

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗ヒトIL-13モノクローナル抗体製剤  
レブリキズマブ(遺伝子組換え)注射液

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

Ebglyss® Subcutaneous Injection Autoinjectors  
Ebglyss® Subcutaneous Injection Syringes

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	イブグリース®皮下注 250 mg オートインジェクター :1 シリンジ 2 mL 中レブリキズマブ(遺伝子組換え)250 mg イブグリース®皮下注 250 mg シリンジ :1 シリンジ 2 mL 中レブリキズマブ(遺伝子組換え)250 mg
一般名	和名: レブリキズマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Lebrikizumab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2024年1月18日 薬価基準収載年月日:2024年4月17日 販売開始年月日:2024年5月31日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 医療関係者向けホームページ:medical.lilly.com/jp

本IFは2024年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。IF記載要領 2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等

へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>13</b>
1. 開発の経緯 .....	1	1. 効能又は効果 .....	13
2. 製品の治療学的特性 .....	2	2. 効能又は効果に関連する注意 .....	13
3. 製品の製剤学的特性 .....	3	3. 用法及び用量 .....	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	3	4. 用法及び用量に関連する注意 .....	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	3	5. 臨床成績 .....	17
6. RMPの概要 .....	3		
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>102</b>
1. 販売名 .....	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	102
2. 一般名 .....	4	2. 薬理作用 .....	102
3. 構造式又は示性式 .....	5		
4. 分子式及び分子量 .....	5	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>108</b>
5. 化学名(命名法)又は本質 .....	6	1. 血中濃度の推移 .....	108
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	6	2. 薬物速度論的パラメータ .....	109
		3. 母集団(ポピュレーション)解析 .....	110
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>7</b>	4. 吸収 .....	111
1. 物理化学的性質 .....	7	5. 分布 .....	111
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	8	6. 代謝 .....	112
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	8	7. 排泄 .....	112
		8. トランスポーターに関する情報 .....	112
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>9</b>	9. 透析等による除去率 .....	112
1. 剤形 .....	9	10. 特定の背景を有する患者 .....	113
2. 製剤の組成 .....	10	11. その他 .....	113
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	10		
4. 力価 .....	10	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b> .....	<b>114</b>
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	10	1. 警告内容とその理由 .....	114
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	11	2. 禁忌内容とその理由 .....	114
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	11	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	114
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....	11	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	114
9. 溶出性 .....	11	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	114
10. 容器・包装 .....	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	115
11. 別途提供される資材類 .....	12	7. 相互作用 .....	116
12. その他 .....	12	8. 副作用 .....	116
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	120
		10. 過量投与 .....	120

11. 適用上の注意 .....	120
12. その他の注意 .....	120
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>122</b>
1. 薬理試験 .....	122
2. 毒性試験 .....	123
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>127</b>
1. 規制区分 .....	127
2. 有効期間 .....	127
3. 包装状態での貯法 .....	127
4. 取扱い上の注意 .....	127
5. 患者向け資材 .....	127
6. 同一成分・同効薬 .....	127
7. 国際誕生年月日 .....	127
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収 載年月日、販売開始年月日 .....	128
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	128
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容 .....	128
11. 再審査期間 .....	128
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	128
13. 各種コード .....	128
14. 保険給付上の注意 .....	128
<b>XI. 文献 .....</b>	<b>130</b>
1. 引用文献 .....	130
2. その他の参考文献 .....	131
<b>XII. 参考資料 .....</b>	<b>132</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	132
2. 海外における臨床支援情報 .....	133
<b>XIII. 備考 .....</b>	<b>135</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報 .....	135
2. その他の関連資料 .....	135

## 略語表

略語	略語内容
A/G比	アルブミン／グロブリン比
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BALF	気管支肺胞洗浄液
BMI	体格指数
CCDS	企業中核データシート
CCL	ケモカインC-Cモチーフリガンド
CI	信頼区間
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
EASI	Eczema Area and Severity Index
EASI-50	EASIスコアでベースラインから50%以上の改善
EASI-75	EASIスコアでベースラインから75%以上の改善
EASI-90	EASIスコアでベースラインから90%以上の改善
eGFR	推算糸球体濾過量
ELISA	酵素結合免疫吸着
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品局
HBV	B型肝炎ウイルス
HCV	C型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HRP	ホースラディッシュペルオキシダーゼ
IC <sub>50</sub>	50%最大阻害濃度
IGA	治験担当医師による総合評価
IGA(0,1)	IGAスコアが0又は1、かつ、ベースラインから2ポイント以上の改善(減少)
IgE	免疫グロブリンE
IgG	免疫グロブリンG
IgM	免疫グロブリンM
IL	インターロイキン
IL-4R $\alpha$	インターロイキン-4受容体 $\alpha$ サブユニット
IL-13R $\alpha$ 1	インターロイキン-13受容体 $\alpha$ 1サブユニット
IL-13R $\alpha$ 2	インターロイキン-13受容体 $\alpha$ 2サブユニット
ITT	Intent-to-treat
JAK	ヤヌスキナーゼ
K <sub>D</sub>	平衡解離定数
MAR	missing at random
MCMC-MI	マルコフ連鎖モンテカルロ多重補完法
MedDRA	ICH国際医薬用語集
mITT	modified ITT
NRS	数値評価スケール
PCP	ニューモシチス肺炎
PDE4	ホスホジエステラーゼ-4

略語	略語内容
Q2W	2週間隔投与
Q4W	4週間隔投与
QOL	クオリティ・オブ・ライフ
qPCR	定量PCR
SOC	器官別大分類
SPR	表面プラズモン共鳴
STAT6	シグナル伝達兼転写活性化因子6
TCI	外用カルシニューリン阻害剤
TCS	ステロイド外用薬
TEAE	treatment-emergent adverse event
TGF $\beta$ 1	形質転換増殖因子- $\beta$ 1
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ



## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

イブグリース皮下注 250 mg[一般名:レブリキズマブ(遺伝子組換え)]は、インターロイキン(IL)-13 に結合する IgG4 モノクローナル抗体である。

アトピー性皮膚炎は、増悪と寛解を繰り返す慢性の炎症性皮膚疾患で、皮膚の乾燥、痂皮を伴う紅斑、苔癬化及び激しい掻痒を伴う<sup>1)</sup>。特に、中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者では、継続する激しい掻痒、睡眠障害、皮膚疼痛、外見への影響等によって QOL が低下し、日常生活にも障害が生じることがあるため、新規治療に対するアンメットメディカルニーズは依然として存在すると考えられる<sup>2,3)</sup>。

また、アトピー性皮膚炎は遺伝的、環境及び免疫学的因子を要因とする複雑な疾患であり<sup>4,5)</sup>、免疫系の調節に関与するサイトカインをコードする遺伝子のバリエーション(IL-4、IL-5 及び IL-13)がアトピー性皮膚炎の発症に関連していることが示されている<sup>6~8)</sup>。その中で、IL-13 は 2 型炎症を誘導することで、皮膚バリア機能障害、掻痒、皮膚肥厚及び易感染性を引き起こすといわれており、アトピー性皮膚炎の様々な徴候を引き起こす複数の病態生理学的因子を誘導することから、アトピー性皮膚炎に関与するメディエーターと考えられている<sup>9)</sup>。これらのことから、IL-13 に結合して、IL-13 受容体複合体(IL-4 受容体  $\alpha$  サブユニット/IL-13 受容体  $\alpha$  1 サブユニット)を介した IL-13 シグナル伝達を特異的に阻害するレブリキズマブは<sup>10)</sup>、アトピー性皮膚炎治療薬として、開発が進められた。

本邦では、国内外の臨床試験[第Ⅲ相臨床試験:ADvocate1(KGAB)試験、ADvocate2(KGAC)試験、ADhere(KGAD)試験、ADhere-J(KGAL)試験、ADjoin(KGAA)試験<sup>注)</sup>等]において、アトピー性皮膚炎に対するレブリキズマブの有効性及び安全性が検討され、2023 年 3 月、イブグリース皮下注 250 mg オートインジェクター及び皮下注 250 mg シリンジの 2 製剤を「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」を「効能又は効果」として承認申請を行い、2024 年 1 月に承認を取得した。

注)安全性のデータは全体集団である Modified 安全性解析対象集団、有効性のデータは ADhere(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ナー集団の結果に基づく。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) アトピー性皮膚炎に関与するメディエーターである IL-13 に結合し、IL-13 受容体複合体を介した IL-13 シグナル伝達を阻害する IgG4 モノクローナル抗体である。(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対する有効性が検討された。

導入投与期間(0～16 週)

海外第 III 相試験: ADvocate1 (KGAB) 及び ADvocate2 (KGAC) 試験[単剤療法、海外データ]

- 投与 16 週時に IGA (0,1) を達成した被験者の割合において、レブリキズマブ 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 2 週間隔 (Q2W) で投与した群]のプラセボ群に対する優越性が検証された[主要評価項目: 検証的な解析項目]<sup>注 1)</sup>。
- 投与 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合において、レブリキズマブ Q2W 群のプラセボ群に対する優越性が検証された[主要評価項目: 検証的な解析項目]<sup>注 1)</sup>。  
(「V. 5. (4) 1) ③海外第 III 相単剤療法試験[ADvocate1 (KGAB) 試験、外国人]及び④海外第 III 相単剤療法試験[ADvocate2 (KGAC) 試験、外国人]」の項参照)

維持投与期間(16～52 週)

海外第 III 相試験: ADvocate1 (KGAB) / ADvocate2 (KGAC) 試験併合解析<sup>注 2)</sup> [単剤療法、海外データ]

- 導入投与期間にレブリキズマブ Q2W の投与を受けた 16 週時のレスポンドーにおける投与 52 週時(最終評価時点)の IGA (0,1) を維持していた被験者の割合は、レブリキズマブ Q2W/Q2W 群(二重盲検維持期にレブリキズマブ 250 mg Q2W を継続投与した群)で 71.2%、レブリキズマブ Q2W/Q4W 群[二重盲検維持期にレブリキズマブ 250 mg を 4 週間隔 (Q4W) で投与した群]で 76.9%、レブリキズマブ Q2W/プラセボ群で 47.9%であった[事前に規定した解析項目]。
  - 導入投与期間にレブリキズマブ Q2W の投与を受けた 16 週時のレスポンドーにおける投与 52 週時(最終評価時点)の EASI-75 を維持していた被験者の割合は、レブリキズマブ Q2W/Q2W 群で 78.4%、レブリキズマブ Q2W/Q4W 群で 81.7%、レブリキズマブ Q2W/プラセボ群で 66.4%であった[事前に規定した解析項目]。  
(「V. 5. (7)その他」)の項参照)
- (3) 初回及び 2 週後に 1 回 500 mg、4 週以降 1 回 250 mg を 2 週に 1 回投与とし、4 週以降は患者の状態に応じて、4 週に 1 回の投与が可能である。(「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)
  - (4) 重大な副作用として、重篤な過敏症、主な副作用として、結膜炎、アレルギー性結膜炎、注射部位反応(紅斑、疼痛、そう痒感、腫脹等)、好酸球増加症等が報告されている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

注 1) 欧州医薬品庁 (EMA) では投与 16 週時の IGA (0,1) を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合が co-primary endpoint。米国食品医薬品局 (FDA) では投与 16 週時の IGA (0,1) を達成した被験者の割合が primary endpoint

注 2) 導入投与期間(0～16 週)にレブリキズマブ Q2W の投与を受けたレスポンドー[導入投与期間にレスキュー治療を行うことなく、投与 16 週時に IGA (0,1) 又は EASI スコアでベースラインから 75%以上の改善 (EASI-75) を達成した被験者]が対象

### 3. 製品の製剤学的特性

オートインジェクターとシリンジの2種の注入器から選択が可能である。(「IV. 1. 剤形」の項参照)

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン レブリキズマブ(遺伝子組換え)～アトピー性皮膚炎～ (令和6年4月16日 医薬薬審発0416第1号) (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品 情報検索ページ参照)
保険適用上の留意事項通知	有	レブリキズマブ(遺伝子組換え)製剤に係る最適使用 推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について (令和6年4月16日付 保医発0416第22号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

#### 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・ 重篤な過敏症	・ 重篤な感染症 ・ 免疫原性 ・ 悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
<b>医薬品安全性監視計画の概要</b> 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告 追加の医薬品安全性監視活動 ・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査 有効性に関する調査・試験の計画の概要 該当なし		<b>リスク最小化計画の概要</b> 通常のリスク最小化活動 ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 追加のリスク最小化活動 ・ 市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

イブグリース®皮下注 250 mg オートインジェクター

イブグリース®皮下注 250 mg シリンジ

(2) 洋名

Ebglyss® Subcutaneous Injection Autoinjectors

Ebglyss® Subcutaneous Injection Syringes

(3) 名称の由来

特に無し

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

レブリキズマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Lebrikizumab(Genetical Recombination)(JAN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体:-zumab

### 3. 構造式又は示性式

構造式:

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

L鎖

```

DIVMTQSPDS LSVSLGERAT INCRAKSVSD SYGNSFMHWY QQKPGQPPKL
LIYLASNLES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQNNEDPR
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLsKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC
  
```

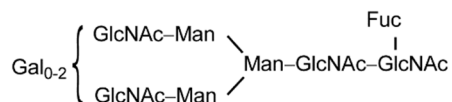
H鎖

```

QVTLRESGPA LVKPTQTLTL TCTVSGFSLS AYSVNWIRQP PGKALEWLAM
IWGDGKIVYN SALKSRLTIS KDTsKNQVVL TMTNMDPVDt ATYYCAGDGY
YPYAMDNWQq GSLVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSESt AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTKTYT
CNVDHKPSNT KVDKRVESKY GPPCPPCPAP EFLGGPSVFL FPPKPKDTLM
ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV
VSVLTVLHQD WLNKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTLp
PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPVLDSDG
SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLs LSLGK
  
```

H鎖 Q1: 部分的ピログルタミン酸; H鎖 N295: 糖鎖結合; H鎖 K445: 部分的プロセシング  
 L鎖 C218-H鎖 C132, H鎖 C224-H鎖 C224, H鎖 C227-H鎖 C227: ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造:



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $\text{C}_{6434}\text{H}_{9972}\text{N}_{1700}\text{O}_{2034}\text{S}_{50}$  (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖  $\text{C}_{2177}\text{H}_{3373}\text{N}_{567}\text{O}_{672}\text{S}_{18}$

L鎖  $\text{C}_{1040}\text{H}_{1617}\text{N}_{283}\text{O}_{345}\text{S}_7$

分子量: 約 148,000

## 5. 化学名(命名法)又は本質

本質:レブリキズマブは、遺伝子組換えモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-13 モノクローナル抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、H 鎖 226 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。レブリキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。レブリキズマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖(γ 4 鎖)2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖(κ 鎖)2 本で構成される糖タンパク質(分子量:約 148,000)である。

Lebrikizumab is a recombinant monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-13 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4, whose amino acid residue at position 226 in the H-chain is substituted by Pro. Lebrikizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Lebrikizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 218 amino acid residues each.

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号):LY3650150

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH: 5.4～6.0

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存条件	-20±5℃	ハステロイ製容器	60 ヶ月	規格内
	-86~-70℃	ポリカーボネート製容器	18 ヶ月	規格内
加速条件	5±3℃	ハステロイ製容器	12 ヶ月	規格内
	5±3℃	ポリカーボネート製容器	12 ヶ月	規格内
光安定性試験	総照度：120 万 lux・h 以上 及び 総近紫外放射エネルギー： 250 W・h/m <sup>2</sup> 以上	ガラス製バイアル	—	サイズ排除クロマトグラフィーにおける高分子量種の増加及び主ピークの減少、電荷不均一性の変化

測定項目：確認試験、純度試験、電荷不均一性、含量等

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験：ペプチドマップ、バイオアッセイ

定量法：紫外可視吸光度測定法


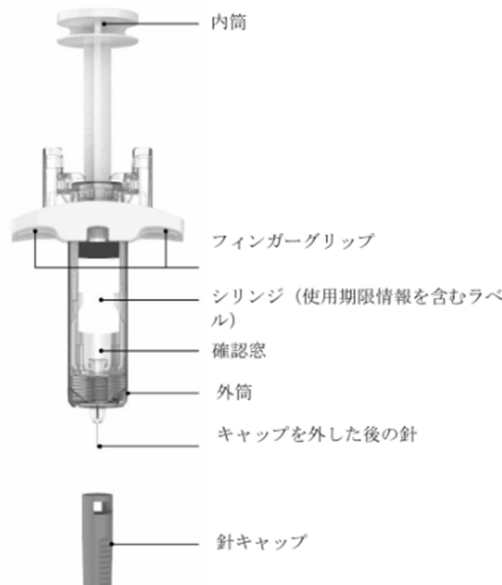
## IV.製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

販売名	イブグリース皮下注 250 mg オートインジェクター	イブグリース皮下注 250 mg シリンジ
区別	注射剤	注射剤
	固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたコンビネーション製品(キット製品)	固定注射針付きシリンジにシリンジ構成部品を付けたコンビネーション製品(キット製品)

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	イブグリース皮下注 250 mg オートインジェクター	イブグリース皮下注 250 mg シリンジ
外観	 <p>上側</p> <p>紫色の注入ボタン</p> <p>ロックリング</p> <p>ロック/ロック解除</p> <p>薬液</p> <p>底面</p> <p>灰色のキャップ</p> <p>下側</p>	 <p>内筒</p> <p>フィンガーグリップ</p> <p>シリンジ (使用期限情報を含むラベル)</p> <p>確認窓</p> <p>外筒</p> <p>キャップを外した後の針</p> <p>針キャップ</p>
性状	無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液	

#### (3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	イブグリース皮下注 250 mg オートインジェクター	イブグリース皮下注 250 mg シリンジ
pH	5.4~6.0	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約 1	

(5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	イブグリース皮下注 250 mg オートインジェクター	イブグリース皮下注 250 mg シリンジ
有効成分	1 シリンジ 2 mL 中レプリキズマブ(遺伝子組換え) 250 mg	
添加剤	L-ヒスチジン	6.2 mg
	氷酢酸	1.8 mg
	精製白糖	119.6 mg
	ポリソルベート 20	0.6 mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子量種(2 量体を含む)等

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

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

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3°C	ガラス製シリンジ	36 ヶ月	規格内
加速試験	25°C/60%RH	ガラス製シリンジ	6 ヶ月	電荷不均一性の変化
光安定性試験	総照度:120 万 lux・h 以上 又は 総近紫外放射エネルギー: 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上	ガラス製シリンジ	—	サイズ排除クロマトグラフィーに おける高分子量種の増加及び 主ピークの減少

測定項目: 確認試験、純度試験、電荷不均一性、含量等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<イブグリース皮下注 250 mg オートインジェクター>

2 mL×1 オートインジェクター

<イブグリース皮下注 250 mg シリンジ>

2 mL×1 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<イブグリース皮下注 250 mg オートインジェクター>

シリンジ: ガラス

ゴムピストン: プロモブチルゴム

注射針: ステンレス鋼

構成部品(注入器やキャップ等): ガラス繊維強化ポリアミド、アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン(ABS)、  
ポリアセタール、ポリカーボネート(PC)、ステンレス鋼、熱可塑性エラストマー

<イブグリース皮下注 250 mg シリンジ>

シリンジ: ガラス

ゴムピストン: プロモブチルゴム

注射針: ステンレス鋼

構成部品(外筒やキャップ等): ポリカーボネート(PC)、ステンレス鋼、熱可塑性エラストマー

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。

5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

(解説)

5.1 アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験における選択基準等を考慮して設定した。

5.2、5.3 本邦においては保湿外用剤と抗炎症外用剤の併用がアトピー性皮膚炎の標準療法とされていることを踏まえ、本剤投与時は保湿外用剤の継続使用の下、原則として、抗炎症外用剤と併用されるよう設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、レブリキズマブ(遺伝子組換え)として初回及び2週後に1回500mg、4週以降、1回250mgを2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、4週以降、1回250mgを4週間隔で皮下投与することができる。

(解説)

本剤はキット製品であるので、希釈及び溶解はしないこと。本剤の取扱説明書に従い、注射部位(腹部、大腿部、又は上腕部)の皮下に投与すること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、中等症から重症の成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を含めた主要な第Ⅲ相試験[KGAL、KGAB、KGAC、KGAD、及びKGAA試験(先行試験のKGAD試験で16週時に治療反応を達成した移行例のみ)]より得られたレブリキズマブの有効性及び安全性成績、健康成人及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした12試験の統合データを用いた母集団薬物動態解析モデルによる血清中濃度シミュレーション、及び外国で実施したアトピー性皮膚炎患者を対象とした5試験(KGAF、KGAG、KGAB、KGAC、及びKGAD試験)の16週時までの統合データから得た曝露量-反応関係解析(曝露-反応解析)からの薬効シミュレーションの結果に基づき総合的に設定した。

### <主要な第 III 相試験で用いた投与レジメンの設定根拠>

#### 導入投与期間(0~16 週時)

主要な海外第 III 相試験である KGAB、KGAC、及び KGAD 試験の導入投与レジメンは、0 及び 2 週時に 500 mg、4 週時から 16 週時に 250 mg 2 週間隔(Q2W)であった。この用法及び用量は、検討した用量範囲で明確な用量反応性及び許容可能な安全性プロファイルを示した第 IIb 相試験(KGAF 試験)のデータに基づいて選択した。KGAF 試験での最も高い有効性は、250 mgQ2W 投与(0 及び 2 週時に 500 mg の負荷投与)で認められた。なお、用量反応試験の KGAF 試験には日本人被験者が含まれなかったため、国内第 III 相試験である KGAL 試験では、導入投与期間にステロイド外用薬(TCS)併用下でのレプリキズマブ 250 mgQ2W 投与(0 及び 2 週時にレプリキズマブ 500 mg を負荷投与)に加えて、レプリキズマブ 250 mg 4 週間隔(Q4W)投与(0 週時にレプリキズマブ 500 mg を負荷投与)も設定した。

成人及び 12 歳以上の小児のアトピー性皮膚炎患者は同様の疾患特性を持ち、治療に対して同様の有効性を示すと想定されたため<sup>11、12)</sup>、主要な第 III 相試験ではレプリキズマブは 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の小児被験者に対しても成人と同じ用法及び用量で投与された。

#### 維持投与期間(16 週以降)

第 IIb 相試験(KGAF 試験)では、レプリキズマブ 250 mgQ4W 投与も、プラセボと比較して有意な改善を示した。そのためレプリキズマブ 250 mgQ2W 及び Q4W 投与の両方が第 III 相試験の維持用量として選択され、導入投与レジメンで治療反応を達成した後、より低い投与頻度で治療反応が維持できるのか、あるいは導入投与レジメンを継続する必要があるかを評価した。

### <用法及び用量の設定根拠>

#### 0 及び 2 週時のレプリキズマブ 500 mg 投与(負荷投与)

母集団薬物動態解析モデルを用いた血清中濃度シミュレーションの結果、負荷投与なしのレプリキズマブ 250 mgQ2W 投与では 12 週時頃に定常状態に達するのに対し、0 及び 2 週時の 500 mg の負荷投与では 4 週時まで定常状態に達することが示された。この薬物動態のデータより、0 及び 2 週時にレプリキズマブ 500 mg を負荷投与することで速やかに定常状態の濃度に到達し、より迅速に導入投与期間の有効性が発現する可能性が示唆された。これは第 III 相試験で示された臨床的有効性の結果から裏付けられた。

#### レプリキズマブ 250 mgQ2W 投与による治療開始(負荷投与後)

第 III 相試験での 16 週間の導入投与期間の結果から、負荷投与後はレプリキズマブ 250 mg を Q2W 投与することが支持された。

アトピー性皮膚炎患者を対象とした主要な第 III 相試験 4 試験(KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験)で、レプリキズマブ 250 mgQ2W 投与は、投与 16 週時の皮膚病変の重症度、痒みの重症度、痒みによる睡眠への影響、及び QOL 等アトピー性皮膚炎の徴候や症状、患者にとって重要な複数の患者報告アウトカムの評価項目でプラセボと比較して有意な改善が認められ、臨床的に意義のある有効性を示した。

曝露－反応解析からも、レブリキズマブ 250 mgQ2W の導入投与により、16 週時まで高い治療反応が得られることが予測され(EASI-75 を達成する被験者の割合:66%、EASI-90 を達成する被験者の割合:34%)、第 III 相試験で得られたデータと一貫していた。

国内第 III 相試験である KGAL 試験では、導入投与期間に TCS 併用下でレブリキズマブ 250 mg を Q2W(0 及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与)又は Q4W(0 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与)投与した。KGAF 試験同様、すべての評価項目で最良の効果をもたらした用法及び用量は、レブリキズマブ 250 mgQ2W 投与であった。

16 週間レブリキズマブを 250 mgQ2W 投与(0 及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与)された被験者の安全性データは、許容可能な安全性プロファイルを示した。

#### レブリキズマブ 250 mgQ2W 投与並びに Q4W 投与による継続投与

レブリキズマブは、主要な第 III 相試験全体[KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAA 試験(KGAD 試験で 16 週時に治療反応を達成した移行例のみ)]で、16 週時に十分に治療反応(レスキュー治療を行うことなく、IGA(0,1)又は EASI-75 の達成)が得られた被験者(16 週時レスポナー)での、52 週間以上の投与後の皮膚病変の重症度、痒みの重症度、痒みによる睡眠への影響、及び QOL において、導入投与期間に得られた治療反応の持続性を示した。いずれの試験でも、導入投与期間にレブリキズマブ 250 mgQ2W を投与した 16 週時レスポナーの治療反応はレブリキズマブ 250 mgQ4W 及び Q2W 投与と同様に維持された。TCS を併用した国内第 III 相 KGAL 試験では、海外第 III 相単剤試験(KGAB 及び KGAC 試験)の併合データに比べ維持主要集団の例数が少なかったため、カテゴリー変数の評価項目の各投与群の推定値にばらつきが見られた。症例数を増やして、より精度の高い推定値を得るために、TCS 併用試験である KGAL 及び KGAA 試験(KGAD 試験からの移行例)のデータを併合した。その結果、TCS 併用下でも維持投与期間を通して、IGA(0,1)、EASI-75、及び痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合は、Q2W 群と Q4W 群で同様の推移を示した。また、56 週時点で、IGA(0,1)、EASI-75、及び痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合に、Q2W 群と Q4W 群の間で臨床的に意味のある差は認められず、56 週時点で、IGA(0,1)、EASI-75、及び痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合は、単剤試験(KGAB/KGAC 併合データ)の 52 週時の結果と同程度であった。

また、曝露－反応解析からも、16 週時レスポナーでは、レブリキズマブ 250 mgQ2W 群及び Q4W 群の EASI のベースラインからの変化率のシミュレーション値は類似しており、いずれも維持投与レジメンで高い EASI のベースラインからの変化率(-89%及び-85%)を維持することが示された。EASI-75 を達成する被験者の割合のシミュレーション値は、レブリキズマブ 250 mgQ2W 群及び Q4W 群のいずれでも高かった(88%及び 80%)。EASI-90 を達成する被験者の割合のシミュレーション値もレブリキズマブ 250 mgQ2W 群及び Q4W 群のいずれでも高かった(60%及び 48%)。レブリキズマブ 250 mgQ2W 群及び Q4W 群の様々な EASI 測定値のシミュレーション値の 95%信頼区間(CI)に重なりが見られたことから、これらの維持投与レジメンは臨床で同様の有効性を示すと予想される。シミュレーションで得たこれらの結論は、第 III 相試験の結果と一貫している。

維持投与期間中のレブリキズマブ 250 mgQ2W 及び Q4W 投与の間で、安全性プロファイルは一貫しており、同様であった。有害事象を報告した被験者の割合は、投与群間で類似していた。レブリキズマブ 250 mgQ2W 投与と比較してレブリキズマブ 250 mgQ4W 投与でより頻繁に報告された有害事象は少なく、主に新型コロナ

ウイルス感染症 (COVID-19) 関連であった。重症度は軽度又は中等度、治験薬の投与中止には至らなかった。また、レブリキズマブが投与された被験者での免疫原性の発生割合は低く、抗レブリキズマブ抗体陽性例も低抗体価であったため、薬物動態、有効性、又は安全性に影響を与える可能性は低い。

以上の結果に加え、次に示す臨床試験結果を踏まえて、レブリキズマブは 0 及び 2 週時の負荷投与の後、4 週以降は 250 mgQ2W で使用することを基本とし、治療効果等、患者の状態に応じて、4 週以降は 250 mgQ4W 投与に適宜変更できると設定することは可能であると考えた。

・KGAB、KGAC、及び KGAL 試験で、導入投与期間にレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与され、レスキュー治療を行った、又は 16 週時に IGA (0,1) 及び EASI-75 を達成しなかった被験者 (16 週時ノンレスポンドー) に対し、レブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与で継続した結果、TCS 併用の有無にかかわらず、52 週時 (KGAB 及び KGAC 試験) 又は 68 週時 (KGAL 試験) までに多くの被験者で治療反応が得られた。

曝露-反応解析に基づくシミュレーションの結果からも、16 週時ノンレスポンドーでは、維持投与期間に EASI-75 を達成する被験者の割合の 95%CI は重なっていたものの、レブリキズマブ 250 mgQ4W (26%) と比較してレブリキズマブ 250 mgQ2W (41%) の方が高く、レブリキズマブ 250 mgQ2W 継続投与により、EASI-75 を達成する患者数が増加する可能性があるかと予測された。

・KGAL 試験の導入投与期間にレブリキズマブ 250 mgQ2W を投与した 16 週時レスポンドーについて、二重盲検維持投与期間に IGA (0,1) での反応を維持した被験者の割合は、維持投与期間に 250 mgQ4W 投与に再割り付けされた被験者 (Q2W/Q4W 群) と比較して、250 mg Q2W 投与に割り付けられた被験者 (Q2W/Q2W 群) で数値的に高い傾向 (250 mgQ2W/Q4W 群及び 250 mgQ2W/Q2W 群で、52 週時に 50.0% 及び 66.7%、68 週時に 56.3% 及び 70.8%) が認められた。このことから、十分な治療効果が得られた後も 250 mgQ2W 投与を継続することでより高い治療効果が期待できる可能性がある。

・KGAL 試験の導入投与期間のレブリキズマブ 250 mgQ4W 群でプラセボ群に対する優越性が示されたことや、維持投与期間 (16~68 週) の Q2W/Q4W 群と導入投与期間にレブリキズマブ 250 mgQ4W を投与した 16 週時レスポンドー (Q4W/Q4W 群) では、IGA (0,1)、EASI-75、EASI-90、及び痒み NRS スコア 4 ポイント改善で、反応を維持した被験者の割合に大きな差は認められなかったことを考慮すると、導入投与期間 (0~16 週) の途中で Q2W 投与から Q4W 投与に切り替えた臨床試験データはないものの、レブリキズマブ投与を開始して皮膚症状と痒みの両方で十分な治療効果を得られた患者は、16 週よりも前に Q4W 投与に切り替え、Q4W 投与を継続することで治療反応を維持できると推測する。

・KGAL、KGAB、及び KGAC 試験で、16 週時にレスポンドーとなったものの、維持投与期間に Q4W 投与に切り替えた後、治療反応が低下した被験者は、エスケープ群に移行して Q2W 投与を再開した。これらの被験者の多くで、TCS 併用の有無にかかわらず、Q2W 投与再開後、再度治療反応が得られたことから、Q4W 投与開始後も、患者の状態に応じて Q2W 投与を可能とすることが適切である。

## 12歳以上の小児患者に対する用法及び用量

12歳以上 18歳未満かつ体重 40 kg 以上の小児患者に対しても、成人と同じ用法及び用量で投与することが以下のとおり支持された。

- ・主要な第 III 相試験の部分集団解析結果に基づき、青少年\*での有効性の結果は導入投与期間、維持投与期間共に成人での結果とおおむね一貫していた。
- ・母集団薬物動態解析でのレプリキズマブ濃度は、成人被験者と比較して青少年\*被験者でわずかに高かった。これは、第 III 相試験での青少年\*被験者の体重分布が低いためと考えられた。シミュレーションの結果、青少年\*被験者と成人被験者でレプリキズマブ濃度が大きく重複していることが示された。
- ・レプリキズマブ曝露量は、青少年\*被験者の平均体重が軽いため、成人被験者よりも 17%から 21%高かった。海外第 III 相試験での 16 週時の観測値は、同様の傾向を示したが、この曝露の違いは、成人と青少年\*被験者での有効性の相違にはつながらなかった。
- ・安全性に関する部分集団分析では、レプリキズマブの安全性プロファイルが成人と青少年\*被験者の間で類似していることが示された。また、レプリキズマブは青少年\*被験者の成長(体重、身長、及び BMI)に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

\* 12歳以上 18歳未満かつ体重 40 kg 以上

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週までには得られる。16 週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

(解説)

本剤の臨床試験の成績に基づき、投与を継続しても効果が得られない場合には漫然と投与が継続されることがないように設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

◎: 評価資料 ○: 参考資料

試験名	評価/ 参考	対象者 (日本人/外国人)	試験デザイン	試験の主な目的
バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験				
KGAY	○	健康成人被験者 ・男性及び女性 ・年齢18～65歳 ・BMI 18～32 kg/m <sup>2</sup> ・体重50～100 kg 176例(外国人)	海外第I相、無作為化、非盲検、2群、並行群間、単回投与、多施設共同試験	125 mg/mL製剤(バイアル)を注射針とシリンジを用いて単回皮下投与した場合のレプリキズマブ投与と、PFS-NSD <sup>®</sup> を用いて単回皮下投与した場合のレプリキズマブ投与の生物学的同等性の評価
KGBG	○	健康成人被験者 ・男性及び女性 ・年齢18～65歳 ・BMI 18.0～32.0 kg/m <sup>2</sup> 241例(外国人)	海外第I相、多施設共同、無作為化、並行群間、非盲検、2群、単回投与試験	2 mL PFS-NSD <sup>®</sup> 及び2 mLオートインジェクターを用いてレプリキズマブ 250 mgを皮下投与したときのレプリキズマブの薬物動態の評価

試験名	評価/ 参考	対象者 (日本人/外国人)	試験デザイン	試験の主な目的
健康被験者又は喘息患者を対象とした薬物動態及び忍容性試験				
KGBA	○	健康成人被験者 ・男性及び女性 ・年齢18～50歳 ・体重39.9～96.8 kg 22例(外国人)	海外第I相、単回投与、無作為化、並行群間、非盲検試験	レプリキズマブを単回皮下投与及び静脈内投与したときの安全性及び忍容性の評価
KGAZ	◎	健康成人被験者 ・男性及び女性 ・年齢18～55歳 ・体重45～105 kg 60例(日本人30例/外国人30例)	海外第I相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	日本人及び白人にレプリキズマブを皮下投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態の評価
KGBB	○	健康成人被験者 ・男性及び女性 ・18歳以上 ・体重が理想体重の15%以内 41例(外国人)	海外第I相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験	レプリキズマブを静脈内投与したときの安全性及び薬物動態の評価
KGBF	○	喘息成人患者 ・男性及び女性 ・18～60歳 ・喘息の診断から12か月以上 47例(外国人)	海外第Ib相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、用量漸増試験	軽症間欠型喘息患者にレプリキズマブを反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学の評価
KGAM	○	健康成人被験者 ・男性及び女性 ・18～45歳 ・体重45 kg以上 ・BMI 19～30 kg/m <sup>2</sup> 41例(外国人)	海外第I相、単施設、無作為化、2投与群、並行群間試験	レプリキズマブ1 mLを2回又は2 mLを1回皮下投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性の評価
アトピー性皮膚炎患者を対象とした比較対照試験				
KGAH	○	アトピー性皮膚炎成人患者 ・男性及び女性 ・18～75歳 ・SC時の1年以上前にADと診断 55例(外国人)	海外第II相、無作為化、非盲検試験	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者でのTCS単剤使用と比較したレプリキズマブ単剤投与の安全性の評価
KGAG	○	アトピー性皮膚炎成人患者 ・男性及び女性 ・18～75歳 ・SC時の1年以上前にADと診断 212例(外国人)	海外第II相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	TCSではコントロール不十分な中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者でのプラセボ(TCS単剤)と比較したTCS併用下でのレプリキズマブの安全性及び有効性の評価
KGAF	◎	アトピー性皮膚炎成人患者 ・男性及び女性 ・18歳以上 ・SC時の1年以上前にADと診断 280例(外国人)	海外第IIb相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者でのレプリキズマブの安全性、有効性、及び用量反応性の評価
アトピー性皮膚炎患者を対象とした第III相プラセボ対照試験				
ADhere-J (KGAL)	◎	アトピー性皮膚炎成人及び青少年 <sup>b)</sup> 患者 ・男性及び女性 ・SC時の1年以上前にADと診断 286例(日本人)	国内第III相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	中等症から重症の日本人アトピー性皮膚炎患者でのプラセボと比較したTCS併用下でのレプリキズマブの有効性及び安全性の評価

試験名	評価/ 参考	対象者 (日本人/外国人)	試験デザイン	試験の主な目的
ADhere (KGAD)	◎	アトピー性皮膚炎成人及び 青少年 <sup>b)</sup> 患者 ・男性及び女性 ・SC時の1年以上前にADと 診断 228例(外国人) mITT集団:211例	海外第Ⅲ相、無作為 化、二重盲検、プラセ ボ対照、並行群間試 験	中等症から重症のアトピー性皮膚 炎患者でのプラセボと比較したTCS 併用下でのレプリキズマブの有効 性及び安全性の評価
ADvocate1 (KGAB)	◎	アトピー性皮膚炎成人及び 青少年 <sup>b)</sup> 患者 ・男性及び女性 ・SC時の1年以上前にADと 診断 424例(外国人)	海外第Ⅲ相、無作為 化、二重盲検、プラセ ボ対照、並行群間試 験	中等症から重症のアトピー性皮膚 炎患者でのプラセボと比較したレブ リキズマブの安全性及び有効性の 評価
ADvocate2 (KGAC)	◎	アトピー性皮膚炎成人及び 青少年 <sup>b)</sup> 患者 ・男性及び女性 ・SC時の1年以上前にADと 診断 445例(外国人) mITT集団:427例	海外第Ⅲ相、無作為 化、二重盲検、プラセ ボ対照、並行群間試 験	中等症から重症のアトピー性皮膚 炎患者でのプラセボと比較したレブ リキズマブの安全性及び有効性の 評価
アトピー性皮膚炎患者を対象とした非対照試験				
ADjoin (KGAA)	◎	アトピー性皮膚炎成人及び 青少年 <sup>b)</sup> 患者 ・先行試験を完了した患者 <sup>c)</sup> ・新規組入れ患者 <sup>d)</sup> 999例(外国人) mITT集団:979例	海外、長期継続試験	先行試験を完了した <sup>c)</sup> 又は新規に 組入れた <sup>d)</sup> 中等症から重症のアトピ ー性皮膚炎患者でのレプリキズマ ブの長期安全性及び有効性の評価
ADore (KGAE)	◎	アトピー性皮膚炎の青少年 <sup>b)</sup> 患者 ・SC時の1年以上前にADと 診断 206例(外国人)	海外第Ⅲ相、非盲 検、単群試験	中等症から重症のアトピー性皮膚 炎の青少年 <sup>b)</sup> 患者でのレプリキズマ ブの安全性及び有効性の評価

AD=アトピー性皮膚炎、SC=スクリーニング、TCS=ステロイド外用薬

a) 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

b) 12歳以上18歳未満かつ体重40 kg以上

c) KGAB、KGAC、KGAD、KGAE、又はKGAK試験(本剤のワクチン反応への影響を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験)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

d) KGAA試験に直接組入れられた新規被験者

(2) 臨床薬理試験

日本人及び白人健康成人を対象とした海外第1相単回投与試験(KGAZ試験、日本人/外国人)<sup>13)</sup>

目的:日本人及び白人健康成人を対象に、レプリキズマブを単回皮下投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する。

試験デザイン	第1相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験(米国の1施設で実施)
対象	18~55歳の健康被験者 60例(日本人30例、白人30例)
試験方法	健康被験者20例(日本人10例、白人10例)からなる3つのコホートの各コホート内で、被験者をレプリキズマブ及びプラセボに7:3の比で無作為割付し、定められた用量のレプリキズマブ又はプラセボを単回皮下投与した。 ・コホート1:レプリキズマブ125 mg又はプラセボ ・コホート2:レプリキズマブ250 mg又はプラセボ ・コホート3:レプリキズマブ375 mg又はプラセボ
結果	<p>&lt;解析対象&gt;            治験薬の投与を受けた全被験者60例[各コホート20例:日本人10例(レプリキズマブ群7例、プラセボ群3例)、白人10例(レプリキズマブ群7例、プラセボ群3例)]を安全性の解析対象とした。</p> <p>&lt;安全性&gt;            日本人及び白人健康被験者にレプリキズマブを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性プロファイルに差は認められなかった。            ・治験薬の投与後に発現又は悪化した有害事象(TEAE)は、レプリキズマブを投与された日本人全体で12/21例(57.1%)に17件、白人全体で14/21例(66.7%)に28件認められ、プラセボを投与された日本人で4/9例に8件、白人で3/9例に11件認められた。            ・TEAEのうち各投与群で2例以上に認められた事象は、レプリキズマブを投与された日本人全体では血管穿刺部位血腫、注射部位紅斑、及び頭痛、白人全体では上気道感染、頭痛、血管穿刺部位血腫、注射部位紅斑、及び擦過傷であった。            ・レプリキズマブを投与された被験者に認められたTEAEの重症度は、大部分(日本人全体:17件中16件、白人全体:28件中26件)は軽度であり、日本人1件及び白人1件が中等度、白人1件が高度であった。            ・治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAEは、レプリキズマブを投与された日本人全体で5例(23.8%)に5件、白人全体で3例(14.3%)に3件認められ、プラセボを投与された日本人で1例に1件、白人で2例に3件認められた。            ・重篤な有害事象は、日本人での報告はなかった。白人の1例(レプリキズマブ125 mg)で、重篤な有害事象が1件(上腕骨骨折)発現したが、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。            ・死亡例及び有害事象により本試験を中止した被験者は日本人及び白人ともに認められなかった。            ・臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、又は12誘導心電図に臨床的に重要な変動又は所見は認められなかった。</p> <p>&lt;免疫原性&gt;            レプリキズマブ投与後に抗薬物抗体陽性と判断された被験者はいなかった。</p> <p>&lt;薬物動態&gt;            「VII. 1. (2) 1) 健康成人における単回投与[海外第1相試験(KGAZ試験)](日本人/外国人)」の項参照</p>

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 用量反応探索試験

海外第 IIb 相用量反応試験(KGAF 試験、外国人)<sup>14)</sup>

目的:成人の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、レプリキズマブを反復皮下投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する。

試験デザイン	第IIb相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験(米国の57施設で実施)
対象	成人の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 280例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢18歳以上の男性又は女性。</li> <li>・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アトピー性皮膚炎患者。</li> <li>・スクリーニング時及びベースライン時のEASIスコアが16以上の患者。</li> <li>・スクリーニング時及びベースライン時のIGAスコアが3以上の患者。</li> <li>・スクリーニング時及びベースライン時の体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上の患者。</li> <li>・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)。</li> <li>・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。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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又は外用カルシニューリン阻害剤の治療を受けた患者。</li> <li>・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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>-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(JAK)阻害薬、アザチオプリン、メトレキサート等)</li> <li>-アトピー性皮膚炎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)</li> </ul> </li> <li>・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。</li> <li>・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)。</li> <li>・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。</li> </ul>
試験方法	<p>投与期間:16週間(0~16週時)</p> <p>被験者を以下の投与群に3:3:3:2の比で無作為割付した。割付られた投与群に基づき、レプリキズマブ又はプラセボを反復皮下投与し、16週時までの安全性及び有効性を評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・レプリキズマブ125 mgQ4W群 初回投与時に負荷投与としてレプリキズマブ250 mgを皮下投与し、以降はレプリキズマブ125 mgをQ4Wで皮下投与した。</li> <li>・レプリキズマブ250 mgQ4W群 初回投与時に負荷投与としてレプリキズマブ500 mgを皮下投与し、以降はレプリキズマブ250 mgをQ4Wで皮下投与した。</li> <li>・レプリキズマブ250 mgQ2W群 初回及び2週の投与時に負荷投与としてレプリキズマブ500 mgを皮下投与し、以降はレプリキズマブ250 mgをQ2Wで皮下投与した。</li> <li>・プラセボ群 プラセボをQ2Wで皮下投与した。</li> </ul>
評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>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</p> <p>副次的評価項目:16週時にIGA(0,1)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等</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン等</p> <p>&lt;免疫原性&gt;</p> <p>抗薬物抗体、中和抗体</p>
解析方法	<p>&lt;解析対象&gt;</p> <p>有効性の解析はmITT集団(1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者で無作為割付された投与</p>

