ミチーガ皮下注用 60mgシリンジ

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
AUC_{last}	Area under the serum concentration-time curve from time zero to the last observed serum concentration time point：投与後0時間から最終定量可能時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
CV	Coefficient of variation：変動係数
DCS	Dual chamber syringe：デュアルチャンバーシリンジ
ECL	Electro chemiluminesence：電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素結合免疫吸着測定法
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリンG
IL-31	Interleukin 31：インターロイキン31
IL-31RA	Interleukin 31 receptor A：インターロイキン31受容体A
Q4W	Dosing once per 4 weeks：4週1回投与
Q8W	Dosing once per 8 weeks：8週1回投与
RE	Relative error：相対誤差

目次

頁
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2 製剤開発における生物薬剤学的（薬物動態）比較の概要 4
2.7.1.1.3 分析法 4
2.7.1.1.3.1 ヒト血清中nemolizumab濃度の分析法 4
2.7.1.1.3.2 ヒト血清中ADAの分析法 5
2.7.1.1.3.3 ヒト血清中抗薬物中和抗体の分析法 7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.3.1 第I相試験で使用した製剤と第II相試験で使用した製剤の比較 7
2.7.1.3.2 第II相試験で使用した製剤と第III相試験で使用した製剤（バイアル）の比較 8
2.7.1.3.3 第III相試験で使用したバイアル製剤と長期投与試験で使用したDCS製剤の比較 8
2.7.1.4 付録 8
2.7.1.5 参考文献 8

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

Nemolizumabは、ヒトのインターロイキン-31（以下、IL-31）の受容体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り、既存治療では効果不十分なアトピー性皮膚炎に伴うそう痒を対象に開発している。本項では、開発段階における製剤開発の経緯、nemolizumab製剤の情報を示し、その同等性/同質性について述べる。また、臨床試験にて用いた血清中nemolizumab濃度、抗薬物抗体（以下、ADA）、抗薬物中和抗体を評価するための分析法について示す。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

臨床試験では、100 mgバイアル製剤及び60 mg DCS製剤を使用した（表 2.7.1-1）。

第I相試験で使用したバイアル製剤は[redacted]であり、100 mg/mLのnemolizumabの他、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含む、pH[redacted]～[redacted]の[redacted]であった。第II相試験以降で使用した各製剤は[redacted]であり、注射用水で[redacted]したとき、100 mg/mLのnemolizumabの他、[redacted]、[redacted]又は[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含む溶液となり、pHは[redacted]～[redacted]であった。

なお、製剤開発の経緯、製剤処方の変更の詳細及び同等性/同質性の概要は、2.3.P.2に示した。

表 2.7.1-1 臨床試験に使用した製剤の一覧

臨床試験	試験番号	製剤
第I相試験	CIM001JP	100 mg バイアル製剤（[redacted]）
第II相試験	CIM003JG	100 mg バイアル製剤（[redacted]）
第III相試験	M525101-01	100 mg バイアル製剤（[redacted]）
		60 mg DCS製剤
長期投与試験	M525101-02	60 mg DCS製剤

2.7.1.1.2 製剤開発における生物薬剤学的（薬物動態）比較の概要

各製剤間で生物学的同等性を確認した試験は実施していないが、実施した第I相試験の単回投与時及び第II相試験以降の臨床試験の初回投与時の薬物動態を比較し、製剤変更がnemolizumabの薬物動態に影響しないことを確認した。

2.7.1.1.3 分析法

ヒト血清中nemolizumab濃度の定量、並びにヒト血清中ADA及び抗薬物中和抗体の検出に用いた分析法を以下に示す。いずれの分析法も分析施設ごとにバリデーション試験を実施し、測定に十分な真度及び精度を有することを確認した。

2.7.1.1.3.1 ヒト血清中nemolizumab濃度の分析法

ヒト血清中nemolizumab濃度は、[redacted]をプレートに固相化し、[redacted]及び[redacted]を検出試薬としたサンドイッチELISA法を用いて測定した。

すべての臨床試験のサンプルは、[redacted]で測定した。本分析法のバリデーション

試験結果を表 2.7.1-2に示した。

表 2.7.1-2 ヒト血清中nemolizumab濃度分析法のバリデーション結果

測定施設	[redacted]	
報告書番号	ADM[redacted]-0028	ADM[redacted]-0111
添付資料番号	5.3.1.4-1	5.3.1.4-2
定量範囲	100～6400 ng/mL	
定量下限	100 ng/mL	
分析単位内再現性	精度（CV）：1.4%～6.8% 相対誤差（RE）：–16.7%～4.0%	
分析単位間再現性	精度（CV）：2.9%～8.2% 相対誤差（RE）：–6.1%～–1.5%	
室温安定性	24時間	
凍結/融解安定性	4凍結/融解サイクル（–20°C/室温） 5凍結/融解サイクル（–70°C以下/室温）	
長期保存安定性	367日間（–20°C及び–70°C以下）	
対象の臨床試験	CIM001JP、CIM003JG、M525101-01、M525101-02	

2.7.1.1.3.2 ヒト血清中ADAの分析法

ヒト血清中ADAの分析法は、測定試料中のADAを[redacted]及び[redacted]と混合して複合体を形成させた後、複合体を[redacted]固相化プレートに結合させ、電気化学発光（Electro chemiluminesence、ECL）法で検出するブリッジングELISA法である。

試料の測定では、スクリーニング試験にてScreening cut point以上のECLシグナルを示した試料を対象に、確認試験を実施した。確認試験では、試料にnemolizumabを添加したときのECLシグナルの減少により、シグナル阻害率がConfirmatory cut pointを超えた試料を陽性（positive）とした。

第I相試験及び第II相試験のサンプルは株式会社中外医科学研究所で測定し、第III相試験及び長期投与試験のサンプルは[redacted]で測定した。本分析法のバリデーション試験結果を表 2.7.1-3に示した。

表 2.7.1-3 ヒト血清中ADA分析法のバリデーション結果

測定施設	株式会社中外医科学研究所		[redacted]
報告書番号	ADM[redacted]-0042	ADM[redacted]-0014	ADM[redacted]-0067
添付資料番号	5.3.1.4-3	5.3.1.4-4	5.3.1.4-5
Screening cut point	陰性対照の平均ECLシグナル × normalization factor		
	Normalization factor：1.61	Normalization factor： 1.28（アトピー性皮膚炎患者）、1.88（健康人）	Normalization factor： 1.61（アトピー性皮膚炎患者）
Confirmatory cut point	–	–	12.1%
感度	13.2 ng/mL	5.88 ng/mL（アトピー性皮膚炎患者） 19.3 ng/mL（健康人）	14.7 ng/mL（アトピー性皮膚炎患者）
分析単位内再現性	精度（CV）：2.9%～4.2%		精度（CV）：2.2%～2.9%
分析単位間再現性	精度（CV）：2.9%～4.1%		精度（CV）：9.8%～15.7%
力価再現性	低濃度（50.0 ng/mL）：3/3 runで同一力価を示した 中濃度（500 ng/mL）：3/3 runで同一力価を示した 高濃度（2500 ng/mL）：3/3 runで同一力価を示した		低濃度（50.0 ng/mL）：1.30~1.60* 中濃度（500 ng/mL）：2.30* 高濃度（2500 ng/mL）：3.00～3.30* *：希釈倍数の常用対数
対象の臨床試験	CIM001JP、CIM003JG		M525101-01、M525101-02

2.7.1.1.3.3 ヒト血清中抗薬物中和抗体の分析法

ヒト血清中抗薬物中和抗体の測定は、[redacted]を用いた細胞バイオアッセイ法で実施した。発色色素を用いた生細胞測定キット比色法により、細胞の増殖性を測定し、中和抗体の産生を評価した。第I相試験では抗薬物中和抗体は測定しなかった。第II相試験以降のサンプルは、[redacted]で測定した。本測定法のバリデーション試験結果を表 2.7.1-4に示した。

表 2.7.1-4 ヒト血清中抗薬物中和抗体分析法のバリデーション結果

測定施設		[redacted]
報告書番号		PRD[redacted]-384
添付資料番号		5.3.1.4-6
カットポイント値		陰性対照の平均シグナル × normalization factor（1.33）
感度		9.11 µg/mL（平均値）
測定単位内再現性	ADA濃度	精度（CV）
	20 µg/mL	4.3%
	50 µg/mL	4.9%
測定単位間再現性	ADA濃度	精度（CV）
	20 µg/mL	9.3%
	50 µg/mL	5.2%
対象の臨床試験		CIM003JG、M525101-01、M525101-02

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

第I相試験、第II相試験、第III相試験及び長期投与試験の要約は2.7.2.2.2に、それらの薬物動態パラメータの要約は、表 2.7.2-8及び表 2.7.2-9に示した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 第I相試験で使用した製剤と第II相試験で使用した製剤の比較

第I相試験では[redacted]、第II相試験では[redacted]を使用したため、第I相試験のPart C（日本人アトピー性皮膚炎患者）に対する第II相試験の初回投与後の投与量当たりのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均比とその90%信頼区間に基づき、製剤間でのnemolizumabの曝露を比較した（表 2.7.1-5）。その結果、C_{max}及びAUC_{inf}のいずれの信頼区間も1を含んでおり、製剤間でnemolizumabの薬物動態に明確な差はないものと考える。

表 2.7.1-5 第I相試験（アトピー性皮膚炎患者）に対する第II相試験の投与量当たりの曝露量の幾何平均比

パラメータ	幾何平均の比	90%信頼区間	
		下限	上限
C_{max}/Dose	0.917	0.794	1.06
AUC_{inf}/Dose	1.01	0.851	1.20

5.3.5.1-1 Appendix 16.5のTable 4より改変

2.7.1.3.2 第II相試験で使用した製剤と第III相試験で使用した製剤（バイアル）の比較

第II相試験及び第III相試験は、[redacted]（バイアル製剤）であり、第II相試験の投与量は体重換算（0.5 mg/kg及び2.0 mg/kg）であり、第III相試験は固定用量（60 mg）であった。そこで、第III相試験で1.0 mg/kgに近い投与量となる被験者として、体重が60 kg以下及び60 kg超70 kgの被験者の初回投与後のnemolizumabの曝露量を、第II相試験の初回投与後のnemolizumabの曝露量と比較した。

第III相試験の初回投与後のC_{max}及びAUC_{last}は、いずれの体重区分でも0.5 mg/kg投与の約2倍、2.0 mg/kg投与の約半分の値を示したことから、両製剤間でnemolizumabの薬物動態に明確な差はないものと考える（表 2.7.1-6）。

表 2.7.1-6 第II相試験及び第III相試験の薬物動態パラメータ

	0.5 mg/kg Q4W (n=54)	60kg以下 (n=61)	60kg超70kg以下 (n=38)	2.0mg/kg Q4W (n=52)
C_{max}(μg/mL)	3.45 (1.02)	6.41 (1.71)	5.86 (1.73)	12.7 (3.64)
AUC_{last} (day·μg/mL)	62.8 (20.1)	115.40 (30.25)	105.67 (30.78)	214 (78.6)

平均値（標準偏差）

2.7.1.3.3 第III相試験で使用したバイアル製剤と長期投与試験で使用したDCS製剤の比較

第III相試験及び長期投与試験の投与量は、いずれも60 mgの固定用量であり、初回投与時の製剤は、それぞれバイアル製剤及びDCS製剤であったことから、長期投与試験に対する第III相試験の初回投与後のC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均比とその90%信頼区間に基づき、製剤間でのnemolizumabの曝露を比較した（表 2.7.1-7）。その結果、C_{max}及びAUC_{last}のいずれの信頼区間も1を含んでおり、両製剤間でnemolizumabの薬物動態に明確な差はないものと考える。

表 2.7.1-7 長期投与試験に対する第III相試験の曝露量の幾何平均比

パラメータ	幾何平均の比	90%信頼区間	
		下限	上限
C_{max} (μg/mL)	1.13	1.01	1.25
AUC_{last}(day*μg/mL)	1.17	1.06	1.30

5.3.5.3-1 Table 5.4より改変

2.7.1.4 付録

2.7.1.5 参考文献

ミチーガ皮下注用60mgシリンジ

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.2 臨床薬理試験

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_{inf}	Area under the serum concentration-time curve from zero to infinity：0から無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the serum concentration-time curve from zero to last measurable concentration time point：0から最終測定可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}28Day}$	Area under the serum concentration-time curve from zero to last measurable concentration time point：0から28日後までの血清中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	Maximum concentration in serum：最高血清中濃度
DCS	Dual chamber syringe
IgE	Immunoglobulin E
IL-31	Interleukin-31:インターロイキン-31
Nemolizumab	中外製薬株式会社で創製されたヒト化抗ヒトIL-31RA モノクローナル抗体
PD	Phramacodynamic(s)
PK	Pharmacokinetic(s)
Q2W	Every 2 weeks：2週ごとに
Q4W	Every 4 weeks：4週ごとに
Q6W	Every 6 weeks：6週ごとに
Q8W	Every 8 weeks：8週ごとに
SD	Standard deviation：標準偏差
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine
VAS	Visual analog scale

目次

頁
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の概観 4
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の要約 5
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.2.2.1 単回投与試験 6
2.7.2.2.2.2 反復投与試験 8
2.7.2.2.3 母集団PK解析 10
2.7.2.2.3.1 第I相試験（CIM001JP）及び第II相試験（CIM003JG） 10
2.7.2.2.3.2 第III相試験 11
2.7.2.2.3.3 長期投与試験 11
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.2.3.1 吸収、分布、代謝、排泄 12
2.7.2.3.1.1 吸収 12
2.7.2.3.1.2 分布 13
2.7.2.3.1.3 代謝 13
2.7.2.3.1.4 排泄 13
2.7.2.3.2 用量比例性 13
2.7.2.3.3 内因性要因の評価 13
2.7.2.3.3.1 患者と健康被験者 13
2.7.2.3.3.2 性別 14
2.7.2.3.3.3 体重 14
2.7.2.3.3.4 高齢者 14
2.7.2.3.3.5 腎機能障害 15
2.7.2.3.3.6 肝機能障害 15
2.7.2.3.3.7 人種差 15
2.7.2.3.4 薬物相互作用 15
2.7.2.3.5 曝露量-反応関係 15
2.7.2.3.5.1 母集団PK-VAS解析 15
2.7.2.4 特別な試験 16
2.7.2.4.1 免疫原性 16
2.7.2.4.1.1 第I相試験 16
2.7.2.4.1.2 第II相試験 16
2.7.2.4.1.3 第III相試験 17
2.7.2.4.1.4 長期投与試験 17
2.7.2.5 付録 18
2.7.2.6 参考文献 22

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の概観

Nemolizumabの薬物動態（pharmacokinetics、PK）に、チトクロームP450などの代謝酵素、トランスポーター及び蛋白結合は関与しないと考えられることから、ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験は実施しなかった。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成及び概観

Nemolizumabの臨床薬理学的評価は、第I相試験（CIM001JP）、第II相試験（CIM003JG）、第III相試験（M525101-01）及び長期投与試験（M525101-02）の4試験のデータに基づき行った。NemolizumabのPK、薬力学的バイオマーカー及び抗薬物抗体（ADA）を検討した臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2-1に示した。

血清中nemolizumab濃度をPKの指標として、単回投与時のPKはCIM001JP試験で、反復投与時のPKはCIM003JG試験、M525101-01試験及びM525101-02試験で検討した。血清中nemolizumab濃度はバリデートされたサンドイッチELISA法を用いて定量した（2.7.1.1.3.1）。母集団PK解析は、CIM001JP試験及びCIM003JG試験の血清中nemolizumab濃度を用いて、nemolizumabのPKに及ぼす因子を検討し、AD患者におけるPKパラメータを推定した。更に新たにM525101-01試験で得られた血清中nemolizumab濃度から、既存の母集団PKモデルの予測性能について評価を行った。また、M525101-02試験では、新たに得られた血清中nemolizumab濃度から、既存の母集団PKモデルの予測性能について評価を行った後、1000個のシミュレーションデータにおける95%予測区間と実測値との対応を検証することでバイアル製剤に対するDCS製剤のPKの類似性を評価した。製剤の投与部位のPKに及ぼす影響は、M525101-02試験の初回投与時のPKを比較して評価した。

薬力学バイオマーカーとしては、CIM001JP試験ではTARC及び非特異的IgE抗体を測定した。CIM003JG試験、M525101-01試験及びM525101-02試験ではTARCを測定した。

Nemolizumabの免疫原性は、すべての試験で評価した。また、第II相以降の試験では免疫原性が陽性であった試料については、中和活性も評価した。なお、血清中ADA及び抗中和抗体の測定法は2.7.1.1.3.2及び2.7.1.1.3.3に記載した。

表 2.7.2-1　NemolizumabのPK、薬力学バイオマーカー及びADAを検討した臨床薬理試験一覧

試験の相	実施国	試験の種類	対象被験者	製剤	Nemolizumabの投与方法及び投与量（例数）	試験番号 資料番号
I	日本	単回投与	健康被験者（日本人）	バイアル製剤	0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg 単回皮下投与（各群6例）	CIM001JP 5.3.3.1-1
			健康被験者（白人）	バイアル製剤	0.3、1.0、3.0 mg/kg 単回皮下投与（各群6例）	
			AD患者	バイアル製剤	0.3、1.0、3.0 mg/kg 単回皮下投与（各群9例）	
II	日本 米国 英国 ドイツ ポーランド	反復投与	外用治療に対して効果不十分若しくは忍容性のない中等症及び重症のAD患者	バイアル製剤	Part A（12週間） 0.1、0.5、2.0 mg/kg 4週間に1回皮下投与 （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 を8週間に1回皮下投与 （2.0 mg/kg群 52例） Part B（52週間） 0.1、0.5、2.0 mg/kg 4週間に1回皮下投与 （0.1 mg/kg群 41例、0.5 mg/kg群 38例、2.0 mg/kg群 39例） 2.0 mg/kg を8週間に1回皮下投与 （2.0 mg/kg群 35例）	CIM003JG 5.3.5.1-1
III	日本	反復投与	既存治療を実施したにも関わらず中等度以上のそう痒を有する日本人AD患者	バイアル製剤 DCS製剤	Part A（16週間） 60 mg/bodyを4週間に1回皮下投与（143例） Part B（52週間）） 60 mg/bodyを4週間に1回皮下投与（206例）	M525101-01 5.3.5.1-2
III	日本	反復投与	既存治療を実施したにも関わらず中等度以上のそう痒を有する日本人AD患者	DCS製剤	52週間 60 mg/bodyを4週間に1回皮下投与（88例）	M525101-02 5.3.5.2-1

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の要約

ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験は実施しなかった。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

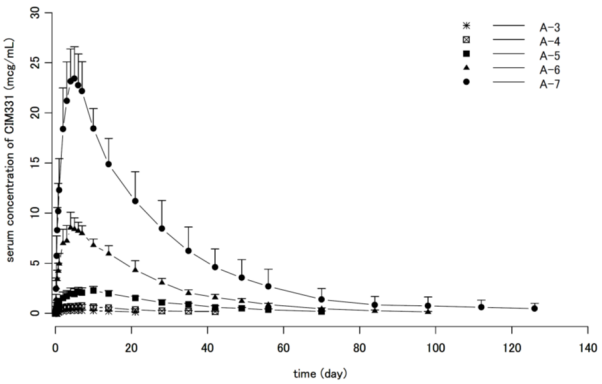
2.7.2.2.2.1 単回投与試験

(1) 日本人健康被験者を対象とした単回投与試験

試験番号　CIM001JP〔5.3.3.1-1〕（評価資料）

日本人健康被験者を対象としてnemolizumab 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1及び3 mg/kgを単回皮下投与したときのPKを検討した。平均血清中nemolizumab濃度の推移を投与量別に図 2.7.2-1に、PKパラメータを表 2.7.2-8に示した。0.003及び0.01 mg/kgを単回皮下投与したときの血清中nemolizumab濃度は、すべて定量下限値未満（< 0.1 μg/mL）であった。0.03、0.1、0.3、1及び3 mg/kgを単回皮下投与したときの血清中nemolizumab濃度は、投与4.00～10.0日後に最高値に達し、その後は緩やかに低下した。$t_{1/2}$は12.7～16.4日であった。また、C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}は投与量依存的に上昇した。ADAは0.03 mg/kg群の1例が投与前及び投与後に陽性となった（5.3.3.1-1 表 12.5.3-1）が、血清中CIM331濃度推移は、他の被験者の推移と大きな違いはなかった。

図 2.7.2-1 投与量ごとの平均血清中nemolizumab濃度の推移（日本人健康成人男性）



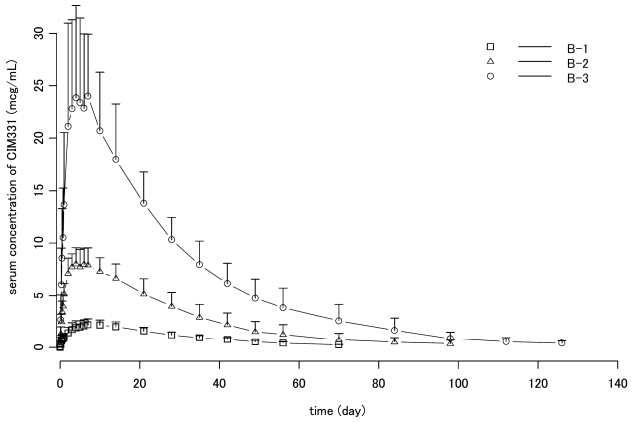
A-3: 0.03 mg/kg、A-4: 0.1 mg/kg、A-5: 0.3 mg/kg、A-6: 1 mg/kg、A-7: 3 mg/kg
5.3.3.1-1 図11.4.1.1-1から引用

(2) 外国人健康被験者を対象とした単回投与試験

試験番号　CIM001JP〔5.3.3.1-1〕（評価資料）

白人健康被験者を対象としてnemolizumab 0.3、1及び3 mg/kgを単回皮下投与したときのPKを検討した。白人健康成人男性での平均血清中nemolizumab濃度の推移を投与量別に図 2.7.2-2に、PKパラメータを表 2.7.2-8に示した。0.3、1及び3 mg/kgを単回皮下投与したときの血清中nemolizumab濃度は、投与6.00～8.51日後に最高値に達し、その後は緩やかに低下した。$t_{1/2}$は16.0～16.5日であった。また、C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}は投与量依存的に上昇した。ADAは全例で陰性であった（5.3.3.1-1 表12.5.3-2）。

図 2.7.2-2 投与量ごとの平均血清中nemolizumab濃度の推移（白人健康成人男性）



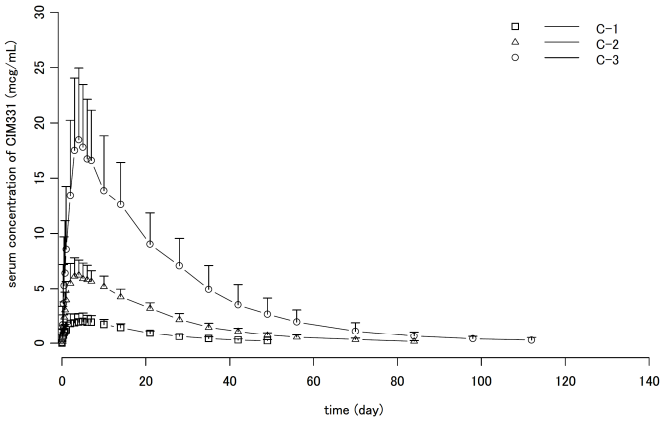
B-1: 0.3 mg/kg、B-2: 1 mg/kg、B-3: 3 mg/kg
5.3.3.1-1 図11.4.1.1-2から引用

