

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

ヒト化抗ヒト IL-31 受容体 A モノクローナル抗体
ネモリズマブ（遺伝子組換え）注射剤

ミチーガ®皮下注用 60 mg シリンジ

Mitchga® Syringes

ミチーガ®皮下注用 30 mg バイアル

Mitchga® Vials

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 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ： 1 シリンジ中ネモリズマブ（遺伝子組換え）…………… 75 mg 注）本剤は、溶解した薬液の投与時の損失を考慮し、1 シリンジからネモリズマブ（遺伝子組換え）60 mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されている。 ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル： 1 バイアル中ネモリズマブ（遺伝子組換え）…………… 51.2 mg 注）本剤は、溶解した薬液の調製時の損失を考慮し、1 バイアルからネモリズマブ（遺伝子組換え）30 mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されており、注射用水 0.9 mL で溶解した薬液全量のうち、0.6 mL に含まれる量は 30 mg となる。
一般名	和名：ネモリズマブ（遺伝子組換え）(JAN) 洋名：Nemolizumab (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 ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ：2022 年 3 月 28 日 ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル：2024 年 3 月 26 日 薬価基準収載年月日 ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ：2022 年 5 月 25 日 ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル：薬価基準未収載 販売開始年月日 ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ：2022 年 8 月 8 日 ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：マルホ株式会社 提携：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9 時 30 分～17 時 30 分 （土、日、休日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.maruho.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2024 年 3 月改訂（ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ）、2024 年 3 月作成（ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル）の電子添文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。専用アプリ「添文ナビ®」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。

<60 mg シリンジ>



(01)14987213117011

<30 mg バイアル>



(01)14987213129014

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 (<https://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か審査・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

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	66
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	66
2. 製品の治療学的特性	2	2. 薬物速度論的パラメータ	71
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	71
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 吸収	72
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 分布	72
6. RMP の概要	4	6. 代謝	73
II. 名称に関する項目	5	7. 排泄	74
1. 販売名	5	8. トランスポーターに関する情報	74
2. 一般名	5	9. 透析等による除去率	74
3. 構造式又は示性式	5	10. 特定の背景を有する患者	74
4. 分子式及び分子量	6	11. その他	74
5. 化学名（命名法）又は本質	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	75
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	1. 警告内容とその理由	75
III. 有効成分に関する項目	7	2. 禁忌内容とその理由	75
1. 物理化学的性質	7	3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	75
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	75
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	5. 重要な基本的注意とその理由	75
IV. 製剤に関する項目	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	76
1. 剤形	8	7. 相互作用	77
2. 製剤の組成	9	8. 副作用	77
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	86
4. 力価	9	10. 過量投与	87
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	11. 適用上の注意	88
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	12. その他の注意	89
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	IX. 非臨床試験に関する項目	90
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	1. 薬理試験	90
9. 溶出性	10	2. 毒性試験	90
10. 容器・包装	11	X. 管理的事項に関する項目	94
11. 別途提供される資材類	11	1. 規制区分	94
12. その他	11	2. 有効期間	94
V. 治療に関する項目	12	3. 包装状態での貯法	94
1. 効能又は効果	12	4. 取扱い上の注意	94
2. 効能又は効果に関連する注意	12	5. 患者向け資材	94
3. 用法及び用量	13	6. 同一成分・同効薬	94
4. 用法及び用量に関連する注意	15	7. 国際誕生年月日	94
5. 臨床成績	16	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	95
VI. 薬効薬理に関する項目	60	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	95
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	60	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	95
2. 薬理作用	60		

11.再審査期間	95
12.投薬期間制限に関する情報	95
13.各種コード	95
14.保険給付上の注意	95
XI. 文献	97
1. 引用文献	97
2. その他の参考文献	98
XII. 参考資料	99
1. 主な外国での発売状況	99
2. 海外における臨床支援情報	99
XIII. 備考	100
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	100
2. その他の関連資料	100

略語表

略語	略語内容
AD	Atopic dermatitis : アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody : 抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : 抗体依存性細胞傷害
AP-NRS	Average pruritus-numerical rating scale : 過去 24 時間の平均そう痒数値評価尺度
BSA	Body surface area : アトピー性皮膚炎の体表面積
CDC	Complement-dependent cytotoxicity : 補体依存性細胞傷害
CDLQI	Children's dermatology life quality index : 皮膚疾患が小児患者の QOL に与える影響を評価する質問票
CI	Confidence interval : 信頼区間
CL/F	Apparent total clearance corrected for bioavailability : 見かけのクリアランス
CPK	Creatine phosphokinase : クレアチンホスホキナーゼ
DCS	Dual chamber syringe : 二室式のプレフィルドシリンジ
DFI	Dermatitis Family Impact
DLQI	Dermatology life quality index : 皮膚疾患が患者の QOL に与える影響を評価する質問票
EASI	Eczema area and severity index
ePPND	enhanced pre- and postnatal development : 拡充型出生前及び出生後の発生
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimension 5 level
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
HADS	Hospital anxiety and depression scale : 病院における不安と抑うつに関する質問票
IL-31	Interleukin-31 : インターロイキン-31
IL-31RA	Interleukin-31 receptor A : インターロイキン-31 受容体 A
ISI	Insomnia severity index : 不眠重症度指数
JAK	Janus kinase : ヤヌスキナーゼ
MMP	Matrix metalloproteinase : マトリックスメタロプロテアーゼ
MRT	Mean residence time : 平均滞留時間
NRS	Numerical rating scale
NYHA	New york heart association : ニューヨーク心臓協会
OSMR	Oncostatin m receptor : オンコスタチン M 受容体
PN	Prurigo nodularis : 結節性痒疹
PN-IGA	Prurigo nodularis-investigator's global assessment : 結節性痒疹 investigator's global assessment
POEM	Patient-oriented eczema measure : 患者自身による湿疹評価
PP-NRS	Peak pruritus-numerical rating scale : 過去 24 時間の最大値のそう痒数値評価尺度
PPS	Per protocol set : 治験実施計画書に適合した対象集団
Q4W	Every 4 weeks : 4 週ごとに
Q8W	Every 8 weeks : 8 週ごとに
QOL	Quality of life : 生活の質
SAF	Safety analysis set : 安全性解析対象集団
SCORAD	Scoring atopic dermatitis
sIGA	Static investigator's global assessment
STAT	Signal transducer and activator of transcription : シグナル伝達兼転写活性化因子
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine : 胸腺及び活性化制御ケモカイン
TNF	Tumor necrosis factor : 腫瘍壊死因子
VAS	Visual analog scale : 視覚アナログ尺度
Vd/F	Apparent volume of distribution : 見かけの分布容積
VRS	Verbal rating scale
WPAI-GH	Work productivity and activity impairment questionnaire-general health

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ネモリズマブ（販売名：ミチーガ[®]）は、中外製薬株式会社（以下、中外製薬）で創製されたインターロイキン31受容体A（以下、IL-31RA）を標的とするヒト化抗ヒトIL-31RAモノクローナル抗体である。アトピー性皮膚炎（以下、AD）は、増悪・寛解を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする慢性の皮膚疾患である。ADの執拗なそう痒は、集中力の低下や睡眠障害をもたらし、生活の質（以下、QOL）を著しく低下させる¹⁾²⁾。また、そう痒に伴う搔破は、皮膚症状を悪化させ、更にそう痒が増強するという悪循環（Itch-scratch cycle）を繰り返すとともに、皮膚感染症や眼症状等の合併症を誘引するなど、ADの病態形成にも関与している。小児AD患者では、強いそう痒による搔破が激しい状態や難治性の皮疹が広範囲にある状態が持続すると、精神的ストレスも加わり、休学、引きこもりといった社会生活上の弊害をきたし、集団生活への影響も懸念されている³⁾。更に、小児AD患者の保護者は毎日の治療時間に加え、睡眠時間が損なわれることが報告されており⁴⁾、負担も大きい。

結節性痒疹（以下、PN）は、痒疹の病型の一つであり、強いそう痒を伴う皮疹を有する慢性疾患である。PNの発生機序の詳細は不明であるが、強いそう痒に対する搔破がその後の皮膚病変の形成・展開（拡大）に寄与していると考えられている⁵⁾⁶⁾。そう痒や慢性的な皮膚病変はQOLにも影響を与え、睡眠障害や心理的苦痛、労働生産性の低下等につながる可能性も報告されている^{7)~10)}。

AD患者の皮疹部ではTh2細胞が活性化しており、主にTh2細胞から産生されるサイトカインであるIL-31は、ADの主な起痒物質の1つとして知られている。IL-31は、知覚神経の細胞体を含む後根神経節や皮膚に分布する神経終末に発現しているIL-31RAに結合すると、オンコスタチンM受容体（以下、OSMR）とヘテロダイマーを形成し、下流のヤヌスキナーゼ（以下、JAK）/シグナル伝達兼転写活性化因子（以下、STAT）シグナル伝達系を活性化することで、そう痒のシグナルを中枢に伝達する¹¹⁾。また、IL-31は、後根神経節細胞の神経線維の伸長を選択的に促進することで皮膚の感覚過敏の一因となっている可能性が示唆されている¹²⁾。更には、IL-31は各種細胞からサイトカイン、ケモカインの産生を誘導すること^{13)~16)}や角化細胞の分化を妨げ¹⁷⁾、フィラグリンの産生を低下させる^{17)~19)}との報告があり、AD及びPN病態での炎症惹起及び皮膚バリア機能の破綻に関与しているものと考えられている。また、PNの病変部では表皮肥厚及びコラーゲンの過剰産生が認められる²⁰⁾²¹⁾が、IL-31は表皮細胞の増殖²²⁾や線維芽細胞からのコラーゲン産生²³⁾²⁴⁾を誘導することから、PNのそう痒及び皮膚病変にも関与していると考えられる。ネモリズマブはIL-31と競合的にIL-31RAに結合することによって、IL-31受容体への結合及びそれに引き続く細胞内へのシグナル伝達を阻害する²⁵⁾ことから、2011年より中外製薬が第I相試験、第II相試験（国際共同試験）を実施した後、2017年よりマルホ株式会社がミチーガ[®]皮下注用60mgシリンジについて、13歳以上のAD患者を対象とした第III相試験を実施し、2022年3月に、「アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）^{注)}」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

ミチーガ[®]皮下注用30mgバイアルについて、6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象とした国内第III相試験並びに成人及び13歳以上の小児PN患者を対象とした国内第II/III相試験で有効性が検証され、安全性が確認されたことから、6歳以上13歳未満の小児に対する「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に伴うそう痒^{注)}」、成人及び13歳以上の小児に対する「既存治療で効果不十分な結節性痒疹」を効能・効果として、2024年3月に製造販売承認を取得した。

注) 最適使用推進ガイドライン対象

2. 製品の治療学的特性

- (1) IL-31RA を標的とするヒト化抗ヒト IL-31RA 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) IL-31 と競合的に IL-31RA に結合することによって、IL-31 の受容体への結合及びそれに続く細胞内へのシグナル伝達を阻害し、そう痒を抑制することが示された。(in vitro、サル)
(「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (3) 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に伴うそう痒に使用する場合、そう痒が改善した場合も含め、本剤投与中も皮膚症状に応じた治療を併用する必要がある。
(「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- (4) 経口ステロイド剤を服用している患者において、本剤投与開始後に経口ステロイド剤の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行う必要がある。
(「VIII.6.特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)
- (5) 既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒^{*1}を有する 13 歳以上の AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において投与開始 16 週後のそう痒 Visual analog scale (以下、VAS) 変化率の最小二乗平均値は、ネモリズマブ群-42.84%、プラセボ群-21.39%であり、プラセボ群と比較してネモリズマブ群で有意に改善した ($P < 0.0001$ 、混合効果モデル)。
※1 そう痒 VAS (0~100) が 50 以上、かゆみスコア (0~4) が 3 (中等度) 以上。
(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (6) 既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒^{*2}を有する 6 歳以上 13 歳未満の AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において投与開始 16 週後のかゆみスコア変化量の最小二乗平均値は、ネモリズマブ群-1.32、プラセボ群-0.53 であり、プラセボ群と比較してネモリズマブ群で有意に改善した ($P < 0.0001$ 、混合効果モデル)。
※2 かゆみスコア (スコア 0~4) が 3 (中等度) 以上
(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (7) 既存治療で効果不十分な^{*3}、又はステロイド外用薬や抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬が推奨されない、13 歳以上の PN 患者^{*4}を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において投与開始 16 週後の Peak pruritus-numerical rating scale (以下、PP-NRS) 週平均の変化率の最小二乗平均値は、ネモリズマブ 30 mg^{*5} 群-61.05%、プラセボ群-18.57%であり、プラセボ群と比較してネモリズマブ 30 mg 群で有意に改善した ($P < 0.0001$ 、混合効果モデル)。
※3 ベリーストロングクラス以上のステロイド外用薬を 4 週間以上固定の用法で投与し、かつ、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬を医師の指示通りに 2 週間以上内服しても、PP-NRS (0~10) が 7 以上、かゆみスコアが 3 (中等度) 以上で、少なくとも上肢又は下肢に結節性痒疹の病変が認められ、全身で計 20 個以上の結節性痒疹が両側性に生じている患者
※4 ドーム状又は疣状の、角化性で硬い孤立性の結節となる痒疹で、径 5mm 以上を目安として、治験責任医師又は治験分担医師により結節性痒疹と診断された患者
※5 初回に 60 mg を皮下投与し、以降 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与した
(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (8) 重大な副作用として、重篤な感染症、重篤な過敏症があらわれることがある。主な副作用は、ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジではアトピー性皮膚炎、皮膚感染症(ヘルペス感染、蜂巣炎、膿痂疹、二次感染等)、上気道炎(各 5%以上)であり、ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルでは湿疹、紅斑、貨幣状湿疹(各 5%以上)であった。また、浮腫性紅斑、湿疹等の発現を含む、皮膚症状の悪化が認められている。
(「VIII.8.副作用」、「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジは、ネモリズマブを有効成分とする注射用の白色の凍結乾燥粉末及び溶解用の注射用水を、単回使用の Dual Chamber Syringe (二室式のプレフィルドシリンジ、以下、DCS) に充填した製剤である。また、同梱する単回使用フィルタ付き注射針を通して投与する。

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

該当しない

(「IV.1. (1) 剤形の区別」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、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
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	有	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド（「XⅢ.2.その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資料：ミチーガを使用される方へ（「X.5.患者向け資料」の項参照）
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 ネモリズマブ（遺伝子組換え）～アトピー性皮膚炎に伴うそう痒～ （令和4年5月24日 薬生薬審発0524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	<ul style="list-style-type: none"> ・ネモリズマブ（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4年5月24日 保医発0524第4号） ・療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等の一部改正等について（令和5年5月31日 保医発0531第3号） ・医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和5年11月29日 保医発1129第1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。（「I.6.RMPの概要」の項参照）

(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】
<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な感染症 ・重篤な過敏症 ・皮膚症状の悪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍 ・免疫原性 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・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
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・患者向け資材（ミチーガを使用される方へ）の作成と配布

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

ミチーガ[®]皮下注用 60 mg シリンジ、ミチーガ[®]皮下注用 30 mg バイアル

(2) 洋名

Mitchga[®] Syringes、Mitchga[®] Vials

(3) 名称の由来

Mitigate the Itch (かゆみを和らげる) に由来

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ネモリズマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Nemolizumab (Genetical Recombination) (JAN)

nemolizumab (INN)

(3) ステム(stem)

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

3. 構造式又は示性式

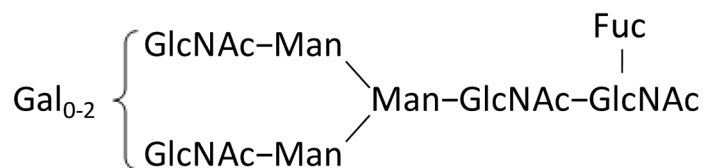
ネモリズマブの L 鎖及び H 鎖のアミノ酸配列及び糖鎖構造



H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N297：糖鎖結合

L鎖 C214 - H鎖 C224、H鎖 C227 - H鎖 C227、H鎖 C230 - H鎖 C230：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

ネモリズマブ：分子式 $\text{C}_{6384}\text{H}_{9814}\text{N}_{1678}\text{O}_{2034}\text{S}_{48}$ （タンパク質部分、4本鎖）、分子量約 147,000

5. 化学名（命名法）又は本質

ネモリズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 鎖）2本及び214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である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CIM331、CD14152

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～微黄色の液

(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：約7

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
長期保存試験	-50℃	エチレン・酢酸ビニル容器	48 箇月	規格内 (試験継続中)
加速試験	5℃	エチレン・酢酸ビニル容器	12 箇月	規格内
苛酷試験	40℃/75%RH	ポリプロピレン容器	4 週間	分解物の増加及び力価の減少を認めた。

試験項目：性状、純度試験、定量法、力価等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

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

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

注射剤 [デュアルチャンバーシリンジ (二室式のプレフィルドシリンジ) に凍結乾燥品及び溶解用の注射用水を充填したコンビネーション製品]

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

注射剤 (バイアルに凍結乾燥品を充填)

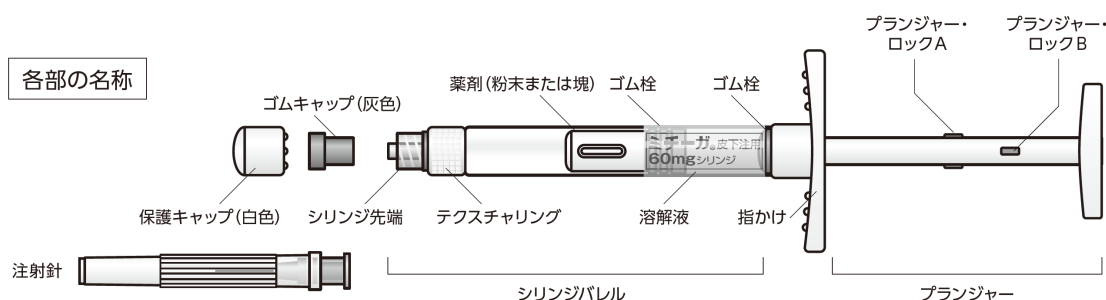
(2) 製剤の外観及び性状

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

凍結乾燥品：白色の粉末又は塊

溶解液：無色澄明の液

溶解液で調製後の薬液：無色～微黄色の液



〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

凍結乾燥品：白色の粉末又は塊

注射用水で調製後の薬液：無色～微黄色の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

pH：6.7～7.3 (溶解液で調製後)

浸透圧比：約 2.3 (溶解液で調製後の薬液、生理食塩液に対する比)

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

pH：6.5～7.5 (注射用水で調製後)

浸透圧比：約 2.1 (注射用水で調製後の薬液、生理食塩液に対する比)

(5) その他

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

該当しない

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

バイアル内は常圧の窒素が封入されている。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

有効成分	1 シリンジ中 ^{注1)} ネモリズマブ (遺伝子組換え) ^{注2)} 75 mg
添加剤	1 シリンジ中 ^{注1)} 精製白糖 63.9 mg トロメタモール 0.24 mg L-アルギニン塩酸塩 23.6 mg ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール ^{注3)} 0.37 mg その他添加剤として pH 調節剤を含有する。

注1) 本剤は、溶解した薬液の投与時の損失を考慮し、1 シリンジからネモリズマブ (遺伝子組換え) 60 mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

注2) 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。

注3) 抗酸化剤としてジブチルヒドロキソトルエンを含む。

〈ミチーガ皮下注用 30mg バイアル〉

有効成分	1 バイアル中 ^{注1)} ネモリズマブ (遺伝子組換え) ^{注2)} 51.2 mg
添加剤	1 バイアル中 ^{注1)} 精製白糖 87.5 mg トロメタモール 0.334 mg L-アルギニン塩酸塩 32.3 mg ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール ^{注3)} 0.51 mg その他添加剤として pH 調節剤を含有する。

注1) 本剤は、溶解した薬液の調製時の損失を考慮し、1 バイアルからネモリズマブ (遺伝子組換え) 30 mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されており、注射用水 0.9 mL で溶解した薬液全量のうち、0.6 mL に含まれる量は 30 mg となる。

注2) 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。

注3) 抗酸化剤としてジブチルヒドロキソトルエンを含む。

(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

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

1 シリンジ中、注射用水 0.654 mL を含有する。

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

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

低分子量変化体、高分子量変化体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ²⁶⁾ :

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	30°C/75%RH	36 箇月	デュアルチャンバーシリンジ	規格内	
加速試験	40°C/75 %RH	6 箇月	デュアルチャンバーシリンジ	規格内	
苛酷試験	熱	50°C/75%RH	12 週	デュアルチャンバーシリンジ	規格内
	光	総照度 120 万 lx・hr 以上 総近紫外照射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		デュアルチャンバーシリンジ (ラベル無し)	分解物の増加を認めたが、すべての項目で規格内であった。

試験項目：性状、pH、水分、純度試験、定量法、力価等

ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル²⁷⁾ :

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	5°C	18 箇月	バイアル	規格内 (試験継続中)	
加速試験	40°C/75%RH	6 箇月	バイアル	規格内	
苛酷試験	熱	50°C/75%RH	8 週	バイアル	水分の増加及び分解物の増加を認めたが、すべての項目で規格内であった。
	光	総照度 120 万 lx・hr 以上 総近紫外照射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		バイアル	分解物の増加を認めたが、すべての項目で規格内であった。

試験項目：性状、pH、水分、純度試験、定量法、力価等

7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照。

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉²⁸⁾

デュアルチャンバーシリンジに注射針を装着して溶解した薬液は、30°C で 4 時間まで物理化学的に安定であることが確認できた。

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉²⁹⁾

シリンジに注射針を装着し溶解した液を抜き取った薬液は、30°C で 24 時間まで物理化学的に安定であることが確認できた。

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

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

シリンジ：60 mg×1（単回使用フィルタ付き注射針 27 ゲージ 1 本添付）

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

バイアル：30 mg×1

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

- デュアルチャンバーシリンジ：
プランジャー：ポリプロピレン
ゴム栓：ゴム
シリンジバレル：ガラス
ゴムキャップ（灰色）：ゴム
保護キャップ（白色）：ポリプロピレン及びゴム

- 単回使用フィルタ付き注射針
針管：ステンレス鋼
針基：ポリカーボネート
フィルタ：アクリル共重合体・ナイロン不織布
プロテクタ：ポリプロピレン

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

バイアル：ガラス
ゴム栓：ゴム
キャップ：アルミニウム、プラスチック

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

単回使用フィルタ付き注射針の使用上の注意

- 使用は1回限りとし、使用後は直ちに廃棄して下さい。
- 包装を開けたらすぐに使用し、使用後は感染防止に注意し、ただちに安全な方法で廃棄して下さい。尚、使用後にキャップを被せる場合は、誤刺しに注意、慎重に行ってください。
- 万一包装が破損、汚染している場合または、製品に破損等異常が認められる場合は使用しないで下さい。
- 水ぬれに注意し、直射日光および高温・多湿を避けて保管して下さい。

（「X III.2. その他の関連資料」の項参照）

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限り）^{注)}

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

既存治療で効果不十分な下記疾患

○アトピー性皮膚炎に伴うそう痒^{注)}

○結節性痒疹

注) 最適使用推進ガイドライン対象

2. 効能又は効果に関連する注意

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

5. 効能・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及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤による適切な治療を一定期間施行しても、そう痒を十分にコントロールできない患者に投与すること。[17.1.1 参照]

5.2 本剤はそう痒を治療する薬剤であり、そう痒が改善した場合も含め、本剤投与中はアトピー性皮膚炎に対して必要な治療を継続すること。[8.1 参照]

5.3 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。[8.1 参照]

5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。[8.1 参照]

(解説)

5.1 ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの国内第Ⅲ相試験では、既存の外用療法（strong クラス以上のステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤）及び内服治療（抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤）ではそう痒がコントロールできない又は既存の外用療法及び内服治療に不耐性の 13 歳以上の AD 患者を対象に、有効性及び安全性を評価した。ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの適用に際しては、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及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤の治療歴を確認し、既存治療ではそう痒を十分にコントロールできない患者、あるいは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及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤の使用が適さない患者に投与すること。

5.2 ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの国内第Ⅲ相試験では、ステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤の併用下で有効性及び安全性を評価した。ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジはそう痒を治療する薬剤であり、ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ投与中もこれらの AD に対する治療を継続する必要がある。また、そう痒が改善しても、AD の症状に応じて必要な治療は中止しないこと。

5.3 ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの投与に際しては、抗炎症外用剤の使用が適さない患者へ使用する場合を除き、AD の皮膚症状に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.4 ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジを投与する場合には、基礎治療として使用されている保湿外用剤は継続して使用すること。

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

5. 効能・効果に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

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及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤による適切な治療を一定期間施行しても、そう痒を十分にコントロールできない患者に投与すること。[17.1.1 参照]

5.2 本剤はそう痒を治療する薬剤であり、そう痒が改善した場合も含め、本剤投与中はアトピー性皮膚炎に対して必要な治療を継続すること。[8.2 参照]

5.3 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。[8.2 参照]

5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。[8.2 参照]

〈結節性痒疹〉

5.5 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、

ステロイド外用剤等の抗炎症外用剤及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤による適切な治療を一定期間施行しても、痒疹結節を主体とする病変が多発し、複数の部位に及ぶ患者に投与すること。

[17.1.2 参照]

- 5.6 最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床症状及び全身検索に基づいて他の皮膚疾患との鑑別を行うこと。

(解説)

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

- 5.1 ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの国内第Ⅲ相試験では、既存の外用療法（適切なランクのステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤）及び内服治療（抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤）ではそう痒がコントロールできない又は既存の内服治療に不耐性の6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象に、有効性及び安全性を評価した。ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの適用に際しては、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及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤の治療歴を確認し、既存治療ではそう痒を十分にコントロールできない患者、あるいは抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤の使用が適さない患者に投与すること。
- 5.2 ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの国内第Ⅲ相試験では、6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象に、ステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤の併用下で有効性及び安全性を評価した。ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルはそう痒を治療する薬剤であり、ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル投与中もこれらのADに対する治療を継続する必要がある。また、そう痒が改善しても、ADの症状に応じて必要な治療は中止しないこと。
- 5.3 ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの投与に際しては、抗炎症外用剤の使用が適さない患者へ使用する場合を除き、ADの皮膚症状に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
- 5.4 ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルを投与する場合には、基礎治療として使用されている保湿外用剤は継続して使用すること。

〈結節性痒疹〉

- 5.5 ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、既存の外用療法（very strong クラス以上のステロイド外用剤）及び内服治療（抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤）ではそう痒がコントロールできない又は既存の外用療法及び内服治療に不耐性の13歳以上のPN患者を対象に、有効性及び安全性を評価した（「V.5. (4) 検証的試験」の項参照）。ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの適用に際しては、ステロイド外用剤等の抗炎症外用剤及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤の治療歴を確認し、既存治療を行っても痒疹結節を主体とする病変が多発し、複数の部位に及ぶ患者、あるいはステロイド外用剤等の抗炎症外用剤及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤の使用が適さない患者に投与すること。
- 5.6 PNの診断に際しては、最新のガイドライン等を参考として、臨床症状及び全身検索に基づいて他の皮膚疾患との鑑別を行うこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回60 mgを4週間の間隔で皮下投与する。

(解説)

ネモリズマブ 60 mg を腹部、上腕部又は大腿部に皮下投与したときの C_{max} 及び AUC は、腹部及び上腕部は同程度であり、大腿部も腹部及び上腕部と比較してわずかに高い値であったことから、本剤は、腹部、上腕部又は大腿部のいずれの部位にも投与可能と考えられる。

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

通常、6歳以上13歳未満の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回30 mgを4週間の間隔で皮下投与する。

(解説)

1回30 mgは注射用水0.9 mLで溶解し、0.6 mL採取すること。

〈結節性痒疹〉

通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として初回に60 mgを皮下投与し、以降1回30 mgを4週間の間隔で皮下投与する。

（解説）

1回30 mgは注射用水0.9 mLで溶解し、0.6 mL採取すること。ミチーガ皮下注用60 mgシリンジとの生物学的同等性は示されていないため、初回60 mg投与にはミチーガ皮下注用30 mgバイアル2本を使用すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈ミチーガ皮下注用60 mgシリンジ〉

18歳以上のAD患者を対象とした第Ⅱ相試験では、ネモリズマブ0.1 mg/kg、0.5 mg/kg又は2.0 mg/kgを4週間隔で投与した結果、ネモリズマブの血清中トラフ濃度は、用量に依存して高くなったが、そう痒VAS変化率は、0.5 mg/kgと2.0 mg/kgで同程度であった。また、有害事象の発現割合は、用量に依存した変化がみられず、2.0 mg/kgまでの忍容性が確認されたことから、ネモリズマブの臨床用量は0.5 mg/kgから2.0 mg/kgの範囲であると考えた。実臨床での利便性を考慮すると、体重換算より固定用量が適していると考え、国内第Ⅲ相試験は固定用量とした。第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験で得られた血清中ネモリズマブ濃度とそう痒VASのデータを用いて構築したPK/PDモデルを用いたシミュレーションにより、13歳以上の日本人AD患者のほとんどで0.5 mg/kg～2.0 mg/kgとなる用量として60 mgを設定した。国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験で、ネモリズマブ60 mgを4週間隔で皮下投与したときの有効性及び安全性は、血清中ネモリズマブ濃度、 C_{max} 及び AUC_{last} に依存した変化がみられず、有効性及び安全性のいずれの観点からも適切な曝露が得られていると考えられた。よって、ミチーガ皮下注用60 mgシリンジの用法・用量は、60 mgの4週間隔皮下投与とした。（「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

〈ミチーガ皮下注用30 mgバイアル〉

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象とした第Ⅰ相試験で、ネモリズマブ0.5 mg/kg又は1.0 mg/kgを単回皮下投与したときの薬物動態は、20歳以上50歳未満のAD患者を対象とした第Ⅰ相試験の薬物動態と同様であることが確認された。一般に、抗体医薬品の体内動態に影響する最も重要な因子は体重（体格）であり、加齢による影響は小さいと報告されていることを踏まえ、既存治療で効果不十分なそう痒を有する6歳以上13歳未満の小児AD患者に対しても、13歳以上のAD患者と同様に、ネモリズマブ0.5 mg/kg～2.0 mg/kgの範囲で投与可能と考えた。そのため、国内第Ⅲ相試験では、6歳以上13歳未満の小児の体重分布を踏まえ、ネモリズマブ30 mgを固定用量とし、用法も13歳以上のAD患者と同様に4週間隔投与と設定した。6歳以上13歳未満の国内第Ⅲ相試験では、プラセボ対照期間（16週間、Part A）終了後、ネモリズマブ30 mgを52週間（Part B）継続投与し、長期投与時の安全性及び有効性を確認した。その結果、Part A及びPart Bを通じた長期投与によりADのそう痒及び皮疹は改善し、有効性が持続することが確認された。小児AD患者で特有の有害事象はみられなかった。以上より、6歳以上13歳未満の小児AD患者に対するミチーガ皮下注用30 mgバイアルの用法・用量は1回30 mgを4週間隔皮下投与とした。（「V.5. (4) 検証的試験」の項参照）

〈結節性痒疹〉

18歳以上のPN患者対象の海外第Ⅱa相試験でネモリズマブ0.5 mg/kg 4週間隔投与の有効性が確認された（「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）。この試験結果と国内外の18歳以上65歳以下のAD患者対象の第Ⅱ相試験の結果を照合したところ、0.5 mg/kg 4週間隔投与の有効性及び安全性は、ADとPNの両疾患でほぼ同様であった。また、18歳以上のAD患者を対象とした第Ⅱ相試験でネモリズマブは0.5 mg/kg以上で有効性が定常状態となり、2.0 mg/kg 4週間隔投与までの忍容性が確認された。以上より、PNに対する国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では体重60～120 kgの患者では0.5 mg/kg 4週間隔投与と同程度の血清中ネモリズマブ濃度を維持することで有効性が期待できると考え、ネモリズマブ投与量を30 mgと60 mgに設定した。30 mg群では投与開始から短期間で血清中ネモリズマブ濃度を定常状態に到達させるため、初回投与のみ60 mgとした。本試験で両用量群ともにPN患者に対するネモリズマブの有効性及び安全性が確認され、両用量群の有効性及び安全性は同程度であったことから、より曝露の少ない30 mgを選択し、成人及び13歳以上の小児のPN患者に対するミチーガ皮下注用30 mgバイアルの用法・用量を初回に60 mgを皮下投与、以降1回30 mgを4週間隔で皮下投与とした。（「V.5. (4) 検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

7.1 用法・用量に関連する注意

本剤投与後に浮腫性紅斑、湿疹等の発現を含む、皮膚症状の悪化が認められているので、皮膚症状が悪化した場合には、本剤の継続の可否について慎重に検討すること。

7.2 本剤とミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの生物学的同等性は示されていないことから、互換使用を行わないこと。

(解説)

7.1 13 歳以上の AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、ネモリズマブの投与後に皮膚症状の悪化が報告されている。皮膚症状の悪化が発現した場合は、そう痒に対する効果の有無にかかわらず、本剤の継続について慎重に検討することが必要と考え、設定した。

7.2 ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジとミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの生物学的同等性は確認されていないことから設定した。

国内第Ⅲ相試験 (M525101-01 試験) Part A (二重盲検投与期間) での アトピー性皮膚炎の悪化の発現状況

	因果関係を問わない有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	ネモリズマブ群 (143 例) n (%)	プラセボ群 (72 例) n (%)	ネモリズマブ群 (143 例) n (%)	プラセボ群 (72 例) n (%)
アトピー性皮膚炎の悪化	34 (23.8)	15 (20.8)	25 (17.5)	4 (5.6)

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 本剤投与後に浮腫性紅斑、湿疹等の発現を含む、皮膚症状の悪化が認められているので、皮膚症状が悪化した場合には、本剤の継続の可否について慎重に検討すること。

7.2 本剤とミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの生物学的同等性は示されていないことから、互換使用を行わないこと。

(解説)

7.1 ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの記載をもとに、ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの国内第Ⅲ相試験 (M525101-04 及び M525101-11) の結果を踏まえ、「浮腫性紅斑、湿疹等の発現を含む、」を追記した。

7.2 ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルとミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの生物学的同等性は確認されていないことから設定した。結節性痒疹への初回 60 mg 投与にはミチーガ皮下注用 30 mg バイアル 2 本を使用すること。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

試験番号 (実施国)	試験の相 試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間	対象患者 被験者数：登録数（完了数）	目的	資料 区分
CIM001JP (日本)	第Ⅰ相 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 個体間用量漸 増試験	Part A : ネモリズマブ (7 ステッ プ:0.003、0.01、0.03、0.1、 0.3、1.0、3.0 mg/kg)、プラ セボを腹部に単回皮下投 与 Part B 及び C : ネモリズマブ (3 ステッ プ:0.3、1.0、3.0 mg/kg)、 プラセボを腹部に単回皮 下投与	Part A : 健康成人 (日本人) 56 例 各ステップに 8 例組み入れ ネモリズマブ群 : 6 例 プラセボ群 : 2 例 Part B : 健康成人 (白人) 24 例 各ステップに 8 例組み入れ ネモリズマブ群 : 6 例 プラセボ群 : 2 例 Part C : 成人 AD 患者 (日本人) 36 例 各ステップに 12 例組み入れ ネモリズマブ群 : 9 例 プラセボ群 : 3 例	安全性 薬物動態 有効性	評価
CIM003JG (日本、 米国、英国、 ドイツ、ポー ランド)	第Ⅱ相 Part A : ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 多施設共同 用量反応試験 Part B : ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同 長期投与試験	Part A : ネモリズマブ (0.1、0.5、 2.0 mg/kg)、プラセボを Q4W で腹部に皮下投与、 又は ネモリズマブ (2.0 mg/kg) を Q8W で腹部に皮下投 与 12 週間 Part B : ネモリズマブ (0.1、0.5、 2.0 mg/kg) を Q4W で腹 部に皮下投与、又はネモ リズマブ (2.0 mg/kg) を Q8W で腹部に皮下投与 52 週間	外用治療に対して効果不十分若し くは忍容性のない中等症及び重症 の 18 歳以上の AD 患者 Part A : 264 例 (216 例) [日本人 79 例] 0.1 mg/kg Q4W 群 : 53 例 (44 例) 0.5 mg/kg Q4W 群 : 54 例 (45 例) 2.0 mg/kg Q4W 群 : 52 例 (45 例) 2.0 mg/kg Q8W 群 : 52 例 (38 例) プラセボ群 : 53 例 (44 例) Part B (Part A : ネモリズマブ) 0.1 mg/kg Q4W 群 : 41 例 (31 例) 0.5 mg/kg Q4W 群 : 38 例 (28 例) 2.0 mg/kg Q4W 群 : 39 例 (30 例) 2.0 mg/kg Q8W 群 : 35 例 (19 例) Part B (Part A : プラセボ) 0.1 mg/kg Q4W 群 : 13 例 (8 例) 0.5 mg/kg Q4W 群 : 12 例 (7 例) 2.0 mg/kg Q4W 群 : 13 例 (8 例)	有効性 安全性	評価
M525101-01 (日本)	第Ⅲ相 Part A : ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 多施設共同試 験 Part B : 非対照 多施設共同 長期投与試験	Part A ネモリズマブ (60 mg) 又 はプラセボを Q4W で腹 部に皮下投与 16 週間 Part B ネモリズマブ (60 mg) を Q4W で腹部に皮下投与 52 週間	既存治療を実施したにもかかわらず 中等度以上のそう痒 (かゆみスコ アが 3 以上) を有する 13 歳以上の 日本人 AD 患者 Part A : 215 例 (206 例) ネモリズマブ群 : 143 例 (139 例) プラセボ群 : 72 例 (67 例) Part B : 206 例 (194 例) ネモリズマブ群 : 139 例 (130 例) プラセボ/ネモリズマブ群 : 67 例 (64 例)	有効性 安全性	評価
M525101-02 (日本)	第Ⅲ相 非対照 多施設共同 長期投与試験	ネモリズマブ (60 mg) を Q4W で皮下投与 上腕部、腹部、大腿部 (自己注射時:腹部、大腿 部) 52 週間	既存治療を実施したにもかかわらず 中等度以上のそう痒 (かゆみスコ アが 3 以上) を有する 13 歳以上の 日本人 AD 患者 医療従事者による投与群 : 44 例 (41 例) 自己注射群* : 44 例 (37 例)	有効性 安全性	評価

* : 投与開始 8 週後まで医療従事者が投与した。

Q4W : 4 週間隔投与、Q8W : 8 週間隔投与

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉
アトピー性皮膚炎に伴うそう痒

試験番号 (実施国)	試験の相 試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間	対象患者 被験者数：登録数（完了数）	目的	資料 区分
M525101-03 (日本)	第 I 相 非対照 多施設共同 個体間用量漸 増試験	ステップ 1 ネモリズマブ 0.5 mg/kg を 腹部に単回皮下投与 ステップ 2 ネモリズマブ 1.0 mg/kg を 腹部に単回皮下投与	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが 3 以上）を有する 6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者（日本人） ステップ 1：7 例（7 例） ステップ 2：6 例（6 例）	安全性 薬物動態 有効性	評価
M525101-04 (日本)	第 III 相 Part A： ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 多施設共同試 験 Part B： 非対照 多施設共同 長期投与試験	Part A ネモリズマブ 30 mg 又は プラセボを Q4W で上腕 部、腹部又は大腿部に皮 下投与 16 週間 Part B ネモリズマブ 30 mg*1 を Q4W で上腕部、腹部又は 大腿部に皮下投与 52 週間	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが 3 以上）を有する 6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者（日本人） Part A：89 例（89 例） ネモリズマブ群：45 例（45 例） プラセボ群：44 例（44 例） Part B：88 例（84 例） Part B（Part A：ネモリズマブ） 44 例（43 例） Part B（Part A：プラセボ） 44 例（41 例）	有効性 安全性	評価
M525101-05 (日本)	第 I 相 非盲検 多施設共同試 験	ネモリズマブ 60 mg を腹 部に単回皮下投与	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが 3 以上）を有する 13 歳以上の AD 患者（日本人） 25 例（25 例）	臨床薬理	参考
CIM003JG (日本、米 国、英国、ド イツ、ポーラ ンド)	ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの臨床データパッケージ参照				参考
M525101-01 (日本)	ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの臨床データパッケージ参照				参考
M525101-02 (日本)	ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの臨床データパッケージ参照				参考

*1：投与開始 44 週後に 13 歳かつ治験薬投与日の体重が 30.0 kg 以上の患者には、投与開始 44 週後以降は、ネモリズマブ 60 mg を皮下投与した。

Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与

結節性痒疹

試験番号 (実施国)	試験の相 試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間	対象患者 被験者数：登録数（完了数）	目的	資料 区分
M525101-11 (日本)	第Ⅱ/Ⅲ相 Part A： ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 多施設共同試験 Part B*1： 並行群間比較 多施設共同 長期投与試験	Part A ネモリズマブ 30 mg (初回の み 60 mg) 又は 60 mg 又は プラセボを Q4W で上腕部、 腹部又は大腿部に皮下投与 16 週間 Part B ネモリズマブ 30 mg (Part A プラセボ群の初回のみ 60 mg) 又は 60 mg を Q4W で上腕部、腹部又は大腿部 に皮下投与 52 週間	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが 3 以上）を有する 13 歳以上の PN 患者（日本人） Part A：230 例（220 例） ネモリズマブ 30 mg 群：77 例（72 例） ネモリズマブ 60 mg 群：76 例（74 例） プラセボ群：77 例（74 例） Part B：218 例（199 例） Part B（Part A ネモリズマブ） ネモリズマブ 30 mg 群：72 例（64 例） ネモリズマブ 60 mg 群：73 例（67 例） Part B（Part A プラセボ） ネモリズマブ 30 mg 群：36 例（35 例） ネモリズマブ 60 mg 群：37 例（33 例）	有効性 安全性	評価 資料
SPR.115828 (オースト リア、フラン ス、ドイツ、 ポーランド)	第Ⅱa 相 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 多施設共同試験	ネモリズマブ 0.5 mg/kg 又 はプラセボを Q4W で腹部 に皮下投与 12 週間	高度のそう痒（NRS*2スコアが7以上）を6カ月以上有する18歳以上のPN患者 70 例（60 例） ネモリズマブ群：34 例（31 例） プラセボ群：36 例（29 例）	有効性 安全性	参考 資料

