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）

2.7.5 参考文献

マルホ株式会社

目次

頁
2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示した。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要：該当なし

2.7.2 臨床薬理試験の概要：2.7.2.6 参考文献

2.7.3 臨床的有効性の概要：2.7.3.8 参考文献

2.7.4 臨床的安全性の概要：2.7.4.7 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）

2.7.6 個々の試験のまとめ

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
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome：後天性免疫不全症候群
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve：血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}28Day}$	Area under the serum concentration-time curve 0-28day：投与後0時間から28日までのAUC
AUC_{inf}	Area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity：投与後0時間から無限時間までのAUC
AUC_{last}	Area under the serum concentration-time curve from zero to last observed concentration time point：投与後0時間から最終観測点までのAUC
BMI	Body mass index
BSA	Body Surface Area：アトピー性皮膚炎の体表面積
CDLQI	Children’s dermatology life quality index
CI	Confidence interval：信頼区間
CIM331	Nemolizumabの開発記号
CL/F	Apparent total clearance corrected for bioavailability：クリアランス
C_{max}	Maximum concentration in serum：最高血清中濃度
CPK	Creatine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
CREA	Creatinine：クレアチニン
CRP	C reactive protein　：C反応性蛋白
CT	Computed Tomography：コンピュータ断層撮影
CV	Coefficient of variation：変動係数
D-Bil	Direct bilirubin：直接ビリルビン
DCS	Dual chamber syringe
DLQI	Dermatology life quality index
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
EASI	Eczema area and severity index
eDiary	患者日誌（電子版）
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimension 5 level
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FU	Follow-up
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスペプチターゼ
HADS	Hospital anxiety and depression scale
HBc抗体	Hepatitis B core antibody：B型肝炎ウイルスコア抗体

略号一覧（続き）

略号及び用語	省略していない表現／定義
HBs抗原	Hepatitis B surface antigen：B型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	Hepatitis B virus：B型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus：C型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
IL-6	Interleukin 6：インターロイキン6
IL-31	Interleukin 31：インターロイキン31
IL-31 RA	Interleukin 31 receptor A：インターロイキン31受容体A
IRRs	Injection related reaction：注射関連反応
ISI	Insomnia severity index
ITT	Intention to treat
IxRS	Interaction Voice/Web Response System：音声/ウェブ自動対応システム
k_{el}	Elimination rate constant：消失速度定数
LDH	Lactic acid dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LOCF	Last observation carried forward
MCH	Mean corpuscular hemoglobin：平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration：平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume：平均赤血球容積
mEASI	Modified eczema area and severity index
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition：ICH国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed model repeated measures：混合効果モデル
mRNA	Messenger ribonucleic acid
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
NRS	Numerical rating scale：数値評価尺度
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
POEM	Patient-oriented eczema measure
PPD	Purified protein derivative：精製ツベルクリン
PPS	Per protocol set
PRO	Patient-reported outcome：患者報告アウトカム
PT	Preferred term：基本語
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
RNA	Ribonucleic acid：リボ核酸
S100A9	S100 calciumbinding protein A9：S100カルシウム結合タンパクA9
SAF	Safety analysis set：安全性解析対象集団
SCCA1/2	Squamous cell carcinoma antigen 1/2：扁平上皮癌抗原1/2
SCORAD	SCOring Atopic Dermatitis

略号一覧（続き）

略号及び用語	省略していない表現／定義
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
sIGA	Static investigator’s global assessment
SNP	Single nucleotide polymorphism：一塩基多型
SOC	System organ class：器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine
T-Bil	Total-bilirubin：総ビリルビン
TCHH	Trichohyalin：トリコヒアリン
TCI	Topical calcineurin inhibitors：カルシニューリン阻害外用薬（タクロリムス軟膏）
TCS	Topical corticosteroids：ステロイド外用薬
TEAE	Treatment-emergent adverse event：治療下で発現した有害事象
TG	Triglyceride：トリグリセリド
TLSS	Target lesion severity score：標的病変の重症度指数
t_{max}	Time to reach the maximum concentration in serum：最高血清中濃度到達時間
UA	Uric acid：尿酸
VAS	Visual analogue scale：視覚アナログ尺度
Vd/F	Apparent volume of distribution：分布容積
VRS	Verbal rating scale
WBC	White blood cell：白血球（数）
WOCF	Worst observation carried forward
WPAI-AD	Work productivity and activity impairment-atopic dermatitis

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 9
2.7.6.1 健康成人及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした単回投与試験／CIM001JP（添付資料5.3.3.1-1） 12
2.7.6.1.1 治験方法の概要 12
2.7.6.1.2 結果 29
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取扱い 29
2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 30
2.7.6.1.2.3 薬物動態 31
2.7.6.1.2.4 薬力学的評価（Part Cのみ） 38
2.7.6.1.2.5 安全性 41
2.7.6.1.3 結論 46
2.7.6.2 成人アトピー性皮膚炎患者を対象としたCIM331の第II相試験（プラセボ対照試験）／CIM003JG（添付資料5.3.5.1-1） 47
2.7.6.2.1 治験方法の概要 47
2.7.6.2.2 結果 62
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳とその取扱い 62
2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 66
2.7.6.2.2.3 治験薬投与の遵守 69
2.7.6.2.2.4 有効性 70
2.7.6.2.2.5 薬物動態/薬力学的評価 77
2.7.6.2.2.6 安全性 77
2.7.6.2.2.7 結論 92
2.7.6.3 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第III相比較/長期継続投与試験／M525101-01（添付資料5.3.5.1-2） 120
2.7.6.3.1 治験方法の概要 120
2.7.6.3.2 結果 133
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳とその取扱い 133
2.7.6.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 135
2.7.6.3.2.3 有効性 137
2.7.6.3.2.4 薬物動態 151
2.7.6.3.2.5 安全性 154
2.7.6.3.2.6 結論 176
2.7.6.3.2.7 重篤な有害事象の叙述 177
2.7.6.4 アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期投与試験／M525101-02（添付資料5.3.5.2-1） 215
2.7.6.4.1 治験方法の概要 215
2.7.6.4.2 結果 224
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳とその取扱い 224
2.7.6.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 225

2.7.6.4.2.3 有効性 228
2.7.6.4.2.4 薬物動態 235
2.7.6.4.2.5 安全性 240
2.7.6.4.2.6 結論 257
2.7.6.4.2.7 重篤な有害事象の叙述 257

表目次

表 2.7.6-1 アトピー性皮膚炎に伴うそう痒に対する臨床試験パッケージ 9
表 2.7.6.3-1 スケジュール（Part A） 126
表 2.7.6.3-2 スケジュール（Part B） 127
表 2.7.6.3-3 被験者及び解析対象集団の内訳（ランダム化された被験者） 133
表 2.7.6.3-4 解析対象集団の内訳 134
表 2.7.6.3-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） 135
表 2.7.6.3-6 投与開始16週後までのベースラインからのそう痒VAS変化率（MMRM）（FAS） 138
表 2.7.6.3-7 投与開始16週後までのベースラインからのEASI変化率（MMRM）（FAS） 141
表 2.7.6.3-8 DLQI合計スコアが4以下の被験者の割合及びベースラインからのDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合（FAS） 142
表 2.7.6.3-9 ISI合計スコアが7以下の被験者の割合［FAS（ランダム化時点のISI合計スコアが8以上の被験者）］ 143
表 2.7.6.3-10 ベースライン及び投与開始16週後のWPAI-ADの平均値（FAS） 144
表 2.7.6.3-11 投与開始68週後までのベースラインからのそう痒VAS変化率（長期投与期間FAS） 145
表 2.7.6.3-12 投与開始16週後、32週後、44週後、68週後及びFUにおける各有効性評価項目のベースラインからの変化率（平均値）（長期投与期間FAS） 145
表 2.7.6.3-13 ベースライン、投与開始16週後、32週後、44週後、68週後及びFUにおける各有効性評価項目の平均値（長期投与期間FAS） 146
表 2.7.6.3-14 投与開始16週後、32週後、44週後、68週後及びFUにおける各有効性評価項目の規定の基準まで改善した被験者の割合（長期投与期間FAS） 149
表 2.7.6.3-15 有害事象発現状況の概要（Part A期間）（安全性解析対象集団） 155
表 2.7.6.3-16 有害事象発現状況の概要（Part A/B期間全体）（長期投与期間安全性解析対象集団） 157
表 2.7.6.3-17 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現割合が2%以上）（Part A期間）（安全性解析対象集団） 159
表 2.7.6.3-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現割合が2%以上）（Part A/B期間全体）（長期投与期間安全性解析対象集団） 160
表 2.7.6.3-19 時期別因果関係の有無を問わない有害事象（Part A/B期間全体）（長期投与期間安全性解析対象集団） 165
表 2.7.6.4-1 観察・検査スケジュール 220
表 2.7.6.4-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） 225

表 2.7.6.4-3 ベースラインからのそう痒VAS変化率（全体及び投与群別）（FAS） 229
表 2.7.6.4-4 ベースラインからのEASI変化率（全体及び投与群別）（FAS） 232
表 2.7.6.4-5 各評価時点におけるベースラインからのそう痒VAS変化率（因子別）（全体）（FAS） 235
表 2.7.6.4-6 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 238
表 2.7.6.4-7 初回投与部位別薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 238
表 2.7.6.4-8 初回投与部位間での薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 239
表 2.7.6.4-9 体重別薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 239
表 2.7.6.4-10 有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団） 241
表 2.7.6.4-11 比較的よくみられる有害事象（全体でPTの発現が3例以上）（安全性解析対象集団） 243
表 2.7.6.4-12 時期別因果関係の有無を問わない有害事象（安全性解析対象集団） 246
表 2.7.6.4-13 時期別治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団） ... 250

図目次

図 2.7.6.3-1 治験のデザイン 121
図 2.7.6.3-2 投与開始16週後までのベースラインからのそう痒VAS変化率の推移（最小二乗平均値とその両側95% CI）（FAS） 138
図 2.7.6.3-3 投与開始4週後までのベースラインからのそう痒VAS変化率の推移（最小二乗平均値とその両側95% CI）（FAS） 140
図 2.7.6.3-4 投与開始16週後までのベースラインからのEASI変化率の推移（最小二乗平均値とその両側95% CI）（FAS） 141
図 2.7.6.3-5 投与開始68週後までのベースラインからのそう痒VAS変化率の推移（平均値 ± SD）（長期投与期間FAS） 147
図 2.7.6.3-6 投与開始68週後までのベースラインからのEASI変化率の推移（平均値 ± SD）（長期投与期間FAS） 147
図 2.7.6.3-7 投与開始68週後までのDLQIの推移（平均値 ± SD）（長期投与期間FAS） 148
図 2.7.6.3-8 投与開始16週後におけるベースラインからのそう痒VAS変化率のフォレストプロット（ANCOVA）（LOCF）（FAS） 151
図 2.7.6.3-9 血清中nemolizumab濃度の経時推移（平均値 ± SD）（薬物動態解析対象集団） 152
図 2.7.6.3-10 血清中抗nemolizumab抗体別血清中nemolizumab濃度の経時推移（被験者別）（薬物動態解析対象集団） 153
図 2.7.6.3-11 TARCの経時的推移（箱ひげ図）（長期投与期間安全性解析対象集団） 175
図 2.7.6.4-1 治験のデザイン 215
図 2.7.6.4-2 ベースラインからのそう痒VAS変化率（平均値 ± SD）（全体）（FAS） 230
図 2.7.6.4-3 ベースラインからのそう痒VAS変化率（平均値 ± SD）（投与群別）（FAS） 230
図 2.7.6.4-4 ベースラインからのEASI変化率（平均値 ± SD）（全体）（FAS） 232
図 2.7.6.4-5 ベースラインからのEASI変化率（平均値 ± SD）（投与群別）（FAS） 233
図 2.7.6.4-6 血清中nemolizumab濃度の経時推移（平均値 ± SD）（全体） 236
図 2.7.6.4-7 血清中nemolizumab濃度の経時推移（平均値 ± SD）（投与群別） 237
図 2.7.6.4-8 血清中抗nemolizumab抗体別血清中nemolizumab濃度の経時推移（被験者別）

（薬物動態解析対象集団） 237
図 2.7.6.4-9 TARCの経時的推移（箱ひげ図；全体及び投与群別）（安全性解析対象集団） .. 256

2.7.6 個々の試験のまとめ

アトピー性皮膚炎に伴うそう痒に対する臨床試験パッケージを表 2.7.6-1に示した。

表 2.7.6-1 アトピー性皮膚炎に伴うそう痒に対する臨床試験パッケージ

試験区分 （試験番号） 添付資料番号 （資料区分）	試験の概要	試験デザイン	対象	用法・用量	被験者数	治療期間
第I相試験 （CIM001JP） 5.3.3.1-1 （評価資料）	CIM331の健康成人及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした第I相単回投与試験	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、個体間用量漸増試験	Part A：日本人健康成人 Part B：白人健康成人 Part C：AD患者	Part A： nemolizumab（0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg）、プラセボを単回皮下投与 Part B及びC： nemolizumab（0.3、1.0、3.0 mg/kg）、プラセボを腹部に単回皮下投与	Part A：70例 nemolizumab：各8例 プラセボ：14例 Part B：24例 nemolizumab：各6例 プラセボ：6例 Part C：36例 nemolizumab：各9例 プラセボ：9例	―

表 2.7.6-1 アトピー性皮膚炎に伴うそう痒に対する臨床試験パッケージ（続き）

試験区分 （試験番号） 添付資料番号 （資料区分）	試験の概要	試験デザイン	対象	用法・用量	被験者数	治療期間
第II相試験 （CIM003JG） 5.3.5.1-1 （評価資料）	CIM331のアトピー性皮膚炎患者に対する第II相試験－用量設定試験－	Part A： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験 Part B： 二重盲検、多施設共同、長期投与試験	局所療法によるコントロールが不十分又は局所療法に不耐性の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者	Part A： nemolizumab（0.1、0.5、2.0 mg/kg）、プラセボ 4週間に1回皮下投与 nemolizumab （2.0 mg/kg） 8週間に1回皮下投与 Part B nemolizumab（0.1、0.5、2.0 mg/kg） 4週間に1回皮下投与 nemolizumab （2.0 mg/kg） 8週間に1回皮下投与	Par A：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 Part B（Part A：nemolizumab） 0.1 mg/kg Q4W群：41例 0.5 mg/kg Q4W群：38例 0.5 mg/kg Q4W群：38例 2.0 mg/kg Q8W群：35例 Part B（Part A：プラセボ） 0.1 mg/kg Q4W群：13例 0.5 mg/kg Q4W群：12例 2.0 mg/kg Q4W群：13例	Part A： 12週間 Part B： 52週間

表 2.7.6-1 アトピー性皮膚炎に伴うそう痒に対する臨床試験パッケージ（続き）

試験区分 （試験番号） 添付資料番号 （資料区分）	試験の概要	試験デザイン	対象	用法・用量	被験者数	治療期間
第III相 （M525101-01） 5.3.5.1-2 （評価資料）	nemolizumabのアトピー性皮膚炎に対する第III相試験－比較/長期継続投与試験－	Part A： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、優越性、多施設共同、検証試験 Part B： 非対照、多施設共同、長期投与試験	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する13歳以上のアトピー性皮膚炎患者	Part A： nemolizumab 0.6 mL（60 mg/body） プラセボ0.6 mL 4週間に1回皮下投与 Part B： nemolizumab 0.6 mL（60 mg/body） 4週間に1回皮下投与	Part A：215例 nemolizumab群：143例 プラセボ群：72例 Part B：206例 nemolizumab群：139例 プラセボ/nemolizumab群：67例	Part A：16週間 Part B：52週間
第III相 （M525101-02） 5.3.5.2-1 （評価資料）	nemolizumabのアトピー性皮膚炎に対する第III相試験－長期投与試験－	非対照 多施設共同 長期投与試験	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する13歳以上のアトピー性皮膚炎患者	nemolizumab 60 mg/body 4週間に1回皮下投与	医療従事者による投与群：44例 自己注射群：44例	52週間

2.7.6.1 健康成人及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした単回投与試験／CIM001JP（添付資料5.3.3.1-1）

2.7.6.1.1 治験方法の概要

治験課題：CIM331の健康成人及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした第I相単回投与試験

治験責任医師：[redacted]他　計4名

実施医療機関：医療法人[redacted]他　計4施設

治験実施期間：2011年8月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2012年12月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

健康成人男性（日本人及び白人）及びアトピー性皮膚炎患者（日本人成人）を対象に、CIM331を単回皮下投与した際の安全性及び薬物動態を検討する。また、日本人と白人の薬物動態を比較し、人種差がCIM331の薬物動態に与える影響を検討する。

治験のデザイン：プラセボ対照、無作為割付け、二重盲検、個体間用量漸増試験

日本人健康成人男性を対象としたPart A、白人健康成人男性を対象としたPart B及び日本人成人アトピー性皮膚炎患者を対象としたPart Cで構成された。Part Aは7つのステップ（A-1～A-7）、Part B及びPart Cはそれぞれ3つのステップ（B-1～B-3及びC-1～C-3）で構成された。各ステップでは、表 2.7.6.1-1に示した投与量又は投与容量で、CIM331又はプラセボ（生理食塩液）を単回皮下投与した。

表 2.7.6.1-1 各ステップの投与量及び投与容量

ステップ	CIM331投与量（mg/kg）	CIM331投与液濃度（mg/mL）	投与容量*（μL/kg）
A-1	0.003	0.6	5
A-2	0.01	2	5
A-3	0.03	2	15
A-4	0.1	23	4.3
A-5, B-1, C-1	0.3	23	13
A-6, B-2, C-2	1	100	10
A-7, B-3, C-3	3	100	30

*プラセボ群には、該当するステップのCIM331投与液と同じ投与容量の生理食塩液を単回皮下投与した。

(1) Part A（A-1～A-7）

各ステップに8例を組み入れた。6例をCIM331群、2例をプラセボ群に無作為に割り付け、二重盲検下でA-1から投与を開始した。Part A内の次ステップへの移行は、当該ステップ全例の投与168時間後（Day 8）までの安全性、薬物動態及び血清中サイトカイン濃度を盲検下で評価した結果に基づき判断した。なお、A-1（0.003 mg/kg）～A-4（0.1 mg/kg）では、CIM331

及びプラセボ（各1例）を先行投与し、投与168時間後（Day 8）までの安全性を確認した上で、残りの被験者に投与した。

(2) Part B（B-1～B-3）

各ステップに8例を組み入れた。6例をCIM331群、2例をプラセボ群に無作為に割り付けた。Part AのA-5（0.3 mg/kg）への移行が可能と判断された後、B-1（0.3 mg/kg）へ移行した。また、A-5及びB-1の投与168時間後（Day 8）までの安全性、薬物動態及び血清中サイトカイン濃度を盲検下で確認した後、B-2（1 mg/kg）へ移行した。同様に、A-6及びB-2のデータを盲検下で確認した後、B-3（3 mg/kg）へ移行した。

(3) Part C（C-1～C-3）

各ステップに12例を組み入れた。9例をCIM331群、3例をプラセボ群に無作為に割り付けた。C-1（0.3 mg/kg）への移行は、A-6（1 mg/kg）のDay 29までの結果及びA-1～A-6で得られたデータを総合的に評価した結果に基づき判断した。Part C内のステップ移行は、当該ステップの投与168時間後（Day 8）までの安全性、薬物動態及び血清中サイトカイン濃度を盲検下で評価した結果に基づき判断した。なお、Part Cでは、原疾患の増悪が生じた際は、その治療を最優先するため救済療法を許容した。救済療法導入後も、安全性の評価対象として治験を継続した。

各Part共通の規定として、以下に該当した場合、次ステップへの移行を中断することとした。

- ✓ 有害事象共通用語規準（CTCAE）Ver. 4.0でのGrade 2以上のサイトカイン放出症候群が2例以上に発生した。
- ✓ Grade 3以上のサイトカイン放出症候群が1例以上に発生した。

また、被験者に治験薬を投与する際は、複数の被験者への同時投与は避け、被験者の状態を確認しながら10分以上の間隔をあけて順次投与した（ただし、A-1～A-4の先行例には、本項(1)の手順に従って投与した）。

スケジュール：

本治験のスケジュールを表 2.7.6.1-2～表 2.7.6.1-5に示した。

表 2.7.6.1-2 観察・検査スケジュール（Part A、A-1～A-4）

			スクリーニング期間	投与・観察期間																					最終観察時[a]	中止時
投与後週				–1	0													1		2	3	4	5	6	7	8	-
投与後日数（Day）			–28～–1	–1	1							2	3	4	5	6	7	8	11	15	22	29	36	43	50	57	-
許容範囲（Day）				-	-							-	-	-	-	-	-	-	± 1	± 1	± 1	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	-
投与後時間（h）					投与前	0	1	2	4	8	12	18	24	48	72	96	120	144	168								
入所期間			来所	入所期間															（退所）	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所
同意取得			○																								
被験者背景調査			○																								
他剤の使用調査			○	○	←																				→	○	○
投与						★																					
食事				朝食[b]：検査後、昼食：13:00頃、夕食：19:00頃																							
Part A A-1～A-4	臨床症状	自覚症状	○	○	←																				→	○	○
		診察	○	○	○		○						○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	身体計測	身長	○																								
		体重	○	○																						○	○
		BMI	○	○																							
	12誘導心電図		○	○	○[c]		○			○			○	○	○	○	○	○	○		○		○		○		○	○
	胸部X線		○																							○	○
	結核検査		○																								
	バイタルサイン	体温・血圧・脈拍数	○	○	○		○						○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
	臨床検査	血液学検査	○	○										○		○			○		○		○		○		○	○
		血液生化学検査	○	○										○		○			○		○		○		○		○	○
		血液凝固系検査	○	○										○		○			○		○		○		○		○	○
		尿検査	○	○										○					○								○	○
		免疫学検査	○																									

表 2.7.6.1-2 観察・検査スケジュール（Part A、A-1～A-4） （続き）

			スクリーニング期間	投与・観察期間																								最終観察時[a]	中止時
	投与後週			–1	0														1		2	3	4	5	6	7	8	-
	投与後日数（Day）		–28～–1	–1	1							2	3	4	5	6	7	8	11	15	22	29	36	43	50	57	-
	許容範囲（Day）			-	-							-	-	-	-	-	-	-	± 1	± 1	± 1	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	-
	投与後時間（h）				投与前	0	1	2	4	8	12	18	24	48	72	96	120	144	168									
Part A A-1～A-4	特殊検査	血清中薬物濃度（ELISA）			○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		血清中サイトカイン濃度			○			○		○			○	○	○				○										
		血清中IL-31濃度			○					○			○	○	○	○	○	○	○				○				○	○	○
		Whole Blood Cytokine Assay			○																								
		抗CIM331抗体			○																							○	○
	新規バイオマーカー検討試料1[d]				○			○		○			○	○	○				○				○				○	○
	ファーマコゲノミクス検討試料[d]				○																								
	有害事象					←																					→	○	○
採血量(mL)	結核検査及び臨床検査用		20.8	11.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11.8	0	11.8	0	0	11.8	0	11.8	0	11.8	0	11.8	0	11.8	11.8
	特殊検査用		0	0	12.5	0	0	2	2	6	2	2	6	6	6	4	4	4	6	2	2	2	4	2	2	2	6	6
	新規バイオマーカー検討及びファーマコゲノミクス検討用		0	0	7	0	0	5	0	5	0	0	5	5	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	5
	計		20.8	11.8	19.5	0	0	7	2	11	2	2	11	22.8	11	15.8	4	4	22.8	2	13.8	2	20.8	2	13.8	2	22.8	22.8

○、★：実施、←→：継続実施

a) 最終観察時期：A-1、A-2（2週目来所時）、A-3（4週目来所時）、A-4（8週目来所時）

b) 投与前日及び投与日：朝食は摂取しない

c) 投与前1時間以内に1時点で測定

d) 別途同意が取得できた場合のみ実施

表 2.7.6.1-3 観察・検査スケジュール（Part A、A-5～A-7）

			スクリーニング期間	投与・観察期間																										最終観察時[a]	中止時
投与後週				–1	0														1		2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	-
投与後日数（Day）			–28～–1	–1	1							2	3	4	5	6	7	8	11	15	22	29	36	43	50	57	71	85	99	113	127	-
許容範囲（Day）				-	-							-	-	-	-	-	-	-	±1	±1	±1	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	-
投与後時間（h）					投与前	0	1	2	4	8	12	18	24	48	72	96	120	144	168													
入所期間			来所	入所期間															(退所)	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所
同意取得			○																												
被験者背景調査			○																												
他剤の使用調査			○	○	←															→										○	○
投与						★																									
食事				朝食[b]：検査後、昼食：13:00頃、夕食：19:00頃																												
Part A A-5～A-7	臨床症状	自覚症状	○	○	←															→										○	○
		診察	○	○	○		○						○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	身体計測	身長	○																												
		体重	○	○																										○	○
		BMI	○	○																											
12誘導心電図			○	○	○[c]		○			○			○	○	○	○	○	○	○		○		○		○		○	○	○	○	○	○
胸部X線			○																											○	○
結核検査			○																												
バイタルサイン	体温・血圧・脈拍数		○	○	○		○						○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	血液学検査		○	○										○		○			○		○		○		○		○	○	○	○	○	○
	血液生化学検査		○	○										○		○			○		○		○		○		○	○	○	○	○	○
	血液凝固系検査		○	○										○		○			○		○		○		○		○	○	○	○	○	○

表 2.7.6.1-3 観察・検査スケジュール（Part A、A-5～A-7） （続き）

			スクリーニング期間	投与・観察期間																														最終観察時[a)]	中止時
投与後週				–1	0														1		2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	-
投与後日数（Day）			–28～–1	–1	1							2	3	4	5	6	7	8	11	15	22	29	36	43	50	57	71	85	99	113	127	-
許容範囲（Day）				-	-							-	-	-	-	-	-	-	± 1	± 1	± 1	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	-
投与後時間（h）					投与前	0	1	2	4	8	12	18	24	48	72	96	120	144	168															
Part A A-5～A-7	臨床検査	尿検査	○	○										○					○												○	○
		免疫学検査	○																														
	特殊検査	血清中薬物濃度（ELISA）			○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		血清中薬物濃度(Bioassay)			○					○			○		○		○		○		○		○		○		○	○	○				
		血清中サイトカイン濃度			○			○		○			○	○	○				○														
		血清中IL-31濃度			○					○			○	○	○	○	○	○	○				○				○		○		○	○	○
		PBMC刺激上清中IL-31濃度			○																												
		Whole Blood Cytokine Assay			○																												
		抗CIM331抗体			○																											○	○

表 2.7.6.1-3 観察・検査スケジュール（Part A、A-5～A-7） （続き）

		スクリーニング期間	投与・観察期間																												最終観察時[a]	中止時
Part A A-5～A-7	投与後週		–1	0														1		2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	-
	投与後日数（Day）	–28～–1	–1	1							2	3	4	5	6	7	8	11	15	22	29	36	43	50	57	71	85	99	113	127	-
	許容範囲（Day）		-	-							-	-	-	-	-	-	-	±1	±1	±1	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	-
	投与後時間（h）			投与前	0	1	2	4	8	12	18	24	48	72	96	120	144	168														
	新規バイオマーカー検討試料1[d]			○			○		○			○	○	○				○				○				○		○		○	○	○
	新規バイオマーカー検討試料2[d]			○																												
	ファーマコゲノミクス検討試料[d]			○																												
	有害事象				←																										○	○
採血量(mL)	結核検査及び臨床検査用	20.8	11.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11.8	0	11.8	0	0	11.8	0	11.8	0	11.8	0	11.8	0	11.8	11.8	11.8	11.8	11.8	11.8	11.8
	特殊検査用	0	0	22.5	0	0	2	2	8	2	2	8	6	8	4	6	4	8	2	4	2	6	2	4	2	6	4	6	2	4	6	6
	新規バイオマーカー検討及びファーマコゲノミクス検討用	0	0	9	0	0	5	0	5	0	0	5	5	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	5	0	5	5	5
	計	20.8	11.8	31.5	0	0	7	2	13	2	2	13	22.8	13	15.8	6	4	24.8	2	15.8	2	22.8	2	15.8	2	22.8	15.8	22.8	13.8	20.8	22.8	22.8

○、★：実施、←→：継続実施

a) 最終観察時期：A-5（10週目来所時）、A-6（16週目来所時）、A-7（18週目来所時）

b) 投与前日及び投与日：朝食は摂取しない

c) 投与前1時間以内に1時点で測定

d) 別途同意が取得できた場合のみ実施

表 2.7.6.1-4 観察・検査スケジュール（Part B）

			スクリーニング期間	投与・観察期間																										最終観察時[a)]	中止時
投与後週				–1	0														1		2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	-
投与後日数（Day）			–28～–1	–1	1						2	3	4	5	6	7	8	11	15	22	29	36	43	50	57	71	85	99	113	127	-
許容範囲（Day）				-	-						-	-	-	-	-	-	-	± 1	± 1	± 1	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	-
投与後時間（h）					投与前	0	1	2	4	8	12	18	24	48	72	96	120	144	168													
入所期間			来所	入所期間															（退所）	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所
同意取得			○																												
被験者背景調査			○																												
他剤の使用調査			○	○	←																									○	○
投与						★																									
食事				朝食[b)]：検査後、昼食：13:00頃、夕食：19:00頃																											
Part B 臨床症状	自覚症状		○	○	←																									○	○
	診察		○	○	○		○						○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身体計測	身長		○																												
	体重		○	○																										○	○
	BMI		○	○																											
12誘導心電図			○	○	○[c)]		○			○			○	○	○	○	○	○	○		○		○		○		○	○	○	○	○	○
胸部X線			○																											○	○
結核検査			○																												
バイタルサイン	体温・血圧・脈拍数		○	○	○		○						○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	血液学検査		○	○										○		○			○		○		○		○		○	○	○	○	○	○
	血液生化学検査		○	○										○		○			○		○		○		○		○	○	○	○	○	○
	血液凝固系検査		○	○										○		○			○		○		○		○		○	○	○	○	○	○

表 2.7.6.1-4 観察・検査スケジュール（Part B） （続き）

			スクリーニング期間	投与・観察期間																												最終観察時[a)]	中止時
Part B	投与後週			–1	0														1		2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	-
	投与後日数（Day）		–28～–1	–1	1							2	3	4	5	6	7	8	11	15	22	29	36	43	50	57	71	85	99	113	127	-
	許容範囲（Day）			-	-							-	-	-	-	-	-	-	± 1	± 1	± 1	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	-
	投与後時間（h）				投与前	0	1	2	4	8	12	18	24	48	72	96	120	144	168														
	臨床検査	尿検査	○	○										○					○												○	○
		免疫学検査	○																														
	特殊検査	血清中薬物濃度（ELISA）			○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		血清中サイトカイン濃度			○			○		○			○	○	○				○														
		血清中IL-31濃度			○					○			○	○	○	○	○	○	○				○				○		○		○	○	○
		Whole Blood Cytokine Assay			○																												
		抗CIM331抗体			○																											○	○
	新規バイオマーカー検討試料1[d)]				○			○		○			○	○	○				○				○				○		○		○	○	○
	ファーマコゲノミクス検討試料[d)]				○																												
	有害事象					←																										○	○

表 2.7.6.1-4 観察・検査スケジュール（Part B） （続き）

		スクリーニング期間	投与・観察期間																													最終観察時[a)]	中止時
Part B	投与後週		–1	0														1		2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	-
	投与後日数（Day）	–28～–1	–1	1							2	3	4	5	6	7	8	11	15	22	29	36	43	50	57	71	85	99	113	127	-
	許容範囲（Day）		-	-							-	-	-	-	-	-	-	± 1	± 1	± 1	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	-
	投与後時間（h）			投与前	0	1	2	4	8	12	18	24	48	72	96	120	144	168														
採血量(mL)	結核検査及び臨床検査用	25.8	11.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11.8	0	11.8	0	0	11.8	0	11.8	0	11.8	0	11.8	0	11.8	11.8	11.8	11.8	11.8	11.8	11.8
	特殊検査用	0	0	12.5	0	0	2	2	6	2	2	6	6	6	4	4	4	6	2	2	2	4	2	2	2	4	2	4	2	4	6	6
	新規バイオマーカー検討及びファーマコゲノミクス検討用	0	0	7	0	0	5	0	5	0	0	5	5	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	5	0	5	5	5
	計	25.8	11.8	19.5	0	0	7	2	11	2	2	11	22.8	11	15.8	4	4	22.8	2	13.8	2	20.8	2	13.8	2	20.8	13.8	20.8	13.8	20.8	22.8	22.8

○、★：実施、←→：継続実施

a) 最終観察時期：B-1（10週目来所時）、B-2（16週目来所時）、B-3（18週目来所時）

b) 投与前日及び投与日：朝食は摂取しない

c) 投与前1時間以内に1時点で測定

d) 別途同意が取得できた場合のみ実施

表 2.7.6.1-5 観察・検査スケジュール（Part C）

			スクリーニング期間（前観察期間を含む）	投与・観察期間																										最終観察時[a)]	中止時
Part C	投与後週			–1	0														1		2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	-
	投与後日数（Day）		–28～–1（前観察期間 –7～–1）	–1	1						2	3	4	5	6	7	8	11	15	22	29	36	43	50	57	71	85	99	113	127	-
	許容範囲（Day）			-	-						-	-	-	-	-	-	-	± 1	± 1	± 1	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	-
	投与後時間（h）				投与前	0	1	2	4	8	12	18	24	48	72	96	120	144	168													
	入所期間		来所	（退所）[b)]																来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所	来所
	同意取得		○																													
	被験者背景調査		○																													
	他剤の使用調査		○	○	←															→											○	○
	投与					★																										
	食事[c)]			朝食：検査後、昼食：13:00頃、夕食：19:00頃																												
	臨床症状	自覚症状	○	○	←															→											○	○
		診察	○	○	○		○						○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	身体計測	身長	○																													
		体重	○	○																											○	○
		BMI	○	○																												
	12誘導心電図		○	○	○[d)]		○			○			○	○	○	○	○	○	○		○		○		○		○	○	○	○	○	○	○
	胸部X線		○																												○	○
	結核検査		○																													
	バイタルサイン	体温・血圧・脈拍数	○	○	○		○						○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	臨床検査	血液学検査	○	○										○		○			○		○		○		○		○	○	○	○	○	○	○
		血液生化学検査	○	○										○		○			○		○		○		○		○	○	○	○	○	○	○
		血液凝固系検査	○	○										○		○			○		○		○		○		○	○	○	○	○	○	○
		尿検査	○	○										○					○													○	○

表 2.7.6.1-5 観察・検査スケジュール（Part C） （続き）

			スクリーニング期間（前観察期間を含む）	投与・観察期間																												最終観察時[a)]	中止時
投与後週			–1	0														1		2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	-
投与後日数（Day）			–28～–1（前観察期間–7～–1）	–1	1							2	3	4	5	6	7	8	11	15	22	29	36	43	50	57	71	85	99	113	127	-
許容範囲（Day）				-	-							-	-	-	-	-	-	-	± 1	± 1	± 1	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	-
投与後時間（h）					投与前	0	1	2	4	8	12	18	24	48	72	96	120	144	168														
臨床検査	免疫学検査		○																														
	非特異的IgE抗体				○																	○				○		○		○	○	○
特殊検査	血清中薬物濃度（ELISA）				○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	血清中サイトカイン濃度				○			○		○			○	○	○				○														
	血清中IL-31濃度				○					○			○	○	○	○	○	○	○				○				○		○		○	○	○
	PBMC刺激上清中IL-31濃度[m)]				○																												
	抗CIM331抗体				○																											○	○
新規バイオマーカー検討試料1[e)]					○			○		○			○	○	○				○			○				○		○		○	○	○
新規バイオマーカー検討試料2[e)]					○																												
新規バイオマーカー検討試料5[e)]				○															○			○				○							
新規バイオマーカー検討試料6[e)]				○[n)]															○													○	○
ファーマコゲノミクス検討試料[e)]					○																												
アトピー性皮膚炎診断			○																														

表 2.7.6.1-5 観察・検査スケジュール（Part C） （続き）

			スクリーニング期間（前観察期間を含む）	投与・観察期間																											最終観察時[a)]	中止時
	投与後週			–1	0														1		2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	-
	投与後日数（Day）		–28～–1（前観察期間 –7～–1）	–1	1							2	3	4	5	6	7	8	11	15	22	29	36	43	50	57	71	85	99	113	127	-
	許容範囲（Day）			-	-							-	-	-	-	-	-	-	± 1	± 1	± 1	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	-
	投与後時間（h）				投与前	0	1	2	4	8	12	18	24	48	72	96	120	144	168													
	皮疹エリア		○[f)]																													
	妊娠検査[g)]		○	○																										○	○
	白取の重症度分類	起床時（夜間）	○[l)]		←																									→		
		就寝時（日中）	○[l)]		←																									→		
Part C	そう痒VAS	起床時（夜間）	○[h)]		←																									→		
		就寝時（日中）	○[h)]		←																									→		
	睡眠障害VAS	起床時（夜間）	○[h)]		←																									→		
	DLQI			○																	○		○				○		○		○	○	○
	EASI		○[i)]																○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	ロコイド®使用状況		○[h)]	←																										→		
	ロコイド®使用量[j)]				○														○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	睡眠パラメータ（Actiwatch）[k)]		○[h)]		←																		→										
	夜間掻破行動（PAM-RL）		○[h)]		←																		→										
	特殊検査	皮膚におけるIL-31 mRNA[m)]		○[n)]																													
		TARC			○														○		○		○				○		○		○	○	○
	有害事象				←																									→	○	○

表 2.7.6.1-5 観察・検査スケジュール（Part C） （続き）

		スクリーニング期間（前観察期間を含む）	投与・観察期間																												最終観察時[a)]	中止時
Part C	投与後週		–1	0															1		2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	-
	投与後日数（Day）	–28～–1（前観察期間–7～–1）	–1	1							2	3	4	5	6	7	8	11		15	22	29	36	43	50	57	71	85	99	113	127	-
	許容範囲（Day）		-	-							-	-	-	-	-	-	-	± 1		± 1	± 1	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	-
	投与後時間（h）			投与前	0	1	2	4	8	12	18	24	48	72	96	120	144	168														
採血量(mL)	結核検査及び臨床検査用	20.8	11.8	2	0	0	0	0	0	0	0	0	11.8	0	11.8	0	0	11.8	0	11.8	0	13.8	0	11.8	0	13.8	11.8	13.8	11.8	13.8	13.8	13.8
	特殊検査用	0	0	17	0	0	2	2	6	2	2	6	6	6	4	4	4	7	2	3	2	5	2	2	2	5	2	5	2	5	7	7
	新規バイオマーカー検討及びファーマコゲノミクス検討用	0	0	9	0	0	5	0	5	0	0	5	5	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	5	0	5	5	5
	計	20.8	11.8	28	0	0	7	2	11	2	2	11	22.8	11	15.8	4	4	23.8	2	14.8	2	23.8	2	13.8	2	23.8	13.8	23.8	13.8	23.8	25.8	25.8

○、★：実施、←→：継続実施

a) 最終観察時期：C-1（10週目来所時）、C-2（16週目来所時）、C-3（18週目来所時）

b) C-1の投与168時間後までの安全性がA-5と異ならないことが確認できた場合、C-2、C-3については、投与48時間後までを入所期間とした。

c) 入所期間中の食事時間とした。投与前日及び投与日は朝食を摂取しなかった。

d) 投与前1時間以内に1時点で測定

e) 別途同意が取得できた場合のみ実施

f) 前観察期間開始前及びDay –1に実施

g) 女性アトピー性皮膚炎患者のみ実施。ただし、自然閉経後1年以上経過している患者、若しくは子宮摘出等の外科処置により妊娠の可能性がない患者は除いた。

h) 前観察期間（Day –7～Day –1）に実施

i) Day –1に実施

j) 投与前は前観察期間開始時から投与前までに使用した重量、初回以外は、前回Visit後から今回Visit前までに使用した重量を計測した。

k) 解析時の補助資料として起床時間、就寝時間を「治験実施計画書 別紙10：患者日誌（前観察期間から投与後4週目まで）」に記載した。

l) 前観察期間開始前及び前観察期間（Day –7～Day –1）に実施

m) 別途同意が取得できた場合のみ残検体を保管

n) C-3の被験者で別途同意が取得出来た場合、投与前の皮膚採取量は皮膚におけるIL-31 mRNAと新規バイオマーカー検討試料6を合わせて6 mm径1片、又は3 mm径2片とした。

対象：

日本人健康成人男性（Part A）、白人健康成人男性（Part B）及び日本人成人アトピー性皮膚炎患者（Part C）

選択基準：

下記項目のすべてに該当する被験者を本治験の対象とした。

Part A、Part B及びPart C共通

(1) 自由意思によるインフォームド・コンセントが書面により取得可能で、治験実施計画書の要件の遵守が可能な者

Part A及びPart B共通

(2) 同意取得時に年齢が20歳以上50歳未満の健康な男性

(3) Part Aについては日本人（第I世代：両親ともに日本人である者）、Part Bについては白人（第I世代：両親ともに白人である者）

(4) 日本人：スクリーニング検査時にBMI（体重(kg) / (身長[m])^2）が18.5以上25.0未満の者
白人：スクリーニング検査時にBMI（体重(kg) / (身長[m])^2）が18.5以上30.0未満の者

Part C

(5) 日本人（第I世代：両親ともに日本人である者）の患者

(6) 日本皮膚科学会の診断基準に基づいてアトピー性皮膚炎と診断されている患者

(7) 同意取得時に年齢が20歳以上50歳未満の患者

(8) 前観察期間開始前に外用ステロイドによる治療を12週以上継続して実施しているにもかかわらず、以下の基準1)及び2)を満たし、かつ前観察期間中（Day –7～Day –1）に外用ステロイド（ロコイド®（一般名 酪酸ヒドロコルチゾン））による治療（保湿剤の使用も可）を行ったにもかかわらず、本登録時に以下の基準3)及び4)を満たす患者

1) 強い炎症を伴う皮疹（紅斑、丘疹、びらん、浸潤、苔癬化等を伴う病変）が体表面積の5%以上

2) 白取の重症度分類（被験者評価）に基づいた日中及び夜間の痒みの程度の評価の合計が4以上

3) Eczema Area and Severity Index（以下、EASI）が10以上、かつ強い炎症を伴う皮疹が体表面積の5%以上

4) 前観察期間中（Day –7～Day –1）に起床時（夜間）及び就寝時（日中）にそう痒visual analogue scale（以下、VAS）が測定された日が5日以上あり、その内後半3日分の起床時（夜間）又は就寝時（日中）いずれか大きい方のVASの平均が50 mm以上

除外基準：

Part Cの主な除外基準は以下のとおりとした。Part A、Part B及びPart Cを含めるすべての除外基準は総括報告書（5.3.3.1-1）の「9.3.2 除外基準」に記載し、いずれかに該当する被験者は、本治験から除外した。

(1) アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患（接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、単純性痒疹、疥癬、汗疹、魚鱗癬、皮脂欠乏性湿疹、手湿疹、皮膚リンパ腫、乾癬、免疫不全による疾患、膠原病（全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎）、ネザートン症候群）を合併している患者

(2) 眼症状（白内障、網膜剥離等）、カポジ水痘様発疹症、伝染性軟属腫、又は伝染性膿痂疹を

合併している患者

(3) ステロイド又は抗ヒスタミン治療薬（一般用医薬品を含む）による治療が必要なアレルギー性疾患（アレルギー性鼻炎等）を合併している患者

(4) 前観察期間開始前2週間以内に新たな外用、吸入、若しくは経鼻ステロイドの投与を受けた患者、若しくは用法用量の変更があった患者、又は前観察期間中にロコイド®以外の新たな外用、吸入、若しくは経鼻ステロイドの投与を受けた患者、若しくは用法用量の変更があった患者

(5) ロコイド®に対して過敏症の既往を有する患者、又は合併している患者

目標症例数：116例

Part A：56例（8例（CIM331群6例、プラセボ群2例）×7ステップ）

Part B：24例（8例（CIM331群6例、プラセボ群2例）×3ステップ）

Part C：36例（12例（CIM331群9例、プラセボ群3例）×3ステップ）

＜症例数の設定根拠＞

本治験の目標症例数の設定は仮説検定に基づかなかった。Part A及びPart Bの目標症例数は、安全性及び薬物動態を検討するための最小例数として、各ステップのCIM331群を6例に設定した。Part Cの目標症例数は、安全性及び薬物動態に加え、探索的に薬力学を評価することを考慮し、各ステップのCIM331群を9例に設定した。

治験薬：

(1) 被験薬

CIM331注100 mg：1バイアル中に100 mgのCIM331を含有する[redacted]を充てんしたもの（ロット番号：[redacted]～[redacted]）

CIM331希釈補助液：1バイアル中に[redacted]の[redacted]を含有する[redacted]を充てんしたもの（ロット番号：[redacted]）

(2) 対照薬

日本薬局方　生理食塩液

投与方法：

被験者は治験薬投与前に最低10時間絶食した。

CIM331群に割り付けられた被験者には、表 2.7.6.1-1に示した投与量（0.003～3 mg/kg）で腹部に単回皮下投与した。なお、0.3 mg/kg以下を投与する際は、CIM331注100 mgを希釈液（CIM331希釈補助液を生理食塩液で約100倍に希釈したもの）で投与液濃度に調製した。

プラセボ群に割り付けられた被験者には、CIM331群と同容量の生理食塩液を腹部に単回皮下投与した。

前治療：

治験薬投与開始前1週間以内は、薬剤（処方薬又は一般用医薬品）の使用を禁止した（薬物動態又は安全性に影響がないと考えられる外用消毒剤、点眼薬等は許容した。更に、Part Cでは保湿剤及び外用ステロイド（ロコイド®）は許容した）。この他に、総括報告書（5.3.3.1-1）の「9.3.2 除

外基準」の(4)、(11)、(12)、(18)、(27)～(32)、(35)及び(36)に該当する治療は禁止した。

併用療法：

有害事象に対する治療（薬剤・療法）は併用可能とし、全身的な暴露がないと考えられる外用消毒剤・点眼薬等も併用可能とした。

Part Cでは、前観察期間から最終観察時まで、併用薬である外用ステロイド（ロコイド®）を、治験責任医師又は治験分担医師に指示された回数、皮膚病変部に連日塗布した。また、保湿剤も併用可能とした。治験責任医師又は治験分担医師が、原疾患の悪化により新たな治療が必要と判断した場合、救済治療（原疾患に対する治療内容の変更や追加療法）を可能とした。

上記以外の薬剤の使用は、治験薬投与開始から最終観察までの間、原則として禁止した。

調査・観察項目：

表 2.7.6.1-2～表 2.7.6.1-5に従い、調査・観察を行った。

評価項目：

(1) 主要評価項目（Part A、Part B及びPart C共通）

1) 安全性：有害事象及び副作用の発現頻度及びその程度
2) 安全性：臨床検査値（血液学検査、血液生化学検査、血液凝固系検査、尿検査）、臨床症状、バイタルサイン、12誘導心電図

(2) 副次評価項目（Part A、Part B及びPart C共通）

1) 薬物動態：血清中CIM331濃度及び薬物動態学的パラメータ

(3) 探索的評価項目（Part Cのみ）

1) そう痒VAS
2) 白取の重症度
3) 夜間掻破行動
4) EASI
5) ロコイド®使用量
6) Dermatology Life Quality Index（DLQI）
7) 睡眠障害VAS
8) 睡眠パラメータ

解析方法：

(1) 安全性

登録例（選択基準及び除外基準を確認し、登録した被験者）の内、治験薬が投与され、安全性に関する観察・検査が治験薬投与後に1回でも実施された被験者をSafety解析対象集団とし、安全性の解析対象とした。なお、現疾患の増悪に伴う救済治療が実施された場合もSafety解析対象集団に含めた。

有害事象はMedDRA Version 14.1を用いて読み替えた。有害事象及び副作用の発現例数及び発現件数を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。臨床検査値等の推移は、記述統計量を中心に検討した。

(2) 薬物動態

CIM331が投与され、血清中CIM331濃度が測定された被験者を薬物動態解析対象集団として、薬物動態の主要な解析対象とした。

投与量ごとに血清中CIM331濃度の一覧表を作成するとともに、被験者ごとの血清中CIM331濃度推移図を作成し、各時点の要約統計量（平均、標準偏差（以下、SD）、幾何平均、変動係数、中央値、最小値及び最大値）を算出した。

血清中CIM331濃度から、各被験者の最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、血清中薬物濃度時間曲線下面積（AUC）、平均滞留時間（MRT）、消失速度定数（K_{el}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、クリアランス（CL/F）及び分布容積（Vd/F）等を求めた。薬物動態学的パラメータの算出にはノンコンパートメントモデルを用いた。C_{max}及びt_{max}は実測値より、AUC_{last}は台形法（Linear/Log Trapezoidal法）より、K_{el}は消失相より線形最小二乗法を用いて求めた。投与群ごとに薬物動態学的パラメータの一覧表を作成し、要約統計量を算出した。

薬物動態の線形性はAUC及びC_{max}を中心に評価した。用量線形性の検討には、視察的な検討及びpower modelを用いた。

薬物動態の人種差を評価するため、日本人健康成人男性（Part A）と白人健康成人男性（Part B）とで、0.3、1及び3 mg/kg皮下投与時の平均血清中CIM331濃度推移を視察的に比較した。更に、C_{max}及びAUCの比の90%信頼区間を求めた。

(3) 薬力学（Part Cのみ）

治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、治験薬が投与され、薬力学的評価項目の観察が1回でも行われた被験者を薬力学的評価項目の解析対象集団とした。

CIM331の投与量又は血清中CIM331濃度と薬力学的評価項目（白取の重症度、そう痒VAS、睡眠障害VAS、EASI、DLQI、ロコイド®使用量）との相関を探索的に検討するため、要約統計量及び分布を評価した。

2.7.6.1.2 結果

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取扱い

治験薬を投与された被験者は、Part Aで合計56例（プラセボ群14例（2例 × 7ステップ）、CIM331群42例（6例 × 7ステップ））、Part Bで合計24例（プラセボ群6例（2例 × 3ステップ）、CIM331群18例（6例 × 3ステップ））、Part Cで合計36例（プラセボ群9例（3例 × 3ステップ）、CIM331群27例（9例 × 3ステップ））であった。Part A及びPart Bでは中止例はなく、Part Cではプラセボ群の1例が、投与後に「治療拒否」のため治験を中止した。

2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

(1) 日本人健康成人男性（Part A）

Part Aの人口統計学的特性を投与量別に表 2.7.6.1-6に示した。

日本人健康成人男性を対象としたPart Aでは、年齢（平均、以下同様）はプラセボ群で25.5歳、各CIM331群で21.8～25.0歳、体重はプラセボ群で63.5 kg、各CIM331群で59.9～65.0 kg、BMIはプラセボ群で21.9 kg/m^2、各CIM331群で20.2～22.9 kg/m^{2}であった。

表 2.7.6.1-6 人口統計学的特性（Part A、日本人健康成人男性）

	プラセボ	0.003 mg/kg	0.01 mg/kg	0.03 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
N	14	6	6	6	6	6	6	6
年齢（歳）	25.5 (4.43)	22.8 (4.31)	24.8 (4.22)	24.2 (2.99)	21.8 (1.72)	24.8 (2.48)	22.8 (1.72)	25.0 (4.56)
体重（kg）	63.5 (7.51)	64.4 (5.46)	60.1 (6.33)	63.7 (5.14)	61.2 (7.36)	65.0 (4.61)	59.9 (6.83)	63.6 (8.18)
BMI（kg/m^2）	21.9 (1.91)	20.9 (1.68)	20.9 (1.88)	20.8 (0.58)	20.9 (1.98)	21.7 (0.95)	20.2 (1.26)	22.9 (2.25)

平均（SD）

総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.2-1から改変

(2) 白人健康成人男性（Part B）

Part Bの人口統計学的特性を投与量別に表 2.7.6.1-7に示した。

白人健康成人男性を対象としたPart Bでは、年齢（平均、以下同様）はプラセボ群で31.0歳、各CIM331群で29.3～33.2歳、体重はプラセボ群で69.7 kg、各CIM331群で74.0～80.3 kg、BMIはプラセボ群で21.4 kg/m^2、各CIM331群で23.2～25.4 kg/m^{2}であった。

表 2.7.6.1-7 人口統計学的特性（Part B、白人健康成人男性）

	プラセボ	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
N	6	6	6	6
年齢（歳）	31.0 (6.63)	30.5 (6.72)	29.3 (6.28)	33.2 (6.18)
体重（kg）	69.7 (4.46)	74.0 (8.14)	78.5 (8.70)	80.3 (10.52)
BMI（kg/m^2）	21.4 (1.70)	23.2 (2.06)	23.8 (1.57)	25.4 (2.58)

平均（SD）

総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.2-2から改変

(3) 日本人成人アトピー性皮膚炎患者（Part C）

Part Cの人口統計学的特性及び疾患特性を投与量別に表 2.7.6.1-8に示した。

Part Cでは、男性被験者はプラセボ群で9例中8例、各CIM331群で9例中6～8例であった。年齢（平均、以下同様）はプラセボ群で26.7歳、各CIM331群で26.2～31.6歳であった。体重はプラセボ群で62.4 kg、各CIM331群で58.4～64.2 kgであった。BMIはプラセボ群で22.1 kg/m^2、各CIM331群で21.3～22.9 kg/m^{2}であった。アトピー性皮膚炎の罹患期間はプラセボ群で24.3年、各CIM331群で20.7～21.8年であった。EASI合計スコアはプラセボ群で30.3、各CIM331群で20.0～27.6であった。

表 2.7.6.1-8 人口統計学的特性及び疾患特性（Part C、日本人成人アトピー性皮膚炎患者）

	プラセボ	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
N	9	9	9	9
性別　男性	8	8	6	7
女性	1	1	3	2
年齢（歳）	26.7 (4.90)	26.2 (7.22)	31.6 (10.65)	27.4 (7.09)
体重（kg）	62.4 (11.91)	61.8 (7.22)	58.4 (6.57)	64.2 (10.11)
BMI（kg/m^2）	22.1 (3.37)	21.8 (3.26)	21.3 (1.69)	22.9 (3.20)
罹病期間（年）	24.3 (5.36)	20.7 (10.05)	21.1 (10.98)	21.8 (5.54)
EASI合計スコア	30.3 (17.83)	27.6(9.20)	20.0 (13.12)	23.4 (13.67)
そう痒VAS（mm）	60.4 (6.25)	62.9 (7.39)	65.7 (7.52)	65.6 (8.92)
睡眠障害VAS（mm）	55.1 (9.81)	58.1 (11.47)	64.2 (11.94)	63.8 (13.67)
皮疹エリア（%）	56.6 (30.58)	39.2 (24.61)	51.2 (24.31)	62.9 (23.77)
週あたりのロコイド®使用量（g/week）	21.6 (21.35)	16.9 (17.74)	18.6 (14.74)	15.6 (16.61)
DLQI合計スコア	7.9 (5.0)	10.8 (5.9)	11.3 (5.2)	10.9 (5.7)
夜間掻破回数（bout/h）	21.1 (10.21)	18.0 (11.56)	22.3 (10.25)	24.4 (18.57)
総掻破時間（min/h）	2.8 (1.53)	2.4 (1.57)	2.7 (1.39)	3.7 (3.72)