(3) 日本人AD患者を対象とした単回投与試験

試験番号 CIM001JP〔5.3.3.1-1〕（評価資料）

日本人AD患者を対象としてnemolizumab 0.3、1及び3 mg/kgを単回皮下投与したときのPKを検討した。平均血清中nemolizumab濃度の推移を投与量別に図 2.7.2-3に、PKパラメータを表 2.7.2-8に示した。0.3、1及び3 mg/kgを単回皮下投与したときの血清中nemolizumab濃度は、投与3.99～5.00日後に最高値に達し、その後は緩やかに低下した。$t_{1/2}$は12.6～14.6日であった。また、C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}は投与量依存的に上昇した。TARC値の投与前値に対する変化の推移は、0.3、1及び3 mg/kgの各群において一過性に上昇した数例が存在した（5.3.3.1-1 図11.4.2.4-1～5.3.3.1-1 図11.4.2.4-4）。非特異的IgE値の投与前値に対する変化は、いずれの投与群にも、投与前値からの大きな変動は認められなかった（5.3.3.1-1 図11.4.2.4-5～5.3.3.1-1 図11.4.2.4-8）。ADAは全例で陰性であった（5.3.3.1-1 表12.5.3-3）。

図 2.7.2-3 投与量ごとの平均血清中nemolizumab濃度の推移
（日本人成人AD患者）



C-1: 0.3 mg/kg、C-2: 1 mg/kg、C-3: 3 mg/kg
5.3.3.1-1 図11.4.1.1-3から引用

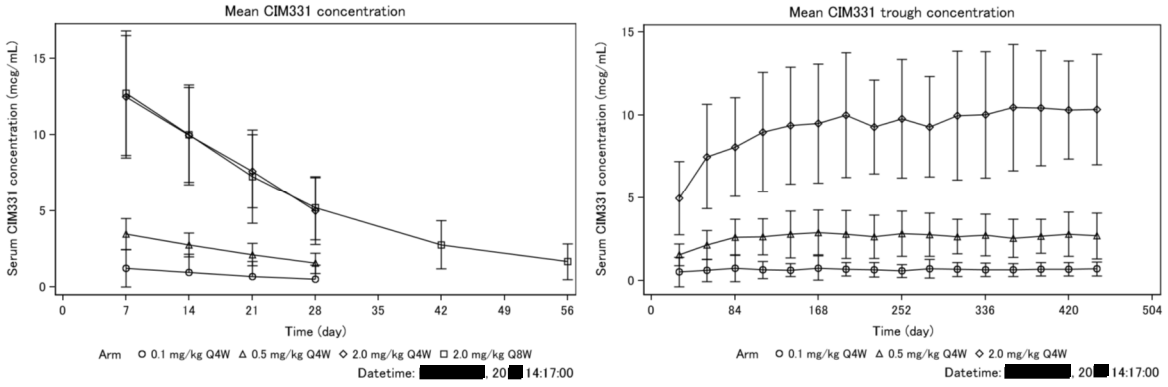
2.7.2.2.2.2 反復投与試験

(1) 第II相試験

試験番号　CIM003JG〔5.3.5.1-1〕（評価資料）

外用治療に対して効果不十分若しくは忍容性のない中等症及び重症のAD患者を対象に、nemolizumabを0.1、0.5又は2.0 mg/kgの4週間隔（Q4W）又は2.0 mg/kgの8週間隔（Q8W）で反復投与を行ったときのPKを評価した。初回投与後の平均血清中nemolizumab濃度の推移を図 2.7.2-4に、PKパラメータを表 2.7.2-9に示した。また、0.1、0.5又は2.0 mg/kgの4週間隔で反復投与したときの血清中nemolizumabトラフ濃度推移を図 2.7.2-4に示した。初回投与後の血清中nemolizumab濃度の平均は、投与約7日後に最高値に達し、その後は28日後まで緩やかに低下した。C_{max}の平均は、0.1 mg/kg Q4W群では1.26 µg/mL、0.5 mg/kg Q4W群では3.45 µg/mL、2.0 mg/kg Q4W群では12.7 µg/mLとなり、$AUC_{0\text{-}28Day}$は、それぞれ21.3 µg· day/mL、64.9 µg· day/mL及び228.0 µg· day/mLとなり、用量に応じて増加した。最高血清中濃度到達時間（t_{max}）は投与約7日後であり、$t_{1/2}$は約16日であった。4週間隔の反復投与後の血清中トラフ濃度の平均は、用量の増加に応じて増加しており、16週後には定常状態に到達した。また、薬力学バイオマーカーについて、TARCの一過性の上昇が、パートAの各nemolizumab群で観察され、プラセボからCIM331に再ランダム化された患者でも観察された（5.3.5.1-1 Table 12.32～5.3.5.1-1 Table 12.34）。ADAは、Part A及びPart Bを通してnemolizumabを4週又は8週間隔で投与された被験者の7.1%（15/211例）がADA陽性であった。中和抗体は、1例（0.1 mg/kg Q4W群）のみ発現し、陽性となった時点は投与開始64週後及びフォローアップ時であった。ADAの陽性例は、陰性例とほぼ同様の血清中nemolizmab濃度推移を示した（5.3.5.1-1 Figure 11.13）。

図 2.7.2-4 各用量の初回投与後の平均血清中nemolizumab濃度の推移と4週間隔投与時の平均血清中nemolizumabトラフ濃度の推移



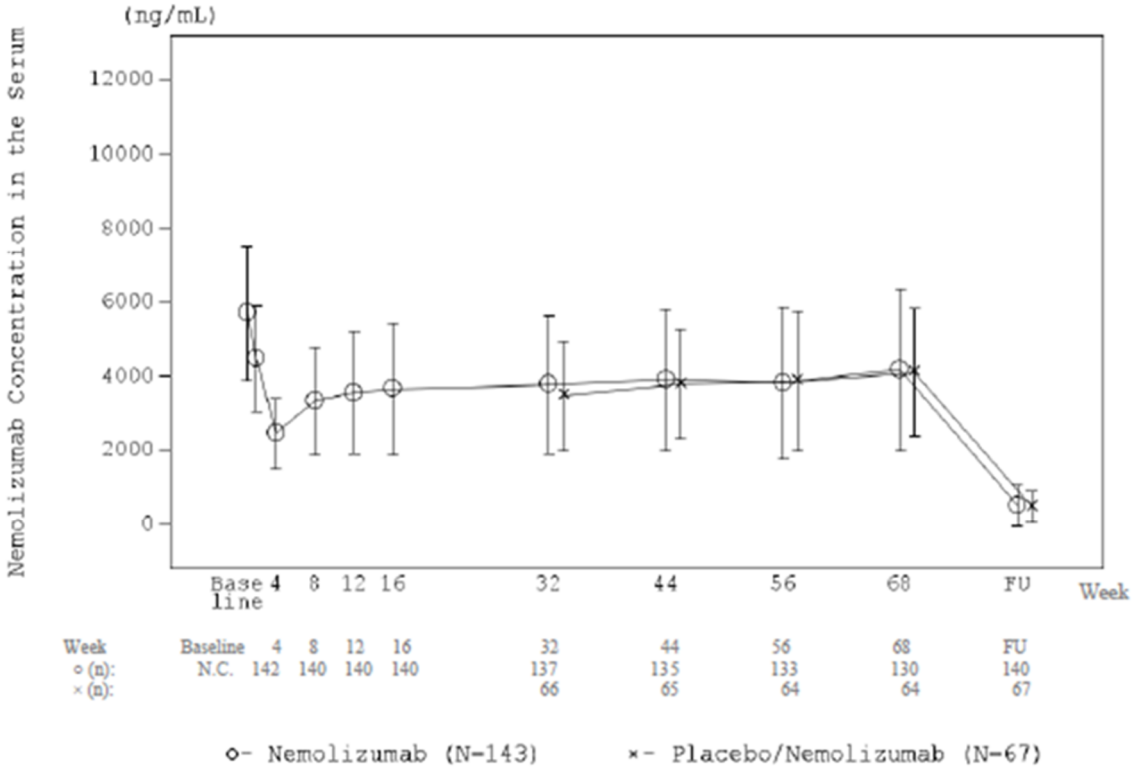
5.3.5.1-1 Figure 11.10及び11から引用

(2) 第III相試験

試験番号　M525101-01〔5.3.5.1-2〕（評価資料）

既存治療を実施したにも関わらず中等度以上のそう痒を有する日本人AD患者を対象に、nemolizumabを60 mgの4週間隔で反復投与を行ったときのプラセボ対照期間（PartA:16週）及び長期投与期間（PartB：52週）でのPKを評価した。平均血清中nemolizumab濃度の推移を図2.7.2-5に、初回投与後のPKパラメータを表 2.7.2-9に示した。血清中nemolizumab濃度の平均は、投与7日後に最高値に達し、その後は4週後まで緩やかに低下した。初回投与後のC_{max}の平均は5.74 µg/mL、$AUC_{0\text{-}28Day}$は102.30 µg· day/mLであった。4週毎の血清中トラフ濃度の平均は、16週後には定常状態に到達しており、16週後で3.65 µg/mL、32週後で3.77 µg/mLであった。薬力学バイオマーカーについて、nemolizumab群では、投与開始4週後から8週後にかけてTARC濃度は上昇し、その後は経時的に低下した。プラセボ群ではTARC濃度の一過性の上昇はみられなかったが、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始すると、投与開始32週後にはTARC濃度が上昇し、その後は低下した（5.3.5.1-2 Figure 14.3.3.1.3.4.2）。ADAでは、ADA陽性と判断された被験者は、nemolizumab群では143例中7例、placebo/nemolizumab群では67例中3例であり、nemolizumab中和抗体が陽性と判断された被験者はみられなかった。ADAの陽性例は、陰性例とほぼ同様の血清中nemolizmab濃度推移を示した（5.3.5.1-2 Figure 14.4.1.6）。有効性及び安全性と薬物濃度との関連性については、それぞれ2.7.3.2.2及び2.7.4.5.3に記載した。

図 2.7.2-5 4週間隔投与時の血清中nemolizumab濃度の推移（M525101-01）



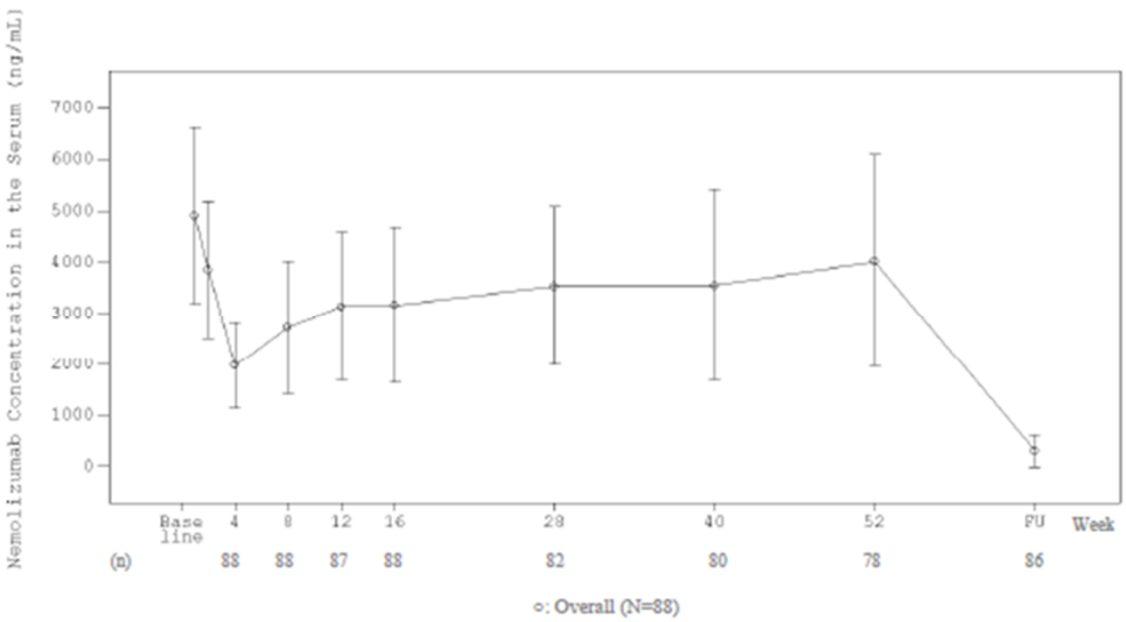
FU corresponded to Week 76.
5.3.5.1-2 Figure 11-8から引用

(3) 長期投与試験

試験番号　M525101-02〔5.3.5.2-1〕（評価資料）

既存治療を実施したにも関わらず中等度以上のそう痒を有する日本人AD患者を対象に、nemolizumabを60 mgの4週間隔で反復投与を行ったときの長期投与期間でのPKを評価した。平均血清中nemolizumab濃度の推移を図 2.7.2-6に、初回投与後のPKパラメータを表 2.7.2-9に示した。血清中nemolizumab濃度の平均は、投与7日後に最高値に達し、その後は4週後まで緩やかに低下した。初回投与後のC_{max}の平均は5.12 μg/mLとなり、$AUC_{0\text{-}28Day}$は86.73 μg·day/mLであった。血清中トラフ濃度の平均は、4週後、16週後及び28週後で、1.97 μg/mL、3.16 μg/mL及び3.53 μg/mLであり、投与16週後には定常状態に到達した。薬力学バイオマーカーについて、投与開始4週後から8週後にかけてTARC濃度は上昇し、その後は経時的に低下した（5.3.5.2-1 Figure 14.3.9.4）。ADAでは、ADA陽性と判断された被験者は、88例中11例であり、中和抗体が陽性と判断された被験者はみられなかった。ADAの陽性例は、陰性例とほぼ同様の血清中nemolizmab濃度推移を示した（5.3.5.2-1 Figure 11-7）。安全性と薬物濃度との関連性については、2.7.4.5.3に記載した。

図 2.7.2-6　4週間隔投与時の血清中nemolizumab濃度の推移（M525101-02）



FU corresponded to Week 60.

5.3.5.2-1 Figure 11-5から引用

2.7.2.2.3 母集団PK解析

2.7.2.2.3.1 第I相試験（CIM001JP）及び第II相試験（CIM003JG）

試験番号　PK-01〔5.3.3.5-1〕（評価資料）

Nemolizumab 0.3、1及び3 mg/kgで単回皮下投与した第I相試験（CIM001JP）及び0.1、0.5及び2.0 mg/kgで反復皮下投与した第II相試験（CIM003JG）の統合データを用いて母集団PK解析を実施し、nemolizumabのPKプロファイルを検討した。解析にはAD患者（238例）から得られた血清中

nemolizumab濃度1867点を用いた。本剤皮下投与時の血清中nemolizumab濃度推移は、一次吸収過程及び一次消失過程を伴う1-コンパートメントモデルで表現した。nemolizumabのPKに対する共変量となる可能性のある因子として、性別、年齢、体重、臨床検査値（アルブミン、ビリルビン、総蛋白、IgE、クレアチン）及びeGFRによる検討を行った結果、CL/Fに対するアルブミンの影響は大きく、CL/Fが最大で22.9%変動することが示唆された。一方、CL/Fに対する性別とIgEの影響は小さく、20%以内の変動に留まると推定された。また、体重によってCL/Fは40.5%、V/Fは57.4%最大で変動することが示唆された。したがって、最終モデルには体重の影響をアロメトリックスケーリング関数の形でCL/F及びV/Fに、アルブミンの影響をCL/Fに組み込んだ。本母集団PK解析で構築した最終モデルにおけるパラメータを表 2.7.2-2に示す。

表 2.7.2-2 母集団PK解析で構築した最終モデルにおけるパラメータ

パラメータ	単位	推定値
母集団平均		
CL/F	L/day	0.327
Covariate effect of ALB	–	-1.72
V/F	L	7.46
k_a	1/day	0.514
個体間変動誤差		
Variance for CL/F	–	0.186
Variance for V/F	–	0.179
Variance for k_a	–	0.276
Covariance for CL/F and V/F	–	0.134
残差変動誤差		
Log normal error (CV)	%	15.5

5.3.3.5-1 Table 1から改変

2.7.2.2.3.2 第III相試験

試験番号 KE[redacted]030〔5.3.3.5-2〕（評価資料）

Nemolizumabの第III相試験（M525101-01）にて新たにAD患者143名より血清中nemolizumab濃度849点を取得したため、第I相試験及び第II相試験データを用いて構築した母集団PKモデルの予測性能について評価を行った。評価ではGoodness of fit（GOF）プロット及び母集団PKモデルの母集団パラメータを用いて発生させた1000個のシミュレーションデータにおける中央値及び5～95%域と実測値との対応を確認した。その結果、構築済みの母集団PKモデルは新規データに対してもnemolizumabのPKを良好に表現するモデルであった。

2.7.2.2.3.3 長期投与試験

試験番号 KH[redacted]372〔5.3.3.5-3〕（評価資料）

Nemolizumabの長期投与試験（M525101-02、DCS製剤）にて新たにAD患者88名より血清中nemolizumab濃度524点を取得したため、第I相試験及び第II相試験データを用いて構築した母集団PKモデルの予測性能について評価を行った。すなわち、AD患者にnemolizumabを60 mg Q4Wで皮

下投与した際の血清中nemolizumab濃度について、バイアル製剤（母集団PKモデル予測値）及びDCS製剤（実測値）間の比較を行った。新規データに対する母集団PKモデルの当てはまりをGoodness of fit（GOF）プロットにより検討したところ、母集団予測値（PRED）と実測値（DV）の関係では高濃度域ではやや過大予測する傾向であったが、バイアスは小さく、個別予測値（IPRED）とDV、条件付き重み付き残差（CWRES）とPRED及び投与後時間、並びに個別重み付き残差の絶対値（|IWRES|）とIPREDの関係ではバイアスをほぼ認めなかった。したがって、母集団PKモデルに対するM525101-02試験データの当てはまりは良好であると判断した。また、1000個のシミュレーションデータにおける95%予測区間と実測値との対応を検証した結果、実測値は予測値に良く含まれ、AD患者にnemolizumabを投与した際のPKはバイアル製剤及びDCS製剤間で類似していると判断した。

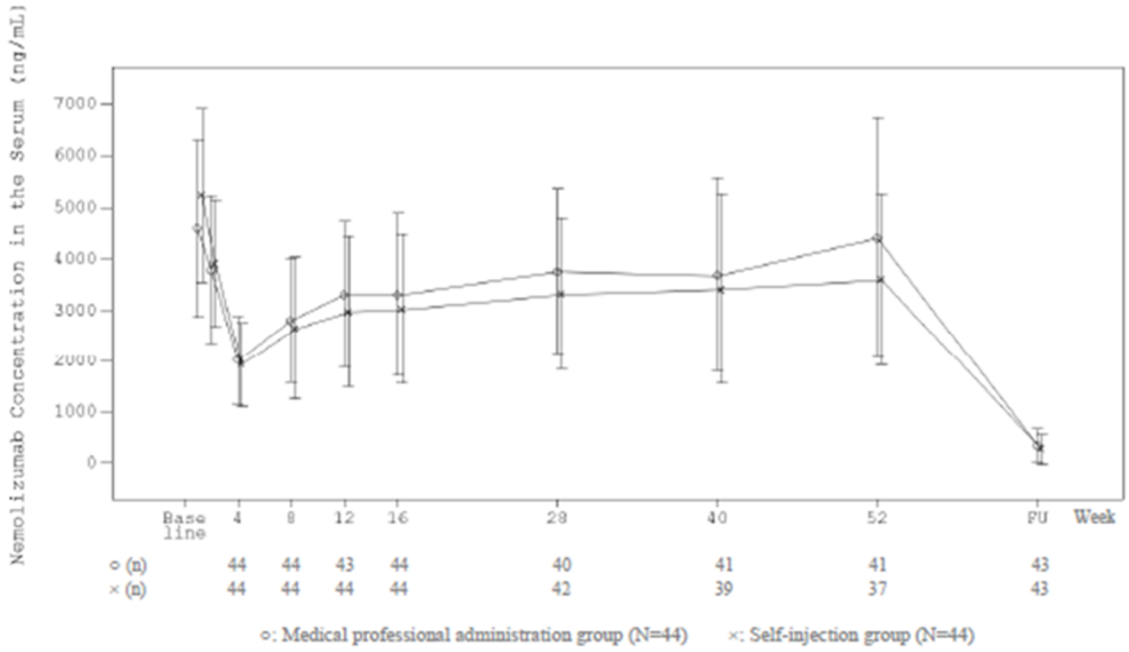
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 吸収、分布、代謝、排泄

2.7.2.3.1.1 吸収

Nemolizumab 60 mgでの皮下投与は、初回投与では投与8日後で最高血清中nemolizumab濃度を示した後、4週後まで徐々に消失し、4週間隔での反復投与では16週以降には定常状態となった。M525101-02試験における医療従事者又は患者による自己投与時の血清中nemolizumab濃度推移を図 2.7.2-7に示した。患者自身による投与でも、血清中nemolizumab濃度推移は医療従事者による投与時とほぼ同様であった。投与部位の影響について、C_{max}及びAUC_{last}の腹部投与時に対する上腕部又は大腿部投与時の比とその90%信頼区間を表 2.7.2-3に示した。C_{max}及びAUC_{last}は、腹部と上腕部ではほぼ同様であったものの大腿部ではやや高かった。

図 2.7.2-7 医療従事者又は患者自身による4週間隔投与時の血清中nemolizumab濃度の推移



FU corresponded to Week 60.
5.3.5.2-1 Figure 11-6から引用

表 2.7.2-3 腹部投与時に対する上腕部又は大腿部投与時のPKパラメータの幾何平均の比とその90%信頼区間

パラメータ	投与部位	幾何平均比	90%信頼区間	
			下限	上限
C_{max}	上腕部(n=34)/腹部(n=36)	0.89	0.78	1.02
	大腿部(n=18)/腹部(n=36)	1.26	1.10	1.43
AUC_{last}	上腕部(n=34)/腹部(n=36)	0.92	0.81	1.05
	大腿部(n=18)/腹部(n=36)	1.16	1.01	1.32

5.3.5.2-1 Table 11-6から改変

2.7.2.3.1.2 分布

母集団PK解析の結果、見かけの分布容積の母集団平均値は7.46Lであった。

2.7.2.3.1.3 代謝

免疫グロブリンG（IgG）は主に異化反応によって体内から除去されると報告されており[1)]、nemolizumabも同様の代謝を受けると考えられる。

2.7.2.3.1.4 排泄

一般的にIgG抗体は尿や胆汁中にはほとんど排泄されず、主にリソソーム内でタンパク質分解による異化を受ける[1)]。異化により生成した小さなペプチドやアミノ酸は尿中に排泄されるか、内因性アミノ酸プールに加わると考えられる。Nemolizumabの体内からの排泄も他のIgGと同様であると考えられる。

