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）

2.7.6.10.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

62 施設（オーストラリア、カナダ、チェコ共和国、フィンランド、フランス、ドイツ、オランダ、ポーランド、韓国、スペイン、スイス、台湾、英国、及び米国）

試験実施期間

2015 年 5 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ日）～2016 年 4 月 [redacted] 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＞

- 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）を指標として、慢性の中等症から重症の AD 患者を対象に TCS と併用下で投与したときのレブリキズマブの有効性をプラセボ（TCS 併用）と比較して評価すること。

＜副次目的＞

<u>有効性</u>

- 以下の指標により、慢性の中等症から重症の AD 患者を対象に TCS と併用下で投与したときのレブリキズマブの有効性をプラセボ（TCS 併用）と比較して評価すること。
  - 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）、及び Severity Scoring of Atopic Dermatitis（SCORAD）
  - TCS の総使用量（g）
  - Atopic Dermatitis Symptom Diary（ADSD）、痒みの視覚的アナログ尺度（visual analog scale：VAS）、5-D Itch Scale、Atopic Dermatitis Impact Questionnaire（ADIQ）、並びに皮膚の状態に関するアンケート（Dermatology Life Quality Index：DLQI）を指標とした AD 症状及び AD に特化したクオリティ・オブ・ライフ（quality of life：QOL）

安全性

- 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、並びに臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータ、又は他の安全性バイオマーカーに対する影響を中心に、慢性の中等症から重症の AD 患者を対象に TCS と併用下で投与したときのレブリキズマブの安全性をプラセボ（TCS 併用）と比較して評価すること。
- 抗レブリキズマブ抗体の測定、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 TCS 併用下で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。

＜探索目的＞

- 以下の項目に対する TCS と併用下で投与したときのレブリキズマブの影響をプラセボ（TCS 併用）と比較して評価すること。
  - 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
  - 36-Item short form health survey（SF-36）質問票による健康効用値
  - Asthma Control Questionnaire-5（ACQ-5）を指標とした喘息コントロール
  - レスキュー吸入薬の使用頻度を指標とした喘息コントロール

試験デザイン

本治験は TCS ではコントロール不十分であり、1 年以上症状が持続する中等症から重症の AD 成人患者（18～75 歳）を対象に、レブリキズマブの安全性及び有効性を評価する第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

本治験は以下の 3 期から構成された（図 2.7.6.10-1）。

Run-in 期間（2 週間）被験者は、Run-in 期間中、以下の外用治療を遵守することとした。

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

Run-in 期間の終了時、治験実施計画書で規定した 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）

被験者を以下のいずれかの投与群に 1：1：1：1 の比で無作為に割付けた。

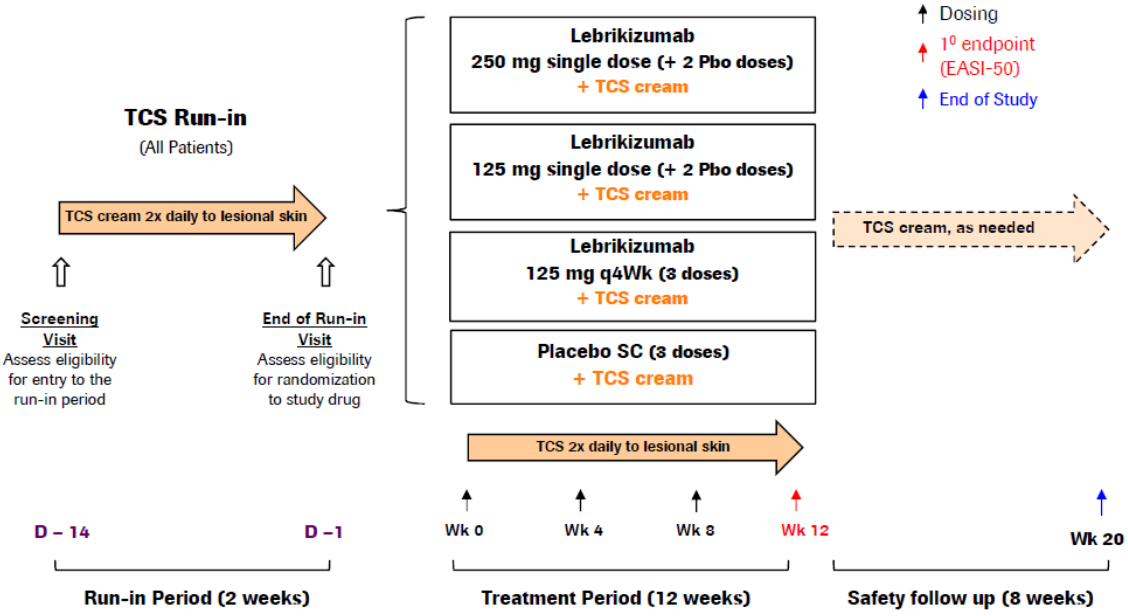
- Group 1（250 mg 単回投与群）：Day 1 にレブリキズマブ 250 mg を単回皮下投与し、その後プラセボを 2 回投与（Week 4 及び 8）（合計 3 回投与）

- Group 2（125 mg 単回投与群）：Day 1 にレブリキズマブ 125 mg を単回皮下投与し、その後プラセボを 2 回投与（Week 4 及び 8）（合計 3 回投与）
- Group 3（125 mg Q4W 群）：レブリキズマブ 125 mg を 4 週に 1 回（Q4W）投与（合計 3 回投与）
- Group 4（プラセボ群）：プラセボを 4 週に 1 回（Q4W）投与（合計 3 回投与）

12 週間の投与期間中、被験者は Run-in 期間で記載された保湿剤（1 日 1 回以上）及び TCS（1 日 2 回）の使用を継続することとした。

安全性追跡調査期間（8 週間）

安全性の評価のため、レブリキズマブ又はプラセボの最終投与（Week 8）以降の 12 週間を含む治験期間全体で被験者の追跡調査を行った。最終投与後の最初の 4 週間は投与期間（12 週間）に含め、それ以降の 8 週間を安全性追跡調査期間とした。安全性追跡調査期間中は、Run-in 期間で規定した TCS の使用を必要としなかった。その代わりとして、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。被験者には、安全性追跡調査期間中の乾燥皮膚への保湿剤（1 日 1 回以上）の使用継続を推奨した。Week 20 の終了時点（8 週間の追跡調査期間後）に治験の最終来院を行った。



D = day; Pbo = placebo; q4Wk = every 4 weeks; SC = subcutaneous; TCS = topical corticosteroid; Wk = week.
Source: KGAG/GS29250 CSR, Figure 1.

図 2.7.6.10-1.　試験デザイン（KGAG 試験／GS29250 試験）

被験者数

計画例数：200 例（各群 50 例）

割付例数：212 例

（250 mg 単回投与群 53 例、125 mg 単回投与群 53 例、125 mg Q4W 群 52 例、プラセボ群 54 例）

投与例数：209 例

（250 mg 単回投与群 53 例、125 mg 単回投与群 52 例、125 mg Q4W 群 51 例、プラセボ群 53 例）

完了例数：197 例

（250 mg 単回投与群 53 例、125 mg 単回投与群 49 例、125 mg Q4W 群 48 例、プラセボ群 47 例）

主な選択基準

以下のすべての基準を満たした、TCS ではコントロール不十分であり、1 年以上症状が持続する中等症から重症の AD 成人患者を対象とした。

- 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。
- スクリーニング時の 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 2 週間の Run-in 期間の TCS 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

4 つの投与群の被験者にレブリキズマブ（250 mg 単回投与、125 mg 単回投与又は 125 mg Q4W 投与）又はプラセボを投与した。盲検性を維持するため、投与群に関わらず、12 週間の投与期間（盲検下）の最初の 8 週間（投与日 3 回）に合計 4 回の皮下投与を行った（表 2.7.6.10-1）。

治験薬の投与部位は腹部、上腕、又は大腿部とし、皮下注射は、各投与日の他の注射箇所から約 10 cm 離れた箇所とした。なお、治験中の投与量変更は禁止した。

表 2.7.6.10-1.　治験薬の投与量及び投与スケジュール（KGAG 試験／GS29250 試験）

Treatment Group	Dose 1 (Day 1)	Dose 2 (Day 29)	Dose 3 (Day 57)
Group 1: Lebrikizumab 250 mg single dose	• Lebrikizumab 125 mg (1 mL PFS) SC • Lebrikizumab 125 mg (1 mL PFS) SC	Placebo SC (1 mL PFS)	Placebo SC (1 mL PFS)
Group 2: Lebrikizumab 125 mg single dose	• Lebrikizumab 125 mg (1 mL PFS) SC • Placebo SC (1 mL PFS)	Placebo SC (1 mL PFS)	Placebo SC (1 mL PFS)
Group 3: Lebrikizumab 125 mg Q4W	• Lebrikizumab 125 mg (1 mL PFS) SC • Placebo SC (1 mL PFS)	Lebrikizumab 125 mg (1 mL PFS) SC	Lebrikizumab 125 mg (1 mL PFS) SC
Group 4: Placebo Q4W	• Placebo SC (1 mL PFS) • Placebo SC (1 mL PFS)	Placebo SC (1 mL PFS)	Placebo SC (1 mL PFS)

PFS = pre-filled syringe; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous.

治験期間中、すべての投与群の被験者に TCS を塗布した。

Run-in 期間（2 週間：Day−14～Day−1））

- 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：Day 1～Week 12））

- 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

＜有効性＞

主要評価項目

- 12 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合

副次的評価項目

- EASI スコア、SCORAD スコア、痒みの VAS、及び 5-D Itch Scale を指標とした 12 週時の疾患重症度／症状のベースラインからの変化率及び変化量

- 12 週時の IGA スコア及び IGSA スコアの変化量
- 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 週時に EASI スコアのベースラインからの 75%以上の改善（EASI-75）、IGA 及び IGSA スコアが 0 又は 1（IGA 0,1 及び IGSA 0,1）、IGA 及び IGSA スコアのベースラインから 2 ポイント以上の改善、SCORAD スコアのベースラインからの 50%以上の改善（SCORAD-50）及び 75%以上の改善（SCORAD-75）を達成した被験者の割合
- 12 週時に EASI-50、IGA 0,1、IGSA 0,1、SCORAD-50 を達成し、16 週時及び 20 週時まで維持した被験者の割合
- ベースラインから 12 週時まで、並びに 12 週時から治験終了時又は早期中止時までの TCS の総使用量（g）
- ベースラインから 12 週時までの疾患再燃例数
- ADSD を指標とした 12 週時の AD 症状のベースラインからの変化
- 12 週時の AD に特化した QOL（ADIQ を指標）及び健康関連 QOL（DLQI を指標）を含む QOL に関する患者報告アウトカムのベースラインからの変化

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、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

＜薬力学＞

好酸球、総免疫グロブリン 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、及びペリオスチンなどの IL-13 感受性又は疾患関連バイオマーカーの血清レベル

＜探索的有効性＞

SF-36 による健康効用値、ACQ-5 を指標とした喘息コントロール、レスキュー吸入薬の使用頻度を指標とした喘息コントロール

解析方法

＜解析対象集団＞

本治験では、intent-to-treat（ITT）集団に加えて、modified intent-to-treat（mITT）及び安全性解析対象集団の 2 つの解析対象集団を定義した。

Intent-to-treat（ITT）集団

無作為割付されたすべての被験者を含めた。

modified intent-to-treat（mITT）集団

1 回以上の治験薬（レブリキズマブ又はプラセボ）投与を受けたすべての被験者を含めた。mITT 集団の投与群は、無作為割付された治験薬に従って分類した。有効性の解析は mITT 集団を対象とした。

安全性解析対象集団

1 回以上の治験薬（レブリキズマブ又はプラセボ）投与を受けたすべての被験者を含めた。安全性解析対象集団の投与群は、実際に投与された治験薬に従って分類した。なお、各被験者は 12 週間の投与期間中にレブリキズマブ 125 mg、250 mg 又はプラセボの 3 回の投与を受ける予定であったが、実際の投与に基づき最も近い用法の投与群とした。例えば、投与期間中に 125 mg 又は 250 mg を 1 回投与した被験者は、それぞれの単回投与群の集団に含め、125 mg を 2 又は 3 回投与した被験者は 125 mg Q4W 群に含めた。

＜有効性＞

主要及び副次解析は、無作為割付された投与群に基づくものとし、治験薬を 1 回以上投与した被験者を対象とした（mITT 集団）。主要解析である 12 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合のプラセボ群とレブリキズマブの各投与群との比較には、地域（米国／カナダ、欧州、その他）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定を用いた。なお、12 週時の EASI 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。投与群ごとの EASI-50 を達成した被験者の割合の点推定値、プラセボ群との達成率の差、及び差の両側 95%信頼区間を示した。

すべての達成率に関する副次的評価項目の解析には、主要解析と同じ解析方法を用いた。多重比較に対する p 値の調整は行わなかった。

連続変数の指標は、観測値、変化量、及び変化率の要約統計量を投与群ごとに算出した。また、ベースラインからの変化量及び変化率は、ベースライン値、投与群、ベースライン後の来院、投与群ー来院の交互作用、地域（米国／カナダ、欧州、その他）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、変化量及びプラセボ群との変化量の差の最小二乗平均値を算出した。

また、TCS 群との変化率の差及び 95%信頼区間を示した。また、プラセボ群との平均値の差の有意性に関して、両側 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 18.1 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（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、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（投与前）、Day 8、29、43、57、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。

レブリキズマブの 3 つの投与群（250 mg 単回投与、125 mg 単回投与又は 125 mg Q4W 投与）の被験者の血清中レブリキズマブ濃度を投与群ごと及び来院ごとに記述統計量（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、1 週時の最高血清中濃度（$C_{max,wk1}$）、1 週時の最高血清中濃度到達時間（$t_{max,wk1}$）、4 週時の血清中濃度（$C_{min,wk4}$）、8 週時の血清中濃度（$C_{min,wk8}$）、12 週時の血清中濃度（$C_{min,wk12}$）、及び消失半減期（$t_{1/2}$）を算出した。$C_{max,wk1}$ 及び $t_{max,wk1}$ は、Day 8 の最高血清中濃度と仮定し、その 1 時点の観測値を $C_{max,wk1}$ とした。また、各被験者の Day 8 の検体採取の Actual Time に基づく投与後の時間を $t_{max,wk1}$ とした。

血清中の薬力学バイオマーカーの結果は、投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。

2.7.6.10.2 試験成績

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.10.2.1.1 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 2.7.6.10-2 に示す。

無作為割付された合計 212 例のうち、209 例（98.6%）が 1 回以上の治験薬（レブリキズマブ又はプラセボ）投与を受けた。3 例は Day 1 の前に治験を中止し、治験薬の投与は受けなかった。3 例の治験中止理由は、被験者判断による中止（1 例）及びその他（2 例）であった。中止理由をその他とした 2 例は無作為割付後に確認されたスクリーニング不適格例であった。

無作為割付された被験者の大部分（198/212 例［93.4%］）は 12 週間の投与期間を完了し、212 例中 197 例（92.9%）は安全性追跡調査期間を完了した。

1 回以上の治験薬投与を受けた 209 例のうち、11 例（5.3%）は治験薬投与を早期に中止した。レブリキズマブ 250 mg 単回投与群では投与中止例はなかった。レブリキズマブ 125 mg 単回投与群では 3 例（5.8%）が治験薬投与を早期に中止した（被験者判断：2 例、有害事象：1 例）。レブリキズマブ 125 mg Q4W 群では 4 例（7.8%）が治験薬投与を早期に中止した（被験者判断：1 例、有害事象：2 例、効果不十分：1 例）。プラセボ群では 4 例（7.5%）が治験薬投与を早期に中止した（被験者判断：1 例、有害事象：1 例、追跡不能：2 例）。

表 2.7.6.10-2.　被験者の内訳（KGAG 試験／GS29250 試験）

Status	Lebrikizumab 250mg Single Dose (n=53)	Lebrikizumab 125mg Single Dose (n=53)	Lebrikizumab 125mg Q4W (n=52)	Placebo (n=54)	All Patients (n=212)
Patients Randomized	53	53	52	54	212
Patients who Completed Study	53 (100%)	49 (92.5%)	48 (92.3%)	47 (87.0%)	197 (92.9%)
Patients who Discontinued Study	0	4 (7.5%)	4 (7.7%)	7 (13.0%)	15 (7.1%)
Adverse Event	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (0.9%)
Lack of Efficacy	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.5%)
Lost to Follow-Up	0	1 (1.9%)	0	3 (5.6%)	4 (1.9%)
Withdrawal by Subject	0	2 (3.8%)	1 (1.9%)	3 (5.6%)	6 (2.8%)
Other	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0	2 (0.9%)
Patients who Received Study Drug[a]	53 (100%)	52 (98.1%)	51 (98.1%)	53 (98.1%)	209 (98.6%)
Patients who Completed Treatment with Study Drug[b]	53 (100%)	49 (94.2%)	47 (92.2%)	49 (92.5%)	198 (94.7%)
Discontinued Study Drug[b]	0	3 (5.8%)	4 (5.8%)	4 (7.5%)	11 (5.3%)
Adverse Event	0	1 (1.9%)	2 (3.9%)	1 (1.9%)	4 (1.9%)
Lack of Efficacy	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.5%)
Lost to Follow-Up	0	0	0	2 (3.8%)	2 (1.0.%)
Withdrawal By Subject	0	2 (3.8%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	4 (1.9%)
Other	0	0	0	0	0

Q4W = every 4 weeks

[a] Study drug includes placebo or lebrikizumab.

[b] The proportion of patients who completed or discontinued study drug is based on the total number in each group who received study drug.

Source: KGAG/GS29250 CSR, Table 4.

2.7.6.10.2.1.2 解析対象集団

- ITT 集団：無作為割付されたすべての被験者を含めた。合計 212 例が無作為割付され、250 mg 単回投与（53 例）、125 mg 単回投与（53 例）、125 mg Q4W 投与（52 例）又はプラセボ投与（54 例）を受けた。
- mITT 集団：有効性の解析に用いた。1 回以上の治験薬（レブリキズマブ又はプラセボ）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（合計 209 例［250 mg 単回投与群：53 例、125 mg 単回投与群：52 例、125 mg Q4W 投与群：51 例、プラセボ群：53 例］）。
- 安全性解析対象集団：安全性、薬物動態、及び薬力学バイオマーカーの解析に用いた。1 回以上の治験薬（レブリキズマブ又はプラセボ）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（合計 209 例［250 mg 単回投与群：52 例、125 mg 単回投与群：54 例、125 mg Q4W 投与群：50 例、プラセボ群：53 例］）。安全性解析対象集団と mITT 集団での投与群の被験者数の差は、以下の 2 例の誤投与又は投与中止によるものであった。
  - 250 mg 単回投与群 1 例：250 mg 単回投与群に無作為割付されたが、Day 1 にレブリキズマブ 250 mg 単回投与ではなく、125 mg 単回投与を受けたため、安全性解析対象集団では 125 mg 単回投与群に含めた。
  - 125 mg Q4W 群 1 例：125 mg Q4W 群に無作為割付され、Day 1 にレブリキズマブ投与を 1 回受けたが、4 週時に効果不十分のため治験薬投与を中止した。レブリキズマブ 125 mg の 1 回のみの投与であったため、安全性解析対象集団では 125 mg 単回投与群に含めた。

2.7.6.10.2.2 被験者背景

2.7.6.10.2.2.1 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.10-3 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。被験者の多くは男性（136 例［65.1%］）であり、大部分は白人（150 例［71.8%］）又はアジア人（53 例［25.4%］）であった。年齢の中央値は 34 歳（範囲 18～74 歳）、body mass index（BMI）の平均値は 25.7 kg/m^2（範囲 16.4～39.9 kg/m^2）であった。

表 2.7.6.10-3.　人口統計学的特性（mITT 集団：KGAG 試験／GS29250 試験）

	Lebrikizumab 250mg Single Dose (N=53)	Lebrikizumab 125mg Single Dose (N=52)	Lebrikizumab 125mg Q4W (N=51)	Placebo (N=53)	All Patients (N=209)
Age (yr)					
Mean (SD)	34.4 (12.3)	34.9 (12.7)	36.6 (12.3)	38.7 (13.2)	36.1 (12.6)
Min - Max	18 - 60	18 - 65	18 - 65	18 - 74	18 - 74
Median	32.0	33.0	33.0	37.0	34.0
Age group (yr)					
18-40	39 (73.6%)	36 (69.2%)	34 (66.7%)	28 (52.8%)	137 (65.6%)
41-64	14 (26.4%)	15 (28.8%)	16 (31.4%)	24 (45.3%)	69 (33.0%)
>=65	0	1 (1.9%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	3 (1.4%)
Sex					
Male	31 (58.5%)	34 (65.4%)	35 (68.6%)	36 (67.9%)	136 (65.1%)
Female	22 (41.5%)	18 (34.6%)	16 (31.4%)	17 (32.1%)	73 (34.9%)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	5 (9.4%)	6 (11.5%)	5 (9.8%)	1 (1.9%)	17 (8.1%)
Not Hispanic or Latino	47 (88.7%)	44 (84.6%)	45 (88.2%)	50 (94.3%)	186 (89.0%)
Not Reported	0	1 (1.9%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	4 (1.9%)
Unknown	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0	0	2 (1.0%)
Race					
Asian	9 (17.0%)	13 (25.0%)	15 (29.4%)	16 (30.2%)	53 (25.4%)
Black or African American	0	1 (1.9%)	0	2 (3.8%)	3 (1.4%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.5%)
White	43 (81.1%)	36 (69.2%)	36 (70.6%)	35 (66.0%)	150 (71.8%)
Multiple	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.5%)
Unknown	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.5%)
Region of origin for patients whose race is Asian					
n	9	13	15	16	53
Indian subcontinent	0	2 (15.4%)	1 (6.7%)	0	3 (5.7%)
Other than indian subcontinent	9 (100.0%)	11 (84.6%)	14 (93.3%)	16 (100.0%)	50 (94.3%)
BMI at Screening					
Mean (SD)	24.72 (4.17)	25.41 (4.88)	26.02 (4.75)	26.66 (5.00)	25.70 (4.73)
Min - Max	18.4 - 37.4	17.3 - 36.5	16.4 - 37.7	16.6 - 39.9	16.4 - 39.9
Median	24.39	24.53	25.01	26.82	25.11

Baseline value is defined as the last measurement on or before the initiation date of the study drug.
Source: KGAG/GS29250 CSR, Table 6.

2.7.6.10.2.2.2　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 2.7.6.10-4 及び表 2.7.6.10-5 に示す。

ベースライン時の Rajka-Langeland 評価による AD の重症度分類では、重症の被験者が多い傾向であった（平均値 8.3、範囲 5.0～9.0）。

EASI（平均スコア 25.3、範囲 14.0～69.0）、SCORAD（平均スコア 58.9、範囲 24.4～96.5）、及び IGA（平均スコア 3.2、範囲 3～4）を指標としたベースライン時の AD の疾患重症度は、4 つの投与群間でほぼ均衡していた。

また、Run-in 期間中（スクリーニング時からベースライン時までの期間中）の疾患重症度の変化は、投与群間でほぼ均衡していた。全体として、Run-in 期間の TCS の 1 日 2 回 2 週間の使用後に全投与群で疾患重症度の改善が認められた（被験者全体の平均変化率：EASI が 10%改善、IGA が 3.5%改善、及び SCORAD が 8.7%改善）。

表 2.7.6.10-4.　スクリーニング時又はベースライン時の疾患特性（mITT 集団：KGAG 試験／GS29250 試験）

	Lebrikizumab 250mg Single Dose (N=53)	Lebrikizumab 125mg Single Dose (N=52)	Lebrikizumab 125mg Q4W (N=51)	Placebo (N=53)	All Patients (N=209)
Rajka-Langeland at Screening					
Mean (SD)	8.49 (0.67)	8.50 (0.73)	8.34 (0.87)	7.96 (1.06)	8.32 (0.87)
Min - Max	7.0 - 9.0	6.0 - 9.0	6.0 - 9.0	5.0 - 9.0	5.0 - 9.0
Median	9.00	9.00	9.00	8.00	9.00
EASI at Baseline					
Mean (SD)	26.28 (12.20)	24.58 (11.11)	26.89 (11.65)	23.62 (9.19)	25.33 (11.09)
Min - Max	14.0 - 51.3	14.2 - 60.0	14.2 - 69.0	14.1 - 47.0	14.0 - 69.0
Median	21.30	21.10	23.20	21.20	21.30
SCORAD at Baseline					
Mean (SD)	58.93 (13.52)	56.47 (13.41)	60.84 (13.62)	59.19 (11.97)	58.85 (13.14)
Min - Max	35.7 - 87.1	29.7 - 92.4	31.5 - 96.5	24.4 - 89.8	24.4 - 96.5
Median	55.60	54.15	58.60	58.40	57.30
IGA at Baseline					
Mean (SD)	3.28 (0.45)	3.19 (0.40)	3.22 (0.42)	3.21 (0.41)	3.22 (0.42)
Min - Max	3.0 - 4.0	3.0 - 4.0	3.0 - 4.0	3.0 - 4.0	3.0 - 4.0
Median	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00

Baseline value is defined as the last measurement on or before the initiation date of the study drug.
Source: KGAG/GS29250 CSR, Table 7.

表 2.7.6.10-5.　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）（mITT 集団：KGAG 試験／GS29250 試験）

	Lebrikizumab 250mg Single Dose (N=53)	Lebrikizumab 125mg Single Dose (N=52)	Lebrikizumab 125mg Q4W (N=51)	Placebo (N=53)	All Patients (N=209)
Change from Screening to Baseline					
EASI Score					
Mean (SD)	-4.29 (9.75)	-5.45 (8.63)	-3.63 (6.88)	-3.26 (9.84)	-4.16 (8.85)
Median	-2.10	-4.70	-2.70	-1.50	-2.50
Q1 - Q3	-8.30 - 0.00	-9.53 - -0.30	-7.90 - 0.00	-8.90 - 0.30	-8.90 - 0.00
Min - Max	-35.4 - 18.0	-29.0 - 13.7	-23.8 - 13.9	-35.0 - 17.8	-35.4 - 18.0
IGA Score					
Mean (SD)	-0.17 (0.51)	-0.21 (0.50)	-0.14 (0.40)	-0.09 (0.45)	-0.15 (0.47)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Q1 - Q3	0.00 - 0.00	-0.50 - 0.00	0.00 - 0.00	0.00 - 0.00	0.00 - 0.00
Min - Max	-1.0 - 1.0	-1.0 - 1.0	-1.0 - 1.0	-1.0 - 1.0	-1.0 - 1.0
SCORAD					
Mean (SD)	-6.72 (9.73)	-8.82 (12.47)	-5.67 (10.32)	-4.40 (12.74)	-6.40 (11.43)
Median	-6.30	-9.95	-4.20	-4.30	-6.00
Q1 - Q3	-10.90 - -1.00	-16.15 - -1.50	-10.70 - 1.50	-11.00 - 1.10	-12.50 - 0.40
Min - Max	-30.2 - 17.0	-42.2 - 22.5	-34.5 - 13.9	-33.8 - 24.5	-42.2 - 24.5
% Change from Screening to Baseline					
EASI Score					
Mean (SD)	-10.17 (29.20)	-14.32 (27.62)	-9.09 (22.68)	-6.37 (32.23)	-9.98 (28.14)
Median	-8.97	-12.55	-10.12	-6.41	-10.12
Q1 - Q3	-30.32 - 0.00	-33.37 - -1.58	-23.70 - 0.00	-26.67 - 1.70	-28.10 - 0.00
Min - Max	-68.1 - 107.8	-63.3 - 77.4	-55.1 - 73.5	-62.3 - 96.7	-68.1 - 107.8
IGA Score					
Mean (SD)	-3.77 (13.92)	-4.97 (13.33)	-3.27 (10.55)	-1.89 (12.52)	-3.47 (12.62)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Q1 - Q3	0.00 - 0.00	-12.50 - 0.00	0.00 - 0.00	0.00 - 0.00	0.00 - 0.00
Min - Max	-25.0 - 33.3	-25.0 - 33.3	-25.0 - 33.3	-25.0 - 33.3	-25.0 - 33.3
SCORAD					
Mean (SD)	-9.94 (14.73)	-12.24 (20.03)	-7.72 (15.00)	-5.05 (20.27)	-8.73 (17.79)
Median	-10.17	-14.39	-5.90	-6.86	-8.91
Q1 - Q3	-17.91 - -1.49	-26.47 - -2.00	-15.97 - 2.68	-15.76 - 1.40	-18.84 - 0.74
Min - Max	-43.3 - 29.8	-45.7 - 46.9	-49.2 - 28.3	-48.7 - 54.0	-49.2 - 54.0

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: KGAG/GS29250 CSR, Table 8.

2.7.6.10.2.3 治験薬の曝露状況

大部分の被験者が計画された用法用量及び期間で治験薬（レブリキズマブ又はプラセボ）の投与を受けた。全被験者（安全性解析対象集団）の投与期間（初回投与から最終投与）の中央値は 8.1 週（範囲 0.1～9.1 週）であった。治験薬（レブリキズマブ及び／又はプラセボ）を 3 回投与した被験者の割合は、全レブリキズマブ群で 94.9%、プラセボ群で 92.5%であった（表 2.7.6.10-6）。

表 2.7.6.10-6. 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団：KGAG 試験／GS29250 試験）

	Lebrikizumab 250mg Single Dose (N=52)	Lebrikizumab 125mg Single Dose (N=54)	Lebrikizumab 125mg Q4W (N=50)	All Lebri (N=156)	Placebo (N=53)
Treatment duration (Wk)					
n	52	54	50	156	53
Mean (SD)	8.16 (0.30)	7.70 (1.70)	7.90 (0.95)	7.92 (1.16)	7.81 (1.43)
Median	8.14	8.14	8.14	8.14	8.14
Min - Max	7.1 - 9.0	0.1 - 9.1	4.1 - 8.9	0.1 - 9.1	0.1 - 9.1
n	52	54	50	156	53
0-4	0	2 (3.7%)	0	2 (1.3%)	2 (3.8%)
>4-8	12 (23.1%)	17 (31.5%)	15 (30.0%)	44 (28.2%)	16 (30.2%)
>8-12	40 (76.9%)	35 (64.8%)	35 (70.0%)	110 (70.5%)	35 (66.0%)
Number of Doses					
n	52	54	50	156	53
Mean (SD)	3.0 (0.1)	2.9 (0.4)	2.9 (0.2)	2.9 (0.3)	2.9 (0.4)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Min - Max	2 - 3	1 - 3	2 - 3	1 - 3	1 - 3
n	52	54	50	156	53
1	0	2 (3.7%)	0	2 (1.3%)	1 (1.9%)
2	1 (1.9%)	2 (3.7%)	3 (6.0%)	6 (3.8%)	3 (5.7%)
3	51 (98.1%)	50 (92.6%)	47 (94.0%)	148 (94.9%)	49 (92.5%)

Treatment duration is the date of the last dose - the date of the first dose +1 day.
Source: KGAG/GS29250 CSR, Table 21.

投与期間中の TCS（トリアムシノロンアセトニド又はヒドロコルチゾン）の使用期間の中央値は、全レブリキズマブ群で 12.1 週（範囲 0.1～15.7 週）、プラセボ群で 12.1 週（範囲 1.1～13.3 週）であり、すべての投与群で同様であった。このことから、投与期間を通して治験実施計画書で定めた TCS 使用法の明らかな不遵守はないと考えられた。12 週間の投与期間全体で TCS を使用した被験者の割合は、全レブリキズマブ群で 93.6%、プラセボ群で 90.6%であった。投与期間中の TCS 使用日の割合の中央値は、全レブリキズマブ群で 97.7%（範囲 23.8%～100%）、プラセボ群で 97.6%（9.2%～100%）であった（表 2.7.6.10-7）。

表 2.7.6.10-7.　投与期間（12 週間）のステロイド外用薬の曝露状況（安全性解析対象集団：KGAG 試験／GS29250 試験）

	Lebrikizumab 250mg Single Dose (N=52)	Lebrikizumab 125mg Single Dose (N=54)	Lebrikizumab 125mg Q4W (N=50)	All Lebri (N=156)	Placebo (N=53)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE 0.1% or HYDROCORTISONE 2.5%					
Treatment duration (Wk)					
n	52	54	50	156	53
Mean (SD)	11.86 (1.61)	11.51 (2.24)	11.99 (0.99)	11.78 (1.71)	11.58 (2.28)
Median	12.14	12.14	12.14	12.14	12.14
Min - Max	4.1 - 13.7	0.1 - 13.0	7.1 - 15.7	0.1 - 15.7	1.1 - 13.3
n	52	54	50	156	53
0-4	0	2 (3.7%)	0	2 (1.3%)	2 (3.8%)
>4-8	2 (3.8%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	4 (2.6%)	2 (3.8%)
>8-11	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (4.0%)	4 (2.6%)	1 (1.9%)
>11	49 (94.2%)	50 (92.6%)	47 (94.0%)	146 (93.6%)	48 (90.6%)
% Days TCS Used					
n	51	54	50	155	53
Mean (SD)	86.69 (19.65)	86.81 (19.72)	91.89 (13.47)	88.41 (17.96)	88.20 (20.81)
Median	95.35	97.65	98.79	97.65	97.62
Q1 - Q3	83.15 - 100.00	80.95 - 100.00	90.48 - 100.00	84.34 - 100.00	90.11 - 100.00
Min - Max	35.4 - 100.0	23.8 - 100.0	37.6 - 100.0	23.8 - 100.0	9.2 - 100.0

Treatment duration is the date of the last dose - the date of the first dose +1 day.
Source: KGAG/GS29250 CSR, Table 22.

2.7.6.10.2.4　有効性

2.7.6.10.2.4.1　主要評価項目：EASI-50

レブリキズマブ 125 mg Q4W 群（Group 3）では、有効性の主要評価項目が達成された。12 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合は、プラセボ群（Group 4）の 62.3%（33/53 例）に対して、125 mg Q4W 群では 82.4%（42/51 例）であり、投与群間の差は統計学的に有意であった（プラセボ群との差 20.1%［95%信頼区間：3.4%, 36.8%］、p=0.0261）（表 2.7.6.10-8）。EASI-50 を達成した被験者の割合は、250 mg 単回投与群（Group 1：69.8%）及び 125 mg 単回投与群（Group 2：69.2%）でもプラセボ群（62.3%）より高かったが、プラセボ群とレブリキズマブ単回投与群との差は統計学的に有意ではなかった（表 2.7.6.10-8）。

125 mg Q4W 群の EASI-50 の達成率は、8 週から 12 週（投与期間の最後 4 週間）の間も増加し、レブリキズマブ投与による反応が 12 週までにプラトーに達していないことが示唆された。

表 2.7.6.10-8.　12 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合（mITT 集団：KGAG 試験／GS29250 試験）

	Lebrikizumab 250mg Single Dose (N=53)	Lebrikizumab 125mg Single Dose (N=52)	Lebrikizumab 125mg Q4W (N=51)	Placebo (N=53)
Patients Achieving EASI-50 at Week 12				
n/N (%)	37/53 (69.8%)	36/52 (69.2%)	42/51 (82.4%)	33/53 (62.3%)
95% CI for percentage	(57.45, 82.17)	(56.69, 81.78)	(71.89, 92.82)	(49.21, 75.31)
Difference in percentage (vs Placebo)	7.55	6.97	20.09	
95% CI	(-10.43, 25.52)	(-11.13, 25.07)	(3.36, 36.81)	
p-Value (CMH test)	0.4361	0.4792	0.0261	

CI=confidence interval. CMH=Cochran-Mantel-Haenszel
CMH chi-square test is stratified by geographic region (US/Canada vs. Europe vs. others). The 95% CIs for the percentages and for the differences in percentages are based on normal approximation for binomial proportion.
Source: KGAG/GS29250 CSR, Table 10.

2.7.6.10.2.4.2　副次的評価項目：結果の要約

各副次的評価項目の結果の詳細は KGAG 試験／GS29250 試験治験総括報告書「5.3. Secondary Efficacy Endpoints」（第 5.3.5.1.2 項）に示す。

レブリキズマブ 125 mg Q4W 群では、プラセボ群と比較して、12 週時に EASI-75 及び SCORAD-50 を達成した被験者の割合、12 週時の EASI 及び SCORAD のベースラインからの変化量及び変化率、12 週時の AD に特化した QOL（ADIQ を指標）のベースラインからの変化量に統計学的な有意差が認められた。また、レブリキズマブ 125 mg Q4W 群では、プラセボ群と比較して、痒みの VAS の改善傾向を示し、不眠の VAS の変化率の調整済み平均値の統計学的な有意差が認められた。

EASI、SCORAD、及び IGA の反応率の経時的な結果から、レブリキズマブ 125 mg Q4W 群の反応は 12 週までにプラトーに達していないことが示唆された。

レブリキズマブ 250 mg 単回投与群及び 125 mg 単回投与群では、プラセボ群と比較して、有効性の主要及び副次的評価項目の全体的な改善傾向が認められた。

12 週時の大部分の有効性評価項目に対するベネフィットは、レブリキズマブ 125 mg Q4W 群が最も高く、125 mg 単回投与群が最も低いことから、レブリキズマブの臨床反応には用量－反応関係があると考えられた。

2.7.6.10.2.5　薬物動態

各薬物動態パラメータを算出するための十分な検体がある場合、レブリキズマブの投与を受けた 156 例全例の薬物動態パラメータを算出した。

レブリキズマブ投与群の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.10-9 に示す。

レブリキズマブ 125 mg 及び 250 mg 単回皮下投与したときの $C_{max,wk1}$ の平均値（標準偏差）は、それぞれ 17.0 ± 5.22 及び 35.6 ± 10.8 µg/mL で、$C_{max,wk1}$ はおおむね投与量に比例して増加した。

レブリキズマブ 125 mg Q4W 皮下投与したときのレブリキズマブのトラフ濃度の平均値は、4 週時（2 回目投与前）の 9.15 ± 2.99 µg/mL から 12 週時の 14.4 ± 5.69 µg/mL に約 1.5 倍増加した。全投与群の $t_{1/2}$ の平均値は約 20.5 日（範囲 18.5～22.2 日）であった。

表 2.7.6.10-9. レブリキズマブを単回又は反復皮下投与したときの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析集団：KGAG 試験／GS29250 試験）

Dose mg	Summary	Mean (SD)					
		$C_{max,wk1}$ µg/mL	$T_{max,wk1}$ day	$C_{min,wk4}$ µg/mL	$C_{min,wk8}$ µg/mL	$C_{min,wk12}$ µg/mL	$t_{1/2}$ day
125 Single dose	N	54	54	53	50	49	52
	Mean (SD)	17.0 (5.22)	7.53 (1.76)	10.2 (3.00)	4.59 (2.12)	2.28 (1.72)	18.5 (5.06)
250 Single dose	N	51	51	51	52	50	52
	Mean (SD)	35.6 (10.8)	7.23 (1.59)	21.4 (6.87)	9.53 (3.53)	3.77 (2.01)	22.2 (6.18)
125 mg Q4W	N	50	50	50	46	46	48
	Mean (SD)	16.1 (5.19)	6.95 (1.19)	9.15 (2.99)	13.6 (5.34)	14.4 (5.69)	20.9 (4.17)

$C_{max,wk1}$ = Maximum serum lebrikizumab concentration at Week 1; $T_{max,wk1}$ =Time to maximum serum lebrikizumab concentration at Week 1; $C_{min,wk4}$ = observed minimum serum concentration at Week 4; $C_{min,wk8}$ = observed minimum serum concentration at week 8; $C_{min,wk12}$ =observed minimum serum concentration at week 12; $t_{1/2}$=Elimination half−life

MQC = minimum quantifiable concentration; LTR = lower than reportable

Note: In the calculation of summary statistics of $C_{max,wk1}$, LTR results are set to 0.045 µg/mL, i.e. half of MQC value (0.09 µg/mL).

For 125 mg and 250 mg single dose, $C_{min,wk4}$, $C_{min,wk8}$ and $C_{min,wk12}$ are observed serum concentrations at week 4, 8 and 12, respectively. For 125 mg Q4W, $C_{min,wk4}$, $C_{min,wk8}$ and $C_{min,wk12}$ are observed minimum serum concentrations (ie. trough concentrations) at week 4, 8 and 12, respectively.

Source: KGAG/GS29250 CSR, Table 19.

2.7.6.10.2.6 薬力学

レブリキズマブによる総 IgE、ペリオスチン、CCL13、及び CCL18 の血清レベル、並びに末梢血中好酸球に対する影響は、全体的にはプラセボより大きかった。しかし、これらの影響に明らかな用量反応関係はないと考えられた。

2.7.6.10.2.7 安全性

2.7.6.10.2.7.1 有害事象

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 2.7.6.10-10 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 KGAG 試験／GS29250 試験治験総括報告書「7.4.1. Common Adverse Events」及び「7.4.2. Adverse Events Related to Study Drug」（第 5.3.5.1.2 項）に示す。

全投与群（レブリキズマブ群及びプラセボ群）で 139 例（66.5%）に TEAE が発現した。1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、250 mg 単回投与群で 75.0%（39/52 例）、125 mg 単回投与群で 70.4%（38/54 例）、125 mg Q4W 群で 54.0%（27/50 例）、プラセボ群で 66.0%（35/53 例）であった。レブリキズマブ投与の 3 群間の TEAE の発現割合は、おおむね同様であった。TEAE の発現割合又は重症度に対する用量依存的な影響は認められなかった。全レブリキズマブ群とプラセボ群の間の TEAE、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に明らかな差異はなかった。

本治験では死亡例、注目すべき有害事象（アナフィラキシー及び悪性腫瘍を含む）、治験実施計画書で規定した注目すべき寄生虫又は標的細胞内感染（感染症［狭義］）の報告はなかった。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であり、高度の TEAE は全レブリキズマブ群で 11.5%、プラセボ群で 9.4%に認められた。

レブリキズマブ群での皮膚感染の報告（9.0%）は、プラセボ群（17.0%）と比較して少なかった。ヘルペスウイルス感染（3.8%）、好酸球関連事象（3.2%）、及びアレルギー性結膜炎（5.1%）はレブリキズマブ群のみで報告されたが、発現割合は低かった。

本治験で発現割合が高かった TEAE は、鼻咽頭炎（全レブリキズマブ群 14.7%、プラセボ群 15.1%、以下同順）及び上気道感染（6.4%、9.4%）であった。その他の比較的よくみられた TEAE（いずれかの群で発現割合が 5%以上）は、そう痒症（5.8%、1.9%）、アレルギー性結膜炎（5.1%、0%）、頭痛（6.4%、3.8%）、アトピー性皮膚炎（2.6%、5.7%）、及び術後創感染（0.6%、5.7%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、全レブリキズマブ群（17.9%）とプラセボ群（17.0%）で同様であった。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない TEAE はアレルギー性結膜炎のみであった。2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、頭痛（2.6%、1.9%）、アレルギー性結膜炎（2.6%、0%）、鼻咽頭炎（1.9%、3.8%）、好酸球増加症（1.9%、0%）、好酸球数増加（1.3%、0%）、結膜炎（1.3%、1.9%）、下痢（1.3%、0%）、口腔咽頭痛（1.3%、0%）、注射部位腫脹（0.6%、1.9%）、浮動性めまい（0.6%、1.9%）、及び上気道感染（0.6%、1.9%）であった。

表 2.7.6.10-10.　TEAE の要約（安全性解析対象集団：KGAG 試験／GS29250 試験）

	Lebrikizumab 250mg Single Dose N=52	Lebrikizumab 125mg Single Dose N=54	Lebrikizumab 125mg Q4W N=50	All Lebri N=156	Placebo N=53
Patients with at least one AE	39 (75.0%)	38 (70.4%)	27 (54.0%)	104 (66.7%)	35 (66.0%)
Total number of AEs	107	111	61	279	79
AE Leading to withdrawl from study drug	0	1 (1.9%)	2 (4.0%)	3 (1.9%)	1 (1.9%)
AE leading to dose modification/ interruption	1 (1.9%)	0	0	1 (0.6%)	0
AE by greatest intensity					
Mild	21 (40.4%)	18 (33.3%)	19 (38.0%)	58 (37.2%)	16 (30.2%)
Moderate	14 (26.9%)	10 (18.5%)	4 (8.0%)	28 (17.9%)	14 (26.4%)
Severe	4 (7.7%)	10 (18.5%)	4 (8.0%)	18 (11.5%)	5 (9.4%)
Patients with at least one serious AE	0	3 (5.6%)	2 (4.0%)	5 (3.2%)	2 (3.8%)
Total number of serious AE	0	7	2	9	2
Death	0	0	0	0	0
Serious AE Leading to withdrawl from study drug	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)	0
Serious AE leading to dose modification/ interruption	0	0	0	0	0
Patients with at least one related AE	9 (17.3%)	13 (24.1%)	6 (12.0%)	28 (17.9%)	9 (17.0%)
Total number of related AEs	28	26	12	66	14
Related serious AE	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)	0
Related AE Leading to withdrawl from study drug	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)	0
Related AE leading to dose modification/ interruption	0	0	0	0	0
Adverse Events of Interest[a]/Events to Monitor					
Adjudicated Anaphylaxis per sampson's criteria	0	0	0	0	0
Injection Site Reactions	0	0	2 (4.0%)	2 (1.3%)	1 (1.9%)
Infections System Organ Class	20 (38.5%)	24 (44.4%)	12 (24.0%)	56 (35.9%)	24 (45.3%)
Infections(narrow)[b]	0	0	0	0	0
Malignancies	0	0	0	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: KGAG/GS29250 CSR, Table 20.

2.7.6.10.2.7.2 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

2.7.6.10.2.7.3 重篤な有害事象

本治験全体では 7 例（3.3%）に 11 件の重篤な有害事象が報告された。7 例の内訳は、プラセボ群が 2 例（3.8%）、125 mg 単回投与群が 3 例（5.6%）、125 mg Q4W 群が 2 例（4.0%）であった。2 例以上に報告された重篤な有害事象はなかった。

125 mg 単回投与群の 3 例に以下の重篤な有害事象が報告された。

- 多発性硬化症、感覚消失、複視、感覚鈍麻、及び浮動性めまい（1 例）
- 鼠径ヘルニア（1 例）
- 嚢胞（左臀部）（1 例）

125 mg Q4W 群の 2 例に以下の重篤な有害事象が報告された。

- ミオパチー（1 例）
- 腎結石症（1 例）

プラセボ群の 2 例に以下の重篤な有害事象が報告された。

- 術後膿瘍（1 例）
- アトピー性皮膚炎（1 例）

125 mgQ4W 群で報告されたミオパチー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。他の重篤な有害事象は、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。<

本治験で報告された重篤な有害事象の詳細及び叙述は KGAG 試験／GS29250 試験治験総括報告書「Listing of Serious Adverse Events（p741～744）」及び「1.2. Narratives For Patients Who Experienced Serious Adverse Events During The Study（p122～134）」（第 5.3.5.1.2 項）に示す。

2.7.6.10.2.7.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

本治験では 4 例が TEAE により治験薬投与を中止した。

- 125 mg 単回投与群の 1 例：皮膚感染（非重篤）により治験薬投与を中止した。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。本被験者は合計 2 回（レブリキズマブ 125 mg 投与を 1 回［Day 1］とプラセボ投与を 1 回［Week 4］）の治験薬投与を受けた。
- 125 mg Q4W 群の 1 例：不安（非重篤）により治験薬投与を中止した。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。本被験者は合計 2 回（レブリキズマブ 125 mg 投与を 2 回［Day 1 及び Week 4］）の治験薬投与を受けた。

- 125 mg Q4W 群の 1 例：ミオパチー（重篤）より治験薬投与を中止した。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本被験者は合計 2 回（レブリキズマブ 125 mg 投与を 2 回［Day 1 及び Week 4］）の治験薬投与を受けた。
- プラセボ群の 1 例：アトピー性皮膚炎（非重篤）より治験薬投与を中止した。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。本被験者は合計 2 回（プラセボ投与を 2 回［Day 1 及び Week 4］）の治験薬投与を受けた。

また、250 mg 単回投与群の 1 例が非重篤で軽度のウイルス性消化管感染のため、2 回目の治験薬投与を中断した。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。本被験者の治験薬投与は本事象が完全に回復した後に再開された。

2.7.6.10.2.7.5 注目すべき有害事象

2.7.6.10.2.7.5.1 皮膚感染

皮膚感染の発現割合は、全レブリキズマブ群（9.0%）よりプラセボ群（17.0%）の方が高かった。「感染症および寄生虫症」（器官別大分類［system organ class：SOC］）内の皮膚感染（基本語［preferred term：PT］）の報告は、レブリキズマブ投与の 156 例中 2 例（1.3%）及びプラセボ投与の 53 例中 1 例（1.9%）であった。皮膚感染（広義）に該当する他の事象は、術後創感染（全レブリキズマブ群 0.6%、プラセボ群 5.7%、以下同順）、麦粒腫（1.3%、1.9%）、及び丹毒（0%、3.8%）などであった。皮膚感染（広義）の他の事象（膿痂疹、感染性皮膚炎、毛包炎、眼瞼感染、術後膿瘍、せつ、ブドウ球菌皮膚感染、蜂巣炎、及び白癬感染）は各 1 例のみの報告であった。

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

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、又は過敏症反応の報告はなかった。

2.7.6.10.2.7.5.3 悪性腫瘍

本治験では悪性腫瘍の報告はなかった。

2.7.6.10.2.7.5.4 注射部位反応

全レブリキズマブ群の 156 例中 2 例（1.3%）、プラセボ群の 53 例中 1 例（1.9%）に 1 件以上の注射部位反応が報告された。注射部位反応はすべて非重篤で、重症度は軽度から中等度であった。持続期間は中央値で 1～3 日で、治験薬の投与中止又は中断に至った事象はなかった。

2.7.6.10.2.7.5.5 感染症

全レブリキズマブ群の約 36%（250 mg 単回投与群：38.5%、125 mg 単回投与群：44.4%、125 mg Q4W 投与群：24.0%）及びプラセボ群の 45.3%に「感染症および寄生虫症」（SOC）内の 1 件以上の事象が報告された。各投与群の 5%以上の被験者又は 2 例以上に報告された事象は、

鼻咽頭炎、上気道感染、鼻炎、結膜炎、術後創感染、及びアレルギー性結膜炎であった。本治験で感染症（狭義）の報告はなかった。

2.7.6.10.2.7.5.6 ヘルペスウイルス感染

全レブリキズマブ群の 156 例中 6 例（3.8%）にヘルペスウイルス感染の事象が報告された。プラセボ群ではヘルペスウイルス感染の報告はなかった。6 例のうち、4 例（2.6%）は単純ヘルペス（250 mg 単回投与群 2 例、125 mg 単回投与群 1 例、125 mg Q4W 投与群 1 例）、2 例は帯状疱疹（250 mg 単回投与群 1 例、125 mg Q4W 投与群 1 例）であった。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ヘルペスウイルス感染はなく、すべての事象は治験終了までに消失した。これらの事象は、すべて非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬の投与中止又は中断に至った事象はなかった。また、これらの事象の発現に用量依存的な影響は認められなかった。

2.7.6.10.2.7.5.7 好酸球関連事象

全レブリキズマブ群の 156 例中 5 例（3.2%）に好酸球関連事象（好酸球増加症 3 件、好酸球数増加 2 件）が報告された。プラセボ群では好酸球関連事象の報告はなかった。好酸球増加症は、全レブリキズマブ群の 3 例（250 mg 単回投与群 2 例、125 mg Q4W 投与群 1 例）に報告された。また、好酸球数増加は、全レブリキズマブ群の 2 例（250 mg 単回投与群 1 例、125 mg 単回投与群 1 例）に報告された。好酸球関連事象は、すべて非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬の投与中止又は中断に至った事象はなかった。

2.7.6.10.2.7.5.8 結膜感染、刺激症状及び炎症

全レブリキズマブ群の 15 例（9.6%）及びプラセボ群の 4 例（7.5%）に「結膜感染、刺激症状および炎症」（高位語［high level term：HLT］）内の 1 件以上の事象が報告された。最も多く報告された「結膜感染、刺激症状および炎症」（HLT）内の事象は、アレルギー性結膜炎であった（全レブリキズマブ群 8 例［5.1%］、プラセボ群 0 例）。本 HLT 内の事象は、すべて非重篤で、治験薬の中止に至った事象はなかった。結膜関連の事象が認められた被験者は、すべて喘息の既往歴を有していた。

2.7.6.10.2.7.6 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。

治験期間中に臨床検査値のグレード 4 の異常値は認められなかった。250 mg 単回投与群の 1 例（1.9%）で、12 週時にベースライン後のグレード 3 の AST 及び ALT 高値が認められた。本被験者では、ベースライン時及び Day 3[redacted]にグレード 1 の AST 及び ALT 増加が認められ、Day 3[redacted]にレブリキズマブ投与との因果関係が否定できない事象として肝機能検査値上昇が報告された。

125 mg 単回投与群の 1 例（1.9%）にグレード 3 の血小板数低値が認められた。本被験者の血小板数低値は 4 週時に報告され、血小板数は 8 週時までに回復した。全レブリキズマブ群の 156 例中 5 例（3.2%）にグレード 3 の白血球数高値が認められた。1 例を除くすべての被験者で、白

血球数は 20 週時までにグレード 1 又は基準値内となった。プラセボ群に白血球数のグレード 3 又は 4 の異常値は認められなかった。治験期間中のグレード 3 の異常値で治験薬投与又は治験の早期中止に至った被験者はいなかった。

治験期間中の総ビリルビン、ALP、好酸球数、ヘモグロビン、又は総好中球数のグレード 3 又は 4 の異常値は、いずれの投与群でも認められなかった。

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、好酸球数のグレードがベースラインより高いグレードに移行した割合が高かった（グレード 1 未満からグレード 1［全レブリキズマブ群 35.7%、プラセボ群 26.1%、以下同順］、グレード 1 未満からグレード 2［7.7%、0%］、グレード 1 からグレード 2［46.2%、14.3%］）。

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

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。

2.7.6.10.2.8 免疫原性

ベースライン後の抗レブリキズマブ抗体の発現割合は 25.2%（39/155 例）であった。39 例のうち 37 例は治験薬投与後に抗レブリキズマブ抗体が陽性となり、2 例は治験薬投与後に抗レブリキズマブ抗体価が増加した。ベースライン後の抗 PLB2 抗体の発現割合は 2.7%（4/148 例）であった。4 例はいずれも治験薬投与後に抗 PLB2 抗体が陽性となった。

2.7.6.10.3 結論

本治験の結果は、慢性の中等症から重症の AD 患者での TCS 使用に対するレブリキズマブ追加投与にベネフィットがあることを示すものであった。

レブリキズマブ 125 mg Q4W 群では、有効性の主要評価項目が達成され、また 12 週時の多くの臨床的に意義のある副次的評価項目でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。EASI、SCORAD、及び IGA の反応率の経時的な結果から、レブリキズマブ 125 mg Q4W 群の反応は 12 週までにプラトーに達していないことが示唆された。

本治験で検討した投与量の範囲で、レブリキズマブは用量に比例した薬物動態を示した。また、薬力学の結果はレブリキズマブを投与した被験者では IL-13 経路の阻害があることを示した。本治験のデータでは、抗レブリキズマブ抗体又は抗 PLB2 抗体の産生によるレブリキズマブの安全性又は有効性に対する影響は示されなかった。

本治験で検討した投与量でレブリキズマブの忍容性は良好であり、本治験で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。

2.7.6.10.4 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.

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）

2.7.6.11.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

57 施設（米国）

試験実施期間

2018 年 1 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ日）～2019 年 5 月 23 日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 2b 相

目的

- 中等症から重症の AD 患者を対象にレブリキズマブの安全性及び有効性をプラセボと比較して評価すること。
- 中等症から重症の AD 患者を対象にレブリキズマブの用量反応性を評価すること。

試験デザイン

本治験は中等症から重症の AD 患者を対象とした第 2b 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。割付られた投与群に基づき、実施医療機関で 2 週ごとに被験者に治験薬又はプラセボを皮下投与した。16 週時までの被験者の安全性及び有効性を評価した。また、24 週時まで来院により安全性をモニターし、32 週時に電話による追跡調査を予定した。

薬物動態及び抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）評価用の血液検体をすべての被験者から採取した。薬物動態用検体はベースライン、2、4、8、12、16、及び 24 週時に採取し、ADA 分析用検体はベースライン、2、4、16、及び 24 週時に採取した。

被験者は以下の投与群に 3：3：3：2 の比で無作為割付した。

- Group 1：レブリキズマブ 125 mg 4 週に 1 回（Q4W）投与
  初回投与時に負荷投与としてレブリキズマブ 250 mg 投与し、以降はレブリキズマブ 125 mg Q4W 投与した。
- Group 2：レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与
  初回投与時に負荷投与としてレブリキズマブ 500 mg 投与し、以降はレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与した。
- Group 3：レブリキズマブ 250 mg 2 週に 1 回（Q2W）投与
  初回及び 2 週の投与時に負荷投与としてレブリキズマブ 500 mg 投与し、以降はレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与した。
- Group 4：プラセボ Q2W 投与

被験者の治験参加期間は、スクリーニング期間（約 4 週間）、投与期間（ベースラインから16 週時）、及び追跡調査期間（32 週時まで）からなる最長 36 週間であった。

被験者数

計画例数：約 275 例
割付例数：280 例
（125 mg Q4W 群 73 例、250 mg Q4W 群 80 例、250 mg Q2W 群 75 例、プラセボ群 52 例）
完了例数：201 例
（125 mg Q4W 群 58 例、250 mg Q4W 群 62 例、250 mg Q2W 群 58 例、プラセボ群 23 例）
解析例数：280 例
（125 mg Q4W 群 73 例、250 mg Q4W 群 80 例、250 mg Q2W 群 75 例、プラセボ群 52 例）

被験者数設定根拠
被験者数は臨床的観点から約 275 例とした。

選択基準

以下の基準をすべて満たした患者を本治験への参加の適格例とした。

- 年齢 18 歳以上の男性又は女性。
- スクリーニング時の 1 年以上前に Hanifin-Rajka の診断基準に基づいて診断された慢性 AD 患者。
- スクリーニング時及びベースライン時の Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアが 16 以上の患者。
- スクリーニング時及びベースライン時の治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment：IGA）スコアが 3 以上の患者。
- スクリーニング時及びベースライン時の体表面積（body surface area：BSA）に占める AD 病変の割合が 10%以上の患者。
- 過去に外用療法に対する反応が不十分であった患者、又は外用療法が医学的に推奨できないと判断された患者（重要な副作用又は安全性リスクのため）。
- ベースライン時の前 7 日以上、一定量の外用保湿剤（市販の保湿剤を含む）を 1 日 2 回使用していた患者。
- すべての来院、治験に関連する手順及び質問票への回答を遵守する意思があり、遵守できる患者。
- 同意文書に署名した患者。

除外基準

以下の基準に該当する患者は本治験から除外した。

- アナフィラキシーの既往歴を有する患者。
- 過去にレブリキズマブの臨床試験に参加した患者。

- ベースライン時の前 4 週以内に以下の薬剤の治療を受けた患者。
  - 免疫抑制薬／免疫調整薬（全身性コルチコステロイド薬、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロンガンマ、ヤヌスキナーゼ阻害薬、アザチオプリン、メトトレキサートなど）
  - AD に対する光線療法及び光化学療法（ソラレン及び紫外線 A 照射［psoralen and ultra violet A：PUVA］）
- ベースライン時の前 1 週以内にコルチコステロイド外用薬（topical corticosteroid：TCS）又は外用カルシニューリン阻害薬（topical calcineurin inhibitor：TCI）の治療を受けた患者。
- 以下の治療を受けた患者。
  - ベースライン時の前 8 週以内、又は半減期の 5 倍以内（既知の場合）のいずれか長い方の期間内の治験薬
  - ベースライン時の前 3 ヵ月以内にデュピルマブ
  - ベースライン時の前 6 ヵ月以内にリツキシマブなどの B 細胞枯渇生物学的製剤
  - ベースライン時の前 16 週以内、又は半減期の 5 倍以内（既知の場合）のいずれか長い方の期間内の生物学的製剤
- ベースライン時の前 7 日以内に処方された保湿剤を使用した患者。
- スクリーニング時の前 4 週以内に日焼けブース／日焼けサロンを定期的（1 週間に 2 回超）に使用していた患者。
- ベースライン時の前 12 週以内に生（弱毒化）ワクチンを接種した患者。
- ベースライン時の前 2 週以内に抗菌薬、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬、抗原虫薬、又は抗真菌薬の全身投与が必要な活動性の慢性又は急性感染症を有する患者、あるいはベースライン時の前 1 週以内に表在性皮膚感染を有する患者（ただし、感染回復後の再スクリーニングは可能とした）。
- 感染の回復に関わらず侵襲性の日和見感染（結核、ヒストプラスマ症、リステリア症、コクシジオイデス症、ニューモシスチス症、アスペルギルス症など）を含む免疫抑制の既往が知られている又は既往の疑いがある患者、あるいは治験担当医師の判断により極めて高頻度、再発又は長期の感染が認められる患者。
- スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染の既往歴を有する患者、又は HIV 血清学的検査が陽性の患者。
- スクリーニング時の B 型肝炎ウイルス表面抗原（hepatitis B virus antigen：HBs 抗原）、B 型肝炎コア抗体（hepatitis B core antibody：HBcAb）、又は C 型肝炎ウイルス抗体（hepatitis C virus antibody：HCV 抗体）が陽性の患者。
- 治験担当医師の判断により、スクリーニング時に得られた生化学的検査、血液学的検査、又は尿検査の臨床検査値の結果が臨床的に問題であった患者。
- 治験の評価を妨げる可能性のある皮膚併存疾患を有する患者。
- スクリーニング時の前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴を有する患者。ただし、治療が完了した子宮頚部上皮内癌、治療が完了し消失した皮膚の非転移性扁平上皮癌又は基底細胞癌は除く。

- 治験担当医師の判断により、治験の参加に悪影響を及ぼす可能性のある重症の併存疾患を有する患者。治験担当医師の判断により、新規及び／又は十分に理解されていない疾患と考えられる、本治験への参加により参加した患者に不当なリスクをもたらす、患者の参加を不確実にする、又は治験の評価を妨げる可能性がある他の医学的又は心理学的な状態（スクリーニング時の関連する臨床検査値の異常を含む）にある患者。妊娠又は授乳中の女性、あるいは治験中に妊娠又は授乳をする予定である患者。
- 性交を行い、適切な避妊を行う意思のない妊娠可能性のある女性。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

治験薬の投与スケジュールを表 2.7.6.11-1 に示す。各投与群の投与スケジュールに従い、レブリキズマブ又はプラセボを皮下投与した。

各投与群の治験薬投与の詳細は以下のとおりとした。

- Group 1：レブリキズマブ 125 mg Q4W 投与
  ベースライン：250 mg 負荷投与（レブリキズマブ 125 mg/mL 注射液 1 mL×2 本 、プラセボ注射液 1 mL×2 本）
  Week 2：プラセボ注射液 1 mL×4 本
  Week 4、8、12：レブリキズマブ 125 mg/mL 注射液 1 mL×1 本、プラセボ注射液 1 mL×1 本
  Week 6、10、14：プラセボ注射液 1 mL×2 本
- Group 2：レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与
  ベースライン：500 mg 負荷投与（レブリキズマブ 125 mg/mL 注射液 1 mL×4 本）
  Week 2：プラセボ注射液 1 mL×4 本
  Week 4、8、12：レブリキズマブ 125 mg/mL 注射液 1 mL×2 本
  Week 6、10、14：プラセボ注射液 1 mL×2 本
- Group 3：レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与
  ベースライン、Week 2：500 mg 負荷投与（レブリキズマブ 125 mg/mL 注射液 1 mL×4 本）
  Week 4、6、8、10、12、14：レブリキズマブ 125 mg/mL 注射液 1 mL×2 本
- Group 4：プラセボ Q2W 投与
  ベースライン、Week 2：プラセボ注射液 1 mL×4 本
  Week 4、6、8、10、12、14：プラセボ注射液 1 mL×2 本

治験薬の投与部位は腹部、上腕、又は大腿部とした。4 回の皮下注射を異なる部位に分けて皮下注射する可能性があるベースライン及び 2 週時を除き、各来院時の投与は同じ部位を選択した。各投与日の皮下注射は、それぞれが 10 cm 以上離れた箇所とした。

表 2.7.6.11-1.　治験薬の投与スケジュール（KGAF 試験／DRM06-AD01 試験）

Group	Baseline	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14
1	250 mg	Placebo	125 mg	Placebo	125 mg	Placebo	125 mg	Placebo
2	500 mg	Placebo	250 mg	Placebo	250 mg	Placebo	250 mg	Placebo
3	500 mg	500 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg
4	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo

Source: KGAF/ DRM06-AD01 CSR, Table 2.

評価項目

＜有効性＞

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

副次的評価項目

- 16 週時に EASI スコアのベースラインからの 75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合
- 16 週時に IGA スコアが 0 又は 1（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
- 16 週時に EASI スコア 7 未満を達成した被験者の割合
- 16 週時に EASI スコアのベースラインからの 50%以上の改善（EASI-50）及び 90%以上の改善（EASI-90）を達成した被験者の割合
- 16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化率
- 16 週時の痒み Numeric Rating Scale（NRS）のベースラインからの変化率
- 16 週時に痒み NRS のベースラインから 3 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合
- 16 週時に痒み NRS 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
- 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
- 16 週時の Atopic Dermatitis Impact Questionnaire（ADIQ）のベースラインからの変化量及び変化率

他の評価項目

- Patient Oriented Eczema Measure（POEM）、皮膚の状態に関するアンケート（Dermatology Life Quality Index：DLQI）、Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）、Global Assessment of Change–AD

＜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、呼吸数、脈拍数、及び血圧）、心電図、身体所見

＜免疫原性＞
ADA 及び中和抗体

＜薬物動態＞
血清中レブリキズマブ濃度

解析方法

＜解析対象集団＞
無作為割付集団
無作為割付されたすべての被験者を含めた。被験者は無作為割付された投与群として解析した。

modified intent-to-treat（mITT）集団
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。被験者は無作為割付された投与群として解析した。

安全性解析対象集団
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。被験者は実際に投与された投与群として解析した。

per-protocol（PP）集団
重大な治験実施計画書逸脱がなく、16 週時の評価を完了した安全性解析対象集団のすべての被験者を含めた。被験者は実際に投与された投与群として解析した。

薬物動態解析集団
本治験に組み入れられ、分析可能な投与開始前の検体及び投与開始後の 1 時点以上の検体が得られたすべての被験者を含めた。

＜有効性＞
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）は、投与群を要因、ベースラインの EASI スコアを共変量とした共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いて解析した。
評価指標の達成率に関する副次的評価項目（EASI-75、IGA 0,1 かつ 2 ポイント以上改善、EASI スコア 7 未満、EASI-50、EASI-90、痒み NRS の 3 ポイント以上改善、痒み NRS の 4 ポイント以上改善）の解析には、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用い、プラセボ群とレブリキズマブ投与群の対比較を行った。
16 週時のベースラインからの変化量及び変化率に関する副次的評価項目（Sleep-loss スコア、痒み NRS、BSA に占める AD 病変の割合、ADIQ）の解析には、主要評価項目と同様の ANCOVA を用いた。
本治験では多重比較又は多重性に対する調整は行わなかった。

16 週時の有効性データは、欠測値を補完した後に解析した。有効性データの欠測値の主な補完方法は、データの欠測が missing at random（MAR）であることを前提としないマルコフ連鎖モンテカルロ（Markov Chain Monte Carlo：MCMC）に基づく多重補完法を用いた。mITT 集団での EASI 及び IGA の解析及び要約では、16 週時までの欠測値の補完に MCMC に基づく多重補完法を用いた。また、PP 集団での EASI 及び IGA の解析及び要約では、16 週時までの欠測値の補完に last observation carried forward（LOCF）法を用いた。いずれも場合も 16 週以降の欠測値は補完しなかった。

＜安全性＞

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 20.1 版を用いて集計した。

安全性データ（有害事象、臨床検査値、及びバイタルサイン）は投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。

さらに、treatment-emergent adverse event（TEAE）は、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ごとに要約した。

＜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、ベースライン時、2、4、8 及び 12 週時の投与前、16 及び 24 週時に採取した。

各評価時点の血清中レブリキズマブ濃度を投与群ごとに要約し、血清中レブリキズマブ濃度推移の図を作成した。

2.7.6.11.2 試験成績

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.11.2.1.1 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を表 2.7.6.11-2 に示す。本治験に組み入れられた合計 280 例の被験者をレブリキズマブ 125 mg Q4W 群（73 例）、250 mg Q4W 群（80 例）、250 mg Q2W 群（75 例）、及びプラセボ群（52 例）に無作為割付した。

投与期間の終了時（16 週時）では、レブリキズマブ投与群の被験者の大部分（77.3%～79.5%）が投与期間を完了したが、プラセボ群で投与期間を完了した被験者は 44.2%であった。早期中止の理由は、被験者の判断（レブリキズマブ投与群：8.2%～10.7%、プラセボ群：38.5%）、追跡不能（レブリキズマブ投与群：6.3%～8.2%、プラセボ群：7.7%）、及び有害事象（レブリキズマブ投与群：2.7%～4.0%、プラセボ群：1.9%）であった。プラセボ群の 1 例が妊娠のため治験を中止した。

治験終了時点では、レブリキズマブ投与群の被験者の大部分（61.3%～74.7%）が治験を完了したが、プラセボ群で治験を完了した被験者は 38.5%であった。

早期中止の主な理由は、被験者の判断（レブリキズマブ投与群：11.0%～18.8%、プラセボ群：44.2%）、追跡不能（レブリキズマブ投与群：9.3%～12.3%、プラセボ群：9.6%）であった。早

期中止理由が有害事象であった被験者は、合計 10 例（レブリキズマブ投与群 9 例、プラセボ群 1 例）であった。

表 2.7.6.11-2.　被験者の内訳（無作為割付集団：KGAF 試験／DRM06-AD01 試験）

	Lebrikizumab			Placebo Q2W (N=52)	Total (N=280)
	125mg Q4W (N=73)	250mg Q4W (N=80)	250mg Q2W (N=75)		
Completed Treatment at Week 16					
Yes	58 (79.5%)	62 (77.5%)	58 (77.3%)	23 (44.2%)	201 (71.8%)
No	15 (20.5%)	18 (22.5%)	17 (22.7%)	29 (55.8%)	79 (28.2%)
Reason for Treatment Discontinuation at or before Week 16					
Adverse Event	2 (2.7%)	3 (3.8%)	3 (4.0%)	1 (1.9%)	9 (3.2%)
Lost to Follow-Up	6 (8.2%)	5 (6.3%)	6 (8.0%)	4 (7.7%)	21 (7.5%)
Pregnancy	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.4%)
Protocol Deviation	0	0	0	2 (3.8%)	2 (0.7%)
Withdrawal by Patient	6 (8.2%)	7 (8.8%)	8 (10.7%)	20 (38.5%)	41 (14.6%)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0
Physician Decision	0	2 (2.5%)	0	1 (1.9%)	3 (1.1%)
Other[a]	1 (1.4%)	1 (1.3%)	0	0	2 (0.7%)
Completed Study					
Yes	52 (71.2%)	49 (61.3%)	56 (74.7%)	20 (38.5%)	177 (63.2%)
No	21 (28.8%)	31 (38.8%)	19 (25.3%)	32 (61.5%)	103 (36.8%)
Reason for Study Discontinuation					
Adverse Event	2 (2.7%)	4 (5.0%)	3 (4.0%)	1 (1.9%)	10 (3.6%)
Lost to Follow-Up	9 (12.3%)	9 (11.3%)	7 (9.3%)	5 (9.6%)	30 (10.7%)
Protocol Deviation	0	0	0	2 (3.8%)	2 (0.7%)
Withdrawal by Patient	8 (11.0%)	15 (18.8%)	9 (12.0%)	23 (44.2%)	55 (19.6%)
Physician Decision	1 (1.4%)	2 (2.5%)	0	1 (1.9%)	4 (1.4%)
Other[a]	1 (1.4%)	1 (1.3%)	0	0	2 (0.7%)

[a] Other discontinuation reasons are provided in KGAF/DRM06-AD01 CSR Listing 16.2.1.1.
Source: KGAF/DRM06-AD01 CSR, Table 5.

2.7.6.11.2.1.2　解析対象集団

無作為割付された 280 例全例を mITT 集団及び安全性解析対象集団とした。

分析可能な投与開始前又は投与開始後の検体が得られなかった 11 例（それぞれ 6 例［2.1%］及び 5 例［1.8%］）を除く、合計 269 例（96.1%）を薬物動態解析集団とした。

また、171 例を PP 集団とした。PP 集団から除外された主な理由は、16 週時来院が治験実施計画書で規定した来院日の許容範囲外（被験者全体の 35%）、16 週時来院せず（被験者全体の

27.1%）、及び 16 週時までのベースライン後の来院を 2 回以上未実施（被験者全体の 22.9%）であった。

2.7.6.11.2.2　被験者背景

2.7.6.11.2.2.1　人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.11-3 に示す。

被験者全体の平均年齢（標準偏差）は 39.3（17.48）歳（範囲 18～87 歳）であった。被験者は女性が 59.3%、白人が 51.8%、非ヒスパニック又は非ラテン系が 85.0%であった。ベースライン時の body mass index（BMI）の平均値（標準偏差）は 29.24（7.213）kg/m^2 であった。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。

表 2.7.6.11-3.　人口統計学的特性（安全性解析対象集団：KGAF 試験／DRM06-AD01 試験）

	Lebrikizumab			Placebo Q2W (N=52)	Total (N=280)
	125mg Q4W (N=73)	250mg Q4W (N=80)	250mg Q2W (N=75)		
Age (years)					
Mean (SD)	36.7 (16.54)	40.2 (17.88)	38.9 (17.36)	42.2 (18.21)	39.3 (17.48)
Median (min, max)	31.0 (18, 77)	35.5 (18, 77)	33.0 (19, 87)	41.0 (19, 76)	34.5 (18, 87)
Sex					
Male	27 (37.0%)	33 (41.3%)	26 (34.7%)	28 (53.8%)	114 (40.7%)
Female	46 (63.0%)	47 (58.8%)	49 (65.3%)	24 (46.2%)	166 (59.3%)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	14 (19.2%)	11 (13.8%)	12 (16.0%)	5 (9.6%)	42 (15.0%)
Not Hispanic or Latino	59 (80.8%)	69 (86.3%)	63 (84.0%)	47 (90.4%)	238 (85.0%)
Race					
White	37 (50.7%)	42 (52.5%)	40 (53.3%)	26 (50.0%)	145 (51.8%)
Black or African American	26 (35.6%)	28 (35.0%)	23 (30.7%)	16 (30.8%)	93 (33.2%)
American Indian or Alaska Native	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	3 (1.1%)
Asian	8 (11.0%)	7 (8.8%)	6 (8.0%)	6 (11.5%)	27 (9.6%)
Multiple/Other[a]	1 (1.4%)	2 (2.5%)	5 (6.7%)	4 (7.7%)	12 (4.3%)
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	30.10 (7.685)	29.21 (6.926)	28.12 (6.385)	29.67 (8.045)	29.24 (7.213)
Median (min, max)	29.62 (18.9, 57.6)	27.65 (18.1, 54.2)	26.48 (11.6[b], 44.9)	28.70 (18.1, 53.8)	27.89 (11.6[b], 57.6)

[a] See KGAF/DRM06-AD01 CSR, Listing 16.2.4.1 for a complete list of all other races.

[b] One patient had a reported height of 20[redacted] cm at baseline and a weight of 4[redacted].7 kg at all 3 measured time points (screening, baseline, and Week 16). The reported height is suspected to be an error, thus giving the very low BMI result of 11.6 kg/m^2. Physical exam results at screening indicate the patient's appearance was normal (KGAF/DRM06-AD01 CSR, Listing 16.2.8.2).

Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety population with a non-missing response.
Source: KGAF/DRM06-AD01 CSR, Table 7.

2.7.6.11.2.2.2　ベースラインの疾患特性

被験者のベースラインの疾患特性、及び AD の既往歴をそれぞれ表 2.7.6.11-4 及び表 2.7.6.11-5 に示す。

被験者全体のベースライン時の EASI スコアの平均値（標準偏差）は、27.45（11.764）であった。また、被験者の多く（65.0%）は IGA スコアが 3 であり、BSA に占める AD 病変の割合の平均値（標準偏差）は 42.8（22.43）%であった。

被験者全体の治験組入れ時の AD の罹病期間の平均値（標準偏差）は、23.06（16.590）年（範囲 1.0～72.5 年）であった。AD の病変部位は上肢（被験者全体の 99.6%）、下肢（被験者全体の 95.7%）、体幹（被験者全体の 93.6%）、及び頭部／頚部（被験者全体の 85.7%）であった。

表 2.7.6.11-4.　ベースラインの疾患特性

（安全性解析対象集団：KGAF 試験／DRM06-AD01 試験）

	Lebrikizumab			Placebo Q2W (N=52)	Total (N=280)
	125mg Q4W (N=73)	250mg Q4W (N=80)	250mg Q2W (N=75)		
EASI score, mean (SD)	29.85 (13.517)	26.15 (10.135)	25.48 (11.206)	28.90 (11.790)	27.45 (11.764)
BSA (%) involved with AD, mean (SD)	45.5 (24.49)	41.1 (20.89)	39.4 (21.49)	46.5 (22.68)	42.8 (22.43)
IGA score, n (%)					
3 (moderate)	43 (58.9%)	54 (67.5%)	53 (70.7%)	32 (61.5%)	182 (65.0%)
4 (severe)	30 (41.1%)	26 (32.5%)	22 (29.3%)	20 (38.5%)	98 (35.0%)
Pruritus NRS, mean (SD)	7.6 (1.98)	7.1 (2.44)	7.6 (1.87)	7.4 (2.42)	7.4 (2.18)
Sleep-loss score, mean (SD)	2.1 (1.00)	2.0 (1.19)	2.2 (1.15)	1.8 (1.17)	2.0 (1.13)
ADIQ score, mean (SD)	32.8 (11.26)	31.1 (12.14)	30.9 (10.84)	29.1 (12.27)	31.1 (11.60)
POEM score, mean (SD)	21.5 (5.68)	19.9 (6.69)	20.4 (5.68)	19.4 (6.77)	20.4 (6.21)
DLQI total score, mean (SD)	14.5 (7.10)	14.2 (7.66)	14.1 (6.94)	14.1 (7.07)	14.2 (7.18)
HADS total score - anxiety, mean (SD)	7.6 (4.94)	7.7 (4.71)	7.2 (4.80)	7.4 (4.30)	7.5 (4.70)
HADS total score - depression, mean (SD)	5.1 (4.06)	5.8 (4.66)	5.3 (3.85)	6.1 (4.22)	5.5 (4.21)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety population with a non-missing response.
Source: KGAF/DRM06-AD01 CSR, Table 8.

表 2.7.6.11-5.　アトピー性皮膚炎の既往歴
（安全性解析対象集団：KGAF 試験／DRM06-AD01 試験）

	Lebrikizumab				
	125mg Q4W (N=73)	250mg Q4W (N=80)	250mg Q2W (N=75)	Placebo Q2W (N=52)	Total (N=280)
Years with Atopic Dermatitis					
N	73	79	75	52	279
Mean (SD)	22.82 (15.408)	23.25 (16.727)	22.13 (17.228)	24.42 (17.412)	23.06 (16.590)
Median (min, max)	20.29 (1.4, 71.4)	20.41 (1.0, 68.5)	20.52 (1.5, 72.5)	20.61 (1.1, 71.4)	20.50 (1.0, 72.5)
Anatomical Areas Affected by Atopic Dermatitis					
n	73	80	75	52	280
Head and Neck	61 (83.6%)	68 (85.0%)	65 (86.7%)	46 (88.5%)	240 (85.7%)
Trunk	69 (94.5%)	72 (90.0%)	71 (94.7%)	50 (96.2%)	262 (93.6%)
Upper Extremities	73 (100.0%)	80 (100.0%)	74 (98.7%)	52 (100.0%)	279 (99.6%)
Lower Extremities	68 (93.2%)	78 (97.5%)	71 (94.7%)	51 (98.1%)	268 (95.7%)

Note: Percentages are based on the number of patients in the safety population with a non-missing response.
Percentages may total >100% for anatomical areas affected by atopic dermatitis.
Source: KGAF/DRM06-AD01 CSR, Table 9.

2.7.6.11.2.3　治験薬の曝露状況

本治験では、すべての投与群の被験者に合計 20 回の治験薬投与を行う計画であった。

レブリキズマブ群では、大部分の被験者が計画された合計 20 回の治験薬（レブリキズマブ又はプラセボ）の投与を行った。投与回数の平均値（標準偏差）は 18.1（4.07）回（範囲 4～20 回）、投与期間の中央値は 99 日（平均値［標準偏差］：87.8［26.65］日、範囲 1～125 日）であった。

プラセボ群では、被験者の投与回数の中央値は 16 回（平均値［標準偏差］：15.4［5.05］回、範囲 4～20 回）、投与期間の中央値は 79.5 日（平均値［標準偏差］：68.6［34.15］日、範囲 1～113 日）であった。

2.7.6.11.2.4　有効性

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

すべての投与群で 16 週時の EASI スコアはベースライン時より改善した。16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率の最小二乗平均値（標準偏差）は、プラセボ群の−41.12（56.496）%に対して、レブリキズマブ投与群では 125 mg Q4W 群で−62.34（37.266）%、250 mg Q4W 群で−69.21（38.282）%、250 mg Q2W 群で−72.09（37.229）%であった（表 2.7.6.11-6）。3 つのレブリキズマブ投与群の EASI スコアの低下は、プラセボ群と比較して統計学的に有意であり（それぞれ p=0.0165、p=0.0022、及び p=0.0005）、レブリキズマブ投与による AD の面積及び重症度の改善が示された。EASI スコアの低下は、投与期間の早期（ベースライン後の最初の評価時点の 4 週時）から認められた（表 2.7.6.11-7）。

表 2.7.6.11-6.　16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率
（mITT 集団：KGAF 試験／DRM06-AD01 試験）

Percent Change from Baseline in EASI Score	Lebrikizumab			Placebo
	125mg Q4W (N=73)	250mg Q4W (N=80)	250mg Q2W (N=75)	Q2W (N=52)
Mean[a] (SD)	−61.53 (32.465)	−69.65 (31.030)	−72.75 (34.066)	−40.63 (42.934)
Median[a] (min, max)	−68.30 (−100.0, 21.7)	−79.21 (−100.0 to 49.8)	−86.08 (−100.0, 80.7)	−46.02 (−99.4, 70.0)
LS Mean[b] (LSSD)	−62.34 (37.266)	−69.21 (38.282)	−72.09 (37.229)	−41.12 (56.496)
P-value vs. placebo[b]	0.0165	0.0022	0.0005	
95% CI of difference vs. placebo[b]	−38.6, −3.9	−46.0, −10.2	−48.3, −13.6	

[a] Summary statistics represent average values, obtained by averaging the summary statistics generated from each imputed dataset.
[b] LS mean, SD, contrast p-values, and 95% CI of differences from an ANCOVA with a factor of treatment group and corresponding baseline EASI score as a covariate. Values were adjusted for multiple imputation.
Note: Missing values were imputed using MCMC multiple imputation.
Source: KGAF/DRM06-AD01 CSR, Table 11.

表 2.7.6.11-7.　来院時ごとの EASI スコアのベースラインからの変化率
（mITT 集団：KGAF 試験／DRM06-AD01 試験）

Percent Change from Baseline in EASI Score	Lebrikizumab			Placebo
	125mg Q4W (N=73)	250mg Q4W (N=80)	250mg Q2W (N=75)	Q2W (N=52)
Baseline, mean (SD)	29.852 (13.5174)	26.146 (10.1346)	25.477 (11.2057)	28.903 (11.7900)
Percent Change from Baseline, mean (SD)				
Week 4	−42.37 (29.157)	−46.54 (31.404)	−50.37 (34.529)	−25.44 (29.769)
Week 8	−53.93 (33.315)	−61.15 (32.954)	−64.12 (33.639)	−31.29 (37.726)
Week 12	−62.52 (28.938)	−64.68 (33.715)	−73.53 (29.684)	−34.00 (39.523)
Week 16	−61.53 (32.465)	−69.65 (31.030)	−72.75 (34.066)	−40.63 (42.934)

Note: Missing values up through the Week 16 visit imputed using MCMC multiple imputation. Postbaseline up through the Week 16 visit summary statistics represent average values, obtained by averaging the summary statistics generated from each imputed dataset.
Source: KGAF/DRM06-AD01 CSR, Table 12.

2.7.6.11.2.4.2　副次的評価項目

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

16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ群の 24.3%に対して、レブリキズマブ投与群では 125 mg Q4W 群で 43.3%、250 mg Q4W 群で 56.1%、250 mg Q2W 群で 60.6%であった

（表 2.7.6.11-8）。250 mg Q4W 群及び 250 mg Q2W 群の EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.0021 及び p=0.0005）。

表 2.7.6.11-8.　16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合
（mITT 集団：KGAF 試験／DRM06-AD01 試験）

Dichotomized EASI Score	Lebrikizumab			Placebo Q2W (N=52)
	125mg Q4W (N=73)	250mg Q4W (N=80)	250mg Q2W (N=75)	
≥75% Improvement from Baseline				
Success	43.3%	56.1%	60.6%	24.3%
Failure	56.7%	43.9%	39.4%	75.7%
P-value vs. Placebo[a]	0.0610	0.0021	0.0005	

[a] P-value from pairwise Cochran-Mantel-Haenszel tests. Values were adjusted for multiple imputations.
Note: Missing values imputed using MCMC multiple imputation. Patients with a missing baseline value are not included in the analyses.
Source: KGAF/DRM06-AD01 CSR, Table 13.

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

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は、プラセボ群の 15.3%に対して、レブリキズマブ投与群では 125 mg Q4W 群で 26.6%、250 mg Q4W 群で 33.7%、250 mg Q2W 群で 44.6%であった（表 2.7.6.11-9）。250 mg Q4W 群及び 250 mg Q2W 群の 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は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.0392 及び p=0.0023）。

表 2.7.6.11-9.　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（mITT 集団：KGAF 試験／DRM06-AD01 試験）

Dichotomized IGA	Lebrikizumab			Placebo Q2W (N=52)
	125mg Q4W (N=73)	250mg Q4W (N=80)	250mg Q2W (N=75)	
≥2-Grade improvement from baseline and IGA Grade 0 or 1				
Success	26.6%	33.7%	44.6%	15.3%
Failure	73.4%	66.3%	55.4%	84.7%
P-value vs. Placebo[a]	0.1917	0.0392	0.0023	

[a] P-value from pairwise Cochran-Mantel-Haenszel tests. Values were adjusted for multiple imputations.
Note: Missing values imputed using MCMC multiple imputation. Patients with a missing baseline value are not included in the analyses.
Source: KGAF/DRM06-AD01 CSR, Table 14.

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

16 週時に EASI スコア 7 未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群の 29.3%に対して、レブリキズマブ投与群では 125 mg Q4W 群で 42.2%、250 mg Q4W 群で 61.2%、250 mg Q2W 群で 61.8%であった。250 mg Q4W 群及び 250 mg Q2W 群の EASI スコア 7 未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.0021 及び p=0.0018）。

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

16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合は、プラセボ群の 45.8%に対して、レブリキズマブ投与群では 125 mg Q4W 群で 66.4%、250 mg Q4W 群で 77.0%、250 mg Q2W 群で 81.0%であった（表 2.7.6.11-10）。250 mg Q4W 群及び 250 mg Q2W 群の EASI-50 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.0037 及び p=0.0008）。

16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合は、プラセボ群の 11.4%に対して、レブリキズマブ投与群では 125 mg Q4W 群で 26.1%、250 mg Q4W 群で 36.1%、250 mg Q2W 群で 44.0%であった（表 2.7.6.11-10）。250 mg Q4W 群及び 250 mg Q2W 群の EASI-90 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して、統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.0062 及び p=0.0006）。

表 2.7.6.11-10.　16 週時に EASI-50 及び EASI-90 を達成した被験者の割合
（mITT 集団：KGAF 試験／DRM06-AD01 試験）

Dichotomized EASI Score	Lebrikizumab 125mg Q4W (N=73)	Lebrikizumab 250mg Q4W (N=80)	Lebrikizumab 250mg Q2W (N=75)	Placebo Q2W (N=52)
≥50% Improvement from baseline				
Success	66.4%	77.0%	81.0%	45.8%
Failure	33.6%	23.0%	19.0%	54.2%
P-value vs. Placebo[a]	0.0554	0.0037	0.0008	
≥90% Improvement from baseline				
Success	26.1%	36.1%	44.0%	11.4%
Failure	73.9%	63.9%	56.0%	88.6%
P-value vs. Placebo[a]	0.0800	0.0062	0.0006	

[a] P-value from pairwise Cochran-Mantel-Haenszel tests. Values were adjusted for multiple imputations.
Note: Missing values imputed using MCMC multiple imputation. Patients with a missing baseline value are not included in the analyses.
Source: KGAF/DRM06-AD01 CSR, Table 15.

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

すべてのレブリキズマブ投与群で 16 週時の痒み NRS スコアはベースライン時より低下（痒みの程度が低下）した。16 週時の痒み NRS スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準偏差）は、プラセボ群の−2.1（2.75）に対して、レブリキズマブ投与群では 125 mg Q4W 群で−2.9（2.75）、250 mg Q4W 群で−3.6（2.75）、250 mg Q2W 群で−4.7（2.75）であった。

また、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（標準偏差）は、プラセボ群が 4.26（55.610）%とわずかに増加したのに対して、レブリキズマブ投与群では 125 mg Q4W 群で−35.94（55.553）%、250 mg Q4W 群で−49.60（55.555）%、250 mg Q2W 群で−60.63（55.564）%であった。3 つのレブリキズマブ投与群の痒み NRS スコアの改善率は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（それぞれ p=0.0047、p=0.0002、及び p<0.0001）。

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

すべてのレブリキズマブ投与群で 16 週時の Sleep-loss スコアはベースライン時より低下し、痒みによる睡眠への影響の低下が示唆された。16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準偏差）は、プラセボ群の−0.6（1.02）に対して、レブリキズマブ投与群では 125 mg Q4W 群で−1.0（1.01）、250 mg Q4W 群で−0.9（1.01）、250 mg Q2W 群で−1.4（1.01）であった。250 mg Q2W 群の Sleep-loss スコアの改善は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（p=0.0098）

また、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（標準偏差）は、プラセボ群の−20.24（51.066）%に対して、レブリキズマブ投与群では 125 mg Q4W 群で−48.68（50.692）%、250 mg Q4W 群で−53.03（50.662）%、250 mg Q2W 群で−64.69（50.692）%であった。250 mg Q4W 群及び 250 mg Q2W 群の Sleep-loss スコアの改善率は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（それぞれ p=0.0459 及び p=0.0062）。

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

レブリキズマブ投与群では、プラセボ群と比較して、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が高かった。250 mg Q2W 群では、痒み NRS スコアの 3 ポイント以上の改善及び 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（3 ポイント以上改善：76.0%対 45.5%［p=0.0119］、4 ポイント以上改善：70.0%対 27.3%［p=0.0008］）。

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

レブリキズマブ投与群では、プラセボ群と比較して、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低下量及び低下率（AD 病変の割合の低下）が大きかった。250 mg Q4W 群及び 250 mg Q2W 群では、BSA に占める AD 病変の割合の変化量の最小二乗平均値（標準偏差）がそれぞれ−24.833（18.0603）及び−25.749（18.1290）であり、プラセボ群（−15.692［18.1002］）と比較して、AD 病変の割合の変化量が統計学的に有意に大きかった（それぞれ p=0.0368 及び p=0.0232）。

また、250 mg Q2W 群では、BSA に占める AD 病変の割合の変化率の最小二乗平均値（標準偏差）が−62.617（40.5900）%であり、プラセボ群（−41.782［40.5254］%）と比較して、AD 病変の割合の変化率が統計学的に有意に大きかった（p=0.0355）。

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

レブリキズマブ投与群では、プラセボ群と比較して、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（被験者が感じた疾患負荷の低下）が大きかった。

250 mg Q4W 群では、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の最小二乗平均値（標準偏差）は、それぞれ−18.977（10.7491）及び−64.888（44.3270）%であり、プラセボ群（それぞれ−11.843［10.7600］及び−28.121［44.3719］%）と比較して、ADIQ スコアの変化量及び変化量が統計学的に有意に大きかった（それぞれ p=0.0282 及び p=0.0064）。

250 mg Q2W 群では、プラセボ群と比較して、16 週時の ADIQ スコアの変化率のみが統計学的に有意に大きかった（250 mg Q2W 群：−56.243［44.3547］%、プラセボ群：−28.121［44.3719］%、p=0.0342）。

すべての投与群において、ADIQ スコアの低下がベースライン後の最初の評価時点（2 週時）を含むすべての評価時点で認められた。ADIQ スコアの低下は、プラセボ群よりもレブリキズマブ投与群の方が大きかった。

2.7.6.11.2.4.3 他の有効性評価項目

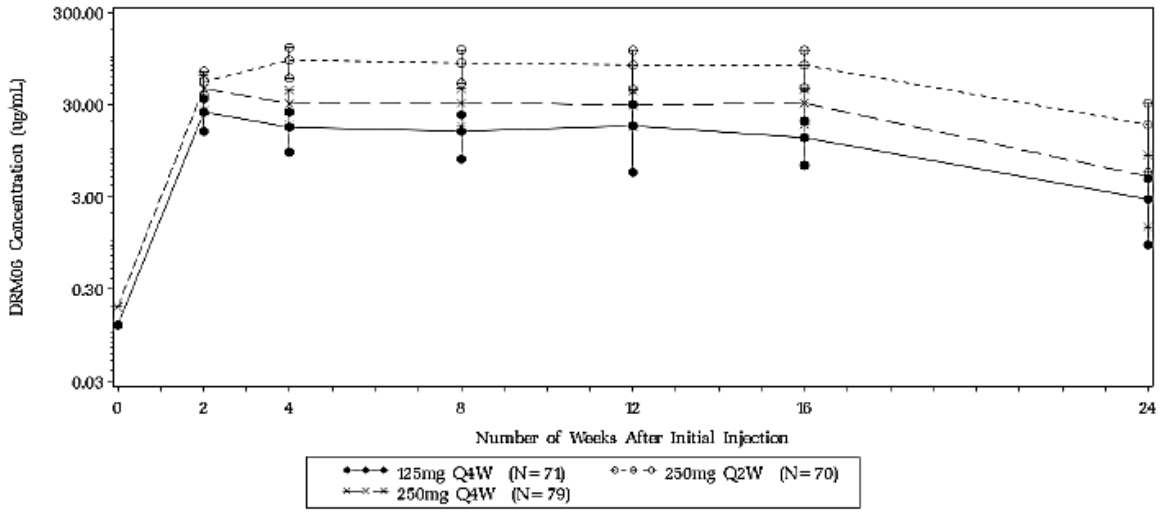
POEM、DLQI、HADS、及び Global Assessment of Change–AD の結果の詳細は KGAF 試験／DRM06-AD01 試験治験総括報告書「11.3. Other Efficacy Evaluations」（第 5.3.5.1.3 項）に示す。

これらの患者報告アウトカムの質問票の結果による被験者の全般的な評価は以下のとおりであった。

- POEM：AD の重症度が改善
- DLQI：クオリティ・オブ・ライフに対する皮膚疾患の影響が減少
- HADS：不安及びうつのスコアが低下
- Global Assessment of Change–AD：投与終了時の AD 症状は投与開始時より非常に良好又は中等度に良好

2.7.6.11.2.5 薬物動態

血清中レブリキズマブ濃度の平均値（標準偏差）の推移を図 2.7.6.11-1 に示す。



Note: Values below the LLOQ (0.09 μg/mL) were omitted from this figure.
Source: KGAF/DRM06-AD01 CSR, Figure 1.

図 2.7.6.11-1.　血清中レブリキズマブ濃度の推移（平均値［±標準偏差］）
（薬物動態解析集団：KGAF 試験／DRM06-AD01 試験）

2.7.6.11.2.6　安全性

2.7.6.11.2.6.1　有害事象

治験薬の投与開始後に発現した事象を TEAE と定義した。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.11-11 に示す。

全レブリキズマブ群の 55.7%、プラセボ群の 46.2%の被験者に TEAE が発現した。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 TEAE が発現した被験者は、全レブリキズマブ群で 16.7%、プラセボ群で 5.8%であった。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。重篤な有害事象が合計 6 例（全レブリキズマブ群 4 例［1.8%］、プラセボ群 2 例［3.8%］）に報告された。また、合計 10 例（全レブリキズマブ群 9 例［3.9%］、プラセボ群 1 例［1.9%］）が有害事象により治験を早期中止した。

本治験で報告され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 2.7.6.11-13 に、及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を付録表 2.7.6.11-14 に示す。

発現割合が高かった TEAE（全レブリキズマブ群で発現割合が 3%超）は、上気道感染（全レブリキズマブ群 7.5%、プラセボ群 5.8%、以下同順）、上咽頭炎（6.6%、3.8%）、頭痛（3.5%、5.8%）、及び注射部位疼痛（3.1%、1.9%）であった。

重症度が軽度の TEAE は、全レブリキズマブ群の 53 例（23.2%）及びプラセボ群の 12 例（23.1%）に認められ、中等度の TEAE は全レブリキズマブ群の 66 例（28.9%）及びプラセボ群の 8 例（15.4%）に認められた。また、全レブリキズマブ群の 8 例（3.5%）及びプラセボ群の 4 例（7.7%）に高度の TEAE が認められた。2 例以上に報告された高度の TEAE は、注射部位疼痛（250 mg Q4W 群の 2 例）のみであった。

治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE で発現割合が高かった事象（全レブリキズマブ群で発現割合が 1%超）は、注射部位疼痛（全レブリキズマブ群 3.1%、プラ

セボ群 1.9%、以下同順）、注射部位紅斑（2.2%、1.9%）、結膜炎（1.8%、0%）、及び口腔ヘルペス（1.3%、0%）であった。

注目すべき有害事象では、「感染症および寄生虫症」（SOC）の TEAE の発現割合が全レブリキズマブ群で 25.9%、プラセボ群で 26.9%と最も高かった。本 SOC に含まれる PT では、上気道感染（7.5%、5.8%）及び上咽頭炎（6.6%、3.8%）の発現割合が高かった。

表 2.7.6.11-11.　有害事象の要約（安全性解析対象集団：KGAF 試験／DRM06-AD01 試験）

	Lebrikizumab				Placebo Q2W (N=52)
	125mg Q4W (N=73)	250mg Q4W (N=80)	250mg Q2W (N=75)	All Lebrikizumab (N=228)	
No. (%) of patients reporting at least 1 TEAE	42 (57.5%)	39 (48.8%)	46 (61.3%)	127 (55.7%)	24 (46.2%)
No. (%) of patients reporting at least 1 serious TEAE	2 (2.7%)	0	2 (2.7%)	4 (1.8%)	2 (3.8%)
No. (%) of patients with at least 1 TEAE with outcome of fatal	0	0	0	0	0
No. (%) of patients who discontinued study drug due to a TEAE	2 (2.7%)	3 (3.8%)	4 (5.3%)	9 (3.9%)	1 (1.9%)
No. (%) of patients who discontinued study due to a TEAE	2 (2.7%)	4 (5.0%)	3 (4.0%)	9 (3.9%)	1 (1.9%)
Maximum severity					
Mild	21 (28.8%)	12 (15.0%)	20 (26.7%)	53 (23.2%)	12 (23.1%)
Moderate	18 (24.7%)	25 (31.3%)	23 (30.7%)	66 (28.9%)	8 (15.4%)
Severe	3 (4.1%)	2 (2.5%)	3 (4.0%)	8 (3.5%)	4 (7.7%)
Strongest relationship to study drug					
Not related	34 (46.6%)	24 (30.0%)	31 (41.3%)	89 (39.0%)	21 (40.4%)
Related	8 (11.0%)	15 (18.8%)	15 (20.0%)	38 (16.7%)	3 (5.8%)

Note: Treatment-emergent adverse events are those with an onset on or after the date of first study drug injection.
Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
Source: KGAF/DRM06-AD01 CSR, Table 22.