平均（SD）

総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.2-3、Table 15.1-10、Table 15.2-1、Table 15.2-7、Table 15.2-9、Table 15.2-11、Table 15.2-32及びTable 15.2-46から改変

2.7.6.1.2.3 薬物動態

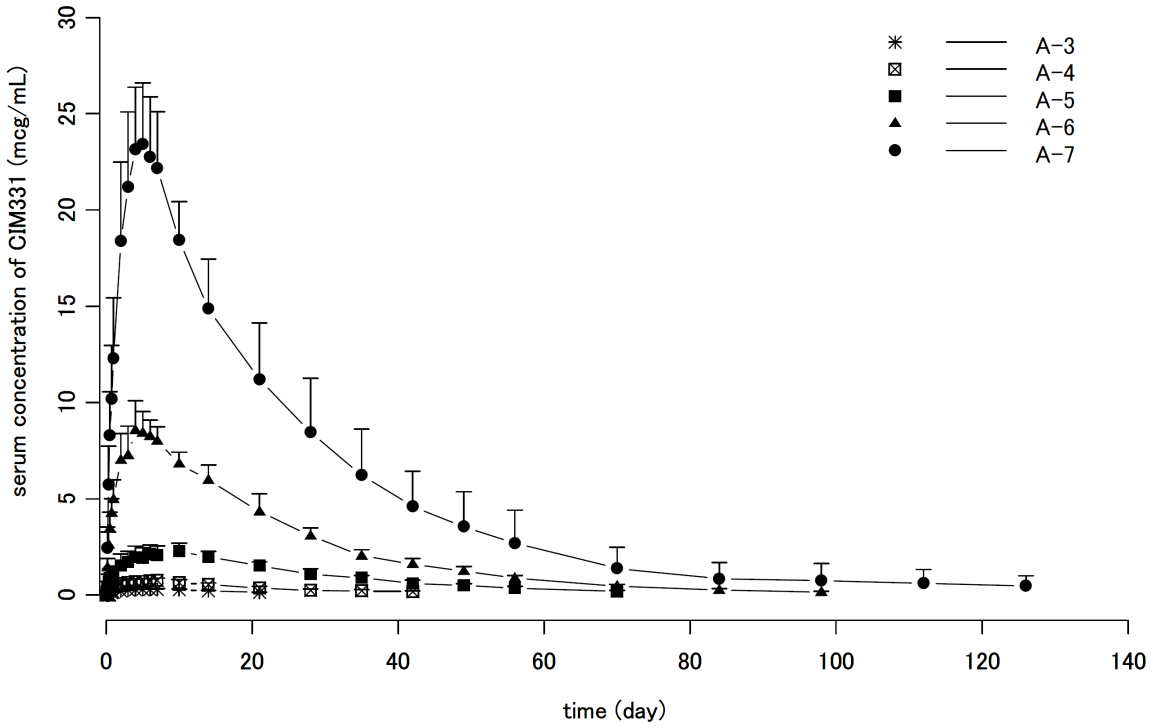
(1) 血清中CIM331濃度の推移

1) 日本人健康成人男性（Part A）

日本人健康成人男性での平均血清中CIM331濃度の推移を投与量別に図 2.7.6.1-1に示した。

CIM331 0.003及び0.01 mg/kgを単回皮下投与したときの血清中CIM331濃度は、すべて定量下限値未満（< 0.100 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CIM331濃度は、投与4.67～8.01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。

図 2.7.6.1-1 投与量ごとの平均血清中CIM331濃度の推移（Part A、日本人健康成人男性）



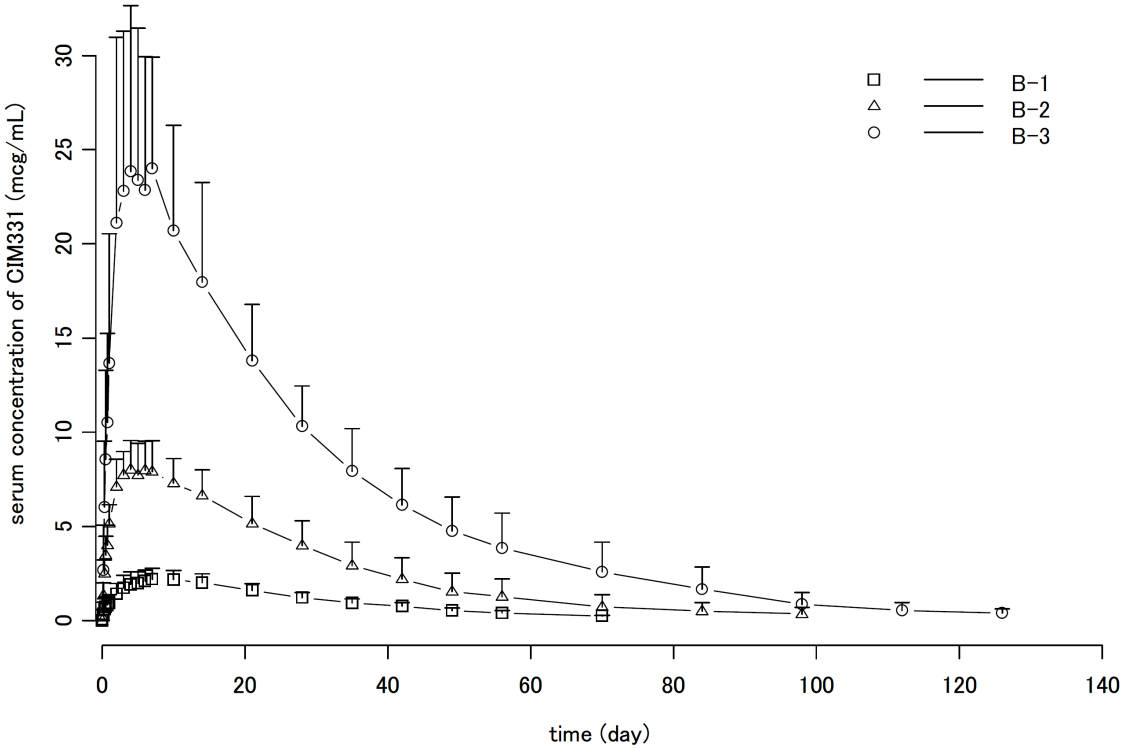
A-3: 0.03 mg/kg、A-4: 0.1 mg/kg、A-5: 0.3 mg/kg、A-6: 1 mg/kg、A-7: 3 mg/kg
総括報告書（5.3.3.1-1）図 11.4.1.1-1から引用

2) 白人健康成人男性（Part B）

白人健康成人男性での平均血清中CIM331濃度の推移を投与量別に図 2.7.6.1-2に示した。

CIM331 0.3、1及び3 mg/kgを単回皮下投与したときの血清中CIM331濃度は、投与5.67～9.18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。

図 2.7.6.1-2 投与量ごとの平均血清中CIM331濃度の推移（Part B、白人健康成人男性）



B-1: 0.3 mg/kg、B-2: 1 mg/kg、B-3: 3 mg/kg
総括報告書（5.3.3.1-1）図 11.4.1.1-2から引用

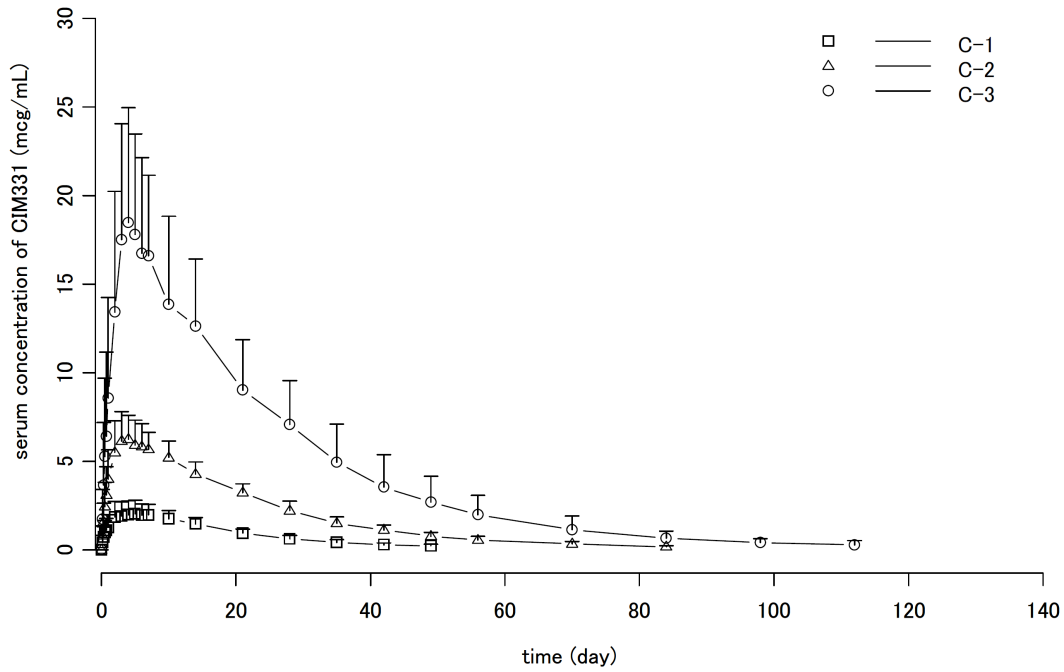
3) 日本人成人アトピー性皮膚炎患者（Part C）

日本人成人アトピー性皮膚炎患者での平均血清中CIM331濃度の推移を投与量別に図2.7.6.1-3に示した。

CIM331 0.3、1及び3 mg/kgを単回皮下投与したときの血清中CIM331濃度は、投与4.46～5.66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。

図 2.7.6.1-3 投与量ごとの平均血清中CIM331濃度の推移

（Part C、日本人成人アトピー性皮膚炎患者）



C-1: 0.3 mg/kg、C-2: 1 mg/kg、C-3: 3 mg/kg
総括報告書（5.3.3.1-1）図 11.4.1.1-3から引用

(2) 薬物動態学的パラメータ

1) 日本人健康成人男性（Part A）

日本人健康成人男性での薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.1-9に示した。

薬物動態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。

表 2.7.6.1-9 薬物動態学的パラメータ（Part A、日本人健康成人男性）

	0.03 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
AUC_{inf}（day·μg/mL）	7.01 (1.20)*	19.7 (5.16)	75.7 (12.0)*	226 (24.5)	634 (199)
AUC_{last}（day·μg/mL）	4.40 (0.881)	16.8 (4.85)	70.8 (11.8)*	222 (23.9)	624 (186)
CL/F（mL/day）	274 (35.1)*	331 (122)	264 (37.3)*	269 (47.7)	319 (75.9)
C_{max}（μg/mL）	0.315 (0.0352)	0.782 (0.143)	2.33 (0.486)*	8.82 (1.23)	23.9 (3.40)
MRT（day）	20.7 (4.40)*	22.8 (4.47)	26.9 (2.72)*	23.5 (1.74)	25.5 (6.52)
$t_{1/2}$（day）	12.7 (3.38)*	14.5 (4.22)	15.1 (1.71)*	15.2 (1.81)	16.4 (3.92)
t_{max}（day）	6.67 (2.43)	7.17 (1.49)	8.01 (2.84)*	4.67 (1.21)	4.83 (0.753)

n=6 (*: n=5)
平均（SD）
総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4.1.2-1から改変

2) 白人健康成人男性（Part B）

白人健康成人男性での薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.1-10に示した。

薬物動態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、白人健康成人男性での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。

表 2.7.6.1-10 薬物動態学的パラメータ（Part B、白人健康成人男性）

	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
AUC_{inf}（day·μg/mL）	79.7 (19.5)	272 (103)	777 (236)
AUC_{last}（day·μg/mL）	74.2 (17.9)	265 (93.1)	769 (229)
CL/F（mL/day）	300 (117)	321 (110)	337 (119)
C_{max}（μg/mL）	2.28 (0.535)	8.33 (1.57)	26.0 (8.01)
MRT（day）	28.3 (2.96)	26.7 (7.89)	28.4 (4.64)
$t_{1/2}$（day）	16.0 (2.87)	16.3 (7.20)	16.5 (3.01)
t_{max}（day）	9.18 (2.80)	5.67 (1.75)	6.01 (2.70)

n=6

平均（SD）

総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4.1.2-1から改変

3) 日本人成人アトピー性皮膚炎患者（Part C）

日本人成人アトピー性皮膚炎患者での薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.1-11に示した。

薬物動態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、日本人成人アトピー性皮膚炎患者での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。

表 2.7.6.1-11 薬物動態学的パラメータ（Part C、日本人成人アトピー性皮膚炎患者）

	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
AUC_{inf}（day·μg/mL）	49.2 (14.3)	161 (25.1)	489 (196)
AUC_{last}（day·μg/mL）	45.7 (13.6)	158 (25.2)	484 (192)
CL/F（mL/day）	408 (141)	368 (56.8)	459 (207)
C_{max}（μg/mL）	2.20 (0.689)	6.50 (1.57)	19.4 (5.85)
MRT（day）	19.9 (4.07)	22.1 (3.70)	23.7 (4.07)
$t_{1/2}$（day）	12.6 (4.01)	13.2 (3.44)	14.6 (6.18)
t_{max}（day）	5.66 (3.56)	4.87 (1.68)	4.46 (1.34)

n=9

平均（SD）

総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4.1.2-1から改変

(3) 薬物動態の比較

1) 日本人健康成人男性と白人健康成人男性（Part A及びPart B）

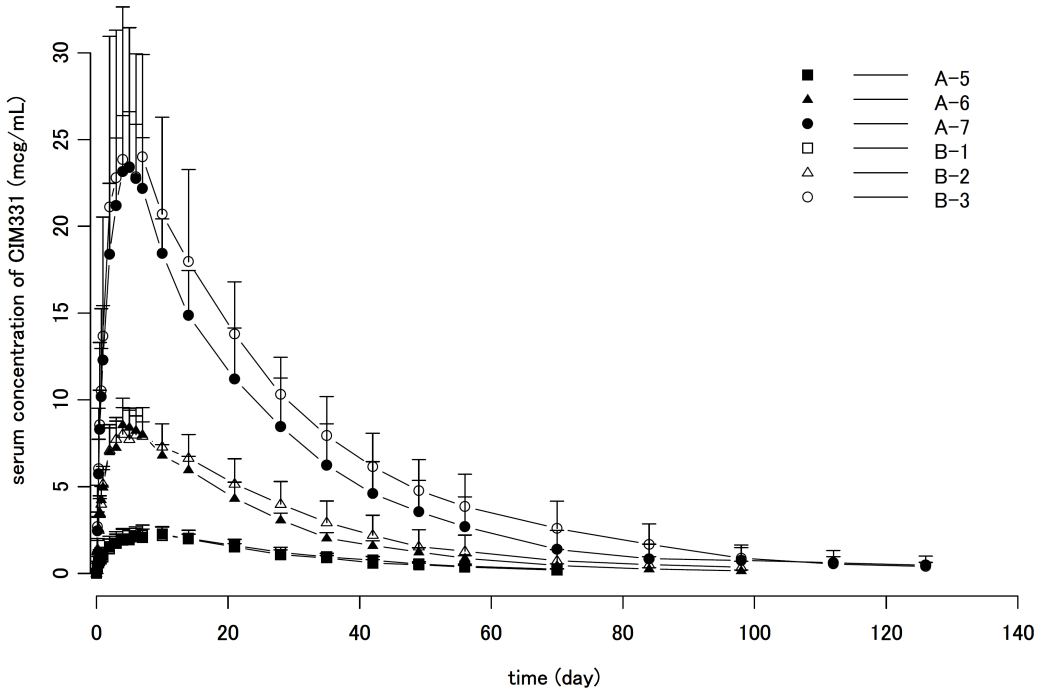
日本人健康成人男性と白人健康成人男性での平均血清中CIM331濃度推移を図 2.7.6.1-4に示した。日本人健康成人男性と白人健康成人男性の血清中CIM331濃度推移は、ほぼ同様であった。

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（90%信頼区間、以下同様）は、0.3 mg/kgではそれぞれ0.967（0.748～1.25）、0.970（0.752～1.25）及び1.03（0.791～1.35）、1 mg/kgではそれぞれ0.868（0.667～1.13）、0.874（0.680～1.12）及び1.07（0.890～1.28）、3 mg/kgではそれぞれ0.820（0.603～1.12）、0.818（0.606～1.10）及び0.952（0.737～1.23）であった。

CIM331 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、CIM331の暴露量は、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。

図 2.7.6.1-4 日本人健康成人男性及び白人健康成人男性での平均血清中CIM331濃度の推移（Part A及びPart B）



A-5：日本人健康成人男性にCIM331を0.3 mg/kg投与
A-6：日本人健康成人男性にCIM331を1 mg/kg投与
A-7：日本人健康成人男性にCIM331を3 mg/kg投与
B-1：白人健康成人男性にCIM331を0.3 mg/kg投与
B-2：白人健康成人男性にCIM331を1 mg/kg投与
B-3：白人健康成人男性にCIM331を3 mg/kg投与
総括報告書（5.3.3.1-1）図 11.4.1.4-1から引用

2) 日本人健康成人男性と日本人成人アトピー性皮膚炎患者（Part A及びPart C）

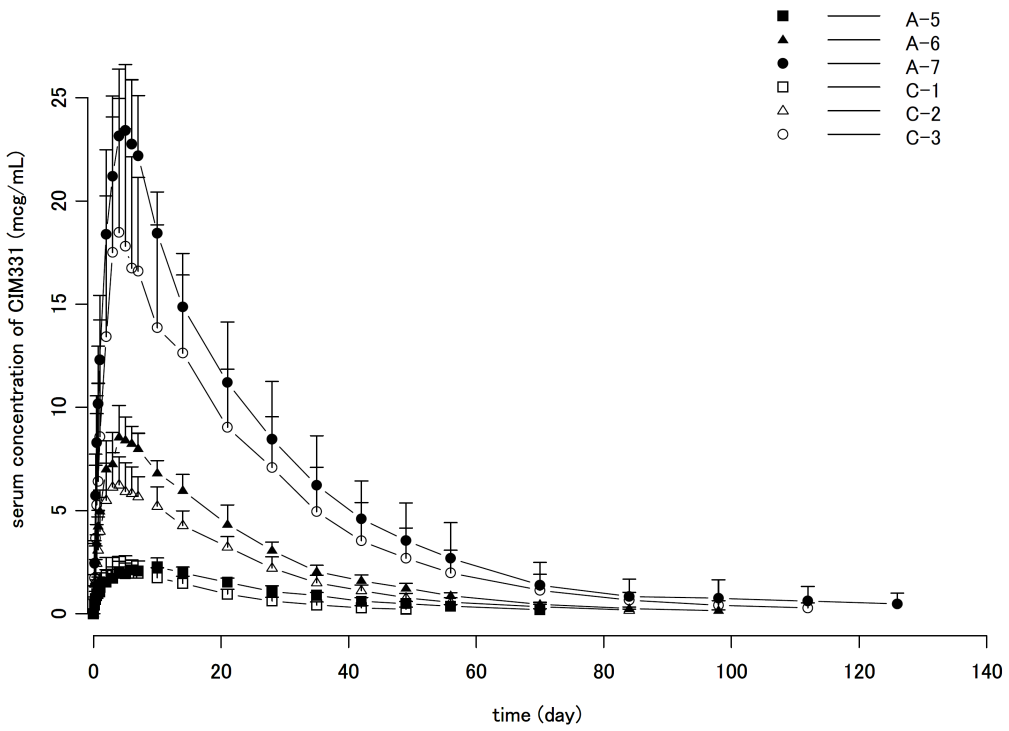
日本人健康成人男性と日本人成人アトピー性皮膚炎患者での平均血清中CIM331濃度推移を図 2.7.6.1-5に示した。日本人健康成人男性と比較して、日本人成人アトピー性皮膚炎患者の血清中CIM331濃度が低値で推移した。

日本人成人アトピー性皮膚炎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（90%信頼区間、以下同様）は、0.3 mg/kgではそれぞれ0.631（0.481～0.826）、0.625（0.473～0.827）及び0.915（0.673～1.24）、1 mg/kgではそれぞれ0.708（0.621～0.807）、0.706（0.618～0.807）及び0.724（0.596～0.880）、3 mg/kgではそれぞれ0.743（0.533～1.04）、0.745（0.536～1.04）及び0.785（0.619～0.996）であった。

CIM331 0.3 mg/kg投与時のC_{max}並びにCIM331 3 mg/kg投与時のAUC_{inf}及びAUC_{last}を除き、日本人成人アトピー性皮膚炎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、日本人成人アトピー性皮膚炎患者でのCIM331の暴露量は、日本人健康成人男性と比較して低くなると考えられた。

図 2.7.6.1-5 日本人健康成人男性及び日本人成人アトピー性皮膚炎患者での平均血清中CIM331濃度の推移（Part A及びPart C）



A-5：日本人健康成人男性にCIM331を0.3 mg/kg投与
A-6：日本人健康成人男性にCIM331を1 mg/kg投与
A-7：日本人健康成人男性にCIM331を3 mg/kg投与
C-1：日本人成人アトピー性皮膚炎患者にCIM331を0.3 mg/kg投与
C-2：日本人成人アトピー性皮膚炎患者にCIM331を1 mg/kg投与
C-3：日本人成人アトピー性皮膚炎患者にCIM331を3 mg/kg投与
総括報告書（5.3.3.1-1）図 11.4.1.4-2から引用

2.7.6.1.2.4 薬力学的評価（Part Cのみ）

(1) そう痒に関する薬力学的評価

1) そう痒VAS

そう痒VASの1日値の治験薬投与前値からの変化量を表 2.7.6.1-12に示した。

そう痒VASの1日値（昼と夜の値の平均）の治験薬投与前値（平均±SD）は、プラセボ群で60.44 ± 6.25 mm、CIM331 0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ62.86 ± 7.39、65.65 ± 7.52及び65.60 ± 8.92 mmであった。

CIM331群のそう痒VASの1日値の平均は、いずれの投与量でも、投与1週目からプラセボ群よりも低値を示した。評価対象例数が治験薬投与前の半数以上残存する期間内で、そう痒VASの1日値の治験薬投与前値からの変化量を比較すると、プラセボ群との差の最大値は、CIM331 0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ17.23（投与3週目）、19.97（投与3週目）及び23.53 mm（投与5週目）であった。

表 2.7.6.1-12 そう痒VASの1日値の治験薬投与前値からの変化量
（Part C、日本人成人アトピー性皮膚炎患者）

投与群(N)	投与1週目	投与2週目	投与3週目	投与4週目	投与5週目
プラセボ(9)	–5.70 (8.23), 9	–11.62 (17.02), 7	–12.52 (15.97), 7	–14.94 (17.15), 7	–15.85 (18.08), 6
CIM331 0.3 mg/kg (9)	–15.17 (11.75), 9	–27.57 (19.91), 9	–29.75 (20.86), 9	–32.00 (20.25), 9	–30.83 (23.06), 9
CIM331 1 mg/kg (9)	–16.12 (12.31), 9	–28.69 (19.82), 8	–32.49 (20.50), 8	–32.36 (22.44), 8	–28.05 (23.15), 8
CIM331 3 mg/kg (9)	–21.67 (10.20), 9	–25.58 (17.56), 9	–33.94 (9.56), 8	–38.14 (11.53), 8	–39.38 (10.62), 8
投与群(N)	投与6週目	投与7週目	投与8週目	投与9週目	投与10週目
プラセボ(9)	–18.80 (17.32), 6	–17.39 (20.69), 5	–17.19 (20.12), 5	–18.81 (20.96), 5	–17.65 (21.17), 5
CIM331 0.3 mg/kg (9)	–32.47 (21.08), 8	–30.36 (25.12), 7	–28.81 (20.82), 6	–30.69 (18.76), 6	–26.89 (17.06), 6
CIM331 1 mg/kg (9)	–36.06 (22.29), 7	–35.67 (22.25), 7	–28.62 (22.71), 7	–23.45 (35.29), 5	–23.99 (35.16), 5
CIM331 3 mg/kg (9)	–35.00 (16.68), 7	–33.97 (19.19), 6	–39.34 (14.22), 5	–39.51 (8.57), 4	–33.73 (18.10), 4

平均（SD）, n

総括報告書（5.3.3.1-1）Table 15.2-47から改変

2) 白取の重症度

白取の重症度スコアの1日値（昼の週平均＋夜の週平均）の治験薬投与前値（平均±SD）は、プラセボ群で5.39 ± 0.58、CIM331 0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ5.44 ± 0.49、5.70 ± 0.58及び5.47 ± 0.79であった。

CIM331群の白取の重症度スコア（1日値）の平均は、いずれの投与量でも、投与1週目からプラセボ群よりも低値を示した。評価対象例数が治験薬投与前の半数以上残存する期間内で、白取の重症度スコア（1日値）の治験薬投与前値からの変化量を比較すると、プラセボ群との差の最大値は、CIM331 0.3、1及び3mg/kg群でそれぞれ1.16（投与2週目）、1.02（投与3週目）及び1.68（投与4週目）であった。

3) 夜間掻破行動

1時間あたりのbout（一連の引っ掻きイベント）回数の治験薬投与前値（平均±SD）は、プラセボ群で21.12 ± 10.21 bout/h、CIM331 0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ18.04 ± 11.56、22.29 ± 10.25及び24.43 ± 18.57 bout/hであった。

最終測定週である投与4週目での1時間あたりのbout回数の治験薬投与前値からの変化

量の平均は、プラセボ群で–3.71 bout/h、CIM331 0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ–8.77、–10.10及び–18.72 bout/hであった。

(2) 皮膚炎に関する薬力学的評価

1) EASI

EASI合計スコアの治験薬投与前値からの変化量を表 2.7.6.1-13に示した。

EASI合計スコアの治験薬投与前値（平均 ± SD）は、プラセボ群で30.26 ± 17.83、CIM331 0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ27.56 ± 9.20、20.01 ± 13.12及び23.42 ± 13.67であった。

EASI合計スコアの平均は、CIM331 0.3及び3 mg/kg群では投与1週目からプラセボ群よりも大きく低下したが、CIM331 1 mg/kg群での低下量はプラセボ群と同程度であった。評価対象例数が治験薬投与前の半数以上残存する期間内で、EASI合計スコアの治験薬投与前値からの変化量を比較すると、プラセボ群との差の最大値は、CIM331 0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ9.5（投与3週目）、0.13（投与2週目）及び6.78（投与8週目）であった。

表 2.7.6.1-13 EASI合計スコアの治験薬投与前値からの変化量
（Part C、日本人成人アトピー性皮膚炎患者）

投与群(N)	投与1週目	投与2週目	投与3週目	投与4週目
プラセボ(9)	–3.33(3.84), 7	–4.87(4.67), 7	–6.61(5.36), 7	–8.14(7.38), 7
CIM331 0.3 mg/kg (9)	–9.86(5.45), 9	–13.90(6.90), 9	–16.11(7.15), 9	–15.77(9.56), 9
CIM331 1 mg/kg (9)	–3.26(8.70), 8	–5.00(9.68), 8	–4.00(9.78), 8	–2.29(9.64), 8
CIM331 3 mg/kg (9)	–3.93(5.92), 9	–7.54(6.92), 9	–10.23(9.27), 8	–9.55(9.36), 8
投与群(N)	投与5週目	投与6週目	投与7週目	投与8週目
プラセボ(9)	–7.67(7.99), 6	–8.47(7.28), 6	–6.92(5.44), 5	–8.26(10.65), 5
CIM331 0.3 mg/kg (9)	–15.21(9.69), 9	–10.38(5.97), 6	–15.91(11.95), 7	–6.78(11.82), 4
CIM331 1 mg/kg (9)	1.81(7.76), 8	1.73(8.93), 7	–1.41(5.08), 7	0.77(9.55), 7
CIM331 3 mg/kg (9)	–8.55(8.57), 8	–11.23(15.01), 7	–13.45(14.73), 6	–15.04(16.25), 5

平均（SD）, n

総括報告書（5.3.3.1-1）Table 15.2-8から改変

2) ロコイド®使用量

ロコイド®使用量の治験薬投与前値（平均 ± SD）は、プラセボ群で21.63 ± 21.35 g/week、CIM331 0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ16.87 ± 17.74、18.62 ± 14.74及び15.59 ± 16.61g/weekであった。

プラセボ群のロコイド®使用量の平均は、投与1週目から7週目まで治験薬投与前より高値を示し、以後は治験薬投与前とほぼ同程度となった。CIM331群のロコイド®使用量の平均は、いずれの投与量でも、投与1週目から投与6～8週目まで治験薬投与前より低値を示し、以後は治験薬投与前とほぼ同程度となった。

(3) QOLに関する評価

1) DLQI

DLQI合計スコアの治験薬投与前値（平均 ± SD）は、プラセボ群で7.9 ± 5.0、CIM331 0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ10.8 ± 5.9、11.3 ± 5.2及び10.9 ± 5.7であった。

CIM331群のDLQI合計スコアの平均は、いずれの投与量でも、投与2週目から8週目にかけて、プラセボ群よりも大きく低下した。評価対象例数が治験薬投与前の半数以上残存する期間内で、DLQI合計スコアの治験薬投与前値からの低下量の最大値は、プラセボ群で1.7（投与2週目）、CIM331 0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ5.4（投与2及び4週目）、6.9（投与2週目）及び7.0（投与2週目）であった。

2) 睡眠障害VAS

睡眠障害VASの治験薬投与前値（平均 ± SD）は、プラセボ群で55.05 ± 9.81 mm、CIM331 0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ58.06 ± 11.47、64.18 ± 11.94及び63.75 ± 13.67 mmであった。

CIM331群の睡眠障害VASの平均は、いずれの投与量でも、投与1週目からプラセボ群よりも低値を示した。評価対象例数が治験薬投与前の半数以上残存する期間内で、睡眠障害VASの治験薬投与前値からの変化量を比較すると、プラセボ群との差の最大値は、CIM331 0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ18.40（投与9週目）、20.76（投与2週目）及び27.03 mm（投与5週目）であった。

3) 睡眠パラメータ

睡眠パラメータのひとつである睡眠効率の治験薬投与前値（平均 ± SD）は、プラセボ群で57.51% ± 13.50%、CIM331 0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ59.35% ± 19.64%、64.26% ± 17.30%及び60.89% ± 17.60%であった。

CIM331群の睡眠効率の平均は、いずれの投与量でも、投与1週目からプラセボ群よりも高値を示した。睡眠効率の治験薬投与前値からの変化量の最大値は、プラセボ群で1.4%（投与3週目）、CIM331 0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ20.0%（投与3週目）、15.5%（投与3週目）及び19.5%（投与3週目）であった。

2.7.6.1.2.5 安全性

(1) 有害事象

同一の被験者で時期を違えて同一の有害事象が発現した場合は、発現時期は最も早い時期を、因果関係は最も関連性の強い判定を、重症度は最も重い判定を用いて、有害事象の発現例数を集計した。

因果関係は「関連なし」、「わずかにあり」、「可能性あり」及び「多分あり」の4段階で判定し、「関連なし」以外を因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。重篤性は「重篤でない」、「重篤である」の2段階、重症度は「高度」、「中等度」及び「軽度」の3段階で判定した。

なお、Part Cで原疾患が悪化し、救済治療に移行した場合には、PT「アトピー性皮膚炎」の有害事象とした。

1) 日本人健康成人男性（Part A）

日本人健康成人男性での有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-14に示した。

有害事象は、プラセボ群（14例）で2例2件、CIM331群（各ステップ6例、計42例）では0.1 mg/kg群で2例3件、0.3 mg/kg群で2例2件、1 mg/kg群で3例3件、3 mg/kg群で4例8件発現し、CIM331 0.003、0.01及び0.03 mg/kg群では有害事象は発現しなかった。有害事象の重症度は、いずれも軽度と判定された。

プラセボ群（14例）では、感染性腸炎及び接触性皮膚炎が各1例認められた。また、CIM331群全体（42例）で2例以上に発現した有害事象は、感染性腸炎及びC-反応性蛋白増加（各3例）並びに鼻咽頭炎（2例）であった。

副作用は、CIM331 0.1 mg/kg群で1例1件（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）発現した。プラセボ群及びCIM331 0.003、0.01、0.03、0.3、1及び3 mg/kg群で副作用の発現は認められなかった。

表 2.7.6.1-14 有害事象の発現状況（Part A、日本人健康成人男性）

［SOC］ PT	因果関係を問わない								因果関係が否定できない							
	プラセボ	0.003 mg/kg	0.01 mg/kg	0.03 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	プラセボ	0.003 mg/kg	0.01 mg/kg	0.03 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
N	14	6	6	6	6	6	6	6	14	6	6	6	6	6	6	6
発現例数(%)	2 (14.3)	-	-	-	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	-	-	-	-	1 (16.7)	-	-	-
発現件数	2	-	-	-	3	2	3	8	-	-	-	-	1	-	-	-
［感染症および寄生虫症］	1 (7.1)	-	-	-	2 (33.3)	-	1 (16.7)	3 (50.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
感染性腸炎	1 (7.1)	-	-	-	1 (16.7)	-	-	2 (33.3)	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻咽頭炎	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性腸炎	-	-	-	-	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
急性扁桃炎	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-	-	-
帯状疱疹	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-	-	-
［臨床検査］	-	-	-	-	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	-	-	-	-	1 (16.7)	-	-	-
C-反応性蛋白増加	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-	-	-
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	-	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-	-	-
血中フィブリノゲン増加	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-	-	-
［胃腸障害］	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
歯周炎	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
腹痛	-	-	-	-	-	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
［皮膚および皮下組織障害］	1 (7.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
接触性皮膚炎	1 (7.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

事象名：MedDRA/J Ver. 14.1

パーセンテージはNに基づく。

同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合は、1回のみ集計した。

総括報告書（5.3.3.1-1）表 12.2.1-1及びTable 15.3-4から改変

2) 白人健康成人男性（Part B）

白人健康成人男性での有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-15に示した。

有害事象は、プラセボ群（6例）で3例6件、CIM331群（各ステップ6例、計18例）では0.3 mg/kg群で4例7件、1 mg/kg群で4例7件、3 mg/kg群で3例8件発現した。有害事象の重症度は、いずれも軽度と判定された。

プラセボ群（6例）では、血中ブドウ糖増加、咽頭炎、上気道感染、背部痛、アレルギー性鼻炎及び挫傷が各1例認められた。CIM331群全体（18例）で2例以上に発現した有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（3例）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、咽頭炎及び筋肉痛（各2例）であった。

副作用は、プラセボ群で1例1件（上気道感染）、0.3 mg/kg群で1例3件（咽頭炎、急性中耳炎及び胃食道逆流性疾患：同一の1例）、1 mg/kg群で3例3件（咽頭炎、口腔ヘルペス及び異常感：各1例）、3 mg/kg群で1例1件（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）発現した。

表 2.7.6.1-15 有害事象の発現状況（Part B、白人健康成人男性）

［SOC］	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
PT	プラセボ	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	プラセボ	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
N	6	6	6	6	6	6	6	6
発現例数(%)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)
発現件数	6	7	7	8	1	3	3	1
［臨床検査］	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	-	-	-	1 (16.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	-	-	-	-
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	3 (50.0)	-	-	-	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1 (16.7)	1 (16.7)	-	-	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1 (16.7)	-	-	-	-
血中ブドウ糖増加	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-	-
［感染症および寄生虫症］	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	-
咽頭炎	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	-	-	1 (16.7)	1 (16.7)	-
急性中耳炎	-	1 (16.7)	-	-	-	1 (16.7)	-	-
口腔ヘルペス	-	-	1 (16.7)	-	-	-	1 (16.7)	-
上気道感染	1 (16.7)	-	-	-	1 (16.7)	-	-	-
鼻咽頭炎	-	-	-	1 (16.7)	-	-	-	-
［筋骨格系および結合組織障害］	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	-	-	-	-	-
筋肉痛	-	1 (16.7)	1 (16.7)	-	-	-	-	-
背部痛	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-	-
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	1 (16.7)	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-
アレルギー性鼻炎	1 (16.7)	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.1-15 有害事象の発現状況（Part B、白人健康成人男性）（続き）

［SOC］ PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	プラセボ	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
［胃腸障害］	-	1 (16.7)	-	-	-	1 (16.7)	-	-
胃食道逆流性疾患	-	1 (16.7)	-	-	-	1 (16.7)	-	-
［一般・全身障害および投与部位の状態］	-	-	1 (16.7)	-	-	-	1 (16.7)	-
異常感	-	-	1 (16.7)	-	-	-	1 (16.7)	-
［傷害、中毒および処置合併症］	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-	-
挫傷	1 (16.7)	-	-	-	-	-	-	-

事象名：MedDRA/J Ver. 14.1
パーセンテージはNに基づく。
同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合は、1回のみ集計した。
総括報告書（5.3.3.1-1）表 12.2.1-2及びTable 15.3-5から改変

3) 日本人成人アトピー性皮膚炎患者（Part C）

日本人成人アトピー性皮膚炎患者での有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-16に示した。

有害事象は、プラセボ群（9例）で6例14件、CIM331群（各ステップ9例、計27例）では0.3 mg/kg群で3例10件、1 mg/kg群で6例19件、3 mg/kg群で8例15件発現した。重症度が中等度と判定された有害事象は、プラセボ群のアトピー性皮膚炎及び蜂巣炎（各1例）、CIM331 0.3 mg/kg群の扁桃炎（1例）、1 mg/kg群のカポジ水痘様発疹及びアトピー性皮膚炎（各1例）、3 mg/kg群のアトピー性皮膚炎（1例）であり、その他の有害事象の重症度は、いずれも軽度と判定された。

プラセボ群（9例）で2例以上に発現した有害事象は、アトピー性皮膚炎（5例）、毛包炎（3例）及び蜂巣炎（2例）であった。CIM331群全体（27例）で2例以上に発現した有害事象は、アトピー性皮膚炎（14例）、毛包炎（4例）、鼻咽頭炎（3例）並びに発汗障害、咽頭炎、単純ヘルペス及び爪囲炎（各2例）であった。

副作用は、プラセボ群で3例5件（蜂巣炎：2例、毛包炎、外耳炎及び眼部単純ヘルペス：各1例）、0.3 mg/kg群で2例3件（鼻咽頭炎、扁桃炎及び歯肉炎：各1例）、1 mg/kg群で3例3件（鼻咽頭炎：2例、単純ヘルペス：1例）、3 mg/kg群で3例4件（蕁麻疹、単純ヘルペス、胃腸炎及び喘息：各1例）発現した。

表 2.7.6.1-16 有害事象の発現状況（Part C、日本人成人アトピー性皮膚炎患者）

［SOC］ PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	プラセボ	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
N	9	9	9	9	9	9	9	9
発現例数(%)	6 (66.7)	3 (33.3)	6 (66.7)	8 (88.9)	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (33.3)	3 (33.3)
発現件数	14	10	19	15	5	3	3	4
［皮膚および皮下組織障害］	5 (55.6)	3 (33.3)	6 (66.7)	6 (66.7)	-	-	-	1 (11.1)
アトピー性皮膚炎	5 (55.6)	3 (33.3)	6 (66.7)	5 (55.6)	-	-	-	-
発汗障害	-	-	2 (22.2)	-	-	-	-	-
接触性皮膚炎	-	-	-	1 (11.1)	-	-	-	-
脱毛症	1 (11.1)	-	-	-	-	-	-	-
蕁麻疹	-	-	-	1 (11.1)	-	-	-	1 (11.1)

表 2.7.6.1-16 有害事象の発現状況（Part C、日本人成人アトピー性皮膚炎患者）（続き）

［SOC］	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
PT	プラセボ	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	プラセボ	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
［感染症および寄生虫症］	3 (33.3)	3 (33.3)	6 (66.7)	4 (44.4)	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (33.3)	2 (22.2)
毛包炎	3 (33.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	-	-	-
鼻咽頭炎	-	1 (11.1)	2 (22.2)	-	-	1 (11.1)	2 (22.2)	-
咽頭炎	-	-	1 (11.1)	1 (11.1)	-	-	-	-
単純ヘルペス	-	-	1 (11.1)	1 (11.1)	-	-	1 (11.1)	1 (11.1)
爪囲炎	-	1 (11.1)	1 (11.1)	-	-	-	-	-
蜂巣炎	2 (22.2)	-	-	-	2 (22.2)	-	-	-
カポジ水痘様発疹	-	-	1 (11.1)	-	-	-	-	-
胃腸炎	-	-	-	1 (11.1)	-	-	-	1 (11.1)
外耳炎	1 (11.1)	-	-	-	1 (11.1)	-	-	-
眼部単純ヘルペス	1 (11.1)	-	-	-	1 (11.1)	-	-	-
処置後感染	-	-	1 (11.1)	-	-	-	-	-
扁桃炎	-	1 (11.1)	-	-	-	1 (11.1)	-	-
［臨床検査］	1 (11.1)	-	2 (22.2)	-	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1 (11.1)	-	-	-	-	-
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1 (11.1)	-	-	-	-	-
血中トリグリセリド増加	1 (11.1)	-	-	-	-	-	-	-
白血球数増加	-	-	1 (11.1)	-	-	-	-	-
［筋骨格系および結合組織障害］	-	1 (11.1)	-	1 (11.1)	-	-	-	-
筋肉痛	-	1 (11.1)	-	-	-	-	-	-
筋痙縮	-	-	-	1 (11.1)	-	-	-	-
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	-	-	-	2 (22.2)	-	-	-	1 (11.1)
咳嗽	-	-	-	1 (11.1)	-	-	-	-
喘息	-	-	-	1 (11.1)	-	-	-	1 (11.1)
［胃腸障害］	-	1 (11.1)	-	-	-	1 (11.1)	-	-
歯肉炎	-	1 (11.1)	-	-	-	1 (11.1)	-	-
［眼障害］	-	-	-	1 (11.1)	-	-	-	-
眼瞼浮腫	-	-	-	1 (11.1)	-	-	-	-

事象名：MedDRA/J Ver. 14.1

パーセンテージはNに基づく。

同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合は、1回のみ集計した。

総括報告書（5.3.3.1-1）表 12.2.1-3及びTable 15.3-6から改変

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

(3) 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

日本人健康成人男性（Part A）と白人健康成人男性（Part B）、及び日本人健康成人男性（Part A）と日本人成人アトピー性皮膚炎患者（Part C）を比較した結果、CIM331投与前後の各検査値及び推移に大きな違いはみられず、いずれのPartでも増加傾向や減少傾向等の一定の傾向はみられなかった。また、投与量間で比較した結果も同様であった。

CIM331投与後に、IL-6の一過性の上昇が認められたが、プラセボ群でも同様であり、CIM331の用量に依存する傾向は認められなかった。また、IL-6の上昇が認められた被験者でCRP増加や体温上昇等の炎症反応は認められず、有害事象も認められなかった。その他の血清中サイトカイン濃度は、CIM331投与前後で増加又は減少のいずれの傾向もみられず、投与量間で推移の違いはみられなかった。

バイタルサインに問題となる変動はみられず、心電図の異常もみられなかった。

Part Aの0.03 mg/kg群の1例で、抗CIM331抗体が陽性となったが、本被験者はCIM331投与前から陽性であった。本被験者では有害事象は発現しておらず、臨床検査値異常も認められなかった。また、本被験者と他の被験者で、血清中CIM331濃度の推移に大きな違いはなかった。

2.7.6.1.3 結論

CIM331を単回皮下投与した際の血清中CIM331濃度は、投与4.46～9.18日後に最高値に達し、その後は緩やかに低下した（$t_{1/2}$：12.6～16.5日）。日本人健康成人男性及び白人健康成人男性での薬物動態は同様であると考えられた。日本人成人アトピー性皮膚炎患者でのCIM331の暴露量は、日本人健康成人と比較して低値を示す傾向が認められた。また、CIM331の薬物動態学的パラメータ（C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}）は、0.03～3 mg/kgの範囲で投与量の増加に応じて増加した。

CIM331 0.3、1及び3 mg/kgを日本人成人アトピー性皮膚炎患者に投与することで、そう痒の評価項目に改善が認められた。皮膚炎の評価項目では、0.3及び3 mg/kg群でEASI合計スコアがプラセボ群よりも大きく改善したが、1 mg/kg群ではプラセボ群との差は明確ではなかった。また、CIM331のいずれの投与量でも、QOLの評価項目に改善が認められた。

日本人健康成人男性、白人健康成人男性及び日本人成人アトピー性皮膚炎患者で、CIM331の単回皮下投与の安全性は3 mg/kgまで良好であり、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。

2.7.6.2 成人アトピー性皮膚炎患者を対象としたCIM331の第II相試験（プラセボ対照試験）／CIM003JG（添付資料5.3.5.1-1）

2.7.6.2.1 治験方法の概要

治験課題：局所療法によるコントロールが不十分又は局所療法に不耐性のアトピー性皮膚炎患者を対象として、CIM331の安全性、忍容性及び有効性を評価するランダム化、反復投与、プラセボ対照、二重盲検、第II相試験

治験責任医師：Beissert, Stefan、他　計57名

実施医療機関：Universitaetsklinikum Carl Gustav Carus TU Dresden、他　計57施設（英国、ドイツ、ポーランド、日本及び米国）

治験実施期間：2013年12月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2016年6月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第II相

目的：

(1) 有効性

有効性の主要目的は、患者が評価したそう痒visual analogue scale（以下、VAS）のベースラインからWeek 12までの変化率に基づき、そう痒の治療におけるCIM331の用量反応性を評価することであった。

有効性の副次目的は以下のとおりであった。

- Eczema Area and Severity Index（以下、EASI）、SCORing Atopic Dermatitis（以下、SCORAD）、static Investigator's Global Assessment（以下、sIGA）、アトピー性皮膚炎の体表面積（以下、BSA）、そう痒VAS、そう痒verbal response scale（以下、VRS）、睡眠障害VAS、救済治療を受けるまでの時間及び救済治療を受けた被験者の割合をプラセボと比較し、CIM331の有効性を評価する。
- CIM331を長期投与したときの有効性プロファイルを評価する（Part B）。

有効性の探索的目的は以下のとおりであった。

- Target lesion severity score（以下、TLSS）、睡眠の質（Actiwatch®で評価）並びにステロイド外用薬の使用頻度、使用期間及び使用量をプラセボと比較し、CIM331の有効性を評価する。

(2) 患者報告アウトカム

- Work Productivity and Activity Impairment-Atopic Dermatitis questionnaire（以下、WPAI-AD）（米国及び日本）及びDermatology Life Quality Index（以下、DLQI）の結果をプラセボと比較し、CIM331の有効性を評価する。

(3) 安全性

- 有害事象、重篤な有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図、呼吸の評価及び血清中抗CIM331抗体をプラセボと比較し、CIM331の安全性を評価する。
- CIM331を長期投与したときの安全性プロファイルを評価する（Part B）。

(4) 薬物動態及び薬力学
- CIM331の薬物動態プロファイルを明らかにする。
- 扁平上皮癌抗原1/2（以下、SCCA1/2）、S100カルシウム結合蛋白A9（以下、S100A9）、トリコヒアリン（以下、TCHH）と有効性パラメータとの関連性を評価する。
- インターロイキン31受容体A（以下、IL-31 RA）の一塩基多型（以下、SNP）と有効性パラメータとの関連性を評価する。

治験のデザイン：ランダム化、反復投与、プラセボ対照、二重盲検、第II相比較試験

本治験はPart A及びPart Bの2つのパートからなる多施設共同の第II相試験であった。Part Aは12週間のプラセボ対照期間で、4つの異なる用法用量のCIM331をランダム化、二重盲検、並行群間で評価した。Part Bは二重盲検の長期投与期間であり、被験者にCIM331を更に52週間投与した（Week 12～64）。治験薬の最終投与から12週後に安全性の追跡調査を実施した。

スクリーニング期（Day –28～–8）に患者の適格性を評価した。すべての適格性基準を満たした患者は、7日間の前観察期間（Day –7～–1）へ移行し、併用禁止療法を中止した。ベースライン評価はDay 1のランダム化までに実施した。

(1) Part A（プラセボ対照期間）

被験者を下記の投与群のいずれかに1:1:1:1:1の割付比で無作為に割り付けた。
- CIM331（0.1 mg/kg）Q4W群：CIM331（0.1 mg/kg）を4週間隔（Day 1、Week 4及び8）で皮下投与（以下、0.1 mg/kg Q4W群）
- CIM331（0.5 mg/kg）Q4W群：CIM331（0.5 mg/kg）を4週間隔（Day 1、Week 4及び8）で皮下投与（以下、0.5 mg/kg Q4W群）
- CIM331（2.0 mg/kg）Q4W群：CIM331（2.0 mg/kg）を4週間隔（Day 1、Week 4及び8）で皮下投与（以下、2.0 mg/kg Q4W群）
- CIM331（2.0 mg/kg）Q8W群：CIM331（2.0 mg/kg）を8週間隔（Day 1及びWeek 8）で皮下投与（Week 4はプラセボを皮下投与、以下、2.0 mg/kg Q8W群）
- プラセボ群：プラセボを4週間隔（Day 1、Week 4及び8）で皮下投与

被験者は、Week 1からWeek 4までは毎週来院し、Week 4からWeek 12までは2週間隔で来院した。Week 12より前に治験を中止した被験者は、治験薬の投与中止後、可能な限り早く来院（中止時来院-A）した。また、治験薬の最終投与から12週後（± 5日）に安全性の追跡調査を実施するために、再度来院することとした。

(2) Part B（長期投与期間）

Part A完了後、文書で同意し、治験担当医師が適格と判断した被験者はPart Bへ移行した。Part Bのベースライン評価は、Part Aの最終来院日（Visit 11）に実施するか、別途来院して実施した。Part BへはVisit 11から7日以内に移行する必要があり、Visit 11から7日を超えた被験者は、治験薬の最終投与から12週後（± 5日）に安全性の追跡調査を実施した。

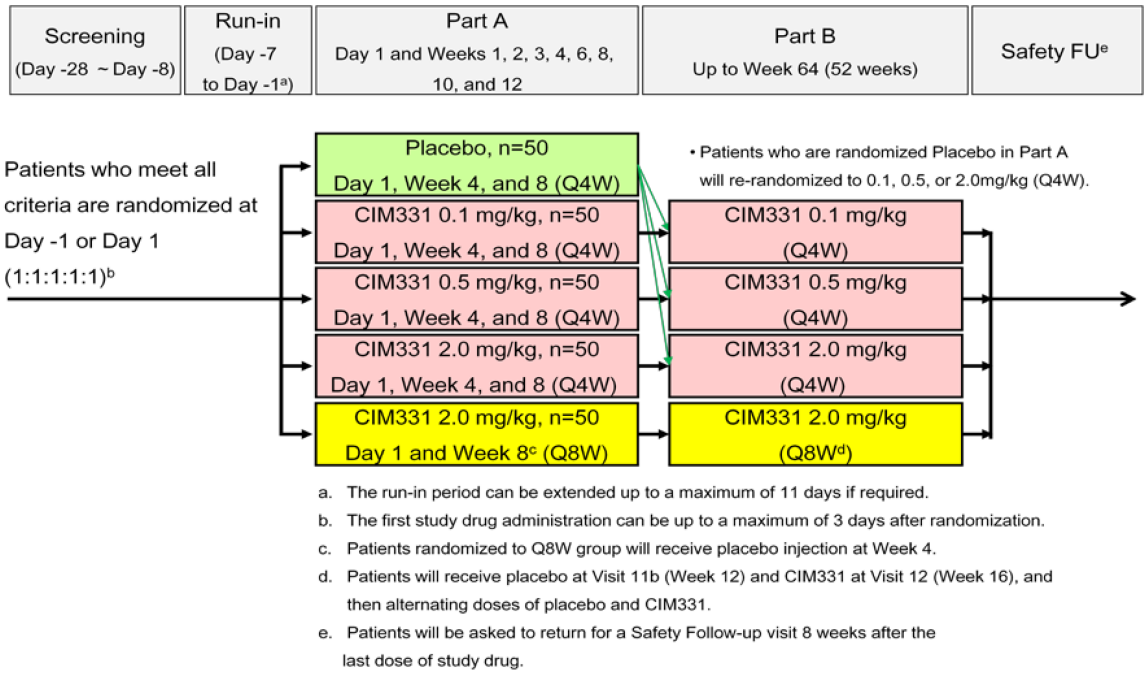
Part Aでプラセボ群に割り付けられた被験者は、Part BではCIM331（0.1、0.5又は2.0 mg/kg）を4週間隔で皮下投与する群のいずれかに再度無作為に割り付けられた。

Part AでCIM331を4週又は8週間隔で投与する群のいずれかに割り付けられた被験者は、Part Bでも同じ用法用量で投与を継続した。Part Bの最終投与はWeek 60とした。

Part Bでは、被験者はWeek 12からWeek 64まで4週間隔で来院した。Week 64より前に治験を中止した被験者は、治験薬の投与中止後、可能な限り早く来院（中止時来院-B）した。また、治験薬の最終投与から12週後（±5日）に安全性の追跡調査を実施するために、再度来院することとした。

治験デザインを図 2.7.6.2-1に示した。

図 2.7.6.2-1 治験デザイン



スケジュール：

本治験のスケジュールを表 2.7.6.2-1及び表 2.7.6.2-2に示した。

表 2.7.6.2-1 観察・検査スケジュール（Part A）

Visit	スクリーニング	前観察期間	投与期間									中止時来院-A[2]	安全性の追跡調査[3]	規定外[4]
	1	2	3[1] (ベースライン)	4	5	6	7	8	9	10	11			
Week	–4～–2	–1	0	1	2	3	4	6	8	10	12			
Day	–28～–8	–7～–1	1	8	15	22	29	43	57	71	85			
許容範囲（日）	0	–4[5]	0	± 1	± 1	± 1	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3			
同意取得	X													
適格性の評価	X		X											
人口統計学的特性（身長を含む）	X													
既往歴・合併症	X		X											
バイタルサイン	X	X	X[6]	X	X	X	X[6]	X	X[7]	X	X	X	X	X
身体的検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X		X				X		X					
結核検査[8]	X													
胸部X線	X[9]													
12誘導心電図[10]	X		X				X		X		X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X[11]	X[11]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
呼吸の評価														
呼吸器症状の問診	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
最大呼気流量	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬														
IxRS (Interactive Voice/Web Response System) 登録	X	X	X				X		X		X			
ランダム化			X											
治験薬投与[12, 13]			X				X		X					
臨床検査及び安全性評価														