*1：Part A の開鍵前までは Part B も二重盲検であった。

*2：Numerical rating scale（数値評価尺度、そう痒を 0～10 の 11 段階でスコア化し、高点ほど痒み強い）

Q4W：4 週間隔投与

(2) 臨床薬理試験

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

①健康成人及び日本人成人 AD 患者を対象とした単回投与試験（CIM001JP 試験）³⁰⁾

日本人及び白人健康成人男性、日本人成人 AD 患者を対象にネモリズマブの安全性及び薬物動態を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、個体間用量漸増による単回投与試験を実施した。日本人健康成人男性を対象とした Part A、白人健康成人男性を対象とした Part B 及び日本人成人 AD 患者を対象とした Part C で構成された。Part A は 7 つのステップ（A-1～A-7）、Part B 及び Part C はそれぞれ 3 つのステップ（B-1～B-3 及び C-1～C-3）で構成され、各ステップでは以下の投与量又は投与容量で、ネモリズマブ（バイアル製剤）又はプラセボ（生理食塩液）を単回皮下投与した。

各ステップの投与量及び投与容量

ステップ	ネモリズマブ投与量 (mg/kg)	ネモリズマブ投与液 濃度 (mg/mL)	投与容量* (μ L/kg)
A-1	0.003	0.6	5
A-2	0.01	2	5
A-3	0.03	2	15
A-4	0.1	23	4.3
A-5, B-1, C-1	0.3	23	13
A-6, B-2, C-2	1	100	10
A-7, B-3, C-3	3	100	30

*プラセボ群には、該当するステップのネモリズマブ投与液と同じ投与容量の生理食塩液を単回皮下投与した。

日本人健康成人男性、白人健康成人男性及び日本人成人 AD 患者で、ネモリズマブの単回皮下投与の安全性は 3 mg/kg まで良好であり、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった。Part A での副作用は、0.1 mg/kg 群で 1 例 1 件 (ALT 増加) に発現した。Part B での副作用は、プラセボ群で 1 例 1 件 (上気道感染)、0.3 mg/kg 群で 1 例 3 件 (咽頭炎、急性中耳炎及び胃食道逆流性疾患：同一の 1 例)、1 mg/kg 群で 3 例 3 件 (咽頭炎、口腔ヘルペス及び異常感：各 1 例)、3 mg/kg 群で 1 例 1 件 (ALT 増加) 発現した。Part C での副作用は、プラセボ群で 3 例 5 件 (蜂巣炎：2 例、毛包炎、外耳炎及び眼部単純ヘルペス：各 1 例)、0.3 mg/kg 群で 2 例 3 件 (鼻咽頭炎、扁桃炎及び歯肉炎：各 1 例)、1 mg/kg 群で 3 例 3 件 (鼻咽頭炎：2 例、単純ヘルペス：1 例)、3 mg/kg 群で 3 例 4 件 (蕁麻疹、単純ヘルペス、胃腸炎及び喘息：各 1 例) 発現した。いずれのパートでも、臨床検査値に増加傾向や減少傾向等の一定の傾向はみられなかった。また、バイタルサインに問題となる変動はみられず、心電図の異常もみられなかった。

抗薬物抗体 (ADA) 陽性被験者は認められなかった。

薬物動態については、「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

注) ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 60 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

②6 歳以上 13 歳未満の日本人小児 AD 患者を対象とした単回投与試験 (M525101-03 試験)³¹⁾

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒 (かゆみスコアが 3 以上) を有する 6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者を対象にネモリズマブの安全性、薬物動態及び有効性を評価する非対照、個体間用量漸増による単回投与試験を実施した。試験は 3 つのステップで構成され、ステップ 1 ではネモリズマブ 0.5 mg/kg、ステップ 2 では 1.0 mg/kg、ステップ 2 の結果、医学専門家及び治験依頼者にて 1.5 mg/kg 投与が必要と判断した場合に、ステップ 3 で 1.5 mg/kg を単回皮下投与する計画としたが、ステップ 2 の結果を踏まえた医学専門家と治験依頼者の協議の結果、ステップ 3 は実施しなかった。

死亡、重篤な有害事象は発現しなかった。0.5 mg/kg 群で 7 例中 6 例、1.0 mg/kg 群で 6 例中 5 例に少なくとも 1 件の有害事象、1.0 mg/kg 群の 1 例で注目すべき有害事象 (皮膚感染症) として伝染性軟属腫が発現したが、全ての有害事象は軽度で、治験薬との関連なしと判断された。臨床検査値に治験薬と関連のある変化又は傾向はみられなかった。また、バイタルサインに問題となる変動はみられず、心電図の異常もみられなかった。

ADA 陽性は 13 例中 1 例に認められたが中和抗体は検出されておらず、安全性、有効性、薬物動態への影響も認められなかった。

薬物動態については、「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

注) ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの承認された用法及び用量は、アトピー性皮膚炎に伴うそう痒には「通常、6 歳以上 13 歳未満の小児にはネモリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

〈結節性痒疹〉

13 歳以上の日本人 PN 患者を対象とした第 II/III 相試験—比較/長期継続投与試験 (M525101-11 試験)³²⁾

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒 (かゆみスコアが 3 以上) を有する 13 歳以上の日本人 PN 患者を対象に実施した 16 週間のランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験を完了した患者を対象にネモリズマブ 30 mg (初回のみ 60 mg) 又は 60 mg を 4 週間隔で 52 週投与する長期継続投与試験を実施した。

全投与期間を通して、死亡例はなく、治験薬投与中止に至った治験薬と関連ありの有害事象は 30 mg 群で 2/112 例 (皮膚炎及び皮膚剥脱)、60 mg 群で 3/113 例 (全身性剥脱性皮膚炎、紅斑及び咽頭浮腫)、重症度が高度の治験薬と関連ありの有害事象は 30 mg 群で 1/112 例 (湿疹)、60 mg 群で 2/113 例 (アトピー性皮膚炎及び肝障害) に発現した。

治験薬と関連がある臨床的に重要な心電図変化はみられなかった。

ADA 陽性と判定されたのは 11 例で、内 1 例は中和抗体陽性と判定された。ADA 陽性と判定された患者の 4/11 例に 8 件の治験薬と関連ありの有害事象が発現した。その内訳は神経皮膚炎 (1 件)、膿痂疹性湿疹 (1 件)、蜂巣炎 (1 件)、毛包炎 (2 件)、貨幣状湿疹 (1 件) 及び便秘 (2 件) であった。

ADA のネモリズマブの有効性への影響は認められなかった。

薬物動態については、「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

注) ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの承認された用法及び用量は、結節性痒疹には「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ (遺伝子組換え) として初回に 60 mg を皮下投与し、以降 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

成人 AD 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (CIM003JG 試験)³³⁾

目的	局所療法によるコントロールが不十分又は局所療法に不耐性の AD 患者を対象にネモリズマブを 12 週間投与し、用量反応性を評価する (Part A)。さらに 52 週間の延長投与をした際の安全性、忍容性及び有効性を評価する (Part B)。
試験デザイン	ランダム化、反復投与、プラセボ対照、二重盲検
対象	局所療法によるコントロールが不十分又は局所療法に不耐性の中等症から重症の AD 患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 65 歳以下の AD 患者 ・ potent 又は very potent のステロイド外用薬^{*1} 又はカルシニューリン阻害外用薬を同じ用法用量で連続 4 週間以上投与したときの効果が不十分であった患者 (Static investigator's global assessment [以下、sIGA] スコアが 3 以上と定義)。 ・ Eczema area and severity index (以下、EASI) が 10 以上 ・ そう痒 VAS が 50 mm 以上 <p>^{*1}: 欧州におけるステロイド外用薬のランク (very potent、potent、moderately、mild の 4 段階) であり、本邦のステロイド外用薬のランクと異なる。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重大な心疾患が認められる者 (ニューヨーク心臓協会 (以下、NYHA) のクラス分類Ⅲ又はⅣ) ・ 治験担当医師が治験の評価に影響を及ぼすと判断した AD 以外の活動性の皮膚疾患を有する患者 (疾患の部位又は治療による) ・ ランダム化実施前 4 週間以内に全身性のステロイド、免疫抑制剤又は紫外線療法を受けた患者 ・ ランダム化実施前 2 週間以内に potent 又は very potent のステロイド外用薬を使用した患者 ・ ランダム化実施前 1 週間以内に mild 又は moderately potent のステロイド外用薬を使用した患者 ・ ランダム化実施前 2 週間以内にカルシニューリン阻害外用薬を使用又はビタミン D (活性型ビタミン D のサプリメントを含む) を新たに投与開始した患者。なお、ビタミン D をランダム化実施の 2 週間前までに開始し、Part A を通して一定用量で継続使用する場合は許容 ・ ランダム化実施前 1 週間以内に抗ヒスタミン薬 (局所又は全身性) の治療を受けた患者 ・ ランダム化実施前 4 日以内に FDA に承認された AD 又はそう痒症のその他の治療薬 (皮膚軟化剤を含む) を使用した患者
試験方法	<p>本試験は Part A 及び Part B の 2 つのパートからなり、Part A は 12 週間のプラセボ対照期間で、4 つの異なる用法用量のネモリズマブ^{*2}をランダム化、二重盲検、並行群間で評価した。Part B は二重盲検の長期投与期間であり、患者にネモリズマブ^{*2}を更に 52 週間投与した (投与後 12 週～64 週)。治験薬の最終投与から 12 週後に安全性の追跡調査を実施した。</p> <p>^{*2}: バイアル製剤</p> <p>(1) Part A (プラセボ対照期間)</p> <p>患者を下記の 5 群のいずれかに 1:1:1:1:1 の割付比で無作為に割り付けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 0.1 mg/kg Q4W 群: ネモリズマブ (0.1 mg/kg) を 4 週間隔 (投与開始 1 日後、4 週後及び 8 週後) で皮下投与 ・ 0.5 mg/kg Q4W 群: ネモリズマブ (0.5 mg/kg) を 4 週間隔 (投与開始 1 日後、4 週後及び 8 週後) で皮下投与 ・ 2.0 mg/kg Q4W 群: ネモリズマブ (2.0 mg/kg) を 4 週間隔 (投与開始 1 日後、4 週後及び 8 週後) で皮下投与 ・ 2.0 mg/kg Q8W 群: ネモリズマブ (2.0 mg/kg) を 8 週間隔 (投与開始 1 日後及び 8 週後) で皮下投与 (投与開始 4 週後はプラセボを皮下投与) ・ プラセボ群: プラセボを 4 週間隔 (投与開始 1 日後、4 週後及び 8 週後) で皮下投与

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>(2) Part B (長期投与期間) Part A 完了後、Part B への移行に同意した患者のうち、治験担当医師が適格と判断した患者は Part B へ移行した。Part A でネモリズマブ群に割り付けられた患者は、Part B でも同じ用法用量で投与を継続した。Part B の最終投与は投与開始 60 週後とした。Part A でプラセボ群に割り付けられた患者は、Part B ではネモリズマブ (0.1、0.5 又は 2.0 mg/kg) を Q4W で皮下投与する群のいずれかに無作為に割り付けられた。</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性> 主要評価項目 (Part A) : 投与開始 12 週後のそう痒 VAS のベースラインからの変化率</p> <p>副次評価項目 (Part A 及び Part B) : ・そう痒 VAS、EASI、Scoring atopic dermatitis (以下、SCORAD)、sIGA、AD の体表面積 (以下、BSA)、そう痒 Verbal rating scale (以下、VRS) 及び睡眠障害 VAS の投与開始 12 週後及び規定評価時でのベースラインからの改善 ・そう痒 VAS、EASI 及び SCORAD が投与開始 12 週後及び規定評価時にベースラインから 25%、50%及び 75%改善した患者の割合 ・sIGA 及びそう痒 VRS が投与開始 12 週後及び規定評価時にベースラインから 2 ポイント以上改善した患者の割合 ・そう痒 VAS、EASI 及び SCORAD がベースラインから 50%及び 75%改善するまでの時間</p> <p><安全性> (Part A 及び Part B) ・有害事象の発現頻度及び重症度 ・臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査、尿検査) ・バイタルサイン、12 誘導心電図 ・呼吸の評価 ・ADA</p>
<p>解析方法</p>	<p>Part A のすべての有効性解析の主要な解析対象集団は Per protocol set (以下、PPS) とした。また、全投与期間 (Part A 及び Part B) の有効性データの解析対象集団は Intention to treat 解析対象集団 (Part A 及び Part B) とした。 投与開始 12 週後におけるそう痒 VAS のベースラインからの変化率の主要解析では、ネモリズマブを 4 週間隔で投与した各群のプラセボに対する対比較を行った。検定は有意水準片側 0.025 で行った。多重性を考慮するために、階層決定手順を適用した。検定順序は以下のとおりとした。 1) 2.0 mg/kg Q4W 群 対 プラセボ群 2) 0.5 mg/kg Q4W 群 対 プラセボ群 3) 0.1 mg/kg Q4W 群 対 プラセボ群 投与開始 12 週後におけるそう痒 VAS のベースラインからの変化率の主要評価は、治療及び地域を固定効果、ベースラインのそう痒 VAS を共変量として共分散分析を行い、プラセボ群との平均値の差の 95% CI を算出した。</p>

<対象集団>

本試験には 264 例 (0.1 mg/kg Q4W 群が 53 例、0.5 mg/kg Q4W 群が 54 例、2.0 mg/kg Q4W 群が 52 例、2.0 mg/kg Q8W 群が 52 例、プラセボ群が 53 例) が割り付けられ、216 例が Part A を完了した。Part A を完了した 216 例中 191 例 (88.4%) が Part B へ移行し、うち 131 例 (68.6%) が Part B を完了した。

PPS は、0.1 mg/kg Q4W 群 (46 例)、0.5 mg/kg Q4W 群 (45 例)、2.0 mg/kg Q4W 群 (47 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 (45 例) 及びプラセボ群 (46 例) であり、人口統計学的特性及び治療開始日の AD 重症度に偏りはみられなかった。Part A に割り付けられた 264 例全例が安全性解析対象集団 (以下、SAF) (Part A) 及び Intention to treat 解析対象集団 (Part A) に含められ、全投与期間 (Part A 及び Part B) で、ネモリズマブを 1 回以上投与した 249 例が SAF (Part A 及び Part B) に含められた。

<判定基準>

(1) そう痒 VAS

かゆみの評価法である。10 cm の線を示し、左端を「かゆみなし : 0」、右端を「最もひどいかゆみ : 100」として、患者が過去 24 時間のかゆみの程度に応じて線上に印を付け、左端から印を付けた部位

までの距離 (mm) をかゆみの大きさとして評価した。

(2) そう痒 VRS

かゆみの評価法である。5段階のかゆみの強さを表す言葉をかゆみの強さの順に並べ (none [なし]、mild [軽度]、moderate [中等度]、severe [重度]、very severe [最重度])、患者が過去 24 時間のかゆみがどれに近いか選択し、評価した。

(3) EASI

皮疹重症度の評価法である。体を「頭頸部、体幹、上肢、下肢」の大きく 4 つの部位に分け、それぞれの部位に認められる皮疹の面積 (0~6、7 ポイント) と各部位における徴候 (紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化) の重症度 (0~3、0.5 刻み、7 ポイント) を基に評価した (最大 72 点)。

(4) sIGA

皮疹の評価法である。AD の紅斑、浸潤/丘疹及び滲出/痂皮の状態から、AD の全病変の重症度を 6 段階 (「0: 症状なし」「1: ほぼ症状なし」「2: 軽症」「3: 中等症」「4: 重症」「5: 最重症») で評価した。

(5) SCORAD

皮疹の評価法である。皮疹の範囲、皮疹の強さの 6 つの項目 (紅斑、浮腫/丘疹、滲出液/痂皮、掻破痕、苔癬化、皮膚の乾燥) の重症度を「なし: 0」~「重症: 3」の 4 段階評価、自覚症状 (かゆみ、睡眠障害をそれぞれ 0~10 で評価) をそれぞれ点数化し、計算式で算出した (最大 103 点)。

(6) AD の BSA

SCORAD の一部 (皮疹の範囲) として評価した。

(7) 睡眠障害 VAS

睡眠障害の評価法。10cm の線を示し、左端を「睡眠への影響なし: 0」、右端を「全く眠ることができなかった: 10」として、患者が過去 24 時間にどれだけ睡眠が障害されていたかに応じて線上に印を付け、左端から印を付けた部位までの距離 (mm) を睡眠障害の大きさとして評価した。

<有効性>

主要評価項目

投与開始 12 週後のそう痒 VAS 変化率の最小二乗平均値は、0.1 mg/kg Q4W 群が -41.46%、0.5 mg/kg Q4W 群が -61.24%、2.0 mg/kg Q4W 群が -60.46%、プラセボ群が -20.07% であった。プラセボ群との差の最小二乗平均値 (標準誤差 (以下、SE)) は、それぞれ -21.39% (7.02)、-41.16% (7.10)、-40.39% (6.95) であり、いずれの群もプラセボ群と比較してそう痒 VAS を有意に改善した ($P=0.0027$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、治療及び地域を固定効果、ベースラインのそう痒 VAS を共変量とした共分散分析)。投与開始 12 週後では、0.1 mg/kg Q4W 群と比較して、0.5 mg/kg Q4W 群及び 2.0 mg/kg Q4W 群でそう痒 VAS を大きく改善し、用量反応性が示された。

投与開始 12 週後のそう痒 VAS 変化率 (PPS)

	プラセボ (N = 46)	0.1 mg/kg Q4W (N = 46)	0.5 mg/kg Q4W (N = 45)	2.0 mg/kg Q4W (N = 47)
投与開始 12 週後のそう痒 VAS 変化率 (%)	-20.07 (5.00)	-41.46 (4.94)	-61.24 (5.01)	-60.46 (4.82)
プラセボ群との差	—	-21.39 (7.02)	-41.16 (7.10)	-40.39 (6.95)
P 値	—	0.0027	<0.0001	<0.0001

最小二乗平均値 (SE)、共分散分析 (vs. プラセボ群)

副次評価項目

Part A

投与開始 12 週後のそう痒 VRS 変化率、EASI 変化率、sIGA 変化量、SCORAD 変化率、AD の BSA 変化率、睡眠障害 VAS 変化率は主要評価項目と同様、用量反応性が示された。

	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W
投与開始 12 週後のそう痒 VAS 50%改善率 (%)	20.9 (9/43 例)	40.9 (18/44 例)	67.4 (29/43 例)	58.7 (27/46 例)
投与開始 12 週後のそう痒 VAS 75%改善率 (%)	11.6 (5/43 例)	13.6 (6/44 例)	48.8 (21/43 例)	43.5 (20/46 例)
投与開始 12 週後のそう痒 VRS 変化率 (%)	-15.29 (32.48)	-35.38 (27.91)	-52.60 (32.84)	-53.04 (29.62)
投与開始 12 週後のそう痒 VRS 2 ポイント以上改善率 (%)	4.7 (2/43 例)	13.6 (6/44 例)	46.5 (20/43 例)	30.4 (14/46 例)
投与開始 12 週後の EASI 変化率 (%)	-20.89 (47.63)	-27.88 (50.50)	-44.57 (48.21)	-40.29 (37.70)
投与開始 12 週後の EASI 50%改善率 (%)	32.6 (14/43 例)	43.2 (19/44 例)	51.2 (22/43 例)	41.3 (19/46 例)
投与開始 12 週後の EASI 75%改善率 (%)	14.0 (6/43 例)	22.7 (10/44 例)	37.2 (16/43 例)	21.7 (10/46 例)
投与開始 12 週後の sIGA 変化量	-0.3 (1.0)	-0.7 (1.0)	-1.0 (1.1)	-0.8 (1.1)
投与開始 12 週後の sIGA 2 ポイント以上改善率 (%)	11.6 (5/43 例)	20.5 (9/44 例)	30.2 (13/43 例)	21.7 (10/46 例)
投与開始 12 週後 SCORAD 変化率 (%)	-15.97 (26.99)	-27.22 (25.81)	-39.49 (32.68)	-38.31 (28.85)
投与開始 12 週後 SCORAD 50%改善率 (%)	15.4 (6/39 例)	18.4 (7/38 例)	38.5 (15/39 例)	31.0 (13/42 例)
投与開始 12 週後 SCORAD 75%改善率 (%)	2.6 (1/39 例)	0 (0/38 例)	15.4 (6/39 例)	16.7 (7/42 例)
投与開始 12 週後の AD の BSA 変化率 (%)	-13.29 (49.87)	-17.54 (47.16)	-19.68 (67.49)	-24.36 (41.84)
投与開始 12 週後の睡眠障害 VAS 変化率 (%)	-25.78 (40.07)	-49.72 (37.57)	-63.49 (44.52)	-59.94 (37.03)

平均値 (標準偏差 (以下、SD))

Part A 及び B

そう痒 VAS の改善に加え、他の有効性の副次評価項目でも、ネモリズマブは初回投与 4 週後に改善が認められた後、治療効果は長期間維持された。最大効果がみられたネモリズマブの用法用量は 0.5 mg/kg の 4 週間隔投与であり、2.0 mg/kg の 4 週又は 8 週間隔投与で更なる効果は認められなかった。

	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
Part A 及び Part B : ネモリズマブ投与				
投与開始 64 週後のそう痒 VAS 変化率 (%)	-72.95 (28.38)	-89.62 (11.19)	-74.72 (28.37)	-79.09 (24.16)
投与開始 64 週後のそう痒 VAS 50%改善率 (%)	20.7 (6/29 例)	0 (0/26 例)	21.4 (6/28 例)	11.1 (2/18 例)
投与開始 64 週後のそう痒 VAS 75%改善率 (%)	34.5 (10/29 例)	7.7 (2/26 例)	32.1 (9/28 例)	22.2 (4/18 例)
投与開始 64 週後のそう痒 VRS 変化率 (%)	-63.91 (27.60)	-78.03 (22.03)	-67.24 (29.35)	-65.78 (29.14)
投与開始 64 週後のそう痒 VRS 2 ポイント以上改善率 (%)	41.4 (12/29 例)	23.1 (6/26 例)	39.3 (11/28 例)	27.8 (5/18 例)
投与開始 64 週後の EASI 変化率 (%)	-68.45 (41.62)	-75.79 (25.40)	-78.91 (24.34)	-69.25 (43.96)
投与開始 64 週後の EASI 50%改善率 (%)	25.8 (8/31 例)	28.6 (8/28 例)	10.3 (3/29 例)	21.1 (4/19 例)
投与開始 64 週後の EASI 75%改善率 (%)	32.3 (10/31 例)	32.1 (9/28 例)	34.5 (10/29 例)	26.3 (5/19 例)
投与開始 64 週後の sIGA 変化率 (%)	-49.19 (26.76)	-53.10 (26.60)	-49.48 (26.93)	-47.46 (29.34)
投与開始 64 週後の sIGA 2 ポイント以上改善率 (%)	41.9 (13/31 例)	35.7 (10/28 例)	34.5 (10/29 例)	52.6 (10/19 例)
投与開始 64 週後 SCORAD 変化率 (%)	-56.55 (28.25)	-64.02 (27.72)	-66.61 (19.90)	-63.07 (27.96)
投与開始 64 週後 SCORAD 50%改善率 (%)	28.6 (8/28 例)	21.7 (5/23 例)	19.2 (5/26 例)	27.8 (5/18 例)
投与開始 64 週後 SCORAD 75%改善率 (%)	78.6 (22/28 例)	60.9 (14/23 例)	57.7 (15/26 例)	61.1 (11/18 例)
投与開始 64 週後の AD の BSA 変化率 (%)	-62.54 (40.92)	-66.01 (36.38)	-63.35 (40.37)	-60.54 (55.96)
投与開始 64 週後の睡眠障害 VAS 変化率 (%)	-81.53 (31.92)	-92.19 (11.87)	-72.52 (38.12)	-79.46 (32.21)
Part A : プラセボ投与、Part B : ネモリズマブ投与				
投与開始 64 週後のそう痒 VAS 変化率 (%)	-44.70 (32.00)	-41.29 (64.16)	-47.48 (72.70)	
投与開始 64 週後のそう痒 VRS 変化率 (%)	-44.80 (16.25)	-27.20 (30.34)	-33.33 (76.01)	
投与開始 64 週後の EASI 変化率 (%) *	-62.71 (19.35)	6.27 (171.22)	-52.87 (65.18)	
投与開始 64 週後の sIGA 変化率 (%)	-32.29 (15.71)	-23.81 (59.21)	-52.38 (41.31)	
投与開始 64 週後 SCORAD 変化率 (%)	-40.62 (17.85)	-9.29 (86.45)	-46.17 (60.88)	
投与開始 64 週後の AD の BSA 変化率 (%)	-33.01 (29.64)	-50.43 (59.36)	-64.59 (41.96)	
投与開始 64 週後の睡眠障害 VAS 変化率 (%)	-47.20 (34.77)	9.42 (162.02)	-72.47 (30.39)	

平均値 (SD)

*各群の患者数が少なく、外れ値により、各評価時点で大きなばらつきが見られた。

<安全性>

・有害事象

Part A の SAF 264 例の因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群 (15.1%) に比べ、ネモリズマブ群で高かった (0.1 mg/kg Q4W 群 : 24.5%、0.5 mg/kg Q4W 群 : 25.9%、2.0 mg/kg Q4W 群 : 46.2%、2.0 mg/kg Q8W 群 : 28.8%)。主な因果関係が否定できない有害事象はアトピー性皮膚炎であり、プラセボ群 (1.9%) に比べ、ネモリズマブ群で多くみられた (0.1 mg/kg Q4W 群 : 3.8%、0.5 mg/kg Q4W 群 : 7.4%、2.0 mg/kg Q4W 群 : 9.6%、2.0 mg/kg Q8W 群 : 5.8%)。因果関係が否定できない有害事象としての末梢性浮腫の発現率は、0.1 mg/kg Q4W 群が 1.9%、0.5 mg/kg Q4W 群が 1.9%、2.0 mg/kg Q4W 群が 3.8%及び 2.0 mg/kg Q8W 群が 1.9%であった。

全投与期間 (Part A 及び Part B) を通してネモリズマブを投与した群 211 例の主な因果関係が否定できない有害事象は、アトピー性皮膚炎、上気道感染、鼻咽頭炎、末梢性浮腫、血中 CPK 増加及び注射部位反応であり、発現率は鼻咽頭炎及び注射部位反応を除き、2.0 mg/kg Q4W 群で、他のネモリズマブ投与群に比べ、やや高かった。死亡例は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 6 例 7 件 (憩室炎、アトピー性皮膚炎、皮膚感染、リンパ節症、腎盂腎炎、白内障、剥脱性皮膚炎) であった。

・臨床検査値、バイタルサイン、心電図、呼吸の評価、ADA

試験期間を通して、血液学的検査、血液生化学検査、フィブリノゲン、高感度 C 反応性蛋白、免疫グロブリン及び尿検査で、臨床的に問題となる変化はみられなかった。Part A では、プラセボと比較してネモリズマブ群では Thymus and activation-regulated chemokine (以下、TARC) の一過性の上昇がみられた。Part A でプラセボが投与され、Part B でネモリズマブを投与された群でも同様に TARC の一過性の上昇がみられた。

バイタルサイン、心電図の評価及び最大呼気流量の平均に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

ADA 陽性と判定された患者の割合は、全投与期間 (Part A 及び Part B) を通してネモリズマブを投与した群の 7.1% (15/211 例) であった。内訳は、0.1 mg/kg Q4W 群で 53 例中 4 例、0.5 mg/kg Q4W 群で 54 例中 8 例、2.0 mg/kg Q4W 群で 52 例中 1 例、2.0 mg/kg Q8W 群で 52 例中 2 例であった。また、Part A でプラセボ、Part B で初めてネモリズマブを投与された患者の中で 2.6% (2.0 mg/kg Q4W ; 1/38 例) が ADA 陽性であった。ネモリズマブ中和抗体は、1 例 (0.1 mg/kg Q4W 群) で、投与開始 64 週間後及びフォローアップ時に陽性であった。なお、この患者はベースラインから ADA が検出され、投与後も ADA は検出されたが、抗体価に変化は見られないことから ADA 陽性と判定されなかった。

注) ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 60 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

<結節性痒疹>

18 歳以上の PN 患者を対象とした第 II a 相試験 (SPR. 115828 試験)³⁴⁾

目的	PN 患者のそう痒治療におけるネモリズマブの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験
実施国	オーストリア、フランス、ドイツ、ポーランド
対象	18 歳以上の PN 患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・以下の症状を有しており、登録日から 6 カ月以上前に PN と臨床診断されている患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 上肢に PN 病変が認められる (体幹又は下肢の PN 病変の有無は問わない) 2) 全身で計 20 個以上の PN 病変が両側性に生じている ・ NRS で、以下に定義される高度のそう痒を有する患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) スクリーニング来院時 : 直前 3 日間の各日最大 NRS スコアの平均値が 7 以上 2) ベースライン来院時 : 直前 1 週間の各日最大 NRS スコアの平均値が 7 以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・疥癬、虫刺症、ビダール苔癬、乾癬、ざ瘡、毛包炎、嗜好的搔破、リンパ腫丘疹、慢性光線皮膚炎、疱疹状皮膚炎、スポロトリコーシス、水疱性疾患などの PN とは別の病態に起因する慢性そう痒症を有する患者 ・ ベースライン来院前 1 週間以内に細菌又はウイルスによる皮膚感染症が認められた患者 ・ スクリーニング来院時、又はベースライン来院時に、臨床試験結果の解釈に支障をきたす及び/又は重大なリスクに患者をさらす可能性があるとして治験責任医師が判断したコントロール不良又は重篤な疾患、若しくは内科的又は外科的状態 (例:

主な除外基準 (つづき)	固形癌、後天性免疫不全症候群、重篤又はコントロール不良の心疾患) が認められた患者 ・ 早急な治療を必要とする活動性皮膚症を有する患者 ・ AD 患者又は AD の再発性の炎症が確認されている患者 ・ 神経障害性及び心因性そう痒症 (背部異常感覚、腕橈骨筋そう痒症、寄生虫妄想、pathomimia) を有する患者
試験方法	患者をネモリズマブ群又はプラセボ群に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。各患者には、ネモリズマブ 0.5 mg/kg 又はプラセボを 4 週間ごとに 3 回皮下注射した (ベースライン時、投与開始 4 週後、及び投与開始 8 週後)。
評価項目	<有効性> 主要評価項目： 投与開始 4 週後の過去 24 時間の最大値のそう痒数値評価尺度 (PP-NRS) 週平均の変化率 <安全性> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図
解析方法	統計学的検定はすべて両側検定とし、別段の記載がない限り有意水準 5% で実施した。有効性評価項目はいずれも ITT 集団を対象に解析を実施した。SAF 集団は、安全性解析及びデータの主要な対象集団であった。 主要評価項目である投与開始 4 週後のそう痒 NRS スコア変化率の群間差は投与群、アトピーの背景 (有無)、実施国を固定効果として、分散分析 (ANOVA) モデルで検定した。 投与群間差の最小二乗平均値の 95% 信頼区間と P 値は対比検定統計量を用いて算出した。

<有効性>

主要評価項目

ベースラインからの投与開始 4 週後の PP-NRS 週平均の変化率の最小二乗平均値は、ネモリズマブ群で -53.4%、プラセボ群で -15.3% であり (群間差 -38.0%)、ネモリズマブ群はプラセボ群と比較して PP-NRS を統計学的に有意に改善した (95% CI -51.0% ~ -25.0%、 $P < 0.001$ 、ANOVA モデル)。

<安全性>

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、プラセボ群 (30.6%) と比較してネモリズマブ群 (38.2%) でわずかに高かった。主な治験薬と関連ありの有害事象は、ネモリズマブ群でアトピー性皮膚炎、鼻咽頭炎及び食欲亢進が各 5.9% (2/34 例)、プラセボ群で脱毛症及び鼻咽頭炎が各 5.6% (2/36 例) であった。

治験薬と関連ありの重篤な有害事象はネモリズマブ群で乾癬様皮膚炎 (1 例)、プラセボ群で 0 例であった。治験薬と関連ありの治験薬の投与中止に至った有害事象は、ネモリズマブ群の神経皮膚炎及び蕁麻疹 (各 1 例)、プラセボ群で 0 例であった。試験期間中の死亡は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関連するその他の項目に、臨床的に重要な変化はみられなかった。

注) ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの承認された用法及び用量は、結節性痒疹には「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ (遺伝子組換え) として初回に 60 mg を皮下投与し、以降 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 13 歳以上の AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相比較/長期継続投与試験 (M525101-01 試験)³⁵⁾

目的	Part A 既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する 13 歳以上の AD 患者に対してネモリズマブを投与した際の有効性及び安全性を評価する。 Part B Part A を完了した患者を対象にネモリズマブを長期皮下投与した際の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	Part A : ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験 Part B : 非対照、多施設共同、長期投与試験

対象	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する 13 歳以上の AD 患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 13 歳以上の AD 患者 ・ 同意取得時点で外用治療に関して以下の 1)又は 2)の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 1)過去に AD に対して、strong クラス以上のステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏を固定の用法で 4 週間以上継続投与したが、そう痒が残存していた（かゆみスコアが 3 以上と医師が判断した）患者 2)ステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏による外用治療を実施することができない患者（過敏症・禁忌等） ・ 同意取得時点で抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬による内服治療に関して以下の 1)又は 2)の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 1)過去に AD のそう痒に対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定の用法・用量で 2 週間以上継続投与したが、効果不十分と判定された（かゆみスコアが 3 以上と医師が判断した）患者 2)抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による内服治療を実施することができない患者（過敏症・禁忌等） ・ 登録日に以下のすべての基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 1)そう痒 VAS が 50 mm 以上 2)かゆみスコアが 3 以上 ・ AD の治療を目的とした strong クラスのステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏を、いずれの薬剤も変更せず、固定の用法にてランダム化日まで 28 日以上継続使用している患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不相当と考えられる疾患を合併している患者 ・ うっ血性心不全（NYHA 心機能分類Ⅲ以上）を合併している患者 ・ 悪性腫瘍の既往を有する又は合併している患者。なお、悪性腫瘍の既往があるが、同意取得時点で無治療かつ 5 年以上再発していない患者、又は同意取得時点で子宮頸部上皮内癌の根治的治療の既往を有する患者は治験の組入れを可とした。 ・ ランダム化日の体重が 30.0 kg 未満又は 120.0 kg を超える患者 ・ HBV 又は HCV に感染している患者 <ul style="list-style-type: none"> ただし、下記の患者は治験の組入れを可とした。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 登録日に実施した B 型肝炎検査において HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性と判定されたが、ランダム化までに HBV-DNA を測定し、HBV に現在感染していないことが確認できた患者 ・ 登録日に実施した C 型肝炎検査において抗 HCV 抗体陽性と判定されたが、ランダム化までに HCV-RNA を測定し、HCV に現在感染していないことが確認できた患者 ・ 登録日からランダム化までに実施した結核検査の結果、潜伏性又は活動性の結核感染が認められた患者 <ul style="list-style-type: none"> ただし、「インターフェロンγ遊離試験使用指針」に従って、結核に感染していないと判断された患者は治験の組入れを可とした。 ・ 免疫機能が低下している患者（先天的な免疫不全患者、AIDS 患者及び HIV に感染している患者、全身性の免疫抑制薬を投与している患者等） ・ AD の皮疹及びそう痒の評価に影響を及ぼすと治験責任（分担）医師が判断した疾患を合併している患者 ・ ランダム化日前 28 日以内に以下のいずれかの治療を受けた患者 <ul style="list-style-type: none"> 1)以下の全身投与医薬品 <ul style="list-style-type: none"> a) ステロイド薬 b) 免疫抑制薬 2)AD の治療を目的とした very strong クラス以上のステロイド外用薬 3)AD の皮疹に対する光線療法 4)減感作療法、変調療法 ・ ランダム化日 2 日前からランダム化日までの 3 日間のそう痒 VAS の平均が、ランダム化日の 7 から 9 日間の 3 日間のそう痒 VAS の平均より 20 mm 以上減少している患者 ・ ランダム化日の EASI が 10 未満の患者

<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に医師の指導に基づく適切な方法でフォローアップ来院まで避妊を行う意思のない女性患者 ・その他、治験責任(分担)医師が治験対象として不適格と判断した患者
<p>試験方法</p>	<p>プラセボ対照期間 (Part A) の後、ネモリズマブを長期投与する Part B へ移行するデザインとし、Part A ではネモリズマブのプラセボに対する優越性、Part B ではネモリズマブを長期投与した時の安全性及び有効性を確認した。</p> <p>Part A (治療期間：16 週間、バイアル製剤)： ランダム化日、4 週後、8 週後及び 12 週後來院時に、ネモリズマブ 0.6 mL (60 mg) 又はプラセボ 0.6 mL を腹部のうち病変のない皮膚に皮下投与した。 strong クラスのステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏をランダム化日 28 日前から固定使用した。ランダム化日まで：薬剤・用法の変更は不可、ランダム化日以降：減量は可とした。経口抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬をランダム化日 14 日前から固定使用した。Part A 期間中、薬剤・用法の変更は不可とした。ランダム化日以降、投与期間全体 (Part A 及び Part B) を通して、生物学的製剤、免疫抑制剤、経口ステロイド剤などの全身療法及び光線療法の併用は禁止とした。</p> <p>Part B (治療期間：52 週間、バイアル製剤又は DCS)： 16 週後、20 週後、24 週後、28 週後、32 週後、36 週後、40 週後、44 週後、48 週後、52 週後、56 週後、60 週後及び 64 週後來院時に、ネモリズマブ 0.6 mL (60 mg) を腹部のうち病変のない皮膚に皮下投与した。 外用治療、経口抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の使用制限はなしとした。</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性> 主要評価項目 (Part A) 投与開始 16 週後のそう痒 VAS 変化率</p> <p>副次評価項目 (Part A)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始 4 週後までのそう痒 VAS 変化率の経時推移 ・投与開始 16 週後の EASI 変化率 ・ Dermatology Life Quality Index (以下、DLQI) 合計スコアが 4 以下の割合 ・ベースラインからの DLQI 合計スコアが 4 以上改善した割合 ・不眠重症度指数 (以下、ISI) 合計スコアが 7 以下の割合 <p>その他の主な評価項目 (Part A 及び Part B)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経時推移：そう痒 VAS、かゆみスコア、そう痒 Numerical rating scale (以下、NRS)、EASI、sIGA、Patient-oriented eczema measure (以下、POEM)、ISI、DLQI (Children's dermatology life quality index、以下 CDLQI) 等 ・改善割合：そう痒 VAS、かゆみスコア、そう痒 NRS、EASI、sIGA、POEM、ISI、DLQI <p><安全性> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図</p> <p><免疫原性> ADA</p>
<p>解析方法</p>	<p><有効性> 最大の解析対象集団 (以下、FAS) を主たる解析対象集団とした。</p> <p>主要評価項目 (Part A)：投与開始 16 週後のそう痒 VAS 変化率 投与開始 16 週後のベースラインからのそう痒 VAS 変化率について、混合効果モデルを用いて、ネモリズマブ群とプラセボ群の差の最小二乗平均値、標準誤差 (SE) 及び最小二乗平均値の両側 95% CI を算出した。応答変数ベクトルは投与開始 1 週後、2 週後、4 週後、8 週後、12 週後及び 16 週後のベースラインからのそう痒 VAS 変化率、共変量はベースライン時のそう痒 VAS を用いた。ベースラインからのそう痒 VAS 変化率はマイナス方向ほど改善傾向を意味するため、差の 95% 上側 CI が 0 を下回っていた場合、プラセボに対する優越性が検証されたと判断した。</p>

<p>解析方法 (つづき)</p>	<p>副次評価項目 (Part A)</p> <p>投与開始 4 週後までのそう痒 VAS 変化率は、固定効果に投与群、共変量にベースライン時のそう痒 VAS を用いた共分散分析により、各日のそう痒 VAS 変化率の点推定値、SE 及び 95% CI を算出した。</p> <p>投与開始 16 週後のベースラインからの EASI 変化率は主要評価項目と同様の解析を実施した。DLQI 合計スコア、ISI 合計スコアに関する患者割合はいずれもネモリズマブ群とプラセボ群の割合の差とその両側 95% CI 及び Fisher の正確検定による片側 P 値 (有意水準片側 2.5%) を算出した。</p> <p>その他の主な評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経時推移 連続データ (そう痒 VAS、かゆみスコア、EASI) は生値、ベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量、その他の連続データ [そう痒 NRS、POEM、ISI、DLQI (CDLQI)] は生値の要約統計量、カテゴリカルデータ (かゆみスコア、sIGA、POEM) は各カテゴリの例数及び割合を、投与群及び時点ごとに求めた。また、連続データのそう痒 VAS 変化率、EASI 変化率及び DLQI は、平均及び SD を用いて経時推移図を作成した。 ・改善割合 そう痒 VAS、かゆみスコア、そう痒 NRS、EASI、sIGA、POEM、ISI、DLQI について、規定の基準まで改善した患者の例数及び割合を投与群及び時点ごとに求めた。 <ul style="list-style-type: none"> ・そう痒 VAS : 50%、75%、90%改善 ・かゆみスコア : スコア 1 以下 ・そう痒 NRS : 4 以上改善 ・EASI : 50%、75%、90%改善 ・sIGA : スコア 2 段階改善かつ 1 以下 ・POEM : 合計スコア 4 以上改善 ・ISI : 合計スコア 7 以下、合計スコア 6 以上改善 ・DLQI : 合計スコア 4 以下、合計スコア 4 以上改善 <p><安全性></p> <p>Part A 期間では SAF、Part A/B 期間全体では長期投与期間 SAF を対象とした。有害事象は MedDRA Version 20.1 を用いて読み替えた。治験薬投与後に認められた有害事象について、時期別 (Part A 期間、Part A 及び B 期間全体)、因果関係別 (因果関係を問わない、因果関係が否定できない) に集計した。Part A 及び B 期間全体の集計には、フォローアップ期間に発現した有害事象も含めた。</p> <p>重要な有害事象は、治験薬の投与中止に至った有害事象 (休薬・減量を含む) 及び注目すべき有害事象とした。注目すべき有害事象は、治験薬投与後に発現した次の有害事象と定義した。a) 注射関連の反応* (注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む)、b) 喘息、c) AD の悪化、d) 皮膚感染症、e) 皮膚以外の感染症、f) CPK 上昇 (基準値上限の 2.5 倍以上)、g) 治験薬からの感染病原体感染の疑い</p> <p>臨床検査値は、時期別 (Part A 期間、Part A 及び B 期間全体) に、臨床検査項目、投与群及び時点ごとの、連続データは要約統計量を、カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。</p> <p>*注射関連の反応は、治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象と定義した。</p> <p><免疫原性></p> <p>薬物動態解析対象集団を対象に、血清中抗ネモリズマブ抗体試験の結果を投与群及び時点ごとに集計した。</p>
-----------------------	--

