ミチーガ皮下注用60 mgシリンジ

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

マルホ株式会社

略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
AD	Atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
AUC	Area under the serum concentration-time curve：血清中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	Maximum concentration in serum：最高血清中濃度
CRP	C-reactive protein ：C反応性蛋白
DCS	Dual chamber syringe：デュアルチャンバーシリンジ
DLQI	Dermatology life quality index
EASI	Eczema area and severity index
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素結合免疫吸着測定法
ePPND	拡充型出生前及び出生後の発生（試験）
EU	European union：欧州連合
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリンG
IL-31	Interleukin-31
IL-31RA	Interleukin-31 receptor A
ISI	Insomnia severity index
JAK	Janus kinase：ヤーヌスキナーゼ
LDH	Lactate Dehydrogenase
NRS	Numerical rating scale
OSMR	Oncostatin M Receptor：オンコスタチンM受容体
PK/PD	Pharmacokinetics / pharamcodynamics
POEM	Patient-oriented eczema measure
PT	Preferred term：基本語
Q4W	Every 4 weeks
QOL	Quality of life：生活の質
sIGA	Static investigator’s global assessment
STAT	Signal transducer and activator of transcription protein：シグナル伝達兼転写活性化因子
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine
t_{max}	Time to reach the maximum concentration in serum最高血清中濃度到達時間
VAS	Visual analogue scale
WPAI-AD	Work productivity and activity impairment-atopic dermatitis

目次

頁
2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 アトピー性皮膚炎の病態・疫学及び臨床的・病態生理学的側面 6
2.5.1.2 アトピー性皮膚炎の治療法と問題点 7
2.5.1.3 アトピー性皮膚炎のそう痒治療に対して本剤を支持する科学的背景 9
2.5.1.4 臨床開発計画 10
2.5.1.4.1 国内での開発計画 11
2.5.1.4.2 海外での開発計画 11
2.5.1.4.3 臨床データパッケージ 12
2.5.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.2.1 市販予定製剤 13
2.5.2.2 分析法 13
2.5.2.2.1 血清中nemolizumab濃度の分析法 13
2.5.2.2.2 血清中抗薬物抗体の分析法 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1 薬物動態 13
2.5.3.2 吸収、分布、代謝、排泄 14
2.5.3.3 内因性評価 14
2.5.3.4 薬物相互作用 15
2.5.3.5 有効性及び安全性に関する曝露-反応関係 15
2.5.3.5.1 有効性に関する曝露-反応関係 15
2.5.3.5.2 安全性に関する曝露-反応関係 16
2.5.3.6 抗薬物抗体と薬物濃度の関係性 16
2.5.3.7 用法・用量 17
2.5.3.8 臨床薬理のまとめ 17
2.5.4 有効性の概括評価 17
2.5.4.1 申請適応症の有効性評価に用いた臨床試験の概略 17
2.5.4.2 試験デザイン 18
2.5.4.2.1 有効性の評価項目 18
2.5.4.2.1.1 評価方法 18
2.5.4.2.1.2 主要評価項目 18
2.5.4.2.1.3 副次評価項目 19
2.5.4.2.1.4 有効性に関する解析 20
2.5.4.3 有効性に関する試験の成績概要 20
2.5.4.3.1 対象となった患者集団の特性 20
2.5.4.3.2 そう痒に関する試験成績の概要 21
2.5.4.3.3 皮疹に関する試験成績の概要 23
2.5.4.3.4 QOL指標に関する試験成績の概要 23

2.5.4.4 部分集団解析 24
2.5.4.5 有効性の持続及び耐薬性 24
2.5.4.6 投与終了後の有効性 26
2.5.4.7 特別な患者集団における有効性 26
2.5.4.8 推奨用法・用量 26
2.5.4.8.1 自己注射の有効性 26
2.5.4.9 有効性の結論 26
2.5.5 安全性の概括評価 27
2.5.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象 27
2.5.5.2 非臨床試験からの毒性学的情報 28
2.5.5.3 特定の有害事象をモニターするための特別な方法 28
2.5.5.4 患者集団の特徴及び曝露の程度 28
2.5.5.4.1 対象となった患者集団の特徴 28
2.5.5.4.2 曝露の程度 28
2.5.5.5 有害事象の概要 29
2.5.5.6 比較的よくみられる有害事象 29
2.5.5.7 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 30
2.5.5.7.1 死亡 30
2.5.5.7.2 その他の重篤な有害事象 30
2.5.5.7.3 その他の重要な有害事象 30
2.5.5.7.3.1 治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象 30
2.5.5.7.3.2 注目すべき有害事象 31
2.5.5.8 その他の皮膚症状 34
2.5.5.9 部分集団における安全性 34
2.5.5.10 投与量、投与方法、投与期間と有害事象との関連性 35
2.5.5.11 長期投与時の安全性 36
2.5.5.12 臨床検査値の推移 36
2.5.5.13 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用 37
2.5.5.13.1 過量投与 37
2.5.5.13.2 依存性、反跳現象及び乱用 37
2.5.5.14 市販後使用経験 38
2.5.5.15 安全性の結論 38
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 38
2.5.6.1 治療の背景 38
2.5.6.1.1 疾患又は症状 38
2.5.6.1.2 現行の治療 39
2.5.6.2 ベネフィット 39
2.5.6.2.1 主要なベネフィット 39
2.5.6.3 リスク 42
2.5.6.3.1 主要なリスク 42
2.5.6.3.1.1 重要な特定されたリスク 42

2.5.6.3.1.2 重要な潜在的リスク 43
2.5.6.3.2 重要なリスクとしなかった因子 44
2.5.6.3.3 不足情報 46
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 46
2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価結果に重要となる添付文書及びリスク管理活動 47
2.5.6.5 補遺 47
2.5.7 参考文献 47

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 アトピー性皮膚炎の病態・疫学及び臨床的・病態生理学的側面

アトピー性皮膚炎（以下、AD）は、増悪・寛解を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする慢性の皮膚疾患であり、アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018[1)]に示された診断基準（表 2.5-1）では、そう痒及び特徴的な皮疹が慢性的である場合は、症状の軽重を問わず、ADと診断される。ADは、遺伝的、免疫学的及び環境的要因によって、皮膚バリア機能の低下及び免疫機能の異常がもたらされ、病態が形成・進行する。ADの皮疹は、左右対側性の分布を示し、年齢によって好発部位に特徴がある。また、皮疹は急性病変及び慢性病変が混在し、急性病変では紅斑、湿潤性紅斑、丘疹、漿液性丘疹、鱗屑及び痂皮がみられ、慢性病変では浸潤性紅斑、苔癬化病変、痒疹、鱗屑及び痂皮がみられる。

そう痒は、ADの特徴的な症状であり、診断基準の第一項に挙げられている[1)2)3)]。ADのそう痒は、皮膚の無髄C線維の自由神経終末に存在する受容体に、内因性又は外因性のそう痒惹起物質が作用し、中枢神経系に伝達されることで惹起される[4)]。Interleukin-31（以下、IL-31）は、主にTh2細胞から産生されるサイトカインであり、主なADの起痒物質の1つとして知られている[5)]。IL-31の受容体は、末梢神経、後根神経節細胞、表皮角化細胞などに発現し、そう痒の惹起に関与している[6)]。更には、IL-31は、そう痒のシグナルを伝達する小型の後根神経節細胞の神経線維の伸長を選択的に促進すると言われている[7)]。

ADの執拗なそう痒は、集中力の低下や睡眠障害をもたらし、生活の質（以下、QOL）を著しく低下させる[8)9)]。米国と欧州7カ国の中等症から重症のAD患者及びその保護者2,002人を対象に行った調査では、患者全体では年平均67日、重症患者では年平均162日、そう痒のために睡眠が妨げられていた[10)]。患者が小児の場合、患児のみならず保護者への負担も大きく、中等症ないし重症の患児の保護者は、毎日3時間を治療処置に費やし、毎日1～2時間の睡眠時間が損なわれている[11)]。更に、学童期の小児AD患者では、難治性の皮疹が広範囲にある状態や強いそう痒による掻破が激しい状態が持続すると、精神的ストレスも加わり、休学、引きこもりといった社会生活上の弊害をきたし、集団生活への影響も懸念されている[12)]。

また、そう痒に伴う掻破は、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[13)14)]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重要な症状である。

AD患者の大多数は、乳児・小児期に発症し、思春期から成人期にかけて自然寛解するが，成人以降も寛解しない患者及び成人期に初めて発症する患者もいる[2)]。厚生労働省の平成29年患者調査に基づく推計AD患者数（継続的に医療を受けている患者）[15)]は513,000人である。年齢別（10歳階級)の患者数は、0歳～9歳の患者が最も多く、10歳～19歳では減少しているが、20歳～49歳では再度増加し、それ以降は減少している。性別の患者数は、わずかに男性が多い（表 2.5-2）。

重症のAD患者の割合は、小児に比べて成人で高くなるといわれており、13歳以上の患者の重症又は最重症の割合は、12歳以下の患者に比べて有意に高いとの報告もある[16)]。また、医療機関の受診経験のあるAD患者を対象としたインターネット調査の結果、特に重症度の高い患者では、「かゆみが我慢できない」又は「かゆみで眠れない（ことがある)」と訴える患者が、それぞれ89%及び63%を占め、そう痒を適切にコントロールできていないことが推察できる[17)]。

表 2.5-1 アトピー性皮膚炎の診断基準（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018[1)]）

1. そう痒
2. 特徴的皮疹と分布
   (1) 皮疹は湿疹病変
      - 急性病変：紅斑、湿潤性紅斑、丘疹、漿液性丘疹、鱗屑、痂皮
      - 慢性病変：浸潤性紅斑、苔癬化病変、痒疹、鱗屑、痂皮
   (2) 分布
      - 左右対側性
        好発部位：前額、眼囲、口囲・口唇、耳介周囲、頸部、四肢関節部、体幹
      - 参考となる年齢による特徴
        乳児期：頭、顔に始まりしばしば体幹、四肢に下降
        幼小児期：頸部、四肢関節部の病変
        思春期・成人期：上半身（頭、頸、胸、背）に皮疹が強い傾向
3. 慢性・反復性経過（しばしば新旧の皮疹が混在する）
   乳児では2カ月以上、その他では6カ月以上を慢性とする

表 2.5-2 年齢別・性別のアトピー性皮膚炎患者（平成29年患者調査）

	年齢区分(歳)											合計
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90～	不詳	
全体	138	57	81	77	82	45	18	11	5	1	0	513
男性	75	33	46	39	43	21	9	5	3	0	1	273
女性	64	25	34	37	39	24	8	6	2	0	0	241

厚生労働省平成29年患者調査 総患者数、性・年齢階級×傷病小分類別より改変　単位：千人

2.5.1.2 アトピー性皮膚炎の治療法と問題点

ADの診断治療アルゴリズム[1)]を図 2.5-1に示す。ADは多病因性の疾患であり、完治させうる治療法はないため、ADに対する薬物治療は対症療法が原則となっている。すなわち、病変部では、皮膚の炎症により皮膚バリア機能のさらなる低下や刺激性の亢進などにより、皮疹は悪化することから、皮膚の炎症を抑えるステロイド外用薬やタクロリムス軟膏による治療が第一選択となっている。そして、これらの外用療法では寛解導入できない重症、最重症又は難治性の患者に対しては、皮疹の重症度に応じたより強いクラスのステロイド外用薬やシクロスポリン内服薬等の併用療法が行われる。

ステロイド外用薬でみられる主な副作用は、皮膚萎縮、毛細血管拡張、ステロイドざ瘡、ステロイド潮紅、多毛、細菌・真菌・ウイルス性皮膚感染症の悪化などの局所的なものであるが、強いクラスのステロイド外用薬では副腎機能抑制などの全身性の副作用がみられるため、注意が必要である。また、シクロスポリン内服薬は、16歳以上の既存の外用療法では十分な効果が得られない最重症の患者に用いられるが、長期使用時の安全性は確立されておらず、1回の治療期間は8～12週間に制限されている。更に、治療期間中は、腎障害、高血圧、感染症などに注意するとともに投与量を調節する等の安全対策が必要である[12)]。

ADの主要な症状であるそう痒は、掻破を誘発させ、皮膚症状の悪化、睡眠障害及びQOLの低下

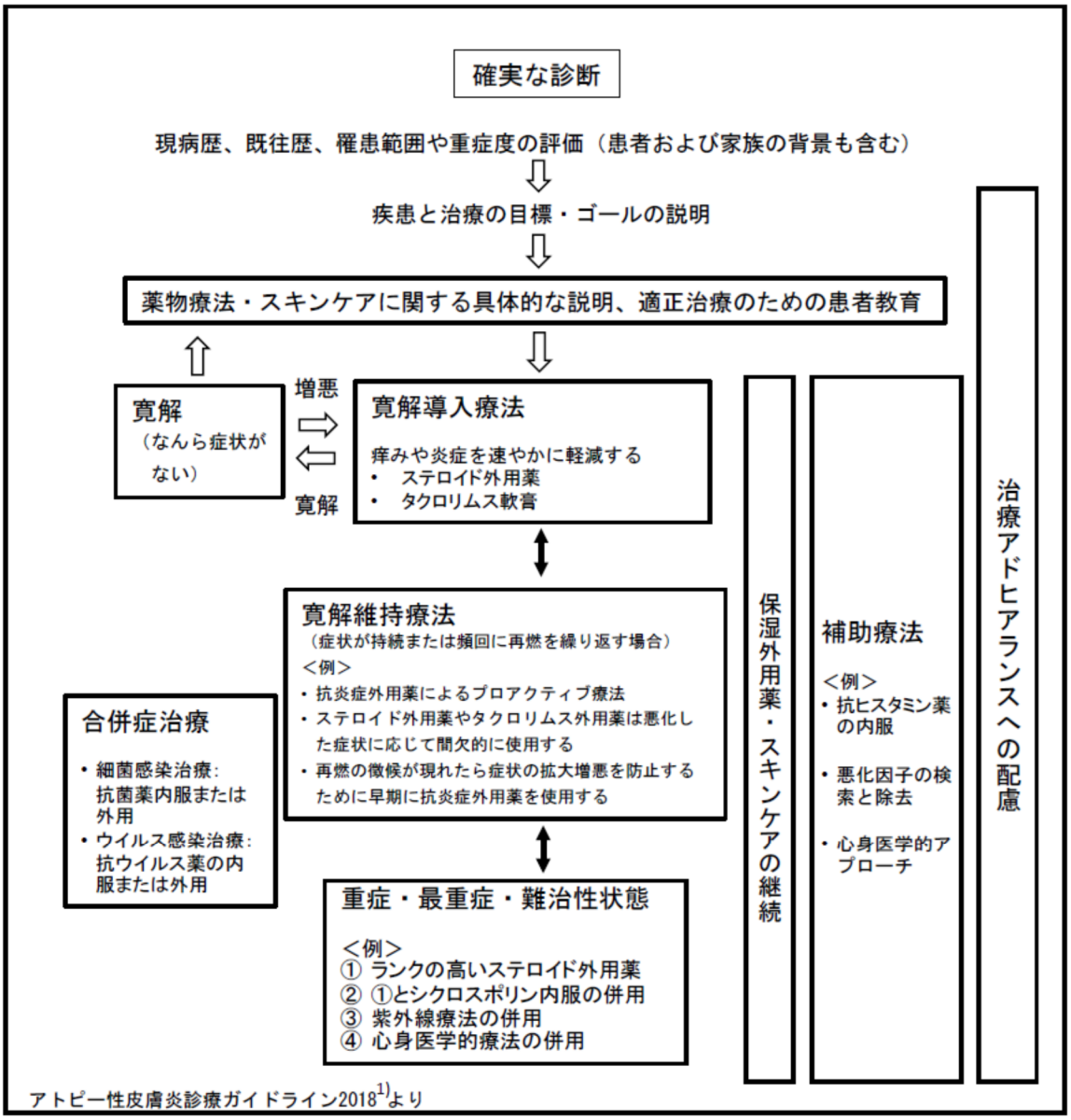
を招くことから、そう痒のコントロールはAD治療で重要となる。そう痒に対しては、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏の併用の下で、抗ヒスタミン薬の内服が推奨されているが、そう痒を軽減する効果は患者個人の重症度や病像等によって異なるため、補助療法と位置づけられる。

AD患者を対象としたインターネット調査の結果、止痒効果を目的に使用される経口薬に対して満足している患者は、28.4%に留まっている。そして抗ヒスタミン薬に期待することは、半数以上の患者が「かゆみによく効く」と答え、30%の患者が「かゆみを早く取る」と答えており、多くの患者が抗ヒスタミン薬の内服治療に満足していないことが示唆された[18)]。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[19)20)]が、安全性の観点から、対象患者は限定され、使用期間も8～12週間に制限されている[12)]。

上記のように、従来の治療法では、ADのそう痒を適切にコントロールすることができないことから、より安全で効果の高い治療法が求められる。

近年、ADに対する初の生物学的製剤である抗IL-4/13受容体モノクローナル抗体（dupilumab）が、中等症から重症の成人AD患者の治療薬として米国、EU及び日本で承認された（日本は2018年1月）。日本では、既存治療では十分な効果が得られず、一定以上の疾患活動性を有する成人AD患者に対して、ADの病変部位の症状に応じたステロイド外用薬又はタクロリムス軟膏との併用下で、2週間隔（初回600 mg、2回目以降は300 mg）で皮下投与され、皮疹及びそう痒に対して有効性が認められている。

図 2.5-1 アトピー性皮膚炎の診断治療アルゴリズム



2.5.1.3 アトピー性皮膚炎のそう痒治療に対して本剤を支持する科学的背景

Nemolizumabは、ヒトインターロイキン-31受容体A（以下、IL-31RA）を標的とするヒト化モノクローナル抗体である。IL-31は主に活性化したT細胞から産生されるサイトカインであり、IL-31がその受容体であるIL-31RAに結合すると、オンコスタチンM受容体（OSMR）とヘテロダイマーを形成し、下流のヤーヌスキナーゼ（JAK）/シグナル伝達性転写因子（STAT）シグナル伝達系を活性化し、細胞内に刺激を伝達する[21)]。

