

## 審議結果報告書

令和4年3月8日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ミチーガ皮下注用60 mgシリンジ  
[一般名] ネモリズマブ（遺伝子組換え）  
[申請者名] マルホ株式会社  
[申請年月日] 令和2年7月29日

### [審議結果]

令和4年3月3日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [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。

## 審査報告書

令和4年2月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ  
[一般名] ネモリズマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] マルホ株式会社  
[申請年月日] 令和2年7月29日  
[剤形・含量] 1 シリンジ中にネモリズマブ（遺伝子組換え）75 mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品  
[本質] ネモリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-31 受容体モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG2 の定常部からなる。H 鎖の 135、137、141、142、223、268、355 と 419 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser、Lys、Gly、Gly、Ser、Gln、Gln と Glu に置換されており、C 末端の Gly と Lys は除去されている。ネモリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ネモリズマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma$ 2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\kappa$  鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

Nemolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-31 receptor antibody, human framework regions and human IgG2 constant regions. In the H-chain, amino acid residues at position 135, 137, 141, 142, 223, 268, 355 and 419 are substituted by Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln and Glu, respectively, and Gly and Lys at the C-terminus are deleted. Nemolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells.

Nemolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains ( $\gamma$ 2-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\kappa$ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

```

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCQASEDIY SFVAWYQQKP GKAPKLLIYN
                |-----|
AQTEAQGVPS RFSGSGSGTD FTLLTISLQP EDFATYYCQH HYDSPLTFGG
GKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
                |-----|
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEN
    
```

H鎖

```

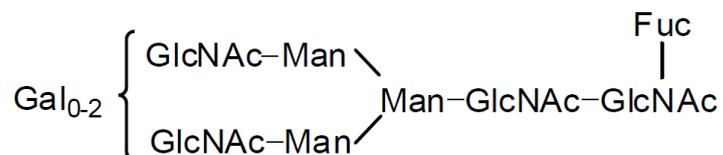
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYIMNWVRQA PGQGLEWMGL
                |-----|
INPYNGGTDY NPQFQDRVIT TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG
YDDGPYTLET WGQGLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
|-----|
KDYPPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ
|-----|
TYTCNVDHKP SNTKVDKTVK RKSCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
                |-----|
RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS
                |-----|
DGSFFLYSKL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSP
    
```

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1、糖鎖結合：H鎖 N297

鎖内ジスルフィド結合：図中の実践

鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214-H鎖 C224、H鎖 C227-H鎖 C227、H鎖 C230-H鎖 C230

主な糖鎖の推定構造



分子式：C<sub>6384</sub>H<sub>9814</sub>N<sub>1678</sub>O<sub>2034</sub>S<sub>48</sub>（タンパク質部分、4本鎖）

（H鎖）C<sub>2163</sub>H<sub>3328</sub>N<sub>566</sub>O<sub>679</sub>S<sub>18</sub>

（L鎖）C<sub>1029</sub>H<sub>1583</sub>N<sub>273</sub>O<sub>338</sub>S<sub>6</sub>

分子量：144,153（タンパク質部分）

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下での本剤の安全性等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

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る）

[用法及び用量]

通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズムブ（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。

[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。

## 審査報告 (1)

令和3年4月28日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名] ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ  
[一般名] ネモリズマブ (遺伝子組換え)  
[申請者] マルホ株式会社  
[申請年月日] 令和2年7月29日  
[剤形・含量] 1 シリンジ中にネモリズマブ (遺伝子組換え) 75 mg<sup>1)</sup>を含有する注射剤

## [申請時の効能・効果]

アトピー性皮膚炎に伴う既存治療で効果不十分なそう痒

## [申請時の用法・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 60 mg を4週間の間隔で皮下投与する。

## [目次]

|  |    |
|--|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....             | 2  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....                    | 2  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....               | 7  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....             | 9  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....                  | 12 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略16 |    |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....       | 19 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....      | 46 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....                    | 46 |
| 10. その他.....                                     | 47 |

## [略語等一覧]

別記のとおり。

<sup>1)</sup> 薬液の調製・投与時における損失を考慮し、1シリンジからネモリズマブ (遺伝子組換え) 60 mg を注射することが可能となるように過量充填されている。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ（以下、「本剤」）の有効成分であるネモリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、中外製薬株式会社が創製したヒト化抗ヒト IL-31 受容体 A（IL-31RA）モノクローナル抗体である。

アトピー性皮膚炎（AD）は、増悪と軽快を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする慢性の皮膚疾患である。執拗なそう痒は、集中力の低下や睡眠障害をもたらし、生活の質を著しく低下させる。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。

AD の治療法は、患者の病態に基づいて、薬物療法、皮膚の生理学的異常に対する外用療法・スキンケア、悪化因子の探索と対策を基本とし、寛解導入としてステロイド外用薬（TCS）、タクロリムス外用薬（TCI）といった抗炎症外用薬が推奨されている。これら外用療法で寛解導入できない患者には、皮疹の重症度に応じて、より強いクラスの TCS の使用やシクロスポリン内服薬、紫外線療法等の併用が考慮される（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018〔日皮会誌 2018; 128: 2431-502〕）。また、近年では、TCS や TCI 等の抗炎症外用薬で効果不十分な AD 患者に対して、抗 IL-4/13 受容体モノクローナル抗体であるデュピルマブ、JAK 阻害薬であるバリシチニブが承認されている。

AD に伴うそう痒に対する治療法としては、TCS、TCI 併用の下で、抗ヒスタミン薬の内服が推奨されているが、抗ヒスタミン薬のそう痒軽減効果は AD の重症度や病像等によって異なることから、補助療法と位置付けられている。また、シクロスポリン内服薬は投与後速やかにそう痒が軽快することが知られているが、安全性の観点から対象患者及び投与期間は限定されている。そのため、現在の治療法では AD に伴うそう痒を十分にコントロールすることができない患者が存在し、より安全で効果の高い治療法が求められている。

主に活性化した T 細胞から産生されるサイトカインである IL-31 は、AD の症状のうち、主にそう痒に関与することが知られている（Nat Immunol 2004; 5: 752-60、Nat Commun 2017; 8: 13946、N Engl J Med 2017; 376: 826-35）。本剤は IL-31 の受容体（IL-31RA と OSMR からなるヘテロ二量体）を構成する IL-31RA に結合し、IL-31 のシグナル伝達を阻害することから、AD に伴うそう痒に対する治療効果を期待して開発が進められた。

本剤の臨床開発は 2011 年 8 月より開始され、今般、国内第Ⅲ相試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。なお、海外では、スイス Galderma Pharma S.A.社により AD に対する治療薬として開発が進められている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬であるネモリズマブ原薬は、

#### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

MCB 及び WCB の調製及び管理については、別添のとおりである。MCB、WCB 及び PPC について、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

## 2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

## 2.1.3 外来性感感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。MCB、WCB 及び PPC について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、透過型電子顕微鏡観察及びマウス微小ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質による汚染は認められなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除く未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

| 製造工程          | ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> ) |           |       |
|---------------|-----------------------------------|-----------|-------|
|               | 異種指向性マウス<br>白血病ウイルス               | マウス微小ウイルス | SV40  |
| クロマト<br>グラフィー | ■                                 | ■         | ■     |
| ウイルス不活化       | ■                                 | ■         | ■     |
| ウイルス除去        | ■                                 | ■         | ■     |
| クロマトグラフィー     | ■                                 | ■         | ■     |
| 総ウイルスクリアランス指数 | ≥17.12                            | ≥7.43     | ≥6.88 |

## 2.1.4 製造工程の開発の経緯

別添のとおりである。

## 2.1.5 特性

### 2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析項目

|           |   |
|-----------|---|
| 一次構造/高次構造 | アミノ酸配列、翻訳後修飾 (酸化、脱アミド化、Asp 異性化)、二次構造、ジスルフィド結合、遊離チオール基   |
| 物理化学的性質   | 分子量、等電点、分子量変化体 (高分子量変化体、低分子量変化体)、電荷変化体  |
| 糖鎖構造      | N-結合型糖鎖   |
| 生物学的性質    | IL-31 依存細胞増殖阻害<br>FcγR 結合活性 (FcγR I a、FcγR II a [R 及び H]、FcγR II b、FcγR III a [F 及び V]、FcγR III b [NA1 及び NA2])、FcRn 結合活性、C1q 結合活性、ADCC 活性、CDC 活性 |

主な生物学的性質について、IL-31 依存性の [ ] を用いた試験系において、IL-31 依存的な増殖に対する本薬の阻害活性が確認された。エフェクター機能については、FcγR 結合活性及び C1q 結合活性がコントロール IgG2 抗体と同等かそれ以下であることが確認された。また、ADCC 活性及び CDC 活性はほとんど示さないことが確認された。

### 2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質関連物質は特定されていない。2.1.5.1 における特性解析結果に基づき、変化体A※ ( [REDACTED]、[REDACTED] )、変化体B※ ( [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] )、変化体C※ ( [REDACTED]、[REDACTED] )、変化体D※ ( [REDACTED] )、変化体E※ [REDACTED] 及び変化体F※ [REDACTED] が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、変化体A※、[REDACTED] ( [REDACTED] 及び [REDACTED] ) 及び [REDACTED] は原薬及び製剤の規格及び試験方法により 変化体E※ [REDACTED] は原薬の工程内管理試験により、それぞれ適切に管理される。なお、[REDACTED] は [REDACTED] の [REDACTED] の管理も兼ねる。その他の目的物質由来不純物については、含量が一定あるいは少ないこと、安定性試験における増加が認められていないこと等により、日常的な管理は設定されていない。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

不純物A※、不純物B※ [REDACTED] 及び不純物C※ [REDACTED] が製造工程由来不純物とされた。不純物A※は工程内管理試験により適切に管理される。その他の製造工程由来不純物は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

### 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS〔非還元〕、SEC 及び AEX）、エンドトキシン、微生物限度、[REDACTED]、[REDACTED]、力価（IL-31 依存的細胞増殖阻害）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

### 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

| 試験名    | 製法   | ロット数 | 保存条件        | 実施期間                | 保存形態       |
|--------|------|------|-------------|---------------------|------------|
| 長期保存試験 | 申請製法 | 3    | -50±10℃     | 24 カ月 <sup>a)</sup> | EVA 製バッグ   |
| 加速試験   | 申請製法 | 3    | 5±3℃        | 12 カ月               | EVA 製バッグ   |
| 苛酷試験   | 申請製法 | 3    | 40±2℃/75%RH | 4 週                 | ポリプロピレン製容器 |

a) [REDACTED] カ月まで試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では [REDACTED] における [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] 並びに [REDACTED]、[REDACTED] における [REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] における [REDACTED] が認められた。

苛酷試験では、[REDACTED] における [REDACTED]、[REDACTED] ( [REDACTED] 及び [REDACTED] ) 及び [REDACTED]、[REDACTED] における [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] における [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、力価の減少が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、EVA 製バッグを用いて-50℃以下で保存するとき、24 カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジあたり本薬 75 mg を含有する凍結乾燥注射剤である<sup>2)</sup>。製剤には、精製白糖、トロメタモール、XXXXXXXXXX、L-アルギニン塩酸塩及びポロクサマー188 が添加剤として含まれる。製剤は、本薬と添加剤からなる凍結乾燥製剤と溶解用の注射用水が、XXXXXXXXXX ゴムで仕切られたガラス製のデュアルチャンバーシリンジの 2 室に各々充填され、プランジャーロッドが装着されたコンビネーション製品である。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、薬液の無菌ろ過・充填・半打栓、凍結乾燥、注射用水のろ過、注射用水の無菌ろ過・充填・密封、検査、組立、包装・表示及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、及びXXXXXXXXXX 工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 0.1、製法 0.2、製法 0.3、製法 0.4 及び申請製法とする）。第Ⅲ相試験では製法 0.3 及び製法 0.4 で製造された製剤が使用された。

- 製法 0.1 から製法 0.2 : XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX) 及び処方等の変更
- 製法 0.2 から製法 0.3 : XXXXXXXXXX 及び処方等の変更
- 製法 0.3 から製法 0.4 : XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、処方、XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX) 及びXXXXXXXXXX 等の変更
- 製法 0.4 から申請製法 : 処方、XXXXXXXXXX 及びXXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX) 等の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS [非還元]、SEC 及び AEX）、水分、発熱性物質、採取容量、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、XXXXXXXXXX、無菌、力価（IL-31 依存的細胞増殖阻害）、定量法（紫外可視吸光度測定法）及びXXXXXXXXXX が設定されている。

### 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

<sup>2)</sup> 採取容量に関する検討結果を踏まえ、本薬 60 mg を注射することが可能となるように過量充填されている。



- 管理方法の策定

上記の工程の特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程パラメータ、工程内管理、規格及び試験方法の組合せにより本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、2.R.1 の事項を除き、現時点において原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録業者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

### 2.R.1 製剤に認められた不溶性可視粒子について

機構は、製剤の保存中に発生する不溶性可視粒子（2.2.5 参照）に関して、規格を検討するよう申請者に指示した。その結果については審査報告（2）で記載する。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、IL-31RA に対する結合及び IL-31 によるシグナル伝達に対する作用を検討した *in vitro* 試験成績、並びに IL-31 誘発サルそ痒モデルにおける作用を検討した *in vivo* 試験成績等が提出された。副次的薬理試験として、IL-6 ファミリーサイトカインのシグナル伝達に対する作用、FcγR 及び C1q に対する結合、並びに細胞傷害活性を検討した試験成績が提出された。また、安全性薬理試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された（5.2 参照）。なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 IL-31RA に対する結合（CTD 4.2.1.1-1）

表面プラズモン共鳴法による検討において、固定化本薬に対するヒト及びカニクイザルの可溶性 IL-31RA の  $K_D$  は、それぞれ 0.374 及び 0.191 nmol/L であった。

#### 3.1.2 IL-31 によるシグナル伝達に対する作用（CTD 4.2.1.1-2 [参考資料]、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4 [参考資料]、4.2.1.1-5 [参考資料]）

ヒト又はカニクイザル IL-31 受容体(IL-31RA 及び OSMR)を発現させたマウス pro-B 細胞株である Ba/F3 細胞への IL-31 刺激（ヒト：0.3 ng/mL、カニクイザル：1 ng/mL）に対して、本薬は濃度依存的（ヒト IL-31 発現細胞：0.002～100 µg/mL、カニクイザル IL-31 発現細胞：0.16～20.3 ng/mL）に細胞増殖を阻害した。

ヒト肺胞上皮腺癌細胞株である A549 細胞へのヒト IL-31 刺激（30 ng/mL）に対して、本薬は濃度依存的（0.42～101 ng/mL）に STAT3 リン酸化を阻害した。

ヒト表皮角化細胞株である HaCaT 細胞へのヒト IL-31 刺激（50 又は 500 ng/mL）に対して、ヒト IFN-γ（30 又は 100 ng/mL）存在下において、本薬は濃度依存的（0.01～100 µg/mL）に IL-6、MMP-1 及び MMP-3 産生並びにカスパーゼ 3/7 活性を阻害した。

### 3.1.3 IL-31 誘発サルそう痒モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1-11~12)

カニクイザルへの IL-31 投与 (1 µg/kg、静脈内投与) により誘発されるそう痒行動<sup>3)</sup>に対して、IL-31 投与の前日に本薬 3~100 µg/kg を段階的に静脈内投与したとき、本薬 40 µg/kg 以上の投与においてそう痒行動回数の減少が認められた。また、本薬 (1 mg/kg) 皮下投与後に IL-31 投与によりそう痒行動を誘発したとき、本薬投与 28 日後では、本薬非投与時と比較し、そう痒行動回数の減少が認められた。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 IL-6 ファミリーサイトカインによるシグナル伝達に対する作用 (CTD 4.2.1.1-6)

ヒト白血病細胞株である TF-1 細胞へのヒト IL-6<sup>4)</sup> (10 ng/mL) 刺激又はヒト OSM<sup>4)</sup> (10 ng/mL) 刺激による細胞増殖に対して、本薬 (0.4~250 µg/mL) は作用を示さなかった。

### 3.2.2 ADCC 活性、CDC 活性等に対する作用

#### 3.2.2.1 FcγR に対する結合 (CTD 4.2.1.1-7)

表面プラズモン共鳴法による検討において、遺伝子多型を含むヒト FcγR I a、FcγR II a、FcγR II b、FcγR III a 及び FcγR III b に対する本薬の結合は IgG1 抗体であるリツキシマブより弱く、IgG2 抗体であるパニツムマブと同程度又は弱かった。また、遺伝子多型を含むカニクイザル FcγR I a、FcγR II a、FcγR II b 及び FcγR III a に対する本薬の結合はパニツムマブと同程度又は弱かったが、リツキシマブと比較し FcγR II a 及び FcγR II b に対しては同程度又は強く、FcγR I a 及び FcγR III a には対しては弱かった。

#### 3.2.2.2 C1q に対する結合 (CTD 4.2.1.1-8)

ELISA 法による検討において、本薬のヒト C1q に対する結合はリツキシマブより弱く、パニツムマブと同程度であった。

#### 3.2.2.3 ADCC 活性、CDC 活性及び細胞死誘導作用 (CTD 4.2.1.1-9)

末梢血単核細胞の存在又は非存在下で、ヒト IL-31RA を過剰発現させた A549 細胞を本薬 (0.2~200 µg/mL) と共に培養したとき、本薬による ADCC 活性及び細胞死誘導作用は認められなかった。また、ヒト血清存在下で、ヒト IL-31RA を過剰発現させた A549 細胞を本薬 (0.2~200 µg/mL) と共に培養したとき、本薬による CDC 活性は認められなかった。

## 3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.3.2-2)

カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬 1~25 mg/kg を 2 週間に 1 回皮下投与したとき、中枢神経系 (神経行動学的機能)、心血管系 (心電図及び血圧) 及び呼吸器系 (呼吸数) に、本薬投与に関連した変化は認められなかった。

## 3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

<sup>3)</sup> 前肢又は後肢で体の一部を引っ掻く動作が 1 回のそう痒行動と定義された。

<sup>4)</sup> IL-31RA と相同性を有する gp130 が受容体の一部であるサイトカイン

IL-31 は、主に Th2 細胞から産生されるサイトカインであり、IL-31RA と結合した後、OSMR とヘテロ二量体を形成して下流の JAK/STAT を活性化し、細胞内へシグナルを伝達する (Eur Cytokine Netw 2004; 15: 291-302)。以下の知見から、AD に伴うそう痒に IL-31 が関与すると考えられている。

- IL-31 を過剰発現させたトランスジェニックマウスや IL-31 を投与したマウスでは、著しい搔破行動が認められる (Nat Immunol 2004; 5: 752-60)
- AD 様の症状を自然発症する NC/Nga マウスの皮膚では IL-31 mRNA 発現が亢進しており、mRNA 発現と搔破行動に正の相関が認められる (Exp Dermatol 2006; 15: 161-7)
- AD 患者の皮膚では IL-31 mRNA 発現が亢進しており、紫外線治療によりそう痒スコアの改善とともに皮膚における IL-31 mRNA の発現の減少が認められる (J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 411-17, J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 418-25, Br J Dermatol 2008; 158: 1117-20)。

本薬は、IL-31RA と結合することにより細胞増殖等の細胞内シグナル伝達を阻害することが示されており (3.1.1~2 参照)、サルそう痒モデルにおいて、そう痒行動の抑制効果も示されている (3.1.3 参照)。以上より、本薬の AD に伴うそう痒に対する有効性は期待できると考える。

機構は、提出された資料より、本薬による IL-31 の生理活性抑制作用は示されており、IL-31 が関与すると考えられる AD に伴うそう痒に対する本薬の効果は期待し得ると判断した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布及び排泄に関する資料として、カニクイザルを用いた本薬の静脈内及び皮下投与試験成績、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬又は本薬 <sup>125</sup>I 標識体が用いられ、血漿及び乳汁中本薬濃度は ELISA (定量下限: 8 又は 50 ng/mL)、試料中の放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィにより測定された。ADA は ECLIA (検出感度: 50 ng/mL)、中和抗体は ELISA (検出感度: 50 ng/mL) により測定された。本薬はモノクローナル抗体であり、ペプチド及びアミノ酸へと分解され再利用又は排泄されることが考えられることから、乳汁中排泄を除き、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1)

雄カニクイザルに本薬を静脈内又は皮下へ単回投与したときの薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。本薬の曝露量は、いずれの投与経路でも 0.04 mg/kg 群と他の用量群間では非線形性を示したが、0.2 mg/kg 群と 1.0 mg/kg 群では概ね投与量に比例した増加が認められた。皮下投与時のバイオアベイラビリティは 71.9~74.6% であった。ADA の発現は 0.2 mg/kg 静脈内投与群の 1 例で認められ、ADA 発現例では血漿中本薬濃度のわずかな低下が認められた。

表5 本薬単回投与時の雄カニクイザルの薬物動態パラメータ

| 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 例数                     | C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (µg/mL) | AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL) | T <sub>max</sub> (day) | CL <sub>total</sub> (mL/h/kg) | Vd <sub>ss</sub> (mL/kg) | t <sub>1/2</sub> (day)   |
|------|-------------|------------------------|--|------------------------------|------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 静脈内  | 0.04        | 3                      | 0.96±0.02                              | 99.1±15.1                    | —                      | 0.41±0.06                     | 54.4±4.7                 | 3.3±0.5                  |
|      | 0.2         | 2 <sup>b)</sup><br>(3) | 4.94, 4.70<br>(4.74±0.18)              | 1,490, 1,250<br>(1,130±440)  | —                      | 0.13, 0.16<br>(0.20±0.10)     | 65.2, 70.0<br>(64.0±6.6) | 14.5, 12.7<br>(10.8±4.9) |
|      | 1.0         | 3                      | 24.4±2.5                               | 6,890±990                    | —                      | 0.15±0.02                     | 71.2±6.6                 | 14.9±1.6                 |
| 皮下   | 0.04        | 3                      | 0.34±0.05                              | 71.5±10.2                    | 4.0 [2.0, 4.0]         | —                             | —                        | 3.1±0.7                  |
|      | 0.2         | 3                      | 1.97±0.17                              | 985±172                      | 4.0 [4.0, 4.0]         | —                             | —                        | 11.5±1.6                 |
|      | 1.0         | 3                      | 9.13±1.37                              | 5,140±1,050                  | 4.0 [2.0, 7.0]         | —                             | —                        | 12.8±2.3                 |

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>：中央値 [最小値、最大値]、—：算出なし

a) 静脈内投与群については投与直後の濃度を示す

b) ADA の発現が認められた個体を除く (括弧内：ADA の発現が認められた個体も含む成績)

#### 4.1.2 反復投与試験 (トキシコキネティクス)

##### 4.1.2.1 13 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1)

カニクイザルを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験 (5.2 参照) における、本薬の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。本薬の曝露量について、概ね投与量に比例した増加が認められた。ADA の発現は、1 mg/kg 投与群の雌 1 例及び 5 mg/kg 投与群の雌 2 例に認められ、ADA 発現例では、血漿中本薬濃度の低下が認められた。

表 6 本薬 2 週間隔反復皮下投与時のカニクイザルの薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg/kg) | 投与回数 | 性別 | 例数                     | C <sub>max</sub> (µg/mL)  | AUC <sub>0-14d</sub> (µg·h/mL)   | T <sub>max</sub> (day)             |
|-------------|------|----|------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 1           | 1 回目 | 雄  | 4                      | 9.06±1.25                 | 2,290±210                        | 5.5 [4.0, 14.0]                    |
|             |      | 雌  | 4                      | 8.67±0.45                 | 2,140±110                        | 3.0 [2.0, 4.0]                     |
|             | 4 回目 | 雄  | 4                      | 17.5±0.8                  | 5,170±480                        | 2.0 [2.0, 7.0]                     |
|             |      | 雌  | 3 <sup>a)</sup><br>(4) | 11.7±0.5<br>(10.3±2.8)    | 3,100±80<br>(2,450±1,300)        | 4.0 [4.0, 4.0]<br>(4.0 [2.0, 4.0]) |
|             | 6 回目 | 雄  | 4                      | 18.9±3.6                  | 5,510±1,270                      | 2.0 [2.0, 4.0]                     |
|             |      | 雌  | 3 <sup>a)</sup><br>(4) | 14.3±1.2<br>(10.9±6.9)    | 3,530±160<br>(2,660±1,750)       | 2.0 [2.0, 2.0]<br>(2.0 [2.0, 2.0]) |
| 5           | 1 回目 | 雄  | 4                      | 33.9±5.0                  | 9,410±1,390                      | 5.5 [4.0, 7.0]                     |
|             |      | 雌  | 4                      | 34.4±7.2                  | 9,600±2,180                      | 4.0 [2.0, 7.0]                     |
|             | 4 回目 | 雄  | 4                      | 79.4±26.5                 | 20,800±3,900                     | 4.5 [2.0, 7.0]                     |
|             |      | 雌  | 3 <sup>a)</sup><br>(4) | 52.1±2.2<br>(42.4±19.4)   | 14,300±1,600<br>(11,200±6,400)   | 4.0 [2.0, 4.0]<br>(3.0 [2.0, 4.0]) |
|             | 6 回目 | 雄  | 4                      | 90.0±9.2                  | 25,600±3,100                     | 3.0 [2.0, 7.0]                     |
|             |      | 雌  | 2 <sup>a)</sup><br>(4) | 85.6, 53.7<br>(49.5±32.5) | 22,100, 13,800<br>(12,200±9,000) | 2.0, 2.0<br>(2.0 [2.0, 2.0])       |
| 25          | 1 回目 | 雄  | 4                      | 187±24                    | 51,400±5,700                     | 3.0 [2.0, 4.0]                     |
|             |      | 雌  | 4                      | 179±3                     | 45,800±1,600                     | 2.0 [2.0, 4.0]                     |
|             | 4 回目 | 雄  | 4                      | 353±38                    | 95,300±5,800                     | 2.0 [2.0, 4.0]                     |
|             |      | 雌  | 4                      | 321±36                    | 80,400±12,500                    | 4.0 [2.0, 4.0]                     |
|             | 6 回目 | 雄  | 4                      | 430±16                    | 117,000±4,000                    | 2.0 [2.0, 4.0]                     |
|             |      | 雌  | 4                      | 400±41                    | 100,000±19,000                   | 2.0 [2.0, 2.0]                     |