<対象集団>

Part A では、ランダム化され治験薬の投与を受けた 215 例 (ネモリズマブ群 143 例、プラセボ群 72 例) を FAS 及び SAF とした。Part B に移行しなかった 9 例を除いた 206 例 (ネモリズマブ群 139 例、プラセボ群 67 例) を長期投与期間 FAS 及び長期投与期間 SAF とした。

薬物動態解析対象集団は、ランダム化後の薬物動態データがない 5 例を FAS 及び SAF から除いた 210 例 (ネモリズマブ群 143 例、プラセボ群 67 例) とした。

ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で偏りはみられなかった。

<判定基準>

(1) そう痒 VAS

かゆみの評価法である。10 cm の線を示し、左端を「かゆみなし：0」、右端を「最もひどいかゆみ：100」として、患者が過去 24 時間のかゆみの程度に応じて線上に印を付け、左端から印を付けた部位までの距離 (mm) をかゆみの大きさとして評価した。

(2) EASI

皮疹重症度の評価法である。体を「頭頸部、体幹、上肢、下肢」の大きく 4 つの部位に分け、それぞれの部位に認められる皮疹の面積 (0~6、7 ポイント) と各部位における徴候 (紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化) の重症度 (0~3、0.5 刻み、7 ポイント) を基に評価した (最大 72 点)。

(3) DLQI

皮膚疾患に特異的な QOL 評価法である。10 の質問で構成されている。患者は各質問に対して、過去 1 週間の QOL の状態を踏まえ、4 段階 (0~3 点) で回答し、合計スコア (0~30 点) を算出した。DLQI の合計スコアが高いほど、QOL が損なわれていることを示す。DLQI 合計スコアが 4 以下となれば、AD が日常生活に与える影響は最小限と考えられる。また、臨床的に有意な最小変化量は合計スコアが 4 以上改善することとされている。

(4) ISI

睡眠障害の評価法である。過去 2 週間の不眠の重症度を測定する自記式質問票であり、5 の質問で構成されている。各質問への回答に基づき、合計点数 (0~28 点) を算出した。合計点数が高いほど不眠が重症であることを示している。ISI 合計スコアが 7 以下となれば、重大な不眠症はないと考えられる。

(5) かゆみスコア

かゆみの評価法である。患者が過去 24 時間のかゆみの程度を、0 (なし) ~4 (高度) の 5 段階で評価した。かゆみスコアは、そう痒 VAS と同様、患者が時系列で評価することで、患者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。

(6) そう痒 NRS

かゆみの評価法である。患者が過去 24 時間の平均的なかゆみを、0 (全くなし) ~10 (想像できる範囲で最もひどいかゆみ) の 11 段階で評価した。そう痒 NRS は、そう痒 VAS と同様、患者が時系列で評価することで、患者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。

(7) sIGA

皮疹の評価法である。AD の紅斑、浸潤/丘疹及び滲出/痂皮の状態から、AD の全病変の重症度を 6 段階 (「0：症状なし」「1：ほぼ症状なし」「2：軽症」「3：中等症」「4：重症」「5：最重症) で評価した。

(8) POEM

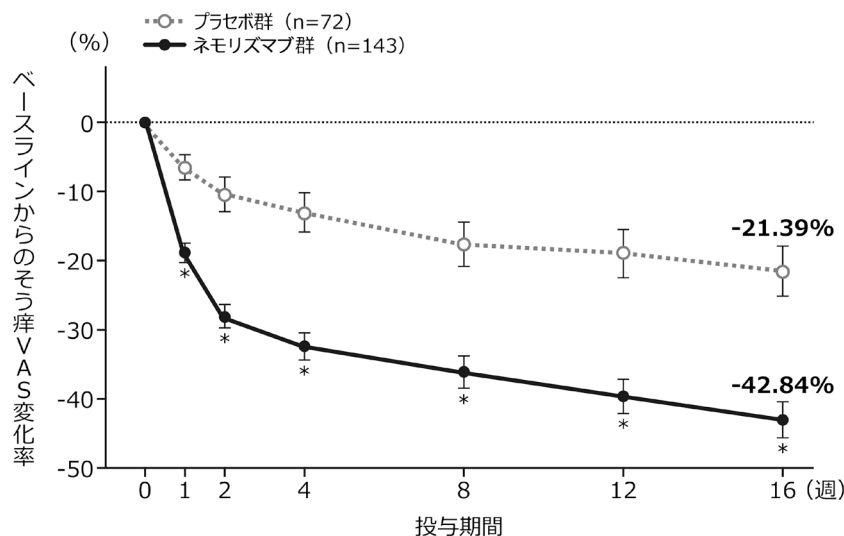
皮疹重症度の評価法である。AD の湿疹の症状を評価するための 7 の質問で構成されている。患者は各質問に対して、過去 1 週間の AD の湿疹の状態を 5 段階 (0~4) で回答し、合計点数 (0~28 点) を算出した。合計点数は、「0~2 = 消失又はほぼ消失」、「3~7 = 軽度」、「8~16 = 中等度」、「17~24 = 重度」、「25~28 = 再重症」と分類され、POEM の合計点数が高いほど AD の状態が悪いことを示している。合計スコア 4 点以上の改善が臨床的意義のある改善とされる。

<有効性>

主要評価項目

投与開始 16 週後のそう痒 VAS 変化率の最小二乗平均値（両側 95% CI）は、ネモリズマブ群では -42.84%（-47.90%～-37.77%）、プラセボ群では -21.39%（-28.51%～-14.27%）であった。プラセボ群との最小二乗平均値の差（両側 95% CI）は -21.45%（-30.19%～-12.71%）であり、統計学的に有意なそう痒 VAS の改善が認められ（ $P < 0.0001$ 、混合効果モデル）、ネモリズマブ群のプラセボ群に対する優越性が確認された。

投与開始 16 週後までのベースラインからのそう痒 VAS 変化率の推移 (FAS)



最小二乗平均値±SE

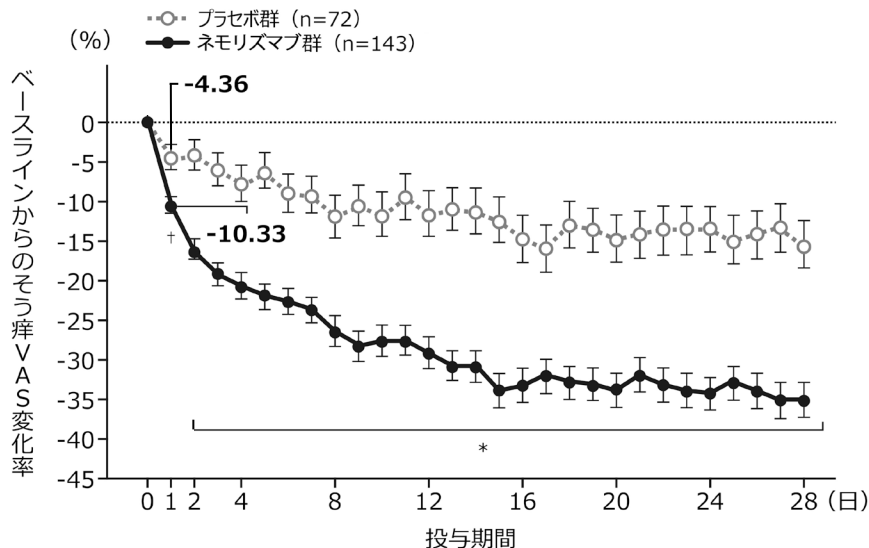
* : $P < 0.0001$ 、混合効果モデル (vs. プラセボ群)

副次評価項目

・ 投与開始 4 週後までのそう痒 VAS 変化率の経時推移

ベースラインからのそう痒 VAS 変化率の最小二乗平均値 (SE) は投与開始 1 日後ではネモリズマブ群が -10.33% (1.02) 及びプラセボ群が -4.36% (1.44)、投与開始 28 日後ではそれぞれ -34.41% (2.16) 及び -15.16% (3.02) であった。プラセボ群との最小二乗平均値の差 (両側 95% CI) は、投与開始 1 日後では -5.97% (-9.45%～-2.50%)、投与開始 28 日後では -19.25% (-26.57%～-11.93%) であり、投与開始 1 日後からプラセボ群と比較し、ネモリズマブ群で有意に改善しており ($P = 0.0008$ 、固定効果に投与群、共変量にベースライン時のそう痒 VAS を用いた共分散分析)、投与開始 28 日後までの間、ネモリズマブ群でより大きなそう痒 VAS の経時的な改善がみられた ($P < 0.0001$ 、固定効果に投与群、共変量にベースライン時のそう痒 VAS を用いた共分散分析)。

投与開始 4 週後までのベースラインからのそう痒 VAS 変化率の推移 (FAS)



最小二乗平均値±SE

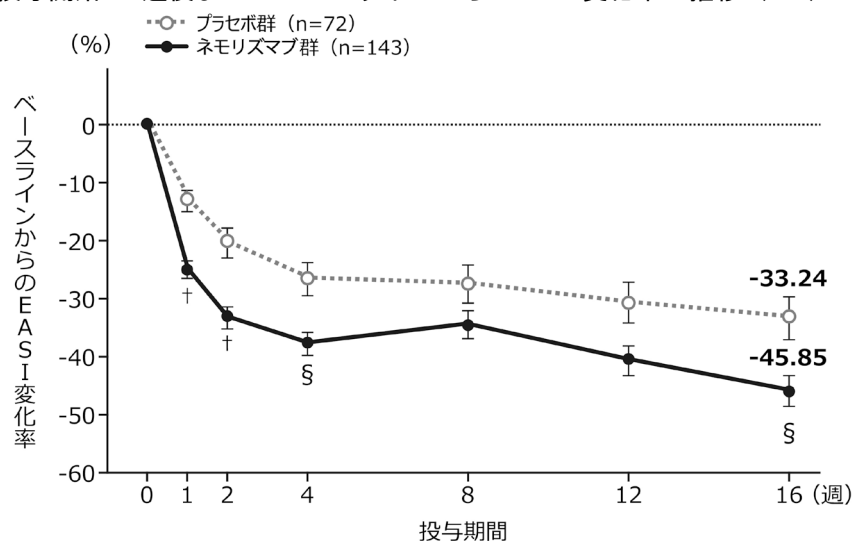
* : $P < 0.0001$ 、† : $P < 0.001$ 、共分散分析 (vs. プラセボ群)

・投与開始 16 週後の EASI 変化率

投与開始 16 週後のベースラインからの EASI 変化率は、ネモリズマブ群で統計学的に有意な改善が認められた ($P = 0.0295$ 、混合効果モデル)。

投与開始 1 週後から 16 週後までのベースラインからの EASI 変化率は、プラセボ群と比較してネモリズマブ群で大きく、ネモリズマブ群でより大きな EASI 改善がみられた。

投与開始 16 週後までのベースラインからの EASI 変化率の推移 (FAS)



最小二乗平均値 ± SE

† : $P < 0.001$ 、§ : $P < 0.05$ 、混合効果モデル (vs. プラセボ群)

・ DLQI 合計スコアが 4 以下又はベースラインからの DLQI 合計スコアが 4 以上改善した患者の割合
 投与開始 16 週後の DLQI 合計スコアが 4 以下の患者の割合は、ネモリズマブ群がプラセボ群と比較して高かった ($P = 0.0113$ 、Fisher の正確検定)。同様に、投与開始 16 週後のベースラインからの DLQI 合計スコアが 4 以上改善した患者の割合は、ネモリズマブ群がプラセボ群と比較して高かった ($P = 0.0151$ 、Fisher の正確検定)。DLQI 合計スコアが 4 以下又はベースラインからの DLQI 合計スコアが 4 以上改善した患者の割合は、最初の評価時点である投与開始 1 週後からプラセボ群と比較しネモリズマブ群で高く、投与開始 16 週後までの間、ネモリズマブ群でより大きな DLQI の改善がみられた。

・ ISI 合計スコアが 7 以下の割合

FAS を対象とした投与開始 16 週後の ISI 合計スコアが 7 以下の患者の割合は、ネモリズマブ群がプラセボ群と比較して高かった ($P < 0.0001$ 、Fisher の正確検定)。ISI 合計スコアが 7 以下の患者の割合は、最初の評価時点である投与開始 2 週後からプラセボ群と比較しネモリズマブ群で高く、投与開始 16 週後までの間、ネモリズマブ群でより大きな ISI の改善がみられた。

投与 16 週後の有効性の成績

評価項目	ネモリズマブ群 (143 例)	プラセボ群 (72 例)	群間差 [95% CI] P 値
EASI 変化率 ^{注1)} (%)	-45.85 (3.29)	-33.24 (4.71)	-12.61 [-23.95, -1.27] $P = 0.0295$ ^{注2)}
DLQI ≤ 4 達成率 (%)	39.5 (51/129 例)	22.4 (15/67 例)	17.1 [2.4, 31.3] $P = 0.0113$ ^{注3)}
DLQI ≥ 4 改善達成率 (%)	66.9 (89/133 例)	50.0 (34/68 例)	16.9 [2.5, 31.2] $P = 0.0151$ ^{注3)}
ISI ≤ 7 達成率 (%)	54.6 (59/108 例)	21.4 (12/56 例)	33.2 [17.3, 48.1] $P < 0.0001$ ^{注3)}

注1) 最小二乗平均値 (SE)、注2) 混合効果モデル (vs. プラセボ群)、注3) Fisher の正確検定 (vs. プラセボ群)

その他の主な評価項目

・経時推移

長期投与期間 FAS の投与開始 16 週後、32 週後、44 週後及び 68 週後のベースラインからのそう痒 VAS 変化率の平均値 (SD) は、ネモリズマブ群では-45.38% (29.32)、-58.37% (27.09)、-62.07% (26.57) 及び-65.87% (25.61) と経時的に低下し、フォローアップ期間も低下傾向を維持した。

投与開始 16 週後にみられたベースラインからのそう痒 VAS 変化率、かゆみスコア変化率及び EASI 変化率は、投与開始 32 週後以降 68 週後まで継続して改善傾向がみられ、フォローアップ期間も改善傾向を維持した。

そう痒 NRS、POEM 及び CDLQI は、ネモリズマブ群で投与開始 32 週後以降 68 週後まで継続して改善傾向がみられ、フォローアップ期間も改善傾向を維持した。ISI 及び DLQI は、ネモリズマブ群で投与開始 32 週後にほぼ定常状態となり、フォローアップ期間も定常状態を維持した。

sIGA (重症度別) は、ネモリズマブ群でベースライン以降投与開始 68 週後までの間、中等症、重症及び最重症の患者の割合は低下傾向がみられ、症状なし、ほぼ症状なし及び軽症の患者の割合は上昇傾向がみられた。

・改善割合

そう痒 VAS、かゆみスコア、そう痒 NRS、EASI、sIGA、POEM、ISI の改善割合は、ネモリズマブ群で投与開始 16 週後以降 68 週後までほぼ経時的に増加し、継続した改善がみられた。フォローアップ期間中は、EASI が 50%以上改善した患者の割合を除いて、わずかに減少又は減少した。フォローアップ期間中の EASI が 50%以上改善した患者の割合は、投与開始 68 週後とほぼ同程度であった。

<安全性>

投与開始 16 週後までの Part A 期間に認められた因果関係が否定できない有害事象は、ネモリズマブ群では 37.1% (53/143 例)、プラセボ群では 22.2% (16/72 例) であり、主な因果関係が否定できない有害事象はネモリズマブ群でアトピー性皮膚炎 17.5% (25/143 例)、サイトカイン異常 7.0% (10/143 例)、倦怠感、末梢性浮腫及び好酸球数増加各 2.1% (3/143 例) であった。死亡例はみられなかった。16 週間を通してネモリズマブを投与した患者では一過性の TARC 値の上昇がみられたが、投与開始 12 週後以降は経時的に減少した。プラセボを投与した患者では同様の推移はみられなかった。

投与期間全体 (Part A 及び Part B) での治験薬と因果関係が否定できない有害事象の発現率はネモリズマブ群で 59.4% (85/143 例)、プラセボ/ネモリズマブ群で 56.7% (38/67 例) であった。治験薬と因果関係が否定できない重篤な有害事象は 6 例 8 件であり、ネモリズマブ群では 4 例 6 件 [菌血症 (2 件)、カポジ水痘様発疹、肺炎、円形脱毛症、メニエール病]、プラセボ/ネモリズマブ群では 2 例 2 件 (剥脱性皮膚炎、蜂巣炎) であった。両投与群ともに発現割合が 2%以上の因果関係が否定できない有害事象は、アトピー性皮膚炎 (ネモリズマブ群 19.6%、プラセボ/ネモリズマブ群 11.9%)、以下同様に、好酸球数増加 (4.2%、3.0%)、蜂巣炎 (3.5%、6.0%)、蕁麻疹 (3.5%、3.0%)、上咽頭炎 (2.8%、6.0%)、紅斑 (2.8%、3.0%)、ざ瘡 (2.1%、3.0%) であった。長期投与に伴う新たな有害事象はみられなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の評価では、ネモリズマブの投与による臨床上問題となる変動はみられなかった。

<免疫原性>

ADA 陽性と判定された患者の割合はネモリズマブ群で 143 例中 7 例 (4.9%)、プラセボ/ネモリズマブ群で 67 例中 3 例 (4.5%) であった。中和抗体が陽性と判定された患者はいなかった。

ネモリズマブ投与後に陽性と判定された患者では、ADA 陽性に伴ったそう痒 VAS 及び血清中ネモリズマブ濃度の変動は認められなかった。

②6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相比較/長期継続投与試験 (M525101-04 試験)³⁶⁾

目的	<p>Part A 既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが 3 以上）を有する 6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者に対してネモリズマブを投与した際の有効性及び安全性を評価する。</p> <p>Part B Part A を完了した患者を対象にネモリズマブを長期投与した際の安全性及び有効性を評価する。</p>
試験デザイン	<p>Part A：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験</p> <p>Part B：非対照、多施設共同、長期投与試験</p>
対象	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが 3 以上）を有する 6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者 ・ 過去 1 年以内に AD に対して、適切なランクのステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏を固定の用法で 4 週間以上治療をしたが、そう痒が残存していた（医師がかゆみスコアを 3 以上と判断した）患者 ・ 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬による内服治療に関して、以下の 1)又は 2)の基準を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 1)過去 1 年以内に AD のそう痒に対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定の用法・用量で 2 週間以上治療をしたが、そう痒が残存していた（医師がかゆみスコアを 3 以上と判断した）患者 2)抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬で治療できない患者（過敏症・禁忌等） ・ かゆみスコアが 3 以上の患者 ・ AD の基礎治療に関して、以下の治療を適切に実施できている患者。 <ol style="list-style-type: none"> 1)AD に対する外用薬の基礎治療 AD の皮疹に対して、medium クラスのステロイド外用薬、strong クラスのステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏 0.03%を固定薬剤及び固定用法で継続して治療する。 2)全身性の抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬を固定薬剤及び固定用法・用量で継続して治療する。 ・ ランダム化日 2 日前からランダム化日の 3 日間のかゆみスコアの内、2 日が 3 以上、かつ、残りの 1 日が 2 以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不相当と考えられる疾患を合併している患者 ・ うっ血性心不全（NYHA 心機能分類Ⅲ以上）を合併している患者 ・ 悪性腫瘍の既往を有する又は合併している患者 ・ 体重が 15.0 kg 未満の患者 ・ 登録日に実施した B 型肝炎及び C 型肝炎検査の結果、以下のいずれかの基準に該当する患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) HBs 抗原陽性又は HBc 抗体陽性 2) 抗 HCV 抗体陽性 ・ スクリーニング期間に実施した結核検査の結果、潜伏性又は活動性の結核に感染している患者 ただし、「インターフェロンγ 遊離試験使用指針（日本結核病学会予防委員会）」に従って、結核に感染していないと判断された患者は治験に組み入れることができる。 ・ 免疫機能が低下している患者（先天的な免疫不全患者、AIDS 患者及び HIV に感染している患者等） ・ 治験責任医師又は治験分担医師が、AD の皮疹及びそう痒の評価に影響を及ぼすと判断した疾患を合併している患者 ・ ランダム化日を起点に以下の治療をした患者 28 日以内 <ol style="list-style-type: none"> 1)生ワクチン 2)以下の全身投与医薬品 <ol style="list-style-type: none"> a)ステロイド薬

<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<p>b)免疫抑制薬</p> <p>3)AD の皮疹部に対する光線療法</p> <p>4)変調療法</p> <p>5)アレルギー免疫療法。ただし、既承認の舌下免疫療法は、用法・用量が固定された維持期の場合、実施を可とする。</p> <p>6)食物経口負荷試験</p> <p>14 日以内</p> <p>7)AD に対する薬剤・療法。ただし、以下の治療は可とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・保湿・保護剤 ・weak クラスのステロイド外用薬 ・medium クラスのステロイド外用薬、strong クラスのステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏 0.03%を固定薬剤及び固定用法で継続して治療する ・全身性の抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬を固定薬剤及び固定用法・用量で継続して治療する。 <p>8)AD 以外のそう痒治療を目的とした全身投与医薬品</p> <ul style="list-style-type: none"> ・EASI が 10 未満の患者 ・その他、治験責任(分担)医師が治験対象として不適格と判断した患者
<p>試験方法</p>	<p>プラセボ対照期間 (Part A) の後、ネモリズマブを長期投与する Part B へ移行するデザインとし、Part A ではネモリズマブのプラセボに対する優越性、Part B ではネモリズマブを長期投与した時の安全性及び有効性を確認した。</p> <p>Part A (治療期間：16 週間、バイアル製剤)： ランダム化日、4 週後、8 週後及び 12 週後來院時に、0.6 mL の投与液 (ネモリズマブ 30mg 又はプラセボ) を上腕部、腹部又は大腿部のうち病変のない皮膚に皮下投与した。 初回投与日の 14 日以上前から medium クラスあるいは strong クラスのステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏 0.03%を固定の用法で継続した。経口抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬は使用が必要な場合のみ初回投与日の 14 日以上前から生物学的製剤、免疫抑制剤、経口ステロイド剤等の全身療法及び AD の皮疹部に対する光線療法の併用は禁止とした。</p> <p>Part B (治療期間：52 週間、バイアル製剤)： 16 週後、20 週後、24 週後、28 週後、32 週後、36 週後、40 週後、44 週後、48 週後、52 週後、56 週後、60 週後及び 64 週後來院時に、処方された治験薬がバイアル 1 本の場合は 0.6 mL の投与液 (ネモリズマブ 30 mg)、バイアル 2 本の場合は 1.2 mL の投与液 (ネモリズマブ 60 mg) を上腕部、腹部又は大腿部のうち病変のない皮膚に皮下投与した。 注) 投与開始 44 週後に 13 歳かつ治験薬投与日の体重が 30.0 kg 以上の患者には、投与開始 44 週後以降は、ネモリズマブ 60 mg を皮下投与した。</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性></p> <p>主要評価項目 (Part A)</p> <p>投与開始 16 週後のかゆみスコア変化量</p> <p>副次評価項目 (Part A)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始 2 週後までのかゆみスコア変化量の経時推移 ・投与開始 16 週後のかゆみスコア 1 以下を達成した患者の割合 ・投与開始 16 週後のそう痒 NRS 変化率 ・投与開始 16 週後の EASI 変化率 ・投与開始 16 週後の CDLQI 変化量 ・投与開始 16 週後の POEM 合計スコア 4 以上改善した患者の割合 <p>その他の主な評価項目 (Part A 及び Part B)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経時推移：かゆみスコア、そう痒 NRS、EASI、sIGA、BSA、痒疹数、CDLQI、POEM、Dermatitis Family Impact (DFI) ・改善割合：そう痒 NRS、EASI、sIGA、CDLQI

<p>評価項目 (つづき)</p>	<p><安全性> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図</p> <p><免疫原性> ADA</p>
<p>解析方法</p>	<p><有効性> FASを主たる解析対象集団とした。</p> <p>主要評価項目 (Part A) : 投与開始 16 週後のかゆみスコア変化量 投与開始 16 週後のベースラインからのかゆみスコア変化量について、混合効果モデルを用いて、投与群、時点ごとにかゆみスコア変化量の最小二乗平均値、標準誤差 (SE) 及び最小二乗平均値の両側 95% CI を算出した。また、ネモリズマブ群とプラセボ群の差の最小二乗平均値、SE、両側 95% CI 及び P 値を算出した。さらに、混合効果モデルを用いて、応答変数を生値に変更したもとして投与群、時点ごとの最小二乗平均値、SE、両側 95% CI を算出した。ベースラインのデータは共変量に用いず、応答変数ベクトルに含めた。そう痒の評価項目については、アトピー性皮膚炎の悪化でレスキュー治療を行った後のデータは欠測とした。また、主要評価項目の主解析では、観測した経時データを混合効果モデルで解析するため、欠測データは補完しなかった。ベースラインからのかゆみスコア変化量はマイナス方向ほど改善傾向を意味するため、差の 95% 上側信頼限界値が 0 を下回っていた場合、プラセボに対する優越性が検証されたと判断した。</p> <p>副次評価項目 (Part A) そう痒 NRS 変化率、EASI 変化率、CDLQI 変化量は主要評価項目と同様に混合効果モデルを用いて、投与群、時点ごとにそれぞれの最小二乗平均値、SE、両側 95% CI を算出した。投与開始 2 週間までの各日のかゆみスコア変化量は、混合効果モデルを用いて、投与群、日ごとの最小二乗平均値、SE、両側 95% CI を算出した。投与開始 16 週後のかゆみスコアが 1 以下になった患者の割合、投与開始 16 週後の POEM 合計スコアが 4 以上改善した患者の割合は投与群、時点ごとに求め、さらに割合の群間差とその両側 95% CI、Fisher の正確検定による両側 P 値を算出した。</p> <p><u>その他の評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・経時推移 長期投与期間 FAS (Part A/B) を対象に、連続変数 [かゆみスコア、EASI (部位別の皮膚所見スコア)、CDLQI (合計スコアと各項目のスコア)、POEM (合計スコアと各項目のスコア)、DFI (合計スコアと各項目のスコア)、そう痒 NRS、EASI (合計スコア、部位別スコア)] は生値、ベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量を、離散変数 [かゆみスコア、POEM (合計スコアと各項目のスコア)、DFI (各項目のスコア)、痒疹数] は例数及び割合を、投与群、時点ごとに求めた。割合の分母は各時点の観測例数を用いた。DFI 合計スコア変化量の解析では、時点ごと (Part A のみ) に Student の t 検定により群間比較し、群間差とその両側 95% CI 及び P 値を算出した。痒疹数の解析では各カテゴリを順序データと取り扱い、時点ごと (Part A のみ) に 2 標本 Wilcoxon 検定により群間比較し、P 値を算出した。 ・改善割合 長期投与期間 FAS (Part A/B) を対象に、規定の基準まで改善した患者の割合を投与群、時点ごとに求めた。さらに Part A の集計では、割合の群間差とその両側 95% CI、Fisher の正確検定による両側 P 値を算出した。 <ul style="list-style-type: none"> ・かゆみスコア : スコア 1 以下 ・そう痒 NRS : 50%、75%、90%改善、4 以上改善、3 未満達成 等 (「4 以上改善」の集計はベースラインのそう痒 NRS 週平均が 4 以上であった患者を対象) ・EASI : 50%、75%、90%改善 等 ・POEM : 合計スコア 4 以上改善 (ベースラインの POEM 合計スコアが 4 以上であった患者を対象) ・CDLQI : 合計スコア 2.5 以上改善 (ベースラインの CDLQI 合計スコアが 2.5 以上であった患者を対象) 等

解析方法 (つづき)	<p><安全性></p> <p>Part A 期間では SAF、Part A/B 期間では長期投与期間 SAF を対象とした。有害事象は MedDRA Version 23.0 を用いて読み替えた。同意取得後に認められた有害事象について、時期別 (Part A 期間、Part A/B 期間)、因果関係別 (治験薬と関連なし、関連あり) に集計した。Part A 及び Part A/B 期間の集計には、フォローアップ期間に発現した有害事象も含めた。</p> <p>治験薬の投与中止を必要とした有害事象の他に、a) 注射関連の反応* (注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む)、b) 喘息、c) AD の悪化、d) AD の悪化には該当しない浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状、e) 皮膚感染症、f) 皮膚以外の感染症、g) 治験薬からの感染病原体感染の疑いを注目すべき有害事象とした。</p> <p>臨床検査値は、時期別 (Part A 期間、Part A/B 期間) に、臨床検査項目、投与群及び時点ごとの、連続データは要約統計量を、カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。</p> <p>*注射関連の反応は、治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象と定義した。</p> <p><免疫原性></p> <p>薬物動態解析対象集団を対象に、血清中抗ネモリズマブ抗体試験の結果を投与群及び時点ごとに集計した。</p>
---------------	--

<対象集団>

Part A では、ランダム化され治験薬の投与を受けた 89 例 (ネモリズマブ群 45 例、プラセボ群 44 例) を FAS とした。

プラセボ群に割り付けられた 44 例の内 1 例は、Part A の期間に誤ってネモリズマブが 1 回投与されたため、SAF では、当該患者をネモリズマブ群として解析した。したがって、SAF の内訳は、ネモリズマブ群が 46 例、プラセボ群が 43 例となった。

Part B に移行しなかった 1 例を除いた 88 例 (ネモリズマブ群 45 例、プラセボ群 43 例) を長期投与期間 SAF とした。

薬物動態解析対象集団は、Part A の期間に誤ってネモリズマブが 1 回投与された患者 1 例 (プラセボ群) を除いた 88 例 (ネモリズマブ群 : 45 例、プラセボ群 : 43 例) とした。

ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で偏りはみられなかった。

<判定基準>

(1) かゆみスコア

かゆみの評価法である。患者が過去 24 時間のかゆみの程度を、0 (なし) ~4 (高度) の 5 段階で評価した。かゆみスコアは、患者が時系列で評価することで、患者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。

(2) そう痒 NRS

かゆみの評価法である。患者が過去 24 時間の平均的なかゆみを、0 (全くなし) ~10 (想像できる範囲で最もひどいかゆみ) の 11 段階で評価した。そう痒 NRS は、患者が時系列で評価することで、患者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。

(3) EASI

皮疹重症度の評価法である。体を「頭頸部、体幹、上肢、下肢」の大きく 4 つの部位に分け、それぞれの部位に認められる皮疹の面積 (0~6、7 ポイント) と各部位における徴候 (紅斑、浸潤/丘疹、搔破痕、苔癬化) の重症度 (0、1、1.5、2、2.5、3 の 6 ポイント) を基に評価した (最大 72 点)。

(4) sIGA

皮疹の評価法である。AD の紅斑、浸潤/丘疹及び滲出/痂皮の状態から、AD の全病変の重症度を 6 段階 (「0 : 症状なし」「1 : ほぼ症状なし」「2 : 軽症」「3 : 中等症」「4 : 重症」「5 : 最重症) で評価した。

(5) POEM

皮疹重症度の評価法である。AD の湿疹の症状を評価するための 7 の質問で構成されている。患者は各質問に対して、過去 1 週間の AD の湿疹の状態を 5 段階 (0~4) で回答し、合計点数 (0~28 点) を算出した。合計点数は、「0~2 = 消失又はほぼ消失」、「3~7 = 軽度」、「8~16 = 中等度」、「17~24 = 重度」、「25~28 = 再重症」と分類され、POEM の合計点数が高いほど AD の状態が悪いことを示している。合計スコア 4 点以上の改善が臨床的意義のある改善とされる。

(6) CDLQI

患者の QOL の評価法である。CDLQI は、各患者が過去 1 週間の QOL の状態を踏まえ、4 段階（ものすごく：3、かなり：2、すこし：1、ぜんぜん：0、学校に行けなかった：3）で回答し、合計スコア（0～30 点）を算出する。CDLQI の合計スコアが高いほど、QOL が損なわれていることを示す。CDLQI は、皮膚疾患に特異的な QOL 尺度であり、CDLQI 合計スコアが 2.5 以上の改善が臨床的意義のある改善とされる。

(7) DFI

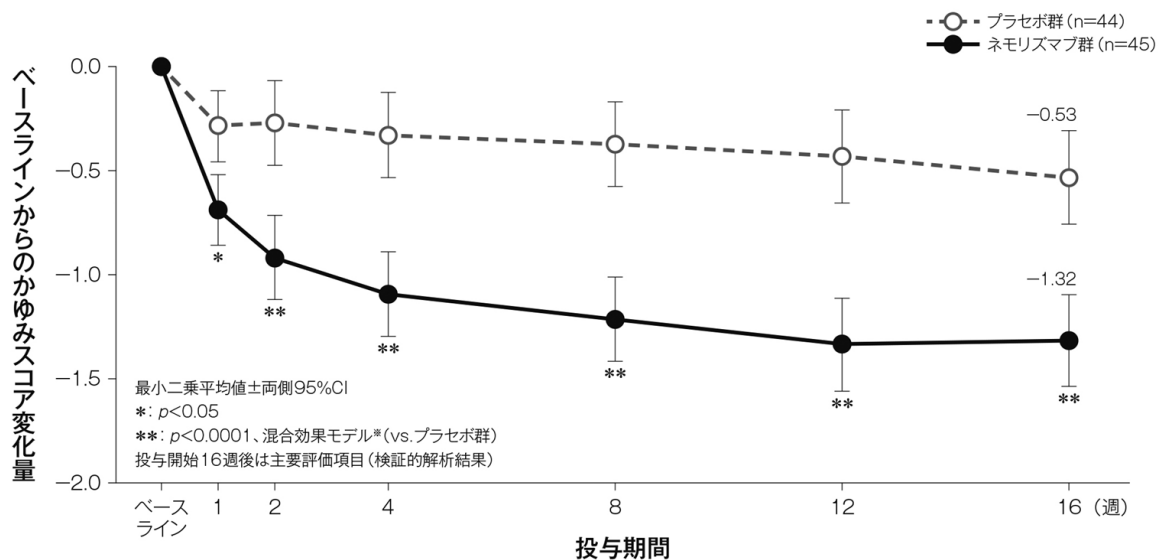
保護者の QOL の評価法である。DFI は、10 の質問で構成されており、各質問に対して、4 段階（ものすごく：3、かなり：2、すこし：1、ぜんぜん：0）で回答し、合計スコア（0～30 点）を算出する。DFI の合計スコアが高いほど、QOL が損なわれていることを示す。

<有効性>

主要評価項目

投与開始 16 週間後のかゆみスコア変化量の最小二乗平均値（両側 95% CI）は、ネモリズマブ群では -1.32（-1.54～-1.09）、プラセボ群では -0.53（-0.76～-0.31）であった。プラセボ群との最小二乗平均値の差（両側 95% CI）は -0.78（-1.10～-0.47）であり、統計学的に有意な改善が認められ（ $P < 0.0001$ 、混合効果モデル）、ネモリズマブ群のプラセボ群に対する優越性が確認された。

投与開始 16 週間後までのベースラインからのかゆみスコア変化量の推移（FAS）



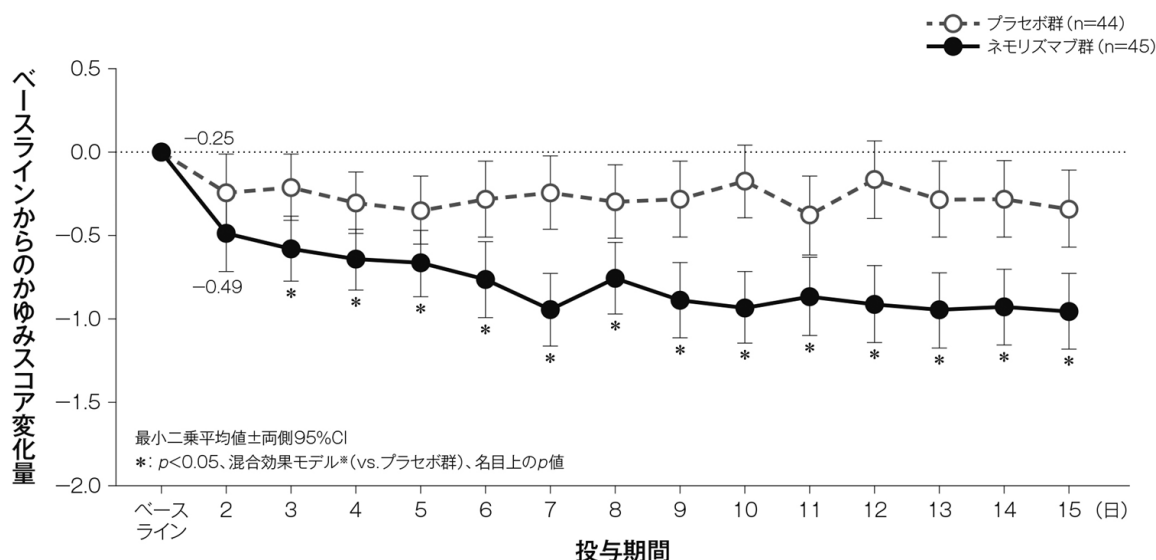
※：時点、投与群、時点と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインのかゆみスコアを共変量とした。

副次評価項目

・投与開始 2 週間後までのかゆみスコア変化量の経時推移

投与開始 2 日後のベースラインからのかゆみスコア変化量の最小二乗平均値 (SE) はネモリズマブ群が -0.49 (0.11) 及びプラセボ群が -0.25 (0.12) であり、以後投与開始 15 日後までの間、プラセボ群と比較して、ネモリズマブ群でより大きなかゆみスコアの経時的な改善がみられた（プラセボ群との最小二乗平均値の差：投与開始 2 日後 -0.24、投与開始 15 日後 -0.62）。投与開始 3 日後から一貫して、プラセボ群と比較して、ネモリズマブ群で統計学的に有意に改善し（ $P < 0.05$ 、混合効果モデル）、ネモリズマブ投与による AD のそう痒の早期改善が示された。

投与開始 2 週後までのベースラインからのかゆみスコア変化量の推移 (FAS)



※：時点、投与群、時点と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインのかゆみスコアを共変量とした。

- 投与開始 16 週後のかゆみスコア 1 以下を達成した患者の割合

投与開始 16 週後にかゆみスコア 1 以下を達成した患者の割合は、ネモリズムマブ群が 24.4% (11/45 例) 及びプラセボ群が 2.3% (1/44 例) であった。割合の群間差 (両側 95% CI) は 22.2% (8.9%~35.5%) であり、ネモリズムマブ群で統計学的に有意に高かった ($P = 0.0035$, Fisher の正確検定)。

かゆみスコア 1 以下を達成した患者の割合は、ネモリズムマブ群では投与開始 2 週後から増加し、投与開始 4 週後以降はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い結果であった ($P < 0.05$, Fisher の正確検定)。
- 投与開始 16 週後のそう痒 NRS 変化率

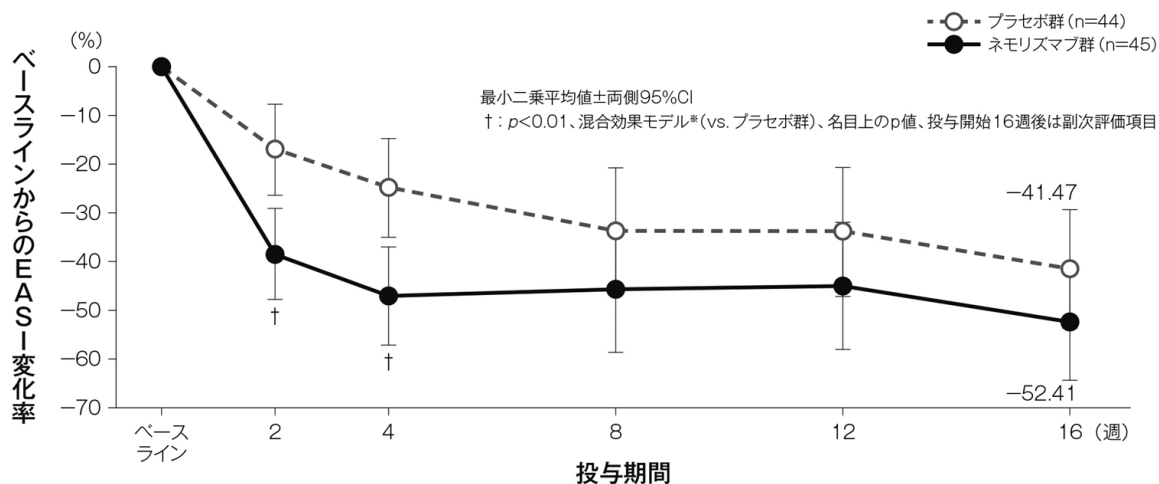
投与開始 16 週後のベースラインからのそう痒 NRS の変化率の最小二乗平均値 (SE) は、ネモリズムマブ群が -49.24% (4.04%) 及びプラセボ群が -17.96% (4.11%) であった。プラセボ群との最小二乗平均値の差 (両側 95% CI) は -31.28% (-42.76%~-19.80%) であり、ネモリズムマブ群で統計学的に有意なそう痒 NRS の改善が認められた ($P < 0.0001$, 混合効果モデル)。

投与開始 1 週後から投与開始 16 週後まで一貫して、プラセボ群と比較して、ネモリズムマブ群で統計学的に有意な改善がみられた ($P < 0.001$, 混合効果モデル)。
- 投与開始 16 週後の EASI 変化率

投与開始 16 週後のベースラインからの EASI 変化率の最小二乗平均値 (SE) は、ネモリズムマブ群及びプラセボ群で、それぞれ -52.41% (6.05%) 及び -41.47% (6.11%) であった。プラセボ群との最小二乗平均値の差 (両側 95% CI) は -10.94% (-28.15%~6.28%) であったが、その差は有意ではなかった。

ネモリズムマブ群では、プラセボ群と比較して、投与開始 2 週後から 16 週後までのベースラインからの EASI 変化率が大きく、EASI が改善する傾向がみられた。

投与開始 16 週後までのベースラインからの EASI 変化率の推移 (FAS)