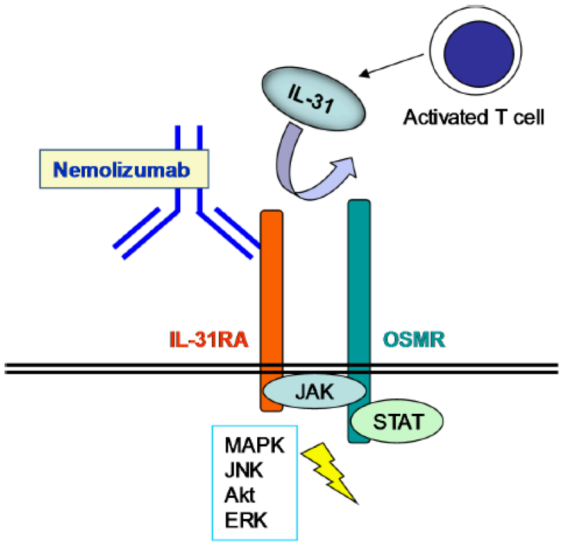
Nemolizumabは、IL-31と競合的にIL-31RAに結合することによって、IL-31の受容体への結合及びそれに引き続く細胞内へのシグナル伝達を阻害する。

ADの病態には、バリア機能異常及び免疫機能異常が深く関与しており、ADの皮疹部ではTh2細胞が活性化している。IL-31は、Th2細胞から産生されるサイトカインであり、AD のそう痒に関与

している。IL-31は、知覚神経の細胞体を含む後根神経節やAD患者の皮膚に分布する神経終末に発現しているIL-31受容体に結合し、そう痒のシグナルを中枢に伝達する[6)]。また、IL-31は、後根神経節細胞の神経線維の伸長を選択的に促進することで皮膚の感覚過敏の一因となっている可能性が示唆されている[7)]。更には、IL-31は各種細胞からサイトカイン、ケモカインの産生を誘導すること[22)23)24)25)]や角化細胞の分化を妨げ[26)]、Filaggrinの産生を低下させる[26)27)28)]との報告があり、AD病態での炎症惹起及び皮膚バリア機能の破綻にも関与しているものと考える。

IL-31は、そう痒だけでなく、その他のADの病態にも関与していることから、IL-31の受容体への結合を阻害するnemolizumabは、ADのそう痒を抑制するとともに、炎症や皮膚バリア機能の低下を抑えることができると考え、AD患者のそう痒に対する新たな治療薬として開発することとした。

図 2.5-2 Nemolizumabの作用機序



2.5.1.4 臨床開発計画

本剤は、ADの主要な症状であるそう痒を誘発する原因の1つであるIL-31が受容体に結合することを競合的に阻害する抗IL-31RA抗体である。非臨床試験の結果から強い止痒作用を有することが示され、本剤が新たなAD治療薬になるものと考え、臨床開発を計画した。

中外製薬株式会社が日本人健康成人男性、白人健康成人男性及び日本人AD患者を対象とした第I相試験を実施した後、18歳以上65歳以下の外用療法に効果不十分又は忍容性のない中等症及び重症のAD患者を対象に第II相試験（国際共同治験）を実施した。その後、第II相試験の結果を踏まえ、国内では本剤の予定効能・効果を、ADに伴う既存治療では効果不十分なそう痒としてマルホ株式会社が臨床開発を実施した。一方、海外ではGalderma Pharma S.A.（以下、Galderma社）が、外用療法では十分にコントロールできない中等症から重症のADを対象に開発している。

その他の適応症として、国内では、申請者が結節性痒疹患者を対象に、中外製薬株式会社がそう痒を有する血液透析患者を対象に、それぞれ臨床開発を実施中であり、海外ではGalderma社が結節性痒疹患者を対象とした臨床開発を実施中である。

2.5.1.4.1 国内での開発計画

ADに伴う既存治療では効果不十分なそう痒を対象とした国内開発では、13歳以上のAD患者を対象とした開発を先行した。また、13歳未満の小児AD患者を対象とした開発は別途実施している。

(1) 13歳以上のAD患者

健康成人男性（日本人及び白人）並びにAD患者（日本人）を対象とした単回皮下投与試験を実施し、3.0 mg/kgまでの薬物動態及び安全性を確認した。日本人健康成人男性及び白人健康成人男性のnemolizumabの曝露量は同程度であり、薬物動態の人種差はなかった。また、日本人AD患者のnemolizumabの曝露量は、日本人健康成人男性よりも低くなることが示唆された。更には、3 mg/kgまでその忍容性は良好であり，臨床上問題となり得る安全性の懸念はないと判断されたことから、第II相試験は、日本を含む国際共同試験とし、反復皮下投与したときの有効性及び安全性をプラセボ対照で確認した。本試験では、外用療法では効果不十分又は外用療法に忍容性のない18歳以上の中等症又は重症のAD患者を対象に、nemolizumab 0.1 mg/kg、0.5 mg/kg若しくは2.0 mg/kgを4週間隔、又は2.0 mg/kgを8週間隔で投与し、臨床推奨用量を検討した。その結果、nemolizumab 0.5 mg/kg又は2.0 mg/kgを4週間隔で3回投与したとき、そう痒に対する有効性が示唆された。また、52週間投与したときの忍容性は良好であった。

第III相比較/長期継続投与試験（以下、第III相試験）では、主要評価項目を投与開始16週後のそう痒Visual analogue scale（以下、VAS）の変化率とし、既存治療ではそう痒をコントロールできない又は既存治療に不耐性の13歳以上のAD患者に、nemolizumab 60 mgを4週間隔で4回投与し、プラセボに対する優越性を検証した。その後、nemolizumab 60 mgを4週間隔で68週後まで継続投与し、長期投与時の安全性を確認した。並行してnemolizumab 60 mgを4週間隔で52週間投与したときの安全性を長期投与試験で確認した。

第III相試験の結果、nemolizumab 60 mgを投与したときのそう痒VAS変化率は、プラセボに対する優越性が検証され、ADに伴うそう痒に対する本剤の有効性が確認された。また、第III相試験及び長期投与試験では、nemolizumab 60 mgを4週間隔で12カ月間投与したときの安全性評価データが得られたことから、第II相試験の結果と併せて、12カ月間投与したときの安全性を評価した。

プラセボを対照とした第III相試験及び第II相試験では、いずれも本剤のADに伴うそう痒に対する有効性が確認された。また、本剤を長期（12カ月間）投与したときの安全性及び有効性についても確認できたことから、承認申請を行った。

(2) 6歳以上13歳未満の小児AD患者

小児AD患者に本剤を投与したときの薬物動態及び安全性を確認するため、6歳以上13歳未満のAD患者を対象に、nemolizumab [redacted]を[redacted]投与する第I相試験を実施した。[redacted]。

現在、6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象とした第III相試験を実施している。

2.5.1.4.2 海外での開発計画

申請者は、日本以外で開発する権利を有していない。

海外ではGalderma社が、第II相試験の結果を踏まえ、外用療法ではコントロールが不十分な中等症から重症のADを適応症として開発している。後期第II相試験では、nemolizumab 3用量（初回は20 mgで2回目以降10 mg、初回は60 mgで2回目以降は30 mg、初回以降90 mg）を4週間隔で6回投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価した[29)]。

現在、後期第II相試験の結果に基づき、18歳以上のAD患者にnemolizumab 30 mg（初回60 mg）を4週間隔で投与し、投与16週後にプラセボに対する優越性を検証する第III相試験を2試験実施している。また、上記の第III相試験を終了した被験者又は後期第II相試験等に参加した被験者を対象に、nemolizumabを継続投与する試験も実施している。更には、中等症から重症の12歳以上18歳未満のAD患者にnemolizumab 30 mg（初回60 mg）を4週間隔で4回投与したときの薬物動態を確認する試験を実施している。

2.5.1.4.3 臨床データパッケージ

国内臨床試験及び日本を含む国際共同試験の一覧を表 2.5-3に示した。すべての試験は医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及びヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施した。

健康成人男性及びAD患者を対象とした第I相試験、AD患者を対象とした第II相試験、第III相試験及び長期投与試験を評価資料とした。

なお、国内で実施した6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象とした第I相試験及び海外で実施された臨床試験は、臨床データパッケージに含めていない。

表 2.5-3 臨床データパッケージ一覧

国内 海外	相	治験の種類	試験番号 （実施国）	試験内容	実施期間	報告書の 添付場所	資料 区分
国内	I	安全性 薬物動態 有効性	CIM001JP （日本）	健康成人男性（日本人、白人）及びAD患者（日本人）を対象としたランダム化、プラセボ対照、個体間用量漸増試験。	2011.08 ～ 2012.12	5.3.3.1-1 (2.7.6.1)	評価
国内外	II	有効性 安全性	CIM003JG （日本、米国、英国、ドイツ、ポーランド）	AD患者を対象としたランダム化、二重盲検試験、並行群間比較試験 Part A：プラセボ対照、12週間、用量設定試験 Part B：52週間継続投与試験	2013.12 ～ 2016.06	5.3.5.1-1 (2.7.6.2)	評価
国内	III	有効性 安全性	M525101-01 （日本）	AD患者対象 Part A：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 Part B：非対照、長期投与試験	2017.10 ～ 20[redacted]	5.3.5.1-2 (2.7.6.3)	評価
国内	III	有効性 安全性	M525101-02 （日本）	AD患者対象 非対照、長期投与試験	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.5.2-1 (2.7.6.4)	評価

2.5.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構との対面助言（臨床関連）を3回実施した。

- 医薬品[redacted]相談（[redacted]）

本相談では、[redacted]に関する助言を得た。

- 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）
  本相談では、[redacted]に関する助言を得た。

- 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）
  本相談では、[redacted]に関する助言を得た。

また、第II相試験については、米国、英国、デンマーク及びスウェーデンの規制当局ともミーティングを実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 市販予定製剤

本申請に用いた臨床試験で使用した製剤の一覧は、表2.7.1-1に示した。

市販予定製剤は、凍結乾燥品（nemolizumab 75 mg含有）及び注射用水を含む、単回使用の60 mgデュアルチャンバーシリンジ（以下、DCS）製剤である。有効性及び安全性の評価対象である第III相試験の途中から及び長期投与試験では、DCS製剤を使用した。また、第I相試験は、[redacted]を充填したバイアル製剤を使用し、第II相試験及び第III相試験初期では、[redacted]を充填したバイアル製剤を使用した。製剤の製造方法は3.2.P3に記載した。

臨床試験で使用した製剤間で、nemolizumabの薬物動態に明確な差はなかった（2.7.1.3）。

2.5.2.2 分析法

2.5.2.2.1 血清中nemolizumab濃度の分析法

本申請に用いた臨床試験で使用した血清中nemolizumab濃度の測定方法を2.7.1.1.3.1に示した。血清中nemolizumab濃度の測定は、サンドイッチ酵素結合免疫吸着測定（以下、ELISA）法を用いた。定量範囲は、100～6400 ng/mLであった。

2.5.2.2.2 血清中抗薬物抗体の分析法

本申請に用いた臨床試験で使用した血清中抗薬物抗体（以下、ADA）の分析法を2.7.1.1.3.2に、血清中抗薬物中和抗体の分析法を2.7.1.1.3.3に示した。血清中のADAは、ブリッジングELISA法で検出した。感度は、5.88～14.7 ng/mLであった。

血清中の抗薬物中和抗体は、[redacted]を用いたバイオアッセイ法で検出した。感度は9.11 µg/mL（平均値）であった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

薬物動態は、健康成人及びAD患者を対象とした第I相試験、AD患者を対象とした第II相試験、第III相試験及び長期投与試験の結果に基づき評価した。

2.5.3.2 吸収、分布、代謝、排泄

(1) 吸収

承認申請用量のnemolizumab 60 mgを皮下投与したとき、初回投与後の血清中nemolizumab濃度は、投与8日後で最高濃度を示し、その後4週まで徐々に消失した。また、4週間隔で反復投与したとき、16週以降に定常状態となった（2.7.2.3.1.1）。

医療従事者が投与したときの血清中nemolizumab濃度の経時推移と被験者が自己投与したときの血清中nemolizumab濃度の経時推移はほぼ同様であった（図2.7.2-7）。

各投与部位のnemolizumabのC_{max}及びAUC_{last}を比較した結果、腹部及び上腕部は同程度の値を示したが、大腿部ではわずかに高い値を示した（表2.7.2-3）。

(2) 分布

母集団薬物動態解析の結果、見かけの分布容積の母集団平均値は7.46 Lであった。（2.7.2.3.1.2）

(3) 代謝

Nemolizumabは、ヒト免疫グロブリンG（以下、IgG）2のフレームワーク部分を有するモノクローナル抗体であり、IgGと同様、主に異化反応によって体内から除去されるものと考える（2.7.2.3.1.3）。

(4) 排泄

Nemolizumabの体内からの排泄は、IgGと同様、主にリソソーム内でタンパク質分解され、小さなペプチド又はアミノ酸となり、尿中に排泄されるか、内因性アミノ酸プールに加わるものと考える（2.7.2.3.1.4）。

(5) 用量比例性

薬物動態の用量線形性を検討した結果、健康成人男性及び日本人成人AD患者のAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}は、用量に応じた増加がみられた（2.7.2.3.2）。

2.5.3.3 内因性評価

(1) AD患者及び健康被験者

日本人成人AD患者及び日本人健康成人男性にnemolizumabを単回投与したとき、AD患者の健康成人男性に対するAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}の幾何平均の比の推定値は、1よりも小さく、それらの両側90%信頼区間は、nemolizumab 0.3 mg/kg投与時のC_{max}並びにnemolizumab 3 mg/kg投与時のAUC_{inf}及びAUC_{last}を除き、1を含まなかったことから、AD患者の曝露量は、健康成人に比べて低くなる傾向があると考えた（2.7.2.3.3.1）。

(2) 性別

母集団薬物動態解析では、性別はnemolizumabの薬物動態に影響しなかった（2.7.2.3.3.2）。

(3) 体重

長期投与試験の体重区分（60 kg以下、60 kg超70 kg以下、70 kg超80 kg以下及び80 kg超）のC_{max}、$AUC_{0\text{-}28Day}$及びAUC_{last}は、体重の増加に伴い減少する傾向が示された。一方、t_{max}は

体重の影響はみられなかった（2.7.2.3.3.3）。

(4) 高齢者

第III相試験及び長期投与試験でnemolizumabが投与された65歳以上の被験者は、それぞれ6例及び1例と少ないものの、これら被験者の薬物動態パラメータは、各試験の薬物動態パラメータの範囲内であり、高齢者に対する用量調節は不要と考える（2.7.2.3.3.4）。

(5) 腎機能障害

IgGは、腎ではほとんどろ過されず、尿中にはほとんど排泄されないことから、腎機能障害はnemolizumabの薬物動態に影響しないものと考える（2.7.2.3.3.5）。

(6) 肝機能障害

Nemolizumabの代謝及び体内からの消失に肝臓は関与しないと考えられる（2.7.2.3.3.6）。

(7) 人種

日本人健康成人男性及び白人健康成人男性にnemolizumabを単回投与したとき、日本人の白人に対するAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}の幾何平均の比の推定値は、1に近い値を示し、幾何平均の比の両側90%信頼区間は、いずれも1を含んだことから、人種差はないものと考えた（2.7.2.3.3.7）。

2.5.3.4 薬物相互作用

NemolizumabがP450代謝酵素を介して、他の薬剤と相互作用することはないと考えられることから、*in vitro*ヒト代謝試験や薬物相互作用に関する臨床試験は実施しなかった（2.7.2.3.4）。

2.5.3.5 有効性及び安全性に関する曝露-反応関係

2.5.3.5.1 有効性に関する曝露-反応関係

(1) 用量反応性

第II相試験の結果、投与開始12週後のベースラインからのそう痒VAS変化率の最小二乗平均値（両側95%信頼区間）は、プラセボ群が-20.07%（-29.94%～-10.21%）に対し、nemolizumabの4週間隔投与（以下、Q4W）群は、0.1 mg/kg群が-41.46%（-51.21%～-31.71%）、0.5 mg/kg群が-61.24%（-71.13%～-51.35%）と用量に応じて変化したが、2.0 mg/kg群は-60.46%（-69.98%～-50.95%）と0.5 mg/kg群と同程度であった（表 2.7.3-4）。一方、各nemolizumab群のトラフ濃度は、用量依存的に高くなった（2.7.2.2.2.2）。

(2) 曝露-反応関係

第III相試験の結果、nemolizumab群の投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度の四分位別のそう痒VAS変化率の平均値は、25%点以下が-43.07%、25%点超50%点以下が-49.21%、50%点超75%点以下が-45.69%及び75%点超が-43.93%であった。C_{max}の四分位別のそう痒VAS変化率の平均値は、それぞれ-42.84%、-48.19%、-40.24%及び-51.98%であった。AUC_{last}の四分位別のそう痒VAS変化率の平均値は、それぞれ-39.29%、-50.50%、-47.31%及び-46.69%であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.5.1）。これらの結果から、申請予定用量であるnemolizumab 60 mg Q4Wでは、曝露に依存した有効性の反応はみられなかった。

2.5.3.5.2 安全性に関する曝露-反応関係

(1) 用量反応性

第II相試験の結果、プラセボ対照期間（初回投与後12週間）の有害事象発現割合は、プラセボ群が67.9%（36/53例）に対し、nemolizumab（Q4W）群は、0.1 mg/kg群が71.7%（38/53例）、0.5 mg/kg群が66.7%（36/54例）、2.0 mg/kg群が76.9%（40/52例）であった。全治療期間のnemolizumab（Q4W）群の有害事象発現割合は、0.1 mg/kg群が88.7%（47/53例）、0.5 mg/kg群が85.2%（46/54例）、2.0 mg/kg群が86.5%（45/52例）であった。Nemolizumabを投与した被験者で全治療期間に発現した重篤な有害事象は、それぞれ3例、3例及び4例であり、用量に依存した有害事象の発現割合の上昇はみられなかった。

(2) 曝露-反応関係

第III相試験及び長期投与試験の結果、投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度、C_{max}及びAUC_{last}の四分位別の治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象の発現割合は、曝露に依存した変化はみられなかった。注目すべき有害事象の発現割合は、皮膚感染症がC_{max}に、注射関連反応がAUC_{last}に依存して増加する傾向がみられたが、それ以外の注目すべき有害事象は曝露に依存した変化はみられなかった。