	<p>群として解析)、安全性の解析は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で実際に投与された投与群として解析)を対象とした。</p> <p>&lt;有効性&gt;          主要評価項目は、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(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[IGA(0,1)、EASI-75]の解析には、Cochran-Mantel-Haenszel検定を用い、プラセボ群とレプリキズマブ投与群の対比較を行った。          本試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。mITT集団でのIGA及びEASIの解析及び要約では、16週時までの欠測値の補完に、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(MCMC)に基づく多重補完法を用いた。16週以降の欠測値は補完しなかった。</p> <p>&lt;安全性&gt;          有害事象はMedDRA ver20.1を用いて集計した。</p>																																																												
結 果	<p>&lt;解析対象&gt;          レプリキズマブ125 mgQ4W群(73例)、250 mgQ4W群(80例)、250 mgQ2W群(75例)、及びプラセボ群(52例)に無作為割付された280例全例がmITT集団及び安全性解析対象集団となった。</p> <p>&lt;有効性&gt;          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          16週時のEASIスコアのベースラインからの変化率は、3つのレプリキズマブ投与群において、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下し(125 mgQ4W群:p=0.0165、250 mgQ4W群:p=0.0022、250 mgQ2W群:p=0.0005、ANCOVA)、レプリキズマブ投与によるアトピー性皮膚炎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。</p> <p style="text-align: center;">表 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)</p> <table border="1" data-bbox="411 1137 1437 1458"> <thead> <tr> <th></th> <th>レプリキズマブ 125 mgQ4W群 (N=73)</th> <th>レプリキズマブ 250 mgQ4W群 (N=80)</th> <th>レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=75)</th> <th>プラセボ群 (N=52)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">16週時のEASIスコアのベースラインからの変化率</td> </tr> <tr> <td>平均値(標準偏差)</td> <td>-61.53(32.465)</td> <td>-69.65(31.030)</td> <td>-72.75(34.066)</td> <td>-40.63(42.934)</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均値(標準偏差)<sup>a)</sup></td> <td>-62.34(37.266)</td> <td>-69.21(38.282)</td> <td>-72.09(37.229)</td> <td>-41.12(56.496)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との差 p値<sup>a)</sup> 95%CI<sup>a)</sup></td> <td>p=0.0165 -38.6, -3.9</td> <td>p=0.0022 -46.0, -10.2</td> <td>p=0.0005 -48.3, -13.6</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>マルコフ連鎖モンテカルロ多重補完法(MCMC-MI法)を用いて欠測値を補完          a) ANCOVAを用いて解析</p> <p style="text-align: center;">表 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)</p> <table border="1" data-bbox="411 1574 1437 1895"> <thead> <tr> <th></th> <th>レプリキズマブ 125 mgQ4W群 (N=73)</th> <th>レプリキズマブ 250 mgQ4W群 (N=80)</th> <th>レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=75)</th> <th>プラセボ群 (N=52)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースラインの平均値 (標準偏差)</td> <td>29.852 (13.5174)</td> <td>26.146 (10.1346)</td> <td>25.477 (11.2057)</td> <td>28.903 (11.7900)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">ベースラインからの変化率の平均値(標準偏差)</td> </tr> <tr> <td>4週時</td> <td>-42.37(29.157)</td> <td>-46.54(31.404)</td> <td>-50.37(34.529)</td> <td>-25.44(29.769)</td> </tr> <tr> <td>8週時</td> <td>-53.93(33.315)</td> <td>-61.15(32.954)</td> <td>-64.12(33.639)</td> <td>-31.29(37.726)</td> </tr> <tr> <td>12週時</td> <td>-62.52(28.938)</td> <td>-64.68(33.715)</td> <td>-73.53(29.684)</td> <td>-34.00(39.523)</td> </tr> <tr> <td>16週時</td> <td>-61.53(32.465)</td> <td>-69.65(31.030)</td> <td>-72.75(34.066)</td> <td>-40.63(42.934)</td> </tr> </tbody> </table> <p>MCMC-MI法を用いて欠測値を補完</p>		レプリキズマブ 125 mgQ4W群 (N=73)	レプリキズマブ 250 mgQ4W群 (N=80)	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=75)	プラセボ群 (N=52)	16週時のEASIスコアのベースラインからの変化率					平均値(標準偏差)	-61.53(32.465)	-69.65(31.030)	-72.75(34.066)	-40.63(42.934)	最小二乗平均値(標準偏差) <sup>a)</sup>	-62.34(37.266)	-69.21(38.282)	-72.09(37.229)	-41.12(56.496)	プラセボ群との差 p値 <sup>a)</sup> 95%CI <sup>a)</sup>	p=0.0165 -38.6, -3.9	p=0.0022 -46.0, -10.2	p=0.0005 -48.3, -13.6	—		レプリキズマブ 125 mgQ4W群 (N=73)	レプリキズマブ 250 mgQ4W群 (N=80)	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=75)	プラセボ群 (N=52)	ベースラインの平均値 (標準偏差)	29.852 (13.5174)	26.146 (10.1346)	25.477 (11.2057)	28.903 (11.7900)	ベースラインからの変化率の平均値(標準偏差)					4週時	-42.37(29.157)	-46.54(31.404)	-50.37(34.529)	-25.44(29.769)	8週時	-53.93(33.315)	-61.15(32.954)	-64.12(33.639)	-31.29(37.726)	12週時	-62.52(28.938)	-64.68(33.715)	-73.53(29.684)	-34.00(39.523)	16週時	-61.53(32.465)	-69.65(31.030)	-72.75(34.066)	-40.63(42.934)
	レプリキズマブ 125 mgQ4W群 (N=73)	レプリキズマブ 250 mgQ4W群 (N=80)	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=75)	プラセボ群 (N=52)																																																									
16週時のEASIスコアのベースラインからの変化率																																																													
平均値(標準偏差)	-61.53(32.465)	-69.65(31.030)	-72.75(34.066)	-40.63(42.934)																																																									
最小二乗平均値(標準偏差) <sup>a)</sup>	-62.34(37.266)	-69.21(38.282)	-72.09(37.229)	-41.12(56.496)																																																									
プラセボ群との差 p値 <sup>a)</sup> 95%CI <sup>a)</sup>	p=0.0165 -38.6, -3.9	p=0.0022 -46.0, -10.2	p=0.0005 -48.3, -13.6	—																																																									
	レプリキズマブ 125 mgQ4W群 (N=73)	レプリキズマブ 250 mgQ4W群 (N=80)	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=75)	プラセボ群 (N=52)																																																									
ベースラインの平均値 (標準偏差)	29.852 (13.5174)	26.146 (10.1346)	25.477 (11.2057)	28.903 (11.7900)																																																									
ベースラインからの変化率の平均値(標準偏差)																																																													
4週時	-42.37(29.157)	-46.54(31.404)	-50.37(34.529)	-25.44(29.769)																																																									
8週時	-53.93(33.315)	-61.15(32.954)	-64.12(33.639)	-31.29(37.726)																																																									
12週時	-62.52(28.938)	-64.68(33.715)	-73.53(29.684)	-34.00(39.523)																																																									
16週時	-61.53(32.465)	-69.65(31.030)	-72.75(34.066)	-40.63(42.934)																																																									

副次的評価項目

・16週時にIGA(0,1)を達成した被験者の割合

16週時にIGA(0,1)を達成した被験者の割合は、プラセボ群の15.3%に対して、レプリキズマブ投与群では125 mgQ4W群で26.6%、250 mgQ4W群で33.7%、250 mgQ2W群で44.6%であった。250 mgQ4W群及び250 mgQ2W群のIGA(0,1)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(250 mgQ4W群:p=0.0392、250 mgQ2W群:p=0.0023、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

・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、レプリキズマブ投与群では125 mgQ4W群で43.3%、250 mgQ4W群で56.1%、250 mgQ2W群で60.6%であった。250 mgQ4W群及び250 mgQ2W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(250 mgQ4W群:p=0.0021、250 mgQ2W群:p=0.0005、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

<安全性>

・有害事象の発現割合は以下のとおりであった。

表 有害事象の要約(安全性解析対象集団:KGAF試験)

	レプリキズマブ 125 mgQ4W群 (N=73)	レプリキズマブ 250 mgQ4W群 (N=80)	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=75)	全レプリキズ マブ群 (N=228)	プラセボ群 (N=52)
TEAE	42(57.5)	39(48.8)	46(61.3)	127(55.7)	24(46.2)
死亡	0	0	0	0	0
重篤なTEAE	2(2.7)	0	2(2.7)	4(1.8)	2(3.8)
治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAE	8(11.0)	15(18.8)	15(20.0)	38(16.7)	3(5.8)
治験薬投与中止に至ったTEAE	2(2.7)	3(3.8)	4(5.3)	9(3.9)	1(1.9)

発現例数(発現割合%)

・発現割合が高かったTEAE(全レプリキズマブ群で発現割合が3%超)は、上気道感染[全レプリキズマブ群7.5%(17例)、プラセボ群5.8%(3例)、以下同順]、上咽頭炎[6.6%(15例)、3.8%(2例)]、頭痛[3.5%(8例)、5.8%(3例)]、及び注射部位疼痛[3.1%(7例)、1.9%(1例)]であった。

・重症度が軽度のTEAEは、全レプリキズマブ群の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は全レプリキズマブ群の66例(28.9%)及びプラセボ群の8例(15.4%)に認められた。高度のTEAEは、全レプリキズマブ群の8例(3.5%)及びプラセボ群の4例(7.7%)に認められた。2例以上に報告された高度のTEAEは、注射部位疼痛(250 mgQ4W群の2例)のみであった。

・治験薬との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(全レプリキズマブ群で発現割合が1%超)は、注射部位疼痛[3.1%(7例)、1.9%(1例)]、注射部位紅斑[2.2%(5例)、1.9%(1例)]、結膜炎[1.8%(4例)、0%]、及び口腔ヘルペス[1.3%(3例)、0%]であった。

・本試験では死亡例は認められなかった。

・重篤なTEAEは、レプリキズマブ投与群では4例[胸痛(250 mgQ2W群)、パニック発作(250 mgQ2W群)、内臓ヘルニア(125 mgQ4W群)、人工関節周囲骨折(125 mgQ4W群)各1例]、プラセボ群では2例[慢性閉塞性肺疾患・末梢性浮腫1例2件、肺塞栓症1例]に認められた。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。

・治験薬投与中止に至ったTEAEの種類は、全レプリキズマブ群では「皮膚および皮下組織障害」(SOC)及び「一般・全身障害および投与部位の状態」(SOC)、プラセボ群では「皮膚および皮下組織障害」(SOC)のTEAEであった。

・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。

<免疫原性>

・抗薬物抗体がベースライン後のいずれかの評価時点で検出された被験者は、プラセボ群では認められず、レプリキズマブ125 mgQ4W群、250 mgQ4W群、及び250 mgQ2W群では、それぞれ26.0%、24.1%、及び12.3%であった。ベースライン後に抗薬物抗体陽性であった被験者の抗体価は低かった(2.5未満)。ベースライン時に抗薬物抗体陰性で、抗薬物抗体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、レプリキズマブ125 mgQ4W群、250 mgQ4W群、及び250 mgQ2W群では、それぞれ8.2%、5.1%、及び4.1%であった。

	<p>・中和抗体がベースライン後のいずれかの評価時点で検出された被験者は、プラセボ群では認められず、レブリキズマブ125 mgQ4W群、250 mgQ4W群、及び250 mgQ2W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 mgQ4W群1例(1.4%)、250 mgQ2W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。</p>
--	---

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ①国内第Ⅲ相併用療法試験[ADhere-J(KGAL)試験、日本人](中間報告)<sup>15)</sup>

目的:成人又は12歳以上の小児(体重40 kg以上)の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、TCS併用下で、レブリキズマブを反復皮下投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する。

試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験(日本の37施設で実施)
対象	<p>日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するTCSに対して効果不十分であった、成人又は12歳以上の小児(体重40 kg以上)の中等症から重症*1のアトピー性皮膚炎患者 286例</p> <p>*1:IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢が12歳以上、体重が40 kg以上の男性もしくは、妊娠又は授乳をしていない女性。</li> <li>・スクリーニング時の1年以上前から持続する慢性アトピー性皮膚炎患者(American Academy of Dermatology Consensus Criteriaに基づく)。</li> <li>・ベースライン時のEASIスコアが16以上の患者。</li> <li>・ベースライン時のIGAスコアが3以上の患者。</li> <li>・ベースライン時の体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上の患者。</li> <li>・スクリーニング前6か月以内に、以下のいずれかの既存療法に対して効果不十分の患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>-効力が中等度以上のTCS(外用カルシニューリン阻害剤、外用JAK阻害剤との併用は問わない)による外用療法</li> <li>-シクロスポリン等のアトピー性皮膚炎を治療する目的の全身療法</li> </ul> </li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アナフィラキシーの既往歴を有する患者。</li> <li>・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等の慢性疾患[スクリーニング時及びベースライン時で、過去12か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。</li> <li>・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)。</li> <li>・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(HBV)検査が陽性の患者。</li> <li>・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(HCV)検査が陽性の患者。</li> <li>・ニューモシスチス肺炎(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。</li> <li>・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。</li> <li>・活動性結核又は潜在性結核の所見を有する患者。</li> <li>・ヒト免疫不全ウイルス(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。</li> <li>・感染の回復に関わらず侵襲性の日和見感染(ヒストプラズマ症、リステリア症、コクシジオイデス症、ニューモシスチス症、アスペルギルス症等)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。</li> <li>・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頸部上皮内癌、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</li> </ul>

	<p>の非転移性扁平上皮癌又は基底細胞癌は除く。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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等)を有する患者。</li> <li>・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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>-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、JAK阻害薬、アザチオプリン、メトトレキサート等)</li> <li>-アトピー性皮膚炎に対する光線療法及び光化学療法</li> </ul> </li> <li>・ベースライン来院前に以下の治療を受けた患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>-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</li> <li>-ベースライン前6ヵ月以内にリツキシマブ等のB細胞枯渇生物学的製剤</li> <li>-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</li> </ul> </li> <li>・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。</li> <li>・ベースライン時の前1週以内に効力が強力なTCS、外用JAK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。</li> <li>・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、及び全身作用等)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。</li> </ul>
試験方法	<p>本試験は、スクリーニング期間(最長30日)、導入投与期間(16週間)及び維持投与期間(52週間)、安全性追跡調査(10週間)で構成された。</p> <p>投与期間:68週間(導入投与期間16週間、維持投与期間52週間)</p> <p>ベースラインの7日以上前に、すべての被験者で効力が中等度のTCS(敏感な部位には効力が低度のTCS又は外用カルシニューリン阻害剤)の使用を開始することとし、スクリーニング期間中はTCSの使用を漸減又は休薬することを禁止した。ベースライン後は、治療反応により必要に応じて併用している効力が低度から中等度のTCS及び外用カルシニューリン阻害剤を漸減又は休薬することを可能とした。</p> <p><u>導入投与期間(0~16週時)</u></p> <p>被験者を年齢及び疾患重症度で層別化し、以下のいずれかの投与群に3:2:2の比で無作為化した。割付られた投与群に基づき、レプリキズマブ又はプラセボを反復皮下投与した*<sup>2</sup>。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・レプリキズマブ250 mgQ2W+TCS群(Q2W群) TCS併用下で、ベースライン及び2週時にレプリキズマブ500 mgを負荷投与し、以降はレプリキズマブ250 mgをQ2Wで皮下投与した。</li> <li>・レプリキズマブ250 mgQ4W+TCS群(Q4W群) TCS併用下で、ベースライン時にレプリキズマブ500 mgを負荷投与し、以降はレプリキズマブ250 mgをQ4Wで皮下投与した。</li> <li>・プラセボ+TCS群(プラセボ群) TCS併用下で、プラセボをQ2Wで皮下投与した。</li> </ul> <p>*<sup>2</sup>: 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法、及び光線療法の併用を禁止した。</p> <p><u>導入投与期間でのレスキュー治療:</u></p> <p>レスキュー治療を除き、アトピー性皮膚炎に対する全身療法又は効力が高度の外用療法を禁止した。耐え難いアトピー性皮膚炎症状が認められレスキュー治療を要する被験者に対しては、全身療法を開始する前に、まず効力が高度のTCSの使用を推奨した。効力が高度のTCSをレスキュー治療として用いた場合、治験薬の投与は継続したが、16週時の来院完了後、エスケープ群に移行させた。レスキュー治療として全身療法(経口コルチコステロイド、光線療法、シクロスポリン等)を受けた被験者に対しては治験薬の投与を中止したが、来院は継続することとし、16週時の来院完了後、全身療法で用いた治療薬の半減期の5倍以上のウォッシュアウト期間を終えてからエスケープ群へ移行することとした。本試験では、効力が低度から中等度のTCSを併用する試験デザインとしていたため、これらのTCSの併用はレスキュー治療とみなさなかった。</p> <p><u>維持投与期間(16~68週時)</u></p> <p>導入投与期間での投与群及び治療反応に基づいて、被験者を二重盲検維持投与期間又はエスケープ維持投与期間の投与群に割付た。</p> <p>《二重盲検維持投与期間》</p> <p>導入投与期間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</p>

(レスポnder)は、導入投与期間の16週時の来院完了後に二重盲検維持投与期間に移行し、導入投与期間での投与群に基づき、以下のいずれかの投与群に再無作為化した。

- ・導入投与期間でQ2W群のレスポnder  
TCS併用下で、レプリキズマブ250 mgのQ2W皮下投与を継続した群(Q2WRes/Q2W群)又はレプリキズマブ250 mgのQ4W皮下投与に変更して継続した群(Q2WRes/Q4W群)に1:1の比で再無作為化した\*2。
- ・導入投与期間でQ4W群のレスポnder  
TCS併用下で、レプリキズマブ250 mgのQ4W皮下投与を継続した(Q4WRes/Q4W群)\*2。
- ・導入投与期間でプラセボ群のレスポnder  
TCS併用下で、プラセボのQ2W皮下投与を継続した\*2。

《エスケープ維持投与期間》

以下の被験者はエスケープ維持投与期間に移行した。

- ・16週時にIGA(0,1)及びEASI-75のいずれも達成しなかった被験者(ノンレスポnder)
- ・ベースラインから16週時までレスキュー治療として外用療法又は全身療法を受けた被験者
- ・二重盲検維持投与期間に再無作為化され、20、24、28、32、36、40、44、48、52、60、又は64週時にEASI-50が維持されなかった被験者

エスケープ維持投与期間では、非盲検下でTCSを併用してレプリキズマブ250 mgをQ2Wで皮下投与した(導入投与期間でプラセボ群の被験者に対しては、16及び18週時にレプリキズマブ500 mgの負荷投与を行い、以降はレプリキズマブ250 mgをQ2W投与)\*2。

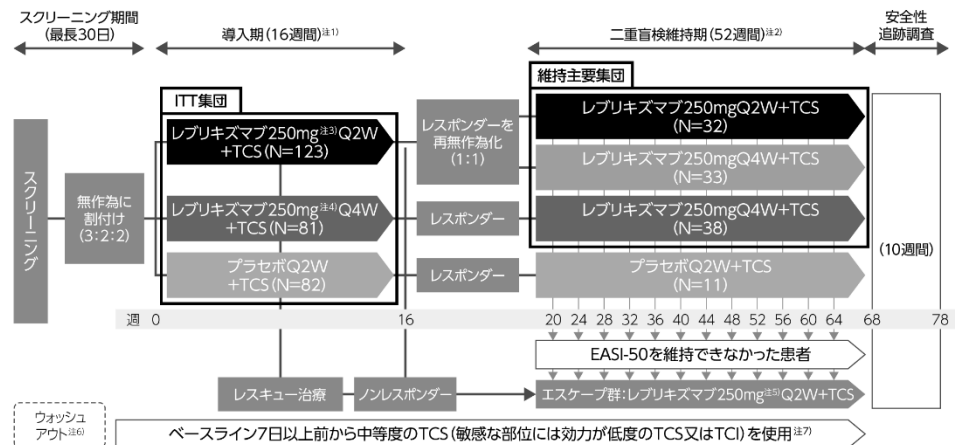
導入投与期間でQ2W群、Q4W群、及びプラセボ群の被験者を、それぞれQ2WNonRes/Q2W群、Q4WNonRes/Q2W群、プラセボNonRes/Q2W群とした。

32週時以降の連続2回の来院時でEASI-50を達成しなかった場合は試験中止とした。二重盲検維持投与期間の20週時以降にEASI-50が維持されずエスケープ群に移行した被験者に対しては、移行後8週時以降の連続2回の来院時でEASI-50を達成しなかった場合に試験中止とした。

\*2: 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経ロシクロスポリン、経ロステロイド等の全身療法、及び光線療法併用の併用を禁止した。

維持投与期間でのレスキュー治療:

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



注1) 耐え難いアトピー性皮膚炎症状が認められ、レスキュー治療を要する患者に対しては、全身療法を開始する前に、まず効力が高度のTCSの使用を推奨した。効力が高度のTCSをレスキュー治療として用いた場合、試験薬の投与は継続したが、16週時にエスケープ群に移行させた。レスキュー治療として全身療法(経ロステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤、光線療法、光化学療法)を受けた患者に対しては試験薬の投与を中止したが、来院は継続し、16週時の来院完了後、全身療法で用いた治療薬の半減期の5倍以上のウォッシュアウト期間を経た後エスケープ群へ移行した。本試験では、効力が低度から中等度のTCSを併用する試験デザインとしていたため、これらのTCSの併用はレスキュー治療とみなさなかった。

注2) レスキュー治療として、アトピー性皮膚炎に対して効力が高度のTCSを間欠的に使用することを可能とした。アトピー性皮膚炎の症状のために、全身療法を短期的に要する場合は症例ごとに検討し、治療を開始する前にメディカルモニターと協議した。全身療法を長期的に要する場合は、試験中止とした。

注3) ベースライン及び2週時にレプリキズマブ500mgを負荷投与し、以降はレプリキズマブ250mgQ2Wを投与した。

注4) ベースライン時にレプリキズマブ500mgを負荷投与し、以降はレプリキズマブ250mgQ4Wを投与した。

注5) 導入期にプラセボ投与を受けた患者のみ、16週時及び18週時にレプリキズマブ500mgの負荷投与を受け、以降はレプリキズマブ250mgQ2Wを投与した。

注6) 光線療法及び全身療法は4週間、抗炎症外用薬(効力が高度のTCS、TCI、外用JAK阻害薬、外用PDE4阻害薬)は1週間のウォッシュアウトを行った。効力が低度~中等度のTCSは継続して使用した。

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

図 試験デザイン(KGAL試験)

主要評価項目	<p>・16週時にIGA (0,1)を達成した被験者の割合*<sup>3</sup></p> <p>・16週時にEASI-75を達成した被験者の割合*<sup>3</sup></p> <p>* 3: 投与16週時のIGA (0,1)を達成した被験者の割合及びEASI-75を達成した被験者の割合が<sup>δ</sup>co-primary endpoint。</p>
副次的評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>重要な副次的評価項目</p> <p><u>導入投与期間(0~16週時)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・16週時にEASI-90を達成した被験者の割合</li> <li>・16週時のEASIスコアのベースラインからの変化率</li> <li>・ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者で、1、2、4、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 等</li> </ul> <p>他の副次的評価項目</p> <p><u>導入投与期間(0~16週時)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・IGA (0,1)を達成した被験者の割合 (2・4・6・8・10・12・14週時)</li> <li>・EASI-75を達成した被験者の割合 (2・4・6・8・10・12・14週時)</li> <li>・EASI-90を達成した被験者の割合 (2・4・6・8・10・12・14週時)</li> <li>・EASIスコアのベースラインからの変化率 (2・4・6・8・10・12・14週時)</li> <li>・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 (6・8・10・12・14週時)</li> </ul> <p><u>維持投与期間(16~68週時)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・16週時にIGA (0,1)を達成し、68週までの来院ごとのIGA (0,1)を維持していた被験者の割合 (18・20・24・28・32・36・40・44・48・52・56・60・64・68週時)</li> <li>・16週時にEASI-75を達成し、68週までの来院ごとのEASI-75を維持及びEASI-90を達成又は維持していた被験者の割合 (18・20・24・28・32・36・40・44・48・52・56・60・64・68週時)</li> <li>・導入投与期間のレスポnderにおける68週までの来院ごとのEASIスコアのベースラインからの変化率 (18・20・24・28・32・36・40・44・48・52・56・60・64・68週時)</li> <li>・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維持していた被験者の割合</li> <li>・導入投与期間のレスポnderにおける68週までの来院ごとの痒みNRSスコアのベースラインからの変化率 (16・20・24・28・32・36・40・44・48・52・56・60・64・68週時) 等</li> </ul> <p>&lt;免疫原性&gt;</p> <p>抗薬物抗体、中和抗体</p> <p>&lt;バイオマーカー&gt;</p> <p><u>事前に規定した項目</u></p> <p>CCL17(Thymus and Activation-Regulated Chemokine: TARC)の実測値 (4・8・12・16週時)</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>主な有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、有害事象による死亡、臨床検査値、バイタルサイン(導入投与期間及び二重盲検維持投与期間) 等</p>
解析方法	<p>&lt;解析対象&gt;</p> <p>導入投与期間の有効性の解析はITT集団(治験薬の投与の有無や治験実施計画書に従わなかった場合を問わず、無作為割付された全被験者)、安全性の解析は安全性解析対象集団(無作為割付され、導入投与期間に1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者)を対象とした。</p> <p>維持投与期間の有効性及び安全性の解析は維持主要集団(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nderの基準を満たし、維持投与期間中に1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者)を対象とした。また、16週時にエスケープ群に移行した被験者(レスポnderの基準を満たさなかった被験者、又は導入投与期間にレスキュー治療を受けた被験者)で、維持投与期間中に1回以上の治験薬投与を受けた被験者を維持16週時エスケープ集団とした。</p>

	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>・Estimand及び欠測値の取り扱い  導入投与期間と維持投与期間のPrimary estimandは、複合ストラテジーと仮想ストラテジーからなるHybrid estimandであり、発生理由に基づいて中間事象に対応した。導入投与期間の中間事象は、試験で定義したレスキュー治療の開始及び治験薬の投与中止の2種類とした。維持投与期間では、これらの中間事象に加えて、エスケープ群への移行も用いた。  導入投与期間(0~16週時)のPrimary estimandはITT集団のうち、レスキュー治療をせず、効果不十分で投与中止しなかった被験者における臨床反応の達成割合又は平均値のレプリキズマブとプラセボの差とした。導入投与期間のPrimary estimandを用いて、導入投与期間すべての主要評価項目及び重要な副次的評価項目の解析を実施し、レスキュー治療として外用療法(効力が高度のTCSのみ)もしくは全身療法を使用した、又は効果不十分の理由で治験薬の投与を中止した場合、本中間事象発現後から16週時までのデータとしてベースライン値を代入した。効果不十分以外の理由で治験薬の投与を中止した場合は欠測とし、すべての欠測値をMCMC-MI法を用いて補完した。MCMC-MI法では、各被験者のデータの推移を考慮し、かつ、同じ投与群の被験者の情報を用いて、取り得る値で欠測値を補完した。  二重盲検維持投与期間(16~68週時)のPrimary estimandは維持主要集団のうち、レスキュー治療として全身療法を使用せず、効果不十分で投与中止することなく、かつ、エスケープ群へ移行しなかった被験者におけるレプリキズマブの臨床反応の達成割合又は平均値とした。二重盲検維持投与期間のPrimary estimandを用いて、維持投与期間すべての重要な副次的評価項目の解析を実施し、レスキュー治療として全身療法を使用した場合、効果不十分の理由で治験薬の投与を中止した場合、又はエスケープ群へ移行した場合、本中間事象発現後から68週時までのデータとしてベースライン値を代入した。レスキュー治療として外用療法(効力が高度のTCSのみ)を使用した、又は効果不十分以外の理由で治験薬の投与を中止した場合は本中間事象発現後から68週時までのデータを欠測とし、すべての欠測値をMCMC-MI法を用いて補完した。</p> <p>・解析手法  主要評価項目、並びに二値変数の有効性の評価項目については、Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて投与群間の比較を行い、年齢及びベースラインの疾患重症度(IGAスコア3又は4)を層別因子として調整した。Cochran-Mantel-Haenszel検定によるp値、調整済みオッズ比、及び両側95%CI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の評価項目については、ANCOVAを用いて投与群間の比較を行った。モデルには投与群、共変量(ベースライン値)及び層別因子[年齢及び疾患重症度(IGAスコア3又は4)]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TypeIII検定を用いた。最小二乗平均値の差、標準誤差、p値、及び95%CIを示した。  複数のベースライン後の測定値を有する他の副次的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、共変量(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[年齢及び疾患重症度(IGAスコア3又は4)]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TypeIII検定を用い、95%CIを示した。</p> <p>・多重性の調整  主要評価項目及び重要な副次的評価項目<sup>*4</sup>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。多重性を調整していない評価項目に関しても、p値が0.05を下回った場合には統計学的に有意であると記載するが、名目上の有意差を意味する。</p> <p>*4: 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(1・2・4週時)及びQ4W群のEASI-90を達成した被験者の割合(16週時)、EASIスコアのベースラインからの変化率(16週時)、ベースラインからの痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を達成した被験者の割合(16週時)を除く。</p>
--	--

	<p>&lt;安全性&gt; 安全性評価項目は導入投与期間及び二重盲検維持投与期間でそれぞれ評価した。 有害事象はMedDRA ver25.0を用いて集計した。</p>																
結 果	<p>68週時の中間報告の結果を示す。</p> <p>&lt;解析対象&gt; ITT集団及び安全性解析対象集団:286例(Q2W群:123例、Q4W群:81例、プラセボ群:82例) 維持主要集団:103例(Q2WRes/Q2W群:32例、Q2WRes/Q4W群:33例、Q4WRes/Q4W群:38例) 維持16週時エスケープ集団:168例(Q2WNonRes/Q2W群:55例、Q4WNonRes/Q2W群:42例、プラセボNonRes/Q2W群:71例)</p> <p>&lt;有効性&gt; 導入投与期間(0~16週時) 主要評価項目 ・16週時にIGA(0,1)を達成した被験者の割合 Q2W群及びQ4W群の16週時にIGA(0,1)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(多重性の調整あり、いずれも<math>p&lt;0.001</math>、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。</p> <p>表 16週時にIGA(0,1)を達成した被験者の割合:導入投与期間 [ITT集団:KGAL試験(TCS併用あり)]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=123)</th> <th>レプリキズマブ 250 mgQ4W群 (N=81)</th> <th>プラセボ群 (N=82)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>16週時IGA(0,1)を達成した被験者数(%)</td> <td>41(33.4)</td> <td>24(29.1)</td> <td>5(6.1)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との差 (95%CI)</td> <td>27.3 (17.5, 37.0)</td> <td>22.6 (11.6, 33.6)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>p値<sup>a)</sup></td> <td><math>p&lt;0.001</math></td> <td><math>p&lt;0.001</math></td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid) a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析</p> <p>MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析 *:<math>p&lt;0.05</math>、**:<math>p&lt;0.01</math>、***:<math>p&lt;0.001</math> (vsプラセボ群、多重性の調整なし)、#:<math>p&lt;0.001</math> (vs.プラセボ群、多重性調整あり) 16週時以外は他の副次的評価項目</p> <p>図 IGA(0,1)を達成した被験者の割合の16週時までの経時推移:導入投与期間 [ITT集団:KGAL試験(TCS併用あり)]</p>		レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=123)	レプリキズマブ 250 mgQ4W群 (N=81)	プラセボ群 (N=82)	16週時IGA(0,1)を達成した被験者数(%)	41(33.4)	24(29.1)	5(6.1)	プラセボ群との差 (95%CI)	27.3 (17.5, 37.0)	22.6 (11.6, 33.6)	—	p値 <sup>a)</sup>	$p<0.001$	$p<0.001$	—
	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=123)	レプリキズマブ 250 mgQ4W群 (N=81)	プラセボ群 (N=82)														
16週時IGA(0,1)を達成した被験者数(%)	41(33.4)	24(29.1)	5(6.1)														
プラセボ群との差 (95%CI)	27.3 (17.5, 37.0)	22.6 (11.6, 33.6)	—														
p値 <sup>a)</sup>	$p<0.001$	$p<0.001$	—														

・16週時にEASI-75を達成した被験者の割合  
 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に、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(多重性の調整あり、いずれも $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

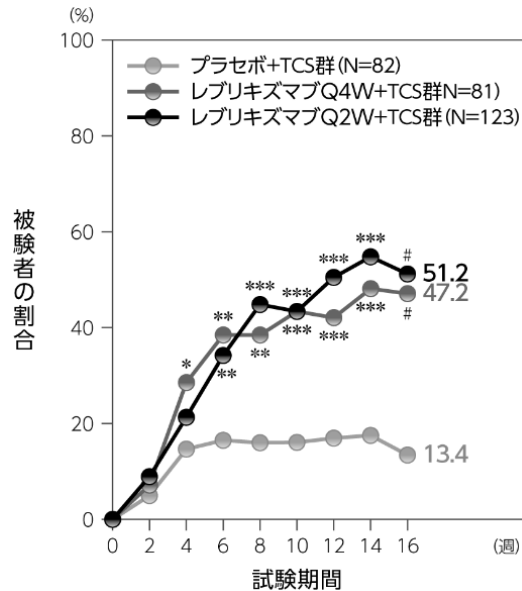
表 16週時にEASI-75を達成した被験者の割合:導入投与期間

[ITT集団:KGAL試験(TCS併用あり)]

	レプリズマブ 250 mgQ2W群 (N=123)	レプリズマブ 250 mgQ4W群 (N=81)	プラセボ群 (N=82)
16週時EASI-75を達成した被験者数(%)	63(51.2)	38(47.2)	11(13.4)
プラセボ群との差 (95%CI)	37.6 (26.2, 49.0)	33.2 (20.6, 45.8)	—
p値 <sup>a)</sup>	$p < 0.001$	$p < 0.001$	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析



MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$  (vsプラセボ群、多重性の調整なし)、#:  $p < 0.001$  (vs.プラセボ群、多重性調整あり)

16週時以外は他の副次的評価項目

図 EASI-75を達成した被験者の割合の16週時までの経時推移:導入投与期間

[ITT集団:KGAL試験(TCS併用あり)]

重要な副次的評価項目

・16週時にEASI-90を達成した被験者の割合

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(Q2W群のみ多重性の調整あり、Q2W群: p<0.001、Q4W群: p=0.003、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

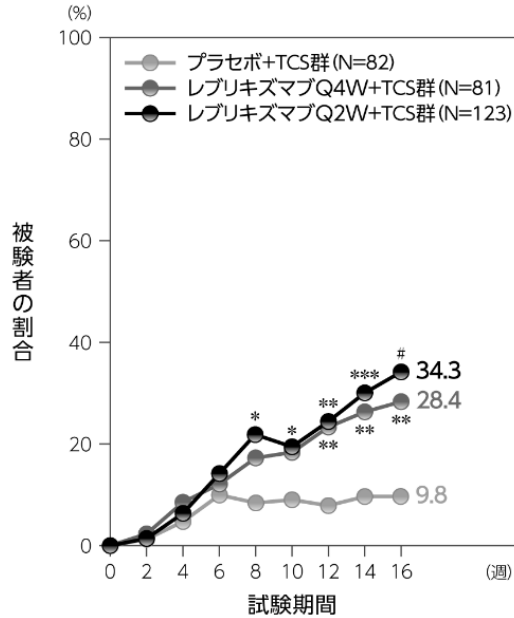
表 16週時にEASI-90を達成した被験者の割合: 導入投与期間

[ITT集団: KGAL試験(TCS併用あり)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=123)	レプリキズマブ 250 mgQ4W群 (N=81)	プラセボ群 (N=82)
16週時EASI-90を達成した被験者数(%)	42 (34.3)	23 (28.4)	8 (9.8)
プラセボ群との差 (95%CI)	24.2 (13.9, 34.5)	18.4 (6.8, 29.9)	—
p値 <sup>a)</sup>	p<0.001	p=0.003	

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析



MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001 (vsプラセボ群、多重性の調整なし)、#: p<0.001 (vs.プラセボ群、多重性の調整あり)

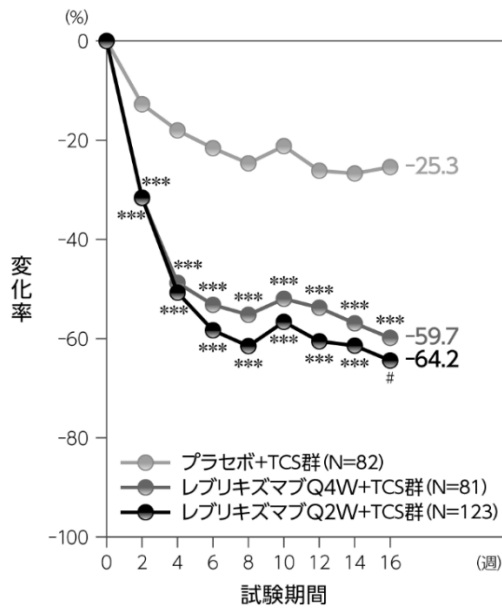
16週時以外は他の副次的評価項目

図 EASI-90を達成した被験者の割合の16週時までの経時推移: 導入投与期間

[ITT集団: KGAL試験(TCS併用あり)]

・16週時のEASISコアのベースラインからの変化率

16週時のEASISコアのベースラインからの変化率(標準誤差)は、Q2W群では-64.2%(4.4%)、Q4W群では-59.7%(4.9%)、プラセボ群では-25.3%(4.8%)であった。Q2W群及びQ4W群では、2週時以降16週時までの各評価時点で、EASISコアの改善率が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(Q2W群の16週時のみ多重性の調整あり、いずれもp<0.001、ANCOVA)。



最小二乗平均値 [MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)]  
ANCOVAを用いて解析

\*\*\*: p<0.001 (vsプラセボ群、多重性の調整なし)、#: p<0.001 (vs.プラセボ群、多重性の調整あり)  
16週時以外は他の副次的評価項目

図 EASIスコアのベースラインからの変化率の16週時までの経時推移: 導入投与期間  
[ITT集団: KGAL試験 (TCS併用あり)]

・ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者で、1、2、4、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  
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 (Q2W群のみ多重性の調整あり、Q2W群: p<0.001、Q4W群: p=0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

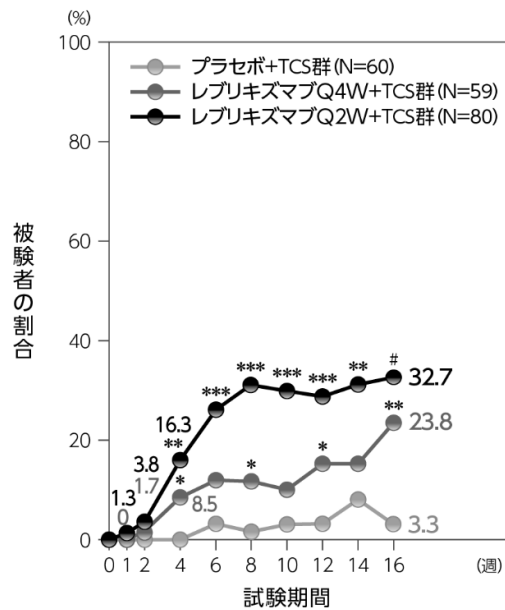
表 ベースラインの痒みNRSスコアが4以上で16週時に痒みNRSスコアのベースラインから4ポイント以上の改善を達成した被験者の割合: 導入投与期間  
[ITT集団: KGAL試験 (TCS併用あり)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=123)	レプリキズマブ 250 mgQ4W群 (N=81)	プラセボ群 (N=82)
ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者数	80	59	60
16週時痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を達成した被験者数 (%)	26/80 (32.7)	14/59 (23.8)	2/60 (3.3)
プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>a)</sup>	29.2 (17.9, 40.4) p<0.001	20.6 (8.7, 32.4) p=0.001	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)  
a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

また、ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者で、1、2、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は、1週時 [Q2W群: 1/80例 (1.3%)、Q4W群: 0例、プラセボ群: 0例、以降同順]、2週時 [3/80例 (3.8%)、1/59例 (1.7%)、0例]、4週時 [13/80例 (16.3%、多重性の調整なし、p=0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)、5/59例 (8.5%、多重性の

調整なし、p=0.013、Cochran-Mantel-Haenszel検定)、0例)、4週時の群間差 (vsプラセボ群)は、Q2W群: 16.2%[95%CI: 8.1, 24.3%]、Q4W群: 9.2%[95%CI: 1.8, 16.5%]であり、下図のとおりであった。Q2W群はQ4W群と比較して、4週時から16週時までの割合が一貫して高かった。



MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001 (vsプラセボ群、多重性の調整なし)、#: p<0.001 (vsプラセボ群、多重性の調整あり)

1、2、4、及び16週時以外は他の副次的評価項目

図 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の16週時までの経時推移: 導入投与期間 [ITT集団: KGAL試験 (TCS併用あり)]

他の副次的評価項目

導入投与期間(0~16週時)

・各項目については、主要評価項目、重要な副次的評価項目を参照。

維持投与期間(16~68週時)

◀二重盲検維持投与期間▶

・16週時にIGA (0,1)を達成し、68週時にIGA (0,1)を維持していた被験者の割合

導入投与期間のQ2W群及びQ4W群のレスポンドで、16週時にIGA (0,1)を達成し、68週時(維持投与期間開始から52週時)にIGA (0,1)を維持していた被験者の割合は、Q2WRes/Q2W群では81.3%、Q2WRes/Q4W群では66.3%、Q4WRes/Q4W群では66.3%であった。

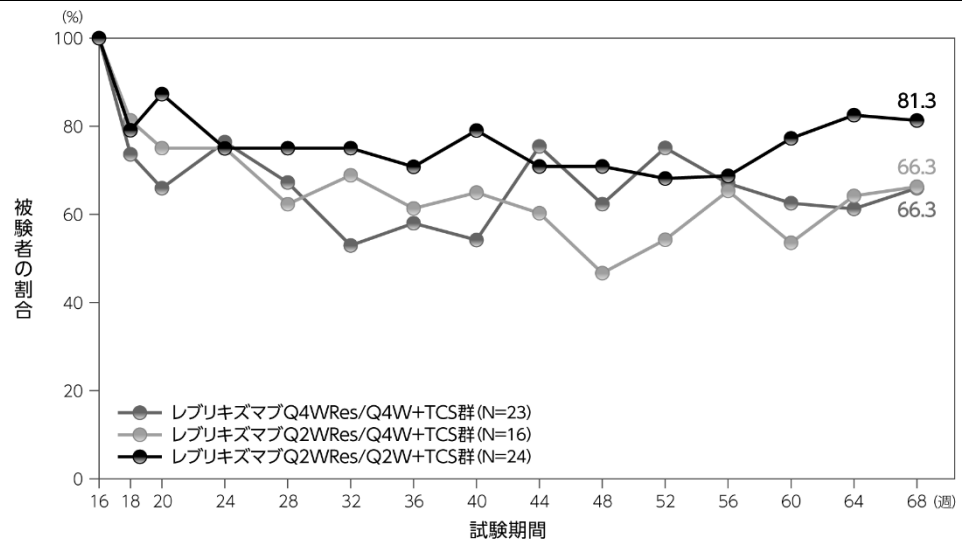
表 16週時にIGA (0,1)を達成し、68週時にIGA (0,1)を維持していた被験者の割合