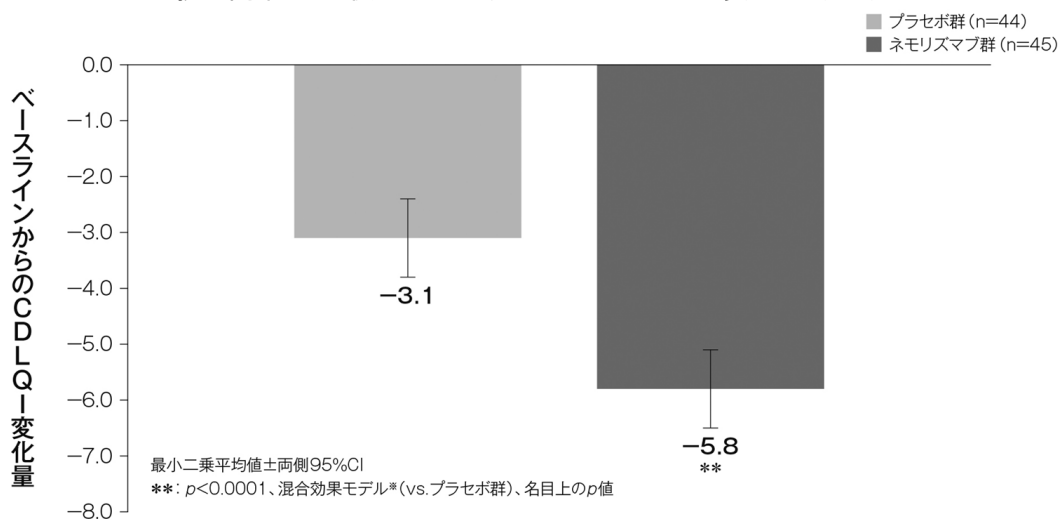
※：時点、投与群、時点と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインの EASI を共変量とした。

投与開始 16 週後の CDLQI 変化量

投与開始 16 週後のベースラインからの CDLQI の変化量の最小二乗平均値 (SE) は、ネモリズマブ群及びプラセボ群で、それぞれ-5.8 (0.4) 及び-3.1 (0.4) であった。プラセボ群との最小二乗平均値の差 (両側 95% CI) は-2.7 (-3.7~-1.7) であり、ネモリズマブ群で統計学的に有意な CDLQI の改善が認められた ($P < 0.0001$ 、混合効果モデル)。

投与開始 4 週後から投与開始 16 週後までのベースラインからの CDLQI の変化量は、プラセボ群と比較して、ネモリズマブ群で CDLQI の統計学的に有意な経時的改善がみられた ($P < 0.0001$ 、混合効果モデル)。

投与開始 16 週後のベースラインからの CDLQI 変化量 (FAS)



※：時点、投与群、時点と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインの CDLQI を共変量とした。

- ・ 投与開始 16 週後の POEM 合計スコアが 4 以上改善した患者の割合

投与開始 16 週後の POEM 合計スコアが 4 以上改善した患者の割合は、ネモリズマブ群及びプラセボ群で、それぞれ 86.7% (39/45 例) 及び 41.9% (18/43 例) であった。プラセボ群との割合の差 (両側 95% CI) は 44.8% (27.0%~62.6%) であり、ネモリズマブ群で統計学的に有意に高かった ($P < 0.0001$ 、Fisher の正確検定)。

POEM 合計スコアが 4 以上改善した患者の割合は、投与開始 4 週後以降、プラセボ群と比較して、ネモリズマブ群で高かった。

投与 16 週後の有効性の成績 (FAS)

	ネモリズマブ群 (45例)	プラセボ群 (44例)	群間差 (両側95% CI) P値
投与開始16週後のかゆみスコアが1以下の患者の割合 (%)	24.4 (11/45例)	2.3 (1/44例)	22.2 (8.9, 35.5) $P = 0.0035^{\text{注2}}$
投与開始16週後のそう痒NRS変化率 ^{注1)} (%)	-49.24 (4.04)	-17.96 (4.11)	-31.28 (-42.76, -19.80) $P < 0.0001^{\text{注3}}$
投与開始16週後のEASI変化率 ^{注1)} (%)	-52.41 (6.05)	-41.47 (6.11)	-10.94 (-28.15, 6.28) $P = 0.2101^{\text{注3}}$
投与開始16週後のCDLQI変化量 ^{注1)}	-5.8 (0.4)	-3.1 (0.4)	-2.7 (-3.7, -1.7) $P < 0.0001^{\text{注3}}$
投与開始16週後にPOEM合計スコアがベースラインから4以上改善した患者の割合 (%)	86.7 (39/45*1例)	41.9 (18/43*1例)	44.8 (27.0, 62.6) $P < 0.0001^{\text{注2}}$

注 1) 最小二乗平均値 (SE)

注 2) Fisher の正確検定 (vs. プラセボ群)

注 3) 混合効果モデル (vs. プラセボ群)

*1: ベースラインの POEM が 4 以上の患者

その他の主な評価項目

- ・ 経時推移

ベースラインからのかゆみスコアの変化量、BSA の変化量、CDLQI (合計) の変化量、POEM (合計) の変化量、DFI (合計) の変化量、そう痒 NRS の変化率及び EASI 変化率のいずれの評価項目も、ネモリズマブ群では投与開始 16 週後以降投与開始 68 週後まで継続して改善が認められ、投与開始 68 週後以降のフォローアップ期間も各スコアはほとんど変化せず、効果が持続した。プラセボ/ネモリズマブ群では、投与開始 16 週後にネモリズマブを投与開始した以降から、いずれの評価項目も改善が認められ、投与開始 68 週後まで、ネモリズマブ投与により継続した改善がみられ、投与開始 68 週後以降のフォローアップ期間も各スコアはほとんど変化せず、効果が持続した。投与開始 68 週後のネモリズマブ群及びプラセボ/ネモリズマブ群のかゆみスコアの変化量 (平均) はそれぞれ-1.80 及び-1.78、EASI 変化率 (平均) はそれぞれ-77.06%及び-79.48%であった。

sIGA の重症度別の集計について、ベースラインでは、両群とも sIGA スコアが「0: 症状なし」又は「1: ほぼ症状なし」の患者はいなかった。投与開始 16 週後で「0: 症状なし」又は「1: ほぼ症状なし」と回答した患者は、ネモリズマブ群が 24.4% (11/45 例)、プラセボ/ネモリズマブ群が 13.6% (6/44 例)、投与開始 44 週後ではそれぞれ 29.5% (13/44 例) 及び 38.1% (16/42 例)、投与開始 68 週後ではそれぞれ 34.9% (15/43 例) 及び 52.5% (21/40 例) であり、sIGA の改善がみられた。痒疹数のカテゴリ別集計について、ベースラインで痒疹数が 9 個以下の割合はネモリズマブ群が 48.9% (22/45 例)、プラセボ/ネモリズマブ群が 52.3% (23/44 例) であった。投与開始 16 週後にはそれぞれ 62.2% (28/45 例) 及び 54.5% (24/44 例)、投与開始 44 週後にはそれぞれ 79.5% (35/44 例) 及び 95.2% (40/42 例)、投与開始 68 週後にはそれぞれ 90.7% (39/43 例) 及び 97.5% (39/40 例) であった。両群ともに投与開始 16 週後以降投与開始 68 週後まで継続して痒疹数は減少し、投与開始 68 週後以降のフォローアップ期間も痒疹数はほとんど変化せず、効果が持続した。

- ・ 改善割合

そう痒 NRS、EASI、sIGA、CDLQI、POEM (合計) の改善割合は、ネモリズマブ群で投与開始 16 週後から投与開始 68 週後まで経時的に増加した。プラセボ/ネモリズマブ群では、POEM 合計スコアが 4 以上改善した患者の割合を除き、投与開始 16 週後にネモリズマブを投与開始した以降、投与開始 68 週後まで改善割合は経時的に増加した。POEM 合計スコアが 4 以上改善した患者の割合は投与開始 44 週後まで経時的に増加した後、投与開始 68 週後に減少した。フォローアップ期間で

は、両群ともに、sIGA が 2 段階改善かつ 1 以下を達成した患者の割合、ベースラインから POEM 合計スコアが 4 以上改善した患者の割合を除いて、効果が持続した。

<安全性>

投与開始 16 週後までの Part A 期間に認められた治験薬と関連ありの有害事象の発現率は、ネモリズマブ群では 19.6% (9/46 例)、プラセボ群では 4.7% (2/43 例) であった。最も多くみられた治験薬と関連ありの有害事象はネモリズマブ群の紅斑 6.5% (3/46 例) であった。治験薬の休薬を必要とした治験薬と関連ありの有害事象は紅斑 2.2% (1/46 例) であった。治験薬の投与中止又は減量に至った有害事象、及び死亡に至った有害事象はみられなかった。

治験薬と関連ありの臨床検査値異常は、ネモリズマブ群で、AST 増加、ALT 増加及び γ -GTP 増加 (各 1 例)、プラセボ群で、血中 CPK 増加 (1 例) であった。

投与期間全体 (Part A/B) でのネモリズマブ投与後に発現した治験薬と関連ありの有害事象の発現率は 29.2% (26/89 例) であった。主な治験薬と関連ありの有害事象は紅斑が 7.9% (7/89 例)、ケモカイン増加 (TARC 増加) が 3.4% (3/89 例) であった。治験薬の投与中止に至った治験薬と関連ありの有害事象は、紅斑 1.1% (1/89 例) であった。治験薬の休薬を必要とした有害事象は、発疹 1.1% (1/89 例) 及び血中クレアチニン増加 (紅斑と同一患者) が 1.1% (1/89 例) であり、発疹は治験薬と関連ありであった。減量に至った有害事象、及び死亡に至った有害事象はみられなかった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、膿痂疹 1.1% (1/89 例) であった。

治験薬と関連ありの臨床検査値異常は、ケモカイン増加 (TARC 増加) (3 例)、AST 増加、ALT 増加及び γ -GTP 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (各 1 例) であった。バイタルサイン及び心電図の評価では、両群ともに臨床的に重要な変化又は傾向はみられなかった。

<免疫原性>

フォローアップ期間までに ADA 陽性と判定された患者はいなかった。

注) ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの承認された用法及び用量は、アトピー性皮膚炎に伴うそう痒には「通常、6 歳以上 13 歳未満の小児にはネモリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

<結節性痒疹>

13 歳以上の PN 患者を対象とした国内第 II/III 相比較/長期継続投与試験 (M525101-11 試験)³²⁾

目的	<p>Part A 既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒 (かゆみスコアが 3 以上、PP-NRS が 7 以上) を有する 13 歳以上の PN 患者に対してネモリズマブを投与した際の有効性及び安全性を評価し、臨床至適用量を検討する。</p> <p>Part B Part A を完了した患者を対象にネモリズマブを長期投与した際の安全性及び有効性を評価する。</p>
試験デザイン	<p>Part A : ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験</p> <p>Part B : 二重盲検 (開鍵まで)、並行群間比較、多施設共同</p>
対象	<p>既存治療で効果不十分であった中等度以上のそう痒 (かゆみスコアが 3 以上) を有する 13 歳以上の PN 患者*1</p> <p>*1 : ドーム状又は疣状の、角化性で硬い孤立性の結節となる痒疹で、径 5 mm 以上を目安として、治験責任医師又は治験分担医師により結節性痒疹と診断された患者</p>
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 13 歳以上の PN 患者 ・ 以下のすべての項目を満たす PN 患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 登録日から 6 カ月以上前に PN と臨床診断されている患者 2) 少なくとも上肢又は下肢に PN 病変が認められる患者 3) 全身で計 20 個以上の PN が両側性に生じている患者 ・ 外用治療に関して以下の 1) 又は 2) の基準を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 過去 1 年以内に PN に対して、very strong クラス以上のステロイド外用薬を固定の用法で使用し 4 週間以上治療したが、中等度以上のそう痒 (かゆみスコア 3 以上) が残存していた患者 2) ステロイド外用治療を実施することができない患者 (過敏症・禁忌等) ・ 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬による内服治療に関して、以下の 1) 又は 2) の基準を満たす患者

<p>主な登録基準 (つづき)</p>	<p>1)過去に PN に対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を医師の指示通りに服用し 2 週間以上治療したが、中等度以上のそう痒 (かゆみスコア 3 以上) が残存していた患者</p> <p>2)抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬で治療できない患者 (過敏症・禁忌等)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・以下のすべての基準を満たす PN の痒みを有する患者 <ul style="list-style-type: none"> 1)かゆみスコアが 3 以上 2)PP-NRS が 7 以上 ・以下のすべての基準を満たす PN の痒みを有する患者 <ul style="list-style-type: none"> 1)ランダム化日を含む直前 3 日間のかゆみスコアが、2 日が 3 以上、残りの 1 日が 2 以上 2)ランダム化日を含む直前 3 日間の PP-NRS が、すべて 7 以上 ・PN 及び AD に対して、直前治療及び基礎治療が適切に実施できる患者 <ul style="list-style-type: none"> 1)直前治療 <p>PN 及び AD (合併している場合) に対して、固定の strong クラスのステロイド外用薬を固定用法で継続して治療する。また、必要に応じて、medium クラス以下のステロイド外用薬又は保湿・保護剤を追加することも可とする。</p> 2)基礎治療 <p>PN に対して、ランダム化から Visit 8A (16 週後 A) 又は中止来院日 A の診察時まで、ランダム化前より使用している直前治療を固定の strong クラスのステロイド外用薬を固定用法で継続^{*2}して治療する。また、必要に応じて、medium クラス以下のステロイド外用薬又は保湿・保護剤の使用を可とする。</p> <p>^{*2}: ランダム化以降、用法を減ずること [連日併用から隔日併用への変更、1 日の投与回数の減少、休薬、中止等]、用法を減じた場合は、登録日に固定した用法に戻すこと、薬剤を休薬又は中止後に、同じ薬剤の使用を再開することは可とした。</p>
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不相当と考えられる疾患を合併している患者 ・うっ血性心不全 (NYHA 心機能分類Ⅲ以上) を合併している患者 ・悪性腫瘍を既往又は合併している患者。なお、悪性腫瘍の既往があるが、同意取得時点で無治療かつ 5 年以上再発していない患者、又は同意取得時点で子宮頸部上皮内癌の根治的治療の既往を有する患者は治験の組入れを可とする。 ・免疫機能が低下している患者 (先天的な免疫不全患者、AIDS 患者及び HIV に感染している患者等) ・以下のそう痒を有する患者など、治験責任医師又は治験分担医師が、PN のそう痒の評価に影響を及ぼすと判断した疾患を合併している患者 <ul style="list-style-type: none"> 1)PN 以外が原因の慢性そう痒 <p>例) 疥癬、虫刺症、ピダール苔癬、乾癬、ざ瘡、毛包炎、嗜好的搔破、リンパ腫丘疹、慢性光線皮膚炎、疱疹状皮膚炎、スポロトリコーシス、水疱性疾患</p> 2)神経因性又は心因性のそう痒 ・治験責任医師又は治験分担医師が、PN の皮疹の評価に影響を及ぼすと判断した疾患を合併している患者 ・以下のいずれかに該当するアトピー性皮膚炎患者 <ul style="list-style-type: none"> 1)中等症以上 (AD の sIGA が 3 以上を目安とする) と判断された患者 2)PN のそう痒の評価に影響を及ぼす AD のそう痒を有する患者 ・体重が 30.0 kg 未満の患者 ・ランダム化日を起点に以下の治療をした患者 <p>28 日以内</p> <ul style="list-style-type: none"> 1)生ワクチン 2)以下の全身投与医薬品 <ul style="list-style-type: none"> a)ステロイド薬 b)免疫抑制薬 c)ナルフラフィン塩酸塩 d)マクロライド系抗菌薬 e)ニューロキニン-1 (NK1) 受容体拮抗薬 f)ガバペンチン、プレガバリン、ミロガバリン g)抗うつ薬 (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)、睡眠適応を有さないベンゾジアゼピン系抗不安薬の新規使用開始、用法・用量の変更

<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<p>h)漢方薬（温清飲、越婢加朮湯、黄連解毒湯、柴苓湯、四物湯、大柴胡湯加減、補中益気湯、桂枝茯苓丸、桂枝加朮附湯）</p> <p>i)レセルピン</p> <p>j)ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤</p> <p>3)PN に対するすべての療法</p> <p>28～14 日以内</p> <p>4)そう痒治療を目的とした全身投与医薬品</p> <p>14 日以内</p> <p>5)睡眠薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・登録以降ランダム化日まで、直前治療に規定された薬剤以外で、PN 及び AD を治療した患者 ・PN investigator’s global assessment（以下、PN-IGA）が 2 以下の患者 ・PN-IGA が登録日から減少した患者 ・ランダム化日を含む直前 3 日間の平均 PP-NRS が、ランダム化日より 7 日前から 9 日前の 3 日間の平均 PP-NRS と比較して 3 以上減少した患者 ・妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある患者又は治験期間中（同意取得日からフォローアップ [以下、FU] 来院日）に医師の指導に基づき、適切な方法で避妊する意思のない女性患者 ・その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適格と判断する患者
<p>試験方法</p>	<p>プラセボ対照期間（Part A）の後、ネモリズマブを長期投与する Part B へ移行するデザインとし、Part A ではネモリズマブのプラセボに対する優越性を検証するとともに、ネモリズマブの至適用量の検討及び安全性を確認した。Part B ではネモリズマブを長期投与した時の安全性及び有効性を確認した。</p> <p>Part A（治療期間：16 週間、バイアル製剤）： ランダム化日、4 週後、8 週後及び 12 週後來院時に、治験薬を上腕部、腹部又は大腿部のうち病変のない皮膚に皮下投与した。盲検性を維持するため、ネモリズマブ 30 mg 群はネモリズマブ 30 mg バイアル 1 本とプラセボバイアル 1 本（初回投与時はネモリズマブ 30 mg バイアル 2 本）、ネモリズマブ 60 mg 群はネモリズマブ 30 mg バイアル 2 本、プラセボ群はプラセボバイアル 2 本を治験薬として投与した。 安全性の理由等からステロイド外用治療が実施できない患者を除いて、PN 及び AD（合併している場合）に対して、初回投与日の 14 日以上前から strong クラスのステロイド外用薬を固定用法で継続して治療することを原則としたが、皮疹の症状に応じて、減量、中止及び休薬等を可能とした。生物学的製剤、免疫抑制剤、経口ステロイド剤等の全身療法の併用は禁止した。</p> <p>Part B（治療期間：52 週間、バイアル製剤）： 16 週後、20 週後、24 週後、28 週後、32 週後、36 週後、40 週後、44 週後、48 週後、52 週後、56 週後、60 週後及び 64 週後來院時に、治験薬を上腕部、腹部又は大腿部のうち病変のない皮膚に皮下投与した。盲検性を維持するため、ネモリズマブ 30 mg 群及びプラセボ/ネモリズマブ 30 mg 群は、ネモリズマブ 30 mg バイアル 1 本とプラセボバイアル 1 本（プラセボ/ネモリズマブ 30 mg 群の初回投与はネモリズマブ 30 mg バイアル 2 本）、ネモリズマブ 60 mg 群及びプラセボ/ネモリズマブ 60 mg 群は、ネモリズマブ 30 mg バイアル 2 本を治験薬として投与した。</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性></p> <p>主要評価項目（Part A） 投与開始 16 週後の PP-NRS 週平均の変化率</p> <p>副次評価項目（Part A）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始 2 週間までの各日の PP-NRS 変化率の経時推移 ・投与開始 16 週後に PP-NRS 週平均が 4 以上改善した患者の割合 ・投与開始 16 週後にかゆみスコアの週平均が 1 以下を達成した患者の割合 ・投与開始 2 週間までの各日の Sleep Disturbance NRS 変化率の経時推移 ・投与開始 16 週後の Sleep Disturbance NRS 週平均の変化率 ・投与開始 16 週後に ISI 合計スコア 7 以下を達成した患者の割合 ・投与開始 16 週後に DLQI 合計スコア 4 以下を達成した患者の割合

<p>評価項目 (つづき)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与開始 16 週後に PN-IGA スコア 2 段階以上改善かつ 1 以下を達成した患者の割合 ・ 投与開始 16 週後の結節性痒疹数変化率 (代表的部位、頭頸部を除く全身) <p>その他の主な評価項目 (Part A 及び Part B)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 経時推移: PP-NRS、Average pruritus-numerical rating scale (以下、AP-NRS)、かゆみスコア、Sleep Disturbance NRS、DLQI (CDLQI) スコア、ISI スコア、Work productivity and activity impairment questionnaire-general health (以下、WPAI-GH) (Q7~Q10)、結節性痒疹数 (代表的部位、頭頸部を除く全身、上肢、下肢、体幹)、PN-IGA、EuroQol 5 dimension 5 level (以下、EQ-5D-5L) ・ 改善割合: PP-NRS、AP-NRS、Sleep Disturbance NRS、かゆみスコア、ISI、DLQI、PN-IGA <p><安全性> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図</p> <p><免疫原性> ADA</p>
<p>解析方法</p>	<p><有効性> FAS を主たる解析対象集団とした。</p> <p>主要評価項目 (Part A): 投与開始 16 週後の PP-NRS 週平均の変化率 投与開始 16 週後の PP-NRS 週平均の変化率について、混合効果モデルを用いて、投与群、時点ごとに PP-NRS 週平均の変化率の最小二乗平均値、SE、両側 95% CI を算出した。また、ネモリズマブ群とプラセボ群の差の最小二乗平均値、SE、両側 95% CI 及び P 値を算出した。投与開始 16 週後時点のみ、Hochberg 法により多重性を考慮した調整済み P 値を算出した。全体の第一種の過誤を 5%以下とするために、Hochberg 法で検定の多重性を調整した。ネモリズマブ 30 mg 群対プラセボ群及びネモリズマブ 60 mg 群対プラセボ群で、P 値の大きい方が有意水準両側 5%を下回った場合、ネモリズマブ 30 mg 群及び 60 mg 群の両群でプラセボに対する優越性が検証されたと判断した。P 値の大きい方が有意水準両側 5%を上回った場合は、ネモリズマブ 30 mg 群対プラセボ群及びネモリズマブ 60 mg 群対プラセボ群で、P 値の小さい方が有意水準両側 2.5%を下回った場合、当該ネモリズマブ群のプラセボに対する優越性が検証されたと判断した。</p> <p>さらに、混合効果モデルを用いて、応答変数を生値に変更したもとの投与群、時点ごとの最小二乗平均、SE、両側 95% CI を算出した。ベースラインのデータは共変量に用いず、応答変数ベクトルに含めた。</p> <p>副次評価項目 (Part A) 副次評価項目については、複数評価項目間及び複数時点間の多重性は調整せず、一律に有意水準は両側 5%とした。 投与開始 2 週間までの各日の PP-NRS の変化率、投与開始 2 週間までの各日の Sleep Disturbance NRS 変化率、投与開始 16 週後の Sleep Disturbance NRS 週平均の変化率、投与開始 16 週後の代表的部位及び頭頸部を除く全身の結節性痒疹数変化率については、主要評価項目と同様に混合効果モデルを用いて投与群、日ごとの最小二乗平均値、SE、両側 95% CI を算出し、さらに、群間差の最小二乗平均値、SE、両側 95% CI 及び P 値も算出した。各評価尺度の変化率を応答変数とし、Sleep Disturbance NRS はベースラインの Sleep Disturbance NRS 週平均及びアトピー性皮膚炎の合併の有無を、結節性痒疹数 (代表的部位) は部位 (上肢、下肢、体幹) を、結節性痒疹数 (頭頸部を除く全身) はベースラインの全身 (頭頸部を除く) の結節性痒疹数 (50 個未満、50 個以上 100 個未満、100 個以上 200 個未満、200 個以上) をそれぞれ共変量に用いた。 投与開始 16 週間までに PP-NRS 週平均が 4 以上改善した患者の割合、投与開始 16 週後にかゆみスコアの週平均が 1 以下を達成した患者の割合、投与開始 16 週後に PN-IGA スコア 2 段階以上改善かつ 1 以下を達成した患者の割合、投与開始 16 週後に ISI 合計スコア 7 以下を達成した患者の割合 (同意取得時の年齢が 15 歳以上) は、各評価尺度の例数及び割合を投与群、時点ごとに求め、さらに割合の群間差とその両側 95% CI、Fisher の正確検定により P 値を算出した。</p>

<p>解析方法 (つづき)</p>	<p>その他の主な評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経時推移 FAS (Part A) 及び長期投与期間 FAS (Part A/B) を対象に、連続変数 [PP-NRS、Sleep Disturbance NRS、結節性痒疹数 (代表的部位、頭頸部を除く全身、上肢、下肢、体幹)、かゆみスコア、ISI (合計及び項目別スコア)、DLQI (合計及び項目別スコア)、WPAI-GH (Q7~Q10)] は生値、ベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量を、離散変数 [かゆみスコア、PN-IGA] は例数及び割合を、投与群、時点ごとに求めた。 ・改善割合 FAS (Part A) 及び長期投与期間 FAS (Part A/B) を対象に、規定の基準まで改善した患者の割合を投与群、時点ごとに求めた。さらに Part A の集計では、割合の群間差とその両側 95% CI、Fisher の正確検定による両側 P 値を算出した。 <ul style="list-style-type: none"> ・PP-NRS : 50%、75%、90%改善、4 以上改善 (「4 以上改善」の集計は Part A/B 期間のみ) ・AP-NRS : 50%、75%、90%改善、4 以上改善、3 未満 ・Sleep Disturbance NRS : 50%、75%、90%改善、4 以上改善 ・かゆみスコア : スコア 1 以下 (Part A/B 期間のみ) ・ISI : 合計スコア 7 以下 (Part A/B 期間のみ) ・DLQI : 合計スコア 4 以上改善 (同意取得日の年齢が 16 歳未満の患者は、治験期間を通じて CDLQI を用いて評価した) ・PN-IGA : スコア 2 段階改善かつ 1 以下 (Part A/B 期間のみ) 等 <p><安全性> Part A 期間では SAF、Part A/B 期間全体では長期投与期間 SAF を対象とした。有害事象は MedDRA Version 23.1 を用いて読み替えた。同意取得後に認められた有害事象について、時期別 (Part A 期間、Part A 及び B 期間全体)、因果関係別 (因果関係なし、因果関係あり) に集計した。Part A 及び B 期間全体の集計には、フォローアップ期間に発現した有害事象も含めた。 重要な有害事象は、治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象及び注目すべき有害事象とした。注目すべき有害事象は、治験薬投与後に発現した次の有害事象と定義した。a) 注射関連の反応*3 (注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む)、b) 喘息、c) AD (悪化又は再燃を含む)、d) AD の悪化には該当しない浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状、e) 皮膚感染症、f) 皮膚以外の感染症、g) 治験薬からの感染病原体感染の疑い 臨床検査値は、時期別 (Part A 期間、Part A 及び B 期間全体) に、臨床検査項目、投与群及び時点ごとの、連続データは要約統計量を、カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。 *3 : 注射関連の反応は、治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象と定義した。</p> <p><免疫原性> 薬物動態解析対象集団を対象に、血清中抗ネモリズマブ抗体試験の結果を投与群及び時点ごとに集計した。</p>
-----------------------	--

<対象集団>

Part A では、ランダム化され治験薬の投与を受けた 229 例 (ネモリズマブ 30 mg 群 77 例、ネモリズマブ 60 mg 群 76 例、プラセボ群 76 例) を FAS 及び SAF とした。

Part B に移行した 219 例のうち、治験薬投与前に心電図異常所見がみられたプラセボ群の 1 例を除いた 218 例 (ネモリズマブ 30 mg/30 mg 群 72 例、ネモリズマブ 60 mg/60mg 群 73 例、プラセボ/ネモリズマブ 30 mg 群 36 例、プラセボ/ネモリズマブ 60 mg 群 37 例) に治験薬が投与され、Part B 期間移行後の安全性に関するデータが 1 つもないプラセボ/ネモリズマブ 30 mg 群の患者 1 例を除いた 217 例 (ネモリズマブ 30 mg/30 mg 群 72 例、ネモリズマブ 60 mg/60 mg 群 73 例、プラセボ/ネモリズマブ 30 mg 群 35 例、プラセボ/ネモリズマブ 60 mg 群 37 例) を長期投与 SAF とした。

薬物動態解析対象集団は、ランダム化された患者からプラセボ群の 5 例を除く 225 例 (ネモリズマブ 30 mg 群 77 例、ネモリズマブ 60 mg 群 76 例、プラセボ群 72 例) とした。

ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で偏りはみられなかった。

<判定基準>

(1) PP-NRS

かゆみの評価法である。患者が過去 24 時間の最大のもう痒の程度を「0 (なし)」～「10 (想定される最悪のかゆみ)」の 11 段階で評価する方法である。患者の主観が評価に反映される。各患者が時系列で評価することで、患者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。

(2) AP-NRS

かゆみの評価法である。患者が 1 日に 1 回 (Part A) 又は 1 週間に 1 回 (Part B)、過去 24 時間の平均的なもう痒の程度を「0 (なし)」～「10 (想定される最悪のかゆみ)」の 11 段階で評価する方法である。患者の主観が評価に反映される。各患者が時系列で評価することで、患者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。

(3) かゆみスコア

かゆみの評価法である。患者が 1 日に 1 回 (Part A) 又は 1 週間に 1 回 (Part B)、過去 24 時間の最大のもう痒の程度を「0 (なし)」～「4 (高度)」の 5 段階で評価する方法である。患者の主観が評価に反映される。各患者が時系列で評価するため、患者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。

(4) PN-IGA

皮疹の評価法である。PN の個数、形状から、各患者の PN の重症度を 5 段階 (「0 : Clear」 「1 : Almost clear」 「2 : Mild」 「3 : Moderate」 「4 : Severe」) で評価する指標である。

(5) DLQI (CDLQI)

患者が過去 1 週間の皮膚の状態を 3 段階～5 段階で評価する方法である。臨床現場及び臨床試験で汎用されている皮膚疾患に特異的な QOL 尺度である。DLQI の臨床的に有意な最小変化量は、DLQI 合計スコアが 4 以上改善することとされている。

(6) Sleep Disturbance NRS

患者が前夜の睡眠障害の程度を「0 (睡眠の問題なし)」～「10 (全く眠ることができなかった)」の 11 段階で評価する方法である。

(7) ISI

患者が過去 2 週間の睡眠パターンを 5 段階 (0～4) で評価する方法である。ISI 合計スコアが 7 以下となれば、臨床的に重大な不眠症はない状態とされる。

(8) WPAI-GH

患者が過去 1 週間の健康上の問題が仕事又は日常の諸活動に及ぼす影響を評価する方法である。

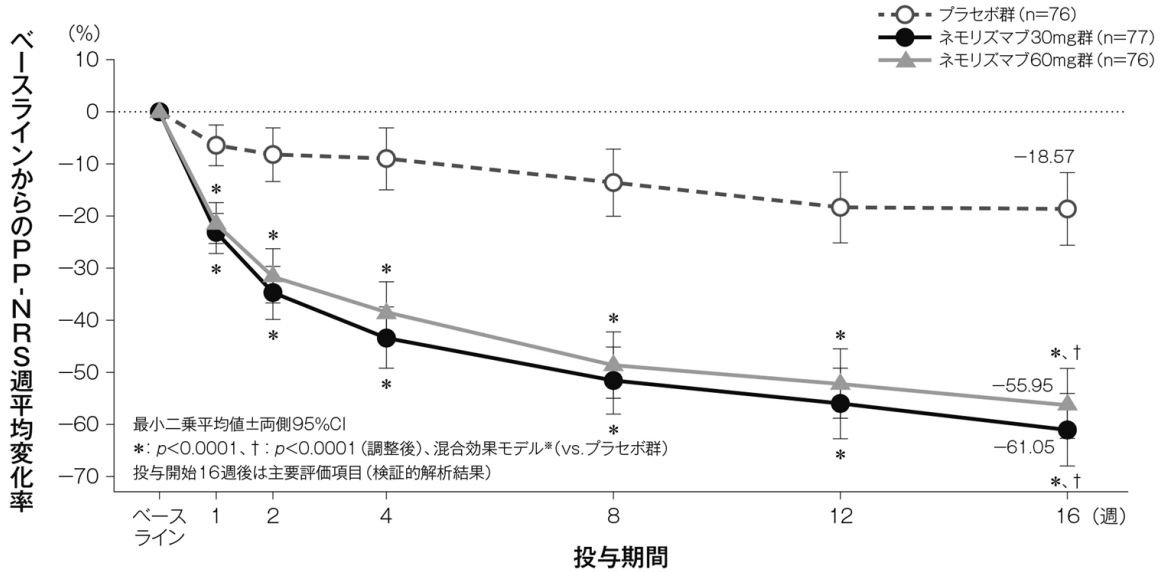
<有効性>

主要評価項目

投与開始 16 週後の PP-NRS 週平均の変化率の最小二乗平均値 (SE) は、ネモリズマブ 30 mg 群で -61.05% (3.51%)、ネモリズマブ 60 mg 群で -55.95% (3.45%)、プラセボ群で -18.57% (3.53%) であった。プラセボ群との群間差の最小二乗平均値 (両側 95% CI) はネモリズマブ 30 mg 群で -42.48% (-51.91%～-33.05%)、ネモリズマブ 60 mg 群で -37.38% (-46.70%～-28.06%) であり、ネモリズマブ 30 mg 群及び 60 mg 群ともに、プラセボ群と比較して PP-NRS を有意に減少しており (いずれも $P < 0.0001$ 、混合効果モデル)、ネモリズマブ 30 mg 群及び 60 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

PP-NRS 週平均の変化率は、ネモリズマブ 30 mg 群及び 60 mg 群では、投与開始 1 週後に速やかに減少し、その後、投与開始 16 週後まで経時的に減少した。投与開始 1 週後から 16 週後までのベースラインからの PP-NRS 週平均の変化率は、プラセボ群と比較して、ネモリズマブ 30 mg 群及び 60 mg 群で大きく、PP-NRS の経時的な改善がみられた。

投与開始 16 週後までの PP-NRS 週平均の変化率の推移 (Part A, FAS)



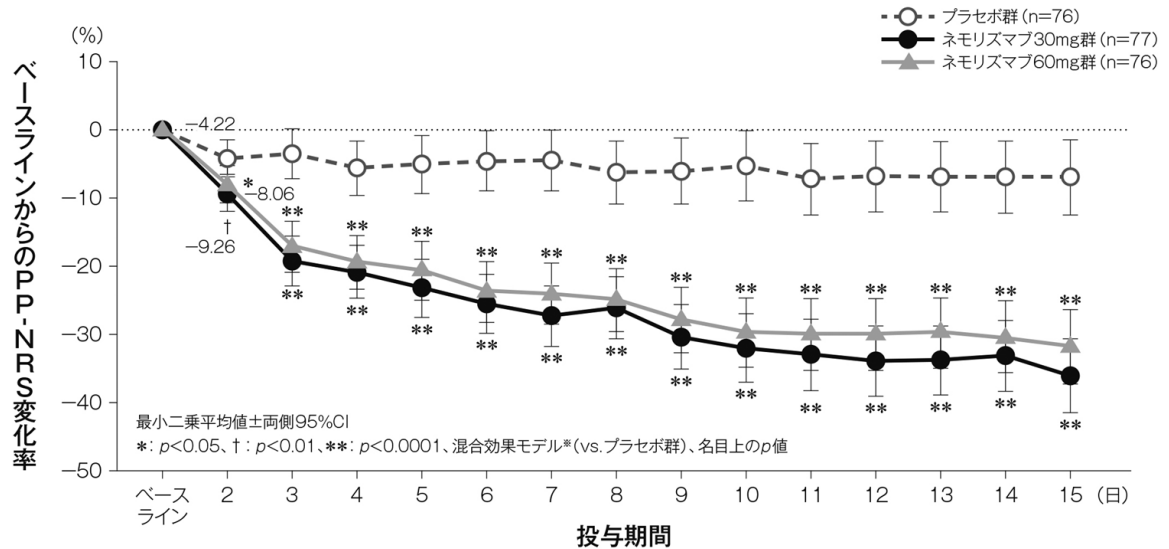
※：時点、投与群、時点と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインの PP-NRS 週平均とアトピー性皮膚炎の合併の有無を共変量とした。投与開始 16 週後は、混合効果モデルで解析後、Hochberg 法により多重性を考慮した調整済み P 値も算出した。

副次評価項目

- ・投与開始 2 週後までの各日の PP-NRS 変化率の経時推移

ネモリズマブ 30 mg 群及び 60 mg 群の各日の PP-NRS 変化率は、いずれの群もプラセボ群と比較して投与翌日から有意に減少し、ネモリズマブ投与による PN のそう痒の早期改善が確認された (いずれも $P < 0.05$ 、混合効果モデル)。

投与開始 2 週後までの各日の PP-NRS 変化率の推移 (Part A, FAS)



※：時点、投与群、時点と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインの PP-NRS とアトピー性皮膚炎の合併の有無を共変量とした。

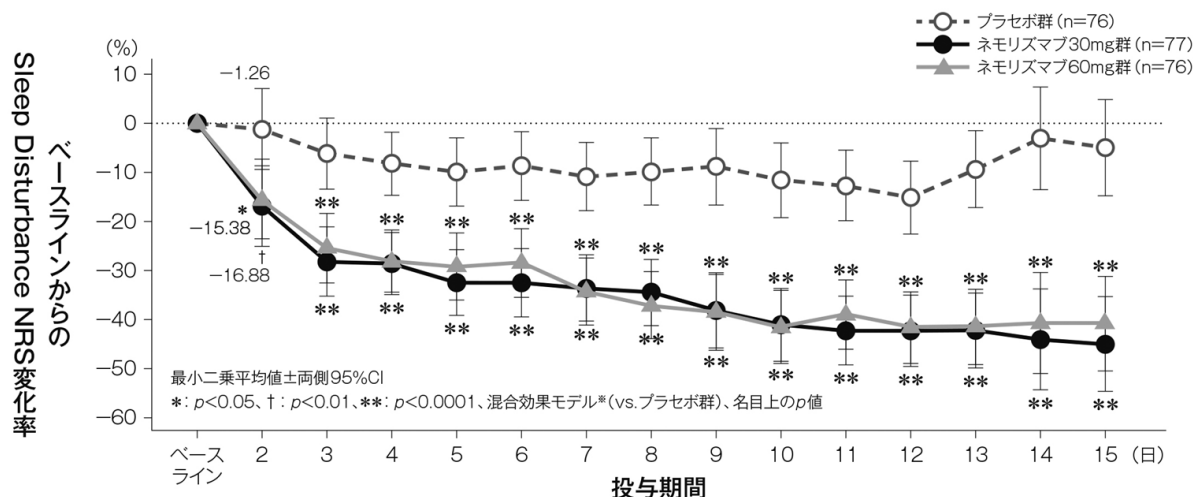
- ・投与開始 16 週後に PP-NRS 週平均が 4 以上改善した患者の割合

投与開始 16 週後に PP-NRS 週平均がベースラインから 4 以上改善した患者の割合はネモリズマブ 30 mg 群で 62.3% (48/77 例)、ネモリズマブ 60 mg 群で 56.6% (43/76 例) であり、プラセボ群 11.8% (9/76 例) との割合の群間差 (両側 95% CI) はネモリズマブ 30 mg 群で 50.5% (37.5%~63.5%)、ネモリズマブ 60 mg 群で 44.7% (31.4%~58.0%) とそれぞれ有意な差が認められた (いずれも $P < 0.0001$ 、Fisher の正確検定)。

・投与開始 16 週後にかゆみスコアの週平均が 1 以下を達成した患者の割合
 投与開始 16 週後にかゆみスコアの週平均が 1 以下を達成した患者の割合は、ネモリズマブ 30 mg 群で 32.5% (25/77 例)、ネモリズマブ 60 mg 群で 32.9% (25/76 例) であり、プラセボ群 2.6% (2/76 例) との割合の群間差 (両側 95% CI) は、ネモリズマブ 30 mg 群で 29.8% (18.8%~40.9%)、ネモリズマブ 60 mg 群で 30.3% (19.1%~41.4%) とそれぞれ有意な差が認められた (いずれも $P < 0.0001$ 、Fisher の正確検定)。

・投与開始 2 週間までの各日の Sleep Disturbance NRS 変化率の経時推移
 ネモリズマブ 30 mg 群及びネモリズマブ 60 mg 群の各日の Sleep Disturbance NRS 変化率は、いずれの群もプラセボ群に対して投与翌日から有意に減少し、ネモリズマブ投与による睡眠障害に対する早期改善が確認された (いずれも $P < 0.05$ 、混合効果モデル)。

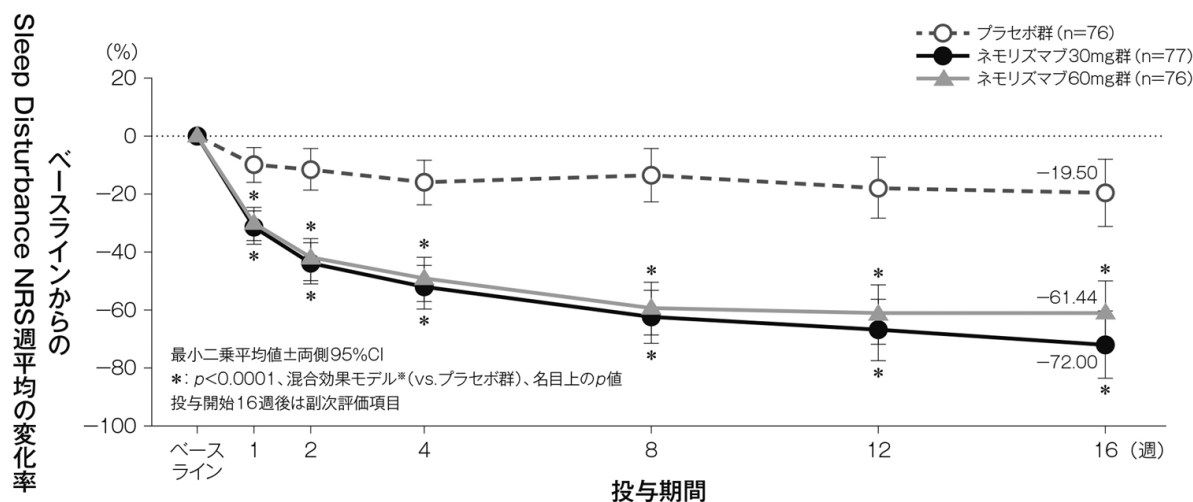
投与開始 2 週間までの各日の Sleep Disturbance NRS 変化率の推移 (Part A、FAS)



※：時点、投与群、時点と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインの Sleep Disturbance NRS とアトピー性皮膚炎の合併の有無を共変量とした。

