

ミチーガ[®] 適正使用ガイド



生物由来製品、創薬、処方箋医薬品*

ヒト化抗ヒトIL-31受容体Aモノクローナル抗体

薬価基準収載

ミチーガ[®] 皮下注用60mgシリンジ
皮下注用30mgバイアル

Mitchga[®]: ネモリズマブ(遺伝子組換え)注射剤

* 注意-医師等の処方箋により使用すること

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。

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

適正使用に関するお願い

アトピー性皮膚炎(Atopic dermatitis:AD)は、増悪・軽快を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする慢性の皮膚疾患です。アトピー性皮膚炎の執拗なそう痒は生活の質(QOL)を著しく低下させます^{1,2)}。小児アトピー性皮膚炎患者では、強いそう痒による掻破が激しい状態や広範囲に難治性の皮疹が発生している状態が持続すると、精神的ストレスも加わり、休学や引きこもりといった社会生活上の弊害をきたすこともあり、集団生活への影響も懸念されます³⁾。特に患者が小児の場合、保護者への負担も大きく、保護者のQOLも低下させます⁴⁾。そう痒に伴う掻破行動は、皮膚症状を悪化させ、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、アトピー性皮膚炎の病態形成にも関与しているため、アトピー性皮膚炎治療ではそう痒のコントロールが重要です^{5,6)}。

結節性痒疹(Prurigo nodularis: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す^{7,8)}。結節性痒疹の発症機序は不明で⁷⁾、強いそう痒による掻破行動がItch-scratch cycle及び神経の感作を引き起こすことにより、発症要因とは無関係に症状の慢性化や結節性痒疹の皮膚病変を形成・展開(拡大)すると考えられています^{8,9)}。また、結節性痒疹の重度のそう痒及び外観的に認める結節や慢性的な皮膚病変はQOLにも影響を与え、睡眠障害、心理的苦痛、社会的孤立や労働生産性の低下などにもつながります⁹⁻¹²⁾。

Interleukin-31(IL-31)は、主に活性化したTh2細胞から産生されるサイトカインです。IL-31は、アトピー性皮膚炎及び結節性痒疹の起痒物質の一つとして知られており¹³⁻¹⁶⁾、結節性痒疹の皮疹形成にも関与していると考えられています¹⁷⁻²¹⁾。

ミチーガの有効成分であるネモリズマブは、IL-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す。

ネモリズマブを有効成分とするミチーガ[®]皮下注用60mgシリンジが、成人及び13歳以上の小児に対する「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、2022年3月に、ミチーガ[®]皮下注用30mgバイアルが、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、それぞれ製造販売承認を取得しました。

本適正使用ガイドでは、ミチーガによるアトピー性皮膚炎に伴うそう痒及び結節性痒疹の適正な治療のため、対象患者の選択、投与方法、投与に関する注意事項、注意を要する副作用とその対策について解説しています。

ミチーガのご使用に際しては、最新の電子添文、最適使用推進ガイドライン及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

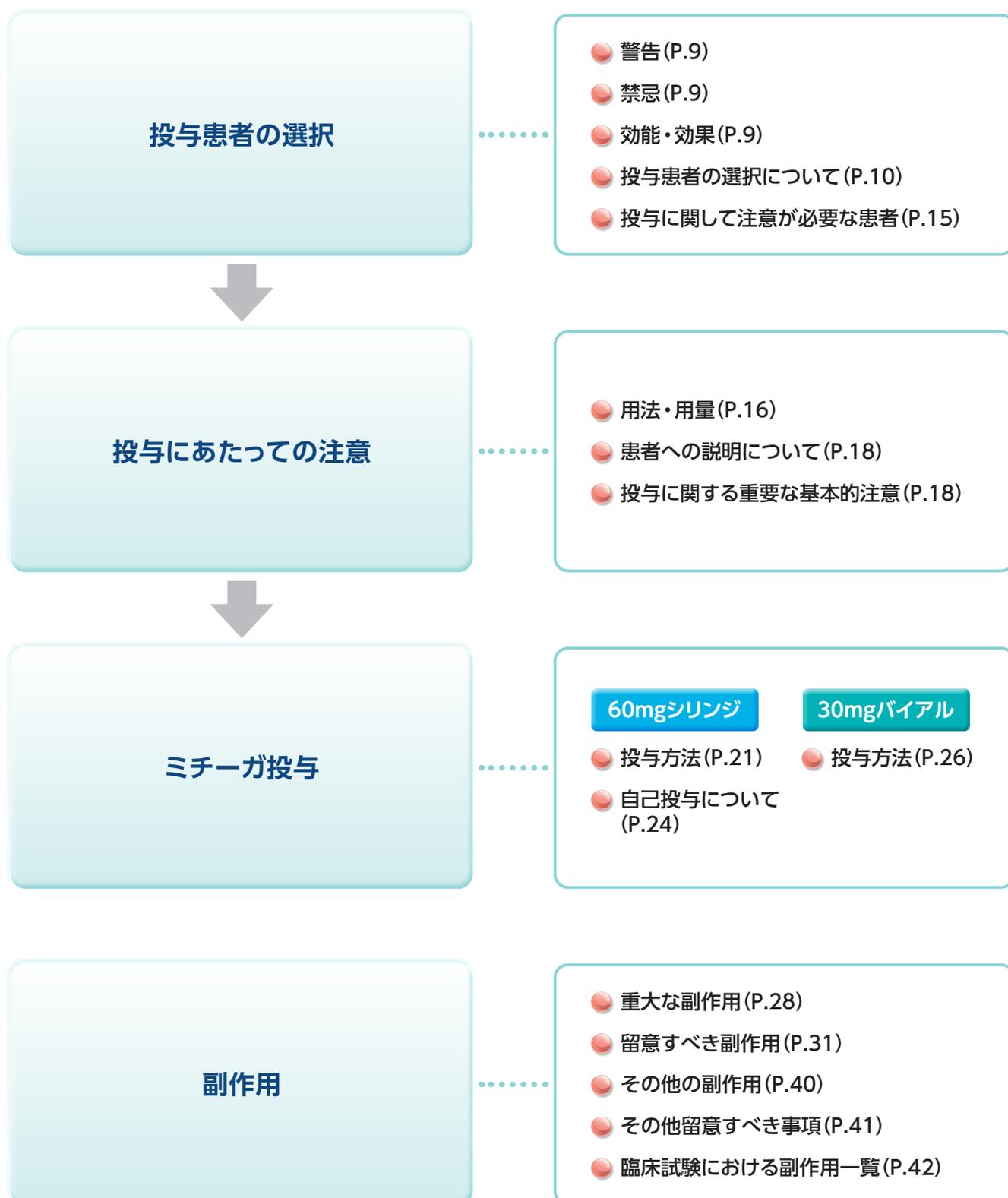
注)最適使用推進ガイドライン対象

監修 いがらし皮膚科東五反田 院長 五十嵐 敦之 先生

日本医科大学大学院医学研究科 皮膚粘膜病態学分野 教授 佐伯 秀久 先生

京都大学大学院医学研究科・医学部 皮膚科学 教授 花島 健治 先生

ミチーガによる治療の流れと注意事項



目次

ミチーガについて

- ・アトピー性皮膚炎のそう痒の病態 6
- ・結節性痒疹の病態 7
- ・ミチーガの作用機序 8

ミチーガの投与を開始する前に

- ・警告 9
- ・禁忌(次の患者には投与しないこと) 9
- ・効能・効果 9
- ・投与患者の選択について 10
- ・投与に関して注意が必要な患者 15

ミチーガの投与にあたって

- ・用法・用量 16
- ・患者への説明について 18
- ・投与に関する重要な基本的注意 18
- ・投与方法 **60mgシリンジ** 21
- ・自己投与について **60mgシリンジ** 24
- ・投与方法 **30mgバイアル** 26

副作用

- ・重大な副作用 28
- ・留意すべき副作用 31
- ・その他の副作用 40
- ・その他留意すべき事項 41
- ・臨床試験における副作用一覧 42

臨床検査結果に及ぼす影響

- ・血清TARC値 48

〈参考〉

- ・13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした
国内第Ⅲ相試験(M525101-01試験)の試験概要及び臨床成績 51
- ・13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした
国内長期投与試験(M525101-02試験)の試験概要及び臨床成績 54
- ・6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした
国内第Ⅲ相試験(M525101-04試験)の試験概要及び臨床成績 56
- ・13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(M525101-11試験)の試験概要及び臨床成績 58

参考文献

DI

ミチーガについて

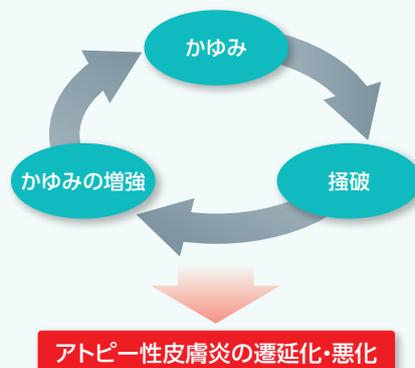
アトピー性皮膚炎のそう痒の病態

アトピー性皮膚炎は、遺伝的、免疫学的及び環境的要因により皮膚バリア機能の低下及び免疫機能の異常がもたらされ、病態が形成・進行します。アトピー性皮膚炎の皮疹は、左右対側性の分布を示し、年齢によって好発部位に特徴があります。また、皮疹は急性病変及び慢性病変が混在し、急性病変では紅斑、湿潤性紅斑、丘疹、漿液性丘疹、鱗屑及び痂皮がみられ、慢性病変では浸潤性紅斑、苔癬化病変、痒疹、鱗屑及び痂皮がみられます。

アトピー性皮膚炎のそう痒は、皮膚の無髄C線維の自由神経終末に存在する受容体に、皮膚病変部から放出されたサイトカイン・ケモカイン(IL-31、IL-4、TSLPなど)や化学伝達物質などの内因性又は外因性のそう痒惹起物質が作用し、中枢神経系に伝達されることで惹起されます²²⁾。IL-31は、主にTh2細胞から産生されるサイトカインであり、アトピー性皮膚炎の主な起痒物質の一つとして知られています²³⁾。IL-31の受容体は、末梢神経、後根神経節細胞、表皮角化細胞などに発現し、そう痒の惹起に関与しています²⁴⁾。さらには、IL-31は、そう痒のシグナルを伝達する小型の後根神経節細胞の神経線維の伸長を選択的に促進するといわれています²⁵⁾。

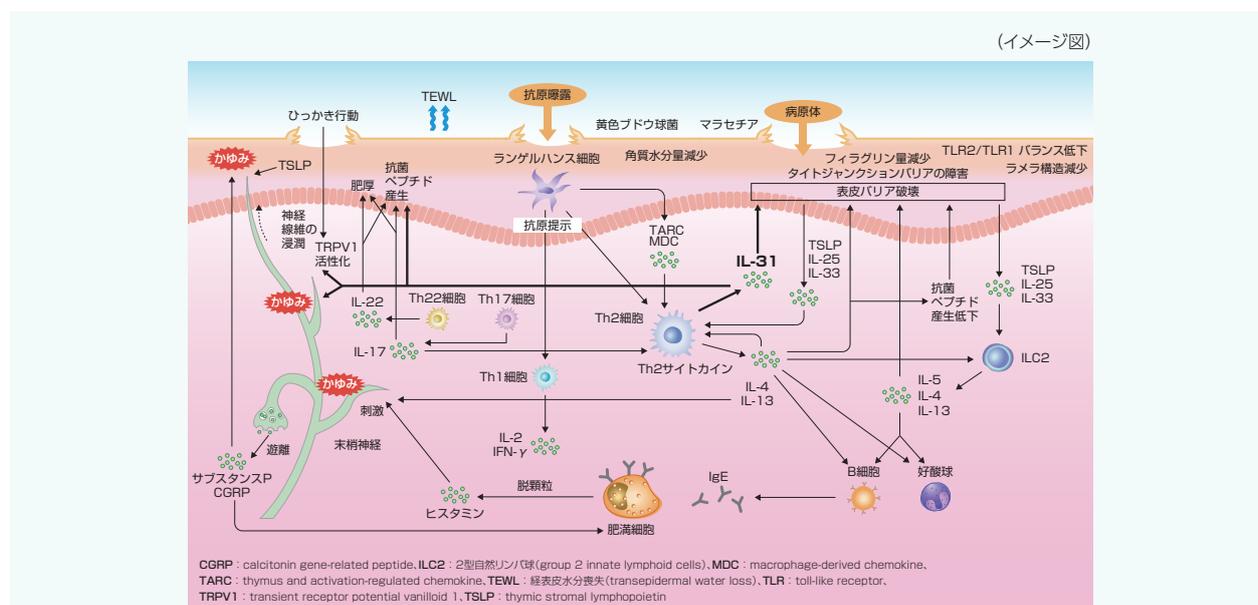
そう痒に伴う搔破は、皮膚症状を悪化させ、さらにそう痒が増強するという悪循環(Itch-scratch cycle)を繰り返します^{5,6)}。

● アトピー性皮膚炎のかゆみと Itch-scratch cycle²⁶⁾



26)石氏 陽三: アレルギー. 2017; 66: 777-782.より作図

● アトピー性皮膚炎の病態²⁷⁻³⁰⁾



27)中原 剛士, 他.: 西日皮膚. 2016; 78: 468-474.

[利益相反]本論文の著者のうち2名はマルホ株式会社社員の社員である。

28)東 直行.: 日医大医会誌. 2017; 13: 8-21.

29)Otsuka A, et al.: Immunol Rev. 2017; 278: 246-262.

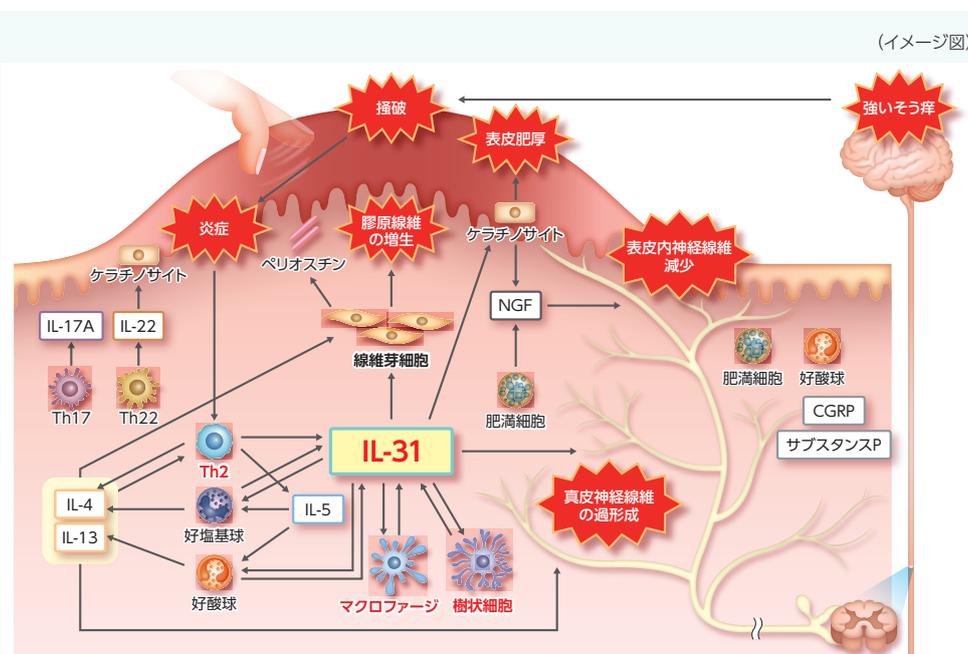
30)Fujii M.: Biol Pharm Bull. 2020; 43: 12-19.参考

結節性痒疹の病態

結節性痒疹の病変皮膚では、組織学的に不規則な表皮肥厚、過角化、種々の炎症性細胞浸潤(リンパ球、マクロファージ、好酸球、好塩基球等)が認められます¹⁷⁾。また、真皮において神経線維の過形成と膠原線維の増生を伴います³¹⁾。

病変部においてはIL-31やIL-4、IL-17、IL-22などのサイトカインの発現上昇が認められ、さらに神経成長因子(Nerve growth factor:NGF)及びサブスタンスPなどの神経ペプチドの増加が報告されています。これらのサイトカイン及び神経ペプチド、その他のメディエーターは強いそう痒を誘導するのみならず、免疫反応の惹起及び皮膚線維化、真皮における神経線維密度の増加に寄与します³²⁾。

● 結節性痒疹の病態



監修:防衛医科大学校 皮膚科学講座 教授 佐藤 貴浩 先生

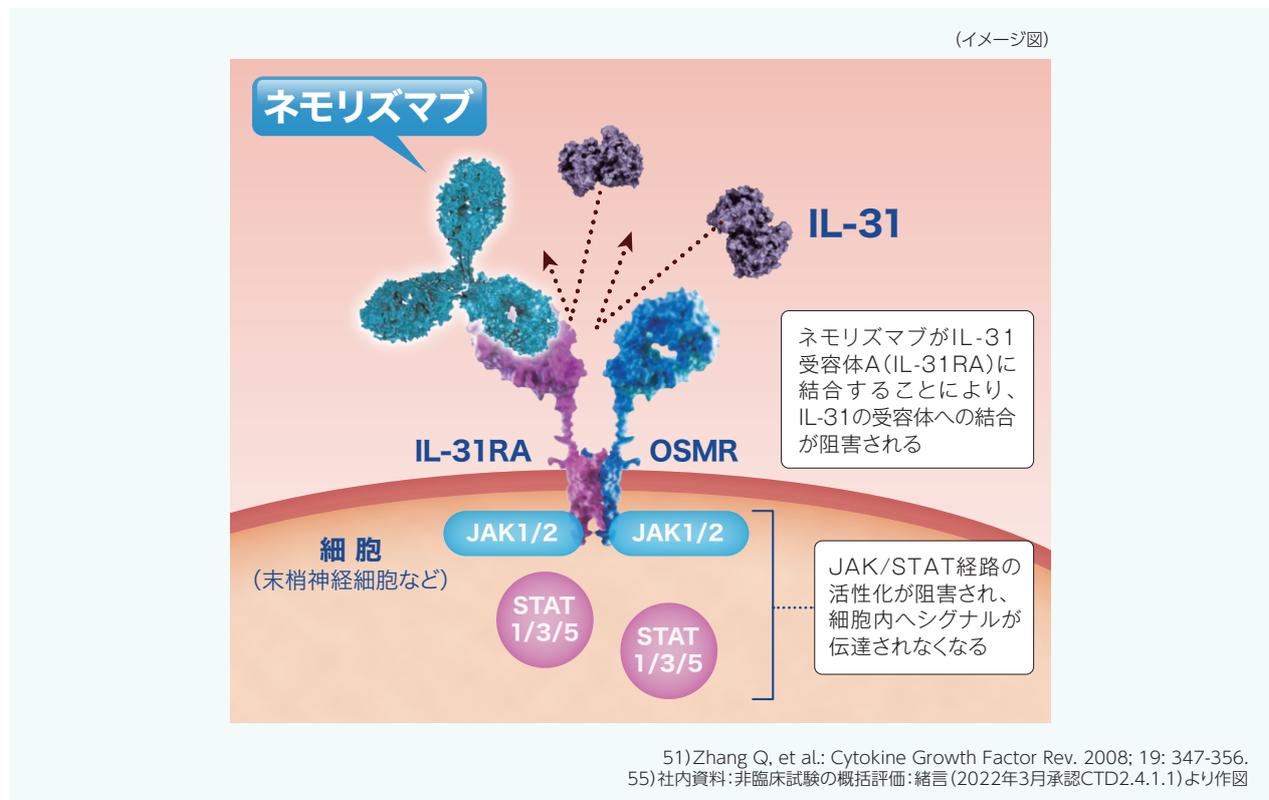
- 8)Bobko S, et al.: Acta Derm Venereol. 2016; 96: 404-406. 16)Hashimoto T, et al.: Exp Dermatol. 2021; 30: 804-810.
 17)Weigelt N, et al.: J Cutan Pathol. 2010; 37: 578-586. 20)Yaseen B, et al.: Rheumatology. 2020; 59: 2625-2636.
 21)Kuzumi A, et al.: Nat Commun. 2021; 12: 5947. 25)Feld M, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2016; 138: 500-508. e24.
 33)Cheung PF, et al.: Int Immunol. 2010; 22: 453-467. 34)Raap U, et al.: Clin Exp Allergy. 2017; 47: 499-508.
 35)Horejs-Hoek J, et al.: J Immunol. 2012; 188: 5319-5326. 36)Hashimoto T, et al.: J Immunol. 2015; 194: 4631-4640.
 37)Hashimoto T, et al.: Acta Derm Venereol. 2021; 101: adv00375. 38)Liu T, et al.: MedComm(2020). 2023; 4: e204.
 39)Zhuang L, et al.: Mol Med Rep. 2020; 22: 2715-2722. 40)Park K, et al.: Eur J Dermatol. 2011; 21: 135-136.
 41)Singh B, et al.: PLoS One. 2016; 11: e0161877. 42)Kunsleben N, et al.: J Invest Dermatol. 2015; 135: 1908-1911.
 43)Campion M, et al.: Exp Dermatol. 2019; 28: 1501-1504. 44)Masuoka M, et al.: J Clin Invest. 2012; 122: 2590-2600.
 45)Schmid-Grendelmeier P, et al.: J Immunol. 2002; 169: 1021-1027. 46)Bischoff SC, et al.: J Exp Med. 1990; 172: 1577-1582.
 47)Tokura Y, et al.: Acta Derm Venereol. 1997; 77: 231-234. 48)Liang Y, et al.: J Cutan Pathol. 2000; 27: 359-366.
 49)Ohanyan T, et al.: Acta Derm Venereol. 2018; 98: 26-31. 50)Kopf M, et al.: Nature. 1993; 362: 245-248.

