2)	13 (1.7)	1 (0.3)	13 (2.0)	0	0
Rhinitis allergic	1 (0.2)	7 (0.9)	1 (0.3)	6 (0.9)	0	1 (0.7)
Dermatitis contact	3 (0.7)	5 (0.7)	3 (0.9)	4 (0.7)	0	1 (0.7)
Dermatitis	2 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.6)	2 (0.3)	0	1 (0.7)
Eczema	2 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.5)	1 (0.7)
Urticaria	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.7)
Dermatitis exfoliative generalised	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	0
Drug hypersensitivity	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.7)
Injection site rash	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.7)
Vernal keratoconjunctivitis	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.7)
Hypersensitivity	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Angioedema SMQ (narrow)	2 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.6)	2 (0.3)	0	1 (0.7)
Urticaria	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.7)
Face odema	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Angioedema	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	0	0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; SMQ = standardized MedDRA query; TCS = topical corticosteroids.

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

維持期の非即時型過敏症反応の可能性がある事象の結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.193 に示す。

非即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は、Q4W 群（17 例［14.4%］）とプラセボ群（8 例［13.3%］）で同程度であり、Q2W 群（8 例［7.1%］）では Q4W 群及びプラセボ群と比較して低かった。各投与群の発現割合は、アトピー性皮膚炎（PT）の影響を受けた。非即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は、Q4W 群と比較して Q2W 群で低かった。

非即時型過敏症反応の可能性がある事象に重篤な有害事象はなく、アナフィラキシーは報告されなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

導入期+維持期の非即時型過敏症反応の可能性がある事象の結果を Table APP.2.7.4.7.194 に示す。

非即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現例数及び発現割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：121 例（14.3%）
- Q2W/Q4W 群：21 例（14.3%）
- プラセボ群：68 例（19.3%）

導入期+維持期の各レブリキズマブ群の非即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は、プラセボ群と比較して低く、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群（77 例［9.9%］）と比較して数値的に高かった。

報告された TEAE のほとんどはアトピー性皮膚炎であった。このことは、投与期間の延長から、予期されることであった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB の非即時型過敏症反応の可能性がある事象の結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.195 に示す。

非即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現例数及び発現割合は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：237 例（13.8%）
  - 全 Q2W 群：194 例（14.2%）
  - 全 Q4W 群：28 例（11.4%）

AD All LEB の非即時型過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）の Q2W 群（77 例［9.9%］）と比較して高かった。治験薬の投与中止に至った非即時型過敏症反応の可能性がある事象が 18 例で報告され、そのほとんどはアトピー性皮膚炎（増悪）又はアレルギー性結膜炎であった。

前述の事象に加えて報告された TEAE のほとんどはアトピー性皮膚炎及びアレルギー性結膜炎であった。レブリキズマブ群の 3 例（0.2%）が過敏症を発現し、1 例（0.2%）で治験薬の投与中止に至った薬物過敏症が報告された。

重篤な有害事象のスティーヴンス・ジョンソン症候群が 1 件報告され、本事象は治験薬の投与中止に至った。本事象の詳細を以下に示す。

KGAA 試験の 5[redacted] 歳の[redacted]被験者は、レブリキズマブ 500 mg 単回投与後の 13 日目にスティーヴンス・ジョンソン症候群の重篤な有害事象を発現した。

本被験者は 20[redacted] 年に[redacted]+[redacted]服用後のスティーヴンス・ジョンソン症候群の既往歴を有していた。レブリキズマブ投与後の 6 日目、本被験者は[redacted]に咬まれて[redacted]+[redacted]を処方された。13 日目（レブリキズマブの初回投与の 12 日後、[redacted]+[redacted]使用開始の 7 日後）、本被験者は高度のスティーヴンス・ジョンソン症候群のため入院した。本被験者は治療を受けて回復した。治験担当医師は、本事象は治験薬との因果関係はないと判断し、原因として既知の[redacted]+[redacted]に対するアレルギーを報告した。レブリキズマブ投与との時間的関係性から、治験薬の投与は中止された。

SMQ「血管浮腫」の TEAE が報告された被験者のうち 2 例の詳細を以下に示す。

KGAE 試験の 1[redacted] 歳の[redacted]被験者は、[redacted]の 1 日 1 回投与で治療された蕁麻疹及び食物アレルギーの既往歴を有していた。本被験者は、非盲検期間中、310 日目に軽度の血管浮腫を発現し、翌日回復した。レブリキズマブ投与に変更はなく、血管浮腫の再発の報告はなかった。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

KGAF 試験の 2[redacted] 歳の[redacted]被験者は、食物アレルギーの既往歴を有していた。本被験者は Q2W 群に割り付けられ、導入期の 25 日目に軽度の顔面浮腫を発現し、セチリジンによる治療を受けて 2 日間で回復した。本被験者では、軽度の膿疱性皮疹（顔面の発疹性膿疱）が 4 件報告された。59 日目、レブリキズマブの投与は中止された（効果不十分による同意撤回）。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.4.4.2.4.3　過敏症反応の結論

KGAL 試験において、即時型過敏症反応の可能性がある TEAE の発現割合は、プラセボ+TCS 群と各レブリキズマブ+TCS 群で同程度であった。非即時型過敏症反応の可能性がある TEAE の発現割合は、プラセボ+TCS 群と比較して Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群で高かった。ほとんどの即時型及び非即時型過敏症反応の可能性のある TEAE は軽度又は中等度であった。

レブリキズマブ群の 1 例で、高度かつ重篤なアナフィラキシー反応が報告された。本被験者はアナフィラキシー反応の発現前から中等度の食物アレルギー（[redacted]アレルギー）と診断されており、アナフィラキシー反応もレブリキズマブ投与翌日の[redacted]摂取直後に認められたものであった。治験担当医師は、アナフィラキシー反応の主な原因は[redacted]食品の摂取によるものと考えたが、被験者が[redacted]摂取時に必ずアナフィラキシーを起こすわけではないことから、アナフィラキシー反応と治験薬との因果関係は否定できないと判断した。本被験者はデータカットオフ時点で[redacted]製品の摂食を避けて治験薬投与を継続していた。本事象による治験薬の投与中断及び中止には至らなかった。

海外併合解析では、導入期の過敏症の可能性がある事象の発現割合は、レブリキズマブ群にプラセボ群と比較して臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。アトピー性皮膚炎（ほとん

どは原疾患と関連あり）以外には、TEAE に特定の傾向は認められなかった。即時型過敏症の可能性がある事象に重篤な有害事象及びアナフィラキシーはいずれも認められなかった。

非即時型過敏症の可能性がある事象では、重篤な有害事象のスティーヴンス・ジョンソン症候群が 1 件報告された。本被験者は以前にも[redacted]投与に対するスティーヴンス・ジョンソン症候群の既往歴があり、レブリキズマブ単回投与及び本事象の既知の誘引物質である[redacted]投与後に発現していた。

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

2.7.4.4.2.5 注射部位反応

TE-ADA 発現状況の観点からの注射部位反応は第 2.7.4.4.3 項に要約する。

2.7.4.4.2.5.1 国内個別試験（KGAL 試験）

導入期

注射部位反応の発現例数及び発現割合は、以下のとおりであった。

- Q2W+TCS 群：7 例（5.7%）
- Q4W+TCS 群：0 例
- プラセボ+TCS 群：4 例（4.9%）

注射部位反応の発現割合は、Q2W+TCS 群とプラセボ+TCS 群で同程度であった。

発現した TEAE は、Q2W+TCS 群で 1 例に発現した中等度の注射部位紅斑を除き、すべて軽度であった。

導入期に発現したすべての注射部位反応を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.130 に示す。

維持期

注射部位反応の発現例数及び発現割合は、以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：3 例（9.4%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：3 例（9.1%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：2 例（5.3%）

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

維持期に発現したすべての注射部位反応を表 2.7.4.7-8 に示す。

全投与期間（導入期+維持期）

注射部位反応の発現割合は、6.9%（19/276 例）であった。

これらの注射部位反応はすべて非重篤かつ軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

全投与期間（導入期+維持期）に発現したすべての注射部位反応を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.164 に示す。

2.7.4.4.2.5.2 海外併合解析

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

AD ALL PC Weeks 0-16 及び AD Mono PC Weeks 0-16 での注射部位反応の発現率を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.196 及び Table APP.2.7.4.7.198 に示す。AD ALL PC Weeks 0-16 及び AD Mono PC Weeks 0-16 での注射部位反応の重症度別のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.197 及び Table APP.2.7.4.7.199 に示す。AD TCS PC Weeks 0-16 での注射部位反応の結果を KGAD 試験治験総括報告書 Table KGAD.8.57 に示す。

TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

注射部位反応の発現割合は低く（3%未満）、プラセボ群（6 例［1.5%］）と比較して Q2W 群（20 例［2.6%］）で数値的に高かった（表 2.7.4.4-25）。レブリキズマブ群で最も多く報告された TEAE は注射部位疼痛及び注射部位紅斑であり、次いで注射部位反応であった。注射部位紅斑及び注射部位反応の発現割合は、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で高かった。これらの事象のほとんどは軽度又は中等度であり、すべて非重篤であった。投与後 1 ヵ月以内に発現した注射部位皮膚炎 1 件（0.1%）（KGAF 試験の 1 例）は高度であり、治験薬の投与中止に至った。また、KGAD 試験の 1 例が、治験薬の投与後 15 日以内に発現した注射部位発疹により治験薬の投与中止に至った。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

注射部位反応の発現割合は、プラセボ群と比較して、レブリキズマブ+TCS 併用投与群及びレブリキズマブ単独投与群で高かった。

表 2.7.4.4-25 注射部位反応の要約

（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		**AD Mono PC Weeks 0-16**		**AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)**	
	PBO	**LEB 250mg Q2W**	**PBO**	**LEB 250mg Q2W**	**PBO+TCS**	**LEB 250mg Q2W+TCS**
Preferred Term	**N = 404 PYE = 113.8 n (adj %) [adj IR[a]]**	**N = 783 PYE = 233.3 n (adj %) [adj IR[a]]**	**N = 338 PYE = 94.6 n (adj %) [adj IR[a]]**	**N = 638 PYE = 189.4 n (adj %) [adj IR[a]]**	**N = 66 PYE = 19.2 n (%) [IR[a]]**	**N = 145 PYE = 43.8 n (%) [IR[a]]**
Participants with at least 1 TEAE injection site reactions (HLT)	6 (1.5) [5.4]	20 (2.6) [9.0]	5 (1.5) [5.4]	16 (2.6) [8.9]	1 (1.5) [5.3]	4 (2.8) [9.3]
Injection site pain	4 (1.0) [3.5]	7 (1.0) [3.2]	4 (1.2) [4.2]	7 (1.2) [3.9]	0	0
Injection site erythema	1 (0.2) [0.8]	7 (0.9) [3.1]	1 (0.3) [1.0]	6 (1.0) [3.3]	0	1 (0.7) [2.3]

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)	
	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO+TCS	LEB 250mg Q2W+TCS
Preferred Term	**N = 404 PYE = 113.8 n (adj %) [adj IR[a]]**	**N = 783 PYE = 233.3 n (adj %) [adj IR[a]]**	**N = 338 PYE = 94.6 n (adj %) [adj IR[a]]**	**N = 638 PYE = 189.4 n (adj %) [adj IR[a]]**	**N = 66 PYE = 19.2 n (%) [IR[a]]**	**N = 145 PYE = 43.8 n (%) [IR[a]]**
Injection site reaction	1 (0.3) [1.0]	5 (0.6) [2.1]	0	3 (0.5) [1.6]	1 (1.5) [5.3]	2 (1.4) [4.6]
Injection site pruritus	0	3 (0.4) [1.3]	0	2 (0.3) [1.1]	0	1 (0.7) [2.3]
Injection site rash[b]	0	3 (0.4) [1.3]	0	1 (0.2) [0.6]	0	2 (1.4) [4.6]
Injection site swelling	1 (0.2) [0.9]	2 (0.3) [0.9]	1 (0.3) [1.1]	1 (0.2) [0.6]	0	1 (0.7) [2.3]
Injection site dermatitis[c]	0	1 (0.1) [0.5]	0	1 (0.2) [0.6]	0	0
Injection site discomfort	0	1 (0.1) [0.4]	0	1 (0.2) [0.5]	0	0
Injection site bruising	1 (0.3) [0.9]	0	1 (0.3) [1.1]	0	0	0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj IR = adjusted incidence rate; adj % = study size adjusted percentage; HLT = higher level term; IR = incidence rate; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; PY = patient-years; PYE = patient-years exposure; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

a Events per 100 PY.

b One event led to treatment discontinuation.

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

維持期の注射部位反応のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.200 に示す。

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

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

導入期+維持期の注射部位反応のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.202 に示す。

0～52/56 週時の注射部位反応の発現率は以下のとおりであった。

- Q4W 群：4.3
- Q2W/Q4W 群：2.1
- プラセボ群：4.7

注射部位反応の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 のレブリキズマブ群で低かった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB の注射部位反応のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.204 に示す。

AD All LEB の注射部位反応の発現率は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：3.3
  - 全 Q2W 群：3.5
  - 全 Q4W 群：2.7

注射部位反応の TEAE の発現率は、導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）のレブリキズマブ群と比較して、全レブリキズマブ群で低かった。

計 53 例で注射部位反応の TEAE が報告された。このうちほとんどの被験者で、0～16 週時（38 例）又は 16～32 週時（15 例）に注射部位反応の TEAE が報告された。

計 5 例が注射部位反応の TEAE により治験薬の投与を中止した。

2.7.4.4.2.5.3 注射部位反応の結論

KGAL 試験の導入期での注射部位反応の発現割合は、Q2W+TCS 群とプラセボ+TCS 群で同程度であった。Q4W+TCS 群では、注射部位反応の報告はなかった。

導入期、維持期、及び全投与期間（導入期+維持期）に発現した TEAE は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

海外併合解析では、導入期の注射部位反応の発現割合は低く、TCS 併用の有無にかかわらず、プラセボ群と比較して Q2W 群で数値的に高かった。用量による違いは認められなかった。ほとんどの注射部位反応は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。注射部位反応の発現率は経時的に減少した。

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

2.7.4.4.2.6 アトピー性皮膚炎（増悪）

AD 患者集団では、AD に関連する有害事象は必ずしもレブリキズマブ投与時の安全性シグナルとなるものではないが、本疾患の進行又は有効性の欠如を確認できる可能性がある。

なお、本 2.7.4.4.2.6 項では、治験薬投与開始後にアトピー性皮膚炎が増悪した TEAE を示す場合は「アトピー性皮膚炎（PT）（増悪）」と記載し、表 2.7.4.7-1 に示す定義に従い評価した注目すべき有害事象を示す場合は「アトピー性皮膚炎（増悪）」と記載する。

2.7.4.4.2.6.1 国内個別試験（KGAL 試験）

導入期

アトピー性皮膚炎（増悪）の発現例数及び発現割合は、以下のとおりであった。

- Q2W+TCS 群：0 例
- Q4W+TCS 群：3 例（3.7%）
- プラセボ+TCS 群：2 例（2.4%）

発現した事象は、アトピー性皮膚炎が Q4W+TCS 群で 1 例及びプラセボ+TCS 群で 2 例、湿疹が Q4W+TCS 群で 2 例であった。プラセボ群の 1 例で発現した TEAE の重症度は高度であったが、その他の TEAE は軽度又は中等度であった。アトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合は、Q4W+TCS 群とプラセボ+TCS 群で同程度であった。Q2W+TCS 群では、アトピー性皮膚炎（増悪）の報告はなかった。

プラセボ+TCS 群及び Q4W+TCS 群でのアトピー性皮膚炎（増悪）の全体的な発現割合は低く、これは TCS の併用による可能性が高い。

導入期に発現したすべてのアトピー性皮膚炎（増悪）の TEAE を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.131 に示す。

全投与期間（導入期+維持期）

アトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合は、1.1%（3/276 例）であった。

これらの事象はすべて非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

全投与期間（導入期+維持期）に発現したすべてのアトピー性皮膚炎（増悪）の TEAE を KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.165 に示す。

2.7.4.4.2.6.2 海外併合解析

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、及び AD TCS PC Weeks 0-16 でのアトピー性皮膚炎（増悪）のすべての結果を、それぞれ CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.206、Table APP.2.7.4.7.207、及び KGAD 試験治験総括報告書 Table KGAD.8.56 に示す。

TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC WEEKS 0-16）

アトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合は、Q2W 群と比較してプラセボ群で高かった（表 2.7.4.4-26）。アトピー性皮膚炎（増悪）を示す事象のうち、アトピー性皮膚炎（PT）（増悪）が導入期に最も多く認められた TEAE であった。

アトピー性皮膚炎の重篤な有害事象がプラセボ群の 1 例に 1 件、レブリキズマブ群の 1 例に 1 件認められた。大多数の TEAE は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った TEAE はほとんどなかった。アトピー性皮膚炎（PT）（増悪）により、プラセボ群の 4 例及びレブリキズマブ群の 4 例が治験薬の投与を中止した。また、レブリキズマブ群の 1 例は、アレルギー性皮膚炎（PT）のために治験薬の投与を中止した。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

アトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合は、レブリキズマブ+TCS 群と比較してプラセボ+TCS 群で高かった。また、アトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合は、レブリキズマブ単独投与群と比較してプラセボ群で高かった。プラセボ群及び Q2W 群でのアトピー性皮膚炎（増悪）の全体的

な発現割合は、レブリキズマブ単独投与試験と比較してレブリキズマブ+TCS 投与試験で低く、これは TCS の併用による可能性が高い。

表 2.7.4.4-26 アトピー性皮膚炎（増悪）の要約
（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)	
Preferred Term	PBO N = 404 n (adj %)	LEB 250mg Q2W N = 783 n (adj %)	PBO N = 338 n (adj %)	LEB 250mg Q2W N = 638 n (adj %)	PBO+TCS N = 66 n (%)	LEB 250mg Q2W+TCS N = 145 n (%)
Participants with at least 1 TEAE Atopic Dermatitis Exacerbation	76 (18.9)	50 (6.4)	72 (21.7)	47 (7.3)	4 (6.1)	3 (2.1)
Dermatitis atopic	74 (18.4)	47 (6.0)	71 (21.4)	44 (6.8)	3 (4.5)	3 (2.1)
Eczema	2 (0.5)	3 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (1.5)	1 (0.7)
Dermatitis allergic	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of subjects in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

維持期での、アトピー性皮膚炎（増悪）のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.208 に示す。

アトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合は、レブリキズマブ群と比較してプラセボ群で高かった（表 2.7.4.4-27）。いずれの事象も非重篤で軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

アトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合は、Q2W 群（4.4%）と Q4W 群（5.9%）で同程度であった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

導入期+維持期での、アトピー性皮膚炎（増悪）のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.209 に示す。

52/56 週までのアトピー性皮膚炎（増悪）の発現率は以下のとおりであった。

- Q2W 群：12.3
- Q2W/Q4W 群：7.2
- プラセボ群：82.1

0～52/56 週までにレブリキズマブ群で認められたアトピー性皮膚炎（増悪）の発現率は、導入期のレブリキズマブ群での発現率と比較して低かった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB での、アトピー性皮膚炎（増悪）のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.210 に示す。

AD All LEB でのアトピー性皮膚炎（増悪）の発現率は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：8.8
  - 全 Q2W 群：9.6
  - 全 Q4W 群：6.3

アトピー性皮膚炎（増悪）の発現率は、導入期のレブリキズマブ群での発現率と比較して全レブリキズマブ群で低かった。

4 例（0.2%）にアトピー性皮膚炎（増悪）の重篤な有害事象が認められた。すべての叙述を ToSNP（第 5.3.5.3.5 項）及び個々の治験総括報告書に示す。AD All LEB では、計 7 例（0.4%）に治験薬の投与中止に至ったアトピー性皮膚炎（PT）（増悪）が認められた。

表 2.7.4.4-27　アトピー性皮膚炎（増悪）の要約（AD Mono PC Weeks 16-52、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56、AD All LEB）

	AD Mono PC Weeks 16-52[a]			**AD Mono/TCS Weeks 0-52/56**			**AD All LEB**		
Preferred Term	**PBO (LEB Withdrawal)** **N = 60** **PYE = 37.0** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q4W** **N = 118** **PYE = 77.4** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W** **N = 113** **PYE = 71.1** **n (adj %)** **[adj IR[a]]**	**PBO** **N = 352** **PYE = 106.8** **n (%)** **[IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W only** **N = 844** **PYE = 622.3** **n (%)** **[IR[a]]**	**LEB 250 Q2W/Q4W only** **N = 147** **PYE = 143.8** **n (%)** **[IR[a]]**	**Any LEB 250 Q4W** **N = 245** **PYE = 229.1** **n (%)** **[IR[a]]**	**Any LEB 250mg Q2W** **N = 1367** **PYE = 1301.7** **n (%)** **[IR[a]]**	**Any LEB** **N = 1720** **PYE = 1637.0** **n (%)** **[IR[a]]**
Participants with at least 1 TEAE Atopic Dermatitis Exacerbation	7 (11.7) [19.8]	7 (5.9) [9.3]	5 (4.4) [7.2]	75 (21.3) [82.1]	72 (8.5) [12.3]	10 (6.8) [7.2]	14 (5.7) [6.3]	117 (8.6) [9.6]	136 (7.9) [8.8]
Dermatitis atopic	7 (11.7) [19.8]	7 (5.9) [9.3]	5 (4.4) [7.2]	73 (20.7) [79.4]	68 (8.1) [11.6]	10 (6.8) [7.2]	14 (5.7) [6.3]	110 (8.0) [9.0]	128 (7.4) [8.3]
Eczema	0	0	0	2 (0.6) [1.9]	5 (0.6) [0.8]	0	0	8 (0.6) [0.6]	9 (0.5) [0.6]
Dermatitis allergic	0	0	0	0	1 (0.1) [0.2]	0	0	3 (0.2) [0.2]	3 (0.2) [0.2]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; IR = incidence rate; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; PY = patient years; PYE = patient years of exposure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Events per 100 PY.

2.7.4.4.2.6.3 アトピー性皮膚炎（増悪）の結論

KGAL 試験では、導入期のアトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合は Q4W+TCS 群とプラセボ+TCS 群で同程度であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。Q2W+TCS 群では、アトピー性皮膚炎（増悪）の報告はなかった。プラセボ群及び Q2W 群でのアトピー性皮膚炎（増悪）の全体的な発現割合は低く、TCS の併用による可能性が高いと考える。全投与期間（導入期+維持期）に発現したアトピー性皮膚炎（増悪）は、すべて非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

海外併合解析では、アトピー性皮膚炎（増悪）を示す事象、特にアトピー性皮膚炎の発現割合は、TCS 併用又は非併用下の導入期にレブリキズマブ群と比較してプラセボ群で高かった。これはより長期の曝露で継続した。ほとんどの事象は非重篤で軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。レブリキズマブ群のアトピー性皮膚炎（増悪）の発現率は、導入期と比較して AD All LEB で低かった。

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

2.7.4.4.2.7 肝機能関連の安全性

肝臓の安全性は、肝臓関連の TEAE（海外併合解析のみ）及び肝機能パラメータの異常値（KGAL 試験及び海外併合解析）の分析に基づき評価した。これには、Drug Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation FDA Guidance (2009)で概説されている肝細胞障害型又は胆汁うっ滞型の薬物性肝障害を含む。

2.7.4.4.2.7.1 国内個別試験（KGAL 試験）

導入期

ALT 高値（ULN の 3 倍以上）がプラセボ+TCS 群の 1 例（1.2%）に認められたが、Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群では認められなかった。ALT 値が ULN の 5 倍以上及び 10 倍以上にシフトした被験者は認められなかった。

AST 値の異常は認められなかった。

総ビリルビン高値（ULN の 1 倍超 2 倍未満）がプラセボ+TCS 群の 1 例（1.2%）に認められたが、Q2W+TCS 群及び Q4W+TCS 群では認められなかった。

ALP 値の異常は認められなかった。

肝機能関連臨床検査値の投与開始後の上昇を表 2.7.4.4-28 に示す。

表 2.7.4.4-28　肝臓関連臨床検査値の投与開始後の上昇
（導入期）（安全性解析対象集団）（KGAL 試験）

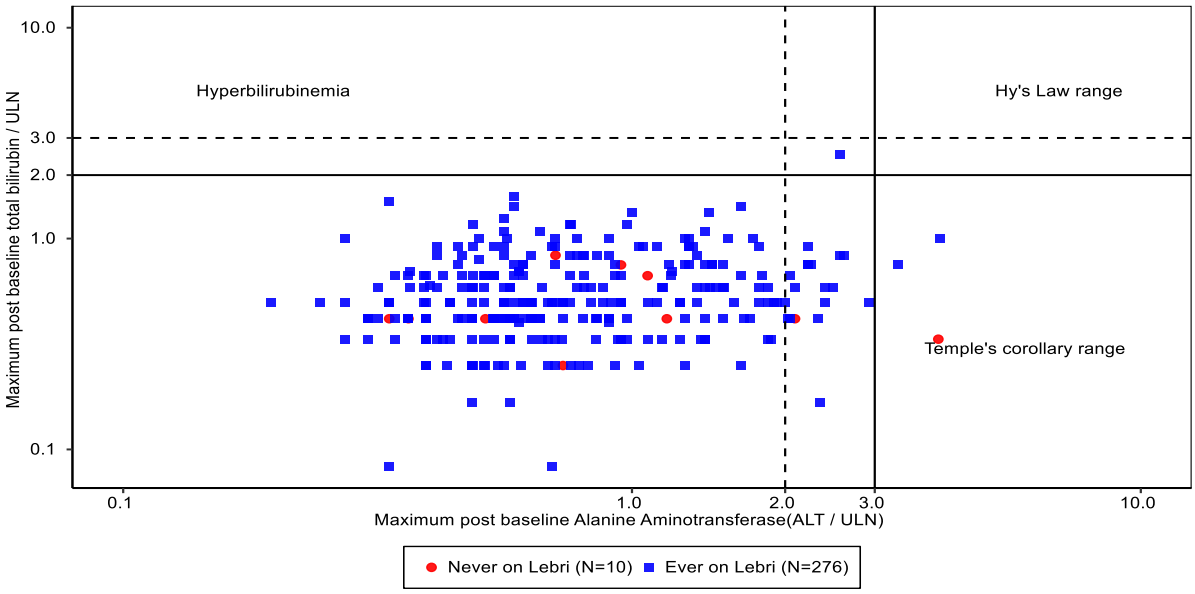
Analyte	Category	PBO + TCS (N = 82) n (%)	LEB 250mg Q4W+ TCS (N = 81) n (%)	LEB 250mg Q2W+ TCS (N = 123) n (%)
ALT	≥3 × ULN	1 (1.2)	0	0
ALT	≥5 × ULN	0	0	0
AST	≥3 × ULN	0	0	0
ALP	≥2 × ULN	0	0	0
Serum bilirubin	≥2 × ULN	1 (1.2)	0	0

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; ALP = alkaline phosphatase; AST = aspartate aminotransferase; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the safety population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids; ULN = upper limit of normal.

全投与期間（導入期+維持期）

ALT 高値（ULN の 3 倍以上）が全レブリキズマブ群の 2 例（0.7%）に認められた（KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.169）。その他の肝機能パラメータに異常は認められなかった。

縦軸を総ビリルビン、横軸を ALT とした eDISH プロットを図 2.7.4.4-3 に示す。



Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; N = number of patients; ULN = upper limit of normal.
Points do not necessarily represent values from the same blood draw.
Subjects are only included if they have non missing post baseline values for both total bilirubin and ALT.

図 2.7.4.4-3　eDISH プロット：総ビリルビンの最大値対 ALT の最大値（全投与期間［導入期+維持期］）（全レブリキズマブ安全性解析対象集団）（KGAL 試験）

2.7.4.4.2.7.2 海外併合解析

肝機能関連の安全性に関する被験者の詳細は、本 2.7.4.4.2.7.2 項に叙述を示していない事象も含め、表 2.7.4.7-9 に示す。

2.7.4.4.2.7.2.1 肝機能関連の TEAE、治験中止に至った有害事象、及び SAE

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、及び AD TCS PC Weeks 0-16 での肝臓関連の TEAE のすべての結果を、それぞれ CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.211、Table APP.2.7.4.7.212、及び Table APP.2.7.4.7.213 に示す。治験薬の投与中止に至った肝臓関連有害事象の詳細を第 2.7.4.2.1.8 項に、肝臓関連の重篤な有害事象の詳細を第 2.7.4.2.1.6 項及び第 2.7.4.2.1.7 項に示す。

TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

SMQ「肝障害」（狭域用語）に基づく肝臓関連の TEAE の発現例数及び割合は以下のとおりであった（表 2.7.4.4-29）。

- レブリキズマブ群：8 例（1.1%）
- プラセボ群：0 例

導入期では、肝臓関連の重篤な有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った肝臓関連の TEAE も認められなかった。

レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較

肝臓関連有害事象の発現割合はレブリキズマブ+TCS 群とレブリキズマブ単独投与群で同程度であり（1.4%及び 1.0%）、プラセボ群では認められなかった。

表 2.7.4.4-29 肝臓関連の TEAE の要約

（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)	
Preferred Term	**PBO N = 404 n (adj %)**	**LEB 250mg Q2W N = 783 n (adj %)**	**PBO N = 338 n (adj %)**	**LEB 250mg Q2W N = 638 n (adj %)**	**PBO +TCS N = 66 n (%)**	**LEB 250mg Q2W + TCS N = 145 n (%)**
Number of participants reporting at least 1 hepatic-related TEAE	0	8 (1.1)	0	6 (1.0)	0	2 (1.4)
AST increased	0	3 (0.4)	0	2 (0.3)	0	1 (0.7)
ALT increased	0	3 (0.4)	0	2 (0.3)	0	1 (0.7)
GGT increased	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.7)

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)	
Preferred Term	PBO N = 404 n (adj %)	LEB 250mg Q2W N = 783 n (adj %)	PBO N = 338 n (adj %)	LEB 250mg Q2W N = 638 n (adj %)	PBO +TCS N = 66 n (%)	LEB 250mg Q2W + TCS N = 145 n (%)
Hepatic enzyme increased	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Non-alcoholic steatohepatitis	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Hepatic steatosis	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.7)
Hepatomegaly	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.7)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; GGT = Gama-glutamyl transferase; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in treatment group; n = number of patients that have at least one observation falling into both the baseline and post baseline category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

維持期の肝臓関連の TEAE のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.214 に示す。

維持期では肝臓関連有害事象はほとんど認められなかった。肝臓関連有害事象の発現例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：1 例（0.9%）
- Q4W 群：3 例（2.6%）
- プラセボ群：1 例（1.6%）

すべての肝臓関連有害事象の発現割合は、レブリキズマブ群で 1.7%、プラセボ群で 1.6%であった。Q2W 群と Q4W 群で 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合に用量依存的な差は認められなかったが、事象数が少なく、被験者数が少ないことから、この解析は限定的である。

肝臓関連有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

Q4W 群の 1 例に胆嚢炎の重篤な有害事象が認められた。本被験者の詳細を以下に示す。

KGAB 試験の 3[redacted]歳で[redacted]の[redacted]被験者は、肥満（BMI 36.1 kg/m^2）であり、その他に既往歴はなかった。本被験者は導入期に Q2W 群に割り付けられ、維持期には Q4W 群に割り付けられた。関連のある併用薬にイブプロフェンがあった。139 日目、本被験者は腹痛を発現し、胆石に起因する重篤かつ高度の胆嚢炎が超音波検査により確定された。本事象の発現前の最後のレブリキズマブ投与は 113 日目であった。本被験者は胆嚢切除を受け、本事象は回復した。治験薬の投与を一時中止し、169 日目に再開した。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

導入期+維持期の肝臓関連 TEAE のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.215 に示す。

52/56 週までの肝臓関連 TEAE の発現割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：17 例（2.0%）
- Q2W/Q4W 群：4 例（2.7%）
- プラセボ群：0 例

すべての投与群で最も多く認められた TEAE は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。

前述の事象の他に、肝臓関連の重篤な有害事象は認められなかった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB での、肝臓関連の TEAE のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.216 に示す。

全レブリキズマブ群の肝臓関連の TEAE の発現割合は 2.8%（48 例）であった。発現割合はすべての投与群で同程度であり、導入期より高かった。肝臓関連の TEAE の発現例数及び割合は以下のとおりであった。

- 全レブリキズマブ群：48 例（2.8%）
  - 全 Q2W 群：34 例（2.5%）
  - 全 Q4W 群：10 例（4.1%）

2 例が治験薬の投与を中止した。1 例は肝酵素上昇によるもの、もう 1 例はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加によるものであった。これらの被験者は、いずれも治験薬の投与中止後に改善した。

肝臓関連の重篤な有害事象の詳細を以下に示す。KGAA 試験の 1 例に黄疸を伴う低カリウム血症の重篤な有害事象が報告され、この被験者の詳細は薬物性肝障害の可能性がある被験者として第 2.7.4.4.2.7.2.3 項に示す。

KGAC 試験の 3[redacted] 歳の[redacted]被験者は、関連する既往歴として肝酵素上昇があった。本被験者は 126 日目に中等度の脂肪肝を発現し、重篤な有害事象と判断された。スクリーニング時点で併用薬はなかった。ベースライン時点の肝酵素値は、AST 5[redacted] U/L（ULN の [redacted] 倍）、ALT 7[redacted] U/L（ULN の [redacted] 倍）、及び GGT 1[redacted] U/L（ULN の [redacted] 倍）であった。本被験者は KGAC 試験でプラセボ投与を開始し、113 日目にレブリキズマブ群に割り付けられて同日に初回投与を受けた。本被験者は 113 日目から肝酵素値の上昇が認められ、最高値は 225 日目の AST 3[redacted] U/L（ULN の [redacted] 倍）、ALT 3[redacted] U/L（ULN の [redacted] 倍）であった。同日、治験薬の投与は一時中止された。252 日目、肝酵素値は低下し、AST 7[redacted] U/L、ALT 9[redacted] U/L となった。その後、本被験者は 289 日目に一度レブリキズマブ投与を受け、同日の肝酵素値は AST 1[redacted] U/L、ALT 1[redacted] U/L であった。総ビリルビン及び ALP は試験期間を通して正常値であった。本被験者は 350 日目に追跡不能となり、それ以降のデータは得られていない。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

レブリキズマブ群の 1 例（0.1%）が γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加により治験薬の投与を一時中止した。この 1 例の詳細を以下に示す。

KGAC 試験の 5[redacted] 歳の[redacted]被験者は、脂肪肝及び高血圧の既往歴があり、ベースライン時点で GGT 高値（1[redacted] U/L［ULN の [redacted] 倍］）であった。本被験者で、中等度の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が報告された。本被験者は導入期にプラセボ群であり、113 日目、維持期の Q2W 群に再無作為化されてレブリキズマブの初回投与を受けた。100 日目、本被験者は軽度の COVID-19 を発現し、110 日目に回復した。COVID-19 感染の後、113 日目に本被験者は GGT 値が上昇し（2[redacted] U/L［ULN の [redacted] 倍］）、146 日目にベースライン時の値まで戻った（1[redacted] U/L［ULN の [redacted] 倍］）。治験薬の最終投与は 113 日目であった。本被験者は、治験薬の投与なしで 146 日目まで試験への参加を継続した。

この γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加は、治験担当医師によりレブリキズマブとの因果関係を否定できないと判断された。

肝臓関連の TEAE の結論

肝臓関連の TEAE の発現割合は、導入期にプラセボ群と比較してレブリキズマブ群で高かったが、肝臓関連の TEAE が報告された被験者は、ベースライン時の肝酵素上昇、肝臓の病歴、もしくはその他の交絡因子を有するか、又は 1 時点のみで数値が上昇して回復した。肝臓関連の TEAE のほとんどは軽度又は中等度であり、肝障害に関連しない無症候性の臨床検査値異常であった。導入期及び維持期に治験薬の投与中止に至った肝臓関連の TEAE は認められなかった。維持期にレブリキズマブ群で胆嚢炎の重篤な有害事象が 1 件認められた。これらのデータ全体から、レブリキズマブによる肝臓の安全性に対する懸念は示唆されていない。

2.7.4.4.2.7.2.2 治験薬投与後の肝機能検査値の推移

治験薬投与後の肝酵素上昇の発現割合は、導入期及び維持期に低かった。これらのデータを表 2.7.4.4-30 及び表 2.7.4.4-31 に示す。

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、及び AD TCS PC Weeks 0-16 で治験薬投与後に肝臓関連の臨床検査値に認められたカテゴリー推移のすべての結果を、それぞれ CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.217、Table APP.2.7.4.7.218、及び KGAD 試験治験総括報告書 Table KGAD.8.63 に示す。

ALT

- ALT 値が ULN の 3 倍以上にシフトした被験者：レブリキズマブ群 0.4%、プラセボ群 0.8%
- ALT 値が ULN の 5 倍以上にシフトした被験者：レブリキズマブ群 0%、プラセボ群 0.3%
- ALT 値が ULN の 10 倍以上にシフトした被験者は認められなかった。

AST

- AST 値が ULN の 3 倍以上にシフトした被験者：レブリキズマブ群 0.4%、プラセボ群 0.3%
- AST 値が ULN の 5 倍以上又は ULN の 10 倍以上にシフトした被験者は認められなかった。

総ビリルビン

- 総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上にシフトした被験者：レブリキズマブ群 0.4%、プラセボ群 0%

ALP

- ALP 値が ULN の 2 倍以上にシフトした被験者：レブリキズマブ群 0.3%、プラセボ群 0%

表 2.7.4.4-30 肝臓関連臨床検査値の投与開始後の上昇
（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		**AD Mono PC Weeks 0-16**		**AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)**	
	PBO	**LEB 250mg Q2W**	**PBO**	**LEB 250mg Q2W**	**PBO +TCS**	**LEB 250mg Q2W+TCS**
	N = 404	**N = 783**	**N = 338**	**N = 638**	**N = 66**	**N = 145**
	n (adj %)	**n (adj %)**	**n (adj %)**	**n (adj %)**	**n (%)**	**n (%)**
ALT	**Nb=386**	**Nb=769**	**Nb=321**	**Nb=624**	**Nb=65**	**Nb=145**
≥3x ULN	3 (0.8)	3 (0.4)	2 (0.6)	3 (0.5)	1 (1.5)	0
≥5x ULN	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
≥10x ULN	0	0	0	0	0	0
AST	**Nb=387**	**Nb=769**	**Nb=322**	**Nb=624**	**Nb=65**	**Nb=145**
≥3x ULN	1 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.3)	3 (0.5)	0	0
≥5x ULN	0	0	0	0	0	0
≥10 x ULN	0	0	0	0	0	0
Bilirubin	**Nb=387**	**Nb=770**	**Nb=322**	**Nb=625**	**Nb=65**	**Nb=145**
≥2x ULN	0	3 (0.4)	0	3 (0.5)	0	0
ALP	**Nb=387**	**Nb=770**	**Nb=322**	**Nb=625**	**Nb=65**	**Nb=145**
≥2x ULN	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.7)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in treatment group; Nb = number of patients in the baseline category and that have at least one post baseline measurement; n = number of patients that have at least one observation falling into both the baseline and postbaseline category; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids; ULN = upper limit normal.
Note: Percentage is calculated by n/Nb*100%.

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

維持期の治験薬投与後に肝臓関連の臨床検査値に認められたカテゴリー推移のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.219 に示す。

ALT

- ALT 値が ULN の 3 倍以上にシフトした被験者：レブリキズマブ群 0%、プラセボ群 1.8%
- ALT 値が ULN の 5 倍以上又は ULN の 10 倍以上にシフトした被験者は認められなかった。

AST

- AST 値が ULN の 3 倍以上にシフトした被験者：レブリキズマブ群 0.9%、プラセボ群 1.8%
- AST 値が ULN の 5 倍以上にシフトした被験者：Q4W 群 0.9%
- AST 値が ULN の 10 倍以上にシフトした被験者は認められなかった。

総ビリルビン値及び ALP 値が ULN の 2 倍以上にシフトした被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

導入期+維持期の治験薬投与後に肝臓関連の臨床検査値に認められたカテゴリー推移のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.220 に示す。

ALT

- ALT 値が ULN の 3 倍以上にシフトした被験者：Q2W 群 1.1%、プラセボ群 0.9%
- ALT 値が ULN の 5 倍以上にシフトした被験者：レブリキズマブ群 0%、プラセボ群 0.3%
- ALT 値が ULN の 10 倍以上にシフトした被験者は認められなかった。

AST

- AST 値が ULN の 3 倍以上にシフトした被験者：Q2W 群 0.7%、Q2W/Q4W 群 0.7%、プラセボ群 0.3%
- AST 値が ULN の 5 倍以上にシフトした被験者：Q2W/Q4W 群 0.7%
- AST 値が ULN の 10 倍以上にシフトした被験者は認められなかった。

総ビリルビン

- 総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上にシフトした被験者：Q2W/Q4W 群 1.4%

ALP

- ALP 値が ULN の 2 倍以上にシフトした被験者：Q2W 群 0.1%、Q2W/Q4W 群 0.7%、プラセボ群 0%

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB での治験薬投与後に肝臓関連の臨床検査値に認められたカテゴリー推移のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.221 に示す。

ALT

- ALT 値が ULN の 3 倍以上にシフトした被験者：全レブリキズマブ群 1.7%
- ALT 値が ULN の 5 倍以上にシフトした被験者：全レブリキズマブ群 0.2%
- ALT 値が ULN の 10 倍以上にシフトした被験者は認められなかった。

AST

- AST 値が ULN の 3 倍以上にシフトした被験者：全レブリキズマブ群 0.9%
- AST 値が ULN の 5 倍以上にシフトした被験者：全レブリキズマブ群 0.3%
- AST 値が ULN の 10 倍以上にシフトした被験者：全レブリキズマブ群 0.1%（1 例）

総ビリルビン

- 総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上にシフトした被験者：全レブリキズマブ群 0.4%（全 Q2W 群 0.4%）

ALP

- ALP 値が ULN の 2 倍以上にシフトした被験者：全レブリキズマブ群 0.1%（全 Q2W 群 0.1%、全 Q4W 群 0.4%）

表 2.7.4.4-31　肝臓関連の臨床検査値の上昇（AD Mono PC Weeks 16-52、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56、AD All LEB）

	AD Mono PC Weeks 16-52			**AD Mono/TCS Weeks 0-52/56**			**AD All LEB**		
	PBO (LEB Withdrawal)	**LEB 250mg Q4W**	**LEB 250mg Q2W**	**PBO**	**LEB 250mg Q2W only**	**LEB 250mg Q2W/Q4W only**	**Any LEB 250mg Q4W**	**Any LEB 250mg Q2W**	**Any LEB**
	N = 60 **n (adj %)**	**N = 118** **n (adj %)**	**N = 113** **n (adj %)**	**N = 352** **n (%)**	**N = 844** **n (%)**	**N = 147** **n (%)**	**N = 245** **n (%)**	**N = 1367** **n (%)**	**N = 1720** **n (%)**
ALT	**Nb=56**	**Nb=114**	**Nb=107**	**Nb=338**	**Nb=816**	**Nb=147**	**Nb=236**	**Nb=1334**	**Nb=1679**
≥3x ULN	1 (1.8)	0	0	3 (0.9)	9 (1.1)	0	1 (0.4)	23 (1.7)	28 (1.7)
≥5x ULN	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)
≥10x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AST	**Nb=56**	**Nb=114**	**Nb=107**	**Nb=339**	**Nb=816**	**Nb=147**	**Nb=236**	**Nb=1334**	**Nb=1679**
≥3x ULN	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.3)	6 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.8)	11 (0.8)	15 (0.9)
≥5x ULN	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.7)	2 (0.8)	2 (0.1)	5 (0.3)
≥10x ULN	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Bilirubin	**Nb=56**	**Nb=114**	**Nb=107**	**Nb=339**	**Nb=816**	**Nb=147**	**Nb=237**	**Nb=1334**	**Nb=1680**
≥2x ULN	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	5 (0.4)	7 (0.4)
ALP	**Nb=56**	**Nb=114**	**Nb=107**	**Nb=339**	**Nb=816**	**Nb=147**	**Nb=237**	**Nb=1334**	**Nb=1680**
≥2x ULN	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.1)	2 (0.1)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in treatment group; Nb = number of patients in the baseline category and that have at least one post baseline measurement; n = number of patients that have at least one observation falling into both the baseline and post baseline category; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids; ULN = upper limit normal.

Note: Percentage is calculated by n/Nb*100%.

肝臓関連臨床検査値の変化の結論

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

維持期では、肝臓関連の臨床検査値の治験薬投与後の変動は稀であり、差異は認められなかった。

全体として、レブリキズマブ群にトランスアミナーゼの臨床的に重要な上昇のエビデンスは認められず、全レブリキズマブ群では肝臓関連の臨床検査値が治験薬投与後に変動した被験者の割合は低かった。

2.7.4.4.2.7.2.3 潜在的な肝細胞障害型及び胆汁うっ滞型薬物性肝障害

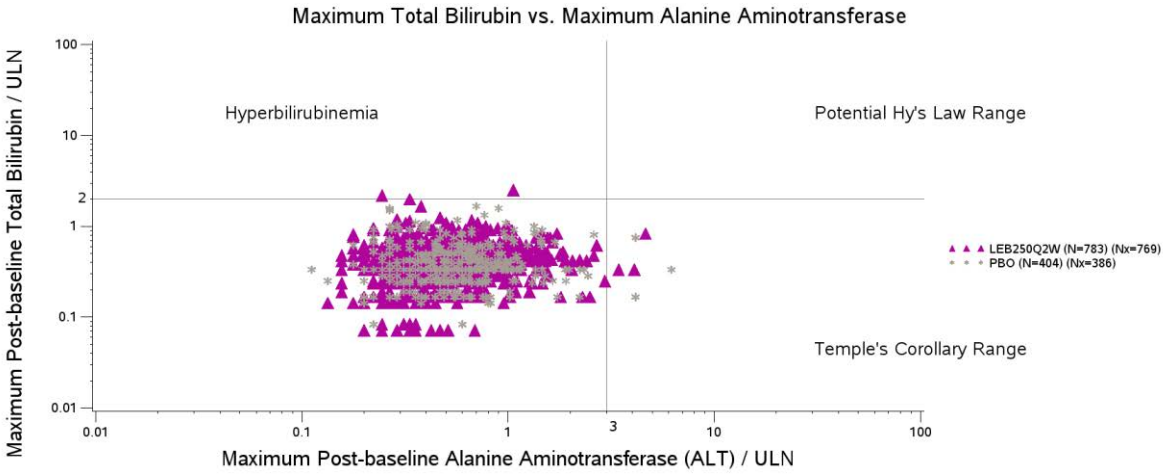
AD ALL PC Weeks 0-16 及び AD All LEB で、肝細胞障害型薬物性肝障害（縦軸を総ビリルビン、横軸を ALT 又は AST としてプロットしたときの右上象限）又は胆汁うっ滞型薬物性肝障害（縦軸を総ビリルビン、横軸を ALP としてプロットしたときの右上象限）のいずれかに分類された被験者、及び肝細胞障害型薬物性肝障害の Temple’s Corollary（縦軸を総ビリルビン、横軸を ALT 又は AST としてプロットしたときの右下象限）に分類された被験者の、薬物性肝障害のスクリーニングプロットを示す。

各期間での、Temple’s Corollary（eDISH プロットの右下象限）又は Hy’s law の基準（eDISH プロットの右上象限）に該当した被験者の概要を、以下の各項に示す。

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

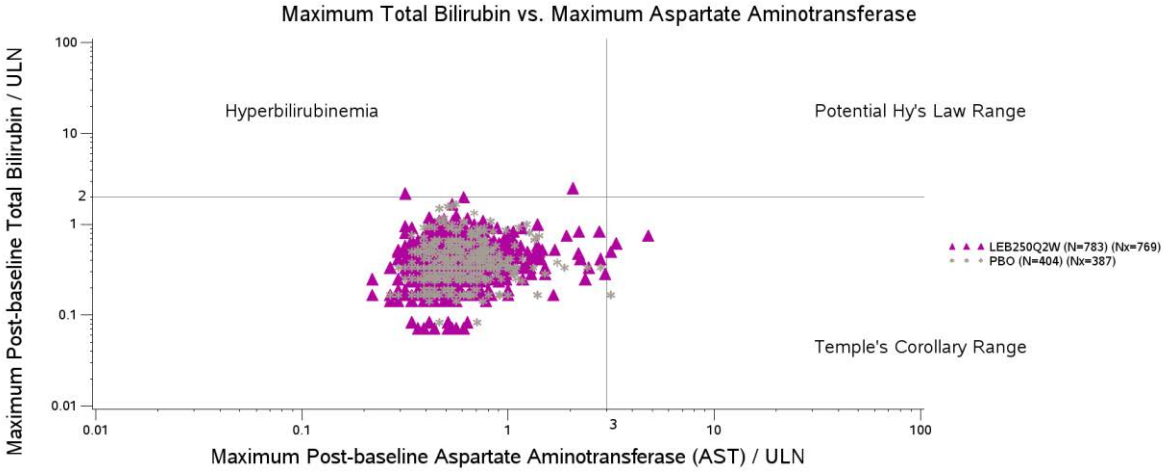
AD ALL PC Weeks 0-16 の eDISH プロットを CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.223 に、肝細胞障害型又は胆汁うっ滞型の薬物性肝障害の可能性がある被験者数を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.224 に示す。

肝細胞障害型薬物性肝障害（縦軸を総ビリルビン、横軸を ALT 又は AST としてプロットしたときの右上象限）に分類された被験者、及び肝細胞障害型薬物性肝障害の Temple’s Corollary（縦軸を総ビリルビン、横軸を ALT 又は AST としてプロットしたときの右下象限）に分類された被験者の、薬物性肝障害のスクリーニングプロットを図 2.7.4.4-4 及び図 2.7.4.4-5 に示す。



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; ALT = alanine aminotransferase; LEB = lebrikizumab; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with observations for both parameters; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; ULN = upper limit of normal of the reference range.
Note: Points do not necessarily represent values from the same blood draw.

図 2.7.4.4-4　eDISH プロット：総ビリルビンの最大値対 ALT の最大値（AD ALL PC Weeks 0-16）



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; AST = aspartate aminotransferase; LEB = lebrikizumab; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with observations for both parameters; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; ULN = upper limit of normal of the reference range.
Note: Points do not necessarily represent values from the same blood draw.

図 2.7.4.4-5　eDISH プロット：総ビリルビンの最大値対 AST の最大値（AD ALL PC Weeks 0-16）

TCS 併用又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC WEEKS 0-16）

Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

ALT

ALT 値が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が正常値の被験者は、レブリキズマブ群 3 例（0.4%）、プラセボ群 3 例（0.8%）であった。

AST

AST 値が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が正常値の被験者は、レブリキズマブ群 3 例（0.4%）、プラセボ群 1 例（0.3%）であった。

総ビリルビン

総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上の被験者は、レブリキズマブ群 3 例（0.4%）、プラセボ群 0 例であった。いずれの被験者も、AST 値、ALT 値、及び ALP 値が正常値であった。

ALP

ALP 値が ULN の 2 倍以上の被験者は、レブリキズマブ群 2 例（0.3%）、プラセボ群 0 例であった。

<u>レブリキズマブ単独投与（AD Mono PC Weeks 0-16）とレブリキズマブ+TCS 投与（AD TCS PC Weeks 0-16）の比較</u>

Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

レブリキズマブ単独投与群とレブリキズマブ+TCS 群で、ALT 値、AST 値、総ビリルビン値及び ALP 値に臨床的に意味のある差は認められなかった。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

AD Mono PC Weeks 16-52 の eDISH プロットを CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.226 に、肝細胞障害型又は胆汁うっ滞型の薬物性肝障害の可能性がある被験者数を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.227 に示す。

レブリキズマブ群及びプラセボ群で Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

ALT 値の ULN の 3 倍以上の上昇かつ総ビリルビンが正常値であった被験者がプラセボ群の 1 例（0.8%）で認められたが、レブリキズマブ群では認められなかった。

AST

- AST 値が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が正常値：Q2W 群及び Q4W 群の各 1 例（0.9%）、並びにプラセボ群の 1 例（1.8%）
- AST 値が ULN の 5 倍以上かつ総ビリルビン値が正常値：Q4W 群の 1 例（0.9%）

総ビリルビン値及び ALP 値が ULN の 2 倍以上となった被験者はいなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 の eDISH プロットを CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.228 に、肝細胞障害型又は胆汁うっ滞型の薬物性肝障害の可能性がある被験者数を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.229 に示す。

Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

前述の症例に加えて、以下の症例が報告された。

ALT

- ALT 値が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が正常値：7 例（0.6%）
- ほとんどの被験者は、ベースライン時の上昇を伴う単独の上昇及び交絡因子の存在を示した。いずれの被験者も試験を完了した。

AST

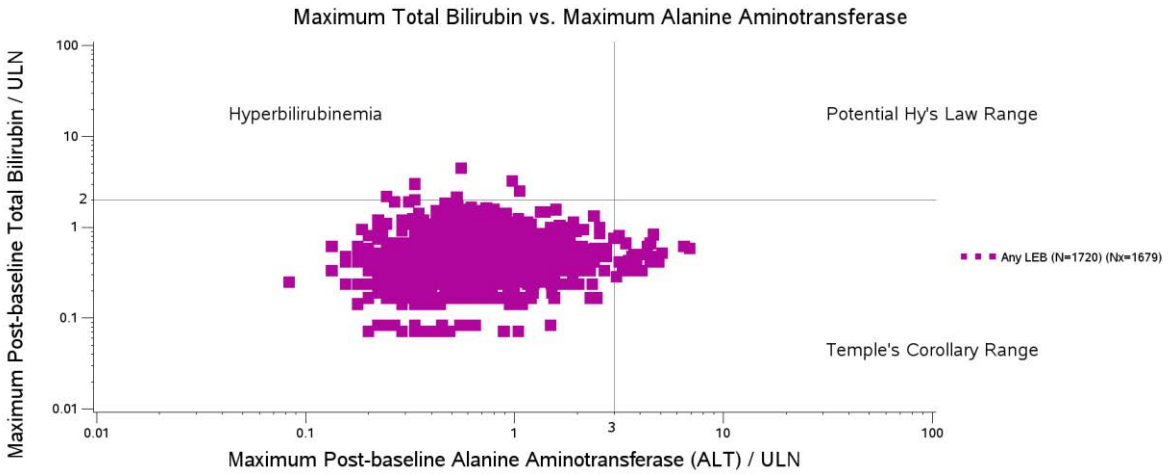
- AST 値が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が正常値：3 例（0.4%）
- ほとんどの被験者は、単独の上昇及び交絡因子の存在を示した。いずれの被験者も試験を完了した。

総ビリルビン値及び ALP 値が ULN の 2 倍以上であった被験者はいなかった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

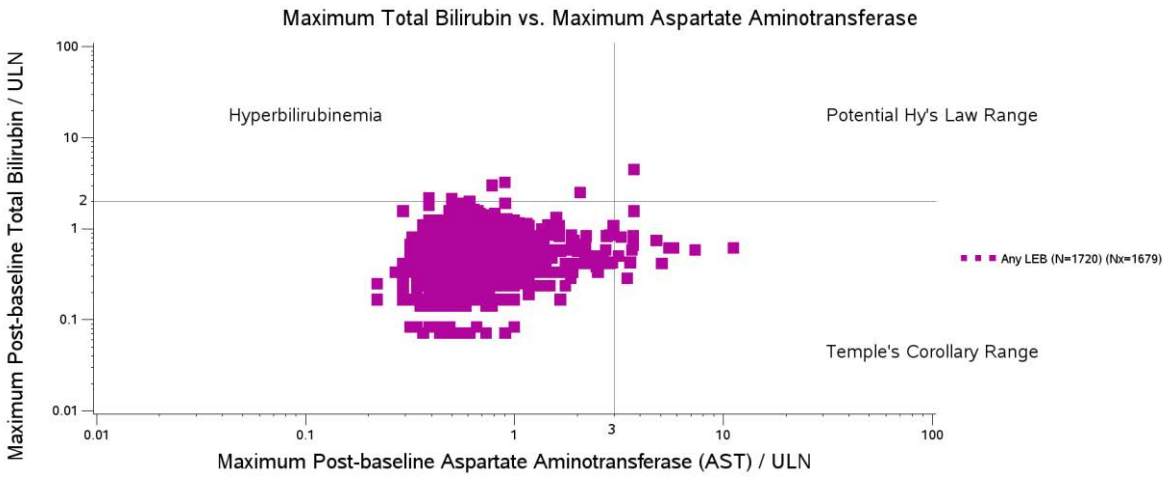
AD All LEB での eDISH プロットを CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.230 に、肝細胞障害型又は胆汁うっ滞型の薬物性肝障害の可能性がある被験者数を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.231 に示す。

肝細胞障害型薬物性肝障害（縦軸を総ビリルビン、横軸を ALT 又は AST としてプロットしたときの右上象限）に分類された被験者、及び肝細胞障害型薬物性肝障害の Temple’s Corollary（縦軸を総ビリルビン、横軸を ALT 又は AST としてプロットしたときの右下象限）に分類された被験者の、薬物性肝障害のスクリーニングプロットを図 2.7.4.4-6 及び図 2.7.4.4-7 に示す。



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; ALT = alanine aminotransferase; LEB = lebrikizumab; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with observations for both parameters; ULN = upper limit of normal of the reference range.
Note: Points do not necessarily represent values from the same blood draw.

図 2.7.4.4-6　eDISH プロット：総ビリルビンの最大値対 ALT の最大値（AD All LEB）



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; AST = aspartate aminotransferase; LEB = lebrikizumab; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with observations for both parameters; ULN = upper limit of normal of the reference range.
Note: Points do not necessarily represent values from the same blood draw.