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>：中央値 [最小値、最大値]

a) ADA の発現が認められた個体を除く (括弧内：ADA の発現が認められた個体も含む成績)

##### 4.1.2.2 26 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2)

カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験 (5.2 参照) における、本薬の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、本薬の曝露量は、概ね投与量に比例した増加が認められた。ADA の発現は、1 mg/kg 投与群の雄 3 例及び雌 1 例並びに 25 mg/kg 投与群の雌 1 例に認められ、ADA 発現例全例で血漿中本薬濃度の低下が認められた。

表7 本薬2週間隔反復皮下投与時のカニクイザルの薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg/kg) | 投与回数 | 性別 | 例数                     | C <sub>max</sub> (µg/mL)  | AUC <sub>0-14d</sub> (µg·h/mL)   | T <sub>max</sub> (day)             |
|-------------|------|----|------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 1           | 1回目  | 雄  | 4 <sup>a)</sup><br>(5) | 9.64±2.82<br>(9.91±2.52)  | 2,710±810<br>(2,640±710)         | 4.0 [4.0, 4.0]<br>(4.0 [4.0, 4.0]) |
|             |      | 雌  | 5                      | 9.93±2.39                 | 2,620±660                        | 4.0 [2.0, 7.0]                     |
|             | 6回目  | 雄  | 2 <sup>a)</sup><br>(5) | 13.8, 15.9<br>(9.05±8.24) | 3,960, 4,380<br>(2,450±2,240)    | 0.3, 2.0<br>(1.2 [0.3, 2.0])       |
|             |      | 雌  | 4 <sup>a)</sup><br>(5) | 14.9±4.5<br>(11.9±7.7)    | 3,980±1,100<br>(3,180±2,020)     | 3.0 [2.0, 4.0]<br>(2.0 [0.3, 4.0]) |
|             | 13回目 | 雄  | 2 <sup>a)</sup><br>(5) | 21.0, 22.1<br>(11.6±10.9) | 5,610, 6,460<br>(3,150±3,050)    | 4.0, 4.0<br>(4.0 [4.0, 4.0])       |
|             |      | 雌  | 4 <sup>a)</sup><br>(5) | 15.9±4.7<br>(12.7±8.2)    | 4,450±1,390<br>(3,560±2,330)     | 5.5 [2.0, 7.0]<br>(5.5 [2.0, 7.0]) |
| 5           | 1回目  | 雄  | 5                      | 52.5±7.1                  | 14,200±2,000                     | 4.0 [4.0, 7.0]                     |
|             |      | 雌  | 5                      | 41.6±9.4                  | 11,300±2,400                     | 7.0 [4.0, 7.0]                     |
|             | 6回目  | 雄  | 5                      | 100±25                    | 26,300±6,200                     | 2.0 [2.0, 4.0]                     |
|             |      | 雌  | 5                      | 76.8±12.3                 | 21,100±3,600                     | 2.0 [0.3, 2.0]                     |
|             | 13回目 | 雄  | 5                      | 94.3±26.2                 | 26,400±7,300                     | 2.0 [0.3, 4.0]                     |
|             |      | 雌  | 5                      | 77.1±19.3                 | 22,100±4,800                     | 4.0 [2.0, 7.0]                     |
| 25          | 1回目  | 雄  | 5                      | 187±43                    | 51,400±10,300                    | 4.0 [4.0, 4.0]                     |
|             |      | 雌  | 5                      | 230±41                    | 58,600±6,500                     | 4.0 [2.0, 4.0]                     |
|             | 6回目  | 雄  | 5                      | 334±47                    | 87,700±11,500                    | 2.0 [0.3, 2.0]                     |
|             |      | 雌  | 4 <sup>a)</sup><br>(5) | 341±76<br>(299±114)       | 90,000±24,500<br>(75,900±37,900) | 2.0 [2.0, 2.0]<br>(2.0 [2.0, 4.0]) |
|             | 13回目 | 雄  | 5                      | 351±48                    | 101,000±20,000                   | 2.0 [2.0, 4.0]                     |
|             |      | 雌  | 4 <sup>a)</sup><br>(5) | 317±45<br>(253±147)       | 86,800±18,800<br>(69,400±42,100) | 3.0 [2.0, 4.0]<br>(2.0 [2.0, 4.0]) |

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>：中央値 [最小値、最大値]

a) ADAの発現が認められた個体を除く (括弧内：ADAの発現が認められた個体も含む成績)

## 4.2 分布

### 4.2.1 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (5.5 参照) において、本薬1又は25 mg/kgを妊娠20日から分娩まで2週間隔で皮下投与 (最大12回) したときの分娩後/生後7日目の母動物及び出生児の血漿中本薬濃度は表8のとおりであり、本薬が胎盤を通過して出生児に移行することが示唆された。

表8 分娩後/生後7日目の母動物及び出生児の血漿中本薬濃度 (µg/mL)

| 用量 (mg/kg) | 母動物                         | 出生児                         |
|------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1          | 8.24±3.14 (7) <sup>a)</sup> | 7.68±3.59 (8) <sup>a)</sup> |
| 25         | 136±60 (10) <sup>a)</sup>   | 177±45 (12)                 |

平均値±標準偏差 (例数)

a) ADAの発現が認められた個体を除く

### 4.2.2 組織内分布 (CTD 4.2.2.3-1)

雄カニクイザル (各1例/時点) に本薬<sup>125</sup>I標識体1 mg/kgを皮下投与後1、2、7、14及び28日後の組織内放射能濃度は投与1又は2日後に最高となり、その後は経時的に低下したが、大部分の組織で投与28日後も放射能が検出可能であった。甲状腺及び胃で遊離したヨウ素に起因すると考えられる高い放射能濃度が観察され、それ以外の組織における放射能濃度は、高いものから血液、肺、肝臓、腎臓、脾臓の順であった。

### 4.3 排泄

#### 4.3.1 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(4.2.1 及び 5.5 参照)において、母動物の血漿中本薬濃度及び乳汁中本薬濃度は表 9 のとおりであり、乳汁中への排泄が認められた。

表 9 母動物における血漿中及び乳汁中本薬濃度 (µg/mL)

| 用量 (mg/kg) | 測定対象 | 分娩後 7 日目                    | 分娩後 21 日目                     | 分娩後 35 日目                   | 分娩後 63 日目                   |
|------------|------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1          | 血漿   | 8.24±3.14 (7) <sup>a)</sup> | 3.86±1.73 (7) <sup>a)</sup>   | 1.76±1.14 (7) <sup>a)</sup> | 0.25±0.30 (7) <sup>a)</sup> |
|            | 乳汁   | 0.04±0.03 (7) <sup>a)</sup> | 0.008±0.008 (7) <sup>a)</sup> | — <sup>b)</sup>             | — <sup>b)</sup>             |
| 25         | 血漿   | 136±60 (10) <sup>a)</sup>   | 60.4±25.2 (9) <sup>a)</sup>   | 29.8±16.0 (9) <sup>a)</sup> | 7.38±4.95 (9) <sup>a)</sup> |
|            | 乳汁   | 0.59±0.34 (12)              | 0.21±0.10 (11)                | 0.10±0.08 (11)              | 0.04±0.04 (11)              |

平均値±標準偏差 (例数)

a) ADA の発現が認められた個体を除く、b) 半数超の個体で定量下限値を下回ったことから算出されていない。

### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能であり、本剤の臨床使用にあたり薬物動態学的観点から特段の懸念は示唆されていないと判断した。なお、妊娠カニクイザルに本薬を投与したとき、乳汁及び出生児への本薬の移行が認められていることから、本薬の乳汁移行及び胎盤通過性について添付文書において注意喚起をする必要があると考える。

また、カニクイザルを用いた非臨床薬物動態試験において、本薬投与により ADA の発現が認められており、ADA 発現例では血漿中本薬濃度の低下が認められたことから、ヒトに本薬を投与したときの ADA 及び中和抗体の発現状況、並びに ADA 発現による本薬の薬物動態、有効性及び安全性への影響については、臨床試験成績を踏まえて慎重に判断したいと考える (6.R.1 参照)。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (組織交差反応性試験、*in vitro* サイトカイン放出試験) が実施された。本薬は、カニクイザルの IL-31RA に結合することから (3.1.1 参照)、本薬の反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。

#### 5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。カニクイザルを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1) において初回投与時の急性毒性が評価され、最大投与量である 25 mg/kg まで死亡例及び急性症状は認められず (5.2 参照)、概略の致死量は 25 mg/kg 超とされた (表 10)。

表 10 単回投与毒性評価の概略

| 試験系          | 投与経路 | 用量 (mg/kg)              | 主な所見   | 概略の致死量 (mg/kg) | 添付資料 CTD  |
|--------------|------|-------------------------|--------|----------------|-----------|
| 雌雄<br>カニクイザル | 皮下   | 0 <sup>a)</sup> 、1、5、25 | 毒性変化なし | >25            | 4.2.3.2-1 |

a) ■ mmol/L アルギニン含有 ■ mmol/L トリス塩酸バッファー (pH ■)

#### 5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 13 週間及び 26 週間反復皮下投与毒性試験が実施された (表 11)。

本薬投与に関連した全身毒性所見は認められず、投与局所への影響として13週間反復皮下投与毒性試験の25 mg/kg/2週群で皮下組織における単核細胞浸潤の程度及び発現頻度が溶媒群と比較してわずかに高く認められた(5.7参照)。13週間及び26週間反復皮下投与毒性試験の全身毒性に対する無毒性量はいずれも25 mg/kg/2週と判断されている。当該用量における曝露量(AUC<sub>0-14d</sub>: 45,800~58,600 µg·h/mL<sup>5)</sup>)は、日本人AD患者に本剤を申請用法・用量で投与した際の曝露量<sup>6)</sup>(AUC<sub>0-28d</sub>: 102.30 µg·day/mL)と比較し約37~48倍であった。

表 11 反復投与毒性試験成績の概略

| 試験系          | 投与経路 | 投与期間                   | 用量<br>(mg/kg/2週)        | 主な所見                       | 無毒性量<br>(mg/kg/2週) | 添付資料<br>CTD |
|--------------|------|------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------|-------------|
| 雌雄<br>カニクイザル | 皮下   | 13週間(1回/2週)            | 0 <sup>a)</sup> 、1、5、25 | 25:投与部位皮下組織の単核細胞浸潤増加傾向(雌雄) | 25                 | 4.2.3.2-1   |
| 雌雄<br>カニクイザル | 皮下   | 26週間(1回/2週)<br>+休薬17週間 | 0 <sup>b)</sup> 、1、5、25 | なし                         | 25                 | 4.2.3.2-2   |

a) ■ mmol/L アルギニン含有 ■ mmol/L トリス塩酸バッファー (pH ■)

b) ■ mmol/L アルギニン、■ mmol/L ショ糖、■ mg/mL ポロクサマー188 含有 ■ mmol/L トリス塩酸バッファー (pH 7.0)

### 5.3 遺伝毒性試験

本薬はモノクローナル抗体であり、核膜を通過せず、細胞内のDNA及び他の染色体に直接作用しないと考えられることから、遺伝毒性の懸念は低いと判断され、遺伝毒性試験は実施されていない。

### 5.4 がん原性試験

げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていないが、以下の点を踏まえ、申請者は、本薬のIL-31R阻害作用に関連したがん原性リスクは低いと説明している。なお、本薬はマウス及びラットのIL-31RAに結合しないことが報告されている<sup>7)</sup>。

- カニクイザルを用いた26週間反復皮下投与毒性試験において、がん原性を示唆する増殖性病変及び前がん病変並びに全身性の免疫機能低下を示唆する所見は認められていない(5.2参照)。
- カニクイザルを用いた26週間反復皮下投与毒性試験及び拡充型の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、内分泌攪乱を示唆する変化は認められていない(5.2及び5.5参照)。
- IL-31R ノックアウトマウスにおいて、がん原性を示唆する所見は報告されていない(Exp Hematol 2007; 35: 78-86)。

### 5.5 生殖発生毒性試験

本薬の生殖発生毒性試験として、カニクイザルを用いた拡充型の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された(表12)。

母動物、胎児の出生前発達及び出生児に対する本薬投与の影響は認められず、無毒性量はいずれも25 mg/kg/2週と判断されている。当該用量における曝露量(AUC<sub>0-14d</sub>: 56,000 µg·h/mL<sup>8)</sup>)は、日本人AD患者に本剤を申請用法・用量で投与した際の曝露量(5.2参照)と比較し約46倍であった。

<sup>5)</sup> 13週間及び26週間反復皮下投与毒性試験における本薬初回投与後のAUC<sub>0-14d</sub>の最小値~最大値であり、ヒト臨床推奨用量における曝露量との比較のため、AUC<sub>0-28d</sub>: 3,817~4,883 µg·day/mLに換算された。

<sup>6)</sup> M525101-01試験(7.2.1参照)における本剤60 mg初回投与時のAUC<sub>0-28d</sub>

<sup>7)</sup> 固定化した本薬とマウス、ラット、ウサギ及びヒトIL-31RAの相互作用が表面プラズモン共鳴法により検討され、本薬との相互作用はヒトIL-31RAのみに認められた(中外製薬株式会社、TOX■-0198S試験、20■年)。

<sup>8)</sup> 本薬初回投与後のAUC<sub>0-14d</sub>であり、ヒト臨床推奨用量における曝露量との比較のため、AUC<sub>0-28d</sub>: 4,667 µg·day/mLに換算された。

雌雄受胎能については、26 週間反復皮下投与毒性試験において雌雄生殖器官に影響は認められなかった（5.2 参照）ことから、雌雄受胎能への影響は小さいと判断されている。なお、カニクイザルにおいて本薬の胎盤移行が認められた（4.2.1 参照）。

表 12 生殖発生毒性試験成績の概略

| 試験の種類                 | 試験系         | 投与経路 | 投与期間   | 用量<br>(mg/kg/2 週)     | 主な所見                 | 無毒性量<br>(mg/kg/2 週)                                      | 添付資料<br>CTD |
|-----------------------|-------------|------|--|-----------------------|----------------------|--|-------------|
| 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験 | 雌<br>カニクイザル | 皮下   | 母動物：<br>妊娠 20 日から分娩、<br>最大 12 回（1 回/2 週）<br><br>出生児：<br>生後 35 日から 26 週間<br>（1 回/2 週） | 0 <sup>a)</sup> 、1、25 | 母動物：所見なし<br>出生児：所見なし | 母動物<br>（一般毒性）<br>：25<br><br>F <sub>1</sub> 出生児の発生<br>：25 | 4.2.3.5.3-1 |

a) ■ mmol/L アルギニン、■ mmol/L ショ糖、■ mg/mL ボロクサマー188 含有 ■ mmol/L トリス塩酸バッファー（pH 7.0）

## 5.6 幼若動物試験

カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験の中で、生後 35 日から出生児に本薬が 26 週間投与され、本薬の出生児に対する影響は認められなかった（5.5 参照）。

## 5.7 局所刺激性試験

ニュージーランド白色種（NZW）ウサギを用いた単回皮下投与局所刺激性試験において、本剤投与に関連する変化は認められなかったことから、本薬皮下投与時の局所刺激性はないと判断されている（表 13）。なお、13 週間反復皮下投与毒性試験で認められた投与部位皮下組織における単核細胞浸潤増加傾向について、26 週間反復皮下投与毒性試験では局所における本薬投与に関連する変化は認められなかった（表 11）ことから、安全性上の懸念は低いと判断されている。

表 13 局所刺激性試験成績の概略

| 試験系       | 試験方法                         | 主な所見 | 添付資料 CTD  |
|-----------|------------------------------|------|-----------|
| 雄ウサギ（NZW） | 本薬 100 mg/mL を 0.9 mL、単回皮下投与 | なし   | 4.2.3.6-1 |

## 5.8 その他の試験

### 5.8.1 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザル正常組織の凍結切片を用いた組織交差反応性試験において（表 14）、ヒトとカニクイザルで同様の交差反応性が認められた。

表 14 組織交差反応性試験成績の概略

| 試験系                    | 試験方法  | 主な所見  | 添付資料<br>CTD |
|------------------------|---|---|-------------|
| ヒト及び<br>カニクイザル<br>正常組織 | 凍結切片に本薬（2 µg/mL 又は<br>10 µg/mL）を処理し、免疫組織<br>化学染色法により、組織結合能<br>を評価 | <b>ヒト及びカニクイザルで陽性像が観察された組織</b><br>食道の重層扁平上皮、肺の肺細胞・細気管支の上皮、唾液腺（導管）<br>の上皮、皮膚の表皮の重層扁平上皮・汗腺の上皮、胸腺ハッサル小<br>体の重層扁平上皮、扁桃腺の粘膜・陰窩の重層扁平上皮、前立腺の<br>腺上皮・前立腺部尿道の移行上皮、尿管の移行上皮、膀胱の移行上<br>皮、子宮頸部の重層扁平上皮、骨格筋の筋細胞、眼周囲筋細胞、毛<br>囊根鞘、肺泡マクロファージ<br><b>ヒトのみで陽性像が観察された組織</b><br>眼の角膜重層扁平上皮、子宮内膜の子宮腺上皮<br><b>カニクイザルのみで陽性像が観察された組織</b><br>胃の重層扁平上皮、卵管（輸卵管）・卵巣表面の上皮、脊髄の神経<br>網、扁桃腺の唾液腺立方上皮 | 4.2.3.7.7-1 |

### 5.8.2 *in vitro* サイトカイン放出試験

健康成人から採取したヒト全血を用いた *in vitro* サイトカイン放出試験が実施された。高リスク対照薬（アレムツズマブ又は TGN1412 [抗 CD28 モノクローナル抗体] 同一配列抗体）では、IL-6、IL-8 及び TNF の少なくとも 1 つの誘導が生じる試験条件下において、本薬のサイトカインの誘導能は低いと判断されている（表 15）。

表 15 *in vitro* サイトカイン放出試験

| 試験系  | 試験方法  | 主な所見   | 添付資料<br>CTD |
|------|---|--|-------------|
| ヒト全血 | 本薬を終濃度 0.1、1、10 又は<br>100 µg/mL となるよう添加し、24 時<br>間後の IL-6、IL-8 及び TNF を測定。<br>高リスク対照薬として、アレムツズ<br>マブ及び TGN1412 同一配列抗体を<br>設定。 | 本薬：<br>1/10 サンプルで IL-6、1/10 サンプルで TNF の放出を誘導<br>アレムツズマブ：<br>10/10 サンプルで IL-6、IL-8 又は TNF のうち 1 つ以上の放出を誘導<br>TGN1412 同一配列抗体：<br>5/10 サンプルで IL-6、IL-8 又は TNF のうち 1 つ以上の放出を誘導 | 4.2.3.7.7-2 |

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 青少年患者における本剤の投与について

申請者は、13 歳以上の青少年患者への本剤投与について、以下の理由から特段の安全性上の懸念はない旨を説明している。

- 本薬の 13 週間及び 26 週間反復皮下投与毒性試験で用いたカニクイザルの年齢はそれぞれ 4～7 歳及び 3～6 歳であり、カニクイザルの第二次性徴発現～性成熟に相当する時期に投与が開始されたが、最高用量の 25 mg/kg/2 週まで全身毒性所見は認められていない。
- IL-31RA をノックアウトしたマウスにおいて、発育に異常は認められず、病理組織学的検査においても明らかな異常所見は認められなかったことが報告されている（Nat Immunol 2004; 5: 752-60）。

機構は、非臨床安全性評価の観点から、13 歳以上の青少年患者への本剤投与について特段の安全性上の懸念は示唆されていないと考えるが、青少年患者に対する本剤の安全性については、臨床試験成績も踏まえ 7.R.5.1 で検討する。

### 5.R.2 組織交差反応性について

申請者は、組織交差反応性試験で陽性像が認められた組織に対する本薬の安全性について、以下の理由から安全性上の懸念は低い旨を説明している。

- 陽性像が認められた組織について、反復投与毒性試験（5.2 参照）で本薬投与に起因した異常所見は認められていない。
- 臨床試験（国内外 3 試験併合集団〔7.R.3 参照〕）において、組織交差反応性試験でヒト組織のみで陽性像が認められた眼（角膜）及び子宮に関連する有害事象の発現割合は、本剤群がプラセボ群を上回らず、また、このうち本剤群における治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、アトピー性角結膜炎、子宮内膜増殖症、子宮内膜症及び不規則月経（各 1/481 例、0.2%）のみであった。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度はサンドイッチ ELISA 法（定量下限：100 ng/mL）により測定された。血清中 ADA はブリッジング ELISA 法（検出感度：5.88～19.3 ng/mL）、血清中抗薬物中和抗体は発色色素を用いた生細胞測定キット比色法（検出感度：9.11 µg/mL）により検出された。

### 6.2 臨床薬理試験

健康成人及び AD 患者を対象とした国内第 I 相試験（CIM001JP 試験〔CTD 5.3.3.1-1〕）、AD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（CIM003JG 試験〔CTD 5.3.5.1-1〕）及び国内第 III 相試験（M525101-01 試験〔CTD 5.3.5.1-2〕、M525101-02 試験〔CTD 5.3.5.2-1〕）の成績、母集団薬物動態解析及び曝露量—反応解析等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

#### 6.2.1 第 I 相試験

##### 6.2.1.1 健康成人及び AD 患者を対象とした国内試験（CTD 5.3.3.1-1：CIM001JP 試験〔2011 年 8 月～2012 年 12 月〕）

健康成人及び AD 患者に本剤（健康成人：0.003～3 mg/kg、AD 患者：0.3～3 mg/kg）を単回皮下投与したとき、0.003 又は 0.01 mg/kg 投与例における血清中本薬濃度はすべて定量下限値未満であり、0.03～3 mg/kg 投与時の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。本薬の曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$ ）は検討された用量範囲で用量に比例して増加し、日本人健康成人と外国人健康成人の薬物動態に明らかな差は認められなかった。また、AD 患者における本薬の曝露量は、健康成人における曝露量を下回る傾向が認められた。AD 患者において ADA 陽性例<sup>9)</sup>は認められなかった。

<sup>9)</sup> 本剤の臨床試験では、①治験薬投与開始前の測定結果が陰性又は欠測で、治験薬投与開始後の測定結果が陽性、②治験薬投与開始前の測定結果が陽性で、治験薬投与開始後の測定結果が陽性かつ抗体価が投与開始前の 4 倍以上、のいずれかの場合に ADA の発現が陽性と判定された。