2.7.2.3.2 用量比例性

PKの用量線形性を視察的並びに単回帰分析、分散分析及びpower modelを用いて検討した結果、日本人健康成人男性、白人健康成人男性及び日本人成人AD患者でのAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}は、用量の増加に応じて増加すると判断された。（5.3.3.1-1 11.4.1.3）

2.7.2.3.3 内因性要因の評価

2.7.2.3.3.1 患者と健康被験者

日本人成人AD患者の日本人健康成人男性に対するAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}の幾何平均の比とその90%信頼区間を表 2.7.2-4に示した。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、日本人成人AD患者の日本人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90%信頼区間は1を含まず、また推定値は1より低値を示す傾向が認められた。これらの結果より、日本人成人AD患者でのnemolizumabの曝露量は、日本人健康成人男性と比較して低くなると考えられた。日本人AD患者の皮膚に分布する神経終末にはIL-31RA が発現していることが報告されており（4.2.1.1-10）、皮膚に分布する神経終末において、nemolizumabがその標的であるIL-31RA に結合したためnemolizumabの分布容積が増え、結果として血清中nemolizumab濃度が低下した可能性が考えられた。また、バイオアベイラビリティの低下が日本人AD患者においてnemolizumabの曝露量が低かった原因である可能性も否定できないが、その理由については不明である。

表 2.7.2-4 日本人成人AD患者の日本人健康成人男性に対するPKパラメータの幾何平均の比とその90%信頼区間

パラメータ	投与量		
	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
AUC_{inf}	0.631（0.481-0.826）	0.708（0.621-0.807）	0.743（0.533-1.04）
AUC_{last}	0.625（0.473-0.827）	0.706（0.618-0.807）	0.745（0.536-1.04）
C_{max}	0.915（0.673-1.24）	0.724（0.596-0.880）	0.785（0.619-0.996）

幾何平均の比（90%信頼区間）
5.3.3.1-1 表11.4.1.4-2から改変

2.7.2.3.3.2 性別

母集団PK解析により性別はnemolizumabのPKに大きく影響しなかったことから、性差はないと考えられる。

2.7.2.3.3.3 体重

Nemolizumabの長期投与試験（M525101-02）で得られたPKパラメータについて、体重層別に分類したものを表 2.7.2-5に示した。nemolizumabの初回投与後のC_{max}、AUC_{last}及び$AUC_{0-28Day}$は、体重の増加に伴い減少する傾向が認められた。また、t_{max}は体重の影響を受けなかった。

表 2.7.2-5 PKパラメータ（長期投与試験）

	-60 kg	60 kg<-70 kg	70 kg<-80 kg	80 kg<
N	31(24)	26(21)	17(14)	14(12)
$AUC_{0-28Day}$（day·μg/mL）	102.35±28.59	87.88±24.61	76.82±17.78	65.02±15.93
AUC_{last}（day·μg/mL）	101.08±28.28	88.07±23.90	80.15±21.66	65.68±14.89
C_{max}（μg/mL）	5.89±1.57	5.05±1.54	4.64±1.29	4.14±1.04
t_{max}（day）	7.0（5-14）	7.0（5-14）	7.0（5-16）	7.0（5-9）

N：()内は$AUC_{0-28Day}$の例数
平均±SD、t_{max}は中央値（範囲）
5.3.5.2-1 Table 11-7から改変

2.7.2.3.3.4 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歳以上の患者は、それぞれ6例及び1例であった。これら65歳以上の患者のPKパラメータを表 2.7.2-6に示した。65歳以上の患者の値は各試験におけるPKパラメータ最低値から最高値の範囲内であった。また、母集団PK解析における共変量解析では年齢はnemolizumabのPKに影響する因子ではないと推定された。

表 2.7.2-6 65歳以上の患者における初回投与後のPKパラメータ

	M525101-01						M525101-02
	CA[redacted]	CA[redacted]	CA[redacted]	CA[redacted]	CA[redacted]	CA[redacted]	CB[redacted]
$AUC_{0-28Day}$（day·μg/mL）	124.8	165.0	130.4	-	52.4	126.7	-
AUC_{last}（day·μg/mL）	134.8	165.0	130.4	51.9	52.4	126.7	104.6
C_{max}（μg/mL）	5.8	8.9	6.9	2.4	2.8	7.3	5.6
t_{max}（day）	7.0	7.0	7.0	14.0	14.0	7.0	7.0

5.3.5.1-2 Listing 16.2.5.2及び5.3.5.2-1 Listing 16.2.5.2から改変

2.7.2.3.3.5 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PKには影響を与えないと考えられる。したがって、腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しなかった。

2.7.2.3.3.6 肝機能障害

Nemolizumabの代謝及び体内からの消失には肝臓は関与しないと考えられるため、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しなかった。

2.7.2.3.3.7 人種差

PKに及ぼす民族的要因は第I相試験（CIM001JP）で検討した。日本人健康成人男性の白人健康成人男性に対するAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}の幾何平均の比とその90%信頼区間を表 2.7.2-7に示した。Nemolizumab 0.3～3 mg/kgを投与した場合、日本人健康成人男性の白人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90%信頼区間は、いずれも1を含んでおり、また推定値は1に近い値を示した。これらの結果より、nemolizumabの曝露量は、日本人健康成人男性と白人健康成人男性で同程度であり、人種差はないと考えられた。

表 2.7.2-7 日本人健康成人男性の白人健康成人男性に対するPKパラメータの幾何平均の比とその90%信頼区間

パラメータ	投与量		
	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
AUC_{inf}	0.967（0.748-1.25）	0.868（0.667-1.13）	0.820（0.603-1.12）
AUC_{last}	0.970（0.752-1.25）	0.874（0.680-1.12）	0.818（0.606-1.10）
C_{max}	1.03（0.791-1.35）	1.07（0.890-1.28）	0.952（0.737-1.23）

幾何平均の比（90%信頼区間）
5.3.3.1-1 表11.4.1.4-1から改変

2.7.2.3.4 薬物相互作用

IgGクリアランス経路は低分子薬とは異なるため、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[2)]と考えられる。したがって、*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。

2.7.2.3.5 曝露量-反応関係

2.7.2.3.5.1 母集団PK-VAS解析

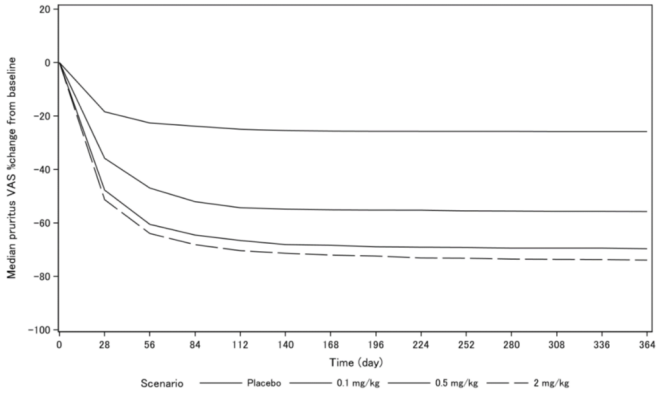
Nemolizumabの第I相（CIM001JP）及び第II相（CIM003JG）試験にてAD患者より得たデータを用いて構築された母集団PK/PDモデルに基づき、第III相臨床試験における用法用量の最適化を行った。

(1) 用量

第I相試験及び第II相試験で得られた血清中nemolizumab濃度及びそう痒VASデータを用いて構築したPK/PDモデルで、nemolizumab（0.1、0.5及び2.0 mg/kg）Q4Wで反復投与した際のベースラインからのそう痒VAS変化率をシミュレートした結果、0.5 mg/kg以上でそう痒VASの改善が頭打ちとなる傾向が確認された（図 2.7.2-8）。更に、体重30～120 kgの患者で、

nemolizumab15、30、60、90及び120 mg/bodyをQ4Wで反復投与した際のそう痒VAS変化率を検討した結果、15 mg/bodyでは60 kg以上の患者で、30 mg/bodyでは90 kg以上の患者でそう痒VAS変化率が減少する傾向が確認された（図 2.7.2-9）。また、曝露量は60 mg/bodyの用量であれば、0.5～2.0 mg/kg Q4Wの範囲内にあると予測した（図 2.7.2-10）。

図 2.7.2-8 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



5.3.3.5-1 Appendix 8から引用

(2) 用法

60 mg/bodyの用量で、Q2W、Q4W、Q6W及びQ8Wで反復投与した際のそう痒VAS変化率及び血清中nemolizumab濃度推移を検討した。体重30～120 kgの患者ではQ2W及びQ4W投与群で0.5~2.0 mg/kg Q4W投与群と同程度以上のそう痒VASの改善が期待できた（図 2.7.2-11）。また、曝露量はQ2W投与群では高曝露、Q6W及びQ8W投与群では低曝露になる傾向が確認でき、Q4W投与群では、0.5~2.0 mg/kg Q4W投与群の範囲内にあると予測した（図 2.7.2-12）。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

各試験での免疫原性の結果を以下に記載する。これらの試験で使用したADAの測定方法は2.7.1.1.3.2に記載する。

ADA陽性被験者は、Shankarの定義[3)]に基づき、以下のいずれかに該当する被験者とした。

- 投与開始前の測定結果が陰性又は欠測で、初回投与以降の測定結果が陽性と判定された被験者。
- 投与開始前の測定結果が陽性と判定され、初回投与以降の測定結果が陽性と判定され、そのときのtiterが投与開始前のtiterの4倍以上の被験者

治験薬投与後のADAが陽性となった被験者に効果減弱は認められず（2.7.3.5.1）、抗体発現と関連が示唆される有害事象の発現も認められなかった（2.7.4.4.3）。

2.7.2.4.1.1 第I相試験

第I相試験では、ADA陽性被験者はみられなかった。（5.3.3.1 表12.5.3-1～5.3.3.1 表12.5.3-3）

2.7.2.4.1.2 第II相試験

Part A及びPart Bを通してnemolizumabを4週又は8週間隔で投与された被験者の7.1%（15/211例）がADA陽性であった。その内訳は、0.1 mg/kg Q4W群では53例中4例、0.5 mg/kgQ4W群では54例中

8例、2.0 mg/kgQ4W群では52例中1例、2.0 mg/kg Q8W群では52例中2例であった。また、Part Aがplacebo群で、Part Bで初めてnemolizumabが投与された被験者の中で2.6%（2.0 mg/kg Q4W；1/38例）がADA陽性であった。

nemolizumab中和抗体は、1例（0.1 mg/kg Q4W群）のみ発現し、陽性となった時点は投与開始64週後及びフォローアップ時であった。本被験者は、投与開始前にADAが検出されており、投与後の時点でもADAは陽性であったが、抗体価は投与開始前（1倍）から変化がみられなかったことから、nemolizumab投与によるADA陽性例とは判定されなかった。ADAの陽性例は、陰性例とほぼ同様の血清中nemolizmab濃度推移を示した（5.3.5.1-1 Figure 11.13）。

2.7.2.4.1.3 第III相試験

ADA陽性と判断された被験者は、nemolizumab群では143例中7例、placebo/nemolizumab群では67例中3例であった。このうち、2時点以上連続でADA陽性と判断された被験者は3例であった。また、nemolizumab中和抗体が陽性と判断された被験者はみられなかった。ADAの陽性例は、陰性例とほぼ同様の血清中nemolizmab濃度推移を示した（5.3.5.1-2 Figure 11-9）。

2.7.2.4.1.4 長期投与試験

ADA陽性と判断された被験者は、88例中11例であり、nemolizumab中和抗体が陽性と判断された被験者はみられなかった。このうち、2時点以上連続でADA陽性と判断された被験者は4例であった。ADAの陽性例は、陰性例とほぼ同様の血清中nemolizmab濃度推移を示した（5.3.5.2-1 Figure 11-7）。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-8 健康被験者及びAD患者のノンコンパートメント解析により算出したPKパラメータの要約

試験番号（実施国）	目的 デザイン	被験者数（男/女） 被験者の種類 年齢の平均値の範囲	Nemolizumab の 投与量及び投与方法（用法・用量）	PK パラメータ、平均値（標準偏差）							添付資料番号
				C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg·day/mL)	AUC_{inf} (μg·day/mL)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (mL/day)	V_z/F (mL)	
CIM001JP（日本）	安全性 PK ランダム化 プラセボ対照 単回投与 個体間用量 漸増試験	56 (56/0) 日本人健康成人 21.8-25.5	0.003 mg/kg	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	5.3.3.1-1 (2.7.6.1)
			0.01 mg/kg	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
			0.03 mg/kg	0.315 (0.0352)	4.40 (0.881)	7.01 (1.20)*	6.50 (4.00-11.0)	12.7 (3.38)*	274 (35.1)*	4960 (1150)*	
			0.1 mg/kg	0.782 (0.143)	16.8 (4.85)	19.7 (5.16)	7.00 (6.00-10.0)	14.5 (4.22)	331 (122)	6510 (1620)	
			0.3 mg/kg	2.33 (0.486)*	70.8 (11.8)*	75.7 (12.0)*	10.0 (4.00-10.0)*	15.1 (1.71)*	264 (37.3)*	5690 (697)*	
			1 mg/kg	8.82 (1.23)	222 (23.9)	226 (24.5)	4.00 (4.00-7.00)	15.2 (1.81)	269 (47.7)	5840 (842)	
			3 mg/kg	23.9 (3.40)	624 (186)	634 (199)	5.00 (4.00-6.00)	16.4 (3.92)	319 (75.9)	7250 (1200)	
		24 (24/0) 外国人健康成人 29.3-33.2	0.3 mg/kg	2.28 (0.535)	74.2 (17.9)	79.7 (19.5)	8.51 (7.00-14.0)	16.0 (2.87)	300 (117)	6590 (1470)	
			1 mg/kg	8.33 (1.57)	265 (93.1)	272 (103)	6.50 (3.00-7.00)	16.3 (7.20)	321 (110)	6760 (1150)	
			3 mg/kg	26.0 (8.01)	769 (229)	777 (236)	6.00 (2.00-10.0)	16.5 (3.01)	337 (119)	7700 (1850)	
		36 (29/7) 日本人 AD 患者 26.2-31.6	0.3 mg/kg	2.20 (0.689)**	45.7 (13.6)**	49.2 (14.3)**	5.00 (2.00-14.0)**	12.6 (4.01)**	408 (141)**	7320 (3150)**	
			1 mg/kg	6.50 (1.57)**	158 (25.2)**	161 (25.1)**	4.24 (2.00-7.23)**	13.2 (3.44)**	368 (56.8)**	6990 (2160)**	
			3 mg/kg	19.4 (5.85)**	484 (192)**	489 (196)**	3.99 (3.01-7.03)**	14.6 (6.18)**	459 (207)**	8510 (2050)**	

平均値（標準偏差）、ただしt_{max}は中央値（範囲）、 n=6(*:n=5、 **:n=9)

5.3.3.1-1 表11.4.1.2-1から改変、t_{max}は16.4 表1-2、表4-2から引用

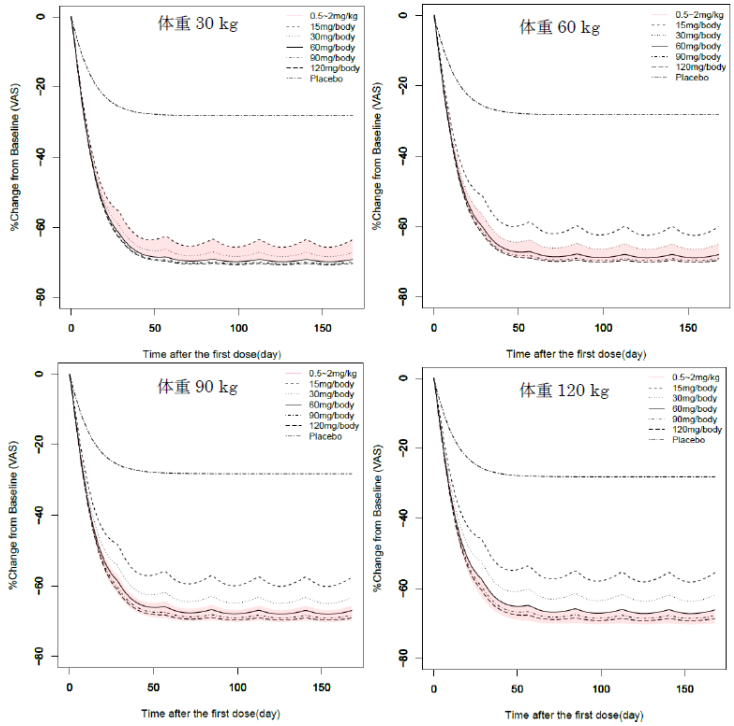
表 2.7.2-9　AD患者のnemolizumab初回投与後のノンコンパートメント解析により算出したPKパラメータの要約

試験番号（実施国）	目的 デザイン	被験者数 被験者の種類 年齢の平均値の範囲	Nemolizumab の投与量及び投与方法（用法・用量）	PK パラメータ、平均値（標準偏差）								添付資料番号
				C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}28Day}$ (μg·day/mL)	AUC_{last} (μg·day/mL)	AUC_{inf} (μg ·day/mL)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (L/day)	V_z/F (L)	
CIM003JG（日本、米国、英国、ドイツ、ポーランド）	有効性 安全性 ランダム化 二重盲検試験 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	264 例 プラセボ 53 例 実薬 211 例 AD 患者 33.0-35.7	0.1 mg/kg Q4W	1.26 (1.19) n=51	21.3 (14.6) n=39	21.4 (24.6) n=51	-	6.96 (5.94-20.9) n=51	-	-	-	5.3.5.1-1 (2.7.6.2)
			0.5 mg/kg Q4W	3.45 (1.02) n=54	64.9 (19.1) n=46	62.8 (20.1) n=54	-	6.95 (5.79-21.0) n=54	-	-	-	
			2.0 mg/kg Q4W	12.7 (3.64) n=52	228 (65.1) n=43	214 (78.6) n=52	-	6.98 (4.96-29.0) n=52	-	-	-	
			2.0 mg/kg Q8W	12.7 (4.03) n=51	231 (76.0) n=46	291 (129) n=51	363 (143) n=46	6.94 (5.73-13.9) n=51	15.7 (5.10) n=46	0.473 (0.269) n=46	9.86 (5.18) n=46	
M525101-01（日本）	有効性 安全性 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	215 例 プラセボ 72 例 実薬 143 例 日本人 AD 患者 39.3	60 mg/body Q4W	5.74 (1.79) n=143	102.30 (29.35) n=124	103.57 (31.48) n=143	-	7.0 (5-28) n=143	-	-	-	5.3.5.1-2 (2.7.6.3)
M525101-02（日本）	安全性 非対照 長期投与試験	88 例 実薬 88 例 日本人 AD 患者 38.9	60 mg/body Q4W	5.12 (1.55) n=88	86.73 (26.92) n=71	87.56 (26.69) n=88	-	7.0 (5-16) n=88	-	-	-	5.3.5.2-1 (2.7.6.4)

平均値（標準偏差）、ただしt_{max}は中央値（範囲）

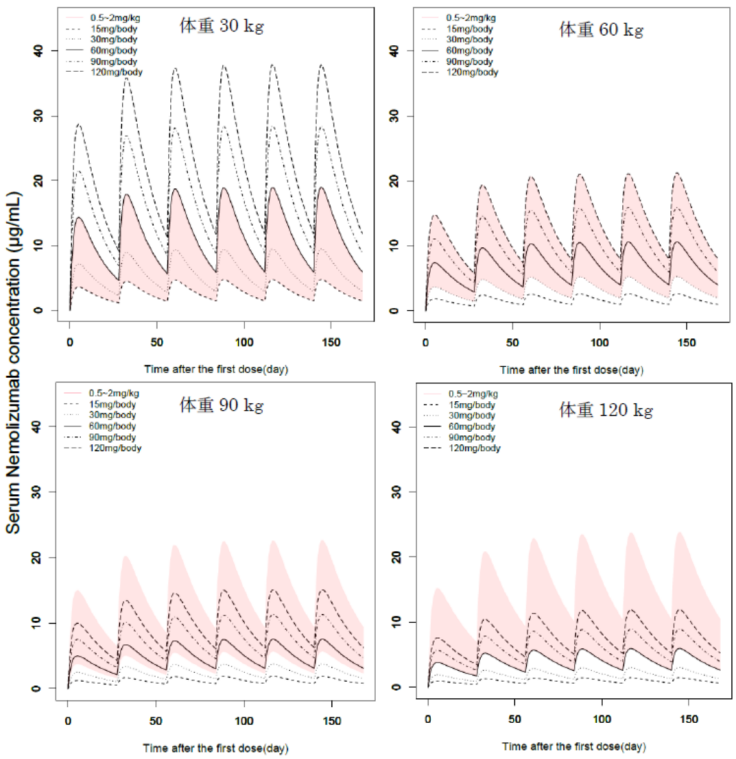
5.3.5.1-1 Table 11.63、5.3.5.1-2 Table 11-10、5.3.5.2-1 Table 11-4から改変

図 2.7.2-9 Q4W 0.5及び2 mg/kg並びに15～120 mg/bodyで反復投与した際のそう痒VASのベースラインからの変化率（体重別、母集団平均値）



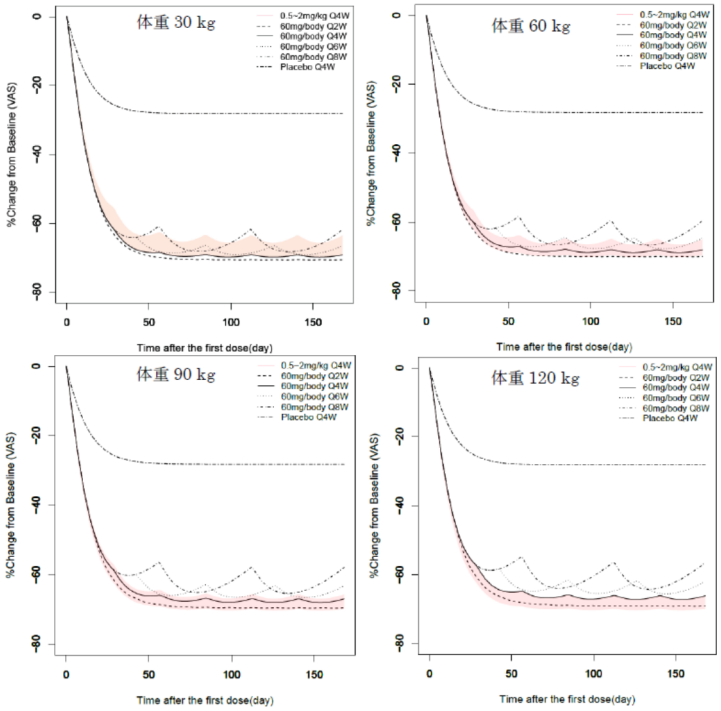
5.3.3.1-1 別添資料 Figure 3から引用

図 2.7.2-10 Q4W 0.5及び2 mg/kg並びに15～120 mg/bodyで反復投与した際の血清中nemolizumab濃度推移（体重別、母集団平均値）