: 二重盲検維持投与期間

[維持主要集団: KGAL試験 (TCS併用あり)]

	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=32)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=33)	レプリキズマブ250 mg Q4WRes/Q4W群 (N=38)
16週時にIGA (0,1)を達成した被験者数	24	16	23
68週時にIGA (0,1)を維持していた被験者数 (%)	20/24 (81.3)	11/16 (66.3)	15/23 (66.3)
95%CI	65.0, 97.6	42.3, 90.2	45.8, 86.7

MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)



MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

図 16週時にIGA (0,1)を達成し、各来院時にIGA (0,1)を維持していた被験者の割合の  
68週時までの経時推移: 二重盲検維持投与期間  
[維持主要集団: KGAL試験 (TCS併用あり)]

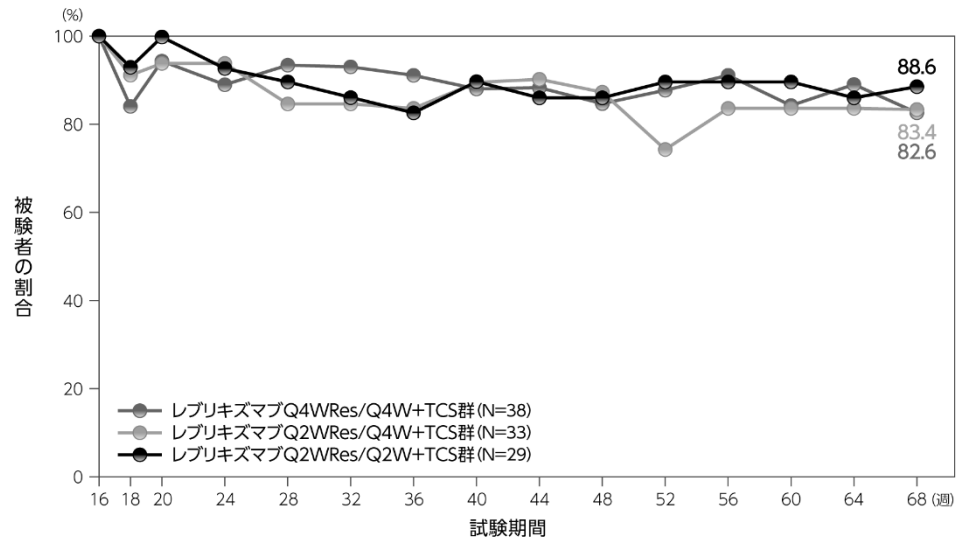
・16週時にEASI-75を達成し、68週時にEASI-75を維持していた及びEASI-90を達成又は維持していた被験者の割合

導入投与期間のQ2W群及びQ4W群のレスポナーで、16週時にEASI-75を達成し、68週時(維持投与期間開始から52週時)にEASI-75を維持していた及びEASI-90を達成又は維持していた被験者の割合は、それぞれQ2WRes/Q2W群では88.6%及び73.0%、Q2WRes/Q4W群では83.4%及び55.9%、Q4WRes/Q4W群では82.6%及び51.6%であった。

表 16週時にEASI-75を達成し、68週時にEASI-75を維持していた及び  
EASI-90を達成又は維持していた被験者の割合  
: 二重盲検維持投与期間[維持主要集団: KGAL試験 (TCS併用あり)]

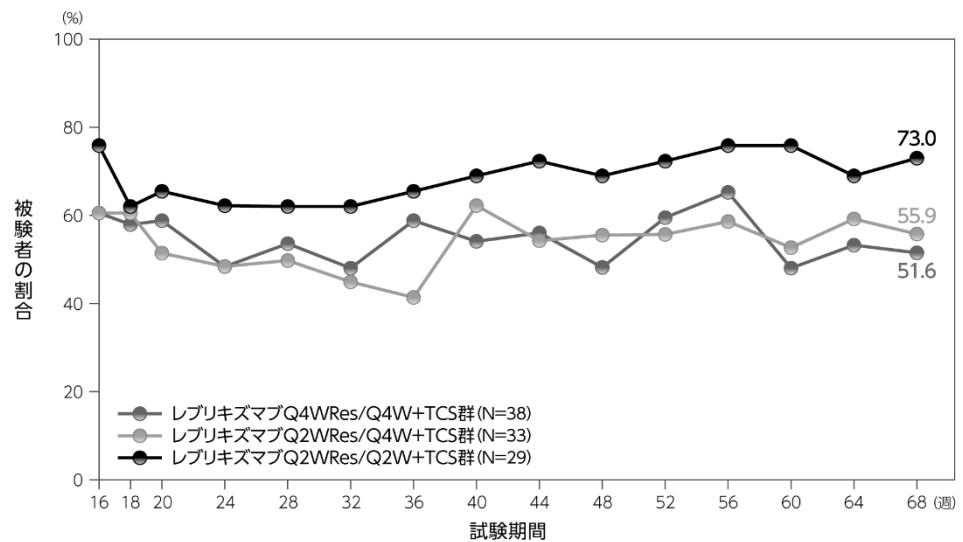
	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=32)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=33)	レプリキズマブ250 mg Q4WRes/Q4W群 (N=38)
16週時にEASI-75を達成した被験者数	29	33	38
EASI-75			
68週時にEASI-75を維持していた被験者数(%)	26/29 (88.6)	28/33 (83.4)	31/38 (82.6)
95%CI	76.5, 100.6	70.2, 96.6	69.9, 95.4
EASI-90			
16週時にEASI-90を達成した被験者数(%)	22/29 (75.9)	20/33 (60.6)	23/38 (60.5)
95%CI	60.3, 91.4	43.9, 77.3	45.0, 76.1
68週時にEASI-90を達成又は維持していた被験者数(%)	21/29 (73.0)	18/33 (55.9)	20/38 (51.6)
95%CI	56.6, 89.3	38.7, 73.1	35.1, 68.1

MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)



MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

図 16週時にEASI-75を達成し、各来院時にEASI-75を維持していた被験者の割合の68週時までの経時推移: 二重盲検維持投与期間  
[維持主要集団: KGAL試験 (TCS併用あり)]



MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

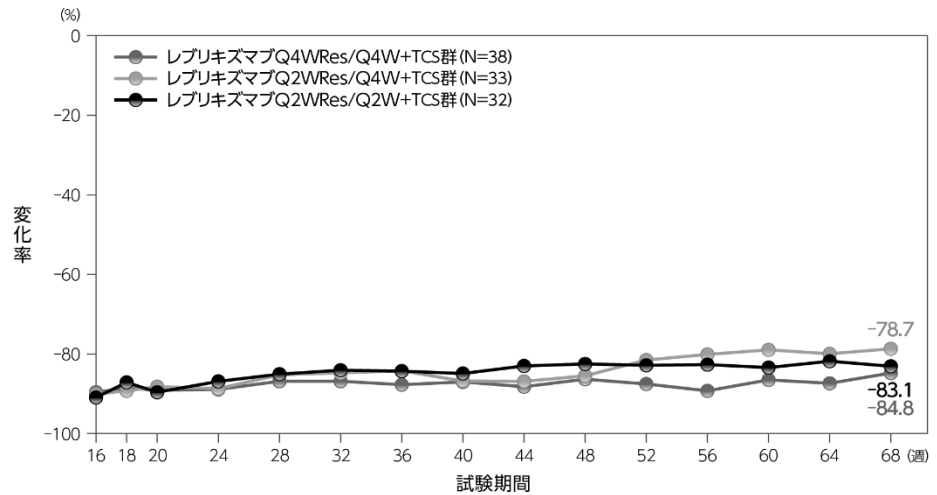
図 16週時にEASI-75を達成し、各来院時にEASI-90を達成又は維持していた被験者の割合の68週時までの経時推移: 二重盲検維持投与期間  
[維持主要集団: KGAL試験 (TCS併用あり)]

・68週時のEASIスコアのベースラインからの変化率  
 導入投与期間のQ2W群及びQ4W群のレスポnderにおける68週時(維持投与期間開始から52週時)のEASIのベースラインからの変化率は、Q2WRes/Q2W群では-83.1%、Q2WRes/Q4W群では-78.7%、Q4WRes/Q4W群では-84.8%であった。

表 68週時のEASIスコアのベースラインからの変化率:二重盲検維持投与期間  
 [維持主要集団:KGAL試験(TCS併用あり)]

	レプリズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=32)	レプリズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=33)	レプリズマブ250 mg Q4WRes/Q4W群 (N=38)
16週時のEASIスコアのベースラインからの変化率	-90.9(1.8)	-90.0(1.2)	-89.7(1.2)
68週時のEASIスコアのベースラインからの変化率	-83.1(5.7)	-78.7(5.6)	-84.8(3.1)

平均値(標準誤差)[MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand(Hybrid)]



平均値[MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand(Hybrid)]

図 EASIスコアのベースラインからの変化率の68週時までの経時推移:二重盲検維持投与期間  
 [維持主要集団:KGAL試験(TCS併用あり)]

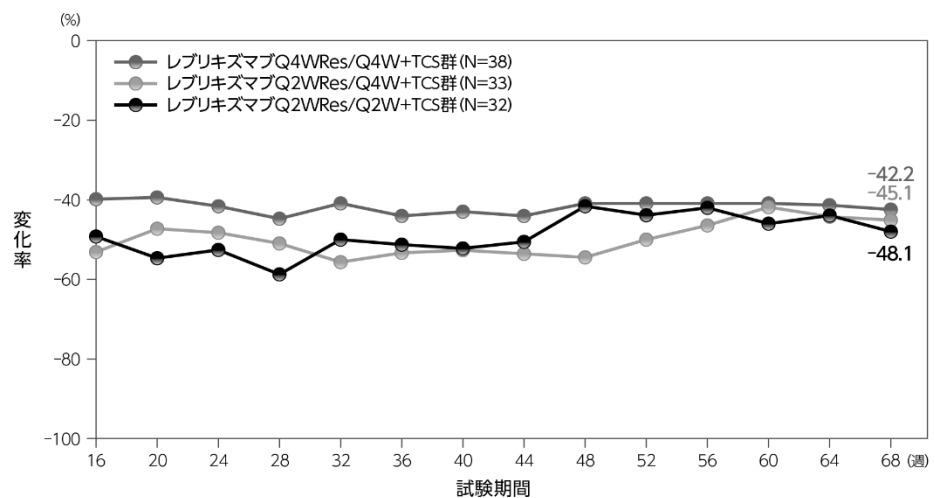
・16週時に痒みNRSスコアのベースラインから4ポイント以上の改善を達成し、68週時に痒みNRSスコアのベースラインから4ポイント以上の改善を維持していた症例数  
 導入投与期間のQ2W群及びQ4W群のレスポナーのうち、ベースラインの痒みNRSスコアが4以上で16週時に痒みNRSスコアのベースラインから4ポイント以上の改善を達成し、68週時(維持投与期間開始から52週時)に痒みNRSスコアのベースラインから4ポイント以上の改善を維持していた症例数は、Q2WRes/Q2W群では5例、Q2WRes/Q4W群では4例、Q4WRes/Q4W群では7例であった。

表 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4ポイント以上の改善を維持していた症例数  
 :二重盲検維持投与期間[維持主要集団:KGAL試験(TCS併用あり)]

	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=32)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=33)	レプリキズマブ250 mg Q4WRes/Q4W群 (N=38)
16週時に痒みNRSスコア4ポイント以上改善を達成した症例数	8	7	8
68週時に痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を維持していた症例数	5/8	4/7	7/8

MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

・68週時の痒みNRSスコアのベースラインからの変化率  
 導入投与期間のQ2W群及びQ4W群のレスポナーのうち、68週時(維持投与期間開始から52週時)の痒みNRSスコアのベースラインからの変化率は、Q2WRes/Q2W群では-48.1%、Q2WRes/Q4W群では-45.1%、Q4WRes/Q4W群では-42.2%であった。



平均値[MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)]

図 痒みNRSスコアのベースラインからの変化率の68週時までの経時推移  
 :二重盲検維持投与期間  
 [維持主要集団:KGAL試験(TCS併用あり)]

《エスケープ維持投与期間》

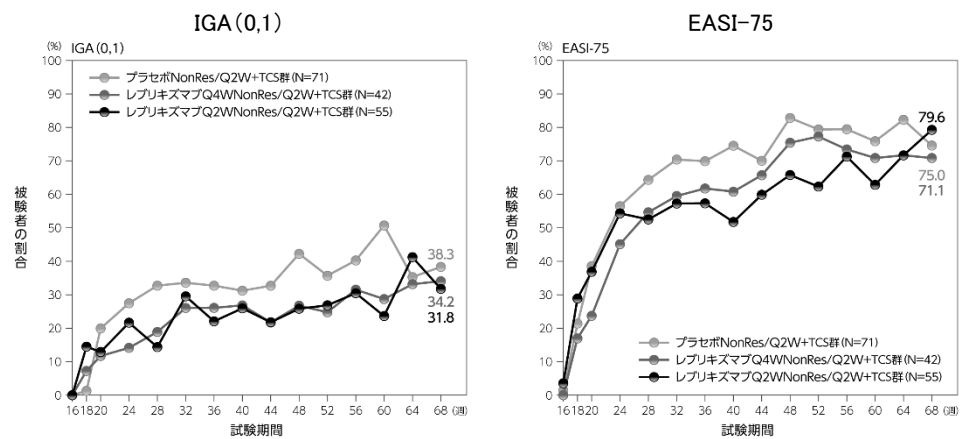
・導入投与期間にレプリキズマブを投与された被験者での68週時の治療反応  
 16週時にエスケープ群に移行し68週時(維持投与期間開始から52週)までレプリキズマブ250 mg Q2W投与を継続した被験者のうち、IGA (0,1)を達成した被験者の割合は、Q2WNonRes/Q2W群及びQ4WNonRes/Q2W群で、それぞれ31.8%(14/44例)及び34.2%(13/38例)であった。EASI-75を達成した被験者の割合は、Q2WNonRes/Q2W群及びQ4WNonRes/Q2W群で、それぞれ79.5%(35/44例)及び71.1%(27/38例)であった。ベースラインの痒みNRSスコアが4以上で68週時に痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、Q2WNonRes/Q2W群及びQ4WNonRes/Q2W群で、それぞれ43.8%(14/32例)及び48.3%(14/29例)であった。

また、IGA (0,1)を達成した被験者及びEASI-75を達成した被験者の割合はいずれも、維持投与期間の開始から早期に上昇し、68週時までその上昇を維持した。

・導入投与期間にプラセボを投与された被験者での68週時の治療反応

導入投与期間でプラセボを投与され、16週時にエスケープ群に移行し、68週時までレプリキズマブ 250 mgをQ2W投与された被験者(プラセボNonRes/Q2W群)のうち、IGA (0,1)を達成した被験者の割合は、38.3% (23/60例)、EASI-75を達成した被験者は、75.0% (45/60例)であった。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4ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、38.8% (19/49例)であった。

また、IGA (0,1)を達成した被験者及びEASI-75を達成した被験者の割合はいずれも、維持投与期間の開始から早期に上昇し、68週時(レプリキズマブ投与開始から52週時)までその上昇を維持した。



データは、測定値を示す。

図 16~68週時にIGA (0,1)又はEASI-75を達成した被験者の割合:エスケープ維持投与期間 [維持16週時エスケープ集団:KGAL試験(TCS併用あり)]

その他の評価項目

<CCL17 (TARC)の実測値>

「VI. 2. (2) 5) 2型炎症性バイオマーカーへの影響(KGAL試験)」の項参照。

<安全性>

導入投与期間(0~16週時)

・有害事象の発現割合は以下のとおりであった。

表 有害事象の要約:導入投与期間[安全性解析対象集団:KGAL試験(TCS併用あり)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=123)	レプリキズマブ 250 mgQ4W群 (N=81)	プラセボ群 (N=82)
TEAE	93 (75.6)	49 (60.5)	52 (63.4)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	1 (0.8)	0	2 (2.4)
治験薬との因果関係 が否定できないと判 断されたTEAE	31 (25.2)	14 (17.3)	11 (13.4)
治験薬投与中止に 至った有害事象	2 (1.6)	0	0

発現例数(発現割合%)

・発現割合が高かったTEAE(投与群全体で10%以上)は、発熱[Q2W群20.3%(25例)、Q4W群18.5%(15例)、プラセボ群15.9%(13例)、以下同順]及びアレルギー性結膜炎[17.1%(21例)、12.3%(10例)、4.9%(4例)]であった。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。

・TEAEの重症度は、Q2W群の1例及びプラセボ群の2例に発現したTEAEが高度であったのを除き、他は軽度又は中等度であった。

- ・治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAE(2%以上)は、Q2W群でアレルギー性結膜炎13.8%(17例)、結膜炎4.1%(5例)及び注射部位反応2.4%(3例)、Q4W群でアレルギー性結膜炎8.6%(7例)、結膜炎2.5%(2例)、プラセボ群で単純ヘルペス、ざ瘡 各2.4%(2例)であった。
- ・本試験の導入投与期間で死亡例は認められなかった。
- ・重篤な有害事象は、Q2W群に1例(脳梗塞)、プラセボ群に2例(COVID-19、カンピロバクター胃腸炎 各1例)認められた。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。
- ・治験薬の投与中止に至った有害事象は、Q2W群に2例(腫脹、脳梗塞 各1例)認められ、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。プラセボ群では認められなかった。
- ・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。
- ・12歳以上18歳未満かつ体重40 kg以上の小児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。
- ・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。

**維持投与期間(16~68週時):中間報告**

- ・有害事象の発現割合は以下のとおりであった。

表 有害事象の要約:二重盲検維持投与期間  
[維持主要集団:KGAL試験(TCS併用あり)]

	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=32)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=33)	レプリキズマブ250 mg Q4WRes/Q4W群 (N=38)
TEAE	29(90.6)	25(75.8)	31(81.6)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	1(3.1)	0	1(2.6)
治験薬との因果関係 が否定できないと判 断されたTEAE	9(28.1)	9(27.3)	8(21.1)
治験薬投与中止に 至った有害事象	0	0	0

発現例数(発現割合%)

- ・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[Q2WRes/Q2W群34.4%(11例)、Q2WRes/Q4W群18.2%(6例)、Q4WRes/Q4W群18.4%(7例)、以下同順]、COVID-19[12.5%(4例)、21.2%(7例)、18.4%(7例)]、頭痛[12.5%(4例)、18.2%(6例)、2.6%(1例)]、ざ瘡[9.4%(3例)、18.2%(6例)、2.6%(1例)]、及びアレルギー性結膜炎[12.5%(4例)、3.0%(1例)、13.2%(5例)]であった。
- ・TEAEの重症度は、Q4WRes/Q4W群の1例に発現したTEAEが高度であったのを除き、他は軽度又は中等度であった。
- ・治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAE(2%以上)は、Q2WRes/Q2W群で注射部位紅斑、アレルギー性結膜炎 各9.4%(3例)及び口腔ヘルペス、ウイルス性胃腸炎、爪囲炎、歯周炎、注射部位そう痒感、好中球数異常、白血球減少症、白血球障害 各3.1%(1例)、Q2WRes/Q4W群で注射部位反応6.1%(2例)及び単純ヘルペス、せつ、注射部位紅斑、ざ瘡、紅斑、アレルギー性結膜炎、鼻漏 各3.0%(1例)、Q4WRes/Q4W群でアレルギー性結膜炎5.3%(2例)及び単純ヘルペス、皮膚カンジダ、発熱、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、下痢、紅斑、アナフィラキシー反応 各2.6%(1例)であった。
- ・本試験の二重盲検維持投与期間で死亡例は認められなかった。
- ・重篤な有害事象は、Q2WRes/Q2W群に1例(靱帯損傷)、Q4WRes/Q4W群に1例(アナフィラキシー反応)認められた。このうち、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アナフィラキシー反応は、重症度が高度で、発現翌日に回復した。
- ・投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- ・臨床検査値の投与群間で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。

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul> <p>&lt;免疫原性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・導入投与期間中に抗レブリキズマブ抗体陽性となった被験者は、導入投与期間にQ2W群及びQ4W群の被験者の1.5%(3/204例)であった。</li> <li>・16週時のQ2W群及びQ4W群のレスポンドーで、導入投与期間及び維持投与期間全体(68週時まで)で抗レブリキズマブ抗体陽性となった被験者はQ4WRes/Q4W群の3/38例(7.9%)のみであり、Q2WRes/Q2W群及びQ2WRes/Q4W群では抗レブリキズマブ抗体陽性となった被験者は認められなかった。抗レブリキズマブ抗体の最大抗体価は1:40であった。抗レブリキズマブ抗体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。</li> <li>・維持投与期間(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抗レブリキズマブ抗体の有無又は抗体価の明らかな影響は認められなかった。</li> </ul>
--	--

注)本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

## ②海外第Ⅲ相併用療法試験[ADhere(KGAD)試験、外国人]<sup>16, 17)</sup>

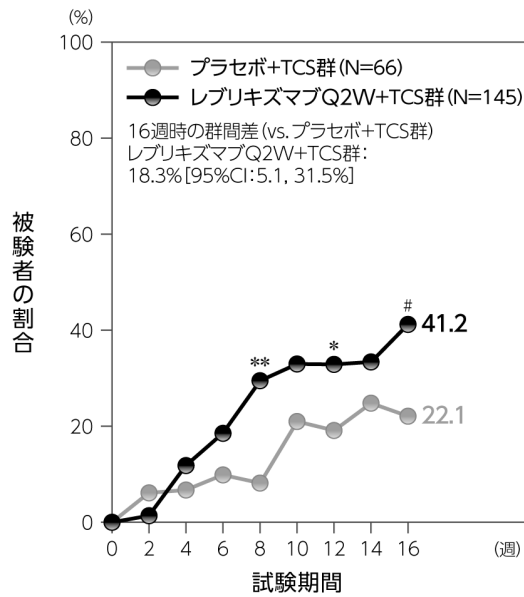
目的:成人又は12歳以上の小児(体重40kg以上)の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、TCS併用下で、レブリキズマブを反復皮下投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する。

試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験(カナダ、ドイツ、ポーランド、及び米国の計54施設で実施)
対象	<p>TCSに対して効果不十分であった、成人又は12歳以上の小児(体重40kg以上)の中等症から重症<sup>*1</sup>のアトピー性皮膚炎患者 228例</p> <p>*1:IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・成人(18歳以上)及び年齢12歳以上18歳未満で、体重40kg以上の小児患者。</li> <li>・スクリーニング時の1年以上前から持続する慢性アトピー性皮膚炎患者(American Academy of Dermatology Consensus Criteriaに基づく)。</li> <li>・ベースライン時のEASIスコアが16以上の患者。</li> <li>・ベースライン時のIGAスコアが3以上の患者。</li> <li>・ベースライン時の体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上の患者。</li> <li>・過去に外用療法に対する反応が不十分であった患者。</li> <li>・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。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アナフィラキシーの既往歴を有する患者。</li> <li>・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等の慢性疾患[Asthma Control Questionnaire-5(ACQ-5)スコアが1.5以上、過去12か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。</li> <li>・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)。</li> <li>・活動性の急性又は慢性肝炎を有する患者、又は既知の肝硬変を有する患者。</li> <li>・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。</li> <li>・スクリーニング時に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。</li> <li>・感染の回復に関わらず侵襲性の日和見感染(結核、ヒストプラズマ症、リステリア症、コクシジオイデス症、ニューモシチス症、アスペルギルス症等)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。</li> <li>・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頸部上皮内癌、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。</li> <li>・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。</li> <li>・ベースライン時の前1週以内にTCS、外用カルシニューリン阻害剤、又はcrisaborole(本邦未承認)等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。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>-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、JAK阻害薬、アザチオプリン、メトトレキサート等)</li> <li>-アトピー性皮膚炎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)</li> </ul> </li> <li>・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。</li> <li>・ベースライン前に以下の治療を受けた患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>-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</li> <li>-ベースライン前8週以内にデュピルマブ</li> <li>-ベースライン前6ヵ月以内にリツキシマブ等のB細胞枯渇生物学的製剤</li> <li>-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</li> </ul> </li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
<p>試験方法</p>	<p>本試験は、スクリーニング期間、二重盲検投与期間(0~16週時)、安全性追跡調査来院の3期で構成された。</p> <p>投与期間:16週間</p> <p>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試験)での投与継続の選択肢を提供した。試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。</p> <p><u>投与期(0~16週時)</u></p> <p>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スコア3又は4)で層別化し、以下のいずれかの投与群に2:1の比で無作為化した。割付られた投与群に基づき、レプリキズマブ又はプラセボを反復皮下投与した*2。ベースライン時にすべての被験者で効力が低度から中等度のTCSの併用を開始し、治療反応により必要に応じて併用しているTCSを漸減又は休薬することを可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・レプリキズマブ250 mgQ2W+TCS群(Q2W群) TCS併用下で、ベースライン及び2週時にレプリキズマブ500 mgを負荷投与し、以降はレプリキズマブ250 mgをQ2Wで皮下投与した。</li> <li>・プラセボ+TCS群(プラセボ群) TCS併用下で、プラセボをQ2Wで皮下投与した。</li> </ul> <p>*2: 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法、及び光線療法の併用を禁止した。</p> <p><u>レスキュー治療:</u></p> <p>耐え難いアトピー性皮膚炎症状をコントロールするために医学的に必要な場合は、効力が高度のTCS又は全身療法(経口コルチコステロイド、光線療法、シクロスポリン等)の使用を可能とした。効力が高度のTCSをレスキュー治療として用いた場合、治験薬の投与は継続したが、16週時の来院完了後、エスケープ群に移行させた。レスキュー治療として全身療法を受けた被験者に対しては、治験薬の投与を中止したが、来院は継続した。本試験では、効力が低度から中等度のTCSを併用する試験デザインとしていたため、これらのTCSの併用はレスキュー治療とみなさなかった。</p>

	<p>スクリーニング期間 (30日以上前)</p> <p>スクリーニング</p> <p>無作為に割付け (2:1)</p> <p>mITT集団<sup>注2)</sup></p> <p>レプリキズマブ250mgQ2W+TCS<sup>注3)</sup> (N=145)</p> <p>プラセボQ2W+TCS (N=66)</p> <p>0週</p> <p>16週</p> <p>ウォッシュアウト<sup>注4)</sup></p> <p>0週から低度～中等度のTCS (敏感な部位には効力が低度のTCS又はTCI) を使用<sup>注5)</sup></p> <p>二重検投与期間 (16週間)<sup>注1)</sup></p> <p>安全性追跡調査</p> <p>以下のいずれかに登録 ●KGAA試験 ●安全性追跡調査 (12週間)</p> <p>注1) 耐え難いアトピー性皮膚炎症状をコントロールするために医学的に必要な場合は、効力が高度のTCS又は全身療法 (経口ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤、光線療法、光化学療法) の使用を可能とした。効力が高度のTCSをレスキュー治療として用いた場合、治験薬の投与は継続したが、16週時にエスケープ群に移行した。レスキュー治療として全身療法を受けた患者に対しては、治験薬の投与を中止した。本試験では、効力が低度から中等度のTCSを併用する試験デザインとしていたため、これらのTCSの併用はレスキュー治療とみなさなかった。</p> <p>注2) 無作為割付けされた全患者 (患者が割付けられた治験薬の投与を行わなかった、割付け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) 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患者を除いた集団。</p> <p>注3) ベースライン及び2週時にレプリキズマブ500mgを併投与し、以降はレプリキズマブ250mgQ2Wを投与した。</p> <p>注4) 光線療法及び全身療法は4週間、抗炎症外用薬 (TCS、TCI、外用PDE4阻害薬) は1週間のウォッシュアウトを行った。</p> <p>注5) ベースライン時に低度～中等度のTCS及びTCIの併用を開始し、治療反応に応じて併用しているTCSを漸減又は休薬することを可能とした。</p> <p style="text-align: center;"><b>図 試験デザイン (KGAD試験)</b></p>
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・16週時にIGA (0,1) を達成した被験者の割合<sup>*3</sup></li> <li>・16週時にEASI-75を達成した被験者の割合<sup>*3</sup></li> </ul> <p>*3: EMAでは投与16週時のIGA (0,1) を達成した被験者の割合及びEASI-75を達成した被験者の割合がco-primary endpoint。FDAでは投与16週時のIGA (0,1) を達成した被験者の割合がprimary endpoint。</p>
<p>副次的評価項目</p>	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>重要な副次的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・16週時にEASI-90を達成した被験者の割合</li> <li>・16週時のEASIスコアのベースラインからの変化率<sup>*4</sup></li> <li>・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</li> <li>・16週時の痒みNRSスコアのベースラインからの変化率<sup>*4</sup> 等</li> </ul> <p>他の副次的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・IGA (0,1) を達成した被験者の割合 (2・4・6・8・10・12・14週時)</li> <li>・EASI-75を達成した被験者の割合 (2・4・6・8・10・12・14週時)</li> <li>・EASI-90を達成した被験者の割合 (2・4・6・8・10・12・14週時)</li> <li>・EASIスコアのベースラインからの変化率 (2・4・6・8・10・12・14週時)</li> <li>・ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者で、ベースラインからの痒みNRSスコア4ポイント以上改善した被験者の割合 (1・2・4・6・8・10・12・14週時)</li> <li>・痒みNRSスコアのベースラインからの変化率 (1・2・4・6・8・10・12・14週時)</li> </ul> <p>*4: EMAでは重要な副次的評価項目、FDAでは他の副次的評価項目</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>主な有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、有害事象による死亡、臨床検査値、バイタルサイン 等</p> <p>&lt;免疫原性&gt;</p> <p>抗薬物抗体、中和抗体</p>
<p>解析方法</p>	<p>&lt;解析対象&gt;</p> <p>有効性の解析はmITT集団 [無作為割付けされた全被験者 (ITT集団: 治験薬の投与の有無や治験実施計画書に従わなかった場合を問わず、無作為割付けされた全被験者) 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] を対象とし、安全性の解析はModified安全性解析対象集団 (無作為割付けされ、1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者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) を対象とした。</p> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p>・Estimand及び欠測値の取り扱い</p> <p>Primary estimandは、複合ストラテジーと仮想ストラテジーからなるHybrid estimandであり、発生理由に基づいて中間事象に対応した。中間事象は、試験で定義したレスキュー治療の開始及び治験薬の投与中止の2種類とした。</p>

	<p>二重盲検投与期間のPrimary estimandはmITT集団のうち、レスキュー治療をせず、効果不十分で投与中止しなかった被験者における臨床反応の達成割合又は平均値のレプリキズマブとプラセボの差とした。二重盲検投与期間のPrimary estimandを用いて、主要評価項目及び重要な副次的評価項目の解析を実施し、レスキュー治療として外用療法(効力が高度のTCSのみ)もしくは全身療法を使用した、又は効果不十分の理由で治験薬の投与を中止した場合、本中間事象発現後から16週時までのデータとしてベースライン値を代入した。効果不十分以外の理由で治験薬の投与を中止した場合は欠測とし、すべての欠測値をMCMC-MI法を用いて補完した。MCMC-MI法では、各被験者のデータの推移を考慮し、かつ、同じ投与群の被験者の情報を用いて、取り得る値で欠測値を補完した。</p> <p>・解析手法  主要評価項目、並びに二値変数の有効性の評価項目については、地域、年齢、及びベースラインの疾患重症度(IGAスコア3又は4)の層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて投与群間の比較を行った。Cochran-Mantel-Haenszel検定によるp値、調整済みオッズ比、及び両側95%CI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の評価項目については、ANCOVAを用いて投与群間の比較を行った。モデルには投与群、共変量(ベースライン値)、及び層別因子[地域、年齢、及びベースラインの疾患重症度(IGAスコア3又は4)]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%CIを示した。</p> <p>・多重性の調整  主要評価項目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<sup>*5</sup>を用いた。多重性を調整していない評価項目に関しても、p値が0.05を下回った場合には統計学的に有意であると記載するが、名目上の有意差を意味する。</p> <p>*5: EMA用の検定の順序に従って検定を行った。</p> <p>&lt;安全性&gt;  有害事象はMedDRA ver24.1を用いて集計した。</p>									
結 果	<p>&lt;解析対象&gt;  ITT集団: 228例  mITT集団及びModified安全性解析対象集団: 211例(Q2W群: 145例、プラセボ群: 66例)</p> <p>&lt;有効性&gt;  主要評価項目  ・16週時にIGA(0,1)を達成した被験者の割合  Q2W群の16週時にIGA(0,1)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(多重性の調整あり、p=0.011、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。</p> <p style="text-align: center;">表 16週時にIGA(0,1)を達成した被験者の割合  [mITT集団: KGAD試験(TCS併用あり)]</p> <table border="1" data-bbox="450 1599 1437 1821"> <thead> <tr> <th></th> <th>レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=145)</th> <th>プラセボ群 (N=66)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>16週時にIGA(0,1)を達成した被験者数(%)</td> <td>60(41.2)</td> <td>15(22.1)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との差(95%CI) p値<sup>a)</sup></td> <td>18.3(5.1, 31.5) p=0.011</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)  a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析</p>		レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=145)	プラセボ群 (N=66)	16週時にIGA(0,1)を達成した被験者数(%)	60(41.2)	15(22.1)	プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	18.3(5.1, 31.5) p=0.011	—
	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=145)	プラセボ群 (N=66)								
16週時にIGA(0,1)を達成した被験者数(%)	60(41.2)	15(22.1)								
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	18.3(5.1, 31.5) p=0.011	—								



MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, (vs プラセボ群、多重性の調整なし)、#: p<0.05 (vs プラセボ群、多重性の調整あり)

16週時以外は他の副次的評価項目

図 IGA (0,1)を達成した被験者の割合の16週時までの経時推移  
[mITT集団: KGAD試験 (TCS併用あり)]

・16週時にEASI-75を達成した被験者の割合

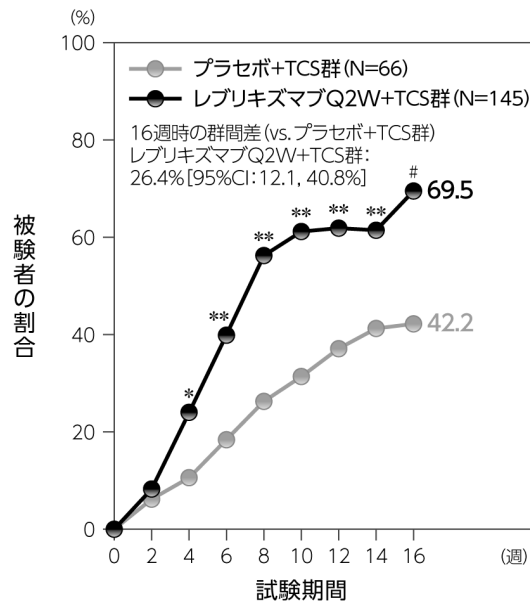
Q2W群での16週時にEASI-75を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった (多重性の調整あり、p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

表 16週時にEASI-75を達成した被験者の割合  
[mITT集団: KGAD試験 (TCS併用あり)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=145)	プラセボ群 (N=66)
16週時にEASI-75を達成した 被験者数 (%)	101 (69.5)	28 (42.2)
プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>a)</sup>	26.4 (12.1, 40.8) p<0.001	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析



MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, (vsプラセボ群、多重性の調整なし)、#: p<0.001 (vsプラセボ群、多重性の調整あり)

16週時以外は他の副次的評価項目

図 EASI-75を達成した被験者の割合の16週時までの経時推移  
[mITT集団: KGAD試験 (TCS併用あり)]

重要な副次的評価項目

・16週時にEASI-90を達成した被験者の割合

Q2W群での16週時に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(多重性の調整あり、p=0.008、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

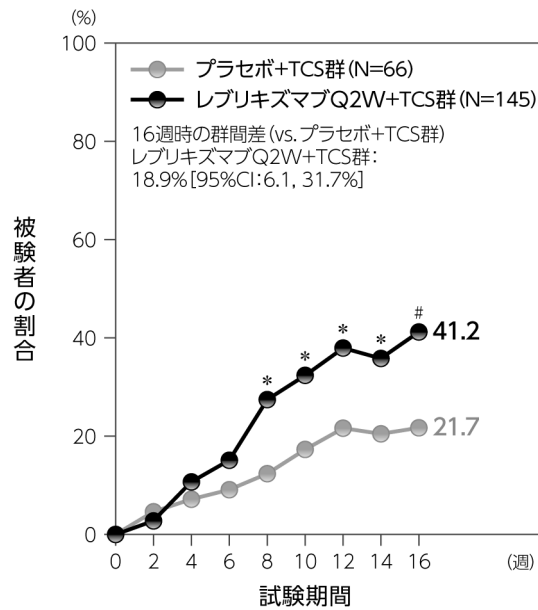
表 16週時にEASI-90を達成した被験者の割合

[mITT集団: KGAD試験 (TCS併用あり)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=145)	プラセボ群 (N=66)
16週時にEASI-90を達成した 被験者数(%)	60 (41.2)	14 (21.7)
プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>a)</sup>	18.9 (6.1, 31.7) p=0.008	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

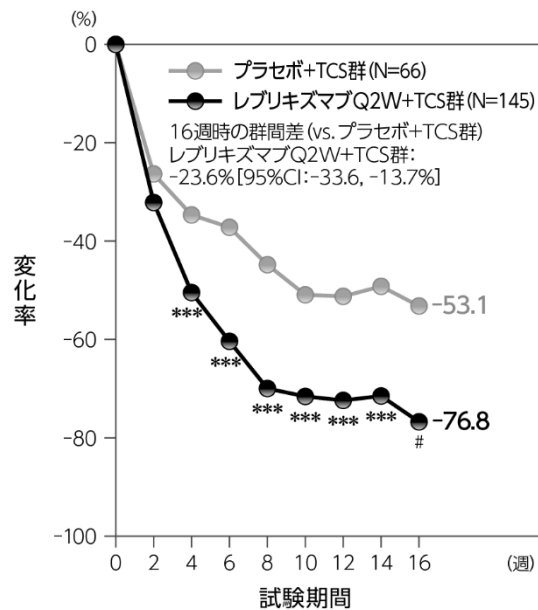


MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)  
Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析  
\*: p<0.05 (vsプラセボ群、多重性の調整なし)、#: p<0.01 (vsプラセボ群、多重性の調整あり)  
16週時以外は他の副次的評価項目

図 EASI-90を達成した被験者の割合の16週時までの経時推移  
[mITT集団: KGAD試験 (TCS併用あり)]

・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 (標準誤差)は、Q2W群では-76.8% (4.1%)、プラセボ群では-53.1% (5.1%)であり、Q2W群の改善率はプラセボ群と比較して23.6% (5.1%)高かった (多重性の調整あり、p<0.001、ANCOVA)。



最小二乗平均値 [MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)]  
ANCOVAを用いて解析  
\*\*\*: p<0.001 (vsプラセボ群、多重性の調整なし)、#: p<0.001 (vs.プラセボ群、多重性調整あり)  
16週時以外は他の副次的評価項目

図 EASIスコアのベースラインからの変化率の16週時までの経時推移  
[mITT集団: KGAD試験 (TCS併用あり)]

・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  
 Q2W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(多重性の調整あり、 $p=0.017$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

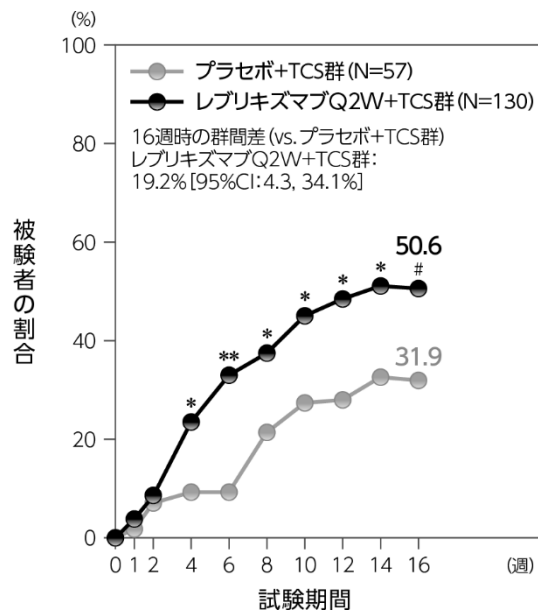
表 ベースラインの痒みNRSスコアが4以上で16週時に痒みNRSスコアのベースラインから4ポイント以上の改善を達成した被験者の割合  
 [mITT集団:KGAD試験(TCS併用あり)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=145)	プラセボ群 (N=66)
ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者数	130	57
16週時に痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を達成した被験者数(%)	66/130(50.6)	18/57(31.9)
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	19.2(4.3, 34.1) $p=0.017$	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

Q2W群では、4週時までにはプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、16週時まで維持された。



MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

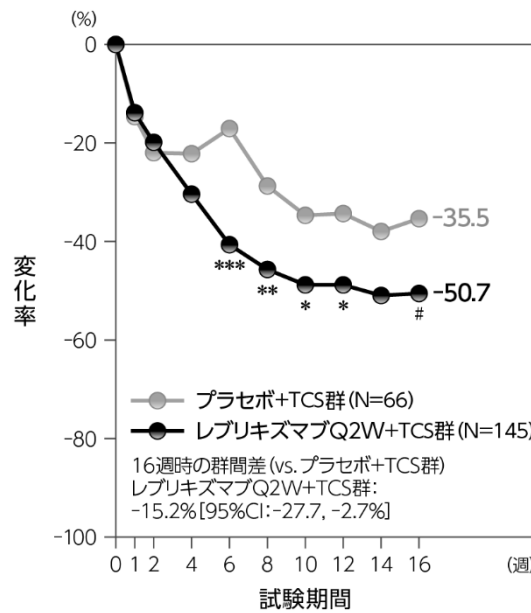
Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*:  $p<0.05$ 、\*\*:  $p<0.01$  (vs.プラセボ群、多重性の調整なし)、#:  $p<0.05$  (vs.プラセボ群、多重性の調整あり)

16週時以外は他の副次的評価項目

図 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の16週時までの経時推移  
 [mITT集団:KGAD試験(TCS併用あり)]

・16週時の痒みNRSスコアのベースラインからの変化率  
 レプリキズマブ群での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  
 (多重性の調整あり、 $p=0.017$ 、ANCOVA)。



最小二乗平均値[MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)]  
 ANCOVAを用いて解析

\*:  $p<0.05$ , \*\*:  $p<0.01$ , \*\*\*:  $p<0.001$  (vs. プラセボ群、多重性の調整なし)、#:  $p<0.05$  (vs. プラセボ群、多重性の調整あり)

16週時以外は他の副次的評価項目

図 痒みNRSスコアのベースラインからの変化率の16週時までの経時推移  
 [mITT集団: KGAD試験(TCS併用あり)]

<安全性>

・有害事象の発現割合は以下のとおりであった。

表 有害事象の要約[Modified安全性解析対象集団: KGAD試験(TCS併用あり)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=145)	プラセボ群 (N=66)
TEAE	63 (43.4)	23 (34.8)
死亡	0	0
重篤な有害事象	2 (1.4)	1 (1.5)
治験薬との因果関係が否定 できないと判断されたTEAE	17 (11.7)	3 (4.5)
治験薬投与中止に至った有 害事象	3 (2.1)	0

発現例数(発現割合%)

- ・発現割合が高かったTEAE(いずれかの投与群で2%以上)は、頭痛[Q2W群4.8%(7例)、プラセボ群1.5%(1例)、以下同順]、結膜炎[4.8%(7例)、0%]、高血圧[2.8%(4例)、1.5%(1例)]、上咽頭炎[2.1%(3例)、6.1%(4例)]、アトピー性皮膚炎[2.1%(3例)、4.5%(3例)]、ドライアイ[2.1%(3例)、0%]、及び上気道感染[0.7%(1例)、3.0%(2例)]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。
- ・治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAE(1%以上)は、Q2W群で結膜炎4.8%(7例)及び注射部位発疹、注射部位反応 各1.4%(2例)、プラセボ群でアトピー性皮膚炎、円形脱毛症、注射部位反応 各1.5%(1例)であった。
- ・本試験では死亡例は認められなかった。
- ・重篤な有害事象は、Q2W群に2例(洞結節機能不全、転倒 各1例)、プラセボ群に1例2件(脱水・