表 2.7.6.2-1 観察・検査スケジュール（Part A） （続き）

Visit	スクリーニング	前観察期間	投与期間									中止時来院-A[2]	安全性の追跡調査[3]	規定外[4]
	1	2	3[1] (ベースライン)	4	5	6	7	8	9	10	11			
Week	–4～–2	–1	0	1	2	3	4	6	8	10	12			
Day	–28～–8	–7～–1	1	8	15	22	29	43	57	71	85			
許容範囲（日）	0	–4[5]	0	± 1	± 1	± 1	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3			
妊娠検査[14]	X		X								X	X	X	
血液学的検査	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液生化学検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
B型及びC型肝炎検査[15]	X													
抗CIM331抗体検査用の採血			X				X[16]		X		X	X	X	X
血清中免疫グロブリン	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
高感度CRP	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
フィブリノゲン	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TARC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイオマーカー[17]		X	X				X				X	X		
皮膚生検			(X)	(X)										
血清中CIM331濃度[18]			X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
IL-31 RAのSNP検査用の採血			(X)											
探索的なバイオマーカー検査（血清中又は血漿中）用の採血		(X)	(X)				(X)				(X)	(X)		
探索的なバイオマーカー検査（血中RNA）用の採血			(X)	(X)			(X)				(X)	(X)		
DNA解析用の採血			(X)											
有効性評価														
EASI	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
SCORAD			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

表 2.7.6.2-1 観察・検査スケジュール（Part A） （続き）

Visit	スクリーニング	前観察期間	投与期間									中止時来院-A[2]	安全性の追跡調査[3]	規定外[4]
	1	2	3[1] (ベースライン)	4	5	6	7	8	9	10	11			
Week	–4～–2	–1	0	1	2	3	4	6	8	10	12			
Day	–28～–8	–7～–1	1	8	15	22	29	43	57	71	85			
許容範囲（日）	0	–4[5]	0	± 1	± 1	± 1	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3			
sIGA	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
アトピー性皮膚炎のBSA			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
そう痒VAS[19]	X	X----------X										X		
そう痒VRS[19]		X----------X										X		
睡眠障害VAS[19]		X----------X										X		
DLQI[20]			X				X		X		X	X		
WPAI-AD[20]			X				X		X		X	X		
アクチグラフィ		X----------X												
写真撮影			(X)				(X)		(X)		(X)	(X)		

(X)：オプションの評価

CRP：C-反応性蛋白、TARC：thymus and activation-regulated chemokine

1. Day –1にそう痒VASを実施し、組入基準に合致した患者は、治験薬の初回投与日前に組み入れられることが許容された。治験薬の初回投与日前に割り付けられた被験者は、すべての評価及び手順（体重、バイタルサイン及び皮膚生検を除く）を治験薬割付日に行った。治験薬の初回投与は、割付後、最大3日後までに行うこととし、そう痒VAS、睡眠障害VAS及びそう痒VRSは、治験薬の初回投与が遅れた場合も毎日実施することとした。
2. 治験薬の投与中止後、中止時評価のため可能な限り早く来院した。
3. 治験薬の最終投与から12週後（±5日）に、安全性の追跡調査を実施するため再度来院することとした。
4. 規定外来院による評価は必須ではなく、治験担当医師の判断で実施した。
5. 前観察期間は11日を上限とした。
6. 治験薬投与前、投与5分後（+5/–2分）、投与2時間後（±10分）に測定することとした。
7. 治験薬投与前、投与5分後（+5/–2分）、投与1時間後（±10分）に測定することとした。
8. Purified protein derivative (以下、PPD) skin testを最初のスクリーニング評価時の3カ月以内に実施し、結果が陰性で、その後結核が確認された患者と接触していなかった患者は、PPD skin testを繰り返し行う必要はないこととした。

9. 胸部X線検査は、PPD skin test及び/又は抗原特異的インターフェロン-γ遊離検査で陽性であった患者を対象に行った。胸部X線検査を最初のスクリーニング評価時の3カ月以内に実施し、臨床的に重大な異常がなく、本治験からの除外が必要となるような肺疾患を示唆する症状又は徴候が認められない患者は、胸部X線検査を繰り返し行う必要はないこととした。
10. 12誘導心電図の測定前は、10分以上、安静位とし、同一被験者では、可能な限り同じ機械で測定することとした。
11. 同意取得後かつ治験薬投与前に発現した有害事象は、治験実施計画書で規定された実施手順と因果関係のある重篤な有害事象のみを収集した。
12. CIM331（2.0 mg/kg）を8週間隔で投与する群に割り付けられた被験者には、Day 1及びWeek 8にCIM331を、Week 4にプラセボを投与した。
13. すべての評価（治験薬投与後のバイタルサインを除く）及び検体採取は、治験薬投与前に完了することとした。
14. 妊娠の可能性のあるすべての女性（卵管結紮術を受けた者も含む）で、スクリーニング時に妊娠検査（血清）を行った。妊娠検査（尿）はその後の指定された評価日に実施し、結果が陽性であった場合には妊娠検査（血清）で確認することとした。
15. スクリーニング時にB型肝炎ウイルス表面抗原、B型肝炎ウイルスコア抗体及びC型肝炎ウイルス抗体検査を実施した。
16. Visit 7のみ、血清中CIM331濃度測定後の残りの血清を抗CIM331抗体検査に用いた。
17. 血清SCCA1/2、S100A9及びTCHH。
18. 薬物動態の検体採取は、治験薬投与前に完了することとした。
19. そう痒VAS、睡眠障害VAS及びそう痒VRSは、被験者が治験期間中に1日1回評価することとした。規定来院時には、すべての評価をSCORAD評価の前に実施することとした。
20. 患者報告アウトカムは、その他の評価前に実施することとした。

表 2.7.6.2-2 観察・検査スケジュール（Part B）

Visit	投与期間														中止時来院-B[1]	安全性の追跡調査[2]	規定外[3]
	11b	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24			
Week	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64			
Day	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365	393	421	449			
許容範囲（日）	–3/+7	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5			
同意取得	X																
適格性の評価	X																
ベースライン評価[4]	X																
バイタルサイン	X[5, 6]	X[5]	X[7]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体的検査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
12誘導心電図[8]		X	X	X										X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
呼吸の評価																	
呼吸器症状の問診		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
最大呼気流量		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬																	
IxRS (Interactive Voice/Web Response System) 登録	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ランダム化[9]	X																
治験薬投与[10, 11]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
臨床検査及び安全性評価																	
妊娠検査														X	X	X	
血液学的検査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液生化学検査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
抗CIM331抗体検査用の採血		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清中免疫グロブリン		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
高感度CRP		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6.2-2 観察・検査スケジュール（Part B） （続き）

Visit	投与期間														中止時来院-B[1]	安全性の追跡調査[2]	規定外[3]
	11b	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24			
Week	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64			
Day	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365	393	421	449			
許容範囲（日）	–3/+7	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5			
フィブリノゲン		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TARC		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清中CIM331濃度[12]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有効性評価																	
EASI		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
SCORAD		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
sIGA		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
アトピー性皮膚炎のBSA		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
そう痒VAS[13]		X----------X													X		
そう痒VRS[13]		X----------X													X		
睡眠障害VAS[13]		X----------X													X		
DLQI[14]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
WPAI-AD[14]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

1. 治験薬の投与中止後、中止時評価のため可能な限り早く来院した。
2. 治験薬の最終投与から12週後（±5日）に、安全性の追跡調査を実施するため再度来院することとした。
3. 規定外来院による評価は必須ではなく、治験担当医師の判断で実施した。
4. ベースライン評価には、継続中のすべての合併症及びPart Aの有害事象を含めた。
5. 治験薬投与前、投与5分後（+5/–2分）、投与2時間後（±10分）に測定することとした。
6. バイタルサインは治験薬投与日に実施した。ただし、Visit 11bはVisit 11と同日に実施しなかった。
7. 治験薬投与前、投与5分後（+5/–2分）、投与1時間後（±10分）に測定することとした。
8. 12誘導心電図の測定前は、10分以上、安静位とし、同一被験者では、可能な限り同じ機械で測定することとした。
9. Part Aでプラセボ群に割り付けられた被験者は、Part BではCIM331（0.1、0.5又は2.0 mg/kg）を4週間隔で投与する群のいずれかに無作為に割り付けられ、CIM331（2.0 mg/kg）を8週間隔で投与する群には割り付けられなかった。Part AでCIM331を4週又は8週間隔で投与する群のいずれかに割り付けられた被験者は、Part Bでも同じ投与群に再度割り付けられ、Week 12以降も同じ用法用量で投与を継続した。Part AでCIM331（2.0 mg/kg）を8週間隔で投与する群に割り付けられた被験者のみがPart Bで当該の用法用量での投与を受けた。
10. CIM331（2.0 mg/kg）を8週間隔で投与する群に割り付けられた被験者には、Visit 11b（Week 12）にプラセボを、Visit 12（Week 16）にCIM331を投与し、その後の来院ではプラセボとCIM331を交互に投与した。

11. すべての評価（治験薬投与後のバイタルサインを除く）及び検体採取は、治験薬投与前に完了することとした。
12. 薬物動態の検体採取は、治験薬投与前に完了することとした。
13. そう痒VAS、睡眠障害VAS及びそう痒VRSは、Part Bでは被験者が7日間隔で評価することとした。規定来院時には、すべての評価をSCORAD評価の前に実施することとした。
14. 患者報告アウトカムは、その他の評価前に実施することとした。

対象：局所療法によるコントロールが不十分又は局所療法に不耐性の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者

選択基準：

(1) Part A

Part Aの主な選択基準は以下のとおりであった。

1) 同意取得時の年齢が18歳以上65歳以下（性別不問）
2) 文書による同意取得が可能で、治験実施計画書の遵守が可能な者
3) アトピー性皮膚炎のHanifin & Rajkaの診断基準を満たす患者
4) スクリーニング評価時（Day –28～Day –8）に以下の基準a)又はb)並びにc)及びd)を満たす患者
   a) potent又はvery potentのステロイド外用薬（治験実施計画書で定義）又はカルシニューリン阻害外用薬を同じ用法用量で連続4週間以上投与したときの効果が不十分であった患者（sIGAスコアが3以上と定義）。なお、クロベタゾールのように使用期間が4週間未満と制限されている薬剤の場合には、連続使用期間の上限を効果不十分と判断するまでの期間とした。
   *本治験では、National Institute for Health and Care Excellence（以下、NICE）のガイドラインによるカテゴリを使用した。NICEガイドラインのステロイド外用薬のリストに含まれていないが日本又は米国で販売されている薬剤については、以下の通り規定した。
      ・日本のstrong、very strong又はstrongestクラス、米国のclass 1～3に分類される薬剤は、英国のpotent/very potentに該当する。
      ・日本のweak又はmediumクラス、米国のclass 4～7に分類される薬剤は、英国のmild/moderately potentに該当する。
   b) 標準局所療法に対して不耐性であった患者又は標準局所療法を受けることができなかった患者（例：禁忌）。不耐性とは、ステロイド外用薬及び／又はカルシニューリン阻害外用薬に対するアレルギーによる中止と定義した。

   上記の基準a)又はb)を満たした者のみ、以下の基準c)及びd)を判定した。
   c) EASIが10以上
   d) そう痒VASが50 mm以上
5) 治験薬割付時に以下の基準を満たす患者
   a) そう痒VASが50 mm以上（前観察期間の最後の3日間）
   b) EASIが10以上
   c) sIGAスコアが3以上

(2) Part Bのみ

1) Part Aの治験薬投与を完了した者
2) Part Bの参加を希望し、文書での同意取得が可能で、治験実施計画書の遵守が可能な者

除外基準：

(1) Part A

Part Aの主な除外基準は以下のとおりであった。

1) 重大な心疾患が認められる者（ニューヨーク心臓協会のクラス分類III又はIV）
2) 治験薬の使用が禁忌となりうる疾患、代謝機能障害、身体所見、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の2倍を超える、血清クレアチニン値が2 mg/dL（177 μmol/L）以上、全白血球が3000 cells/μL未満等の臨床検査所見、その他治験薬の使用が禁忌となりうると判断された医学的状態が認められる者
3) 臨床的に重大な心電図異常が認められる者
4) 薬物依存又はアルコール依存の既往歴を有する者
5) B型肝炎ウイルス感染（B型肝炎表面抗原陽性又はB型肝炎コア抗体陽性）又はC型肝炎ウイルス感染（抗C型肝炎ウイルス抗体陽性）が血清学的に認められる者
6) ヒト免疫不全ウイルス感染が認められる者
7) 免疫グロブリン製剤（モノクローナル抗体等の血漿由来製剤又は組換え製剤）に対するアナフィラキシーを含め、過敏症の既往歴を有する者
8) ゲンタマイシンやネオマイシン等のアミノグリコシド系薬に対する過敏症の既往歴を有する者
9) 皮膚悪性腫瘍の既往歴を有する者。その他の悪性腫瘍の既往歴があり、ランダム化実施時までに5年以上再発していない者、又はランダム化実施前のいずれかの時点で子宮頸部上皮内癌の根治的治療の既往歴を有する者は参加可能とする。
10) 治験担当医師が治験の評価に影響を及ぼすと判断したアトピー性皮膚炎以外の活動性の皮膚疾患を有する患者（疾患の部位又は治療による）
11) ランダム化実施前4週間以内に全身性のステロイド、免疫抑制剤又は紫外線療法を受けた患者
12) ランダム化実施前2週間以内にpotent又はvery potentのステロイド外用薬を使用した患者
13) ランダム化実施前1週間以内にmild又はmoderately potentのステロイド外用薬を使用した患者
14) ランダム化実施前2週間以内にカルシニューリン阻害外用薬を使用又はビタミンD（活性型ビタミンDのサプリメントを含む）を新たに投与開始した患者。なお、ビタミンDをランダム化実施の2週間前までに開始し、Part Aを通して一定用量で継続使用する場合は許容
15) ランダム化実施前1週間以内に抗ヒスタミン薬（局所又は全身性）の治療を受けた患者
16) ランダム化実施前4日以内にFDAに承認されたアトピー性皮膚炎又はそう痒症のその他の治療薬（Atopiclair®やMimyX™等の皮膚軟化剤を含む）を使用した患者

(2) Part Bのみ

1) Part AでCIM331と関連のある重篤な有害事象を発現した者

治験薬：

(1) 被験薬

CIM331：1バイアル中にCIM331を1 mLあたり100 mg含有する液を1.53 mL充てんし、[redacted]したもの

(2) 対照薬

プラセボ：1バイアル中にプラセボ溶液を1.40 mL充てんし、[redacted]したもの

各被験者に投与した治験薬の一覧を総括報告書（5.3.5.1-1）のAppendix 16.1.6に示した。

投与方法：

被験薬又はプラセボは、1バイアルに注射用水を1.3 mL加え[redacted]（pH [redacted]～[redacted]）。更に被験薬は、注射用水で[redacted]プラセボで表 2.7.6.2-3に示す濃度に希釈し、病変部でない皮膚に、20 µL/kgをゆっくりと皮下投与した。被験薬又はプラセボを投与する際の液量は2.0 mLを超えないこととし、被験者の体重により2.0 mLを超えて投与する必要がある場合には、溶液を2つのシリンジに分け、腹部の異なる2箇所に投与した。

表 2.7.6.2-3 CIM331投与液の濃度

CIM331用量（mg/kg）	CIM331投与液の濃度（mg/mL）
0.1	5
0.5	25
2.0	100

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 9.1から引用

前治療/併用治療：

(1) 救済治療：

1) sIGAがベースラインから改善なし、2) sIGAが3以上、3) そう痒VASのベースライン（Day –3、–2及び–1の平均値）からの改善率が10%未満、4) 直近のそう痒VASが50 mm以上のすべてに該当した場合には、Week 4以降、治験担当医師の判断に基づき、救済治療として表 2.7.6.2-4に示すステロイド外用薬の使用を認めた。なお、NICEガイドラインのステロイド外用薬のリストに含まれていないが日本又は米国で販売されている薬剤については、日本ではstrongクラス以上、米国ではclass 1～3に分類されるものの使用も認めた。

前観察期間及び治験薬の初回投与前の期間では、救済治療は許容しなかった。

表 2.7.6.2-4 救済治療

Part A	Part B
NICEガイドラインでpotentに該当するステロイド外用薬	NICEガイドラインでpotent 又はvery potentに該当するステロイド外用薬
Fluocinolone acetonide 0.025% Hydrocortisone butyrate 0.1% Mometasone furoate 0.1% Triamcinolone acetonide 0.1%	Fluocinolone acetonide 0.025% Hydrocortisone butyrate 0.1% Mometasone furoate 0.1% Triamcinolone acetonide 0.1% Clobetasol propionate 0.05%

総括報告書（5.3.5.1-1）APPENDIX 16.1.1のTable 4.4-1から引用

(2) その他の併用療法：

以前より使用している経口避妊薬又はホルモン補充療法は、治験期間中の継続使用を許容した。

Part A及びPart Bともに、以下の薬剤、療法を使用可能とした。

- 添加物不使用の保湿剤（皮膚軟化剤）
- 有害事象の治療薬
- 外用消毒薬又は点眼薬などの全身性ではないと考えられる局所治療

Part Bでは、以下の薬剤、療法を使用可能とした。

- 治験実施計画書で規定しているプレドニゾロンを含むmildのステロイド外用薬
- カルシニューリン阻害外用薬
- 第一世代（非選択性）を除く抗ヒスタミン薬（局所又は全身性）

(3) 併用禁止療法：

ベースライン前及びPart Aの投与期間中に禁止する治療は、除外基準の(1) Part A 11)～16)に記載した。

Part Bでは、以下の治療を禁止した。

- 外用、経口、注射又は坐剤のステロイド（救済治療及び治験実施計画書で併用可能と規定しているmildのステロイド外用薬を除く）
- 免疫抑制剤（カルシニューリン阻害剤を除く経口、注射又は坐剤）
- 紫外線療法
- 睡眠薬（ベンゾジアゼピン、軽い鎮静作用のある抗ヒスタミン薬、イミダゾピリジン、バルビツール及び鎮静作用のある抗うつ薬（例：アミトリプチリン）など）
- FDAに承認された皮膚軟化剤を含むアトピー性皮膚炎又はそう痒症のその他の治療薬

調査・観察項目：

表 2.7.6.2-1及び表 2.7.6.2-2のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価項目：

(1) 有効性評価項目

1) 主要評価項目（Part A）

Week 12でのそう痒VASのベースラインからの変化率

2) 副次評価項目（Part A及びPart B）

- そう痒VAS、EASI、SCORAD、sIGA、アトピー性皮膚炎のBSA、そう痒VRS及び睡眠障害VASのWeek 12及び規定評価時でのベースラインからの改善
- そう痒VAS、EASI及びSCORADがWeek 12及び規定評価時にベースラインから25%、50%及び75%改善した被験者の割合
- sIGA及びそう痒VRSがWeek 12及び規定評価時にベースラインから2ポイント以上改善した被験者の割合
- そう痒VAS、EASI及びSCORADがベースラインから25%、50%及び75%改善するまでの時間
- sIGAがベースラインから2ポイント以上改善するまでの時間
- 救済治療を受けるまでの時間
- 救済治療を受けた被験者の割合

3) 探索的評価項目（Part A及びPart B）
- 治験期間中に救済治療として使用したステロイド外用薬の使用頻度、使用期間及び使用量
- アクチグラフィによる睡眠の質（Part A）
- 患者報告アウトカムによるDLQI及びWPAI-AD（米国及び日本）
- 写真を用いたTLSS（一部の治験実施施設、Part A）

(2) 薬物動態評価項目
- 血清中CIM331濃度（enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA））（Part A及びPart B）
- CIM331の薬物動態学的パラメータ（例：血清中薬物濃度時間曲線下面積（以下、AUC）、最高血清中濃度（以下、C_{max}）、クリアランス（CL/F）、分布容積（Vd/F）、及び消失半減期（以下、$t_{1/2}$））（Part A）
- 薬剤の蓄積（Part B）

(3) 薬力学評価項目（Part A）
- 規定評価時のSCCA1/2、S100A9及びTCHHの血清中濃度と有効性パラメータとの関連性
- IL-31 RAのSNPと有効性パラメータとの関連性

追加の同意が得られた患者でIL-31 RAのSNPを評価した。

(4) 安全性評価項目（Part A及びPart B）
- 有害事象の発現頻度及び重症度
- 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査、尿検査）
- バイタルサイン、12誘導心電図
- 呼吸の評価
- 抗CIM331抗体

解析方法：

(1) 有効性

Per-protocol（以下、PP）解析対象集団は、Part Aのすべての有効性解析の主要な解析対象集団とした。Intent-to-treat（以下、ITT）解析対象集団（Part A）は、Part Aの主要評価項目及びいくつかの副次評価項目に対する感度分析に用いた。Part Aの主要及び副次解析では、救済治療開始後のデータを除外した。ITT解析対象集団（Part A及びPart B）は、全投与期間（Part A及びPart B）の有効性データの解析に用いた。

Week 12におけるそう痒VASのベースラインからの変化率の主要解析では、CIM331を4週間隔で投与した各群のプラセボに対する対比較を行った。検定は有意水準片側0.025で行った。多重性を考慮するために、階層決定手順を適用した。検定順序は以下のとおりとした。

1) 2.0 mg/kg Q4W群 対 プラセボ群
2) 0.5 mg/kg Q4W群 対 プラセボ群
3) 0.1 mg/kg Q4W群 対 プラセボ群

階層決定手順は閉手順のため、多重比較に起因するα値の増大は起こらず、全体の片側有意水準0.025は保たれた。

Week 12におけるそう痒VASのベースラインからの変化率の主要評価は、治療及び地域を

固定効果、ベースラインのそう痒VASを共変量として、共分散分析（以下、ANCOVA）した。平均の差の95%信頼区間（以下、CI）はANCOVAにより算出した。

2.0 mg/kg Q8W群では、探索的に、Week 12の代わりにWeek 8でプラセボ群と比較した。解析方法は、CIM331を4週間隔で投与した群に対する主要解析と同様とした。

有効性の各副次評価項目は、各評価時点で投与群別に解析した。

1) そう痒VAS、EASI、SCORAD、sIGA、アトピー性皮膚炎のBSA、そう痒VRS及び睡眠障害VASのベースラインからの改善の要約統計量
2) そう痒VAS、EASI及びSCORADがベースラインから25%、50%及び75%改善した被験者の割合
3) sIGA及びそう痒VRSがベースラインから2ポイント以上改善した被験者の割合
4) そう痒VAS、EASI及びSCORADがベースラインから25%、50%及び75%改善するまでの時間、並びにsIGAがベースラインから2ポイント以上改善するまでの時間は、Kaplan-Meier推定値を用いた経時的な累積率により要約した。改善がみられなかった被験者は、Part AのWeek 12若しくはPart BのWeek 52又は治験中止時のいずれか早い時点で打切りとした。
5) 救済治療を受けるまでの時間は、Kaplan-Meier推定値を用いた経時的な累積率により要約した。救済治療を受けなかった被験者は、Part AのWeek 12若しくはPart BのWeek 52又は治験中止時のいずれか早い時点で打切りとした。
6) 各評価時点での救済治療を受けた被験者の割合

(2) 安全性

安全性解析対象集団（Part A）は、Part Aで治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を対象とし、Part Aの安全性データを評価する際に用いた。安全性解析対象集団（Part A及びPart B）は、全投与期間（Part A及びPart B）を通して、CIM331を1回以上投与されたすべての被験者を対象とし、全投与期間（Part A及びPart B）の安全性データを評価する際に用いた。

有害事象はMedDRA Version 16.1を用いて読み替えた。すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現件数を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。臨床検査値等の推移は要約統計量を用いて検討し、各被験者に認められた異常値等は分類の上、被験者の割合を集計した。

2.7.6.2.2 結果

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

1) Part A

Part Aでの被験者の内訳を表 2.7.6.2-5に示した。

本治験には264例が割り付けられ、216例（81.8%）がPart Aを完了した。

Part Aで治験を中止した被験者は、プラセボ群、0.1 mg/kg Q4W群、0.5 mg/kg Q4W群及び2.0 mg/kg Q4W群（13.5～17.0%）に比べて、2.0 mg/kg Q8W群（26.9%）で多かった。Part Aでの主な中止理由は、「被験者による同意の撤回」（8.3%）、「有害事象」（5.3%）及び「効果不十分」（3.0%）であった。

表 2.7.6.2-5 Part Aでの被験者の内訳

	プラセボ (N=53)	0.1 mg/kg Q4W (N=53)	0.5 mg/kg Q4W (N=54)	2.0 mg/kg Q4W (N=52)	2.0 mg/kg Q8W (N=52)	合計 (N=264)
Part Aを完了	44 (83.0%)	44 (83.0%)	45 (83.3%)	45 (86.5%)	38 (73.1%)	216 (81.8%)
Part Aを中止	9 (17.0%)	9 (17.0%)	9 (16.7%)	7 (13.5%)	14 (26.9%)	48 (18.2%)
有害事象	1 (1.9%)	5 (9.4%)	2 (3.7%)	2 (3.8%)	4 (7.7%)	14 (5.3%)
効果不十分	3 (5.7%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	8 (3.0%)
被験者による同意の撤回	5 (9.4%)	2 (3.8%)	6 (11.1%)	2 (3.8%)	7 (13.5%)	22 (8.3%)
追跡不能	0	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)
その他	0	0	0	0	2 (3.8%)	2 (0.8%)

パーセンテージは列のN数に基づき算出

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 10.1から引用

2) Part B

Part AでCIM331を投与された被験者のPart Bでの内訳を表 2.7.6.2-6に、Part Aでプラセボを投与された被験者のPart Bでの内訳を表 2.7.6.2-7に示した。

Part Aを完了した216例中191例（88.4%）がPart Bへ移行した。Part Aから引き続きPart Bでも同じ投与群であった被験者は、0.1 mg/kg Q4W群の44例中41例（93.2%）、0.5 mg/kg Q4W群の45例中38例（84.4%）、2.0 mg/kg Q4W群の45例中39例（86.7%）、2.0 mg/kg Q8W群の38例中35例（92.1%）であった。Part Aでプラセボ群であった44例中38例（86.4%）の被験者は、Part BではCIM331を4週間隔で投与する3群のいずれかに再割付けされた。

Part Bへ移行した191例中131例（68.6%）がPart Bを完了した。このうちPart Aでも同じ投与群であった被験者は、0.1 mg/kg Q4W群では41例中31例（75.6%）、0.5 mg/kg Q4W群では38例中28例（73.7%）、2.0 mg/kg Q4W群では39例中30例（76.9%）、2.0 mg/kg Q8W群では35例中19例（54.3%）であり、Part Aでプラセボ群であった被験者では38例中23例（60.5%）であった。

Part Bでの主な中止の理由は、「被験者による同意の撤回」（12.5%）、「効果不十分」（3.8%）及び「有害事象」（3.0%）であった。

本治験に割り付けられた264例中222例（84.1%）が治験薬の最終投与後12週間の安全性の追跡調査を完了した。安全性の追跡調査を完了できなかった最も多い理由は「被験者による同意の撤回」であった。

表 2.7.6.2-6 Part AでCIM331を投与された被験者のPart Bでの内訳

	0.1 mg/kg Q4W (N=53)	0.5 mg/kg Q4W (N=54)	2.0 mg/kg Q4W (N=52)	2.0 mg/kg Q8W (N=52)	合計 (N=264)
Part Aを完了	44 (83.0%)	45 (83.3%)	45 (86.5%)	38 (73.1%)	216 (81.8%)
Part Aを中止	9 (17.0%)	9 (16.7%)	7 (13.5%)	14 (26.9%)	48 (18.2%)
Part Bへ移行	41 (77.4%)	38 (70.4%)	39 (75.0%)	35 (67.3%)	191 (72.3%)
Part Bを完了	31 (58.5%)	28 (51.9%)	30 (57.7%)	19 (36.5%)	131 (49.6%)
Part Bを中止	10 (18.9%)	10 (18.5%)	9 (17.3%)	16 (30.8%)	60 (22.7%)
有害事象	2 (3.8%)	0	1 (1.9%)	3 (5.8%)	8 (3.0%)
効果不十分	3 (5.7%)	2 (3.7%)	0	4 (7.7%)	10 (3.8%)
妊娠	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.4%)
治験実施計画書に違反	0	0	0	0	1 (0.4%)
治験担当医師の判断	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)
被験者による同意の撤回	4 (7.5%)	7 (13.0%)	6 (11.5%)	6 (11.5%)	33 (12.5%)
追跡不能	0	0	0	1 (1.9%)	2 (0.8%)
その他	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.1%)
安全性追跡調査期間を完了	48 (90.6%)	46 (85.2%)	44 (84.6%)	39 (75.0%)	222 (84.1%)
安全性追跡調査期間を中止	5 (9.4%)	8 (14.8%)	8 (15.4%)	13 (25.0%)	42 (15.9%)
有害事象	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)
妊娠	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.4%)
被験者による同意の撤回	2 (3.8%)	6 (11.1%)	6 (11.5%)	10 (19.2%)	29 (11.0%)
追跡不能	2 (3.8%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	8 (3.0%)
その他	0	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	3 (1.1%)

パーセンテージは列のN数に基づき算出

合計はPart Aでプラセボを投与された被験者を含む。

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 10.2から改変

表 2.7.6.2-7 Part Aでプラセボを投与された被験者のPart Bでの内訳

	プラセボ (N=53)	プラセボ - 0.1 mg/kg Q4W	プラセボ - 0.5 mg/kg Q4W	プラセボ - 2.0 mg/kg Q4W
Part Aを完了	44 (83.0%)	-	-	-
Part Aを中止	9 (17.0%)	-	-	-
Part Bへ移行	-	13	12	13
Part Bを完了	-	8	7	8
Part Bを中止	-	5	5	5
有害事象	-	1	0	1
効果不十分	-	0	0	1
妊娠	-	0	0	0
治験実施計画書に違反	-	0	1	0
治験担当医師の判断	-	0	0	0
被験者による同意の撤回	-	3	4	3
追跡不能	-	1	0	0
その他	-	0	0	0
安全性追跡調査期間を完了	14 (26.4%)	10	10	11
安全性追跡調査期間を中止	1 (1.9%)	3	2	2
有害事象	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0
被験者による同意の撤回	1 (1.9%)	2	1	1
追跡不能	0	1	1	0
その他	0	0	0	1

パーセンテージは列のN数に基づき算出

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 10.3から改変

(2) 治験実施計画書からの逸脱

Part A及びPart Bで、141例237件の治験実施計画書からの逸脱があった。治験実施計画書からの逸脱を表 2.7.6.2-8に示した。

表 2.7.6.2-8 治験実施計画書からの逸脱（全投与期間）

	プラセボ (N=53)	0.1 mg/kg Q4W (N=53)	0.5 mg/kg Q4W (N=54)	2.0 mg/kg Q4W (N=52)	2.0 mg/kg Q8W (N=52)	合計 (N=264)
選択・除外基準に合致しないが組み入れられた	4例4件	9例10件	9例9件	10例10件	7例7件	39例40件
治験期間中に中止基準に合致したが中止されなかった	4例4件	2例2件	-	-	-	6例6件
誤った治療又は用量の投与を受けた	14例16件	9例9件	16例17件	14例15件	12例14件	65例71件
併用禁止療法を受けた	6例6件	1例1件	3例3件	3例3件	2例2件	15例15件
主要評価項目の評価が不適切であった	13例17件	15例19件	20例24件	18例21件	20例24件	86例105件

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 10.4から改変

(3) 解析したデータセット

Part Aに割り付けられた264例全例が安全性解析対象集団（Part A）及びITT解析対象集団（Part A）に含められ、その内35例（13.3%）がPP解析対象集団から除外された。PP解析対象集団からの主な除外理由は、Week 8以前の治験中止及び1回のみの治験薬投与であった。

全投与期間（Part A及びPart B）で、CIM331を1回以上投与した249例が安全性解析対象集団（Part A及びPart B）に含められた（Part AでCIM331に割り付けられた211例及びPart Aのプラセボ群からPart BでCIM331に再割付けされた38例）。プラセボ群から0.1 mg/kg Q4W群に再割付けされた被験者のうち1例がPart Bで評価可能な投与後の有効性データが得られず、ITT解析対象集団（Part A及びPart B）（248例）から除外された。

2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

(1) Part A

PP解析対象集団におけるPart Aでの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表2.7.6.2-9に示した。

年齢、身長、体重及びBMIの平均に、各投与群で偏りはみられなかった。性別では、女性の割合が0.5 mg/kg Q4W群（60.0%）で、他の群（38.3～50.0%）に比べて高く、男性の割合は、2.0 mg/kg Q4W群（61.7%）で、他の群（40.0～54.3%）に比べて高かった。

各投与群の大部分の被験者は、ステロイド外用薬への効果が不十分であった（73.3～82.2%）。ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬に不耐性の被験者は、PP解析対象集団（229例）で7例であった。

アトピー性皮膚炎以外の既往症を有する被験者は、各投与群で46.8～64.4%、アトピー性皮膚炎以外の合併症を有する被験者は、71.7～84.8%であった。

ベースラインのそう痒VAS、EASI、SCORAD、アトピー性皮膚炎のBSA及びsIGAに、各投与群で偏りはみられなかった。PP解析対象集団で、人口統計学的特性に細かな違いはみられたものの、Part Aの結果に影響を及ぼすものとは考えられなかった。

表 2.7.6.2-9 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（Part A、PP解析対象集団）

	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)	2.0 mg/kg Q8W (N=45)
性別					
n	46	46	45	47	45
男性	23 (50.0%)	25 (54.3%)	18 (40.0%)	29 (61.7%)	24 (53.3%)
女性	23 (50.0%)	21 (45.7%)	27 (60.0%)	18 (38.3%)	21 (46.7%)
年齢（歳）					
n	46	46	45	47	45
平均（SD）	35.7 (13.3)	33.9 (10.2)	33.0 (11.5)	33.7 (12.2)	34.6 (13.3)
中央値	34.5	30.0	28.0	34.0	31.0
最小値, 最大値	18, 63	20, 57	18, 59	19, 64	18, 63

表 2.7.6.2-9 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（Part A、PP解析対象集団）（続き）

	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)	2.0 mg/kg Q8W (N=45)
地域					
n	46	46	45	47	45
米国	10 (21.7%)	8 (17.4%)	12 (26.7%)	10 (21.3%)	12 (26.7%)
欧州	24 (52.2%)	23 (50.0%)	21 (46.7%)	23 (48.9%)	20 (44.4%)
日本	12 (26.1%)	15 (32.6%)	12 (26.7%)	14 (29.8%)	13 (28.9%)
民族性					
n	46	46	45	47	45
ヒスパニック系又はラテン系	0	1 (2.2%)	0	1 (2.1%)	1 (2.2%)
非ヒスパニック系かつ非ラテン系	45 (97.8%)	45 (97.8%)	44 (97.8%)	45 (95.7%)	44 (97.8%)
報告なし	1 (2.2%)	0	0	1 (2.1%)	0
不明	0	0	1 (2.2%)	0	0
人種					
n	46	46	45	47	45
インディアン又はアラスカ先住民	0	0	0	1 (2.1%)	0
アジア人	13 (28.3%)	17 (37.0%)	11 (24.4%)	15 (31.9%)	14 (31.1%)
黒人又はアフリカ系米国人	1 (2.2%)	3 (6.5%)	6 (13.3%)	1 (2.1%)	4 (8.9%)
白人	32 (69.6%)	26 (56.5%)	27 (60.0%)	30 (63.8%)	27 (60.0%)
その他	0	0	1 (2.2%)	0	0
身長（cm）					
n	46	46	45	47	45
平均（SD）	167.81 (8.84)	170.19 (10.52)	167.41 (9.44)	170.04 (8.84)	167.58 (9.63)
中央値	166.50	170.50	167.00	169.00	167.60
最小値, 最大値	149.9, 190.0	149.6, 190.5	151.0, 190.5	151.6, 190.0	144.0, 188.0
体重（kg）					
n	46	46	45	47	45
平均（SD）	74.20 (21.60)	76.01 (22.90)	73.40 (19.98)	72.51 (16.04)	72.63 (20.96)
中央値	68.50	71.75	70.40	69.00	66.90
最小値, 最大値	47.1, 138.0	42.3, 151.0	45.0, 124.5	49.2, 118.2	48.0, 144.0
局所療法（TCS/TCI）効果不十分の既往歴					
n	45	46	45	47	45
TCSのみ	33(73.3%)	35(76.1%)	37(82.2%)	38(80.9%)	34(75.6%)
TCIのみ	2(4.4%)	2(4.3%)	2(4.4%)	2(4.3%)	0
TCS及びTCIの両方	10(22.2%)	9(19.6%)	6(13.3%)	7(14.9%)	11(24.4%)

表 2.7.6.2-9 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（Part A、PP解析対象集団）（続き）

	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)	2.0 mg/kg Q8W (N=45)
局所療法（TCS/TCI）不耐性の既往歴					
n	2	3	0	2	0
TCSのみ	1(50.0%)	2(66.7%)	0	2(100.0%)	0
TCIのみ	1(50.0%)	1(33.3%)	0	0	0
TCS及びTCIの両方	0	0	0	0	0
ベースラインのそう痒VAS（mm）					
n	46	46	45	47	45
平均（SD）	73.21 (10.85)	74.55 (12.34)	76.48 (13.24)	75.97 (11.13)	77.56 (12.25)
中央値	72.94	73.57	76.00	75.86	80.71
最小値, 最大値	54.4, 96.4	48.1, 98.1	43.8, 97.1	52.9, 98.0	45.3, 99.7
ベースラインのEASI					
n	46	46	45	47	45
平均（SD）	27.88 (14.01)	32.62 (15.51)	27.03 (14.00)	28.16 (11.92)	28.71 (14.33)
中央値	23.75	30.08	22.70	26.15	24.80
最小値, 最大値	10.8, 72.0	10.4, 72.0	10.0, 72.0	10.4, 57.9	10.3, 65.1
ベースラインのSCORAD					
n	42	40	40	43	38
平均（SD）	65.03 (13.19)	69.22 (16.35)	63.65 (13.61)	65.97 (11.96)	66.15 (13.64)
中央値	65.52	65.62	60.98	66.81	65.54
最小値, 最大値	38.8, 96.8	42.7, 101.8	38.5, 95.2	42.4, 95.3	41.3, 90.9
ベースラインのアトピー性皮膚炎のBSA					
n	46	46	45	47	45
平均（SD）	42.49 (25.46)	56.49 (26.24)	42.10 (24.50)	48.39 (23.50)	44.10 (26.27)
中央値	37.94	57.18	36.45	50.40	39.87
最小値, 最大値	3.9, 99.5	4.9, 100.0	5.5, 100.0	5.2, 98.1	9.1, 100.0
ベースラインのsIGA					
n	46	46	45	47	45
3	26 (56.5%)	17 (37.0%)	21 (46.7%)	23 (48.9%)	22 (48.9%)
4	17 (37.0%)	17 (37.0%)	21 (46.7%)	21 (44.7%)	19 (42.2%)
5	3 (6.5%)	12 (26.1%)	3 (6.7%)	3 (6.4%)	4 (8.9%)
既往症					
n	46	46	45	47	45
あり	28 (60.9%)	24 (52.2%)	23 (51.1%)	22 (46.8%)	29 (64.4%)
なし	18 (39.1%)	22 (47.8%)	22 (48.9%)	25 (53.2%)	16 (35.6%)
合併症					
n	46	46	45	47	45
あり	33 (71.7%)	39 (84.8%)	33 (73.3%)	34 (72.3%)	36 (80.0%)
なし	13 (28.3%)	7 (15.2%)	12 (26.7%)	13 (27.7%)	9 (20.0%)

SD：標準偏差、TCI：カルシニューリン阻害外用薬、TCS：ステロイド外用薬

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11.3から改変

(2) Part B

安全性解析対象集団（Part A及びPart B）のうち、Part Aでプラセボ群であり、Part Bで0.1 mg/kg Q4W群、0.5 mg/kg Q4W群及び2.0 mg/kg Q4W群に再割付けされた被験者は38例であった。

再割付けされた群の性別は、男性が0.1 mg/kg Q4W群で61.5%、0.5 mg/kg Q4W群で25.0%及び2.0 mg/kg Q4W群で46.2%と違いがみられたが、その他の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に偏りはみられなかった。0.1 mg/kg Q4W群、0.5 mg/kg Q4W群及び2.0 mg/kg Q4W群で、年齢の平均は35.3～36.3歳、BMIの平均は25.02～26.43 kg/m^{2}であった。38例中2例（5.3%）がステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬に不耐性であった。

0.1 mg/kg Q4W群、0.5 mg/kg Q4W群及び2.0 mg/kg Q4W群で、ベースラインのそう痒VAS、EASI、SCORAD、アトピー性皮膚炎のBSA及びsIGAに偏りはみられなかった。

2.7.6.2.2.3 治験薬投与の遵守

Part Aでの治験薬が3回投与された被験者の割合は、91.1～97.9%であった。

安全性解析対象集団（Part A及びPart B）のうち、Part AでCIM331を投与された被験者のPart A及びPart Bでの投与遵守率を表 2.7.6.2-10に、Part Aでプラセボを投与された被験者のPart BでのCIM331の投与遵守率を表 2.7.6.2-11に示した。

Part AでCIM331を投与された被験者のPart A及びPart Bでの投与遵守率の平均は、98.84～99.88%であった。Part Aでプラセボを投与された被験者のPart BでのCIM331の投与遵守率の平均は、95.15～100.00%であった。

表 2.7.6.2-10 Part AでCIM331を投与された被験者のPart A及びPart Bでの投与遵守率（安全性解析対象集団（Part A及びPart B））

	0.1 mg/kg Q4W (N=53)	0.5 mg/kg Q4W (N=54)	2.0 mg/kg Q4W (N=52)	2.0 mg/kg Q8W (N=52)
n	53	54	52	52
平均（SD）	99.88 (0.86)	98.84 (3.33)	99.52 (3.47)	98.92 (4.32)
中央値	100.00	100.00	100.00	100.00
最小値, 最大値	93.8, 100.0	83.3, 100.0	75.0, 100.0	75.0, 100.0

投与遵守率 = 実際の投与量 / 予定された投与量

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11.5から改変

表 2.7.6.2-11 Part Aでプラセボを投与された被験者のPart BでのCIM331の投与遵守率（安全性解析対象集団（Part A及びPart B））

	プラセボ - 0.1 mg/kg Q4W (N=13)	プラセボ - 0.5 mg/kg Q4W (N=12)	プラセボ - 2.0 mg/kg Q4W (N=13)
n	13	12	13
平均（SD）	100.00 (0.00)	95.15 (12.76)	99.41 (2.13)
中央値	100.00	100.00	100.00
最小値, 最大値	100.0, 100.0	57.1, 100.0	92.3, 100.0

投与遵守率 = 実際の投与量 / 予定された投与量

Part BのCIM331に対する投与遵守率を示した。

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11.6から改変

2.7.6.2.2.4 有効性

(1) 主要評価項目：Week 12でのそう痒VASのベースラインからの変化率

PP解析対象集団におけるWeek 12でのそう痒VASのベースラインからの変化率を表2.7.6.2-12に示した。

プラセボ群に比べ、0.1 mg/kg Q4W群、0.5 mg/kg Q4W群及び2.0 mg/kg Q4W群は、いずれも有意にそう痒VASスコアを改善させることが示された。

Week 12でのベースラインからの変化率の最小二乗平均のプラセボ群との差は、0.1 mg/kg Q4W群（最小二乗平均：–21.39%、*P*=0.0027）よりも、0.5 mg/kg Q4W群及び2.0 mg/kg Q4W群（最小二乗平均：–41.16%及び–40.39%、いずれも*P*<0.0001）で大きく、用量反応性が示された。

以上の結果より、有効性の主要目的は達成された。

表 2.7.6.2-12 主要評価項目：Week 12でのそう痒VASのベースラインからの変化率（ANCOVA、Part A、PP解析対象集団）

そう痒VASのベースラインからの変化率	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)
ベースライン				
n	46	46	45	47
平均（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
95% CI	69.99, 76.43	70.89, 78.22	72.50, 80.46	72.70, 79.23
Week 12				
n	43	44	43	46
最小二乗平均（SE）	–20.07 (5.00)	–41.46 (4.94)	–61.24 (5.01)	–60.46 (4.82)
95% CI	–29.94, –10.21	–51.21, –31.71	–71.13, –51.35	–69.98, –50.95
残差SD = 32.68				
Week 12でのプラセボ群との差				
最小二乗平均（SE）	-	–21.39 (7.02)	–41.16 (7.10)	–40.39 (6.95)
95% CI	-	–35.25, –7.53	–55.17, –27.15	–54.11, –26.67
*P*値	-	0.0027	<0.0001	<0.0001

ベースライン値及び地域で調整
SE：標準誤差
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11.7から引用

(2) 副次評価項目（Part A）

1) そう痒VAS

PP解析対象集団におけるWeek 4、8及び12でのそう痒VASのベースラインからの変化率、並びにベースラインから50%又は75%改善した被験者の割合を表 2.7.6.2-13に示した。

Week 12でのそう痒VASのベースラインからの変化率の最小二乗平均（95% CI）は、プラセボ群では–20.07%（–29.94%、–10.21%）、0.1 mg/kg Q4W群では–41.46%（–51.21%、–31.71%）、0.5 mg/kg Q4W群では–61.24%（–71.13%、–51.35%）及び2.0 mg/kg Q4W群では–60.46%（–69.98%、–50.95%）であった。

Week 12で、そう痒VASがベースラインから50%改善した被験者の割合は、プラセボ群

では20.9%（9/43例）、0.1 mg/kg Q4W群では40.9%（18/44例）、0.5 mg/kg Q4W群では67.4%（29/43例）及び2.0 mg/kg Q4W群では58.7%（27/46例）であり、75%改善した被験者の割合は、それぞれ11.6%（5/43例）、13.6%（6/44例）、48.8%（21/43例）及び43.5%（20/46例）であった。

表 2.7.6.2-13 Week 4、8及び12でのそう痒VASのベースラインからの変化率、並びにベースラインから50%又は75%改善した被験者の割合（Part A、PP解析対象集団）

		Week 4	Week 8	Week 12
プラセボ (N=46)	n	43	43	43
	最小二乗平均（SE）	–11.93 (4.53)	–21.16 (4.99)	–20.07 (5.00)
	95% CI	–20.87, –3.00	–31.01, –11.31	–29.94, –10.21
	50%改善	5 (11.6%)	9 (20.9%)	9 (20.9%)
	75%改善	0	5(11.6%)	5(11.6%)
0.1 mg/kg Q4W (N=46)	n	44	44	44
	最小二乗平均（SE）	–39.18 (4.47)	–40.25 (4.93)	–41.46 (4.94)
	95% CI	–48.01, –30.35	–49.98, –30.52	–51.21, –31.71
	50%改善	17 (38.6%)	19 (43.2%)	18 (40.9%)
	75%改善	7 (15.9%)	7 (15.9%)	6 (13.6%)
0.5 mg/kg Q4W (N=45)	n	43	43	43
	最小二乗平均（SE）	–54.91 (4.54)	–58.81 (5.00)	–61.24 (5.01)
	95% CI	–63.87, –45.95	–68.68, –48.94	–71.13, –51.35
	50%改善	26 (60.5%)	29 (67.4%)	29 (67.4%)
	75%改善	18 (41.9%)	17 (39.5%)	21 (48.8%)
2.0 mg/kg Q4W (N=47)	n	46	46	46
	最小二乗平均（SE）	–45.80 (4.37)	–56.71 (4.81)	–60.46 (4.82)
	95% CI	–54.42, –37.18	–66.20, –47.21	–69.98, –50.95
	50%改善	21 (45.7%)	25 (54.3%)	27 (58.7%)
	75%改善	8 (17.4%)	19 (41.3%)	20 (43.5%)
残差SD		29.60	32.61	32.68

ベースライン値及び地域で調整

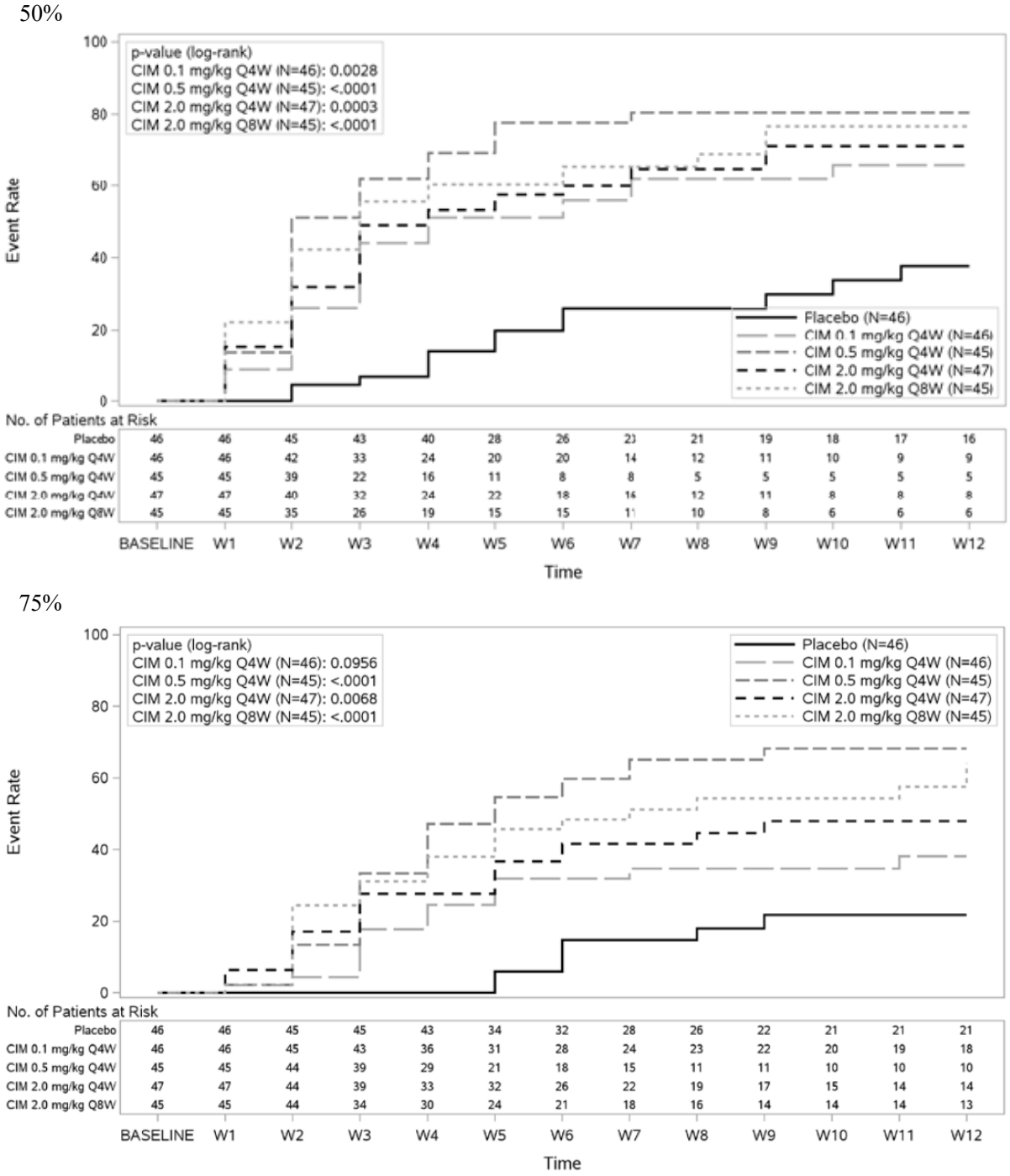
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11.8、Table 11.17から改変

そう痒VASのKaplan-Meier推定に基づくベースラインから50%又は75%改善するまでの時間を図 2.7.6.2-2に示した。

そう痒VASが50%改善するまでの時間の中央値（95% CI）は、0.1 mg/kg Q4W群では4.0週（3.0週、10.0週）、0.5 mg/kg Q4W群では2.0週（2.0週、4.0週）、2.0 mg/kg Q4W群では4.0週（3.0週、7.0週）及び2.0 mg/kg Q8W群では3.0週（2.0週、6.0週）であった。プラセボ群ではPart Aでそう痒VASが50%改善するまでの時間の中央値を推定することはできなかった。

そう痒VASが75%改善するまでの時間の中央値（95% CI）は、0.5 mg/kg Q4W群では5.0週（4.0週、7.0週）及び2.0 mg/kg Q8W群では7.0週（4.0週、推定できず）であった。他の群では、Part Aでそう痒VASが75%改善するまでの時間の中央値を推定することはできなかった。

図 2.7.6.2-2 そう痒VASのKaplan-Meier推定に基づくベースラインから
50%又は75%改善するまでの時間（Part A、PP解析対象集団）



総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 11.1から引用

2) そう痒VRS

PP解析対象集団におけるWeek 12でのそう痒VRSのベースラインからの変化率の平均は、プラセボ群では–15.29%、0.1 mg/kg Q4W群では–35.38%、0.5 mg/kg Q4W群では–52.60%及び2.0 mg/kg Q4W群では–53.04%であった。

Week 12でのそう痒VRSがベースラインから2ポイント以上改善した被験者の割合は、プラセボ群では4.7%（2/43例）、0.1 mg/kg Q4W群では13.6%（6/44例）、0.5 mg/kg Q4W群では46.5%（20/43例）及び2.0 mg/kg Q4W群では30.4%（14/46例）であった。

3) EASIスコア

PP解析対象集団におけるWeek 4、8及び12でのEASI合計スコアのベースラインからの変化率、並びにベースラインから50%又は75%改善した被験者の割合を表 2.7.6.2-14に示した。

Week 12でのEASI合計スコアのベースラインからの変化率の平均は、プラセボ群では–20.89%、0.1 mg/kg Q4W群では–27.88%、0.5 mg/kg Q4W群では–44.57%及び2.0 mg/kg Q4W群では–40.29%であった。

Week 12で、EASI合計スコアがベースラインから50%改善した被験者の割合は、プラセボ群では32.6%（14/43例）、0.1 mg/kg Q4W群では43.2%（19/44例）、0.5 mg/kg Q4W群では51.2%（22/43例）及び2.0 mg/kg Q4W群では41.3%（19/46例）であり、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）及び21.7%（10/46例）であった。