表 16 本薬単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg/kg) | 対象        | 例数 | C <sub>max</sub> (µg/mL) | AUC <sub>inf</sub> (µg·day/mL) | T <sub>max</sub> (day) | t <sub>1/2</sub> (day)  | CL/F (mL/day)          | V/F (mL)                  |
|-------------|-----------|----|--------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|
| 0.03        | 日本人健康成人   | 6  | 0.32±0.04                | 7.01±1.20 <sup>a)</sup>        | 6.5 [4.0, 11.0]        | 12.7±3.38 <sup>a)</sup> | 274±35.1 <sup>a)</sup> | 4,960±1,150 <sup>a)</sup> |
| 0.1         | 日本人健康成人   | 6  | 0.78±0.14                | 19.7±5.16                      | 7.0 [6.0, 10.0]        | 14.5±4.22               | 331±122                | 6,510±1,620               |
| 0.3         | 日本人健康成人   | 5  | 2.33±0.49                | 75.7±12.0                      | 10.0 [4.0, 10.0]       | 15.1±1.71               | 264±37.3               | 5,690±697                 |
|             | 外国人健康成人   | 6  | 2.28±0.54                | 79.7±19.5                      | 8.5 [7.0, 14.0]        | 16.0±2.87               | 300±117                | 6,590±1,470               |
|             | 日本人 AD 患者 | 9  | 2.20±0.69                | 49.2±14.3                      | 5.0 [2.0, 14.0]        | 12.6±4.01               | 408±141                | 7,320±3,150               |
| 1           | 日本人健康成人   | 6  | 8.82±1.23                | 226±24.5                       | 4.0 [4.0, 7.0]         | 15.2±1.81               | 269±47.7               | 5,840±842                 |
|             | 外国人健康成人   | 6  | 8.33±1.57                | 272±103                        | 6.5 [3.0, 7.0]         | 16.3±7.20               | 321±110                | 6,760±1,150               |
|             | 日本人 AD 患者 | 9  | 6.50±1.57                | 161±25.1                       | 4.2 [2.0, 7.2]         | 13.2±3.44               | 368±56.8               | 6,990±2,160               |
| 3           | 日本人健康成人   | 6  | 23.9±3.40                | 634±199                        | 5.0 [4.0, 6.0]         | 16.4±3.92               | 319±75.9               | 7,250±1,200               |
|             | 外国人健康成人   | 6  | 26.0±8.01                | 777±236                        | 6.0 [2.0, 10.0]        | 16.5±3.01               | 337±119                | 7,700±1,850               |
|             | 日本人 AD 患者 | 9  | 19.4±5.85                | 489±196                        | 4.0 [3.0, 7.0]         | 14.6±6.18               | 459±207                | 8,510±2,050               |

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>：中央値 [最小値、最大値]、a) 5 例

## 6.2.2 第Ⅱ相試験

### 6.2.2.1 AD 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-1 : CIM003JG 試験 [2013 年 12 月~2016 年 6 月]、7.1.1 参照)

中等症から重症の AD 患者に本剤 0.1、0.5 若しくは 2.0 mg/kg を 4 週間隔又は本剤 2.0 mg/kg を 8 週間隔で反復皮下投与したときの初回投与時の薬物動態パラメータは表 17、反復投与時の血清中本薬濃度は表 18 のとおりであった。ADA 陽性は、本剤投与例の 6.4% (16/249 例 : 0.1 mg/kg 群 4 例、0.5 mg/kg 群 8 例、2.0 mg/kg 群 1 例、2.0 mg/kg Q8W 群 2 例、プラセボ→2.0 mg/kg 群 1 例) で認められた。中和抗体陽性は、ADA 陽性とは判定されなかった 0.1 mg/kg 群 1 例で投与 64 週目及びフォローアップ時に認められた。

表 17 初回投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg/kg) | 投与間隔 | 例数  | C <sub>max</sub> (µg/mL) | AUC <sub>0-28d</sub> (µg·day/mL) | AUC <sub>last</sub> (µg·day/mL) | T <sub>max</sub> (day) |
|-------------|------|-----|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| 0.1         | 4 週  | 51  | 1.26±1.19                | 21.3±14.6 <sup>a)</sup>          | 21.4±24.6                       | 7.0 [5.9, 20.9]        |
| 0.5         |      | 54  | 3.45±1.02                | 64.9±19.1 <sup>b)</sup>          | 62.8±20.1                       | 7.0 [5.8, 21.0]        |
| 2.0         |      | 52  | 12.7±3.64                | 228±65.1 <sup>c)</sup>           | 214±78.6                        | 7.0 [5.0, 29.0]        |
| 2.0         |      | 8 週 | 51                       | 12.7±4.03                        | 231±76.0 <sup>d)</sup>          | 291±129                |

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>：中央値 [最小値、最大値]

a) 39 例、b) 46 例、c) 43 例、d) 46 例

表 18 本剤皮下投与時の AD 患者の血清中本薬濃度 (Part A で本剤が投与された集団、µg/mL)

|                 | 1 週時           | 2 週時           | 4 週時           | 8 週時           | 12 週時          | 16 週時          | 24 週時          | 64 週時          |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 0.1 mg/kg 群     | 1.23±1.21 (50) | 0.97±1.18 (48) | 0.52±0.89 (49) | 0.62±0.67 (46) | 0.74±0.81 (44) | 0.65±0.52 (37) | 0.77±0.73 (36) | 0.71±0.43 (29) |
| 0.5 mg/kg 群     | 3.46±1.02 (52) | 2.77±0.78 (48) | 1.56±0.65 (51) | 2.14±0.88 (45) | 2.61±1.08 (40) | 2.66±1.09 (34) | 2.91±1.35 (27) | 2.69±1.38 (22) |
| 2.0 mg/kg 群     | 12.5±3.99 (47) | 9.99±3.10 (46) | 4.99±2.21 (48) | 7.50±3.14 (46) | 8.09±2.98 (41) | 8.98±3.61 (35) | 9.49±3.58 (32) | 10.3±3.32 (24) |
| 2.0 mg/kg Q8W 群 | 12.7±4.07 (50) | 9.99±3.27 (42) | 5.18±2.09 (44) | 1.66±1.18 (39) | 6.05±3.49 (34) | 1.79±1.17 (31) | 1.94±1.36 (23) | 2.18±1.02 (17) |

平均値±標準偏差 (例数)

## 6.2.3 第Ⅲ相試験

### 6.2.3.1 AD 患者を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.1-2 : M525101-01 試験 [2017 年 10 月~20██ 年 █ 月]、7.2.1 参照)

中等度以上のそう痒を有する AD 患者に本剤 60 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの血清中本薬濃度は表 19 のとおり、初回投与時の薬物動態パラメータ (本剤群 : 143 例、AUC<sub>0-28d</sub> のみ 124 例) は、C<sub>max</sub> : 5.74 ±1.79 µg/mL、AUC<sub>0-28d</sub> : 102.3±29.4 µg·day/mL、AUC<sub>last</sub> : 103.6±31.5 µg·day/mL、T<sub>max</sub> : 7.0 [5.0, 28.0] day (中央値 [最小値、最大値]) であった。ADA 陽性は、本剤群 7/143 例、プラセボ→本剤群 3/67 例に認め

られたが、中和抗体の陽性は認められなかった。また、血清中本薬濃度に、ADA 発現の有無による明確な違いは認められなかった。

表 19 本剤 60 mg 4 週間隔皮下投与時の AD 患者の血清中本薬濃度 (本剤群、 $\mu\text{g/mL}$ )

| 1 週時                  | 2 週時                  | 4 週時                  | 8 週時                  | 16 週時                 | 32 週時                 | 56 週時                 | 68 週時                 |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 5.70 $\pm$ 1.83 (143) | 4.48 $\pm$ 1.43 (142) | 2.47 $\pm$ 0.94 (142) | 3.34 $\pm$ 1.46 (140) | 3.65 $\pm$ 1.77 (140) | 3.77 $\pm$ 1.86 (137) | 3.82 $\pm$ 2.04 (133) | 4.18 $\pm$ 2.17 (130) |

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)

### 6.2.3.2 AD 患者を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.2-1 : M525101-02 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月]、7.2.2 参照)

中等度以上のそう痒を有する AD 患者に本剤 60 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの血清中本薬濃度推移は表 20 のとおりであり、初回投与時の薬物動態パラメータ (全体集団 : 88 例、AUC<sub>0-28d</sub> のみ 71 例) は、C<sub>max</sub> : 5.12 $\pm$ 1.55  $\mu\text{g/mL}$ 、AUC<sub>0-28d</sub> : 86.7 $\pm$ 26.9  $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、AUC<sub>last</sub> : 87.6 $\pm$ 26.7  $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、T<sub>max</sub> : 7.0 [5.0, 16.0] day (中央値 [最小値、最大値]) であった。ADA 陽性は、医療従事者投与群 9/44 例、自己投与群 2/44 例に認められたが、中和抗体の陽性は認められなかった。また、血清中本薬濃度に、ADA 陽性の有無による明確な違いは認められなかった。

表 20 本剤 60 mg 4 週間隔皮下投与時の AD 患者の血清中本薬濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )

|          | 1 週時                 | 2 週時                 | 4 週時                 | 8 週時                 | 12 週時                | 16 週時                | 28 週時                | 40 週時                | 52 週時                |
|----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 医療従事者投与群 | 4.59 $\pm$ 1.71 (44) | 3.78 $\pm$ 1.44 (44) | 2.01 $\pm$ 0.88 (44) | 2.80 $\pm$ 1.22 (44) | 3.31 $\pm$ 1.42 (43) | 3.30 $\pm$ 1.59 (44) | 3.75 $\pm$ 1.61 (40) | 3.68 $\pm$ 1.89 (41) | 4.40 $\pm$ 2.32 (41) |
| 自己投与群    | 5.22 $\pm$ 1.67 (44) | 3.91 $\pm$ 1.23 (44) | 1.93 $\pm$ 0.83 (44) | 2.64 $\pm$ 1.39 (44) | 2.97 $\pm$ 1.48 (44) | 自己投与実施期間             |                      |                      |                      |
|          |                      |                      |                      |                      |                      | 3.02 $\pm$ 1.47 (44) | 3.32 $\pm$ 1.47 (42) | 3.41 $\pm$ 1.85 (39) | 3.59 $\pm$ 1.67 (37) |

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)

### 6.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

AD 患者を対象とした CIM001JP 及び CIM003JG 試験から得られた血清中本薬濃度データ (238 例、1,867 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM ver.7.3.0) が実施された。

本薬の薬物動態について、1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量探索の結果<sup>10)</sup>、CL/F に対して体重及びアルブミン、V/F に対して体重を共変量としたモデルが最終モデルとされた。最終モデルにより推定した本薬の薬物動態パラメータ [90%CI] は、CL/F (L/day) : 0.327 [0.312, 0.343]、V/F (L) : 7.46 [7.12, 7.83] 及び 1 次吸収速度定数 (day<sup>-1</sup>) : 0.514 [0.442, 0.609] であった。

### 6.4 曝露量-反応解析 (CTD 5.3.3.5-1)

AD 患者を対象とした CIM001JP 及び CIM003JG 試験から得られた血清中本薬濃度データ及びそう痒 VAS データを用いて、曝露量-反応関係が検討された。本薬 0.1、0.5 又は 2 mg/kg を 4 週間隔で皮下投与した際のそう痒 VAS のベースラインからの変化率のシミュレーション結果は図 1 のとおりであり、0.5 mg/kg 以上の用量でそう痒 VAS の改善が頭打ちとなる可能性が示唆された。

<sup>10)</sup> 共変量として、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 が検討された。

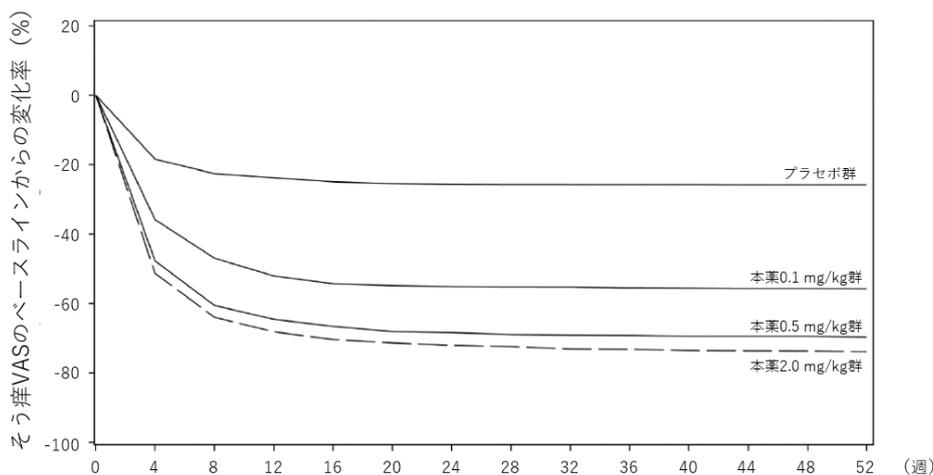


図1 本薬4週間隔皮下投与時のそう痒VASのベースラインからの変化率予測

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 ADAについて

申請者は、ADAが本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、第Ⅲ相試験（M525101-01及びM525101-02試験）成績から以下のように説明している。

第Ⅲ相試験では21例の被験者がADA陽性と判定されたが、血清中本薬濃度はADA陰性の被験者と同様に推移し、大部分（18例）の被験者の抗体価は40倍以下と低い値であった。また、ADA陽性例において中和抗体陽性は認められなかった。

有効性について、初回のADAの発現が投与16週時又はフォローアップ期間以外であった14例のうち、陽性判定時のそう痒VASのベースラインからの変化率が直前より悪化した被験者は4例であり、その変化量は概ね10%以内であった。

安全性について、陽性判定時の前後（陽性判定直前の測定時点～陽性判定直後の測定時点の期間）で14例に30件の有害事象が認められたが、いずれも非重篤な事象で、治験薬の投与は継続され、転帰は過敏性腸症候群及び腹部不快感（いずれも軽度、未回復）を除き、回復又は軽快であった。

以上より、ADAの発現は本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考える。

機構は、現時点までに得られている情報からは、ADAの発現に伴う臨床上の問題は示唆されていないと考えるが、臨床試験におけるADA陽性例は限られていることから、製造販売後も引き続きADAの発現による影響について情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表21に示す3試験の成績が提出された。

表 21 提出された主な評価資料

| 実施地域 | 試験名        | 相   | 対象患者  | 被験者数                                      | 用法・用量の概略<br>(すべて皮下投与)   | 主な評価項目     |
|------|------------|-----|---|---|---|------------|
| 国際共同 | CIM003JG   | II  | Potent (本邦における分類ではミディアム～ベリーストロングクラスに相当する) 以上の TCS 若しくは TCI で効果不十分又は安全性上の理由から外用治療が推奨されない AD 患者             | ①53 例<br>②54 例<br>③52 例<br>④52 例<br>⑤53 例 | ①本剤 0.1 mg/kg Q4W<br>②本剤 0.5 mg/kg Q4W<br>③本剤 2.0 mg/kg Q4W<br>④本剤 2.0 mg/kg Q8W<br>⑤プラセボ Q4W <sup>a)</sup> | 有効性<br>安全性 |
| 国内   | M525101-01 | III | 本邦における分類でストロングクラス以上の TCS 若しくは TCI 及び抗ヒスタミン薬若しくは抗アレルギー薬で効果不十分又はこれらの薬剤が安全性上の理由から推奨されず、かつ中等度以上のそう痒を有する AD 患者 | ①143 例<br>②72 例                           | ①本剤 60 mg Q4W<br>②プラセボ Q4W <sup>b)</sup>  | 有効性<br>安全性 |
| 国内   | M525101-02 | III | 本邦における分類でストロングクラス以上の TCS 若しくは TCI 及び抗ヒスタミン薬若しくは抗アレルギー薬で効果不十分又はこれらの薬剤が安全性上の理由から推奨されず、かつ中等度以上のそう痒を有する AD 患者 | ①44 例<br>②44 例                            | ①②本剤 60 mg Q4W<br>(0, 4 及び 8 週時は医療従事者により投与を実施し、12 週時以降は①医療従事者又は②被験者により投与を実施)                                | 安全性<br>有効性 |

a) 12 週時以降は本剤 0.1, 0.5 又は 2.0 mg/kg Q4W

b) 16 週時以降は本剤 60 mg Q4W

## 7.1 第 II 相試験

### 7.1.1 中等症から重症の AD 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-1 : CIM003JG 試験 [2013 年 12 月～2016 年 6 月])

Potent<sup>11)</sup>以上の TCS 若しくは TCI で効果不十分又は安全性上の理由から外用治療が推奨されない中等症から重症の AD 患者<sup>12)</sup> (目標例数 250 例 [各群 50 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ポーランド、米国、ドイツ及び英国で実施された。

本試験は 2 期 (Part A : 投与 12 週まで、Part B : 投与 12 週以降 64 週まで) から構成され、Part A の用法・用量は、本剤 0.1, 0.5 若しくは 2.0 mg/kg 若しくはプラセボを 0, 4 及び 8 週時、又は本剤 2.0 mg/kg を 0 及び 8 週時に皮下投与することと設定された。Part B の用法・用量は、Part A で本剤群であった被験者は Part A と同一の用法・用量で、Part A でプラセボ群であった被験者は、再度無作為化され、本剤 0.1, 0.5 又は 2.0 mg/kg を 4 週間隔で皮下投与することと設定された。AD に対する併用治療について、全身性治療薬はベースラインの 4 週間前から、Potent 以上の TCS 及び TCI はベースラインの 2 週間前から、Mild 以上<sup>13)</sup>の TCS、抗ヒスタミン薬及び睡眠薬はベースラインの 1 週間前から中止することとされた。Part A では保湿剤、Part B では保湿剤、プレドニゾロンを含む Mild の TCS、TCI 及び第一世代 (非選択性) を除く抗ヒスタミン薬が併用可能とされた。また、症状の改善が認められない場合<sup>14)</sup>、投与 4 週時以降は医師の判断に基づき TCS による救済治療<sup>15)</sup>が許容された。

<sup>11)</sup> 本邦における分類ではミディアム～ベリーストロングクラスに相当する。

<sup>12)</sup> ①Hanifin & Rajka の AD 診断基準を満たす、②スクリーニング時に以下の a 又は b のいずれかを満たす [a : potent 以上の TCS 又は TCI を 4 週間以上又は添付文書で推奨される最長期間継続投与しても効果が不十分 (sIGA スコア 3 以上)、b : TCS 又は TCI に対するアレルギー・禁忌等により標準的な外用治療を実施できない]、③スクリーニング及び無作為化時の EASI スコア 10 以上、④スクリーニング及び無作為化 (無作為化直前の 3 日間) 時のそう痒 VAS 50 mm 以上、⑤無作為化時の sIGA スコア 3 以上、をいずれも満たす 18 歳以上 65 歳以下の AD 患者。

<sup>13)</sup> Mild に分類される TCS は本邦では販売されていないが、本邦においてウィーク及びミディアムクラスに分類される TCS は Mild/Moderately potent に該当するとされた。

<sup>14)</sup> 以下の①～④のいずれにも該当する場合とされた。①ベースライン時から sIGA スコアが改善していない、②sIGA スコア 3 以上、③そう痒 VAS のベースライン (無作為化直前 3 日間の平均値) からの改善率が 10%未満、④直近のそう痒 VAS 50 mm 以上

<sup>15)</sup> Part A では Potent の TCS が、Part B では Potent 以上の TCS が使用可能とされた。

無作為化された 264 例<sup>16)</sup> (0.1 mg/kg 群 53 例、0.5 mg/kg 群 54 例、2.0 mg/kg 群 52 例、2.0 mg/kg Q8W 群 52 例、プラセボ群 53 例) の全例で治験薬が 1 回以上投与され、かつ投与後の有効性評価が 1 回以上実施され、全例が ITT 集団及び Part A における安全性解析対象集団とされた。ITT 集団のうち、早期中止、重大なプロトコール違反等の 35 例<sup>17)</sup> (0.1 mg/kg 群 7 例、0.5 mg/kg 群 9 例、2.0 mg/kg 群 5 例、2.0 mg/kg Q8W 群 7 例、プラセボ群 7 例) を除く 229 例 (0.1 mg/kg 群 46 例、0.5 mg/kg 群 45 例、2.0 mg/kg 群 47 例、2.0 mg/kg Q8W 群 45 例、プラセボ群 46 例) が PPS とされ、PPS が有効性解析対象集団とされた。また、Part A 又は Part B で本剤が 1 回以上投与された 249 例 (0.1 mg/kg 群 53 例、0.5 mg/kg 群 54 例、2.0 mg/kg 群 52 例、2.0 mg/kg Q8W 群 52 例、プラセボ→0.1 mg/kg 群 13 例、プラセボ→0.5 mg/kg 群 12 例、プラセボ→2.0 mg/kg 群 13 例) が全試験期間における安全性解析対象集団とされた。

Part A における中止例は、0.1 mg/kg 群 17.0% (9/53 例)、0.5 mg/kg 群 16.7% (9/54 例)、2.0 mg/kg 群 13.5% (7/52 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 26.9% (14/52 例)、プラセボ群 17.0% (9/53 例) に認められ、主な中止理由は、被験者の判断 (0.1 mg/kg 群 3.8% [2/53 例]、0.5 mg/kg 群 11.1% [6/54 例]、2.0 mg/kg 群 3.8% [2/52 例]、2.0 mg/kg Q8W 群 13.5% [7/52 例]、プラセボ群 9.4% [5/53 例])、有害事象 (0.1 mg/kg 群 9.4% [5/53 例]、0.5 mg/kg 群 3.7% [2/54 例]、2.0 mg/kg 群 3.8% [2/52 例]、2.0 mg/kg Q8W 群 7.7% [4/52 例]、プラセボ群 1.9% [1/53 例])、有効性欠如 (0.1 mg/kg 群 1.9% [1/53 例]、0.5 mg/kg 群 1.9% [1/54 例]、2.0 mg/kg 群 3.8% [2/52 例]、2.0 mg/kg Q8W 群 1.9% [1/52 例]、プラセボ群 5.7% [3/53 例]) 等であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 79 例 (0.1 mg/kg 群 16 例、0.5 mg/kg 群 16 例、2.0 mg/kg 群 16 例、2.0 mg/kg Q8W 群 15 例、プラセボ群 16 例) であり、Part A における中止例は、0.1 mg/kg 群 12.5% (2/16 例)、0.5 mg/kg 群 25.0% (4/16 例)、2.0 mg/kg 群 18.8% (3/16 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 33.3% (5/15 例)、プラセボ群 31.3% (5/16 例) に認められ、主な中止理由は、被験者の判断 (0.1 mg/kg 群 6.3% [1/16 例]、0.5 mg/kg 群 18.8% [3/16 例]、2.0 mg/kg Q8W 群 20.0% [3/15 例]、プラセボ群 25.0% [4/16 例])、有効性欠如 (0.1 mg/kg 群 6.3% [1/16 例]、2.0 mg/kg 群 12.5% [2/16 例]、2.0 mg/kg Q8W 群 6.7% [1/15 例]、プラセボ群 6.3% [1/16 例]) 等であった。また、PPS のうち日本人部分集団は 66 例 (0.1 mg/kg 群 15 例、0.5 mg/kg 群 12 例、2.0 mg/kg 群 14 例、2.0 mg/kg Q8W 群 13 例、プラセボ群 12 例) であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時におけるそう痒 VAS のベースラインからの変化率、副次評価項目である投与 8 週時におけるそう痒 VAS のベースラインからの変化率は表 22 のとおりであり、主要評価項目について、0.1 mg/kg 群とプラセボ群、0.5 mg/kg 群とプラセボ群、及び 2.0 mg/kg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、日本人部分集団における成績は表 23 のとおりであった。

<sup>16)</sup> 本試験における投与群は、特に記載のない場合、Q4W 投与を示す。

<sup>17)</sup> 該当した主な除外基準は、投与 8 週時のそう痒 VAS 測定前の中止 (0.1 mg/kg 群 5 例、0.5 mg/kg 群 8 例、2.0 mg/kg 群 4 例、2.0 mg/kg Q8W 群 6 例、プラセボ群 6 例)、選択基準の逸脱 (0.1 mg/kg 群 1 例、0.5 mg/kg 群 1 例、2.0 mg/kg 群 1 例、2.0 mg/kg Q8W 群 2 例、プラセボ群 1 例) であった。

表 22 そう痒 VAS の成績 (PPS、LOCF)

|                                   | 0.1 mg/kg 群               | 0.5 mg/kg 群                | 2.0 mg/kg 群                | プラセボ群                   | 2.0 mg/kg Q8W 群            |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| ベースライン                            | 74.55±12.34 (46)          | 76.48±13.24 (45)           | 75.97±11.13 (47)           | 73.21±10.85 (46)        | 77.56±12.25 (45)           |
| 投与 8 週時                           | 45.92±25.48 (44)          | 30.02±26.03 (43)           | 32.06±25.27 (46)           | 57.47±24.58 (43)        | 35.14±23.61 (44)           |
| ベースラインからの変化率 <sup>a)</sup>        | <b>-40.25±4.93 (44)</b>   | <b>-58.81±5.00 (43)</b>    | <b>-56.71±4.81 (46)</b>    | <b>-21.16±4.99 (43)</b> | <b>-53.62±4.76 (44)</b>    |
| プラセボ群との差 <sup>a)</sup><br>[95%CI] | -19.09<br>[-32.93, -5.26] | -37.65<br>[-51.64, -23.67] | -35.55<br>[-49.24, -21.85] |                         | -32.04<br>[-45.63, -18.45] |
| 投与 12 週時 (※)                      | 44.84±24.63 (44)          | 28.08±27.41 (43)           | 29.56±23.96 (46)           | 58.29±25.15 (43)        | 30.01±24.37 (44)           |
| ベースラインからの変化率 <sup>a)b)</sup>      | <b>-41.46±4.94 (44)</b>   | <b>-61.24±5.01 (43)</b>    | <b>-60.46±4.82 (46)</b>    | <b>-20.07±5.00 (43)</b> | <b>-61.03±5.03 (44)</b>    |
| プラセボ群との差 <sup>a)</sup><br>[95%CI] | -21.39<br>[-35.25, -7.53] | -41.16<br>[-55.17, -27.15] | -40.39<br>[-54.11, -26.67] |                         | -40.78<br>[-55.12, -26.44] |
| 両側 p 値 <sup>b)</sup>              | 0.0027                    | <0.0001                    | <0.0001                    |                         | -                          |