	<p>急性腎障害)認められた。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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治験薬の投与中止に至った有害事象は、Q2W群に3例(注射部位発疹、薬物過敏症、結膜炎 各1例)認められた。プラセボ群では認められなかった。</li> <li>・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。</li> </ul> <p>&lt;免疫原性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・16週間の投与期間中、Q2W群の5/145例(3.5%)が抗レプリキズマブ抗体陽性となった。プラセボ群では治験薬投与後に抗薬物抗体陽性となった被験者はなかった。</li> </ul>
--	--

③海外第Ⅲ相単剤療法試験[ADvocate1(KGAB)試験、外国人]<sup>18)</sup>

目的:成人又は12歳以上の小児(体重40kg以上)の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、レプリキズマブを単剤で反復皮下投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する。

試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験(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、及び米国の計89施設で実施)
対象	<p>TCSIに対して効果不十分又はTCSIの使用が推奨されない、成人又は12歳以上の小児(体重40kg以上)の中等症から重症*1のアトピー性皮膚炎患者 424例</p> <p>*1:IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・成人(18歳以上)及び年齢12歳以上18歳未満で、体重40kg以上の小児患者。</li> <li>・スクリーニングの1年以上前から持続する慢性アトピー性皮膚炎患者(American Academy of Dermatology Consensus Criteriaに基づく)。</li> <li>・ベースライン時のEASIスコアが16以上の患者。</li> <li>・ベースライン時のIGAスコアが3以上の患者。</li> <li>・ベースライン時の体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上の患者。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アナフィラキシーの既往歴を有する患者。</li> <li>・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等の慢性疾患[ACQ-5スコアが1.5以上、過去12か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。</li> <li>・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)。</li> <li>・活動性の急性又は慢性肝炎を有する患者、又は既知の肝硬変を有する患者。</li> <li>・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。</li> <li>・スクリーニング時に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。</li> <li>・感染の回復に関わらず侵襲性の日和見感染(結核、ヒストプラズマ症、リステリア症、コクシジオイデス症、ニューモシスチス症、アスペルギルス症等)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。</li> <li>・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頸部上皮内癌、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。</li> <li>・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。</li> <li>・デュピルマブ又はトラロキマブの治療を受けた患者。</li> <li>・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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>-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、JAK阻害薬、アザチオプリン、メトレキサート等)</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>-アトピー性皮膚炎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)</li> <li>・ベースライン前に以下の治療を受けた患者。</li> <li>-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療薬</li> <li>-ベースライン前6ヵ月以内にリツキシマブ等のB細胞枯渇生物学的製剤</li> <li>-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</li> <li>・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、又は治療期間中に生(弱毒化)ワクチンを接種する予定の患者。</li> <li>・治療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。</li> <li>・ベースライン前1週以内にTCS、外用カルシニューリン阻害剤、又は外用ホスホジエステラーゼ-4阻害薬[crisaborole(本邦未承認)等]の治療を受けた患者。</li> <li>・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。</li> </ul>
試験方法	<p>本試験は、スクリーニング期間、導入投与期間(16週間)及び維持投与期間(36週間)で構成された。</p> <p>投与期間:52週間(導入投与期間16週間、維持投与期間36週間)</p> <p>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試験)での投与継続の選択肢を提供した。</p> <p><u>導入投与期間(0~16週時)</u></p> <p>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スコア3又は4)で層別化し、以下のいずれかの投与群に2:1の比で無作為化した。割付られた投与群に基づき、レプリキズマブ又はプラセボを反復皮下投与した*2。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・レプリキズマブ250 mg Q2W群(Q2W群)</li> <li>ベースライン及び2週時にレプリキズマブ500 mgを負荷投与し、以降4週時から14週時までにはレプリキズマブ250 mgをQ2Wで皮下投与した。</li> <li>・プラセボ群</li> <li>プラセボをQ2Wで皮下投与した。</li> </ul> <p>*2: 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法、及び光線療法の併用を禁止した。</p> <p>導入投与期間でのレスキュー治療:</p> <p>耐え難いアトピー性皮膚炎症状が認められレスキュー治療を要する被験者に対しては、すべてのTCS、外用カルシニューリン阻害剤、及びcrisaborole(本邦未承認)の外用療法の併用を可能とし治療薬の投与を継続したが、16週時にエスケープ群に移行させた。レスキュー治療として全身療法(経口コルチコステロイド、光線療法、シクロスポリン等)を要する被験者に対しては治療薬の投与を中止したが、全身療法で用いた治療薬の半減期の5倍以上のウォッシュアウト期間を終えてからのエスケープ群への移行は可能とした。</p> <p><u>維持投与期間(16~52週時)</u></p> <p>導入投与期間での治療反応に基づいて、被験者を二重盲検維持投与期間又はエスケープ維持投与期間の投与群に割付た。維持投与期間では、来院時以外でも治療薬を投与するため、被験者が自宅で治療薬を自己投与できるよう指導した。</p> <p>《二重盲検維持投与期間》</p> <p>導入投与期間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(レスポナー)は、導入投与期間の16週時の来院完了後に二重盲検維持投与期間に移行した。導入投与期間でQ2W群及びプラセボ群のレスポナーにおいては、以下の投与群に2:2:1の比で再無作為化し、割付られた投与群に基づき、レプリキズマブ又はプラセボを反復皮下投与した。導入投与期間のプラセボ群のレスポナーでレプリキズマブを投与する群に再無作為化された被験者は、二重盲検維持投与期間に割付られたレプリキズマブ群の用法に従い、16週時及び18週時に500 mg負荷投与、又は16週時に500 mg負荷投与を受けた。</p> <p>&lt;導入投与期間のレプリキズマブ投与群のレスポナー&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・レプリキズマブ250 mgのQ2W皮下投与を継続した群(Q2WRes/Q2W群)</li> <li>・レプリキズマブ250 mgのQ4W皮下投与に変更して継続した群(Q2WRes/Q4W群)</li> </ul>

	<p>・プラセボのQ2W皮下投与に変更した群 (Q2WRes/プラセボ群)          &lt;導入投与期間のプラセボ投与群のレスポナー&gt;          ・レプリキズマブ250 mgのQ2W皮下投与に再無作為化された群 (プラセボRes/Q2W群)          ・レプリキズマブ250 mgのQ4W皮下投与に再無作為化された群 (プラセボRes/Q4W群)          ・プラセボのQ2W皮下投与を継続した群 (プラセボRes/プラセボ群)</p> <p>《エスケープ維持投与期間》          以下の被験者はエスケープ維持投与期間に移行した。          ・16週時にIGA (0,1) 及びEASI-75のいずれも達成しなかった被験者          ・ベースラインから16週時までレスキュー治療として外用療法又は全身療法を受けた被験者          ・16週時に再無作為化され、24、32、40、又は48週時にEASI-50が維持されなかった被験者          エスケープ維持投与期間では、非盲検下でレプリキズマブ250 mgをQ2Wで52週時まで皮下投与 (導入投与期間にプラセボ群であった場合は、16週時及び18週時にレプリキズマブ500 mgの負荷投与を行い、以降はレプリキズマブ250 mg Q2Wで投与) した。          エスケープ維持投与期間でレプリキズマブを8週間投与後、EASI-50を達成しなかった場合は試験中止とした。</p> <p>維持投与期間でのレスキュー治療:          レスキュー治療としてアトピー性皮膚炎に対して外用療法を間欠的に使用することを可能とした。アトピー性皮膚炎症状のために、全身療法を短期的に要する場合は症例ごとに検討し、治療を開始する前にメディカルモニターと協議した。アトピー性皮膚炎症状に対する全身療法を長期的に要する場合は、試験中止とした。</p> <p>注1) 耐え難いアトピー性皮膚炎症状が認められレスキュー治療を要する患者に対しては、ステロイド外用薬 (topical corticosteroid: TCS) などの外用療法の併用を可能とし、治療薬の投与を継続したが、16週時にエスケープ群に移行させた。レスキュー治療として全身療法 (経口ステロイド、光線療法、シクロスポリンなど) を要する患者に対しては治療薬の投与を中止したが、全身療法で用いた治療薬の半減期の5倍以上のウォッシュアウト期間を終えてからのエスケープ群への移行は可能とした。          注2) レスキュー治療として、アトピー性皮膚炎に対して外用療法を間欠的に使用することを可能とした。アトピー性皮膚炎の症状のために、全身療法を短期的に要する場合は症例ごとに検討し、治療を開始する前にメディカルモニターと協議した。全身療法を長期的に要する場合は、試験中止とした。          注3) ベースライン及び2週時にレプリキズマブ500mgを負荷投与し、以降はレプリキズマブ250mg Q2Wを投与した。          注4) 16週及び18週時にレプリキズマブ500mgを負荷投与し、以降はレプリキズマブ250mg Q2Wを投与した。          注5) 16週時にレプリキズマブ500mgを負荷投与し、以降はレプリキズマブ250mg Q4Wを投与した。          注6) 光線療法及び全身療法は4週間、抗炎症外用薬 (TCS、カルシニューリン阻害外用薬 [topical calcineurin inhibitor: TCI]、外用PDE4阻害薬) は1週間のウォッシュアウトを行った。</p> <p>図 試験デザイン (KGAB試験)</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>・16週時にIGA (0,1) を達成した被験者の割合 *<sup>3</sup>          ・16週時にEASI-75を達成した被験者の割合 *<sup>3</sup></p> <p>* 3: EMAでは投与16週時のIGA (0,1) を達成した被験者の割合及びEASI-75を達成した被験者の割合がco-primary endpoint。FDAでは投与16週時のIGA (0,1) を達成した被験者の割合がprimary endpoint。</p>
<p>副次的評価項目</p>	<p>&lt;有効性&gt;          重要な副次的評価項目  <u>導入投与期間 (0~16週時)</u>          ・4 *<sup>4</sup>・16週時にEASI-90を達成した被験者の割合          ・16週時のEASISコアのベースラインからの変化率 *<sup>2</sup>          ・16週時の痒みNRSコアのベースラインからの変化率 *<sup>2</sup></p>

	<p>・ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者で、2・4・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 等</p> <p><u>維持投与期間(16～52週時)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・16週時にIGA(0,1)を達成し、再無作為化された被験者で、52週時にIGA(0,1)を維持していた被験者の割合<sup>*4</sup></li> <li>・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)<sup>*4</sup></li> <li>・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<sup>*4</sup></li> <li>・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<sup>*4</sup> 等</li> </ul> <p>*4:EMAでは重要な副次的評価項目、FDAでは他の副次的評価項目</p> <p>他の副次的評価項目</p> <p><u>導入投与期間(0～16週時)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・IGA(0,1)を達成した被験者の割合(2・4<sup>*5</sup>・6・8・10・12・14週時)</li> <li>・EASI-75を達成した被験者の割合(2・4・6・8・10・12・14週時)</li> <li>・EASI-90を達成した被験者の割合(2・6・8・10・12・14週時)</li> <li>・EASIスコアのベースラインからの変化率(2・4・6・8・10・12・14週時)</li> <li>・痒みNRSスコアのベースラインからの変化率(1・2・4・6・8・10・12・14週時)</li> <li>・ベースラインの痒みNRSスコアが4以上でベースラインから痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を達成した被験者の割合(1・6・8・10・12・14週時)</li> </ul> <p><u>維持投与期間(16～52週時)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・16週時にIGA(0,1)を達成し、IGA(0,1)を維持していた被験者の割合(20・24・28・32・36・40・44・48週時)</li> <li>・16週時にEASI-75を達成し、EASI-75を維持していた被験者の割合(20・24・28・32・36・40・44・48週時)</li> <li>・16週時にEASI-75を達成し、EASI-90を達成又は維持していた被験者の割合(20・24・28・32・36・40・44・48・52週時)</li> <li>・EASIスコアのベースラインからの変化率(20・24・28・32・36・40・44・48週時)</li> <li>・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、痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合(20・24・28・32・36・40・44・48週時) 等</li> </ul> <p>*5:FDAでは重要な副次的評価項目</p> <p>&lt;安全性&gt;      主な有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、有害事象による死亡、臨床検査値、バイタルサイン(導入投与期間及び二重盲検維持投与期間) 等</p> <p>&lt;免疫原性&gt;      抗薬物抗体、中和抗体</p>
解析方法	<p>&lt;解析対象&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・導入投与期間の有効性の解析はITT集団(治験薬の投与の有無や治験実施計画書に従わなかった場合を問わず、無作為割付された全被験者)、安全性の解析は安全性解析対象集団(無作為割付され、導入投与期間中に1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者)を対象とした。</li> <li>・維持投与期間の有効性及び安全性の解析は維持主要集団(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Q2WRes/Q2W群、Q2WRes/Q4W群、又はQ2WRes/プラセボ群に再無作為化され、維持投与期間中に1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者)を対象とした。また、16週時に再無作為化されず、エスケープ群に移行した被験者で、維持投与期間中に1回以上の治験薬投与を受けた被験者を維持16週時エスケープ集団とした。</li> </ul>

	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>・Estimand及び欠測値の取り扱い  導入投与期間と維持投与期間のPrimary estimandは、複合ストラテジーと仮想ストラテジーからなるHybrid estimandであり、発生理由に基づいて中間事象に対応した。導入投与期間の中間事象は、試験で定義したレスキュー治療の開始及び治験薬の投与中止の2種類とした。維持投与期間では、これらの中間事象に加えて、エスケープ群への移行も用いた。</p> <p>導入投与期間のPrimary estimandはITT集団のうち、レスキュー治療をせず、効果不十分で投与中止しなかった被験者における臨床反応の達成割合又は平均値のレプリキズマブとプラセボの差とした。導入投与期間(0~16週時)のPrimary estimandを用いて、導入投与期間すべての主要評価項目及び重要な副次的評価項目の解析を実施し、レスキュー治療として外用療法[すべてのTCS、外用カルシニューリン阻害剤、crisaborole(本邦未承認)]もしくは全身療法を使用した、又は効果不十分の理由で治験薬の投与を中止した場合、本中間事象発現後から16週時までのデータとしてベースライン値を代入した。効果不十分以外の理由で治験薬の投与を中止した場合は欠測とし、すべての欠測値をMCMC-MI法を用いて補完した。MCMC-MI法では、各被験者のデータの推移を考慮し、かつ、同じ投与群の被験者の情報を用いて、取り得る値で欠測値を補完した。</p> <p>二重盲検維持投与期間(16~52週時)のPrimary estimandは維持主要集団のうち、レスキュー治療として全身療法を使用せず、効果不十分で投与中止することなく、かつ、エスケープ群へ移行しなかった被験者における臨床反応の達成割合又は平均値のレプリキズマブとプラセボの差とした。二重盲検維持投与期間のPrimary estimandを用いて、維持投与期間すべての重要な副次的評価項目の解析を実施し、レスキュー治療として全身療法を使用した場合、効果不十分の理由で治験薬の投与を中止した場合、又はエスケープ群へ移行した場合、本中間事象発現後から52週時までのデータとしてベースライン値を代入した。レスキュー治療として外用療法[すべてのTCS、外用カルシニューリン阻害剤、crisaborole(本邦未承認)]を使用した、又は効果不十分以外の理由で治験薬の投与を中止した場合は本中間事象発現後から52週時までのデータを欠測とし、すべての欠測値をMCMC-MI法を用いて補完した。</p> <p>エスケープ群へ移行した場合は、欠測値の補完は行わず、各測定時点の測定値を用いた。</p> <p>・解析手法  主要評価項目、並びに二値変数の有効性の評価項目については、層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて投与群間の比較を行った。層別因子は、導入投与期間では地域、年齢、及びベースラインの疾患重症度(IGAスコア3又は4)、維持投与期間では地域とした。Cochran-Mantel-Haenszel検定によるp値、調整済みオッズ比、及び両側95%CIを示した。</p> <p>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の評価項目については、ANCOVAを用いて投与群間の比較を行った。モデルには投与群、共変量(ベースライン値)、及び層別因子[地域、年齢、及び疾患重症度(IGAスコア3又は4)、二重盲検維持投与期間は地域のみ]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%CIを示した。</p> <p>・多重性の調整  主要評価項目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。また、EMA用として、維持主要集団での52週時(二重盲検維持投与期間終了時)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。多重性を調整していない評価項目に関しても、p値が0.05を下回った場合には統計学的に有意であると記載するが、名目上の有意差を意味する。</p> <p>&lt;安全性&gt;  安全性評価項目は導入投与期間及び二重盲検維持投与期間でそれぞれ評価した。  有害事象はMedDRA ver24.1を用いて集計した。</p>
結 果	<p>&lt;解析対象&gt;</p> <p>ITT集団: 424例(Q2W群: 283例、プラセボ群: 141例)  安全性解析対象集団: 423例(Q2W群: 282例、プラセボ群: 141例)  維持主要集団: 157例(Q2WRes/Q2W群: 62例、Q2WRes/Q4W群: 63例、Q2WRes/プラセボ群: 32例)  維持16週時エスケープ集団: 202例(Q2WNonRes/Q2W群: 106例、プラセボNonRes/Q2W群: 96例)</p>

<有効性>

導入投与期間(0~16週時)

主要評価項目

・16週時にIGA(0,1)を達成した被験者の割合

Q2W群では、16週時にIGA(0,1)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(多重性の調整あり、 $p<0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

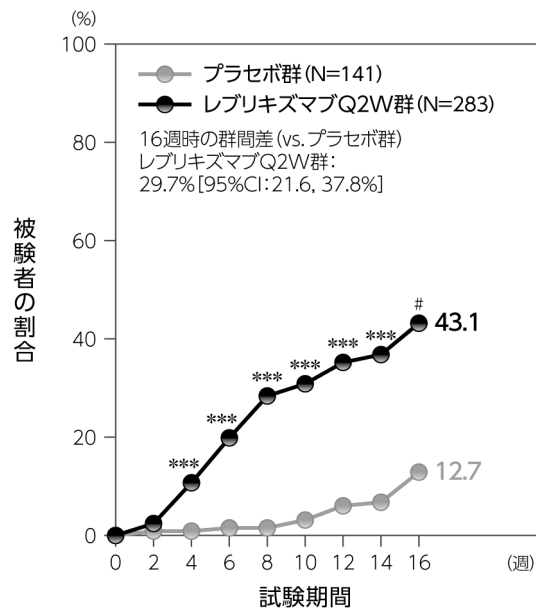
表 16週時にIGA(0,1)を達成した被験者の割合:導入投与期間

[ITT集団:KGAB試験(単剤療法)]

	レプリズマブ 250 mgQ2W群 (N=283)	プラセボ群 (N=141)
16週時にIGA(0,1)を達成した 被験者数(%)	122(43.1)	18(12.7)
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	29.7(21.6, 37.8) $p<0.001$	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析



MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*\*\*:  $p<0.001$  (vs.プラセボ群、多重性の調整なし)、#:  $p<0.001$  (vs.プラセボ群、多重性の調整あり)

16週時以外は他の副次的評価項目

図 IGA(0,1)を達成した被験者の割合の16週時までの経時推移:導入投与期間

[ITT集団:KGAB試験(単剤療法)]

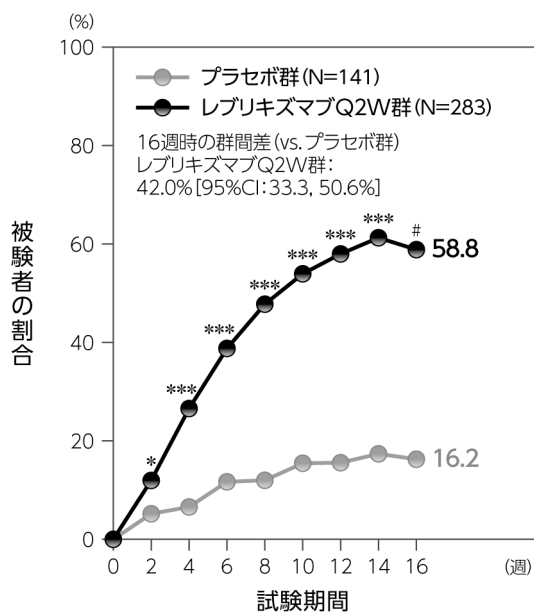
・16週時にEASI-75を達成した被験者の割合  
 Q2W群では、16週時にEASI-75を達成した被験者の割合が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった(多重性の調整あり、 $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

表 16週時にEASI-75を達成した被験者の割合:導入投与期間  
 [ITT集団:KGAB試験(単剤療法)]

	レプリズマブ 250 mgQ2W群 (N=283)	プラセボ群 (N=141)
16週時にEASI-75を達成した被験者数(%)	166(58.8)	23(16.2)
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	42.0(33.3, 50.6) $p < 0.001$	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析



MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*:  $p < 0.05$ 、\*\*\*:  $p < 0.001$  (vsプラセボ群、多重性の調整なし)、#:  $p < 0.001$  (vs.プラセボ群、多重性の調整あり)

16週時以外は他の副次的評価項目

図 EASI-75を達成した被験者の割合の16週時までの経時推移:導入投与期間  
 [ITT集団:KGAB試験(単剤療法)]

重要な副次的評価項目

・4週時にIGA (0,1)を達成した被験者の割合

Q2W群では、4週時にIGA (0,1)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(多重性の調整なし、 $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

表 4週時にIGA (0,1)を達成した被験者の割合: 導入投与期間

[ITT集団: KGAB試験(単剤療法)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=283)	プラセボ群 (N=141)
4週時にIGA (0,1)を達成した被験者数(%)	30(10.6)	1(0.8)
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	9.6(5.7, 13.6) $p < 0.001$	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

・4・16週時にEASI-90を達成した被験者の割合

Q2W群では、4・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(いずれも多重性の調整あり、 $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

表 4週時にEASI-90を達成した被験者の割合: 導入投与期間

[ITT集団: KGAB試験(単剤療法)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=283)	プラセボ群 (N=141)
4週時にEASI-90を達成した被験者数(%)	35(12.4)	2(1.6)
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	10.7(6.2, 15.2) $p < 0.001$	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

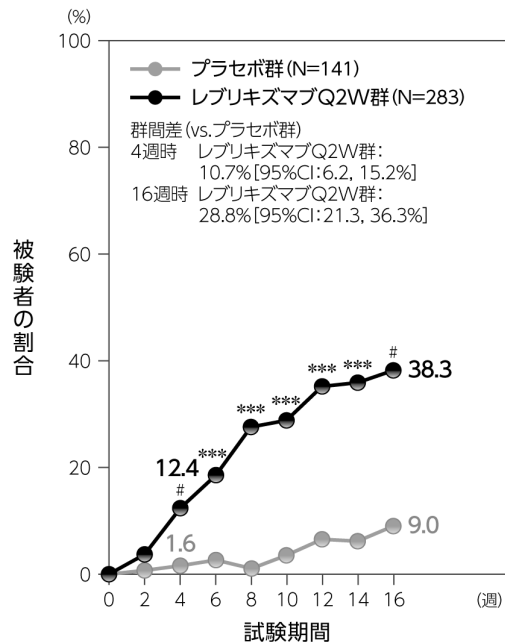
表 16週時にEASI-90を達成した被験者の割合: 導入投与期間

[ITT集団: KGAB試験(単剤療法)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=283)	プラセボ群 (N=141)
16週時にEASI-90を達成した被験者数(%)	108(38.3)	13(9.0)
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	28.8(21.3, 36.3) $p < 0.001$	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析



MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

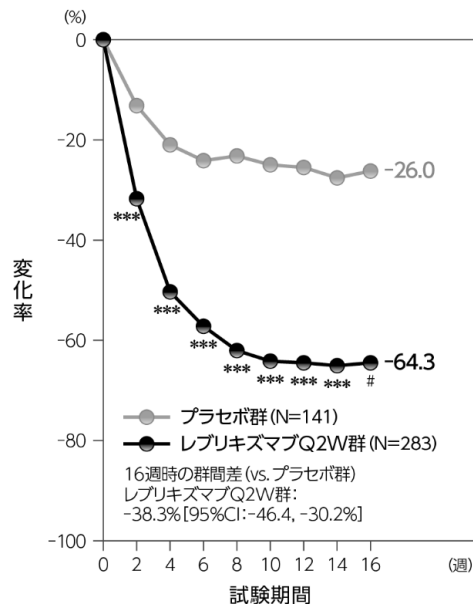
\*\*\*:  $p < 0.001$  (vsプラセボ群、多重性の調整なし)、#:  $p < 0.001$  (vs.プラセボ群、多重性の調整あり)

4、16週時以外は他の副次的評価項目

図 EASI-90を達成した被験者の割合の16週時までの経時推移: 導入投与期間  
[ITT集団: KGAB試験(単剤療法)]

・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(標準誤差)は、Q2W群では-64.3%(3.2%)、プラセボ群では-26.0%(4.0%)であった。Q2W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、16週時のEASIスコアの改善率はプラセボ群と比較して38.3%(4.2%)高かった(多重性の調整あり、 $p < 0.001$ 、ANCOVA)。



最小二乗平均値[MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)]

ANCOVAを用いて解析

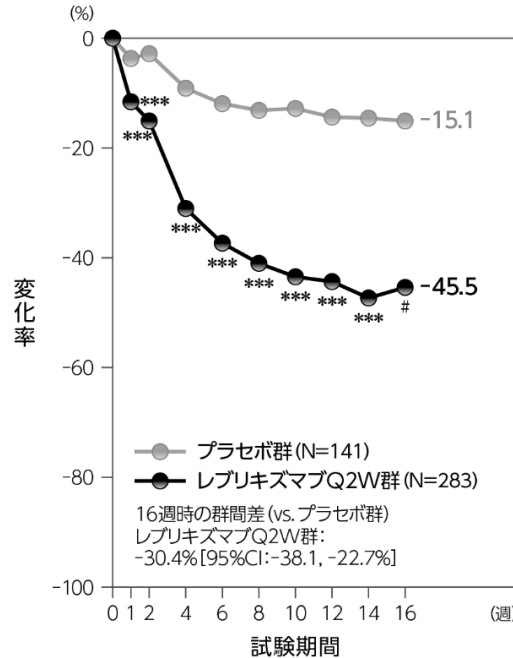
\*\*\*:  $p < 0.001$  (vsプラセボ群、多重性の調整なし)、#:  $p < 0.001$  (vs.プラセボ群、多重性の調整あり)

16週時以外は他の副次的評価項目

図 EASIスコアのベースラインからの変化率の16週時までの経時推移: 導入投与期間  
[ITT集団: KGAB試験(単剤療法)]

・16週時の痒みNRSスコアのベースラインからの変化率

Q2W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。Q2W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(多重性の調整あり、 $p < 0.001$ 、ANCOVA)。



最小二乗平均値 [MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)]

ANCOVAを用いて解析

\*\*\*:  $p < 0.001$  (vsプラセボ群、多重性の調整なし)、#:  $p < 0.001$  (vsプラセボ群、多重性の調整あり)

16週時以外は他の副次的評価項目

図 痒みNRSスコアのベースラインからの変化率の16週時までの経時推移: 導入投与期間 [ITT集団: KGAB試験(単剤療法)]

・ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者で、2・4・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

Q2W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・4・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[多重性の調整あり、 $p < 0.001$  (2週時は $p = 0.017$ )、Cochran-Mantel-Haenszel検定]。

表 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: 導入投与期間 [ITT集団: KGAB試験(単剤療法)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=283)	プラセボ群 (N=141)
ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者数	263	130
2週時に痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を達成した被験者数(%)	16 / 263 (6.1)	1 / 130 (0.9)
プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>a)</sup>	5.3 (1.9, 8.6) $p = 0.017$	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

表 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：導入投与期間  
[ITT集団：KGAB試験(単剤療法)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=283)	プラセボ群 (N=141)
ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者数	263	130
4週時ぶに痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を達成した被験者数(%)	56/263 (21.5)	3/130 (2.3)
プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>a)</sup>	19.3 (13.7, 25.0) p<0.001	—

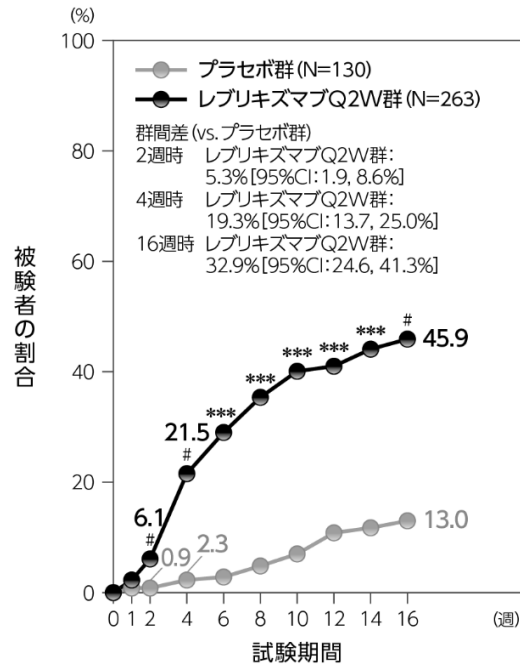
MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)  
a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

表 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：導入投与期間  
[ITT集団：KGAB試験(単剤療法)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=283)	プラセボ群 (N=141)
ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者数	263	130
16週時に痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を達成した被験者数(%)	121/263 (45.9)	17/130 (13.0)
プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>a)</sup>	32.9 (24.6, 41.3) p<0.001	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)  
a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

Q2W群では、2週時までにプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、16週時まで維持された。



MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*\*\*:  $p < 0.001$  (vs プラセボ群、多重性の調整なし)、#: [2週時] $p < 0.05$ 、[4・16週時] $p < 0.001$  (vs プラセボ群、多重性の調整あり)

2・4・16週時以外は他の副次的評価項目

図 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の16週時までの経時推移: 導入投与期間 [ITT集団: KGAB試験(単剤療法)]

#### 維持投与期間(16~52週時)

海外第Ⅲ相単剤療法併合データ(KGAB/KGAC試験)の結果は、「V. 5. (7) その他」の項参照。

#### 《二重盲検維持投与期間》

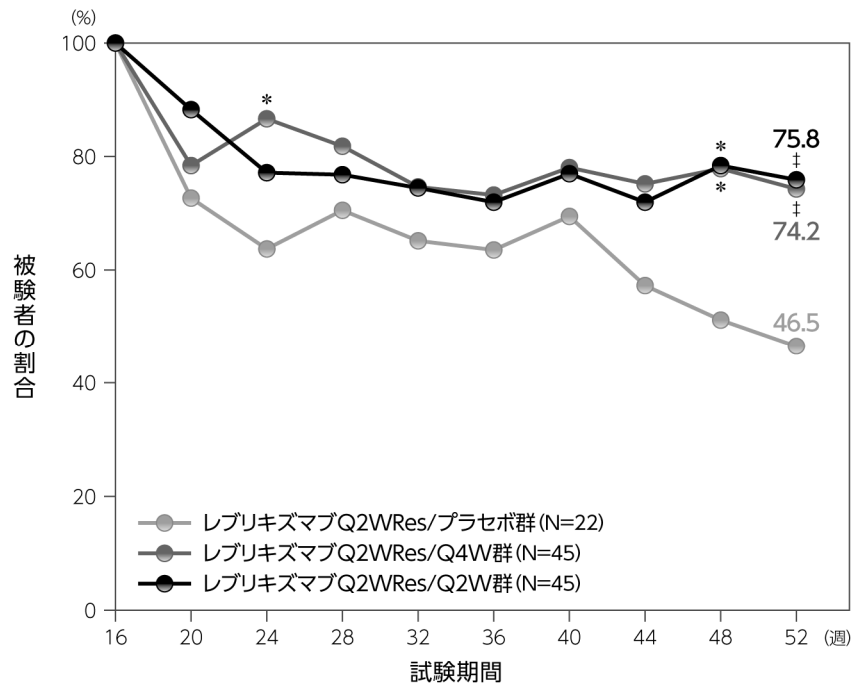
・16週時にIGA (0,1)を達成し、52週時にIGA (0,1)を維持していた被験者の割合  
導入投与期間のQ2W群のレスポナーで、16週時にIGA (0,1)を達成し、52週時にIGA (0,1)を維持していた被験者の割合は、Q2WRes/Q2W群では75.8%、Q2WRes/Q4W群では74.2%、Q2WRes/プラセボ群では46.5%あった。

表 16週時にIGA (0,1)を達成し、52週時にIGA (0,1)を維持していた被験者の割合  
: 二重盲検維持投与期間  
[維持主要集団: KGAB試験(単剤療法)]

	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=62)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=63)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/プラセボ群 (N=32)
16週時にIGA (0,1)を達成した被験者数	45	45	22
52週時にIGA (0,1)を維持していた被験者数(%)	34/45 (75.8)	33/45 (74.2)	10/22 (46.5)
プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>a)</sup>	29.0 (4.6, 53.3) p=0.020	28.0 (2.8, 53.2) p=0.030	—

MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析



MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*:  $p < 0.05$  (vs Q2WRes/プラセボ群、多重性の調整なし)、#:  $p < 0.05$  (vs Q2WRes/プラセボ群、多重性の調整を実施した結果、上位項目で有意差が認められなかった)

52週時以外は他の副次的評価項目

図 16週時にIGA(0,1)を達成し、IGA(0,1)を維持していた被験者の割合の52週時までの経時推移  
: 二重盲検維持投与期間

[維持主要集団: KGAB試験(単剤療法)]

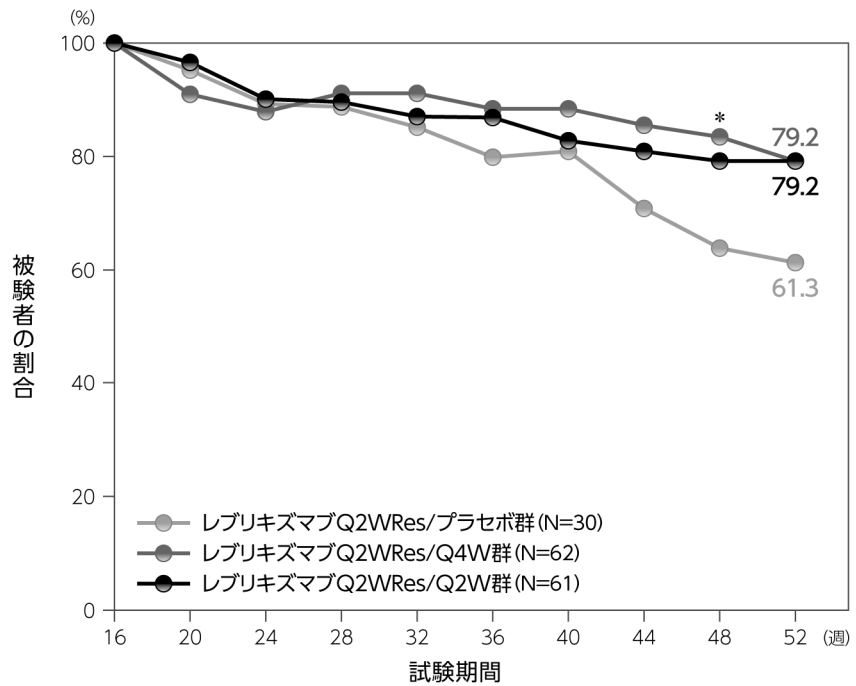
・16週時にEASI-75を達成し、52週時にEASI-75を維持していた及びEASI-90\*<sup>4</sup>を達成又は維持していた被験者の割合  
 導入投与期間のQ2W群のレスポナーで、16週時にEASI-75を達成し、52週時にEASI-75を維持していた被験者の割合は、Q2WRes/Q2W群79.2%、Q2WRes/Q4W群79.2%、Q2WRes/プラセボ群61.3%であった。  
 \*4:他の副次的評価項

表 16週時にEASI-75を達成し、52週時にEASI-75を維持していた及びEASI-90を達成又は維持していた験者の割合  
 :二重盲検維持投与期間[維持主要集団:KGAB試験(単剤療法)]

	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=62)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=63)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/プラセボ群 (N=32)
16週時にEASI-75を達成した被験者数	61	62	30
EASI-75			
52週時にEASI-75を維持していた被験者数(%)	48/61(79.2)	49/62(79.2)	18/30(61.3)
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	17.5(-4.5, 39.5) p=0.107	17.9(-2.3, 38.1) p=0.072	—
EASI-90			
16週時にEASI-90を達成した被験者数(%)	40/61(65.6)	39/62(62.9)	21/30(70.0)
52週時にEASI-90を達成又は維持していた被験者数(%)	40/61(66.1)	41/62(66.6)	14/30(45.2)
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	20.2(-2.9, 43.2) p=0.088	21.4(-1.2, 44.1) p=0.064	—

MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand(Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析、52週時にEASI-75を維持していた被験者の割合において、Q2WRes/Q2W群のQ2WRes/プラセボ群に対する有意差が認められなかったため、多重性を調整した検定の手順が終了した。EASI-90を達成した被験者の割合は、多重性の調整なし。



MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

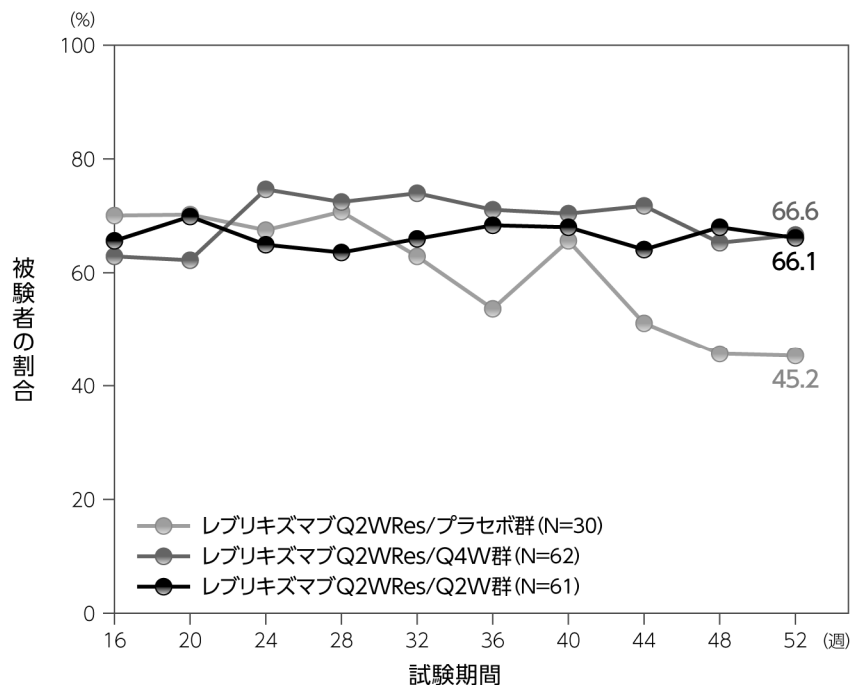
\*: p<0.05 (vs Q2WRes/プラセボ群、多重性の調整なし)

52週時以外は他の副次的評価項目

図 16週時にEASI-75を達成し、EASI-75を維持していた被験者の割合の

52週時までの経時推移: 二重盲検維持投与期間

[維持主要集団: KGAB試験(単剤療法)]



MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

他の副次的評価項目

図 16週時にEASI-75を達成し、EASI-90を達成又は維持していた被験者の割合の

52週時までの経時推移: 二重盲検維持投与期間

[維持主要集団: KGAB試験(単剤療法)]

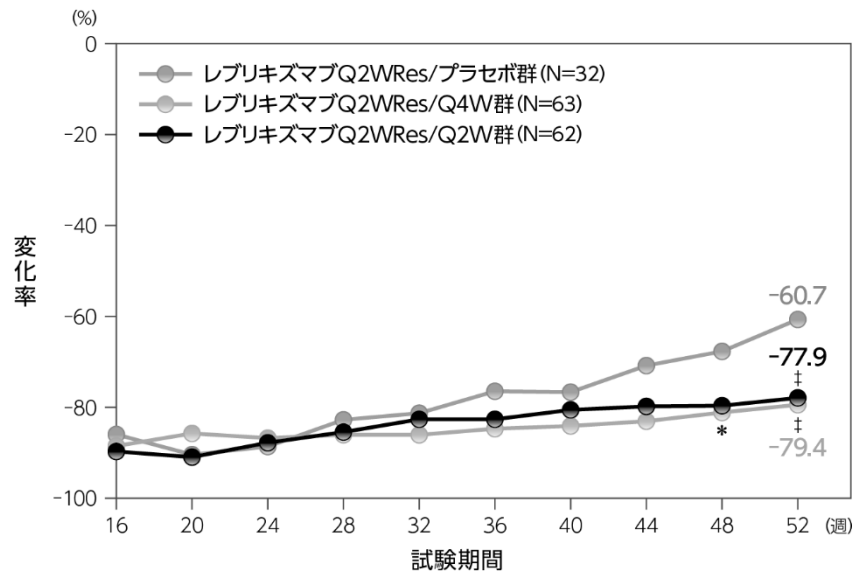
・52週時のEASIスコアのベースラインからの変化率  
 導入投与期間のQ2W群のレスポナーにおける52週時のEASIのベースラインからの変化率は、  
 Q2WRes/Q2W群-77.9%、Q2WRes/Q4W群-79.4%、Q2WRes/プラセボ群-60.7%であった。

表 52週時のEASIスコアのベースラインからの変化率:二重盲検維持投与期間  
 [維持主要集団:KGAB試験(単剤療法)]

	レプリズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=62)	レプリズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=63)	レプリズマブ250 mg Q2WRes/プラセボ群 (N=32)
52週時のEASIスコアのベースラインからの変化率 <sup>a)</sup>	-77.9(4.5)	-79.4(4.5)	-60.7(6.3)
プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>b)</sup>	-17.3(-32.3, -2.2) p=0.025	-18.8(-33.5, -4.1) p=0.012	—

a) 最小二乗平均値(標準誤差) [MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand(Hybrid)]

b) ANCOVAを用いて解析、多重性の調整を実施した結果、上位項目で有意差が認められなかった。



最小二乗平均値 [MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand(Hybrid)]

ANCOVAを用いて解析

\*: p<0.05 (vs Q2WRes/プラセボ群、多重性の調整なし)、#: p<0.05 (vs Q2WRes/プラセボ群、多重性の調整を実施した結果、上位項目で有意差が認められなかった)

52週時以外は他の副次的評価項目

図 EASIスコアのベースラインからの変化率の52週時までの経時推移:二重盲検維持投与期間  
 [維持主要集団:KGAB試験(単剤療法)]

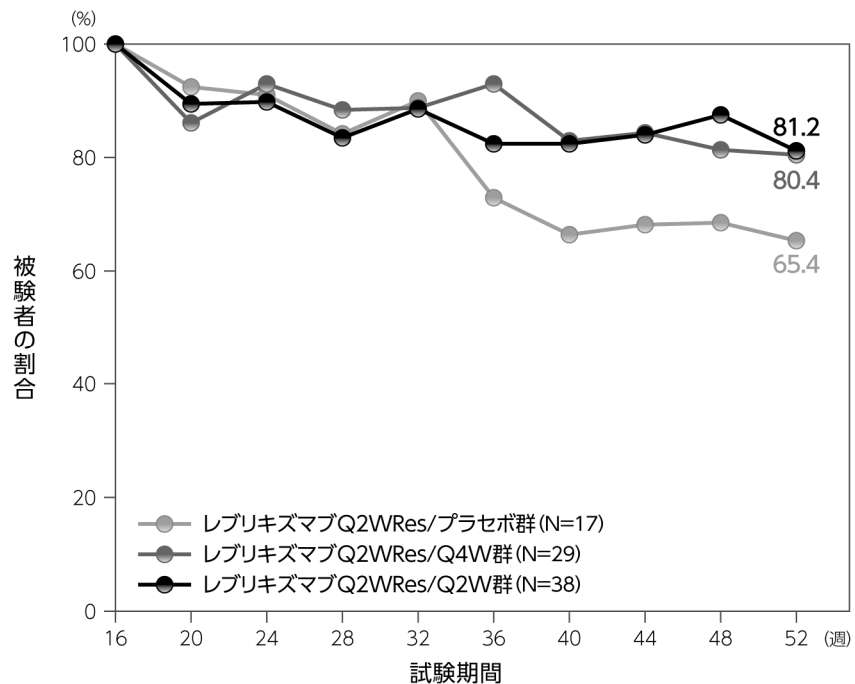
・16週時に痒みNRSスコアのベースラインから4ポイント以上の改善を達成し、52週時に痒みNRSスコアのベースラインから4ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合  
 導入投与期間のQ2W群のレスポナーのうち、ベースラインの痒みNRSスコアが4以上で16週時に痒みNRSスコアのベースラインから4ポイント以上の改善を達成し、52週時に痒みNRSスコアのベースラインから4ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合は、Q2WRes/Q2W群81.2%、Q2WRes/Q4W群80.4%、Q2WRes/プラセボ群65.4%であった。