2.5.3.6 抗薬物抗体と薬物濃度の関係性

ADA陽性の判断は、Shankarの定義[30]に従った（2.7.2.4.1）。

第III相試験でADAが陽性と判断された被験者は、nemolizumab群が4.9%（7/143例）、プラセボ/nemolizumab群が4.5%（3/67例）であり、中和抗体が陽性と判断された被験者はいなかった。これらADAが陽性と判断された被験者の抗体価は、1例（320倍）を除き、40倍以下と低い値であった。

長期投与試験でADAが陽性と判断された被験者は、12.5%（11/88例）であり、中和抗体が陽性と判断された被験者はいなかった。これらADAが陽性と判断された被験者の抗体価は、2例（いずれも160倍）を除き、40倍以下と低い値であった。第III相試験又は長期投与試験でnemolizumab投与後にADAが陽性と判断された被験者は21例であり、ADAが陽性と判断された被験者の血清中nemolizumab濃度推移は、ADAが陽性と判断されなかった被験者とほぼ同様の推移であった（図 2.7.6.3-10及び図 2.7.6.4-8）。また、ADAが陽性と判断された被験者のうち、最初に陽性と判断された時点が投与開始16週後又はフォローアップであった被験者を除く14例で、ADAが陽性と判断された日のそう痒VAS変化率が、陽性と判断される前の測定日に比べて大きな値を示した被験者は4例であり、その変化量は概ね10%以内であった。更には、ADAが陽性と判断された被験者のうち、ADA抗体が陽性と判断された測定日の前の測定日以降、陽性と判断された測定日の次の測定日までに有害事象が発現した被験者は、14例であった（表 2.7.4-32）。これら被験者でみられた有害事象は、上咽頭炎及びアトピー性皮膚炎（各3例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2例）、白血球数減少、ざ瘡、カポジ水痘様発疹、膿疱性皮疹、発熱、過敏性腸症候群、喘息、円形脱毛症、下痢、感染性腸炎、鼻出血、接触皮膚炎、湿疹、靭帯捻挫、排尿困難、マラセチア感染、外耳炎、骨亀裂、咳嗽、齲歯及び腹部不快感（各1例）であり、転帰は、過敏性腸症候群及び腹部不快感（未回復）を除き、回復又は軽快であった。腹部不快感は本剤との因果関係は否定されたが、過敏性腸症候群は本剤との因果関係は否定されなかった。重症度はいずれも軽度であった。

第III相試験又は長期投与試験でnemolizumab投与後に陽性と判断された被験者の抗体価はいずれも低いこと、ADAによる血清nemolizumab濃度の低下はわずかであることから、ADAの産生によ

る有効性及び安全性への影響はないと考える。

2.5.3.7 用法・用量

第II相試験では、0.1 mg/kg、0.5 mg/kg又は2.0 mg/kgのnemolizumabを4週間隔で投与した結果、nemolizumabの血中トラフ濃度は、用量に依存して高くなったが、そう痒VAS変化率は、0.5 mg/kgと2.0 mg/kgで同程度であった。また、有害事象の発現割合は、用量に依存した変化がみられず、2.0 mg/kgまでの忍容性が確認されたことから、nemolizumabの臨床用量は0.5 mg/kgから2.0 mg/kgの範囲であると考えた。実臨床での利便性を考慮すると、体重換算ではなく、固定用量が適していると考え、第III相試験は固定用量とした。第I相試験及び第II相試験で得られた血清中nemolizumab濃度とそう痒VASのデータを用いて構築したPK/PDモデルを用いたシミュレーションにより、13歳以上の日本人AD患者のほとんどが、0.5 mg/kg～2.0 mg/kgとなる用量として60 mgを設定した。

第III相試験の投与開始16週後のそう痒VAS変化率は、血清nemolizumab濃度、C_{max}及びAUC_{last}に依存した変化がみられず、有効性を発揮するために必要な曝露量が確保されているものと考える。また、第III相試験及び長期投与試験でみられた治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、nemolizumabの曝露量に依存した変化はみられず、nemolizumab 60 mgの4週間隔投与は、安全性の観点からも適切な曝露量となる用量と考えられた。

Nemolizumab 60 mgを4週間隔で投与したときの有効性及び安全性は、血清nemolizumab濃度、C_{max}及びAUC_{last}に依存した変化がみられず、有効性及び安全性のいずれの観点からも適切な曝露が得られていると考えられることから、本剤の用法・用量は、60 mgの4週間隔皮下投与とすることが適していると考える。そして、nemolizumab 60 mgを腹部、上腕部又は大腿部に皮下投与したときのC_{max}及びAUCは、腹部及び上腕部は同程度であり、大腿部も腹部及び上腕部に比べてわずかに高い値であったことから、本剤は、腹部、上腕部又は大腿部のいずれの部位にも投与可能と考える。

2.5.3.8 臨床薬理のまとめ

Nemolizumabを皮下投与したとき、血清中nemolizumab濃度、C_{max}及びAUCは、用量依存的に増加することが示された。第II相試験では、0.1 mg/kg、0.5 mg/kg又は2.0 mg/kgのnemolizumabを4週間隔で投与した結果、曝露量は用量に依存して増加したが、そう痒VASの変化率は、0.5 mg/kg以上ではほぼ一定の値を示した。また、有害事象の発現割合は、用量に依存した上昇はみられず、0.1 mg/kgから2.0 mg/kgの範囲で忍容性が確認された。

第III相試験では、nemolizumab 60 mgを4週間隔で投与した結果、投与開始16週後のそう痒VAS変化率を指標にnemolizumabの有効性が検証された。そして、投与開始16週後の有効性及び安全性の反応は、曝露量に依存した変化がみられなかった。また、60 mgを4週間隔で投与したときにADAが産生される割合は低く、その抗体価も低く、ADAの産生による有効性及び安全性への影響は確認されなかった。これらの結果は、本剤の用法用量を60 mgを4週間隔で皮下投与することを支持するものであった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 申請適応症の有効性評価に用いた臨床試験の概略

ADに伴う既存治療では効果不十分なそう痒に対するnemolizumabの有効性評価は、第II相試験、

第III相試験及び長期投与試験を対象に実施した。

第II相試験は、既存の外用療法（potent若しくはvery potentのステロイド外用薬又は外用カルシニューリン阻害剤）で効果が不十分又は既存の外用療法が実施できない18歳以上65歳以下のAD患者を対象に、nemolizumab を0.1 mg/kg Q4W、0.5 mg/kg Q4W、2.0 mg/kg Q4W又は2.0 mg/kg Q8Wで皮下投与したときの有効性及び安全性を確認するために、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、国際共同で実施した。

第III相試験は、既存の外用療法（strongクラス以上のステロイド外用薬又はタクロリムス軟膏）及び内服治療（抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬）ではそう痒がコントロールできない又は既存の外用療法及び内服治療に不耐性の13歳以上のAD患者を対象に、nemolizumab 60 mg Q4Wの有効性及び安全性を評価するために、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、多施設共同で実施した。

第II相試験及び第III相試験は、プラセボ対照期間（それぞれ12週間及び16週間）終了後、nemolizumabを52週間継続投与し、長期投与時の安全性及び有効性を確認した。

長期投与試験は、第III相試験と同様のAD患者を対象に、nemolizumab 60 mg Q4Wを52週間投与したときの安全性及び有効性を確認するため、非対照、多施設共同で実施した。

2.5.4.2 試験デザイン

第III相試験及び長期投与試験の対象疾患、患者の年齢並びにADの重症度に関する選択基準を表2.7.3-2に示した。

第III相試験では、13歳以上のADに伴うそう痒が既存治療では効果不十分である患者を対象に、AD治療を目的としたstrongクラスのステロイド外用薬又はタクロリムス軟膏（固定用法にてランダム化の28日以上前から継続使用）との併用下で、nemolizumabを4週間隔で投与し、投与開始16週後に有効性をプラセボ対照で評価した。既存治療ではそう痒に対する効果が不十分な患者を選択するため、ランダム化日の2日前から当日までの3日間のそう痒VASがすべて50以上であり、かゆみスコアがすべて2以上、かつ3日間のうち2日のかゆみスコアが3以上とした。

長期投与試験では、第III相試験と同様の患者を対象にステロイド外用薬又はタクロリムス軟膏との併用下で、nemolizumabを4週間隔で長期投与したときの有効性を評価した。また、投与開始12週後より被験者自身が投与する自己投与群を設定し、医療従事者による投与と有効性を比較した。

2.5.4.2.1 有効性の評価項目

2.5.4.2.1.1 評価方法

本剤は、既存療法では効果不十分なそう痒を有するAD患者の治療薬として開発しており、そう痒、皮疹及びQOL指標を有効性の評価項目とした。

2.5.4.2.1.2 主要評価項目

第III相試験では投与開始16週後のそう痒VAS 変化率を、第II相試験では投与開始12週後のそう痒VAS変化率を主要評価項目とした。

第III相試験の計画時の国内ガイドラインである日本皮膚科学会のアトピー性皮膚炎診療ガイドライン2016年版[31)]では、そう痒の評価にはVASが有用とされていた。また、日本アレルギー学会のアトピー性皮膚炎ガイドライン[32)]では、ADの重症度及び活動性を評価する指標の1つとして取り

上げていたことから、nemolizumab投与によるそう痒VASの変化率を主要評価項目とした。

2.5.4.2.1.3 副次評価項目

第III相試験及び第II相試験では、副次評価項目又はその他の評価項目として、そう痒、皮疹及びQOL指標に関する項目を設定した。

(1) そう痒

そう痒の程度を評価する際は、複数の評価尺度を用いることが推奨されている[33]ことから、第III相試験では、そう痒VASとともにそう痒の評価法として広く用いられているそう痒Numerical rating scale（以下、NRS）をそう痒の評価項目として設定した。また、そう痒の程度を具体的に記載した判定基準に基づき、0～4の5段階で評価するかゆみスコアは、患者の主観に沿った評価が可能とされていることからそう痒の評価項目として設定した。

(2) 皮疹

EASIは、治験責任（分担）医師が、評価部位ごとに皮膚所見の重症度及び病変の面積範囲を評価し、全身の重症度を数値化する指標である。また、Patient-oriented eczema measure （以下、POEM）はADの症状や頻度に関する質問を利用して、患者の視点から重症度を評価する指標である。EASI及びPOEMは、皮疹の重症度評価に広く用いられており、Harmonising Outcome Measures for EczemaではADのCore outcome setとして推奨している[34]ことから、皮疹の評価項目として設定した。

また、Static investigator’s global assessment （以下、sIGA）は、治験責任（分担）医師が紅斑、浸潤/丘疹、滲出/痂皮等の特徴に基づき、疾患の重症度を0=なし～5=最重症の6段階で総合的に評価する指標であり、米国ADガイドライン[2]では、EASIと同様、臨床試験で良く用いられる指標と示されていることから、皮疹の評価項目として設定した。

(3) QOL指標

AD患者では、生活の質の低下や社会生活の障害が、患者及び家族にとって大きな損失を生じさせている。このような低下した生活の質の改善を評価することは、ADに対する有効性を評価する上で重要と考え、Dermatology life quality index （以下、DLQI）、Insomnia severity index（以下、ISI）及びWork productivity and activity impairment-atopic dermatitis（以下、WPAI-AD）をQOL指標として評価項目に設定した。

1) DLQI

DLQIは皮膚疾患に特異的なQOL尺度であり、国内[1]及び米国のADガイドライン[2]で取り上げられていることから、評価項目とした。なお、16歳未満の被験者にはChildren’s dermatology life quality indexを用いた。

2) ISI

ISIは、睡眠調査票を用いた主観的評価方法であり、不眠症の主観的な症状評価、不眠症がもたらす影響及び気分と感情の問題の評価を同時に行うことができる[35]ことから、評価項目とした。

3) WPAI-AD

WPAI-ADは、AD患者の労働生産性及び日常生活を評価できることから、評価項目とし

た。

2.5.4.2.1.4 有効性に関する解析

(1) 解析対象集団

第III相試験のプラセボ対照期間（投与開始から16週間）では、最大の解析対象集団（Full analysis set：以下、FAS）を対象に、長期継続投与期間（投与開始16週後から68週後）及びフォローアップ期間も含めた全体の解析では長期投与期間FASを対象に有効性の解析を実施した。

長期投与試験では、FASを対象に、第II相試験では、治験実施計画書に適合した対象集団を対象に有効性の解析を実施した。

(2) 解析方法

第III相試験のそう痒VAS変化率及びEASI変化率の解析では、1、2、4、8、12、16週時点の変化率を応答変数ベクトル、時点、投与群、時点と投与群の交互作用項を固定効果、ベースライン時のスコアを共変量とした混合効果モデルにより解析した。それ以外の連続データは要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、25%点、中央値、75%点、最大値）により、カテゴリカルデータは例数及び割合により結果を要約した。なお、2.5.4.2.1.3 副次評価項目に示す評価項目の検定の多重性は調整しなかった。

プラセボ対照期間は、そう痒VAS、かゆみスコア及びそう痒NRSを毎日評価するため、1週間ごとの平均値を各週の代表値として取り扱った。また、そう痒VASでは日ごとのデータを用いた解析も実施した。長期継続投与期間は1週間に1回評価するため、4週間ごとの平均値を代表値と取り扱った。

(3) レスキュー治療及び欠測データの取り扱い

第III相試験のプラセボ対照期間で確認したい治療効果は、レスキュー薬を使用していない状況下で、nemolizumabを16週間継続投与したと仮定した場合のプラセボに対するnemolizumabの抗そう痒作用である。そのため、ADの悪化によりレスキュー治療を行った被験者では、レスキュー治療を実施した以降のそう痒に関する指標（そう痒VAS、そう痒NRS、かゆみスコア）のデータは解析に含めなかった。そう痒以外の有効性評価項目はレスキュー治療を実施した以降のデータも解析に含めた。欠測データの取り扱いでは、連続データ及びカテゴリカルデータの要約の際には特にデータを補完せず、二値データの要約の際はNon-responderと取り扱った。

2.5.4.3 有効性に関する試験の成績概要

2.5.4.3.1 対象となった患者集団の特性

(1) 対象となった患者集団

第II相試験は国際共同試験であり、日本人患者は約3割であったが、第III相試験及び長期投与試験は国内で実施したため、すべての被験者が日本人であった。

第II相試験の被験者の年齢（平均値）は、各nemolizumab群は33.0歳～34.6歳であり、プラセボ群は35.7歳であった。女性の割合はそれぞれ38.3%～60.0%及び50.0%、体重（平均値）はそれぞれ72.51 kg～76.01 kg及び74.20 kgであった。投与開始前のそう痒VAS（平均値）は、

それぞれ74.55～77.56及び73.21、EASI（平均値）はそれぞれ27.03～32.62及び27.88であった。ステロイド外用薬のみではコントロールできない被験者は、それぞれ75.6%～82.2%及び73.3%、外用カルシニューリン阻害剤のみではコントロールできない被験者は、それぞれ0%～4.4%及び4.4%、ステロイド外用薬及び外用カルシニューリン阻害剤の両方でコントロールできない被験者はそれぞれ13.3%～24.4%及び22.2%であった（表 2.7.6.2-9）。

第III相試験の被験者の年齢（平均値）は、neomolizumab群が38.8歳、プラセボ群が40.3歳であった。女性の割合は、それぞれ35.0%及び33.3%、体重（平均値）はそれぞれ63.98 kg及び64.82 kgであった。投与開始前のそう痒VAS（平均値）はそれぞれ74.92及び75.30であり、EASI（平均値）はそれぞれ27.55及び25.67であり、かゆみスコア（平均値）は、それぞれ3.07及び3.05であった。投与開始前にstrongクラスのステロイド外用薬を併用していた被験者の割合は、いずれの投与群も97.2%であり、タクロリムス軟膏を併用していた被験者の割合は、それぞれ41.3%及び40.3%であった。経口抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を併用していた被験者の割合はそれぞれ88.8%及び87.5%であった（表 2.7.6.3-5）。

長期投与試験の被験者の年齢（平均値）は38.9歳であった。女性の割合は36.4%であり、体重（平均値）は66.32 kgであった。投与開始前のそう痒VAS及びEASIの平均値は、それぞれ78.39及び29.04であり、かゆみスコア（平均値）は3.11であった（表 2.7.6.4-2）。

人口統計学的特性では、第II相試験の女性被験者の割合は、第III相試験及び長期投与試験に比べてわずかに高かった。また、第II相試験の被験者の体重（平均値）は、第III相試験及び長期投与試験に比べて高値となったが、第II相試験は国際共同試験であり、被験者の約3分の2が欧米人であったことに起因するものと考える。投与開始前のそう痒VAS及びEASIは試験間で明確な差はみられず、ADの重症度は類似していたと考える。

(2) 試験対象集団と市販後投与集団との差異

市販後に本剤が投与される対象集団は、既存治療では効果不十分なそう痒を有するAD患者であり、ステロイド外用薬だけでなく、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を服用しても強いそう痒が残存するAD患者と考える。第III相試験の被験者のほとんどは、ステロイド外用薬及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を併用しているにも関わらず、治療開始時のそう痒VASが約75、かゆみスコアが3以上という強いそう痒を有するAD患者であり、市販後の投与対象集団を反映しているものと考える。