ミチーガの作用機序

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、オンコスタチンM受容体(Oncostatin M Receptor:OSMR)とヘテロ二量体を形成して、下流のヤヌスキナーゼ(Janus kinase:JAK)/シグナル伝達兼転写活性化因子(Signal transducer and activator of transcription:STAT)シグナル伝達系を活性化し、細胞内に刺激を伝達します⁵¹⁾。IL-31は、末梢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に結合し、そう痒のシグナルを中枢に伝達します²⁴⁾。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かゆみ過敏に關与する可能性があります²⁵⁾。さらに、IL-31は各種細胞からのサイトカイン及びケモカインの産生を誘導し^{33,35,52,53)}、角化細胞の分化を抑制する⁵⁴⁾とともに、表皮細胞の増殖や線維芽細胞からのコラーゲン産生を誘導する¹⁹⁻²¹⁾ことで、結節性痒疹の皮疹形成に關与していると考えられます。

ミチーガの成分であるネモリズマブは、ヒト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り、IL-31と競合的にIL-31RAに結合することにより、IL-31のIL-31RA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⁵⁵⁾、そう痒を抑制します⁵⁶⁻⁵⁸⁾。また、ネモリズマブは、結節性痒疹の皮疹形成に關与する種々の免疫応答を抑制します⁵⁶⁾。

● ミチーガの作用機序^{51,55)}



ミチーガの投与を開始する前に

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。

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

効能・効果

60mg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)}

30mg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

60mgシリンジ

30mg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。
- 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。
- 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。
- 5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

30mgバイアル

〈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。
- 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。

投与患者の選択について

■ 対象疾患と製剤

	6歳以上13歳未満	13歳以上
アトピー性皮膚炎に伴うそう痒	30mgバイアル	60mgシリンジ
結節性痒疹	—	30mgバイアル

ミチーガ[®]皮下注用30mgバイアルとミチーガ[®]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ことから、ミチーガ[®]皮下注用30mgバイアルからミチーガ[®]皮下注用60mgシリンジに切り替える際には、患者の状態に十分注意してください。

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

60mgシリンジ (対象:13歳以上)

抗炎症外用剤及び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成人及び13歳以上の小児のアトピー性皮膚炎患者に投与してください。

- 抗炎症外用剤(ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等)
- 抗アレルギー剤(抗ヒスタミン剤等)

30mgバイアル (対象:6歳以上13歳未満)

抗炎症外用剤及び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6歳以上13歳未満の小児のアトピー性皮膚炎患者に投与してください。

- 抗炎症外用剤(ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等)
- 抗アレルギー剤(抗ヒスタミン剤等)



アトピー性皮膚炎に伴うそう痒に対しては、最適使用推進ガイドライン及び留意事項通知も確認の上、投与してください。

【最適使用推進ガイドライン ネモリズマブ(遺伝子組換え)】

・令和6年5月21日付 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知 医薬薬審発0521第1号

【留意事項通知】

・令和6年5月21日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0521第2号

〈結節性痒疹〉

30mgバイアル (対象:13歳以上)

抗炎症外用剤及び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ている成人及び13歳以上の小児の結節性痒疹患者に投与してください。

- 抗炎症外用剤(ステロイド外用剤等)
- 抗アレルギー剤(抗ヒスタミン剤等)

結節性痒疹の鑑別診断⁷⁾

結節性痒疹の定義: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以上を目安とする。
鑑別を要する疾患:痒疹の診断にあたっては特に以下の疾患との鑑別を臨床及び組織学的に行うこと。

- 疥癬
- 結節性類天疱瘡 及び 類天疱瘡
- 一時的棘融解性皮膚症
- 痒疹型先天性表皮水疱症 等



結節性痒疹に対しては、留意事項通知も確認の上、投与してください。

【留意事項通知】

・令和6年5月21日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0521第1号

〈参考:臨床試験の対象患者〉

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

60mgシリンジ (対象:13歳以上)

■ 国内第Ⅲ相試験(M525101-01試験)⁵⁹⁾及び国内長期投与試験(M525101-02試験)⁶⁰⁾

13歳以上の既存治療(strongクラス以上のステロイド外用剤又はタクロリムス軟膏による外用治療及び抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤による内服治療)で効果不十分もしくは忍容性のないアトピー性皮膚炎に伴うそう痒を有する(そう痒VAS[Visual analogue scale]≥50mmかつかゆみスコア≥3)アトピー性皮膚炎の患者*

*M525101-01試験ではEASI[Eczema area and severity index]スコア≥10の患者を対象とした。

30mgバイアル (対象:6歳以上13歳未満)

■ 国内第Ⅲ相試験(M525101-04試験)⁶¹⁾

6歳以上13歳未満の既存治療(適切なランクのステロイド外用剤又はタクロリムス軟膏による外用治療及び抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤による内服治療)で効果不十分もしくは忍容性のないアトピー性皮膚炎に伴うそう痒を有する(かゆみスコア≥3)アトピー性皮膚炎の患者

〈結節性痒疹〉

30mgバイアル (対象:13歳以上)

■ 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(M525101-11試験)⁶²⁾

13歳以上の既存治療(very strongクラス以上のステロイド外用剤及び抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤による内服治療)で効果不十分[†]もしくは忍容性のない結節性痒疹(かゆみスコア≥3かつPP-NRS[Peak Pruritus-Numerical Rating Scale]≥7)の患者

[†] 本試験の選択基準(一部抜粋)を以下に示す。

- 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る
- 全身で計20個以上の結節性痒疹が両側性に生じている
- かゆみスコアが3以上かつPP-NRSが7以上
- 以下の治療を実施した又は安全性等の理由から以下の治療を実施できない患者であり、中等度以上のそう痒(かゆみスコア3以上)が残存している患者
 - ・very strongクラス以上のステロイド外用剤を4週間以上固定の用法で投与
 - ・抗ヒスタミン剤・抗アレルギー剤を医師の指示通りに2週間以上内服

〈参考：そう痒の評価指標〉

■ そう痒VAS⁶³⁾

[0:かゆみなし]から[100:想像されうる最悪のかゆみ]のスケールとして、患者が過去24時間の平均的なかゆみの程度を直線上で評価する。



そう痒VASは、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで推奨されているそう痒の評価手法です⁶⁴⁾。各患者が時系列で評価することで、患者毎にかゆみの変遷を定量化することができます。

■ かゆみスコア^{65, 66)}

過去24時間のかゆみの程度を、0(なし)～4(高度)の5段階で、患者が評価する。

【6歳以上13歳未満の患者】

スコア	程度	症状の程度の説明文	
0	なし	ぜんぜんかゆくない	
1	軽微	少しかゆいが、かくほどではない	(昼)たまに体がムズムズするが、かくほどではない (夜)かかなくてもねむれる
2	軽度	かゆくてかく	(昼)たまに手がゆき、かるくポリポリかく (夜)かけばねむれる
3	中等度	かなりかゆい	(昼)かゆくて授業やゲームにあまり集中できない (夜)よる、かゆくて目がさめる
4	高度	かゆくてかゆくてしょうがない	(昼)かゆくて、勉強やゲームができない (夜)かゆくて、よるねむれない

65)中川 秀己, 川島 眞.: 西日皮膚. 2006; 68: 553-565.より改変

【13歳以上の患者】

スコア	程度	日中	夜間
0	なし	ほとんどかゆみを感じない	ほとんどかゆみを感じない
1	軽微	時にむずむずするが、かく程ではない	かかなくても眠れる
2	軽度	時に手がゆき、軽くかく	かけば眠れる
3	中等度	かなりかゆく、人前でもかく	かゆくて目がさめる
4	高度	いてもたってもいられないかゆみ	かゆくてほとんど眠れない

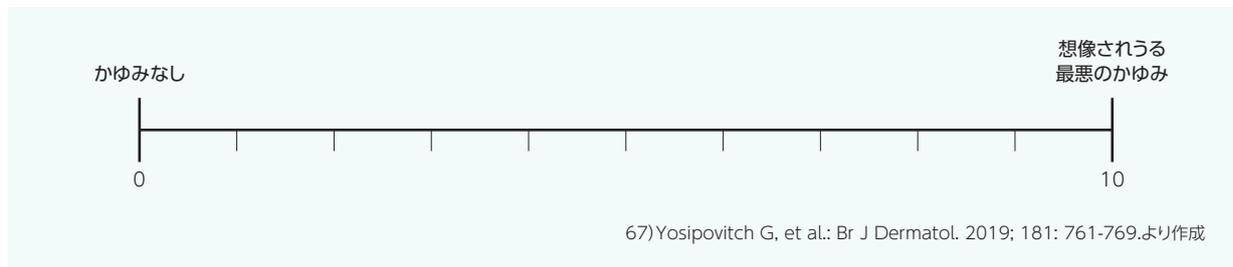
白取らの基準を改変

66)川島 眞, 他.: 臨床皮膚科. 2002; 56: 692-697.より改変

各患者が時系列で評価することで、患者毎にかゆみの変遷を定量化することができます。

■ PP-NRS⁶⁷⁾

患者が過去24時間の最大のかゆみの程度を「かゆみなし:0」～「想像されうる最悪のかゆみ:10」の11段階で評価する。



各患者が時系列で評価することで、患者毎にかゆみの変遷を定量化することができます。PP-NRSの4以上改善は臨床的意義があるとされています。

〈参考:結節性痒疹の皮疹の評価指標〉

■ PN-IGA (Prurigo Nodularis-Investigator's Global Assessment)⁶²⁾

結節性痒疹の個数及び形状から各患者の結節性痒疹の重症度を「なし:0」～「重度:4」の5段階で評価する指標で、Ständerが提唱した評価項目を改変したものである。

スコア	カテゴリ	ステージ (IGAに基づくPNの重症度分類)
0	なし	結節なし(結節数0個)
1	ほぼなし	病変はほとんどなく、扁平であり、ドーム状の触知可能な結節が5個以下である(結節数約1～5個)
2	軽度	病変はわずかで、大半は扁平であり、ドーム状の触知可能な結節が少数みられる(結節数約6～19個)
3	中等度	病変が多く、部分的に扁平であり、ドーム状の触知可能な結節がある(結節数約20～100個)
4	重度	病変が大量にみられ、大半がドーム状の触知可能な結節である(結節数100個超)

62)社内資料: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(承認時評価資料)(2024年3月承認CTD.2.7.6.5)

投与に関して注意が必要な患者

●長期ステロイド内服療法を受けている患者

ミチーガ投与開始後に経口ステロイド剤を急に中止しないでください。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ってください。

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あります。

●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してください。動物実験(カニクイザル)においてミチーガの胎盤通過性を示唆する報告があります。

〈参考:薬物動態試験〉⁶⁸⁾

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25mg/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)試験で評価しました。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25mg/kgの用量で、それぞれ7.68及び177 μ g/mLであり、母動物の血漿中ネモリズマブ濃度は、1及び25mg/kgの用量で、それぞれ8.24及び136 μ g/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ました。

●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してください。動物実験(カニクイザル)においてミチーガの乳汁移行がわずかに認められています。

〈参考:薬物動態試験〉⁶⁹⁾

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25mg/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試験で評価しました。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ました。

●小児等

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

60mgシリンジ 13歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

30mgバイアル 6歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していません。

〈結節性痒疹〉

30mgバイアル 13歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していません。

ミチーガの投与にあたって

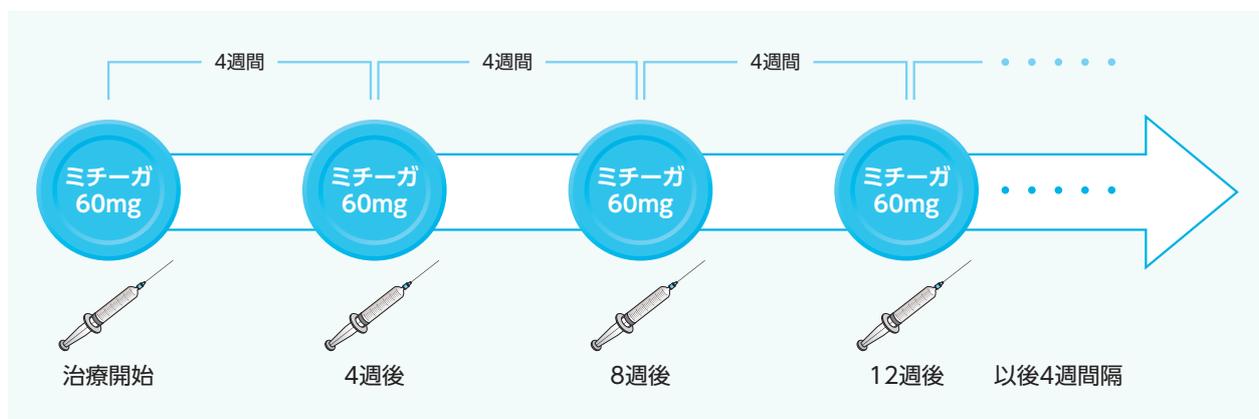
用法・用量

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

60mg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60mgを4週間の間隔で皮下投与する。

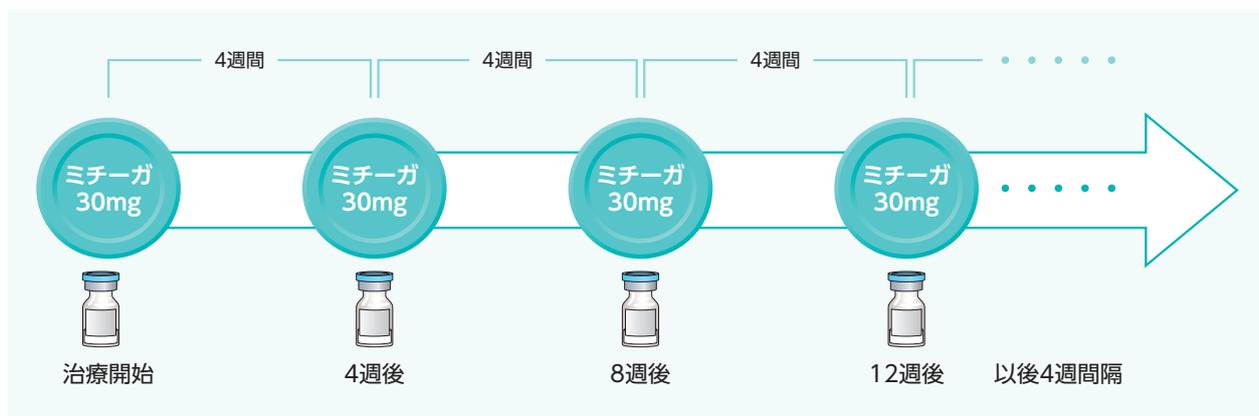
● ミチーガ60mgシリンジ投与スケジュール



30mgバイアル

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30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

● ミチーガ30mgバイアル投与スケジュール



ミチーガ皮下注用60mgシリンジ

7. 用法・用量に関連する注意

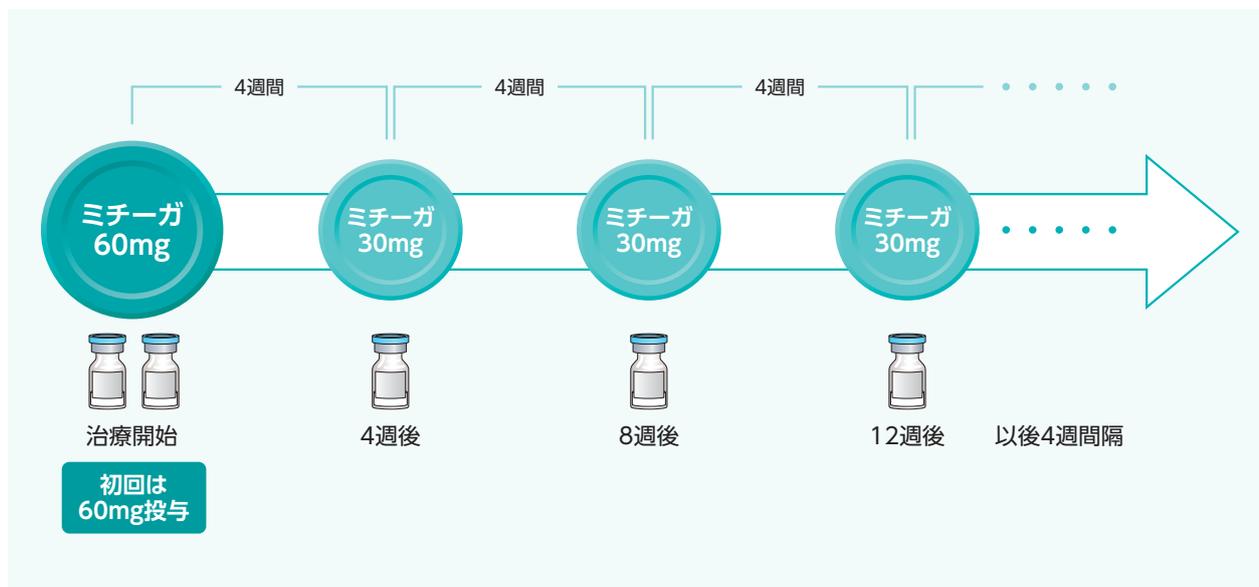
- 7.1 本剤投与後に浮腫性紅斑、湿疹等の発現を含む、皮膚症状の悪化が認められているので、皮膚症状が悪化した場合には、本剤の継続の可否について慎重に検討すること。
- 7.2 本剤とミチーガ皮下注用30mgバイアルの生物学的同等性は示されていないことから、互換使用を行わないこと。

〈結節性痒疹〉

30mgバイアル

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60mgを皮下投与し、以降1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

● ミチーガ30mgバイアル投与スケジュール



ミチーガ皮下注用30mg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60mg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。