平均値±標準偏差 (例数)、**太字斜体部：最小二乗平均値 [±標準誤差] (例数)**、変化率：%、※：主要評価項目

a) 投与群及び地域 (米国、欧州、日本) を固定効果、そう痒 VAS のベースライン値を共変量に用いた ANCOVA

b) 有意水準両側 5%。2.0 mg/kg 群とプラセボ群との比較において統計的に有意であった場合に、0.5 mg/kg 群とプラセボ群との比較が実施される計画とされ、0.5 mg/kg 群とプラセボ群との比較において統計的に有意であった場合に、0.1 mg/kg 群とプラセボ群との比較が行われる計画とされた。なお、2.0 mg/kg Q8W 群とプラセボ群との比較については、仮説検定の多重性の調整を考慮した下での比較は実施されていない。

表 23 そう痒 VAS の成績 (PPS、LOCF、日本人部分集団)

|                                   | 0.1 mg/kg 群              | 0.5 mg/kg 群               | 2.0 mg/kg 群                | プラセボ群                    | 2.0 mg/kg Q8W 群            |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| ベースライン                            | 78.09±11.64 (15)         | 77.12±13.78 (12)          | 80.31±10.38 (14)           | 76.11±10.82 (12)         | 78.19±9.20 (13)            |
| 投与 8 週時                           | 54.50±27.64 (14)         | 47.32±31.99 (11)          | 40.48±18.02 (13)           | 67.89±20.71 (11)         | 46.77±22.95 (12)           |
| ベースラインからの変化率 <sup>a)</sup>        | <b>-31.14±8.88 (14)</b>  | <b>-35.76±10.02 (11)</b>  | <b>-45.56±9.25 (13)</b>    | <b>-12.63±10.05 (11)</b> | <b>-37.99±8.33 (12)</b>    |
| プラセボ群との差 <sup>a)</sup><br>[95%CI] | -18.51<br>[-45.51, 8.49] | -23.13<br>[-51.76, 5.50]  | -32.93<br>[-60.54, -5.32]  |                          | -26.44<br>[-51.61, -1.27]  |
| 投与 12 週時 (※)                      | 55.30±25.07 (14)         | 44.14±30.73 (11)          | 35.51±17.72 (13)           | 67.71±24.10 (11)         | 36.03±24.12 (12)           |
| ベースラインからの変化率 <sup>a)</sup>        | <b>-30.24±8.80 (14)</b>  | <b>-41.00±9.93 (11)</b>   | <b>-52.32±9.16 (13)</b>    | <b>-12.35±9.96 (11)</b>  | <b>-51.75±9.56 (12)</b>    |
| プラセボ群との差 <sup>a)</sup><br>[95%CI] | -17.89<br>[-44.64, 8.86] | -28.65<br>[-57.02, -0.29] | -39.97<br>[-67.33, -12.62] |                          | -40.05<br>[-68.93, -11.17] |

平均値±標準偏差 (例数)、**太字斜体部：最小二乗平均値 [±標準誤差] (例数)**、変化率：%、※：主要評価項目

a) 投与群を固定効果、そう痒 VAS のベースライン値を共変量に用いた ANCOVA

Part A における有害事象は、0.1 mg/kg 群 71.7% (38/53 例)、0.5 mg/kg 群 66.7% (36/54 例)、2.0 mg/kg 群 76.9% (40/52 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 71.2% (37/52 例)、プラセボ群 67.9% (36/53 例) に認められ、主な事象は表 24 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、0.1 mg/kg 群 1.9% (1/53 例)、2.0 mg/kg 群 5.8% (3/52 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 9.6% (5/52 例)、プラセボ群 1.9% (1/53 例) に認められ、このうち 2.0 mg/kg Q4W 群 2 例 (アトピー性皮膚炎/皮膚感染、リンパ節症) 及び 2.0 mg/kg Q8W 群 1 例 (剥脱性皮膚炎) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、0.1 mg/kg 群 9.4% (5/53 例)、0.5 mg/kg 群 5.6% (3/54 例)、2.0 mg/kg 群 7.7% (4/52 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 5.8% (3/52 例)、プラセボ群 1.9% (1/53 例) に認められた。

副作用は、0.1 mg/kg 群 24.5% (13/53 例)、0.5 mg/kg 群 25.9% (14/54 例)、2.0 mg/kg 群 46.2% (24/52 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 28.8% (15/52 例)、プラセボ群 15.1% (8/53 例) に認められた。

表 24 いずれかの群で 3 例以上認められた有害事象 (Part A、安全性解析対象集団)

| 事象名       | 0.1 mg/kg 群<br>(53 例) | 0.5 mg/kg 群<br>(54 例) | 2.0 mg/kg 群<br>(52 例) | 2.0 mg/kg Q8W 群<br>(52 例) | プラセボ群<br>(53 例) |
|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------|
| アトピー性皮膚炎  | 11 (20.8)             | 10 (18.5)             | 11 (21.2)             | 9 (17.3)                  | 7 (13.2)        |
| 鼻咽頭炎      | 9 (17.0)              | 6 (11.1)              | 5 (9.6)               | 7 (13.5)                  | 8 (15.1)        |
| 上気道感染     | 4 (7.5)               | 1 (1.9)               | 4 (7.7)               | 5 (9.6)                   | 6 (11.3)        |
| 膿痂疹       | 4 (7.5)               | 0                     | 0                     | 0                         | 0               |
| 頭痛        | 3 (5.7)               | 2 (3.7)               | 3 (5.8)               | 1 (1.9)                   | 0               |
| 末梢性浮腫     | 2 (3.8)               | 3 (5.6)               | 5 (9.6)               | 2 (3.8)                   | 0               |
| 血中 CPK 増加 | 2 (3.8)               | 2 (3.7)               | 4 (7.7)               | 3 (5.8)                   | 3 (5.7)         |
| リンパ節症     | 2 (3.8)               | 1 (1.9)               | 1 (1.9)               | 1 (1.9)                   | 3 (5.7)         |
| 毛包炎       | 0                     | 0                     | 0                     | 1 (1.9)                   | 3 (5.7)         |

例数 (%)

Part A の日本人部分集団における有害事象は、0.1 mg/kg 群 62.5% (10/16 例)、0.5 mg/kg 群 56.3% (9/16 例)、2.0 mg/kg 群 68.8% (11/16 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 46.7% (7/15 例)、プラセボ群 50.0% (8/16 例) に認められ、主な事象は表 25 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、0.1 mg/kg 群 6.3% (1/16 例)、2.0 mg/kg 群 6.3% (1/16 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 6.7% (1/15 例)、プラセボ群 6.3% (1/16 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、0.5 mg/kg 群 12.5% (2/16 例)、2.0 mg/kg 群 6.3% (1/16 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 6.7% (1/15 例) に認められた。

副作用は、0.1 mg/kg 群 25.0% (4/16 例)、0.5 mg/kg 群 18.8% (3/16 例)、2.0 mg/kg 群 31.3% (5/16 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 6.7% (1/15 例) に認められた。

表 25 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象 (Part A、日本人部分集団、安全性解析対象集団)

| 事象名       | 0.1 mg/kg 群<br>(16 例) | 0.5 mg/kg 群<br>(16 例) | 2.0 mg/kg 群<br>(16 例) | 2.0 mg/kg Q8W 群<br>(15 例) | プラセボ群<br>(16 例) |
|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------|
| アトピー性皮膚炎  | 6 (37.5)              | 3 (18.8)              | 4 (25.0)              | 2 (13.3)                  | 1 (6.3)         |
| 鼻咽頭炎      | 3 (18.8)              | 2 (12.5)              | 1 (6.3)               | 1 (6.7)                   | 1 (6.3)         |
| 膿痂疹       | 3 (18.8)              | 0                     | 0                     | 0                         | 0               |
| 発熱        | 2 (12.5)              | 0                     | 1 (6.3)               | 1 (6.7)                   | 0               |
| 頭痛        | 2 (12.5)              | 0                     | 1 (6.3)               | 0                         | 0               |
| 血中 CPK 増加 | 2 (12.5)              | 0                     | 1 (6.3)               | 0                         | 0               |
| 肝機能異常     | 0                     | 0                     | 2 (12.5)              | 0                         | 0               |
| 毛包炎       | 0                     | 0                     | 0                     | 0                         | 2 (12.5)        |

例数 (%)

Part B における有害事象は、0.1 mg/kg 群 82.9% (34/41 例)、0.5 mg/kg 群 73.7% (28/38 例)、2.0 mg/kg 群 71.8% (28/39 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 74.3% (26/35 例)、プラセボ→0.1 mg/kg 群 69.2% (9/13 例)、プラセボ→0.5 mg/kg 群 66.7% (8/12 例)、プラセボ→2.0 mg/kg 群 92.3% (12/13 例) に認められ、主な事象は表 26 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、0.1 mg/kg 群 4.9% (2/41 例)、0.5 mg/kg 群 5.3% (2/38 例)、2.0 mg/kg 群 2.6% (1/39 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 14.3% (5/35 例)、プラセボ→2.0 mg/kg 群 7.7% (1/13 例) に認められ、このうち 2.0 mg/kg Q8W 群 2 例 (腎盂腎炎、白内障)、プラセボ→2.0 mg/kg 群 1 例 (憩室炎) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、0.1 mg/kg 群 4.9% (2/41 例)、2.0 mg/kg 群 2.6% (1/39 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 8.6% (3/35 例)、プラセボ→0.1 mg/kg 群 7.7% (1/13 例)、プラセボ→2.0 mg/kg 群 7.7% (1/13 例) に認められた。

副作用は、0.1 mg/kg 群 24.4% (10/41 例)、0.5 mg/kg 群 26.3% (10/38 例)、2.0 mg/kg 群 17.9% (7/39 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 28.6% (10/35 例)、プラセボ→0.1 mg/kg 群 30.8% (4/13 例)、プラセボ→0.5 mg/kg 群 8.3% (1/12 例)、プラセボ→2.0 mg/kg 群 30.8% (4/13 例) に認められた。

表 26 いずれかの群で 3 例以上認められた有害事象 (Part B、安全性解析対象集団)

| 事象名       | 0.1 mg/kg 群<br>(41 例) | 0.5 mg/kg 群<br>(38 例) | 2.0 mg/kg 群<br>(39 例) | 2.0 mg/kg Q8W 群<br>(35 例) | プラセボ→<br>0.1 mg/kg 群<br>(13 例) | プラセボ→<br>0.5 mg/kg 群<br>(12 例) | プラセボ→<br>2.0 mg/kg 群<br>(13 例) |
|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 鼻咽頭炎      | 10 (24.4)             | 11 (28.9)             | 12 (30.8)             | 7 (20.0)                  | 2 (15.4)                       | 3 (25.0)                       | 4 (30.8)                       |
| アトピー性皮膚炎  | 7 (17.1)              | 3 (7.9)               | 3 (7.7)               | 2 (5.7)                   | 2 (15.4)                       | 3 (25.0)                       | 1 (7.7)                        |
| インフルエンザ   | 5 (12.2)              | 1 (2.6)               | 2 (5.1)               | 0                         | 0                              | 0                              | 0                              |
| 血中 CPK 増加 | 4 (9.8)               | 3 (7.9)               | 7 (17.9)              | 3 (8.6)                   | 2 (15.4)                       | 1 (8.3)                        | 2 (15.4)                       |
| 上気道感染     | 3 (7.3)               | 3 (7.9)               | 3 (7.7)               | 2 (5.7)                   | 0                              | 0                              | 1 (7.7)                        |
| 膿痂疹       | 3 (7.3)               | 3 (7.9)               | 0                     | 3 (8.6)                   | 1 (7.7)                        | 1 (8.3)                        | 0                              |
| 頭痛        | 1 (2.4)               | 4 (10.5)              | 2 (5.1)               | 1 (2.9)                   | 2 (15.4)                       | 1 (8.3)                        | 1 (7.7)                        |
| 膀胱炎       | 1 (2.4)               | 3 (7.9)               | 1 (2.6)               | 1 (2.9)                   | 1 (7.7)                        | 0                              | 0                              |

例数 (%)

Part B の日本人部分集団における有害事象は、0.1 mg/kg 群 78.6% (11/14 例)、0.5 mg/kg 群 55.6% (5/9 例)、2.0 mg/kg 群 60.0% (6/10 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 77.8% (7/9 例)、プラセボ→0.1 mg/kg 群 25.0% (1/4 例)、プラセボ→0.5 mg/kg 群 66.7% (2/3 例)、プラセボ→2.0 mg/kg 群 100% (4/4 例) に認められ、主な事象は表 27 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、0.1 mg/kg 群 7.1% (1/14 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 11.1% (1/9 例) に認められ、このうち 2.0 mg/kg Q8W 群 1 例 (白内障) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、0.1 mg/kg 群 7.1% (1/14 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 11.1% (1/9 例) に認められた。

副作用は、0.1 mg/kg 群 7.1% (1/14 例)、0.5 mg/kg 群 22.2% (2/9 例)、2.0 mg/kg 群 10.0% (1/10 例)、2.0 mg/kg Q8W 群 33.3% (3/9 例) に認められた。

表 27 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象 (Part B、日本人部分集団、安全性解析対象集団)

| 事象名       | 0.1 mg/kg 群<br>(14 例) | 0.5 mg/kg 群<br>(9 例) | 2.0 mg/kg 群<br>(10 例) | 2.0 mg/kg Q8W 群<br>(9 例) | プラセボ→<br>0.1 mg/kg 群<br>(4 例) | プラセボ→<br>0.5 mg/kg 群<br>(3 例) | プラセボ→<br>2.0 mg/kg 群<br>(4 例) |
|-----------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 鼻咽頭炎      | 4 (28.6)              | 3 (33.3)             | 3 (30.0)              | 2 (22.2)                 | 0                             | 1 (33.3)                      | 1 (25.0)                      |
| 膿痂疹       | 2 (14.3)              | 3 (33.3)             | 0                     | 1 (11.1)                 | 0                             | 1 (33.3)                      | 0                             |
| インフルエンザ   | 2 (14.3)              | 1 (11.1)             | 0                     | 0                        | 0                             | 0                             | 0                             |
| アトピー性皮膚炎  | 2 (14.3)              | 0                    | 0                     | 0                        | 0                             | 2 (66.7)                      | 0                             |
| 血中 CPK 増加 | 1 (7.1)               | 0                    | 0                     | 0                        | 0                             | 0                             | 2 (50.0)                      |
| 帯状疱疹      | 0                     | 2 (22.2)             | 0                     | 0                        | 0                             | 0                             | 0                             |
| 毛包炎       | 0                     | 0                    | 0                     | 2 (22.2)                 | 0                             | 0                             | 0                             |

例数 (%)

## 7.2 第Ⅲ相試験<sup>18)</sup>

### 7.2.1 中等度<sup>19)</sup>以上のそう痒を有する AD 患者を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.1-2 : M525101-01 試験 [2017年10月～2018年11月])

ストロングクラス以上の TCS 若しくは TCI 及び抗ヒスタミン薬若しくは抗アレルギー薬で効果不十分、又はこれらの薬剤が安全性上の理由から推奨されず、かつ中等度以上のそう痒を有する AD 患者<sup>20)</sup> (目標例数 204 例<sup>21)</sup> [本剤群 136 例、プラセボ群 68 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は 2 期 (Part A : 投与 16 週まで、Part B : 投与 16 週以降 68 週まで) から構成され、用法・用量は、Part A では本剤 60 mg 又はプラセボを、Part B では本剤 60 mg を 4 週間隔で皮下投与することと設定された。AD に対する併用治療について、全身性治療薬及びベリーストロングクラス以上の TCS はベースラインの 4 週間前から、睡眠薬はベースラインの 2 週間前から中止することとされ、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬はベースラインの 2 週間前以降の投与開始、薬剤変更及び用法・用量の変更は禁止された。ベースラインの 4 週間以上前から Part A までストロングクラスの TCS 又は TCI を併用<sup>22)</sup>することとされ、無作為化以降に、AD の悪化の有害事象が認められた場合は、医師の判断に基づきベリーストロングクラス以上の TCS による救済治療が許容された。Part B では、外用治療薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬及び睡眠薬の併用は制限されなかった。

無作為化された 215 例 (本剤群 143 例、プラセボ群 72 例) 全例で治験薬が 1 回以上投与され、かつ無作為化後の有効性評価が 1 回以上実施され、全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

Part A における中止例は、本剤群 2.8% (4/143 例)、プラセボ群 6.9% (5/72 例) に認められ、主な中止理由は、選択除外基準への抵触 (本剤群 0.7% [1/143 例]、プラセボ群 4.2% [3/72 例])、被験者の判断 (本剤群 0.7% [1/143 例]、プラセボ群 2.8% [2/72 例]) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時におけるそう痒 VAS のベースラインからの変化率は表 28 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

<sup>18)</sup> TCS について、本項では本邦における分類を示す。

<sup>19)</sup> かゆみスコア (10 項参照) による程度を示す。

<sup>20)</sup> ①Hanifin & Rajka の AD 診断基準に基づき AD と診断された、②同意取得時に以下の a 又は b のいずれかを満たす [a : AD に対してストロングクラス以上の TCS 又は TCI を 4 週間以上継続投与しても、そう痒が残存 (かゆみスコア 3 以上と医師が判断) した治療歴を有する、b : 過敏症・禁忌等のため TCS 又は TCI による外用治療が不適切]、③同意取得時に以下の a 又は b のいずれかを満たす [a : AD に伴うそう痒に対して抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を 2 週間以上継続投与しても効果不十分 (かゆみスコア 3 以上と医師が判断) であった治療歴を有する、b : 過敏症・禁忌等のため抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による内服治療が不適切]、④登録日及び無作為化 2 日前から 3 日間のそう痒 VAS がすべて 50 以上、⑤登録日のかゆみスコア 3 以上、⑥無作為化 2 日前から 3 日間のかゆみスコアがすべて 2 以上、かつそのうち 2 日以上は 3 以上、⑦無作為化日の EASI スコアが 10 以上 (M525101-01 試験のみ)、をいずれも満たす 13 歳以上の AD 患者。ただし、M525101-02 試験について、④～⑥の「登録日」とあるのは「スクリーニング日」、「無作為化」とあるのは「本剤投与開始」と読み替える。

<sup>21)</sup> 第Ⅱ相試験 (CIM003JG 試験) の結果を参考に、主要評価項目である投与 16 週時におけるそう痒 VAS のベースラインからの期待変化率は本剤群 : -53%、プラセボ群 : -36%、各投与群における変化率の標準偏差は 35%と仮定された。以上の仮定の下で有意水準両側 5%、検出力 90%の比較のために必要な被験者数は 204 例 (本剤群 136 例、プラセボ群 68 例) とされた。

<sup>22)</sup> 無作為化以降は、減量 (投与間隔の拡大、1 日の投与回数の減少等) ・中止、及び減量・中止後の増量・再開 (無作為化時の用法・用量を上限とする) は可能とされた。また、保湿剤及びミディアムクラス以下の TCS の併用も可能とされた。

表 28 そう痒 VAS の成績 (FAS、OC)

|  | 本剤群                                       | プラセボ群              |
|--|---|--------------------|
| ベースライン   | 74.92±10.48 (143)                         | 75.30±10.46 (72)   |
| 投与 16 週時   | 39.91±21.24 (116)                         | 56.76±21.42 (55)   |
| ベースラインからの変化率 <sup>a)</sup>                             | <b>-42.84±2.57</b>                        | <b>-21.39±3.61</b> |
| プラセボ群との差 <sup>a)</sup> [95%CI]<br>両側 p 値 <sup>b)</sup> | <b>-21.45 [-30.19, -12.71]</b><br><0.0001 |                    |

平均値±標準偏差 (例数)、**太字斜体部：最小二乗平均値 [±標準誤差]**、変化率：%

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、そう痒 VAS のベースライン値を共変量、無構造の共分散構造を仮定した MMRM

b) 有意水準両側 5%

Part A における有害事象は、本剤群 70.6% (101/143 例)、プラセボ群 70.8% (51/72 例) に認められ、主な事象は表 29 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 2.1% (3/143 例)、プラセボ群 2.8% (2/72 例) に認められ、このうち本剤群 2 例 (菌血症、円形脱毛症/メニエール病) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤群 2.1% (3/143 例) に認められた。

副作用は、本剤群 37.1% (53/143 例)、プラセボ群 22.2% (16/72 例) に認められた。

表 29 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象 (Part A、安全性解析対象集団)

| 事象名       | 本剤群<br>(143 例) | プラセボ群<br>(72 例) | 事象名      | 本剤群<br>(143 例) | プラセボ群<br>(72 例) |
|-----------|----------------|-----------------|----------|----------------|-----------------|
| アトピー性皮膚炎  | 33 (23.1)      | 15 (20.8)       | 挫傷       | 3 (2.1)        | 0               |
| 上咽頭炎      | 18 (12.6)      | 11 (15.3)       | 血中尿酸増加   | 3 (2.1)        | 0               |
| サイトカイン異常  | 10 (7.0)       | 0               | 好酸球数増加   | 3 (2.1)        | 0               |
| 血中 CPK 増加 | 5 (3.5)        | 1 (1.4)         | 異汗性湿疹    | 3 (2.1)        | 0               |
| 発熱        | 4 (2.8)        | 2 (2.8)         | 蕁麻疹      | 3 (2.1)        | 0               |
| インフルエンザ   | 4 (2.8)        | 2 (2.8)         | ざ瘡       | 2 (1.4)        | 3 (4.2)         |
| 上気道の炎症    | 4 (2.8)        | 2 (2.8)         | 蜂巣炎      | 2 (1.4)        | 2 (2.8)         |
| 倦怠感       | 4 (2.8)        | 1 (1.4)         | 腹部不快感    | 1 (0.7)        | 2 (2.8)         |
| 頭痛        | 4 (2.8)        | 1 (1.4)         | 便秘       | 1 (0.7)        | 2 (2.8)         |
| 末梢性浮腫     | 4 (2.8)        | 0               | 季節性アレルギー | 0              | 2 (2.8)         |
| 接触皮膚炎     | 4 (2.8)        | 0               | 爪囲炎      | 0              | 2 (2.8)         |
| 下痢        | 3 (2.1)        | 2 (2.8)         | 変形性脊椎症   | 0              | 2 (2.8)         |
| 齲歯        | 3 (2.1)        | 0               |          |                |                 |

例数 (%)

また、全投与期間での本剤投与例における有害事象の発現割合は 96.2% (202/210 例) であり、主な事象は表 30 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 8.6% (18/210 例) に認められ、このうち 6 例 (菌血症、カポジ水痘様発疹/菌血症、肺炎、円形脱毛症/メニエール病、剥脱性皮膚炎、蜂巣炎) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は 10.5% (22/210 例)、副作用は 58.1% (122/210 例) に認められた。

表 30 5%以上認められた有害事象（全投与期間、安全性解析対象集団）

| 事象名       | 本剤群投与例<br>(210 例) | 事象名      | 本剤群投与例<br>(210 例) |
|-----------|-------------------|----------|-------------------|
| 上咽頭炎      | 70 (33.3)         | 上気道の炎症   | 15 (7.1)          |
| アトピー性皮膚炎  | 52 (24.8)         | 接触皮膚炎    | 15 (7.1)          |
| 血中 CPK 増加 | 22 (10.5)         | 頭痛       | 13 (6.2)          |
| ざ瘡        | 20 (9.5)          | 発熱       | 13 (6.2)          |
| 蕁麻疹       | 20 (9.5)          | サイトカイン異常 | 12 (5.7)          |
| インフルエンザ   | 17 (8.1)          | 下痢       | 12 (5.7)          |
| 齲蝕        | 16 (7.6)          | 挫傷       | 11 (5.2)          |
| 胃腸炎       | 15 (7.1)          | 蜂巣炎      | 11 (5.2)          |

例数 (%)

## 7.2.2 中等度以上のそう痒を有する AD 患者を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.2-1: M525101-02 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

ストロングクラス以上の TCS 若しくは TCI 及び抗ヒスタミン薬若しくは抗アレルギー薬で効果不十分、又はこれらの薬剤が安全性上の理由から推奨されず、かつ中等度以上のそう痒を有する AD 患者<sup>20)</sup> (目標例数 80 例 [医療従事者投与群 40 例、自己投与群 40 例]) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 60 mg を 4 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定された。0、4 及び 8 週時にはいずれの投与群でも医療従事者により投与され、12 週時以降、自己投与群では自己投与が実施された。AD に対する併用治療について、全身性治療薬は本剤投与開始 4 週間前から中止することとされたが、外用治療薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬及び睡眠薬の併用は制限されなかった。