2.5.4.3.2 そう痒に関する試験成績の概要

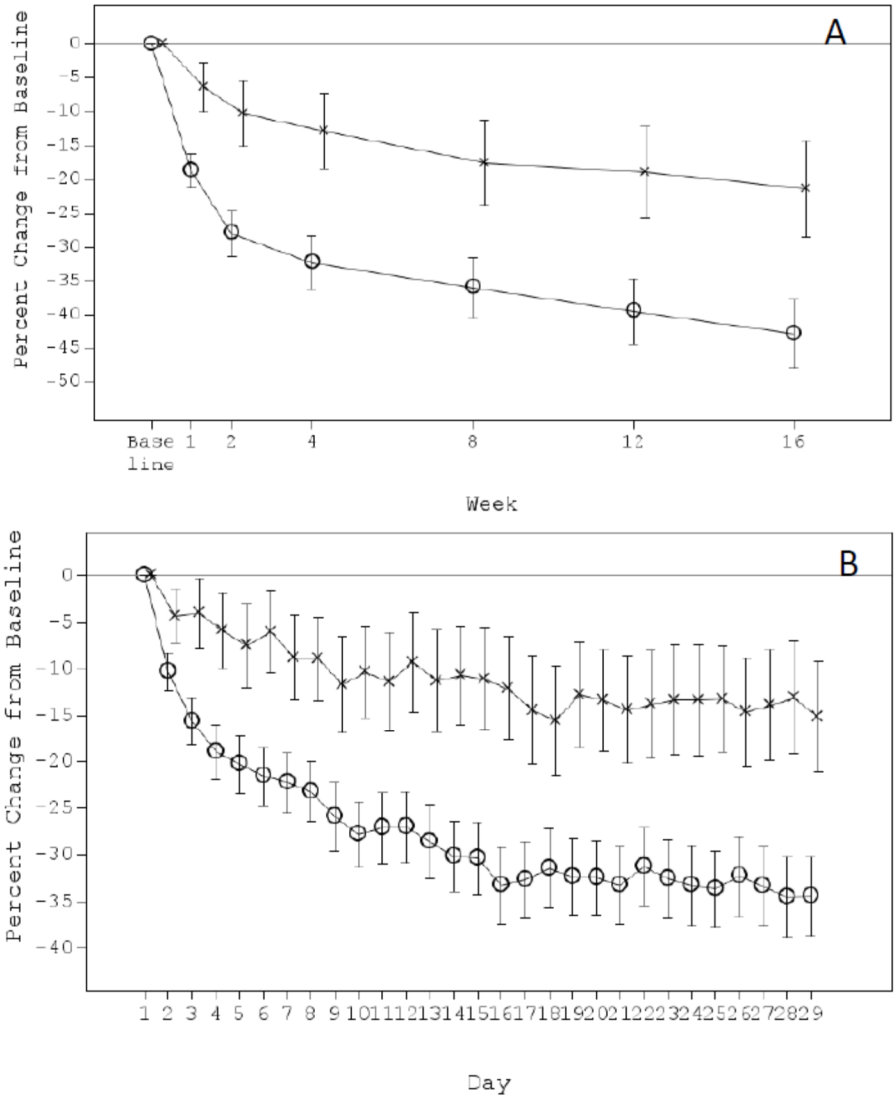
Nemolizumabのそう痒に対する有効性は、そう痒VAS、そう痒NRS及びかゆみスコアの改善に基づき評価した。

既存の外用療法ではコントロールできないそう痒を有するAD患者を対象に、既存の外用療法の併用下でnemolizumabを4週間隔で投与した第III相試験の結果、投与開始16週後のそう痒VAS変化率の最小二乗平均値（両側95%信頼区間）は、nemolizumab群では-42.84%（-47.90%～-37.77%）、プラセボ群では-21.39%（-28.51%～-14.27%）であり、nemolizumab群とプラセボ群の間で統計的に有意な差（$p< 0.0001$）がみられたことから、nemolizumabは既存の外用療法ではコントロールできないそう痒を改善することが示された。そう痒VAS変化率の経時推移から、投与開始翌日（day 2）よりnemolizumab群とプラセボ群の間で有意な差がみられており、nemolizumabは投与後速やかにそう痒を改善させることが示された。

投与開始16週後にそう痒NRSが4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab群が32.2%で、プラセボ群（12.5%）との間で有意な差がみられ、そう痒VAS変化率の結果を支持するものであった。また、投与開始前のかゆみスコアの週平均は、両群とも3.1で、投与開始16週後のかゆみスコアの週平均は、nemolizumab群では1.8に改善されたが、プラセボ群は2.4で、そう痒NRSと同様、そう痒VAS変化率の結果を支持するものであった。

第II相試験では、既存の外用療法ではコントロールできないAD患者を対象に、既存の外用療法を投与開始7日前より中止し、nemolizumabを4週間隔で単独投与した。投与開始12週後のそう痒VAS変化率は、nemolizumab群とプラセボ群の間で有意な差がみられ、nemolizumabはそう痒を改善することが確認されたことから、既存の外用療法の併用の有無にかかわらず、有効性が示された。

図 2.5-3 そう痒VAS変化率の経時推移（第III相試験）



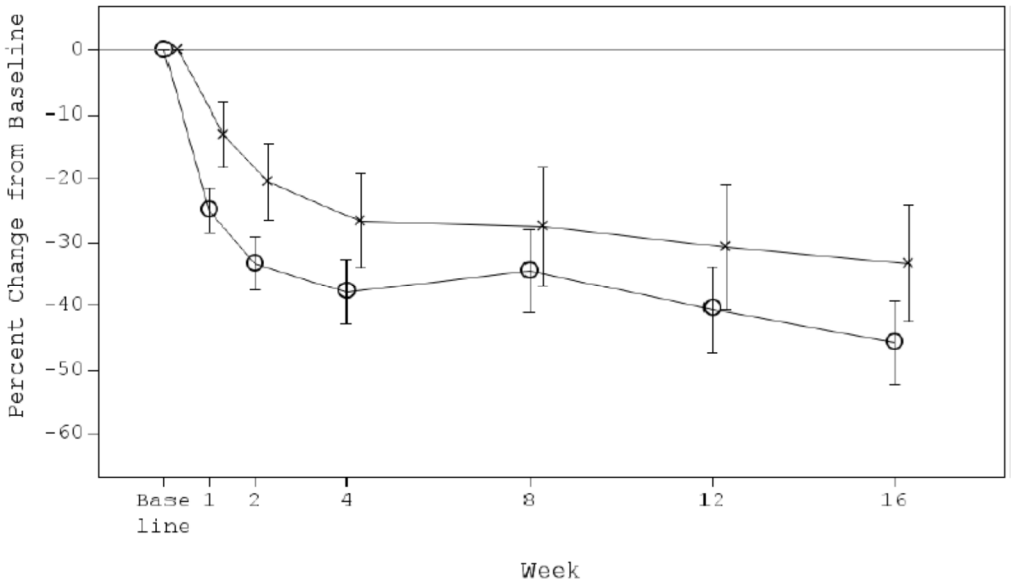
A：投与開始16週後までのそう痒VAS変化率（週平均）
B：投与開始4週後までのそう痒VAS変化率（各日）
○：nemolizumab群（N= 143）、　×：プラセボ群（N= 72）
最小二乗平均値（両側95%信頼区間）
2.7.3 図 2.7.3-6　及び図 2.7.3-7 より改変

2.5.4.3.3 皮疹に関する試験成績の概要

Nemolizumabの皮疹に対する有効性は、EASI、POEM及びsIGAの改善に基づき評価した。

第III相試験の結果、投与開始16週後のEASI変化率の最小二乗平均値（両側95%信頼区間）は、nemolizumab群では-45.85%（-52.34%～-39.36%）、プラセボ群では-33.24%（-42.54%～-23.95%）であり、nemolizumab群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差（p= 0.0295）がみられ、nemolizumabはAD患者の皮疹を改善することが示された。また、投与開始16週後にPOEMの合計スコアが4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab群は73.2%となり、プラセボ群（44.4%）との間で有意な差がみられ、EASI変化率の結果を支持するものであった。しかしながら、sIGAスコアが2以上改善し、かつスコアが1以下になった被験者の割合は、nemolizumab群とプラセボ群で差はみられず、nemolizumabの効果は確認できなかった。

図 2.5-4 EASI変化率の推移（第III相試験）



○：nemolizumab群（N= 143）、 ×：プラセボ群（N= 72）
最小二乗平均値（両側95%信頼区間）

2.7.6.3 図 2.7.6.3-4から改変

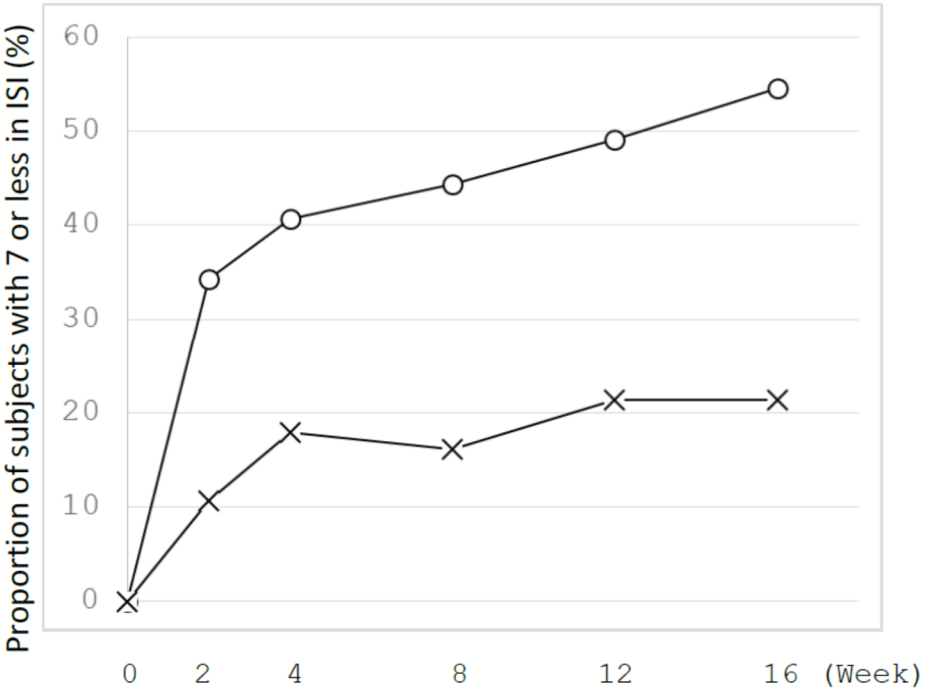
2.5.4.3.4 QOL指標に関する試験成績の概要

AD患者の低下した生活の質に対するnemolizumabの効果は、ISI、WPAI-AD及びDLQIの改善に基づき評価した。

第III相試験では、投与開始時にISI合計スコアが8以上、すなわち臨床的に睡眠障害があると考えられる被験者[36)]の割合は、nemolizumab群が75.5%（108/143例）、プラセボ群が77.8%（56/72例）であった。投与開始16週後にISI合計スコアが7以下になった被験者の割合は、nemolizumab群では54.6%（59/108例）であったが、プラセボ群では21.4%（12/56例）であり、nemolizumabはAD患者の睡眠障害を改善させる効果があると考える。また、WPAI-ADのうち、出勤時の障害率、労働生産性の損失率及び活動性障害率の投与開始前の平均値は、46.7%～54.9%であり、障害又は損失がみられた。投与開始16週後には、nemolizumab群では25.9%～30.9%まで低下したが、プラセボ群では40.2%～44.0%であった（表 2.7.3-11）ことから、nemilizumabはAD患者の低下した労働生産性等を改善する効果があるものと考える。更には、投与開始16週後にDLQI合計スコアが4以下に改善

した被験者、すなわちADによる日常生活への影響が最小限になったと考えられる被験者[37]の割合は、nemolizumab群（39.5%）とプラセボ群（22.4%）の間で有意な差がみられたことから、nemolizumabはAD患者の低下したQOLを改善する効果があるものと考える。

図 2.5-5 ISI合計スコアが7以下の被験者の割合の推移（第III相試験）



○：nemolizumab群（N= 108）、 ×：プラセボ群（N= 56）
5.3.5.1-2 Table 14.2.2.4より作成

2.5.4.4 部分集団解析

第III相試験では、性別、年齢（13歳以上30歳未満、30歳以上50歳未満、50歳以上）、体重（60 kg未満、60 kg以上）、投与開始前のそう痒VAS（70未満、70以上）、投与開始前のEASI（21以下、21超50以下、50超）、投与開始前のsIGA（3以下、4以上）及び投与開始前の痒疹数（20個未満、20個以上）に基づき、投与開始16週後のそう痒VAS変化率のnemolizumab群及びプラセボ群の差の最小二乗平均（両側95%信頼区間）を確認した（図 2.7.3-15）。nemolizumab群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は、すべての部分集団でマイナスの値を示し、nemolizumabのそう痒改善が確認された。

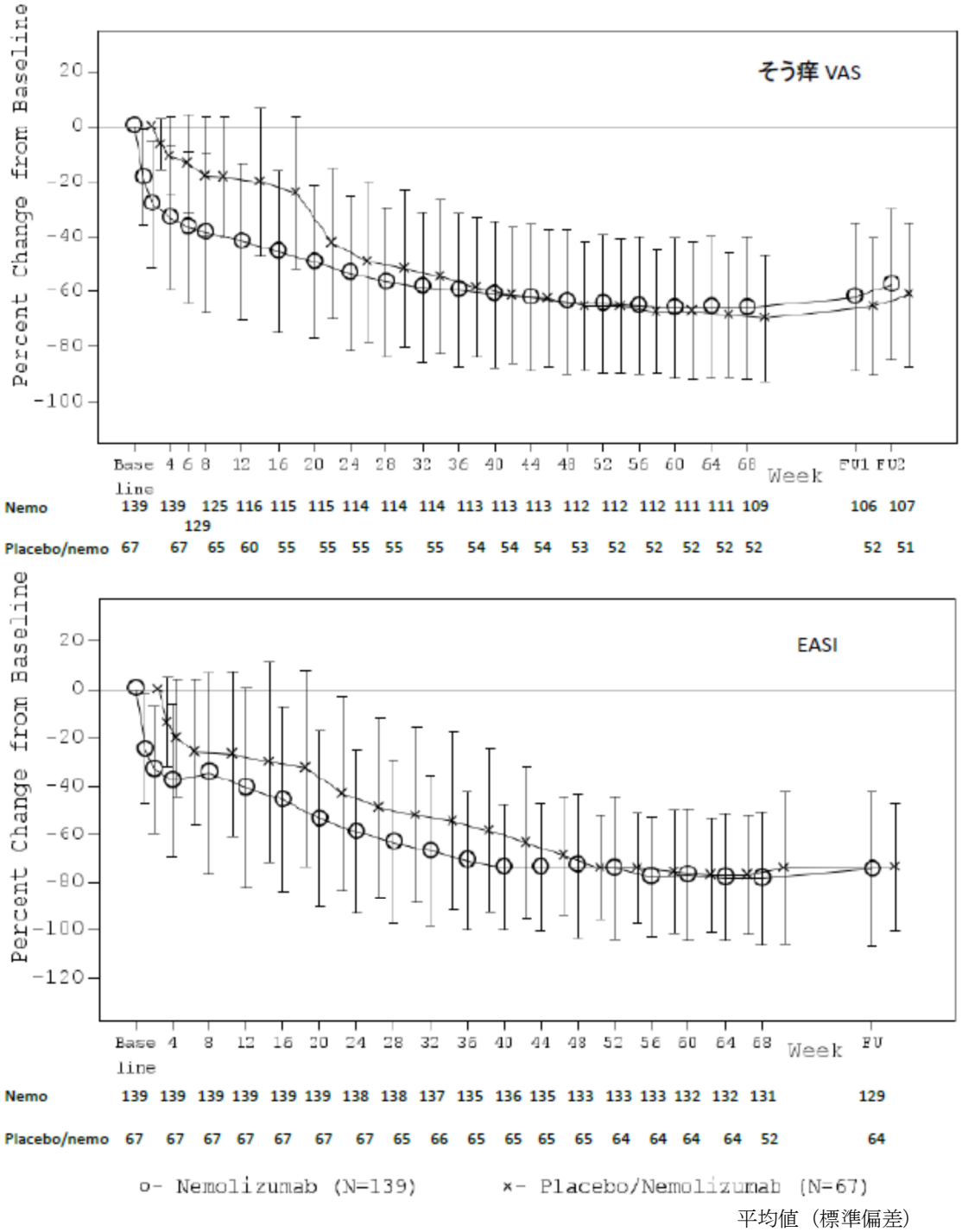
また、投与開始時のTARC値別（500 ng/L未満、500 ng/L以上2000 ng/L未満、2000 ng/L以上5000 ng/L未満、5000 ng/L以上）[38]の投与開始16週後のそう痒VAS変化率は、5000 ng/L以上がその他の区分に比べて低値を示した（表 2.7.3-12）。一方、プラセボ群との差は、500 ng/L未満と5000 ng/L以上は同様の値を示したことから、投与開始前のTARC値に関わらず、そう痒の改善がみられたものと考える。

2.5.4.5 有効性の持続及び耐薬性

第III相試験でnemolizumab 60 mgを4週間隔で長期投与した被験者のそう痒VAS変化率及びEASI変化率の経時推移を図 2.5-6に示した。投与開始16週後までにみられたそう痒及び皮疹の改善は、長期投与することで更に大きくなり、投与開始68週後のそう痒VAS変化率及びEASI変化率は、そ

れぞれ-65.87%及び-78.22%となった。また、長期投与試験でnemolizumab 60 mgを4週間間隔で長期投与した被験者のそう痒VAS変化率及びEASI変化率の経時推移は、図 2.7.3-10及び図 2.7.3-11に示すように、第III相試験と同様の結果であった。このように、そう痒及び皮疹の改善は、長期投与によって更に大きくなることから、耐薬性はみられないものと考える。

図 2.5-6 そう痒VAS変化率及びEASI変化率の経時推移



平均値（標準偏差）

そう痒VAS変化率の推移図では、レスキュー治療後のデータは欠測として取り扱った。

2.7.3 図 2.7.3-8及び図 2.7.3-9 より改変

2.5.4.6 投与終了後の有効性

第III相試験及び長期投与試験では、最終投与日から84日間のフォローアップ期間を設けてそう痒VAS及びEASIを測定した。最終投与日4週後（投与開始68週後及び52週後）のそう痒VAS変化率の平均値は、それぞれ-65.87%及び-60.61%であり、フォローアップ終了時にはそれぞれ-57.43%及び-53.65%となった。同様に、また、68週後及び52週後のEASI変化率の平均値は、それぞれ-78.22%及び-75.55%であり、フォローアップ終了時にはそれぞれ-74.45%及び-69.68%となった。そう痒VAS変化率及びEASI変化率は、いずれも投与終了後はベースラインに戻る傾向が示されたが、その傾向は非常に緩やかであり、少なくとも投与終了後12週間は効果が維持されていたと考える。

2.5.4.7 特別な患者集団における有効性

特別な患者集団を対象とした臨床試験は実施していない。

2.5.4.8 推奨用法・用量

第II相試験の結果、0.1 mg/kg、0.5 mg/kg又は2.0 mg/kgのnemolizumabを4週間隔で3回投与したときのそう痒VAS変化率は、0.5 mg/kg以上の用量でプラトーに達していると考えられた。そこで、第III相試験は、日本人AD患者のほとんどが0.5 mg/kgから2.0 mg/kgの範囲となる60 mgの固定用量とした。