図 2.7.4.4-7　eDISH プロット：総ビリルビンの最大値対 AST の最大値（AD All LEB）

Hy's law の基準に該当する可能性がある症例が 1 例認められた。本被験者の詳細を以下に示す。

KGAA 試験の 6[redacted] 歳で[redacted]の[redacted]被験者は、肥満（BMI 29.9 kg/m^2）、高血圧、末梢静脈疾患、一過性脳虚血発作、[redacted]に対する[redacted]の外科手術、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]の既往歴を有していた。本被験者は長期継続試験の非盲検期間に組み入れられ、199 日目まで Q2W 投与を受けた。併用薬として[redacted]、[redacted]、及び[redacted]があった。本被験者は週 [redacted] 回の飲酒が報告されているが、飲酒量は不明である。ベースライン時点のカリウム値は 3.[redacted] mmol/L であり、肝酵素値は GGT 3[redacted] U/L（ULN の [redacted] 倍）、AST 9[redacted] U/L（ULN の [redacted] 倍）で AST：ALT 比は [redacted]：[redacted]、総ビリルビン 2[redacted] μmol/L（ULN の [redacted] 倍）、血小板数は 6[redacted]×10^9/L であった。213 日目、本被験者は、高度かつ重篤な有害事象の血中カリウム減少（カリウム値 2.[redacted] mmol/L、基準値 3.5～5.3 mmol/L）及び高度で非重篤な黄疸を発現した。同日、治験薬の投与は中止され、低カリウム血症のために本被験者は試験を中止した。この日の臨床検査で、肝機能の臨床検査値は GGT 3[redacted] U/L（ULN の [redacted] 倍）、AST 1[redacted] U/L（ULN の [redacted] 倍）、及び総ビリルビン 9[redacted] μmol/L（ULN の [redacted] 倍）であった。ALP 及び ALT は、試験期間を通して正常値が維持された。本被験者は、臨床検査の実施前に飲酒していたことが報告されていた。本被験者にその他の

症状はなかった。AST 及び総ビリルビンの上昇に基づいて、本被験者は Hy's law の基準に該当する可能性があると判断された。

本事象の発現により、試験チーム及び肝臓専門医による内部レビューが実施された。レビューの結果に基づき、ベースライン時点で GGT 及び AST の上昇（AST：ALT 比は [redacted]：[redacted]）、並びに血小板数減少が認められ、臨床検査実施前に飲酒していたことが確認された本被験者は、高度で急性の総ビリルビン上昇が発現したために黄疸及び AST 上昇に至ったと判断された。この肝損傷のパターンは、門脈高血圧を合併する可能性があり薬物性肝障害は認められない点で、進行したアルコール関連肝疾患と一致していた。220 日目、本被験者の血中カリウム値は 3.[redacted] mmol/L であり、ベースライン時点のレベルに戻った。239 日目、肝酵素値は正常となった（GGT 6[redacted] U/L、AST 3[redacted] U/L、総ビリルビン 1[redacted] μmol/L）。カリウム低値の原因は不明であるが、アルコール摂取と関連していた可能性がある。カリウム低値は、治験担当医師により、治験薬との因果関係はないと判断された。

前述の症例に加えて、以下の症例が報告された。

ALT

- ALT 値が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が正常値：16 例（0.9%）
- ALT 値が ULN の 5 倍以上かつ総ビリルビン値が正常値：3 例（0.2%）

治験薬との因果関係が否定できないと判断された 1 例の詳細を以下に示す。

KGAG 試験の 4[redacted] 歳の[redacted]被験者は、ざ瘡、単純ヘルペス、副鼻腔炎、及び肺炎の既往歴があり、ベースライン時点で AST 値が 4[redacted] U/L（ULN の [redacted] 倍）であった。ALT、GGT、総ビリルビン、及び ALP は正常値であった。併用薬の使用はなかった。本被験者は、1 日目のレブリキズマブ 250 mg の初回投与のみ受けた。AST 値及び AST 値が上昇し、最高値は 91 日目の ALT 2[redacted] U/L（ULN の [redacted] 倍）、AST 1[redacted] U/L（ULN の [redacted] 倍）であった。以降、臨床検査値データの報告はない。試験中、GGT、総ビリルビン、及び ALP は正常値を維持していた。本被験者は試験を完了し、完了日は 142 日目であった。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

AST

- AST 値が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が正常値：3 例（0.2%）
- AST 値が ULN の 5 倍以上かつ総ビリルビン値が正常値：1 例（0.1%）
- AST 値が ULN の 10 倍以上かつ総ビリルビン値が正常値：1 例（0.1%）

総ビリルビン

- 総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上：3 例（0.2%）

ALP 値が ULN の 2 倍以上の被験者はいなかった。

肝細胞障害型又は胆汁うっ滞型の薬物性肝障害の可能性がある症例の結論

1 例（0.1%）が肝細胞障害型薬物性肝障害スクリーニングプロットの右上象限に分類され、Hy's law の基準に該当する可能性があった。しかし、さらなる検討後、肝障害のパターンは、進行性アルコール関連肝疾患と一致し、薬物性肝障害ではなかった。42 例（2.5%）が肝細胞障害型薬物性肝障害の Temple’s Corollary（縦軸を総ビリルビン、横軸を ALT 又は AST としてプロットしたときの右下象限）に分類された。これらの被験者の大多数では、一時的な上昇であったこと、ベースライン時に上昇が認められていたこと、被験者が肝臓関連の既往歴を有していた、又は交絡因子が存在していたことが示された。全体として、臨床的に意味のある肝細胞障害型及び胆汁うっ滞型の薬物性肝障害、並びにレブリキズマブ投与に関連した肝臓関連事象の不均衡のエビデンスは認められなかった。

2.7.4.4.2.7.3 肝機能関連の安全性の結論

KGAL 試験では、肝機能関連臨床検査値の変動はほとんど認められなかった。

海外併合解析では、レブリキズマブ投与は、肝臓関連の重篤な有害事象及び TEAE のリスク増加と関連しなかった。ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。薬物性肝障害、肝細胞障害、胆汁うっ滞性肝障害、及び肝障害は認められなかった。全体として、肝臓関連の臨床検査値が変動した被験者の割合は低く、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。長期継続試験中に、1 例が Hy’s law の基準に該当した。肝障害のパターンは、門脈圧亢進症を合併している可能性のある進行性アルコール関連肝疾患と一致しており、薬物性肝障害ではなかった。作用機序に基づく妥当性の欠如、TEAE 及び重篤な有害事象の発現割合が低いこと、治験薬を投与中止した被験者の割合が低いこと、薬物性肝障害が認められないこと、並びに臨床検査値が変動した被験者の割合が低いことから、肝臓関連事象がレブリキズマブに関連するとは判断されなかった。

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

2.7.4.4.2.8 自殺念慮又は自傷行為

アトピー性皮膚炎は、うつ病、不安、及び自殺念慮の有病率上昇と関連している（Rønnstad et al.2018; Thyssen et al.2018）。AD 患者のうつ病は、以下と関連する可能性がある。

- 慢性疾患による負担
- そう痒症
- 睡眠障害
- 手足の皮膚病変による機能障害
- 目に見える皮膚病変による非難、偏見
- 社会的孤立

これらの要因は、患者の精神的健康と生活の質に悪影響を及ぼす。最近のメタアナリシスで、成人 AD 患者では AD でない成人と比較して臨床的うつ病の有病率が高い（14.9%対 12.6%）ことが報告された（Patel et al.2019）。うつ病と AD の関係に対して時間的な関連を評価した英国の

研究では、4.7 年（中央値）の追跡調査期間中に成人 AD 患者の約 8%が偶発的なうつ病を発現したことが明らかになった（Schonmann et al.2020）。

高度の AD では、これが自殺念慮、自殺企図、さらには自殺既遂につながる可能性がある。疾患の改善はこれらのリスクを低下させることが報告されている（Rønnstad et al.2018）。一般的に、中等度から高度の AD 患者では、軽度の AD 患者より著しく大きな疾患負荷が認められる（Eckert et al. 2017）。

2.7.4.4.2.8.1 国内個別試験（KGAL 試験）

KGAL 試験では SMQ「自殺／自傷」の TEAE は認められなかった。

2.7.4.4.2.8.2 海外併合解析

AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、及び AD TCS PC Weeks 0-16 での SMQ「自殺／自傷」のすべての結果を、それぞれ CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.232、Table APP.2.7.4.7.233、及び KGAD 試験治験総括報告書 Table KGAD.8.59 に示す。

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

導入期の SMQ「自殺／自傷」の TEAE の発現割合は以下のとおりであった。

- Q2W 群：1 例（0.1%）
- プラセボ群では認められなかった。

Q2W 群の 1 例に自殺念慮が認められた。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

AD Mono PC Weeks 16-52 での SMQ「自殺／自傷」のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.234 に示す。

前述の事象の他に、該当する事象は認められなかった。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 での SMQ「自殺／自傷」のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.235 に示す。

前述の事象の他に、該当する事象は認められなかった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB での SMQ「自殺／自傷」のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.236 に示す。

KGAC 試験の 2[redacted] 歳の[redacted]被験者では、うつ病の既往歴はなかった。449 日目、長期継続投与期間中に本被験者は重大かつ衝撃的なライフイベントの後に自殺念慮を伴う大うつ病を発現した。本被験者は、[redacted]による治療及び来院によるセラピーを受けた。503 日目、本事象は回復し、試験の中止には至らなかった。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.4.4.2.8.3 自殺念慮又は自傷行為の結論

KGAL 試験では SMQ「自殺／自傷」の TEAE は認められなかった。

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

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

2.7.4.4.2.9 悪性腫瘍

文献上では、AD 患者での様々な悪性腫瘍に対するリスクは明確になっていない。最近の 2 件のレビューでは、悪性腫瘍全体のリスク増加は確認されていないことが要約されている（Andersen et al. 2017; Paller et al. 2018）。黒色腫及び NMSC を含む皮膚癌、つまり基底細胞癌及び扁平上皮癌のデータは矛盾しており、AD 患者のリスク増加を示唆する文献もあれば、リスクがないことを示唆する文献もある（Andersen et al. 2017; Paller et al. 2018）。AD 患者ではリンパ腫のリスクがわずかに高く、AD の重症度が重要なリスク因子である（Legendre et al. 2015; Paller et al. 2018; Mansfield et al. 2020）。以前に AD で入院した成人患者は、癌、特に皮膚癌の発症リスクが有意に高い。これは、高度の AD 患者が入院中に一般的に受ける免疫抑制療法の発癌性に関連している可能性がある（Olesen et al. 2005）。さらに、光線療法を受けた患者での紫外線照射に関連する発癌リスクも除外できない（Archier et al. 2012）。

2.7.4.4.2.9.1 国内個別試験（KGAL 試験）

導入期

悪性腫瘍の TEAE は認められなかった。

全投与期間（導入期+維持期）

1 例（0.4%）に重篤なホジキン病が認められ（表 2.7.4.2-15）、治験薬の投与中止に至った。本被験者の詳細を以下に示す。

ホジキン病を発現した 1 例

KGAL 試験の 4[redacted] 歳の[redacted]被験者で、初回投与から 338 日後に、高度かつ重篤なホジキン病が発現した。関連する既往歴の報告はなかった。関連する疾患として、高血圧を合併していた。

本被験者は 1 日目に Q4W+TCS 群に無作為化され、114 日目にエスケープ群に移行した。323 日目、本被験者は重篤な有害事象の発現前の最後の治験薬投与を受けた。338 日目、左頚部の腫脹が発現し、この腫脹はリンパ節腫脹と判断された。同日、造影 CT スキャンが実施された。359 日目、本被験者はリンパ節の生検のために入院した。360 日目、生検が実施され、次の日（361 日目）に退院した。367 日目、本被験者は高度かつ重篤なホジキン病（ホジキンリンパ腫）と診断された。371 日目に治験薬投与中止と判断され、同時に試験も中止した。重篤なホジキン

病は試験の中止時点で未回復であった。重篤なホジキン病は、治験担当医師により、治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.4.4.2.9.2 海外併合解析

NMSC を除く悪性腫瘍

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、及び AD TCS PC Weeks 0-16 での悪性腫瘍の TEAE のすべての結果を、それぞれ CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.237、Table APP.2.7.4.7.238、及び KGAD 試験治験総括報告書 Table KGAD.8.58 に示す。

導入期に、NMSC を除く悪性腫瘍は認められなかった（表 2.7.4.4-32）。

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

AD Mono PC Weeks 16-52 での悪性腫瘍の TEAE のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.239 に示す。

AD Mono PC Weeks 16-52 では悪性腫瘍は認められなかった（表 2.7.4.4-33）。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

AD Mono/TCS Weeks 0-52/56 での悪性腫瘍の TEAE のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.240 に示す。

レブリキズマブ群の 7[redacted] 歳の[redacted]が、骨及び肝臓への転移を伴う膵癌で死亡した（第 2.7.4.2.1.6.2 項）。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB での治験薬の悪性腫瘍の TEAE のすべての結果を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.241 に示す。

AD All LEB では、レブリキズマブ群の 7 例の追加の被験者に NMSC を除く悪性腫瘍が認められた。このうち 4 件は重篤であった。

KGAA 試験の 3[redacted] 歳の[redacted]被験者に、関連する既往歴はなかった。本被験者は、KGAA 試験の非盲検投与群で Q2W 投与を受けており、245 日目に虫垂の神経内分泌腫瘍が報告された。この重篤な有害事象は試験期間中に回復せず、282 日目、治験薬の投与中止に至った。他の TEAE は報告されなかった。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

KGAB 試験の 7[redacted] 歳の[redacted]被験者は、皮膚の扁平上皮癌及び前立腺肥大症の既往歴を有していた。本被験者は 1 日目に Q2W 群に割り付けられ、114 日目にプラセボ群に再無作為化され、365 日目から KGAA 試験で Q2W 投与を受けた。644 日目、最後のレブリキズマブ投与から 14 日後、前立腺癌が報告された。この重篤な有害事象は長期継続試験期間中に回復せず、728 日目に治験薬の投与中止に至った。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

KGAB 試験の 6[redacted] 歳の閉経後の[redacted]被験者に、関連する既往歴はなかった。KGAB 試験の 1 日目、本被験者は Q2W 群に無作為割り付けされ、維持期も継続して Q2W 投与を受けた。365 日目、本被験者は KGAA 試験に移行し、Q2W 投与を継続した。335 日目、本被験者は軽度の閉経後膣出血を発現し、子宮内膜生検により高度の子宮内膜漿液性腺癌と確定診断された。405 日目、レブリキズマブの最後の投与から 11 日後に子宮内膜腺癌は重篤な有害事象として報告された。463 日目に本被験者は子宮摘出し、465 日目に本事象は回復したと報告された。本被験者はこの重篤な有害事象により治験薬の投与中止に至った。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

KGAC 試験の 8[redacted] 歳の[redacted]被験者は、閉経しており、皮膚癌及び乳癌の既往歴があった。乳癌は 20[redacted] 年に[redacted]及び[redacted]を伴う[redacted]により治療された。本被験者の母親も乳癌であった。本被験者は試験の 1 日目にプラセボ群に割り付けられ、114 日目に Q2W 群にエスケープして、366 日目以降 KGAA 試験でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を継続した。376 日目、本被験者は、定期検査の乳房撮影で乳房腫瘤が報告された。乳房の超音波検査及び生検が実施され、右乳房の浸潤性乳管癌の確定診断を受けた。438 日目（直近のレブリキズマブ投与の 8 日後）、本件は重篤な有害事象として報告された。本被験者は、乳房部分切除及びセンチネルリンパ節生検を受けた。レブリキズマブの最終投与は 450 日目であった。502 日目、この重篤な有害事象は回復し、555 日目に治験薬の投与中止に至った。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

KGAE 試験の 1[redacted] 歳の[redacted]被験者は、[redacted]の既往歴があった。1 日目、本被験者は Q2W 投与を受け、また左腹部の軽度かつ非重篤な皮膚Ｔ細胞性リンパ腫（菌状息肉症）が報告された。本被験者は 1 箇所の生検を 1 回受け、組織学的所見より菌状息肉症の可能性ありとの結果であった。治験担当医師は、本被験者の年齢及び病理学検査で 1 回の生検で得られた 1 検体しか評価できなかったことから、菌状息肉症の診断を確定することができなかった。確定診断に必要な免疫組織化学的染色は未実施であり、その後の追跡調査結果は得られなかった。本被験者は試験を中止した。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

KGAB 試験の 2[redacted] 歳の[redacted]被験者は、149 日目、維持期中に中等度で非重篤な皮膚Ｔ細胞性リンパ腫が報告された。本事象は回復しなかった。本被験者は医師判断により試験を中止した。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

KGAC 試験の 2[redacted] 歳の[redacted]被験者は、左卵巣の奇形腫を発現した。本事象は回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。

本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

NMSC

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS PC Weeks 0-16）

AD ALL PC Weeks 0-16 での Q2W 群の NMSC の発現割合は低く、プラセボ群と同程度であった（表 2.7.4.4-32）。同様に、レブリキズマブ単独投与群とプラセボ群、レブリキズマブ+TCS 群とプラセボ+TCS 群のいずれでも、臨床的に意味のある差は認められなかった。いずれの事象も非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

表 2.7.4.4-32 悪性腫瘍の要約

（AD ALL PC Weeks 0-16、AD Mono PC Weeks 0-16、AD TCS Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16		**AD Mono PC Weeks 0-16**		**AD TCS Weeks 0-16 (ADhere)**	
	PBO **N = 404** **PYE = 113.8** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W** **N = 783** **PYE = 233.3** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**PBO** **N = 338** **PYE = 94.6** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W** **N = 638** **PYE = 189.4** **n (adj %) [adj IR[a]]**	**PBO+TCS** **N = 66** **PYE=19.2** **n (%) [IR[a]]**	**LEB 250mg Q2W+TCS** **N = 145** **PYE = 43.8** **n (%) [IR[a]]**
Participants with at least 1 TEAE malignancy	2 (0.5) [1.7]	2 (0.3) [0.8]	2 (0.6) [2.1]	1 (0.2) [0.5]	0	1 (0.7) [2.3]
Malignancies other than NMSC[b]	0	0	0	0	0	0
NMSC	2 (0.5) [1.7]	2 (0.3) [0.8]	2 (0.6) [2.1]	1 (0.2) [0.5]	0	1 (0.7) [2.3]
Squamous cell carcinoma	1 (0.2) [0.9]	1 (0.1) [0.4]	1 (0.3) [1.1]	1 (0.2) [0.5]	0	0
Keratoacanthoma	0	1 (0.1) [0.4]	0	0	0	1 (0.7) [2.3]
Bowen’s disease	1 (0.2) [0.9]	0	1 (0.3) [1.1]	0	0	0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; IR = incidence rate; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; NMSC = nonmelanoma skin cancer; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; PY = patient-years; PYE = patient-years of exposure; Q2W = every 2 weeks; SMQ = standardized MedDRA query; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Events per 100 PY.

[b] Malignancies were identified using terms from the malignant tumors SMQ, including sub-SMQs of Hematological malignant tumors and nonhematological malignant tumors.

維持期（AD Mono PC Weeks 16-52）

AD Mono PC Weeks 16-52 では NMSC は認められなかった（表 2.7.4.4-33）。

導入期+維持期（AD Mono/TCS Weeks 0-52/56）

レブリキズマブ群の NMSC の発現率は、導入期+維持期の Q2W 群で 0.8、導入期のレブリキズマブ群で 0.8 であった。Q2W/Q4W 群では NMSC は認められなかった。

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB の NMSC の発現率は 0.3、導入期のレブリキズマブ群の NMSC の発現率は 0.8 であった。

5 例に認められた 10 件の NMSC はいずれも非重篤であり、8 件は軽度で 2 件の基底細胞癌は中等度であった。いずれの NMSC も治験薬の投与中止には至らなかった。

表 2.7.4.4-33　悪性腫瘍の要約（AD Mono PC Weeks 16-52、AD Mono/TCS Weeks 0-52/56、AD All LEB）

	AD Mono PC Weeks 16-52			AD Mono/TCS Weeks 0-52/56			AD All LEB		
	PBO (LEB Withdrawal)	**LEB 250mg Q4W**	**LEB 250mg Q2W**	**PBO**	**LEB 250mg Q2W only**	**LEB 250mg Q2W/Q4W only**	**Any LEB 250mg Q4W**	**Any LEB 250mg Q2W**	**Any LEB**
	N = 60 PYE = 37.0 n (adj %) [adj IR[a]]	**N = 118 PYE = 77.4 n (adj %) [adj IR[a]]**	**N = 113 PYE = 71.1 n (adj %) [adj IR[a]]**	**N = 352 PYE = 106.8 n (%) [IR[a]]**	**N = 844 PYE = 622.3 n (%) [IR[a]]**	**N = 147 PYE = 143.8 n (%) [IR[a]]**	**N = 245 PYE = 229.1 n (%) [IR[a]]**	**N = 1367 PYE = 1301.7 n (%) [IR[a]]**	**N = 1720 PYE = 1637.0 n (%) [IR[a]]**
Participants with at least 1 TEAE malignancy	0	0	0	2 (0.6) [1.9]	8 (0.9) [1.3]	0	0	13 (1.0) [1.0]	13 (0.8) [0.8]
Malignancies other than NMSC[b]	0	0	0	0	3 (0.4) [0.5]	0	0	8 (0.6) [0.6]	8 (0.5) [0.5]
NMSC	0	0	0	2 (0.6) [1.9]	5 (0.6) [0.8]	0	0	5 (0.4) [0.4]	5 (0.3) [0.3]
Penile squamous cell carcinoma[c]	0	0	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Squamous cell carcinoma	0	0	0	1 (0.3) [0.9]	1 (0.1) [0.2]	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.1) [0.1]
Keratoacanthoma	0	0	0	0	1 (0.1) [0.2]	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.1) [0.1]
Bowen’s disease	0	0	0	1 (0.3) [0.9]	1 (0.1) [0.2]	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.1) [0.1]
Basal cell carcinoma	0	0	0	0	1 (0.1) [0.2]	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.1) [0.1]
Squamous cell carcinoma of the skin	0	0	0	0	1 (0.1) [0.2]	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.1) [0.1]

wAbbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; IR = incidence rate per 100 patient-years; LEB = lebrikizumab; Mono = monotherapy; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; NMSC = nonmelanoma skin cancer; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; PY = patient-years; PYE = patient-years of exposure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SMQ = standardized MedDRA query TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] IR per 100 PY.

[b] Malignancies were identified using terms from the malignant tumors SMQ (20000194), including sub-SMQs of 20000227 (Hematological malignant tumors) and 20000228 (nonhematological malignant tumors).

[c] Denominator adjusted for gender-specific events for males.

2.7.4.4.2.9.3 悪性腫瘍の結論

KGAL 試験では、全レブリキズマブ群の 1 例に重篤なホジキン病が認められ、治験薬の投与中止に至った。本事象は、治験担当医師により、治験薬との因果関係はないと判断された。

海外併合解析では、導入期又は二重盲検維持期に NMSC を除く悪性腫瘍は認められなかった。導入期の NMSC の発現割合は両投与群で共に低かった。

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

NMSC は概して顕著ではなく、局所的であり、投与群間で発現割合が同程度であった。いずれの NMSC も非重篤で軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係はなく、治験薬の投与中止には至らなかった。以上より、AD を対象としたレブリキズマブの臨床開発プログラムのデータでは、レブリキズマブ群での悪性腫瘍のリスク増加は示唆されなかった。

2.7.4.4.3 免疫原性

免疫原性の詳細は、第 2.7.2.4.1 項に示す。

TE-ADA の発現状況と過敏症反応又は注射部位反応との間に臨床的に意味のある関連性は認められなかった。

2.7.4.4.4 自己投与の安全性への影響

KGAL 及び KGAA 試験では、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

レブリキズマブ自己投与を実施した被験者の 54 例（76.1%）に TEAE が発現した。最も多く発現した事象は、本治験の主要な結果と同様、「感染症および寄生虫症（SOC）」に該当する事象であった。

自己投与評価期間に報告された注射部位反応（HLT）に含まれる TEAE（PT）の発現例数及び割合は以下のとおりであった。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

- 注射部位紅斑：5 例（7.0%）
- 注射部位反応：2 例（2.8%）
- 注射部位そう痒感：1 例（1.4%）

これらの TEAE は、Q4W/Q4W+TCS 群で 1 例に発現した中等度の注射部位紅斑を除き、いずれも軽度であった。

自己投与評価期間に報告された TEAE の発現割合及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合を、それぞれ KGAL 試験治験総括報告書 Table KGAL.8.148 及び Table KGAL.8.149 に示す。

KGAA 試験

Q2W 群のオートインジェクター使用期間中に 10 件の TEAE が発現した。最も多く発現した事象は、本治験の主要な結果と同様、「感染症および寄生虫症」の SOC 内の事象であった。

2 例に MedDRA HLT を用いて定義した注射部位反応に含まれる TEAE が報告された。1 例の注射部位疼痛（PT）は、治験担当医師により治験デバイス（オートインジェクター）との因果関係が否定できないと判断された。本被験者は、注射部位疼痛のため、オートインジェクター使用への参加を中止し、従来の PFS-NSD の使用により治験を継続した。詳細は、第 2.7.6.16 項及び KGAA 治験総括報告書に示す。

結論

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

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、日本人を対象とした国内第 3 相試験（KGAL 試験）と海外併合解析の結果を対象に、特別な患者集団及び状況下での主な安全性の結果を示す。

2.7.4.5.1 内因性要因

定義及び評価方法

海外併合解析での内因性要因は、AD 導入期プラセボ対照併合解析セット（AD ALL PC Weeks 0-16）の比較的よく見られる TEAE を用いて評価した。本評価の目的は、レブリキズマブ投与による有害事象プロファイルが、他の部分集団又は全体集団と比較して異なる被験者集団を特定することであった。以下の部分集団を用いて、内因性要因を評価した（第 2.7.4.5.1.1.2 項、第 2.7.4.5.1.2 項）。

年齢	**年齢集団 1：** • 青少年（12 歳以上 18 歳未満） • 成人（18 歳以上） **年齢集団 2：** • 青少年（12 歳以上 18 歳未満） • 成人（18 歳以上 65 歳未満） • 65 歳以上 75 歳未満 • 75 歳以上
性別	• 男性 • 女性
体重	• 40 kg 以上 60 kg 未満 • 60 kg 以上 100 kg 未満 • 100 kg 以上
人種	• アメリカ系インディアン • アラスカ先住民 • アジア人 • 黒人又はアフリカ系アメリカ人 • ハワイ先住民又は太平洋諸島の住民 • 白人 • 混血 • その他
民族	• ヒスパニック又はラテン系 • 非ヒスパニック又はラテン系

日本人を対象とした KGAL 試験では、安全性の部分集団解析を実施しなかったが、年齢集団 1 での以下の結果を第 2.7.4.5.1.1 項に示し、海外併合解析の結果との一貫性を検討した。

- 有害事象（青少年被験者及び成人被験者）（第 2.7.4.5.1.1.1 項）
- ホルモン検査（青少年被験者）（第 2.7.4.5.1.1.3 項）
- 成長に関する身体的所見（青少年被験者）（第 2.7.4.5.1.1.4 項）
  - 体重
  - BMI
  - 身長

体重は、成人被験者及び青少年被験者を分けて解析した。成人被験者での体重の評価は、第2.7.4.4.1 項に示す。

2.7.4.5.1.1 年齢

2.7.4.5.1.1.1 成人被験者及び青少年被験者の有害事象

2.7.4.5.1.1.1.1 国内個別試験（KGAL 試験）

導入期

安全性解析対象集団の合計 286 例のうち、成人被験者は 268 例（Q2W+TCS 群 115 例、Q4W+TCS 群 77 例、プラセボ+TCS 群 76 例）、青少年被験者は 18 例（Q2W+TCS 群 8 例、Q4W+TCS 群 4 例、プラセボ+TCS 群 6 例）であった。

青少年被験者

青少年被験者で報告された TEAE の発現例数及び割合は、Q2W+TCS 群では 3 例（37.5%）、Q4W+TCS 群では 2 例（50.0%）、プラセボ+TCS 群では 3 例（50.0%）であった。これらの TEAE は、すべて軽度であった。死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.5-1）。

結膜炎関連事象は、Q2W+TCS 群で 2 例（25.0%）、プラセボ+TCS 群で 1 例（16.7%）に発現した。角膜炎関連事象は報告されなかった。非即時型過敏症反応の可能性がある事象が Q2W+TCS 群の 2 例（25.0%）で認められた。レブリキズマブ群では、感染症及び即時型過敏症反応の可能性がある事象の報告はなかった。好酸球増加、注射部位反応、悪性腫瘍、SMQ「自殺／自傷」の事象、アナフィラキシー反応、寄生虫感染、及び日和見感染（確定診断）に該当する TEAE は、いずれの投与群でも報告されなかった。

青少年被験者の詳細は、KGAL 試験治験総括報告書に記述した。

成人被験者

成人被験者で報告された TEAE の発現例数及び割合は、Q2W+TCS 群では 90 例（78.3%）、Q4W+TCS 群では 47 例（61.0%）、プラセボ+TCS 群では 49 例（64.5%）であった。ほとんどが軽度又は中等度で、高度の TEAE が Q2W+TCS 群の 1 例及びプラセボ群の 2 例で報告された。死亡は認められなかった。重篤な有害事象が Q2W+TCS 群の 1 例（0.9%）及びプラセボ群の 2 例（2.6%）で報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象は Q2W+TCS 群の 2 例（1.7%）で認められた（表 2.7.4.5-1）。

結膜炎関連事象の発現例数及び割合は、Q2W+TCS 群では 30 例（26.1%）、Q4W+TCS 群では 15 例（19.5%）、プラセボ+TCS 群では 5 例（6.6%）であった。角膜炎関連事象は報告されなかった。SOC「感染症」の TEAE の発現例数及び割合は、Q2W+TCS 群では 37 例（32.2%）、Q4W+TCS 群では 21 例（27.3%）、プラセボ+TCS 群では 27 例（35.5%）であった。非即時型過敏症反応の可能性がある事象は、Q2W+TCS 群では 17 例（14.8%）、Q4W+TCS 群では 13 例（16.9%）、プラセボ+TCS 群では 6 例（7.9%）に発現した。即時型過敏症反応の可能性がある事象は、Q2W+TCS 群では 6 例（5.2%）、Q4W+TCS 群では 1 例（1.3%）に発現した。注射部位反応は Q2W+TCS 群では 7 例（6.1%）、プラセボ群では 4 例（5.3%）に発現した。好酸球増加、

悪性腫瘍、SMQ「自殺／自傷」の事象、アナフィラキシー反応、寄生虫感染、及び日和見感染（確定診断）に該当する TEAE は、いずれの投与群でも報告されなかった。

青少年被験者数が少なく解析は限定的であるが、青少年被験者の導入期の安全性プロファイルは、成人被験者の導入期の安全性プロファイルと類似していた。

表 2.7.4.5-1 成人及び青少年別の有害事象の要約（導入期）（安全性解析対象集団）（KGAL 試験）

	Adolescents			Adults		
	PBO+TCS	**LEB 250 mg Q4W+TCS**	**LEB 250 mg Q2W+TCS**	**PBO+TCS**	**LEB 250 mg Q4W+TCS**	**LEB 250 mg Q2W+TCS**
	N = 6	**N = 4**	**N = 8**	**N = 76**	**N = 77**	**N = 115**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Deaths	0	0	0	0	0	0
SAE	0	0	0	2 (2.6)	0	1 (0.9)
TEAE	3 (50.0)	2 (50.0)	3 (37.5)	49 (64.5)	47 (61.0)	90 (78.3)
Mild	3 (50.0)	2 (50.0)	3 (37.5)	37 (48.7)	32 (41.6)	67 (58.3)
Moderate	0	0	0	10 (13.2)	15 (19.5)	22 (19.1)
Severe	0	0	0	2 (2.6)	0	1 (0.9)
Discontinuation from study treatment due to adverse events	0	0	0	0	0	2 (1.7)
TEAE within special safety topics						
Conjunctivitis cluster	1 (16.7)	0	2 (25.0)	5 (6.6)	15 (19.5)	30 (26.1)
Keratitis cluster	0	0	0	0	0	0
Infections	1 (16.7)	0	0	27 (35.5)	21 (27.3)	37 (32.2)
Potential opportunistic infections (broad)	0	0	0	3 (3.9)	2 (2.6)	2 (1.7)
Herpes infections	0	0	0	3 (3.9)	4 (5.2)	6 (5.2)
Parasitic infections	0	0	0	0	0	0
Skin infections	0	0	0	14 (18.4)	7 (9.1)	9 (7.8)
Eosinophilia and eosinophil-related disorders	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity						
Potential immediate events	2 (33.3)	0	0	0	1 (1.3)	6 (5.2)
Potential non-immediate events	0	0	2 (25.0)	6 (7.9)	13 (16.9)	17 (14.8)
Injection site reactions	0	0	0	4 (5.3)	0	7 (6.1)
Atopic dermatitis exacerbation	0	0	0	2 (2.6)	3 (3.9)	0
Suicide/self-injury	0	0	0	0	0	0
Malignancies	0	0	0	0	0	0

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

全投与期間（導入期+維持期）

全投与期間（導入期+維持期）中にレブリキズマブ曝露があった AD 患者で発現した成人及び青少年別の有害事象の要約を表 2.7.4.5-2 に示す。

青少年被験者数が少なく解析は限定的であるが、青少年被験者の全投与期間（導入期+維持期）の安全性プロファイルは、成人被験者の全投与期間（導入期+維持期）の安全性プロファイルと類似していた。

表 2.7.4.5-2 成人及び青少年別の有害事象の要約
（全投与期間［導入期+維持期］）（全レブリキズマブ安全性集団）（KGAL 試験）

	Adolescents	**Adults**
	Any Lebrikizumab **N = 18** **n (%)**	**Any Lebrikizumab** **N = 258** **n (%)**
Deaths	0	0
SAE	0	8 (3.1)
TEAE	16 (88.9)	233 (90.3)
Mild	15 (83.3)	155 (60.1)
Moderate	1 (5.6)	73 (28.3)
Severe	0	5 (1.9)
Discontinuation from study treatment due to adverse events	0	4 (1.6)
TEAE within special safety topics		
Conjunctivitis cluster	6 (33.3)	76 (29.5)
Keratitis cluster	0	1 (0.4)
Infections	7 (38.9)	138 (53.3)
Potential opportunistic infections (broad)	2 (11.1)	24 (9.3)
Herpes infections	2 (11.1)	35 (13.6)
Parasitic infections	0	0
Skin infections	1 (5.6)	36 (14.0)
Eosinophilia and eosinophil-related disorders	0	0
Hypersensitivity		
Potential immediate events	1 (5.6)	13 (5.0)
Potential non-immediate events	6 (33.3)	54 (20.9)
Injection site reactions	0	19 (7.4)
Atopic dermatitis exacerbation	0	3 (1.2)
Suicide/self-injury	0	0
Malignancies	0	1 (0.4)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.5.1.1.1.2 海外併合解析

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）

TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

AD ALL PC Weeks 0-16 の被験者は、合計 1187 例（成人 1040 例、青少年 147 例）であった。

青少年被験者

青少年被験者で報告された TEAE の発現割合は、プラセボ群（55.3%［27 例］）と比較してレブリキズマブ群（35.6%［35 例］）で低かった。いずれの事象も、重症度は軽度又は中等度であった。AD ALL PC Weeks 0-16 では、死亡は認められなかった。レブリキズマブ群で重篤な有害事象 1 件（滑膜炎）が報告されたが、プラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4.5-3）。

結膜炎関連事象の発現例数及び割合は、レブリキズマブ群では 6 例（6.1%）、プラセボ群では 2 例（3.9%）であった。青少年では、角膜炎関連事象は報告されなかった。レブリキズマブ群では、注射部位反応の報告はなかった。悪性腫瘍、SMQ「自殺／自傷」の事象、アナフィラキシー反応、寄生虫感染、及び日和見感染（確定診断）に該当する TEAE は、いずれの投与群でも報告されなかった。

青少年の成長パラメータ（体重、身長、及び BMI）に、レブリキズマブ群とプラセボ群で臨床的に意味のある違いは認められなかった（第 2.7.4.5.1.1.4 項）。

成人被験者

成人被験者で報告された TEAE の発現割合は、レブリキズマブ群（51.1%［349 例］）及びプラセボ群（52.8%［188 例］）で同程度であった（表 2.7.4.5-3）。発現した事象のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であった。プラセボを投与された被験者 1 例が死亡した。重篤な有害事象は、レブリキズマブ群では 9 例（1.3%）、プラセボ群では 8 例（2.2%）に報告された。

結膜炎関連事象の発現例数及び割合は、レブリキズマブ群では 61 例（8.9%）、プラセボ群では 8 例（2.3%）であった。角膜炎関連事象の発現例数及び割合は、レブリキズマブ群では 5 例（0.7%）、プラセボ群では 1 例（0.3%）であった。注射部位反応の発現例数及び割合は、レブリキズマブ群では 20 例（3.0%）、プラセボ群では 5 例（1.4%）であった。NMSC の発現例数及び割合は、レブリキズマブ群では 2 例（0.3%）、プラセボ群では 2 例（0.6%）であった。SMQ「自殺／自傷」の事象、アナフィラキシー反応、寄生虫感染、及び日和見感染（確定診断）に該当する TEAE は、いずれの投与群でも報告されなかった。

青少年被験者の導入期の安全性プロファイルは、成人被験者の AD ALL PC Weeks 0-16 の安全性プロファイルと類似していた。

表 2.7.4.5-3 成人及び青少年別の有害事象の要約（AD ALL PC Weeks 0-16）

	AD ALL PC Weeks 0-16			
	Adolescents		Adults	
	PBO N = 48 n (adj %)	LEB 250mg Q2W N = 99 n (adj %)	PBO N = 356 n (adj %)	LEB 250mg Q2W N = 684 n (adj %)
Deaths	0	0	1 (0.3)	0
SAE	0	1 (1.0)	8 (2.2)	9 (1.3)
TEAE	27 (55.3)	35 (35.6)	188 (52.8)	349 (51.1)
Mild	15 (30.8)	19 (19.4)	83 (23.3)	182 (26.6)
Moderate	11 (22.4)	16 (16.2)	88 (24.8)	149 (21.9)
Severe	1 (2.1)	0	17 (4.7)	18 (2.6)
Discontinuation from study treatment due to adverse events	0	0	6 (1.7)	18 (2.7)
TEAE within special safety topics				
Conjunctivitis cluster	2 (3.9)	6 (6.1)	8 (2.3)	61 (8.9)
Keratitis cluster	0	0	1 (0.3)	5 (0.7)
Infections	12 (24.5)	16 (16.3)	65 (18.1)	150 (21.9)
Potential opportunistic infections (broad)	0	0	3 (0.8)	8 (1.2)
Herpes infections	2 (3.9)	1 (1.0)	13 (3.7)	22 (3.2)
Parasitic infections	0	0	0	0
Skin infections	6 (12.3)	1 (1.0)	18 (5.0)	16 (2.4)
Eosinophilia and eosinophil-related disorders	0	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (0.6)
Hypersensitivity				
Potential immediate events	6 (12.1)	3 (3.1)	19 (5.4)	19 (2.8)
Potential non-immediate events	6 (12.4)	7 (7.2)	63 (17.8)	70 (10.3)
Injection site reactions	1 (2.1)	0	5 (1.4)	20 (3.0)
Atopic dermatitis exacerbation	11 (22.6)	5 (5.2)	65 (18.4)	45 (6.5)
Hepatic events (broad)	0	0	0	8 (1.2)
Suicide/self-injury	0	0	0	1 (0.2)
Malignancies	0	0	2 (0.6)	2 (0.3)
NMSC	0	0	2 (0.6)	2 (0.3)
Malignancies excluding NMSC	0	0	0	0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = adjusted percentage; LEB = lebrikizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NMSC = nonmelanoma skin cancer; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Q2W = every 2 weeks.

AD 患者を対象とした全レブリキズマブ曝露（AD All LEB）

AD All LEB で発現した成人被験者及び青少年被験者別の有害事象の要約を表 2.7.4.5-4 に示す。青少年被験者の長期安全性プロファイルは、成人被験者の長期安全性プロファイルと類似していた。

非盲検試験である KGAE 試験では、レブリキズマブの投与を受けた青少年被験者 1 例が死亡した。詳細は第 2.7.4.2.1.6 項に示す。青少年被験者の詳細は、KGAE 試験治験総括報告書で記述した。

中等症から重度の AD の青少年患者を対象とした KGAE 試験で 2%以上の発現割合で認められた有害事象（発現時期別）を、表 2.7.4.7-5 に示す。

表 2.7.4.5-4 成人及び青少年別の有害事象の要約（AD ALL LEB）

	AD All LEB					
	Adolescents			Adults		
	Any LEB Q2W N = 371 n (%)	Any LEB Q4W N = 29 n (%)	Any LEB N = 372 n (%)	Any LEB Q2W N = 996 n (%)	Any LEB Q4W N = 216 n (%)	Any LEB N = 1348 n (%)
Deaths	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.2)	0	2 (0.1)
SAE	7 (1.9)	1 (3.4)	8 (2.2)	38 (3.8)	4 (1.9)	48 (3.6)
TEAE	219 (59.0)	11 (37.9)	227 (61.0)	647 (65.0)	118 (54.6)	879 (65.2)
Mild	103 (27.8)	8 (27.6)	108 (29.0)	293 (29.4)	46 (21.3)	397 (29.5)
Moderate	108 (29.1)	3 (10.3)	111 (29.8)	299 (30.0)	63 (29.2)	399 (29.6)
Severe	8 (2.2)	0	8 (2.2)	55 (5.5)	9 (4.2)	83 (6.2)
Discontinuation from study treatment due to adverse events	10 (2.7)	1 (3.4)	11 (3.0)	52 (5.2)	5 (2.3)	62 (4.6)
TEAE within special safety topics						
Conjunctivitis cluster	28 (7.5)	3 (10.3)	31 (8.3)	125 (12.6)	15 (6.9)	152 (11.3)
Keratitis cluster	1 (0.3)	0	1 (0.3)	8 (0.8)	1 (0.5)	8 (0.6)
Infections	126 (34.0)	6 (20.7)	131 (35.2)	350 (35.1)	73 (33.8)	484 (35.9)
Potential opportunistic infections (broad)	7 (1.9)	0	7 (1.9)	18 (1.8)	2 (0.9)	24 (1.8)
Herpes infections	22 (5.9)	0	22 (5.9)	53 (5.3)	11 (5.1)	65 (4.8)
Parasitic infections	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.1)
Skin infections	13 (3.5)	1 (3.4)	14 (3.8)	34 (3.4)	6 (2.8)	49 (3.6)
Eosinophilia and eosinophil-related disorders	12 (3.2)	0	12 (3.2)	9 (0.9)	1 (0.5)	15 (1.1)
Hypersensitivity						
Potential immediate events	12 (3.2)	0	12 (3.2)	38 (3.8)	4 (1.9)	43 (3.2)
Potential non-immediate events	53 (14.3)	6 (20.7)	59 (15.9)	141 (14.2)	22 (10.2)	178 (13.2)
Injection site reactions	7 (1.9)	0	7 (1.9)	37 (3.7)	6 (2.8)	46 (3.4)
Atopic dermatitis exacerbation	38 (10.2)	3 (10.3)	41 (11.0)	79 (7.9)	11 (5.1)	95 (7.0)
Hepatic events (broad)	9 (2.4)	0	9 (2.4)	26 (2.6)	10 (4.6)	40 (3.0)
Suicide/self-injury	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.1)
Malignancies	1 (0.3)	0	1 (0.3)	12 (1.2)	0	12 (0.9)
NMSC	0	0	0	5 (0.5)	0	5 (0.4)
Malignancies excluding NMSC	1 (0.3)	0	1 (0.3)	7 (0.7)	0	7 (0.5)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NMSC = nonmelanoma skin cancer; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.5.1.1.1.3 成人被験者及び青少年被験者の有害事象の結論

青少年被験者の導入期の安全性プロファイルは、KGAL 試験及び海外併合解析共に、成人被験者の導入期の安全性プロファイルと類似していた。また、KGAL 試験では、青少年被験者数が少なく解析は限定的であるが、青少年被験者の全投与期間の安全性プロファイルは、成人被験者の全投与期間の安全性プロファイルと類似していた。海外併合解析では、青少年被験者の長期安全性プロファイルは、成人被験者の長期安全性プロファイルと類似していた。

2.7.4.5.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の部分集団解析（海外併合解析）

海外併合解析で認められた比較的よく見られる TEAE の年齢別の部分集団解析結果の概要を表 2.7.4.5-5 に示す。

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）に TEAE が 1 件以上報告された被験者の割合（試験の被験者数による調整なし）は、青少年ではプラセボ群（56.3%）と比較してレブリキズマブ群（35.4%）で低く、成人ではレブリキズマブ群（51.0%）とプラセボ群（52.8%）で同程度であった。成人被験者でプラセボ群と比較してレブリキズマブ群で発現割合が高かった比較的よく見られる TEAE は、結膜炎、上咽頭炎、頭痛、及びアレルギー性結膜炎であった。

表 2.7.4.5-5 いずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現した有害事象の年齢層別の発現割合（AD ALL PC Weeks 0-16）

Preferred Term	Subgroup	PBO N = 404 n (%[a])	LEB 250mg Q2W N = 783 n (%[a])
Ns	Adolescents (12<18)	48	99
	Adults (≥18 - <65)	322	616
	(≥65 - <75)	28	53
	(>=75)	6	15
Participants with at least 1 TEAE	Adolescents (12<18)	27 (56.3)	35 (35.4)
	Adults (≥18 - <65)	172 (53.4)	321 (52.1)
	(≥65 - <75)	11 (39.3)	19 (35.8)
	(≥75)	5 (83.3)	9 (60.0)
Conjunctivitis	Adolescents (12<18)	1 (2.1)	4 (4.0)
	Adults (≥18 - <65)	5 (1.6)	47 (7.6)
	(≥65 - <75)	0	0
	(≥75)	1 (16.7)	0
Dermatitis atopic	Adolescents (12<18)	11 (22.9)	5 (5.1)
	Adults (≥18 - <65)	58 (18.0)	36 (5.8)
	(≥65 - <75)	2 (7.1)	3 (5.7)
	(≥75)	3 (50.0)	3 (20.0)
Nasopharyngitis	Adolescents (12<18)	2 (4.2)	4 (4.0)
	Adults (≥18 - <65)	11 (3.4)	29 (4.7)
	(≥65 - <75)	0	1 (1.9)
	(≥75)	0	0
Headache	Adolescents (12<18)	3 (6.3)	3 (3.0)

Preferred Term	Subgroup	PBO N = 404 n (%[a])	LEB 250mg Q2W N = 783 n (%[a])
	Adults (≥18 - <65)	8 (2.5)	29 (4.7)
	(≥65 - <75)	0	2 (3.8)
	(≥75)	1 (16.7)	0
Oral herpes	Adolescents (12<18)	1 (2.1)	1 (1.0)
	Adults (≥18 - <65)	6 (1.9)	14 (2.3)
	(≥65 - <75)	1 (3.6)	0
	(≥75)	1 (16.7)	0
Conjunctivitis allergic	Adolescents (12<18)	1 (2.1)	2 (2.0)
	Adults (≥18 - <65)	2 (0.6)	12 (1.9)
	(≥65 - <75)	0	0
	(≥75)	0	0
Dry eye	Adolescents (12<18)	0	3 (3.0)
	Adults (≥18 - <65)	4 (1.2)	8 (1.3)
	(≥65 - <75)	0	0
	(≥75)	0	0
Pruritis	Adolescents (12<18)	2 (4.2)	2 (2.0)
	Adults (≥18 - <65)	5 (1.6)	6 (1.0)
	(≥65 - <75)	0	1 (1.9)
	(≥75)	0	0
COVID-19	Adolescents (12<18)	1 (2.1)	0
	Adults (≥18 - <65)	4 (1.2)	8 (1.3)
	(≥65 - <75)	0	1 (1.9)
	(≥75)	0	0
Hypertension	Adolescents (12<18)	0	0
	Adults (≥18 - <65)	3 (0.9)	7 (1.1)
	(≥65 - <75)	1 (3.6)	2 (3.8)
	(≥75)	0	0
Rhinitis allergic	Adolescents (12<18)	0	2 (2.0)
	Adults (≥18 - <65)	1 (0.3)	6 (1.0)
	(≥65 - <75)	0	0
	(≥75)	0	0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; COVID-19 = coronavirus disease 2019; LEB = lebrikizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; Ns = number of patients for each subgroup; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Crude percentages are presented as some subgroups are very small and not represented in all studies and all treatment groups, therefore, adjusted percentage could be misleading.

青少年被験者

青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満）で、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群の発現割合が高かった TEAE は、結膜炎、上咽頭炎、ドライアイ、及びアレルギー性鼻炎であった。

被験者数が少なく発現割合も低かったが、以下の TEAE（PT）の発現割合は、成人被験者（18 歳以上）と比較して青少年被験者で高かった。

- ドライアイ：成人被験者 1.2%、青少年被験者 3.0%
- そう痒症：成人被験者 1.0%、青少年被験者 2.0%
- アレルギー性鼻炎：成人被験者 0.9%、青少年被験者 2.0%

表 2.7.4.5-5 に示すその他の TEAE（PT）の発現割合は、いずれも成人と青少年で同程度、又は成人で高かった。

12 歳以上 18 歳未満の青少年のみを対象とした KGAE 試験での比較的よく見られる有害事象は、アトピー性皮膚炎（27 例［13.1%］）、上咽頭炎（20 例［9.7%］）、COVID-19（19 例［9.2%］）、上気道感染（13 例［6.3%］）、及び頭痛（12 例［5.8%］）であった。

詳細については、第 2.7.4.5.1.1.1.2 項の青少年のデータを参照のこと。

成人被験者

75 歳超の部分集団の被験者数は限られていたものの、成人被験者の TEAE の発現割合は、年齢による部分集団（青少年被験者、成人被験者等）を通して類似していた（表 2.7.4.5-5）。各 TEAE（PT）の発現割合は年齢による部分集団で相違があり、ある程度のばらつきはあったが、年齢による部分集団に、投与群との交互作用は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.3 青少年被験者のホルモン検査

2.7.4.5.1.1.3.1 国内個別試験（KGAL 試験）

エストラジオール及びテストステロン分析の要約

導入期（0～16 週時のプラセボ対照期間）

青少年被験者では、ホルモン濃度を測定した。女性被験者 4 例のエストラジオール及び男性被験者 13 例のテストステロンを測定した。導入期のホルモン濃度のベースラインから投与開始後の変化量を表 2.7.4.5-6 に示す。

測定対象が少なかったこと、ホルモン濃度にはその性質上ばらつきがあることから、特定の結論は得られなかった。一方で、エストラジオール及びテストステロンのいずれでも、各投与群で認められたベースラインからの変化量は臨床的に意味があるとは判断されなかった。

表 2.7.4.5-6 ベースライン時から 16 週時までのホルモン濃度の変化量（導入期）（安全性解析対象集団）（KGAL 試験）

	Estradiol pmol/L			Testosterone nmol/L		
	PBO	LEB 250mg Q4W+TCS	LEB 250mg Q2W+TCS	PBO	LEB 250mg Q4W+TCS	LEB 250mg Q2W+TCS
	N = 0	N = 0	N = 4	N = 6	N = 3	N = 4
Mean change	-	-	-4.82	2.57	8.26	-2.17
SD	-	-	209.299	2.731	8.851	4.042

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of subjects with a normal baseline and at least one post-baseline measure; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.

2.7.4.5.1.1.3.2 海外併合解析

エストラジオール及びテストステロン分析の要約

導入期（AD ALL PC Weeks 0-16）

TCS 併用下又は非併用下のレブリキズマブ投与（AD ALL PC Weeks 0-16）

青少年被験者では、ホルモン濃度を測定した。女性被験者 80 例のエストラジオール及び男性被験者 67 例のテストステロンを測定した。ホルモン濃度にはその性質上ばらつきがあることから、特定の結論は得られなかった。投与群間でホルモン濃度に相違が認められたが、いずれも標準偏差が大きく、ばらつきがあった。一方で、エストラジオール及びテストステロンのいずれでも、投与群間で認められたベースラインからの変化量の差は、該当する年齢の集団で予期されるものであり、臨床的に意味があるとは判断されなかった。

導入期のホルモン濃度のベースライン時の測定値から最後の測定値までの変化量を表 2.7.4.5-7 に示す。エストラジオールは、レブリキズマブ群及びプラセボ群のいずれでもベースラインからの低下が認められたが、被験者数が少なく、その標準偏差からエストラジオール濃度のばらつきは大きいことが示された。これは女性ホルモンによく見られるばらつきであった。月経周期（日）の記録がなかったことから、被験者の月経周期がホルモン濃度に及ぼす影響について説明することはできなかった。

表 2.7.4.5-7 ホルモン濃度のベースライン時の測定値から最後の測定値までの変化量（AD ALL PC Weeks 0-16）

	Estradiol pmol/L		Testosterone nmol/L	
	PBO	**LEB 250mg Q2W**	**PBO**	**LEB 250mg Q2W**
	N = 15	**N = 32**	**N = 13**	**N = 32**
Mean change	-69.4	-8.94	-2.88	1.38
SD	425.16	415.73	12.85	11.59

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; N = Number of patients with a baseline and at least one post baseline value; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.