本試験に登録された 88 例 (医療従事者投与群 44 例、自己投与群 44 例) 全例で治験薬が 1 回以上投与され、かつ有効性評価が 1 回以上実施され、全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、医療従事者投与群 6.8% (3/44 例)、自己投与群 15.9% (7/44 例) に認められ、中止理由は、有害事象 (医療従事者投与群 2.3% [1/44 例]、自己投与群 9.1% [4/44 例])、被験者の判断 (医療従事者投与群 4.5% [2/44 例]、自己投与群 4.5% [2/44 例])、有効性欠如 (自己投与群 2.3% [1/44 例]) であった。

有害事象は、医療従事者投与群 86.4% (38/44 例)、自己投与群 93.2% (41/44 例) に認められ、主な事象は表 31 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象<sup>23)</sup>は、医療従事者投与群 6.8% (3/44 例)、自己投与群 15.9% (7/44 例) に認められ、このうち医療従事者投与群 2 例 (視神経炎、膿痂疹) 及び自己投与群 3 例 (蜂巣炎、ウイルス感染、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型)) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、医療従事者投与群 4.5% (2/44 例)、自己投与群 11.4% (5/44 例) に認められた。

副作用は、医療従事者投与群 59.1% (26/44 例)、自己投与群 54.5% (24/44 例) に認められた。

<sup>23)</sup> 医療従事者投与群 1 例 (眼部単純ヘルペス) がデータベースロック後に入院となり、重篤な有害事象とされた。当該事象について、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 31 両投与群を合計して 3 例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| 事象名       | 医療従事者投与群<br>(44 例) | 自己投与群<br>(44 例) | 事象名      | 医療従事者投与群<br>(44 例) | 自己投与群<br>(44 例) |
|-----------|--------------------|-----------------|----------|--------------------|-----------------|
| 上咽頭炎      | 14 (31.8)          | 17 (38.6)       | 回転性めまい   | 2 (4.5)            | 1 (2.3)         |
| アトピー性皮膚炎  | 10 (22.7)          | 13 (29.5)       | 齲蝕       | 2 (4.5)            | 1 (2.3)         |
| 接触皮膚炎     | 6 (13.6)           | 5 (11.4)        | 帯状疱疹     | 2 (4.5)            | 1 (2.3)         |
| インフルエンザ   | 6 (13.6)           | 3 (6.8)         | 中毒性皮疹    | 1 (2.3)            | 3 (6.8)         |
| 咳嗽        | 5 (11.4)           | 3 (6.8)         | カポジ水痘様発疹 | 1 (2.3)            | 3 (6.8)         |
| 蜂巣炎       | 3 (6.8)            | 7 (15.9)        | 疼痛       | 1 (2.3)            | 2 (4.5)         |
| 頭痛        | 3 (6.8)            | 5 (11.4)        | 関節痛      | 1 (2.3)            | 2 (4.5)         |
| 血中 CPK 増加 | 2 (4.5)            | 3 (6.8)         | 皮膚炎      | 1 (2.3)            | 2 (4.5)         |
| 咽頭炎       | 2 (4.5)            | 3 (6.8)         | 気管支炎     | 0                  | 4 (9.1)         |
| 膿痂疹       | 2 (4.5)            | 2 (4.5)         | 皮膚感染     | 0                  | 3 (6.8)         |
| 上気道の炎症    | 2 (4.5)            | 2 (4.5)         | 胃食道逆流性疾患 | 0                  | 3 (6.8)         |
| 蕁麻疹       | 2 (4.5)            | 2 (4.5)         | 毛包炎      | 0                  | 3 (6.8)         |
| 外耳炎       | 2 (4.5)            | 1 (2.3)         | 皮膚嚢腫     | 0                  | 3 (6.8)         |

例数 (%)

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 開発計画について

申請者は、AD に伴うそう痒に対する治療の現状等を踏まえ、そう痒を有する AD 患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験における「対象患者」、「有効性評価項目」、「用法・用量」及び「併用薬」について、以下のように設定した旨を説明している。

#### ● 対象患者

AD の薬物療法の基本は TCS 等の抗炎症外用薬であり、保湿外用薬の継続的な使用の下、皮疹の重症度に応じたランクの TCS を適切に選択し（必要に応じて TCI を追加）、必要な量を必要な期間、的確に使用することが重要とされている。これらの治療法で効果不十分な場合には、シクロスポリン内服薬等による全身療法が考慮される。また、AD に伴うそう痒に対しては、外用療法の補助療法として抗ヒスタミン薬を内服することが推奨されている（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018〔日皮会誌 2018; 128: 2431-2502〕）。これらを踏まえ、第Ⅲ相試験においては、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を 2 週間以上使用しても、そう痒に対する効果が不十分（かゆみスコア 3 以上）な治療歴を有し、かつ、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬を併用可能とした上で外用療法（ストロングクラス以上の TCS 又は TCI）を 4 週間以上実施してもそう痒が残存（そう痒 VAS が 50 以上、かつ、かゆみスコア 3 以上）する AD 患者を対象とした。なお、過敏症・禁忌等のために TCS、TCI、抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬による治療が不適切な場合は、実施不要とした。

#### ● 有効性評価項目

そう痒の評価について、アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018〔日皮会誌 2018; 128: 2431-2502〕において有用とされているそう痒 VAS を、第Ⅲ相試験における主要評価項目として設定した。また、そう痒の評価は、複数の評価尺度を用いることが推奨されていることから（Acta Derm Venereol 2012; 92: 502-7）、そう痒 NRS 及びかゆみスコアについても、その他の評価項目に設定することとした。さらに、AD の執拗なそう痒は、集中力の低下や睡眠障害により QOL を著しく低下させることから（Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159: 745-50、J Dermatol 2018; 45: 390-6）、皮膚疾患に対する QOL の評価指標である DLQI（16 歳未満の被験者に対しては CDLQI）及び不眠の重症度を評価する ISI を副次評価項目として設定した。その他、AD では、そう痒に伴う搔破による皮膚症状の悪化が、そう痒の増強を招く悪循環、すなわち Itch-scratch

cycle がみられることから、皮膚症状の評価として、EASI スコア（副次評価項目）及び sIGA スコア（その他の評価項目）も設定した。

#### • 用法・用量

外用療法で効果不十分又は安全性上の理由から外用療法が推奨されない中等症から重症の AD 患者を対象とした第Ⅱ相試験（7.1.1 参照）において、本剤投与群の血清中本薬トラフ濃度は用量依存的に増加したが（6.2.2.1 参照）、主要評価項目である投与 12 週時におけるそう痒 VAS のベースラインからの変化率は 0.5 mg/kg 群と 2.0 mg/kg 群で同程度であった。また、第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験で得られた血清中本薬濃度とそう痒 VAS のデータを用いた曝露量－反応解析による検討から、0.5 mg/kg 以上の用量ではそう痒 VAS の改善が頭打ちとなることが推定された（6.4 参照）。

実臨床での利便性を考慮し、第Ⅲ相試験の用法・用量は体重によらない固定用量で設定することとし、以上の臨床試験成績及び 13 歳以上の日本人の平均体重の分布（男性：47.6～71.3 kg、女性：46.1～55.5 kg、平成 27 年度国民健康・栄養調査報告）を踏まえ、30～120 kg の AD 患者に 0.5～2.0 mg/kg で投与することに相当する「60 mg の 4 週間隔投与」と設定した。

#### • 併用薬

AD の薬物療法は前述のとおり、保湿外用薬及び抗炎症外用薬が基本であり、そう痒に対しては抗ヒスタミン薬等の内服が実施されている。そのため、日常診療において本剤は、抗炎症外用薬と抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の使用下で用いられることが想定されることから、第Ⅲ相試験では TCS 又は TCI を併用することとし、必要に応じて抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬の使用も可能とした。

機構は、以上の説明を了承し、国内第Ⅲ相試験の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤のそう痒を有する AD 患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

#### 7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

中等度以上のそう痒を有する AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験である M525101-01 試験の主要評価項目である投与 16 週時におけるそう痒 VAS のベースラインからの変化率は表 28 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、M525101-01 試験及び国内非盲検試験である M525101-02 試験におけるそう痒に関する主な有効性評価項目の成績は表 32 のとおりであり、M525101-01 試験の Part A では、いずれの評価項目についても本剤群がプラセボ群を上回る傾向が、また、その他の期間においても本剤投与による有効性の増大、維持の傾向が認められた。

表 32 そう痒に関する主な有効性評価項目の成績

|                            | 評価時期 | M525101-01 試験      |                   |                   | M525101-02 試験     |
|----------------------------|------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                            |      | 本剤群                | プラセボ群             | プラセボ→本剤群          | 本剤群               |
| そう痒 VAS [平均値±標準偏差 (例数)、OC] |      |                    |                   |                   |                   |
| ベースラインからの変化率               | 4 週  | -33.11±26.02 (134) | -13.38±17.89 (67) | —                 | -32.17±25.76 (88) |
|                            | 8 週  | -38.40±28.94 (125) | -18.33±21.80 (65) | —                 | -40.27±27.55 (88) |
|                            | 16 週 | -45.38±29.32 (115) | -24.13±27.55 (55) | —                 | -47.48±26.50 (87) |
|                            | 32 週 | -58.37±27.09 (114) | —                 | -54.55±27.95 (55) | -57.94±28.07 (82) |
|                            | 52 週 | -64.31±25.26 (112) | —                 | -65.12±24.41 (52) | -60.61±29.83 (78) |
|                            | 68 週 | -65.87±25.61 (109) | —                 | -69.46±22.93 (52) | —                 |
| そう痒 VAS [% (例数)、NRI]       |      |                    |                   |                   |                   |
| 50%以上改善した被験者の割合            | 4 週  | 23.7 (33/139)      | 4.5 (3/67)        | —                 | 26.1 (23/88)      |
|                            | 8 週  | 31.7 (44/139)      | 9.0 (6/67)        | —                 | 36.4 (32/88)      |
|                            | 16 週 | 34.5 (48/139)      | 14.9 (10/67)      | —                 | 45.5 (40/88)      |
|                            | 32 週 | 48.9 (68/139)      | —                 | 50.7 (34/67)      | 52.3 (46/88)      |
|                            | 52 週 | 56.8 (79/139)      | —                 | 62.7 (42/67)      | 55.7 (49/88)      |
|                            | 68 週 | 59.0 (82/139)      | —                 | 62.7 (42/67)      | —                 |
| 75%以上改善した被験者の割合            | 4 週  | 8.6 (12/139)       | 0 (0/67)          | —                 | 5.7 (5/88)        |
|                            | 8 週  | 10.8 (15/139)      | 1.5 (1/67)        | —                 | 13.6 (12/88)      |
|                            | 16 週 | 15.1 (21/139)      | 4.5 (3/67)        | —                 | 14.8 (13/88)      |
|                            | 32 週 | 26.6 (37/139)      | —                 | 23.9 (16/67)      | 33.0 (29/88)      |
|                            | 52 週 | 33.1 (46/139)      | —                 | 32.8 (22/67)      | 34.1 (30/88)      |
|                            | 68 週 | 33.1 (46/139)      | —                 | 37.3 (25/67)      | —                 |
| 90%以上改善した被験者の割合            | 4 週  | 1.4 (2/139)        | 0 (0/67)          | —                 | 0 (0/88)          |
|                            | 8 週  | 3.6 (5/139)        | 0 (0/67)          | —                 | 3.4 (3/88)        |
|                            | 16 週 | 6.5 (9/139)        | 3.0 (2/67)        | —                 | 4.5 (4/88)        |
|                            | 32 週 | 8.6 (12/139)       | —                 | 6.0 (4/67)        | 12.5 (11/88)      |
|                            | 52 週 | 14.4 (20/139)      | —                 | 7.5 (5/67)        | 20.5 (18/88)      |
|                            | 68 週 | 14.4 (20/139)      | —                 | 14.9 (10/67)      | —                 |
| かゆみスコア [% (例数)、NRI]        |      |                    |                   |                   |                   |
| 1 以下を達成した被験者の割合            | 4 週  | 10.1 (14/139)      | 0 (0/67)          | —                 | 6.8 (6/88)        |
|                            | 8 週  | 15.1 (21/139)      | 3.0 (2/67)        | —                 | 13.6 (12/88)      |
|                            | 16 週 | 17.3 (24/139)      | 6.0 (4/67)        | —                 | 20.5 (18/88)      |
|                            | 32 週 | 33.1 (46/139)      | —                 | 25.4 (17/67)      | 34.1 (30/88)      |
|                            | 52 週 | 40.3 (56/139)      | —                 | 37.3 (25/67)      | 36.4 (32/88)      |
|                            | 68 週 | 39.6 (55/139)      | —                 | 43.3 (29/67)      | —                 |
| そう痒 NRS [% (例数)、NRI]       |      |                    |                   |                   |                   |
| 4 ポイント以上改善した被験者の割合         | 4 週  | 19.4 (27/139)      | 1.5 (1/67)        | —                 | 25.0 (22/88)      |
|                            | 8 週  | 28.8 (40/139)      | 6.0 (4/67)        | —                 | 34.1 (30/88)      |
|                            | 16 週 | 32.4 (45/139)      | 13.4 (9/67)       | —                 | 44.3 (39/88)      |
|                            | 32 週 | 46.8 (65/139)      | —                 | 47.8 (32/67)      | 53.4 (47/88)      |
|                            | 52 週 | 49.6 (69/139)      | —                 | 55.2 (37/67)      | 55.7 (49/88)      |
|                            | 68 週 | 51.1 (71/139)      | —                 | 61.2 (41/67)      | —                 |

—：該当なし

M525101-01 試験は全期間 FAS [FAS のうち Part B に移行しなかった 9 例 (本剤群 4 例、プラセボ群 5 例) を除外した集団 (本剤群 139 例、プラセボ群：67 例)]、M525101-02 試験は FAS の成績を示す。

M525101-01 試験における患者背景別の部分集団解析結果は表 33 のとおりであり、各部分集団における本剤の有効性に明確な差異は認められなかった。

表 33 患者背景別の投与 16 週時におけるそう痒 VAS のベースラインからの変化率 (M525101-01 試験、FAS)

|                             |                        | 本剤群               | プラセボ群             |
|-----------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| 性別                          | 男性                     | -43.08±3.07 (93)  | -17.24±4.27 (48)  |
|                             | 女性                     | -36.57±4.18 (50)  | -25.96±6.04 (24)  |
| 年齢                          | 13 歳以上 30 歳未満          | -39.89±4.48 (43)  | -18.39±6.92 (18)  |
|                             | 30 歳以上 50 歳未満          | -40.86±3.37 (76)  | -27.07±4.59 (41)  |
|                             | 50 歳以上                 | -42.25±5.99 (24)  | -0.75±8.14 (13)   |
| 体重                          | 60 kg 未満               | -37.65±3.80 (61)  | -17.91±5.94 (25)  |
|                             | 60 kg 以上               | -43.15±3.28 (82)  | -21.33±4.33 (47)  |
| ベースライン時の<br>そう痒 VAS         | 70 未満                  | -34.88±4.62 (41)  | -25.61±6.45 (21)  |
|                             | 70 以上                  | -43.19±2.93 (102) | -17.90±4.14 (51)  |
| ベースライン時の<br>EASI スコア        | 21 以下                  | -35.85±3.94 (57)  | -21.78±5.52 (29)  |
|                             | 21 超 50 以下             | -43.75±3.45 (74)  | -19.58±4.76 (39)  |
|                             | 50 超                   | -46.16±8.58 (12)  | -13.77±14.86 (4)  |
| ベースライン時の<br>sIGA スコア        | 3 以下                   | -37.50±3.27 (82)  | -21.69±4.41 (45)  |
|                             | 4 以上                   | -45.24±3.79 (61)  | -17.57±5.70 (27)  |
| 投与開始時の TARC 値 <sup>a)</sup> | 500 ng/L 未満            | -48.48±35.77 (19) | -31.67±35.82 (9)  |
|                             | 500 以上 2,000 ng/L 未満   | -48.65±27.87 (55) | -24.38±28.04 (32) |
|                             | 2,000 以上 5,000 ng/L 未満 | -43.96±27.75 (20) | -17.56±22.70 (9)  |
|                             | 5,000 ng/L 以上          | -36.89±28.07 (22) | -20.75±17.74 (5)  |

最小二乗平均値±標準誤差 (例数)、欠測値を LOCF で補完したうえで、投与群、部分集団項目、投与群と部分集団項目の交互作用を固定効果とした ANCOVA、a) 平均値±標準偏差 (例数)、OC

M525101-01 試験における QOL に関する主な有効性評価項目の成績は表 34 のとおりであり、本剤群の成績がプラセボ群を上回る傾向が認められ、また、本剤の有効性は投与期間を通じて維持された。

表 34 QOL に関する主な有効性評価項目の成績 (M525101-01 試験、全期間 FAS)

|  |  | 評価時期           | 本剤群            | プラセボ群         | プラセボ→本剤群     |
|--|--|----------------|----------------|---------------|--------------|
| DLQI (OC)<br>(16 歳以上)  | ベースライン   | ベースライン         | 12.4±5.4 (132) | 12.2±5.5 (65) | —            |
|  |  | 4 週            | 7.4±5.5 (134)  | 9.8±6.0 (65)  | —            |
|  |  | 8 週            | 7.4±5.2 (134)  | 9.7±5.6 (65)  | —            |
|  |  | 16 週           | 6.6±4.9 (134)  | 8.9±5.8 (65)  | —            |
|  |  | 32 週           | 4.7±3.8 (128)  | —             | 5.7±4.9 (64) |
|  |  | 44 週           | 4.6±4.0 (129)  | —             | 4.7±3.9 (62) |
|  |  | 68 週           | 3.9±3.6 (128)  | —             | 4.4±3.8 (62) |
|  | 4 以下を達成した<br>被験者の割合 (NRI)<br>(ベースラインの DLQI<br>が 5 以上の被験者対象)    | 4 週            | 33.6 (42/125)  | 17.5 (11/63)  | —            |
|  |  | 8 週            | 32.8 (41/125)  | 17.5 (11/63)  | —            |
|  |  | 16 週           | 40.0 (50/125)  | 23.8 (15/63)  | —            |
|  |  | 32 週           | 53.6 (67/125)  | —             | 49.2 (31/63) |
|  |  | 44 週           | 54.4 (68/125)  | —             | 54.0 (34/63) |
|  |  | 68 週           | 64.8 (81/125)  | —             | 55.6 (35/63) |
|  | 4 ポイント以上改善した<br>被験者の割合 (NRI)<br>(ベースラインの DLQI<br>が 4 以上の被験者対象) | 4 週            | 64.3 (83/129)  | 40.6 (26/64)  | —            |
|  |  | 8 週            | 62.8 (81/129)  | 42.2 (27/64)  | —            |
|  |  | 16 週           | 68.2 (88/129)  | 53.1 (34/64)  | —            |
|  |  | 32 週           | 75.2 (97/129)  | —             | 71.9 (46/64) |
|  |  | 44 週           | 72.1 (93/129)  | —             | 82.8 (53/64) |
| 68 週   |  | 79.8 (103/129) | —              | 76.6 (49/64)  |              |
| CDLQI (OC)<br>(16 歳未満)   | ベースライン   | 11.2±6.6 (5)   | 3, 6 (2)       | —             |              |
|  | 4 週  | 5.2±3.0 (5)    | 6, 7 (2)       | —             |              |
|  | 8 週  | 4.6±3.0 (5)    | 6, 12 (2)      | —             |              |
|  | 16 週   | 4.2±4.2 (5)    | 9, 10 (2)      | —             |              |
|  | 32 週   | 2.5±2.1 (4)    | —              | 4, 4 (2)      |              |
|  | 44 週   | 1.5±1.9 (4)    | —              | 5, 5 (2)      |              |
|  | 68 週   | 1.0±1.4 (4)    | —              | 2, 6 (2)      |              |
| ISI が 7 以下を達成した<br>被験者の割合 (NRI)<br>(ベースラインの ISI が<br>8 以上の被験者対象) | 4 週  | 41.0 (43/105)  | 17.3 (9/52)    | —             |              |
|  | 8 週  | 44.8 (47/105)  | 13.5 (7/52)    | —             |              |
|  | 16 週   | 56.2 (59/105)  | 21.2 (11/52)   | —             |              |
|  | 32 週   | 57.1 (60/105)  | —              | 42.3 (22/52)  |              |
|  | 44 週   | 56.2 (59/105)  | —              | 53.8 (28/52)  |              |
|  | 68 週   | 61.0 (64/105)  | —              | 55.8 (29/52)  |              |

平均値±標準偏差 (例数) [2 例の場合は観測値を記載] 又は% (例数)、—: 該当なし

以上より、本剤の AD に伴うそう痒に対する有効性は示されていると考える。  
 なお、皮膚症状に関する主な有効性評価項目の成績は表 35 のとおりであった。

表 35 皮膚症状に関する主な有効性評価項目の成績 (M525101-01 試験、全期間 FAS)

|   | 評価時期   | 本剤群               | プラセボ群            | プラセボ→本剤群         |
|---|--------|-------------------|------------------|------------------|
| EASI スコア<br>(OC)                                  | ベースライン | 27.28±13.30 (139) | 26.53±11.93 (67) | —                |
|   | 4 週    | 17.42±12.69 (139) | 19.58±11.57 (67) | —                |
|   | 8 週    | 17.46±12.91 (139) | 19.47±12.67 (67) | —                |
|   | 16 週   | 14.71±11.72 (139) | 18.49±14.48 (67) | —                |
|   | 32 週   | 8.72±9.38 (137)   | —                | 12.04±10.35 (66) |
|   | 52 週   | 6.61±8.20 (133)   | —                | 6.65±6.06 (64)   |
|   | 68 週   | 5.57±7.52 (131)   | —                | 6.29±6.63 (64)   |
| EASI-75<br>を達成した<br>被験者の割合<br>(NRI)               | 4 週    | 12.9 (18/139)     | 7.5 (5/67)       | —                |
|   | 8 週    | 15.8 (22/139)     | 9.0 (6/67)       | —                |
|   | 16 週   | 25.9 (36/139)     | 17.9 (12/67)     | —                |
|   | 32 週   | 46.8 (65/139)     | —                | 34.3 (23/67)     |
|   | 52 週   | 61.9 (86/139)     | —                | 59.7 (40/67)     |
|   | 68 週   | 68.3 (95/139)     | —                | 64.2 (43/67)     |
| sIGA(0,1)達成かつ<br>2 ポイント以上<br>改善した被験者の<br>割合 (NRI) | 4 週    | 1.4 (2/139)       | 0 (0/67)         | —                |
|   | 8 週    | 0.7 (1/139)       | 3.0 (2/67)       | —                |
|   | 16 週   | 5.8 (8/139)       | 6.0 (4/67)       | —                |
|   | 32 週   | 9.4 (13/139)      | —                | 9.0 (6/67)       |
|   | 52 週   | 23.0 (32/139)     | —                | 14.9 (10/67)     |
|   | 68 週   | 29.5 (41/139)     | —                | 17.9 (12/67)     |

平均値±標準偏差 (例数) 又は% (例数)、—: 該当なし

機構は、以下のように考える。

中等度以上のそう痒を有する AD 患者を対象とした M525101-01 試験では、主要評価項目である投与 16 週時におけるそう痒 VAS のベースラインからの変化率について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、それ以外のそう痒に係る評価項目及び QOL に係る評価項目においても、本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められていることから、AD に伴うそう痒に対する本剤の有効性は示されている。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

## 7.R.3 安全性について

### 7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、本剤の安全性について、国内第Ⅲ相試験 (M525101-01 試験) のプラセボ対照期間 (Part A)、国内第Ⅲ相試験 2 試験 (M525101-01 試験及び M525101-02 試験) の全試験期間の併合データ (以下、「国内 2 試験併合集団」)、国際共同第Ⅱ相試験 (CIM003JG 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (M525101-01 試験) のプラセボ対照期間 (Part A) の併合データ (以下、「第Ⅱ/Ⅲ相試験プラセボ対照併合集団」) 並びに国際共同第Ⅱ相試験 (CIM003JG 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 2 試験 (M525101-01 試験及び M525101-02 試験) の全試験期間の併合データ (以下、「国内外 3 試験併合集団」) の解析結果等に基づき、以下のように説明している。

各集団における安全性の概要は表 36、主な有害事象は表 37 のとおりであり、集団間に明確な差異は認められなかった。投与群間については、全有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかったが、投与中止に至った有害事象及び副作用はプラセボ群と比較して本剤群で多く認められた。第Ⅱ/Ⅲ相試験プラセボ対照併合集団における投与中止に至った有害事象について、2 例以上に認められた事象は、アトピー性皮膚炎 9 例及び皮膚感染 2 例で、いずれも本剤投与群であった。また、各集団におけ