第III相試験では、既存治療では効果不十分なそう痒を有する13歳以上AD患者を対象に、既存の外用療法を継続使用の下、nemolizumabを4週間隔で投与したとき、投与開始16週後のそう痒VAS変化率及びEASI変化率は、nemolizumab群とプラセボ群の間で統計的に有意な差が認められた。更には、QOL指標であるDLQI、ISI及びWPAI-ADも、nemolizumab群はプラセボ群よりも改善する傾向が示された。また、長期投与試験のそう痒VAS変化率及びEASI変化率は、第III相試験と同様の結果であった。これら試験の結果から、本剤の推奨用法・用量は、60 mgを4週間隔で腹部、大腿部又は上腕部のいずれかに皮下投与することが適していると考える。

2.5.4.8.1 自己注射の有効性

長期投与試験では、投与開始12週後より被験者が投与する自己注射群及び医療従事者が投与する群（以下、医療従事者群）の2群を設定した。そう痒VAS変化率の経時推移を比較したところ、投与開始12週以降の推移に投与群間で明確な違いはみられなかった（図2.7.3-10）。また、EASI変化率の経時推移も同様の傾向を示した（図2.7.3-11）ことから、被験者による投与と医療従事者による投与では有効性に差がないと考えられ、自己投与は本剤の投与方法の1つとして有用と考える。

2.5.4.9 有効性の結論

ADに伴う既存治療では効果不十分なそう痒は、nemolizumabの投与後速やかに改善されることが示された。

第III相試験では、既存治療を実施しても中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する13歳以上のAD患者に、nemolizumab 60 mgを4週間隔で4回投与した結果、投与開始16週後のそう痒VAS変化率は-42.84%となり、プラセボ群（-21.39%）との間で統計学的に有意な差がみられた。また、そう痒NRSが4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab群が32.2%となったが、プラセボ群は12.5%であった。かゆみスコアが1以下になった割合は、nemolizumab群が16.8%に対してプラセボ群は5.6%であった。そう痒に対する各評価項目の結果は一貫したものであり、既存治療では効

果不十分なそう痒に対するnemolizumabの有効性が示された。そして、性別、年齢、体重並びに投与開始時のそう痒VAS、EASI、sIGA及び痒疹数の部分集団では、いずれの部分集団もそう痒の改善がみられた。

そう痒VAS変化率の経時推移をみると、投与翌日にはnemolizumab群が-10.33%に対して、プラセボ群は-4.36%であり、nemolizumabは投与後速やかにそう痒を改善することが示された。

投与開始16週後のEASI変化率は、nemolizumab群が-45.85%、プラセボ群が-33.24%であり、両群間で統計学的に有意な差が認められた。また、POEM合計スコアが4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab群が73.2%に対してプラセボ群は44.4%であり、EASI変化率の結果を支持するものであり、nemolizumabは皮疹に対しても有効性が示された。

そう痒VAS変化率及びEASI変化率は、投与開始16週後以降も改善傾向を示しており、投与開始68週後にはそれぞれ-65.87%及び-78.22%となり、長期投与による耐薬性はみられなかった。そして、投与終了後もそう痒VAS及びEASIの改善は維持された。

QOL指標であるDLQI及びISIでは、投与開始16週後のDLQI総合スコアが4以下になった被験者の割合及びISI合計スコアが7以下になった被験者の割合は、いずれもnemolizumab群がプラセボ群に比べて高い値を示し、nemolizumabは、AD患者のQOLを改善することが示唆された。また、WPAI-ADの出勤時の障害率、労働生産性の損失率及び活動性の障害率は、いずれもnemolizumab群がプラセボ群に比べて低い値を示し、nemolizumabは、AD患者の低下した労働生産性を改善することが示唆された。

長期投与試験では、投与開始12週後以降は被験者自身が投与する自己注射群と医療従事者群のそう痒VAS変化率及びEASI変化率の推移は類似しており、自己投与は本剤の投与方法の1つとして有用であると考える。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性評価の対象は、第I相試験、第II相試験、第III相試験及び長期投与試験の4試験とした。有害事象の発現状況は、第I相試験を除く3試験を以下に示す安全性統合データセットを対象に解析した結果（第II相試験は、0.1 mg/kg Q4Wを除く、0.5 mg/kg Q4W、2.0 mg/kg Q4W及び2.0 mg/kg Q8Wを対象）に基づいて評価した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図は、個々の試験の結果に基づき評価した。

- 安全性統合データセット（プール1）
  第II相試験、第III相試験及び長期投与試験のデータで構成され、第II相試験以降に0.5 mg/kg Q4W以上の用量で投与された被験者の安全性データを統合集計するためのデータセット。。
- 安全性統合データセット（プール2）
  第II相試験及び第III相試験のデータで構成され、プラセボ対照期間に発現した有害事象を統合集計するためのデータセット
- 安全性統合データセット（プール3）
  第III相試験及び長期投与試験のデータで構成され、申請用量（60 mg）での安全性データを統合集計するためのデータセット

2.5.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象

Nemolizumabは、IL-31受容体を認識するヒト化モノクローナル改変IgG2抗体である。抗体医薬品では、投与時又は投与後24時間以内にインフュージョンリアクションと呼ばれる副作用が生じ

る可能性がある。インフュージョンリアクションは、発熱、悪寒、発疹、呼吸困難感、血圧低下などの症状がみられる。通常は重篤な副作用には至らないが、まれに死亡例も報告されている。また、標的分子の結合による作用、すなわち薬理作用の延長と考えられる有害事象も少なくない。

2.5.5.2 非臨床試験からの毒性学的情報

3及び6カ月間間歇皮下投与毒性試験では、カニクイザルにnemolizumab（1、5及び25 mg/kg）を2週に1回皮下投与した結果、nemolizumabの全身曝露による毒性学的変化は認められなかった。また、カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生試験では、妊娠カニクイザル（器官形成期の開始から出産まで）及び新生カニクイザル（生後1カ月齢から7カ月齢まで）にnemolizumab（1及び25 mg/kg）を2週に1回皮下投与した結果、nemolizumab に関連した毒性学的変化は認められなかった。更に、ウサギを用いた単回皮下投与による局所刺激性試験及びカニクイザルを用いた6カ月間間歇皮下投与毒性試験の結果、臨床製剤と同一処方のnemolizumab溶液（最高濃度100 mg/mL）の投与局所に所見は認められなかった。

2.5.5.3 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

第III相試験及び長期投与試験では、安全性情報に基づいて設定された本剤の重要な潜在的リスク及び第II相試験の結果に基づき、以下の有害事象を注目すべき有害事象と規定し、治験責任（分担）医師に注意喚起すると共に、該当する有害事象が発現したときは速やかに報告することとした。

- 注射関連の反応（治験薬投与24時間以内に発現した、注射部位の局所反応及び全身性の注射反応）
- 喘息
- ADの悪化
  - これまでの経過から予期できない重症度になった場合
  - 悪化する頻度が増加した場合
  - 症状の特徴が変化している場合
- 皮膚感染症
- 皮膚以外の感染症（治験途中で追加）
- 血中クレアチンホスホキナーゼ上昇（基準値の2.5倍以上）
- 治験薬からの感染病原体感染の疑い

2.5.5.4 患者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.4.1 対象となった患者集団の特徴

第II相試験、第III相試験及び長期投与試験の選択基準及び除外基準は、2.7.6.2、2.7.6.3及び2.7.6.4に示した。

第II相試験では18歳以上65歳以下のAD患者を、第III相試験及び長期投与試験では13歳以上の患者を対象とした。

2.5.5.4.2 曝露の程度

第III相試験、長期投与試験及び第II相試験で初回投与時からnemolizumabを投与した被験者の全試験を通した曝露期間及び第III相試験及び第II相試験でプラセボ対照期間終了後にnemolizumabを

投与された被験者の曝露期間を表2.7.4-11に示した。初回投与時からnemolizumabを投与された被験者の曝露期間（平均値）は、第III相試験及び長期投与試験は424.7日及び316.0日であり、第II相試験は31.26～41.21週間であった。プラセボ対照期間終了後にnemolizumabを投与された被験者の曝露期間は、第III相試験は326.1日であり、第II相試験は35.23～38.33週間であった。

2.5.5.5 有害事象の概要

(1) プラセボ対照期間

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）のプラセボ対照期間（12週間）又は第III相試験のプラセボ対照期間（16週間）でみられた有害事象の発現割合は、nemolizumab群が71.4%（215/301例）、プラセボ群が70.5%（79/112例）と同程度であった。また、重症度別の有害事象の発現割合では、高度の有害事象はnemolizumab群が4.7%（14/301例）、プラセボ群が0.9%（1/112例）とnemolizumab群で高値を示したが、中等度の有害事象がそれぞれ27.6%（83/301例）及び24.1%（27/112例）、軽度の有害事象がそれぞれ58.1%（175/301例）及び60.7%（68/112例）と同程度であった。

(2) 全治療期間

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験の全治療期間の有害事象発現割合は91.3%（439/481例）であった。また、重症度別の有害事象の発現割合は、高度の有害事象が7.5%（36/481例）、中等度の有害事象が43.7%（210/481例）、軽度の有害事象が81.7%（393/481例）であった。

2.5.5.6 比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で2%以上の発現割合の有害事象を比較的よくみられる有害事象とした。

(1) プラセボ対照期間

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）及び第III相試験のプラセボ対照期間で比較的よくみられた有害事象の一覧を表 2.7.4-15に示した。

Nemolizumab群で比較的よくみられた有害事象のうち、プラセボ群よりも発現割合が高い有害事象は、アトピー性皮膚炎（nemolizumab群：20.9%（63/301例）、プラセボ群：18.8%（21/112例））、末梢性浮腫（4.7%（14/301例）、0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.7%（14/301例）、2.7%（3/112例））、サイトカイン異常（3.3%(10/301例)、0%）、頭痛（3.3%（10/301例）、0.9%（1/112例））及び発熱（2.3%（7/301例）、1.8%（2/112例））であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合は、アトピー性皮膚炎が12.3%（37/301例）、サイトカイン異常が3.3%（10/301例）、末梢性浮腫が2.3%（7/301例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、頭痛及び発熱が1.0%（3/301例）であった。

(2) 全治療期間

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験の全治療期間で比較的よくみられた有害事象を表 2.7.4-43に示し、その詳細は2.7.4.2.1.1に示した。

比較的よくみられた有害事象のうち、注目すべき有害事象としても報告された有害事象の発現割合は、上咽頭炎が33.3%（160/481例）、アトピー性皮膚炎が27.2%（131/481例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加10.2%（49/481例）、頭痛が7.5%（36/481例）、インフルエンザが6.4%（31/481例）、蜂巣炎が5.2%（25/481例）であり、気管支炎、膀胱炎、毛包炎、胃腸

炎、帯状疱疹、膿痂疹、外耳炎、咽頭炎、上気道感染、カポジ水痘様発疹、喘息、咳嗽及び紅斑は5%未満であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合が2%以上の有害事象は、アトピー性皮膚炎（15.0%、72/481例）、蜂巣炎及び上咽頭炎（各3.3%、16/481例）であった。

2.5.5.7 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.7.1 死亡

第I相試験、第II相試験、第III相試験及び長期投与試験を通し、nemolizumabを投与した被験者で死亡例はみられなかった。

2.5.5.7.2 その他の重篤な有害事象

第I相試験では、重篤な有害事象はみられなかった。

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験でみられた重篤な有害事象の一覧は表2.7.4-49に、重篤な有害事象の基本語（以下、PT）別、因果関係別一覧を表2.7.4-48に示した。プラセボ対照期間でみられた重篤な有害事象の発現割合は、nemolizumab群が3.3%（10/301例）、プラセボ群が2.7%（3/112例）であり、因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、それぞれ1.7%（5/301例）及び0%であった。全治療期間でみられた重篤な有害事象の発現割合は、10.0%（48/481例）であり、因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、3.5%（17/481例）であった。

重篤な有害事象として報告された有害事象は47事象*あり、その多くは1例のみの発現であった。複数例で発現した重篤な有害事象は、アトピー性皮膚炎（5例）、蜂巣炎（3例）、菌血症、膀胱癌、剥脱性皮膚炎、感染及び視神経炎（各2例）であった。このうち、因果関係が否定されなかった有害事象は、菌血症、蜂巣炎及び剥脱性皮膚炎（各2例）、アトピー性皮膚炎及び視神経炎（各1例）であった。これら重篤な有害事象のうち、転帰が未回復の有害事象は、視神経炎であり、その他の重篤な有害事象は回復又は軽快した。第II相試験の0.1 mg/kg Q4Wでみられた重篤な有害事象は、膿皮症、心房細動及び非アルコール性脂肪性肝炎（各1例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

*：治験終了後に加療入院となり、重篤な有害事象として当局報告した眼部単純ヘルペスは含まれていない。

2.5.5.7.3 その他の重要な有害事象

2.5.5.7.3.1 治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、第I相試験では、みられなかった。

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験でみられた治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象の一覧は表2.7.4-52に、治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象のPT別、因果関係別一覧を、表 2.7.4-50及び表2.7.4-51に示した。プラセボ対照期間でみられた治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab群が6.3%（19/301例）、プラセボ群が1.8%（2/112例）であり、因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ4.3%（13/301例）及び0%であった。全治療期間でみられた治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象の発現割合は、12.7%（61/481例）であり、因果関係が否定されなかった治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象は、8.5%（41/481例）であった。治験薬の投与中止（中断）に至った有害事

象として報告された有害事象は47事象であり、ほとんどの有害事象は1例のみの発現であった。複数例で発現した有害事象は、アトピー性皮膚炎（19例）、中毒性皮疹（6例）、蜂巣炎、カポジ水痘様発疹及び膿痂疹（各3例）、円形脱毛症、末梢性浮腫、皮膚感染、悪心、上気道の炎症及び接触皮膚炎（各2例）であった。これら治験薬投与の中止（中断）に至った有害事象のうち転帰が未回復の有害事象は、アトピー性皮膚炎（8例）、中毒性皮疹（2例）、円形脱毛症及び接触皮膚炎（各1例）であり、その他の有害事象は回復又は軽快した。

2.5.5.7.3.2 注目すべき有害事象

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験でみられた注目すべき有害事象の一覧は表 2.7.4-16及び表2.7.4-17に、注目すべき有害事象のPT別・因果関係別一覧を表2.7.4-50及び表2.7.4-51に示した。

(1) 注射関連の反応

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）及び第III相試験のプラセボ対照期間でみられた注射関連の反応に関する有害事象の発現割合は、nemolizumab群が6.6%（20/301例）、プラセボ群が2.7%（3/112例）であり、因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ5.0%（15/301例）及び0.9%（1/112例）であった。nemolizumab群でみられた注射関連の反応に関する有害事象は、注射部位反応（5例）、注射部位内出血（3例）、注射部位血腫、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感（各1例）などの注射部位の症状が多くみられたが、プラセボ群では注射部位血腫(1例)のみであった。また、nemolizumab群でみられた注射部位以外の有害事象は、倦怠感（3例）、剥脱性皮膚炎、浮動性めまい、紅斑、顔面浮腫、頭痛、感覚鈍麻、紫斑及び頚動脈脈拍増加（各1例）であり、プラセボ群では倦怠感及び注射に伴う反応（各1例）であった。

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験の全治療期間でみられた注射関連の反応に関する有害事象の発現割合は6.7%（32/481例）であり、注射部位反応（7例）、注射部位内出血（4例）、注射部位疼痛及び注射部位腫脹（2例）、注射部位紅斑、注射部位血腫、注射部位出血、注射部位そう痒感及び注射部位不快感（各1例）などの注射部位の症状が多かった。また、注射部位以外の有害事象は、倦怠感（4例）、頭痛、紫斑及び傾眠（各2例）、腹部不快感、下腹部痛、剥脱性皮膚炎、浮動性めまい、紅斑、顔面浮腫、感覚鈍麻、頚動脈脈拍増加及び注射に伴う反応（各1例）であった。

注射関連の反応に関する有害事象の重症度は、注射部位反応（中等度）及び剥脱性皮膚炎（高度）の各1例を除き、すべて軽度であった。また、注射関連の反応に関する有害事象の転帰は、すべて回復であった。

(2) 喘息

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）及び第III相試験のプラセボ対照期間でみられた喘息に関する有害事象の発現割合は、nemolizumab群が0.3%（1/301例）、プラセボ群が0.9%（1/112例）であり、いずれも因果関係は否定されなかった。

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験の全治療期間でみられた喘息に関連する有害事象の発現割合は2.5%（12/481例）であり、その内訳は、喘息（9例）、咳嗽、喘鳴及び気管支反応性亢進（各1例）であった。重症度は、喘息（中等度：2例）及び気管支反応性亢進（中等度：1例）を除き、軽度であった。因果関係が否定されな

かった喘息に関連する有害事象は、喘息（2例、軽度及び中等度：各1例）、咳嗽及び気管支反応性亢進（各1例）であった。また、有害事象の転帰は、喘息、喘鳴、咳嗽及び気管支反応性亢進（各1例）の未回復を除き、回復又は軽快であった。

(3) ADの悪化

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）及び第III相試験のプラセボ対照期間でみられたADの悪化に関する有害事象の発現割合は、nemolizumab群が21.3%（64/301例）、プラセボ群が18.8%（21/112例）であり、因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ12.3%（37/301例）及び4.5%（5/112例）であった。

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験の全治療期間でみられたADの悪化に関連する有害事象の発現割合は27.7%（133/481例）であり、その内訳は、アトピー性皮膚炎（131例）及び剥脱性皮膚炎（2例）であった。このうち、重症度が中等度又は高度であった被験者は、アトピー性皮膚炎では80例、剥脱性皮膚炎では2例であった。

ADの悪化に関連する因果関係が否定されなかった有害事象は15.2%（73/481例）であり、その内訳は、アトピー性皮膚炎（72例）及び剥脱性皮膚炎（1例）であった。このうち、重症度が中等度又は高度であった被験者は、アトピー性皮膚炎では41例、剥脱性皮膚炎では1例であった。中等度又は高度の因果関係が否定されなかったADの悪化に関する有害事象の転帰は、アトピー性皮膚炎の9例は未回復であったが、その他はすべて回復又は軽快した。