・投与開始 16 週後の Sleep Disturbance NRS 週平均の変化率
 投与開始 16 週後の Sleep Disturbance NRS 週平均の変化率の最小二乗平均値 (SE) は、ネモリズマブ 30 mg 群で -72.00% (5.87%)、ネモリズマブ 60 mg 群で -61.44% (5.70%)、プラセボ群で -19.50% (5.91%) であった。ネモリズマブ 30 mg 及びネモリズマブ 60 mg 群とプラセボ群の群間差 (両側 95% CI) はそれぞれ -52.50% (-68.39%~-36.61%) 及び -41.93% (-57.55%~-26.32%) であり、プラセボ群と比較して有意に減少した (いずれも $P < 0.0001$ 、混合効果モデル)。

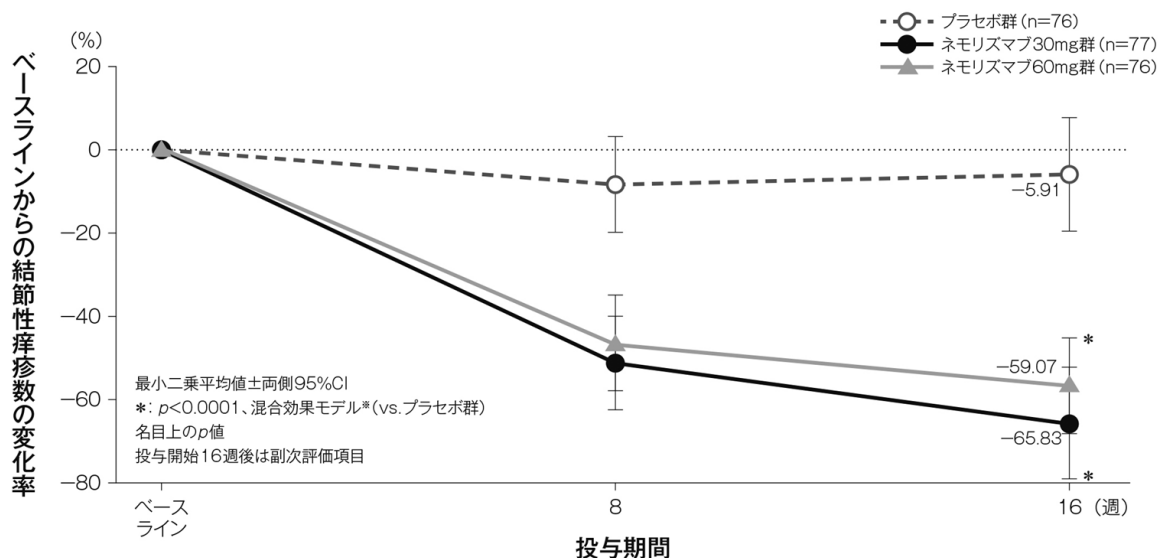
投与開始 16 週間までの Sleep Disturbance NRS 週平均の変化率の推移 (Part A、FAS)



※：時点、投与群、時点と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインの Sleep Disturbance NRS 週平均とアトピー性皮膚炎の合併の有無を共変量とした。

- ・投与開始 16 週後に ISI 合計スコア 7 以下を達成した患者の割合
 投与開始 16 週後に ISI 合計スコア 7 以下を達成した患者の割合は、ネモリズマブ 30 mg 群で 44.3% (27/61 例)、ネモリズマブ 60 mg 群で 56.1% (37/66 例)、プラセボ群で 17.9% (12/67 例) であった。ネモリズマブ 30 mg 群及びネモリズマブ 60 mg 群とプラセボ群との割合の群間差 (両側 95% CI) はそれぞれ 26.4% (10.9%~41.8%) 及び 38.2% (23.1%~53.2%) であり、プラセボ群と比較して有意に高かった (それぞれ $P=0.0019$ 及び $P<0.0001$ 、Fisher の正確検定)。
- ・投与開始 16 週後に DLQI 合計スコア 4 以下を達成した患者の割合
 投与開始 16 週後に DLQI 合計スコア 4 以下を達成した患者の割合は、ネモリズマブ 30 mg 群で 57.7% (41/71 例)、ネモリズマブ 60 mg 群で 48.5% (33/68 例)、プラセボ群で 24.3% (17/70 例) であった。ネモリズマブ 30 mg 群及びネモリズマブ 60 mg 群とプラセボ群との割合の群間差 (両側 95% CI) はそれぞれ 33.5% (18.2%~48.7%) 及び 24.2% (8.7%~39.8%) であり、プラセボ群と比較して有意に高かった (それぞれ $P<0.0001$ 及び $P=0.0044$ 、Fisher の正確検定)。
- ・投与開始 16 週後に PN-IGA スコア 2 段階以上改善かつ 1 (Almost clear) 以下を達成した患者の割合
 投与開始 16 週後に IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善かつ 1 以下を達成した患者の割合は、ネモリズマブ 30 mg 群で 41.6% (32/77 例)、ネモリズマブ 60 mg 群で 39.5% (30/76 例)、プラセボ群で 3.9% (3/76 例) であり、ネモリズマブ 30 mg 群及びネモリズマブ 60 mg 群は、プラセボ群と比較して、IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善かつ 1 以下を達成した患者の割合が有意に高かった (いずれも $P<0.0001$ 、Fisher の正確検定)。
- ・投与開始 16 週後の結節性痒疹数変化率 (代表的部位)
 投与開始 16 週後の結節性痒疹数 (代表的部位) の変化率の最小二乗平均値 (SE) は、ネモリズマブ 30 mg 群で -65.83% (6.88%)、ネモリズマブ 60 mg 群で -59.07% (6.70%)、プラセボ群で -5.91% (6.93%) であった。ネモリズマブ 30 mg 群及びネモリズマブ 60 mg 群は、プラセボ群と比較して、結節性痒疹数 (代表的部位) を有意に減少した (いずれも $P<0.0001$ 、混合効果モデル)。
 投与開始 8 週後及び 16 週後のベースラインからの結節性痒疹数 (代表的部位) の変化率は、ネモリズマブ 30 mg 群及びネモリズマブ 60 mg 群ともに経時的に減少し、プラセボ群と比較して大きかった。

投与開始 16 週後までの結節性痒疹数変化率 (代表的部位) の推移 (Part A, FAS)



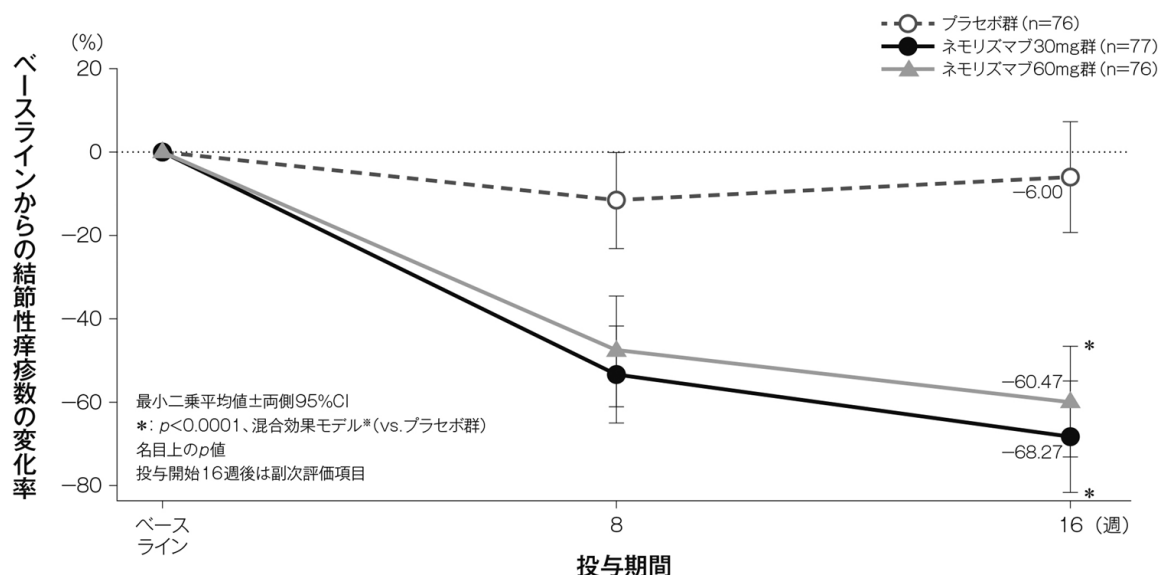
※: 時点、投与群、時点と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインの代表的部位 (上肢、下肢、又は体幹) の結節性痒疹数を共変量とした。

・投与開始 16 週後の結節性痒疹数変化率（頭頸部を除く全身）

投与開始 16 週後の結節性痒疹数（頭頸部を除く全身）の変化率の最小二乗平均値（SE）は、ネモリズマブ 30 mg 群で-68.27%（6.78%）、ネモリズマブ 60 mg 群で-60.47%（6.65%）、プラセボ群で-6.00%（6.74%）であった。ネモリズマブ 30 mg 群及びネモリズマブ 60 mg 群とプラセボ群との群間差の最小二乗平均値（両側 95% CI）はそれぞれ-62.27%（-81.04%～-43.50%）及び-54.46%（-73.09%～-35.84%）であり、ネモリズマブは結節性痒疹数（頭頸部を除く全身）を有意に減少した（いずれも $P < 0.0001$ 、混合効果モデル）。

投与開始 8 週後及び 16 週後のベースラインからの結節性痒疹数（頭頸部を除く全身）の変化率は、結節性痒疹数（代表的部位）の変化率と同様の推移を示した。

投与開始 16 週後までの結節性痒疹数変化率（頭頸部を除く全身）の推移（Part A, FAS）



※：時点、投与群、時点と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインの頭頸部を除く全身の結節性痒疹数（50 個未満、50 個以上 100 個未満、100 個以上 200 個未満、200 個以上）を共変量とした。

その他の主な評価項目

・経時推移

そう痒（ベースラインからの PP-NRS の変化率、AP-NRS の変化率及びかゆみスコアの変化量）、QOL（ベースラインからの ISI スコアの変化量、DLQI スコアの変化量、WPAI-GH [Q8、Q9、Q10] の指標の変化量及び EQ-5D-5L [効用値]）、皮膚症状（ベースラインからの PN 数の変化率）のいずれの評価項目も、ネモリズマブ群では、投与開始 16 週後以降投与開始 68 週後まで継続して改善が認められ、フォローアップ期間も各スコアはほとんど変化せず、効果が持続した。

また、プラセボ/ネモリズマブ 30 mg 群及びプラセボ/ネモリズマブ 60 mg 群では、投与開始 16 週後にネモリズマブを投与開始した以降から、いずれの評価項目も改善が認められ、投与開始 68 週後（ネモリズマブ投与開始 52 週後）まで、継続した改善が認められ、フォローアップ期間も各スコアはほとんど変化せず、効果が持続した。

投与開始 68 週後の PP-NRS の変化率（平均）はネモリズマブ 30 mg 群で-78.59%、ネモリズマブ 60 mg 群で-76.49%、プラセボ/ネモリズマブ 30 mg 群で-78.38%、プラセボ/ネモリズマブ 60 mg 群で-70.68%であり、結節性痒疹数（頭頸部を除く全身）の変化率（平均）はネモリズマブ 30 mg 群で-94.51%、ネモリズマブ 60 mg 群で-89.94%、プラセボ/ネモリズマブ 30 mg 群で-95.02%、プラセボ/ネモリズマブ 60 mg 群で-87.05%であった。

WPAI-GH (Q7) の変化量は、いずれの群も、投与開始 16 週後以降にほとんど変動しなかった。

・改善割合

そう痒（PP-NRS、AP-NRS、かゆみスコア）、皮膚症状（PN-IGA、結節性痒疹数（頭頸部を除く全身））は、ネモリズマブ 30 mg 群及びネモリズマブ 60 mg 群では、投与開始 16 週後以降投与開始 68 週後まで継続した改善がみられ、フォローアップ期間も投与開始 68 週後でみられた効果が持続した。プラセボ/ネモリズマブ 30 mg 群及びプラセボ/ネモリズマブ 60 mg 群では、投与開始 16 週後にネモリズマブを投与開始した以降、投与開始 68 週後（ネモリズマブ投与開始 52 週後）まで継続した改善がみられ、フォローアップ期間も投与開始 68 週後でみられた効果が持続した。

QOL (ISI、DLQI) は、ネモリズマブ 30 mg 群及びネモリズマブ 60 mg 群では、投与開始 16 週後以

降フォローアップ期間まで改善した効果が持続した。プラセボ/ネモリズマブ 30 mg 群及びプラセボ/ネモリズマブ 60 mg 群では、投与開始 16 週後にネモリズマブを投与開始した以降、フォローアップ期間まで改善した効果が持続した。

<安全性>

投与開始 16 週後までの Part A 期間に認められた治験薬と関連ありの有害事象の発現率は、ネモリズマブ 30 mg 群で 29.9% (23/77 例)、ネモリズマブ 60 mg 群で 21.1% (16/76 例)、プラセボ群で 11.8% (9/76 例) であった。主な治験薬と関連ありの有害事象はネモリズマブ 30 mg 群で湿疹 5.2% (4/77 例)、紅斑 5.2% (4/77 例) であった。治験薬と関連ありの投与中止に至った有害事象は、ネモリズマブ 30 mg 群の皮膚炎及び皮膚剥脱 (各 1 例)、ネモリズマブ 60 mg 群の全身性剥脱性皮膚炎及び紅斑 (各 1 例) であった。治験薬と関連ありの休薬に至った有害事象は、ネモリズマブ 30 mg 群の貨幣状湿疹、手皮膚炎、爪肥厚及び表皮肥厚 (各 1 例)、ネモリズマブ 60 mg 群の湿疹 (1 例)、プラセボ群の原発性胆汁性胆管炎 (1 例) であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象、死亡に至った有害事象はみられなかった。治験薬と関連ありの臨床検査値異常は、ネモリズマブ 30 mg 群で 0%、ネモリズマブ 60 mg 群で 2.6% (2/76 例)、プラセボ群で 0% であった。

投与期間全体 (Part A/B) での治験薬と関連ありの有害事象の発現率はネモリズマブ 30 mg 群で 39.3% (44/112 例)、ネモリズマブ 60 mg 群で 38.9% (44/113 例) であった。主な治験薬と関連ありの有害事象は、湿疹がネモリズマブ 30 mg 群で 10.7% (12/112 例) 及びネモリズマブ 60 mg 群で 7.1% (8/113 例)、貨幣状湿疹がそれぞれ 7.1% (8/112 例) 及び 5.3% (6/113 例)、紅斑がそれぞれ 4.5% (5/112 例) 及び 6.2% (7/113 例) であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、ネモリズマブ 30 mg 群では認められず、ネモリズマブ 60 mg 群では 1.8% (2/113 例) であった。治験薬と関連ありの投与中止、減量又は休薬に至った有害事象は、ネモリズマブ 30 mg 群で 7.1% (8/112 例)、ネモリズマブ 60 mg 群で 6.2% (7/113 例) であった。治験薬と関連ありの投与中止に至った有害事象は、ネモリズマブ 30 mg 群の皮膚炎及び皮膚剥脱 (各 1 例)、ネモリズマブ 60 mg 群の全身性剥脱性皮膚炎、紅斑及び咽頭浮腫 (各 1 例) であった。治験薬と関連ありの休薬に至った有害事象は、ネモリズマブ 30 mg 群の貨幣状湿疹、手皮膚炎、爪肥厚、表皮肥厚、湿疹、中毒性皮膚疹、びまん性脱毛症、バセドウ病及び関節痛 (各 1 例)、ネモリズマブ 60 mg 群の紅斑 (2 件)、湿疹、肝障害、エプスタイン・バーウイルス感染及び注射部位反応 (各 1 例) であった。死亡に至った有害事象はみられなかった。治験薬と関連ありの臨床検査値異常は、ネモリズマブ 30 mg 群で 0.9% (1/112 例)、ネモリズマブ 60 mg 群で 3.5% (4/113 例) であった。

バイタルサイン及び心電図の評価では、ネモリズマブの投与による臨床的に重要な変動はみられなかった。

<免疫原性>

投与期間全体 (Part A/B) を通して 11 例の患者が ADA 陽性と判定された。中和抗体陽性と判定された患者 1 例を除き、ほとんどの患者で PP-NRS の変化率、かゆみスコアの変化量及び PN-IGA スコアが改善した。ADA のネモリズマブの有効性への影響は認められなかった。中和抗体陽性と判定された患者では PP-NRS の変化率、かゆみスコアの変化量及び PN-IGA スコアの改善はみられなかった。ADA 陽性と判定された患者の内、評価期間に有害事象が発現した患者は 8 例であった。治験薬と関連ありの有害事象は、蜂巣炎、毛包炎及び便秘 (各 2 件)、神経皮膚炎、膿痂疹性湿疹及び貨幣状湿疹 (各 1 件) であり、便秘 (1 件) を除き、回復又は軽快した。

注) ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの承認された用法及び用量は、結節性痒疹には「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ (遺伝子組換え) として初回に 60 mg を皮下投与し、以降 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

2) 安全性試験

<アトピー性皮膚炎に伴うそう痒>

成人及び 13 歳以上の AD 患者を対象とした国内長期投与試験 (M525101-02)³⁷⁾

目的	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する AD 患者にネモリズマブの長期間皮下投与 (52 週間) した際の安全性及び有効性を評価する。また、自己注射における安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	非対照、多施設共同、長期投与試験
対象	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する 13 歳以上の AD 患者

<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 13 歳以上の AD 患者 ・ 同意取得時点で外用治療に関して以下の 1)又は 2)の基準を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 1)過去に AD に対して、strong クラス以上のステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏を固定の用法で 4 週間以上継続投与したが、そう痒が残存していた（かゆみスコアが 3 以上と医師が判断した）患者 2)ステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏による外用治療を実施することができない患者（過敏症・禁忌等） ・ 同意取得時点で抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬による内服治療に関して以下の 1)又は 2)の基準を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 1)過去に AD のそう痒に対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定の用法・用量で 2 週間以上継続投与したが、効果不十分と判定された（かゆみスコアが 3 以上と医師が判断した）患者 2)抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による内服治療を実施することができない患者（過敏症・禁忌等） ・ スクリーニング検査日に以下のすべての基準を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 1)そう痒 VAS が 50 mm 以上 2)かゆみスコアが 3 以上 ・ 治療開始日に以下のすべての基準を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 1)治療開始日の 2 日前から治療開始日の 3 日間のそう痒 VAS がすべて 50 mm 以上 2)治療開始日 2 日前から治療開始日の 3 日間のかゆみスコアがすべて 2 以上、かつ 3 日間のうち 2 日のかゆみスコアが 3 以上
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不相当と考えられる疾患を合併している患者 ・ うっ血性心不全（NYHA 心機能分類Ⅲ以上）を合併している患者 ・ 悪性腫瘍の既往を有する又は合併している患者。なお、悪性腫瘍の既往があるが、同意取得時点で無治療かつ 5 年以上再発していない患者、又は同意取得時点で子宮頸部上皮内癌の根治的治療の既往を有する患者は治験の組入れを可とした。 ・ 治療開始日の体重が 30.0 kg 未満の患者 ・ HBV 又は HCV に感染している患者 <p>ただし、下記の患者は治験の組入れを可とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング検査日に実施した B 型肝炎検査において HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性と判定されたが、本登録までに HBV-DNA を測定し、HBV に現在感染していないことが確認できた患者 ・ スクリーニング検査日に実施した C 型肝炎検査において抗 HCV 抗体陽性と判定されたが、本登録までに HCV-RNA を測定し、HCV に現在感染していないことが確認できた患者 ・ スクリーニング検査日から本登録までに実施した結核検査の結果、潜伏性又は活動性の結核感染が認められた患者 <p>ただし、「インターフェロンγ遊離試験使用指針」に従って、結核に感染していないと判断された患者は治験の組入れを可とした。</p> ・ 免疫機能が低下している患者（先天的な免疫不全患者、AIDS 患者及び HIV に感染している患者、全身性の免疫抑制薬を投与している患者等） ・ AD の皮疹及びそう痒の評価に影響を及ぼすと治験責任（分担）医師が判断した疾患を合併している患者 ・ 治療開始日前 28 日以内に以下のいずれかの治療を受けた患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 以下の全身投与医薬品 <ol style="list-style-type: none"> a) ステロイド薬 b) 免疫抑制薬 2)AD の皮疹に対する光線療法 3) 減感作療法、変調療法 ・ 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に医師の指導に基づく適切な方法でフォローアップ来院まで避妊を行う意思のない女性患者 ・ その他、治験責任（分担）医師が治験対象として不適格と判断した患者

試験方法	<p>ネモリズマブ 60 mg を 4 週間隔で 48 週間皮下投与し、その後 12 週間フォローアップした。治療開始日から投与開始 8 週間までは、全例で医療従事者が投与し、投与開始 12 週後に医療従事者投与群 (44 例) 及び自己注射群 (44 例) に分けられた。医療従事者による投与は、ネモリズマブ 1 本*1 (60 mg) を患者の上腕部、腹部又は大腿部のうち病変のない皮膚に皮下投与した。自己注射は、医療機関で医師の指導の下、又は医療機関外で、患者がネモリズマブ 1 本*1 (60 mg) を自身の腹部又は大腿部のうち病変のない皮膚に皮下投与した。</p> <p>*1 : DCS</p>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性：そう痒 VAS、かゆみスコア、そう痒 NRS、EASI、sIGA、ISI、Hospital anxiety and depression scale (HADS) ・安全性：有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図 ・免疫原性：ADA
解析方法	<p><有効性> FAS を対象とした</p> <ul style="list-style-type: none"> ・連続データ (そう痒 VAS、かゆみスコア、EASI) は生値、ベースラインからの変化量及び変化率それぞれの要約統計量、その他の連続データ (そう痒 NRS、ISI、HADS) は生値の要約統計量、カテゴリカルデータ [sIGA、HADS (HADS-A、HADS-D) のカテゴリ] は各カテゴリの例数及び割合を、投与群及び時点ごとに求めた。また、そう痒 VAS 及び EASI の生値、変化量及び変化率は、平均値及び SD を用いて経時推移図を作成した。 ・そう痒 VAS 及び EASI は 50%、75%、90%改善、かゆみスコアはスコア 1 以下、そう痒 NRS は 4 以上改善、sIGA はスコア 2 段階改善かつ 1 以下、ISI は合計スコア 7 以下の基準まで改善した患者の例数及び割合を投与群及び時点ごとに求めた。 <p><安全性> SAF を対象とした</p> <p>有害事象は MedDRA/J Ver. 20.1 を用いて読み替えた。すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現件数を、器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) 別に集計した。フォローアップ期間に発現した有害事象も集計に含めた。重要な有害事象は、治験薬の投与中止に至った有害事象 (休薬・減量を含む) 及び注目すべき有害事象とした。注目すべき有害事象は、治験薬投与後に発現した次の有害事象と定義した。a) 注射関連の反応*2 (注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む)、b) 喘息、c) AD の悪化、d) 皮膚感染症、e) 皮膚以外の感染症、f) CPK 上昇 (基準値上限の 2.5 倍以上)、g) 治験薬からの感染病原体感染の疑い臨床検査値は、臨床検査項目、投与群及び時点ごとに、連続データは要約統計量を、カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。</p> <p>*2 : 注射関連の反応は、治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象と定義した。</p> <p><免疫原性> 薬物動態解析対象集団を対象に、血清中抗ネモリズマブ抗体試験の結果を投与群及び時点ごとに集計した。</p>

<対象集団>

88 例 (医療従事者投与群 : 44 例、自己注射群 : 44 例) が登録され、78 例 (医療従事者投与群 : 41 例、自己注射群 : 37 例) が治験を完了した。FAS、SAF 及び薬物動態解析対象集団は、88 例 (医療従事者投与群 : 44 例、自己注射群 : 44 例) であった。患者の人口統計学的特性及び治療開始日の AD の重症度に、群間で偏りはみられなかった。また、初回の投与部位 (上腕部、腹部、大腿部) 別でも、患者の人口統計学的特性に偏りはみられなかった。

<判定基準>

(1)そう痒 VAS

かゆみの評価法である。10 cm の線を示し、左端を「かゆみなし : 0」、右端を「最もひどいかゆみ : 100」として、患者が過去 24 時間のかゆみの程度に応じて線上に印を付け、左端から印を付けた部位までの距離 (mm) をかゆみの大きさとして評価した。

(2)かゆみスコア

かゆみの評価法である。患者が過去 24 時間のかゆみの程度を、0 (なし) ~4 (高度) の 5 段階で評

価した。かゆみスコアは、そう痒 VAS と同様、患者が時系列で評価することで、患者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。

(3) そう痒 NRS

かゆみの評価法である。患者が過去 24 時間の平均的なかゆみを、0 (全くなし) ~10 (想像できる範囲で最もひどいかゆみ) の 11 段階で評価した。そう痒 NRS は、そう痒 VAS と同様、患者が時系列で評価することで、患者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。

(4) EASI

皮疹重症度の評価法である。体を「頭頸部、体幹、上肢、下肢」の大きく 4 つの部位に分け、それぞれの部位に認められる皮疹の面積 (0~6、7 ポイント) と各部位における徴候 (紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化) の重症度 (0~3、0.5 刻み、7 ポイント) を基に評価した (最大 72 点)。

(5) sIGA

皮疹の評価法である。AD の紅斑、浸潤/丘疹及び滲出/痂皮の状態から、AD の全病変の重症度を 6 段階 (「0: 症状なし」「1: ほぼ症状なし」「2: 軽症」「3: 中等症」「4: 重症」「5: 最重症」) で評価した。

(6) ISI

睡眠障害の評価法である。過去 2 週間の不眠の重症度を測定する自記式質問票であり、5 の質問で構成されている。各質問への回答に基づき、合計点数 (0~28 点) を算出した。合計点数が高いほど不眠が重症であることを示している。ISI 合計スコアが 7 以下となれば、重大な不眠症はないと考えられる。

(7) HADS

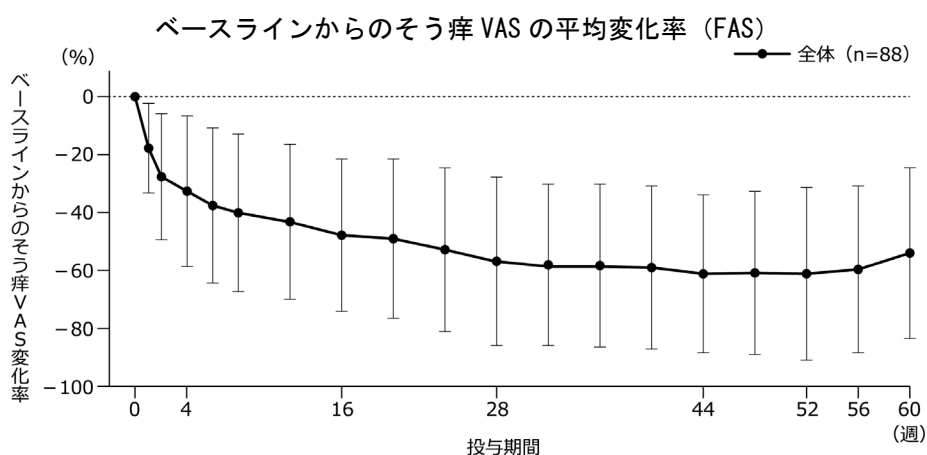
QOL 評価法である。不安 (HADS-A) 及び抑うつ (HADS-D) を検出するために用いた。HADS は、14 の質問で構成されている。患者は各質問に対して、過去 1 週間の気持ちを踏まえ、回答した。

<有効性>

そう痒

・そう痒 VAS 変化率

そう痒 VAS は投与開始 4 週後までに速やかに低下し、全体のベースラインからのそう痒 VAS の平均変化率の平均値 (SD) は -32.2% (25.8) となった。その後、投与開始 44 週後まで経時的に低下し [16 週後: -47.5% (26.5)、28 週後: -56.4% (29.1)、44 週後: -60.6% (27.5)]、投与開始 44 週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した [52 週後: -60.6% (29.8)、56 週後: -59.0% (29.0)、60 週後: -53.7% (29.5)]。また、医療従事者投与群及び自己注射群は、いずれも同様のそう痒 VAS 変化率の推移を示した。



平均値 ± SD

ベースラインからのそう痒 VAS の平均変化率 (%)

	医療従事者投与群	自己注射群
16 週後	-46.97 (23.33)	-47.99 (29.54)
52 週後	-59.42 (28.44)	-61.94 (31.63)
60 週後 (投与終了 8 週後)	-54.24 (29.63)	-53.01 (29.69)

平均値 (SD)

・そう痒 VAS50%/75%/90%改善率

全体でそう痒 VAS が 50%以上改善した患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後までほぼ経時的に増加し、フォローアップ期間も投与開始 52 週後とほぼ同程度で推移した。同様に、そう痒 VAS が 75%以上改善した患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後までほぼ経時的に増加し、フォローアップ期間も投与開始 52 週後とほぼ同程度で推移した。一方、そう痒 VAS が 90%以上改善した患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後まで経時的に増加した後、投与開始 52 週後以降は経時的に減少した。また、そう痒 VAS が 50%、75%及び 90%以上改善した患者の割合は、両投与群で同程度であった。

・かゆみスコア

かゆみスコアは投与開始 4 週後までに速やかに低下し、投与開始 52 週後までほぼ経時的に低下し、投与開始 52 週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した。また、医療従事者投与群及び自己注射群は、いずれも同様のかゆみスコア変化量の推移を示した。

全体でかゆみスコアが 1 以下になった患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後までほぼ経時的に増加し、フォローアップ期間も投与開始 52 週後とほぼ同程度で推移した。また、かゆみスコアが 1 以下になった患者の割合は、両投与群で同程度であった。

・そう痒 NRS

そう痒 NRS は投与開始 4 週後までに速やかに低下し、その後、投与開始 52 週後まで経時的に低下し、投与開始 52 週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した。医療従事者投与群及び自己注射群は、いずれも同様のそう痒 NRS の推移を示した。

全体でそう痒 NRS が 4 以上改善した患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後まで経時的に増加し、フォローアップ期間も投与開始 52 週後とほぼ同程度で推移した。また、そう痒 NRS が 4 以上改善した患者の割合は、両投与群で同程度であった。

そう痒 VAS50%/75%/90%改善率、かゆみスコア及びそう痒 NRS の経時推移

	4 週後	16 週後	28 週後	44 週後	52 週後	56 週後	60 週後
そう痒 VAS 50%改善率* (%)	25.0 (11/44 例)	40.9 (18/44 例)	50.0 (22/44 例)	59.1 (26/44 例)	54.5 (24/44 例)	56.8 (25/44 例)	52.3 (23/44 例)
	27.3 (12/44 例)	50.0 (22/44 例)	56.8 (25/44 例)	56.8 (25/44 例)	56.8 (25/44 例)	52.3 (23/44 例)	47.7 (21/44 例)
そう痒 VAS 75%改善率* (%)	4.5 (2/44 例)	13.6 (6/44 例)	27.3 (12/44 例)	31.8 (14/44 例)	31.8 (14/44 例)	27.3 (12/44 例)	27.3 (12/44 例)
	6.8 (3/44 例)	15.9 (7/44 例)	36.4 (16/44 例)	29.5 (13/44 例)	36.4 (16/44 例)	29.5 (13/44 例)	25.0 (11/44 例)
そう痒 VAS 90%改善率* (%)	0	0	11.4 (5/44 例)	20.5 (9/44 例)	20.5 (9/44 例)	15.9 (7/44 例)	11.4 (5/44 例)
	0	9.1 (4/44 例)	13.6 (6/44 例)	15.9 (7/44 例)	20.5 (9/44 例)	20.5 (9/44 例)	6.8 (3/44 例)
かゆみスコア 変化量 ^{注)}	-0.99 (0.75)	-1.37 (0.79)	-1.63 (0.90)	-1.67 (0.94)	-1.69 (0.98)	-1.62 (0.93)	-1.35 (0.88)
かゆみスコア ≤1 改善達 成率 (%)	6.8 (6/88 例)	20.5 (18/88 例)	38.6 (34/88 例)	35.2 (31/88 例)	36.4 (32/88 例)	33.0 (29/88 例)	27.3 (24/88 例)
そう痒 NRS ^{注)}	5.20 (1.92)	4.09 (2.09)	3.45 (2.20)	3.13 (2.06)	3.11 (2.28)	3.26 (2.24)	3.74 (2.30)
そう痒 NRS 4 以上改善率 (%)	25.0 (22/88 例)	44.3 (39/88 例)	51.1 (45/88 例)	54.5 (48/88 例)	55.7 (49/88 例)	54.5 (48/88 例)	47.7 (42/88 例)

*上段：医療従事者投与群、下段：自己投与群

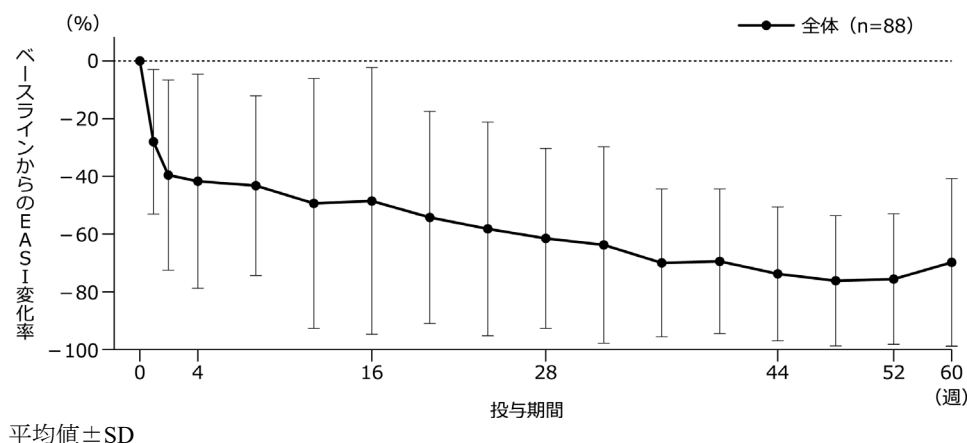
注) 平均値 (SD)

皮膚症状

・EASI 変化率

EASI は投与開始 4 週後までに速やかに低下し、全体のベースラインからの EASI 変化率の平均値 (SD) は -41.8% (37.6) となった。その後、投与開始 48 週後まで経時的に低下し [16 週後： -48.7% (46.2)、28 週後： -61.8% (31.5)、48 週後： -76.1% (22.9)]、投与開始 48 週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した [52 週後： -75.6% (23.0)、60 週後： -69.7% (29.5)]。また、医療従事者投与群及び自己注射群は、いずれも同様の EASI 変化率の推移を示した。

ベースラインからの EASI 変化率 (FAS)



ベースラインからの EASI 変化率 (%)

	医療従事者投与群	自己注射群
16 週後	-55.23 (35.25)	-42.34 (54.54)
52 週後	-75.42 (18.08)	-75.68 (27.64)
60 週後 (投与終了 8 週後)	-72.76 (23.12)	-66.28 (35.21)

平均値 (SD)

・EASI50%/75%/90%改善率

全体で EASI が 50%以上改善した患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後まで経時的に増加した後、投与開始 52 週後以降は減少した。一方、EASI が 75%以上改善した患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後までほぼ経時的に増加し、フォローアップ期間も投与開始 52 週後と同程度で推移した。同様に、EASI が 90%以上改善した患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後までほぼ経時的に増加し、フォローアップ期間も投与開始 52 週後とほぼ同程度で推移した。また、EASI が 50%、75%及び 90%以上改善した患者の割合は、両投与群で同程度であった。

・sIGA

sIGA の重症度 (6 カテゴリ) のうち、全体でベースライン時に最もよくみられた重症度は重症 (42 例、47.7%) であった。投与開始 1 週後以降に最もよくみられた重症度は、投与開始 32 週後までは中等度 [1 週後： 46.6% (41/88 例)、4 週後： 43.2% (38/88 例)、16 週後： 36.8% (32/87 例)、28 週後： 42.7% (35/82 例)、32 週後： 36.6% (30/82 例)]、投与開始 36 週後以降 52 週後までは軽度であった [36 週後： 35.0% (28/80 例)、44 週後： 36.7% (29/79 例)、52 週後： 43.6% (34/78 例)]。また、sIGA の重症度の各カテゴリにおける患者の割合は、両投与群で同程度であった。

ベースラインの sIGA スコアの平均は全体で 3.72 であり、その後、投与開始 52 週後まで経時的に低下し、投与開始 52 週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した。また、医療従事者投与群及び自己注射群は、いずれも同様の sIGA スコアの推移を示した。

全体で sIGA スコアが 2 段階改善かつ 1 以下になった患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後までほぼ経時的に増加し、フォローアップ期間も投与開始 52 週後と同程度で推移した。また、sIGA スコアが 2 段階改善かつ 1 以下になった患者の割合は、両投与群で同程度であった。

EASI50%/75%/90%改善率及び sIGA の経時推移

	4 週後	16 週後	28 週後	44 週後	52 週後	60 週後
EASI 50%改善率* (%)	40.9 (18/44 例)	65.9 (29/44 例)	61.4 (27/44 例)	79.5 (35/44 例)	86.4 (38/44 例)	72.7 (32/44 例)
	45.5 (20/44 例)	47.7 (21/44 例)	63.6 (28/44 例)	72.7 (32/44 例)	75.0 (33/44 例)	68.2 (30/44 例)
EASI 75%改善率* (%)	22.7 (10/44 例)	34.1 (15/44 例)	36.4 (16/44 例)	56.8 (25/44 例)	50.0 (22/44 例)	54.5 (24/44 例)
	15.9 (7/44 例)	31.8 (14/44 例)	45.5 (20/44 例)	52.3 (23/44 例)	54.5 (24/44 例)	50.0 (22/44 例)
EASI 90%改善率* (%)	9.1 (4/44 例)	11.4 (5/44 例)	13.6 (6/44 例)	29.5 (13/44 例)	25.0 (11/44 例)	34.1 (15/44 例)
	4.5 (2/44 例)	13.6 (6/44 例)	18.2 (8/44 例)	27.3 (12/44 例)	29.5 (13/44 例)	15.9 (7/44 例)
sIGA スコア	3.07	2.74	2.59	2.35	2.32	2.33
sIGA ≤ 1 かつ 2 段階改善 達成率 (%)	1.1 (1/88 例)	8.0 (7/88 例)	13.6 (12/88 例)	15.9 (14/88 例)	12.5 (11/88 例)	12.5 (11/88 例)

*上段：医療従事者投与群、下段：自己投与群

QOL

・ ISI

全体で ISI の合計スコアが 7 以下になった患者の割合は、投与開始 4 週後には 41.3%となり、その後、投与開始 52 週後までほぼ経時的に増加した（16 週後：49.2%、28 週後：52.4%、40 週後：47.6%、52 週後：46.0%）。また、ISI の合計スコアが 7 以下になった患者の割合は、両投与群で同程度であった。

・ HADS

HADS は、不安 (HADS-A) 及び抑うつ (HADS-D) を検出するために用いた。ベースラインの HADS スコアの平均値 (SD) は、全体で HADS-A 及び HADS-D がそれぞれ 4.6 (4.1) 及び 3.3 (3.5) であった。投与開始 8 週後、16 週後、28 週後、40 週後及び 52 週後の HADS スコアの平均値 (SD) は、HADS-A がそれぞれ 3.7 (3.6)、4.4 (4.1)、3.7 (4.2)、3.6 (4.0) 及び 3.7 (3.9)、HADS-D がそれぞれ 3.2 (3.4)、3.5 (3.7)、3.3 (4.0)、3.7 (4.0) 及び 3.4 (3.8) であり、ベースラインから投与開始 52 週後までの間、HADS-A 及び HADS-D の各スコアはほぼ一定していた。また、HADS スコアの推移は、両投与群で同様であった。

<安全性>

本試験で認められたネモリズマブと因果関係が否定できない有害事象は 56.8% (50/88 例) であった。死亡に至った有害事象はみられなかった。主なネモリズマブと因果関係が否定できない有害事象はアトピー性皮膚炎 23.9% (21/88 例)、蜂巣炎 5.7% (5/88 例)、膿痂疹、頭痛、中毒性皮膚疹各 4.5% (4/88 例)、カポジ水痘様発疹、咳嗽各 3.4% (3/88 例) であった。ネモリズマブと因果関係が否定できない重篤な有害事象は、5.7% (5/88 例) (医療従事者投与群 2 例、自己注射群 3 例) 報告された。その内訳は視神経炎、膿痂疹、蜂巣炎、ウイルス感染及び節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型) であった。また、自己注射したときの有害事象の発現状況は、医療従事者が投与したときと類似していた。

臨床検査値について、乳酸脱水素酵素の推移は、経時的に減少する傾向がみられた。また、TARC 値は、ネモリズマブ投与後にベースラインと比較し投与開始 4~8 週の間は一過性的の上昇傾向を示したものの、投与開始 12 週後以降は経時的に漸減した。その他の項目では、ネモリズマブ投与後に明確な変動はみられなかった。バイタルサイン及び心電図の評価では、ネモリズマブの投与による臨床問題となる変動はみられなかった。

<免疫原性>

ADA 陽性と判定された患者は、88 例中 11 例 (12.5%) であった。中和抗体が陽性と判定された患者はいなかった。

ネモリズマブ投与後に陽性と判定された患者では、ADA 陽性に伴ったそう痒 VAS 及び血清中ネモリズマブ濃度の変動は認められなかった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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
医薬品リスク管理計画書に基づき実施する。