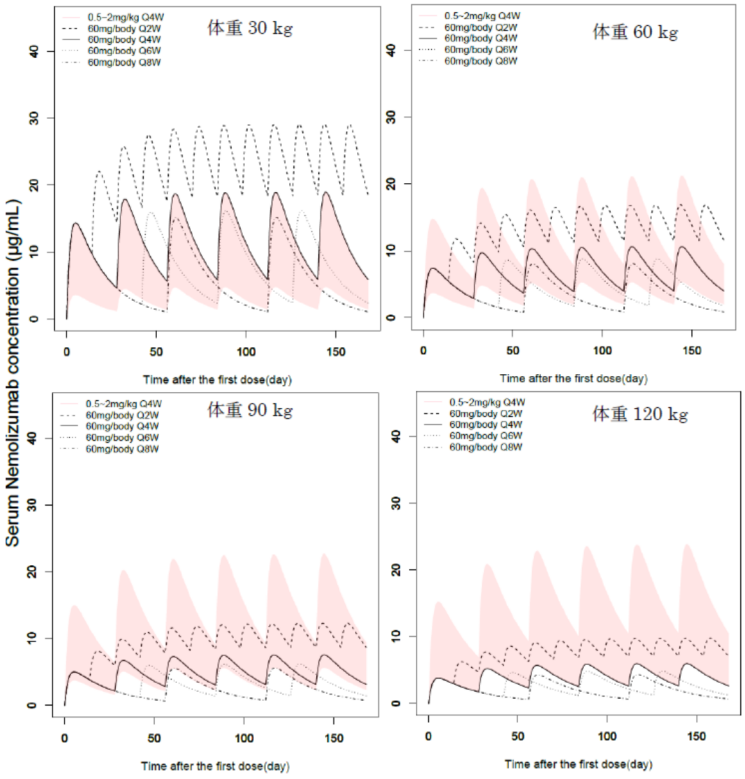
5.3.3.1-1 別添資料 Figure 1から引用

図 2.7.2-11 Q4W 0.5及び2 mg/kg並びにQ2W～Q8W 60 mg/bodyで反復投与した際のそう痒VASのベースラインからの変化率（体重別、母集団平均値）



5.3.3.1-1 別添資料 Figure 4から引用

図 2.7.2-12 Q4W 0.5及び2 mg/kg並びにQ2W～Q8W 60 mg/bodyで反復投与した際の血清中nemolizumab濃度推移（体重別、母集団平均値）



5.3.3.1-1 別添資料 Figure 2から引用

2.7.2.6 参考文献

1) Mariani G, Strober W. Immunoglobulin metabolism. In: Metzger H, editor. Fc receptors and the action of antibodies. American society for microbiology 1990: 94-177.
2) Dirks NL, Meibohm B, Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010; 49:633-59.
3) 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

ミチーガ皮下注用60mgシリンジ

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.3 臨床的有効性

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	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti drug antibody：抗薬物抗体
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
AUC_{last}	Area under the serum concentration-time curve from zero to last observed concentration time point：投与後から最終時点までの血清中薬物濃度曲線下面積
BMI	Body mass index
BSA	Body surface area
CDLQI	Children's dermatology life quality index
CI	Confidence interval：信頼区間
C_{max}	Maximum concentration in serum：最高血清中濃度
DCS	Dual chamber syringe
DLQI	Dermatology life quality index
EASI	Eczema area and severity index
FAS	Full analysis set
FU	Follow up：フォローアップ
IL-31	Interleukin-31:インターロイキン-31
ISI	Insomnia severity index
ITT	Intention to treat
LOCF	Last observation carried forward
mEASI	Modified eczema area and severity index
MMRM	Mixed effect model for repeated measures
Nemolizumab	中外製薬株式会社で創製されたヒト化抗ヒトIL-31RA モノクローナル抗体
NRS	Numerical rating scale
PD	Phramacodynamic(s)
PK	Pharmacokinetic(s)
POEM	Patient-oriented eczema measure
PPS	Per protocol set
Q2W	Every 2 weeks：2週ごとに
Q4W	Every 4 weeks：4週ごとに
Q8W	Every 8 weeks：8週ごとに
QOL	Quality of life：生活の質
SCORAD	Scoring atopic dermatitis
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard Error：標準誤差
sIGA	Static investigator's global assessment
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine
TCI	外用カルシニューリン阻害剤
TCS	ステロイド外用薬

VAS	Visual analog scale
WOCF	Worst observation carried forward
WPAI-AD	Work productivity and activity impairment-atopic dermatitis

目次

頁
2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 有効性評価の臨床試験データパッケージ 5
2.7.3.1.2 臨床試験デザイン 5
2.7.3.1.3 対象患者の設定根拠 7
2.7.3.1.4 治療方法 9
2.7.3.1.4.1 治療方法の設定根拠 13
2.7.3.1.5 有効性の評価項目 13
2.7.3.1.5.1 設定根拠（第III相試験） 14
2.7.3.1.5.2 設定根拠（第II相試験、主要評価項目） 16
2.7.3.1.6 統計解析 16
2.7.3.1.6.1 解析対象集団 16
2.7.3.1.6.2 解析方法（主要評価項目） 16
2.7.3.1.6.3 欠測データの取り扱い 17
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.2.1 国内/外国で実施した第II相試験（5.3.5.1-1） 17
2.7.3.2.2 国内で実施した第III相試験（5.3.5.1-2） 27
2.7.3.2.3 国内で実施した長期投与試験（M525101-02）（5.3.5.2-1） 39
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 42
2.7.3.3.1 試験対象集団 42
2.7.3.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較 42
2.7.3.3.1.2 試験から脱落した被験者の内訳 42
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 44
2.7.3.3.2.1 主要評価項目：そう痒VAS変化率 44
2.7.3.3.2.2 そう痒に関する評価項目 45
2.7.3.3.2.3 皮膚症状に関する評価項目 48
2.7.3.3.2.4 QOLに関する評価項目 50
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 52
2.7.3.3.4 レスキュー治療 53
2.7.3.3.5 長期投与時の有効性 55
2.7.3.3.6 医療従事者群と自己注射群の有効性 55
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 55
2.7.3.4.1 推奨用法・用量 55
2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠 55
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 56
2.7.3.5.1 免疫原性が有効性に与える影響 56
2.7.3.6 補遺 58
2.7.3.7 付録 59
2.7.3.8 参考文献 74

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価の臨床試験データパッケージ

Nemolizumabの有効性は、日本を含む国際共同第II相試験（CIM003JG）、日本で実施した第III相試験（M525101-01）及び長期投与試験（M525101-02）の3試験で評価した。

2.7.3.1.2 臨床試験デザイン

第II相試験、第III相試験は、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間、多施設共同試験で実施した。第II相試験、第III相試験ともに、プラセボ対照期間（PartA）の後、nemolizumabを長期投与するPartBへ移行するデザインとし、PartAではnemolizumabのプラセボに対する優越性、PartBではnemolizumabを長期投与した時の安全性及び有効性を確認した。また、第II相試験のPartAではnemolizumabを単独投与したが、第III相試験ではstrongクラスのステロイド外用薬（以下、TCS）及び/又は外用カルシニューリン阻害剤（以下、TCI）を固定の用法で併用した上でnemolizumabを投与した。

第II相試験では、投与開始4週後以降、そう痒VAS及び皮膚症状の改善が認められない場合、治験責任（分担）医師の判断で、PartAではNICEガイドライン[1)]で「potent」に分類される4種類のTCS（Fluocinolone acetonide 0.025%、Hydrocortisone butyrate 0.1%、Mometasone furoate 0.1%又はTriamcinolone acetonide 0.1%）、PartBではPartAで規定した「potent」に分類される4種のTCS又は「very potent」に分類される1種類のTCS（Clobetasol propionate 0.05%）でレスキュー治療することを認めた。また、日本及び米国では、NICEガイドラインのステロイド外用薬のリストには含まれないが、各国で販売されているTCSのうち、日本ではstrongクラス以上、米国ではclass 1～3に分類される薬剤でレスキュー治療することを認めた。

なお、以下の基準すべてに該当する場合、「改善が認められない」と定義した。

- ベースライン時からsIGAスコアに変化が認められず、sIGAスコアが3以上
- ベースライン時のそう痒VASからの変化率が10%未満
- そう痒VASが50 mm以上

第III相試験では、ランダム化日以降、アトピー性皮膚炎（以下、AD）の皮疹の悪化の有害事象が認められた場合、当該有害事象に対し、治験責任（分担）医師の判断で、very strongクラス[2)]以上のTCSでレスキュー治療することを認めた。また、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[3)]ことから、非盲検、非対照、多施設共同の長期投与試験を実施し、nemolizumabを長期投与した時の安全性及び有効性を確認した。

有効性を評価した臨床試験の概要を表 2.7.3-1に示した。また、各試験結果の詳細は2.7.6に記載した。

表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験の概要

相 区分 試験番号 実施国	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象 被験者数：登録数（完了数）	主要評価項目	報告書 添付場所
第II相 評価 CIM003JG 英国 ドイツ ポーランド 米国 日本	PartA ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 多施設共同 用量反応 PartB ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同 長期投与試験	PartA： Nemolizumab （0.1 、 0.5 、 2.0 mg/kg）、プラセボを4週間に1回（Q4W）腹部に皮下投与 Nemolizumab（2.0 mg/kg）を8週間に1回（Q8W）腹部に皮下投与 12週間 PartB Nemolizumab （0.1 、 0.5 、 2.0 mg/kg）をQ4Wで腹部に皮下投与、又はnemolizumab（2.0 mg/kg）をQ8Wで腹部に皮下投与 52週間	外用治療に対して効果不十分若しくは忍容性のない中等症及び重症のAD患者 PartA：264例（216例） 0.1 mg/kg Q4W群：53例（44例） 0.5 mg/kg Q4W群：54例（45例） 2.0 mg/kg Q4W群：52例（45例） 2.0 mg/kg Q8W群：52例（38例） プラセボ群：53例（44例） PartB（PartA：nemolizumab） 0.1 mg/kg Q4W群：41例（31例） 0.5 mg/kg Q4W群：38例（28例） 2.0 mg/kg Q4W群：39例（30例） 2.0 mg/kg Q8W群：35例（19例） PartB（PartA：プラセボ） 0.1 mg/kg Q4W群：13例（8例） 0.5 mg/kg Q4W群：12例（7例） 2.0 mg/kg Q4W群：13例（8例）	投与開始12週後のそう痒VASの変化率	5.3.5.1-1 (2.7.6.2)
第III相 評価 M525101-01 日本	PartA ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 多施設共同 検証試験 PartB 非盲検 多施設共同 長期投与試験	PartA： Nemolizumab（60 mg/body）又はプラセボをQ4Wで腹部に皮下投与 16週間 PartB： Nemolizumab（60 mg/body）をQ4Wで腹部に皮下投与 52週間	既存治療を実施したにも関わらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する日本人AD患者 PartA：215例（206例） nemolizumab群：143例（139例） プラセボ群：72例（67例） PartB：206例（194例） nemolizumab群：139例（130例） プラセボ/nemolizumab群：67例（64例）	投与開始16週後のそう痒VAS変化率	5.3.5.1-2 (2.7.6.3)
第III相 評価 M525101-02 日本	非対照 多施設共同 長期投与試験	Nemolizumab（60 mg/body）をQ4Wで皮下投与 上腕部、腹部、大腿部（自己注射時：腹部、大腿部） 52週間	既存治療を実施したにも関わらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する日本人AD患者 医療従事者による投与群（以下、医療従事者群）：44例（41例） 自己注射群*：44例（37例）	－	5.3.5.2-1 (2.7.6.4)

*：8週後までは医療従事者が投与した。

2.7.3.1.3 対象患者の設定根拠

各臨床試験の対象疾患、対象患者の年齢及びADの重症度に関する選択/除外基準を表 2.7.3-2に示した。

第II相試験では、外用治療に対して効果不十分若しくは忍容性のない中等症及び重症のAD患者、すなわち、sIGAスコアが3以上、EASIが10以上、そう痒VASが50 mm以上の患者を対象とした。第III相試験及び長期投与試験では、既存治療で効果不十分なADに伴うそう痒を有するAD患者、すなわち、そう痒VASが50 mm以上、かゆみスコアが3以上の患者を対象とした。

第II相試験では18歳以上65歳以下の患者を対象としたが、第III相試験及び長期投与試験では、ADの好発年齢を考慮して、13歳以上の患者を対象とした。

表 2.7.3-2 対象疾患、患者の年齢及びADの重症度に関する選択/除外基準

	第II相試験（CIM003JG）	第III相試験（M525101-01）	長期投与試験（M525101-02）
対象疾患	外用治療に対して効果不十分若しくは忍容性のない中等症及び重症のAD患者	ADに伴う既存治療で効果不十分なそう痒	
患者の年齢（同意取得時）	18歳以上65歳以下	13歳以上	
ADの重症度に関する選択基準	（1）ADの診断基準（Hanifin&Raika）を満たす患者 （2）スクリーニング来院時に以下のa）又はb）かつc）、d）を満たす患者 a）「potent」又は「very potent」*の TCS又はTCIを固定の用法で4週間以上継続投与しても、十分な効果が得られなかった（sIGAスコアが3以上）患者 b）標準的な外用治療に対して忍容性がない（TCS及び/又はTCIに対するアレルギーによる投与中止と定義）患者、又は標準的な外用治療を実施することができない患者（禁忌等） c）EASIが10以上 d）そう痒VASが50 mm以上 （3）ランダム化時に以下の基準を満たしている患者 a）そう痒VASが50 mm以上（前観察期間のうち、最後の3日間） b）EASIが10以上 c）sIGAスコアが3以上	（1）Hanifin&RaikaのAD診断基準に基づいてADと診断された患者 （2）同意取得時点で外用療法に関して、以下a）又はb）の基準を満たす患者 a）過去にADに対して、strongクラス以上のTCS又はTCIを固定の用法で4週間以上継続投与したが、そう痒が残存していた（医師がかゆみスコア3以上と判断した）患者 b）TCS又はTCIによる外用療法を実施することができない患者（過敏症・禁忌等） （3）同意取得時点で抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬による内服治療に関して以下a）又はb）の基準を満たす患者 a）過去にADのそう痒に対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定の用法・用量で2週間以上継続投与したが、効果不十分と判定された（医師がかゆみスコアを3以上と判断した）患者 b）抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による内服治療を実施することができない患者（過敏症・禁忌等）	
		（4）登録日に以下のすべての基準を満たす患者 a）そう痒VASが50 mm以上 b）かゆみスコアが3以上 （5）ランダム化日に以下のすべての基準を満たす患者 a）ランダム化日2日前からランダム化日の3日間のそう痒VASがすべて50 mm以上 b）ランダム化日2日前からランダム化日の3日間のかゆみスコアがすべて2以上、かつ3日間のうち2日のかゆみスコアが3以上	（4）スクリーニング検査日に以下のすべての基準を満たす患者 a）そう痒VASが50 mm以上 b）かゆみスコアが3以上 （5）治療開始日に以下のすべての基準を満たす患者 a）治療開始日の2日前から治療開始日の3日間のそう痒VASがすべて50 mm以上 b）治療開始日2日前から治療開始日の3日間のかゆみスコアがすべて2以上、かつ3日間のうち2日のかゆみスコアが3以上
ADの重症度に関する除外基準	－	（1）ランダム化日2日前からランダム化日までの3日間のそう痒VASの平均が、ランダム化日の7から9日前の3日間のそう痒VASの平均より20 mm以上減少している患者 （2）ランダム化日のEASIが10未満の患者	－

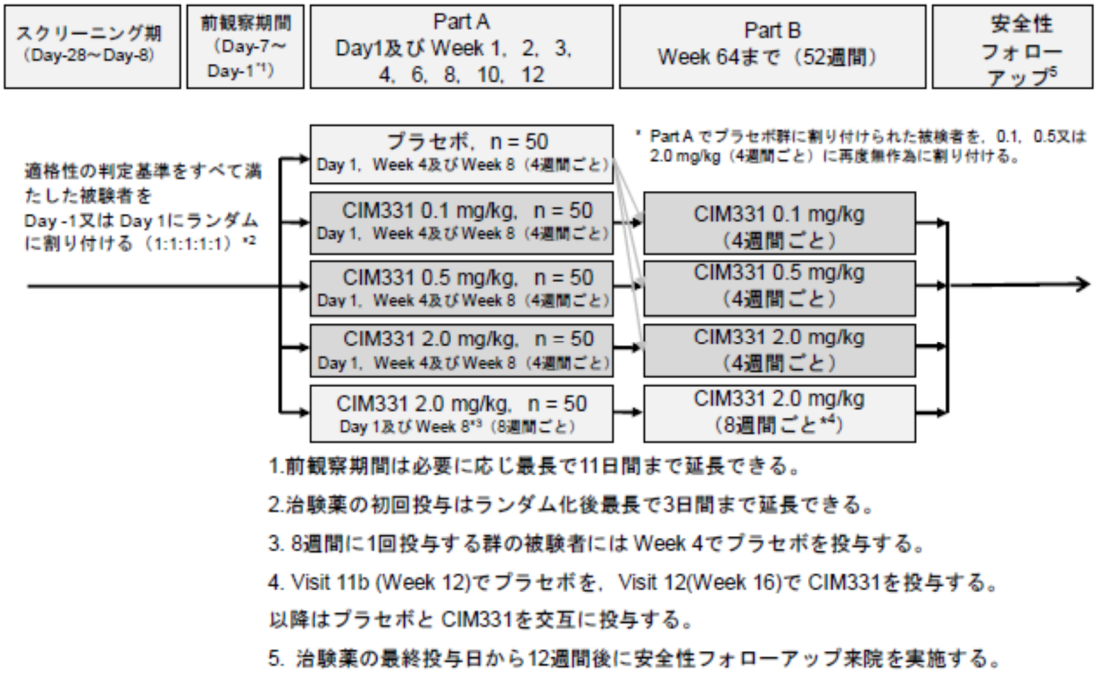
*日本又は米国で販売され、NICEガイドラインのTCSリストに含まれていない薬剤については、日本のstrong、very strong又はstrongestクラス、米国のclass 1～3は、英国のpotent/very potentに該当すると治験実施計画書に規定した。

2.7.3.1.4 治療方法

各臨床試験のデザインを図 2.7.3-1～図 2.7.3-3に示した。また、各臨床試験のnemolizumabの用法・用量、投与方法、ADに対する併用治療及びレスキュー治療を表 2.7.3-3に示した。

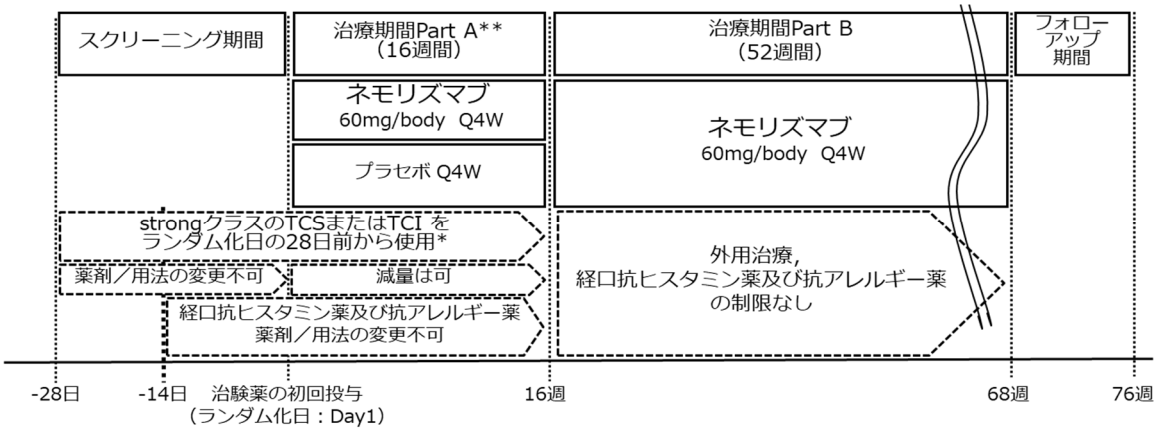
第II相試験では、nemolizumab 0.1、0.5又は2.0 mg/kg Q4W、nemolizumab 2.0 mg/kg Q8W又はプラセボQ4W投与とし、腹部へ皮下投与した。第III相試験では、nemolizumab 60 mg/body又はプラセボQ4W投与とし、腹部へ皮下投与した。長期投与試験では、nemolizumab 60 mg/body Q4W投与とし、腹部、上腕部又は大腿部（自己注射時は腹部又は大腿部）へ皮下投与した。

図 2.7.3-1 試験デザイン（第II相試験）



5.3.5.1-1 Figure9-1から改変

図 2.7.3-2 試験デザイン（第III相試験）

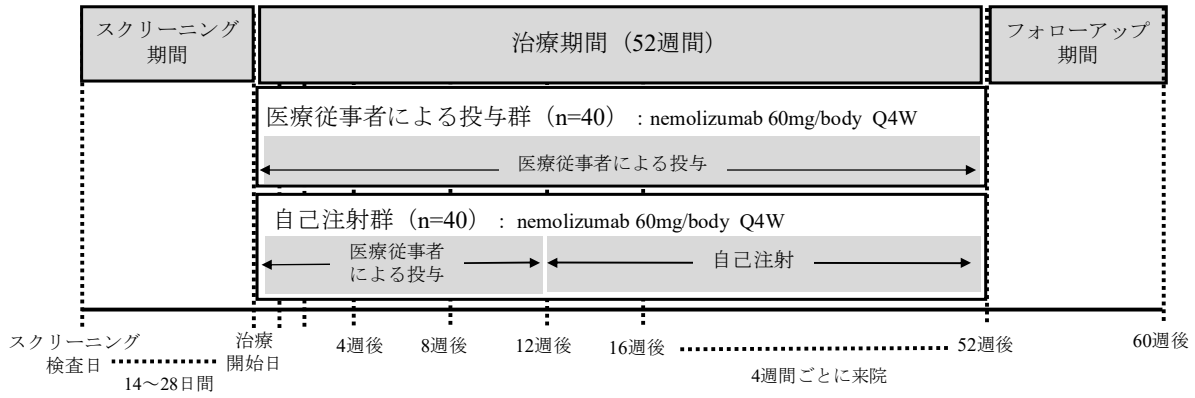


*：TCS及びTCIによる外用治療を実施することができない患者は、当該薬剤の使用は不要。

**：PartAを完了した被験者は、PartBへ移行した。

5.3.5.1-2 Figure9-1から改変

図 2.7.3-3 試験デザイン（長期投与試験）



5.3.5.2-1 Figure9-1から改変

表 2.7.3-3 nemolizumabの用法・用量、投与方法、ADに対する併用治療及びレスキュー治療

試験名	第II相試験（CIM003JG）	第III相試験（M525101-01）	長期投与試験（M525101-02）
用法 用量	Nemolizumab 0.1 mg/kg Q4W、0.5 mg/kg Q4W、2.0 mg/kg Q4W 2.0 mg/kg Q8W	Nemolizumab 60 mg/body Q4W	
投与部位	腹部（病変部位を除く）	腹部（病変部位を除く）	腹部、大腿部、上腕部 （病変部位を除く、自己注射群は腹部又は大腿部）
投与方法	0.1 mg/kg 、 0.5 mg/kg 、 2.0 mg/kg は 、 nemolizumab 注100 mg/mLを注射用水で溶解し、注射用水で溶解したプラセボを用いて希釈した。2.0 mg/kgは、nemolizumab注100 mg/mLを希釈せずに使用した。 Day1以降の来院時（4週間隔）に、調製したnemolizumab及びプラセボ（各20 μL/kg）を腹部にゆっくり皮下投与した。投与量が2.0 mL以上となる場合は、2本のシリンジに分割し、腹部の異なる2カ所に皮下投与した。	ランダム化日以降の来院時（4週間隔）に、nemolizumab又はプラセボ0.6 mLをシリンジ（バイアル製剤）又はDual chumber syringe（DCS）で腹部（病変部位を除く）に皮下投与した。	【医療従事者群】 治療開始日以降以降の来院時（4週間隔）に、治験薬をDCSで上腕部、腹部又は大腿部（病変部位を除く）に皮下投与した。 【自己注射群】 治療開始日、4週後及び8週後は、医療従事者群の投与方法に従い、治験薬を皮下投与した。12週後及び16週後は、治験責任医師（分担）医師の指示の下、医療機関でDCSを用いて治験薬を腹部又は大腿部（病変部位を除く）に皮下投与した。20週後～48週後は、治験責任（分担）医師の再説明を受けた後、被験者は、原則、処方日と同日に、医療機関の外で、DCSを用いて治験薬を腹部又は大腿部（病変部位を除く）に治験薬を皮下投与した。
ADに対する併用治療*	以下の薬剤の使用を許容した。 スクリーニング期間：ランダム化14日前まで「potent」及び「very potent」に分類されるTCS、TCI、ランダム化7日前まで「mild」及び「moderately potent」に分類されるTCS PartA：添加剤を含まない保湿剤 PartB：添加剤を含まない保湿剤、プレドニゾロンを含む「mild」に分類されるTCS、TCI、第一世代のH1-抗ヒスタミン薬を除く抗ヒスタミン薬	以下の薬剤の使用を許容した。 スクリーニング期間：ランダム化28日以上前からstrongクラスのTCS又はTCIを固定用法で継続使用（薬剤の変更は不可）、ランダム化14日以上前から抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬を固定用法で継続使用（薬剤の変更は不可）PartA：strongクラスのTCS又はTCI（ランダム化以降、strongクラスのステロイド外用薬及びタクロリムス水和物軟膏の用法を減ずることは可）、抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬（薬剤及び用法用量の変更は不可）、mediumクラス以下のステロイド外用薬、保湿・保護剤 PartB：外用治療の制限なし	スクリーニング期間、治験期間：外用治療の制限なし