2.7.6.11.2.6.2　死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

2.7.6.11.2.6.3　重篤な有害事象

本治験中に全レブリキズマブ群の 4 例（1.8%）及びプラセボ群 2 例（3.8%）に重篤な TEAE が発現した。レブリキズマブ投与群で報告された重篤な TEAE は、胸痛（250 mg Q2W 群）、パニック発作（250 mg Q2W 群）、内臓ヘルニア（125 mg Q4W 群）、及び人工関節周囲骨折（125 mg Q4W 群）（各 1 例）であった。プラセボ群で報告された重篤な TEAE は、慢性閉塞性肺疾患、末梢性浮腫、及び肺塞栓症（各 1 例）であった。重篤な TEAE は、すべて治験担当医師により治験薬との因果関係がないと判断された。

本治験で報告された重篤な TEAE の詳細は付録表 2.7.6.11-15 に示す。

また、本治験で報告された重篤な TEAE の叙述は KGAF 試験／DRM06-AD01 試験治験総括報告書「14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events」（第 5.3.5.1.3 項）に示す。

2.7.6.11.2.6.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

本治験では全レブリキズマブ群の 9 例（3.9%）及びプラセボ群の 1 例（1.9%）が TEAE により治験を早期に中止した。レブリキズマブ投与群の TEAE による治験中止例は、125 mg Q4W 群で 2 例（2.7%）、250 mg Q4W 群で 4 例（5.0%）、及び 250 mg Q2W 群で 3 例（4.0%）であった。2 例以上に報告された治験中止に至った TEAE はなかった。全レブリキズマブ群の 5 例（2.2%）及びプラセボ群の 1 例（1.9%）は「皮膚および皮下組織障害」（SOC）の TEAE であり、全レブリキズマブ群の 2 例（0.9%）は注射部位反応を含む「一般・全身障害および投与部位の状態」（SOC）の TEAE であった。

本治験では合計 10 例（125 mg Q4W 群 2 例［2.7%］、250 mg Q4W 群 3 例［3.8%］、250 mg Q2W 群 4 例［5.3%］、及びプラセボ群 1 例［1.9%］）が TEAE により治験薬投与を早期に中止した。治験薬投与中止に至った TEAE の種類は、治験の早期中止に至った TEAE と同様であった。

2.7.6.11.2.6.5 注目すべき有害事象

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

本治験ではアナフィラキシー、アナフィラキシー様反応、及び過敏症反応の報告はなかった。

2.7.6.11.2.6.5.2 悪性腫瘍

「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）」（SOC）内の TEAE が全レブリキズマブ投与群の 5 例（2.2%）に報告された。プラセボ群では本 SOC 内の TEAE の報告はなかった。報告された本 SOC 内の TEAE は、乳房の良性新生物、脂肪腫、及び皮膚乳頭腫（125 mg Q4W 群の各 1 例）、並びに脂漏性角化症及び甲状腺腺腫（250 mg Q2W 群の各 1 例）であった。

2.7.6.11.2.6.5.3 結膜炎関連事象

結膜炎関連の TEAE が全レブリキズマブ投与群の合計 6 例（2.6%）被験者に報告された。プラセボ群では結膜炎関連の TEAE の報告はなかった。報告された TEAE は、結膜炎（4 例［1.8%］：125 mg Q4W 群 1 例［1.4%］、250 mg Q4W 群 1 例［1.3%］、250 mg Q2W 群 2 例［2.7%］）、細菌性結膜炎（250 mg Q4W 群 1 例［1.3%］）、及びアレルギー性結膜炎（250 mg Q4W 群 1 例［1.3%］）であった。これらの事象はすべて非重篤で、重症度は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

2.7.6.11.2.6.5.4 感染症

全レブリキズマブ投与群の 59 例（25.9%）及びプラセボ群の 14 例（26.9%）に「感染症および寄生虫症」（SOC）内の TEAE が報告された。最も多く報告された本 SOC 内の PT（被験者の

5%以上）は、上気道感染（全レブリキズマブ投与群 7.5%、プラセボ群 5.8%）及び上咽頭炎（全レブリキズマブ投与群 6.6%、プラセボ群 3.8%）であった。

2.7.6.11.2.6.5.5 ヘルペスウイルス感染

レブリキズマブ投与群では、ヘルペスウイルス感染として、口腔ヘルペス（4 例［1.8%］：125 mg Q4W 群 1 例［1.4%］、250 mg Q4W 群 2 例［2.5%］、250 mg Q2W 群 1 例［1.3%］）、帯状疱疹（3 例［1.3%］：250 mg Q4W 群 2 例［2.5%］、250 mg Q2W 群 1 例［1.3%］）、及び陰部ヘルペス（125 mg Q4W 群 1 例［1.4%］）が報告された。また、単純ヘルペスがプラセボ群の 1 例（1.9%）に報告されたが、全レブリキズマブ投与群では認められなかった。

これらの事象は、すべて非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

2.7.6.11.2.6.5.6 好酸球関連事象

本治験では好酸球関連の TEAE の報告はなかった。

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

全体として、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図パラメータの平均値に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.11.2.7 免疫原性

ADA 及び中和抗体の結果の要約を表 2.7.6.11-12 に示す。

ベースライン後のいずれかの評価時点で ADA が検出された被験者は、プラセボ群では認められず、125 mg Q4W 群、250 mg Q4W 群、及び 250 mg Q2W 群では、それぞれ 26.0%、24.1%、及び 12.3%であった。ベースライン後に ADA 陽性であった被験者の抗体価は低かった（2.5 未満）。ベースライン時に ADA 陰性で、ADA 陽性が持続した被験者（ベースライン後に 3 回以上陽性又は最終評価時点で陽性の被験者）は、プラセボ群では認められず、125 mg Q4W 群、250 mg Q4W 群、及び 250 mg Q2W 群では、それぞれ 8.2%、5.1%、及び 4.1%であった。

ベースライン後のいずれかの評価時点で中和抗体が検出された被験者は、プラセボ群では認められず、125 mg Q4W 群、250 mg Q4W 群、及び 250 mg Q2W 群では、それぞれ 4.1%、2.5%、及び 4.1%であった。中和抗体の発現が持続した被験者は 3 例（125 mg Q4W 群 1 例［1.4%］、250 mg Q2W 群 2 例［2.7%］）であった。これら 3 例の薬物動態及び有効性の結果は、該当する投与群の全体的な結果とおおむね同様であった。

表 2.7.6.11-12.　抗薬物抗体及び中和抗体の要約（安全性解析対象集団：KGAF 試験／DRM06-AD01 試験）

	Lebrikizumab				
	125 mg Q4W (N=73)	250 mg Q4W (N=80)	250 mg Q2W (N=75)	All Lebrikizumab (N=228)	Placebo Q2W (N=52)
At least 1 postbaseline ADA result	73	79	73	225	50
Negative ADA at baseline	69	78	68	215	46
Any positive ADA postbaseline	19 (26.0%)	19 (24.1%)	9 (12.3%)	47 (20.9%)	0 (0.0%)
Persistent positive ADA[a]	6 (8.2%)	4 (5.1%)	3 (4.1%)	13 (5.8%)	0 (0.0%)
Positive ADA at last time point	5 (6.8%)	4 (5.1%)	2 (2.7%)	11 (4.9%)	0 (0.0%)
At least 1 postbaseline NAb result	73	79	73	225	50
Negative NAb at baseline	71	79	69	219	49
Any positive NAb postbaseline	3 (4.1%)	2 (2.5%)	3 (4.1%)	8 (3.6%)	0 (0.0%)
Persistent positive NAb[a]	1 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)
Positive NAb at last time point	1 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)

[a] Positive for more than 2 time points postbaseline or positive at the patient's last time point.
Note: No imputation of missing values. Percentages are based on the number of patients in the safety population with a non-missing result.
Source: KGAF/DRM06-AD01 CSR, Table 21.

2.7.6.11.3　結論

- 3 つのレブリキズマブ投与群は、いずれもプラセボ群と比較して 16 週時の EASI スコアがベースライン時より統計学的に有意に改善し、有効性の主要評価項目を達成した。AD の面積及び重症度の治験担当医師による評価を含む他の有効性評価項目でも、レブリキズマブ投与群ではプラセボ群と比較して有益かつ統計学的に有意な反応を示し、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与では最も良好な反応が認められた。痒みは 3 つのレブリキズマブ投与群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善し、痒みによる不眠は 250 mg Q4W 及び 250 mg Q2W 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善し、いずれも良好な変化が認められた。
- レブリキズマブの忍容性は良好であった。発現割合が高かった TEAE は上気道感染、上咽頭炎、頭痛、及び注射部位疼痛であった。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。TEAE による治験中止例は比較的少なかった（全レブリキズマブ群 3.9%、プラセボ群 1.9%）。16 週の投与期間を完了した被験者の割合は、プラセボ群（44.2%）よりレブリキズマブ投与群（77.3%～79.5%）の方が高かった。

2.7.6.12 KGAL 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.4 項）

2.7.6.12.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

37 施設（日本）

試験実施期間

2021 年 3 月 10 日（最初の被験者の初回来院日）～実施中
（中間報告のデータベース固定日：2022 年 [redacted] 月 [redacted] 日［16 週及び 52 週の結果］）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
中等症から重症の日本人 AD 患者を対象に、TCS と併用したときの 16 週時における AD の徴候及び症状の軽減に関して、レブリキズマブ 250 mg 2 週に 1 回（Q2W）投与又はレブリキズマブ 250 mg 4 週に 1 回（Q4W）投与がプラセボよりも優れているという仮説を検証すること。	• 16 週時に Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアのベースラインからの 75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合 • 16 週時に治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment：IGA）スコアが 0 又は 1（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
重要な副次目的	
中等症から重症の日本人 AD 患者を対象に、TCS と併用したときの 16 週間の導入期の有効性及びヘルスアウトカムの指標に関して、レブリキズマブ 250 mg Q2W 又はレブリキズマブ 250 mg Q4W をプラセボと比較すること。	• 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率 • 16 週時に EASI スコアのベースラインからの 90%以上の改善（EASI-90）を達成した被験者の割合 • ベースラインの痒み numeric rating scale（NRS）スコアが 4 以上の被験者で、1 週時、2 週時、4 週時、及び 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

他の副次目的	
中等症から重症の日本人 AD 患者を対象に、レブリキズマブの曝露量を測定し、曝露量と免疫原性の関係を評価すること。	• 定常状態における平均血清中レブリキズマブ濃度 • 抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）の抗体価に関連する血清中レブリキズマブのトラフ濃度
中等症から重症の日本人 AD 患者を対象に、TCS と併用したときの 16 週間の導入期及び 52 週間の維持期の有効性及びヘルスアウトカムの指標に関して、レブリキズマブ 250 mg Q2W 及びレブリキズマブ 250 mg Q4W を比較評価すること。	• 来院ごとの EASI スコアのベースラインからの変化率 • 来院ごとの EASI スコアのベースラインからの 50%以上の改善（EASI-50）、EASI-75、及び EASI-90 を達成した被験者の割合 • ベースライン時に Q2W 群及び Q4W 群に無作為割付され、16 週時に EASI-75 を達成した被験者における 52 週間の維持期での来院ごとの EASI-75 を維持した被験者の割合 • ベースライン時に Q2W 群及び Q4W 群に無作為割付され、16 週時に EASI-75、又は 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における 52 週間の維持期での EASI-50 反応消失までの期間 • ベースライン時に Q2W 群及び Q4W 群に無作為割付され、16 週時に EASI-75 を達成した被験者における 52 週間の維持期での EASI-75 反応消失までの期間 • 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 • ベースライン時に Q2W 群及び Q4W 群に無作為割付され、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における 52 週間の維持期での来院ごとの IGA 0,1 かつベースラインから 2 ポイント以上の改善を維持した被験者の割合 • ベースライン時に Q2W 群及び Q4W 群に無作為割付され、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における 52 週間の維持期での IGA 反応消失までの期間（16 週時の IGA スコアから 2 ポイント以上悪化し、IGA スコアが 2 以上になるまでの期間） • 来院ごとの痒み NRS スコアのベースラインからの変化量 • 来院ごとのベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で痒み 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 • 来院ごとのベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で EASI-75 の達成、及び痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善の両方を達成した被験者の割合

	• 来院ごとのベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で IGA 0,1 かつベースラインから 2 ポイント以上の改善、及び痒み NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上の改善の両方を達成した被験者の割合 • 来院ごとの Skin Pain NRS スコアのベースラインからの変化量 • 来院ごとのベースラインの Skin Pain NRS スコアが 4 以上の被験者で 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 • 来院ごとの体表面積（body surface area：BSA）に占める AD 病変の割合の変化量 • 来院ごとの Sleep-loss スコアの変化量 • 来院ごとの皮膚の状態に関するアンケート（Dermatology Life Quality Index：DLQI）スコア／小児用皮膚の状態に関するアンケート（Children's Dermatology Life Quality Index：CDLQI）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 • 来院ごとの DLQI/CDLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合 • 来院ごとの DLQI/CDLQI スコアの変化量 • 来院ごとの Patient Oriented Eczema Measure（POEM）スコアのベースラインからの変化量 • 来院ごとの Work Productivity and Activity Impairment-Atopic Dermatitis（WPAI-AD）スコアの変化量 • 来院ごとの Hospital Anxiety Depression Scale（HADS）スコアのベースラインからの変化量 • 喘息の併存を自己報告した被験者で、16 週時の喘息コントロール質問票-5（Asthma Control Questionnaire-5：ACQ-5）スコアのベースラインからの変化量 • 来院ごとの SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）スコアの変化率 • 16 週時まで及び 68 週時までの TCS／外用カルシニューリン阻害薬（topical calcineurin inhibitor：TCI）休薬日の割合 • 16 週時まで及び 68 週時までの TCS の総使用量 • 16 週時まで及び 68 週時までの TCS/TCI 休薬までの期間（日数）
レブリキズマブ投与を受けた青少年被験者の成長を評価すること。	• 治験期間中の成長パラメータ（身長、体重、body mass index［BMI］）の平均変化量

試験デザイン

本治験は、投与期間 68 週間の第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験で、中等症から重症の日本人 AD 患者を対象に、16 週間の導入期及び 52 週間の長期維持期での TCS 併用下でのレブリキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価するために計画された試験であった。

本治験のデザインを図 2.7.6.12.1-1 に示す。本治験は以下の 4 つの期で構成された。

- スクリーニング期（最長 30 日）
- 導入期（16 週間）
- 維持期（52 週間）
- 安全性追跡調査（10 週間）

本治験の被験者の参加期間は最長 78 週間であった。

導入期（16 週間）

約 15 例の青少年被験者（年齢 12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）を含む約 280 例の被験者を以下の投与群に 3：2：2 の比で無作為割付した。

- レブリキズマブ 250 mg Q2W+TCS 群（Q2W 群）：ベースライン及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与し、以降はレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与した。
- レブリキズマブ 250 mg Q4W+TCS 群（Q4W 群）：ベースライン時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与し、以降はレブリキズマブ 250 mg を Q4W 投与した。
- プラセボ+TCS 群（プラセボ群）：ベースライン及び 2 週時にプラセボ 4 mL を投与し、以降はプラセボ 2 mL を Q2W 投与した。

導入期の治験薬投与は、実施医療機関で治験担当医師又は指名されたものが実施した。

維持期（52 週間）

＜二重盲検維持期＞

導入期中にレスキュー治療を受けず、16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者をレスポンダーと定義した。導入期の 16 週時の来院完了後、導入期の投与群に基づき、以下の投与群に再無作為化した。

- 導入期で Q2W 群の被験者
  導入期の 16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者を Q2W 群又は Q4W 群に 1：1 の比で再無作為化した。
  （以下、それぞれ Q2W Res/Q2W 群及び Q2W Res/Q4W 群と示す）
- 導入期で Q4W 群の被験者
  導入期の 16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者は Q4W 投与を継続した。
  （以下、Q4W Res/Q4W 群と示す）
- 導入期でプラセボ群の被験者
  導入期の 16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者はプラセボ投与を継続した。

＜エスケープ維持期＞

- 導入期で Q2W 群の被験者
  導入期の 16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 のいずれも達成しなかった被験者は、エスケープ群に移行し、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。
- 導入期で Q4W 群の被験者
  導入期の 16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 のいずれも達成しなかった被験者は、エスケープ群に移行し、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。
- 導入期でプラセボ群の被験者
  導入期の 16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 のいずれも達成しなかった被験者は、エスケープ群に移行し、16 週時及び 18 週時にレブリキズマブ 500 mg の負荷投与を受け、以降はレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。

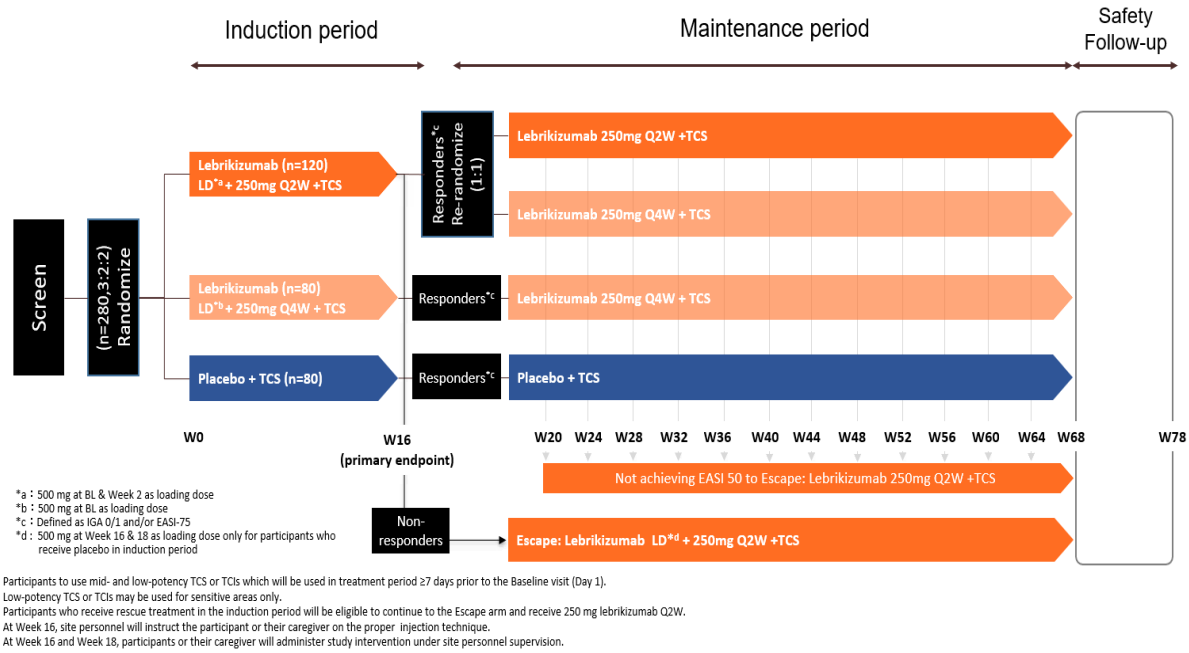
16 週時にエスケープ群に移行した被験者で、32 週時以降の連続する 2 回の来院で EASI-50 を達成しなかった被験者は治験を中止した。

また、16 週時のレスポンダーで 16 週時の再無作為化後、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60 又は 64 週時に EASI-50 を維持できなかった被験者は、エスケープ群に移行し、68 週時まで非盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。

エスケープ群での投与 8 週後に連続する 2 回の来院で EASI-50 を達成しなかった被験者は治験を中止した。

安全性追跡調査来院

治験を早期中止した被験者、又は 68 週間の投与期間を完了した被験者は、バイタルサインの測定、コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）、self-harm supplement 及び self-harm follow-up form の収集、薬物動態評価用及び免疫原性評価用の血液検体の採取を含む安全性追跡調査のために来院した。



Source: KGAL CSR, Figure KGAL. 3.1.

図 2.7.6.12.1-1.　試験デザイン（KGAL 試験）

被験者数

計画例数：約 280 例（青少年被験者約 15 例を含む）

割付例数：286 例

投与例数：286 例

被験者数設定根拠

約 280 例の被験者を Q2W 群、Q4W 群、又はプラセボ群に 3：2：2 の比で無作為割付することとした（Q2W 群 120 例、Q4W 群 80 例、プラセボ群 80 例）。また、日本での組入れの実施可能性を考慮し、約 15 例の青少年被験者を組み入れることとした。

16 週時の IGA 0,1 の反応率を Q2W 群 38%、Q4W 群 33%、プラセボ群 13%と仮定した。また、16 週時の EASI-75 の反応率を Q2W 群 58%、Q4W 群 53%、プラセボ群 20%と仮定した。レブリキズマブ群の反応率の仮定は、KGAF 試験／DRM06-AD01 試験（第 2b 相試験）でレスキュー薬を使用した被験者をノンレスポンダーとした感度分析での 16 週時に IGA 0,1 を達成した被験者の割合、及び 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合を基に、本治験が TCS/TCI 使用可能であることを考慮し調整した。プラセボ群の反応率は AD 患者を対象とした過去の TCS の臨床試験のレビューに基づいて仮定した。

両側有意水準 0.05 とし、Fisher の直接確率計算によりプラセボ群に対する Q2W 群及び Q4W 群の優越性を検討するための本治験の検出力は 95%超及び 80%超であった。

選択基準

以下の基準をすべて満たした患者を本治験への参加の適格例とした。

- 同意文書／アセント文書への署名時の年齢が 12 歳以上の患者。
- 同意文書／アセント文書に署名した患者。
- スクリーニング時の 1 年以上前から持続する慢性 AD 患者（American Academy of Dermatology Consensus Criteria に基づく）。
- ベースライン時の EASI スコアが 16 以上の患者。
- ベースライン時の IGA スコアが 3 以上の患者。
- ベースライン時の BSA に占める AD 病変の割合が 10%以上の患者。
- 過去に外用療法に対する反応が不十分であった患者。
- すべての来院、治験に関連する手順、及び質問票の回答を遵守する意思があり、遵守できる患者。
- 体重が 40 kg 以上の患者。
- 男性、もしくは妊娠又は授乳していない女性。
  妊娠可能性のある女性の場合、投与期間中、及びレブリキズマブ又はプラセボの最終投与後少なくとも 18 週間 の禁欲の持続（異性との性交渉を控える）又は効果が高い避妊方法の使用に合意した患者。
  なお、男性は、避妊法の使用を必要としない。

除外基準

以下の基準に該当する患者は本治験から除外した。

- National Institute of Allergy and Infectious Disease criteria（Sampson et al. 2006）により定義されたアナフィラキシーの既往歴を有する患者。
- 経口ステロイドバーストが必要となる可能性があるコントロール不良な重症の喘息の併存などの慢性疾患（スクリーニング時及びベースライン時で、過去 12 ヵ月以内にコルチコステロイドの全身［経口／非経口］投与が必要な 2 回以上の喘息増悪、又は 24 時間を超える入院と定義）を有する患者。
- ベースライン前 2 週以内に抗菌薬、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬、抗原虫薬、又は抗真菌薬の全身投与が必要な活動性の慢性又は急性感染症を有する患者、あるいはベースライン来院の前 1 週以内に表在性皮膚感染を有する患者（ただし、感染回復後の再スクリーニングは可能とした）。
- 感染の回復に関わらず侵襲性の日和見感染（ヒストプラスマ症、リステリア症、コクシジオイデス症、ニューモシスチス症、アスペルギルス症など）を含む免疫抑制の既往が知られている又は既往の疑いがある患者、あるいは治験担当医師の判断により極めて高頻度、再発、又は長期の感染が認められる患者。
- 既知の B 型肝炎感染を有する患者、又はスクリーニング時の B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）検査が陽性の患者。
- 既知の C 型肝炎感染を有する患者、又はスクリーニング時の C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus：HCV）検査が陽性の患者。

- ニューモシスチス肺炎（Pneumocystis pneumonia：PCP）の既往を有する患者、又はスクリーニング時のβ-D-グルカン検査の結果が陽性で PCP が確定診断された患者。
- 活動性の内部寄生虫感染症と診断された患者、又はこのような感染のリスクが高い患者。
- 活動性結核又は潜在性結核の所見を有する患者。
- ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染の既往歴を有する患者、又はスクリーニング時に HIV 血清学的検査が陽性の患者。
- 治験の評価を妨げる可能性のある皮膚併存疾患（硬化症、乾癬、又はエリテマトーデスなど）を有する患者。
- 重大なコントロール不良の精神神経疾患を有し、治験担当医師が自殺のリスクがあると臨床的に判断した患者、又は C-SSRS の「自殺念慮」及び「自殺行動」の該当する項目に「ある」と回答した患者。
- スクリーニング前 5 年以内に菌状息肉症を含む悪性腫瘍の既往歴を有する患者。完全に治療された子宮頚部上皮内癌、あるいは完全に治療され消失し、過去 12 週間に再発の所見がない皮膚の非転移性扁平上皮癌又は基底細胞癌は除く。
- 治験担当医師の判断により、治験の参加に悪影響を及ぼす可能性のある重症の併存疾患を有する患者。治験担当医師の判断により、新規及び／又は十分に理解されていない疾患と考えられる、本治験への参加により参加した患者に不当なリスクをもたらす、患者の参加を不確実にする、又は治験の評価を妨げる可能性がある他の医学的又は心理学的な状態にある患者。
- 過去にレブリキズマブの臨床試験でレブリキズマブ投与を受けた患者。
- TCS に対する重大な副作用（治療に対する不耐性、過敏症反応、重大な皮膚萎縮、及び全身作用など）を有し、治験担当医師又は治療担当医師が更なる使用を避けるべきと判断した患者。
- ベースライン時の前 1 週以内に効力が強力な TCS、外用ヤヌスキナーゼ阻害薬、又は外用ホスホジエステラーゼ-4 阻害薬の治療を受けた患者。
- ベースライン時の前 4 週以内に以下の薬剤の治療を受けた患者。
  - 免疫抑制薬／免疫調整薬（全身性コルチコステロイド薬、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロンガンマ、ヤヌスキナーゼ阻害薬、アザチオプリン、メトトレキサートなど）
  - AD に対する光線療法及び光化学療法
- ベースライン来院前に以下の治療を受けた患者。
  - ベースライン前 8 週以内、又は半減期の 5 倍以内（既知の場合）のいずれか長い方の期間内の治験薬
  - ベースライン前 6 ヵ月以内にリツキシマブなどの B 細胞枯渇生物学的製剤
  - ベースライン前 16 週以内、又は半減期の 5 倍以内（既知の場合）のいずれか長い方の期間内の他の生物学的製剤
- スクリーニング時の臨床検査で、事前に規定した検査値の異常が認められた患者。
- 妊娠又は授乳中の女性、あるいは治験中に妊娠又は授乳をする予定である患者。
- 治験依頼者の社員、本治験に直接関わる実施医療機関の担当者、又は担当者の近親者。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

治験薬（レブリキズマブ及びプラセボ）は、無菌の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 pre-assembled needle safety devise：PFS-NSD）として提供された。

それぞれのプレフィルドシリンジは、1 回使い切りの 2 mL（レブリキズマブの場合 250 mg）皮下投与用の製剤であった。

導入期

導入期の治験薬の投与スケジュールを表 2.7.6.12.1-1 に示す。

表 2.7.6.12.1-1. 治験薬の投与スケジュール：導入期

Treatment Assignment in Induction Period (Blinded)	Loading Dose (Baseline and Week 2)	Weeks 4, 8, and 12	Weeks 6, 10, and 14
Lebrikizumab 250 mg Q2W	Baseline: 2 active injections Week 2: 2 active injections	1 active injection	1 active injection
Lebrikizumab 250 mg Q4W	Baseline: 2 active injections Week 2: 2 placebo injections	1 active injection	1 placebo injection
Placebo	Baseline: 2 placebo injections Week 2: 2 placebo injections	1 placebo injection	1 placebo injection

Abbreviations: Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous.
Notes: Injections were given SC.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.3.1.

二重盲検維持期

二重盲検維持期の治験薬の投与スケジュールを表 2.7.6.12.1-2 に示す。

表 2.7.6.12.1-2. 治験薬の投与スケジュール：維持期

Treatment Assignment in Induction Period (Blinded)	Treatment Assignment in Maintenance Period	Weeks 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, and 64	Weeks 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, and 66
Lebrikizumab 250 mg Q2W	Lebrikizumab 250 mg Q2W	1 active injection	1 active injection
	Lebrikizumab 250 mg Q4W	1 active injection	1 placebo injection
Lebrikizumab 250 mg Q4W	Lebrikizumab 250 mg Q4W	1 active injection	1 placebo injection
Placebo	Placebo	1 placebo injection	1 placebo injection

Abbreviations: Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous.
Notes: Injections were given SC.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.3.2.

エスケープ維持期

16 週時にエスケープ群に移行した被験者の治験薬の投与スケジュールを表 2.7.6.12.1-3 に示す。

表 2.7.6.12.1-3. 治験薬の投与スケジュール：エスケープ維持期

Treatment Assignment in Induction Period	Treatment Assignment in Maintenance Period	Escape Arm (Blinded: Week 16 and 18)	Escape Arm (Unblinded after Week 20)
Lebrikizumab 250 mg Q2W	Escape Arm (Lebrikizumab 250 mg Q2W)	Week 16: 1 active and 1 placebo injection Week 18: 1 active and 1 placebo injection	One active injection Q2W during Weeks 20 to 66
Lebrikizumab 250 mg Q4W			
Placebo	Escape Arm (Lebrikizumab 250 mg Q2W)	Week 16: 2 active injections Week 18: 2 active injections	

Abbreviations: Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous.
Notes: Injections were given SC.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.3.3.

また、16 週時のレスポンダーで 16 週時の再無作為化後、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60 又は 64 週時に EASI-50 を維持できなかった被験者はエスケープ群に移行し、68 週時まで非盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。

評価項目

＜有効性＞

EASI、IGA、SCORAD

＜被験者報告アウトカム及び quality of life（QOL）＞

痒み NRS、Sleep-loss スコア、Skin Pain NRS、POEM、DLQI、CDLQI、WPAI-AD、HADS、ACQ-5、C-SSRS、Self-Harm Supplement Form 及び Self-Harm Follow-Up Form

＜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、呼吸数、脈拍数、及び血圧）、身体所見

＜免疫原性＞

ADA 及び中和抗体

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度

解析方法

＜解析対象集団＞

集団	定義	例数
組入れ集団	同意文書又はアセント文書に署名したすべての被験者。	320
Intent-to-treat（ITT）集団	無作為割付された全被験者（被験者が割付られた治験薬の投与を行わなかった、割付ら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）。投与群は無作為割付された治験薬に従って分類した。 特に記載がない場合、導入期の有効性及びヘルスアウトカムの解析は本集団を対象とした。	286
安全性解析対象集団	無作為割付され、導入期に 1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者。 導入期の安全性の解析は本集団を対象とした。	286
Per-protocol（PP）集団	ITT 集団で主要な有効性評価項目に影響を及ぼす重大な治験実施計画書の逸脱がないすべての被験者。 PP 集団を対象とした IGA 0,1 及び EASI-75 に関する有効性の主要解析も実施した。	250
維持主要集団	ベースライン時に Q2W 群又は Q4W 群に無作為割付され、レスポンダーの基準を満たした被験者（16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者）で、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。被験者は再無作為化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した。 維持期の有効性、ヘルスアウトカム、及び安全性の解析は、主に本集団を対象とした。	103
維持副次集団	ベースライン時にプラセボ群に無作為割付され、維持期にプラセボを継続した被験者（16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者）で、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。エスケープ群への移行前の情報のみを示した。 維持期の特定の有効性の解析は本集団を対象とした。	11
維持 16 週時エスケープ集団	16 週時にエスケープ群に移行した被験者（レスポンダーの基準を満たさなかった被験者、又は導入期にレスキュー治療を受けた被験者）で、維持期中に 1 回以上の治験薬投与を受けた被験者。 維持期の特定の有効性の解析は本集団を対象とした。	168
維持 20～64 週時エスケープ集団	維持主要集団及び維持副次集団の被験者で、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、又は 64 週時に EASI-50 のノンレスポンダーのため、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与のエスケープ群に移行した被験者。 被験者が再度 EASI-50 のレスポンダー、又は再度 EASE-I-50 より高いレスポンダー（例、EASI-75）となるかを評価する維持期の特定の有効性の解析は本集団を対象とした。	7
全維持集団	維持期に参加し、維持期中に 1 回以上の治験薬投与を受けた被験者。	282

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。ベースライン時にプラセボ群に無作為割付され、16 週時又は 16 週以降の維持期の来院時にエスケープ群に移行した被験者も含めた。 導入期及び維持期全体での安全性の解析は本集団を対象とした。また、導入期及び維持期全体に安全性追跡調査期間を含めた特定の安全性の解析も本集団を対象とした。	276
薬物動態解析対象集団	1 回以上のレブリキズマブ投与を受け、1 時点以上の評価可能な薬物動態評価用検体が得られたすべての被験者。	272

＜Estimand＞

導入期の解析では、様々な関心のある臨床的疑問及び中間事象に応じた 3 種類の estimand を用いた。導入期に用いた primary 及び supportive estimand を表 2.7.6.12.1-4 に示す。

二重盲検維持期の解析では、様々な関心のある臨床的疑問及び中間事象に応じた 4 種類の estimand を用いた。維持期に用いた primary 及び supportive estimand を表 2.7.6.12.1-5 に示す。

表 2.7.6.12.1-4. 導入期の Primary estimand 及び Supportive estimand の記述

Estimand	中間事象解析ストラテジー			欠測値の補完方法
	レスキュー薬	投与中止		
		効果不十分	その他の理由	
Primary Estimand（Hybrid：複合及び仮想)	複合： ベースライン値とした	複合： ベースライン値とした	仮想： 欠測とした	主要解析： MCMC-MI
	複合： ベースライン値とした	複合： ベースライン値とした	仮想： 欠測とした	感度分析： Tipping point analysis
Supportive Estimand カテゴリー変数（複合）	複合： ノンレスポンダーとした	複合： ノンレスポンダーとした	複合： ノンレスポンダーとした	補足的解析： NRI
Supportive Estimand 連続変数（仮想）	仮想： 欠測とした	仮想： 欠測とした	仮想： 欠測とした	補足的解析： MMRM/LOCF

Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; MCMC-MI = Markov chain Monte Carlo multiple imputation; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; NRI = non-responder imputation.

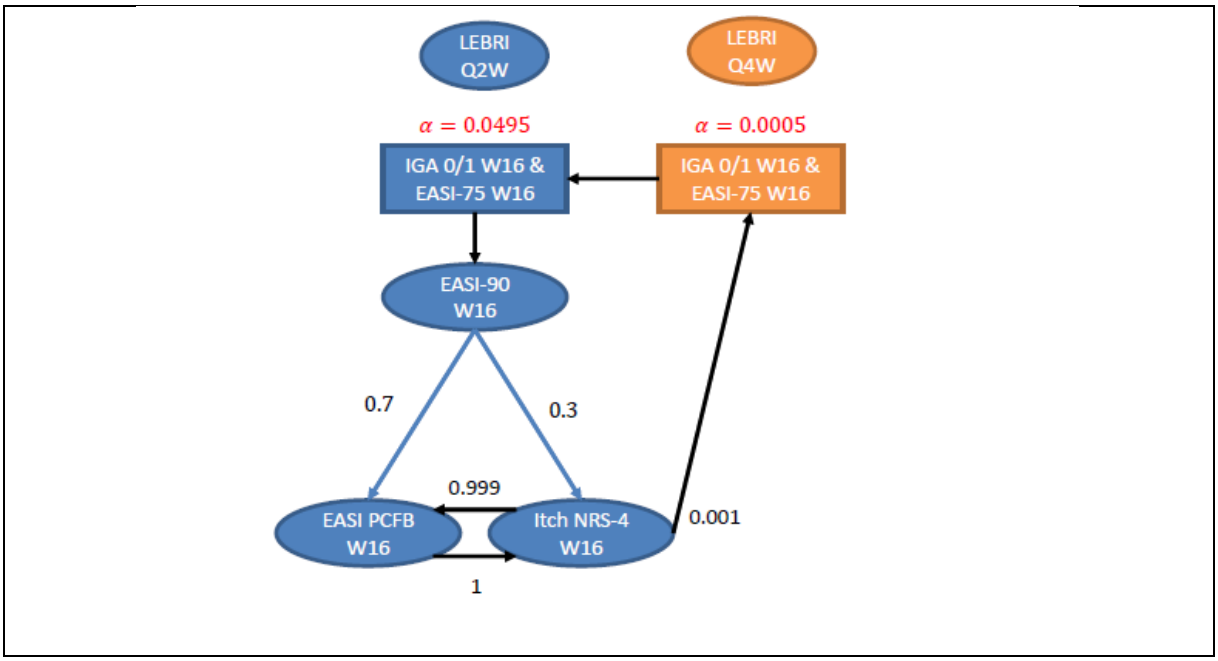
表 2.7.6.12.1-5.　維持期の Primary estimand 及び Supportive estimand の記述

維持期 Estimand	中間事象の解析ストラテジー					欠測値の補完方法
	レスキュー薬		投与中止		エスケープ群へ移行	
	外用レスキュー薬	全身レスキュー薬	効果不十分	その他の理由		
維持期 Primary Estimand（Hybrid：複合及び仮想）	仮想：欠測とした	複合：ベースライン値とした	複合：ベースライン値とした	仮想：欠測とした	複合：ベースライン値とした	主要解析：MCMC-MI
維持期 Supportive Estimand（Hybrid：治療方針、複合、及び仮想）	治療方針：観測値とした	複合：ベースライン値とした	複合：ベースライン値とした	仮想：欠測とした	複合：ベースライン値とした	補足的解析：MCMC-MI
維持期 Supportive Estimand カテゴリー変数（複合）	複合：ノンレスポンダーとした	複合：ノンレスポンダーとした	複合：ノンレスポンダーとした	複合：ノンレスポンダーとした	複合：ノンレスポンダーとした	補足的解析：NRI
維持期 Supportive Estimand 連続変数（仮想）	仮想：欠測とした	仮想：欠測とした	仮想：欠測とした	仮想：欠測とした	仮想：欠測とした	補足的解析：LOCF

Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; MCMC-MI = Markov chain Monte Carlo multiple imputation; NRI = non-responder imputation.

＜多重性の制御＞

主要及び重要な副次的評価項目に関して、全体の第一種の過誤確率を有意水準両側 0.05 に制御するため、事前に定めた Graphical multiple testing procedure を実施した。本グラフィカル・アプローチを用いた方法は閉検定手順であるため、family-wise の過誤確率を厳密に制御した。グラフィカル・アプローチのスキームを図 2.7.6.12.1-2 に示す。



Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator Global Assessment; LEBRI = lebrikizumab; NRS = Numeric Rating Scale; PCFB = Percent change from baseline; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W = week.

図 2.7.6.12.1-2.　グラフィカル・アプローチによる多重性の制御（KGAL 試験）

＜有効性＞主要評価項目、並びに二値変数の有効性及びヘルスアウトカム評価項目の投与群間の比較には、層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。CMH 検定による p 値、調整済みオッズ比、及び両側 95%信頼区間を示した。

ベースライン後の各評価時点における重要な連続変数の有効性及びヘルスアウトカム評価項目の投与群間の比較には、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いた。モデルには投与群、ベースライン値、及び層別因子を含めた。投与群間の統計学的な比較には最小二乗平均値の Type III 検定を用いた。最小二乗平均値の差、標準誤差、p 値、及び 95%信頼区間を示した。

複数のベースライン後の測定値を有する他の重要な連続変数の有効性及びヘルスアウトカム評価項目の投与群間の比較には、mixed-model for repeated measures（MMRM）を用いた。モデルには投与群、ベースライン値、来院、ベースライン値と来院の交互作用、投与群と来院の交互作用、層別因子を固定効果として含めた。被験者内誤差をモデル化するための共分散構造には無構造の共分散行列を用いた。無構造の共分散行列が収束しない場合、heterogeneous autoregressive 共分散構造、heterogeneous compound symmetry 共分散構造、heterogeneous Toeplitz 共分散構造、autoregressive 共分散構造、compound symmetry 共分散構造を順に用いた。制限付き最尤法を用いて、自由度は Kenward-Roger 法の近似により推定した。投与群間の統計学的な比較には最小二乗平均値の Type III 検定を用い、95%信頼区間を示した。

＜安全性＞

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 25.0 版を用いて集計した。

Treatment-emergent adverse event（TEAE）は、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、及び重篤性ごとに要約した。投与群間の統計学的な比較には Fisher の直接確率計算を用いた。

臨床検査値は評価時点ごとの観測値及びベースラインからの変化量の箱ひげ図を作成した。最終観測時のベースラインからの変化量は、投与群及びベースライン値を含めた ANCOVA モデルを用いて解析した。投与後の異常値（高値又は低値）を要約した。また、ベースライン値と最高値及びベースライン値と最低値の散布図、ベースライン値とベースライン後のカテゴリーのシフトテーブルを作成した。

バイタルサインは評価時点ごとの観測値及びベースラインからの変化量の箱ひげ図を作成した。

また、ベースライン値と最高値及びベースライン値と最低値の散布図、基準値又は高値から低値への変動、基準値又は低値から高値への変動を示した被験者数及び割合の一覧表を作成した。

＜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、ベースライン、4、12、16、24、32、及び 52 週時（投与日の場合は投与前）、並びに早期中止の来院時に採取した。

各評価時点の血清中レブリキズマブ濃度の散布図を作成した。また、トラフ濃度について、検体数、中央値、5 及び 95 パーセンタイル、最小値、最大値、平均値、標準偏差を要約した。

2.7.6.12.2 試験成績（申請時：2022 年 ■ 月 ■ 日データベース固定）

本項では、52 週時でデータカットオフし、データベース固定した時点（2022 年 ■ 月 ■ 日）の中間報告書に基づく、52 週時（16 週間の導入期及び 36 週間の維持期）までの有効性の結果、及び安全性の結果を示す。

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.12.2.1.1 被験者の内訳

本治験の導入期、二重盲検維持期、及びエスケープ維持期の被験者の内訳をそれぞれ図 2.7.6.12.2-1、図 2.7.6.12.2-2、及び図 2.7.6.12.2-3 に示す。

＜導入期＞

合計 320 例の被験者が本治験に組み入れられ、286 例が各投与群に無作為割付された。全体で 282 例が 16 週の導入期を完了した。完了例はプラセボ群で 100%、Q4W 群で 98.8%、Q2W 群で 97.6%であった。

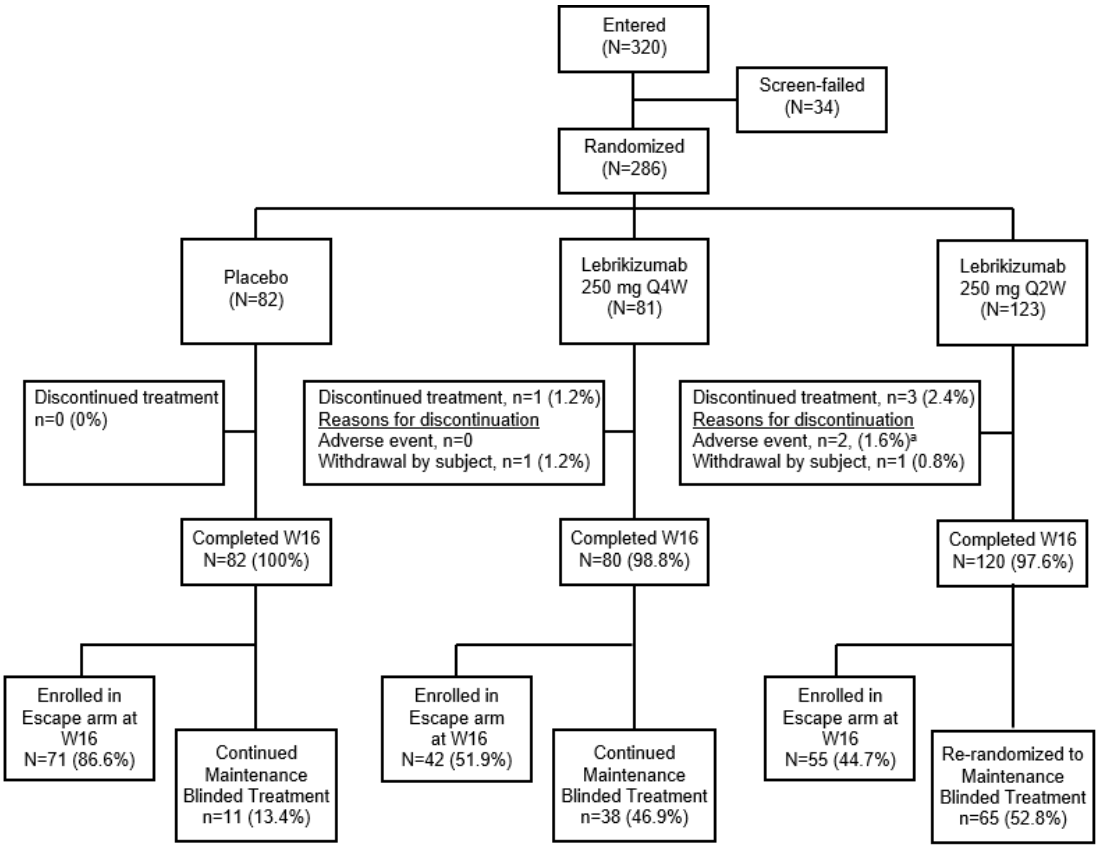
＜維持期＞

二重盲検維持期

導入期のレブリキズマブ群及びプラセボ群の完了例のうち 114 例（40.4%）を導入期のレスポンダーとして二重盲検維持期に組み入れた。

エスケープ維持期

合計 168 例（59.6%）の被験者が 16 週時にエスケープ群に移行し、レブリキズマブ Q2W 投与を受けた。

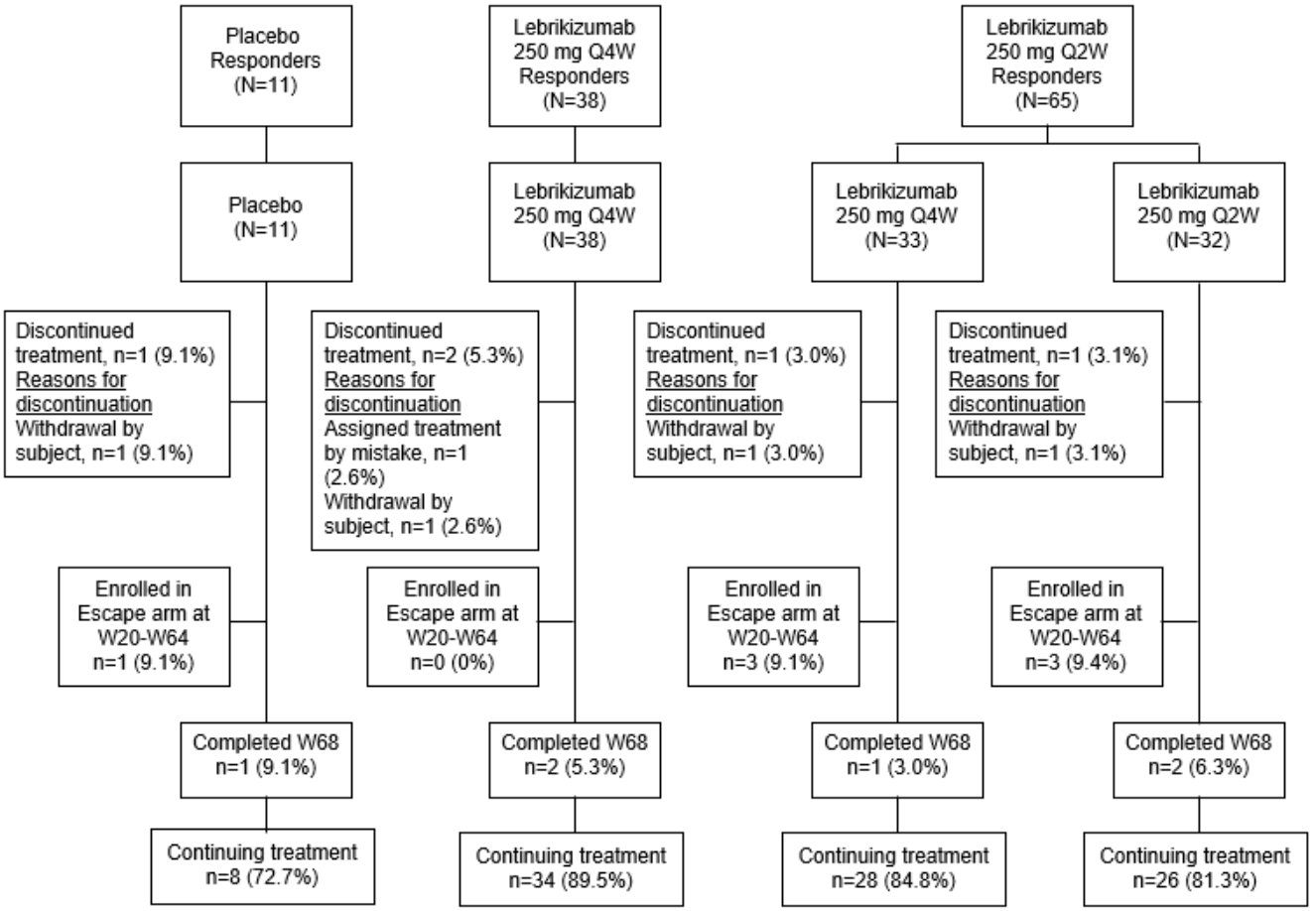


Abbreviations: AE = adverse event; N = number of participants in the group; n = number of participants in the subgroup; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W = week.

[a] One participant had an AE that started in the Induction Period which led to discontinuation at Visit 11 (Week 18), but this participant is counted in the disposition table for the Induction Period.

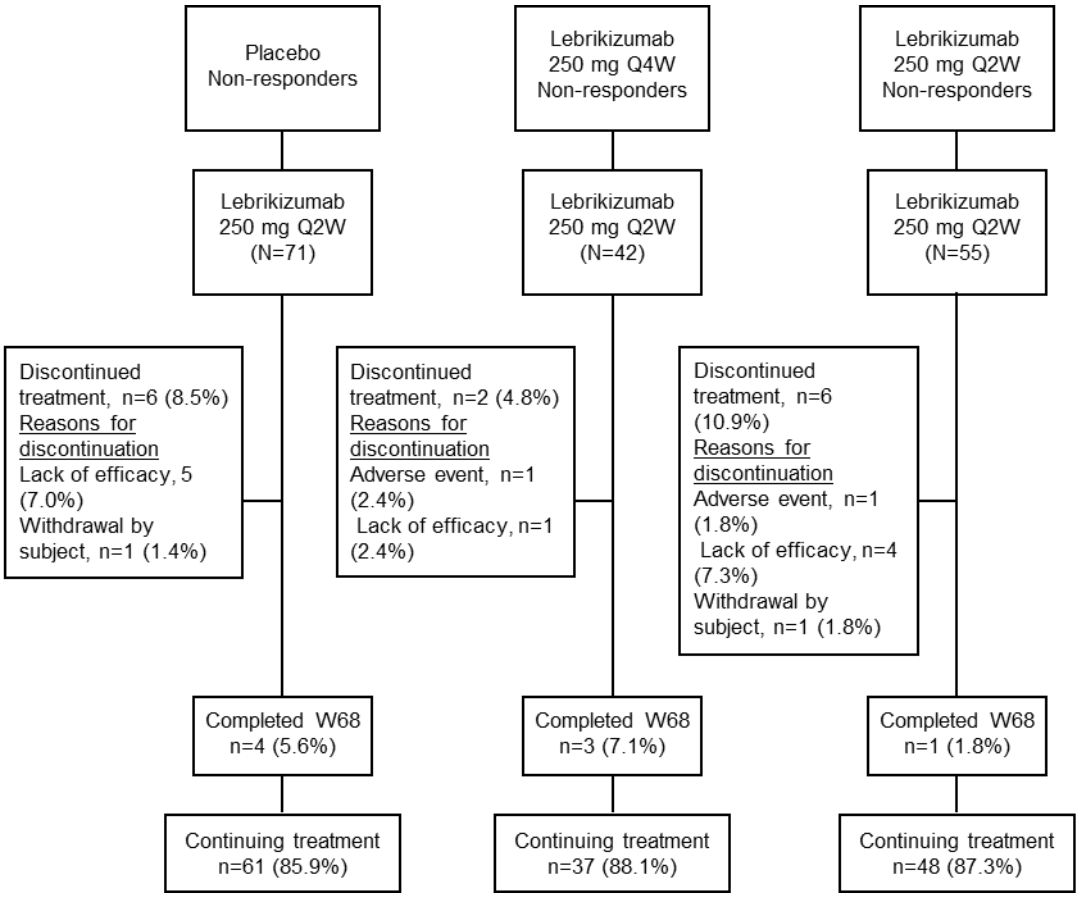
Source: KGAL CSR, Figure KGAL.4.1.

図 2.7.6.12.2-1. 被験者の内訳：導入期（KGAL 試験）



Abbreviations: N = number of participants in the group; n = number of participants in the subgroup; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W = week.
Source: KGAL CSR, Figure KGAL.4.2.

図 2.7.6.12.2-2.　被験者の内訳：二重盲検維持期（KGAL 試験）



Abbreviations: N = number of participants in the group; n = number of participants in the subgroup; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W = week.
Source: KGAL CSR, Figure KGAL.4.3.

図 2.7.6.12.2-3. 被験者の内訳：エスケープ維持期（KGAL 試験）

2.7.6.12.2.1.2 解析対象集団

本治験で定めた解析対象集団及び被験者数は、「試験概要」の解析方法（第 2.7.6.12.1 項）に示す。

2.7.6.12.2.2 被験者背景

2.7.6.12.2.2.1 人口統計学的特性

導入期及び二重盲検維持期の被験者の人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.6.12.2-1 及び表 2.7.6.12.2-2 に示す。

＜導入期＞

導入期の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。導入期の 286 例のうち、18 例は青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）であった。被験者はすべてアジア人（日本人）であった。被験者の平均年齢は 36.0 歳、AD 診断からの期間の平均値は 28.6 年、BMI の平均値は 23.6 kg/m^2 であった。

＜二重盲検維持期＞

二重盲検維持期の被験者の人口統計学的特性は、導入期と同様で、投与群間でほぼ均衡していた。維持主要集団の 103 例のうち、7 例は青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）であった。

表 2.7.6.12.2-1. 人口統計学的特性：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

Attribute	**PBO + TCS (N = 82)**	**LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 81)**	**LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 123)**	**Total (N = 286)**
Age (years), mean (SD)[a]	34.8 (13.6)	37.8 (12.0)	35.5 (12.2)	36.0 (12.6)
Adolescents (12 to <18 years; ≥40 kg), n (%)	6 (7.3)	4 (4.9)	8 (6.5)	18 (6.3)
Adults (≥18 years), n (%)	76 (92.7)	77 (95.1)	115 (93.5)	268 (93.7)
Female, n (%)	24 (29.3)	25 (30.9)	41 (33.3)	90 (31.5)
Male, n (%)	58 (70.7)	56 (69.1)	82 (66.7)	196 (68.5)
Race, n (%)				
Asian	82 (100)	81 (100)	123 (100)	286 (100)
Duration since AD onset (years), mean (SD)	29.0 (14.1)	28.7 (13.7)	28.2 (13.1)	28.6 (13.5)
Weight (kg), mean (SD)	65.6 (12.5)	66.5 (13.8)	64.9 (11.4)	65.5 (12.4)
<60 kg, n (%)	29 (35.4)	29 (35.8)	47 (38.2)	105 (36.7)
≥60 to <100 kg, n (%)	53 (64.6)	51 (63.0)	76 (61.8)	180 (62.9)
≥100 kg, n (%)	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
Body mass index (kg/m^2), mean (SD)	23.6 (3.8)	23.7 (3. 9)	23.6 (3.8)	23.6 (3.8)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; ITT = intent to treat; 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; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroid.

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

Source: KGAL CSR, Table KGAL.4.4.

表 2.7.6.12.2-2. 人口統計学的特性：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

Attribute	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W (N = 38)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W (N = 33)	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W (N = 32)	Total (N = 103)
Age (years), mean (SD) [a]	38.6 (11.7)	33.1 (10.3)	34.0 (12.9)	35.4 (11.8)
Adolescents (12 to <18 years; ≥40 kg), n (%)	1 (2.6)	2 (6.1)	4 (12.5)	7 (6.8)
Adults (≥18 years), n (%)	37 (97.4)	31 (93.9)	28 (87.5)	96 (93.2)
Female, n (%)	15 (39.5)	12 (36.4)	12 (37.5)	39 (37.9)
Male, n (%)	23 (60.5)	21 (63.6)	20 (62.5)	64 (62.1)
Race, n (%)				
Asian	38 (100)	33 (100)	32 (100)	103 (100)
Duration since AD onset (years), mean (SD)	29.0 (14.1)	28.8 (11.8)	25.1 (12.4)	27.7 (12.9)
Weight (kg), mean (SD)	62.4 (12.3)	62.6 (8.0)	62.8 (10.8)	62.6 (10.5)
<60 kg, n (%)	19 (50.0)	12 (36.4)	13 (40.6)	44 (42.7)
≥60 to <100 kg, n (%)	19 (50.0)	21 (63.6)	19 (59.4)	59 (57.3)
≥100 kg, n (%)	0	0	0	0
Body mass index (kg/m^2), mean (SD)	22.5 (3.9)	23.0 (3.1)	22.9 (3.3)	22.8 (3.5)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; ITT = intent to treat; 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; SD = standard deviation.

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

Source: KGAL CSR, Table KGAL.4.5.

2.7.6.12.2.2.2 ベースラインの疾患特性

導入期、二重盲検維持期、及びエスケープ維持期の被験者のベースラインの疾患特性をそれぞれ表 2.7.6.12.2-3、表 2.7.6.12.2-4、及び表 2.7.6.12.2-5 に示す。

導入期、二重盲検維持期、及びエスケープ維持期の被験者の疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。

＜導入期＞

ITT 集団でのベースライン時の IGA スコアによる重症の AD は 32.2%で、他は中等症の AD であった。EASI スコアの平均値は 33.1 で、重症の範囲（Leshem et al. 2015）であった。痒み NRS スコア（範囲 0～10）の平均値は 5.2 であった。

＜二重盲検維持期＞

維持主要集団でのベースライン時の IGA スコアによる重症の AD は 21.4%で、他は中等症の AD であった。EASI スコアの平均値は 29.4 で、重症の範囲であった。痒み NRS スコア（範囲 0～10）の平均値は 5.1 であった。

表 2.7.6.12.2-3. ベースラインの疾患特性：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

Attribute	**PBO + TCS (N = 82)**	**LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 81)**	**LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 123)**	**Total (N = 286)**
IGA score, n (%)				
3, moderate	55 (67.1)	55 (67.9)	84 (68.3)	194 (67.8)
4, severe	27 (32.9)	26 (32.1)	39 (31.7)	92 (32.2)
EASI, mean (SD)	33.7 (11.8)	34.2 (13.0)	32.0 (11.5)	33.1 (12.0)
EASI subscore (head and neck), mean (SD)	3.1 (1.5)	3.4 (1.4)	2.9 (1.5)	3.1 (1.5)
EASI subscore (trunk), mean (SD)	11.4 (3.9)	10.9 (4.7)	10.6 (3.8)	10.9 (4.1)
EASI subscore (upper extremities), mean (SD)	6.1 (3.2)	6.5 (3.1)	5.9 (2.8)	6.2 (3.0)
EASI subscore (lower extremities), mean (SD)	13.1 (6.1)	13.3 (6.0)	12.5 (5.8)	12.9 (5.9)
Itch NRS, mean (SD)	5.2 (1.9)	5.4 (2.1)	5.1 (2.2)	5.2 (2.1)
≥4, n/Nx (%)	60 (74.1)	59 (72.8)	80 (65.0)	199 (69.8)
SCORING AD (SCORAD), mean (SD)	63.2 (12.1)	65.8 (13.4)	61.8 (13.6)	63.3 (13.2)
Sleep-Loss due to itch, mean (SD)	1.5 (0.9)	1.5 (0.9)	1.4 (0.8)	1.5 (0.9)
≥2, n/Nx (%)	26 (32.1)	26 (32.1)	36 (29.3)	88 (30.9)
POEM, mean (SD)	17.0 (7.4)	16.7 (7.1)	15.9 (6.8)	16.4 (7.1)
Skin Pain NRS, mean (SD)	4.1 (2.3)	4.2 (2.7)	4.0 (2.5)	4.1 (2.5)
DLQI, mean (SD)[a]	8.1 (5.3)	8.4 (5.6)	8.3 (4.9)	8.3 (5.2)
CDLQI, mean (SD)[b]	5.4 (1.8)	9.0 (2.9)	7.4 (5.2)	7.2 (3.9)
HADS, total score, mean (SD)[c]	7.9 (5.9)	9.2 (6.9)	7.5 (5.7)	8.1 (6.2)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; HADS = hospital anxiety depression scale; IGA = Investigator's global assessment; ITT = intent to treat; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NRS = numeric rating scale; Nx = number of participants with nonmissing values; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis;
SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroid.

a DLQI scores for participants were calculated as follows: PBO, N = 77, LEB 250 mg Q4W, N = 77 LEB 250 mg Q2W, N = 116

b CDLQI scores for participants younger than 16 years of age were calculated as follows: PBO, N = 5, LEB 250 mg Q4W, N = 4, LEB 250 mg Q2W, N = 7

c HADS scores for adolescents were calculated as follows: PBO, N = 82, LEB 250 mg Q4W, N = 81, LEB 250 mg Q2W, N = 123

Source: KGAL CSR, Table KGAL.4.6.

表 2.7.6.12.2-4.　ベースラインの疾患特性：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

	Week 0				Week 16			
Baseline Attribute	**LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W (N = 38)**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W (N = 33)**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W (N = 32)**	**Total (N = 103)**	**LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W (N = 38)**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W (N = 33)**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W (N = 32)**	**Total (N = 103)**
IGA score, n (%)[a]								
0, clear	NA	NA	NA	NA	2 (5.3)	4 (12.1)	2 (6.5)	8 (7.8)
1, almost clear	NA	NA	NA	NA	21 (55.3)	12 (36.4)	22 (71.0)	55 (53.9)
>1, mild to severe	NA	NA	NA	NA	15 (39.5)	17 (51.5)	7 (22.6)	39 (38.2)
3, moderate	32 (84.2)	25 (75.8)	24 (75.0)	81 (78.6)	NA	NA	NA	NA
4, severe	6 (15.8)	8 (24.2)	8 (25.0)	22 (21.4)	NA	NA	NA	NA
EASI, mean (SD)	29.4 (9.7)	29.1 (9.2)	29.6 (10.4)	29.4 (9.7)	3.1 (2.7)	3.0 (2.6)	2.6 (2.9)	2.9 (2.7)
Itch NRS, mean (SD)	5.3 (1.9)	5.0 (2.0)	5.1 (2.2)	5.1 (2.0)	3.1 (1.9)	2.4 (1.9)	2.5 (1.9)	2.7 (1.9)
≥4, n/Nx (%)	27 (71.1)	21 (63.6)	20 (62.5)	68 (66.0)	12 (31.6)	5 (15.2)	7 (21.9)	24 (23.3)
Scoring AD (SCORAD), mean (SD)	60.9 (11.4)	58.7 (11.8)	59.8 (13.1)	59.8 (12.0)	19.8 (9.6)	17.6 (8.3)	15.7 (8.6)	17.8 (9.0)
Sleep-Loss due to itch, mean (SD)	1.4 (0.7)	1.4 (0.7)	1.3 (0.9)	1.4 (0.8)	0.8 (0.8)	0.6 (0.7)	0.6 (0.6)	0.7 (0.7)
≥2, n/Nx (%)	12 (31.6)	7 (21.2)	11 (34.4)	30 (29.1)	6 (15.8)	2 (6.1)	1 (3.1)	9 (8.7)
POEM, mean (SD)	**15.2 (7.4)**	**14.5 (7.3)**	**16.7 (6.1)**	**15.4 (7.0)**	**8.7 (6.6)**	**7.1 (5.8)**	**7.5 (5.4)**	**7.8 (6.0)**
Skin Pain NRS, mean (SD)	3.9 (2.2)	3.5 (2.5)	4.4 (2.3)	3.9 (2.3)	2.0 (1.8)	1.3 (1.6)	1.5 (1.8)	1. 6 (1.7)
DLQI, mean (SD) [b]	8.1 (4.7)	7.6 (4.6)	7.7 (4.5)	7.8 (4.6)	3.5 (3.3)	2.6 (2.9)	2.3 (2.1)	2.9 (2.9)
CDLQI, mean (SD)[c]	6.0 (NA)	5.0 (5.7)	8.3 (7.5)	6.8 (5.6)	2 (NA)	1 (1.4)	3.7 (1.2)	2.5 (1.6)
HADS Anxiety score, mean (SD)	5.1 (3.7)	3.6 (2.8)	4.1 (3.2)	4.3 (3.3)	4.3 (4.6)	2.1 (2.7)	1.8 (2.7)	2.8 (3.7)
Adolescents[d, e]	2.0 (NA)	2.5 (3.5)	2.8 (3.1)	2.6 (2.6)	2 (NA)	0 (0)	1.5 (3.0)	1.1 (2.3)

	Week 0				Week 16			
Baseline Attribute	**LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W (N = 38)**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W (N = 33)**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W (N = 32)**	**Total (N = 103)**	**LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W (N = 38)**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W (N = 33)**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W (N = 32)**	**Total (N = 103)**
Adults[f]	5.2 (3.8)	3.7 (2.8)	4.3 (3.2)	4.5 (3.3)	4.4 (4.6)	2.2 (2.7)	1.8 (2.7)	3.0 (3.7)
HADS Depression score, mean (SD)	4.1 (3.1)	2.9 (2.9)	2.9 (2.9)	3.3 (3.0)	3.6 (4.6)	1.9 (3.1)	1.3 (2.2)	2.4 (3.7)
Adolescents[d,e]	1.0 (NA)	6.5 (9.2)	1.5 (2.4)	2.9 (4.8)	2 (NA)	6 (8.5)	1.5 (2.4)	2.9 (4.4)
Adults[f]	4.2 (3.1)	2.6 (2.4)	3.1 (3.0)	3.4 (2.9)	3.7 (4.7)	1.7 (2.6)	1.2 (2.2)	2.3 (3.6)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; HADS = Hospital Anxiety Depression Scale; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NRS = numeric rating scale; Nx =number of participants with nonmissing values; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; SD = standard deviation.

[a] At Week 16, 38.2% of lebrikizumab responders who entered the Maintenance Primary Population had an IGA score >1: LEB 250 mg Q4W/LEB 250 mg Q4W = 39.5%, LEB 250 mg Q2W/LEB 250 mg Q4W = 51.5%, LEB 250 mg Q2W/LEB 250 mg Q2W = 22.6%.

[b] DLQI scores for participants >16 years of age were calculated as follows (Week 0 and Week 16): LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W, N = 37, LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W, N = 31, LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W, N = 29 (N = 28 for Week 16).

[c] CDLQI scores for participants ≤16 years were calculated as follows (Week 0 and Week 16): LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W, N = 1, LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W, N = 2, LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W, N = 3.

[d] Assessed in participants aged 12 to less than 18 years and at least 40 kg. Age (years) was calculated at the informed consent date. Adult participant's birth date was imputed as July 1 in reported birth year. Adolescent participant's birth date was imputed as 15th day in reported birth month. As a result of birth date imputation, some participants were categorized as adolescent even though the participant was reported as adult in the CRF

[e] HADS scores for adolescents were calculated as follows (Week 0 and Week 16): LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W, N = 1, LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W, N = 2, LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W, N = 4.

[f] HADS scores for adults were calculated as follows (Week 0 and Week 16): LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W, N = 37, LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W, N = 31, LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W, N = 28.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.4.7.

表 2.7.6.12.2-5. ベースラインの疾患特性：エスケープ維持期
（維持 16 週時エスケープ集団：KGAL 試験）

Baseline Attribute	PBO NonRes/LEB 250 mg Q2W (N = 71)	LEB 250 mg Q4W NonRes/LEB 250 mg Q2W (N = 42)	LEB 250 mg Q2W NonRes/LEB 250 mg Q2W (N = 55)	Total (N = 168)
IGA score, n (%)				
0, clear	NA	NA	NA	NA
1, almost clear	NA	NA	NA	NA
>1, mild to severe	NA	NA	NA	NA
3, moderate	44 (62.0)	22 (52.4)	33 (60.0)	96 (58.9)
4, severe	27 (38.0)	20 (47.6)	22 (40.0)	69 (41.1)
EASI, mean (SD)	35.1 (11.7)	38.8 (14.0)	35.1 (12.8)	36.0 (12.7)
Itch NRS, mean (SD)	5.3 (2.0)	5.5 (2.2)	5.3 (2.2)	5.4 (2.1)
≥4, n/Nx (%)	54 (77.1)	31 (73.8)	38 (69.1)	123 (73.7)
Scoring AD (SCORAD), mean (SD)	64.5 (11.8)	70.4 (13.7)	64.9 (14.2)	66.1 (13.2)
Sleep-Loss due to itch, mean (SD)	1.6 (0.8)	1.6 (1.0)	1.5 (0.9)	1.6 (0.9)
≥2, n/Nx (%)	23 (32.9)	14 (33.3)	17 (30.9)	54 (32.3)
POEM, mean (SD)	17.7 (7.3)	18.3 (6.6)	16.2 (6.8)	17.3 (7.0)
Skin Pain NRS, mean (SD)	4.2 (2.3)	4.5 (3.0)	4.1 (2.6)	4.2 (2.6)
DLQI, mean (SD)[a]	8.3 (5.4)	8.8 (6.4)	9.2 (5.3)	8.7 (5.6)
CDLQI, mean (SD)[b]	5.4 (1.8)	10.0 (2.7)	8.5 (0.7)	7.4 (2.8)
HADS Anxiety score, mean (SD)	4.7 (3.6)	5.0 (4.3)	4.6 (3.6)	4.7 (3.8)
Adolescents[c,d]	6.0 (4.7)	4.7 (3.1)	2.5 (0.7)	5.0 (3.8)
Adults[e]	4.6 (3.5)	5.0 (4.4)	4.7 (3.6)	4.7 (3.8)
HADS Depression score, mean (SD)	3.8 (3.2)	4.2 (3.8)	3.8 (3.4)	3.9 (3.4)
Adolescents[c,d]	3.7 (2.8)	1.3 (0.6)	2.5 (3.5)	2.8 (2.5)
Adults[e]	3.8 (3.2)	4.4 (3.9)	3.8 (3.4)	4.0 (3.5)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; CRF = case report form; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; HADS = Hospital Anxiety Depression Scale; IGA = Investigator's global assessment; ITT = intent to treat; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NonRes = nonresponder; NRS = numeric rating scale; Nx = number of participants with nonmissing values; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

a DLQI scores for participants >16 years of age were calculated as follows: PBO NonRes/LEB 250 mg Q2W, N = 66, LEB 250 mg Q4W NonRes/LEB 250 mg Q2W, N = 39, LEB 250 mg Q2W NonRes/LEB 250 mg Q2W, N = 53.

b CDLQI scores for participants ≤16 years were calculated as follows: PBO NonRes/LEB 250 mg Q2W, N = 5, LEB 250 mg Q4W NonRes/LEB 250 mg Q2W, N = 3, LEB 250 mg Q2W NonRes/LEB 250 mg Q2W, N = 2.

c Assessed in participants aged 12 to less than 18 years and at least 40 kg. Age (years) was calculated at the informed consent date. Adult participant's birth date was imputed as July 1 in reported birth year. Adolescent participant's birth date was imputed as 15th day in reported birth month. As a result of birth date imputation, some participants were categorized as adolescent even though the participant was reported as adult in the CRF.

d HADS scores for adolescents were calculated as follows: PBO NonRes/LEB 250 mg Q2W, N = 6, LEB 250 mg Q4W NonRes/LEB 250 mg Q2W, N = 3, LEB 250 mg Q2W NonRes/LEB 250 mg Q2W, N = 2.

e HADS scores for adults were calculated as follows: PBO NonRes/LEB 250 mg Q2W, N = 65, LEB 250 mg Q4W NonRes/LEB 250 mg Q2W, N = 39, LEB 250 mg Q2W NonRes/LEB 250 mg Q2W, N = 53.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.4.8.

2.7.6.12.2.3 治験薬の曝露状況

＜導入期＞

導入期（16 週時まで）の曝露状況を表 2.7.6.12.2-6 に示す。

本治験の導入期の 3 つの投与群の平均曝露期間（日数）は同様であった（プラセボ群 112.3 日、Q2W 群 110.9 日、Q4W 群 111.0 日）。本治験では Q2W 群の割付比が高かったため、Q2W 群の総曝露期間（人年）がプラセボ群及び Q4W 群より大きかった（プラセボ群 25.2 人年、Q2W 群 37.3 人年、Q4W 群 24.6 人年）。

表 2.7.6.12.2-6. 治験薬の曝露状況：導入期（安全性解析対象集団：KGAL 試験）

	PBO + TCS (N = 82)	**LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 81)**	**LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 123)**
Mean days of exposure (SD)	112.3 (2.9)	111.0 (10.9)	110.9 (9.4)
Total participant-years[a]	25.2	24.6	37.3

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population, PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroid.

[a] Total participant-years is calculated as the sum of duration of exposure in days for all participants in the dosing regimen divided by 365.25.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.4.12.

＜二重盲検維持期＞

二重盲検維持期の曝露状況を表 2.7.6.12.2-7 に示す。平均曝露期間（日数）は、Q4W Res/Q4W 群が最も長かった。

表 2.7.6.12.2-7. 治験薬の曝露状況：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 38)	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 33)**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 32)**
Mean days of exposure (SD)	302.1 (39.5)	282.0 (58.0)	282.5 (73.5)
Total participant-years[a]	31.4	25.5	24.8

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population, PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroid.

[a] Total participant-years is calculated as the sum of duration of exposure in days for all participants in the dosing regimen divided by 365.25.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.4.13.

＜導入期及び維持期全体＞

レブリキズマブを投与した被験者（276 例）の導入期及び維持期全体の曝露期間（日数）及び総曝露期間（人年）は、それぞれ 369.1 日及び 278.9 人年であった。

2.7.6.12.2.4 有効性

本項では、データベース固定時点（2022 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の中間報告書に基づく、52 週時（16 週間の導入期及び 36 週間の二重盲検維持期）までの有効性の結果を示す。

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

主要及び重要な副次的評価項目の全体の第一種の過誤確率を有意水準両側 0.05 に制御するため、多重性調整のスキームを実施した。

2.7.6.12.2.4.2 主要評価項目（導入期）

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

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）での 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は同様で、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 13.4%、Q2W 群 51.2%［p<0.001］、Q4W 群 47.2%［p<0.001］）（表 2.7.6.12.2-8）。

表 2.7.6.12.2-8. 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合：導入期
（ITT 集団：KGAL 試験）

EASI 75	Placebo + TCS N = 82	LEB 250 mg Q4W +TCS N = 81	LEB 250 mg Q2W +TCS N = 123
Primary estimand (Hybrid) CMH with MCMC-MI			
Response, n (%)	11 (13.4)	38 (47.2)	63 (51.2)
p-value vs. placebo	NA	<.001	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.1.1.

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

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）の 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は同様で、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 6.1%、Q2W 群 33.4%［p<0.001］、Q4W 群 29.1%［p<0.001］）（表 2.7.6.12.2-9）。

表 2.7.6.12.2-9. 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：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

IGA 0 or 1	Placebo + TCS N = 82	LEB 250 mg Q4W + TCS N = 81	LEB 250 mg Q2W +TCS N = 123
Primary estimand (Hybrid) CMH with MCMC-MI			
Response, n (%)	5 (6.1)	24 (29.1)	41 (33.4)
p-value vs. placebo	NA	<.001	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.1.1.

2.7.6.12.2.4.3 重要な副次的評価項目（導入期）

2.7.6.12.2.4.3.1 EASI

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

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）では、16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 9.8%、Q2W 群 34.3%［p<0.001］、Q4W 群 28.4%［p=0.003］）（表 2.7.6.12.2-10）。

表 2.7.6.12.2-10. 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

EASI 90	Placebo + TCS N = 82	LEB 250 mg Q4W + TCS N = 81	LEB 250 mg Q2W +TCS N = 123
Primary estimand (Hybrid) CMH with MCMC-MI			
Response, n (%)	8 (9.8)	23 (28.4)	42 (34.3)
p-value vs. placebo	NA	.003	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 90 = 90% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.1.1.

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

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）では、2 週時以降の各評価時点でプラセボ群と比較して EASI スコアの有意な改善が認められた。レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）では、16 週時の EASI スコアの改善率が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群−25.3%、Q2W 群−64.2%［p<0.001］、Q4W 群−59.7%［p<0.001］）（表 2.7.6.12.2-11）。

表 2.7.6.12.2-11. 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率：導入期
（ITT 集団：KGAL 試験）

EASI Percentage Change from Baseline	Placebo + TCS N = 82	LEB 250 mg Q4W + TCS N = 81	LEB 250 mg Q2W + TCS N = 123
Primary estimand (Hybrid): ANCOVA with MCMC-MI			
LSM (SE)	-25.3 (4.8)	-59.7 (4.9)	-64.2 (4.4)
p-value vs. placebo	NA	<.001	<.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; EASI = Eczema Area and Severity Index; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; MMRM = mixed-model repeated measures; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.1.1.

2.7.6.12.2.4.3.2 痒み NRS

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

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）では、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で 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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 3.3%、Q2W 群 32.7%［p<0.001］、Q4W 群 23.8%［p=0.001］）（表 2.7.6.12.2-12）。

表 2.7.6.12.2-12. 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：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

Itch NRS ≥4-Point Reduction from Baseline at Week 16	Placebo + TCS N = 60	LEB 250 mg Q4W + TCS N = 59	LEB 250 mg Q2W +TCS N = 80
Primary estimand (Hybrid) CMH with MCMC-MI			
Response, n (%)	2 (3.3)	14 (23.8)	26 (32.7)
p-value vs. placebo	NA	.001	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.1.1.

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

ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で 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を、それぞれ表 2.7.6.12.2-13、表 2.7.6.12.2-14、及び表 2.7.6.12.2-15 に示す。

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）では、4 週時にはプラセボ群と比較して、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で痒み 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が統計学的に有意に高くなった。Q2W 群では、プラセボ群との統計学的な有意差が 16 週時まで維持された。Q2W 群では、Q4W 群と比較して、4 週時から 16 週時までのベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で痒み 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が一貫して高かった。

表 2.7.6.12.2-13. ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で 1 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：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

Itch NRS ≥4-Point Reduction from Baseline at Week 1	**Placebo + TCS N = 60**	**LEB 250 mg Q4W + TCS N = 59**	**LEB 250 mg Q2W +TCS N = 80**
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI			
Response, n (%)	0	0	1 (1.3)
p-value vs. placebo	NA	NA	.404

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.1.1.

表 2.7.6.12.2-14. 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：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

Itch NRS ≥4-Point Reduction from Baseline at Week 2	**Placebo + TCS N = 60**	**LEB 250 mg Q4W + TCS N = 59**	**LEB 250 mg Q2W +TCS N = 80**
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI			
Response, n (%)	0	1 (1.7)	3 (3.8)
p-value vs. placebo	NA	.294	.138

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.1.1.

表 2.7.6.12.2-15. 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：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

Itch NRS ≥4-Point Reduction from Baseline at Week 4	**Placebo + TCS N = 60**	**LEB 250 mg Q4W + TCS N = 59**	**LEB 250 mg Q2W +TCS N = 80**
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI			
Response, n (%)	0	5 (8.5)	13 (16.3)
p-value vs. placebo	NA	.013	.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.1.1.

2.7.6.12.2.4.4 他の副次的評価項目（導入期）

2.7.6.12.2.4.4.1 痒み NRS スコアとの複合評価

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

ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で 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は、Q2W 群が最も高かった。レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）とプラセボ群との差は、統計学的に有意であった（プラセボ群 1.7%、Q2W 群 16.3%［p=0.005］、Q4W 群 13.6%［p=0.019］）（表 2.7.6.12.2-16）。

表 2.7.6.12.2-16. 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：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

	PBO + TCS N = 60	**LEB 250 mg Q4W + TCS N = 59**	**LEB 250 mg Q2W + TCS N = 80**
Response, n (%)	1 (1.7)	8 (13.6)	13 (16.3)
Difference vs placebo, (95% CI)	-	11.6 (2.3, 20.9)	14.5 (5.7, 23.3)
p-value vs placebo	-	.019	.005

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; ITT = intent-to-treat; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids; vs = versus.

Note: Supportive estimand (composite), CMH with NRI.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.2.

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

ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で 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は、Q2W 群及び Q4W 群で同様であったが、レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）とプラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった（プラセボ群 1.7%、Q2W 群 10.0%［p=0.052］、Q4W 群 10.2%［p=0.061］）（表 2.7.6.12.2-17）。

表 2.7.6.12.2-17. 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：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

	PBO + TCS N = 60	**LEB 250 mg Q4W + TCS N = 59**	**LEB 250 mg Q2W + TCS N = 80**
Response, n (%)	1 (1.7)	6 (10.2)	8 (10.0)
Difference vs placebo, (95% CI)	-	8.2 (-0.2, 16.6)	8.3 (0.8, 15.7)
p-value vs placebo	-	.061	.052

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IGA = Investigator's Global Assessment; ITT = intent-to-treat; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids; vs = versus.

Note: Supportive estimand (composite), CMH with NRI.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.3.

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

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）の 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は同様であった。レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）では、16 週時の BSA に占める AD 病変の割合の低下（改善）がプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（プラセボ群−11.2、Q2W 群−35.9［p<0.001］、Q4W 群−29.5［p<0.001］）（表 2.7.6.12.2-18）。

表 2.7.6.12.2-18. 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：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

	PBO + TCS (N = 82)	LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 81)	LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 123)
Change in Percent BSA			
Nx	68	77	113
LSM (SE)	-11.2 (2.9)	-29.5 (2.9)	-35.9 (2.6)
LSM difference (SE)	-	-18.2 (3.3)	-24.6 (3.1)
p-value vs placebo	-	<.001	<.001

Abbreviations: BSA = body surface area; ITT = intent-to-treat; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of participants in the analysis population; Nx = number of participants with nonmissing values; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids; vs = versus.
Note: Supportive estimand (hypothetical), MMRM with observed data
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.4.

2.7.6.12.2.4.4.3 SCORAD

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

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）では、16 週時の SCORAD スコアの低下（改善）がプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（変化量：プラセボ群−13.1、Q2W 群−35.4［p<0.001］、Q4W 群−31.9［p<0.001］、変化率：プラセボ群−21.1%、Q2W 群−55.7%［p<0.001］、Q4W 群−50.9%［p<0.001］）。

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

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）では、16 週時に SCORAD スコアのベースラインからの 75%以上の改善（SCORAD-75）を達成した被験者の割合が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（プラセボ群 4.9%、Q2W 群 23.6%［p<0.001］、Q4W 群 14.8%［p=0.038］）。

16 週時に SCORAD スコアのベースラインからの 90%以上の改善（SCORAD-90）を達成した被験者の割合は、いずれの投与群も低く、プラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった（プラセボ群 0%、Q2W 群 2.4%［p=0.158］、Q4W 群 2.5%［p=0.159］）。

2.7.6.12.2.4.4.4 他の患者報告アウトカム及び QOL 指標

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

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）では、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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（プラセボ群 4.7%、Q2W 群 48.4%［p<0.001］、Q4W 群 35.0%［p<0.001］）（表 2.7.6.12.2-19）。

表 2.7.6.12.2-19. 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：導入期
（ITT 集団：KGAL 試験）

	PBO + TCS (N = 43)	LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 40)	LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 62)
Response, n (%)	2 (4.7)	14 (35.0)	30 (48.4)
Difference vs placebo, (95% CI)	-	30.7 (14.7, 46.7)	43.6 (29.2, 57.9)
p-value vs placebo	-	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ITT = intent to treat; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Note: Supportive estimand (composite), CMH with NRI.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.6.

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

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）では、16 週時の Skin Pain NRS スコアのベースラインからの改善率が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（プラセボ群−0.3%、Q2W 群−56.1%［p<0.001］、Q4W 群−38.5%［p=0.005］）（表 2.7.6.12.2-20）。

表 2.7.6.12.2-20. 16 週時の Skin Pain NRS スコアのベースラインからの変化率：導入期
（ITT 集団：KGAL 試験）

	PBO + TCS (N = 82)	LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 81)	LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 123)
Nx	64	73	106
LSM (SE)	-0.3 (10.6)	-38.5 (10.4)	-56.1 (8.9)
LSM difference (SE)	-	-38.2 (13.5)	-55.8 (12.4)
p-value vs placebo	-	.005	<.001

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of participants in the analysis population; NRS = numeric rating scale; Nx = number of participants with nonmissing values; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids; vs = versus.
Note: Supportive estimand (hypothetical), MMRM with observed data.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.7.

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

16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの低下（改善）は、Q2W 群が最も大きかった。レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）では、16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの低下（改善）が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（プラセボ群−0.16、Q2W 群−0.78［p<0.001］、Q4W 群−0.64［p<0.001］）。

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

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は、Q2W 群で最も高かったが、すべての投与群で反応率は全体的に低く、レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかった（プラセボ群 7.7%、Q2W 群 22.2%［p=0.167］、Q4W 群 7.7%［p=0.970］）。

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

ベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者で 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は、Q2W 群が最も高かった。レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）の達成率は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（プラセボ群 20.6%、Q2W 群 68.8%［p<0.001］、Q4W 群 53.3%［p<0.001］）（表 2.7.6.12.2-21）。

表 2.7.6.12.2-21. ベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者で 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：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

	PBO + TCS (N = 63)	**LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 60)**	**LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 96)**
Response, n (%)	13 (20.6)	32 (53.3)	66 (68.8)
Difference vs placebo, (95% CI)	-	32.8 (16.6, 48.9)	48.1 (34.5, 61.7)
p-value vs placebo	-	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DLQI = Dermatology Life Quality Index; IGA = Investigator's Global Assessment; ITT = intent-to-treat; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Note: Supportive estimand (composite), CMH with NRI.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.8.

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

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）では、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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（プラセボ群 7.8%、Q2W 群 37.1%［p<0.001］、Q4W 群 29.9%［p<0.001］）（表 2.7.6.12.2-22）。

表 2.7.6.12.2-22. 16 週時に DLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

	PBO + TCS (N = 77)	LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 77)	LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 116)
Response, n (%)	6 (7.8)	23 (29.9)	43 (37.1)
Difference vs placebo, (95% CI)	-	21.9 (10.2, 33.6)	28.5 (18.0, 39.1)
p-value vs placebo	-	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; ITT = intent-to-treat; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NRI = non responder imputation; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids; vs = versus.
Note: Supportive estimand (composite), CMH with NRI.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.9.

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

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）の 16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量は同様であった。レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）では、POEM スコアのベースラインからの低下（改善）が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（プラセボ群−0.3、Q2W 群−7.9［p<0.001］、Q4W 群−6.8［p<0.001］）（表 2.7.6.12.2-23）。

表 2.7.6.12.2-23. 16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

	PBO + TCS (N = 82)	LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 81)	LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 123)
Nx	64	73	110
LSM (SE)	-0.3 (0.8)	-6.8 (0.8)	-7.9 (0.7)
LSM difference (SE)	-	-6.5 (0.9)	-7.6 (0.9)
p-value vs placebo	-	<.001	<.001

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; N = number of participants in the analysis population; Nx = number of participants with nonmissing values; PBO = placebo; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids; vs = versus.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.10.

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

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）では、WPAI-AD の 4 領域中 3 領域（Presenteeism、Work Impairment、及び Impairment in Activities Outside of Work）で、16 週時の WPAI-AD スコアのベースラインからの低下（改善）が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.6.12.2-24）。

表 2.7.6.12.2-24.　16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量：導入期
（ITT 集団：KGAL 試験）

	PBO + TCS (N = 82)	LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 81)	LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 123)
Change in WPAI-AD Percentage Absenteeism			
Nx	47	61	84
LSM (SE)	-0.6 (0.2)	-0.9 (0.2)	-0.6 (0.1)
LSM difference (SE)	-	-0.3 (0.2)	0.02 (0.21)
p-value vs placebo	-	.255	.917
Change in WPAI-AD Percentage of Presenteeism			
Nx	47	61	84
LSM (SE)	-2.1 (2.7)	-16.2 (2.4)	-21.5 (2.1)
LSM difference (SE)		-14.1 (3.6)	-19.4 (3.4)
p-value vs placebo		<.001	<.001
Change in WPAI-AD Overall Work Impairment Score			
Nx	47	61	84
LSM (SE)	-2.2 (2.7)	-16.5 (2.4)	-21.7 (2.1)
LSM difference (SE)	-	-14.3 (3.6)	-19.4 (3.4)
p-value vs placebo	-	<.001	<.001
Change in WPAI-AD Percentage Impairment in Activities Performed Outside of Work			
Nx	68	77	113
LSM (SE)	-2.3 (3.1)	-17.5 (3.1)	-24.1 (2.8)
LSM difference (SE)	-	-15.2 (3.3)	-21.9 (3.0)
p-value vs placebo	-	<.001	<.001

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; MMRM = mixed models repeated measures; N = number of participants in the analysis population; Nx = number of participants with nonmissing values; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids; vs = versus; WPAI-AD = Work Productivity and Activity Impairment - Atopic Dermatitis.

Note: Supportive estimand (hypothetical), MMRM with observed data.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.11.

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

Q2W 群では、16 週時の HADS 総スコア、不安スコア、及び抑うつスコアのベースラインからの低下（改善）が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（総スコア：プラセボ群−0.92、Q2W 群−3.94［p<0.001］、Q4W 群−1.98［p=0.202］、不安スコア：プラセボ群−0.75、Q2W 群−2.15［p=0.001］、Q4W 群−0.89［p=0.766］、抑うつスコア：プラセボ群−0.19、Q2W 群−1.77［p<0.001］、Q4W 群−0.95［p=0.081］）。

2.7.6.12.2.4.4.5　レスキュー薬の使用

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

全体として、レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）でレスキュー薬を使用した被験者は少なく、プラセボ群ではレスキュー薬を必要とした被験者の割合が高かった。

16 週時までにプラセボ群でレスキュー薬を必要とした被験者（14/82 例［17.1%］）のうち、半数以上（9 例［11.0%］）が 8 週までにレスキュー薬の使用を開始した（表 2.7.6.12.2-25）。

16 週時までに外用レスキュー薬（効力が強力な TCS）を必要とした被験者は、プラセボ群では 14/82 例（17.1%）、Q2W 群では 6/123 例（4.9%）、及び Q4W 群では 3/81 例（3.7%）であった。

また、16 週時までに全身レスキュー薬を必要とした被験者は、プラセボ群では 2/82 例（2.4%）、Q2W 群では 2/123 例（1.6%）、及び Q4W 群では 1/81 例（1.2%）であった。

表 2.7.6.12.2-25. 来院ごとの外用又は全身レスキュー薬を必要とした被験者の割合：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

Rescue Therapy Time Point[a]	PBO + TCS (N = 82)		LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 81)		LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 123)	
	By Visit n (%)	Cumulative n (%)	By Visit n (%)	Cumulative n (%)	By Visit n (%)	Cumulative n (%)
Week 0	0	0	0	0	0	0
Week 2	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (2.4)	3 (2.4)
Week 4	2 (2.4)	4 (4.9)	0	1 (1.2)	2 (1.6)	5 (4.1)
Week 6	2 (2.4)	6 (7.3)	1 (1.2)	2 (2.5)	0	5 (4.1)
Week 8	3 (3.7)	9 (11.0)	0	2 (2.5)	0	5 (4.1)
Week 10	3 (3.7)	12 (14.6)	0	2 (2.5)	1 (0.8)	6 (4.9)
Week 12	2 (2.4)	14 (17.1)	1 (1.2)	3 (3.7)	1 (0.8)	7 (5.7)
Week 14	0	14 (17.1)	0	3 (3.7)	1 (0.8)	8 (6.5)
Week 16	0	14 (17.1)	0	3 (3.7)	0	8 (6.5)

Abbreviations: ITT = intent to treat; 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] This represents the initial rescue therapy used.

Note: Systemic therapy includes systemic corticosteroids, immunosuppressant, biologics, phototherapy, and photochemotherapy.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.5.

2.7.6.12.2.4.4.6 TCS 又は TCI の使用

2.7.6.12.2.4.4.6.1 TCS の総使用量

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）では、ベースラインから 16 週時までの効力を問わない TCS の使用量（グラム）の中央値が、プラセボ群と比較して少なかった（表 2.7.6.12.2-26）。

表 2.7.6.12.2-26. ベースラインから 16 週時までの TCS の使用量（グラム）：導入期
（ITT 集団：KGAL 試験）

	PBO + TCS (N = 82)	LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 81)	LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 123)
Low Potency			
n (%)	16 (19.5)	16 (19.8)	32 (26.0)
Mean (SD)	33.3 (32.7)	27.0 (34.2)	32.4 (88.1)
Median	32.0	11.6	9.9
Min, Max	0.5, 141.8	1.3, 128.3	0.1, 504.8
LSM (SE)	14.0 (25.0)	12.5 (23.0)	17.7 (19.0)
p-value vs placebo	-	.949	.862
Moderate Potency			
n (%)	82 (100)	81 (100)	123 (100)
Mean (SD)	276.3 (225.9)	229.2 (273.0)	229.6 (309.9)
Median	216.8	149.8	134.1
Min, Max	16.2, 1088.9	0.3, 1594.4	1.10, 2091.6
LSM (SE)	238.9 (42.1)	189.7 (43.4)	192.3 (38.8)
p-value vs placebo	-	0.253	0.234
Low and Moderate Potency			
n (%)	82 (100)	81 (100)	123 (100)
Mean (SD)	282.8 (228.3)	234.5 (272.7)	238.0 (313.0)
Median	219.5	149.8	137.70
Min, Max	16.2, 1088.9	8.2, 1594.4	1.1, 2091.6
LSM (SE)	242.1 (42.5)	191.5 (43.8)	197.2 (39.1)
p-value vs placebo	-	0.244	0.256

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; Max = maximum; Min = minimum; 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; SD = standard deviation; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids; vs = versus.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.12.

2.7.6.12.2.4.4.6.2 TCS 及び TCI 休薬日数の割合

レブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）及びプラセボ群の TCS 及び TCI 休薬日数の割合の中央値には差はなかった（表 2.7.6.12.2-27）。

表 2.7.6.12.2-27. ベースラインから 16 週時までの TCS 及び TCI 休薬日数の割合：導入期（ITT 集団：KGAL 試験）

	PBO + TCS (N = 82)	LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 81)	LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 123)
TCS/TCI-Free Days			
n (%)	82 (100)	81 (100)	123 (100)
Mean (SD)	4.8 (12.6)	5.1 (13.5)	6.7 (15.0)
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0.0, 66.1	0.0, 64.9	0.0, 90.1
LSM (SE)	4.2 (2.14)	4.5 (2.21)	6.1 (1.97)
p-value vs placebo	-	.891	.334

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; Max = maximum; Min = minimum; 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; SD = standard deviation; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids; TCI = topical calcineurin inhibitor; vs = versus.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.13.

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）

2.7.6.12.2.4.5.1 IGA

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

Q4W 群では、2 週時の 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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。また、Q2W 群及び Q4W 群ともに、8 週時から 16 週時までの 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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

2.7.6.12.2.4.5.2 EASI

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

Q4W 群では、プラセボ群と比較して、EASI-75 を達成した被験者の割合が 4 週時から統計学的に有意に高く、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。Q2W 群では、プラセボ群と比較して、EASI-75 を達成した被験者の割合が 6 週時から統計学的に有意に高く、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

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

Q4W 群では、プラセボ群と比較して、EASI-90 を達成した被験者の割合が 12 週時から統計学的に有意に高く、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

Q2W 群では、プラセボ群と比較して、EASI-90 を達成した被験者の割合が 8 週時から統計学的に有意に高く、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

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

Q4W 群では、プラセボ群と比較して、EASI-50 を達成した被験者の割合が 2 週時から 16 週時まで統計学的に有意に高く、Q2W 群では、プラセボ群と比較して、EASI-50 を達成した被験者の割合が 4 週時から 16 週時まで統計学的に有意に高かった。

2.7.6.12.2.4.5.2.4 来院ごとの EASI スコアの変化率

Q4W 群及び Q2W 群ともに、プラセボ群と比較して、EASI スコアの改善率が 2 週時から 16 週時まで統計学的に有意に高かった。

2.7.6.12.2.4.5.3 痒み NRS

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

Q4W 群及び Q2W 群ともに、プラセボ群と比較して、4 週時のベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で痒み 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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。Q2W 群ではプラセボ群との統計学的な有意差が 16 週時まで維持された。Q2W 群では、Q4W 群と比較して、4 週時から 16 週時のベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で痒み 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が一貫して数値的に高かった。

2.7.6.12.2.4.5.4 他の有効性評価項目（導入期）

他の有効性評価項目の結果は、KGAL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）を参照のこと。

2.7.6.12.2.4.6 重要な副次的評価項目（二重盲検維持期）

2.7.6.12.2.4.6.1 EASI

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、16 週時に EASI-75 を達成し、52 週時に EASI-75 を維持していた被験者の割合を表 2.7.6.12.2-28 に示す。

16 週時に EASI-75 を達成し 52 週時に EASI-75 を維持していた被験者の割合は、Q4W Res/Q4W 群では 88.0%、Q2W Res/Q4W 群では 74.9%、Q2W Res/Q2W 群では 89.8%であった。

表 2.7.6.12.2-28. 導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、16 週時に EASI-75 を達成し、52 週時に EASI-75 を維持していた被験者の割合：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

EASI 75	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 38	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 29
Maintenance primary estimand (Hybrid), MCMC-MI Response, n (%)			
Week 16	38 (100)	33 (100)	29 (100)
Week 52	33 (88.0)	25 (74.9)	26 (89.8)

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; TCS = topical corticosteroid.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.1.2.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、16 週時に EASI-75 を達成し、52 週時に EASI-90 を維持していた被験者の割合を表 2.7.6.12.2-29 に示す。

16 週時に EASI-75 を達成し 52 週時に EASI-90 を維持していた被験者の割合は、Q4W Res/Q4W 群では 58.4%、Q2W Res/Q4W 群では 56.4%、Q2W Res/Q2W 群では 72.4%であった。

表 2.7.6.12.2-29. 導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、16 週時に EASI-75 を達成し、52 週時に EASI-90 を維持していた被験者の割合：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

EASI 90	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 38	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 29
Maintenance primary estimand (Hybrid), MCMC-MI Response, n (%)			
Week 16	23 (60.5)	20 (60.6)	22 (75.9)
Week 52	22 (58.4)	19 (56.4)	21 (72.4)

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 90 = 90% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; CS = topical corticosteroid.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.1.2.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 52 週時の EASI のベースラインからの変化率を表 2.7.6.12.2-30 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーにおける 52 週時の EASI のベースラインからの改善率は、Q4W Res/Q4W 群では 87.4%、Q2W Res/Q4W 群では 81.7%、Q2W Res/Q2W 群では 82.9%で、各投与群で同様であった。

表 2.7.6.12.2-30. 導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 52 週時の EASI のベースラインからの変化率：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

EASI Percentage Change from Baseline	**LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 38**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 32**
Maintenance primary estimand (Hybrid), MCMC-MI Mean (SE)			
Week 16	-89.7 (1.2)	-90.0 (1.2)	-90.9 (1.8)
Week 52	-87.4 (2.9)	-81.7 (4.3)	-82.9 (5.3)

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; TCS = topical corticosteroid.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.1.2.

2.7.6.12.2.4.6.2 IGA

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、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、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を表 2.7.6.12.2-31 に示す。

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、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は、Q4W Res/Q4W 群では 75.1%、Q2W Res/Q4W 群では 55.0%、Q2W Res/Q2W 群では 68.0%であった。

表 2.7.6.12.2-31. 導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、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、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：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

IGA 0 or 1	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 23	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 16	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 24
Maintenance primary estimand (Hybrid), MCMC-MI Response, n (%)			
Week 16	23 (100)	16 (100)	24 (100)
Week 52	17 (75.1)	9 (55.0)	16 (68.0)

Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; TCS = topical corticosteroid.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.1.2.

2.7.6.12.2.4.6.3 痒み NRS

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーのうち、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、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を表 2.7.6.12.2-32 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーのうち、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、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は、Q4W Res/Q4W 群では 75.0%、Q2W Res/Q4W 群では 100%、Q2W Res/Q2W 群では 62.5%であった。。

表 2.7.6.12.2-32.　導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーのうち、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、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：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

Itch NRS ≥4-Point Reduction	**LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 8**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 7**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 8**
Maintenance primary estimand (Hybrid), MCMC-MI Response, n (%)			
Week 16	8 (100)	7 (100)	8 (100)
Week 52	6 (75.0)	7 (100)	5 (62.5)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; TCS = topical corticosteroid.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.1.2.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 16 週時及び 52 週時の痒み NRS スコアのベースラインからの変化率を表 2.7.6.12.2-33 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーにおける 52 週時の痒み NRS スコアのベースラインからの改善率は、Q4W Res/Q4W 群では 40.0%、Q2W Res/Q4W 群では 49.9%、Q2W Res/Q2W 群では 43.7%で、各投与群で同様であった。

表 2.7.6.12.2-33.　導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 16 週時及び 52 週時の痒み NRS スコアのベースラインからの変化率：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

Itch NRS Percentage Change from Baseline	**LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 38**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 32**
Maintenance primary estimand (Hybrid), MCMC-MI Mean (SE)			
Week 16	-39.6 (6.4)	-53.0 (4.1)	-49.1 (5.7)
Week 52	-40.0 (7.1)	-49.9 (5.8)	-43.7 (6.7)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; SE = standard error, TCS = topical corticosteroid.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.1.2.