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

該当資料なし

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

なし

<参考>

ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体：デュピルマブ（遺伝子組換え）

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。

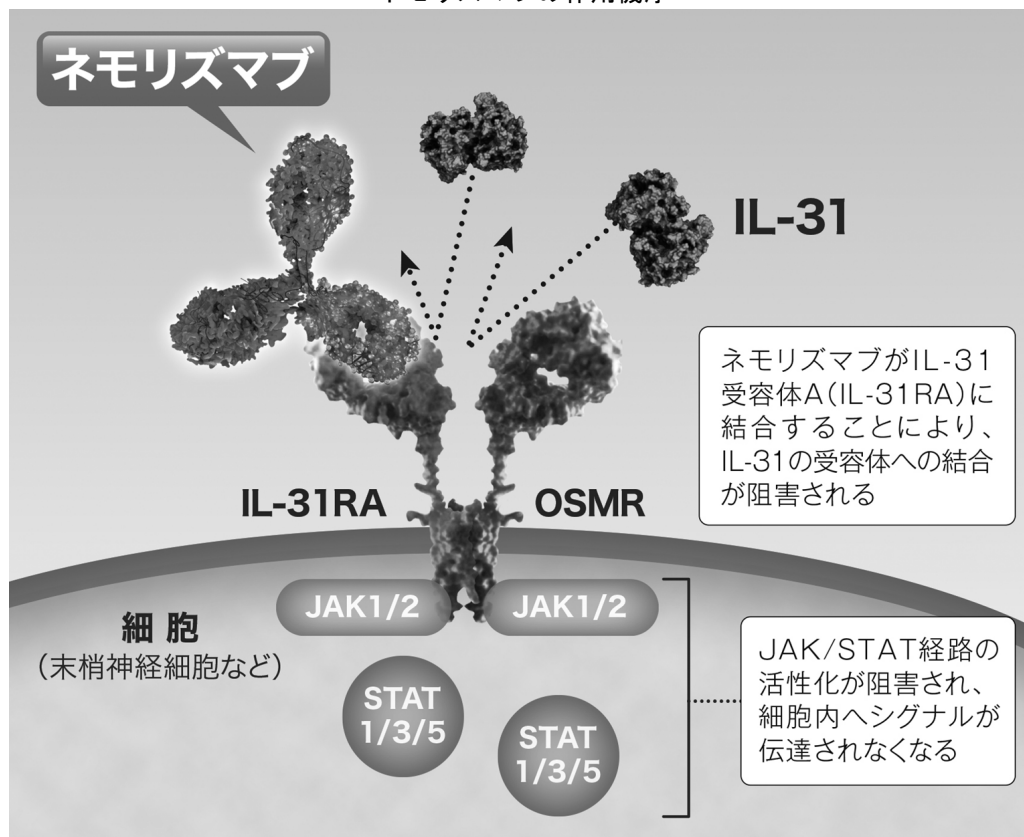
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ネモリズマブは、ヒト化抗ヒト IL-31RA モノクローナル抗体である。

IL-31 は、主に Th2 細胞から産生されるサイトカインであり、その受容体である IL-31RA に結合すると、OSMR とヘテロダイマーを形成し、下流の JAK/STAT シグナル伝達系を活性化し、細胞内に刺激を伝達する³⁸⁾。IL-31 は知覚神経の細胞体を含む後根神経節や皮膚に分布する神経終末に発現している IL-31 受容体に結合し、そう痒のシグナルを中枢に伝達する¹¹⁾。また、IL-31 は後根神経節細胞の神経線維の伸長を選択的に促進することで皮膚の感覚過敏の一因となっている可能性も示唆されている¹²⁾。更には、IL-31 は各種細胞からサイトカイン、ケモカインの産生を誘導すること^{13)~16)} や角化細胞の分化を妨げ¹⁷⁾、フィラグリンの産生を低下させる^{17)~19)}との報告があり、AD 病態での炎症惹起及び皮膚バリア機能の破綻に関与していると考えられている。また、PN の病変部では表皮肥厚及びコラーゲンの過剰産生が認められる²⁰⁾²¹⁾が、IL-31 は表皮細胞の増殖²²⁾や線維芽細胞からのコラーゲン産生²³⁾²⁴⁾を誘導することから、PN のそう痒及び皮膚病変にも関与していると考えられる。ネモリズマブは IL-31 と競合的に IL-31RA に結合することにより、IL-31 の受容体への結合及びそれに続く細胞内へのシグナル伝達を阻害する³⁹⁾⁴⁰⁾。

ネモリズマブの作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) IL-31 結合阻害作用⁴¹⁾

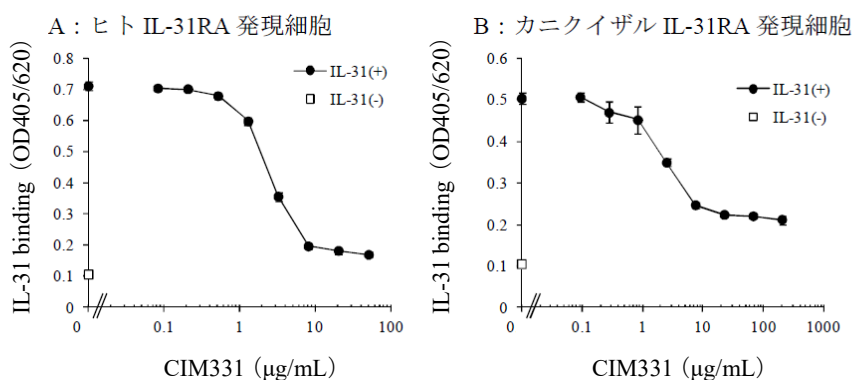
① ヒト及びサル可溶性 IL-31RA への結合活性 (*in vitro*)

ヒト及びカニクイザルの可溶性 IL-31RA に対するネモリズマブの解離定数 (K_D) を表面プラズモン共鳴法により測定した。ネモリズマブはヒト及びカニクイザルの可溶性 IL-31RA に高い親和性をもって結合し、ヒト及びカニクイザル可溶性 IL-31RA に対する K_D はそれぞれ 0.374 nmol/L 及び 0.191 nmol/L であった。

② ヒト及びサル IL-31RA 発現細胞への IL-31 の結合に対する阻害作用 (*in vitro*)

ネモリズマブ及びヒト IL-31 (100 ng/mL) 又はカニクイザル IL-31 (500 ng/mL) 存在下で、ヒト又はカニクイザル IL-31RA (細胞内領域欠失) を発現させた組換え細胞を 2 時間培養した後、IL-31RA 発現細胞への IL-31 の結合に対するネモリズマブの阻害作用を Cell ELISA 法により評価した。ネモリズマブは IL-31RA 発現細胞へのヒト IL-31 又はカニクイザル IL-31 の結合を濃度依存的に阻害した。

ヒト又はサル IL-31RA 発現細胞への IL-31 の結合に対する阻害作用 (*in vitro*)

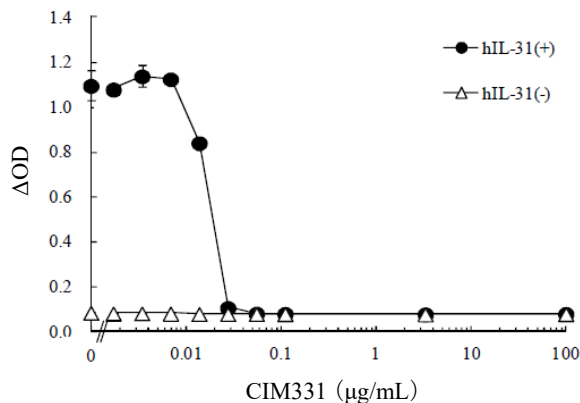


平均値 ± SD (n = 3)
CIM331: ネモリズマブ

③ ヒト IL-31RA 及び OSMR 発現細胞のヒト IL-31 依存的増殖に対する阻害作用 (*in vitro*)

ネモリズマブ及びヒト IL-31 (0.3 ng/mL) 存在下で、ヒト IL-31RA 及びヒト OSMR を遺伝子導入した組換え細胞 (BaF/2C6/16) を 2 日間培養し、IL-31 依存的な細胞増殖に対するネモリズマブの阻害作用を評価した。ネモリズマブはヒト IL-31 刺激による BaF/2C6/16 の細胞増殖を濃度依存的に阻害した。一方、ヒト IL-31 非存在下における BaF/2C6/16 の細胞増殖に対して、ネモリズマブは影響を及ぼさなかった。

ヒト IL-31RA 及び OSMR 発現細胞のヒト IL-31 依存的増殖に対する阻害作用 (*in vitro*)

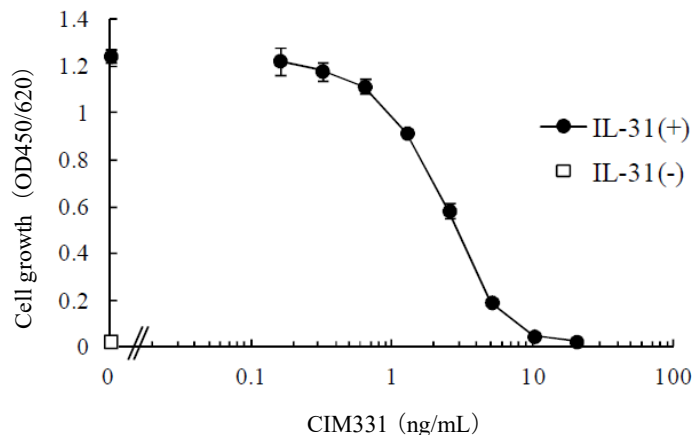


平均値 ± SD (n = 3)
ΔOD: 細胞増殖
CIM331: ネモリズマブ

④サル IL-31RA 及び OSMR 発現細胞のサル IL-31 依存的増殖に対する阻害作用 (*in vitro*)

ネモリズマブ及びカニクイザル IL-31 (1 ng/mL) 存在下で、カニクイザル IL-31RA 及びカニクイザル OSMR を遺伝子導入した組換え細胞 (BaF/cyNR10cyOSMR-401) を 2 日間培養し、IL-31 依存的な細胞増殖に対するネモリズマブの阻害作用を評価した。ネモリズマブはカニクイザル IL-31 刺激による BaF/cyNR10cyOSMR-401 の細胞増殖を濃度依存的に阻害した。

サル IL-31RA 及び OSMR 発現細胞のサル IL-31 依存的増殖に対する阻害作用 (*in vitro*)

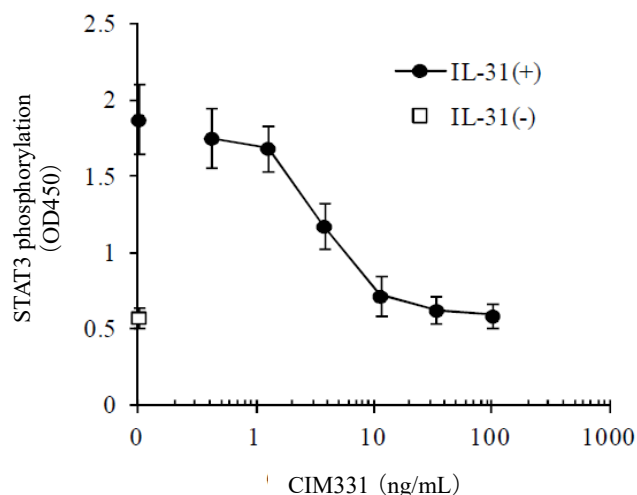


平均値 ± SD (n = 3)
CIM331 : ネモリズマブ

⑤ヒト肺胞上皮腺癌細胞株 (A549 細胞) の IL-31 シグナリングに対する阻害作用 (*in vitro*)

IL-31 により STAT3 のリン酸化が起こることが報告されている A549 細胞をネモリズマブ存在下で 2 時間培養した後、ヒト IL-31 (終濃度 : 30 ng/mL) を添加し、更に 20 分間培養した。培養終了後に細胞ライセートを調製し、リン酸化した STAT3 量を ELISA 法で測定した。ネモリズマブはヒト IL-31 刺激により誘導される A549 細胞における STAT3 のリン酸化を濃度依存的に阻害した。

ヒト肺胞上皮腺癌細胞株 (A549 細胞) の IL-31 シグナリングに対する阻害作用 (*in vitro*)



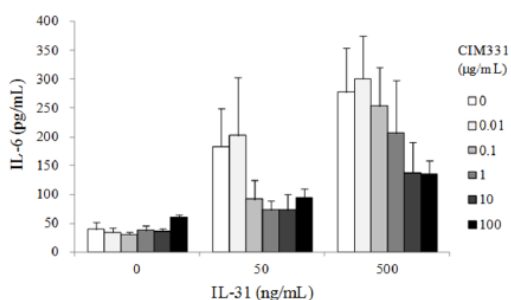
平均値 ± SD (n = 3)
CIM331 : ネモリズマブ

⑥ヒト表皮角化細胞株 (HaCaT 細胞) の IL-31 依存的反応に対する抑制作用 (*in vitro*)

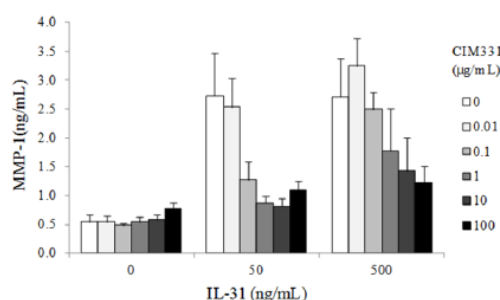
ネモリズマブ、IFN- γ (30 又は 100 ng/mL) 及びヒト IL-31 (0, 50 及び 500 ng/mL) 存在下で、HaCaT 細胞を 3 日間培養した後、IL-6、マトリックスメタロプロテアーゼ (以下、MMP) -1 及び MMP-3 産生及びアポトーシスに対するネモリズマブの作用を評価した。培養上清中の IL-6、MMP-1、MMP-3 量は ELISA 法を用いて、アポトーシスは細胞の caspase 3/7 活性を指標として測定した。ネモリズマブは IL-31 刺激により誘導される IL-6、MMP-1、MMP-3 産生及びアポトーシスを濃度依存的に抑制した。

ヒト表皮角化細胞株 (HaCaT 細胞) の IL-31 依存的反応に対する抑制作用 (*in vitro*)

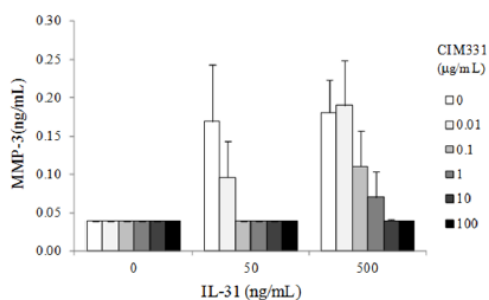
A : IL-6



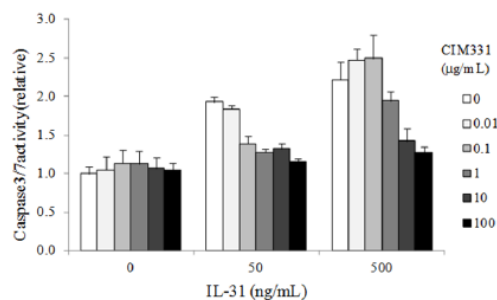
B : MMP-1



C : MMP-3



D : Caspase 3/7



平均値 \pm SD (n = 3)

CIM331 : ネモリズマブ

2) そう痒抑制作用⁴¹⁾

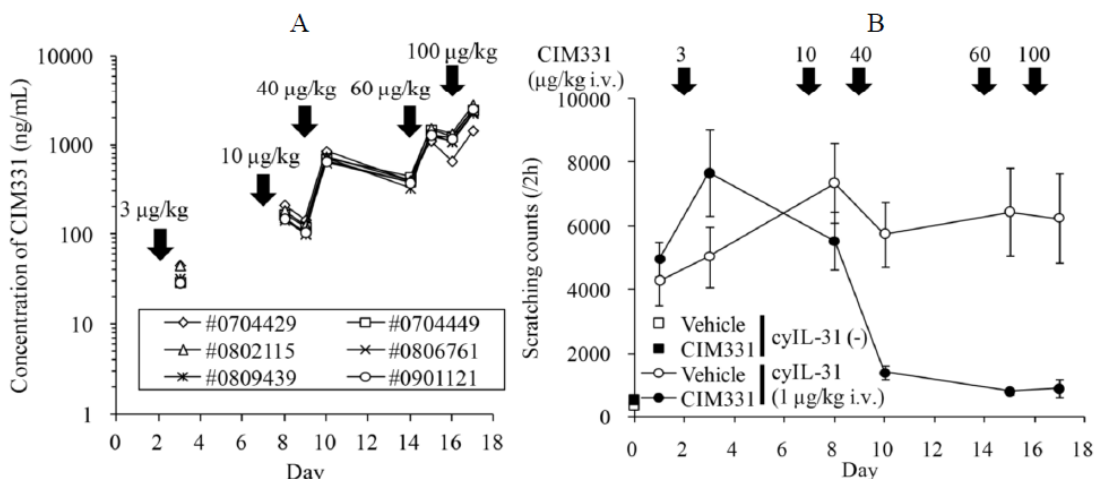
①サル IL-31 誘導そう痒モデルにおける作用 (静脈内投与) (*in vivo*)

同一個体のカニクイザルに 3、10、40、60 及び 100 μ g/kg のネモリズマブを段階的に静脈内投与した。各用量でのネモリズマブ投与前及び投与翌日にネモリズマブ濃度を測定するために採血した。1 μ g/kg のカニクイザル IL-31 を静脈内投与し、IL-31 誘発によるひっかき行動回数を計測した。IL-31 の静脈内投与によりひっかき行動回数の著しい増加が認められた。ネモリズマブの静脈内投与用量を段階的に増加することにより、ネモリズマブ投与翌日の平均血漿中ネモリズマブ濃度は投与用量に依存して増加した。ネモリズマブはこの IL-31 誘発そう痒行動に対して、40 μ g/kg (投与翌日の平均血漿中濃度は 710 ng/mL) 以上の投与量で明らかな抑制作用を示した。

サル IL-31 誘導そう痒モデルにおける作用 (静脈内投与) の試験プロトコール概要

Day	0	1	2	3	7	8	9	10	14	15	16	17
ネモリズマブ投与(μ g/kg)	0		3		10		40		60		100	
カニクイザル IL-31(1 μ g/kg)		○		○		○		○		○		○
ビデオ撮影	○	○		○		○		○		○		○
採血(1 mL)			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

サル IL-31 誘導そう痒モデルにおける作用（静脈内投与）
ネモリズマブの血漿中濃度とひっかき行動回数の推移（*in vivo*）



A：サルそう痒モデルにおけるネモリズマブ（CIM331）の血漿中濃度推移

図中凡例に示されている番号は個体番号を示す。

B：サルそう痒モデルにおけるひっかき行動回数の推移

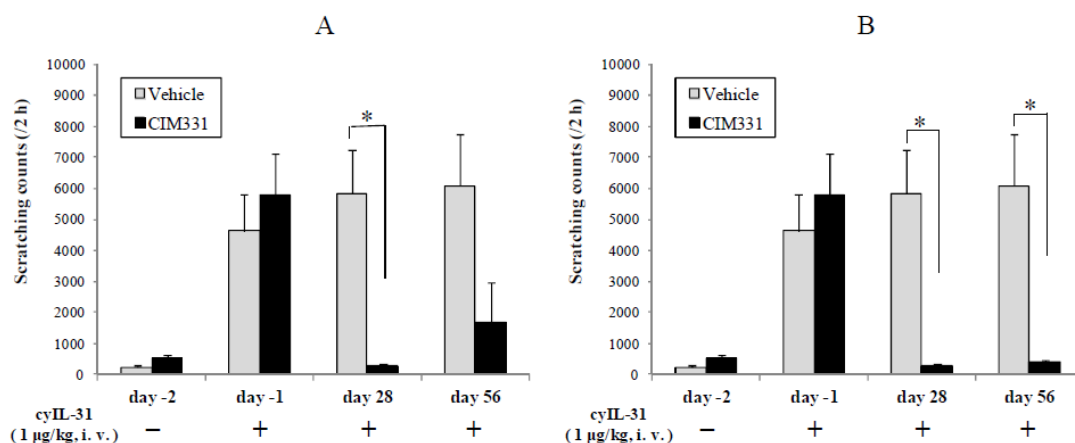
CIM331：ネモリズマブ cyIL-31：カニクイザル IL-31

平均値 ± SE (n = 6)

②サル IL-31 誘導そう痒モデルにおける作用（皮下投与）（*in vivo*）

ネモリズマブ投与 2 日前（day -2）及び 1 日前（day -1）に、それぞれカニクイザル IL-31 非投与時及び投与時のひっかき行動回数を測定した。カニクイザルに 1 mg/kg のネモリズマブを皮下投与し（day 0）、血漿中ネモリズマブ濃度（day 2、4、28 及び 56）及び血漿中抗ネモリズマブ抗体価（day 28 及び day 56）を測定した。Day 28 及び 56 に 1µg/kg のカニクイザル IL-31 を静脈内投与し、IL-31 誘発によるひっかき行動回数を計測した。血漿中ネモリズマブ濃度（平均値±標準誤差）は、day 2、day 4、day 28 及び day 56 でそれぞれ 11700±500、10800±300、3960±710、1240±450ng/mL であった。血漿中抗ネモリズマブ抗体価は、day 28 では全例陰性であったが、day 56 において 6 例中 1 例で陽性となり、本陽性個体の day 56 での血漿中ネモリズマブ濃度は定量下限未満だった。ネモリズマブは day 28 において IL-31 誘発ひっかき行動を有意に抑制した（ $P < 0.05$, t 検定）。Day 56 においては、ADA 陽性となった個体を含む全例解析では IL-31 誘発そう痒行動に対する有意な抑制作用は認められなかったが、ADA 陽性個体を除いた副次解析では、day 56 においても IL-31 誘発そう痒行動を有意に抑制した。

サル IL-31 誘導そう痒モデルにおける作用（皮下投与）（*in vivo*）



A：主要解析（全例を用いて解析）

B：副次解析（day 56 に抗ネモリズマブ（CIM331）抗体価が陽性で、血漿中ネモリズマブ（CIM331）濃度が定量下限未満になった個体を除いて解析）

平均値 ± SD (n = 6)（副次解析のネモリズマブ（CIM331）投与群 day 56 のみ n = 5）。

CIM331：ネモリズマブ cyIL-31：カニクイザル IL-31

*： $P < 0.05$ 、対 vehicle 群（ t 検定）

(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

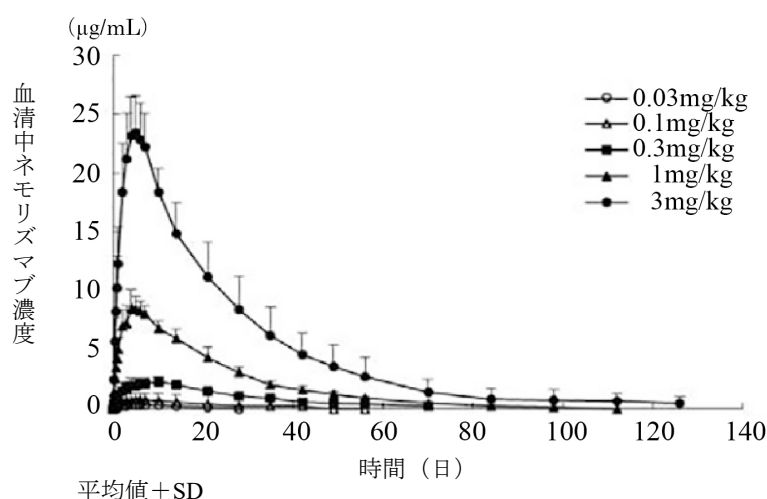
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①健康成人を対象とした単回投与試験（CIM001JP 試験）

健康成人男性を対象にネモリズマブを 0.003～3 mg/kg（各群 6 例）単回皮下投与したとき^{注)}の血清中ネモリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。0.003 及び 0.01 mg/kg 群はすべて定量下限値未満（<0.1 µg/mL）であった。0.03、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg を単回皮下投与したときの血清中ネモリズマブ濃度は、投与 4.00～10.0 日後に最高値に達し、その後は緩やかに低下した。t_{1/2} は 12.7～16.4 日であった。また、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は投与量依存的に上昇した⁴²⁾。

単回投与時の血清中ネモリズマブ濃度推移（健康成人）



薬物動態パラメータ（健康成人男性）

	0.03 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
AUC _{inf} (µg・day/mL)	7.01 (1.20) *	19.7 (5.16)	75.7 (12.0) *	226 (24.5)	634 (199)
AUC _{last} (µg・day/mL)	4.40 (0.881)	16.8 (4.85)	70.8 (11.8) *	222 (23.9)	624 (186)
CL/F (mL/day)	274 (35.1) *	331 (122)	264 (37.3) *	269 (47.7)	319 (75.9)
C _{max} (µg/mL)	0.315 (0.0352)	0.782 (0.143)	2.33 (0.486) *	8.82 (1.23)	23.9 (3.40)
MRT (day)	20.7 (4.40) *	22.8 (4.47)	26.9 (2.72) *	23.5 (1.74)	25.5 (6.52)
t _{1/2} (day)	12.7 (3.38) *	14.5 (4.22)	15.1 (1.71) *	15.2 (1.81)	16.4 (3.92)
t _{max} (day)	6.50 (4.00-11.0)	7.00 (6.00-10.0)	10.0 (4.00-10.0) *	4.00 (4.00-7.00)	5.00 (4.00-6.00)
Vz/F (mL)	4960 (1150) *	6510 (1620)	5690 (697) *	5840 (842)	7250 (1200)

N = 6 (* : n = 5)

平均値 (SD)、ただし t_{max} は中央値 (範囲)

MRT : 平均滞留時間

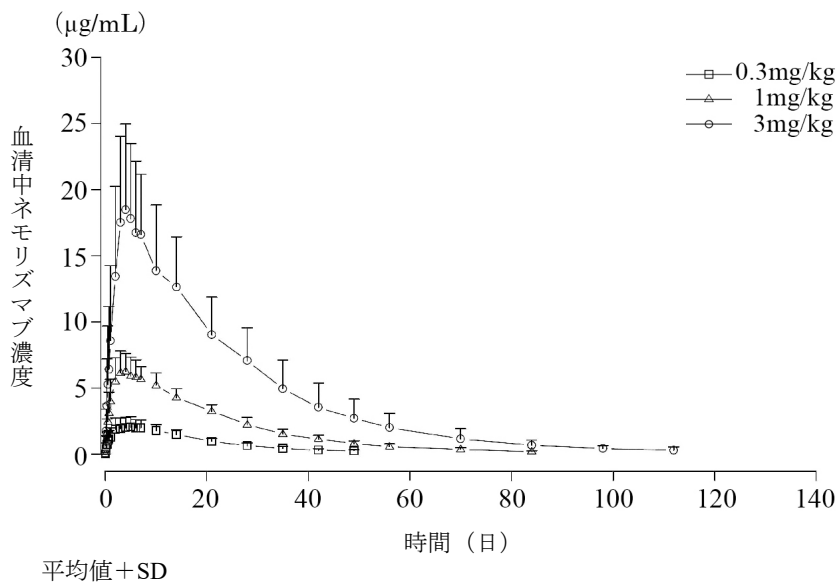
注)・ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 60 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

・ミチーガ皮下注用 30 mg パイアルの承認された用法及び用量は、「アトピー性皮膚炎に伴うそう痒には「通常、6 歳以上 13 歳未満の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」であり、結節性痒疹には「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として初回に 60 mg を皮下投与し、以降 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

②日本人成人 AD 患者を対象とした単回投与試験 (CIM001JP 試験)

日本人成人 AD 患者を対象としてネモリズマブを 0.3、1 及び 3 mg/kg (各群 9 例) 単回皮下投与したとき^{注)}の血清中ネモリズマブ濃度は、投与 3.99~5.00 日後に最高値に達し、その後は緩やかに低下した。t_{1/2} は 12.6~14.6 日であった。また、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は投与量依存的に上昇した⁴²⁾。

投与量ごとの平均血清中ネモリズマブ濃度の推移 (日本人成人 AD 患者)



薬物動態パラメータ (日本人成人 AD 患者)

	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
AUC _{inf} (µg · day/mL)	49.2 (14.3)	161 (25.1)	489 (196)
AUC _{last} (µg · day/mL)	45.7 (13.6)	158 (25.2)	484 (192)
CL/F (mL/day)	408 (141)	368 (56.8)	459 (207)
C _{max} (µg/mL)	2.20 (0.689)	6.50 (1.57)	19.4 (5.85)
MRT (day)	19.9 (4.07)	22.1 (3.70)	23.7 (4.07)
t _{1/2} (day)	12.6 (4.01)	13.2 (3.44)	14.6 (6.18)
t _{max} (day)	5.00 (2.00-14.0)	4.24 (2.00-7.23)	3.99 (3.01-7.03)
V _z /F (mL)	7320 (3150)	6990 (2160)	8510 (2050)

N = 9

平均値 (SD)、ただし t_{max} は中央値 (範囲)

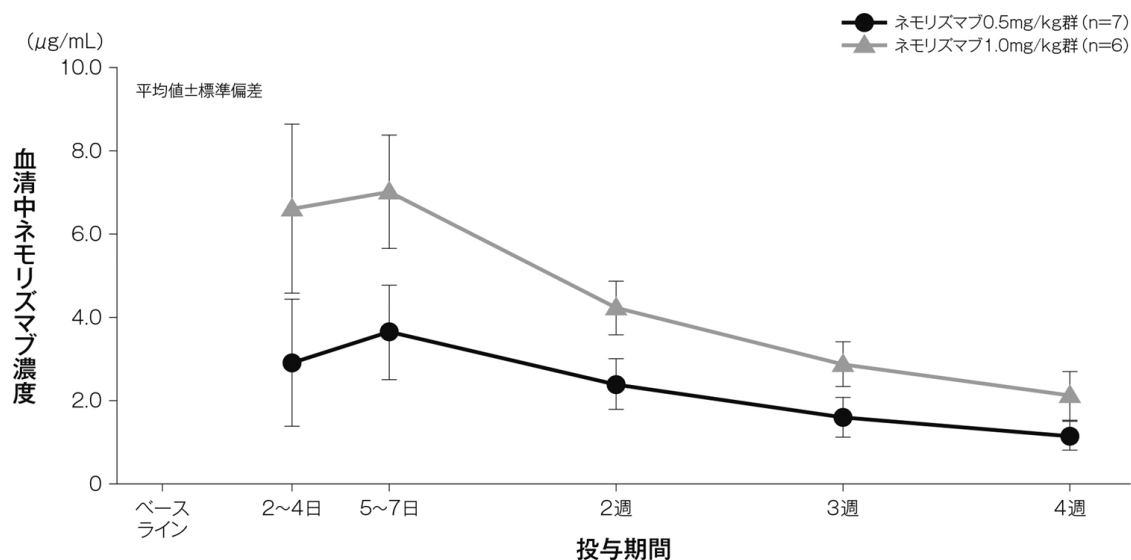
MRT : 平均滞留時間

注) ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 60 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

③6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者を対象とした単回投与試験 (M525101-03 試験)

小児 AD 患者 (6 歳以上 13 歳未満) を対象にネモリズマブを 0.5 mg/kg (7 例) 又は 1.0 mg/kg (6 例) 単回皮下投与したとき^{注)}の薬物動態パラメータは次のとおりであった。ネモリズマブ 0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg を単回皮下投与したときの平均血清中ネモリズマブ濃度は、投与 5~7 日後に C_{max} に到達した後、緩やかに低下した。また、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は投与量依存的に上昇した⁴³⁾。

単回投与時の血清中ネモリズマブ濃度推移 (小児 AD 患者)



単回投与時の薬物動態パラメータ (小児 AD 患者)

	0.5 mg/kg	1.0 mg/kg
AUC _{inf} (µg · day/mL)	86.92 (28.34)	168.97 (45.33)
AUC _{last} (µg · day/mL)	64.17 (18.00)	132.30 (40.38)
CL/F (mL/day/kg)	6.27 (1.91)	6.30 (1.84)
C _{max} (µg/mL)	3.65 (1.17)	7.40 (1.49)
MRT (day)	20.70 (3.99)	20.57 (6.57)
t _{1/2} (day)	13.17 (3.20)	13.93 (5.25)
t _{max} (day)	4.5 (2-6)	3.5 (2-6)
Vd/F (mL/kg)	116.02 (35.92)	119.00 (23.80)

N = 6

平均値 (SD)、ただし t_{max} は中央値 (範囲)

MRT : 平均滞留時間

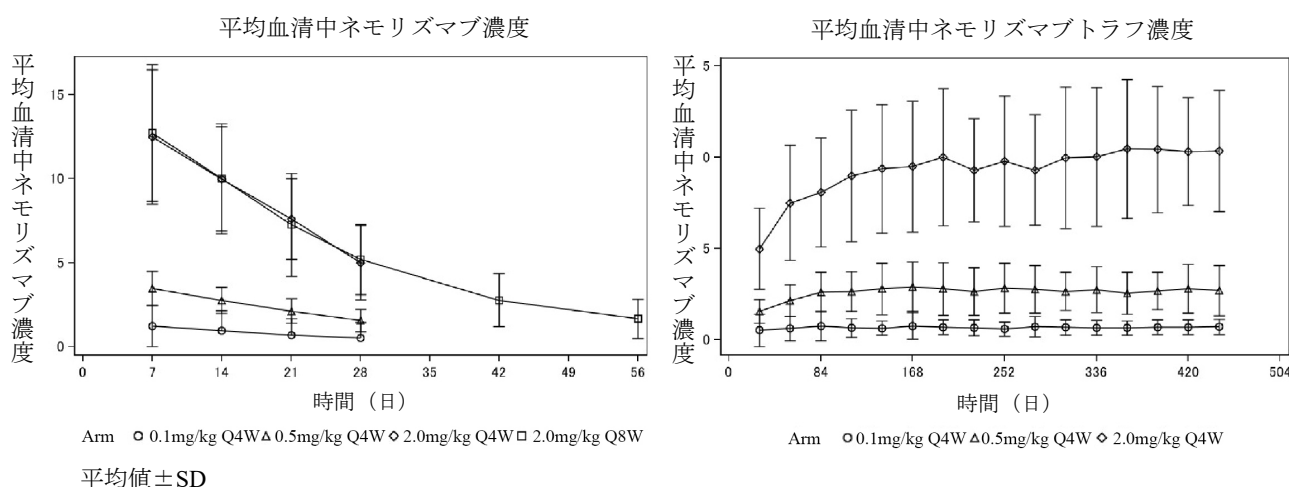
注) ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの承認された用法及び用量は、アトピー性皮膚炎に伴うそう痒には「通常、6 歳以上 13 歳未満の小児にはネモリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

2) 反復投与

①18歳以上のAD患者を対象とした第Ⅱ相試験（CIM003JG試験）

局所療法によるコントロールが不十分又は局所療法に不耐性の中等症から重症の日本人を含むAD患者211例にネモリズマブを0.1、0.5又は2.0 mg/kgのQ4W又は2.0 mg/kgのQ8W^{注)}で60週間反復皮下投与した。初回投与後の血清中のネモリズマブ濃度の平均値は投与約7日後に最高値に達し、その後は28日後まで緩やかに低下した。 $t_{1/2}$ は約16日であった。 C_{max} の平均値(SD)は0.1 mg/kg Q4W群では1.26 (1.19) $\mu\text{g/mL}$ 、0.5 mg/kg Q4W群では3.45 (1.02) $\mu\text{g/mL}$ 、2.0 mg/kg Q4W群では12.7 (3.64) $\mu\text{g/mL}$ 、2.0 mg/kg Q8W群では12.7 (4.03) $\mu\text{g/mL}$ であり、 $AUC_{0-28\text{Day}}$ は、それぞれ21.3 (14.6) $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、64.9 (19.1) $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、228.0 (65.1) $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 及び231.0 (76.0) $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ であった⁴⁾。4週間隔の反復投与後の血清中トラフ濃度の平均値は、用量の増加に応じて増加しており、16週間には定常状態に到達した。

初回投与後の平均血清中ネモリズマブ濃度の推移及び
4週間隔投与時の平均血清中ネモリズマブトラフ濃度の推移



初回投与後の薬物動態パラメータ

ネモリズマブの 投与量及び投与方法 (用法・用量)	薬物動態パラメータ、平均 (SD)							
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-28\text{Day}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (L/day)	V_z/F (L)
0.1 mg/kg Q4W	1.26 (1.19) n = 51	21.3 (14.6) n = 39	21.4 (24.6) n = 51	-	6.96 (5.94-20.9) n = 51	-	-	-
0.5 mg/kg Q4W	3.45 (1.02) n = 54	64.9 (19.1) n = 46	62.8 (20.1) n = 54	-	6.95 (5.79-21.0) n = 54	-	-	-
2.0 mg/kg Q4W	12.7 (3.64) n = 52	228 (65.1) n = 43	214 (78.6) n = 52	-	6.98 (4.96-29.0) n = 52	-	-	-
2.0 mg/kg Q8W	12.7 (4.03) n = 51	231 (76.0) n = 46	291 (129) n = 51	363 (143) n = 46	6.94 (5.73-13.9) n = 51	15.7 (5.10) n = 46	0.473 (0.269) n = 46	9.86 (5.18) n = 46

平均値 (SD)、ただし t_{max} は中央値 (範囲)

注) ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの承認された用法及び用量は、「通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回60 mgを4週間の間隔で皮下投与する。」である。

②13 歳以上の AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-01 試験)

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する AD 患者を対象に、ネモリズマブを 60 mg の 4 週間隔で 143 例に反復投与を行ったときのプラセボ対照期間 (Part A : 16 週) 及び長期投与期間 (Part B : 52 週) での薬物動態を評価した。初回投与後の血清中ネモリズマブ濃度の平均値は、投与 7 日後に最高値に達し、その後は 4 週間まで緩やかに低下した。初回投与後の C_{max} の平均値 (SD) は 5.74 (1.79) $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-28\text{Day}}$ は 102.30 (29.35) $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ であった。4 週毎の血清中トラフ濃度の平均値 (SD) は、16 週後には定常状態に到達しており、16 週後で 3.65 (1.77) $\mu\text{g/mL}$ 、32 週後で 3.77 (1.86) $\mu\text{g/mL}$ であった⁴⁴⁾。

初回投与後の薬物動態パラメータ

C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (day)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
5.74 (1.79)	7.0 (5-28)	103.57 (31.48)

平均値 (SD)、 t_{max} は中央値 (範囲)

③13 歳以上の AD 患者を対象とした国内長期投与試験 (M525101-02 試験)

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する AD 患者 88 例にネモリズマブを 60 mg の 4 週間隔で反復皮下投与したときの初回投与後の薬物動態パラメータは次のとおりであった⁴⁴⁾。血清中ネモリズマブ濃度の平均値は、投与 7 日後に最高値に達し、その後は 4 週間まで緩やかに低下した。血清中トラフ濃度の平均値 (SD) は、4 週後、16 週後及び 28 週後で、1.97 (0.85) $\mu\text{g/mL}$ 、3.16 (1.50) $\mu\text{g/mL}$ 及び 3.53 (1.52) $\mu\text{g/mL}$ であり、投与 16 週後には定常状態に到達した。

初回投与後の薬物動態パラメータ

C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (day)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
5.12 (1.55)	7.0 (5-16)	87.56 (26.69)

平均値 (SD)、 t_{max} は中央値 (範囲)

④6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-04 試験)

既存治療で効果不十分なそう痒を有する 6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者 38 例にネモリズマブ 30 mg を 4 週間隔で反復皮下投与した。ネモリズマブ投与例 38 例の血清中トラフ濃度の平均は、投与開始 16 週後及び 68 週後で、4.85 $\mu\text{g/mL}$ 及び 4.75 $\mu\text{g/mL}$ であり、投与 16 週後には定常状態に到達した⁴³⁾。

⑤13 歳以上の PN 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M525101-11 試験)

既存治療で効果不十分なそう痒を有する 13 歳以上の日本人 PN 患者 77 例にネモリズマブを初回 60 mg、以降 30 mg を 4 週間隔で反復皮下投与したときの初回投与後の薬物動態パラメータは次のとおりであった。血清中ネモリズマブ濃度の平均は、投与 7 日後に最高値に達し、その後は 4 週間まで緩やかに低下した。血清中トラフ濃度の平均は、16 週後及び 68 週後で、2.86 $\mu\text{g/mL}$ 及び 2.93 $\mu\text{g/mL}$ であり、投与 16 週後には定常状態に到達した⁴³⁾。

初回投与後の薬物動態パラメータ

C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (day)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
6.22 (1.77)	7.0 (4-14)	121.29 (35.43)

平均値 (SD)、 t_{max} は中央値 (範囲)

(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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

第 I 相試験にて、日本人 AD 患者にネモリズマブ 0.3、1 及び 3 mg/kg を単回皮下投与したときの血清中ネモリズマブ濃度を用い、ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

日本人 AD 患者（各群 9 例）にネモリズマブを 0.3、1 及び 3 mg/kg 単回皮下投与したときの CL/F の平均値 (SD) は、408 (141) mL/day、368 (56.8) mL/day、459 (207) mL/day であった。

(5) 分布容積

日本人 AD 患者（各群 9 例）にネモリズマブを 0.3、1 及び 3 mg/kg 単回皮下投与したときの Vd/F の平均値 (SD) は、7.32 (3.15) L、6.99 (2.16) L、8.51 (2.05) L であった。

(6) その他

該当資料なし

- 注)・ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 60 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。
- ・ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの承認された用法及び用量は、アトピー性皮膚炎に伴うそう痒には「通常、6 歳以上 13 歳未満の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」であり、結節性痒疹には「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として初回に 60 mg を皮下投与し、以降 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

1) 13 歳以上の日本人 AD 患者

ネモリズマブ 0.3、1 及び 3 mg/kg で単回皮下投与した第 I 相試験（CIM001JP 試験）及び 0.1、0.5 及び 2.0 mg/kg で反復皮下投与した第 II 相試験（CIM003JG 試験）の統合データを用いて、ネモリズマブの薬物動態に対する共変量となる可能性のある因子として、性別、年齢、体重、臨床検査値（アルブミン、ビリルビン、総蛋白、IgE、クレアチン）及び eGFR による検討を行った結果、CL/F に対するアルブミンの影響は大きく、CL/F が最大で 22.9%変動することが示唆された。一方、CL/F に対する性別と IgE の影響は小さく、20%以内の変動に留まると推定された。また、体重によって CL/F は 40.5%、Vd/F は 57.4%最大で変動することが示唆された。したがって、最終モデルには体重の影響をアロメトリックスケーリング関数の形で CL/F 及び Vd/F に、アルブミンの影響を CL/F に組み込んだ⁴⁵⁾。

2) 6 歳以上 13 歳未満の日本人 AD 患者

6 歳以上 13 歳未満の日本人小児 AD 患者を対象とした第 I 相（M525101-03 試験）及び第 III 相試験（M525101-04 試験）で取得した血清中ネモリズマブ濃度を用い、13 歳以上の日本人 AD 患者の母集団 PK モデルに対する当てはまりを検討した結果、AD 患者では年齢によらず同様の薬物動態を示すと考えられた⁴⁶⁾。6 歳以上の AD 患者の最終モデルとして更新した母集団薬物動態パラメータは、吸収速度定数が 0.548/day、CL/F が 0.340 L/day、Vd/F が 8.44 L であった。