表 2.7.3-3 nemolizumabの用法・用量、投与方法、ADに対する併用治療及びレスキュー治療（続き）

試験名	第II相試験（CIM003JG）	第III相試験（M525101-01）	長期投与試験（M525101-02）
ADに対するレスキュー治療*	そう痒VAS又は皮膚症状の改善が認められない場合、投与開始4週後以降は、治験責任（分担）医師の判断で以下の外用剤を使用できた。 PartA：「potent」に分類される4種類のTCS PartB：「potent」及び「very potent」に分類される5種類のTCS	ランダム化日以降、AD悪化の有害事象が認められた場合、治験責任（分担）医師の判断で、very strongクラス以上のTCSを使用できた。	規定なし

*日本又は米国で販売され、NICEガイドラインのTCSリストに含まれていない薬剤については、日本のstrong、very strong又はstrongestクラス、米国のclass 1～3は英国のpotent/very potentに、日本のweak又はmediumクラス、米国のclass 4～7は英国のmild/moderately potentに該当することを治験実施計画書に規定した。

2.7.3.1.4.1 治療方法の設定根拠

(1) 用法・用量

第III相試験及び長期投与試験の用量は60 mg/body、用法はQ4Wが適切であると考えた。その根拠を以下に示す。

第I相試験及び第II相試験で得られた血清中nemolizumab濃度及びそう痒VASのデータを用いて構築したPK/PDモデル[4]で、nemolizumab（0.1、0.5及び2.0 mg/kg）Q4Wで反復投与した際のベースラインからのそう痒VAS変化率を推定した結果、0.5 mg/kg以上でそう痒VASの改善が頭打ちとなる傾向が確認された。さらに、同じPK/PDモデルを用いて、体重30～120 kgの患者で、nemolizumab15、30、60、90及び120 mg/bodyをQ4Wで反復投与した際のそう痒VAS変化率を検討した結果、15 mg/bodyでは体重60 kg以上の患者で、30 mg/bodyでは体重90 kg以上の患者で、そう痒VAS変化率が減少する傾向が確認された。Nemolizumabの用量を30 mg/body、60 mg/body、90 mg/bodyと設定した場合、第II相試験の用量（0.5 mg/kg～2.0 mg/kg）に当てはまる体重は、それぞれ15 kg～60 kg、30 kg～120 kg、45 kg～180 kgとなる。厚生労働省の日本人の性別ごとの平均体重の調査結果（2015年度）より、第III相試験及び長期投与試験の対象である13歳以上の日本人の各年齢別の平均体重の分布は、男性が47.6 kg～71.3 kg、女性が46.1 kg～55.5 kgであった。

これらを踏まえ、第III相試験及び長期投与試験では、13歳以上の日本人AD患者の体重をほぼ網羅し、第II相試験と同程度のそう痒VASの改善が期待できる60 mg/bodyが適切な用量であると考えた。

先述したPK/PDモデルで、nemolizumab 60 mg/body Q2W、Q4W、Q6W及びQ8Wで反復投与した際のそう痒VAS変化量及び血清中nemolizumab濃度の推移を検討した結果、体重30～120 kgの患者への投与を想定した場合、第II相試験の0.5 mg/kg～2.0 mg/kg（Q4W）群の血清中nemolizumab濃度と比較して、Q2W群では高曝露、Q6W及びQ8W群では低曝露になる傾向が確認された。

以上より、第III相試験及び長期投与試験の用法は、Q4Wが適切であると考えた。

(2) 投与期間

第II相試験の結果から、nemolizumabをQ4Wで投与した際、投与開始16週後に血清中nemolizumab濃度が定常状態に達すると考えられたことから、第III相試験（PartA）の投与期間は16週間と設定した。

(3) 投与方法

抗体製剤には、主に静脈内注射及び皮下注射がある。静脈内注射は、医療現場での投与が必要であり、投与時間も長い。一方、皮下注射は、静脈内注射と比較して簡便であり、投与時間も短いことから、第III相試験及び長期投与試験では、皮下投与を選択した。また、長期投与試験では、患者の利便性の観点から、自己注射群を設定し、医療従事者群と有効性及び安全性を比較した（2.7.3.2.3 (2)）。

2.7.3.1.5 有効性の評価項目

第II相試験、第III相試験及び長期投与試験の有効性評価項目を表 2.7.3-27に示した。

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[1]。中で

もそう痒は、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),5),6)]。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（QOL）を著しく低下させるとともに[7),8)]、労働生産性も低下させる[8)]。更に、そう痒に伴う掻破は、皮膚症状を悪化させ、さらにそう痒が増強するという悪循環（Itch-scratch cycle）を繰り返す[9),10)]。

上記を踏まえ、nemolizumabの有効性は、ADのそう痒、皮膚症状及び患者QOLで評価した。

2.7.3.1.5.1 設定根拠（第III相試験）

(1) そう痒VAS

Nemolizumabは、IL-31のシグナル伝達遮断作用を有することから、ADのそう痒に直接的に作用する。そう痒VASは、「0=かゆみなし」から「100=想像されうる最悪のかゆみ」のスケールとして、各被験者が過去24時間の平均的なかゆみの程度を直線上で評価する方法である。そう痒VASは、各被験者が時系列で評価することで、被験者ごとににそう痒の変遷を定量化できる。更に、そう痒VASは、AD診療ガイドラインで推奨されているそう痒の評価手法である[3)]。第II相試験でもそう痒VAS変化率を主要評価項目としており、血清中nemolizumab濃度は投与開始16週後で定常状態に達していたことから、投与開始16週後のそう痒VAS変化率を主要評価項目に設定した。

前述のとおり、ADの執拗なそう痒は、患者の生活の質（QOL）を著しく低下させる[7),8)]ことを踏まえると、早期にそう痒を取り除くことは患者QOLの向上に重要であると考えられる[11)]。したがって、投与開始4週後までのそう痒VAS変化率を副次評価項目に設定した。

(2) 副次評価項目

1) EASI

EASIは、ADの各皮膚所見（紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化）の重症度スコア（0～3、0.5刻み、7ポイント）と皮疹面積スコア（0～6、7ポイント）から全身のADの重症度を算出する評価法（最大72点）であり、ADを他覚的に評価するために望ましい手法であるとされている[12)]。また、EASIは、多くの臨床試験で評価項目として使用されており、EASI変化率は、臨床試験のエンドポイントとして推奨されている[14)]。更に、Harmonising Outcome Measures for Eczema（HOME）でも、ADの他覚所見の評価にEASIを用いることを推奨している[14),15)]ことから設定した。

2) DLQI

皮膚疾患に特異的なQOL尺度であるDLQIは、10の質問で構成されている。患者は各質問に対して、過去1週間のQOLの状態を踏まえ、4段階（0～3点）で回答し、合計スコア（0～30点）を算出する。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し、臨床現場及び臨床試験で汎用されている。DLQI合計スコアが4以下となれば、ADが日常生活に与える影響は最小限と考えられる[16)]。また、DLQIのMinimal Clinically Important Difference（MCID）は、合計スコアが4以上改善することとされており[17)]、それぞれ副次評価項目に設定した。

3) ISI

ISIは、最近2週間の不眠の重症度を測定する自記式質問票であり、5の質問で構成されている。各質問への回答に基づき、合計点数（0～20点）を算出し、合計点数が高いほど

不眠が重症であることを示している。AD患者は不眠を伴うことが多いことから、nemolizumab投与によるそう痒の抑制が睡眠障害に与える影響を検討するため、睡眠薬の臨床試験でも実績のあるISIで評価した。また、ISI合計スコアが7以下となれば、重大な不眠症はないと考えられることから[18]、副次評価項目に設定した。

(3) その他の評価項目

1) そう痒NRS

そう痒NRSは、各被験者が過去24時間の平均的なかゆみを、0（全くなし）～10（想像できる範囲で最もひどいかゆみ）の11段階で評価する方法である。そう痒NRSは、そう痒VASと同様、各被験者が時系列で評価することで、被験者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。そう痒は複数の項目で評価することが推奨されており[19]、他の臨床試験でも使用されている[20),21)]ことから設定した。

2) かゆみスコア

かゆみスコアは、各被験者が過去24時間のかゆみの程度を、0（なし）～4（高度）の5段階で評価する方法である。かゆみスコアは、そう痒VASと同様、各被験者が時系列で評価することで、被験者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。そう痒は複数の項目で評価することが推奨されており[19]、他の臨床試験でも使用されている[21),22)]ことから設定した。

3) sIGA

sIGAは、ADの紅斑、浸潤/丘疹及び滲出/痂皮の状態から、ADの全病変の重症度を6段階（「0：症状なし」から「5：最重症」）で評価し、EASIとともにADの有効性評価で推奨されている指標である[23)]ことから設定した。

4) POEM

POEMはADの湿疹の症状を評価するための7の質問で構成されている。患者は各質問に対して、過去1週間のADの湿疹の状態を5段階（0～4）で回答し、合計点数（0～28点）を算出する。合計点数は、「0～2=消失又はほぼ消失」、「3～7=軽度」、「8～16=中等度」、「17～24=重度」、「25～28=再重症」と分類され、POEMの合計点数が高いほどADの状態が悪いことを示している[24)]。POEMは、患者自身がADの湿疹の症状を評価する1つの指標であり、HOMEで推奨されている評価指標である[25)]ことから、ADの皮膚症状に対する有効性を確認するために設定した。

5) WPAI-AD

Work Productivity Assesement Index（WPAI）-ADは6の質問で構成されており、労働生産性を評価する指標である。患者は各質問に対して、ADが過去1週間の労働、学業並びに日常生活に及ぼす影響を回答し、WPAI-ADが高いほど、AD患者の労働生産性の低下及び学業低下が生じていることを示している[8)]。AD患者では、労働生産性及び日常生活に影響が生じていると考えられることから設定した。

2.7.3.1.5.2 設定根拠（第II相試験、主要評価項目）

主要評価項目は、投与開始12週後のそう痒VAS変化率とした。第I相試験（CIM001JP）で、日本人AD患者を対象にnemolizumab（0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg）を単回投与した際に、プラセボ群と比較して、nemolizumab群でそう痒VASの改善が認められた。Nemolizumabは、IL-31のシグナル伝達遮断作用を有し、nemolizumabの主要な薬効はADのそう痒の抑制と考えられることから、そう痒VASを主要評価項目に設定した。

2.7.3.1.6 統計解析

2.7.3.1.6.1 解析対象集団

第II相試験では、治験実施計画書に適合した対象集団（Per protocol set、PPS）を対象に有効性を解析した。また、nemolizumabを長期投与した時の有効性は、ITT long populationを対象に解析した。

第III相試験のプラセボ対照期間（PartA、治療開始日～投与開始16週後）では、最大の解析対象集団（Full analysis set、FAS）を対象に解析し、継続投与期間（PartB、投与開始16週後～投与開始68週後）及びフォローアップ期間も含めた全体の有効性は、長期投与期間FASを対象に解析した。長期投与試験では、FASを対象に有効性を解析した。

2.7.3.1.6.2 解析方法（主要評価項目）

(1) 第III相試験

主要評価項目である「投与開始16週後のそう痒VAS変化率」は、FASを対象に、以下の混合効果モデル（MMRM）を用い、nemolizumabとプラセボとの差の最小二乗平均、標準誤差、最小二乗平均の両側95%信頼区間（以下、両側95%CI）を算出した。応答変数ベクトルには治験薬投与1、2、4、8、12、16週後のそう痒VAS変化率を、共変量にはベースラインのそう痒VASを用いた。

＜混合効果モデル（MMRM）のモデル式＞

$y = X\beta + \varepsilon$

：応答変数ベクトル（投与開始1、2、4、8、12、16週後のそう痒VAS変化率）

X：固定効果（時点、投与群、時点と投与群の交互作用）及び共変量（ベースラインのそう痒VAS）に対するデザイン行列

β ：固定効果及び共変量に対するパラメータベクトル

ε：変量誤差ベクトル（相関構造は無構造（unstructured）を仮定した）

見たい治療効果は、ADに対してレスキュー治療していない状況下で、nemolizumabを16週間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ため、AD悪化によりレスキュー治療した被験者のレスキュー治療後のそう痒VASデータは、解析に含めなかった。また、主要評価項目の解析結果が、レスキュー治療及び欠測データの影響を受けないことを確認するために、Tipping point analysis法やLast/worst observation carried forward（LOCF/WOCF）補完法による感度分析及びレスキュー治療後のデータも含めて、主解析と同様に解析した。また、プラセボ対照期間（PartA）には、そう痒VASを毎日評価するため、主要評価項目の解析では、1週間ごとの平均値を各週の代表値として取り扱った。継続投与期間（PartB）では、そう痒VASは1週間に1回評価するため、4週間ごとの平均値を各週の代

表値として取り扱った。

(2) 第II相試験

主要評価項目を「投与開始12週後のそう痒VAS変化率」と設定し、PPSを対象に解析した。主解析では、投与群及び地域（米国、欧州、日本）を固定効果、ベースラインそう痒VASを共変量に用いた共分散分析（Analysis of covariance、ANCOVA）を用い、各群のそう痒VAS変化率とその群間差を推定した。欠測データはLOCFで補完した。また、探索的な感度分析の位置づけで、各週のそう痒VAS変化率（平均値）を応答変数に、投与群、ベースラインそう痒VAS、地域、Visit、Visitと投与群の交互作用項を説明変数に含めたMMRMを用い、同様に各群のそう痒VAS変化率とその群間差を推定した。なお、各用量のnemolizumab群とプラセボ群の群間比較は、多重性を考慮するため、閉手順（2.0 mg/kg、0.5 mg/kg、0.1 mg/kgの順）で実施した。

2.7.3.1.6.3 欠測データの取り扱い

主解析を除く欠測データの取り扱いに関して、連続データ及びカテゴリカルデータを要約する際には、欠測データは補完しなかった。二値データを要約する際には、第II相試験では欠測データは補完しなかったが、第III相試験及び長期投与試験ではNon-responderとして取り扱った。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内/外国で実施した第II相試験（5.3.5.1-1）

(1) 患者の内訳及び人口統計学的特性

1) PartA

264例（0.1 mg/kg Q4W群：53例、0.5 mg/kg Q4W群：54例、2.0 mg/kg Q4W群：52例、2.0 mg/kg Q8W群：52例、プラセボ群：53例）がランダム化され、216例（0.1 mg/kg Q4W群：44例、0.5 mg/kg Q4W群：45例、2.0 mg/kg Q4W群：45例、2.0 mg/kg Q8W群：38例、プラセボ群：44例）がPartAを完了した（表2.7.6.2-5）。

0.1 mg/kg Q4W群（46例）、0.5 mg/kg Q4W群（45例）、2.0 mg/kg Q4W群（47例）、2.0 mg/kg Q8W群（45例）及びプラセボ群（46例）がPPSの対象となった。患者の人口統計学的特性及び治療開始日のADの重症度に、群間で偏りはみられなかった（表2.7.6.2-9）。

2) PartB

PartAでnemolizumabを投与した患者のうち、153例（0.1 mg/kg Q4W群：41例、0.5 mg/kg Q4W群：38例、2.0 mg/kg Q4W群：39例、2.0 mg/kg Q8W群：35例）がPartBに移行し、131例（0.1 mg/kg Q4W群：31例、0.5 mg/kg Q4W群：28例、2.0 mg/kg Q4W群：30例、2.0 mg/kg Q8W群：19例）がPartBを完了した（表2.7.6.2-6）。

PartAでプラセボを投与した患者は、PartBでは0.1 mg/kg Q4W群（13例）、0.5 mg/kg Q4W群（12例）、2.0 mg/kg Q4W群（13例）に割り付けられ、23例（0.1 mg/kg Q4W群：8例、0.5 mg/kg Q4W群：7例、2.0 mg/kg Q4W群：8例）がPartBを完了した（表2.7.6.2-7）。

0.1 mg/kg Q4W群（53例）、0.5 mg/kg Q4W群（54例）、2.0 mg/kg Q4W群（52例）及び2.0 mg/kg Q8W群（52例）がITT long populationの対象となった。

再割付けされた群の性別は、男性が0.1 mg/kg Q4W群（66.7%）、0.5 mg/kg Q4W群（25.0%）、

2.0 mg/kg Q4W群（46.2%）と偏りがみられたが、その他の人口統計学的特性及び治療開始日のADの重症度に、群間で偏りはみられなかった（表 2.7.3-29）。

(2) 有効性評価

1) PartA

PartAの有効性評価結果を表 2.7.3-5に示した。

a) そう痒

主要評価項目である投与開始12週後のそう痒VAS変化率の最小二乗平均値（SE）は、0.1 mg/kg Q4W群が–41.46%（4.94）、0.5 mg/kg Q4W群が–61.24%（5.01）、2.0 mg/kg Q4W群が–60.46%（4.82）、プラセボ群が–20.07%（5.00）であった。プラセボ群との差（両側95%CI）は、それぞれ–21.39%（–35.25%～–7.53%）、–41.16%（–55.17%～–27.15%）、–40.39%（–54.11%～–26.67%）であり、いずれの群も、プラセボ群と比較して、そう痒VASを有意に改善した（$P = 0.0027$、$P < 0.0001$、$P < 0.0001$）。投与開始12週後では、0.1 mg/kg Q4W群と比較して、0.5 mg/kg Q4W群及び2.0 mg/kg Q4W群でそう痒VASを大きく改善した（表 2.7.3-4）。投与開始12週後にそう痒VASが50%、75%改善した被験者の割合は、いずれも0.5 mg/kg Q4W群で最も大きかった（表2.7.6.2-13）。

投与開始12週後のそう痒VRS変化率の平均値は、プラセボ群で–15.29%、0.1 mg/kg Q4W群が–35.38%、0.5 mg/kg Q4W群が–52.60%、2.0 mg/kg Q 4W群が–53.04%であった。投与開始12週後にそう痒VRSが2ポイント以上改善した被験者の割合は、0.5 mg/kg Q4W群で最も大きかった。

以上より、nemolizmabをQ4Wで12週間投与することで、いずれの用量でも、ADのそう痒を改善することが示された。

表 2.7.3-4 投与開始12週後のそう痒VAS変化率（第II相試験、PPS）

	プラセボ (N=46)	0.1 mg/kg Q4W (N=46)	0.5 mg/kg Q4W (N=45)	2.0 mg/kg Q4W (N=47)
治療開始日のそう痒VAS				
N	46	46	45	47
平均値（SD）	73.21 (10.85)	74.55 (12.34)	76.48 (13.24)	75.97 (11.13)
SE	1.60	1.82	1.97	1.62
両側95% CI	69.99, 76.43	70.89, 78.22	72.50, 80.46	72.70, 79.23
Week 12のそう痒VAS変化率				
N	43	44	43	46
最小二乗平均値（SE）	–20.07 (5.00)	–41.46 (4.94)	–61.24 (5.01)	–60.46 (4.82)
両側95% CI	–29.94, –10.21	–51.21, –31.71	–71.13, –51.35	–69.98, –50.95
プラセボ群との差				
最小二乗平均値（SE）	-	–21.39 (7.02)	–41.16 (7.10)	–40.39 (6.95)
両側95%CI	-	–35.25, –7.53	–55.17, –27.15	–54.11, –26.67
P値	-	0.0027	<0.0001	<0.0001

5.3.5.1-1 Table11.7から改変

b) 皮膚症状

投与開始12週後のEASI合計スコア変化率の平均値は、プラセボ群が–20.89%、

0.1 mg/kg Q4W群が–27.88%、0.5 mg/kg Q4W群が–44.57%及び2.0 mg/kg Q4W群が–40.29%であった。投与開始12週後にEASI合計スコアが50%改善した被験者の割合は、プラセボ群が32.6%（14/43例）、0.1 mg/kg Q4W群が43.2%（19/44例）、0.5 mg/kg Q4W群が51.2%（22/43例）、2.0 mg/kg Q4W群が41.3%（19/46例）であった。75%改善した被験者の割合は、それぞれ14.0%（6/43例）、22.7%（10/44例）、37.2%（16/43例）、21.7%（10/46例）であった（表2.7.6.2-14）。

投与開始12週後にsIGAが2ポイント以上改善した被験者の割合は、プラセボ群が11.6%（5/43例）、0.1 mg/kg Q4W群が20.5%（9/44例）、0.5 mg/kg Q4W群が30.2%（13/43例）、2.0 mg/kg Q4W群が21.7%（10/46例）であった。

投与開始12週後のSCORAD変化率の平均値（SD）は、プラセボ群が–15.97%（26.99）、0.1 mg/kg Q4W群が–27.22%（25.81）、0.5 mg/kg Q4W群が–39.49%（32.68）、2.0 mg/kg Q4W群が–38.31%（28.85）であった。