表 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：二重盲検維持投与期間[維持主要集団：KGAB試験(単剤療法)]

	レプリズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=62)	レプリズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=63)	レプリズマブ250 mg Q2WRes/プラセボ群 (N=32)
16週時に痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を達成した被験者数	38	29	17
52週時に痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を維持していた被験者数(%)	31/38(81.2)	23/29(80.4)	11/17(65.4)
プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>a)</sup>	16.6(-9.4, 42.7) p=0.193	15.8(-12.2, 43.8) p=0.268	—

MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand(Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析



MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand(Hybrid)]

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析、多重性の調整なし

52週時以外は他の副次的評価項目

図 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、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の52週までの経時推移：二重盲検維持投与期間  
 [維持主要集団：KGAB試験(単剤療法)]

・導入投与期間のプラセボ群のレスポonderであった被験者におけるレプリキズマブの有効性  
 導入投与期間のプラセボ群のレスポonder[レスキュー治療を受けずに16週時にIGA(0,1)又はEASI-75を達成した被験者]は24例であった。二重盲検維持投与期間にレプリキズマブ又はプラセボを投与する群に再無作為化された被験者の各評価項目における結果は以下のとおりであった。

表 導入投与期間にプラセボ群のレスポonderであった被験者におけるレプリキズマブの有効性  
 :二重盲検維持投与期間[KGAB試験(単剤療法)]

	プラセボRes/Q2W群 (N=10)	プラセボRes/Q4W群 (N=10)	プラセボRes/ プラセボ群 (N=4)
52週時にIGA(0,1)を達成した被験者数 (n/Nx)	7/9	8/10	2/3
52週時にEASI-75を達成した被験者数 (n/Nx)	9/9	10/10	3/3
52週時にEASI-90を達成又は維持していた被験者数 (n/Nx)	7/9	10/10	2/3
52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*数 (n/Nx)	3/5	5/8	1/1

n:エンドポイントを達成した被験者数、Nx:データの欠測を除いた被験者数

\*:ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者が対象

《エスケープ維持投与期間》

「V. 5. (7) その他」の項参照。

<安全性>

導入投与期間(0~16週時)

・有害事象の発現割合は以下のとおりであった。

表 有害事象の要約:導入投与期間[安全性解析対象集団:KGAB試験(単剤療法)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=282)	プラセボ群 (N=141)
TEAE	129(45.7)	73(51.8)
死亡	0	0
重篤な有害事象	6(2.1)	1(0.7)
治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAE	40(14.2)	15(10.6)
治験薬投与中止に至った有害事象	3(1.1)	1(0.7)

発現例数(発現割合%)

・発現割合が高かったTEAE(いずれかの投与群で発現割合が2%以上)は、結膜炎[Q2W群7.4%(21例)、プラセボ群2.8%(4例)、以下同順]、アトピー性皮膚炎[5.7%(16例)、21.3%(30例)]、上咽頭炎[3.9%(11例)、2.8%(4例)]、口腔ヘルペス[3.2%(9例)、3.5%(5例)]、頭痛[3.2%(9例)、1.4%(2例)]、アレルギー性結膜炎[2.5%(7例)、0.7%(1例)]、月経困難症[2.1%(3/141<sup>注</sup>)例)、0%(0/73<sup>注</sup>)例]、COVID-19[1.8%(5例)、2.1%(3例)]、及びそう痒症[1.1%(3例)、4.3%(6例)]であった。

注)女性に特異的な事象に対する分母

・TEAEの重症度は大部分が軽度又は中等度であった。

・治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAE(1%以上)は、Q2W群で結膜炎5.0%(14例)、口腔ヘルペス2.1%(6例)及びアレルギー性結膜炎1.4%(4例)、プラセボ群で口腔ヘルペス2.1%(3例)及びアトピー性皮膚炎、注射部位疼痛 各1.4%(2例)であった。

- ・本試験の導入投与期間で死亡例は認められなかった。
- ・重篤な有害事象は、Q2W群に6例(関節痛、滑膜炎、心筋梗塞、末梢性浮腫、偶発的過量投与、手根管症候群 各1例)、プラセボ群に1例2件(蜂巣炎・敗血症)認められた。このうち、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重篤な有害事象は、Q2W群の関節痛(重症度:高度、転帰:回復、治験薬の投与:変更なし)であった。
- ・治験薬の投与中止に至った有害事象は、Q2W群に3例(毛包炎、末梢性浮腫、アトピー性皮膚炎 各1例)、プラセボ群に1例(結膜炎)認められた。
- ・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。Q2W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(Q2W群23.4%、プラセボ群14.8%)。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。
- ・12歳以上18歳未満かつ体重40 kg以上の小児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。
- ・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。

二重盲検維持投与期間(16~52週時)

- ・有害事象の発現割合は以下のとおりであった。

表 有害事象の要約:二重盲検維持投与期間[維持主要集団:KGAB試験(単剤療法)]

	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=62)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=63)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/プラセボ群 (N=32)
TEAE	25(40.3)	33(52.4)	15(46.9)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	2(3.2)	0
治験薬との因果関係 が否定できないと判 断されたTEAE	5(8.1)	9(14.3)	3(9.4)
治験薬投与中止に 至った有害事象	1(1.6)	1(1.6)	0

発現例数(発現割合%)

- ・いずれかの投与群で発現割合が3%以上のTEAEで、Q2WRes/プラセボ群と比較して、Q2WRes/Q2W群又はQ2WRes/Q4W群のいずれかの群で発現割合が高かったTEAEは、COVID-19[Q2WRes/Q2W群3.2%(2例)、Q2WRes/Q4W群12.7%(8例)、Q2WRes/プラセボ群3.1%(1例)、以下同順]、上咽頭炎[3.2%(2例)、9.5%(6例)、6.3%(2例)]、アレルギー性結膜炎[1.6%(1例)、4.8%(3例)、3.1%(1例)]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加[1.6%(1例)、3.2%(2例)、0%]、口腔ヘルペス[1.6%(1例)、3.2%(2例)、0%]、挫傷[0%、3.2%(2例)、0%]、頭痛[0%、3.2%(2例)、0%]、高血圧[3.2%(2例)、0%、0%]、副鼻腔炎[0%、3.2%(2例)、0%]、及び良性前立腺肥大症[0%(0/34<sup>注</sup>)例)、4.0%(1/25<sup>注</sup>)例)、0%(0/11<sup>注</sup>)例]であった。

注)男性特異的な事象に対する分母

- ・TEAEの重症度は大部分が軽度又は中等度であった。
- ・治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAE(1%以上)は、Q2WRes/Q2W群でCOVID-19、口腔ヘルペス、紅斑、アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、春季カタル 各1.6%(1例)、Q2WRes/Q4W群でアレルギー性結膜炎4.8%(3例)、アトピー性皮膚炎3.2%(2例)及び口腔ヘルペス、結膜炎、ヘルペス性皮膚炎、眼瞼浮腫、過量投与 各1.6%(1例)、Q2WRes/プラセボ群で結膜炎、ヘルペス性皮膚炎、アレルギー性結膜炎 各3.1%(1例)であった。
- ・本試験の二重盲検維持投与期間で死亡例は認められなかった。
- ・重篤な有害事象は、Q2WRes/Q4W群に2例(胆嚢炎、身体症状症 各1例)認められた。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。
- ・治験薬の投与中止に至った有害事象は、Q2WRes/Q2W群に1例(春季カタル)、Q2WRes/Q4W群に1例(結膜炎)認められた。
- ・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、レプ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。
- ・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。

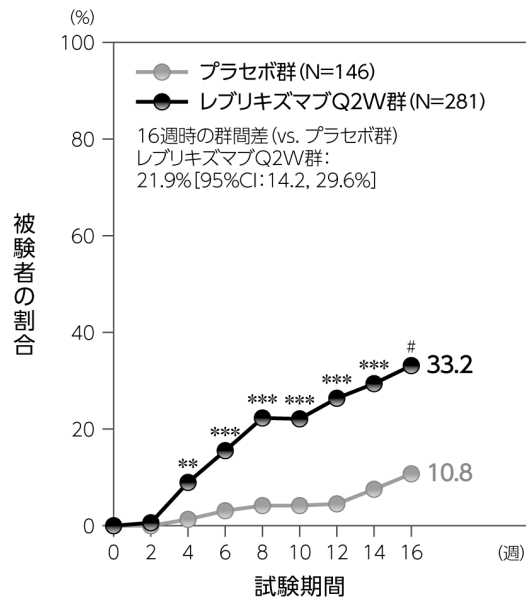
	<p>&lt;免疫原性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・導入投与期間中に抗レプリキズマブ抗体陽性となった被験者は、導入投与期間のQ2W群の2.5% (7/282例)であった。16週時のQ2W群のレスポナーで、本試験期間中に抗レプリキズマブ抗体陽性となった被験者は、Q2WRes/Q2W群の4/62例 (6.5%)、Q2WRes/Q4W群の2/61例 (3.3%)、及びQ2WRes/プラセボ群の2/32例 (6.3%)であった。抗レプリキズマブ抗体の最大抗体価は1:640であった。</li> <li>・血清中レプリキズマブ濃度に対する抗レプリキズマブ抗体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。</li> </ul>
--	--

④海外第Ⅲ相単剤療法試験[ADvocate2(KGAC)試験、外国人]<sup>18)</sup>

目的: 成人又は12歳以上の小児(体重40kg以上)の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、レプリキズマブを単剤で反復皮下投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する。

試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験(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、及び米国の計82施設で実施)
対象	TCSに対して効果不十分又はTCSの使用が推奨されない、成人又は12歳以上の小児(体重40kg以上)の中等症から重症*1のアトピー性皮膚炎患者 445例 *1: IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上
主な選択基準	KGAB試験と同様
主な除外基準	KGAB試験と同様
試験方法	<p>KGAB試験と同様</p> <p>スクリーニング期間 (30~7日前) → 導入期(16週間)<sup>注1)</sup> → 二重盲検維持期(36週間)<sup>注2)</sup> → 安全性追跡調査</p> <p>スクリーニング期間: 0週</p> <p>導入期(16週間): 0週, 16週</p> <p>二重盲検維持期(36週間): 24週, 32週, 40週, 48週, 52週</p> <p>安全性追跡調査: 52週</p> <p>スクリーニング期間: 無作為化 (2:1)</p> <p>導入期(16週間): mITT集団 (レプリキズマブ250mgQ2W<sup>注3)</sup> (N=281), プラセボQ2W (N=146)</p> <p>導入期(16週間)終了時: レスポナーを再無作為化 (2:2:1)</p> <p>導入期(16週間)終了時: ノンレスポナー</p> <p>二重盲検維持期(36週間): Modified維持主要集団 (レプリキズマブ250mgQ2W (N=51), レプリキズマブ250mgQ4W (N=55), プラセボQ2W (N=28))</p> <p>二重盲検維持期(36週間): レプリキズマブ250mgQ2W<sup>注4)</sup> (N=10), レプリキズマブ250mgQ4W<sup>注5)</sup> (N=8), プラセボQ2W (N=4)</p> <p>二重盲検維持期(36週間)終了時: EASI-50を維持できなかった患者</p> <p>二重盲検維持期(36週間)終了時: エスケープ群: レプリキズマブ250mgQ2W</p> <p>二重盲検維持期(36週間)終了時: EASI-50を維持できなかった患者 → 中止</p> <p>以下いずれかに登録 ●KGAA試験 ●安全性追跡調査(12週間)</p> <p>注1) 耐え難いアトピー性皮膚炎症状が認められレスクー治療を要する患者に対しては、TCSなどの外用療法の併用を可能とし治療薬の投与を継続したが、16週時にエスケープ群に移行させた。レスクー治療として全身療法(経口ステロイド、光線療法、シクロスポリンなど)を要する患者に対しては治療薬の投与を中止したが、全身療法で用いた治療薬の半減期の5倍以上のウォッシュアウト期間を終えてからのエスケープ群への移行は可能とした。</p> <p>注2) レスクー治療として、アトピー性皮膚炎に対して外用療法を間欠的に使用することを可能とした。アトピー性皮膚炎の症状のために、全身療法を長期的に要する場合は症例ごとに検討し、治療を開始する前にメディカルモニターと協議した。全身療法を長期的に要する場合は、試験中止とした。</p> <p>注3) ベースライン及び2週時にレプリキズマブ500mgを負荷投与し、以降はレプリキズマブ250mgQ2Wを投与した。</p> <p>注4) 16週及び18週時にレプリキズマブ500mgを負荷投与し、以降はレプリキズマブ250mgQ2Wを投与した。</p> <p>注5) 16週時にレプリキズマブ500mgを負荷投与し、以降はレプリキズマブ250mgQ4Wを投与した。</p> <p>注6) 光線療法及び全身療法は4週間、抗炎症外用薬(TCS、TCI、外用PDE4阻害薬)は1週間のウォッシュアウトを行った。</p> <p>図 試験デザイン(KGAC試験)</p>
主要評価項目	KGAB試験と同様
副次的評価項目	KGAB試験と同様
解析方法	<p>&lt;解析対象&gt;</p> <p>導入投与期間の有効性の解析はmITT集団[治療薬の投与の有無や試験実施計画書に従わなかった場合を問わず、無作為割付された全被験者(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]、安全性の解析はModified安全性解析対象集団</p>

	<p>(無作為割付され、導入投与期間に1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者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)を対象とした。 維持投与期間の有効性及び安全性の解析はModified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Q2WRes/Q2W群、Q2WRes/Q4W群、又はQ2WRes/プラセボ群に再無作為化され、維持投与期間中に1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者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)を対象とした。 また、16週時に再無作為化されず、エスケープ群に移行した被験者で、維持投与期間に1回以上の治験薬投与を受けた被験者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をModified維持16週時エスケープ集団とした。</p> <p>&lt;有効性&gt; KGAB試験と同様</p> <p>&lt;安全性&gt; KGAB試験と同様</p>									
結 果	<p>&lt;解析対象&gt; ITT集団: 445例 mITT集団: 427例(Q2W群: 281例、プラセボ群: 146例) Modified安全性解析対象集団: 426例(Q2W群: 281例、プラセボ群: 145例) Modified維持主要集団: 134例(Q2WRes/Q2W群: 51例、Q2WRes/Q4W群: 55例、Q2WRes/プラセボ群: 28例) Modified維持16週時エスケープ集団: 233例(Q2WNonRes/Q2W群: 125例、プラセボNonRes/Q2W群: 108例)</p> <p>&lt;有効性&gt; <u>導入投与期間(0~16週時)</u> 主要評価項目 ・16週時にIGA(0,1)を達成した被験者の割合 Q2W群では、16週時にIGA(0,1)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(多重性の調整あり、<math>p &lt; 0.001</math>、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。</p> <p style="text-align: center;">表 16週時にIGA(0,1)を達成した被験者の割合: 導入投与期間 [mITT集団: KGAB試験(単剤療法)]</p> <table border="1" data-bbox="450 1263 1437 1485"> <thead> <tr> <th></th> <th>レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=281)</th> <th>プラセボ群 (N=146)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>16週時にIGA(0,1)を達成した被験者数(%)</td> <td>93(33.2)</td> <td>16(10.8)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との差(95%CI) p値<sup>a)</sup></td> <td>21.9(14.2, 29.6) <math>p &lt; 0.001</math></td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid) a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析</p>		レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=281)	プラセボ群 (N=146)	16週時にIGA(0,1)を達成した被験者数(%)	93(33.2)	16(10.8)	プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	21.9(14.2, 29.6) $p < 0.001$	—
	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=281)	プラセボ群 (N=146)								
16週時にIGA(0,1)を達成した被験者数(%)	93(33.2)	16(10.8)								
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	21.9(14.2, 29.6) $p < 0.001$	—								



MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001 (vsプラセボ群、多重性の調整なし)、# : p<0.001 (vs.プラセボ群、多重性の調整あり)

16週時以外は他の副次的評価項目

図 IGA (0,1)を達成した被験者の割合の16週時までの経時推移: 導入投与期間 [mITT集団: KGAC試験 (単剤療法)]

・16週時にEASI-75を達成した被験者の割合

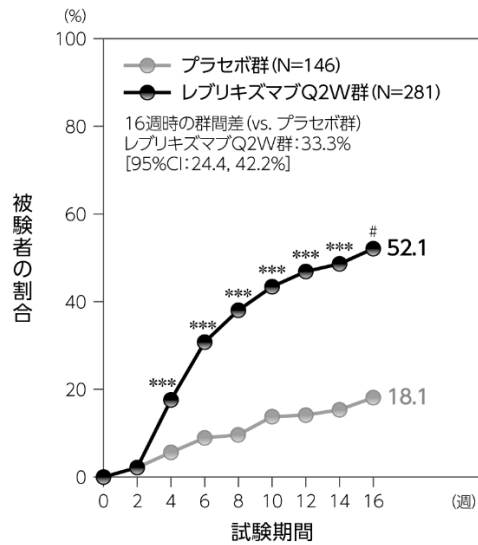
Q2W群では、16週時にEASI-75を達成した被験者の割合が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった(多重性の調整あり、p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

表 16週時にEASI-75を達成した被験者の割合: 導入投与期間 [mITT集団: KGAC試験 (単剤療法)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=281)	プラセボ群 (N=146)
16週時にEASI-75を達成した被験者数 (%)	146 (52.1)	26 (18.1)
プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>a)</sup>	33.3 (24.4, 42.2) p<0.001	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析



MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*\*\*:  $p < 0.001$  (vs. プラセボ群、多重性の調整なし)、#:  $p < 0.001$  (vs. プラセボ群、多重性の調整あり)

16週時以外は他の副次的評価項目

図 EASI-75を達成した被験者の割合の16週時までの経時推移: 導入投与期間  
[mITT集団: KGAC試験 (単剤療法)]

重要な副次的評価項目

・4週時にIGA (0,1)を達成した被験者の割合

Q2W群では、4週時にIGA (0,1)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(多重性の調整なし、 $p=0.002$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

表 4週時にIGA (0,1)を達成した被験者の割合: 導入投与期間  
[mITT集団: KGAC試験 (単剤療法)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=281)	プラセボ群 (N=146)
4週時にIGA (0,1)を達成した被験者数 (%)	25 (9.0)	2 (1.4)
プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>a)</sup>	8.1 (4.1, 12.0) $p=0.002$	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

・4・16週時にEASI-90を達成した被験者の割合

Q2W群では、4・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[いずれも多重性の調整あり、 $p=0.023$  (4週時)、 $p < 0.001$  (16週時)、Cochran-Mantel-Haenszel検定]。

表 4週時にEASI-90を達成した被験者の割合: 導入投与期間  
[mITT集団: KGAC試験 (単剤療法)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=281)	プラセボ群 (N=146)
4週時にEASI-90を達成した被験者数 (%)	18 (6.3)	2 (1.5)
プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>a)</sup>	4.9 (1.4, 8.4) $p=0.023$	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

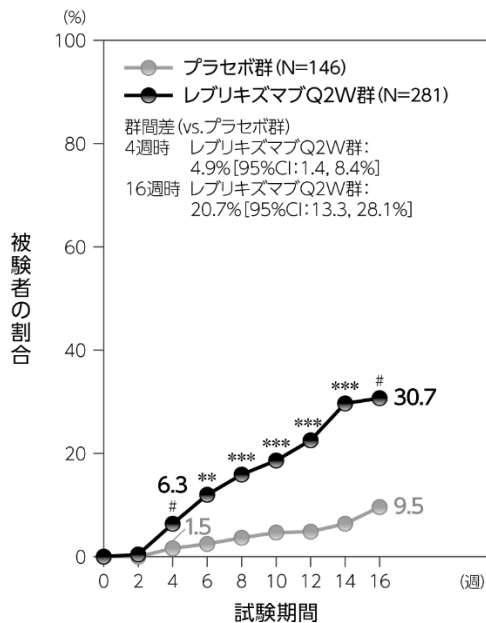
a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

表 16週時にEASI-90を達成した被験者の割合:導入投与期間  
[mITT集団:KGAC試験(単剤療法)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=281)	プラセボ群 (N=146)
16週時にEASI-90を達成した 被験者数(%)	86(30.7)	14(9.5)
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	20.7(13.3, 28.1) p<0.001	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析



MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

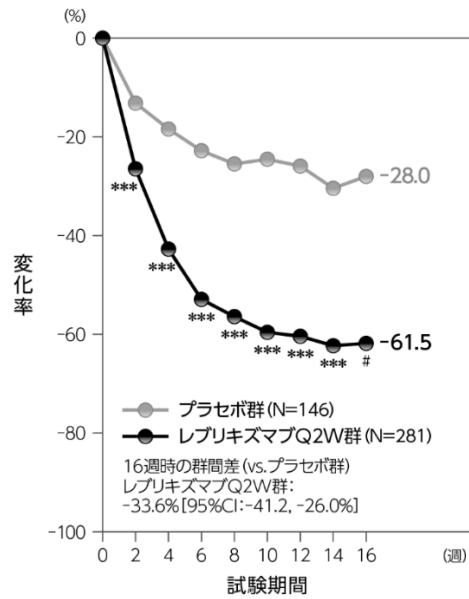
\*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001 (vs. プラセボ群、多重性の調整なし)、#: [4週時]p<0.05、[16週時]p<0.001 (vs. プラセボ群、多重性の調整あり)

4、16週時以外は他の副次的評価項目

図 EASI-90を達成した被験者の割合の16週時までの経時推移:導入投与期間  
[mITT集団:KGAC試験(単剤療法)]

・16週時のEASISコアのベースラインからの変化率

16週時のEASISコアのベースラインからの変化率(標準誤差)は、Q2W群では-61.5%(3.3%)、プラセボ群では-28.0%(3.9%)であった。Q2W群では、プラセボ群と比較して投与早期(2週時)からEASISコアの有意な改善が認められ、16週時のEASISコアの改善率がプラセボ群と比較して33.6%(3.9%)高かった(多重性の調整あり、p<0.001、ANCOVA)。



最小二乗平均値 [MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)]

ANCOVAを用いて解析

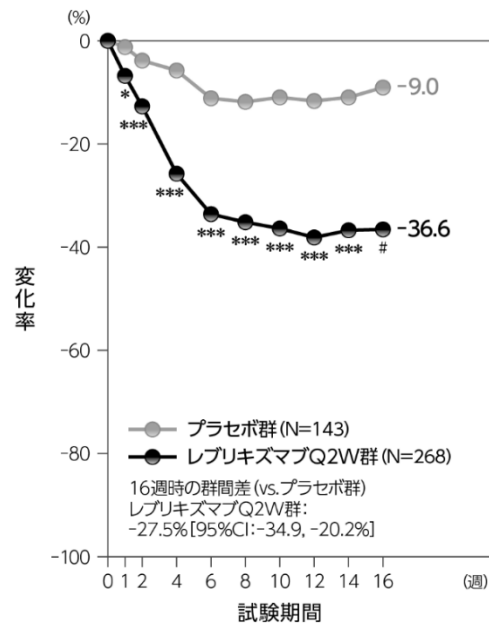
\*\*\*: p<0.001 (vs. プラセボ群、多重性の調整なし)、#: p<0.001 (vs. プラセボ群、多重性の調整あり)

16週時以外は他の副次的評価項目

図 EASIスコアのベースラインからの変化率の16週時までの経時推移: 導入投与期間 [mITT集団: KGAC試験 (単剤療法)]

・16週時の痒みNRSスコアのベースラインからの変化率

Q2W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。Q2W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(多重性の調整あり、p<0.001、ANCOVA)。



最小二乗平均値 [MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)]

ANCOVAを用いて解析

\*: p<0.05, \*\*\*: p<0.001 (vs. プラセボ群、多重性の調整なし)、#: p<0.001 (vs. プラセボ群、多重性の調整あり)

16週時以外は他の副次的評価項目

図 痒みNRSスコアのベースラインからの変化率の16週時までの経時推移: 導入投与期間 [mITT集団: KGAC試験 (単剤療法)]

・ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者で、2・4・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  
 Q2W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・4・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、4・16週時では、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（多重性の調整あり、 $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

表 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：導入投与期間  
 [mITT集団：KGAC試験（単剤療法）]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=281)	プラセボ群 (N=146)
ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者数	253	134
2週時に痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を達成した被験者数(%)	9/253(3.6)	1/134(0.7)
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	2.7(-0.1, 5.4) p=0.113	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析、Q2W群のプラセボ群に対する有意差が認められなかったため、多重性を調整した検定の手順が終了した。

表 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：導入投与期間  
 [mITT集団：KGAC試験（単剤療法）]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=281)	プラセボ群 (N=146)
ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者数	253	134
4週時に痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を達成した被験者数(%)	42/253(16.8)	4/134(3.0)
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	13.2(7.7, 18.7) p<0.001	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

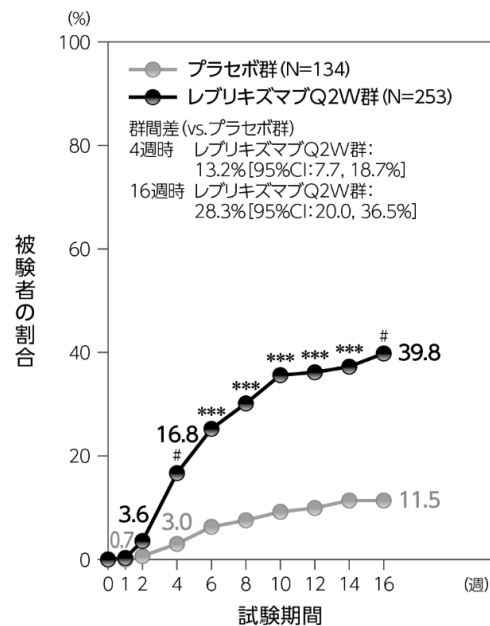
表 ベースラインの痒みNRSスコアが4以上で16週時に痒みNRSスコアのベースラインから4ポイント以上の改善を達成した被験者の割合：導入投与期間  
 [mITT集団：KGAC試験（単剤療法）]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=281)	プラセボ群 (N=146)
ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者数	253	134
16週時に痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を達成した被験者数(%)	101/253(39.8)	15/134(11.5)
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	28.3(20.0, 36.5) p<0.001	—

MCMC-MI法を用いたPrimary estimand(Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

Q2W群では、4週時までにプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、16週時まで維持された。



MCMC-MI法を用いたPrimary estimand (Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*\*\*: p<0.001 (vs. プラセボ群、多重性の調整なし)、#: p<0.001 (vs. プラセボ群、多重性の調整あり)

2・4・16週時以外は他の副次的評価項目

図 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の16週時までの経時推移: 導入投与期間 [mITT集団: KGAC試験 (単剤療法)]

維持投与期間 (16~52週時)

海外第Ⅲ相単剤療法併合データ (KGAB/KGAC試験) の結果は、「V. 5. (7) その他」の項参照。

《二重盲検維持投与期間》

・16週時にIGA (0,1) を達成し、52週時にIGA (0,1) を維持していた被験者の割合  
 導入投与期間のQ2W群のレスポナーで、16週時にIGA (0,1) を達成し、52週時にIGA (0,1) を維持していた被験者の割合は、Q2WRes/Q2W群では64.6%、Q2WRes/Q4W群では80.6%、Q2WRes/プラセボ群では49.8%であった。

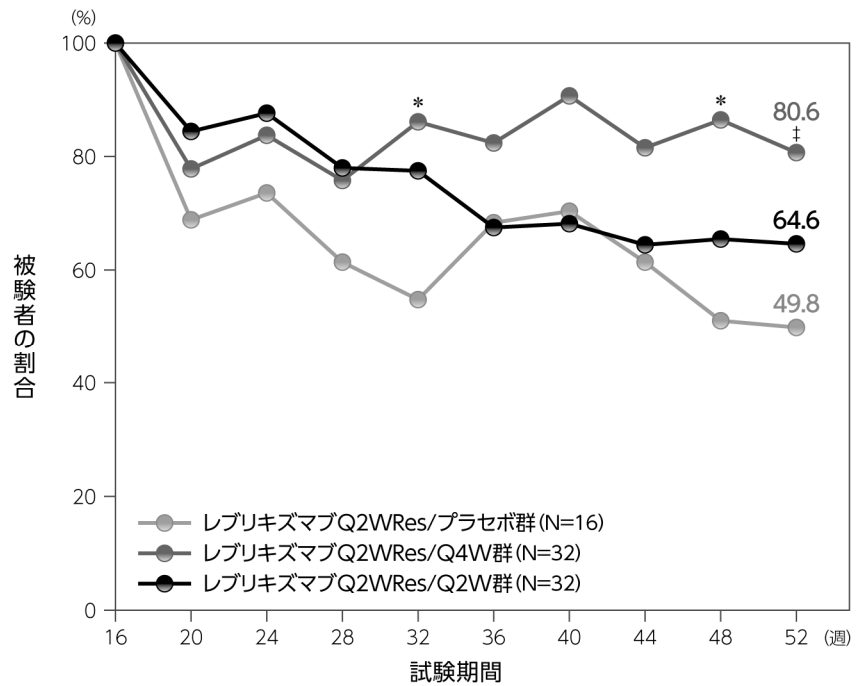
表 16週時にIGA (0,1) を達成し、52週時にIGA (0,1) を維持していた被験者の割合  
 : 二重盲検維持投与期間

[Modified維持主要集団: KGAC試験 (単剤療法)]

	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=51)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=55)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/プラセボ群 (N=28)
16週時にIGA (0,1) を達成した被験者数	32	32	16
52週時にIGA (0,1) を維持していた被験者数 (%)	21/32 (64.6)	26/32 (80.6)	8/16 (49.8)
プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>a)</sup>	13.4 (-17.5, 44.3) p=0.407	32.6 (2.6, 62.5) p=0.034	—

MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析、多重性調整を実施した結果、上位項目で有意差が認められなかった。



MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*:  $p < 0.05$  (vs Q2WRes/プラセボ群、多重性の調整なし)、†:  $p < 0.05$  (vs Q2WRes/プラセボ群、多重性の調整を実施した結果、上位項目で有意差が認められなかった)

52週時以外は他の副次的評価項目

図 16週時にIGA(0,1)を達成し、IGA(0,1)を維持していた被験者の割合の  
52週時までの経時推移: 二重盲検維持投与期間  
[Modified維持主要集団: KGAC試験(単剤療法)]

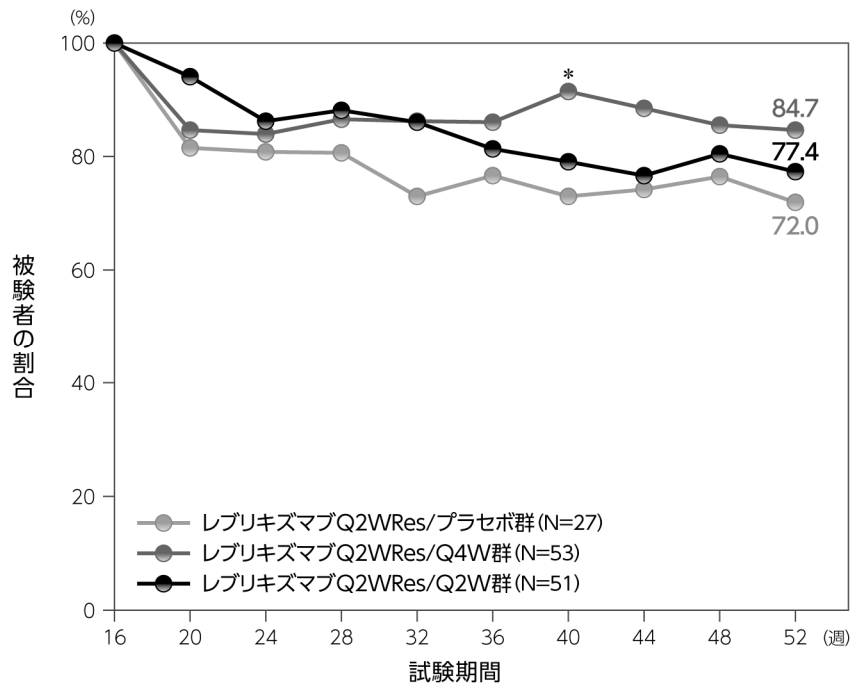
・16週時にEASI-75を達成し、52週時にEASI-75を維持していた及びEASI-90<sup>\*2</sup>を達成又は維持していた被験者の割合  
 導入投与期間のQ2W群のレスポナーで、16週時にEASI-75を達成し、52週時にEASI-75を維持していた被験者の割合は、Q2WRes/Q2W群77.4%、Q2WRes/Q4W群84.7%、Q2WRes/プラセボ群72.0%であった。  
 \*2:他の副次的評価項

表 16週時にEASI-75を達成し、52週時にEASI-75を維持していた及びEASI-90を達成又は維持していた被験者の割合  
 : 二重盲検維持投与期間[Modified維持主要集団:KGAC試験(単剤療法)]

	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=51)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=55)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/プラセボ群 (N=28)
16週時にEASI-75を達成した被験者数	51	53	27
EASI-75			
52週時にEASI-75を維持していた被験者数(%)	39/51(77.4)	45/53(84.7)	19/27(72.0)
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	4.8(-17.8, 27.3) p=0.612	12.8(-9.5, 35.1) p=0.238	—
EASI-90			
16週時にEASI-90を達成した被験者数(%)	29/51(56.9)	30/53(56.6)	15/27(55.6)
52週時にEASI-90を達成又は維持していた被験者数(%)	31/51(61.5)	35/53(66.2)	10/27(38.2)
プラセボ群との差(95%CI) p値 <sup>a)</sup>	23.3(-1.0, 47.6) p=0.064	28.5(4.4, 52.7) p=0.024	—

MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand(Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析、52週時にEASI-75維持していた被験者の割合において、Q2WRes/Q2W群のQ2WRes/プラセボ群に対する有意差が認められなかったため、多重性を調整した検定の手順が終了した。EASI-90を達成した被験者の割合は、多重性の調整なし。



MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

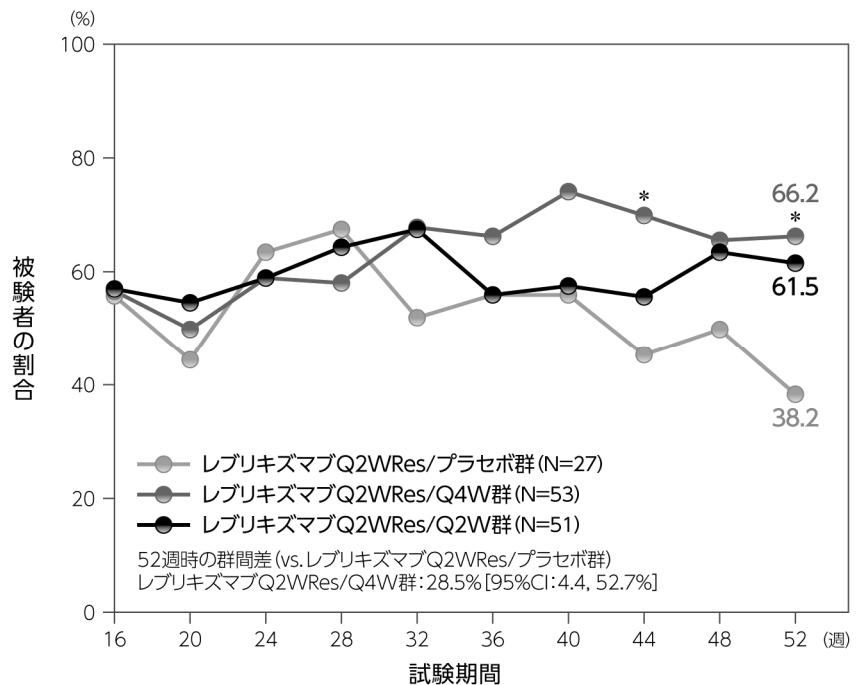
Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*: p<0.05 (vs Q2WRes/プラセボ群、多重性の調整なし)

52週時以外は他の副次的評価項目

図 16週時にEASI-75を達成し、EASI-75を維持していた被験者の割合の

52週時までの経時推移: 二重盲検維持投与期間  
[Modified維持主要集団: KGAC試験 (単剤療法)]



MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析

\*: p<0.05 (vs Q2WRes/プラセボ群、多重性の調整なし)

他の副次的評価項目

図 16週時にEASI-75を達成し、EASI-90を達成又は維持していた被験者の割合の

52週時までの経時推移: 二重盲検維持投与期間  
[Modified維持主要集団: KGAC試験 (単剤療法)]

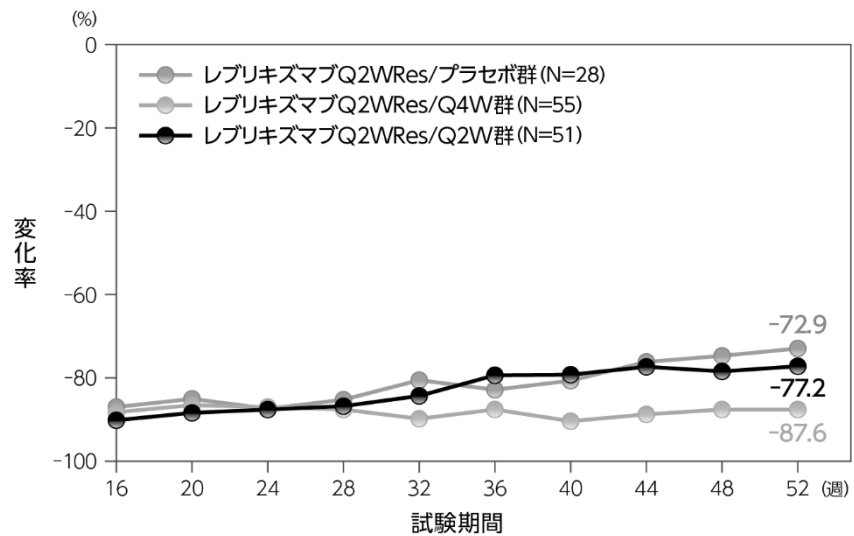
・52週時のEASIスコアのベースラインからの変化率  
 導入投与期間のQ2W群のレスポナーにおける52週時のEASIのベースラインからの変化率は、  
 Q2WRes/Q2W群-77.2%、Q2WRes/Q4W群-87.6%、Q2WRes/プラセボ群-72.9%であった。

表 52週時のEASIスコアのベースラインからの変化率:二重盲検維持投与期間  
 [Modified維持主要集団:KGAC試験(単剤療法)]

	レプリズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=51)	レプリズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=55)	レプリズマブ250 mg Q2WRes/プラセボ群 (N=28)
52週時のEASIスコアのベースラインからの変化率 <sup>a)</sup>	-77.2(4.4)	-87.6(4.4)	-72.9(6.3)
プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>b)</sup>	-4.3(-19.4, 10.8) p=0.575	-14.7(-29.8, 0.4) p=0.057	—

a) 最小二乗平均値(標準誤差) [MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand(Hybrid)]

b) ANCOVAを用いて解析



最小二乗平均値 [MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand(Hybrid)]

ANCOVAを用いて解析

52週時以外は他の副次的評価項目

図 EASIスコアのベースラインからの変化率の52週時までの経時推移:二重盲検維持投与期間  
 [Modified維持主要集団:KGAC試験(単剤療法)]

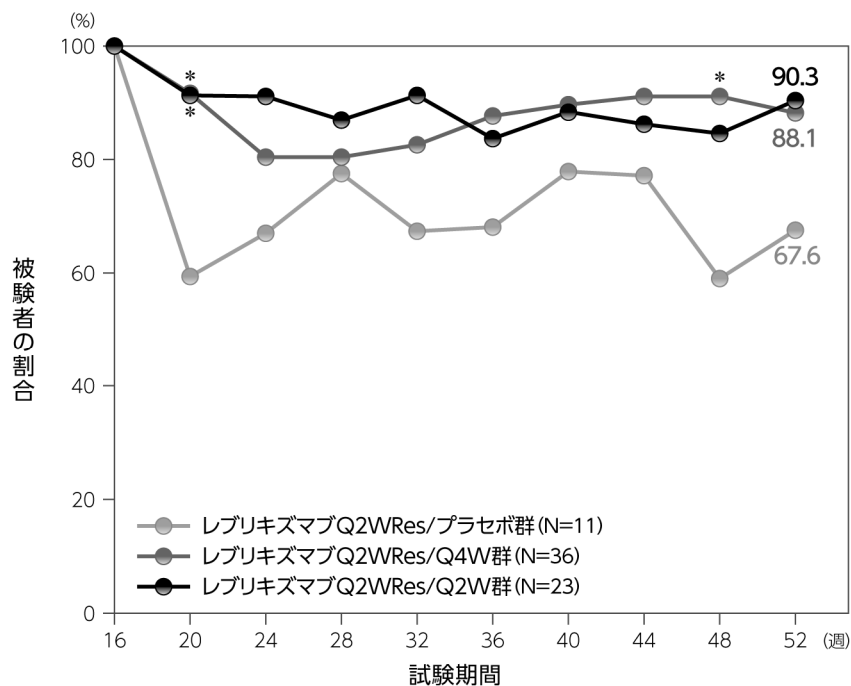
・16週時に痒みNRSスコアのベースラインから4ポイント以上の改善を達成し、52週時に痒みNRSスコアのベースラインから4ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合  
 導入投与期間のQ2W群のレスポナーのうち、ベースラインの痒みNRSスコアが4以上で16週時に痒みNRSスコアのベースラインから4ポイント以上の改善を達成し、52週時に痒みNRSスコアのベースラインから4ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合は、Q2WRes/Q2W群90.3%、Q2WRes/Q4W群88.1%、Q2WRes/プラセボ群67.6%であった。

表 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  
 : 二重盲検維持投与期間 [Modified維持主要集団: KGAC試験 (単剤療法)]

	レプリズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=51)	レプリズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=55)	レプリズマブ250 mg Q2WRes/プラセボ群 (N=28)
16週時に痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を達成した被験者数	23	36	11
52週時に痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を維持していた被験者数(%)	21/23 (90.3)	32/36 (88.1)	7/11 (67.6)
プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>a)</sup>	20.4 (-10.6, 51.4) p=0.165	20.3 (-11.4, 52.0) p=0.159	—

MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

a) Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析



MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析、

\*: p<0.05 (vs Q2WRes/プラセボ群、多重性の調整なし)

52週時以外は他の副次的評価項目

図 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、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の52週までの経時推移: 二重盲検維持投与期間 [Modified維持主要集団: KGAC試験 (単剤療法)]

・導入投与期間のプラセボ群のレスポonderであった被験者におけるレプリキズマブの有効性  
 導入投与期間のプラセボ群のレスポonder[レスキュー治療を受けずに16週時にIGA(0,1)又はEASI-75を達成した被験者]は22例であった。二重盲検維持投与期間にレプリキズマブ又はプラセボを投与する群に再無作為化された被験者の各評価項目における結果は以下のとおりであった。

表 導入投与期間にプラセボ群のレスポonderであった被験者におけるレプリキズマブの有効性  
 :二重盲検維持投与期間[KGAC試験(単剤療法)]

	プラセボRes/Q2W群 (N=10)	プラセボRes/Q4W群 (N=8)	プラセボRes/ プラセボ群 (N=4)
52週時にIGA(0,1)を達成した被験者数 (n/Nx)	8/9	5/7	3/4
52週時にEASI-75を達成した被験者数 (n/Nx)	9/9	6/7	4/4
52週時にEASI-90を達成した被験者数 (n/Nx)	6/9	5/7	3/4
52週時に痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を達成した被験者*数 (n/Nx)	3/7	2/3	1/3

n:各カテゴリーの被験者数、Nx:データの欠測を除いた被験者数  
 \*:ベースラインの痒みNRSスコアが4以上の被験者が対象

《エスケープ維持投与期間》  
 「V. 5. (7) その他」の項参照。

<安全性>

導入投与期間(0~16週時)