(4) 皮膚感染症

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）及び第III相試験のプラセボ対照期間でみられた皮膚感染症に関する有害事象の発現割合は、nemolizumab群が10.6%（32/301例）、プラセボ群が10.7%（12/112例）であり、因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ2.7%（8/301例）及び4.5%（5/112例）であった。

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験の全治療期間でみられた皮膚感染症に関連する有害事象の発現割合は、27.7%（133/481例）であり、因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合は、10.8%（52/481例）であった。重症度が中等度又は高度の皮膚感染症に関連する有害事象は、蜂巣炎（9例）、カポジ水痘様発疹（6例）、膿痂疹、皮膚感染及び外耳炎（各4例）、帯状疱疹及び皮膚細菌感染（各3例）、丹毒、男性外性器蜂巣炎、口腔ヘルペス及び眼部単純ヘルペス（各2例）、ブドウ球菌皮膚感染、毛包炎、膿痂疹性湿疹、白癬感染及び手足口病（各1例）であった。このうち、因果関係が否定されなかった有害事象は、蜂巣炎（7例）、カポジ水痘様発疹（4例）、皮膚感染、眼部単純ヘルペス*、膿痂疹及び男性外性器蜂巣炎**（各2例）、丹毒、口腔ヘルペス、及び手足口病（各1例）であった。転帰は、眼部単純ヘルペス（1例が未回復、1例が軽快）及び膿痂疹（1例が軽快）を除き、いずれも回復であった。

重篤な皮膚感染症に関する有害事象は10例の被験者でみられ、その内訳は、蜂巣炎（3例）、皮膚感染、帯状疱疹、単純ヘルペス、カポジ水痘様発疹、男性外性器蜂巣炎、膿痂疹及び皮膚細菌感染（各1例）であり、因果関係が否定されなかった有害事象は、蜂巣炎（2例）、皮膚感染、皮膚細菌感染**、男性外性器蜂巣炎**、カポジ水痘様発疹及び膿痂疹（各1例）であった。重篤な皮膚感染症に関する有害事象は、いずれも回復又は軽快した。

*：因果関係が否定されない眼部単純ヘルペスの1例が、治験終了後に加療入院となり、重篤な有害事象として当局報告した。

**：皮膚細菌感染及び男性外性器蜂巣炎の各1例について、治験責任医師は、治験薬との因果関係は否定できると判断したが、申請者は治験薬との関連性は必ずしも否定できないと判断した。

(5) 皮膚以外の感染症

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）及び第III相試験のプラセボ対照期間でみられた皮膚以外の感染症に関連する有害事象の発現割合は、nemolizumab群が25.9%（78/301例）、プラセボ群が30.4%（34/112例）であり、因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ8.3%（25/301例）及び3.6%（4/112例）であった。

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験の全治療期間でみられた皮膚以外の感染症に関連する有害事象の発現割合は54.9%（264/481例）であり、因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合は、12.1%（58/481例）であった。重症度が中等度又は高度の皮膚以外の感染症に関連する有害事象は、上咽頭炎（16例）、インフルエンザ（13例）、上気道感染（8例）、気管支炎、膀胱炎及び咽頭炎（各5例）、細菌重複感染、歯感染、感染及び胃腸炎（各3例）、菌血症、ウイルス性胃腸炎、肺炎、歯髄炎、副鼻腔炎及び感染性腸炎（各2例）、細菌性膿瘍、結膜炎、憩室炎、精巣上体炎、眼感染、ムンプス、中耳炎、腎盂腎炎、歯膿瘍、尿路感染、ウイルス感染、細菌性上気道感染、鼓膜炎、ウイルス性消化管感染、水痘帯状疱疹ウイルス感染及び咬傷感染（各1例）であった。このうち、因果関係が否定されなかった有害事象は、上気道感染（3例）、菌血症及び上咽頭炎（各2例）、気管支炎、結膜炎、膀胱炎、憩室炎、精巣上体炎、感染、インフルエンザ、中耳炎、咽頭炎、肺炎、腎盂腎炎、ウイルス感染、歯感染、細菌性上気道感染、感染性腸炎、細菌重複感染及び水痘帯状疱疹ウイルス感染（各1例）であり、転帰は、水痘帯状疱疹ウイルス感染（後遺症を伴う回復）及びウイルス感染（軽快）を除き、いずれも回復であった。

重篤な皮膚以外の感染症に関する有害事象は8例の被験者でみられ、その内訳は、感染及び菌血症（2例）、腎盂腎炎、肺炎、ウイルス感染及び憩室炎（各1例）であり、因果関係が否定されなかった有害事象は、菌血症（2例）、腎盂腎炎、肺炎、ウイルス感染及び憩室炎(各1例）であった。重篤な皮膚以外の感染症に関する有害事象は、ウイルス感染（軽快）を除き、いずれも回復した。

(6) 血中クレアチンホスホキナーゼ上昇

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）及び第III相試験のプラセボ対照期間でみられた血中クレアチンホスホキナーゼ上昇に関連する有害事象の発現割合は、nemolizumab群が4.3%（13/301例）、プラセボ群が2.7%（3/112例）であり、因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ1.0%（3/301例）及び0%であった。

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験の全治療期間でみられた血中クレアチンホスホキナーゼ上昇に関連する有害事象の発現割合は10.2%（49/481例）であり、因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合は1.2%（6/481例）であった。血中クレアチンホスホキナーゼ上昇に関連する有害事象の内訳は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（47例）及び筋肉痛（2例）であった。重症度が中等度又は高度の血中

クレアチンホスホキナーゼ増加は、8例みられ、筋肉痛は軽度であった。因果関係が否定されなかった有害事象は、すべて血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、このうち、重症度が中等度又は高度であった被験者は2例であり、転帰はいずれも回復であった。

2.5.5.8 その他の皮膚症状

第III相試験及び長期投与試験の結果を踏まえて、ADの悪化に関連する有害事象以外で注目した皮膚症状に関する有害事象を「その他の皮膚症状」とし、併合解析計画書で規定したPTに該当する有害事象を集計した。第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）及び第III相試験のプラセボ対照期間でみられたその他の皮膚症状に関連する有害事象の発現割合は、nemolizumab群が4.3%（13/301例）、プラセボ群が2.7%（3/112例）であり、因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ3.0%（9/301例）及び0%であった。

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験の全治療期間でみられたその他の皮膚症状に関する有害事象の発現割合は11.2%（54/481例）であり、因果関係が否定されなかった有害事象は7.3%（35/481例）であった。全治療期間でみられたその他の皮膚症状に関する有害事象のうち、重篤な有害事象は剥脱性皮膚炎の2例（うち、1例はADの悪化として報告)であり、いずれも転帰は回復であった。発現割合が1%以上のその他の皮膚症状に関する有害事象は、異汗性湿疹（2.7%、13/481例）、湿疹及び紅斑（各2.1%、10/481例）、中毒性皮疹（1.7%、8/481例）皮膚炎及び剥脱性皮膚炎*（各1.0%、5/481例）であり、重症度が中等度以上は、中毒性皮疹（1.2%、6/481例）、剥脱性皮膚炎*（1.0%、5/481%）、異汗性湿疹（0.8%、4/481例）、皮膚炎（0.8%、4/481例）、湿疹（0.4%、2/481例）であった。

*：その他の皮膚症状に関する有害事象の集計は、あらかじめ規定したPTに基づき抽出したため、治験責任医師がAD悪化として報告した2例を含む。

2.5.5.9 部分集団における安全性

部分集団解析は、比較的よくみられる有害事象を対象に、性別、年齢区分別（13歳以上18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上）及びアレルギー性疾患の合併症の有無別の発現割合を、表2.7.4-65、表2.7.4-66及び表2.7.4-67に示した。性別、年齢区分及びアレルギー疾患の合併症の有無別の有害事象の発現状況に臨床的に意味のある差はみられず、いずれの部分集団でも安全性の懸念は認められなかった。

また、プラセボ対照期間に発現した重要な有害事象を対象に、投与開始前のTARC値（500 ng/L未満、500 ng/L以上 2000 ng/L未満、2000 ng/L以上 5000 ng/L未満、5000 ng/L以上）に基づく発現割合を、表2.7.4-33及び表2.7.4-34に示した。各TARC値の被験者数は、それぞれ42例、122例、67例及び70例と偏りがみられた。

治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab群では、因果関係を問わず、5000 ng/L以上の被験者で最も高く、500 ng/L以上 2000 ng/L未満及び2000 ng/L以上 5000 ng/L未満では同程度であり、500 ng/L未満ではみられなかった。プラセボ群でみられた有害事象は2例（500 ng/L未満：1例、500 ng/L以上 2000 ng/L未満：1例、いずれも因果関係は否定された）であり、TARC値別の評価はできなかった。

注目すべき有害事象のうち、注射関連の反応の発現割合は、nemolizumab群では因果関係を問わず、TARC値が高くなるに従って低くなり、プラセボ群では最も低い500 ng/L未満のみで発現した。ADの悪化の発現割合は、nemolizumab群では2000 ng/Lを境に、2000 ng/L未満に比べて2000 ng/L以

上で高かったが、因果関係が否定されなかったADの悪化ではTARC値に依存した傾向はみられなかった。プラセボ投与群では因果関係を問わず、TARC値に依存した傾向はみられなかった。皮膚感染症の発現割合は、nemolizumab群ではADの悪化と同様、2000 ng/Lを境に、2000 ng/L未満に比べて2000 ng/L以上で高く、因果関係が否定されなかった皮膚感染症は、8例と少ないもののTARC値が高い区分の発現割合は高かった。皮膚以外の感染症の発現割合は、nemolizumab群及びプラセボ群のいずれでも、因果関係にかかわらず、TARC値に依存した傾向はみられなかった。血中クレアチンホスホキナーゼ上昇の発現割合は、nemolizumab群ではTARC値に依存した傾向はみられなかった。因果関係が否定されなかった血中クレアチンホスホキナーゼ上昇は、nemolizumab群では3例（500 ng/L未満：2例、2000 ng/L以上5000 ng/L未満：1例）、プラセボ群では0例であり、TARC値別の評価はできなかった。

2.5.5.10 投与量、投与方法、投与期間と有害事象との関連性

(1) 投与量と有害事象との関連性

第II相試験のプラセボ対照期間のnemolizumab（Q4W）群の有害事象の発現割合は、0.1 mg/kg 群が71.7%（38/53例、110件）、0.5 mg/kg 群が66.7%（36/54例、80件）、2.0 mg/kg群で76.9%（40/52例、99件）であり、プラセボ群（67.9%、36/53例、105件）と同程度であり、用量による差はみられなかった。

また、第II相試験の全治療期間のnemolizumab群の有害事象の発現割合は、0.1 mg/kg Q4W群が88.7%（47/53例、226件）、0.5 mg/kg Q4W群が85.2%（46/54例、202件）、2.0 mg/kg Q4W群が86.5%（45/52例、219件）、2.0 mg/kg Q8Wが82.7%（43/52例、186件）であり、nemolizumabの用法・用量による違いはみられなかった。

第III相試験及び長期投与試験でみられた治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を、投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度、C_{max}及びAUC_{last}の四分位別に集計し、申請予定の用法・用量における曝露量と有害事象の関係を評価した。その結果、注射関連反応の発現割合は、血清中nemolizumab濃度、C_{max}及びAUC_{last}のいずれでも、75%点超で最も高い値を示したが、その他の有害事象の発現割合では、曝露量に依存した変化はみられなかった（表 2.7.4-72、表 2.7.4-73及び表 2.7.4-74）。

(2) 投与方法と有害事象との関連性

長期投与試験では、投与開始12週後よりnemolizumabを被験者自身が投与する自己注射群を設定した。投与期間ごとの新たな有害事象の発現割合を表 2.5-4に示した。86日から169日までの有害事象の発現割合は、因果関係にかかわらず、自己注射群で高い値を示した。一方、170日から253日までは医療従事者群で高い値を示した。また、注目すべき有害事象の発現例数（医療従事者群及び自己注射群の発現例数）は、皮膚以外の感染症が48例（21例及び27例）、ADの悪化が23例（10例及び13例）、皮膚感染症が25例（11例及び14例）、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇が5例（2例及び3例）、注射関連の反応が3例（3例及び0例）及び喘息が2例（2例及び0例）であった。このうち、86日以降の発現例数は、皮膚以外の感染症が33例（15例及び18例）、AD悪化が9例（2例及び7例）、皮膚感染症が11例（6例及び5例）、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇が4例（2例及び2例）、注射関連の反応が1例（1例及び0例）及び喘息が1例（1例及び0例）であり、投与方法と有害事象の発現に明確な関係性はないと考える。

表 2.5-4 自己注射群及び医療従事者群の投与期間別の有害事象発現割合

	因果関係を問わない		因果関係が否定されなかった	
	医療従事者群	自己注射群	医療従事者群	自己注射群
全期間	86.4% (38/44)	93.2% (41/44)	59.1% (26/44)	54.5% (24/44)
85日まで	56.8% (25/44)	63.6% (28/44)	43.2% (19/44)	27.3% (12/44)
86～169日	13.6% (6/44)	25.0% (11/44)	6.8% (3/44)	20.5% (9/44)
170～253日	12.2% (5/41)	0% (0/42)	4.9% (2/41)	2.4% (1/42)
254～337日	4.9% (2/41)	2.5% (1/40)	4.9% (2/41)	2.5% (1/40)
338日～	0	0	0	2.7% (1/37)

自己注射群では、投与開始12週後（基準日は85日目）に自己注射を開始した。
2.7.4 表 2.7.4-70及び表 2.7.4-71より改変

(3) 投与部位と有害事象との関連性

長期投与試験の初回投与を上腕部、腹部又は大腿部にnemolizumabを投与したときのC_{max}の平均値は、それぞれ4.53 μg/mL、5.11 μg/mL及び6.25 μg/mL、AUC_{last}の平均値は、それぞれ81.12 day·μg/mL、87.58 day·μg/mL及び99.70 day·μg/mLと大腿部でわずかに高い値となった。一方、C_{max}又はAUC_{last}の四分位別の治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合に差はみられなかったことから、投与部位による有害事象の発現割合に差はないものと考える。

2.5.5.11 長期投与時の安全性

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）第III相試験及び長期投与試験のnemolizumab群を併合し、長期投与時の期間別有害事象の発現割合を集計した。同一被験者で同じPTが複数回発現する傾向が認められなかったことから、初めて有害事象が発現した時点を対象に、初回投与日以降85日目以前、86日目以降169日目以前、170日目以降253日目以前、254日目以降337日目以前、338日目以降421日目以前、422日目以降、フォローアップ期間に分けて、期間別の有害事象発現割合を集計した（2.7.4.2.1.2）。有害事象の発現割合は、初回投与日以降85日目以前が67.4%（262/389例）と最も高く、それ以降の発現割合は低下した。重篤な有害事象及び治験薬投与中止（中断）に至った有害事象の発現割合も、投与日以降85日目以前が3.1%（12/389例）及び6.4%（25/389例）と最も高かった。更には、注目すべき有害事象である注射関連の反応、ADの悪化、皮膚感染症、皮膚以外の感染症、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇も同様であり、nemolizumabを長期間投与することによる安全性の懸念はみられなかった。

2.5.5.12 臨床検査値の推移

(1) 第II相試験

プラセボ対照期間を通して、nemolizumab投与群ではTARC値の一過性の上昇がみられた（表 2.7.4-25）。

治験期間を通して、血液学的検査、血液生化学検査、フィブリノゲン、高感度CRP、免疫グロブリン及び尿検査で、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

(2) 第III相試験

プラセボ対照期間を通して、nemolizumabを投与した被験者では、LDHは投与4週後には低下し、その後は維持された。また、TARC値は一過性の上昇を示した後、投与開始12週後以降は経時的に減少し、投与開始32週後以降はベースライン時よりも低い値で推移した。一方、プラセボを投与した被験者では同様の推移はみられなかった。その他の項目では、nemolizumab投与後に明確な変動はみられなかった。

表 2.5-5 臨床検査値の経時推移（第III相試験）

検査項目	投与群	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 32	Week 56	Week 68
被験者数	nemolizumab群	139	139/138*	139	139	139	137	133	132/131*
	プラセボ/nemolizumab群	67	67	67	67	67	66	64	64
LDH（U/L）	nemolizumab群	243.0	192.5	193.0	187.0	186.0	176.0	175.0	169.0
	プラセボ/nemolizumab群	253.0	248.0	242.2	240.0	228.0	182.0	177.0	180.0
TARC（ng/L）	nemolizumab群	1545.0	4140.0	5144.0	4059.0	3041.0	1418.0	928.0	893.0
	プラセボ/nemolizumab群	1335.0	1167.0	1089.0	1176.0	1262.0	3187.5	1100.0	1152.0

*：LDHの例数 中央値

LDH: Lactate Dehydrogenase、 TARC: Chemokine (C-C Motif) Ligand 17
プラセボ/nemolizumab群：Week 16以降はnemolizumabを投与している。
5.3.5.1-2 Table 14.3.3.1.1.2.2及びTable 14.3.3.1.1.3.2より改変

(3) 長期投与試験

LDHの推移は、投与4週後には低下し、その後は維持された。また、TARC値は、nemolizumab投与後に一過性の上昇を示した後、経時的に低下し、投与開始28週後以降は、ベースライン時に近い値で推移した。その他の項目では、nemolizumab投与後に明確な変動はみられなかった。

表 2.5-6 臨床検査値の経時推移（長期投与試験）

検査項目	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 28	Week 40	Week 52
被験者数	88	88	88	88	82	79	78
LDH （U/L）	254.0	195.5	196.5	190.5	185.5	180.0	173.0
TARC (ng/L)	1893.5	4376.5	5844.0	3750.0	2173.0	2093.0	1625.0

LDH: Lactate Dehydrogenase、 TARC: Chemokine (C-C Motif) Ligand 17 中央値
5.3.5.2-1 Table 14.3.9.2及びTable 14.3.9.3より改変