EASI合計スコアが50%改善するまでの時間の中央値（95% CI）は、プラセボ群では12.0週（6.0週、推定できず）、0.1 mg/kg Q4W群では4.0週（3.0週、12.0週）、0.5 mg/kg Q4W群では4.0週（3.0週、12.0週）、2.0 mg/kg Q4W群では6.0週（4.0週、12.0週）及び2.0 mg/kg Q8W群では4.0週（2.0週、推定できず）であった。EASI合計スコアが75%改善するまでの時間の中央値（95% CI）は、0.5 mg/kg Q4W群では12.0週（8.0週、推定できず）であったが、他の投与群では中央値を推定することはできなかった。

また、Week 12でのEASI症状別スコアのベースラインからの変化率を表 2.7.6.2-15に示した。

表 2.7.6.2-14 Week 4、8及び12でのEASI合計スコアのベースラインからの変化率、並びにベースラインから50%又は75%改善した被験者の割合（Part A、PP解析対象集団）

		Week 4	Week 8	Week 12
プラセボ (N=46)	n	43	43	43
	平均（SD）	–12.12 (40.00)	–21.82 (47.00)	–20.89 (47.63)
	中央値	–7.43	–26.17	–23.65
	最小値, 最大値	–91.9, 73.2	–100.0, 85.4	–90.7, 85.4
	50%改善	10 (23.3%)	12 (27.9%)	14 (32.6%)
	75%改善	2 (4.7%)	6 (14.0%)	6 (14.0%)
0.1 mg/kg Q4W (N=46)	n	44	44	44
	平均（SD）	–26.89 (44.48)	–25.17 (51.79)	–27.88 (50.50)
	中央値	–35.70	–27.45	–40.36
	最小値, 最大値	–92.9, 94.2	–96.6, 118.1	–94.9, 95.5
	50%改善	16 (36.4%)	17 (38.6%)	19 (43.2%)
	75%改善	6 (13.6%)	8 (18.2%)	10 (22.7%)
0.5 mg/kg Q4W (N=45)	n	43	43	43
	平均（SD）	–35.70 (44.29)	–46.20 (42.62)	–44.57 (48.21)
	中央値	–41.62	–56.00	–51.43
	最小値, 最大値	–100.0, 80.3	–100.0, 80.3	–100.0, 108.1
	50%改善	18 (41.9%)	25 (58.1%)	22 (51.2%)
	75%改善	8 (18.6%)	14 (32.6%)	16 (37.2%)
2.0 mg/kg Q4W (N=47)	n	46	46	46
	平均（SD）	–33.86 (34.14)	–39.89 (34.43)	–40.29 (37.70)
	中央値	–35.78	–38.67	–38.94
	最小値, 最大値	–99.0, 56.0	–96.9, 36.9	–98.3, 36.9
	50%改善	16 (34.8%)	19 (41.3%)	19 (41.3%)
	75%改善	5 (10.9%)	10 (21.7%)	10 (21.7%)

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11.10、Table 11.18から改変

表 2.7.6.2-15 Week 12でのEASI症状別スコアのベースラインからの変化率（Part A、PP解析対象集団）

	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)
紅斑	–13.54 (44.42), n=43	–15.37 (31.92), n=44	–32.23 (40.86), n=41	–26.54 (36.96), n=45
浸潤/丘疹	–15.98 (37.36), n=43	–21,96 (37.68), n=44	–38.70 (41.67), n=43	–35.50 (32.94), n=46
掻破痕	–23.24 (40.44), n=43	–37.39 (43.89), n=43	–59.19 (35.64), n=40	–55.40 (40.15), n=46
苔癬化	–21.65 (33.41), n=43	–22.97 (50.11), n=42	–44.03 (41.67), n=43	–29.02 (35.35), n=46

平均（SD）

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11.11から改変

4) sIGA

PP解析対象集団におけるWeek 12でのsIGAのベースラインからの変化量の平均（標準偏差（以下、SD））は、プラセボ群では–0.3（1.0）、0.1 mg/kg Q4W群では–0.7（1.0）、0.5 mg/kg Q4W群では–1.0（1.1）及び2.0 mg/kg Q4W群では–0.8（1.1）であった。

また、Week 12でのsIGAがベースラインから2ポイント以上改善した被験者の割合は、プラセボ群では11.6%（5/43例）、0.1 mg/kg Q4W群では20.5%（9/44例）、0.5 mg/kg Q4W群

では30.2%（13/43例）及び2.0 mg/kg Q4W群では21.7%（10/46例）であった。

5) SCORAD

PP解析対象集団におけるWeek 12でのSCORADのベースラインからの変化率の平均（SD）は、プラセボ群では–15.97%（26.99%）、0.1 mg/kg Q4W群では–27.22%（25.81%）、0.5 mg/kg Q4W群では–39.49%（32.68%）及び2.0 mg/kg Q4W群では–38.31%（28.85%）であった。

6) アトピー性皮膚炎のBSA

PP解析対象集団におけるWeek 12でのアトピー性皮膚炎のBSAのベースラインからの変化率の平均（SD）は、プラセボ群では–13.29%（49.87%）、0.1 mg/kg Q4W群では–17.54%（47.16%）、0.5 mg/kg Q4W群では–19.68%（67.49%）及び2.0 mg/kg Q4W群では–24.36%（41.84%）であった。

7) 睡眠障害VAS

PP解析対象集団におけるWeek 12での睡眠障害VASのベースラインからの変化率の平均（SD）は、プラセボ群では–25.78%（40.07%）、0.1 mg/kg Q4W群では–49.72%（37.57%）、0.5 mg/kg Q4W群では–63.49%（44.52%）及び2.0 mg/kg Q4W群では–59.94%（37.03%）であった。

(3) 副次評価項目（Part A及びPart B）

1) そう痒VAS

ITT解析対象集団（Part A及びPart B）のうち、Part A及びPart BともにCIM331を投与された被験者のそう痒VASのベースラインからの変化率を表 2.7.6.2-19に、Part Aでプラセボ、Part BでCIM331を投与された被験者のそう痒VASのベースライン（Week 12）からの変化率を表 2.7.6.2-20に示した。

Part A及びPart BともにCIM331を投与された被験者のWeek 4及びWeek 64でのそう痒VASのベースラインからの変化率の平均（SD）は、0.1 mg/kg Q4W群では–39.46%（32.33%）及び–72.95%（28.38%）、0.5 mg/kg Q4W群では–52.20%（32.26%）及び–89.62%（11.19%）、2.0 mg/kg Q4W群では–47.45%（30.39%）及び–74.72%（28.37%）、2.0 mg/kg Q8W群では–52.78%（33.45%）及び–79.09%（24.16%）であった。

Part Aでプラセボ、Part BでCIM331を投与された被験者のWeek 16（CIM331の投与開始後4週時）及びWeek 64でのそう痒VASのベースライン（Week 12）からの変化率の平均（SD）は、0.1 mg/kg Q4W群では–33.31%（35.44%）及び–44.70%（32.00%）、0.5 mg/kg Q4W群では–39.25%（33.10%）及び–41.29%（64.16%）、2.0 mg/kg Q4W群では–55.49%（30.33%）及び–47.48%（72.70%）であり、長期投与時の治療効果の維持が示唆された。

2) EASIスコア

ITT解析対象集団（Part A及びPart B）のうち、Part A及びPart BともにCIM331を投与された被験者のEASI合計スコアのベースラインからの変化率を表 2.7.6.2-21に、Part Aでプラセボ、Part BでCIM331を投与された被験者のEASI合計スコアのベースライン（Week 12）

からの変化率を表 2.7.6.2-22に示した。

Part A及びPart BともにCIM331を投与された被験者のWeek 4及びWeek 64でのEASI合計スコアのベースラインからの変化率の平均（SD）は、0.1 mg/kg Q4W群では–25.47%（42.41%）及び–68.45%（41.62%）、0.5 mg/kg Q4W群では–32.11%（43.70%）及び–75.79%（25.40%）、2.0 mg/kg Q4W群では–32.48%（34.02%）及び–78.91%（24.34%）、2.0 mg/kg Q8W群では–25.43%（35.58%）及び–69.25%（43.96%）であった。

Part Aでプラセボ、Part BでCIM331を投与された被験者のWeek 16（CIM331の投与開始後4週時）及びWeek 64でのEASI合計スコアのベースライン（Week 12）からの変化率の平均（SD）は、0.1 mg/kg Q4W群では–5.89%（45.17%）及び–62.71%（19.35%）、0.5 mg/kg Q4W群では–27.78%（33.63%）及び6.27%（171.22%）、2.0 mg/kg Q4W群では30.42%（156.51%）及び–52.87%（65.18%）であった。各群の被験者数が少なく、外れ値により、各評価時点で大きなばらつきがみられた。

(4) 探索的評価

1) 睡眠の質（アクチグラフィ）

睡眠の質は、アクチグラフィを用いてPart AのWeek 4まで評価した。

PP解析対象集団におけるWeek 4での睡眠の質のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-16に示した。

表 2.7.6.2-16 Week 4での睡眠の質のベースラインからの変化量
（Part A、PP解析対象集団）

パラメータ	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)	2.0 mg/kg Q8W (N=45)
n	37	41	35	45	41
Sleep time（分）	7.27 (51.96)	49.46 (44.42)	53.12 (72.88)	48.17 (71.74)	47.58 (66.73)
Onset latency（分）	–4.33 (40.25)	–17.63 (30.17)	–14.84 (49.63)	–12.68 (38.79)	–17.48 (26.27)
Sleep efficiency（%）	0.812 (8.922)	8.826 (7.849)	11.142 (13.391)	10.591 (11.129)	10.280 (13.181)
Wake after sleep onset（分）	2.52 (26.63)	–16.23 (25.24)	–31.02 (40.49)	–30.06 (32.92)	–23.75 (37.89)
Wake bouts	0.0 (9.4)	2.7 (9.3)	–3.9 (13.3)	–2.7 (12.9)	–1.7 (13.1)
Sleep %（%）	0.005 (4.479)	5.255 (5.356)	8.268 (9.131)	8.449 (7.532)	6.648 (8.214)

平均（SD）

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11.53から改変

2) DLQI

PP解析対象集団におけるWeek 12でのDLQIのベースラインからの変化量の平均（SD）は、プラセボ群では–2.9（6.9）、0.1 mg/kg Q4W群では–5.1（6.3）、0.5 mg/kg Q4W群では–5.6（8.1）及び2.0 mg/kg Q4W群では–6.5（6.4）であった。

3) WPAI-AD

PP解析対象集団におけるWeek 12でのWPAI-ADの各パラメータのベースラインからの変化率を表 2.7.6.2-17に示した。

表 2.7.6.2-17 Week 12でのWPAI-ADのベースラインからの変化率（Part A、PP解析対象集団）

パラメータ	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)
全般労働障害率	–40.66 (52.77), n=11	–32.09 (47.13), n=14	–49.79 (41.02), n=12	–58.64 (46.75), n=16
日常活動性障害率	–14.82 (57.66), n=19	–27.29 (57.99), n=22	–38.54 (66.72), n=21	–64.66 (31.11), n=22
労働時間損失率	100.00 (264.58), n=3	–100.00 (0.00), n=5	–80.00 (44.72), n=5	–75.00 (50.00), n=4
労働能率低下率	–40.74 (52.64), n=11	–31.11 (47.23), n=14	–49.15 (41.18), n=12	–56.01 (57.81), n=16

平均（SD）

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11.55から改変

2.7.6.2.2.5 薬物動態/薬力学的評価

(1) 薬物動態

血清中CIM331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。また、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、CIM331の初回投与16週以降に定常状態に到達した。

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7～9日後であり、平均滞留時間（MRT）は約27日であった。

$t_{1/2}$は約16日後であった。血清中CIM331濃度のaccumulation indexの中央値は、CIM331を4週間隔で投与した3群では1.54～1.84であり、用量に応じた増加はみられなかった。

(2) 薬力学的評価

Week 4、8及び12において、CIM331を投与したいずれの群でも、SCCA1/2が5.6 µg/mL未満と5.6 µg/mL以上の被験者との間で、そう痒VASのベースラインからの変化率に明らかな違いはみられなかった。S100A9及びTCHHでも同様であった。

同様に、Week 4、8及び12でのIL-31 RAのSNPは、そう痒VASのベースラインからの変化率に影響を与えなかった。ただし、各SNPカテゴリの被験者数は不均一であったため、結果の解釈には注意を要する。

2.7.6.2.2.6 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

Part Aで治験薬（プラセボ又はCIM331）を3回投与された被験者は78.8～88.5%であった。

Part A及びPart Bを通したCIM331の投与期間の平均は、2.0 mg/kg Q8W群（31.26週）に比べ、CIM331を4週間隔で投与した3群（37.12～41.21週）でやや長かった。投与期間の最大値は60.9～65.1週であった。投与期間が48週超であった被験者は、2.0 mg/kg Q8W群では36.5%で、CIM331を4週間隔で投与した3群では51.9～61.5%であった。

Part Aでプラセボ、Part BでCIM331を投与された被験者のCIM331の投与期間の平均は35.23～38.33週で、最大値は48.3～49.1週であった。投与期間が36週超であった被験者は61.5～69.2%であった。

(2) 有害事象

1) 全有害事象

安全性解析対象集団（Part A）での有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-23に示した。また、安全性解析対象集団（Part A及びPart B）のうち、Part A及びPart BともにCIM331を投与された被験者の全投与期間（Part A及びPart B）での有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-24に、Part Aでプラセボ、Part BでCIM331を投与された被験者の全投与期間（Part A及びPart B）での有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-25に示した。

Part A

Part Aでの有害事象の発現率は、プラセボ群が67.9%（36/53例）、0.1 mg/kg Q4W群が71.7%（38/53例）、0.5 mg/kg Q4W群が66.7%（36/54例）、2.0 mg/kg Q4W群が76.9%（40/52例）及び2.0 mg/kg Q8W群が71.2%（37/52例）であった。CIM331を4週又は8週間隔で投与した群でよくみられた有害事象（5%以上）は、アトピー性皮膚炎（19.4%）、鼻咽頭炎（12.8%）、上気道感染（6.6%）、末梢性浮腫（5.7%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.2%）であった。アトピー性皮膚炎、末梢性浮腫及び頭痛は、プラセボ群に比べ、CIM331投与群で多くみられた。

末梢性浮腫は、CIM331を投与した被験者のみでみられた（0.1 mg/kg Q4W群：3.8%、0.5 mg/kg Q4W群：5.6%、2.0 mg/kg Q4W群：9.6%、2.0 mg/kg Q8W群：3.8%）。

Part Aでの因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群（15.1%）に比べ、CIM331投与群で高かった（0.1 mg/kg Q4W群：24.5%、0.5 mg/kg Q4W群：25.9%、2.0 mg/kg Q4W群：46.2%、2.0 mg/kg Q8W群：28.8%）。Part Aで最もよくみられた因果関係が否定できない有害事象はアトピー性皮膚炎であり、プラセボ群（1.9%）に比べ、CIM331投与群で多くみられた（0.1 mg/kg Q4W群：3.8%、0.5 mg/kg Q4W群：7.4%、2.0 mg/kg Q4W群：9.6%、2.0 mg/kg Q8W群：5.8%）。因果関係が否定できない末梢性浮腫の発現率は、0.1 mg/kg Q4W群が1.9%、0.5 mg/kg Q4W群が1.9%、2.0 mg/kg Q4W群が3.8%及び2.0 mg/kg Q8W群が1.9%であった。

全投与期間（Part A及びPart B）

全投与期間（Part A及びPart B）を通して、CIM331を4週又は8週間隔で投与した群でよくみられた有害事象（5%以上）は、鼻咽頭炎（26.5%）、アトピー性皮膚炎（25.1%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（10.9%）、上気道感染（9.0%）、頭痛（7.6%）、末梢性浮腫（6.2%）及び膿痂疹（5.7%）であった。全投与期間（Part A及びPart B）を通して、最もよくみられた因果関係が否定できない有害事象は、アトピー性皮膚炎、上気道感染、鼻咽頭炎、末梢性浮腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び注射部位反応であった。これらの事象の発現率は、鼻咽頭炎及び注射部位反応を除き、2.0 mg/kg Q4W群で、他のCIM331投与群に比べ、やや高かった。

有害事象の重症度は、大多数が軽度又は中等度であった。Part Aにおいて、重症度が高度の有害事象の発現率は、プラセボ群では1.9%（1/53例）、0.1 mg/kg Q4W群では15.1%（8/53例）、0.5 mg/kg Q4W群では1.9%（1/54例）、2.0 mg/kg Q4W群では11.5%（6/52例）及び2.0 mg/kg Q8W群では7.7%（4/52例）であり、用量に依存する傾向はみられなかった。Part A

並びに全投与期間（Part A及びPart B）を通して最もよくみられた高度の有害事象はアトピー性皮膚炎であり、Part A及びPart Bでの発現率は、0.1 mg/kg Q4W群では5.7%（3/53例）、0.5 mg/kg Q4W群では1.9%（1/54例）、2.0 mg/kg Q4W群では7.7%（4/52例）及び2.0 mg/kg Q8W群では1.9%（1/52例）であった。

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1) 死亡

死亡は認められなかった。

2) その他の重篤な有害事象

全投与期間（Part A及びPart B）で21例の被験者に重篤な有害事象が発現した（プラセボ群：1例、0.1 mg/kg Q4W群：3例、0.5 mg/kg Q4W群：3例、2.0 mg/kg Q4W群：4例、2.0 mg/kg Q8W群：9例、プラセボ群からPart Bで2.0 mg/kg Q4W群に再割付けされた被験者：1例）。重篤な有害事象の内容に投与群間で違いはみられなかった。21例26件の重篤な有害事象のうち、6例7件（憩室炎、アトピー性皮膚炎、皮膚感染、リンパ節症、腎盂腎炎、白内障、剥脱性皮膚炎）は、治験薬との因果関係が否定できないと評価された。重篤な有害事象のうち治験薬の投与中止に至った有害事象は6件（5例に発現）であった。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2-18に示した。

表 2.7.6.2-18 重篤な有害事象の一覧（全投与期間）

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢（歳）	有害事象[a]	発現日[b]（日目）	持続期間[c]（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
プラセボ - 2.0 mg/kg Q4W群	[redacted]	アジア人	女性	2[redacted]	網膜剥離	13	-	なし	高度	重篤	用量変更なし	軽快
プラセボ - 2.0 mg/kg Q4W群	[redacted]	白人	女性	5[redacted]	憩室炎	295	12	あり	高度	重篤	用量変更なし	回復
0.1 mg/kg Q4W群	[redacted]	アジア人	男性	3[redacted]	膿皮症	34	38	なし	高度	重篤	用量変更なし	回復
0.1 mg/kg Q4W群	[redacted]	アジア人	男性	2[redacted]	非アルコール性脂肪性肝炎	263	-	なし	軽度	重篤	用量変更なし	未回復
0.1 mg/kg Q4W群	[redacted]	黒人又はアフリカ系米国人	女性	2[redacted]	心房細動	495	3	なし	中等度	重篤	該当せず	回復
0.5 mg/kg Q4W群	[redacted]	白人	女性	5[redacted]	アトピー性皮膚炎	127	3	なし	中等度	重篤	該当せず	回復
0.5 mg/kg Q4W群	[redacted]	白人	女性	2[redacted]	蕁麻疹	378	2	なし	中等度	重篤	用量変更なし	回復
0.5 mg/kg Q4W群	[redacted]	黒人又はアフリカ系米国人	女性	2[redacted]	発疹	344	65	なし	中等度	重篤	投与中断	回復
2.0 mg/kg Q4W群	[redacted]	アジア人	女性	4[redacted]	アトピー性皮膚炎	10	18	なし	高度	重篤	投与中止	回復
2.0 mg/kg Q4W群	[redacted]	白人	男性	4[redacted]	アトピー性皮膚炎	59	9	あり	高度	重篤	投与中止	回復
					皮膚感染	59	9	あり	高度	重篤	投与中止	回復
2.0 mg/kg Q4W群	[redacted]	白人	女性	3[redacted]	リンパ節症	75	61	あり	中等度	重篤	投与中止	回復
2.0 mg/kg Q4W群	[redacted]	白人	男性	6[redacted]	上肢骨折	107	79	なし	高度	重篤	用量変更なし	回復
					関節脱臼	107	79	なし	高度	重篤	用量変更なし	回復
2.0 mg/kg Q8W群	[redacted]	白人	男性	4[redacted]	大発作痙攣	169	8	なし	高度	重篤	投与中止	回復
2.0 mg/kg Q8W群	[redacted]	白人	男性	3[redacted]	冠動脈狭窄	298	8	なし	高度	重篤	用量変更なし	回復
2.0 mg/kg Q8W群	[redacted]	白人	女性	2[redacted]	腎盂腎炎	114	10	あり	中等度	重篤	用量変更なし	回復
2.0 mg/kg Q8W群	[redacted]	白人	女性	5[redacted]	パーキンソン病	21	-	なし	中等度	重篤	用量変更なし	未回復
2.0 mg/kg Q8W群	[redacted]	アジア人	男性	4[redacted]	白内障	449	-	あり	軽度	重篤	該当せず	未回復
2.0 mg/kg Q8W群	[redacted]	アジア人	女性	5[redacted]	帯状疱疹	36	50	なし	高度	重篤	用量変更なし	回復
2.0 mg/kg Q8W群	[redacted]	白人	男性	5[redacted]	剥脱性皮膚炎	1	27	あり	高度	重篤	投与中止	回復
					単純ヘルペス	10	10	なし	軽度	重篤	該当せず	回復
2.0 mg/kg Q8W群	[redacted]	白人	男性	2[redacted]	アトピー性皮膚炎	77	5	なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					感染	77	5	なし	中等度	重篤	該当せず	回復

表 2.7.6.2-18 重篤な有害事象の一覧（全投与期間） （続き）

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢（歳）	有害事象[a]	発現日[b]（日目）	持続期間[c]（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
2.0 mg/kg Q8W群	[redacted]	白人	女性	2[redacted]	感染	18	123	なし	高度	重篤	投与中断	回復
					アトピー性皮膚炎	106	35	なし	高度	重篤	投与中断	回復

a：MedDRA/J Ver.16.1（PT）

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

総括報告書（5.3.5.1-1）Appendix 16.2.36から改変

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

【識別コード：[redacted]、MedDRA PT名：憩室炎（医師記載名：憩室炎）】

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
プラセボ - 2.0 mg/kg Q4W群	[redacted]	白人	女性	5[redacted]	憩室炎	295	12	あり	高度	重篤	用量変更なし	回復

投与期間	Day 1～Day 309（Part Aではプラセボ、Part Bでは2.0 mg/kgを4週間隔投与）
既往歴・合併症	環境アレルギー、胃食道逆流性疾患、痔核、間欠性の副鼻腔炎に伴う頭痛、閉経周辺期症状、反応性気道疾患、尿失禁、胆嚢切除、帯状疱疹、子宮ポリープ及び毛巣嚢胞
併用薬[d]	イブプロフェン、スクラルファート
経過・処置	Day 295、被験者は（主に左右の下腹部の）腹痛悪化のため入院した。腹痛は温めると軽快した。腹痛が発現する前、微熱及び悪心とともに便秘が約2日間続いていた。入院時、被験者は憩室炎と診断された。治験担当医師は、本事象の重症度を高度、治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した。非重篤な軽度の肺底部無気肺及び脂肪肝性肝炎も認められたが、治験担当医師は両事象とも治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。 同日に実施した腹部及び骨盤部の造影剤を用いたコンピュータ断層撮影の結果、閉塞はみられなかったが、4～5 cmの大きさの急性S状結腸憩室炎を伴う横行、下行及びS状結腸が認められた。被験者に下痢、メレナ、血便又は吐血の既往はなく、過去に憩室の痛み又は不快感を認めたこともなかった。 身体所見として、恥骨上部及び左下腹部領域に著しい圧痛を伴う腸雑音減少が認められた。憩室炎に対してメトロニダゾール及びシプロフロキサシンが投与され、Day 299に被験者は退院した。Day 306、本事象は後遺症なく回復したと判断された。Day 309、治験実施施設への来院時、被験者は平熱でバイタルサインは安定していた。 治験薬に対する措置は取られなかった。 Day 336、気管支反応性亢進（反応性気道疾患の悪化）が認められたため、Day 400に治験を中止した。治験担当医師は、本事象の重症度を中等度、治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した。被験者はMetoprolol ER Succinateの投与をDay 317より受け、経口アジスロマイシン、hydrocodone acetaminophen、prednisoneの投与、並びにシムビコートの吸入投与をDay 399より受けた。本報告時、気管反応性亢進は継続していた。

経過・処置

検査日	検査項目	単位	正常範囲	結果
ベースライン	ヘモグロビン	g/L	130-180	155
	ヘマトクリット	%	0.37-0.49	0.45
	血小板	10^9/L	150-350	316
	赤血球	10^{12}/L	4.5-5.3	5.14
Day 295	白血球	10^3/μL	4.5-11	12
	好中球数	10^3/μL	2-8.8	9.26
	グルコース	mg/dL	74-106	116
	カルシウム	mg/dL	8.4-10.2	10.4
	アルカリホスファターゼ	U/L	38-126	129
Day 336	ヘモグロビン	g/L	130-180	144
	ヘマトクリット	%	0.37-0.49	0.42
	血小板	10^9/L	150-350	144
	赤血球	10^{12}/L	4.5-5.3	4.90

a：MedDRA/J Ver.16.1（PT）
b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）
c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）
d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

【識別コード：[redacted]、MedDRA PT名：アトピー性皮膚炎、皮膚感染（医師記載名：アトピー性皮膚炎による紅皮症、高度の皮膚細菌重複感染）】

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
2.0 mg/kg Q4W群	[redacted]	白人	男性	4[redacted]	アトピー性皮膚炎	59	9	あり	高度	重篤	投与中止	回復
					皮膚感染	59	9	あり	高度	重篤	投与中止	回復

投与期間	Part A：Day 1～Day 54
既往歴・合併症	猫のふけアレルギー、かびアレルギー、花粉アレルギー、無症候性高尿酸血症、陰茎乳頭腫の外科的切除、喘息、アレルギー性結膜炎及びアレルギー性鼻炎
併用薬[d]	-
経過・処置	Day 59、皮膚感染、戦慄及び体温上昇（37.8°C）を伴うアトピー性皮膚炎の持続的悪化が認められた。同日、被験者は治験を中止した。治験担当医師は、アトピー性皮膚炎の増悪及び皮膚感染の重症度をともに高度、治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した。Day 62、被験者は開業医の診察を受け、アトピー性皮膚炎による紅皮症及び高度の皮膚細菌重複感染が確認された。これらの事象は重篤と判断され、治験中止に至った。 被験者はDay 62よりクリンダマイシンの投与を5日間受けた。また、アトピー性皮膚炎に対して被験者はClatra（bilastinum）の経口投与及びDexerylの投与を受けていた。Day 63、被験者は治験実施施設を受診し、上述の症状を報告した。治験担当医師により身体所見が確認された。皮膚の変化以外の異常は認められなかった。皮膚科検査が実施され、滲出及び黄色い痂皮などの細菌重複感染の特徴を伴う皮膚の全身炎症がみられた。同日、被験者は紅皮症のため入院した。

経過・処置

治験薬の投与後にそう痒の軽快とともに明らかな改善が認められた。被験者は過去にシクロスポリンの投与を2年間受けていたが、腹痛のため中止された。
皮膚状態の悪化は皮膚軟化剤を使用しなかった数日間の後に認められ、病院で治療を受けた後に改善したと報告された。
治験実施施設では、皮膚の重複感染は治験薬の免疫抑制作用が原因であると判断された。
被験者はセチリジン及びLacidofilの経口投与をDay 63より4日間受けた。コレステロール軟膏及びClobex 1日1回の局所投与、並びにDexavenの筋肉内投与をDay 63より5日間受けた。
これらの事象に対し、パラフィン軟膏の投与及び光線療法をDay 63より継続し、Magistral軟膏300 mg1日2回の局所投与をDay 63より22日間、デルモベート1日2回の局所投与をDay 68に受けた。炎症及びそう痒はほぼ消失し、皮膚乾燥は軽快した。
これらの事象のため、治験薬の投与は中止され、治験薬の最終投与日はDay 54であった。これらの事象は発現から9日後（Day 67）に回復したと報告され、同日に被験者は退院した。
退院時処方にはMagistral軟膏の局所投与が含まれた。

検査日／検体採取日	検査項目	単位	正常範囲	結果
Day 64	アラニンアミノトランスフェラーゼ	U/L	0-41	12
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	U/L	0-40	13
	好塩基球数	$10^3/\mu L$	0-20.0	0.01
	好塩基球（白血球百分率）	%	0-2.0	0.2
	尿中ビリルビン			陰性
	血中クレアチニン	mg/dL	0.67-1.17	0.72
	血糖	mg/dL	60-99	133
	尿潜血			陰性
	CRP	mg/dL	0-5.0	34.2
	好酸球数	$10^3/\mu L$	0.10-0.50	0.03
	好酸球（白血球百分率）	%	5.0-1.0	0.5
	尿糖			陰性
	ヘマトクリット	%	36.0-48.0	41.6
	ヘモグロビン	g/dL	12.0-16.5	13.6
	リンパ球数	$10^3/\mu L$	0.90-5.0	1.46
	リンパ球（白血球百分率）	%	20.0-45.0	24.3
	平均赤血球ヘモグロビン	pg	27.0-34	29.0
	平均赤血球ヘモグロビン濃度	g/dL	32.0-32.7	32.7
	平均赤血球容積	fL	80.0-100.0	88.7
	平均血小板容積	fL	9.0-13.0	11.3
	単球数	$10^3/\mu L$	0.20-0.80	0.91
	単球（白血球百分率）	%	3.0-8.0	15.1
	好中球数	$10^3/\mu L$	1.9-8.0	3.60
	好中球（白血球百分率）	%	45-74	59.9
	尿中亜硝酸塩			陰性
	血小板数	$10^3/\mu L$	150-400	403

経過・処置

検査日／検体採取日	検査項目	単位	正常範囲	結果
Day 64	尿蛋白			陰性
	赤血球数	$10^6/\mu L$	4.0-5.5	4.69
	尿比重		1.010-1.0251	.030
	尿中ケトン体			陰性
	白血球数	$10^3/\mu L$	4.0-10.0	6.0
	尿pH		5.0-6.0	5.0
	尿中白血球			陰性
	白血球			陰性
	多稜形扁平上皮細胞			高倍率視野で単一

a：MedDRA/J Ver.16.1（PT）
b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）
c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）
d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

【識別コード：[redacted]、MedDRA PT名：リンパ節症（医師記載名：リンパ流量低下を伴うリンパ節症）】

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
2.0 mg/kg Q4W群	[redacted]	白人	女性	3[redacted]	リンパ節症	75	61	あり	中等度	重篤	投与中止	回復

投与期間	Part A：Day 1～Day 57
既往歴・合併症	甲状腺機能低下症及び回帰性リウマチ
併用薬[d]	Movalis、ケトプロフェン
経過・処置	Day 29、被験者は回帰性リウマチ（回帰性リウマチの増悪）と診断され、治験薬の投与中止に至った。治験担当医師は、本事象の重症度を中等度、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。被験者はアセトアミノフェンの経口投与をDay 29より13日間受けた。本事象は、発現から107日後に回復したと報告された。 Day 75、以下の事象が認められた：労作性呼吸困難、仰臥位呼吸困難、両下肢腫脹の増大（治療は無効）、鼠径部リンパ節症（2 × 3 cm）、微熱、進行性の脱力、無感情、関節痛の悪化（両側の中手指節、肩、膝、肘、手首）、進行性の硬直及び大腿筋ミオパチー。同日、被験者はリンパ節増殖性プロセス及び／又は肺塞栓症の疑いの診断を受け、入院した。 Day 75に実施した胸部X線検査及び腹腔の超音波検査の結果は正常であった。Day 76の肺動脈のコンピュータ断層撮影（CT）血管造影の結果、肺塞栓症の可能性は除外されたが、多数の鼠径窩リンパ節肥大が認められた。同日の頚動脈及び椎骨動脈のドップラー超音波検査の結果、肥大した不均質な両鼠径部リンパ節が認められた。心血管の超音波検査の結果、収縮機能障害はみられなかった。

経過・処置

Day 75、非重篤なアトピー性皮膚炎（アトピー性皮膚炎の増悪）も認められた。治験担当医師は、本事象の重症度を中等度、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。被験者はClexane（エノキサパリン）の皮下投与をDay 75より5日間受けた。アトピー性皮膚炎の増悪は発現から61日後に回復したと報告された。被験者はEuthyrox（レボチロキシン）の経口投与をDay 75より継続し、Arechin（chloroquine phosphate）、Jovesto（desloratadinium）及びNebilenin（nebivolol）の経口投与をDay 75より61日間、並びにプロトンポンプ阻害薬（pantoprazole）の投与を受けた。

Day 77の甲状腺の超音波検査の結果、両甲状腺のエコー輝度は正常で、限局性病変は認められなかった。Day 78、腹腔及び小骨盤のCT血管造影の結果、婦人科の診察を要したわずかな子宮腔拡大とともに、鼠径部リンパ節の病的肥大の所見が確認された。同日、組織病理学的評価のため、鼠径部よりリンパ節生検の検体が採取された。末梢血の評価の結果、軽度の貧血及び血小板数増加が認められた。

入院中に継続的に実施した安静時の心電図検査の結果、洞調律は一定で100/min、心臓の位置は中央であり、刺激プロセスは正常範囲内であった。

被験者はリンパ節症に対する治療を受け、Day 79に家庭医及びリウマチ外来クリニックの指導の下で更なる治療を受けるよう勧められ、良好な状態で退院した。投与された薬剤の反復投与が必要とされた。

Day 85、病理形態学的報告によると、リンパ節の構造は維持されていたが、わずかなリンパ濾胞の増殖が認められた。

拡張した洞には複数の形質細胞（CD138+）及びマクロファージ（CD68+）が認められ、その内のいくつかはメラニンを多く含んでいた。顕微鏡検査の結果、皮膚病性リンパ節炎の診断を支持する結果が得られ、被験者は重篤なリンパ節症（リンパ流量低下を伴うリンパ節症）と診断された。治験担当医師は、本事象の重症度を中等度、治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した。

回帰性リウマチ、リンパ節症及びアトピー性皮膚炎のため、治験薬の投与は中止された（治験薬の最終投与日はDay 57）。Day 174、被験者は有害事象のため治験を中止した。

検査日	検査項目	単位	正常範囲	結果
日付不明	活性化部分トロンボプラスチン時間、1回目	Sec	28-42	26.6
	活性化部分トロンボプラスチン時間、2回目	Sec	28-42	30.1
	アラニンアミノトランスフェラーゼ	U/L	<31	15
	α1フェトプロテイン	ng/mL	不明	<0.605
	抗核抗体	不明	不明	0.50
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	U/L	<31	13
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	U/L	<31	11
	血中クレアチンホスホキナーゼMB	U/L	<24	35
	フィブリンDダイマー	µg/mL	<0.5	1.191
	フィブリンDダイマー	µg/mL	<0.5	4.534
	ヘマトクリット	%	37-47	30.6
	ヘマトクリット	%	37-47	35.7
	ヘモグロビン	g/dL	12-15.5	9.7
	ヘモグロビン	g/dL	12-15.5	11.3

経過・処置

検査日	検査項目	単位	正常範囲	結果
日付不明	血小板数	$10^3/\mu L$	145-350	664
	血小板数	$10^3/\mu L$	145-350	536
	リウマチ因子	IU/mL	<14	77
	リウマチ因子	IU/mL	<14	631
Day 76	活性化部分トロンボプラスチン時間	sec	28-42	27.5
	アラニンアミノトランスフェラーゼ	U/L	<31	14
	血中クレアチンホスホキナーゼMB	U/L	<24	31
	血中鉄	μg/dL	37-145	17
	血中甲状腺刺激ホルモン	μIU/mL	0.27-4.2	4.5
	着色尿	該当なし	不明	明色
	フィブリンDダイマー	μg/mL	<0.5	2.905
	ヘマトクリット	%	37-47	32.9
	ヘモグロビン	g/dL	12-15.5	10.9
	平均赤血球ヘモグロビン	pg	27-34	25.3
	平均赤血球ヘモグロビン濃度	g/dL	32-36	33.1
	平均赤血球容積	fL	80-94	76.5
	血小板数	$10^3/\mu L$	145-350	602
	赤血球分布幅	%	11.5-14.5	15.4
	リウマチ因子	IU/mL	<14	631.77
	尿比重	該当なし	1.016-1.022	1.030

a：MedDRA/J Ver.16.1（PT）

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

【識別コード：[redacted]、MedDRA PT名：腎盂腎炎（医師記載名：腎盂腎炎）】

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
2.0 mg/kg Q8W群	[redacted]	白人	女性	2[redacted]	腎盂腎炎	114	10	あり	中等度	重篤	用量変更なし	回復

投与期間	Part A：Day 1～Day 85 Part B：Day 113～Day 421
既往歴・合併症	間欠性の浮動性めまい及び智歯抜歯
併用薬[d]	-
経過・処置	Day 71、非重篤なC-反応性蛋白増加及び蛋白尿が認められた。治験担当医師は、C-反応性蛋白増加の重症度を中等度、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。治験担当医師は、蛋白尿の重症度を軽度、治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した。C-反応性蛋白増加は発現から15日後に、蛋白尿は発現から9日後に回復した。治験薬に対する措置は取られなかった。

経過・処置

Day 113、非重篤なC-反応性蛋白増加が再度発現した。治験担当医師は、本事象の重症度を軽度、治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した。本事象は発現から29日後に回復した。本事象に対する治療は報告されなかった。治験薬に対する措置は取られなかった。
Day 113、疝痛様の側腹部痛、悪心、嘔吐、浮動性めまい及び吐き気が認められた。疼痛は高度であり、体位を変換しても緩和されなかった。排尿困難が約5日間、並びに排尿痛及び多尿が約2日間認められた。抗生剤治療は行われず、被験者は2 L/日の水分摂取を受けた。
Day 114、重篤な腎盂腎炎が認められ、被験者は入院した。入院時の体温は36.2°C、血圧は100/70 mmHgであった。腹部は柔軟で触知可能な腫瘤はなく、圧痛も認められなかった。触診で、肋骨脊柱角、尿道及び膀胱領域に異常は認められなかった。尿検査の結果、亜硝酸塩が陽性であり、また、ヒト絨毛性ゴナドトロピンβ分画陰性であった。左右の腎臓の形状、位置及び輪郭に異常はなかった。尿流量低下の徴候、腎結石及び疑わしいエコー域はみられなかった。膀胱は平滑な壁に囲まれ、占拠性腫瘤又は壁変化は認められなかった。腹部及び尿道のCTの結果、異常所見はみられなかった。関連する臨床検査値異常を下表に示した。治験担当医師は、腎盂腎炎の重症度を中等度、治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した。被験者はシプロフロキサシンの経口投与をDay 114より10日間受けた。治験薬に対する措置は取られなかった。
Day 115、被験者は退院した。本事象はDay 123（発現から10日後）に回復したと報告された。
Day 478、非重篤な腎盂腎炎が発現した。本事象の重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。腎盂腎炎に対し、被験者はシプロフロキサシンの経口投与を受けた。治験薬に対する措置は取られなかった。

検査日	検査項目	単位	正常範囲	結果
Day –16	尿蛋白	No unit	1-3	1
	白血球	10^9/L	4.5-11	9.1
	血中ビリルビン	µmol/L	0-17	6
	CRP	mg/L	0-3	0.65
Day 71	尿蛋白	No unit	1-3	4
Day 114	活性化部分トロンボプラスチン時間	Seconds	25-37	21
	血中ビリルビン	mg/dL	<0.9	1.4
	CRP	mg/dL	<0.50	1.42
	白血球	/nL	4.2-9.07	19.34
Day 115	CRP	mg/dL	<0.50	3.37
	白血球	/nL	4.2-9.07	4.91
Day 280	尿蛋白	No unit	1-3	5

a：MedDRA/J Ver.16.1（PT）
b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）
c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）
d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

【識別コード：[redacted]、MedDRA PT名：白内障（医師記載名：左眼白内障)】

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
2.0 mg/kg Q8W群	[redacted]	アジア人	男性	4[redacted]	白内障	449	-	あり	軽度	重篤	該当せず	未回復

投与期間	Part A：Day 1～Day 85 Part B：Day 113～Day 421
既往歴・合併症	不眠症、喘息及びアレルギー性鼻炎
併用薬[d]	ヒルドイドソフト軟膏（ヘパリン類似物質)、白色ワセリン
経過・処置	Day 91、約2カ月前より右眼の視力低下が認められたため、被験者は眼科を受診した。右眼の視力は0.7であり、左眼の視力は1.2であった。被験者はアトピー性皮膚炎又はステロイド外用薬の使用が原因の右眼白内障と診断された。 Day 449、左眼の視力低下のため、被験者は眼科を再受診した。右眼の視力は0.8、左眼の視力は0.7であった。被験者は両眼白内障と診断された。 Day 540、被験者は入院し、白内障による水晶体摘出を受けた。眼内レンズ強膜内縫合固定及び前部硝子体切除が実施された。術後に炎症予防のため、デキサメタゾンリン酸塩の注射を受けた。被験者は再度、術後の感染予防のために、レボフロキサシンの経口投与及びレボフロキサシン点眼液を、術後の炎症予防のために、ベタメタゾン点眼液及びジクロフェナク点眼液の投与を受けた。 Day 543、本事象は軽快したと判断され、同日に被験者は退院した。治験薬に対する措置は取られなかった。 治験担当医師は、白内障形成を喫煙と関連ありと評価した。 視力検査は実施されなかった。

a：MedDRA/J Ver.16.1（PT）
b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）
c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）
d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

【識別コード：[redacted]、MedDRA PT名：剥脱性皮膚炎、単純ヘルペス（医師記載名：アトピー性紅皮症、単純ヘルペス感染)】

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
2.0 mg/kg Q8W群	[redacted]	白人	男性	5[redacted]	剥脱性皮膚炎	1	27	あり	高度	重篤	投与中止	回復
					単純ヘルペス	10	10	なし	軽度	重篤	該当せず	回復

投与期間	Part A：Day 1
既往歴・合併症	高血圧、乾癬及び脊柱変性
併用薬[d]	-

経過・処置

Day 1、アトピー性皮膚炎の病変の悪化が認められ、重篤な剝脱性皮膚炎（アトピー性紅皮症）と診断され、治験中止に至った。
Day 8、被験者は病院の皮膚科病棟に入院し、浮腫、毛細血管性出血、びらん及びひび割れを伴う全身紅斑（紅皮症）が認められた。治験担当医師は、剝脱性皮膚炎（アトピー性紅皮症）の重症度を高度、治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した。
Day 10、被験者は重篤な殿部単純ヘルペス感染（CHU-13）及び非重篤な洞性頻脈と診断された。治験担当医師は、単純ヘルペス及び洞性頻脈の重症度を軽度、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。
被験者は0.5% prednisolone pivalate軟膏の局所投与をDay 8より20日間、heviranの経口投与をDay 12より16日間、Polcortolon TC（テトラサイクリン）の局所投与をDay 10より10日間、オーグメンチンの経口投与をDay 8より10日間、クレマスチンの経口投与をDay 8より5日間、dexapolcortの局所投与をDay 8より5日間、dexavenの筋肉内投与をDay 8より5日間、フロセミドの経口投与をDay 8より5日間及びヒドロキシジンの経口投与をDay 8より5日間受けた。また、Mediderm（皮膚軟化ローション）により油分を集中的に補給した。
アトピー性紅皮症の症状は改善し、被験者はDay 12に退院した。
剝脱性皮膚炎及び洞性頻脈のため、治験薬の投与は中止された（治験薬の最終投与日はDay 1）。
剝脱性皮膚炎（アトピー性紅皮症）は発現から27日後に回復し、単純ヘルペスは発現から10日後に回復したと報告された。洞性頻脈は発現から78日後に回復したと報告された。
Day 85、被験者は剝脱性皮膚炎及び洞性頻脈のため治験を中止した。

検査日	検査項目	単位	正常範囲	結果
Day 1（ベースライン）	血中クレアチニン	μmol/L	0-133	143
Day 8	血中クレアチニン	μmol/L	0-133	130
Day 85	血中クレアチニン	μmol/L	0-133	118
Day 1（ベースライン）	CRP	mg/L	0-3	22.34
Day 8	CRP	mg/L	0-3	141.45
Day 1（ベースライン）	リンパ球	10^9/L	1-4.8	0.93
Day 8	リンパ球	10^9/L	1-4.8	1.66
Day 85	リンパ球	10^9/L	1-4.8	1.23
Day 1（ベースライン）	好中球	10^9/L	1.8-7.7	8.55
Day 8	好中球	10^9/L	1.8-7.7	14.50
Day 85	好中球	10^9/L	1.8-7.7	8.03
Day 1（ベースライン）	白血球	10^3/μL	4.1-12.3	12.3
Day 8	白血球	10^3/μL	4.1-12.3	19.35

a：MedDRA/J Ver.16.1（PT）
b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）
c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）
d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

3) 他の重要な有害事象

Part Aでの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群が1.9%（1/53例）、0.1 mg/kg Q4W群が9.4%（5/53例）、0.5 mg/kg Q4W群が5.6%（3/54例）、2.0 mg/kg Q4W群が7.7%（4/52例）及び2.0 mg/kg Q8W群が5.8%（3/52例）であった。

Part A及びPart Bで、治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群に1例、0.1 mg/kg Q4W群に7例、0.5 mg/kg Q4W群に3例、2.0 mg/kg Q4W群に5例及び2.0 mg/kg Q8W群に6例の計22例に28件認められ、プラセボ群からPart Bで0.1 mg/kg Q4W群又は2.0 mg/kg Q4W群に再割付けされた被験者のうち2例にも2件認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率や内容に、投与群間で違いはみられなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象30件のうち、15件は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと評価され、6件は重篤な有害事象であった。

Part Aでは、投与後24時間以内の注射関連反応（以下、IRRs）が12例に発現した。その発現率は、プラセボ群が1.9%、0.1 mg/kg Q4W群が5.7%、0.5 mg/kg Q4W群が7.4%、2.0 mg/kg Q4W群が3.8%及び2.0 mg/kg Q8W群が3.8%であった。

Part A及びPart Bでは、IRRsが16例に発現した。IRRsの発現率や内容に、投与群間で違いはみられなかった。IRRsの大多数はPart Aで発現していることから、治験が進行するにしたがい、注射に対する忍容性が良くなったことが示唆された。

IRRsの大多数は、重症度が軽度であり、治験薬との因果関係はありと判断された。IRRsは、重篤な有害事象である剥脱性皮膚炎の1例を除き、治験薬の投与中止には至らなかった。IRRsの大多数が局所的な反応であった。

Part Aでの皮膚感染（治験依頼者の医師により皮膚の感染症と判断された事象）の発現率は、プラセボ群が7.5%（4/53例）、0.1 mg/kg Q4W群が17.0%（9/53例）、0.5 mg/kg Q4W群が14.8%（8/54例）、2.0 mg/kg Q4W群が11.5%（6/52例）及び2.0 mg/kg Q8W群が15.4%（8/52例）であった。Part A及びPart Bでの皮膚感染の発現率は、0.1 mg/kg Q4W群が28.3%（15/53例）、0.5 mg/kg Q4W群が31.5%（17/54例）、2.0 mg/kg Q4W群が13.5%（7/52例）及び2.0 mg/kg Q8W群が28.8%（15/52例）であった。皮膚感染の大多数はPart Aで発現し、Part Bでは発現率が減少傾向であり、用量に依存した発現率の上昇はみられなかった。

CIM331のその他の注目すべき有害事象を、白内障、カポジ水痘様発疹、円形脱毛症、知覚異常、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アトピー性皮膚炎以外のアレルギー症状（例：喘息、アレルギー性鼻炎）及びIRRsとした。

Part Aでの注目すべき有害事象の発現率は、プラセボ群（11.3%）とCIM331を4週又は8週間隔で投与した群（11.1～13.2%）で同様であり、用量に依存した関係はみられなかった。

Part A及びPart Bでは、注目すべき有害事象が58例に発現した。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は、0.1 mg/kg Q4W群（7.5%）及び0.5 mg/kg Q4W群（5.6%）に比べ、2.0 mg/kg Q4W群（15.4%）及び2.0 mg/kg Q8W群（11.5%）で高かった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の値は、CIM331の用量に依存して高値であった。血中クレアチ

ンホスホキナーゼ増加の大多数は一過性であり、血中クレアチンホスホキナーゼ増加はすべて骨格筋由来の上昇であった。

Part A及びPart Bでは、喘息が11例12件に発現した（Part A：4例5件、Part B又は安全性の追跡調査期間：7例7件）。PT名が「喘息」とコーディングされた6例のうち、3例は新たに喘息を発症し、1例は喘息の再発、2例は喘息の悪化であった。喘息と治験薬の用量又は投与期間に関連はみられなかった。

(4) 臨床検査値の評価

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。

Part Aでは、プラセボと比べてCIM331を4週又は8週間隔で投与した群で、TARCの一過性の上昇がみられた。また、Part Aでプラセボ、Part BでCIM331を投与された被験者でも同様の上昇がみられた。TARCの一過性の上昇の理由及びアトピー性皮膚炎との関連性は不明であった。Part A及びPart BでのTARCの平均及び中央値は、時間の経過とともに減少傾向であった。

(5) その他の安全性評価項目

バイタルサイン、12誘導心電図及び最大呼気流量の平均に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

CIM331投与後に抗CIM331抗体が陽性と判定された被験者の割合は、CIM331を4週又は8週間隔で投与した群の7.1%（15/211例）であった。その内、ベースラインから抗CIM331抗体が陽性と判定された1例（0.1 mg/kg Q4W群）のWeek 64で、CIM331中和抗体が陽性と判定された。

2.7.6.2.2.7 結論

本治験は、局所療法によるコントロールが不十分又は局所療法に不耐性のアトピー性皮膚炎患者を対象に行った。CIM331（0.1 mg/kg、0.5 mg/kg及び2.0 mg/kgを4週間隔で投与）は、プラセボと比較して、そう痒VASをWeek 12で統計学的に有意に減少させることが示された。CIM331を4週間隔で投与した群では、0.1 mg/kgよりも0.5 mg/kg及び2.0 mg/kgでそう痒VASをより改善させたことから、CIM331の用量反応性が示唆された。また、2.0 mg/kgを8週間隔で投与した群では、Week 8でプラセボよりもそう痒VASを改善させた。

そう痒VASの改善に加え、有効性の副次評価項目でも、CIM331は初回投与4週後に改善が認められた後、治療効果は長期間維持された。最大効果がみられたCIM331の用法用量は0.5 mg/kgの4週間隔投与であり、2.0 mg/kgの4週又は8週間隔投与で更なる効果は認められなかった。

また、CIM331は患者の睡眠の質及び時間並びにquality of life（QOL）尺度を改善し、労働生産性の低下を減少させた。

局所療法によるコントロールが不十分又は局所療法に不耐性のアトピー性皮膚炎患者を対象に、CIM331を64週間投与したときの忍容性は良好であった。プラセボに比べ、CIM331で多くみられた有害事象は、アトピー性皮膚炎、末梢性浮腫、頭痛、皮膚感染及びIRRsであった。

表 2.7.6.2-19 ベースラインからのそう痒VASの変化率（Part A及びPart B：CIM331）（全投与期間、ITT解析対象集団（Part A及びPart B））

		Week 4	Week 8	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48	Week 60	Week 64
0.1 mg/kg Q4W (N=53)	n	51	47	45	37	32	32	29	29
	平均（SD）	–39.46 (32.33)	–43.29 (30.81)	–48.61 (28.34)	–58.93 (34.09)	–63.74 (30.86)	–74.82 (22.66)	–73.37 (23.80)	–72.95 (28.38)
	中央値	–35.90	–39.34	–48.66	–60.92	–63.64	–78.09	–81.35	–83.07
	最小値, 最大値	–96.5, 14.5	–99.7, 8.2	–100.0, 13.8	–100.0, 12.5	–100.0, 17.3	–100.0, –9.4	–100.0, –16.3	–100.0, –10.0
0.5 mg/kg Q4W (N=54)	n	53	46	45	34	30	29	26	26
	平均（SD）	–52.20 (32.26)	–59.89 (34.63)	–66.27 (33.71)	–84.35 (20.57)	–83.29 (23.92)	–81.24 (27.84)	–85.72 (15.08)	–89.62 (11.19)
	中央値	–54.22	–64.29	–83.15	–93.76	–95.23	–94.58	–91.42	–94.26
	最小値, 最大値	–99.9, 30.1	–100.0, 33.6	–100.0, 5.6	–100.0, –26.3	–100.0, –2.9	–100.0, –1.9	–100.0, –48.4	–100.0, –57.5
2.0 mg/kg Q4W (N=52)	n	49	47	46	32	31	29	30	28
	平均（SD）	–47.45 (30.39)	–60.15 (34.31)	–66.31 (28.95)	–74.45 (25.94)	–74.70 (24.58)	–73.01 (28.34)	–75.72 (28.32)	–74.72 (28.37)
	中央値	–49.46	–74.65	–72.96	–88.92	–83.00	–82.59	–88.62	–83.82
	最小値, 最大値	–98.7, 9.9	–100.0, 14.6	–100.0, 2.3	–100.0, –8.3	–100.0, –14.6	–100.0, –11.9	–100.0, –10.1	–100.0, –6.4
2.0 mg/kg Q8W (N=52)	n	46	45	39	28	23	19	19	18
	平均（SD）	–52.78 (33.45)	–54.83 (31.31)	–64.13 (31.55)	–69.69 (32.29)	–83.63 (23.14)	–84.01 (23.42)	–77.39 (26.42)	–79.09 (24.16)
	中央値	–59.37	–59.98	–69.23	–77.15	–91.03	–94.39	–87.52	–89.81
	最小値, 最大値	–99.8, 2.9	–100.0, 0.5	–100.0, 13.7	–100.0, 22.3	–100.0, –22.2	–100.0, –28.8	–100.0, –22.2	–100.0, –15.6

データは補完せず、救済治療開始後のデータを含めた。

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11.22から引用

表 2.7.6.2-20 ベースライン（Week 12）からのそう痒VASの変化率（Part A：プラセボ ⇒ Part B：CIM331）（Part B、ITT解析対象集団（Part A及びPart B））