2.7.6.12.2.4.6.4　他の有効性評価項目（二重盲検維持期）

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、二重盲検維持期中に外用又は全身レスキュー薬を必要とした被験者の割合を表 2.7.6.12.2-34 に示す。

全体として、すべての投与群でレスキュー薬を使用した被験者は少なかった。68 週時までに外用レスキュー薬（効力が強力な TCS）を必要とした被験者は、Q4W Res/Q4W 群では 1/38 例（2.6%）、Q2W Res/Q2W 群では 2/32 例（6.3%）で、Q2W Res/Q4W 群では認められなかった。

また、68 週時までに全身レスキュー薬を必要とした被験者は、Q4W Res/Q4W 群の 38 例中 1 例（2.6%）のみであった。

表 2.7.6.12.2-34. 来院ごとの外用又は全身レスキュー薬を必要とした被験者の割合：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

Rescue Therapy Time Point	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 38		LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33		LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 32	
	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)
Week 16	0	0	0	0	0	0
Week 18	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
Week 20	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Week 24	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Week 28	1 (2.6)	2 (5.3)	0	0	0	0
Week 32	0	2 (5.3)	0	0	0	0
Week 36	0	2 (5.3)	0	0	0	0
Week 40	0	2 (5.3)	0	0	0	0
Week 44	0	2 (5.3)	0	0	0	0
Week 48	0	2 (5.3)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)
Week 52	0	2 (5.3)	0	0	1 (3.1)	2 (6.3)
Week 56	0	2 (5.3)	0	0	0	2 (6.3)
Week 60	0	2 (5.3)	0	0	0	2 (6.3)
Week 64	0	2 (5.3)	0	0	0	2 (6.3)
Week 68	0	2 (5.3)	0	0	0	2 (6.3)

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.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.15.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 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を表 2.7.6.12.2-35 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーにおける 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の平均値は、Q4W Res/Q4W 群では−45.5%、Q2W Res/Q4W 群では−39.9%、Q2W Res/Q2W 群では−49.7%で、各投与群で同様であった。また、16 週時及び 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の平均値は同様であった。

表 2.7.6.12.2-35. 導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 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：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 38	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 32
Change in BSA, LOCF			
Mean (SD) percent change in BSA from baseline to Week 16	-44.9 (17.0)	-43.1 (16.0)	49.8 (17.5)
Mean (SD) percent change BSA from baseline to Week 52	-45.5 (17.5)	-39.9 (19.5)	-49.7 (20.5)

Abbreviations: BSA = body surface area; LEB = lebrikizumab; LOCF = last observation carried forward; N = Maintenance primary population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; SD =standard deviation; TCS = topical corticosteroids.
Note: Maintenance supportive estimand (hypothetical), LOCF.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.16.

2.7.6.12.2.4.6.4.3 52 週時の SCORAD スコアの変化量

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーでの 52 週時の SCORAD スコアのベースラインからの変化量は、Q4W Res/Q4W 群では−42.8、Q2W Res/Q4W 群では−37.9、Q2W Res/Q2W 群では−42.0 で、ベースラインからの低下（改善）の程度は各投与群で同様であった。

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

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーで、52 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、Q2W Res/Q2W 群が最も高かった（4W Res/Q4W 群 36.8%、Q2W Res/Q4W 群 30.3%、Q2W Res/Q2W 群 50.0%）。一方、52 週時に SCORAD-90 を達成した被験者の割合は、いずれの投与群も低かった（4W Res/Q4W 群 7.9%、Q2W Res/Q4W 群 3.0%、Q2W Res/Q2W 群 9.4%）。

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）

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、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うち、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維持していた被験者の割合を表 2.7.6.12.2-36 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーで、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維持していた被験者の割合は、Q4W Res/Q4W 群では 100%、Q2W Res/Q4W 群では 70.0%、Q2W Res/Q2W 群では 66.7%であった。

表 2.7.6.12.2-36. 導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、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維持していた被験者の割合：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 7	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 10	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 9
≥4-Point Improvement in Skin Pain NRS score, NRI			
Week 16			
Response, n (%)	7 (100)	10 (100)	9 (100)
95% confidence interval	(100, 100)	(100, 100)	(100, 100)
Week 52			
Response, n (%)	7 (100)	7 (70.0)	6 (66.7)
95% confidence interval	(100, 100)	(41.6, 98.4)	(35.9, 97.5)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = Maintenance primary population who are EASI 75 responders at Week 16; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NRI = nonresponder imputation; NRS = numerical rating scale; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responders; TCS = topical corticosteroids.

Note: Maintenance support estimand (composite), NRI

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.17.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 52 週時の Skin Pain NRS スコアのベースラインからの変化量及び変化率を表 2.7.6.12.2-37 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーにおける 52 週時の Skin Pain NRS スコアのベースラインからの改善率は、Q2W Res/Q2W 群（68.0%）が最も高く、16 週時の改善率が維持された。

表 2.7.6.12.2-37. 導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 52 週時の Skin Pain NRS スコアのベースラインからの変化量及び変化率：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 38	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 32**
Change in Skin Pain NRS Score, LOCF			
LOCF, Nx	38	33	32
Week 16			
Mean (SD) change from baseline	-2.0 (2.0)	-2.3 (2.2)	-2.9 (2.3)
Mean (SD) percentage change from baseline	-52.6 (41.3)	-62.0 (48.6)	-67.2 (34.4)
Week 52			
Mean (SD) change from baseline	-2.2 (2.3)	-2.1 (2.5)	-3.0 (2.3)
Mean (SD) percentage change from baseline	-56.3 (50.4)	-44.1 (80.1)	-68.0 (36.8)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; LOCF = last observation carried forward; N = Maintenance primary population who are EASI 75 responders at Week 16; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NRS = numerical rating scale; Nx = number of participants with nonmissing values; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; TCS = topical corticosteroids.

Note: Maintenance supportive estimand (hypothetical), LOCF.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.18.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 52 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を表 2.7.6.12.2-38 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーにおける 52 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの改善率は、Q2W Res/Q2W 群（−69.4%）が最も高かった。

表 2.7.6.12.2-38. 導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 52 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：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 38	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 32
Change in Sleep Loss Score LOCF, Nx	**38**	**33**	**30**
Week 16			
Mean (SD) change from baseline	-0.6 (0.8)	-0.8 (0.7)	-0.8 (0.8)
Mean (SD) percentage change from baseline	-43.6 (62.2)	-53.0 (61.6)	-51.5 (50. 6)
Week 52			
Mean (SD) change from baseline	-0.7 (0.7)	-0.8 (0.6)	-1.0 (0.9)
Mean (SD) percentage change from baseline	-50.2 (61.7)	-57.5 (41.9)	-69.4 (45.5)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; LOCF = last observation carried forward; N = Maintenance primary population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; Nx = number of participants with nonmissing values; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.

Note: Maintenance supportive estimand (hypothetical), LOCF.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.19.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、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うち、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維持していた被験者の割合を表 2.7.6.12.2-39 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーで、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維持していた被験者の割合は、Q4W Res/Q4W 群では 61.1%、Q2W Res/Q4W 群では 94.4%、Q2W Res/Q2W 群では 77.8%であった。

表 2.7.6.12.2-39.　導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、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維持していた被験者の割合：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 18	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 18	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 18
≥4-Point Improvement in DLQI Total Score, NRI			
Week 16			
Response, n (%)	18 (100)	18 (100)	18 (100)
95% Confidence interval	(100, 100)	(100, 100)	(100, 100)
Week 52			
Response, n (%)	11 (61.1)	17 (94.4)	14 (77.8)
95% Confidence interval	(38.6, 83.6)	(83.9, 100)	(58.6, 97.0)

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; LEB = lebrikizumab; N = Maintenance primary population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NRI = non responder imputation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Note: Maintenance supportive estimand (composite), NRI.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.20.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、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を表 2.7.6.12.2-40 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーにおける 52 週時の DLQI スコアスコアが 0 又は 1 を維持していた被験者の割合は、各投与群ともに 16 週時からわずかに低下した。

表 2.7.6.12.2-40.　導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、52 週時に DLQI スコアが 0 又は 1 を維持していた被験者の割合：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 37	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 31	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 28
DLQI Total score of 0 or 1 at Week 16 and Week 52, NRI			
Week 16			
Response, n (%)	13 (35.1)	15 (48.4)	14 (50.0)
95% Confidence interval	(19.8, 50.5)	(30.8, 66.0)	(31.5, 68.5)
Week 52			
Response, n (%)	11 (29.7)	12 (38.7)	10 (35.7)
95% Confidence interval	(15.0, 44.5)	(21.6, 55.9)	(18.0, 53.5)

Abbreviations: DLQ = Dermatology Life Quality Index; LEB = lebrikizumab; N = Maintenance primary population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Note: Maintenance supportive estimand (composite), NRI
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.21.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 52 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.12.2-41 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーでの 16 週時の POEM スコアのベースラインからの低下（改善）は 52 週時でも維持された。

表 2.7.6.12.2-41. 52 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量：
二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N =38	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 32**
Change in POEM Total score			
LOCF, Nx	**37**	**32**	**32**
Week 16			
Mean (SD) change from baseline	-6.2 (4.8)	-7.6 (6.7)	-9.2 (5.8)
Week 52			
Mean (SD) change from baseline	-5.7 (6.7)	-6.7 (7.3)	-8.0 (6.4)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; LOCF = last observation carried forward; N = Maintenance primary population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.

Note: Maintenance supportive estimand (hypothetical), LOCF

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.22.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 52 週時の WPAI-AD の 4 領域のスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.12.2-42 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーにおける 16 週時の WPAI-AD の被験者の障害の軽減及び生産性の向上を示す各領域のスコアのベースラインからの低下（改善）は、52 週時でも維持された。

表 2.7.6.12.2-42. 52 週時の WPAI-AD スコアのベースラインからの変化量：
二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 38	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 32
Change in WPAI-AD Percentage Absenteeism			
LOCF, Nx	34	28	24
Week 16			
Mean (SD) change from baseline	0.0 (0.0)	-1.7 (6.2)	-1.0 (3.4)
Week 52			
Mean (SD) change from baseline	0.2 (0.7)	-1.7 (6.2)	-1.0 (3.4)
Change in WPAI-AD Percentage of Presenteeism			
LOCF, Nx	34	28	24
Week 16			
Mean (SD) change from baseline	-23.8 (27.2)	-27.5 (25.9)	-27.1 (31.0)
Week 52			
Mean (SD) change from baseline	-22.9 (28.1)	-23.2 (25.4)	-30.8 (29.0)
Change in WPAI-AD Overall Work Impairment Score			
LOCF, Nx	34	28	24
Week 16			
Mean (SD) change from baseline	-23.8 (27.2)	-28.0 (26.5)	-27.2 (31.0)
Week 52			
Mean (SD) change from baseline	-22.8 (28.3)	-23.7 (26.1)	-31.0 (29.2)
Change in WPAI-AD Percentage Impairment in Activities Performed Outside of Work			
LOCF, Nx	38	33	32
Week 16			
Mean (SD) change from baseline	-24.0 (27.0)	-24.2 (21.8)	-23.8 (29.4)
Week 52			
Mean (SD) change from baseline	-25.5 (29.2)	-21.5 (24.9)	-28.8 (29.8)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; LOCF = last observation carried forward; N = Maintenance primary population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids; WPAI-AD = Work Productivity and Activity Impairment-Atopic Dermatitis.

Note: Maintenance supportive estimand (hypothetical), LOCF

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.23.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーにおける 16 週時の HADS 総スコア、不安スコア、及び抑うつスコアのベースラインからの低下（改善）は、すべての投与群で 52 週時でも維持された（総スコア：Q4W Res/Q4W 群−2.68、Q2W Res/Q4W 群−2.52、Q2W Res/Q2W 群−3.13、不安スコア：Q4W Res/Q4W 群−1.55、Q2W Res/Q4W 群−1.45、Q2W Res/Q2W 群−2.06、抑うつスコア：Q4W Res/Q4W 群−1.13、Q2W Res/Q4W 群−1.06、Q2W Res/Q2W 群−1.06）（16 週時の HADS スコアのベースラインからの変化量は第 2.7.6.12.2.4.4.4.9 項参照）。

2.7.6.12.2.4.7 他の解析対象集団の有効性

2.7.6.12.2.4.7.1 維持 16 週時エスケープ集団

維持 16 週時エスケープ集団での 52 週時の有効性の結果を表 2.7.6.12.2-43 に示す。

導入期に Q2W 群に無作為化され、エスケープ維持期で Q2W 投与を継続した被験者では、52 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合が 62.5%、52 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が 27.1%であった。また、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で 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達成した被験者の割合は 51.5%であった。

表 2.7.6.12.2-43. 16 週時にエスケープ群に移行した被験者の 52 週時の有効性の結果：エスケープ維持期（維持 16 週時エスケープ集団：KGAL 試験）

	PBO NonRes/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 71	LEB 250 mg Q4W NonRes/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 42	LEB 250 mg Q2W NonRes/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 55
Proportion of participants with EASI 75 at Week 52 (EASI 75 calculated relative to baseline EASI), n/Nx (%)	51/64 (79.7)	31/40 (77.5)	30/48 (62.5)
Proportion of participants with IGA 0 or 1 and a ≥2-point improvement at Week 52, n/Nx (%)	23/64 (35.9)	10/40 (25.0)	13/48 (27.1)
Proportion of participants with an Itch NRS of ≥4 points at baseline with ≥4-point reduction at Week 52, n/Nx (%)	20/50 (40.0)	12/28 (42.9)	17/33 (51.5)

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; IGA = Investigator Global Assessment; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NonRes = nonresponder; NRS = numeric rating scale; Nx = number of participants with nonmissing values; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks;
TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.24.

2.7.6.12.2.4.7.2 維持 20～60 週時エスケープ集団

維持 20～60 週時エスケープ集団の有効性の結果は、KGAL 試験治験総括報告書「5.1.5. Maintenance Escape Period」（第 5.3.5.1.4 項）を参照のこと。

2.7.6.12.2.5 安全性

本項では、52 週時でデータカットオフし、データベース固定した時点（2022 年 ■ 月 ■ 日）の中間報告書に基づく、安全性の結果を示す。一部の被験者では 68 週までのデータが利用可能であるため、安全性は 68 週までの結果を示す。

導入期の安全性の解析は安全性解析対象集団を対象とし、二重盲検維持期の安全性の解析は維持主要集団を対象とした。

2.7.6.12.2.5.1 導入期の安全性

2.7.6.12.2.5.1.1 有害事象

ベースライン後に発現又は悪化した事象を TEAE と定義した。

本治験の導入期で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.12.2-44 に示す。

導入期の TEAE の発現割合は、プラセボ群（63.4%）及び Q4W 群（60.5%）で同様であった。Q2W 群（75.6%）の TEAE の発現割合は、プラセボ群及び Q4W 群より高かった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群（2.4%）及び Q2W 群（0.8%）では低く、Q4W 群では重篤な有害事象の報告はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、Q2W 群の 2 例（1.6%）でのみ認められた。導入期で死亡例の報告はなかった。

表 2.7.6.12.2-44. 有害事象の要約：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.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.26.

本治験の導入期のいずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた TEAE の要約を表 2.7.6.12.2-45 に示す。また、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 2.7.6.12.5-1 に示す。

発現割合が最も高かった有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であったが、各投与群の「感染症および寄生虫症」の発現割合は同様であった。レブリキズマブ群では、「眼障害」を含む複数の SOC の発現割合がプラセボ群より数値的に高かった。「眼障害」では、プラセボ群と比較して、レブリキズマブ群では主にアレルギー性結膜炎の TEAE（PT）の発現割合が高かった（Q2W 群 17.1%、Q4W 群 12.3%、及びプラセボ群 4.9%）。

アレルギー性結膜炎、結膜炎、上咽頭炎、及び筋肉痛など複数の TEAE（PT）の発現割合は、レブリキズマブ群で数値的に高かった。また、結膜炎関連事象の発現割合はプラセボ群と比較して、レブリキズマブ群で明らかに高かった。これら以外にレブリキズマブ群とプラセボ群の TEAE の発現割合に臨床的に意義のある差は認められなかった。

本治験では発熱の発現割合が各投与群ともに最も高かった（Q2W 群 20.3%、Q4W 群 18.5%、プラセボ群 15.9%）が、発熱は COVID-19 ワクチン接種に関連したものであると考えられた。

表 2.7.6.12.2-45.　いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた TEAE の要約：導入期（安全性解析対象集団：KGAL 試験）

System Organ Class *Preferred Term*		**PBO + TCS (N = 82) n (%)**	**LEB 250 mg Q4W +TCS (N = 81) n (%)**	**LEB 250 mg Q2W +TCS (N = 123) n (%)**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**28 (34.1)**	**21 (25.9)**	**37 (30.1)**
Folliculitis	*毛包炎*	*8 (9.8)*	*5 (6.2)*	*7 (5.7)*
Conjunctivitis	*結膜炎*	*2 (2.4)*	*5 (6.2)*	*12 (9.8)*
Nasopharyngitis	*上咽頭炎*	*2 (2.4)*	*5 (6.2)*	*7 (5.7)*
Oral herpes	*口腔ヘルペス*	*2 (2.4)*	*2 (2.5)*	*6 (4.9)*
COVID-19	*COVID-19*	*3 (3.7)*	*2 (2.5)*	*1 (0.8)*
Herpes simplex	*単純ヘルペス*	*2 (2.4)*	*1 (1.2)*	*1 (0.8)*
Skin infection	*皮膚感染*	*2 (2.4)*	*1 (1.2)*	*1 (0.8)*
Cellulitis	*蜂巣炎*	*3 (3.7)*	*0*	*0*
Malassezia infection	*マラセチア感染*	*2 (2.4)*	*0*	*1 (0.8)*
Otitis externa	*外耳炎*	*3 (3.7)*	*0*	*0*
Conjunctivitis bacterial	*細菌性結膜炎*	*0*	*2 (2.5)*	*0*
Vulvovaginal candidiasis[a]	*外陰部腟カンジダ症*[a]	*1 (4.2)*	*0*	*0*
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**18 (22.0)**	**16 (19.8)**	**35 (28.5)**
Pyrexia	*発熱*	*13 (15.9)*	*15 (18.5)*	*25 (20.3)*
Vaccination site pain	*ワクチン接種部位疼痛*	*4 (4.9)*	*3 (3.7)*	*4 (3.3)*
Malaise	*倦怠感*	*2 (2.4)*	*0*	*4 (3.3)*
Injection site pain	*注射部位疼痛*	*2 (2.4)*	*0*	*1 (0.8)*
Injection site reaction	*注射部位反応*	*0*	*0*	*3 (2.4)*
Eye disorders	**眼障害**	**8 (9.8)**	**12 (14.8)**	**30 (24.4)**
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*4 (4.9)*	*10 (12.3)*	*21 (17.1)*
Dry eye	*ドライアイ*	*2 (2.4)*	*1 (1.2)*	*2 (1.6)*
Eye pruritus	*眼そう痒症*	*0*	*1 (1.2)*	*3 (2.4)*
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**9 (11.0)**	**10 (12.3)**	**8 (6.5)**
Acne	*ざ瘡*	*5 (6.1)*	*2 (2.5)*	*4 (3.3)*
Urticaria	*蕁麻疹*	*2 (2.4)*	*2 (2.5)*	*0*
Dermatitis atopic	*アトピー性皮膚炎*	*2 (2.4)*	*1 (1.2)*	*0*
Dermatitis contact	*接触皮膚炎*	*0*	*0*	*3 (2.4)*
Eczema	*湿疹*	*0*	*2 (2.5)*	*0*
Chloasma[a]	*肝斑*[a]	*0*	*1 (4.0)*	*0*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**4 (4.9)**	**4 (4.9)**	**15 (12.2)**
Myalgia	*筋肉痛*	*0*	*1 (1.2)*	*5 (4.1)*
Arthralgia	*関節痛*	*0*	*1 (1.2)*	*3 (2.4)*
Back pain	*背部痛*	*0*	*2 (2.5)*	*2 (1.6)*
Pain in extremity	*四肢痛*	*0*	*0*	*4 (3.3)*
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5 (6.1)**	**7 (8.6)**	**10 (8.1)**
Diarrhoea	*下痢*	*2 (2.4)*	*2 (2.5)*	*2 (1.6)*
Nervous system disorders	**神経系障害**	**9 (11.0)**	**5 (6.2)**	**7 (5.7)**
Headache	*頭痛*	*9 (11.0)*	*3 (3.7)*	*4 (3.3)*

System Organ Class *Preferred Term*		**PBO + TCS (N = 82) n (%)**	**LEB 250 mg Q4W +TCS (N = 81) n (%)**	**LEB 250 mg Q2W +TCS (N = 123) n (%)**
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**8 (9.8)**	**2 (2.5)**	**6 (4.9)**
Ligament sprain	*靱帯捻挫*	*2 (2.4)*	*1 (1.2)*	*0*
Skin abrasion	*皮膚擦過傷*	*2 (2.4)*	*0*	*1 (0.8)*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**3 (3.7)**	**10 (8.1)**
Rhinitis allergic	*アレルギー性鼻炎*	*0*	*0*	*3 (2.4)*
Investigations	**臨床検査**	**5 (6.1)**	**1 (1.2)**	**4 (3.3)**
Alanine aminotransferase increased	*アラニンアミノトランスフェラーゼ増加*	*2 (2.4)*	*0*	*0*
Aspartate aminotransferase increased	*アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加*	*2 (2.4)*	*0*	*0*
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**2 (2.4)**	**3 (3.7)**	**2 (1.6)**
Dyslipidaemia	*脂質異常症*	*2 (2.4)*	*0*	*1 (0.8)*
Hyperuricaemia	*高尿酸血症*	*0*	*2 (2.5)*	*0*
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**2 (2.4)**	**1 (1.2)**	**2 (1.6)**
Dysmenorrhoea[a]	*月経困難症*[a]	*0*	*0*	*2 (4.9)*
Endometriosis[a]	*子宮内膜症*[a]	*0*	*1 (4.0)*	*0*
Menstruation irregular[a]	*不規則月経*[a]	*1 (4.2)*	*0*	*0*
Premenstrual headache[a]	*月経前頭痛*[a]	*1 (4.2)*	*0*	*0*
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**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 (1.2)**	**2 (2.5)**	**3 (2.4)**
Skin papilloma	*皮膚乳頭腫*	*0*	*1 (1.2)*	*3 (2.4)*

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; 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; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Denominator adjusted because of gender-specific event for female participants: PBO, N = 24; LEB 250 mg Q2W, N = 41; LEB 250 mg Q4W, N = 25.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.27.

2.7.6.12.2.5.1.2 死亡

本治験の導入期で死亡例は認められなかった。

2.7.6.12.2.5.1.3 重篤な有害事象

本治験の導入期で報告された重篤な有害事象を表 2.7.6.12.2-46 に示す。

全体で 3 例に 3 件の重篤な有害事象が報告された（プラセボ群 2 例、Q2W 群 1 例）。2 例以上に報告された同一の重篤な有害事象はなかった。

COVID-19 及び脳梗塞の重症度は高度、カンピロバクター胃腸炎の重症度は中等度であった。これらの重篤な有害事象は、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。

本治験で報告された重篤な有害事象の詳細は付録表 2.7.6.12.5-4 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 KGAL 試験治験総括報告書 Appendix「KGAL Clinical Study Report Patient Narratives」（第 5.3.5.1.4 項）に示す。

表 2.7.6.12.2-46. 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)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**2 (2.4)**	**0**	**0**
COVID-19	*COVID-19*	*1 (1.2)*	*0*	*0*
Campylobacter gastroenteritis	*カンピロバクター胃腸炎*	*1 (1.2)*	*0*	*0*
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**0**	**1 (0.8)**
Cerebral infarction	*脳梗塞*	*0*	*0*	*1 (0.8)*

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; 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; SAE = serious adverse event; SOC = System Organ Class; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.29.

2.7.6.12.2.5.1.4 有害事象による投与中止

本治験の導入期で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.12.2-47 に示す。

Q2W 群の 2 例（1.6%）に 2 件の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。腫脹は、重症度が軽度で、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。脳梗塞は、重篤な有害事象として報告され、重症度が高度で、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 2.7.6.12.2-47. 治験薬の投与中止に至った有害事象：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 (%)**
Participants with ≥1 AE leading to permanent discontinuation of study treatment		**0**	**0**	**2 (1.6)**
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**0**	**1 (0.8)**
Swelling	*腫脹*	*0*	*0*	*1 (0.8)*
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**0**	**1 (0.8)**
Cerebral infarction	*脳梗塞*	*0*	*0*	*1 (0.8)*

Abbreviations: AE = adverse event; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; P PBO = placebo; T = Preferred Term; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SOC = System Organ Class; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.30.

2.7.6.12.2.5.1.5 注目すべき有害事象

2.7.6.12.2.5.1.5.1 結膜炎関連事象

本治験の導入期に報告された結膜炎関連及び角膜炎関連事象を表 2.7.6.12.2-48 に示す。

結膜炎関連事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。

結膜炎関連事象が認められた被験者では、結膜炎関連事象が認められなかった被験者と比較して、結膜炎関連事象の既往歴を有する被験者の割合が高かった（それぞれ 39.6%及び 31.8%［KGAL 試験治験総括報告書、Table KGAL. 8.121 参照］）。

本治験の導入期に角膜炎関連事象の報告はなかった。

表 2.7.6.12.2-48. 結膜炎関連及び角膜炎関連事象：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]	**結膜炎関連事象** [a]	**6 (7.3)**	**15 (18.5)**	**32 (26.0)**
Conjunctivitis	*結膜炎*	*2 (2.4)*	*5 (6.2)*	*12 (9.8)*
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*4 (4.9)*	*10 (12.3)*	*21 (17.1)*
Conjunctivitis bacterial	*細菌性結膜炎*	*0*	*2 (2.5)*	*0*
Giant papillary conjunctivitis	*巨大乳頭結膜炎*	*1 (1.2)*	*0*	*0*
Conjunctivitis viral	*ウイルス性結膜炎*	*0*	*0*	*0*
Keratitis cluster [b]	**角膜炎関連事象**	**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.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.31.

2.7.6.12.2.5.1.5.2 ヘルペス感染又は帯状疱疹

本治験の導入期に報告されたヘルペス感染又は帯状疱疹を表 2.7.6.12.2-49 に示す。

各投与群のヘルペス感染の発現割合は同様であった。これらの事象は、すべて非重篤で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

表 2.7.6.12.2-49. ヘルペス感染又は帯状疱疹：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	**ヘルペス感染又は帯状疱疹**	**3 (3.7)**	**4 (4.9)**	**6 (4.9)**
Herpes zoster	*帯状疱疹*	*1 (1.2)*	*0*	*0*
Oral herpes	*口腔ヘルペス*	*2 (2.4)*	*2 (2.5)*	*6 (4.9)*
Herpes simplex	*単純ヘルペス*	*2 (2.4)*	*1 (1.2)*	*1 (0.8)*
Herpes ophthalmic	ヘルペス眼感染	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.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.32.

2.7.6.12.2.5.1.5.3 寄生虫感染又は日和見感染

本治験の導入期に報告された日和見感染の可能性のある感染症を表 2.7.6.12.2-50 に示す。

帯状疱疹、ヘルペス眼感染、単純ヘルペス、及び口腔カンジダ症が日和見感染の可能性のある感染症として特定された。盲検下での医学レビューにより、これらの事象は Winthrop の基準（Winthrop et al. 2015）に基づき日和見感染ではないと判断された。

本治験の導入期に寄生虫感染の報告はなかった。

表 2.7.6.12.2-50. 日和見感染の可能性のある感染症：導入期
（安全性解析対象集団：KGAL 試験）

Infections		**PBO + TCS (N = 82) n (%)**	**LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 81) n (%)**	**LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 123) n (%)**
Potential opportunistic infections	**日和見感染の可能性のある感染症**	**3 (3.7)**	**2 (2.5)**	**2 (1.6)**
Herpes zoster	*帯状疱疹*	*1 (1.2)*	*0*	*0*
Herpes ophthalmic	*ヘルペス眼感染*	*0*	*1 (1.2)*	*0*
Herpes simplex	*単純ヘルペス*	*2 (2.4)*	*1 (1.2)*	*1 (0.8)*
Oral candidiasis	*口腔カンジダ症*	*0*	*0*	*1 (0.8)*
Parasitic infections	**寄生虫感染**	**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.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.33.

2.7.6.12.2.5.1.6 他の注目すべき有害事象

本治験の導入期における他の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.6.12.2-51 に示す。

2.7.6.12.2.5.1.6.1 皮膚感染

プラセボ群の 14 例（17.1%）、Q2W 群の 9 例（7.3%）、及び Q4W 群の 7 例（8.6%）に皮膚感染が報告された。いずれかの投与群で 2 例以上に報告された TEAE（PT）は、毛包炎、皮膚感染、及び蜂巣炎であった。

報告された皮膚感染の事象は、すべて非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。皮膚感染で治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

2.7.6.12.2.5.1.6.2 好酸球増加症及び好酸球関連事象

好酸球増加症及び好酸球関連事象の報告はなかった。

2.7.6.12.2.5.1.6.3 過敏症

いずれの投与群においても投与日のアナフィラキシー反応（即時型イベントに関する狭域／アルゴリズム検索）の報告はなかった。治験薬の投与日に MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）の過敏症に含まれる事象が合計 9 例に報告された（プラセボ群 2 例、Q2W 群 6 例、及び Q4W 群 1 例）。

- アレルギー性結膜炎（プラセボ群 1 例、Q2W 群 6 例）
- 湿疹（Q4W 群 1 例）
- 蕁麻疹（プラセボ群 1 例）

これらの事象の重症度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。アレルギー性結膜炎及び蕁麻疹は、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。

2.7.6.12.2.5.1.6.4 注射部位反応

MedDRA 高位語（High Level Term：HLT）を用いて定義した注射部位反応の報告の割合は、投与群間で同様であった（プラセボ群［4.9%］、Q2W 群［5.7%］、及び Q4W 群［0.0%］）。

最も多く報告された注射部位反応関連の TEAE（PT）は、注射部位疼痛及び注射部位反応（各 3 例）であった（注射部位疼痛：プラセボ群 2 例及び Q2W 群 1 例、注射部位反応：Q2W 群 3 例）。

これらの事象の重症度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。注射部位疼痛の 1 例及び注射部位反応の 3 例は、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。

2.7.6.12.2.5.1.6.5 アトピー性皮膚炎の悪化

AD 又は湿疹の悪化の報告の割合は、投与群間で同様であった。プラセボ群の 1 例の AD 悪化の重症度は高度であったが、他の事象の重症度は軽度又は中等度であった。

2.7.6.12.2.5.1.6.6 自殺及び自傷（SMQ）

本治験の導入期で自殺又は自傷（SMQ）の報告はなかった。

2.7.6.12.2.5.1.6.7 悪性腫瘍

本治験の導入期で悪性腫瘍の報告はなかった。

表 2.7.6.12.2-51. 他の注目すべき有害事象：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 (%)**
Skin infections	皮膚感染	14 (17.1)	7 (8.6)	9 (7.3)
Eosinophilia	好酸球増加症	0	0	0
Eosinophil-related disorders	好酸球関連事象	0	0	0
Hypersensitivity (narrow/algorithm search on immediate events)[a]	過敏症（即時型イベントに関する狭域／アルゴリズム検索）[a]	2 (2.4)	1 (1.2)	6 (4.9)
Anaphylactic reaction (SMQ)	*アナフィラキシー反応（SMQ）*	0	0	0
Hypersensitivity (SMQ)	*過敏症（SMQ）*	2 (2.4)	1 (1.2)	6 (4.9)
Angioedema (SMQ)	*血管浮腫（SMQ）*	1 (1.2)	0	0
Injection site reactions	注射部位反応	4 (4.9)	0	7 (5.7)
Exacerbation of Atopic Dermatitis	アトピー性皮膚炎の悪化	2 (2.4)	1 (1.2)	0
Suicide/Self-injury (SMQ)	自殺／自傷（SMQ）	0	0	0
Malignancies[b]	悪性腫瘍[b]	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; LEB = lebrikizumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; 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; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = System Organ Class; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Immediate events were those that occurred on the same day as drug administration.

[b] Malignancy includes nonhaematological malignant tumors.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.34.

2.7.6.12.2.5.1.7 臨床検査値及びバイタルサイン

肝機能検査値のカテゴリー変化（投与後の基準範囲外の高値又は低値への変化）が認められた被験者の割合は低く、各投与群のカテゴリー変化の割合はほぼ同様であった。好酸球数の変動に臨床的に意義はなく、好酸球関連の TEAE の報告はなかった。

青少年被験者で評価したホルモン値（エストラジオール値又はテストステロン値）のベースラインからの変化に臨床的に意義はないと判断された。成長パラメータ（身長及び体重）に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

導入期中の投与群間のバイタルサインに注目すべき傾向、又は臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.7.6.12.2.5.1.8 その他の安全性指標

2.7.6.12.2.5.1.8.1 ACQ-5

ベースライン時に喘息の併存を自己報告した 34 例のうち、10 例がプラセボ群、17 例が Q2W 群、7 例が Q4W 群に無作為割付された。ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値（プラセボ群：0.92、Q2W 群：0.66、Q4W 群：0.57）は、ベースライン時の喘息のコントロールが部分的であることを示すものであった。16 週時の ACQ-5 スコアの平均値は、プラセボ群が 0.82、Q4W 群が 0.88、Q2W 群が 0.89 であった。

2.7.6.12.2.5.2 二重盲検維持期の安全性

2.7.6.12.2.5.2.1 有害事象

本治験の二重盲検維持期で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.12.2-52 に示す。

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーの二重盲検維持期の TEAE の発現割合は、Q4W Res/Q4W 群では 78.9%、Q2W Res/Q4W 群では 66.7%、Q2W Res/Q2W 群では 87.5%であった。

Q4W Res/Q4W 群の 1 例に発現した 1 件の TEAE の重症度が高度であったのを除き、他の TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。

二重盲検維持期に死亡の報告はなく、Q4W Res/Q4W 群の 1 例に 1 件、及び Q2W Res/Q2W 群の 1 例に 1 件の重篤な有害事象が報告された。二重盲検維持期に治験中止に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.6.12.2-52. 有害事象の要約：二重盲検維持期（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.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.38.

本治験の二重盲検維持期のいずれかの投与群の 5%以上の被験者に認められた TEAE の要約を表 2.7.6.12.2-53 に示す。また、本治験の二重盲検維持期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 2.7.6.12.5-2 に示す。

発現割合が高かった TEAE（投与群全体で 10 例［9.7%］以上）は、発熱、ざ瘡、アレルギー性結膜炎、及び頭痛であった。

表 2.7.6.12.2-53. いずれかの投与群の 5%以上の被験者に認められた TEAE の要約：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

System Organ Class *Preferred Term*		**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 (%)**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**18 (47.4)**	**9 (27.3)**	**12 (37.5)**
COVID-19	*COVID-19*	*6 (15.8)*	*2 (6.1)*	*1 (3.1)*
Nasopharyngitis	*上咽頭炎*	*2 (5.3)*	*2 (6.1)*	*3 (9.4)*
Herpes simplex	*単純ヘルペス*	*3 (7.9)*	*2 (6.1)*	*1 (3.1)*
Folliculitis	*毛包炎*	*2 (5.3)*	*1 (3.0)*	*1 (3.1)*
Oral herpes	*口腔ヘルペス*	*3 (7.9)*	*0*	*1 (3.1)*
Pharyngitis	*咽頭炎*	*1 (2.6)*	*2 (6.1)*	*0*
Bronchitis	*気管支炎*	*0*	*2 (6.1)*	*0*
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**9 (23.7)**	**7 (21.2)**	**11 (34.4)**
Pyrexia	*発熱*	*7 (18.4)*	*6 (18.2)*	*9 (28.1)*
Injection site erythema	*注射部位紅斑*	*1 (2.6)*	*1 (3.0)*	*3 (9.4)*
Injection site reaction	*注射部位反応*	*0*	*2 (6.1)*	*0*
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**7 (18.4)**	**7 (21.2)**	**4 (12.5)**
Dental caries	*齲歯*	*2 (5.3)*	*2 (6.1)*	*3 (9.4)*
Diarrhoea	*下痢*	*1 (2.6)*	*2 (6.1)*	*0*
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**6 (15.8)**	**4 (12.1)**	**6 (18.8)**
Ligament sprain	*靭帯捻挫*	*1 (2.6)*	*2 (6.1)*	*0*
Post-vaccination syndrome	*ワクチン接種後症候群*	*2 (5.3)*	*1 (3.0)*	*0*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**5 (13.2)**	**5 (15.2)**	**6 (18.8)**
Back pain	*背部痛*	*1 (2.6)*	*1 (3.0)*	*2 (6.3)*
Tenosynovitis	*腱鞘炎*	*1 (2.6)*	*2 (6.1)*	*1 (3.1)*
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**4 (10.5)**	**7 (21.2)**	**5 (15.6)**
Acne	*ざ瘡*	*1 (2.6)*	*6 (18.2)*	*3 (9.4)*
Eye disorders	**眼障害**	**5 (13.2)**	**2 (6.1)**	**6 (18.8)**
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*5 (13.2)*	*1 (3.0)*	*4 (12.5)*
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (5.3)**	**7 (21.2)**	**3 (9.4)**
Headache	*頭痛*	*1 (2.6)*	*6 (18.2)*	*3 (9.4)*
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**0**	**2 (6.1)**	**0**
Dysmenorrhoea [a]	*月経困難症* [a]	*0*	*2 (16.7)*	*0*
Immune system disorders	**免疫系障害**	**2 (5.3)**	**0**	**2 (6.3)**
Immunisation reaction	*免疫反応*	*1 (2.6)*	*0*	*2 (6.3)*

Abbreviations: COVID-19 = COVID-19 = coronavirus disease 19; 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; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Denominator adjusted because of gender-specific event for female participants: N = 15 (LEB250Q4W res/LEB250Q4W), N = 12 (LEB250Q2W res/LEB250Q4W); N = 12 (LEB250Q2W res/LEB250Q2W).

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.39.

2.7.6.12.2.5.2.2 死亡

本治験の二重盲検維持期で死亡例は認められなかった。

2.7.6.12.2.5.2.3 重篤な有害事象

本治験の二重盲検維持期で報告された重篤な有害事象を表 2.7.6.12.2-54 に示す。

Q4W Res/Q4W 群の 1 例に 1 件、及び Q2W Res/Q2W 群の 1 例に 1 件の重篤な有害事象が報告された。

Q4W Res/Q4W 群の 1 例では、129 日目に軽度の食物アレルギー反応が報告された。本事象は、同日に回復した。本被験者に食物アレルギーに関連する既往の報告はなかった。本被験者は 213 日目に中等度の食物アレルギー（[redacted]）と診断された。本事象はデータカットオフ時点では持続中であった。被験者の重篤な有害事象発現前の最後の治験薬投与は 221 日目であった。222 日目に被験者は[redacted]を摂取した。[redacted]の摂取直後に眼瞼浮腫が発現し、約 3 時間後にそう痒、嘔吐、及び下痢が発現した。223 日目に、本被験者は、高度のアナフィラキシー反応と診断され、入院した。同日、アナフィラキシー反応は消失し、被験者は退院した。その後、被験者は[redacted]の摂取を避けるようにして、治験及び治験薬投与を継続した。治験担当医師は、アナフィラキシー反応の重篤な有害事象の主な原因は[redacted]の食物摂取によるものと考えられるが、[redacted]の食物摂取時に毎回アナフィラキシーを発現していたわけではないため、治験薬との因果関係が否定できないと判断した。

また、Q2W Res/Q2W 群の 1 例で、重篤な有害事象として右肘の軽度の脱臼に伴う中等度の靭帯損傷（右肘）が報告された。本事象は持続中で、治験薬との因果関係はないと判断された。

表 2.7.6.12.2-54. 重篤な有害事象：二重盲検維持期（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)
Immune system disorders	**免疫系障害**	**1 (2.6)**	**0**	**0**
Anaphylactic reaction	*アナフィラキシー反応*	*1 (2.6)*	*0*	*0*
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0**	**0**	**1 (3.1)**
Ligament injury	*靭帯損傷*	*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; SAE = serious adverse event; SOC = System Organ Class; TCS = topical corticosteroid.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.40.

本治験で報告された重篤な有害事象の詳細は付録表 2.7.6.12.5-4 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 KGAL 試験治験総括報告書 Appendix「KGAL Clinical Study Report Patient Narratives」（第 5.3.5.1.4 項）に示す。

2.7.6.12.2.5.2.4 有害事象による投与中止

本治験の二重盲検維持期で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。

2.7.6.12.2.5.2.5 注目すべき有害事象

2.7.6.12.2.5.2.5.1 結膜炎関連事象

本治験の二重盲検維持期に報告された結膜炎関連及び角膜炎関連事象を表 2.7.6.12.2-55 に示す。

二重盲検維持期では、全体で 10 例に結膜炎関連事象が報告された。結膜炎関連事象の発現割合は、Q4W Res/Q4W 群（13.2%）及び Q2W Res/Q2W 群（12.5%）で同様であった。結膜炎関連事象の重症度は、軽度又は中等度で、高度の事象は認められなかった。

二重盲検維持期中に角膜炎関連事象の報告はなかった。

表 2.7.6.12.2-55. 結膜炎関連及び角膜炎関連事象：二重盲検維持期
（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]	**結膜炎関連事象** [a]	**5 (13.2)**	**1 (3.0)**	**4 (12.5)**
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*5 (13.2)*	*1 (3.0)*	*4 (12.5)*
Keratitis cluster[b]	**角膜炎関連事象** [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; 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.

Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.41.

2.7.6.12.2.5.2.5.2 日和見感染

本治験の二重盲検維持期に報告された日和見感染の可能性のある感染症を表 2.7.6.12.2-56 に示す。

二重盲検維持期では、1 例（Q4W Res/Q4W 群）に 1 件の軽度の帯状疱疹が報告された。また、全体で 6 例に単純ヘルペス、1 例にヘルペス性状湿疹が報告された。これらの事象の重症度は、ほとんどが軽度であった。

盲検下での医学レビューにより、これらの事象は Winthrop の基準（Winthrop et al. 2015）に基づき日和見感染ではないと判断された。

本治験の二重盲検維持期中に寄生虫感染の報告はなかった。

表 2.7.6.12.2-56. 日和見感染の可能性のある感染症：二重盲検維持期
（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)	**日和見感染の可能性のある感染症（狭義）**	**1 (2.6)**	0	0
Herpes zoster (any form)	**帯状疱疹（すべての型）**	**1 (2.6)**	**0**	**0**
Herpes zoster	*帯状疱疹*	*1 (2.6)*	*0*	*0*
Potential opportunistic infections (broad)	**日和見感染の可能性のある感染症（広義）**	**4 (10.5)**	**2 (6.1)**	**1 (3.1)**
Herpes simples (invasive disease only)	**単純ヘルペス（侵襲性疾患のみ）**	**3 (7.9)**	**2 (6.1)**	**1 (3.1)**
Eczema herpeticum	*ヘルペス性状湿疹*	*0*	*1 (3.0)*	*0*
Herpes simplex	*単純ヘルペス*	*3 (7.9)*	*2 (6.1)*	*1 (3.1)*
Herpes zoster (any form)	**帯状疱疹（すべての型）**	**1 (2.6)**	**0**	**0**
Herpes zoster	*帯状疱疹*	*1 (2.6)*	*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; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroid.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.42.

2.7.6.12.2.5.2.6 臨床検査値及びバイタルサイン

二重盲検維持期の臨床検査値のベースライン後の変動に投与群間で差が認められたが、差はわずかであり、臨床的に意義はないと判断された。

二重盲検維持期のバイタルサインに投与群間で注目すべき傾向、又は臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.12.2.5.2.7 その他の安全性指標

2.7.6.12.2.5.2.7.1 ACQ-5

ベースライン時に喘息の併存を自己報告した 10 例のうち、3 例が Q4W Res/Q4W 群、2 例が Q2W Res/Q2W 群、5 例が Q2W Res/Q4W 群であった。ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値（各投与群の平均値の範囲：0.13～0.72）は、ベースライン時の喘息のコントロールが良好であることを示すものであった。52 週時の ACQ-5 スコアの各投与群の平均値の範囲は 0.20～0.30 であり、喘息の良好なコントロールが維持された。

2.7.6.12.2.5.3 導入期及び維持期全体の安全性

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 2.7.6.12.5-3 に示す。また、エスケープ維持期を含

む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被験者の 68 週時までの安全性の結果は、KGAL 試験治験総括報告書「5.2.3. Combined Induction and Maintenance Period」（第 5.3.5.1.4 項）に示す。

導入期及び維持期全体の安全性の結果は、導入期及び二重盲検維持期のそれぞれとおおむね一貫した結果であった。

2.7.6.12.2.5.3.1 成長パラメータ（青少年被験者）

導入期及び維持期全体の評価時点ごとの標準体重及び標準身長の Z スコアをそれぞれ表 2.7.6.12.2-57 及び表 2.7.6.12.2-58 に示す。

レブリキズマブ投与 16 週後及び 52 週後の青少年被験者の体重及び身長の平均 Z スコアは、ほぼ 0 であり、青少年被験者の成長パラメータ（体重及び身長）に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6.12.2-57. 評価時点ごとの標準体重の Z スコア：導入期及び維持期全体（全レブリキズマブ集団［青少年被験者］：KGAL 試験）

Mean weight Z-score	**Any LEB (N = 18)**
Baseline (SD), n = 18	-0.1 (1.1)
Change from baseline after 16 weeks of LEB treatment (SD), n = 18	0.0 (0.2)
Change from baseline after 32 weeks of LEB treatment (SD), n = 12	0.0 (0.4)
Change from baseline after 36 weeks of LEB treatment (SD), n = 6	0.0 (0.2)
Change from baseline after 52 weeks of LEB treatment (SD), n = 13	-0.1 (0.4)
Change from baseline after 68 weeks of LEB treatment (SD), n = 1	-0.1

Abbreviations: LEB = Lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; SD = standard deviation.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.44.

表 2.7.6.12.2-58. 評価時点ごとの標準身長の Z スコア：導入期及び維持期全体（全レブリキズマブ集団［青少年被験者］：KGAL 試験）

Mean height Z-score	**Any LEB (N = 18)**
Baseline (SD), n = 18	-0.7 (1.1)
Change from baseline after 16 weeks of LEB treatment (SD), n = 18	0.0 (0.1)
Change from baseline after 32 weeks of LEB treatment (SD), n = 12	-0.1 (0.2)
Change from baseline after 36 weeks of LEB treatment (SD), n = 6	-0.1 (0.3)
Change from baseline after 52 weeks of LEB treatment (SD), n = 13	-0.1 (0.4)
Change from baseline after 68 weeks of LEB treatment (SD), n = 1	0.0

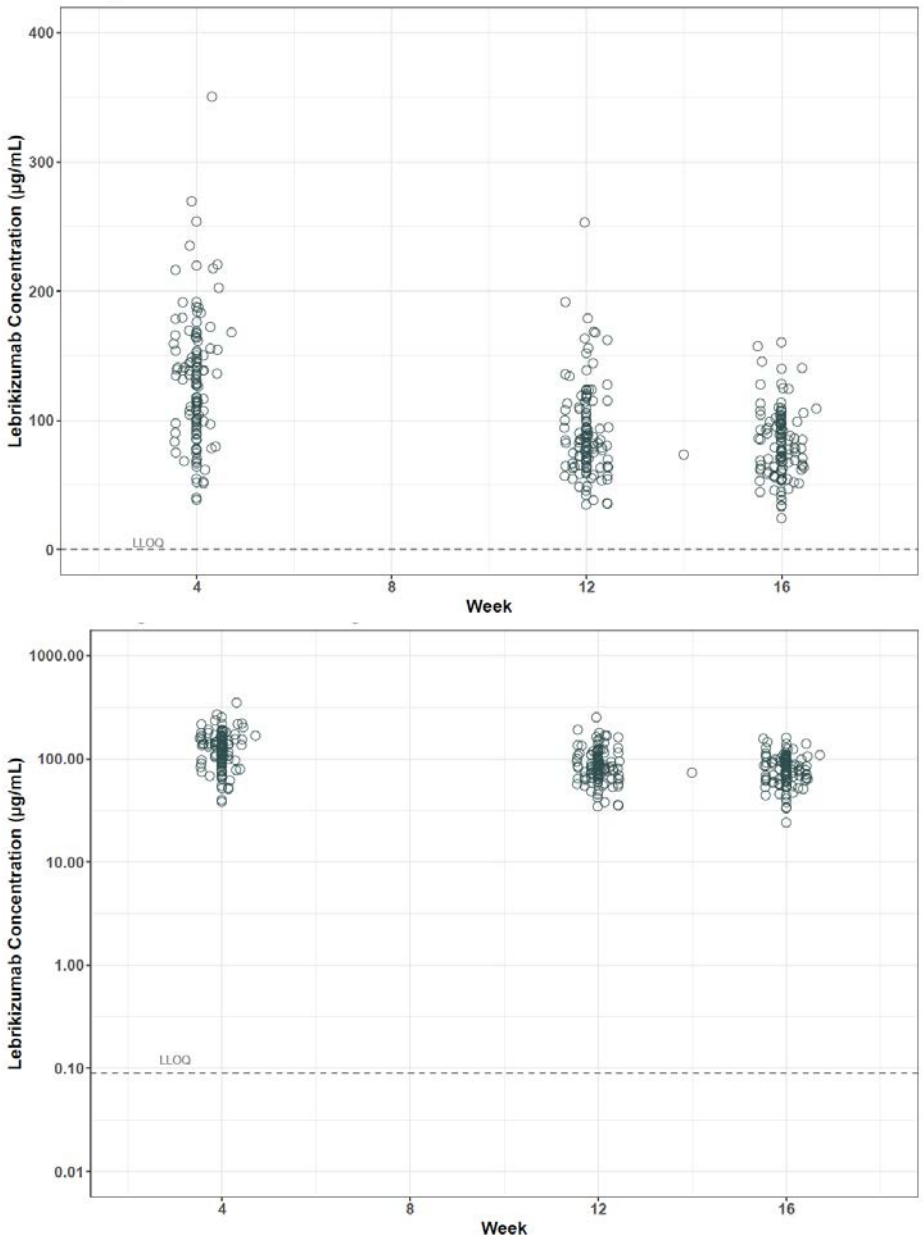
Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; SD = standard deviation.
Source: KGAL CSR, Table KGAL.5.45.

2.7.6.12.2.6 薬物動態

導入期の Q2W 群（ベースライン及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg 負荷投与し、4 週時から 250 mg Q2W 投与）のすべての被験者の血清中レブリキズマブ濃度データを図 2.7.6.12.2-4 に示す。

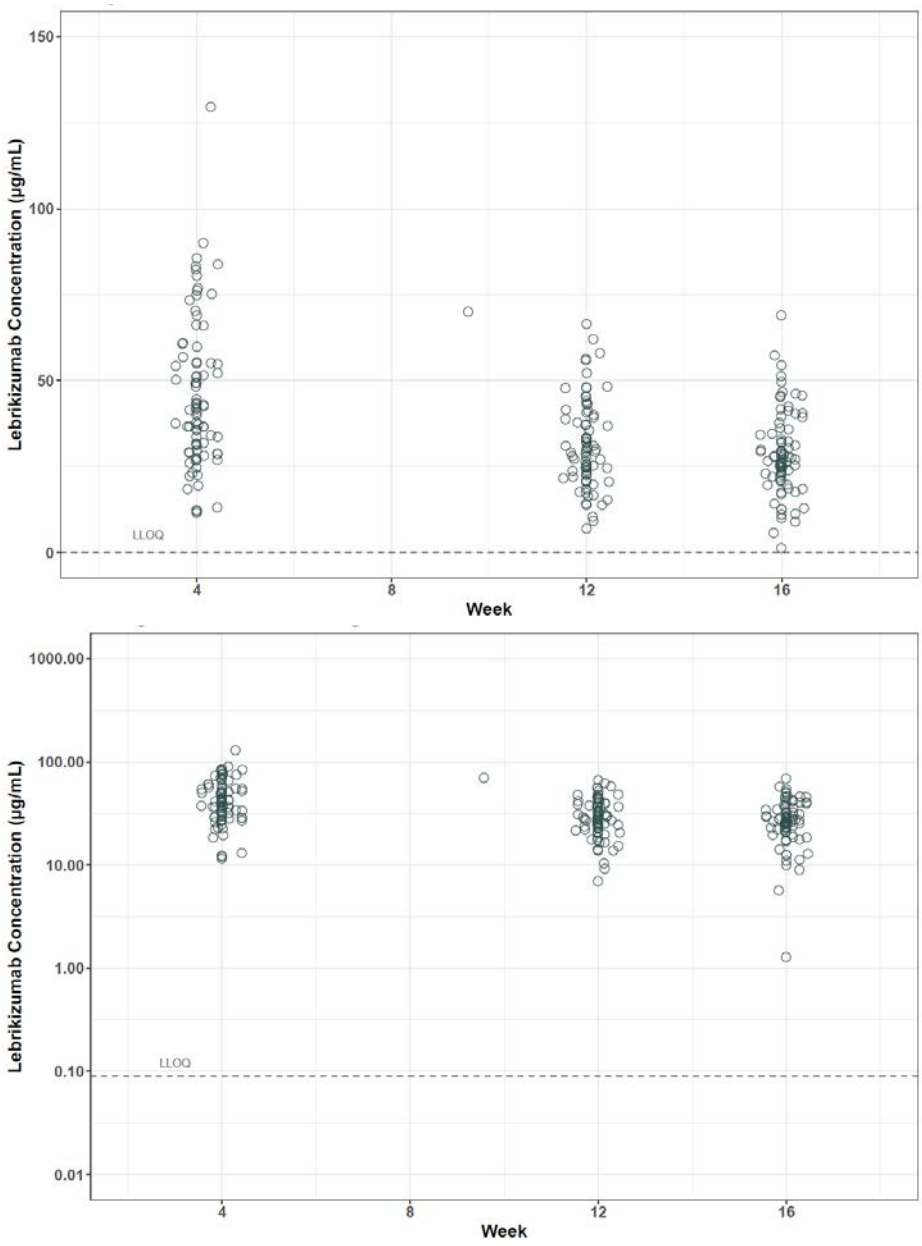
また、導入期の Q4W 群（ベースライン時にレブリキズマブ 500 mg 負荷投与し、4 週時から 250 mg Q4W 投与）のすべての被験者の血清中レブリキズマブ濃度データを図 2.7.6.12.2-5 に示す。

4 週時及び 16 週時の血清中レブリキズマブ濃度の範囲は同様で、ベースライン及び 2 週時の負荷投与による速やかな定常状態到達が可能となることが示唆された。



Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification; Q2W = every 2 weeks.
Note: Values below the LLOQ were imputed as LLOQ/2.
Source: KGAL CSR, Figure KGAL 5.17.

図 2.7.6.12.2-4.　初回投与後の血清中レブリキズマブ濃度データ（Q2W 群）：導入期ベースライン及び 2 週時に 500 mg 負荷投与し、4 週時から 250 mg Q2W 投与（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）（KGAL 試験）

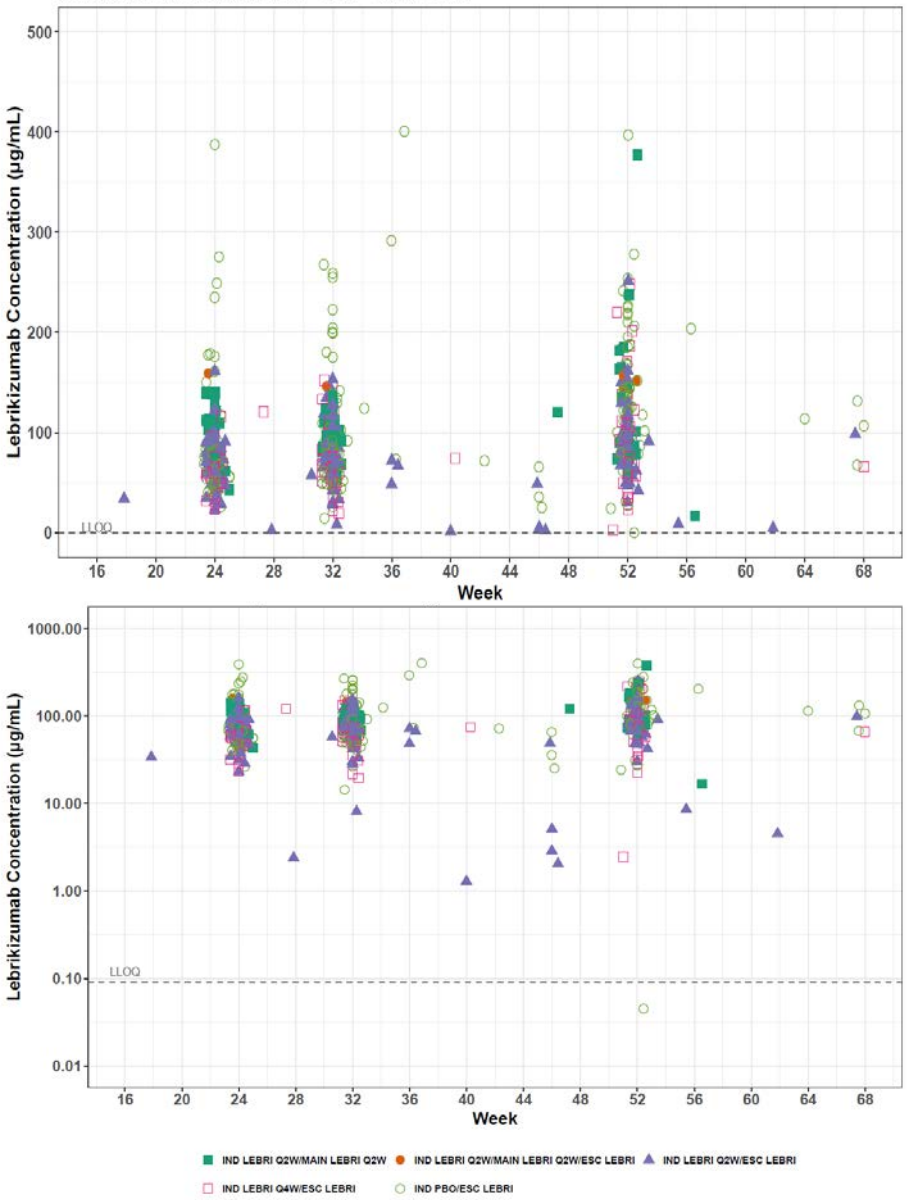


Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification; Q4W = every 4 weeks.
Note: Values below the LLOQ were imputed as LLOQ/2.
Source: KGAL CSR, Figure KGAL 5.18.

図 2.7.6.12.2-5.　初回投与後の血清中レブリキズマブ濃度データ（Q4W 群）：導入期ベースライン時に 500 mg 負荷投与し、4 週時から 250 mg Q4W 投与（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）（KGAL 試験）

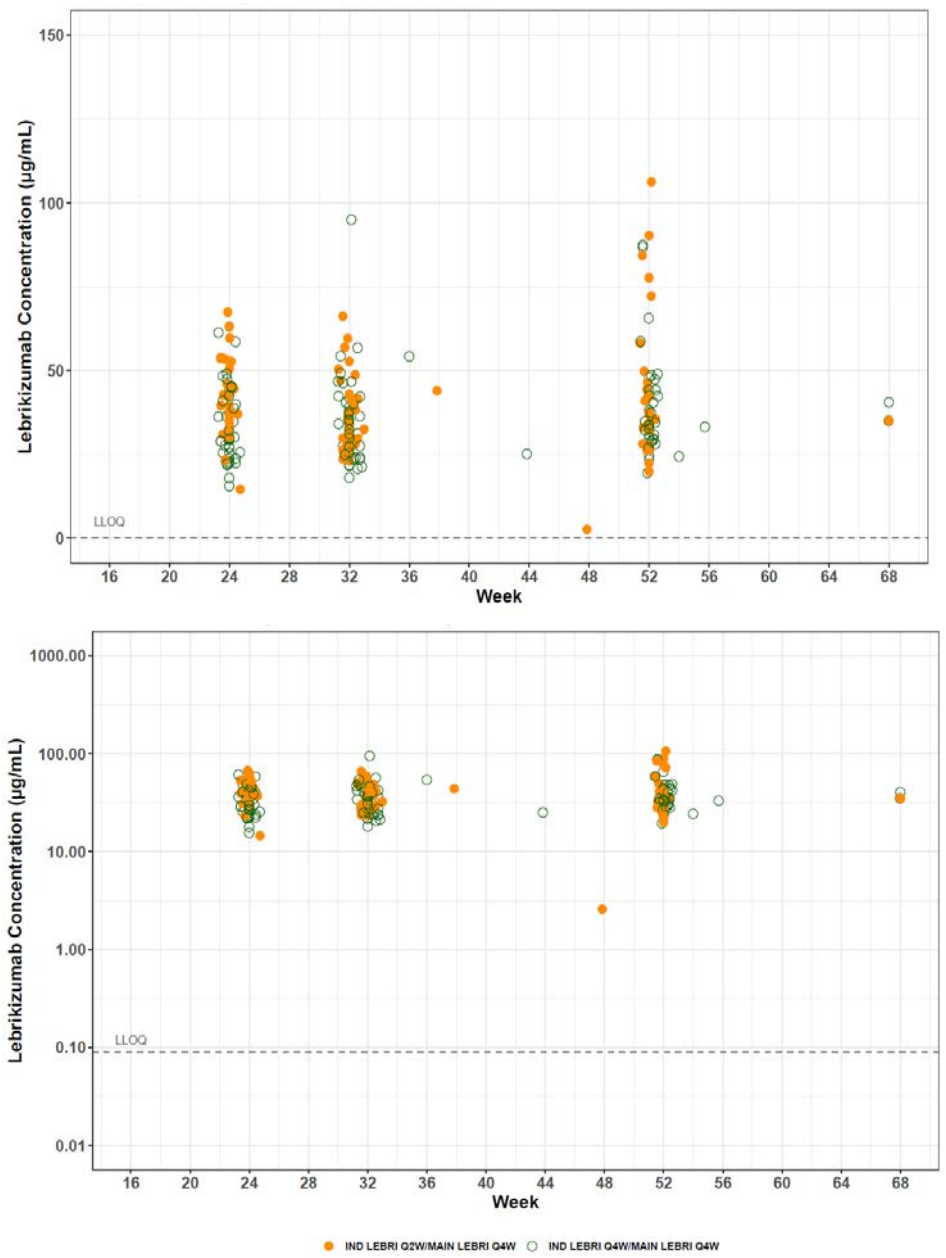
16 週時からレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を行ったすべての被験者の維持期中の血清中レブリキズマブ濃度を図 2.7.6.12.2-6 に示す。この図には 16 週時のレブリキズマブ群のレスポンダーで、二重盲検維持期の Q2W 群の被験者及びエスケープ群で 250 mg Q2W 投与を受けた被験者のデータを含めた。先の導入期の結果と合わせると、250 mg Q2W の用法用量では、4 週時から 52 週時まで、おおむね一定の血清中レブリキズマブ濃度が維持されていることが示唆された。

16 週時からレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与を行ったすべての被験者の維持期中の血清中レブリキズマブ濃度を図 2.7.6.12.2-7 に示す。この図には 16 週時のレブリキズマブ群のレスポンダーで、二重盲検維持期で Q4W 群（Q2W Res/Q4W 群及び Q4W Res/Q4W 群）に再無作為化された被験者のデータを含めた。16 週時に 250 mg Q2W から Q4W 投与に切り替えた場合、血清中レブリキズマブ濃度は低下し、投与終了時まで一定の濃度が維持された。



Abbreviations: ESC = escape; IND = Induction; LEBRI = lebrikizumab; LLOQ = lower limit of quantification; MAIN = Maintenance; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Values below the LLOQ were imputed as LLOQ/2.
Escape Arm data included any participants from Induction Period entering Escape Arm at Week 16 and participants in the Maintenance Period coming from Maintenance 250 mg Q2W dosing.
Source: KGAL CSR, Figure KGAL 5.19

図 2.7.6.12.2-6.　16 週時からレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与した被験者の維持期中の血清中レブリキズマブ濃度データ：二重盲検維持期及びエスケープ維持期（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）（KGAL 試験試験）



Abbreviations: IND = Induction; LEBRI = lebrikizumab; LLOQ = lower limit of quantification; MAIN = Maintenance; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Values below the LLOQ were imputed as LLOQ/2.
Source: KGAL CSR, Figure KGAL 5.20.

図 2.7.6.12.2-7.　16 週時からレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与した被験者の維持期中の血清中レブリキズマブ濃度データ：二重盲検維持期
（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）（KGAL 試験）

導入期及び維持期にレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与及び Q4W 投与した被験者の血清中トラフ濃度（C_{trough}）の要約を表 2.7.6.12.2-59 に示す。

Q2W 投与及び Q4W 投与ともに 4 週時の C_{trough} の平均値は 16 週時よりやや高く、負荷投与により速やかな定常状態への到達が可能であった。16 週時から Q2W 投与した被験者の維持期（32 週時及び 52 週時）の C_{trough} の平均値は、16 週時（Q2W 群）と同様であった。また、導入期の 16 週時（Q4W 群）と同様であった。4 週時以降の血清中レブリキズマブ濃度の蓄積はなかった。維持期で 250 mg Q4W 投与した被験者では、投与頻度の低下により予想された通り、Q2W 投与と比較して、C_{trough} が約 50%低下した（表 2.7.6.12.2-59）。

表 2.7.6.12.2-59. レブリキズマブ 250 mg Q2W 及び Q4W 投与した被験者の導入期及び維持期の血清中レブリキズマブのトラフ濃度の記述統計量（KGAL 試験）

	C_{trough}[a] (µg/mL)							
Period	**Induction 250 mg Q2W**		**Induction 250 mg Q4W**		**Maintenance 250 mg Q2W and Escape 250 mg Q2W[b]**		**Maintenance 250 mg Q4W**	
	Week 4	**Week 16**	**Week 4**	**Week 16**	**Week 32**	**Week 52**	**Week 32**	**Week 52**
N	122	121	81	80	199	190	69	65
Median	129	78.3	41.7	27.3	77.8	97.1	34.8	34.5
5th, 95th percentile	61.8, 218	44.7, 128	18.4, 83.2	11.0, 49.7	40.2, 152	36.8, 226	21.7, 56.8	23.7, 86.3
Minimum – maximum	38.4 – 351	24.2 – 160	11.5 – 130	1.28 – 69.0	8.10 – 268	0.045 – 397	18.1 – 95.0	19.5 – 106
Mean ± SD	131 ± 49.3	81.7 ± 25.7	45.8 ± 21.6	28.8 ± 12.2	86.2 ± 40.9	111 ± 59.8	36.3 ± 12.8	41.2 ± 18.6

Abbreviations: BQL = below the limit of quantification; C_{trough} = drug concentration before the next dose; LLOQ = lower limit of quantification; N = number of samples; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

[a] C_{trough} is defined as being collected 14 days ± 7 days after the prior dose, with prior dose in the dataset of lebrikizumab for Q2W and placebo for Q4W. Each BQL observation was imputed as 0.045 µg/mL, which is half of the LLOQ of the assay.

[b] Escape Arm data included any participants from Induction Period entering the Escape Arm at Week 16 and participants in the Maintenance Period coming from Maintenance 250 mg Q2W dosing.

Source: KGAL CSR, Table KGAL 5.46.

2.7.6.12.2.7 免疫原性

導入期中に treatment-emergent ADA（TE-ADA）陽性となった被験者は、導入期にレブリキズマブ投与を受けた被験者の 1.5%（3/204 例）であった。

16 週時のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、導入期及び維持期全体（52 週時まで）で TE-ADA 陽性となった被験者は Q4W Res/Q4W 群の 2 例のみで、Q2W Res/Q2W 群及び Q2W Res/Q4W 群では TE-ADA 陽性となった被験者は認められなかった。TE-ADA の発現割合は低く、TE-ADA の最大抗体価も 1:40 と低かった。TE-ADA 陽性となったすべての被験者が中和抗体も陽性であった。

血清中レブリキズマブ濃度に対する TE-ADA の有無又は抗体価による有効性及び安全性への明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.12.3　結論

本治験の導入期の主要評価項目（co-primary）が達成された。レブリキズマブ 250 mg Q2W 及び Q4W 投与は、プラセボと比較して、主要評価項目において顕著な改善を示した。AD の範囲や重症度に関する医師による評価指標、痒みによる睡眠障害を含めた痒みに関する患者報告アウトカム、及び QOL 指標でも同様の傾向が認められた。

導入期の 16 週時で達成された治療反応は、二重盲検維持期の 52 週時でも維持された。

16 週時以降のレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与の継続により、最初の 16 週間で十分な治療反応を示さなかった被験者に対する治療ベネフィットが得られる可能性が示された。

本治験の安全性データは、レブリキズマブの AD 患者を対象とした他の臨床試験の結果と一貫したものであった。

本治験の結果より、レブリキズマブは容認できるベネフィット・リスクプロファイルを有し、中等症から重症の AD 患者の治療選択肢となる可能性を有することが示唆された。

2.7.6.12.4 参考文献

Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis; an interpretability study. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1353-1357. https://doi.org/10.1111/bjd.13662. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25580670

Sampson HA, Munoz-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.

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. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207841

2.7.6.12.5 付録

2.7.6.12.6 試験成績（改訂時：2023 年 ■ 月 ■ 日データベース固定）

本項では、2023 年 ■ 月 ■ 日にデータカットオフ（データベース固定：2023 年 ■ 月 ■ 日）した中間報告書に基づく、68 週までの二重盲検維持期の有効性、並びに安全性追跡調査期間を含めた安全性の結果を示す。安全性の結果については、導入期と維持期を併合した結果も示す。

なお、KGAL 試験の試験概要は第 2.7.6.12.1 項を参照のこと。

2.7.6.12.6.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.12.6.1.1 被験者の内訳

本治験の二重盲検維持期及びエスケープ維持期の被験者の内訳をそれぞれ図 2.7.6.12.6-1 及び図 2.7.6.12.6-2 に示す。

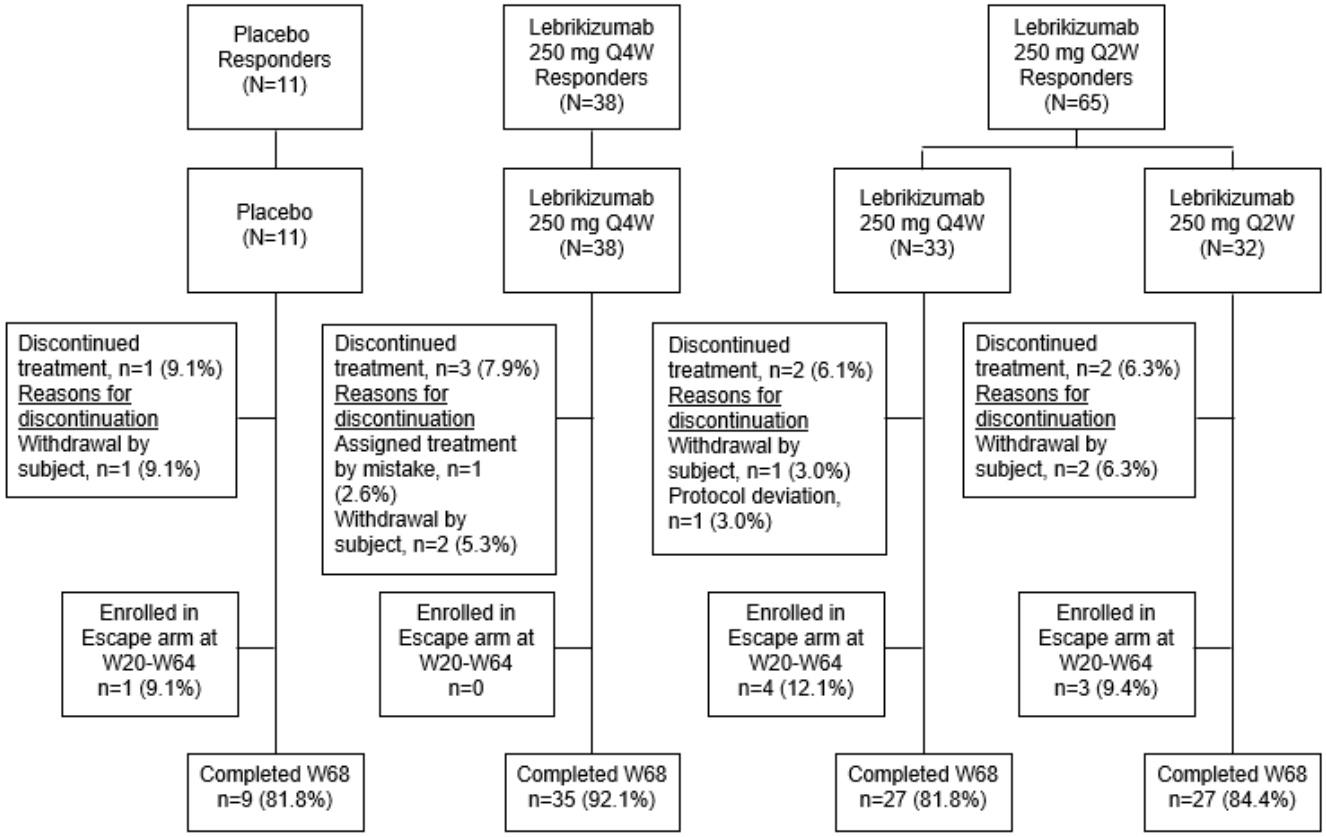
二重盲検維持期

16 週時のレスポンダーとして二重盲検維持期に組み入れられレブリキズマブ投与を受けた被験者（103 例）のうち、89 例（86.4%）がエスケープ群に移行せず 68 週時までの投与期間を完了した。他は 7 例（6.8%）が 20 週から 64 週までの間にエスケープ群に移行し、7 例（6.8%）が治験薬投与を中止した。

16 週時のレスポンダーとして二重盲検維持期に組み入れられプラセボ投与を受けた被験者（11 例）のうち、9 例（81.8%）が 68 週時までの投与期間を完了した。他は 1 例（9.1%）が 36 週時にエスケープ群に移行し、1 例（9.1%）が治験薬投与を中止した。

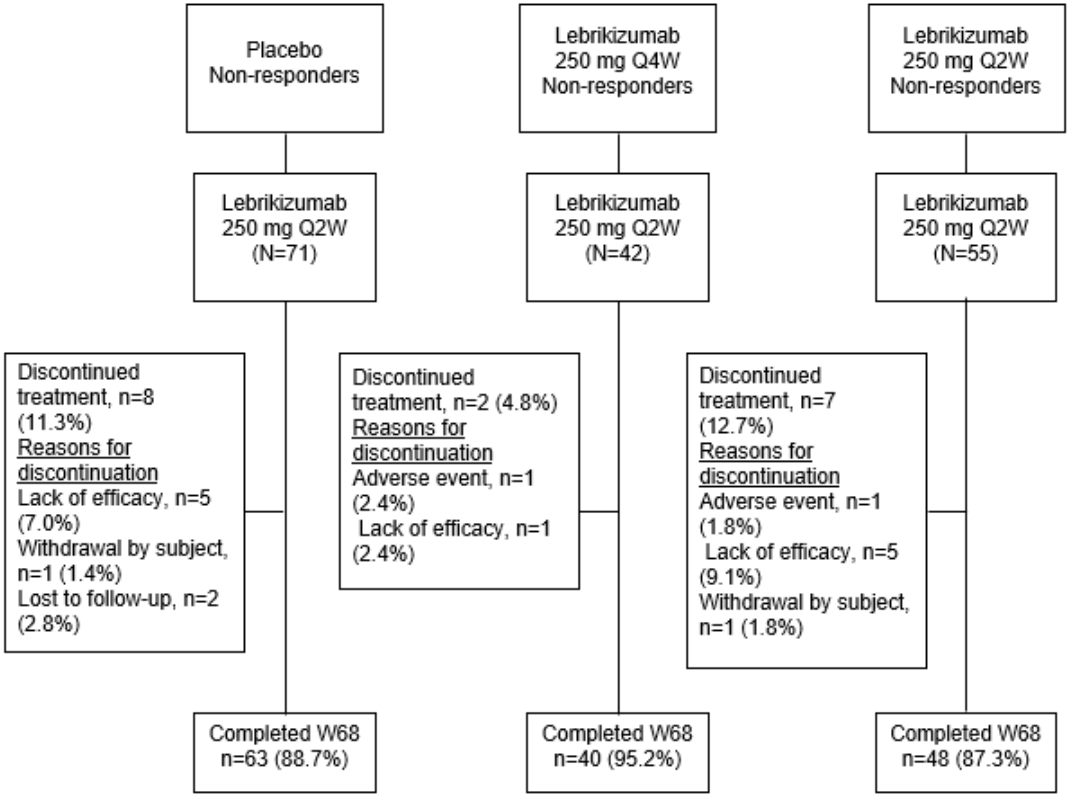
エスケープ維持期

16 週時にエスケープ群に移行した被験者（168 例）のうち、151 例（89.9%）が 68 週間の投与期間を完了した。



Abbreviations: N = number of participants in the group; n = number of participants in the subgroup; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W = week.
Source: KGAL (Week 68) CSR, Figure KGAL.4.1.

図 2.7.6.12.6-1.　被験者の内訳：二重盲検維持期（KGAL 試験［68 週］）



Abbreviations: N = number of participants in the group; n = number of participants in the subgroup; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W = week.
Source: KGAL (Week 68) CSR, Figure KGAL.4.2.

図 2.7.6.12.6-2.　被験者の内訳：エスケープ維持期（KGAL 試験［68 週］）

2.7.6.12.6.1.2 解析対象集団

本治験で定めた解析対象集団及び被験者数は、「試験概要」の解析方法（第 2.7.6.12.1 項）に示す。

二重盲検維持期の有効性、患者報告アウトカム、及び安全性の解析は、維持主要集団を対象とした。

2.7.6.12.6.2 被験者背景

2.7.6.12.6.2.1 人口統計学的特性

二重盲検維持期の被験者の人口統計学的特性は、第 2.7.6.12.2.2.1 項を参照のこと。

2.7.6.12.6.2.2 ベースラインの疾患特性

二重盲検維持期の被験者のベースラインの疾患特性は、第 2.7.6.12.2.2.2 項を参照のこと。

2.7.6.12.6.3 治験薬の曝露状況

＜二重盲検維持期＞

二重盲検維持期の曝露状況を表 2.7.6.12.6-1 に示す。平均曝露期間（日数）は、Q4W Res/Q4W 群が最も長かった。

表 2.7.6.12.6-1. 治験薬の曝露状況：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 38)	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS (N = 33)**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 32)**
Mean days of exposure (SD)	358.1 (34.4)	338.5 (70.9)	334.8 (86.0)
Total participant-years[a]	37.3	30.6	29.3

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population
Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroid.

[a] Total participant-years is calculated as the sum of duration of exposure in days for all participants in the dosing regimen divided by 365.25.

Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.4.7.

＜導入期及び維持期全体＞

レブリキズマブを投与した被験者（276 例）の導入期及び維持期全体の曝露期間は 61.5 週（430.8 日）、総曝露期間は 325.6 人年であった。

2.7.6.12.6.4 有効性

本項では、2023 年 [redacted] 月 [redacted] 日にデータカットオフ（データベース固定：2023 年 [redacted] 月 [redacted] 日）した中間報告書に基づく 68 週時までの有効性の結果を示す。維持期の有効性指標の統計学的検定は実施しなかった。

2.7.6.12.6.4.1 EASI

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、16 週時に EASI-75 を達成し、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を表 2.7.6.12.6-2 に示す。

16 週時に EASI-75 を達成し、68 週時に EASI-75 を維持していた被験者の割合は、Q4W Res/Q4W 群では 82.6%（31/38 例）、Q2W Res/Q4W 群では 83.4%（28/33 例）、Q2W Res/Q2W 群では 88.6%（26/29 例）であった。

表 2.7.6.12.6-2. 導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、16 週時に EASI-75 を達成し、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：二重盲検維持期（維持主要集団／estimand [hybrid]：KGAL 試験［68 週］）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 38	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 29**
Proportion of participants achieving EASI 75 at Week 16, n (%)	38 (100)	33 (100)	29 (100)
Proportion of participants achieving EASI 75 at Week 18, n (%)	32 (84.2)	30 (90.9)	27 (93.1)
Proportion of participants achieving EASI 75 at Week 20, n (%)	36 (94.4)	31 (93.9)	29 (100)
Proportion of participants achieving EASI 75 at Week 24, n (%)	34 (89.2)	31 (93.9)	27 (92.6)
Proportion of participants achieving EASI 75 at Week 28, n (%)	36 (93.6)	28 (84.7)	26 (89.7)
Proportion of participants achieving EASI 75 at Week 32, n (%)	35 (93.2)	28 (84.8)	25 (86.2)
Proportion of participants achieving EASI 75 at Week 36, n (%)	35 (91.2)	28 (83.8)	24 (82.8)
Proportion of participants achieving EASI 75 at Week 40, n (%)	34 (88.2)	30 (89.7)	26 (89.7)
Proportion of participants achieving EASI 75 at Week 44, n (%)	34 (88.4)	30 (90.5)	25 (86.2)
Proportion of participants achieving EASI 75 at Week 48, n (%)	32 (84.9)	29 (87.4)	25 (86.2)
Proportion of participants achieving EASI 75 at Week 52, n (%)	33 (87.9)	25 (74.4)	26 (89.7)
Proportion of participants achieving EASI 75 at Week 56, n (%)	35 (91.2)	28 (83.9)	26 (89.7)
Proportion of participants achieving EASI 75 at Week 60, n (%)	32 (84.5)	28 (83.8)	26 (89.7)
Proportion of participants achieving EASI 75 at Week 64, n (%)	34 (89.1)	28 (83.8)	25 (86.2)
Proportion of participants achieving EASI 75 at Week 68, n (%)	31 (82.6)	28 (83.4)	26 (88.6)

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of participants in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; TCS = topical corticosteroids.

Note: Results presented here are based on MCMC-MI analysis.

Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.1.

2.7.6.12.6.4.2 IGA

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、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、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を表 2.7.6.12.6-3 に示す。

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、68 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は、Q4W Res/Q4W 群では 66.3%（15/23 例）、Q2W Res/Q4W 群では 66.3%（11/16 例）、Q2W Res/Q2W 群では 81.3%（20/24 例）であった。

表 2.7.6.12.6-3. 導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、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、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：
二重盲検維持期（維持主要集団／estimand [hybrid]：KGAL 試験［68 週］）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 23	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 16**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 24**
Proportion of participants achieving ≥2-point improvement at Week 16, n (%)	23 (100)	16 (100)	24 (100)
Proportion of participants achieving ≥2-point improvement at Week 18, n (%)	17 (73.9)	13 (81.3)	19 (79.2)
Proportion of participants achieving ≥2-point improvement at Week 20, n (%)	15 (66.1)	12 (75.0)	21 (87.5)
Proportion of participants achieving ≥2-point improvement at Week 24, n (%)	18 (76.3)	12 (75.0)	18 (75.0)
Proportion of participants achieving ≥2-point improvement at Week 28, n (%)	15 (67.1)	10 (62.5)	18 (75.0)
Proportion of participants achieving ≥2-point improvement at Week 32, n (%)	12 (53.4)	11 (68.8)	18 (75.0)
Proportion of participants achieving ≥2-point improvement at Week 36, n (%)	13 (58.1)	10 (61.5)	17 (70.8)
Proportion of participants achieving ≥2-point improvement at Week 40, n (%)	12 (54.1)	10 (65.0)	19 (79.2)
Proportion of participants achieving ≥2-point improvement at Week 44, n (%)	17 (75.5)	10 (60.3)	17 (70.8)
Proportion of participants achieving ≥2-point improvement at Week 48, n (%)	14 (62.4)	7 (46.8)	17 (70.8)
Proportion of participants achieving ≥2-point improvement at Week 52, n (%)	17 (75.1)	9 (54.3)	16 (68.2)
Proportion of participants achieving ≥2-point improvement at Week 56, n (%)	15 (67.0)	10 (65.5)	17 (68.8)
Proportion of participants achieving ≥2-point improvement at Week 60, n (%)	14 (62.8)	9 (53.5)	19 (77.2)
Proportion of participants achieving ≥2-point improvement at Week 64, n (%)	14 (61.2)	10 (64.3)	20 (82.5)
Proportion of participants achieving ≥2-point improvement at Week 68, n (%)	15 (66.3)	11 (66.3)	20 (81.3)

Abbreviations: IGA = Investigator Global Assessment Score; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of participants in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; TCS = topical corticosteroids.

Note: Results presented here are based on MCMC-MI analysis.

Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.2.

2.7.6.12.6.4.3 痒み NRS

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーのうち、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、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を表 2.7.6.12.6-4 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーのうち、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、68 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は、Q4W Res/Q4W 群では 87.5%（7/8 例）、Q2W Res/Q4W 群では 57.1%（4/7 例）、Q2W Res/Q2W 群では 62.5%（5/8 例）であった。

表 2.7.6.12.6-4.　導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーのうち、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、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：二重盲検維持期
（維持主要集団／estimand [hybrid]：KGAL 試験［68 週］）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 8	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 7**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 8**
Proportion of participants achieving Itch NRS ≥4-point improvement at Week 16, n (%)	8 (100)	7 (100)	8 (100)
Proportion of participants achieving Itch NRS ≥4-point improvement at Week 20, n (%)	7 (87.5)	7 (100)	7 (87.5)
Proportion of participants achieving Itch NRS ≥4-point improvement at Week 24, n (%)	7 (87.5)	6 (85.7)	6 (75.0)
Proportion of participants achieving Itch NRS ≥4-point improvement at Week 28, n (%)	8 (100)	7 (100)	6 (75.0)
Proportion of participants achieving Itch NRS ≥4-point improvement at Week 32, n (%)	8 (100)	7 (100)	5 (62.5)
Proportion of participants achieving Itch NRS ≥4-point improvement at Week 36, n (%)	7 (87.5)	7 (100)	6 (75.0)
Proportion of participants achieving Itch NRS ≥4-point improvement at Week 40, n (%)	5 (62.5)	7 (100)	6 (75.0)
Proportion of participants achieving Itch NRS ≥4-point improvement at Week 44, n (%)	6 (75.0)	7 (100)	6 (75.0)
Proportion of participants achieving Itch NRS ≥4-point improvement at Week 48, n (%)	5 (62.5)	7 (100)	5 (62.5)
Proportion of participants achieving Itch NRS ≥4-point improvement at Week 52, n (%)	6 (75.0)	7 (100)	5 (62.5)
Proportion of participants achieving Itch NRS ≥4-point improvement at Week 56, n (%)	5 (62.5)	6 (85.7)	4 (50.0)
Proportion of participants achieving Itch NRS ≥4-point improvement at Week 60, n (%)	7 (87.5)	5 (71.4)	5 (62.5)
Proportion of participants achieving Itch NRS ≥4-point improvement at Week 64, n (%)	7 (87.5)	5 (71.4)	5 (62.5)
Proportion of participants achieving Itch NRS ≥4-point improvement at Week 68, n (%)	7 (87.5)	4 (57.1)	5 (62.5)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of participants in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; TCS = topical corticosteroids.

Note: Results presented here are based on MCMC-MI analysis.

Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.8.23.

2.7.6.12.6.4.4 他の有効性評価項目（二重盲検維持期）

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、二重盲検維持期中にレスキュー薬を必要とした被験者の割合を表 2.7.6.12.6-5 に示す。

全体として、すべての投与群でレスキュー薬を使用した被験者は少なかった。

表 2.7.6.12.6-5. 来院ごとのレスキュー薬を必要とした被験者の割合：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

Rescue Therapy Time Point	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 38		LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33		LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 32	
	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)
Week 16	0	0	0	0	0	0
Week 18	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
Week 20	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Week 24	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Week 28	1 (2.6)	2 (5.3)	0	0	0	0
Week 32	0	2 (5.3)	0	0	0	0
Week 36	0	2 (5.3)	0	0	0	0
Week 40	0	2 (5.3)	0	0	0	0
Week 44	0	2 (5.3)	0	0	0	0
Week 48	0	2 (5.3)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)
Week 52	0	2 (5.3)	0	0	1 (3.1)	2 (6.3)
Week 56	0	2 (5.3)	0	0	0	2 (6.3)
Week 60	0	2 (5.3)	1 (3.0)	1 (3.0)	0	2 (6.3)
Week 64	1 (2.6)	3 (7.9)	0	1 (3.0)	0	2 (6.3)
Week 68	2 (5.3)	5 (13.2)	2 (6.1)	3 (9.1)	2 (6.3)	4 (12.5)

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.
Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.3.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 16 週時及び 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を表 2.7.6.12.6-6 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーにおける 16 週時及び 68 週時、並びに各投与群の BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの変化量の平均値は同様であった。

表 2.7.6.12.6-6. 導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 16 週時及び 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：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 38	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 32
Change in BSA, LOCF			
Mean (SD) percent change in BSA from baseline to Week 16	-44.9 (17.0)	-43.1 (16.0)	-49.8 (17.5)
Mean (SD) percent change BSA from baseline to Week 68	-45.3 (17.4)	-40.9 (21.7)	-50.3 (20.6)

Abbreviations: BSA = body surface area; LEB = lebrikizumab; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; SD =standard deviation; TCS = topical corticosteroids.
Note: Maintenance supportive estimand (hypothetical), LOCF.
Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.4.

2.7.6.12.6.4.4.3 68 週時の SCORAD スコアの変化量

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 68 週時の SCORAD スコアのベースラインからの変化量の平均値は、Q4W Res/Q4W 群では−43.2、Q2W Res/Q4W 群では−38.0、Q2W Res/Q2W 群では−44.1 で、ベースラインからの低下（改善）の程度は各投与群で同様であった。

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、68 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、Q2W Res/Q2W 群が最も高かった（Q4W Res/Q4W 群 39.5%、Q2W Res/Q4W 群 36.4%、Q2W Res/Q2W 群 53.1%）。一方、68 週時に SCORAD-90 を達成した被験者の割合は、いずれの投与群も低かった（Q4W Res/Q4W 群 13.2%、Q2W Res/Q4W 群 6.1%、Q2W Res/Q2W 群 15.6%）。

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）

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、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うち、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を表 2.7.6.12.6-7 に示す。

表 2.7.6.12.6-7. 導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、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：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 7	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 10	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 9
≥4-Point Reduction in Skin Pain NRS score, NRI			
Week 16			
Response, n (%)	7 (100)	10 (100)	9 (100)
95% confidence interval	(100, 100)	(100, 100)	(100, 100)
Week 68			
Response, n (%)	5 (71.4)	7 (70.0)	6 (66.7)
95% confidence interval	(38.0, 100)	(41.6, 98.4)	(35.9, 97.5)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NRI = nonresponder imputation; NRS = numerical rating scale; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responders; TCS = topical corticosteroids.
Note: Maintenance support estimand (composite), NRI
Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.5.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 16 週時及び 68 週時の Skin Pain NRS スコアのベースラインからの変化量及び変化率を表 2.7.6.12.6-8 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーにおける 68 週時の Skin Pain NRS スコアのベースラインからの改善率は、Q2W Res/Q2W 群（68.0%）が最も高く、16 週時の改善率が維持された。

表 2.7.6.12.6-8.　導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 16 週時及び 68 週時の Skin Pain NRS スコアのベースラインからの変化量及び変化率：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 38	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33**	**LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 32**
Change in Skin Pain NRS Score, LOCF			
LOCF, Nx	37	29	32
Week 16			
Mean (SD) change from baseline	-2.0 (2.0)	-2.3 (2.2)	-2.9 (2.3)
Mean (SD) percentage change from baseline	-52.6 (41.3)	-62.0 (48.6)	-67.2 (34.4)
Week 68			
Mean (SD) change from baseline	-2.1 (2.1)	-2.1 (2.4)	-3.1 (2.3)
Mean (SD) percentage change from baseline	-56.9 (50.3)	-44.1 (82.0)	-68.0 (40.1)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NRS = numerical rating scale; Nx = number of participants with nonmissing values; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; TCS = topical corticosteroids.
Note: Maintenance supportive estimand (hypothetical), LOCF.
Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.6.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 16 週時及び 68 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を表 2.7.6.12.6-9 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーにおける 68 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの改善率は、Q2W Res/Q2W 群（70.5%）が最も高かった。

表 2.7.6.12.6-9. 導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 16 週時及び 68 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：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 38	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 32
Change in Sleep Loss Score			
LOCF, Nx	**38**	**33**	**30**
Week 16			
Mean (SD) change from baseline	-0.6 (0.8)	-0.8 (0.7)	-0.8 (0.8)
Mean (SD) percentage change from baseline	-43.6 (62.2)	-53.0 (61.6)	-51.5 (50. 6)
Week 68			
Mean (SD) change from baseline	-0.7 (0.7)	-0.8 (0.7)	-1.0 (0.9)
Mean (SD) percentage change from baseline	-53.7 (60.5)	-54.9 (43.2)	-70.5 (44.2)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; Nx = number of participants with nonmissing values; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.

Note: Maintenance supportive estimand (hypothetical), LOCF.

Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.7.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、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うち、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を表 2.7.6.12.6-10 に示す。

表 2.7.6.12.6-10.　導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、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：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 18	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 18	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 18
Week 16			
Response, n (%)	18 (100)	18 (100)	18 (100)
95% Confidence interval	(100, 100)	(100, 100)	(100, 100)
Week 68			
Response, n (%)	13 (72.2)	15 (83.3)	14 (77.8)
95% Confidence interval	(51.5, 92.9)	(66.1, 100)	(58.6, 97.0)

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NRI = non responder imputation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Note: Maintenance supportive estimand (composite), NRI.
Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.8.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 16 週時及び 68 週時に DLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合を表 2.7.6.12.6-11 に示す。16 週時の DLQI スコアが 0 又は 1 の達成率は、68 週時でも維持された。

表 2.7.6.12.6-11.　導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 16 週時及び 68 週時に DLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 37	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 31	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 28
Week 16			
Response, n (%)	13 (35.1)	15 (48.4)	14 (50.0)
95% Confidence interval	(19.8, 50.5)	(30.8, 66.0)	(31.5, 68.5)
Week 68			
Response, n (%)	12 (32.4)	13 (41.9)	13 (46.4)
95% Confidence interval	(17.3, 47.5)	(24.6, 59.3)	(28.0, 64.9)

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Note: Maintenance supportive estimand (composite), NRI
Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.9.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 16 週時及び 68 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.12.6-12 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーでの 16 週時の POEM スコアのベースラインからの低下（改善）は 68 週時でも維持された。

表 2.7.6.12.6-12. 16 週時及び 68 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N =38	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 32
Change in POEM Total score			
LOCF, Nx	**37**	**32**	**32**
Week 16			
Mean (SD) change from baseline	-6.2 (4.8)	-7.6 (6.7)	-9.2 (5.8)
Week 68			
Mean (SD) change from baseline	-6.9 (5.4)	-6.0 (7.6)	-9.6 (6.7)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants in the analysis population; Nx = number of participants with nonmissing values; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Res = responder; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.

Note: Maintenance supportive estimand (hypothetical), LOCF

Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.10.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの 16 週時及び 68 週時の WPAI-AD の 4 領域のスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.12.6-13 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーにおける 16 週時の WPAI-AD の被験者の障害の軽減及び生産性の向上を示す各領域のスコアのベースラインからの低下（改善）は、68 週時でも維持された。

表 2.7.6.12.6-13. 16 週時及び 68 週時の WPAI-AD スコアのベースラインからの変化量：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

	LEB 250 mg Q4W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 38	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q4W + TCS N = 33	LEB 250 mg Q2W Res/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 32
Change in WPAI-AD Percentage Absenteeism			
LOCF, Nx	34	28	24
Week 16			
Mean (SD) change from baseline	0.0 (0.0)	-1.7 (6.2)	-1.0 (3.4)
Week 68			
Mean (SD) change from baseline	0.1 (0.7)	-1.6 (6.2)	-1.0 (3.4)
Change in WPAI-AD Percentage of Presenteeism			
LOCF, Nx	34	28	24
Week 16			
Mean (SD) change from baseline	-23.8 (27.2)	-27.5 (25.9)	-27.1 (31.0)
Week 68			
Mean (SD) change from baseline	-24.1 (27.5)	-22.9 (24.5)	-27.9 (30.5)
Change in WPAI-AD Overall Work Impairment Score			
LOCF, Nx	34	28	24
Week 16			
Mean (SD) change from baseline	-23.8 (27.2)	-28.0 (26.5)	-27.2 (31.0)
Week 68			
Mean (SD) change from baseline	-24.0 (27.7)	-23.3 (25.0)	-28.1 (30.7)
Change in WPAI-AD Percentage Impairment in Activities Performed Outside of Work			
LOCF, Nx	38	33	32
Week 16			
Mean (SD) change from baseline	-24.0 (27.0)	-24.2 (21.8)	-23.8 (29.4)
Week 68			
Mean (SD) change from baseline	-24.5 (29.0)	-20.9 (27.7)	-27.8 (30.1)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants in the analysis population; Nx = number of participants with nonmissing values; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids; WPAI-AD = Work Productivity and Activity Impairment-Atopic Dermatitis.

Note: Maintenance supportive estimand (hypothetical), LOCF.

Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.11.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーにおける 16 週時の HADS 総スコア、不安スコア、及び抑うつスコアのベースラインからの低下（改善）は、すべての投与群で 68 週時でも維持された（総スコア：Q4W Res/Q4W 群−2.68、Q2W Res/Q4W 群−3.00、Q2W Res/Q2W 群−4.09、不安スコア：Q4W Res/Q4W 群−1.82、Q2W Res/Q4W 群−1.64、Q2W Res/Q2W 群−2.78、抑うつスコア：Q4W Res/Q4W 群−0.87、Q2W Res/Q4W 群−1.36、Q2W Res/Q2W 群−1.31）（16 週時の HADS スコアのベースラインからの変化量は第 2.7.6.12.2.4.4.4.9 項参照）。

2.7.6.12.6.4.6 TCS 又は TCI の使用

2.7.6.12.6.4.6.1 68 週時までの TCS の総使用量

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでのベースラインから 68 週時までの TCS の使用量（グラム）は、各投与群で同様であった（表 2.7.6.12.6-14）。

表 2.7.6.12.6-14. ベースラインから 68 週時までの TCS の使用量（グラム）：導入期及び維持期（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

	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 (%)**	**Total (N = 103)**
Low Potency				
n	6	7	11	24
Mean (SD)	146.3 (311.5)	48.8 (56.6)	269.0 (753.5)	174.1 (527.3)
Median	21.7	33.1	57.5	37.9
Min, Max	0.7, 780.6	6.9, 174.3	3.1, 2539.3	0.7, 2539.3
Moderate Potency				
n	38	33	32	103
Mean (SD)	466.1 (446.3)	522.4 (452.7)	556.9 (944.0)	512.4 (639.4)
Median	339.8	318.4	305.8	314.2
Min, Max	8.5, 1585.9	9.3, 1572.7	2.9, 5362.1	2.9, 5362.1
Low and Moderate Potency				
n	38	33	32	103
Mean (SD)	489.2 (441.9)	532.8 (451.4)	649.4 (999.5)	552.9 (665.5)
Median	415.5	331.1	361.7	362.2
Min, Max	8.5, 1585.9	9.3, 1572.7	2.9, 5362.1	2.9, 5362.1

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.

Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.12.

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

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでの、各投与群の TCS 及び TCI 休薬日数の割合の平均値及び中央値に差はなかった（表 2.7.6.12.6-15）。

表 2.7.6.12.6-15.　ベースラインから 68 週時までの TCS 及び TCI 休薬日数の割合：導入期及び維持期（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

	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 (%)	Total (N = 103)
Week 0 to 68				
n	38	33	32	103
Mean (SD)	9.8 (19.3)	10.9 (19.4)	9.9 (21.0)	10.2 (19.7)
Median	0.0	0.4	0.0	0.0
Min, Max	0.0, 78.6	0.0, 81.7	0.0, 93.5	0.0, 93.5

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; TCI = topical calcineurin inhibitor; TCS = topical corticosteroid.
Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.13.

2.7.6.12.6.4.7　他の解析対象集団の有効性

2.7.6.12.6.4.7.1　維持 16 週時エスケープ集団

維持 16 週時エスケープ集団での 68 週時の有効性の結果を表 2.7.6.12.6-16 に示す。

16 週時にエスケープ群に移行し、エスケープ維持期で Q2W 投与を受けた被験者で、68 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は 71.1%～79.5%、68 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は 31.8%～38.3%であった。また、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上で 68 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は 38.8%～48.3%であった。

表 2.7.6.12.6-16. 16 週時にエスケープ群に移行した被験者の 68 週時の有効性の結果：エスケープ維持期（維持 16 週時エスケープ集団：KGAL 試験［68 週］）

	PBO NonRes/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 71	LEB 250 mg Q4W NonRes/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 42	LEB 250 mg Q2W NonRes/LEB 250 mg Q2W + TCS N = 55
Proportion of participants with EASI 75 at Week 68 (EASI 75 calculated relative to baseline EASI), n/Nx (%)	45/60 (75.0)	27/38 (71.1)	35/44 (79.5)
Proportion of participants with IGA 0 or 1 and a ≥2-point improvement at Week 68, n/Nx (%)	23/60 (38.3)	13/38 (34.2)	14/44 (31.8)
Proportion of participants with an Itch NRS of ≥4 points at baseline with ≥4-point reduction at Week 68, n/Nx (%)	19/49 (38.8)	14/29 (48.3)	14/32 (43.8)

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; IGA = Investigator Global Assessment; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NonRes = nonresponder; NRS = numeric rating scale;
Nx = number of participants with nonmissing values; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.14.