る主な副作用は表 38 のとおりであった。

表 36 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

|                            | 国内試験                    |                    |                     | 第Ⅱ/Ⅲ相試験<br>プラセボ対照併合集団 |                     | 国内外 3 試験<br>併合集団    |
|----------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
|                            | M525101-01 試験<br>Part A |                    | 国内 2 試験<br>併合集団     | 本剤投与群 <sup>a)</sup>   | プラセボ群 <sup>b)</sup> |                     |
|                            | 本剤群                     | プラセボ群              |                     |                       |                     |                     |
| 例数                         | 143                     | 72                 | 298                 | 301                   | 112                 | 481                 |
| 総曝露期間 (人・年)                | 43.5                    | 21.2               | 328.3               | 78.1                  | 29.7                | 470.7               |
| 全有害事象                      | 101 (70.6)<br>526.3     | 51 (70.8)<br>423.6 | 281 (94.3)<br>410.7 | 215 (71.4)<br>646.2   | 79 (70.5)<br>596.1  | 435 (90.4)<br>433.4 |
| 重篤な有害事象                    | 3 (2.1)<br>9.2          | 2 (2.8)<br>9.4     | 28 (9.4)<br>10.7    | 10 (3.3)<br>15.4      | 3 (2.7)<br>10.1     | 45 (9.4)<br>12.1    |
| 死亡                         | 0<br>0                  | 0<br>0             | 0<br>0              | 0<br>0                | 0<br>0              | 0<br>0              |
| 投与中止に至った有害事象 <sup>c)</sup> | 6 (4.2)<br>18.4         | 2 (2.8)<br>9.4     | 33 (11.1)<br>14.3   | 19 (6.3)<br>34.6      | 2 (1.8)<br>6.7      | 59 (12.3)<br>17.2   |
| 副作用                        | 53 (37.1)<br>245.9      | 16 (22.2)<br>94.1  | 172 (57.7)<br>131.0 | 107 (35.5)<br>253.4   | 22 (19.6)<br>131.3  | 241 (50.1)<br>123.9 |

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) CIM003JG 試験の 0.1 mg/kg 群及びプラセボ→0.1 mg/kg 群の被験者を含まない (以下の表においても同じ)。

b) CIM003JG 試験のプラセボ→0.1 mg/kg 群の被験者を含まない (以下の表においても同じ)。

c) 投与中断及び減量を含む

表 37 主な有害事象 (安全性解析対象集団)

| 事象名<br>(いずれかの群で<br>2%以上<br>認められた事象) | 第Ⅱ/Ⅲ相試験<br>プラセボ対照併合集団 |                  | 事象名<br>(いずれかの集団で<br>5%以上<br>認められた事象) | 国内 2 試験<br>併合集団  | 国内外 3 試験<br>併合集団 |
|-------------------------------------|-----------------------|------------------|--------------------------------------|------------------|------------------|
|                                     | 本剤投与群<br>(301 例)      | プラセボ群<br>(112 例) |                                      | 本剤投与例<br>(298 例) | 本剤投与例<br>(481 例) |
| アトピー性皮膚炎                            | 63 (20.9)             | 21 (18.8)        | 上咽頭炎                                 | 101 (33.9)       | 149 (31.0)       |
| 上咽頭炎                                | 37 (12.3)             | 18 (16.1)        | アトピー性皮膚炎                             | 75 (25.2)        | 117 (24.3)       |
| 血中 CPK 増加                           | 14 (4.7)              | 3 (2.7)          | 血中 CPK 増加                            | 27 (9.1)         | 48 (10.0)        |
| 末梢性浮腫                               | 14 (4.7)              | 0                | 接触皮膚炎                                | 26 (8.7)         | 30 (6.2)         |
| 頭痛                                  | 10 (3.3)              | 1 (0.9)          | インフルエンザ                              | 26 (8.7)         | 29 (6.0)         |
| サイトカイン異常                            | 10 (3.3)              | 0                | 蕁麻疹                                  | 24 (8.1)         | 29 (6.0)         |
| 上気道感染                               | 9 (3.0)               | 5 (4.5)          | ざ瘡                                   | 22 (7.4)         | 24 (5.0)         |
| 発熱                                  | 7 (2.3)               | 2 (1.8)          | 頭痛                                   | 21 (7.0)         | 36 (7.5)         |
| ざ瘡                                  | 2 (0.7)               | 3 (2.7)          | 蜂巣炎                                  | 21 (7.0)         | 23 (4.8)         |
| 毛包炎                                 | 2 (0.7)               | 3 (2.7)          | 上気道の炎症                               | 19 (6.4)         | 20 (4.2)         |
| 例数 (%)                              |                       |                  | 齧歯                                   | 19 (6.4)         | 20 (4.2)         |
|                                     |                       |                  | 胃腸炎                                  | 17 (5.7)         | 21 (4.4)         |

表 38 主な副作用 (安全性解析対象集団)

| 事象名<br>(いずれかの群で<br>1%以上<br>認められた事象) | 第Ⅱ/Ⅲ相試験<br>プラセボ対照併合集団 |                  | 事象名<br>(いずれかの集団で<br>2%以上<br>認められた事象) | 国内 2 試験<br>併合集団  | 国内外 3 試験<br>併合集団 |
|-------------------------------------|-----------------------|------------------|--------------------------------------|------------------|------------------|
|                                     | 本剤投与群<br>(301 例)      | プラセボ群<br>(112 例) |                                      | 本剤投与例<br>(298 例) | 本剤投与例<br>(481 例) |
| アトピー性皮膚炎                            | 37 (12.3)             | 5 (4.5)          | アトピー性皮膚炎                             | 55 (18.5)        | 69 (14.3)        |
| サイトカイン異常                            | 10 (3.3)              | 0                | サイトカイン異常                             | 13 (4.4)         | 13 (2.7)         |
| 末梢性浮腫                               | 7 (2.3)               | 0                | 蜂巣炎                                  | 12 (4.0)         | 14 (2.9)         |
| 上気道感染                               | 5 (1.7)               | 1 (0.9)          | 蕁麻疹                                  | 9 (3.0)          | 12 (2.5)         |
| 注射部位反応                              | 5 (1.7)               | 0                | 上咽頭炎                                 | 8 (2.7)          | 16 (3.3)         |
| 上咽頭炎                                | 4 (1.3)               | 1 (0.9)          | 紅斑                                   | 8 (2.7)          | 9 (1.9)          |
| 蕁麻疹                                 | 4 (1.3)               | 0                | 好酸球数増加                               | 8 (2.7)          | 8 (1.7)          |
| 蜂巣炎                                 | 2 (0.7)               | 2 (1.8)          | 中毒性皮疹                                | 8 (2.7)          | 8 (1.7)          |
| リンパ節症                               | 1 (0.3)               | 2 (1.8)          | 膿痂疹                                  | 8 (2.7)          | 8 (1.7)          |
| 例数 (%)                              |                       |                  | 頭痛                                   | 7 (2.3)          | 9 (1.9)          |
|                                     |                       |                  | 末梢性浮腫                                | 6 (2.0)          | 11 (2.3)         |
|                                     |                       |                  | カポジ水痘様発疹                             | 6 (2.0)          | 6 (1.2)          |

いずれの集団においても、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、国内外 3 試験併合集団の 9.4% (45/481 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は、アトピー性皮膚炎 (1.0% [5/481 例])、蜂巣炎 (0.6% [3/481 例])、菌血症、視神経炎、膀胱癌、剥脱性皮膚炎及び感染 (各 0.4% [2/481 例]) であった。国内 2 試験併合集団において認められた重篤な有害事象は、蜂巣炎 (1.0% [3/298 例])、視神経炎 (0.7% [2/298 例])、菌血症、膀胱癌、剥脱性皮膚炎、ウイルス感染、菌血症/カポジ水痘様発疹、狭心症/ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、円形脱毛症/メニエール病、意識消失、眼精疲労、検査/急性膵炎 2 件、原発性アルドステロン症、痔核、食欲減退、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型)、男性外性器蜂巣炎、智歯抜歯、椎間板突出、膿痂疹、肺炎、膀胱癌/肺腺癌第 3 期、白内障手術 2 件、皮膚細菌感染及び鼻中隔彎曲 (各 0.3% [1/298 例]) であった。このうち、蜂巣炎 (2 例)、菌血症、菌血症/カポジ水痘様発疹、肺炎、円形脱毛症/メニエール病、剥脱性皮膚炎、ウイルス感染、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型)、視神経炎及び膿痂疹 (各 1 例) については、本剤との因果関係は否定されなかった。

機構は、本剤の薬理作用、AD 患者における疾患特性等を踏まえて、以下に示す事象を注目すべき有害事象として重点的に検討を行った。

本剤の臨床試験における注目すべき有害事象の概要は表 39 のとおりであった。

表 39 注目すべき有害事象の概要（安全性解析対象集団）

|                        | 国内試験                    |                   |                    | 第Ⅱ/Ⅲ相試験<br>プラセボ対照併合集団 |                    | 国内外 3 試験<br>併合集団    |
|------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|
|                        | M525101-01 試験<br>Part A |                   | 国内 2 試験<br>併合集団    | 本剤投与群                 | プラセボ群              |                     |
|                        | 本剤群                     | プラセボ群             |                    |                       |                    |                     |
| 例数                     | 143                     | 72                | 298                | 301                   | 112                | 481                 |
| 総曝露期間（人・年）             | 43.5                    | 21.2              | 328.3              | 78.1                  | 29.7               | 470.7               |
| 感染症（皮膚感染症を除く）          | 30 (21.0)<br>82.7       | 18 (25.0)<br>89.4 | 160 (53.7)<br>89.0 | 78 (25.9)<br>125.4    | 34 (30.4)<br>128.0 | 251 (52.2)<br>105.2 |
| 皮膚感染症                  | 13 (9.1)<br>29.9        | 9 (12.5)<br>42.4  | 88 (29.5)<br>43.0  | 32 (10.6)<br>40.9     | 12 (10.7)<br>40.4  | 128 (26.6)<br>42.3  |
| 重篤な感染症                 | 1 (0.7)<br>2.3          | 0<br>0            | 10 (3.4)<br>3.4    | 4 (1.3)<br>5.1        | 0<br>0             | 17 (3.5)<br>3.8     |
| 結核                     | 0<br>0                  | 0<br>0            | 0<br>0             | 0<br>0                | 0<br>0             | 0<br>0              |
| ウイルス再活性化               | 0<br>0                  | 0<br>0            | 0<br>0             | 0<br>0                | 0<br>0             | 0<br>0              |
| AD の悪化                 | 34 (23.8)<br>89.6       | 15 (20.8)<br>70.6 | 77 (25.8)<br>30.8  | 64 (21.3)<br>93.4     | 21 (18.8)<br>74.1  | 119 (24.7)<br>32.1  |
| サイトカイン異常（PT）           | 10 (7.0)<br>23.0        | 0<br>0            | 14 (4.7)<br>4.3    | 10 (3.3)<br>12.8      | 0<br>0             | 14 (2.9)<br>3.0     |
| 過敏症関連事象                | 13 (9.1)<br>34.5        | 2 (2.8)<br>9.4    | 81 (27.2)<br>35.3  | 24 (8.0)<br>38.4      | 7 (6.3)<br>30.3    | 109 (22.7)<br>33.1  |
| 重篤な過敏症                 | 0<br>0                  | 0<br>0            | 1 (0.3)<br>0.3     | 1 (0.3)<br>1.3        | 0<br>0             | 4 (0.8)<br>0.8      |
| アナフィラキシー反応             | 0<br>0                  | 0<br>0            | 1 (0.3)<br>0.3     | 0<br>0                | 0<br>0             | 1 (0.2)<br>0.2      |
| 注射関連反応                 | 12 (8.4)<br>48.3        | 2 (2.8)<br>9.4    | 22 (7.4)<br>12.5   | 20 (6.6)<br>38.4      | 3 (2.7)<br>10.1    | 32 (6.7)<br>11.0    |
| AD の眼合併症 <sup>a)</sup> | 5 (3.5)<br>11.5         | 4 (5.6)<br>18.8   | 30 (10.1)<br>10.7  | 8 (2.7)<br>10.2       | 7 (6.3)<br>23.6    | 39 (8.1)<br>10.0    |
| 喘息                     | 0<br>0                  | 0<br>0            | 7 (2.3)<br>2.4     | 1 (0.3)<br>1.3        | 1 (0.9)<br>6.7     | 12 (2.5)<br>2.8     |
| 末梢性浮腫（PT）              | 4 (2.8)<br>9.2          | 0<br>0            | 8 (2.7)<br>2.7     | 14 (4.7)<br>20.5      | 0<br>0             | 21 (4.4)<br>5.7     |
| 血中 CPK 増加              | 4 (2.8)<br>9.2          | 1 (1.4)<br>4.7    | 28 (9.4)<br>8.8    | 13 (4.3)<br>16.6      | 3 (2.7)<br>10.1    | 48 (10.0)<br>11.9   |
| うつ病および自殺/自傷（SMQ・狭域）    | 1 (0.7)<br>2.3          | 0<br>0            | 3 (1.0)<br>0.9     | 1 (0.3)<br>1.3        | 0<br>0             | 3 (0.6)<br>0.6      |
| 悪性腫瘍（SMQ）              | 0<br>0                  | 0<br>0            | 3 (1.0)<br>1.2     | 0<br>0                | 0<br>0             | 3 (0.6)<br>0.8      |
| 間質性肺疾患（SMQ・狭域）         | 0<br>0                  | 0<br>0            | 0<br>0             | 0<br>0                | 0<br>0             | 0<br>0              |
| 心血管系事象                 | 0<br>0                  | 1 (1.4)<br>9.4    | 3 (1.0)<br>0.9     | 4 (1.3)<br>5.1        | 1 (0.9)<br>6.7     | 9 (1.9)<br>1.9      |

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数、事象の定義は 10 項参照。

a) 眼瞼皮膚炎、角結膜炎、円錐角膜、白内障、網膜剥離

### 7.R.3.2 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況について、以下のように説明している。

M525101-01 試験の Part A 及び第Ⅱ/Ⅲ相試験プラセボ対照併合集団において、感染症（皮膚感染症を除く）及び皮膚感染症の発現割合は、本剤群とプラセボ群で同程度であった（表 39）。国内外 3 試験併合集団において重篤な感染症は 17 例に認められ、このうち蜂巣炎（2 例）、菌血症、憩室炎、膿痂疹、肺炎、腎盂腎炎、皮膚感染、ウイルス感染、菌血症/カポジ水痘様発疹、男性外性器蜂巣炎及び皮膚細菌感染（各 1 例）は、本剤との因果関係は否定されなかったが、転帰は、いずれの事象も回復又は軽快であった。感染症に係る有害事象の重症度は大部分が軽度であったことを踏まえると、本剤投与により感染症が発現又は増悪するリスクは高くないと考える。しかしながら、AD 患者では、皮膚バリア機能の低下、皮膚免疫活性の低下により、細菌、真菌、ウイルス感染症を合併しやすいこと（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018〔日皮会誌 2018; 128: 2431-2502〕）、本剤が免疫応答系に影響を与え、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は否定できないこと、本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症が

認められていることから、重篤な感染症を重要な潜在的リスクとして設定するとともに、添付文書において感染症に係る注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において重篤な感染症の発現は本剤投与例のみに認められていることを踏まえると、重篤な感染症を重要な特定されたリスクとして設定し、添付文書において注意喚起を行うとともに、感染症の早期発見等に必要の対策を製造販売業者として講ずる必要がある。なお、本剤の臨床試験において結核及びウイルス再活性化は認められていないが、臨床試験では結核、B型又はC型肝炎ウイルスに罹患している患者は除外されており、本剤投与による結核の活動化、B型又はC型肝炎ウイルスの再活性化への影響について十分な情報は得られていないことから、製造販売後の調査等で収集される情報を精査し、必要に応じて対応を検討する必要がある。

### 7.R.3.3 ADの悪化

申請者は、本剤投与時におけるADの悪化について、以下のように説明している。

M525101-01試験のPart A及び第II/III相試験プラセボ対照併合集団におけるADの悪化に係る有害事象の発現割合について、本剤群とプラセボ群の間に明確な差異は認められていない(表39)。また、第III相試験であるM525101-01試験のPart Aにおいて認められたADの悪化の詳細(重症度、転帰及び発現から回復までの期間)について、本剤群とプラセボ群で大きな差異は認められておらず(表40)、事象の多くは軽度～中等度の皮膚症状で、ベリーストロング以上のTCSによる治療によって回復した。その一方で、治験薬との因果関係が否定できないADの悪化に係る事象(副作用)は、プラセボ群と比較して本剤群で多く発現し(表40)、特徴として「これまで紅斑や丘疹の出現がなかった(もしくは、ほとんどなかった)部位における紅斑や丘疹の新生」及び「皮膚部(乾燥のみの場合は除く)の落屑の増悪」が本剤群で多く認められていることを踏まえると(表41)、原疾患の悪化以外に、本剤の投与により新たな皮膚症状が発現する可能性も否定できないと考える<sup>24)</sup>。

<sup>24)</sup> 臨床試験では、ADの悪化以外に注目した皮膚関連の有害事象が「その他の皮膚症状」として集計された。「その他の皮膚症状」は、異汗性湿疹、貨幣状湿疹、紅斑、湿疹、水疱、中毒性皮疹、剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚炎及び皮膚剥脱(いずれもPT)とされ、第II/III相試験プラセボ対照併合集団において本剤投与群4.3%(13/301例)、プラセボ群2.7%(3/112例)に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は本剤投与群3.0%(9/301例)のみに認められ、内訳は、異汗性湿疹、中毒性皮疹、剥脱性皮膚炎及び皮膚剥脱各2例、紅斑及び皮膚炎各1例であった。

表 40 AD の悪化に係る有害事象 (M525101-01 試験 Part A、安全性解析対象集団)

|               | 有害事象       |            | 副作用        |           |
|---------------|------------|------------|------------|-----------|
|               | 本剤群        | プラセボ群      | 本剤群        | プラセボ群     |
| 総曝露期間 (人・年)   | 43.5       | 21.2       | 43.5       | 21.2      |
| AD の悪化        | 39<br>89.6 | 15<br>70.6 | 28<br>64.4 | 4<br>18.9 |
| 重症度           |            |            |            |           |
| 軽度            | 19 (48.7)  | 7 (46.7)   | 14 (50.0)  | 2 (50.0)  |
| 中等度           | 19 (48.7)  | 8 (53.3)   | 14 (50.0)  | 2 (50.0)  |
| 高度            | 1 (2.6)    | 0          | 0          | 0         |
| 転帰            |            |            |            |           |
| 回復            | 37 (94.9)  | 14 (93.3)  | 28 (100)   | 3 (75.0)  |
| 軽快            | 1 (2.6)    | 1 (6.7)    | 0          | 1 (25.0)  |
| 未回復           | 1 (2.6)    | 0          | 0          | 0         |
| 発現から回復までの期間   |            |            |            |           |
| 28 日以下        | 4 (10.3)   | 0          | 1 (3.6)    | 0         |
| 29 日以上 56 日以下 | 6 (15.4)   | 1 (6.7)    | 6 (21.4)   | 0         |
| 57 日以上 84 日以下 | 5 (12.8)   | 6 (40.0)   | 2 (7.1)    | 1 (25.0)  |
| 85 日以上        | 22 (56.4)  | 7 (46.7)   | 19 (67.9)  | 2 (50.0)  |

上段：件数、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数  
件数 (AD の悪化件数に対する割合 [%])

表 41 AD の悪化に係る有害事象の詳細 (M525101-01 試験 Part A、安全性解析対象集団)

| 皮膚症状  | 発現状況 | 本剤群          | プラセボ群        |
|---|------|--------------|--------------|
| 皮疹の拡大又は新生   | あり   | 30/35 (85.7) | 12/15 (80.0) |
|   | なし   | 2/35 (5.7)   | 1/15 (6.7)   |
|   | 不明   | 3/35 (8.6)   | 2/15 (13.3)  |
| 皮疹の拡大又は新生「あり」のうち、これまで<br>紅斑や丘疹の出現がなかった (もしくは、ほと<br>んどなかった) 部位における紅斑や丘疹の新生 | あり   | 21/30 (70.0) | 4/12 (33.3)  |
|   | なし   | 8/30 (26.7)  | 8/12 (66.7)  |
|   | 不明   | 1/30 (3.3)   | 0            |
| 浸潤性紅斑又は浮腫性紅斑の新生あるいは増加   | あり   | 24/35 (68.6) | 9/15 (60.0)  |
|   | なし   | 8/35 (22.9)  | 3/15 (20.0)  |
|   | 不明   | 3/35 (8.6)   | 3/15 (20.0)  |
| 皮疹部 (乾燥のみの場合は除く) の浸出液の増大  | あり   | 10/35 (28.6) | 3/15 (20.0)  |
|   | なし   | 22/35 (62.9) | 10/15 (66.7) |
|   | 不明   | 3/35 (8.6)   | 2/15 (13.3)  |
| 皮疹部 (乾燥のみの場合は除く) の落屑の増悪   | あり   | 23/35 (65.7) | 4/15 (26.7)  |
|   | なし   | 10/35 (28.6) | 8/15 (53.3)  |
|   | 不明   | 2/35 (5.7)   | 3/15 (20.0)  |
| 非皮疹部における乾燥の増悪   | あり   | 11/35 (31.4) | 3/15 (20.0)  |
|   | なし   | 20/35 (57.1) | 9/15 (60.0)  |
|   | 不明   | 4/35 (11.4)  | 3/15 (20.0)  |

件数 (%)

2018 年 9 月 6 日に治験実施計画書が改訂され、AD の悪化に係る有害事象の詳細が症例報告書にて報告された事象を対象として集計された。

以上より、AD の悪化を含む皮膚症状の悪化について、添付文書において注意喚起を行うとともに、重要な潜在的リスクに設定し、特定使用成績調査等の医薬品安全性監視活動並びに医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布等のリスク最小化活動を実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において認められた事象のほとんどは、重症度が軽度～中等度の皮膚症状で転帰も回復又は軽快であったことから、適切なランクの TCS の使用等により皮膚症状の悪化に係る事象は管理可能である。ただし、原疾患の悪化以外を疑わせる皮疹の拡大、新生、特徴の変化等の皮膚症状の悪化が認められていることを踏まえ、本剤投与中は全身の皮膚の状態を十分に観察するとともに、皮膚症状の悪化等が認められた場合には抗炎症外用薬等の投与、本剤の中止等の適切な対応を行うことが必要である。当該内容を添

付文書、医療関係者向け資料、患者向け資料等により注意喚起するとともに、製造販売後の調査等において、本剤投与時の皮膚症状の悪化に係る事象の発現状況等について引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ速やかに提供する必要がある。

#### 7.R.3.4 サイトカイン異常（血清中 TARC 値の上昇）

申請者は、本剤投与時のサイトカイン異常の発現状況について、以下のように説明している。

国内外 3 試験併合集団において、サイトカイン異常として報告された有害事象は、すべて血清中 TARC 値の上昇であり、その発現割合は 2.9%（14/481 例）であった（表 39）。また、M525101-01 試験の Part A 及び第Ⅱ/Ⅲ相試験プラセボ対照併合集団において、サイトカイン異常の発現は本剤群のみに認められた。

M525101-01 試験と M525101-02 試験を併合した集団における投与 16 週までの血清中 TARC 値上昇の有無別の有害事象の発現状況は表 42 のとおりであり、本剤投与例における喘息を除き、血清中 TARC 値の上昇の有無による有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかった。喘息を発現した 6 例中 5 例の喘息の発現時期は血清中 TARC 値が上昇してから数カ月後であったことから、血清中 TARC 値の上昇が喘息発作に関連する可能性は低いと考える。AD の悪化について、プラセボ群では血清中 TARC 値上昇あり集団で上昇なし集団と比較して多く認められ、血清中 TARC 値が AD の短期病勢マーカーとされている（後述）ことと矛盾しない結果であったが、本剤投与例では血清中 TARC 値上昇の有無による AD の悪化に係る事象の発現に対する明らかな影響は認められなかった。また、重篤な有害事象の発現割合は血清中 TARC 値上昇あり集団が上昇なし集団を上回っており、このうち本剤との因果関係が否定されなかった事象は、血清中 TARC 値上昇あり集団のみで 9 例（菌血症、ウイルス感染、カポジ水痘様発疹/菌血症、円形脱毛症/メニエール病、視神経炎、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）、膿痂疹、肺炎、蜂巣炎〔各 1 例〕）に認められたが、大部分の事象については、転帰は回復又は軽快であるか、血清中 TARC 値の上昇中に発現した事象ではなかった。以上より、本剤の安全性に対して血清中 TARC 値上昇による明確な影響は認められていないと考える。