2.7.4.5.1.1.3.3 青少年被験者のホルモン検査の結論

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

2.7.4.5.1.1.4 青少年被験者の成長

青少年被験者の成長

年齢及び性別によって調整した青少年の体重、身長、及び BMI パラメータを示し、成長を評価した。BMI の Z スコア及びパーセンタイル値の算出には、CDC（CDC 2002）の標準成長データを用いた。

2.7.4.5.1.1.4.1 国内個別試験（KGAL 試験）

すべての青少年被験者の体重、身長、及び BMI のベースライン、実測値の平均変化量、調整した Z スコア及びパーセンタイル値の要約を KGAL 試験治験総括報告書 Section 5.2.3.2.3 に示す。

レブリキズマブ曝露下の青少年被験者の調整した平均体重、身長、及び BMI のパーセンタイル値のプロットを図 2.7.4.5-1 に示す。

体重、身長、及び BMI

全投与期間（導入期+維持期）の青少年被験者の体重、身長、及び BMI の調整した Z スコア及びパーセンタイル値のベースラインからの変化量を表 2.7.4.5-8 に示す。

Z スコアの平均変化量がいずれの指標でも 0 付近であり、標準の成長速度と一貫した成長を維持していたと考えられる。

52 週時後は被験者数が少ないため、結果の解釈は困難であった。

レブリキズマブ投与は、身体的成長（体重、身長、及び BMI）に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

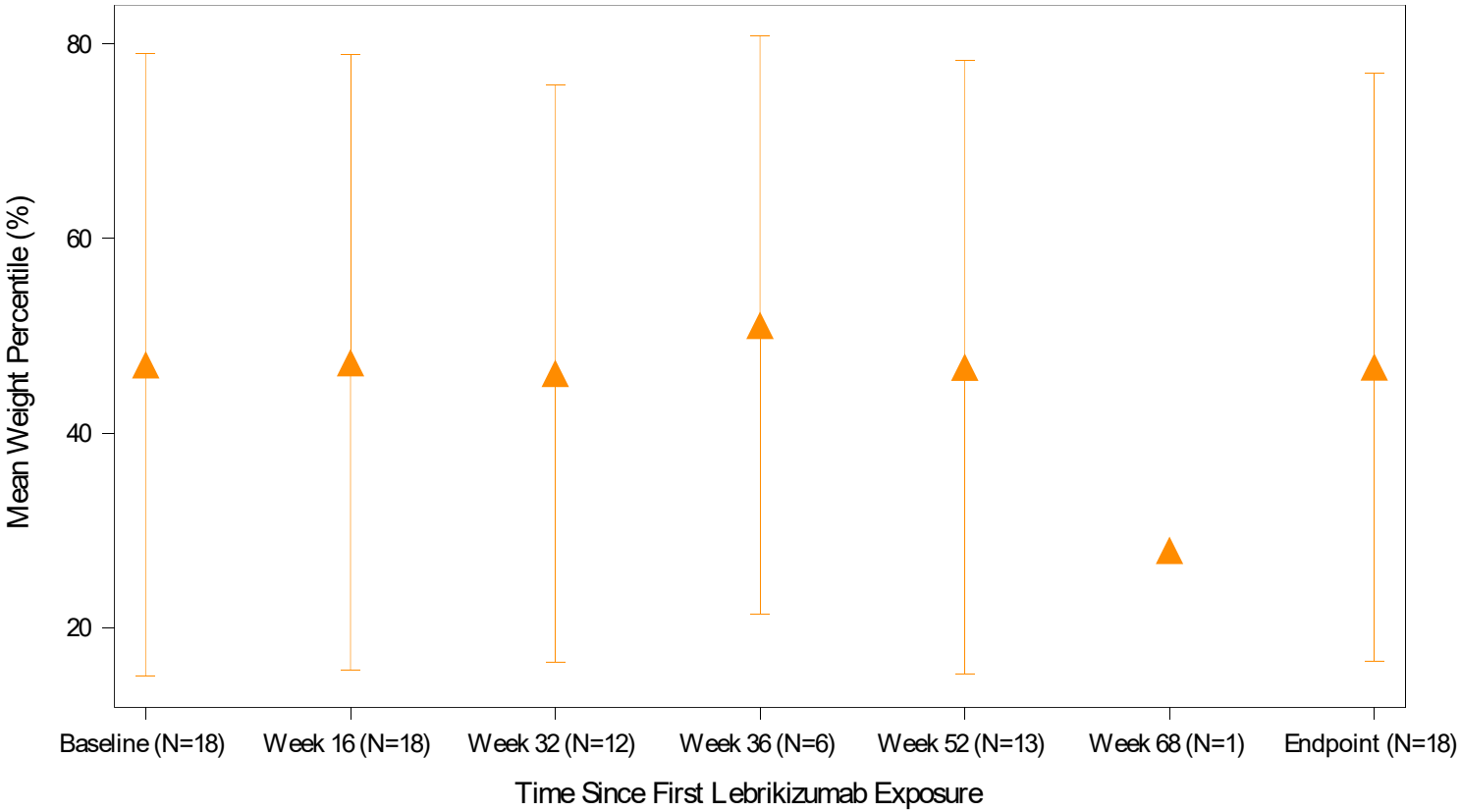
表 2.7.4.5-8 青少年の体重、身長、及び BMI の調整した Z スコア及びパーセンタイル値のベースラインからの変化量

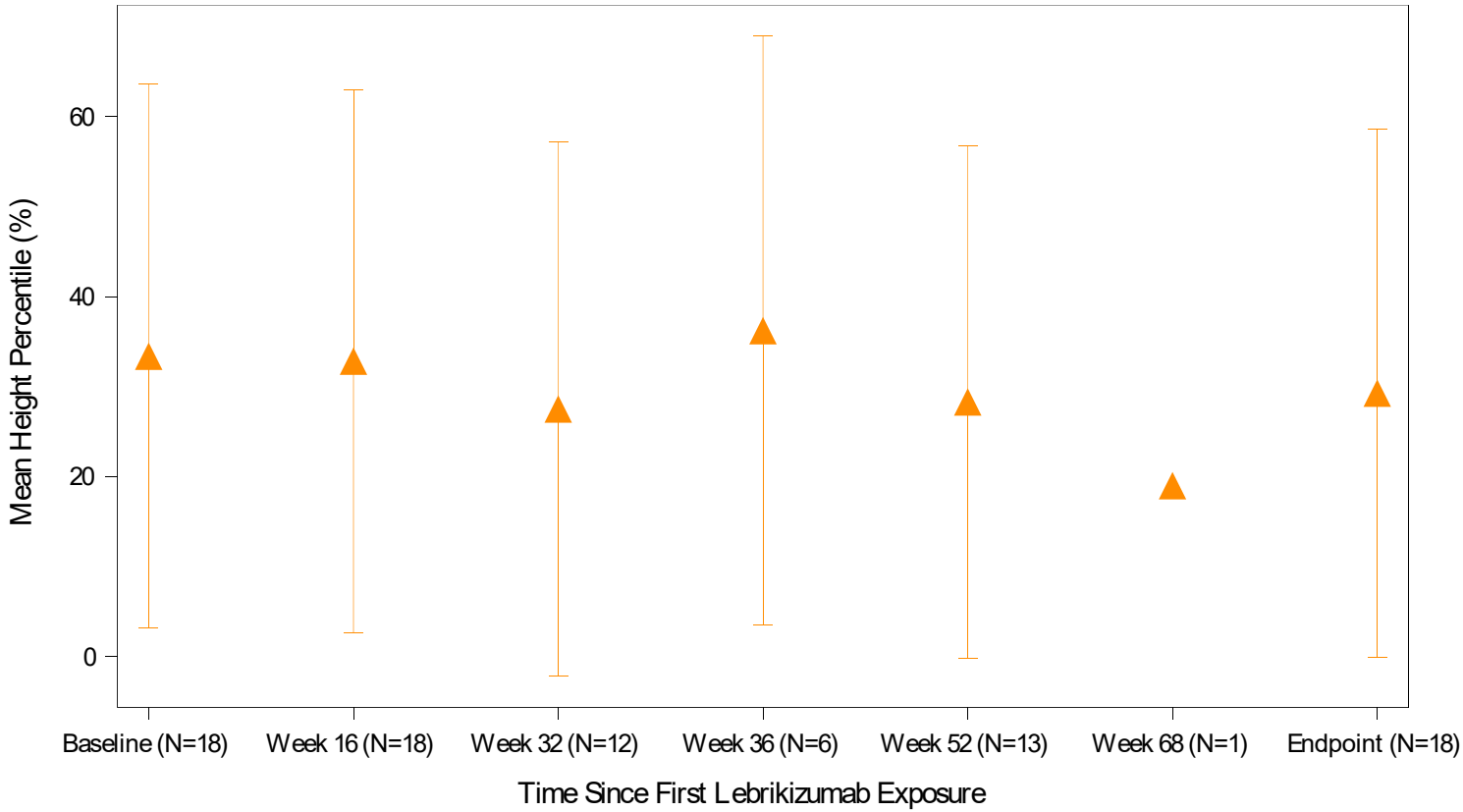
（全投与期間［導入期+維持期］）（全レブリキズマブ安全性集団）（KGAL 試験）

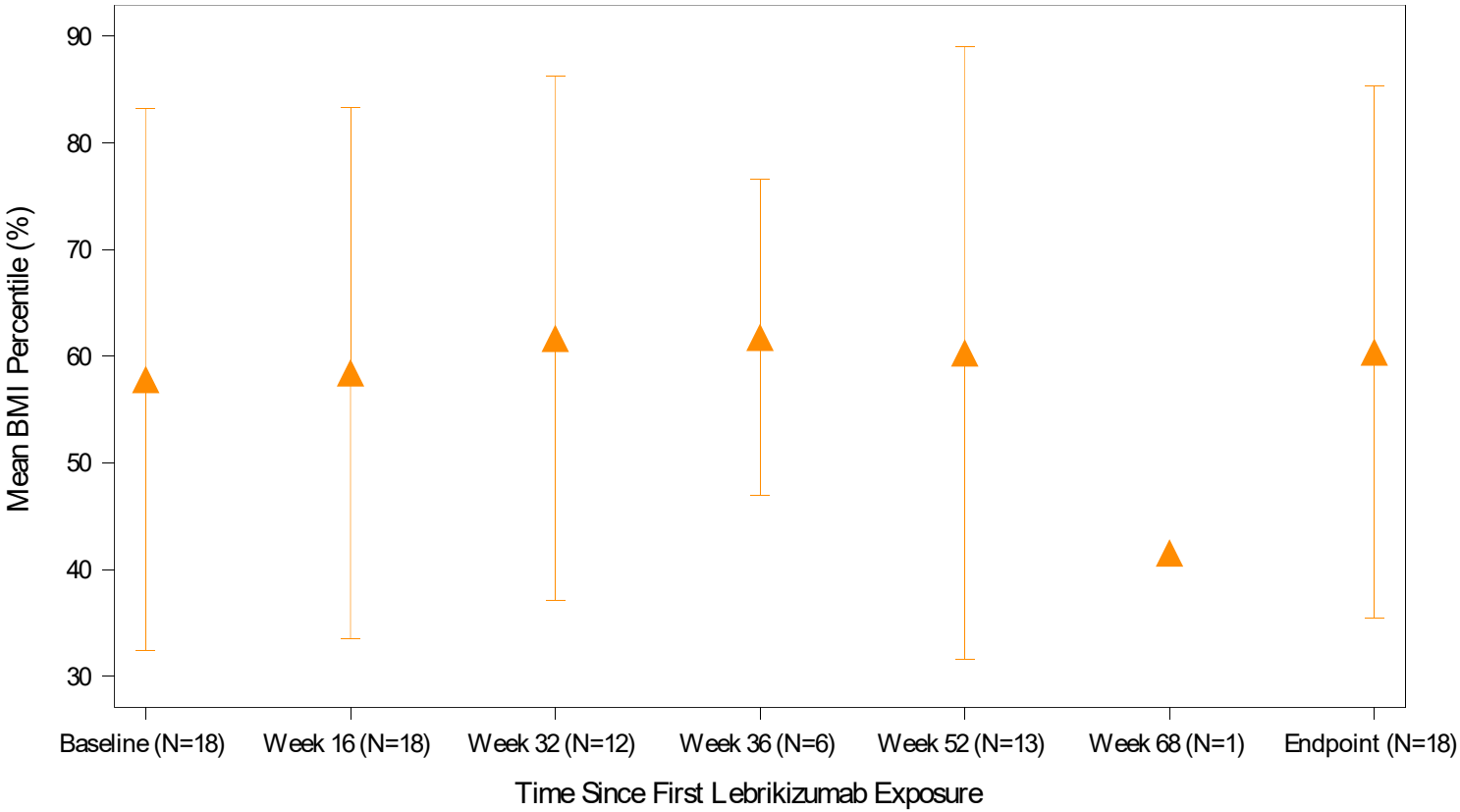
	Any LEB N = 18					
	Weight					
	Observed Weight			**Mean Change from Baseline**		
	Weight (kg)	**Weight Z-Score**	**Weight Percentile**	**Weight (kg)**	**Weight Z-Score**	**Weight Percentile**
Timepoint in Weeks						
Baseline (n = 18)	55.57	-0.108	47.015	N/A	N/A	N/A
0-16 (n = 18)	56.68	-0.107	47.231	1.111	0.001	0.216
16-32 (n = 12)	56.65	-0.127	46.133	1.433	0.009	0.493
32-36 (n = 6)	59.72	-0.009	51.066	3.433	0.041	1.302
36-52 (n = 13)	58.02	-0.144	46.768	2.362	-0.073	-1.224
52-68 (n = 1)	58.2	-0.584	27.947	4.000	-0.141	-4.937
Endpoint (n = 18)	58.33	-0.139	46.793	2.756	-0.032	-0.222
	Height					
	Observed Height			**Mean Change from Baseline**		
	Height (cm)	**Height Z-Score**	**Height Percentile**	**Height (cm)**	**Height Z-Score**	**Height Percentile**
Timepoint in						

	Any LEB N = 18					
Weeks						
Baseline (n = 18)	161.49	-0.670	33.362	N/A	N/A	N/A
0-16 (n = 18)	162.55	-0.680	32.815	1.056	-0.010	-0.547
16-32 (n = 12)	161.08	-0.890	27.497	1.133	-0.092	-2.824
32-36 (n = 6)	166.53	-0.534	36.203	1.933	-0.120	-3.242
36-52 (n = 13)	162.32	-0.876	28.282	1.638	-0.169	-4.714
52-68 (n = 1)	168.50	-0.879	18.975	3.200	-0.043	-1.182
Endpoint (n = 18)	163.21	-0.823	29.260	1.711	-0.152	-4.102
	BMI					
	Observed BMI			**Mean Change from Baseline**		
	BMI (kg/m^2)	**BMI Z-Score**	**BMI Percentile**	**BMI (kg/m^2)**	**BMI Z-Score**	**BMI Percentile**
Timepoint in Weeks						
Baseline (n = 18)	21.212	0.269	57.825	N/A	N/A	N/A
0-16 (n = 18)	21.355	0.274	58.447	0.143	0.005	0.622
16-32 (n = 12)	21.791	0.349	61.683	0.316	0.051	3.682
32-36 (n = 6)	21.445	0.326	61.778	0.758	0.114	4.305
36-52 (n = 13)	21.996	0.307	60.319	0.539	-0.014	1.177
52-68 (n = 1)	20.499	-0.213	41.557	0.663	-0.095	-3.726
Endpoint (n = 18)	21.853	0.304	60.397	0.641	0.035	2.572

Abbreviations: BMI = body mass index; LEB = lebrikizumab; N/A = not applicable; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.


Mean Weight Percentile (%)
80
60
40
20
Baseline (N=18)
Week 16 (N=18)
Week 32 (N=12)
Week 36 (N=6)
Week 52 (N=13)
Week 68 (N=1)
Endpoint (N=18)
Time Since First Lebrikizumab Exposure


Mean Height Percentile (%)
60
40
20
0
Baseline (N=18)
Week 16 (N=18)
Week 32 (N=12)
Week 36 (N=6)
Week 52 (N=13)
Week 68 (N=1)
Endpoint (N=18)
Time Since First Lebrikizumab Exposure



Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of patients in the analysis population with non-missing values.
Note: The limit is based on mean +/- Standard Deviation(SD) by visit.
Baseline refers to the first week when patients started on lebrikizumab.
*a - 'Endpoint' is the final post baseline value for each subject/test parameter.

図 2.7.4.5-1　青少年被験者の体重、身長、及び BMI のパーセンタイル値の推移
（全投与期間［導入期+維持期］）（全レブリキズマブ安全性集団）（KGAL 試験）

2.7.4.5.1.1.4.2　海外併合解析

すべての青少年被験者の体重、身長、及び BMI のベースライン、実測値の平均変化量、調整した Z スコア及びパーセンタイル値の要約を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Section 2.7.4.7.7.4 に示す。

レブリキズマブ曝露下の青少年被験者の調整した平均体重、身長、及び BMI の Z スコア及びパーセンタイル値のプロットを図 2.7.4.5-2 に示す。

体重、身長、及び BMI

プラセボ群と Q2W 群の間に、成長パラメータの意味のある差は認められなかった。青少年被験者のベースラインから 16 週時までの体重、身長、及び BMI の平均値は、プラセボ群及び Q2W 群のいずれでも同様に増加した（表 2.7.4.5-9）。

全レブリキズマブ群の Z スコアの平均変化量は、いずれのパラメータでも 0 付近（±0.1 の変化）であった。Z スコアの平均変化量 0 は、投与群の Z スコアが平均値であると解釈され、ベースラインの平均成長速度と一貫した速度を維持して成長していることを示す。成長パラメータのパーセンタイル値の平均値は、ベースラインから 52 週時まで同じ年齢及び性別でのデータと同様に維持された。いずれの成長パラメータのパーセンタイル値の平均変化量も、52 週時まで同様であり、全レブリキズマブ群のパーセンタイル値はベースラインのパーセンタイル値と同程度であった（±1.8 の変化）（表 2.7.4.5-10）。

52 週時後は被験者数が少ないため、結果の解釈は困難であった。

レブリキズマブ投与は、身体的成長（体重、身長、及び BMI）に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。（表 2.7.4.5-10）。

表 2.7.4.5-9　16 週時での青少年被験者の体重、身長、及び BMI のベースラインからの変化量（AD ALL PC Weeks 0-16）

	PBO N = 48	**LEB 250mg Q2W N = 99**
Week 16 Change from Baseline		
Weight (kg), mean (SD)	0.998 (2.6494)	1.215 (4.0338)
Height (cm), mean (SD)	0.556 (0.9157)	0.709 (2.1898)
BMI (kg/m^2), mean (SD)	0.196 (1.0037)	0.264 (1.4956)

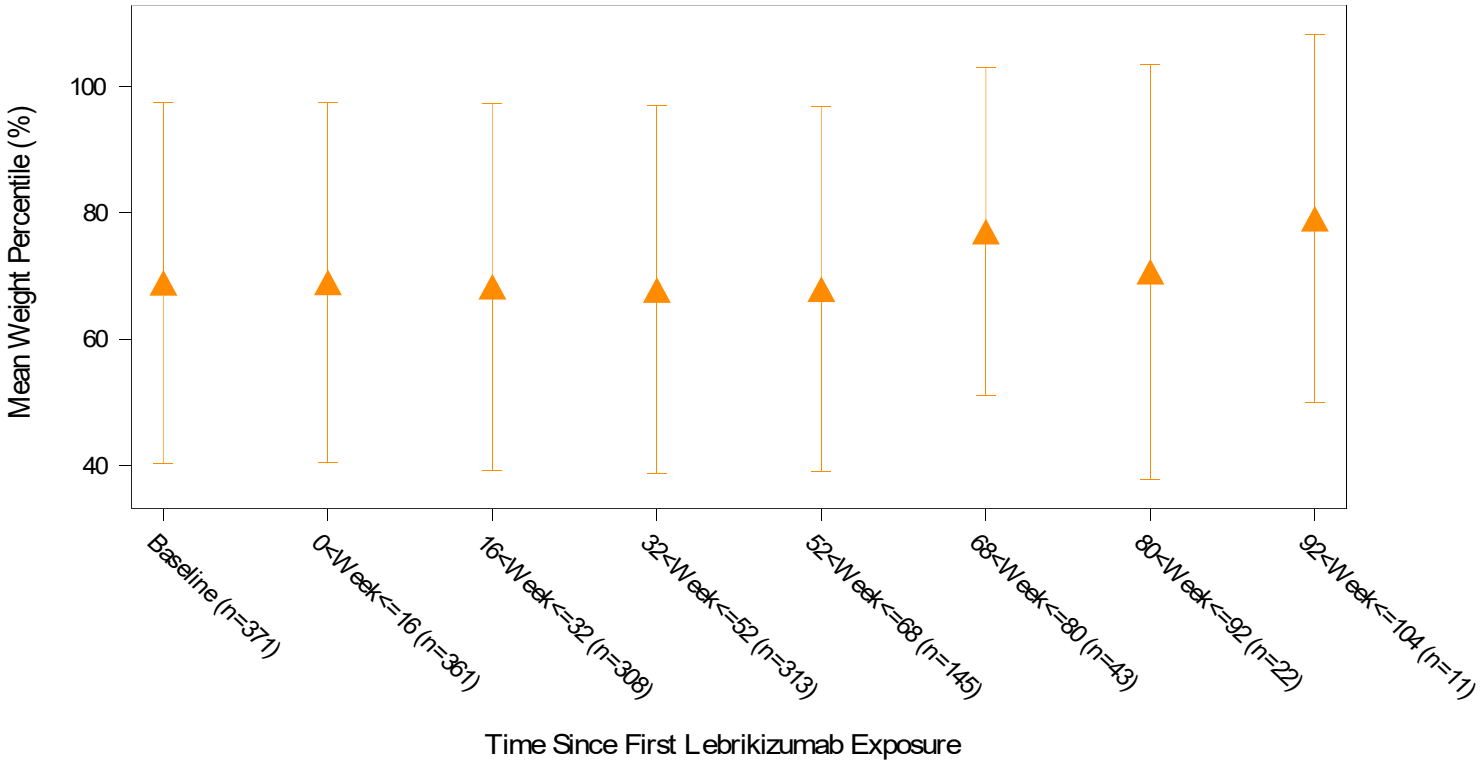
Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BMI = body mass index; LEB = lebrikizumab; N = number of patients in the analysis population; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.

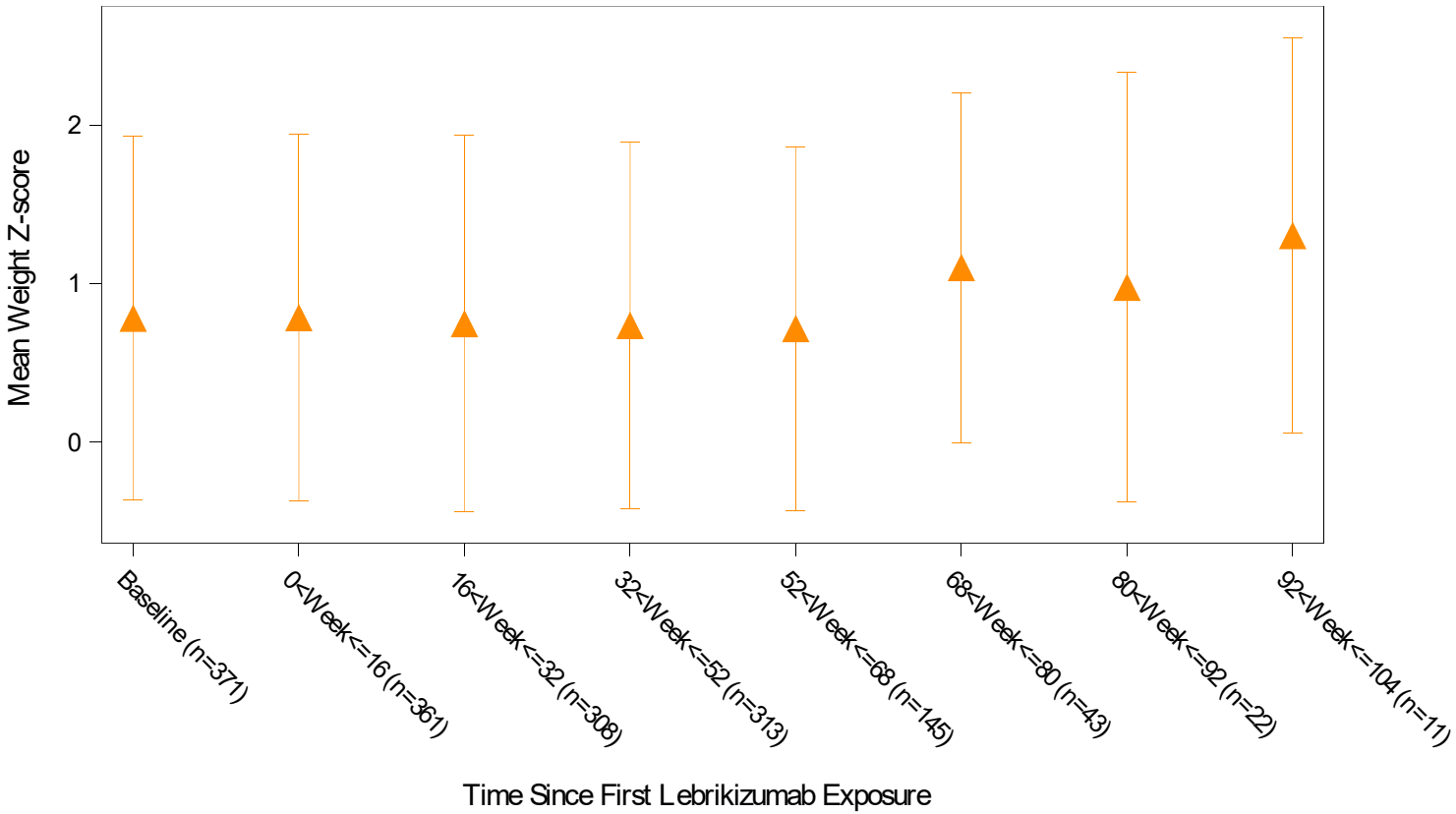
表 2.7.4.5-10　青少年被験者の体重、身長、及び BMI の調整した Z スコア及びパーセンタイル値のベースラインからの変化量（AD ALL LEB）

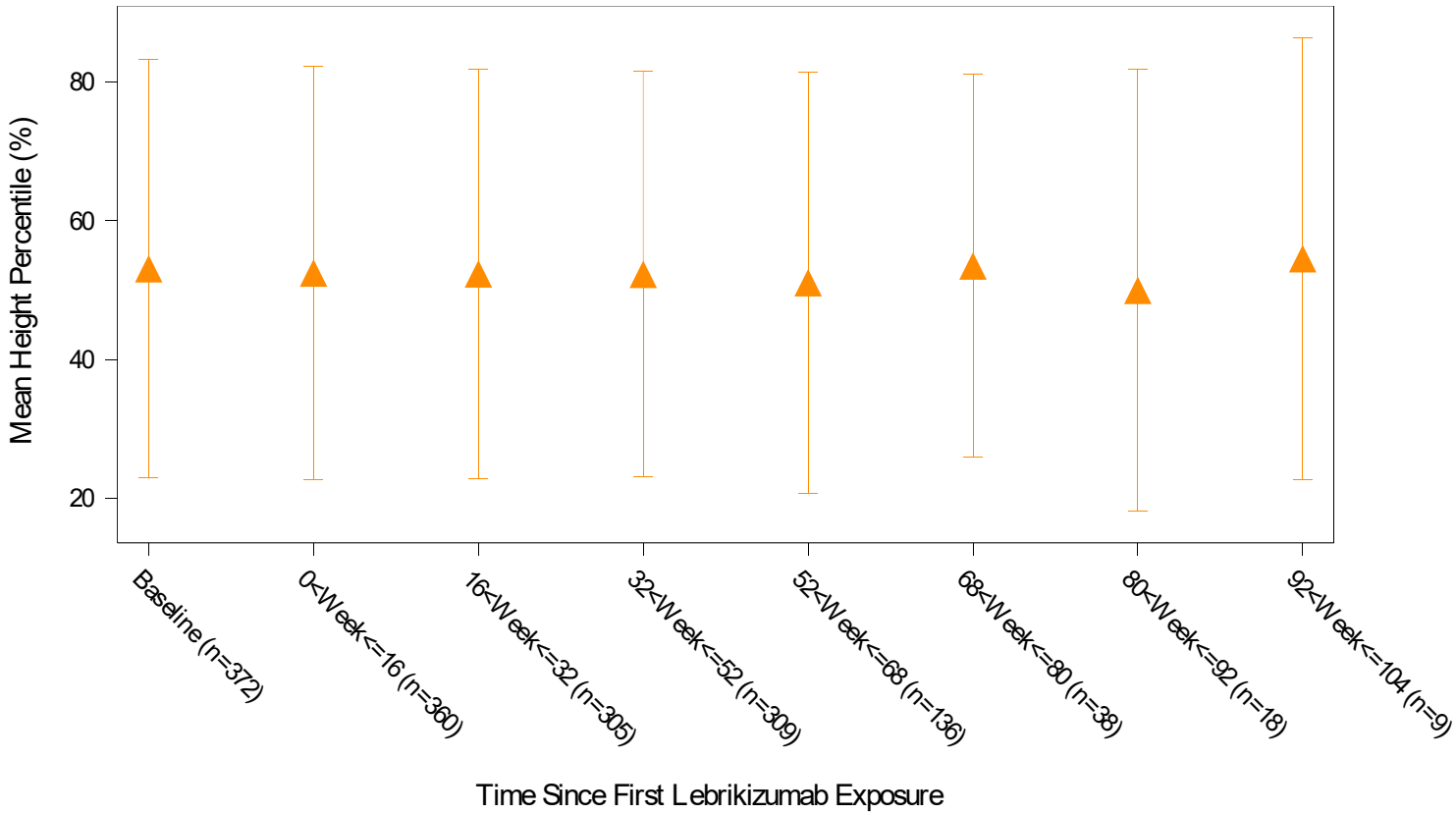
	Any LEB N = 372					
	Weight					
	Observed Weight			**Mean Change from Baseline**		
	Weight (kg)	**Weight Z-Score**	**Weight Percentile**	**Weight (kg)**	**Weight Z-Score**	**Weight Percentile**
Timepoint in Weeks						
Baseline (n = 371)	66.62	0.782	68.927	N/A	N/A	N/A
0-16 (n = 361)	68.08	0.785	68.999	1.584	0.012	0.235
16-32 (n = 308)	68.40	0.748	68.315	2.714	0.003	0.157
32-52 (n = 313)	69.55	0.736	67.791	3.673	-0.014	-0.647
52-68 (n = 145)	69.96	0.716	67.916	4.676	-0.011	0.005
68-80 (n = 43)	76.07	1.101	77.030	6.665	0.040	0.038
80-92 (n = 22)	76.16	0.977	70.688	6.250	0.014	-1.800
92-104 (n = 11)	78.62	1.303	79.069	7.155	-0.009	-2.498
	Height					
	Observed Height			**Mean Change from Baseline**		
	Height (cm)	**Height Z-Score**	**Height Percentile**	**Height (cm)**	**Height Z-Score**	**Height Percentile**
Timepoint in Weeks						
Baseline (n = 372)	164.45	0.124	53.068	N/A	N/A	N/A
0-16 (n = 360)	165.33	0.099	52.452	0.789	-0.025	-0.759
16-32 (n = 305)	166.11	0.099	52.326	1.677	-0.019	-0.590
32-52 (n = 309)	167.00	0.092	52.262	2.561	-0.003	-0.215
52-68 (n = 136)	167.07	0.054	51.053	3.146	-0.049	-1.359
68-80 (n = 38)	165.81	0.121	53.466	3.346	0.021	-0.872
80-92 (n = 18)	165.82	0.057	49.957	3.932	-0.032	-2.881
92-104 (n = 9)	166.37	0.259	54.517	3.868	-0.098	-5.828
	BMI					
	Observed BMI			**Mean Change from Baseline**		
	BMI (kg/m^2)	**BMI Z-Score**	**BMI Percentile**	**BMI (kg/m^2)**	**BMI Z-Score**	**BMI Percentile**
Timepoint in Weeks						
Baseline (n = 371)	24.444	0.777	70.202	N/A	N/A	N/A
0-16 (n = 360)	24.765	0.780	70.202	0.374	0.009	0.146
16-32 (n = 305)	24.572	0.711	68.623	0.541	-0.013	-0.410
32-52 (n = 309)	24.791	0.692	67.499	0.646	-0.050	-1.752
52-68 (n = 136)	24.830	0.696	68.429	0.814	-0.037	-0.735
68-80 (n = 38)	27.527	1.154	79.881	1.503	0.031	0.878
80-92 (n = 18)	27.222	0.907	70.067	1.356	-0.082	-3.847

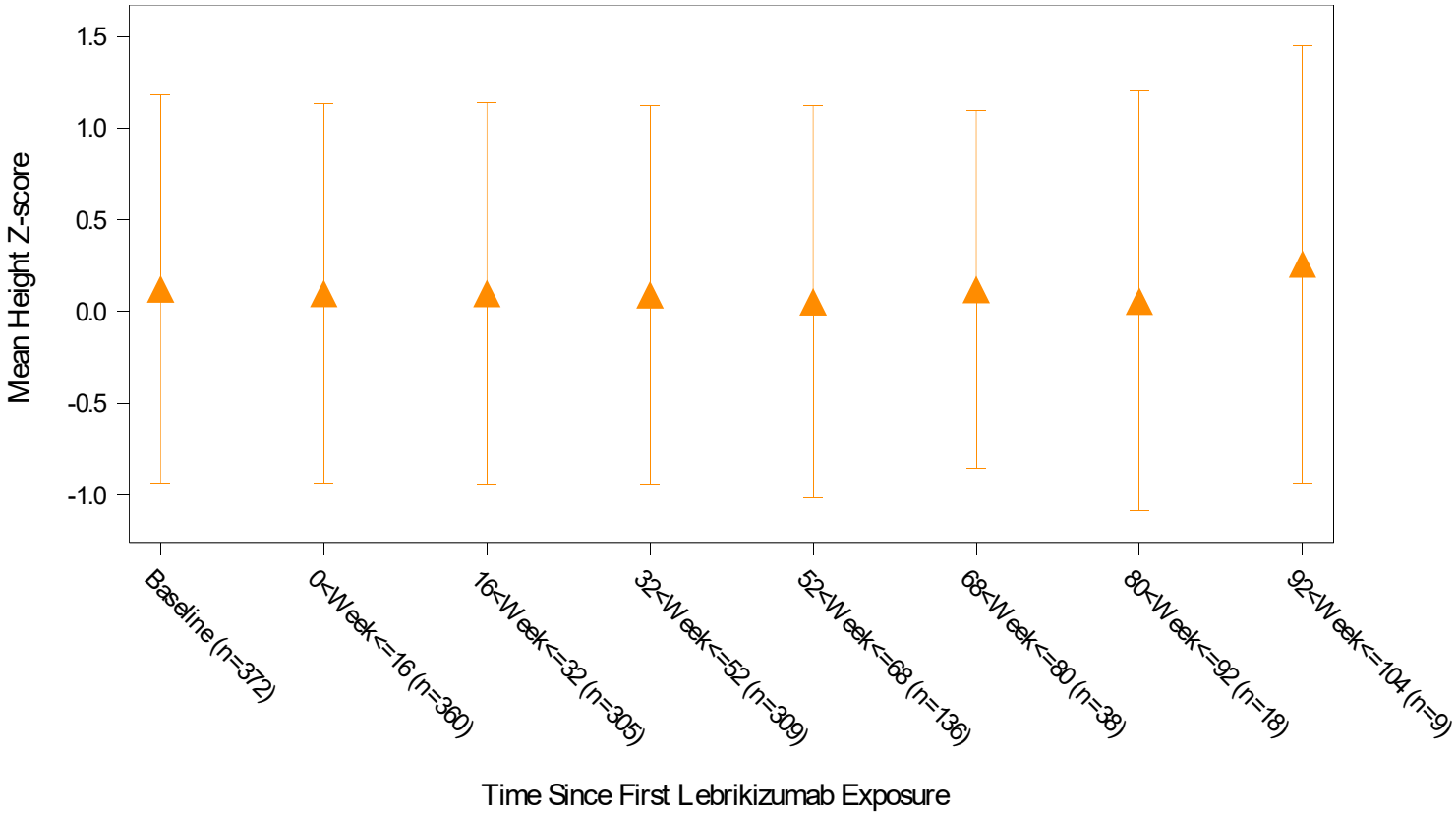
92-104 (n = 9)	26.889	1.097	76.448	1.787	0.023	-0.901

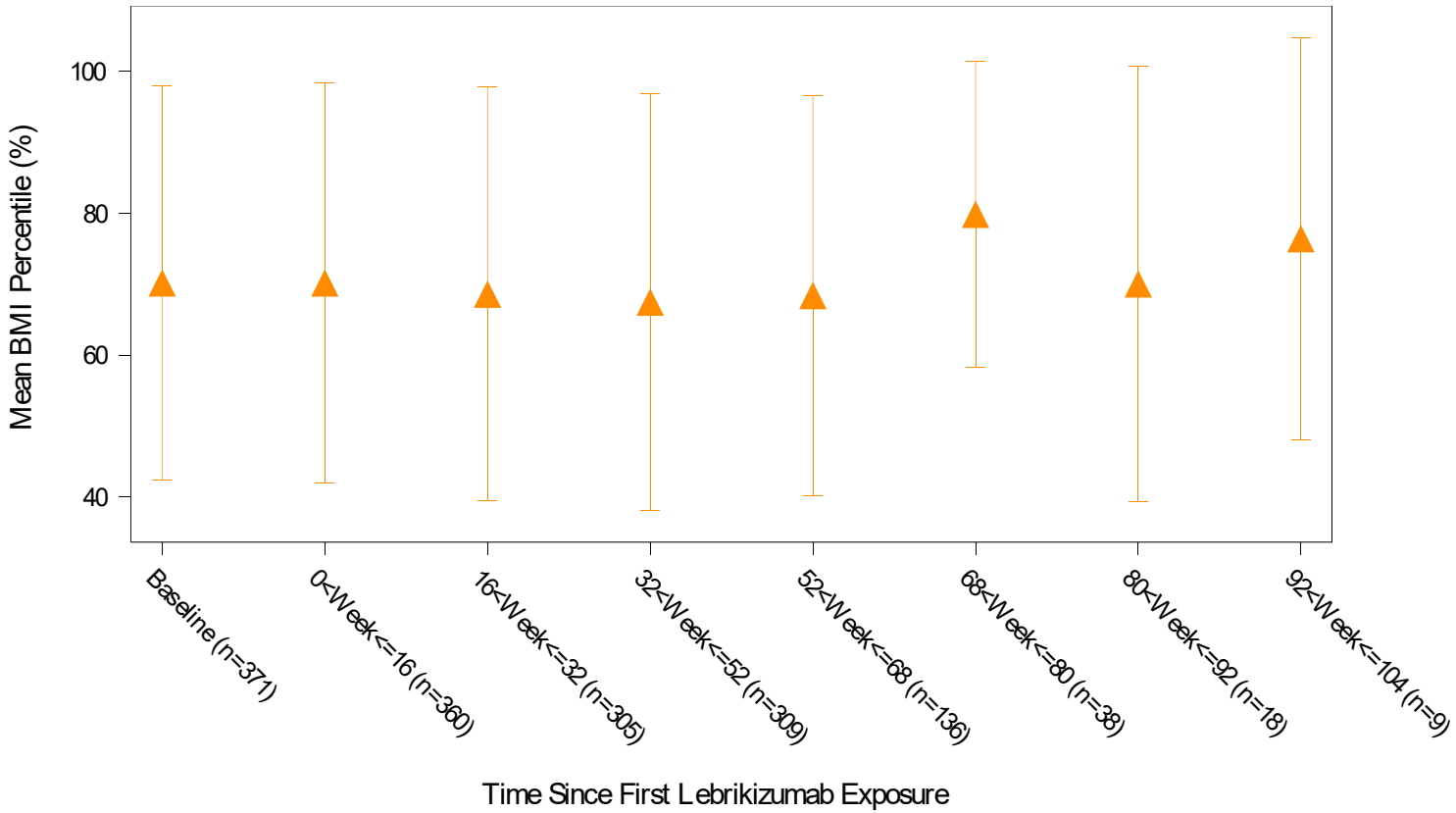
Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BMI = body mass index; LEB = lebrikizumab; N/A = not applicable; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category

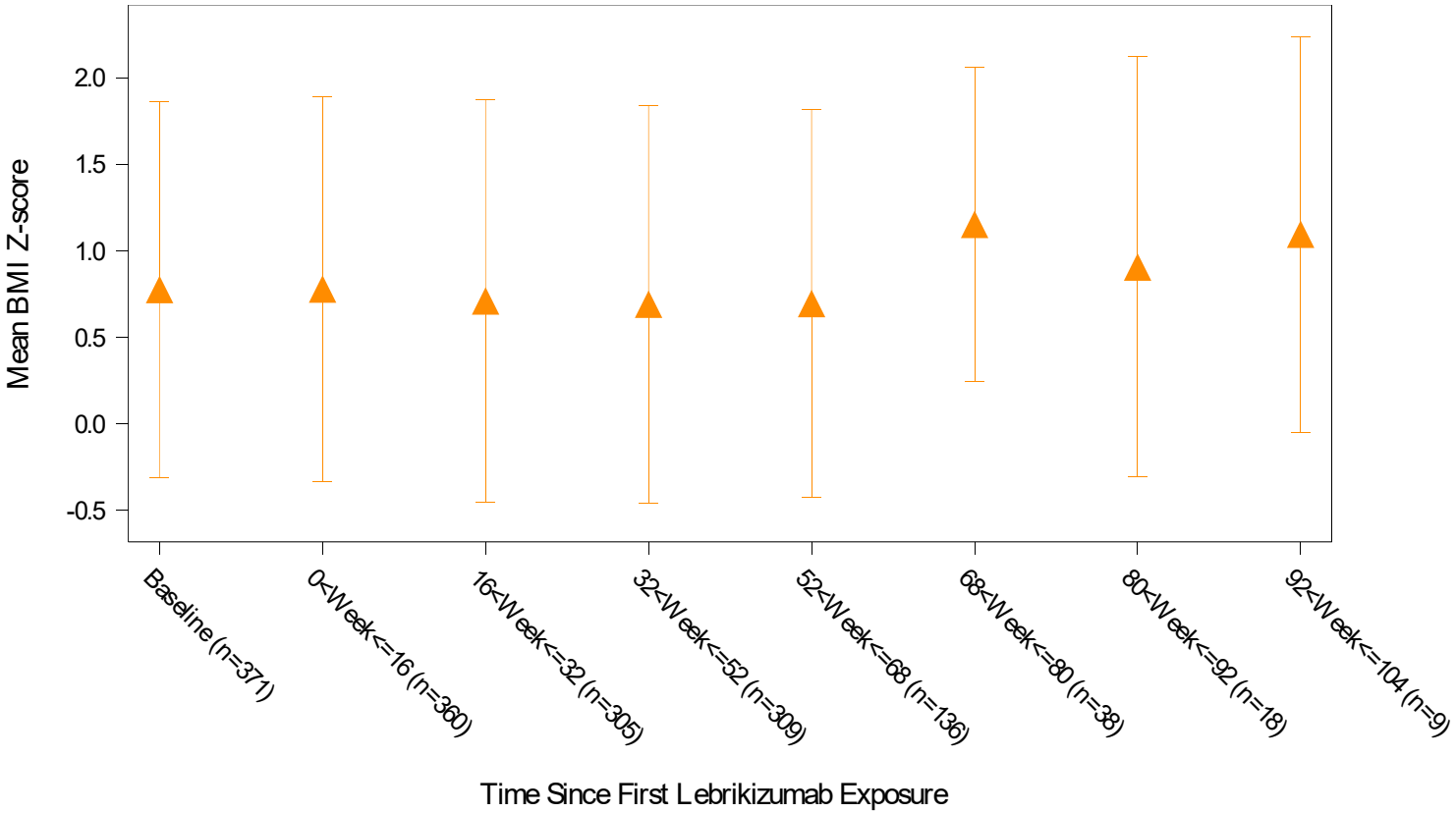

Mean Weight Percentile (%)
100
80
60
40
Baseline (n=371)
0<Week<=16 (n=361)
16<Week<=32 (n=308)
32<Week<=52 (n=313)
52<Week<=68 (n=145)
68<Week<=80 (n=43)
80<Week<=92 (n=22)
92<Week<=104 (n=11)
Time Since First Lebrikizumab Exposure


Mean Weight Z-score
2
1
0
Baseline (n=371)
0<Week<=16 (n=361)
16<Week<=32 (n=308)
32<Week<=52 (n=313)
52<Week<=68 (n=145)
68<Week<=80 (n=43)
80<Week<=92 (n=22)
92<Week<=104 (n=11)
Time Since First Lebrikizumab Exposure


Mean Height Percentile (%)
80
60
40
20
Baseline (n=372)
0<Week<=16 (n=360)
16<Week<=32 (n=305)
32<Week<=52 (n=309)
52<Week<=68 (n=136)
68<Week<=80 (n=38)
80<Week<=92 (n=18)
92<Week<=104 (n=9)
Time Since First Lebrikizumab Exposure


Mean Height Z-score
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
Baseline (n=372)
0<Week<=16 (n=360)
16<Week<=32 (n=305)
32<Week<=52 (n=309)
52<Week<=68 (n=136)
68<Week<=80 (n=38)
80<Week<=92 (n=18)
92<Week<=104 (n=9)
Time Since First Lebrikizumab Exposure


Mean BMI Percentile (%)
100
80
60
40
Baseline (n=371)
0<Week<=16 (n=360)
16<Week<=32 (n=305)
32<Week<=52 (n=309)
52<Week<=68 (n=136)
68<Week<=80 (n=38)
80<Week<=92 (n=18)
92<Week<=104 (n=9)
Time Since First Lebrikizumab Exposure



Abbreviations: BMI = body mass index; n = number of patients with baseline and at least one postbaseline value.
Note: The limit is based on mean +/- standard deviation by visit.
Baseline refers to the value before patients started on lebrikizumab.

図 2.7.4.5-2　　青少年被験者の体重、身長、及び BMI のパーセンタイル値及び Z スコアの推移（AD ALL LEB）

2.7.4.5.1.1.4.3 青少年被験者の成長の結論

海外併合解析では、成長パラメータに、プラセボ群とレブリキズマブ群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。52 週時後は被験者数が少ないため、結果の解釈は困難であったが、KGAL 試験及び海外併合解析共に、レブリキズマブ投与は、身体的成長（体重、身長、及び BMI）に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.4.5.1.2 その他の内因性要因

日本人を対象とした KGAL 試験では、年齢以外の内因性要因の検討を実施しなかった。

海外併合解析では、性別、体重、人種、及び民族による臨床的に重要な差異は認められなかった。ほとんどの TEAE では、オッズ比算出に十分な被験者数が得られなかった。いくつかの事象の発現割合に差が見られたが、内因性要因の影響評価の観点から臨床的に意味があるとはみなされなかった（CSS Appendix［第 5.3.5.3.3 項］Table APP.2.7.4.7.124）。

KGAL 試験と海外併合解析を比較した結果、日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。詳細は第 2.7.4.2 項、第 2.7.4.3 項、第 2.7.4.4 項、及び第 2.7.4.5 項に示した各項目の結論に記載する。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因では、海外併合解析の地域（欧州、北米［米国及びカナダ］、アジア［韓国、シンガポール、及び台湾］、及びその他の地域）別の評価を行った。

AD ALL PC Weeks 0-16 を用いて、1%以上の被験者に発現した比較的よく見られる TEAE に対する外因性要因の影響を評価した。本評価の目的は、地域別のレブリキズマブの有害事象プロファイルの一貫性を確認することであった。

いずれの地理的地域でも比較的よく見られる TEAE に臨床的に意味のある差は認められなかった。ほとんどの部分集団では、被験者数が少なかったため、結論を得ることができなかった。いくつかの事象の発現割合に差が認められたが、外因性要因の影響評価の観点から臨床的に意味があるとはみなされなかった。地域別の TEAE を CSS Appendix（第 5.3.5.3.3 項）Table APP.2.7.4.7.125 に一覧として示す。

日本人を対象とした KGAL 試験では、外因性要因の検討を実施しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

レブリキズマブが他の薬剤の PK に及ぼす影響を評価する正式な試験は実施しなかった。mAb であるレブリキズマブが他の薬剤の PK に直接影響を及ぼすことは想定されないこと、中等症から重症の AD 患者集団では IL-4α 受容体遮断（IL-13 活性遮断）が 4 週間投与後の CYP3A、CYP2C19、CYP2C9、CPY1A2、又は CYP2D6 活性の変動に影響しないこと（Davis et al. 2018）に基づき、抗 IL-13 mAb であるレブリキズマブが薬物 - 疾患相互作用により他の薬剤の PK に何らかの影響を及ぼす可能性は低い。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠

本臨床開発プログラムでは、妊娠中の女性を除外し、妊娠する可能性のある女性ではレブリキズマブ曝露前 24 時間以内に妊娠検査の実施を必須として、試験期間中の性交禁止又は 2 つ以上の有効な避妊法の使用を義務付けた。試験参加中に妊娠した場合は、治験薬投与及び試験を中止することとした。男性被験者では、避妊を義務付けなかった。被験者及び被験者のパートナーが妊娠した場合は、妊娠期間完了まで追跡する計画とし、転帰を以下に記載した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの累積データより、レブリキズマブ曝露を受けた妊娠症例が 27 例確認された。そのうち 10 例は AD を対象とした臨床開発プログラム、17 例は喘息患者を対象とした臨床試験中に認められた。レブリキズマブの全臨床開発プログラムでの対象疾患別の被験者数及び妊娠症例数を表 2.7.4.5-11 に示す。

KGAL 試験では、データカットオフまでの期間に、被験者本人の妊娠は確認されなかったが男性被験者のパートナーの妊娠が 1 例確認された。

表 2.7.4.5-11　レブリキズマブの臨床開発プログラムでの対象疾患別の累積被験者及び妊娠症例への曝露数

Indication	Number of Subjects[a]	Number of Pregnancy Exposures
Asthma	809	17
Atopic dermatitis	612	10
Total	**1421**	**27**

[a] Includes female subjects/patients of reproductive potential (in other words, females between the ages of 15 to 44 years of age as defined by The Centers for Disease Control and Prevention [CDC]) who have received placebo, lebrikizumab, and comparator(s) in all lebrikizumab clinical development program.

合計 21 例の女性被験者がレブリキズマブ投与試験参加期間中に妊娠し、男性被験者のパートナー6 例が、男性被験者のレブリキズマブ投与試験参加期間中に妊娠した。

これら 27 例の妊娠のうち 21 例で妊娠の転帰が報告され、6 例では妊娠継続中又は追跡不能であった。8 例（29.6%）では、生児又は胎児の転帰が報告された。レブリキズマブの全臨床開発プログラムにわたる対象疾患別の分娩の種類及び生児又は胎児の転帰を表 2.7.4.5-12 及び表 2.7.4.5-13 にそれぞれ示す。

表 2.7.4.5-12　レブリキズマブ臨床試験での対象疾患別の分娩の種類

Neonate Birth Type	Asthma Clinical Trials	Atopic Dermatitis Clinical Trials	All Lebrikizumab Clinical Trials
Elective termination	2	4	6
Full-term	5	3	8
In-utero[a]	3	3	6
Spontaneous abortion	7	0	7
Total	**17**	**10**	**27**

[a] Some cases reported as in-utero have been lost to follow up.
Note: Elective termination = a pregnancy that was electively terminated; Full-term = an infant born between 37 and 42 weeks of gestation; In-utero = in the uterus, unborn; Spontaneous abortion = failure of embryonic development and expulsion of all or any part of the product of conception before 20 weeks gestation or expulsion of a fetus weighing less than 500 grams.

表 2.7.4.5-13 レブリキズマブ臨床試験での対象疾患別の生児又は胎児の転帰

Neonate Fetal Outcome	Asthma Clinical Trials	Atopic Dermatitis Clinical Trials	All Lebrikizumab Clinical Trials
Normal	3	3	6
Perinatal complication	2	0	2
Total	**5**	**3**	**8**

Note: Perinatal complication = an infant adverse event within the first 28 days of life.

20 例（74.1%）の妊娠例では三半期別の曝露が報告された。27 例中 18 例では、第 1 三半期に曝露を受けていた。全妊娠期間中曝露が報告された 2 例では、満期分娩となり、生児又は胎児の転帰は正常であった。

レブリキズマブの臨床開発プログラムで出産まで追跡した 8 例では、生児に先天性異常は報告されなかった。2 例の生児又は胎児に周産期合併症が報告された。詳細を表 2.7.4.5-14 に示す。

表 2.7.4.5-14 妊娠中にレブリキズマブ曝露を受けた生児又は胎児に報告された周産期合併症

System Organ Class and Preferred Term	Total Number of Events
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	
Fetal growth restriction	1
Jaundice neonatal	1
Total	**2**

レブリキズマブ曝露を受けた母体で報告された有害事象の要約を表 2.7.4.5-15 に示す。本表では、妊娠期間中に同一の TEAE が複数回発現することを前提として、事象を集計した。

表 2.7.4.5-15 レブリキズマブ曝露を受けた母体で報告された有害事象

System Organ Class and Preferred Term	Total Number of Events
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	
Cervical incompetence	1
Ectopic pregnancy	1
Imminent abortion	1
Gestational hypertension	1
Reproductive system and breast disorders	
Ovarian cyst	1
Pelvic pain	1
Gastrointestinal disorders	

System Organ Class and Preferred Term	Total Number of Events
Abdominal pain lower	1
Infections and infestations	
Staphylococcal skin infection	1
Injury, poisoning and procedural complications	
Procedural complication	1
Total	**9**

生殖発生毒性データ

レブリキズマブを投与した性的に成熟した又は妊娠したサルでは、生殖発生毒性に関連する重要な影響は認められなかった。性的に成熟した雌（月経周期、生殖ホルモン）又は雄（精液・精子分析）で評価した生殖器官又は生殖能パラメータに、レブリキズマブ投与の影響は認められなかった。妊娠したサルに対し、レブリキズマブを器官形成期に投与した胚・胎児発生試験及びレブリキズマブを器官形成期から出産まで投与した出生前及び出生後の発生毒性試験で、胚・胎児毒性又は児の成長、発達もしくは免疫系機能への悪影響は特定されなかった。

作用機序、非臨床データ、及び臨床データから、妊娠女性でレブリキズマブの安全性プロファイルが異なるという懸念はないが、ヒトでの妊娠期間のレブリキズマブの安全性を確立するにはデータが不十分であった。

授乳

ヒトの母乳中へのレブリキズマブの移行、授乳中の乳児への影響、及び母乳産生への影響に関するデータはいずれも得られていない。ヒト IgG4 は母乳中に分泌されることが知られているため、レブリキズマブは授乳中の乳児に移行する可能性がある。

日本人を対象とした KGAL 試験では、授乳中の女性へのレブリキズマブ曝露はデータカットオフまでの期間に報告されなかった。

海外併合解析での 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの累積データでは、授乳中の女性へのレブリキズマブ曝露の報告はなかった。ヒトでの授乳中のレブリキズマブ曝露の影響を、現時点で得られているデータから結論付けるには限界がある。添付文書案の記載では、授乳中の女性には、母体への潜在的ベネフィットが乳児への潜在的リスクを上回ると判断された場合にのみレブリキズマブを投与することとしている。

2.7.4.5.5 過量投与

臨床試験での 10 mg/kg までの単回静脈内投与及び 500 mg までの反復皮下投与の結果、用量制限毒性は認められなかった。本用量を超える投与のデータは得られておらず、レブリキズマブの過量投与への対策も解明していない。

日本人を対象とした KGAL 試験では、過量投与は報告されなかった。

海外併合解析の AD All LEB では、レブリキズマブを投与した被験者 7 例で TEAE として 8 件の過量投与（PT）が報告された。これらの事象はすべて軽度又は中等度であった。ほとんどは、実施医療機関が 2 週時以降も負荷投与量である 500 mg の投与を継続したことによる意図しない投薬過誤であった。いずれの事象の転帰も回復又は消失と判断された。過量投与時に、過量投与

に関連する TEAE は報告されなかった。過量投与により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

投与デバイスが単回投与のみに対応しており、レブリキズマブを過量投与するには追加投与が必要になることから、重要なリスクとして偶発的な過量投与の危惧を挙げる必要はないと考えた。臨床試験から得られた忍容性及び非臨床試験から得られた安全域に基づき、レブリキズマブの過量投与による毒性の可能性は低い。

2.7.4.5.6　薬物乱用

レブリキズマブはその分子構造から血液 - 脳関門を透過せず、作用機序からも乱用のリスクは想定されない。したがって、動物又は薬物乱用患者を対象とした薬物依存性試験はいずれも実施しなかった。現時点までに得られた臨床試験の結果からは、レブリキズマブ投与に関連する身体的又は精神的な依存性は認められていない。

AD を対象とした臨床開発プログラムでは、薬物乱用の可能性のある症例を特定するために、SMQ「薬物乱用、依存および離脱」に含まれるすべての PT をレビューした。

日本人を対象とした KGAL 試験では、薬物乱用は報告されなかった。

海外併合解析では、第 2.7.4.5.5 項で説明した過量投与（PT）以外に、本 SMQ に該当する TEAE が 5 件追加報告された（気分動揺 2 件、傾眠 2 件、及び落ち着きのなさ 1 件）。いずれの TEAE も投与の変更なく消失した。リスクとして、レブリキズマブの違法的な乱用のおそれはないと考えた。

以上、AD を対象とした臨床開発プログラムで得られたデータからは、薬物乱用又は依存のリスクは特定されなかった。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

AD を対象とした臨床開発プログラムでは、離脱症状又は反跳現象に関連する可能性のある症例を特定するために、SMQ「薬物乱用、依存および離脱」に含まれるすべての PT をレビューした。

日本人を対象とした KGAL 試験では、レブリキズマブ投与終了又は中止後に離脱症状又は反跳現象が報告された症例はいなかった。

AD 併合解析セットでは、レブリキズマブに関連する離脱症状又は反跳現象を示唆する TEAE は、本 SMQ には報告されていなかった。

KGAB 試験及び KGAC 試験は、16 週間のプラセボ対照導入期後に、レブリキズマブのレスポンダーを再無作為化し、レブリキズマブ 250 mg Q2W 又は Q4W、もしくはプラセボを投与した 52 週間の試験であった。16 週時から 52 週時にプラセボに再無作為化された被験者では、離脱症状又は反跳現象を示唆する症状は報告されなかった。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

レブリキズマブ投与に関連する自動車運転及び機械操作能力への影響はこれまで知られていない。KGAL 試験を含む現時点までの臨床試験からは、レブリキズマブが自動車運転もしくは機械

操作能力又は精神的機能低下に影響を与え得る眠気、傾眠状態、又は異常協調などの中枢神経系の副作用を引き起こす可能性を示す結果は得られていない。

2.7.4.5.9 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の安全性の要約

健康成人被験者を対象とした臨床試験 6 試験で構成される生物薬剤学及び臨床薬理プログラムからも、レブリキズマブの安全性を評価した。本試験及び結果の要約は、生物薬剤学試験の要約及び関連する分析法（第 2.7.1 項）並びに臨床薬理試験の概要（第 2.7.2 項）に示す。

個々の試験の結果は、第 2.7.6 項に示す。

- TEAE の発現割合は 34.2%であり、そのほとんどの重症度は軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象が 6 例（1.1%）で 8 件報告された。
- 死亡例は認められなかった。
- 注目すべき有害事象に該当する TEAE は、感染症が 11.1%、結膜炎が 0.2%、注射部位反応が 3.6%の被験者で報告された。

2.7.4.5.10 長期投与の安全性評価（KGAL 試験：68 週時）

KGAL 試験では 68 週時まで長期投与したときの安全性を評価した。以下に示すとおり 68 週時でも、52 週時と同様の安全性プロファイルが確認された。

結果の詳細は第 2.7.6.12.6 項に示す。

2.7.4.5.10.1 全般的な曝露状況

KGAL 試験でのレブリキズマブ曝露の要約を表 2.7.6.12.6-1 及び KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.16 に示す。

維持期では、Q2W/Q2W+TCS 群で 32 例、Q2W/Q4W+TCS 群で 33 例、及び Q4W/Q4W+TCS 群で 38 例がレブリキズマブを投与され、レブリキズマブの総曝露期間はそれぞれ 29.3 人年、30.6 人年、及び 37.3 人年であった。

KGAL 試験では、導入期及び維持期全体で計 276 例がレブリキズマブを投与され、レブリキズマブの総曝露期間は 325.6 人年であった。

2.7.4.5.10.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.5.10.2.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

KGAL 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.4.3 及び Table KGAL.4.4 に示す。

全体として、68 週時の維持期（維持主要集団）でも、52 週時と同様に、人口統計学的特性、既往歴、及びベースラインの疾患特性は投与群間で類似しており、おおむね均衡していた。

2.7.4.5.10.2.2 併用薬

68 週時の維持期に 1 つ以上併用薬を使用していた被験者の割合は、52 週時と同様に投与群間で均衡がとれていた（30 例［90.9%］～38 例［100%］）。KGAL 試験での併用薬の要約を KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.12 及び Table KGAL.8.13 に示す。

2.7.4.5.10.2.3 被験者の内訳

維持期

68 週間の投与期間を完了した被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：27 例（84.4%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：27 例（81.8%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：35 例（92.1%）

維持期（68 週時まで）に治験薬の投与を中止した被験者は 7 例（6.8%）であった。

最も多かった治験薬の投与中止理由は同意撤回であり、Q2W/Q2W+TCS 群で 2 例、Q2W/Q4W+TCS 群で 1 例、及び Q4W/Q4W+TCS 群で 2 例認められた。その他の投与中止理由は、治験実施計画書逸脱が Q2W/Q4W+TCS 群で 1 例及び治験薬割付過誤が Q4W/Q4W+TCS 群で 1 例認められた。

2.7.4.5.10.3 有害事象

2.7.4.5.10.3.1 有害事象の要約

維持期

維持期（68 週時）での TEAE、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-16 に示す。

TEAE の発現割合は、Q2W/Q2W+TCS 群で最も高く、Q2W/Q4W+TCS 群で最も低かった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象の発現割合は低かった。維持期には治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.5-16 有害事象の概要（維持期）（維持主要集団）（KGAL 試験 68 週時）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 38) n (%)	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 33) n (%)**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 32) n (%)**
All TEAEs	**31 (81.6)**	**25 (75.8)**	**29 (90.6)**
TEAEs by severity[a]			
Mild	21 (55.3)	20 (60.6)	18 (56.3)
Moderate	9 (23.7)	5 (15.2)	11 (34.4)
Severe	1 (2.6)	0	0
Deaths	0	0	0
SAEs	1 (2.6)	0	1 (3.1)
Treatment-related TEAEs[b]	8 (21.1)	9 (27.3)	9 (28.1)

AEs leading to discontinuation of study intervention	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; 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; Res = responder; SAE = serious adverse event; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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

[b] Relatedness as assessed by the investigator.