患者への説明について

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

60mgシリンジ

30mgバイアル

以下の点について患者に対して説明し、患者が理解したことを確認した上で投与してください。

- ミチーガ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。

投与に関する重要な基本的注意

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

60mgシリンジ

30mgバイアル

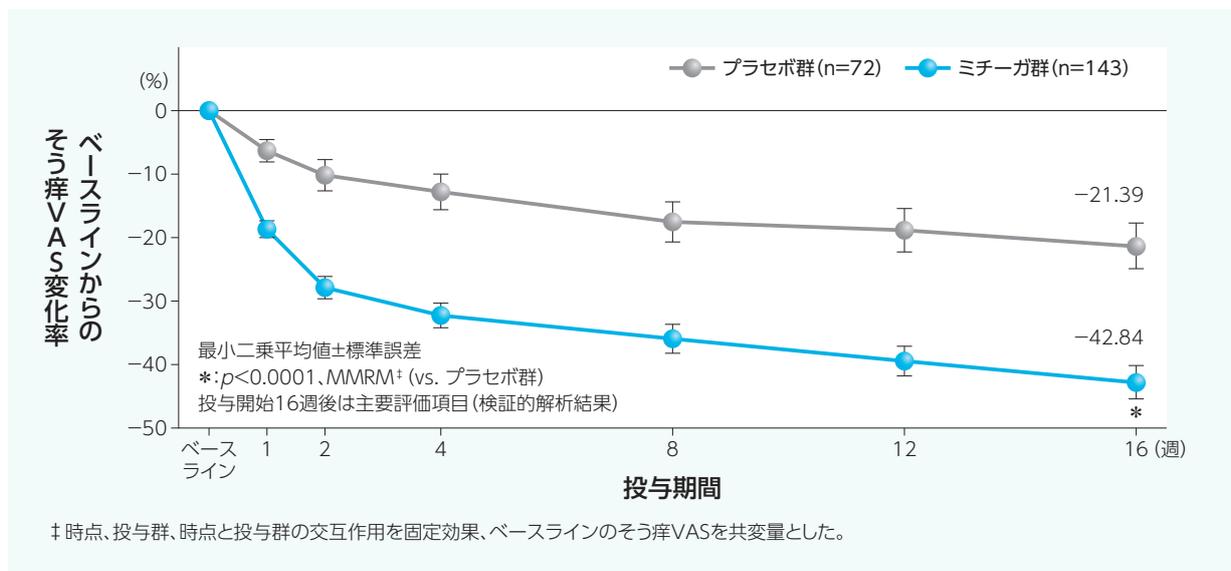
- 抗炎症外用剤及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤による適切な治療を一定期間施行しても、そう痒を十分にコントロールできない成人及び6歳以上の小児のアトピー性皮膚炎患者に投与してください。
- そう痒が改善した場合も含め、ミチーガ投与中はアトピー性皮膚炎に対して必要な治療を継続してください。
- ミチーガによる治療反応は、通常投与開始から16週までには得られるため、16週までにミチーガの治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮してください。
- ミチーガ投与後、浮腫性紅斑、湿疹等の発現を含む、皮膚症状の悪化があらわれることがあります。皮膚症状が悪化した場合には、症状に応じて抗炎症外用剤等を使用し、症状が速やかに改善しない場合には、ミチーガの使用を中止するなど適切な処置を行ってください。
- ミチーガ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、十分な注意を払ってください。

〈参考:アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床成績〉

60mgシリンジ 13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験)⁵⁹⁾

国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験)におけるミチーガ投与開始16週後のベースラインからのそう痒VAS変化率は、ミチーガ投与により有意に改善しました[ミチーガ群-42.84%、プラセボ群-21.39%、群間差-21.45% (95%信頼区間:-30.19~-12.71%)] ($p < 0.0001$, MMRM[‡])。

■ ベースラインから投与開始16週後までのそう痒VAS変化率 (FAS)

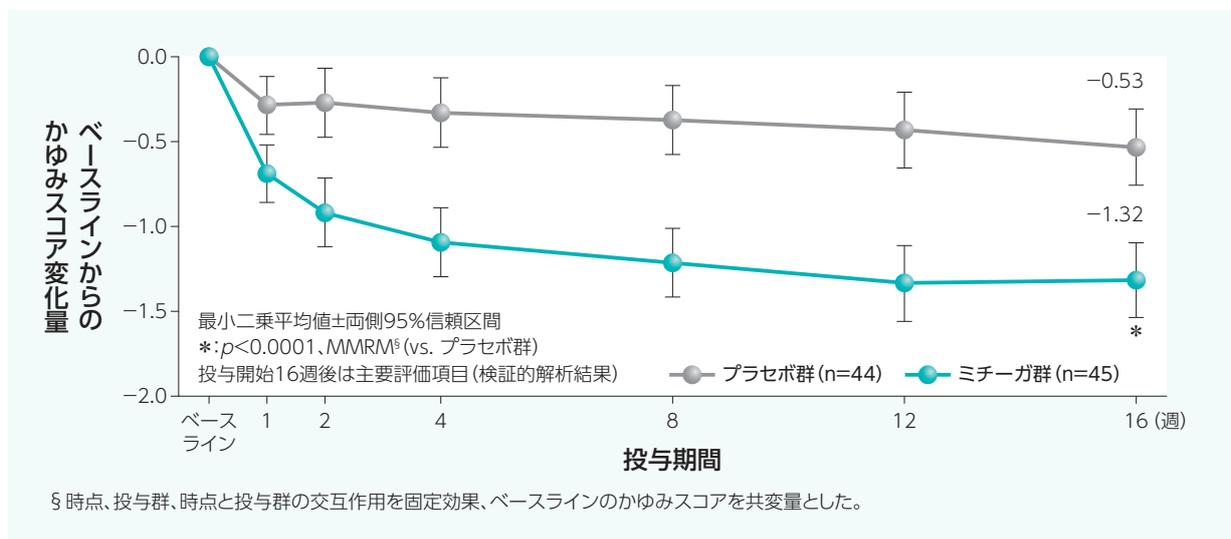


※試験概要の詳細については、P.51以降をご参照ください。

30mgバイアル 6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-04試験)⁶¹⁾

国内第Ⅲ相試験 (M525101-04試験)におけるミチーガ投与開始16週後のベースラインからのかゆみスコア変化量 (最小二乗平均値)は、ミチーガ投与により有意に改善しました[ミチーガ群-1.32、プラセボ群-0.53、群間差-0.78 (95%信頼区間:-1.10~-0.47)] ($p < 0.0001$, MMRM[§])。

■ ベースラインから投与開始16週後までのかゆみスコア変化量の経時推移 (FAS)



※試験概要の詳細については、P.56以降をご参照ください。

〈結節性痒疹〉

30mgバイアル

- 抗炎症外用剤及び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、結節性痒疹を主体とする病変が多発し、複数の部位に及ぶ成人及び13歳以上の小児の結節性痒疹患者に投与してください。
- ミチーガによる治療反応は、通常投与開始から16週までには得られるため、16週までにミチーガの治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮してください。
- ミチーガ投与後、浮腫性紅斑、湿疹等の発現を含む、皮膚症状の悪化があらわれることがあります。皮膚症状が悪化した場合には、症状に応じて抗炎症外用剤等を使用し、症状が速やかに改善しない場合には、ミチーガの使用を中止するなど適切な処置を行ってください。
- ミチーガ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、十分な注意を払ってください。

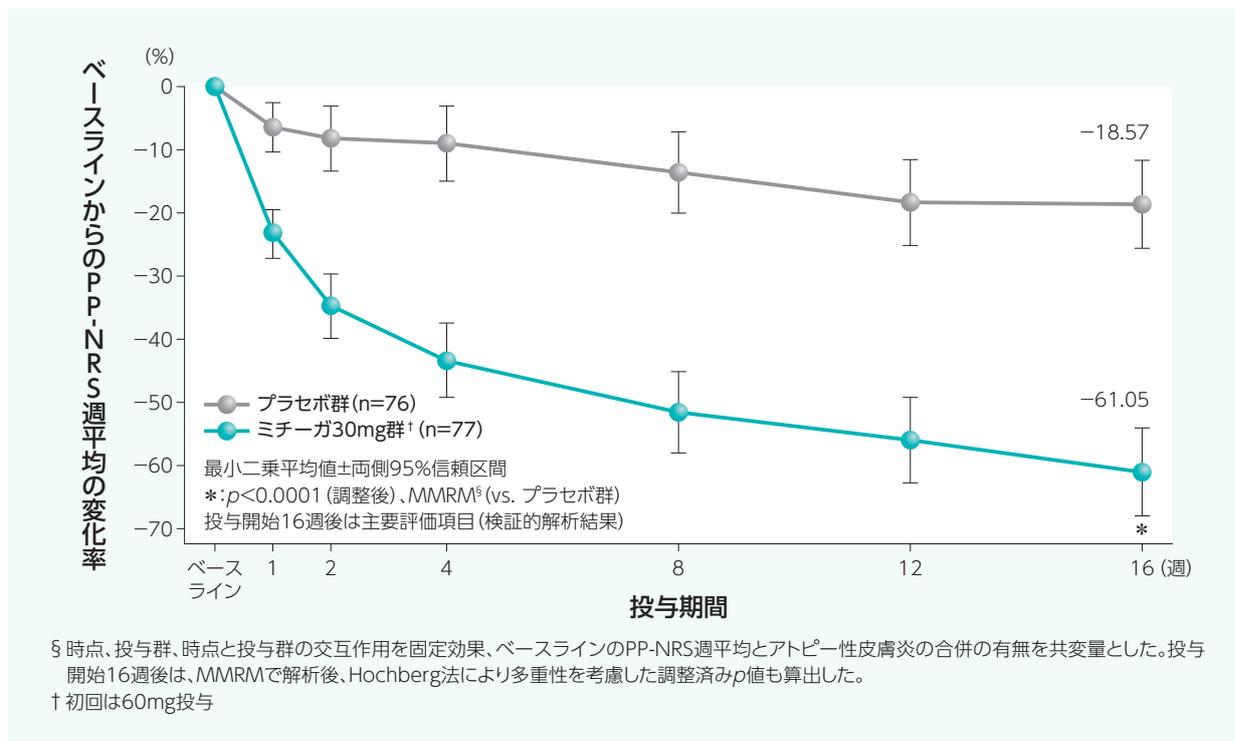
〈参考：結節性痒疹患者を対象とした臨床成績〉

30mgバイアル

13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(M525101-11試験)⁶²⁾

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(M525101-11試験)におけるミチーガ投与開始16週後のベースラインからのPP-NRS週平均の変化率(最小二乗平均値)は、ミチーガ投与により有意に改善しました[ミチーガ30mg群-61.05%、プラセボ群では-18.57%、群間差-42.48%(95%信頼区間:-51.91~-33.05%)]($p<0.0001$ [調整後]、MMRM[§])。

■ ベースラインから投与開始16週後までのPP-NRS週平均変化率の経時推移(FAS)



※試験概要の詳細については、P.58以降をご参照ください。

投与方法

60mgシリンジ ※投与にあたっては、電子添文の「操作方法」もご参照ください。

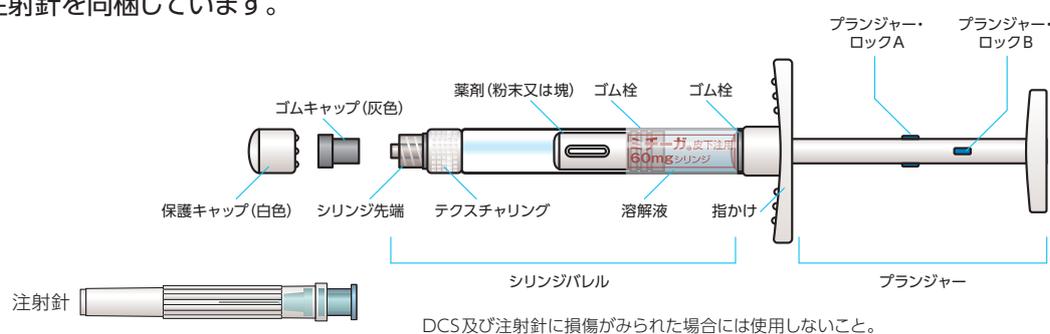
1. 投与前の確認事項

● 各部の名称

本剤は、デュアルチャンバーシリンジ(以下、DCS)
(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注射剤です。
注射針を同梱しています。

■ 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



● 保管方法

外箱開封後は遮光して保存してください。

● 包装

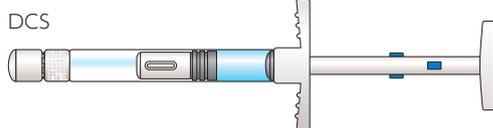
シリンジ:60mg×1本(単回使用フィルタ付き注射針27ゲージ1本添付)

同梱の注射針以外は使用しないでください

2. 薬剤の調製方法

1 清潔な手で容器から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



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

※シリンジパレル内壁に無色～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。

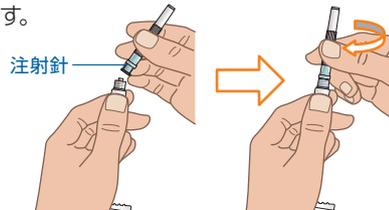


- ② ゴムキャップ(灰色)を外します。



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。

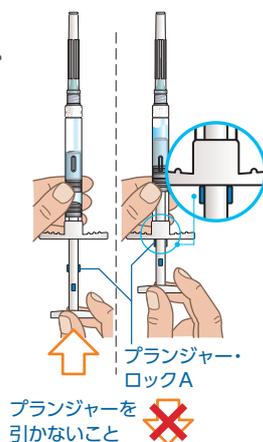


- 以降の操作は、必ずゴムキャップを外し、注射針をつけた状態で行ってください。シリンジ内の圧力が高まり、液漏れが発生することがあります。
- 注射針のキャップは、投与直前に外してください。
- 薬剤がこぼれる可能性があるためDCSは上向きに持ってください。

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へ流れる場合がありますが、問題ありません。

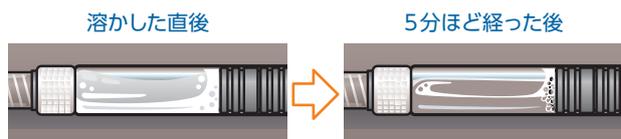


- ③ そのまま注射針側を上に向けた状態で、DCSを60秒以上左右に振とうして、薬剤を溶かしてください。薬液が溶立っても問題ありません。

- 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。



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



溶かした直後

泡で全体が白っぽく見えます

5分ほど経った後

泡がおさまり、薬液が透きとおります(5分ほど置いた後に、図に示す程度の一定量の泡が残っていても問題ありません)

- 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分ほど時間をおいてください。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。

3. 投与方法

6 空気(気泡)を先端部に移動させてください

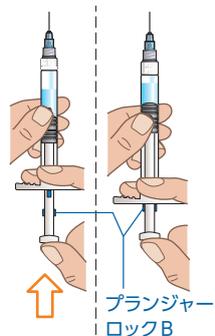
① 注射針のキャップを外し、注射針を上に向けた状態で、シリンジバレルを指先で軽くたたき、気泡をシリンジバレルの先端に移動させます。

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。



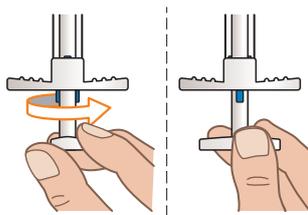
③ プランジャーをプランジャー・ロックBで止まるまで押し込みます。

- 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バ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が、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

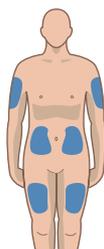
注射針を上に向けた状態で、プランジャーを図の矢印の方向に90度回転させてください。こうすることでプランジャーのロックが解除されます。



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込んでください。

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、シリンジバ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。

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。

4. 投与後の確認事項

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。

自己投与について

60mgシリンジ

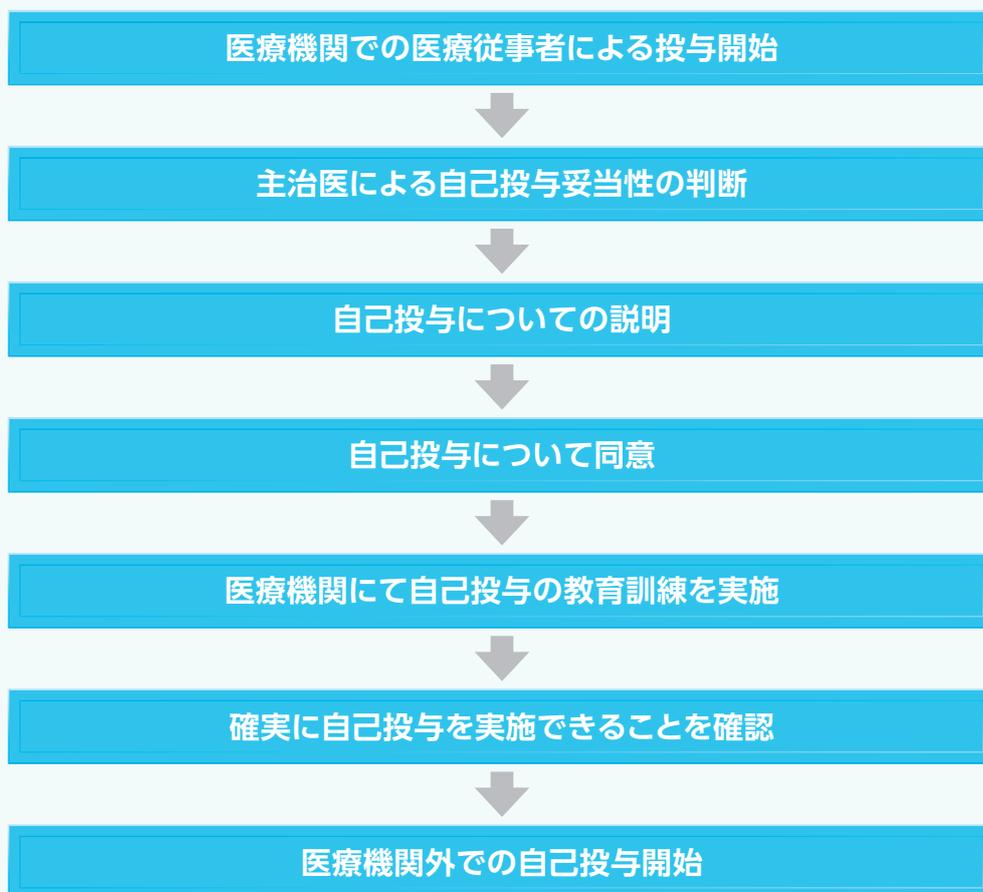
● 自己投与の適用

注) 30mgバイアルでは自己投与は認められていません。

自己投与の適用については、その妥当性を慎重に検討した上で、以下の項目に従って行ってください。

- 患者に十分な教育訓練を実施する。家族が患者に投与する場合は、家族への十分な教育訓練を実施する。
- 本剤投与によるリスク、注意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する。
- 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する。
- 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、安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に廃棄する容器を提供する。

自己投与への移行フロー



● 自己投与適用後

自己投与の適用後、以下の場合は直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行ってください。

- 本剤の副作用が疑われる場合
- 自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合

● 自己投与にあたって

自己投与にあたって、医療機関よりミチーガ[®]皮下注用60mgシリンジとともに以下のものを患者にお渡しください。

- アルコール綿
- 廃棄容器

また、自己投与に関する以下の資料をご活用ください。

- ミチーガ自己注射ガイドブック

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

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。

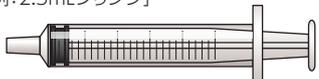
使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

ミチーガ[®]皮下注用30mgバイアルとミチーガ[®]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ため、結節性痒疹への60mg投与には30mgバイアルのみを使用してください。

投与方法

30mgバイアル

1. 投与前に準備するもの(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] 

2. 薬剤の調製方法

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

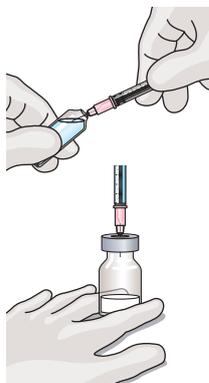
バイアルについて下記の項目を確認し、異常が認められた場合は使用せず、新しいバイアルをご使用ください。

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

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保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。
- ④ 1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。



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

- 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)



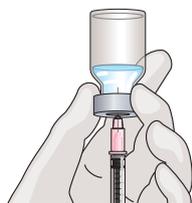
- 溶解を確認後、直ちに投与してください。直ちに投与できない場合は室温で保存し、24時間以内に投与してください。
- 調製後の薬液が無色～微黄色でない場合や、不溶物を認めた場合には使用しないでください。
- 静置後、多少の気泡が残っていても問題ありません。

3. 投与方法

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、針先が薬液の水面上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。

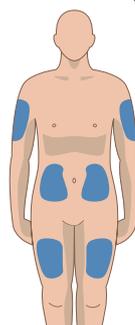


*60mg 投与する場合は、1.2mL

用量 ネモリズムブ（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

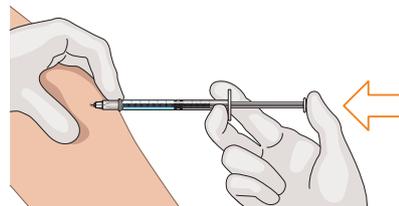


注射針の近くを持つと、
次の手順が実施しにくくなる

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。

4. 投与後の確認事項

シリンジや注射針の使用は1回限りとし、使用後は廃棄ください。

副作用

重大な副作用

【重篤な感染症】

ミチーガはヒトインターロイキン-31 (IL-31) のIL-31受容体A (IL-31RA) への結合を阻害するヒト化抗ヒトIL-31RAモノクローナル抗体であり、一般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ります。