表 42 血清中 TARC 値上昇の有無による有害事象の発現状況（M525101-01/02 試験併合、安全性解析対象集団）

| 血清中 TARC 値<br>1.5 倍以上上昇 | 本剤投与例（全投与期間）  |              | プラセボ群（投与 16 週まで） |              |
|-------------------------|---------------|--------------|------------------|--------------|
|                         | あり<br>(185 例) | なし<br>(46 例) | あり<br>(23 例)     | なし<br>(49 例) |
| 全有害事象                   | 177 (95.7)    | 40 (87.0)    | 18 (78.3)        | 33 (67.3)    |
| 軽度の有害事象                 | 166 (89.7)    | 39 (84.8)    | 15 (65.2)        | 30 (61.2)    |
| 中等度の有害事象                | 72 (38.9)     | 14 (30.4)    | 5 (21.7)         | 9 (18.4)     |
| 高度の有害事象                 | 8 (4.3)       | 3 (6.5)      | 0                | 0            |
| 重篤な有害事象                 | 19 (10.3)     | 3 (6.5)      | 0                | 2 (4.1)      |
| 注目すべき有害事象               |               |              |                  |              |
| 感染症（皮膚感染症を除く）           | 102 (55.1)    | 24 (52.2)    | 2 (8.7)          | 16 (32.7)    |
| 皮膚感染症                   | 57 (30.8)     | 15 (32.6)    | 3 (13.0)         | 6 (12.2)     |
| AD の悪化                  | 51 (27.6)     | 13 (28.3)    | 7 (30.4)         | 8 (16.3)     |
| 注射関連反応                  | 14 (7.6)      | 5 (10.9)     | 0                | 2 (4.1)      |
| 喘息                      | 6 (3.2)       | 0            | 0                | 0            |
| 血中 CPK 増加               | 17 (9.2)      | 3 (6.5)      | 0                | 1 (2.0)      |

例数（%）

投与 16 週までに血清中 TARC 値が 1 回でもベースライン時の 1.5 倍以上に上昇した場合、「上昇あり」とされた。

TARC は樹状細胞等から産生される Th2 細胞を遊走させるケモカインで、血清中 TARC 値は AD の重症度と相関することから、AD の治療方針を検討する際の指標の 1 つとして用いられている（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018〔日皮会誌 2018; 128: 2431-2502〕）。そのため、本剤を投与した際の血清中 TARC

値の上昇に関して、本剤の安全性及び血清中 TARC 値を AD の短期病勢マーカーとして用いることの適切性について検討を行った。

M525101-01 試験の本剤群における血清中 TARC 値の推移は図 2 のとおり、EASI スコアのベースラインからの変化率は表 35 のとおりであり、本剤投与後、EASI スコアは減少する傾向が認められたが、血清中 TARC 値は本剤投与開始後に一過的な上昇が認められ、EASI スコアとは異なる推移を示した。なお、プラセボ→本剤群においても、本剤に切り替えた後は本剤群と同様の傾向が認められた。したがって、本剤の投与開始から一定期間は血清中 TARC 値を AD の短期病勢マーカーとして利用することはできない旨を添付文書において注意喚起を行うとともに、臨床試験における血清中 TARC 値の推移について情報提供を行う予定である。

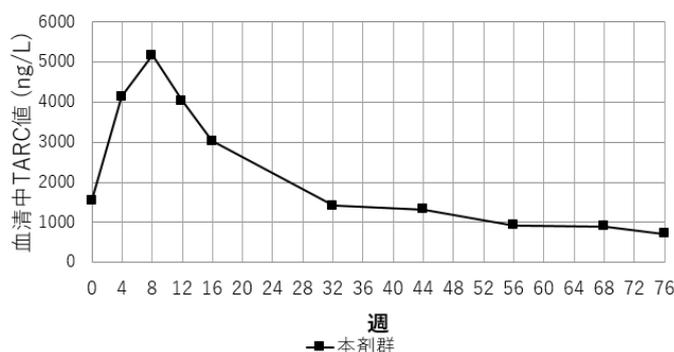


図 2 血清中 TARC 値の推移 (M525101-01 試験)

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、AD の悪化や改善と関連しない血清中 TARC 値の一過的な上昇が、本剤投与により認められていることから、申請者の説明のとおり、本剤の投与開始から一定期間は血清中 TARC 値を AD の短期病勢マーカーとして利用することはできない旨を添付文書において注意喚起するとともに、臨床試験における血清中 TARC 値の推移を情報提供する必要がある。加えて、本剤投与開始から一定期間経過後に血清中 TARC 値を AD の短期病勢マーカーとして用いることの可否については、当該情報等を参考に、患者個々の状況を踏まえた上で医師が慎重に判断する必要がある。

また、現時点では血清中 TARC 値の上昇と有害事象の発現との明確な関連は示唆されていないが、製造販売後の調査等において引き続き情報収集するとともに、血清中 TARC 値の上昇の機序に関する検討を引き続き行い、得られた情報を臨床現場へ速やかに提供する必要がある。

### 7.R.3.5 過敏症関連事象及び注射関連反応

申請者は、本剤投与時の過敏症関連事象及び注射関連反応の発現状況について、以下のように説明している。

M525101-01 試験の Part A 及び第 II/III 相試験プラセボ対照併合集団における過敏症関連事象及び注射関連反応の発現割合は表 39 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で多く認められた。

国内外 3 試験併合集団において、重篤な過敏症は 4 例（剥脱性皮膚炎 2 例、発疹、蕁麻疹各 1 例）に認められ、このうち剥脱性皮膚炎 2 例については、本剤との因果関係は否定されなかった。アナフィラキシー反応は 1 例（アナフィラキシー反応）に認められたが、本剤の直近の投与から 28 日後に発現したチョコレート摂取によるものであり、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

国内外3試験併合集団における注射関連反応の主な事象は、注射部位反応（7例）、注射部位内出血、倦怠感（各4例）であり、これらの事象は注射部位反応1例1件（中等度）を除いて、すべて軽度の事象であり、投与中止に至った事象も認められなかった。

機構は、過敏症関連事象及び注射関連反応はプラセボ群と比較して本剤群で多く認められ、本剤との因果関係の否定できない重篤な過敏症も発現していることから、添付文書において重篤な過敏症の発現について注意喚起するとともに、過敏症関連事象及び注射関連反応の発現状況について、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ速やかに提供する必要があると考える。

### 7.R.3.6 末梢性浮腫

申請者は、本剤投与時の末梢性浮腫の発現状況について、以下のように説明している。

M525101-01試験のPart A及び第II/III相試験プラセボ対照併合集団における末梢性浮腫の発現割合は表39のとおりであり、本剤投与例のみに認められた。国内外3試験併合集団において、末梢性浮腫は21例27件に認められたが、いずれも非重篤であり、本剤との因果関係が否定された職場での転倒による1件を除き、転帰はすべて回復であった。主な発現部位は下肢であり、6例でADの悪化の発現時に末梢性浮腫の発現が認められ、1例で剥脱性皮膚炎の回復直後に末梢性浮腫が発現した。また、末梢性浮腫発現時期における心・肝・腎機能に関する有害事象について、フィブリンDダイマー増加が2例に認められたが、CT画像等から血栓形成は示唆されず、心・肝・腎機能の異常は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、本剤投与例にのみ末梢性浮腫の発現が認められていることから、添付文書において末梢性浮腫の発現についての注意喚起が必要である。また、強い炎症反応やアレルギーによって浮腫が生じ得ること、複数の被験者でADの悪化と末梢性浮腫が同時期に発現していること、本剤との因果関係を否定できないADの悪化も認められている（7.R.3.3参照）ことを踏まえると、末梢性浮腫の発現状況を、他の有害事象の発現との関連も含めて製造販売後の調査等において引き続き検討し、得られた情報を臨床現場へ速やかに提供する必要がある。

### 7.R.3.7 うつ病及び自殺/自傷行為

申請者は、本剤投与時のうつ病及び自殺/自傷行為の発現状況について、以下のように説明している。

ADでは精神及び心因的ストレスが搔破行動の惹起及び悪化に関与するとされており（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018〔日皮会誌2018;128:2431-2502〕）、AD患者はうつ病、不安及び自殺念慮の有症率が高いと報告されている（J Am Acad Dermatol 2019; 80: 402-10）。

臨床試験において、うつ病及び自殺/自傷行為に関連する事象は本剤投与例のみに認められた（表39）。国内外3試験併合集団の3例において認められた事象はいずれもうつ病であり、3例のうち2例については本剤との因果関係は否定された。残るの1例については、複数の有害事象発現による試験中止及び当該有害事象の継続に伴ってフォローアップ期間である本剤投与中止76日後にうつ病を発症したことを踏まえると、本剤がうつ症状等の精神状態を悪化させるリスクは示唆されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績を踏まえると、現時点で、本剤投与とうつ病及び自殺/自傷行為との関連を示唆する成績は

得られていない。しかしながら、AD 患者はうつ病、不安、自殺念慮の有症率が高いこと等を踏まえ、本剤がうつ病及び自殺/自傷行為の発現に及ぼす影響について、公表文献等を含め、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

#### 7.R.3.8 悪性腫瘍

申請者は、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

臨床試験では、M525101-01 試験の Part A 及び第Ⅱ/Ⅲ相試験プラセボ対照併合集団において悪性腫瘍の発現は認められなかった(表 39)。国内外 3 試験併合集団において 3 例に悪性腫瘍の発現が認められたが、このうち 2 例については本剤との因果関係は否定された。残る 1 例に発現した事象は節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型) であり、当該事象を疑う所見は本剤投与開始のわずか 2 週間後に認められていること、増悪速度にも変化は認められていないことから、当該事象と本剤投与との関連はないと判断し、また、非臨床試験においても本剤の発がんリスクは示唆されていない (5.4 参照) ことから、本剤投与による悪性腫瘍の発現頻度が上昇又は増悪するリスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られているデータからは、本剤投与と悪性腫瘍の発現との因果関係は明らかではないものの、本剤の薬理作用を踏まえると免疫抑制作用により悪性腫瘍の抑制機構が影響を受ける可能性は否定できないこと、臨床試験において悪性腫瘍の発現も認められていることから、悪性腫瘍を重要な潜在的リスクと設定した上で、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況について、製造販売後も引き続き検討する必要がある。

#### 7.R.3.9 その他の事象

申請者は、以下のように説明している。

M525101-01 試験の Part A 及び第Ⅱ/Ⅲ相試験プラセボ対照併合集団における AD の眼合併症 (眼瞼皮膚炎、角結膜炎、円錐角膜、白内障、網膜剥離)、喘息及び血中 CPK 増加の発現割合は表 35 のとおりであった。

AD の眼合併症 (眼瞼皮膚炎、角結膜炎、円錐角膜、白内障、網膜剥離) について、本剤群がプラセボ群を上回る傾向は認められず、国内外 3 試験併合集団における AD の眼合併症の主な事象は、アレルギー性結膜炎 (12 例)、結膜炎 (9 例)、眼乾燥 (5 例) であり、結膜炎関連事象についてはすべて非重篤の事象であった。

喘息について、M525101-01 試験の Part A では、いずれの投与群においても喘息の発現は認められず、第Ⅱ/Ⅲ相試験プラセボ対照併合集団では、喘息の発現は本剤群とプラセボ群で同程度であった。国内外 3 試験併合集団では、12 例 13 件の喘息が認められたが、いずれも非重篤の事象であった。

血中 CPK 増加について、本剤群とプラセボ群で明確な差異は認められなかった。臨床試験で認められた血中 CPK 増加の多くは臨床症状を伴わないものであり、過度な運動等による一過的な増加と考えられた。

機構は、以下のように考える。

現時点では、本剤投与とこれらの事象の発現との関連を示唆する成績は得られていないが、本剤がこれらの事象に及ぼす影響について、公表文献等を含め、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

以上の7.R.3.1～9における検討より、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、そう痒を有するAD患者において、本剤に対する安全性上の重大な懸念は示唆されておらず、認められた有害事象は適切な安全対策の実施により管理可能である。しかしながら、臨床試験では重篤な感染症や重篤な過敏症を含む重篤な事象も認められていること、本剤は長期投与が想定される薬剤であり、長期間にわたりIL-31のシグナル伝達を抑制することによる感染症等の発現リスクは現時点では明確ではないことから、本剤投与中は患者の状態を慎重に観察する必要がある。また、7.R.3.3のとおり、本剤投与により新たな皮膚症状が発現する可能性も否定できないことから、製造販売後の調査等において、皮膚症状の悪化をはじめとした本剤長期投与時の安全性情報について収集する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

## 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

### 7.R.4.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

ADの薬物治療は、保湿外用薬の継続的な使用の下、TCS、TCI等の抗炎症外用薬が用いられており、これらの外用療法で効果不十分な患者に対しては、皮疹の重症度に応じて経口シクロスポリンやデュピルマブ等の投与が行われ、急性増悪期や重症又は最重症例の寛解導入時には経口ステロイド薬の投与も考慮される。ADに伴うそう痒に対しては、TCS、TCI等との併用の下、補助療法として抗ヒスタミン薬の内服が推奨されている（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018〔日皮会誌2018;128:2431-502.〕）が、抗ヒスタミン薬のそう痒軽減効果はADの重症度や病像等により異なることから、これらの治療ではADに伴うそう痒を十分にコントロールできない患者が存在する。本剤は、既存治療（TCS又はTCI及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬）によっても中等度以上のそう痒を有するAD患者を対象とした臨床試験において、有効性及び安全性が確認されていることから（7.R.2、7.R.3参照）、TCS、TCI等の抗炎症外用薬及び抗ヒスタミン薬等による適切な治療を実施してもそう痒を十分にコントロールできないAD患者に対する新たなそう痒治療の選択肢として位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。

ADはそう痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、そう痒はQOLの低下や搔破行動による皮膚症状の増悪をもたらし、病像の進行に加えて皮膚感染症や眼症状等の合併症の誘因にもなり得ることから、そう痒のコントロールは治療管理上重要であるとされている（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018〔日皮会誌2018;128:2431-2502〕）。提出された臨床試験成績及び最新のADに対する治療体系より、本剤は、TCS又はTCI及び抗ヒスタミン薬等による治療によってもADに伴うそう痒を十分にコントロールできない患者において新たなそう痒治療の選択肢になり得ると考える。ただし、本剤はADにおけるそう痒に対する治療薬であること、また、本剤投与によるそう痒の改善に伴い皮膚症状の治療に対するコンプライアンス・アドヒアランスが低下することのないよう、本剤投与中も皮膚症状に対する治療継続が必要である旨を添付文書において注意喚起することが適切である。また、本剤の臨床試験では、生物製剤、シクロスポリン等の経口免疫抑制薬、経口ステロイド薬、経口JAK阻害薬及び光線療法との併用は禁止されており、本剤との併用に係る成績は得られていないことから、本剤の投与を企図する医師が併用薬及び併用療法を適切に選択できるよう、臨床試験における併用薬の規定等について情報提供することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.4.2 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4.1 における検討を踏まえると、本剤の効能・効果を「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）」と設定することが適切であり、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、以下の注意喚起を行う必要があると考える。

- TCS、TCI 等の抗炎症外用薬と抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬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
- 原則として、本剤投与時には AD の病変部位の状態に応じて抗炎症外用薬を併用する
- 本剤投与時も保湿外用薬を継続使用する

また、本剤の投与対象となるそう痒の程度について、臨床試験での選択基準を添付文書等において情報提供するとともに、本剤の投与対象となる患者の適切な診断及び選択並びに適正使用が遵守されるよう、AD の診断及び治療に精通した医師が使用する旨を注意喚起することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.5 用法・用量について

##### 7.R.5.1 青少年患者における本剤の有効性及び安全性について

申請者は、青少年患者における本剤の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

M525101-01 試験及び M525101-02 試験では、試験の対象年齢を 13 歳以上と設定しており、青少年（13 歳以上 17 歳以下）被験者の割合は 4.6%（14/303 例）であった（M525101-01 試験：本剤群 4.9% [7/143 例]、プラセボ群 5.6% [4/72 例]、M525101-02 試験：3.4% [3/88 例]）。

有効性について、M525101-01 試験及び M525101-02 試験での青少年被験者におけるそう痒 VAS のベースラインからの変化率は表 43 のとおりであり、被験者数は限られているものの、全体集団におけるそう痒 VAS のベースラインからの変化率（表 32）と同程度の改善傾向が認められた。

以上より、青少年患者に対しても成人患者と同様の有効性が期待できると考える。

表 43 青少年被験者におけるそう痒 VAS のベースラインからの変化率 (FAS)

| 年齢・性別                  | 体重 (kg) | そう痒 VAS のベースラインからの変化率 (%) |        |               | 年齢・性別                     | 体重 (kg) | そう痒 VAS のベースラインからの変化率 (%) |       |       |
|------------------------|---------|---------------------------|--------|---------------|---------------------------|---------|---------------------------|-------|-------|
|                        |         | 16 週                      | 32 週   | 52 週          |                           |         | 16 週                      | 32 週  | 52 週  |
| M525101-01 試験          |         |                           |        | M525101-02 試験 |                           |         |                           |       |       |
| 本剤群                    |         |                           |        | 本剤群           |                           |         |                           |       |       |
| 11 歳男性 <sup>a)</sup>   | 41.4    | -33.2                     | -74.0  | -75.0         | 11 歳男性                    | 41.3    | -58.0                     | -53.8 | -51.6 |
| 11 歳女性                 | 41.6    | -48.2                     | -45.7  | -42.8         | 11 歳男性                    | 61.1    | -45.2                     | -95.0 | -91.2 |
| 11 歳男性                 | 71.2    | -100.0                    | -100.0 | -100.0        | 11 歳男性                    | 61.1    | -50.4                     | -56.4 | -     |
| 11 歳女性 <sup>a)</sup>   | 41.6    | -61.5                     | -83.1  | -84.1         | - : データなし                 |         |                           |       |       |
| 11 歳男性                 | 61.2    | -70.1                     | -40.3  | -65.4         | a) 救済治療後のデータを含む           |         |                           |       |       |
| 11 歳男性                 | 41.4    | -100.0                    | -100.0 | -100.0        | b) 投与 16 週時まではプラセボが投与された。 |         |                           |       |       |
| 11 歳男性 <sup>a)</sup>   | 41.5    | 0.5                       | -      | -             | c) 治験薬初回投与後に中止された。        |         |                           |       |       |
| プラセボ→本剤群 <sup>b)</sup> |         |                           |        |               |                           |         |                           |       |       |
| 11 歳男性                 | 71.6    | -9.5                      | -35.8  | -55.4         |                           |         |                           |       |       |
| 11 歳男性                 | 51.8    | -1.7                      | -32.8  | -37.1         |                           |         |                           |       |       |
| 11 歳男性                 | 91.8    | -25.6                     | -35.5  | -69.0         |                           |         |                           |       |       |
| 11 歳女性 <sup>c)</sup>   | 51.1    | -                         | -      | -             |                           |         |                           |       |       |

安全性について、M525101-01 試験又は M525101-02 試験で本剤が 1 回以上投与された青少年被験者 13 例全例で 100 件の有害事象が認められ、治験薬との因果関係が否定されない有害事象（副作用）は 29 件（アトピー性皮膚炎〔4 件〕、蕁麻疹及び頭痛〔各 3 件〕、胃腸炎〔2 件〕、菌血症、発熱、上気道の炎症、挫傷、蜂巣炎、顔面浮腫、紅斑、四肢痛、感覚鈍麻、ざ瘡、湿疹、皮膚剥脱、中毒性皮疹、好酸球数増加、サイトカイン異常、咳嗽及び膿疱性ざ瘡〔各 1 件〕）であった。このうち、顔面浮腫、四肢痛、感覚鈍麻及び膿疱性ざ瘡については、18 歳以上の被験者において副作用として認められていない事象であったが、重症度はいずれも軽度で、治験薬の投与を中止することなく回復した。また、重篤な有害事象は菌血症 1 件であり、治験薬の投与を中止することなく回復した。なお、現在実施中の 6 歳以上 12 歳以下の小児 AD 患者を対象とした臨床試験においても、現時点で安全性上の特段の懸念は認められていない。

以上より、臨床試験において、青少年被験者に特有な事象は認められておらず、青少年患者における本剤の安全性は許容可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤は、青少年患者においても成人患者と同様の有効性が期待され、安全性は許容可能と考える。ただし、臨床試験における青少年被験者数は限られていることから、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ速やかに提供する必要がある。

### 7.R.5.2 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.5.1 における検討から、M525101-01 試験で設定された用法・用量により本剤のそう痒を有する AD 患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法・用量を申請のとおり「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズムブ（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。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 7.R.6 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、M525101-02 試験の成績から、以下のように説明している。

M525101-02 試験では、0、4 及び 8 週時にはすべての被験者に対して医療従事者により本剤が投与され、12 週時以降、自己投与群では自己投与が実施された（7.2.2 参照）。

有効性について、そう痒 VAS のベースラインからの変化率の推移は表 44 のとおりであり、自己投与による有効性への明確な影響は認められなかった。

表 44 そう痒 VAS の成績 (M525101-02 試験、FAS、OC)

| ベースライン   | 医療従事者投与群 (44 例) |                  |                   | 自己投与群 (44 例) |                  |                   |
|----------|-----------------|------------------|-------------------|--------------|------------------|-------------------|
|          | 投与方法            | そう痒 VAS          | ベースラインからの変化率      | 投与方法         | そう痒 VAS          | ベースラインからの変化率      |
|          |                 | 77.25±11.87 (44) |                   |              | 79.53±10.26 (44) |                   |
| 投与 4 週時  | 医療従事者投与         | 51.22±19.34 (44) | -32.86±25.67 (44) | 医療従事者投与      | 55.16±23.20 (44) | -31.49±26.13 (44) |
| 投与 8 週時  |                 | 45.44±18.36 (44) | -40.21±24.22 (44) |              | 48.18±26.18 (44) | -40.34±30.80 (44) |
| 投与 12 週時 |                 | 43.28±18.79 (43) | -42.99±24.60 (43) |              | 45.95±25.64 (44) | -43.49±29.32 (44) |
| 投与 24 週時 |                 | 35.75±19.63 (41) | -52.74±26.14 (41) | 自己投与         | 38.96±25.52 (42) | -52.01±30.53 (42) |
| 投与 36 週時 |                 | 32.54±21.41 (41) | -57.13±27.56 (41) |              | 32.89±23.78 (39) | -58.88±29.22 (39) |
| 投与 52 週時 |                 | 30.93±22.48 (41) | -59.42±28.44 (41) |              | 31.03±26.11 (37) | -61.94±31.63 (37) |

平均値±標準偏差 (例数)、ベースラインからの変化率：%

安全性について、投与期間別の有害事象の発現状況は表 45 のとおりであった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は自己投与群でやや多く認められたものの、重篤な有害事象のうち因果関係が否定されない事象は医療従事者投与時及び自己投与时で各 1 例（医療従事者投与群〔～85 日〕：視神経炎、自己投与群〔170～253 日〕：節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型) ) のみであったこと、投与中止に至った有害事象は医療従事者投与时に 6 例、自己投与时に 5 例認められていること、さらに自己投与时に注射関連反応事象は認められていないことから、自己投与による安全性への明確な影響は示唆されていないと考える。

以上より、本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について、特段の問題はないと考える。

表 45 投与期間別の有害事象の発現状況 (M525101-02 試験、安全性解析対象集団)

| 投与期間 (日)                   | 医療従事者投与群 (44 例) |          |          |         |      | 自己投与群 (44 例) |           |          |         |         |
|----------------------------|-----------------|----------|----------|---------|------|--------------|-----------|----------|---------|---------|
|                            | 医療従事者投与         |          |          |         |      | 医療従事者投与      | 自己投与      |          |         |         |
| 例数                         | ～85             | 86～169   | 170～253  | 254～337 | 338～ | ～85          | 86～169    | 170～253  | 254～337 | 338～    |
| 安全性の概要                     |                 |          |          |         |      |              |           |          |         |         |
| 全有害事象                      | 25 (56.8)       | 6 (13.6) | 5 (12.2) | 2 (4.9) | 0    | 28 (63.6)    | 11 (25.0) | 0        | 1 (2.5) | 0       |
| 重篤な有害事象                    | 2 (4.5)         | 0        | 0        | 0       | 0    | 0            | 1 (2.3)   | 3 (7.1)  | 1 (2.5) | 0       |
| 死亡                         | 0               | 0        | 0        | 0       | 0    | 0            | 0         | 0        | 0       | 0       |
| 投与中止に至った有害事象 <sup>a)</sup> | 4 (9.1)         | 0        | 0        | 0       | 0    | 2 (4.5)      | 2 (4.5)   | 3 (7.1)  | 0       | 0       |
| 副作用                        | 19 (43.2)       | 3 (6.8)  | 2 (4.9)  | 2 (4.9) | 0    | 12 (27.3)    | 9 (20.5)  | 1 (2.4)  | 1 (2.5) | 1 (2.7) |
| 注目すべき有害事象                  |                 |          |          |         |      |              |           |          |         |         |
| 感染症 (皮膚感染症を除く)             | 6 (13.6)        | 7 (15.9) | 7 (17.1) | 1 (2.4) | 0    | 9 (20.5)     | 7 (15.9)  | 6 (14.3) | 3 (7.5) | 1 (2.7) |
| 皮膚感染症                      | 5 (11.4)        | 3 (6.8)  | 0        | 3 (7.3) | 0    | 9 (20.5)     | 2 (4.5)   | 2 (4.8)  | 0       | 0       |
| AD の悪化                     | 8 (18.2)        | 1 (2.3)  | 1 (2.4)  | 0       | 0    | 6 (13.6)     | 5 (11.4)  | 1 (2.4)  | 1 (2.5) | 0       |
| 注射関連反応                     | 2 (4.5)         | 1 (2.3)  | 0        | 0       | 0    | 0            | 0         | 0        | 0       | 0       |
| 喘息                         | 1 (2.3)         | 0        | 1 (2.4)  | 0       | 0    | 0            | 0         | 0        | 0       | 0       |
| 血中 CPK 増加                  | 0               | 0        | 1 (2.4)  | 0       | 0    | 1 (2.3)      | 1 (2.3)   | 0        | 1 (2.5) | 0       |