2.7.6.12.6.4.7.2 維持 20～64 週時エスケープ集団

維持 20～64 週時エスケープ集団の有効性の結果は、KGAL 試験治験総括報告書（68 週）「Section 5.1.5. Maintenance Escape Period」（第 5.3.5.1.4.1 項）を参照のこと。

2.7.6.12.6.5 安全性

2.7.6.12.6.5.1 二重盲検維持期の安全性

2.7.6.12.6.5.1.1 有害事象

本治験の二重盲検維持期で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.12.6-17 に示す。

導入期のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーの二重盲検維持期の TEAE の発現割合は、Q4W Res/Q4W 群（81.6%）及び Q2W Res/Q4W 群（75.8%）より、Q2W Res/Q2W 群（90.6%）が高かった。

Q4W Res/Q4W 群の 1 例に発現した重症度が高度の TEAE 1 件を除き、他の TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。

二重盲検維持期に死亡の報告はなかった。Q4W Res/Q4W 群の 1 例に 1 件、及び Q2W Res/Q2W 群の 1 例に 1 件の重篤な有害事象が報告された。二重盲検維持期に治験中止に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.6.12.6-17. 有害事象の要約：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

	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.

Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.16.

本治験の二重盲検維持期のいずれかの投与群の 5%以上の被験者に認められた TEAE の要約を表 2.7.6.12.6-18 に示す。また、本治験の二重盲検維持期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 2.7.6.12.9-1 に示す。

発現割合が高かった TEAE（投与群全体で 10 例［9.7%］以上）は、発熱（23.3%）、COVID-19（17.5%）、頭痛（10.7%）、ざ瘡（9.7%）、及びアレルギー性結膜炎（9.7%）であった。

表 2.7.6.12.6-18. いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた TEAE の要約：
二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

System Organ Class *Preferred Term*		**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 (%)**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**18 (47.4)**	**13 (39.4)**	**13 (40.6)**
COVID-19	*COVID-19*	*7 (18.4)*	*7 (21.2)*	*4 (12.5)*
Nasopharyngitis	*上咽頭炎*	*2 (5.3)*	*2 (6.1)*	*3 (9.4)*
Herpes simplex	*単純ヘルペス*	*3 (7.9)*	*3 (9.1)*	*1 (3.1)*
Folliculitis	*毛包炎*	*3 (7.9)*	*1 (3.0)*	*1 (3.1)*
Oral herpes	*口腔ヘルペス*	*3 (7.9)*	*0*	*1 (3.1)*
Pharyngitis	*咽頭炎*	*1 (2.6)*	*2 (6.1)*	*0*
Bronchitis	*気管支炎*	*0*	*2 (6.1)*	*0*
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**9 (23.7)**	**7 (21.2)**	**13 (40.6)**
Pyrexia	*発熱*	*7 (18.4)*	*6 (18.2)*	*11 (34.4)*
Injection site erythema	*注射部位紅斑*	*1 (2.6)*	*1 (3.0)*	*3 (9.4)*
Injection site reaction	*注射部位反応*	*0*	*2 (6.1)*	*0*
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**8 (21.1)**	**7 (21.2)**	**5 (15.6)**
Dental caries	*齲歯*	*3 (7.9)*	*3 (9.1)*	*3 (9.4)*
Diarrhoea	*下痢*	*1 (2.6)*	*2 (6.1)*	*1 (3.1)*
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**6 (15.8)**	**5 (15.2)**	**7 (21.9)**
Ligament sprain	*靭帯捻挫*	*1 (2.6)*	*2 (6.1)*	*0*
Post-vaccination syndrome	*ワクチン接種後症候群*	*2 (5.3)*	*1 (3.0)*	*0*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**5 (13.2)**	**6 (18.2)**	**7 (21.9)**
Back pain	*背部痛*	*1 (2.6)*	*1 (3.0)*	*2 (6.3)*
Tenosynovitis	*腱鞘炎*	*1 (2.6)*	*2 (6.1)*	*1 (3.1)*
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**5 (13.2)**	**8 (24.2)**	**6 (18.8)**
Acne	*ざ瘡*	*1 (2.6)*	*6 (18.2)*	*3 (9.4)*
Eye disorders	**眼障害**	**5 (13.2)**	**2 (6.1)**	**6 (18.8)**
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*5 (13.2)*	*1 (3.0)*	*4 (12.5)*
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (5.3)**	**7 (21.2)**	**5 (15.6)**
Headache	*頭痛*	*1 (2.6)*	*6 (18.2)*	*4 (12.5)*
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**0**	**2 (6.1)**	**1 (3.1)**
Dysmenorrhoea[a]	*月経困難症*[a]	*0*	*2 (16.7)*	*1 (8.3)*
Immune system disorders	**免疫系障害**	**2 (5.3)**	**0**	**2 (6.3)**
Immunisation reaction	*免疫反応*	*1 (2.6)*	*0*	*2 (6.3)*

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 19; 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; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Denominator adjusted because of gender-specific event for female participants: N = 15 (LEB250Q4W res/LEB250Q4W), N = 12 (LEB250Q2W res/LEB250Q4W); N = 12 (LEB250Q2W res/LEB250Q2W).

Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.17.

2.7.6.12.6.5.1.2 死亡

本治験の二重盲検維持期で死亡例は認められなかった。

2.7.6.12.6.5.1.3 重篤な有害事象

本治験の二重盲検維持期で報告された重篤な有害事象を表 2.7.6.12.6-19 に示す。

52 週時までに Q4W Res/Q4W 群の 1 例に 1 件（アナフィラキシー反応）、及び Q2W Res/Q2W 群の 1 例に 1 件（靭帯損傷）の重篤な有害事象が報告された（第 2.7.6.12.2.5.2.3 項参照）。52 週時のデータカットオフ（2022 年 7 月 [redacted] 日）以降に新たな重篤な有害事象の報告はなかった。

これらの重篤な有害事象のうち、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、再確認の結果、治験薬投与開始後 213 日目（52 週のデータベース固定時）から 152 日目に変更された。本被験者に認められたアナフィラキシー反応（222 日目）は翌日に消失し、中等度の食物アレルギーは 68 週のデータカットオフ時点で継続していた。また、52 週時に継続していた靭帯損傷は、68 週時までに回復した。

表 2.7.6.12.6-19. 重篤な有害事象：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

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)
Immune system disorders	**免疫系障害**	**1 (2.6)**	**0**	**0**
Anaphylactic reaction	*アナフィラキシー反応*	*1 (2.6)*	*0*	*0*
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0**	**0**	**1 (3.1)**
Ligament injury	*靭帯損傷*	*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; SAE = serious adverse event; SOC = System Organ Class; TCS = topical corticosteroid.
Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.18.

本治験で報告された重篤な有害事象の詳細は付録表 2.7.6.12.9-3 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 KGAL 試験治験総括報告書（68 週）Appendix「KGAL Clinical Study Report Participant Narratives」（第 5.3.5.1.4.1 項）に示す。

2.7.6.12.6.5.1.4 有害事象による投与中止

本治験の二重盲検維持期で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。

2.7.6.12.6.5.1.5 注目すべき有害事象

2.7.6.12.6.5.1.5.1 結膜炎関連事象

本治験の二重盲検維持期に報告された結膜炎関連及び角膜炎関連事象を表 2.7.6.12.6-20 に示す。

二重盲検維持期では、全体で 10 例に結膜炎関連事象が報告された。結膜炎関連事象の発現割合は、Q2W Res/Q4W 群（3.0%）と比較して、Q4W Res/Q4W 群（13.2%）及び Q2W Res/Q2W 群（12.5%）で数値的に高かった。結膜炎関連事象の重症度は、7 例が軽度、3 例が中等度であった。

二重盲検維持期中に角膜炎関連事象の報告はなかった。

表 2.7.6.12.6-20.　結膜炎関連及び角膜炎関連事象：二重盲検維持期
（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

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]	**結膜炎関連事象** [a]	**5 (13.2)**	**1 (3.0)**	**4 (12.5)**
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*5 (13.2)*	*1 (3.0)*	*4 (12.5)*
Keratitis cluster[b]	**角膜炎関連事象** [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; 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.

Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.19.

2.7.6.12.6.5.1.5.2　日和見感染

本治験の二重盲検維持期に報告された日和見感染の可能性のある感染症を表 2.7.6.12.6-21 に示す。

二重盲検維持期では、1 例（Q4W Res/Q4W 群）に 1 件の軽度の帯状疱疹が報告された。また、全体で 7 例に単純ヘルペス、1 例にヘルペス性状湿疹が報告された。これらの事象の重症度は、すべて軽度であった。

盲検下での医学レビューにより、これらの事象は Winthrop の基準（Winthrop et al. 2015）に基づき日和見感染ではないと判断された。

表 2.7.6.12.6-21. 日和見感染の可能性のある感染症：二重盲検維持期
（維持主要集団：KGAL 試験［68 週］）

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)	**日和見感染の可能性のある感染症（狭義）**	**1 (2.6)**	0	0
Herpes zoster (any form)	**帯状疱疹（すべての型）**	**1 (2.6)**	**0**	**0**
Herpes zoster	*帯状疱疹*	*1 (2.6)*	*0*	*0*
Potential opportunistic infections (broad)	**日和見感染の可能性のある感染症（広義）**	**4 (10.5)**	**3 (9.1)**	**1 (3.1)**
Herpes simples (invasive disease only)	**単純ヘルペス（侵襲性疾患のみ）**	**3 (7.9)**	**3 (9.1)**	**1 (3.1)**
Eczema herpeticum	*ヘルペス性状湿疹*	*0*	*1 (3.0)*	*0*
Herpes simplex	*単純ヘルペス*	*3 (7.9)*	*3 (9.1)*	*1 (3.1)*
Herpes zoster (any form)	**帯状疱疹（すべての型）**	**1 (2.6)**	**0**	**0**
Herpes zoster	*帯状疱疹*	*1 (2.6)*	*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; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroid.
Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.20.

2.7.6.12.6.5.1.6 臨床検査値及びバイタルサイン

二重盲検維持期の投与群間での臨床検査値のベースラインからの変化量の平均値に臨床的に意義はないと判断された。肝機能検査値のカテゴリー変化（投与後の基準範囲外の高値又は低値への変化）が認められた被験者の割合は低く、各投与群のカテゴリー変化の割合はほぼ同様であった。好酸球数の変動に臨床的に意義はなく、好酸球関連の TEAE の報告はなかった。

二重盲検維持期のバイタルサインに投与群間で注目すべき傾向、又は臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.12.6.5.1.7 その他の安全性指標

2.7.6.12.6.5.1.7.1 ACQ-5

ベースライン時に喘息の併存を自己報告した 10 例のうち、3 例が Q4W Res/Q4W 群、5 例が Q2W Res/Q4W 群、2 例が Q2W Res/Q2W 群であった。ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値（各投与群の平均値の範囲：0.13～0.72）は、ベースライン時の喘息のコントロールが良好であることを示すものであった。68 週時の ACQ-5 スコアの各投与群の平均値は、Q4W Res/Q4W 群では 0.30、Q2W Res/Q4W 群では 0.27 であった。Q2W Res/Q2W 群では ACQ-5 スコアを評価した被験者はなかった。

2.7.6.12.6.5.2 導入期及び維持期全体の安全性

本治験の導入期及び維持期全体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 2.7.6.12.9-2 に示す。また、エスケープ維持期を含む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被験者の 68 週時までの安全性の結果は、KGAL 試験治験総括報告書（68 週）「Section 5.2.3. Combined Induction and Maintenance Period」（第 5.3.5.1.4.1 項）に示す。

導入期及び維持期全体の安全性の結果は、導入期及び二重盲検維持期のそれぞれとおおむね一貫した結果であった。

2.7.6.12.6.5.2.1 成長パラメータ（青少年被験者）

導入期及び維持期全体の評価時点ごとの標準体重及び標準身長の Z スコアをそれぞれ表 2.7.6.12.6-22 及び表 2.7.6.12.6-23 に示す。

レブリキズマブ投与 16 週後及び 68 週後の青少年被験者の体重及び身長の平均 Z スコアは、ほぼ 0 であり、青少年被験者の成長パラメータ（体重及び身長）に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6.12.6-22. 評価時点ごとの標準体重の Z スコア：導入期及び維持期全体
（全レブリキズマブ集団［青少年被験者］：KGAL 試験［68 週］）

Mean weight Z-score	**Any LEB (N = 18)**
Baseline (SD) (observed score), n = 18	-0.1 (1.1)
Change from baseline after 16 weeks of LEB treatment (SD), n = 18	0.0 (0.2)
Change from baseline after 32 weeks of LEB treatment (SD), n = 12	0.0 (0.4)
Change from baseline after 36 weeks of LEB treatment (SD), n = 6	0.0 (0.2)
Change from baseline after 52 weeks of LEB treatment (SD), n = 13	-0.1 (0.4)
Change from baseline after 68 weeks of LEB treatment (SD), n = 1	-0.2

Abbreviations: LEB = Lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; SD = standard deviation.
Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.22.

表 2.7.6.12.6-23. 評価時点ごとの標準身長の Z スコア：導入期及び維持期全体
（全レブリキズマブ集団［青少年被験者］：KGAL 試験［68 週］）

Mean height Z-score	**Any LEB (N = 18)**
Baseline (SD) (observed score), n = 18	-0.7 (1.1)
Change from baseline after 16 weeks of LEB treatment (SD), n = 18	-0.0 (0.1)
Change from baseline after 32 weeks of LEB treatment (SD), n = 12	-0.1 (0.2)
Change from baseline after 36 weeks of LEB treatment (SD), n = 6	-0.1 (0.3)
Change from baseline after 52 weeks of LEB treatment (SD), n = 18	-0.2 (0.2)
Change from baseline after 68 weeks of LEB treatment (SD), n = 11	-0.2 (0.3)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; SD = standard deviation.
Source: KGAL (Week 68) CSR, Table KGAL.5.23.

2.7.6.12.6.6 薬物動態

KGAL 試験の導入期及び維持期にレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与及び Q4W 投与した被験者の薬物動態の結果は第 2.7.6.12.2.6 項を参照のこと。

2.7.6.12.6.7 免疫原性

16 週時のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーで、導入期及び維持期全体（68 週時まで）で TE-ADA 陽性となった被験者は Q4W Res/Q4W 群の 3 例（7.9%）のみで、Q2W Res/Q2W 群及び Q2W Res/Q4W 群では TE-ADA 陽性となった被験者は認められなかった。TE-ADA の発現割合は低く、TE-ADA の最大抗体価も 1:40 と低かった。TE-ADA 陽性となったすべての被験者が中和抗体も陽性であった。

また、維持期（68 週時まで）及び安全性追跡調査期間の血清中レブリキズマブ濃度に対する TE-ADA の有無又は抗体価の明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.12.7 結論

16 週時のレブリキズマブ群（Q2W 群及び Q4W 群）のレスポンダーでは、維持期のレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与及び Q4W 投与により、68 週時でも臨床的に意味のある治療反応を達成した被験者の割合が維持された。

16 週時以降のレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与の継続により、最初の 16 週間で十分な治療反応を示さなかった被験者に対する治療ベネフィットが得られる可能性が示された。

本治験の安全性データは、レブリキズマブの AD 患者を対象とした他の臨床試験の結果と一貫したものであった。重篤な有害事象及び投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、死亡の報告はなかった。TEAE の重症度は、ほとんどが軽度から中等度であった。

本治験の結果より、レブリキズマブは容認できるベネフィット・リスクプロファイルを有し、中等症から重症の AD 患者の治療選択肢となる可能性を有することが示唆された。

2.7.6.12.8 参考文献

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. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207841

2.7.6.12.9 付録

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）

2.7.6.13.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

54 施設（カナダ、ドイツ、ポーランド、及び米国）

試験実施期間

2020 年 2 月 3 日（最初の被験者の組入れ日）～2021 年 9 月 16 日（治験完了日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

＜目的＞

中等症から重症の AD を有する患者を対象に、TCS 併用下でのレブリキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価すること。

＜主要及び重要な副次的評価項目＞

下表に主要評価項目及び重要な副次的評価項目を示す。

- 欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）用：主要評価項目（Co-primary）及び 8 種類の重要な副次的評価項目とした。
- 米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）用：主要評価項目及び 4 種類の重要な副次的評価項目とした。

主要評価項目（又は Co-Primary）	EMA	FDA
16 週時に治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment：IGA）スコアが 0 又は 1（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	Co-primary	Primary
16 週時に Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアのベースラインからの 75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合	Co-primary	Major secondary
重要な副次的評価項目		
16 週時に EASI スコアのベースラインからの 90%以上の改善（EASI-90）を達成した被験者の割合	X	X
16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率	X	
ベースラインの痒み numeric rating scale（NRS）スコアが 4 以上の被験者で、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	X	X
16 週時の痒み NRS スコアのベースラインからの変化率	X	
ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で、16 週時に EASI-75 かつ痒み 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	X	X
16 週時の皮膚の状態に関するアンケート（Dermatology Life Quality Index：DLQI）スコアのベースラインからの変化量	X	
ベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者で、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	X	
16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量	X	

＜他の副次的評価項目＞

他の副次的評価項目（EMA 及び FDA 共通）
• 来院ごとの EASI-75、EASI-90、及び EASI スコアのベースラインからの 50%以上の改善（EASI-50）を達成した被験者の割合 • 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 • 来院ごとの EASI スコアのベースラインからの変化率 • 来院ごとの痒み NRS スコアのベースラインからの変化率 • ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で、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 • ベースラインの痒み NRS スコアが 5 以上の被験者で、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 • 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 • 来院ごとの Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量 • 来院ごとの Sleep-loss スコアのベースラインからの変化率 • 来院ごとの DLQI スコアのベースラインからの変化量 • 来院ごとの小児用皮膚の状態に関するアンケート（Children's Dermatology Life Quality Index：CDLQI）スコアのベースラインからの変化量 • ベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者で、来院ごとの 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

• 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 • ベースラインの Sleep-loss スコアが 2 以上の被験者で、来院ごとの 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 • 来院ごとの European Quality of Life-5 Dimensions-5 levels（EQ-5D-5L）スコアのベースラインからの変化量 • 来院ごとの Patient Oriented Eczema Measure（POEM）スコアのベースラインからの変化量 • 来院ごとの Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS）（不安の指標）スコアのベースラインからの変化量 • 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 • 喘息の併存を自己報告した被験者で、16 週時の喘息コントロール質問票-5（Asthma Control Questionnaire-5：ACQ-5）スコアのベースラインからの変化量 • 成人被験者での来院ごとの 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 • ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で、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 • ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で、来院ごとの EASI-75 かつ痒み 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 • 16 週時の SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）スコアのベースラインからの変化率 • 来院ごとの体表面積（body surface area：BSA）に占める AD 病変の割合の変化量 • データ収集時点ごとの改訂版 subcutaneous administration assessment questionnaire（SQAAQ）の各項目に「強く同意」又は「同意」と回答した被験者の割合 • ベースラインから 16 週時までの TCS／外用カルシニューリン阻害薬（topical calcineurin inhibitor：TCI）休薬日の割合 • ベースラインから 16 週時までの TCS/TCI 休薬までの期間（日数） • 来院ごとのレスキュー薬の投与を受けた被験者の割合
• レブリキズマブの薬物動態の評価 • 平均血清中レブリキズマブ濃度

試験デザイン

本治験は、中等症から重症の成人（18 歳以上）及び青少年（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）の AD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験で、TCS 併用下でのレブリキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価するために計画された試験であった。治験の投与期間は 16 週間であった。16 週間の投与期間を完了した被験者には長期継続試験（KGAA／DRM06-AD07 試験）での投与継続の選択肢を提供した。

本治験のデザインを図 2.7.6.13-1 に示す。本治験は以下の 3 期から構成された。

スクリーニング期間

ベースライン来院（Day 1）前のスクリーニング期間に被験者の適格性を評価した。また、電子患者日誌への記録を開始した。

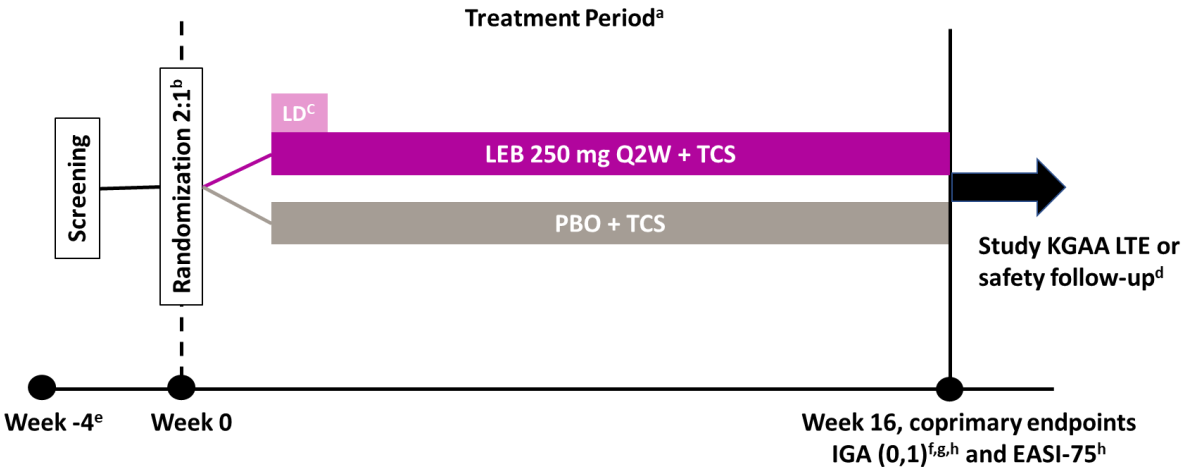
ベースライン及び二重盲検投与期間（Week 0～16）

ベースライン来院時に適格基準を満たした被験者を地域（米国、欧州、又はその他）、年齢（青少年又は成人）、及び疾患重症度（IGA 3 又は 4）を層別因子として、以下の投与群に 2：1 の比で無作為割付した。

- レブリキズマブ 250 mg 2 週に 1 回（Q2W）＋TCS 群（Q2W+TCS 群）：ベースライン及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与し、以降は 14 週時までレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与した。TCS はベースライン時に開始し、必要に応じて塗布した。
- プラセボ＋TCS 群：ベースライン及び 2 週時にプラセボ 4 mL を投与し、以降は 14 週時までプラセボ 2 mL を Q2W 投与した。TCS はベースライン時に開始し、必要に応じて塗布した。

安全性追跡調査来院

治験を早期中止した被験者、又は二重盲検投与期間を完了し、長期継続試験に参加しなかった被験者は、治験薬の最終投与後約 12 週間後に追跡調査のために来院した。



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; EASI= Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; LD = loading dose ; LEB = lebrikizumab; LTE = long-term extension; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroid.
[a] Use of TCS was required at baseline but could be used, tapered, stopped, and resumed as needed after that.
[b] A total of 228 participants with moderate-to-severe AD, including 53 adolescent participants.
[c] 500 mg loading dose at W0 and W2.
[d] Participants who completed Study KGAD had the option to enroll in Study KGAA long-term extension. Otherwise, participants entered a safety follow-up period for 12 weeks after their last dose.
[e] ≤30-day screening period.
[f] IGA (0,1) with ≥2-point improvement from baseline.
[g] FDA primary endpoint.
[h] EMA co-primary endpoint.
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Figure KGAD. 3.1.

図 2.7.6.13-1.　試験デザイン（KGAD 試験／DRM06-AD06 試験）

被験者数

計画例数：約 225 例（青少年患者約 50 例を含む）
割付例数：228 例
投与例数：228 例
投与完了例数：192 例（Modified ITT［mITT］集団の 16 週間の投与期間完了例数）
（プラセボ群 58 例、レブリキズマブ群 134 例）
安全性追跡調査期間参加例数：20 例
（プラセボ群 4 例、レブリキズマブ群 16 例）

被験者数設定根拠

約 225 例の被験者をレブリキズマブ群又はプラセボ群に 2：1 の比で無作為割付することとした（レブリキズマブ群 150 例、プラセボ群 75 例）。16 週時の IGA 0,1 の反応率をレブリキズマブ群 38%、プラセボ群 13%と仮定した（EMA 及び FDA 共通）。また、16 週時の EASI-75 の反応率をレブリキズマブ群 58%、プラセボ群 20%と仮定した（EMA 用）。レブリキズマブ群の反応率の仮定は、KGAF 試験／DRM06-AD01 試験（第 2b 相試験）におけるレスキュー薬を使用した被験者を non-responder とした感度分析での 16 週時に IGA 0,1 を達成した被験者の割合、及び

／又は 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合を基に、本治験が TCS/TCI 使用可能であることを調整した。プラセボ群の反応率は AD 患者を対象とした過去の TCS の臨床試験のレビューに基づいて仮定した。

両側有意水準 0.05 とし、Fisher の直接確率計算によりプラセボ群に対するレブリキズマブ群の優越性を検討するための本治験の検出力は 95%超であった。

選択基準

以下の基準をすべて満たした患者を本治験への参加の適格例とした。

- 成人及び青少年（年齢 12 歳以上 18 歳未満で、体重 40 kg 以上）の患者。
- スクリーニング時の 1 年以上前から持続する慢性 AD 患者（American Academy of Dermatology Consensus Criteria に基づく）。
- ベースライン時の EASI スコアが 16 以上の患者。
- ベースライン時の IGA スコアが 3 以上の患者。
- ベースライン時の BSA に占める AD 病変の割合が 10%以上の患者。
- 過去に外用療法に対する反応が不十分であった患者。
- ベースライン前 7 日以上、一定量の非薬用の保湿剤を 1 日 2 回以上使用していた患者。
- 無作為化の前 7 日間のうち 4 日以上、電子患者日誌への痒み及び不眠に関する入力を実施した患者。
- すべての来院、治験に関連する手順及び質問票の回答を遵守する意思があり、遵守できる患者。
- 妊娠可能性のある女性の場合、投与期間中、及びレブリキズマブ又はプラセボの最終投与後 18 週間以上の禁欲の持続（異性との性交渉を控える）又は効果が高い避妊方法の使用に合意した患者。
- 男性は、治験期間中及び治験薬の最終投与後 18 週間以上は妊娠可能性のある女性との性交を行う場合に効果的なバリア避妊方法の使用に合意する必要がある。
- 同意文書／アセント文書に署名した患者。

除外基準

以下の基準に該当する患者は本治験から除外した。

- 過去にレブリキズマブの臨床試験に参加した患者。
- Sampson criteria（Sampson et al. 2006）により定義されたアナフィラキシーの既往歴を有する患者。
- ベースライン時の前 1 週以内に TCS、TCI、又は crisaborole などの外用ホスホジエステラーゼ-4 阻害薬の治療を受けた患者。
- ベースライン時の前 4 週以内に以下の薬剤の治療を受けた患者。
  - 免疫抑制薬／免疫調整薬（全身性コルチコステロイド薬、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロンガンマ、ヤヌスキナーゼ阻害薬、アザチオプリン、メトトレキサートなど）

- AD に対する光線療法及び光化学療法（ソラレン及び紫外線 A 照射［psoralen and ultra violet A：PUVA］）

- ベースライン前に以下の治療を受けた患者。
  - ベースライン前 8 週以内、又は半減期の 5 倍以内（既知の場合）のいずれか長い方の期間内の治験薬
  - ベースライン前 8 週以内にデュピルマブ
  - ベースライン前 6 ヵ月以内にリツキシマブなどの B 細胞枯渇生物学的製剤
  - ベースライン前 16 週以内、又は半減期の 5 倍以内（既知の場合）のいずれか長い方の期間内の他の生物学的製剤
- ベースライン前 7 日以内に処方された保湿剤を使用した患者。
- スクリーニング前 4 週以内に日焼けブース／日焼けサロンを定期的（1 週間に 2 回超）に使用していた患者。
- ベースライン前 12 週以内に生（弱毒化）ワクチンを接種した患者、又は治験期間中に生（弱毒化）ワクチンを接種する予定の患者。
- 経口ステロイドバーストが必要となる可能性があるコントロール不良な重症の喘息の併存などの慢性疾患（ACQ-5 スコアが 1.5 以上、過去 12 ヵ月以内にコルチコステロイドの全身［経口／非経口］投与が必要な 2 回以上の喘息増悪、又は 24 時間を超える入院と定義）を有する患者。
- ベースライン前 2 週以内に抗菌薬、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬、抗原虫薬、又は抗真菌薬の全身投与が必要な活動性の慢性又は急性感染症を有する患者、あるいはベースライン来院の前 1 週以内に表在性皮膚感染を有する患者（ただし、感染回復後の再スクリーニングは可能とした）。
- 活動性の急性又は慢性肝炎（Department of Health & Human Services Centers for Disease Control and Prevention による定義）を有する患者、又は既知の肝硬変を有する患者。
- 活動性の内部寄生虫感染症と診断された患者、又はこのような感染のリスクが高い患者。
- 感染の回復に関わらず侵襲性の日和見感染（結核、ヒストプラスマ症、リステリア症、コクシジオイデス症、ニューモシスチス症、アスペルギルス症など）を含む免疫抑制の既往が知られている又は既往の疑いがある患者、あるいは治験担当医師の判断により極めて高頻度、再発、又は長期の感染が認められる患者。
- スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染の既往歴を有する患者、又は HIV 血清学的検査が陽性の患者。
- 治験担当医師の判断により、スクリーニング時に得られた生化学的検査、血液学的検査、又は尿検査の臨床検査値の結果が臨床的に問題であった患者。
- 治験の評価を妨げる可能性のある皮膚併存疾患を有する患者。
- スクリーニング前 5 年以内に菌状息肉症を含む悪性腫瘍の既往歴を有する患者。完全に治療された子宮頚部上皮内癌、完全に治療され消失した皮膚の非転移性扁平上皮癌又は基底細胞癌は除く。
- 治験担当医師の判断により、治験の参加に悪影響を及ぼす可能性のある重症の併存疾患を有する患者。治験担当医師の判断により、新規及び／又は十分に理解されていない疾患と

考えられる、本治験への参加により参加した患者に不当なリスクをもたらす、患者の参加を不確実にする、又は治験の評価を妨げる可能性がある他の医学的又は心理学的な状態にある患者。

- 妊娠又は授乳中の女性、あるいは治験中に妊娠又は授乳をする予定である患者。
- TCS に対する重大な副作用（治療に対する不耐性、過敏症反応、重大な皮膚萎縮、及び全身作用など）を有し、治験担当医師又は治療担当医が更なる使用を避けるべきと判断した患者。

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

治験薬（レブリキズマブ及びプラセボ）は、無菌の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 pre-assembled needle safety devise：PFS-NSD）として提供された。

それぞれのプレフィルドシリンジは、1 回使い切りの 2 mL（レブリキズマブの場合 250 mg）皮下投与用の製剤であった。

- Q2W＋TCS 群：ベースライン及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg 投与（負荷投与）し、4 週時から 14 週時までレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与した。TCS はベースライン時に開始し、必要に応じて塗布した。
- プラセボ＋TCS 群：ベースライン及び 2 週時にプラセボ 4 mL 投与し、4 週時から 14 週時までプラセボ 2 mL を Q2W 投与した。TCS はベースライン時に開始し、必要に応じて塗布した。

評価項目

＜有効性＞

IGA、EASI、SCORAD、BSA に占める AD 病変の割合、痒み NRS、Sleep-loss スコア、TCS/TCI 使用

＜ヘルスアウトカム及び QOL＞

POEM、DLQI、CDLQI、EQ-5D、PROMIS（不安及びうつの指標）、ACQ-5

＜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、呼吸数、脈拍数、及び血圧）、身体所見

＜免疫原性＞

抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）及び中和抗体

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度

解析方法

＜解析対象集団＞

集団	定義	例数
組入れ集団	同意説明文書に署名したすべての被験者。	312
Intent-to-treat（ITT）集団	無作為割付された全被験者（被験者が割付られた治験薬の投与を行わなかった、割付ら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）。投与群は無作為割付された治験薬に従って分類した。	228
Modified ITT（mITT）集団	ITT 集団から重大な監査所見のあった特定の 1 実施医療機関のすべての被験者を除いた集団（第 2.7.6.13.2.1.2 項参照）。被験者は無作為割付された投与群として解析した。特に記載がない場合、有効性及びヘルスアウトカムの解析は本集団を対象とした。	211
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。	228
Modified 安全性解析対象集団	安全性解析対象集団から重大な監査所見のあった特定の 1 実施医療機関のすべての被験者を除いた集団とした（第 2.7.6.13.2.1.2 項参照）。安全性の解析は本集団を対象とした。	211

＜Estimand＞

本治験の解析では、欠測値の取扱いに応じた 3 種類の estimand を用いた。Primary estimand は、すべての主要及び重要な副次的評価項目に用いた。また、2 種類の Supportive estimand を、それぞれすべてのカテゴリー変数、及びすべての連続変数の評価項目に用いた（表 2.7.6.13-1）。

すべての estimand は mITT 集団を対象とした。

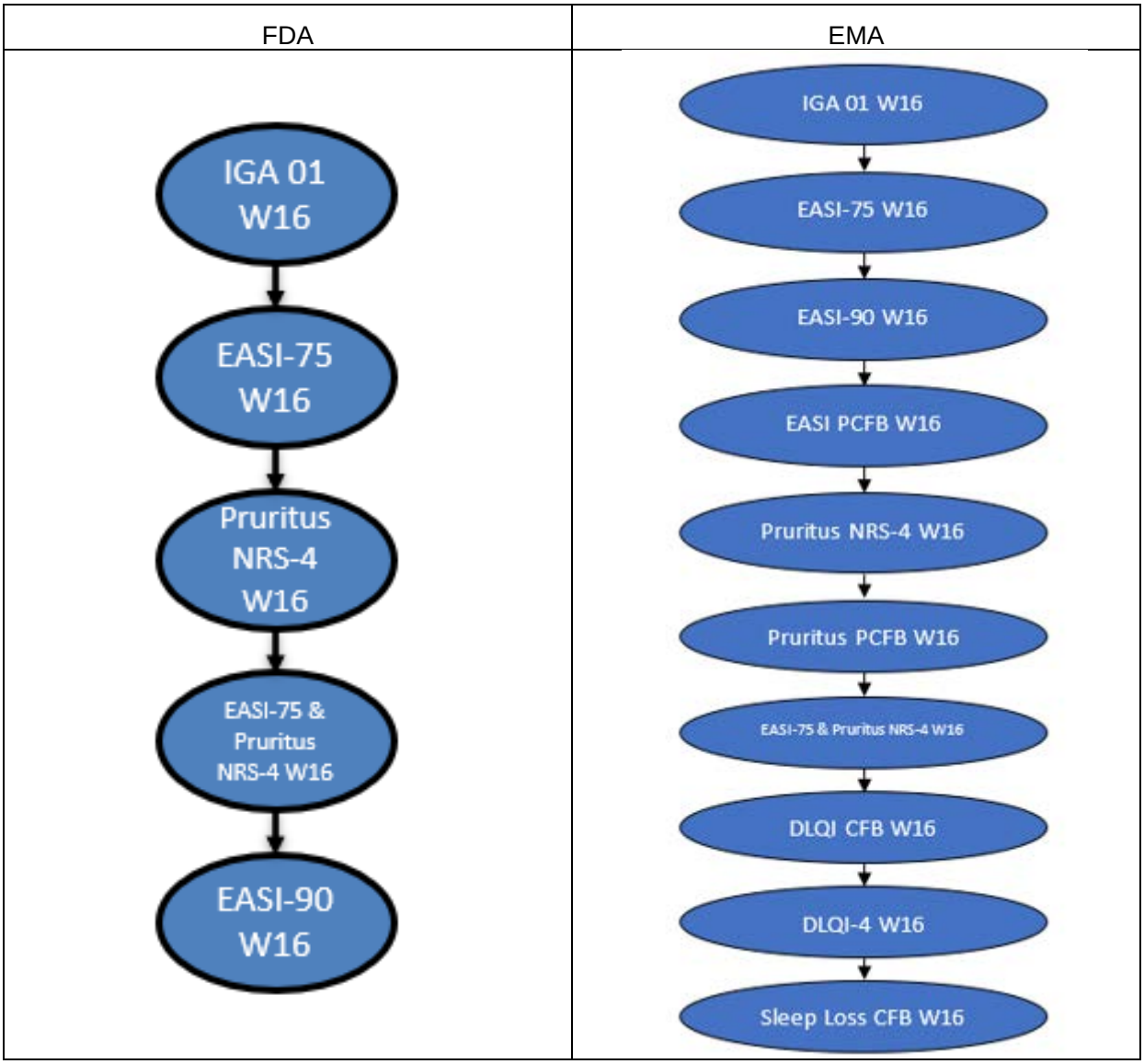
表 2.7.6.13-1.　Primary estimand 及び Supportive estimand の記述

Estimand	**中間事象解析ストラテジー**			**欠測値の補完方法**
	中間事象：レスキュー薬	**中間事象：投与中止**		
		効果不十分	**その他の理由**	
Primary Estimand（Hybrid：複合及び仮想）	複合：ベースライン値とした	複合：ベースライン値とした	仮想：欠測とした	主要解析：MCMC-MI 感度分析：Tipping point analysis
Supportive Estimand カテゴリー変数（複合）	複合：ノンレスポンダーとした	複合：ノンレスポンダーとした	複合：ノンレスポンダーとした	NRI
Supportive Estimand 連続変数（仮想）	仮想：欠測とした	仮想：欠測とした	仮想：欠測とした	MMRM、LOCF

Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; MMRM = mixed-model repeated measures; NRI = nonresponder imputation.

＜多重性の制御＞

主要及び重要な副次的評価項目に関して、全体の第一種の過誤確率を有意水準両側 0.05 に制御するため、事前に定めた Graphical multiple testing procedure を実施した。多重比較には Family-wise の過誤確率を制御するため Gatekeeping 法を用いた。FDA 及び EMA 用の Gatekeeping 法のスキームを図 2.7.6.13-2 に示す。



Abbreviations: CFB = Change from baseline; DLQI = Dermatology Life Quality Index ; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator Global Assessment; NRS = Numeric Rating Scale; PCFB = Percent change from baseline ; W = week.

図 2.7.6.13-2.　Gatekeeping 法による多重性の制御（KGAD 試験／DRM06-AD06 試験）

＜有効性＞

主要評価項目、並びに二値変数の有効性及びヘルスアウトカム評価項目の投与群間の比較には、層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。CMH 検定による p 値、調整済みオッズ比、及び両側 95%信頼区間を示した。

ベースライン後の各評価時点における重要な連続変数の有効性及びヘルスアウトカム評価項目の投与群間の比較には、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いた。モデルには投与群、ベースライン値、及び層別因子を含めた。投与群間の統計学的な比較には最小二乗平均値の Type III 検定を用いた。最小二乗平均値の差、標準誤差、p 値、及び 95%信頼区間を示した。

複数のベースライン後の測定値を有する他の重要な連続変数の有効性及びヘルスアウトカム評価項目の投与群間の比較には、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-model for repeated measures：MMRM）を用いた。モデルには投与群、ベースライン値、来院、ベースライン値と来院の交互作用、投与群と来院の交互作用、層別因子を固定効果として含めた。投与群間の統計学的な比較には最小二乗平均値の Type III 検定を用い、95%信頼区間を示した。

＜安全性＞

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 24.1 版を用いて集計した。

Treatment-emergent adverse event（TEAE）は、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、及び重篤性ごとに要約した。投与群間の統計学的な比較には Fisher の直接確率計算を用いた。

臨床検査値は評価時点ごとの観測値及びベースラインからの変化量の箱ひげ図を作成した。最終観測時のベースラインからの変化量は、投与群及びベースライン値を含めた ANCOVA モデルを用いて解析した。投与後の異常値（高値又は低値）を要約した。また、ベースライン値と最高値及びベースライン値と最低値の散布図、ベースライン値とベースライン後のカテゴリーのシフトテーブルを作成した。

バイタルサインは評価時点ごとの観測値及びベースラインからの変化量の箱ひげ図を作成した。

また、ベースライン値と最高値及びベースライン値と最低値の散布図、基準値又は高値から低値への変動、基準値又は低値から高値への変動を示した被験者数及び割合の一覧表を作成した。

＜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、ベースライン、4 及び 16 週時、並びに早期中止の来院時（投与日の場合は投与前）に採取した。また、被験者が長期継続試験に移行しない場合、最終投与後約 12 週の追跡調査期間の来院時にも血液検体を採取した。

各評価時点の血清中レブリキズマブ濃度の散布図を作成した。また、二重盲検投与期間中（4 及び 16 週時）のトラフ濃度について、検体数、中央値、5 及び 95 パーセンタイル、最小値、最大値、幾何平均値、幾何変動係数%を要約した。

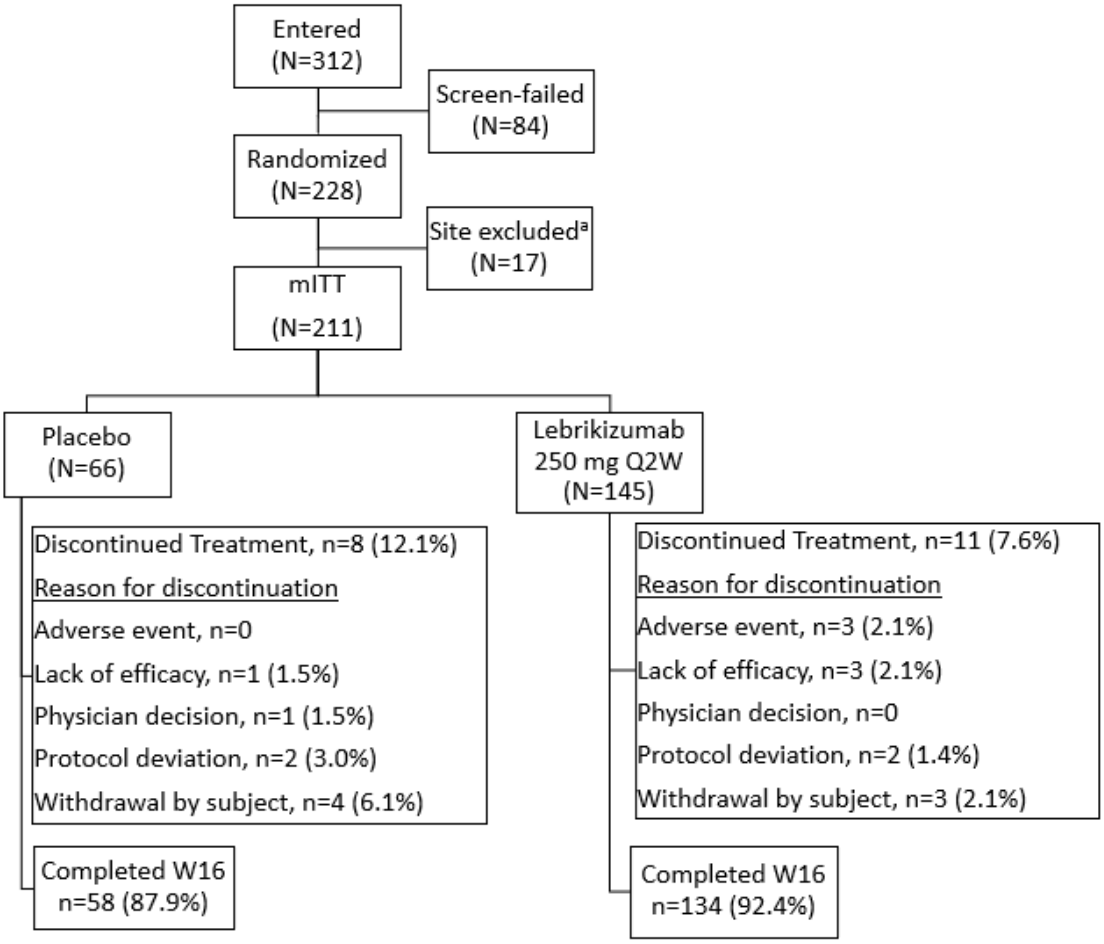
2.7.6.13.2 試験成績

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.13.2.1.1 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を図 2.7.6.13-3 に示す。合計 312 例の被験者が本治験に組み入れられ、228 例が各投与群に無作為割付された。実施医療機関の監査結果に基づき、特定の実施医療機関の 17 例全例のデータを除外した mITT 集団（211 例）を構築した。

mITT 集団における 16 週時完了前の投与中止例の割合は、プラセボ群で 12.1%、レブリキズマブ群で 7.6%であった。



Abbreviations: GCP = good clinical practice; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the group; n = number of participants in the subgroup; Q2W = every 2 weeks.
[a] See KGAD/DRM06-AD06 CSR, Section 3.7.3 for explanation of GCP issues resulting in site exclusion.
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Figure KGAD 4.1.

図 2.7.6.13-3. 被験者の内訳（KGAD 試験／DRM06-AD06 試験）

2.7.6.13.2.1.2 解析対象集団

本治験で定めた解析対象集団及び被験者数は、「試験概要」の解析方法（第 2.7.6.13.1 項）に示す。

以下の理由により、主要なデータベース固定後に mITT 集団及び modified 安全性解析集団を定義した。

実施医療機関の監査により、ベースライン時の AD 重症度に関する治験実施計画書の組入れ基準の GCP 不遵守が指摘された。治験依頼者（リリー社）は、被験者の安全性には影響はないと考えられるが、当該実施医療機関の被験者のすべてのデータは信頼性を欠くと判断した。データの信頼性が不確実であるため、この実施医療機関の被験者のデータを除外した mITT 集団及び

modified 安全性解析対象集団を構築し、本治験のすべての有効性及び安全性の解析にはこれらの解析対象集団を用いた（表 2.7.6.13-2）。

表 2.7.6.13-2. mITT 集団及び modified 安全性解析対象集団の被験者数

	Participants		
	Total	**Adolescent**	**Adult**
Modified safety and mITT	**211**	**46**	**165**
Placebo + TCS	66	14	52
Lebrikizumab 250mg Q2W + TCS	145	32	113

Abbreviations: mITT = modified intent-to-treat; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table inserted in “Number of Participants in Study Populations” in synopsis.

他の解析対象集団の被験者数は、組入れ集団 312 例、ITT 集団 228 例、安全性解析対象集団 228 例であった。

2.7.6.13.2.2 被験者背景

2.7.6.13.2.2.1 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.13-3 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。211 例のうち青少年患者（12 歳以上、18 歳未満）は 21.8%であった。被験者の平均年齢は 37.2 歳で、男性は 51.2%であった。被験者の大部分は、白人（61.6%）、アジア人（14.7%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（13.3%）であった。AD 診断からの期間の平均値は 21.1 年、body mass index（BMI）の平均値は 26.9 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.13-3. 人口統計学的特性（mITT 集団：KGAD 試験／DRM06-AD06 試験）

Attribute	PBO + TCS (N = 66)	LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 145)	Total (N = 211)
Age (years), mean (SD)	36.7 (17.9)	37.5 (19.9)	37.2 (19.3)
Adolescents (12 to <18 years; ≥40kg), n (%)	14 (21.2)	32 (22.1)	46 (21.8)
Adults (≥18 years), n (%)	52 (78.8)	113 (77.9)	165 (78.2)
Female, n (%)	33 (50.0)	70 (48.3)	103 (48.8)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	2 (3.0)	5 (3.4)	7 (3.3)
Asian	13 (19.7)	18 (12.4)	31 (14.7)
Black or African American	9 (13.6)	19 (13.1)	28 (13.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	3 (2.1)	3 (1.4)
White	40 (60.6)	90 (62.1)	130 (61.6)
Multiple	1 (1.5)	8 (5.5)	9 (4.3)
Other	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.4)
Duration since AD onset (years), mean (SD)	21.2 (13.9)	21.0 (17.4)	21.1 (16.3)
Weight (kg), mean (SD)	79.8 (24.4)	74.6 (23.3)	76.2 (23.7)
<60 kg, n (%)	15 (22.7)	44 (30.3)	59 (28.0)
60 to <100 kg, n (%)	37 (56.1)	81 (55.9)	118 (55.9)
≥100 kg, n (%)	14 (21.2)	20 (13.8)	34 (16.1)
Body mass index (kg/m^2), mean (SD)	27.9 (7.5)	26.5 (7.2)	26.9 (7.3)
Country, n (%)			
Canada	8 (12.1)	14 (9.7)	22 (10.4)
Germany	2 (3.0)	9 (6.2)	11 (5.2)
Poland	8 (12.1)	19 (13.1)	27 (12.8)
US	48 (72.7)	103 (71.0)	151 (71.6)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 4.3.

2.7.6.13.2.2.2 ベースラインの疾患特性

被験者のベースラインの疾患特性を表 2.7.6.13-4 に示す。疾患歴及びベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。ベースライン時の IGA スコアによる重症の AD は約 30%で、他は中等症の AD であった。EASI スコアの平均値（約 27）は重症のスコア範囲（Leshem et al. 2015）の下限に含まれ、痒み NRS スコア（範囲 0～10）の平均値は約 7 であった。SCORAD スコアの平均値は重症の AD（Oranje et al. 2007）に該当する 64.3 であった。

表 2.7.6.13-4. ベースラインの疾患特性（mITT 集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

Baseline Attribute	PBO + TCS N = 66	LEB 250 mg Q2W + TCS N =145	Total N=211
IGA Score, n/N (%)			
3, moderate	48/66 (72.7)	98/145 (67.6)	146/211 (69.2)
4, severe	18/66 (27.3)	47/145 (32.4)	65/211 (30.8)
EASI, mean (SD)	26.4 (10.6)	27.7 (11.1)	27.3 (10.9)
SCORAD[a], mean (SD)	63.4 (11.1)	64.8 (11.8)	64.3 (11.6)
% BSA affected, mean (SD)	38.2 (20.8)	40.4 (21.9)	39.7 (21.5)
Pruritus NRS[b], mean (SD)	6.8 (2.0)	7.3 (1.8)	7.1 (1.9)
≥4, n/Nx (%)	57/63 (90.5)	130/139 (93.5)	187/202 (92.6)
Sleep-loss score[b], mean (SD)	1.9 (0.9)	2.1 (0.9)	2.0 (0.9)
≥2, n/Nx (%)	34/63 (54.0)	88/139 (63.3)	122/202 (60.4)
POEM[a], mean (SD)	19.5 (6.2)	19.5 (6.4)	19.5 (6.3)
DLQI[c], mean (SD)	13.5 (7.5)	14.9 (7.2)	14.4 (7.3)
CDLQI[c], mean (SD)	10.7 (6.4)	11.8 (7.2)	11.5 (6.9)
PROMIS[d] Anxiety Score, mean (SD)			
Adolescents (12 to <18 years; ≥40kg),	49.6 (12.5)	48.1 (11.9)	48.5 (12.0)
Adults (≥18 years)	50.8 (8.1)	52.4 (9.4)	51.9 (9.0)
PROMIS[d] Depression Score, mean (SD)			
Adolescents (12 to <18 years; ≥40kg),	50.5 (15.1)	48.2 (9.8)	48.9 (11.5)
Adults (≥18 years)	47.0 (8.6)	48.9 (8.9)	48.3 (8.8)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BSA = body surface area; CDLQI = Children Dermatology Life Quality Index; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment for AD; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Nx = number of participants in the analysis population with non-missing data for specified endpoint; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; Q2W = every 2 weeks; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.

[a] Mean value at baseline was calculated from number of participants with non-missing data (SCORAD: PBO N = 65, LEB N = 140; POEM: PBO N = 64, LEB N = 135.

[b] The number of participants with non-missing data for mean and score calculations of Pruritus NRS and Sleep-loss was PBO N = 63, LEB N = 139.

[c] Adult participants with non-missing data at Baseline for the DLQI were PBO N = 51, LEB N = 109. Adolescent participants with non-missing data a baseline for the CDLQI were PBO N = 12, LEB N = 25.

[d] Adult participants with non-missing data at baseline for PROMIS were PBO N = 44, LEB N = 101. Adolescent participants with non-missing data a baseline for the PROMIS was PBO N = 13, LEB N = 31.

Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 4.4.

2.7.6.13.2.3 治験薬の曝露状況

本治験の両投与群の平均曝露期間（週）は、プラセボ群 15.2 週、レブリキズマブ群 15.8 週で同様であった。本治験ではレブリキズマブ群の割付比が高かったため、総曝露期間（人年）はレブリキズマブ群の方が大きかった（プラセボ群 19.2 人年、レブリキズマブ群 43.8 人年）（表 2.7.6.13-5）。

表 2.7.6.13-5. 治験薬の曝露状況（Modified 安全性解析対象集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

	PBO + TCS (N = 66)	LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 145)
Mean days of exposure (SD)	106.3 (25.1)	110.4 (16.0)
Total patient-years[a]	19.2	43.8

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population, PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.

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

Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 4.7.

2.7.6.13.2.4 有効性

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

全体の第一種の過誤確率を有意水準両側 0.05 に制御するため、多重性調整のスキームを実施した。多重比較には Family-wise の過誤確率を制御するため Gatekeeping 法を用いた。

本治験では、EMA 用の主要評価項目（co-primary：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、及び EASI-75 を達成した被験者の割合）が達成された。また、FDA 用の主要評価項目（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）も達成された。

重要な副次的評価項目に関して、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与はすべての項目でプラセボと比較して統計学的に有意な改善を示した。

2.7.6.13.2.4.2 主要評価項目

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

レブリキズマブ群での 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は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.13-6）。

表 2.7.6.13-6. 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（MCMC-MI）（mITT 集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

	PBO + TCS N = 66	LEB 250 mg Q2W + TCS N = 145
IGA 0 or 1 with ≥2-point reduction		
Response, n (%)	15 (22.1)	60 (41.2)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	18.3 (5.1, 31.5)
p-value vs placebo[a]	NA	0.011

Abbreviations: CI = confidence interval; IGA = Investigator Global Assessment; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

[a] Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by geographic region (US versus EU versus rest of world), age (adolescent versus adult), and disease severity (IGA 3 vs 4)

Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.4.

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

レブリキズマブ群での 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は、Graphical testing procedure の枠組みでプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.13-7）。

表 2.7.6.13-7. 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合（MCMC-MI）
（mITT 集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

	PBO + TCS N = 66	LEB 250 mg Q2W + TCS N = 145
EASI 75		
Response, n (%)	28 (42.2)	101 (69.5)
Difference vs placebo, %, (95% CI)	NA	26.4, (12.1, 40.8)
p-value vs placebo[a]	NA	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

[a] Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by geographic region (US versus EU versus rest of world), age (adolescent versus adult), and disease severity (IGA 3 vs 4)

Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.5.

2.7.6.13.2.4.3 重要な副次的評価項目

2.7.6.13.2.4.3.1 EASI

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

レブリキズマブ群での 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合は、Graphical testing procedure の枠組みでプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.13-8）。

表 2.7.6.13-8. 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合（MCMC-MI）
（mITT 集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

	PBO + TCS N = 66	LEB 250 mg Q2W + TCS N = 145
EASI 90		
Response, n (%)	14 (21.7)	60 (41.2)
Difference vs placebo, %, (95% CI)	NA	18.9, (6.1, 31.7)
p-value vs placebo[a]	NA	0.008

Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 90 = 90% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

[a] Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by geographic region (US versus EU versus rest of world), age (adolescent versus adult), and disease severity (IGA 3 vs 4).

Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.6.

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

16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率を表 2.7.6.13-9 に示す。レブリキズマブ群の 16 週時の EASI スコアの改善率は、プラセボ群と比較して 23.6%高かった（p<0.001）。

表 2.7.6.13-9. 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（ANCOVA；MCMC-MI）
（mITT 集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

	PBO + TCS N = 66	LEB 250 mg Q2W + TCS N = 145
Percentage change in score, % (SE)	-53.1 (5.1)	-76.8 (4.1)
Difference vs placebo, LSM, (SE)	NA	-23.6, (5.1)
p-value vs placebo	NA	<0.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; EASI = Eczema Area and Severity Index; LEB = lebrikizumab; LSM = least square mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.7.

2.7.6.13.2.4.3.2 痒み NRS

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

レブリキズマブ群では、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で 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が、Graphical testing procedure の枠組みでプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.13-10）。

表 2.7.6.13-10. 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（MCMC-MI）
（mITT 集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

	PBO + TCS N = 57	LEB 250 mg Q2W + TCS N = 130
≥4-point Improvement		
Response, n (%)	18 (31.9)	66 (50.6)
Difference vs placebo, %, (95% CI)	NA	19.2, (4.3, 34.1)
p-value vs placebo[a]	NA	0.017

Abbreviations: CI = confidence interval; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NA = not applicable; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.
[a] Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by geographic region (US versus EU versus rest of world), age (adolescent versus adult), and disease severity (IGA 3 vs 4).
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.8.

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

16 週時の痒み NRS スコアのベースラインからの変化率を表 2.7.6.13-11 に示す。レブリキズマブ群での 16 週時の痒み NRS スコアの改善率は、プラセボ群と比較して 15.2%高かった（p=0.017）。

表 2.7.6.13-11. 16 週時の痒み NRS スコアのベースラインからの変化率（ANCOVA；MCMC-MI）（mITT 集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

	PBO + TCS N = 66	LEB 250 mg Q2W + TCS N = 145
Percentage change in score, % (SE)	-35.5 (6.4)	-50.7 (4.5)
Difference vs placebo, LSM, (SE)	NA	-15.2, (6.4)
p-value vs placebo	NA	0.017

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LEB = lebrikizumab; LSM = least square mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; NA =not applicable; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.9.

2.7.6.13.2.4.3.3 EASI 及び痒み NRS の複合評価項目

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

レブリキズマブ群では、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で 16 週時に EASI-75 かつ痒み 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が、Graphical testing procedure の枠組みでプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.13-12）。

表 2.7.6.13-12. 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（MCMC-MI）（mITT 集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

	PBO + TCS N = 57	LEB 250 mg Q2W + TCS N = 130
EASI 75 and ≥4-point Improvement in Pruritus NRS score		
Response, n (%)	10 (16.8)	50 (38.3)
Difference vs placebo, %, (95% CI)	NA	21.6, (8.3, 35.0)
p-value vs placebo[a]	NA	0.005

Abbreviations: CI =confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NA = not applicable; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.
[a] Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by geographic region (US versus EU versus rest of world), age (adolescent versus adult), and disease severity (IGA 3 vs 4).
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.10.

2.7.6.13.2.4.3.4 DLQI

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

レブリキズマブ群では、ベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者で 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が、Graphical testing procedure の枠組みでプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.13-13）。

表 2.7.6.13-13. 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（MCMC-MI）（mITT 集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

	PBO + TCS N = 48	LEB 250 mg Q2W + TCS N = 105
≥4-point Improvement in DLQI score		
Response, n (%)	28 (58.7)	81 (77.4)
Difference vs placebo, %, (95% CI)	NA	17.2, (0.1, 34.3)
p-value vs placebo[a]	NA	0.036

Abbreviations: CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

[a] Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by geographic region (US versus EU versus rest of world), age (adolescent versus adult), and disease severity (IGA 3 vs 4).

Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.11.

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

16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.13-14 に示す。レブリキズマブ群では、16 週時の DLQI スコアのベースラインからの低下（改善）が、Graphical testing procedure の枠組みでプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。

表 2.7.6.13-14. 16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA；MCMC-MI）（mITT 集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

	PBO + TCS N = 66	LEB 250 mg Q2W + TCS N = 145
Baseline mean	13.5	14.9
LSM change in score (SE)	-6.46 (1.86)	-9.79 (1.82)
LSM difference vs placebo (SE)	NA	-3.33 (1.01)
p-value vs placebo	NA	0.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; DLQI = Dermatology Life Quality Index; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.

Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.12.

2.7.6.13.2.4.3.5 Sleep-loss スコア

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

16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.13-15 に示す。レブリキズマブ群では、16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの低下（改善）が、Graphical testing procedure の枠組みでプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。

表 2.7.6.13-15. 16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA；MCMC-MI）（mITT 集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

	PBO + TCS N = 66	LEB 250 mg Q2W + TCS N = 145
Baseline mean	**1.9**	**2.1**
LSM change in score (SE)	-0.8 (0.1)	-1.1 (0.1)
LSM difference (SE) vs PBO	NA	-0.3 (0.1)
p-value vs PBO	NA	0.025

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.14.

2.7.6.13.2.4.4 他の副次的評価項目

2.7.6.13.2.4.4.1 IGA

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、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が 8 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 8.2%、レブリキズマブ群 29.5%、p<0.001）、16 週時まで一貫した改善が認められた。

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、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成人被験者（18 歳以上）の割合が統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.13-16）。

表 2.7.6.13-16. 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（MCMC-MI）（mITT 集団［成人被験者］：KGAD/DRM06-AD06 試験）

	PBO + TCS N = 52	LEB 250 mg Q2W + TCS N = 113
IGA 0 or 1 with ≥2-point reduction		
Response, n (%)	11 (20.4)	41 (36.6)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	16.4 (1.5, 31.3)
p-value vs placebo[a]	NA	0.042

Abbreviations: CI = confidence interval; IGA = Investigator Global Assessment; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.
[a] Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by geographic region (US versus EU versus rest of world), age (adults ≥18 years), and disease severity (IGA 3 vs 4).
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.15.

2.7.6.13.2.4.4.2 EASI

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、EASI-75 を達成した被験者の割合が 4 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 10.6%、レブリキズマブ群 24.0%、p=0.030）、プラセボ群との有意差は投与期間終了時（16 週時）まで継続した。

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、EASI-90 を達成した被験者の割合が 8 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 12.4%、レブリキズマブ群 27.4%、p=0.022）、プラセボ群との有意差は投与期間終了時（16 週時）まで継続した。

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、EASI-50 を達成した被験者の割合が 4 週時から統計学的に有意に高く、プラセボ群との有意差は投与期間終了時（16 週時）まで継続した。

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、EASI スコアのベースラインからの改善率が 4 週時から統計学的に有意に高かった（プラセボ群−34.6%、レブリキズマブ群−50.5%、p<0.001）。

2.7.6.13.2.4.4.3 痒み NRS

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で痒み 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が、4 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 9.3%、レブリキズマブ群 23.5%、p=0.022）、プラセボ群との有意差は投与期間終了時（16 週時）まで継続した。

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、痒み NRS スコアのベースラインからの改善率が 6 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群−17.2%、レブリキズマブ群−40.8%、p<0.001）、プラセボ群との有意差は投与期間終了時（16 週時）まで継続した。

2.7.6.13.2.4.4.4 EASI 及び痒み NRS の複合評価項目

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で EASI-75 かつ痒み 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が、4 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 2.1%、レブリキズマブ群 12.1%、p=0.033）、プラセボ群との有意差は投与期間終了時（16 週時）まで継続した。

2.7.6.13.2.4.4.5 DLQI 及び CDLQI

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、ベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者で 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が、4 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 51.1%、レブリキズマブ群 75.5%、p=0.008）、プラセボ群との有意差は投与期間終了時（16 週時）まで継続した。

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

レブリキズマブ群の青少年被験者では、プラセボ群と比較して、CDLQI の平均スコアの改善がより大きかった。レブリキズマブ群とプラセボ群との 12 週時及び 16 週時の CDLQI スコアの平均値の差は統計学的に有意であった（12 週時：プラセボ群−6.5、レブリキズマブ群−9.6、p=0.008、16 週時：プラセボ群−4.7、レブリキズマブ群−9.3、p=0.001）。

2.7.6.13.2.4.4.6 Sleep-loss スコア

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、Sleep-loss スコアのベースラインからの低下（改善）が 4 週時から統計学的に有意に大きく（プラセボ群−0.64、レブリキズマブ群−0.88、p=0.044）、プラセボ群との有意差は投与期間終了時（16 週時）まで継続した。

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、ベースラインの Sleep-loss スコアが 2 以上の被験者で 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が、4 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 3.8%、レブリキズマブ群 14.7%、p=0.046）、プラセボ群との有意差は投与期間終了時（16 週時）まで継続した。

2.7.6.13.2.4.4.7 IGA 及び痒み NRS の複合評価項目

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で 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が、4 週時から数値的に高かった（プラセボ群 2.4%、レブリキズマブ群 7.4%）。以降もこの達成割合はレブリキズマブ群で高く、投与群間の差は 8 週時のみ統計学的に有意であった（プラセボ群 3.7%、レブリキズマブ群 15.5%、p=0.023）。

2.7.6.13.2.4.4.8 POEM

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、POEM スコアの改善が 4 週時から統計学的に有意に大きく（最小二乗平均値の差−3.2、p<0.001）、プラセボ群との有意差は投与期間終了時（16 週時）まで継続した。

2.7.6.13.2.4.4.9 PROMIS：不安及びうつの指標

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

PROMIS スコアはベースライン時及び 16 週時にのみ評価した。

レブリキズマブ群では、16 週時の PROMIS（不安の指標）スコアのベースラインからの改善がプラセボ群と比較して数値的に大きかったが、プラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった（プラセボ群−1.1、レブリキズマブ群−1.9、p=0.571）。

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

レブリキズマブ群では、16 週時の PROMIS（うつの指標）スコアのベースラインからの改善がプラセボ群と比較して数値的に大きかったが、プラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった（プラセボ群−1.2、レブリキズマブ群−1.4、p=0.882）。

2.7.6.13.2.4.4.10 SCORAD

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、16 週時の SCORAD スコアのベースラインからの平均変化率に統計学的に有意な改善が認められた（プラセボ群−37.4%、レブリキズマブ群−55.0%、p<0.001）。

2.7.6.13.2.4.4.11 BSA に占める AD 病変の割合

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、2 週時から BSA に占める AD 病変の割合の改善が統計学的に有意に大きく（プラセボ群−4.0%、レブリキズマブ群−8.6%、p=0.022）、プラセボ群との有意差は投与期間終了時（16 週時）まで継続した。

2.7.6.13.2.4.4.12 EQ-5D-5L

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、16 週時の EQ-5D-5L visual analog scale（VAS）スコアの改善率が高かったが、プラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった（プラセボ群 6.5%、レブリキズマブ群 10.1%、p=0.131）。

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、16 週時の EQ-5D-5L Health State Index スコア（英国アルゴリズム）の統計学的に有意な改善が認められた（プラセボ群 0.05%、レブリキズマブ群 0.15%、p<0.001）。

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、16 週時の EQ-5D-5L Health State Index スコア（米国アルゴリズム）の統計学的に有意な改善が認められた（プラセボ群 0.03%、レブリキズマブ群 0.10%、p<0.001）。

2.7.6.13.2.4.4.13　TCS 及び TCI 使用

2.7.6.13.2.4.4.13.1　TCS/TCI 休薬日の割合

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、すべての来院時で TCS/TCI 休薬日の割合が高かったが、投与群間の差は 6、8、及び 10 週時のみ統計学的に有意であった（表 2.7.6.13-17）。

表 2.7.6.13-17. 来院ごとの TCS/TCI 休薬日の割合（MMRM）
（mITT 集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

Treatment Timepoint	N	Nx	% TCS/TCI-Free Days, LSM (SE)	Comparison vs Placebo		
				LSM Difference (SE)	95% CI	p-value
Week 2						
PBO + TCS	66	66	26.3 (4.5)			
LEB 250 mg Q2W + TCS	145	144	29.6 (3.4)	3.3 (4.7)	(-5.9, 12.6)	0.477
Week 4						
PBO + TCS	66	60	24.5 (4.7)			
LEB 250 mg Q2W + TCS	145	140	31.2 (3.5)	6.7 (4.9)	(-3.0, 16.4)	0.176
Week 6						
PBO + TCS	66	59	20.0 (4.6)			
LEB 250 mg Q2W + TCS	145	137	32.4 (3.4)	12.5 (4.8)	(3.0, 21.9)	0.010
Week 8						
PBO + TCS	66	57	23.7 (4.9)			
LEB 250 mg Q2W + TCS	145	135	34.4 (3.6)	10.7 (5.2)	(0.4, 21.0)	0.042
Week 10						
PBO + TCS	66	55	21.9 (5.0)			
LEB 250 mg Q2W + TCS	145	132	34.5 (3.7)	12.6 (5.4)	(1.9, 23.2)	0.021
Week 12						
PBO + TCS	66	55	25.8 (5.0)			
LEB 250 mg Q2W + TCS	145	132	32.5 (3.6)	6.6 (5.3)	(-3.8, 17.1)	0.211
Week 14						
PBO + TCS	66	55	26.5 (4.9)			
LEB 250 mg Q2W + TCS	145	129	32.3 (3.6)	5.9 (5.2)	(-4.5, 16.2)	0.264
Week 16						
PBO + TCS	66	53	23.9 (4.8)			
LEB 250 mg Q2W + TCS	145	131	31.2 (3.5)	7.3 (5.1)	(-2.8, 17.4)	0.155
Combined DB period						
PBO + TCS	66	66	26.0 (4.2)			
LEB 250 mg Q2W + TCS	145	145	33.4 (3.2)	7.4 (4.2)	(-0.9, 15.7)	0.079

Abbreviations: CI = confidence interval; DB = double-blind; IGA = investigator's global assessment; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; Nx = number of participants in analysis population at specified visit; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error; TCI = topical calcineurin inhibitor; TCS = topical corticosteroids.

[a] The MMRM model included treatment, visit, the interaction of treatment by-visit, geographic region, age group, and baseline IGA score.

Note: Assuming missing data as having used TCS/TCI.

Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.23.

2.7.6.13.2.4.4.13.2　TCS/TCI 休薬までの期間（日数）

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、TCS/TCI 休薬までの期間（日数）がわずかに短く、25%の被験者が TCS/TCI 休薬となるまでの期間は、レブリキズマブ群では 86 日、プラセボ群では 94 日であった。

また、レブリキズマブ群では治験終了時（121 日）までに 50%の被験者が TCS/TCI 休薬となったが、プラセボ群では治験終了時までに 50%の TCS/TCI 休薬には達しなかった。

2.7.6.13.2.5　安全性

2.7.6.13.2.5.1　有害事象

ベースライン後に発現又は悪化した事象を TEAE と定義した。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.13-18 に示す。

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、1 件以上の TEAE 及び治験中止に至った有害事象の発現割合が高かった。重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同様であった。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.13-18.　TEAE の要約（Modified 安全性解析対象集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

	PBO + TCS (N = 66) n (%)	**LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 145) n (%)**
Participants with at least 1 TEAE	23 (34.8)	63 (43.4)
Deaths	0	0
SAEs	1 (1.5)	2 (1.4)
AEs leading to permanent DC from study	0	3 (2.1)

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

Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.25.

本治験のいずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた TEAE の要約を表 2.7.6.13-19 に示す。また、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 2.7.6.13-26 に示す。

レブリキズマブ群では、「感染症および寄生虫症」（主な PT：結膜炎）、「神経系障害」（主な PT：頭痛）、「眼障害」（主な PT：ドライアイ）の事象の発現割合が数値的に高かった。

「皮膚および皮下組織障害」（SOC）の事象の発現割合はプラセボ群の方が高かったが、主にアトピー性皮膚炎（PT）及び湿疹（PT）といった AD の悪化を示唆する事象によるものであった。

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（PT）は、結膜炎、頭痛、高血圧、及びドライアイであった。

表 2.7.6.13-19. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた TEAE の要約
（Modified 安全性解析対象集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

System Organ Class / 器官別大分類 *Preferred Term / 基本語 (≥2% Frequency)*	**PBO + TCS (N = 66) n (%)**	**LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 145) n (%)**
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	**9 (13.6)**	**24 (16.6)**
Conjunctivitis / 結膜炎	*0*	*7 (4.8)*
Nasopharyngitis / 上咽頭炎	*4 (6.1)*	*3 (2.1)*
Upper respiratory tract infection / 上気道感染	*2 (3.0)*	*1 (0.7)*
Nervous system disorders / 神経系障害	**1 (1.5)**	**10 (6.9)**
Headache / 頭痛	*1 (1.5)*	*7 (4.8)*
Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	**7 (10.6)**	**9 (6.2)**
Dermatitis atopic / アトピー性皮膚炎	*3 (4.5)*	*3 (2.1)*
Eye disorders / 眼障害	**1 (1.5)**	**8 (5.5)**
Dry eye / ドライアイ	*0*	*3 (2.1)*
Vascular disorders / 血管障害	**1 (1.5)**	**4 (2.8)**
Hypertension / 高血圧	*1 (1.5)*	*4 (2.8)*

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the modified safety population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; PT = preferred term; Q2W = every 2 weeks; SOC = system organ class; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.26.

2.7.6.13.2.5.2 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

2.7.6.13.2.5.3 重篤な有害事象

本治験で報告された重篤な有害事象を表 2.7.6.13-20 に示す。レブリキズマブ群及びプラセボ群の重篤な有害事象の発現割合（いずれも 2%未満）は低く、投与群間で同様であった。2 例以上に報告された重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.13-20. 重篤な有害事象（Modified 安全性解析対象集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

SAEs by SOC and PT **器官別大分類及び基本語**	**PBO + TCS** **(N = 66)** **n (%)**	**LEB 250mg Q2W + TCS** **(N = 145)** **n (%)**
Participants with ≥1 SAE	1 (1.5)	2 (1.4)
Cardiac disorders / 心臓障害	**0**	**1 (0.7)**
Sinus node dysfunction /洞結節機能不全	*0*	*1 (0.7)*
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (0.7)**
Fall / 転倒	*0*	*1 (0.7)*
Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害	**1 (1.5)**	**0**
Dehydration / 脱水	*1 (1.5)*	*0*
Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害	**1 (1.5)**	**0**
Acute kidney injury/ 急性腎障害	*1 (1.5)*	*0*

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the modified safety population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; PT = preferred term; Q2W = every 2 weeks; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.29.

本治験で報告された重篤な有害事象の詳細は付録表 2.7.6.13-27 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 KGAD 試験／DRM06-AD06 試験治験総括報告書 Appendix「KGAD Clinical Study Report Patient Narratives」（第 5.3.5.1.5 項）に示す。

2.7.6.13.2.5.4 有害事象による投与中止

本治験で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.13-21 に示す。本治験で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は、すべてレブリキズマブ群の事象であった。2 例以上に報告された単一の事象（PT）はなかった。

表 2.7.6.13-21.　治験薬の投与中止に至った有害事象（Modified 安全性解析対象集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

AEs by SOC and PT 器官別大分類及び基本語	PBO + TCS (N = 66) n (%)	LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 145) n (%)
Participants with ≥1 AE leading to permanent discontinuation of study treatment	**0**	**3 (2.1)**
General disorders and administration site conditions /一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (0.7)**
Injection site rash /注射部位発疹	*0*	*1 (0.7)*
Immune system disorders / 免疫系障害	**0**	**1 (0.7)**
Drug hypersensitivity / 薬物過敏症	*0*	*1 (0.7)*
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	**0**	**1 (0.7)**
Conjunctivitis / 結膜炎	*0*	*1 (0.7)*

Abbreviations: AE = adverse event; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the modified safety population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; PT = preferred term; Q2W = every 2 weeks; SOC = system organ class; TCS = topical corticosteroid.
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.30.

2.7.6.13.2.5.5　注目すべき有害事象

2.7.6.13.2.5.5.1　結膜炎関連事象

本治験で報告された結膜炎、結膜炎関連事象及び角膜炎を表 2.7.6.13-22 に示す。本治験で報告された結膜炎関連事象は、すべてレブリキズマブ群の事象であった。これらの事象は、すべて重症度が軽度又は中等度で、重篤と判断された事象はなかった。

1 例が結膜炎（PT）により治験を中止した。また、結膜炎関連事象の 1 例は治験薬の投与を中断したが、ステロイド及び抗菌薬の点眼の使用後に治験薬投与を再開した。

春季カタルが認められた被験者は、角膜炎の既往歴を有していた。結膜炎関連事象が認められた被験者の大部分（8/13 例［61.5%］）が結膜炎の既往歴を有していた。

表 2.7.6.13-22. 結膜炎、結膜炎関連事象及び角膜炎（Modified 安全性解析対象集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

AESIs by SOC and PT 器官別大分類及び基本語	PBO + TCS (N = 66) n (%)	LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 145) n (%)
Participants with any conjunctivitis or keratitis AESI	**0**	**13 (9.0)**
Conjunctivitis and related PTs / 結膜炎及び結膜炎関連事象（PT）	**0**	**12 (8.3)**
Conjunctivitis / 結膜炎	*0*	*7 (4.8)*
Dry eye / ドライアイ	*0*	*3 (2.1)*
Blepharitis / 眼瞼炎	*0*	*1 (0.7)*
Eye irritation / 眼刺激	*0*	*1 (0.7)*
Lacrimation increased / 流涙増加	*0*	*1 (0.7)*
Xerophthalmia / 眼球乾燥症	*0*	*1 (0.7)*
Keratitis cluster / 角膜炎関連事象	**0**	**1 (0.7)**
Vernal keratoconjunctivitis/ 春季カタル	*0*	*1 (0.7)*

Abbreviations: AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the modified safety population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; PT = preferred term; Q2W = every 2 weeks; SOC = system organ class; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.31.

2.7.6.13.2.5.5.2 ヘルペス感染又は帯状疱疹

本治験で報告されたヘルペス感染又は帯状疱疹を表 2.7.6.13-23 に示す

ヘルペス感染又は帯状疱疹の発現割合は、プラセボ群よりレブリキズマブ群の方が高かった。これらの事象は、すべて非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

表 2.7.6.13-23. ヘルペス感染又は帯状疱疹（Modified 安全性解析対象集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

AEs by SOC and PT 器官別大分類及び基本語	PBO + TCS (N = 66) n (%)	LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 145) n (%)
Herpes Infection or Zoster / ヘルペス感染又は帯状疱疹	**1 (1.5)**	**5 (3.4)**
Herpes zoster / 帯状疱疹	*0*	*2 (1.4)*
Oral herpes / 口腔ヘルペス	*1 (1.5)*	*2 (1.4)*
Ophthalmic herpes simplex / 眼部単純ヘルペス	*0*	*1 (0.7)*

Abbreviations: AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the modified safety population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; PT = preferred term; Q2W = every 2 weeks; SOC = system organ class; TCS = topical corticosteroids.
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.32.

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

本治験では寄生虫感染の報告はなかった。

レブリキズマブ群の 3 例に日和見感染又は日和見感染の可能性のある感染症が報告された（帯状疱疹 2 例、眼部単純ヘルペス 1 例）。盲検下での医学レビューにより、これらの事象は Winthrop の基準（Winthrop et al. 2015）に基づき日和見感染ではないと判断された。

2.7.6.13.2.5.6　他の注目すべき有害事象

他の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.6.13-24 に示す。

2.7.6.13.2.5.6.1　皮膚感染

レブリキズマブ群の 2 例及びプラセボ群の 1 例に皮膚感染が報告された。報告された事象は、すべて膿痂疹で、重症度は軽度であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。レブリキズマブ群の 1 例の事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

2.7.6.13.2.5.6.2　過敏症

MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）の過敏症に含まれる合計 4 件の事象が報告された。これらの事象はレブリキズマブ群の 2 例及びプラセボ群の 2 例に報告された事象で、いずれも治験薬投与日と同じ日に認められた。

血管浮腫（SMQ）内の蕁麻疹の事象がプラセボ群の 1 例に報告された。アナフィラキシー反応の報告はなかった。

プラセボ群で報告された過敏症（SMQ）内の事象は、アトピー性皮膚炎及び蕁麻疹であった。レブリキズマブ群で報告された過敏症（SMQ）内の事象は、ざ瘡様皮膚炎及び薬物過敏症であった。薬物過敏症については治験薬の投与中止に至ったが、治験担当医師により本事象が過敏症又は AD の悪化によるものかは明らかではないと報告された。

2.7.6.13.2.5.6.3　注射部位反応

注射部位反応は、プラセボ群（1 例［1.5%］）よりレブリキズマブ群（4 例［2.8%］）の方が多かった。注射部位反応が報告された被験者で treatment-emergent ADA 陽性の被験者は認められなかった。注射部位反応は、すべて重症度が軽度又は中等度であった。中等度の局在性の注射部位発疹が認められたレブリキズマブ群の 1 例が本事象のため治験薬投与を中止した。

2.7.6.13.2.5.6.4　悪性腫瘍

レブリキズマブ群の 1 例に悪性腫瘍が報告された。本事象は、非黒色腫皮膚癌の一種であるケラトアカントーマであった。本事象は重症度が軽度で、治験薬の投与中止には至らなかった。

2.7.6.13.2.5.6.5　アトピー性皮膚炎又は湿疹の悪化

AD 又は湿疹の悪化はプラセボ群の方が多かった。これらの事象は、すべて重症度が軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

2.7.6.13.2.5.6.6　自殺及び自傷（SMQ）

本治験では自殺又は自傷の報告はなかった。

2.7.6.13.2.5.6.7 好酸球増加症

レブリキズマブ群の 1 例に好酸球増加症（PT）の事象が報告された。本事象は重症度が中等度で、治験薬の投与中止には至らなかった。本被験者では、結膜炎も報告され、好酸球絶対数はベースライン時の [redacted]×10^9/L から 1[redacted] 週時の [redacted]×10^9/L に増加した。

2.7.6.13.2.5.6.8 好酸球関連障害

両投与群ともに好酸球関連障害の報告はなかった。

表 2.7.6.13-24. 他の注目すべき有害事象（Modified 安全性解析対象集団：KGAD/DRM06-AD06 試験）

AEs by SOC and PT 器官別大分類及び基本語	PBO + TCS (N = 66) n (%)	LEB 250 mg Q2W + TCS (N = 145) n (%)
Skin Infections / 皮膚感染	1 (1.5)	2 (1.4)
Hypersensitivity/ 過敏症 (narrow/algorithm search on immediate events)[a]	2 (3.0)	2 (1.4)
Anaphylactic reaction (SMQ)/ アナフィラキシー反応（SMQ）	0	0
Hypersensitivity (SMQ) / 過敏症（SMQ）	2 (3.0)	2 (1.4)
Angioedema (SMQ) / 血管浮腫（SMQ）	1 (1.5)	0
Injection-site reactions / 注射部位反応	1 (1.5)	4 (2.8)
Malignancies / 悪性腫瘍	0	1 (0.7)
Atopic Dermatitis Exacerbation / アトピー性皮膚炎悪化	4 (6.1)	3 (2.1)
Suicide/Self-injury / 自殺／自傷	0	0
Eosinophilia / 好酸球増加症	0	1 (0.7)
Eosinophil-related disorders / 好酸球関連障害	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the modified safety population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; PT = preferred term; Q2W = every 2 weeks; SMQ = standard MedDRA query; SOC = system organ class; TCS = topical corticosteroids.

[a] Immediate events were those that occurred on the same day as drug administration.

Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.34.

2.7.6.13.2.5.7 その他の安全性指標

2.7.6.13.2.5.7.1 ACQ-5

ベースライン時に喘息の併存を自己報告した 52 例のうち、38 例がレブリキズマブ群、14 例がプラセボ群に無作為割付された。ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値（レブリキズマブ群 0.35、プラセボ群 0.34）は、ベースライン時の喘息のコントロールが良好であることを示すものであった。16 週時の ACQ-5 スコアの平均値は、レブリキズマブ群が 0.50、プラセボ群が 0.24 であり、喘息の良好なコントロールが維持された。

2.7.6.13.2.5.7.2 SQAAQ

SQAAQ の回答が得られた被験者数が限られていたため、皮下投与の評価に関して意味のある結論を得ることができなかった。

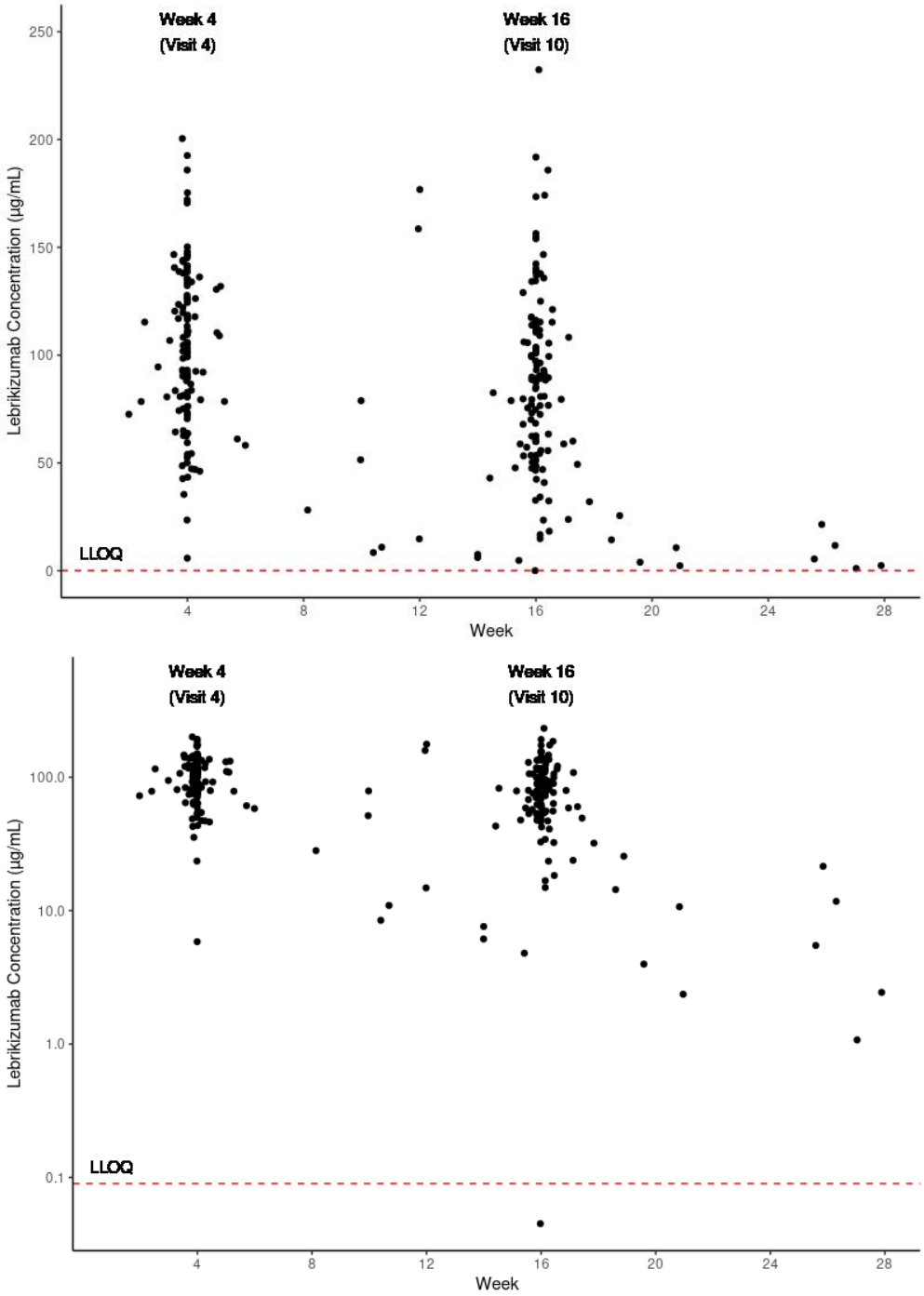
2.7.6.13.2.5.8　臨床検査値及びバイタルサイン

全体として、臨床検査値及びバイタルサインの平均変化量に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.13.2.6　薬物動態

二重盲検投与期間の採取時点ごとの血清中レブリキズマブ濃度を図 2.7.6.13-4 に示す。4 週時及び 16 週時に採取された検体はトラフ濃度と考えられるが、他の時点の検体は投与から様々な時点での採取であった。500 mg を開始用量とし初回及び 2 週時の投与を行ったため、4 週時及び 16 週時の血清中レブリキズマブ濃度の範囲は同様であり、500 mg の負荷投与により定常状態の濃度に速やかに到達させることが可能であった。

4 週時及び 16 週時の血清中トラフ濃度（C_{trough}）の幾何平均値は、それぞれ 98.2 及び 75.0 µg/mL であり、両時点の C_{trough} はおおむね同等と見なせた（表 2.7.6.13-25）。このため、4 週以降の血清中レブリキズマブ濃度はほぼ定常状態にあると想定された。



Abbreviation: LLOQ = lower limit of quantification.
Values below the LLOQ were imputed as LLOQ/2.
Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Figure KGAD 5.14.

図 2.7.6.13-4.　初回投与後の採取時点ごとの血清中レブリキズマブ濃度
（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）（KGAD/DRM06-AD06 試験）

表 2.7.6.13-25. 二重盲検投与期間の血清中レブリキズマブのトラフ濃度の記述統計量（KGAD/DRM06-AD06 試験）

Regimen	**Lebrikizumab 500 mg at Weeks 0 and 2, followed by 250 mg Q2W during double-blind treatment period**	
	Ctrough[a] (µg/mL)	
	Week 4 (Visit 4)	**Week 16 (Visit 10)**
N	96	94
Median	105	89.2
5th, 95th Percentile	46.8, 171	29.5, 162
Min, Max	23.5, 200	0.045, 232
Geometric Mean	98.2	75
Geometric %CV	42	122

Abbreviations: BQL = below the limit of quantification; Ctrough = drug concentration before the next dose; %CV = percent coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; N = number of samples; Q2W = every 2 weeks.

[a] Ctrough is defined as being collected between 11 and 17 days from the last dose of a Q2W regimen. Each BQL observation was imputed as 0.045 µg/mL, which is 1/2 of the LLOQ of the assay.

Source: KGAD/DRM06-AD06 CSR, Table KGAD 5.38.

2.7.6.13.2.7 免疫原性

16 週間の投与期間中、レブリキズマブ群の 5 例（3.5%）が treatment-emergent ADA 陽性となった。プラセボ群では treatment-emergent ADA 陽性となった被験者はなかった。ADA の発現割合が低く、安全性、有効性、又は薬物動態に対する 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。

2.7.6.13.3 結論

本治験のすべての主要及び重要な副次的評価項目が達成された。本治験の結果は、TCS 併用下でのレブリキズマブ投与が容認できるベネフィット・リスクプロファイルを有し、中等症から重症の AD 患者の治療選択肢となる可能性を示唆するものであった。

2.7.6.13.4 参考文献

Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis; an interpretability study. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1353-1357. https://doi.org/10.1111/bjd.13662. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25580670

Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van det Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol.* 2007;157(4):645-648. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08112.x

Sampson HA, Munoz-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.

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. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207841

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）

2.7.6.14.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

89 施設（オーストラリア、カナダ、エストニア、フランス、ラトビア、リトアニア、ポーランド、韓国、スペイン、及び米国）

試験実施期間

2019 年 9 月 24 日（最初の被験者の初回来院日）～2022 年 5 月 3 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

＜目的＞

中等症から重症の AD を有する患者を対象に、レブリキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価すること。

＜主要評価項目及び重要な副次的評価項目＞

下表に主要評価項目及び重要な副次的評価項目を示す。

- 欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）用：主要評価項目（Co-primary）及び 18 種類の重要な副次的評価項目とした。
- 米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）用：主要評価項目及び 8 種類の重要な副次的評価項目とした。

主要評価項目（又は Co-Primary）	EMA	FDA
16 週時に治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment：IGA）スコアが 0 又は 1（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	X	X
16 週時に Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアのベースラインからの 75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合	X	
重要な副次的評価項目（導入期）		
16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合		X
16 週時に EASI スコアのベースラインからの 90%以上の改善（EASI-90）を達成した被験者の割合	X	X
4 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合	X	
16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率	X	

4 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		X
成人被験者における 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		X
16 週時の痒み numeric rating scale （NRS）スコアのベースラインからの変化率	X	
ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で、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	X	X
ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で、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	X	X
ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で、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	X	X
16 週時の皮膚の状態に関するアンケート（Dermatology Life Quality Index：DLQI）スコアのベースラインからの変化量	X	
ベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者で、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	X	
ベースラインの Sleep-loss スコアが 2 以上の被験者で、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	X	X
16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量	X	
重要な副次的評価項目（二重盲検維持期）		
16 週時に EASI-75 を達成し、再無作為化された被験者で、52 週時に EASI-75 を維持していた被験者の割合（EASI-75 はベースラインの EASI スコアに基づき算出）	X	
16 週時に再無作為化された被験者集団における 52 週時の EASI のベースラインからの変化率	X	
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、再無作為化された被験者で、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	X	
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、再無作為化されたた被験者で、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	X	

＜他の副次的評価項目＞

他の副次的評価項目（二重盲検維持期）	EMA	FDA
16 週時に再無作為化された被験者のサブ集団における EASI スコアのベースラインからの 50%以上の改善（EASI-50）反応消失までの期間（EASI-50 はベースラインの EASI スコアに基づき算出）	X	X
16 週時に再無作為化された被験者のサブ集団における EASI-75 反応消失までの期間（EASI-75 はベースラインの EASI スコアに基づき算出）	X	X
IGA 反応消失までの期間（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、再無作為化された被験者のサブ集団で、16 週時の IGA スコアから 2 ポイント以上悪化し、IGA スコアが 2 以上になるまでの期間）	X	X

他の副次的評価項目（EMA 及び FDA 共通）
来院ごとの EASI-75、EASI-90、及び EASI-50 を達成した被験者の割合
来院ごとの EASI スコアのベースラインからの変化率
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
来院ごとの痒み NRS スコアのベースラインからの変化率
来院ごとのベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で痒み 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
来院ごとの DLQI 及び小児用皮膚の状態に関するアンケート（Children's Dermatology Life Quality Index：CDLQI）スコアのベースラインからの変化量
来院ごとのベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者で 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
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
来院ごとの European Quality of Life-5 Dimensions-5 levels（EQ-5D-5L）スコアのベースラインからの変化量
来院ごとの Patient Oriented Eczema Measure（POEM）スコアのベースラインからの変化量
来院ごとの Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS）（不安の指標）スコアのベースラインからの変化量
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
導入期／維持期中のレスキュー薬を最初に使用するまでの期間
導入期／維持期中の来院ごとのレスキュー薬を必要とした被験者の割合
16 週時のエスケープ集団における 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達成した被験者の割合
16 週時のエスケープ集団における 52 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合
16 週時のエスケープ集団における 52 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合
16 週時のエスケープ集団におけるベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で、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達成した被験者の割合
平均血清中レブリキズマブ濃度を指標としたレブリキズマブの薬物動態の評価

試験デザイン

本治験は、中等症から重症の成人及び青少年（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）の AD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。

本治験のデザインを図 2.7.6.14-1 に示す。本治験は以下の 2 つの投与期から構成された。

- 導入期（16 週間）
- 維持期（36 週間）

52 週間の投与期間を完了した被験者には長期継続試験（KGAA／DRM06-AD07 試験）での投与継続の選択肢を提供した。

スクリーニング期間

ベースライン来院（Day 1）の 30 日から 7 日前の間に被験者の適格性を評価した。また、電子患者日誌への記録の入力を開始した。

ベースライン及び二重盲検導入期（16 週間：Week 0～16）

適格基準を満たした被験者を地域（米国、欧州、又はその他）、年齢（青少年［12 歳以上 18 歳未満］又は成人［18 歳以上］）、及び疾患重症度（IGA 3 又は 4）を層別因子として、以下の投与群に 2：1 の比で無作為割付した。

- レブリキズマブ 250 mg 2 週に 1 回（Q2W）群：ベースライン及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与し、4 週時から 14 週時までレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与した。
- プラセボ群：ベースライン及び 2 週時にプラセボ 4 mL を投与し、4 週時から 14 週時までプラセボ 2 mL を Q2W 投与した。

維持期（36 週間：Week 16～52）

＜二重盲検維持期＞

導入期中にレスキュー治療を受けず、16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者をレスポンダーと定義した。16 週時の来院完了後、レブリキズマブ群のレスポンダー（維持主要集団）及びプラセボ群のレスポンダー（維持副次集団）をウェブ自動応答システム（interactive web response system：IWRS）により以下の投与群に 2：2：1 の比で再無作為化した。

- レブリキズマブ 250 mg Q2W 群（Q2W 群）
- レブリキズマブ 250 mg 4 週に 1 回（Q4W）群（Q4W 群）
- プラセボ Q2W 群（プラセボ群）

＜エスケープ維持期＞

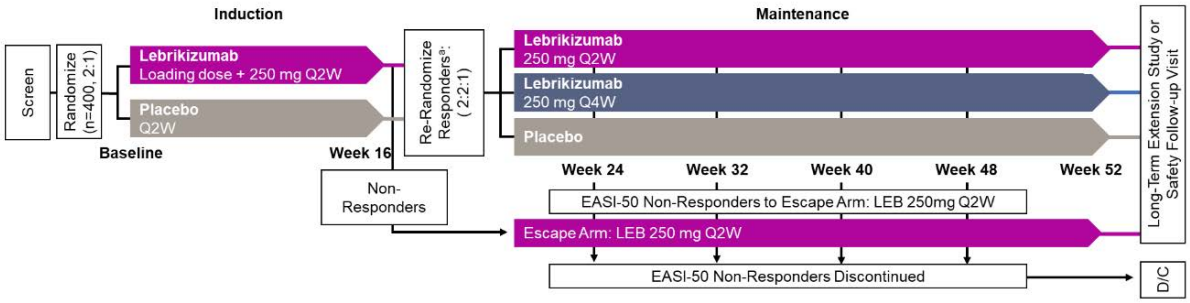
16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 のいずれにも達しなかった被験者、あるいはベースラインから 16 週時までの間に外用又は全身レスキュー治療を受けた被験者はエスケープ群に移行し、52 週時まで非盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。

また、16 週時の再無作為化後、24、32、40、又は 48 週時に EASI-50 を維持できなかった被験者はエスケープ群に移行し、52 週時まで非盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。

エスケープ群での投与 8 週後に EASI-50 に達しなかった被験者は治験を中止した。

安全性追跡調査来院

治験を早期中止した被験者、又は長期継続試験に参加しなかった被験者は、治験薬の最終投与の約 12 週後に追跡調査の来院を実施した。



Abbreviations: D/C = discontinue; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 50 = 50% reduction in EASI; KGAB = J2T-DM-KGAB; LEB = lebrikizumab; n = number of participants; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: The dosing regimen of 500 mg loading dose at Baseline and Week 2 followed by 250 mg Q2W lebrikizumab was selected for study in the Induction Period.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Figure KGAB.3.1.