		Week 16	Week 20	Week 24	Week 48	Week 60	Week 64
プラセボ-	n	12	11	11	8	8	8
0.1 mg/kg Q4W	平均（SD）	–33.31 (35.44)	–29.80 (29.23)	–31.04 (32.30)	–48.06 (38.16)	–32.31 (33.74)	–44.70 (32.00)
(N=12)	中央値	–24.83	–25.48	–38.56	–58.07	–41.80	–54.38
	最小値, 最大値	–95.1, 13.1	–97.5, 9.2	–95.1, 20.7	–95.2, –3.4	–80.6, 22.7	–79.4, 9.7
プラセボ-	n	12	12	10	7	6	5
0.5 mg/kg Q4W	平均（SD）	–39.25 (33.10)	–40.43 (53.47)	–54.07 (39.59)	–31.49 (64.30)	–46.50 (53.81)	–41.29 (64.16)
(N=12)	中央値	–33.53	–58.41	–67.78	–31.66	–63.99	–79.29
	最小値, 最大値	–85.3, 1.5	–100.0, 100.8	–100.0, 7.7	–100.0, 80.9	–95.4, 27.1	–96.5, 32.3
プラセボ-	n	13	12	12	10	7	6
2.0 mg/kg Q4W	平均（SD）	–55.49 (30.33)	–56.91 (30.36)	–49.80 (41.33)	–60.58 (33.09)	–66.05 (38.17)	–47.48 (72.70)
(N=13)	中央値	–55.28	–55.31	–55.80	–50.81	–81.37	–74.48
	最小値, 最大値	–100.0, –4.9	–100.0, –16.8	–100.0, 29.0	–100.0, –7.5	–100.0, –11.9	–100.0, 86.0

データは補完せず、救済治療開始後のデータを含めた。

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11.23から引用

表 2.7.6.2-21 ベースラインからのEASI合計スコアの変化率（Part A及びPart B：CIM331）（全投与期間、ITT解析対象集団（Part A及びPart B））

		Week 4	Week 8	Week 12	Week 24	Week 48	Week 60	Week 64
0.1 mg/kg Q4W (N=53)	n	51	48	45	38	32	31	31
	平均（SD）	–25.47 (42.41)	–25.13 (49.82)	–35.11 (47.92)	–55.83 (42.25)	–69.90 (28.17)	–63.11 (41.89)	–68.45 (41.62)
	中央値	–34.90	–27.45	–44.83	–70.04	–81.91	–75.11	–85.42
	最小値, 最大値	–92.9, 94.2	–96.6, 118.1	–94.9, 95.5	–100.0, 70.9	–100.0, 0.0	–100.0, 80.3	–100.0, 76.9
0.5 mg/kg Q4W (N=54)	n	53	45	46	32	29	28	28
	平均（SD）	–32.11 (43.70)	–47.86 (41.38)	–47.75 (45.41)	–62.71 (44.37)	–71.16 (43.31)	–78.81 (28.82)	–75.79 (25.40)
	中央値	–34.00	–58.97	–58.49	–76.78	–87.65	–90.32	–87.97
	最小値, 最大値	–100.0, 80.3	–100.0, 68.2	–100.0, 108.1	–100.0, 96.4	–100.0, 87.0	–100.0, 31.7	–100.0, –26.8
2.0 mg/kg Q4W (N=52)	n	50	47	46	37	32	32	29
	平均（SD）	–32.48 (34.02)	–41.02 (36.50)	–46.78 (35.15)	–56.26 (34.68)	–61.14 (44.43)	–70.85 (36.24)	–78.91 (24.34)
	中央値	–33.63	–47.13	–48.45	–62.32	–72.96	–88.36	–86.54
	最小値, 最大値	–99.0, 56.0	–96.9, 46.7	–98.3, 27.9	–100.0, 33.3	–100.0, 55.8	–100.0, 31.9	–100.0, –11.8
2.0 mg/kg Q8W (N=52)	n	46	42	37	29	20	19	19
	平均（SD）	–25.43 (35.58)	–33.35 (38.00)	–42.12 (40.82)	–51.01 (37.07)	–74.29 (33.97)	–70.87 (32.84)	–69.25 (43.96)
	中央値	–24.97	–31.16	–45.12	–60.16	–88.93	–84.50	–85.26
	最小値, 最大値	–95.4, 68.5	–96.7, 47.5	–95.4, 110.8	–100.0, 28.6	–100.0, 22.0	–100.0, 15.1	–100.0, 63.3

データは補完せず、救済治療開始後のデータを含めた。

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11.24から引用

表 2.7.6.2-22 ベースライン（Week 12）からのEASI合計スコアの変化率（Part A：プラセボ ⇒ Part B：CIM331）（Part B、ITT解析対象集団（Part A及びPart B））

		Week 16	Week 20	Week 24	Week 48	Week 60	Week 64
プラセボ- 0.1 mg/kg Q4W	n	12	11	11	8	8	8
(N=12)	平均（SD）	–5.89 (45.17)	–17.05 (44.82)	–35.18 (40.10)	–55.82 (28.55)	–57.50 (26.90)	–62.71 (19.35)
	中央値	–15.38	–35.75	–39.07	–48.76	–60.14	–64.82
	最小値, 最大値	–62.4, 114.3	–79.5, 58.5	–83.1, 44.9	–100.0, –12.7	–87.5, –8.5	–90.7, –36.7
プラセボ- 0.5 mg/kg Q4W	n	12	12	12	8	7	7
(N=12)	平均（SD）	–27.78 (33.63)	–26.06 (45.57)	–10.66 (58.17)	–35.93 (53.62)	–38.49 (68.65)	6.27 (171.22)
	中央値	–23.88	–31.05	–9.31	–42.04	–49.28	–70.97
	最小値, 最大値	–74.1, 28.6	–91.7, 69.0	–82.6, 109.5	–100.0, 42.1	–100.0, 77.8	–100.0, 365.6
プラセボ- 2.0 mg/kg Q4W	n	11	12	11	9	7	7
(N=13)	平均（SD）	30.42 (156.51)	58.41 (184.27)	104.56 (407.78)	12.61 (195.42)	58.98 (383.19)	–52.87 (65.18)
	中央値	–23.21	13.25	–29.18	–60.53	–80.99	–74.65
	最小値, 最大値	–83.3, 473.7	–100.0, 535.3	–99.2, 1300.0	–100.0, 519.6	–100.0, 927.5	–100.0, 82.4

データは補完せず、救済治療開始後のデータを含めた。

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11.25から引用

表 2.7.6.2-23 有害事象（Part A、安全性解析対象集団（Part A））

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］ PT	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
N	53	53	54	52	52	53	53	54	52	52
発現例数(%)	36 (67.9%)	38 (71.7%)	36 (66.7%)	40 (76.9%)	37 (71.2%)	8 (15.1%)	13 (24.5%)	14 (25.9%)	24 (46.2%)	15 (28.8%)
発現件数	105	110	80	99	90	22	20	21	46	21
［感染症および寄生虫症］	21 (39.6%)	20 (37.7%)	16 (29.6%)	18 (34.6%)	25 (48.1%)	3 (5.7%)	1 (1.9%)	4 (7.4%)	8 (15.4%)	7 (13.5%)
鼻咽頭炎	8 (15.1%)	9 (17.0%)	6 (11.1%)	5 (9.6%)	7 (13.5%)	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)
上気道感染	6 (11.3%)	4 (7.5%)	1 (1.9%)	4 (7.7%)	5 (9.6%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	4 (7.7%)	2 (3.8%)
細菌重複感染	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	-	-	-	-	1 (1.9%)
毛包炎	3 (5.7%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
膿痂疹	-	4 (7.5%)	-	-	-	-	-	-	-	-
咽頭炎	2 (3.8%)	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
外耳炎	-	-	-	1 (1.9%)	2 (3.8%)	-	-	-	-	-
皮膚細菌感染	-	1 (1.9%)	2 (3.7%)	-	-	-	-	-	-	-
気管支炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
蜂巣炎	-	-	2 (3.7%)	-	-	-	-	2 (3.7%)	-	-
膀胱炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
丹毒	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
カポジ水痘様発疹	-	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
中耳炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
歯髄炎	-	-	-	-	2 (3.8%)	-	-	-	-	1 (1.9%)
副鼻腔炎	-	-	2 (3.7%)	-	-	-	-	2 (3.7%)	-	-
皮膚感染	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
歯感染	-	-	-	-	2 (3.8%)	-	-	-	-	1 (1.9%)
急性副鼻腔炎	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アデノイド咽頭炎	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
ウイルス性気管支炎	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
カンジダ感染	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)
膿痂疹性湿疹	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
眼感染	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
せつ	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
消化管感染	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-23 有害事象（Part A、安全性解析対象集団（Part A））（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］ PT	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
ヘルペスウイルス感染	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
帯状疱疹	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
麦粒腫	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
感染	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
喉頭炎	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
鼓膜炎	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
口腔カンジダ症	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
処置後感染	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
膿皮症	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性気道感染	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
鼻炎	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
皮下組織膿瘍	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
白癬感染	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
足部白癬	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
レンサ球菌性扁桃炎	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
細菌性上気道感染	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
尿路感染	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
外陰部腟カンジダ症	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
［皮膚および皮下組織障害］	12 (22.6%)	15 (28.3%)	14 (25.9%)	15 (28.8%)	12 (23.1%)	2 (3.8%)	4 (7.5%)	6 (11.1%)	9 (17.3%)	4 (7.7%)
アトピー性皮膚炎	7 (13.2%)	11 (20.8%)	10 (18.5%)	11 (21.2%)	9 (17.3%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	4 (7.4%)	5 (9.6%)	3 (5.8%)
接触性皮膚炎	2 (3.8%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
蕁麻疹	-	-	2 (3.7%)	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-
円形脱毛症	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
水疱	-	2 (3.8%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
アレルギー性皮膚炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
剥脱性皮膚炎	-	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)
異汗性湿疹	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-
紅斑	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
丘疹性皮疹	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-

表 2.7.6.2-23 有害事象（Part A、安全性解析対象集団（Part A））（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］ PT	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
皮膚刺激	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
アンドロゲン性脱毛症	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
頭部粃糠疹	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚嚢腫	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
薬疹	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
湿潤性湿疹	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
皮膚疼痛	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
色素沈着障害	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
発疹	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
紅斑性皮疹	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
全身性皮疹	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
皮膚亀裂	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
うっ滞性皮膚炎	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
［臨床検査］	7 (13.2%)	5 (9.4%)	3 (5.6%)	7 (13.5%)	6 (11.5%)	2 (3.8%)	2 (3.8%)	-	5 (9.6%)	2 (3.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (5.7%)	2 (3.8%)	2 (3.7%)	4 (7.7%)	3 (5.8%)	-	1 (1.9%)	-	2 (3.8%)	1 (1.9%)
C-反応性蛋白増加	1 (1.9%)	-	-	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	-	-	2 (3.8%)	-
体重増加	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-
肝酵素上昇	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
心電図QT延長	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
心電図T波振幅増加	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
努力呼気量減少	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
好中球数減少	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)
好中球数増加	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
尿中蛋白陽性	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-

表 2.7.6.2-23 有害事象（Part A、安全性解析対象集団（Part A））（続き）

［SOC］ PT	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
［一般・全身障害および投与部位の状態］	1 (1.9%)	6 (11.3%)	5 (9.3%)	7 (13.5%)	7 (13.5%)	-	2 (3.8%)	2 (3.7%)	4 (7.7%)	2 (3.8%)
末梢性浮腫	-	2 (3.8%)	3 (5.6%)	5 (9.6%)	2 (3.8%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)
発熱	-	2 (3.8%)	-	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-
悪寒	-	1 (1.9%)	-	-	2 (3.8%)	-	-	-	-	-
注射部位反応	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
局所腫脹	-	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
無力症	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
胸部不快感	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
胸痛	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
疲労	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
冷感	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
注射部位内出血	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
注射部位血腫	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
浮腫	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
［筋骨格系および結合組織障害］	8 (15.1%)	4 (7.5%)	2 (3.7%)	6 (11.5%)	3 (5.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	2 (3.8%)	1 (1.9%)
関節痛	1 (1.9%)	-	-	2 (3.8%)	-	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-
関節腫脹	1 (1.9%)	2 (3.8%)	-	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-
筋痙縮	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
滑液包炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格硬直	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
頚部痛	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
四肢痛	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)
背部痛	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
骨痛	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
側腹部痛	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
出血性関節症	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
椎間板突出	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
筋骨格系胸痛	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
筋骨格痛	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-23 有害事象（Part A、安全性解析対象集団（Part A））（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］ PT	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
回帰性リウマチ	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
重感	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)
［神経系障害］	5 (9.4%)	5 (9.4%)	4 (7.4%)	5 (9.6%)	3 (5.8%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-
頭痛	-	3 (5.7%)	2 (3.7%)	3 (5.8%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-
浮動性めまい	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
感覚鈍麻	2 (3.8%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
片頭痛	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
意識消失	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
神経痛	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
錯感覚	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
傾眠	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
緊張性頭痛	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
三叉神経痛	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
［胃腸障害］	1 (1.9%)	6 (11.3%)	4 (7.4%)	2 (3.8%)	2 (3.8%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-
下痢	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
腹痛	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
消化不良	-	-	2 (3.7%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-
悪心	-	2 (3.8%)	-	-	-	-	-	-	-	-
歯痛	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
嘔吐	-	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
口内乾燥	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
排便回数増加	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
口唇色素沈着	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
舌障害	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
［傷害、中毒および処置合併症］	2 (3.8%)	3 (5.7%)	4 (7.4%)	3 (5.8%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-
挫傷	2 (3.8%)	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
転倒	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
注入に伴う反応	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
耳部損傷	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-23 有害事象（Part A、安全性解析対象集団（Part A））（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］ PT	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
擦過傷	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
注射に伴う反応	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
靭帯捻挫	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
処置による疼痛	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
処置部位反応	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
皮膚損傷	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	1 (1.9%)	4 (7.5%)	3 (5.6%)	1 (1.9%)	3 (5.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	-
咳嗽	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-
呼吸困難	-	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
口腔咽頭痛	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
喘息	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
発声障害	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-
労作性呼吸困難	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
起坐呼吸	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
アレルギー性鼻炎	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
咽喉刺激感	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
喘鳴	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
［眼障害］	4 (7.5%)	3 (5.7%)	2 (3.7%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
眼部腫脹	-	2 (3.8%)	-	-	-	-	-	-	-	-
眼瞼浮腫	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
眼瞼炎	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
結膜充血	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー性結膜炎	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
流涙増加	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
光視症	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
網膜剥離	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
硝子体剥離	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
［血液およびリンパ系障害］	4 (7.5%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-
リンパ節症	3 (5.7%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-
貧血	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-23 有害事象（Part A、安全性解析対象集団（Part A））（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］ PT	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
鉄欠乏性貧血	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
リンパ節痛	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
血小板増加症	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
［血管障害］	2 (3.8%)	2 (3.8%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
高血圧	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
リンパ浮腫	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
［心臓障害］	-	1 (1.9%)	-	3 (5.8%)	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
大動脈弁閉鎖不全症	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
上室性不整脈	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
心房細動	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
左房拡張	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
動悸	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
洞性頻脈	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
頻脈	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
三尖弁閉鎖不全症	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
心室壁運動低下	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
［代謝および栄養障害］	2 (3.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
低リン酸血症	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
高トリグリセリド血症	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
低コレステロール血症	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
ビタミン欠乏症	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
インスリン必要量の増加	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
［精神障害］	2 (3.8%)	-	2 (3.7%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-
無感情	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
不眠症	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
リビドー減退	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
落ち着きのなさ	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-
睡眠障害	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
［免疫系障害］	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
過敏症	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-23 有害事象（Part A、安全性解析対象集団（Part A））（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］ PT	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
［生殖系および乳房障害］	2 (3.8%)	-	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-
月経過多	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
腟出血	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
外陰腟そう痒症	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
［耳および迷路障害］	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
乗物酔い	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
耳鳴	1 (1.9%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
［肝胆道系障害］	-	-	-	2 (3.8%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
肝機能異常	-	-	-	2 (3.8%)	-	-	-	-	1 (1.9%)	-
［良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）］	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
メラノサイト性母斑	-	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
皮膚乳頭腫	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
［腎および尿路障害］	-	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)
蛋白尿	-	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)
［内分泌障害］	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
甲状腺機能低下症	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
［コーディング不明］	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
コーディング不明	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

事象名：MedDRA/J Ver. 16.1

パーセンテージはNに基づく。同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、PTごとに1回のみ集計した。同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、発現件数の行では件数にすべて含めた。

治験薬の初回投与からPart Aの最終評価時までに発現した有害事象を集計した。

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14.4-3、Table 14.4-4から改変

表 2.7.6.2-24 有害事象（Part A及びPart B：CIM331）（全投与期間、安全性解析対象集団（Part A及びPart B））

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］ PT	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
N	53	54	52	52	53	54	52	52
発現例数(%)	47 (88.7%)	46 (85.2%)	45 (86.5%)	43 (82.7%)	20 (37.7%)	20 (37.0%)	25 (48.1%)	19 (36.5%)
発現件数	226	202	219	186	34	36	65	44
［感染症および寄生虫症］	30 (56.6%)	31 (57.4%)	29 (55.8%)	32 (61.5%)	2 (3.8%)	9 (16.7%)	9 (17.3%)	9 (17.3%)
鼻咽頭炎	15 (28.3%)	14 (25.9%)	15 (28.8%)	12 (23.1%)	-	2 (3.7%)	2 (3.8%)	4 (7.7%)
上気道感染	6 (11.3%)	3 (5.6%)	5 (9.6%)	5 (9.6%)	1 (1.9%)	2 (3.7%)	4 (7.7%)	2 (3.8%)
膿痂疹	6 (11.3%)	3 (5.6%)	-	3 (5.8%)	-	-	-	-
インフルエンザ	5 (9.4%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
咽頭炎	1 (1.9%)	3 (5.6%)	3 (5.8%)	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-
気管支炎	3 (5.7%)	2 (3.7%)	2 (3.8%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
膀胱炎	1 (1.9%)	3 (5.6%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)
副鼻腔炎	1 (1.9%)	3 (5.6%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	2 (3.7%)	-	-
毛包炎	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	3 (5.8%)	-	-	-	-
胃腸炎	2 (3.8%)	-	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)
単純ヘルペス	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	-	-	-
外耳炎	2 (3.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-
細菌重複感染	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	-	-	-	2 (3.8%)
尿路感染	1 (1.9%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-
ウイルス性上気道感染	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	-	-	-	1 (1.9%)
カポジ水痘様発疹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	2 (3.8%)	-	-	-	-
歯髄炎	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	-	-	-	1 (1.9%)
皮膚細菌感染	1 (1.9%)	2 (3.7%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
歯感染	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	-	-	-	1 (1.9%)
帯状疱疹	-	2 (3.7%)	-	1 (1.9%)	-	2 (3.7%)	-	-
口腔ヘルペス	-	-	1 (1.9%)	2 (3.8%)	-	-	1 (1.9%)	-
皮膚感染	-	2 (3.7%)	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-
体部白癬	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-
カンジダ感染	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)
蜂巣炎	-	2 (3.7%)	-	-	-	2 (3.7%)	-	-

表 2.7.6.2-24 有害事象（Part A及びPart B：CIM331）（全投与期間、安全性解析対象集団（Part A及びPart B））（続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］ PT	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
膿痂疹性湿疹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
丹毒	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
ウイルス性胃腸炎	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
感染	-	-	-	2 (3.8%)	-	-	-	-
中耳炎	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
皮下組織膿瘍	2 (3.8%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
癜風	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
細菌性上気道感染	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-
急性副鼻腔炎	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
急性扁桃炎	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-
アデノイド咽頭炎	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
細菌性気管支炎	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性気管支炎	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
ウイルス性結膜炎	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
ヘルペス性状湿疹	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
感染性湿疹	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
皮膚真菌感染	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
せつ	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
ノロウイルス性胃腸炎	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
消化管感染	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
ヘルペスウイルス感染	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
麦粒腫	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
咬傷感染	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
感染性皮膚嚢腫	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
鼓膜炎	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
爪真菌症	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
口腔カンジダ症	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
肺炎	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
処置後感染	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
腎盂腎炎	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)

表 2.7.6.2-24 有害事象（Part A及びPart B：CIM331）（全投与期間、安全性解析対象集団（Part A及びPart B)） （続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］ PT	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
膿皮症	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性気道感染	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
鼻炎	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
ブドウ球菌感染	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
白癬感染	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
足部白癬	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
扁桃炎	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
レンサ球菌性扁桃炎	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
ウイルス感染	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
外陰部腟カンジダ症	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
外陰腟真菌感染	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
［皮膚および皮下組織障害］	26 (49.1%)	21 (38.9%)	23 (44.2%)	22 (42.3%)	7 (13.2%)	6 (11.1%)	10 (19.2%)	7 (13.5%)
アトピー性皮膚炎	15 (28.3%)	13 (24.1%)	14 (26.9%)	11 (21.2%)	3 (5.7%)	4 (7.4%)	6 (11.5%)	3 (5.8%)
蕁麻疹	1 (1.9%)	3 (5.6%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
異汗性湿疹	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	2 (3.8%)	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)
接触性皮膚炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	2 (3.8%)	-	-	-	-
ざ瘡	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-
嵌入爪	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
円形脱毛症	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-
水疱	2 (3.8%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
皮膚嚢腫	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
アレルギー性皮膚炎	2 (3.8%)	-	-	-	-	-	-	-
剥脱性皮膚炎	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)
湿疹	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
紅斑	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)
光線過敏性反応	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
発疹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
皮膚刺激	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
脱毛症	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-
アンドロゲン性脱毛症	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-

表 2.7.6.2-24 有害事象（Part A及びPart B：CIM331）（全投与期間、安全性解析対象集団（Part A及びPart B)） （続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］ PT	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
血管浮腫	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
ざ瘡様皮膚炎	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
薬疹	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
皮膚乾燥	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
湿潤性湿疹	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
手皮膚炎	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
稗粒腫	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
汗疹	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
爪萎縮	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
皮膚疼痛	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
ばら色粃糠疹	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
そう痒症	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
紅斑性皮疹	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
全身性皮疹	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
丘疹性皮疹	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
酒さ	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
脂漏性皮膚炎	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
皮膚障害	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
皮膚剥脱	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
皮膚病変	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
うっ滞性皮膚炎	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
［一般・全身障害および投与部位の状態］	9 (17.0%)	7 (13.0%)	11 (21.2%)	8 (15.4%)	5 (9.4%)	5 (9.3%)	7 (13.5%)	4 (7.7%)
末梢性浮腫	2 (3.8%)	3 (5.6%)	6 (11.5%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (5.8%)	1 (1.9%)
発熱	2 (3.8%)	-	2 (3.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-
注射部位反応	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)
悪寒	1 (1.9%)	-	-	2 (3.8%)	-	-	-	-
注射部位紅斑	2 (3.8%)	-	-	-	2 (3.8%)	-	-	-
局所腫脹	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-

表 2.7.6.2-24 有害事象（Part A及びPart B：CIM331）（全投与期間、安全性解析対象集団（Part A及びPart B））（続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］ PT	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
倦怠感	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-
無力症	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
胸部不快感	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
胸痛	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
医療機器破損	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)
疲労	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
冷感	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
注射部位内出血	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
注射部位血腫	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-
注射部位出血	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-
注射部位浮腫	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
注射部位疼痛	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
注射部位そう痒感	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
非心臓性胸痛	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
浮腫	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
［臨床検査］	9 (17.0%)	5 (9.3%)	12 (23.1%)	9 (17.3%)	3 (5.7%)	-	6 (11.5%)	3 (5.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (9.4%)	3 (5.6%)	9 (17.3%)	6 (11.5%)	2 (3.8%)	-	3 (5.8%)	1 (1.9%)
C-反応性蛋白増加	-	2 (3.7%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	-	2 (3.8%)	1 (1.9%)
体重増加	1 (1.9%)	-	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	-	-	-
心電図QT延長	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
血中フィブリノゲン増加	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
血中カリウム増加	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
血中トリグリセリド増加	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
骨密度減少	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-24 有害事象（Part A及びPart B：CIM331）（全投与期間、安全性解析対象集団（Part A及びPart B））（続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］ PT	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
心雑音	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
肝酵素上昇	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
脂質増加	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
好中球数減少	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)
好中球数増加	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
尿中蛋白陽性	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
［神経系障害］	7 (13.2%)	9 (16.7%)	8 (15.4%)	7 (13.5%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
頭痛	3 (5.7%)	6 (11.1%)	5 (9.6%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-
浮動性めまい	3 (5.7%)	-	-	2 (3.8%)	-	-	-	-
神経痛	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-
錯感覚	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)
頚腕症候群	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
大発作痙攣	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
意識消失	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
片頭痛	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
パーキンソン病	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
坐骨神経痛	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
傾眠	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
緊張性頭痛	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
［胃腸障害］	8 (15.1%)	7 (13.0%)	7 (13.5%)	5 (9.6%)	1 (1.9%)	2 (3.7%)	-	-
下痢	1 (1.9%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-
歯痛	1 (1.9%)	-	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	-	-	-
便秘	-	1 (1.9%)	2 (3.8%)	-	-	-	-	-
胃食道逆流性疾患	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
悪心	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
嘔吐	-	2 (3.7%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
消化不良	-	2 (3.7%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-
口唇色素沈着	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
腹部不快感	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
腹痛	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-24 有害事象（Part A及びPart B：CIM331）（全投与期間、安全性解析対象集団（Part A及びPart B））（続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］ PT	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
下腹部痛	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-
口唇炎	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
口内乾燥	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
食中毒	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
排便回数増加	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
胃炎	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
舌障害	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	7 (13.2%)	7 (13.0%)	4 (7.7%)	7 (13.5%)	1 (1.9%)	3 (5.6%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
咳嗽	2 (3.8%)	3 (5.6%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-
アレルギー性鼻炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	2 (3.8%)	-	-	-	-
喘息	3 (5.7%)	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-
呼吸困難	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	2 (3.8%)	-	-	-	1 (1.9%)
口腔咽頭痛	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-
喘鳴	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
発声障害	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-
鼻中隔弯曲	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
起坐呼吸	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
咽喉刺激感	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
上気道の炎症	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
［筋骨格系および結合組織障害］	5 (9.4%)	6 (11.1%)	8 (15.4%)	5 (9.6%)	1 (1.9%)	-	3 (5.8%)	1 (1.9%)
関節痛	1 (1.9%)	2 (3.7%)	3 (5.8%)	2 (3.8%)	-	-	2 (3.8%)	-
背部痛	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-
関節腫脹	2 (3.8%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
筋痙縮	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
滑液包炎	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
外骨腫	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
側腹部痛	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
出血性関節症	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
椎間板突出	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
筋骨格系胸痛	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-24 有害事象（Part A及びPart B：CIM331）（全投与期間、安全性解析対象集団（Part A及びPart B)） （続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］ PT	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
筋骨格痛	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
筋骨格硬直	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
ミオパチー	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
頚部痛	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
変形性関節症	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
四肢痛	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)
回帰性リウマチ	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
重感	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)
顎関節症候群	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
［傷害、中毒および処置合併症］	5 (9.4%)	5 (9.3%)	7 (13.5%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	-	-
挫傷	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-
注射に伴う反応	2 (3.8%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-
処置による疼痛	-	2 (3.7%)	-	-	-	-	-	-
節足動物刺傷	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
第2度熱傷	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
胸部損傷	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
耳部損傷	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
擦過傷	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
転倒	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
足骨折	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
関節脱臼	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
裂傷	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
靱帯断裂	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
靱帯捻挫	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
処置部位反応	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
肋骨骨折	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
骨格損傷	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
熱傷	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
外傷性潰瘍	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
上肢骨折	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-24 有害事象（Part A及びPart B：CIM331）（全投与期間、安全性解析対象集団（Part A及びPart B)） （続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］ PT	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
［眼障害］	4 (7.5%)	3 (5.6%)	3 (5.8%)	2 (3.8%)	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)
アレルギー性結膜炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
眼部腫脹	2 (3.8%)	-	-	-	-	-	-	-
眼精疲労	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
アトピー性角結膜炎	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
眼瞼炎	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
白内障	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)
結膜充血	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
眼瞼浮腫	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
流涙増加	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
光視症	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
視力障害	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
［血液およびリンパ系障害］	3 (5.7%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-
リンパ節症	3 (5.7%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-
貧血	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
リンパ球減少症	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
血小板増加症	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
［心臓障害］	2 (3.8%)	-	3 (5.8%)	3 (5.8%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)
心房細動	2 (3.8%)	-	-	-	-	-	-	-
動悸	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)
洞性頻脈	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-
大動脈弁閉鎖不全症	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
上室性不整脈	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
冠動脈狭窄	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
左房拡張	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
頻脈	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
三尖弁閉鎖不全症	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
心室壁運動低下	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
［血管障害］	2 (3.8%)	2 (3.7%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-
高血圧	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-

表 2.7.6.2-24 有害事象（Part A及びPart B：CIM331）（全投与期間、安全性解析対象集団（Part A及びPart B)） （続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］ PT	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
リンパ浮腫	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
レイノー現象	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
［免疫系障害］	3 (5.7%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-
過敏症	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
金属アレルギー	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
食物アレルギー	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
家塵アレルギー	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
［代謝および栄養障害］	-	2 (3.7%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	-	-	-
低リン酸血症	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
ビタミン欠乏症	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
鉄欠乏	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
2型糖尿病	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
ビタミンD欠乏	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
［精神障害］	1 (1.9%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-
不眠症	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
無感情	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
閉所恐怖症	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
落ち着きのなさ	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-
［腎および尿路障害］	-	2 (3.7%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)
蛋白尿	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)
尿路結石	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
血尿	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-
腎仙痛	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
尿閉	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
［生殖系および乳房障害］	1 (1.9%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-
月経困難症	-	1 (1.9%)	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
精巣上体炎	-	1 (1.9%)	-	-	-	1 (1.9%)	-	-
月経過多	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
陰嚢嚢胞	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-24 有害事象（Part A及びPart B：CIM331）（全投与期間、安全性解析対象集団（Part A及びPart B)） （続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］ PT	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
［肝胆道系障害］	1 (1.9%)	-	2 (3.8%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
肝機能異常	-	-	2 (3.8%)	-	-	-	1 (1.9%)	-
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
［耳および迷路障害］	1 (1.9%)	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
乗物酔い	1 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-
耳鳴	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
［内分泌障害］	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
甲状腺機能低下症	1 (1.9%)	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
［良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)］	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
メラノサイト性母斑	-	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-
［外科および内科処置］	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-
智歯抜歯	-	-	1 (1.9%)	-	-	-	-	-

事象名：MedDRA/J Ver. 16.1

パーセンテージはNに基づく。同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、PTごとに1回のみ集計した。同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、発現件数の行では件数にすべて含めた。

CIM331の初回投与前に発現した有害事象は同日であっても集計から除外した。

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14.4-51、Table 14.4-52から改変

表 2.7.6.2-25 有害事象（Part A：プラセボ ⇒ Part B：CIM331）（全投与期間、安全性解析対象集団（Part A及びPart B））

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -
PT	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W
N	13	12	13	13	12	13
発現例数(%)	9 (69.2%)	8 (66.7%)	12 (92.3%)	4 (30.8%)	1 (8.3%)	4 (30.8%)
発現件数	37	27	57	8	1	7
［感染症および寄生虫症］	4 (30.8%)	3 (25.0%)	7 (53.8%)	1 (7.7%)	-	2 (15.4%)
鼻咽頭炎	2 (15.4%)	3 (25.0%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)	-	-
帯状疱疹	-	-	2 (15.4%)	-	-	1 (7.7%)
膿痂疹	1 (7.7%)	1 (8.3%)	-	-	-	-
外耳炎	-	2 (16.7%)	-	-	-	-
細菌性膿瘍	-	1 (8.3%)	-	-	-	-
気管支炎	-	1 (8.3%)	-	-	-	-
膀胱炎	1 (7.7%)	-	-	-	-	-
憩室炎	-	-	1 (7.7%)	-	-	1 (7.7%)
胃腸炎	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
ウイルス性消化管感染	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
中耳炎	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
咽頭炎	1 (7.7%)	-	-	-	-	-
肺炎	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
鼻炎	1 (7.7%)	-	-	-	-	-
副鼻腔炎	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
皮膚細菌感染	-	1 (8.3%)	-	-	-	-
上気道感染	-	-	1 (7.7%)	-	-	1 (7.7%)
ウイルス性上気道感染	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
［皮膚および皮下組織障害］	3 (23.1%)	4 (33.3%)	4 (30.8%)	-	1 (8.3%)	1 (7.7%)
アトピー性皮膚炎	2 (15.4%)	3 (25.0%)	1 (7.7%)	-	1 (8.3%)	-
接触性皮膚炎	1 (7.7%)	-	1 (7.7%)	-	-	-
脱毛症	-	-	1 (7.7%)	-	-	1 (7.7%)
頭部粃糠疹	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
異汗性湿疹	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
湿疹	-	1 (8.3%)	-	-	-	-
手皮膚炎	-	1 (8.3%)	-	-	-	-
皮膚疼痛	1 (7.7%)	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-25 有害事象（Part A：プラセボ ⇒ Part B：CIM331）（全投与期間、安全性解析対象集団（Part A及びPart B））（続き）

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -
PT	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W
日光皮膚炎	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
［胃腸障害］	3 (23.1%)	1 (8.3%)	4 (30.8%)	-	-	-
腹痛	1 (7.7%)	-	1 (7.7%)	-	-	-
上腹部痛	1 (7.7%)	-	-	-	-	-
齲歯	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
下痢	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
口内乾燥	1 (7.7%)	-	-	-	-	-
悪心	-	1 (8.3%)	-	-	-	-
嘔吐	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
［臨床検査］	3 (23.1%)	1 (8.3%)	3 (23.1%)	2 (15.4%)	-	1 (7.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (15.4%)	1 (8.3%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	-	-
心電図QT延長	-	-	1 (7.7%)	-	-	1 (7.7%)
心電図ST部分下降	1 (7.7%)	-	-	1 (7.7%)	-	-
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	3 (23.1%)	2 (16.7%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)	-	1 (7.7%)
喘息	1 (7.7%)	1 (8.3%)	-	1 (7.7%)	-	-
咳嗽	1 (7.7%)	-	1 (7.7%)	-	-	-
無気肺	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
気管支反応性亢進	-	-	1 (7.7%)	-	-	1 (7.7%)
慢性閉塞性肺疾患	-	1 (8.3%)	-	-	-	-
咽喉乾燥	1 (7.7%)	-	-	-	-	-
口腔咽頭痛	1 (7.7%)	-	-	1 (7.7%)	-	-
喘鳴	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
［眼障害］	1 (7.7%)	-	3 (23.1%)	-	-	-
眼瞼浮腫	1 (7.7%)	-	1 (7.7%)	-	-	-
結膜嚢胞	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
結膜炎	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
アレルギー性結膜炎	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
［傷害、中毒および処置合併症］	-	2 (16.7%)	2 (15.4%)	-	-	-
挫傷	-	-	2 (15.4%)	-	-	-
転倒	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
靭帯捻挫	-	-	1 (7.7%)	-	-	-

表 2.7.6.2-25 有害事象（Part A：プラセボ ⇒ Part B：CIM331）（全投与期間、安全性解析対象集団（Part A及びPart B））（続き）

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -
PT	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W
肉離れ	-	1 (8.3%)	-	-	-	-
処置による疼痛	-	1 (8.3%)	-	-	-	-
［筋骨格系および結合組織障害］	2 (15.4%)	1 (8.3%)	1 (7.7%)	-	-	-
背部痛	-	1 (8.3%)	1 (7.7%)	-	-	-
鼡径部痛	1 (7.7%)	-	-	-	-	-
筋痙縮	1 (7.7%)	-	-	-	-	-
［神経系障害］	2 (15.4%)	1 (8.3%)	1 (7.7%)	-	-	-
頭痛	2 (15.4%)	1 (8.3%)	1 (7.7%)	-	-	-
［一般・全身障害および投与部位の状態］	-	-	2 (15.4%)	-	-	1 (7.7%)
末梢性浮腫	-	-	2 (15.4%)	-	-	-
疲労	-	-	1 (7.7%)	-	-	1 (7.7%)
［生殖系および乳房障害］	-	-	2 (15.4%)	-	-	-
腟出血	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
外陰腟そう痒症	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
［血液およびリンパ系障害］	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
リンパ節症	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
［心臓障害］	-	1 (8.3%)	-	-	-	-
大動脈弁閉鎖不全症	-	1 (8.3%)	-	-	-	-
心室性期外収縮	-	1 (8.3%)	-	-	-	-
［耳および迷路障害］	1 (7.7%)	-	-	1 (7.7%)	-	-
難聴	1 (7.7%)	-	-	1 (7.7%)	-	-
［肝胆道系障害］	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
脂肪肝	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
［代謝および栄養障害］	1 (7.7%)	-	-	-	-	-
インスリン必要量の増加	1 (7.7%)	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-25 有害事象（Part A：プラセボ ⇒ Part B：CIM331）（全投与期間、安全性解析対象集団（Part A及びPart B））　（続き）

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -	プラセボ -
PT	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W
［血管障害］	-	-	1 (7.7%)	-	-	-
高血圧	-	-	1 (7.7%)	-	-	-

事象名：MedDRA/J Ver. 16.1

パーセンテージはNに基づく。同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、PTごとに1回のみ集計した。同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、発現件数の行では件数にすべて含めた。

CIM331の初回投与前に発現した有害事象は同日であっても集計から除外した。

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14.4-60、Table 14.4-61から改変

2.7.6.3 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第III相比較/長期継続投与試験／M525101-01（添付資料5.3.5.1-2）

2.7.6.3.1 治験方法の概要

治験課題：

nemolizumabのアトピー性皮膚炎に対する第III相試験―比較/長期継続投与試験―

治験責任医師：[redacted] 他　計56名

実施医療機関：[redacted] 他　計48施設

治験実施期間：

2017年10月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の来院日）

開発フェーズ：第III相

目的：

(1) 主要な目的

Part A

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有するアトピー性皮膚炎患者に対するnemolizumabの有効性を、プラセボを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験により検証する。有効性の主要評価項目は投与開始16週後のそう痒VAS変化率とする。

Part B

Part Aを完了した患者を対象にnemolizumabを長期皮下投与した際の安全性を評価する。安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図を評価項目とする。

(2) 副次的目的

Part A

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有するアトピー性皮膚炎患者に対するnemolizumabの安全性を、プラセボを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験により検討する。

Part B

Part Aを完了した患者を対象にnemolizumabを長期皮下投与した際の有効性を評価する。

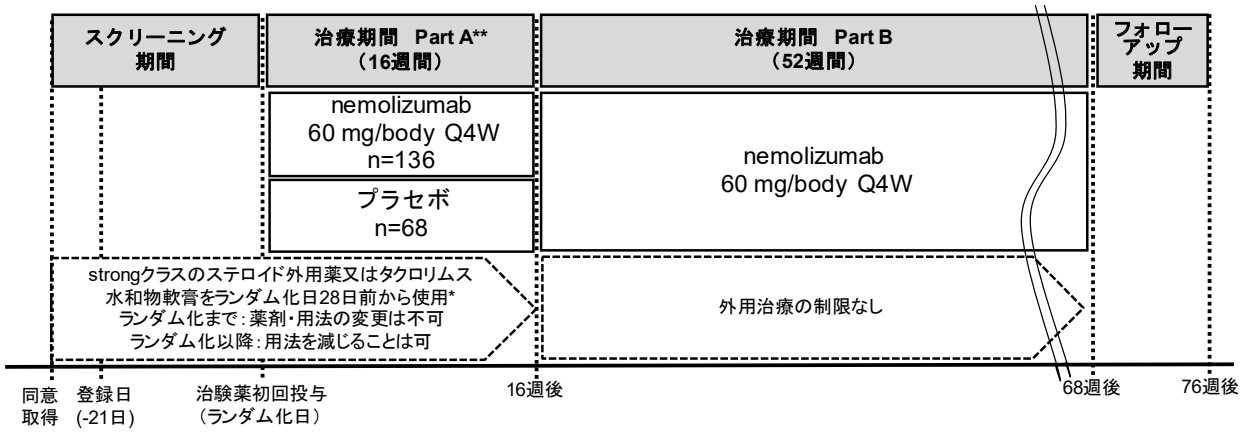
治験のデザイン：

Part A：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、優越性、多施設共同、検証試験

Part B：非対照、多施設共同、長期投与試験

治験のデザインを図 2.7.6.3-1に示した。

図 2.7.6.3-1 治験のデザイン



*：ステロイド外用薬及びタクロリムス水和物軟膏による外用治療を実施することができない患者は、当該薬剤の使用は不要。

**：Part Aを完了した被験者は、Part Bへ移行した。

5.3.5.1-2 Figure 9-1から引用

対象：

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する13歳以上のアトピー性皮膚炎患者

選択基準：

以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 同意取得日の年齢が13歳以上の患者
(2) Hanifin&Rajkaのアトピー性皮膚炎診断基準に基づいてアトピー性皮膚炎と診断された患者
(3) 同意取得時点で外用治療に関して以下の1)又は2)の基準を満たす患者
  1) 過去にアトピー性皮膚炎に対して、strongクラス以上のステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏を固定の用法で4週間以上継続投与したが、そう痒が残存していた（かゆみスコアが3以上と医師が判断した）患者
  2) ステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏による外用治療を実施することができない患者（過敏症・禁忌等）
(4) 同意取得時点で抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬による内服治療に関して以下の1)又は2)の基準を満たす患者
  1) 過去にアトピー性皮膚炎のそう痒に対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定の用法・用量で2週間以上継続投与したが、効果不十分と判定された（かゆみスコアが3以上と医師が判断した）患者
  2) 抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による内服治療を実施することができない患者（過敏症・禁忌等）
(5) 登録日に以下のすべての基準を満たす患者
  1) そう痒VASが50以上
  2) かゆみスコアが3以上
(6) アトピー性皮膚炎の治療を目的としたstrongクラスのステロイド外用薬又はタクロリムス水

和物軟膏を、いずれの薬剤も変更せず、固定の用法にてランダム化日まで28日以上継続使用している患者

- 以下の治療又は治療変更は不可とした。
  - 間歇投与
  - 頓用
  - 1日数回（又は1～2回）等回数に幅のある用法
  - 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追加使用
  - 混合剤の混合薬剤の変更、混合比の変更
  - 混合剤から単剤への変更、単剤から混合剤への変更
  - 密封療法
  - 剤形の変更
- タクロリムス水和物軟膏を固定の用法で継続使用する場合、同意取得日時点で16歳以上の患者はタクロリムス水和物軟膏0.1%を使用し、16歳未満の患者は0.03%を使用した。
- ステロイド外用薬及びタクロリムス水和物軟膏による外用治療を実施することができない患者は、本規定は不要とした（過敏症・禁忌等）。

(7) ランダム化日に以下のすべての基準を満たす患者
  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がすべて50以上
  2) ランダム化日2日前からランダム化日までの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

(8) 治験実施計画書に規定した被験者評価が適切に実施可能であると治験責任（分担）医師が判断した患者

除外基準：

以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

(1) 重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不適当と考えられる疾患を合併している患者

(2) うっ血性心不全（NYHA心機能分類III以上）を合併している患者

(3) 悪性腫瘍の既往を有する又は合併している患者。なお、悪性腫瘍の既往があるが、同意取得時点で無治療かつ5年以上再発していない患者、又は同意取得時点で子宮頸部上皮内癌の根治的治療の既往を有する患者は治験の組入れを可とした。

(4) ランダム化日の体重が30.0 kg未満又は120.0 kgを超える患者

(5) 登録日に実施した臨床検査値が以下のいずれかの基準に該当する患者
  1) AST又はALTが基準値上限の2倍超
  2) 血清CREAが2 mg/dL以上
  3) WBCが3000 cells/μL未満

(6) HBV又はHCVに感染している患者
  ただし、下記の患者は治験の組入れを可とした。
  - 登録日に実施したB型肝炎検査においてHBs抗原陰性かつHBc抗体陽性と判定されたが、ランダム化までにHBV-DNAを測定し、HBVに現在感染していないことが確認できた患者
  - 登録日に実施したC型肝炎検査において抗HCV抗体陽性と判定されたが、ランダム化までにHCV-RNAを測定し、HCVに現在感染していないことが確認できた患者

(7) 登録日からランダム化までに実施した結核検査の結果、潜伏性又は活動性の結核感染が認められた患者
ただし、「インターフェロンγ遊離試験使用指針」に従って、結核に感染していないと判断された患者は治験の組入れを可とした。
(8) 免疫機能が低下している患者（先天的な免疫不全患者、AIDS患者及びHIVに感染している患者、全身性の免疫抑制薬を投与している患者等）
(9) 免疫グロブリン製剤（血漿由来若しくは遺伝子組換えモノクローナル抗体）に対する過敏症（アナフィラキシーを含む）の既往を有する又は合併している患者
(10) 吸入による局所治療以外の全身性の治療（ステロイド薬、アミノフィリン点滴静注、0.1%アドレナリン皮下注、酸素吸入、抗体医薬品）が必要なコントロール不良の喘息を合併している患者
(11) アトピー性皮膚炎の皮疹及びそう痒の評価に影響を及ぼすと治験責任（分担）医師が判断した疾患を合併している患者
(12) ランダム化日から起算し、アトピー性皮膚炎に対する抗体医薬品を当該薬剤の消失半減期の5倍の期間以内に使用していた患者（消失半減期の期間に幅がある場合、より期間が長い方で算出した。また消失半減期が不明の場合、最終投与からランダム化日まで120日の期間を設けた。）
(13) ランダム化日前28日以内に生ワクチンを接種した又は治療期間中（ランダム化日から68週後来院日まで）に生ワクチンの接種予定がある患者
(14) ランダム化日前28日以内に以下のいずれかの治療を受けた患者
1) 以下の全身投与医薬品
a) ステロイド薬
b) 免疫抑制薬
2) アトピー性皮膚炎の治療を目的としたvery strongクラス以上のステロイド外用薬
3) アトピー性皮膚炎の皮疹に対する光線療法
4) 減感作療法、変調療法
(15) ランダム化日前14日以内にアトピー性皮膚炎の治療を目的とした全身性の抗ヒスタミン薬若しくは抗アレルギー薬の薬剤を変更、新規投与又は用法・用量を変更した患者
- 以下の治療は不可とした。
  - 間歇投与
  - 頓用
  - 1日数回（又は1～2回）等回数に幅のある用法
(16) ランダム化日前14日以内に以下のいずれかの治療を受けた患者
1) 睡眠薬
2) アトピー性皮膚炎に対する治療（保湿・保護剤、選択基準(6)に該当する薬剤、mediumクラス以下のステロイド外用薬、アトピー性皮膚炎の治療を目的とした全身性の抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬を除く）
3) アトピー性皮膚炎以外のそう痒に対する治療（保湿・保護剤、mediumクラス以下のステロイド外用薬を除く）
4) アトピー性皮膚炎の治療以外を目的とした全身性の抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬
(17) ランダム化日前7日以内に全身性の抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤の治療を行った感染症

（皮膚の感染症を含む）の既往又は合併を有する患者
(18) 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の平均値が、ランダム化日の7から9日前の3日間のそう痒VASの平均値より20以上減少している患者、又は各3日間で1日でもそう痒VASが入力されていない日がある患者
(19) ランダム化日のEASIが10未満の患者
(20) 登録日からランダム化日までのeDiaryの入力遵守率が75%未満の患者
(21) 他の治験又は製造販売後臨床試験への参加（治験薬若しくは試験薬の最終投与日）からランダム化日まで120日経過していない患者、又は他の治験若しくは製造販売後臨床試験に参加中の患者
(22) 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に医師の指導に基づく適切な方法でフォローアップ来院まで避妊を行う意思のない女性患者
(23) 登録日に以下のいずれかの事項に該当する患者
1) 過去に本治験の登録日の観察・検査項目を実施したことがある患者
2) 過去にnemolizumab（プラセボ含む）の治験薬を投与されたことがある患者
(24) その他、治験責任（分担）医師が治験対象として不適格と判断した患者

症例数（計画時及び解析時）：
計画時：
204例（Part A：nemolizumab群136例、プラセボ群68例）
解析時：
215例（Part A：nemolizumab群143例、プラセボ群72例）

症例数の設定根拠：
本治験はステロイド外用薬及びタクロリムス水和物軟膏併用下での投与開始16週後のプラセボに対する優越性を検証する試験であるが、当該デザイン下の有効性データは無いため、第II相臨床試験（CIM003JG）における投与開始12週後のそう痒VAS変化率のMMRMによる点推定値とその95% CI（ITT、レスキュー治療後のデータを含める、補完無し）を参考に必要症例数を算出した。

治験薬：
Part A：
nemolizumab 153 mg バイアル（[redacted]）（製造番号：[redacted]）
プラセボ バイアル（製造番号：[redacted]）
Part B：
nemolizumab 153 mg バイアル（[redacted]）（製造番号：[redacted]）
nemolizumab 68 mg DCS（凍結乾燥）（製造番号：[redacted]）

投与方法：
治験責任（分担）医師の指示の下での投与可能な有資格者は、被験者の腹部のうち病変のない皮膚に治験薬をゆっくりと皮下投与した。

Part A（治療期間：16週間、バイアル製剤）：

ランダム化日、4週後、8週後及び12週後来院時に、nemolizumab 0.6 mL（60 mg/body）又はプラセボ0.6 mLを皮下投与した。

Part B（治療期間：52週間、バイアル製剤又はDCS）：

16週後、20週後、24週後、28週後、32週後、36週後、40週後、44週後、48週後、52週後、56週後、60週後及び64週後来院時に、nemolizumab 0.6 mL（60 mg/body）を皮下投与した。

前治療薬及び併用薬剤：

治験責任（分担）医師は、以下の薬剤を調査した。

(1) ランダム化日28日前からフォローアップ来院日の診察時までの期間に使用したアトピー性皮膚炎の治療を目的とした薬剤
(2) ランダム化日（ランダム化後）からフォローアップ来院日の診察時までの期間に使用した有害事象の治療のために用いられた薬剤
(3) ランダム化日（ランダム化後）から68週後又は中止来院日の診察時までの期間に使用した上記(1)、(2)以外のすべての薬剤

併用療法：

治験責任（分担）医師は、以下の併用療法を調査した。

(1) ランダム化日28日前からフォローアップ来院日の診察時までの期間に行われたアトピー性皮膚炎の治療を目的とした併用療法
(2) 併用禁止療法
(3) ランダム化日（ランダム化後）からフォローアップ来院日の診察時までの期間に行われた有害事象の治療のための併用療法

観察・検査項目：

表 2.7.6.3-1及び表 2.7.6.3-2のスケジュールに従い、下記項目を観察・検査した。

(1) 被験者背景
(2) 前治療薬、併用薬剤及び併用療法
(3) ステロイド外用薬及びタクロリムス水和物軟膏の使用量
(4) PRO：そう痒VAS、かゆみスコア、そう痒NRS、POEM、ISI、DLQI又はCDLQI、WPAI-AD、EQ-5D-5L
(5) 皮膚所見の評価：EASI、sIGA
(6) 体重
(7) バイタルサイン：体温、脈拍数、血圧（収縮期／拡張期）
(8) 12誘導心電図：PR、QRS、QT、心拍数
(9) 臨床検査：血液学検査、血液生化学検査、免疫学的検査（TARC）、尿検査、妊娠検査（女性のみ）、B型／C型肝炎検査、結核検査
(10) 薬物動態：血清中nemolizumab濃度
(11) 免疫原性：血清中抗nemolizumab抗体
(12) 有害事象
(13) DCSの不具合
(14) 治験薬の投与状況

表 2.7.6.3-1 スケジュール（Part A）

Visit		1		2	3	4	5	6	7	8又は中止来院日A
Visit名称		同意取得日	登録日	ランダム化日	1週後	2週後	4週後	8週後	12週後	16週後又は中止来院日[a]
基準日（初回投与後日数）		-	-21	1	8	15	29	57	85	113（中止日）
許容範囲		-	±7	-	±2	±2	±3	±3	±3	±3(中止日+7)
同意取得		○[b]								
医師診察		○	○	○	○	○	○	○	○	○
被験者背景の調査		○	○[c]	○[c]						
体重測定				○[c]			○	○	○	
皮膚所見評価（EASI、sIGA）			○	○[c]	○	○	○	○	○	○
そう痒VAS[d]、かゆみスコア[d]、そう痒NRS[d]			→	→	→	→	→	→	→	→
POEM[e]、DLQI（CDLQI[f]）[e]、WPAI-AD[e]				○	○	○	○	○	○	○
ISI[e]				○		○	○	○	○	○
EQ-5D-5L[e]				○						○
臨床検査	血液学検査、血液生化学検査、尿検査、TARC		○[g]	○			○	○	○	○
	妊娠検査[h]、結核検査[i]		○[g]							
	B型・C型肝炎検査[j]		○[g]							(○)[k]
バイタルサイン、心電図			○	○			○			○
血清中nemolizumab濃度				○	○	○	○	○	○	○
抗nemolizumab抗体測定				○						○
Web登録			○	○			○	○	○	(○)[l]
治験薬投与[m]				○			○	○	○	
外用薬の使用量調査				○	○	○	○	○	○	○
併用薬剤・療法の調査		→	→	→	→	→	→	→	→	→
有害事象の調査		→	→	→	→	→	→	→	→	→

[a] 治験を中止した被験者は、治験薬の最終投与日+84日後にフォローアップ来院を実施した。また、ランダム化前に治験を中止した被験者は、中止来院日に規定されている観察・検査項目の実施は不要とした。

[b] 治験のための観察・検査項目を実施する前に行った。ただし、同意取得日から登録日まで30日を超えた場合は、文書による同意を再度取得した。また、登録日と同日に実施することも可とした。

[c] 登録前、ランダム化前に実施した。

[d] 被験者が治験期間中に1日1回行った。ランダム化日以降の各来院日の評価は治験責任（分担）医師の診察・評価前までに実施した。

[e] 各来院日の評価は治験責任（分担）医師の診察・評価前までに実施した。また治験責任（分担）医師は入力に立ち会ってはならないこととした。

[f] 同意取得日の年齢が16歳未満の被験者は、治験期間を通じてCDLQIを実施した。

[g] ランダム化までに結果を確認した。

[h] 女性を対象に実施した。ただし、初潮のない女性及び妊娠が確実に不可能と判断された女性を除いた。

[i] 登録日以降の別日での検査実施も可とした。

[j] HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性と判定された場合、必要に応じてランダム化までにHBV-DNAを測定した。抗HCV抗体陽性と判定された場合、必要に応じてランダム化までにHCV-RNAを測定した。

[k] HBV-DNAを測定した結果、治験に組み入れられた患者のみHBV-DNAを測定した。HCV-RNAを測定した結果、治験に組み入れられた患者のみHCV-RNAを測定した。中止来院日は実施不要とした。