各臨床試験の盲検投与期間(16週間)における感染症の発現状況は以下のとおりでした。

● 各臨床試験の盲検投与期間における感染症の発現割合

	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	
	ミチーガ投与群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)	ミチーガ投与群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)
13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験) ※ミチーガ60mg投与	143	72	143	72
皮膚感染症	10(7.0)	7(9.7)	4(2.8)	4(5.6)
皮膚以外の感染症	30(21.0)	18(25.0)	8(5.6)	2(2.8)
6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-04試験) ※ミチーガ30mg投与	46	43	46	43
皮膚感染症	7(15.2)	8(18.6)	2(4.3)	1(2.3)
皮膚以外の感染症	10(21.7)	5(11.6)	0	0
13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M525101-11試験) ※初回ミチーガ60mg投与、その後30mg投与	77	76	77	76
皮膚感染症	8(10.4)	14(18.4)	1(1.3)	2(2.6)
皮膚以外の感染症	10(13.0)	5(6.6)	0	0

各臨床試験の全期間における報告者又は企業によりミチーガ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、13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(M525101-01試験及びM525101-02試験)では298例中、皮膚感染症として蜂巣炎2例(0.7%)、男性外性器蜂巣炎、カポジ水痘様発疹、皮膚細菌感染、膿痂疹、ヘルペス眼感染が各1例(各0.3%)、皮膚以外の感染症として菌血症2例(0.7%)、肺炎、ウイルス感染が各1例(各0.3%)報告されました。

6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(M525101-04試験)では89例中、膿痂疹1例(1.1%)が報告されました。

13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(M525101-11試験)での報告はありませんでした。

● 重篤な感染症 症例*1一覧

[13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(M525101-01試験及びM525101-02試験)]

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)
17歳・男性	菌血症	継続	20	回復	73
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
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
46歳・男性	蜂巣炎	休薬	60*2	回復	52
39歳・男性	蜂巣炎	非該当	152	回復	18
28歳・男性	ウイルス感染	非該当	419	軽快	—
39歳・女性	皮膚細菌感染	継続	265	回復	38
49歳・男性	膿痂疹	非該当	408	軽快	—
51歳・男性	ヘルペス眼感染	継続	393	回復	477

[6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(M525101-04試験)]

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

*2 プラセボ投与終了後、ミチーガ投与日からの日数

[13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(M525101-11試験)]

症例なし

ミチーガ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ってください。

【重篤な過敏症】

ミチーガはヒトIL-31のIL-31RAへの結合を阻害するヒト化抗ヒトIL-31RAモノクローナル抗体であり、一般に、生物学的製剤の投与により重篤な過敏症が発現するリスクがあります。

13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(M525101-01試験及びM525101-02試験)において、ミチーガ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が298例中1例(0.3%)に認められました。

なお、6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(M525101-04試験)及び13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(M525101-11試験)では重篤な過敏症は認められませんでした。

臨床試験において、ミチーガとの因果関係が否定できないアナフィラキシー反応は認められていませんが、一般に、生物学的製剤の投与により重篤な過敏症が発現するリスクがあることから、ミチーガ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直ちにミチーガの使用を中止して、適切な処置を行ってください。

【類天疱瘡】

ミチーガ投与後に類天疱瘡の発現した症例が報告されています。報告例の多くは、類天疱瘡のリスク因子(高齢者、悪性腫瘍の合併、DPP-4阻害薬等の併用薬)を持つ患者での発現でした。また、報告症例の多くは比較的投与初期(初回投与後もしくは2回目投与後)に発現しています。水疱、びらん等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ってください。

● 類天疱瘡のリスク因子⁷⁰⁾

- ・ 60歳以上、特に70歳代後半以上の高齢者に多い。
- ・ 降圧薬や利尿薬、抗生剤など様々な薬剤との関連が報告されている。近年、糖尿病治療薬であるDPP-4(Dipeptidyl Peptidase-4)阻害薬との関連の報告が増加している。
- ・ 悪性腫瘍との関連が複数の研究で報告されている。
- ・ 特定の神経疾患(脳梗塞、認知症、パーキンソン病、てんかんなど)の合併率が高いとする報告もある。

● ミチーガ投与に際しての留意点

ミチーガの投与にあたっては、各種ガイドラインを参考に、類天疱瘡を含む他疾患の可能性に注意した上で、アトピー性皮膚炎もしくは結節性痒疹患者に投与してください。

留意すべき副作用

【皮膚症状の悪化】

アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内臨床試験及び結節性痒疹患者を対象とした国内臨床試験において、原病変（アトピー性皮膚炎又は結節性痒疹）の悪化が認められました。また、原病変の悪化とは異なる皮膚症状として、アトピー性皮膚炎患者では浮腫性紅斑、結節性痒疹患者では浮腫性紅斑及び湿疹等が認められました。これら、ミチーガ投与後に発現する可能性のある皮膚症状を統合し、「皮膚症状の悪化」として定義しました。

13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M525101-01試験）の盲検投与期間において、ミチーガとの因果関係を問わない皮膚症状の悪化は、ミチーガ投与群143例中41例（28.7%）、プラセボ群72例中18例（25.0%）であり、そのうち、ミチーガとの因果関係が否定できない有害事象は、ミチーガ投与群29例（20.3%）、プラセボ群5例（6.9%）でした。また、全期間を通してミチーガとの因果関係が否定できない重篤な有害事象として、剥脱性皮膚炎が298例中1例（0.3%）報告されました。

6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M525101-04試験）の盲検投与期間では、ミチーガとの因果関係を問わない皮膚症状の悪化はミチーガ投与群46例中9例（19.6%）、プラセボ群43例中7例（16.3%）であり、そのうち、ミチーガとの因果関係が否定できない有害事象は、ミチーガ投与群4例（8.7%）で、プラセボ群では報告されませんでした。また、全期間を通してミチーガとの因果関係が否定できない重篤な有害事象は報告されませんでした。

13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（M525101-11試験）の盲検投与期間においては、ミチーガとの因果関係を問わない皮膚症状の悪化は、ミチーガ投与群77例中31例（40.3%）、プラセボ群76例中17例（22.4%）であり、そのうち、ミチーガとの因果関係が否定できない有害事象は、ミチーガ投与群19例（24.7%）、プラセボ群5例（6.6%）でした。このうちミチーガとの因果関係を問わない結節性痒疹の悪化は、ミチーガ投与群7例（9.1%）、プラセボ群12例（15.8%）であり、そのうち、ミチーガとの因果関係が否定できない有害事象でも、ミチーガ投与群2例（2.6%）、プラセボ群5例（6.6%）と、ミチーガ群よりもプラセボ群で発現割合が高く認められました。そのため、結節性痒疹の悪化を除いて、皮膚症状の悪化の発現割合を算出すると、ミチーガ投与群27例（35.1%）、プラセボ群7例（9.2%）であり、そのうち、ミチーガとの因果関係が否定できない有害事象は、ミチーガ投与群17例（22.1%）で、プラセボ群では報告されませんでした。また、全期間を通してミチーガとの因果関係が否定できない重篤な有害事象は報告されませんでした。

臨床試験において、アトピー性皮膚炎の悪化、浮腫性紅斑、湿疹等の皮膚症状の悪化及び発現がプラセボ群と比較しミチーガ群で多く認められたことから、ミチーガ投与中は患者の状態を十分に観察し、これらの症状が発現した場合には、適切な処置を行ってください。

アトピー性皮膚炎の悪化及び原病変とは特徴の異なる皮膚症状の発現を合わせて「皮膚症状の悪化」と定義して集計した。「皮膚症状の悪化」はアトピー性皮膚炎、異汗性湿疹、貨幣状湿疹、紅斑、湿疹、水疱、中毒性皮膚疹、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚炎、皮膚剥脱、丘疹、丘疹性皮膚疹、手皮膚炎、薬疹、皮膚乾燥、発疹、紅斑性皮膚疹、乾皮症、表皮肥厚、び瘡様皮膚炎、環状紅斑、結節性紅斑、ばら色靴糠疹、剥脱性発疹、多形紅斑、酒さ、汗疹、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、神経皮膚炎、過角化、皮膚潰瘍、円形脱毛症、皮膚嚢腫、稗粒腫、爪の障害、爪肥厚、紫斑、丘疹落屑性皮膚疹、皮膚亀裂、皮脂欠乏症、苔癬様角化症、皮膚腫瘍、びまん性脱毛症（いずれもPT）と定義した。結節性痒疹の悪化は、PT：神経皮膚炎として集計されている。なお、以降の「皮膚症状の悪化」に関する集計にはPT：神経皮膚炎を含んでいない。

60mgシリンジ

13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした
国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験及びM525101-02試験)● 皮膚症状の悪化時の処置、転帰 (重症度別)⁷¹⁾

重症度 ^{*1}	処置	抗炎症剤治療	件数 (n=189 ^{*2})	転帰
軽度 128(67.7%)				
軽度	継続		111	
		strongクラスTCS	5	回復4件、未回復1件
		very strongクラスTCS	40	回復36件、軽快2件、未回復2件
		strongestクラスTCS	12	回復12件
		経口剤 ^{a)}	2	回復2件
		その他 ^{b)}	52	回復43件、軽快3件、未回復6件
	休薬		2	
		strongestクラスTCS	1	回復1件
		その他 ^{b)}	1	回復1件
	投与中止		3	
		very strongクラスTCS	1	未回復1件
		経口剤 ^{a)}	1	未回復1件
		その他 ^{b)}	1	軽快1件
非該当 ^{*3}		12		
	strongクラスTCS	3	回復1件、未回復2件	
	very strongクラスTCS	1	未回復1件	
	strongestクラスTCS	1	未回復1件	
	その他 ^{b)}	7	回復2件、軽快1件、未回復4件	
中等度 60(31.7%)				
中等度	継続		45	
		strongクラスTCS	2	回復2件
		very strongクラスTCS	18	回復17件、未回復1件
		strongestクラスTCS	10	回復9件、未回復1件
		経口剤 ^{a)}	5	回復5件
		その他 ^{b)}	10	回復10件
	休薬		5	
		very strongクラスTCS	2	回復2件
		strongestクラスTCS	1	未回復1件
		経口剤 ^{a)}	1	軽快1件
		その他 ^{b)}	1	回復1件
	投与中止		8	
		strongクラスTCS	1	未回復1件
		very strongクラスTCS	3	回復1件、未回復2件
		経口剤 ^{a)}	3	回復1件、軽快1件、未回復1件
		その他 ^{b)}	1	未回復1件
	非該当 ^{*3}		2	
		strongクラスTCS	1	未回復1件
		経口剤 ^{a)}	1	未回復1件
	高度 1(0.5%)			
高度	継続		1	
		その他 ^{b)}	1	回復1件

a)免疫抑制剤、内服ステロイド剤 b)使用なしを含む

*1 軽度:不快感はあるが、通常の日常生活には支障をきたさない程度のも 中等度:不快感が日常生活を制限するか、あるいは通常の日常生活に影響するほどに大きい 高度:仕事あるいは通常の日常生活を行えない

*2 ミチーガ投与中に認められた皮膚症状の悪化(ミチーガとの因果関係を問わない有害事象)(PT:神経皮膚炎を除く)

*3 規定されている治験薬の投与が全て終了した後に有害事象が発現した場合

TCS:ステロイド外用剤

30mgバイアル

6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした
国内第Ⅲ相試験 (M525101-04試験)

● 皮膚症状の悪化時の処置、転帰(重症度別)⁷²⁾

重症度 ^{*1}	処置	抗炎症剤治療	件数 (n=52 ^{*2})	転帰
軽度			42 (80.8%)	
軽度	継続		35	
		strongクラスTCS	18	回復17件、軽快1件
		very strongクラスTCS その他 ^{b)}	7 10	回復7件 回復10件
	休薬		3	
		strongクラスTCS very strongクラスTCS	2 1	回復2件 軽快1件
	非該当 ^{*3}		4	
strongクラスTCS very strongクラスTCS その他 ^{b)}		1 1 2	回復1件 軽快1件 回復1件、未回復1件	
中等度			10 (19.2%)	
中等度	継続		8	
		strongクラスTCS very strongクラスTCS	1 7	回復1件 回復5件、軽快2件
	投与中止		1	
		strongクラスTCS	1	未回復1件
	非該当 ^{*3}		1	
		very strongクラスTCS	1	未回復1件
高度			0	

b) 使用なしを含む

*1 軽度: 不快感はあるが、通常の日常生活には支障をきたさない程度のもので、中等度: 不快感が日常生活を制限するか、あるいは通常の日常生活に影響するほどに大きい、高度: 仕事あるいは通常の日常生活を行えない

*2 ミチーガ投与中に認められた皮膚症状の悪化(ミチーガとの因果関係を問わない有害事象)(PT: 神経皮膚炎を除く)

*3 規定されている治験薬の投与が全て終了した後に有害事象が発現した場合

TCS: ステロイド外用剤

● 皮膚症状の悪化時の処置、転帰 (重症度別)⁷³⁾

重症度 ^{*1}	処置	抗炎症剤治療	件数 (n=104 ^{*2})	転帰
軽度			90 (86.5%)	
軽度	継続		78	
		strongクラスTCS	18	回復14件、軽快3件、未回復1件
		very strongクラスTCS	23	回復16件、軽快4件、未回復3件
		strongestクラスTCS	7	回復6件、軽快1件
		その他 ^{b)}	30	回復25件、軽快3件、未回復2件
	休薬		6	
		very strongクラスTCS	1	回復1件
		strongestクラスTCS その他 ^{b)}	2 3	回復2件 回復2件、未回復1件
	投与中止		1	
		経口剤 ^{a)}	1	軽快1件
非該当 ^{*3}		5		
	strongクラスTCS その他 ^{b)}	3 2	回復3件 未回復2件	
中等度			13 (12.5%)	
中等度	継続		7	
		strongクラスTCS	1	軽快1件
		very strongクラスTCS	4	回復3件、未回復1件
		strongestクラスTCS	1	回復1件
		その他 ^{b)}	1	回復1件
	休薬		1	
		strongestクラスTCS	1	軽快1件
	投与中止		3	
		strongestクラスTCS 経口剤 ^{a)}	1 2	回復1件 回復1件、軽快1件
	非該当 ^{*3}		2	
strongクラスTCS very strongクラスTCS		1 1	回復1件 軽快1件	
高度			1 (1.0%)	
高度	休薬		1	
		very strongクラスTCS	1	回復1件

a) 免疫抑制剤、内服ステロイド剤 b) 使用なしを含む

*1 軽度: 不快感はあるが、通常の日常生活には支障をきたさない程度のもの 中等度: 不快感が日常生活を制限するか、あるいは通常の日常生活に影響するほどに大きい 高度: 仕事あるいは通常の日常生活を行えない

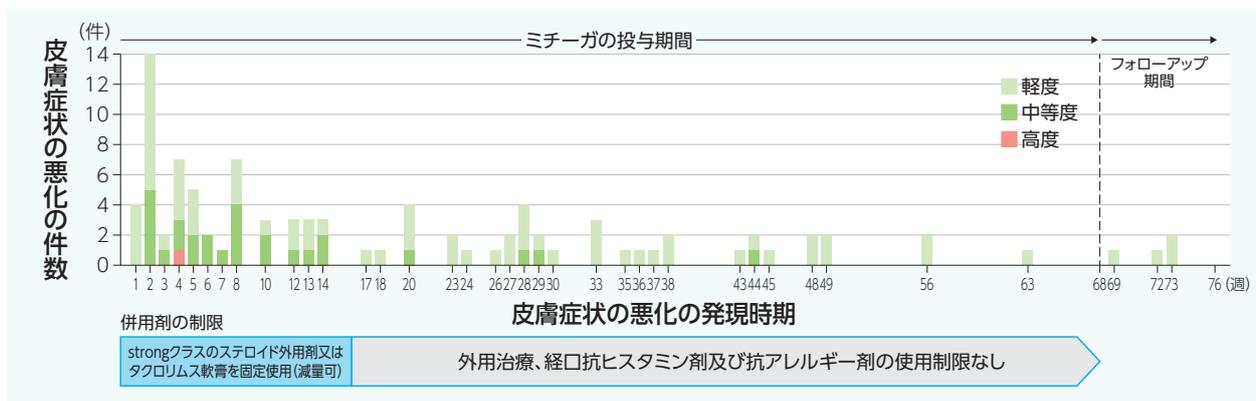
*2 ミチーガ投与中に認められた皮膚症状の悪化(ミチーガとの因果関係を問わない有害事象) (PT: 神経皮膚炎を除く)

*3 規定されている治験薬の投与が全て終了した後に有害事象が発現した場合、または他の有害事象により休薬されている期間に発現し、回復した場合 TCS: ステロイド外用剤

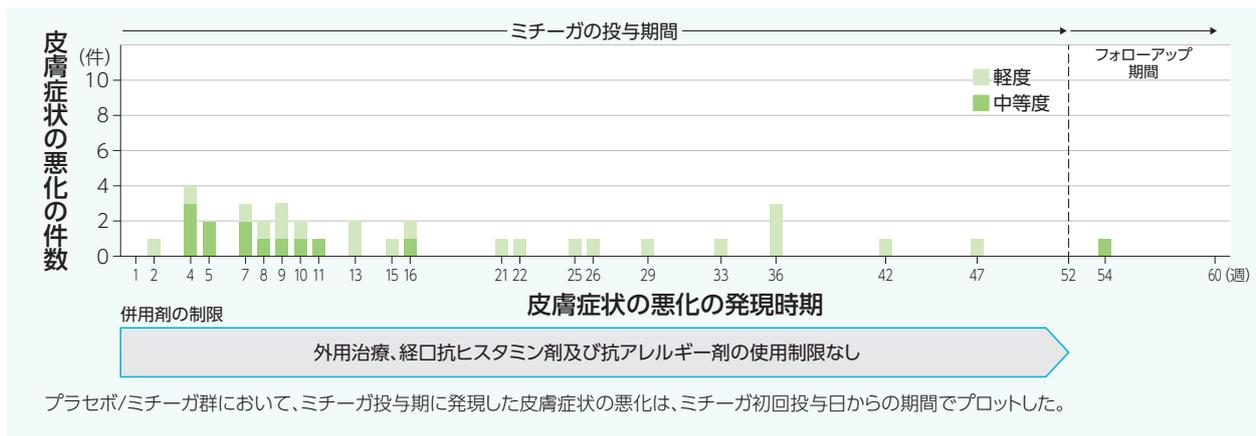
60mgシリンジ 13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験)

● 皮膚症状の悪化の発現時期⁷⁴⁾

【ミチーガ群 (n=143)】



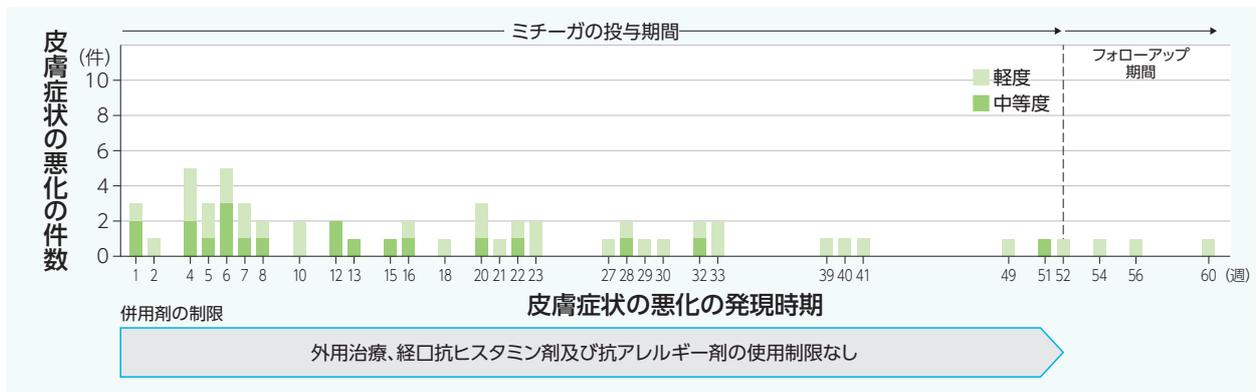
【プラセボ/ミチーガ群(二重盲検期間にプラセボが、非盲検期間にミチーガが投与された群) (n=67)】



60mgシリンジ 13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内長期投与試験 (M525101-02試験)