2.5.5.13 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用

2.5.5.13.1 過量投与

臨床試験では過剰投与された被験者はみられず、過量投与時の徴候及び症状に関するデータは得られていない。

2.5.5.13.2 依存性、反跳現象及び乱用

依存症、反跳現象及び乱用に関する検討は実施しなかった。

2.5.5.14 市販後使用経験

Nemolizumabを含む薬剤は、国内及び海外で市販されていない。

2.5.5.15 安全性の結論

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kg除く）、第III相試験及び長期投与試験でnemolizumabを投与された被験者を対象に安全性評価を行った。プラセボ対照期間でみられた有害事象の発現割合及び重症度別発現割合は、nemolizumab群とプラセボ群は同程度であった。全治療期間でみられた有害事象の発現割合は、91.3%（439/481例）であった。これら有害事象の発現時期を見ると、その多くは投与開始以降85日目以前に発現しており、それ以降の発現割合は低かった。

死亡に至った有害事象はみられなかった。プラセボ対照期間でみられたその他の重篤な有害事象の発現割合は、nemolizumab群とプラセボ群は同程度であった。全治療期間でみられたその他の重篤な有害事象の発現割合は10.0%（48/481例）であり、その多くは回復した。全治療期間でみられた治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象の発現割合は12.7%（61/481例）であり、その多くは回復又は軽快した。全治療期間で注目すべき有害事象がみられた被験者の割合は、皮膚以外の感染症が54.9%（264/481例）、ADの悪化及び皮膚感染症が27.7%（133/481例）、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇が10.2%（49/481例）、注射関連の反応が6.7%（32/481例）、喘息が2.5%（12/481例）であり、ADの悪化を除き、多くの有害事象は軽度であった。因果関係が否定されなかったADの悪化（73例）で、重症度が中等度又は高度のADの悪化は42例であり、9例を除き、回復又は軽快した。

性別、年齢区分別及びアレルギー疾患の合併の有無別の有害事象の発現状況に臨床的に意味のある差はみられなかった。また、投与開始前のTARC値との関係については、治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象の発現割合は、TARC値が高い区分で高くなる傾向を示した。注目すべき有害事象のうち、ADの悪化及び皮膚感染症の発現割合は、TARC値が高い区分で高くなる傾向を示したが、その他の注目すべき有害事象の発現割合は、TARC値に依存した傾向はみられなかった。

Nemolizumabを投与した被験者でみられた有害事象の多くは、回復又は軽快しており、転帰が生命の危機に至る有害事象はみられなかった。また、nemolizumab投与後にみられたTARCの一過性の上昇は、その後経時的に減少し、ベースライン値に戻った以降は、再び上昇することはなかった。更に、nemolizumabの長期投与による安全性上の懸念はみられないことから、既存治療では効果不十分なそう痒を伴う13歳以上のAD患者に、ステロイド外用薬及びタクロリムス軟膏の併用下で、nemolizumab 60 mgを4週間隔で投与したときの安全性は許容できるものであり、忍容性は良好であったと考える。そして、自己注射したときの有害事象の発現状況は、医療従事者が投与したときと類似しており、自己注射による安全性の問題は認められなかったことから、自己投与は本剤の投与方法の1つとして有用であると考える。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

本剤の効能・効果は、ADに伴う、既存治療では効果不十分なそう痒を予定している。

ADは、増悪・寛解を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする慢性の皮膚疾患である。そう痒はADの特徴的な症状であり、その執拗なそう痒は、集中力の低下や睡眠障害をもたらす。また、

そう痒に伴う掻破は皮膚症状を悪化させ、そう痒を増強するという悪循環を繰り返す。更に、皮膚感染症や眼症状等の合併症を誘引するなどのADの病態形成に関与する重要な症状であることから、既存治療ではコントロールできないそう痒に対する新たな治療法が求められている。

2.5.6.1.2 現行の治療

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018[1)]に示される治療アルゴリズムでは、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏による寛解導入が行われ、これら外用療法で寛解導入できない重症、最重症又は難治性の患者には、よりクラスの高いステロイド外用薬やシクロスポリン内服薬等の併用療法が行われる。また、そう痒に対しては、抗ヒスタミン薬/抗アレルギー薬の内服治療が外用療法と併用されるが、患者個人の重症度や病像などによって効果は十分でない。シクロスポリン内服薬は、既存の外用療法で十分な効果が認められないそう痒に対しても効果を示すが、長期使用時の安全性は確立されておらず、治療期間中は腎障害、高血圧、感染症などに注意する必要があるなど、使用上の制限がある[12)]。dupilumabは、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎が適応であり、そう痒に対しても効果を示すが、投与対象は一定以上の疾患活動性（皮膚病変）を有するAD患者に限定されている。

ADは慢性の疾患であるため、長期間にわたって安全に治療できることが求められる。特に、既存治療では効果不十分なそう痒を有する患者に対しては、皮膚病変の程度にかかわらず、投与可能な新たな治療が望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

ADは、そう痒のある湿疹を主病変とする慢性の皮膚疾患であり、患者のQOLは低下していることから、そう痒、皮疹及び患者のQOLを改善することは、AD治療で重要な項目となる。

臨床試験の結果、既存治療を継続してもそう痒が残るAD患者にnemolizumabを投与したとき、プラセボと比較して、そう痒、皮疹及びQOL指標に対してベネフィットが示された。

2.5.6.2.1 主要なベネフィット

(1) そう痒の改善

Nemolizumabの効能は、ADに伴う、既存治療で効果不十分なそう痒を予定していることから、第III相試験では、ステロイド外用薬又はタクロリムス軟膏による外用療法及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬の内服治療を継続してもそう痒が残るAD患者を対象に、既存治療を継続した上で、nemolizumab 60 mgを4週間隔で4回皮下投与し、そう痒の改善を評価した。

投与開始前のそう痒VASは49.7から100.0であり、既存の外用療法及び内服治療を行っても中程度からとても強いそう痒が残る被験者[39)40)]であった。このような被験者に、nemolizumab 60 mgを4週間隔で皮下投与した結果、投与開始16週後のそう痒VAS変化率は、nemolizmab群では43%改善され、プラセボ群（21%）の間で統計的に有意な差がみられ、本剤は、既存治療で効果不十分なそう痒を改善することが確認された。そして、16週後以降もnemolizumabを継続投与することで、そう痒VAS変化率は更に改善され、投与開始68週後には-66%となり、耐薬性はみられないことから、本剤は長期投与が可能と考える。また、そう痒VAS変化率は、投与開始翌日よりnemolizumab群とプラセボ群の間で有意な差がみられたことから、nemolizumabのそう痒改善は即効性のあることが示された。

投与開始16週後にそう痒NRSで4以上改善した被験者、すなわち臨床的に意義のあるそう痒の改善が認められた被験者は、nemolizumab群ではプラセボ群の2倍以上であり、そう痒VASと同様の結果であった。更には、被験者自身が日常生活のそう痒に対する行為に基づいて評価するかゆみスコアの結果も、nemolizumab群の改善はプラセボ群に比べて大きいことが示された。すなわち、投与開始前のかゆみスコアの週平均は、両群とも3.1であり、投与開始16週後には、nemolizumab群で1.8、プラセボ群で2.4となった。また、かゆみスコアのカテゴリ別被験者の割合（表 2.7.3-8）をみると、投与開始16週後のかゆみスコアの週平均が3（かなりかゆく、人前でもかく/かゆくて目がさめる）超4以下又は2（時に手がゆき、軽くかく/かけば眠れる）超3以下の割合は、nemolizumab群に比べてプラセボ群で高かった。一方、1（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）超2以下又は0（ほとんどかゆみを感じない）超1以下の割合は、プラセボ群に比べてnemolizumab群で高く、0の被験者はnemolizumab群のみで認められ、nemolizumab群の多くの被験者では、そう痒による日常生活への影響が大きく改善された。

そう痒VAS、そう痒NRS及びかゆみスコアの結果から、本剤は、プラセボ群に比べてそう痒を強く改善することが示され、その効果は投与翌日よりみられたことから、既存治療では効果不十分なそう痒を速やかに改善することは、本剤のベネフィットと考える。

第II相試験では、外用療法ではコントロールできない又は外用療法に不耐性の18歳以上の中等症又は重症のAD患者に、既存治療を中止した上で、nemolizumabを4週間隔で皮下投与した結果、投与開始12週後のそう痒VAS変化率は、プラセボ群に比べて有意に改善されたことから、既存の外用療法が実施できないそう痒を有するAD患者に対して、本剤の単独治療は有効と考える。

(2) 皮疹の改善

皮膚の病変部では、炎症による皮膚バリア機能のさらなる低下及びアレルゲン等の侵入による被刺激性の亢進などによって、湿疹が悪化する悪循環が生じうることから、皮疹の改善は、AD治療の重要な項目の1つと考える。

第III相試験では投与開始前のEASIの平均値が26.92であり、重症なAD患者が組み入れられた。投与開始16週後のEASI変化率は、nemolizumab群では-46%であり、プラセボ群（-33%）との間で統計的に有意な差がみられたことから、本剤は、既存治療で残存する皮疹を改善することが確認された。そして、16週以降もnemolizumabを継続投与することで、EASI変化率は更に改善され、投与開始68週後のEASI変化率は-78%となり、皮疹に対する持続的な効果がみられた。

患者自身がADの症状を評価するPOEMのカテゴリ別の推移をみると、Severe eczema又はVery severe eczemaの被験者の割合は、nemolizumab群では、投与開始前の80%が投与開始16週後には31%と半減したが、プラセボ群では、ほとんど変化がみられなかった。一方、Clear or almost clear又はMild eczemaの被験者の割合は、nemolizumab群では、投与開始前の1%から投与開始16週後には29%に増加したが、プラセボ群ではnemolizumab群の半分程度の増加であった。そして、臨床的に意義があるとされているPOEMの合計スコアが4以上改善した被験者[41)]の割合は、nemolizumab 群では投与開始16週後に73%となったが、プラセボ群は44%であった。

医師による評価のEASI及び患者による評価のPOEMの結果から、本剤は、既存治療で残存する皮疹を改善することが示された。POEMの結果から、重症度の高い皮疹の患者では、本剤の投与によって皮疹が改善したと認識していると考えられ、既存治療で残存した皮疹を改善することは、本剤のベネフィットと考える。

(3) QOLの改善

ADでは、そう痒が患者のQOLを低下させることが知られており、睡眠障害や労働生産性の損失が問題となっている。AD患者は、そう痒や皮疹の改善とともに、睡眠障害や日常活動の障害などの低下したQOLが改善されることを望んでいることから、QOLの改善は、AD治療の重要な項目の1つと考える。

第III相試験の試験結果から、nemolizumabを投与した被験者では、QOL指標の改善がみられたことから、AD患者のQOLに対してもベネフィットが認められたものと考える。

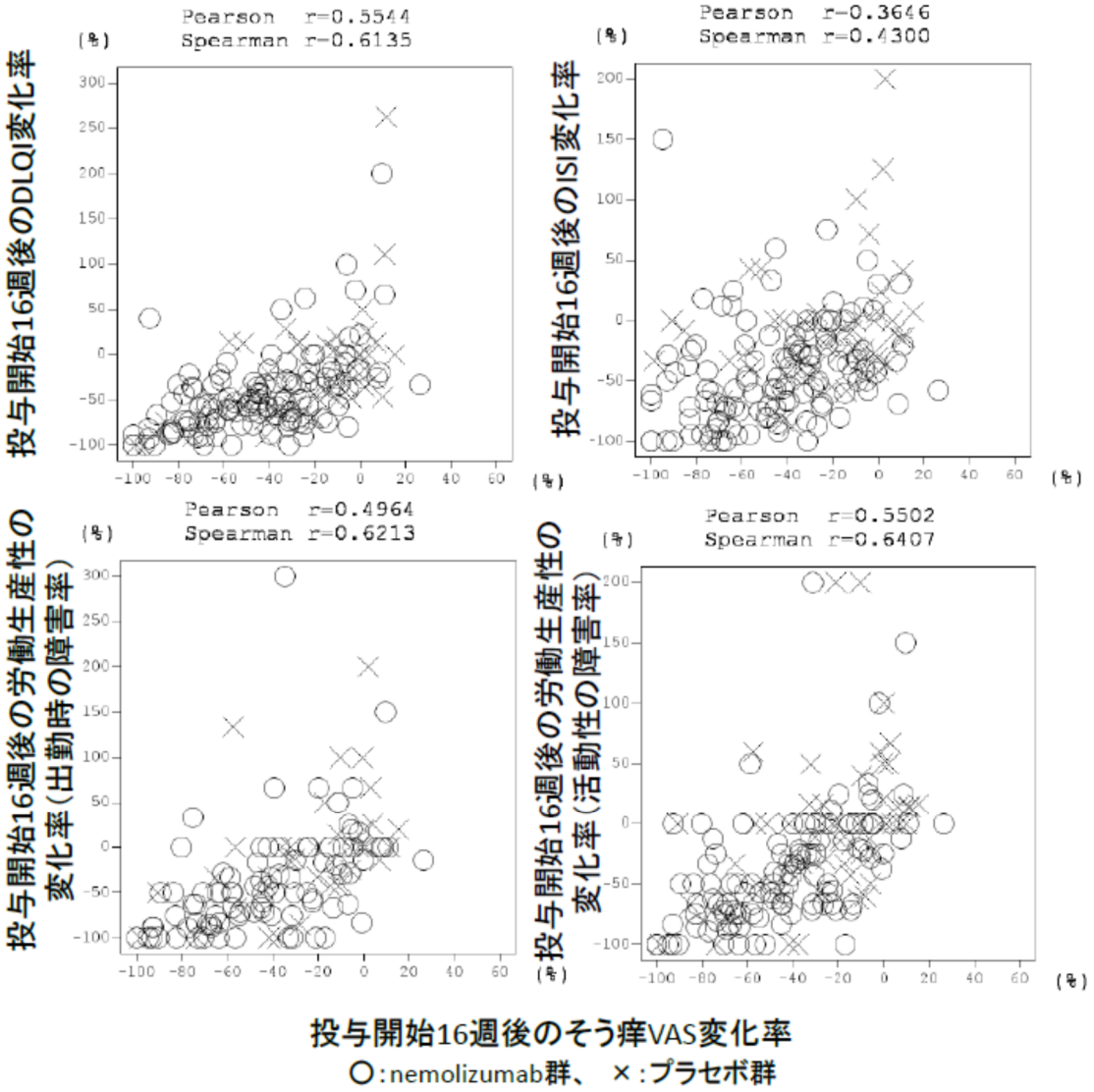
ISIは不眠症の重症度の評価を目的とした自記式質問票であり、ISIの合計スコアが7以下の場合は臨床的に意味のある睡眠障害には該当しないと言われている[36)]。第III相試験の被験者では、投与開始前のISI合計スコアが8以上、すなわち、臨床的に睡眠障害があると考えられる被験者は、nemolizumab群では76%（108/143例）、プラセボ群では78%（56/72例）であり、被験者の多くが睡眠障害の問題を抱えていた。このような被験者にnemolizumabを投与したところ、投与開始16週後には55%の被験者のISI合計スコアが7以下になり、臨床的には睡眠障害がない状態に改善された。一方、プラセボ群では、臨床的には睡眠障害がない状態に改善された被験者は21%であり、本剤の投与によって多くの被験者で睡眠障害が改善することが示された。

WPAI-ADは、ADによる仕事や日常生活に及ぼす影響を評価する指標である。第III相試験の被験者では、投与開始前の欠勤率は低く、損失はほとんどみられなかったが、出勤時の障害率、労働生産性の損失率及び活動性の障害率は、いずれも50%程度であり、損失は大きかった。このような被験者にnemolizumabを投与すると、投与開始16週後の出勤時の障害率、労働生産性の損失率及び活動性の障害率は、26%~31%に改善された。一方、プラセボ群では40%～44%であり、本剤の投与によってAD患者の低下した労働生産性が改善されることが示された。

DLQIは、皮膚疾患に特異的なQOL評価法の1つであり、DLQI合計スコアが4以下になると、ADによる日常生活への影響は最小限になったと考えられている[37)]。投与開始前にDLQIが5以上、すなわちADによる日常生活への影響がある被験者は、nemolizumab群が95%（129/136例）、プラセボ群が97%（67/69例）であった。そのような被験者にnemolizumabを投与すると、投与開始16週後にDLQI合計スコアが4以下になった被験者の割合は、nemolizumab群が40%とプラセボ群（22%）に比べて有意に高い値を示したことから、本剤の投与によって、AD患者の低下したQOLを改善させる効果があるものと考える。

投与開始16週後のそう痒VAS変化率とDLQI変化率、ISI変化率又は労働生産性（出勤時の障害率及び活動性の障害率）変化率の相関図を図 2.5-7に示した。そう痒VASの改善が大きい被験者では、QOL指標も改善されたことから、AD患者の低下したQOLを改善することは、そう痒の改善とともに本剤のベネフィットと考える。

図 2.5-7 そう痒VAS変化率とQOL指標の変化率の相関図



5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.7.1、Figure 14.2.3.7.2、Figure 14.2.3.7.3及びFigure 14.2.3.7.5より改変

2.5.6.3 リスク

重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、第III相試験及び長期投与試験の治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象並びに比較的よくみられた有害事象の発現状況に基づき、リスクを評価した。重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクとして管理する必要があるリスクは主要なリスクに記載し、重要なリスクとして管理する必要がないと判断したリスクは、重要なリスクとしなかった因子として記載した。

2.5.6.3.1 主要なリスク

2.5.6.3.1.1 重要な特定されたリスク

本剤の重要な特定されたリスクはなかった。

2.5.6.3.1.2 重要な潜在的リスク

(1) 皮膚症状の悪化

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）及び第III相試験を併合解析した結果、プラセボ対照期間でADが悪化した被験者の割合は、nemolozumab群が21.3%（64/301例）、プラセボ群が18.8%（21/112例）と同程度であったが、治験薬との因果関係が否定されなかったADの悪化の発現割合は、それぞれ12.3%（37/301例）及び4.5%（5/112例）と、nemolizumab群で高かった。申請用量である60 mg投与（第III相試験）のプラセボ対照期間でADが悪化した被験者の割合は、nemolizumab群が23.8%（34/143例）、プラセボ群が20.8%（15/72例）で、因果関係が否定されなかったADの悪化は、それぞれ17.5%（25/143例）及び5.6%（4/72例）であり、併合解析と同様の結果であった。