[l] 中止来院日にのみ実施した。

[m] すべての観察・検査項目（外用薬の使用量調査を除く）を実施した後に、治験薬を投与した。治験薬の投与は前回の治験薬投与から14日目以降に行った。

表 2.7.6.3-2 スケジュール（Part B）

Visit		8B	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21又は中止来院日B	安全性FU
Visit名称		16[a]週後	20週後	24週後	28週後	32週後	36週後	40週後	44週後	48週後	52週後	56週後	60週後	64週後	68週後又は中止来院日	フォローアップ[b]
基準日（初回投与後日数）		113	141	169	197	225	253	281	309	337	365	393	421	449	477(中止日)	最終投与日+84
許容範囲		-3~+7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7（中止日+14）	±7
医師診察		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体重測定		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
皮膚所見評価（EASI、sIGA)			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
そう痒VAS[c]、かゆみスコア[c]、そう痒NRS[c]		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
POEM[d]、DLQI（CDLQI[e]）[d]、ISI[d]、WPAI-AD[d]						○			○						○	○
臨床検査	血液学検査、血液生化学検査、尿検査		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	TARC					○			○			○			○	○
	B型・C型肝炎検査[f]					(○)				(○)				(○)		(○)
バイタルサイン、 心電図			○			○			○			○			○	○
血清中nemolizumab濃度						○			○			○			○	○
抗nemolizumab抗体測定						○			○			○			○	○
Web登録		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
治験薬投与[g]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
外用薬の使用量調査			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬剤・療法の調査		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
有害事象の調査		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

[a] Part Aの16週後までのEASI及びsIGAがEDC上に入力されていることを確認した上で、Part Bへ移行した。Part Aの16週後来院日と同日に実施しなかった場合は、Part Bの16週後は、Part Aの16週後来院日の基準日から7日以内とした。

[b] 治験を中止した被験者は治験薬の最終投与日+84日後にフォローアップ来院を実施した。なお、68週後までに治験を中止した被験者は、中止来院日の診察時以降のそう痒VAS、かゆみスコア、そう痒NRS及びフォローアップ来院日のEASI、sIGA、POEM、DLQI（CDLQI）、ISI、WPAI-AD、外用薬の使用量調査の実施は不要とした。

[c] 16週後来院日の基準日（113日目）を起点として、7日ごと（±1日）に1回評価を行った（Part B初回入力日：120日目±1日）。また、各来院日の評価はすべて治験責任（分担）医師の診察・評価前までに実施した。

[d] 各来院日の評価は治験責任（分担）医師の診察・評価前までに実施した。また治験責任（分担）医師は入力に立ち会ってはならないこととした。

[e] 同意取得日の年齢が16歳未満の被験者は、治験期間を通じてCDLQIを実施した。

[f] HBV-DNAを測定した結果、治験に組み入れられた患者のみHBV-DNAを測定した。HCV-RNAを測定した結果、治験に組み入れられた患者のみHCV-RNAを測定した。

[g] すべての観察・検査項目（外用薬の使用量調査を除く）を実施した後に、治験薬を投与した。治験薬の投与は前回の治験薬投与から14日目以降に行った。

5.3.5.1-2 Table 9-3及びTable 9-4から引用

評価項目：

(1) 有効性

1) 主要評価項目（Part A）

・投与開始16週後のそう痒VAS変化率

2) 副次評価項目（Part A）

・投与開始4週後までのそう痒VAS変化率の経時推移

・投与開始16週後のEASI変化率

・DLQI合計スコアが4以下の割合

・ベースラインからのDLQI合計スコアが4以上改善した割合

・ISI合計スコアが7以下の割合

3) その他の主な評価項目

・経時推移：そう痒VAS、かゆみスコア、そう痒NRS、EASI、mEASI、sIGA、POEM、ISI、DLQI（CDLQI）、WPAI-AD、EQ-5D-5L

・改善割合：そう痒VAS、かゆみスコア、そう痒NRS、EASI、sIGA、POEM、ISI、DLQI

・ステロイド外用薬及びタクロリムス水和物軟膏の使用量

・レスキュー治療を受けるまでの日数

(2) 安全性：有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図

(3) 薬物動態：血清中nemolizumab濃度、薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}28Day}$、AUC_{last}）

(4) 免疫原性：血清中抗nemolizumab抗体（Screening Judgement、Confirmatory Judgement、Neutralizing Judgement、Titer）

主な解析方法：

(1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

各解析対象集団を対象として、投与群別及び全体の人口統計学的及び他の基準値の特性ごとの例数及び割合、又は要約統計量を求めた。

(2) 有効性

Part A期間ではFAS及びPPS、Part A/B期間全体では長期投与期間FASを対象に、以下の解析を実施した。本治験ではFASを主たる解析対象集団とした。

1) 主要評価項目（Part A）：投与開始16週後のそう痒VAS変化率

投与開始16週後のベースラインからのそう痒VAS変化率について、MMRMを用いて、nemolizumab群とプラセボ群の差の最小二乗平均、SE及び最小二乗平均の両側95% CIを算出した。応答変数ベクトルは投与開始1週後、2週後、4週後、8週後、12週後及び16週後のベースラインからのそう痒VAS変化率、共変量はベースライン時のそう痒VASを用いた。ベースラインからのそう痒VAS変化率はマイナス方向ほど改善傾向を意味するため、差の95%上側信頼限界値が0を下回っていた場合、プラセボに対する優越性が検証されたと判断した。また、経時推移図を作成した。

なお、アトピー性皮膚炎の悪化によりレスキュー治療を行った被験者におけるレスキュー治療実施以降のデータは、主解析に含めなかった。

2) 副次評価項目（Part A）

a) 投与開始4週後までのそう痒VAS変化率の経時推移

投与開始4週後までの各日のそう痒VAS及びベースラインからのそう痒VAS変化率

について、固定効果に投与群、共変量にベースライン時のそう痒VASを用いたANCOVAにより、各日のそう痒VAS及びその変化率の点推定値、SE及び95% CIを算出した。また、経時推移図を作成した。

b) 投与開始16週後のEASI変化率

投与開始16週後のベースラインからEASI変化率について、主要評価項目と同様の解析を実施した。また、経時推移図を作成した。

c) DLQI合計スコアが4以下の割合

同意取得日の年齢が16歳以上かつランダム化時点でDLQI合計スコアが5以上の被験者を対象に、DLQI合計スコアが4以下となった被験者の例数及び割合を投与群及び時点ごとに求めた。また、nemolizumab群とプラセボ群の割合の差とその両側95%信頼区間及びFisherの正確検定による片側p値（有意水準片側2.5%）を算出した。

d) ベースラインからのDLQI合計スコアが4以上改善した割合

同意取得日の年齢が16歳以上かつランダム化時点でDLQI合計スコアが4以上の被験者を対象に、ベースラインからのDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の例数及び割合を投与群及び時点ごとに求めた。また、nemolizumab群とプラセボ群の割合の差とその両側95%信頼区間及びFisherの正確検定による片側p値（有意水準片側2.5%）を算出した。

e) ISI合計スコアが7以下の割合

ランダム化時点でISI合計スコアが8以上であった被験者を対象に、ISI合計スコアが7以下となった被験者の例数及び割合を投与群及び時点ごとに求めた。また、nemolizumab群とプラセボ群の割合の差とその両側95%信頼区間及びFisherの正確検定による片側p値（有意水準片側2.5%）を算出した。

3) その他の主な評価項目

a) 経時推移

連続データ（そう痒VAS、かゆみスコア、EASI、mEASI）は生値、ベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量、その他の連続データ［そう痒NRS、POEM、ISI、DLQI（CDLQI）、WPAI-AD、EQ-5D-5L］は生値の要約統計量、カテゴリカルデータ（かゆみスコア、sIGA、POEM、EQ-5D-5L）は各カテゴリの例数及び割合を、投与群及び時点ごとに求めた。また、連続データのそう痒VAS変化率、EASI変化率及びDLQIは、平均及びSDを用いて経時推移図を作成した。

b) 改善割合

そう痒VAS、かゆみスコア、そう痒NRS、EASI、sIGA、POEM、ISI、DLQIについて、規定の基準まで改善した被験者の例数及び割合を投与群及び時点ごとに求めた。

・そう痒VAS：50%、75%、90%改善
・かゆみスコア：スコア1以下
・そう痒NRS：4以上改善
・EASI：50%、75%、90%改善
・sIGA：スコア2段階改善かつ1以下
・POEM：合計スコア4以上改善
・ISI：合計スコア7以下、合計スコア6以上改善
・DLQI：合計スコア4以下、合計スコア4以上改善

c) ステロイド外用薬及びタクロリムス水和物軟膏の使用量

FAS（Part Aデータ）及び長期投与期間FAS（Part A/Bデータ）を対象に、治験期間中のステロイド外用薬及びタクロリムス水和物軟膏の使用量について、投与群別に使用期間ごとの使用量の要約統計量を算出した。また、ステロイド外用薬（strongクラス以上、strongクラス未満）、タクロリムス水和物軟膏ごとの使用量についても要約統計量を算出した。

d) レスキュー治療を受けるまでの日数

FAS（Part Aデータ）を対象に、アトピー性皮膚炎の皮疹の悪化によるレスキュー治療を受けるまでの日数を求め、Kaplan-Meier法により要約した。

e) 投与開始16週後のそう痒VAS変化率とEASI変化率、POEM及びQOLとの関連

FAS（Part Aデータ）を対象に、投与開始16週後時点のそう痒VAS変化率とEASI変化率、POEM合計スコア及び各QOL［DLQI合計スコア、ISI合計スコア、WPAI-AD（Q8、Q9、Q10）］の変化率の散布図をそれぞれ作成した。pearson及びspearmanの相関係数も表示した。

f) ベースラインTARCとそう痒VAS変化率及びEASI変化率との関連

FAS（Part Aデータ）を対象に、ベースラインTARCのカテゴリ別（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、投与群及び時点ごとにそう痒VAS及びEASIの生値及び変化率の要約統計量を算出した。

g) そう痒改善効果の持続

長期投与期間FAS（Part A/Bデータ）を対象に、投与開始16週後のそう痒VAS変化率と投与開始44及び68週後のそう痒VAS変化率の散布図をそれぞれ作成した。pearson及びspearmanの相関係数も表示した。

4) 部分集団の検討

投与開始16週後のそう痒VAS変化率について、欠測データをLOCFで補完した上で、固定効果に投与群、共変量に部分集団項目、部分集団項目×投与群との交互作用項を用いた共分散分析により、部分集団カテゴリ［性別、年齢、体重（ランダム化日）、ベースラインのそう痒VAS、ベースラインのEASI、ベースラインのsIGA、ベースラインの痒疹数］ごとに各投与群の点推定値、SE、95% CI、並びにnemolizumab群とプラセボ群の差の最小二乗平均、SE、最小二乗平均の両側95% CI及びp値を算出した。また、各部分集団の群間差の点推定値及びその両側95% CIを用いてフォレストプロットを作成した。

(3) 安全性

特に記載のない限り、Part A期間では安全性解析対象集団、Part A/B期間全体では長期投与期間安全性解析対象集団を対象に、以下の集計を行った。

1) 有害事象の表示

治験責任（分担）医師が報告した有害事象名を「MedDRA/J Ver. 20.1」を用いてSOC及びPTに読み替えた。

本治験において、治験薬投与後に認められた有害事象をTEAEと定義した。TEAEについて、特に記載のない限り、時期別（Part A期間、Part A/B期間全体）、因果関係別（因果関係を問わない、因果関係が否定できない）に集計した。Part A/B期間全体の集計には、フォローアップ期間に発現した有害事象も含めた。

重要な有害事象は、治験薬の投与中止に至った有害事象（休薬・減量を含む）及び注

目すべき有害事象とした。注目すべき有害事象は、治験薬投与後に発現した下記の有害事象と定義した。

a) 注射関連の反応*（注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む）

*注射関連の反応は、治験薬投与後24時間以内に発現した有害事象と定義した。

b) 喘息
c) アトピー性皮膚炎の悪化
d) 皮膚感染症
e) 皮膚以外の感染症
f) CPK上昇（基準値上限の2.5倍以上）
g) 治験薬からの感染病原体感染の疑い

2) 有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を把握するため、投与群別に、有害事象、重症度（軽度、中等度、高度）、重篤な有害事象（全体、死亡、その他）及び重要な有害事象の例数、割合及び件数を求めた。

3) SOC、PTごとの有害事象の集計

a) 投与群別に、SOC、PTごとに有害事象の例数及び割合を求めた。
b) 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現割合が2%以上の有害事象）について、投与群別に、SOC、PTごとに有害事象の例数及び割合を求めた（SOCの例数及び割合は除く）。
c) 重症度ごとの有害事象について、投与群別に、SOC、PT及び重症度ごとに有害事象の例数及び割合を求めた。

4) 有害事象の分析

a) 時期別の有害事象の集計

因果関係別、投与群別及び以下の時期別に、有害事象、重篤な有害事象、重要な有害事象及び比較的よくみられる有害事象のSOC、PTごとの例数、割合及び件数を求めた（SOCの例数、割合及び件数は除く）。

・Part A期間集計用の時期カテゴリ

全体、初回投与日以降28日目以前、29日目以降56日目以前、57日目以降84日目以前、85日目以降112日目以前

・Part A/B期間集計用の時期カテゴリ

全体、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

b) 人口統計学的及び他の基準値の特性別有害事象の集計

各因子［性別、同意取得時の年齢（13歳以上18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上）、ランダム化日の体重（60 kg未満、60 kg以上）、アレルギー性疾患（季節性アレルギー、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、食物アレルギー、喘息）の合併症の有無］について、時期別（Part A期間、Part A/B期間全体）、因果関係別、投与群別に、SOC、PTごとに有害事象の例数及び割合を求めた。

c) 曝露と有害事象との関連

投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度、C_{max}、AUC_{last}及び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、重要な有害事象の例数及び割合を求めた。

d) ベースラインTARCと有害事象との関連

ベースラインTARC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）、投与群別に、重要な有害事象ごとの例数及び割合を求めた。

5) 臨床検査値

時期別（Part A期間、Part A/B期間全体）に、臨床検査項目、投与群及び時点ごとの、連続データは要約統計量を、カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。

6) バイタルサイン

時期別（Part A期間、Part A/B期間全体）に、バイタルサインの項目、投与群及び時点ごとの要約統計量を求めた。

7) 12誘導心電図

時期別（Part A期間、Part A/B期間全体）に、心電図の項目、投与群及び時点ごとの要約統計量を求めた。カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。

(4) 薬物動態の解析

薬物動態解析対象集団を対象に、以下の解析を行った。

1) 血清中nemolizumab濃度

a) 投与群及び時点ごとに、血清中nemolizumab濃度の要約統計量を求めた。

b) 血清中抗nemolizumab抗体について、nemolizumab群は、Confirmatoryの判定で、治験薬投与後に初めて陽性と判断された被験者（青色）、ベースライン時から陽性と判断された被験者（赤色）、全時点で陰性と判断された被験者（黒色）を区別し、被験者ごとの血清中nemolizumab濃度の経時推移図を投与群別に作成した。プラセボ群は、Confirmatoryの判定で、いずれかの時点で陽性と判断された被験者（青色）、全時点で陰性と判断された被験者（黒色）を区別して表示した。

2) 薬物動態パラメータ

投与群ごとに、薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}28Day}$、AUC_{last}）の要約統計量を求めた。同様に、ランダム化日の体重別（60 kg以下、60 kg超70 kg以下、70 kg超80 kg以下、80 kg超）に集計した。

(5) 免疫原性

a) 薬物動態解析対象集団を対象に、血清中抗nemolizumab抗体試験の結果を投与群及び時点ごとに集計した。

抗nemolizumab抗体陽性被験者の割合を投与群別に求めた。抗nemolizumab抗体陽性の被験者は、nemolizumabを投与後のConfirmatoryの判定で陽性と判断された被験者、又はnemolizumab投与前及び投与後のConfirmatoryの判定で陽性と判断された被験者のうち、nemolizumab投与後の抗体価が投与前の4倍以上（log 10スケールで0.6以上）であった被験者と定義した。

2.7.6.3.2 結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

被験者及び解析対象集団の内訳を表 2.7.6.3-3に示した。

同意を取得した270例のうち、215例（nemolizumab群143例、プラセボ群72例）がランダム化され、全例にnemolizumab 60 mg又はプラセボが投与された（Part A期間）。このうち、206例（nemolizumab群139例、プラセボ群67例）がPart A期間を完了し、全例がPart B期間に移行した。Part A期間に中止となった9例の中止理由は、選択基準に合致せず又は除外基準に抵触判明が4例（nemolizumab群1例、プラセボ群3例）、被験者の意志が3例（nemolizumab群1例、プラセボ群2例）、有害事象及び治験実施計画書からの重要な逸脱が各1例（いずれもnemolizumab群）であった。

Part B期間に移行した206例にnemolizumab 60 mgが投与され、194例（nemolizumab群130例、プラセボ/nemolizumab群64例）が治験を完了した。Part B期間に中止となった12例の中止理由は、被験者の意志が6例（nemolizumab群5例、プラセボ/nemolizumab群1例）、有害事象が3例（nemolizumab群1例、プラセボ/nemolizumab群2例）、治験責任（分担）医師の判断が2例（nemolizumab群）、代諾者の意志が1例（nemolizumab群）であった。

表 2.7.6.3-3 被験者及び解析対象集団の内訳（ランダム化された被験者）

	Nemolizumab n	Placebo n	Total n
Randomized	143	72	215
Not Randomized	-	-	55
Received Study Drug	143	72	215
Not Received Study Drug	0	0	0
Completed Part A	139	67	206
Discontinued Part A	4	5	9
Difficulty in continuing the study due to adverse events	1	0	1
Subject found to be ineligible based on the inclusion or exclusion criteria	1	3	4
Subject's request for study discontinuation	1	2	3
Major protocol deviations	1	0	1
Proceed to Part B	139	67	206
Received Study Drug	139	67	206
Not Received Study Drug	0	0	0
Completed Part B	130	64	194

表 2.7.6.3-3 被験者及び解析対象集団の内訳（ランダム化された被験者）（続き）

	Nemolizumab	Placebo	Total
	n	n	n
Discontinued Part B	9	3	12
Difficulty in continuing the study due to adverse events	1	2	3
Subject's request for study discontinuation	5	1	6
Guardian's request for study discontinuation	1	0	1
Physician decision	2	0	2

5.3.5.1-2 Table 14.1.1から作成

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱は、ランダム化され治験薬の投与を受けた215例中30例に47件（nemolizumab群19例30件、プラセボ群11例17件）認められた。最もよくみられた治験実施計画書からの重要な逸脱は、禁止されている併用療法を受けた被験者（Part A期間にアトピー性皮膚炎治療の規定違反があった被験者を除く）18例29件（nemolizumab群12例20件、プラセボ群6例9件）であった。

(3) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.3-4に示した。

ランダム化され治験薬の投与を受けた215例（nemolizumab群143例、プラセボ群72例）をFAS及び安全性解析対象集団とした。Part B期間に移行しなかった9例（nemolizumab群4例、プラセボ群5例）を除いた206例（nemolizumab群139例、プラセボ群67例）を長期投与期間FAS及び長期投与期間安全性解析対象集団とした。また、併用禁止療法を行った被験者、治験薬を規定どおりに投与されなかった被験者等23例をFASから除いた192例（nemolizumab群128例、プラセボ群64例）をPPSとした。

薬物動態解析対象集団は、ランダム化後の薬物動態データがない5例を安全性解析対象集団及びFASから除いた210例（nemolizumab群143例、プラセボ群67例）とした。

表 2.7.6.3-4 解析対象集団の内訳

	Nemolizumab	Placebo	Total
	n	n	n
Full Analysis Set (FAS) and Safety Analysis Set (SAF)	143	72	215
Long Term Exposure FAS and Long Term Exposure SAF	139	67	206
Per Protocol Set (PPS)	128	64	192
Pharmacokinetics Set	143	67	210

5.3.5.1-2 Table 14.1.3.1～Table 14.1.3.6から作成

2.7.6.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で偏りはみられなかった（表2.7.6.3-5）。

表 2.7.6.3-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

	Nemolizumab (N=143) n (%)	Placebo (N=72) n (%)	Total (N=215) n (%)
Sex			
Male	93 (65.0)	48 (66.7)	141 (65.6)
Female	50 (35.0)	24 (33.3)	74 (34.4)
Age (At Informed Consent) (years)			
n	143	72	215
Mean	38.8	40.3	39.3
SD	13.2	13.9	13.4
Min	13	13	13
Median	39.0	40.5	40.0
Max	73	80	80
13 -< 18	7 (4.9)	4 (5.6)	11 (5.1)
18 -< 25	14 (9.8)	8 (11.1)	22 (10.2)
25 -< 35	30 (21.0)	13 (18.1)	43 (20.0)
35 -< 45	38 (26.6)	15 (20.8)	53 (24.7)
45 -< 55	38 (26.6)	21 (29.2)	59 (27.4)
55 -< 65	10 (7.0)	9 (12.5)	19 (8.8)
65 -	6 (4.2)	2 (2.8)	8 (3.7)
Height (cm)			
n	143	72	215
Mean	165.56	165.09	165.40
SD	8.29	7.62	8.06
Min	143.5	147.1	143.5
Median	166.00	166.20	166.00
Max	188.8	180.0	188.8
Weight (At Randomization) (kg)			
n	143	72	215
Mean	63.98	64.82	64.26
SD	12.10	12.13	12.09
Min	40.0	42.3	40.0
Median	61.90	62.75	62.70
Max	110.2	99.0	110.2
30 -< 50	16 (11.2)	6 (8.3)	22 (10.2)
50 -< 60	45 (31.5)	19 (26.4)	64 (29.8)
60 -< 70	38 (26.6)	24 (33.3)	62 (28.8)
70 -< 80	32 (22.4)	16 (22.2)	48 (22.3)
80 -< 90	8 (5.6)	4 (5.6)	12 (5.6)
90 -< 100	3 (2.1)	3 (4.2)	6 (2.8)
100 - 120	1 (0.7)	0	1 (0.5)
Race			
Asian	143 (100)	72 (100)	215 (100)
Other	0	0	0

表 2.7.6.3-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Nemolizumab (N=143) n (%)	Placebo (N=72) n (%)	Total (N=215) n (%)
Strong Class TCS [a]			
No	4 (2.8)	2 (2.8)	6 (2.8)
Yes	139 (97.2)	70 (97.2)	209 (97.2)
TCI [a]			
No	84 (58.7)	43 (59.7)	127 (59.1)
Yes	59 (41.3)	29 (40.3)	88 (40.9)
Oral Therapy with Antihistamines or Antiallergics [b]			
No	15 (10.5)	9 (12.5)	24 (11.2)
Yes	128 (89.5)	63 (87.5)	191 (88.8)
Duration of Primary Disease (Years)			
n	138	69	207
Mean	29.14	28.12	28.80
SD	13.53	13.69	13.56
Min	1.1	1.3	1.1
Median	30.33	28.87	29.51
Max	61.3	59.9	61.3
Allergic Disease (Seasonal Allergy, Allergic Rhinitis, Allergic Conjunctivitis, Food Allergy and Asthma) (At Informed Consent)			
No	49 (34.3)	27 (37.5)	76 (35.3)
Yes	94 (65.7)	45 (62.5)	139 (64.7)
Baseline Number of Prurigo			
n	143	72	215
Mean	22.9	34.2	26.7
SD	42.5	69.6	53.2
Min	0	0	0
Median	8.0	11.0	10.0
Max	270	400	400
Baseline Pruritus VAS			
n	143	72	215
Mean	74.92	75.30	75.05
SD	10.48	10.46	10.45
Min	49.7	53.3	49.7
Median	75.67	75.07	75.43
Max	100.0	100.0	100.0
< 50	1 (0.7)	0	1 (0.5)
50 -< 70	40 (28.0)	21 (29.2)	61 (28.4)
70 -	102 (71.3)	51 (70.8)	153 (71.2)
Baseline Itch Scale			
n	143	72	215
Mean	3.07	3.05	3.06
SD	0.28	0.27	0.28
Min	2.3	2.4	2.3
Median	3.00	3.00	3.00
Max	4.0	4.0	4.0
< 3	20 (14.0)	10 (13.9)	30 (14.0)
3 -	123 (86.0)	62 (86.1)	185 (86.0)

表 2.7.6.3-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Nemolizumab (N=143) n (%)	Placebo (N=72) n (%)	Total (N=215) n (%)
Baseline EASI			
n	143	72	215
Mean	27.552	25.669	26.921
SD	13.316	11.949	12.877
Min	10.00	10.00	10.00
Median	24.200	22.700	23.200
Max	65.30	58.35	65.30
- 21	57 (39.9)	29 (40.3)	86 (40.0)
21 <- 50	74 (51.7)	39 (54.2)	113 (52.6)
50 <	12 (8.4)	4 (5.6)	16 (7.4)
Baseline sIGA			
- 3	82 (57.3)	45 (62.5)	127 (59.1)
4 -	61 (42.7)	27 (37.5)	88 (40.9)

[a] Receive for 28 Days before randomization
[b] Receive for 14 Days before randomization

5.3.5.1-2 Table 14.1.4.1から引用

2.7.6.3.2.3 有効性

(1) 主要評価項目：投与開始16週後のそう痒VAS変化率

FAS（レスキュー治療後データを含まない）を対象に、投与開始16週後までのベースラインからのそう痒VAS変化率について、MMRMを用いて解析した結果を表 2.7.6.3-6、推移を図 2.7.6.3-2に示した。

投与開始16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（SE）は、nemolizumab群が−42.84%（2.57）及びプラセボ群が−21.39%（3.61）であった。プラセボ群との最小二乗平均値の差（両側95% CI）は−21.45%（−30.19%、−12.71%）であり、統計学的に有意なそう痒VASの改善が認められ（p<0.0001）、nemolizumab群のプラセボ群に対する優越性が確認された（表 2.7.6.3-6）。

そう痒VAS変化率は、いずれの投与群も投与開始1週後までに速やかに低下し、その後、投与開始16週後まで経時的に低下した。投与開始1週後から16週後までのベースラインからのそう痒VAS変化率は、プラセボ群と比較しnemolizumab群で大きく、nemolizumab群でより大きなそう痒VASの改善がみられた（図 2.7.6.3-2）。

表 2.7.6.3-6 投与開始16週後までのベースラインからのそう痒VAS変化率（MMRM）（FAS）

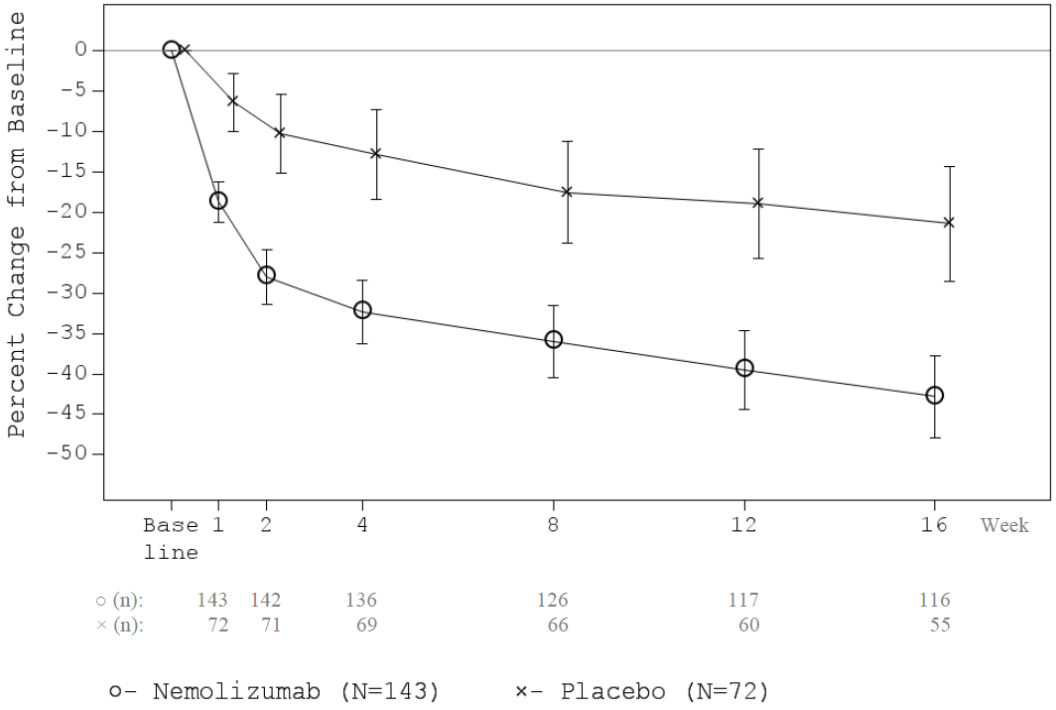
Treatment			95% CI		Comparison to Placebo [a]				
							95% CI		
Visit	LS Mean	SE	Lower	Upper	LS Mean	SE	Lower	Upper	p-value
Nemolizumab (N=143)									
Week 1	-18.73	1.30	-21.29	-16.18	-12.36	2.24	-16.78	-7.94	<0.0001
Week 2	-27.99	1.74	-31.41	-24.56	-17.71	3.01	-23.64	-11.79	<0.0001
Week 4	-32.30	2.00	-36.24	-28.36	-19.40	3.45	-26.20	-12.60	<0.0001
Week 8	-35.99	2.28	-40.48	-31.50	-18.43	3.93	-26.17	-10.69	<0.0001
Week 12	-39.52	2.45	-44.36	-34.68	-20.63	4.22	-28.96	-12.30	<0.0001
Week 16	-42.84	2.57	-47.90	-37.77	-21.45	4.43	-30.19	-12.71	<0.0001
Placebo (N=72)									
Week 1	-6.37	1.83	-9.98	-2.77	-	-	-	-	-
Week 2	-10.27	2.45	-15.11	-5.44	-	-	-	-	-
Week 4	-12.90	2.81	-18.45	-7.35	-	-	-	-	-
Week 8	-17.56	3.20	-23.86	-11.26	-	-	-	-	-
Week 12	-18.89	3.44	-25.67	-12.11	-	-	-	-	-
Week 16	-21.39	3.61	-28.51	-14.27	-	-	-	-	-

Excluding the data after rescue therapy.

[a] Mixed model repeated measures including treatment, visit, treatment*visit as fixed effects, baseline pruritus VAS as a covariate. Assuming the correlation structure unstructured among visits.

5.3.5.1-2 Table 11-2から引用

図 2.7.6.3-2 投与開始16週後までのベースラインからのそう痒VAS変化率の推移（最小二乗平均値とその両側95% CI）（FAS）



5.3.5.1-2 Figure 11-1から引用

欠測値及びレスキュー治療の有無が結果に与える影響を考察するために、主要評価項目に対する感度分析として、FAS（レスキュー治療後データを含まない）を対象に、単一補完法（投与開始16週後のそう痒VAS変化率の欠測値をLOCF又はWOCFにより補完）及び多重補完法（Tipping point analysis）を実施した。その結果、単一補完法では、主解析と同様の結果が得られた［プラセボ群との最小二乗平均値の差（両側95% CI）: LOCF −20.68%（−29.15%、−12.22%、p<0.0001）、WOCF −19.37%（−28.19%、−10.55%、p<0.0001）］。Tipping point analysisでは、TYPE 2及びTYPE 3はtipping pointがみられず、主解析を強く支持した。TYPE 1は、tipping point［感度パラメータ（25）］がみられたものの、主解析の結果（−21.45%）に基づき、当該感度パラメータでの結果は起こりえないと考えた。

主要評価項目に対する補足的解析として、PPS（レスキュー治療後データを含まない）及びFAS（レスキュー治療後データを含む）を対象に解析を実施した結果、いずれも主解析と同様の結果が得られた［プラセボ群との最小二乗平均値の差（両側95% CI）: PPS −21.24%（−30.28%、−12.19%、p<0.0001）、FAS −20.31%（−28.53%、−12.09%、p<0.0001）］。

以上より、主要評価項目の結果に対して、欠測値及びレスキュー治療後データの有無による影響はみられず、感度分析及び補足的解析により主解析の頑健性が確認された。

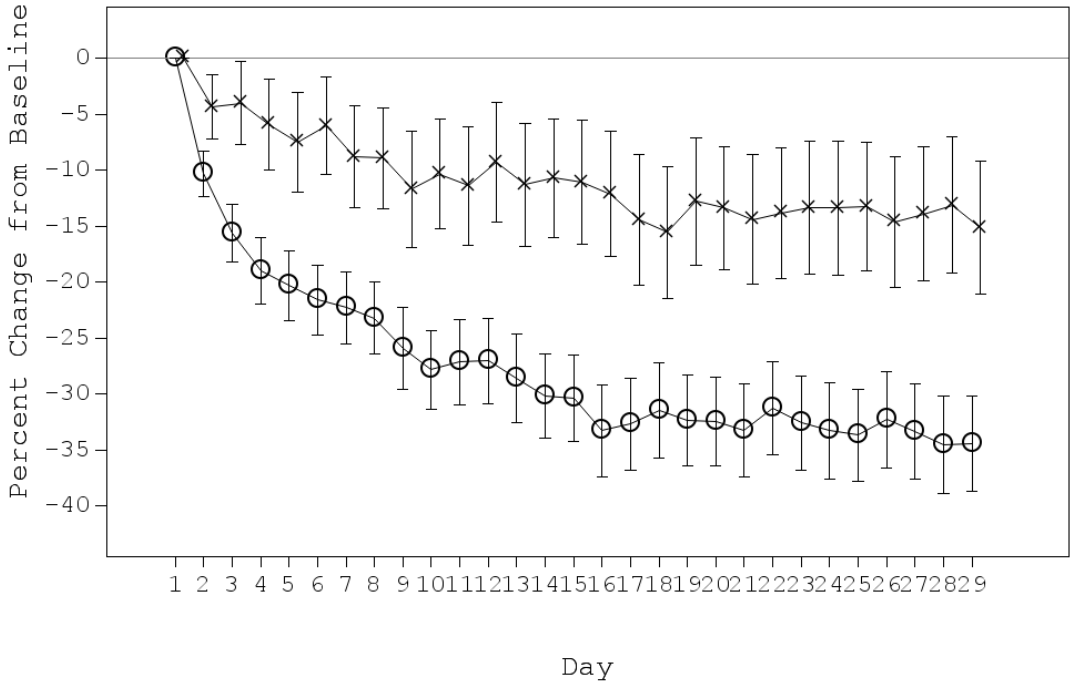
(2) 副次評価項目

1) 投与開始4週後までのそう痒VAS変化率の経時推移

FAS（レスキュー治療後データを含まない）を対象に、投与開始4週後までの各日のベースラインからのそう痒VAS変化率の推移を図 2.7.6.3-3に示した。

投与開始2日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（SE）はnemolizumab群が–10.33%（1.02）及びプラセボ群が–4.36%（1.44）であり、投与開始29日後までの間、プラセボ群と比較し、nemolizumab群でより大きなそう痒VASの経時的な改善がみられた（プラセボ群との最小二乗平均値の差: 投与開始2日後−5.97%、投与開始29日後−19.25%）。

図 2.7.6.3-3 投与開始4週後までのベースラインからのそう痒VAS変化率の推移（最小二乗平均値とその両側95% CI）（FAS）



5.3.5.1-2 Figure 11-2から引用

2) 投与開始16週後のEASI変化率

FASを対象とした投与開始16週後のベースラインからのEASI変化率の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab群が−45.85%（3.29）及びプラセボ群が−33.24%（4.71）であった。プラセボ群との最小二乗平均値の差（両側95% CI）は−12.61%（−23.95%、−1.27%）であり、統計学的に有意なEASIの改善が認められた（p=0.0295）（表 2.7.6.3-7）。

投与開始1週後から16週後までのベースラインからのEASI変化率は、プラセボ群と比較しnemolizumab群で大きく、nemolizumab群でより大きなEASIの改善がみられた（図 2.7.6.3-4）。

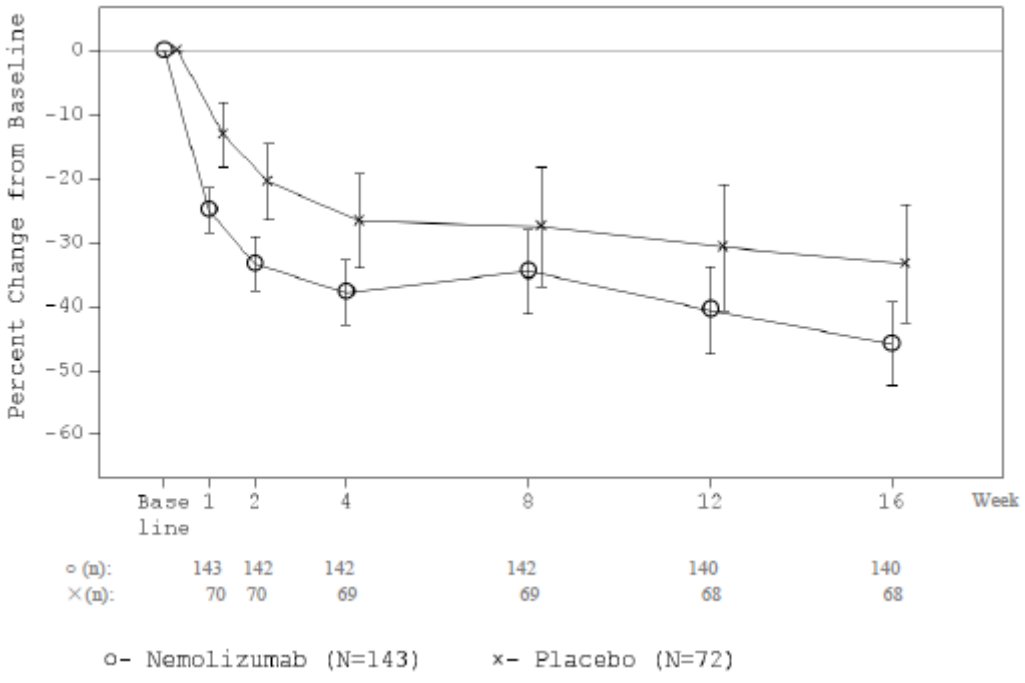
表 2.7.6.3-7 投与開始16週後までのベースラインからのEASI変化率（MMRM）（FAS）

Treatment					Comparison to Placebo [a]				
			95% CI				95% CI		
Visit	LS Mean	SE	Lower	Upper	LS Mean	SE	Lower	Upper	p-value
Nemolizumab (N=143)									
Week 1	-24.95	1.79	-28.49	-21.41	-11.82	3.12	-17.97	-5.66	0.0002
Week 2	-33.30	2.16	-37.55	-29.05	-12.90	3.75	-20.29	-5.52	0.0007
Week 4	-37.78	2.61	-42.93	-32.62	-11.21	4.56	-20.20	-2.23	0.0146
Week 8	-34.48	3.31	-41.01	-27.95	-7.01	5.78	-18.41	4.40	0.2271
Week 12	-40.57	3.48	-47.43	-33.71	-9.83	6.08	-21.81	2.15	0.1074
Week 16	-45.85	3.29	-52.34	-39.36	-12.61	5.75	-23.95	-1.27	0.0295
Placebo (N=72)									
Week 1	-13.13	2.55	-18.16	-8.10	-	-	-	-	-
Week 2	-20.39	3.06	-26.43	-14.36	-	-	-	-	-
Week 4	-26.57	3.73	-33.92	-19.21	-	-	-	-	-
Week 8	-27.47	4.74	-36.82	-18.13	-	-	-	-	-
Week 12	-30.74	4.98	-40.56	-20.92	-	-	-	-	-
Week 16	-33.24	4.71	-42.54	-23.95	-	-	-	-	-

[a] Mixed model repeated measures including treatment, visit, treatment*visit as fixed effects, baseline EASI as a covariate. Assuming the correlation structure unstructured among visits.

5.3.5.1-2 Table 11-3から引用

図 2.7.6.3-4 投与開始16週後までのベースラインからのEASI変化率の推移（最小二乗平均値とその両側95% CI）（FAS）



5.3.5.1-2 Figure 11-3から引用

3) DLQI合計スコアが4以下の被験者の割合及びベースラインからのDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合

FASを対象とした投与開始16週後のDLQI合計スコアが4以下の被験者の割合は、nemolizumab群（39.5%、51/129例）がプラセボ群（22.4%、15/67例）と比較して高かった（プラセボ群との割合の差：17.1%、p=0.0113）。同様に、投与開始16週後のベースラインからのDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab群（66.9%、89/133例）がプラセボ群（50.0%、34/68例）と比較して高かった（プラセボ群との割合の差：16.9%、p=0.0151）。DLQI合計スコアが4以下の被験者の割合及びベースラインからのDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合は、最初の評価時点である投与開始1週後からプラセボ群と比較しnemolizumab群で高く、投与開始16週後までの間、nemolizumab群でより大きなDLQIの改善がみられた（表 2.7.6.3-8）。

表 2.7.6.3-8 DLQI合計スコアが4以下の被験者の割合及びベースラインからのDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合（FAS）

Treatment Visit	Total	n (%)	n of Imp. [a]	Comparison to Placebo: Percent Difference	95% CI [b] Lower	95% CI [b] Upper	p-value [c]
Proportion of subjects with 4 or less in DLQI [d]							
Nemolizumab (N=129)							
Week 1	129	38 (29.5)	0	14.5	-0.3	29.0	0.0174
Week 2	129	45 (34.9)	1	15.5	0.6	29.8	0.0170
Week 4	129	44 (34.1)	1	16.2	1.3	30.5	0.0120
Week 8	129	41 (31.8)	1	15.4	0.5	29.8	0.0145
Week 12	129	44 (34.1)	3	13.2	-1.6	27.6	0.0378
Week 16	129	51 (39.5)	3	17.1	2.4	31.3	0.0113
Placebo (N=67)							
Week 1	67	10 (14.9)	2	-	-	-	-
Week 2	67	13 (19.4)	1	-	-	-	-
Week 4	67	12 (17.9)	2	-	-	-	-
Week 8	67	11 (16.4)	2	-	-	-	-
Week 12	67	14 (20.9)	3	-	-	-	-
Week 16	67	15 (22.4)	3	-	-	-	-
Proportion of subjects with 4 or more point improvement in DLQI [e]							
Nemolizumab (N=133)							
Week 1	133	79 (59.4)	0	19.7	5.0	33.6	0.0062
Week 2	133	92 (69.2)	1	26.5	12.1	40.3	0.0003
Week 4	133	85 (63.9)	1	22.7	8.1	36.6	0.0017
Week 8	133	81 (60.9)	1	18.3	3.6	32.3	0.0104
Week 12	133	88 (66.2)	3	26.5	11.9	40.2	0.0003
Week 16	133	89 (66.9)	3	16.9	2.5	31.2	0.0151

表 2.7.6.3-8 DLQI合計スコアが4以下の被験者の割合及びベースラインからのDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合（FAS）（続き）

Treatment Visit	Total	n (%)	n of Imp. [a]	Comparison to Placebo Percent Difference	95% CI [b] Lower	Upper	p-value [c]
Placebo (N=68)							
Week 1	68	27 (39.7)	2	-	-	-	-
Week 2	68	29 (42.6)	1	-	-	-	-
Week 4	68	28 (41.2)	2	-	-	-	-
Week 8	68	29 (42.6)	2	-	-	-	-
Week 12	68	27 (39.7)	3	-	-	-	-
Week 16	68	34 (50.0)	3	-	-	-	-

Percentages are based on total subjects in each visit.
[a] Number of imputed values.
[b] Exact confidence interval.
[c] Fisher's exact test.
[d] Subjects aged 16 years or older and with 5 or more in baseline DLQI. Missing values were imputed by 5 or more in DLQI.
[e] Subjects aged 16 years or older and with 4 or more in baseline DLQI. Missing values were imputed by 3 or less point improvement in DLQI.

5.3.5.1-2 Table 11-4及びTable 11-5から作成

4) ISI合計スコアが7以下の被験者の割合

FASを対象とした投与開始16週後のISI合計スコアが7以下の被験者の割合は、nemolizumab群（54.6%、59/108例）がプラセボ群（21.4%、12/56例）と比較して高かった（プラセボ群との割合の差:33.2%、p<0.0001）。ISI合計スコアが7以下の被験者の割合は、最初の評価時点である投与開始2週後からプラセボ群と比較しnemolizumab群で高く、投与開始16週後までの間、nemolizumab群でより大きなISIの改善がみられた（表 2.7.6.3-9）。

表 2.7.6.3-9 ISI合計スコアが7以下の被験者の割合［FAS（ランダム化時点のISI合計スコアが8以上の被験者）］

Treatment Visit	Total	n (%)	n of Imp. [a]	Comparison to Placebo Percent Difference	95% CI [b] Lower	Upper	p-value [c]
Nemolizumab (N=108)							
Week 2	108	37 (34.3)	0	23.5	7.3	38.8	0.0007
Week 4	108	44 (40.7)	1	22.9	6.8	38.2	0.0022
Week 8	108	48 (44.4)	1	28.4	12.4	43.4	0.0002
Week 12	108	53 (49.1)	2	27.6	11.7	42.8	0.0004
Week 16	108	59 (54.6)	2	33.2	17.3	48.1	<0.0001
Placebo (N=56)							
Week 2	56	6 (10.7)	0	-	-	-	-
Week 4	56	10 (17.9)	2	-	-	-	-
Week 8	56	9 (16.1)	2	-	-	-	-
Week 12	56	12 (21.4)	3	-	-	-	-
Week 16	56	12 (21.4)	3	-	-	-	-

Missing values were imputed by 8 or more in ISI.
Percentages are based on total subjects in each visit.
[a] Number of imputed values. [b] Exact confidence interval. [c] Fisher's exact test.
5.3.5.1-2 Table 11-6から引用

(3) その他の解析

1) 投与開始16週後のWPAI-AD

FASを対象とした投与開始16週後のWPAI-ADにおけるQ8（Impairment while working）、Q9（Overall work impairment）及びQ10（Activity impairment）の各平均値は、プラセボ群と比較しnemolizumab群で低く、nemolizumab群でより大きなWPAI-ADの改善がみられた。投与開始16週後のQ7（Work time missed）の平均値は両投与群でほぼ同様であり、いずれの投与群もベースラインからほとんど変動しなかった（表 2.7.6.3-10）。

表 2.7.6.3-10 ベースライン及び投与開始16週後のWPAI-ADの平均値（FAS）

	Nemolizumab (N=143)						Placebo (N=72)					
	Baseline			Week 16			Baseline			Week 16		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Q7: Percent work time missed	122	2.33	7.89	115	2.18	9.00	51	3.06	9.32	51	3.02	12.08
Q8: Percent impairment while working	122	46.72	27.77	115	25.91	21.23	52	47.50	24.40	51	40.20	25.57
Q9: Percent overall work impairment	122	47.28	28.14	115	27.64	21.74	51	48.27	24.79	51	40.90	26.53
Q10: Percent activity impairment	142	54.93	25.17	140	30.93	24.11	72	54.31	24.77	68	43.97	25.52

For Q7 and Q9, excluding subjects who answered >168 hours to Q4.
5.3.5.1-2 Table 14.2.3.2.10.1から改変

2) 経時推移

長期投与期間FAS（レスキュー治療後データを含まない）のそう痒VAS変化率は、いずれの投与群も投与開始1週後までに速やかに低下し、ベースラインからのそう痒VAS変化率の平均値（SD）は、nemolizumab群が−18.61（17.36）%及びプラセボ群が−6.53（9.25）%となった。その後、投与開始16週後、32週後、44週後及び68週後のベースラインからのそう痒VAS変化率の平均値（SD）は、nemolizumab群が−45.38（29.32）%、−58.37（27.09）%、−62.07（26.57）%及び−65.87（25.61）%、プラセボ/nemolizumab群が−24.13（27.55）%、−54.55（27.95）%、−62.24（24.80）%及び−69.46（22.93）%といずれも経時的に低下し、フォローアップ期間も低下傾向を維持した（表 2.7.6.3-11、表 2.7.6.3-12及び図 2.7.6.3-5）。

投与開始16週後のベースラインからのそう痒VAS変化率、かゆみスコア変化率、EASI変化率及びmEASI変化率は、いずれも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。投与開始32週後以降68週後まで継続して改善傾向がみられ、フォローアップ期間も改善傾向を維持した（表 2.7.6.3-12及び図 2.7.6.3-6）。

投与開始16週後のそう痒NRS、POEM、ISI及びDLQI（CDLQI）は、いずれもプラセボ群と比較しnemolizumab群は低値を示し、nemolizumab群でより大きな改善がみられた。そう痒NRS、POEM及びCDLQIは、投与開始32週後以降68週後まで継続して改善傾向がみられ、フォローアップ期間も改善傾向を維持した。ISI及びDLQIは、投与開始32週後にほぼ定常状態となり、フォローアップ期間も定常状態を維持した（表 2.7.6.3-13及び図 2.7.6.3-7）。

sIGA（重症度別）は、ベースライン以降投与開始68週後までの間、いずれの投与群も、中等症、重症及び最重症の被験者の割合は低下傾向がみられ、症状なし、ほぼ症状なし及び軽症の被験者の割合は上昇傾向がみられた（表 2.7.6.3-13）。

投与開始16週後のWPAI-AD（Q8～Q10）は、いずれもプラセボ群と比較しnemolizumab群は低値を示し、nemolizumab群でより改善がみられ、投与開始32週後以降68週後まで継続して改善傾向がみられた。ベースライン時のWPAI-AD（Q7）は、nemolizumab群及びプラセボ群ともに低く、経時変化もみられなかった（表 2.7.6.3-13）。

投与開始16週後のEQ-5D-5Lは、いずれの投与群もベースラインからほとんど変化しなかった（表 2.7.6.3-13）。

表 2.7.6.3-11 投与開始68週後までのベースラインからのそう痒VAS変化率（長期投与期間FAS）

Parameter	Treatment	Nemolizumab (N=139)			Placebo/Nemolizumab (N=67)		
	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Percent Change (%)	Week 1	139	-18.61	17.36	67	-6.53	9.25
	Week 2	138	-28.12	23.09	67	-10.79	14.24
	Week 4	134	-33.11	26.02	67	-13.38	17.89
	Week 6	129	-36.54	27.55	65	-18.15	21.78
	Week 8	125	-38.40	28.94	65	-18.33	21.80
	Week 12	116	-41.71	28.54	60	-20.19	26.87
	Week 16	115	-45.38	29.32	55	-24.13	27.55
	Week 20	115	-49.14	27.62	55	-42.45	27.32
	Week 24	114	-53.31	27.83	55	-49.09	28.92
	Week 28	114	-56.42	26.92	55	-51.70	28.55
	Week 32	114	-58.37	27.09	55	-54.55	27.95
	Week 36	113	-59.31	27.63	54	-58.29	25.35
	Week 40	113	-60.90	26.45	54	-61.15	24.68
	Week 44	113	-62.07	26.57	54	-62.24	24.80
	Week 48	112	-63.65	26.21	53	-65.25	23.16
	Week 52	112	-64.31	25.26	52	-65.12	24.41
	Week 56	112	-65.05	24.72	52	-67.18	22.47
	Week 60	111	-65.88	25.45	52	-66.86	24.74
	Week 64	111	-65.40	25.73	52	-68.41	22.62
	Week 68	109	-65.87	25.61	52	-69.46	22.93
	FU 1	106	-61.94	26.82	52	-65.34	24.99
	FU 2	107	-57.43	27.58	51	-61.08	25.75

Excluding the data after rescue therapy.