● 皮膚症状の悪化の発現時期⁷⁵⁾

【ミチーガ群 (n=88)】



ミチーガ投与中に認められた皮膚症状の悪化(ミチーガとの因果関係を問わない有害事象) (PT: 神経皮膚炎を除く)

軽度: 不快感はあるが、通常の日常生活には支障をきたさない程度のもの

中等度: 不快感が日常生活を制限するか、あるいは通常の日常生活に影響するほどに大きい

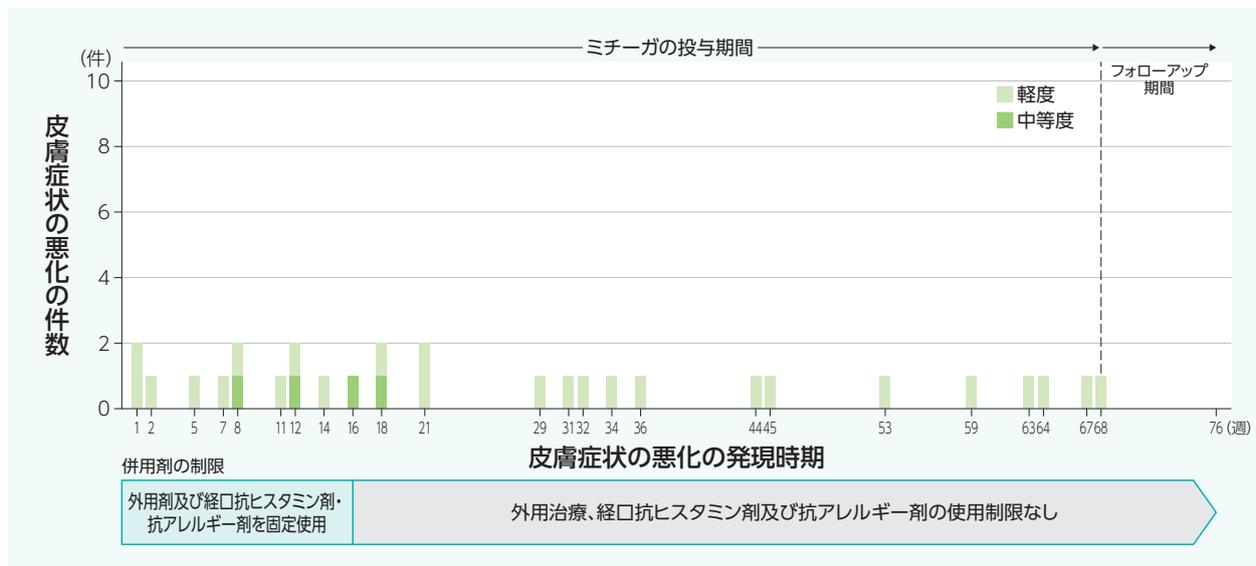
高度: 仕事あるいは通常の日常生活を行えない

30mgバイアル

6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-04試験)

● 皮膚症状の悪化の発現時期⁷⁶⁾

【ミチーガ群 (n=45)】

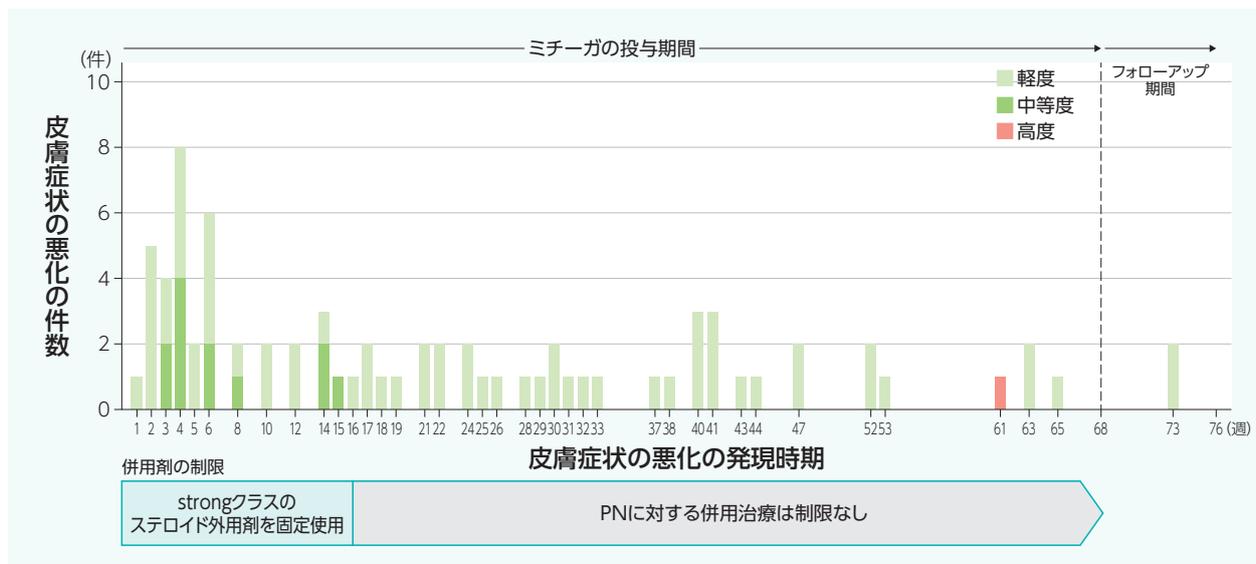


30mgバイアル

13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M525101-11試験)

● 皮膚症状の悪化の発現時期⁷⁷⁾

【ミチーガ群 (n=77)】



ミチーガ投与中に認められた皮膚症状の悪化(ミチーガとの因果関係を問わない有害事象) (PT: 神経皮膚炎を除く)

軽度: 不快感はあるが、通常の日常生活には支障をきたさない程度のもの

中等度: 不快感が日常生活を制限するか、あるいは通常の日常生活に影響するほどに大きい

高度: 仕事あるいは通常の日常生活を行えない

60mgシリンジ

30mgバイアル

● 皮膚症状の悪化の発現から回復までの期間⁷⁸⁾

試験	国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験)	国内長期投与試験 (M525101-02試験)	国内第Ⅲ相試験 (M525101-04試験)	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M525101-11試験)
対象患者	13歳以上の アトピー性皮膚炎患者	13歳以上の アトピー性皮膚炎患者	6歳以上13歳未満の アトピー性皮膚炎患者	13歳以上の 結節性痒疹患者
投与	ミチーガ60mg	ミチーガ60mg	ミチーガ30mg	ミチーガ30mg ※初回は60mg投与
解析対象集団例数	210	88	89	112
皮膚症状の悪化(件)	131	58	52	104
～28日	28(21.4%)	5(8.6%)	10(19.2%)	17(16.3%)
29～56日	15(11.5%)	11(19.0%)	10(19.2%)	21(20.2%)
57～84日	14(10.7%)	13(22.4%)	5(9.6%)	6(5.8%)
85日～	54(41.2%)	11(19.0%)	19(36.5%)	34(32.7%)

ミチーガ投与中に認められた皮膚症状の悪化(ミチーガとの因果関係を問わない有害事象)(PT:神経皮膚炎を除く)

各期間の割合の分母は皮膚症状の悪化の発現件数を用いた。

転帰が「軽快」、「未回復」、「回復したが後遺症あり」、「死亡」、「不明」の皮膚症状の悪化(PN悪化を除く)は回復までの期間毎の集計から除外した。

● 通常のアトピー性皮膚炎や結節性痒疹の症状とは異なる症状が発現した際の対応

ミチーガ投与後に、浮腫性紅斑、貨幣状湿疹などの、通常のアトピー性皮膚炎の症状とは異なる皮膚症状、又は結節性痒疹とは異なる症状が発現する可能性があります。

このような症状が認められた場合は、次のフローチャートをご参照いただき、適切な処置を行ってください。

● 国内臨床試験(6歳以上のアトピー性皮膚炎患者対象)において、通常のアトピー性皮膚炎の症状とは異なる症状(浮腫性紅斑)を呈した症例



成人症例



小児症例

● 国内臨床試験(13歳以上の結節性痒疹患者対象)において、結節性痒疹の症状とは異なる症状(浮腫性紅斑、貨幣状湿疹)を呈した症例

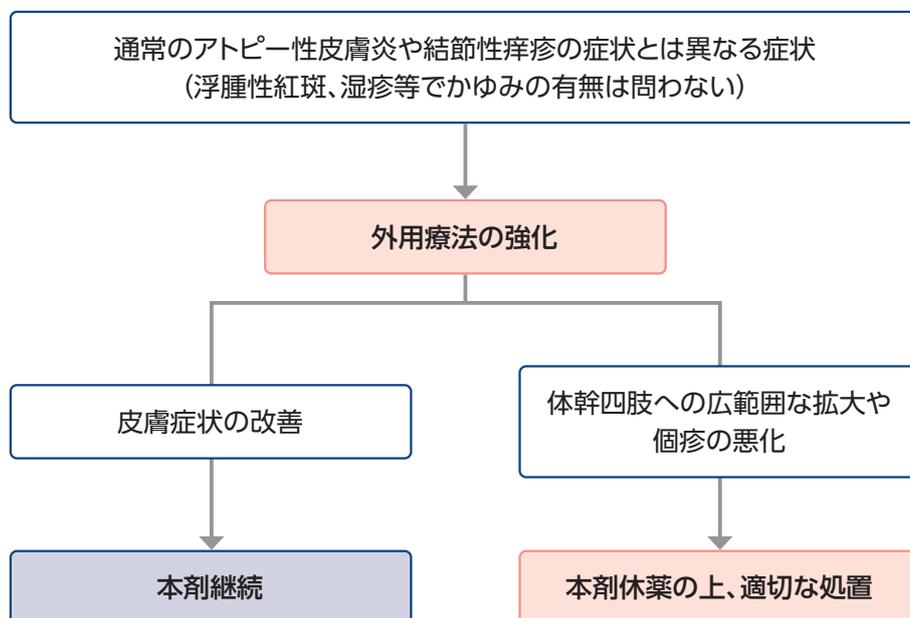


浮腫性紅斑発現症例



貨幣状湿疹発現症例

● 通常のアトピー性皮膚炎や結節性痒疹の症状とは異なる症状が発現した場合の治療フローチャート



その他の副作用

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ってください。

60mgシリンジ

	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、自家感受性皮膚炎、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

30mgバイアル

	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、自家感受性皮膚炎、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

その他留意すべき事項

【悪性腫瘍】

13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験及びM525101-02試験) において、SMQ「悪性腫瘍」に含まれるミチーガとの因果関係を問わない有害事象の発現割合は298例中3例 (1.0%) でした。このうち、報告者又は企業によりミチーガとの因果関係が否定できないと判断した事象は、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫 (MALT型) 1例 (0.3%) でした。

6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-04試験) において、SMQ「悪性腫瘍」に含まれる有害事象の発現は認められませんでした。

13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M525101-11試験) において、SMQ「悪性腫瘍」に含まれるミチーガとの因果関係を問わない有害事象の発現割合は112例中1例 (0.9%) でした。本事象はホジキン病であり、報告者又は企業によりミチーガとの因果関係が否定できないと判断されました。

臨床試験ではミチーガの投与により悪性腫瘍の発現リスクが増加するというデータは得られていませんが、ミチーガの投与により免疫経路が変化して悪性腫瘍に対する免疫学的監視機構が低下し、悪性腫瘍の発現リスクが増加する可能性は否定できないことから、悪性腫瘍の発現には注意してください。

【免疫原性】

13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験及びM525101-02試験) において、抗ネモリズマブ抗体陽性が、それぞれ210例中10例 (4.8%) 及び88例中11例 (12.5%) で認められました。いずれの症例においても中和抗体は認められませんでした。また、抗ネモリズマブ抗体が陽性と判断された被験者の抗体価は、320倍の1例、160倍の2例を除き、10～40倍と低い値を示し、効果減弱及び関連する有害事象の発現は認められませんでした。

6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-04試験) では抗ネモリズマブ抗体陽性と判断された被験者は認められませんでした。

13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M525101-11試験) *において、ミチーガを投与した患者のうち、抗ネモリズマブ抗体陽性が225例中11例 (4.9%) で認められましたが、抗ネモリズマブ抗体が陽性と判断された被験者の多くは、抗体価が10～40倍と低い値を示し、効果減弱及び関連する有害事象の発現は認められませんでした。また、中和抗体はミチーガ60mg群で1例に認められ、血清中ネモリズマブ濃度の低下が認められました。

ミチーガは生物学的製剤であり外来タンパク質を注射投与することで、免疫反応の原因となる可能性があることから、ミチーガ投与中の免疫反応の発現には注意してください。

*免疫原性のデータは、60mg群と30mg群の合計を用いた。

6. 用法・用量 (抜粋)

〈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60mgを皮下投与し、以降1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

臨床試験における副作用一覧

13歳以上のアトピー性皮膚炎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、副作用は172例(57.7%)に認められました。主な副作用はアトピー性皮膚炎55例(18.5%)、サイトカイン異常(血清TARC上昇)13例(4.4%)、蜂巣炎12例(4.0%)でした(承認時)。

6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(M525101-04試験)において、副作用は26例(29.2%)に認められました。主な副作用は紅斑7例(7.9%)、ケモカイン増加3例(3.4%)、膿痂疹、貨幣状湿疹、アトピー性皮膚炎が各2例(各2.2%)でした(承認時)。

13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(M525101-11試験)において、副作用は44例(39.3%)に認められました。主な副作用は湿疹12例(10.7%)、貨幣状湿疹8例(7.1%)、紅斑5例(4.5%)でした(承認時)。

試験	国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験 及びM525101-02試験)	国内第Ⅲ相試験 (M525101-04試験)	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M525101-11試験)
対象患者	13歳以上の アトピー性皮膚炎患者	6歳以上13歳未満の アトピー性皮膚炎患者	13歳以上の 結節性痒疹患者
投与	ミチーガ60mg	ミチーガ30mg	ミチーガ30mg ※初回は60mg投与
	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
安全性解析対象集団	298	89	112
副作用発現例	172(57.7)	26(29.2)	44(39.3)
感染症及び寄生虫症	68(22.8)	5(5.6)	5(4.5)
蜂巣炎	12(4.0)	—	2(1.8)
带状疱疹	4(1.3)	1(1.1)	1(0.9)
毛包炎	2(0.7)	—	1(0.9)
外耳炎	1(0.3)	—	1(0.9)
創傷感染	—	—	1(0.9)
膿痂疹性湿疹	—	—	1(0.9)
膿痂疹	8(2.7)	2(2.2)	—
伝染性軟属腫	1(0.3)	1(1.1)	—
耳下腺炎	—	1(1.1)	—
咽頭炎	3(1.0)	—	—
膿疱性ざ瘡	1(0.3)	—	—
菌血症	2(0.7)	—	—
体部白癬	1(0.3)	—	—
気管支炎	1(0.3)	—	—
結膜炎	4(1.3)	—	—
膀胱炎	2(0.7)	—	—
サイトメガロウイルス肝炎	1(0.3)	—	—
丹毒	2(0.7)	—	—
せつ	1(0.3)	—	—
胃腸炎	3(1.0)	—	—
手足口病	1(0.3)	—	—
単純ヘルペス	4(1.3)	—	—

試験	国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験 及びM525101-02試験)	国内第Ⅲ相試験 (M525101-04試験)	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M525101-11試験)
対象患者	13歳以上の アトピー性皮膚炎患者	6歳以上13歳未満の アトピー性皮膚炎患者	13歳以上の 結節性痒疹患者
投与	ミチーガ60mg	ミチーガ30mg	ミチーガ30mg ※初回は60mg投与
	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
感染	3(1.0)	—	—
インフルエンザ	2(0.7)	—	—
上咽頭炎	8(2.7)	—	—
爪囲炎	1(0.3)	—	—
歯冠周囲炎	2(0.7)	—	—
肺炎	1(0.3)	—	—
マイコプラズマ性肺炎	1(0.3)	—	—
鼻炎	1(0.3)	—	—
皮膚感染	2(0.7)	—	—
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)	—	—
カポジ水痘様発疹	6(2.0)	—	—
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)	—	—
感染性腸炎	2(0.7)	—	—
ヘルペス眼感染	2(0.7)	—	—
男性外性器蜂巣炎	1(0.3)	—	—
口腔ヘルペス	1(0.3)	—	—
感染性皮膚嚢腫	1(0.3)	—	—
細菌性外陰腔炎	1(0.3)	—	—
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	6(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)	—	—
血液及びリンパ系障害	1(0.3)	—	1(0.9)
好中球減少症	—	—	1(0.9)
リンパ節炎	1(0.3)	—	—
内分泌障害	—	—	1(0.9)
バセドウ病	—	—	1(0.9)
代謝及び栄養障害	2(0.7)	—	—
高尿酸血症	2(0.7)	—	—
精神障害	2(0.7)	—	—
双極1型障害	1(0.3)	—	—
うつ病	1(0.3)	—	—
不眠症	1(0.3)	—	—

試験	国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験 及びM525101-02試験)	国内第Ⅲ相試験 (M525101-04試験)	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M525101-11試験)
対象患者	13歳以上の アトピー性皮膚炎患者	6歳以上13歳未満の アトピー性皮膚炎患者	13歳以上の 結節性痒疹患者
投与	ミチーガ60mg	ミチーガ30mg	ミチーガ30mg ※初回は60mg投与
	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
神経系障害	12(4.0)	1(1.1)	1(0.9)
神経痛	—	—	1(0.9)
頭痛	7(2.3)	1(1.1)	—
浮動性めまい	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)	—	—
傾眠	2(0.7)	—	—
眼障害	9(3.0)	1(1.1)	—
眼瞼浮腫	—	1(1.1)	—
アレルギー性眼瞼炎	2(0.7)	—	—
アレルギー性結膜炎	5(1.7)	—	—
眼瞼紅斑	1(0.3)	—	—
眼脂	1(0.3)	—	—
緑内障	1(0.3)	—	—
耳及び迷路障害	7(2.3)	—	—
耳管開放	1(0.3)	—	—
メニエール病	1(0.3)	—	—
回転性めまい	3(1.0)	—	—
突発性難聴	1(0.3)	—	—
外耳の炎症	1(0.3)	—	—
心臓障害	2(0.7)	—	—
第一度房室ブロック	1(0.3)	—	—
動悸	1(0.3)	—	—
血管障害	2(0.7)	—	—
高血圧	1(0.3)	—	—
表在性血栓性静脈炎	1(0.3)	—	—
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	12(4.0)	—	—
喘息	2(0.7)	—	—
咳嗽	4(1.3)	—	—
アレルギー性鼻炎	1(0.3)	—	—
上気道の炎症	5(1.7)	—	—
口腔咽頭痛	1(0.3)	—	—
胃腸障害	18(6.0)	1(1.1)	5(4.5)
下痢	2(0.7)	1(1.1)	1(0.9)
腹部不快感	1(0.3)	—	1(0.9)
便秘	1(0.3)	—	1(0.9)
口唇腫脹	—	—	1(0.9)
悪心	1(0.3)	—	1(0.9)

試験	国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験 及びM525101-02試験)	国内第Ⅲ相試験 (M525101-04試験)	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M525101-11試験)
対象患者	13歳以上の アトピー性皮膚炎患者	6歳以上13歳未満の アトピー性皮膚炎患者	13歳以上の 結節性痒疹患者
投与	ミチーガ60mg	ミチーガ30mg	ミチーガ30mg ※初回は60mg投与
	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
歯周病	—	—	1(0.9)
口角口唇炎	—	1(1.1)	—
腹痛	2(0.7)	—	—
下腹部痛	1(0.3)	—	—
上腹部痛	2(0.7)	—	—
齲歯	2(0.7)	—	—
十二指腸潰瘍	1(0.3)	—	—
胃ポリープ	2(0.7)	—	—
胃食道逆流性疾患	2(0.7)	—	—
胃腸障害	1(0.3)	—	—
過敏性腸症候群	1(0.3)	—	—
メレナ	1(0.3)	—	—
口内炎	2(0.7)	—	—
肝胆道系障害	—	1(1.1)	—
肝機能異常	—	1(1.1)	—
皮膚及び皮下組織障害	94(31.5)	14(15.7)	36(32.1)
湿疹	5(1.7)	1(1.1)	12(10.7)
貨幣状湿疹	—	2(2.2)	8(7.1)
紅斑	8(2.7)	7(7.9)	5(4.5)
丘疹	—	1(1.1)	4(3.6)
蕁麻疹	9(3.0)	1(1.1)	2(1.8)
神経皮膚炎	—	—	2(1.8)
皮膚炎	4(1.3)	—	2(1.8)
アトピー性皮膚炎	55(18.5)	2(2.2)	1(0.9)
丘疹性皮疹	—	1(1.1)	1(0.9)
ざ瘡	5(1.7)	—	1(0.9)
水疱	1(0.3)	—	1(0.9)
薬疹	—	—	1(0.9)
皮脂欠乏性湿疹	—	—	1(0.9)
表皮肥厚	—	—	1(0.9)
皮膚乾燥	—	—	1(0.9)
環状紅斑	—	—	1(0.9)
結節性紅斑	—	—	1(0.9)
爪肥厚	—	—	1(0.9)
皮膚剥脱	3(1.0)	—	1(0.9)
乾皮症	—	—	1(0.9)
中毒性皮疹	8(2.7)	—	1(0.9)
手皮膚炎	—	—	1(0.9)
びまん性脱毛症	2(0.7)	—	1(0.9)
発疹	—	1(1.1)	—