3) 13 歳以上の日本人 PN 患者

13 歳以上の日本人 PN 患者を対象とした第 II/III 相試験（M525101-11 試験）で取得した血清中ネモリズマブ濃度を用い、6 歳以上の AD 患者の血清中ネモリズマブ濃度を表現する母集団 PK モデルに対する当てはまりを検討した結果、6 歳以上の AD 患者と 13 歳以上の PN 患者では、同様の薬物動態を示すと考えられた⁴⁶⁾。

4. 吸収

ネモリズマブ 60 mg での皮下投与は、初回投与では投与 8 日後で最高血中濃度を示した後、4 週間まで徐々に消失し、4 週間隔での反復投与では 16 週以降には定常状態となった⁴⁷⁾。

<参考>

雄性カニクイザルにネモリズマブを 0.04、0.2 及び 1.0 mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、 t_{max} は投与量に関係なく 3.33~4.33 日であり、皮下からの吸収は緩やかであった。生物学的利用率 (F) は 71.9%~74.6%と良好であった⁴⁸⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

雄性カニクイザル (1 例) に [¹²⁵I] ネモリズマブを 1 mg/kg の用量で単回皮下投与し、全身オートラジオルミノグラフィにより評価した。投与 1~7 日目における大脳及び小脳の組織内放射能濃度はそれぞれ 22.1~45.8 ng eq/g、33.5~48.0 ng eq/g であった⁴⁹⁾。

雄性カニクイザルに [¹²⁵I] ネモリズマブを 1 mg/kg の用量で単回皮下投与した際の
組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq./g)				
	1 日	2 日	7 日	14 日	28 日
血漿	5340 (1.00)	5580 (1.00)	2580 (1.00)	800 (1.00)	468 (1.00)
血液	3210 (0.60)	3350 (0.60)	2060 (0.80)	364 (0.46)	307 (0.66)
大脳	38.4 (0.01)	45.8 (0.01)	22.1 (0.01)	ND (NC)	ND (NC)
小脳	42.8 (0.01)	48.0 (0.01)	33.5 (0.01)	ND (NC)	ND (NC)
脊髄	95.3 (0.02)	72.9 (0.01)	44.9 (0.02)	ND (NC)	24.4 (0.05)
後根神経節	784 (0.15)	436 (0.08)	455 (0.18)	111 (0.14)	57.7 (0.12)

N = 1、括弧内は組織/血漿比

ND : 検出限界未満、NC : 算出不能

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

胎盤通過性は、妊娠カニクイザルにネモリズマブを 1 及び 25 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回、器官形成期の開始 (妊娠 20 日目) から出産まで間歇皮下投与した拡充型出生前及び出生後の発生 (ePPND) 試験で評価した。生後 7 日目における出生児の血漿中ネモリズマブ濃度は、1 及び 25 mg/kg の用量で、それぞれ 7.68 及び 177 µg/mL であり、母動物の血漿中ネモリズマブ濃度は、1 及び 25 mg/kg の用量で、それぞれ 8.24 及び 136 µg/mL とほぼ同様であったことから、ネモリズマブは母動物の胎盤を通過して胎児に移行することが示唆された⁵⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ネモリズマブの乳汁中分泌は、雌性カニクイザルにネモリズマブを 1 及び 25 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回、器官形成期の開始 (妊娠 20 日目) から出産まで投与した ePPND 試験で評価した。授乳 7 日から 63 日における乳汁中ネモリズマブ濃度の血漿中濃度に対する比率は 0.2~0.5%であることから、カニクイザルにおけるネモリズマブの乳汁への分泌はわずかであることが示された⁵¹⁾。

(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

雄性カニクイザル（1例）に [¹²⁵I] ネモリズマブを 1 mg/kg の用量で単回皮下投与し、全身オートラジオグラフィにより評価した。放射能濃度は甲状腺を除くと血液で最も高く、血液以外では血液が豊富な組織（肺、肝臓、腎臓など）で比較的高かった⁴⁹⁾。

雄性カニクイザルに [¹²⁵I] ネモリズマブを 1 mg/kg の用量で単回皮下投与した際の
組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq./g)				
	1日	2日	7日	14日	28日
血漿	5340 (1.00)	5580 (1.00)	2580 (1.00)	800 (1.00)	468 (1.00)
血液	3210 (0.60)	3350 (0.60)	2060 (0.80)	364 (0.46)	307 (0.66)
眼球	82.8 (0.02)	66.3 (0.01)	74.6 (0.03)	ND (NC)	ND (NC)
甲状腺	AUQ (NC)	AUQ (NC)	AUQ (NC)	AUQ (NC)	AUQ (NC)
胸腺	786 (0.15)	536 (0.10)	456 (0.18)	81.0 (0.10)	44.6 (0.10)
心臓	721 (0.14)	865 (0.16)	346 (0.13)	110 (0.14)	91.0 (0.19)
肺	2100 (0.39)	676 (0.12)	263 (0.10)	337 (0.42)	126 (0.27)
肝臓	1750 (0.33)	2000 (0.36)	1070 (0.41)	343 (0.43)	230 (0.49)
腎臓	1580 (0.30)	1070 (0.19)	652 (0.25)	221 (0.28)	162 (0.35)
脾臓	1560 (0.29)	997 (0.18)	426 (0.17)	103 (0.13)	88.6 (0.19)
膵臓	399 (0.07)	NP (NC)	NP (NC)	68.4 (0.09)	50.3 (0.11)
皮膚	194 (0.04)	258 (0.05)	147 (0.06)	35.4 (0.04)	31.3 (0.07)
筋肉	111 (0.02)	61.8 (0.01)	31.6 (0.01)	ND (NC)	ND (NC)
骨髄	561 (0.11)	554 (0.10)	245 (0.09)	101 (0.13)	54.6 (0.12)
精巣	628 (0.12)	624 (0.11)	336 (0.13)	112 (0.14)	56.8 (0.12)
胃	2250 (0.42)	902 (0.16)	561 (0.22)	116 (0.15)	79.0 (0.17)
小腸	455 (0.09)	323 (0.06)	NP (NC)	71.3 (0.09)	55.8 (0.12)
大腸	328 (0.06)	424 (0.08)	233 (0.09)	100 (0.13)	89.1 (0.19)
膀胱	387 (0.07)	499 (0.09)	342 (0.13)	138 (0.17)	126 (0.27)

n = 1、括弧内は組織/血漿比

NP : 未評価、ND : 検出限界未満、NC : 算出不能、AUQ : 定量上限超過 (> 20900 ng eq./g)

(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

該当資料なし

IgG は主に異化反応によって体内から除去されると報告されており⁵²⁾、ネモリズマブも同様の代謝を受けると考えられる。

(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

該当資料なし

(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

一般的に IgG 抗体は尿や胆汁中にはほとんど排泄されず、主にリソソーム内でタンパク質分解による異化を受ける⁵³⁾。異化により生成した小さなペプチドやアミノ酸は尿中に排泄されるか、内因性アミノ酸プールに加わると考えられる。ネモリズマブの体内からの排泄も他の IgG と同様であると考えられる。

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⁵⁴⁾

該当資料なし

IgG は腎ではほとんどろ過されず、尿中にはほとんど排泄されないことから、腎機能障害はネモリズマブの薬物動態には影響を与えないと考えられる。したがって、腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(2) 肝機能障害患者⁵⁴⁾

該当資料なし

ネモリズマブの代謝及び体内からの消失には肝臓は関与しないと考えられるため、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(3) 高齢者⁵⁴⁾

国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験でネモリズマブが投与された 65 歳以上の患者は、それぞれ 6 例及び 1 例であった。65 歳以上の患者の値は各試験における薬物動態パラメータ最低値から最高値の範囲内であった。また、母集団薬物動態解析における共変量解析では、年齢はネモリズマブの薬物動態に影響する因子ではないと推定された。

(4) 小児

「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

11. その他

該当資料なし

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

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ、ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

1. 警告

本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

(解説)

本剤の適正使用を推進するため、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ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

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ、ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

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)

医薬品全般における一般的な注意事項として設定した。

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

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

8. 重要な基本的注意

8.1 以下の点について患者に説明し、理解したことを確認したうえで投与すること。[5.2-5.4 参照]

- ・本剤はそう痒を治療する薬剤であることから、アトピー性皮膚炎に対する治療を継続すること。
- ・そう痒が改善した場合もアトピー性皮膚炎に対する治療を怠らないこと。

8.2 本剤投与中の患者に生ワクチンを接種する場合は、患者の状態を慎重に確認し、十分な注意を払うこと。

8.3 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下投与を行うこと。

自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下実施すること。

自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理の下慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。

使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

(解説)

8.1 本剤はそう痒を治療する薬剤であり、本剤投与中も AD に対する治療を継続する必要がある。また、そう痒が改善した場合も AD の症状に応じて治療を継続する必要がある。このことを患者が理解して適切に治療を継続するよう指導することが必要であることから設定した(「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照)。

8.2 本剤投与中の生ワクチンの接種時の安全性は確認されていないため設定した。

8.3 自己投与に関する一般的な注意事項として設定した。

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤投与中の患者に生ワクチンを接種する場合は、患者の状態を慎重に確認し、十分な注意を払うこと。

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

8.2 以下の点について患者に説明し、理解したことを確認したうえで投与すること。[5.2-5.4 参照]

- ・本剤はそう痒を治療する薬剤であることから、アトピー性皮膚炎に対する治療を継続すること。
- ・そう痒が改善した場合もアトピー性皮膚炎に対する治療を怠らないこと。

(解説)

〈効能共通〉

8.1 本剤投与中の生ワクチンの接種時の安全性は確認されていないため設定した。6歳以上の小児が生ワクチンである麻しん・風しん混合 (MR) ワクチンの定期接種推奨期間に含まれるため注意すること。

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

8.2 ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジと同様の記載とした。

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

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ、ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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剤を急に中止しないこと。経口ステロイド剤の減量が必要な場合には、医師の管理の下徐々に行うこと。

(解説)

長期に経口ステロイド剤を投与している患者において、急に経口ステロイド剤の投与を中止した場合、経口ステロイド剤で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

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ、ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

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。動物実験 (カニクイザル) において本剤の胎盤通過性を示唆する報告がある。

(解説)

臨床試験において、妊婦に対する本剤の使用経験はなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤を妊娠カニクイザルに投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行する⁵⁰⁾ことが確認されている (「VII.5. (2) 血液-胎盤関門通過性」の項参照)。そのため、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。

(6) 授乳婦

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ、ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。動物実験（カニクイザル）において本剤の乳汁移行がわずかに認められている。

（解説）

ヒトでの乳汁移行に関する情報はない。動物実験（カニクイザル）において、本剤の乳汁移行がわずかに認められている⁵⁾（「VII.5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）。そのため、授乳婦に対しては授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

13 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジで実施した臨床試験において 13 歳未満の小児には投与されていないことから設定した。

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

6 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

〈結節性痒疹〉

13 歳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）

ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルで実施した臨床試験において、アトピー性皮膚炎にそう痒を伴う患者又は結節性痒疹患者を対象とした臨床試験では、それぞれ 6 歳未満の小児又は 13 歳未満の小児には投与されていないことから設定した。

(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

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ、ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症 (3.4%)

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.2 重篤な過敏症 (0.3%)

アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等）などの重篤な過敏症があらわれることがある。

(解説)

11.1.1 ミチーガはヒト化抗ヒト IL-31RA モノクローナル抗体であり、生物学的製剤に該当するが、一般的に生物学的製剤の投与に伴う免疫調整は、感染症発現のリスクを上昇させる、又は、感染症を重篤化させる可能性があることが知られている。

13歳以上のAD患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(M525101-01試験)の二重盲検投与期間(Part A)において、治験薬との因果関係を問わない皮膚感染症がネモリズマブ群で7.0%(10/143例)、プラセボ群で9.7%(7/72例)、治験薬との因果関係が否定できない皮膚感染症がネモリズマブ群で2.8%(4/143例)、プラセボ群で5.6%(4/72例)報告された。皮膚以外の感染症については、治験薬との因果関係を問わない事象として、ネモリズマブ群で21.0%(30/143例)、プラセボ群で25.0%(18/72例)、治験薬との因果関係が否定できない事象として、ネモリズマブ群で5.6%(8/143例)、プラセボ群で2.8%(2/72例)報告されており、因果関係の否定できない皮膚以外の感染症の発現率は本剤群の方が高かった。このうち重篤な感染症は、ネモリズマブ群で認められた菌血症1例のみであり、プラセボ群の報告はなかった。

また、13歳以上のAD患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(M525101-01試験)及び国内長期投与試験(M525101-02試験)において、報告者又は企業によりネモリズマブとの因果関係が否定できないと判断した重篤な感染症は、皮膚感染症として蜂巣炎0.7%(2/298例)、男性外性器蜂巣炎0.3%(1/298例)、カポジ水痘様発疹0.3%(1/298例)、皮膚細菌感染症0.3%(1/298例)、膿痂疹0.3%(1/298例)、ヘルペス眼感染0.3%(1/298例)、皮膚以外の感染症として菌血症0.7%(2/298例)、肺炎0.3%(1/298例)、ウイルス感染0.3%(1/298例)であった。ミチーガ皮下注用60mgシリンジ投与後は患者の状態を十分に観察し、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験) 及び国内長期投与試験 (M525101-02試験) の重篤な感染症 症例*1一覧

年齢・性別	有害事象	ミチーガ投与	発現までの日数 (日)	転帰	転帰までの日数 (日)
46歳・男性	蜂巣炎(左下腿)	休薬	60*2	回復	52
39歳・男性	蜂巣炎(右下腿)	非該当	152	回復	18
39歳・女性	皮膚細菌感染症	継続	265	回復	38
51歳・女性	カポジ水痘様発疹	休薬	184	回復	16
	菌血症	休薬	188	回復	15
17歳・男性	菌血症	継続	20	回復	73
53歳・男性	肺炎	継続	375	回復	16
34歳・男性	男性外性器蜂巣炎	継続	390	回復	11
49歳・男性	膿痂疹	非該当	408	軽快	-
28歳・男性	ウイルス感染	非該当	419	軽快	-
51歳・男性	ヘルペス眼感染	継続	393	回復	477

*1: ミチーガ投与との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められた症例

*2: プラセボ投与後、ミチーガ投与日からの日数

11.1.2 ミチーガはヒト化抗ヒト IL-31RA モノクローナル抗体であり、生物学的製剤に該当するが、一般に生物学的製剤の投与では重篤な過敏症が発現するリスクがあることが知られている。

13歳以上のAD患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、ネモリズマブとの因果関係が否定できない重篤な過敏症として剥脱性皮膚炎0.3%(1/298例)が認められた。臨床試験では、ネモリズマブによるアナフィラキシー反応は認められていないが、ミチーガ皮下注用60mgシリンジ投与によりアナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等）等の重篤な過敏症があらわれる可能性があるため、投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合にはただちに使用を中止して、適切な処置を行うこと。

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（頻度不明）

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等）などの重篤な過敏症があらわれることがある。

（解説）

11.1.1.6 歳以上 13 歳未満の AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M525101-04 試験）の二重盲検投与期間（Part A）において、治験薬との因果関係を問わない皮膚感染症がネモリズマブ群で 15.2%（7/46 例）、プラセボ群で 18.6%（8/43 例）、治験薬との因果関係が否定できない皮膚感染症がネモリズマブ群で 4.3%（2/46 例）、プラセボ群で 2.3%（1/43 例）で報告された。皮膚以外の感染症については、治験薬との因果関係を問わない事象として、ネモリズマブ群で 21.7%（10/46 例）、プラセボ群で 11.6%（5/43 例）報告されたが、治験薬との因果関係が否定できない事象は認められなかった。6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M525101-04 試験）において、治験薬との因果関係が否定できない重篤な感染症はネモリズマブ群で認められた膿痂疹の 1 例のみであり、プラセボ群での報告はなかった。

また、成人及び 13 歳以上の小児の PN 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（M525101-11 試験）の二重盲検投与期間（Part A）において、治験薬との因果関係を問わない皮膚感染症がネモリズマブ 30 mg 群で 10.4%（8/77 例）、ネモリズマブ 60 mg 群で 9.2%（7/76 例）、プラセボ群で 18.4%（14/76 例）、治験薬との因果関係が否定できない皮膚感染症がネモリズマブ 30 mg 群で 1.3%（1/77 例）、ネモリズマブ 60 mg 群で 1.3%（1/76 例）、プラセボ群で 2.6%（2/76 例）報告された。皮膚以外の感染症については、治験薬との因果関係を問わない事象として、ネモリズマブ 30 mg 群で 13.0%（10/77 例）、ネモリズマブ 60 mg 群で 5.3%（4/76 例）、プラセボ群で 6.6%（5/76 例）報告されたが、治験薬との因果関係が否定できない皮膚以外の感染症や重篤な感染症の報告は認められなかった。ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル投与後は患者の状態を十分に観察し、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

国内第Ⅲ相試験（M525101-04 試験）の重篤な感染症 症例*1 一覧

年齢・性別	有害事象	ミチーガ投与	発現までの日数 (日)	転帰	転帰までの日数 (日)
11 歳・男性	膿痂疹	非該当	450	回復	46

*1：ミチーガ投与との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められた症例

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（M525101-11 試験）の重篤な感染症

該当症例無し

注）ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの承認された用法及び用量は、アトピー性皮膚炎に伴うそう痒には「通常、6 歳以上 13 歳未満の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」であり、結節性痒疹には「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として初回に 60 mg を皮下投与し、以降 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

11.1.2.6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M525101-04 試験）及び、成人及び 13 歳以上の小児の PN 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（M525101-11 試験）では、ミチーガによる重篤な過敏症は認められていないが、ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル投与によりアナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等）などの重篤な過敏症があらわれる可能性があるため、投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合にはただちに使用を中止して、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	アトピー性皮膚炎 (18.5%)	脱毛症、紅斑、蕁麻疹、中毒疹、 ざ瘡、湿疹、尋常性疣贅、自家 感作性皮膚炎、落屑	貨幣状湿疹、丘疹、皮膚炎
感染症	皮膚感染症（ヘルペス感染、 蜂巣炎、膿痂疹、二次感染等） (18.8%)、上気道炎	胃腸炎、結膜炎	
注射部位		注射部位反応（内出血、紅斑、 腫脹等）	
その他		血清 TARC 上昇、好酸球増加、 頭痛、末梢性浮腫、アレルギー 性結膜炎、咳嗽、腹痛、倦怠感、 回転性めまい、血中 CPK 増加、 高尿酸血症、発熱	下痢、肝機能検査値異常

(解説)

13 歳以上の AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験で発現した因果関係が否定できない有害事象を元に記載した。ミチーガ皮下注用 30mg バイアルの臨床試験で新たに認められた副作用を頻度不明として追記した。

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	湿疹、紅斑、貨幣状湿疹	丘疹、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、 皮膚炎	脱毛症、中毒疹、ざ瘡、尋 常性疣贅、自家感作性皮膚 炎、落屑
感染症		皮膚感染症（膿痂疹、ヘルペス 感染、蜂巣炎等）	上気道炎、胃腸炎、結膜炎
注射部位		注射部位反応（紅斑、そう痒感、 腫脹等）	
その他		血清 TARC 上昇、下痢、肝機能 検査値異常	好酸球増加、頭痛、末梢性 浮腫、アレルギー性結膜 炎、咳嗽、腹痛、倦怠感、 回転性めまい、血中 CPK 増加、高尿酸血症、発熱

(解説)

6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M525101-04 試験）及び、成人及び 13 歳以上の小児の PN 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（M525101-11 試験）で認められたその他の副作用は、全投与期間で 2 例以上に認められた因果関係の否定できない有害事象に基づき記載した。

なお、成人及び 13 歳以上の小児の PN 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（M525101-11 試験）の二重盲検投与期間（Part A）において、治験薬との因果関係を問わない結節性痒疹の悪化（神経皮膚炎）は、ネモリズマブ群 9.1%（7/77 例）、プラセボ群 15.8%（12/76 例）であり、そのうち、治験薬との因果関係の否定できない有害事象は、ネモリズマブ群で 2.6%（2/77 例）、プラセボ群で 6.6%（5/76 例）とネモリズマブ群よりもプラセボ群で発現割合が高かった。ネモリズマブ投与で認められた 2 例の症例経過も考慮すると、ネモリズマブによる特異的な皮膚症状ではなく、治療効果が現れていない時期での原疾患の悪化であり、ネモリズマブのリスクではないと判断としたため、「神経皮膚炎」を副作用として記載しなかった。

◆副作用頻度一覧表等

副作用頻度一覧表（承認時まで）

①ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

	計
安全性評価対象症例数	298例
副作用等の発現症例数 (%)	172例(57.7%)
副作用発現件数	382件

副作用名	発現件数	発現割合 (%)
感染症および寄生虫症 68 例		22.8
蜂巣炎	12	4.0
膿痂疹	8	2.7
上咽頭炎	8	2.7
カボジ水痘様発疹	6	2.0
結膜炎	4	1.3
単純ヘルペス	4	1.3
帯状疱疹	4	1.3
胃腸炎	3	1.0
感染	3	1.0
咽頭炎	3	1.0
菌血症	2	0.7
膀胱炎	2	0.7
丹毒	2	0.7
毛包炎	2	0.7
インフルエンザ	2	0.7
歯冠周囲炎	2	0.7
皮膚感染	2	0.7
感染性腸炎	2	0.7
眼部単純ヘルペス	2	0.7
膿疱性ざ瘡	1	0.3
体部白癬	1	0.3
気管支炎	1	0.3
サイトメガロウイルス 肝炎	1	0.3
せつ	1	0.3
手足口病	1	0.3
伝染性軟属腫	1	0.3
外耳炎	1	0.3
爪囲炎	1	0.3
肺炎	1	0.3
マイコプラズマ性肺炎	1	0.3
鼻炎	1	0.3
足部白癬	1	0.3
扁桃炎	1	0.3
ウイルス感染	1	0.3
ウイルス性上気道感染	1	0.3
皮膚カンジダ	1	0.3
ヘリコバクター感染	1	0.3
癩風	1	0.3

副作用名	発現件数	発現割合 (%)
男性外性器蜂巣炎	1	0.3
口腔ヘルペス	1	0.3
感染性皮膚膿腫	1	0.3
細菌性外陰腔炎	1	0.3
良性、悪性および詳細不明 の新生物（嚢胞およびポリー ープを含む） 6 例		2.0
皮膚乳頭腫	4	1.3
線維性組織球腫	1	0.3
節外性辺縁帯B細胞リン パ腫（MALT 型）	1	0.3
血液およびリンパ系障害 1 例		0.3
リンパ節炎	1	0.3
代謝および栄養障害 2 例		0.7
高尿酸血症	2	0.7
精神障害 2 例		0.7
双極 1 型障害	1	0.3
うつ病	1	0.3
不眠症	1	0.3
神経系障害 12 例		4.0
頭痛	7	2.3
浮動性めまい	2	0.7
傾眠	2	0.7
感覚鈍麻	1	0.3
片頭痛	1	0.3
末梢性ニューロパチー	1	0.3
視神経炎	1	0.3
眼障害 9 例		3.0
アレルギー性結膜炎	5	1.7
アレルギー性眼瞼炎	2	0.7
眼瞼紅斑	1	0.3
眼脂	1	0.3
緑内障	1	0.3
耳および迷路障害 7 例		2.3
回転性めまい	3	1.0
耳管開放	1	0.3
メニエール病	1	0.3
突発性難聴	1	0.3
外耳の炎症	1	0.3
心臓障害 2 例		0.7
第一度房室ブロック	1	0.3

副作用名	発現 件数	発現割合 (%)
動悸	1	0.3
血管障害 2例		0.7
高血圧	1	0.3
表在性血栓性静脈炎	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障 害 12例		4.0
上気道の炎症	5	1.7
咳嗽	4	1.3
喘息	2	0.7
アレルギー性鼻炎	1	0.3
口腔咽頭痛	1	0.3
胃腸障害 18例		6.0
腹痛	2	0.7
上腹部痛	2	0.7
齲歯	2	0.7
下痢	2	0.7
胃ポリープ	2	0.7
胃食道逆流性疾患	2	0.7
口内炎	2	0.7
腹部不快感	1	0.3
下腹部痛	1	0.3
便秘	1	0.3
十二指腸潰瘍	1	0.3
胃腸障害	1	0.3
過敏性腸症候群	1	0.3
メレナ	1	0.3
悪心	1	0.3
皮膚および皮下組織障害 94例		31.5
アトピー性皮膚炎	55	18.5
蕁麻疹	9	3.0
紅斑	8	2.7
中毒性皮疹	8	2.7
ざ瘡	5	1.7
円形脱毛症	5	1.7
湿疹	5	1.7
皮膚炎	4	1.3
脱毛症	3	1.0
皮膚剥脱	3	1.0
接触皮膚炎	2	0.7
剥脱性皮膚炎	2	0.7
異汗性湿疹	2	0.7
紫斑	2	0.7
びまん性脱毛症	2	0.7
水疱	1	0.3
皮膚嚢腫	1	0.3
光線過敏性反応	1	0.3
ばら色糝疹	1	0.3
皮膚線条	1	0.3

副作用名	発現 件数	発現割合 (%)
爪色素沈着	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害 6例		2.0
関節痛	2	0.7
背部痛	1	0.3
筋肉痛	1	0.3
頸部痛	1	0.3
四肢痛	1	0.3
腎および尿路障害 1例		0.3
蛋白尿	1	0.3
生殖系および乳房障害 3例		1.0
子宮内膜増殖症	1	0.3
子宮内膜症	1	0.3
不規則月経	1	0.3
一般・全身障害および投与 部位の状態 27例		9.1
末梢性浮腫	6	2.0
倦怠感	4	1.3
注射部位内出血	3	1.0
注射部位反応	3	1.0
発熱	3	1.0
注射部位紅斑	2	0.7
疼痛	2	0.7
注射部位腫脹	2	0.7
胸痛	1	0.3
顔面浮腫	1	0.3
異常感	1	0.3
肉芽腫	1	0.3
注射部位疼痛	1	0.3
注射部位そう痒感	1	0.3
末梢腫脹	1	0.3
注射部位不快感	1	0.3
臨床検査 27例		9.1
サイトカイン異常	13	4.4
好酸球数増加	8	2.7
血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	3	1.0
フィブリン D ダイマ ー増加	2	0.7
体重増加	2	0.7
アラニンアミノトラ ンスフェラーゼ増加	1	0.3
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	1	0.3
血中尿酸増加	1	0.3
心電図異常	1	0.3
心電図異常 T波	1	0.3
尿中蛋白陽性	1	0.3

副作用名	発現件数	発現割合 (%)
肝機能検査値上昇	1	0.3

副作用名	発現件数	発現割合 (%)
傷害、中毒および処置合併症 1例		0.3
挫傷	1	0.3

*副作用名は、MedDRA/J version 20.1 の器官別大分類、基本語を使用

②ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル
〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉
〈結節性痒疹〉

	M525101-04試験	M525101-11試験
安全性評価対象症例数	89例	225例*1
副作用等の発現症例数 (%)	26例 (29.2%)	88例 (39.1%)
副作用発現件数	42件	209件

副作用名*2	M525101-04 試験 (アトピー性皮膚炎に伴うそう痒)		M525101-11 試験 (結節性痒疹)	
	発現例/件数	発現割合 (%)	発現例/件数	発現割合 (%)
感染症および寄生虫症	5例	5.6	11例	4.9
蜂巣炎	—	—	3	1.3
帯状疱疹	1	1.1	1	0.4
毛包炎	—	—	3	1.3
外耳炎	—	—	1	0.4
創傷感染	—	—	1	0.4
膿痂疹性湿疹	—	—	1	0.4
膿痂疹	2	2.2	—	—
伝染性軟属腫	1	1.1	—	—
耳下腺炎	1	1.1	—	—
蓄膿	—	—	1	0.4
エプスタイン・バーウイルス感染	—	—	1	0.4
咽頭炎	—	—	1	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	—	—	1例	0.4
皮膚乳頭腫	—	—	1	0.4
血液およびリンパ系障害	—	—	2例	0.9
好中球減少症	—	—	1	0.4
好酸球増加症	—	—	1	0.4
内分泌障害	—	—	1例	0.4
バセドウ病	—	—	1	0.4
代謝および栄養障害	—	—	1例	0.4
低アルブミン血症	—	—	1	0.4
精神障害	—	—	1例	0.4
適応障害	—	—	1	0.4
神経系障害	1例	1.1	1例	0.4
神経痛	—	—	1	0.4
頭痛	1	1.1	—	—
眼障害	1例	1.1	1例	0.4
眼瞼浮腫	1	1.1	—	—
眼瞼皮膚乾燥	—	—	1	0.4
呼吸器、胸部および縦隔障害	—	—	3例	1.3
喘息	—	—	1	0.4
咳嗽	—	—	1	0.4
肺障害	—	—	1	0.4

副作用名	M525101-04 試験 (アトピー性皮膚炎に伴うそう痒)		M525101-11 試験 (結節性痒疹)	
	発現例/件数	発現割合 (%)	発現例/件数	発現割合 (%)
咽頭浮腫	—	—	1	0.4
肺水腫	—	—	1	0.4
胃腸障害	1 例	1.1	8 例	3.6
下痢	1	1.1	3	1.3
腹部不快感	—	—	2	0.9
便秘	—	—	1	0.4
口唇腫脹	—	—	1	0.4
悪心	—	—	1	0.4
歯周病	—	—	1	0.4
口角口唇炎	1	1.1	—	—
嘔吐	—	—	1	0.4
肝胆道系障害	1 例	1.1	1 例	0.4
肝機能異常	1	1.1	—	—
肝障害	—	—	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	14 例	15.7	70 例	31.1
湿疹	1	1.1	20	8.9
貨幣状湿疹	2	2.2	14	6.2
紅斑	7	7.9	12	5.3
丘疹	1	1.1	6	2.7
蕁麻疹	1	1.1	6	2.7
神経皮膚炎	—	—	5	2.2
皮膚炎	—	—	2	0.9
アトピー性皮膚炎	2	2.2	6	2.7
丘疹性皮膚疹	1	1.1	2	0.9
ざ瘡	—	—	2	0.9
水疱	—	—	2	0.9
薬疹	—	—	2	0.9
皮脂欠乏性湿疹	—	—	2	0.9
表皮肥厚	—	—	1	0.4
皮膚乾燥	—	—	1	0.4
環状紅斑	—	—	1	0.4
結節性紅斑	—	—	1	0.4
爪肥厚	—	—	1	0.4
皮膚剥脱	—	—	1	0.4
乾皮症	—	—	1	0.4
中毒性皮膚疹	—	—	1	0.4
手皮膚炎	—	—	1	0.4
びまん性脱毛症	—	—	1	0.4
発疹	1	1.1	2	0.9
酒さ	1	1.1	—	—
ざ瘡様皮膚炎	—	—	1	0.4
全身性剥脱性皮膚炎	—	—	1	0.4
異汗性湿疹	—	—	1	0.4
多形紅斑	—	—	1	0.4
ばら色粧糠疹	—	—	1	0.4
紅斑性皮膚疹	—	—	1	0.4
丘疹落屑性皮膚疹	—	—	1	0.4
剥脱性発疹	—	—	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	—	—	3 例	1.3
関節痛	—	—	3	1.3

副作用名	M525101-04 試験 (アトピー性皮膚炎に伴うそう痒)		M525101-11 試験 (結節性痒疹)	
	発現例/件数	発現割合 (%)	発現例/件数	発現割合 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 例	1.1	10 例	4.4
注射部位反応	1	1.1	4	1.8
顔面浮腫	—	—	1	0.4
注射部位疼痛	—	—	1	0.4
注射部位紅斑	1	1.1	—	—
注射部位そう痒感	1	1.1	—	—
末梢性浮腫	—	—	2	0.9
全身性浮腫	—	—	1	0.4
腫瘤	—	—	1	0.4
発熱	—	—	1	0.4
臨床検査	4 例	4.5	5 例	2.2
ケモカイン増加	3	3.4	2	0.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1.1	1	0.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.1	1	0.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1.1	1	0.4
好酸球数増加	—	—	1	0.4
白血球数増加	—	—	1	0.4
血小板数増加	—	—	1	0.4

*1：M525101-11 試験はネモリズマブ 30 mg 群とネモリズマブ 60 mg 群の合計

*2：副作用名は、M525101-04 試験では MedDRA/J version 23.0、M525101-11 試験では MedDRA/J version 23.1 の器官別大分類、基本語を使用

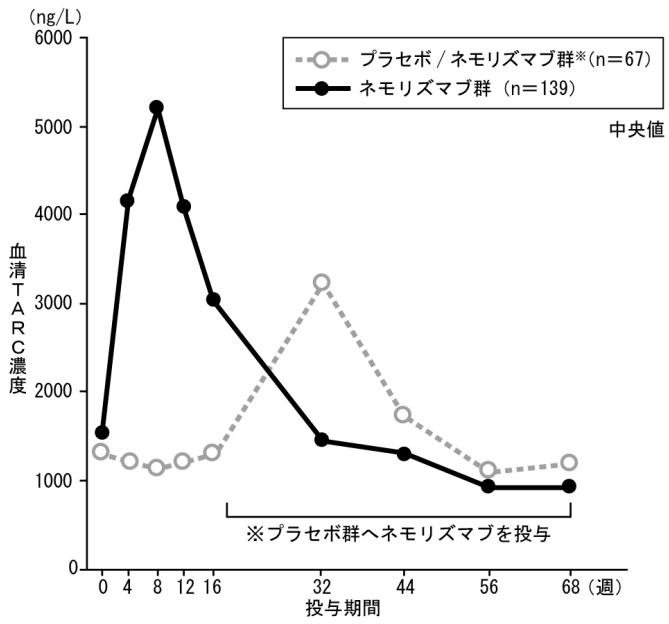
注) ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの承認された用法及び用量は、結節性痒疹には「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として初回に 60 mg を皮下投与し、以降 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
 〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

12. 臨床検査結果に及ぼす影響
 本剤の投与により、アトピー性皮膚炎の炎症症状とは一致しない一過性の血清 TARC 値の上昇が認められている。本剤投与開始から一定期間は血清 TARC 値をアトピー性皮膚炎の短期病勢マーカーとして使用できないことに留意すること。

(解説)
 ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの投与後、AD の炎症症状とは一致しない一過性の TARC 値の上昇が認められていることから設定した。

国内第Ⅲ相試験 (M525101-01 試験) の血清 TARC 中央値の経時推移



例数は、Part B 期間に移行しなかったネモリズマブ群 4 例、プラセボ群 5 例を除いた患者数
 ※: プラセボ/ネモリズマブ群は 16 週までプラセボを、それ以降はネモリズマブの投与を行った。

13 歳以上の AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-01 試験) において、ネモリズマブ群では、投与開始 4 週後から 8 週後にかけて血清 TARC 値が上昇し、32 週後には初回投与前の値に戻った。プラセボ群ではプラセボ投与中は血清 TARC 値の上昇は認められず、投与開始 16 週後にプラセボからネモリズマブに変更して投与を開始すると、投与開始 32 週後 (ネモリズマブ投与開始 16 週後) に血清 TARC 値が上昇し、その後は低下した。ネモリズマブ群で投与開始 4 週後及び 8 週後の血清 TARC 値が上昇した患者の多くでは、EASI の悪化は認められておらず、AD の炎症症状とは一致しない一過性の血清 TARC 値の上昇と考えられる。

ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ投与開始から一定期間は血清 TARC 値を AD の短期病勢マーカーとして使用できないことに留意すること。また、一部の患者では AD の悪化が認められているため、ネモリズマブ投与中に血清 TARC 値が投与前と比較して上昇している場合は、皮膚症状を注意深く観察し、皮膚症状に応じた適切な処置を行うこと。

〈ミチーガ皮下注用 30 mg パイアル〉

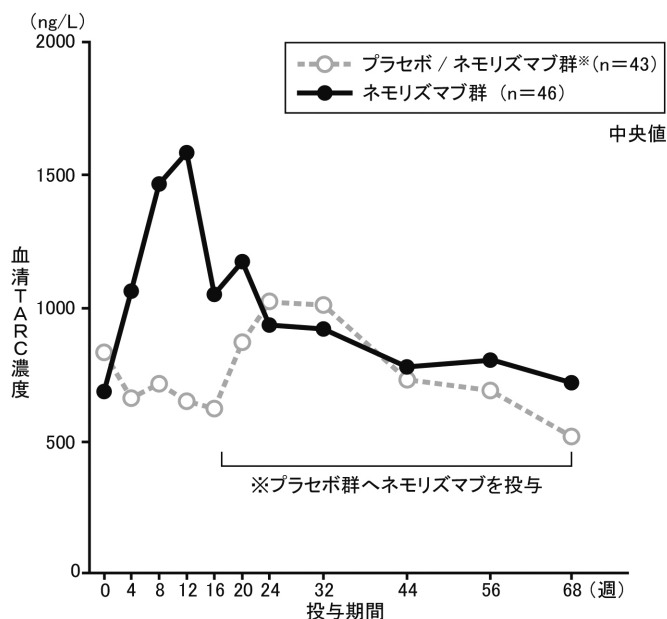
12. 臨床検査結果に及ぼす影響
 〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉
 12.1 本剤の投与により、アトピー性皮膚炎の炎症症状とは一致しない一過性の血清 TARC 値の上昇が認められている。本剤投与開始から一定期間は血清 TARC 値をアトピー性皮膚炎の短期病勢マーカーとして使用できないことに留意すること。

(解説)
 ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジと同様の記載とした。
 6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-04 試験) において、ネモリズマブ群では、投与開始 4 週後から 12 週後にかけて血清 TARC 値が上昇し、その後は経時的に低下した。

プラセボ群では、プラセボ投与中は血清 TARC 値の上昇はみられなかったが、投与開始 16 週後からネモリズマブの投与を開始すると、投与開始 24 週後にかけて血清 TARC 値が上昇し、投与開始 44 週以降にはベースラインレベルまで低下した。投与開始 16 週後の血清中ネモリズマブ濃度の中央値以上及び未満別に、投与開始 16 週後のかゆみスコアの変化量及び EASI 合計スコア変化率を解析したところ、血清中ネモリズマブ濃度にかかわらず、かゆみ及び皮疹の改善効果は同程度であった。

ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル投与開始から一定期間は血清 TARC 値を AD の短期病勢マーカーとして使用できないことに留意すること。また、一部の患者では AD の悪化が認められているため、ネモリズマブ投与中に血清 TARC 値が投与前と比較して上昇している場合は、皮膚症状を注意深く観察し、皮膚症状に応じた適切な処置を行うこと。

国内第Ⅲ相試験 (M525101-04 試験) の血清 TARC 中央値の経時推移



プラセボ群に割り付けられた 44 例の内 1 例は、Part A の期間に誤ってネモリズマブが 1 回投与されたため、SAF では、当該患者をネモリズマブ群として解析した。したがって、SAF の内訳は、ネモリズマブ群が 46 例、プラセボ群が 43 例となった。

※：プラセボ / ネモリズマブ群は 16 週までプラセボを、それ以降はネモリズマブの投与を行った。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ〉

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 デュアルチャンバーシリンジ（同梱の注射針を含む）の使用にあたっては、巻末の【操作方法】を熟読すること。シリンジに損傷がみられた場合には使用しないこと。

14.1.2 溶解後の薬液が均質になるように、注射針側を上に向けて 60 秒以上左右に振とうし、溶解させること。薬剤の溶け残りがある場合は、再度左右に振とうし、溶解させること。

14.1.3 溶解後、直ちに投与すること。直ちに投与できない場合は、室温で保存し、4 時間以内に投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶解液で調製後の薬液は無色～微黄色の液となる。変色や不溶物を認めた場合には使用しないこと。

14.2.2 同梱の注射針以外は使用しないこと。

14.2.3 投与部位は腹部、大腿部又は上腕部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.4 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、強い炎症のある部位には注射しないこと。

14.2.5 本剤の使用は 1 回限りとし、使用後は廃棄すること。

14.3 薬剤交付時の注意

患者が家庭で保管する場合は、光曝露を避けるため外箱に入れたまま保存するよう指導すること。

[20. 参照]

（解説）

14.1.1 一般的な注意事項として設定した。シリンジ及び注射針に異常がないか確認すること。損傷がある場合は液剤が漏れるリスクがあるため、使用しないこと。

14.1.2 溶解手法の検討及び影響評価の結果、60 秒以上振とうする必要があるため設定した。溶け残りがある場合については再度振とうすること。

14.1.3 溶解後、保存条件：30°C、1000 lux で 4 時間までは規格に適合することが確認されているため設定した。

14.2.1 変色は品質が変化している可能性が高く、また不溶物が認められた場合は除去できないため、変色や不溶物を認めた場合には使用しないこと。

14.2.2 同梱品ではない注射針を誤って使わないようにするために設定した。

14.2.3 投与部位は、腹部、大腿部又は上腕部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.4 ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの投与により注射部位反応の副作用が認められている。正常な皮膚の部位に投与し、皮膚の敏感な部分や異常のある部位、強い炎症のある部位への投与はしないこと。また、投与に際しては紅斑やそう痒感などの注射部位反応に注意すること。

14.2.5 ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジは 1 回使用の製剤であるため、残薬は再使用しないで廃棄すること。

14.3 光安定性試験の結果、光に不安定であるため設定した。

〈ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 バイアル 1 本に対して日局注射用水 0.9 mL を注入する。
- 14.1.2 静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。
- 14.1.3 溶解後、直ちに投与すること。直ちに投与できない場合は、室温で保存し、24 時間以内に投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 調製後の薬液は無色～微黄色の液となる。変色や不溶物を認めた場合には使用しないこと。
- 14.2.2 下表に従い、必要な液量を注射筒に採取すること。

用量 (ネモリズマブ (遺伝子組換え) として)	投与する液量
30 mg	0.6 mL
60 mg	1.2 mL

- 14.2.3 投与部位は腹部、大腿部又は上腕部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
- 14.2.4 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、強い炎症のある部位には注射しないこと。
- 14.2.5 本剤の使用は 1 回限りとし、使用後は廃棄すること。

(解説)