FU 1及びFU 2：それぞれ投与開始72週後及び76週後時点に相当

5.3.5.1-2 Table 14.2.3.2.1.2.3から改変

表 2.7.6.3-12 投与開始16週後、32週後、44週後、68週後及びFUにおける各有効性評価項目のベースラインからの変化率（平均値）（長期投与期間FAS）

	Group	Week 16	Week 32	Week 44	Week 68	FU
Percent change of pruritus VAS (%)	Nemo	-45.38	-58.37	-62.07	-65.87	-57.43
	P/Nemo	-24.13	-54.55	-62.24	-69.46	-61.08
Percent change of itch scale (%)	Nemo	-39.58	-50.65	-55.58	-56.27	-48.26
	P/Nemo	-20.76	-47.23	-54.71	-58.47	-48.39
Percent change of EASI (%)	Nemo	-45.74	-66.89	-73.74	-78.22	-74.45
	P/Nemo	-32.62	-54.57	-68.79	-73.79	-73.67
Percent change of mEASI (%)	Nemo	-49.60	-70.17	-76.15	-80.10	–
	P/Nemo	-35.43	-59.85	-72.90	-77.86	–

Nemo: nemolizumab group, P/Nemo: placebo/nemolizumab group

FU：FUとして投与開始72週後及び76週後のデータがある場合、投与開始76週後のデータを採用

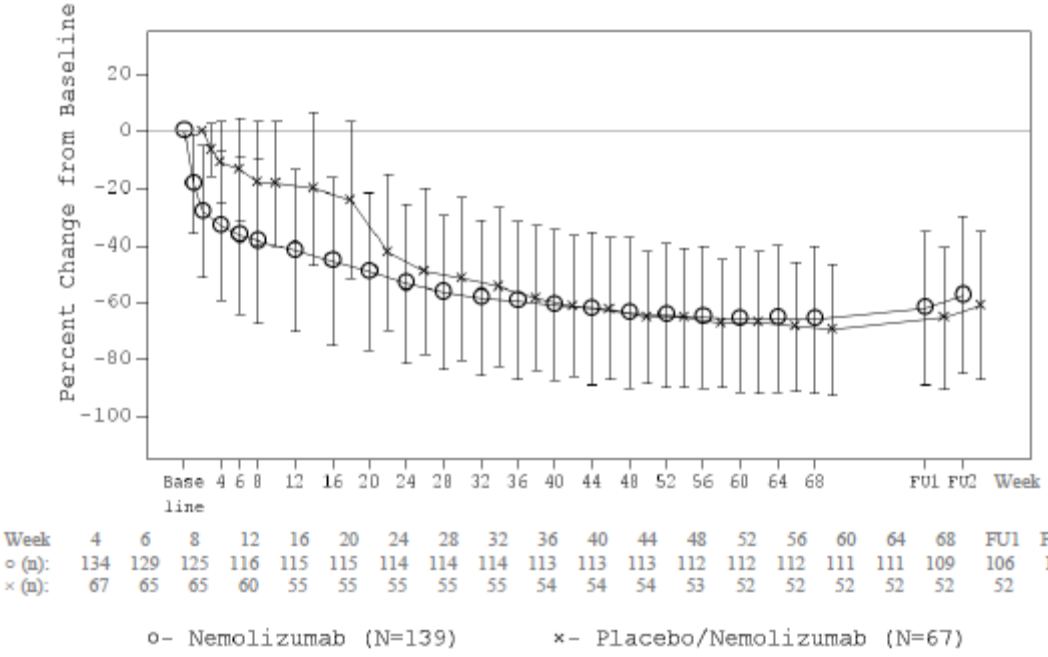
5.3.5.1-2 Table 11-7から引用改変

表 2.7.6.3-13 ベースライン、投与開始16週後、32週後、44週後、68週後及びFUにおける各有効性評価項目の平均値（長期投与期間FAS）

		Group	Baseline	Week16	Week 32	Week 44	Week 68	FU
pruritus NRS		Nemo	7.32	4.00	3.15	2.88	2.62	3.27
		P/Nemo	7.41	5.62	3.40	2.94	2.43	3.11
POEM		Nemo	21.1	12.6	9.9	9.5	8.7	10.7
		P/Nemo	20.2	17.5	10.9	9.7	8.4	10.9
ISI (Total)		Nemo	12.4	6.4	5.9	6.1	5.7	6.8
		P/Nemo	12.6	10.1	7.0	6.8	6.4	7.6
sIGA (%)[1]	Clear	Nemo	0	0	0	0.7	3.8	4.7
		P/Nemo	0	1.5	1.5	4.6	1.6	3.1
	Almost Clear	Nemo	0	5.8	9.5	19.3	29.0	21.7
		P/Nemo	0	4.5	7.6	15.4	18.8	17.2
	Mild Disease	Nemo	5.8	36.0	57.7	53.3	48.1	50.4
		P/Nemo	4.5	23.9	40.9	33.8	46.9	46.9
	Moderate Disease	Nemo	52.5	46.0	29.2	23.0	14.5	17.8
		P/Nemo	55.2	46.3	34.8	41.5	31.3	28.1
	Severe Disease	Nemo	38.1	11.5	3.6	3.7	4.6	4.7
		P/Nemo	35.8	20.9	15.2	4.6	1.6	4.7
	Very Severe Disease	Nemo	3.6	0.7	0	0	0	0.8
		P/Nemo	4.5	3.0	0	0	0	0
DLQI (Total)		Nemo	12.4	6.6	4.7	4.6	3.9	5.0
		P/Nemo	12.2	8.9	5.7	4.7	4.4	5.5
CDLQI (Total)		Nemo	11.2	4.2	2.5	1.5	1.0	3.8
		P/Nemo	4.5	9.5	4.0	5.0	4.0	8.5
WPAI-AD[2]	Q7: percent work time missed	Nemo	2.41	2.18	4.25	1.01	1.67	3.87
		P/Nemo	2.21	2.66	1.94	1.91	3.83	0.73
	Q8: percent impairment while working	Nemo	46.02	25.91	18.33	19.64	16.99	20.83
		P/Nemo	46.12	39.00	24.29	17.80	14.40	19.80
	Q9: percent overall work impairment	Nemo	46.60	27.64	20.30	20.51	18.14	23.89
		P/Nemo	46.60	39.72	25.36	19.50	15.87	20.31
	Q10: percent activity impairment	Nemo	54.57	31.08	23.86	23.01	19.55	24.30
		P/Nemo	53.58	43.58	27.12	22.92	20.78	24.38
EQ-5D-5L	Utility score	Nemo	0.74	0.84	–	–	–	–
		P/Nemo	0.72	0.77	–	–	–	–
	EQ VAS	Nemo	57.5	71.0	–	–	–	–
		P/Nemo	57.7	67.8	–	–	–	–

Nemo: nemolizumab group, P/Nemo: placebo/nemolizumab group
FU：FUとして投与開始72週後及び76週後のデータがある場合、投与開始76週後のデータを採用
1: Percentages are based on the total subjects in each visit.
2: For Q7 and Q9, excluding subjects who answered >168 hours to Q4.
5.3.5.1-2 Table 11-8から引用改変

図 2.7.6.3-5 投与開始68週後までのベースラインからのそう痒VAS変化率の推移（平均値 ± SD）（長期投与期間FAS）



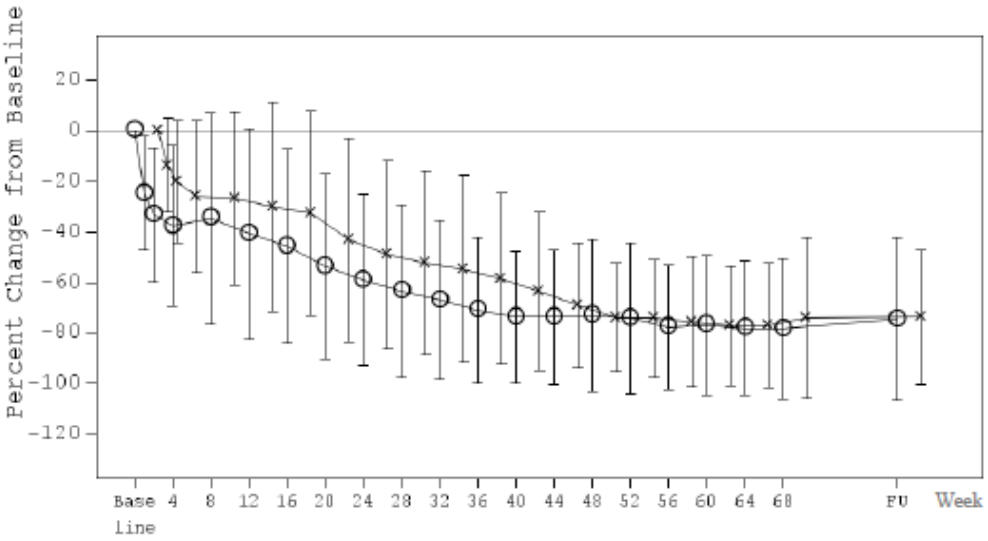
Week	4	6	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	FU1	FU2
○ (n):	134	129	125	116	115	115	114	114	114	113	113	113	112	112	112	111	111	109	106	107
× (n):	67	65	65	60	55	55	55	55	55	54	54	54	53	52	52	52	52	52	52	51

○- Nemolizumab (N=139)　　×- Placebo/Nemolizumab (N=67)

FU 1及びFU 2：それぞれ投与開始72週後及び76週後時点に相当

5.3.5.1-2 Figure 11-4から引用

図 2.7.6.3-6 投与開始68週後までのベースラインからのEASI変化率の推移（平均値 ± SD）（長期投与期間FAS）



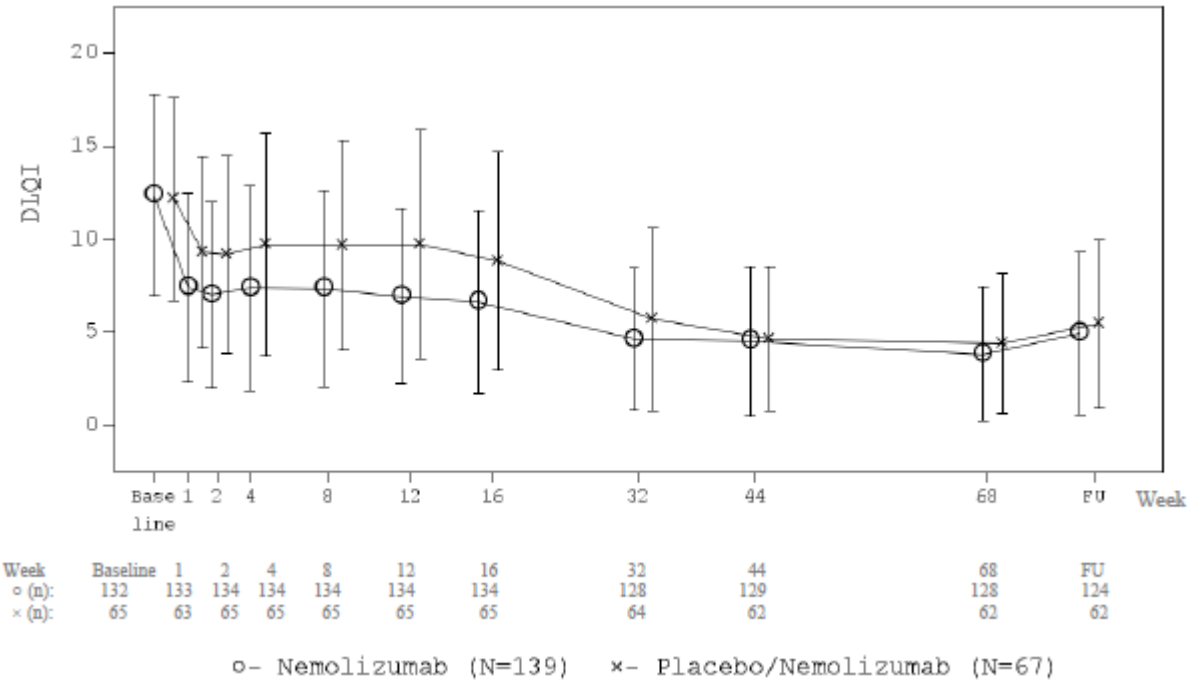
Week	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	FU
○ (n):	139	139	139	139	139	138	138	137	135	136	135	133	133	133	132	132	131	129
× (n):	67	67	67	67	67	67	65	66	65	65	65	65	64	64	64	64	64	64

○- Nemolizumab (N=139)　　×- Placebo/Nemolizumab (N=67)

FU：投与開始76週後時点に相当

5.3.5.1-2 Figure 11-5から引用

図 2.7.6.3-7 投与開始68週後までのDLQIの推移（平均値 ± SD）（長期投与期間FAS）



FU：投与開始76週後時点に相当

5.3.5.1-2 Figure 11-6から引用

3) 改善割合

投与開始16週後のnemolizumab群の改善割合は、sIGAを除いたすべての評価項目でプラセボ群より大きかった。nemolizumab群のsIGAの改善割合は、プラセボ群とほぼ同様であった。

そう痒VAS、かゆみスコア、そう痒NRS、EASI、sIGA、POEM、ISIの改善割合は、投与開始16週後以降68週後までほぼ経時的に増加し、継続した改善がみられた。フォローアップ期間は、EASIが50%以上改善した被験者の割合を除いて、わずかに減少又は減少した。フォローアップ期間のEASIが50%以上改善した被験者の割合は、投与開始68週後とほぼ同程度であった（表 2.7.6.3-14）。

表 2.7.6.3-14 投与開始16週後、32週後、44週後、68週後及びFUにおける各有効性評価項目の規定の基準まで改善した被験者の割合（長期投与期間FAS）

	Group	Week 16	Week 32	Week 44	Week 68	FU
Proportion of subjects who achieved a 50% improvement in pruritus VAS score from baseline	Nemo	34.5%	48.9%	54.7%	59.0%	49.6%
	P/Nemo	14.9%	50.7%	55.2%	62.7%	55.2%
Proportion of subjects who achieved a 75% improvement in pruritus VAS score from baseline	Nemo	15.1%	26.6%	33.1%	33.1%	24.5%
	P/Nemo	4.5%	23.9%	31.3%	37.3%	26.9%
Proportion of subjects who achieved a 90% improvement in pruritus VAS score from baseline	Nemo	6.5%	8.6%	12.2%	14.4%	10.8%
	P/Nemo	3.0%	6.0%	9.0%	14.9%	6.0%
Proportion of subjects who achieved an itch scale of 1 or less	Nemo	17.3%	33.1%	38.8%	39.6%	28.1%
	P/Nemo	6.0%	25.4%	34.3%	43.3%	29.9%
Proportion of subjects who achieved a ≥4 points of improvement in pruritus NRS score from baseline	Nemo	32.4%	46.8%	48.2%	51.1%	41.7%
	P/Nemo	13.4%	47.8%	55.2%	61.2%	47.8%
Proportion of subjects who achieved a 50% improvement in EASI from baseline	Nemo	52.5%	77.0%	82.7%	82.0%	79.1%
	P/Nemo	41.8%	67.2%	79.1%	80.6%	79.1%
Proportion of subjects who achieved a 75% improvement in EASI from baseline	Nemo	25.9%	46.8%	61.2%	68.3%	62.6%
	P/Nemo	17.9%	34.3%	44.8%	64.2%	62.7%
Proportion of subjects who achieved a 90% improvement in EASI from baseline	Nemo	7.2%	22.3%	28.1%	41.7%	33.8%
	P/Nemo	4.5%	10.4%	20.9%	35.8%	31.3%
Proportion of subjects who achieved a 2-level improvement from baseline and 1 or lower in sIGA	Nemo	5.8%	9.4%	18.7%	29.5%	23.0%
	P/Nemo	6.0%	9.0%	19.4%	17.9%	17.9%
Proportion of subjects who achieved a ≥4 points of improvement in total POEM score from baseline	Nemo	74.6%	78.3%	79.7%	81.9%	70.3%
	P/Nemo	46.3%	79.1%	82.1%	83.6%	68.7%
Proportion of subjects who achieved a total ISI score of 7 or less	Nemo	56.2%	57.1%	56.2%	61.0%	48.6%
	P/Nemo	21.2%	42.3%	53.8%	55.8%	40.4%
Proportion of subjects who achieved a ≥6 points of improvement in total ISI score from baseline	Nemo	57.0%	57.9%	60.5%	64.9%	56.1%
	P/Nemo	28.1%	50.9%	52.6%	54.4%	54.4%
Proportion of subjects who achieved a total DLQI score of 4 or less	Nemo	40.0%	53.6%	54.4%	64.8%	55.2%
	P/Nemo	23.8%	49.2%	54.0%	55.6%	46.0%
Proportion of subjects who achieved a ≥4 points of improvement in total DLQI score from baseline	Nemo	68.2%	75.2%	72.1%	79.8%	69.8%
	P/Nemo	53.1%	71.9%	82.8%	76.6%	70.3%

Nemo: nemolizumab group, P/Nemo: placebo/nemolizumab group

FU：FUとして投与開始72週後及び76週後のデータがある場合、投与開始76週後のデータを採用

5.3.5.1-2 Table 11-9から引用改変

4) ステロイド外用薬及びタクロリムス水和物軟膏の使用量

nemolizumab群のステロイド外用薬及びタクロリムス水和物軟膏の使用量の中央値は、ベースライン時が2.91 g/day、投与開始16週後が2.42 g/dayと減少した。プラセボ群はそれぞれ2.93 g/day及び2.91 g/dayとほとんど変わらなかった。

投与開始16週後以降、ステロイド外用薬及びタクロリムス水和物軟膏の使用量の中央値は、いずれの投与群も低下傾向がみられた（nemolizumab群：投与開始44週後1.61 g/day及び68週後1.29 g/day、プラセボ/nemolizumab群：1.86 g/day及び1.73 g/day）。

5) レスキュー治療を受けるまでの日数

アトピー性皮膚炎の皮疹の悪化に伴いレスキュー治療を受けた被験者の割合は、nemolizumab群が17.5%（25/143例）及びプラセボ群が18.1%（13/72例）といずれも低く、レスキュー治療を受けるまでの日数は算出できなかった。

6) 投与開始16週後のそう痒VASとEASI及びPOEMとの関連

投与開始16週後にそう痒VASの改善がみられた被験者では、EASI及びPOEMが改善する傾向がみられた。また、そう痒VASの改善が大きい被験者ほど、EASI及びPOEMがより改善する傾向がみられた。

7) 投与開始16週後のそう痒VASとQOLとの関連

投与開始16週後にそう痒VASの改善がみられた被験者では、QOL（DLQI、ISI、WPAI-AD）が改善する傾向がみられた。また、そう痒VASの改善が大きい被験者ほど、QOLがより改善する傾向がみられた。

8) ベースラインTARCとそう痒VAS及びEASIとの関連

ベースラインTARC別の投与開始16週後のベースラインからのそう痒VAS変化率は、TARCのすべてのカテゴリにおいて、プラセボ群と比較しnemolizumab群で大きく、nemolizumab群でより大きなそう痒VASの改善がみられた。また、ベースラインTARC別の投与開始16週後のベースラインからのEASI変化率は、ベースラインTARCが5000 ng/L未満の各カテゴリでは、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。

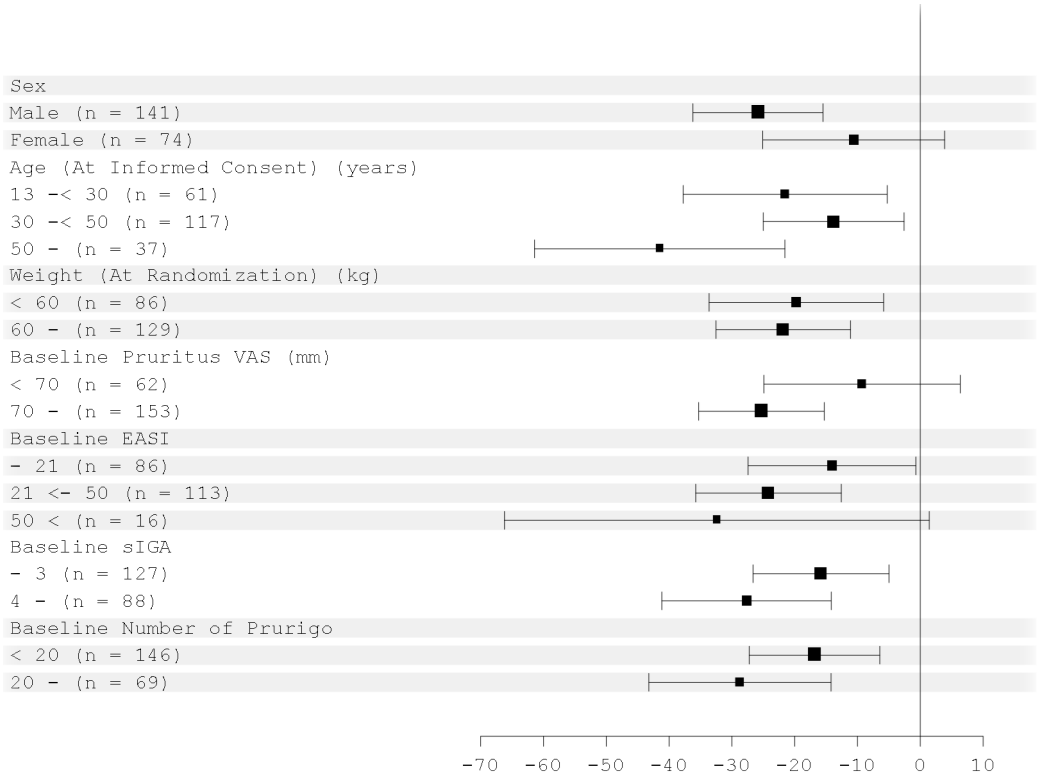
9) そう痒改善効果の持続

投与開始16週後のそう痒VASの改善が大きい被験者は、投与開始44週後及び68週後のそう痒VASの改善も大きい傾向がみられた。

(4) 部分集団の検討

部分集団解析として、因子別［性別、年齢、体重（ランダム化日）、ベースラインのAD重症度（そう痒VAS、EASI、sIGA、痒疹数）］に投与開始16週後のベースラインからのそう痒VAS変化率を検討した結果、いずれの部分集団もnemolizumab群とプラセボ群の差の最小二乗平均値の推定値はマイナスの値を示し、そう痒VASの改善が確認された（図 2.7.6.3-8）。

図 2.7.6.3-8 投与開始16週後におけるベースラインからのそう痒VAS変化率のフォレストプロット（ANCOVA）（LOCF）（FAS）



5.3.5.1-2 Figure 11-7から引用

2.7.6.3.2.4 薬物動態

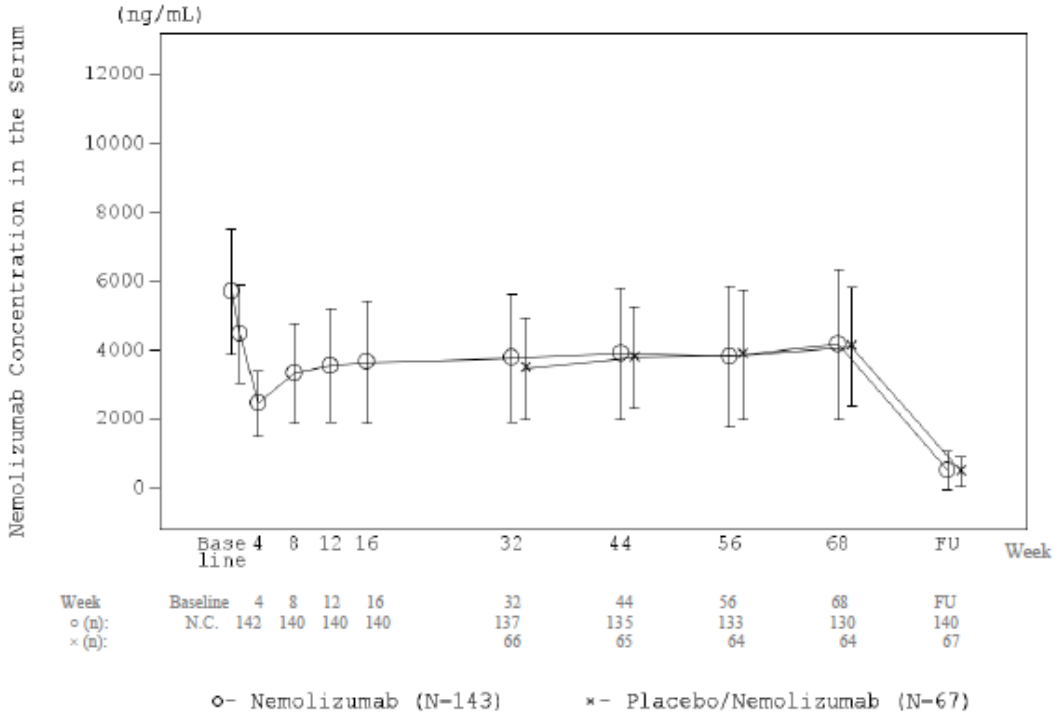
(1) 血清中nemolizumab濃度

初回投与後、血清中nemolizumab濃度の平均値は、投与開始1週後にピーク（5698.8 ng/mL）を示した後、徐々に減少し、投与開始4週後のトラフ濃度は2466.2 ng/mLであった。投与開始4週後以降、血清中nemolizumab濃度は徐々に増加し、投与開始16週後にほぼ定常状態に達した後、投与開始16週後以降は定常状態をほぼ維持した（図 2.7.6.3-9）。

投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度の幾何平均値（3166.1 ng/mL）は、投与開始4週後（2266.3 ng/mL）の約1.4倍であった。投与開始32週後以降の血清中nemolizumab濃度は、両投与群とも同様の値で推移した（図 2.7.6.3-9）。

また、目視による血清中nemolizumab濃度の経時推移では、血清中抗nemolizumab抗体の有無による明確な違いはみられなかった（図 2.7.6.3-10）。

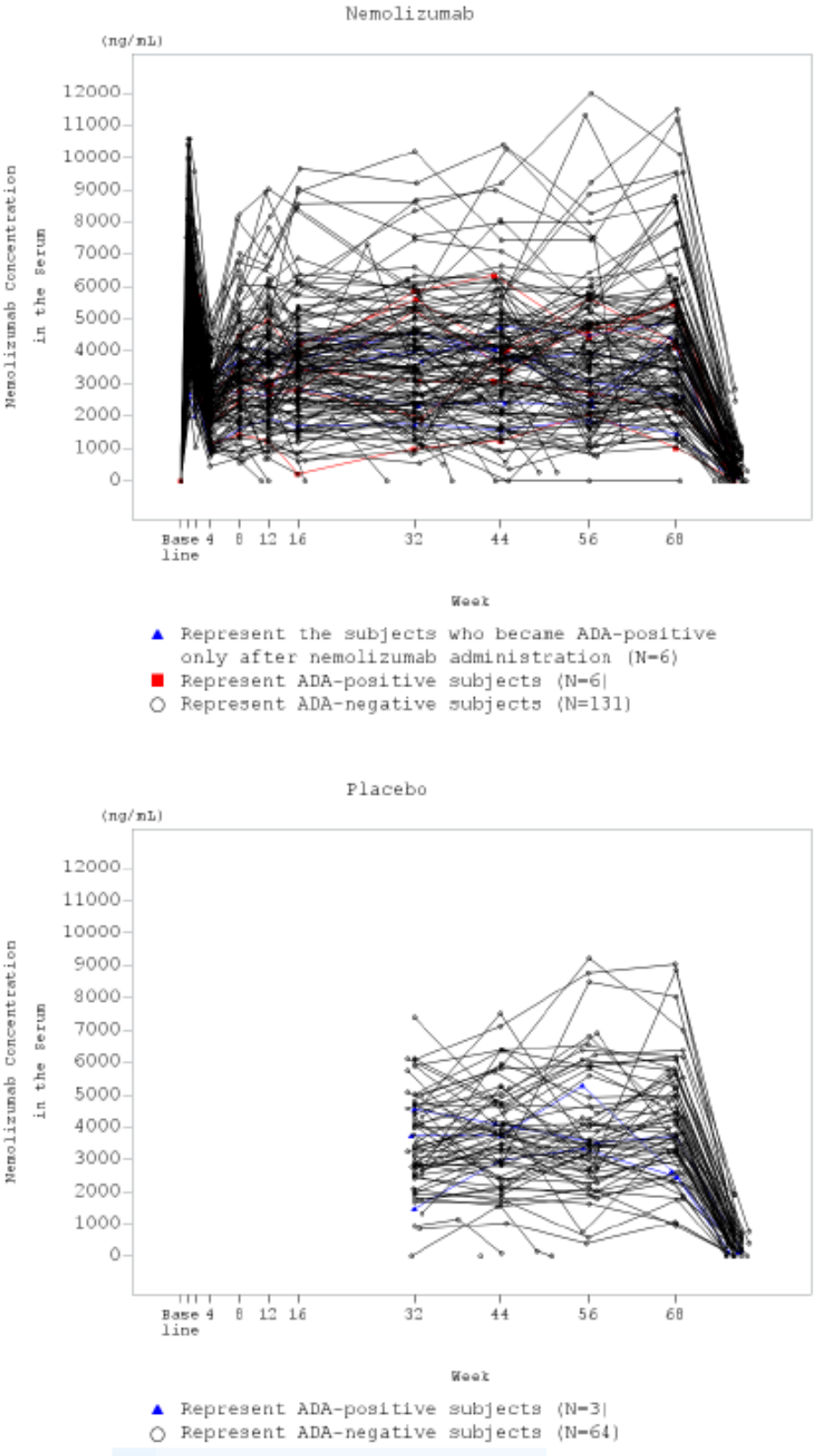
図 2.7.6.3-9 血清中nemolizumab濃度の経時推移（平均値 ± SD）（薬物動態解析対象集団）



FU：投与開始76週後時点に相当

5.3.5.1-2 Figure 11-8から引用

図 2.7.6.3-10 血清中抗nemolizumab抗体別血清中nemolizumab濃度の経時推移（被験者別）（薬物動態解析対象集団）



5.3.5.1-2 Figure 11-9から引用

(2) 薬物動態パラメータ

1) 初回投与後の薬物動態パラメータ

C_{max}、$AUC_{0\text{-}28Day}$及びAUC_{last}の平均値（SD）は、それぞれ5.74（1.79） μg/mL、102.30（29.35） day·μg/mL及び103.57（31.48） day·μg/mLであった。t_{max}の中央値（最小値、最大値）は、7.0日（5日、28日）であった。

2) 体重による薬物動態への影響

ランダム化日の体重別（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}の平均値（SD）は、6.41（1.71） μg/mL、5.86（1.73） μg/mL、4.86（1.59） μg/mL及び4.34（1.09） μg/mLと、体重増加に伴って減少した。$AUC_{0\text{-}28Day}$及びAUC_{last}の平均値（SD）も、それぞれ114.93（29.41） day·μg/mL及び115.40（30.25） day·μg/mL、103.55（24.52） day·μg/mL及び105.67（30.78） day·μg/mL、87.72（24.66） day·μg/mL及び88.08（25.30） day·μg/mL、並びに79.92（25.23） day·μg/mL及び78.18（24.88） day·μg/mLと、体重増加に伴って減少した。

t_{max}の中央値はいずれのカテゴリも7.0日であり、体重による影響を受けなかった。

2.7.6.3.2.5 安全性

(1) 治験薬の曝露状況

Part A期間中、ほとんどすべての被験者（nemolizumab群95.1%、プラセボ群93.1%）に治験薬が4回投与された。

Part A/B期間全体を通して、nemolizumabの投与期間の平均値（SD）は、nemolizumab群が424.7（88.1）日及びプラセボ/nemolizumab群が326.1（51.6）日であった。

(2) 有害事象

1) 全有害事象

nemolizumabの反復皮下投与後にみられた有害事象の概要を表 2.7.6.3-15（Part A期間）及び表 2.7.6.3-16（Part A/B期間全体）に示した。

a) Part A期間

有害事象は、nemolizumab群では143例中101例（70.6%）に229件及びプラセボ群では72例中51例（70.8%）に90件みられた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ143例中53例（37.1%）107件及び72例中16例（22.2%）20件みられた。

死亡に至った有害事象はみられなかった。

その他の重篤な有害事象は、nemolizumab群では3例（2.1%）に4件及びプラセボ群では2例（2.8%）に2件みられた。治験薬との因果関係が否定できないその他の重篤な有害事象は、nemolizumab群では2例（1.4%）に3件みられ、プラセボ群ではみられなかった。

他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象は、nemolizumab群では3例（2.1%）に4件みられ、すべて治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ群では治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は、nemolizumab群では3例（2.1%）に4件及びプラセボ群では2例（2.8%）

に2件みられた。治験薬との因果関係が否定できない治験薬の休薬に至った有害事象は、nemolizumab群では1例（0.7%）に2件みられ、プラセボ群ではみられなかった。治験薬の減量に至った有害事象は、いずれの投与群もみられなかった。

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群が8.4%及びプラセボ群が2.8%であり、同様に、アトピー性皮膚炎の悪化は23.8%及び20.8%、皮膚感染症は7.0%及び9.7%、皮膚以外の感染症は21.0%及び25.0%、CPK上昇は2.8%及び1.4%であった。喘息及び治験薬からの感染病原体感染の疑いを発現した被験者はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象では、注射関連の反応の発現割合は、nemolizumab群が6.3%及びプラセボ群が1.4%であり、同様に、アトピー性皮膚炎の悪化は17.5%及び5.6%、皮膚感染症は2.8%及び5.6%、皮膚以外の感染症は5.6%及び2.8%であった。CPK上昇を発現した被験者はみられなかった。

表 2.7.6.3-15 有害事象発現状況の概要（Part A期間）（安全性解析対象集団）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=143) n (%) E [a]	Placebo (N=72) n (%) E [a]	Nemolizumab (N=143) n (%) E [a]	Placebo (N=72) n (%) E [a]
TEAEs	101 (70.6) 229	51 (70.8) 90	53 (37.1) 107	16 (22.2) 20
Severe TEAEs	3 (2.1) 3	0	1 (0.7) 1	0
Moderate TEAEs	32 (22.4) 45	14 (19.4) 17	20 (14.0) 28	3 (4.2) 4
Mild TEAEs	90 (62.9) 181	45 (62.5) 73	45 (31.5) 78	13 (18.1) 16
Serious TEAEs	3 (2.1) 4	2 (2.8) 2	2 (1.4) 3	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	3 (2.1) 4	2 (2.8) 2	2 (1.4) 3	0
Other Significant TEAEs				
TEAEs Leading to Discontinuation (including Dose Interruption and Reduction) of Study Drug	6 (4.2) 8	2 (2.8) 2	4 (2.8) 6	0
Discontinuation	3 (2.1) 4	0	3 (2.1) 4	0
Dose Interruption	3 (2.1) 4	2 (2.8) 2	1 (0.7) 2	0
Dose Reduction	0	0	0	0
TEAEs Special Interest				
Injection-Related Reaction	12 (8.4) 21	2 (2.8) 2	9 (6.3) 18	1 (1.4) 1

表 2.7.6.3-15 有害事象発現状況の概要（Part A期間）（安全性解析対象集団）（続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=143) n (%) E [a]	Placebo (N=72) n (%) E [a]	Nemolizumab (N=143) n (%) E [a]	Placebo (N=72) n (%) E [a]
TEAEs Special Interest (Cont.)				
Asthma	0	0	0	0
Worsening of AD	34 (23.8) 39	15 (20.8) 15	25 (17.5) 28	4 (5.6) 4
Skin Infections	10 (7.0) 10	7 (9.7) 7	4 (2.8) 4	4 (5.6) 4
Non-skin Infections	30 (21.0) 36	18 (25.0) 19	8 (5.6) 9	2 (2.8) 2
Elevated CPK	4 (2.8) 4	1 (1.4) 1	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0

[a] E=Number of Treatment-Emergent Adverse Events
5.3.5.1-2 Table 12-2から引用

b) Part A/B期間全体

有害事象は、nemolizumab群では143例中138例（96.5%）に734件及びプラセボ/nemolizumab群では67例中65例（97.0%）に340件みられた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ143例中85例（59.4%）228件及び67例中38例（56.7%）98件みられた。

死亡に至った有害事象はみられなかった。

その他の重篤な有害事象は、nemolizumab群では12例（8.4%）に16件及びプラセボ/nemolizumab群では8例（11.9%）に11件みられた。治験薬との因果関係が否定できないその他の重篤な有害事象は、それぞれ4例（2.8%）6件及び2例（3.0%）2件みられた。

他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象は、nemolizumab群では4例（2.8%）に5件及びプラセボ/nemolizumab群では3例（4.5%）に3件みられた。治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれ3例（2.1%）4件及び2例（3.0%）2件みられた。治験薬の休薬に至った有害事象は、nemolizumab群では11例（7.7%）に15件及びプラセボ/nemolizumab群では7例（10.4%）に7件みられた。治験薬との因果関係が否定できない治験薬の休薬に至った有害事象は、それぞれ7例（4.9%）10件及び5例（7.5%）5件みられた。治験薬の減量に至った有害事象は、いずれの投与群もみられなかった。

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群が11.2%及びプラセボ/nemolizumab群が4.5%であり、同様に、喘息は2.8%及び1.5%、アトピー性皮膚炎の悪化は28.7%及び34.3%、皮膚感染症は28.0%及び26.9%、皮膚以外の感染症は55.2%及び62.7%、CPK上昇は10.5%及び13.4%であった。治験薬からの感染病原体感染の疑いを発現した被験者はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない注

目すべき有害事象では、注射関連の反応の発現割合は、nemolizumab群が9.1%及びプラセボ/nemolizumab群が4.5%であり、同様に、喘息は0.7%及び1.5%、アトピー性皮膚炎の悪化は19.6%及び13.4%、皮膚感染症は13.3%及び16.4%、皮膚以外の感染症は12.6%及び11.9%、CPK上昇は0.7%及び3.0%であった。

表 2.7.6.3-16 有害事象発現状況の概要（Part A/B期間全体）（長期投与期間安全性解析対象集団）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=143) n (%) E [a]	Placebo/ Nemolizumab (N=67) n (%) E [a]	Nemolizumab (N=143) n (%) E [a]	Placebo/ Nemolizumab (N=67) n (%) E [a]
TEAEs	138 (96.5) 734	65 (97.0) 340	85 (59.4) 228	38 (56.7) 98
Severe TEAEs	7 (4.9) 8	3 (4.5) 4	2 (1.4) 2	1 (1.5) 1
Moderate TEAEs	55 (38.5) 95	28 (41.8) 49	25 (17.5) 37	11 (16.4) 20
Mild TEAEs	131 (91.6) 631	64 (95.5) 287	78 (54.5) 189	34 (50.7) 77
Serious TEAEs	12 (8.4) 16	8 (11.9) 11	4 (2.8) 6	2 (3.0) 2
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	12 (8.4) 16	8 (11.9) 11	4 (2.8) 6	2 (3.0) 2
Other Significant TEAEs				
TEAEs Leading to Discontinuation (including Dose Interruption and Reduction) of Study Treatment	15 (10.5) 20	9 (13.4) 10	10 (7.0) 14	6 (9.0) 7
Discontinuation	4 (2.8) 5	3 (4.5) 3	3 (2.1) 4	2 (3.0) 2
Dose Interruption	11 (7.7) 15	7 (10.4) 7	7 (4.9) 10	5 (7.5) 5
Dose Reduction	0	0	0	0
TEAEs Special Interest				
Injection-Related Reaction	16 (11.2) 29	3 (4.5) 6	13 (9.1) 26	3 (4.5) 5
Asthma	4 (2.8) 5	1 (1.5) 1	1 (0.7) 2	1 (1.5) 1
Worsening of AD	41 (28.7) 57	23 (34.3) 29	28 (19.6) 39	9 (13.4) 12

表 2.7.6.3-16 有害事象発現状況の概要（Part A/B期間全体）（長期投与期間安全性解析対象集団）（続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=143) n (%) E [a]	Placebo/ Nemolizumab (N=67) n (%) E [a]	Nemolizumab (N=143) n (%) E [a]	Placebo/ Nemolizumab (N=67) n (%) E [a]
TEAEs Special Interest (Cont.)				
Skin Infections	40 (28.0) 57	18 (26.9) 26	19 (13.3) 25	11 (16.4) 18
Non-skin Infections	79 (55.2) 156	42 (62.7) 73	18 (12.6) 25	8 (11.9) 14
Elevated CPK	15 (10.5) 16	9 (13.4) 9	1 (0.7) 1	2 (3.0) 2
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0

[a] E=Number of Treatment-Emergent Adverse Events

5.3.5.1-2 Table 12-3から引用

2) 有害事象の表示

SOC、PTごとに分類した比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現割合が2%以上）を表 2.7.6.3-17（Part A期間）及び表 2.7.6.3-18（Part A/B期間全体）に示した。

a) 比較的よくみられる有害事象

i) Part A期間

比較的よくみられる有害事象のうち、両投与群ともに発現割合が2%以上の有害事象は、アトピー性皮膚炎（nemolizumab群23.1%及びプラセボ群20.8%、以下同様）、上咽頭炎（12.6%及び15.3%）、発熱、インフルエンザ及び上気道の炎症（各2.8%及び2.8%）、下痢（2.1%及び2.8%）であった。nemolizumab群のみで発現割合が2%以上の有害事象は、サイトカイン異常（7.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.5%）、倦怠感、末梢性浮腫、頭痛及び接触皮膚炎（各2.8%）、齲歯、挫傷、血中尿酸増加、好酸球数増加、異汗性湿疹及び蕁麻疹（各2.1%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない比較的よくみられる有害事象のうち、両投与群ともに発現割合が2%以上の有害事象は、アトピー性皮膚炎（nemolizumab群17.5%及びプラセボ群5.6%）であった。nemolizumab群のみで発現割合が2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、サイトカイン異常（7.0%）、倦怠感、末梢性浮腫及び好酸球数増加（各2.1%）であった。

表 2.7.6.3-17 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現割合が2%以上）（Part A期間）（安全性解析対象集団）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab (N=143) n (%)	Placebo (N=72) n (%)	Nemolizumab (N=143) n (%)	Placebo (N=72) n (%)
胃腸障害				
腹部不快感	1 (0.7)	2 (2.8)	0	0
便秘	1 (0.7)	2 (2.8)	0	1 (1.4)
齲歯	3 (2.1)	0	0	0
下痢	3 (2.1)	2 (2.8)	1 (0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	4 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)	1 (1.4)
末梢性浮腫	4 (2.8)	0	3 (2.1)	0
発熱	4 (2.8)	2 (2.8)	2 (1.4)	0
免疫系障害				
季節性アレルギー	0	2 (2.8)	0	1 (1.4)
感染症および寄生虫症				
蜂巣炎	2 (1.4)	2 (2.8)	0	2 (2.8)
インフルエンザ	4 (2.8)	2 (2.8)	1 (0.7)	0
上咽頭炎	18 (12.6)	11 (15.3)	0	1 (1.4)
爪囲炎	0	2 (2.8)	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	3 (2.1)	0	0	0
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (3.5)	1 (1.4)	0	0
血中尿酸増加	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0
好酸球数増加	3 (2.1)	0	3 (2.1)	0
サイトカイン異常	10 (7.0)	0	10 (7.0)	0
筋骨格系および結合組織障害				
変形性脊椎症	0	2 (2.8)	0	0
神経系障害				
頭痛	4 (2.8)	1 (1.4)	1 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
上気道の炎症	4 (2.8)	2 (2.8)	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	2 (1.4)	3 (4.2)	0	0
アトピー性皮膚炎	33 (23.1)	15 (20.8)	25 (17.5)	4 (5.6)
接触皮膚炎	4 (2.8)	0	0	0
異汗性湿疹	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0
蕁麻疹	3 (2.1)	0	2 (1.4)	0

TEAE occurred in equal to or more than 2% in any treatment group is presented.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.

5.3.5.1-2 Table 14.3.1.4.2.1から引用

ii) Part A/B期間全体

比較的よくみられる有害事象のうち、両投与群ともに発現割合が2%以上の有害事象は、上咽頭炎（nemolizumab群35.0%及びプラセボ/nemolizumab群40.3%、以下同様）、アトピー性皮膚炎（28.0%及び32.8%）、蕁麻疹（11.9%及び4.5%）、血中ク

レアチンホスホキナーゼ増加（10.5%及び11.9%）、ざ瘡（9.8%及び13.4%）、インフルエンザ（9.8%及び7.5%）、上気道の炎症（8.4%及び7.5%）、齲歯（7.0%及び9.0%）、接触皮膚炎（7.0%及び7.5%）、発熱（7.0%及び6.0%）、頭痛（7.0%及び4.5%）、サイトカイン異常（7.0%及び3.0%）、胃腸炎（6.3%及び10.4%）、下痢（6.3%及び6.0%）、蜂巣炎（5.6%及び7.5%）、背部痛（4.9%及び4.5%）、毛包炎（4.2%及び6.0%）、好酸球数増加（4.2%及び3.0%）、挫傷（3.5%及び9.0%）、アレルギー性結膜炎、結膜炎、外耳炎及び異汗性湿疹（各3.5%及び3.0%）、上腹部痛（2.8%及び4.5%）、湿疹及び紅斑（各2.8%及び3.0%）、膿痂疹（2.1%及び4.5%）、膀胱炎、擦過傷及び皮膚乳頭腫（各2.1%及び3.0%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない比較的よくみられる有害事象のうち、両投与群ともに発現割合が2%以上の有害事象は、アトピー性皮膚炎（19.6%及び11.9%）、好酸球数増加（4.2%及び3.0%）、蜂巣炎（3.5%及び6.0%）、蕁麻疹（3.5%及び3.0%）、上咽頭炎（2.8%及び6.0%）、紅斑（2.8%及び3.0%）、ざ瘡（2.1%及び3.0%）であった。

表 2.7.6.3-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現割合が2%以上）（Part A/B期間全体）（長期投与期間安全性解析対象集団）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab (N=143) n (%)	Placebo/ Nemolizumab (N=67) n (%)	Nemolizumab (N=143) n (%)	Placebo/ Nemolizumab (N=67) n (%)
血液およびリンパ系障害				
リンパ節炎	2 (1.4)	2 (3.0)	0	1 (1.5)
眼障害				
アレルギー性結膜炎	5 (3.5)	2 (3.0)	3 (2.1)	1 (1.5)
眼乾燥	4 (2.8)	0	0	0
胃腸障害				
腹部不快感	2 (1.4)	2 (3.0)	0	0
腹痛	6 (4.2)	0	2 (1.4)	0
上腹部痛	4 (2.8)	3 (4.5)	0	1 (1.5)
慢性胃炎	0	2 (3.0)	0	0
便秘	1 (0.7)	3 (4.5)	0	1 (1.5)
齲歯	10 (7.0)	6 (9.0)	0	0
下痢	9 (6.3)	4 (6.0)	2 (1.4)	0
胃炎	4 (2.8)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	3 (2.1)	1 (1.5)	0	1 (1.5)
痔核	0	2 (3.0)	0	0
メレナ	0	2 (3.0)	0	1 (1.5)
悪心	4 (2.8)	0	1 (0.7)	0
口内炎	1 (0.7)	3 (4.5)	1 (0.7)	1 (1.5)
嘔吐	3 (2.1)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位内出血	3 (2.1)	0	3 (2.1)	0
倦怠感	4 (2.8)	1 (1.5)	3 (2.1)	1 (1.5)
末梢性浮腫	5 (3.5)	1 (1.5)	4 (2.8)	0
発熱	10 (7.0)	4 (6.0)	2 (1.4)	1 (1.5)
肝胆道系障害				
肝機能異常	0	2 (3.0)	0	0

表 2.7.6.3-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現割合が2%以上）（Part A/B期間全体）（長期投与期間安全性解析対象集団）（続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab (N=143) n (%)	Placebo/ Nemolizumab (N=67) n (%)	Nemolizumab (N=143) n (%)	Placebo/ Nemolizumab (N=67) n (%)
免疫系障害				
季節性アレルギー	1 (0.7)	2 (3.0)	0	1 (1.5)
感染症および寄生虫症				
気管支炎	3 (2.1)	1 (1.5)	1 (0.7)	0
蜂巣炎	8 (5.6)	5 (7.5)	5 (3.5)	4 (6.0)
結膜炎	5 (3.5)	2 (3.0)	2 (1.4)	2 (3.0)
膀胱炎	3 (2.1)	2 (3.0)	1 (0.7)	1 (1.5)
毛包炎	6 (4.2)	4 (6.0)	1 (0.7)	2 (3.0)
せつ	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0
胃腸炎	9 (6.3)	7 (10.4)	2 (1.4)	1 (1.5)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	2 (3.0)	0	0
単純ヘルペス	4 (2.8)	0	4 (2.8)	0
帯状疱疹	3 (2.1)	0	2 (1.4)	0
膿痂疹	3 (2.1)	3 (4.5)	1 (0.7)	3 (4.5)
インフルエンザ	14 (9.8)	5 (7.5)	2 (1.4)	0
上咽頭炎	50 (35.0)	27 (40.3)	4 (2.8)	4 (6.0)
外耳炎	5 (3.5)	2 (3.0)	0	1 (1.5)
爪囲炎	2 (1.4)	3 (4.5)	0	0
咽頭炎	8 (5.6)	1 (1.5)	3 (2.1)	0
足部白癬	3 (2.1)	1 (1.5)	0	1 (1.5)
カポジ水痘様発疹	3 (2.1)	1 (1.5)	2 (1.4)	1 (1.5)
口腔ヘルペス	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0
傷害、中毒および処置合併症				
上顆炎	0	2 (3.0)	0	0
靭帯捻挫	3 (2.1)	0	0	0
擦過傷	3 (2.1)	2 (3.0)	0	0
挫傷	5 (3.5)	6 (9.0)	1 (0.7)	0
創傷	2 (1.4)	3 (4.5)	0	0
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15 (10.5)	8 (11.9)	1 (0.7)	2 (3.0)
血中尿酸増加	4 (2.8)	0	1 (0.7)	0
好酸球数増加	6 (4.2)	2 (3.0)	6 (4.2)	2 (3.0)
体重減少	0	2 (3.0)	0	0
体重増加	1 (0.7)	2 (3.0)	0	1 (1.5)
サイトカイン異常	10 (7.0)	2 (3.0)	10 (7.0)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	2 (1.4)	2 (3.0)	0	1 (1.5)
背部痛	7 (4.9)	3 (4.5)	1 (0.7)	0
筋肉痛	3 (2.1)	1 (1.5)	1 (0.7)	0
変形性関節症	1 (0.7)	2 (3.0)	0	0
四肢痛	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0
変形性脊椎症	0	2 (3.0)	0	0
椎間板突出	3 (2.1)	0	0	0

表 2.7.6.3-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現割合が2%以上）（Part A/B期間全体）（長期投与期間安全性解析対象集団）（続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab (N=143) n (%)	Placebo/ Nemolizumab (N=67) n (%)	Nemolizumab (N=143) n (%)	Placebo/ Nemolizumab (N=67) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
皮膚乳頭腫	3 (2.1)	2 (3.0)	2 (1.4)	1 (1.5)
神経系障害				
浮動性めまい	5 (3.5)	0	2 (1.4)	0
頭痛	10 (7.0)	3 (4.5)	2 (1.4)	1 (1.5)
傾眠	3 (2.1)	1 (1.5)	1 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
喘息	5 (3.5)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (1.5)
咳嗽	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.7)	2 (3.0)	0	1 (1.5)
上気道の炎症	12 (8.4)	5 (7.5)	5 (3.5)	0
口腔咽頭痛	2 (1.4)	3 (4.5)	0	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	14 (9.8)	9 (13.4)	3 (2.1)	2 (3.0)
円形脱毛症	4 (2.8)	0	4 (2.8)	0
皮膚嚢腫	1 (0.7)	4 (6.0)	0	1 (1.5)
アトピー性皮膚炎	40 (28.0)	22 (32.8)	28 (19.6)	8 (11.9)
接触皮膚炎	10 (7.0)	5 (7.5)	0	1 (1.5)
異汗性湿疹	5 (3.5)	2 (3.0)	1 (0.7)	0
湿疹	4 (2.8)	2 (3.0)	3 (2.1)	1 (1.5)
紅斑	4 (2.8)	2 (3.0)	4 (2.8)	2 (3.0)
過角化	4 (2.8)	1 (1.5)	0	0
爪甲剥離症	1 (0.7)	2 (3.0)	0	0
紫斑	4 (2.8)	0	2 (1.4)	0
蕁麻疹	17 (11.9)	3 (4.5)	5 (3.5)	2 (3.0)
中毒性皮疹	2 (1.4)	2 (3.0)	2 (1.4)	2 (3.0)
血管障害				
高血圧	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0

TEAE occurred in equal to or more than 2% in any treatment group is presented.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.
5.3.5.1-2 Table 14.3.1.4.2.2から引用

b) 重症度

i) Part A期間

Part A期間に発現した有害事象の重症度は、nemolizumab群では、重度が3例（2.1%）、中等度が30例（21.0%）及び軽度が68例（47.6%）、プラセボ群では、それぞれ0例、14例（19.4%）及び37例（51.4%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度は、nemolizumab群では、重度が1例（0.7%）、中等度が19例（13.3%）及び軽度が33例（23.1%）、プラセボ群では、それぞれ0例、3例（4.2%）及び13例（18.1%）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.5.1.1）。

nemolizumab群で発現した重度の有害事象3件のうち、1件［メニエール病（重篤）］は治験薬との因果関係が否定できないと判断され、転帰は未回復であった。残り2件［急性膵炎（重篤）、アトピー性皮膚炎］は治験薬との因果関係はなしと判断され、転帰はいずれも回復であった。

ii) Part A/B期間全体

Part A/B期間全体で発現した有害事象の重症度は、nemolizumab群では、重度が7例（4.9%）、中等度が51例（35.7%）及び軽度が80例（55.9%）、プラセボ/nemolizumab群では、それぞれ3例（4.5%）、27例（40.3%）及び35例（52.2%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度は、nemolizumab群では、重度が2例（1.4%）、中等度が24例（16.8%）及び軽度が59例（41.3%）、プラセボ/nemolizumab群では、それぞれ1例（1.5%）、11例（16.4%）及び26例（38.8%）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.5.1.2）。

Part B期間にnemolizumab群で発現した重度の有害事象4件［膀胱癌（重篤）、食欲減退（重篤）、意識消失（重篤）、蜂巣炎］の転帰はすべて回復であり、蜂巣炎以外は治験薬との因果関係が否定された。プラセボ/nemolizumab群で発現した重度の有害事象4件のうち、蜂巣炎（重篤）は治験薬との因果関係が否定できないと判断され（転帰：回復）、残り3件［肺腺癌第3期（重篤、転帰：未回復）、膀胱癌（重篤、転帰：未回復）、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症（重篤、転帰：回復）］の治験薬との因果関係はすべて否定された。

3) 有害事象の分析

a) 時期別

Part A/B期間全体で、因果関係の有無を問わない有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象及び比較的よくみられる有害事象の時期別の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.3-19に示した。

i) Part A期間

有害事象の発現割合は、nemolizumab群（全期間：70.6%）では投与開始1日目以降28日目以前が38.5%と最も高く、投与開始29日目以降56日目以前が18.3%、投与開始57日目以降84日目以前が10.0%、投与開始85日目以降112日目以前が3.6%と経時的に低下した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象も同様の傾向がみられた。プラセボ群（全期間：70.8%）も同様に、投与開始1日目以降28日目以前が34.7%と最も高く、投与開始29日目以降56日目以前及び投与開始57日目以降84日目以前が各15.9%、投与開始85日目以降112日目以前が4.4%と発現割合は経時的に低下し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も同様の傾向がみられた。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象（休薬含む）の発現割合は、Part A期間中、いずれの投与群も明確な経時的傾向はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象（休薬含む）では、nemolizumab群は明確な経時的傾向がみられず、プラセボ群は該当する事象の発現がなかった。

注目すべき有害事象のうち、経時的な低下傾向がみられた事象は、nemolizumab群のアトピー性皮膚炎の悪化であり、nemolizumab群のその他の事象及びプラセボ群では、明確な経時的傾向はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象も同様の傾向であった。

比較的よくみられる有害事象のうち、経時的な低下傾向がみられた事象は、nemolizumab群の上咽頭炎及びアトピー性皮膚炎であり、nemolizumab群のその他の事象及びプラセボ群では、明確な経時的傾向はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない比較的よくみられる有害事象は、nemolizumab群のアトピー性皮膚炎で経時的な低下傾向がみられ、nemolizumab群のその他の事象及びプラセボ群では明確な経時的傾向がみられなかった。投与期間に応じて遅延性の上昇傾向を示す比較的よくみられる有害事象はなかった。

ii) Part A/B期間全体

有害事象の発現割合は、nemolizumab群（全期間：96.5%）では、投与開始1日目以降85日目以前が66.4%と最も高く、86日目以降169日目以前が19.3%、170日目以降253日目以前が5.1%、254日目以降337日目以前が2.9%、338日目以降421日目以前が3.0%、442日目以降が0%（フォローアップ期間：0.7%）と経時的に低値となった。プラセボ/nemolizumab群（全期間：95.5%）も同様に、投与開始1日目以降85日目以前が56.7%と最も高く、86日目以降169日目以前が21.2%、170日目以降253日目以前が12.3%、254日目以降337日目以前が4.7%、338日目以降421日目以前が1.6%、442日目以降が0%（フォローアップ期間：0%）と発現割合は経時的に低値となった。両投与群ともに、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も同様の傾向がみられた。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象（休薬含む）の発現割合は、Part A/B期間全体で、いずれの投与群も明確な経時的傾向はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象（休薬含む）も同様の傾向であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者は、いずれの投与群も少数であったため、経時的な傾向は検討しなかった。

注目すべき有害事象のうち、経時的な低下傾向がみられた事象は、いずれの投与群もアトピー性皮膚炎の悪化であった。注射関連の反応がみられた被験者（16例）のうち、12例が早期（85日目まで）に発現した。その他の事象では、明確な経時的傾向はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象も同様に、経時的な低下傾向がみられた事象は、いずれの投与群もアトピー性皮膚炎の悪化であり、その他の事象では、明確な経時的傾向はみられなかった。

比較的よくみられる有害事象のうち、経時的な低下傾向がみられた事象は、いずれの投与群もアトピー性皮膚炎及びnemolizumab群のサイトカイン異常であり、その他の事象では、明確な経時的傾向はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない比較的よくみられる有害事象も同様の傾向がみられた。投与期間に応じて遅延性の上昇傾向を示す比較的よくみられる有害事象は、治験薬との因果関係にかかわらず、みられなかった。