投与開始12週後のBSA変化率の平均値（SD）は、プラセボ群が–13.29%（49.87）、0.1 mg/kg Q4W群が–17.54%（47.16）、0.5 mg/kg Q4W群が–19.68%（67.49）、2.0 mg/kg Q4W群が–24.36%（41.84）であった。

以上より、nemolizmabをQ4Wで12週間投与することで、いずれの用量でも、ADの皮膚症状を改善することが示された。

c) QOL

投与開始12週後の睡眠障害VAS変化率の平均値（SD）は、プラセボ群が–25.78%（40.07）、0.1 mg/kg Q4W群が–49.72%（37.57）、0.5 mg/kg Q4W群が–63.49%（44.52）、2.0 mg/kg Q4W群が–59.94%（37.03）であった。

投与開始12週後のDLQI変化率の平均値（SD）は、プラセボ群が–20.80%（47.67）、0.1 mg/kg Q4W群が–44.89%（37.60）、0.5 mg/kg Q4W群が–46.25%（43.79）、2.0 mg/kg Q4W群が–34.34%（125.60）であった。

以上より、nemolizmabをQ4Wで12週間投与することで、いずれの用量でも、患者のQOLを改善することが示された。

d) 探索的有効性評価項目

探索的な有効性評価結果は、2.7.6.2.2.4（4）に示した。

表 2.7.3-5 有効性評価の結果（第II相試験、PartA、PPS）

評価項目	placebo（N=46）	nemolizumab		
		0.1 mg/kg Q4W群（N=46）	0.5 mg/kg Q4W群（N=45）	2.0 mg/kg Q4W群（N=47）
投与開始12週後のそう痒VAS変化率の最小二乗平均値（SE）	–20.07（5.00）	–41.46（4.94）	–61.24（5.01）	–60.46（4.82）
投与開始12週後にそう痒VASが25%改善した被験者の割合	32.6%（14/43例）	68.2%（30/44例）	83.7%（36/43例）	84.8%（39/46例）
投与開始12週後にそう痒VASが50%改善した被験者の割合	20.9%（9/43例）	40.9%（18/44例）	67.4%（29/43例）	58.7%（27/46例）
投与開始12週後にそう痒VASが75%改善した被験者の割合	11.6%（5/43例）	13.6%（6/44例）	48.8%（21/43例）	43.5%（20/46例）
そう痒VASが25%改善するまでの時間（中央値）（両側95%CI）	11.0週（5.0週、－*）	2.0週（1.0週、4.0週）	2.0週（1.0週、2.0週）	2.0週（1.0週、2.0週）
そう痒VASが50%改善するまでの時間（中央値）（両側95%CI）	－（10.0週、－）	4.0週（3.0週、10.0週）	2.0週（2.0週、4.0週）	4.0週（3.0週、7.0週）
そう痒VASが75%改善するまでの時間（中央値）（両側95%CI）	－	－（11.0週、－）	5.0週（4.0週、7.0週）	－（5.0週、－）
投与開始12週後のそう痒VRS変化率の平均値（SD)	-15.29%（32.48）	-35.38%（27.91）	-52.60%（32.84）	-53.04%（29.62）
投与開始12週後にそう痒VRSが2ポイント改善した被験者の割合	4.7%（2/43例）	13.6%（6/44例）	46.5%（20/43例）	30.4%（14/46例）
投与開始12週後のEASI合計スコア変化率の平均値（SD）	–20.89%（47.63）	–27.88%（50.50）	–44.57%（48.21）	–40.29%（37.70）
投与開始12週後にEASI合計スコアが25%改善した被験者の割合	48.8%（21/43例）	54.5%（24/44例）	69.8%（30/43例）	65.2%（30/46例）
投与開始12週後にEASI合計スコアが50%改善した被験者の割合	32.6%（14/43例）	43.2%（19/44例）	51.2%（22/43例）	41.3%（19/46例）
投与開始12週後にEASI合計スコアが75%改善した被験者の割合	14.0%（6/43例）	22.7%（10/44例）	37.2%（16/43例）	21.7%（10/46例）
EASI合計スコアが25%改善するまでの時間（中央値）（両側95%CI）	6.0週（3.0週、8.0週）	2.0週（1.0週、4.0週）	2.0週（1.0週、2.0週）	2.0週（1.0週、3.0週）
EASI合計スコアが50%改善するまでの時間（中央値）（両側95%CI）	12.0週（6.0週、－）	4.0週（3.0週、12.0週）	4.0週（3.0週、12.0週）	6.0週（4.0週、12.0週）
EASI合計スコアが75%改善するまでの時間（中央値）（両側95%CI）	–	－（12.0週、–）	12.0週（8.0週、－）	－
投与開始12週後のsIGA変化量の平均値（SD）	–0.3（1.0）	–0.7（1.0）	–1.0（1.1）	–0.8（1.1）
投与開始12週後にsIGAが2ポイント以上改善した被験者の割合	11.6%（5/43例）	20.5%（9/44例）	30.2%（13/43例）	21.7%（10/46例）

*－：推定できず

5.3.5.1-1 Table11.7、Table 11.17、Table 14.2-122～Table 14.2-124、Table 11.15、Table 14.2-112、Table 11.10、Table 11.18、Table 14.2-125～Table 14.2-127、Table 11.14、Table 14.2-111、Table 11.12、Table 11.19、Table 14.2-128～130、Table 11.13、Table 11.16、Table 14.2-220から改変

表 2.7.3-5 有効性評価の結果（第II相試験、PartA、PPS） （続き）

評価項目	placebo（N=46）	nemolizumab		
		0.1 mg/kg Q4W群（N=46）	0.5 mg/kg Q4W群（N=45）	2.0 mg/kg Q4W群（N=47）
投与開始12週後のSCORADスコア変化率の平均値（SD）	–15.97%（26.99）	–27.22%（25.81）	–39.49%（32.68）	–38.31%（28.85）
投与開始12週後にSCORADスコアが25%改善した被験者の割合	38.5%（15/39例）	55.3%（21/38例）	66.7%（26/39例）	59.5%（25/42例）
投与開始12週後にSCORADスコアが50%改善した被験者の割合	15.4%（6/39例）	18.4%（7/38例）	38.5%（15/39例）	31.0%（13/42例）
投与開始12週後にSCORADスコアが75%改善した被験者の割合	2.6%（1/39例）	0	15.4%（6/39例）	16.7%（7/42例）
SCORADスコアが25%改善するまでの時間（中央値）（両側95%CI）	6.0週（6.0週、－*）	2.0週（2.0週、3.0週）	3.0週（2.0週、4.0週）	2.0週（1.0週、3.0週）
SCORADスコアが50%改善するまでの時間（中央値）（両側95%CI）	－（8.0週、－）	－（6.0週、－）	10.0週（4.0週、－）	－（8.0週、－）
SCORADスコアが75%改善するまでの時間（中央値）（両側95%CI）	－	－	－	－
投与開始12週後のADのBSA変化率の平均値（SD）	–13.29%（49.87）	–17.54%（47.16）	–19.68%（67.49）	–24.36%（41.84）
投与開始12週後の睡眠障害VAS変化率の平均値（SD）	–25.78%（40.07）	–49.72%（37.57）	–63.49%（44.52）	–59.94%（37.03）
投与開始12週後のDLQI合計スコア変化率の平均値（SD）	-20.80%（47.67）	-44.89%（37.60）	-46.25%（43.79）	-34.34%（125.60）

*－：推定できず

5.3.5.1-1 Table11.7、Table 11.17、Table 14.2-113～Table 14.2-115、Table 11.5、Table 14.2-112、Table 11.10、Table 11.18、Table 14.2-116～Table 14.2-118、Table 11.14、Table 14.2-111、Table 11.12、Table 11.19、Table 14.2-128～130、Table 11.13、Table 11.16、Table 14.2-220から改変

2) 長期投与期間（PartA/B）

長期投与期間（PartA/B）の有効性評価結果を表 2.7.3-6に示した。また、そう痒VAS変化率の経時推移図を図 2.7.3-4、EASI合計スコアの変化率の経時推移図を図 2.7.3-5に示した。

a) そう痒

治験期間を通じてnemolizumabを投与した患者では、0.5 mg/kg Q4W群でそう痒VAS変化率が最も大きかった。また、治療開始日以降、そう痒VASの経時的な改善がみられ、投与開始64週後まで改善効果を維持した。0.5 mg/kg Q4W群の投与開始64週後のそう痒VAS変化率の平均値（SD）は–89.62%（11.19）であった。Part Aでプラセボを投与した患者も、nemolizumabを投与した患者と同様に、継続してそう痒VASが改善した。

そう痒VRSもそう痒VASと同様に、0.5 mg/kg Q4W群で最も大きく改善し、投与開始64週後まで経時的な改善効果がみられた。0.5 mg/kg Q4W群の投与開始64週後のそう痒VRS変化率の平均値（SD）は–78.03%（22.03）であった。Part Aでプラセボを投与した患者も、nemolizumabを投与した患者と同様に、継続してそう痒VRSが改善した。

以上より、nemolizumabをQ4Wで長期投与することで、ADのそう痒を改善することが示された。

b) 皮膚症状

治験期間を通じてnemolizumabを投与した患者では、EASI合計スコア、sIGA、SCORAD及びBSAは、投与開始64週後まで改善効果を維持した。投与開始64週後の各スコアの変化率（平均値）は、nemolizumab群ではいずれの用量も同様であり、nemolizumabをQ4Wで長期投与することで、ADの皮膚症状を改善することが示された。

c) QOL

治験期間を通じてnemolizumabを投与された患者では、0.5 mg/kg Q4W群で睡眠障害VASの改善が最も大きかった。また、治療開始日以降、睡眠障害VASの経時的な改善がみられ、投与開始64週後まで改善効果を維持した。0.5 mg/kg Q4W群の投与開始64週後の睡眠障害VAS変化率の平均値（SD）は–92.19%（11.87）であった。

DLQI合計スコアも睡眠障害VASと同様、投与開始64週後まで経時的な改善がみられた。Nemolizumab群の投与開始64週後のDLQI合計スコア変化率の平均値は–66.51%～–73.22%といずれの用量も同様であり、nemolizumabをQ4Wで長期投与することで、患者QOLを改善することが示された。

表 2.7.3-6 有効性評価の結果（第II相試験、長期投与期間、ITT long population）

評価項目	PartA：nemolizumab				PartA：placebo		
	0.1 mg/kg Q4W群（N=53）	0.5 mg/kg Q4W群（N=54）	2.0 mg/kg Q4W群（N=52）	2.0 mg/kg Q8W群（N=52）	0.1 mg/kg Q4W群（N=12）	0.5 mg/kg Q4W群（N=12）	2.0 mg/kg Q4W群（N=13）
投与開始64週後のそう痒VAS変化率の平均値（SD）	–72.95%（28.38）	–89.62%（11.19）	–74.72%（28.37）	–79.09%（24.16）	–44.70%（32.00）	–41.29%（64.16）	–47.48%（72.70）
投与開始64週後にそう痒VASが25%改善した被験者の割合	10.3%（3/29例）	0	7.1%（2/28例）	5.6%（1/18例）	－	－	－
投与開始64週後にそう痒VASが50%改善した被験者の割合	20.7%（6/29例）	0	21.4%（6/28例）	11.1%（2/18例）	－	－	－
投与開始64週後にそう痒VASが75%改善した被験者の割合	34.5%（10/29例）	7.7%（2/26例）	32.1%（9/28例）	22.2%（4/18例）	－	－	－
投与開始64週後のそう痒VRS変化率の平均値（SD）	–63.91%（27.60）	–78.03%（22.03）	–67.24%（29.35）	–65.78%（29.14）	–44.80%（16.25）	–27.20%（30.34）	–33.33%（76.01）
投与開始64週後にそう痒VRSが2ポイント以上改善した被験者の割合	41.4%（12/29例）	23.1%（6/26例）	39.3%（11/28例）	27.8%（5/18例）	－	－	－
投与開始64週後のEASI合計スコア変化率の平均値（SD）	–68.45%（41.62）	–75.79%（25.40）	–78.91%（24.34）	–69.25%（43.96）	–62.71%（19.35）	6.27%（171.22）	–52.87%（65.18）
投与開始64週後にEASI合計スコアが25%改善した被験者の割合	12.9%（4/31例）	0	6.9%（2/29例）	10.5%（2/19例）	－	－	－
投与開始64週後にEASI合計スコアが50%改善した被験者の割合	25.8%（8/31例）	28.6%（8/28例）	10.3%（3/29例）	21.1%（4/19例）	－	－	－
投与開始64週後にEASI合計スコアが75%改善した被験者の割合	32.3%（10/31例）	32.1%（9/28例）	34.5%（10/29例）	26.3%（5/19例）	－	－	－
投与開始64週後のsIGAスコア変化率の平均値（SD）	–49.19%（26.76）	–53.10%（26.60）	–49.48%（26.93）	–47.46%（29.34）	–32.29%（15.71）	–23.81%（59.21）	–52.38%（41.31）
投与開始64週後にsIGAが2ポイント以上改善した被験者の割合	41.9%（13/31例）	35.7%（10/28例）	34.5%（10/29例）	52.6%（10/19例）	－	－	－
投与開始64週後にsIGAが0又は1以下となった被験者の割合	35.5%（11/31例）	32.1%（9/28例）	37.9%（11/29例）	31.6%（6/19例）	－	－	－

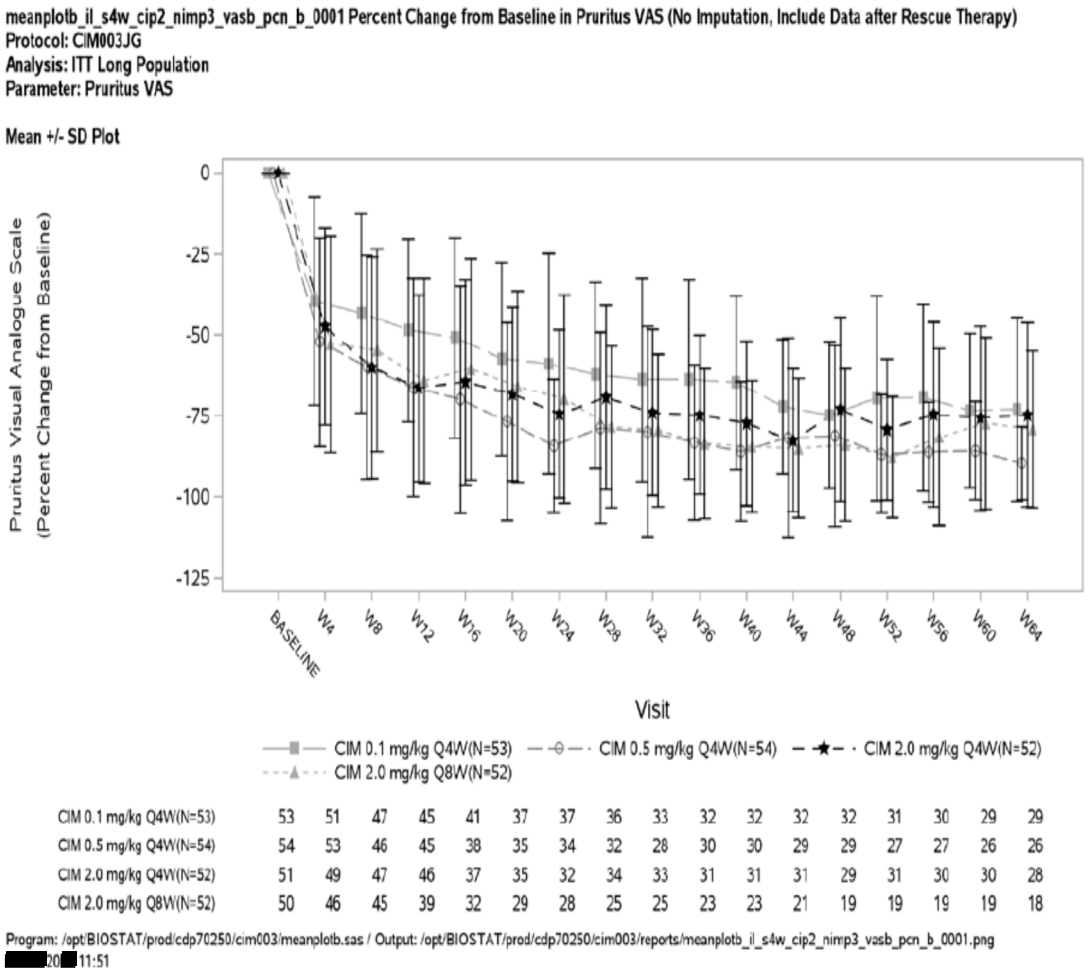
5.3.5.1-1 Table14.2-340、Table14.2-343、Table14.2-360、Table14.2-362、Table14.2-364～Table14.2-367、Table14.2-384、Table14.2-386、Table14.2-388～Table14.2-403、Table14.2-426、Table14.2-432から改変

表 2.7.3-6 有効性評価の結果（第II相試験、長期投与期間、ITT long population） （続き）

評価項目	PartA：nemolizumab				PartB：placebo		
	0.1 mg/kg Q4W群 (N=53)	0.5 mg/kg Q4W群 (N=54)	2.0 mg/kg Q4W群 (N=52)	2.0 mg/kg Q8W群 (N=52)	0.1 mg/kg Q4W群 (N=12)	0.5 mg/kg Q4W群 (N=12)	2.0 mg/kg Q4W群 (N=13)
投与開始64週後のSCORADスコア変化率の平均値（SD）	–56.55%（28.25）	–64.02%（27.72）	–66.61%（19.90）	–63.07%（27.96）	–40.62%（17.85）	–9.29%（86.45）	–46.17%（60.88）
投与開始64週後にSCORADスコアが25%改善した被験者の割合	17.9%（5/28例）	13.0%（3/23例）	3.8%（1/26例）	16.7%（3/18例）	－	－	－
投与開始64週後にSCORADスコアが50%改善した被験者の割合	28.6%（8/28例）	21.7%（5/23例）	19.2%（5/26例）	27.8%（5/18例）	－	－	－
投与開始64週後にSCORADスコアが75%改善した被験者の割合	78.6%（22/28例）	60.9%（14/23例）	57.7%（15/26例）	61.1%（11/18例）	－	－	－
投与開始64週後のADのBSA変化率の平均値（SD）	–62.54%（40.92）	–66.01%（36.38）	–63.35%（40.37）	–60.54%（55.96）	–33.01%（29.64）	–50.43%（59.36）	–64.59%（41.96）
投与開始64週後の睡眠障害VAS変化率の平均値（SD）	–81.53%（31.92）	–92.19%（11.87）	–72.52%（38.12）	–79.46%（32.21）	–47.20%（34.77）	9.42%（162.02）	–72.47%（30.39）
投与開始64週後のDLQI合計スコア変化率の平均値（SD）	–71.54%（21.59）	–66.51%（40.18）	–73.22%（31.14）	–72.32%（43.33）	–44.88%（51.21）	–37.82%（28.60）	–68.70%（30.96）

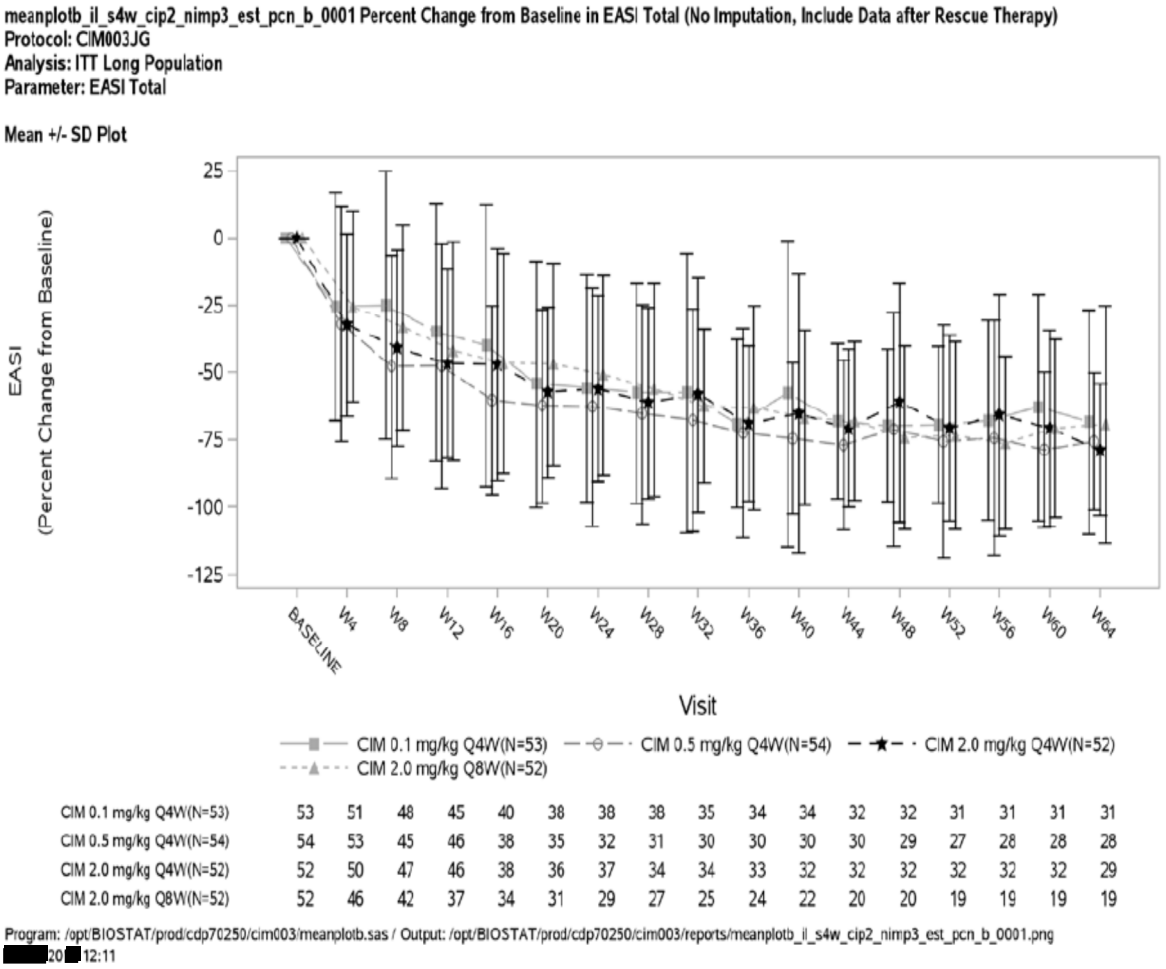
5.3.5.1-1 Table14.2-340、Table14.2-343、Table14.2-360、Table14.2-362、Table14.2-364～Table14.2-367、Table14.2-384、Table14.2-386、Table14.2-388～Table14.2-403、Table14.2-426、Table14.2-432から改変