- 14.1.1 注射用水 0.9 mL で溶解した薬液全量のうち、0.6 mL に含まれるネモリズマブの量が 30 mg となるため、バイアル 1 本に対して日局注射用水 0.9 mL を注入すること。ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルとミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの生物学的同等性は示されていないことから、互換使用しないこと。(「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)
- 14.1.2 一般的な注意事項として設定した。注射用水を注入後、水平に円を描くようにゆっくりと回して完全に溶解した後、静置すること。
- 14.1.3 溶解後、保存条件：30°C、1000 lux で 24 時間までは規格に適合することが確認されているため設定した。
- 14.2.1 変色は品質が変化している可能性が高く、また不溶物が認められた場合は除去できないため、変色や不溶物を認めた場合には使用しないこと。
- 14.2.2 用量ごとに必要な液量を注射筒に採取すること。30 mg 投与する場合は、バイアル 1 本から 0.6 mL、60 mg 投与する場合は、バイアル 2 本から各 0.6 mL を注射筒に採取する。
- 14.2.3 投与部位は、腹部、大腿部又は上腕部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
- 14.2.4 ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルの投与により注射部位反応の副作用が認められている。正常な皮膚の部位に投与し、皮膚の敏感な部分や異常のある部位、強い炎症のある部位への投与はしないこと。また、投与に際しては紅斑やそう痒感などの注射部位反応に注意すること。
- 14.2.5 ミチーガ皮下注用 30 mg バイアルは 1 回使用の製剤であるため、残薬は再使用しないで廃棄すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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

独立した安全性薬理試験は実施しなかった。

<参考>

カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験⁵⁵⁾の中で、安全性薬理学的パラメータ（中枢神経系（神経行動学的機能観察）、心血管系（心電図及び血圧測定）及び呼吸系（呼吸数測定））の評価を行った。その結果、反復皮下投与による 25 mg/kg までの用量で、いずれの安全性薬理学的パラメータにも、ネモリズマブに関連した異常は認められず、更に病理組織学的検査においても、ネモリズマブに関連した異常は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

1) 副次的薬理試験（参考情報）

① Fcγ レセプターに対するネモリズマブの結合活性（*in vitro*）⁵⁶⁾

ヒト及びカニクイザル Fcγ 受容体（FcγR）に対するネモリズマブ、パニツムマブ及びリツキシマブの結合を表面プラズモン共鳴法により測定した。ヒト FcγR に対するネモリズマブの結合はパニツムマブに比べてほぼ同等又は弱く、リツキシマブに比べても弱かった。カニクイザル FcγR に対するネモリズマブの結合はパニツムマブに比べて同等又は弱かったが、リツキシマブと比べた場合、FcγR Ia、IIIa (S)、IIIa (R) では弱かったものの、FcγR IIa1、IIa2、IIa3、IIb では同等又は若干強かった。

② ネモリズマブに対する C1q 結合活性の評価（*in vitro*）⁵⁷⁾

ネモリズマブ、パニツムマブ及びリツキシマブのヒト C1q に対する結合活性を ELISA 法により測定した。ネモリズマブの C1q に対する結合はパニツムマブと同程度であり、リツキシマブに比べて弱かった。

③ ネモリズマブの抗体依存性細胞傷害（以下、ADCC）、補体依存性細胞傷害（以下、CDC）、及び direct cell death 誘導能（*in vitro*）⁵⁸⁾

ヒト IL-31RA を過剰発現させた A549 細胞を用いて、末梢血単核細胞存在下又は非存在下におけるネモリズマブ又はセツキシマブの ADCC 活性及び direct cell death 誘導能を評価した。また、ヒト IL-31RA 過剰発現 A549 細胞又は BALL-1 細胞を用いて、ヒト血清存在下におけるネモリズマブ又はリツキシマブの CDC 活性を評価した。細胞死の指標として培養上清中の乳酸脱水素酵素活性を測定した。セツキシマブは末梢血単核細胞存在下で IL-31RA 過剰発現 A549 細胞に対する ADCC 活性を示した。一方、ネモリズマブの ADCC 活性は認められなかった。リツキシマブは BALL-1 細胞に対する CDC 活性を示したが、ネモリズマブの IL-31RA 過剰発現 A549 細胞に対する CDC 活性は認められなかった。セツキシマブ又はネモリズマブの単独処理では IL-31RA 過剰発現 A549 細胞に対する direct cell death 誘導能は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考>⁵⁹⁾

急性毒性に関する評価は、13 週間反復投与毒性試験における初回投与後 14 日までの観察及び各種検査により行った。4-7 歳齢の性成熟したカニクイザル（雌雄各 4 例/群）を用いて、0（溶媒）、1、5 及び 25 mg/kg の用量で皮下投与し、一般状態観察、体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査、末梢血イムノフェノタイピング及び血清中サイトカイン測定を実施した。死亡は認められず、いずれの検査においても、特筆すべき毒性学的変化は認められなかった。概略の致死量は > 25 mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種 (性別、n/群)	投与期間 [回復期間]	投与経路 投与量 (mg/kg/ 2週)	無毒性量 (mg/kg /2週)	主な所見
カニクイザル (雌雄、各4例) ⁶⁰⁾	13週間	皮下 0、1、 5、25	25	<ul style="list-style-type: none"> ・投与に関連する全身性の影響は認められず、死亡の発生もなかった。対照群及び5 mg/kg 群でもみられた皮下組織における単核細胞浸潤の程度及び発現頻度が25 mg/kg 群でわずかに高かった。 ・1 mg/kg 群の雌1例及び5 mg/kg 群の雌2例では、投薬後に ADA が検出された。 ・ADA の産生がみられた動物を除いて雌雄ともにすべての投与量において投与量に比例した C_{max} 及び AUC_{0-14d} の増加が認められた。 ・ADA の産生がみられた動物では、ADA の産生がみられなかった動物に比べ血漿中ネモリズマブ濃度が低値を示した。 ・初回投与ではすべての投与量において雌雄差は認められなかった。 ・雌雄ともにすべての投与量で反復投与による C_{max} 及び AUC_{0-14d} の増加が認められた。
カニクイザル (雌雄、各5例) ⁶⁰⁾	26週間 [17週間]	皮下 0、1、 5、25	25	<ul style="list-style-type: none"> ・投与に関連する全身性の影響は認められず、死亡の発生もなかった。 ・1 mg/kg 群の雄3例及び雌1例、5 mg/kg 群の雄1例及び雌1例、並びに25 mg/kg 群の雌2例では、投薬後に ADA が検出された。このうち、1 mg/kg 群の雄2例及び雌1例、5 mg/kg 群の雄1例及び雌1例、並びに25 mg/kg 群の雌1例では、中和活性が確認された。 ・雌雄ともにすべての投与量において投与量に比例した C_{max} 及び AUC_{0-14d} の増加が認められた。 ・投与6回目までは、ADA の産生がみられた動物を除いて雌雄ともにすべての投与量で C_{max} 及び AUC_{0-14d} の増加傾向が認められた。投与6、11及び13回目では、C_{max} 及び AUC_{0-14d} は最大値付近に達した。投与11及び13回目ではすべての投与量で雌の C_{max} 及び AUC_{0-14d} が雄よりも低値傾向を示したものの、投与期間中の全身曝露はすべての用量及び期間において明らかな性差は認められなかった。 ・回復期間においては、すべての用量において血漿中ネモリズマブ濃度が徐々に減少し、最終投与後119日において全身曝露が確認されたのは雄4例と雌2例であった。 ・ADA の産生がみられたほぼすべての動物で、ADA の産生がみられなかった動物に比べ血漿中ネモリズマブの消失が速かった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考>

ネモリズマブは、分子量の大きいヒト化モノクローナル抗体であり、モノクローナル抗体が DNA や他の染色体成分に直接相互作用するとは考えにくいことから、遺伝毒性試験は実施していない⁶¹⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

カニクイザルを用いた 26 週間までの反復投与毒性試験における病理組織学的検査の結果、増殖性病変や前がん病変は認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査、T 細胞依存性抗体反応及び骨髄を含む免疫・造血器系の病理組織学的検査の結果からは、全身的な免疫機能の低下を示唆する変化は認められなかった。また、カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び ePPND 試験において、ホルモン攪乱作用を示唆する変化も認められなかった。

IL-31R をノックアウトしたマウスでは、野生型マウスと比べて、生後の体重、出生率、血液学的検査、血液生化学的検査、器官の発達などに異常は認められなかった。骨髄や脾臓中の一部の造血系前駆細胞において、未成熟細胞の絶対数が少なかったものの、循環血中の赤血球や血小板、その他の血液細胞数に変化はみられなかった⁶²⁾。

加えて、ネモリズマブが薬理活性を示すカニクイザルは、がん原性リスクを評価するモデルとしては適切ではないと考えられること、IgG クラスの抗体の構造自体にがん原性のリスクはないことから、ネモリズマブのがん原性に関する懸念は低いと判断し、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験⁶³⁾

妊娠/授乳期雌動物、胚・胎児発生及び出生児の発育に与える影響について、カニクイザルを用いた ePPND 試験において検討した。

妊娠カニクイザル (16 例/群) を用いて、0 (溶媒)、1 及び 25 mg/kg の用量で 2 週に 1 回、器官形成期の開始から出産まで (妊娠 20~174 日目) 間歇皮下投与した。また、ネモリズマブの出生児に対する毒性及び発育への影響について評価するため、0 (溶媒)、1 及び 25 mg/kg の用量で 2 週に 1 回、生後 35 日目から 26 週間 (計 14 回) 間歇皮下投与した。

妊娠及び哺育期間における母動物の一般状態、体重、摂餌状況、妊娠日数、胎児の超音波検査、血液学的検査及び血液生化学的検査においてネモリズマブ投与の影響と考えられる毒性学的変化は認められなかった。妊娠に対するネモリズマブ投与の影響は認められず、出生児への投与を開始した生後 35 日目時点での生存児数は、0 (溶媒)、1 及び 25 mg/kg 群でそれぞれ 13、10 及び 11 例と同程度であった。

出生児のネモリズマブ投与に関連した一般状態、体重、外表及び骨格検査、形態的及び機能的発達、母体-出生児間交流、血液学的検査、血液生化学的検査、末梢血免疫フェノタイプング、T 細胞依存性抗体産生、眼科学的検査、心電図検査、剖検所見、器官重量測定及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。

1 mg/kg 群の母動物 4 例及び出生児 2 例において、投薬後に ADA が検出され、いずれの検体においても中和活性が確認された。25 mg/kg 群の母動物 3 例では、投薬後に ADA が検出されたが、いずれの検体においても中和活性は確認されなかった。

母動物では、ADA の産生がみられた動物を除いて、投与量にほぼ比例した C_{max} 及び AUC_{0-14d} の増加が認められた。6 回目及び 9 回目投与後の C_{max} 及び AUC_{0-14d} は、初回投与後と比較して高い傾向を示した。投与期間が終了した出産後の母動物では、血漿中ネモリズマブ濃度が徐々に低下したものの、1 mg/kg 群では ADA の産生がみられた動物を除いて哺育 35~91 日目まで曝露が確認され、25 mg/kg 群では哺育 63~147 日目まで曝露が確認された。出生児においては、生後 7 日目の血漿中ネモリズマブ濃度が母動物の血漿中濃度とほぼ同程度であり、ネモリズマブが母動物の胎盤を経由して胎児に移行することが示唆された。投与開始後の出生児における C_{max} 及び AUC_{0-14d} (13 回目投与後) は、ADA の産生がみられた動物を除いて、投与量にほぼ比例した増加が認められた。

乳汁中ネモリズマブ濃度は、血漿中濃度に対して 0.2~0.5% (ADA 陽性の個体を除く) であり、カニクイザルにおけるネモリズマブの乳汁分泌はわずかであることが示唆された。

以上、本試験ではネモリズマブ投与に起因する毒性学的変化はいずれの投与群においても認められず、母動物及び胎児の出生前発達、並びに出生児の生後発育に対する無毒性量は、いずれも 25 mg/kg/2 週と考えられた。

<参考>

受胎能に及ぼす影響については、性成熟したカニクイザルを用いた 13 週間間歇皮下投与毒性試験及び 26 週間間歇皮下投与毒性試験において、雌雄生殖器に毒性学的変化は認められなかった。なお、成熟カニクイザルを用いた 26 週間間歇皮下投与毒性試験では、雌雄受胎能に関する評価項目（月経周期、精子検査、精巣サイズ測定及び生殖器の組織学的検査）において、毒性学的変化は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験⁶⁴⁾

ネモリズマブ溶液（100 mg/mL）のウサギを用いた単回皮下投与による局所刺激性試験を実施した。雄性ウサギ 6 例の左側腹部皮下に 100 mg/mL のネモリズマブ溶液を 0.9 mL/部位の容量で、右側腹部皮下に生理食塩液を単回投与し、投与部位の外観を毎日観察した。投与後 3 及び 14 日に各 3 例について、投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的検査を実施した。外観検査、剖検時の投与部皮下の観察及び病理組織学的検査の結果、ネモリズマブ溶液投与に関連する変化はみられず、皮下投与による刺激は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性⁶⁵⁾

1) 組織交差反応性試験 (*in vitro*)

ネモリズマブの *in vitro* 組織交差反応性を、ヒト及びカニクイザルにおける、それぞれ 35 種類の正常組織の凍結切片（各 3 例/組織）を用いて検討した。

ネモリズマブの特異的反応性がみられたヒト組織は、上皮組織として眼（角膜の重層扁平上皮）、食道（重層扁平上皮）、肺（肺細胞/細気管支）、唾液腺（導管）、皮膚（表皮の重層扁平上皮、汗管）、胸腺（ハッサル小体の重層扁平上皮）、扁桃腺（粘膜と陰窩の重層扁平上皮）、前立腺（腺、前立腺部尿道の移行上皮）、尿管、膀胱（移行上皮）、子宮（子宮内膜の腺上皮、頸部の重層扁平上皮）と、非上皮組織として筋細胞（骨格筋、眼周囲）、毛嚢根鞘、肺泡マクロファージであった。カニクイザル組織においても、ヒト組織と概ね同様の特異的反応性がみられた。

2) サイトカイン放出症候群の *in vitro* でのリスク予測

ヒトにおける初回投与時のサイトカイン放出症候群の発症リスクを予測するため、ネモリズマブ（試作製造原薬）によるサイトカイン放出に関する *in vitro* 試験を、健康成人 10 例から得た新鮮な全血を用いて行った。各血液試料にネモリズマブ（0.1~100 µg/mL）を添加し、24 時間培養後の IL-8、IL-6 及び腫瘍壊死因子（以下、TNF）を測定した。臨床においてサイトカイン放出を誘発し一連の症状をもたらすことが知られている抗体医薬アレムツズマブ及び TGN1412（同一配列抗体）を高リスク対照薬として、パニツムマブを低リスク対照薬として用いた。

健康な供血者 10 例中 2 例の血液試料において、ネモリズマブは IL-6 若しくは TNF の増加を誘導し、低リスク対照薬であるパニツムマブでは、10 例中 1 例で IL-8、IL-6 及び TNF の増加を誘導した。高リスク対照薬であるアレムツズマブは 10 例中 10 例で IL-8、IL-6 又は TNF のうち、少なくとも 1 つ以上の増加を誘導し、TGN1412 も 10 例中 5 例で IL-8、IL-6 又は TNF のうち、少なくとも 1 つ以上の増加を誘導した。

以上より、ネモリズマブの初回投与時のサイトカイン放出症候群の発症リスクは、高リスク対照薬（アレムツズマブなど）に比べて低いと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ、ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ネモリズマブ（遺伝子組換え）；劇薬

2. 有効期間

ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ：36 箇月

ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル：18 箇月

3. 包装状態での貯法

ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ：室温保存

ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル：2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

〈ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ、ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル〉

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。[14.3 参照]

_____下線はミチーガ皮下注用 60 mg シリンジのみ

(解説)

光安定性試験の結果、光に不安定であるため設定した。「IV.6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

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

その他の患者向け資材：

- ・ミチーガを使用される方へアトピー性皮膚炎のかゆみー
(RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)
(「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「X III.2.その他の関連資料」の項参照)
- ・ミチーガ自己注射ガイドブック
(「X III.2.その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

デュピルマブ（遺伝子組換え）、ウバダシチニブ水和物、アブロシチニブ、フェキソフェナジン塩酸塩、アリメマジン酒石酸塩、エピナスチン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩、メキタジン 等

〈結節性痒疹〉

デュピルマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2022 年 3 月 28 日（日本）

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
ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ	2022 年 3 月 28 日	30400AMX00175000	2022 年 5 月 25 日	2022 年 8 月 8 日
ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル	2024 年 3 月 26 日	30600AMX00116000		

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

ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル：

効能・効果追加及び用法用量追加 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に伴うそう痒（6 歳以上 13 歳未満の小児）、既存治療で効果不十分な結節性痒疹（成人及び 13 歳以上の小児）：2024 年 3 月 26 日

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

アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（13 歳以上）：

8 年（2022 年 3 月 28 日～2030 年 3 月 27 日）

アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（6 歳以上 13 歳未満）、結節性痒疹：

（2024 年 3 月 26 日～2030 年 3 月 27 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 (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ	4490408G1028	4490408G1028	199200701	629920001
ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル				

14. 保険給付上の注意

(1) ミチーガ皮下注用 60 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) アトピー性皮膚炎に伴うそう痒

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もの（「医師要件ア」から「医師要件ウ」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 年の初期研修を修了した後に、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 年の初期研修を修了した後に 6 年以上の臨床経験を有し、そのうち 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) 本剤投与前の治療の状況

ア 13歳以上のアトピー性皮膚炎患者であって、本剤投与前にステロイド外用薬（ストロングクラス以上）又はカルシニューリン阻害外用薬を行った治療期間（4週間未満又は行っていない場合はその理由）

イ 13歳以上のアトピー性皮膚炎患者であって、本剤投与前に抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による内服治療を行った治療期間（2週間未満又は行っていない場合はその理由）

3) 疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の値。ただし、ア及びイについては、本製剤投与開始2日前から本剤投与開始までの3日間全ての値を記載すること。

ア そう痒 VAS 又はそう痒 NRS

イ かゆみスコア

ウ EASI スコア

（令和4年5月24日 保医発0524第4号）

3 揭示事項等告示の一部改正に伴う留意事項について

ミチーガ皮下注用 60mg シリンジ

(1) 本製剤はネモリズマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

(2) 本製剤は注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。

（令和5年5月31日 保医発0531第3号）

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等の一部改正等について」（令和5年5月31日付け保医発第0531第3号）の記の3を次のように改める。

ただし、令和5年12月31日以前に、製造方法の承認事項一部変更承認前の製剤を用いて行われた療養に関する費用の額の算定については、なお従前の例によることといたします。

3 揭示事項等告示の一部改正に伴う留意事項について

ミチーガ皮下注用 60mg シリンジ

(1) 本製剤はネモリズマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

(2) 本製剤は針付注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

（令和5年11月29日 保医発1129第1号）

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Arima K, et al.: J Dermatol. 2018; 45(4): 390-396 [11111112-5188] (PMID : 29388334)
- 2) Chamlin SL, et al.: Arch Pediatr Adolesc Med. 2005; 159(8): 745-750 [20180528-0013] (PMID : 16061782)
- 3) 五十嵐 敦之, 他. 臨床皮膚科. 2009; 63: 1049-1054 [11111111-2587]
- 4) Su JC, et al. Arch Dis Child. 1997; 76(2): 159-162 [20180517-1948] (PMID : 9068310)
- 5) 佐藤貴浩, 他. 痒疹診療ガイドライン 2020. 日皮会誌. 2020; 130(7): 1607-1626 [20230303-0021]
- 6) Bobko S, et al. Acta Derm Venereol. 2016; 96(3): 404-406 [20230207-0035] (PMID : 26338533)
- 7) Zeidler C, et al. Acta Derm Venereol. 2018; 98(2): 173-179 [20191128-0012] (PMID : 29135018)
- 8) Warlich B, et al. Dermatology. 2015; 231(3): 253-259 [20201109-0011] (PMID : 26278551)
- 9) Kaaz K, et al. Postepy Dermatol Alergol. 2019; 36(6): 659-666 [20200206-0009] (PMID : 31997991)
- 10) Murota H, et al. Allergol Int. 2010; 59(4): 345-354 [20190702-0017] (PMID : 20864795)
- 11) Mollanazar NK, et al.: Clin Rev Allergy Immunol. 2016; 51(3): 263-292 [11111112-7352] (PMID : 25931325)
- 12) Feld M, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2016; 138(2):500-508 [20180517-5229] (PMID : 27212086)
- 13) Cheung PF, et al.: Int Immunol. 2010; 22(6): 453-467 [20180517-6353] (PMID : 20410259)
- 14) Wong CK, et al.: PLoS One. 2012; 7(1): e29815 [11111112-6897] (PMID : 22272250)
- 15) Horejs-Hoeck , et al.: J Immunol. 2012; 188(11): 5319-5326 [20201022-0007] (PMID : 22539792)
- 16) Kasraie S, et al.: Allergy. 2010; 65(6): 712-721 [20180517-6354] (PMID : 19889120)
- 17) Cornelissen C, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(2): 426-433 [11111112-5169] (PMID : 22177328)
- 18) Hänel KH, et al.: J Immunol. 2016; 196(8): 3233-3244 [11111112-7391] (PMID : 26944931)
- 19) van Drongelen V, et al.: Clin Exp Allergy. 2014; 44(12): 1515-1524 [20180517-5708] (PMID : 25352374)
- 20) Weigelt N, et al. J Cutan Pathol. 2010; 37(5): 578-586 [20190219-0002] (PMID : 20002240)
- 21) Kestner RI, et al. Acta Derm Venereol. 2017; 97(2): 249-254 [20220616-0029] (PMID : 27349279)
- 22) Danso MO, et al. : J Invest Dermatol. 2014; 134(7): 1941-1950 [20200424-0022] (PMID : 24518171)
- 23) Yaseen B, et al. : Rheumatology(Oxford). 2020; 59(9): 2625-2636 [20200515-0029] (PMID : 32365362)
- 24) Kuzumi A, et al. : Nat Commun. 2021; 12(1): 5947 [20211015-0015] (PMID : 34642338)
- 25) Diveu C, et al.: Eur Cytokine Netw. 2004; 15(4): 291-302 [20180824-0005] (PMID : 15627637)
- 26) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 安定性試験 [20210802-1001]
- 27) 社内資料：ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル 安定性試験 [20240222-1001]
- 28) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 溶解前後の安定性試験 [20220422-1008]
- 29) 社内資料：ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル 溶解後の安定性試験 [20240222-1002]
- 30) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 健康成人及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした単回投与試験 (2022年3月28日承認、CTD2.7.6.1) [20220224-1002]
- 31) 社内資料：ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅰ相単回投与試験 (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.1) [20240222-1004]
- 32) 社内資料：ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル 結節性痒疹患者に対する第Ⅱ/Ⅲ相比較/長期継続投与試験【CTD2.7.6.5】(2024年3月26日承認、CTD2.7.6.5) [20240305-1003]
- 33) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅱ相試験 (2022年3月28日承認、CTD2.7.6.2) [20220228-1003]
- 34) 社内資料：ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル 結節性痒疹患者を対象とした第Ⅱa相試験 (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.4) [20240222-1003]
- 35) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相比較/長期継続投与試験 (2022年3月28日承認、CTD2.7.6.3) [20220228-1001]
- 36) 社内資料：ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相比較/長期継続投与試験 (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.3) [20240305-1002]
- 37) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期投与試験(2022年3月28日承認、CTD2.7.6.4) [20220228-1002]
- 38) Zhang Q, et al.: Cytokine Growth Factor Rev. 2008; 19(5-6): 347-356 [11111111-0005] (PMID : 18926762)
- 39) Nemoto O, et al.: Br J Dermatol. 2016; 174(2): 296-304 [11111112-7406] (PMID : 26409172)
- 40) Oyama S, et al.: Exp Dermatol. 2018; 27(1): 14-21 [11111111-0086] (PMID : 27714851)
- 41) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 薬理試験：効力を裏付ける試験成績 (in vitro/in vivo) (2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2) [20210802-1013]
- 42) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 臨床薬理試験：単回投与試験 (2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2) [20210802-1022]

- 43) 社内資料：ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル 臨床薬理試験：単回投与試験・反復投与試験（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.2）[20240222-1005]
- 44) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 臨床薬理試験：反復投与試験（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2）[20210802-1023]
- 45) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 臨床薬理試験：母集団 PK 解析（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.3）[20210802-1021]
- 46) 社内資料：ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル 臨床薬理試験：母集団 PK 解析（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3）[20240222-1006]
- 47) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 臨床薬理試験：薬物動態：吸収（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3.1.1）[20210802-1015]
- 48) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 薬物動態試験：吸収（カニクイザル）（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.3）[20210802-1014]
- 49) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 薬物動態試験：分布：組織分布試験（カニクイザル）（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.4）[20210802-1016]
- 50) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 薬物動態試験：分布：胎盤通過試験（カニクイザル）（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.4、2.6.5.7）[20210802-1017]
- 51) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 薬物動態試験：排泄：乳汁中分泌（カニクイザル）（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.6、2.6.5.7）[20210802-1019]
- 52) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 臨床薬理試験：薬物動態：代謝（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3.1）[20210802-1018]
- 53) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 臨床薬理試験：薬物動態：排泄（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3.1）[20210802-1020]
- 54) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 臨床薬理試験：内因性要因の評価（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3.3）[20220224-1001]
- 55) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 薬理試験：安全性薬理試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.4）[20210802-1009]
- 56) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 薬理試験：副次的薬理試験：ヒト及びサル Fc γ 受容体への結合活性（*in vitro*）（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1）[20210802-1010]
- 57) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 薬理試験：副次的薬理試験：ヒト C1q への結合活性（*in vitro*）（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1）[20210802-1011]
- 58) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 薬理試験：副次的薬理試験：ADCC 活性、CDC 活性及び direct cell death 誘導能の評価（*in vitro*）（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1）[20210802-1012]
- 59) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 毒性試験：単回投与毒性試験（カニクイザル）（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.2）[20210802-1007]
- 60) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 毒性試験：反復投与毒性試験（カニクイザル）（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.3）[20210802-1008]
- 61) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 毒性試験：遺伝毒性試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.4）[20210802-1004]
- 62) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 毒性試験：がん原性試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.5）[20210802-1002]
- 63) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 毒性試験：生殖発生毒性試験（カニクイザル）（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.6）[20210802-1006]
- 64) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 毒性試験：局所刺激性試験（ウサギ）（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.7）[20210802-1005]
- 65) 社内資料：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ 毒性試験：その他の毒性試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.8）[20210802-1003]

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

本剤は、外国では承認されていない（2023年11月29日時点）。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

〈ミチーガ〉

医療従事者向け資料（RMP 資料）

- ・「適正使用ガイド」

<https://www.maruho.co.jp/medical/products/mitchga/index.html#rmp>

患者向け資料

- ・「ミチーガを使用される方へアトピー性皮膚炎のかゆみー」
- ・「ミチーガ自己注射ガイドブック」

<https://www.maruho.co.jp/medical/products/mitchga/index.html#tool>

（「X.5.患者向け資料」の項参照）

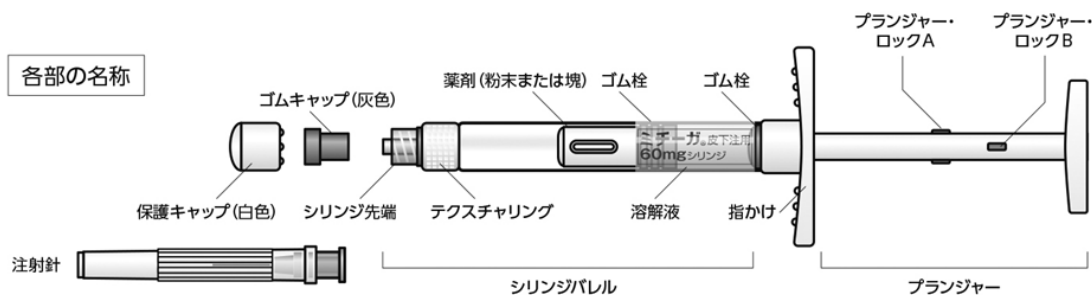
〈単回使用フィルタ付き注射針〉

- ・「添付文書」

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/530100_304AABZX00062000_A_01_01

デュアルチャンバーシリンジ (DCS) 操作方法

ミチーガ®皮下注用60mgシリンジ



1 清潔な手で容器からデュアルチャンバーシリンジ (DCS) を取り出し、DCS 及び注射針に異常がないか確認ください

- 容器に入っているもの
 - デュアルチャンバーシリンジ (DCS)
 - 注射針: 27ゲージ、1/2インチ (13mm)
- 容器に入っていないもの (ご準備ください)
 - アルコール綿
 - 脱脂綿

DCS について、下記の項目を確認し、異常が認められた場合は使用せず、新しい製品をご使用ください。

- 使用期限内である
- 薬剤が白色である
- 溶解液が透明で異物が混入していない
- 損傷がない
- 液漏れがない
- 白色の保護キャップがついている

※シリンジバレル内壁に無色～白色の薬剤のスポットを認めることがありますが、異常ではありません。

注射針について、下記の項目を確認し、異常が認められた場合は使用せず、新しい製品をご使用ください。

- 袋及び注射針に損傷がない

2 DCS の2つのキャップを取り外してください

①シリンジ先端を上に向けて持ち、片方の手で保護キャップ (白色) を、もう片方の手でテクスチャリング部分を持って、保護キャップ (白色) をひねって外します。

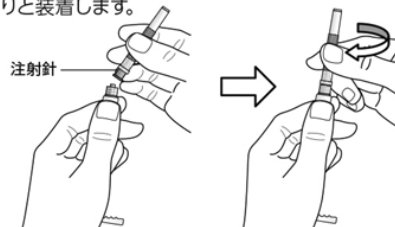


②ゴムキャップ (灰色) を外します。



3 先端部を上向きに持ち、注射針を取り付けてください

シリンジ先端部を上にして持ち、注射針末端部をシリンジ先端部に、図の矢印の方向にねじ込みながら、回らなくなるまでしっかりと装着します。



●以降の操作は、必ずゴムキャップを外し、注射針をつけた状態で行ってください。シリンジ内の圧力が高まり、液漏れが発生することがあります。

●注射針のキャップは、投与直前に外してください。

●薬剤がこぼれる可能性があるためDCSは上向きに持ってください。

4 薬剤を溶かしてください

①注射針側を上に向けてDCSを持ちます。

②プランジャーをプランジャー・ロックAで止まるまで押し込み、溶解液を薬剤の部分へ流し込みます。

●プランジャーは押し込んだままにして、引かないでください。薬液が逆流する場合があります。

●針先から薬液が漏れたり、溶けていない薬剤が先端に詰まる可能性があるため、必ず注射針側を上向きに持ってください。

●プランジャー側に残った溶解液が手元にかかる場合がありますが、問題ありません。

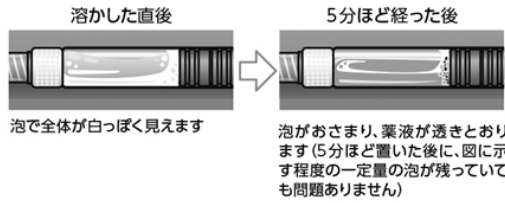
③そのまま注射針側を上に向けた状態で、DCSを60秒以上左右に振とうして、薬剤を溶かしてください。薬液が泡立っても問題ありません。

●針先から薬液が漏れる可能性がありますので、水平よりも下向きにして振らないでください。



次頁に続く

5 DCSを平らな場所に水平に置き、薬剤が完全に溶けるのを待ちます



●5分ほど待っても、薬剤が完全に溶けていない場合は、DCSを60秒以上左右に振とうしてから、さらに5分ほど時間を置いてください。それでも溶けていない場合は、もう1度振とうし、5分ほど置くことを繰り返してください。

●次のような場合、使用しないでください。

- 薬剤を溶かした際に、薬液が変色している（正常な色は無色～微黄色です）
- 振とうと5分ほど置くことを、3回以上繰り返しても、薬液に不溶物が認められる

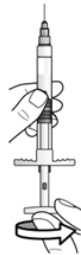
※ゴム栓部へ巻き込まれた薬剤の溶け残りは問題ありません。

●薬剤を溶かした後は直ちに使用してください。直ちに使用できない場合は30℃以下の室温で保存し、4時間以内に投与してください。

6 空気(気泡)を先端部に移動させてください

①注射針のキャップを外し、注射針を上に向けた状態で、シリンジパレルを指先で軽くたたき、気泡をシリンジパレルの先端に移動させます。

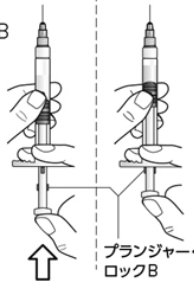
針先から薬液が漏れる可能性がありますので、DCSは上向きに持ってください。



②片手でシリンジパレルを持ったまま、プランジャーを図の矢印の方向に90度回転させます。

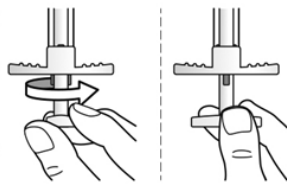
③プランジャーをプランジャー・ロックBで止まるまで押し込みます。

- プランジャーを引かないでください。
- 押し込んだ後にシリンジパレル内に少量の空気が残りますが、問題ありません。
- プランジャーを押し込んだときに、針先から薬液が漏れたり、プランジャー側に残った溶解液が手元に流れることがあります、問題ありません。



7 投与の前に、ロックを解除してください

注射針を上に向けた状態で、プランジャーを図の矢印の方向に90度回転させてください。こうすることでプランジャーのロックが解除されます。



ロックを解除した後、薬液を投与するとき(注射するとき)にプランジャーを押しってください。

8 注射する部位を選んでください



- 腹部（へそから5cm以上離れた部位）
- 大腿部
- 上腕部外側

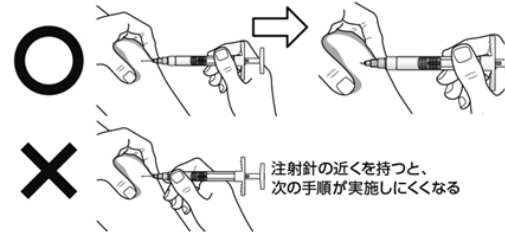
- 正常な皮膚の部位に注射してください。
- 次のような部位への注射は避けてください。
 - 皮膚が敏感な部位
 - 皮膚に損傷、打撲や傷のある部位
 - 強い炎症のある部位
- 毎回、部位を変えて注射してください。

9 注射針を皮膚に刺してください

- ①注射する部位を、アルコール綿でふいて消毒します。
- ②注射の直前に、シリンジパレル内の空気を抜きます。このとき、小さな気泡が残っていても問題ありません。
- ③片方の手でシリンジの指かけの近くを持ち、もう片方の手で注射する部位の皮膚を優しくつまみ、そこに注射針を刺します。

DCSの指かけの近くを持つ（プランジャーは持たない）

皮膚に対して約45度の角度で刺し込む



注射針を刺した後は、同じ角度で刺したままにしておいてください。

10 薬液を注入してください

- ①注射針を刺した後、図のように、DCSを人差し指と中指で挟むような形で指かけに両指をかけ、プランジャーを親指でゆっくり押し下げます。
- ②薬液がすべて注入されるまでプランジャーをゆっくりと押し下げてください。

注射針を刺した後は、同じ角度で刺したままにしておいてください。

③注射後は、注射針を挿入時と同じ角度を保ちながら、人差し指と中指で指かけを引っ張るようにして抜いていきます。

- 投与部位はもまないでください。
- 出血した場合は、脱脂綿で軽く押さえてください。

11 使用済みの注射針つきDCSとキャップは各市区町村の廃棄ルールなどに従い廃棄してください

DCSや注射針の使用は1回限りとし、再使用しないでください。



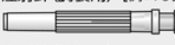
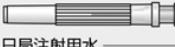



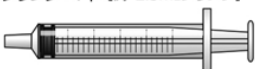
ミチーガ® 皮下注用 30mg バイアル

調製 および 投与方法

ミチーガ®皮下注用 30mg バイアルと皮下注用 60mg シリンジの生物学的同等性は示されていない。結節性痒疹への60mg 投与には 30mg バイアルのみを使用すること。

準備するもの

準備物は、各施設の状況に合わせてご準備ください

30mg投与の場合	共通	60mg投与の場合
<input type="checkbox"/> ミチーガ®皮下注用 30mg バイアル×1瓶 	<input type="checkbox"/> 注射用水0.9mLを正確に採取できる シリンジ×1本 [例:1mLシリンジ]  <input type="checkbox"/> 注射針(調製用) [例:18ゲージ]×2本  <input type="checkbox"/> 注射針(投与用) [例:27ゲージ]×1本  <input type="checkbox"/> 日局注射用水  <input type="checkbox"/> アルコール綿 	<input type="checkbox"/> ミチーガ®皮下注用 30mg バイアル×2瓶  <input type="checkbox"/> 投与量1.2mLに調製できる シリンジ×1本 [例:2.5mLシリンジ] 

60mg投与を2本に分けて打つ場合は、投与量0.6mLに調製可能なシリンジと注射針(投与用)を2本ずつご用意ください。

1 清潔な手で容器からバイアルを取り出し、バイアルに異常がないか確認ください

バイアルについて下記の項目を確認し、異常が認められた場合は使用せず、新しいバイアルをご使用ください。

- バイアルのキャップがついている
- 使用期限内である
(使用期限はラベルに表示されています)
- 薬剤の粉末が白色である
- 破損がない

2 バイアルに注射用水0.9mLを注入してください

本剤は、溶解した薬液の投与時の損失を考慮し、1バイアルからネモリズマブ(遺伝子組換え)30mgを注射するに足る量を確認するために過量充填されています。注射用水0.9mLで溶解した薬液全量のうち、投与量0.6mLに含まれるネモリズマブの量は30mgとなります。

①バイアルのプラスチックキャップを外します。

②バイアルのゴム栓をアルコール綿で消毒した後、十分に乾燥させます。

③シリンジに注射針(調製用)を取り付け、注射用水0.9mLを吸引します。

④1バイアルに注射用水0.9mLを注入してください。

なお、バイアルに注射針を刺す際には、コアリングを防ぐため下記の点に注意してください。

- ①注射針はゴム栓に対して垂直に刺してください。
- ②ゴム栓の同じ場所に何度も穿刺しないください。

●注射用水をバイアルに注入する際には、泡立たないようにゆっくりと注入してください。

●60mgを投与する場合には、バイアルを2瓶使用してください。

3 注射用水を注入後、水平に円を描くようにゆっくりと20回程度まわした後、約1分間、静置してください



●バイアルは上下や左右に振らないでください。

4 静置後、薬剤が完全に溶けたことを確認してください

溶解直後



静置後(約1分後)



●溶解を確認後、直ちに投与してください。直ちに投与できない場合は、室温で保存し、24時間以内に投与してください。

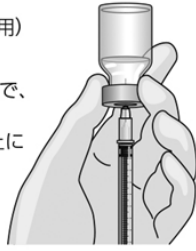
●調製後の薬液が無色～微黄色でない場合や、不溶物を認めた場合には使用しないでください。

裏面へ続く

5 バイアルから吸引する薬液量は、投与する用量分よりも多めに吸引してください

*手順6の表をご参照ください

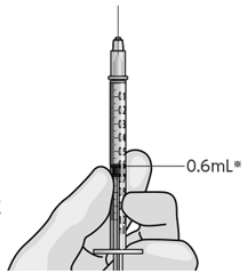
- ①新たなシリンジに注射針（調製用）を取り付けます。
- ②バイアルを逆さまに向けた状態で、薬液を吸引してください。このとき、針先が薬液の水面に出ないように注意してください。



- 薬液はシリンジにゆっくり吸引してください。
- 吸引する薬液量は投与する薬液量より少し多めに吸引してください。
- 吸引時は、シリンジに気泡が残らないようにしてください。
- 吸引後、シリンジ内に浮遊物がないことを目視で確認してください。浮遊物を認めた場合には使用せず、新しいバイアルをご使用ください。

6 注射針（投与用）に付け替え、投与量が0.6mL*になるようにシリンジの薬液量を調整してください

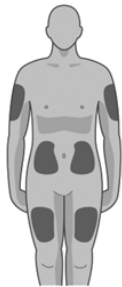
- ①薬液を吸引後、注射針（投与用）に付け替え、シリンジ内の空気を抜きます。このとき、小さな気泡が残っていても問題ありません。
- ②投与量が0.6mL*になるようにシリンジの薬液量を調整してください。



*60mg投与する場合は、1.2mL

用量 ネモリズマブ（遺伝子組換え）として	投与する用量
30mg	0.6mL
60mg	1.2mL

7 注射する部位を選んでください



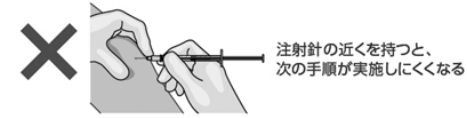
- 腹部（へそから5cm以上離れた部位）
- 大腿部
- 上腕部外側
- 正常な皮膚の部位に注射してください。
- 次のような部位への注射は避けてください。
 - 皮膚が敏感な部位
 - 皮膚に損傷、打撲や傷のある部位
 - 強い炎症のある部位
- 毎回、部位を変えて注射してください。
- 60mg投与する場合（2本に分けて打つ場合）は、1本目と2本目の投与部位は、同一部位で少なくとも5cm程度離してください。

8 注射針を皮膚に刺してください

- ①注射する部位を、アルコール綿でふいて消毒します。
- ②片方の手でシリンジの指かけの近くを持ち、もう片方の手で注射する部位の皮膚を優しくつまみ、そこに注射針を刺します。

シリンジの指かけの近くを持つ（プランジャーは持たない）

皮膚に対して約45度の角度で刺し込む

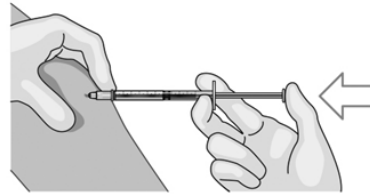


注射針の近くを持つと、次の手順が実施しにくくなる

注射針を刺した後は、同じ角度で刺したままにしておいてください。

9 薬液を注入してください

- ①注射針を刺した後、図のように、シリンジを人差し指と中指で挟むような形で指かけに両指をかけ、プランジャーを親指でゆっくり押し下げます。
- ②薬液がすべて注入されるまでプランジャーをゆっくりと押し下げてください。



- ③注射後は人差し指と中指で指かけを引っ張るようにして抜いていきます。

- 投与部位はもまないでください。
- 出血した場合は、脱脂綿で軽く押さえてください。

10 使用済みの注射針つきシリンジとバイアルやキャップは各市区町村の廃棄ルールなどに従い廃棄してください

シリンジや注射針の使用は1回限りとし、再使用しないでください。