全投与期間（導入期+維持期）

全レブリキズマブ群での TEAE、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-17 に示す。

ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。

表 2.7.4.5-17 有害事象の概要（全投与期間［導入期+維持期］）
（全レブリキズマブ安全性集団）（KGAL 試験 68 週時）

	Any LEB N = 276 n (%)
Deaths	0
SAE	8 (2.9)
TEAE	253 (91.7)
Mild	165 (59.8)
Moderate	83 (30.1)
Severe	5 (1.8)
TEAE related to study treatment[a]	98 (35.5)
DC from study drug due to AE	4 (1.4)

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; LEB = lebrikizumab; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the analysis population; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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

2.7.4.5.10.3.2 比較的よく見られる有害事象

維持期

維持期（68 週時）にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた TEAE を表 2.7.4.5-18 に示す。

比較的よく見られる TEAE の発現割合には、52 週時と同様に、各投与群で同様の傾向が認められた。

Q4W/Q4W+TCS 群及び Q2W/Q4W+TCS 群と比較して Q2W/Q2W+TCS 群で発現割合が高かった TEAE は、発熱及び注射部位紅斑であった。Q4W/Q4W+TCS 群と比較して Q2W/Q2W+TCS 群及び Q2W/Q4W+TCS 群で発現割合が高かった TEAE は、ざ瘡及び頭痛であった。

全投与期間（導入期+維持期）

全レブリキズマブ群で 2%以上の被験者に認められた TEAE を表 2.7.4.5-19 に示す。発熱及びアレルギー性結膜炎は、全投与期間（導入期+維持期）を通して 20%以上の被験者に発現した。

68 週時までに 56 例（20.3%）が COVID-19 を発現し、52 週時と比較して 28 例増加したが、新たに発現した COVID-19 はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

全投与期間（導入期+維持期）に 2%以上の発現割合で認められた有害事象（発現時期別）を表 2.7.4.7-10 に示す。

表 2.7.4.5-18　いずれかの投与群で 2.0%以上の被験者に認められた TEAE（維持期）（維持主要集団）（KGAL 試験 68 週時）

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
有害事象発現例数（%）	Patients with >= 1 TEAE	31 (81.6)	25 (75.8)	29 (90.6)	85 (82.5)	8 (21.1)	9 (27.3)	9 (28.1)	26 (25.2)
発熱	Pyrexia	7 (18.4)	6 (18.2)	11 (34.4)	24 (23.3)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	7 (18.4)	7 (21.2)	4 (12.5)	18 (17.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	Headache	1 (2.6)	6 (18.2)	4 (12.5)	11 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	Acne	1 (2.6)	6 (18.2)	3 (9.4)	10 (9.7)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	5 (13.2)	1 (3.0)	4 (12.5)	10 (9.7)	2 (5.3)	1 (3.0)	3 (9.4)	6 (5.8)
齲歯	Dental caries	3 (7.9)	3 (9.1)	3 (9.4)	9 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経困難症 *b	Dysmenorrhoea *b	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	Herpes simplex	3 (7.9)	3 (9.1)	1 (3.1)	7 (6.8)	1 (2.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	2 (5.3)	2 (6.1)	3 (9.4)	7 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	Folliculitis	3 (7.9)	1 (3.0)	1 (3.1)	5 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	Injection site erythema	1 (2.6)	1 (3.0)	3 (9.4)	5 (4.9)	1 (2.6)	1 (3.0)	3 (9.4)	5 (4.9)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
背部痛	Back pain	1 (2.6)	1 (3.0)	2 (6.3)	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	1 (2.6)	2 (6.1)	1 (3.1)	4 (3.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
口腔ヘルペス	Oral herpes	3 (7.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	2 (5.3)	1 (3.0)	1 (3.1)	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	Tenosynovitis	1 (2.6)	2 (6.1)	1 (3.1)	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	Gingivitis	1 (2.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫反応	Immunisation reaction	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (6.3)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靱帯捻挫	Ligament sprain	1 (2.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	Myalgia	1 (2.6)	1 (3.0)	1 (3.1)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	Pain in extremity	1 (2.6)	1 (3.0)	1 (3.1)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	1 (2.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワクチン接種後症候群	Post vaccination syndrome	2 (5.3)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
バルトリン腺炎 *b	Bartholinitis *b	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	Arthralgia	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
気管支炎	Bronchitis	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霰粒腫	Chalazion	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の皮膚糸状菌症	Dermatophytosis of nail	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	Erythema	1 (2.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (2.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
せつ	Furuncle	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
過角化	Hyperkeratosis	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)
注射部位反応	Injection site reaction	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (1.9)
靭帯損傷	Ligament injury	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	Malaise	1 (2.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
稗粒腫	Milia	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抜歯	Tooth extraction	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
腹痛	Abdominal pain	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性ざ瘡	Acne pustular	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腹症	Acute abdomen	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	Anaphylactic reaction	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
不安	Anxiety	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈硬化症	Arteriosclerosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	Arthropod bite	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	Asthma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注意欠如・多動性障害	Attention deficit hyperactivity disorder	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自律神経失調	Autonomic nervous system imbalance	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腋窩痛	Axillary pain	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚腕症候群	Cervicobrachial syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
便秘	Constipation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	Contusion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	Dermal cyst	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	Dermatitis contact	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	Dizziness	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	Dry mouth	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	Dyspepsia	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	Eczema asteatotic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス性状湿疹	Eczema herpeticum	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	Eye pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	Fatigue	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腓骨骨折	Fibula fracture	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食物アレルギー	Food allergy	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前腕骨折	Forearm fracture	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	Haemorrhoids	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱中症	Heat illness	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	Herpes zoster	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高脂血症	Hyperlipidaemia	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	Hypertension	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridaemia	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陥入爪	Ingrowing nail	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節脱臼	Joint dislocation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭浮腫	Laryngeal oedema	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	Leukopenia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
肝機能検査値上昇	Liver function test increased	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	Migraine	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝染性軟属腫	Molluscum contagiosum	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	Muscle strain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	Muscular weakness	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経痛	Neuralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数異常	Neutrophil count abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
口腔線維腫	Oral fibroma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	Pain in jaw	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	Paronychia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
歯冠周囲炎	Pericoronitis	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	Periodontitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
毛巣病	Pilonidal disease	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
処置による疼痛	Procedural pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	Pulpitis dental	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	Rhinorrhoea	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚擦過傷	Skin abrasion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	Skin candida	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚裂傷	Skin laceration	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠障害	Sleep disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	Somnolence	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
刺創	Stab wound	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管拡張症	Telangiectasia	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱炎	Tendonitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	Thermal burn	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	Tinea infection	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
基本語	Preferred term	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)	LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W (N=38)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W (N=33)	LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W (N=32)	Total (N=103)
足部白癬	Tinea pedis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	Tinnitus	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の修復	Tooth restoration	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尺骨骨折	Ulna fracture	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	Vertigo positional	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前庭炎	Vestibulitis	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球障害	White blood cell disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
智歯抜歯	Wisdom teeth removal	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	Wound	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J ver25.1
因果関係の判定基準：「なし」、「あり」の２段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
事象のソート順は Total の PT 発現割合降順で示した。
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=23(LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W), N=21(LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W), N=20(LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W), N=64(Total). ：該当する事象なし。
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=15(LEB250Q4W_Res/LEB250Q4W), N=12(LEB250Q2W_Res/LEB250Q4W), N=12(LEB250Q2W_Res/LEB250Q2W), N=39(Total).

表 2.7.4.5-19　全レブリキズマブ群で 2.0%以上の被験者に認められた TEAE
（全投与期間［導入期+維持期］）（全レブリキズマブ安全性集団）（KGAL 試験 68 週時）

		因果関係を問わない	因果関係を否定できない
基本語	Preferred term	Any Lebrikizumab (N=276)	Any Lebrikizumab (N=276)
有害事象発現例数（%）	Patients with >= 1 TEAE	253 (91.7)	98 (35.5)
発熱	Pyrexia	75 (27.2)	4 (1.4)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	58 (21.0)	40 (14.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	56 (20.3)	1 (0.4)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	39 (14.1)	1 (0.4)
ざ瘡	Acne	29 (10.5)	4 (1.4)
毛包炎	Folliculitis	28 (10.1)	4 (1.4)
結膜炎	Conjunctivitis	27 (9.8)	14 (5.1)
背部痛	Back pain	22 (8.0)	0 (0.0)
齲歯	Dental caries	21 (7.6)	0 (0.0)
頭痛	Headache	21 (7.6)	1 (0.4)
月経困難症 *b	Dysmenorrhoea *b	6 (7.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	Herpes simplex	19 (6.9)	8 (2.9)
口腔ヘルペス	Oral herpes	15 (5.4)	4 (1.4)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	15 (5.4)	2 (0.7)
筋肉痛	Myalgia	12 (4.3)	0 (0.0)
四肢痛	Pain in extremity	10 (3.6)	0 (0.0)
ワクチン接種後症候群	Post vaccination syndrome	10 (3.6)	0 (0.0)
倦怠感	Malaise	9 (3.3)	0 (0.0)
ワクチン接種部位疼痛	Vaccination site pain	9 (3.3)	0 (0.0)

		因果関係を問わない	因果関係を否定できない
基本語	Preferred term	Any Lebrikizumab (N=276)	Any Lebrikizumab (N=276)
関節痛	Arthralgia	8 (2.9)	0 (0.0)
せつ	Furuncle	8 (2.9)	3 (1.1)
抜歯	Tooth extraction	8 (2.9)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	7 (2.5)	1 (0.4)
ドライアイ	Dry eye	7 (2.5)	1 (0.4)
眼そう痒症	Eye pruritus	7 (2.5)	1 (0.4)
帯状疱疹	Herpes zoster	7 (2.5)	1 (0.4)
注射部位紅斑	Injection site erythema	7 (2.5)	7 (2.5)
靱帯捻挫	Ligament sprain	7 (2.5)	0 (0.0)
稗粒腫	Milia	7 (2.5)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	7 (2.5)	1 (0.4)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	7 (2.5)	0 (0.0)
喘息	Asthma	6 (2.2)	0 (0.0)
免疫反応	Immunisation reaction	6 (2.2)	0 (0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	6 (2.2)	6 (2.2)
腱鞘炎	Tenosynovitis	6 (2.2)	0 (0.0)
蕁麻疹	Urticaria	6 (2.2)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J ver25.1
因果関係の判定基準：「なし」、「あり」の２段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
事象のソート順は Any Lebrikizumab の PT 発現割合降順で示した。
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=190. ：該当する事象なし。
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=86.

2.7.4.5.10.3.3 器官別有害事象の解析

維持期

維持期（68 週時）にいずれかの投与群で 5%以上の発現割合で認められた SOC ごとの TEAE（PT）は、表 2.7.6.12.6-18 に示す。

以下の SOC の発現割合は、Q2W/Q2W+TCS 群で、Q4W/Q4W+TCS 群及び Q2W/Q4W+TCS 群と比較して高かった。

- 一般・全身障害および投与部位の状態（主に発熱［PT］による）
  - Q2W/Q2W+TCS 群：40.6%、Q2W/Q4W+TCS 群：21.2%、Q4W/Q4W+TCS 群：23.7%
- 傷害、中毒および処置合併症
  - Q2W/Q2W+TCS 群：21.9%、Q2W/Q4W+TCS 群：15.2%、Q4W/Q4W+TCS 群：15.8%
- 筋骨格系および結合組織障害
  - Q2W/Q2W+TCS 群：21.9%、Q2W/Q4W+TCS 群：18.2%、Q4W/Q4W+TCS 群：13.2%
- 眼障害
  - Q2W/Q2W+TCS 群：18.8%、Q2W/Q4W+TCS 群：6.1%、Q4W/Q4W+TCS 群：13.2%

以下の SOC の発現割合は、Q4W/Q4W+TCS 群で最も高かった。

- 感染症および寄生虫症
  - Q2W/Q2W+TCS 群：40.6%、Q2W/Q4W+TCS 群：39.4%、Q4W/Q4W+TCS 群：47.4%
- 外科および内科処置
  - Q2W/Q2W+TCS 群：0%、Q2W/Q4W+TCS 群：3.0%、Q4W/Q4W+TCS 群：7.9%

全投与期間（導入期+維持期）

全投与期間（導入期+維持期）にレブリキズマブ投与群で認められた SOC ごとの TEAE（PT）は、KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.92 に示す。

全レブリキズマブ群では、以下の SOC の発現割合が高かった。

- 感染症および寄生虫症
- 一般・全身障害および投与部位の状態（主に発熱［PT］による）
- 眼障害（主にアレルギー性結膜炎［PT］による）
- 皮膚および皮下組織障害（主にざ瘡［PT］による）
- 筋骨格系および結合組織障害

2.7.4.5.10.3.4 最悪重症度で評価した有害事象

維持期

52 週時から 68 週時までに、新たに発現した高度の TEAE はなかった。

KGAL 試験での最悪重症度で評価した維持期（68 週時）の有害事象の要約を KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.76 に示す。

2.7.4.5.10.3.5 死亡

68 週時までに、死亡は認められなかった。

2.7.4.5.10.3.6 その他の重篤な有害事象

維持期

52 週時から 68 週時までに、新たな重篤な有害事象は認められなかった。

1 例に発現し 52 週時に軽快していた靭帯損傷（第 2.7.4.2.1.7.1 項）は、68 週時までに回復した。

全投与期間（導入期+維持期）

52 週時から 68 週時までに、新たな重篤な有害事象は認められなかった。

なお、安全性追跡調査期間中に以下の重篤な有害事象が認められた（KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.80）。

重篤な有害事象名	発現例数	治験薬との因果関係 [a]
背部痛	1 例	なし
アトピー性皮膚炎（増悪）	1 例	否定できない

a 治験担当医師による判断

重篤なアトピー性皮膚炎（増悪）を発現した 1 例の詳細は、第 2.7.4.5.10.6.6 項に示す。

2.7.4.5.10.3.7 その他の重要な有害事象：治験薬の投与中止に至った有害事象

52 週時から 68 週時までに、新たな治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.10.4 臨床検査値の評価

箱ひげ図

すべての臨床検査パラメータのベースライン値、最大値、最小値及び最終測定値、並びにこれらの値のベースラインからの平均変化量の箱ひげ図を以下に示す。

- KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Figure KGAL.8.8、Figure KGAL.8.11

2.7.4.5.10.4.1 生化学的検査

本項で結果を記載する生化学的検査パラメータの要約を表 2.7.4.5-20 に示す。

表 2.7.4.5-20　重炭酸塩、クレアチンキナーゼ、及び高比重リポタンパクのベースラインからの平均変化量及びカテゴリー変動（維持期）（維持主要集団）（KGAL 試験 68 週時）

Analyte	Treatment Category[a]	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W+ TCS (N = 38) n/NAR (%)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W+ TCS (N = 33) n/NAR (%)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W+ TCS (N = 32) n/NAR (%)	Mean Change from Baseline		
					LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W+ TCS (N = 38) n (%)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W+ TCS (N = 33) n (%)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W+ TCS (N = 32) n (%)
Bicarbonate	High	6/37 (16.2)	5/32 (15.6)	1/31 (3.2)	-0.95 mmol/L	0.09 mmol/L	-0.13 mmol/L
Creatine kinase	High	6/37 (16.2)	4/32 (12.5)	4/30 (13.3)	5.5 U/L	9.4 U/L	-1.6 U/L
High-density lipoprotein	High	4/35 (11.4)	0	1/29 (3.4)	-0.042 mmol/L	-0.015 mmol/L	0.008 mmol/L

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NAR = number of participants at risk for the specified abnormality with nonmissing data in each treatment group; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = Responder; TCS = topical corticosteroids.

[a] “High” refers to treatment-emergent abnormal high laboratory values (i.e., participant shifted from a normal or low maximum Baseline value to a high maximum postbaseline value). “Low” refers to treatment-emergent abnormal low laboratory values (i.e., participant shifted from normal or high minimum Baseline value to a low minimum postbaseline value).

2.7.4.5.10.4.1.1 重炭酸塩高値

維持期

治験薬投与後に重炭酸塩が高値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった（表 2.7.4.5-20）。

- Q2W/Q2W+TCS 群：1 例（3.2%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：5 例（15.6%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：6 例（16.2%）

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後に重炭酸塩が高値にシフトした被験者は 19 例（7.0%）であった。重炭酸塩のベースラインからの平均変化量（範囲）は-0.74（-6.0～+4.0）mmol/L であった（KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Figure KGAL.8.11）。

68 週時までに、新たな傾向は認められなかった。

2.7.4.5.10.4.1.2 クレアチンキナーゼ高値

維持期

治験薬投与後にクレアチンキナーゼが高値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった（表 2.7.4.5-20）。

- Q2W/Q2W+TCS 群：4 例（13.3%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：4 例（12.5%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：6 例（16.2%）

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後にクレアチンキナーゼが高値にシフトした被験者は 45 例（16.8%）であった。クレアチンキナーゼのベースラインからの平均変化量（範囲）は 12.2（-784～+1632）U/L であった（KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Figure KGAL.8.11）。

68 週時までに、新たな傾向は認められなかった。

2.7.4.5.10.4.1.3 高比重リポタンパク高値

維持期

治験薬投与後に高比重リポタンパクが高値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった（表 2.7.4.5-20）。

- Q2W/Q2W+TCS 群：1 例（3.4%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：0 例
- Q4W/Q4W+TCS 群：4 例（11.4%）

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後に高比重リポタンパクが高値にシフトした被験者は 23 例（8.6%）であった。高比重リポタンパクのベースラインからの平均変化量（範囲）は 0.004（-0.98～+0.80）mmol/L であった（KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Figure KGAL.8.11）。

68 週時までに、新たな傾向は認められなかった。

2.7.4.5.10.4.2 血液学的検査

2.7.4.5.10.4.2.1 単球数低値

維持期

治験薬投与後に単球数が低値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった（KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Figure KGAL.8.8）。

- Q2W/Q2W+TCS 群：7 例（23.3%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：5 例（15.2%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：12 例（33.3%）

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後に単球数が低値にシフトした被験者は 59 例（22.3%）であった（KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Figure KGAL.8.11）。

68 週時までに、新たな傾向は認められなかった。

2.7.4.5.10.4.2.2 好中球数低値

維持期

治験薬投与後に好中球数が低値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった（KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Figure KGAL.8.8）。

- Q2W/Q2W+TCS 群：3 例（10.0%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：4 例（12.5%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：9 例（28.1%）

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後に好中球数が低値にシフトした被験者は 51 例（19.5%）であった（KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Figure KGAL.8.11）。

68 週時までに、新たな傾向は認められなかった。

2.7.4.5.10.4.2.3 白血球数低値

維持期

治験薬投与後に白血球数が低値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった（KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Figure KGAL.8.8）。

- Q2W/Q2W+TCS 群：2 例（6.9%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：7 例（22.6%）

- Q4W/Q4W+TCS 群：5 例（15.2%）

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後に白血球数が低値にシフトした被験者は 43 例（16.9%）であった（KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Figure KGAL.8.11）。

68 週時までに、新たな傾向は認められなかった。

2.7.4.5.10.5 バイタルサイン及び身体的所見

維持期（68 週時）及び全投与期間（導入期+維持期）で治験薬投与後に認められたバイタルサイン及び身体的所見の低値又は高値の要約表を KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Figure KGAL.8.10、及び Figure KGAL.8.13 に示す。

2.7.4.5.10.5.1 血圧：収縮期血圧、拡張期血圧及び高血圧関連の TEAE

維持期

収縮期血圧

治験薬投与後に収縮期血圧が高値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：4 例（12.5%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：2 例（6.3%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：3 例（8.6%）

治験薬投与後に収縮期血圧が低値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：3 例（9.7%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：1 例（3.1%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：1 例（2.8%）

収縮期血圧のベースラインからの平均変化量（範囲）は Q2W/Q2W+TCS 群で-2.8（-27～+17）mmHg、Q2W/Q4W+TCS 群で+2.5（-13～+20）mmHg、Q4W/Q4W+TCS 群で-1.5（-19～+14）mmHg であった。

拡張期血圧

治験薬投与後に拡張期血圧が高値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：2 例（6.5%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：4 例（13.3%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：6 例（17.1%）

治験薬投与後に拡張期血圧が低値にシフトした被験者の例数及び割合は以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：1 例（3.2%）
- Q2W/Q4W+TCS 群：2 例（6.5%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：2 例（5.3%）

拡張期血圧のベースラインからの平均変化量（範囲）は Q2W/Q2W+TCS 群で-1.8（-27～+18）mmHg、Q2W/Q4W+TCS 群で+3.2（-10～+19）mmHg、Q4W/Q4W+TCS 群で+0.6（-11～+15）mmHg であった。

血圧関連の TEAE

52 週時から 68 週時までに、新たな高血圧の TEAE は認められなかった。

全投与期間（導入期+維持期）

収縮期血圧

治験薬投与後に収縮期血圧が高値にシフトした被験者は 12 例（5.0%）であった。治験薬投与後に収縮期血圧が低値にシフトした被験者は 5 例（1.8%）であった。

収縮期血圧のベースラインからの平均変化量（範囲）は-3.0（-73～+41）mmHg であった。

拡張期血圧

治験薬投与後に拡張期血圧が高値にシフトした被験者は 47 例（21.0%）であった。治験薬投与後に拡張期血圧が低値にシフトした被験者は 15 例（5.6%）であった。

拡張期血圧のベースラインからの平均変化量（範囲）は-0.3（-54～+32）mmHg であった。

血圧関連の TEAE

52 週時から 68 週時までに、新たな高血圧の TEAE は認められなかった。

血圧の結論

68 週時でも、血圧に対するレブリキズマブ投与の臨床的な影響は認められなかった。

2.7.4.5.10.5.2 脈拍数

維持期

治験薬投与後に脈拍数が高値にシフトした被験者の例数及び割合は、以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：0 例
- Q2W/Q4W+TCS 群：3 例（9.4%）
- Q4W/Q4W+TCS 群：3 例（7.9%）

治験薬投与後に脈拍数が低値にシフトした被験者は認められなかった。

脈拍数のベースラインからの平均変化量（範囲）は Q2W/Q2W+TCS 群で+1.4（-19～+16）拍/分、Q2W/Q4W+TCS 群で-1.2（-22～+14）拍/分、Q4W/Q4W+TCS 群で+0.7（-20～+26）拍/分であった。

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後に脈拍数が高値にシフトした被験者は 20 例（7.4%）であった。治験薬投与後に脈拍数が低値にシフトした被験者は認められなかった。

脈拍数のベースラインからの平均変化量（範囲）は+1.2（-27～+28）拍/分であった。

脈拍数の結論

68 週時でも、脈拍数に対するレブリキズマブ投与の臨床的な影響は認められなかった。

2.7.4.5.10.5.3 体重

維持期

治験薬投与後に体重が高値又は低値にシフトした被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。

体重のベースライン時から投与開始後の最後の測定値までの平均変化量は、以下のとおりであった。

- Q2W/Q2W+TCS 群：-0.43 kg（範囲：-8.4～+10.0 kg）
- Q2W/Q4W+TCS 群：+0.30 kg（範囲：-6.5～+7.9 kg）
- Q4W/Q4W+TCS 群：+0.75 kg（範囲：-4.8～+7.0 kg）

全投与期間（導入期+維持期）

治験薬投与後に体重が高値又は低値にシフトした被験者は認められなかった。

全レブリキズマブ群で、体重のベースライン時からの平均変化量は 0.66 kg（範囲：-17.3～+23.4 kg）であった。

体重の結論

68 週時でも、体重に対するレブリキズマブ投与の臨床的な影響は認められなかった。

2.7.4.5.10.6 注目すべき有害事象

2.7.4.5.10.6.1 結膜炎及び角膜炎

維持期

52 週時から 68 週時までに、新たに結膜炎及び角膜炎関連事象を発現した被験者はいなかった。

全投与期間（導入期+維持期）

結膜炎関連事象の発現例数及び割合は 84 例（30.4%）であった。これらの事象はすべて軽度又は中等度であった。

52 週時から 68 週時までに、新たに角膜炎関連事象を発現した被験者はいなかった。

新たに発現した結膜炎関連事象はすべて非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害の多くはレブリキズマブ投与後 3 ヵ月以内に発現しており、52 週時までと同様に、68 週時までに発現割合の経時的な増加は認められなかった（表 2.7.4.7-10）。

KGAL 試験の全投与期間（導入期+維持期）に発現した結膜炎関連事象及び角膜炎関連事象の要約を、KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.95 及び Table KGAL.8.96 に示す。

2.7.4.5.10.6.2 ヘルペス感染及び関連する寄生虫（蠕虫）感染を含む感染症

2.7.4.5.10.6.2.1 感染症および寄生虫症（SOC）

全投与期間（導入期+維持期）

SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、165 例（59.8%）に発現した。52 週時から 68 週時までに新たに発現した感染症は、いずれも軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った感染症はなかった。

全投与期間（導入期+維持期）で発現したすべての SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE を、表 2.7.4.7-11 に示す。

2.7.4.5.10.6.2.2 ヘルペス感染

全投与期間（導入期+維持期）

ヘルペス感染の TEAE は、41 例（14.9%）に発現した。最も多く発現した PT は単純ヘルペス（19 例［6.9%］）であり、次いで口腔ヘルペス（15 例［5.4%］）であった。

全投与期間（導入期+維持期）で発現したすべてのヘルペス感染の TEAE を KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.98 に示す。

2.7.4.5.10.6.2.3 寄生虫感染又は日和見感染

KGAL 試験では、68 週時までに寄生虫症の TEAE は認められなかった。

維持期

日和見感染の可能性がある TEAE の発現割合は、Q2W/Q2W+TCS 群と比較して、Q2W/Q4W+TCS 群及び Q4W/Q4W+TCS 群で高かった（表 2.7.4.5-21）。

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

表 2.7.4.5-21 日和見感染の可能性がある TEAE の要約
（維持期）（維持主要集団）（KGAL 試験 68 週時）

Infections	**LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 38) n (%)**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 33) n (%)**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 32) n (%)**
Potential opportunistic infections (narrow)	**1 (2.6)**	0	0
Herpes zoster (any form)	**1 (2.6)**	**0**	**0**
Herpes zoster	*1 (2.6)*	*0*	*0*
Potential opportunistic infections (broad)	**4 (10.5)**	**3 (9.1)**	**1 (3.1)**
Herpes simples (invasive disease only)	**3 (7.9)**	**3 (9.1)**	**1 (3.1)**
Eczema herpeticum	*0*	*1 (3.0)*	*0*
Herpes simplex	*3 (7.9)*	*3 (9.1)*	*1 (3.1)*
Herpes zoster (any form)	**1 (2.6)**	**0**	**0**
Herpes zoster	*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; Res = responder; TCS = topical corticosteroid; TEAE = treatment-emergent adverse event.

全投与期間（導入期+維持期）

日和見感染の可能性がある TEAE は、30 例（10.9%）に発現した。最も多く発現した TEAE は単純ヘルペス（19 例［6.9%］）であった。定義された基準に基づき日和見感染と判断された事象は認められなかった。

全投与期間（導入期+維持期）で発現したすべての日和見感染の可能性がある TEAE を KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.99 に示す。

2.7.4.5.10.6.2.4 皮膚感染

全投与期間（導入期+維持期）

皮膚感染の TEAE は、39 例（14.1%）に発現した。これらの事象は、すべて軽度又は中等度であった。最も多く発現した TEAE は毛包炎（28 例［10.1%］）であった。

全投与期間（導入期+維持期）で発現したすべての皮膚感染の TEAE を KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.100 に示す。

2.7.4.5.10.6.2.5 重篤な感染

全投与期間（導入期+維持期）

52 週時から 68 週時までに新たに発現した重篤な感染症はなかった。

2.7.4.5.10.6.3 好酸球増加症及び好酸球関連障害

KGAL 試験では、68 週時までに好酸球増加症及び好酸球関連障害の TEAE は認められなかった。

全投与期間（導入期+維持期）の好酸球増加のシフトテーブルを KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.110 に示す。

全投与期間（導入期+維持期）に投与開始後のいずれかの時点でのカテゴリーがベースラインより高値にシフトした被験者の割合は、50.4%であった。最終評価時点での好酸球数のベースラインからの平均変化量（範囲）は、+0.224（-2.57～+5.24）×10^9/L であった。

全投与期間（導入期+維持期）では、新たに 1 例（プラセボ+TCS 群からエスケープ群に移行）で高度（5000 cells/mL 超）の血中好酸球数増加が認められた。

2.7.4.5.10.6.4 過敏症反応

2.7.4.5.10.6.4.1 即時型過敏症反応

全投与期間（導入期+維持期）

即時型過敏症反応の可能性がある事象は 14 例（5.1%）に発現した。最も多く発現した TEAE はアレルギー性結膜炎（11 例［4.0%］）であった。

全投与期間（導入期+維持期）に発現したすべての即時型過敏症反応の可能性がある事象を KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.102 に示す。

2.7.4.5.10.6.4.2 非即時型過敏症反応

全投与期間（導入期+維持期）

非即時型過敏症反応の可能性がある事象は、66 例（23.9%）に発現した。最も多く発現した TEAE はアレルギー性結膜炎（49 例［17.8%］）であった。

全投与期間（導入期+維持期）に発現したすべての非即時型過敏症反応の可能性がある事象を KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.103 に示す。

アナフィラキシー反応を発現した 1 例に認められた中等度の食物アレルギー（[redacted]アレルギー）の診断日は、再考の結果、治験薬投与開始後 152 日目に変更された。中等度の食物アレルギーは 68 週データカットオフ時点で継続していた。

2.7.4.5.10.6.5 注射部位反応

維持期及び全投与期間（導入期+維持期）

52 週時から 68 週時までに、新たに注射部位反応を発現した被験者はいなかった。

2.7.4.5.10.6.6 アトピー性皮膚炎（増悪）

全投与期間（導入期+維持期）

アトピー性皮膚炎（増悪）の発現割合は、1.8%（5/276 例）であった。

これらの事象はすべて非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

全投与期間（導入期+維持期）に発現したすべてのアトピー性皮膚炎（増悪）の TEAE を KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.105 に示す。

安全性追跡調査期間中に、重篤なアトピー性皮膚炎（増悪）が報告された（第 2.7.4.5.10.3.6 項）。

アトピー性皮膚炎（増悪）を発現した 1 例

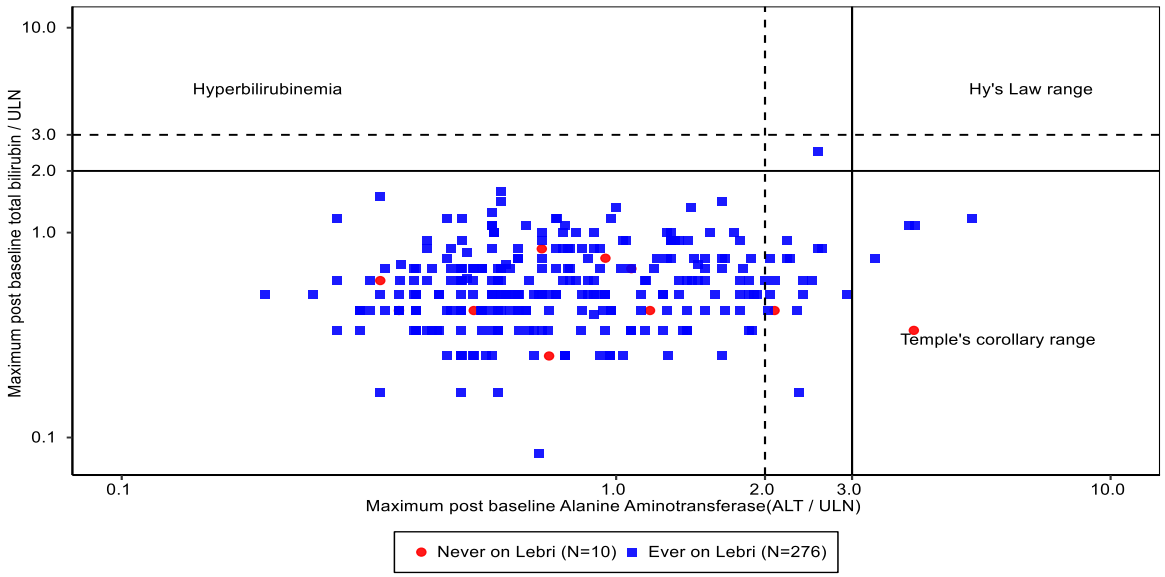
KGAL 試験の 2[redacted] 歳の[redacted]被験者で、初回投与から 414 日後に、高度かつ重篤なアトピー性皮膚炎（悪化）が発現した。本被験者は 1 日目に Q2W+TCS 群に無作為化され、113 日目にエスケープ群に移行した。379 日目、本被験者は重篤な有害事象発現前の最後の治験薬投与を受けた。390 日目、本被験者は毛包炎を発現し、同日に有効性の欠如により治験薬の投与を中止した。414 日目、本被験者はアトピー性皮膚炎（増悪）のため医療機関を受診し、415 日目に入院した。424 日目、アトピー性皮膚炎の高度な症状は回復し、退院した（退院日不明）。毛包炎は 457 日目に回復し、同日に試験を完了した。アトピー性皮膚炎（増悪）は、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

2.7.4.5.10.6.7　肝機能関連の安全性

全投与期間（導入期+維持期）

ALT 高値（ULN の 3 倍以上）が全レブリキズマブ群の 4 例（1.4%）に認められた。また、ALT 高値（ULN の 5 倍以上）が全レブリキズマブ群の 1 例（0.4%）に認められた（KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.109）。その他の肝機能パラメータに異常は認められなかった。

縦軸を総ビリルビン、横軸を ALT とした eDISH プロットを図 2.7.4.5-3 に示す。



Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; N = number of patients; ULN = upper limit of normal.
Points do not necessarily represent values from the same blood draw.
Subjects are only included if they have non missing post baseline values for both total bilirubin and ALT.

図 2.7.4.5-3　eDISH プロット：総ビリルビンの最大値対 ALT の最大値（全投与期間［導入期+維持期］）（全レブリキズマブ安全性解析対象集団）（KGAL 試験 68 週時）

2.7.4.5.10.6.8 自殺念慮又は自傷行為

KGAL 試験では、68 週時までに SMQ「自殺／自傷」の TEAE は認められなかった。

2.7.4.5.10.6.9 悪性腫瘍

全投与期間（導入期+維持期）

52 週時から 68 週時までに、新たに悪性腫瘍を発現した被験者はいなかった。

2.7.4.5.10.7 免疫原性

68 週時の免疫原性の詳細は、第 2.7.2.4.1 項に示す。

68 週時までに、TE-ADA の発現状況と過敏症反応又は注射部位反応との間に臨床的に意味のある関連性は認められなかった。

2.7.4.5.10.8 自己投与の安全性への影響

レブリキズマブ自己投与を実施した被験者の 59 例（81.9%）に TEAE が発現した。最も多く発現した事象は、本治験の主要な結果と同様、「感染症および寄生虫症（SOC）」に該当する事象であった。

自己投与評価期間に報告された注射部位反応（HLT）に含まれる TEAE（PT）の発現例数及び割合は以下のとおりであった。

- 注射部位紅斑：5 例（6.9%）
- 注射部位反応：2 例（2.8%）
- 注射部位そう痒感：1 例（1.4%）

52 週時から 68 週時までに、自己投与評価期間に新たに注射部位反応（HLT）を発現した被験者はいなかった。

自己投与評価期間に報告された TEAE の発現割合及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合を、それぞれ KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Table KGAL.8.88 及び Table KGAL.8.89 に示す。

2.7.4.5.10.9 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.10.9.1 内因性要因

2.7.4.5.10.9.1.1 年齢

2.7.4.5.10.9.1.1.1 成人被験者及び青少年被験者の有害事象

全投与期間（導入期+維持期）

全投与期間（導入期+維持期）中にレブリキズマブ曝露があった AD 患者で発現した成人及び青少年別の有害事象の要約を表 2.7.4.5-22 に示す。

青少年被験者数が少なく解析は限定的であるが、青少年被験者の全投与期間（導入期+維持期）の安全性プロファイルは、成人被験者の全投与期間（導入期+維持期）の安全性プロファイルと類似していた。

表 2.7.4.5-22 成人及び青少年別の有害事象の要約
（全投与期間［導入期+維持期］）（全レブリキズマブ安全性集団）（KGAL 試験 68 週時）

	Adolescents	Adults
	Any Lebrikizumab **N = 18** **n (%)**	**Any Lebrikizumab** **N = 258** **n (%)**
Deaths	0	0
SAE	0	8 (3.1)
TEAE	17 (94.4)	236 (91.5)
Mild	16 (88.9)	149 (57.8)
Moderate	1 (5.6)	82 (31.8)
Severe	0	5 (1.9)
Discontinuation from study treatment due to adverse events	0	4 (1.6)
TEAE within special safety topics		
Conjunctivitis cluster	6 (33.3)	78 (30.2)
Keratitis cluster	0	1 (0.4)
Infections	9 (50.0)	156 (60.5)
Potential opportunistic infections (broad)	2 (11.1)	28 (10.9)
Herpes infections	2 (11.1)	39 (15.1)
Parasitic infections	0	0
Skin infections	1 (5.6)	38 (14.7)
Eosinophilia and eosinophil-related disorders	0	0
Hypersensitivity		
Potential immediate events	1 (5.6)	13 (5.0)
Potential non-immediate events	6 (33.3)	60 (23.3)
Injection site reactions	0	19 (7.4)
Atopic dermatitis exacerbation	0	5 (1.9)
Suicide/self-injury	0	0
Malignancies	0	1 (0.4)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.5.10.9.1.1.2 青少年被験者のホルモン検査

68 週までの維持期では、女性被験者 2 例のエストラジオール及び男性被験者 4 例のテストステロンを測定した。維持期及び全投与期間（導入期+維持期）のホルモン検査の箱ひげ図を、それぞれ KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Figure KGAL.8.9 及び Figure KGAL.8.12 に示す。

レブリキズマブの投与を受けた青少年被験者で、エストラジオール及びテストステロンのベースラインからの平均変化量（範囲）は以下のとおりであった。

- エストラジオール：+75.66（-147.4～+730.2）pmol/L
- テストステロン：+3.55（-6.3～+15.4）nmol/L

エストラジオール及びテストステロンのいずれも、レブリキズマブ投与によるベースラインからの変化量は臨床的に意味があるとは判断されなかった。

2.7.4.5.10.9.1.1.3 青少年被験者の成長

すべての青少年被験者の 68 週時の体重、身長、及び BMI のベースライン、実測値の平均変化量、調整した Z スコア及びパーセンタイル値の要約を KGAL 試験 68 週時治験総括報告書 Section 5.2.3.2.3 に示す。

レブリキズマブ曝露下の青少年被験者の調整した平均体重、身長、及び BMI の 68 週時のパーセンタイル値のプロットを図 2.7.4.5-4 に示す。

体重、身長、及び BMI

全投与期間（導入期+維持期）の青少年被験者の体重、身長、及び BMI の調整した Z スコア及びパーセンタイル値のベースラインからの変化量を表 2.7.4.5-23 に示す。

Z スコアの平均変化量がいずれの指標でも 0 付近であり、標準の成長速度と一貫した成長を維持していたと考えられる。

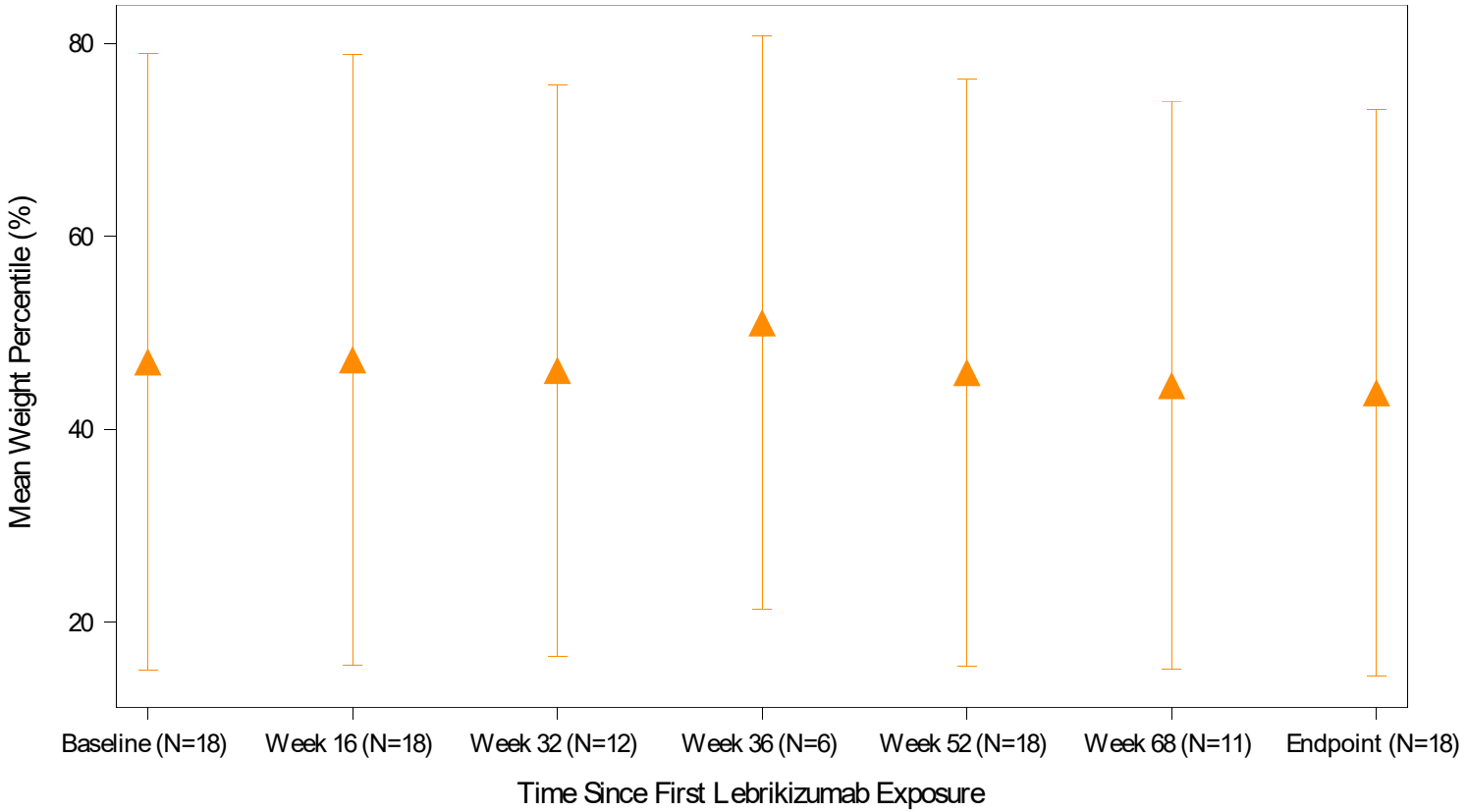
レブリキズマブ投与は、身体的成長（体重、身長、及び BMI）に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

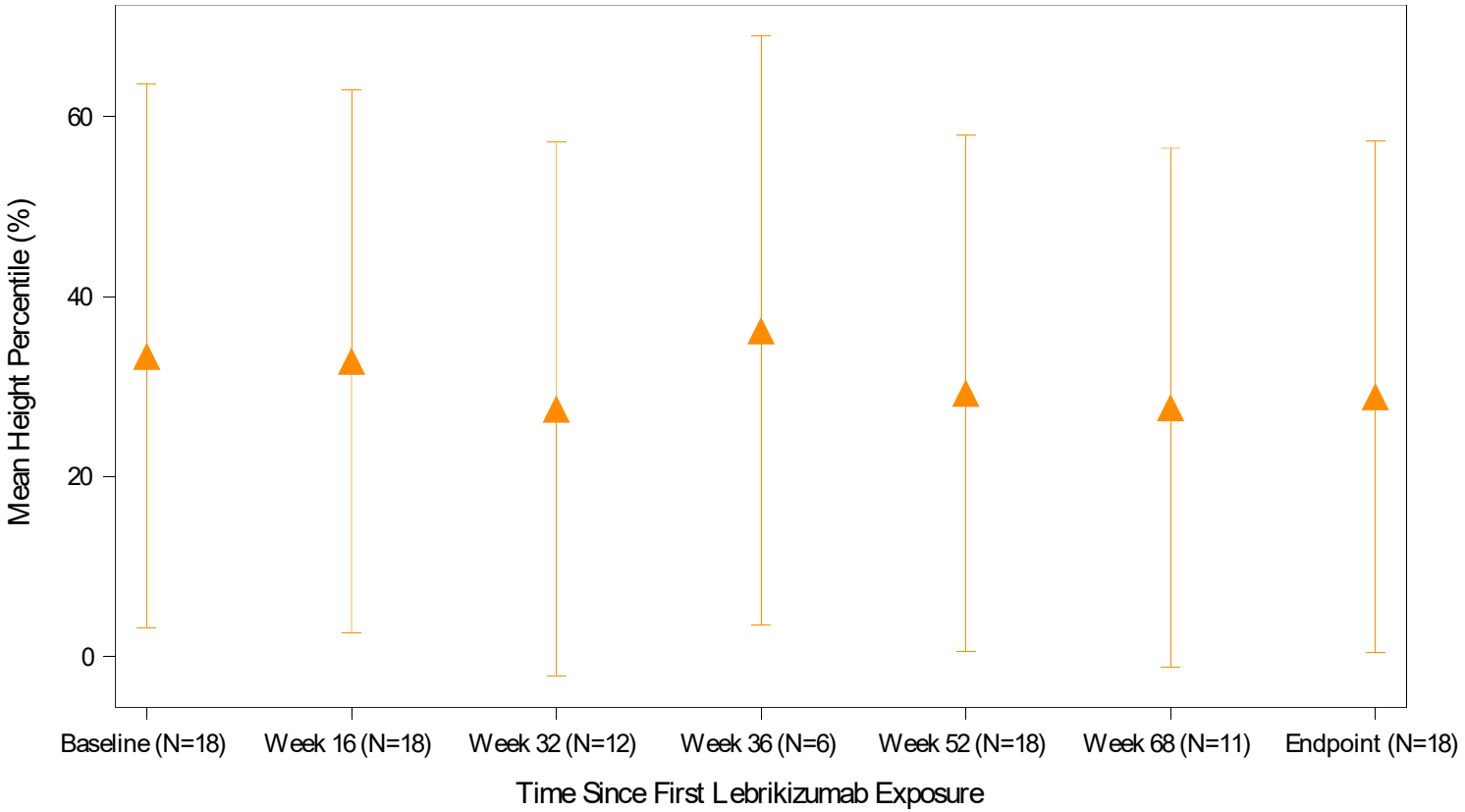
表 2.7.4.5-23 青少年の体重、身長、及び BMI の調整した Z スコア及びパーセンタイル値のベースラインからの変化量（全投与期間［導入期+維持期］）（全レブリキズマブ安全性集団）（KGAL 試験 68 週時）

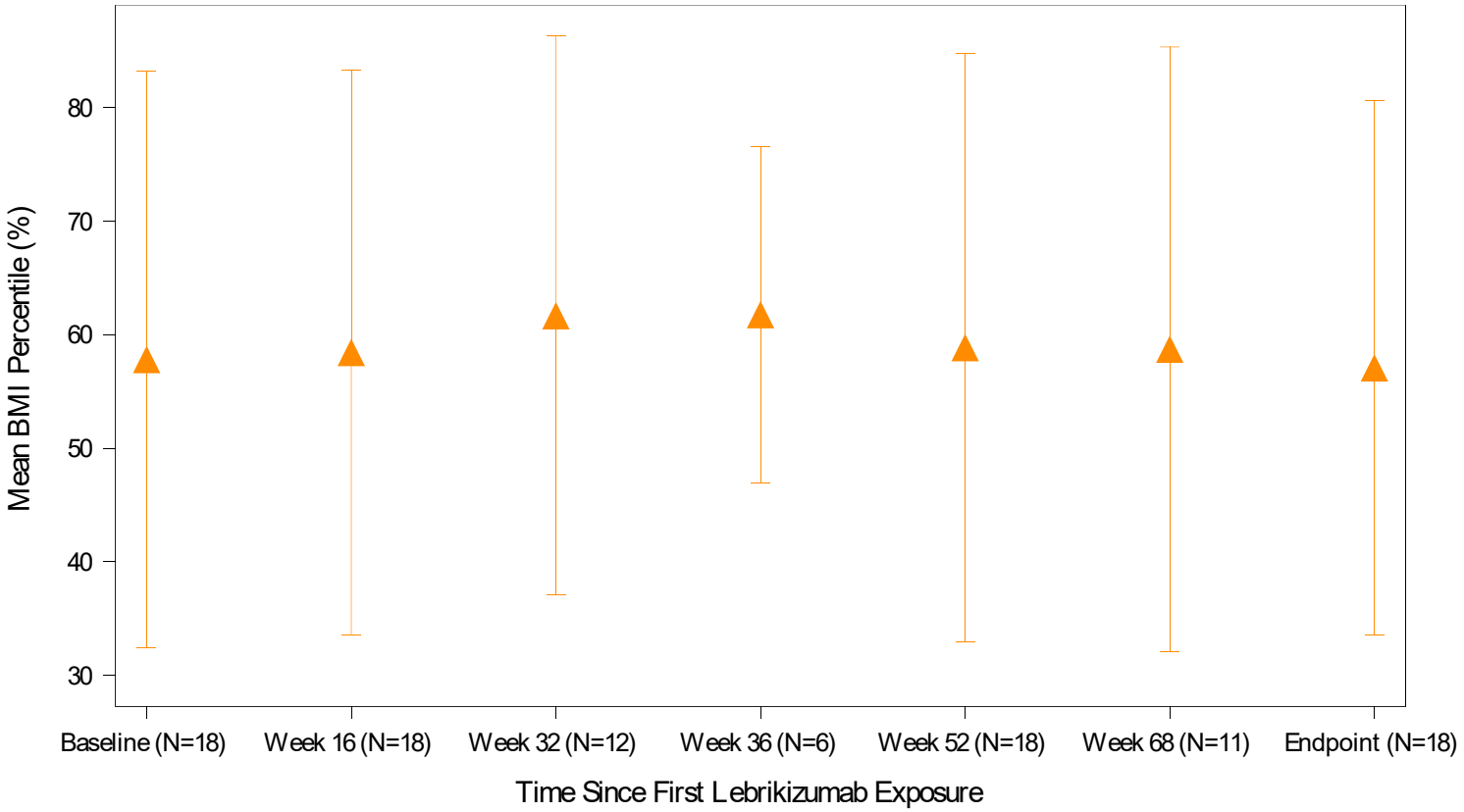
	Any LEB N = 18					
	Weight					
	Observed Weight			**Mean Change from Baseline**		
	Weight (kg)	**Weight Z-Score**	**Weight Percentile**	**Weight (kg)**	**Weight Z-Score**	**Weight Percentile**
Timepoint in Weeks						
Baseline (n = 18)	55.57	-0.108	47.015	N/A	N/A	N/A
0-16 (n = 18)	56.68	-0.107	47.231	1.111	0.001	0.216
16-32 (n = 12)	56.65	-0.127	46.133	1.433	0.009	0.493
32-36 (n = 6)	59.72	-0.009	51.066	3.433	0.041	1.302
36-52 (n = 18)	58.30	-0.173	45.915	2.728	-0.065	-1.101
52-68 (n = 11)	58.11	-0.196	44.56	1.827	-0.19	-4.696
Endpoint (n = 18)	58.06	-0.237	43.817	2.483	-0.129	-3.198
	Height					
	Observed Height			**Mean Change from Baseline**		
	Height (cm)	**Height Z-Score**	**Height Percentile**	**Height (cm)**	**Height Z-Score**	**Height Percentile**
Timepoint in Weeks						
Baseline (n = 18)	161.49	-0.670	33.362	N/A	N/A	N/A

	Any LEB N = 18					
0-16 (n = 18)	162.55	-0.680	32.815	1.056	-0.010	-0.547
16-32 (n = 12)	161.08	-0.890	27.497	1.133	-0.092	-2.824
32-36 (n = 6)	166.53	-0.534	36.203	1.933	-0.120	-3.242
36-52 (n = 18)	163.38	-0.832	29.263	1.889	-0.162	-4.099
52-68 (n = 11)	162.90	-0.895	27.658	2.209	-0.177	-5.003
Endpoint (n = 18)	163.69	-0.839	28.88	2.200	-0.169	-4.482
	BMI					
	Observed BMI			**Mean Change from Baseline**		
	BMI (kg/m^2)	**BMI Z-Score**	**BMI Percentile**	**BMI (kg/m^2)**	**BMI Z-Score**	**BMI Percentile**
Timepoint in Weeks						
Baseline (n = 18)	21.212	0.269	57.825	N/A	N/A	N/A
0-16 (n = 18)	21.355	0.274	58.447	0.143	0.005	0.622
16-32 (n = 12)	21.791	0.349	61.683	0.316	0.051	3.682
32-36 (n = 6)	21.445	0.326	61.778	0.758	0.114	4.305
36-52 (n = 18)	21.799	0.265	58.874	0.587	-0.004	1.050
52-68 (n = 11)	21.893	0.250	58.735	0.184	-0.129	-2.021
Endpoint (n = 18)	21.614	0.205	57.092	0.402	-0.064	-0.733

Abbreviations: BMI = body mass index; LEB = lebrikizumab; N/A = not applicable; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.


Mean Weight Percentile (%)
80
60
40
20
Baseline (N=18)
Week 16 (N=18)
Week 32 (N=12)
Week 36 (N=6)
Week 52 (N=18)
Week 68 (N=11)
Endpoint (N=18)
Time Since First Lebrikizumab Exposure


Mean Height Percentile (%)
60
40
20
0
Baseline (N=18)
Week 16 (N=18)
Week 32 (N=12)
Week 36 (N=6)
Week 52 (N=18)
Week 68 (N=11)
Endpoint (N=18)
Time Since First Lebrikizumab Exposure



Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of patients in the analysis population with non-missing values.
Note: The limit is based on mean +/- Standard Deviation(SD) by visit.
Baseline refers to the first week when patients started on lebrikizumab.
*a - 'Endpoint' is the final post baseline value for each subject/test parameter.

図 2.7.4.5-4　青少年被験者の体重、身長、及び BMI のパーセンタイル値の推移（全投与期間［導入期+維持期］）（全レブリキズマブ安全性集団）（KGAL 試験 68 週時）

2.7.4.5.10.9.2 妊娠及び授乳時の使用

妊娠

KGAL 試験では、68 週データカットオフまでの期間に、2[redacted] 歳の[redacted]被験者 1 例の妊娠が報告された。

本被験者は、導入期はプラセボ+TCS 群に無作為化され、111 日目にエスケープ群に移行した。

466 日目、本被験者は最後の治験薬投与を受けた。本被験者の最終月経は、治験開始後 472 日目であった。482 日目、本被験者は治験薬の投与を完了した。508 日目（エスケープ群に移行後 398 日目）、本被験者は妊娠を報告し、同日に中等度の妊娠悪阻が発現した。

510 日目、本被験者は産婦人科医を受診した。出産予定日は治験開始後 752 日目と診断された。514 日目、本被験者は臨床経過を治験実施医療機関に報告した。妊娠悪阻は、データカットオフの時点で未回復であった。569 日目に、本被験者は試験（安全性追跡調査）を完了したが、引き続き妊娠の転帰を追跡調査予定である。妊娠悪阻は、治験担当医師により、治験薬との因果関係はないと判断された。

授乳

KGAL 試験では、授乳中の女性へのレブリキズマブ曝露は 68 週データカットオフまでの期間に報告されなかった。

2.7.4.5.10.9.3 過量投与

KGAL 試験では、68 週データカットオフまでの期間に過量投与は報告されなかった。

2.7.4.5.10.9.4 薬物乱用

KGAL 試験では、68 週データカットオフまでの期間に薬物乱用は報告されなかった。

2.7.4.5.10.9.5 離脱症状及び反跳現象

KGAL 試験では、68 週データカットオフまでの期間に、レブリキズマブ投与終了又は中止後に離脱症状又は反跳現象が報告された症例はいなかった。

2.7.4.5.10.9.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

KGAL 試験では、68 週データカットオフまでの期間に、新たにレブリキズマブが自動車運転もしくは機械操作能力又は精神的機能低下に影響を与え得る眠気、傾眠状態、又は異常協調などの中枢神経系の副作用を引き起こす可能性を示す結果は得られなかった。

2.7.4.6　市販後データ

レブリキズマブはいずれの国でも承認されておらず、市販されていない。したがって、本申請時点でレブリキズマブの市販後データは得られていない。

【参考文献】

Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):459-473.

Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(suppl 3):22-31.

Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, et al. Comorbidities of atopic dermatitis: beyond rhinitis and asthma. *Curr Dermatol Rep*. 2017;6(1):35-41.

Bielory B, Bielory L. Atopic dermatitis and keratoconjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(3):323-336.

Blanchard C, Mingler MK, McBride M, et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol.* 2008*;*1(4):289-296.

Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, et al. Atopic keratoconjunctivitis: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):569-575.

Clausen ML, Edslev SM, Andersen PS, et al. Staphylococcus aureus colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1394-1400.

Davis JD, Bansal A, Hassman D, et al. Evaluation of potential disease-mediated drug-drug interaction in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis receiving dupilumab. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(6):1146-1154.

Eckert L, Gupta S, Amand C, et al. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: an analysis using the National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):274-279.e3.

[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for industry. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. July 2009. Accessed August 10, 2022. https://www.fda.gov/media/116737/download

Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al.; Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904.

Johansson MW, Mosher DF. Integrin activation States and eosinophil recruitment in asthma. *Front Pharmacol*. 2013;4:33.

Langan SM, Abuabara K, Henrickson SE, et al. Increased risk of cutaneous and systemic infections in atopic dermatitis-a cohort study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(6):1375-1377.

Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):992-1002.

Mansfield KE, Schmidt SAJ, Darvalics B, et al. Association between atopic eczema and cancer in England and Denmark. *JAMA Dermatol*. 2020;156(10):1086-1097.

Mayer T, Black R, Matlak ME, et al. Gastroschisis and omphalocele. an eight-year review. *Ann Surg*. 1980;192(6):783-787.

Mimura T, Ichinose T, Yamagami S, et al. Airborne particulate matter (PM2.5) and the prevalence of allergic conjunctivitis in Japan. *Sci Total Environ*. 2014;487:493-499.

Olesen AB, Engholm G, Storm HH, et al. The risk of cancer among patients previously hospitalized for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2005;125(3):445-449.

Ong PY, Leung DY. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):329-337.

Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major comorbidities of atopic dermatitis: beyond allergic disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):821-838.

Patel KR, Immanerni S, Singam V, et al. Association between atopic dermatitis depression and suicidal ideation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):402-410.

Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, et al. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):448-456.e30.

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-397.

Schonmann Y, Mansfield KE, Hayes JF, et al. Atopic eczema in adulthood and risk of depression and anxiety: a population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):248-257.

Thong BY. Allergic conjunctivitis in Asia. *Asia Pac Allergy*. 2017;7(2):57-64.

Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. *Allergy*. 2018;73(1):214-220.

Thyssen JP, Toft PB, Halling-Overgaard AS, et al. Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):280-286.e1.

Whelton PK, Carey R, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115.

[WHO] COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Accessed August 22, 2022. https://covid19.who.int/

Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):2107-2116.

Wollenberg A, Beck LA, de Bruin Weller M, et al. Conjunctivitis in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from five tralokinumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2022;186(3):453-465.

Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol.* 2020;182(5):1120-1135.

Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, et al. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(4):667-674.

Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Chem Immunol Allergy*. 2012;96:89-95.

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

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献..... 1

2.7.5　参考文献

(1)　2.7.1 で引用した文献

第 2.7.1 項【参考文献】参照

(2)　2.7.2 で引用した文献

第 2.7.2 項【参考文献】参照

(3)　2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3 項【参考文献】参照

(4)　2.7.4 で引用した文献

第 2.7.4 項【参考文献】参照

(5)　2.7.6 で引用した文献

第 2.7.6 項【参考文献】参照

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

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1 臨床試験一覧 1
2.7.6.2 KGAY 試験／GP29651 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項） 12
2.7.6.2.1 試験概要 12
2.7.6.2.2 試験成績 15
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び被験者背景 15
2.7.6.2.2.2 薬物動態 15
2.7.6.2.2.3 薬力学 16
2.7.6.2.2.4 安全性 16
2.7.6.2.2.4.1 有害事象 17
2.7.6.2.2.4.2 死亡 18
2.7.6.2.2.4.3 重篤な有害事象 18
2.7.6.2.2.4.4 有害事象による投与中止 19
2.7.6.2.2.4.5 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、及びその他の検査 19
2.7.6.2.3 結論 19
2.7.6.3 KGBG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.2 項） 20
2.7.6.3.1 試験概要 20
2.7.6.3.2 試験成績 22
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び被験者背景 22
2.7.6.3.2.2 薬物動態 23
2.7.6.3.2.2.1 製剤間の薬物動態 23
2.7.6.3.2.2.2 各注射部位での製剤間の薬物動態 26
2.7.6.3.2.2.3 体重分類間の薬物動態 30
2.7.6.3.2.3 安全性 34
2.7.6.3.2.3.1 有害事象 34
2.7.6.3.2.3.2 死亡 34
2.7.6.3.2.3.3 重篤な有害事象 34
2.7.6.3.2.3.4 有害事象による投与中止 35
2.7.6.3.2.3.5 臨床検査値及びバイタルサイン 35
2.7.6.3.2.3.6 注射部位反応 35
2.7.6.3.2.4 免疫原性 35
2.7.6.3.3 結論 35
2.7.6.4 KGBA 試験／ILR4456g 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項） 37
2.7.6.4.1 試験概要 37
2.7.6.4.2 試験成績 39
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び被験者背景 39
2.7.6.4.2.2 薬物動態 40
2.7.6.4.2.3 安全性 42
2.7.6.4.2.3.1 有害事象 42
2.7.6.4.2.3.2 死亡 43
2.7.6.4.2.3.3 重篤な有害事象 43
2.7.6.4.2.3.4 有害事象による投与中止 43
2.7.6.4.2.3.5 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、及びその他の検査 43
2.7.6.4.3 結論 43
2.7.6.5 KGAZ 試験／GB25741 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.2 項） 45
2.7.6.5.1 試験概要 45
2.7.6.5.2 試験成績 50

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び被験者背景 50
2.7.6.5.2.2 薬物動態 54
2.7.6.5.2.3 安全性 57
2.7.6.5.2.3.1 有害事象 57
2.7.6.5.2.3.2 死亡 60
2.7.6.5.2.3.3 重篤な有害事象 60
2.7.6.5.2.3.4 有害事象による投与中止 60
2.7.6.5.2.3.5 臨床検査値 60
2.7.6.5.2.3.6 バイタルサイン、心電図、及び身体所見 60
2.7.6.5.2.3.7 免疫原性 60
2.7.6.5.3 結論 61
2.7.6.6 KGBB 試験／TNX-650.150 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.3 項） ... 66
2.7.6.6.1 試験概要 66
2.7.6.6.2 試験成績 68
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び被験者背景 68
2.7.6.6.2.2 薬物動態 70
2.7.6.6.2.3 免疫原性 72
2.7.6.6.2.4 安全性 72
2.7.6.6.2.4.1 有害事象 72
2.7.6.6.2.4.2 死亡 73
2.7.6.6.2.4.3 重篤な有害事象 73
2.7.6.6.2.4.4 有害事象による投与中止 73
2.7.6.6.2.4.5 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、及びその他の検査 73
2.7.6.6.3 結論 74
2.7.6.7 KGBF 試験／ILR4395g 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.4 項） 75
2.7.6.7.1 試験概要 75
2.7.6.7.2 試験成績 78
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び被験者背景 78
2.7.6.7.2.2 薬物動態 78
2.7.6.7.2.3 安全性 80
2.7.6.7.2.3.1 有害事象 80
2.7.6.7.2.3.2 死亡 80
2.7.6.7.2.3.3 重篤な有害事象 80
2.7.6.7.2.3.4 有害事象による投与中止 80
2.7.6.7.2.3.5 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及び身体所見 80
2.7.6.7.2.4 免疫原性 80
2.7.6.7.3 結論 80
2.7.6.8 KGAM 試験／DRM06-AD03 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.5 項） . 82
2.7.6.8.1 試験概要 82
2.7.6.8.2 試験成績 84
2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び被験者背景 84
2.7.6.8.2.2 薬物動態 85
2.7.6.8.2.3 安全性 86
2.7.6.8.2.3.1 有害事象 86
2.7.6.8.2.3.2 死亡 87
2.7.6.8.2.3.3 重篤な有害事象 87
2.7.6.8.2.3.4 有害事象による投与中止 87
2.7.6.8.2.3.5 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、及びその他の検査 87
2.7.6.8.2.4 免疫原性 87
2.7.6.8.3 結論 87

2.7.6.9 KGAH 試験／GS29735 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） 89
2.7.6.9.1 試験概要 89
2.7.6.9.2 試験成績 94
2.7.6.9.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 94
2.7.6.9.2.1.1 被験者の内訳 94
2.7.6.9.2.1.2 解析対象集団 95
2.7.6.9.2.2 被験者背景 96
2.7.6.9.2.2.1 人口統計学的特性 96
2.7.6.9.2.2.2 ベースラインの疾患特性 96
2.7.6.9.2.3 治験薬の曝露状況 99
2.7.6.9.2.4 安全性 99
2.7.6.9.2.4.1 有害事象 99
2.7.6.9.2.4.2 死亡 100
2.7.6.9.2.4.3 重篤な有害事象 100
2.7.6.9.2.4.4 治験薬の投与中止に至った有害事象 100
2.7.6.9.2.4.5 注目すべき有害事象 101
2.7.6.9.2.4.5.1 皮膚感染 101
2.7.6.9.2.4.5.2 アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、又は過敏反応 101
2.7.6.9.2.4.5.3 注射部位反応 101
2.7.6.9.2.4.5.4 悪性腫瘍 101
2.7.6.9.2.4.5.5 感染症 101
2.7.6.9.2.4.5.6 ヘルペスウイルス感染及び好酸球関連事象 101
2.7.6.9.2.4.5.7 結膜感染、刺激症状、及び炎症 101
2.7.6.9.2.4.6 臨床検査値 101
2.7.6.9.2.4.7 バイタルサイン、心電図、及びその他の検査 102
2.7.6.9.2.5 免疫原性 102
2.7.6.9.2.6 薬物動態 102
2.7.6.9.2.7 薬力学 102
2.7.6.9.2.8 探索的有効性 103
2.7.6.9.2.8.1 EASI 103
2.7.6.9.2.8.2 IGA 及び IGSA 104
2.7.6.9.2.8.3 SCORAD 104
2.7.6.9.2.8.4 痒みの VAS 104
2.7.6.9.3 結論 104
2.7.6.9.4 参考文献 105
2.7.6.10 KGAG 試験／GS29250 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項） 106
2.7.6.10.1 試験概要 106
2.7.6.10.2 試験成績 113
2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 113
2.7.6.10.2.1.1 被験者の内訳 113
2.7.6.10.2.1.2 解析対象集団 115
2.7.6.10.2.2 被験者背景 115
2.7.6.10.2.2.1 人口統計学的特性 115
2.7.6.10.2.2.2 ベースラインの疾患特性 117
2.7.6.10.2.3 治験薬の曝露状況 120
2.7.6.10.2.4 有効性 121
2.7.6.10.2.4.1 主要評価項目：EASI-50 121
2.7.6.10.2.4.2 副次的評価項目：結果の要約 122
2.7.6.10.2.5 薬物動態 122
2.7.6.10.2.6 薬力学 123
2.7.6.10.2.7 安全性 123

2.7.6.10.2.7.1　有害事象 ... 123
2.7.6.10.2.7.2　死亡 ... 126
2.7.6.10.2.7.3　重篤な有害事象 ... 126
2.7.6.10.2.7.4　治験薬の投与中止に至った有害事象 ... 126
2.7.6.10.2.7.5　注目すべき有害事象 ... 127
2.7.6.10.2.7.5.1　皮膚感染 ... 127
2.7.6.10.2.7.5.2　アナフィラキシー、アナフィラキシー様反応、及び過敏症反応 ... 127
2.7.6.10.2.7.5.3　悪性腫瘍 ... 127
2.7.6.10.2.7.5.4　注射部位反応 ... 127
2.7.6.10.2.7.5.5　感染症 ... 127
2.7.6.10.2.7.5.6　ヘルペスウイルス感染 ... 128
2.7.6.10.2.7.5.7　好酸球関連事象 ... 128
2.7.6.10.2.7.5.8　結膜感染、刺激症状及び炎症 ... 128
2.7.6.10.2.7.6　臨床検査値 ... 128
2.7.6.10.2.7.7　バイタルサイン、心電図、及びその他の検査 ... 129
2.7.6.10.2.8　免疫原性 ... 129
2.7.6.10.3　結論 ... 129
2.7.6.10.4　参考文献 ... 130
2.7.6.11　KGAF 試験／DRM06-AD01 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項） ... 131
2.7.6.11.1　試験概要 ... 131
2.7.6.11.2　試験成績 ... 137
2.7.6.11.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 ... 137
2.7.6.11.2.1.1　被験者の内訳 ... 137
2.7.6.11.2.1.2　解析対象集団 ... 138
2.7.6.11.2.2　被験者背景 ... 139
2.7.6.11.2.2.1　人口統計学的特性 ... 139
2.7.6.11.2.2.2　ベースラインの疾患特性 ... 140
2.7.6.11.2.3　治験薬の曝露状況 ... 141
2.7.6.11.2.4　有効性 ... 141
2.7.6.11.2.4.1　主要評価項目：16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率 ... 141
2.7.6.11.2.4.2　副次的評価項目 ... 142
2.7.6.11.2.4.2.1　16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合 ... 142
2.7.6.11.2.4.2.2　16 週時に IGA 0,1 かつベースラインからの 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 ... 143
2.7.6.11.2.4.2.3　16 週時に EASI スコア 7 未満を達成した被験者の割合 ... 144
2.7.6.11.2.4.2.4　16 週時に EASI-50 及び EASI-90 を達成した被験者の割合 ... 144
2.7.6.11.2.4.2.5　16 週時の痒み NRS スコアのベースラインからの変化量及び変化率 ... 144
2.7.6.11.2.4.2.6　16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量及び変化率 ... 145
2.7.6.11.2.4.2.7　16 週時に痒み NRS スコアのベースラインから 3 ポイント以上の改善、又は 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 ... 145
2.7.6.11.2.4.2.8　16 週時の BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの変化量及び変化率 ... 145
2.7.6.11.2.4.2.9　16 週時の ADIQ スコアのベースラインからの変化量及び変化率 ... 146
2.7.6.11.2.4.3　他の有効性評価項目 ... 146
2.7.6.11.2.5　薬物動態 ... 146

2.7.6.11.2.6 安全性 147
2.7.6.11.2.6.1 有害事象 147
2.7.6.11.2.6.2 死亡 148
2.7.6.11.2.6.3 重篤な有害事象 148
2.7.6.11.2.6.4 治験薬の投与中止に至った有害事象 149
2.7.6.11.2.6.5 注目すべき有害事象 149
2.7.6.11.2.6.5.1 アナフィラキシー、アナフィラキシー様反応、及び過敏症反応 149
2.7.6.11.2.6.5.2 悪性腫瘍 149
2.7.6.11.2.6.5.3 結膜炎関連事象 149
2.7.6.11.2.6.5.4 感染症 149
2.7.6.11.2.6.5.5 ヘルペスウイルス感染 150
2.7.6.11.2.6.5.6 好酸球関連事象 150
2.7.6.11.2.6.6 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の検査 150
2.7.6.11.2.7 免疫原性 150
2.7.6.11.3 結論 151
2.7.6.12 KGAL 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.4 項） 163
2.7.6.12.1 試験概要 163
2.7.6.12.2 試験成績（申請時：2022 年 [redacted] 月 [redacted] 日データベース固定） 178
2.7.6.12.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 178
2.7.6.12.2.1.1 被験者の内訳 178
2.7.6.12.2.1.2 解析対象集団 182
2.7.6.12.2.2 被験者背景 182
2.7.6.12.2.2.1 人口統計学的特性 182
2.7.6.12.2.2.2 ベースラインの疾患特性 183
2.7.6.12.2.3 治験薬の曝露状況 188
2.7.6.12.2.4 有効性 188
2.7.6.12.2.4.1 主要及び重要な副次的評価項目の多重性の制御の結果 189
2.7.6.12.2.4.2 主要評価項目（導入期） 189
2.7.6.12.2.4.2.1 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合 189
2.7.6.12.2.4.2.2 16 週時に IGA 0,1 かつ 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 189
2.7.6.12.2.4.3 重要な副次的評価項目（導入期） 190
2.7.6.12.2.4.3.1 EASI 190
2.7.6.12.2.4.3.1.1 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合 190
2.7.6.12.2.4.3.1.2 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率 190
2.7.6.12.2.4.3.2 痒み NRS 191
2.7.6.12.2.4.3.2.1 ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で 16 週時に痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 191
2.7.6.12.2.4.3.2.2 ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で 1 週時、2 週時、及び 4 週時に痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 191
2.7.6.12.2.4.4 他の副次的評価項目（導入期） 193
2.7.6.12.2.4.4.1 痒み NRS スコアとの複合評価 193
2.7.6.12.2.4.4.1.1 ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で 16 週時に痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善及び EASI-75 を達成した被験者の割合 193
2.7.6.12.2.4.4.1.2 ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で 16 週時に痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善及び IGA 0,1 かつベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 194

2.7.6.12.2.4.4.2　16 週時の BSA に占める AD 病変の割合の変化量 194
2.7.6.12.2.4.4.3　SCORAD 195
2.7.6.12.2.4.4.3.1　16 週時の SCORAD スコアの変化量及び変化率 195
2.7.6.12.2.4.4.3.2　16 週時に SCORAD-75 及び SCORAD-90 を達成した被験者の割合 195
2.7.6.12.2.4.4.4　他の患者報告アウトカム及び QOL 指標 195
2.7.6.12.2.4.4.4.1　ベースラインの Skin Pain NRS スコアが 4 以上で 16 週時に Skin Pain NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 195
2.7.6.12.2.4.4.4.2　16 週時の Skin Pain NRS スコアのベースラインからの変化率 196
2.7.6.12.2.4.4.4.3　16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量 196
2.7.6.12.2.4.4.4.4　ベースラインの Sleep-loss スコアが 2 以上で 16 週時に Sleep-loss スコアのベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 197
2.7.6.12.2.4.4.4.5　ベースラインの DLQI スコアが 4 以上で 16 週時に DLQI スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 197
2.7.6.12.2.4.4.4.6　16 週時に DLQI スコアスコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合 197
2.7.6.12.2.4.4.4.7　16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量 198
2.7.6.12.2.4.4.4.8　16 週時の WPAI-AD スコアのベースラインからの変化量 198
2.7.6.12.2.4.4.4.9　16 週時の HADS スコアのベースラインからの変化量 199
2.7.6.12.2.4.4.5　レスキュー薬の使用 199
2.7.6.12.2.4.4.5.1　外用又は全身レスキュー薬を必要とした被験者の割合 199
2.7.6.12.2.4.4.6　TCS 又は TCI の使用 200
2.7.6.12.2.4.4.6.1　TCS の総使用量 200
2.7.6.12.2.4.4.6.2　TCS 及び TCI 休薬日数の割合 201
2.7.6.12.2.4.5　他の副次的評価項目：来院ごとの評価（導入期） 202
2.7.6.12.2.4.5.1　IGA 202
2.7.6.12.2.4.5.1.1　来院ごとの IGA 0,1 かつベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 202
2.7.6.12.2.4.5.2　EASI 202
2.7.6.12.2.4.5.2.1　来院ごとの EASI-75 を達成した被験者の割合 202
2.7.6.12.2.4.5.2.2　来院ごとの EASI-90 を達成した被験者の割合 202
2.7.6.12.2.4.5.2.3　来院ごとの EASI-50 を達成した被験者の割合 203
2.7.6.12.2.4.5.2.4　来院ごとの EASI スコアの変化率 203
2.7.6.12.2.4.5.3　痒み NRS 203
2.7.6.12.2.4.5.3.1　来院ごとのベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 203
2.7.6.12.2.4.5.4　他の有効性評価項目（導入期） 203
2.7.6.12.2.4.6　重要な副次的評価項目（二重盲検維持期） 203
2.7.6.12.2.4.6.1　EASI 203
2.7.6.12.2.4.6.1.1　52 週時に EASI-75 を維持していた被験者の割合 203
2.7.6.12.2.4.6.1.2　52 週時に EASI-90 を維持していた被験者の割合 204
2.7.6.12.2.4.6.1.3　52 週時の EASI のベースラインからの変化率 204
2.7.6.12.2.4.6.2　IGA 205
2.7.6.12.2.4.6.2.1　52 週時に IGA 0,1、かつベースラインから 2 ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合 205
2.7.6.12.2.4.6.3　痒み NRS 206
2.7.6.12.2.4.6.3.1　52 週時に痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合 206

2.7.6.12.2.4.6.3.2　52 週時の痒み NRS スコアのベースラインからの変化率 207
2.7.6.12.2.4.6.4　他の有効性評価項目（二重盲検維持期） 207
2.7.6.12.2.4.6.4.1　外用又は全身レスキュー薬を必要とした被験者の割合..... 207
2.7.6.12.2.4.6.4.2　52 週時の BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの変化量 208
2.7.6.12.2.4.6.4.3　52 週時の SCORAD スコアの変化量..... 209
2.7.6.12.2.4.6.4.4　16 週時に SCORAD-75 及び SCORAD-90 を達成した被験者の割合 209
2.7.6.12.2.4.6.5　患者報告アウトカム及び QOL 指標（二重盲検維持期） 209
2.7.6.12.2.4.6.5.1　52 週時に Skin Pain NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合..... 209
2.7.6.12.2.4.6.5.2　52 週時の Skin Pain NRS スコアのベースラインからの変化率 210
2.7.6.12.2.4.6.5.3　52 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量..... 211
2.7.6.12.2.4.6.5.4　52 週時に DLQI スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 212
2.7.6.12.2.4.6.5.5　52 週時に DLQI スコアスコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合 213
2.7.6.12.2.4.6.5.6　52 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量..... 214
2.7.6.12.2.4.6.5.7　52 週時の WPAI-AD スコアのベースラインからの変化量.... 214
2.7.6.12.2.4.6.5.8　52 週時の HADS スコアのベースラインからの変化量..... 215
2.7.6.12.2.4.7　他の解析対象集団の有効性 216
2.7.6.12.2.4.7.1　維持 16 週時エスケープ集団..... 216
2.7.6.12.2.4.7.2　維持 20～60 週時エスケープ集団..... 216
2.7.6.12.2.5　安全性..... 216
2.7.6.12.2.5.1　導入期の安全性 217
2.7.6.12.2.5.1.1　有害事象 217
2.7.6.12.2.5.1.2　死亡 220
2.7.6.12.2.5.1.3　重篤な有害事象 220
2.7.6.12.2.5.1.4　有害事象による投与中止..... 221
2.7.6.12.2.5.1.5　注目すべき有害事象 222
2.7.6.12.2.5.1.5.1　結膜炎関連事象 222
2.7.6.12.2.5.1.5.2　ヘルペス感染又は帯状疱疹 222
2.7.6.12.2.5.1.5.3　寄生虫感染又は日和見感染 223
2.7.6.12.2.5.1.6　他の注目すべき有害事象..... 223
2.7.6.12.2.5.1.6.1　皮膚感染 224
2.7.6.12.2.5.1.6.2　好酸球増加症及び好酸球関連事象 224
2.7.6.12.2.5.1.6.3　過敏症 224
2.7.6.12.2.5.1.6.4　注射部位反応 224
2.7.6.12.2.5.1.6.5　アトピー性皮膚炎の悪化 224
2.7.6.12.2.5.1.6.6　自殺及び自傷（SMQ） 224
2.7.6.12.2.5.1.6.7　悪性腫瘍 225
2.7.6.12.2.5.1.7　臨床検査値及びバイタルサイン..... 225
2.7.6.12.2.5.1.8　その他の安全性指標 226
2.7.6.12.2.5.1.8.1　ACQ-5 226
2.7.6.12.2.5.2　二重盲検維持期の安全性 226
2.7.6.12.2.5.2.1　有害事象 226
2.7.6.12.2.5.2.2　死亡 229
2.7.6.12.2.5.2.3　重篤な有害事象 229
2.7.6.12.2.5.2.4　有害事象による投与中止..... 230
2.7.6.12.2.5.2.5　注目すべき有害事象 230
2.7.6.12.2.5.2.5.1　結膜炎関連事象 230

2.7.6.12.2.5.2.5.2 日和見感染 230
2.7.6.12.2.5.2.6 臨床検査値及びバイタルサイン 231
2.7.6.12.2.5.2.7 その他の安全性指標 231
2.7.6.12.2.5.2.7.1 ACQ-5 231
2.7.6.12.2.5.3 導入期及び維持期全体の安全性 231
2.7.6.12.2.5.3.1 成長パラメータ（青少年被験者） 232
2.7.6.12.2.6 薬物動態 232
2.7.6.12.2.7 免疫原性 238
2.7.6.12.3 結論 239
2.7.6.12.4 参考文献 240
2.7.6.12.6 試験成績（改訂時：2023 年 [redacted] 月 [redacted] 日データベース固定） 270
2.7.6.12.6.1 被験者の内訳及び解析対象集団 270
2.7.6.12.6.1.1 被験者の内訳 270
2.7.6.12.6.1.2 解析対象集団 273
2.7.6.12.6.2 被験者背景 273
2.7.6.12.6.2.1 人口統計学的特性 273
2.7.6.12.6.2.2 ベースラインの疾患特性 273
2.7.6.12.6.3 治験薬の曝露状況 273
2.7.6.12.6.4 有効性 273
2.7.6.12.6.4.1 EASI 274
2.7.6.12.6.4.1.1 68 週までの各来院時に EASI-75 を維持していた被験者の割合 274
2.7.6.12.6.4.2 IGA 276
2.7.6.12.6.4.2.1 68 週までの各来院時に IGA 0,1、かつベースラインから 2 ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合 276
2.7.6.12.6.4.3 痒み NRS 278
2.7.6.12.6.4.3.1 68 週までの各来院時に痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合 278
2.7.6.12.6.4.4 他の有効性評価項目（二重盲検維持期） 280
2.7.6.12.6.4.4.1 レスキュー薬を必要とした被験者の割合 280
2.7.6.12.6.4.4.2 68 週時の BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの変化量 280
2.7.6.12.6.4.4.3 68 週時の SCORAD スコアの変化量 281
2.7.6.12.6.4.4.4 68 週時に SCORAD-75 及び SCORAD-90 を達成した被験者の割合 281
2.7.6.12.6.4.5 患者報告アウトカム及び QOL 指標（二重盲検維持期） 281
2.7.6.12.6.4.5.1 68 週時に Skin Pain NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合 281
2.7.6.12.6.4.5.2 68 週時の Skin Pain NRS スコアのベースラインからの変化率 282
2.7.6.12.6.4.5.3 68 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量 283
2.7.6.12.6.4.5.4 68 週時に DLQI スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合 284
2.7.6.12.6.4.5.5 68 週時に DLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合 285
2.7.6.12.6.4.5.6 68 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量 286
2.7.6.12.6.4.5.7 68 週時の WPAI-AD スコアのベースラインからの変化量 286
2.7.6.12.6.4.5.8 68 週時の HADS スコアのベースラインからの変化量 287
2.7.6.12.6.4.6 TCS 又は TCI の使用 288
2.7.6.12.6.4.6.1 68 週時までの TCS の総使用量 288
2.7.6.12.6.4.6.2 68 週時までの TCS 及び TCI 休薬日数の割合 288
2.7.6.12.6.4.7 他の解析対象集団の有効性 289
2.7.6.12.6.4.7.1 維持 16 週時エスケープ集団 289
2.7.6.12.6.4.7.2 維持 20～64 週時エスケープ集団 290

2.7.6.12.6.5　安全性 291
2.7.6.12.6.5.1　二重盲検維持期の安全性 291
2.7.6.12.6.5.1.1　有害事象 291
2.7.6.12.6.5.1.2　死亡 293
2.7.6.12.6.5.1.3　重篤な有害事象 293
2.7.6.12.6.5.1.4　有害事象による投与中止 293
2.7.6.12.6.5.1.5　注目すべき有害事象 293
2.7.6.12.6.5.1.5.1　結膜炎関連事象 293
2.7.6.12.6.5.1.5.2　日和見感染 294
2.7.6.12.6.5.1.6　臨床検査値及びバイタルサイン 295
2.7.6.12.6.5.1.7　その他の安全性指標 295
2.7.6.12.6.5.1.7.1　ACQ-5 295
2.7.6.12.6.5.2　導入期及び維持期全体の安全性 296
2.7.6.12.6.5.2.1　成長パラメータ（青少年被験者） 296
2.7.6.12.6.6　薬物動態 297
2.7.6.12.6.7　免疫原性 297
2.7.6.12.7　結論 297
2.7.6.12.8　参考文献 298
2.7.6.13　KGAD 試験／DRM06-AD06 試験
（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.5 項） 321
2.7.6.13.1　試験概要 321
2.7.6.13.2　試験成績 331
2.7.6.13.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 331
2.7.6.13.2.1.1　被験者の内訳 331
2.7.6.13.2.1.2　解析対象集団 332
2.7.6.13.2.2　被験者背景 333
2.7.6.13.2.2.1　人口統計学的特性 333
2.7.6.13.2.2.2　ベースラインの疾患特性 334
2.7.6.13.2.3　治験薬の曝露状況 335
2.7.6.13.2.4　有効性 336
2.7.6.13.2.4.1　主要及び重要な副次的評価項目の多重性の制御の結果 336
2.7.6.13.2.4.2　主要評価項目 336
2.7.6.13.2.4.2.1　16 週時に IGA 0,1 かつ 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 336
2.7.6.13.2.4.2.2　16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合 337
2.7.6.13.2.4.3　重要な副次的評価項目 337
2.7.6.13.2.4.3.1　EASI 337
2.7.6.13.2.4.3.1.1　16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合 337
2.7.6.13.2.4.3.1.2　16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率 337
2.7.6.13.2.4.3.2　痒み NRS 338
2.7.6.13.2.4.3.2.1　ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で 16 週時に痒み NRS スコアの 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 338
2.7.6.13.2.4.3.2.2　16 週時の痒み NRS スコアのベースラインからの変化率 338
2.7.6.13.2.4.3.3　EASI 及び痒み NRS の複合評価項目 339
2.7.6.13.2.4.3.3.1　ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で 16 週時に EASI-75 かつ痒み NRS スコアの 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 339
2.7.6.13.2.4.3.4　DLQI 339
2.7.6.13.2.4.3.4.1　ベースラインの DLQI スコアが 4 以上で 16 週時に DLQI スコアの 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 339

2.7.6.13.2.4.3.4.2　16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量 340
2.7.6.13.2.4.3.5　Sleep-loss スコア 340
2.7.6.13.2.4.3.5.1　16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量..... 340
2.7.6.13.2.4.4　他の副次的評価項目 341
2.7.6.13.2.4.4.1　IGA 341
2.7.6.13.2.4.4.1.1　来院ごとの IGA 0,1 かつベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 341
2.7.6.13.2.4.4.1.2　成人被験者で 16 週時に IGA 0,1 かつベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合..... 341
2.7.6.13.2.4.4.2　EASI 342
2.7.6.13.2.4.4.2.1　来院ごとの EASI-75 を達成した被験者の割合 342
2.7.6.13.2.4.4.2.2　来院ごとの EASI-90 を達成した被験者の割合 342
2.7.6.13.2.4.4.2.3　来院ごとの EASI-50 を達成した被験者の割合 342
2.7.6.13.2.4.4.2.4　来院ごとの EASI スコアのベースラインからの変化率..... 342
2.7.6.13.2.4.4.3　痒み NRS..... 342
2.7.6.13.2.4.4.3.1　ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で、来院ごとの痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 342
2.7.6.13.2.4.4.3.2　来院ごとの痒み NRS スコアのベースラインからの変化率.. 342
2.7.6.13.2.4.4.4　EASI 及び痒み NRS の複合評価項目 342
2.7.6.13.2.4.4.4.1　ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で、来院ごとの EASI-75 かつ痒み NRS スコアの 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 342
2.7.6.13.2.4.4.5　DLQI 及び CDLQI..... 343
2.7.6.13.2.4.4.5.1　ベースラインの DLQI スコアが 4 以上で、来院ごとの DLQI スコアの 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 343
2.7.6.13.2.4.4.5.2　来院ごとの CDLQI スコアのベースラインからの変化量..... 343
2.7.6.13.2.4.4.6　Sleep-loss スコア 343
2.7.6.13.2.4.4.6.1　来院ごとの Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量 343
2.7.6.13.2.4.4.6.2　ベースラインの Sleep-loss スコアが 2 以上で、来院ごとの Sleep-loss スコアの 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 343
2.7.6.13.2.4.4.7　IGA 及び痒み NRS の複合評価項目 343
2.7.6.13.2.4.4.7.1　ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で、来院ごとの IGA スコアのベースラインから 2 ポイント以上の改善を伴う IGA 0,1 の達成、かつ痒み NRS スコアの 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 343
2.7.6.13.2.4.4.8　POEM 344
2.7.6.13.2.4.4.8.1　来院ごとの POEM スコアのベースラインからの変化量..... 344
2.7.6.13.2.4.4.9　PROMIS：不安及びうつの指標..... 344
2.7.6.13.2.4.4.9.1　来院ごとの PROMIS（不安の指標）スコアのベースラインからの変化量 344
2.7.6.13.2.4.4.9.2　来院ごとの PROMIS（うつの指標）スコアのベースラインからの変化量 344
2.7.6.13.2.4.4.10　SCORAD 344
2.7.6.13.2.4.4.10.1　16 週時の SCORAD スコアのベースラインからの変化率..... 344
2.7.6.13.2.4.4.11　BSA に占める AD 病変の割合 344
2.7.6.13.2.4.4.11.1　来院ごとの BSA に占める AD 病変の割合の変化量 344
2.7.6.13.2.4.4.12　EQ-5D-5L 344
2.7.6.13.2.4.4.12.1　16 週時の EQ-5D-5L VAS スコアのベースラインからの変化率 344

2.7.6.13.2.4.4.12.2 16 週時の EQ-5D-5L Health State Index スコア（英国アルゴリズム）のベースラインからの変化率..... 345
2.7.6.13.2.4.4.12.3 16 週時の EQ-5D-5L Health State Index スコア（米国アルゴリズム）のベースラインからの変化率..... 345
2.7.6.13.2.4.4.13 TCS 及び TCI 使用..... 345
2.7.6.13.2.4.4.13.1 TCS/TCI 休薬日の割合..... 345
2.7.6.13.2.4.4.13.2 TCS/TCI 休薬までの期間（日数）..... 347
2.7.6.13.2.5 安全性..... 347
2.7.6.13.2.5.1 有害事象..... 347
2.7.6.13.2.5.2 死亡..... 348
2.7.6.13.2.5.3 重篤な有害事象..... 348
2.7.6.13.2.5.4 有害事象による投与中止..... 349
2.7.6.13.2.5.5 注目すべき有害事象..... 350
2.7.6.13.2.5.5.1 結膜炎関連事象..... 350
2.7.6.13.2.5.5.2 ヘルペス感染又は帯状疱疹..... 351
2.7.6.13.2.5.5.3 寄生虫感染又は細胞内病原体に対する感染症..... 351
2.7.6.13.2.5.6 他の注目すべき有害事象..... 352
2.7.6.13.2.5.6.1 皮膚感染..... 352
2.7.6.13.2.5.6.2 過敏症..... 352
2.7.6.13.2.5.6.3 注射部位反応..... 352
2.7.6.13.2.5.6.4 悪性腫瘍..... 352
2.7.6.13.2.5.6.5 アトピー性皮膚炎又は湿疹の悪化..... 352
2.7.6.13.2.5.6.6 自殺及び自傷（SMQ）..... 352
2.7.6.13.2.5.6.7 好酸球増加症..... 353
2.7.6.13.2.5.6.8 好酸球関連障害..... 353
2.7.6.13.2.5.7 その他の安全性指標..... 353
2.7.6.13.2.5.7.1 ACQ-5..... 353
2.7.6.13.2.5.7.2 SQAAQ..... 353
2.7.6.13.2.5.8 臨床検査値及びバイタルサイン..... 354
2.7.6.13.2.6 薬物動態..... 354
2.7.6.13.2.7 免疫原性..... 356
2.7.6.13.3 結論..... 356
2.7.6.13.4 参考文献..... 357
2.7.6.14 KGAB 試験／DRM06-AD04 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.6 項）..... 365
2.7.6.14.1 試験概要..... 365
2.7.6.14.2 試験成績..... 378
2.7.6.14.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団..... 378
2.7.6.14.2.1.1 被験者の内訳..... 378
2.7.6.14.2.1.2 解析対象集団..... 382
2.7.6.14.2.2 被験者背景..... 382
2.7.6.14.2.2.1 人口統計学的特性..... 382
2.7.6.14.2.2.2 ベースラインの疾患特性..... 384
2.7.6.14.2.3 治験薬の曝露状況..... 389
2.7.6.14.2.4 有効性..... 390
2.7.6.14.2.4.1 主要及び重要な副次的評価項目の多重性の制御の結果..... 390
2.7.6.14.2.4.2 主要評価項目（導入期）..... 390
2.7.6.14.2.4.2.1 16 週時に IGA 0,1 かつ 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合..... 390
2.7.6.14.2.4.2.2 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合（EMA：Co-primary、FDA：重要な副次的評価項目）..... 391
2.7.6.14.2.4.3 重要な副次的評価項目（導入期）..... 391

2.7.6.14.2.4.3.1 EASI 391
2.7.6.14.2.4.3.1.1 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合 391
2.7.6.14.2.4.3.1.2 4 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合 392
2.7.6.14.2.4.3.1.3 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率 392
2.7.6.14.2.4.3.2 IGA 393
2.7.6.14.2.4.3.2.1 4 週時に IGA 0,1 かつ 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 393
2.7.6.14.2.4.3.2.2 成人被験者における 16 週時に IGA 0,1 かつ 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 393
2.7.6.14.2.4.3.3 痒み NRS 394
2.7.6.14.2.4.3.3.1 16 週時の痒み NRS スコアのベースラインからの変化率 394
2.7.6.14.2.4.3.3.2 ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で 16 週時に痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 394
2.7.6.14.2.4.3.3.3 ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で 4 週時に痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 395
2.7.6.14.2.4.3.3.4 ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で 2 週時に痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 395
2.7.6.14.2.4.3.4 DLQI 396
2.7.6.14.2.4.3.4.1 16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量 396
2.7.6.14.2.4.3.4.2 ベースラインの DLQI スコアが 4 以上で 16 週時に DLQI スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 397
2.7.6.14.2.4.3.5 Sleep-loss スコア 397
2.7.6.14.2.4.3.5.1 ベースラインの Sleep-loss スコアが 2 以上で 16 週時に Sleep-loss スコアのベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 397
2.7.6.14.2.4.3.5.2 16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量 398
2.7.6.14.2.4.4 他の副次的評価項目（導入期） 398
2.7.6.14.2.4.4.1 IGA 398
2.7.6.14.2.4.4.1.1 来院ごとの IGA 0,1 かつベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 398
2.7.6.14.2.4.4.2 EASI 399
2.7.6.14.2.4.4.2.1 来院ごとの EASI-75 を達成した被験者の割合 399
2.7.6.14.2.4.4.2.2 来院ごとの EASI-90 を達成した被験者の割合 399
2.7.6.14.2.4.4.2.3 来院ごとの EASI-50 を達成した被験者の割合 399
2.7.6.14.2.4.4.3 痒み NRS 399
2.7.6.14.2.4.4.3.1 来院ごとのベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 399
2.7.6.14.2.4.4.4 DLQI 399
2.7.6.14.2.4.4.4.1 来院ごとの DLQI スコアのベースラインからの変化量 399
2.7.6.14.2.4.4.4.2 来院ごとのベースラインの DLQI スコアが 4 以上で DLQI スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 399
2.7.6.14.2.4.4.5 レスキュー薬の使用 400
2.7.6.14.2.4.4.5.1 レスキュー薬を必要とした被験者の割合 400
2.7.6.14.2.4.4.6 患者報告アウトカム及び QOL 指標 400
2.7.6.14.2.4.4.6.1 16 週時の POEM 及び PROMIS（不安及びうつの指標）スコアのベースラインからの変化量 400

2.7.6.14.2.4.4.6.2 16 週時の EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量 401
2.7.6.14.2.4.4.7 他の有効性評価項目（導入期） 401
2.7.6.14.2.4.5 重要な副次的評価項目（二重盲検維持期） 401
2.7.6.14.2.4.5.1 EASI 401
2.7.6.14.2.4.5.1.1 52 週時に EASI-75 を維持していた被験者の割合 401
2.7.6.14.2.4.5.1.2 52 週時の EASI のベースラインからの変化率 402
2.7.6.14.2.4.5.2 IGA 403
2.7.6.14.2.4.5.2.1 52 週時に IGA 0,1 かつベースラインから 2 ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合 403
2.7.6.14.2.4.5.3 痒み NRS 404
2.7.6.14.2.4.5.3.1 52 週時に痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合 404
2.7.6.14.2.4.5.4 患者報告アウトカム及び QOL 指標 405
2.7.6.14.2.4.5.4.1 52 週時の POEM 及び PROMIS（不安及びうつの指標）スコアのベースラインからの変化量 405
2.7.6.14.2.4.5.4.2 52 週時の EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量 406
2.7.6.14.2.4.5.5 レスキュー薬の使用 406
2.7.6.14.2.4.5.5.1 レスキュー薬を必要とした被験者の割合 406
2.7.6.14.2.4.5.6 他の有効性評価項目（維持期） 407
2.7.6.14.2.5 安全性 407
2.7.6.14.2.5.1 導入期の安全性 407
2.7.6.14.2.5.1.1 有害事象 407
2.7.6.14.2.5.1.2 死亡 409
2.7.6.14.2.5.1.3 重篤な有害事象 409
2.7.6.14.2.5.1.4 有害事象による投与中止 410
2.7.6.14.2.5.1.5 注目すべき有害事象 411
2.7.6.14.2.5.1.5.1 結膜炎関連事象 411
2.7.6.14.2.5.1.5.2 ヘルペス感染又は帯状疱疹 412
2.7.6.14.2.5.1.5.3 寄生虫感染又は日和見感染 412
2.7.6.14.2.5.1.6 他の注目すべき有害事象 413
2.7.6.14.2.5.1.6.1 皮膚感染 413
2.7.6.14.2.5.1.6.2 高度の感染症 413
2.7.6.14.2.5.1.6.3 好酸球増加症 413
2.7.6.14.2.5.1.6.4 好酸球関連障害 414
2.7.6.14.2.5.1.6.5 過敏症 414
2.7.6.14.2.5.1.6.6 注射部位反応 414
2.7.6.14.2.5.1.6.7 アトピー性皮膚炎の悪化 414
2.7.6.14.2.5.1.6.8 自殺及び自傷（SMQ） 414
2.7.6.14.2.5.1.6.9 悪性腫瘍 414
2.7.6.14.2.5.1.7 その他の安全性指標 415
2.7.6.14.2.5.1.7.1 ACQ-5 415
2.7.6.14.2.5.1.8 臨床検査値及びバイタルサイン 415
2.7.6.14.2.5.2 二重盲検維持期の安全性 416
2.7.6.14.2.5.2.1 有害事象 416
2.7.6.14.2.5.2.2 死亡 419
2.7.6.14.2.5.2.3 重篤な有害事象 419
2.7.6.14.2.5.2.4 有害事象による投与中止 419
2.7.6.14.2.5.2.5 注目すべき有害事象 420
2.7.6.14.2.5.2.5.1 結膜炎関連事象 420
2.7.6.14.2.5.2.5.2 ヘルペス感染又は帯状疱疹 421

2.7.6.14.2.5.2.5.3 寄生虫感染又は日和見感染 421
2.7.6.14.2.5.2.5.4 高度の感染症 422
2.7.6.14.2.5.2.6 他の注目すべき有害事象 422
2.7.6.14.2.5.2.7 その他の安全性指標 422
2.7.6.14.2.5.2.7.1 ACQ-5 422
2.7.6.14.2.5.2.8 臨床検査値及びバイタルサイン 422
2.7.6.14.2.5.3 導入期及び維持期全体の安全性 423
2.7.6.14.2.5.3.1 有害事象 423
2.7.6.14.2.5.3.2 死亡 423
2.7.6.14.2.5.3.3 重篤な有害事象 423
2.7.6.14.2.5.3.4 有害事象による投与中止 423
2.7.6.14.2.5.3.5 注目すべき有害事象 423
2.7.6.14.2.5.3.6 他の注目すべき有害事象 423
2.7.6.14.2.5.3.6.1 皮膚感染 423
2.7.6.14.2.5.3.6.2 好酸球増加症 423
2.7.6.14.2.5.3.6.3 好酸球関連障害 424
2.7.6.14.2.5.3.6.4 過敏症 424
2.7.6.14.2.5.3.6.5 注射部位反応 424
2.7.6.14.2.5.3.6.6 アトピー性皮膚炎の悪化 424
2.7.6.14.2.5.3.6.7 自殺及び自傷（SMQ） 424
2.7.6.14.2.5.3.6.8 悪性腫瘍 424
2.7.6.14.2.5.3.7 臨床検査値及びバイタルサイン 424
2.7.6.14.2.6 薬物動態 424
2.7.6.14.2.7 免疫原性 429
2.7.6.14.3 結論 429
2.7.6.14.4 参考文献 431
2.7.6.15 KGAC 試験／DRM06-AD05 試験
（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.7 項） 455
2.7.6.15.1 試験概要 455
2.7.6.15.2 試験成績 468
2.7.6.15.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 468
2.7.6.15.2.1.1 被験者の内訳 468
2.7.6.15.2.1.2 解析対象集団 472
2.7.6.15.2.2 被験者背景 472
2.7.6.15.2.2.1 人口統計学的特性 472
2.7.6.15.2.2.2 ベースラインの疾患特性 474
2.7.6.15.2.3 治験薬の曝露状況 478
2.7.6.15.2.4 有効性 480
2.7.6.15.2.4.1 主要及び重要な副次的評価項目の多重性の制御の結果 480
2.7.6.15.2.4.2 主要評価項目（導入期） 480
2.7.6.15.2.4.2.1 16 週時に IGA 0,1 かつ 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 480
2.7.6.15.2.4.2.2 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合（EMA：Co-primary、FDA：重要な副次的評価項目） 481
2.7.6.15.2.4.3 重要な副次的評価項目（導入期） 482
2.7.6.15.2.4.3.1 EASI 482
2.7.6.15.2.4.3.1.1 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合 482
2.7.6.15.2.4.3.1.2 4 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合 482
2.7.6.15.2.4.3.1.3 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率 483
2.7.6.15.2.4.3.2 IGA 483
2.7.6.15.2.4.3.2.1 4 週時に IGA 0,1 かつ 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 483

2.7.6.15.2.4.3.2.2　成人被験者における 16 週時に IGA 0,1 かつ 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 484
2.7.6.15.2.4.3.3　痒み NRS 484
2.7.6.15.2.4.3.3.1　16 週時の痒み NRS スコアのベースラインからの変化率 484
2.7.6.15.2.4.3.3.2　ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で 16 週時に痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 485
2.7.6.15.2.4.3.3.3　ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で 4 週時に痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 486
2.7.6.15.2.4.3.3.4　ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で 2 週時に痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 486
2.7.6.15.2.4.3.4　DLQI 487
2.7.6.15.2.4.3.4.1　16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量 487
2.7.6.15.2.4.3.4.2　ベースラインの DLQI スコアが 4 以上で 16 週時に DLQI スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 487
2.7.6.15.2.4.3.5　Sleep-loss スコア 488
2.7.6.15.2.4.3.5.1　ベースラインの Sleep-loss スコアが 2 以上で 16 週時に Sleep-loss スコアのベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 488
2.7.6.15.2.4.3.5.2　16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量 489
2.7.6.15.2.4.4　他の副次的評価項目（導入期） 490
2.7.6.15.2.4.4.1　IGA 490
2.7.6.15.2.4.4.1.1　来院ごとの IGA 0,1 かつベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 490
2.7.6.15.2.4.4.2　EASI 490
2.7.6.15.2.4.4.2.1　来院ごとの EASI-75 を達成した被験者の割合 490
2.7.6.15.2.4.4.2.2　来院ごとの EASI-90 を達成した被験者の割合 490
2.7.6.15.2.4.4.2.3　来院ごとの EASI-50 を達成した被験者の割合 490
2.7.6.15.2.4.4.3　痒み NRS 490
2.7.6.15.2.4.4.3.1　来院ごとのベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 490
2.7.6.15.2.4.4.4　DLQI 490
2.7.6.15.2.4.4.4.1　来院ごとの DLQI スコアのベースラインからの変化量 490
2.7.6.15.2.4.4.4.2　来院ごとのベースラインの DLQI スコアが 4 以上で DLQI スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 491
2.7.6.15.2.4.4.5　レスキュー薬の使用 491
2.7.6.15.2.4.4.5.1　レスキュー薬を必要とした被験者の割合 491
2.7.6.15.2.4.4.6　患者報告アウトカム及び QOL 指標 491
2.7.6.15.2.4.4.6.1　16 週時の POEM 及び PROMIS（不安及びうつの指標）スコアのベースラインからの変化量 491
2.7.6.15.2.4.4.6.2　16 週時の EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量 492
2.7.6.15.2.4.4.7　他の有効性評価項目（導入期） 492
2.7.6.15.2.4.5　重要な副次的評価項目（二重盲検維持期） 493
2.7.6.15.2.4.5.1　EASI 493
2.7.6.15.2.4.5.1.1　52 週時に EASI-75 を維持していた被験者の割合 493
2.7.6.15.2.4.5.1.2　52 週時の EASI のベースラインからの変化率 493
2.7.6.15.2.4.5.2　IGA 494

2.7.6.15.2.4.5.2.1 52 週時に IGA 0,1 かつベースラインから 2 ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合 494
2.7.6.15.2.4.5.3 痒み NRS 495
2.7.6.15.2.4.5.3.1 52 週時に痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合 495
2.7.6.15.2.4.5.4 患者報告アウトカム及び QOL 指標 496
2.7.6.15.2.4.5.4.1 52 週時の POEM 及び PROMIS（不安及びうつの指標）スコアのベースラインからの変化量 496
2.7.6.15.2.4.5.4.2 52 週時の EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量 497
2.7.6.15.2.4.5.5 レスキュー薬の使用 497
2.7.6.15.2.4.5.5.1 レスキュー薬を必要とした被験者の割合 497
2.7.6.15.2.4.5.6 他の有効性評価項目（維持期） 498
2.7.6.15.2.5 安全性 498
2.7.6.15.2.5.1 導入期の安全性 498
2.7.6.15.2.5.1.1 有害事象 498
2.7.6.15.2.5.1.2 死亡 500
2.7.6.15.2.5.1.3 重篤な有害事象 500
2.7.6.15.2.5.1.4 有害事象による投与中止 501
2.7.6.15.2.5.1.5 注目すべき有害事象 502
2.7.6.15.2.5.1.5.1 結膜炎関連事象 502
2.7.6.15.2.5.1.5.2 ヘルペス感染又は帯状疱疹 503
2.7.6.15.2.5.1.5.3 寄生虫感染又は日和見感染 504
2.7.6.15.2.5.1.6 他の注目すべき有害事象 504
2.7.6.15.2.5.1.6.1 皮膚感染 504
2.7.6.15.2.5.1.6.2 高度の感染症 504
2.7.6.15.2.5.1.6.3 好酸球増加症 505
2.7.6.15.2.5.1.6.4 好酸球関連障害 505
2.7.6.15.2.5.1.6.5 過敏症 505
2.7.6.15.2.5.1.6.6 注射部位反応 505
2.7.6.15.2.5.1.6.7 アトピー性皮膚炎の悪化 505
2.7.6.15.2.5.1.6.8 自殺及び自傷（SMQ） 505
2.7.6.15.2.5.1.6.9 悪性腫瘍 505
2.7.6.15.2.5.1.7 その他の安全性指標 506
2.7.6.15.2.5.1.7.1 ACQ-5 506
2.7.6.15.2.5.1.8 臨床検査値及びバイタルサイン 506
2.7.6.15.2.5.2 二重盲検維持期の安全性 507
2.7.6.15.2.5.2.1 有害事象 507
2.7.6.15.2.5.2.2 死亡 508
2.7.6.15.2.5.2.3 重篤な有害事象 509
2.7.6.15.2.5.2.4 有害事象による投与中止 509
2.7.6.15.2.5.2.5 注目すべき有害事象 510
2.7.6.15.2.5.2.5.1 結膜炎関連事象 510
2.7.6.15.2.5.2.5.2 ヘルペス感染又は帯状疱疹 511
2.7.6.15.2.5.2.5.3 寄生虫感染又は日和見感染 511
2.7.6.15.2.5.2.6 他の注目すべき有害事象 512
2.7.6.15.2.5.2.7 その他の安全性指標 512
2.7.6.15.2.5.2.7.1 ACQ-5 512
2.7.6.15.2.5.2.8 臨床検査値及びバイタルサイン 512
2.7.6.15.2.5.3 導入期及び維持期全体の安全性 513
2.7.6.15.2.5.3.1 有害事象 513
2.7.6.15.2.5.3.2 死亡 513

2.7.6.15.2.5.3.3　重篤な有害事象 513
2.7.6.15.2.5.3.4　有害事象による投与中止 514
2.7.6.15.2.5.3.5　注目すべき有害事象 514
2.7.6.15.2.5.3.6　他の注目すべき有害事象 514
2.7.6.15.2.5.3.6.1　皮膚感染 514
2.7.6.15.2.5.3.6.2　好酸球増加症 514
2.7.6.15.2.5.3.6.3　好酸球関連障害 514
2.7.6.15.2.5.3.6.4　過敏症 514
2.7.6.15.2.5.3.6.5　注射部位反応 514
2.7.6.15.2.5.3.6.6　アトピー性皮膚炎の悪化 514
2.7.6.15.2.5.3.6.7　自殺及び自傷（SMQ） 514
2.7.6.15.2.5.3.6.8　悪性腫瘍 514
2.7.6.15.2.5.3.7　臨床検査値及びバイタルサイン 515
2.7.6.15.2.6　薬物動態 515
2.7.6.15.2.7　免疫原性 520
2.7.6.15.3　結論 520
2.7.6.15.4　参考文献 522
2.7.6.16　KGAA 試験／DRM06-AD07 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項） 553
2.7.6.16.1　試験概要 553
2.7.6.16.2　試験成績 562
2.7.6.16.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 562
2.7.6.16.2.1.1　被験者の内訳 562
2.7.6.16.2.1.1.1　被験者全体：主要コホート 562
2.7.6.16.2.1.1.2　KGAD 試験のレスポンダー集団 563
2.7.6.16.2.1.2　解析対象集団 564
2.7.6.16.2.2　被験者背景 564
2.7.6.16.2.2.1　人口統計学的特性 564
2.7.6.16.2.2.1.1　被験者全体：主要コホート 564
2.7.6.16.2.2.1.2　KGAD 試験レスポンダー集団 565
2.7.6.16.2.2.2　ベースラインの疾患特性 566
2.7.6.16.2.2.2.1　被験者全体：主要コホート 566
2.7.6.16.2.2.2.2　KGAD 試験のレスポンダー集団 567
2.7.6.16.2.3　治験薬の曝露状況 569
2.7.6.16.2.4　有効性 570
2.7.6.16.2.4.1　副次的評価項目：KGAD 試験のレスポンダー集団 570
2.7.6.16.2.4.2　オートインジェクターの性能：オートインジェクター集団 572
2.7.6.16.2.5　安全性 572
2.7.6.16.2.5.1　有害事象 572
2.7.6.16.2.5.2　死亡 574
2.7.6.16.2.5.3　重篤な有害事象 575
2.7.6.16.2.5.4　有害事象による投与中止 576
2.7.6.16.2.5.5　注目すべき有害事象 578
2.7.6.16.2.5.5.1　結膜炎関連事象 578
2.7.6.16.2.5.5.2　ヘルペス感染又は帯状疱疹 578
2.7.6.16.2.5.5.3　寄生虫感染及び日和見感染の可能性のある感染症 578
2.7.6.16.2.5.6　他の注目すべき有害事象 579
2.7.6.16.2.5.6.1　過敏症 579
2.7.6.16.2.5.6.2　好酸球関連障害 579
2.7.6.16.2.5.6.3　注射部位反応 579
2.7.6.16.2.5.6.4　自殺及び自傷（SMQ） 579
2.7.6.16.2.5.6.5　悪性腫瘍 580

2.7.6.16.2.5.7　オートインジェクター使用期間中の有害事象 580
2.7.6.16.2.6　薬物動態 580
2.7.6.16.3　結論 581
2.7.6.16.4　参考文献 582
2.7.6.17　KGAE 試験／DRM06-AD17 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.2 項） 597
2.7.6.17.1　試験概要 597
2.7.6.17.2　試験成績 602
2.7.6.17.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 602
2.7.6.17.2.1.1　被験者の内訳 602
2.7.6.17.2.1.2　解析対象集団 604
2.7.6.17.2.2　被験者背景 604
2.7.6.17.2.2.1　人口統計学的特性 604
2.7.6.17.2.2.2　ベースラインの疾患特性 606
2.7.6.17.2.3　治験薬の曝露状況 606
2.7.6.17.2.4　有効性（副次的評価項目） 607
2.7.6.17.2.4.1　IGA 607
2.7.6.17.2.4.1.1　IGA 0,1 かつ 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 607
2.7.6.17.2.4.2　EASI 608
2.7.6.17.2.4.2.1　EASI-75 を達成した被験者の割合 608
2.7.6.17.2.4.2.2　EASI-50 を達成した被験者の割合 609
2.7.6.17.2.4.2.3　EASI-90 を達成した被験者の割合 610
2.7.6.17.2.4.2.4　EASI のベースラインからの変化率 611
2.7.6.17.2.4.3　BSA に占める AD 病変の割合 612
2.7.6.17.2.4.3.1　BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの変化量 612
2.7.6.17.2.4.4　PROMIS（不安及びうつの指標）スコア 613
2.7.6.17.2.4.4.1　PROMIS（不安及びうつの指標）スコアのベースラインからの変化量 613
2.7.6.17.2.4.5　DLQI／CDLQI スコア 613
2.7.6.17.2.4.5.1　DLQI スコアのベースラインからの変化量 613
2.7.6.17.2.4.5.2　ベースラインの DLQI スコアが 4 以上で 52 週時に DLQI スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 614
2.7.6.17.2.4.5.3　ベースラインの DLQI スコアが 2 以上で 52 週時に DLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合 614
2.7.6.17.2.4.5.4　CDLQI スコアのベースラインからの変化量 614
2.7.6.17.2.4.5.5　52 週時に CDLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合 615
2.7.6.17.2.4.6　レスキュー治療 615
2.7.6.17.2.5　安全性 617
2.7.6.17.2.5.1　有害事象 617
2.7.6.17.2.5.2　死亡 619
2.7.6.17.2.5.3　重篤な有害事象 619
2.7.6.17.2.5.4　有害事象による投与中止 620
2.7.6.17.2.5.5　注目すべき有害事象 621
2.7.6.17.2.5.5.1　結膜炎関連事象 621
2.7.6.17.2.5.5.2　ヘルペス感染又は帯状疱疹 622
2.7.6.17.2.5.5.3　寄生虫感染又は日和見感染 622
2.7.6.17.2.5.5.4　他の注目すべき有害事象 623
2.7.6.17.2.5.5.4.1　皮膚感染 623
2.7.6.17.2.5.5.4.2　高度の感染症 623
2.7.6.17.2.5.5.4.3　好酸球増加症及び好酸球関連障害 623
2.7.6.17.2.5.5.4.4　過敏症 624

2.7.6.17.2.5.5.4.5 注射部位反応 624
2.7.6.17.2.5.5.4.6 アトピー性皮膚炎の悪化 624
2.7.6.17.2.5.5.4.7 自殺及び自傷（SMQ） 624
2.7.6.17.2.5.5.4.8 悪性腫瘍 624
2.7.6.17.2.5.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、及び身体所見 625
2.7.6.17.2.6 薬物動態 625
2.7.6.17.2.7 免疫原性 627
2.7.6.17.3 結論 627
2.7.6.17.4 参考文献 629

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧

表 2.7.6-1.　臨床試験一覧表

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

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

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

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

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

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

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

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬（製剤の種類）投与量	投与期間	被験者数	対象被験者	試験の進行状況報告書の種類
評価資料	KGAB/DRM06-AD04	第 5.3.5.1.6 項	中等症から重症の AD 患者でのプラセボと比較した LEB の安全性及び有効性の評価	第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	導入期 LEB Q2W 群 ・500 mg 負荷投与+250 mg Q2W 投与 プラセボ群 ・プラセボ Q2W 投与 *初回及び 2 週時に負荷投与を実施 二重盲検維持期 LEB Q2W 群 ・LEB 250 mg Q2W 投与 LEB Q4W 群 ・LEB 250 mg Q4W 投与 プラセボ群 ・プラセボ Q2W 投与 エスケープ維持期 ・LEB 250 mg Q2W 投与	導入期 16 週間 維持期 36 週間	424 例 導入期 LEB Q2W 群：283 例 プラセボ群：141 例 二重盲検維持期：導入期 LEB 群 LEB Q2W 群：62 例 LEB Q4W 群：63 例 プラセボ群：32 例 二重盲検維持期：導入期プラセボ群 LEB Q2W 群：10 例 LEB Q4W 群：10 例 プラセボ群：4 例 エスケープ維持期 202 例	中等症から重症の AD 患者 ・男性及び女性 ・成人及び青少年（12 歳以上 18 歳未満で体重 40 kg 以上） ・SC 時の 1 年以上前に AD と診断	完了 完全な報告書

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

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

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

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

b：KGAA 試験に直接組入れられた新規被験者

2.7.6.2 KGAY 試験／GP29651 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項）

2.7.6.2.1 試験概要

標題

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 device：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

実施医療機関数及び実施国

4 施設（米国）

試験実施期間

2015 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～2015 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終観察日）

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

健康被験者に 125 mg/mL 製剤（バイアル）の [redacted] mL を注射針とシリンジを用いて単回皮下投与した場合のレブリキズマブ [redacted] mg 投与と、[redacted] mg/mL 製剤の 1 mL を PFS-NSD を用いて単回皮下投与した場合のレブリキズマブ [redacted] mg 投与の生物学的同等性を評価すること。

＜副次目的＞

健康被験者に 125 mg/mL 製剤（バイアル）の [redacted] mL を注射針とシリンジを用いて単回皮下投与した場合と、[redacted] mg/mL 製剤の 1 mL を PFS-NSD を用いて単回皮下投与した場合の安全性及び忍容性を比較すること。

試験デザイン

本治験は健康被験者を対象とした無作為化、非盲検、2 群、並行群間、単回投与、多施設共同試験であった。

入院日（Day −1）の前 5 週間以内に被験者の適格性を評価するためのスクリーニングを実施した。被験者は治験薬投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、Day 2（治験薬投与 24 時間後）の採血後に退院した。また、Day 4（治験薬投与 72 時間後）、Day 6、Day 8、Day 11、Day 15、Day 29、Day 43、Day 57、Day 71、及び Day 85、又は早期中止時に実施医療機関に来院するように依頼した。

Day 1 に被験者を 2 つの投与群（Group 1 又は Group 2）のいずれかに 1：1 の比で無作為割付した。Group 1 に割付られた被験者にはレブリキズマブ [redacted] mg を標準的な注射針とシリンジを用

いて皮下投与し、Group 2 に割付られた被験者にはレブリキズマブ [redacted] mg を PFS-NSD を用いて皮下投与した。レブリキズマブの薬物動態に対する体重の影響が大きいことを考慮し、体重（≤75 kg 及び>75 kg）を層別因子として被験者を無作為割付した。薬物動態解析の血清中レブリキズマブ濃度測定用の血液検体は、Day 1（治験薬投与前）、Day 2（治験薬投与 24 時間後）、及び Day 85 までの来院期間中、又は早期中止時に採取した。抗薬物抗体（anti-therapeutic antibody：ATA）評価用の検体、探索的な薬力学バイオマーカー評価用の検体、及び PaxGene 評価用の検体を定められた時点に採取した。

被験者数

計画例数：176 例（Group 1：88 例、Group 2：88 例）
割付例数：176 例（Group 1：88 例、Group 2：88 例）
完了例数：173 例（Group 1：86 例、Group 2：87 例）

主な選択基準

病歴、12 誘導心電図、バイタルサイン、及び臨床検査値の結果から健康状態が良好と判断された 18～65 歳の男性又は女性で、body mass index（BMI）が 18～32 kg/m^2、かつ体重が 50～100 kg である者を対象とした。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

Group 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腹部に皮下投与した（125 mg/mL 製剤［バイアル］を [redacted] mL 皮下投与）。
Group 2（試験製剤）：レブリキズマブ [redacted] mg を PFS-NSD を用いて腹部に皮下投与した（[redacted] mg/mL 製剤［PFS-NSD］を 1 mL 皮下投与）。

評価項目

＜薬物動態＞
血清中レブリキズマブ濃度

＜安全性＞
有害事象、バイタルサイン（口腔温、血圧、脈拍数、及び呼吸数）、12 誘導心電図、臨床検査値（血中好酸球数を含む血液学的検査、生化学的検査、及び尿検査）、体重、身体所見、ATA

＜薬力学＞
血中好酸球数

解析方法

必要に応じて、薬物動態、薬力学、及び安全性データの要約統計量を示した。

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度測定用の血液検体は、Day 1（治験薬投与前）、Day 2（投与 24 時間後）、及び Day 4、6、8、11、15、29、43、57、71、85（治験完了時）の来院時、並びに早期中止の来院時に採取した。血清中レブリキズマブ濃度から、被験者ごとの薬物動態パラメータとして、最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、最終定量可能時点（t_{last}）、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（AUC_{0-t}）、最終定量可能時点から無限時間までの外挿した血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、最終定量可能時点から無限時間までの外挿した面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）、見かけの消失速度定数（λ_z）、見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）を算出した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した。

Group 1（標準製剤）と Group 2（試験製剤）の間の生物学的同等性を両 Group 間の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。両製剤間の比は、Group 1（標準製剤）に対する Group 2（試験製剤）の最小二乗幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）とした。ANCOVA で推定した対数変換値による最小二乗幾何平均値の差の 90%信頼区間を元のスケールに逆変換して最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間を示した。被験者数は、両製剤間の C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$による生物学的同等性（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）を 80%の検出力で評価するための例数とした。

＜安全性＞

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 18.0 版を用いて集計した。

Treatment-emergent adverse event（TEAE）は、全体及び投与群ごとに、重症度別及び治験薬との因果関係別に要約した。また、投与群ごとの TEAE の発現割合を MedDRA の器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）別に要約した。TEAE の要約及び発現割合の表は、治験薬との因果関係を問わない、及び治験薬との因果関係あり（因果関係が疑われる）に分けて要約した。すべての重篤な有害事象、並びに薬物性肝障害及び治験薬による感染因子伝播の疑いなどの医薬品開発で注目すべき非重篤の有害事象、アレルギー性又は重度の非アレルギー性の注射部位反応の可能性が示唆される重大な注射部位反応（アナフィラキシー、血管浮腫、気管支痙攣、全身性の発疹、全身性又は局所性の蕁麻疹、過敏症反応）などの本治験薬の注目すべき有害事象（adverse event of special interest：AESI）は個別に集計した。また、レブリキズマブプログラムで実施した解析との一貫性を考慮し、治験実施計画書で事前に特定していない AESI データの追加解析を行った。追加解析した AESI は、注射部位反応、感染症（狭義）、感染症（広義）、悪性腫瘍、及びアナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応／過敏症反応であった。

臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン、身体所見、及び心電図検査の結果は、投与群及び測定時点ごとに要約した。

抗レブリキズマブ抗体及び製剤中の低レベルのチャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary：CHO）細胞由来タンパク質である phospholipase B-like 2（PLB2）に対する抗体（抗 PLB2 抗体）のベースライン（Day 1）及びベースライン以降の発現割合を集計及び要約した。

2.7.6.2.2　試験成績

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳及び被験者背景

本治験に組み入れられた適格例合計 176 例の被験者を無作為割付し、治験薬を投与した。176 例中 173 例は治験を完了し、他の 3 例は早期中止となった（表 2.7.6.2-1）。

表 2.7.6.2-1.　被験者の内訳（KGAY 試験／GP29651 試験）

	Treatment Group 1 125 mg/mL vial (Reference) (N=88)	Treatment Group 2 [redacted] mg/mL PFS-NSD (Test) (N = 88)	Overall (N = 176)
Randomized	88 (100%)	88 (100%)	176 (100%)
Dosed	88 (100%)	88 (100%)	176 (100%)
Completed Study	86 (97.7%)	87 (98.9%)	173 (98.3%)
Withdrawal			
Adverse Event	--	--	--
Terminated by Sponsor	--	--	--
Physician Decision	1 (1.1%)	--	1 (0.6%)
Withdrawal by Subject	--	1 (1.1%)[a]	1 (0.6%)
Lost to Follow-up	1 (1.1%)	--	1 (0.6%)

N = number of subjects in each group; PFS-NSD = prefilled syringe with needle safety device.
[a] Subject [redacted] completed most early termination assessments and left the clinic on Day [redacted] because of a family emergency; the subject withdrew from the study on Day 1[redacted] after completing all early termination assessments.
Source: KGAY/GP29651 CSR, Table 10-1.