図 2.7.3-4 そう痒VAS変化率（平均値 ± SD）の経時推移図（第II相試験、ITT long population）



5.3.5.1-1 Figure14.2-14から引用

図 2.7.3-5 EASI合計スコアの変化率（平均値 ± SD）の経時推移図（第II相試験、ITT long population）



5.3.5.1-1 Fig14.2-15から引用

2.7.3.2.2 国内で実施した第III相試験（5.3.5.1-2）

(1) 患者の内訳及び人口統計学的特性

1) PartA

PartAでは、ランダム化された215例（nemolizumab群：143例、プラセボ群：72例）に治験薬が投与され、206例（nemolizumab群：139例、プラセボ群：67例）がPartAを完了した。ランダム化された全例がFASの対象となった。PPSは192例（nemolizumab群：128例、プラセボ群：64例）が対象となった（表2.7.6.3-4）。

患者の人口統計学的特性及び治療開始日のADの重症度に、群間で偏りは見られなかった（表2.7.6.3-5）。

2) PartA/B

PartAを完了した206例（nemolizumab群：139例、プラセボ群：67例）がPartBに移行した。治療期間全体の完了例は、nemolizumab群が130例、placebo/nemolizumab群が64例であった。PartA/Bでは、PartBに移行した全例が長期投与期間FASに採用された（表2.7.6.3-4）。

(2) 有効性評価

1) PartA（表 2.7.3-7）

a) そう痒（VAS、NRS、かゆみスコア）

主要評価項目である投与開始16週後のそう痒VAS変化率の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab群が–42.84%（2.57）、プラセボ群が–21.39%（3.61）であった（表2.7.6.3-6）。群間差（両側95%CI）は–21.45%（–30.19%～–12.71%）であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab群でそう痒VASを有意に改善した（$P < 0.0001$）ことから、既存の外用治療（TCS/TCI）にnemolizumabを併用することで、ADのそう痒をより改善することが示された（図 2.7.3-6）。

また、nemolizumab群はプラセボ群と比較して、投与翌日より一貫してそう痒VASを改善し、nemolizumab投与により、ADのそう痒の早期改善が示された（図 2.7.3-7）。

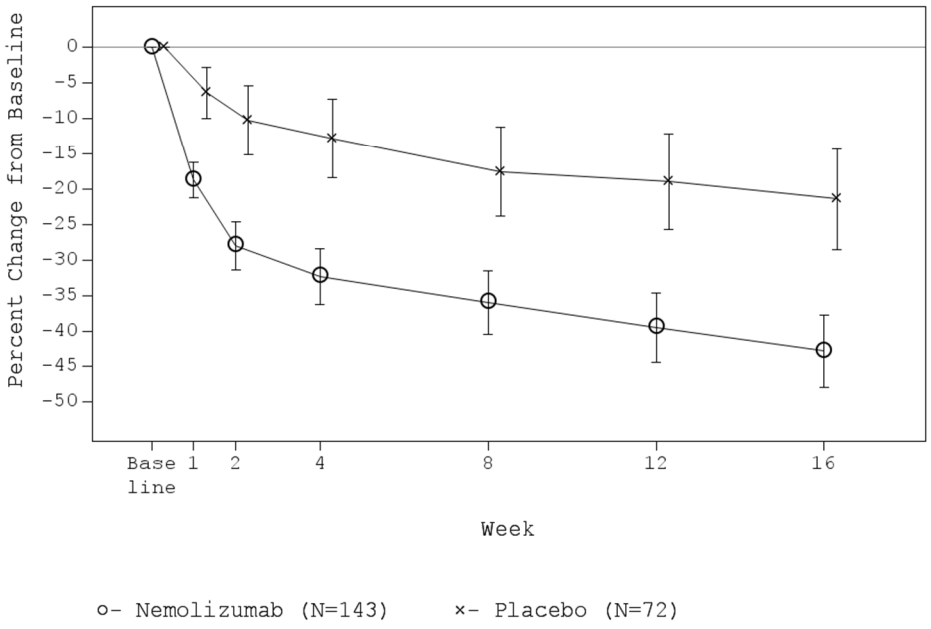
AD悪化の有害事象が発現し、当該有害事象に対してレスキュー治療をした場合、主要評価項目の解析にはレスキュー治療後のそう痒VASデータは含めなかった。また、レスキュー治療や欠測値の取り扱いが解析結果に与える影響を検討するために、データ固定前に計画した感度分析及び補足的解析を実施したが、いずれの結果も主解析の結果と一貫していた（5.3.5.1-2Table14.2.3.1.1.1～Table14.2.3.1.2.3）。

臨床的に意義のある改善とされるそう痒NRSが4以上改善した患者の割合は、投与開始16週後でnemolizumab群が32.2%、プラセボ群が12.5%であり、nemolizumb群で有意に改善した（表 2.7.3-7）。

いずれの投与群も、治療開始日にかゆみスコアが2（時に手がゆき、軽くかく/かけば眠れる）以下の患者はいなかった（表 2.7.3-8）。投与開始16週後にかゆみスコアが2以下となった患者の割合は、nemolizumab群が70.7%（82/116例）、プラセボ群が34.5%（19/55例）であり、nemolizumab群でかゆみスコアの改善が大きかった。治療開始日のかゆみスコアの週平均値は、両群とも約3.1であった。投与開始16週後のかゆみスコアの週平均値は、nemolizumab群で1.82まで改善した一方、プラセボ群では2.4までの改善に留まった。

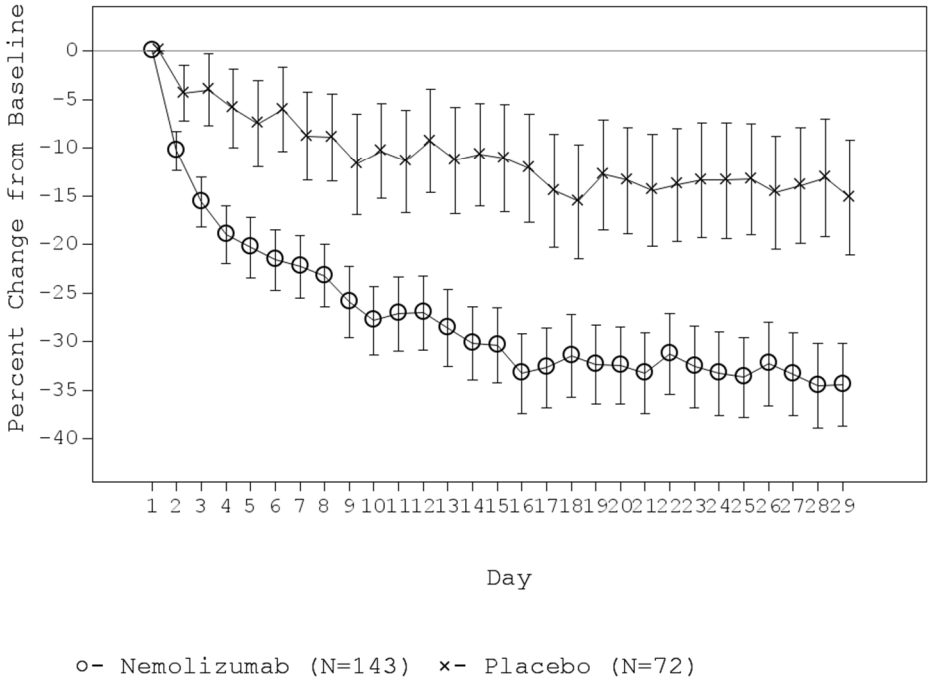
そう痒VAS、そう痒NRS及びかゆみスコアの結果は一貫しており、nemolizumab 60 mgをQ4Wで16週間投与したときのADのそう痒の改善は、臨床的に意義のあるものと考える。

図 2.7.3-6 投与開始16週後までのそう痒VAS変化率（最小二乗平均値 ± 両側95%CI）の経時推移図（第III相試験、FAS）



5.3.5.1-2 Figure11-1から改変

図 2.7.3-7 投与開始4週後までのそう痒VAS変化率（最小二乗平均値 ± 両側95%CI）の経時推移図（第III相試験、FAS）



5.3.5.1-2 Figure11-2から引用

b) 皮膚症状（EASI、POEM、sIGA）

投与開始16週後のEASI合計スコアの変化率の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab群が–45.85%（3.29）、プラセボ群が–33.24%（4.71）であった。群間差（両側95%CI）は–12.61%（–23.95%～–1.27%）であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab群でEASIを有意に改善した（$P = 0.0295$）ことから、そう痒と同様、既存の外用治療（TCS/TCI）にnemolizumabを併用することで、ADの皮膚症状をより改善することが示された。

臨床的意義のある改善とされるPOEM合計スコアが4以上改善[17]した患者の割合は、投与開始16週後でnemolizumab群が73.2%（104/142例）、プラセボ群が44.4%（32/72例）であり、nemolizumb群で有意に改善した（表 2.7.3-7）。また、カテゴリ別でみると、「Very sever eczema：POEM合計スコアが25～28」及び「Severe exzema：POEM合計スコアが17～24）」[25]の投与開始16週後の割合は、治療開始日と比較して、nemolizumab群では大きく減少したが、プラセボ群では減少は小さかった（表 2.7.3-9）ことから、EASIの結果を支持するものであり、nemolizumab 60 mgをQ4Wで16週間投与することで、ADの皮膚症状を改善することが示された。一方、投与開始16週後にsIGAスコアが2段階以上改善かつ0又は1以下となった患者の割合は、nemolizumab群、プラセボ群共に5.6%であり、群間差はみられなかった（表 2.7.3-7）。

c) QOL（DLQI、ISI、WPAI-AD）

同意取得日の年齢が16歳以上、かつランダム化時のDLQI合計スコアが5以上の患者を対象に、DLQI合計スコアが4以下となった患者の割合及びDLQI合計スコアが4以上改善した患者の割合を算出した。投与開始1週後より、プラセボ群と比較して、nemolizumab群でDLQIの改善がみられた（表2.7.6.3-8）。投与開始16週後にDLQI合計スコアが4以下となった患者の割合、すなわち、ADによって日常生活に及ぼす影響が最小限となった[16]患者の割合は、nemolizumab群で39.5%（51/129例）、プラセボ群で22.4%（15/67例）であった。また、臨床的に意義のある改善とされるDLQI合計スコアが4以上改善[17]した患者の割合は、投与開始16週後でnemolizumab群が66.9%（89/133例）、プラセボ群が50.0%（34/68例）であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で有意に高かった（$P = 0.0113$、$P = 0.0151$）

ランダム化時のISI合計スコアが8以上の患者を対象に、ISI合計スコアが7以下の患者の割合を算出した。DLQIと同様、投与1週後より、nemolizumab群でISIの改善がみられた（表2.7.6.3-9）。臨床的に意義のある睡眠障害の改善とされるISI合計スコアが7以下となった[18]患者の割合は、投与開始16週後でnemolizumab群が54.6%（59/108例）、プラセボ群が21.4%（12/56例）であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で有意に高かった（$P < 0.0001$）。また、ISI合計スコア（平均値）及び各項目のスコア（平均値）も、投与開始16週後では、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で大きく改善した（表 2.7.3-10）。

ランダム化時に障害又は損失が認められていた「Q8：Impairment while working」、「Q9：Overall work impairment」及び「Q10：Activity impairment」は、投与開始16週後には改善し、プラセボ群に比べて、nemolizumab群で、障害又は損失の割合が小さかった（表 2.7.3-11）。

以上より、nemolizumab 60 mgをQ4Wで16週間投与することで、患者QOLが改善することが示された。

表 2.7.3-7 有効性評価の結果（第III相試験、FAS）

	nemolizubmab群 （N=143）	プラセボ群 （N=72）	群間差（両側95% CI） P値
主要評価項目			
投与開始16週後のそう痒VAS変化率の最小二乗平均値（SE）	–42.84（2.57）	–21.39（3.61）	–21.45（–30.19, –12.71） *P* < 0.0001
副次評価項目			
投与開始16週後のEASI変化率の最小二乗平均値（SE）	–45.85（3.29）	–33.24（4.71）	–12.61（–23.95, –1.27） *P* = 0.0295
投与開始16週後にDLQIが4以下になった患者の割合	39.5% （51/129例）	22.4% （15/67例）	17.1%（2.4, 31.3） *P* = 0.0113
投与開始16週後にDLQIが4以上改善した患者の割合	66.9% （89/133例）	50.0% （34/68例）	16.9%（2.5, 31.2） *P* = 0.0151
投与開始16週後にISIが7以下になった患者の割合	54.6% （59/108例）	21.4% （12/56例）	33.2%（17.3, 48.1） *P* < 0.0001
その他の評価項目			
投与開始16週後にそう痒VASが50%改善した患者の割合	34.3% （49/143例）	13.9% （10/72例）	20.4%（6.1%, 33.8%） *P* = 0.0010
投与開始16週後にそう痒VASが75%改善した患者の割合	14.7% （21/143例）	4.2% （3/72例）	10.5%（–3.7%, 24.4%） *P* = 0.0144
投与開始16週後にそう痒VASが90%改善した患者の割合	6.3% （9/143例）	2.8% （2/72例）	3.5%（–10.7%, 17.6%） *P* = 0.2240
投与開始16週後にかゆみスコアが1以下になった患者の割合	16.8% （24/143例）	5.6% （4/72例）	11.2%（–3.0%, 25.1%） *P* = 0.0144
投与開始16週後にそう痒NRSが4以上改善した患者の割合	32.2% （46/143例）	12.5% （9/72例）	19.7%（5.4%, 33.2%） *P* = 0.0011
投与開始16週後にEASIが50%改善した患者の割合	51.7% （74/143例）	40.3% （29/72例）	11.5%（–3.0%, 25.2%） *P* = 0.0741
投与開始16週後にEASIが75%改善した患者の割合	25.9% （37/143例）	18.1% （13/72例）	7.8%（–6.5%, 21.7%） *P* = 0.1330
投与開始16週後にEASIが90%改善した患者の割合	7.0% （10/143例）	4.2% （3/72例）	2.8%（–11.4%, 16.9%） *P* = 0.3114
投与開始16週後のmEASI変化率の最小二乗平均値（SE）	–49.8（33.9）	–36.0（37.5）	—
投与開始16週後にsIGAが0又は1以下、かつ2ポイント以上改善した患者の割合	5.6% （8/143例）	5.6% （4/72例）	0.0（–14.1%, 14.1%） *P* = 0.6293
投与開始16週後にPOEM合計スコアが4ポイント以上改善した患者の割合	73.2% （104/142例）	44.4% （32/72例）	28.8%（14.9%, 42.2%） *P* < 0.0001

5.3.5.1-2 Table14.2.1.1.3、Table14.2.2.2.1.3、Table 14.2.3.2.4.1.3、Table14.2.2.3.1、Table14.2.2.3.2、Table14.2.2.4、Table14.2.3.3.1.1、Table14.2.3.3.2.1、Table14.2.3.3.3.1、Table14.2.3.3.4.1、Table14.2.3.3.5.1、Table14.2.3.3.8.1から改変

表 2.7.3-8 かゆみスコアの平均値カテゴリ別の集計（第III相試験、FAS）

	nemolizumab群		プラセボ群	
	治療開始日	投与開始16週後	治療開始日	投与開始16週後
N	143	116	72	55
0	0	5（4.3%）	0	0
0超、1以下	0	19（16.4%）	0	4（7.3%）
1超、2以下	0	58（50.0%）	0	15（27.3%）
2超、3以下	104（72.7%）	33（28.4%）	60（83.3%）	33（60.0%）
3超、4以下	39（27.3%）	1（0.9%）	12（16.7%）	3（5.5%）
平均値	3.07	1.82	3.05	2.40

例数（%）

0：ほとんどかゆみを感じない。
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。
2：時に手がゆき、軽くかく/かけば眠れる。
3：かなりかゆく、人前でもかく/かゆくて目がさめる。
4：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。
5.3.5.1-2 Table14.2.3.2.2.1.1、Table14.2.3.2.15.1から改変

表 2.7.3-9 POEMのカテゴリ別の集計（第III相試験、FAS）

	nemolizumab群		プラセボ群	
	治療開始日	投与開始16週後	治療開始日	投与開始16週後
Total	142	140	72	68
Clear or almost clear	0	10（7.1%）	0	2（2.9%）
Mild eczema	2（1.4%）	30（21.4%）	0	8（11.8%）
Moderate eczema	27（19.0%）	57（40.7%）	25（34.7%）	19（27.9%）
Severe eczema	66（46.5%）	35（25.0%）	27（37.5%）	26（38.2%）
Very sever eczema	47（33.1%）	8（5.7%）	20（27.8%）	13（19.1%）

例数（%）

5.3.5.1-2 Table14.2.3.2.12.1から改変

表 2.7.3-10 ISIの項目別の集計（第III相試験、FAS）

	nemolizumab群（N=143）		プラセボ群（N=72）	
項目	治療開始日	投与開始16週後	治療開始日	投与開始16週後
合計スコア	12.4（6.0）	6.4（5.1）	12.3（6.4）	10.1（5.7）
入眠障害	1.7（1.0）	0.7（0.9）	1.8（1.1）	1.4（1.1）
途中覚醒	1.7（1.1）	0.6（0.8）	1.7（1.0）	1.3（1.0）
早朝覚醒	1.3（1.1）	0.6（0.7）	1.3（1.2）	1.0（0.9）
睡眠への満足度	2.7（0.7）	1.9（0.9）	2.7（0.8）	2.5（0.9）
日中への障害	1.8（1.0）	0.9（0.9）	1.7（1.0）	1.4（0.9）
他者からの気付き	1.4（1.1）	0.8（1.0）	1.5（1.2）	1.1（1.0）
睡眠への心配/不快	1.8（1.2）	0.9（1.0）	1.7（1.2）	1.4（1.0）

平均値（標準偏差）

5.3.5.1-2 Table14.2.3.2.7.1.1 、 Table14.2.3.2.7.2.1 、 Table14.2.3.2.7.3.1 、 Table14.2.3.2.7.4.1 、 Table14.2.3.2.7.5.1 、 Table14.2.3.2.7.6.1、Table14.2.3.2.7.7.1、Table14.2.3.2.7.5.8.1から改変

表 2.7.3-11 WPAI-ADのカテゴリ別の集計（第III相試験、FAS）

	nemolizumab群		プラセボ群	
	治療開始日	投与開始16週後	治療開始日	投与開始16週後
Q7：Work time missed	2.33（7.89）	2.18（9.00）	3.06（9.32）	3.02（12.08）
Q8：Impairment while working	46.72（27.77）	25.91（21.23）	47.50（24.40）	40.20（25.57）
Q9：Overall work impairment	47.28（28.14）	27.64（21.74）	48.27（24.79）	40.90（26.53）
Q10：Activity impairment	54.93（25.17）	30.93（24.11）	54.31（24.77）	43.97（25.52）

平均値（標準偏差）

5.3.5.1-2 Table14.2.3.2.10.1から改変

d) 有効性評価項目間の関連性

i) 投与開始16週後のそう痒VASとEASI

投与開始16週後のそう痒VASとEASIの関連性を確認した結果、中程度の相関がみられた（5.3.5.1-2Figure14.2.3.6）。すなわち、nemolizumab 60 mgをQ4Wで16週間投与することで、ADのそう痒が改善している患者では、ADの皮膚症状も改善していることが示された。

ii) 投与開始16週後のそう痒VASと各種QOL（DLQI合計スコア、ISI合計スコア、WPAI-AD（Q8、Q9及びQ10）、POEM合計スコア）

投与開始16週後のそう痒VASと各種QOLの変化率の関連性を確認した結果、DLQI合計スコア、WPAI-AD（Q8、Q9及びQ10）並びにPOEM合計スコア変化率では中程度の相関がみられた（5.3.5.1-2Figure14.2.3.7.1～Figure14.2.3.7.6）。すなわち、nemolizumab 60 mgをQ4Wで16週間投与することで、ADのそう痒が改善している患者では、患者QOLも改善していることが示された。

e) 有効性評価項目と曝露との関連

FASを対象に、投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度、C_{max}、AUC_{last}、ランダム化日の体重の四分位別（25%点以下、25%点超50%点以下、50%点超75%点以下、75%点超）に、投与開始16週後のnemolizumab群のそう痒VAS変化率、かゆみスコア変化量及びEASI合計スコア変化率について、平均値及び標準誤差を算出した。投与開始16週後のそう痒VAS、かゆみスコア及びEASI合計スコアのいずれも、nemolizumab群では、曝露に依存した有効性の反応はみられなかった（5.3.5.1-2Table14.2.5.1～Table14.2.5.3）。

f) 有効性評価とベースラインTARC値との関連

TARCはADの病勢の指標となることから、ベースライン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）に投与開始16週後のそう痒VAS変化率及びEASI合計スコアの生値及び変化率を要約した。なお、そう痒VAS変化率は、レスキュー治療後のデータを除外して要約した。

投与開始時のTARC値別の投与開始16週後のそう痒VAS変化率及びEASI合計スコアの変化率を表 2.7.3-12に示した。Nemolizumab群の投与開始16週後のそう痒VAS変化率は、5000 ng/L以上でその他の区分より低値を示したが，いずれの区分でも、プラセボと比較して、nemolizumab群でそう痒VAS変化率は大きかった。一方、nemolizumab

群の投与開始16週後のEASI変化率は、ベースラインTARCが5000 ng/L以下のカテゴリ以外は、プラセボ群と比較しnemolizumab群で大きく、nemolizumab群でより大きな改善がみられた。

表 2.7.3-12 投与開始時のTARC値別の投与開始16週後のそう痒VAS変化率及びEASI変化率（第III相試験、FAS）

		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
そう痒VAS変化率	nemolizumab群	–48.48（35.77）（N=19）	–48.65（27.87）（N=55）	–43.96（27.75）（N=20）	–36.89（28.07）（N=22）
	プラセボ群	–31.67（35.82）（N=9）	–24.38（28.04）（N=32）	–17.56（22.70）（N=9）	–20.75（17.74）（N=5）
EASI変化率	nemolizumab群	–64.37（25.12）（N=21）	–52.08（36.10）（N=62）	–31.64（46.01）（N=29）	–33.47（35.09）（N=28）
	プラセボ群	–54.09（38.16）（N=10）	–29.58（41.27）（N=38）	–27.49（42.34）（N=14）	–35.18（30.28）（N=6）

5.3.5.1-2 Table14.2.3.8.1.2、Table14.2.3.8.2.2から改変 平均値（SD）

g) TCS/TCIの使用量

PartAでのTCS/TCIの使用量の中央値は、nemolizumab群では治療開始日が2.91 g/day、投与開始16週後が2.42 g/day、プラセボ群ではそれぞれ2.93 g/day、2.91 g/dayであった。Nemolizumeb群では経時的にTCS/TCIの使用量が減少したのに対し、プラセボ群では治療開始日以降、TCS/TCIの使用量が一旦増加した後、投与開始16週後には治療開始日と同様の使用量となった（5.3.5.1-2Table14.2.3.4.1）。