図 2.7.6.14-1.　試験デザイン（KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

被験者数

計画例数：約 400 例（青少年患者約 50 例を含む）

割付例数：424 例

投与例数：423 例

被験者数設定根拠

＜FDA＞

KGAF 試験／DRM06-AD01 試験（第 2b 相試験）でレスキュー薬を使用した被験者をノンレスポンダーとした感度分析に基づく 16 週時に IGA 0,1 を達成した被験者は、Q2W 群で約 34.7%、プラセボ群で 7.7%であった。被験者数を Q2W 群 96 例及びプラセボ群 48 例とした場合、両側有意水準 0.05 とし、2 群間の連続性補正のカイ二乗検定により投与群間の統計学的有意差を検討するための本治験の検出力は 95%を上回ると考えられた。しかし、十分な安全性情報の収集を確実に行い、維持期での十分な反応例を確保するため、レブリキズマブ群とプラセボ群に 2：1 の比で無作為割付する被験者数を約 400 例とした。

＜EMA＞

KGAF 試験／DRM06-AD01 試験（第 2b 相試験）でレスキュー薬を使用した被験者をノンレスポンダーとした感度分析に基づく 16 週時に IGA 0,1 を達成した被験者は、Q2W 群で約 34.7%、プラセボ群で 7.7%であり、EASI-75 を達成した被験者は Q2W 群で約 48.0%、プラセボ群で 11.5%であった。Q2W 群 96 例及びプラセボ群 48 例の被験者数とした場合、両側有意水準 0.05 とし、2 群間の連続性補正のカイ二乗検定により、Co-primary の両評価項目に関する投与群間の統計学的有意差を検討するための本治験の検出力は 95%を上回ると考えられた（全体の検出力は 90%以上）。しかし、十分な安全性情報の収集を確実に行い、維持期での十分な反応例を確保するため、レブリキズマブ群とプラセボ群に 2：1 の比で無作為割付する被験者数を約 400 例とした。

選択基準

以下の基準をすべて満たした患者を本治験への参加の適格例とした。

- 成人及び青少年（年齢 12 歳以上 18 歳未満で、体重 40 kg 以上）の患者。
- スクリーニングの 1 年以上前から持続する慢性 AD 患者（American Academy of Dermatology Consensus Criteria に基づく）。
- ベースライン時の EASI スコアが 16 以上の患者。
- ベースライン時の IGA スコアが 3 以上の患者。
- ベースライン時の体表面積（body surface area：BSA）に占める AD 病変の割合が 10%以上の患者。
- 過去に外用療法に対する反応が不十分であった患者、又は外用療法が医学的に推奨できないと判断された患者。
- ベースライン前 7 日以上、一定量の非薬用の保湿剤を 1 日 2 回以上使用していた患者。
- 無作為化の前 7 日間のうち 4 日以上、電子患者日誌への痒み及び不眠に関する入力を実施した患者。
- すべての来院、治験に関連する手順、及び質問票の回答を遵守する意思があり、遵守できる患者。
- 妊娠可能性のある女性の場合、投与期間中、及びレブリキズマブ又はプラセボの最終投与後 18 週間以上の禁欲の持続（異性との性交渉を控える）、又は効果が高い避妊方法の使用に合意した患者。
- 男性は、治験期間中及び治験薬の最終投与後 18 週間以上は妊娠可能性のある女性との性交を行う場合に効果的なバリア避妊方法の使用に合意した患者。
- 同意文書／アセント文書に署名した患者。

除外基準

以下の基準に該当する患者は本治験から除外した。

- 過去にレブリキズマブの臨床試験に参加した患者。
- Sampson criteria（Sampson et al. 2006）により定義されたアナフィラキシーの既往歴を有する患者。
- ベースライン前 1 週以内にステロイド外用薬、外用カルシニューリン阻害薬、又は外用ホスホジエステラーゼ-4 阻害薬（crisaborole など）の治療を受けた患者。
- デュピルマブ又はトラロキヌマブの治療を受けた患者。
- ベースライン前 4 週以内に以下の薬剤の治療を受けた患者。
  - 免疫抑制薬／免疫調整薬（全身性コルチコステロイド薬、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロンガンマ、ヤヌスキナーゼ阻害薬、アザチオプリン、メトトレキサートなど）
  - AD に対する光線療法及び光化学療法（ソラレン及び紫外線 A 照射［psoralen ultra violet A：PUVA］）

- ベースライン前に以下の治療を受けた患者。
  - ベースライン前 8 週以内、又は半減期の 5 倍以内（既知の場合）のいずれか長い方の期間内の治験薬
  - ベースライン前 6 ヵ月以内にリツキシマブなどの B 細胞枯渇生物学的製剤
  - ベースライン前 16 週以内、又は半減期の 5 倍以内（既知の場合）のいずれか長い方の期間内の他の生物学的製剤
- ベースライン前 7 日以内に処方された保湿剤を使用した患者。
- スクリーニング時の前 4 週以内に日焼けブース／日焼けサロンを定期的（1 週間に 2 回超）に使用していた患者。
- ベースライン前 12 週以内に生（弱毒化）ワクチンを接種した患者、又は治験期間中に生（弱毒化）ワクチンを接種する予定の患者。
- 経口ステロイドバーストが必要となる可能性があるコントロール不良な重症の喘息の併存などの慢性疾患（Asthma Control Questionnaire-5［ACQ-5］スコアが 1.5 以上、過去 12 ヵ月以内にコルチコステロイドの全身［経口／非経口］投与が必要な 2 回以上の喘息増悪、又は 24 時間を超える入院と定義）を有する患者。
- ベースライン前 2 週以内に抗菌薬、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬、抗原虫薬、又は抗真菌薬の全身投与が必要な活動性の慢性又は急性感染症を有する患者、あるいはベースライン来院の前 1 週以内に表在性皮膚感染を有する患者（ただし、感染回復後の再スクリーニングは可能とした）。
- 活動性の急性又は慢性肝炎（Department of Health & Human Services Centers for Disease Control and Prevention による定義）を有する患者、又は既知の肝硬変を有する患者。
- 活動性の内部寄生虫感染症と診断された患者、又はこのような感染のリスクが高い患者。
- 感染の回復に関わらず侵襲性の日和見感染（結核、ヒストプラスマ症、リステリア症、コクシジオイデス症、ニューモシスチス症、アスペルギルス症など）を含む免疫抑制の既往が知られている又は既往の疑いがある患者、あるいは治験担当医師の判断により極めて高頻度、再発、又は長期の感染が認められる患者。
- スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染の既往歴を有する患者、又は HIV 血清学的検査が陽性の患者。
- 治験担当医師の判断により、スクリーニング時に得られた生化学的検査、血液学的検査、又は尿検査の臨床検査値の結果が臨床的に問題であった患者。
- 治験の評価を妨げる可能性のある皮膚併存疾患を有する患者。
- スクリーニング前 5 年以内に菌状息肉症を含む悪性腫瘍の既往歴を有する患者。完全に治療された子宮頚部上皮内癌、完全に治療され消失した皮膚の非転移性扁平上皮癌又は基底細胞癌は除く。
- 治験担当医師の判断により、治験の参加に悪影響を及ぼす可能性のある重症の併存疾患を有する患者。治験担当医師の判断により、新規及び／又は十分に理解されていない疾患と考えられる、本治験への参加により参加した患者に不当なリスクをもたらす、患者の参加を不確実にする、あるいは治験の評価を妨げる可能性がある他の医学的又は心理学的な状態にある患者。

- 妊娠又は授乳中の女性、あるいは治験中に妊娠又は授乳をする予定である患者。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

治験薬（レブリキズマブ及びプラセボ）は、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 pre-assembled needle safety device：PFS-NSD）として提供した。

PFS-NSD は、1 回使い切りの 2 mL（プラセボ又はレブリキズマブ 250 mg 含有）皮下投与用の製剤であった。

ベースライン及び導入期

＜レブリキズマブ群＞

- ベースライン及び 2 週時（負荷投与）：レブリキズマブ 500 mg 投与
- 4 週時から 14 週時：レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与

＜プラセボ群＞

- ベースライン及び 2 週時：プラセボ 4 mL 投与
- 4 週時から 14 週時：プラセボ 2 mL Q2W 投与

二重盲検維持期

導入期のレブリキズマブ又はプラセボ投与による 16 週時のレスポンダーを再無作為化し、二重盲検維持期を継続した。

＜レブリキズマブ群＞

- レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与
  又は
- レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与

＜プラセボ群＞

- プラセボ 2 mL Q2W 投与

導入期のプラセボ投与による 16 週時のレスポンダーで、レブリキズマブ群に再無作為化された被験者は、維持期に割付られたレブリキズマブ群の用法に従い、16 週時に 500 mg 負荷投与、又は 16 週時及び 18 週時に 500 mg 負荷投与を受けた。

盲検性を維持するため、維持期に再無作為化されたすべての被験者の投与は、レブリキズマブとプラセボを組み合わせて行い、維持期のすべての来院時の注射回数を同一とした。

エスケープ維持期

エスケープ群の被験者は 52 週時まで非盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。

エスケープ群の被験者は、導入期に割付られた投与群に従い、盲検下での以下の負荷投与を受けた。

- 導入期レブリキズマブ群でエスケープ群に移行した被験者：16 週時及び 18 週時にそれぞれ 2 回注射（レブリキズマブ 1 回及びプラセボ 1 回）
- 導入期プラセボ群でエスケープ群に移行した被験者：16 週時及び 18 週時にそれぞれ 2 回注射（レブリキズマブ 2 回）

評価項目

＜有効性＞

IGA、EASI、BSA に占める AD 病変の割合、SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）、痒み NRS、Sleep-loss スコア

＜ヘルスアウトカム及び quality of life（QOL）＞

POEM、DLQI、CDLQI、EQ-5D-5L、PROMIS（不安及びうつの指標）、ACQ-5

＜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、呼吸数、脈拍数、及び血圧）、身体所見

＜免疫原性＞

抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）及び中和抗体

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度

解析方法

＜解析対象集団＞

集団	定義	例数
組入れ集団	同意説明文書に署名したすべての被験者。	536
Intent-to-treat（ITT）集団	無作為割付された全被験者（被験者が割付られた治験薬の投与を行わなかった、割付ら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。	424
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。	423
維持主要集団	ベースライン時に Q2W 群に無作為割付された被験者で、16 週時に Q2W 群、Q4W 群、又はプラセボ群に再無作為化され、維持期中に 1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者。被験者は再無作為化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した。	157
維持副次集団	ベースライン時にプラセボ群に無作為割付された被験者で、16 週時に Q2W 群、Q4W 群、又はプラセボ群に再無作為化され、維持期中に 1 回以上の治験薬投与を受けた被験者。維持期の特定の有効性解析は維持副次集団を対象とした。被験者は再無作為化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した。	24
維持 16 週時エスケープ集団	16 週時に Q2W 群、Q4W 群、又はプラセボ群に再無作為化されず、エスケープ群に移行した被験者で、維持期中に 1 回以上の治験薬投与を受けた被験者。維持期の特定の有効性解析は維持 16 週時エスケープ集団を対象とした。	202
維持 24～48 週時エスケープ集団	維持主要集団及び維持副次集団の被験者で、24、32、40、又は 48 週時に EASI-50 のノンレスポンダーのため、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与のエスケープ群に移行した被験者。維持期の特定の有効性解析は維持 24～48 週時エスケープ集団を対象とした。	18
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。	399

＜Estimand＞

導入期の解析では、様々な関心のある臨床的疑問及び中間事象に応じた 3 種類の estimand を用いた。導入期に用いた primary 及び supportive estimand を表 2.7.6.14-1 に示す。

維持期の解析では、様々な関心のある臨床的疑問及び中間事象に応じた 4 種類の estimand を用いた。維持期に用いた primary 及び supportive estimand を表 2.7.6.14-2 に示す。

中間事象により生じたデータの欠測を含めて欠測値の取扱いは、評価する estimand に応じて設定した。

表 2.7.6.14-1.　導入期の Primary estimand 及び Supportive estimand の記述

Estimand	中間事象の解析ストラテジー			欠測値の補完方法
	レスキュー薬[a]	投与中止		
		効果不十分	その他の理由	
Primary Estimand（Hybrid：複合及び仮想）	複合：ベースライン値とした	複合：ベースライン値とした	仮想：欠測とした	主要解析：MCMC-MI 感度分析：Tipping point analysis
Supportive Estimand（複合）：カテゴリー変数	複合：ノンレスポンダーとした	複合：ノンレスポンダーとした	複合：ノンレスポンダーとした	NRI
Supportive Estimand（仮想）：連続変数	仮想：欠測とした	仮想：欠測とした	仮想：欠測とした	MMRM、LOCF

Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; MCMC-MI = Markov chain Monte Carlo multiple imputation; MMRM = mixed-model repeated measures; NRI = nonresponder imputation.

[a] Rescue medication during Induction was defined as any topical or systemic medication.

表 2.7.6.14-2.　維持期の Primary estimand 及び Supportive estimand の記述

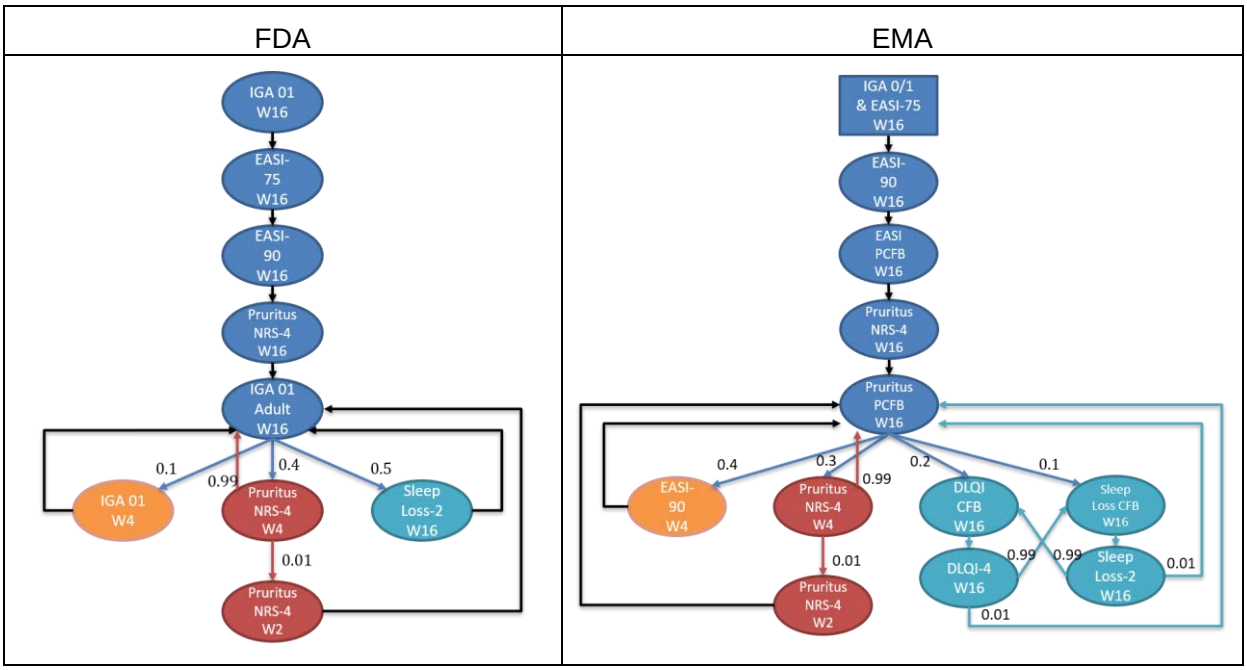
維持期 Estimand	中間事象の解析ストラテジー					欠測値の補完方法
	レスキュー薬[a]		投与中止		エスケープ群へ移行	
	外用レスキュー薬	全身レスキュー薬	効果不十分	その他の理由		
維持期 Primary Estimand（Hybrid：複合及び仮想）	仮想：欠測とした	複合：ベースライン値とした	複合：ベースライン値とした	仮想：欠測とした	複合：ベースライン値とした	MCMC-MI
維持期 Supportive Estimand（Hybrid：複合及び仮想）	治療方針：観測値とした	複合：ベースライン値とした	複合：ベースライン値とした	仮想：欠測とした	複合：ベースライン値とした	MCMC-MI
維持期 Supportive Estimand カテゴリー変数（複合）	複合：ノンレスポンダーとした	複合：ノンレスポンダーとした	複合：ノンレスポンダーとした	複合：ノンレスポンダーとした	複合：ノンレスポンダーとした	NRI
維持期 Supportive Estimand 連続変数（仮想）	仮想：欠測とした	仮想：欠測とした	仮想：欠測とした	仮想：欠測とした	仮想：欠測とした	LOCF

Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; MCMC-MI = Markov chain Monte Carlo multiple imputation; NRI = nonresponder imputation.

＜多重性の制御＞

主要及び重要な副次的評価項目に関して、全体の第一種の過誤確率を両側有意水準 0.05 に制御するため、事前に定めた Graphical multiple testing procedure を実施した。本グラフィカル・アプローチを用いた方法は閉検定手順であるため、family-wise の過誤確率を厳密に制御した。FDA 及び EMA 用のグラフィカル・アプローチのスキームを図 2.7.6.14-2 に示す。

また、EMA 用として、別の解析集団での 52 週時（維持期終了時）の重要な副次的評価項目の検討を行った。これらの重要な副次的評価項目（推論の結論として有意水準 0.05 での統計学的有意性が必要な副次的項目）の検定は、事前に定めた順の階層的検定手順を実施した。



Abbreviations: CFB = Change from baseline; DLQI = Dermatology Life Quality Index ; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator Global Assessment; NRS = Numeric Rating Scale; PCFB = Percent change from baseline; W = week.

図 2.7.6.14-2.　グラフィカル・アプローチによる多重性の制御
（KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

＜有効性＞

主要評価項目、並びに他の二値変数の有効性及びヘルスアウトカム評価項目の投与群間の比較には、層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。CMH 検定による p 値、調整済みオッズ比、及び両側 95%信頼区間を示した。

ベースライン後の各評価時点における重要な連続変数の有効性及びヘルスアウトカム評価項目の投与群間の比較には、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いた。モデルには投与群、ベースライン値、及び層別因子を含めた。投与群間の統計学的な比較には最小二乗平均値の Type III 検定を用い、最小二乗平均値の差、標準誤差、p 値、及び 95%信頼区間を示した。

複数のベースライン後の測定値を有する他の重要な連続変数の有効性及びヘルスアウトカム評価項目の投与群間の比較には、mixed-model for repeated measures（MMRM）を用いた。モデルには投与群、ベースライン値、来院、ベースライン値と来院の交互作用、投与群と来院の交互作用、層別因子を固定効果として含めた。被験者内誤差をモデル化するための共分散構造には無構造の共分散行列を用いた。無構造の共分散行列が収束しない場合、heterogeneous Toeplitz 共分散構造、heterogeneous autoregressive 共分散構造を順に用いた。制限付き最尤法を用いて、自由度は Kenward-Roger 法の近似により推定した。投与群間の統計学的な比較には最小二乗平均値の Type III 検定を用い、95%信頼区間を示した。

＜安全性＞

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 24.1 版を用いて集計した。

Treatment-emergent adverse event（TEAE）は、器官別大分類（system organ class：SOC）、基本語（preferred term：PT）、重症度、及び治験薬との因果関係ごとに要約した。安全性解析対象集団及び維持主要集団での投与群間の統計学的な比較には Fisher の直接確率計算を用いた。

臨床検査値は評価時点ごとの観測値及びベースラインからの変化量の箱ひげ図を作成した。最終観測時のベースラインからの変化量は、投与群及びベースライン値を含めた ANCOVA モデルを用いて解析した。投与後の異常値（高値又は低値）を要約した。また、ベースライン値と最高値及びベースライン値と最低値の散布図、ベースライン値とベースライン後のカテゴリーのシフトテーブルを作成した。

バイタルサインは評価時点ごとの観測値及びベースラインからの変化量の箱ひげ図を作成した。

また、ベースライン値と最高値及びベースライン値と最低値の散布図、基準値／高値から低値への変動、又は基準値／低値から高値への変動を示した被験者数及び割合の一覧表を作成した。

＜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、ベースライン、4、16、32、及び 52 週時（投与日の場合は投与前）、並びに早期中止の来院時に採取した。また、被験者が長期継続試験に移行しない場合、最終投与後約 12 週の追跡調査期間の来院時にも血液検体を採取した。

各評価時点の血清中レブリキズマブ濃度の散布図を作成した。また、導入期及び維持期中のトラフ濃度について、検体数、中央値、5 及び 95 パーセンタイル、最小値、最大値、平均値、標準偏差を要約した。

2.7.6.14.2 試験成績

2.7.6.14.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.14.2.1.1 被験者の内訳

本治験の導入期、二重盲検維持期、及びエスケープ維持期の被験者の内訳をそれぞれ図 2.7.6.14-3、図 2.7.6.14-4、及び図 2.7.6.14-5 に示す。

＜導入期＞

合計 536 例の被験者が本治験に組み入れられ、424 例が各投与群に無作為割付された。全体で 383 例が 16 週の導入期を完了した。完了例はプラセボ群で 85.1%、レブリキズマブ群で 92.9%であった。

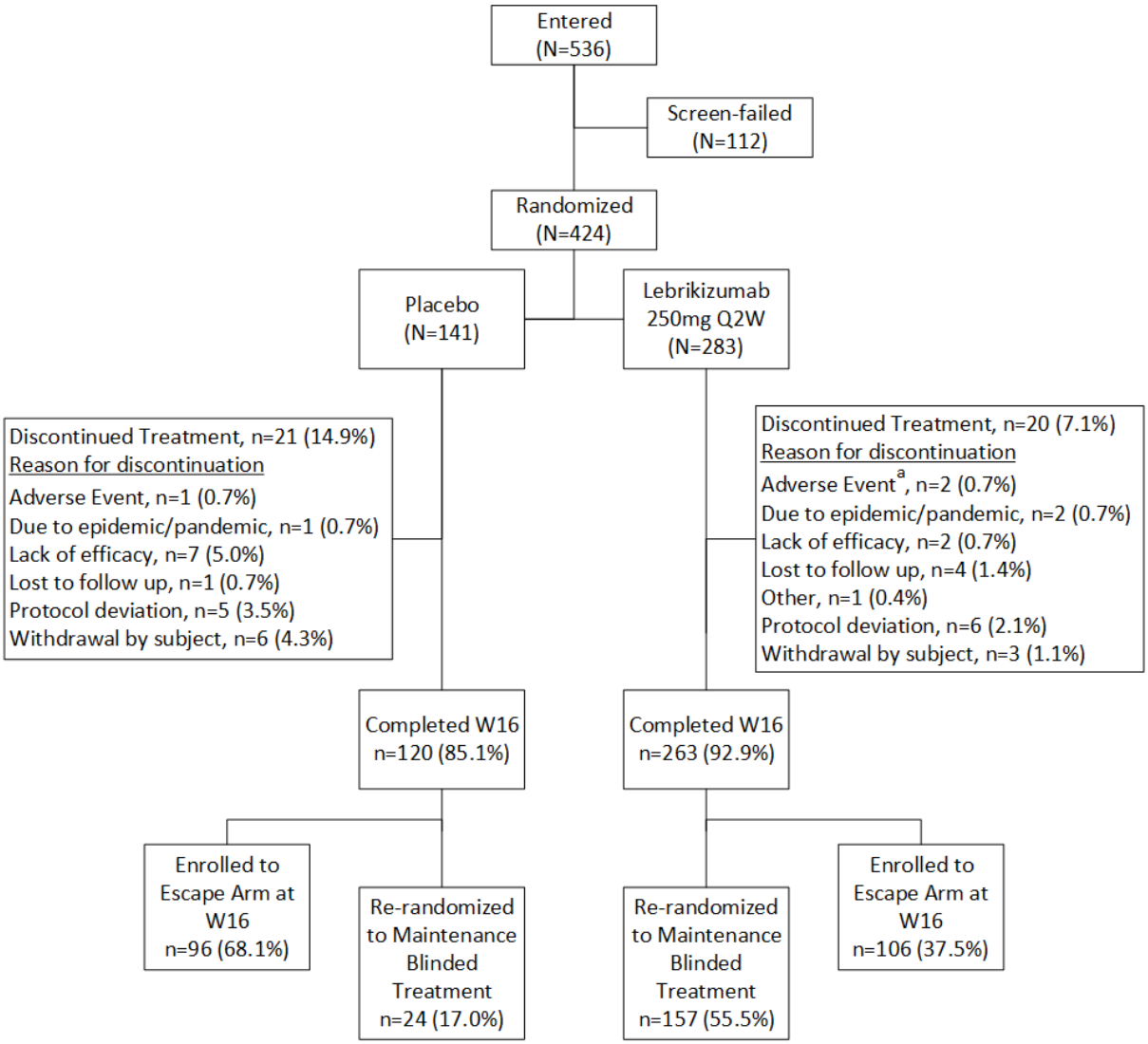
＜維持期＞

導入期のレブリキズマブ群及びプラセボ群の完了例のうち、181 例（42.7%）を導入期のレスポンダーとして二重盲検維持期に組み入れ、再無作為化した。

16 週時に再無作為化された被験者のうち、導入期でプラセボ群の 87.5%（21/24 例）、導入期でレブリキズマブ群の 79.0%（124/157 例）が 52 週時の投与完了例であった。

52 週時の完了例の割合は、二重盲検維持期のプラセボ群よりレブリキズマブ群の方が高かった。52 週時の完了例の割合は Q4W 群が最も高かった。

16 週時にエスケープ群に移行した 202 例のうち、154 例（76.2%）が 52 週時の投与完了例であった。

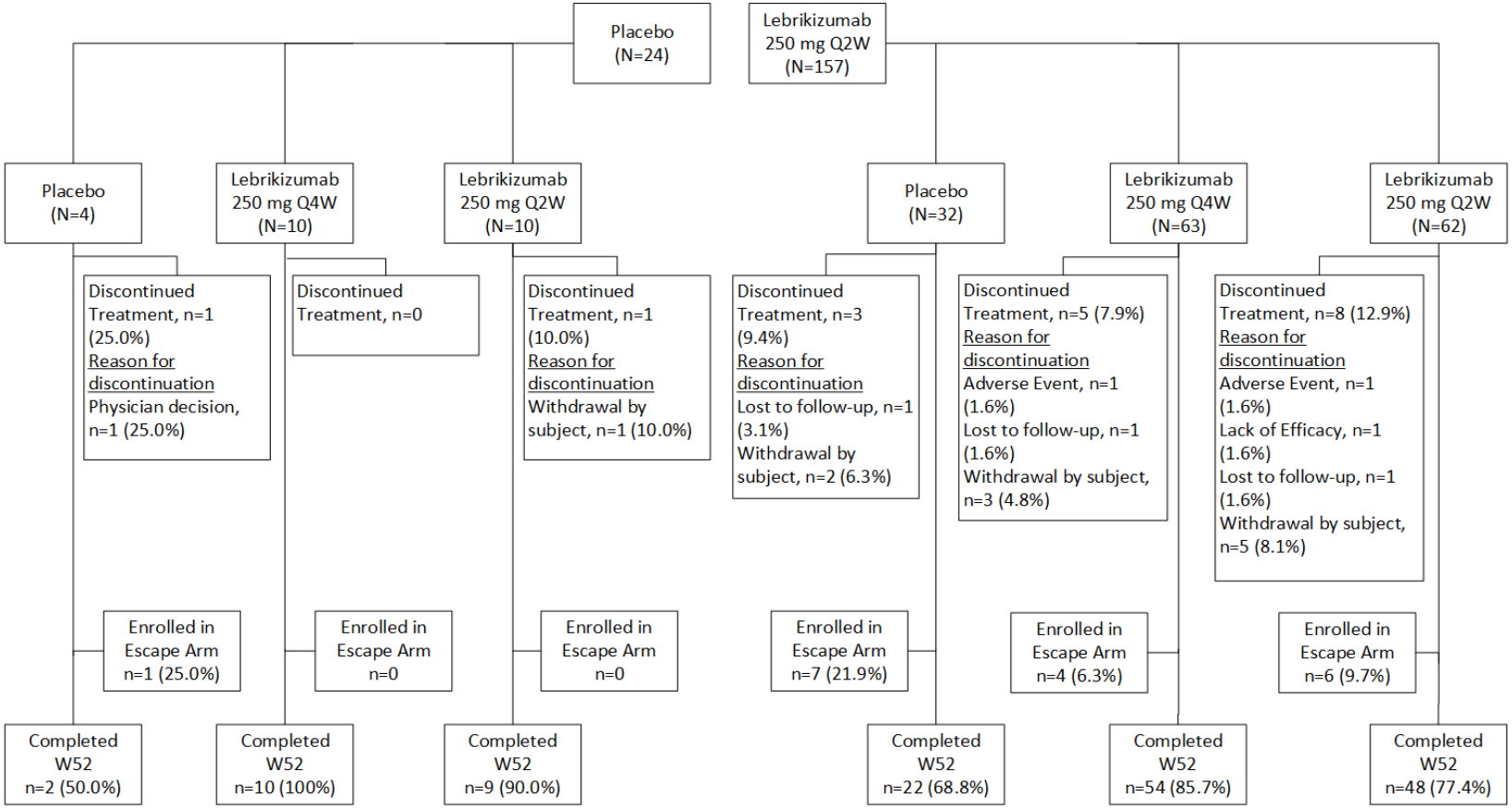


Abbreviations: AE = adverse event; N = number of participants in the group; n = number of participants in the subgroup; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks, W16 = Week 16.

[a] One patient in the lebrikizumab arm had an AE that started in the Induction Period, which led to discontinuation during the Maintenance Period; therefore, this participant is not counted in the disposition table for the Induction Period.

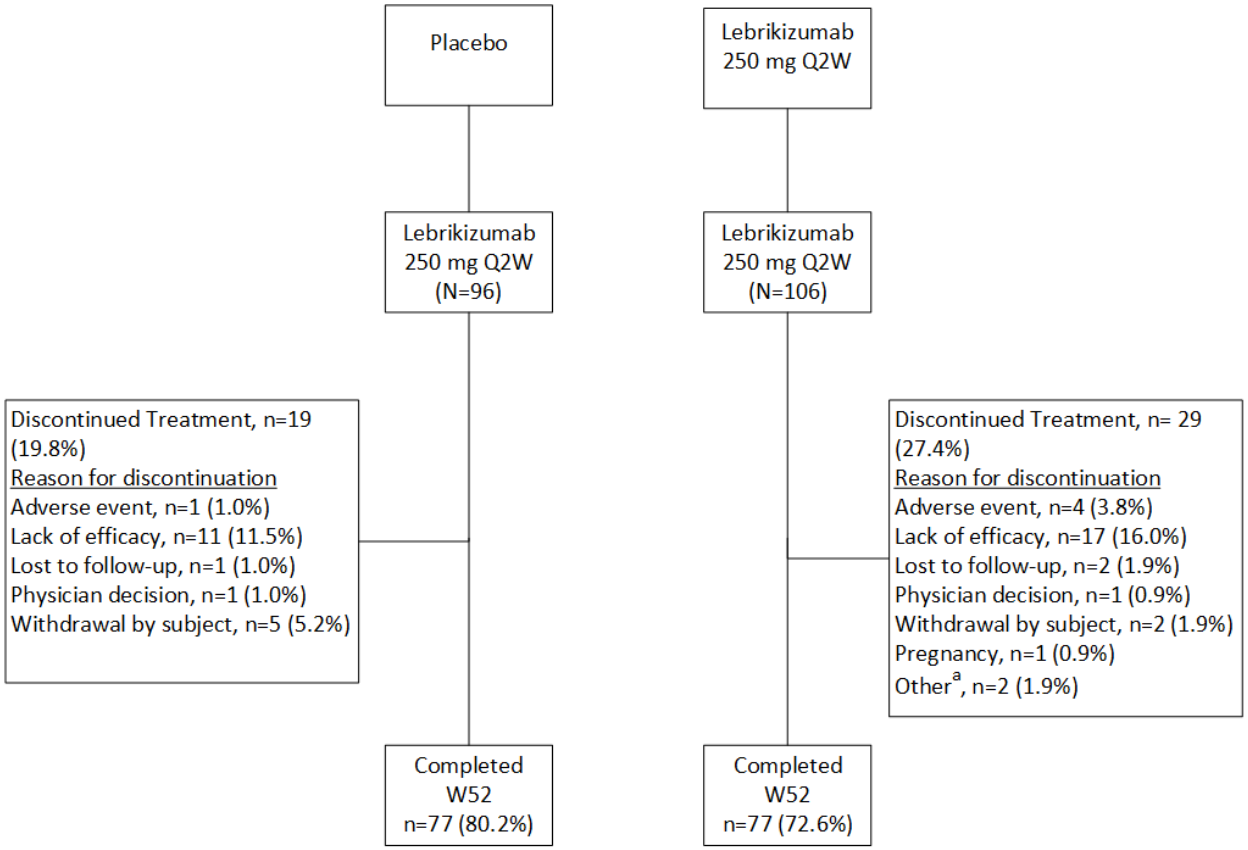
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Figure KGAB.4.1.

図 2.7.6.14-3.　被験者の内訳：導入期（KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）



Abbreviations: N = number of participants in the group; n = number of participants in the subgroup; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W52 = Week 52.
Note: Four participants who were nonresponders at Week 16 were incorrectly randomly assigned to the Maintenance Primary Population, and 3 placebo-treated participants who were nonresponders at Week 16 of the Induction Period were incorrectly randomly reassigned to the Maintenance Secondary Population.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Figure KGAB.4.2.

図 2.7.6.14-4.　被験者の内訳：二重盲検維持期（KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）



Abbreviations: N = number of participants in the group; n = number of participants in the subgroup; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W52 = Week 52.
[a] Reason specified as “Other” refers to an EASI scoring error
Note: Six participants were incorrectly entered into the Maintenance Escape Population.
Source: KGAB/DRM06-04 CSR, Figure KGAB.4.3.

図 2.7.6.14-5.　被験者の内訳：エスケープ維持期（KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

2.7.6.14.2.1.2 解析対象集団

本治験で定めた解析対象集団及び被験者数は、「試験概要」の解析方法（2.7.6.14.1 項）に示す。

2.7.6.14.2.2 被験者背景

2.7.6.14.2.2.1 人口統計学的特性

導入期及び二重盲検維持期の被験者の人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.6.14-3 及び表 2.7.6.14-4 に示す。

導入期及び二重盲検維持期の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。

＜導入期＞

導入期の 424 例のうち、55 例は青少年患者（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）であった。被験者の半数以上は白人（68.2%）であった。AD 診断からの期間の平均値は 22.6 年であり、BMI の平均値は 27.0 kg/m^2 であった。

＜維持期＞

維持主要集団の 157 例のうち、20 例は青少年患者（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）であった。

表 2.7.6.14-3. 人口統計学的特性：導入期（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Attribute	**PBO (N = 141)**	**LEB 250mg Q2W (N = 283)**	**Total (N = 424)**
Age (years), mean (SD)	34.2 (16.4)	36.1 (17.8)	35.5 (17.3)
Adolescents (12 to <18 years; ≥40 kg), n (%)	18 (12.8)	37 (13.1)	55 (13.0)
Adults (≥18 years), n (%)	123 (87.2)	246 (86.9)	369 (87.0)
Female, n (%)	73 (51.8)	141 (49.8)	214 (50.5)
Male, n (%)	68 (48.2)	142 (50.2)	210 (49.5)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	7 (2.5)	7 (1.7)
Asian	31 (22.0)	39 (13.8)	70 (16.5)
Black or African American	16 (11.3)	33 (11.7)	49 (11.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	2 (0.7)	2 (0.5)
White	93 (66.0)	196 (69.3)	289 (68.2)
Multiple	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
Other	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Not reported	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Duration since AD onset (years), mean (SD)	23.8 (15.4)	22.0 (14.9)	22.6 (15.0)
Weight (kg), mean (SD)	79.0 (22.7)	77.0 (19.7)	77.7 (20.8)
<60 kg, n (%)	31 (22.0)	60 (21.3)	91 (21.5)
≥60 to <100 kg, n (%)	93 (66.0)	188 (66.7)	281 (66.4)
≥100 kg, n (%)	17 (12.1)	34 (12.1)	51 (12.1)
Body mass index (kg/m^2), mean (SD)	27.8 (7.2)	26.6 (5.8)	27.0 (6.4)
Country, n (%)			
Australia	13 (9.2)	26 (9.2)	39 (9.2)
Canada	7 (5.0)	16 (5.7)	23 (5.4)
Estonia	4 (2.8)	4 (1.4)	8 (1.9)
France	0	7 (2.5)	7 (1.7)
Latvia	6 (4.3)	5 (1.8)	11 (2.6)
Lithuania	7 (5.0)	11 (3.9)	18 (4.2)
Poland	25 (17.7)	56 (19.8)	81 (19.1)
Spain	4 (2.8)	9 (3.2)	13 (3.1)
South Korea	13 (9.2)	21 (7.4)	34 (8.0)
US	62 (44.0)	128 (45.2)	190 (44.8)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; ITT = intent to treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.4.4.

表 2.7.6.14-4.　人口統計学的特性：二重盲検維持期
（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Attribute	PBO (LEB Withdrawal) (N = 32)	LEB 250mg Q4W (N = 63)	LEB 250mg Q2W (N = 62)	Total (N = 157)
Age (years), mean (SD)	33.0 (16.6)	34.4 (17.4)	37.3 (17.9)	35.3 (17.4)
Adolescents (12 to <18 years; ≥40 kg), n (%)	3 (9.4)	10 (15.9)	7 (11.3)	20 (12.7)
Adults (≥18 years), n (%)	29 (90.6)	53 (84.1)	55 (88.7)	137 (87.3)
Female, n (%)	21 (65.6)	38 (60.3)	28 (45.2)	87 (55.4)
Male, n (%)	11 (34.4)	25 (39.7)	34 (54.8)	70 (44.6)
Race, n (%)				
American Indian or Alaska Native	0	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (1.9)
Asian	6 (18.8)	5 (7.9)	5 (8.1)	16 (10.2)
Black or African American	5 (15.6)	8 (12.7)	5 (8.1)	18 (11.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (3.1)	0	1 (1.6)	2 (1.3)
White	19 (59.4)	49 (77.8)	47 (75.8)	115 (73.2)
Multiple	1 (3.1)	0	1 (1.6)	2 (1.3)
Other	0	0	1 (1.6)	1 (0.6)
Duration since AD onset (years), mean (SD)	20.7 (12.6)	22.8 (14.3)	22.7 (14.8)	22.3 (14.1)
Weight (kg), mean (SD)	71.5 (16.7)	73.7 (19.3)	77.7 (19.8)	74.8 (19.0)
<60 kg, n (%)	10 (31.3)	14 (22.2)	12 (19.4)	36 (22.9)
≥60 to <100 kg, n (%)	20 (62.5)	42 (66.7)	43 (69.4)	105 (66.9)
≥100 kg, n (%)	2 (6.3)	7 (11.1)	7 (11.3)	16 (10.2)
BMI (kg/m^2), mean (SD)	24.9 (4.2)	25.8 (6.0)	26.7 (6.0)	26.0 (5.7)
Country, n (%)				
Australia	2 (6.3)	4 (6.3)	6 (9.7)	12 (7.6)
Canada	2 (6.3)	4 (6.3)	4 (6.5)	10 (6.4)
Estonia	1 (3.1)	0	1 (1.6)	2 (1.3)
France	0	2 (3.2)	2 (3.2)	4 (2.5)
Latvia	0	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (2.5)
Lithuania	1 (3.1)	1 (1.6)	2 (3.2)	4 (2.5)
Poland	8 (25.0)	16 (25.4)	15 (24.2)	39 (24.8)
Spain	1 (3.1)	0	3 (4.8)	4 (2.5)
South Korea	3 (9.4)	2 (3.2)	1 (1.6)	6 (3.8)
US	14 (43.8)	31 (49.2)	27 (43.5)	72 (45.9)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BMI = body mass index; 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; SD = standard deviation.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.4.5.

2.7.6.14.2.2.2　ベースラインの疾患特性

導入期、二重盲検維持期、及びエスケープ維持期の被験者のベースラインの疾患特性をそれぞれ表 2.7.6.14-5、表 2.7.6.14-6、及び表 2.7.6.14-7 に示す。

導入期、二重盲検維持期、及びエスケープ維持期の被験者の疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。

＜導入期＞

ITT 集団でのベースライン時の IGA スコアによる重症の AD は 40.3%で、他は中等症の AD であった。EASI スコアの平均値は 29.6 で、重症の範囲（Leshem et al. 2015）であった。痒み NRS スコア（範囲 0～10）の平均値は 7.3 であった。

＜二重盲検維持期＞

維持主要集団でのベースライン時の IGA スコアによる重症の AD は 37.6%で、他は中等症の AD であった。EASI スコアの平均値は 29.1 で、重症のスコア範囲であった。痒み NRS スコア（範囲 0～10）の平均値は 7.3 であった。

表 2.7.6.14-5.　ベースラインの疾患特性：導入期（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Baseline Attribute	**PBO (N = 141)**	**LEB 250mg Q2W (N = 283)**	**Total (N = 424)**
IGA score, n (%)			
3, moderate	83 (58.9)	170 (60.1)	253 (59.7)
4, severe	58 (41.1)	113 (39.9)	171 (40.3)
EASI, mean (SD)	31.0 (12.9)	28.8 (11.3)	29.6 (11.9)
Pruritus NRS, mean (SD)	7.3 (1.7)	7.2 (1.9)	7.3 (1.8)
≥4, n/Nx (%)	130 (95.6)	263 (94.9)	393 (95.2)
Sleep-Loss Scale score, mean (SD)	2.3 (1.0)	2.3 (1.0)	2.3 (1.0)
≥2, n/Nx (%)	91 (66.9)	195 (70.7)	286 (69.4)
DLQI, mean (SD)	15.7 (7.2)	15.3 (7.4)	15.4 (7.3)
POEM, mean (SD)	20.5 (6.3)	20.9 (5.9)	20.8 (6.0)
PROMIS Anxiety score, mean (SD)			
Adolescents (12 to <18 years; ≥40 kg),	53.6 (12.7)	52.0 (9.4)	52.5 (10.5)
Adults (≥18 years)	54.3 (9.3)	52.9 (10.1)	53.4 (9.9)
PROMIS Depression score, mean (SD)			
Adolescents (12 to <18 years; ≥40 kg),	55.8 (13.8)	52.5 (9.8)	53.6 (11.2)
Adults (≥18 years)	50.0 (9.2)	49.8 (10.0)	49.9 (9.7)
EQ-5 D VAS Score, mean (SD)	67.0 (22.2)	68.2 (22.0)	67.8 (22.1)

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; EQ-5 D = European Quality of Life-5 Dimensions; IGA = Investigator Global Assessment; ITT = intent to treat; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Nx = number of participants in the analysis population with nonmissing data for the specified endpoint; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.4.6.

表 2.7.6.14-6.　ベースラインの疾患特性：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

	Week 0				Week 16			
Baseline Attribute	**PBO (LEB Withdrawal) (N = 32)**	**LEB 250mg Q4W (N = 63)**	**LEB 250mg Q2W (N = 62)**	**Total (N = 157)**	**PBO (LEB Withdrawal) (N = 32)**	**LEB 250mg Q4W (N = 63)**	**LEB 250mg Q2W (N = 62)**	**Total (N = 157)**
IGA score, n (%)[a]								
0, clear	NA	NA	NA	NA	6 (18.8)	12 (19.0)	16 (25.8)	34 (21.7)
1, almost clear	NA	NA	NA	NA	18 (56.3)	33 (52.4)	29 (46.8)	80 (51.0)
>1, mild to severe	NA	NA	NA	NA	8 (25.0)	18 (28.6)	17 (27.4)	43 (27.4)
3, moderate	20 (62.5)	40 (63.5)	38 (61.3)	98 (62.4)	NA	NA	NA	NA
4, severe	12 (37.5)	23 (36.5)	24 (38.7)	59 (37.6)	NA	NA	NA	NA
EASI, mean (SD)	27.6 (10.7)	28.9 (12.7)	30.0 (11.9)	29.1 (11.9)	2.0 (1.9)	2.3 (2.6)	2.2 (2.7)	2.2 (2.5)
Pruritus NRS, mean (SD)	7.6 (1.9)	7.0 (2.1)	7.4 (1.7)	7.3 (1.9)	3.2 (2.4)	2.8 (2.2)	2.6 (2.1)	2.8 (2.2)
≥4, n/Nx (%)	30 (93.8)	58 (93.5)	58 (96.7)	146 (94.8)	12 (38.7)	15 (24.6)	15 (25.4)	42 (27.8)
Sleep-Loss score, mean (SD)	2.4 (1.2)	2.1 (1.1)	2.5 (0.8)	2.3 (1.0)	0.8 (0.9)	0.7 (0.9)	0.8 (0.9)	0.8 (0.9)
≥2, n/Nx (%)	21 (65.6)	36 (59.0)	50 (83.3)	107 (69.9)	7 (22.6)	9 (15.0)	10 (16.9)	26 (17.3)
POEM, mean (SD)	20.8 (5.9)	20.3 (5.8)	21.3 (5.4)	20.8 (5.6)	7.6 (6.1)	8.2 (6.0)	7.6 (5.5)	7.9 (5.8)
DLQI, mean (SD)	15.5 (7.3)	13.9 (7.9)	15.4 (7.3)	14.8 (7.5)	4.4 (3.8)	3.5 (3.4)	3.6 (4.1)	3.7 (3.8)
EQ-5 D VAS Score, mean (SD)	64.2 (24.7)	71.0 (21.1)	69.3 (21.1)	69.0 (21.9)	79.1 (16.9)	84.1 (13.6)	82.0 (15.2)	82.2 (14.9)
PROMIS Anxiety score, mean (SD)								
Adolescents[b]	66.3 (4.6)	48.0 (9.2)	51.0 (8.6)	51.8 (10.3)	52.2 (13.0)	42.0 (6.8)	46.5 (10.7)	45.0 (9.4)
Adults	51.1 (8.7)	53.3 (9.8)	54.1 (11.1)	53.2 (10.1)	48.8 (10.6)	48.5 (9.4)	48.0 (9.0)	48.4 (9.4)
PROMIS Depression score, mean (SD)								
Adolescents[b]	63.6 (3.0)	54.2 (7.1)	46.9 (11.7)	53.1 (10.0)	49.7 (12.8)	44.2 (6.0)	46.0 (10.1)	45.6 (8.3)
Adults	47.3 (10.3)	50.8 (10.0)	50.6 (10.1)	50.0 (10.1)	45.6 (8.3)	45.0 (9.0)	46.4 (8.4)	45.7 (8.6)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator Global Assessment; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NA = not applicable; Nx = number of participants in the analysis population with nonmissing data for the specified endpoint; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale.

[a] At Week 16, 27.4% of lebrikizumab responders who entered the Maintenance Primary Population had an IGA score >1: Placebo (lebrikizumab withdrawal) = 25.0%; LEB250Q4W = 28.6% and LEB250Q2W = 27.4%.
[b] Assessed in participants aged 12 to less than 18 years and at least 40 kg.
Note: All participants in the Maintenance Blinded Population achieved EASI 75 at Week 16.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.4.7.

表 2.7.6.14-7.　ベースラインの疾患特性：エスケープ維持期（維持 16 週時エスケープ集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Baseline Attribute	PBO NonRes/ LEB 250 Q2W (N = 96)	LEB NonRes/ LEB 250 Q2W (N = 106)	Total (N = 202)
IGA score, n (%)			
3, moderate	56 (58.3)	55 (51.9)	111 (55.0)
4, severe	40 (41.7)	51 (48.1)	91 (45.0)
EASI, mean (SD)	32.1 (12.9)	29.8 (10.5)	30.9 (11.7)
Pruritus NRS, mean (SD)	7.3 (1.6)	7.3 (1.9)	7.3 (1.8)
≥4, n/Nx (%)	93 (96.9)	100 (95.2)	193 (96.0)
Sleep-Loss score, mean (SD)	2.4 (1.0)	2.4 (0.9)	2.4 (0.9)
≥2, n/Nx (%)	69 (71.9)	79 (75.2)	148 (73.6)
POEM, mean (SD)	21.1 (6.2)	21.4 (6.2)	21.3 (6.2)
DLQI, mean (SD)	16.1 (7.1)	16.5 (7.0)	16.3 (7.0)
EQ-5 D VAS score, mean (SD)	65.8 (23.0)	65.8 (22.8)	65.8 (22.9)
PROMIS Anxiety score, mean (SD)			
Adolescents[a]	55.8 (11.4)	51.8 (8.4)	53.5 (9.8)
Adults	53.7 (9.3)	52.9 (10.2)	53.3 (9.8)
PROMIS Depression score, mean (SD)			
Adolescents[a]	59.1 (13.3)	51.5 (9.9)	54.7 (11.9)
Adults	49.4 (8.9)	49.8 (9.6)	49.6 (9.3)

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; EQ=5 D = European Quality of Life–5 Dimensions; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Nx = number of participants in the analysis population with nonmissing data for the specified endpoint; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale.

[a] Assessed in participants aged 12 to less than 18 years and at least 40 kg.

Note: Population is the Week 16 Escape Population.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.4.8.

2.7.6.14.2.3 治験薬の曝露状況

＜導入期＞

導入期（16 週時まで）の曝露状況を表 2.7.6.14-8 に示す。

本治験の両投与群の平均曝露期間（日数）は同様であった。本治験ではレブリキズマブ群の割付比（レブリキズマブ群及びプラセボ群の割付比 2：1）が高かったため、総曝露期間（人年）はレブリキズマブ群の方が大きかった。

表 2.7.6.14-8. 治験薬の曝露状況：導入期
（安全性解析対象集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

	PBO (N = 141)	LEB 250mg Q2W (N = 282)
Mean days of exposure (SD)	104.0 (24.4)	109.0 (15.5)
Total participant-years[a]	40.2	84.2

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population, PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.

[a] Total participant-years is calculated as the sum of duration of exposure in days for all participants in the dosing regimen divided by 365.25.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.4.12.

＜二重盲検維持期＞

二重盲検維持期（16～52 週時：導入期のレブリキズマブ群のレスポンダー）の曝露状況を表 2.7.6.14-9 に示す。3 つの投与群の平均曝露期間（日数）は同様であった。プラセボ群よりレブリキズマブ投与群に割付られた被験者が多かったため、総曝露期間（人年）はレブリキズマブの両投与群の方が大きかった。

表 2.7.6.14-9. 治験薬の曝露状況：二重盲検維持期
（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

	PBO (LEB Withdrawal) (N = 32)	LEB 250mg Q4W (N = 63)	LEB 250mg Q2W (N = 62)
Mean days of exposure (SD)	221.4 (63.3)	236.7 (50.8)	230.1 (57.3)
Total participant-years[a, b]	19.4	40.8	39.1

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population, PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

[a] Total participant-years is calculated as the sum of duration of exposure in days for all participants in the dosing regimen divided by 365.25.

[b] Participants were randomly assigned in a 1:2 ratio of placebo to lebrikizumab; thus, lebrikizumab-treated participants accumulated a greater number of total participant-years of exposure.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.4.13.

＜導入期及び維持期全体＞

レブリキズマブを投与した被験者（399 例）の導入期及び維持期全体の曝露期間（週）及び総曝露期間（人年）は、それぞれ 39.3 週及び 300.8 人年であった。

2.7.6.14.2.4 有効性

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

すべての主要及び重要な副次的評価項目の全体の第一種の過誤確率を両側有意水準 0.05 に制御するため、多重性調整のスキームを実施した。

＜導入期＞

本治験では、FDA 用の主要評価項目（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）が達成された。

また、EMA 用の主要評価項目（co-primary：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、及び EASI-75 を達成した被験者の割合）が達成された。

FDA 用の導入期の重要な副次的評価項目に関して、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与はすべての項目でプラセボと比較して統計学的に有意な改善を示した。

EMA 用の導入期の重要な副次的評価項目に関して、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与はすべての項目でプラセボと比較して統計学的に有意な改善を示した。

＜二重盲検維持期＞

EMA 用の維持期の重要な副次的評価項目に関して、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与は 4 項目中 2 項目で名目上有意な改善を示した。また、レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与は 4 項目中 2 項目で名目上有意な改善を示した。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーで、維持期にプラセボ群に再無作為化された被験者は AD 症状改善の徴候が維持すると考えられた。実際、維持主要集団のプラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）の有効性指標ではこのような結果がみられ、維持主要集団のプラセボ群の 52 週時の反応率は高かった。

2.7.6.14.2.4.2 主要評価項目（導入期）

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

レブリキズマブ群では、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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 12.7%、レブリキズマブ群 43.1%、p<0.001）（表 2.7.6.14-10）。

表 2.7.6.14-10. 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：導入期（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

IGA 0 or 1	Placebo N = 141	LEB 250mg Q2W N = 283
Primary estimand (Hybrid) CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	18 (12.7)	122 (43.1)
p-value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite) CMH with NRI		
Response, n (%)	16 (11.3)	116 (41.0)
p-value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 weeks.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in "Efficacy Results" in synopsis.

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）

レブリキズマブ群では、16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 16.2%、レブリキズマブ群 58.8%、p<0.001）（表 2.7.6.14-11）。

表 2.7.6.14-11. 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合：導入期（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

EASI 75	Placebo N = 141	LEB 250mg Q2W N = 283
Primary estimand (Hybrid) CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	23 (16.2)	166 (58.8)
p-value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite) CMH with NRI		
Response, n (%)	20 (14.2)	160 (56.5)
p-value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 weeks.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in "Efficacy Results" in synopsis.

2.7.6.14.2.4.3 重要な副次的評価項目（導入期）

2.7.6.14.2.4.3.1 EASI

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

レブリキズマブ群では、16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 9.0%、レブリキズマブ群 38.3%、p<0.001）（表 2.7.6.14-12）。

表 2.7.6.14-12. 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合：導入期
（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

EASI 90	Placebo N = 141	LEB 250mg Q2W N = 283
Primary estimand (Hybrid) CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	13 (9.0)	108 (38.3)
p-value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite) CMH with NRI		
Response, n (%)	11 (7.8)	104 (36.7)
p-value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 90 = 90% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 week.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、4 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 1.6%、レブリキズマブ群 12.4%、p<0.001）（表 2.7.6.14-13）。

表 2.7.6.14-13. 4 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合：導入期
（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

EASI 90 at Week 4	Placebo N = 141	LEB 250mg Q2W N = 283
Primary estimand (Hybrid) CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	2 (1.6)	35 (12.4)
p-value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite) CMH with NRI		
Response, n (%)	2 (1.4)	34 (12.0)
p-value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 90 = 90% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して投与早期（2 週時）から EASI スコアの有意な改善が認められた。レブリキズマブ群では、16 週時の EASI スコアの改善率がプラセボ群と比較して 38.3%高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 −26.01%、レブリキズマブ群 −64.31%、p<0.001）（表 2.7.6.14-14）。

表 2.7.6.14-14. 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率：導入期
（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

EASI Percentage Change from Baseline	Placebo N = 141	LEB 250mg Q2W N = 283
Primary estimand (Hybrid): ANCOVA with MCMC-MI		
LSM (SE)	-26.01 (4.0)	-64.31 (3.2)
p-value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Hypothetical): MMRM with observed data		
LSM (SE)	-35.63 (3.9)	-71.85 (2.7)
p-Value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; EASI = Eczema Area and Severity Index; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; MMRM = mixed-model repeated measures; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

2.7.6.14.2.4.3.2 IGA

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

レブリキズマブ群では、4 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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 0.8%、レブリキズマブ群 10.6%、p<0.001）（表 2.7.6.14-15）。

表 2.7.6.14-15. 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：導入期
（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

IGA 0 or 1 at Week 4	Placebo N = 141	LEB 250mg Q2W N = 283
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	1 (0.8)	30 (10.6)
p-value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI		
Response, n (%)	1 (0.7)	29 (10.2)
p-value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IGA = Investigator’s Global Assessment; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、成人被験者における 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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 11.3%、レブリキズマブ群 42.2%、p<0.001）（表 2.7.6.14-16）。

表 2.7.6.14-16. 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：導入期（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

IGA 0 or 1 in Adults	Placebo N = 123	LEB 250mg Q2W N = 246
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	14 (11.3)	104 (42.2)
p-value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI		
Response, n (%)	12 (9.8)	98 (39.8)
p-value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in "Efficacy Results" in synopsis.

2.7.6.14.2.4.3.3 痒み NRS

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して投与早期（1 週時）から痒み NRS スコアの有意な改善が認められた。レブリキズマブ群では、16 週時の痒み NRS スコアの改善率がプラセボ群と比較して 30.4%高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群−15.06%、レブリキズマブ群 −45.48%、p<0.001）（表 2.7.6.14-17）。

表 2.7.6.14-17. 16 週時の痒み NRS スコアのベースラインからの変化率：導入期（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Pruritus NRS Percent Change from Baseline	Placebo N = 141	LEB 250mg Q2W N = 283
Primary estimand (Hybrid): ANCOVA with MCMC-MI		
LSM (SE)	-15.06 (3.8)	-45.48 (3.1)
p-value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Hypothetical): MMRM with observed data		
LSM (SE)	-21.35 (3.9)	-53.30 (2.6)
p-value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; MMRM = mixed-model repeated measures; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in "Efficacy Results" in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で 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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 13.0%、レブリキズマブ群 45.9%、p<0.001）（表 2.7.6.14-18）。

表 2.7.6.14-18. 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：導入期
（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Pruritus NRS ≥4-Point Reduction from Baseline	**Placebo N = 130**	**LEB 250mg Q2W N = 263**
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	17 (13.0)	121 (45.9)
p-value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite) CMH with NRI		
Response, n (%)	15 (11.5)	112 (42.6)
p-value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で 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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 2.3%、レブリキズマブ群 21.5%、p<0.001）（表 2.7.6.14-19）。

表 2.7.6.14-19. 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：導入期
（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Pruritus NRS ≥4-Point Reduction from Baseline to Week 4	**Placebo N = 130**	**LEB 250mg Q2W N = 263**
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	3 (2.3)	56 (21.5)
p-Value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite) CMH with NRI		
Response, n (%)	3 (2.3)	54 (20.5)
p-Value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で 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が、プラセボ群と

比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 0.9%、レブリキズマブ群 6.1%、p=0.017）（表 2.7.6.14-20）。

表 2.7.6.14-20. 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：導入期
（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Pruritus NRS ≥4-Point Reduction from Baseline to Week 2	**Placebo N = 130**	**LEB 250mg Q2W N = 263**
Primary estimand (Hybrid) CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	1 (0.9)	16 (6.1)
p-value vs. placebo	NA	.017
Supportive estimand (Composite) CMH with NRI		
Response, n (%)	1 (0.8)	16 (6.1)
p-value vs. placebo	NA	.015

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

2.7.6.14.2.4.3.4 DLQI

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

レブリキズマブ群では、16 週時の DLQI スコアのベースラインからの低下（改善）が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群−2.9、レブリキズマブ群 −8.7、p<0.001）（表 2.7.6.14-21）。

表 2.7.6.14-21. 16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量：導入期
（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

DLQI Change from Baseline	**Placebo N = 121**	**LEB 250mg Q2W N = 239**
Primary estimand (Hybrid): ANCOVA with MCMC-MI		
LSM (SE)	-2.9 (1.1)	-8.7 (1.1)
p-value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Hypothetical): MMRM with observed data		
LSM (SE)	-4.4 (1.0)	-9.9 (0.9)
p-value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; DLQI = Dermatology Life Quality Index; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; MMRM = mixed-model repeated measures; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、ベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者で 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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 33.8%、レブリキズマブ群 75.6%、p<0.001）（表 2.7.6.14-22）。

表 2.7.6.14-22. 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：導入期
（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

DLQI ≥4-Point Improvement from Baseline	**Placebo N = 116**	**LEB 250mg Q2W N = 226**
Primary estimand (Hybrid) CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	39 (33.8)	171 (75.6)
p-value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI		
Response, n (%)	34 (29.3)	161 (71.2)
p-value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DLQI = Dermatology Life Quality Index; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

2.7.6.14.2.4.3.5 Sleep-loss スコア

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

レブリキズマブ群では、ベースラインの Sleep-loss スコアが 2 以上の被験者で 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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 4.7%、レブリキズマブ群 39.0%、p<0.001）（表 2.7.6.14-23）。

表 2.7.6.14-23. 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：導入期
（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Sleep-Loss Score ≥2-Point Reduction from Baseline	Placebo N = 91	LEB 250mg Q2W N = 195
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	4 (4.7)	76 (39.0)
p-value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI		
Response, n (%)	4 (4.4)	73 (37.4)
p-value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DLQI = Dermatology Life Quality Index; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの低下（改善）が、プラセボ群と比較して 0.75 ポイント大きかった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群−0.38、レブリキズマブ群 −1.13、p<0.001）（表 2.7.6.14-24）。

表 2.7.6.14-24. 16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量：導入期
（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Sleep-Loss Score Change from Baseline	Placebo N = 136	LEB 250mg Q2W N = 276
Primary estimand (Hybrid): ANCOVA with MCMC-MI		
LSM (SE)	-0.38 (0.1)	-1.13 (0.1)
p-value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Hypothetical): MMRM with observed data		
LSM (SE)	-0.55 (0.1)	-1.33 (0.1)
p-value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; MMRM = mixed-model repeated measures; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

2.7.6.14.2.4.4 他の副次的評価項目（導入期）

2.7.6.14.2.4.4.1 IGA

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、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が 4 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 0.8%、レブリキズマブ群 10.6%、p<0.001）、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

2.7.6.14.2.4.4.2 EASI

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、EASI-75 を達成した被験者の割合が 2 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 5.2%、レブリキズマブ群 12.0%、p=0.028）、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、EASI-90 を達成した被験者の割合が 4 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 1.6%、レブリキズマブ群 12.4%、p<0.001）、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、EASI-50 を達成した被験者の割合が 2 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 11.3%、レブリキズマブ群 28.3%、p<0.001）、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

2.7.6.14.2.4.4.3 痒み NRS

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で痒み 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が、2 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 0.9%、レブリキズマブ群 6.1%、p=0.017）、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

2.7.6.14.2.4.4.4 DLQI

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、DLQI スコアのベースラインからの低下（改善）が 4 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群−1.9、レブリキズマブ群−7.0、p<0.001）、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、ベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者で 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が、4 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 38.6%、レブリキズマブ群 72.5%、p<0.001）、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

2.7.6.14.2.4.4.5 レスキュー薬の使用

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

レスキュー薬を使用した被験者の割合は、レブリキズマブ群では低く、プラセボ群では高かった。プラセボ群では、レスキュー薬を必要とした被験者の半数以上が 6 週までにレスキュー薬の使用を開始した（表 2.7.6.14-25）。

表 2.7.6.14-25. 来院ごとの外用又は全身レスキュー薬を必要とした被験者の割合：導入期（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Rescue Therapy Time Point[a]	PBO (N = 141)		LEB 250mg Q2W (N = 283)	
	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)
Week 0	0	0	0	0
Week 2	7 (5.0)	7 (5.0)	4 (1.4)	4 (1.4)
Week 4	14 (9.9)	21 (14.9)	5 (1.8)	9 (3.2)
Week 6	10 (7.1)	31 (22.0)	9 (3.2)	18 (6.4)
Week 8	6 (4.3)	37 (26.2)	4 (1.4)	22 (7.8)
Week 10	4 (2.8)	41 (29.1)	1 (0.4)	23 (8.1)
Week 12	4 (2.8)	45 (31.9)	3 (1.1)	26 (9.2)
Week 14	1 (0.7)	46 (32.6)	4 (1.4)	30 (10.6)
Week 16	1 (0.7)	47 (33.3)	1 (0.4)	31 (11.0)

Abbreviations: ITT = intent to treat; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks.

[a]This represents the initial rescue therapy used

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.5.3.

2.7.6.14.2.4.4.6 患者報告アウトカム及び QOL 指標

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

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を表 2.7.6.14-26 に示す。

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、16 週時の POEM スコアが名目上有意に改善した。レブリキズマブ群では、PROMIS スコアによる不安及びうつの改善も認められた。PROMIS スコアによる不安及びうつの改善は、青少年被験者より成人被験者の方が大きかった。

表 2.7.6.14-26. 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：導入期（ITT 集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

	PBO	LEB 250mg Q2W
POEM		
Nx	71	205
LSM (SE)	-3.9 (0.72)	-11.3 (0.47)
LSM Diff (SE)	-	-7.3 (0.80)
p-value	-	<.001
PROMIS Anxiety		
Adult		
Nx	122	244
LSM (SE)	-0.60 (0.660)	-3.91 (0.475)
LSM Diff (SE)	-	-3.31 (0.796)
p-value	-	<.001
Adolescent		
Nx	18	37
LSM (SE)	-2.80 (2.435)	-3.87 (1.830)
LSM Diff (SE)	-	-1.07 (2.917)
p-value	-	.716
PROMIS Depression		
Adult		
Nx	122	244
LSM (SE)	-0.37 (0.579)	-3.07 (0.416)
LSM Diff (SE)	-	-2.70 (0.697)
p-value	-	<.001
Adolescent		
Nx	18	37
LSM (SE)	-0.11 (2.165)	-4.62 (1.623)
LSM Diff (SE)	-	-4.51 (2.599)
p-value	-	.090

Abbreviations: Diff = difference; ITT = intent to treat; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; Nx = number of participants with nonmissing values; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.5.4.

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、16 週時の EQ-5D VAS スコアが有意に改善した（最小二乗平均値の差［標準誤差］：8.3［1.66］、p<0.001）。

2.7.6.14.2.4.4.7 他の有効性評価項目（導入期）

他の有効性評価項目の結果は、KGAB 試験／DRM06-AD04 試験治験総括報告書「5.1.3.3.4. Additional Prespecified Efficacy Analyses」（第 5.3.5.1.6 項）を参照のこと。

2.7.6.14.2.4.5 重要な副次的評価項目（二重盲検維持期）

2.7.6.14.2.4.5.1 EASI

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

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーで、16 週時に EASI-75 を達成し、再無作為化された被験者で、52 週時に EASI-75 を維持していた被験者の割合を表 2.7.6.14-27 に示す。

レブリキズマブ群では、16 週時に EASI-75 を達成し 52 週時に EASI-75 を維持していた被験者の割合が、プラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）と比較して数値的に高かった（プラセボ群 61.3%、Q4W 群 79.2%、Q2W 群 79.2%）。

導入期にレブリキズマブ投与を受け、二重盲検維持期でプラセボ群に再無作為化された被験者では、導入期のレブリキズマブ投与による効果の持続が 52 週時の EASI-75 の達成率に寄与していると考えられた。

表 2.7.6.14-27. 16 週時に EASI-75 を達成し 52 週時に EASI-75 を維持していた被験者の割合：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Maintenance of EASI 75 at Week 52	PBO (LEB Withdrawal) N = 30	LEB Res/LEB 250mg Q4W N = 62	LEB Res/LEB 250mg Q2W N = 61
Maintenance primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI			
n (%)	18 (61.3)	49 (79.2)	48 (79.2)
p-value vs. PBO	N/A	.072	.107
Maintenance supportive estimand (Composite): CMH with NRI			
n/N (%)	16 (53.3)	42 (67.7)	41 (67.2)
p-value vs. PBO	NA	.155	.193

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーで、16 週時に再無作為化された被験者集団における 52 週時の EASI のベースラインからの変化率を表 2.7.6.14-28 に示す。

レブリキズマブ群では、52 週時の EASI のベースラインからの改善率が、プラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）と比較して数値的に高かった（プラセボ群 60.67%、Q4W 群 79.44%、Q2W 群 77.93%）。

導入期にレブリキズマブ投与を受けた二重盲検維持期のプラセボ群の被験者では、導入期のレブリキズマブ投与による効果の持続が 52 週時の EASI の高い改善率に寄与していると考えられた。

表 2.7.6.14-28. 16 週時に再無作為化された被験者集団における 52 週時の EASI のベースラインからの変化率：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Percentage Change in EASI from Baseline	PBO (LEB Withdrawal) N = 32	LEB Res/LEB 250mg Q4W N = 63	LEB Res/LEB 250mg Q2W N = 62
Maintenance primary estimand (Hybrid): ANCOVA with MCMC-MI			
LSM (SE)	-60.67 (6.3)	-79.44 (4.5)	-77.93 (4.5)
p-value vs. PBO	NA	.012	.025
Maintenance supportive estimand (Hypothetical): ANCOVA with LOCF			
LSM (SE)	-76.52 (3.9)	-89.64 (2.9)	-86.04 (2.9)
p-value vs. PBO	NA	.007	.0499

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; EASI = Eczema Area and Severity Index; LEB = lebrikizumab; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; MMRM = mixed-model repeated measures; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SE = standard error.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

2.7.6.14.2.4.5.2 IGA

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

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーで、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、再無作為化された被験者で 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を表 2.7.6.14-29 に示す。

レブリキズマブ群では、16 週時の反応例で 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が、プラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）と比較して数値的に高かった（プラセボ群 46.5%、Q4W 群 74.2%、Q2W 群 75.8%）。

表 2.7.6.14-29.　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、再無作為化された被験者で、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：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Maintenance of IGA 0 or 1 at Week 52	PBO (LEB Withdrawal) N = 22	LEB Res/LEB 250mg Q4W N = 45	LEB Res/LEB 250mg Q2W N = 45
Maintenance primary estimand (Hybrid):CMH with MCMC-MI			
n (%)	10 (46.5)	33 (74.2)	34 (75.8)
p-value vs. PBO	NA	.030	.020
Maintenance supportive estimand (Composite): CMH with NRI			
n (%)	8 (36.4)	28 (62.2)	29 (64.4)
p-value vs. PBO	NA	.036	.024

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in "Efficacy Results" in synopsis.

2.7.6.14.2.4.5.3　痒み NRS

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

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーのうち、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、再無作為化された被験者で、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を表 2.7.6.14-30 に示す。

レブリキズマブ群では、16 週時の反応例で 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が、プラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）と比較して数値的に高かった（プラセボ群 65.4%、Q4W 群 80.4%、Q2W 群 81.2%）。

表 2.7.6.14-30. ベースラインの痒みの 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、再無作為化された被験者で、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：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Maintenance of Pruritus NRS ≥4-Point Reduction at Week 52	**PBO (LEB Withdrawal) N = 17**	**LEB Res/LEB 250mg Q4W N = 29**	**LEB Res/LEB 250mg Q2W N = 38**
Maintenance primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI			
n (%)	11 (65.4)	23 (80.4)	31 (81.2)
p-value vs. PBO	NA	.268	.193
Maintenance supportive estimand (Composite): CMH with NRI			
n (%)	9 (52.9)	16 (55.2)	22 (57.9)
p-value vs. PBO	NA	.824	.690

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

2.7.6.14.2.4.5.4 患者報告アウトカム及び QOL 指標

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

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーにおける 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を表 2.7.6.14-31 に示す。

レブリキズマブの両投与群では、プラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）と比較して、52 週時の POEM スコアの改善が統計学的に有意に大きかった。また、PROMIS スコアによる不安及びうつの改善も、プラセボ群と比較して、レブリキズマブの両投与群で大きかったが、青少年及び成人被験者ともにプラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.6.14-31. 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：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

	PBO (LEB Withdrawal)	LEB 250mg Q4W	LEB 250mg Q2W
POEM			
Nx	31	61	60
LSM (SE)	-9.1 (1.07)	-13.0 (0.79)	-13.5 (0.79)
LSM Diff (SE)	-	-3.9 (1.31)	-4.4 (1.31)
p-value	-	.003542	.000982
PROMIS Anxiety			
Adult			
Nx	28	53	54
LSM (SE)	-4.82 (1.387)	-5.03 (1.024)	-5.25 (1.018)
LSM Diff (SE)	-	-0.21 (1.707)	-0.42 (1.707)
p-value	-	.902	.805
Adolescent			
N	3	10	7
LSM (SE)	-1.48 (9.183)	-6.09 (5.858)	-5.84 (4.395)
LSM Diff (SE)	-	-4.61 (9.634)	-4.36 (10.038)
p-value	-	.639	.670
PROMIS Depression			
Adult			
N	28	53	54
LSM (SE)	-4.25 (1.216)	-4.71 (0.898)	-4.20 (0.891)
LSM Diff (SE)	-	-0.46 (1.502)	0.05 (1.497)
p-value	-	.758	.975
Adolescent			
N	3	10	7
LSM (SE)	-9.36 (7.742)	-6.01 (5.234)	-3.70 (4.450)
LSM Diff (SE)		3.35 (7.472)	5.65 (9.210)
p-value		.661	.549

Abbreviations: Diff = difference; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; Nx = number of participants with nonmissing values; N = number of participants; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SE = standard error.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.5.5.

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

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーのレブリキズマブ群では、プラセボ群との差は統計学的に有意ではないものの、52 週時の EQ-5D VAS スコアの改善がプラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）より大きかった（プラセボ群との最小二乗平均値の差［標準誤差］：Q4W 群 0.8［2.62］、p=0.763、Q2W 群 0.3［2.62］、p=0.899）。

2.7.6.14.2.4.5.5 レスキュー薬の使用

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

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーで、二重盲検維持期中にレスキュー薬を必要とした被験者の割合を表 2.7.6.14-32 に示す。

表 2.7.6.14-32. 来院ごとの外用又は全身レスキュー薬を必要とした被験者の割合：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Rescue Therapy Time Point	PBO (LEB Withdrawal) N = 32		LEB 250mg Q4W N = 63		LEB 250mg Q2W N = 62	
	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)
Week 16	0	0	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)
Week 20	0	0	2 (3.2)	4 (6.3)	1 (1.6)	2 (3.2)
Week 24	0	0	1 (1.6)	5 (7.9)	2 (3.2)	4 (6.5)
Week 28	2 (6.3)	2 (6.3)	1 (1.6)	6 (9.5)	1 (1.6)	5 (8.1)
Week 32	0	2 (6.3)	2 (3.2)	8 (12.7)	1 (1.6)	6 (9.7)
Week 36	1 (3.1)	3 (9.4)	1 (1.6)	9 (14.3)	0	6 (9.7)
Week 40	1 (3.1)	4 (12.5)	1 (1.6)	10 (15.9)	0	6 (9.7)
Week 44	1 (3.1)	5 (15.6)	0	10 (15.9)	0	6 (9.7)
Week 48	0	5 (15.6)	0	10 (15.9)	0	6 (9.7)
Week 52	0	5 (15.6)	1 (1.6)	11 (17.5)	0	6 (9.7)

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.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.5.6.

2.7.6.14.2.4.5.6 他の有効性評価項目（維持期）

維持主要集団における他の有効性評価項目の結果は、KGAB 試験／DRM06-AD04 試験治験総括報告書「5.1.4.2.3. Additional Prespecified Efficacy Analyses in the Maintenance Primary Population」（第 5.3.5.1.6 項）を参照のこと。

維持副次集団における有効性評価項目の結果は、KGAB 試験／DRM06-AD04 試験治験総括報告書「5.1.4.3. Evaluation of Efficacy in Maintenance Secondary Population」（第 5.3.5.1.6 項）を参照のこと。

維持 16 週時エスケープ集団及び維持 24～48 週時エスケープ集団の有効性の結果は、KGAB 試験／DRM06-AD04 試験治験総括報告書「5.1.5. Maintenance Escape Period」（第 5.3.5.1.6 項）を参照のこと。

2.7.6.14.2.5 安全性

2.7.6.14.2.5.1 導入期の安全性

2.7.6.14.2.5.1.1 有害事象

ベースライン後に発現又は悪化した事象を TEAE と定義した。

本治験の導入期で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.14-33 に示す。

本治験の導入期での TEAE の発現割合は、レブリキズマブ群（45.7%）よりプラセボ群（51.8%）の方が数値的に高かった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群よりレブリキズマブ群の方が数値的に高かった。両投与群ともに治験中止に至った有害事象の発現割合は両投与群で同様で、その割合は低かった。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.14-33. 有害事象の要約：導入期
（安全性解析対象集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

	PBO (N = 141) n (%)	LEB 250mg Q2W (N = 282) n (%)
All TEAEs	73 (51.8)	129 (45.7)
TEAEs by severity[a]		
Mild	34 (24.1)	78 (27.7)
Moderate	32 (22.7)	45 (16.0)
Severe	7 (5.0)	6 (2.1)
Deaths	0	0
SAEs	1 (0.7)	6 (2.1)
Treatment-related TEAEs[b]	15 (10.6)	40 (14.2)
AEs leading to discontinuation of study intervention[c]	1 (0.7)	3 (1.1)

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; SAE = serious adverse event; 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.

[c] One patient had an event starting during the Induction Period that led to discontinuation during the Maintenance Period.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB 5.10.

本治験の導入期のいずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた TEAE の要約を表 2.7.6.14-34 に示す。また、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 2.7.6.14-49 に示す。

「眼障害」（主にアレルギー性結膜炎）及び「神経系障害」（主に頭痛）など複数の SOC 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い有害事象が認められた。

「皮膚および皮下組織障害」（SOC）の事象の発現割合はプラセボ群の方が高かったが、主に AD の症状や悪化を示すアトピー性皮膚炎（PT）及びそう痒症（PT）によるものであった。

いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた TEAE 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 TEAE（PT）は、結膜炎、上咽頭炎、アレルギー性結膜炎、頭痛、及び月経困難症であった。プラセボ群ではレブリキズマブ群と比較して AD の悪化の報告が多かった。

表 2.7.6.14-34. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた TEAE の要約：導入期（安全性解析対象集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

System Organ Class *Preferred Term*		**PBO** **(N = 141)** **n (%)**	**LEB 250mg Q2W** **(N = 282)** **n (%)**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**28 (19.9)**	**61 (21.6)**
Conjunctivitis	*結膜炎*	*4 (2.8)*	*21 (7.4)*
Nasopharyngitis	*上咽頭炎*	*4 (2.8)*	*11 (3.9)*
Oral herpes	*口腔ヘルペス*	*5 (3.5)*	*9 (3.2)*
COVID-19	*COVID-19*	*3 (2.1)*	*5 (1.8)*
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**34 (24.1)**	**25 (8.9)**
Dermatitis atopic	*アトピー性皮膚炎*	*30 (21.3)*	*16 (5.7)*
Pruritus	*そう痒症*	*6 (4.3)*	*3 (1.1)*
Eye disorders	**眼障害**	**5 (3.5)**	**19 (6.7)**
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*1 (0.7)*	*7 (2.5)*
Nervous system disorders	**神経系障害**	**5 (3.5)**	**14 (5.0)**
Headache	*頭痛*	*2 (1.4)*	*9 (3.2)*
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**0**	**4 (1.4)**
Dysmenorrhea[a]	*月経困難症*[a]	*0*	*3 (2.1)*

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; 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; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Denominator adjusted because of gender-specific event for female participants: PBO, N = 73; LEB 250 mg Q2W, N = 141.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB 5.11.

2.7.6.14.2.5.1.2 死亡

本治験の導入期で死亡例は認められなかった。

2.7.6.14.2.5.1.3 重篤な有害事象

本治験で報告された重篤な有害事象を表 2.7.6.14-35 に示す。レブリキズマブ群及びプラセボ群の重篤な有害事象の発現割合は低かった。2 例以上に報告された同一の重篤な有害事象はなかった。

本治験で報告された重篤な有害事象の詳細は付録表 2.7.6.14-52 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 KGAB 試験／DRM06-AD04 試験治験総括報告書 Appendix「KGAB Clinical Study Report Patient Narratives」（第 5.3.5.1.6 項）に示す。

表 2.7.6.14-35. 重篤な有害事象：導入期
（安全性解析対象集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

SAEs by SOC and PT		**PBO (N = 141) n (%)**	**LEB 250mg Q2W (N = 282) n (%)**
Participants with ≥1 SAE		1 (0.7)	6 (2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**2 (0.7)**
Arthralgia	*関節痛*	*0*	*1 (0.4)*
Synovitis	*滑膜炎*	*0*	*1 (0.4)*
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**1 (0.4)**
Myocardial infarction	*心筋梗塞*	*0*	*1 (0.4)*
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**1 (0.4)**
Oedema peripheral	*末梢性浮腫*	*0*	*1 (0.4)*
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (0.7)**	**0**
Cellulitis	*蜂巣炎*	*1 (0.7)*	*0*
Sepsis	*敗血症*	*1 (0.7)*	*0*
Injury, poisoning, and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0**	**1 (0.4)**
Accidental overdose[a]	*偶発的過量投与*[a]	*0*	*1 (0.4)*
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**1 (0.4)**
Carpal tunnel syndrome	*手根管症候群*	*0*	*1 (0.4)*

Abbreviations: 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; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.

[a] Participant reported overdose of Xanax®.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.5.13.

2.7.6.14.2.5.1.4 有害事象による投与中止

本治験の導入期で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.14-36 に示す。レブリキズマブ群に 3 件、プラセボ群に 1 件の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。治験中止に至った有害事象の重症度はすべて中等度であった。治験中止に至った有害事象で 2 例以上に報告された同一の PT の事象はなかった。

表 2.7.6.14-36. 治験薬の投与中止に至った有害事象：導入期
（安全性解析対象集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

AEs by SOC and PT		PBO (N = 141) n (%)	LEB 250mg Q2W (N = 282) n (%)
Participants with ≥1 AE leading to permanent discontinuation of study treatment		**1 (0.7)**	**3 (1.1)**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (0.7)**	**1 (0.4)**
Folliculitis	*毛包炎*	*0*	*1 (0.4)*
Conjunctivitis	*結膜炎*	*1 (0.7)*	*0*
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**1 (0.4)**
Oedema peripheral	*末梢性浮腫*	*0*	*1 (0.4)*
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**1 (0.4)**
Dermatitis atopic	*アトピー性皮膚炎*	*0*	*1 (0.4)*

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; LEB = lebrikizumab; PBO = placebo; PT = preferred term; Q2W = every 2 weeks; SOC = system organ class.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.5.14.

2.7.6.14.2.5.1.5 注目すべき有害事象

2.7.6.14.2.5.1.5.1 結膜炎関連事象

本治験の導入期に報告された結膜炎関連及び角膜炎関連事象を表 2.7.6.14-37 に示す。結膜炎関連及び角膜炎関連事象は、レブリキズマブ群で 27 例、プラセボ群で 5 例に報告された。報告された事象はすべて非重篤であった。これらの事象の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。

プラセボ群の 1 例が結膜炎（PT）により治験を中止した。また、結膜炎関連事象が認められた 2 例（レブリキズマブ群 1 例［結膜炎］、プラセボ群 1 例［アレルギー性結膜炎］）で治験薬投与を中断したが、これらの被験者の治験薬投与は再開された。

導入期に結膜炎関連事象（角膜炎を含む広域検索）が認められた 39 例のうち 12 例（30.8%）は結膜炎の既往歴を有していた。

表 2.7.6.14-37. 結膜炎関連及び角膜炎関連事象：導入期
（安全性解析対象集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

AESIs by PT	PBO (N = 141) n (%)	LEB 250mg Q2W (N = 282) n (%)
Conjunctivitis cluster[a]	**5 (3.5)**	**27 (9.6)**
Conjunctivitis	*4 (2.8)*	*21 (7.4)*
Conjunctivitis allergic	*1 (0.7)*	*7 (2.5)*
Keratitis cluster[b]	1 (0.7)	1 (0.4)
Vernal keratoconjunctivitis	*0*	*1 (0.4)*
Keratitis	*1 (0.7)*	*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; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Conjunctivitis cluster includes the following preferred terms: 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

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB 5.15.

2.7.6.14.2.5.1.5.2 ヘルペス感染又は帯状疱疹

本治験の導入期に報告されたヘルペス感染又は帯状疱疹を表 2.7.6.14-38 に示す。

ヘルペス感染又は帯状疱疹の発現割合は、レブリキズマブ群とプラセボ群で同様であった。これらの事象は、すべて非重篤で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。重症度は大部分が軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.14-38. ヘルペス感染又は帯状疱疹：導入期
（安全性解析対象集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

AEs by PT		PBO (N = 141) n (%)	LEB 250mg Q2W (N = 282) n (%)
Herpes infection or zoster	**ヘルペス感染又は帯状疱疹**	**6 (4.3)**	**9 (3.2)**
Herpes zoster	*帯状疱疹*	*0*	*1 (0.4)*
Oral herpes	*口腔ヘルペス*	*5 (3.5)*	*9 (3.2)*
Eczema herpeticum	*ヘルペス性状湿疹*	*1 (0.7)*	*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.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB 5.16.

2.7.6.14.2.5.1.5.3 寄生虫感染又は日和見感染

本治験の導入期に報告された寄生虫感染又は日和見感染の可能性のある感染症を表 2.7.6.14-39 に示す。

本治験の導入期中に寄生虫感染の報告はなかった。

2 件の感染症（帯状疱疹［レブリキズマブ群］、ヘルペス性状湿疹［プラセボ群］）が日和見感染の可能性のある感染症として特定された。データベース固定前に実施された盲検下での医学

レビューにより、これらの事象は Winthrop の基準（Winthrop et al. 2015）に基づき日和見感染ではないと判断された。

表 2.7.6.14-39. 寄生虫感染又は日和見感染の可能性のある感染症：導入期（安全性解析対象集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Infections		**PBO (N = 141) n (%)**	**LEB 250mg Q2W (N = 282) n (%)**
Opportunistic and potential opportunistic	**日和見感染及び日和見感染の可能性のある感染症**	**1 (0.7)**	**1 (0.4)**
Herpes zoster	*帯状疱疹*	*0*	*1 (0.4)*
Eczema herpeticum	*ヘルペス性状湿疹*	*1 (0.7)*	*0*
Parasitic infections	**寄生虫感染**	**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.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.5.17.

2.7.6.14.2.5.1.6 他の注目すべき有害事象

本治験の導入期における他の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.6.14-40 に示す。

2.7.6.14.2.5.1.6.1 皮膚感染

プラセボ群の 8 例（5.7%）及びレブリキズマブ群の 8 例（2.8%）に皮膚感染が報告された。いずれかの投与群で 2 例以上に報告された皮膚感染は、膿痂疹（プラセボ群 2 例［1.4%］、レブリキズマブ群 4 例［1.4%］、以下同順）、毛包炎（1 例［0.7%］、3 例［1.1%］）、皮膚感染（2 例［1.4%］、1 例［0.4%］）、せつ（2 例［1.4%］、0 例）であった。

報告された事象の大部分は、重症度が軽度又は中等度で、治験担当医師により治験薬との因果関係がないと判断された。レブリキズマブ群の皮膚感染（1 件）及びプラセボ群の蜂巣炎（1 件）の事象は重症度が高度であった。レブリキズマブ群の 1 例が毛包炎により治験薬の投与を中止した。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

2.7.6.14.2.5.1.6.2 高度の感染症

導入期中にプラセボ群の 2 例及びレブリキズマブの 1 例に重症度が高度の感染症が報告された。

プラセボ群の 1 例では重症度が高度の蜂巣炎、ヘルペス性状湿疹、及び敗血症が報告された。また、プラセボ群の他の 1 例では重症度が高度の歯膿瘍が報告された。プラセボ群で報告された重症度が高度の感染症は、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。

レブリキズマブ群の 1 例では重症度が高度の皮膚感染が報告された。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。

2.7.6.14.2.5.1.6.3 好酸球増加症

プラセボ群の 2 例及びレブリキズマブ群の 1 例に好酸球増加症（PT）の事象が報告された。また、プラセボ群の 1 例に好酸球数増加（PT）の事象が報告された。本事象が認められた被験者は、

ベースライン後の好酸球数が増加し、5[redacted] 週時に好酸球数が最大値（[redacted]×10^9/L）となった。導入期中に本被験者に AD 再燃は認められなかった。

治験薬の投与中止には至った事象はなかった。プラセボ群の事象は重症度が軽度で、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。一方、レブリキズマブ群の事象は重症度が中等度で、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。

2.7.6.14.2.5.1.6.4　好酸球関連障害

両投与群ともに好酸球関連障害の報告はなかった。

2.7.6.14.2.5.1.6.5　過敏症

両投与群ともにアナフィラキシー反応の報告はなかった。MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）の過敏症に含まれる合計 16 件の事象が報告された。これらの事象はレブリキズマブ群の 6 例及びプラセボ群の 10 例に報告された事象で、いずれも治験薬投与日と同じ日に認められた。両投与群ともに過敏症（SMQ）内の事象の大部分はアトピー性皮膚炎であった（プラセボ群 9 件、レブリキズマブ群 5 件）。レブリキズマブ群の 1 例（0.4%）に「[redacted] ベースの保湿剤（エモリエント）、[redacted]に発疹発生」の報告用語の薬疹の事象が報告された。本事象は重症度が軽度で、治験薬の投与量の変更はなく、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。

アナフィラキシー反応（SMQ）又は血管浮腫（SMQ）内の事象の報告はなかった。

2.7.6.14.2.5.1.6.6　注射部位反応

MedDRA 高位語（High Level Term：HLT）を用いて定義した注射部位反応の報告の割合は、レブリキズマブ群（1.1%）よりプラセボ群（2.1%）の方が高かった。注射部位反応が報告された被験者で treatment-emergent ADA 陽性の被験者は認められなかった。注射部位反応の大部分は、重症度が軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。最も多く報告された PT は、注射部位紅斑（レブリキズマブ群 2 例）及び注射部位疼痛（プラセボ群 2 例、レブリキズマブ群 1 例）あった。

2.7.6.14.2.5.1.6.7　アトピー性皮膚炎の悪化

AD 又は湿疹の悪化の報告の割合は、レブリキズマブ群（5.7%）よりプラセボ群（21.3%）の方が高かった。これらの事象の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。レブリキズマブ群の 1 例が AD の事象により治験薬の投与を中止した。

2.7.6.14.2.5.1.6.8　自殺及び自傷（SMQ）

本治験の導入期で自殺又は自傷（SMQ）の報告はなかった。

2.7.6.14.2.5.1.6.9　悪性腫瘍

本治験の導入期で悪性腫瘍の報告はなかった。

表 2.7.6.14-40. 他の注目すべき有害事象：導入期
（安全性解析対象集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

AEs		PBO (N = 141) n (%)	LEB 250mg Q2W (N = 282) n (%)
Skin infections	**皮膚感染**	8 (5.7)	8 (2.8)
Eosinophilia	**好酸球増加症**	3 (2.1)	1 (0.4)
Eosinophil-related disorders	**好酸球関連障害**	0	0
Hypersensitivity (narrow/algorithm search on immediate events)[a]	**過敏症（即時型イベントに関する狭域／アルゴリズム検索）[a]**	10 (7.1)	6 (2.1)
Anaphylactic reaction (SMQ)	アナフィラキシー反応（SMQ）	0	0
Hypersensitivity (SMQ)	過敏症（SMQ）	10 (7.1)	6 (2.1)
Angioedema (SMQ)	血管浮腫（SMQ）	0	0
Injection site reactions	**注射部位反応**	3 (2.1)	3 (1.1)
Exacerbation of Atopic Dermatitis	**アトピー性皮膚炎の悪化**	30 (21.3)	17 (6.0)
Suicide/Self-injury (SMQ)	**自殺／自傷（SMQ）**	0	0
Malignancies	**悪性腫瘍**	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; LEB = lebrikizumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants in the safety population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; = Q2W = every 2 weeks; SMQ = standardised MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Immediate events were those that occurred on the same day as drug administration.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.5.18.

2.7.6.14.2.5.1.7 その他の安全性指標

2.7.6.14.2.5.1.7.1 ACQ-5

ベースライン時に喘息の併存を自己報告した 146 例のうち、51 例がプラセボ群、95 例がレブリキズマブ群に無作為割付された。ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値（プラセボ群 0.57、レブリキズマブ群 0.53）は、ベースライン時の喘息のコントロールが良好であることを示すものであった。16 週時の ACQ-5 スコアの平均値は、プラセボ群が 0.63、レブリキズマブ群が 0.43 であり、喘息の良好なコントロールが維持された。

2.7.6.14.2.5.1.8 臨床検査値及びバイタルサイン

肝機能検査値のベースライン後のカテゴリー変化（投与後の基準範囲外の高値又は低値への変化）が認められた被験者の割合は低く、両投与群のカテゴリー変化の分布はおおむね同様であった。レブリキズマブ群では、ベースライン後の好酸球数の増加を認めた被験者の割合が高かった（プラセボ群 14.8%、レブリキズマブ群 23.4%）。しかし、これらの変動に臨床的に意義はないと判断された。

青少年被験者ではホルモン値を測定した。投与群間のエストラジオール又はテストステロン値の変化量の差に臨床的な意義はないと考えられた。

導入期中の投与群間のバイタルサインに注目すべき傾向又は臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.14.2.5.2 二重盲検維持期の安全性

2.7.6.14.2.5.2.1 有害事象

本治験の二重盲検維持期で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.14-41 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーで、二重盲検維持期でプラセボ群又はレブリキズマブ群に再無作為化された被験者での TEAE の発現割合は、Q2W 群（40.3%）と比較して、Q4W 群（52.4%）及びプラセボ群（46.9%）では数値的に高かった。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。

Q4W 群の 2 例に重篤な有害事象が報告されたが、プラセボ群又は Q2W 群では重篤な有害事象の報告はなかった。レブリキズマブの両群の各 1 例が有害事象により治験中止に至った。

表 2.7.6.14-41. 有害事象の要約：二重盲検維持期
（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

	PBO (LEB Withdrawal) (N = 32) n (%)	LEB 250mg Q4W (N = 63) n (%)	LEB 250mg Q2W (N = 62) n (%)
All TEAEs	15 (46.9)	33 (52.4)	25 (40.3)
TEAEs by severity[a]			
Mild	7 (21.9)	14 (22.2)	18 (29.0)
Moderate	8 (25.0)	15 (23.8)	5 (8.1)
Severe	0	4 (6.3)	2 (3.2)
Deaths	0	0	0
SAEs	0	2 (3.2)	0
Treatment-related TEAEs[b]	3 (9.4)	9 (14.3)	5 (8.1)
AEs leading to discontinuation of study intervention[c]	0	1 (1.6)	1 (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; 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.

[c] Patient [redacted] had an event started in Induction Period which led to discontinuation during Maintenance Period.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.5.22.

本治験の二重盲検維持期のいずれかの投与群で 3%以上の被験者に認められた TEAE の要約を表 2.7.6.14-42 に示す。また、本治験の二重盲検維持期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 2.7.6.14-50 に示す。

「感染症および寄生虫症」（主に上咽頭炎及び COVID-19）、「眼障害」（主にアレルギー性結膜炎）、「皮膚および皮下組織障害」、「傷害、中毒および処置合併症」（2 例以上に認められた PT は挫傷のみ）、及び「神経系障害」（主に頭痛）など複数の SOC で、プラセボ群と比較して、レブリキズマブのいずれかの群で、発現割合が高い有害事象が認められた。

いずれかの投与群で 3%以上の被験者に認められた TEAE で、プラセボ群と比較して、レブリキズマブのいずれかの群で発現割合が高かった TEAE（PT）は、COVID-19、上咽頭炎、アレルギー性結膜炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、口腔ヘルペス、挫傷、頭痛、高血圧、副鼻腔炎、及び良性前立腺肥大症であった。

表 2.7.6.14-42.　いずれかの投与群で 3%以上の被験者に認められた TEAE の要約：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

System Organ Class *Preferred Term)*		**PBO (LEB Withdrawal) (N = 32) n (%)**	**LEB 250mg Q4W (N = 63) n (%)**	**LEB 250mg Q2W (N = 62) n (%)**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**8 (25.0)**	**18 (28.6)**	**11 (17.7)**
COVID-19	*COVID-19*	*1 (3.1)*	*8 (12.7)*	*2 (3.2)*
Nasopharyngitis	*上咽頭炎*	*2 (6.3)*	*6 (9.5)*	*2 (3.2)*
Oral herpes	*口腔ヘルペス*	*0*	*2 (3.2)*	*1 (1.6)*
Sinusitis	*副鼻腔炎*	*0*	*2 (3.2)*	*0*
Upper respiratory tract infection	*上気道感染*	*3 (9.4)*	*1 (1.6)*	*1 (1.6)*
Conjunctivitis	*結膜炎*	*1 (3.1)*	*1 (1.6)*	*0*
Urinary tract infection	*尿路感染*	*2 (6.3)*	*1 (1.6)*	*0*
Influenza	*インフルエンザ*	*1 (3.1)*	*0*	*0*
Labyrinthitis	*迷路炎*	*1 (3.1)*	*0*	*0*
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**4 (12.5)**	**10 (15.9)**	**3 (4.8)**
Dermatitis atopic	*アトピー性皮膚炎*	*4 (12.5)*	*4 (6.3)*	*2 (3.2)*
Eye disorders	**眼障害**	**1 (3.1)**	**5 (7.9)**	**4 (6.5)**
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*1 (3.1)*	*3 (4.8)*	*1 (1.6)*
Injury, poisoning, and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (3.1)**	**6 (9.5)**	**1 (1.6)**
Contusion	*挫傷*	*0*	*2 (3.2)*	*0*
Antrhopod bite	*節足動物咬傷*	*1 (3.1)*	*0*	*0*
Investigations	**臨床検査**	**1 (3.1)**	**3 (4.8)**	**3 (4.8)**
Aspartate aminotransferase increased	*アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加*	*0*	*2 (3.2)*	*1 (1.6)*
Lymphocyte morphology abnormal	*リンパ球形態異常*	*1 (3.1)*	*0*	*0*
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (6.3)**	**0**	**3 (4.8)**
Fatigue	*疲労*	*1 (3.1)*	*0*	*0*
Pyrexia	*発熱*	*1 (3.1)*	*0*	*0*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (3.1)**	**3 (4.8)**	**0**
Back pain	*背部痛*	*1 (3.1)*	*1 (1.6)*	*0*
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (3.1)**	**0**	**2 (3.2)**
Diarrhoea	*下痢*	*1 (3.1)*	*0*	*0*
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**3 (4.8)**	**0**
Headache	*頭痛*	*0*	*2 (3.2)*	*0*
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**0**	**1 (1.6)**	**0**
Benign prostatic hyperplasia[a]	*良性前立腺肥大症*[a]	*0*	*1 (4.0)*	*0*
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1 (3.1)**	**1 (1.6)**	**0**
Cholelithiasis	*胆石症*	*1 (3.1)*	*0*	*0*
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**0**	**2 (3.2)**
Hypertension	*高血圧*	*0*	*0*	*2 (3.2)*

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 19; 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; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Denominator adjusted because gender-specific event for males: N=11, PBO; N=25, LEB250Q4W; N=34, LEB250Q2W.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.5.23.

2.7.6.14.2.5.2.2 死亡

本治験の二重盲検維持期で死亡例は認められなかった。

2.7.6.14.2.5.2.3 重篤な有害事象

本治験の二重盲検維持期で報告された重篤な有害事象を表 2.7.6.14-43 に示す。二重盲検維持期中に 2 件（胆嚢炎及び身体症状症）の重篤な有害事象が報告された（いずれも Q4W 群）。2 例以上に報告された同一の重篤な有害事象はなかった。

治験担当医師により治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなく、治験の中止に至った重篤な有害事象もなかった。

表 2.7.6.14-43. 重篤な有害事象：二重盲検維持期

（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

SAEs by SOC and PT		**PBO (LEB Withdrawal) (N = 32) n (%)**	**LEB 250mg Q4W (N = 63) n (%)**	**LEB 250mg Q2W (N = 62) n (%)**
Participants with ≥1 SAE		0	2 (3.2)	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**0**	**1 (1.6)**	**0**
Cholecystitis	*胆嚢炎*	*0*	*1 (1.6)*	*0*
Psychiatric disorders	**精神障害**	**0**	**1 (1.6)**	**0**
Somatic symptom disorder	*身体症状症*	*0*	*1 (1.6)*	*0*

Abbreviations: 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; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.5.25.

本治験で報告された重篤な有害事象の詳細は付録表 2.7.6.14-52 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 KGAB 試験／DRM06-AD04 試験治験総括報告書 Appendix「KGAB Clinical Study Report Patient Narratives」（第 5.3.5.1.6 項）に示す。

2.7.6.14.2.5.2.4 有害事象による投与中止

本治験の二重盲検維持期で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.14-44 に示す。二重盲検維持期中に 2 件の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた（Q4W 群及び Q2W 群の各 1 例）。これら 2 件のうち、結膜炎は重症度が中等度、春季カタルは重症度が高度であった。治験中止に至った有害事象で 2 例以上に報告された同一の PT の事象はなかった。

表 2.7.6.14-44.　治験薬の投与中止に至った有害事象：二重盲検維持期
（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

AEs by SOC and PT		PBO (LEB Withdrawal) (N = 32) n (%)	LEB 250mg Q4W (N = 63) n (%)	LEB 250mg Q2W (N = 62) n (%)
Participants with ≥1 AE leading to permanent discontinuation of study treatment		**0**	**1 (1.6)**	**1 (1.6)**
Eye disorders	**眼障害**	**0**	**0**	**1 (1.6)**
Vernal keratoconjunctivitis	*春季カタル*	*0*	*0*	*1 (1.6)*
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**0**	**1 (1.6)**	**0**
Conjunctivitis	*結膜炎*	*0*	*1 (1.6)*	*0*

Abbreviations: AE = adverse event; 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; SOC = system organ class.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.5.26.

2.7.6.14.2.5.2.5　注目すべき有害事象

2.7.6.14.2.5.2.5.1　結膜炎関連事象

本治験の二重盲検維持期に報告された結膜炎関連及び角膜炎関連事象を表 2.7.6.14-45 に示す。

Q4W 群では 4 件、Q2W 群では 1 件、プラセボ群では 2 件の結膜炎関連及び角膜炎関連事象が報告された。角膜炎の 1 件を除いて、これらの事象はすべて非重篤で、重症度が軽度又は中等度であった。

導入期中に結膜炎関連事象が報告された 3 例では、二重盲検維持期中にも結膜炎関連事象が報告された。これらの被験者の二重盲検維持期中の事象は、各被験者に 1 回のみ発現した事象であり、重症度は中等度で、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 例が結膜炎（PT）及び春季カタル（PT）により治験を中止した。結膜炎で治験を中止した被験者は、結膜炎の既往歴を有し、導入期でも結膜炎の報告があった。

結膜炎関連事象で治験薬の投与を中断した被験者はなかった。

二重盲検維持期中に結膜炎関連事象（角膜炎を含む広域検索）が報告された 8 例のうち、5 例（55.6%）は結膜炎の既往歴を有していた。

表 2.7.6.14-45.　結膜炎関連及び角膜炎関連事象：二重盲検維持期
（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

AESIs by PT		**PBO (LEB Withdrawal) (N = 32) n (%)**	**LEB 250mg Q4W (N = 63) n (%)**	**LEB 250mg Q2W (N = 62) n (%)**
Conjunctivitis cluster[a]	**結膜炎関連事象 [a]**	**2 (6.3)**	**4 (6.3)**	**1 (1.6)**
Conjunctivitis	*結膜炎*	*1 (3.1)*	*1 (1.6)*	*0*
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*1 (3.1)*	*3 (4.8)*	*1 (1.6)*
Keratitis cluster[b]	**角膜炎関連事象 [b]**	**0**	**0**	**1 (1.6)**
Vernal keratoconjunctivitis	*春季カタル*	*0*	*0*	*1 (1.6)*

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; Res = responder; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Conjunctivitis cluster includes the following preferred terms: 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.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.5.27.