・有害事象の発現割合は以下のとおりであった。

表 有害事象の要約:導入投与期間[Modified安全性解析対象集団:KGAC試験(単剤療法)]

	レプリキズマブ 250 mgQ2W群 (N=281)	プラセボ群 (N=145)
TEAE	150(53.4)	96(66.2)
死亡	0	1(0.7)
重篤な有害事象	2(0.7)	4(2.8)
治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAE	60(21.4)	22(15.2)
治験薬投与中止に至った有害事象	9(3.2)	4(2.8)

発現例数(発現割合%)

・発現割合が高かったTEAE(いずれかの投与群で発現割合が2%以上)は、アトピー性皮膚炎[Q2W群10.0%(28例)、プラセボ群26.2%(38例)、以下同順]、結膜炎[7.5%(21例)、2.1%(3例)]、上咽頭炎[5.0%(14例)、2.1%(3例)]、頭痛[5.0%(14例)、4.1%(6例)]、アレルギー性結膜炎[2.5%(7例)、1.4%(2例)]、ドライアイ[2.5%(7例)、0%]、口腔ヘルペス[1.4%(4例)、2.1%(3例)]、ざ瘡[0.4%(1例)、2.1%(3例)]、毛包炎[0.4%(1例)、2.1%(3例)]、膿痂疹[0%、2.1%(3例)]、及び不安[0%、2.1%(3例)]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。

・治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAE(1%以上)は、Q2W群で結膜炎6.8%(19例)、アレルギー性結膜炎1.8%(5例)、アトピー性皮膚炎、ドライアイ 各1.4%(4例)及び過量投与1.1%(3例)、プラセボ群でアトピー性皮膚炎4.8%(7例)、結膜炎2.1%(3例)及び眼瞼びらん、疲労各1.4%(2例)であった。

- ・死亡がプラセボ群に1例(心筋梗塞)認められた。この事象は治験担当医師により治験薬と因果関係がないと判断された。
- ・重篤な有害事象は、Q2W群に2例5件(心不全・多発性外傷・アトピー性皮膚炎1例3件、大腸感染・小脳症候群1例2件)、プラセボ群に4例5件(腓骨骨折・脛骨骨折1例2件、子宮平滑筋腫、心筋梗塞、アトピー性皮膚炎 各1例)認められた。このうち、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重篤な有害事象は、Q2W群の小脳症候群(重症度:高度、転帰:回復、治験薬の投与:中止)であった。
- ・治験薬の投与中止に至った有害事象は、Q2W群に9例9件(アトピー性皮膚炎 3件、結膜炎、細菌性結膜炎、アトピー性角結膜炎、角膜炎、小脳症候群、パニック発作 各1件)、プラセボ群に4例5件(アトピー性皮膚炎 3件、皮膚感染、心筋梗塞 各1件)認められた。
- ・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。Q2W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(Q2W群27.2%、プラセボ群20.9%)。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。
- ・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。

二重盲検維持投与期間(16~52週時)

- ・有害事象の発現割合は以下のとおりであった。

表 有害事象の要約:二重盲検維持投与期間  
[Modified維持主要集団:KGAC試験(単剤療法)]

	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=51)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=55)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/プラセボ群 (N=28)
TEAE	31(60.8)	28(50.9)	15(53.6)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	2(3.9)	0	1(3.6)
治験薬との因果関係 が否定できないと判 断されたTEAE	7(13.7)	13(23.6)	4(14.3)
治験薬投与中止に 至った有害事象	0	1(1.8)	0

発現例数(発現割合%)

- ・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、Q2WRes/プラセボ群と比較して、Q2WRes/Q2W群又はQ2WRes/Q4W群のいずれかの群で発現割合が高かったTEAEは、毛包炎 [Q2WRes/Q2W群5.9%(3例)、Q2WRes/Q4W群5.5%(3例)、Q2WRes/プラセボ群0%、以下同順]、ワクチン接種合併症 [7.8%(4例)、3.6%(2例)、7.1%(2例)]、結膜炎 [0%、9.1%(5例)、7.1%(2例)]、アレルギー性結膜炎 [2.0%(1例)、7.3%(4例)、3.6%(1例)]、上咽頭炎 [3.9%(2例)、5.5%(3例)、3.6%(1例)]、COVID-19 [2.0%(1例)、5.5%(3例)、3.6%(1例)]、頭痛 [2.0%(1例)、5.5%(3例)、3.6%(1例)]、ワクチン接種部位疼痛 [3.9%(2例)、3.6%(2例)、0%]、背部痛 [3.9%(2例)、1.8%(1例)、0%]、食物アレルギー [2.0%(1例)、3.6%(2例)、0%]、ヘルペス性皮膚炎 [2.0%(1例)、3.6%(2例)、0%]、及び肺炎 [0%、3.6%(2例)、0%]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。
- ・治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAE(2%以上)は、Q2WRes/Q2W群で毛包炎3.9%(2例)及び単純ヘルペス、ざ瘡、アレルギー性結膜炎、血中テストステロン減少、血中リン増加、拡張期血圧上昇 各2.0%(1例)、Q2WRes/Q4W群で結膜炎9.1%(5例)、アレルギー性結膜炎7.3%(4例)、Q2WRes/プラセボ群で結膜炎、口腔ヘルペス、ざ瘡、乾癬様皮膚炎、アレルギー性結膜炎、血中テストステロン減少 各3.6%(1例)であった。
- ・本試験の二重盲検維持投与期間で死亡例は認められなかった。
- ・重篤な有害事象は、Q2WRes/Q2W群に2例3件(肺炎1例、上腕骨骨折・尺骨骨折1例2件)、Q2WRes/プラセボ群に1例(尿管結石症)認められた。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。
- ・治験薬の投与中止に至った有害事象は、Q2WRes/Q4W群に1例(アレルギー性結膜炎)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。
- ・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、Q2WRes/プラセボ群と比較して、Q2WRes/Q2W群及びQ2WRes/Q4W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

	<p>で、投与群間の差に臨床的に意義はないと判断された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul> <p>&lt;免疫原性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・導入投与期間中に抗レプリキズマブ抗体陽性となった被験者は、導入投与期間のQ2W群の0.7% (2/281例)であった。16週時のQ2W群のレスポナーで、本試験期間中に抗レプリキズマブ抗体陽性となった被験者は、Q2WRes/Q2W群の1/51例 (2.0%) 及びQ2WRes/プラセボ群の2/28例 (7.1%) であり、Q2WRes/Q4W群では認められなかった。抗レプリキズマブ抗体の最も高い抗体価は1:40であった。</li> <li>・血清中レプリキズマブ濃度に対する抗レプリキズマブ抗体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。</li> </ul>
--	--

## 2) 安全性試験

海外第Ⅲ相長期継続試験[ADjoin(KGAA)試験、外国人](中間報告)<sup>19)</sup>

目的: 成人又は12歳以上の小児(体重40kg以上)の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、レプリキズマブを100週間反復皮下投与したときの長期安全性及び長期有効性を評価する。

試験デザイン	第Ⅲ相、長期継続試験(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、及び米国の計199施設で実施)
対象	成人又は12歳以上の小児(体重40kg以上)の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者で、レプリキズマブの先行試験[ADvocate1(KGAB)、ADvocate2(KGAC)、ADhere(KGAD)、ADore(KGAE)、又はADopt-VA(KGAK)試験]を完了した被験者及びKGAA試験に直接組入れられた新規被験者 999例
主な選択基準	<p>&lt;先行試験からの移行被験者&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・先行試験(KGAB、KGAC、KGAD、KGAE、又はKGAK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。</li> </ul> <p>&lt;新規組入れ被験者&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成人(18歳以上)及び12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上の小児患者。</li> <li>・スクリーニング時の1年以上前から持続する慢性アトピー性皮膚炎患者(American Academy of Dermatology Consensus Criteriaに基づく)。</li> <li>・ベースライン時のEASIスコアが16以上の患者。</li> <li>・ベースライン時のIGAスコアが3以上の患者。</li> <li>・ベースライン時の体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上の患者。</li> <li>・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。</li> </ul>
主な除外基準	<p>&lt;先行試験からの移行被験者&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・先行試験の実施中にレプ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又は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、レプ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。</li> <li>・レプ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、評価完了不能等)。</li> </ul> <p>&lt;新規組入れ被験者&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アナフィラキシーの既往歴を有する患者。</li> <li>・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。</li> <li>・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)。</li> <li>・試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。</li> <li>・HBVに一過性感染又は持続感染している患者。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・HCVに一過性感染(HCV RNA陽性)している患者。</li> <li>・既知の肝硬変又は慢性肝炎(原因を問わず)を有する患者。</li> <li>・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。</li> <li>・スクリーニング時に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。</li> <li>・感染の回復に関わらず侵襲性の日和見感染(結核、ヒストプラズマ症、リステリア症、コクシジオイデス症、ニューモシスチス症、アスペルギルス症等)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。</li> <li>・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頸部上皮内癌、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。</li> <li>・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剤、又はcrisaborole(本邦未承認)等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。</li> <li>・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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>-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、JAK阻害薬、アザチオプリン、メトレキサート等)</li> <li>-アトピー性皮膚炎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)</li> </ul> </li> <li>・ベースライン時の前に以下の治療を受けた患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>-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</li> <li>-ベースライン時の前6ヵ月以内にリツキシマブ等のB細胞枯渇生物学的製剤</li> <li>-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</li> </ul> </li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
試験方法	<p>本試験は、投与期間(0~100週時)、安全性追跡調査来院の2期で構成された。  投与期間:100週間  レプリキズマブ250 mgをQ2W(Q2W群)又はレプリキズマブ250 mgをQ4W(Q4W群)で皮下投与した。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投与群に割付た。KGAD試験からの移行被験者については、併用しているTCSを必要に応じて漸減又は休業し、アトピー性皮膚炎病変が再発した場合には被験者の判断でTCSの併用を再開できることとした。  安全性及び有効性評価のため、被験者は本試験の2、4及び16週時、以降は100週時まで12週ごとに来院した。  16週時にベースライン(先行試験のベースライン)からの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試験を中止することとした。</p> <p><u>単剤投与試験(KGAB及びKGAC試験)からの被験者</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・先行試験の二重盲検維持投与期間でレプリキズマブ250 mgQ2W又は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。</li> <li>・先行試験の二重盲検維持投与期間でプラセボ投与を受けていた被験者は、本試験の組入れ時(ベースライン)及び2週時に盲検下でレプリキズマブ500 mgを負荷投与し、以降は盲検下でレプリキズマブ250 mg Q2W投与を受けた。</li> <li>・先行試験でエスケープ維持投与期間に移行した被験者は、非盲検下でレプリキズマブ250 mgQ2W投与を継続した。</li> </ul> <p><u>TCS併用投与試験(KGAD試験)からの被験者</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・KGAD試験で盲検下のレプリキズマブ250 mgQ2W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(レスポnder)は、レプリキズマブ250 mgQ2W又は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(レプリキズマブ250 mgQ2W又はQ4W)の投与を受けた。</li> <li>・KGAD試験での盲検下のレプリキズマブ250 mgQ2W投与で、16週時にIGA(0,1)又はEASI-75に達しなかった被験者(ノンレスポnder)は、盲検下でレプリキズマブ250 mgQ2W投与を受けた。</li> <li>・KGAD試験でプラセボ投与を受けていた被験者は、本試験の組入れ時(ベースライン)及び2週時に盲検下でレプリキズマブ500 mgを負荷投与し、以降は盲検下でレプリキズマブ250 mgQ2W投与を受けた。</li> </ul>

	<p>・KGAD試験でレプ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、盲検下でレプリキズマブ250 mgQ2W投与を受けた。</p> <p>・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、本試験の組入れ時（ベースライン）及び2週時に盲検下でレプリキズマブ500 mgを負荷投与し、以降は盲検下でレプリキズマブ250 mgQ2W投与を受けた。</p> <p><b>12歳以上18歳未満かつ体重40 kg以上の小児安全性試験(KGAE試験)からの被験者</b></p> <p>・全被験者が非盲検下でレプリキズマブ250 mgQ2W投与を継続した。</p> <p><b>ワクチン試験(KGAK試験:中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象にワクチン接種を受けた成人被験者の免疫応答の試験)からの被験者</b></p> <p>・KGAK試験でレプリキズマブ250 mgQ2W投与を受けていた被験者は、盲検下でレプリキズマブ250 mgQ2W投与を継続した。</p> <p>・KGAK試験でプラセボ投与を受けていた被験者は、本試験の組入れ時（ベースライン）及び2週時に盲検下でレプリキズマブ500 mgの負荷投与を行い、以降は盲検下でレプリキズマブ250 mgQ2W投与を受けた。</p> <p><b>新規組入れ被験者</b></p> <p>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、組入れ基準を満たした被験者は非盲検下でレプリキズマブ250 mgQ2W投与（ベースライン及び2週時はレプリキズマブ500 mg負荷投与）を行った。</p> <p>●先行試験で受けた治療薬の投与に基づき、非盲検もしくは盲検で投与した。一部の患者はベースライン時及び2週時にレプリキズマブ500mgの負荷投与を受けた。また、ADhere (KGAD) 試験のレスポナー集団においては、併用しているTCSiは必要に応じて漸減又は休薬し、アトピー性皮膚炎病変が再発した場合には患者の判断でTCSiの併用を再開できることとした。</p> <p>図 試験デザイン (KGAA試験)</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>・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</p>
<p>副次的評価項目</p>	<p>副次的評価項目</p> <p>&lt;有効性*&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与56週時（本試験の40週時）までの各来院時のIGA(0,1)を達成した被験者の割合（18・20・32・44・56週時）</li> <li>・投与56週時（本試験の40週時）までの各来院時のEASI-75を達成した被験者の割合（18・20・32・44・56週時）</li> <li>・投与56週時（本試験の40週時）までの各来院時のEASI-90を達成した被験者の割合（18・20・32・44・56週時）</li> <li>・投与56週時（本試験の40週時）までのEASIスコアのベースラインからの変化率（18・20・32・44・56週時）</li> <li>・ベースラインの痒みNRSスコアが4以上で投与56週時（本試験の40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（18・20・32・44・56週時）等</li> </ul> <p>* KGAD試験で16週時に治療反応を達成した移行例のみを対象に評価した。</p> <p>その他評価項目</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>主な有害事象、重篤な有害事象、有害事象による死亡 等</p>
<p>解析方法</p>	<p>&lt;解析対象&gt;</p> <p>安全性の解析はModified安全性解析対象集団（1回以上のレプリキズマブ投与を受けたすべての被験者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）を対象とした。</p>

	<p>有効性の解析はmITT集団[治験薬の投与の有無や治験実施計画書に従わなかった場合を問わず、割付された全被験者(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]を対象とした。</p> <p>なお、有効性の解析は、mITT集団のうちKGAD試験レスポナー集団を対象に行うことを事前に規定した。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)又はEASI-75を達成した被験者をKGAD試験のレスポナー集団とした。</p> <p>&lt;安全性&gt; 有害事象はMedDRA ver25.0を用いて集計した。</p> <p>&lt;有効性&gt; 有効性評価項目(副次的評価項目)のPrimary estimandはKGAD試験レスポナー集団のうち、効果不十分で投与中止しなかった被験者におけるレプリキズマブの臨床反応の達成割合とした。Primary estimandを用いた副次的評価項目の解析では、効果不十分の理由で治験薬の投与を中止した場合、本中間事象発現後から56週時までのデータとしてベースライン値を代入した。効果不十分以外の理由で治験薬の投与を中止した場合は本中間事象発現後から56週時までのデータを欠測とし、すべての欠測値をMCMC-MI法を用いて補完した。MCMC-MI法では、各被験者のデータの推移を考慮し、かつ、同じ投与群の被験者の情報を用いて、取り得る値で欠測値を補完した。カテゴリ変数の評価項目は、各カテゴリ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。本試験では統計学的検定は行わなかった。</p>
結 果	<p>中間報告の結果を示す。ワクチン試験であるKGAK試験から本試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。</p> <p>&lt;解析対象&gt; Modified安全性解析対象集団及びmITT集団:979例(Q2W群:838例、Q4W群:141例) KGAD試験のレスポナー集団:86例(Q2W群:57例、Q4W群:29例)</p> <p>&lt;治験薬の曝露状況&gt; 本試験の平均曝露期間(日数)はQ2W群では226.3日、Q4W群では269.6日であった。また、本試験全体のレプリキズマブの総曝露期間(人年)は623.23人年であった。</p> <p>&lt;安全性&gt; 主要評価項目 ・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 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29/979例(3.0%)であった。Q2W群では28/838例(3.3%)、Q4W群では1/141例(0.7%)に持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。</p> <p>Q2W群の内訳は、結膜炎0.7%(6/838例)、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、子宮内膜腺癌*1、前立腺癌*2、過敏症 各0.2%(子宮内膜腺癌は1/418例、前立腺癌は1/420例、その他2/838例)、酒さ、スティーヴンス・ジョンソン症候群、眼感染、浸潤性乳癌、神経内分泌腫瘍、アレルギー性結膜炎、白内障、死亡、疲労、血中カリウム減少、肝酵素上昇、交通事故 各0.1%(1/838例)、Q4W群の内訳は、アレルギー性結膜炎0.7%(1/141例)であった。</p> <p>成人被験者では24/687例(3.5%) [Q2W群:23/571例(4.0%)、Q4W群:1/116例(0.9%)]、12歳以上18歳未満かつ体重40 kg以上の小児被験者では5/292例(1.7%) [Q2W群:5/267例(1.9%)、Q4W群:0/25例]が有害事象により治験薬投与を中止した。</p> <p>投与群全体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」[8/979例(0.8%)]及び「感染症および寄生虫症」[7/979例(0.7%)]であった。</p> <p>*1: 女性特有の有害事象であるため、分母をQ2W群N=418、Q4W群N=82に調整した。 *2: 男性特有の有害事象であるため、分母をQ2W群N=420、Q4W群N=59に調整した。</p>

副次的評価項目

・有害事象の発現割合は以下のとおりであった。本試験(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。

表 有害事象の要約[Modified安全性解析対象集団:KGAA試験(長期継続試験)]

	レプリキズマブ250 mg Q2W群 (N=838)	レプリキズマブ250 mg Q4W群 (N=141)	レプリキズマブ250 mg 投与群全体 (N=979)
TEAE	363(43.3)	53(37.6)	416(42.5)
死亡	1(0.1)	0	1(0.1)
重篤な有害事象	21(2.5)	2(1.4)	23(2.3)
治験薬との因果関係 が否定できないと判 断されたTEAE	66(7.9)	10(7.1)	76(7.8)
治験薬投与中止に 至った有害事象 <sup>a)</sup>	28(3.3)	1(0.7)	29(3.0)

a) 死亡を含む

発現例数(発現割合%)

- ・発現割合が高かったTEAE(投与群全体で発現割合が1%以上)は、COVID-19[Q2W群7.6%(64例)、Q4W群7.1%(10例)、以下同順]、上咽頭炎[4.9%(41例)、5.0%(7例)]、アトピー性皮膚炎[2.6%(22例)、4.3%(6例)]、結膜炎[2.6%(22例)、1.4%(2例)]、上気道感染[1.9%(16例)、0.7%(1例)]、口腔ヘルペス[1.4%(12例)、0%]、尿路感染[1.3%(11例)、0.7%(1例)]、アレルギー性結膜炎[1.1%(9例)、1.4%(2例)]、頭痛[1.1%(9例)、1.4%(2例)]、及び注射部位反応[1.1%(9例)、0.7%(1例)]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。
- ・治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAE(1%以上)は、Q2W群で結膜炎2.0%(17例)、注射部位反応1.1%(9例)、口腔ヘルペス1.0%(8例)、Q4W群で結膜炎1.4%(2例)であった。
- ・死亡がQ2W群に1例(死亡)認められた。この事象は治験担当医師により治験薬と因果関係がないと判断された。
- ・重篤な有害事象の投与群間の発現割合は同様であった。報告された23例の重篤な有害事象は、Q2W群で21例[死亡、インフルエンザ様疾患、COVID-19、肺炎、股関節部骨折、足関節部骨折、交通事故、硬膜下血腫、頸髄圧迫、一過性脳虚血発作、前立腺癌、子宮内膜腺癌、卵巣胚細胞良性奇形腫、浸潤性乳癌、神経内分泌腫瘍、希死念慮を有するうつ病、血中カリウム減少、ステイヴンス・ジョンソン症候群 各1例、小腸閉塞・菌血症1例2件、低カリウム血症・痙攣発作1例2件、突然視力消失・白内障 1例2件]、Q4W群で2例(股関節部骨折、うつ病 各1例)に認められた。Q2W群の1例[浸潤性乳癌(重症度:高度、転帰:回復、治験薬の投与:中止)]を除き、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。

<有効性>  
 ・KGAD試験のレスポナー集団の有効性結果  
 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ナーで、本試験で再無作為化された被験者の結果から、レブリキズマブ250 mgQ2W及びQ4Wの維持投与を受けた大部分の被験者は、投与56週時(本試験の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 KGAD試験のレスポナー集団における投与56週時(本試験の40週時)の有効性の結果  
 [mITT集団:KGAA試験(長期継続試験)]

	レブリキズマブ250 mg Q2W群 (N=57)	レブリキズマブ250 mg Q4W群 (N=29)	レブリキズマブ250 mg 投与群全体 (N=86)
40週時IGA(0,1)を達成した被験者数(%) 95%CI <sup>a)</sup>	41(71.7) (59.6, 83.9)	20(67.6) (50.2, 85.0)	60(70.3) (60.4, 80.2)
40週時EASI-75を達成した被験者数(%) 95%CI <sup>a)</sup>	49(85.9) (76.0, 95.8)	24(81.2) (66.5, 96.0)	73(84.3) (76.1, 92.5)
40週時EASI-90を達成した被験者数(%) 95%CI <sup>a)</sup>	43(74.9) (62.9, 87.0)	18(62.2) (43.7, 80.8)	61(70.7) (60.5, 80.8)
40週時のEASIスコアのベースライン <sup>b)</sup> からの変化率[平均値(標準誤差)] 95%CI	-88.4(2.9) (-94.1, -82.7)	-88.9(2.7) (-94.3, -83.5)	-88.6(2.1) (-92.7, -84.4)
ベースライン <sup>b)</sup> の痒みNRSスコアが4以上の被験者数	52	25	77
40週時痒みNRS4ポイント以上改善を達成した被験者数(%) 95%CI <sup>a)</sup>	32/52(61.5) (46.8, 76.1)	17/25(67.5) (49.0, 86.1)	49/77(63.4) (51.8, 75.1)

MCMC-MI法を用いて欠測値を補完  
 a) CIは二項分布への正規近似である連続性補正なしの漸近法を使用して算出した。  
 b) KGAD試験のベースラインからの有効性の結果

(5) 患者・病態別試験

海外第III相非盲検試験[ADore(KGAE)試験、外国人]<sup>20)</sup>

目的:12歳以上18歳未満の小児(体重40kg以上)の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、レブリキズマブを単剤で反復皮下投与したときの安全性及び有効性を評価する。

試験デザイン	第III相、非盲検、単群試験(オーストラリア、カナダ、ポーランド、及び米国の計55施設で実施)
対象	12歳以上18歳未満の小児(体重40kg以上)の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 206例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢12歳以上18歳未満で、体重40kg以上の男性又は女性患者。</li> <li>・スクリーニングの1年以上前から持続する慢性アトピー性皮膚炎患者(American Academy of Dermatology Consensus Criteriaに基づく)。</li> <li>・ベースライン時のEASIスコアが16以上の患者。</li> <li>・ベースライン時のIGAスコアが3以上の患者。</li> <li>・ベースライン時の体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上の患者。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アナフィラキシーの既往歴を有する患者。</li> <li>・経口ステロイドパ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等の慢性疾患[過去12カ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]</li> </ul>

	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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)</li> <li>・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。</li> <li>・活動性の急性又は慢性肝炎を有する患者、又は既知の肝硬変を有する患者。</li> <li>・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。</li> <li>・スクリーニング時に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。</li> <li>・感染の回復に関わらず侵襲性の日和見感染(結核、ヒストプラズマ症、リステリア症、コクシジオイデス症、ニューモシチス症、アスペルギルス症等)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。</li> <li>・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頸部上皮内癌、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。</li> <li>・ベースライン前1週以内にTCS、外用カルシニューリン阻害剤、又は外用ホスホジエステラーゼ-4阻害薬[crisaborole(本邦未承認)等]の治療を受けた患者。</li> <li>・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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>-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、JAK阻害薬、アザチオプリン、メトトレキサート等)</li> <li>-アトピー性皮膚炎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)</li> </ul> </li> <li>・ベースライン前に以下の治療を受けた患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>-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</li> <li>-ベースライン前8週以内にデュピルマブ</li> <li>-ベースライン前6か月以内にリツキシマブ等のB細胞枯渇生物学的製剤</li> <li>-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</li> </ul> </li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
<p>試験方法</p>	<p>本試験は、スクリーニング期間、投与期間(0~52週時)、安全性追跡調査来院の3期で構成された。</p> <p>投与期間:52週間</p> <p>本試験の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試験)での投与継続の選択肢を提供した。試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。</p> <p><u>投与期(0~52週時)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ベースライン及び2週時にすべての被験者に対してレプリキズマブ500 mgを負荷投与した。</li> <li>・4週時以降は、52週時まですべての被験者に対してレプリキズマブ250 mgをQ2Wで皮下投与した。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。</li> </ul> <p>図 試験デザイン (KGAE試験)</p> <p>図は、試験の時間軸を示しています。ベースライン (0週) から52週までの期間が示されています。スクリーニング期間は、ベースラインから8週までの期間です。安全性解析対象集団(注1)は、スクリーニング期間中に登録された被験者です。投与期間は、ベースラインから52週までの期間です。この期間中に、レプリキズマブ250mg Q2W (注2) (N=206) が投与されます。安全性追跡調査(注3)は、投与期間終了後12週間続きます。</p> <p>注1) 本試験に組み入れられ10以上のレプリキズマブ250mg投与を受けたすべての患者。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。</p> <p>注2) ベースライン及び2週時にレプリキズマブ500mgを負荷投与し、以降はレプリキズマブ250mg Q2Wを投与した。試験期間中のTCS併用は可能であったが、いずれの時点でもその併用を必須としなかった。また、レスキュー治療が必要な場合は、アトピー性皮膚炎の再燃に対して、TCS、TCI及びPDE4阻害薬の併用が可能であった。</p>

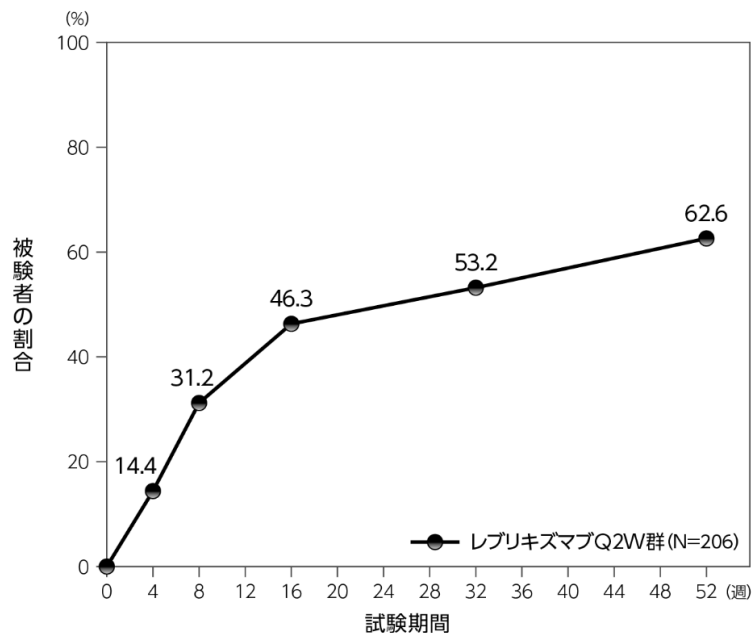
主要評価項目	・投与期間の最終来院時までには有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合												
副次的評価項目	<p>その他の評価項目</p> <p>&lt;安全性&gt; 主な有害事象、重篤な有害事象、有害事象による死亡 等</p> <p>副次的評価項目</p> <p>&lt;有効性&gt; 以下の項目について、試験期間全体で評価した。 ・IGA (0,1)を達成した被験者の割合 (4・8・16・32・52週時) ・EASI-75を達成した被験者の割合 (4・8・16・32・52週時) ・EASI-50を達成した被験者の割合 (4・8・16・32・52週時) ・EASI-90を達成した被験者の割合 (4・8・16・32・52週時) ・EASIスコアのベースラインからの変化率 (4・8・16・32・52週時) 等</p> <p>&lt;免疫原性&gt; 抗薬物抗体、中和抗体</p>												
解析方法	<p>&lt;解析対象&gt; 安全性及び有効性の解析は、安全性解析対象集団 (本試験に組み入れられ1回以上のレプリキズマブ250 mg投与を受けたすべての被験者)を対象とした。</p> <p>&lt;安全性&gt; 有害事象はMedDRA ver25.0を用いて集計した。</p> <p>&lt;有効性&gt; 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。 有効性の評価項目の欠測値は、MCMC-MI法を用いて補完した。また、有効性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。 全身療法を使用した場合又は効果不十分で治験薬の投与を中止した場合は52週時までのデータとしてベースライン値を代入した。その他の理由による欠測値はMCMC-MI法を用いて補完した。MCMC-MI法では、各患者のデータの推移を考慮し、かつ、同じ投与群の患者の情報を用いて、取り得る値で欠測値を補完した。</p>												
結果	<p>&lt;解析対象&gt; 安全性解析対象集団: 206例</p> <p>&lt;安全性&gt; 主要評価項目 ・投与期間の最終来院時までには有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合 治験薬の投与中止に至った有害事象が2.4% (5例) [溶血性貧血、心停止、アレルギー性結膜炎、注射部位疼痛、皮膚T細胞性リンパ腫 各0.5% (1例)]認められた。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。</p> <p>副次的評価項目 ・有害事象の発現割合は以下のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">表 有害事象の要約 [安全性解析対象集団: KGAE試験 (青少年* 対象試験)]</p> <table border="1" data-bbox="459 1688 1441 1912"> <thead> <tr> <th></th> <th>レプリキズマブ250 mgQ2W群 (N=206)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TEAE</td> <td>134 (65.0)</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>1 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>5 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAE</td> <td>47 (22.8)</td> </tr> <tr> <td>治験薬投与中止に至った有害事象</td> <td>5 (2.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 12歳以上18歳未満かつ体重40 kg以上 発現例数 (発現割合%)</p>		レプリキズマブ250 mgQ2W群 (N=206)	TEAE	134 (65.0)	死亡	1 (0.5)	重篤な有害事象	5 (2.4)	治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAE	47 (22.8)	治験薬投与中止に至った有害事象	5 (2.4)
	レプリキズマブ250 mgQ2W群 (N=206)												
TEAE	134 (65.0)												
死亡	1 (0.5)												
重篤な有害事象	5 (2.4)												
治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAE	47 (22.8)												
治験薬投与中止に至った有害事象	5 (2.4)												

- ・発現割合が高かったTEAE(発現割合が5%以上)は、アトピー性皮膚炎13.1%(27例)、上咽頭炎9.7%(20例)、COVID-19 9.2%(19例)、上気道感染6.3%(13例)、頭痛5.8%(12例)、及び口腔ヘルペス5.3%(11例)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。
- ・治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAEのうち、発現割合が2%以上の事象は、口腔ヘルペス、結膜炎 各3.9%(8例)、及び好酸球増加症3.4%(7例)であった。
- ・死亡が1例(突然の心停止)認められた。この事象は治験担当医師により本試験と因果関係がないと判断された。
- ・重篤な有害事象が5例(精巣捻転、心停止、胆管結石、多発性外傷、アトピー性皮膚炎 各1例)認められ、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。
- ・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。
- ・成長パラメータ(身長、体重、及び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。

<有効性>

・IGA(0,1)を達成した被験者の割合

MCMC-MI法で補完した52週時のIGA(0,1)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。



MCMC-MI法を用いて欠測値を補完

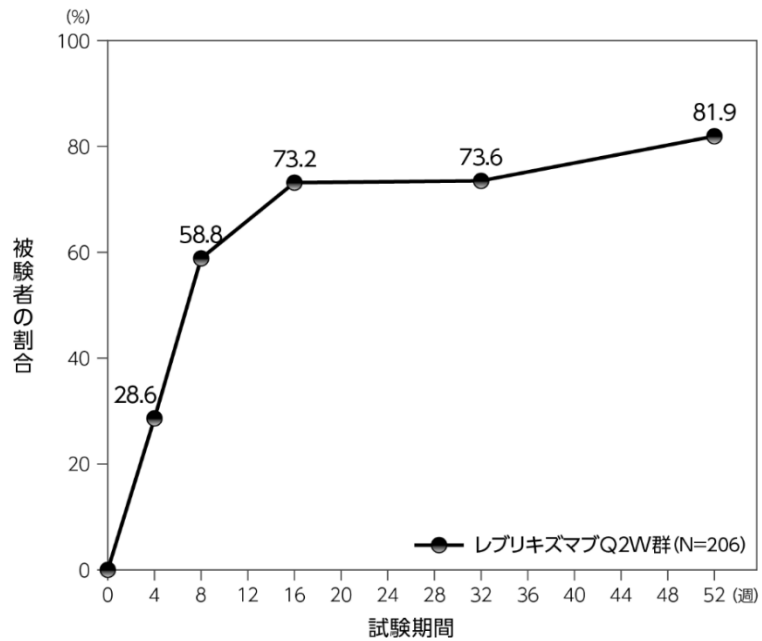
図 評価時点ごとのIGA(0,1)を達成した被験者の割合

[安全性解析対象集団: KGAE試験(青少年\*対象試験)]

\* 12歳以上18歳未満かつ体重40 kg以上

・EASI-75を達成した被験者の割合

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。



MCMC-MI法を用いて欠測値を補完

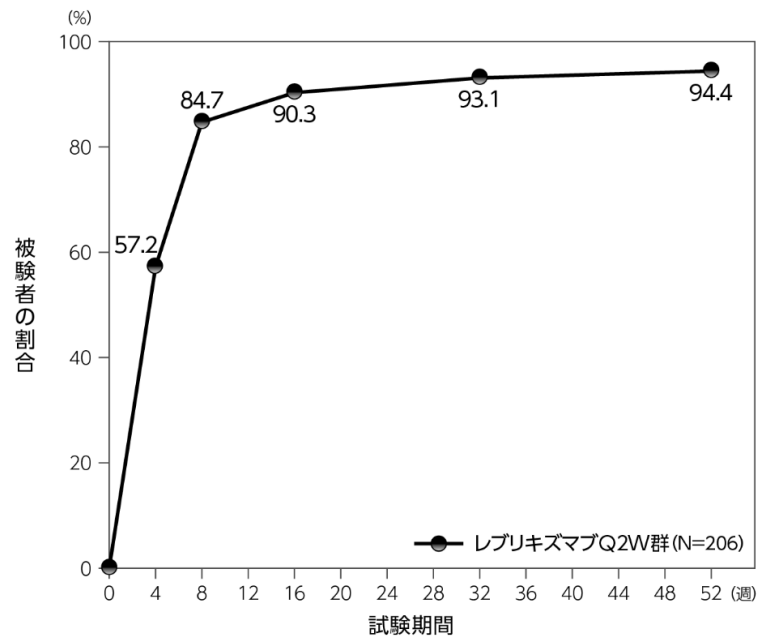
図 評価時点ごとのEASI-75を達成した被験者の割合

[安全性解析対象集団: KGAE試験(青少年\*対象試験)]

\* 12歳以上18歳未満かつ体重40 kg以上

・EASI-50を達成した被験者の割合

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。



MCMC-MI法を用いて欠測値を補完

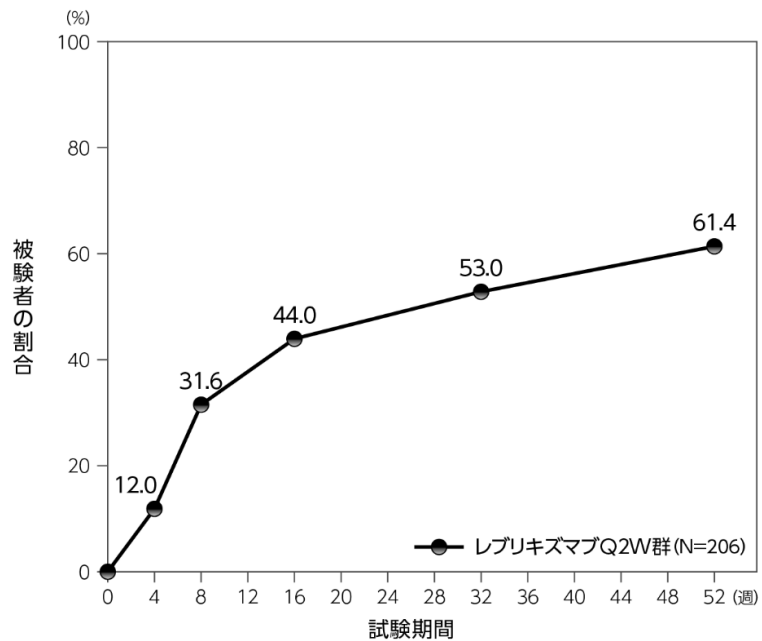
図 評価時点ごとのEASI-50を達成した被験者の割合

[安全性解析対象集団: KGAE試験(青少年\*対象試験)]

\* 12歳以上18歳未満かつ体重40 kg以上

・EASI-90を達成した被験者の割合

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。



MCMC-MI法を用いて欠測値を補完

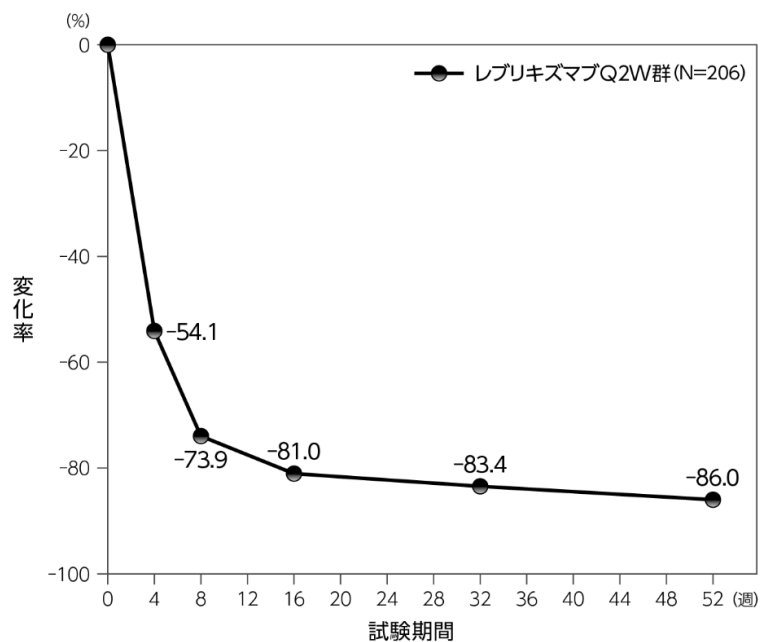
図 評価時点ごとのEASI-90を達成した被験者の割合

[安全性解析対象集団: KGAE試験(青少年\*対象試験)]

\* 12歳以上18歳未満かつ体重40 kg以上

・EASIスコアのベースラインからの変化率

MCMC-MI法で補完した52週時のEASIスコア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。



MCMC-MI法を用いて欠測値を補完

図 評価時点ごとのEASIスコアのベースラインからの変化率

[安全性解析対象集団: KGAE試験(青少年\*対象試験)]

\* 12歳以上18歳未満かつ体重40 kg以上

	<p>&lt;免疫原性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・52週間の投与期間中、7/206例(3.6%)が抗レブリキズマブ抗体陽性となり、5/206例(2.6%)が中和抗体陽性であった。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。3/206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抗薬物抗体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、抗レブリキズマブ抗体が不確定であった。</li> <li>・血清中レブリキズマブ濃度に対する抗レブリキズマブ抗体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。</li> </ul>
--	--

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

<特定使用成績調査(実施予定)>

目的: 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者を対象とし、主要目的としてレブリキズマブ投与時の安全性プロファイルを確認し、副次目的としてその有効性を確認する。

調査対象	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者
調査期間	2024年7月～2028年9月
登録期間	2024年8月～2026年3月
観察期間	本剤初回投与から最大104週間
安全性解析対象症例数	400例
実施方法	中央登録方式
安全性検討事項	重篤な過敏症、重篤な感染症、悪性腫瘍

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

海外第Ⅲ相単剤療法併合データ: 維持投与期間[ADvocate1(KGAB)/ADvocate2(KGAC)試験、外国人]<sup>21, 22)</sup>

中等症から重症の成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[KGAB及びKGAC試験、851例(KGAB試験:424例、KGAC試験:445例)]の各試験のレスキュー治療を行うことなく16週時におけるレスポンドを併合したModified維持主要集団を対象として併合解析を行い、16～52週時の結果を用いて治療反応の維持及び安全性を評価した。本併合解析は事前に規定した解析であり、サンプルサイズが大きかったことから、より頑健な統計解析が可能であった。KGAB及びKGAC試験の試験デザインは同一であるため、本併合解析対象集団の設定が可能であった。

KGAB及びKGAC試験の詳細は、「V. 5. (4) 1) ③海外第Ⅲ相単剤療法試験[ADvocate1(KGAB)試験、外国人]」及び「V. 5. (4) 1) ④海外第Ⅲ相単剤療法試験[ADvocate2(KGAC)試験、外国人]」の項参照。

## 維持投与期間(16～52 週時)

### <試験方法>

#### ≪二重盲検維持投与期間≫

KGAB 及び KGAC 試験において、導入投与期間でレプリキズマブを投与した Q2W 群のレスポnderを Q2WRes/Q2W 群、Q2WRes/Q4W 群、及び Q2WRes/プラセボ群の投与群に 2:2:1 の比で再無作為化した。

#### ≪エスケープ維持投与期間≫

KGAB 及び KGAC 試験において、エスケープ維持投与期間に移行された被験者を、非盲検下で Q2WNonRes/Q2W 群、及びプラセボ NonRes/Q2W 群とした。

試験方法の詳細は、「V. 5. (4) 1) ③海外第 III 相単剤療法試験[ADvocate1(KGAB)試験、外国人]」及び「V. 5. (4) 1) ④海外第 III 相単剤療法試験[ADvocate2(KGAC)試験、外国人]」の項参照。

### <解析方法>

二重盲検維持投与期間の Primary estimand は Modified 維持主要集団のうち、レスキュー治療として全身療法を使用せず、効果不十分で投与中止することなく、かつ、エスケープ群へ移行しなかった被験者における臨床反応の達成割合又は平均値のレプリキズマブとプラセボの差とした。これらの試験の 36 週間の二重盲検維持投与期間において、全身性のレスキュー薬(経口ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤、光線療法等)を投与された被験者、有効性の欠如により治療を中止した被験者、又はエスケープ群に移行した被験者は、52 週時までのこの時点以降の値をベースライン値に設定した。外用レスキュー薬を投与された被験者、又はその他の理由で治療を中止した被験者は、52 週時までのこの時点以降の値を欠測値に設定した。すべての欠測値を MCMC-MI 法を用いて補完した。MCMC-MI 法では、各被験者のデータの推移を考慮し、かつ、同じ投与群の被験者の情報を用いて、取り得る値で欠測値を補完した。

### <解析対象>

#### ≪二重盲検維持投与期間≫

Modified 維持主要集団(維持投与期間中に 1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者)\*:

291 例(Q2WRes/Q2W 群:113 例、Q2WRes/Q4W 群:118 例、Q2WRes/プラセボ群:60 例)

Modified 安全性解析対象集団(維持投与期間中に 1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者から重大な監査所見のあった 1 実施医療機関のすべての被験者を除いた集団):

291 例(Q2WRes/Q2W 群:113 例、Q2WRes/Q4W 群:118 例、Q2WRes/プラセボ群:60 例)