2) 長期投与期間（PartA/B）

長期投与期間（PartA/B）の有効性評価の結果を表 2.7.3-13に示した。また、そう痒VAS変化率の経時推移図を図 2.7.3-8、EASI合計スコア変化率の経時推移図を図 2.7.3-9に示した。Placebo/nemolizumab群は、治療開始日から投与開始12週後まではプラセボ、投与開始16週後以降はnemolizumab 60 mg/bodyを投与した。

a) そう痒（VAS、NRS、かゆみスコア）

Nemolizumab群のそう痒VAS変化率の平均値（SD）は、投与開始16週後が-45.38%（29.32）、投与開始68週後が-65.87%（25.61）であり、nemolizumab 60 mgをQ4Wで継続投与することで、ADのそう痒はさらに改善した。また、placebo/nemolizumab群でも、nemolizumabを初回投与した後、速やかにADのそう痒は改善し、投与開始68週後（nemolizumab投与開始52週後）が–69.46%（22.93）となり、nemolizumab群と同様の改善を示した。Nemolizumab群及びplacebo/nemolizumab群のフォローアップ1（最終投与から8週後）のそう痒VAS変化率の平均値（SD）は、-61.94%（26.82）及び-65.34%（24.99）、フォローアップ2（最終投与から12週後）ではそれぞれ-57.43%（27.58）及び-61.08%（25.75）と、治験薬投与終了後もnemolizumabの効果は概ね維持された（5.3.5.1-2Table14.2.3.2.1.2.3）。

そう痒NRS及びかゆみスコア（表 2.7.3-13）もそう痒VASの結果を支持するもので

あったことから、nemolizumab 60 mgを初回投与後、速やかにADのそう痒は改善し、その改善効果はnemolizumab 60 mgをQ4Wで長期投与することで、更に大きくなることが示された。

b) 皮膚症状（EASI、POEM、sIGA）

Nemolizumab群のEASI合計スコアの変化率の平均値（SD）は、投与開始16週後が–45.74%（38.39）、投与開始68週後が–78.22%（27.79）であり、nemolizumab 60 mgをQ4Wで継続投与することで、ADの皮膚症状はさらに改善した。また、placebo/nemolizumab群でも、nemolizumabを初回投与した後、速やかにADの皮膚症状は改善し、投与開始68週後（nemolizumab投与開始52週後）が–73.79%（31.72）となり、nemolizumab群と同様の改善を示した。Nemolizumab群及びplacebo/nemolizumab群のフォローアップ（最終投与から12週後）のEASI合計スコアの変化率の平均値（SD）は、-74.45%（32.16）及び-73.67%（26.52）と、治験薬投与終了後もnemolizumabの効果は概ね維持された（5.3.5.1-2Table14.2.3.2.3.2.3）。

POEMの結果（表 2.7.3-13）も、EASIの結果を支持するものであったことから、nemolizumab 60 mgを初回投与後、速やかにADの皮膚症状は改善し、その改善効果はnemolizumab 60 mgをQ4Wで長期投与することで、更に大きくなることが示された。また、sIGAが0又は1以下かつ2ポイント以上改善した患者の割合は、nemolizumab群では、投与開始16週後が5.8%（8/139例）、投与開始68週後が29.5%（41/139例）、placebo/nemolizumab群では、それぞれ6.0%（4/67例）、17.9%（12/67例）であり、いずれの群も投与開始16週後と比較して、投与開始68週後でsIGAが改善した患者の割合が増加した（表 2.7.3-13）。

c) QOL（DLQI、ISI）

Nemolizubmab群で、臨床的に意義のある改善とされる[17]DLQI合計スコアが4以上改善した患者の割合は、投与開始16週後が68.2%（88/129例）、投与開始68週後が79.8%（103/129例）であり、nemolizumab 60 mgをQ4Wで継続投与することで、DLQIの改善効果が維持されることが示された。また、placebo/nemolizumab群でも、nemolizumabを初回投与した後、速やかにDLQIは改善し、投与開始68週後（nemolizumab投与開始52週後）にDLQI合計スコアが4以上改善した患者の割合は76.6%（49/64例）となり、nemolizumab群と同様の改善を示した（表 2.7.3-13）。Nemolizumab群及びplacebo/nemolizumab群のフォローアップ（最終投与から12週後）にDLQI合計スコアが4以上改善した患者の割合は、それぞれ69.8%（90/129例）及び70.3%（45/64例）と、治験薬投与終了後もnemolizumabの効果は概ね維持された（5.3.5.1-2Table14.2.3.3.6）。

ISIの結果（表 2.7.3-13）も、DLQIの結果を支持するものであったことから、nemolizumab 60 mgを初回投与後、速やかにADのそう痒、皮膚症状を改善することで、患者QOLも改善することが示された。また、nemolizumab 60 mgをQ4Wで長期投与することで、患者QOLに対するnemolizumabの効果は維持されることが示された。

d) TCS/TCIの使用量

長期投与期間（PartA/B）でのTCS/TCIの使用量の中央値は、nemolizumab群では治療

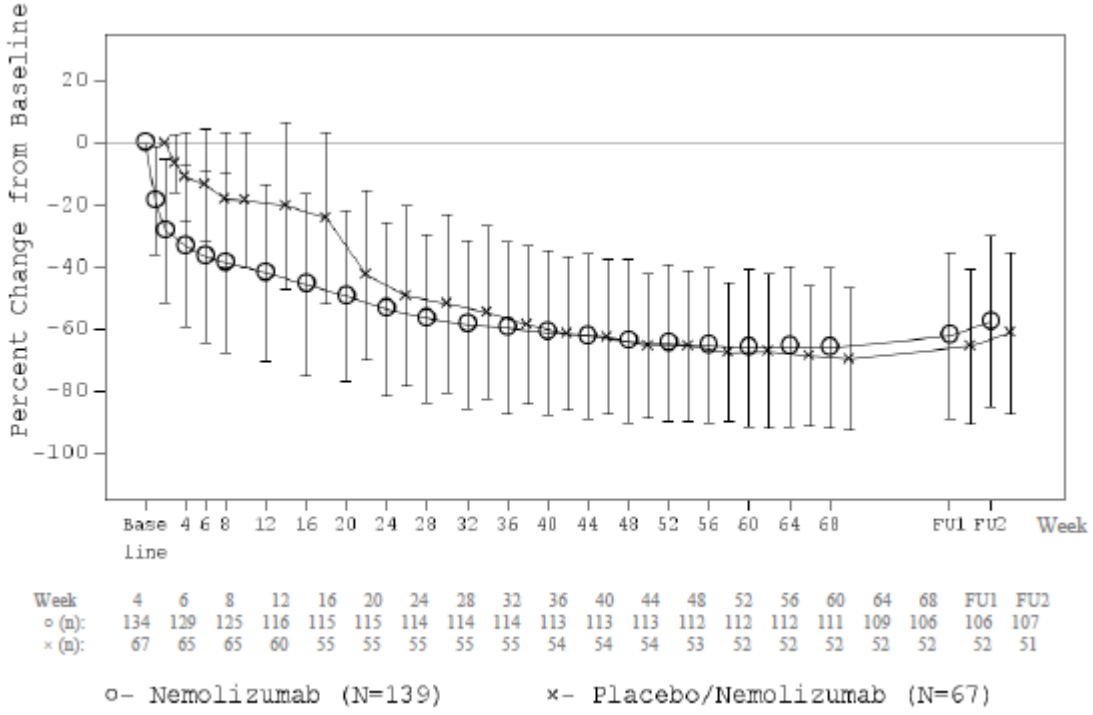
開始日が2.91 g/day、投与開始16週後が2.43 g/day、投与開始68週後が1.29 g/day、placebo/nemolizumab群ではそれぞれ2.89 g/day、2.86 g/day、1.73 g/dayであった。Nemolizumeb群では、投与開始以降、経時的にTCS/TCIの使用量が減少した。一方、placebo/nemolizumab群では、治療開始日から投与開始16週後まではTCS/TCIの使用量に変化はみられなかったが、投与開始16週後（nemolizumab初回投与）以降は、経時的にTCS/TCIの使用量が減少した（5.3.5.1-2Table14.2.3.4.2）。

表 2.7.3-13 有効性評価の結果（第III相試験、長期投与期間FAS）

	nemolizumab群（N=139）	placebo/nemolizumab群（N=67）
そう痒		
投与開始68週後のそう痒VAS変化率の平均値（SD）	−65.87%（25.61）	−69.46%（22.93）
投与開始68週後にそう痒VASが50%改善した患者の割合	59.0%（82/139）	62.7%（42/67）
投与開始68週後にそう痒VASが75%改善した患者の割合	33.1%（46/139）	37.3%（25/67）
投与開始68週後にそう痒VASが90%改善した患者の割合	14.4%（20/139）	14.9%（10/67）
投与開始68週後にかゆみスコアが1以下になった患者の割合	39.6%（55/139）	43.3%（29/67）
投与開始68週後にそう痒NRSが4以上改善した患者の割合	51.1%（71/139）	61.2%（41/67）
皮膚症状		
投与開始68週後のEASI合計スコア変化率の平均値（SD）	−78.22%（27.79）	−73.79%（31.72）
投与開始68週後にEASI合計スコアが50%改善した患者の割合	82.0%（114/139）	80.6%（54/67）
投与開始68週後にEASI合計スコアが75%改善した患者の割合	68.3%（95/139）	64.2%（43/67）
投与開始68週後にEASI合計スコアが90%改善した患者の割合	41.7%（58/139）	35.8%（24/67）
投与開始68週後のmEASIスコア変化率	−80.10%（24.63）	−77.86%（26.07）
投与開始68週後にsIGAスコアが0又は1以下かつ2ポイント以上改善した患者の割合	29.5%（41/139）	17.9%（12/67）
投与開始68後にPOEM合計スコアが4ポイント以上改善した患者の割合	81.9%（113/138）	83.6%（56/67）
QOL		
投与開始68週後にDLQI合計スコアが4以下になった患者の割合	64.8%（81/125）	55.6%（35/63）
投与開始68週後にDLQI合計スコアが4以上改善した患者の割合	79.8%（103/129）	76.6%（49/64）
投与開始68週後にISIスコアが7以下になった患者の割合	61.0%（64/105）	55.8%（29/52）
投与開始68週後にISIスコアが6以上改善した患者の割合	64.9%（74/114）	54.4%（31/57）

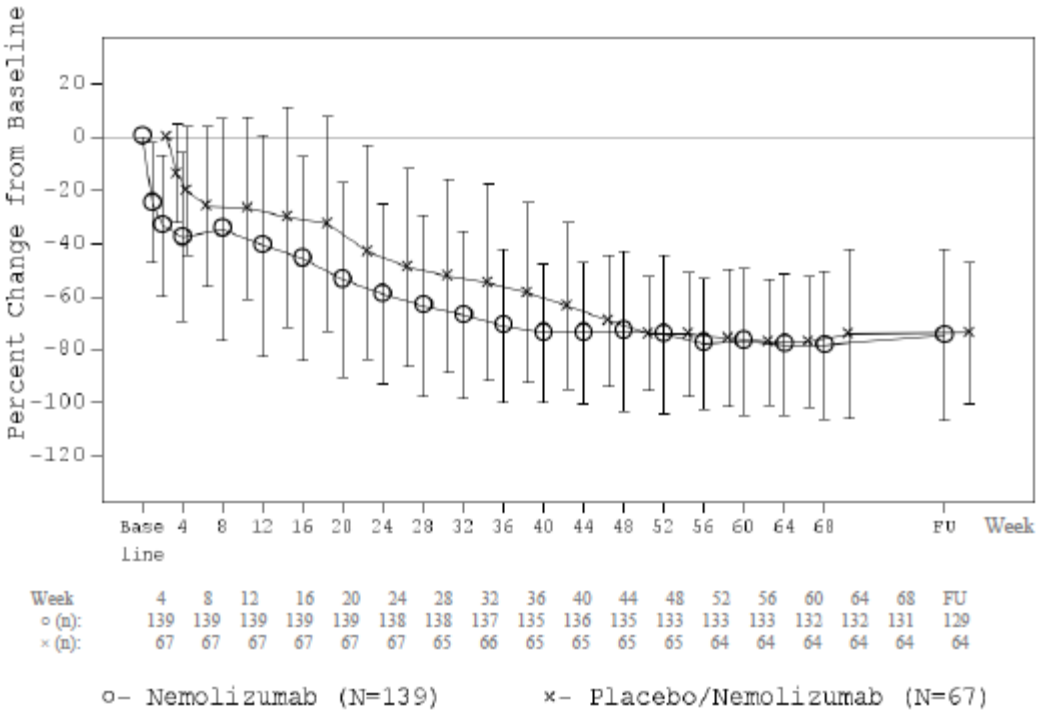
5.3.5.1-2 Table14.2.3.2.1.2.3、Table14.2.3.3.1.2、Table14.2.3.3.2.2、Table14.2.3.3.3.2、Table14.2.3.2.3.2.3、Table14.2.3.2.4.2.3、Table14.2.3.3.4.2、Table14.2.3.3.5.2、Table14.2.3.3.6、Table14.2.3.3.7.1、Table14.2.3.3.7.2、Table14.2.3.3.8.2から改変

図 2.7.3-8 そう痒VAS変化率（平均値 ± SD）の経時推移図（第III相試験、長期投与期間FAS）



5.3.5.1-2 Figure11-4から引用
FU1：最終投与から8週後
FU2：最終投与から12週後

図 2.7.3-9 EASI合計スコア変化率（平均値 ± SD）の経時推移図（第III相試験、長期投与期間 FAS）



5.3.5.1-2 Figure11-5から引用
FU：最終投与から12週後

2.7.3.2.3 国内で実施した長期投与試験（M525101-02）（5.3.5.2-1）

長期投与試験では、治療開始日から投与開始8週後までは、患者全員が医療従事者により治験薬を投与された。

(1) 患者の内訳及び人口統計学的

88例（医療従事者群：44例、自己注射群：44例）が登録され、78例（医療従事者群：41例、自己注射群：37例）が52週間の投薬を完了した。FAS、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団は、88例（医療従事者群：44例、自己注射群：44例）であった（5.3.5.2-1Table14.1.1）。

患者の人口統計学的特性及び治療開始日のADの重症度に、群間で偏りはみられなかった（表2.7.6.4-2）また、初回の投与部位（上腕部、腹部、大腿部）別でも、患者の人口統計学的特性に偏りはみられなかった。

(2) 有効性評価

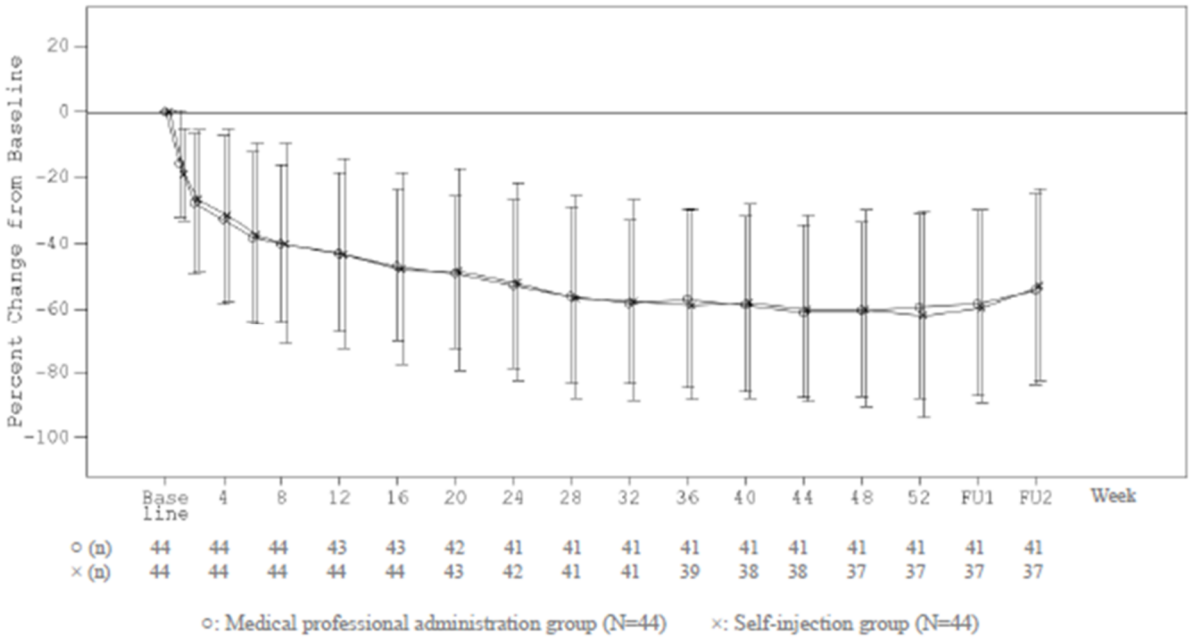
1) そう痒（VAS、NRS、かゆみスコア）

そう痒VAS変化率の経時推移図を図 2.7.3-10に示した。医療従事者群、自己注射群ともに治療開始日以降、経時的にそう痒VASを改善し、投与開始52週後まで、同様の推移を示した。投与開始52週後のそう痒VAS変化率の平均値（SD）は、医療従事者群が–59.42%（28.44）、自己注射群が–61.94%（31.63）であった（表 2.7.3-30）。また、投与開始52週後にそう痒VASが50%、75%、90%改善した患者の割合も、群間で同様であった（表 2.7.3-31）。医療従事者群及び自己注射群のフォローアップ1（最終投与から8週後）のそう痒VAS変化率の平均値（SD）は、-58.46%（28.70）及び-59.56%（29.75）、フォローアップ2（最終投与から12週後）ではそれぞれ-54.24%（29.63）及び-53.01%（29.69）と、治験薬投与終了後もnemolizumabの効果は概ね維持された（5.3.5.2-1Table14.2.1.1）。

そう痒NRS（表 2.7.3-32）及びかゆみスコア（表 2.7.3-33）もそう痒VASと同様に、治療開始日以降、経時的に改善し、投与開始52週後まで同様の推移を示した。

投与群にかかわらず、nemolizumab 60 mgをQ4Wで長期投与することで、ADのそう痒を改善することが示された。

図 2.7.3-10 そう痒VAS変化率（平均値 ± SD）の経時推移（長期投与試験、FAS）



5.3.5.2-1 Figure11-2から引用
FU1：最終投与から8週後
FU2：最終投与から12週後

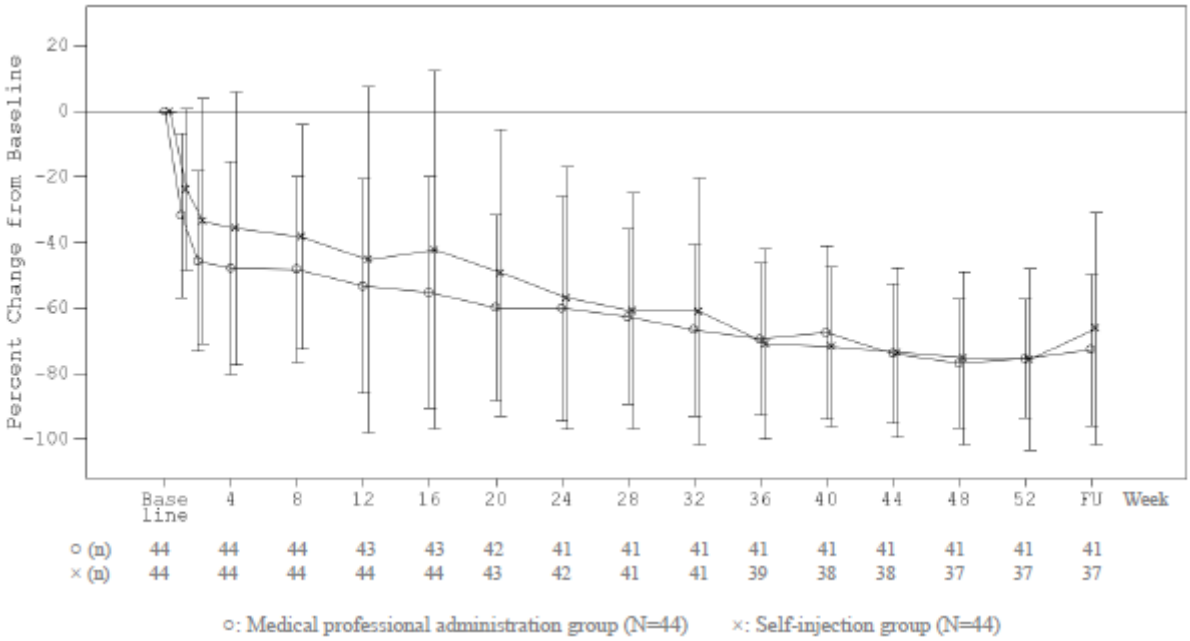
2) 皮膚症状（EASI、sIGA）

EASI合計スコア変化率の経時推移図を図 2.7.3-11に示した。医療従事者群、自己注射群ともに治療開始日以降、経時的にEASIを改善し、投与開始52週後まで、同様の推移を示した。投与開始52週後のEASI合計スコア変化率の平均値（SD）は、医療従事者群が–75.42%（18.08）、自己注射群が–75.68%（27.64）であり、同様の改善効果を示した（表 2.7.3-34）。EASIは、投与群にかかわらず、nemolizumabの初回投与後から投与開始4週後までの改善が大きかった。また、投与開始52週後にEASI合計スコアが50%、75%、90%改善した患者の割合は、群間で同様であった（表 2.7.3-35）。医療従事者群及び自己注射群のフォローアップ（最終投与から12週後）のEASI合計スコア変化率の平均値（SD）は、-72.76%（23.12）及び-66.28%（35.21）と、治験薬投与終了後もnemolizumabの効果は概ね維持された（5.3.5.2-1Table14.2.1.4）。

sIGAスコア（表 2.7.3-36）も、EASIと同様に、治療開始日以降、経時的に改善し、投与開始52週後まで同様の推移を示した。

投与群にかかわらず、nemolizumab 60 mgをQ4Wで長期投与することで、ADの皮膚症状を改善することが示された。

図 2.7.3-11 EASI合計スコア変化率（平均値 ± SD）の経時推移図（長期投与試験、FAS）



5.3.5.2-1 Figure 11-4から引用
FU：最終投与から12週後

3) QOL（ISI、HADS）

医療従事者群、自己注射群ともに治療開始日以降、経時的にISIを改善し、投与開始52週後まで、同様の推移を示した。投与開始52週後に、臨床的に意義のある睡眠障害の改善とされる[18]ISI合計スコアが7以下となった患者の割合は、医療従事者群が42.9%、自己注射群が50.0%であり、同様に改善した（表 2.7.3-37）。医療従事者群及び自己注射群のフォローアップ（最終投与から12週後）にISI合計スコアが7以下となった患者の割合は、それぞれ51.4%及び46.4%と、治験薬投与終了後もnemolizumabの効果は概ね維持された（5.3.5.2-1Table14.2.2.6）。

HADSスコアもISIと同様、医療従事者群、自己注射群ともに治療開始日以降、投与開始52週後まで、同様の推移を示した（5.3.5.2-1Table14.2.1.7.1、Table14.2.1.7.2）。

投与群にかかわらず、nemolizumab 60 mgをQ4Wで長期投与することで、患者のQOLを改善することが示された。

4) TCS（クラス別）、TCI、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬の併用状況

長期投与試験では、ADに対するTCS（クラス別）、TCI、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬の併用状況に関して、時期別（Day1、29、57、85、113、197、281、365）に併用した例数及び割合を算出した。Nemolizumeb 60 mgをQ4Wで長期投与することで、TCS、TCI、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を併用する患者の割合が減少した。また、TCSは、クラスにかかわらず、併用する患者の割合が経時的に減少した（5.3.5.2-1Table14.1.6.1）。