例数 (%)

a) 投与中断及び減量を含む

機構は、以下のように考える。

臨床試験においては、自己投与时の安全性及び有効性について現時点で特段の問題は示唆されていないが、自己投与に関しては、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者に対して十分な教育訓練を実施した上

で、患者が本剤投与によるリスクと対処法を十分に理解し、患者自身が確実に投与できると確認された場合に実施することが適切である。また、自己投与適用後、感染症等の本剤の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った場合には、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等の適切な処置を行うよう注意喚起するとともに、既承認の生物製剤の状況も参考に、資材の作成等の安全対策を実施する必要がある。

### 7.R.7 製造販売後の安全対策について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性を確認するため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、本剤を新たに投与する AD 患者を対象とした特定使用成績調査を実施し、皮膚症状の悪化の発現状況等について情報収集することを計画している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、臨床試験成績からは本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、臨床試験において重篤な事象（感染症、過敏症等）や皮膚症状の悪化が認められていること、本剤は長期投与が想定される薬剤であり、長期間に亘り IL-31 シグナル伝達経路を抑制することによる感染症の発現リスク等、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討する製造販売後の調査等を実施することが適切である。

また、本剤の使用にあたっては、本剤の十分な知識と、AD の治療に十分な知識・経験をもつ医師により使用されること、重篤な感染症等の発現時には必要に応じて他科、他施設と連携して対応することが重要である。さらに、本剤の適正使用が推進されるよう、資材等を用いて医師等の医療関係者及び患者に注意喚起及び情報提供を行う必要がある。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議において議論したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な場合における AD に伴うそう痒に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、AD に伴うそう痒に対する新たな作用機序による治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また、製造販売後の調査等において、使用実態下での本剤の安全性等について、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断でき、製剤の保存中に発生する不溶性可視粒子(2.2.5参照)に関して、適切に対応される場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

## 10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

| 項目                  | 定義   |  |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
|---------------------|--|--|-------------------------------------|--------------|----|------|-----------------------------|--------------|--------------|-------------------------------------|----|-------------------|------------------------------------|---|-----|--|--------|----|--------------------------------------|---------------|-----------|---|----|-----------------|--------------|
| そう痒 VAS             | 過去 24 時間の平均的なかゆみの程度を被験者が直線上で評価したスコア。直線の左端を「0：かゆみなし」、右端を「100：想像されうる最悪のかゆみ」とする。  |  |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
| かゆみスコア              | 過去 24 時間（日中／夜間）のかゆみの程度を被験者が 5 段階で評価したスコア。日中と夜間のスコアが異なる場合、高い方のスコアを選択する。   |  |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
|                     | <table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>程度</th> <th>日中</th> <th>夜間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>なし</td> <td>ほとんどかゆみを感じない</td> <td>ほとんどかゆみを感じない</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>軽微</td> <td>時にむずむずするが、かく程ではない</td> <td>かかなくても眠れる</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>軽度</td> <td>時に手がゆき、軽くかく</td> <td>かけば眠れる</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>中等度</td> <td>かなりかゆく、人前でもかく</td> <td>かゆくて目がさめる</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>高度</td> <td>いてもたってもいられないかゆみ</td> <td>かゆくてほとんど眠れない</td> </tr> </tbody> </table>   | 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 |
|                     | 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                        |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
| そう痒 NRS             | 過去 24 時間の平均的なかゆみを、0（かゆみなし）～10（想像されうる最悪のかゆみ）の 11 段階で被験者が評価したスコア。  |  |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
| DLQI                | 10 の質問で構成される皮膚疾患に特異的な QOL 尺度で、過去 1 週間の QOL の状態を踏まえて被験者が各質問に 4 段階（0～3 点）で回答した合計スコア（範囲：0～30 点）。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。   |  |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
| CDLQI               | DLQI の各質問を 16 歳未満の小児の生活に合わせて改変したもの。  |  |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
| ISI                 | 直近 2 週間の不眠の重症度について、5 つの質問への回答から算出したスコア（範囲：0～20 点）。スコアが高いほど不眠が重症であることを示す。   |  |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
| EASI                | 4 つの身体部位（頭頸部、体幹、上肢、下肢）ごとに、4 つの皮疹の要素（紅斑、浸潤／丘疹、掻破痕、苔癬化）の重症度（なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3）を合計し、湿疹面積に基づく部位スコア（0%=0、1～9%=1、10～29%=2、30～49%=3、50～69%=4、70～89%=5、90～100%=6）を乗じたものに、各身体部位の係数（頭頸部=0.1、体幹=0.3、上肢=0.2、下肢=0.4）を乗じ、合計したスコア（範囲：0～72）。0：症状なし、0.1～1.0：ほぼ寛解、1.1～7.0：軽症、7.1～21.0：中等症、21.1～50.0：重症、50.1～72.0：最重症  |  |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
| EASI-75 を達成した被験者の割合 | EASI スコアがベースラインから 75%以上減少した被験者の割合。   |  |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
| sIGA                | 紅斑、浸潤/丘疹、滲出/痂皮等の特徴から AD の重症度について、医師が 6 段階で総合的に評価したスコア。   |  |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
|                     | <table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>重症度</th> <th>皮疹の状態</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>症状なし</td> <td>紅斑、浸潤/丘疹、滲出/痂皮がなく、わずかな変色が残る</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>ほぼ症状なし</td> <td>わずかな薄ピンク色の紅斑を伴い、浸潤/丘疹及び滲出/痂皮はほとんどない</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>軽症</td> <td>薄ピンク色の紅斑、わずかに隆起した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮はない</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>中等症</td> <td>ピンク～赤色の紅斑、明瞭に隆起した部分的な浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮をわずかに伴う</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>重症</td> <td>暗赤色の紅斑、著明かつ広範囲に隆起した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮を伴う</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>最重症</td> <td>暗赤色の紅斑、著明かつ広範囲に隆起し癒合した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮を伴う</td> </tr> </tbody> </table> | スコア  | 重症度                                 | 皮疹の状態        | 0  | 症状なし | 紅斑、浸潤/丘疹、滲出/痂皮がなく、わずかな変色が残る | 1            | ほぼ症状なし       | わずかな薄ピンク色の紅斑を伴い、浸潤/丘疹及び滲出/痂皮はほとんどない | 2  | 軽症                | 薄ピンク色の紅斑、わずかに隆起した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮はない | 3 | 中等症 | ピンク～赤色の紅斑、明瞭に隆起した部分的な浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮をわずかに伴う | 4      | 重症 | 暗赤色の紅斑、著明かつ広範囲に隆起した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮を伴う | 5             | 最重症       | 暗赤色の紅斑、著明かつ広範囲に隆起し癒合した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮を伴う |    |                 |              |
|                     | スコア  | 重症度  | 皮疹の状態                               |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
|                     | 0  | 症状なし                                       | 紅斑、浸潤/丘疹、滲出/痂皮がなく、わずかな変色が残る         |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
|                     | 1  | ほぼ症状なし                                     | わずかな薄ピンク色の紅斑を伴い、浸潤/丘疹及び滲出/痂皮はほとんどない |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
|                     | 2  | 軽症   | 薄ピンク色の紅斑、わずかに隆起した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮はない  |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
| 3                   | 中等症  | ピンク～赤色の紅斑、明瞭に隆起した部分的な浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮をわずかに伴う |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
| 4                   | 重症   | 暗赤色の紅斑、著明かつ広範囲に隆起した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮を伴う       |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
| 5                   | 最重症  | 暗赤色の紅斑、著明かつ広範囲に隆起し癒合した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮を伴う    |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
|                     |  |  |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
|                     |  |  |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
|                     |  |  |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |
|                     |  |  |                                     |              |    |      |                             |              |              |                                     |    |                   |                                    |   |     |  |        |    |                                      |               |           |   |    |                 |              |

表 39 の各事象の定義について

|   |
|---|
| <p><b>【事象の定義】</b></p> <p>感染症（皮膚感染症を除く）：感染症および寄生虫症（SOC）下の PT のうち、皮膚感染症以外のもの及び食中毒（PT）</p> <p>皮膚感染症：皮膚および皮下組織感染および外寄生（HLGT）、皮膚組織および軟部組織感染（HLT）に加え、申請者により皮膚感染症と定義された PT</p> <p>重篤な感染症：感染症（皮膚感染症を除く）又は皮膚感染症で定義した事象のうち重篤な事象</p> <p>結核：結核感染（HLT）</p> <p>ウイルス再活性化：乾癬の生物学的製剤使用ガイドランスより、申請者が B 型肝炎ウイルス及びそれに関連すると判断した症状・事象</p> <p>AD の悪化：CIM003JG 試験…アトピー性皮膚炎（PT）</p> <p>M525101-01 試験及び M525101-02 試験…CRF の記載に基づき判定</p> <p>過敏症関連事象：過敏症（SMQ・狭域）、アナフィラキシー反応（SMQ）、アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（SMQ・狭域）（ただし、皮膚感染症及びアトピー性皮膚炎（PT）を除く）</p> <p>重篤な過敏症：過敏症（SMQ・狭域）のうち重篤な事象（ただし、皮膚感染症及びアトピー性皮膚炎（PT）を除く）</p> <p>アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応（SMQ）、アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（SMQ・狭域）</p> <p>注射関連反応：申請者により注射関連反応と定義された事象</p> <p>AD の眼合併症：眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症（HLT）、結膜障害（SMQ）、円錐角膜（PT）、申請者が選択した白内障の用語を含む PT、申請者が選択した網膜剥離の用語を含む LLT</p> <p>喘息：CIM003JG 試験…喘息／気管支痙攣（SMQ）のうち、申請者が選択した事象</p> <p>M525101-01 試験及び M525101-02 試験…CRF の記載に基づき判定</p> <p>血中 CPK 増加：CIM003JG 試験…有害事象共通用語規準のグレード 2（基準値上限の 2.5 倍）に該当する事象</p> <p>M525101-01 試験及び M525101-02 試験…CRF の記載に基づき判定</p> <p>心血管系事象：不整脈（HLGT）、冠動脈障害（HLGT）、中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ・広域）</p> |
|---|

以上

## 審査報告 (2)

令和3年5月31日

申請品目

[販売名] ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ  
[一般名] ネモリズマブ (遺伝子組換え)  
[申請者] マルホ株式会社  
[申請年月日] 令和2年7月29日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の安全対策について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 既存治療によってADにおける皮疹の改善は得られたものの、そう痒が改善せず、そう痒により日常生活が障害されるようなAD患者等に有用な薬剤と考えられる。
- 臨床試験では40kg未満の青少年患者における成績は得られていないことから、当該患者に対しては慎重に投与を行うとともに、製造販売後の調査等において情報を収集することが重要である。
- 血清中 TARC 値について、製造販売後の調査等から得られた情報に基づき、変動パターンやその要因等についても考察することが望ましい。

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表46に示す安全性検討事項を設定すること、表47に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。また、機構は、青少年患者における本剤の適正使用に資する情報を資材等により提供すること、製造販売後の調査等において、可能な限り青少年患者に係る情報を収集することを申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

表 46 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 47 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動  | 有効性に関する調査・試験 | 追加のリスク最小化活動  |
|--|--------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・特定使用成績調査</li> </ul> | 該当なし         | <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布</li> <li>・患者向け資材（ミチーガを使用される方へ）の作成と配布</li> <li>・適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ul> |

申請者は、表 48 のとおり、既存治療で効果不十分なそう痒を有する AD 患者を対象に特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤投与時の安全性を検討する旨を説明した。

表 48 特定使用成績調査計画の骨子（案）

|        |   |
|--------|---|
| 目的     | 使用実態下における本剤投与時の安全性に関する情報の収集及び評価   |
| 調査方法   | 中央登録方式  |
| 対象患者   | 既存治療で効果不十分なそう痒を有する AD 患者  |
| 観察期間   | 76 週間   |
| 予定症例数  | 300 例   |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性検討事項：皮膚症状の悪化</li> <li>・患者背景</li> <li>・本剤の投与状況</li> <li>・併用薬剤／併用療法</li> <li>・臨床検査値（血清中 TARC 値を含む）</li> <li>・有害事象（皮膚症状の悪化については詳細な情報収集〔そう痒 NRS、EASI 等〕を実施）</li> </ul> |

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに提供する必要があると考える。

## 1.2 製剤に認められた不溶性可視粒子について

審査報告（2）作成時において、申請者による検討が継続していることから、その結果については審査報告（3）で記載する。

## 2. 審査報告（2）作成時における総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、製剤の保存中に発生する不溶性可視粒子に関して適切に対応される場合には、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

アトピー性皮膚炎に伴う既存治療で効果不十分なそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[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。

（変更なし）

[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。

以上

## 審査報告 (3)

令和4年2月10日

申請品目

[販売名] ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ  
[一般名] ネモリズマブ (遺伝子組換え)  
[申請者] マルホ株式会社  
[申請年月日] 令和2年7月29日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

#### 1.1 製剤に認められた不溶性可視粒子について

長期保存試験条件下で ■■■■■ に認められた不溶性可視粒子について、申請者は、以下のように説明している。

##### ① 不溶性可視粒子の同定及び由来

■■■■■ 由来のセルロース繊維等、■■■■■ シリコーン油に由来する粒子、並びに■■■■■ タンパク質・シリコーン複合体及びタンパク質単体であった。

##### ② 不溶性可視粒子の発生を抑制するための方策

■■■■■ 由来のセルロース繊維等については、■■■■■ を講じる。■■■■■ シリコーン油に由来する粒子の発現を防止することは不可避であり、タンパク質・シリコーン複合体及びタンパク質単体の発生原因は解明できておらず、薬剤調製時の振とう時間の延長等により、不溶性可視粒子の発生頻度が抑制される傾向は認められているものの、不溶性可視粒子の発生を完全に防止することは困難である。

##### ③ 製剤の管理方法

これまでに出荷試験段階において、日本薬局方 一般試験法 注射剤の不溶性異物検査法による明らかな不溶性可視粒子は認められておらず、出荷時は、日本薬局方 一般試験法 注射剤の不溶性異物検査法第2法への適合を以て管理する。一方、長期保存試験において不溶性可視粒子が発生したロットが認められており、その発生頻度を踏まえると、臨床試験で使用した治験薬においても当該粒子が存在した可能性が高いが、臨床試験において当該粒子に起因すると考えられる安全性上の明らかな懸念は認められていない。

以上を踏まえ、添付文書において、製剤中に不溶物が認められた場合には当該製剤の使用を避けるよう注意喚起をするとともに、保存中に不溶性可視粒子が発生した場合を想定し、以下の規格により管理する。

- 不溶性異物検査法において不溶性可視粒子が確認された場合には、■■■■■ により、■■■■■ を判定する ■■■■■ は、■■■■■

により であることを確認する。

- これまでの事例を踏まえ、 であれば、適合とする。

機構は、以下のように考える。

臨床試験で使用された治験薬中の不溶性可視粒子の有無は不明であり、また、不溶性可視粒子に起因する有害事象を特定することも容易ではない。しかしながら、現時点までに得られている成績からは、そう痒を有する AD 患者において、本剤に対する安全性上の重大な懸念は示唆されておらず、認められた有害事象は適切な安全対策の実施により管理可能である（7.R.3 参照）ことを踏まえると、申請者の対応に加えて、以下の対応を適切に実施することを前提に、提示された製剤の不溶性異物検査に係る管理は許容できる。

- 本剤は調製時の溶解手法により不溶性可視粒子の発生頻度が変化することから、不適切な溶解手法に起因する不溶性可視粒子の発生を防止するため、本剤の適切な溶解方法について添付文書、資材等において注意喚起を行う

なお、不溶性可視粒子の存在は、過敏症等の潜在的な発現リスクとなり得ることから、不溶性可視粒子の発生の原因究明と発生防止のための方策の検討を今後も継続し、製剤処方や容器の変更等も含め、適切な対策を講じる必要がある。また、製造販売後には、不溶性可視粒子の発生頻度を評価するため、当面の期間、製造する全ロットを対象とした安定性モニタリングを実施することが必要である。

申請者は、機構の指摘に対して適切に対応する旨を回答し、機構はこれを了承した。

## 1.2 製剤の有効期間について

製剤の 24 カ月の長期保存試験成績が提出された。機構は、1.1 に示した対応により管理することを前提に不溶性可視粒子も含め特に問題となる点は認められなかったことから、製剤の有効期間は、一次容器としてホウケイ酸ガラス製シリンジ並びに ゴム製キャップ及びプランジャーからなるデュアルチャンバーシリンジを用いて、紙箱による遮光下、室温で保存するとき、24 カ月とすることは可能と判断した。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、審査報告（2）作成時における総合評価に記載した効能・効果、用法・用量及び承認条件により承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

以上

## [略語等一覧]

| 略語                  | 英語   | 日本語                              |
|---------------------|--|----------------------------------|
| AD                  | Atopic dermatitis  | アトピー性皮膚炎                         |
| ADA                 | Anti-drug antibody   | 抗薬物抗体                            |
| ADCC                | Antibody-dependent cellular cytotoxicity   | 抗体依存性細胞傷害                        |
| AEX                 | Anion exchange chromatography  | 陰イオン交換クロマトグラフィー                  |
| ANCOVA              | Analysis of covariance   | 共分散分析                            |
| AUC <sub>0-X</sub>  | Area under the plasma concentration – time curve from time zero to X                   | 投与後 0 時間から X までの血漿中濃度 – 時間曲線下面積  |
| AUC <sub>inf</sub>  | Area under the concentration – time curve from time zero extrapolated to infinite time | 投与後 0 時間から無限時間までの濃度 – 時間曲線下面積    |
| AUC <sub>last</sub> | Area under the concentration – time curve from 0 to the last measurable concentration  | 投与後 0 時間から定量可能な時間までの濃度 – 時間曲線下面積 |
| CD                  | Cluster of differentiation   | —                                |
| CDC                 | Complement-dependent cytotoxicity  | 補体依存性細胞傷害                        |
| CDLQI               | Children’s dermatology life quality index  | —                                |
| CDR                 | Complementarity determining region   | 相補性決定領域                          |
| CE-SDS              | Capillary gel electrophoresis with sodium dodecyl sulfate                              | キャピラリー SDS ゲル電気泳動                |
| CHO                 | Chinese hamster ovary  | チャイニーズハムスター卵巣                    |
| CI                  | Confidence interval  | 信頼区間                             |
| CL/F                | Apparent total clearance corrected for bioavailability                                 | 見かけ上の全身クリアランス                    |
| CL <sub>total</sub> | Total body clearance   | 全身クリアランス                         |
| C <sub>max</sub>    | Maximum serum concentration  | 最高血中薬物濃度                         |
| CPK                 | Creatine phosphokinase   | クレアチンホスホキナーゼ                     |
| CQA                 | Critical quality attribute   | 重要品質特性                           |
| CT                  | Computed tomography  | コンピュータ断層撮影                       |
| C1q                 | Complement component 1, q subcomponent   | —                                |
| DLQI                | Dermatology life quality index   | —                                |
| DNA                 | Deoxyribonucleic acid  | デオキシリボ核酸                         |
| EASI                | Eczema area and severity index   | —                                |
| ECLIA               | Electrochemiluminescence immunoassay   | 電気化学発光免疫測定法                      |
| eGFR                | Estimated glomerular filtration rate   | 推定糸球体ろ過量                         |
| ELISA               | Enzyme-linked immunosorbent assay  | 酵素結合免疫吸着測定法                      |
| EVA                 | Ethylene-vinyl acetate   | エチレン・酢酸ビニル                       |
| FAS                 | Full analysis set  | 最大の解析対象集団                        |
| FcγR                | Fcγ receptor   | Fcγ 受容体                          |
| gp130               | Glycoprotein 130   | —                                |
| HCP                 | Host cell protein  | 宿主細胞由来タンパク                       |
| HLGT                | High level group terms   | 高位グループ語                          |
| HLT                 | High level terms   | 高位語                              |
| IFN-γ               | Interferon-gamma   | インターフェロン γ                       |
| Ig                  | Immunoglobulin   | 免疫グロブリン                          |
| IL                  | Interleukin  | インターロイキン                         |
| IL-31RA             | Interleukin-31 receptor A  | インターロイキン-31 受容体 A                |
| ISI                 | Insomnia severity index  | —                                |
| ITT                 | Intention to treat   | —                                |

| 略語           | 英語   | 日本語                 |
|--------------|--|---------------------|
| JAK          | Janus kinase                                     | ヤヌスキナーゼ             |
| $K_D$        | —  | 平衡解離定数              |
| LLT          | Lowest level terms                               | 下層語                 |
| LOCF         | Last observation carried forward                 | 最終観測値による欠測値の補完      |
| MALT         | Mucosa associated lymphoid tissue                | 粘膜関連リンパ組織           |
| MCB          | Master cell bank                                 | マスター・セル・バンク         |
| MedDRA       | Medical dictionary for regulatory activities     | ICH 国際医薬用語集         |
| MF           | Drug master file                                 | 原薬等登録原簿             |
| MMP          | Matrix metalloproteinase                         | マトリックスメタロプロテアーゼ     |
| MMRM         | Mixed effect model for repeated measures         | 繰り返し測定法に関する混合効果モデル  |
| mRNA         | Messenger RNA                                    | メッセンジャーRNA          |
| NRI          | Non-responder imputation                         | ノンレスポonder補完法       |
| NRS          | Numerical rating scale                           | 点数評価スケール            |
| OC           | Observed cases                                   | 実観測値による解析           |
| OSM          | Oncostatin M                                     | オンコスタチン M           |
| OSMR         | Oncostatin M receptor                            | オンコスタチン M 受容体       |
| PPC          | Post process cells                               | 製造条件を超えて培養された細胞     |
| PPS          | Per protocol set                                 | —                   |
| PT           | Preferred term                                   | 基本語                 |
| QbD          | Quality by design                                | クオリティ・バイ・デザイン       |
| QOL          | Quality of life                                  | 生活の質                |
| QxW          | Once every x weeks                               | x 週間隔投与             |
| RH           | Relative humidity                                | 相対湿度                |
| RNA          | Ribonucleic acid                                 | リボ核酸                |
| SEC          | Size exclusion chromatography                    | サイズ排除クロマトグラフィー      |
| sIGA         | Static investigator's global assessment          | 医師による全般的評価          |
| SMQ          | Standardized MedDRA Query                        | MedDRA 標準検索式        |
| SOC          | System organ class                               | 器官別大分類              |
| STAT         | Signal transducer and activator of transcription | シグナル伝達性転写因子         |
| $t_{1/2}$    | Elimination half-life                            | 消失半減期               |
| TARC         | Thymus and activation-regulated chemokine        | —                   |
| TCI          | Topical calcineurin inhibitors                   | 外用カルシニューリン阻害剤       |
| TCS          | Topical corticosteroids                          | ステロイド外用薬            |
| Th2          | T-helper type 2                                  | 2 型ヘルパーT            |
| $T_{max}$    | Time to reach maximum serum concentraion         | 最高血中濃度到達時間          |
| TNF          | Tumor necrosis factor                            | 腫瘍壊死因子              |
| VAS          | Visual analog scale                              | 視覚アナログスケール          |
| $V_{d_{ss}}$ | Distribution volume in a steady state            | 定常状態分布容積            |
| V/F          | Apparent volume of distribution                  | 見かけ上の分布容積           |
| WCB          | Working cell bank                                | ワーキング・セル・バンク        |
| アレムツズマブ      | —  | アレムツズマブ (遺伝子組換え)    |
| パニツムマブ       | —  | パニツムマブ (遺伝子組換え)     |
| リツキシマブ       | —  | リツキシマブ (遺伝子組換え)     |
| 機構           | —  | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構   |
| 本剤           | —  | ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ |
| 本薬           | —  | ネモリズマブ (遺伝子組換え)     |