\* :KGAC 試験では、維持投与期間中に 1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者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

《エスケープ維持投与期間》

維持 16 週時エスケープ集団(維持投与期間中に 1 回以上の治験薬投与を受けた被験者):

435 例(Q2WNonRes/Q2W 群:231 例、プラセボ NonRes/Q2W 群:204 例)

<評価項目>

有効性

<事前に規定した解析項目>

- ・16 週時に IGA(0,1)を達成し、52 週時までの各来院時に IGA(0,1)を維持していた被験者の割合 (20・24・28・32・36・40・44・48・52 週時)
- ・16 週時に EASI-75 を達成し、52 週時までの各来院時に EASI-75 を維持していた被験者の割合 (20・24・28・32・36・40・44・48・52 週時)
- ・16 週時に EASI-75 を達成し、52 週時までの各来院時に EASI-90 を達成又は維持していた被験者の割合 (20・24・28・32・36・40・44・48・52 週時)
- ・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 (20・24・28・32・36・40・44・48・52 週時)

安全性

- ・主な有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、有害事象による死亡 等

<有効性>

《二重盲検維持投与期間》

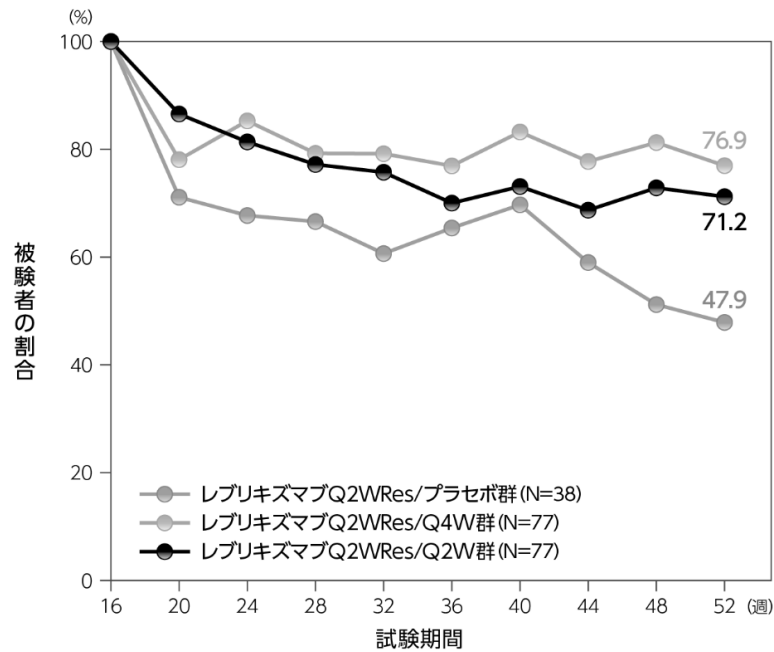
- ・16 週時に IGA(0,1)を達成し、52 週時に IGA(0,1)を維持していた被験者の割合

16 週時に IGA(0,1)を達成した導入投与期間のレスポナーのうち、52 週時に IGA(0,1)を維持していた被験者の割合は、以下のとおりであった。

表 16週時にIGA(0,1)を達成し、52週時にIGA(0,1)を維持していた被験者の割合:二重盲検維持投与期間  
[Modified維持主要集団:KGAB/KGAC試験併合解析(単剤療法)]

	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=113)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=118)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/プラセボ群 (N=60)
16週時にIGA(0,1)を達成した被験者数	77	77	38
52週時にIGA(0,1)を維持していた被験者数(%)	55/77(71.2)	59/77(76.9)	18/38(47.9)

MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand(Hybrid)



MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

図 16週時にIGA (0,1)を達成し、IGA (0,1)を維持していた被験者の割合の  
52週時までの経時推移: 二重盲検維持投与期間  
[Modified維持主要集団: KGAB/KGAC試験併合解析(単剤療法)]

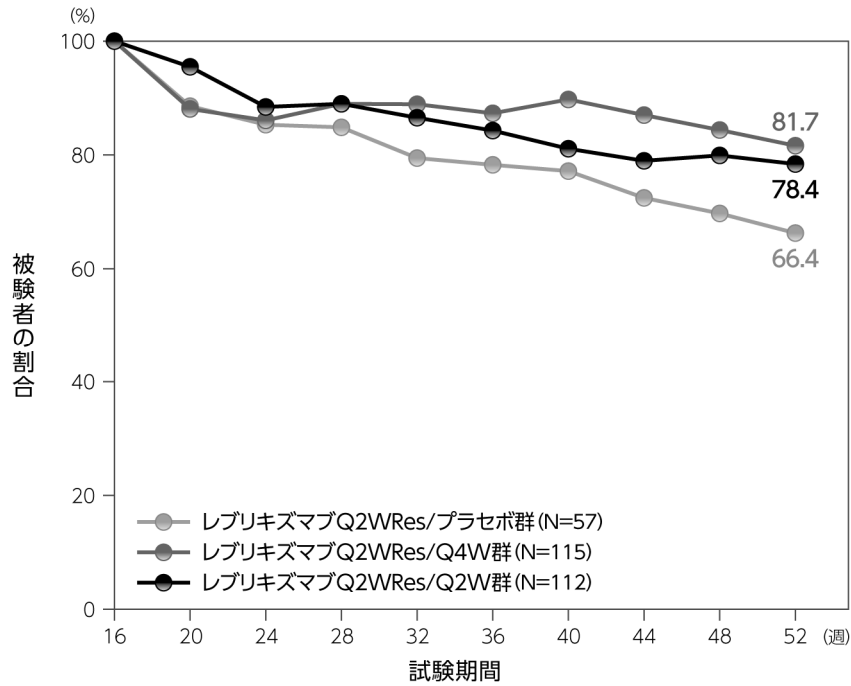
・16週時にEASI-75を達成し、52週時にEASI-75を維持していた及びEASI-90を達成又は維持していた被験者の割合

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及び16週時にEASI-75を達成し、52週時にEASI-90を達成又は維持していた被験者の割合は、以下のとおりであった。

表 16週時にEASI-75を達成し、52週時にEASI-75を維持していた及び  
EASI-90を達成又は維持していた被験者の割合: 二重盲検維持投与期間  
[Modified維持主要集団: KGAB/KGAC試験併合解析(単剤療法)]

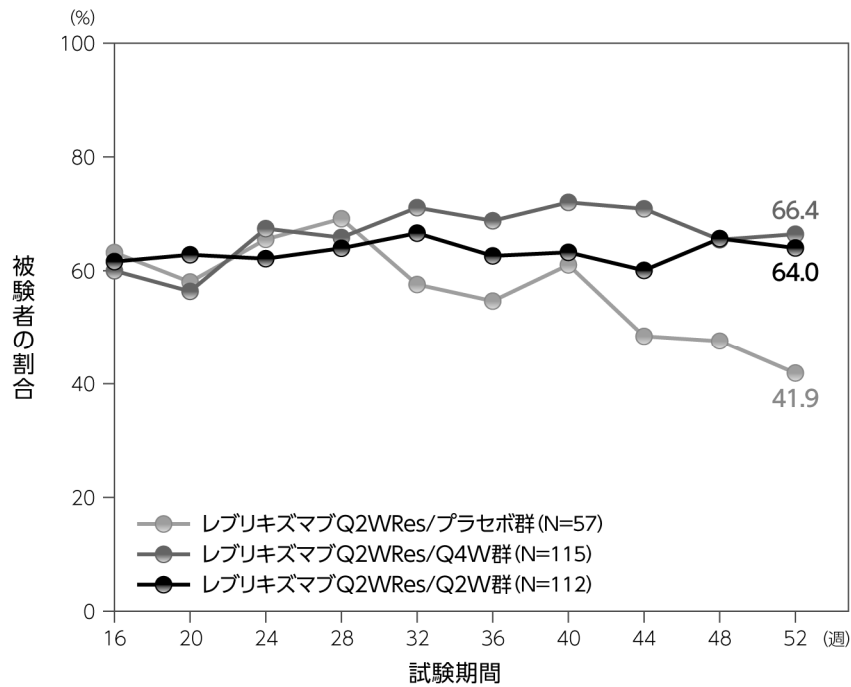
	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=113)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=118)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/プラセボ群 (N=60)
16週時にEASI-75を達成した被験者数	112	115	57
EASI-75			
52週時にEASI-75を維持していた被験者数(%)	88/112(78.4)	94/115(81.7)	38/57(66.4)
EASI-90			
16週時にEASI-90を達成した被験者数(%)	69/112(61.6)	69/115(60.0)	36/57(63.2)
52週時にEASI-90を達成又は維持していた被験者数(%)	72/112(64.0)	76/115(66.4)	24/57(41.9)

MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)



MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

図 16週時にEASI-75を達成し、EASI-75を維持していた被験者の割合の52週時までの経時推移: 二重盲検維持投与期間  
[Modified維持主要集団: KGAB/KGAC試験併合解析(単剤療法)]



MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

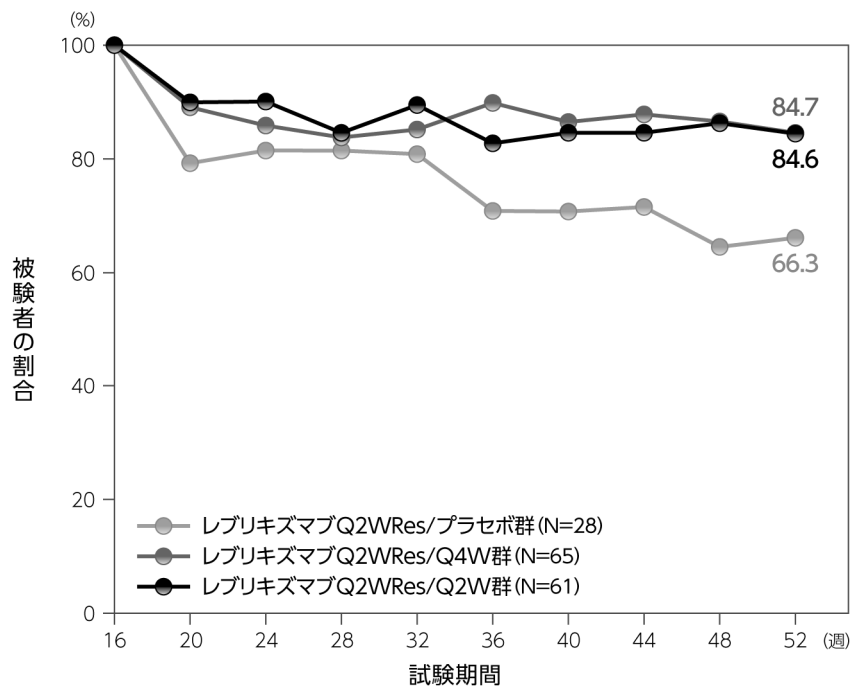
図 16週時にEASI-75を達成し、EASI-90を達成又は維持していた被験者の割合の52週時までの経時推移: 二重盲検維持投与期間  
[Modified維持主要集団: KGAB/KGAC試験併合解析(単剤療法)]

・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  
 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レスポナーで、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は、Q2WRes/Q2W 群で 84.6%、Q2WRes/Q4W 群で 84.7%、及び Q2WRes/プラセボ群で 66.3%であった。

表 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  
 : 二重盲検維持投与期間 [Modified維持主要集団: KGAB/KGAC試験併合解析(単剤療法)]

	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=113)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=118)	レプリキズマブ250 mg Q2WRes/プラセボ群 (N=60)
16週時に痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を達成した被験者数	61	65	28
52週時に痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を維持していた被験者数(%)	52/61 (84.6)	55/65 (84.7)	19/28 (66.3)

MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

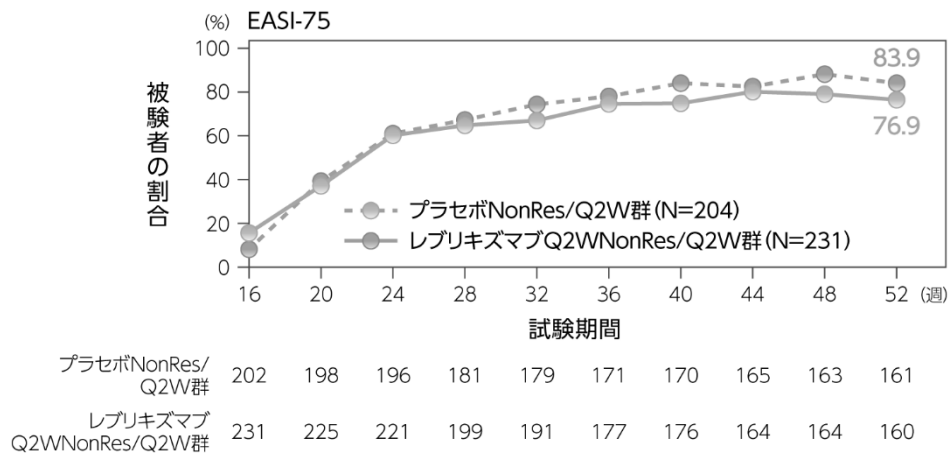
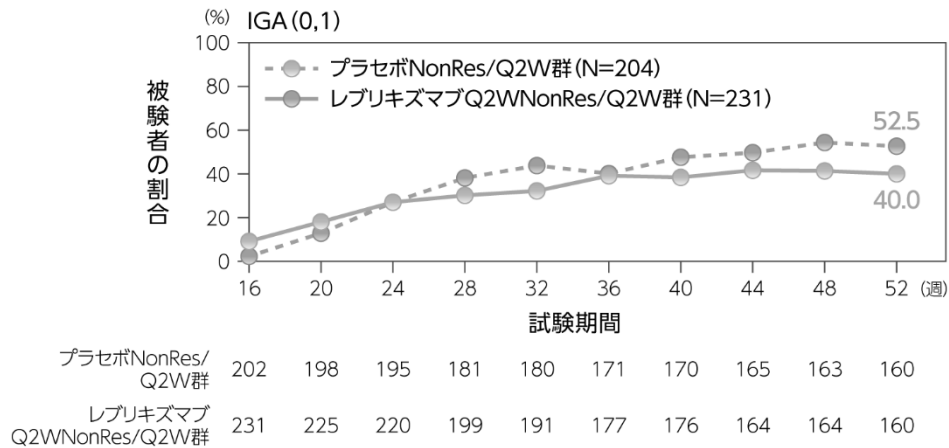


MCMC-MI法を用いたMaintenance primary estimand (Hybrid)

図 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、痒みNRSスコア4ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合の52週時までの経時推移: 二重盲検維持投与期間  
 [Modified維持主要集団: KGAB/KGAC試験併合解析(単剤療法)]

《エスケープ維持投与期間》

Q2WNonRes/Q2W 群のうち、52 週時に 64 例(40%)が IGA(0,1)、123 例(76.9%)が EASI-75、76 例(47.5%)が EASI-90 を達成した。IGA(0,1)を達成した被験者及び EASI-75 を達成した被験者の割合はいずれも、維持投与期間の開始から早期に上昇し、52 週時までその上昇を維持した。同様に、痒み NRS スコア 4 ポイント改善を用いて評価した痒み(69%)でも継続した改善が認められた。



データは測定値を示す。

図 IGA(0,1)又はEASI-75を達成した被験者の割合の52週時までの経時推移:エスケープ維持投与期間 [維持16週時エスケープ集団:KGAB/KGAC試験併合解析(単剤療法)]

<安全性>

《二重盲検維持投与期間》

- ・有害事象は以下のとおりであり、TEAE 及び重篤な有害事象の発現割合は、Q2WRes/Q2W 群及び Q2WRes/Q4W 群と Q2WRes/プラセボ群で同程度であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。各試験の有害事象の詳細は、「V. 5. (4) 1) ③海外第 III 相単剤療法試験[ADvocate1 (KGAB)試験、外国人]」及び「V. 5. (4) 1) ④海外第 III 相単剤療法試験[ADvocate2 (KGAC)試験、外国人]」の項参照。

表 有害事象の要約:二重盲検維持投与期間  
[Modified維持主要集団、Modified安全性解析対象集団:KGAB/KGAC試験併合解析(単剤療法)]

	レプリズマブ250 mg Q2WRes/Q2W群 (N=113) 総曝露期間=71.1人年	レプリズマブ250 mg Q2WRes/Q4W群 (N=118) 総曝露期間=77.4人年	レプリズマブ250 mg Q2WRes/プラセボ群 (N=60) 総曝露期間=37.0人年
TEAE	56(49.7) [121.1]	61(51.7) [124.4]	30(50.0) [117.5]
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	2(1.8) [3.0]	2(1.7) [2.7]	1(1.6) [2.7]
治験薬との因果関係 が否定できないと判断 されたTEAE	12(10.7)	22(18.6)	7(11.6)
治験薬投与中止に 至った有害事象	1(0.9) [1.4]	2(1.7) [2.6]	0

発現例数(試験の被験者数で調整した割合%) [曝露期間で調整した100人年当たりの発現率%]

- ・発現割合が高かった TEAE(2%以上)は、Q2WRes/Q2W 群でアトピー性皮膚炎 4.4%(5 例)上咽頭炎 3.5%(4 例)、ワクチン接種合併症、毛包炎 各 2.7%(3 例)、COVID-19 2.6%(3 例)、Q2WRes/Q4W 群で COVID-19 9.4%(11 例)、上咽頭炎 7.6%(9 例)、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎 各 5.9%(7 例)、結膜炎 5.0%(6 例)、頭痛 4.2%(5 例)、口腔ヘルペス 3.4%(4 例)及びワクチン接種合併症、毛包炎、食物アレルギー、ヘルペス性皮膚炎 各 2.5%(3 例)、Q2WRes/プラセボ群でアトピー性皮膚炎 11.7%(7 例)、上気道感染 5.1%(3 例)、上咽頭炎、結膜炎 各 5.0%(3 例)、尿路感染 3.4%(2 例)及び COVID-19、アレルギー性結膜炎、ワクチン接種合併症、不安、下痢 各 3.3%(2 例)であった。
- ・二重盲検維持投与期間に死亡例は認められなかった。
- ・重篤な有害事象は、Q2WRes/Q2W 群で 2 例(肺炎 1 例、上腕骨骨折・尺骨骨折 1 例 2 件)、Q2WRes/Q4W 群で 2 例(胆嚢炎、身体症状症 各 1 例)、Q2WRes/プラセボ群で 1 例(尿管結石症)に認められた。
- ・治験薬の投与中止に至った有害事象は、Q2WRes/Q2W 群で 1 例(春季カタル)、Q2WRes/Q4W 群で 2 例(結膜炎、アレルギー性結膜炎 各 1 例)、に認められた。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗ヒト IL-13 モノクローナル抗体製剤

一般名:トラロキヌマブ(遺伝子組換え)

ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体

一般名:デュピルマブ(遺伝子組換え)

JAK 阻害剤

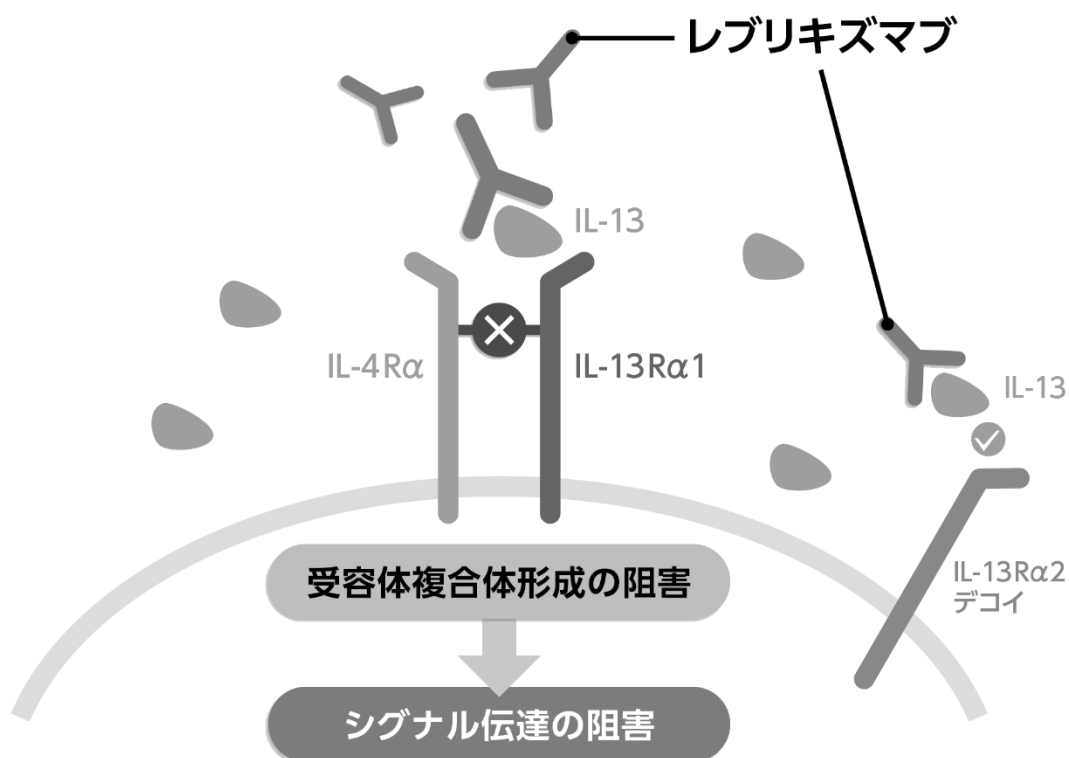
一般名:アブロシチニブ、ウパダシチニブ水和物、バリシチニブ

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

レブリキズマブはインターロイキン(IL)-13 に結合する IgG4 モノクローナル抗体である( $K_D$  値:31 pM)。IL-13 受容体複合体[IL-4 受容体  $\alpha$  サブユニット(IL-4 receptor alpha:IL-4R $\alpha$  )/IL-13 受容体  $\alpha$  1 サブユニット(IL-13receptor alpha 1:IL-13R $\alpha$  1)]の形成とその後のシグナル伝達を阻害する。なお IL-13 受容体  $\alpha$  2 サブユニット(IL-13receptor alpha 2:IL-13R $\alpha$  2) (デコイ)と IL-13 との結合は阻害しない<sup>10)</sup>。

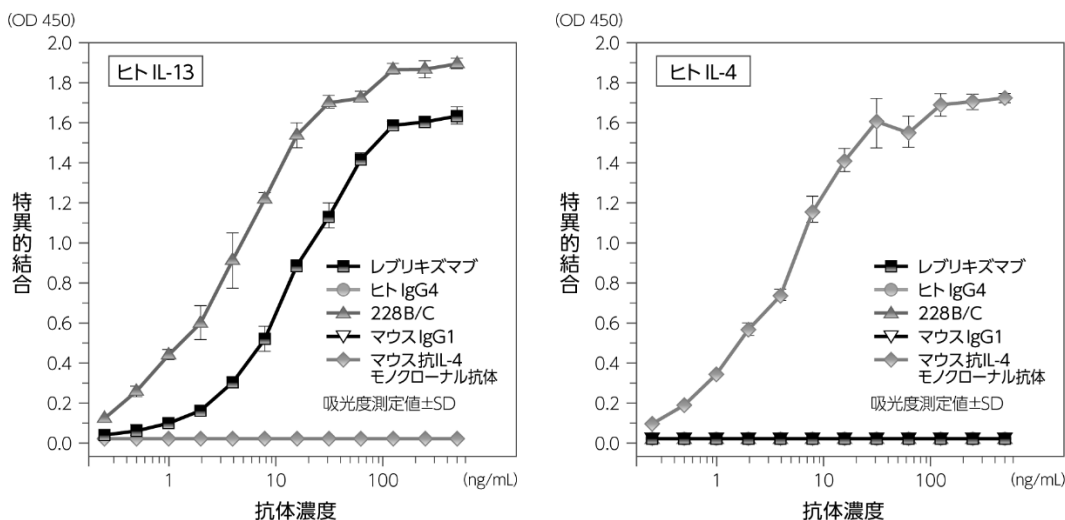


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトIL-13に対する結合親和性 (*in vitro* 試験)

① ヒトIL-13及びヒトIL-4に対する結合親和性 (*in vitro* 試験)<sup>10)</sup>

レプリキズマブ及びそのマウス親抗体 228B/C の、ヒトIL-13及びヒトIL-4に対する結合親和性をELISAで評価したところ、ヒトIL-13及びヒトIL-4に対する結合は以下のとおりであった。



注) データは1回の実験から得られたものである。

吸光度測定値±標準偏差

図 レプリキズマブ及び228B/CのヒトIL-13及びヒトIL-4に対する結合能

【方法】

レプリキズマブ及びそのマウス親抗体228B/Cの結合親和性をELISAで評価した。ELISAにおいて、遺伝子組換えヒトIL-13又はヒトIL-4を捕捉に用いた。

これらをコートしたプレートに、段階希釈したレプリキズマブ、ヒトIgG4、228B/C、マウスIgG1、及び抗IL-4モノクローナル抗体を添加した。ホースラディッシュペルオキシダーゼ (horseradish peroxidase: HRP) 標識二次抗体を用いて各抗体を検出した。

② ヒトIL-13への結合親和性 (*in vitro* 試験)<sup>10)</sup>

レプリキズマブのヒトIL-13への結合親和性を表面プラズモン共鳴 (surface plasmon resonance: SPR) 法により評価したところ、レプリキズマブはヒトIL-13に結合親和性を示し、平衡解離定数 ( $K_D$ ) (平均値) は31pMであった。

表 レプリキズマブのヒトIL-13に対する結合速度及び親和性定数

分析対象物質	$k_a (M^{-1}s^{-1})$	$k_d (s^{-1})$	$K_D (pM)$
ヒトIL-13	$1.07 \pm 0.2 \times 10^6$	$3.3 \pm 0.4 \times 10^{-5}$	31 ± 3

$k_a$ =結合速度定数、 $k_d$ =解離速度定数、 $K_D$ =平衡解離定数 ( $k_d/k_a$ )

結果は代表的な3回の実験の平均値及び標準偏差で示す。

【方法】

レプリキズマブのヒトIL-13への結合親和性を、Biacore™装置を用いたSPR法により評価した。マウス抗ヒトFc抗体をコートしたBiacore™チップにレプリキズマブを固定化し、遺伝子組換えIL-13を分析対象物質として使用した。

③ヒトIL-13のIL-4R $\alpha$ 、IL-13R $\alpha$  1、及びIL-13R $\alpha$  2への結合部位(*in vitro*試験)<sup>10, 23)</sup>

ヒトIL-13のIL-4R $\alpha$ 、IL-13R $\alpha$  1、及びIL-13R $\alpha$  2への結合部位を結晶構造解析で検討したところ、マウスモノクローナル親抗体228B/C(レプリキズマブと同じ相補性決定領域を有する)との相互作用に重要と特定されたIL-13のアミノ酸残基は、IL-13R $\alpha$  1及びIL-13R $\alpha$  2への結合部位とは異なっていた<sup>10)</sup>。

ヒトIL-13に結合させたレプリキズマブFabフラグメントのX線結晶構造から、レプリキズマブはIL-13のIL-4R $\alpha$ との結合部位に結合し、IL-4R $\alpha$ /IL-13/IL-13R $\alpha$  1複合体の形成及びそれを介したシグナル伝達を阻害すると考えられた<sup>23)</sup>。

2) ヒト赤白血病細胞株のIL-13誘発シグナル伝達兼転写活性化因子6(STAT6)リン酸化及び増殖に対する阻害作用(*in vitro*試験)<sup>10)</sup>

増殖因子依存性ヒト赤白血病細胞株TF-1細胞を用いて、IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$  1受容体複合体を介したIL-13シグナル伝達に対するレプリキズマブの阻害能を検討した。IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$  1受容体複合体の下流シグナル伝達物質であるSTAT6のIL-13で誘発されるリン酸化に対するレプリキズマブの影響は以下のとおりであった。また、IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$  1受容体複合体を介して引き起こされるIL-13誘発TF-1細胞増殖に対するレプリキズマブの作用を検討した。TF-1細胞のIL-13誘発増殖に対するレプリキズマブの影響は以下のとおりであった。

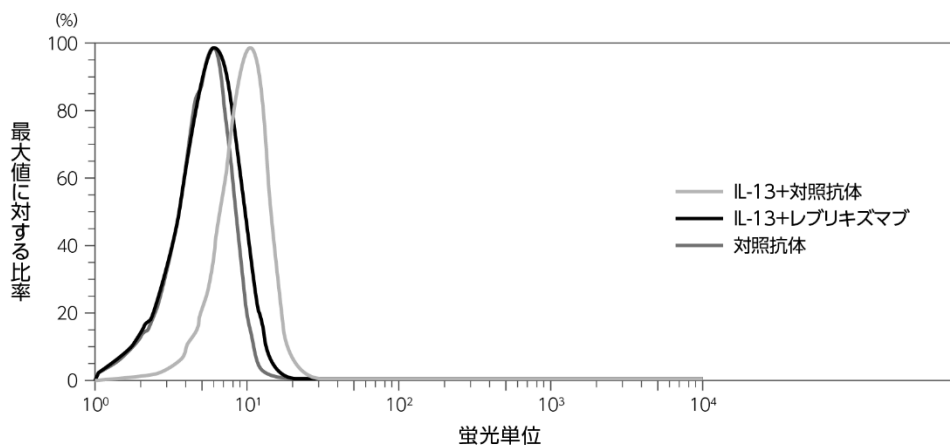
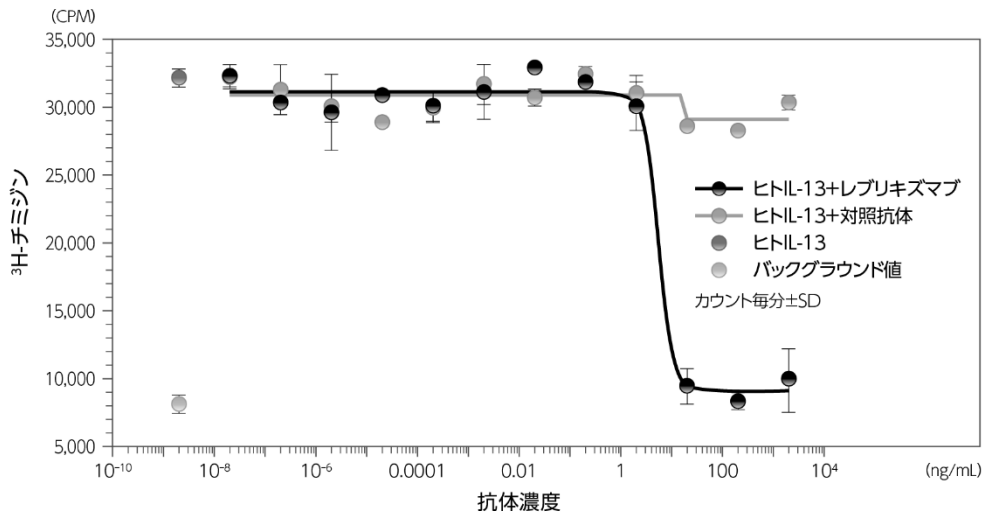


図 TF-1細胞のIL-13誘発STAT6リン酸化に対するレプリキズマブの阻害作用

【方法】

2  $\mu$ g/mLのヒトIL-13を2  $\mu$ g/mLのレプリキズマブ又は2  $\mu$ g/mLのアイソタイプ対照抗体とともにプレインキュベートした後、TF-1細胞に添加してインキュベートした。次に細胞をAlexa Fluor 647標識マウス抗STAT6抗体で染色し、リン酸化STAT6を有する細胞をフローサイトメトリーで解析した。



データは1回の実験から得られたもので、カウント毎分±標準偏差で示す。

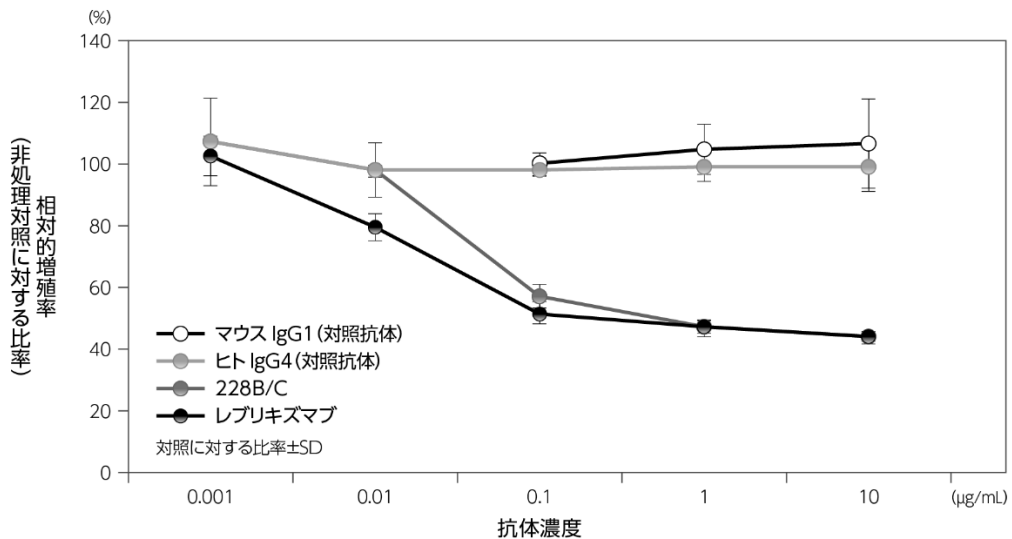
図 TF-1細胞のIL-13誘発増殖に対するレプリキズマブの阻害作用

〔方法〕

ヒトIL-13を、段階希釈したレプリキズマブ又はアイソタイプ対照抗体とともにプレインキュベートした後、TF-1細胞に添加してインキュベートした。<sup>3</sup>H-チミジンの細胞内への取り込みを指標にIL-13誘発TF-1細胞の増殖を測定した。

### 3) ホジキンリンパ腫細胞株の IL-13 誘発増殖に対する阻害作用 (*in vitro* 試験)<sup>10)</sup>

IL-13 を介したホジキンリンパ腫細胞株 L-1236 の増殖に対するレプリキズマブ及びそのマウス親抗体 228B/C の作用を検討した。L-1236 細胞の IL-13 誘発増殖に対するレプリキズマブの影響は以下のとおりであった。



データは1回の実験から得られたもので、対照に対する比率(%)±標準偏差で示す。

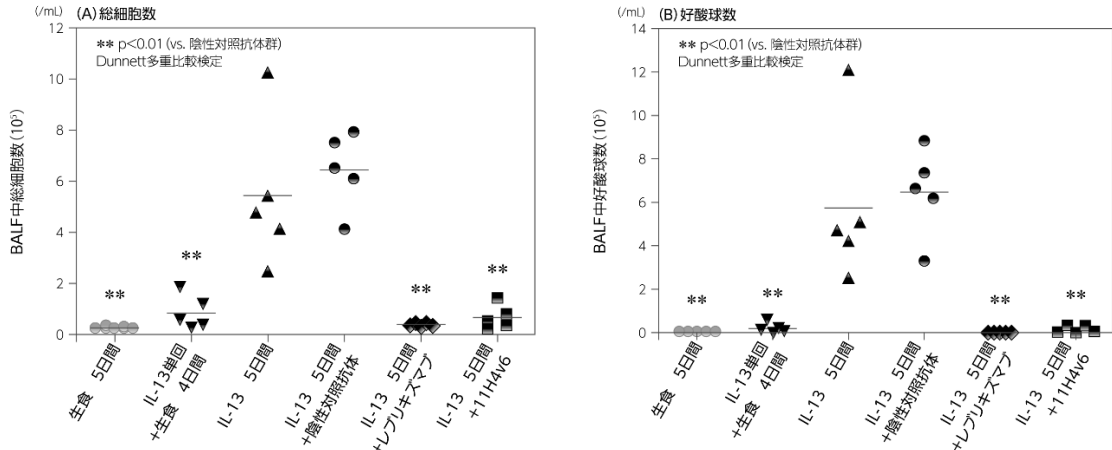
図 L-1236細胞のIL-13誘発増殖に対するレプリキズマブ及び228B/Cの阻害作用

〔方法〕

段階希釈したレプリキズマブ、マウス親抗体228B/C、及び2つのアイソタイプ対照抗体を、播種したホジキンリンパ腫細胞株L-1236に添加した。4~5日間インキュベートした後、MTSテトラゾリウム塩を用いるCellTiter96増殖アッセイキットにより細胞増殖を測定した。

4) ヒト IL-13 誘発性気道炎症に対する作用 (*in vivo* 試験)<sup>10)</sup>

ヒト IL-13 誘発性肺炎症に対するレプリキズマブの作用を検討した。ヒト IL-13 投与による炎症性細胞数の増加、肺での IL-13R $\alpha$  2 の mRNA レベルの増加及び気管支肺胞洗浄液(BALF)中、形質転換増殖因子- $\beta$  1(TGF $\beta$  1)濃度の上昇に対するレプリキズマブの影響は以下のとおりであった。

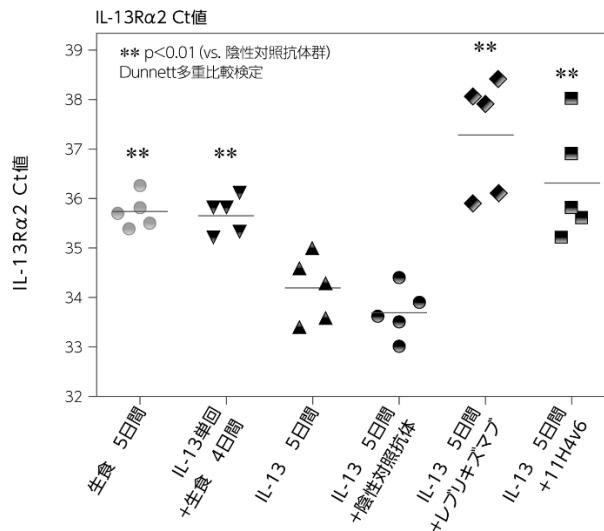


散布図の点は個別値を、横線は群平均値を示す。  
\*\* p < 0.01 (Dunnnett 多重比較検定による陰性対照抗体群との比較)

図 IL-13誘導性BALF中総細胞数及び好酸球数増加に対するレプリキズマブの作用

[方法]

1群5例からなる6群のC57BL/6マウスを使用した。マウスに生理食塩水を5日間連日鼻腔内注入、1  $\mu$ gのヒトIL-13を単回鼻腔内注入した後に生理食塩水を4日間連日鼻腔内注入、1  $\mu$ gのヒトIL-13を5日間連日鼻腔内注入、1  $\mu$ gのヒトIL-13を5日間連日鼻腔内注入するとともにそれぞれ陰性対照抗体、レプリキズマブ、又は11H4v6を12.5 mg/kgの用量でIL-13投与開始1日後から4日間連日腹腔内投与した。IL-13及び抗体最終投与3日後にBALF検体を採取し、BALF中総細胞数(A)又はBALF中好酸球数(B)を測定した。



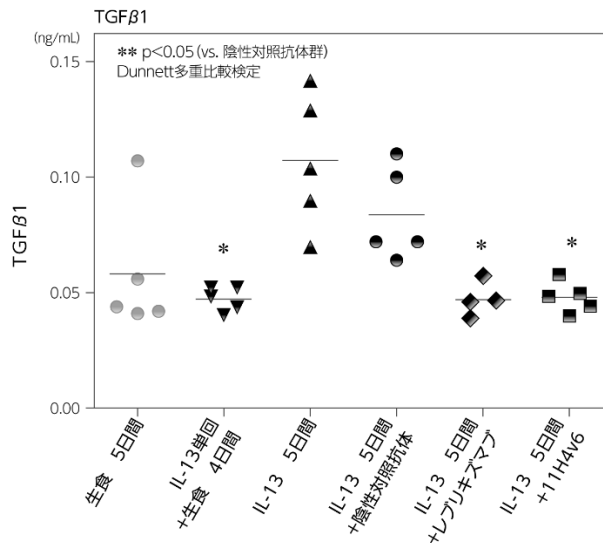
散布図の点はCt(Cycle Threshold)値の個別値を、横線は群平均値を示す。Ct値は陽性結果が得られるまでの遺伝子増幅のサイクル数であり、数値が小さいほど標的遺伝子の数が多いことを意味する。

\*\* p < 0.01 (Dunnnett 多重比較検定による陰性対照抗体群との比較)

図 IL-13誘導性肺IL-13R $\alpha$  2のmRNAレベル増加に対するレプリキズマブの作用

[方法]

生理食塩液(生食)又はヒトIL-13を注入し、陰性対照抗体、レプリキズマブ、又は11H4v6を投与したマウスから最終投与3日後に肺ホモジネートを採取し、IL-13R $\alpha$  2のmRNAレベルをqPCRで測定した。



散布図の点は個別値を、横線は群平均値を示す。

\* p<0.05 (Dunnett多重比較検定による陰性対照抗体群との比較)

図 IL-13誘導性BALF中TGFβ 1濃度上昇に対するレプリキズマブの作用

[方法]

生理食塩液(生食)又はヒトIL-13を注入し、陰性対照抗体、レプリキズマブ、又は11H4v6を投与したマウスから最終投与3日後にBALF検体を採取し、TGFβ 1濃度をELISAで測定した。

#### 5) 2型炎症性バイオマーカーへの影響(KGAL試験)<sup>15)</sup>

中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第III相併用療法試験(KGAL試験)において、2型炎症性バイオマーカーであるCCL17(TARC)をベースライン、2、4、8、16週に測定した。

その結果、TARCの実測値(中央値)は、ベースライン時、レプリキズマブQ2W+TCS群で1356.3 pg/mL、Q4W+TCS群で1745.2 pg/mL、プラセボ+TCS群で1549.4 pg/mL、最終評価時点である投与16週時、Q2W+TCS群で494.8 pg/mL、Q4W+TCS群で573.7 pg/mL、プラセボ+TCS群で1820.9 pg/mLであった。

\* KGAL試験:

TCSではコントロール不十分であった、成人又は12歳以上の小児(体重40kg以上)の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者286例を対象に、TCS併用下で、レプリキズマブを反復皮下投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価した第III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。被験者をレプリキズマブ250mgQ2W+TCS群、レプリキズマブ250mgQ4W+TCS群あるいはプラセボ+TCS群に3:2:2の比で無作為に割付た。投与期間は、68週間(導入期間16週間、維持投与期間52週間)であった。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人における単回投与〔海外第 I 相試験 (KGAZ 試験)〕(日本人/外国人)<sup>13)</sup>

健康成人 42 例(日本人及び白人各 21 例)にレブリキズマブ 125、250 及び 375 mg を単回皮下投与したときの日本人の血清中レブリキズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血清中レブリキズマブ濃度は投与後約 4~7 日で最高値に達し、消失半減期は約 3 週間であった。

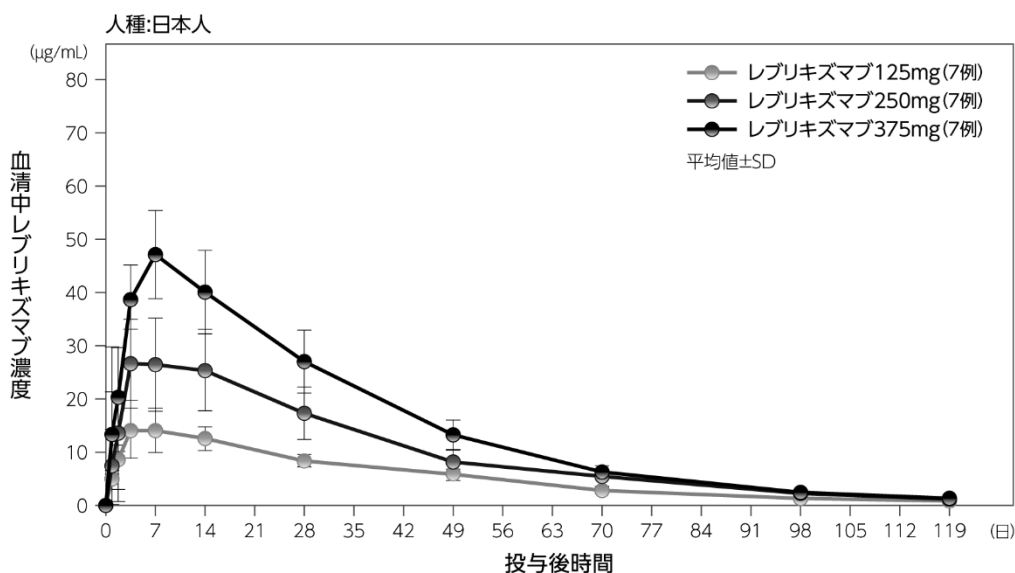


図 日本人健康成人にレブリキズマブ125~375 mgを単回皮下投与したときの血清中レブリキズマブ濃度推移(平均値±標準偏差)