試験	国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験 及びM525101-02試験)	国内第Ⅲ相試験 (M525101-04試験)	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M525101-11試験)
対象患者	13歳以上の アトピー性皮膚炎患者	6歳以上13歳未満の アトピー性皮膚炎患者	13歳以上の 結節性痒疹患者
投与	ミチーガ60mg	ミチーガ30mg	ミチーガ30mg ※初回は60mg投与
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
酒さ	—	1(1.1)	—
全身性剥脱性皮膚炎	1(0.3)	—	—
異汗性湿疹	2(0.7)	—	—
ばら色秕糠疹	1(0.3)	—	—
脱毛症	3(1.0)	—	—
円形脱毛症	5(1.7)	—	—
皮膚囊腫	1(0.3)	—	—
接触皮膚炎	2(0.7)	—	—
剥脱性皮膚炎	1(0.3)	—	—
光線過敏性反応	1(0.3)	—	—
紫斑	2(0.7)	—	—
皮膚線条	1(0.3)	—	—
爪色素沈着	1(0.3)	—	—
筋骨格系及び結合組織障害	6(2.0)	—	1(0.9)
関節痛	2(0.7)	—	1(0.9)
背部痛	1(0.3)	—	—
筋肉痛	1(0.3)	—	—
頸部痛	1(0.3)	—	—
四肢痛	1(0.3)	—	—
腎及び尿路障害	1(0.3)	—	—
蛋白尿	1(0.3)	—	—
生殖系及び乳房障害	3(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・全身障害及び投与部位の状態	27(9.1)	1(1.1)	4(3.6)
注射部位反応	3(1.0)	1(1.1)	2(1.8)
顔面浮腫	1(0.3)	—	1(0.9)
注射部位疼痛	1(0.3)	—	1(0.9)
注射部位紅斑	2(0.7)	1(1.1)	—
注射部位そう痒感	1(0.3)	1(1.1)	—
末梢性浮腫	6(2.0)	—	—
発熱	3(1.0)	—	—
胸痛	1(0.3)	—	—
異常感	1(0.3)	—	—
肉芽腫	1(0.3)	—	—
注射部位内出血	3(1.0)	—	—
倦怠感	4(1.3)	—	—
疼痛	2(0.7)	—	—

試験	国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験 及びM525101-02試験)	国内第Ⅲ相試験 (M525101-04試験)	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M525101-11試験)
対象患者	13歳以上の アトピー性皮膚炎患者	6歳以上13歳未満の アトピー性皮膚炎患者	13歳以上の 結節性痒疹患者
投与	ミチーガ60mg	ミチーガ30mg	ミチーガ30mg ※初回は60mg投与
	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
末梢腫脹	1(0.3)	—	—
注射部位腫脹	2(0.7)	—	—
注射部位不快感	1(0.3)	—	—
臨床検査	27(9.1)	4(4.5)	1(0.9)
ケモカイン増加	—	3(3.4)	1(0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.3)	1(1.1)	—
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.3)	1(1.1)	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	1(1.1)	—
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)	—	—
血中尿酸増加	1(0.3)	—	—
心電図異常	1(0.3)	—	—
フィブリンDダイマー増加	2(0.7)	—	—
体重増加	2(0.7)	—	—
心電図異常T波	1(0.3)	—	—
尿中蛋白陽性	1(0.3)	—	—
サイトカイン異常	13(4.4)	—	—
肝機能検査値上昇	1(0.3)	—	—
傷害、中毒及び処置合併症	1(0.3)	—	—
挫傷	1(0.3)	—	—

MedDRA/J Version 23.1

- ・因果関係が関連ありの有害事象を対象に集計した。
- ・M525101-01試験、M525101-04試験、M525101-11試験のプラセボ群のPart A期間に発現した有害事象は、集計に含めなかった。
- ・M525101-01試験、M525101-04試験、M525101-11試験のプラセボ群のPart B期間に移行しなかった被験者は、解析対象集団から除外した。
- ・ミチーガ投与終了後のフォローアップ期間に発現した有害事象は集計に含めた。

臨床検査結果に及ぼす影響

血清TARC値

ミチーガの投与中、アトピー性皮膚炎の炎症症状及び結節性痒疹の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ます。ミチーガ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することができませんので、ご注意ください。

● 血清TARC値上昇について

13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(M525101-01試験)において、ミチーガ群では、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りました(図1)。6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(M525101-04試験)において、ミチーガ群では、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、投与開始68週後は投与開始前と同程度の値となりました(図2)。

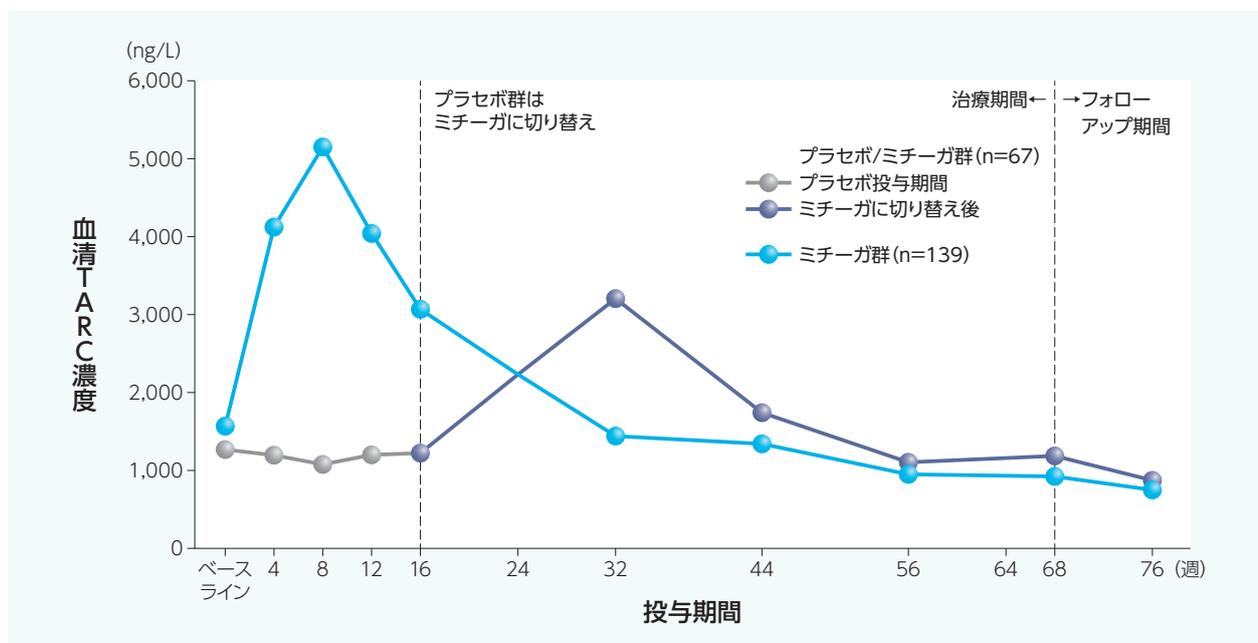
13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(M525101-11試験)において、ミチーガ30mg群では、投与開始2週後から4週後にかけて血清TARC値が上昇し、その後は経時的に低下し、投与開始68週後は投与開始前と同程度の値となりました(図3)。

全試験において、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ミチーガに変更して投与を開始すると、ミチーガ投与開始16週後又は4週後以降にかけて血清TARC値が上昇し、その後は低下傾向となりました。

ミチーガ群で投与開始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、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値の上昇と考えられます。血清中のTARC値は、アトピー性皮膚炎の短期病勢マーカーとして用いられていることから、6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(M525101-04試験)においてミチーガ投与後にみられたTARC値上昇に伴って病状が変化しているかを確認するため、投与開始16週後までのTARC値の変化率と、皮疹の面積及び重症度に基づき算出されるEASIの変化率及びかゆみスコアの変化量の相関性をそれぞれ検討しましたが、ミチーガ群及びプラセボ/ミチーガ群ともに、TARC値とEASIの間及びTARC値とかゆみスコアの間には相関性はみられませんでした。ミチーガ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ご留意ください。また、一部の患者ではアトピー性皮膚炎の悪化が認められているため、ミチーガ投与中に血清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ってください。

60mgシリンジ

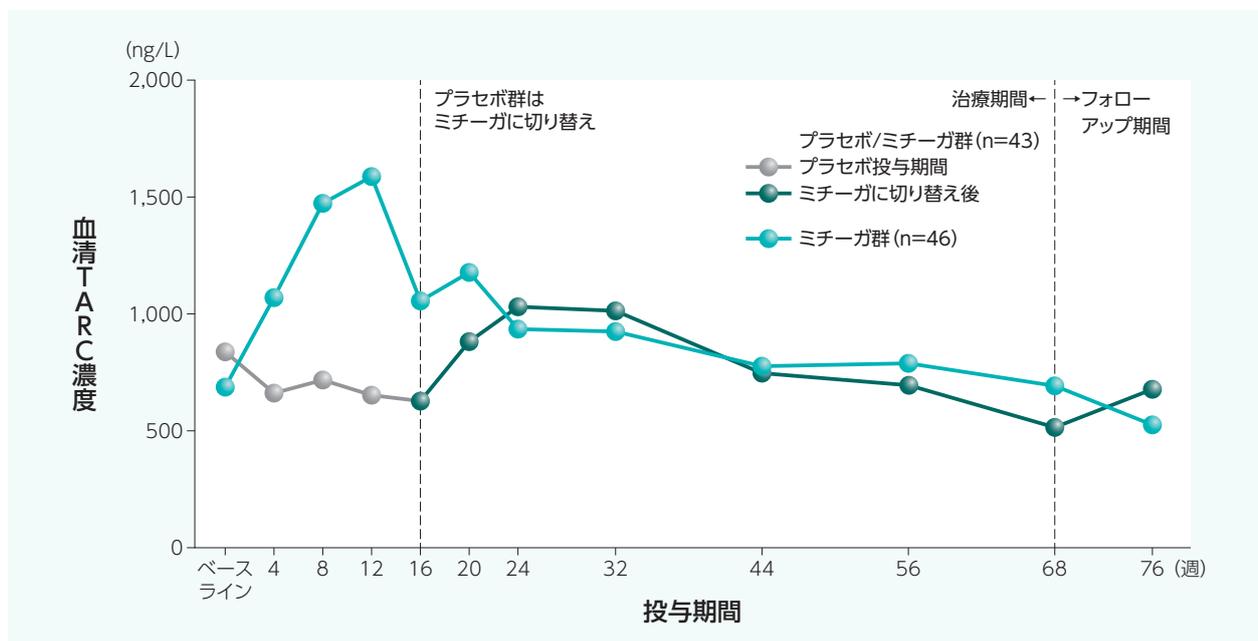
図1: 13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験) 血清TARC濃度(中央値)の経時推移(長期投与期間SAF)⁵⁹⁾



例数は、Part B期間に移行しなかったミチーガ群4例、プラセボ群5例を除いた患者数

30mgバイアル

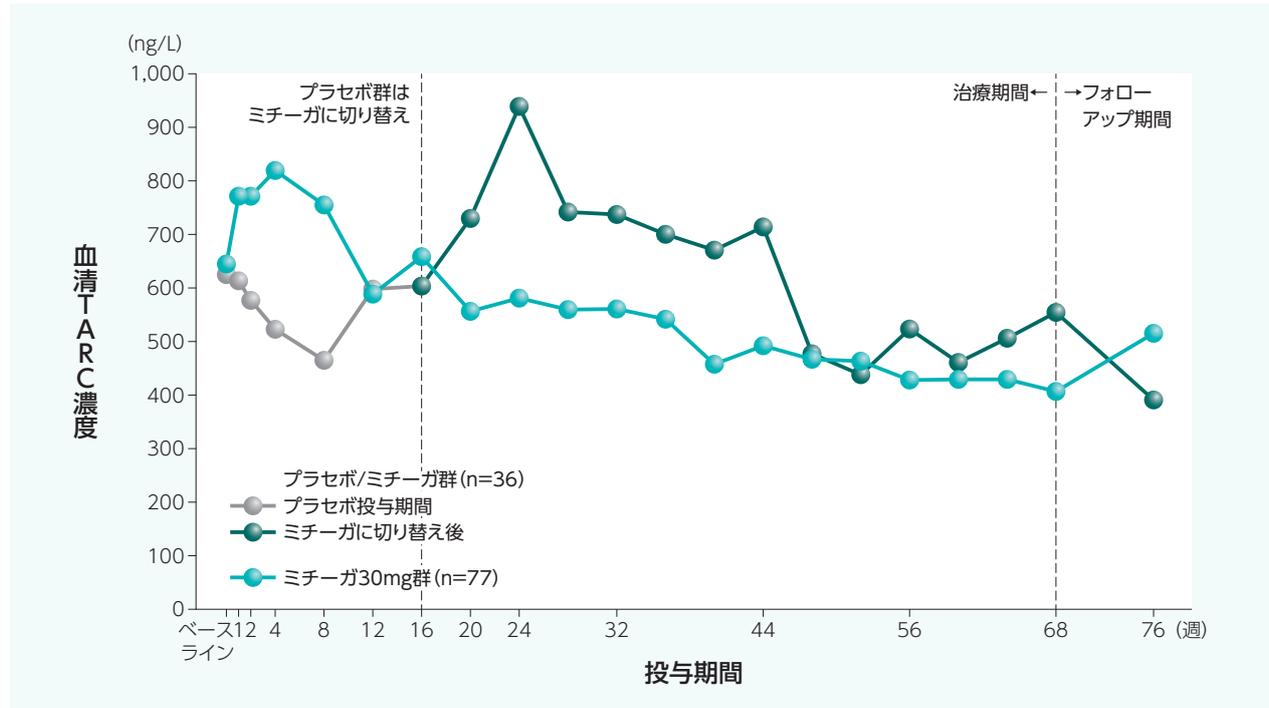
図2: 6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-04試験) 血清TARC濃度(中央値)の経時推移(SAF)⁶¹⁾



臨床検査結果に及ぼす影響

30mgバイアル

図3: 13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした国内第II/III相試験 (M525101-11試験) 血清TARC濃度(中央値)の経時推移(SAF)⁶²⁾



臨床検査結果に及ぼす影響

〈参考〉

13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験) の試験概要及び臨床成績⁵⁹⁾

59) 社内資料：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 (承認時評価資料) (2022年3月承認CTD2.7.6.3)

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歳以上のアトピー性皮膚炎患者 215例
試験デザイン	<p>Part A: ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験 Part B: 非盲検、多施設共同、長期投与試験</p> <p>選択基準: そう痒VAS50mm以上 かゆみスコア3 (中等度)以上 等 ※除外基準: EASIスコア 10未満 等</p> <p>R: ランダム化</p> <p>スクリーニング期間: -28日 ~ -14日</p> <p>ランダム化日: -14日</p> <p>治療期間 Part A (16週間): 16週</p> <p>治療期間 Part B (52週間): 16週 ~ 68週</p> <p>フォローアップ期間: 68週 ~ 76週</p> <p>スクリーニング期間: strongクラスのステロイド外用剤又はタクロリムス軟膏を固定使用 (薬剤/用法の変更不可) 減量は可</p> <p>治療期間 Part A: 経口抗ヒスタミン剤・抗アレルギー剤 薬剤/用法の変更不可</p> <p>治療期間 Part B: 外用治療、経口抗ヒスタミン剤及び抗アレルギー剤の使用制限なし</p> <p>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</p>

〈参考〉 (M525101-01 試験)

〈参考〉

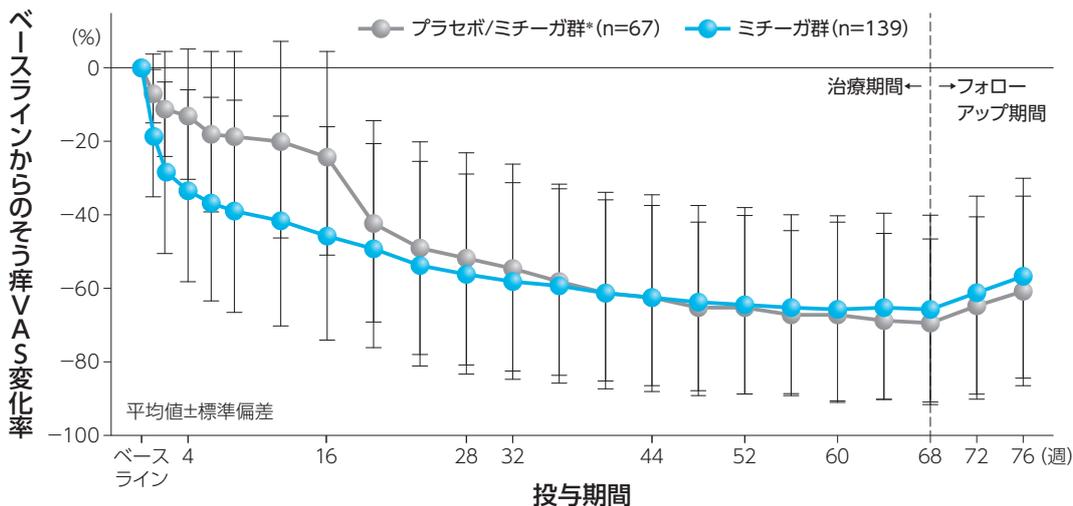
13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした 国内第Ⅲ相試験 (M525101-01試験) の試験概要及び臨床成績 (続き)

<p>主な選択基準</p>	<p>以下の条件を満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・過去にstrongクラス以上のステロイド外用剤又はタクロリムス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る。 ・過去に抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤を固定の用法・用量で2週間以上継続投与したが、効果不十分である。 ・そう痒VAS\geq50mm ・かゆみスコア\geq3 																								
<p>主な除外基準</p>	<p>以下のいずれかの基準に該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患など、治験参加に不適当と考えられる疾患、うっ血性心不全 (NYHA心機能分類Ⅲ以上)を合併している。 ・悪性腫瘍の既往を有する又は合併している。 ・吸入による局所治療以外の全身性の治療 (ステロイド剤、アミノフィリン点滴静注、0.1%アドレナリン皮下注、酸素吸入、抗体医薬品)が必要なコントロール不良の喘息を合併している。 ・治療開始日の体重が30.0kg未満又は120.0kgを超える。 ・ランダム化前の28日以内に全身性のステロイド剤、免疫抑制剤、アトピー性皮膚炎皮疹へのvery strongクラス以上のステロイド外用剤、アトピー性皮膚炎皮疹への光線療法、減感作療法、又は変調療法を実施した。 ・ランダム化日のEASIスコア$<$10 																								
<p>有効性</p>	<p>■ 投与開始16週後のそう痒VAS変化率 (主要評価項目: 検証的解析結果)</p> <p>投与開始16週後のベースラインからのそう痒VAS変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群では-21.39%、ミチーガ群では-42.84%であった。両群間の差 (ミチーガ群-プラセボ群、最小二乗平均値) は-21.45% (95%信頼区間: -30.19~-12.71%) であり、統計学的に有意な差が認められ ($p < 0.0001$, MMRM[*])、プラセボ群に対するミチーガ群の優越性が検証された。</p> <p>ベースラインから投与開始16週後までのそう痒VAS変化率の経時推移 (FAS)</p> <table border="1"> <caption>ベースラインから投与開始16週後までのそう痒VAS変化率の経時推移 (FAS)</caption> <thead> <tr> <th>投与期間 (週)</th> <th>プラセボ群 (n=72) (%)</th> <th>ミチーガ群 (n=143) (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>-7.5</td> <td>-18.5</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>-10.5</td> <td>-28.5</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-13.5</td> <td>-33.5</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>-18.5</td> <td>-36.5</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>-19.5</td> <td>-39.5</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>-21.39</td> <td>-42.84*</td> </tr> </tbody> </table> <p>※時点、投与群、時点と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインのそう痒VASを共変量とした。</p>	投与期間 (週)	プラセボ群 (n=72) (%)	ミチーガ群 (n=143) (%)	ベースライン	0	0	1	-7.5	-18.5	2	-10.5	-28.5	4	-13.5	-33.5	8	-18.5	-36.5	12	-19.5	-39.5	16	-21.39	-42.84*
投与期間 (週)	プラセボ群 (n=72) (%)	ミチーガ群 (n=143) (%)																							
ベースライン	0	0																							
1	-7.5	-18.5																							
2	-10.5	-28.5																							
4	-13.5	-33.5																							
8	-18.5	-36.5																							
12	-19.5	-39.5																							
16	-21.39	-42.84*																							