被験者背景の詳細は、KGAY 試験／GP29651 試験治験総括報告書「10.3. Demographic and Other Baseline Characteristics」（第 5.3.1.2.1 項）に示す。被験者全体の年齢の中央値は 35 歳（範囲 19～64 歳）であった。被験者は、ほとんどが白人（67.0%）、又は黒人／アフリカ系アメリカ人（27.3%）であった。また、被験者の 16.5%はヒスパニック／ラテン系であった。被験者全体では、男性（44.9%）より女性（55.1%）の割合が高かった。Group 1 及び Group 2 の体重の平均値は、それぞれ 75.5 kg（範囲 53.6～99.1 kg）及び 74.4 kg（範囲 51.1～99.7 kg）であった。また、Group 1 及び Group 2 の性別、人種、及び民族の分布は同様であった。

2.7.6.2.2.2　薬物動態

レブリキズマブ投与を受け、投与後の 1 時点以上で評価可能な薬物動態評価用の検体が得られた 175 例を薬物動態の解析対象とした。2 つの製剤によりレブリキズマブ [redacted] mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2-2 に示す。

健康被験者に対する 2 つの製剤によるレブリキズマブ [redacted] mg 投与は生物学的に同等であった。[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の曝露量（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%（それぞれ 97.9%、98.2%、及び 101.2%）であり、90%信頼区間（それぞれ 90.8～105.6%、91.7～105.3%、及び 93.3～109.8%）は生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲内であった。t_{max} の中央値は Group 2 が 7 日（範囲 1～28 日）、Group 1 が 7 日（範囲 3～14 日）であった。$t_{1/2}$ の平均値は両 Group で同様であった（Group 2：27.1 日［範囲 5.86～41.5 日］、Group 1：27.3 日［範囲 12.2～40.9 日］）。

表 2.7.6.2-2.　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の要約
（KGAY 試験／GP29651 試験）

Parameter	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% Confidence Interval[d]
	n[a]	Geometric LS Mean[b]	n[a]	Geometric LS Mean[b]		
C_{max} (µg/mL)	87	4.27	88	4.37	97.9	(90.8, 105.6)
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)

ANCOVA = analysis of covariance; PFS-NSD = prefilled syringe with needle safety device
Subjects in each treatment group received the same dose.
[a] n was the number of observations in each treatment used in the model.
[b] Least squares means for AUCs and Cmax 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% confidence interval for difference of least squares means of natural log transformed PK parameters including AUCs and Cmax, natural log transformed back to the linear scale (expressed as a ratio x 100%).
Source: KGAY/GP29651 CSR, Table 11-2.

2.7.6.2.2.3　薬力学

レブリキズマブ投与を受け、投与前及び投与後のそれぞれ 1 時点以上で評価可能な薬力学評価用の検体が得られた全被験者（176 例）を薬力学の解析対象とした。

両 Group のレブリキズマブ投与後の血中好酸球数に明らかな変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.4　安全性

レブリキズマブ [redacted] mg の単回皮下投与を受けた全被験者（176 例）を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.2.2.4.1　有害事象

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現した事象を TEAE と定義した。

本治験で発現した TEAE の要約を表 2.7.6.2-3 に示す。125 mg/mL 製剤（Group 1：標準製剤）及び [redacted] mg/mL 製剤（Group 2：試験製剤）によるレブリキズマブ [redacted] mg 投与後の TEAE の発現例数及び発現割合は同様であった。全体として、Group 1 の 30 例（34.1%）及び Group 2 の 33 例（37.5%）の合計 63 例（35.8%）に 105 件の TEAE が発現した。このうち、Group 1 の 10 例（11.4%）及び Group 2 の 10 例（11.4%）の合計 20 例（11.4%）の 25 件の TEAE は、治験担当医師によりレブリキズマブと関連があると判断された。発現割合が高かった TEAE は、頭痛、上気道感染、及び浮動性めまいであった。両 Group 全体で頭痛の 14 件中 11 件、浮動性めまいの 5 件中 3 件は、治験担当医師によりレブリキズマブとの関連があるかもしれないと判断された。これらの TEAE の重症度はいずれも軽度であった。

本治験では死亡例はなかった。また、TEAE により治験を中止した被験者も認められなかった。重篤な有害事象として、3 例（1.7%）に 3 件の事象（遠隔転移を伴う扁平上皮癌、股関節部骨折、及び虫垂炎）が報告された。

AESI として、注射部位反応 4 件（4 例［2.3%］）、感染症（広義）21 件（19 例［10.8%］）、及び悪性腫瘍（遠隔転移を伴う扁平上皮癌）1 件（1 例［0.6%］）の事象が確認された。

2 例（1.1%）の被験者に 2 件（股関節部骨折及び虫垂炎）の高度の TEAE が認められた。これらの 2 件の高度の TEAE は重篤な有害事象と判断された。治験担当医師によりレブリキズマブと関連があると判断された中等度又は高度、あるいは重篤な TEAE はなかった。

表 2.7.6.2-3.　TEAE の要約（KGAY 試験／GP29651 試験）

	Treatment Group 1 125 mg/mL vial (Reference) (N=88)	Treatment Group 2 [redacted] mg/mL PFS-NSD (Test) (N=88)	Overall (N=176)
Subjects with TEAEs	30 (34.1%)	33 (37.5%)	63 (35.8%)
Number of TEAEs	51	54	105
Subjects with AESIs[a]			
Injection -Site Reactions	2 (2.3%)	2 (2.3%)	4 (2.3%)
Infections (Broad)	10 (11.4%)	9 (10.2%)	19 (10.8%)
Malignancies	---	1 (1.1%)	1 (0.6%)
Subjects with SAEs	2 (2.3%)	1 (1.1%)	3 (1.7%)
Subjects discontinued due to TEAEs	---	---	---
Intensity (all TEAEs)			
Mild	28 (31.8%) [40]	31 (35.2%) [50]	59 (33.5%) [90]
Moderate	5 (5.7%) [9]	4 (4.5%) [4]	9 (5.1%) [13]
Severe	2 (2.3%) [2]	---	2 (1.1%) [2]
Intensity (Suspected to be Caused by Study Drug)			
Mild	10 (11.4%) [12]	10 (11.4%) [13]	20 (11.4%) [25]
Moderate	---	---	---
Severe	---	---	---
Relationship to Study Drug			
Yes	10 (11.4%) [12]	10 (11.4%) [13]	20 (11.4%) [25]
No	22 (25.0%) [39]	27 (30.7%) [41]	49 (27.8%) [80]
Other suspected causes	26 (29.5%) [44]	30 (34.1%) [48]	56 (31.8%) [92]

AESI = adverse event of special interest; N = number of subjects studied; ( ) = Percentage of subjects with adverse events; [ ] = Number of adverse events; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.

[a] See KGAY/GP29651 CSR, Section 9.8.2.

Source: KGAY/GP29651 CSR, Table 12-2.

2.7.6.2.2.4.2　死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

2.7.6.2.2.4.3　重篤な有害事象

本治験では、3 例（1.7%）に 3 件（遠隔転移を伴う扁平上皮癌、股関節部骨折、及び虫垂炎）の重篤な有害事象が報告された。

本治験で報告された重篤な有害事象の叙述は KGAY 試験／GP29651 治験総括報告書「14.3.3. Narratives of Deaths, Protocol-Defined Events of Special Interest, and Other Serious and Significant Adverse Events」（第 5.3.1.2.1 項）に示す。

2.7.6.2.2.4.4 有害事象による投与中止

本治験では TEAE による治験中止例は認められなかった。

2.7.6.2.2.4.5 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、及びその他の検査

心電図、バイタルサイン、又は臨床検査値などの安全性評価で臨床的に問題となる治験薬投与に関連した異常は認められなかった。

抗レブリキズマブ抗体（被験者の 9%未満）及び抗 PLB2 抗体（被験者の 3%未満）の存在は、安全性シグナルに明らかな影響を及ぼさなかった。

2.7.6.2.3 結論

- 本治験での 125 mg/mL 製剤（バイアル）の [redacted] mL を注射針とシリンジを用いて皮下投与した場合、又は [redacted] mg/mL 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 [redacted] mg 投与は生物学的に同等であった。
- Group 1（125 mg/mL 製剤、標準製剤）と Group 2（[redacted] mg/mL 製剤、試験製剤）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%信頼区間は生物学的同等性の基準である 80～125%の範囲に完全に含まれた。
- [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の曝露量（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。
- 両 Group の t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値は同様であった。
- 本治験の健康男性及び女性被験者に対する [redacted] mg/mL 製剤（1 mL）（PFS-NSD 使用［Group 2：標準製剤］）又は 125 mg/mL 製剤（[redacted] mL）（注射針とシリンジ使用［Group 1：標準製剤］）によるレブリキズマブ [redacted] mg 単回皮下投与は安全であり、忍容性は良好であった
- 本治験では、心電図、バイタルサイン、又は臨床検査値などの安全性評価で臨床的に問題となる治験薬投与に関連した異常は認められなかった。

2.7.6.3 KGBG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.2 項）

2.7.6.3.1 試験概要

標題

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（prefilled syringe with needle safety device：PFS-NSD）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を皮下投与したときの生物学的同等性試験

実施医療機関数及び実施国

4 施設（米国）

試験実施期間

2021 年 6 月 2 日（最初の被験者の初回来院日）～2022 年 2 月 11 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

健康被験者に 2 mL PFS-NSD 及び 2 mL オートインジェクター製剤を用いてレブリキズマブ 250 mg を皮下投与したときのレブリキズマブの薬物動態を評価すること。

＜副次目的＞

健康被験者にレブリキズマブ 250 mg を皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

本治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。

適格となった被験者は治験薬投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院した。Day −1 の体重に基づき被験者を 3 つの体重分類（70.0 kg 未満、70.0～80.0 kg、及び 80.0 kg 超）により層別した。各体重分類の被験者を 2 つのデバイス（PFS-NSD［標準製剤］又はオートインジェクター製剤［試験製剤］）に 1：1 の比で無作為割付した。さらに、各デバイスに割付られた被験者を 3 つの注射部位（上腕部、大腿部、又は腹部）に 1：1：1 の比で無作為割付した。

治験担当医師又は指名された者は、被験者に対して、無作為に割付られたデバイスを用いて、割付られた投与部位に治験薬 2 mL（レブリキズマブ 250 mg）を皮下投与した（Day 1）。

Day 1 の治験薬投与後 3（±1）時間の安全性評価の完了以降、治験担当医師の判断により、被験者が実施医療機関から退院することを可能とした。被験者は、事前に定めた投与後 99 日までに実施される薬物動態及び免疫原性の評価用検体の採血、並びに安全性評価のために来院した。外来来院期間中は電話評価により被験者の安全性をモニターした。

安全性及び忍容性は、臨床検査値、バイタルサイン、有害事象、身体所見、及び免疫原性により評価した。

被験者数

計画例数：240 例
割付例数：242 例
投与例数：241 例
完了例数：235 例

主な選択基準

健康状態が良好な 18～65 歳の男性及び非妊娠女性（妊娠可能性のある又は妊娠可能性のない女性）で、body mass index（BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 である者を対象とした。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

PFS-NSD 又はオートインジェクター製剤を用いてレブリキズマブ（125 mg/mL）注射液 2 mL（250 mg）を上腕部、大腿部、又は腹部に皮下投与した。治験薬は Day 1 に単回投与した。

評価項目

＜薬物動態＞
血清中レブリキズマブ濃度

＜安全性＞
有害事象、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、及び尿検査）、バイタルサイン（体温、脈拍数、及び血圧）、身体所見

＜免疫原性＞
抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）

解析方法

必要に応じて、薬物動態、及び安全性データの要約統計量を示した。

＜薬物動態＞
血清中レブリキズマブ濃度測定用の血液検体は、Day 1（治験薬投与前）、Day 3、5、8、11、15、22、29、43、57、71、85、及び 99、並びに早期中止の来院時に採取した。血清中レブリキズマブ濃度から、被験者ごとの薬物動態パラメータとして、最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、最終定量可能時点（t_{last}）、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（AUC_{0-t}）、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（$AUC_{0-\infty}$）、最終定量可能時点から無限時間までの外挿した面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）、定常状態にお

ける見かけの分布容積（V_{ss}/F）を算出した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した。

薬物動態パラメータの推定値を、製剤群ごとに、被験者全体、体重分類別、及び投与部位別に記述統計量を用いて要約した。

2 mL（125 mg/mL）PFS-NSD（標準製剤）と 2 mL（125 mg/mL）オートインジェクター製剤（試験製剤）の生物学的同等性の評価には、対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}）を用いた。各薬物動態パラメータを混合効果モデルによって解析した。本モデルでは、製剤群、投与部位、体重分類を固定効果とし、被験者を変量効果とした。各製剤の最小二乗平均値、試験製剤と標準製剤の最小二乗平均値の差、及び差の 90%信頼区間を算出した。これらの値を元のスケールに逆変換して最小二乗幾何平均値、最小二乗幾何平均値の比、比の 90%信頼区間、及び両側 p 値を算出した。

各薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}）の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間が事前に定めた 0.80～1.25 の範囲内に完全に含まれた場合、試験製剤は標準製剤に対して生物学的に同等であると結論付けることとした。

製剤間の t_{max} の解析には Wilcoxon の順位和検定を用いた。製剤間の中央値の差のホッジス・レーマン推定量、90%信頼区間、及び p 値を算出した。

＜安全性＞

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 24.0 版を用いて集計した。

Treatment-emergent adverse event（TEAE）は、製剤群ごとに、重症度別、及び治験薬との因果関係別に要約した。また、製剤群ごとの TEAE の発現割合を MedDRA の器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）別に要約した。TEAE の要約及び発現割合の表は、治験薬との因果関係を問わない、及び治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象に分けて要約した。

また、臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査、及び尿検査）及びバイタルサインの結果を要約した。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び被験者背景

本治験では 242 例を無作為割付した。無作為割付後に 1 例のスクリーニング不適格例が確認された。本被験者は治験薬投与を受けなかった。

被験者（241 例）に対して、Day 1 にレブリキズマブ（125 mg/mL）2 mL の皮下投与を行った（PFS-NSD 群 122 例、オートインジェクター群 119 例）。241 例のうち、6 例（2.5%）が治験を早期中止し、235 例（98%）が治験を完了した。

治験中止例の内訳は、PFS-NSD 群 4 例（追跡不能 3 例、転居 1 例）、オートインジェクター群 2 例（追跡不能 1 例、治験スケジュールの遵守不能 1 例）であった。

被験者背景の詳細は KGBG 試験治験総括報告書「4.4. Demographic and Other Baseline Characteristics」（第 5.3.1.2.2 項）に示す。被験者 241 例のうち、男性は 104 例、女性は 137 例で

あった。被験者の年齢の範囲は 21～65 歳であった。平均体重は製剤群間で同様であった（PFS-NSD 群 76.37 kg、オートインジェクター群 77.05 kg）。

2.7.6.3.2.2　薬物動態

定められた注射容量の治験薬の投与を受け、評価可能な薬物動態評価用の検体が得られたすべての被験者を薬物動態の解析対象とした。241 例のうち 238 例を薬物動態解析対象集団とした（PFS-NSD 群 120 例、オートインジェクター群 118 例）。

2.7.6.3.2.2.1　製剤間の薬物動態

PFS-NSD（標準製剤）及びオートインジェクター製剤（試験製剤）を用いてレブリキズマブ（125 mg/mL）注射液 2 mL を単回皮下投与したときのレブリキズマブの薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.3-1 に示す。

製剤間のレブリキズマブの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、事前に定めた基準（0.80～1.25）の範囲内に完全に含まれたことから、2 mL（125 mg/mL）オートインジェクター製剤（試験製剤）は 2 mL（125 mg/mL）PFS-NSD（標準製剤）に対して生物学的に同等であることが示された。また、製剤間の t_{max} の中央値（PFS-NSD 群 8.00 日、オートインジェクター群 7.07 日）に統計学的な差はなく、中央値の差の 90%信頼区間は 0 を含んでいた（p=0.3999）。

統計学的な検定は行っていないが、PFS-NSD（標準製剤）とオートインジェクター製剤（試験製剤）の $t_{1/2}$、CL/F、及び V_z/F の幾何平均値は同様であった。

レブリキズマブの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及び C_{max} の被験者間変動は中程度で、両製剤の幾何変動係数（coefficient of variation：CV）%は 25%～31%の範囲であった。

表 2.7.6.3-1.　PFS-NSD（標準製剤）及びオートインジェクター製剤（試験製剤）を用いてレブリキズマブ（125 mg/mL）注射液 2 mL を単回皮下投与したときのレブリキズマブの薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団：KGBG 試験）

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares mean	Ratio of geometric least squares mean (Test:Reference) (90% CI)
AUC(0-tlast) (ug.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-∞) (ug.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)
Cmax (ug/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-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations; PFS-NSD = pre-filled syringe with needle safety device
Model: Log(PK) = Device + Injection Site Location + Weight Group + Random Error

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 2

Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (Test-Reference)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (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 = pre-filled syringe with needle safety device; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC NPAR1WAY and p-values reported from the Wilcoxon rank-sum test.

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 2 of 2

Source: KGBG CSR, Table KGBG. 5.5.

2.7.6.3.2.2.2　各注射部位での製剤間の薬物動態

腹部、上腕部、及び大腿部に PFS-NSD（標準製剤）及びオートインジェクター製剤（試験製剤）を用いてレブリキズマブ（125 mg/mL）注射液 2 mL を単回皮下投与したときのレブリキズマブの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.3-2、表 2.7.6.3-3、及び表 2.7.6.3-4 に示す。

注射部位ごとの評価で、PFS-NSD（標準製剤）及びオートインジェクター製剤（試験製剤）を用いた皮下投与によるレブリキズマブの曝露量（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}）の幾何平均値に明らかな差はみられなかった。上腕部及び大腿部の皮下投与では、オートインジェクター製剤の曝露量の幾何平均値は、PFS-NSD の 8%以内であった。腹部の皮下投与では、製剤間の曝露量の幾何平均値の差がわずかに大きく、オートインジェクター製剤の曝露量の幾何平均値は PFS-NSD より 15%～18%高かったが、腹部での製剤間の曝露量の幾何平均値の差は、被験者間変動の範囲内であった（幾何 CV%：オートインジェクター群 24%～32%、PFS-NSD 群 33%～40%）。

各注射部位での製剤間の t_{max} の中央値（範囲）及び $t_{1/2}$ の幾何平均値（範囲）はおおむね同様であった。

表 2.7.6.3-2.　各注射部位に PFS-NSD（標準製剤）及びオートインジェクター製剤（試験製剤）を用いてレブリキズマブ（125 mg/mL）注射液 2 mL を単回皮下投与したときのレブリキズマブの薬物動態パラメータ：腹部（薬物動態解析対象集団：KGBG 試験）

Subcategory: Abdomen

Parameter	Geometric mean (Geometric CV%) [n] 2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab PFS-NSD (N=40)	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab AI (N=41)
AUC(0-tlast) (ug.day/mL)	1190 (34%) [39]	1370 (24%) [40]
AUC(0-∞) (ug.day/mL)	1270 (33%) [34]	1500 (26%) [34]
%AUC(tlast-∞) (%)	7.10 (80%) [34]	7.39 (75%) [34]
Cmax (ug/mL)	36.8 (40%) [39]	42.2 (32%) [40]
tmax (day)#	9.94 (2.00-14.19) [39]	7.08 (2.00-15.02) [40]
tlast (day)#	98.00 (96.05-101.39) [39]	98.00 (96.07-102.17) [40]
t1/2 (day)~	28.3 (14.0-64.4) [39]	29.0 (11.0-54.3) [40]
CL/F (L/day)	0.198 (33%) [34]	0.167 (26%) [34]
Vz/F (L)	7.40 (24%) [34]	6.37 (23%) [34]
Vss/F (L)	7.65 (24%) [34]	6.59 (20%) [34]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; t½ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Both treatments are a 250 mg dose of lebrikizumab
N for PFS-NSD and AI reflects the total number of participants that were given the full dose of lebrikizumab.

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 7 of 7

Source: KGBG CSR, Table KGBG. 5.6.

表 2.7.6.3-3.　各注射部位に PFS-NSD（標準製剤）及びオートインジェクター製剤（試験製剤）を用いてレブリキズマブ（125 mg/mL）注射液 2 mL を単回皮下投与したときのレブリキズマブの薬物動態パラメータ：上腕部（薬物動態解析対象集団：KGBG 試験）

Subcategory: Arm

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
Parameter	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab PFS-NSD (N=41)	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab AI (N=40)
AUC(0-tlast) (ug.day/mL)	1250 (23%) [39]	1300 (27%) [40]
AUC(0-∞) (ug.day/mL)	1330 (25%) [37]	1360 (29%) [34]
%AUC(tlast-∞) (%)	6.06 (101%) [37]	5.20 (102%) [34]
Cmax (ug/mL)	36.7 (24%) [41]	39.8 (29%) [40]
tmax (day)#	9.99 (2.00-28.20) [41]	7.07 (2.00-20.83) [40]
tlast (day)#	98.00 (96.06-124.06) [39]	98.00 (84.11-123.07) [40]
t1/2 (day)~	26.3 (12.3-100) [39]	27.2 (8.90-79.1) [40]
CL/F (L/day)	0.188 (25%) [37]	0.183 (29%) [34]
Vz/F (L)	6.70 (22%) [37]	6.32 (26%) [34]
Vss/F (L)	7.20 (18%) [37]	6.61 (24%) [34]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; t½ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Both treatments are a 250 mg dose of lebrikizumab
N for PFS-NSD and AI reflects the total number of participants that were given the full dose of lebrikizumab.

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 5 of 7

Source: KGBG CSR, Table KGBG. 5.7.

表 2.7.6.3-4.　各注射部位に PFS-NSD（標準製剤）及びオートインジェクター製剤（試験製剤）を用いてレブリキズマブ（125 mg/mL）注射液 2 mL を単回皮下投与したときのレブリキズマブの薬物動態パラメータ：大腿部（薬物動態解析対象集団：KGBG 試験）

Subcategory: Thigh

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
Parameter	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab PFS-NSD (N=40)	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab AI (N=38)
AUC(0-tlast) (ug.day/mL)	1330 (26%) [39]	1420 (23%) [37]
AUC(0-∞) (ug.day/mL)	1440 (29%) [35]	1480 (23%) [32]
%AUC(tlast-∞) (%)	7.38 (95%) [35]	6.65 (77%) [32]
Cmax (ug/mL)	42.2 (26%) [40]	43.9 (33%) [38]
tmax (day)#	7.09 (2.00-14.00) [40]	7.06 (2.00-14.02) [38]
tlast (day)#	98.00 (84.05-103.06) [39]	98.00 (96.05-98.23) [37]
t1/2 (day)~	28.6 (9.35-61.9) [39]	27.9 (10.5-61.3) [37]
CL/F (L/day)	0.174 (29%) [35]	0.169 (23%) [32]
Vz/F (L)	6.65 (25%) [35]	6.13 (28%) [32]
Vss/F (L)	6.87 (20%) [35]	6.51 (22%) [32]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; t½ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Both treatments are a 250 mg dose of lebrikizumab
N for PFS-NSD and AI reflects the total number of participants that were given the full dose of lebrikizumab.

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 6 of 7

Source: KGBG CSR, Table KGBG. 5.8.

2.7.6.3.2.2.3　体重分類間の薬物動態

体重分類別（70.0 kg 未満、70.0～80.0 kg、及び 80.0 kg 超）の PFS-NSD（標準製剤）及びオートインジェクター製剤（試験製剤）を用いてレブリキズマブ（125 mg/mL）注射液 2 mL を単回皮下投与したときのレブリキズマブの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.3-5、表 2.7.6.3-6、及び表 2.7.6.3-7 に示す。

体重分類ごとの評価で、PFS-NSD（標準製剤）及びオートインジェクター製剤（試験製剤）を用いた皮下投与によるレブリキズマブの曝露量（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}）の幾何平均値に明らかな差はみられなかった。各体重分類でのオートインジェクター製剤の曝露量の幾何平均値は、PFS-NSD の 12%以内であった。また、各体重分類での製剤間の t_{max} の中央値（範囲）及び $t_{1/2}$ の幾何平均値（範囲）はおおむね同様であった。

各製剤のレブリキズマブの曝露量の幾何平均値は、体重分類の増加に伴い低下する傾向であった。低体重（70 kg 未満）の集団と比較して、高体重（80 kg 超）の集団では、曝露量の幾何平均値が、PFS-NSD 群で 24%～28%低下し、オートインジェクター群で 25%～27%低下した。

表 2.7.6.3-5.　体重分類別の PFS-NSD（標準製剤）及びオートインジェクター製剤（試験製剤）を用いてレブリキズマブ（125 mg/mL）注射液 2 mL を単回皮下投与したときのレブリキズマブの薬物動態パラメータ：体重 70 kg 未満（薬物動態解析対象集団：KGBG 試験）

Subcategory: Low (<70 kg)

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
Parameter	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab PFS-NSD (N=40)	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab AI (N=39)
AUC(0-tlast) (ug.day/mL)	1440 (24%) [38]	1550 (18%) [37]
AUC(0-∞) (ug.day/mL)	1510 (26%) [32]	1630 (18%) [30]
%AUC(tlast-∞) (%)	7.00 (103%) [32]	7.63 (56%) [30]
Cmax (ug/mL)	45.2 (24%) [39]	48.7 (27%) [37]
tmax (day)#	8.00 (2.00-20.85) [39]	7.07 (2.00-14.00) [37]
tlast (day)#	98.00 (84.05-99.01) [39]	98.00 (95.88-105.06) [38]
t1/2 (day)~	28.8 (9.35-100) [39]	30.1 (18.8-54.1) [38]
CL/F (L/day)	0.165 (26%) [32]	0.153 (18%) [30]
Vz/F (L)	5.92 (20%) [32]	5.95 (22%) [30]
Vss/F (L)	6.45 (17%) [32]	6.12 (19%) [30]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; t½ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Both treatments are a 250 mg dose of lebrikizumab
N for PFS-NSD and AI reflects the total number of participants that were given the full dose of lebrikizumab.

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 2 of 7

Source: KGBG CSR, Table KGBG. 5.9.

表 2.7.6.3-6.　体重分類別の PFS-NSD（標準製剤）及びオートインジェクター製剤（試験製剤）を用いてレブリキズマブ（125 mg/mL）注射液 2 mL を単回皮下投与したときのレブリキズマブの薬物動態パラメータ：体重 70～80 kg（薬物動態解析対象集団：KGBG 試験）

Subcategory: Medium (70 - 80 kg)

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
Parameter	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab PFS-NSD (N=39)	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab AI (N=38)
AUC(0-tlast) (ug.day/mL)	1340 (22%) [33]	1440 (22%) [36]
AUC(0-∞) (ug.day/mL)	1470 (25%) [31]	1540 (24%) [31]
%AUC(tlast-∞) (%)	8.52 (54%) [31]	7.48 (47%) [31]
Cmax (ug/mL)	37.9 (29%) [34]	43.0 (32%) [36]
tmax (day)#	7.54 (2.00-28.20) [34]	7.07 (3.13-20.83) [36]
tlast (day)#	98.00 (96.05-124.06) [36]	98.00 (96.05-123.07) [38]
t1/2 (day)~	28.8 (16.1-59.8) [36]	29.3 (14.4-79.1) [38]
CL/F (L/day)	0.170 (25%) [31]	0.162 (24%) [31]
Vz/F (L)	6.96 (26%) [31]	6.23 (23%) [31]
Vss/F (L)	7.15 (23%) [31]	6.41 (23%) [31]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; t½ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Both treatments are a 250 mg dose of lebrikizumab
N for PFS-NSD and AI reflects the total number of participants that were given the full dose of lebrikizumab.

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 3 of 7

Source: KGBG CSR, Table KGBG. 5.10.

表 2.7.6.3-7.　体重分類別の PFS-NSD（標準製剤）及びオートインジェクター製剤（試験製剤）を用いてレブリキズマブ（125 mg/mL）注射液 2 mL を単回皮下投与したときのレブリキズマブの薬物動態パラメータ：体重 80 kg 超（薬物動態解析対象集団：KGBG 試験）

Subcategory: High (>80 kg)

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
Parameter	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab PFS-NSD (N=42)	2-mL (125 mg/mL) lebrikizumab AI (N=42)
AUC(0-tlast) (ug.day/mL)	1040 (27%) [41]	1150 (24%) [40]
AUC(0-∞) (ug.day/mL)	1120 (27%) [38]	1230 (28%) [35]
%AUC(tlast-∞) (%)	5.41 (110%) [38]	4.94 (129%) [35]
Cmax (ug/mL)	34.2 (32%) [41]	35.5 (28%) [41]
tmax (day)#	8.00 (2.00-14.02) [41]	7.11 (2.00-15.16) [41]
tlast (day)#	98.00 (96.06-103.06) [42]	98.00 (84.11-108.02) [41]
t1/2 (day)~	25.9 (12.3-61.9) [42]	25.2 (8.90-68.4) [41]
CL/F (L/day)	0.223 (27%) [38]	0.203 (28%) [35]
Vz/F (L)	7.83 (18%) [38]	6.68 (30%) [35]
Vss/F (L)	8.01 (17%) [38]	7.23 (21%) [35]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; t½ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Both treatments are a 250 mg dose of lebrikizumab
N for PFS-NSD and AI reflects the total number of participants that were given the full dose of lebrikizumab.

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 4 of 7

Source: KGBG CSR, Table KGBG. 5.11.

2.7.6.3.2.3 安全性

2.7.6.3.2.3.1 有害事象

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を TEAE と定義した。レブリキズマブ 250 mg の単回皮下投与を受けた全被験者（241 例）を安全性の解析対象とした。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.3-8 に示す。本治験の合計 241 例の被験者のうち、全体で 65 例に 129 件の TEAE が報告された（PFS-NSD 群 67 件、オートインジェクター群 62 件）。65 例のうち PFS-NSD 群は 39 例（32.0%）、オートインジェクター群は 26 例（21.8%）であった。

報告された TEAE の重症度は、PFS-NSD 群（65 件［97%］）及びオートインジェクター群（54 件［87.1%］）ともに大部分が軽度であった。

TEAE が報告された 65 例のうち、5 例に中等度の TEAE が認められた（PFS-NSD 群 1 例、オートインジェクター群 4 例）。両製剤ともに高度の TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.3-8. 有害事象の要約（安全性解析対象集団：KGBG 試験）

	Number of Participants with Events (Percentage of Participants with Events)	
	lebrikizumab 2-mL (125 mg/mL) PFS-NSD (N=122)	**lebrikizumab 2-mL (125 mg/mL) AI (N=119)**
All TEAEs	39 (32.0%)	26 (21.8%)
Mild[a]	38 (31.1%)	22 (18.5%)
Moderate[a]	1 (0.8%)	4 (3.4%)
Severe[a]	0	0
Treatment-related AEs[b]	13 (10.7%)	9 (7.6%)
Death	0	0
SAEs	0	0
AEs leading to discontinuation from study	0	0
ISRs[c]	3 (2.5%)	5 (4.2%)

Abbreviations: AE = adverse event; AI = autoinjector; ISR = injection-site reaction; N = number of participants; PFS-NSD = prefilled syringe with needle safety device; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] TEAEs with a change in severity are counted once, at the highest severity. Subjects with separate events of differing severity may be counted more than once.

[b] As assessed by the investigator.

[c] As defined by MedDRA High Level Term of Injection Site Reactions.

Source: KGBG CSR, Table KGBG.5.2.

2.7.6.3.2.3.2 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

2.7.6.3.2.3.3 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.2.3.4 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験中止例は認められなかった。

2.7.6.3.2.3.5 臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査値及びバイタルサインの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.3.2.3.6 注射部位反応

241 例中 8 例（3.3%）に 10 件の注射部位反応（紅斑、そう痒症、硬結、及び疼痛）が報告された。

PFS-NSD 群の 3 例（2.5%）に報告された 3 件の注射部位反応の重症度はすべて軽度であった。

オートインジェクター群の 5 例（4.2%）に報告された 7 件の注射部位反応のうち、5 件は軽度であった。他の 2 件は、1 件が中等度の紅斑、1 件が疼痛の報告であった。疼痛は visual analog scale（100 mm）で 28 mm と記録された軽度の注射部位反応であった。

2.7.6.3.2.4 免疫原性

ベースライン時の免疫原性評価が可能であった被験者は 240 例であった。240 例のうち、27 例（11.3%）はベースライン時に ADA が検出され、9 例（3.8%）はレブリキズマブに対する中和抗体陽性であった。ベースライン時の抗体価の範囲は 1:10 から 1:320 の範囲であった。ベースライン時の抗体価が 1:320 の 1 例は PFS-NSD 群の被験者で、レブリキズマブ投与後の treatment emergent ADA（TE-ADA）陽性にはならなかった。

ベースライン後、PFS-NSD 群の 6 例（5.0%）及びオートインジェクター群の 5 例（4.2%）が TE-ADA 陽性となった。TE-ADA 陽性例は、1 例（オートインジェクター群）を除いて、すべて投与後の ADA 産生で、すべての被験者が中和抗体も陽性であった。ベースライン後の最大抗体価は、PFS-NSD 群では 1:20 から 1:1280 の範囲、オートインジェクター群では 1:20 から 1:80 の範囲であった。最大抗体価が 1:1280 であった 1 例は PFS-NSD 群の被験者で Day 15 に最大抗体価に達した後、抗体価は低下した。PFS-NSD 群の他の被験者の最大抗体価は 1:80 以下であった。TE-ADA 不確定の被験者はみられなかった。

全体として、PFS-NSD 群及びオートインジェクター群の免疫原性の結果は同様であった。本治験での ADA の発現割合は低く、安全性に対する ADA の臨床的に意義のある影響を検出するには限界があった。1 評価時点以上で TE-ADA 陽性となった被験者の血清中レブリキズマブ濃度－時間推移は、ADA 陰性の被験者の推移の範囲内であり、薬物動態に対する TE-ADA の影響がないことが示唆された。

2.7.6.3.3 結論

- 統計解析の結果、製剤間のレブリキズマブの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、事前に定めた基準（0.80～1.25）の範囲内に完全に含まれたことから、2 mL（125 mg/mL）オートインジェクター製剤（試験製剤）は 2 mL（125 mg/mL）PFS-NSD（標準製剤）に対して生物学的に同等であることが示された。

- 記述統計量の比較結果から、両製剤ともに皮下投与部位はレブリキズマブの曝露量（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}）に影響を及ぼさず、製剤間及び投与部位間の曝露量はほぼ重複し、曝露量の幾何平均値の差はわずかで、その差は被験者間変動の範囲内であると考えられた。
- PFS-NSD 及びオートインジェクター製剤による投与では、TEAE 及び注射部位反応に基づく安全性に明らかな差は認められなかった。
- PFS-NSD 及びオートインジェクター製剤による投与で、TEAE が報告された被験者数は同程度であった（それぞれ 39 例［32.0%］及び 26 例［21.8%］）。TEAE の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。
- PFS-NSD 及びオートインジェクター製剤による投与で、注射部位反応が報告された被験者は、それぞれ 3 例（2.5%）及び 5 例（4.2%）であった。報告された 10 件の注射部位反応の重症度は、中等度であったオートインジェクター製剤による投与の 1 件の注射部位反応を除き、PFS-NSD 及びオートインジェクター製剤による投与ともにすべて軽度であった。
- 本治験では死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象の報告はなかった。
- TE-ADA 陽性となった被験者は、PFS-NSD 群では 6 例（5%）、オートインジェクター群では 5 例（4.2%）であった。

2.7.6.4 KGBA 試験／ILR4456g 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項）

2.7.6.4.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

健康被験者にレブリキズマブを単回皮下投与及び単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

＜副次目的＞

健康被験者にレブリキズマブを単回皮下投与及び単回静脈内投与したときの薬物動態及び抗レブリキズマブ抗体レベルを評価すること。

試験デザイン

本治験は健康被験者を対象に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、及び薬物動態の評価を目的とした単回投与、無作為化、並行群間、非盲検試験であった。各コホートで 8 例の評価可能例を確保するため、2 つのコホートの各 11 例（コホート間の男女比及び平均体重はほぼ均衡）にレブリキズマブを単回皮下投与又は単回静脈内投与した。コホート 1 ではレブリキズマブ 1 mg/kg を静脈内投与し、コホート 2 ではレブリキズマブ 1 mg/kg を皮下投与した。

被験者数

計画例数：22 例（静脈内投与 11 例、皮下投与 11 例）

割付例数：22 例（静脈内投与 11 例、皮下投与 11 例）

完了例数：20 例（静脈内投与 11 例、皮下投与 9 例）

主な選択基準

病歴、身体所見、バイタルサイン、胸部 X 線撮影、12 誘導心電図、及び臨床検査値の結果から健康状態が良好と判断された 18～50 歳の男性又は女性で、体重が 39.9～96.8 kg の者を対象とした。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

被験者にレブリキズマブ 1 mg/kg を単回皮下投与又は単回静脈内投与した。投与液量は被験者の体重に基づいて算出した。

静脈内投与では、治験薬を 15 分以内に静脈内投与した。皮下投与の部位は上腕の三角筋部とし、三角筋部に投与できない臨床的に明らかな理由がある場合は大腿部とした。

評価項目

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度

＜安全性＞

有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン（口腔温、脈拍数、呼吸数、及び血圧）、身体所見、臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査、及び尿検査）

＜免疫原性＞

抗レブリキズマブ抗体

解析方法

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度測定用の血液検体は、治験薬投与前、治験薬投与開始 30 分後、Day 2、4、8、11、15、22、36、57、78、及び 92、並びに早期中止の来院時に採取した。血清中レブリキズマブ濃度の推移をコホートごとに要約した。また、血清中レブリキズマブの薬物動態パラメータをコホートごとに要約した。

血清中レブリキズマブ濃度から、被験者ごとの薬物動態パラメータとして最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、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（AUC_{0-t}）、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（$AUC_{0-\infty}$）、最終定量可能時点の血清中濃度（C_t）、見かけの消失速度定数（λ_z）、見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）、静脈内投与後のクリアランス（CL）、皮下投与後の見かけのクリアランス（CL/F）、静脈内投与後の定常状態における分布容積（V_{ss}）、静脈内投与後の消失相における分布容積（V_z）、皮下投与後の消失相における見かけの分布容積（V_z/F）を算出した。

皮下投与後及び静脈内投与後の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$が得られた場合、静脈内投与（標準投与方法）に対する皮下投与（試験投与方法）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$を対数変換した。静脈内投与に対する皮下投与の薬物動態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薬物動態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。最高血清中濃度（C_{max}）も同様の方法で解析した。

＜安全性＞

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 10.1 版を用いて集計した。有害事象の重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 3.0 を用いてグレード分類した。

Treatment-Emergent Adverse Event（TEAE）の発現割合、臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン、身体所見、及び心電図検査の結果は記述統計量を用いて要約し、全体及びコホートごとの結果を示した。

＜免疫原性＞

抗レブリキズマブ抗体評価用の血液検体は、Day 1、15、36、57、78、及び 92、並びに早期中止の来院時に採取した。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び被験者背景

本治験に組み入れられた 22 例中 20 例が治験を完了した（表 2.7.6.4-1）。治験中止例 2 例のうち 1 例は Day 35 の時点で追跡不能と判断された。他の 1 例は被験者の仕事スケジュールのため追跡調査期間の手順が実施できず Day 57 の時点で脱落とした。

表 2.7.6.4-1. 被験者の内訳（KGBA 試験／ILR4456g 試験）

	IV Infusion (n%)	SC Injection (n%)	Overall (n%)
Enrolled	11 (100.0%)	11 (100.0%)	22 (100.0%)
Completed Study	11 (100.0%)	9 (81.8%)	20 (90.9%)
Withdrawal:	---	2 (18.2%)	2 (9.1%)
Withdrawal of consent	---	---	---
Medical condition jeopardized the subject's safety	---	---	---
Other	---	2 (18.2%)	2 (9.1%)

Source: KGBA/ILR4456g CSR, Table 10-1.

被験者背景は KGBA 試験／ILR4456g 試験治験総括報告書「11.2. Demographics and Other Baseline Characteristics」（第 5.3.3.1.1 項）に示す。被験者全体では 12 例（54.5%）が男性、11 例（50%）が白人であった。被験者全体の年齢の平均値は 30 歳（範囲 18～49 歳）、体重の平均値は 72.0 kg（範囲 39.9～96.8 kg）であった。本治験では、コホート間の平均体重及び体重分布のバランスを整えた。まずコホート間での男女比を調整し、次に平均体重及び体重分布によるバランスを調整した。更に治験参加順によるバランスを考慮した。

両コホート（各 11 例）ともに男性は 6 例（54.5%）であった。平均体重は静脈内投与コホートで 73.6 kg（範囲 56.3～92.3 kg）、皮下投与コホートで 70.4 kg（範囲 39.9～96.8 kg）であった。

2.7.6.4.2.2　薬物動態

血清中濃度の分析方法の問題のため、多数の予想された値より低い数値が初回の測定データとして含まれていた。薬物動態パラメータの推定に影響が大きい部分の異常値については再分析を行い、他の部分の異常値は薬物動態解析から除外した。再分析は各検体で 2 回実施し、各検体の 3 回（初回+再分析 2 回）の測定値を得た。3 回の測定値の中央値を各検体の最終的な数値とした。再分析が 1 回のみの検体（初回+再分析 1 回）では、再分析の結果により初回の測定値が検証された場合は初回の測定値を最終的な報告値とし、再分析の結果で初回の測定値が検証できなかった場合は当該検体の報告値はなしとした。

薬物動態解析のデータの取扱いの詳細は、KGBA 試験／ILR4456g 試験治験総括報告書「11.4.1. Pharmacokinetic and Statistical Results」（第 5.3.3.1.1 項）に示す。

レブリキズマブを単回静脈内投与及び単回皮下投与したときの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.4-2 に示す。また、レブリキズマブを単回静脈内投与及び単回皮下投与したときの薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.4-3 に示す。レブリキズマブを単回静脈内投与したときのレブリキズマブの $t_{1/2}$ は 24.7 日のであった。レブリキズマブを単回皮下投与したときの血清中レブリキズマブ濃度の t_{max} は 239 時間で、$t_{1/2}$ は 26.0 日であった。レブリキズマブの消失パターンは、単回静脈投与又は単回皮下投与ともに同様で、その推移はほぼ重複していた。モデルを元に $AUC_{0-\infty}$を用いて評価したレブリキズマブ 1 mg/kg 皮下投与のバイオアベイラビリティは約 85%であった。レブリキズマブを皮下投与したときの C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$を指標とした曝露量は、静脈内投与時より有意に低下し、皮下投与時のバイオアベイラビリティは完全ではなかった。

表 2.7.6.4-2.　レブリキズマブ 1 mg/kg を単回静脈内投与及び単回皮下投与したときの薬物動態パラメータの要約（KGBA 試験／ILR4456g 試験）

PK Parameter	Units	Cohort 1: 1 mg/kg MILR1444A IV Infusion (Reference)	Cohort 2: 1 mg/kg MILR1444A SC Injection (Test)
C_{max}	(ng/mL)	19980 (2535)	8687 (1774)
T_{max}[a]	(hr)	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)
$t_{1/2terminal}$	(hr)	592 (130)	625 (129)
λ_z	(1/hr)	0.00122 (0.000233)	0.00115 (0.000238)
CL/F	(mL/hr/kg)	NC	0.143 (0.0438)
CL	(mL/hr/kg)	0.120 (0.0312)	NA
Vss	(mL/kg)	113 (45.4)	NA
Vz	(mL/kg)	101 (25.9)	NA
Vz/F	(mL/kg)	NA	123 (27.2)
F[b]		NA	0.868

MILR1444A: Lebrikizumab.NA: Not applicable. NC: Not calculated.

[a] Median (min, max) shown for T_{max}.

[b] F = MILR1444A bioavailability following SC administration using the formula $AUC_{0-\infty}$ (SC) / $AUC_{0-\infty}$ (IV). This is a single mean value and does not have an associated SD.

Note: For the assessment of bioavailability using $AUC_{0-\infty}$, one subject from Cohort 1 (IV administration) and 2 subjects from Cohort 2 (SC administration) were excluded. One subject was considered anomalous as described in 11.4.1. One subject does not show $AUC_{0-\infty}$ due to the absence of adequate $t_{1/2}$ terminal value (KGBA/ILR4456g CSR, Table 14.2.2-1). One subject showed high extrapolated AUC values over 30% so $AUC_{0-\infty}$ was not reported as described in KGBA/ILR4456g CSR, Section 11.4.1.

Source: KGBA/ILR4456g CSR, Table 11-3.

表 2.7.6.4-3.　レブリキズマブ 1 mg/kg を単回静脈内投与及び単回皮下投与したときの薬物動態パラメータの比較（KGBA 試験／ILR4456g 試験）

Parameter (Units)	LS Means[a] N	SC Injection	N	IV Infusion	SC/IV[b]	90% Confidence Interval[c]
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)

Study Population: Full Analysis

[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% confidence interval for ratio of parameter means (expressed as a percent), transformed back to the linear scale.

Source: KGBA/ILR4456g CSR, Table 11-4.

2.7.6.4.2.3　安全性

安全性の解析は、無作為化され、治験薬の投与を受け、1 回以上の投与後の安全性評価を有する 22 例全例を対象とした。

2.7.6.4.2.3.1　有害事象

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.4-4 に示す。

レブリキズマブの忍容性は良好であった。本治験の期間中に 14 例に有害事象が認められた。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を発現した被験者はなかった。有害事象はすべて治験担当医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。有害事象の発現例数及び件数はコホート間でほぼ同様であった。有害事象の重症度は 1 件（中等度）を除いてすべて軽度であった。中等度の 1 件は嘔吐であった。有害事象の大部分は、「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」の器官別大分類の事象であった。注入に伴う有害事象は認められず、1 件の軽度の浮動性めまいはあったが低血圧エピソードはなく、臨床的に問題となる肝機能検査値上昇又は血小板減少症もなかった。

表 2.7.6.4-4.　有害事象の要約（KGBA 試験／ILR4456g 試験）

	Incidences (Number of Distinct Subjects)		
	IV Infusion N=11	SC Injection N=11	Overall N=22
Any Adverse Event	8 (n=4)	6 (n=4)	14 (n=8)
Mild	8 (n=4)	5 (n=4)	13 (n=8)
Moderate	---	1 (n=1)	1 (n=1)
Severe	---	---	---
Very Severe, Life Threatening, or Disabling	---	---	---
Deaths Related to AE	---	---	---
Related Adverse Event	---	---	---
Adverse Event Leading to Study Discontinuation	---	---	---
Serious Adverse Event	---	---	---

Source: KGBA/ILR4456g CSR, Table 12-2.