表 日本人健康成人にレブリキズマブ125~375 mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	125 mg (7例)	250 mg (7例)	375 mg (7例)
$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	15.3(4.37)	29.0(7.99)	47.2(8.28)
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu$ g·day/mL)	643(134)	1210(324)	1790(297)
$t_{max}$ (day) <sup>a)</sup>	4.00 (1.00-14.0)	6.00 (4.00-14.0)	6.96 (6.94-7.95)
CL/F (mL/day/kg)	3.37(0.628)	3.43(1.36)	3.12(0.344)
$t_{1/2}$ (day)	23.1(2.48)	21.3(5.61)	20.4(1.61)
$V_z/F$ (mL/kg)	112(22.7)	98.0(14.2)	91.1(8.55)

CL/F=見かけのクリアランス、 $V_z/F$ =消失相の見かけの分布容積  
平均値(標準偏差)

a) 中央値(最小値-最大値)

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

- 2) 健康成人及びアトピー性皮膚炎患者における反復投与(母集団薬物動態モデル)(日本人/外国人)<sup>24)</sup>  
 健康成人及びアトピー性皮膚炎患者 2126 例(日本人患者 297 例を含む)のデータを用いて母集団薬物動態解析(JP PopPK 解析)<sup>\*1</sup>を実施した。レブリキズマブ 250 mg を Q4W で皮下投与したときの日本人患者の  $C_{max, ss}$  は 67.7  $\mu$  g/mL、 $C_{trough, ss}$  は 33.7  $\mu$  g/mL、 $AUC_{\tau, ss}$  は 1470  $\mu$  g $\cdot$ day/mL、終末相の  $t_{1/2}$  は 20.1 day であった。また、レブリキズマブ 250 mg を Q2W で皮下投与したときの  $C_{max, ss}$  は 115  $\mu$  g/mL、 $C_{trough, ss}$  は 88.7  $\mu$  g/mL であった。(「VII. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照)

表 母集団薬物動態の最終モデルから事後的に算出したアトピー性皮膚炎患者におけるレブリキズマブの主要な薬物動態パラメータ(JP PopPK解析)<sup>\*1</sup>

薬物動態パラメータ	日本人 (N=297)	外国人 (N=1829)
$C_{max, ss}$ ( $\mu$ g/mL)	67.7(34)	57.2(37)
$C_{trough, ss}$ ( $\mu$ g/mL)	33.7(42)	32.0(43)
$AUC_{\tau, ss}$ ( $\mu$ g $\cdot$ day/mL)	1470(36)	1290(38)

幾何平均値(変動係数%)  
 250 mgQ4W投与後の定常状態として計算

\* 1: JP PopPK 解析(KGAL 試験を含む 12 試験)については、「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

- (3) 中毒域  
 該当資料なし

- (4) 食事・併用薬の影響  
 該当資料なし  
 (参考)

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

## 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法

母集団薬物動態解析(「VII. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照)

- (2) 吸収速度定数<sup>24)</sup>

母集団薬物動態(JP PopPK 解析)<sup>\*1</sup>により推定されたレブリキズマブ皮下投与時の吸収速度定数は、0.322 day<sup>-1</sup>であった。

\* 1: JP PopPK 解析(KGAL 試験を含む 12 試験)については、「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照

- (3) 消失速度定数  
 該当資料なし

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析 (JP PopPK 解析)<sup>\*1</sup>により推定されたレブリキズマブ皮下投与時のクリアランスは 0.155 L/day であった<sup>24)</sup>。

\*1: JP PopPK 解析 (KGAL 試験を含む 12 試験)については、「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析 (JP PopPK 解析)<sup>\*1</sup>により推定されたレブリキズマブ皮下投与時の定常状態における分布容積は 4.32 L であった<sup>24)</sup>。

\*1: JP PopPK 解析 (KGAL 試験を含む 12 試験)については、「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照

(6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

一次吸収過程及び線形クリアランスを伴う 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因<sup>24)</sup>

健康成人及びアトピー性皮膚炎患者にレブリキズマブ 37.5~500 mg を皮下投与したとき、レブリキズマブの薬物動態に線形性が認められた。

海外で実施した第 I 相、第 II 相、及び第 III 相試験の合計 11 試験 (KGAZ 試験は日本人健康被験者を含む) のデータを併合した母集団薬物動態解析 (US PopPK 解析<sup>a)</sup>)の結果、年齢、性別、人種、投与部位、疾患状態、肝機能 (ALT 及び AST)、及び腎機能 (eGFR) はレブリキズマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レブリキズマブの薬物動態に有意な影響を及ぼす共変量は体重のみであり、体重が重いほど血清中レブリキズマブのトラフ濃度は低値となった。しかし、曝露-反応モデルでの検討の結果から、体重によるレブリキズマブの薬物動態への影響は、臨床的に重要ではないと考えた。民族 (日本人及び外国人) の影響について国内第 III 相試験 (KGAL 試験) を加えた追加の母集団薬物動態解析 (JP PopPK 解析<sup>b)</sup>) で評価したところ、中央コンパートメントの分布容積に対する民族の影響が有意であったものの、日本人と外国人の血清中レブリキズマブ濃度は投与開始からの予測血清中濃度推移の 5 及び 95 パーセンタイルに大きな重なりが認められ、維持投与期間ではほぼ同様の推移となると予測されたことから、临床上留意すべき差ではないと考えられた。

a) US PopPK 解析 (KGAL 試験を除く 11 試験)

第 I 相試験 4 試験 (KGBA、KGAZ、KGAY、及び KGAM 試験)、第 II 相試験 3 試験 (KGAG、KGAH、及び KGAF 試験) 及び第 III 相試験 4 試験 (KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAE 試験) の合計 11 試験の 1607 例 (12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の小児アトピー性皮膚炎患者 304 例、成人アトピー性皮膚炎患者 1022 例、健康成人被験者 281 例) から得られた 6860 点のデータを用いて、母集団薬物動態解析を

行った。KGAB 及び KGAC 試験については導入投与期間のデータのみが解析データセットに含まれた。

b) JP PopPK 解析 (KGAL 試験を含む 12 試験)

US PopPK 解析に用いたデータセットに国内第 III 相試験 (KGAL 試験) で得られたデータ、並びに KGAB 及び KGAC 試験の維持投与期間のデータを加え、合計 12 試験の 2126 例 (12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の小児アトピー性皮膚炎患者 354 例、成人アトピー性皮膚炎患者 1491 例、健康成人被験者 281 例) から得られた 9469 点のデータを用いて母集団薬物動態解析を行った。

#### 4. 吸収

##### 絶対的バイオアベイラビリティ (外国人含む)<sup>24, 25)</sup>

母集団薬物動態解析 (US PopPK 解析)<sup>\*2</sup> により推定されたレブリキズマブ皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの母集団平均値は約 86% であった。これは外国人健康被験者 22 例を対象にレブリキズマブ 1 mg/kg を静脈内投与 (11 例) 又は皮下投与 (11 例) した KGAL 試験で算出された絶対的バイオアベイラビリティ 85% と一貫していた。

\*2: US PopPK 解析 (KGAL 試験を除く 11 試験) については、「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照

##### 投与部位 (上腕部、腹部、及び大腿部) の違いによる影響 (外国人含む)<sup>24)</sup>

母集団薬物動態解析 (US PopPK 解析)<sup>\*2</sup> の結果、レブリキズマブの吸収に投与部位 (上腕部、腹部、及び大腿部) による違いは認められなかった。

\*2: US PopPK 解析 (KGAL 試験を除く 11 試験) については、「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

#### 5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考)

レブリキズマブの胎盤移行試験は実施しなかったが、妊娠カニクイザルを用いた 2 つの発生毒性試験において、胎児及び出生児の血清中でレブリキズマブが検出されたことから、公表文献に一致して、レブリキズマブは胎盤を通過し、胎児が曝露されることが示された<sup>26, 27)</sup>。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考)

レブリキズマブの乳汁中排泄試験は実施しなかったが、IgG 抗体はヒト乳汁中に排泄されることが知られて

いる<sup>28)</sup>。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

レブリキズマブは IgG4 モノクローナル抗体であり、内因性 IgG と同様に異化経路によりペプチド断片及びアミノ酸に分解されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

(参考)

レブリキズマブは高分子量のタンパク質であり、異化されて低分子ペプチド及びアミノ酸に分解され、再利用されることから、排泄に関する試験は実施しなかった。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者における薬物動態

腎機能障害患者におけるレブリキズマブの薬物動態に関する検討は行っていない。レブリキズマブは IgG モノクローナル抗体であり、タンパク質分解によりアミノ酸に分解されて排泄され、そのまま尿中に排泄されることはないと思われ、そのクリアランスは腎機能の影響を受けにくいと考えられる。母集団薬物動態解析 (US PopPK 解析)<sup>\*2</sup> に基づくと、腎機能 (eGFR) はレブリキズマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

\*2: US PopPK 解析 (KGAL 試験を除く 11 試験) については、「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照

### (2) 肝機能障害患者における薬物動態

肝機能障害患者におけるレブリキズマブの薬物動態に関する検討は行っていない。レブリキズマブは IgG モノクローナル抗体であり、タンパク質分解によりアミノ酸に分解されて排泄され、そのまま尿中に排泄されることはないと思われ、そのクリアランスは肝機能の影響を受けにくいと考えられる。母集団薬物動態解析 (US PopPK 解析)<sup>\*2</sup> に基づくと、肝機能 (ALT 及び AST) はレブリキズマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

\*2: US PopPK 解析 (KGAL 試験を除く 11 試験) については、「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照

## 11. その他

曝露-反応モデルに基づく、投与間隔の違いによる維持投与後に予測される有効性<sup>29)</sup>

アトピー性皮膚炎患者を対象とした 5 試験 (KGAG, KGAF, KGAB, KGAC, 及び KGAD 試験) で得られた 1307 例 (12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の小児 131 例、成人 1176 例) のデータを併合した曝露-反応 (E-R) 解析 (US E-R 解析) で、レブリキズマブの曝露量と EASI の関係をモデル化し、評価した。レブリキズマブ投与による EASI の経時的変化は間接効果モデルで適切に記述された。モデルには、レブリキズマブのトラフ濃度、プラセボ投与効果、及び各時点での TCS 投与効果を組み込んだ。導入投与期間 (16 週時まで) の有効性データを用いて曝露-反応モデルを構築し、維持投与期間 (16~52 週時) の有効性結果及び効果の持続性を適切に予測した。この曝露-反応モデルからシミュレーションで推定したところ、初回及び 2 週後に 500 mg を投与後、250 mg を Q2W で 16 週時まで投与し十分な治療効果が得られた患者が 52 週時に EASI-75 を達成する割合は、250 mg を Q4W 投与で 80% と予測された。

表 EASI のベースラインからの変化量、並びに 52 週時の EASI-75 及び EASI-90 を達成する被験者の割合の曝露-反応モデル予測シミュレーション (16 週時のレスポンス<sup>注)</sup>、維持投与期間)

維持投与期間における投与方法	モデルシミュレーション		
	52 週時の EASI のベースラインからの変化量 (%) (95%CI)	52 週時 EASI-75 を達成する被験者の割合 (%) (95%CI)	52 週時 EASI-90 を達成する被験者の割合 (%) (95%CI)
レブリキズマブ 250 mg Q2W 群	-89 (-92, -86)	88 (81, 95)	60 (49, 70)
レブリキズマブ 250 mg Q4W 群	-85 (-88, -82)	80 (72, 88)	48 (38, 58)
プラセボ群	-67 (-72, -60)	48 (38, 59)	22 (14, 32)

注) 初回及び 2 週後にレブリキズマブ 500 mg を投与後、レブリキズマブ 250 mg を Q2W で 16 週時まで投与し十分な治療効果が得られた患者

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

(解説)

本剤の適正使用を推進するため、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師により本剤が投与されるよう設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

一般に、過去に本剤の成分に対し過敏症を発現した場合、本剤の再投与によりさらに重篤な過敏症状を発現する可能性があることから設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

8.2 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

(解説)

8.1 本剤投与中の生ワクチン接種の安全性が確認されていないことから、CCDSに基づき設定した。

8.2 本剤はアトピー性皮膚炎を完治させる薬剤でなく、保湿外用剤等を継続して併用することが必要なことから設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。また、患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。本剤は IL-13 を阻害することにより 2 型免疫応答を減弱させ、寄生虫感染に対する生体防御機能を減弱させる可能性がある。

##### 9.1.2 長期ステロイド内服療法を受けている患者

本剤投与開始後に経口ステロイドを急に中止しないこと。経口ステロイドの減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

#### (解説)

9.1.1 国内外の臨床試験で寄生虫に感染した患者への使用経験がなく、本剤の寄生虫感染に対する免疫応答への影響は不明であることから、類薬の記載も参照し、設定した。

9.1.2 長期ステロイド内服療法を受けている患者において、急に経口ステロイドの投与を中止した場合、ステロイド内服療法においてコントロールされていた症状が急激に悪化する可能性が考えられることから設定した。

(2) 腎機能障害患者  
設定されていない

(3) 肝機能障害患者  
設定されていない

(4) 生殖能を有する者  
設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった<sup>26, 30)</sup>。

#### (解説)

9.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、非臨床試験成績及び CCDS に基づき設定した。(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁中への移行及び授乳された乳児への影響は不明である。本剤はヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られている。

(解説)

9.6 本剤の乳汁中排泄試験は実施しなかったが、IgG 抗体はヒト乳汁中に排泄されることが知られている<sup>28)</sup>ことから設定した。「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

12 歳未満の患者及び 12 歳以上 18 歳未満でかつ体重 40 kg 未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において、12 歳未満の患者及び 12 歳以上 18 歳未満でかつ体重 40 kg 未満の患者は除外されていたことから設定した。

## (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を CCDS に基づき副作用として設定した。なお、事象の頻度は 6 つの評価試験 (KGAL、KGAB、KGAC、KGAD、KGAA、及び KGAE 試験) において、一度でも本剤の投与を受けた被験者 (すなわち、導入投与期間における Q4W 群、維持投与期間における Q2W 群等も含む) に認められた事象に基づき算出した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症(0.2%)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

(解説)

11.1.1 他の生物製剤でショックやアナフィラキシーといった重篤な過敏症の発現がみられ、本剤においてもそれらの事象が発現する可能性があることから設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

副作用分類	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
眼障害	アレルギー性結膜炎		角膜炎、春季カタル
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位反応(紅斑、疼痛、そう痒感、腫脹等)	
感染症および寄生虫症	結膜炎		帯状疱疹
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	

(解説)

臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を CCDS に基づき副作用として設定した。なお、事象の頻度は6つの評価試験(KGAL、KGAB、KGAC、KGAD、KGAA、及びKGAE試験)において、一度でも本剤の投与を受けた被験者(すなわち、導入投与期間におけるQ4W群、維持投与期間におけるQ2W群等も含む)に認められた事象に基づき算出した。

◆副作用頻度一覧表

日本人又は外国人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験(KGAL、KGAD、KGAB、及び KGAC 試験)、外国人アトピー性皮膚炎患者を対象とした非対照試験(KGAA 及び KGAE 試験)の 6 つの評価試験のレプリキズマブ投与群の併合解析結果を以下に示す。

表 レプリキズマブ投与群における副作用一覧(Modified 安全性解析対象集団、全投与期間)

器官別大分類 基本語	レプリキズマブ投与群 N=1584 n (%)	器官別大分類 基本語	レプリキズマブ投与群 N=1584 n (%)
<b>副作用発現例数(%)</b>	<b>413 ( 26.1)</b>	アレルギー性結膜炎	82 ( 5.2)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>201 ( 12.7)</b>	ドライアイ	13 ( 0.8)
結膜炎	107 ( 6.8)	眼瞼炎	10 ( 0.6)
口腔ヘルペス	32 ( 2.0)	眼そう痒症	6 ( 0.4)
単純ヘルペス	14 ( 0.9)	眼刺激	4 ( 0.3)
毛包炎	11 ( 0.7)	眼充血	3 ( 0.2)
ヘルペス性皮膚炎	10 ( 0.6)	アトピー性角結膜炎	2 ( 0.1)
COVID-19	6 ( 0.4)	上強膜炎	2 ( 0.1)
带状疱疹	6 ( 0.4)	眼脂	2 ( 0.1)
上気道感染	6 ( 0.4)	角膜炎	2 ( 0.1)
細菌性結膜炎	5 ( 0.3)	流涙増加	2 ( 0.1)
せつ	4 ( 0.3)	春季カタル	2 ( 0.1)
上咽頭炎	4 ( 0.3)	霰粒腫	1 ( 0.1)
体部白癬	3 ( 0.2)	結膜充血	1 ( 0.1)
膿痂疹	3 ( 0.2)	眼痛	1 ( 0.1)
蜂巣炎	2 ( 0.1)	眼瞼浮腫	1 ( 0.1)
眼带状疱疹	2 ( 0.1)	強膜炎	1 ( 0.1)
尿路感染	2 ( 0.1)	ぶどう膜炎	1 ( 0.1)
回虫症	1 ( 0.1)	眼球乾燥症	1 ( 0.1)
膀胱炎	1 ( 0.1)	<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>69 ( 4.4)</b>
ヘルペス性状湿疹	1 ( 0.1)	注射部位反応	25 ( 1.6)
蟻虫症	1 ( 0.1)	注射部位紅斑	13 ( 0.8)
眼感染	1 ( 0.1)	注射部位疼痛	8 ( 0.5)
皮膚真菌感染	1 ( 0.1)	疲労	7 ( 0.4)
胃腸炎	1 ( 0.1)	注射部位そう痒感	7 ( 0.4)
ウイルス性胃腸炎	1 ( 0.1)	注射部位腫脹	6 ( 0.4)
陰部ヘルペス	1 ( 0.1)	発熱	4 ( 0.3)
陰部単純ヘルペス	1 ( 0.1)	無力症	2 ( 0.1)
ヘルペス眼感染	1 ( 0.1)	注射部位発疹	2 ( 0.1)
ヘルペスウイルス感染	1 ( 0.1)	投与部位反応	1 ( 0.1)
麦粒腫	1 ( 0.1)	全身健康状態悪化	1 ( 0.1)
細菌性角膜炎	1 ( 0.1)	高体温症	1 ( 0.1)
伝染性軟属腫	1 ( 0.1)	注入部位内出血	1 ( 0.1)
臍炎	1 ( 0.1)	注射部位不快感	1 ( 0.1)
眼部単純ヘルペス	1 ( 0.1)	注射部位血腫	1 ( 0.1)
爪囲炎	1 ( 0.1)	注射部位蕁麻疹	1 ( 0.1)
歯周炎	1 ( 0.1)	末梢性浮腫	1 ( 0.1)
扁桃周囲膿瘍	1 ( 0.1)	疼痛	1 ( 0.1)
咽頭炎	1 ( 0.1)	<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>53 ( 3.3)</b>
レンサ球菌性咽頭炎	1 ( 0.1)	アトピー性皮膚炎	12 ( 0.8)
副鼻腔炎	1 ( 0.1)	ざ瘡	10 ( 0.6)
皮膚カンジダ	1 ( 0.1)	紅斑	7 ( 0.4)
細菌重複感染	1 ( 0.1)	脱毛症	4 ( 0.3)
足部白癬	1 ( 0.1)	乾癬様皮膚炎	3 ( 0.2)
扁桃炎	1 ( 0.1)	そう痒症	3 ( 0.2)
細菌性扁桃炎	1 ( 0.1)	脂漏性皮膚炎	3 ( 0.2)
<b>眼障害</b>	<b>127 ( 8.0)</b>	アレルギー性皮膚炎	2 ( 0.1)

器官別大分類 基本語	レプリズマブ投与群 N=1584 n (%)
蕁麻疹	2 ( 0.1)
円形脱毛症	1 ( 0.1)
皮膚炎	1 ( 0.1)
びまん性脱毛症	1 ( 0.1)
薬疹	1 ( 0.1)
湿疹	1 ( 0.1)
寝汗	1 ( 0.1)
光線過敏性反応	1 ( 0.1)
丘疹性皮膚疹	1 ( 0.1)
脂漏	1 ( 0.1)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>23 ( 1.5)</b>
好酸球増加症	16 ( 1.0)
貧血	2 ( 0.1)
白血球減少症	1 ( 0.1)
リンパ球増加症	1 ( 0.1)
リンパ球減少症	1 ( 0.1)
血小板増加症	1 ( 0.1)
白血球障害	1 ( 0.1)
<b>神経系障害</b>	<b>17 ( 1.1)</b>
頭痛	6 ( 0.4)
浮動性めまい	5 ( 0.3)
失神寸前の状態	3 ( 0.2)
小脳症候群	1 ( 0.1)
知覚過敏	1 ( 0.1)
過眠症	1 ( 0.1)
傾眠	1 ( 0.1)
振戦	1 ( 0.1)
<b>臨床検査</b>	<b>15 ( 0.9)</b>
肝酵素上昇	3 ( 0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 ( 0.1)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	2 ( 0.1)
白血球数増加	2 ( 0.1)
血中リン減少	1 ( 0.1)
血中リン増加	1 ( 0.1)
拡張期血圧上昇	1 ( 0.1)
血中テストステロン減少	1 ( 0.1)
血中尿酸増加	1 ( 0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 ( 0.1)
平均赤血球容積増加	1 ( 0.1)
好中球数異常	1 ( 0.1)
好中球数増加	1 ( 0.1)
体重減少	1 ( 0.1)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>12 ( 0.8)</b>
アレルギー性鼻炎	5 ( 0.3)
喘息	3 ( 0.2)
口腔咽頭痛	2 ( 0.1)
咳嗽	1 ( 0.1)
鼻出血	1 ( 0.1)
鼻閉	1 ( 0.1)

器官別大分類 基本語	レプリズマブ投与群 N=1584 n (%)
鼻漏	1 ( 0.1)
<b>胃腸障害</b>	<b>11 ( 0.7)</b>
下痢	4 ( 0.3)
悪心	4 ( 0.3)
上腹部痛	2 ( 0.1)
腹痛	1 ( 0.1)
<b>精神障害</b>	<b>7 ( 0.4)</b>
不眠症	3 ( 0.2)
不安	1 ( 0.1)
無感情	1 ( 0.1)
不快気分	1 ( 0.1)
中期不眠症	1 ( 0.1)
気分動揺	1 ( 0.1)
落ち着きのなさ	1 ( 0.1)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>6 ( 0.4)</b>
過量投与	5 ( 0.3)
処置後合併症	1 ( 0.1)
<b>免疫系障害</b>	<b>5 ( 0.3)</b>
過敏症	2 ( 0.1)
アナフィラキシー反応	1 ( 0.1)
薬物過敏症	1 ( 0.1)
季節性アレルギー	1 ( 0.1)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>5 ( 0.3)</b>
筋痙縮	2 ( 0.1)
関節痛	1 ( 0.1)
関節炎	1 ( 0.1)
筋肉痛	1 ( 0.1)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>4 ( 0.3)</b>
食欲減退	1 ( 0.1)
脂質異常症	1 ( 0.1)
高コレステロール血症	1 ( 0.1)
高脂血症	1 ( 0.1)
<b>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)</b>	<b>4 ( 0.3)</b>
皮膚乳頭腫	3 ( 0.2)
浸潤性乳癌	1 ( 0.1)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>3 ( 0.2)</b>
肝機能異常	1 ( 0.1)
高ビリルビン血症	1 ( 0.1)
非アルコール性脂肪性肝炎	1 ( 0.1)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>3 ( 0.2)</b>
月経困難症 <sup>*a</sup>	2 ( 0.3)
乳房腫瘍	1 ( 0.1)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>2 ( 0.1)</b>
耳痛	1 ( 0.1)
回転性めまい	1 ( 0.1)
<b>血管障害</b>	<b>1 ( 0.1)</b>
血腫	1 ( 0.1)

MedDRA Version 25.1

N: Modified 安全性解析対象集団の被験者数、n: 1件以上の副作用が発現した被験者数

\*a: 女性に特異的な事象に対する分母 N=754.

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与 45 分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 投与前に異物や変色が認められないことを目視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。

### 14.2 薬剤投与時の注意

投与時は以下の点を注意すること。

- ・注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部とする。腹部へ投与する場合は、へその周りを外して投与すること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

- ・本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

(解説)

14.1 投与前の準備、及び投与前に目視により本剤の品質に異常がないか確認することを記載した。

14.2 投与時の注意を設定した。

- ・皮下注射を行う部位は、皮下脂肪の多い腹部、大腿部又は上腕部が適切である。注射場所は毎回変更すること。また、可能な限り皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位、及びアトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位への注射を避ける旨の注意喚起を記載した。
- ・本剤は単回の使用に限ることを明記した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相試験 4 試験の併合集団において、本剤の投与を受けた 1270 例(日本人患者 275 例を含む)中 50 例(3.9%)に抗薬物抗体(ADA)の発現が認められ、うち 46 例は中和抗体も陽性であった。ADA 陽性例では ADA 陰性例と比べて血清中レプリキズマブ濃度が低下する傾向が認められたが、ADA の発現による本剤の有効性及び安全性への影響は示唆されなかった。

(解説)

第 III 相試験 4 試験の併合集団[KGAB、KGAC、KGAD(KGAD 試験から KGAA 試験に移行した被験者を含む)、及び KGAL 試験]の結果及び CCDS に基づき設定した。

- (2) 非臨床試験に基づく情報  
設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験

*In vitro* hERG(ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子)試験、及びカニクイザルを用いたレプリキズマブの毒性試験において安全性薬理評価を実施した。

試験項目	動物種/系統 性別及び動物数	投与期間/ 投与経路	投与量 (mg/kg) 又は濃度	結果
心血管系				
hERGイオンチャネル電流	hERGチャネル発現 HEK293細胞株 (n=3/群)	<i>in vitro</i>	0、0.2、 6.0 mg/mL	hERG阻害作用は認め られなかった。 (IC <sub>50</sub> ≥ 6.0 mg/mL)
心電図、心拍数	カニクイザル (雌雄各3/群)	週1回 6週間(6回) 反復静脈内投与	0、0.95、4.9、 22.57	影響なし
心電図、心拍数	カニクイザル (雌雄各3/群)	週1回 13週間(13回) 反復皮下投与	0、5、25	影響なし
心電図、心拍数	カニクイザル (雌雄各4/群)	週1回 9ヵ月(39回) 反復静脈内投与	0、1、5、25	影響なし
心拍数、心臓の聴診	カニクイザル (雄6/群)	週1回 13週間(13回) 反復皮下投与	0、5、25	影響なし
中枢神経系				
全身感覚運動、大脳反射、 脊髄反射、神経行動、体温	カニクイザル (雄6/群)	週1回 13週間(13回) 反復皮下投与	0、5、25	影響なし
呼吸系				
呼吸数、肺の聴診	カニクイザル (雄6/群)	週1回 13週間(13回) 反復皮下投与	0、5、25	影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験<sup>26)</sup>

### (1) 単回投与毒性試験

雌カニクイザル(各 2 例/群)を用いた単回投与毒性試験において、最大投与量である 100 mg/kg まで死亡例及び急性症状は認められず、概略の致死量は 100 mg/kg 超であった。

表 単回投与毒性試験の成績の概略

試験系	投与経路	投与量(mg/kg)	主な所見	概略の致死量(mg/kg)
雌 カニクイザル	静脈内	1、10、100	なし	>100

### (2) 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた皮下及び静脈内反復投与毒性試験を実施し、レプリキズマブ投与に起因した全身毒性は認められなかった。6 週間反復静脈内投与毒性試験のレプリキズマブ投与群で認められた甲状腺及び上皮小体重量の低値は、関連する異常所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。9 ヶ月反復静脈内投与毒性試験のレプリキズマブ投与群で認められた子宮重量の低値は、使用動物の性成熟度のばらつきが関与した可能性が想定され、成熟カニクイザルを用いた雌受胎能試験では関連する異常所見は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。9 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験の無毒性量は、25 mg/kg/週であった。

表 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	投与量(mg/kg)	主な所見	無毒性量(mg/kg/週)
雌雄 カニクイザル	静脈内	6週間 (1回/週)	0、0.95、4.90、 22.57	≥ 4.90: 甲状腺・上皮小体重量低値 (雄)	22.57
	静脈内	13週又は 9ヵ月間 (1回/週)	0、1、5、25	【13週間投与】 なし 【9ヵ月投与】 ≥ 1: 子宮重量低値(雌)	25
	皮下	13週間 (1回/週)	0、5、25	なし	25

### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は実施していない。

### (4) がん原性試験

がん原性試験は実施していない。

### (5) 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた授受胎能評価に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。

生殖発生毒性は認められなかった。雄の授胎能評価に関する試験のレプリキズマブ投与群の親動物で斑

点及び膨疹が認められたが関連する病理組織学的所見が認められないこと、血中好酸球数高値はレプリキズマブ投与前から認められ、当該動物で認められた血中グロブリン高値及びアルブミン／グロブリン比(A/G比)低値は正常値の範囲内であり、各血液検査値の異常に関連したその他の変化は認められていないことから、いずれも毒性でないとは判断した。雌の受胎能評価に関する試験のレプリキズマブ投与群で胸腺、上皮小体、甲状腺、子宮頸部及び子宮に病理組織学的変化が認められたが、いずれもカニクイザルの一般的な背景所見として報告されていること<sup>31,32)</sup>、反復投与毒性試験では同用量を投与した場合に関連する異常が認められなかったことを踏まえ、毒性学的意義は低いと判断した。また、レプリキズマブ投与群の1例に認められた多クローン性高免疫グロブリン血症は、十二指腸及び空腸に認められたリンパ球形質細胞性腸炎に伴うものと考えられ、カニクイザルでは小腸の自然発生的な腸炎の発現が報告されていること<sup>33)</sup>及び反復投与毒性試験で同用量を投与した場合に関連する異常所見は認められなかったことから、偶発的な所見であり、毒性とは判断しなかった。雌雄の授受胎能に関する無毒性量は25 mg/kg/週、母動物の生殖能、胚・胎児発生及びF<sub>1</sub>出生児発育に対する無毒性量は50 mg/kg/週(初回のみ負荷用量として150 mg/kg)であった。なお、レプリキズマブを用いた幼若動物試験は実施していないが、反復投与毒性試験は幼若期から性成熟後に相当する年齢のサルを用いており、二次性徴期を含む小児の発達に対するレプリキズマブ投与の影響を示唆する所見は認められなかった。

表 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	投与量(mg/kg)	主な所見	無毒性量(mg/kg/週)
授受胎能評価に関する試験	雄カニクイザル	皮下	13週間 (1回/週) +休薬20週間	0、5、25	親動物(雄) 25: 投与部位の腫脹、鼠径部・下腹部の斑点・膨疹、血中好酸球数・グロブリン高値、A/G比低値  授胎能(雄) なし	親動物(一般毒性・授胎能): 25
	雌カニクイザル	静脈内	9か月間 (1回/週) +休薬8か月間	0、0.05、1、25	親動物(雌) ≥0.05: 胸腺・上皮小体・甲状腺の嚢胞 <sup>a)</sup> ≥1: 子宮頸部の腺拡張・腺嚢胞 25: 多クローン性高免疫グロブリン血症、子宮内膜腺の嚢胞性変化 <sup>a)</sup>  受胎能(雌) なし	親動物(一般毒性・授胎能): 25
胚・胎児発生に関する試験	雌カニクイザル	皮下	妊娠 20～48日 <sup>b)</sup> (1回/週)	負荷用量: 0、15、45、150 維持用量: 0、5、15、50	母動物 なし  胚・胎児発生 なし	母動物 <sup>c)</sup> : 150/50 胚・胎児発生 <sup>c)</sup> : 150/50
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌カニクイザル	皮下	母動物: 妊娠35日 から分娩 又は 妊娠168日 <sup>d)</sup> (1回/週)	負荷用量: 0、45、150 維持用量: 0、15、50	母動物 なし  F <sub>1</sub> 出生児 なし	母動物 <sup>c)</sup> : 150/50 F <sub>1</sub> 出生児発育 <sup>c)</sup> : 150/50

a) 対照群でも認められた。

b) 負荷用量を妊娠20日目、維持用量を妊娠27～48日目に投与

c) 負荷用量／維持用量として記載

d) 負荷用量を妊娠35日目、維持用量を妊娠42日目～分娩又は妊娠168日目に投与

(6) 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた皮下及び静脈内反復投与毒性試験でレブリキズマブ投与による投与部位における局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 組織交差反応性試験

ヒト及びサルの正常組織の凍結切片を用いた組織交差性試験を実施した。ヒト及びカニクイザル正常組織への交差性は認められなかった。

## 2) 免疫毒性評価

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験、雌雄授受胎能試験及び胚・胎児発生に関する試験の血液学的検査値、並びにカニクイザルを用いた反復投与毒性試験及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の末梢血免疫表現型検査及びリンパ組織の病理組織学的所見において、レブリキズマブ投与による免疫系への影響は認められなかった。また、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の出生児において T 細胞依存性抗体産生評価 (TDAR) を実施した。スカシガイ由来ヘモシアニン (KLH) 感作後の KLH 特異的 IgM 及び IgG 産生へのレブリキズマブ投与の影響は認められなかった。

表 免疫毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見
TDAR	雌カニクイザル	出生児に、KLH2 mg/kgを生後147日に投与し、投与7、14、21、及び33日後に抗KLH抗体濃度 (IgG及びIgM)を測定	抗体産生能への影響なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤: イブグリース<sup>®</sup>皮下注 250 mg オートインジェクター、イブグリース<sup>®</sup>皮下注 250 mg シリンジ

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分: レプリキズマブ(遺伝子組換え)

生物由来成分

### 2. 有効期間

イブグリース<sup>®</sup>皮下注 250 mg オートインジェクター: 24 カ月

イブグリース<sup>®</sup>皮下注 250 mg シリンジ: 36 カ月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、2～8℃で保存すること。凍結した場合は使用しないこと。

20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、本剤を使用するまでは外箱に入れて保管すること。

20.3 激しく振とうしないこと。

20.4 室温で保存する場合は 30℃を超えない場所で遮光保存し、7 日以内に使用すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり

くすりのしおり: あり

その他患者向け資材: イブグリース<sup>®</sup>による治療を始められる患者さんへ

### 6. 同一成分・同効薬

該当しない

### 7. 国際誕生年月日

2023 年 11 月 16 日(欧州)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
イブグリース <sup>®</sup> 皮下注250 mg オートインジェクター	2024年1月18日	30600AMX00013	2024年4月17日	2024年5月31日
イブグリース <sup>®</sup> 皮下注250 mg シリンジ	2024年1月18日	30600AMX00012	2024年4月17日	2024年5月31日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2024年1月18日～2034年1月17日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
イブグリース <sup>®</sup> 皮下注250 mg オートインジェクター	4490410G2021	4490410G2021	1992861010101	629928601
イブグリース <sup>®</sup> 皮下注250 mg シリンジ	4490410G1025	4490410G1025	1992878010101	629928701

14. 保険給付上の注意

レプリキズマブ(遺伝子組換え)製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について(令和6年4月16日付 保医発0416第22号)

(1) イブグリース皮下注250 mg オートインジェクター及び同皮下注250 mg シリンジについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

(2) アトピー性皮膚炎

本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、本製剤の継続投与に当たっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

1) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当する施

設(「施設要件ア」から「施設要件ウ」までのうち該当するものを記載)

- ア 成人アトピー性皮膚炎患者又は小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に、5 年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。
- イ 成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 6 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。
- ウ 小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、3 年以上の小児科診療の臨床研修及び 3 年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を含む 6 年以上の臨床経験を有していること。

2) 本剤投与前の抗炎症外用薬による治療の状況(「前治療要件ア」又は「前治療要件イ」と記載)

- ア 12 歳以上のアトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬(ストロングクラス以上)やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の 6 ヶ月以上行っている。
- イ 12 歳以上のアトピー性皮膚炎患者であって、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難。

3) 疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の数値

- ア IGA スコア
- イ 全身又は頭頸部の EASI スコア
- ウ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合(%)

4) 小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合、次に掲げる数値

- ア 体重(kg)

## XI. 文献

### 1. 引用文献

	PMID	文献請求番号
1) Bieber T.: N Engl J Med. 2008; 358(14): 1483-94	(18385500)	(AIM00915)
2) Langenbruch A, et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28(6): 719-26	(23560545)	(AIM00888)
3) Silverberg JI, et al.: Ann Allergy Asthma Immunol. 2018; 121(3): 340-347	(30025911)	(AIM00889)
4) Werfel T, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2016; 138(2): 336-49	(27497276)	(AIM00890)
5) Simon D, et al.: Int Arch Allergy Immunol. 2019; 178(3): 207-218	(30739107)	(AIM00891)
6) He JQ, et al.: Genes Immun. 2003; 4(5): 385-9	(12847555)	(AIM00892)
7) Hummelshoj T, et al.: Eur J Immunogenet. 2003; 30(5): 355-9	(14641544)	(AIM00893)
8) Novak N, Simon D.: Allergy. 2011; 66(7): 830-9	(21366605)	(AIM00894)
9) Ratnarajah K, et al.: J Cutan Med Surg. 2021; 25(3): 315-328	(33350863)	(AIM00903)
10) 社内資料: レプリキズマブの薬理試験(2024年1月18日承認、CTD2.6.2)		
11) Simpson EL, et al.: JAMA Dermatol. 2020; 156(1): 44-56	(31693077)	(AIM00895)
12) Treister AD, Lio PA.: Pediatr Dermatol. 2019; 36(1): 85-88	(30338546)	(AIM00904)
13) 社内資料: 日本人及び外国人健康成人を対象とした第I相試験(KGAZ試験)(2024年1月18日承認、CTD2.7.6.5、CTD2.7.2.2.1.4)		
14) 社内資料: アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第II相試験(KGAF試験)(2024年1月18日承認、CTD2.7.6.11)		
15) 社内資料: アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第III相併用療法試験(KGAL試験)(2024年1月18日承認、CTD2.7.6.12)		
16) 社内資料: アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第III相併用療法試験(KGAD試験)(2024年1月18日承認、CTD2.7.6.13)		
17) Simpson EL, et al.: JAMA Dermatol. 2023; 159(2): 182-191	(36630140)	(AIM00882)
18) 社内資料: アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第III相単剤療法試験(KGAB/KGAC試験)(2024年1月18日承認、CTD2.7.6.14、2.7.6.15)		
19) 社内資料: アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第III相長期継続試験(KGAA試験)(2024年1月18日承認、CTD2.7.6.16)		
20) Paller AS, et al.: Dermatol Ther (Heidelb). 2023; 13(7): 1517-1534	(37318750)	(AIM00905)
21) 社内資料: ADvocate1/2維持期安全性併合解析		
22) Blauvelt A, et al.: Br J Dermatol. 2023; 188(6): 740-748	(36994947)	(AIM00886)
23) Ultsch M, et al.: J Mol Biol. 2013; 425(8): 1330-9	(23357170)	(AIM00896)
24) 社内資料: 健康成人及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした母集団薬物動態解析(2024年1月18日承認、CTD2.7.2.3)		
25) 社内資料: 健康成人を対象とした海外第I相試験(KGBA試験)(2024年1月18日承認、CTD2.7.6.4)		
26) 社内資料: レプリキズマブの毒性試験(2024年1月18日承認、CTD2.6.6)		
27) Kane SV, et al.: Am J Gastroenterol. 2009; 104(1): 228-33	(19098873)	(AIM00899)
28) Koenig A, et al.: J Hum Lact. 2005; 21(4): 439-43	(16280560)	(CNS31594)

- 29) 社内資料:健康成人及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした曝露-反応解析(2024年1月18日承認、CTD2.7.2.3.12.2)
- 30) 社内資料:レブリキズマブの薬物動態試験(2024年1月18日承認、CTD2.6.4)
- 31) Colman K, et al.: J Toxicol Pathol. 2021; 34: 1S-182S (34712008) (AIM00916)
- 32) Chamanza R, et al.: Toxicol Pathol. 2022; 50(5): 607-627 (35535738) (AIM00900)
- 33) Chamanza R, et al.: Toxicol Pathol. 2010; 38(4): 642-57 (20448082) (AIM00901)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

#### 6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40 kg以上の小児には、レブリキズマブ（遺伝子組換え）として初回及び2週後に1回500 mg、4週以降、1回250 mgを2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、4週以降、1回250 mgを4週間隔で皮下投与することができる。

外国における発売状況(2023年11月時点)

国名	欧州
販売名	Ebglyss
会社名	Almirall, S.A.
承認年月	2023年11月
剤形	注射剤
含量	[プレフィルドシリンジ] 1本当たり、注射液2 mL(レブリキズマブ250 mg)を含む(125 mg/mL)。 [プレフィルドペン] 1本当たり、注射液2 mL(レブリキズマブ250 mg)を含む(125 mg/mL)。
効能又は効果	<b>4.1 Therapeutic indications</b>  Ebglyss is indicated for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years and older with a body weight of at least 40 kg who are candidates for systemic therapy.
用法及び用量	<b>4.2 Posology and method of administration</b>  Treatment should be initiated by healthcare professionals experienced in the diagnosis and treatment of atopic dermatitis.  <u>Posology</u>  The recommended dose of lebrikizumab is 500 mg (two 250 mg injections) at both week 0 and week 2, followed by 250 mg administered subcutaneously every other week up to week 16.  Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no clinical response after 16 weeks of treatment. Some patients with initial partial response may further improve with continued treatment every other week up to week 24.  Once clinical response is achieved, the recommended maintenance dose of lebrikizumab is 250 mg every fourth week.  Lebrikizumab can be used with or without topical corticosteroids (TCS). Topical calcineurin inhibitors (TCI) may be used, but should be reserved for problem areas only, such as the face, neck, intertriginous and genital areas.

欧州の添付文書(2024/1/10 アクセス)

<[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_en.pdf)>

## 2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する情報>

本邦の添付文書、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、EMA（欧州添付文書）とは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった<sup>26, 30</sup>。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁中への移行及び授乳された乳児への影響は不明である。本剤はヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られている。

EMA(欧州添付文書)における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2023年11月)	<b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b>  <u>Pregnancy</u>  There are limited amount of data from the use of lebrizumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of lebrizumab during pregnancy.  <u>Breast-feeding</u>  It is unknown whether lebrizumab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. Maternal IgG is known to be present in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue from lebrizumab therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.  <u>Fertility</u>  Animal studies showed no impairment of fertility (see section 5.3).

欧州の添付文書(2024/1/10 アクセス)

<[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_en.pdf)>

<小児等への投与に関する情報>

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、EMA(欧州添付文書)とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

12 歳未満の患者及び 12 歳以上 18 歳未満でかつ体重 40kg 未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2023年11月)	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Posology</u></p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety and efficacy of lebrikizumab in children aged 6 months to &lt;12 years or adolescents 12 to 17 years of age and weighing less than 40 kg have not yet been established. No data are available.</p> <p><b>5.1 Pharmacodynamic properties</b></p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with lebrikizumab in one or more subsets of the paediatric population in atopic dermatitis (see section 4.2 for information on paediatric use).</p> <p><b>5.2 Pharmacokinetic properties</b></p> <p><u>Special populations</u></p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Based on population PK analysis adolescents 12 to 17 years of age with atopic dermatitis had slightly higher lebrikizumab serum trough concentrations compared to adults, which was related to their lower body weight distribution.</p>

欧州の添付文書(2024/1/10 アクセス)

<[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_en.pdf)>

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト: [medical.lilly.com/jp](http://medical.lilly.com/jp)

最新の添付文書、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品Q&Aなどを掲載