2.7.6.14.2.5.2.5.2　ヘルペス感染又は帯状疱疹

本治験の二重盲検維持期に報告されたヘルペス感染又は帯状疱疹を表 2.7.6.14-46 に示す。

ヘルペス感染又は帯状疱疹の事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。これらの事象で治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

表 2.7.6.14-46.　ヘルペス感染又は帯状疱疹：二重盲検維持期
（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

AEs by PT		**PBO (LEB Withdrawal) (N = 32) n (%)**	**LEB 250mg Q4W (N = 63) n (%)**	**LEB 250mg Q2W (N = 62) n (%)**
Herpes infection or zoster	**ヘルペス感染又は帯状疱疹**			
Herpes dermatitis	*ヘルペス性皮膚炎*	*0*	*1 (1.6)*	*0*
Oral herpes	*口腔ヘルペス*	*0*	*2 (3.2)*	*1 (1.6)*
Eczema herpeticum	*ヘルペス性状湿疹*	*1 (3.1)*	*0*	*0*

Abbreviations: AE = adverse event; 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; SOC = system organ class.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB 5.28.

2.7.6.14.2.5.2.5.3　寄生虫感染又は日和見感染

本治験の二重盲検維持期に報告された寄生虫感染又は日和見感染の可能性のある感染症を表 2.7.6.14-47 に示す。

本治験の二重盲検維持期中に寄生虫感染の報告はなかった。

プラセボ群で報告されたヘルペス性状湿疹が日和見感染の可能性のある感染症として特定された。データベース固定前に実施された盲検下での医学レビューにより、本事象は Winthrop の基準（Winthrop et al. 2015）に基づき日和見感染ではないと判断された。

表 2.7.6.14-47.　寄生虫感染又は日和見感染の可能性のある感染症：二重盲検維持期（維持主要集団：KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

Infections		**PBO (LEB Withdrawal) (N = 32) n (%)**	**LEB 250mg Q4W (N = 63) n (%)**	**LEB 250mg Q2W (N = 62) n (%)**
Opportunistic and potential opportunistic	**日和見感染及び日和見感染の可能性のある感染症**	**1 (3.1)**	0	0
Eczema herpeticum	*ヘルペス性状湿疹*	*1 (3.1)*	*0*	*0*
Parasitic infections	**寄生虫感染**	0	0	0

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.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.5.29.

2.7.6.14.2.5.2.5.4　高度の感染症

二重盲検維持期中に重症度が高度の感染症の報告はなかった。

2.7.6.14.2.5.2.6　他の注目すべき有害事象

本治験の二重盲検維持期を含めた他の注目すべき有害事象の結果は、導入期及び維持期全体の項に示す。

2.7.6.14.2.5.2.7　その他の安全性指標

2.7.6.14.2.5.2.7.1　ACQ-5

ベースライン時に喘息の併存を自己報告した 46 例のうち、14 例がプラセボ群、19 例が Q4W 群、13 例が Q2W 群に無作為割付された。ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値は、プラセボ群（0.39）及び Q2W 群（0.37）は、ベースライン時の喘息のコントロールが良好であることを示し、Q4W 群（0.98）はベースライン時の喘息のコントロールが部分的であることを示すものであった。52 週時の ACQ-5 スコアの平均値は、プラセボ群が 0.53、Q4W 群が 0.20、Q2W 群が 0.17 であり、喘息の良好なコントロールが維持された。

2.7.6.14.2.5.2.8　臨床検査値及びバイタルサイン

二重盲検維持期中の臨床検査値のベースライン後のカテゴリー変化（投与後の基準範囲外の高値又は低値への変化）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、すべてのカテゴリーで、ベースラインからの平均変化量はわずかで、投与群間の差に臨床的に意義はないと判断された。

二重盲検維持期中の投与群間のバイタルサインに注目すべき傾向又は臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.14.2.5.3 導入期及び維持期全体の安全性

2.7.6.14.2.5.3.1 有害事象

エスケープ維持期を含む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被験者の 58.1%に TEAE が報告された。TEAE の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。レブリキズマブ投与を受けた被験者の 4.3%に重篤な有害事象が報告された。また、レブリキズマブ投与を受けた被験者の 2.3%に治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者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 2.7.6.14-51 に示す。

導入期及び維持期全体での安全性所見は導入期又は二重盲検維持期の結果と一貫したものであった。

2.7.6.14.2.5.3.2 死亡

本治験で死亡例は認められなかった。

2.7.6.14.2.5.3.3 重篤な有害事象

維持副次集団では、プラセボ群の 1 例に重篤な有害事象として肺炎が報告された。16 週時のレブリキズマブのノンレスポンダーであった維持 16 週時エスケープ集団では、5 例に重篤な有害事象が報告された。2 例以上に報告された同一の重篤な有害事象はなかった。

本治験で報告された重篤な有害事象の詳細は付録表 2.7.6.14-52 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 KGAB 試験／DRM06-AD04 試験治験総括報告書 Appendix「KGAB Clinical Study Report Patient Narratives」（第 5.3.5.1.6 項）に示す。

2.7.6.14.2.5.3.4 有害事象による投与中止

本治験の導入期及び維持期全体で 9 例（2.3%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。最も多く報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は結膜炎（3 例［0.8%］）であった。

2.7.6.14.2.5.3.5 注目すべき有害事象

導入期及び維持期全体での結膜炎関連事象、ヘルペス感染又は帯状疱疹、寄生虫感染などの注目すべき有害事象に関する安全性の所見は、導入期又は二重盲検維持期の結果と一貫したものであった。

2.7.6.14.2.5.3.6 他の注目すべき有害事象

2.7.6.14.2.5.3.6.1 皮膚感染

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者の 12 例（3.0%）に皮膚感染が報告された。

2.7.6.14.2.5.3.6.2 好酸球増加症

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者の 5 例（1.3%）に好酸球増加症が報告された。

2.7.6.14.2.5.3.6.3 好酸球関連障害

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者に好酸球関連障害の報告はなかった。

2.7.6.14.2.5.3.6.4 過敏症

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者にアナフィラキシー事象の報告はなかった。

2.7.6.14.2.5.3.6.5 注射部位反応

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者の 7 例（1.8%）に MedDRA HLT を用いて定義した注射部位反応が報告された。

2.7.6.14.2.5.3.6.6 アトピー性皮膚炎の悪化

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者の 32 例（8.0%）に AD の悪化又は湿疹が報告された。

2.7.6.14.2.5.3.6.7 自殺及び自傷（SMQ）

本治験で自殺又は自傷（SMQ）の報告はなかった。

2.7.6.14.2.5.3.6.8 悪性腫瘍

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者の 2 例（0.5%）に悪性腫瘍が報告された（陰茎扁平上皮癌及び皮膚 T 細胞性リンパ腫）。

2.7.6.14.2.5.3.7 臨床検査値及びバイタルサイン

導入期及び維持期全体での臨床検査値に関する安全性の所見は、導入期又は二重盲検維持期の結果と一貫したものであった。

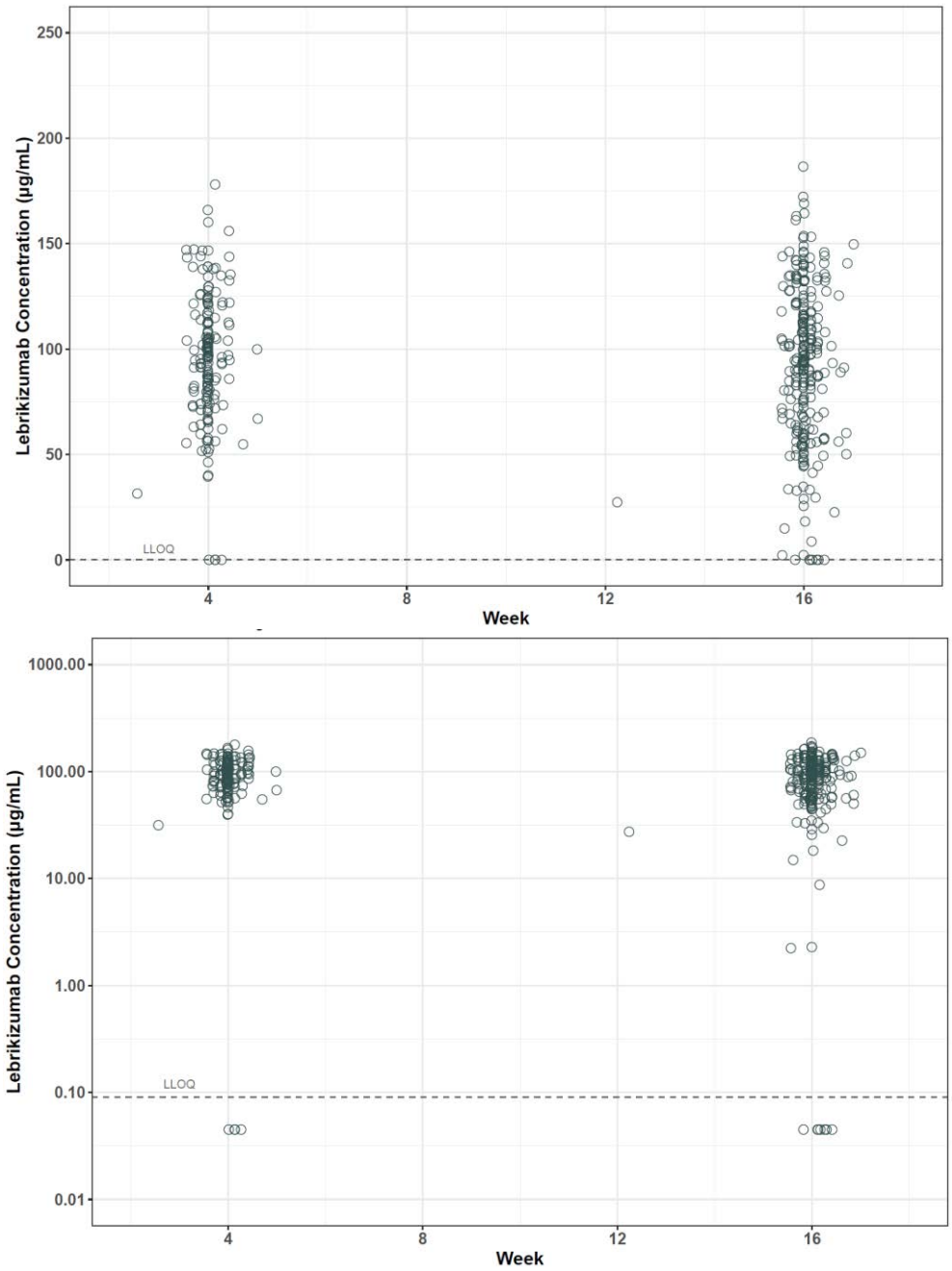
導入期及び維持期全体でレブリキズマブ投与を受けた被験者のバイタルサインに臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.14.2.6 薬物動態

導入期中のすべての血清中レブリキズマブ濃度データを図 2.7.6.14-6 に示す。導入期では、ベースライン及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg の負荷投与を行い、4 週時から 250 mg Q2W 投与を行った。4 週時及び 16 週時の血清中レブリキズマブ濃度の範囲は同様で、ベースライン及び 2 週時の負荷投与による速やかな Q2W 投与での定常状態到達が可能となることが示唆された。

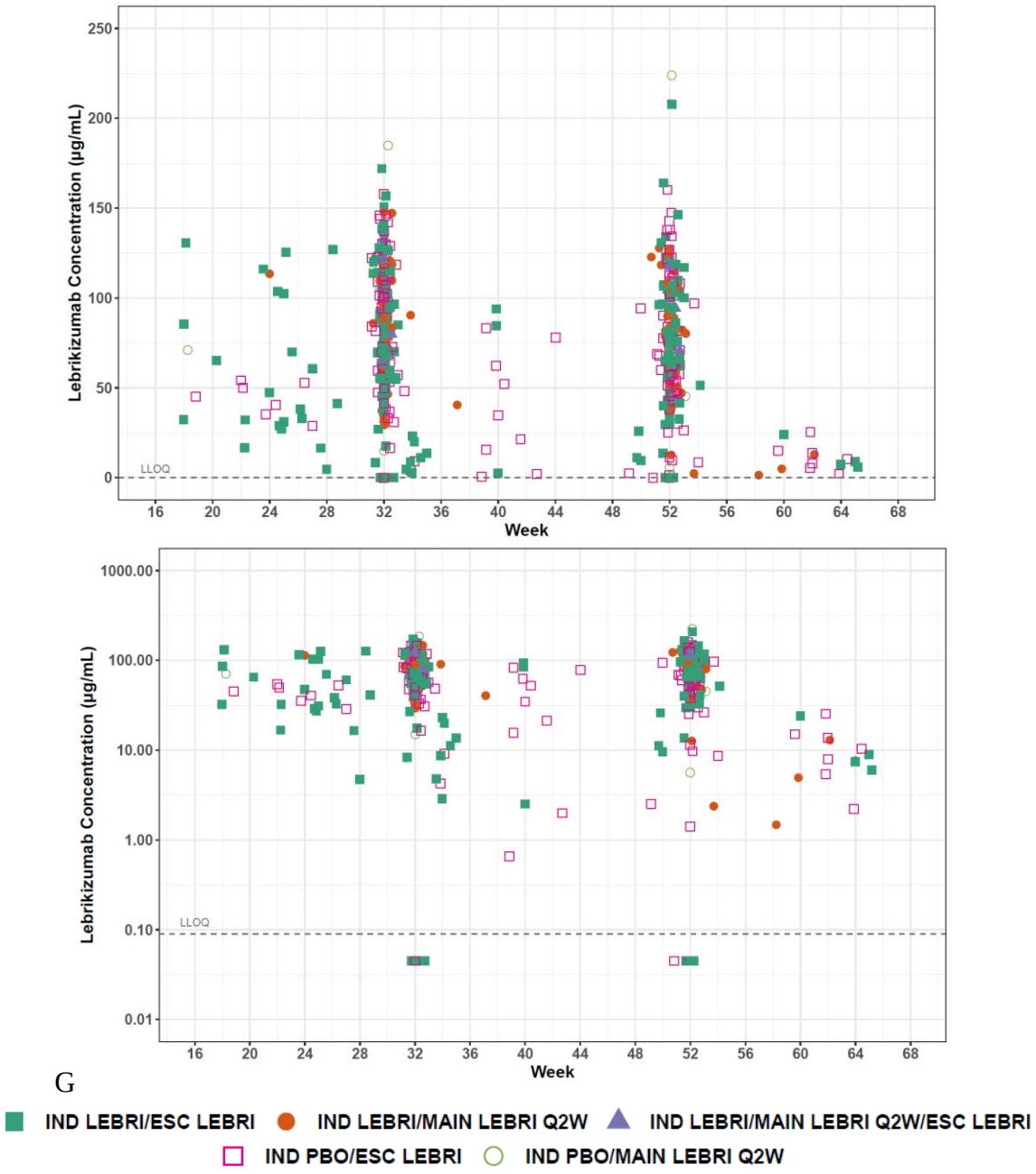
16 週時からレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を行ったすべての被験者の維持期中の血清中レブリキズマブ濃度を図 2.7.6.14-7 に示す。この図には 16 週時のレブリキズマブ群及びプラセボ群のレスポンダーで、二重盲検維持期の Q2W 群の被験者及びエスケープ群で 250 mg Q2W 投与を受けた被験者のデータを含めた。先の導入期の結果と合わせると、250 mg Q2W の用法用量では、4 週時から 52 週時まで、おおむね一定の血清中レブリキズマブ濃度が維持されていることが示唆された。

16 週時からレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与を行ったすべての被験者の維持期中の血清中レブリキズマブ濃度を図 2.7.6.14-8 に示す。この図には 16 週時のレブリキズマブ群及びプラセボ群のレスポンダーで、二重盲検維持期の Q4W 群の被験者のデータを含めた。16 週時に 250 mg Q2W から Q4W 投与に切り替えた場合、血清中レブリキズマブ濃度は低下し、投与終了時まで一定の濃度が維持された。



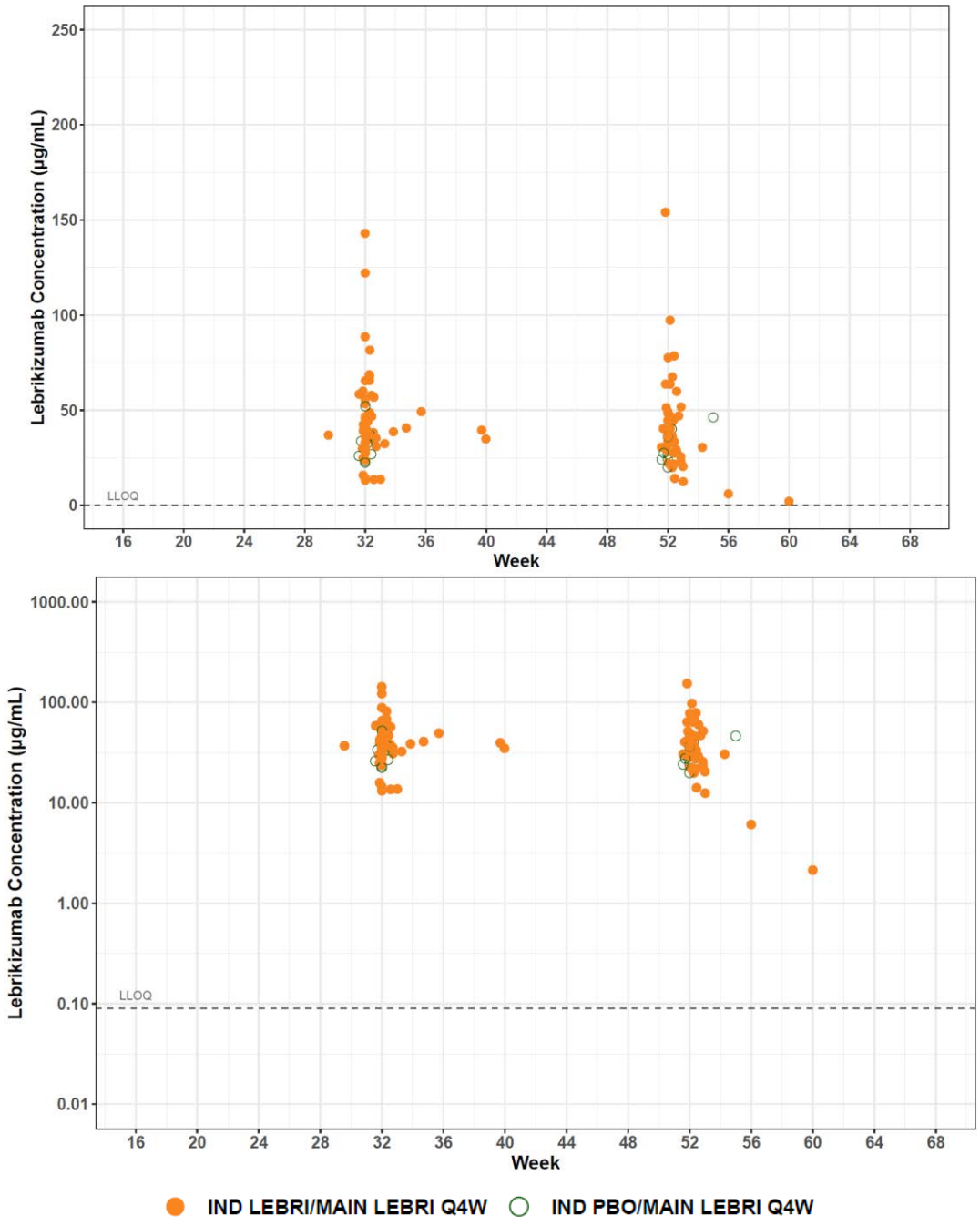
Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification.
Note: Values below the LLOQ were imputed as LLOQ/2.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Figure KGAB.5.15.

図 2.7.6.14-6.　初回投与後の血清中レブリキズマブ濃度データ：導入期
（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）（KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）



Abbreviations: ESC = escape; IND = Induction; LEBRI = lebrikizumab; LLOQ = lower limit of quantification; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; ESC = escape; MAIN = Maintenance.
Note: Values below the LLOQ were imputed as LLOQ/2.
Escape Arm data included any participants from Induction Period entering Escape Arm at Week 16 and participants in the Maintenance Period coming from Maintenance 250 mg Q2W dosing.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Figure KGAB.5.16.

図 2.7.6.14-7.　16 週時からレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与した被験者の維持期中の血清中レブリキズマブ濃度データ：二重盲検維持期及びエスケープ維持期
（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）（KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）



Abbreviations: IND = Induction; LEBRI = lebrikizumab; LLOQ = lower limit of quantification; PBO = placebo; Q4W = every 4 weeks; MAIN = Maintenance.
Note: Values below the LLOQ were imputed as LLOQ/2.
Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Figure KGAB.5.17.

図 2.7.6.14-8.　16 週時からレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与した被験者の維持期中の血清中レブリキズマブ濃度データ：二重盲検維持期
（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）（KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

維持期でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与した被験者では、導入期及び維持期の血清中トラフ濃度（C_{trough}）の平均値は同様であった。予想された通り、4 週時以降の血清中レブリキズマブ濃度の蓄積は限定的又はなかった。維持期で 250 mg Q4W 投与した被験者では、投与頻度の低下により予想された通り、Q2W 投与と比較して、C_{trough} が約 50%低下した（表 2.7.6.14-48）。

表 2.7.6.14-48. レブリキズマブ Q2W 及び Q4W 投与した被験者の導入期及び維持期の血清中レブリキズマブのトラフ濃度の記述統計量（KGAB 試験／DRM06-AD04 試験）

	C_{trough}[a] (µg/mL)					
Period	**Induction 250mg Q2W**		**Maintenance 250mg Q2W and Escape 250mg Q2W[b]**		**Maintenance 250mg Q4W**	
	Week 4	**Week 16**	**Week 32**	**Week 52**	**Week 32**	**Week 52**
N	168	258	231	195	62	51
Median	96.8	94.6	82.8	75.6	37.0	34.4
5th, 95th percentile	51.3, 144	25.2, 146	22.2, 141	0.045, 134	14.5, 80.9	19.9, 78.1
Minimum – maximum	0.045 – 178	0.045 – 187	0.045 – 185	0.045 – 224	13.2 – 143	12.5 – 154
Mean ± SD	95.7 ± 31.1	92.5 ± 37.5	82.9 ± 35.8	75.7 ± 39.0	42.6 ± 23.0	40.7 ± 23.7

Abbreviations: BQL = below the limit of quantification; C_{trough} = drug concentration before the next dose; LLOQ = lower limit of quantification; N = number of samples; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; W16 = Week 16.

[a] C_{trough} is defined as being collected 14 days ± 7 days after the prior dose, with prior dose in the dataset of lebrikizumab for Q2W and placebo for Q4W. Each BQL observation was imputed as 0.045 µg/mL, which is half of the LLOQ of the assay.

[b] Escape Arm data included any participants from Induction Period entering the Escape Arm at W16 and participants in the Maintenance Period coming from Maintenance 250 mg Q2W dosing.

Source: KGAB/DRM06-AD04 CSR, Table KGAB.5.33.

2.7.6.14.2.7 免疫原性

導入期中に treatment-emergent ADA（TE-ADA）陽性となった被験者は、導入期にレブリキズマブ投与を受けた被験者の 2.5%（7/282 例）であった。16 週時のレブリキズマブ群のレスポンダーで、維持期でプラセボ投与を受けた被験者（16 週時のレブリキズマブ投与中止）の 2 例（6.3%）、維持期で 250 mg Q2W 投与を受けた被験者の 4 例（6.5%）が本治験期間中に TE-ADA 陽性となった。維持期で 250 mg Q4W 投与を受けた被験者で治験期間中に TE-ADA 陽性となった被験者は 2 例（3.3%）であった。TE-ADA の最大抗体価は 1:640 であった。

血清中レブリキズマブ濃度に対する TE-ADA の有無又は抗体価による明らかな影響は認められなかった。ADA の発現割合が低く、安全性、有効性、又は薬物動態に対する 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。

2.7.6.14.3 結論

本治験の導入期のすべての主要評価項目が達成された。レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与は、プラセボと比較して、AD の範囲や重症度に関する医師による評価指標、痒みによる睡眠障害を含めた痒みに関する患者報告アウトカム、及び QOL 指標を改善した。

レブリキズマブ 250 mg Q4W 及び Q2W 投与を継続した被験者では、36 週間の二重盲検維持期で治療反応が維持された。すべての有効性指標に関して、レブリキズマブ 250 mg Q4W 及び Q2W の維持投与では、同様の有効性が認められた。16 週時にプラセボ投与に再無作為化された被験者（16 週時のレブリキズマブ投与中止）は二重盲検維持期でも相当の反応率を有し、レブリキズマブの効果が持続することが示唆された。最初の 16 週間のレブリキズマブ投与で十分な反応が得られなかった被験者に対して、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与の継続は治療ベネフィットを示した。

本治験の安全性データは、レブリキズマブの AD 患者を対象とした他の臨床試験の結果と一貫したものであった。レブリキズマブ 250 mg Q2W 及び Q4W 投与の忍容性は良好であった。TEAE の大部分は、重症度が軽度又は中等度であった。発現割合が高かった TEAE は AD の悪化及び結膜炎であった。

本治験の結果より、導入期のレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与、並びに維持期のレブリキズマブ 250 mg Q2W 又は Q4W 投与は、容認できるベネフィット・リスクプロファイルを有し、中等症から重症の AD 患者の治療選択肢となる可能性を有することが示唆された。

2.7.6.14.4 参考文献

Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis; an interpretability study. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1353-1357. https://doi.org/10.1111/bjd.13662. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25580670

Sampson HA, Munoz-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.

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. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207841

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）

2.7.6.15.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

82 施設（ブルガリア、カナダ、ドイツ、メキシコ、シンガポール、台湾、ウクライナ、及び米国）

試験実施期間

2019 年 10 月 29 日（最初の被験者の初回来院日）～2022 年 4 月 28 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

＜目的＞

中等症から重症の AD を有する患者を対象に、レブリキズマブの安全性及び有効性をプラセボと比較して評価すること。

＜主要評価項目及び重要な副次的評価項目＞

下表に主要及び重要な副次的評価項目を示す。

- 欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）用：主要評価項目（Co-primary）及び 18 種類の重要な副次的評価項目とした。
- 米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）用：主要評価項目及び 8 種類の重要な副次的評価項目とした。

主要評価項目（又は Co-Primary）	EMA	FDA
16 週時に治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment：IGA）スコアが 0 又は 1（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	X	X
16 週時に Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアのベースラインからの 75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合	X	
重要な副次的評価項目（導入期）		
16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合		X
16 週時に EASI スコアのベースラインからの 90%以上の改善（EASI-90）を達成した被験者の割合	X	X
4 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合	X	
16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率	X	

4 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		X
成人被験者における 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		X
16 週時の痒み numeric rating scale（NRS）スコアのベースラインからの変化率	X	
ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で、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	X	X
ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で、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	X	X
ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で、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	X	X
16 週時の皮膚の状態に関するアンケート（Dermatology Life Quality Index：DLQI）スコアのベースラインからの変化量	X	
ベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者で、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	X	
ベースラインの Sleep-loss スコアが 2 以上の被験者で、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	X	X
16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量	X	
重要な副次的評価項目（二重盲検維持期）		
16 週時に EASI-75 を達成し、再無作為化された被験者で、52 週時に EASI-75 を維持していた被験者の割合（EASI-75 はベースラインの EASI スコアに基づき算出）	X	
16 週時に再無作為化された被験者集団における 52 週時の EASI のベースラインからの変化率	X	
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、再無作為化された被験者で、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	X	
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、再無作為化された被験者で、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	X	

＜他の副次的評価項目＞

他の副次的評価項目（二重盲検維持期）	EMA	FDA
16 週時に再無作為化された被験者のサブ集団における EASI スコアのベースラインからの 50%以上の改善（EASI-50）反応消失までの期間（EASI-50 はベースラインの EASI スコアに基づき算出）	X	X
16 週時に再無作為化された被験者のサブ集団における EASI-75 反応消失までの期間（EASI-75 はベースラインの EASI スコアに基づき算出）	X	X
IGA 反応消失までの期間（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、再無作為化された被験者のサブ集団で、16 週時の IGA スコアから 2 ポイント以上悪化し、IGA スコアが 2 以上になるまでの期間）	X	X

他の副次的評価項目（EMA 及び FDA 共通）
来院ごとの EASI-75、EASI-90、及び EASI-50 を達成した被験者の割合
来院ごとの EASI スコアのベースラインからの変化率
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
来院ごとの痒み NRS スコアのベースラインからの変化率
来院ごとのベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で痒み 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
来院ごとの DLQI 及び小児用皮膚の状態に関するアンケート（Children's Dermatology Life Quality Index：CDLQI）スコアのベースラインからの変化量
来院ごとのベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者で 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
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
来院ごとの European Quality of Life-5 Dimensions-5 levels（EQ-5D-5L）スコアのベースラインからの変化量
来院ごとの Patient Oriented Eczema Measure（POEM）スコアのベースラインからの変化量
来院ごとの Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS）（不安の指標）スコアのベースラインからの変化量
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
導入期／維持期中のレスキュー薬を最初に使用するまでの期間
導入期／維持期中の来院ごとのレスキュー薬を必要とした被験者の割合
16 週時のエスケープ集団における 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達成した被験者の割合
16 週時のエスケープ集団における 52 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合
16 週時のエスケープ集団における 52 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合
16 週時のエスケープ集団におけるベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で、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達成した被験者の割合
平均血清中レブリキズマブ濃度を指標としたレブリキズマブの薬物動態の評価

試験デザイン

本治験は、中等症から重症の成人及び青少年（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）の AD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。

本治験のデザインを図 2.7.6.15-1 に示す。本治験は以下の 2 つの投与期から構成された。

- 導入期（16 週間）
- 維持期（36 週間）

52 週間の投与期間を完了した被験者には長期継続試験（KGAA／DRM06-AD07 試験）での投与継続の選択肢を提供した。

スクリーニング期間

ベースライン来院（Day 1）の 30 日から 7 日前の間に被験者の適格性を評価した。また、電子患者日誌への記録の入力を開始した。

ベースライン及び二重盲検導入期（Week 0～16）

適格基準を満たした被験者を地域（米国、欧州、又はその他）、年齢（青少年［12 歳以上 18 歳未満］又は成人［18 歳以上］）、及び疾患重症度（IGA 3 又は 4）を層別因子として、以下の投与群に 2：1 の比で無作為割付した。

- レブリキズマブ 250 mg 2 週に 1 回（Q2W）群：ベースライン及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与し、4 週時から 14 週時までレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与した。
- プラセボ群：ベースライン及び 2 週時にプラセボ 4 mL を投与し、4 週時から 14 週時までプラセボ 2 mL を Q2W 投与した。

維持期（36 週間：Week 16～52）

＜二重盲検維持期＞

導入期中にレスキュー治療を受けず、16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者をレスポンダーと定義した。16 週時の来院完了後、レブリキズマブ群のレスポンダー（維持主要集団）及びプラセボ群のレスポンダー（維持副次集団）をウェブ自動応答システム（Interactive Web Response System：IWRS）により以下の投与群に 2：2：1 の比で再無作為化した。

- レブリキズマブ 250 mg Q2W 群（Q2W 群）
- レブリキズマブ 250 mg 4 週に 1 回（Q4W）群（Q4W 群）
- プラセボ Q2W 群（プラセボ群）

＜エスケープ維持期＞

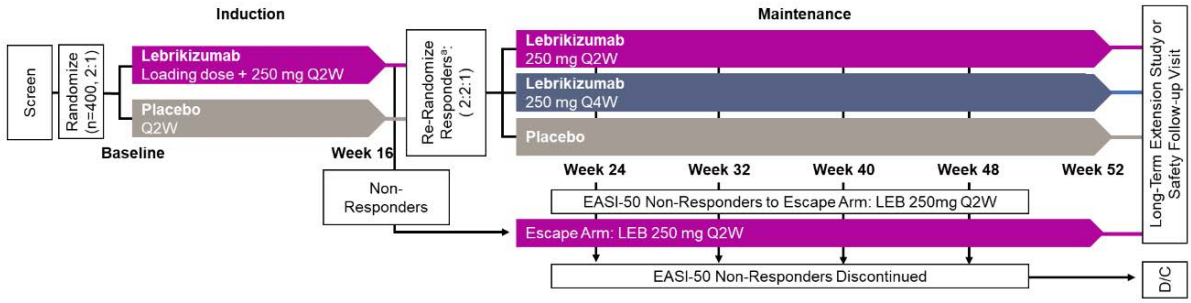
16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 のいずれにも達しなかった被験者、あるいはベースラインから 16 週時までの間に外用又は全身レスキュー治療を受けた被験者はエスケープ群に移行し、52 週時まで非盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。

また、16 週時の再無作為化後、24、32、40、又は 48 週時に EASI-50 を維持できなかった被験者はエスケープ群に移行し、52 週時まで非盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。

エスケープ群での投与 8 週後に EASI-50 に達しなかった被験者は治験を中止した。

安全性追跡調査来院

治験を早期中止した被験者、又は長期継続試験に参加しなかった被験者は、治験薬の最終投与の約 12 週後に追跡調査の来院を実施した。



Abbreviations: D/C = discontinue; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 50 = 50% reduction in EASI; KGAC = J2T-DM-KGAC; LEB = lebrikizumab; n = number of participants; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Note: The dosing regimen of 500 mg loading dose at Baseline and Week 2 followed by 250 mg Q2W lebrikizumab was selected for study in the Induction Period.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Figure KGAC 3.1.

図 2.7.6.15-1.　試験デザイン（KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

被験者数

計画例数：約 400 例（青少年患者約 50 例を含む）

割付例数：445 例

投与例数：444 例

被験者数設定根拠

＜FDA＞

KGAF 試験／DRM06-AD01 試験（第 2b 相試験）でレスキュー薬を使用した被験者をノンレスポンダーとした感度分析に基づく 16 週時に IGA 0,1 を達成した被験者は Q2W 群で約 34.7%、プラセボ群で 7.7%であった。被験者数を Q2W 群 96 例及びプラセボ群 48 例とした場合、両側有意水準 0.05 とし、2 群間の連続性補正のカイ二乗検定により投与群間の統計学的有意差を検討するための本治験の検出力は 95%を上回ると考えられた。しかし、十分な安全性情報の収集を確実に行い、維持期での十分な反応例を確保するため、レブリキズマブ群とプラセボ群に 2：1 の比で無作為割付する被験者数を約 400 例とした。

＜EMA＞

KGAF 試験／DRM06-AD01 試験（第 2b 相試験）でレスキュー薬を使用した被験者をノンレスポンダーとした感度分析に基づく 16 週時に IGA 0,1 を達成した被験者は Q2W 群で約 34.7%、プラセボ群で 7.7%であり、EASI-75 を達成した被験者は Q2W 群で約 48.0%、プラセボ群で 11.5%であった。Q2W 群 96 例及びプラセボ群 48 例の被験者数とした場合、両側有意水準 0.05 とし、2 群間の連続性補正のカイ二乗検定により、Co-primary の両評価項目に関する投与群間の統計学的有意差を検討するための本治験の検出力は 95%を上回ると考えられた（全体の検出力は 90%以上）。しかし、十分な安全性情報の収集を確実に行い、維持期での十分な反応例を確保するため、レブリキズマブ群とプラセボ群に 2：1 の比で無作為割付する被験者数を約 400 例とした。

選択基準

以下の基準をすべて満たした患者を本治験への参加の適格例とした。

- 成人及び青少年（年齢 12 歳以上 18 歳未満で、体重 40 kg 以上）の患者。
- スクリーニングの 1 年以上前から持続する慢性 AD 患者（American Academy of Dermatology Consensus Criteria に基づく）。
- ベースライン時の EASI スコアが 16 以上の患者。
- ベースライン時の IGA スコアが 3 以上の患者。
- ベースライン時の体表面積（body surface area：BSA）に占める AD 病変の割合が 10%以上の患者。
- 過去に外用療法に対する反応が不十分であった患者、又は外用療法が医学的に推奨できないと判断された患者。
- ベースライン前 7 日以上、一定量の非薬用の保湿剤を 1 日 2 回以上使用していた患者。
- 無作為化の前 7 日間のうち 4 日以上、電子患者日誌への痒み及び不眠に関する入力を実施した患者。
- すべての来院、治験に関連する手順及び質問票の回答を遵守する意思があり、遵守できる患者。
- 妊娠可能性のある女性の場合、投与期間中、及びレブリキズマブ又はプラセボの最終投与後 18 週間以上の禁欲の持続（異性との性交渉を控える）又は効果が高い避妊方法の使用に合意した患者。
- 男性は、治験期間中及び治験薬の最終投与後 18 週間以上は妊娠可能性のある女性との性交を行う場合に効果的なバリア避妊方法の使用に合意した患者。
- 同意文書／アセント文書に署名した患者。

除外基準

以下の基準に該当する患者は本治験から除外した。

- 過去にレブリキズマブの臨床試験に参加した患者。
- Sampson criteria（Sampson et al. 2006）により定義されたアナフィラキシーの既往歴を有する患者。
- ベースライン前 1 週以内にステロイド外用薬、外用カルシニューリン阻害薬、又は外用ホスホジエステラーゼ-4 阻害薬（crisaborole など）の治療を受けた患者。
- デュピルマブ又はトラロキヌマブの治療を受けた患者。
- ベースライン前 4 週以内に以下の薬剤の治療を受けた患者。
  - 免疫抑制薬／免疫調整薬（全身性コルチコステロイド薬、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロンガンマ、ヤヌスキナーゼ阻害薬、アザチオプリン、メトトレキサートなど）
  - AD に対する光線療法及び光化学療法（ソラレン及び紫外線 A 照射［psoralen ultra violet A：PUVA］）

- ベースライン前に以下の治療を受けた患者。
  - ベースライン前 8 週以内、又は半減期の 5 倍以内（既知の場合）のいずれか長い方の期間内の治験薬
  - ベースライン前 6 ヵ月以内にリツキシマブなどの B 細胞枯渇生物学的製剤
  - ベースライン前 16 週以内、又は半減期の 5 倍以内（既知の場合）のいずれか長い方の期間内の他の生物学的製剤
- ベースライン前 7 日以内に処方された保湿剤を使用した患者。
- スクリーニング前 4 週以内に日焼けブース／日焼けサロンを定期的（1 週間に 2 回超）に使用していた患者。
- ベースライン前 12 週以内に生（弱毒化）ワクチンを接種した患者、又は治験期間中に生（弱毒化）ワクチンを接種する予定の患者。
- 経口ステロイドバーストが必要となる可能性があるコントロール不良な重症の喘息の併存などの慢性疾患（Asthma Control Questionnaire-5［ACQ-5］スコアが 1.5 以上、過去 12 ヵ月以内にコルチコステロイドの全身［経口／非経口］投与が必要な 2 回以上の喘息増悪、又は 24 時間を超える入院と定義）を有する患者。
- ベースライン前 2 週以内に抗菌薬、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬、抗原虫薬、又は抗真菌薬の全身投与が必要な活動性の慢性又は急性感染症を有する患者、あるいはベースライン来院の前 1 週以内に表在性皮膚感染を有する患者（ただし、感染回復後の再スクリーニングは可能とした）。
- 活動性の急性又は慢性肝炎（Department of Health & Human Services Centers for Disease Control and Prevention による定義）を有する患者、又は既知の肝硬変を有する患者。
- 活動性の内部寄生虫感染症と診断された患者、又はこのような感染のリスクが高い患者。
- 感染の回復に関わらず侵襲性の日和見感染（結核、ヒストプラスマ症、リステリア症、コクシジオイデス症、ニューモシスチス症、アスペルギルス症など）を含む免疫抑制の既往が知られている又は既往の疑いがある患者、あるいは治験担当医師の判断により極めて高頻度、再発、又は長期の感染が認められる患者。
- スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染の既往歴を有する患者、又は HIV 血清学的検査が陽性の患者。
- 治験担当医師の判断により、スクリーニング時に得られた生化学的検査、血液学的検査、又は尿検査の臨床検査値の結果が臨床的に問題であった患者。
- 治験の評価を妨げる可能性のある皮膚併存疾患を有する患者。
- スクリーニング前 5 年以内に菌状息肉症を含む悪性腫瘍の既往歴を有する患者。完全に治療された子宮頚部上皮内癌、完全に治療され消失した皮膚の非転移性扁平上皮癌又は基底細胞癌は除く。
- 治験担当医師の判断により、治験の参加に悪影響を及ぼす可能性のある重症の併存疾患を有する患者。治験担当医師の判断により、新規及び／又は十分に理解されていない疾患と考えられる、本治験への参加により参加した患者に不当なリスクをもたらす、患者の参加を不確実にする、又は治験の評価を妨げる可能性がある他の医学的又は心理学的な状態にある患者。

- 妊娠又は授乳中の女性、あるいは治験中に妊娠又は授乳をする予定である患者。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

治験薬（レブリキズマブ及びプラセボ）は、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 pre-assembled needle safety device：PFS-NSD）として提供した。

PFS-NSD は、1 回使い切りの 2 mL（プラセボ又はレブリキズマブ 250 mg 含有）皮下投与用の製剤であった。

ベースライン及び導入期

＜レブリキズマブ群＞

- ベースライン及び 2 週時（負荷投与）：レブリキズマブ 500 mg 投与
- 4 週時から 14 週時：レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与

＜プラセボ群＞

- ベースライン及び 2 週時：プラセボ 4 mL 投与
- 4 週時から 14 週時：プラセボ 2 mL Q2W 投与

二重盲検維持期

導入期のレブリキズマブ又はプラセボ投与による 16 週時のレスポンダーを再無作為化し、二重盲検維持期を継続した。

＜レブリキズマブ群＞

- レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与
  又は
- レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与

＜プラセボ群＞

- プラセボ 2 mL Q2W 投与

導入期のプラセボ投与による 16 週時のレスポンダーで、レブリキズマブ群に再無作為化された被験者は、維持期に割付られたレブリキズマブ群の用法に従い、16 週時に 500 mg 負荷投与、又は 16 週時及び 18 週時に 500 mg 負荷投与を受けた。

盲検性を維持するため、維持期に再無作為化されたすべての被験者の投与は、レブリキズマブとプラセボを組み合わせて行い、維持期のすべての来院時の注射回数を同一とした。

エスケープ維持期

エスケープ群の被験者は 52 週時まで非盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。

エスケープ群の被験者は、導入期に割付られた投与群に従い、盲検下での以下の負荷投与を受けた。

- 導入期レブリキズマブ群でエスケープ群に移行した被験者：16 週時及び 18 週時にそれぞれ 2 回注射（レブリキズマブ 1 回及びプラセボ 1 回）

- 導入期プラセボ群でエスケープ群に移行した被験者：16 週時及び 18 週時にそれぞれ 2 回注射（レブリキズマブ 2 回）

評価項目

＜有効性＞

IGA、EASI、BSA に占める AD 病変の割合、SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）、痒み NRS、Sleep-loss スコア

＜ヘルスアウトカム及び quality of life（QOL）＞

POEM、DLQI、CDLQI、EQ-5D-5L、PROMIS（不安及びうつの指標）、ACQ-5

＜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、呼吸数、脈拍数、及び血圧）、身体所見

＜免疫原性＞

抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）及び中和抗体

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度

解析方法

＜解析対象集団＞

集団	定義	例数
組入れ集団	同意説明文書に署名したすべての被験者。	606
Intent-to-treat（ITT）集団	無作為割付された全被験者（被験者が割付られた治験薬の投与を行わなかった、割付ら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。	445
Modified ITT（mITT）集団	ITT 集団から重大な監査所見のあった特定の 1 実施医療機関のすべての被験者を除いた集団とした（第 2.7.6.15.2.1.2 項参照）。被験者は無作為割付された投与群として解析した。	427
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。	444
Modified 安全性解析対象集団	安全性解析対象集団から重大な監査所見のあった特定の 1 実施医療機関のすべての被験者を除いた集団とした（第 2.7.6.15.2.1.2 項参照）。導入期の安全性の解析は本集団を対象とした。	426
維持主要集団	ベースライン時に Q2W 群に無作為割付された被験者で、16 週時に Q2W 群、Q4W 群、又はプラセボ群に再無作為化され、維持期中に 1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者。被験者は再無作為化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した。	148
Modified 維持主要集団	維持主要集団から重大な監査所見のあった特定の 1 実施医療機関のすべての被験者を除いた集団とした（第 2.7.6.15.2.1.2 項参照）。被験者は再無作為化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した。	134
維持副次集団	ベースライン時にプラセボ群に無作為割付された被験者で、16 週時に Q2W 群、Q4W 群、又はプラセボ群に再無作為化され、維持期中に 1 回以上の治験薬投与を受けた被験者。	25
Modified 維持副次集団	維持副次集団から重大な監査所見のあった特定の 1 実施医療機関のすべての被験者を除いた集団とした（第 2.7.6.15.2.1.2 項参照）。被験者は再無作為化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した。 維持期の特定の有効性解析は Modified 維持副次集団を対象とした。	22
維持 16 週時エスケープ集団	16 週時に Q2W 群、Q4W 群、又はプラセボ群に再無作為化されず、エスケープ群に移行した被験者で、維持期中に 1 回以上の治験薬投与を受けた被験者。	233
Modified 維持 16 週時エスケープ集団	維持 16 週時エスケープ集団から重大な監査所見のあった特定の 1 実施医療機関のすべての被験者を除いた集団とした（第 2.7.6.15.2.1.2 項参照）。維持期の特定の有効性解析は Modified 維持 16 週時エスケープ集団を対象とした。	233
維持 24～48 週時エスケープ集団	維持主要集団及び維持副次集団の被験者で、24、32、40、又は 48 週時に EASI-50 のノンレスポンダーのため、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与のエスケープ群に移行した被験者。	11

集団	定義	例数
Modified 維持 24～48 週時エスケープ集団	維持 24～48 週時エスケープ集団から重大な監査所見のあった特定の 1 実施医療機関のすべての被験者を除いた集団とした（第 2.7.6.15.2.1.2 項参照）。維持期の特定の有効性解析は Modified 維持 24～48 週時エスケープ集団を対象とした。	11
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。	423
Modified 全レブリキズマブ安全性集団	全レブリキズマブ安全性集団から重大な監査所見のあった特定の 1 実施医療機関のすべての被験者を除いた集団とした（第 2.7.6.15.2.1.2 項参照）。導入期及び維持期全体での安全性解析は Modified 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 Modified 全レブリキズマブ安全性集団を対象とした。	407

＜Estimand＞

導入期の解析では、様々な関心のある臨床的疑問及び中間事象に応じた 3 種類の estimand を用いた。導入期に用いた primary 及び supportive estimand を表 2.7.6.15-1 に示す。

維持期の解析では、様々な関心のある臨床的疑問及び中間事象に応じた 4 種類の estimand を用いた。維持期に用いた primary 及び supportive estimand を表 2.7.6.15-2 に示す。

中間事象により生じたデータの欠測を含めて欠測値の取扱いは、評価する estimand に応じて設定した。

表 2.7.6.15-1.　導入期の Primary estimand 及び Supportive estimand の記述

Estimand	中間事象の解析ストラテジー			欠測値の補完方法
	レスキュー薬[a]	投与中止		
		効果不十分	その他の理由	
Primary Estimand（Hybrid：複合及び仮想）	複合：ベースライン値とした	複合：ベースライン値とした	仮想：欠測とした	主要解析：MCMC-MI 感度分析：Tipping point analysis
Supportive Estimand（複合）：カテゴリー変数	複合：ノンレスポンダーとした	複合：ノンレスポンダーとした	複合：ノンレスポンダーとした	NRI
Supportive Estimand（仮想）：連続変数	仮想：欠測とした	仮想：欠測とした	仮想：欠測とした	MMRM、LOCF

Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; MCMC-MI = Markov chain Monte Carlo multiple imputation; MMRM = mixed-model repeated measures; NRI = nonresponder imputation.

[a] Rescue medication during Induction was defined as any topical or systemic medication.

表 2.7.6.15-2.　維持期の Primary estimand 及び Supportive estimand の記述

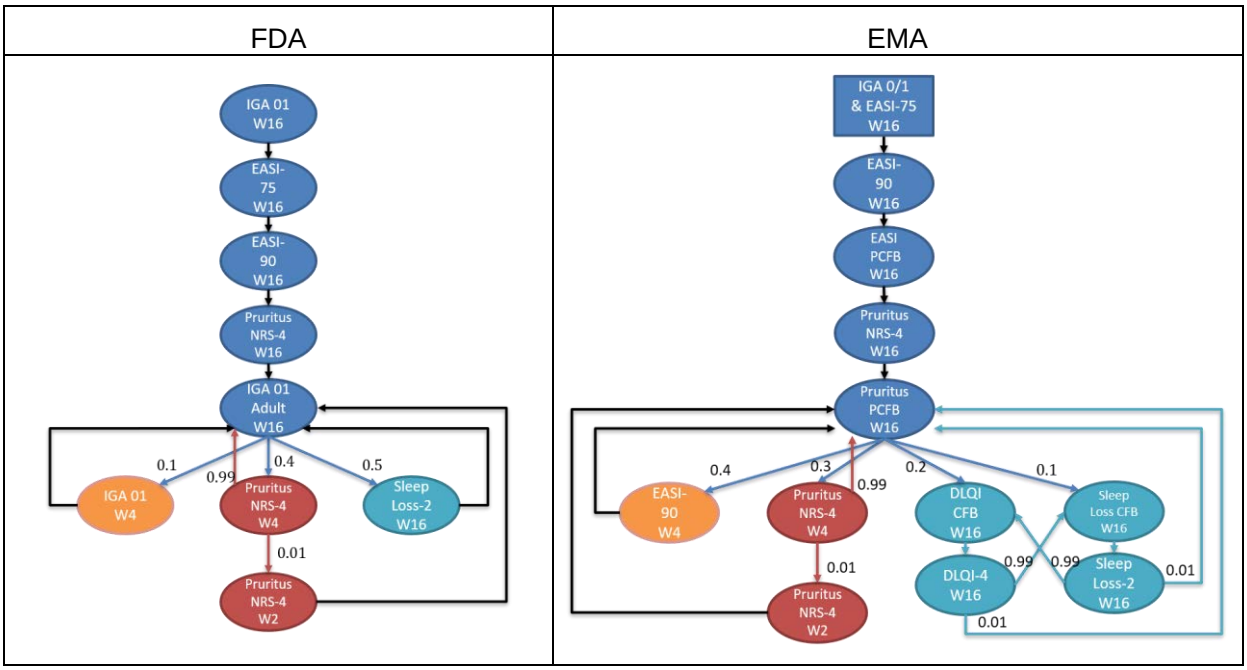
維持期 Estimand	中間事象の解析ストラテジー				エスケープ群へ移行	欠測値の補完方法
	レスキュー薬[a]		投与中止			
	外用レスキュー薬	全身レスキュー薬	効果不十分	その他の理由		
維持期 Primary Estimand （Hybrid：複合及び仮想）	仮想： 欠測とした	複合： ベースライン値とした	複合： ベースライン値とした	仮想： 欠測とした	複合： ベースライン値とした	MCMC-MI
維持期 Supportive Estimand （Hybrid：複合及び仮想）	治療方針： 観測値とした	複合： ベースライン値とした	複合： ベースライン値とした	仮想： 欠測とした	複合： ベースライン値とした	MCMC-MI
維持期 Supportive Estimand カテゴリー変数 （複合）	複合： ノンレスポンダーとした	複合： ノンレスポンダーとした	複合： ノンレスポンダーとした	複合： ノンレスポンダーとした	複合： ノンレスポンダーとした	NRI
維持期 Supportive Estimand 連続変数 （仮想）	仮想： 欠測とした	仮想： 欠測とした	仮想： 欠測とした	仮想： 欠測とした	仮想： 欠測とした	LOCF

Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; MCMC-MI = Markov chain Monte Carlo multiple imputation; NRI = nonresponder imputation.

＜多重性の制御＞

主要及び重要な副次的評価項目に関して、全体の第一種の過誤確率を有意水準両側 0.05 に制御するため、事前に定めた Graphical multiple testing procedure を実施した。本グラフィカル・アプローチを用いた方法は閉検定手順であるため、family-wise の過誤確率を厳密に制御した。FDA 及び EMA 用のグラフィカル・アプローチのスキームを図 2.7.6.15-2 に示す。

また、EMA 用として、別の解析集団での 52 週時（維持期終了時）の重要な副次的評価項目の検討を行った。これらの重要な副次的評価項目（推論の結論として有意水準 0.05 での統計学的有意性が必要な副次的項目）の検定は、事前に定めた順の階層的検定手順を実施した。



Abbreviations: CFB = Change from baseline; DLQI = Dermatology Life Quality Index ; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator Global Assessment; NRS = Numeric Rating Scale; PCFB = Percent change from baseline; W = week.

図 2.7.6.15-2.　グラフィカル・アプローチによる多重性の制御
（KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

＜有効性＞

主要評価項目、並びに他の二値変数の有効性及びヘルスアウトカム評価項目の投与群間の比較には、層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。CMH 検定による p 値、調整済みオッズ比、及び両側 95%信頼区間を示した。

ベースライン後の各評価時点における重要な連続変数の有効性及びヘルスアウトカム評価項目の投与群間の比較には、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いた。モデルには投与群、ベースライン値、及び層別因子を含めた。投与群間の統計学的な比較には最小二乗平均値の Type III 検定を用いた。最小二乗平均値の差、標準誤差、p 値、及び 95%信頼区間を示した。

複数のベースライン後の測定値を有する他の重要な連続変数の有効性及びヘルスアウトカム評価項目の投与群間の比較には、mixed-model for repeated measures（MMRM）を用いた。モデルには投与群、ベースライン値、来院、ベースライン値と来院の交互作用、投与群と来院の交互作用、層別因子を固定効果として含めた。被験者内誤差をモデル化するための共分散構造には無構造の共分散行列を用いた。無構造の共分散行列が収束しない場合、heterogeneous Toeplitz 共分散構造、heterogeneous autoregressive 共分散構造を順に用いた。制限付き最尤法を用いて、自由度は Kenward-Roger 法の近似により推定した。投与群間の統計学的な比較には最小二乗平均値の Type III 検定を用い、95%信頼区間を示した。

＜安全性＞

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 24.1 版を用いて集計した。

Treatment-emergent adverse event（TEAE）は、器官別大分類（system organ class：SOC）、基本語（preferred term：PT）、重症度、及び治験薬との因果関係ごとに要約した。安全性解析対象集団及び維持主要集団での投与群間の統計学的な比較には Fisher の直接確率計算を用いた。臨床検査値は評価時点ごとの観測値及びベースラインからの変化量の箱ひげ図を作成した。最終観測時のベースラインからの変化量は、投与群、及びベースライン値を含めた ANCOVA モデルを用いて解析した。投与後の異常値（高値又は低値）を要約した。また、ベースライン値と最高値及びベースライン値と最低値の散布図、ベースライン値とベースライン後のカテゴリーのシフトテーブルを作成した。

バイタルサインは評価時点ごとの観測値及びベースラインからの変化量の箱ひげ図を作成した。

また、ベースライン値と最高値及びベースライン値と最低値の散布図、基準値／高値から低値への変動、又は基準値／低値から高値への変動を示した被験者数及び割合の一覧表を作成した。

＜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、ベースライン、4、16、32、及び 52 週時（投与日の場合は投与前）、並びに早期中止の来院時に採取した。また、被験者が長期継続試験に移行しない場合、最終投与後約 12 週の追跡調査期間の来院時にも血液検体を採取した。

各評価時点の血清中レブリキズマブ濃度の散布図を作成した。また、導入期及び維持期中のトラフ濃度について、検体数、中央値、5 及び 95 パーセンタイル、最小値、最大値、平均値、標準偏差を要約した。

2.7.6.15.2 試験成績

2.7.6.15.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.15.2.1.1 被験者の内訳

本治験の導入期、二重盲検維持期、及びエスケープ維持期の被験者の内訳をそれぞれ図 2.7.6.15-3、図 2.7.6.15-4、及び図 2.7.6.15-5 に示す。

＜導入期＞

合計 606 例の被験者が本治験に組入れられ、445 例が各投与群に無作為割付された。全体で 389 例が 16 週の導入期を完了した。完了例はプラセボ群で 89.0%、レブリキズマブ群で 92.2%であった。

導入期にレスキュー薬の使用がなく EASI-75 を達成したレブリキズマブ群の 10 例及びプラセボ群の 4 例が誤って 16 週時にエスケープ群に割付られた。

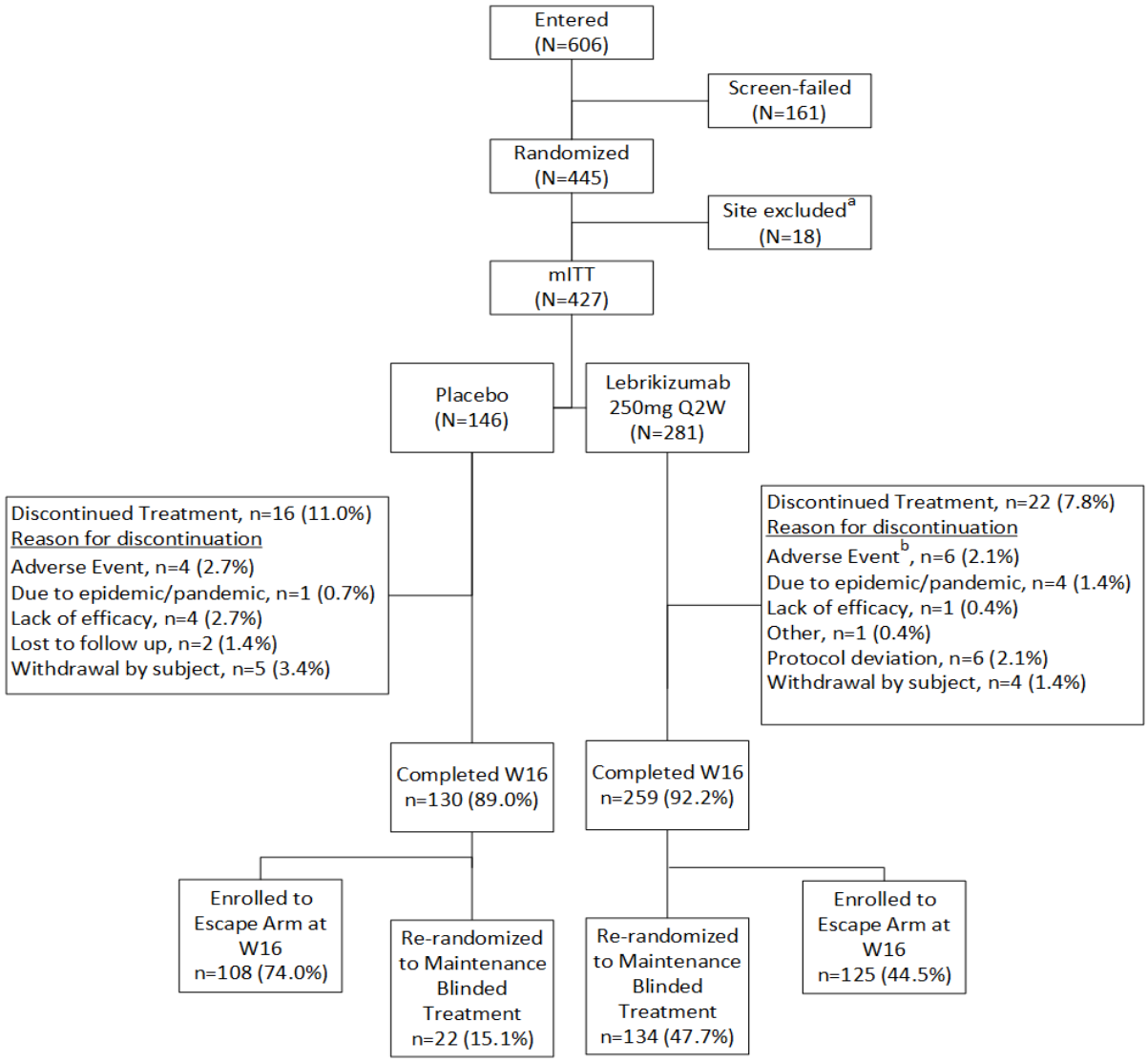
＜維持期＞

導入期のレブリキズマブ群及びプラセボ群の完了例のうち 156 例（36.5%）を導入期のレスポンダーとして二重盲検維持期に組み入れ、再無作為化した。

16 週時に再無作為化された被験者のうち、導入期でプラセボ群の 86.4%（19/22 例）、導入期でレブリキズマブ群の 85.1%（114/134 例）が 52 週時の投与完了例であった。

52 週時の完了例の割合は、二重盲検維持期のプラセボ群よりレブリキズマブ群の方が高かった。52 週時の完了例の割合は Q4W 群が最も高かった。

16 週時にエスケープ群に移行した 233 例のうち、168 例（72.1%）が 52 週時の投与完了例であった。



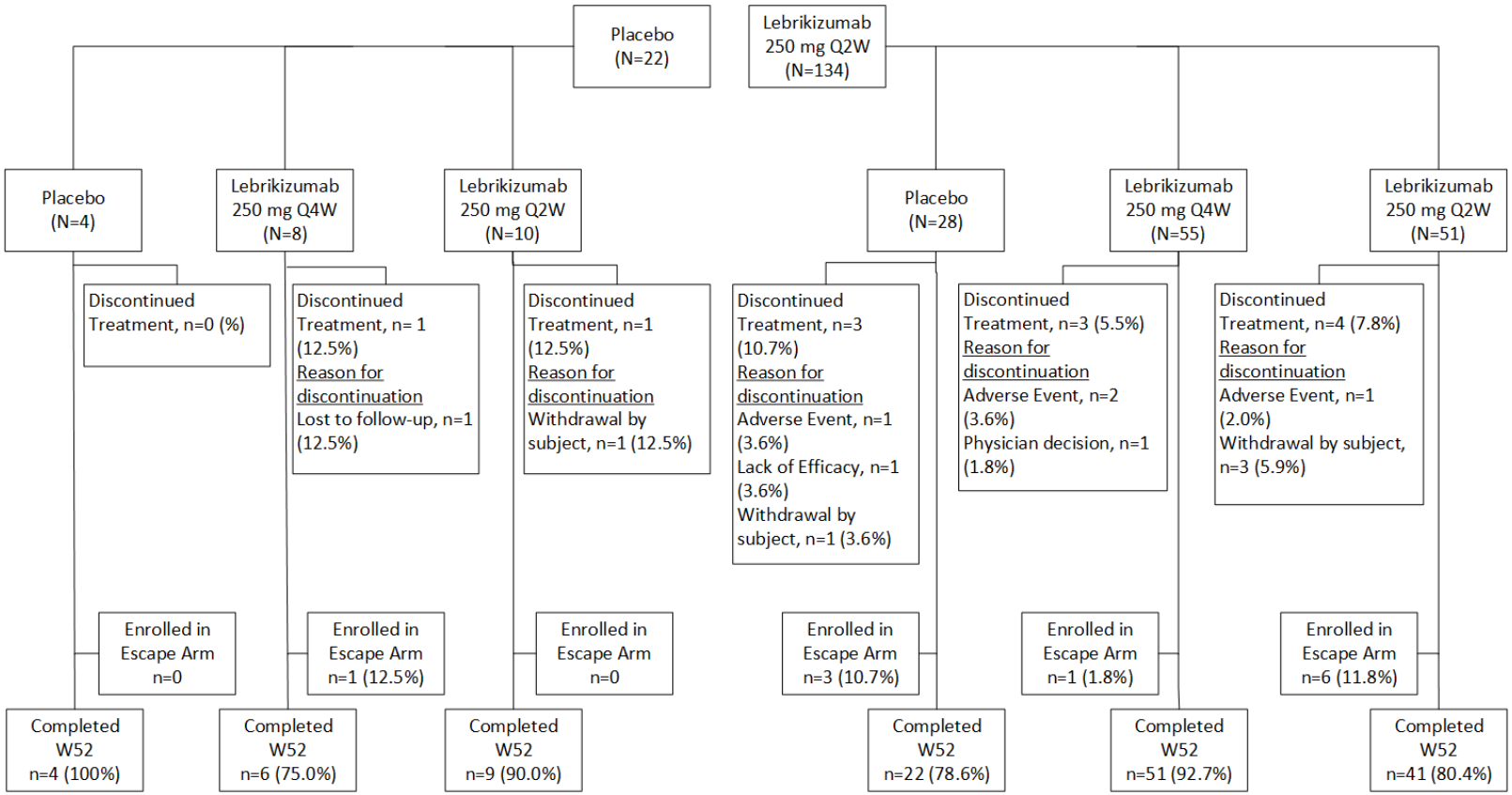
Abbreviations: AE = adverse event; GCP = good clinical practice; mITT = Modified Intent-to-Treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Q2W = every 2 weeks; W16 = Week 16.

[a] See KGAC/DRM06-AD05 CSR, Section 3.7.3 for explanation of GCP issues resulting in site exclusion.

[b] Three participants had an AE starting in the Induction Period that led to discontinuation during the Maintenance Period; therefore, these participants were not included in the disposition figure for the Induction Period.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Figure KGAC.4.1.

図 2.7.6.15-3.　被験者の内訳：導入期（KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

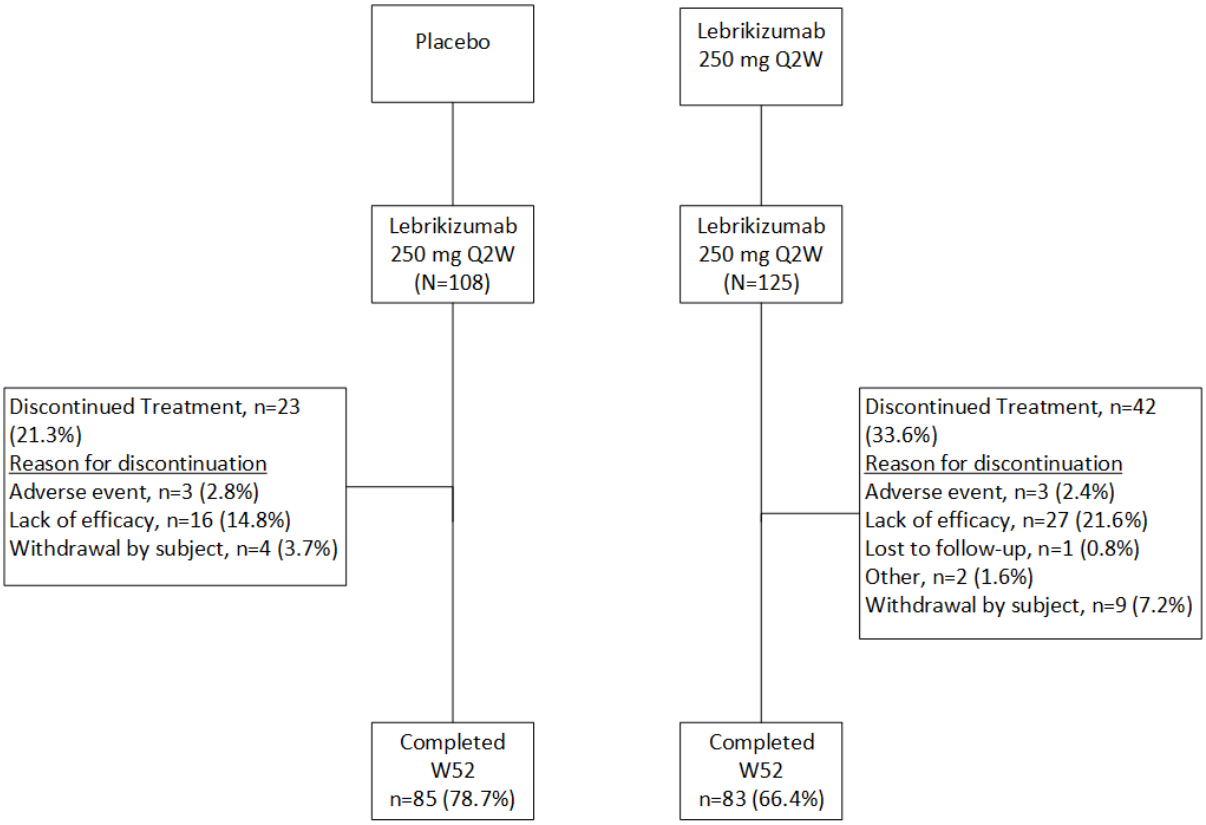


Abbreviations: EASI 75 = at least 75% in the Eczema Area and Severity Index; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; W16 = Week 16; W52 = Week 52.

Note: 3 participants who did not meet the definition of responder at Week 16 were randomly assigned to the Maintenance Primary Population. 10 lebrikizumab-treated participants and 4 placebo-treated participants who achieved EASI 75 during the Induction Period without rescue medication use were incorrectly assigned to the Escape Arm at W16.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Figure KGAC.4.2.

図 2.7.6.15-4.　被験者の内訳：二重盲検維持期（KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）



Abbreviations: N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Q2W = every 2 weeks; W16 = Week 16; W52 = Week 52.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Figure KGAC.4.3.

図 2.7.6.15-5.　被験者の内訳：エスケープ維持期（KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

2.7.6.15.2.1.2 解析対象集団

本治験で定めた解析対象集団及び被験者数は、「試験概要」の解析方法（2.7.6.15.1 項）に示す。

実施医療機関の監査により、ベースライン時の AD 重症度に関する治験実施計画書の組入れ基準の医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice：GCP）の不遵守が指摘された。当該実施医療機関の被験者のすべてのデータは信頼性を欠くと判断された。データの信頼性が不確実であるため、この実施医療機関の被験者のデータを除外した mITT 集団及び Modified 安全性解析対象集団を構築し、本治験のすべての有効性及び安全性の解析にはこれらの解析対象集団を用いた（表 2.7.6.15-3）。

表 2.7.6.15-3. mITT 集団の被験者数

	Participants in the mITT Population		
	Total	**Adolescent**	**Adult**
All mITT	**427[a]**	**47**	**380**
Placebo	146	17	129
Lebrikizumab 250mg	281	30	251

Abbreviations: mITT = modified intent to treat.

[a] The modified safety population consists of 426 participants; the participant included in the mITT population and not in the modified safety population (did not receive any study drug) was an adolescent participant in the placebo group.

2.7.6.15.2.2 被験者背景

2.7.6.15.2.2.1 人口統計学的特性

導入期及び二重盲検維持期の被験者の人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.6.15-4 及び表 2.7.6.15-5 に示す。

導入期及び二重盲検維持期の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。

＜導入期＞

導入期の 427 例のうち、47 例は青少年患者（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）であった。被験者の半数以上は白人（59.3%）であった。AD 診断からの期間の平均値は 20.5 年であり、body mass index（BMI）の平均値は 26.5 kg/m^2 であった。

＜維持期＞

Modified 維持主要集団の 134 例のうち、18 例は青少年患者（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）であった。

表 2.7.6.15-4. 人口統計学的特性：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Attribute	PBO (N = 146)	LEB 250 mg Q2W (N = 281)	Total (N = 427)
Age (years), mean (SD)	35.3 (17.2)	36.6 (16.8)	36.2 (16.9)
Adolescents (12 to <18 years; ≥40 kg), n (%)	17 (11.6)	30 (10.7)	47 (11.0)
Adults (≥18 years), n (%)	129 (88.4)	251 (89.3)	380 (89.0)
Female, n (%)	75 (51.4)	136 (48.4)	211 (49.4)
Male, n (%)	71 (48.6)	145 (51.6)	216 (50.6)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
Asian	44 (30.1)	78 (27.8)	122 (28.6)
Black or African American	10 (6.8)	25 (8.9)	35 (8.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
White	85 (58.2)	168 (59.8)	253 (59.3)
Multiple	3 (2.1)	4 (1.4)	7 (1.6)
Other	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
Duration since AD onset (years), mean (SD)	20.1 (14.1)	20.8 (15.2)	20.5 (14.8)
Weight (kg), mean (SD)	76 (21.1)	76.7 (20.5)	76.5 (20.7)
<60 kg, n (%)	32 (22.1)	57 (20.3)	89 (20.9)
≥60 to <100 kg, n (%)	100 (69.0)	188 (66.9)	288 (67.6)
≥100 kg, n (%)	13 (9.0)	36 (12.8)	49 (11.5)
Body mass index (kg/m^2), mean (SD)	26.3 (6.3)	26.7 (6.6)	26.5 (6.5)
Country, n (%)			
Bulgaria	7 (4.8)	15 (5.3)	22 (5.2)
Canada	16 (11.0)	42 (14.9)	58 (13.6)
Germany	28 (19.2)	53 (18.9)	81 (19.0)
Mexico	3 (2.1)	6 (2.1)	9 (2.1)
Singapore	8 (5.5)	11 (3.9)	19 (4.4)
Taiwan (Province of China)	21 (14.4)	39 (13.9)	60 (14.1)
Ukraine	3 (2.1)	8 (2.8)	11 (2.6)
US	60 (41.1)	107 (38.1)	167 (39.1)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participant in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.4.4.

表 2.7.6.15-5. 人口統計学的特性：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Attribute	PBO (LEB Withdrawal) (N = 28)	LEB 250 mg Q4W (N = 55)	LEB 250 mg Q2W (N = 51)	Total (N = 134)
Age (years), mean (SD)	34.7 (16.8)	37.5 (17.2)	34.5 (15.9)	35.8 (16.6)
Adolescents (12 to <18 years; ≥40 kg), n (%)	5 (17.9)	7 (12.7)	6 (11.8)	18 (13.4)
Adults (≥18 years), n (%)	23 (82.1)	48 (87.3)	45 (88.2)	116 (86.6)
Female, n (%)	15 (53.6)	31 (56.4)	25 (49.0)	71 (53.0)
Male, n (%)	13 (46.4)	24 (43.6)	26 (51.0)	63 (47.0)
Race, n (%)				
American Indian or Alaska Native	2 (7.1)	0	0	2 (1.5)
Asian	9 (32.1)	12 (21.8)	14 (27.5)	35 (26.1)
Black or African American	3 (10.7)	4 (7.3)	4 (7.8)	11 (8.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	14 (50.0)	37 (67.3)	33 (64.7)	84 (62.7)
Multiple	0	2 (3.6)	0	2 (1.5)
Other	0	0	0	0
Duration since AD onset (years), mean (SD)	20.1 (17.4)	22.4 (15.5)	20.5 (13.6)	21.2 (15.2)
Weight (kg), mean (SD)	74.1 (18.0)	75.6 (18.2)	74.4 (25.0)	74.8 (20.9)
<60 kg, n (%)	6 (21.4)	14 (25.5)	13 (25.5)	33 (24.6)
≥60 to <100 kg, n (%)	19 (67.9)	38 (69.1)	32 (62.7)	89 (66.4)
≥100 kg, n (%)	3 (10.7)	4 (7.3)	5 (9.8)	12 (9.0)
Body mass index (kg/m^2), mean (SD)	25.8 (5.4)	26.6 (5.7)	25.8 (7.8)	26.1 (6.5)
Country, n (%)				
Bulgaria	2 (7.1)	1 (1.8)	4 (7.8)	7 (5.2)
Canada	8 (28.6)	10 (18.2)	9 (17.6)	27 (20.1)
Germany	5 (17.9)	10 (18.2)	10 (19.6)	25 (18.7)
Mexico	1 (3.6)	3 (5.5)	1 (2.0)	5 (3.7)
Singapore	0	2 (3.6)	1 (2.0)	3 (2.2)
Taiwan (Province of China)	4 (14.3)	4 (7.3)	7 (13.7)	15 (11.2)
Ukraine	0	5 (9.1)	2 (3.9)	7 (5.2)
US	8 (28.6)	20 (36.4)	17 (33.3)	45 (33.6)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; 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; SD = standard deviation.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.4.5.

2.7.6.15.2.2.2 ベースラインの疾患特性

導入期、二重盲検維持期、及びエスケープ維持期の被験者のベースラインの疾患特性をそれぞれ表 2.7.6.15-6、表 2.7.6.15-7、及び表 2.7.6.15-8 に示す。

導入期、二重盲検維持期、及びエスケープ維持期の被験者の疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。

＜導入期＞

mITT 集団でのベースライン時の IGA スコアによる重症の AD は 36.8%で、他は中等症の AD であった。EASI スコアの平均値は 29.7 で、重症の範囲（Leshem et al. 2015）であった。痒み NRS スコア（範囲 0～10）の平均値は 7.1 であった。

＜二重盲検維持期＞

Modified 維持主要集団でのベースライン時の IGA スコアによる重症の AD は 35.1%で、他は中等症の AD であった。EASI スコアの平均値は 29.2 で、重症の範囲であった。痒み NRS スコア（範囲 0～10）の平均値は 7.0 であった。

表 2.7.6.15-6. ベースラインの疾患特性：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Baseline Attribute	PBO (N = 146)	LEB 250 mg Q2W (N = 281)	Total (N = 427)
IGA score, n (%)			
3, moderate	95 (65.1)	175 (62.3)	270 (63.2)
4, severe	51 (34.9)	106 (37.7)	157 (36.8)
EASI, mean (SD)	29.6 (10.8)	29.7 (12.0)	29.7 (11.6)
Pruritus NRS, mean (SD)	7.2 (1.9)	7.1 (1.9)	7.1 (1.9)
≥4, n/Nx (%)	134 (93.7)	253 (94.1)	387 (93.9)
Sleep-Loss Scale score, mean (SD)	2.2 (0.9)	2.2 (0.9)	2.2 (0.9)
≥2, n/Nx (%)	97 (67.8)	161 (60.1)	258 (62.8)
POEM, mean (SD)	21.4 (5.6)	20.4 (5.6)	20.8 (5.6)
DLQI, mean (SD)	15.9 (7.6)	15.4 (7.0)	15.5 (7.2)
PROMIS Anxiety score, mean (SD)			
Adolescents (12 to <18 years; ≥40 kg)	52.2 (13.3)	49.9 (11.5)	50.8 (12.1)
Adults (≥18 years)	55 (10.4)	54.4 (8.9)	54.6 (9.5)
PROMIS Depression score, mean (SD)			
Adolescents (12 to <18 years; ≥ 40kg)	52.9 (11.7)	49.6 (11.2)	50.8 (11.4)
Adults (≥18 years)	51.2 (10.4)	51.3 (9.2)	51.2 (9.6)
EQ-5D VAS score, mean (SD)	68.6 (21.6)	66.7 (20.7)	67.4 (21.0)

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NRS = numeric rating scale; Nx = number of participants in the analysis population with nonmissing data for the specified endpoint; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.4.6.

表 2.7.6.15-7.　ベースラインの疾患特性：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

	Week 0				Week 16			
Baseline Attribute	**PBO (LEB Withdrawal) (N = 28)**	**LEB 250 mg Q4W (N = 55)**	**LEB 250 mg Q2W (N = 51)**	**Total (N = 134)**	**PBO (LEB Withdrawal) (N = 28)**	**LEB 250 mg Q4W (N = 55)**	**LEB 250 mg Q2W (N = 51)**	**Total (N = 134)**
IGA score, n (%)[a]								
0, clear	NA	NA	NA	NA	5 (17.9)	11 (20.0)	10 (19.6)	26 (19.4)
1, almost clear	NA	NA	NA	NA	11 (39.3)	23 (41.8)	22 (43.1)	56 (41.8)
>1, mild to severe	NA	NA	NA	NA	12 (42.9)	21 (38.2)	19 (37.3)	52 (38.8)
3, moderate	17 (60.7)	38 (69.1)	32 (62.7)	87 (64.9)	NA	NA	NA	NA
4, severe	11 (39.3)	17 (30.9)	19 (37.3)	47 (35.1)	NA	NA	NA	NA
EASI, mean (SD)	30.3 (11.8)	28.7 (12.6)	29.0 (9.5)	29.2 (11.3)	2.7 (2.4)	2.5 (2.3)	2.9 (2.5)	2.7 (2.4)
Pruritus NRS, mean (SD)	7.3 (1.7)	6.9 (2.1)	7.0 (1.7)	7.0 (1.9)	3.4 (2.5)	2.3 (1.7)	3.0 (2.2)	2.8 (2.1)
≥4, n/Nx (%)	27 (100)	49 (90.7)	50 (98.0)	126 (95.5)	10 (43.5)	7 (14.6)	13 (31.0)	30 (26.5)
Sleep-Loss Scale score, mean (SD)	2.3 (1.1)	2.1 (0.9)	2.1 (0.8)	2.1 (0.9)	0.9 (1.1)	0.5 (0.6)	0.7 (0.8)	0.7 (0.8)
≥2, n/Nx (%)	16 (61.5)	28 (51.9)	29 (56.9)	73 (55.7)	3 (13.0)	2 (4.2)	5 (11.9)	10 (8.8)
POEM, mean (SD)	21.5 (4.5)	19.4 (5.8)	20.7 (4.4)	20.3 (5.1)	10.7 (8.7)	7.2 (5.1)	9.5 (7.0)	8.8 (6.7)
DLQI, mean (SD)	14.9 (8.0)	15.6 (6.7)	14.4 (6.3)	15 (6.8)	5.6 (5.0)	3.5 (3.6)	5.1 (5.0)	4.6 (4.5)
EQ-5D VAS score, mean (SD)	61.8 (21.8)	66.7 (21.4)	72.1 (18.2)	67.7 (20.6)	77.0 (18.6)	82.1 (14.5)	80.2 (16.0)	80.3 (16.0)
PROMIS Anxiety score, mean (SD)								
Adolescents[b]	59.9 (17.1)	47.6 (10.2)	48.0 (11.6)	51.1 (13.3)	50.2 (12.0)	49.5 (8.9)	44.7 (9.1)	48.1 (9.6)
Adults	56.3 (7.9)	53.6 (9.2)	55.7 (8.1)	55.0 (8.6)	51.9 (8.2)	47.7 (10.1)	50.9 (9.5)	49.8 (9.6)
PROMIS Depression score, mean (SD)								
Adolescents[b]	57.5 (16.3)	47.7 (6.8)	47.0 (12.8)	50.2 (12.2)	52.1 (11.6)	48.4 (8.4)	45.8 (10.1)	48.6 (9.6)
Adults	53.0 (8.7)	50.8 (10.5)	52.1 (9.4)	51.7 (9.7)	48.8 (9.3)	46.4 (10.0)	47.6 (9.3)	47.3 (9.6)

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = at least 75% reduction in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NA = not applicable; NRS = numeric rating scale; Nx = number of participant in the analysis population with nonmissing data for the specified endpoint; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale.

[a] At Week 16, 38.8% of lebrikizumab responders who entered the Maintenance Primary Population had an IGA score >1: PBO (lebrikizumab withdrawal) = 42.9%, LEB 250 mg Q4W = 38.2%, and LEB 250 mg Q2W = 37.3%.

[b] Assessed in participants aged 12 to <years and ≥40 kg.

Note: All participants in the Maintenance Blinded Population achieved EASI 75 at Week 16.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.4.7.

表 2.7.6.15-8.　ベースラインの疾患特性：エスケープ維持期（Modified 維持 16 週時エスケープ集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Baseline Attribute	PBO NonRes/ LEB 250 Q2W (N = 108)	LEB NonRes/ LEB 250 Q2W (N = 125)	Total (N = 233)
IGA score, n (%)			
3, moderate	67 (62.0)	72 (57.6)	139 (59.7)
4, severe	41 (38.0)	53 (42.4)	94 (40.3)
EASI, mean (SD)	30.3 (10.5)	30.2 (12.1)	30.3 (11.4)
Pruritus NRS, mean (SD)	7.2 (1.8)	7.3 (1.9)	7.2 (1.9)
≥4, n/Nx (%)	100 (95.2)	112 (93.3)	212 (94.2)
Sleep-Loss Scale score, mean (SD)	2.3 (0.9)	2.3 (0.9)	2.3 (0.9)
≥2, n/Nx (%)	71 (67.6)	78 (65.0)	149 (66.2)
POEM, mean (SD)	21.5 (5.5)	21.0 (5.5)	21.3 (5.5)
DLQI, mean (SD)	16.5 (7.4)	15.8 (7.1)	16.1 (7.3)
EQ-5D VAS score, mean (SD)	68.0 (22.2)	65.4 (20.4)	66.6 (21.3)
PROMIS Anxiety score, mean (SD)			
Adolescents[a]	51.0 (11.8)	49.9 (7.7)	50.5 (10.1)
Adults	55.5 (10.5)	53.4 (9.3)	54.3 (9.8)
PROMIS Depression score, mean (SD)			
Adolescents[a]	51.0 (8.1)	49.5 (9.8)	50.4 (8.7)
Adults	52.6 (10.4)	50.5 (8.5)	51.5 (9.4)

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Non Res = nonresponder; NRS = numeric rating scale; Nx = number of participants in the analysis population with nonmissing data for the specified endpoint; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale.

[a] Assessed in participants aged 12 to <18 years and ≥40 kg.

Note: Population is the Week 16 Escape Population.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC 4.8.

2.7.6.15.2.3　治験薬の曝露状況

＜導入期＞

導入期（16 週時まで）の曝露状況を表 2.7.6.15-9 に示す。

本治験の両投与群の平均曝露期間（日数）は同様であった。本治験ではレブリキズマブ群の割付比（レブリキズマブ群及びプラセボ群の割付比 2：1）が高かったため、総曝露期間（人年）はレブリキズマブ群の方が大きかった。

表 2.7.6.15-9. 治験薬の曝露状況：導入期（Modified 安全性解析対象集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

	PBO (N = 145)	LEB 250 mg Q2W (N = 281)
Mean days of exposure (SD)	105.2 (24.9)	108.4 (19.3)
Total participant-years[a]	41.8	83.4

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.

[a] Total participant-years is calculated as the sum of duration of exposure in days for all participants in the dosing regimen divided by 365.25.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC 4.12.

＜二重盲検維持期＞

二重盲検維持期（16～52 週時：導入期のレブリキズマブ群のレスポンダー）の曝露状況を表 2.7.6.15-10 に示す。

3 つの投与群の平均曝露期間（日数）は同様であった。プラセボ群よりレブリキズマブ群に割付られた被験者が多かったため、総曝露期間（人年）はレブリキズマブの両投与群の方が大きかった。

表 2.7.6.15-10. 治験薬の曝露状況：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

	PBO (LEB Withdrawal) (N = 28)	LEB 250 mg Q4W (N = 55)	LEB 250 mg Q2W (N = 51)
Mean days of exposure (SD)	229.4 (64.4)	242.9 (43.9)	229.6 (58.6)
Total participant-years[a,b]	17.6	36.6	32.1

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

[a] Total participant-years is calculated as the sum of duration of exposure in days for all participants in the dosing regimen divided by 365.25.

[b] Participants were randomly assigned in a 1:2 ratio of placebo to lebrikizumab; thus, lebrikizumab-treated patients accumulated a greater number of total patient-years of exposure.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC 4.13.

＜導入期及び維持期全体＞

レブリキズマブを投与した被験者（407 例）の導入期及び維持期全体の曝露期間及び総曝露期間は、それぞれ 39.4 週及び 307.5 人年であった。

2.7.6.15.2.4 有効性

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

すべての主要及び重要な副次的評価項目の全体の第一種の過誤確率を有意水準両側 0.05 に制御するため、多重性調整のスキームを実施した。

＜導入期＞

本治験では、FDA 用の主要評価項目（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）が達成された。

また、EMA 用の主要評価項目（co-primary：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、及び EASI-75 を達成した被験者の割合）が達成された。

FDA 用の導入期の重要な副次的評価項目では、8 項目中 7 項目でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与はプラセボと比較して統計学的に有意な改善を示した。ベースライン時の痒み NRS スコアが 4 以上で、2 週時に 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は達成されなかった。

EMA 用の導入期の重要な副次的評価項目では、11 項目中 10 項目でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与はプラセボと比較して統計学的に有意な改善を示した。ベースライン時の痒み NRS スコアが 4 以上で、2 週時に 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は達成されなかった。

＜二重盲検維持期＞

階層的検定手順に含めた EMA 用の二重盲検維持期の重要な副次的評価項目に関しては、レブリキズマブ群とプラセボ群の差の検出力が限られていたため、これらの重要な副次的評価項目の二重盲検維持期中の統計学的有意性には達しなかった。レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与は 4 項目中 1 項目で名目上有意な改善を示した。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーで、維持期にプラセボ群に再無作為化された被験者は AD 症状改善の徴候が維持すると考えられた。実際、維持主要集団のプラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）の有効性指標ではこのような結果がみられ、維持主要集団のプラセボ群の 52 週時の反応率は高かった。

2.7.6.15.2.4.2 主要評価項目（導入期）

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

レブリキズマブ群では、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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 10.8%、レブリキズマブ群 33.2%、p<0.001）（表 2.7.6.15-11）。

表 2.7.6.15-11. 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：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

IGA 0 or 1	Placebo N = 146	LEB 250mg Q2W N = 281
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	16 (10.8)	93 (33.2)
p-Value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI		
Response, n (%)	14 (9.6)	88 (31.3)
p-Value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 weeks.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in "Efficacy Results" in synopsis.

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）

レブリキズマブ群では、16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 18.1%、レブリキズマブ群 52.1%、p<0.001）（表 2.7.6.15-12）。

表 2.7.6.15-12. 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

EASI 75	Placebo N = 146	LEB 250mg Q2W N = 281
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	26 (18.1)	146 (52.1)
p-Value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI		
Response, n (%)	25 (17.1)	141 (50.2)
p-Value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 weeks.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in "Efficacy Results" in synopsis.

2.7.6.15.2.4.3 重要な副次的評価項目（導入期）

2.7.6.15.2.4.3.1 EASI

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

レブリキズマブ群では、16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 9.5%、レブリキズマブ群 30.7%、p<0.001）（表 2.7.6.15-13）。

表 2.7.6.15-13. 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

EASI 90	Placebo N = 146	LEB 250mg Q2W N = 281
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	14 (9.5)	86 (30.7)
p-Value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI		
Response, n (%)	13 (8.9)	83 (29.5)
p-Value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 90 = 90% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 week.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、4 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 1.5%、レブリキズマブ群 6.3%、p=0.023）（表 2.7.6.15-14）。

表 2.7.6.15-14. 4 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

EASI 90 at Week 4	Placebo N = 146	LEB 250mg Q2W N = 281
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	2 (1.5)	18 (6.3)
p-Value vs. placebo	NA	.023
Supportive estimand (Composite):CMH with NRI		
Response, n (%)	2 (1.4)	17 (6.0)
p-Value vs. placebo	NA	.025

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 90 = 90% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して投与早期（2 週時）から EASI スコアの有意な改善が認められた。レブリキズマブ群では、16 週時の EASI スコアの改善率がプラセボ群と比較して 33.6%高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群−28.0%、レブリキズマブ群−61.5%、p<0.001）（表 2.7.6.15-15）。

表 2.7.6.15-15. 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

EASI Percentage Change From Baseline	Placebo N = 146	LEB 250mg Q2W N = 281
Primary estimand (Hybrid): ANCOVA with MCMC-MI		
LSM (SE)	-28.0 (3.9)	-61.5 (3.3)
p-Value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Hypothetical): MMRM with observed data		
LSM (SE)	-43.3 (3.3)	-75.0 (2.3)
p-Value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; EASI = Eczema Area and Severity Index; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; MMRM = mixed-model repeated measures; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

2.7.6.15.2.4.3.2 IGA

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

レブリキズマブ群では、4 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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 1.4%、レブリキズマブ群 9.0%、p=0.002）（表 2.7.6.15-16）。

表 2.7.6.15-16. 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：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

IGA 0 or 1 at Week 4	Placebo N = 146	LEB 250mg Q2W N = 281
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	2 (1.4)	25 (9.0)
p-Value vs. placebo	NA	.002
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI		
Response, n (%)	2 (1.4)	24 (8.5)
p-Value vs. placebo	NA	.002

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IGA = Investigator’s Global Assessment; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、成人被験者における 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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 11.5%、レブリキズマブ群 31.8%、p<0.001）（表 2.7.6.15-17）。

表 2.7.6.15-17. 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：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

IGA 0 or 1 in Adults	Placebo N = 129	LEB 250mg Q2W N = 251
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	15 (11.5)	80 (31.8)
p-Value vs placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI		
Response, n (%)	13 (10.1)	75 (29.9)
p-Value vs placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 weeks.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in "Efficacy Results" in synopsis.

2.7.6.15.2.4.3.3 痒み NRS

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して投与早期（1 週時）から痒み NRS スコアの有意な改善が認められた。レブリキズマブ群では、16 週時の痒み NRS スコアの改善率がプラセボ群と比較して 27.5%高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群−9.0%、レブリキズマブ群 −36.6%、p<0.001）（表 2.7.6.15-18）。

表 2.7.6.15-18. 16 週時の痒み NRS スコアのベースラインからの変化率：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Pruritus NRS Percentage Change from Baseline	**Placebo N = 143**	**LEB 250mg Q2W N = 268**
Primary estimand (Hybrid): ANCOVA with MCMC-MI		
LSM (SE)	-9.0 (3.9)	-36.6 (3.3)
p-Value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Hypothetical): MMRM with observed data		
LSM (SE)	-18.0 (4.1)	-46.3 (2.8)
p-Value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; MMRM = mixed-model repeated measures; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で 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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 11.5%、レブリキズマブ群 39.8%、p<0.001）（表 2.7.6.15-19）。

表 2.7.6.15-19. 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：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Pruritus NRS ≥4-point Reduction from Baseline	**Placebo N = 134**	**LEB 250mg Q2W N = 253**
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	15 (11.5)	101 (39.8)
p-Value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI		
Response, n (%)	13 (9.7)	96 (37.9)
p-Value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で 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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 3.0%、レブリキズマブ群 16.8%、p<0.001）（表 2.7.6.15-20）。

表 2.7.6.15-20. 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：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Pruritus NRS ≥4-point Reduction from Baseline to Week 4	**Placebo N = 134**	**LEB 250mg Q2W N = 253**
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	4 (3.0)	42 (16.8)
p-Value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI		
Response, n (%)	4 (3.0)	42 (16.6)
p-Value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で 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が、統計学的に有意ではないものの、プラセボ群より高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 0.7%、レブリキズマブ群 3.6%、p=0.113）（表 2.7.6.15-21）。

表 2.7.6.15-21. 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：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Pruritus NRS ≥4-point Reduction from Baseline to Week 2	**Placebo N = 134**	**LEB 250mg Q2W N = 253**
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	1 (0.7)	9 (3.6)
p-Value vs. placebo	NA	.113
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI		
Response, n (%)	1 (0.7)	9 (3.6)
p-Value vs. placebo	NA	.119

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

2.7.6.15.2.4.3.4 DLQI

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

レブリキズマブ群では、16 週時の DLQI スコアのベースラインからの低下（改善）が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群−2.4、レブリキズマブ群−7.3、p<0.001）（表 2.7.6.15-22）。

表 2.7.6.15-22. 16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

DLQI Change from Baseline	**Placebo N = 118**	**LEB 250mg Q2W N = 218**
Primary estimand (Hybrid): ANCOVA with MCMC-MI		
LSM (SE)	-2.4 (1.2)	-7.3 (1.2)
p-Value vs placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Hypothetical): MMRM with observed data		
LSM (SE)	-5.0 (1.1)	-9.4 (1.0)
p-Value vs placebo	NA	<.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; DLQI = Dermatology Life Quality Index; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; MMRM = mixed-model repeated measures; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、ベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者で 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が、プラセボ群と比較し

て統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 33.6%、レブリキズマブ群 66.3%、p<0.001）（表 2.7.6.15-23）。

表 2.7.6.15-23. 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：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

DLQI ≥4-point Improvement from Baseline	**Placebo N = 115**	**LEB 250mg Q2W N = 215**
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	39 (33.6)	143 (66.3)
p-Value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI		
Response, n (%)	36 (31.3)	134 (62.3)
p-Value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DLQI = Dermatology Life Quality Index; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 weeks.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

2.7.6.15.2.4.3.5 Sleep-loss スコア

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

レブリキズマブ群では、ベースラインの Sleep-loss スコアが 2 以上の被験者で 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が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群 8.2%、レブリキズマブ群 28.0%、p<0.001）（表 2.7.6.15-24）。

表 2.7.6.15-24. 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：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Sleep-Loss Scale ≥2-point Reduction from Baseline	**Placebo N = 97**	**LEB 250mg Q2W N = 161**
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI		
Response, n (%)	8 (8.2)	45 (28.0)
p-Value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI		
Response, n (%)	6 (6.2)	44 (27.3)
p-Value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DLQI = Dermatology Life Quality Index; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; Q2W = every 2 weeks.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

レブリキズマブ群では、16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの低下（改善）が、プラセボ群と比較して 0.7 ポイント大きかった（Primary estimand［Hybrid］：プラセボ群−0.4、レブリキズマブ群−1.1、p<0.001）（表 2.7.6.15-25）。

表 2.7.6.15-25. 16 週時の Sleep-loss スコアのベースラインからの変化量：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Sleep-Loss Score Change from Baseline	**Placebo N = 143**	**LEB 250mg Q2W N = 268**
Primary estimand (Hybrid): ANCOVA with MCMC-MI		
LSM (SE)	-0.4 (0.1)	-1.1 (0.1)
p-Value vs. placebo	NA	<.001
Supportive estimand (Hypothetical): MMRM with observed data		
LSM (SE)	-0.6 (0.1)	-1.2 (0.1)
p-Value vs. placebo	NA	<.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; MMRM = mixed-model repeated measures; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

2.7.6.15.2.4.4 他の副次的評価項目（導入期）

2.7.6.15.2.4.4.1 IGA

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、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が 4 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 1.4%、レブリキズマブ群 9.0%、p=0.002）、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

2.7.6.15.2.4.4.2 EASI

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、EASI-75 を達成した被験者の割合が 4 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 5.7%、レブリキズマブ群 17.5%、p<0.001）、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、EASI-90 を達成した被験者の割合が 4 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 1.5%、レブリキズマブ群 6.3%、p=0.023）、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、EASI-50 を達成した被験者の割合が 2 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 8.4%、レブリキズマブ群 23.1%、p<0.001）、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

2.7.6.15.2.4.4.3 痒み NRS

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、ベースラインの痒み NRS スコアが 4 以上の被験者で痒み 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が、4 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 3.0%、レブリキズマブ群 16.8%、p<0.001）、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

2.7.6.15.2.4.4.4 DLQI

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、DLQI スコアのベースラインからの低下（改善）が 4 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群−3.3、レブリキズマブ群−6.7、p<0.001）、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、ベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者で 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が、4 週時から統計学的に有意に高く（プラセボ群 45.1%、レブリキズマブ群 64.4%、p<0.001）、プラセボ群との有意差は 16 週時まで維持された。

2.7.6.15.2.4.4.5　レスキュー薬の使用

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

全体として、レブリキズマブ群でレスキュー薬を使用した被験者は少なかった。プラセボ群ではレスキュー薬を必要とした被験者の半数以上が 4 週までにレスキュー薬の使用を開始し、レブリキズマブ群ではレスキュー薬を必要とした被験者の半数以上が 8 週までにレスキュー薬の使用を開始した（表 2.7.6.15-26）。

表 2.7.6.15-26.　来院ごとの外用又は全身レスキュー薬を必要とした被験者の割合：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Rescue Therapy	PBO (N = 146)		LEB 250 mg Q2W (N = 281)	
Time point	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)
Week 0	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
Week 2	13 (8.9)	15 (10.3)	9 (3.2)	11 (3.9)
Week 4	15 (10.3)	30 (20.5)	3 (1.1)	14 (5.0)
Week 6	9 (6.2)	39 (26.7)	10 (3.6)	24 (8.5)
Week 8	7 (4.8)	46 (31.5)	6 (2.1)	30 (10.7)
Week 10	8 (5.5)	54 (37.0)	4 (1.4)	34 (12.1)
Week 12	2 (1.4)	56 (38.4)	10 (3.6)	44 (15.7)
Week 14	0	56 (38.4)	5 (1.8)	49 (17.4)
Week 16	2 (1.4)	58 (39.7)	3 (1.1)	52 (18.5)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; mITT = modified intent to treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks.
[a] This represents the initial rescue therapy used.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.3.

2.7.6.15.2.4.4.6　患者報告アウトカム及び QOL 指標

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

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を表 2.7.6.15-27 に示す。

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、16 週時の POEM スコアが名目上有意に改善した。レブリキズマブ群では、PROMIS スコアによる不安及びうつの改善も認められた。PROMIS スコアによるうつの改善は、青少年被験者より成人被験者の方が大きかった。

表 2.7.6.15-27. 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：導入期（mITT 集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

	PBO (N = 146)	LEB 250 mg Q2W (N = 281)
POEM		
Nx	65	189
LSM (SE)	-3.5 (0.77)	-9.5 (0.52)
LSM Diff (SE)	-	-6.0 (0.86)
p-value	--	<.001
PROMIS Anxiety		
Adult		
Nx	128	246
LSM (SE)	-0.45 (0.58)	-3.18 (0.42)
LSM Diff (SE)		-2.74 (0.70)
p-value	-	<.001
Adolescent	--	
Nx	17	30
LSM (SE)	0.12 (2.13)	-2.79 (1.55)
LSM Diff (SE)	-	-2.91 (2.45)
p-value	-	p=.241
PROMIS Depression		
Adult		
Nx	127	246
LSM (SE)	0.16 (0.54)	-2.59 (0.39)
LSM Diff (SE)	-	-2.75 (0.65)
p-value	-	<.001
Adolescent	-	
Nx	17	30
LSM (SE)	-0.57 (2.05)	-1.67 (1.49)
LSM Diff (SE)	-	-1.10 (2.36)
p-value	-	p=.645

Abbreviations: Diff = difference; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; N = number of participants in the analysis population; mITT = modified intent to treat; Nx = number of participants with non-missing values; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.4.