2.7.6.4.2.3.2　死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

2.7.6.4.2.3.3　重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.2.3.4　有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験中止例は認められなかった。

2.7.6.4.2.3.5　臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、及びその他の検査

治験担当医師が有害事象として報告した臨床検査項目はなく、臨床的に重要と考えられる臨床検査値も認められなかった。

抗レブリキズマブ抗体のスクリーニング結果は、すべての被験者の全評価時点で陰性であった。

治験担当医師が有害事象として報告したバイタルサインの測定値又は変化はなく、バイタルサインの平均値に治験薬投与に関連した明らかな傾向は認められなかった。注目すべき身体所見として、結膜炎、軽微な擦過傷、及び血腫、並びに臨床的には問題のない徐脈、鼻閉、及び単径リンパ節触知が認められた。心電図検査の結果は、いずれも治験担当医師によって正常又は臨床的には重要ではない異常と判断された。

2.7.6.4.3　結論

- 注入に伴う有害事象は認められず、1 件の軽度の浮動性めまいが認められたが低血圧エピソードはなく、臨床的に問題となる肝機能検査値上昇又は血小板減少症もなかった。全体として、注意すべき安全性の懸念はみられなかった。
- 抗レブリキズマブ抗体のスクリーニング結果はすべての被験者の全評価時点で陰性であった。

- 単回静脈内投与後のレブリキズマブの $t_{1/2}$ は 24.7 日であった。単回皮下投与では、血清中レブリキズマブ濃度は 239 時間で最高濃度に達した後、静脈内投与時と同様の $t_{1/2}$ で消失した。
- モデルを元に $AUC_{0-\infty}$を用いて評価したレブリキズマブ 1 mg/kg 皮下投与のバイオアベイラビリティは約 85%であった。

2.7.6.5　KGAZ 試験／GB25741 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.2 項）

2.7.6.5.1　試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2011 年 8 月 [redacted] 日～2012 年 2 月 [redacted] 日

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

日本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及び忍容性を評価すること。

日本人健康被験者にレブリキズマブを皮下投与したときの薬物動態を評価すること。

＜副次目的＞

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、及び薬物動態を比較すること。

試験デザイン

本治験は日本人及び白人健康被験者を対象とした単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 1 相試験であった。

無作為割付の前 28 日以内に被験者の適格性を評価するためのスクリーニングを実施した。日本人及び白人健康被験者 20 例（日本人 10 例、白人 10 例）からなる 3 つのコホートの各コホート内で、被験者をレブリキズマブ及びプラセボに 7：3 の比で無作為割付した。

- コホート 1：レブリキズマブ 125 mg（レブリキズマブ 125 mg を 1 回皮下投与）又はプラセボ（日本人及び白人被験者集団内で 7：3 の比で割付）
- コホート 2：レブリキズマブ 250 mg（レブリキズマブ 125 mg を 2 回皮下投与）又はプラセボ（日本人及び白人被験者集団内で 7：3 の比で割付）
- コホート 3：レブリキズマブ 375 mg（レブリキズマブ 125 mg を 3 回皮下投与）又はプラセボ（日本人及び白人被験者集団内で 7：3 の比で割付）

被験者は、臨床検査用検体の採取、薬物スクリーニング及び妊娠検査（該当する場合）の実施、病歴の確認、心電図及びバイタルサインの測定、並びに身体所見の確認のため治験薬投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院した。

Day 1 に各コホートの適格例に対して定められた量の治験薬を皮下投与した。治験薬の投与前、投与中、及び投与後にバイタルサイン、心電図、身体所見、及び臨床検査の繰り返し測定、並びに有害事象の記録による安全性データを収集した。治験薬投与 120 日後までの来院期間中に血清中レブリキズマブ濃度測定用の血液検体を採取した。また、投与前、投与 4 時間後、及び投与 12 時間後にも血清中レブリキズマブ濃度測定用の血液検体を採取した。

治験薬投与後、被験者は Day 2 まで実施医療機関に入院した。以降は Day 5、8、15、29、50、71、99、及び 120（治験完了）、又は早期中止時に実施医療機関に来院するように依頼した。治験期間中に、有害事象の収集のため質問を含む有害事象の評価、薬物動態用検体の採取、併用薬、及び他の制限されている事項の継続的な遵守の確認を行った。各来院日の朝のほぼ同じ時刻に安全性（特に好酸球数）、抗薬物抗体（anti-therapeutic antibody：ATA）、ペリオスチン、chemokines C-C motif ligand（CCL）13、CCL17、血清中免疫グロブリン E（IgE）、及び PaxGene 評価用の血液検体を採取した。来院による評価は Day 5、8、15、及び 29 は±1 日以内、Day 50、71、及び 99 は±2 日以内に実施した。

被験者数

計画例数：60 例（日本人：30 例、白人：30 例）
割付例数：60 例（日本人：30 例、白人：30 例）
完了例数：57 例（日本人：30 例、白人：27 例）

本治験は探索的な試験であり、統計学的な検出力の算定に基づく被験者数の設定は行わなかった。日本人及び白人被験者 20 例（日本人 10 例、白人 10 例）からなる 3 つのコホートの各コホート内で、被験者をレブリキズマブ及びプラセボに 7：3 の比で無作為割付した。

選択基準

以下の基準を満たした被験者を本治験の組み入れの対象とした。

- 男性、又は授乳中及び妊娠中でない女性。
- 日本人、白人又は非日本人。白人又は非日本人被験者は、両親又は祖父母が日本人又は東アジア系人種でない者、日本人被験者は一世、二世、又は三世の日本人である者。
- 年齢 18～55 歳の者。
- 体重 45～105 kg の者。
- 病歴、12 誘導心電図、及びバイタルサインに臨床的に問題となる所見がないと判断された健康な者。
- 妊娠可能性がない女性は、外科的不妊術（子宮摘出術、卵巣切除、又は卵管結紮術）を受けた者、又は閉経後 1 年以上経過した者。

- 妊娠可能性がある女性は、スクリーニング時から試験完了の 60 日後まで医学的に確実な避妊方法を実施する者。また、妊娠可能性がある女性は最初の治験薬投与の前 24 時間以内の血清妊娠検査の結果が陰性である者。
- 男性は不妊症である、又はスクリーニング時から試験完了の 60 日後まで指定した避妊方法を実施する者。
- 生化学的及び血液学的検査（10 時間以上の絶食）、白血球分画及び好酸球を含む全血算及び尿検査の臨床検査値が測定施設の基準範囲内である者（ただし、基準範囲外でも治験担当医師により臨床的に問題がないと判断された場合は除く）。
- バイタルサイン（臥位で 3 分間安静後）が以下の範囲内の者。
  口腔温：35～37.5℃、収縮期血圧：90～140 mmHg、拡張期血圧：50～90 mmHg、脈拍数：45～100 bpm
  ただし、バイタルサインが範囲外であった場合、1～2 分の測定間隔で 2 回までの再測定を可能とした。再測定でもバイタルサインの測定値が範囲外であった場合でも、治験担当医師により臨床的に問題がないと判断された被験者は無作為割付可能とした。
- 心電図結果が正常又は治験担当医師により臨床的に意味のない変動と判断された者。
- スクリーニング時（アルコール検査を含まない）及び入院時（アルコール検査を含む）の乱用薬物検査が陰性である者。
- 肝炎パネル検査（B 型肝炎ウイルス表面抗原［hepatitis B virus antigen：HBs 抗原］及び C 型肝炎ウイルス抗体［hepatitis C virus antibody：HCV 抗体］）が陰性、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）抗体スクリーニング検査が陰性である者。
- 追跡調査期間を含む本治験の遵守事項を遵守できる者。
- 同意説明文書の内容を理解し、自らの意思で署名できる者。

除外基準

以下のいずれかに該当する被験者は本治験から除外した。

- 韓国及び中国を含む東南アジア系の者。
- 両親又は祖父母のいずれかが東南アジア系の者。
- 代謝性、アレルギー性、皮膚、肝臓、腎臓、血液、肺、心血管、胃腸、神経系、又は精神系の障害などの身体機能障害の重大な既往歴又は臨床所見を有する者（治験担当医師の判断による）。
- 治験薬又は本治験薬の成分に対して臨床的に問題となるアレルギー及び／又は過敏症の既往歴を有する者。
- 臨床的に問題となる心電図の異常の既往歴がある者、又は QT 間隔延長症候群の家族歴がある者。
- 治験薬投与の前 12 ヵ月以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴がある者、スクリーニング時の特定の検査でこれらの乱用のエビデンスが示された者、又は平均して 1 日に 3 単位を超えるアルコール（1 単位はビール 330 mL、ワイン 125 mL、蒸留酒 25 mL）を摂取している者。

- 呼気アルコール検査が陽性、あるいは乱用薬物又はコチニンの尿検査結果が陽性の者。入院日（Day −1）の前 7 日以内にタバコ又はニコチン含有物（紙巻タバコ、パイプ、葉巻、噛みタバコ、ニコチンパッチ、ニコチントローチ、又はニコチンガムやこれら以外のものも含む）を使用し、尿中コチニン濃度が 500 ng/mL を超える者。ただし、治験期間中の最小限／間欠的な喫煙は許可した。
- 入院日（Day −1）の前 30 日、又は当該治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内に治験薬投与を受けた他の治験薬を用いる臨床試験に参加した者。
- 治験薬の投与前 7 日以内、又は治験期間中に市販薬／非処方薬を使用した者。ビタミン剤及びハーブ系サプリメントなどの日常的な栄養補助食品の摂取は可能としたが、その使用は治験担当医師に報告することとした。
- 治験薬の投与前 7 日以内、又は治験期間中に吸入、経口、又は非経口のコルチコステロイド、及び／又はβ作動薬を含む処方薬を使用した者。
- 末梢静脈からの血液検体採取が困難な者。
- 治験薬の投与前 14 日以内に抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリン、及び血栓溶解薬など）及び抗血小板薬（アルガトロバン、アスピリン、及びチクロピジンなど）を使用した者。
- 妊娠（及び／又は妊娠検査陽性）、授乳中又は母乳育児中の女性。
- HIV-1 又は HIV-2、HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性の者。
- 過去 60 日以内に 400 mL を超える献血又は失血をした者、過去 6 ヵ月以内に 1350 mL を超える献血又は失血をした者、又は治験薬の投与前 7 日以内に血漿献血を行った者。
- 本治験の登録前 2 ヵ月以内に血液製剤の投与を受けた者。
- 治療を必要とする重大な慢性又は再発性の感染症の既往歴がある者。
- 過去 3 ヵ月以内に蠕虫感染の既往歴がある者、又はラテンアメリカ、アフリカ、アジア、及び中東（又はこれ以外の地域）の発展途上国を含む寄生虫への曝露のリスクが高い地域への旅行を行った者。
- 本治験の Day 1 の前 1 ヵ月以内に重大な疾患（治験担当医師による事例ごとの判断による）に罹患した者、又は治験薬の投与前 14 日以内に問題となるような疾患に罹患した者。
- 治験薬の投与前 7 日以内に予防接種を行った者。
- 入院日（Day −1）の前 48 時間から実施医療機関に入院している期間中に激しい運動を行った者。
- 司法の監視下にある者、あるいは後見又は保佐の対象である者。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

本治験の Day 1 に治験薬（1 mL）をコホート 1 では 1 回、コホート 2 では 2 回、コホート 3 では 3 回皮下投与し、レブリキズマブ 125、250、及び 375 mg、又はプラセボの投与を行った。算出されたレブリキズマブの注射液量を 26G 1/2 注射針を用いて投与した。投与部位は上腕の三頭筋部、腹部、又は大腿部とした。

評価項目

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン（口腔温、血圧、脈拍数、呼吸数）、12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査、及び尿検査）、身体所見、ATA

＜薬力学＞

ペリオスチン、CCL13、CCL17、血清中 IgE、PaxGene

解析方法

必要に応じて、薬物動態、薬力学、及び安全性データの記述統計量を示した。

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度測定用の血液検体は、治験薬投与前 24 時間以内（治験薬投与前、0 時間）、Day 1 の治験薬投与 4 及び 12 時間後、Day 2、5、8、15、29、50、71、99、及び 120（治験完了時）、並びに早期中止の来院時に採取した。血清中レブリキズマブ濃度からノンコンパートメント法により薬物動態パラメータを算出した。薬物動態評価集団の被験者ごとの最高血清中濃度（C_{max} 及び投与量で標準化した C_{max}［DN C_{max}］）及び最高血清中濃度到達時間（t_{max}）を示した。また、少なくとも Day 99 までの薬物動態データが得られた被験者については、可能な場合、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（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}t}$［DN $AUC_{0\text{-}t}$］、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（$AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}\infty}$［DN $AUC_{0\text{-}\infty}$］）、$AUC_{0\text{-}t}$ と $AUC_{0\text{-}\infty}$ の比（$AUC_{0\text{-}t}/AUC_{0\text{-}\infty}$）、終末相の消失半減期（$t_{1/2}$、可能な場合）、終末相の消失速度定数（$\lambda_z$）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）を算出した。

薬物動態データに関する以下の統計解析を実施した。t 検定を用いて日本人及び白人被験者の薬物動態パラメータを比較した。コホートごとの日本人と白人被験者の対数変換した薬物動態パラメータの平均値の差を算出し、この差を元のスケールに逆変換して両人種間の薬物動態パラメータの幾何平均値の比を得た。また、各コホートの幾何平均値の比の 90%信頼区間を算出した。

対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）に対する人種の影響を確認するため、感度分析として分散分析（ANOVA）を実施した。モデルには、反応として対数変換した薬物動態パラメータ、要因として投与量（125、250、及び 375 mg）及び人種、共変量として body mass index（BMI）又は体重を含めた。各コホートの両人種の薬物動態パラメータの最小二乗平均値及び 90%信頼区間を推定した。両人種の平均値の差を元のスケールに逆変換し、各コホートの日本人と白人被験者の幾何最小二乗平均値の比及び 90%信頼区間を算出した。

さらに、ANOVA モデルを用いて人種の影響を検討した。反応として対数変換した投与量で標準化した薬物動態パラメータ（DN C_{max}、DN $AUC_{0\text{-}t}$、DN $AUC_{0\text{-}\infty}$）、要因として投与量（125、250、及び 375 mg）、人種、及び人種と投与量の交互作用、共変量として BMI 又は体重を含めた。

Cell mean モデルにより各コホート及び全コホートでの日本人及び白人の投与量で標準化した薬物動態パラメータの最小二乗平均値及び 90%信頼区間を推定し、各コホート及び全コホートでの日本人及び白人の幾何平均値の比及び 90%信頼区間を算出した。

日本人及び白人被験者での用量比例性を検討するためパワーモデルによる解析を行った。対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$）を用いた。モデルには、共変量として投与量（対数）及び BMI 又は体重を含めた。なお、BMI（又は体重）が日本人又は白人のいずれかで有意水準 0.10 で統計学的に有意であった場合、BMI（又は体重）をモデルに含めた。BMI（又は体重）が日本人及び白人ともに有意水準 0.10 で統計学的に有意でなかった場合、BMI（又は体重）はモデルから除外した。投与量（対数）に対する傾きの 90%信頼区間を示した。

これらに加えて、本治験で得られた薬物動態データと先に実施されたレブリキズマブの治験（KGBF 試験／ILR4395g 試験、KGBA 試験／ILR4456g 試験、ILR4544g 試験、ILR4646g 試験、及び ILR4660g 試験）のデータを用いて構築した母集団薬物動態モデルから予測したレブリキズマブの平均血清中濃度及び 90%予測区間と、本治験で得られた実測値を事後解析として比較した。

＜安全性＞

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 15.0 版を用いて集計した。

Treatment-emergent adverse event（TEAE）は、人種ごとに、投与群別、重症度別、及び治験薬との因果関係別に要約した。また、投与群別の TEAE の発現割合を MedDRA の器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）別に要約した。TEAE の要約及び発現割合の表は、治験薬との因果関係を問わない、及び治験薬との因果関係あり（因果関係が疑われる）に分けて要約した。すべての死亡、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、感染症（「感染症および寄生虫」の SOC に分類された事象）、及び注射部位反応は個別に集計した。

臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン、心電図検査の結果は人種、投与群、及び測定時点ごとに要約した。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び被験者背景

本治験に組み入れられた適格例合計 60 例（日本人 30 例、白人 30 例）の被験者を無作為割付し、治験薬の投与を行った。このうち日本人 30 例及び白人 27 例が治験を完了した（表 2.7.6.5-1）。白人被験者 2 例は、それぞれ Day 11 及び Day 103 の時点で被験者の判断により治験中止となった。また、白人被験者 1 例は、評価日の不遵守のため Day 62 の時点で治験中止となった。

表 2.7.6.5-1.　被験者の内訳（KGAZ 試験／GB25741 試験）

	125 mg Lebrikizumab		250 mg Lebrikizumab		375 mg Lebrikizumab		Placebo		Total	
	Japanese n (%)	Caucasian n (%)	Japanese n (%)	Caucasian n (%)	Japanese n (%)	Caucasian n (%)	Japanese n (%)	Caucasian n (%)	Japanese n (%)	Caucasian n (%)
Randomized	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
Completed Study	7 (100%)	5 (71%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	9 (100%)	8 (89%)	30 (100%)	27 (90%)
Withdrawn	---	2 (29%)	---	---	---	---	---	1 (11%)	---	3 (10%)
Adverse Event	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Withdrawal by Subject	---	2 (29%)	---	---	---	---	---	---	---	2 (7%)
Physician's Decision	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Lost to Follow-up	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Study Terminated by Sponsor	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Death	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Protocol Violation	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Other	---	---	---	---	---	---	---	1 (11%)	---	1 (3%)

Source: KGAZ/GB25741 CSR, Table 10-1

本治験に組み入れられた被験者背景を表 2.7.6.5-2 に示す。本治験の白人被験者 30 例のうち 27 例（90%）は白人で、3 例（10%）は白人系の多人種であった。

各投与群の日本人と白人被験者の体重及び身長には、程度の差はあるものの不均衡が認められたが、日本人と白人被験者間の BMI は均衡が取れていた。

表 2.7.6.5-2.　被験者背景（KGAZ 試験／GB25741 試験）

Category	125 mg Lebrikizumab		250 mg Lebrikizumab		375 mg Lebrikizumab		Placebo		Total	
	Japanese	Caucasian	Japanese	Caucasian	Japanese	Caucasian	Japanese	Caucasian	Japanese	Caucasian
Mean age in years (min, max)	43 (36, 50)	36 (18, 53)	38 (26, 50)	42 (29, 55)	42 (33, 53)	27 (19, 49)	40 (23, 54)	37 (21, 55)	41 (23, 54)	36 (18, 55)
Mean weight in kg (min, max)	60.7 (50.2, 89.6)	68.2 (49.7, 83.8)	65.8 (46.9, 86.8)	78.1 (65.5, 104.2)	69.3 (49.5, 82.7)	70.0 (54.4, 102.0)	63.8 (50.6, 87.2)	75.0 (61.2, 98.8)	64.8 (46.9, 89.6)	73.0 (49.7, 104.2)
Mean height in cm (min, max)	160.4 (151.4, 179.7)	168.1 (158.3, 178.9)	165.6 (152.0, 176.7)	174.0 (164.0, 188.5)	171.2 (158.3, 194.8)	169.0 (164.5, 179.0)	167.5 (148.8, 181.8)	176.5 (168.2, 187.8)	166.3 (148.8, 194.8)	172.2 (158.3, 188.5)
Mean BMI in kg/m^2 (min, max)	23.4 (19.2, 27.7)	24.2 (19.2, 33.4)	23.9 (19.3, 30.5)	25.6 (21.5, 30.9)	23.6 (19.8, 27.0)	24.3 (20.1, 31.8)	22.6 (19.3, 28.7)	23.9 (20.1, 29.5)	23.3 (19.2, 30.5)	24.5 (19.2, 33.4)
Gender (n[%])										
Male	3 (43%)	3 (43%)	4 (57%)	4 (57%)	5 (71%)	2 (29%)	5 (56%)	4 (44%)	17 (57%)	13 (43%)
Female	4 (57%)	4 (57%)	3 (43%)	3 (43%)	2 (29%)	5 (71%)	4 (44%)	5 (56%)	13 (43%)	17 (57%)
Race (n[%])										
White/Caucasian	---	6 (86%)	---	6 (86%)	---	6 (86%)	---	9 (100%)	---	27 (90%)
Black or African American	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Asian-Japanese	7 (100%)	---	7 (100%)	---	7 (100%)	---	9 (100%)	---	30 (100%)	---
Asian-Other	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
American Indian/ Alaskan Native	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Other	---	1 (14%)	---	1 (14%)	---	1 (14%)	---	---	---	3 (10%)
Ethnicity (n[%])										
Hispanic or Latino	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Not Hispanic or Latino	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	30 (100%)	30 (100%)

Note: In the Caucasian subgroup of 30 subjects, 27 were Caucasians and 3 were multiracial with Caucasian background (White, Pacific Islander-Caucasian [125 mg]; White, Native Hawaiian-Caucasian [250 mg]; White/Caucasian, Maori-Caucasian [375 mg]).
Source: KGAZ/GB25741 CSR, Table 11-1.

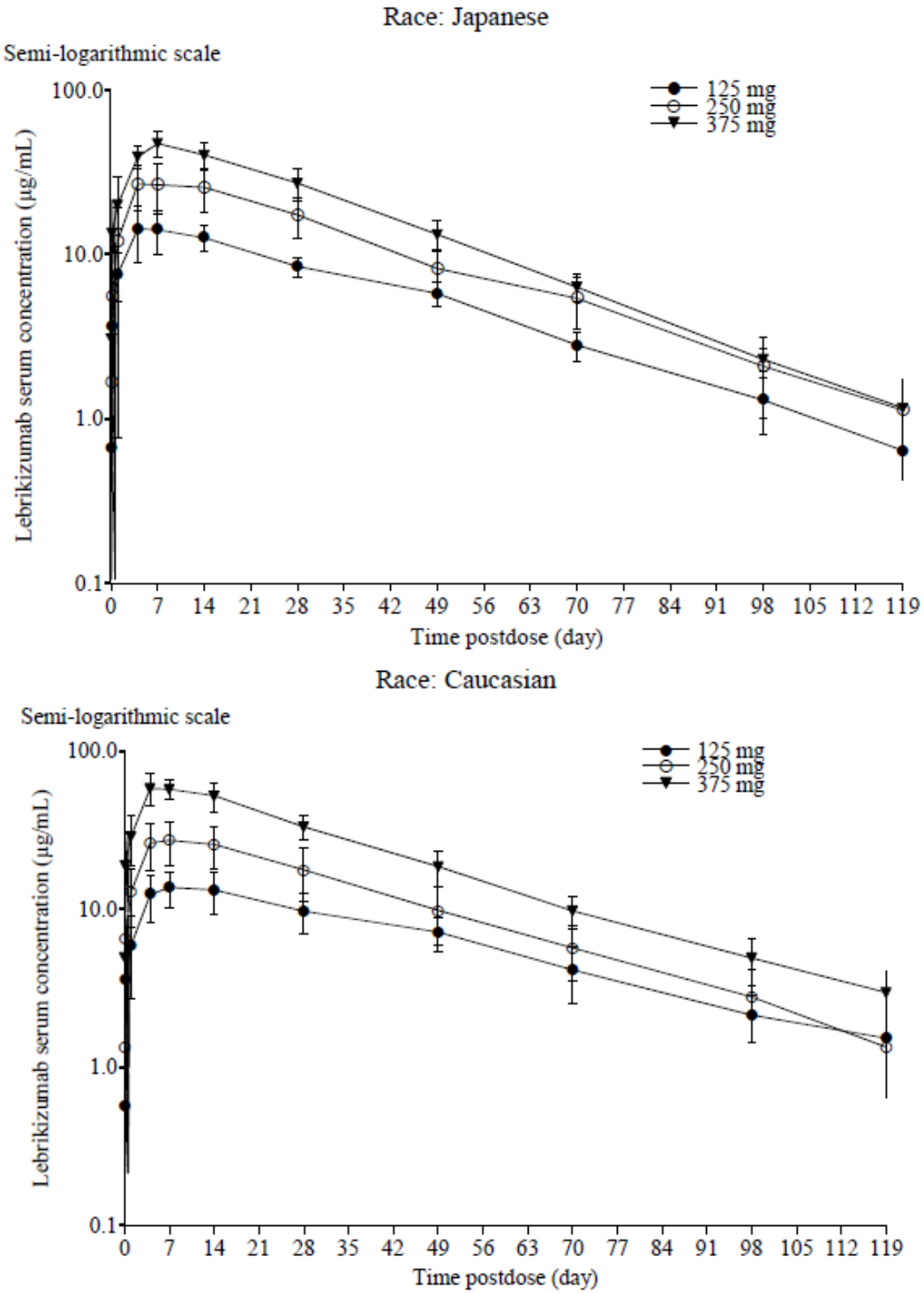
2.7.6.5.2.2 薬物動態

レブリキズマブ投与を受けた被験者を薬物動態評価の対象とした。日本人被験者 21 例及び白人被験者 21 例を薬物動態解析対象集団に含めた。

日本人及び白人健康被験者にレブリキズマブ 125、250、及び 375 mg を皮下投与したときの血清中レブリキズマブ濃度の推移を図 2.7.6.5-1 に示す。また、レブリキズマブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.5-3 に示す。レブリキズマブ 125、250、及び 375 mg 皮下投与の t_{max} の中央値は、日本人被験者ではそれぞれ 4.00、6.00、及び 6.96 日、白人被験者ではそれぞれ 7.00、6.00、及び 6.98 日であった。$t_{1/2}$ の平均値は日本人被験者では 20.4～23.1 日、白人被験者では 22.2～31.6 日の範囲であった。t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値は投与量に依存しなかった。体重で標準化した CL/F の平均値は、日本人被験者では 3.12～3.43 mL/day/kg、白人被験者では 2.20～2.78 mL/day/kg の範囲であった。体重で標準化した V_z/F の平均値は、日本人被験者では 91.1～112 mL/kg、白人被験者では 86.9～115 mL/kg の範囲であった。

日本人被験者では、レブリキズマブの曝露量は 125～375 mg の範囲で投与量に比例して増加した。日本人被験者の DN C_{max}、DN AUC_{0-t}、及び DN $AUC_{0-\infty}$の平均値は、3 投与量すべてで同様であった。用量比例性評価のパワーモデルを用いた解析による体重で調整した C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の傾きの推定値（90%信頼区間）は、それぞれ 1.08（0.85, 1.32）、0.99（0.79, 1.19）、及び 0.98（0.77, 1.18）であり、傾きの 90%信頼区間はいずれも 1 を含んでいた。これらの結果から、日本人被験者でのレブリキズマブの薬物動態は線形であることが示された。

白人被験者でもレブリキズマブの曝露量は 125～375 mg の範囲で投与量に依存して増加した。しかし、白人被験者での $AUC_{0-\infty}$の増加は投与量に比例したが、C_{max} 及び AUC_{0-t} の増加は用量比を上回るものであった。用量比例性評価のパワーモデルを用いた解析による体重で調整した C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の傾きの推定値（90%信頼区間）は、それぞれ 1.39（1.25, 1.53）、1.17（1.01, 1.32）、及び 1.13（0.97, 1.29）であった。



Lower limit of quantification (0.09 µg/mL)
Note: Nominal times are used for plotting.
Source: KGAZ/GB25741 CSR; Figure 11-1.

図 2.7.6.5-1.　日本人及び白人健康被験者にレブリキズマブ 125、250、及び 375 mg を皮下投与したときの血清中レブリキズマブ濃度の推移（平均値［標準偏差］）
（KGAZ 試験／GB25741 試験）

表 2.7.6.5-3.　レブリキズマブの薬物動態パラメータ（平均値［標準偏差］）（KGAZ 試験／GB25741 試験）

PK Parameter	Units	Japanese			Caucasian		
		125 mg (N=7)	250 mg (N=7)	375 mg (N=7)	125 mg (N=6)[b]	250 mg (N=7)	375 mg (N=7)
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-inf}	(µg·day/mL)	643 (134)	1210 (324)	1790 (297)	802 (245)	1300 (462)	2550 (507)
DN AUC_{0-inf}	(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)
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)
T_{max}[a]	(day)	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)
$t_{1/2}$	(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)
λ_z	(1/day)	0.0302 (0.00322)	0.0345 (0.00911)	0.0342 (0.00270)	0.0221 (0.00225)	0.0319 (0.00462)	0.0254 (0.00641)
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)
V_z/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)
AUC_{0-t}/ AUC_{0-inf}	(%)	96.7 (0.789)	97.1 (1.84)	98.1 (0.334)	91.5 (1.25)	96.8 (1.25)	95.2 (1.68)

[a] Median (Min, Max) presented for T_{max}.
[b] PK parameters for one subject could not be calculated due to early termination.
Source: KGAZ/GB25741 CSR, Table 11-3.

ANOVA モデルを用いた日本人と白人被験者の体重で調整した C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$を比較（日本人／白人）した解析では、レブリキズマブ 125 mg 皮下投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 100.21%（80.47%, 124.79%）、80.77%（65.55%, 99.53%）、及び 76.32%（61.50%, 94.73%）であった。また、レブリキズマブ 250 mg 皮下投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 90.68%（72.97%, 112.68%）、82.15%（66.80%, 101.02%）、及び 81.72%（65.99%, 101.22%）であり、レブリキズマブ 375 mg 皮下投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 77.02%（62.47%, 94.96%）、72.29%（59.23%, 88.24%）、及び 70.16%（57.09%, 86.23%）であった。日本人と白人被験者の曝露量の比較結果は、BMI で調整した薬物動態パラメータを用いた場合でも同様であった。これらの結果は、日本人被験者にレブリキズマブ 125、250、又は 375 mg を皮下投与したときのレブリキズマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）が、投与量によって白人被験者と同程度、あるいは最大 30%低くなることを示した。また、対数変換した投与量で標準化した薬物動態パラメータ（DN Cmax、DN AUC0-t、DN AUC0-∞）を反応とした ANOVA モデルでも同様の結果であった。

事後解析として実施した母集団薬物動態解析の結果、本治験での 3 投与量（125、250、及び 375 mg）の日本人被験者のレブリキズマブの薬物動態は、主に白人被験者集団からなる先に実施された治験のデータと一致するものであった。また、本治験での 2 投与量（125 及び 250 mg）の白人被験者のレブリキズマブの薬物動態は、先に実施された治験のデータと一致するものであった。白人被験者の最高投与量（375 mg）ではレブリキズマブの曝露量の用量比を上回る増加が認められた。この白人被験者でのみ認められた 375 mg 投与での曝露量の用量比を上回る増加は、体重の差が原因とは考えられず、レブリキズマブの薬物動態の個体間変動に寄与する未確認の要因により生じた本治験固有の条件がもたらしたものであると推察された。

2.7.6.5.2.3 安全性

レブリキズマブ又はプラセボの投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした。

2.7.6.5.2.3.1 有害事象

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を TEAE と定義した。本治験で発現した TEAE の要約を表 2.7.6.5-4 に示す。また、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.5-5 に、治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.5-6 に示す。

レブリキズマブ投与後、日本人被験者全体で 12 例に 17 件の TEAE が認められた。大部分の TEAE（17 件中 16 件）の重症度は軽度であり、1 件が中等度であった。高度の TEAE は認められなかった。日本人被験者で報告された 17 件の TEAE のうち、5 件は治験担当医師により治験薬との因果関係があるかもしれないと判断された。

日本人被験者でレブリキズマブ投与後に多く報告された TEAE（各投与群で 2 例以上）は、血管穿刺部位血腫、注射部位紅斑、及び頭痛であった。

レブリキズマブ投与後、白人被験者全体で 14 例に 28 件の TEAE が認められた。大部分の TEAE（28 件中 26 件）の重症度は軽度であり、1 件が中等度、1 件が高度であった。白人被験者

でレブリキズマブ投与後に多く報告された TEAE（各投与群で 2 例以上）は、上気道感染、頭痛、血管穿刺部位血腫、注射部位紅斑、及び擦過傷であった。

表 2.7.6.5-4.　TEAE の要約（KGAZ 試験／GB25741 試験）

	125 mg Lebrikizumab		250 mg Lebrikizumab		375 mg Lebrikizumab		Overall Lebrikizumab		Placebo	
	Japanese (N=7) n (%) [events]	Caucasian (N=7) n (%) [events]	Japanese (N=7) n (%) [events]	Caucasian (N=7) n (%) [events]	Japanese (N=7) n (%) [events]	Caucasian (N=7) n (%) [events]	Japanese (N=21) n (%) [events]	Caucasian (N=21) n (%) [events]	Japanese (N=9) n (%) [events]	Caucasian (N=9) n (%) [events]
Subjects with adverse events	5 (71.4) [6]	4 (57.1) [11]	2 (28.6) [3]	5 (71.4) [5]	5 (71.4) [8]	5 (71.4) [12]	12 (57.1) [17]	14 (66.7) [28]	4 (44.4) [8]	3 (33.3) [11]
Subjects with serious adverse events	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (4.8) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Severity (all adverse events)										
Mild	4 (57.1) [5]	4 (57.1) [9]	2 (28.6) [3]	5 (71.4) [5]	5 (71.4) [8]	5 (71.4) [12]	11 (52.4) [16]	14 (66.7) [26]	4 (44.4) [8]	3 (33.3) [11]
Moderate	1 (14.3) [1]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (4.8) [1]	1 (4.8) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Severe	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (4.8) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Total	5 (71.4) [6]	4 (57.1) [11]	2 (28.6) [3]	5 (71.4) [5]	5 (71.4) [8]	5 (71.4) [12]	12 (57.1) [17]	14 (66.7) [28]	4 (44.4) [8]	3 (33.3) [11]
Severity (all adverse events with suspected relationship)										
Mild	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	2 (28.6) [2]	0 (0.0) [0]	3 (42.9) [3]	3 (42.9) [3]	5 (23.8) [5]	3 (14.3) [3]	1 (11.1) [1]	2 (22.2) [3]
Moderate	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Severe	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Total	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	2 (28.6) [2]	0 (0.0) [0]	3 (42.9) [3]	3 (42.9) [3]	5 (23.8) [5]	3 (14.3) [3]	1 (11.1) [1]	2 (22.2) [3]
Relationship to study drug										
Suspected	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	2 (28.6) [2]	0 (0.0) [0]	3 (42.9) [3]	3 (42.9) [3]	5 (23.8) [5]	3 (14.3) [3]	1 (11.1) [1]	2 (22.2) [3]
Not Suspected	5 (71.4) [6]	4 (57.1) [11]	1 (14.3) [1]	5 (71.4) [5]	3 (42.9) [5]	5 (71.4) [9]	9 (42.9) [12]	14 (66.7) [25]	4 (44.4) [7]	3 (33.3) [8]
Cause										
None	3 (42.9) [3]	3 (42.9) [10]	0 (0.0) [0]	5 (71.4) [5]	2 (28.6) [4]	4 (57.1) [4]	5 (23.8) [7]	12 (57.1) [19]	2 (22.2) [4]	3 (33.3) [4]
Disease under study	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Concurrent illness	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Concomitant medication	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (4.8) [1]	0 (0.0) [0]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]
All other causes - procedures (protocol specific)	2 (28.6) [2]	1 (14.3) [1]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	2 (28.6) [4]	4 (19.0) [4]	3 (14.3) [5]	1 (11.1) [2]	1 (11.1) [1]
All other causes - other	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]	1 (4.8) [1]	0 (0.0) [0]	1 (11.1) [3]

( ) = Percentage of subjects with adverse events. [ ] = Number of adverse events N = Number of subjects studied.
Treatment emergent adverse events (TEAEs): the adverse event happened after the study drug was administered.

2.7.6.5.2.3.2 死亡

本治験では、日本人及び白人被験者ともに死亡例の報告はなかった。

2.7.6.5.2.3.3 重篤な有害事象

日本人被験者に重篤な有害事象の報告はなかった。

白人被験者の 1 例（レブリキズマブ 125 mg）で、Day 2[redacted] に重篤な有害事象が 1 件（[redacted]後の上腕骨骨折）発現した。本重篤な有害事象は、治験担当医師により、重症度は高度、治験薬との因果関係はないと判断された。本被験者は治験を中止しなかった。本事象は 48 日後に回復した。

本治験期間中の重篤な有害事象の詳細は KGAZ 試験／GB25741 試験治験総括報告書「Table 14.3.1-7 Serious Treatment Emergent Adverse Events」（第 5.3.3.1.2 項）に示す。また、本治験で報告された重篤な有害事象の叙述は KGAZ 試験／GB25741 試験治験総括報告書「14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events」（第 5.3.3.1.2 項）に示す。

2.7.6.5.2.3.4 有害事象による投与中止

有害事象により本治験を中止した被験者は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.5 臨床検査値

日本人及び白人被験者の数例のコレステロール、トリグリセリド、鉄、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）に基準範囲外の値が認められたが、これらの値は治験担当医師により臨床的に重要なものではないと判断された。

治験期間中に日本人及び白人被験者全体で 19 例にクレアチンホスホキナーゼ（CPK）の高値が認められた。また、「臨床検査」（SOC）内の有害事象として、白人被験者の 1 例（125 mg 投与）及び日本人被験者の 1 例（プラセボ投与）に CPK 増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が認められた。これらの異常値は被験者の激しい身体活動の増加に関連したものであり、処置を要するものではなかった。臨床的に重要な臨床検査値の変動又は所見は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.6 バイタルサイン、心電図、及び身体所見

本治験のバイタルサイン、身体所見、又は 12 誘導心電図に臨床的に重要な変動又は所見は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.7 免疫原性

レブリキズマブを投与した 42 例のうち、白人被験者 1 例の ATA の結果が Day 1 の投与前時点で陽性であったが、本被験者の投与後の結果は陰性であった。投与後の評価で ATA 陽性となった検体がないため、本被験者は ATA 陽性と判断しなかった。本被験者の薬物動態又は安全性プロファイルに対して投与前の ATA の影響は認められなかった。他のすべての ATA 評価用検体（全被験者の全評価時点）の結果は陰性であった。

2.7.6.5.3 結論

- 本治験での日本人及び白人健康被験者に対するレブリキズマブ 125、250、及び 375 mg 皮下投与は安全であり、忍容性は良好であった。
- 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及び忍容性プロファイルに差は認められなかった。
- 各投与群の日本人と白人被験者の体重及び身長には、程度が異なる不均衡が認められたが、日本人と白人被験者間の BMI のバランスは良好であった。
- レブリキズマブ 125、250、及び 375 mg 皮下投与の t_{max} の中央値は、日本人被験者では 4.00～6.96 日、白人被験者では 6.00～7.00 日の範囲であり、$t_{1/2}$ の平均値は、日本人被験者では 20.4～23.1 日、白人被験者では 22.2～31.6 日の範囲であった。t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値は投与量に依存しなかった。
- 体重で標準化した CL/F の平均値は、日本人被験者では 3.12～3.43 mL/day/kg、白人被験者では 2.20～2.78 mL/day/kg の範囲であった。
- レブリキズマブの曝露量は、日本人被験者では投与量に比例して増加し、白人被験者でも投与量に依存して増加した。
- 日本人被験者のレブリキズマブの C_{max} 及び AUC は、投与量によって白人被験者と同程度、あるいは最大 30%低かった。
- 事後解析として実施した母集団薬物動態解析の結果は以下のとおりであった。
  - 本治験での 3 投与量（125、250、及び 375 mg）の日本人被験者のレブリキズマブの薬物動態は、主に白人被験者集団からなる先に実施された治験のデータと一致するものであった。
  - 本治験での 2 投与量（125 及び 250 mg）の白人被験者のレブリキズマブの薬物動態は、先に実施された治験のデータと一致するものであった。
  - 白人被験者の最高投与量（375 mg）ではレブリキズマブの曝露量の用量比を上回る増加が認められた。この白人被験者の 375 mg 投与での曝露量の用量比を上回る増加は、体重の差が原因とは考えられず、レブリキズマブの薬物動態の個体間変動に寄与する未確認の要因により生じた本治験固有の条件がもたらしたものであると推察された。
- 投与後の ATA 反応は検出されなかった。

2.7.6.6 KGBB 試験／TNX-650.150 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.3 項）

2.7.6.6.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 1 相

目的

＜安全性＞

- 健康被験者にレブリキズマブを静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。
- レブリキズマブ静脈内投与の最大耐用量を評価すること。
- 抗レブリキズマブ抗体レベルを評価すること。
- レブリキズマブ静脈内投与による健康被験者の肺機能検査値（1 秒量［FEV1］）に対する影響の有無を評価すること。

＜薬物動態＞

- 健康被験者にレブリキズマブを静脈内投与したときのレブリキズマブの薬物動態を評価すること。

試験デザイン

本治験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であった。各コホート 8 例からなる以下の 5 つのコホートで予定された投与量のレブリキズマブ（各コホート 6 例）又はプラセボ（各コホート 2 例）を単回静脈内投与した。

コホート 1：レブリキズマブ 0.1 mg/kg 又はプラセボ
コホート 2：レブリキズマブ 0.3 mg/kg 又はプラセボ
コホート 3：レブリキズマブ 1.0 mg/kg 又はプラセボ
コホート 4：レブリキズマブ 3.0 mg/kg 又はプラセボ
コホート 5：レブリキズマブ 5.0 mg/kg 又はプラセボ

各コホートでの治験薬投与は以下の方法で行った。

各コホートの Day 1 に 4 例（レブリキズマブ：3 例、プラセボ：1 例）に治験薬を投与した。各被験者の投与には 2 時間以上の観察間隔を設けた。翌週（Day 8 以降）、各被験者の投与の間に観察間隔は設けず、残りの 4 例（レブリキズマブ：3 例、プラセボ：1 例）に治験薬を投与した。

前のコホートの 8 例全例の治験薬投与後 1 週間以上の観察が完了し、重大な治験薬と関連のある有害事象がない場合、次のコホートへの漸増を行った。被験者は、観察のため、治験薬投与 24 時間後まで実施医療機関に入院した。治験薬投与 134 日後まですべての被験者を追跡調査した。

被験者数

計画例数：40 例

割付例数：41 例

完了例数：40 例

主な選択基準

18 歳以上の男性又は女性で、体重が「1999 Metropolitan Height and Weight Tables for Men and Women」の身長及び推定体格の表に基づく理想体重の 15%以内、かつ病歴、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び臨床検査の結果から健康状態が良好と判断された者とした。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

各コホートの 8 例にレブリキズマブ又はプラセボを単回静脈内投与した（レブリキズマブ：6 例、プラセボ：2 例）。レブリキズマブの投与量は 0.1、0.3、1.0、3.0、又は 5.0 mg/kg とした。

治験薬の注射液量は被験者ごとに算出した。注射液量が 1 mL 未満の場合、シリンジを用いて算出された注射液量を抜き取り、2～3 分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。注射液は調製後 6 時間以内に投与した。バッグ内の注射液を末梢静脈カテーテルから 15 分かけて静脈内投与した。カテーテルは治験薬の注入前後に 0.9%生理食塩液でフラッシュした。

評価項目

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン（体温、脈拍数、及び血圧）、12 誘導心電図、身体所見、及び肺機能検査（FEV1）

＜免疫原性＞

抗レブリキズマブ抗体

解析方法

安全性及び薬物動態データを記述統計量により要約した。

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度測定用の血液検体は、治験薬投与前（0 時間）、投与終了後 15 分、1、2、4、及び 24 時間、並びに Day 3、5、8、15、22、29、36、43、57、78、及び 92 に採取した。

各投与量群の評価時点ごとの血清中レブリキズマブ濃度を要約した。また、投与量群ごとのレブリキズマブの薬物動態パラメータを要約した。

レブリキズマブの薬物動態パラメータとして、最高血清中濃度（C_{max}）、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（AUC_{0-t}）、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（$AUC_{0-\infty}$）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、消失速度定数（λ_z）、消失相における分布容積（V_z）、定常状態における分布容積（V_{ss}）、クリアランス（CL）を算出した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法及びコンパートメントモデルにより算出した。

＜安全性＞

Day 57 までのすべての安全性評価項目を記述統計量により要約した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 9.0 版を用いて集計した。有害事象の重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 3.0 を用いてグレード分類した。

有害事象は投与量群ごとに器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）を要約した。

FEV1 は各評価時点の投与前（0 時間）からの変化量を評価した。

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び被験者背景

組み入れられた 41 例中 40 例が本治験を完了した。他の 1 例はプラセボ投与後に治験中止となった（表 2.7.6.6-1）。本被験者は治験薬投与から約 20 日後に[redacted]事故に遭い、重篤な有害事象として手骨折、くも膜下出血、及び硬膜下血腫が報告された。本被験者は Day 28 以降の実施医療機関への来院ができなかった。

表 2.7.6.6-1.　被験者の内訳（KGBB 試験／TNX-650.150 試験）

	0.1 mg/kg TNX-650		0.3 mg/kg TNX-650		1.0 mg/kg TNX-650		3.0 mg/kg TNX-650		5.0 mg/kg TNX-650		
	Active	Placebo	Active	Placebo	Active	Placebo	Active	Placebo	Active	Placebo	Overall
Enrolled	6	3	6	2	6	2	6	2	6	2	41
Randomized	6	3	6	2	6	2	6	2	6	2	41
Completed Study	6	2	6	2	6	2	6	2	6	2	40
Withdrawal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal of Consent	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1

TNX-650 = Lebrikizumab.
Source: KGBB/TNX-650.150 CSR, Table 14.1-1.

被験者背景の詳細は KGBB 試験／TNX-650.150 試験治験総括報告書「10.1. Demographics and Other Baseline Data」及び「14.1. Disposition and Demographic Data Summary Tables（Table 14.1-2）」（第 5.3.3.1.3 項）に示す。被験者全体の年齢の平均値は 39 歳（範囲 20～68 歳）であった。男性は 15 例、女性は 26 例であった。スクリーニング時の体重の平均値は 70.8 kg（範囲 47.1～102.5 kg）、body mass index（BMI）の平均値は 24.5 kg/m^2（範囲 17.4～28.8 kg/m^2）であった。被験者の大部分は白人（32 例［78%］）であり、3 例が黒人／アフリカ系アメリカ人、他の 6 例はその他の人種であった。また、11 例（26.8%）がヒスパニック／ラテン系、30 例（73.2%）が非ヒスパニック／ラテン系であった。

2.7.6.6.2.2　薬物動態

血清中レブリキズマブ濃度は、おおむね静脈内投与終了後 1 時間以内にピークに達した。一部の被験者では、投与終了後 1 又は 4 時間に t_{max} が観察されたが、体内での薬物の分布の時間を反映したものであると考えられた。1 例を除く全例で Day 92 の検体採取時点までレブリキズマブの曝露が認められた。

レブリキズマブ 0.1、0.3、1.0、3.0、又は 5.0 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6-2 に示す。また、各コホートの投与量で標準化した C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ を表 2.7.6.6-3 に示す。

本治験のコホートの投与量に対してレブリキズマブの曝露量は線形であった。ノンコンパートメント法による薬物動態パラメータの推定値は、$t_{1/2}$ が 3～4 週間、分布容積（V_z 及び V_{ss}）が血漿容積に近似することを含めて、ヒトでの免疫グロブリン G（IgG）分子の薬物動態と一致するものであった。

被験者のデータは、静脈内投与の 2-コンパートメントモデルと最もよく一致した。速度定数は投与量には依存せず、コホート間でほぼ同様であった。

各コホートの分布相の $t_{1/2}$ の平均値は 1.3～1.9 日であった。一方、各コホートの終末相の $t_{1/2}$ の平均値は 23.7～30.2 日であり、ノンコンパートメント法による $t_{1/2}$ の値と一致した。また、モデルによる V_{ss} 及び CL の予測値はノンコンパートメント法の結果と一致した。

結論として、ノンコンパートメント法及び 2-コンパートメントモデルによる半減期、分布容積、及び CL は、被験者間及び 2 つの薬物動態解析法の間でほとんど同様であった。投与量に依存しない 2-コンパートメントモデルは、異なる投与量でのレブリキズマブの曝露量を適切に予測できると考えられた。2-コンパートメントモデルパラメータ（V1、K10、K12、及び K21）は、それぞれ 36.0 mL/kg、0.0456 day^{-1}、0.1691 day^{-1}、及び 0.2779 day^{-1} であった。本モデルは、計画されている臨床試験での血清中レブリキズマブ濃度の予測に有用であると考えられる。

表 2.7.6.6-2.　レブリキズマブを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの要約：ノンコンパートメント法（平均値［標準偏差］）
（KGBB 試験／TNX-650.150 試験）

Cohort	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (day×ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (day×ng/mL)	$t_{1/2}$ (day)	λ_z (1/day)	V_z (mL/kg)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/day/kg)
1	2788 ± 289	1.04 ± 0.0	51423 ± 5040	55561 ± 6517	25.1 ± 3.3	0.0280 ± 0.0036	65.3 ± 7.3	61.6 ± 7.4	1.82 ± 0.20
2	9070 ± 871	1.02 ± 0.02	204090 ± 19645	227809 ± 21131	28.8 ± 2.6	0.0242 ± 0.0023	55.2 ± 7.4	53.0 ± 7.1	1.33 ± 0.13
3	30675 ± 7721	1.08 ± 0.1	575111 ± 48160	621196 ± 54902	25.0 ± 3.8	0.0283 ± 0.0042	58.2 ± 8.8	55.4 ± 8.9	1.62 ± 0.15
4	92300 ± 15507	1.06 ± 0.1	1766282 ± 578161	1927488 ± 672053	23.3 ± 6.8	0.0329 ± 0.0138	54.4 ± 9.7	51.9 ± 9.0	1.83 ± 0.99
5	142433 ± 20538	1.06 ± 0.1	3158958 ± 616744	3491756 ± 761033	27.2 ± 3.6	0.0258 ± 0.0031	57.5 ± 9.0	55.2 ± 8.9	1.49 ± 0.31

Source: KGBB/TNX-650.150 CSR; Section 16.2.7.1 Pharmacokinetic Report Table 2 and Table 4.

表 2.7.6.6-3. レブリキズマブを単回静脈内投与したときの投与量で標準化した曝露量：ノンコンパートメント法（平均値［標準偏差］）（KGBB 試験／TNX-650.150 試験）

Cohort	C_{max}/Dose (kg/mL)	$AUC_{0-\infty}$/Dose (day×kg/mL)
1	0.028 ± 0.003	0.556 ± 0.065
2	0.030 ± 0.003	0.759 ± 0.070
3	0.031 ± 0.008	0.621 ± 0.055
4	0.031 ± 0.005	0.642 ± 0.224
5	0.028 ± 0.004	0.698 ± 0.152

Source: KGBB/TNX-650.150 CSR; Section 16.2.7.1 Pharmacokinetic Report Table 3.

2.7.6.6.2.3 免疫原性

本治験では抗レブリキズマブ抗体評価用の検体を採取したが抗レブリキズマブ抗体の分析は行わなかった。

2.7.6.6.2.4 安全性

無作為化され、治験薬の投与を受け、1 回以上の投与後の安全性評価を有する被験者を安全性解析対象とした。

2.7.6.6.2.4.1 有害事象

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。

本治験で発現した TEAE の要約を表 2.7.6.6-4 に示す。

本治験全体で 30 例に 82 件の TEAE が発現した。82 件の TEAE の重症度は、64 件が軽度、14 件が中等度、4 件が高度であった。治験薬投与との因果関係が否定できない TEAE が 12 例に 14 件報告された。治験中止に至った TEAE は認められなかった。

治験期間中に死亡例は認められなかった。2 例に治験薬投与との因果関係がないと判断された重篤な有害事象が発現した。これらの重篤な有害事象は、プラセボ投与の 1 例で報告された手骨折、くも膜下出血、及び硬膜下血腫、並びにレブリキズマブ 5.0 mg/kg 投与の 1 例で報告された血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。

健康被験者に対するレブリキズマブ 0.1、0.3、1.0、3.0、及び 5.0 mg/kg の単回静脈内投与の忍容性は良好であった。本治験ではレブリキズマブの最大耐用量の決定には至らなかった。TEAE の発現割合は、レブリキズマブのすべての投与量でおおむね同様であり、プラセボ群と同程度であった。治験期間中に報告された TEAE の大部分は、重症度が軽度で、治験薬投与との因果関係はないと判断された。多く認められた TEAE は、頭痛及び上気道感染であった。頭痛及び上気道感染は、プラセボを含むすべての投与量に認められ、重症度はほとんどが軽度であった。

表 2.7.6.6-4.　TEAE の要約（KGBB 試験／TNX-650.150 試験）

	Incidences (Number of Distinct Subjects)						
	Placebo (N=11)	0.1 mg/kg TNX-650 (N=6)	0.3 mg/kg TNX-650 (N=6)	1.0 mg/kg TNX-650 (N=6)	3.0 mg/kg TNX-650 (N=6)	5.0 mg/kg TNX-650 (N=6)	Total (N=41)
Any AE	27 (n=8)	10 (n=6)	6 (n=3)	19 (n=5)	8 (n=3)	12 (n=5)	82 (n=30)
Mild	18 (n=6)	9 (n=5)	6 (n=3)	15 (n=5)	7 (n=3)	9 (n=5)	64 (n=27)
Moderate	6 (n=4)	1 (n=1)	0	4 (n=3)	1 (n=1)	2 (n=2)	14 (n=11)
Severe	3 (n=1)	0	0	0	0	1 (n=1)	4 (n=2)
Treatment-related AE[a]	3 (n=3)	3 (n=3)	1 (n=1)	4 (n=3)	3 (n=2)	0	14 (n=12)
AE Leading to Withdrawal	0	0	0	0	0	0	0
Serious Adverse Event	3 (n=1)	0	0	0	0	1 (n=1)	4 (n=2)

TNX-650 = Lebrikizumab.
[a] Possibly, probably, or definitely related.
Source: KGBB/TNX-650.150 CSR, Table 12-2.

2.7.6.6.2.4.2　死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

2.7.6.6.2.4.3　重篤な有害事象

本治験では、2 例に治験薬投与との因果関係がないと判断された重篤な有害事象が発現した。報告された重篤な有害事象は、手骨折、くも膜下出血、及び硬膜下血腫（プラセボ）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（レブリキズマブ 5.0 mg/kg）であった。

本治験で報告された重篤な有害事象の叙述は KGBB 試験／TNX-650.150 試験治験総括報告書「12.3. Death, Other Serious Adverse Events, and Other Significant Adverse Events」（第 5.3.3.1.3 項）に示す。

2.7.6.6.2.4.4　有害事象による投与中止

本治験では TEAE による治験中止例は認められなかった。

2.7.6.6.2.4.5　臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、及びその他の検査

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び 12 誘導心電図の結果から、健康被験者に対するレブリキズマブ 0.1、0.3、1.0、3.0、及び 5.0 mg/kg の単回静脈内投与は安全であると考えられた。

3 例に治験期間中の臨床検査値の臨床的に重要な所見が認められた。レブリキズマブ 0.3 mg/kg 投与の 1 例では、投与後約 21 日にクレアチンキナーゼ（CK）の臨床的に重要な上昇が認められた。また、レブリキズマブ 5.0 mg/kg 投与の 1 例では、投与後約 14 日に CK 及び肝機能検査値

（乳酸脱水素酵素［LDH］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、間接ビリルビン］の臨床的に重要な上昇が認められた。レブリキズマブ 5.0 mg/kg 投与の他の 1 例では、投与前後に臨床的に重要な好中球数（絶対数）の低値及びリンパ球数（%）の高値が認められた。臨床検査値の所見は、いずれも治験薬投与との因果関係がないと判断された。

健康被験者に対するレブリキズマブ 0.1～5.0 mg/kg の単回静脈内投与による肺機能検査における FEV1 への明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.6.3　結論

- 健康男性及び女性被験者に対するレブリキズマブ 0.1、0.3、1.0、3.0、及び 5.0 mg/kg の単回静脈内投与は安全であり、忍容性は良好であった。
- 本治験ではレブリキズマブの最大耐用量の決定には至らなかった。
- レブリキズマブは、FEV1 を指標として評価した呼吸機能に明らかな影響を及ぼさなかった。
- 健康被験者でのレブリキズマブの薬物動態は、ヒトでの IgG 分子の薬物動態と相同するものであった。レブリキズマブの終末相の $t_{1/2}$ は約 3～4 週間であり、分布容積（Vz 及び Vss）は血漿容積に近似した。本治験で評価した 0.1～5.0 mg/kg の投与量において、レブリキズマブの曝露量は投与量に比例した。

2.7.6.7　KGBF 試験／ILR4395g 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.4 項）

2.7.6.7.1　試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

7 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 1b 相

目的

＜主要目的＞

軽症間欠型喘息患者にレブリキズマブを反復投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

＜副次目的＞

レブリキズマブを反復投与したときの薬物動態及び免疫原性を評価すること。

試験デザイン

本治験は軽症間欠型喘息患者に、レブリキズマブを 4 週に 1 回の間隔で 12 週間の投与期間に 4 回反復投与したときの安全性及び忍容性の評価を目的とした第 1b 相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、用量漸増試験であった。投与期間の後に 16 週間の後観察期間を設けた。

被験者は無作為に割付し、二重盲検（治験担当医師及び被験者盲検）下でレブリキズマブ又はプラセボを投与した。段階的に被験者を 3 つのコホート（0.3、1.0、又は 3.0 mg/kg）のいずれかに組み入れた（表 2.7.6.7-1）。各コホート内の被験者を 4：1 の比でレブリキズマブ又はプラセボに無作為割付した。被験者は適格性確認のためのスクリーニングを受け、適格であった場合、スクリーニングから 3 週間以内に無作為割付された。

レブリキズマブ反復投与後の薬物動態及び候補と考えられる薬力学マーカーを評価した。薬物動態評価用の検体は、初回投与後及び最終投与後の複数の時点、並びに他の投与後のピーク及びトラフ付近に採取した。

表 2.7.6.7-1. 治験のコホート（KGBF 試験／ILR4395g 試験）

Cohort	Dose (mg/kg)	Route	Number of Patients	
			Lebrikizumab	Placebo
A	0.3	IV	12	3
B	1.0	IV	12	3
C	3.0	IV	12	3

IV=intravenous.
Source: KGBF/ILR4395g CSR, Table 1.

コホート A から組入れを開始した。レブリキズマブを投与した少なくとも 3 例の被験者の観察を行うため、コホート A に組み入れた最初の 6 例を 24 時間以上観察した。安全性の問題がみられなかった場合、引き続きコホート A の残りの被験者を組み入れ、治験薬を投与した。コホート A の全被験者の組入れが完了し、全被験者の 1 回目の治験薬投与が完了してから 14 日後に、クリニカルサイエンス、医薬品安全性、及び生物統計の専門家を含む治験依頼者が選定した担当者がコホート A のすべての安全性データを評価した。

計画された特定のコホートで 3 例以上に用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）が認められた場合、治験依頼者が選定した担当者による入手可能なすべての安全性データの評価が行われるまで、当該コホートの更なる反復投与は中止することとした。これ以外の場合は、次コホートの組入れを開始した。

3 例以上に DLT が認められた場合、1 段階低い投与量を最大耐用量（maximum tolerated dose：MTD）とした。3.0 mg/kg で MTD に達しなかった場合、3.0 mg/kg を評価最高用量とした。

また、6 例以上に治験担当医師又は治験依頼者が選定した担当者によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象が認められた場合、治験担当医師の助言も含めて、治験依頼者が選定した担当者による入手可能なすべての安全性データの評価が行われるまで、更なる反復投与は中止することとした。

被験者数

計画例数：約 45 例（各コホート約 15 例、コホート内のレブリキズマブとプラセボの比 4：1）
割付例数：47 例
完了例数：40 例

主な選択基準

喘息の診断から 12 ヵ月以上経過したスクリーニング時の健康状態が全般的に良好な 18～60 歳の男性及び女性喘息患者を対象とした。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

各被験者の投与量は、割付られたコホートで定められた投与量（0.3、1.0、3.0 mg/kg、又はプラセボ）及びスクリーニング時の体重に基づいて決定した。治験薬の注射液量は被験者ごとに算出した。注射液量が 1 mL 以下の場合、シリンジを用いて算出された注射液量をバイアルから抜

き取り、2～3 分間かけて静脈内投与した。注射液量が 1 mL 超の場合、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。注射液は調製後 6 時間以内に投与した。バッグ内の注射液を末梢静脈カテーテルから 15 分かけて静脈内投与した。カテーテルは治験薬の注入前後に 0.9%生理食塩液でフラッシュした。

投与期間は 12 週間とし、治験薬を 4 週に 1 回静脈内投与した。

評価項目

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度

＜安全性＞

用量制限毒性（DLT）、有害事象、臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン（体温、脈拍数、呼吸数、及び血圧）、12 誘導心電図、身体所見、及び肺機能検査（FEV1）など

＜免疫原性＞

抗レブリキズマブ抗体

解析方法

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度測定用の血液検体は、Day 0（初回投与日）、Day 28（2 回目投与日）、Day 56（3 回目投与日）、及び Day 84（4 回目投与日）の治験薬投与前及び投与後 30 分、並びに Day 1、3、7、14、84、85、91、112、140、168、及び 196 に採取した。

レブリキズマブの薬物動態パラメータとして、血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）、最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、クリアランス（CL）、定常状態における分布容積（V_{ss}）、消失半減期（$t_{1/2}$）を算出した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した。これらの薬物動態パラメータを一覧表により要約した。

＜安全性＞

主要評価指標である安全性データは記述統計量（発現割合、平均値、パーセンタイルなど）により要約した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 11.1 版を用いて集計した。有害事象の重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 3.0 を用いてグレード分類した。有害事象は投与量群ごとに器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）を要約した。

2.7.6.7.2　試験成績

2.7.6.7.2.1　被験者の内訳及び被験者背景

合計 47 例の被験者を無作為割付した。実施医療機関 7 施設の施設ごとの割付例数は 3～12 例であった。47 例のうち 7 例は本治験を早期に中止した。被験者の内訳及び早期中止の理由を表 2.7.6.7-2 に示す。

表 2.7.6.7-2.　被験者の内訳（KGBF 試験／ILR4395g 試験）

	MILR1444A Dose Group				
	Placebo (n=10)	0.3 mg/kg (n=12)	1 mg/kg (n=12)	3 mg/kg (n=13)	All Patients (n=47)
Study completion status					
Patients completed study	8 (80.0%)	10 (83.3%)	12 (100.0%)	10 (76.9%)	40 (85.1%)
Patients discontinued early	2 (20.0%)	2 (16.7%)	(0.0%)	3 (23.1%)	7 (14.9%)
Reasons for study termination					
Lost to follow-up	1 (10.0%)	1 (8.3%)	(0.0%)	1 (7.7%)	3 (6.4%)
Patient's decision	1 (10.0%)	1 (8.3%)	(0.0%)	2 (15.4%)	4 (8.5%)

MILR1444A = Lebrikizumab.
Source: KGBF/ILR4395g CSR, Table 5.