■ そう痒VAS変化率の経時推移(その他の評価項目)

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(平均値)は、プラセボ/ミチーガ群*が-24.13%、-54.55%、-62.24%及び-69.46%、ミチーガ群が-45.38%、-58.37%、-62.07%及び-65.87%であった。

ベースラインからのそう痒VAS変化率の経時推移(長期投与期間FAS)



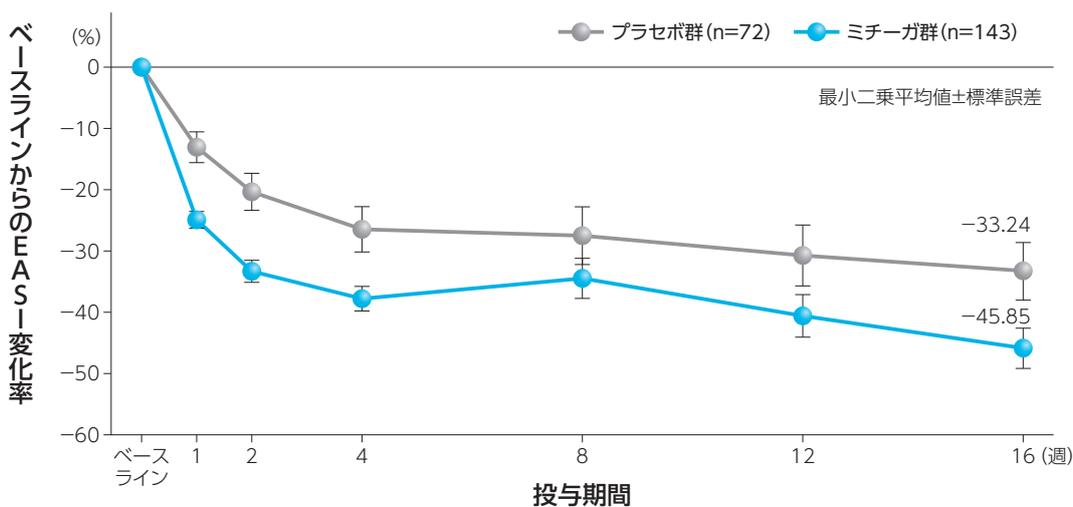
例数は、Part B期間に移行しなかったミチーガ群4例、プラセボ群5例を除いた患者数
*プラセボ/ミチーガ群は16週までプラセボを、それ以降はミチーガの投与を行った。

有効性

■ 投与開始16週後のEASI変化率(副次評価項目)

投与開始16週後のベースラインからのEASI変化率(最小二乗平均値)は、プラセボ群が-33.24%、ミチーガ群が-45.85%であった。両群間の差(ミチーガ群-プラセボ群、最小二乗平均値)は-12.61% (95%信頼区間:-23.95~-1.27%)であった。

ベースラインから投与開始16週後までのEASI変化率の経時推移(FAS)



〈参考〉

13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした 国内長期投与試験 (M525101-02試験) の試験概要及び臨床成績⁶⁰⁾

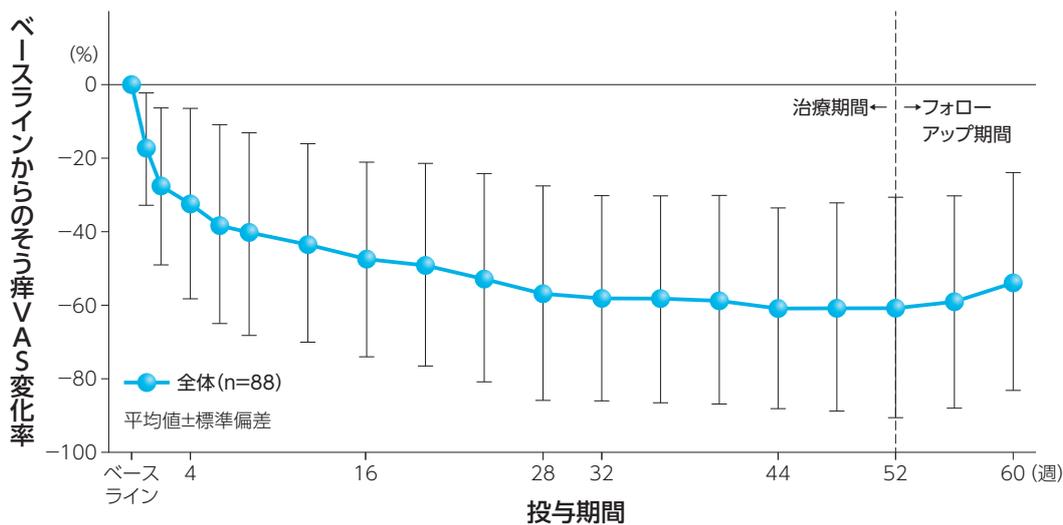
60) 社内資料:アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期投与試験(承認時評価資料)(2022年3月承認CTD2.7.6.4)

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歳以上のアトピー性皮膚炎患者88例
試験デザイン	<p>非盲検、多施設共同、長期投与試験</p> <p>選択基準: そう痒VAS50mm以上 かゆみスコア3(中等度)以上 等</p> <p>※EASIスコア 10未満の患者も 組み入れ</p> <p>非盲検</p> <p>治療期間(52週間)</p> <p>医療従事者による投与群(n=44)</p> <p>ミチーガ60mgを4週間毎に医療従事者により皮下投与</p> <p>自己注射群(n=44)</p> <p>ミチーガ60mgを4週間毎に皮下投与</p> <p>医療従事者により皮下投与</p> <p>自己注射により皮下投与</p> <p>フォローアップ期間</p> <p>-28日 -14日 治療開始日 12週 52週 60週</p> <p>←スクリーニング期間→</p> <p>外用治療、経口抗ヒスタミン剤・抗アレルギー剤の使用制限なし</p> <p>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</p>
主な選択基準	<p>以下の条件を満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・過去にstrongクラス以上のステロイド外用剤又はタクロリムス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る。 ・過去にアトピー性皮膚炎のそう痒に対して、抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤を固定の用法・用量で2週間以上継続投与したが、効果不十分である。 ・そう痒VAS\geq50mm ・かゆみスコア\geq3
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患など、治験参加に不適当と考えられる疾患、うっ血性心不全(NYHA心機能分類Ⅲ以上)を合併している。 ・悪性腫瘍の既往を有する又は合併している。 ・吸入による局所治療以外の全身性の治療(ステロイド剤、アミノフィリン点滴静注、0.1%アドレナリン皮下注、酸素吸入、抗体医薬品)が必要なコントロール不良の喘息を合併している。 ・治療開始日の体重が30.0kg未満 ・治療開始日前の28日以内に全身性のステロイド剤、免疫抑制剤、光線療法、減感作療法、又は変調療法を実施した。

■ そう痒VAS変化率(有効性評価項目)

投与開始4週後、16週後、28週後、44週後及び52週後のベースラインからのそう痒VAS変化率(平均値)は-32.2%、-47.5%、-56.4%、-60.6%及び-60.6%であった。

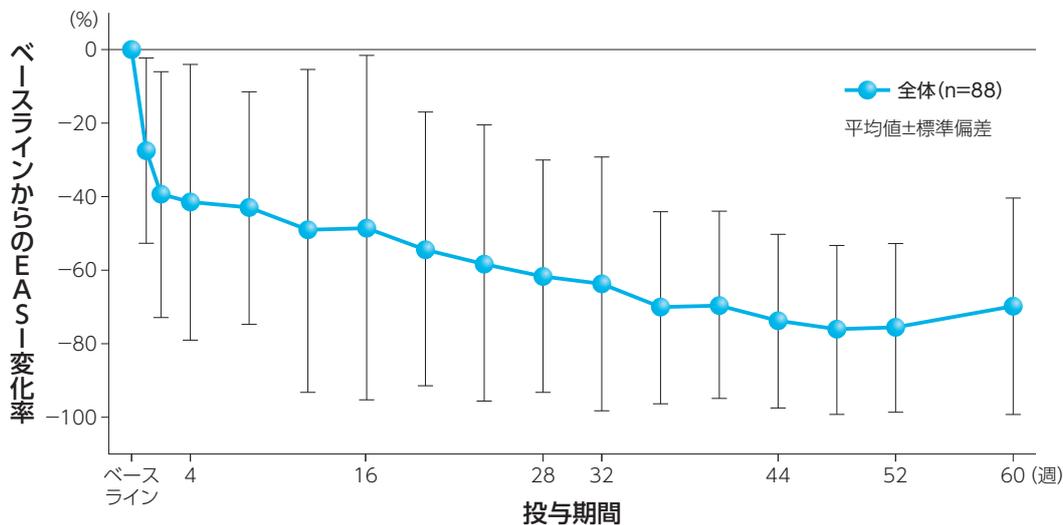
ベースラインからのそう痒VAS変化率の経時推移(FAS)



■ EASI変化率(有効性評価項目)

投与開始4週後、16週後、28週後、44週後及び52週後のベースラインからのEASI変化率(平均値)は、-41.8%、-48.7%、-61.8%、-73.7%及び-75.6%であった。

ベースラインからのEASI変化率の経時推移(FAS)



〈参考〉

本試験では、投与開始44週後に13歳かつ治験薬投与日の体重が30.0kg以上の患者に対して、投与開始44週後以降はミチーガ[®]皮下注用30mgを2本(60mg)投与しています。そのため、一部承認外の用法・用量で試験を継続した患者の結果が含まれます。

6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(M525101-04試験)の試験概要及び臨床成績⁶¹⁾

61) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎に対する第Ⅲ相比較/長期継続投与試験(承認時評価資料)(2024年3月承認CTD2.7.6.3)

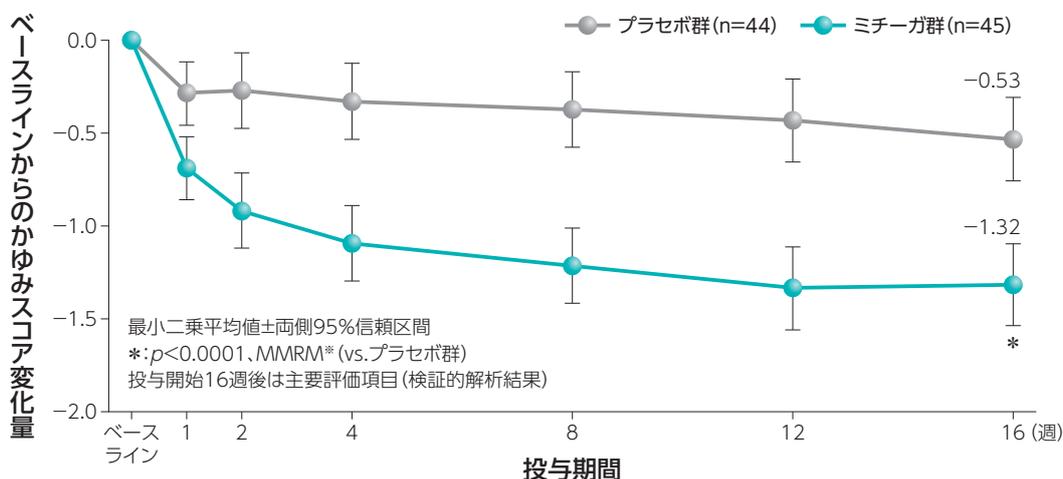
<p>対象</p>	<p>既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒(かゆみスコア3以上)を有する6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者89例</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>Part A: プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験 Part B: 非盲検、多施設共同試験</p> <p>選択基準： かゆみスコア3(中等度)以上 等</p> <p>※除外基準： EASスコア 10未満 等</p> <p>R: ランダム化</p> <p>スクリーニング期間</p> <p>ADICに対する基礎治療 ・外用剤^{a)} ・経口抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤 ：使用が必要な場合のみ (いずれも、ランダム化日の14日前から 固定薬剤及び固定用法・用量で使用)</p> <p>外用治療、経口抗ヒスタミン剤 又は抗アレルギー剤の 使用制限なし</p> <p>治療期間 Part A (16週間) 治療期間 Part B (52週間) フォローアップ期間</p> <p>ミチーガ群 (n=45) ミチーガ群 (n=44)</p> <p>ミチーガ30mgを4週間毎に皮下投与^{a)}</p> <p>プラセボ群 (n=44) プラセボ/ミチーガ群 (n=44)</p> <p>プラセボを4週間毎に皮下投与 ミチーガ30mgを4週間毎に皮下投与^{a)}</p> <p>-28日 -14日 治療薬の初回投与 (ランダム化日：1日目) 16週 68週 76週</p> <p>a) 投与開始44週後に13歳かつ治験薬投与日の体重が30.0kg以上の患者には、投与開始44週後以降は、ミチーガ60mgを皮下投与した。 b) ランダム化日前の14日以内及びPart Aでは、保湿・保護剤、weakクラスのステロイド外用剤の使用が許容された。ランダム化日14日以上前からmedium若しくはstrongクラスのステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤0.03%を固定薬剤・固定用法で継続使用することも許可された。なお、本試験では、ランダム化日にアトピー性皮膚炎の基礎治療が適切に実施できている患者であることを選択基準の一つとして組み入れることとし、組み入れ時の基礎治療の規定は次のとおりとした：1) アトピー性皮膚炎に対する外用剤の基礎治療(アトピー性皮膚炎の皮疹に対して、mediumクラスのステロイド外用剤、strongクラスのステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤0.03%を固定薬剤及び固定用法で継続して治療)、2) 全身性の抗ヒスタミン剤・抗アレルギー剤を固定薬剤及び固定用法・用量で継続して治療。</p>
<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・同意取得日の年齢が6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎と診断された患者 ・同意取得時点での外用治療：過去1年以内にアトピー性皮膚炎に対して、適切なランクのステロイド外用剤又はタクロリムス軟膏を固定の用法で4週間以上投与したが、そう痒が残存していた(医師がかゆみスコア3以上と判断した)患者 ・同意取得時点での抗ヒスタミン剤及び抗アレルギー剤による内服治療：過去1年以内にアトピー性皮膚炎のそう痒に対して、抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤を固定の用法・用量で2週間以上投与したが、そう痒が残存していた(医師がかゆみスコア3以上と判断した)患者、若しくは抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤で治療できない患者(過敏症・禁忌等) ・登録日のかゆみスコア3以上の患者 ・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うち、2日が3以上、かつ、残りの1日が2以上の患者
<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、治験参加に不適当と考えられる疾患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 ・ランダム化日の体重が15.0kg未満の患者 ・ランダム化日前の28日以内に全身性のステロイド剤、免疫抑制剤、アトピー性皮膚炎の皮疹部に対する光線療法、変調療法、アレルギー免疫療法(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、実施可)、生ワクチン、食物経口負荷試験を実施した患者

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ランダム化日前の14日以内にアトピー性皮膚炎に対する薬剤・療法を実施した患者(ただし次の場合は実施可:保湿・保護剤, weakクラス及びmediumクラスのステロイド外用剤, strongクラスのステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤0.03%又は全身性の抗ヒスタミン剤・抗アレルギー剤を固定薬剤及び固定用法・用量で継続して治療) ・ランダム化日前の14日以内にアトピー性皮膚炎以外のそう痒治療を目的とした全身性の薬剤を投与した患者 ・ランダム化日のEASIが10未満の患者
---------------	--

■ 投与開始16週後のかゆみスコア変化量(主要評価項目:検証的解析結果)

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(最小二乗平均値)は、プラセボ群では-0.53、ミチーガ群では-1.32であった。両群間の差(ミチーガ群-プラセボ群、最小二乗平均値)は-0.78(95%信頼区間:-1.10~-0.47)であり、統計学的に有意な差が認められ($p < 0.0001$ 、MMRM*)、プラセボ群に対するミチーガ群の優越性が検証された。

ベースラインから投与開始16週後までのかゆみスコア変化量の経時推移(FAS)

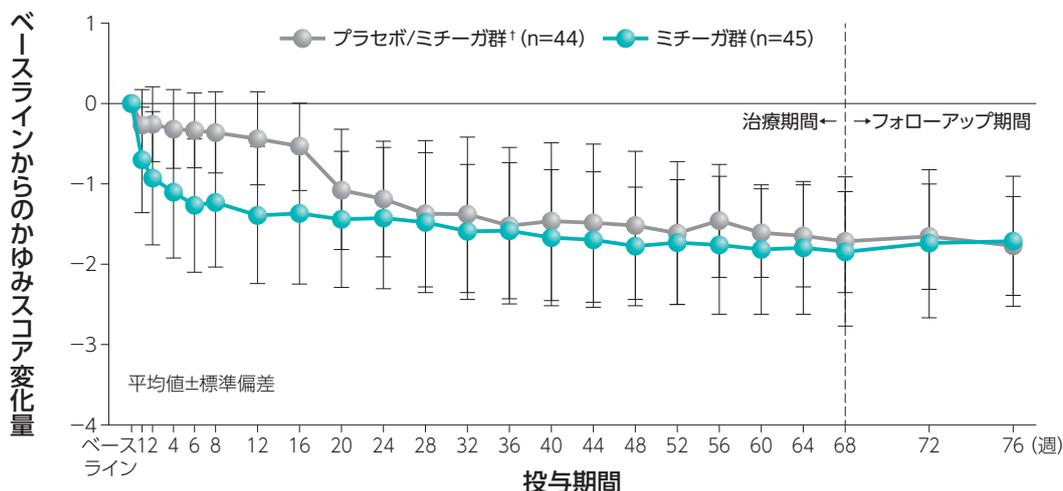


※時点、投与群、時点と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインのかゆみスコアを共変量とした。

■ かゆみスコア変化量の経時推移(その他の評価項目)

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かゆみスコア変化量(平均値)は、プラセボ/ミチーガ群[†]が-0.54、-1.38、-1.49及び-1.78、ミチーガ群が-1.37、-1.60、-1.70及び-1.80であった。

ベースラインからのかゆみスコア変化量の経時推移(長期投与期間FAS)



[†] プラセボ/ミチーガ群は16週までプラセボを、それ以降はミチーガの投与を行った。

有効性

〈参考〉

13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M525101-11試験) の試験概要及び臨床成績⁶²⁾

62) 社内資料：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(承認時評価資料)(2024年3月承認CTD2.7.6.5)

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歳以上の結節性痒疹患者229例
試験デザイン	<p>Part A: プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験 Part B: 並行群間比較、多施設共同試験</p> <p>選択基準： かゆみスコア3 (中等度) 以上 かつPP-NRS7以上 等</p> <p>※除外基準： PN-IGA2以下 等</p> <p>二重盲検 非盲検</p> <p>治療期間Part A (16週間) 治療期間Part B (52週間) フォローアップ期間</p> <p>スクリーニング期間</p> <p>PN及びAD (合併している場合) に対する治療 ランダム化日前より使用しているstrongクラスのTCSを 固定薬剤及び固定用法で継続し^{a)}、必要に応じて、 mediumクラス以下のTCS及び保湿・保護剤を使用</p> <p>PNに対する併用治療は制限なし</p> <p>R: ランダム化</p> <p>a) Part Aでミチーガ30mg群の患者は、初回のみミチーガ60mgを投与した。 また、Part Aではプラセボ群で、Part Bではミチーガ30mg群に割り当てられた患者は、初回のみミチーガ60mgを投与した。 b) ランダム化以降、用法を減らすこと (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>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得日の年齢が13歳以上で、登録日から6ヵ月以上前に結節性痒疹と臨床診断されており、少なくとも上肢又は下肢に結節性痒疹病変が認められ、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 同意取得時点での外用治療: 過去1年以内に結節性痒疹に対して、very strongクラス以上のステロイド外用剤を固定の用法で4週間以上投与したが、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、又はステロイド外用剤による治療を実施することができない患者(過敏症・禁忌等) 同意取得時点での抗ヒスタミン剤及び抗アレルギー剤による内服治療: 過去に結節性痒疹に対して、抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤を医師の指示通りに服用し2週間以上投与したが、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、又は抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤で治療できない患者(過敏症・禁忌等) 登録日のかゆみスコア3以上かつPP-NRS7以上の患者 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、かつ残りの1日が2以上、かつランダム化日を含む直前3日間のPP-NRSがすべて7以上の患者