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験の全治療期間を通して、ADの悪化として報告された重篤な有害事象は、6例（アトピー性皮膚炎：5例、剥脱性皮膚炎：1例）であり、因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、2例（アトピー性皮膚炎：1例、剥脱性皮膚炎：1例）であった。申請用量である60 mg投与（第III相試験及び長期投与試験）でみられた重篤な有害事象は剥脱性皮膚炎の1例のみであった。

なお、第III相試験及び長期投与試験では、ADの悪化は、予期できない重症度になった場合、悪化する頻度が増加した場合、又は症状の特徴が変化している場合と規定しており、上記臨床試験の結果では、原病変の悪化以外に、皮膚症状の特徴が変化したものや特徴の異なる皮膚症状の発現もADの悪化に含まれている。

治験薬との因果関係を問わないADの悪化の発現割合は、nemolizumab群とプラセボ群で同程度であり、nemolizumab群のADの悪化症例の中にはそう痒の改善が認められている被験者もいることから、必ずしもnemolizumabがADの悪化を引き起こすとは言えない。しかしながら、因果関係が否定できないADの悪化はnemolizumab群で多くみられており、原病変の悪化以外に特徴の異なる皮膚症状の発現も併せてADの悪化として報告されていることを踏まえると、原病変とは異なる皮膚症状を発現させる可能性が考えられる。

以上より、本剤投与により原疾患であるADの皮膚症状を悪化させる可能性及びADとは異なる皮膚症状を発現させる可能性があることの両者を考慮し、皮膚症状の悪化を本剤の重要な潜在的リスクとして管理する必要があると考える。

(2) 重篤な感染症

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）及び第III相試験を併合解析した結果、プラセボ対照期間でみられた皮膚感染症に関する有害事象の発現割合は、nemolizumab群が10.6%（32/301例）、プラセボ群が10.7%（12/112例）と同程度であったが、因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ2.7%（8/301例）及び4.5%（5/112例）とプラセボ群で高かった。申請用量である60 mg投与（第III相試験）のプラセボ対照期間でみられた皮膚感染症に関する有害事象の発現割合は、nemolizumab群が7.0%（10/143例）、プラセボ群が9.7%（7/72例）で、因果関係が否定されなかった皮膚感染症に関する有害事象は、それぞれ2.8%（4/143例）及び5.6%（4/72例）であり、併合解析と同様の結果であった。

皮膚以外の感染症の発現割合は、併合解析のプラセボ対照期間では、nemolizumab群が25.9%（78/301例）、プラセボ群が30.4%（34/112例）であり、因果関係が否定されなかった有

害事象は、それぞれ8.3%（25/301例）及び3.6%（4/112例）であった。60 mg投与のプラセボ対照期間では、nemolizumab群21.0%（30/143例）、プラセボ群25.0%（18/72例）、因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ5.6%（8/143例）及び2.8%（2/72例）であり、併合解析の結果と類似していた。

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験の全治療期間でみられた皮膚感染症及び皮膚以外の感染症に関連する有害事象の発現割合は、それぞれ27.7%（133/481例）及び54.9%（264/481例）であった。このうち、重篤な有害事象として報告されたのは、それぞれ10例及び8例であり、60 mg投与（第III相試験及び長期投与試験）の被験者は、それぞれ7例及び4例であった。60 mg投与の被験者でみられた重篤な有害事象の内訳は、蜂巣炎（3例）、菌血症（2例）、カポジ水痘様発疹、男性外性器蜂巣炎、皮膚細菌感染、膿痂疹、肺炎及びウイルス感染（各1例）であり、因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、蜂巣炎及び菌血症（各2例）、カポジ水痘様発疹、男性外性器蜂巣炎*、皮膚細菌感染*、膿痂疹、肺炎及びウイルス感染（各1例）であった。

臨床試験でみられた感染症に関する有害事象の発現割合は、nemolizumab群とプラセボ群で差は認められないものの、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象が報告されていることから、重篤な感染症を本剤の重要な潜在的リスクとして管理する必要があると考える。

*：治験責任医師は、治験薬との因果関係は否定できると判断したが、申請者は治験薬との関連性は必ずしも否定できないと判断した。

2.5.6.3.2 重要なリスクとしなかった因子

(1) 注射関連の反応

注射関連の反応として、治験薬投与24時間以内に発現した有害事象で、注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を確認した。第II相（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）及び第III相試験を併合解析した結果、プラセボ対照期間でみられた注射関連の反応に関する有害事象の発現割合は、nemolizumab群が6.6%（20/301例）、プラセボ群が2.7%（3/112例）であり、因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ5.0%（15/301例）及び0.9%（1/112例）であった。また、申請用量である60 mg投与（第III相試験）のプラセボ対照期間でみられた注射関連の反応に関する有害事象の発現割合は、nemolizumab群が8.4%（12/143例）、プラセボ群が2.8%（2/72例）であり、因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ6.3%（9/143例）及び1.4%（1/72例）であり、併合解析と同様の結果であった。

併合解析の結果、nemolizumab群でみられた注射関連の反応に関する有害事象の多くは注射部位の症状であり、60 mg以外の投与量でみられた剥脱性皮膚炎（1例）を除き、いずれも非重篤であった。60 mg投与の被験者でみられた注射部位の症状は、注射部位内出血及び注射部位反応（各3例）、注射部位腫脹（2例）、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感及び注射部位不快感（各1例）であった。

臨床試験でみられた注射関連の反応に関する有害事象は、その多くが非重篤であり、注射部位反応については添付文書上副作用として注意喚起を行うが、本剤の重要なリスクとして管理する必要はないと考える。

(2) 喘息

喘息はアレルギー疾患であり、アトピー性皮膚炎では通常より合併率が高いことが知られているが、第II相（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験の全治療期間でみられた喘息に関連する有害事象の発現の割合は、2.5%（12/481例）と低く、その内訳は、喘息（9例）、咳嗽、喘鳴及び気管支反応性亢進（各1例）であり、喘息（2例）、咳嗽及び気管支反応性亢進（各1例）は、因果関係が否定されなかった。申請用量である60 mg投与（第III相試験及び長期投与試験）でみられた喘息に関する有害事象は喘息（7例）であり、その内5例は因果関係が否定された。喘息に関連する有害事象で、治験薬の投与中止又は中断に至った被験者は2例みられ、いずれも因果関係は否定されなかった。1例は申請用量以外の投与量でみられた気管支反応性亢進（転帰：未回復）であり、もう1例は申請用量でみられた喘息（転帰：回復）であった。

臨床試験でみられた喘息に関連する有害事象は、いずれも非重篤であり、本剤の重要なリスクとして管理する必要はないと考える。

(3) 血中クレアチンホスホキナーゼ上昇

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）、第III相試験及び長期投与試験の全治療期間でみられた血中クレアチンホスホキナーゼ上昇に関連する有害事象の発現割合は10.2%（49/481例）であり、内訳は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（47例）及び筋肉痛（2例）であった。因果関係が否定されなかった有害事象は6例であり、いずれも血中クレアチンホスホキナーゼ増加（中等度：2例、軽度：4例）であり、転帰は回復した。なお、筋肉痛がみられた被験者では、有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加は報告されていなかった。申請用量である60 mgを投与した（第III相試験及び長期投与試験）被験者では、29例に血中クレアチンホスホキナーゼ上昇に関連する有害事象がみられ、その内訳は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（27例）及び筋肉痛（2例）であった。因果関係が否定されなかった有害事象は3例であり、いずれも軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。

臨床試験でみられた血中クレアチンホスホキナーゼ上昇に関する有害事象の多くは血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、臨床的症状を伴わないことから、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇は、本剤の重要なリスクとして管理する必要はないと考える。

(4) TARC値の上昇

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kgを除く）及び第III相試験のプラセボ対照期間では、10例の被験者でサイトカイン異常（TARC値上昇）の有害事象が報告され、いずれもnemolizumab群であり、因果関係は否定されなかった。また、全治療期間を通しては、14例の被験者でサイトカイン異常の有害事象が報告され、13例は因果関係が否定されなかった。更には、nemolizumab群では、投与開始4週後又は8週後のTARC値は、投与開始前に比べて高値を示したが、プラセボ群ではTARC値の変動はみられなかった（表 2.5-5）。Nemolizumab投与後にみられたTARCの一過性の上昇は、その後経時的に減少し、投与開始28週後又は32週後にはベースライン値となり、それ以降はベースライン値を上回ることはなかった。

血清中のTARC値は、ADの短期病勢のマーカーとして用いられている[1)]ことから、nemolizumab投与後にみられたTARC値上昇に伴って病状が変化しているかを確認するため、皮疹の面積及び重症度に基づき算出されるEASIの変化との相関性を確認した（図 2.7.4-2及び図 2.7.4-3）。第III相試験のnemolizumab群で投与開始4週後及び8週後のTARC値が上昇した

被験者の多くでは、EASIの悪化は認められなかった。すなわち、nemolizumab投与後にTARC値の上昇がみられた多くの被験者では、臨床的症状の変化を伴わないことから、TARC値の上昇は、本剤の重要なリスクとして管理する必要はないと考える。

(5) 免疫原性

Nemolizumab 60 mgを投与した第III相試験及び長期投与試験では、それぞれ4.8%（10/210例）及び12.5%（11/88例）の被験者で、ADAが陽性と判断されたが、中和抗体はすべて陰性と判断された。これらADAが陽性と判断された被験者の抗体価は、3例（1例は320倍、残り2例は160倍）を除き、10倍~40倍と低い値を示し、ADAによるそう痒VASの変動及び関連する有害事象の発現は、いずれの被験者でもみられなかった。

本剤投与後にADAが産生される割合は低く、産生された場合でもその抗体価は低く、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられることから、免疫原性は、本剤の重要リスクとして管理する必要はないと考える。

2.5.6.3.3 不足情報

(1) 妊婦/授乳婦

妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者及び治験期間中に避妊を行う意思のない女性患者は、試験対象から除外しており、妊婦及び授乳婦に投与した経験はなく、これらの患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

非臨床試験では、拡充型出生前及び出生後の発生（ePPND）試験を実施し、nemolizumabに関連した毒性学的変化は認められなかったことから、妊婦及び授乳婦に関する情報は、重要な不足情報には該当しないと考える。

(2) 小児（13歳未満）

13歳未満のAD患者にnemolizumabを反復投与した経験はなく、有効性及び安全性は確立していないが、2.5.1.4.1 国内での開発計画に示すように、13歳未満のAD患者を対象とした臨床試験を実施している。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ADの主要な症状であるそう痒は、Itch-scratch cycleによる皮膚症状の悪化だけでなく、睡眠障害及び日常活動の障害を招くことから、そう痒を改善することはADの治療にとって重要である。第III相試験では、既存治療では効果不十分なそう痒を有するAD患者に、既存治療併用下でnemolizumab 60 mgを4週間隔で皮下投与した結果、nemolizumab群のそう痒改善は、プラセボ群との間で統計的に有意な差がみられ、その差は臨床的に意義のあるものであった。また、nemolizumab群の皮疹改善もプラセボ群との間で統計的に有意な差がみられ、そう痒だけでなく、皮疹に対しても効果を有することが示された。そして、そう痒の改善と睡眠障害、労働生産性及びDLQIの改善が相関することが示されたことから、既存治療で効果不十分なAD患者のそう痒及び皮疹を改善するだけでなく、それら症状によって引き起こされた睡眠障害や労働生産性などのQOLの低下を改善することは、本剤のベネフィットと考える。

加えて、nemolizumabを投与した被験者でみられた有害事象の多くは、軽度又は中等度であり、多くの有害事象は回復又は軽快した。また、長期投与による安全性の新たな懸念はみられなかっ

た。主要な潜在的リスクとして「皮膚症状の悪化」及び「重篤な感染症」を設定したが、これらのリスクは、医師及び患者に注意喚起するとともに発症したときには速やかに適切な処置を施すことで管理可能と考える。

臨床試験を通して示された本剤のベネフィットは、リスクを上回っていると考えられることから、本剤は既存治療では効果不十分なそう痒を有するAD患者に対する新たな治療薬になるものと考える。

2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価結果に重要となる添付文書及びリスク管理活動

本剤のベネフィット・リスク評価結果は、本剤の適正使用が前提となる。本剤の適正使用の方策は、添付文書、患者用説明資材、製品表示を用いて、医療従事者に情報提供し、患者を指導する予定である。

また、医薬品リスク管理計画書に基づき、製造販売後に安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施し、本剤のベネフィット・リスクを評価する予定である。

2.5.6.5 補遺

なし

2.5.7 参考文献

1) 加藤 則人，大矢 幸弘，池田 政憲，海老原 全，片山 一朗，佐伯 秀久，他．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.
2) Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: part 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2014; 70: 338-51.
3) Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 657-82.
4) Furue M, Kadono T. New therapies for controlling atopic itch. J Dermatol 2015; 42: 847-50
5) 古江 和久，古江 増隆.IL-31/IL-31 receptorシグナルと掻痒 -アトピー性皮膚炎の痒み-．臨床免疫・アレルギー科. 2018: 69; 348-55
6) Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? Clin Rev Allergy Immunol. 2016: 51; 263-92
7) Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G. et.al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138: 500-8
8) Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. Arch Pediatr Adolesc Med 2005 Aug; 159(8): 745-50.

9) Arima K, Gupta S, Gadkari A, Hiragun T, Kono T, Katayama I, et al. Burden of atopic dermatitis in Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey. J Dermatol. 2018; 45 (4): 390-6
10) Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taïeb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 226-32.
11) Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. Arch Dis Child 1997; 76: 159-62.
12) 五十嵐 敦之, 中川 秀己, 瀧川 雅浩, 古江 増隆, 大槻 マミ太郎, 川島 眞, 他. アトピー性皮膚炎治療におけるシクロスポリンMEPCの使用指針. 臨床皮膚科 2009; 63: 1049-54.
13) Wahlgren CF. Itch and atopic dermatitis: an overview. J dermatol 1999; 26: 770-9.
14) Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 178-89.
15) 統計表（総患者数、性・年齢階級×傷病小分類別）https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124801
16) Furue M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, et al. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. Br J Dermatol 2003; 148: 128-33.
17) 中原 剛士, 藤田 浩之, 有馬 和彦, 田口 有里恵, 本山 聡平, 古江 増隆. アトピー性皮膚炎における疾病負荷と治療満足度に対する患者と医師の認識の相違－アンケート調査より. 日皮会誌 2018; 128: 2843-55.
18) 古江 増隆. アトピー性皮膚炎患者は何に悩み、治療に何を望んでいるか－治療満足度に関する患者のアンケート調査結果の解析－. 皮膚臨床 2004; 46: 73-9
19) Wahlgren CF, Scheynius A, Hägermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 1990; 70(4); 323-9.
20) ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会. 成人の重症アトピー性皮膚炎患者を対象としたシクロスポリンMEPCとプラセボとの比較試験 多施設共同，ランダム化，二重盲検並行群間比較試験. 臨皮. 2009; 63: 73-82
21) Diveu C, Lak-Hal AH, Froger J, Ravon E, Grimaud L, Barbier F, et al. Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling. Eur Cytokine Netw. 2004; 15(4): 291-302
22) Cheung PF, Wong CK, Ho AW, Hu S, Chen DP, Lam CW. Activation of human eosinophils and epidermal keratinocytes by Th2 cytokine IL-31: implication for the immunopathogenesis of atopic dermatitis. Int Immunol. 2010; 22(6): 453-67.
23) Wong CK, Leung KM, Qiu HN, Chow JY, Choi AO, Lam CW. Activation of eosinophils interacting with dermal fibroblasts by pruritogenic cytokine IL-31 and alarmin IL-33: implications in atopic dermatitis. PLoS One. 2012; 7(1): e29815.
24) Horejs-Hoeck J, Schwarz H, Lamprecht S, Maier E, Hainzl S, Schmittner M, et al. Dendritic cells activated by IFN-γ/STAT1 express IL-31 receptor and release proinflammatory mediators upon IL-31 treatment. J Immunol. 2012; 188(11): 5319-26.
25) Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. Allergy. 2010; 65(6): 712-21.
26) Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, et. al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(2): 426-33

27) Hanel KH, Pfaff CM, Cornelissen C, Amann PM, Marquardt Y, Czaja K, et al. Control of the physical and antimicrobial skin barrier by an IL-31-IL-1 signaling network. J Immunol. 2016; 196(8): 3233-44.
28) van Drongelen V, Haisma EM, Out-Luiting JJ, Nibbering PH, El Ghalbzouri A. Reduced filaggrin expression is accompanied by increased Staphylococcus aureus colonization of epidermal skin models. Clin Exp Allergy. 2014; 44(12): 1515-24
29) Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. J Allergy Clin Immunol. 2020; 145(1): 173-82
30) Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al., Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations. AAPS J. 2014; 16: 658-73
31) 加藤 則人, 佐伯 秀久, 中原 剛士, 田中 暁生, 椛島 健治, 菅谷 誠, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2016年版. 日皮会誌 2016; 126(2): 121-55
32) Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H:, Shimojo N, Shoji S, et.al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. Allergol Int 2017; 66(2): 230-47
33) Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. Acta Derm Venereol 2012; 92(5): 502-7.
34) Chalmers JR, Simpson E, Apfelbacher CJ, Thomas KS, von Kobyletzki L, Schmitt J, et al. Report from the fourth intenational consensus meeting to harmonaize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). Br J Dermatol 2016; 175(1): 69-79.
35) 宗澤 岳史, Morin CM, 井上 雄一, 根建 金男. 日本語版不眠重症度質問票の開発. 精神科治療学 2009; 24(2): 219-25.
36) Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insominia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med 2001; 2(4): 297-307.
37) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. S3–Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10(s2): s1-95.
38) Kakinuma T. Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. J Allergy Clin Immunol. 2001; 107(3): 535-41.
39) Kido-Nakahara M, Katoh N, Saeki H, Mizutani H, Hagihara A, Takeuchi S, et al.. Comparative cut-off value setting of pruritus intensity in visual analogue scale and verbal rating scale. Acta Derm Venereol. 2015; 95(3): 345-6.
40) 江畑 俊哉. アトピー性皮膚炎におけるかゆみの評価と最近の動向. 皮膚の科学. 2015; 14 増刊23号: 1-6.
41) Schram ME, Spuls PhI, Leeflang MMG., Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy. 2012; 67(1): 99-106.