被験者背景の詳細は KGBF 試験／ILR4395g 試験治験総括報告書「11.2. DEMOGRAPHIC AND OTHER BASELINE CHARACTERISTICS」（第 5.3.3.1.4 項）に示す。年齢、体重、人種／民族、喘息の罹病期間、ベースラインの肺機能はすべてのコホート間でおおむね同様であった。当初は妊娠可能な女性を除外していたため、0.3 mg/kg 投与は男性被験者の方が多かった。一方、1.0 mg/kg 投与は女性被験者の方が多かった。

2.7.6.7.2.2　薬物動態

レブリキズマブを投与した 37 例中 33 例を薬物動態評価の対象とした。本治験を早期中止した 4 例（3 回目投与直後に中止した 0.3 mg/kg 投与の 2 例、初回投与後に中止した 3.0 mg/kg 投与の 2 例）は全体の薬物動態解析から除外した。

軽症喘息患者にレブリキズマブを反復投与したときの薬物動態は、ヒトでの免疫グロブリン（IgG）分子の薬剤の薬物動態の特徴と相同するものであった（表 2.7.6.7-3）。

- CL 及び V_{ss} の平均値は、本治験で評価した 3 つの投与量でほぼ同様であり、それぞれ 1.65～1.92 mL/day/kg 及び 116～132 mL/kg の範囲であった。
- 3 つの投与量の $t_{1/2}$ の平均値は、22～25 日の範囲であった。
- レブリキズマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、本治験で評価した投与量の範囲では線形で、用量に比例して増加した。

表 2.7.6.7-3.　レブリキズマブを反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータの要約
（KGBF 試験／ILR4395g 試験）

Pharmacokinetic Variable	MILR1444A 0.3 mg/kg	MILR1444A 1.0 mg/kg	MILR1444A 3.0 mg/kg
Clearance (mL/day/kg)			
n	10	12	11
Mean (SD)	1.65 (.270)	1.78 (.399)	1.92 (.462)
Median	1.75	1.78	1.77
Range	1.17–1.96	1.33–2.61	1.34–2.83
Geometric mean	1.63	1.74	1.87
% CV	16.3	22.3	24.0
V_{ss} (mL/kg)			
n	10	12	11
Mean (SD)	117 (17.3)	116 (25.7)	132 (28.7)
Median	122	112	127
Range	73.3–131	84.7–159	99.4–195
Geometric mean	116	114	130
% CV	14.7	22.1	21.7
$t_{1/2}$ (day)			
n	10	12	11
Mean (SD)	22.4 (3.84)	21.7 (3.82)	25.2 (9.36)
Median	21.6	21.7	25.6
Range	17.0–28.9	15.6–29.1	7.92–38.1
Geometric mean	22.1	21.4	23.3
% CV	17.1	17.6	37.1
AUC_{inf} (day • μg/mL)			
n	10	12	11
Mean (SD)	748 (140)	2340 (496)	6560 (1470)
Median	687	2260	6770
Range	614–1030	1530–3010	4240–8950
Geometric mean	737	2290	6400
% CV	18.7	21.2	22.4
C_{max} (μg/mL)			
n	10	12	11
Mean (SD)	13.5 (7.01)	40.6 (6.71)	99.9 (22.0)
Median	10.4	42.4	94.7
Range	8.75–32.1	24.9–47.0	66.4–130
Geometric mean	12.4	40.0	97.6
% CV	52.0	16.5	22.0

AUC_{inf} =area under the curve to infinity; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_{ss} = Volume of distribution under steady-state conditions; C_{max} = maximum serum concentration; MILR1444A = Lebrikizumab.

Source: KGBF/ILR4395g CSR, Table 9.

2.7.6.7.2.3 安全性

被験者は実際の投与量による投与群に分け、いずれかの投与量の治験薬を投与した被験者（レブリキズマブ全投与量群 37 例、プラセボ投与群 10 例）を解析に含めた。

2.7.6.7.2.3.1 有害事象

レブリキズマブ投与の被験者では、プラセボ投与群より有害事象の発現割合（レブリキズマブ全投与量群：22 例［59.5%］、プラセボ投与群：4 例［40.0%］）が高かったが、レブリキズマブ投与量の増加に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は示されなかった。有害事象の大部分（85.5%）は、グレード 1 であった。レブリキズマブ投与群のグレード 2 の有害事象の発現割合（13.5%）は、プラセボ投与群（20%）よりも低かった。

本治験では、死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象の報告はなかった。1.0 mg/kg の 1 例に発現した 1 件の有害事象（両手掌及び両肘の発疹）が治験担当医師によりレブリキズマブ投与との因果関係が否定できない判断された。レブリキズマブ投与群では、鼻咽頭炎及び皮下組織障害（発疹を含む）の発現割合が高かった。

女性被験者 1 例で妊娠の報告があった。本被験者はレブリキズマブ 1.0 mg/kg の最終投与の約 [redacted] 週間後に妊娠し、妊娠 [redacted] 週で正常な女児を出産した。

2.7.6.7.2.3.2 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

2.7.6.7.2.3.3 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.7.2.3.4 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験中止例は認められなかった。

2.7.6.7.2.3.5 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及び身体所見

すべての投与量で臨床検査値、バイタルサイン、及び身体所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.7.2.4 免疫原性

抗レブリキズマブ抗体の結果は、すべての被験者の全評価時点で陰性であった。

2.7.6.7.3 結論

軽症間欠型喘息に対するレブリキズマブ 0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg の 4 週に 1 回静脈内投与は安全であり、忍容性は良好であった。しかし、レブリキズマブ投与群では、鼻咽頭炎及び皮下組織障害（発疹を含む）の発現割合が高く、レブリキズマブの今後の臨床試験で観察する必要がある。抗レブリキズマブ抗体の結果はすべての被験者の全評価時点で陰性であり、免疫原性は認められなかった。レブリキズマブの薬物動態は、ヒトでの IgG 分子の薬剤の薬物動態の特徴と相同する

ものであった。レブリキズマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、本治験で評価した投与量の範囲で線形で、用量に比例して増加した。

2.7.6.8 KGAM 試験／DRM06-AD03 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.5 項）

2.7.6.8.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

健康被験者にレブリキズマブ（125 mg/mL）1 mL を 2 回皮下投与、及び 2 mL を 1 回皮下投与によりレブリキズマブ 250 mg を単回投与したときの薬物動態を比較すること。

＜副次目的＞

健康被験者にレブリキズマブ（125 mg/mL）1 mL を 2 回皮下投与、及び 2 mL を 1 回皮下投与によりレブリキズマブ 250 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を比較すること。

試験デザイン

本治験は第 1 相、単施設、無作為化、並行群間、薬物動態試験であった。スクリーニング時のアルブミン値（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。

Group 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

Group 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

1 mL×2 回及び 2 mL×1 回ともに被験者に治験薬を単回皮下投与した。

すべての被験者で血清中の薬物動態及び抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）を評価した。薬物動態評価用の血液検体は、ベースライン（投与前）、Day 2、4、6、8、11、15、29、43、57、71、85、及び 99 に採取した。また、ADA 評価用の血液検体は、ベースライン（投与前）、Day 29、43、57，71、85、及び 99 に採取した。

安全性評価のため、Day 161 まで被験者の追跡調査を実施した。

被験者数

計画例数：40 例（Group 1：20 例、Group 2：20 例）

割付例数：41 例（Group 1：21 例、Group 2：20 例）

完了例数：38 例（Group 1：18 例、Group 2：20 例）

主な選択基準

18～45 歳の健康男性又は女性で、体重が 45 kg 以上、かつ body mass index（BMI）が 19～30 kg/m^2 である者を対象とした。被験者は病歴、身体所見、及び臨床検査値（血液学、生化学、及び尿検査）の結果から健康状態が良好と判断された者とした。

妊娠可能な女性は、スクリーニング及びベースライン時の妊娠検査が陰性であり、本治験の前 2 ヵ月間以上は 1 種類以上の確実な避妊方法を用い、かつ本治験期間中は 2 種類の確実な避妊方法を用いることとした。また、被験者は同意説明に署名し、コミュニケーションを取れ、治験の遵守事項を自らの意思で遵守することができる者とした。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

レブリキズマブ（125 mg/mL）を 1 mL×2 回皮下投与（標準投与法：Group 1）又は 2 mL×1 回皮下投与（Group 2：試験投与法）によりレブリキズマブ 250 mg を単回投与した。

投与部位は、腹部、上腕部、又は大腿部とした。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）。

評価項目

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン（体温、呼吸数、脈拍数、及び血圧）、身体所見

＜免疫原性＞

ADA

解析方法

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度測定用の血液検体採取時点は、試験デザインの項に示した。血清中レブリキズマブ濃度について、評価時点ごとに検体数、定量可能検体数、平均値、中央値、標準偏差、幾何平均値、変動係数（CV%）、最小値、最大値を要約した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した。血清中レブリキズマブ濃度の推移から最高血清中濃度

（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、消失速度定数（λ_z）、消失半減期（$t_{1/2}$）、血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）を算出した。

投与群間の統計学的な有意差の有無を検討するため、各薬物動態パラメータに関する分散分析（ANOVA）を実施した。投与群間の各薬物動態パラメータの比の点推定値及び 90%信頼区間を示した。投与群間の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内の場合、両投与群の曝露量は同等であると判断した。

＜安全性＞

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 21.0 版を用いて集計した。

投与群ごとに安全性データ（有害事象、臨床検査値、及びバイタルサイン）を記述的に要約した。

また、treatment-emergent adverse event（TEAE）は、投与群ごとに、発現例数、器官別大分類（system organ class：SOC）、基本語（preferred term：PT）、重症度、治験薬との因果関係、及び重篤性を要約した。

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び被験者背景

合計 41 例の被験者を Group 1 又は Group 2 のいずれかの投与群に無作為割付した。21 例が 1 mL×2 回皮下投与でレブリキズマブを単回投与する投与群（Group 1）に、20 例が 2 mL×1 回皮下投与でレブリキズマブを単回投与する投与群（Group 2）に割付られた。41 例中 38 例（92.7%）は治験を完了し、3 例（7.3%）は治験薬投与後に早期中止となった（表 2.7.6.8-1）。早期中止例の 2 例（いずれも 1 mL×2 回皮下投与群）は同意撤回、1 例（1 mL×2 回皮下投与）は追跡不能であった（表 2.7.6.8-1）。

表 2.7.6.8-1.　被験者の内訳（KGAM 試験／DRM06-AD03 試験）

	Lebrikizumab 250 mg		
	Two 1 mL (125 mg) Injections (N=21)	One 2 mL (250 mg) Injection (N=20)	Total (N=41)
Randomized	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
Completed the Study			
Yes	18 (85.7%)	20 (100%)	38 (92.7%)
No	3 (14.3%)	0	3 (7.3%)
Reason for Study Discontinuation			
Lost to follow-up	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
Withdrew consent	2 (9.5%)	0	2 (4.9%)

Note: Percentages are based on the number of randomized subjects.
Source: KGAM/DRM06-AD03 CSR, Table 5.

被験者背景の詳細は KGAM 試験／DRM06-AD03 試験治験総括報告書「10.3. Demographic and Other Baseline Characteristics」（第 5.3.3.1.5 項）に示す。被験者全体の年齢の平均値は 31.6 歳（範囲 19～44 歳）であった。被験者の半数以上は、女性（53.7%）、白人（68.3%）、及び非ヒスパニック／ラテン系（58.5%）であった。ベースライン時のアルブミン値は、ほとんどの被験者（97.6%）が 4.3 mg/dL 以上であった（4.3 mg/dL 未満は 1 例のみ）。ベースライン時の BMI の平均値（標準偏差）は、25.0（3.30）kg/m^2 であった。

2.7.6.8.2.2　薬物動態

1 mL×2 回皮下投与（Group 1）の 20 例及び 2 mL×1 回皮下投与（Group 2）の 20 例の 40 例を薬物動態評価の対象とした。1 mL×2 回皮下投与の 1 例（同意撤回のため早期中止）は評価可能なデータがないため薬物動態評価集団から除外した。

レブリキズマブ 250 mg を 1 mL×2 回皮下投与又は 2 mL×1 回皮下投与により単回投与したときの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.8-2 に示す。

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。レブリキズマブの C_{max} の幾何平均値は 47,900 ng/mL、0 時間から最終定量可能時点までの AUC（AUC_{0-t}）の幾何平均値は 1,460,000 day×ng/mL、0 時間から無限時間まで外挿した AUC（$AUC_{0-\infty}$）の幾何平均値は 1,530,000 day×ng/mL であった。また、CL/F の平均値は 0.170 L/day、V_z/F の平均値は 5.85 L であった。

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、低下した。$t_{1/2}$ の平均値は 22.36 日であった。レブリキズマブの C_{max} の幾何平均値は 42,500 ng/mL、AUC_{0-t} の幾何平均値は 1,510,000 day×ng/mL、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は 1,560,000 day×ng/mL であった。また、CL/F の平均値は 0.165 L/day、V_z/F の平均値は 5.28 L であった。

1 mL×2 回皮下投与（標準投与法）に対する 2 mL×1 回皮下投与（試験投与法）の C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（90%信頼区間）（試験投与法／標準投与法）は、それぞれ 0.89（0.73, 1.08）、1.03（0.91, 1.16）、及び 1.02（0.80, 1.30）であった。

表 2.7.6.8-2.　レブリキズマブ 250 mg を 2 mL×1 回皮下投与又は 1 mL×2 回皮下投与により単回投与したときの薬物動態パラメータの要約（KGAM 試験／DRM06-03 試験）

PK Parameter	Lebrikizumab Two 1 mL (125 mg) Injections	Lebrikizumab One 2 mL (250 mg) Injection
T_{max} (day), median (range)	6.99 (2.99, 15.02) (n=19)	7.98 (3.95, 15.16) (n=20)
C_{max} (ng/mL), geometric mean (CV% geometric mean)	47900 (49.4) (n=19)	42500 (21.2) (n=20)
AUC_{last} (day×ng/mL), geometric mean (CV% geometric mean)	1460000 (19.8) (n=18)	1510000 (24.2) (n=20)
AUC_{inf} (day×ng/mL), geometric mean (CV% geometric mean)	1530000 (30.4) (n=7)	1560000 (24.1) (n=8)
$T_{1/2}$ (day), mean (CV%)	24.41 (16.18) (n=7)	22.36 (24.42) (n=8)
CL/F (L/day), mean (CV%)	0.170 (29.3) (n=7)	0.165 (22.0) (n=8)
V_z/F (L), mean (CV%)	5.85 (25.2) (n=7)	5.28 (28.0) (n=8)

Source: KGAM/DRM06-AD03 CSR, Table 7.

2.7.6.8.2.3　安全性

本治験でレブリキズマブを投与した 41 例全例を安全性の解析対象とした。

2.7.6.8.2.3.1　有害事象

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現した事象を TEAE と定義した。

本治験で発現した TEAE の要約を表 2.7.6.8-3 に示す。

治験期間中に 5 例（1 mL×2 回皮下投与：1 例［4.8%］、2 mL×1 回皮下投与：4 例［20.0%］）に TEAE が発現した。1 mL×2 回皮下投与の 1 例の TEAE は失神であった。2 mL×1 回皮下投与の被験者で認められた TEAE（4 例 6 件）は、上気道感染（2 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（1 件）、頭痛（1 件）、悪心（1 件）、及び肩回旋筋腱板症候群（1 件）であった。TEAE の重症度はすべて軽度であった。

重篤な有害事象の報告はなく、TEAE により治験を中止した被験者もなかった。

表 2.7.6.8-3.　TEAE の要約（KGAM 試験／DRM06-AD03 試験）

Number (%) of Subjects with at Least 1 of the Following:	Lebrikizumab 250 mg	
	Two 1 mL (125 mg) Injections (N=21)	One 2 mL (250 mg) Injection (N=20)
TEAE	1 (4.8%)	4 (20.0%)
Treatment-emergent SAE	0	0
Discontinued from the study due to a TEAE	0	0

Source: KGAM/DRM06-AD03 CSR, Table 9.

2.7.6.8.2.3.2　死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

2.7.6.8.2.3.3　重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.8.2.3.4　有害事象による投与中止

本治験では TEAE による治験中止例は認められなかった。

2.7.6.8.2.3.5　臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、及びその他の検査

臨床検査値及びバイタルサインは、治験期間を通して一定（ベースライン値と同様）であった。

2.7.6.8.2.4　免疫原性

合計 4 例（1 mL×2 回皮下投与：2 例、2 mL×1 回皮下投与：2 例）では、投与後のいずれかの評価時点の ADA の結果が陽性であった。このうち 1 例（1 mL×2 回皮下投与）はベースライン時も含めてすべての評価時点の ADA の結果が陽性であった。他の 3 例はベースライン時の ADA の結果は陰性で、2 例は Day 29 以降、1 例は Day 43 以降の複数の評価時点の ADA の結果が陽性であった。

2.7.6.8.3　結論

- 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、投与群間の幾何平均値の比の点推定値は 1 に近かった。しかし、幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性基準（0.80～1.25）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%信頼区間は同等性基準の範囲をわずかに外れていた。両投与群の $t_{1/2}$、CL/F、及び V_z/F はおおむね同等であった。
- 3 例（1 mL×2 回皮下投与：1 例、2 mL×1 回皮下投与：2 例）の ADA の結果が、ベースライン時は陰性で、ベースライン以降の評価時点で陽性であった。3 例の抗体価はすべて低かった（≤2.72）。ADA の存在によるレブリキズマブの薬物動態パラメータに対する影響はないと考えられた。

- 1 mL×2 回皮下投与、及び 2 mL×1 回皮下投与によるレブリキズマブ 250 mg 投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.9 KGAH 試験／GS29735 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項）

2.7.6.9.1 試験概要

標題

慢性の中等症から重症のアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）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（topical corticosteroid：TCS）と比較して評価する非盲検、第 2 相試験

実施医療機関数及び実施国

19 施設（米国及びカナダ）

試験実施期間

2015 年 ■ 月 ■ 日（最初の被験者の組入れ日）～2016 年 5 月 ■ 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 2 相

目的

＜主要目的＞

- TCS ではコントロール不十分な慢性の中等症から重症の AD 患者を対象に、レブリキズマブ単剤投与の安全性を TCS 単剤使用と比較して評価すること。

＜副次目的＞

安全性

- 慢性の中等症から重症の AD 患者を対象に、重篤な有害事象及び非重篤の有害事象の特徴、発現割合、及び重症度を中心に、レブリキズマブ単剤投与の安全性を TCS 単剤使用と比較して評価すること。
- 抗薬物抗体（anti-therapeutic antibodies：ATA）の測定、及びアウトカム指標との関連性の評価により免疫原性の可能性を明らかにすること。

薬物動態

- 慢性の中等症から重症の AD 患者にレブリキズマブを皮下投与したときの薬物動態を評価すること。

探索的有効性

- 以下の指標に対するレブリキズマブ単剤投与の有効性を TCS 単剤使用と比較して評価すること。
  - Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアのベースラインからの 50%以上の改善（EASI-50）及び EASI スコアのベースラインからの 75%以上の改善（EASI-75）

- EASI スコア、治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment：IGA）、Investigator Global Signs Assessment（IGSA）、Severity Scoring of Atopic Dermatitis（SCORAD）、及び痒みの視覚的アナログ尺度（visual analog scale：VAS）のベースラインからの変化量及び変化率

探索的バイオマーカー

- インターロイキン（interleukin：IL）-13 関連及び AD 関連のバイオマーカーを評価すること、並びにこれらの発現に対するレブリキズマブ単剤投与の影響を TCS 単剤使用と比較して評価すること。

試験デザイン

本治験は TCS ではコントロール不十分の慢性の中等症から重症の AD 成人患者（18～75 歳）を対象に、レブリキズマブ単剤投与の安全性を TCS 単剤使用と比較して評価する第 2 相、無作為化、非盲検試験であった。本治験は以下の 3 期から構成された（図 2.7.6.9-1）。

Run-in 期間（2 週間：Day −14～Day −1）

スクリーニング後、適格となった被験者を 2 週間の Run-in 期間に組み入れた。被験者は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（1 日 1 回以上）。
- 効力が中等度の TCS（トリアムシノロンアセトニド 0.1%クリーム）：1 日 2 回（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。

被験者はすべての TCS の使用を電子患者日誌に記録した。正しい使用頻度（1 日 2 回）かつ正しい部位（病変部の皮膚のみ）に 14 日間のうち 10 日以上 TCS を使用した被験者を使用遵守者とした。Run-in 期間の終了時に、TCS の使用遵守が確認され、引き続き適格基準を満たしていた被験者を投与期間に組み入れた。

投与期間（12 週間：Week 1～Week 12）

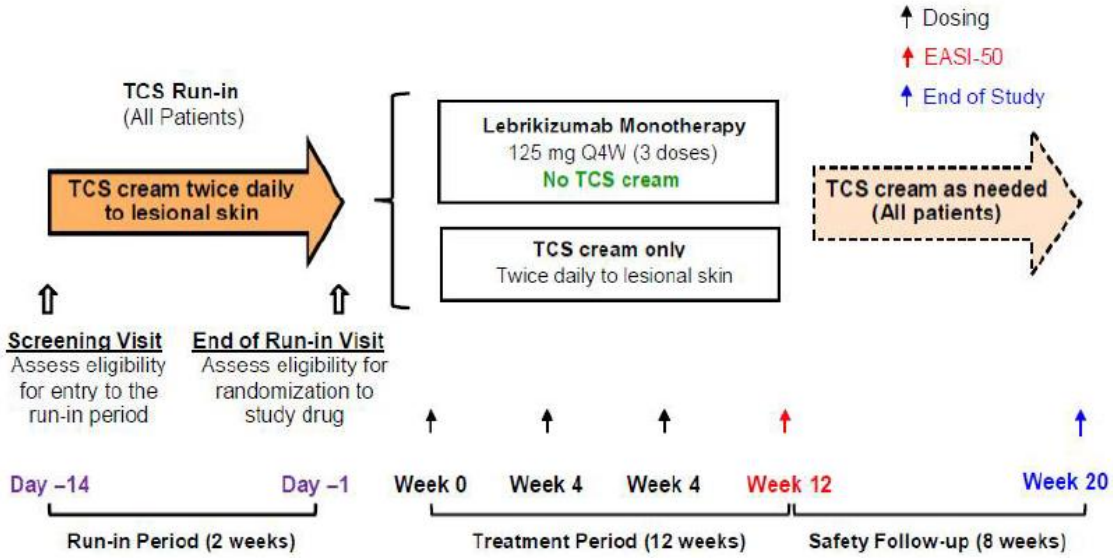
被験者を以下のいずれかの投与群に 1：1 の比で無作為に割付けた。

- Group 1（レブリキズマブ群）：レブリキズマブ 125 mg を 4 週に 1 回（every 4 weeks：Q4W）皮下投与（合計 3 回投与）。
- Group 2（TCS 群）：TCS（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）。各被験者は Run-in 期間と同様の TCS の使用を継続し、投与期間中の TCS の使用を電子患者日誌に記録した。

安全性追跡調査期間（8 週間：Week 13～Week 20）

両群の被験者の有害事象をモニターした。両群ともに、被験者及び治験担当医師の判断により、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%クリームの使用を

可能とした。なお、TCS 群の 12 週間の投与期間で規定した連日の 1 日 2 回の使用は必須としなかった。レブリキズマブ群の被験者の TCS 使用も同様とした。すべての被験者に対して、乾燥皮膚への保湿剤の使用継続を推奨した。



EASI = Eczema Area and Severity Index; Q4W=every 4 weeks; TCS=topical corticosteroid
Source: KGAH/GS29735 CSR, Figure 1.

図 2.7.6.9-1.　試験デザイン（KGAH 試験／GS29735 試験）

被験者数

計画例数：50 例（レブリキズマブ群：25 例、TCS 群：25 例）
割付例数：55 例（レブリキズマブ群：28 例、TCS 群：27 例）
完了例数：43 例（レブリキズマブ群：23 例、TCS 群：20 例）

主な選択基準

以下のすべての基準を満たした 1 年以上持続する中等症から重症の AD 患者を対象とした。

- Run-in 期間開始時に 18～75 歳の患者
- スクリーニング時の 1 年以上前に Hanifin-Rajka の診断基準に基づき AD と診断された患者。
- Rajka-Langeland の診断基準に基づくグレードが中等症から重症の AD 患者
- 1 日 1 回以上の TCS 及び定期的な保湿剤の使用による 1 ヵ月以上の AD 治療に対して反応が不十分であった患者
- スクリーニング時及び Run-in 期間終了時の EASI スコアが 14 以上の患者
- スクリーニング時及び Run-in 期間終了時の IGA スコアが 3 以上の患者
- スクリーニング時の体表面積（body surface area：BSA）に占める皮膚病変の割合が 10%以上の患者
- スクリーニング時の痒みの VAS スコアが 3 以上の患者

- 投与期間の組入れ時に治験実施計画書で規定した Run-in 期間の TCS の使用（14 日間のうち 10 日以上の使用）を遵守した患者

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

Run-in 期間（2 週間：Day −14～Day −1）

- 全被験者：活動病変部の皮膚にのみ、被験者自身で TCS を 1 日 2 回塗布した。

投与期間（12 週間：Week 1～Week 12）

- レブリキズマブ群：レブリキズマブ 125 mg を Q4W 皮下投与した（合計 3 回投与）。レブリキズマブの投与部位は腹部、上腕、又は大腿部とし、各投与日の皮下注射は、別の箇所から約 10 cm 離れた箇所とした。また、可能な場合、AD の活動病変部の皮膚部位には投与しないこととした。レブリキズマブ群の被験者には TCS は使用せず、投与期間中は TCS の使用を禁止した。
- TCS 群：活動病変部の皮膚にのみ、被験者自身で TCS を 1 日 2 回塗布した。

安全性追跡調査期間（8 週間：Week 13～Week 20）

- 全被験者：被験者及び治験担当医師の判断により、活動病変部の皮膚に被験者自身で TCS を塗布した。

Run-in 期間及び投与期間中、被験者はすべての乾燥皮膚表面に 1 日 1 回以上の保湿剤を使用することとした。安全性追跡調査期間中、被験者は乾燥皮膚への 1 日 1 回以上の保湿剤の使用を継続すべきとした。

評価項目

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、及び尿検査）、バイタルサイン（脈拍数、血圧、呼吸数、及び体温）、心電図

＜免疫原性＞

抗レブリキズマブ抗体、抗 phospholipase B-like 2（PLB2）抗体

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度

＜有効性＞

探索的な有効性指標として以下を評価した。

- 12 週時に EASI-50 又は EASI-75 を達成した被験者の割合
- 12 週時の EASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率
- 12 週時に IGA スコアが 0 又は 1（IGA 0,1）を達成した被験者の割合

- 12 週時に IGA スコアのベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合
- 12 週時の IGA スコアのベースラインからの変化量
- 12 週時に IGSA スコアがベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合
- 12 週時の IGSA スコアのベースラインからの変化量
- 12 週時に IGSA スコアが 0 又は 1（IGSA 0,1）を達成した被験者の割合
- 12 週時の SCORAD スコアのベースラインからの変化量及び変化率
- 12 週時に SCORAD スコアのベースラインからの 50%以上の改善（SCORAD-50）又は 75%以上の改善（SCORAD-75）を達成した被験者の割合
- 12 週時の BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの変化率
- 12 週時の痒みの VAS（SCORAD の一部として評価）のベースラインからの変化量及び変化率
- ベースラインから 12 週時までの疾患再燃例数
- 12 週時より前に治験実施計画書に規定のない TCS を使用した被験者の割合

他の探索的な指標として以下を評価した。

- 血清又は血漿検体のタンパク量により測定した好酸球、免疫グロブリン E（immunoglobulin E：IgE）、ケモカイン C-C モチーフリガンド（chemokines C-C motif ligand：CCL）13、CCL18、及びペリオスチン（これらに限らず）などの IL-13 関連又は AD 関連のバイオマーカーのベースラインからの変化量及び変化率

解析方法

＜解析対象集団＞

安全性解析対象集団

無作為割付され 1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者を含めた。投与群は実際に投与された治験薬に従って分類した。

modified intent-to-treat（mITT）集団

無作為割付され 1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者を含めた。投与群は無作為割付された治験薬に従って分類した。すべての探索的な有効性解析は mITT 集団を対象とした。

＜安全性＞

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 19.0 版を用いて集計した。有害事象は投与群ごとに要約した。

臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図は投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。

以下の臨床検査値については、投与後の最悪値のグレードを評価した。

ビリルビン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血小板数、ヘモグロビン、及び好中球数のグレード評価には、WHO toxicity grading scale（WHO 2003）を用いた。

好酸球数及び白血球数のグレード評価には、FDA toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers（FDA 2007）を用いた。

＜薬物動態及び薬力学＞

血清中レブリキズマブ濃度測定用の血液検体は、Day 1（初回投与前）、Day 29、85、113 及び 141（治験完了時）、並びに早期中止の来院時に採取した。

レブリキズマブ 125 mg を Q4W 皮下投与した被験者の血清中レブリキズマブ濃度の一覧表を作成し、記述統計量（平均値、標準偏差、最小値、及び最大値）を用いて要約した。

レブリキズマブの薬物動態として、4 週時の血清中トラフ濃度（$C_{min,wk4}$）、12 週時の血清中トラフ濃度（$C_{min,wk12}$）、及び消失半減期（$t_{1/2}$）を算出した。$t_{1/2}$ はノンコンパートメント法により算出した。

バイオマーカーは投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。

＜有効性＞

AD 重症度のベースラインからの改善基準を達成した被験者の割合に関する指標は、投与群ごとの達成率の点推定値、TCS との差、及び達成率の差の両側 95%信頼区間を示した。また、Fisher の直接確率計算による p 値を示した。評価時点のスコアが欠測であった被験者はノンレスポンダーとした。

ベースラインからの変化量又は変化率に関する指標は、各来院時の得られたすべてのデータを用いて、平均値、四分位数、及び範囲を要約した。また、ベースライン値、投与群、ベースライン後の来院、及び投与群－来院の交互作用を固定効果とした繰り返し測定値に関する線形混合効果モデル（linear mixed effects model for repeated measurements：MMRM）を用いて解析した。モデルには被験者内の繰り返し測定を説明するため、患者の変量効果及び無構造の共分散行列を含めた。MMRM モデルを用いて、投与群ごと及びベースライン後の評価時点ごとに、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値、TCS 群との変化率の差、及び 95%信頼区間を示した。また、MMRM モデルによる p 値を示した。

本治験では多重性は調整しなかった。

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.9.2.1.1 被験者の内訳

本治験の投与群に無作為割付された被験者の内訳を表 2.7.6.9-1 に示す。

合計 55 例のうち、28 例がレブリキズマブ群、27 例が TCS 群に無作為割付された。レブリキズマブ群の 23 例（82.1%）、TCS 群の 20 例（74.1%）は治験を完了した。

主な治験中止理由は、被験者判断による中止であった（レブリキズマブ群 4 例［14.3%］、TCS 群 2 例［7.4%］）。両群ともに 1 例の被験者が追跡不能であった。TCS 群では、4 例が有害事象、予定したスケジュールの不遵守、効果不十分、及びその他（無作為割付後にスクリーニング不適格を確認）のため治験を中止した。

無作為割付された全被験者が 1 回以上の治験薬（レブリキズマブ又は TCS）の投与を受けた。レブリキズマブ群の 2 例（7.1%）、TCS 群の 7 例（25.9%）は投与期間中の治験薬投与を完了しなかった。レブリキズマブ群の治験薬投与の中止理由は、有害事象及び追跡不能（各 1 例）であった。TCS 群の治験薬投与の中止理由は、有害事象、追跡不能、効果不十分、予定したスケジュールの不遵守、治験実施計画書逸脱、被験者判断による中止、及びその他（無作為割付後にスクリーニング不適格を確認）（各 1 例）であった。

表 2.7.6.9-1.　被験者の内訳（KGAH 試験／GS29735 試験）

Status	Lebrikizumab 125mg Q4W (N=28)	TCS (N=27)	All Patients (N=55)
Completed study	23 (82.1%)	20 (74.1%)	43 (78.2%)
Discontinued study	5 (17.9%)	7 (25.9%)	12 (21.8%)
ADVERSE EVENT	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)
DEATH	0	0	0
LACK OF EFFICACY	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (3.6%)	1 (3.7%)	2 (3.6%)
NON-COMPLIANCE	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	0	0	0
PHYSICIAN DECISION	0	0	0
PREGNANCY	0	0	0
PROTOCOL VIOLATION	0	0	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	4 (14.3%)	2 (7.4%)	6 (10.9%)
OTHER	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)
Patients who received study drug	28 (100.0%)	27 (100.0%)	55 (100.0%)
Completed study drug	26 (92.9%)	20 (74.1%)	46 (83.6%)
Discontinued study drug	2 (7.1%)	7 (25.9%)	9 (16.4%)
ADVERSE EVENT	1 (3.6%)	1 (3.7%)	2 (3.6%)
DEATH	0	0	0
LACK OF EFFICACY	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (3.6%)	1 (3.7%)	2 (3.6%)
NON-COMPLIANCE	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	0	0	0
PHYSICIAN DECISION	0	0	0
PREGNANCY	0	0	0
PROTOCOL VIOLATION	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)
OTHER	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)

Q4W=every 4 weeks, TCS=topical corticosteroid
Study drug refers to lebrikizumab or TCS.
Source: KGAH/GS29735 CSR, Table 3.

2.7.6.9.2.1.2　解析対象集団

安全性解析対象集団及び mITT 集団ともに 55 例（レブリキズマブ群 28 例、TCS 群 27 例）を含めた。すべての探索的な有効性解析は mITT 集団を対象とした。

2.7.6.9.2.2　被験者背景

2.7.6.9.2.2.1　人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.9-2 に示す。

被験者の人口統計学的特性は投与群間でほぼ均衡していた。レブリキズマブ群では、男性の方が多く（レブリキズマブ群 17 例［60.7%］、TCS 群 14 例［51.9%］）、年齢が高かった（中央値：レブリキズマブ群 52 歳、TCS 群 46 歳）。両投与群ともに、被験者の多くは白人であった（レブリキズマブ群 75%、TCS 群 59%）。TCS 群ではアジア人の割合が高かった（レブリキズマブ群 3 例［10.7%］、TCS 群 8 例［29.6%］）。

表 2.7.6.9-2.　人口統計学的特性（KGAH 試験／GS29735 試験）

	Lebrikizumab 125mg Q4W (N=28)	TCS (N=27)	All Patients (N=55)
Age (yr)			
n	28	27	55
Mean (SD)	47.5 (15.4)	43.4 (15.7)	45.5 (15.6)
Min - Max	20 - 69	19 - 71	19 - 71
Median	52.0	46.0	47.0
Age group (yr)			
n	28	27	55
18-40	9 (32.1%)	12 (44.4%)	21 (38.2%)
41-64	16 (57.1%)	13 (48.1%)	29 (52.7%)
>=65	3 (10.7%)	2 (7.4%)	5 (9.1%)
Sex			
n	28	27	55
Male	17 (60.7%)	14 (51.9%)	31 (56.4%)
Female	11 (39.3%)	13 (48.1%)	24 (43.6%)
Ethnicity			
n	28	27	55
Hispanic or Latino	2 (7.1%)	3 (11.1%)	5 (9.1%)
Not Hispanic or Latino	26 (92.9%)	24 (88.9%)	50 (90.9%)
Race			
n	28	27	55
American Indian or Alaska Native	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)
Asian	3 (10.7%)	8 (29.6%)	11 (20.0%)
Black or African American	4 (14.3%)	2 (7.4%)	6 (10.9%)
White	21 (75.0%)	16 (59.3%)	37 (67.3%)
Region of origin for patients whose race is Asian			
n	3	8	11
Indian subcontinent	1 (33.3%)	1 (12.5%)	2 (18.2%)
Other than indian subcontinent	2 (66.7%)	7 (87.5%)	9 (81.8%)

Source: KGAH/GS29735 CSR, Table 5.

2.7.6.9.2.2.2　ベースラインの疾患特性

被験者のスクリーニング時又はベースライン時の疾患特性、及びスクリーニング時からベースライン時までの疾患特性の変化をそれぞれ表 2.7.6.9-3 及び表 2.7.6.9-4 に示す。

Rajka-Langeland 評価による被験者のベースライン時の AD の重症度分類は重症が多い傾向であった（平均値 8.2、範囲 6～9）。両投与群の EASI、IGA、及び SCORAD によるベースライン時の AD 重症度はおおむね同様であった。

スクリーニング時からベースライン時までの AD 重症度の変化は、投与群間でほぼ均衡していた。全体として、無作為割付された被験者では Run-in 期間での効力が中等度の TCS の 1 日 2 回 2 週間の使用により疾患重症度の改善が認められた（被験者全体の変化率又は変化量の平均値：EASI −11%、IGA −0.24 ポイント、SCORAD −15%）。

表 2.7.6.9-3.　スクリーニング時又はベースライン時の疾患特性（KGAH 試験／GS29735 試験）

	Lebrikizumab 125mg Q4W (N=28)	TCS (N=27)	All Patients (N=55)
Rajka-Langeland at Screening			
n	28	27	55
Mean (SD)	8.32 (0.77)	8.11 (0.89)	8.22 (0.83)
Min - Max	7.0 - 9.0	6.0 - 9.0	6.0 - 9.0
Median	8.50	8.00	8.00
EASI at Baseline			
n	28	27	55
Mean (SD)	28.09 (11.80)	23.00 (14.19)	25.59 (13.16)
Min - Max	14.0 - 58.8	1.4 - 66.9	1.4 - 66.9
Median	25.60	19.30	22.25
SCORAD at Baseline			
n	28	27	55
Mean (SD)	59.88 (16.81)	52.71 (16.19)	56.36 (16.75)
Min - Max	34.9 - 98.0	11.2 - 84.5	11.2 - 98.0
Median	58.80	51.40	54.50
IGA at Baseline			
n	28	27	55
Mean (SD)	3.14 (0.36)	3.07 (0.55)	3.11 (0.46)
Min - Max	3.0 - 4.0	1.0 - 4.0	1.0 - 4.0
Median	3.00	3.00	3.00

Source: KGAH/GS29735 CSR, Table 6.

表 2.7.6.9-4.　スクリーニング時からベースライン時までの疾患特性の変化（変化量／変化率）
（KGAH 試験／GS29735 試験）

	Lebrikizumab 125mg Q4W (N=28)	TCS (N=27)	ALL PATIENTS (N=55)
Absolute Change from Screening to Baseline			
EASI Score			
n	28	27	55
Mean (SD)	-4.60 (8.50)	-5.29 (9.58)	-4.94 (8.97)
Median	-3.60	-3.70	-3.70
Q1 - Q3	-8.15 - -0.45	-10.75 - 0.00	-8.50 - 0.00
Min - Max	-26.4 - 16.9	-27.4 - 14.9	-27.4 - 16.9
SCORAD			
n	28	27	55
Mean (SD)	-9.03 (12.34)	-11.51 (13.58)	-10.25 (12.90)
Median	-6.60	-7.10	-7.10
Q1 - Q3	-19.30 - 0.00	-17.20 - -1.00	-18.80 - -0.30
Min - Max	-36.5 - 11.1	-47.3 - 6.4	-47.3 - 11.1
IGA Score			
n	28	27	55
Mean (SD)	-0.21 (0.50)	-0.26 (0.59)	-0.24 (0.54)
Median	0.00	0.00	0.00
Q1 - Q3	-0.50 - 0.00	-1.00 - 0.00	-1.00 - 0.00
Min - Max	-1.0 - 1.0	-2.0 - 1.0	-2.0 - 1.0
% Change from Screening to Baseline			
EASI Score			
n	28	27	55
Mean (SD)	-7.93 (33.28)	-15.09 (32.84)	-11.44 (32.95)
Median	-10.32	-12.79	-12.63
Q1 - Q3	-22.55 - -1.00	-30.43 - 0.00	-27.19 - 0.00
Min - Max	-59.8 - 119.5	-93.6 - 74.6	-93.6 - 119.5
IGA Score			
n	28	27	55
Mean (SD)	-5.06 (13.29)	-6.79 (17.61)	-5.91 (15.44)
Median	0.00	0.00	0.00
Q1 - Q3	-12.50 - 0.00	-25.00 - 0.00	-25.00 - 0.00
Min - Max	-25.0 - 33.3	-66.7 - 33.3	-66.7 - 33.3
SCORAD			
n	28	27	55
Mean (SD)	-12.94 (18.25)	-16.99 (20.44)	-14.93 (19.28)
Median	-9.80	-11.58	-10.65
Q1 - Q3	-28.82 - 0.00	-28.83 - -1.72	-28.83 - -0.42
Min - Max	-50.0 - 23.2	-80.9 - 12.9	-80.9 - 23.2

Screening is defined as the first non-missing EASI, SCORAD, IGA, IGSA and Total % BSA assessment.
Change and Percent Change are set to missing if Screening and Baseline records defined are the same (with same date and value).
% Change = 100 * (Baseline - Screening) / Screening.
Source: KGAH/GS29735 CSR, Table 7.

2.7.6.9.2.3 治験薬の曝露状況

レブリキズマブ群に無作為割付された 28 例中 26 例（92.9%）が計画された 3 回のレブリキズマブ投与を受けた。他の 2 例は、1 例が 1 回、1 例が 2 回のレブリキズマブ投与を受けた。

2.7.6.9.2.4 安全性

2.7.6.9.2.4.1 有害事象

無作為割付された被験者の治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.9-5 に示す。本治験で報告された治験薬との因果関係を問わない TEAE、及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の詳細は KGAH 試験／GS29735 試験治験総括報告書「5.4.1. Common Adverse Events」及び「5.4.2. AEs Related to the Study Drug」（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、TCS 群（37.0%［10/27 例］）よりレブリキズマブ群（64.3%［18/28 例］）の方が高かった。レブリキズマブ群及び TCS 群の「感染症および寄生虫症」（器官別大分類［system organ class：SOC］）の TEAE の発現割合にも差が認められた（それぞれ 42.9%及び 25.9%）。上気道感染は、TCS 群（3.7%）と比較して、レブリキズマブ群（14.3%）で発現割合が高かったが、この SOC の投与群間の差を説明する単一の感染症（基本語［preferred term：PT］レベル）は認められなかった。

本治験中に重篤な有害事象、死亡、アナフィラキシー、悪性腫瘍、感染症（狭義）、ヘルペスウイルス感染、又は帯状疱疹、あるいは好酸球関連の有害事象の報告はなかった。

中止に至った TEAE は、両投与群ともに 1 例（レブリキズマブ群 3.6%、TCS 群 3.7%）とわずかであった。治験薬の投与変更又は投与中断に至った TEAE は認められなかった。

皮膚感染症の発現割合は、TCS 群（7.4%）と比較して、レブリキズマブ群（17.9%）で高かったが、投与群間の差を説明する単一の感染症（PT レベル）は認められなかった。

結膜炎はレブリキズマブ群のみに発現した（レブリキズマブ群 7.1%［2/28 例］、TCS 群 0%）。結膜炎の事象はすべて非重篤であった。

本治験で比較的よくみられた TEAE は、上気道感染（レブリキズマブ群 14.3%、TCS 群 3.7%）、インフルエンザ（レブリキズマブ群 0%、TCS 群 7.4%）、及び結膜炎（レブリキズマブ群 7.1%、TCS 群 0%）であった。これらの事象の重症度はいずれも軽度から中等度で治験薬の投与中止又は中断に至った事象はなかった。

本治験期間中、レブリキズマブ群の 2 例に 7 件の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が報告された。1 例では、治験薬の 1 回目投与後に結膜炎（Day 1[redacted]）、回転性めまい（Day 1[redacted]）、脳梗塞（Day 1[redacted]）、脳軟化（Day 2[redacted]）、頭痛（Day 1[redacted]）、及び一過性脳虚血発作（Day 1[redacted]）が発現した。頭痛及び回転性めまいを除く TEAE は治験終了時に未回復であったが、これらの TEAE は重篤ではなく、治験薬の投与中断はしなかった。

他の 1 例では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE として上気道感染が報告された。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬の投与中断なく、治験終了までに回復した。

表 2.7.6.9-5.　TEAE の要約（安全性解析対象集団：KGAH 試験／GS29735 試験）

	Lebrikizumab 125mg Q4W (N=28)	TCS (N=27)
Patients with at least one AE	18 (64.3%)	10 (37.0%)
Total number of AEs	40	18
AE leading to withdrawal from study drug	1 (3.6%)	1 (3.7%)
AE leading to dose modification/interruption	0	0
AE by greatest intensity		
Mild	7 (25.0%)	2 (7.4%)
Moderate	10 (35.7%)	7 (25.9%)
Severe	1 (3.6%)	1 (3.7%)
Patients with at least one serious AE	0	0
Total number of serious AE	0	0
Death	0	0
Serious AE leading to withdrawal from study drug	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	0	0
Patients with at least one related AE	2 (7.1%)	0
Total number of related AEs	7	0
Related serious AE	0	0
Related AE leading to withdrawal from study drug	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0
Adverse Events of Interest[a]/Events to Monitor		
Adjudicated Anaphylaxis per Sampson's criteria	0	0
Injection Site Reactions	0	0
Infections System Organ Class	12 (42.9%)	7 (25.9%)
Infections (narrow) [b]	0	0
Malignancies	0	0

[a]The protocol defined adverse events of special interest are anaphylaxis and malignancies.
[b]Infections (narrow) are events with HLGT of 'Helminthic Disorders", "Mycobacterial Infectious Disorders" or "Protozoal Infectious Disorders", or with HLT of "Listeria Infections.""
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Source: KGAH/GS29735 CSR, Table 8.

2.7.6.9.2.4.2　死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

2.7.6.9.2.4.3　重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.9.2.4.4　治験薬の投与中止に至った有害事象

本治験では 2 例が TEAE により治験薬投与を中止した。

- レブリキズマブ群の 1 例：皮膚炎によりレブリキズマブ投与を中止した。本事象は、重症度が中等度で、レブリキズマブとの因果関係はないと判断された。
- TCS 群の 1 例：皮膚色素過剰により TCS 投与を中止した。本事象は、重症度が中等度で、TCS 投与と因果関係が否定できないと判断された。本事象は後遺症なく回復した。

2.7.6.9.2.4.5 注目すべき有害事象

2.7.6.9.2.4.5.1 皮膚感染

レブリキズマブ群の 5 例（17.9%）及び TCS 群の 2 例（7.4%）に皮膚感染（広義）に該当する TEAE が報告された。皮膚感染の各事象はいずれも 1 例のみに報告されたものであった。

2.7.6.9.2.4.5.2 アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、又は過敏反応

アナフィラキシーの Sampson Criteria に該当すると外部委員会で判断されたアナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、又は過敏反応の報告はなかった。

2.7.6.9.2.4.5.3 注射部位反応

本治験では注射部位反応の報告はなかった。

2.7.6.9.2.4.5.4 悪性腫瘍

本治験では悪性腫瘍の報告はなかった。

2.7.6.9.2.4.5.5 感染症

レブリキズマブ群の 12 例（42.9%）及び TCS 群の 7 例（25.9%）に「感染症および寄生虫症」（SOC）内の事象が報告された。これらの事象はいずれも重症度が軽度又は中等度であった。最も多く認められた感染症の事象は、上気道感染（レブリキズマブ群 4 例［14.3%］、TCS 群 1 例［3.7%］）であった。高位グループ語（high level group term［HLGT］）の蠕虫感染症、マイコバクテリア感染症、及び原虫感染症、あるいは高位語（high level term［HLT］）のリステリア感染に該当する感染症（狭義）の事象の報告はなかった。

2.7.6.9.2.4.5.6 ヘルペスウイルス感染及び好酸球関連事象

本治験ではヘルペスウイルス感染及び好酸球関連事象の報告はなかった

2.7.6.9.2.4.5.7 結膜感染、刺激症状、及び炎症

結膜炎がレブリキズマブ群の 2 例（7.1%）に報告された。TCS 群では結膜炎の報告はなかった。これらの事象は非重篤で、重症度は軽度から中等度であり、治験薬の投与中断に至った事象はなかった。

2.7.6.9.2.4.6 臨床検査値

全体として、投与群間の臨床検査値の平均値又はベースラインからの変化量に一定の傾向は認められなかった。

レブリキズマブ群の 1 例（3.6%）にグレード 3 の好酸球数増加が認められた。また、レブリキズマブ群の 1 例（3.6%）にグレード 3 の白血球数増加が認められた。他の異常値はすべてグレード 1 又は 2 であった。両投与群ともにグレード 4 の異常値は認められなかった。

有害事象として報告された末梢血中好酸球数の異常変動はなかった。レブリキズマブ群でベースライン時の好酸球数が正常であった 26 例のうち、6 例でベースライン後のグレードの悪化が認められた（グレード 1 に変動：3 例［11.5%］、グレード 2 に変動：3 例［11.5%］）。

また、レブリキズマブ群でベースライン時の好酸球数がグレード 1 であった 2 例のうち、1 例はベースライン後もグレード 1 のままであったが、1 例はグレード 3 となった。

ベースラインの好酸球数がグレード 2 以上の被験者はなかった。好酸球関連の有害事象の報告はなかった。

2.7.6.9.2.4.7　バイタルサイン、心電図、及びその他の検査

バイタルサイン及び心電図の臨床的に意義のある異常又は変動は認められなかった。

2.7.6.9.2.5　免疫原性

レブリキズマブ群の 28 例中 5 例（17.9%）に治験薬の投与開始後に発現又は抗体価が上昇した抗レブリキズマブ抗体が検出された。抗 PLB2 抗体が検出された被験者はなかった。

抗レブリキズマブ抗体陽性の被験者にアナフィラキシー、遅延型過敏反応、又は注射部位反応の事象は認められなかった。

2.7.6.9.2.6　薬物動態

1 回以上のレブリキズマブ 125 mg 皮下投与を受けた 28 例を薬物動態解析集団に含めた。

レブリキズマブ 125 mg を Q4W 間隔で 3 回皮下投与したときの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.9-6 に示す。

レブリキズマブ 125 mg を Q4W 間隔で 3 回皮下投与した後の 12 週時のレブリキズマブのトラフ濃度は、4 週時の約 1.6 倍に増加した。レブリキズマブの $t_{1/2}$ の平均値（標準偏差）は 22.9（6.25）日であった。

表 2.7.6.9-6.　レブリキズマブ 125 mg Q4W 皮下投与（1 回目及び 3 回目投与）時の薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析集団：KGAH 試験／GS29735 試験）

Dose mg	Summary	Mean (SD)		
		$C_{min,wk4}$ μg/mL	$C_{min,wk12}$ μg/mL	$t_{1/2}$ day
125 Q4W	N	26	26	26
	Mean	9.15	15.0	22.9
	(SD)	(3.14)	(5.71)	(6.25)

$C_{min,wk4}$ = observed minimum serum concentration at week 4; $C_{min,wk12}$ =observed serum concentration at week 12; $t_{1/2}$ = Elimination half−life.

Source: KGAH/GS29735 CSR, Table 8.

2.7.6.9.2.7　薬力学

バイオマーカー（CCL13、CCL18、ペリオスチン、IgE、及び血中好酸球数）の変化量及び変化率の評価で、IL-13 経路の阻害を示すエビデンスが示された。

2.7.6.9.2.8 探索的有効性

12 週時の主な探索的有効性指標の要約を表 2.7.6.9-7 に示す。

本治験は、レブリキズマブ単剤療法による EASI、IGA、IGSA、及び SCORAD を臨床指標とした AD 改善作用を示した。レブリキズマブ単剤療法による 12 週時の臨床指標の反応の程度は、TCS 1 日 2 回塗布とおおむね同様であった。

表 2.7.6.9-7. 12 週時の探索的有効性指標の要約（mITT 集団：KGAH 試験／GS29735 試験）

Exploratory Efficacy Endpoint		Lebrikizumab 125 mg Q4W (n=28)	TCS (n=27)
EASI-50	% patients	53.6	51.9
	Δ (95% CI)	1.7 (–24.7, 28.1)	
EASI-75	% patients	39.3	37.0
	Δ (95% CI)	2.3 (–23.4, 27.9)	
EASI Score, % change from baseline	Adjusted mean (SE)[a]	–44.0 (10.4)	–57.7 (11.8)
	Δ (95% CI)[a]	13.7 (–17.9, 45.4)	
IGA 0/1	% patients	7.1	25.9
	Δ (95% CI)	−18.8 (–37.9, 0.3)	
SCORAD-50	% patients	21.4	40.7
	Δ (95% CI)	−19.3 (–43.3, 4.7)	
SCORAD Score, % change from baseline	Adjusted mean (SE)[a]	–26.6 (6.2)	–41.3 (7.0)
	Δ (95% CI)[a]	14.7 (–4.2, 33.6)	

Δ = TCS-corrected difference (lebrikizumab - TCS)

[a] From a linear mixed effects model for percent change from baseline value with fixed effects for baseline value, treatment arm, visit, treatment by visit interaction and a random effect for patient.

Source: KGAH/GS29735 CSR, Table 19.

2.7.6.9.2.8.1 EASI

両投与群ともにほぼ半数の被験者が 12 週時に EASI-50 を達成した。EASI-50 を達成した被験者の割合は、レブリキズマブ群で 53.6%（15/28 例）、TCS 群で 51.9%（14/27 例）であった（投与群間差 1.7%［95%信頼区間：−24.7%, 28.1%］）。EASI-50 を達成した被験者の割合は 12 週間の投与期間を通して増加し、反応が 12 週までにプラトーに達しないことが示された。

両投与群の 12 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は同様であった。12 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は、レブリキズマブ群で 39.3%（11/28 例）、TCS 群で 37.0%（10/27 例）であった（投与群間差 2.3%［95%信頼区間：−23.4%, 27.9%］）。

EASI の MMRM の結果、投与群間の 12 週時の EASI の平均変化率（ベースライン EASI スコアで調整）に明らかな差は認められなかった。ベースライン調整した平均変化率はレブリキズマブ群で−44.0%（95%信頼区間：−64.8%, −23.1%）、TCS 群で−57.7%（95%信頼区間：−81.4%, −34.0%）であった（投与群間差 13.7%［95%信頼区間：−17.9%, 45.4%］）。

安全性追跡調査期間で EASI-50 を達成した被験者の割合は、レブリキズマブ群では 12 週時の 53.6%から、16 週時及び 20 週時ではそれぞれ 67.9%及び 60.7%に増加した。TCS 群の EASI-50 を達成した被験者の割合は、12 週時の 51.9%から、16 週時及び 20 週時ではそれぞれ 44.4%及び 48.1%に減少した。

2.7.6.9.2.8.2 IGA 及び IGSA

12 週時に IGA 0,1 を達成した被験者の割合は、レブリキズマブ群で 7.1%（2/28 例）、TCS 群で 25.9%（7/27 例）であった（投与群間差 −18.8%［95%信頼区間：−37.9%, 0.3%］）。IGA 0,1 を達成した被験者の割合は、両投与群ともに投与期間を通して増加した。

12 週時に IGSA 0,1 を達成した被験者の割合は、レブリキズマブ群で 7.1%（2/28 例）、TCS 群で 29.6%（8/27 例）であった（投与群間差 −22.5%［95%信頼区間：−42.2%, −2.8%］）。

安全性追跡調査期間で IGA 0,1 を達成した被験者の割合は、レブリキズマブ群では 12 週時の 7.1%から、16 週時及び 20 週時ではそれぞれ 17.9%及び 25%に増加した。TCS 群の IGA 0,1 を達成した被験者の割合は、12 週時、16 週時、及び 20 週時ではそれぞれ 25.9%、18.5%、及び 22.2%であった。

2.7.6.9.2.8.3 SCORAD

12 週時に SCORAD-50 を達成した被験者の割合は、レブリキズマブ群で 21.4%（6/28 例）、TCS 群で 40.7%（11/27 例）であった（投与群間差−19.3%［95%信頼区間：−43.3%, 4.7%］）。SCORAD-50 を達成した被験者の割合は投与期間を通して増加傾向を示した。

12 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、レブリキズマブ群で 3.6%（1/28 例）、TCS 群で 11.1%（3/27 例）であった（投与群間差 −7.5%［95%信頼区間：−21.2%, 6.2%］）。

SCORAD の MMRM の結果、投与群間の 12 週時の SCORAD の平均低下率（ベースライン SCORAD スコアで調整）に明らかな差は認められなかった。ベースライン調整した平均低下率はレブリキズマブ群で−26.6%（95%信頼区間：−39.1%, −14.1%）、TCS 群で−41.3%（95%信頼区間：−55.3%, −27.3%）であった（投与群間差 14.7%［95%信頼区間：−4.2%, 33.6%］）。

2.7.6.9.2.8.4 痒みの VAS

SCORAD の患者報告要素の痒みの VAS について、SCORAD と同様の MMRM を実施した。TCS 群では、ベースラインの痒みの VAS スコアで調整した 12 週時の痒みの改善率が高かった。ベースライン調整した平均変化率はレブリキズマブ群で 16.0%（95%信頼区間：−13.3%, 45.4%）、TCS 群で−36.0%（95%信頼区間：−69.0%, −2.9%）であった（投与群間差 52.0%［95%信頼区間：7.7%, 96.3%］）。

2.7.6.9.3 結論

本治験で検討した用法用量では、レブリキズマブ投与による 12 週時の臨床反応の程度は、TCS 1 日 2 回塗布とおおむね同様であった。全体として、本治験で検討した用法用量でレブリキズマブは良好な忍容性を示した。本治験でのレブリキズマブの安全性プロファイルは、レブリキズマブの完了済み及び実施中の臨床試験の結果と一貫していた。

2.7.6.9.4 参考文献

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials. 2007. Available at: https://www.fda.gov/media/73679/download. Accessed 01 October 2022.

WHO toxicity grading scale for determining the severity of adverse events. 2003. Available at: http://www.icssc.org/Documents/Resources/AEManual2003AppendicesFebruary_06_2003%20final.pdf. Accessed 01 October 2022.