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

レブリキズマブ群では、プラセボ群と比較して、16 週時の EQ-5D VAS スコアが有意に改善した（最小二乗平均値の差［標準誤差］：4.5［1.6］、p<0.001）。

2.7.6.15.2.4.4.7 他の有効性評価項目（導入期）

他の有効性評価項目の結果は、KGAC 試験／DRM06-AD05 試験治験総括報告書「5.1.3.3.4. Additional Prespecified Efficacy Analyses」（第 5.3.5.1.7 項）を参照のこと。

2.7.6.15.2.4.5 重要な副次的評価項目（二重盲検維持期）

2.7.6.15.2.4.5.1 EASI

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

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーで、16 週時に EASI-75 を達成し、再無作為化された被験者で、52 週時に EASI-75 を維持していた被験者の割合を表 2.7.6.15-28 に示す。

レブリキズマブ群では、16 週時に EASI-75 を達成し 52 週時に EASI-75 を維持していた被験者の割合が、プラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）と比較して数値的に高かった（プラセボ群 72.0%、Q4W 群 84.7%、Q2W 群 77.4%）。

導入期にレブリキズマブ投与を受け、二重盲検維持期でプラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）に再無作為化された被験者では、導入期のレブリキズマブ投与による効果の持続が 52 週時の EASI-75 の達成率に寄与していると考えられた。

表 2.7.6.15-28. 16 週時に EASI-75 を達成し 52 週時に EASI-75 を維持していた被験者の割合：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Maintenance of EASI 75 at Week 52	**PBO (LEB Withdrawal) N = 27**	**LEB Res/ LEB 250mg Q4W N = 53**	**LEB Res/ LEB 250mg Q2W N = 51**
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI			
n (%)	19 (72.0)	45 (84.7)	39 (77.4)
p-Value vs. PBO	NA	.238	.612
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI			
n (%)	16 (59.3)	38 (71.7)	33 (64.7)
p-Value vs. PBO	NA	.316	.783

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

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

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーで、16 週時に再無作為化された被験者集団での 52 週時の EASI のベースラインからの変化率を表 2.7.6.15-29 に示す。

レブリキズマブ群では、52 週時の EASI のベースラインからの改善率が、プラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）と比較して数値的に高かった（プラセボ群 72.9%、Q4W 群 87.6%、Q2W 群 77.2%）。

導入期にレブリキズマブ投与を受けた二重盲検維持期のプラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）の被験者では、導入期のレブリキズマブ投与による効果の持続が 52 週時の EASI の高い改善率に寄与していると考えられた。

表 2.7.6.15-29. 16 週時に再無作為化された被験者集団における 52 週時の EASI のベースラインからの変化率：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Percentage Change in EASI from Baseline	**PBO (LEB Withdrawal) N = 28**	**LEB Res/LEB 250mg Q4W N = 55**	**LEB Res/LEB 250mg Q2W N = 51**
Primary estimand (Hybrid): ANCOVA with MCMC-MI			
LSM (SE)	-72.9 (6.3)	-87.6 (4.4)	-77.2 (4.4)
p-Value vs. PBO	NA	0.057	0.575
Supportive estimand (Hypothetical): ANCOVA with LOCF			
LSM (SE)	-80.3 (3.4)	-89.7 (2.4)	-86.9 (2.5)
p-Value vs. PBO	NA	.025	.120

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; EASI = Eczema Area and Severity Index; LEB = lebrikizumab; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SE = standard error.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

2.7.6.15.2.4.5.2 IGA

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

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーで、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、再無作為化された被験者で、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を表 2.7.6.15-30 に示す。

Q4W 及び Q2W 群では、16 週時の反応例で 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が、プラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）と比較して高かった（プラセボ群 49.8%、Q4W 群 80.6%、Q2W 群 64.6%）。

表 2.7.6.15-30. 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、再無作為化された被験者で、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：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Maintenance of IGA 0 or 1 at Week 52	**PBO (LEB Withdrawal) N = 16**	**LEB Res/ LEB 250mg Q4W N = 32**	**LEB Res/ LEB 250mg Q2W N = 32**
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI			
n (%)	8 (49.8)	26 (80.6)	21 (64.6)
p-Value vs. PBO	NA	.034	.407
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI			
n (%)	7 (43.8)	23 (71.9)	16 (50.0)
p-Value vs. PBO	NA	.060	.912

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in "Efficacy Results" in synopsis.

2.7.6.15.2.4.5.3 痒み NRS

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

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーのうち、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、再無作為化された被験者で、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を表 2.7.6.15-31 に示す。

レブリキズマブ群では、プラセボ群との差は統計学的に有意ではないものの、16 週時の反応例で 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が、プラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）より高かった（プラセボ群 67.6%、Q4W 群 88.1%、Q2W 群 90.3%）。

表 2.7.6.15-31. ベースラインの痒みの 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、再無作為化された被験者で、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：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Maintenance of Pruritus NRS ≥4-point Reduction at Week 52	**PBO (LEB Withdrawal) N = 11**	**LEB Res/LEB 250mg Q4W N = 36**	**LEB Res/LEB 250mg Q2W N = 23**
Primary estimand (Hybrid): CMH with MCMC-MI			
n (%)	7 (67.6)	32 (88.1)	21 (90.3)
p-Value vs. PBO	NA	.159	.165
Supportive estimand (Composite): CMH with NRI			
n (%)	6 (54.5)	27 (75.0)	14 (60.9)
p-Value vs. PBO	NA	.243	.830

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation; N = number of patients in the analysis population; n = calculated number of participants experiencing endpoint; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table inserted in “Efficacy Results” in synopsis.

2.7.6.15.2.4.5.4 患者報告アウトカム及び QOL 指標

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

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーにおける 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を表 2.7.6.15-32 に示す。

レブリキズマブの両投与群では、統計学的に有意でないものの、52 週時の POEM スコアの改善がプラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）より大きかった。また、PROMIS スコアによる不安及びうつの改善も、プラセボ群と比較して、レブリキズマブの両投与群で大きかったが、青少年及び成人被験者ともにプラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.6.15-32. 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：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

	PBO (LEB Withdrawal)	LEB 250 Q4W	LEB 250 Q2W
POEM			
Nx	26	54	50
LSM (SE)	-9.5 (1.41)	-12.5 (0.97)	-11.3 (1.01)
LSM Diff (SE)	-	-2.9 (1.72)	-1.8 (1.73)
p-value	-	0.093	0.304
PROMIS Anxiety			
Adult			
Nx	23	47	43
LSM (SE)	-4.83 (1.67)	-5.49 (1.17)	-4.70 (1.22)
LSM Diff (SE)	-	-0.66 (2.042)	0.13 (2.062)
p-value	-	0.748	0.950
Adolescent			
Nx	5	7	6
LSM (SE)	-1.59 (5.14)	2.09 (3.83)	-5.03 (4.54)
LSM Diff (SE)	-	3.68 (6.404)	-3.44 (5.933)
p-value	-	0.576	0.572
PROMIS Depression			
Adult			
Nx	23	47	43
LSM (SE)	-3.25 (1.59)	-5.37 (1.12)	-4.71 (1.16)
LSM Diff (SE)	-	-2.13 (1.944)	-1.46 (1.970)
p-value	-	0.277	0.459
Adolescent			
Nx	5	7	6
LSM (SE)	-7.49 (3.731)	-2.26 (2.77)	-6.18 (3.318)
LSM Diff (SE)	-	5.24 (4.59)	1.32 (4.31)
p-value	-	0.277	0.765

Abbreviations: Diff = difference; LEB = lebrikizumab; LSM = least squares mean; Nx = number of participants with non-missing values; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SE = standard error.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.5.

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

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーのレブリキズマブ群では、52 週時の EQ-5D VAS スコアの改善がプラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）より大きかった（プラセボ群との最小二乗平均値の差［標準誤差］：Q4W 群 7.8［3.2］、p=0.016、Q2W 群 5.7［3.3］、p=0.088）。

2.7.6.15.2.4.5.5 レスキュー薬の使用

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

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーで、二重盲検維持期中にレスキュー薬を必要とした被験者の割合を表 2.7.6.15-33 に示す。

全体として、すべての投与群でレスキュー薬を使用した被験者は少なかった。Q2W 群及び Q4W 群では、52 週時の累積のレスキュー薬使用者の割合がプラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）と比較して低かった。

表 2.7.6.15-33. 来院ごとの外用又は全身レスキュー薬を必要とした被験者の割合：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Rescue Therapy	PBO (LEB Withdrawal) N = 28		LEB 250 Q4W N = 55		LEB 250 Q2W N = 51	
Time point	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)	By Visit, n (%)	Cumulative, n (%)
Week 16	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
Week 20	2 (7.1)	2 (7.1)	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.9)	2 (3.9)
Week 24	1 (3.6)	3 (10.7)	3 (5.5)	5 (9.1)	0	2 (3.9)
Week 28	0	3 (10.7)	2 (3.6)	7 (12.7)	1 (2.0)	3 (5.9)
Week 32	0	3 (10.7)	0	7 (12.7)	2 (3.9)	5 (9.8)
Week 36	1 (3.6)	4 (14.3)	0	7 (12.7)	0	5 (9.8)
Week 40	0	4 (14.3)	0	7 (12.7)	2 (3.9)	7 (13.7)
Week 44	0	4 (14.3)	0	7 (12.7)	0	7 (13.7)
Week 48	2 (7.1)	6 (21.4)	1 (1.8)	8 (14.5)	1 (2.0)	8 (15.7)
Week 52	0	6 (21.4)	0	8 (14.5)	0	8 (15.7)

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.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.6.

2.7.6.15.2.4.5.6 他の有効性評価項目（維持期）

Modified 維持主要集団における他の有効性評価項目の結果は、KGAC 試験／DRM06-AD05 試験治験総括報告書「5.1.4.2.3. Additional Prespecified Efficacy Analyses in the Modified Maintenance Primary Population」（第 5.3.5.1.7 項）を参照のこと。

Modified 維持副次集団における有効性評価項目の結果は、KGAC 試験／DRM06-AD05 試験治験総括報告書「5.1.4.3. Evaluation of Efficacy in the Modified Maintenance Secondary Population」（第 5.3.5.1.7 項）を参照のこと。

Modified 維持 16 週時エスケープ集団及び Modified 維持 24～48 週時エスケープ集団の有効性の結果は、KGAC 試験／DRM06-AD05 試験治験総括報告書「5.1.5. Maintenance Escape Period」（第 5.3.5.1.7 項）を参照のこと。

2.7.6.15.2.5 安全性

2.7.6.15.2.5.1 導入期の安全性

2.7.6.15.2.5.1.1 有害事象

ベースライン後に発現又は悪化した事象を TEAE と定義した。

本治験の導入期で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.15-34 に示す。

本治験の導入期での TEAE の発現割合は、レブリキズマブ群（53.4%）よりプラセボ群（66.2%）の方が高かった。重篤な有害事象の発現割合はレブリキズマブ群よりプラセボ群の方が数値的に高かった。両投与群ともに治験中止に至った有害事象の発現割合は同様であり、その

割合は低かった。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。導入期のプラセボ群の 1 例に死亡例が認められた。

表 2.7.6.15-34. 有害事象の要約：導入期（Modified 安全性解析対象集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

	PBO (N = 145) n (%)	**LEB 250 mg Q2W (N = 281) n (%)**
All TEAEs	96 (66.2)	150 (53.4)
TEAEs by severity[a]		
Mild	*40 (27.6)*	*73 (26.0)*
Moderate	*49 (33.8)*	*70 (24.9)*
Severe	*7 (4.8)*	*7 (2.5)*
Deaths	1 (0.7)	0
SAEs[b]	4 (2.8)	2 (0.7)
Treatment-related TEAEs[c]	22 (15.2)	60 (21.4)
AEs leading to discontinuation of study intervention[b]	4 (2.8)	9 (3.2)

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; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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

[b] SAE and AEs leading to discontinuation are inclusive of death.

[c] Relatedness as assessed by the investigator.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.9.

本治験の導入期のいずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた TEAE の要約を表 2.7.6.15-35 に示す。また、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 2.7.6.15-50 に示す。

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有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（主に結膜炎及び上咽頭炎）及び「眼障害」（主にアレルギー性結膜炎及びドライアイ）であった。

「精神障害」（主に不安）及び「皮膚および皮下組織障害」（主にアトピー性皮膚炎）の SOC の事象の発現割合はプラセボ群の方が高かった。

いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた TEAE 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 TEAE（PT）は、結膜炎、上咽頭炎、頭痛、アレルギー性結膜炎、及びドライアイであった。結膜炎の発現割合は、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で明らかに高かった。一方、AD の悪化の発現割合は、レブリキズマブ群と比較して、プラセボ群で明らかに高かった。

表 2.7.6.15-35. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた TEAE の要約：導入期
（Modified 安全性解析対象集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

System Organ Class *Preferred Term*		PBO (N = 145) n (%)	LEB 250 mg Q2W (N = 281) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**48 (33.1)**	**51 (18.1)**
Dermatitis atopic	*アトピー性皮膚炎*	*38 (26.2)*	*28 (10.0)*
Acne	*ざ瘡*	*3 (2.1)*	*1 (0.4)*
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**30 (20.7)**	**65 (23.1)**
Conjunctivitis	*結膜炎*	*3 (2.1)*	*21 (7.5)*
Nasopharyngitis	*上咽頭炎*	*3 (2.1)*	*14 (5.0)*
Oral herpes	*口腔ヘルペス*	*3 (2.1)*	*4 (1.4)*
Folliculitis	*毛包炎*	*3 (2.1)*	*1 (0.4)*
Impetigo	*膿痂疹*	*3 (2.1)*	*0*
Nervous system disorders	**神経系障害**	**10 (6.9)**	**20 (7.1)**
Headache	*頭痛*	*6 (4.1)*	*14 (5.0)*
Eye disorders	**眼障害**	**10 (6.9)**	**24 (8.5)**
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*2 (1.4)*	*7 (2.5)*
Dry eye	*ドライアイ*	*0*	*7 (2.5)*
Psychiatric disorders	**精神障害**	**6 (4.1)**	**3 (1.1)**
Anxiety	*不安*	*3 (2.1)*	*0*

Abbreviations: 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; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.10.

2.7.6.15.2.5.1.2 死亡

本治験の導入期で 1 例の死亡（プラセボ群）が報告された。

本被験者は、5[redacted]歳[redacted]で本治験の 8 日目に心筋梗塞により死亡した。被験者は高脂血症及び境界域高血圧の既往があったが、心筋梗塞の発現前に徴候又は症状は認められなかった。被験者は自宅での突然死で、病院での蘇生はできなかった。治験担当医師により心筋梗塞の事象は治験薬と因果関係がないと判断された。

本治験で報告された死亡例の詳細は付録表 2.7.6.15-53 に示す。また、本治験で報告された死亡例の叙述は KGAC 試験／DRM06-AD05 試験治験総括報告書 Appendix「KGAC Clinical Study Report Patient Narratives」（第 5.3.5.1.7 項）に示す。

2.7.6.15.2.5.1.3 重篤な有害事象

本治験の導入期で報告された重篤な有害事象を表 2.7.6.15-36 に示す。

導入期中でのレブリキズマブ群及びプラセボ群の重篤な有害事象の発現割合は低かった。重篤な有害事象の発現割合はレブリキズマブ群よりプラセボ群の方が高かった。AD を除いて 2 例以上に報告された同一の重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象として 2 例に AD が報告された（プラセボ群及びレブリキズマブ群の各 1 例）。2 例の AD の事象は重症度が中等度で、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。

小脳症候群を除くすべての事象は、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。

心筋梗塞及び小脳症候群を発現した被験者は、これらの重篤な事象により治験を中止した。心筋梗塞を発現した被験者は死亡した（第 2.7.6.15.2.5.1.2 項参照）。

本治験で報告された重篤な有害事象の詳細は付録表 2.7.6.15-53 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 KGAC 試験／DRM06-AD05 試験治験総括報告書 Appendix「KGAC Clinical Study Report Patient Narratives」（第 5.3.5.1.7 項）に示す。

表 2.7.6.15-36. 重篤な有害事象：導入期（Modified 安全性解析対象集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

SAEs by SOC and PT		PBO (N = 145) n (%)	LEB 250 mg Q2W (N = 281) n (%)
Participants with ≥1 SAE		4 (2.8)	2 (0.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	**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 (0.7)**	**0**
Uterine leiomyoma[a]	*子宮平滑筋腫*[a]	*1 (1.4)*	*0*
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (0.7)**	**1 (0.4)**
Cardiac failure	*心不全*	*0*	*1 (0.4)*
Myocardial infarction[b]	*心筋梗塞*[b]	*1 (0.7)*	*0*
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (0.7)**	**1 (0.4)**
Multiple injuries	*多発性外傷*	*0*	*1 (0.4)*
Fibula fracture	*腓骨骨折*	*1 (0.7)*	*0*
Tibia fracture	*脛骨骨折*	*1 (0.7)*	*0*
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (0.7)**	**1 (0.4)**
Dermatitis atopic	*アトピー性皮膚炎*	*1 (0.7)*	*1 (0.4)*
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**0**	**1 (0.4)**
Large intestine infection	*大腸感染*	*0*	*1 (0.4)*
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**1 (0.4)**
Cerebellar syndrome	*小脳症候群*	*0*	*1 (0.4)*

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; PT = Preferred Term; SAE = serious adverse event; SOC = System Organ Class; Q2W = every 2 weeks.

[a] Denominator adjusted because of a gender-specific event for females: PBO, N = 74; LEB 250 mg Q2W = 136.

[b] Fatal event.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.11.

2.7.6.15.2.5.1.4 有害事象による投与中止

本治験の導入期で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.15-37 に示す。レブリキズマブ群に 9 件、プラセボ群に 4 件の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。投与中止に至った有害事象は、大部分がアトピー性皮膚炎の事象であった（プラセボ群 3 例、レブリキズマブ群 3 例）。レブリキズマブ群では、有害事象による投与中止として眼障害の事象が 4 件報告された（結膜炎、細菌性結膜炎、アトピー性角結膜炎、角膜炎の各 1 件）。治験中止に至った有害事象の重症度は、心筋梗塞及び小脳症候群を除いて、すべて軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.15-37. 治験薬の投与中止に至った有害事象：導入期（Modified 安全性解析対象集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

AEs by SOC and PT		PBO (N = 145) n (%)	LEB 250 mg Q2W (N = 281) n (%)
Participants with ≥1 AE leading to permanent discontinuation of study treatment		4 (2.8)	9 (3.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**3 (2.1)**	**3 (1.1)**
Dermatitis atopic	*アトピー性皮膚炎*	*3 (2.1)*	*3 (1.1)*
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (0.7)**	**2 (0.7)**
Conjunctivitis	*結膜炎*	*0*	*1 (0.4)*
Conjunctivitis bacterial	*細菌性結膜炎*	*0*	*1 (0.4)*
Skin infection	*皮膚感染*	*1 (0.7)*	*0*
Eye disorders	**眼障害**	**0**	**2 (0.7)**
Atopic keratoconjunctivitis	*アトピー性角結膜炎*	*0*	*1 (0.4)*
Keratitis	*角膜炎*	*0*	*1 (0.4)*
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (0.7)**	**0**
Myocardial infarction	*心筋梗塞*	*1 (0.7)*	*0*
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**1 (0.4)**
Cerebellar syndrome	*小脳症候群*	*0*	*1 (0.4)*
Psychiatric disorders	**精神障害**	**0**	**1 (0.4)**
Panic attack	*パニック発作*	*0*	*1 (0.4)*

Abbreviations: AE = adverse event; 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; SOC = System Organ Class.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.12.

2.7.6.15.2.5.1.5 注目すべき有害事象

2.7.6.15.2.5.1.5.1 結膜炎関連事象

本治験の導入期に報告された結膜炎関連及び角膜炎関連事象を表 2.7.6.15-38 に示す。結膜炎関連及び角膜炎関連事象は、レブリキズマブ群では 34 例、プラセボ群では 5 例に報告された。これらの事象はすべて非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。

レブリキズマブ群では結膜炎関連事象が認められた 4 例（結膜炎［4 週時］、細菌性結膜炎［11 週時］、角膜炎［12 週時］、及びアトピー性角結膜炎［7 週時］）が治験薬投与を中止した。また、結膜炎が認められた 1 例で治験薬投与の中断が必要であったが、本被験者の治験薬投与は再開された。

導入期に結膜炎関連事象（角膜炎を含む広域検索）が認められた 52 例のうち 19 例（36.5%）は結膜炎の既往歴を有していた。

表 2.7.6.15-38. 結膜炎関連及び角膜炎関連事象：導入期（Modified 安全性解析対象集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

AESIs by PT		PBO (N = 145) n (%)	LEB 250 mg Q2W (N = 281) n (%)
Participants with ≥1 TEAE		**5 (3.4)**	**34 (12.1)**
Conjunctivitis cluster[a]	**結膜炎関連事象 [a]**	**5 (3.4)**	**31 (11.0)**
Conjunctivitis	*結膜炎*	*3 (2.1)*	*21 (7.5)*
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*2 (1.4)*	*7 (2.5)*
Conjunctivitis bacterial	*細菌性結膜炎*	*0*	*3 (1.1)*
Keratitis cluster[b]	**角膜炎関連事象 [b]**	**0**	**3 (1.1)**
Atopic keratoconjunctivitis	*アトピー性角結膜炎*	*0*	*2 (0.7)*
Keratitis	*角膜炎*	*0*	*1 (0.4)*

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; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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

b The keratitis cluster includes the following PTs: keratitis, atopic keratoconjunctivitis, allergic keratitis, ulcerative keratitis, and vernal keratoconjunctivitis.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.13.

2.7.6.15.2.5.1.5.2 ヘルペス感染又は帯状疱疹

本治験の導入期に報告されたヘルペス感染又は帯状疱疹を表 2.7.6.15-39 に示す。

ヘルペス感染又は帯状疱疹の発現割合は、レブリキズマブ群よりプラセボ群の方が高かった。これらの事象は、すべて非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

表 2.7.6.15-39. ヘルペス感染又は帯状疱疹：導入期（Modified 安全性解析対象集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

AEs by SOC and PT		PBO (N = 145) n (%)	LEB 250 mg Q2W (N = 281) n (%)
Herpes Infection or Zoster	**ヘルペス感染又は帯状疱疹**	**7 (4.8)**	**8 (2.8)**
Eczema herpeticum	*ヘルペス性湿疹*	*1 (0.7)*	*0*
Genital herpes simplex	*陰部単純ヘルペス*	*1 (0.7)*	*0*
Herpes dermatitis	*ヘルペス性皮膚炎*	*2 (1.4)*	*1 (0.4)*
Herpes simplex	*単純ヘルペス*	*0*	*2 (0.7)*
Herpes zoster	*帯状疱疹*	*0*	*1 (0.4)*
Oral herpes	*口腔ヘルペス*	*3 (2.1)*	*4 (1.4)*

Abbreviations: AE = adverse event; AESI = adverse events 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; SOC = System Organ Class.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.14.

2.7.6.15.2.5.1.5.3 寄生虫感染又は日和見感染

本治験の導入期に報告された寄生虫感染又は日和見感染の可能性のある感染症を表 2.7.6.15-40 に示す。

本治験の導入期中に寄生虫感染の報告はなかった。

レブリキズマブ群の 3 件、プラセボ群の 1 件の感染症が日和見感染の可能性のある感染症として特定された。データベース固定前に実施された盲検下での医学レビューにより、これらの事象は Winthrop の基準（Winthrop et al. 2015）に基づき日和見感染ではないと判断された。

表 2.7.6.15-40. 寄生虫感染又は日和見感染の可能性のある感染症：導入期（Modified 安全性解析対象集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Infections		PBO (N = 145) n (%)	LEB 250 mg Q2W (N = 281) n (%)
Opportunistic and potential opportunistic	**日和見感染及び日和見感染の可能性のある感染症**	**1 (0.7)**	**3 (1.1)**
Eczema herpeticum	*ヘルペス性状湿疹*	*1 (0.7)*	*0*
Herpes simplex	*単純ヘルペス*	*0*	*2 (0.7)*
Herpes zoster	*帯状疱疹*	*0*	*1 (0.4)*
Parasitic infections	**寄生虫感染**	**0**	**0**

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the modified safety population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.15.

2.7.6.15.2.5.1.6 他の注目すべき有害事象

本治験の導入期における他の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.6.15-41 に示す。

2.7.6.15.2.5.1.6.1 皮膚感染

プラセボ群の 9 例（6.2%）及びレブリキズマブ群の 4 例（1.4%）に皮膚感染が報告された。いずれかの投与群で 2 例以上に報告された皮膚感染は、毛包炎（プラセボ群 3 例［2.1%］、レブリキズマブ群 1 例［0.4%］）、膿痂疹（プラセボ群 3 例［2.1%］、レブリキズマブ群 0 例）であった。

報告された皮膚感染の事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。レブリキズマブ群の毛包炎は、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。皮膚感染で治験中止に至った事象はなかった。

2.7.6.15.2.5.1.6.2 高度の感染症

導入期中、レブリキズマブ群の 1 例に重症度が高度の感染症が報告された。本被験者は、1[redacted]週時に疑わしい食事を摂取した後、重篤かつ重症度が高度の大腸感染が発現し、入院した。本事象は消失し、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。

2.7.6.15.2.5.1.6.3　好酸球増加症

レブリキズマブ群の 1 例に好酸球増加症（PT）の事象が報告された。また、レブリキズマブ群の 2 例に好酸球数増加（PT）の事象が報告された。好酸球増加症は、重症度が中等度で、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。好酸球数増加は、重症度が軽度で、治験担当医師により治験薬との因果関係がないと判断された。好酸球数増加の 1 例は、ベースライン時及びベースライン後の好酸球数が高値で、最大値は 16 週時の [redacted]×10^9/L であった。他の 1 例はベースライン後の好酸球数が高値で、最大値は [redacted]×10^9/L であった。プラセボ群では好酸球数増加症の事象は認められなかった。

2.7.6.15.2.5.1.6.4　好酸球関連障害

両投与群ともに好酸球関連障害の報告はなかった。

2.7.6.15.2.5.1.6.5　過敏症

両投与群ともにアナフィラキシー反応の報告はなかった。MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）の過敏症に含まれる事象が合計 24 例に報告された（プラセボ群 12 例、レブリキズマブ群 12 例）。最も多く報告された過敏症（SMQ）内の PT はアトピー性皮膚炎であった（プラセボ群 8 例［5.5%］、レブリキズマブ群 7 例［2.5%］）。

血管浮腫（SMQ）内の事象が 2 例に報告された（プラセボ群 1 例［0.7%］、レブリキズマブ群 1 例［0.4%］）。

2.7.6.15.2.5.1.6.6　注射部位反応

MedDRA 高位語（High Level Term：HLT）（関節注入関連の PT は除く）を用いて定義した注射部位反応の報告の割合は、プラセボ群（0.7%）よりレブリキズマブ群（2.1%）の方が数値的に高かった。注射部位反応が報告された被験者で treatment-emergent ADA（TE-ADA）陽性の被験者は認められなかった。注射部位反応の重症度はすべて軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

2.7.6.15.2.5.1.6.7　アトピー性皮膚炎の悪化

AD 又は湿疹の悪化の報告の割合は、レブリキズマブ群（10.3%）よりプラセボ群（26.9%）の方が高かった。

2.7.6.15.2.5.1.6.8　自殺及び自傷（SMQ）

本治験の導入期で自殺又は自傷（SMQ）の報告はなかった。

2.7.6.15.2.5.1.6.9　悪性腫瘍

プラセボ群の 2 例（1.4%）及びレブリキズマブ群の 1 例（0.4%）に悪性腫瘍が報告された。報告された悪性腫瘍の事象（PT）は、扁平上皮癌（プラセボ群及びレブリキズマブ群の各 1 例）、及びボーエン病（プラセボ群 1 例）であった。

表 2.7.6.15-41.　他の注目すべき有害事象：導入期（Modified 安全性解析対象集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

AEs by SOC and PT		PBO (N = 145) n (%)	LEB 250 mg Q2W (N = 281) n (%)
Skin infections	**皮膚感染**	9 (6.2)	4 (1.4)
Eosinophilia	**好酸球増加症**	0	3 (1.1)
Eosinophil-related disorders	**好酸球関連障害**	0	0
Hypersensitivity (narrow/algorithm search on immediate events)[a]	**過敏症（即時型イベントに関する狭域／アルゴリズム検索）[a]**	12 (8.3)	12 (4.3)
Anaphylactic reaction (SMQ)	アナフィラキシー反応（SMQ）	0	0
Hypersensitivity (SMQ)	過敏症（SMQ）	12 (8.3)	12 (4.3)
Angioedema (SMQ)	血管浮腫（SMQ）	1 (0.7)	1 (0.4)
Injection-site reactions	**注射部位反応**	1 (0.7)	6 (2.1)
Exacerbation of atopic dermatitis	**アトピー性皮膚炎の悪化**	39 (26.9)	29 (10.3)
Suicide/self-injury	**自殺／自傷**	0	0
Malignancies	**悪性腫瘍**	2 (1.4)	1 (0.4)

Abbreviations: AE = adverse event; LEB = lebrikizumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants in the modified safety population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; PT = Preferred Term; Q2W = every 2 weeks; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Immediate events were those that occurred on the same day as drug administration.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.16.

2.7.6.15.2.5.1.7　その他の安全性指標

2.7.6.15.2.5.1.7.1　ACQ-5

ベースライン時に喘息の併存を自己報告した 110 例のうち、35 例がプラセボ群、75 例がレブリキズマブ群に無作為割付された。ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値（プラセボ群 0.46、レブリキズマブ群 0.39）は、ベースライン時の喘息のコントロールが良好であることを示すものであった。16 週時の ACQ-5 スコアの平均値は、プラセボ群が 0.58、レブリキズマブ群が 0.60 であり、喘息の良好なコントロールが維持された。

2.7.6.15.2.5.1.8　臨床検査値及びバイタルサイン

肝機能検査値のベースライン後のカテゴリー変化（投与後の基準範囲外の高値又は低値への変化）が認められた被験者の割合は低く、両投与群のカテゴリー変化の分布はおおむね同様であった。レブリキズマブ群では、ベースライン後の好酸球数の増加を認めた被験者の割合が高かった（プラセボ群 20.9%、レブリキズマブ群 27.2%）。しかし、これらの変動に臨床的に意義はないと判断された。

導入期中の投与群間のバイタルサインに注目すべき傾向又は臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.15.2.5.2　二重盲検維持期の安全性

2.7.6.15.2.5.2.1　有害事象

本治験の二重盲検維持期で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.15-42 に示す。

導入期のレブリキズマブ群のレスポンダーで、プラセボ群（16 週時のレブリキズマブ投与中止）又はレブリキズマブ群に再無作為化された被験者の TEAE の発現割合は、プラセボ群（53.6%）と比較して、Q2W 群（60.8%）では数値的に高く、Q4W 群（50.9%）では数値的に低かった。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。

Q2W 群の 2 例及びプラセボ群の 1 例に重篤な有害事象が報告された。Q4W 群の 1 例が有害事象により治験中止に至った。

表 2.7.6.15-42.　有害事象の要約：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

	PBO (LEB Withdrawal) (N = 28) n (%)	**LEB 250 mg Q4W (N = 55) n (%)**	**LEB 250 mg Q2W (N = 51) n (%)**
All TEAEs	15 (53.6)	28 (50.9)	31 (60.8)
TEAEs by severity[a]			
Mild	8 (28.6)	10 (18.2)	17 (33.3)
Moderate	7 (25.0)	16 (29.1)	12 (23.5)
Severe	0	2 (3.6)	2 (3.9)
Deaths	0	0	0
SAEs	1 (3.6)	0	2 (3.9)
Treatment-related TEAEs[b]	4 (14.3)	13 (23.6)	7 (13.7)
AEs leading to discontinuation of study intervention	0	1 (1.8)	0

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; 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.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.20.

本治験の二重盲検維持期のいずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた TEAE の要約を表 2.7.6.15-43 に示す。また、本治験の二重盲検維持期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 2.7.6.15-51 に示す。

プラセボ群と比較して、レブリキズマブのいずれかの群で、発現割合が高かった有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（主に毛包炎、結膜炎、上咽頭炎、及び COVID-19）、「皮膚および皮下組織障害」（主にアトピー性皮膚炎及びざ瘡）、「眼障害」（主にアレルギー性結膜炎）、「胃腸障害」（2 例以上に認められた PT なし）、「神経系障害」（主に頭痛）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（主にワクチン接種部位疼痛）、「免疫系障害」（主に食物アレルギー）、「筋骨格系および結合組織障害」（主に背部痛）であった。

「血管障害」（SOC）の事象の発現割合はプラセボ群の方が高かったが、主に高血圧（1 件）によるものであった。

いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた TEAE で、プラセボ群と比較して、レブリキズマブのいずれかの群で発現割合が高かった TEAE（PT）は、毛包炎、ワクチン接種合併症、結膜炎、アレルギー性結膜炎、上咽頭炎、COVID-19、頭痛、ワクチン接種部位疼痛、背部痛、食物アレルギー、ヘルペス性皮膚炎、及び肺炎であった。

表 2.7.6.15-43. いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた TEAE の要約：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

System Organ Class *Preferred Term*		**PBO (LEB Withdrawal)** **(N = 28)** **n (%)**	**LEB 250 mg Q4W** **(N = 55)** **n (%)**	**LEB 250 mg Q2W** **(N = 51)** **n (%)**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**4 (14.3)**	**18 (32.7)**	**12 (23.5)**
Folliculitis	*毛包炎*	*0*	*3 (5.5)*	*3 (5.9)*
Conjunctivitis	*結膜炎*	*2 (7.1)*	*5 (9.1)*	*0*
Nasopharyngitis	*上咽頭炎*	*1 (3.6)*	*3 (5.5)*	*2 (3.9)*
COVID-19	*COVID-19*	*1 (3.6)*	*3 (5.5)*	*1 (2.0)*
Herpes dermatitis	*ヘルペス性皮膚炎*	*0*	*2 (3.6)*	*1 (2.0)*
Oral herpes	*口腔ヘルペス*	*1 (3.6)*	*2 (3.6)*	*0*
Pneumonia	*肺炎*	*0*	*2 (3.6)*	*0*
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**4 (14.3)**	**6 (10.9)**	**6 (11.8)**
Dermatitis atopic	*アトピー性皮膚炎*	*3 (10.7)*	*3 (5.5)*	*3 (5.9)*
Acne	*ざ瘡*	*1 (3.6)*	*2 (3.6)*	*1 (2.0)*
Eye disorders	**眼障害**	**2 (7.1)**	**6 (10.9)**	**2 (3.9)**
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*1 (3.6)*	*4 (7.3)*	*1 (2.0)*
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (7.1)**	**6 (10.9)**	**1 (2.0)**
Headache	*頭痛*	*1 (3.6)*	*3 (5.5)*	*1 (2.0)*
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**4 (7.3)**	**2 (3.9)**
Vaccination site pain	*ワクチン接種部位疼痛*	*0*	*2 (3.6)*	*2 (3.9)*
Immune system disorders	**免疫系障害**	**0**	**3 (5.5)**	**2 (3.9)**
Food allergy	*食物アレルギー*	*0*	*2 (3.6)*	*1 (2.0)*
Psychiatric disorders	**精神障害**	**2 (7.1)**	**2 (3.6)**	**0**
Anxiety	*不安*	*2 (7.1)*	*1 (1.8)*	*0*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**1 (1.8)**	**2 (3.9)**
Back pain	*背部痛*	*0*	*1 (1.8)*	*2 (3.9)*

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; PT = Preferred Term; Res = responders; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.21.

2.7.6.15.2.5.2.2 死亡

本治験の二重盲検維持期で死亡例は認められなかった。

2.7.6.15.2.5.2.3 重篤な有害事象

本治験の二重盲検維持期で報告された重篤な有害事象を表 2.7.6.15-44 に示す。二重盲検維持期中、プラセボ群で 1 件、Q2W 群で 3 件（2 例）の重篤な有害事象が報告された。2 例以上に報告された同一の重篤な有害事象はなかった。

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判断された重篤な有害事象はなく、治験の中止に至った重篤な有害事象もなかった。

表 2.7.6.15-44. 重篤な有害事象：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

SAEs by SOC and PT		PBO (LEB Withdrawal) (N = 28) n (%)	LEB 250 mg Q4W (N = 55) n (%)	LEB 250 mg Q2W (N = 51) n (%)
Participants with ≥1 SAE		**1 (3.6)**	**0**	**2 (3.9)**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**0**	**1 (2.0)**
Pancreatitis	*膵炎*	*0*	*0*	*1 (2.0)*
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0**	**0**	**1 (2.0)**
Humerus fracture	*上腕骨骨折*	*0*	*0*	*1 (2.0)*
Ulna fracture	*尺骨骨折*	*0*	*0*	*1 (2.0)*
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (3.6)**	**0**	**0**
Ureterolithiasis	*尿管結石症*	*1 (3.6)*	*0*	*0*

Abbreviations: 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; SAE = serious adverse event; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.23.

本治験で報告された重篤な有害事象の詳細は付録表 2.7.6.15-53 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 KGAC 試験／DRM06-AD05 試験治験総括報告書 Appendix「KGAC Clinical Study Report Patient Narratives」（第 5.3.5.1.7 項）に示す。

2.7.6.15.2.5.2.4 有害事象による投与中止

本治験の二重盲検維持期で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.15-45 に示す。Q4W 群で 1 件（アレルギー性結膜炎）の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。本事象は重症度が中等度で、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

表 2.7.6.15-45. 治験薬の投与中止に至った有害事象：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

AEs by SOC and PT		PBO (LEB Withdrawal) (N = 28) n (%)	LEB 250 mg Q4W (N = 55) n (%)	LEB 250 mg Q2W (N = 51) n (%)
Participants with ≥1 AE leading to permanent discontinuation of study treatment		**0**	**1 (1.8)**	**0**
Eye disorders	**眼障害**	**0**	**1 (1.8)**	**0**
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*0*	*1 (1.8)*	*0*

Abbreviations: AE = adverse event; 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; SOC = System Organ Class.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.24.

2.7.6.15.2.5.2.5 注目すべき有害事象

2.7.6.15.2.5.2.5.1 結膜炎関連事象

本治験の二重盲検維持期に報告された結膜炎関連及び角膜炎関連事象を表 2.7.6.15-46 に示す。

Q4W 群では 9 件、Q2W 群では 2 件、プラセボ群では 3 件の結膜炎関連及び角膜炎関連事象が報告された。これらの事象はすべて非重篤で、重症度が軽度又は中等度であった。

導入期中に結膜炎関連事象が報告された 5 例では、二重盲検維持期中にも結膜炎関連事象が報告された。これらの被験者の二重盲検維持期中の事象は、各被験者に 1 回のみ発現した事象であり、重症度は軽度又は中等度であった。

1 例がアレルギー性結膜炎（PT）により治験を中止した。

結膜炎関連事象で治験薬の投与を中断した被験者はなかった。

二重盲検維持期中に結膜炎関連事象（角膜炎を含む広域検索）が報告された 14 例のうち、6 例（42.9%）は結膜炎の既往歴を有していた。

表 2.7.6.15-46. 結膜炎関連及び角膜炎関連事象：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

AESIs by PT		PBO (LEB Withdrawal) (N = 28) n (%)	LEB 250 mg Q4W (N = 55) n (%)	LEB 250 mg Q2W (N = 51) n (%)
Participants with ≥1 TEAE		**3 (10.7)**	**9 (16.4)**	**2 (3.9)**
Conjunctivitis cluster[a]	**結膜炎関連事象 [a]**	**3 (10.7)**	**8 (14.5)**	**1 (2.0)**
Conjunctivitis	*結膜炎*	*2 (7.1)*	*5 (9.1)*	*0*
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*1 (3.6)*	*4 (7.3)*	*1 (2.0)*
Keratitis cluster[b]	**角膜炎関連事象 [b]**	**0**	**1 (1.8)**	**0**
Atopic keratoconjunctivitis	*アトピー性角結膜炎*	*0*	*1 (1.8)*	*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.

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

b the keratitis cluster includes the following PTs: keratitis, atopic keratoconjunctivitis, allergic keratitis, ulcerative keratitis, and vernal keratoconjunctivitis.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.25.

2.7.6.15.2.5.2.5.2 ヘルペス感染又は帯状疱疹

本治験の二重盲検維持期に報告されたヘルペス感染又は帯状疱疹を表 2.7.6.15-47 に示す。

ヘルペス感染又は帯状疱疹の事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。これらの事象で治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

表 2.7.6.15-47. ヘルペス感染又は帯状疱疹：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

AEs by SOC and PT		PBO (LEB Withdrawal) (N = 28) n (%)	LEB 250 mg Q4W (N = 55) n (%)	LEB 250 mg Q2W (N = 51) n (%)
Herpes Infection or Zoster	**ヘルペス感染又は帯状疱疹**	**1 (3.6)**	**5 (9.1)**	**2 (3.9)**
Herpes dermatitis	*ヘルペス性皮膚炎*	*0*	*2 (3.6)*	*1 (2.0)*
Oral herpes	*口腔ヘルペス*	*1 (3.6)*	*2 (3.6)*	*0*
Herpes simplex	*単純ヘルペス*	*0*	*0*	*1 (2.0)*
Herpes zoster	*帯状疱疹*	*0*	*1 (1.8)*	*0*

Abbreviations: AE = adverse event; 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; SOC = System Organ Class.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC 5.26.

2.7.6.15.2.5.2.5.3 寄生虫感染又は日和見感染

本治験の二重盲検維持期に報告された寄生虫感染又は日和見感染の可能性のある感染症を表 2.7.6.15-48 に示す。

本治験の二重盲検維持期中に寄生虫感染の報告はなかった。

レブリキズマブ群で報告された帯状疱疹及び単純ヘルペスが日和見感染の可能性のある感染症として特定された。データベース固定前に実施された盲検下での医学レビューにより、本事象はWinthropの基準（Winthrop et al. 2015）に基づき日和見感染ではないと判断された。

表 2.7.6.15-48. 寄生虫感染又は日和見感染の可能性のある感染症：二重盲検維持期（Modified 維持主要集団：KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

Infections		PBO (LEB Withdrawal) (N = 28) n (%)	LEB 250 mg Q4W (N = 55) n (%)	LEB 250 mg Q2W (N = 51) n (%)
Opportunistic and potential opportunistic	**日和見感染及び日和見感染の可能性のある感染症**	**0**	**1 (1.8)**	**1 (2.0)**
Herpes zoster	*帯状疱疹*	*0*	*1 (1.8)*	*0*
Herpes simplex	*単純ヘルペス*	*0*	*0*	*1 (2.0)*
Parasitic infections	**寄生虫感染**	**0**	**0**	**0**

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the modified safety population; n = number of participants in the specified category; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC.5.27.

2.7.6.15.2.5.2.6 他の注目すべき有害事象

本治験の二重盲検維持期を含めた他の注目すべき有害事象の結果は、導入期及び維持期全体の項に示す。

2.7.6.15.2.5.2.7 その他の安全性指標

2.7.6.15.2.5.2.7.1 ACQ-5

ベースライン時に喘息の併存を自己報告した 29 例のうち、5 例がプラセボ群、13 例が Q4W 群、11 例が Q2W 群に無作為割付された。ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値（プラセボ群：0.36、Q4W 群：0.06、Q2W 群：0.47）は、ベースライン時の喘息のコントロールが良好であることを示すものであった。52 週時の ACQ-5 スコアの平均値は、プラセボ群が 0、Q4W 群が 0.12、Q2W 群が 0.44 であり、喘息の良好なコントロールが維持された。

2.7.6.15.2.5.2.8 臨床検査値及びバイタルサイン

二重盲検維持期中の臨床検査値のベースライン後のカテゴリー変化（投与後の基準範囲外の高値又は低値への変化）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、すべてのカテゴリーで、ベースラインからの平均変化量はわずかで、投与群間の差に臨床的に意義はないと判断された。

二重盲検維持期中の投与群間のバイタルサインに注目すべき傾向又は臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.15.2.5.3 導入期及び維持期全体の安全性

2.7.6.15.2.5.3.1 有害事象

エスケープ維持期を含む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被験者の 67.8%に TEAE が報告された。TEAE の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。レブリキズマブ投与を受けた被験者の 2.7%に重篤な有害事象が報告された。また、レブリキズマブ投与を受けた被験者の 3.9%に治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者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 2.7.6.15-52 に示す。

導入期及び維持期全体での安全性所見は導入期又は二重盲検維持期の結果と一貫したものであった。

2.7.6.15.2.5.3.2 死亡

本治験のエスケープ維持期で 1 例の死亡（レブリキズマブ投与）が報告された。

本被験者は、7[redacted]歳[redacted]で、高血圧、高コレステロール血症、及び[redacted]アレルギーの既往を有していた。治験担当医師の報告では、本治験の 310 日目に肝臓及び骨への転移を伴う膵癌が確認された、膵癌による死亡であった。レブリキズマブは 250 mg Q2W 投与で、最終投与は本治験の 309 日目であった。被験者は 1 ヵ月前に非重篤の体重減少が認められ、その評価のため入院し、転移性膵癌と診断された。被験者はホスピスへ移り、本治験の 337 日目に死亡した。治験担当医師により本事象と治験薬との因果関係はないと判断された。

本治験で報告された死亡例の詳細は付録表 2.7.6.15-53 に示す。また、本治験で報告された死亡例の叙述は KGAC 試験／DRM06-AD05 試験治験総括報告書 Appendix「KGAC Clinical Study Report Patient Narratives」（第 5.3.5.1.7 項）に示す。

2.7.6.15.2.5.3.3 重篤な有害事象

本治験の導入期及び維持期全体で、レブリキズマブ投与を受けた被験者の合計 11 例（2.7%）に重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象の SOC に一定の傾向は認められなかった。最も多く報告された重篤な有害事象はアトピー性皮膚炎（4 件）であった。

Modified 維持副次集団では、プラセボ群又は Q2W 群では重篤な有害事象の報告はなかったが、Q4W 群で脂肪肝 1 件の重篤な有害事象が報告された。

Modified 維持 24～48 週時エスケープ集団で、プラセボ群のノンレスポンダーのためレブリキズマブ Q2W 投与のエスケープ群へ移行した被験者では重篤な有害事象の報告はなかった。

Modified 維持 16 週時エスケープ集団で、レブリキズマブ Q2W 投与のエスケープ群へ移行した被験者では、ダニ皮膚炎及び丹毒（1 例）、アトピー性皮膚炎、変形性脊椎症、骨及び肝臓への転移を伴う膵癌（死亡）、裂孔原性網膜剥離（網膜剥離及び外科的修復の既往あり）、並びに妊娠中の父親への曝露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詳細は付録表 2.7.6.15-53 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 KGAC 試験／DRM06-AD05 試験治験総括報告書 Appendix「KGAC Clinical Study Report Patient Narratives」（第 5.3.5.1.7 項）に示す。

2.7.6.15.2.5.3.4 有害事象による投与中止

本治験の導入期及び維持期全体で 16 例（3.9%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。最も多く報告された治験薬の投与中止に至った有害事象はアトピー性皮膚炎（3 例［0.7%］）であった。

2.7.6.15.2.5.3.5 注目すべき有害事象

導入期及び維持期全体での結膜炎関連事象、ヘルペス感染又は帯状疱疹、寄生虫感染などの注目すべき有害事象に関する安全性の所見は、導入期又は二重盲検維持期の結果と一貫したものであった。

2.7.6.15.2.5.3.6 他の注目すべき有害事象

2.7.6.15.2.5.3.6.1 皮膚感染

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者の 20 例（4.9%）に皮膚感染が報告された。

2.7.6.15.2.5.3.6.2 好酸球増加症

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者の 7 例（1.7%）に好酸球増加症が報告された。

2.7.6.15.2.5.3.6.3 好酸球関連障害

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者に好酸球関連障害の報告はなかった。

2.7.6.15.2.5.3.6.4 過敏症

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者にアナフィラキシー事象の報告はなかった。

2.7.6.15.2.5.3.6.5 注射部位反応

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者の 12 例（2.9%）に MedDRA HLT を用いて定義した注射部位反応が報告された。

2.7.6.15.2.5.3.6.6 アトピー性皮膚炎の悪化

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者の 43 例（10.6%）に AD の悪化が報告された。

2.7.6.15.2.5.3.6.7 自殺及び自傷（SMQ）

本治験で自殺又は自傷（SMQ）の報告はなかった。

2.7.6.15.2.5.3.6.8 悪性腫瘍

本治験でレブリキズマブ投与を受けた被験者の 4 例（1.0%）に悪性腫瘍が報告された。報告された悪性腫瘍の PT は、ボーエン病、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、卵巣胚細胞奇形腫、骨及び肝臓への転移を伴う膵癌（死亡）であった。

2.7.6.15.2.5.3.7　臨床検査値及びバイタルサイン

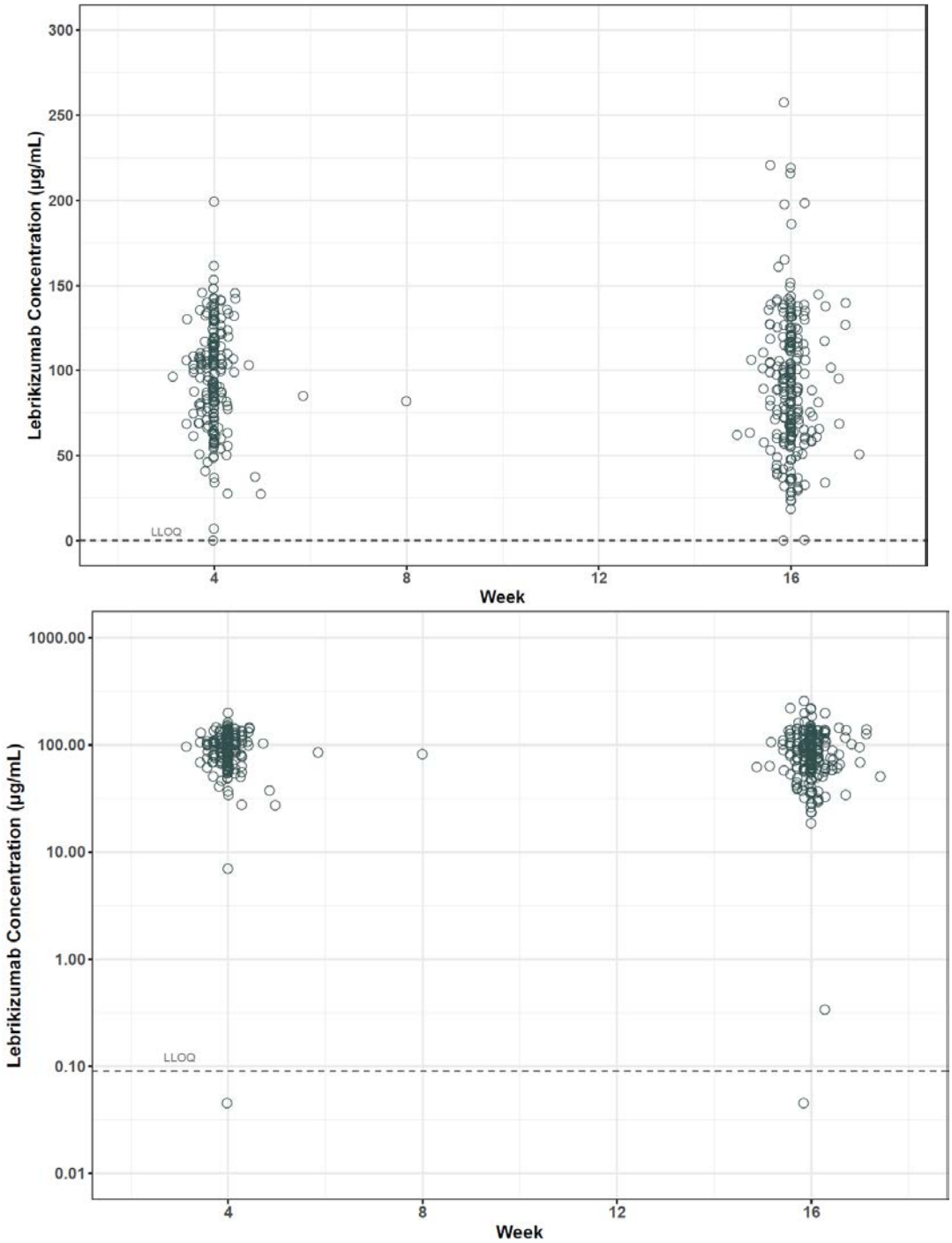
導入期及び維持期全体でレブリキズマブ投与を受けた被験者のバイタルサインに臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.15.2.6　薬物動態

導入期中のすべての血清中レブリキズマブ濃度データを図 2.7.6.15-6 に示す。導入期では、ベースライン及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg の負荷投与を行い、4 週時から 250 mg Q2W 投与を行った。4 週時及び 16 週時の血清中レブリキズマブ濃度の範囲は同様で、ベースライン及び 2 週時の負荷投与による速やかな Q2W 投与での定常状態到達が可能となることが示唆された。

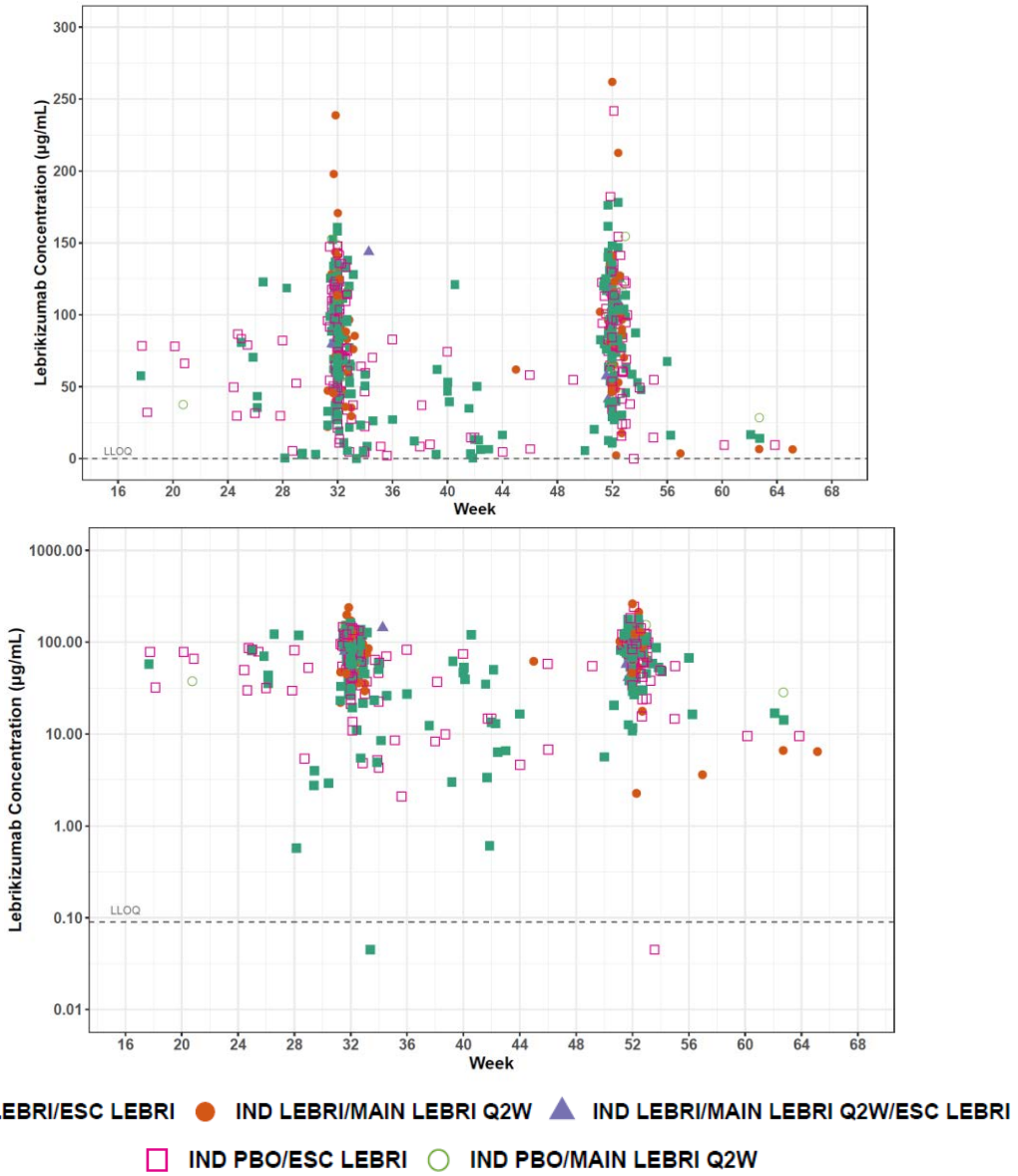
16 週時からレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を行ったすべての被験者の維持期中の血清中レブリキズマブ濃度を図 2.7.6.15-7 に示す。この図には 16 週時のレブリキズマブ群及びプラセボ群のレスポンダーで、二重盲検維持期の Q2W 群の被験者及びエスケープ群で 250 mg Q2W 投与を受けた被験者のデータを含めた。先の導入期の結果と合わせると、250 mg Q2W の用法用量では、4 週時から 52 週時まで、おおむね一定の血清中レブリキズマブ濃度が維持されていることが示唆された。

16 週時からレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与を行ったすべての被験者の維持期中の血清中レブリキズマブ濃度を図 2.7.6.15-8 に示す。この図には 16 週時のレブリキズマブ群及びプラセボ群のレスポンダーで、二重盲検維持期の Q4W 群の被験者のデータを含めた。16 週時に 250 mg Q2W から Q4W 投与に切り替えた場合、血清中レブリキズマブ濃度は低下し、投与終了時まで一定の濃度が維持された。



Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification; Q2W = every 2 weeks.
Note: Values below the LLOQ were imputed as LLOQ/2.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Figure KGAC 5.15.

図 2.7.6.15-6.　初回投与後の血清中レブリキズマブ濃度データ：導入期
（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）（KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）



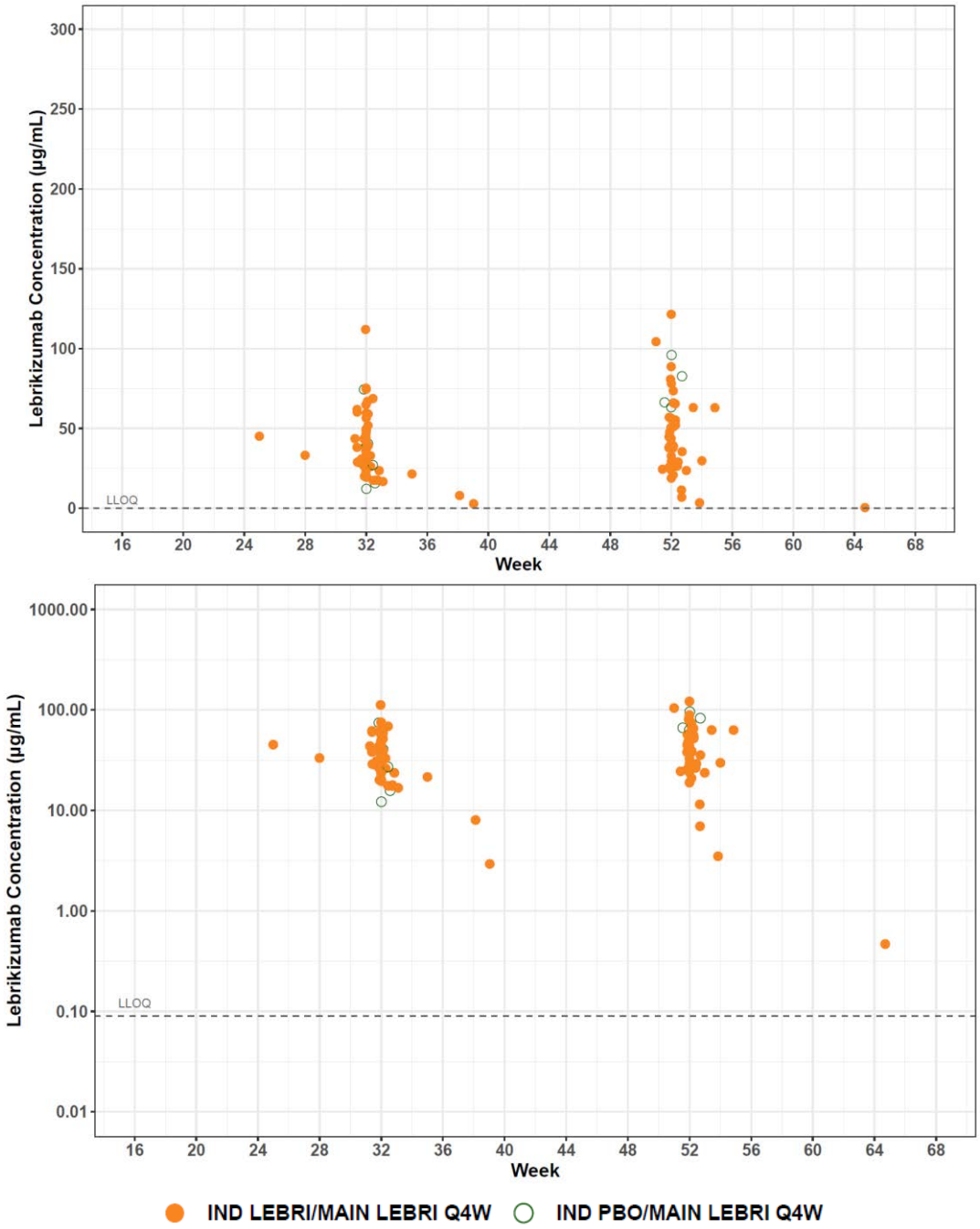
Abbreviations: ESC = escape; IND = Induction; LEBRI = lebrikizumab; LLOQ = lower limit of quantification; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; ESC = escape; MAIN = Maintenance.

Note: Values below the LLOQ were imputed as LLOQ/2.

Escape Arm data included any participants from Induction Period entering Escape Arm at Week 16 and participants in the Maintenance Period coming from Maintenance 250 mg Q2W dosing.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Figure KGAC 5.16.

図 2.7.6.15-7.　16 週時からレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与した被験者の維持期中の血清中レブリキズマブ濃度データ：二重盲検維持期及びエスケープ維持期
（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）（KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）



Abbreviations: IND = induction; LEBRI = lebrikizumab; LLOQ = lower limit of quantification; PBO = placebo; Q4W = every 4 weeks; MAIN = Maintenance.
Note: Values below the LLOQ were imputed as LLOQ/2.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Figure KGAC 5.17.

図 2.7.6.15-8.　16 週時からレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与した被験者の維持期中の血清中レブリキズマブ濃度データ：二重盲検維持期
（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）（KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

維持期でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与した被験者では、導入期及び維持期の血清中トラフ濃度（C_{trough}）の平均値は同様であった。予想された通り、4 週時以降の血清中レブリキズマブ

濃度の蓄積は限定的又はなかった。維持期で 250 mg Q4W 投与した被験者では、投与頻度の低下により予想された通り、Q2W 投与と比較して、C_{trough} が約 50%低下した（表 2.7.6.15-49）。

表 2.7.6.15-49. レブリキズマブ Q2W 及び Q4W 投与した被験者の導入期及び維持期の血清中レブリキズマブのトラフ濃度の記述統計量（KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

	C_{trough}[a] (µg/mL)					
Period	**Induction 250 mg Q2W**		**Maintenance 250 mg Q2W and Escape 250 mg Q2W[b]**		**Maintenance 250 mg Q4W**	
	Week 4	**Week 16**	**Week 32**	**Week 52**	**Week 32**	**Week 52**
N	200	246	256	206	54	51
Median	101	89.1	85.4	90.4	37.7	40.2
5th, 95th Percentile	49.5, 142	33.1, 143	27.3, 141	27.6, 146	17.3, 74.5	15.2, 92.4
Minimum - Maximum	0.045 - 200	0.045 - 258	0.045 - 239	0.045 - 262	12.2 - 112	3.50 - 121
Mean ± SD	96.9 ± 30.4	91.3 ± 39.3	84.5 ± 36.8	90.5 ± 40.1	40.1 ± 19.7	46.7 ± 24.8

Abbreviations: BQL = below the limit of quantification; C_{trough} = drug concentration before the next dose; LLOQ = lower limit of quantification; N = number of samples; SD = standard deviation; Q2W = every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; W16 = Week 16.

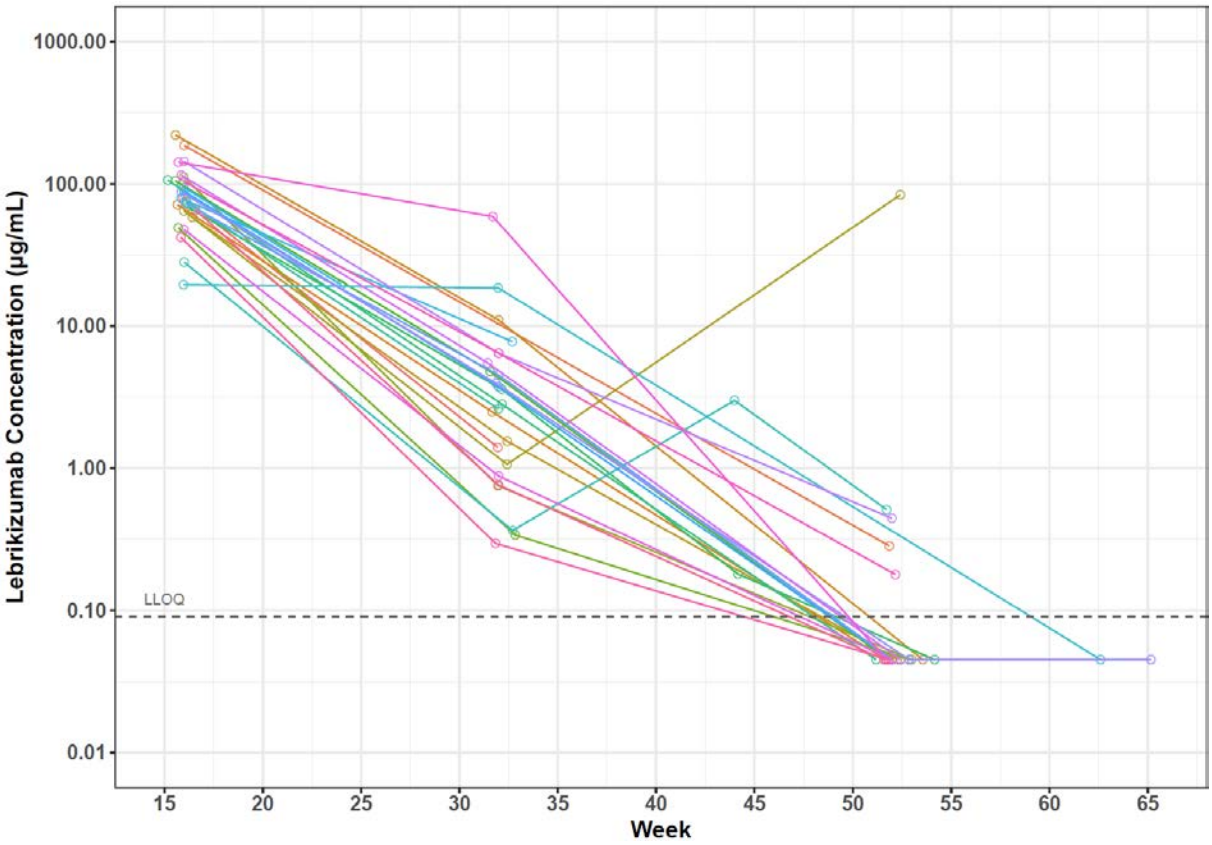
a C_{trough} is defined as being collected 14 days ±7 days after the prior dose, with prior dose in the dataset of lebrikizumab for Q2W and placebo for Q4W. Each BQL observation was imputed as 0.045 µg/mL, which is ½ of the LLOQ of the assay.

b Escape Arm data included any participants from the Induction Period entering the Escape Arm at W16 and participants in the Maintenance Period coming from maintenance 250 mg Q2W dosing.

Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Table KGAC 5.31.

16 週時のレブリキズマブ群のレスポンダーで、維持期にプラセボ群に再無作為化された被験者の目視的な薬物動態解析を実施した。これらの被験者で 16 週から 52 週時までに採取された 27 例の 77 検体のデータを図 2.7.6.15-9 に示した。

16 週から 52 週時の血清中レブリキズマブ濃度は緩やかに低下した。この結果は、レブリキズマブの薬物動態プロファイル及びその長い半減期と一致するものであった。32 週時では、すべての被験者の血清中レブリキズマブ濃度は定量下限以上であった。52 週時付近では、血清中レブリキズマブ濃度は、5 例が定量可能であったが、19 例は定量下限値未満であった。



Abbreviation: Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAC/DRM06-AD05 CSR, Figure KGAC 5.18.

図 2.7.6.15-9.　導入期にレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与し、維持期にプラセボ投与を行った被験者の血清中レブリキズマブ濃度－時間データ：維持期（KGAC 試験／DRM06-AD05 試験）

2.7.6.15.2.7　免疫原性

導入期中に TE-ADA 陽性となった被験者は、導入期にレブリキズマブ投与を受けた被験者の 0.7%（2/281 例）であった。16 週時のレブリキズマブ群のレスポンダーで、52 週の維持期でプラセボ投与を受けた被験者（16 週時のレブリキズマブ投与中止）の 2 例（7.1%）、250 mg Q2W 投与を受けた被験者の 1 例（2.0%）が本治験期間中に TE-ADA 陽性となったが、250 mg Q4W 投与を受けた被験者では TE-ADA 陽性は認められなかった。TE-ADA の最も高い抗体価は 1:40 であった。

血清中レブリキズマブ濃度に対する TE-ADA の有無又は抗体価による明らかな影響は認められなかった。ADA の発現割合が低く、安全性、有効性、又は薬物動態に対する 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。

2.7.6.15.3　結論

本治験の導入期の主要及び co-primary の評価項目が達成された。レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与は、プラセボと比較して、FDA 用の AD の範囲や重症度に関する医師による評価指標、痒みによる睡眠障害を含めた痒みに関する患者報告アウトカム、及び QOL 指標を改善した。

導入期の重要な副次的評価項目では、FDA 用の 8 項目中 7 項目、EMA 用の 11 項目中 10 項目でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与はプラセボと比較して統計学的に有意な改善を示した。FDA 及び EMA 用のベースライン時の痒み NRS スコアが 4 以上で、2 週時に 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は達成されなかった。

レブリキズマブ 250 mg Q4W 及び Q2W 投与を継続した被験者では、36 週間の二重盲検維持期中、治療反応が維持された。すべての有効性指標に関して、維持期のレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与と Q2W 投与の結果は一貫していた。16 週時にプラセボ投与に再無作為化された被験者（プラセボ群：16 週時のレブリキズマブ投与中止）では、二重盲検維持期中の反応率がかなり高く、レブリキズマブの効果の持続性が示唆された。最初の 16 週間のレブリキズマブ投与で十分な反応が得られなかった被験者に対して、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与の継続は治療ベネフィットを示した。

本治験の安全性データは、レブリキズマブの AD 患者を対象とした他の臨床試験の結果と一貫したものであった。レブリキズマブ 200 mg Q2W 及び Q4W 投与の忍容性は良好であった。TEAE の大部分は、重症度が軽度又は中等度であった。発現割合が高かった TEAE は AD の悪化及び結膜炎であった。

本治験の結果より、導入期のレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与、並びに維持期のレブリキズマブ 250 mg Q2W 又は Q4W 投与は、容認できるベネフィット・リスクプロファイルを有し、中等症から重症の AD 患者の治療選択肢となる可能性を有することが示唆された。

2.7.6.15.4 参考文献

Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis; an interpretability study. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1353-1357. https://doi.org/10.1111/bjd.13662. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25580670

Sampson HA, Munoz-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.

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. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207841

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）

2.7.6.16.1 試験概要

標題

中等症から重症のアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）患者を対象に、レブリキズマブの安全性及び有効性を評価する長期試験

実施医療機関数及び実施国

199 施設（オーストラリア、ブルガリア、カナダ、エストニア、フランス、ドイツ、ラトビア、リトアニア、メキシコ、ポーランド、シンガポール、韓国、スペイン、台湾、ウクライナ、及び米国）

試験実施期間

2020 年 6 月 15 日（最初の被験者の来院日）～実施中

本概要は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データ固定の中間報告書に基づいて作成した。

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

本治験の目的及び評価項目を以下に示す。

目的	評価項目
主要目的	
中等症から重症の AD 患者でのレブリキズマブの長期安全性を検討すること。	• 最終投与の来院までに有害事象で治験薬投与を中止した被験者の割合
副次目的 [a]	
中等症から重症の AD 患者での長期有効性を検討すること。	• 各来院時の治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment：IGA）スコアが 0 又は 1（IGA 0,1）を達成した被験者の割合 • 各来院時の Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアのベースラインからの 75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合

[a] 有効性データは KGAD 試験（投与期間 16 週間）を完了したレブリキズマブに対するレスポンダーの部分集団（KGAD 試験のレスポンダー集団）のみを対象とした。

本概要では、本治験（KGAA 試験）の安全性及び薬物動態の中間報告データ、並びに KGAD 試験（投与期間 16 週間）を完了したレブリキズマブに対するレスポンダーの部分集団（KGAD 試験のレスポンダー集団）の 40 週時の有効性データを示す。

試験デザイン

レブリキズマブの先行試験（KGAB 試験、KGAC 試験、KGAD 試験、KGAE 試験、及び KGAK 試験）を完了した被験者に本治験（KGAA 試験）への組入れの選択肢を提供した。

本治験は中等症から重症の AD 患者を対象にレブリキズマブの長期安全性を検討するために計画された 100 週の試験である。本治験の治験実施計画書補遺 [redacted]（直接組入れ）及び補遺 [redacted]（レブリキズマブ自己注射用のオートインジェクターの評価）で組み入れられた被験者のデータも中間報告データに含めた。一方、ワクチン試験（KGAK 試験）から本治験に移行した被験者のデータは、中間報告データには含めなかった。

本治験の対象となった被験者は、既にベースラインの手順が完了し、治験担当医師により組入れ基準を満たすと判断されたものとした。本治験では、以下の 2 種類の用法用量を評価した（図 2.7.6.16-1）。

- レブリキズマブ 250 mg 2 週に 1 回（Q2W）投与
- レブリキズマブ 250 mg 4 週に 1 回（Q4W）投与

各被験者が先行試験で受けた治験薬投与に基づき、被験者を以下に示した本治験の投与群に割付けた。盲検性を維持し、すべての被験者が割付られた投与群に関わらず同じ回数及び頻度の皮下投与を受けるようにするため、プラセボの投与を行った。

単剤投与試験（KGAB 試験及び KGAC 試験）からの被験者

- 先行試験の二重盲検維持期でレブリキズマブ 250 mg Q2W 又は 250 mg Q4W に再割付された被験者は、先行試験と同じ投与群の投与を盲検下で継続した。
- 先行試験の二重盲検維持期でプラセボ投与を受けていた被験者は、本治験の組入れ時（ベースライン）及び 2 週時に盲検下でレブリキズマブ 500 mg を負荷投与し、以降は盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。
- 先行試験でエスケープ維持期に移行した被験者は、非盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を継続した。

ステロイド外用薬（topical corticosteroid：TCS）併用投与試験（KGAD 試験）からの被験者

- KGAD 試験で盲検下のレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた被験者で、レスキュー治療を受けず、16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者は、レブリキズマブ 250 mg Q2W 又は 250 mg Q4W に 2：1 の比で無作為割付され、盲検下で割付られた治験薬（レブリキズマブ 250 mg Q2W 又は 250 mg Q4W）の投与を受けた。
- KGAD 試験での盲検下のレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与で、16 週時に IGA 0,1 又は EASI-75 に達しなかった被験者は、盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。
- KGAD 試験でプラセボ投与を受けていた被験者は、本治験の組入れ時（ベースライン）及び 2 週時に盲検下でレブリキズマブ 500 mg を負荷投与し、以降は盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。
- KGAD 試験でレブリキズマブ群に割付られ、レスキュー薬の投与を受けた被験者は、盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。

- KGAD 試験でプラセボ群に割付られ、レスキュー薬の投与を受けた被験者は、本治験の組入れ時（ベースライン）及び 2 週時に盲検下でレブリキズマブ 500 mg を負荷投与し、以降は盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。

青少年安全性試験（KGAE 試験）からの被験者

- 全被験者が非盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を継続した。

ワクチン試験（KGAK 試験）からの被験者

- KGAK 試験でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けていた被験者は、盲検下でレブリキズマブ 200 mg Q2W 投与を継続した。
- KGAK 試験でプラセボ投与を受けていた被験者は、本治験の組入れ時（ベースライン）及び 2 週時に盲検下でレブリキズマブ 500 mg の負荷投与を行い、以降は盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。

安全性及び有効性評価のため、被験者は、本治験の 2、4、及び 16 週時、以降は 100 週時まで 12 週ごとに実施医療機関に来院した。16 週時に EASI スコアのベースライン（先行試験のベースライン）からの 50%以上の改善（EASI-50）を達成できなかった被験者、EASI-50 が維持できなかった被験者、又は治験担当医師の判断により臨床ベネフィットが達成できなかった被験者は本治験を中止することとした。

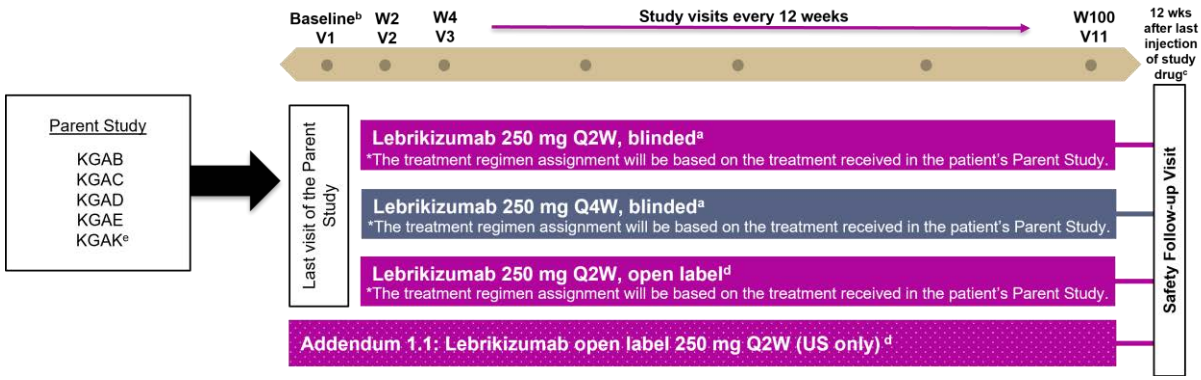
新規組入れ被験者（補遺 1.1）

先行試験の完了例以外の新規の被験者約 100 例を本治験に直接組み入れた。新規組入れ被験者は、他の被験者が先行試験で実施済みのスクリーニング及びベースライン評価を実施した。組入れ基準を満たした被験者は非盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与（ベースライン及び 2 週時はレブリキズマブ 500 mg 負荷投与）を行った。

オートインジェクター評価被験者（補遺 2.2）

オートインジェクターによる複数回の自己皮下投与（250 mg Q2W 投与）の評価を行った。本治験でのベースライン及び 2 週時の負荷投与後のオートインジェクター評価開始の来院時に、補遺 2.2 の選択基準を満たす被験者をオートインジェクター評価被験者として登録した。被験者は、オートインジェクターの評価開始時の来院から次回の来院までの間（12 週間）、オートインジェクターを用いて、レブリキズマブ投与（250 mg Q2W 投与×6 回）を行った。被験者又は保護者は、この間の最初の 2 回の投与時にオートインジェクター使用に関するトレーニングを受けた。被験者又は保護者は、3 回目、4 回目、及び 5 回目のオートインジェクターによる投与後に、オートインジェクターによる投与成功に関する単一の質問票への回答を行った。

オートインジェクターによる 6 回目の投与以降は、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 pre-assembled needle safety devise：PFS-NSD）を用いた自己皮下投与とした。



Abbreviations: Q2W = every 2 weeks; V = visit; W = Week.

[a] The treatment regimen assignment remained blinded until unblinding, except for participants who received open-label study drug. Placebo injections were used to maintain the blind and ensure all patients received the same number and frequency of injections. Some patients received a loading dose of lebrikizumab 500 mg at baseline and Week 2.

[b] Baseline (Visit 1) = parent study exit visit (excluding direct entry participants).

[c] Last injection of study drug = Week 98.

[d] Autoinjector participants can be from any of the open-label arms; autoinjector used for 1 visit interval any time at or after visit 3 (week 4).

[e] Data from KGAK participants who joined KGAA is not included in this report.

図 2.7.6.16-1.　試験デザイン（KGAA 試験／DRM06-AD07 試験）

被験者数

計画例数：約 1000 例

組入れ例数：1014 例

投与例数：999 例

被験者数設定根拠

本治験の被験者数は、先行試験（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）を完了した被験者で、すべての組入れ基準を満たし、本治験への参加を選択した被験者数とした。先行試験からの組入れ被験者数は約 900 例と推察された。また、本治験の治験実施計画書補遺 [redacted] に基づき、約 100 例を本治験への直接組入れ被験者とした。レブリキズマブのベネフィットとリスクを適切に評価するための最低限の曝露例数に関する規制要件を考慮し、治験実施計画書補遺では新規組入れ被験者へのレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与により、1 年間長期投与の安全性データベースの例数を増やすことを目的とした。治験実施計画書補遺の新規組入れ被験者数の設定は統計学的な検出力の計算に基づくものではなかった。

本治験全体の被験者数は約 1000 例になると予想された。

選択及び除外基準

＜先行試験からの移行被験者＞

選択基準

- 先行試験（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。
- すべての来院及び治験に関連する手順を遵守する意思があり、遵守できる患者。
- 妊娠可能性のある女性の場合、投与期間中、及びレブリキズマブ又はプラセボの最終投与後 18 週間以上の禁欲の持続（異性との性交渉を控える）又は効果が高い避妊方法の使用に合意した患者。なお、男性の場合、特定の地域の試験の規制要件に準拠する場合を除き、避妊方法の使用は必要としない。
- 同意文書／アセント文書に署名した患者。

除外基準

- 先行試験の実施中にレブリキズマブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現し、治験担当医師又はメディカルモニターの判断により、レブリキズマブの継続投与が患者に対する不当なリスクとなる可能性が示唆される患者。
- 先行試験の実施中にレブリキズマブとの因果関係が否定できない治験薬投与の中止に至った有害事象が発現し、治験担当医師又はメディカルモニターの判断により、レブリキズマブの継続投与が患者に対する不当なリスクとなる可能性が示唆される患者。
- レブリキズマブと関連があると判断された場合、又は治験担当医師又は治験依頼者の判断により治験中止に至った場合で、先行試験での状況が治験実施計画書で定義された永続的な治験薬中止の基準に該当する患者（例、服薬不遵守、評価完了不能など）。
- 妊娠又は授乳中の女性、あるいは治験中に妊娠又は授乳をする予定である患者。

＜新規組入れ被験者（補遺 1.1）＞

選択基準

- 成人及び青少年（年齢 12 歳以上 18 歳未満で、体重 40 kg 以上）の患者。
- スクリーニング時の 1 年以上前から持続する慢性 AD 患者（American Academy of Dermatology Consensus Criteria に基づく）。
- ベースライン時の EASI スコアが 16 以上の患者。
- ベースライン時の IGA スコアが 3 以上の患者。
- ベースライン時の body surface area（BSA）に占める AD 病変の割合が 10%以上の患者。
- 過去に外用療法に対する反応が不十分であった患者、又は外用療法が医学的に推奨できないと判断された患者。
- すべての来院、治験に関連する手順及び質問票の回答を遵守する意思があり、遵守できる患者。

- 男性患者、あるいは妊娠又は授乳中でない女性患者。
  - 妊娠可能性のある女性の場合、投与期間中、及びレブリキズマブの最終投与後 18 週間以上の禁欲の持続（異性との性交渉を控える）又は効果が高い避妊方法の使用に合意した患者。なお、男性の場合、特定の地域の試験の規制要件に準拠する場合を除き、避妊方法の使用は必要としない
- 同意文書／アセント文書に署名した患者。

除外基準

- 過去にレブリキズマブの臨床試験に参加した患者。
- Sampson criteria（Sampson et al. 2006）により定義されたアナフィラキシーの既往歴を有する患者。
- ベースライン時の前 1 週以内に処方された外用保湿剤、TCS、外用カルシニューリン阻害薬、又は crisaborole などの外用ホスホジエステラーゼ-4 阻害薬の治療を受けた患者。
- ベースライン時の前 4 週以内に以下の薬剤の治療を受けた患者。
  - 免疫抑制薬／免疫調整薬（全身性コルチコステロイド薬、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロンガンマ、ヤヌスキナーゼ阻害薬、アザチオプリン、メトトレキサートなど）
  - AD に対する光線療法及び光化学療法（ソラレン及び紫外線 A［psoralen ultra violet A：PUVA］）
- ベースライン時の前に以下の治療を受けた患者。
  - ベースライン時の前 8 週以内、又は半減期の 5 倍以内（既知の場合）のいずれか長い方の期間内の治験薬
  - ベースライン時の前 6 ヵ月以内にリツキシマブなどの B 細胞枯渇生物学的製剤
  - ベースライン時の前 8 週以内、又は半減期の 5 倍以内（既知の場合）のいずれか長い方の期間内の他の生物学的製剤
- ベースライン時の前 4 週以内に日焼けブース／日焼けサロンを定期的（1 週間に 2 回超）に使用していた患者。
- ベースライン時の前 12 週以内に生（弱毒化）ワクチンを接種した患者、又は治験期間中に生（弱毒化）ワクチンを接種する予定の患者。
- 経口ステロイドの複数回の間欠使用が必要となる可能性があるコントロール不良な慢性疾患（併存する重症でコントロール不良の喘息［治験担当医師による判断］）を有する患者。
- ベースライン時の前 2 週以内に抗菌薬、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬、抗原虫薬、又は抗真菌薬の全身投与が必要な活動性の慢性又は急性感染症を有する患者、あるいはベースライン来院の前 1 週以内に表在性皮膚感染を有する患者（ただし、感染回復後の再スクリーニングは可能とした）。
- B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）に一過性感染又は持続感染している患者。
- C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus：HCV）に一過性感染（HCV RNA 陽性）している患者。
- 既知の肝硬変又は慢性肝炎（原因を問わず）を有する患者。

- 活動性の内部寄生虫感染症と診断された患者、又はこのような感染のリスクが高い患者。
- 感染の回復に関わらず侵襲性の日和見感染（結核、ヒストプラスマ症、リステリア症、コクシジオイデス症、ニューモシスチス症、アスペルギルス症など）を含む免疫抑制の既往が知られている又は既往の疑いがある患者、あるいは治験担当医師の判断により極めて高頻度、再発又は長期の感染が認められる患者。
- スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染の既往歴を有する患者、又は HIV 血清学的検査が陽性の患者。
- 治験担当医師の判断により、スクリーニング時に得られた生化学的検査、血液学的検査、又は尿検査の臨床検査値の結果が臨床的に問題であった患者。
- 治験の評価を妨げる可能性のある皮膚併存疾患を有する患者。
- スクリーニング時の前 5 年以内に菌状息肉症を含む悪性腫瘍の既往歴を有する患者。完全に治療された子宮頚部上皮内癌、あるいは完全に治療され消失し、過去 12 週間に再発の所見がない皮膚の非転移性扁平上皮癌又は基底細胞癌は除く。
- 治験担当医師の判断により、治験の参加に悪影響を及ぼす可能性のある重症の併存疾患を有する患者。治験担当医師の判断により、新規及び／又は十分に理解されていない疾患と考えられる、本治験への参加により参加した患者に不当なリスクをもたらす、患者の参加を不確実にする、又は治験の評価を妨げる可能性がある他の医学的又は心理学的な状態にある患者。
- 妊娠又は授乳中の女性、あるいは治験中に妊娠又は授乳をする予定である患者。
- 本治験を直接関与する実施医療機関のスタッフ又はその近親者（血縁関係か法的な養子関係を問わず、配偶者、両親、子供、又は兄弟姉妹）。
- イーライリリー・アンド・カンパニーの社員、又は本治験に関与する第三者機関（社員の除外が必要な機関）の社員。

＜オートインジェクター評価対象者（補遺 2.2）＞

補遺 2.2（レブリキズマブ自己注射用のオートインジェクターの評価）用の被験者の選択基準として以下を追加した。

- 補遺 2.2 の手順開始前に、実施医療機関の倫理委員会で承認された自己皮下投与用のオートインジェクターに関する同意説明文書に署名した患者。
- 本治験で非盲検下での治験薬投与を受ける患者。
- トレーニングを受けた後、患者又は保護者が治験薬の自己投与を行うことが可能であり、自己投与を行う意思がある患者。
- すべての来院、及び補遺 2.2 に関連する手順を遵守する意思があり、遵守できる患者。

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

＜先行試験からの移行被験者＞

先行試験を完了した被験者は以下のいずれかの投与を受けた。

- レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与
- レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与

＜新規組入れ被験者（補遺 1.1）＞

本治験に直接組み入れられた新規組入れ被験者は以下の投与を受けた。

- ベースライン及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg 投与（負荷投与）し、以降はレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与

＜オートインジェクター評価対象者（補遺 2.2）＞

被験者は、オートインジェクターの評価開始時の来院から次回の来院までの間（12 週間）、オートインジェクターを用いて、レブリキズマブ投与（250 mg Q2W 投与×6 回）を行った。以降の投与は PFS-NSD を用いた自己皮下投与とした。

補遺 2.2 でのオートインジェクターによる投与を除き、治験薬（レブリキズマブ及びプラセボ）は、無菌の PFS-NSD として提供された。それぞれのプレフィルドシリンジは、1 回使い切りの 2 mL（レブリキズマブの場合 250 mg）皮下投与用の製剤であった。

評価指標

＜有効性＞

IGA、EASI、BSA に占める AD 病変の割合、痒み Numerical Rating Scale（NRS）、Sleep-loss スコア、Patient Oriented Eczema Measure（POEM）、Skin Pain NRS

＜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、呼吸数、脈拍数、及び血圧）、身体所見

解析方法

＜解析対象集団＞

集団	定義	例数
組入れ集団	同意説明文書に署名したすべての被験者。組入れ集団は、スクリーニング不適格及び選択／除外基準を含む被験者の内訳の一覧表に用いた。	1014
安全性解析対象集団	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。	999
Modified 安全性解析対象集団	安全性解析対象集団から重大な監査所見のあった特定の 1 実施医療機関のすべての被験者を除いた集団とした。安全性（人口統計学的特性、曝露状況、投与状況、前治療、併用薬、有害事象、及び免疫原性）の解析は本集団を対象とした。	979
Intent-to-treat（ITT）集団	割付された全被験者（被験者が割付られた治験薬の投与を行わなかった、割付ら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）。投与群は割付された投与群に従って分類した。	999
Modified ITT（mITT）集団	ITT 集団から重大な監査所見のあった特定の 1 実施医療機関のすべての被験者を除いた集団。被験者は割付された治験薬に従って分類した。被験者の内訳、人口統計学的特性、及び有効性の解析、並びに被験者データの一覧は本集団を対象とした。	979
オートインジェクター集団	オートインジェクターを用いて 1 回以上のレブリキズマブ投与を受けたすべての被験者。	54
KGAD 試験のレスポンダー集団	TCS 併用投与試験である KGAD 試験でレスキュー治療を受けず、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、又は EASI-75 を達成した被験者。	86
薬物動態解析対象集団	1 回以上のレブリキズマブ投与を受け、ベースライン後の 1 時点以上の分析可能な検体を有したすべての被験者。	906

＜Estimand＞

主要目的

主要目的の estimand は、Modified 安全性解析対象集団での最終投与の来院までに有害事象で治験薬投与を中止した被験者の割合とした。

副次目的

副次的評価項目の estimand は mITT 集団での臨床反応を達成し、効果不十分で投与中止しなかった被験者の割合とした。

副次的評価項目の primary 及び supportive estimand の記述を表 2.7.6.16-1 に示す。

表 2.7.6.16-1. 副次的評価項目の Primary 及び Supportive estimand の記述

Estimand	投与中止		欠測値の補完方法
	効果不十分	その他の理由	
Primary	複合： ベースライン値とした	仮想： 欠測とした	MCMC-MI
Supportive	観測値とした	観測値とした	観測値の解析
Supportive	仮想： 欠測とした	仮想： 欠測とした	LOCF

Abbreviations: LOCF = last observation carry forward; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo – Multiple imputation.

＜多重性の制御＞

本治験では統計学的検定は行わなかった。

＜有効性＞

カテゴリー変数の評価項目は、各カテゴリーの被験者数及び割合を示した。連続変数の評価項目は、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値を含む記述統計量を示した。

IGA、EASI、BSA に占める AD 病変の割合は来院ごとに要約した。痒み NRS、Sleep-loss スコア、POEM、Skin Pain NRS は評価時点ごとに要約した。

＜安全性＞

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 25.0 版を用いて集計した。

Treatment-emergent adverse event（TEAE）は、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ごとに要約した。

本治験の目的として、重篤な有害事象及び永続的な治験薬投与中止に至った有害事象の一覧表、並びに重篤な有害事象及び永続的な治験薬投与中止に至った有害事象の要約表を作成した。

レブリキズマブの Q2W 群、Q4W 群、及び全レブリキズマブ群のデータを示した。

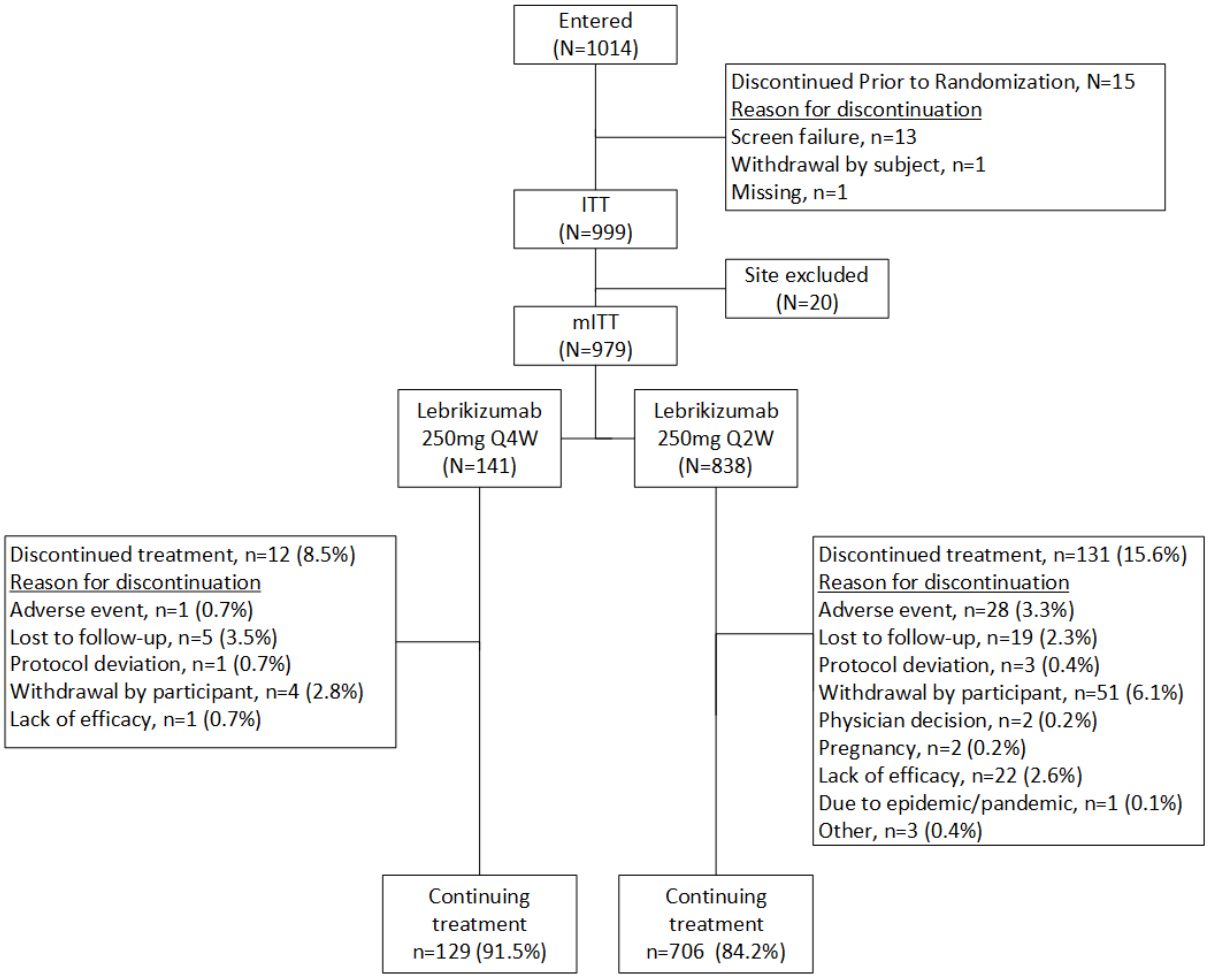
2.7.6.16.2 試験成績

2.7.6.16.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.16.2.1.1 被験者の内訳

2.7.6.16.2.1.1.1 被験者全体：主要コホート

本治験の被験者の内訳を図 2.7.6.16-2 に示す。合計 1014 例の被験者が本治験に組み入れられ、999 例が各投与群に割付られた。データカットオフ時点で 835 例（85.3%）が本治験を継続中であり、143 例（14.6%）が治験を中止した。



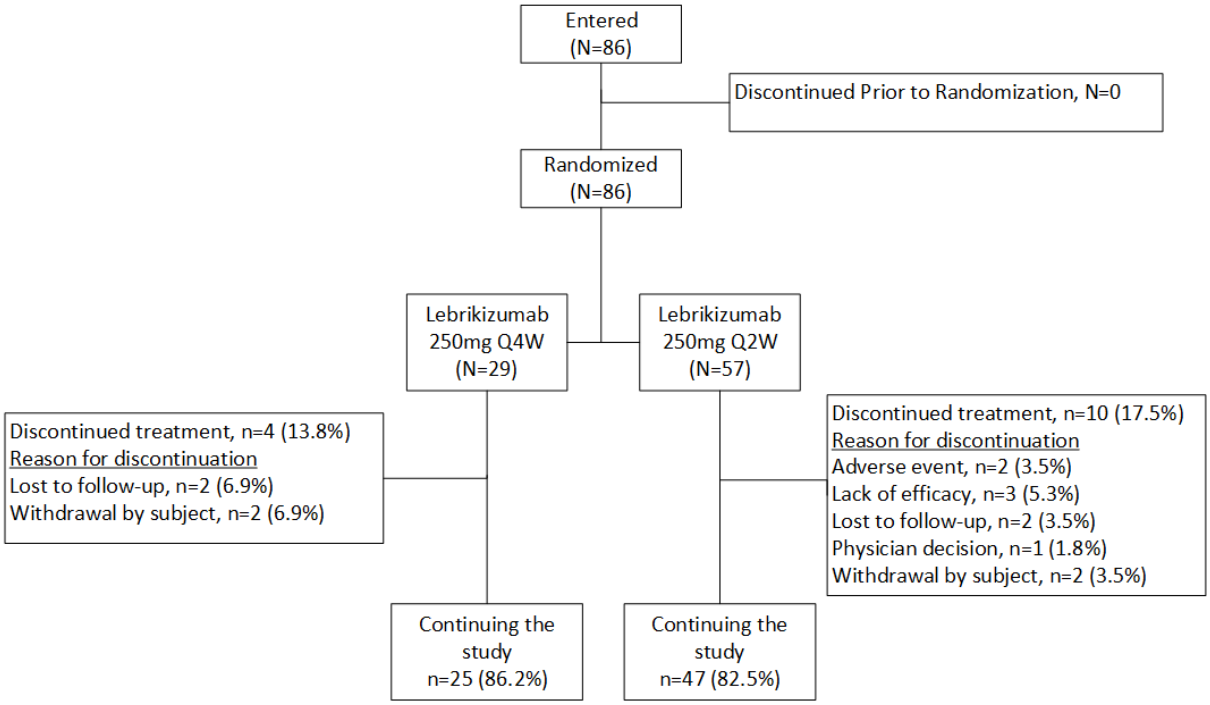
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the group; n = number of participants in the specified category; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: 1 participant in the lebrikizumab Q2W group has completed Study KGAA.
Sources: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Figure KGAA 4.1.