<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 ・悪性腫瘍を既往又は合併している患者 ・ステロイド剤、アミノフィリン点滴静注、0.1%アドレナリン皮下注、酸素吸入、抗体医薬品が必要なコントロール不良の喘息を合併している患者 ・中等症以上(アトピー性皮膚炎のStatic investigator's global assessment[sIGA]が3以上を目安とする)と判断されたアトピー性皮膚炎患者、又は結節性痒疹のそう痒の評価に影響を及ぼすアトピー性皮膚炎のそう痒を有する患者 ・ランダム化日の体重が30.0kg未満の患者 ・ランダム化日前の28日以内に、全身性のステロイド剤、免疫抑制剤、ナルフラフィン塩酸塩、マクロライド系抗菌剤、ニューロキニン-1 (NK1) 受容体拮抗剤、ガバペンチン、プレガバリン、ミロガバリン、抗うつ剤(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)、睡眠適応を有さないベンゾジアゼピン系抗不安剤の新規使用開始、用法・用量の変更、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)、レセルピン(2019年3月で国内販売中止)、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤、生ワクチン、結節性痒疹に対するすべての療法を実施した患者 ・ランダム化日前の28~14日以内(登録日以降)に、そう痒治療を目的とした全身投与医薬品を使用した患者 ・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、結節性痒疹及びアトピー性皮膚炎を治療した患者 ・結節性痒疹のInvestigator's global assessment (PN-IGA) が2以下の患者 ・結節性痒疹の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日間の3日間の平均PP-NRSと比較して3以上減少した患者 ・過去にミチーガ(プラセボ含む)を投与されたことがある患者
<p>有効性</p>	<p>■ 投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率(主要評価項目: 検証的解析結果)</p> <p>投与開始16週後のベースラインからのPP-NRS週平均の変化率(最小二乗平均値)は、プラセボ群では-18.57%、ミチーガ30mg群では-61.05%であった。両群間の差(ミチーガ30mg群-プラセボ群、最小二乗平均値)は-42.48%(95%信頼区間: -51.91~-33.05%)であり、統計学的に有意な差が認められ($p < 0.0001$ [調整後]、MMRM[*])、プラセボ群に対するミチーガ30mg群の優越性が検証された。</p> <p>ベースラインから投与開始16週後までのPP-NRS週平均の変化率の経時推移(FAS)</p> <p>※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、MMRM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。 †初回は60mg投与</p>

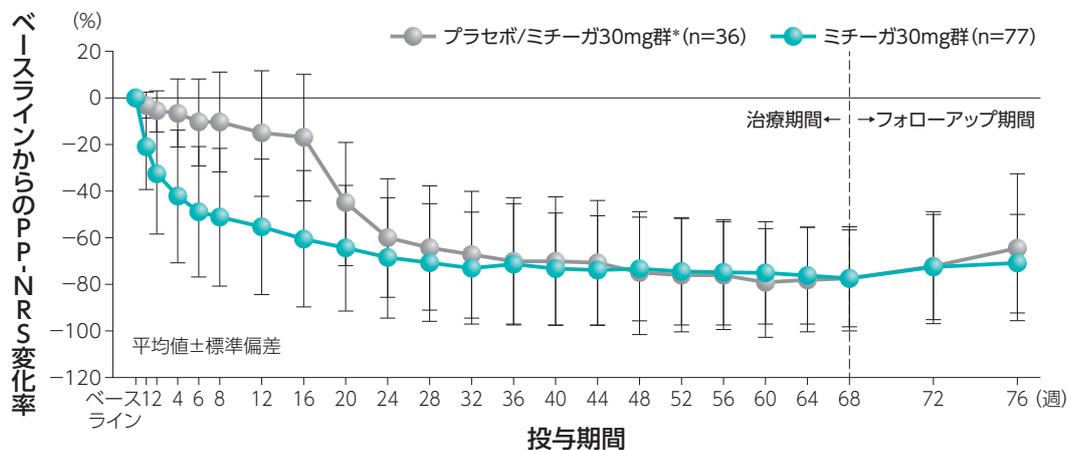
〈参考〉

13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M525101-11試験) の試験概要及び臨床成績 (続き)

■ PP-NRS変化率の経時推移 (その他の評価項目)

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PP-NRS変化率(平均値)は、プラセボ/ミチーガ30mg群*が-17.11%、-67.40%、-70.90%及び-78.38%、ミチーガ30mg群が-60.50%、-73.00%、-74.11%及び-78.59%であった。

ベースラインからのPP-NRS変化率の経時推移 (長期投与期間FAS)



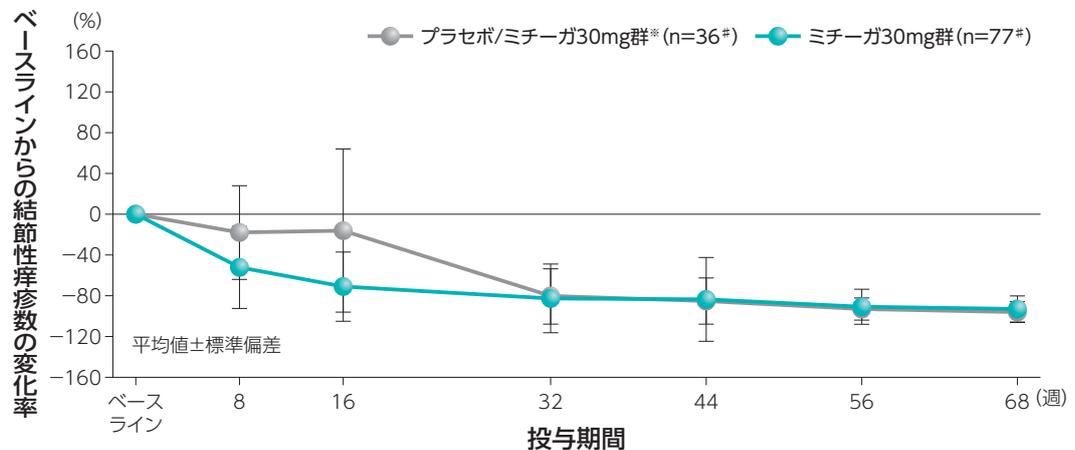
*プラセボ/ミチーガ30mg群は16週までプラセボを、それ以降はミチーガ30mg (初回のみ60mg) の投与を行った。

有効性

■ 結節性痒疹数 (代表的部位) の変化率の経時推移 (その他の評価項目)

代表的部位におけるベースラインからの結節性痒疹数の変化率は、以下のとおり推移した。投与開始68週後のベースラインからの結節性痒疹数の変化率(平均値)は、プラセボ/ミチーガ30mg群*では-95.94%、ミチーガ30mg群では-92.97%であった。

代表的部位における結節性痒疹数の変化率の経時推移 (長期投与期間FAS)



*プラセボ/ミチーガ30mg群は16週までプラセボを、それ以降はミチーガ30mg (初回のみ60mg) の投与を行った。

#ベースラインでの症例数を示す。投与開始8週後、16週後、32週後、44週後、56週後、68週後の症例数は、プラセボ/ミチーガ30mg群がそれぞれ36例、36例、35例、35例、35例、35例、ミチーガ30mg群がそれぞれ76例、72例、71例、69例、67例、65例であった。

参考文献

- 1) Arima K, et al.: J Dermatol. 2018; 45: 390-396.
- 2) Chamlin SL, et al.: Arch Pediatr Adolesc Med. 2005; 159: 745-750.
- 3) 五十嵐 敦之, 他.: 臨床皮膚科. 2009; 63: 1049-1054.
- 4) Su JC, et al.: Arch Dis Child. 1997; 76: 159-162.
- 5) Wahlgren CF.: J Dermatol. 1999; 26: 770-779.
- 6) Homey B, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2006; 118: 178-189.
- 7) 佐藤 貴浩, 他.: 日皮会誌. 2020; 130: 1607-1626.
- 8) Bobko S, et al.: Acta Derm Venereol. 2016; 96: 404-406.
- 9) Zeidler C, et al.: Acta Derm Venereol. 2018; 98: 173-179.
- 10) Warlich B, et al.: Dermatology. 2015; 231: 253-259.
- 11) Kaaz K, et al.: Postepy Dermatol Alergol. 2019; 36: 659-666.
- 12) Murota H, et al.: Allergol Int. 2010; 59: 345-354.
- 13) Nygaard U, et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016; 30: 1930-1938.
- 14) Raap U, et al.: Pediatr Allergy Immunol. 2012; 23: 285-288.
- 15) Siniewicz-Luzeńczyk K, et al.: Postepy Dermatol Alergol. 2013; 30: 282-285.
- 16) Hashimoto T, et al.: Exp Dermatol. 2021; 30: 804-810.
- 17) Weigelt N, et al.: J Cutan Pathol. 2010; 37: 578-586.
- 18) Kestner RI, et al.: Acta Derm Venereol. 2017; 97: 249-254.
- 19) Danso MO, et al.: J Invest Dermatol. 2014; 134: 1941-1950.
- 20) Yaseen B, et al.: Rheumatology. 2020; 59: 2625-2636.
- 21) Kuzumi A, et al.: Nat Commun. 2021; 12: 5947.
- 22) Furue M, Kadono T.: J Dermatol. 2015; 42: 847-850.
- 23) 古江 和久, 古江 増隆.: 臨床免疫・アレルギー科. 2018; 69: 348-355.
- 24) Mollanazar NK, et al.: Clin Rev Allergy Immunol. 2016; 51: 263-292.
- 25) Feld M, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2016; 138: 500-508.
- 26) 石氏 陽三.: アレルギー. 2017; 66: 777-782.
- 27) 中原 剛士, 他.: 西日皮膚. 2016; 78: 468-474. [利益相反] 本論文の著者のうち2名はマルホ株式会社の社員である。
- 28) 東 直行.: 日医大医会誌. 2017; 13: 8-21.
- 29) Otsuka A, et al.: Immunol Rev. 2017; 278: 246-262.
- 30) Fujii M.: Biol Pharm Bull. 2020; 43: 12-19.
- 31) 佐藤 貴浩.: J Visual Dermatol. 2019; 18: 143-147.
- 32) Wong LS, et al.: Int J Mol Sci. 2022; 23: 12390.
- 33) Cheung PF, et al.: Int Immunol. 2010; 22: 453-467.
- 34) Raap U, et al.: Clin Exp Allergy. 2017; 47: 499-508.
- 35) Horejs-Hoeck J, et al.: J Immunol. 2012; 188: 5319-5326.
- 36) Hashimoto T, et al.: J Immunol. 2015; 194: 4631-4640.

参考文献

- 37) Hashimoto T, et al.: Acta Derm Venereol. 2021; 101: adv00375.
- 38) Liu T, et al.: MedComm(2020). 2023; 4: e204.
- 39) Zhuang L, et al.: Mol Med Rep. 2020; 22: 2715-2722.
- 40) Park K, et al.: Eur J Dermatol. 2011; 21: 135-136.
- 41) Singh B, et al.: PLoS One. 2016; 11: e0161877.
- 42) Kunsleben N, et al.: J Invest Dermatol. 2015; 135: 1908-1911.
- 43) Campion M, et al.: Exp Dermatol. 2019; 28: 1501-1504.
- 44) Masuoka M, et al.: J Clin Invest. 2012; 122: 2590-2600.
- 45) Schmid-Grendelmeier P, et al.: J Immunol. 2002; 169: 1021-1027.
- 46) Bischoff SC, et al.: J Exp Med. 1990; 172: 1577-1582.
- 47) Tokura Y, et al.: Acta Derm Venereol. 1997; 77: 231-234.
- 48) Liang Y, et al.: J Cutan Pathol. 2000; 27: 359-366.
- 49) Ohanyan T, et al.: Acta Derm Venereol. 2018; 98: 26-31.
- 50) Kopf M, et al.: Nature. 1993; 362: 245-248.
- 51) Zhang Q, et al.: Cytokine Growth Factor Rev. 2008; 19: 347-356.
- 52) Wong CK, et al.: PLoS One. 2012; 7: e29815.
- 53) Kasraie S, et al.: Allergy. 2010; 65: 712-721.
- 54) Cornelissen C, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2012; 129: 426-433. e1-8.
- 55) 社内資料:非臨床試験の概括評価:緒言(2022年3月承認CTD2.4.1.1)
- 56) 社内資料:非臨床試験の概括評価(2024年3月承認CTD2.4)
- 57) Nemoto O, et al.: Br J Dermatol. 2016; 174: 296-304.
- 58) Oyama S, et al.: Exp Dermatol. 2018; 27: 14-21.[利益相反] 著者は中外製薬株式会社の社員である。
- 59) 社内資料: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
(承認時評価資料)(2022年3月承認CTD2.7.6.3)
- 60) 社内資料:アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期投与試験(承認時評価資料)(2022年3月承認CTD2.7.6.4)
- 61) 社内資料:小児アトピー性皮膚炎に対する第Ⅲ相比較/長期継続投与試験
(承認時評価資料)(2024年3月承認CTD2.7.6.3)
- 62) 社内資料: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(承認時評価資料)(2024年3月承認CTD2.7.6.5)
- 63) Ständer S, et al.: Acta Derm Venereol. 2013; 93: 509-514.
- 64) 佐伯 秀久, 他.: 日皮会誌. 2021; 131: 2691-2777.
- 65) 中川 秀己, 川島 眞.: 西日皮膚. 2006; 68: 553-565.
- 66) 川島 眞, 他.: 臨床皮膚科. 2002; 56: 692-697.
- 67) Yosipovitch G, et al.: Br J Dermatol. 2019; 181: 761-769.
- 68) 社内資料:薬物動態試験:分布:胎盤通過試験(カニクイザル)(2022年3月承認CTD2.6.4.4.2.1)
- 69) 社内資料:薬物動態試験:排泄:乳汁中分泌(カニクイザル)(2022年3月承認CTD2.6.4.6.2)

70) 氏家 英之, 他.: 日皮会誌, 2017; 127: 1483-1521.

71) 社内資料: ミチーガ[®]皮下注用60mgシリンジ【国内第Ⅲ相試験の安全性データの事後解析】皮膚症状の悪化(結節性痒疹悪化を除く)発現時の処置、転帰

72) 社内資料: ミチーガ[®]皮下注用30mgバイアル(小児アトピー性皮膚炎)【国内第Ⅲ相試験の安全性データの事後解析】皮膚症状の悪化(結節性痒疹悪化を除く)発現時の処置、転帰

73) 社内資料: ミチーガ[®]皮下注用30mgバイアル(結節性痒疹30mg群)【国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の安全性データの事後解析】皮膚症状の悪化(結節性痒疹悪化を除く)発現時の処置、転帰

74) 社内資料: ミチーガ[®]皮下注用60mgシリンジ【国内第Ⅲ相試験の安全性データの事後解析】皮膚症状の悪化の発現時期(M525101-01試験)

75) 社内資料: ミチーガ[®]皮下注用60mgシリンジ【国内第Ⅲ相試験の安全性データの事後解析】皮膚症状の悪化の発現時期(M525101-02試験)

76) 社内資料: ミチーガ[®]皮下注用30mgバイアル(小児アトピー性皮膚炎)【国内第Ⅲ相試験の安全性データの事後解析】皮膚症状の悪化の発現時期(M525101-04試験)

77) 社内資料: ミチーガ[®]皮下注用30mgバイアル(結節性痒疹30mg群)【国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の安全性データの事後解析】皮膚症状の悪化の発現時期(M525101-11試験)

78) 社内資料: ミチーガ[®]皮下注用60mgシリンジ、ミチーガ[®]皮下注用30mgバイアル【国内第Ⅲ相試験及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の安全性データの事後解析】皮膚症状の悪化(結節性痒疹悪化を除く)の発現から回復までの期間



A series of horizontal dotted lines spanning the width of the page, intended for writing or drawing.

Drug
Information

ヒト化抗ヒトIL-31受容体Aモノクローナル抗体

ミチーガ®皮下注用60mgシリンジ

ネモリズマブ(遺伝子組換え)注射剤 *注一—医師等の処方箋により使用すること

*2025年5月改訂

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。

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

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は、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注射剤である。

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) 75mg
添加剤	1シリンジ中 ^(注1) 精製白糖 63.9mg トロメタモール 0.24mg L-アルギニン塩酸塩 23.6mg 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) 0.37mg その他添加剤としてpH調節剤を含有する。
溶解液	1シリンジ中 注射用水 0.654mL

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)60mg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。

3.2 製剤の性状

性状	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
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)

4. 効能・効果

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)

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]

6. 用法・用量

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60mgを4週間の間隔で皮下投与する。

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30mg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。

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。

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すること。

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(カンクイザル)において本剤の胎盤通過性を示唆する報告がある。

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(カンクイザル)において本剤の乳汁移行がわずかに認められている。

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。

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。

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。

* 11.1.3 類天疱瘡(頻度不明)

水疱、びらん等があらわれることがある。

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、膿瘍、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

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。

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]

■ 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]

貯法：室温保存

有効期間：36箇月

■ 包装

シリンジ：60mg×1(単回使用フィルタ付き注射針27ゲージ1本添付)

■ 関連情報

承認番号：30400AMX00175000

承認年月：2022年3月

薬価基準収載年月：2022年5月

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。

販売開始年月：2022年8月

再審査期間満了年月：2030年3月(8年)

GS1バーコード(「添文ナビ」で電子添文を閲覧できます)：



(01)14987213117011

●詳細は電子添文をご参照ください。●電子添文の改訂にご留意ください。

【文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先】

マルホ株式会社 製品情報センター TEL 0120-12-2834

【販売情報提供活動に関するご意見】

マルホ株式会社 製品情報センター TEL 0120-12-3821

Drug Information

ヒト化抗ヒトIL-31受容体Aモノクローナル抗体

ミチーガ®皮下注用30mgバイアル

ネモリズマブ(遺伝子組換え)注射剤 *注意—医師等の処方箋により使用すること

*2025年5月改訂

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。

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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)	51.2mg
添加剤	1バイアル中 ^(注1) 精製白糖 87.5mg トロメタモール 0.334mg L-アルギニン塩酸塩 32.3mg 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) その他添加剤としてpH調節剤を含有する。	0.51mg

注1) 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保するために過量充填されており、注射用水0.9mLで溶解した薬液全量のうち、0.6mLに含まれる量は30mg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。

3.2 製剤の性状

性状	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
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)

4. 効能・効果

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

5. 効能・効果に関する注意

〈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。

6. 用法・用量

〈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30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

〈結節性痒疹〉

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

7. 用法・用量に関する注意

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60mg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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

* 11.1.3 類天疱瘡(頻度不明)

水疱、びらん等があらわれることがある。

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、自家感受性皮膚炎、落屑
感染症		皮膚感染症(膿疱疹、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、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

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。

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0.9mL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
30mg	0.6mL
60mg	1.2mL

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。

取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

貯法：2～8℃に保存

有効期間：30箇月

包装 バイアル：30mg×1

関連情報

承認番号：30600AMX00116000

承認年月：2024年3月

薬価基準収載年月：2024年5月

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。

販売開始年月：2024年6月

再審査期間満了年月：2030年3月

GS1バーコード(「添文ナビ」で電子添文を閲覧できます)：



(01)14987213129014

●詳細は電子添文をご参照ください。●電子添文の改訂にご留意ください。

[文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先]

マルホ株式会社 製品情報センター TEL 0120-12-2834

[販売情報提供活動に関するご意見]

マルホ株式会社 製品情報センター TEL 0120-12-3821