図 2.7.6.16-2.　被験者の内訳：主要コホート（KGAA 試験／DRM06-AD07 試験）

2.7.6.16.2.1.1.2　　KGAD 試験のレスポンダー集団

TCS 併用投与試験である KGAD 試験のレスポンダー集団の被験者の内訳を図 2.7.6.16-3 に示す。合計 86 例の KGAD 試験のレスポンダーが本治験に組み入れられ、各投与群に無作為割付された。データカットオフ時点で 72 例（83.7%）が本治験を継続中で、14 例（16.3%）が治験を中止した。

今回の中間報告のデータ固定後に KGAD 試験の 16 週時のノンレスポンダー（IGA 0,1 又は EASI-75 のいずれも未達成）の 1 例が誤ってレスポンダーとして本治験のレブリキズマブ 250 mg Q2W 群に再無作為化されたことが確認された。本概要では、このノンレスポンダー1 例を含めた 40 週時の有効性の結果を示す。本被験者を除外した有効性（IGA 0,1 又は EASI-75 を達成した被験者の割合）の結果は、KGAA 試験／DRM06-AD07 試験治験総括報告書（Table KGAA 8.29 及び Table KGAA 8.41 参照）（第 5.3.5.2.1 項）に示す。



Abbreviations: N = number of participants in the group; n = number of participants in the specified category;
Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Figure KGAA 4.2.

図 2.7.6.16-3.　被験者の内訳：KGAD 試験のレスポンダー集団
（KGAA 試験／DRM06-AD07 試験）

2.7.6.16.2.1.2　解析対象集団

本治験で定めた解析対象集団及び被験者数は、「試験概要」の解析方法（第 2.7.6.16.1 項）に示す。

本治験に割付られた 999 例（ITT 集団）から重大な監査所見のあった特定の 1 実施医療機関のすべての被験者（20 例）を除いた 979 例を mITT 集団とした。

2.7.6.16.2.2　被験者背景

2.7.6.16.2.2.1　人口統計学的特性

2.7.6.16.2.2.1.1　被験者全体：主要コホート

主要コホートの被験者の先行試験のベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.6.16-2 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。主要コホートの被験者のうち、青少年患者（年齢 12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）は 29.8%であった。被験者の約 2/3（62.8%）は白人であった。AD 診断からの期間の平均値は 19.9 年であった。KGAA 試験のベースライン時の体重の範囲は、Q4W 群（63.1%）及び Q2W 群（64.2%）ともに多くの被験者が 60 kg 以上 100 kg 未満であった。

表 2.7.6.16-2. 先行試験のベースライン時の人口統計学的特性：主要コホート
（mITT 集団：KGAA/DRM06-AD07 試験）

Baseline Attribute*	**LEB 250mg Q4W (N = 141)**	**LEB 250mg Q2W (N = 838)**	**Total (N = 979)**
Age (years), mean (SD)	34.9 (16.96)	31.9 (18.20)	32.3 (18.05)
Adolescents (12 to <18 years; ≥40 kg), n (%)	25 (17.7)	267 (31.9)	292 (29.8)
Adults (≥18 years), n (%)	116 (82.3)	571 (68.1)	687 (70.2)
Female, n (%)	82 (58.2)	418 (49.9)	500 (51.1)
Male, n (%)	59 (41.8)	420 (50.1)	479 (48.9)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	1 (0.7)	14 (1.7)	15 (1.5)
Asian	21 (14.9)	175 (20.9)	196 (20.0)
Black or African American	9 (6.4)	97 (11.6)	106 (10.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.7)	6 (0.7)	7 (0.7)
White	106 (75.2)	509 (60.7)	615 (62.8)
Multiple	3 (2.1)	23 (2.7)	26 (2.7)
Other	0	11 (1.3)	11 (1.1)
Not reported	0	3 (0.4)	3 (0.3)
Duration since AD onset (years), mean (SD)	22 (14.3)	19.5 (14.4)	19.9 (14.4)
Weight (kg), mean (SD)[a]	76.0 (20.3)	76.3 (21.8)	76.3 (21.6)
Weight (kg), n (%)[b]			
<60 kg	36 (25.5)	201 (24.0)	237 (24.2)
≥60 to <100 kg	89 (63.1)	537 (64.2)	626 (64.0)
≥100 kg	16 (11.3)	99 (11.8)	115 (11.8)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

[a] Measurement taken at KGAA baseline.

[b] Addendum 1.1 participants baseline characteristics were collected at entry to Study KGAA.

Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Table KGAA 4.3.

2.7.6.16.2.2.1.2 KGAD 試験レスポンダー集団

TCS 併用投与試験である KGAD 試験のレスポンダー集団の先行試験（KGAD 試験）でのベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.6.16-3 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。86 例のうち、青少年患者（年齢 12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）は 29.1%であった。被験者の約 2/3（66.3%）は白人であった。AD 診断からの期間の平均値は 21.6 年であった。KGAA 試験のベースライン時の体重の範囲は、Q4W 群（48.3%）及び Q2W 群（56.1%）ともに約半数の被験者が 60 kg 以上 100 kg 未満であった。

表 2.7.6.16-3. KGAD 試験のベースライン時の人口統計学的特性：KGAD 試験のレスポンダー集団（mITT 集団：KGAA/DRM06-AD07 試験）

Baseline Attribute	**LEB 250mg Q4W (N = 29)**	**LEB 250mg Q2W (N = 57)**	**Any LEB (N = 86)**
Age (years), mean (SD)	29.8 (15.93)	37.0 (19.92)	34.6 (18.89)
Adolescents (12 to <18 years; ≥40 kg), n (%)	10 (34.5)	15 (26.3)	25 (29.1)
Adults (≥18 years), n (%)	19 (65.5)	42 (73.7)	61 (70.9)
Female, n (%)	15 (51.7)	27 (47.4)	42 (48.8)
Male, n (%)	14 (48.3)	30 (52.6)	44 (51.2)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	2 (3.5)	2 (2.3)
Asian	4 (13.8)	5 (8.8)	9 (10.5)
Black or African American	1 (3.4)	9 (15.8)	10 (11.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	2 (3.5)	2 (2.3)
White	22 (75.9)	35 (61.4)	57 (66.3)
Multiple	2 (6.9)	3 (5.3)	5 (5.8)
Other	0	1 (1.8)	1 (1.2)
Not reported	0	0	0
Duration since AD onset (years), mean (SD)	21.7 (14.1)	21.6 (18.2)	21.6 (16.9)
Weight (kg), mean (SD)[a]	72.6 (22)	75 (21.2)	74.2 (21.4)
Weight (kg), n (%)			
<60 kg	10 (34.5)	17 (29.8)	27 (31.4)
≥60 to <100 kg	14 (48.3)	32 (56.1)	46 (53.5)
≥100 kg	5 (17.2)	8 (14.0)	13 (15.1)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

[a] Measurement taken at KGAA baseline.

Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Table KGAA 4.4.

2.7.6.16.2.2.2 ベースラインの疾患特性

2.7.6.16.2.2.2.1 被験者全体：主要コホート

主要コホートの被験者の先行試験のベースライン時の疾患特性を表 2.7.6.16-4 に示す。IGA スコアによる重症の AD は 37.0%で、他は中等症の AD であった。全レブリキズマブ群の EASI スコアの平均値は 29 で、重症のスコア範囲（Leshem et al. 2015）であった。痒み NRS スコア（範囲 0～10）の平均値は 7.1 であった。

表 2.7.6.16-4. 先行試験のベースライン時の疾患特性：主要コホート
（mITT 集団：KGAA/DRM06-AD07 試験）

Baseline Attribute[a]	**LEB 250mg Q4W (N = 141)**	**LEB 250mg Q2W (N = 838)**	**Total (N = 979)**
IGA score, n (%)			
3, moderate	92 (65.2)	525 (62.6)	617 (63.0)
4, severe	49 (34.8)	313 (37.4)	362 (37.0)
EASI, mean (SD)	28.1 (11.0)	29.1 (11.6)	29.0 (11.6)
BSA, mean (SD)	43.0 (23.6)	44.6 (22.4)	44.3 (22.6)
Pruritus NRS, mean (SD)[b]	6.8 (2.1)	7.2 (1.8)	7.1 (1.9)
≥4, n (%)	126 (91.3)	638 (94.5)	764 (94.0)
Sleep-Loss Scale score, mean (SD)[b]	2 (1.0)	2.2 (0.9)	2.2 (0.9)
≥2 point, n (%)	71 (51.8)	445 (65.9)	516 (63.5)
POEM, mean (SD)[b]	20.0 (6.3)	20.6 (5.9)	20.5 (6.0)

Abbreviations: BSA = body surface area; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NRS = numeric rating scale; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

[a] Addendum 1.1 participants baseline characteristics were collected at entry to Study KGAA.

[b] Number of patients with non-missing data, used as denominator.

Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Table KGAA 4.5.

2.7.6.16.2.2.2.2 KGAD 試験のレスポンダー集団

TCS 併用投与試験である KGAD 試験のレスポンダー集団の先行試験（KGAD 試験）でのベースライン時の疾患特性を表 2.7.6.16-5 に示す。IGA スコアによる重症の AD は 31.4%で、他は中等症の AD であった。全レブリキズマブ群の EASI スコアの平均値は 27.5 で、重症のスコア範囲（Leshem et al. 2015）であった。痒み NRS スコア（範囲 0～10）の平均値は 7.1 であった。

表 2.7.6.16-5. KGAD 試験のベースライン時の疾患特性：KGAD 試験のレスポンダー集団（mITT 集団：KGAA/DRM06-AD07 試験）

Baseline Attribute	**LEB 250mg Q4W (N = 29)**	**LEB 250mg Q2W (N = 57)**	**Any LEB (N = 86)**
IGA score, n (%)			
3, moderate	20 (69.0)	39 (68.4)	59 (68.6)
4, severe	9 (31.0)	18 (31.6)	27 (31.4)
EASI, mean (SD)	26.2 (7.8)	28.2 (11.1)	27.5 (10.1)
BSA, mean (SD)	41.2 (23.8)	40.1 (21.3)	40.5 (22.0)
Pruritus NRS, mean[a] (SD)	6.6 (1.7)	7.3 (1.9)	7.1 (1.9)
≥4, n (%)	25 (92.6)	52 (94.5)	77 (93.9)
Sleep-Loss Scale score, mean (SD)	1.9 (0.8)	2.1 (0.9)	2.0 (0.9)
≥2 point, n (%)	14 (51.9)	36 (65.5)	50 (61.0)
POEM, mean (SD)	18.9 (8.1)	19.2 (5.8)	19.1 (6.6)

Abbreviations: BSA = body surface area; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NRS = numeric rating scale; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

[a] Number of patients with non-missing data, used as denominator.

Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Table KGAA 4.6.

TCS 併用投与試験である KGAD 試験のレスポンダー集団の本治験への組入れ時の疾患特性を表 2.7.6.16-6 に示す。本治験への組入れ時の疾患特性は全レブリキズマブ群及び投与群間で同様であった。KGAD 試験のレスポンダー集団で、本治験への組入れ時に IGA 0,1 であった被験者は 61.6%であった。本治験への組入れ時の EASI スコアの平均値は 2.5、EASI-75 を達成していた被験者は 98.8%であった。痒み NRS スコア（範囲 0～10）の平均値は 3.0 であった。

表 2.7.6.16-6. KGAA 試験の組入れ時の疾患特性：KGAD 試験のレスポンダー集団
（mITT 集団：KGAA/DRM06-AD07 試験）

KGAA Baseline Attribute	**LEB 250mg Q4W (N = 29)**	**LEB 250mg Q2W (N = 57)**	**Any LEB (N = 86)**
IGA 0,1 score n(%)	16 (55.2)	37 (64.9)	53 (61.6)
EASI, mean (SD)	2.6 (2.1)	2.5 (2.4)	2.5 (2.3)
EASI 75, n(%)[a]	29 (100.0)	56 (98.2)	85 (98.8)
EASI 90, n(%)[a]	16 (55.2)	34 (59.6)	50 (58.1)
BSA, mean (SD)	5.8 (5.4)	4.9 (5.5)	5.2 (5.4)
Pruritus NRS, mean (SD)[a]	2.4 (1.9)	3.3 (2.7)	3.0 (2.5)
Pruritus NRS ≥4-pt improvement, n(%)[b]	16 (64.0)	30 (57.7)	46 (59.7)
Sleep-Loss Scale score, mean (SD) [a]	0.6 (0.7)	0.8 (1.0)	0.7 (0.9)
Sleep-Loss Scale ≥2-point improvement, n (%)[c]	8 (57.1)	17 (47.2)	25 (50.0)
POEM, mean (SD)	7.0 (5.0)	8.8 (6.9)	8.2 (6.4)

Abbreviations: BSA = body surface area; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 75 = 75% reduction in EASI from baseline; EASI 90 = 90% reduction in EASI from baseline; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0,1 = IGA score of 0 or 1; LEB = lebrikizumab; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NRS = numeric rating scale; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

[a] Improvement measured from KGAD baseline.

[b] N represents the number of participants in the mITT Population with baseline Pruritus NRS Score of at least 4: LEB 250 mg Q4W = 25; LEB 250 mg Q2W = 52, Any LEB = 77.

[c] N represents the number of participants in the mITT Population with baseline Sleep-Loss Scale score of at least 2: LEB 250 mg Q4W = 14; LEB 250 mg Q2W = 36, Any LEB = 50.

Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Table KGAA 4.7.

2.7.6.16.2.3 治験薬の曝露状況

本治験の両投与群の平均曝露期間（日数）は同様であった（Q4W 群：269.6 日、Q2W 群：226.3 日）。本治験全体のレブリキズマブの総曝露期間（人年）は 623.23 人年であった（表 2.7.6.16-7）。

表 2.7.6.16-7.　治験薬の曝露状況：主要コホート
（Modified 安全性解析対象集団：KGAA/DRM06-AD07 試験）

	LEB 250mg Q4W (N = 141)	**LEB 250mg Q2W (N = 838)**	**Total (N = 979)**
Mean days of exposure (SD)	269.6 (152.5)	226.3 (145.7)	232.5 (147.4)
≥30 days, n (%)	141 (100.0)	799 (95.3)	940 (96.0)
≥183 days, n (%)	90 (63.8)	431 (51.4)	521 (53.2)
≥365 days, n (%)	45 (31.9)	186 (22.2)	231 (23.6)
Total participant-years[a]	104.07	519.15	623.23

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

[a] Total participant-years is calculated as sum of duration of exposure in days for all participants in dosing regimen divided by 365.25.

Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Table KGAA 4.13.

2.7.6.16.2.4　有効性

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

TCS 併用投与試験である KGAD 試験の 16 週時のレブリキズマブに対するレスポンダーで、本治験で再無作為化された被験者（KGAD 試験のレスポンダー集団）の有効性の結果から、Q2W 及び Q4W の維持投与を受けた大部分の被験者は、本治験の 40 週時でも KGAD 試験の 16 週時と同様の割合又は程度の反応が維持されることが示唆された（表 2.7.6.16-8）。

表 2.7.6.16-8. 有効性（副次的評価項目）の結果の要約：KGAD 試験のレスポンダー集団（mITT 集団：KGAA/DRM06-AD07 試験）

Efficacy Endpoints Week 40[a]	LEB 250mg Q4W (N = 29)	LEB 250mg Q2W (N = 57)	Any LEB (N = 86)
IGA 0,1			
Response, n (%)	20 (67.6)	41 (71.7)	60 (70.3)
95% CI[b]	(50.2, 85.0)	(59.6, 83.9)	(60.4, 80.2)
EASI percentage change from baseline			
Mean (SE)	-88.9 (2.7)	-88.4 (2.9)	-88.6 (2.1)
95% CI	(-94.3, -83.5)	(-94.1, -82.7)	(-92.7, -84.4)
EASI 90			
Response, n (%)	18 (62.2)	43 (74.9)	61 (70.7)
95% CI[b]	(43.7, 80.8)	(62.9, 87.0)	(60.5, 80.8)
EASI 75			
Response, n (%)	24 (81.2)	49 (85.9)	73 (84.3)
95% CI[b]	(66.5, 96.0)	(76.0, 95.8)	(76.1, 92.5)
EASI 50			
Response, n (%)	29 (99.9)	53 (93.3)	82 (95.5)
95% CI[b]	(97.9, 101.8)	(86.4, 100.3)	(90.9, 100.2)
Pruritus NRS percentage change from baseline			
Mean (SE)	-65.6 (6.0)	-59.4 (5.2)	-61.5 (4.0)
95% CI	(-77.3, -53.9)	(-69.6, -49.3)	(-69.3, -53.6)
Pruritus NRS 4-point improvement from baseline with a baseline score ≥4-point[c]			
Response, n(%)	17 (67.5)	32 (61.5)	49 (63.4)
95% CI[b]	(49.0, 86.1)	(46.8, 76.1)	(51.8, 75.1)
BSA change from baseline (observed)			
Mean (SE)	-36.7 (22.5)	-36.4 (21.6)	-36.5 (21.8)
Sleep-Loss Scale percentage change from baseline			
Mean (SE)	-60.1 (12.0)	-68.4 (7.0)	-65.6 (6.2)
95% CI	(-83.6, -36.6)	(-82.0, -54.7)	(-77.8, -53.3)
Sleep-Loss Scale 2-point improvement from baseline[d]			
Response, n (%)[c]	8 (54.9)	17 (47.3)	25 (49.4)
95% CI[b]	(27.7, 82.0)	(29.9, 64.8)	(35.0, 63.9)
POEM percentage change from baseline (observed)			
Mean (SE)	-64.0 (28.0)	-69.1 (23.4)	-67.1 (25.2)

Abbreviations: BSA = body surface area; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI 50 = 50% reduction in EASI; EASI 75 = 75% reduction in EASI; EASI 90 = 90% reduction in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0,1 = IGA score of 0 or 1; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Markov Chain Monte Carlo multiple imputation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; NRS = numeric rating scale; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SE = standard error

[a] Improvement measured from KGAD baseline.

[b] Confidence intervals are calculated using asymptotic method without continuity correction, that is normal approximation to the binomial distribution.
[c] N represents the number of participants in the mITT Population with baseline Pruritus NRS Score of at least 4: LEB 250 mg Q4W = 25; LEB 250 mg Q2W = 52, Any LEB = 77
[d] N represents the number of participants in the mITT Population with Baseline Sleep-Loss Scale score of at least 2: LEB 250 mg Q4W = 14; LEB 250 mg Q2W = 36, Any LEB = 50
Note: For all endpoints except BSA and POEM, missing data were imputed using MCMC-MI method; For BSA and POEM observed values were summarized.
Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Table KGAA 5.1.

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

オートインジェクターの性能の要約を表 2.7.6.16-9 に示す。オートインジェクターを用いて 1 回以上のレブリキズマブ自己皮下投与を行ったすべての被験者（54 例）をオートインジェクター集団とした。54 例の被験者が合計 255 回のオートインジェクターによる投与を行った。このうち、50 例の被験者が予定された 3 回のオートインジェクター使用（3 回目から 5 回目の使用）のそれぞれに対する質問票への回答を完了した。オートインジェクターによる投与成功率（97.4%）は高かった。

表 2.7.6.16-9. オートインジェクターの性能の要約：主要コホート
（オートインジェクター集団：KGAA/DRM06-AD07 試験）

Total number of patients in AI Population	54
Total number of injections with the AI	255
Patients have at least 1 questionnaire answered	52
Total number of answered Administration Assessment Questionnaires	153
Total number of injections successfully self-administered (by patient or caregiver) with the AI[a]	149
AI administration success rate[b]	97.4%
Patients have at least 3 questionnaires answered	50
Total number of answered Administration Assessment Questionnaires	150
Total number of injections successfully self-administered (by patient or caregiver) with the AI[a]	146
AI administration success rate[b]	97.3%

Abbreviation: AI = autoinjector.
[a] Total number of injections successfully self-administered (by patient or caregiver) with the AI defined as "Yes" response to the Administration Assessment Questionnaire "I am confident that my dose is complete.", that is only collected at Weeks 4, 6, and 8.
[b] The AI administration success rate calculation is defined as the percentage of the total number of injections successfully self-administered (by patient or caregiver) with AI out of the total number of answered Administration Assessment Questionnaires.
Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Table KGAA 5.2.

2.7.6.16.2.5 安全性

2.7.6.16.2.5.1 有害事象

本治験（KGAA 試験）の初回投与日から投与期の最終来院日までに発現又は悪化した事象を TEAE と定義した。

Modified 安全性解析対象集団で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.16-10 に示す。

本中間報告の報告期間中に合計 29 例（3%）の被験者が有害事象により治験薬投与を中止した。また、Q2W 群の 1 例が本治験中に死亡した（第 2.7.6.16.2.5.2 項）。

表 2.7.6.16-10.　有害事象の要約（Modified 安全性解析対象集団：KGAA/DRM06-AD07 試験）

	LEB 250mg Q4W (N = 141) n (%)	**LEB 250mg Q2W (N = 838) n (%)**	**All LEB (N = 979) n (%)**
All TEAEs	53 (37.6)	363 (43.3)	416 (42.5)
TEAEs by severity[a]			
Mild	33 (23.4)	188 (22.4)	221 (22.6)
Moderate	18 (12.8)	150 (17.9)	168 (17.2)
Severe	2 (1.4)	25 (3.0)	27 (2.8)
Deaths	0	1 (0.1)	1 (0.1)
SAEs	2 (1.4)	21 (2.5)	23 (2.3)
Treatment-related TEAEs[b]	10 (7.1)	66 (7.9)	76 (7.8)
AEs leading to discontinuation of study treatment (including death)	1 (0.7)	28 (3.3)	29 (3.0)

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; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Participants with multiple events with different severity are counted under the highest severity.

[b] Relatedness as assessed by the investigator.

Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Table KGAA 5.3.

本治験の被験者全体の 1%以上に認められた TEAE の要約を表 2.7.6.16-11 に示す。また、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 2.7.6.16-17 に示す。

TEAE の発現割合が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」で、発現割合が最も高かった PT は COVID-19 であった（Q4W 群 7.1%、Q2W 群 7.6%）。アトピー性皮膚炎の悪化が報告された被験者の割合は、Q4W 群（4.3%）及び Q2W 群（2.6%）で同様であった。また、結膜炎関連事象（狭義）の発現割合は、Q4W 群（3.5%）及び Q2W 群（3.7%）で同様であった（第 2.7.6.16.2.5.5.1 項）。

TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.16-11. 被験者全体の 1%以上に認められた TEAE の要約
（Modified 安全性解析対象集団：KGAA/DRM06-AD07 試験）

System Organ Class ***Preferred Term (≥1% Frequency)***		**LEB 250mg Q4W (N = 141) n (%)**	**LEB 250mg Q2W (N = 838) n (%)**	**Total (N = 979) n (%)**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	32 (22.7)	197 (23.5)	229 (23.4)
COVID-19	*COVID-19*	10 (7.1)	64 (7.6)	74 (7.6)
Nasopharyngitis	*上咽頭炎*	7 (5.0)	41 (4.9)	48 (4.9)
Conjunctivitis	*結膜炎*	2 (1.4)	22 (2.6)	24 (2.5)
Upper respiratory tract infection	*上気道感染*	1 (0.7)	16 (1.9)	17 (1.7)
Urinary tract infection	*尿路感染*	1 (0.7)	11 (1.3)	12 (1.2)
Oral herpes	*口腔ヘルペス*	0	12 (1.4)	12 (1.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	9 (6.4)	64 (7.6)	73 (7.5)
Dermatitis atopic	*アトピー性皮膚炎*	6 (4.3)	22 (2.6)	28 (2.9)
Eye disorders	**眼障害**	4 (2.8)	26 (3.1)	30 (3.1)
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	2 (1.4)	9 (1.1)	11 (1.1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	3 (2.1)	22 (2.6)	25 (2.6)
Headache	*頭痛*	2 (1.4)	9 (1.1)	11 (1.1)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	3 (2.1)	30 (3.6)	33 (3.4)
Injection site reactions	*注射部位反応*	1 (0.7)	9 (1.1)	10 (1.0)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; 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.
Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Table KGAA 5.5.

2.7.6.16.2.5.2 死亡

本治験中に Q2W 群の 1 例が死亡した。

本被験者は 5[redacted] 歳[redacted]で、KGAD 試験の 1 日目に Q2W 群に無作為割付され、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を継続した。被験者は、KGAD 試験の 115 日目 に長期継続投与である本治験に組み入れられた。本治験での長期継続投与中の 462 日目（先行試験からの全レブリキズマブ投与期間）に、被験者が自然死したと治験担当医師から報告があった。被験者は、AD のほかに、高血圧、心臓アブレーション、不眠症、及び胃食道逆流性疾患の既往を有していた。

本件は、実施医療機関の担当者が予定された日に来院しなかった被験者に連絡を行った際に隣人から報告された事象であった。剖検は実施されず、死亡診断書は得られなかった。本事象は、治験担当医師により治験薬投与と因果関係はないと判断された。

本治験で報告された死亡例の詳細は付録表 2.7.6.16-18 に示す。また、本治験で報告された死亡例の叙述は KGAA 試験／DRM06-AD07 試験治験総括報告書 Appendix「Patient narratives」（第 5.3.5.2.1 項）に示す。

2.7.6.16.2.5.3 重篤な有害事象

本治験で報告された重篤な有害事象を表 2.7.6.16-12 に示す。本治験の全レブリキズマブ群での重篤な有害事象の発現割合は 2.3%で、投与群間の発現割合は同様であった。報告された重篤な有害事象は、1 件（浸潤性乳癌）を除き、すべて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。

本治験で報告された重篤な有害事象の詳細は付録表 2.7.6.16-18 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 KGAA 試験／DRM06-AD07 試験治験総括報告書 Appendix「Patient narratives」（第 5.3.5.2.1 項）に示す。

表 2.7.6.16-12. 重篤な有害事象（Modified 安全性解析対象集団：KGAA/DRM06-AD07 試験）

SAEs by SOC and PT		**LEB 250mg Q4W (N = 141) n (%)**	**LEB 250mg Q2W (N = 838) n (%)**	**Total (N = 979) n (%)**
Participants with ≥1 SAE		2 (1.4)	21 (2.5)	23 (2.3)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Death [a]	*死亡* [a]	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Influenza like illness	*インフルエンザ様疾患*	0	1 (0.1)	1(0.1)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	0	3 (0.4)	3 (0.3)
Bacteraemia	*菌血症*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
COVID-19	*COVID-19*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Pneumonia	*肺炎*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	1 (0.7)	4 (0.5)	5 (0.5)
Hip fracture	*股関節部骨折*	1 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.2)
Ankle fracture	*足関節部骨折*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Road traffic accident [a]	*交通事故* [a]	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Subdural haematoma	*硬膜下血腫*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	0	3 (0.4)	3 (0.3)
Cervical cord compression	*頚髄圧迫*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Seizure	*痙攣発作*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Transient ischaemic attack	*一過性脳虚血発作*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**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）**	0	5 (0.6)	5 (0.5)
Prostate cancer [a,b]	*前立腺癌* [a,b]	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Endometrial adenocarcinoma [a,c]	*子宮内膜腺癌* [a,c]	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Ovarian germ cell teratoma benign [c]	*卵巣胚細胞良性奇形腫* [c]	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Invasive breast carcinoma [a]	*浸潤性乳癌* [a]	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Neuroendocrine tumour[a]	*神経内分泌腫瘍* [a]	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Psychiatric disorders	**精神障害**	1 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.2)
Depression	*うつ病*	1 (0.7)	0	1 (0.1)
Depression suicidal	*希死念慮を有するうつ病*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Eye disorders	**眼障害**	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Cataract[a]	*白内障* [a]	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Sudden visual loss	*突然視力消失*	0	1 (0.1)	1 (0.1)

SAEs by SOC and PT		LEB 250mg Q4W (N = 141) n (%)	LEB 250mg Q2W (N = 838) n (%)	Total (N = 979) n (%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Small intestinal obstructions	*小腸閉塞*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Investigations	**臨床検査**	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Blood potassium decreased[a]	*血中カリウム減少*[a]	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Hypokalaemia	*低カリウム血症*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Stevens-Johnson syndrome[c]	*スティーヴンス・ジョンソン症候群*[c]	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; 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; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.

[a] SAE led to study discontinuation

[b] Denominator adjusted because of gender-specific event for males: N = 59 (lebrikizumab 250 Q4W), N = 420 (lebrikizumab 250 Q2W)

[c] Denominator adjusted because of gender-specific event for females: N = 82 (lebrikizumab 250 Q4W), N = 418 (lebrikizumab 250 Q2W)

Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Table KGAA 5.6.

2.7.6.16.2.5.4 有害事象による投与中止

本治験で報告された永続的な治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.16-13 に示す。

本治験の主要目的は最終投与の来院までに有害事象で治験薬投与を中止した被験者の割合であった。本中間報告の報告期間中に有害事象により治験薬投与を中止した被験者は 29 例（3%）であった。Q4W 群では 1 例（0.7%）、Q2W 群では 28 例（3.3%）に永続的な治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。

成人被験者では 687 例中 24 例（3.5%）が有害事象により治験薬投与を中止した。成人被験者の有害事象による治験薬の投与中止例は、Q4W 群では 1 例（0.9%）、Q2W 群では 23 例（4.0%）であった。

青少年被験者では 292 例中 5 例（1.7%）が有害事象により治験薬投与を中止した。中止例はすべて Q2W 群の被験者であった。

全レブリキズマブ群で比較的多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC は、「皮膚および皮下組織障害」（8 例［0.8%］）及び「感染症および寄生虫症」（7 例［0.7%］）であった。

表 2.7.6.16-13. 永続的な治験薬の投与中止に至った有害事象
（Modified 安全性解析対象集団：KGAA/DRM06-AD07 試験）

AEs by SOC and PT		**LEB 250mg Q4W (N = 141) n (%)**	**LEB 250mg Q2W (N = 838) n (%)**	**All LEB (N = 979) n (%)**
Participants with ≥1 AE leading to permanent discontinuation of study treatment		1 (0.7)	28 (3.3)	29 (3.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	0	8 (1.0)	8 (0.8)
Dermatitis allergic	*アレルギー性皮膚炎*	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Dermatitis atopic	*アトピー性皮膚炎*	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Psoriasis	*乾癬*	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Rosacea	*酒さ*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Steven-Johnson syndrome	*スティーヴンス・ジョンソン症候群*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	0	7 (0.8)	7 (0.7)
Eye infection	*眼感染*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Conjunctivitis	*結膜炎*	0	6 (0.7)	6 (0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**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）**	0	4 (0.5)	4 (0.4)
Endometrial adenocarcinoma[a]	*子宮内膜腺癌*[a]	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Invasive breast carcinoma	*浸潤性乳癌*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Neuroendocrine tumour	*神経内分泌腫瘍*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Prostate cancer[b]	*前立腺癌*[b]	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Eye disorders	**眼障害**	1 (0.7)	2 (0.2)	3 (0.3)
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	1 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.2)
Cataract	*白内障*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Death	*死亡*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Fatigue	*疲労*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Immune system disorders	**免疫系障害**	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Hypersensitivity	*過敏症*	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Investigations	**臨床検査**	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Blood potassium decreased	*血中カリウム減少*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Hepatic enzyme increased	*肝酵素上昇*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Road traffic accident	*交通事故*	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Abbreviations: AE = adverse event; 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; SOC = system organ class.

[a] Denominator adjusted because of gender-specific event for females: N = 82 (lebrikizumab 250 Q4W), N = 418 (lebrikizumab 250 Q2W), and N = 500 (any lebrikizumab).

[b] Denominator adjusted because of gender-specific event for males: N = 59 (lebrikizumab 250 Q4W), N = 420 (lebrikizumab 250 Q2W), and N = 479 (any lebrikizumab).

Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Table KGAA 5.4.

2.7.6.16.2.5.5 注目すべき有害事象

2.7.6.16.2.5.5.1 結膜炎関連事象

本治験で報告された結膜炎関連事象及び角膜炎関連事象を表 2.7.6.16-14 に示す。合計 36 例（3.7%）に結膜炎関連事象が報告された。結膜炎関連事象が報告された被験者は、Q2W 群では 31 例（3.7%）、Q4W 群では 5 例（3.5%）であった。また、Q2W 群の 2 例（0.2%）に角膜炎関連事象が報告された。これらの事象はすべて非重篤で、重症度は大部分が軽度又は中等度であった。

Q2W 群の 6 例（0.7%）が結膜炎（PT）により治験を中止した。また、Q2W 群の 1 例（0.1%）及び Q4W 群の 1 例（0.7%）がアレルギー性結膜炎（PT）により治験を中止した。

表 2.7.6.16-14. 結膜炎関連事象及び角膜炎関連事象
（Modified 安全性解析対象集団：KGAA/DRM06-AD07 試験）

AESIs by PT		**LEB 250mg Q4W (N = 141) n (%)**	**LEB 250mg Q2W (N = 838) n (%)**	**Total (N = 979) n (%)**
Conjunctivitis cluster Narrow[a]	**結膜炎関連事象（狭義）[a]**	5 (3.5)	31 (3.7)	36 (3.7)
Conjunctivitis	*結膜炎*	2 (1.4)	22 (2.6)	24 (2.5)
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	2 (1.4)	9 (1.1)	11(1.1)
Conjunctivitis bacterial	*細菌性結膜炎*	1 (0.7)	0	1 (0.1)
Keratitis Cluster[b]	**角膜炎関連事象[b]**	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Vernal keratoconjunctivitis	*春季カタル*	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Keratitis	*角膜炎*	0	1 (0.1)	1 (0.1)

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.

[a] Conjunctivitis cluster includes the following preferred terms: 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.

Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Table KGAA 5.7.

2.7.6.16.2.5.5.2 ヘルペス感染又は帯状疱疹

Modified 安全性解析対象集団の 979 例のうち 24 例（2.5%）にヘルペス感染が報告された。ヘルペス感染が報告された被験者は、Q2W 群では 23 例（2.7%）、Q4W 群では 1 例（0.7%）であった。これらの事象はすべて非重篤であった。また、ヘルペス感染（PT）により治験を中止した被験者は認められなかった。

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

＜寄生虫感染＞

Q4W 群の 1 例に寄生虫感染が報告された。本被験者は、軽度の蟯虫症及び回虫症の同時感染であった。[redacted]投与により被験者は完全に回復した。本事象では治験薬の投与中止には至らなかった。

＜日和見感染の可能性のある感染症＞

本治験で報告された日和見感染の可能性のある感染症を表 2.7.6.16-15 に示す。Q2W 群の 8 例（1%）及び Q4W 群の 1 例（0.7%）の合計 9 例に日和見感染の可能性のある感染症が報告された。データ固定前に実施された医学レビューにより、これらの事象はいずれも Winthrop の基準（Winthrop et al. 2015）に基づき日和見感染ではないと判断された。

表 2.7.6.16-15. 日和見感染の可能性のある感染症
（Modified 安全性解析対象集団：KGAA/DRM06-AD07 試験）

Infections		**LEB 250mg Q4W (N = 141) n (%)**	**LEB 250mg Q2W (N = 838) n (%)**	**Total (N = 979) n (%)**
Participants with ≥1 TE potential opportunistic infections (broad)		1 (0.7)	8 (1.0)	9 (0.9)
Herpes simplex (invasive disease only)	単純ヘルペス（侵襲性疾患のみ）	0	5 (0.6)	5 (0.5)
Herpes simplex	*単純ヘルペス*	0	3 (0.4)	3 (0.3)
Herpes virus infection	*ヘルペスウイルス感染*	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Herpes zoster (any form)	帯状疱疹	1 (0.7)	4 (0.5)	5 (0.5)

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; TE = treatment-emergent.

Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Table KGAA 5.8.

2.7.6.16.2.5.6 他の注目すべき有害事象

2.7.6.16.2.5.6.1 過敏症

両投与群ともにアナフィラキシー反応の報告はなかった。

MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）の過敏症（狭義）に含まれる合計 12 件の事象が報告された。これらの事象はすべて Q2W 群で報告された事象であった。

Q2W 群で血管浮腫（狭義）の事象が 1 件報告された。また、Q2W 群の 36 例（4.3%）、Q4W 群の 9 例（6.4%）に、合計 45 件の非即時型過敏症の可能性のある事象が報告された。過敏症の事象により 2 例（0.2%）が治験を中止した。

2.7.6.16.2.5.6.2 好酸球関連障害

Q2W 群の 2 例（0.2%）に好酸球増加症が報告された。好酸球関連障害の報告はなかった。

2.7.6.16.2.5.6.3 注射部位反応

MedDRA 高位語（High Level Term：HLT）を用いて定義した注射部位反応の報告の割合は、Q4W 群（1 例［0.7%］）より Q2W 群（12 例［1.4%］）の方が数値的に高かった。

2.7.6.16.2.5.6.4 自殺及び自傷（SMQ）

Q2W 群の 1 例に自殺及び自傷（SMQ）に該当する事象が報告された。

本被験者は、2[redacted]歳[redacted]で、うつ病の既往はなかった。長期継続投与期間中の 449 日目（先行試験からの全レブリキズマブ投与期間）に重篤な有害事象として、大きな心的外傷となるライフイベント後に発生した自殺念慮を伴う大うつ病が報告された。本被験者に対して[redacted]投与、及び通院による治療を行い、本事象は 503 日目に回復した。本事象では治験中止には至らなかった。

2.7.6.16.2.5.6.5 悪性腫瘍

Q2W 群で 5 件の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌 1 件を含む）が報告された。非黒色腫皮膚癌を除く 4 件の悪性腫瘍の事象では、被験者は治験中止となった。

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

Q2W 群のオートインジェクター使用期間中に 10 件の有害事象が発現した。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有害事象が報告された。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。

2.7.6.16.2.6 薬物動態

レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与又は Q4W 投与による各評価時点での血清中トラフ濃度の要約を表 2.7.6.16-16 に示す。各投与群の 4 週時から 52 週時の血清中トラフ濃度はおおむね同様であった。いずれの投与群でも 4 週以降の血清中レブリキズマブ濃度の蓄積は認められなかった。

Q4W 群の血清中トラフ濃度の平均値は、Q2W 群と比較して投与頻度が少ないため、Q2W 群の約 50%であった。

表 2.7.6.16-16. 血清中レブリキズマブのトラフ濃度の記述統計量（KGAA/DRM06-AD07 試験）

	C_{trough}[a] (µg/mL)			
	Week 4	**Week 28**	**Week 52**	**Week 76**
Lebrikizumab 250mg Q2W				
N	655	221	114	2
Median	85.5	61.3	75.8	NA
5th, 95th Percentile	23.5, 162	1.65, 139	0.045, 144	NA
Minimum - Maximum	0.045 – 342	0.045 – 199	0.045 – 299	77.9 – 104
Mean ± SD	89.5 ± 46.6	66.7 ± 43.5	77.2 ± 54.7	77.9, 104[b]
Lebrikizumab 250mg Q2W – Addendum				
N	81	73	41	NA
Median	87.1	68.5	68.1	NA
5th, 95th Percentile	0.045, 140	0.045, 137	0.045, 149	NA
Minimum - Maximum	0.045 – 197	0.045 – 171	0.045 – 246	NA
Mean ± SD	80.6 ± 39.8	69.8 ± 45.6	70.2 ± 52.0	NA
Lebrikizumab 250mg Q4W				
N	125	60	33	NA
Median	40.0	30.0	39.8	NA
5th, 95th Percentile	14.2, 107	4.53, 73.5	9.75, 97.6	NA
Minimum - Maximum	0.045 – 147	0.045 – 128	2.71 – 148	NA
Mean ± SD	47.6 ± 29.2	36.0 ± 24.5	43.6 ± 31.5	NA

Abbreviations: BQL = below the limit of quantification; C_{trough} = drug concentration before the next dose; LLOQ = lower limit of quantification; N = number of samples; NA = not available; SD = standard deviation; Q2W = every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks.

[a] C_{trough} is defined as being collected 14 days ± 7 days after the prior dose. Each BQL observation was imputed as 0.045 µg/mL, which is half of the LLOQ of the assay.

[b] Reported as individual values.

Source: KGAA/DRM06-AD07 Abbreviated CSR, Table KGAA 5.9.

2.7.6.16.3 結論

- 本治験の安全性データは、レブリキズマブの他の AD 患者を対象とした臨床試験の結果と一貫したものであった。データカットオフ時点で 979 例中 29 例（3%）の被験者が有害事象により治験薬投与を中止した。
- 有効性は、TCS 併用下でレブリキズマブ投与を行った KGAD 試験のレスポンダーで、TCS 併用下でのレブリキズマブ 250 mg Q4W 及び Q2W の維持投与を受けた被験者の小規模コホート（KGAD 試験のレスポンダー集団）で評価した。KGAD 試験のレスポンダー集団での有効性の結果は、本治験の 40 週時においても、Q4W 及び Q2W 投与を受けた被験者での医師評価アウトカムによる皮膚状態の改善、痒みによる睡眠障害を含む患者報告アウトカムの改善、及びクオリティ・オブ・ライフの改善が同様であることを示した。
- オートインジェクターを使用した被験者の結果から、オートインジェクターによる投与成功率（97.4%）が高いことが示された。

2.7.6.16.4 参考文献

Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis; an interpretability study. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1353-1357. https://doi.org/10.1111/bjd.13662. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25580670

Sampson HA, Munoz-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.

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. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207841

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）

2.7.6.17.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

55 施設（オーストラリア、カナダ、ポーランド、及び米国）

試験実施期間

2020 年 2 月 ■ 日（最初の被験者の来院日）～2022 年 6 月 22 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

＜目的＞

中等症から重症の AD を有する青少年患者（年齢 12 歳以上 18 歳未満で、体重 40 kg 以上）を対象に、レブリキズマブの安全性及び有効性を評価すること。

＜主要評価項目＞

投与期間の最終来院時までに有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合。

＜副次的評価項目＞

以下の項目について、治験期間全体で評価した。

- 治験担当医師による総合評価（Investigator’s Global Assessment：IGA）スコアが 0 又は 1（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
- Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアのベースラインからの 75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合
- EASI のベースラインからの変化率、並びに EASI スコアのベースラインからの 50%以上の改善（EASI-50）及び 90%以上の改善（EASI-90）を達成した被験者の割合
- 体表面積（body surface area：BSA）に占める AD 病変の割合のベースラインからの変化量
- Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（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
- 皮膚の状態に関するアンケート（Dermatology Life Quality Index：DLQI）／小児用皮膚の状態に関するアンケート（Children’s Dermatology Life Quality Index：CDLQI）スコアのベースラインからの変化量
- 薬物動態

試験デザイン

本治験は、中等症から重症の青少年（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）の AD 患者を対象とした非盲検、単群試験で、青少年の AD 患者でのレブリキズマブの安全性及び有効性を評価するために計画された試験であった。

本治験のデザインを図 2.7.6.17-1 に示す。本治験は 52 週間の投与期間からなる試験であった。

本治験の 52 週間の投与期間を完了した被験者には長期継続試験（KGAA／DRM06-AD07 試験）での投与継続の選択肢を提供した。

スクリーニング期間

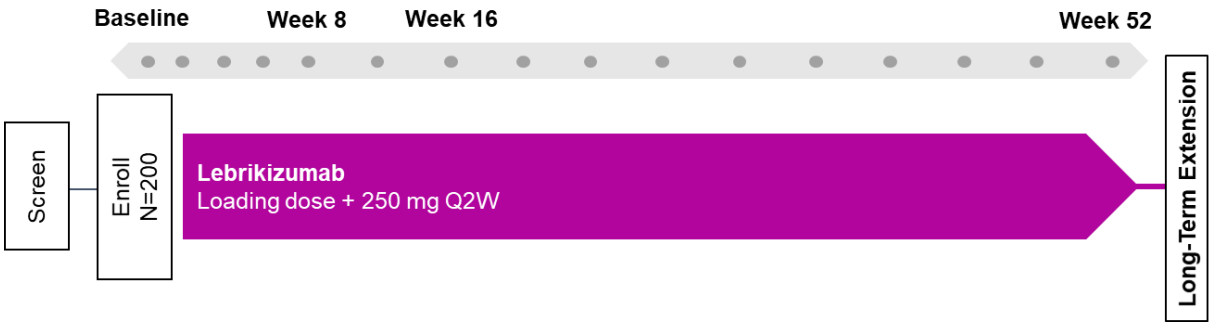
ベースライン来院（Day 1）前のスクリーニング期間に被験者の適格性を評価した。

投与期間（52 週間）

- ベースライン及び 2 週時にすべての被験者に対してレブリキズマブ 500 mg を負荷投与した。
- 4 週時以降は、52 週時まですべての被験者に対してレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与した。4 週時から 8 週時の治験薬の投与は実施医療機関で行い、被験者又は保護者に対して、8 週時以降の治験薬の自己投与の指導を行った。

安全性追跡調査来院

治験を早期中止した被験者、又は本治験の投与期間完了後に長期継続試験に参加しなかった被験者は、治験薬の最終投与の約 12 週間後に追跡調査の来院を実施した。



Abbreviations: N = number of participants in specific analysis population; Q2W = every 2 weeks.
Note: All patients received 500 mg loading doses at baseline and Week 2, and 250 mg starting at Week 4.
Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Figure KGAE 3.1.

図 2.7.6.17-1.　試験デザイン（KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

被験者数

計画例数：約 200 例

投与例数：206 例

完了例数：172 例

被験者数設定根拠

青少年患者での安全性評価に必要な曝露例数として規制当局の要求に基づき、本治験での被験者数を青少年患者約 200 例とした。

選択基準

以下の基準をすべて満たした患者を本治験への参加の適格例とした。

- 青少年（年齢 12 歳以上 18 歳未満で、体重 40 kg 以上）の男性又は女性患者。
- スクリーニングの 1 年以上前から持続する慢性 AD 患者（American Academy of Dermatology Consensus Criteria に基づく）。
- ベースライン時の EASI スコアが 16 以上の患者。
- ベースライン時の IGA スコアが 3 以上の患者。
- ベースライン時の BSA に占める AD 病変の割合が 10%以上の患者。
- 過去に外用療法に対する反応が不十分であった患者、又は外用療法が医学的に推奨できないと判断された患者。
- ベースライン前 7 日以上、一定量の非薬用の保湿剤を 1 日 2 回以上使用していた患者。
- すべての来院、治験に関連する手順、及び質問票の回答を遵守する意思があり、遵守できる患者。
- 妊娠可能性のある女性の場合、投与期間中、及びレブリキズマブの最終投与後 18 週間以上の禁欲の持続（異性との性交渉を控える）又は効果が高い避妊方法の使用に合意した患者。
- 男性は、治験期間中及び治験薬の最終投与後 18 週間以上は妊娠可能性のある女性との性交を行う場合に効果的なバリア避妊方法の使用に合意した患者。
- 同意文書／アセント文書に署名した患者。

除外基準

以下の基準に該当する患者は本治験から除外した。

- 過去にレブリキズマブの臨床試験に参加した患者。
- Sampson criteria（Sampson et al. 2006）により定義されたアナフィラキシーの既往歴を有する患者。
- ベースライン前 1 週以内にステロイド外用薬、外用カルシニューリン阻害薬、又は外用ホスホジエステラーゼ-4 阻害薬（crisaborole など）の治療を受けた患者。
- ベースライン前 4 週以内に以下の薬剤の治療を受けた患者。
  - 免疫抑制薬／免疫調整薬（全身性コルチコステロイド薬、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロンガンマ、ヤヌスキナーゼ阻害薬、アザチオプリン、メトトレキサートなど）
  - AD に対する光線療法及び光化学療法（ソラレン及び紫外線 A 照射［psoralen ultra violet A：PUVA］）

- ベースライン前に以下の治療を受けた患者。
  - ベースライン前 8 週以内、又は半減期の 5 倍以内（既知の場合）のいずれか長い方の期間内の治験薬
  - ベースライン前 8 週以内にデュピルマブ
  - ベースライン前 6 ヵ月以内にリツキシマブなどの B 細胞枯渇生物学的製剤
  - ベースライン前 16 週以内、又は半減期の 5 倍以内（既知の場合）のいずれか長い方の期間内の他の生物学的製剤
- ベースライン前 7 日以内に処方された保湿剤を使用した患者。
- スクリーニング時の前 4 週以内に日焼けブース／日焼けサロンを定期的（1 週間に 2 回超）に使用していた患者。
- ベースライン前 12 週以内に生（弱毒化）ワクチンを接種した患者、又は治験期間中に生（弱毒化）ワクチンを接種する予定の患者。
- 経口ステロイドバーストが必要となる可能性があるコントロール不良な重症の喘息の併存などの慢性疾患（過去 12 ヵ月以内にコルチコステロイドの全身［経口／非経口］投与が必要な 2 回以上の喘息増悪、又は 24 時間を超える入院と定義）を有する患者。
- ベースライン前 2 週以内に抗菌薬、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬、抗原虫薬、又は抗真菌薬の全身投与が必要な活動性の慢性又は急性感染症を有する患者、あるいはベースライン来院の前 1 週以内に表在性皮膚感染を有する患者（ただし、感染回復後の再スクリーニングは可能とした）。
- 活動性の急性又は慢性肝炎（Department of Health & Human Services Centers for Disease Control and Prevention による定義）を有する患者、又は既知の肝硬変を有する患者。
- 活動性の内部寄生虫感染症と診断された患者、又はこのような感染のリスクが高い患者。
- 感染の回復に関わらず侵襲性の日和見感染（結核、ヒストプラスマ症、リステリア症、コクシジオイデス症、ニューモシスチス症、アスペルギルス症など）を含む免疫抑制の既往が知られている又は既往の疑いがある患者、あるいは治験担当医師の判断により極めて高頻度、再発、又は長期の感染が認められる患者。
- スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染の既往歴を有する患者、又は HIV 血清学的検査が陽性の患者。
- 治験担当医師の判断により、スクリーニング時に得られた生化学的検査、血液学的検査、又は尿検査の臨床検査値の結果が臨床的に問題であった患者。
- 治験の評価を妨げる可能性のある皮膚併存疾患を有する患者。
- スクリーニング前 5 年以内に菌状息肉症を含む悪性腫瘍の既往歴を有する患者。完全に治療された子宮頚部上皮内癌、完全に治療され消失した皮膚の非転移性扁平上皮癌、又は基底細胞癌は除く。
- 治験担当医師の判断により、治験の参加に悪影響を及ぼす可能性のある重症の併存疾患を有する患者。治験担当医師の判断により、新規及び／又は十分に理解されていない疾患と考えられる、本治験への参加により参加した患者に不当なリスクをもたらす、患者の参加を不確実にする、又は治験の評価を妨げる可能性がある他の医学的又は心理学的な状態にある患者。

- 妊娠又は授乳中の女性、あるいは治験中に妊娠又は授乳をする予定である患者。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

治験薬（レブリキズマブ）は、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 pre-assembled needle safety device：PFS-NSD）として提供した。

PFS-NSD は、1 回使い切りの 2 mL（レブリキズマブ 250 mg 含有）皮下投与用の製剤であった。

投与期間は 52 週間とした。

- ベースライン及び 2 週時にすべての被験者に対してレブリキズマブ 500 mg を負荷投与した。
- 4 週時以降は、52 週時まですべての被験者に対してレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与した。

評価項目

＜有効性＞

IGA、EASI、BSA に占める AD 病変の割合

＜ヘルスアウトカム及び QOL＞

DLQI、CDLQI、PROMIS（不安及びうつの指標）

＜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、呼吸数、脈拍数、及び血圧）、身体所見

＜免疫原性＞

抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）及び中和抗体

＜薬物動態＞

血清中レブリキズマブ濃度

解析方法

＜解析対象集団＞

集団	定義	例数
組入れ集団	同意説明文書に署名したすべての被験者。	245
安全性解析対象集団	本治験に組み入れられ 1 回以上のレブリキズマブ 250 mg 投与を受けたすべての被験者。薬物動態以外のすべての解析は安全性解析対象集団を対象とした。	206
薬物動態解析対象集団	本治験に組み入れられ、投与前及び投与後の 1 時点以上の分析可能な検体を有したすべての被験者。すべての薬物動態解析は本集団を対象とした。	203

＜多重性の制御＞

本治験では統計学的な検定は実施しなかった。

＜有効性＞

データは記述統計量を用いて要約した。統計学的推定は実施しなかった。カテゴリー変数は頻度及び割合を要約した。連続変数は平均値、中央値、標準偏差、及び範囲（最小値、最大値）を要約した。

有効性及びヘルスアウトカムの評価項目の欠測値は、Markov Chain Monte Carlo-Multiple Imputation（MCMC-MI）及び Last observation carried forward（LOCF）法を用いて補完した。また、有効性及びヘルスアウトカムの評価項目は観測値（欠測値の補完なし）による評価も実施した。

＜安全性＞

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 25.0 版を用いて集計した。

Treatment-emergent adverse event（TEAE）は、器官別大分類（system organ class：SOC）、基本語（preferred term：PT）、重症度、及び治験薬との因果関係ごとに要約した。

臨床検査値は評価時点ごとの観測値及びベースラインからの変化量の箱ひげ図を作成した。最終観測時のベースラインからの変化量、ベースライン値と最高値、及びベースライン値と最低値の散布図、投与後の異常値（高値又は低値）を要約した。また、ベースライン値とベースライン後のカテゴリーのシフトテーブルを作成した。

バイタルサインは評価時点ごとの観測値及びベースラインからの変化量の箱ひげ図を作成した。

また、ベースライン値と最高値及びベースライン値と最低値の散布図、基準値／高値から低値への変動、又は基準値／低値から高値への変動を示した被験者数及び割合の一覧表を作成した。

＜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、ベースライン、4、16、32、及び 52 週時（投与日の場合は投与前）、並びに早期中止の来院時に採取した。また、被験者が長期継続試験に移行しない場合、最終投与後約 12 週の追跡調査期間の来院時にも血液検体を採取した。

各評価時点の血清中レブリキズマブ濃度の散布図を作成した。また、投与期間中のトラフ濃度について、検体数、中央値、5 及び 95 パーセンタイル、最小値、最大値、平均値、標準偏差を要約した。

2.7.6.17.2 試験成績

2.7.6.17.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.17.2.1.1 被験者の内訳

合計 245 例の被験者が本治験に組み入れられた。このうち 39 例はスクリーニング不適格であった。206 例が治験薬の投与を受け、172 例が投与期間を完了した。

本治験を中止した被験者の中止理由を表 2.7.6.17-1 に示す。

表 2.7.6.17-1. 治験中止理由の要約（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

	LEB 250 mg Q2W (N = 206) n (%)
Discontinued for any reason	**34 (16.5)**
Withdrawal by subject	13 (6.3)
Lost to follow-up	8 (3.9)
Adverse event	5 (2.4)
Lack of efficacy	4 (1.9)
Other	3 (1.5)
Physician Decision	1 (0.5)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; n = number of participants within the specified category; N = number of participants in the analysis population; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE.4.1.

2.7.6.17.2.1.2 解析対象集団

本治験で定めた解析対象集団及び被験者数は、「試験概要」の解析方法（2.7.6.17.1 項）に示す。

2.7.6.17.2.2 被験者背景

2.7.6.17.2.2.1 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.17-2 に示す。

被験者の平均年齢は 14.6 歳で、AD 診断からの期間の平均値は 12.4 年であった。男性及び女性はほぼ均等で、被験者の多くは白人（67.0%）であった。

表 2.7.6.17-2. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

Attribute	**LEB 250 mg Q2W (N = 206) n (%)**
Age (years), mean (SD)	**14.6 (1.8)**
Female, n (%)	**108 (52.4)**
Male, n (%)	**98 (47.6)**
Race, n (%)	
White	*138 (67.0)*
Black or African American	*26 (12.6)*
Asian	*24 (11.7)*
Multiple	*11 (5.3)*
Not reported	*3 (1.5)*
American Indian or Alaska Native	*2 (1.0)*
Other[a]	*2 (1.0)*
Duration since AD onset (years), mean (SD)	**12.4 (3.9)**
Weight (kg), mean (SD)	**66.3 (20.4)**
≥40 and <60 kg, n (%)	*92 (44.7)*
≥60 to <100 kg, n (%)	*95 (46.1)*
≥100 kg, n (%)	*19 (9.2)*
Body mass index (kg/m^2), mean (SD)	**24.3 (6.3)**
Country, n (%)	
US	*111 (53.9)*
Poland	*63 (30.6)*
Canada	*20 (9.7)*
Australia	*12 (5.8)*

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.

[a] One of these participants reported Native American and the other reported Mexican.

Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE.4.4.

2.7.6.17.2.2.2 ベースラインの疾患特性

被験者のベースラインの疾患特性を表 2.7.6.17-3 に示す。

ベースライン時の IGA スコアによる重症の AD は約 35%で、他は中等症の AD であった。EASI スコアの平均値は 28.5 で、重症のスコア範囲（Leshem et al. 2015）の下限であった。

表 2.7.6.17-3. ベースラインの疾患特性
（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

Attribute	**LEB 250 mg Q2W (N = 206) n (%)**
IGA Score, n/N (%)	
3, moderate	*133 (64.6)*
4, severe	*73 (35.4)*
EASI, mean (SD)	28.5 (11.8)
% BSA affected, mean (SD)	45.4 (22.3)
DLQI, mean (SD)[a]	12.3 (5.5)
CDLQI, mean (SD)[b]	10.1 (5.7)
PROMIS Anxiety Score, mean (SD)	51.5 (11.2)
PROMIS Depression Score, mean (SD)[c]	49.3 (11.4)

Abbreviations: BSA = body surface area; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; n = number of participants in the specified category; N = number of participants in the analysis population; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.

[a] Participants with non-missing data at baseline for the DLQI: 35.

[b] Participants with non-missing data at baseline for the CDLQI: 168.

[c] Participants with non-missing data at baseline for the PROMIS Depression: 205.

Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE.4.5.

2.7.6.17.2.3 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.17-4 に示す。

安全性解析対象集団の 206 例が非盲検下でレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与を受けた。本治験でのレブリキズマブの総曝露期間は 191.9 人年であった。

表 2.7.6.17-4.　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

	LEB 250 mg Q2W (N = 206)
Mean days of exposure (SD)	340.3 (73.6)
Total patient years[a]	191.9

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.

[a] Total patient years is calculated as sum of duration of exposure in days for all participants in dosing regimen divided by 365.25.

Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE.4.7.

2.7.6.17.2.4　有効性（副次的評価項目）

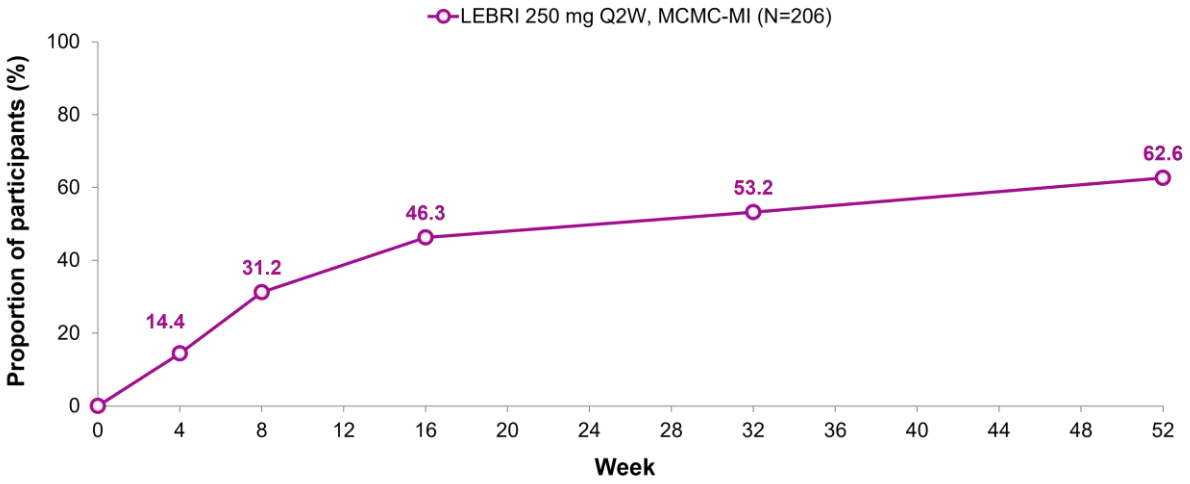
レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与により AD の徴候及び症状は改善し、有効性のすべての副次的評価項目で臨床的に意味のある改善が認められた。

2.7.6.17.2.4.1　IGA

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

評価時点ごとの 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を図 2.7.6.17-2 に示す。

MCMC-MI 法で補完した 52 週時の 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は 62.6%（129 例）であった。この結果は観測値（欠測値の補完なし）の結果（65.1%［112 例］）と同様であった。



Abbreviations: LEBRI = lebrikizumab; MCMC-MI = Monte-Carlo Markov Chain-Multiple Imputation; N = number of participants in the analysis population; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Figure KGAE.5.1.

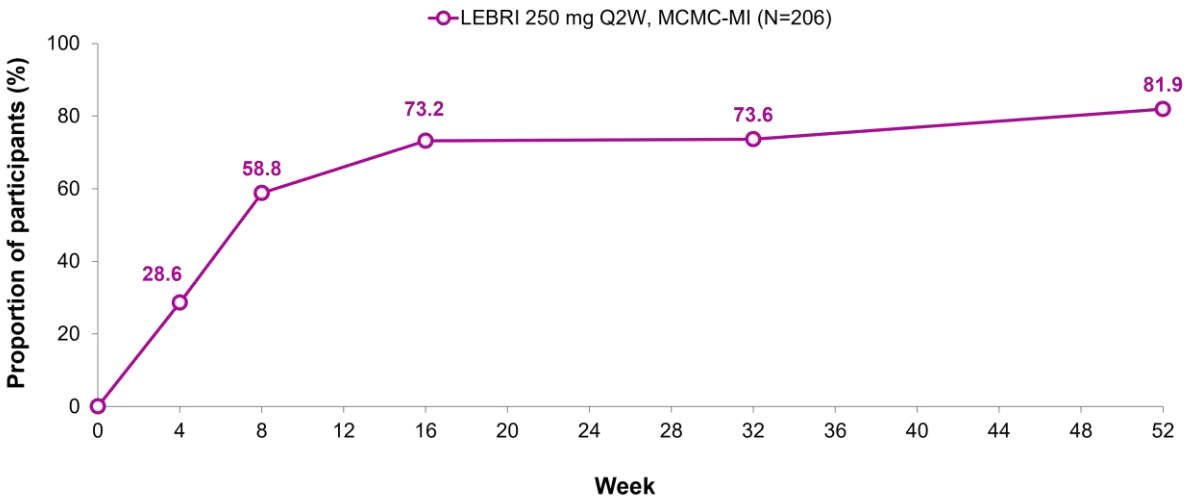
図 2.7.6.17-2.　評価時点ごとの IGA 0,1 かつベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合（MCMC-MI 法）（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

2.7.6.17.2.4.2　EASI

2.7.6.17.2.4.2.1　EASI-75 を達成した被験者の割合

評価時点ごとの EASI-75 を達成した被験者の割合を図 2.7.6.17-3 に示す。

MCMC-MI 法で補完した 52 週時の EASI-75 を達成した被験者の割合は 81.9%（169 例）であった。この結果は観測値（欠測値の補完なし）の結果（85.5%［147 例］）と同様であった。



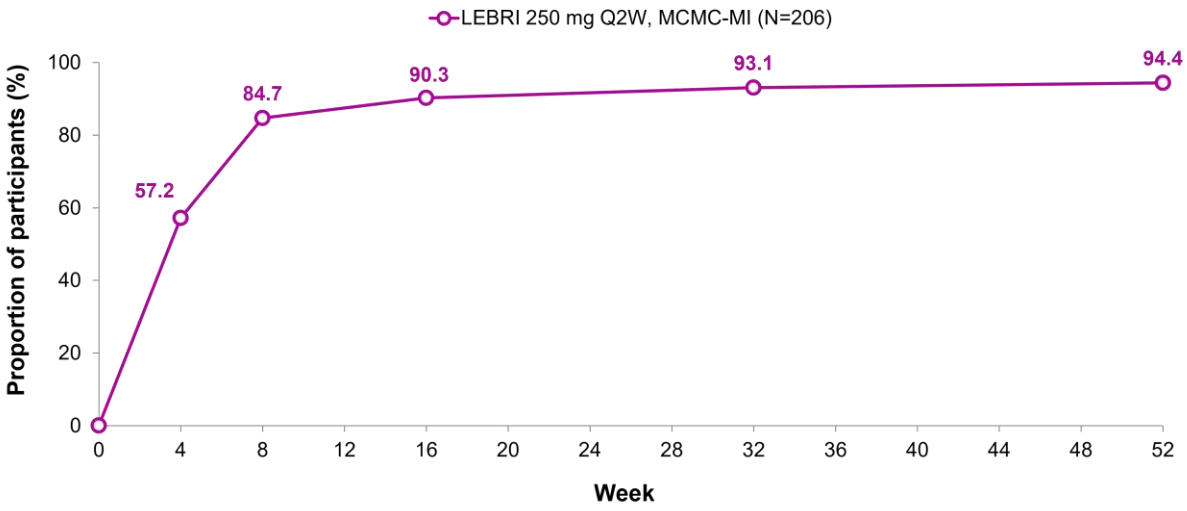
Abbreviations: LEBRI = lebrikizumab; MCMC-MI = Monte-Carlo Markov Chain-Multiple Imputation; N = number of participants in the analysis population; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Figure KGAE.5.2.

図 2.7.6.17-3.　評価時点ごとの EASI-75 を達成した被験者の割合（MCMC-MI 法）（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

2.7.6.17.2.4.2.2　　EASI-50 を達成した被験者の割合

評価時点ごとの EASI-50 を達成した被験者の割合を図 2.7.6.17-4 に示す。

MCMC-MI 法で補完した 52 週時の EASI-50 を達成した被験者の割合は 94.4%（194 例）であった。この結果は観測値（欠測値の補完なし）の結果（96.5%［166 例］）と同様であった。



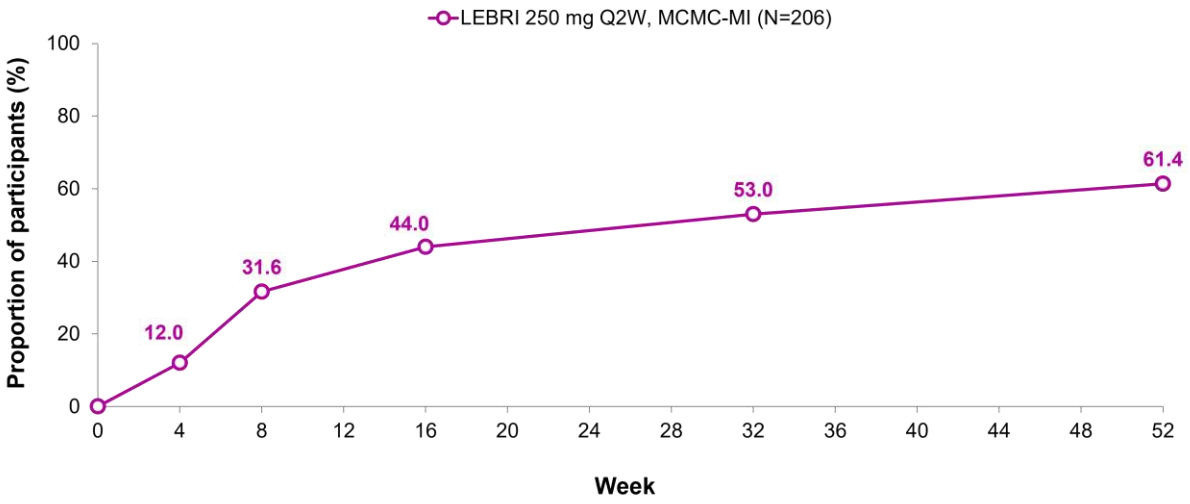
Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; MCMC-MI = Monte-Carlo Markov Chain-Multiple Imputation; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Figure KGAE.5.3.

図 2.7.6.17-4.　評価時点ごとの EASI-50 を達成した被験者の割合（MCMC-MI 法）（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

2.7.6.17.2.4.2.3　EASI-90 を達成した被験者の割合

評価時点ごとの EASI-90 を達成した被験者の割合を図 2.7.6.17-5 に示す。

MCMC-MI 法で補完した 52 週時の EASI-90 を達成した被験者の割合は 61.4%（127 例）であった。この結果は観測値（欠測値の補完なし）の結果（65.7%［113 例］）と同様であった。



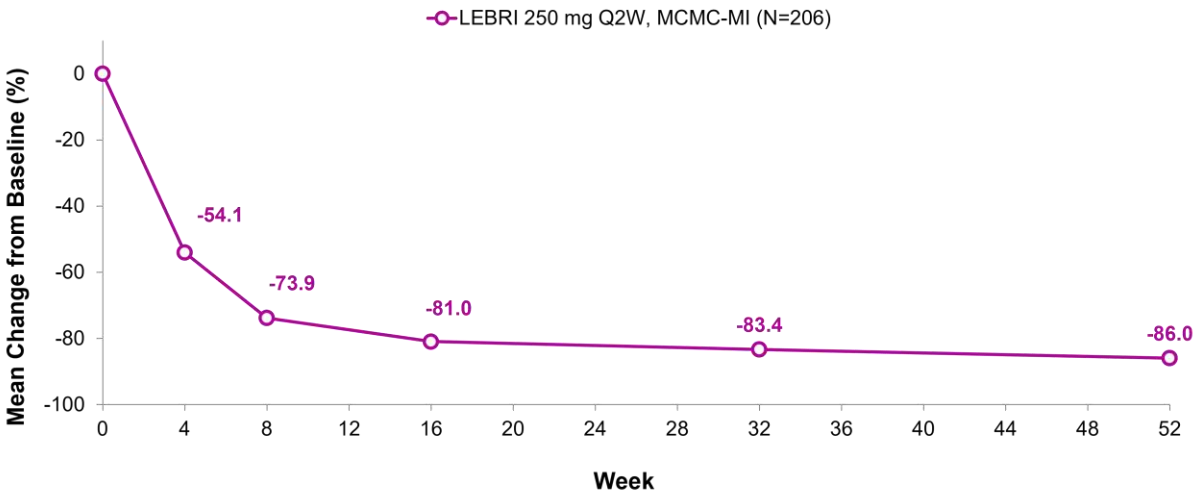
Abbreviations: LEBRI = lebrikizumab; MCMC-MI = Monte-Carlo Markov Chain-Multiple Imputation; N = number of participants in the analysis population; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Figure KGAE.5.4.

図 2.7.6.17-5.　評価時点ごとの EASI-90 を達成した被験者の割合（MCMC-MI 法）（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

2.7.6.17.2.4.2.4　EASI のベースラインからの変化率

評価時点ごとの EASI のベースラインからの変化率を図 2.7.6.17-6 に示す。

MCMC-MI 法で補完した 52 週時の EASI のベースラインからの変化率の平均値は−86.0%であった。この結果は観測値（欠測値の補完なし）の結果（−88.5%）と同様であった。



Abbreviations: LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Monte-Carlo Markov Chain-Multiple Imputation; N = number of participants in the analysis population; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Figure KGAE.5.5.

図 2.7.6.17-6.　評価時点ごとの EASI のベースラインからの変化率（MCMC-MI 法）（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

2.7.6.17.2.4.3　BSA に占める AD 病変の割合

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

評価時点ごとの BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの変化量を表 2.7.6.17-5 に示す。

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の平均値は−37.6%であった。

表 2.7.6.17-5.　評価時点ごとの BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの変化量（観測値）（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

Timepoint	**LEB 250 mg Q2W (N = 206) Mean (SD)**
Baseline	45.4 (22.3)
Week 4	-19.9 (16.9)
Week 8	-29.1 (18.6)
Week 16	-33.5 (19.4)
Week 32	-35.5 (21.1)
Week 52	-37.6 (21.1)

Abbreviations: BSA = body surface area; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.
Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE 5.1.

2.7.6.17.2.4.4 PROMIS（不安及びうつの指標）スコア

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

評価時点ごとの 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を表 2.7.6.17-6 に示す。

52 週時の PROMIS（不安）スコアのベースラインからの変化量の平均値は−6.3 であった。また、52 週時の PROMIS（うつ）スコアのベースラインからの変化量の平均値は−3.4 であった。

表 2.7.6.17-6. 評価時点ごとの 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（観測値）（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

Parameter Timepoint	**LEB 250 mg Q2W** **(N = 206)** **Mean (SD)**
PROMIS Anxiety Total Score	
Baseline	51.5 (11.2)
Week 16	-6.2 (9.4)
Week 32	-6.8 (10.3)
Week 52	-6.3 (10.0)
PROMIS Depression Total Score	
Baseline	49.3 (11.4)
Week 16	-3.1 (8.5)
Week 32	-3.3 (8.7)
Week 52	-3.4 (9.1)

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.
Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE.5.2.

2.7.6.17.2.4.5 DLQI／CDLQI スコア

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

評価時点ごとの DLQI スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.17-7 に示す。

MCMC-MI 法で補完した 52 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量の平均値は−8.9 であった。この結果は観測値（欠測値の補完なし）の結果（−10.1）と同様であった。

表 2.7.6.17-7.　評価時点ごとの DLQI スコアのベースラインからの変化量（MCMC-MI 法）
（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

Timepoint	**LEB 250 mg Q2W (N = 35)**
Baseline; Mean (SD)	12.3 (5.5)
Week 16; Mean (SE)	-6.9 (0.9)
Week 32; Mean (SE)	-8.6 (0.9)
Week 52; Mean (SE)	-8.9 (0.9)

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Monte-Carlo Markov Chain-Multiple Imputation N = number of participants in the analysis population; Q2W = every 2 weeks.
Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE.5.3.

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

MCMC-MI 法で補完したベースラインの 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は 91.4%（28 例）であった。この結果は観測値（欠測値の補完なし）の結果（100%［24 例］）と同様であった。

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

MCMC-MI 法で補完したベースラインの 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は 36.9%（13 例）であった。この結果は観測値（欠測値の補完なし）の結果（40.7%［11 例］）と同様であった。

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

評価時点ごとの CDLQI スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.17-8 に示す。

MCMC-MI 法で補完した 52 週時の CDLQI スコアのベースラインからの変化量の平均値は−6.5 であった。この結果は観測値（欠測値の補完なし）の結果（−6.7）と同様であった。

表 2.7.6.17-8.　評価時点ごとの CDLQI スコアのベースラインからの変化量（MCMC-MI 法）
（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

Timepoint	**LEB 250 mg Q2W (N = 168)**
Baseline; Mean (SD)	10.1 (5.7)
Week 16; Mean (SE)	-6.1 (0.4)
Week 32; Mean (SE)	-6.2 (0.4)
Week 52; Mean (SE)	-6.5 (0.5)

Abbreviations: CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; LEB = lebrikizumab; MCMC-MI = Monte-Carlo Markov Chain-Multiple Imputation; N = number of participants in the analysis population; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; SE = standard error.
Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE.5.4.

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

MCMC-MI 法で補完した 52 週時に CDLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は 37.2%（61 例）であった。この結果は観測値（欠測値の補完なし）の結果（39.4%［54 例］）と同様であった。

2.7.6.17.2.4.6　レスキュー治療

本治験中に使用された外用及び全身治療のレスキュー薬の要約を表 2.7.6.17-9 に示す。合計 56 例（27.2%）が本治験中に 1 回以上のレスキュー治療を受けた。

表 2.7.6.17-9.　本治験中に使用されたレスキュー薬の要約（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

	LEB 250 mg Q2W (N = 206)
Participants with ≥1 rescue therapy	**56 (27.2)**
Topical therapy	**56 (27.2)**
Topical corticosteroids	**54 (26.2)**
Low-moderate potency TCS	***38 (18.4)***
Triamcinolone	*23 (11.2)*
Hydrocortisone	*17 (8.3)*
Desonide	*4 (1.9)*
Betamethasone; fusidic acid	*1 (0.5)*
Dexamethasone; gentamicin	*1 (0.5)*
Fusidic acid; hydrocortisone	*1 (0.5)*
Hydrocortisone; natamycin; neomycin	*1 (0.5)*
Prednisone	*1 (0.5)*
High potency TCS	***21 (10.2)***
Mometasone	*14 (6.8)*
Desoximetasone	*2 (1.0)*
Betamethasone	*1 (0.5)*
Clobetasol	*1 (0.5)*
Fluocinolone acetonide	*1 (0.5)*
Fluocinonide	*1 (0.5)*
Fluticasone	*1 (0.5)*
Methylprednisolone	*1 (0.5)*
Topical calcineurin inhibitor	**13 (6.3)**
Tacrolimus	*8 (3.9)*
Pimecrolimus	*5 (2.4)*
Crisaborole	**0**
Systemic therapy	**5 (2.4)**
Systemic corticosteroids	**5 (2.4)**
Methylprednisolone	*3 (1.5)*
Dexamethasone	*2 (1.0)*
Prednisone	*1 (0.5)*
Immunosuppressant	**1 (0.5)**
Cyclosporin	*1 (0.5)*
Biologics	**0**
Phototherapy or Photochemotherapy	**0**

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE.5.5.

2.7.6.17.2.5 安全性

2.7.6.17.2.5.1 有害事象

ベースライン後に発現又は悪化した事象を TEAE と定義した。

本治験中に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.17-10 に示す。

本治験でレブリキズマブ投与を受けた 134 例（65.0%）に 1 件以上の TEAE が報告された。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。5 例（2.4%）が有害事象により治験薬投与を中止した。

表 2.7.6.17-10. 有害事象の要約（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

Category	**LEB 250 mg Q2W (N = 206) n (%)**
Participants with at least 1 TEAE	**134 (65.0)**
TEAEs by severity[a]	
Mild	*69 (33.5)*
Moderate	*61 (29.6)*
Severe	*4 (1.9)*
Deaths	1 (0.5)
SAEs[b]	5 (2.4)
Treatment-related TEAEs[c]	47 (22.8)
AEs leading to permanent DC from treatment[b]	5 (2.4)

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Q2W = every 2 weeks; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Participants with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

b SAE and AEs leading to discontinuation are inclusive of death.

c Assessment of relatedness as assessed by the investigator.

Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE 5.6.

本治験で 1%以上の被験者に認められた TEAE の要約を表 2.7.6.17-11 に示す。また、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 2.7.6.17-19 に示す。

本治験で発現割合が高かった有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（主に上咽頭炎及び COVID-19）及び「皮膚および皮下組織障害」（主にアトピー性皮膚炎）であった。

本治験で発現割合が高かった TEAE（発現割合 5%以上）は、アトピー性皮膚炎、上咽頭炎、COVID-19、上気道感染、頭痛、及び口腔ヘルペスであった。

表 2.7.6.17-11.　1%以上の被験者に認められた TEAE の要約（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

System Organ Class *Preferred Term (≥1% Frequency)*		**LEB 250 mg Q2W** **(N = 206)** **n (%)**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**74 (35.9)**
Nasopharyngitis	*上咽頭炎*	*20 (9.7)*
COVID-19	*COVID-19*	*19 (9.2)*
Upper respiratory tract infection	*上気道感染*	*13 (6.3)*
Oral herpes	*口腔ヘルペス*	*11 (5.3)*
Conjunctivitis	*結膜炎*	*10 (4.9)*
Herpes dermatitis	*ヘルペス性皮膚炎*	*5 (2.4)*
Sinusitis	*副鼻腔炎*	*4 (1.9)*
Herpes simplex	*単純ヘルペス*	*3 (1.5)*
Impetigo	*膿痂疹*	*3 (1.5)*
Paronychia	*爪囲炎*	*3 (1.5)*
Urinary tract infection	*尿路感染*	*3 (1.5)*
Epididymitis[a]	*精巣上体炎*[a]	*1 (1.0)*
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**49 (23.8)**
Dermatitis atopic	*アトピー性皮膚炎*	*27 (13.1)*
Acne	*ざ瘡*	*7 (3.4)*
Urticaria	*蕁麻疹*	*6 (2.9)*
Pruritus	*そう痒症*	*5 (2.4)*
Eczema	*湿疹*	*3 (1.5)*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**23 (11.2)**
Cough	*咳嗽*	*7 (3.4)*
Epistaxis	*鼻出血*	*4 (1.9)*
Oropharyngeal pain	*口腔咽頭痛*	*4 (1.9)*
Nasal congestion	*鼻閉*	*3 (1.5)*
Rhinorrhoea	*鼻漏*	*3 (1.5)*
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**20 (9.7)**
Diarrhoea	*下痢*	*6 (2.9)*
Nausea	*悪心*	*5 (2.4)*
Abdominal pain	*腹痛*	*3 (1.5)*
Nervous system disorders	**神経系障害**	**18 (8.7)**
Headache	*頭痛*	*12 (5.8)*
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**12 (5.8)**
Pyrexia	*発熱*	*4 (1.9)*
Fatigue	*疲労*	*3 (1.5)*
Injection site pain	*注射部位疼痛*	*3 (1.5)*
Eye disorders	**眼障害**	**10 (4.9)**
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*4 (1.9)*
Investigations	**臨床検査**	**5 (2.4)**
Alanine aminotransferase increased	*アラニンアミノトランスフェラーゼ増加*	*4 (1.9)*

System Organ Class *Preferred Term (≥1% Frequency)*		**LEB 250 mg Q2W** **(N = 206)** **n (%)**
Vascular disorders	**血管障害**	**4 (1.9)**
Hypertension	*高血圧*	*4 (1.9)*
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**5 (2.4)**
Decreased appetite	*食欲減退*	*3 (1.5)*
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**12 (5.8)**
Eosinophilia	*好酸球増加症*	*8 (3.9)*

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the safety population; n = number of participants in the specified category; PT = preferred term; Q2W = every 2 weeks; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Denominator adjusted because gender-specific event for males: N=98.

Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE.5.7.

2.7.6.17.2.5.2 死亡

本治験中に 1 例の死亡が報告された。本被験者は、1[redacted]歳[redacted]で、死因は突然の心停止であった。被験者は、AD、[redacted]、[redacted]、[redacted]、アレルギー性鼻炎（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）、及び重度の[redacted]アレルギーを有していた。被験者に痙攣発作の既往、既知の不整脈、心障害の既往又は家族歴、又は心電図異常の既往はなかった。被験者は、[redacted]に対して[redacted]を使用し、[redacted]に対して[redacted]及び[redacted]を使用していた。レブリキズマブ 250 mg Q2W の最終投与は、重篤な有害事象（心停止）の発現 13 日前の本治験の 143 日目であった。本治験の 155 日目に発現した自宅での突然の心停止の目撃者はなく、救急医療サービスの到着時には心静止及び無脈性の電気律動であった。蘇生努力は不成功に終わった。治験担当医師により、突然の心停止は本治験と因果関係はないと判断された。

本治験で報告された死亡例は付録表 2.7.6.17-20 に示す。また、本治験で報告された死亡例の叙述は KGAE 試験／DRM06-AD17 試験治験総括報告書 Appendix「KGAE Clinical Study Report Patient Narratives」（第 5.3.5.2.2 項）に示す。

2.7.6.17.2.5.3 重篤な有害事象

本治験で報告された重篤な有害事象を表 2.7.6.17-12 に示す。

5 例（2.4%）に重篤な有害事象が報告された。2 例以上に報告された同一の重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象は、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。

本治験で報告された重篤な有害事象の詳細は付録表 2.7.6.17-20 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 KGAE 試験／DRM06-AD17 試験治験総括報告書 Appendix「KGAE Clinical Study Report Patient Narratives」（第 5.3.5.2.2 項）に示す。

表 2.7.6.17-12. 重篤な有害事象（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

SAEs by SOC and PT		**LEB 250 mg Q2W (N = 206) n (%)**
Participants with at least 1 SAE		**5 (2.4)**
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**1 (0.5)**
Testicular torsion[a]	*精巣捻転*[a]	*1 (1.0)*
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (0.5)**
Cardiac arrest	*心停止*	*1 (0.5)*
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1 (0.5)**
Bile duct stone	*胆管結石*	*1 (0.5)*
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (0.5)**
Multiple injuries	*多発性外傷*	*1 (0.5)*
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (0.5)**
Dermatitis atopic	*アトピー性皮膚炎*	*1 (0.5)*

Abbreviations: LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the safety population; n = number of participants in the specified category; PT = preferred term; Q2W = every 2 weeks; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.

[a] Denominator adjusted because gender-specific event for males: N=98.

Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE 5.8.

2.7.6.17.2.5.4 有害事象による投与中止

本治験の主要評価項目は投与期間の最終来院時までに有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合であった。

本治験で報告された投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.17-13 に示す。5 例（2.4%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。2 例以上に報告された同一の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.17-13. 治験薬の投与中止に至った有害事象
（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

AEs by SOC and PT		LEB 250 mg Q2W (N = 206) n (%)
Participants with at least 1 AE leading to permanent discontinuation of study treatment		**5 (2.4)**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (0.5)**
Haemolytic anaemia	*溶血性貧血*	*1 (0.5)*
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (0.5)**
Cardiac arrest	*心停止*	*1 (0.5)*
Eye disorders	**眼障害**	**1 (0.5)**
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*1 (0.5)*
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (0.5)**
Injection site pain	*注射部位疼痛*	*1 (0.5)*
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**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 (0.5)**
Cutaneous T-cell lymphoma	*皮膚 T 細胞性リンパ腫*	*1 (0.5)*

Abbreviations: AE = adverse event; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the safety population; n = number of participants in the specified category; PT = preferred term; Q2W = every 2 weeks; SOC = system organ class.
Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE.5.9.

2.7.6.17.2.5.5 注目すべき有害事象

2.7.6.17.2.5.5.1 結膜炎関連事象

本治験で報告された結膜炎関連及び角膜炎関連事象を表 2.7.6.17-14 に示す。結膜炎関連及び角膜炎関連事象は、すべて非重篤で、重症度は大部分（93.8%）が軽度又は中等度であった。1 例が高度の結膜炎により治験を中止した。

結膜炎関連事象（角膜炎を含む広域検索）が認められた 14 例のうち 8 例（57.1%）は結膜炎の既往歴を有していた。

表 2.7.6.17-14. 結膜炎関連及び角膜炎関連事象
（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

AEs by PT		**LEB 250 mg Q2W (N = 206) n (%)**
Participants with ≥1 TEAE		**14 (6.8)**
Conjunctivitis cluster[a]	**結膜炎関連事象 [a]**	**14 (6.8)**
Conjunctivitis	*結膜炎*	*10 (4.9)*
Conjunctivitis allergic	*アレルギー性結膜炎*	*4 (1.9)*
Conjunctivitis bacterial	*細菌性結膜炎*	*1 (0.5)*
Keratitis cluster[b]	**角膜炎関連事象 [b]**	**1 (0.5)**
Atopic keratoconjunctivitis	*アトピー性角結膜炎*	*1 (0.5)*

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; PT = preferred term; Q2W = every 2 weeks; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Conjunctivitis cluster includes the following preferred terms: conjunctivitis, conjunctivitis allergic, conjunctivitis bacterial, conjunctivitis viral, giant papillary conjunctivitis.

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

Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE 5.10.

2.7.6.17.2.5.5.2 ヘルペス感染又は帯状疱疹

本治験中に報告されたヘルペス感染又は帯状疱疹を表 2.7.6.17-15 に示す。

報告された事象は、すべて非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

表 2.7.6.17-15. ヘルペス感染又は帯状疱疹
（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

AEs by SOC and PT		**LEB 250 mg Q2W (N = 206) n (%)**
Herpes infection	**ヘルペス感染**	**15 (7.3)**
Oral herpes	*口腔ヘルペス*	11 (5.3)
Herpes dermatitis	*ヘルペス性皮膚炎*	5 (2.4)
Herpes simplex	*単純ヘルペス*	3 (1.5)
Eczema herpeticum	*ヘルペス性状湿疹*	1 (0.5)
Herpes ophthalmic	*ヘルペス眼感染*	1 (0.5)

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; PT = preferred term; Q2W = every 2 weeks; SOC = system organ class.

Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE 5.11.

2.7.6.17.2.5.5.3 寄生虫感染又は日和見感染

本治験中に報告された寄生虫感染又は日和見感染の可能性のある感染症を表 2.7.6.17-16 に示す。

本治験中に寄生虫感染の報告はなかった。

5 件の感染症（単純ヘルペス 3 件、ヘルペス性状湿疹 1 件、ヘルペス眼感染 1 件）が日和見感染の可能性のある感染症として特定された。5 件の感染症はすべて非重篤であった。データベース固定前に実施された医学レビューにより、これらの事象は Winthrop の基準（Winthrop et al. 2015）に基づき日和見感染ではないと判断された。

表 2.7.6.17-16. 寄生虫感染又は日和見感染の可能性のある感染症
（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

AEs by SOC and PT		**LEB 250 mg Q2W (N = 206) n (%)**
Opportunistic and potential opportunistic	**日和見感染及び日和見感染の可能性のある感染症**	**4 (1.9)**
Herpes simplex	*単純ヘルペス*	*3 (1.5)*
Eczema herpeticum	*ヘルペス性状湿疹*	*1 (0.5)*
Herpes ophthalmic	*ヘルペス眼感染*	*1 (0.5)*
Parasitic infections	**寄生虫感染**	**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; PT = preferred term; Q2W = every 2 weeks; SOC = system organ class.
Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE 5.12.

2.7.6.17.2.5.5.4 他の注目すべき有害事象

本治験中に報告された他の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.6.17-17 に示す。

2.7.6.17.2.5.5.4.1 皮膚感染

本治験中に皮膚感染が 5 例（2.4%）に報告された（膿痂疹 3 例［1.5%］、蜂巣炎 1 例［0.5%］、ブドウ球菌皮膚感染 1 例［0.5%］）。報告された皮膚感染の事象は、すべて非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。これらの事象で治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

2.7.6.17.2.5.5.4.2 高度の感染症

本治験中に高度又は重篤な感染症の報告はなかった。

2.7.6.17.2.5.5.4.3 好酸球増加症及び好酸球関連障害

治験担当医師の報告による好酸球増加症（PT）が 8 例（3.9%）に認められた。これらの好酸球増加症の重症度は 5 件が軽度、3 件が中等度であった。最大の好酸球数増加は、結膜炎、再発単純ヘルペス感染を有する 1[redacted] 歳の[redacted]被験者における血中好酸球絶対数の [redacted]×10^9/L（ベースライン時）から [redacted]×10^9/L（[redacted] 週時）への増加であった。これらの事象はすべて非重篤で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

好酸球関連障害の事象の報告はなかった。

2.7.6.17.2.5.5.4.4　過敏症

治験薬投与当日に発現した MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）の過敏症に含まれる事象が合計 5 例（2.4%）に報告された（薬疹 1 件、アトピー性皮膚炎 2 件、蕁麻疹 2 件）。

2.7.6.17.2.5.5.4.5　注射部位反応

注射部位反応が 5 例（2.4%）に報告された。注射部位反応が報告された被験者で treatment-emergent ADA 陽性の被験者は認められなかった。注射部位反応の事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。

1 例でベースライン来院のレブリキズマブ（500 mg）投与日に注射部位疼痛が認められた。本事象の重症度は軽度で、事象は 2 週間持続した。本被験者は、治験薬投与開始 28 日後に注射部位疼痛のため治験薬投与を中止した。

2.7.6.17.2.5.5.4.6　アトピー性皮膚炎の悪化

AD 又は湿疹の悪化が 27 例（13.1%）に報告された。これらの事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。これらの事象で治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

1 例（1[redacted] 歳[redacted]）で重篤な有害事象として入院に至ったアトピー性皮膚炎が報告された。本事象は、重症度が中等度で、治験担当医師により治験薬投与との因果関係はないと判断された。

2.7.6.17.2.5.5.4.7　自殺及び自傷（SMQ）

本治験中に自殺又は自傷（SMQ）内の事象の報告はなかった。

2.7.6.17.2.5.5.4.8　悪性腫瘍

1 例（0.5%）に 1 件の治験中止に至った悪性腫瘍が報告された。本事象は、悪性黒色腫以外の皮膚癌の一種である皮膚 T 細胞性リンパ腫の疑いであった。

本事象は、重症度が軽度、非重篤であった。被験者の年齢及び単一の生検の所見であることから、治験担当医師は菌状息肉症の可能性は低いと判断した。本事象は、治験担当医師により治験薬投与との因果関係はないと判断された。

表 2.7.6.17-17.　他の注目すべき有害事象
（安全性解析対象集団：KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

AEs by category and PT		**LEB 250 mg Q2W (N = 206) n (%)**
Skin infections;	皮膚感染	5 (2.4)
Severe infections;	高度の感染症	0
Eosinophilia	好酸球増加症	8 (3.9)
Eosinophilic-related disorders	好酸球関連障害	0
Hypersensitivity (narrow/algorithm search on immediate events)[a]	過敏症（即時型イベントに関する狭域／アルゴリズム検索）[a]	5 (2.4)
Dermatitis atopic[b]	*アトピー性皮膚炎*[b]	*2 (1.0)*
Urticaria[b]	*蕁麻疹*[b]	*2 (1.0)*
Drug eruption[b]	*薬疹*	*1 (0.5)*
Injection site reactions;	注射部位反応	5 (2.4)
Exacerbation of Atopic Dermatitis;	アトピー性皮膚炎の悪化	28 (13.6)
Suicide/Self-injury (SMQ);	自殺／自傷（SMQ）	0
Malignancies	悪性腫瘍	1 (0.5)

Abbreviations: AE = adverse event; LEB = lebrikizumab; N = number of participants in the safety population; n = number of participants in the specified category; PT = preferred term; Q2W = every 2 weeks; SMQ = standardized MedDRA query; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Immediate events were those that occurred on the same day as drug administration.

[b] Events within hypersensitivity SMQ (narrow).

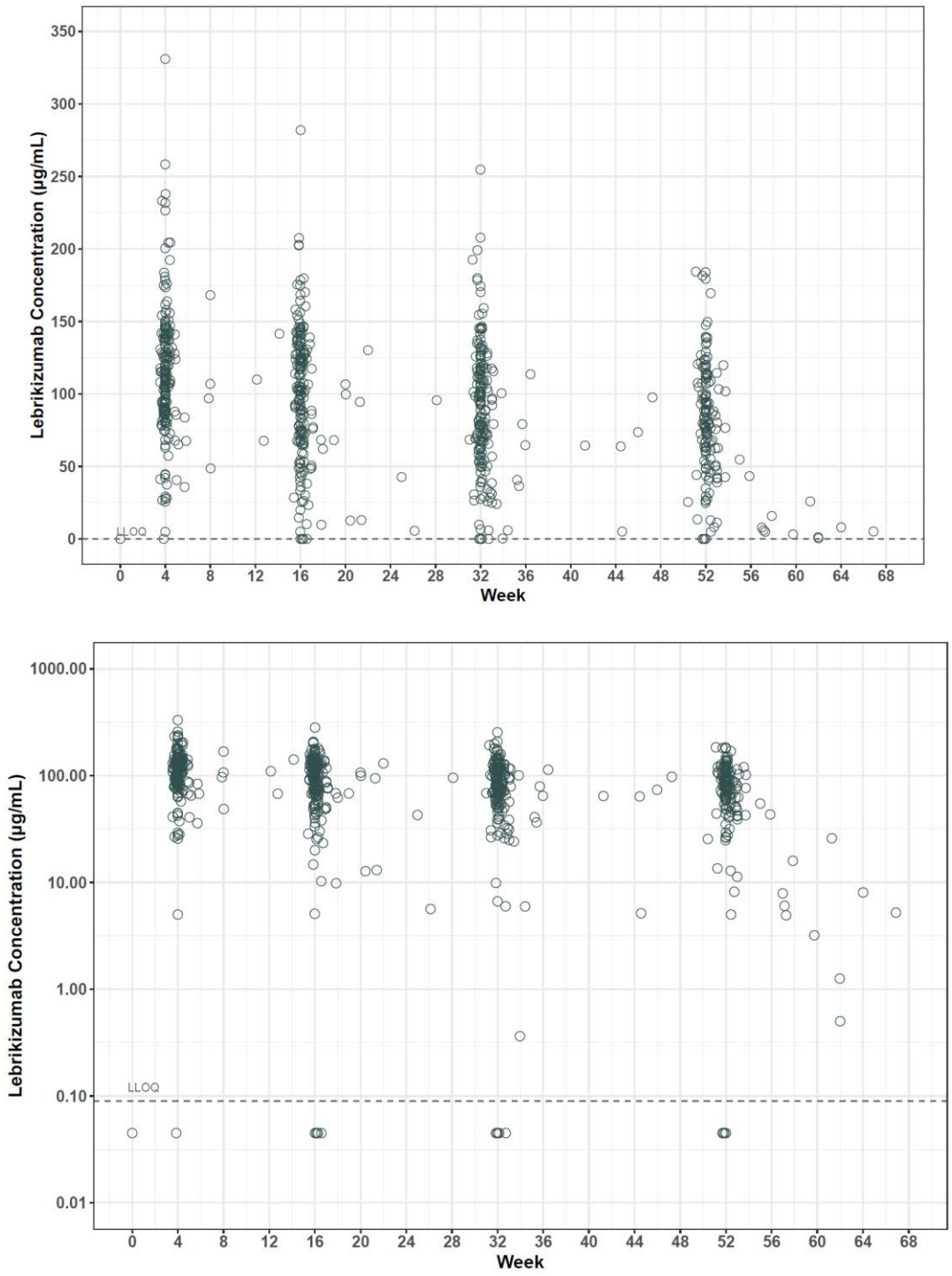
Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE.5.13.

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

全体として、臨床検査値及びバイタルサインの平均変化量には、臨床的に意義のある結果は認められなかった。また、成長パラメータ（身長、体重、及び body mass index［BMI］）に対する臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.7.6.17.2.6　薬物動態

本治験のすべての血清中レブリキズマブ濃度データを図 2.7.6.17-7 に示す。本治験ではベースライン及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg の負荷投与を行い、4 週時から 250 mg Q2W 投与を行った。4 週時及び 52 週時の血清中レブリキズマブ濃度の範囲は同様で、ベースライン及び 2 週時の負荷投与による速やかな Q2W 投与での定常状態到達が可能となることが示唆された。



Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification; Q2W = every 2 weeks.
Note: Values below the LLOQ were imputed as LLOQ/2.
Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Figure KGAE 5.6.

図 2.7.6.17-7.　初回投与後の血清中レブリキズマブ濃度データ
（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）（KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

レブリキズマブの血清中トラフ濃度（C_{trough}）の要約を表 2.7.6.17-18 に示す。4 週時から 52 週時の C_{trough} の平均値はおおむね同様であった。4 週時以降に血清中レブリキズマブ濃度の蓄積は認められなかった。

表 2.7.6.17-18. 血清中レブリキズマブのトラフ濃度の記述統計量
（KGAE 試験／DRM06-AD17 試験）

	Ctrough[a] (µg/mL)			
	Week 4	**Week 16**	**Week 32**	**Week 52**
n	184	184	172	138
Median	114	103	90.7	82.1
5th, 95th Percentile	40.8, 191	23.7, 168	24.7, 157	10.8, 141
Minimum – Maximum	0.045 – 331	0.045 – 282	0.045 – 255	0.045 – 184
Mean ± SD	114 ± 45.5	101 ± 45.2	89.9 ± 43.5	82.3 ± 39.8

Abbreviations: BQL = below the limit of quantification; Ctrough = drug concentration before the next dose; LLOQ = lower limit of quantification; n = number of observations; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.

a Ctrough is defined as being collected 14 days ± 7 days after the prior dose. Each BQL observation was imputed as 0.045 µg/mL, which is ½ of the LLOQ of the assay.

Source: KGAE/DRM06-AD17 CSR, Table KGAE 5.17.

2.7.6.17.2.7 免疫原性

52 週間の投与期間中、7 例（3.6%）が treatment-emergent ADA（TE-ADA）陽性となり、5 例（2.6%）が中和抗体（NAb）陽性であった。ベースライン後の抗体価の最大値は 1:20 から 1:320 の範囲で、中央値は 1:20 であった。3 例（1.5%）は、検体のレブリキズマブ濃度が免疫原性アッセイによる ADA 検出に影響を与える可能性がある薬物濃度（drug tolerance）を超えていたため、TE-ADA 不確定であった。

血清中レブリキズマブ濃度に対する TE-ADA の有無又は抗体価による明らかな影響は認められなかった。TE-ADA の発現割合が低く、レブリキズマブの安全性、有効性、又は薬物動態に対する 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。

2.7.6.17.3 結論

本治験の 52 週間の投与期間での中止に至った有害事象の発現割合（2.4%）は低かった。青少年患者を対象とした本試験の安全性データは、AD 患者を対象とした他のレブリキズマブの臨床試験の結果と一貫したものであった。レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与により、医師評価による皮膚病変の消失の指標（IGA 及び EASI）及びクオリティ・オブ・ライフを含む患者報告アウトカムは臨床的に意味のある改善を示した。

本試験の結果は KGAB 試験／DRM06-AD04 試験及び KGAC 試験／DRM06-AD05 試験の結果と同様であり、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与は青少年患者（年齢 12 歳以上 18 歳未満で、体重

40 kg 以上）に対して容認できるベネフィット・リスクプロファイルを有し、中等症から重症の青少年 AD 患者の治療選択肢となる可能性を示唆するものであった。

2.7.6.17.4 参考文献

Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis; an interpretability study. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1353-1357. https://doi.org/10.1111/bjd.13662. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25580670

Sampson HA, Munoz-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.

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. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207841