表 2.7.6.3-19 時期別因果関係の有無を問わない有害事象（Part A/B期間全体）（長期投与期間安全性解析対象集団）

	Nemolizumab (N=143)								Placebo/Nemolizumab (N=67)							
System Organ Class Preferred Term	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
Number of Subjects in Each Period	143	143	140	138	136	133	132	142	67	67	66	65	64	63	0	67
TEAEs	138 (96.5)	95 (66.4)	27 (19.3)	7 (5.1)	4 (2.9)	4 (3.0)	0	1 (0.7)	64 (95.5)	38 (56.7)	14 (21.2)	8 (12.3)	3 (4.7)	1 (1.6)	0	0
Serious TEAEs	12 (8.4)	3 (2.1)	0	3 (2.2)	1 (0.7)	4 (3.0)	0	1 (0.7)	6 (9.0)	4 (6.0)	2 (3.0)	0	0	0	0	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	12 (8.4)	3 (2.1)	0	3 (2.2)	1 (0.7)	4 (3.0)	0	1 (0.7)	6 (9.0)	4 (6.0)	2 (3.0)	0	0	0	0	0
Other Significant TEAEs																
TEAEs Leading to Discontinuation (including Dose Interruption and Reduction) of Study Treatment	15 (10.5)	6 (4.2)	4 (2.9)	4 (2.9)	1 (0.7)	0	0	0	7 (10.4)	5 (7.5)	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	0	0
Discontinuation	4 (2.8)	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	3 (4.5)	2 (3.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	0
Dose Interruption	11 (7.7)	3 (2.1)	4 (2.9)	3 (2.2)	1 (0.7)	0	0	0	5 (7.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	0	0
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs Special Interest																
Injection-Related Reaction	16 (11.2)	12 (8.4)	2 (1.4)	0	0	2 (1.5)	0	0	3 (4.5)	1 (1.5)	0	2 (3.1)	0	0	0	0
Asthma	4 (2.8)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
Worsening of AD	41 (28.7)	31 (21.7)	5 (3.6)	3 (2.2)	2 (1.5)	0	0	0	13 (19.4)	10 (14.9)	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (1.5)
Skin Infections	40 (28.0)	7 (4.9)	10 (7.1)	7 (5.1)	3 (2.2)	5 (3.8)	6 (4.5)	2 (1.4)	14 (20.9)	5 (7.5)	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (4.7)	2 (3.2)	0	1 (1.5)
Non-skin Infections	79 (55.2)	26 (18.2)	8 (5.7)	17 (12.3)	14 (10.3)	10 (7.5)	2 (1.5)	2 (1.4)	34 (50.7)	8 (11.9)	7 (10.6)	8 (12.3)	7 (10.9)	3 (4.8)	0	1 (1.5)
Elevated CPK	15 (10.5)	3 (2.1)	2 (1.4)	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.1)	8 (11.9)	1 (1.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0

表 2.7.6.3-19 時期別因果関係の有無を問わない有害事象（Part A/B期間全体）（長期投与期間安全性解析対象集団）（続き）

	Nemolizumab (N=143)								Placebo/Nemolizumab (N=67)							
System Organ Class Preferred Term	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
TEAEs Special Interest (Cont.)																
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害																
リンパ節炎	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0
眼障害																
アレルギー性結膜炎	5 (3.5)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	0	1 (0.7)	2 (3.0)	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)	0	0	0
眼乾燥	4 (2.8)	0	1 (0.7)	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害																
腹痛	6 (4.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	4 (2.8)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	3 (4.5)	0	0	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
便秘	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
齲歯	10 (7.0)	2 (1.4)	5 (3.6)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)	6 (9.0)	1 (1.5)	0	2 (3.1)	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0
下痢	9 (6.3)	3 (2.1)	0	2 (1.4)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (4.5)	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
胃炎	4 (2.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
悪心	4 (2.8)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	3 (4.5)	0	0	2 (3.1)	0	1 (1.6)	0	0
嘔吐	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.3-19 時期別因果関係の有無を問わない有害事象（Part A/B期間全体）（長期投与期間安全性解析対象集団）（続き）

	Nemolizumab (N=143)								Placebo/Nemolizumab (N=67)							
System Organ Class Preferred Term	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態																
注射部位内出血	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	4 (2.8)	4 (2.8)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	5 (3.5)	4 (2.8)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
発熱	10 (7.0)	4 (2.8)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	3 (4.5)	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
肝胆道系障害																
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)
感染症および寄生虫症																
気管支炎	3 (2.1)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0
蜂巣炎	8 (5.6)	1 (0.7)	4 (2.9)	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	3 (4.5)	2 (3.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	0
結膜炎	5 (3.5)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0
膀胱炎	3 (2.1)	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.5)
毛包炎	6 (4.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (4.5)	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.6)	0	0	0
せつ	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	9 (6.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	2 (1.4)	6 (9.0)	2 (3.0)	0	0	2 (3.1)	2 (3.2)	0	0
単純ヘルペス	4 (2.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	3 (2.1)	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膿痂疹	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	3 (4.5)	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.6)	0	0	0
インフルエンザ	14 (9.8)	4 (2.8)	0	0	6 (4.4)	4 (3.0)	0	0	3 (4.5)	0	0	1 (1.5)	2 (3.1)	0	0	0
上咽頭炎	50 (35.0)	16 (11.2)	6 (4.3)	9 (6.5)	10 (7.4)	6 (4.5)	1 (0.8)	2 (1.4)	20 (29.9)	4 (6.0)	6 (9.1)	6 (9.2)	3 (4.7)	1 (1.6)	0	0
外耳炎	5 (3.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
咽頭炎	8 (5.6)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	0	2 (1.5)	0	1 (0.7)	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.3-19 時期別因果関係の有無を問わない有害事象（Part A/B期間全体）（長期投与期間安全性解析対象集団）（続き）

	Nemolizumab (N=143)								Placebo/Nemolizumab (N=67)							
System Organ Class Preferred Term	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)																
足部白癬	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カポジ水痘様発疹	3 (2.1)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	3 (2.1)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症																
上顆炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0
靱帯捻挫	3 (2.1)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	3 (2.1)	2 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0
挫傷	5 (3.5)	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	6 (9.0)	2 (3.0)	2 (3.0)	2 (3.1)	0	0	0	0
創傷	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0	3 (4.5)	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	0
臨床検査																
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15 (10.5)	3 (2.1)	3 (2.1)	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	3 (2.1)	7 (10.4)	1 (1.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
血中尿酸増加	4 (2.8)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	6 (4.2)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.5)
体重増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0
サイトカイン異常	10 (7.0)	10 (7.0)	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害																
関節痛	2 (1.4)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	0	0
背部痛	7 (4.9)	0	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	3 (4.5)	0	1 (1.5)	2 (3.1)	0	0	0	0
筋肉痛	3 (2.1)	2 (1.4)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0

表 2.7.6.3-19 時期別因果関係の有無を問わない有害事象（Part A/B期間全体）（長期投与期間安全性解析対象集団）（続き）

	Nemolizumab (N=143)								Placebo/Nemolizumab (N=67)							
System Organ Class Preferred Term	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)																
変形性関節症	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (3.0)	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)	0	0	0
四肢痛	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板突出	3 (2.1)	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）																
皮膚乳頭腫	3 (2.1)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	2 (3.0)	0	0	0	2 (3.1)	0	0	0
神経系障害																
浮動性めまい	5 (3.5)	1 (0.7)	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	10 (7.0)	4 (2.8)	2 (1.4)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.7)	3 (4.5)	2 (3.0)	0	0	1 (1.6)	0	0	0
傾眠	3 (2.1)	0	2 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
喘息	5 (3.5)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	1 (0.7)	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
咳嗽	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	2 (3.0)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
上気道の炎症	12 (8.4)	3 (2.1)	3 (2.1)	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	2 (3.1)	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	3 (4.5)	0	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害																
ざ瘡	14 (9.8)	0	2 (1.4)	3 (2.2)	6 (4.4)	3 (2.3)	0	0	6 (9.0)	2 (3.0)	0	0	2 (3.1)	1 (1.6)	0	1 (1.5)
円形脱毛症	4 (2.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (4.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	40 (28.0)	30 (21.0)	5 (3.6)	3 (2.2)	2 (1.5)	0	0	0	12 (17.9)	9 (13.4)	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (1.5)
接触皮膚炎	10 (7.0)	4 (2.8)	4 (2.9)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	5 (7.5)	0	2 (3.0)	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0	0

表 2.7.6.3-19 時期別因果関係の有無を問わない有害事象（Part A/B期間全体）（長期投与期間安全性解析対象集団）（続き）

	Nemolizumab (N=143)								Placebo/Nemolizumab (N=67)							
System Organ Class Preferred Term	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)																
異汗性湿疹	5 (3.5)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	0
湿疹	4 (2.8)	0	0	4 (2.9)	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	0
紅斑	4 (2.8)	1 (0.7)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	2 (3.0)	0	2 (3.0)	0	0	0	0	0
過角化	4 (2.8)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
紫斑	4 (2.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	17 (11.9)	3 (2.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.5)	5 (3.8)	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (4.5)	2 (3.0)	0	0	0	1 (1.6)	0	0
中毒性皮疹	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0
血管障害																
高血圧	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as earliest onset.

TEAE occurred in equal to or more than 2% in any treatment group is presented.

MedDRA/J version 20.1 is used for coding.

5.3.5.1-2 Table 14.3.1.6.1.2.3から引用

b) 人口統計学的及び他の基準値の特性別有害事象

i) 性別

Part A期間の有害事象の発現割合は、nemolizumab群では男女間で同程度［男性72.0%（67/93例）及び女性68.0%（34/50例）、以下同様］であったが、プラセボ群では女性が高かった［64.6%（31/48例）及び83.3%（20/24例）］。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、いずれの投与群も男女間で同程度［nemolizumab群 : 37.6%（35/93例）及び36.0%（18/50例）、プラセボ群 : 20.8%（10/48例）及び25.0%（6/24例）］であった。女性の発現割合が10%以上高かった有害事象は、nemolizumab群の上咽頭炎であったが、男性の発現割合が10%以上高かった有害事象はみられなかった。

Part A/B期間全体の有害事象の発現割合は、いずれの投与群も男女間で同程度［nemolizumab群：96.8%（90/93例）及び96.0%（48/50例）、プラセボ/nemolizumab群：95.5%（42/44例）及び100.0%（23/23例）］であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、nemolizumab群では男女間で同程度であり、プラセボ/nemolizumab群では女性が高かった［nemolizumab群 : 57.0%（53/93例）及び64.0%（32/50例）、プラセボ/nemolizumab群 : 52.3%（23/44例）及び65.2%（15/23例）］。女性の発現割合が10%以上高かった有害事象は、両投与群の上咽頭炎、nemolizumab群の浮動性めまい及び蕁麻疹、プラセボ/nemolizumab群の齲歯、挫傷、背部痛、ざ瘡及び接触皮膚炎であった。一方、男性の発現割合が10%以上高かった有害事象は、両投与群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びプラセボ/nemolizumab群の胃腸炎であった。

ii) 年齢

本治験では、ほとんどすべての被験者が18歳以上65歳未満であったため、年齢別のカテゴリ間の比較は行わなかった。

iii) 体重

Part A期間中では、体重別の有害事象の発現割合は、いずれの投与群も同程度［nemolizumab群：60 kg未満65.6%（40/61例）及び60 kg以上74.4%（61/82例）、プラセボ群：72.0%（18/25例）及び70.2%（33/47例）、以下同様］であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も同様であった［nemolizumab群 : 37.7%（23/61例）及び36.6%（30/82例）、プラセボ群：20.0%（5/25例）及び23.4%（11/47例）］。60 kg未満と60 kg以上との間で発現割合の差が10%以上みられた有害事象は、いずれの投与群もなかった。

Part A/B期間全体では、体重別の有害事象の発現割合は、いずれの投与群も同程度［nemolizumab群：96.7%（59/61例）及び96.3%（79/82例）、プラセボ/nemolizumab群：100.0%（23/23例）及び95.5%（42/44例）］であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も同様であった［nemolizumab群：63.9%（39/61例）及び56.1%（46/82例）、プラセボ/nemolizumab群：56.5%（13/23例）及び56.8%（25/44例）］。60 kg以上と比較し60 kg未満の発現割合が10%以上高かった有害事象は、プラセボ/nemolizumab群の上咽頭炎及び口内炎であった。一方、60 kg未満と比較し60 kg以

上の発現割合が10%以上高かった有害事象は、両投与群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。

iv) アレルギー性疾患

Part A期間中では、アレルギー性疾患の有無別の有害事象の発現割合は、nemolizumab群では同程度［アレルギー性疾患あり70.2%（66/94例）及びアレルギー性疾患なし71.4%（35/49例）、以下同様］、プラセボ群ではアレルギー性疾患なしが高かった［66.7%（30/45例）及び77.8%（21/27例）］。治験薬との因果関係が否定できない有害事象では、いずれの投与群も同程度［nemolizumab群：36.2%（34/94例）及び38.8%（19/49例）、プラセボ群：24.4%（11/45例）及び18.5%（5/27例）］であった。アレルギー性疾患ありの発現割合が10%以上高かった有害事象は、nemolizumab群の上咽頭炎であった。一方、アレルギー性疾患なしの発現割合が10%以上高かった有害事象は、プラセボ群の上咽頭炎及びアトピー性皮膚炎であった。

Part A/B期間全体では、アレルギー性疾患の有無別の有害事象の発現割合は、いずれの投与群も同程度［nemolizumab群：96.8%（91/94例）及び95.9%（47/49例）、プラセボ/nemolizumab群：95.1%（39/41例）及び100.0%（26/26例）］であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も同様であった［nemolizumab群：57.4%（54/94例）及び63.3%（31/49例）、プラセボ/nemolizumab群：58.5%（24/41例）及び53.8%（14/26例）］。アレルギー性疾患ありの発現割合が10%以上高かった有害事象は、両投与群のインフルエンザ、nemolizumab群の上咽頭炎、プラセボ/nemolizumab群の上気道の炎症、ざ瘡及び接触皮膚炎であった。一方、アレルギー性疾患なしの発現割合が10%以上高かった有害事象は、プラセボ/nemolizumab群のアトピー性皮膚炎であった。

c) 曝露と有害事象との関連

治験薬との因果関係にかかわらず、他の重要な有害事象の発現割合と投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度、C_{max}、AUC_{last}（治験薬との因果関係が否定できない注射関連の反応を除く）及びランダム化日の体重（治験薬との因果関係が否定できない注射関連の反応及び治験薬との因果関係を問わないCPK上昇を除く）との間に関連性はみられなかった。

治験薬との因果関係が否定できない注射関連の反応の発現割合は、AUC_{last}の増加に伴い増加し、体重の増加に伴い減少する傾向がみられた。また、治験薬との因果関係を問わないCPK上昇の発現割合は、体重の増加に伴い増加する傾向がみられた。

d) ベースラインTARCと有害事象との関連

治験薬との因果関係にかかわらず、他の重要な有害事象の発現割合とベースラインTARCとの間に関連性はみられなかった。

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1) 死亡

死亡例はみられなかった。

2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、23例に30件みられた。30件のうち、1例1件はスクリーニング期に、2例2件は治験薬投与前（nemolizumab群及びプラセボ群各1例）に発現した。治験薬投与後に発現した重篤な有害事象は、20例27件（nemolizumab群：12例16件、プラセボ/nemolizumab群：8例11件）であった。nemolizumab群で発現した16件の内訳は、菌血症及び急性膵炎（各2件）、智歯抜歯、視神経炎、カポジ水痘様発疹、肺炎、検査、膀胱癌、食欲減退、男性外性器蜂巣炎、円形脱毛症、メニエール病、眼精疲労及び意識消失（各1件）であった。また、プラセボ/nemolizumab群で発現した11件の内訳は、白内障手術（2件）、剥脱性皮膚炎、副腎腫瘤、蜂巣炎、肺腺癌第3期、膀胱癌、心房細動、痔核、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症及び狭心症（各1件）であり、このうち、副腎腫瘤及び心房細動（各1件）はプラセボ投与中に発現した。転帰は、未回復の6件（nemolizumab群：円形脱毛症、メニエール病、プラセボ/nemolizumab群：副腎腫瘤、肺腺癌第3期、膀胱癌、狭心症）を除き、すべて回復又は軽快であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は6例8件であり、内訳は、nemolizumab群が4例6件［菌血症（2件）、カポジ水痘様発疹、肺炎、円形脱毛症、メニエール病］及びプラセボ/nemolizumab群が2例2件（剥脱性皮膚炎、蜂巣炎）であった。転帰は、未回復の2件（円形脱毛症、メニエール病）を除き、すべて回復であった。

3) 他の重要な有害事象

a) 治験薬の投与中止に至った有害事象（休薬含む）

治験薬の投与中止に至った有害事象は7例8件であり、内訳は、nemolizumab群が4例5件［末梢性浮腫、膀胱癌（重篤）、円形脱毛症（重篤）、メニエール病（重篤）、アトピー性皮膚炎］及びプラセボ/nemolizumab群が3例3件［中毒性皮疹、接触皮膚炎、肺腺癌第3期（重篤）］であった。転帰は、未回復の5件（nemolizumab群：円形脱毛症及びメニエール病、プラセボ/nemolizumab群：中毒性皮疹、接触皮膚炎及び肺腺癌第3期）を除き、すべて回復であった。プラセボ投与中に治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は5例6件であり、内訳は、nemolizumab群が3例4件（末梢性浮腫、円形脱毛症、メニエール病、アトピー性皮膚炎）及びプラセボ/nemolizumab群が2例2件（中毒性皮疹、接触皮膚炎）であった。

治験薬の休薬に至った有害事象は18例22件であり、内訳は、nemolizumab群が11例15件［アトピー性皮膚炎及び上気道の炎症（各2件）、悪心、発熱、ムンプス、カポジ水痘様発疹（重篤）、菌血症（重篤）、単純ヘルペス、急性膵炎（重篤）、喘息、頭痛、円形脱毛症、中毒性皮疹］並びにプラセボ/nemolizumab群が7例7件［湿疹、中毒性皮疹、アトピー性皮膚炎、蜂巣炎（重篤）、マイコプラズマ性肺炎、心房細動（重篤）、膿痂疹］であった。転帰は、未回復（nemolizumab群：アトピー性皮膚炎）の１件を除き、すべて回復又は軽快であった。プラセボ投与中に治験薬の休薬に至った有害事象は、アトピー性皮膚炎及び心房細動であった。

治験薬との因果関係が否定できない治験薬の休薬に至った有害事象は、12例15件であり、内訳は、nemolizumab群が7例10件［アトピー性皮膚炎及び上気道の炎症（各2

件)、カポジ水痘様発疹、菌血症、単純ヘルペス、喘息、円形脱毛症、中毒性皮疹］並びにプラセボ/nemolizumab群が5例5件（湿疹、中毒性皮疹、蜂巣炎、マイコプラズマ性肺炎、膿痂疹）であった。

治験薬の減量に至った有害事象は、いずれの投与群もみられなかった。

b) 注目すべき有害事象

Part A期間中、最もよくみられた注目すべき有害事象は、いずれの投与群もアトピー性皮膚炎の悪化（nemolizumab群23.8%及びプラセボ群20.8%、以下同様）であり、次いで、皮膚以外の感染症（21.0%及び25.0%）、注射関連の反応（8.4%及び2.8%）、皮膚感染症（7.0%及び9.7%）、CPK上昇（2.8%及び1.4%）であった。喘息及び治験薬からの感染病原体感染の疑いは発現しなかった。治験薬との因果関係が否定できない最もよくみられた注目すべき有害事象は、いずれの投与群もアトピー性皮膚炎の悪化（17.5%及び5.6%）であり、次いで、注射関連の反応（6.3%及び1.4%）、皮膚以外の感染症（5.6%及び2.8%）、皮膚感染症（2.8%及び5.6%）であった。CPK上昇は発現しなかった（表 2.7.6.3-15参照）。

Part A/B期間全体で、最もよくみられた注目すべき有害事象は、いずれの投与群も皮膚以外の感染症（nemolizumab群55.2%及びプラセボ/nemolizumab群62.7%、以下同様）であり、次いで、アトピー性皮膚炎の悪化（28.7%及び34.3%）、皮膚感染症（28.0%及び26.9%）、注射関連の反応（11.2%及び4.5%）、CPK上昇（10.5%及び13.4%）、喘息（2.8%及び1.5%）であった。治験薬からの感染病原体感染の疑いは発現しなかった。治験薬との因果関係が否定できない最もよくみられた注目すべき有害事象は、いずれの投与群もアトピー性皮膚炎の悪化（19.6%及び13.4%）であり、次いで、皮膚感染症（13.3%及び16.4%）、皮膚以外の感染症（12.6%及び11.9%）、注射関連の反応（9.1%及び4.5%）、喘息（0.7%及び1.5%）、CPK上昇（0.7%及び3.0%）であった（表 2.7.6.3-16参照）。

治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象170件の転帰は、ほとんどが回復又は軽快であり、未回復は6件［アトピー性皮膚炎の悪化：アトピー性皮膚炎2件（nemolizumab群）、皮膚感染症：体部白癬1件（プラセボ/nemolizumab群）、皮膚以外の感染症：ヘリコバクター感染1件（nemolizumab群）及び結膜炎2件（nemolizumab群及びプラセボ/nemolizumab群各1件)］であった。

(4) 臨床検査値の評価

Part A期間中、ほとんどの臨床検査値は安定していた。nemolizumab群では、好中球、単球、MCV、MCH、LDH及びCRPがベースラインから低下傾向、リンパ球及びMCHCがベースラインから上昇傾向を示したが、これら臨床検査値の変動はすべて基準値の範囲内であった。プラセボ群でみられたMCVのベースラインからの低下傾向も基準値の範囲内であった。投与開始16週後以降、nemolizumab群では、ベースラインから低下傾向を示した血小板、好酸球及びALP、並びにベースラインからほとんど変動しなかったMCV及びMCHを除き、Part A期間中と同様の傾向がみられた。

nemolizumab群のTARCは、投与開始4週後から8週後にかけてベースラインから上昇した後、投与開始16週後以降は低下し、投与開始32週後にはベースラインまで低下した。プラセボ群では、投与開始16週後までは変動はみられず、nemolizumab投与後の投与開始32週後に

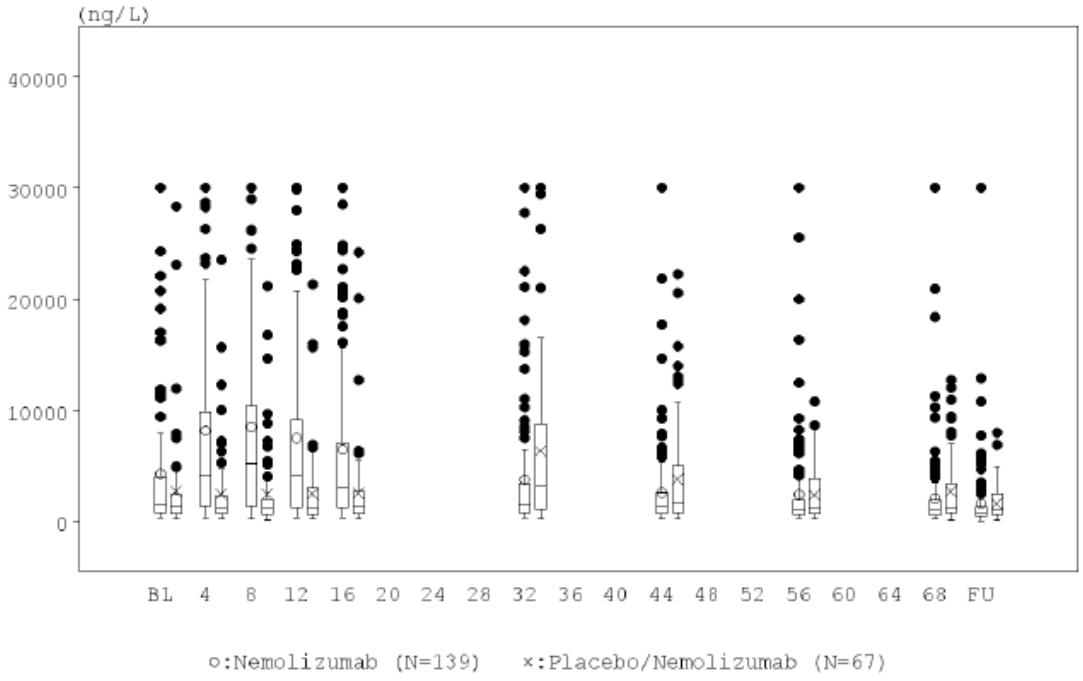
上昇した後、低下傾向がみられた（図 2.7.6.3-11）。

尿検査の各検査項目の経時推移は、両投与群で同様であった。

重篤な有害事象と判断された臨床検査値異常は認められず、治験薬の投与中止（休薬を含む）に至った臨床検査値異常はなかった。

Part A期間中、「臨床検査（SOC）」における比較的よくみられる有害事象のうち、血中尿酸増加、好酸球数増加及びサイトカイン異常はnemolizumab群のみでみられ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は、プラセボ群と比較しnemolizumab群で高かった。重症度は軽度又は中等度であり、転帰はほとんど回復又は軽快であった。治験薬との因果関係は、好酸球数増加及びサイトカイン異常はすべて否定されず、血中クレアチンホスホキナーゼ増加はすべてなしと判断された。

図 2.7.6.3-11 TARCの経時的推移（箱ひげ図）（長期投与期間安全性解析対象集団）



5.3.5.1-2 Figure 12-2から引用

(5) バイタルサインの評価

Part A期間中、両投与群ともに、バイタルサイン（体温、脈拍数、血圧）はいずれもベースラインからほとんど変動しなかった。投与開始16週後以降も、バイタルサインはほとんど変動しなかった。したがって、本治験期間中、臨床的に意味のある治験薬と関連のあるバイタルサインの変動は認められなかった。

(6) 心電図の評価

Part A期間中、両投与群ともに、心電図（PR間隔、QRS期間、QT間隔、QTcB間隔、QTcF間隔、平均心拍数）は、いずれもベースラインからほとんど変動しなかった。投与開始16週後以降も、心電図はほとんど変動しなかった。したがって、本治験期間中、臨床的に意味のある治験薬と関連のある心電図の変動は認められなかった。

QTcF間隔が480 msecを超えた被験者は、投与開始16週後のnemolizumab群1例のみであっ

た。投与開始16週後にQTcF間隔がベースラインから30 msec超で延長した被験者の割合は、いずれの投与群も低く（nemolizumab群2.9%、プラセボ群0%）、投与開始16週後以降もほとんど変動しなかった。

(7) DCSの不具合

本治験期間中、DCSの不具合が7件認められた。内訳は、DCSにプランジャーを押し込んだときの薬液漏れ又は溶解後の針先からの薬液漏れ5件（nemolizumab群3件、プラセボ/nemolizumab群2件）、プランジャーの構造的欠陥及びゴム栓不良（いずれもnemolizumab群各1件）であった。

DCSの不具合と関連した有害事象若しくは重篤な有害事象の発現、又は健康被害の発生はなかった。

(8) 免疫原性の評価

ベースライン時のconfirmatoryの判定が陽性と判断された被験者は、nemolizumab群では143例中6例（4.2%）であった。これら6例のうち、nemolizumab投与後のconfirmatoryの判定で1回以上陽性と判断された被験者は2例であり、このうち1例は、陽性と判断されたときの抗体価がベースライン時の4倍以上の被験者であった。ベースライン時のconfirmatoryの判定が陰性で、nemolizumab投与後のconfirmatoryの判定で1回以上陽性と判断された被験者は、9例（nemolizumab群：6例、プラセボ/nemolizumab群：3例）であった。

抗nemolizumab抗体陽性被験者の割合は、両投与群でほぼ同様であった［nemolizumab群4.9%（7/143例）、プラセボ/nemolizumab群4.5%（3/67例）］。

中和抗体が陽性と判定された被験者はいなかった。

nemolizumab投与後に陽性と判定された被験者では、抗nemolizumab抗体陽性に伴ったそう痒VAS及び血清中nemolizumab濃度の変動は認められなかった。

2.7.6.3.2.6 結論

ステロイド外用薬及びタクロリムス水和物軟膏併用下でnemolizumab（60 mg）を4週間隔で反復投与したときの投与開始16週後のそう痒VAS変化率において、nemolizumab群のプラセボ群に対する優越性が確認された。また、投与開始16週後以降も継続してそう痒VASを改善する傾向がみられ、フォローアップ期間も維持された。Part A期間中にそう痒VASが50%、75%又は90%以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較しnemolizumab群で高かった。かゆみスコア及びそう痒NRSの結果は、そう痒VASの結果を支持するものであった。

また、EASI及びPOEMの結果から、nemolizumabは皮疹も改善することが確認された。EASI及びPOEMの改善傾向は、そう痒VASがより改善した被験者でみられた。この改善傾向は、投与開始16週後以降68週後までみられ、フォローアップ期間も維持された。

更に、QOL（DLQI、ISI、WPAI-AD）の結果からも、nemolizumabはアトピー性皮膚炎患者のQOLを改善することが示唆され、QOLの改善傾向は、そう痒VASがより改善した被験者でみられた。

これらの結果から、nemolizumabはそう痒のみでなく、皮疹、QOL及びアトピー性皮膚炎に伴う睡眠障害も速やかに改善することが示唆された。また、nemolizumabの長期投与により、そう痒及び皮疹が更に改善することが示唆された。

Part A期間でみられた有害事象の発現割合は、nemolizumab群（70.6%、101/143例）及びプラセボ

群（70.8%、51/72例）と同程度であり、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群（22.2%、16/72例）と比較してnemolizumab群（37.1%、53/143例）で高かった。nemolizumab群でみられた有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。Part A/B期間全体でみられた有害事象の発現割合は、nemolizumab群が96.5%（138/143例）及びプラセボ/nemolizumab群が97.0%（65/67例）であり、いずれの投与群も投与開始1日目以降85日目以前の発現割合が高く（66.4%及び56.7%）、それ以降は低下傾向がみられた。また、長期投与に伴う新たな有害事象はみられなかった。

死亡例はみられなかった。その他の重篤な有害事象は23例30件みられた。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は6例8件であり、転帰は2件を除き回復した。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の結果、nemolizumabの投与による臨床上問題となる変動はみられなかった。

nemolizumab投与後、抗nemolizumab抗体が陽性と判定された被験者は10例（中和抗体はいずれも陰性）であり、安全性、有効性及び薬物動態に対する抗nemolizumab抗体の影響は認められなかった。

以上より、既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有するアトピー性皮膚炎患者を対象としたnemolizumabの長期皮下投与による、そう痒の改善、安全性及び良好な忍容性が確認された。

2.7.6.3.2.7 重篤な有害事象の叙述

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	プラセボ群	アジア人 又はその他	女	4[redacted]歳	15[redacted].6 cm	4[redacted].3 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
アトピー性紅皮症 剥脱性皮膚炎	入院又は入院期間の延長	投与開始 160 日目	9 日間	回復	関連あり	変更せず

合併症	季節性アレルギー、脂質異常症
SAE 発現時の使用薬剤[a]	ベポタスチンベシル酸塩、ヒドロキシジンパモ酸塩、白色ワセリン、酸化亜鉛、ゲンタマイシン硫酸塩
経過	14 日前：同意取得。 1 日目：Part A 治験薬初回投与。 111 日目：Part B（16 週）ネモリズマブ初回投与。 112 日目～147 日目：ステロイド外用剤の塗布による刺激感のため、被験者判断でアトピー性皮膚炎に対してステロイド外用剤は使用せず。 135 日目：Visit 9（20 週）。カポジ水痘様発疹症、顔面丹毒を合併しており、それぞれファムシクロビル 1 回 1 錠 1 日 3 回 5 日間、セファクロル 1 回 1 カプセル 1 日 3 回 7 日間の内服開始。ネモリズマブの投与延期。 ＜検査結果（一般細菌検査：眼脂）＞ 培養同定　Staphylococcus aureus：3+ Pseudomonas aeruginosa：1+ B 群 β-Streptcoccus：1+ 141 日目：Visit 9（20 週）（投与来院）。カポジ水痘様発疹症、顔面丹毒の治癒を確認。ネモリズマブ投与。 148 日目：紅斑悪化のため規定外来院。アトピー性膿痂疹を合併しており、カポジ水痘様発疹症及び顔面丹毒の再発予防目的でファムシクロビル 1 回 1 錠 1 日 3 回 5 日間、セファクロル 1 回 1 カプセル 1 日 3 回 9 日間の内服開始。 156 日目：経過観察のため規定外来院。四肢の落屑はあるが、正常皮膚の増加を確認。 157 日目～160 日目：ステロイド外用剤の塗布による刺激感のため、被験者判断でアトピー性皮膚炎に対してステロイド外用剤は使用せず。 161 日目：160 日目からの 38 度台の発熱及び倦怠感のため規定外来院。全身紅皮状態、落屑、全身浸出液につきアトピー性紅皮症と診断し、薬物療法目的で緊急入院。 ＜検査結果（一般細菌検査：創部）＞ 培養同定　Staphylococcus aureus：4+ Corynebacterium sp.：4+ ＜使用薬剤＞

	顔面：ヒドロコルチゾン酪酸エステル 1 日 1 回塗布 頭：プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル 1 日 1 回塗布 体幹・四肢：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル及び白色ワセリン 1 日 1 回塗布し、サラフィットガーゼ包帯保護。 内服：セファクロル 1 回 1 カプセル 1 日 3 回、耐性乳酸菌製剤 1 回 1 包 1 日 3 回 20 時、体温 38.0℃。アセトアミノフェン内服。 162 日目：体温 36.8℃、顕著改善、加療継続。 163 日目：体温 36℃ 台、軽快傾向。 ＜164 日目より以下の加療へ変更＞ 顔面：ヒドロコルチゾン酪酸エステル 1 日 2 回塗布 頭：プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル 1 日 2 回塗布 体幹・四肢：サラフィットガーゼ包帯保護を中止し、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル・白色ワセリン 1 日 2 回単純塗布 164 日目以降：加療継続。 168 日目：Visit 10（24 週）。アトピー性紅皮症、アトピー性膿痂疹が回復し退院。外用薬は加療継続、セファクロル、耐性乳酸菌製剤の内服は終了とし、ベポタスチンベシル酸塩、ヒドロキシジンパモ酸塩の内服を再開。被験者の安全性及び治験継続に問題ないと判断し、ネモリズマブ投与。
治験責任医師の見解	アトピー性皮膚炎患者は紅皮症を発症することがあるが、治験薬を投与中であり、因果関係は完全に否定できない。重症度について、発熱、悪寒、全身の紅斑、落屑等の症状があり、日常生活に影響を及ぼす程の症状であったため、中等度と判断する。
治験依頼者の見解	当該被験者はアトピー性皮膚炎患者であり、アトピー性紅皮症発現直前に一定期間ステロイド外用剤を中断していたとの状況から、本剤の関与なくアトピー性紅皮症を発現した可能性が考えられる。しかしながら、治験薬（実薬）の投与中で発現していることから、本剤との関連性は否定できない。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	ネモリズマブ群	アジア人 又はその他	男	1[redacted] 歳	18[redacted].7 cm	7[redacted].2 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
菌血症 菌血症	入院又は入院期間の延長	投与開始 20 日目	73 日間	回復	関連あり	変更せず
合併症	蕁麻疹、季節性アレルギー、齲歯					

SAE 発現時の使用薬剤[a]	デキサメタゾンプロピオン酸エステル、タクロリムス、レボセチリジン塩酸塩、ヘパリン類似物質
経過	35 日前：同意取得。 1 日目：Part A 治験薬初回投与。 20 日目：右肩関節痛出現。 25 日目：右肩関節痛にロキソプロフェンナトリウム（1 日 1 回、1 回 1 枚）使用開始。 26 日目：発熱あり、体温 40.0°C。右股関節痛出現。ロキソプロフェンナトリウム使用終了。 27 日目：Visit 5。体温 39.0°C。心電図検査及び血液検査実施。CRP 8.4、白血球数 16700/μL。約 8 カ月前の菌血症入院時と症状が似ているとの訴えあり。関節痛があることから整形外科を受診し関節炎を疑われるが、他の内科疾患の可能性を考慮し内科紹介。検体検査（インフルエンザ抗原迅速検査、血液培養）、画像検査（CT、MRI）実施。左膝関節痛があり穿刺実施、穿刺採取液の培養提出。最高体温 40.3°C。本人及び母親からの希望により入院加療。セフトリアキソンナトリウム（1 日 1 回、1 回 2 瓶）点滴開始。熱に関する情報不足のため、治験薬の投与一時中止。治療継続の意志確認。アセトアミノフェン（1 回 2 錠、必要時）内服。 ＜検査結果＞ インフルエンザ抗原迅速検査：陰性 血液培養検査：黄色ブドウ球菌検出 左膝穿刺採取液培養検査：グラム陰性 CT 検査：右肩甲部、肩関節、股関節には明らかな膿瘍形成はなし MRI 検査：液体貯留はなし、右肩甲部の T2 high 領域もなし、明らかな炎症所見なし 心電図検査：異常なし 28 日目：発熱持続、最高体温 40.2°C。アセトアミノフェン（1 回 2 錠、必要時）2 回内服。う蝕確認。27 日目提出の血液培養から黄色ブドウ球菌検出あり、菌血症と診断。セフトリアキソンナトリウム（1 日 1 回、1 回 2 瓶）点滴終了。セファゾリンナトリウム（1 日 3 回、1 回 2 瓶）点滴開始。感染性心内膜炎又は化膿性脊椎炎等も想定し検査追加。尿検査、画像検査（胸部レントゲン、歯科レントゲン及び CT）を実施。歯科口腔外科で口腔ケア開始。 ＜検査結果＞ 胸部レントゲン：異常なし 歯科レントゲン・CT：明らかな感染源は口腔内には認めない、左右上 7 にう蝕あり 29 日目：解熱傾向、最高体温 39.1°C。アセトアミノフェン（1 回 2 錠、疼痛時）内服。 血液検査、画像検査（MRI、心エコー）を実施。血液培養提出。血液培養検査の結果、黄色ブドウ球菌が検出されたため菌血症と診断。関節痛は、菌血症によるものと判断。治験薬からの感染病原体感染は否定。 ＜検査結果＞ MRI 検査：恥骨骨髄浮腫及び恥骨結合部の膿瘍形成確認 心エコー検査：見える限り Vegetation なし 血液培養検査：陽性

	30 日目：最高体温 37.9°C。 31 日目：最高体温 37.3°C。本人及び母親より治験薬投与の希望確認。 32 日目：Visit 5。最高体温 36.9°C。口腔外科で左上 7 う蝕へ歯科処置あり。局所麻酔にリドカイン使用。昨年も同様の菌血症があったため治験薬との関連はない可能性が高いが、現在の情報では因果関係を否定できない。解熱しているため治験継続は問題ないと考え、治験薬 2 回目投与。 33 日目：最高体温 36.9°C。血液検査実施。血液培養提出（血液培養検査：陰性）。 36 日目：最高体温 36.7°C。血液検査実施。 38 日目：最高体温 37.3°C。 39 日目：最高体温 36.9°C。血液検査実施。 42 日目：最高体温 37.3°C。血液検査実施。MRI を実施した結果、膿瘍はほぼ消失していた。 43 日目：最高体温 37.0°C。スルファメトキサゾール・トリメトプリム（1 日 1 回、1 回 2 錠）内服開始。 46 日目：最高体温 36.2°C。スルファメトキサゾール・トリメトプリムに対する忍容性問題なし。血液検査実施。CRP 0.1、白血球数 7800/μL。 47 日目：最高体温 36.6°C。セファゾリンナトリウム点滴終了。 48 日目：感染症加療としては 47 日目で血液培養検査陰性化確認後 14 日間静注加療完遂できており、発熱など再燃の兆候もなく経過しているため退院。マイトジェンに対する T 細胞活性化は、PHA/Con-A いずれも基準範囲以上。 57 日目：Visit 6。血液検査実施。治験継続可能と判断し、治験薬 3 回目投与。 59 日目：最高体温 38.0°C。抗生剤追加投与なしで自然回復したため、発熱は菌血症とは別の有害事象と判断。 62 日目：内科外来診察。血液検査実施。 85 日目：Visit 7。内科外来診察。血液検査実施。受診時発熱（体温 37.8°C）及び炎症反応再上昇を認める。胃腸炎症状を伴っており、菌血症の再燃がないか再検査を実施。酪酸菌（1 日 3 回、1 回 2 錠）処方。今までの菌血症時には消化器症状はみられなかったため、別の有害事象と判断。血液培養提出（陰性）。治験継続可能と判断し、治験薬 4 回目投与。 92 日目：内科外来診察。血液検査実施。85 日目提出の血液培養も発育報告なく、胃腸炎症状消失に伴い CRP 陰性化。89 日目から軽度の気道症状があるが、上気道炎で説明可能な範疇（菌血症とは別の有害事象と判断）。菌血症治療完遂と判断し内科は終診。スルファメトキサゾール・トリメトプリム内服終了。 113 日目：Part B へ移行。 141 日目 ＜臨床検査結果＞ HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性、CMV IgM 及び IgG 陰性、EBV 抗 VCA IgM 陰性及び IgG 陽性、EBV 抗 EBNA 陽性、EBV 抗 EA-DR IgG 陰性

治験責任医師の見解	被験者は菌血症の既往を有しているため、治験薬と有害事象との因果関係はないかもしれない。しかしながら、治験薬が免疫機能に影響を与える可能性を考慮した場合、現時点では、治験薬との因果関係は否定できない。治験薬と有害事象との因果関係は、被験者の臨床経過を観察のうえ、特定する必要がある。 141 日目に実施した検査結果について、事象の発現から検査まで期間が空いており、以前 EB ウイルスの感染があったことしか明らかではなく、肝機能変動及び不明熱の要因は特定できない。
治験依頼者の見解	過去にも菌血症を発現している患者であり、今回の菌血症発現においても他の被疑要因が存在する可能性もあるが、現時点では過去の菌血症発現の経緯等は明らかではなく、本剤との因果関係は否定できないと判断する。 当該被験者で AST、ALT、γ-GTP 等の肝機能値変動（27 日目、29 日目、33 日目、36 日目、85 日目、92 日目）が認められたため、原因究明のための追加検査を行った（141 日目）。その結果、EB ウイルス既感染が確認された。発熱、肝機能異常値は、EB ウイルス感染又は再活性化によるものとも考えられるが、今回の検査結果からは EB ウイルス感染・再活性化が合理的な要因とは言い難い。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	ネモリズマブ群	アジア人 又はその他	男	2[redacted] 歳	16[redacted].1 cm	5[redacted].4 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
智歯抜歯（手術入院） 智歯抜歯	入院又は入院期間の延長	投与開始 500 日目	2 日間	回復	関連なし	該当せず

合併症	－
SAE 発現時の使用薬剤[a]	レボセチリジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、親水クリーム、タクロリムス、ベタメタゾン吉草酸エステル
経過	42 日前：同意取得。 1 日目：Part A 治験薬初回投与。 113 日目：Part B（16 週）ネモリズマブ初回投与。 370 日目：定期で他院歯科を受診。水平埋没智歯の抜歯を勧められ当院口腔外科紹介となり、被験者自身が入院での抜歯を希望。水平埋没智歯に関連した症状の出現なし。 442 日目：ネモリズマブ最終投与（Visit 20、64 週）。 484 日目：術前検査として、採血、胸部 X 線、ECG 実施。検査結果に問題なく、入院確定。 500 日目：当院口腔外科に入院。術後感染予防のため、術前に側管よりフロモキセフナトリウム投与。水平埋没智歯の抜歯手術を実施。帰室後、術後口腔内の出血に対しガーゼによる止血

	を実施。術後疼痛あり、ロキソプロフェンナトリウム水和物内服。術後感染予防のため、フロモキセフナトリウム投与。術後に血圧コントロールのため、ブドウ糖-電解質液（維持液）投与。 501 日目：疼痛の訴えあり。ロキソプロフェンナトリウム水和物内服。術後感染予防のため、フロモキセフナトリウム投与。両側下顎及び歯肉に軽度の腫脹及び発赤あり。異常出血なし。口腔外科医の診察後、退院。 510 日目：抜糸及び洗浄のため来院。感染所見なし。
治験責任医師の見解	今回の入院での抜歯は、有害事象によるものではなく、緊急性を要するものでもない。被験者の強い希望により抜歯することになった。智歯が齲歯化したわけでもなく、前々から被験者希望を聞いていた（予期できないものでも病的なものでもない）。本事象を有害事象とはしないが、プロトコールの規定上、入院を重篤な有害事象として取り扱うため、重篤な有害事象として報告する。503 日目にカルテから退院を確認した。
治験依頼者の見解	今回の手術入院は被験者の強い希望によるものであり、緊急性のあるものではなかった。本剤投与により、智歯の齲歯化、水平埋没智歯に関連した症状の出現は認められていないことから、本剤との関連性は否定できると判断した。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	ネモリズマブ群	アジア人 又はその他	女	5[redacted] 歳	14[redacted].5 cm	4[redacted].1 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
左眼視神経周囲炎 視神経炎	入院又は入院期間の延長	投与開始 339 日目	92 日間	回復	関連なし	変更せず

合併症	高脂血症
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	ベポタスチンベシル酸塩、ヒドロキシジンパモ酸塩、ムコ多糖体多硫酸エステル、デキサメタゾン吉草酸エステル
経過	1 日目：Part A 治験薬初回投与。 339 日目：自覚症状［左右の色が違って見える（左の方が暗く、色が灰色っぽく見える)］を覚え、他院受診。眼圧 左：21、右：21。 346 日目：精査目的で当院眼科受診。検査を実施し、精査のため他院紹介。 ＜検査結果＞ 対光反射：迅速及び十分、RAPD+-、両眼は明らかな陽性ではない、 角膜：smooth & clear 前房（AC）：normal depth and clear 白内障（Cat）：E II

	眼底（Fds）： 右眼（OD）：L) 境界不鮮明、発赤あり 左眼（OS）： 限界フリッカー値（CFF）低下 眼球運動時痛：なし 眼圧アプラ：RT/LT = 25/18 RV/LV = 0.5/1.0、CFF：（右眼）34-41、45-43、44-44、（左眼）38-35、33-36、35-36 頭部 MRI では左眼の視神経鞘高輝度だが、視神経自体の異常信号はなし。脳実質内に異常なし。 347 日目：他院で再検査を実施し、視神経周囲炎と診断。ミニパルス療法（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム使用）のため入院。 ＜診療情報提供書記載内容＞ 相対的入力瞳孔反応異常（RAPD）や眼球運動時痛は明らかではなかったが、左眼視力低下及び視神経乳頭腫脹を認めた。フルオレセイン蛍光眼底造影（FAG）では左視神経乳頭からの漏出を認め、頭部 MRI では左眼視神経周囲（左側優位）に鞘状の造影効果を認めた。 350 日目：3 日間ミニパルス療法実施後、プレドニゾロン、ランソプラゾール、アレンドロン酸ナトリウムで加療開始。 ＜診療情報提供書記載内容＞ 検眼鏡的には左視神経乳頭の腫脹は改善傾向にあり、350 日目の検査では視力及び CFF ともに改善。 RV = 0.15 (1.2p × S-6.75D: C-1.00D Ax 85)、LV = 0.2p (0.9 × S-6.25D: C-0.25D Ax 5)、CFF 中間値：右眼 52.0 Hz／左眼 52.0 Hz。 351 日目：軽快にて退院。 359 日目：当院眼科受診。視力、CFF 値は改善。自覚も改善していることを確認。 ＜検査結果＞ 対光反射：迅速及び十分、RAPD – 左視神経乳頭、境界軽度不明瞭、色は正常 LV = 0.4 (1.5 × S-7.5D: C-0.5D Ax 145)、平均眼圧値：右眼 20.1 mmHg／左眼 16.7 mmHg、CFF：右眼 44-43、44-43、43-43、左眼：44-44、43-42、44-43。 全身性の症状：なし 全身の炎症性疾患（抗好中球細胞質抗体［ANCA］関連血管炎、ベーチェット病、クローン病等）：なし 372 日目：当院眼科受診。変わりないことを確認。 ＜検査結果＞ 対光反応：迅速十分、RAPD- 左視神経乳頭：境界軽度不明瞭、色は正常 視力、CFF 値：正常 LV = (1.2 × S-7.5D: C-0.5D Ax 145)、平均眼圧値：右眼 16.7 mmHg／左眼 13.4 mmHg、

	CFF：（右眼）42-45、44-45、45-45、（左眼）：44-44、45-45、45-46。 380 日目：入院していた他院眼科受診。 ＜診療情報提供書記載内容＞ 視神経乳頭浮腫は軽度認めるが改善傾向あり。MOG 抗体及び AQAP4 抗体陰性のため、視神経脊髄炎の可能性は低い。 430 日目：当院眼科受診。現時点では視神経炎の症状は消失していると判断。 ＜検査結果＞ RV = (1.5 × KB)、LV = (1.2p × KB)、平均眼圧値：右眼 16.5 mmHg／左眼 15 mmHg、 CFF：右眼 43-46、46-48、47-45、左眼 43-46、45-45、44-43。
治験責任医師の見解	左眼視神経周囲炎の合併症及び既往歴はなかったが、治験薬投与より約 11 カ月経過後の事象であり、治験薬との因果関係は現在のところないと判断する。症状より、治験薬の中断は不要と判断する。 430 日目に当院眼科で本事象が消失したことを確認したため、回復にて報告する。
治験依頼者の見解	プラセボ対照の二重盲検試験期間を含めて 11 カ月後に症状が発現しているが、薬剤性の視神経障害は両眼に発現しやすく、本症例では片眼のみに症状が発現していること、画像検査でも片眼性の変化が認められていること、更に、投与継続して回復していることからも、本剤との関連性は否定できると判断する。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード		投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]		ネモリズマブ群	アジア人 又はその他	女	5[redacted] 歳	15[redacted] cm	6[redacted].2 kg
医師報告名 PT		重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
1	**カポジ水痘様発疹** カポジ水痘様発疹	入院又は入院期間の延長	投与開始 184 日目	16 日間	回復	関連あり	休薬
2	**菌血症** 菌血症	入院又は入院期間の延長	投与開始 188 日目	15 日間	回復	関連あり	休薬

合併症	月経困難症、上咽頭炎、背部痛
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	デキサメタゾンプロピオン酸エステル、フェキソフェナジン塩酸塩、グアイアズレン、白色ワセリン、ジフルプレドナート、クロタミトン、スプラタストトシル酸塩（カポジ水痘様発疹発現時のみ）
経過	35 日前：同意取得。 1 日目：Part A 治験薬投与開始。 113 日目：Part A 終了し、Part B へ移行。ネモリズマブ投与開始（Visit 8）。 166 日目：ネモリズマブ投与（Visit 10）。

	184 日目：顔全体の腫脹発現。顔全体が赤く腫れてヒリヒリ痛痒い状態。 185 日目：38 度台の発熱及び頬部から顎にかけて浸出液あり。 186 日目：熱下がらず。 187 日目：皮膚科専門医受診。カポジ水痘様発疹のため入院加療。被験者より併用薬はこれまでと変わりなく使用していた旨を確認。入院時体温 38.8℃。検体検査（血液培養）実施。カポジ水痘様発疹に対してアシクロビル（1 日 3 回）点滴、セファレキシン（1 日 4 回 2 錠）内服開始。アセトアミノフェン（1 回 2 錠、必要時）内服開始。 188 日目：発熱持続。最高体温 39.5℃。血液培養から黄色ブドウ球菌の検出あり。セファレキシンを終了し、菌血症に対してセファゾリンナトリウム（1 日 3 回 1 瓶）点滴開始。カポジ水痘様発疹に対するアシクロビルは継続。 194 日目：最高体温 37.9℃。発熱持続しているが、解熱傾向。顔全体の皮疹も改善傾向であり、浸出液も減少しているため、カポジ水痘様発疹の転帰を軽快と判断。カポジ水痘様発疹に対するアシクロビル（1 日 3 回）点滴終了。カポジ水痘様発疹の発現当初、入院は 1 週間程度を予定していたが、菌血症の治療のために入院期間の延長が必要であると判断。そのため、菌血症を新たに重篤な有害事象であると判断した。 197 日目：最高体温 36.8℃。菌血症に対するセファゾリンナトリウム（1 日 3 回 1 瓶）点滴終了し、セファレキシンに切り替えた。 198 日目：最高体温 36.9℃。 199 日目：体温も平熱に戻り、浸出液も消失。顔の皮疹も事象発現前の状態に戻ったため、カポジ水痘様発疹は回復と判断。菌血症も軽快と判断し、退院となった。 202 日目：菌血症も回復と判断。
治験責任医師の見解	カポジ水痘様発疹症（No. 1）： 過去にもカポジ水痘様発疹が発生している患者であり、他の要因が存在する可能性もあるが、治験薬の投与中であり、完全には否定できない。 菌血症（No. 2）： アトピー性皮膚炎の患者は皮膚バリアが破綻することにより、菌血症になる可能性がある。しかし治験薬との因果関係は完全には否定できない。
治験依頼者の見解	カポジ水痘様発疹（No. 1）： 本剤投与開始後にカポジ水痘様発疹が発現していることから、本剤との因果関係は否定できないが、カポジ水痘様発疹のリスクファクターの 1 つとして、アトピー性皮膚炎による皮膚バリア機能の低下も挙げられていることから、原疾患による影響も否定できない。 菌血症（No. 2）： 本剤投与中に菌血症が発現していることから、本剤との因果関係は否定できないが、アトピー性皮膚炎と黄色ブドウ球菌菌血症の関連性を示唆する報告もあることから、原疾患による影響も否定できない。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	ネモリズマブ群	アジア人 又はその他	男	5[redacted]歳	17[redacted] cm	6[redacted].3 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
気管支肺炎 肺炎	入院又は入院期間の延長	投与開始 375 日目	13 日間	回復	関連あり	変更せず

合併症	脂漏性皮膚炎、ざ瘡、アレルギー性結膜炎、食物アレルギー、血栓性痔核、喘息、足部白癬、アレルギー性鼻炎
SAE 発現時の使用薬剤[a]	デキサメタゾンプロピオン酸エステル、タクロリムス、ベポタスチンベシル酸塩、ベタメタゾン吉草酸エステル、エピナスチン塩酸塩、ケトコナゾール、ナジフロキサシン、ムコ多糖体多硫酸エステル
経過	31 日前：同意取得。 1 日目：Part A 治験薬投与開始。 109 日目以降：夜中にのどがチカチカし、咳症状の発現あり。 113 日目：Part A 終了し、Part B へ移行（Visit 8）。症状はひどくなかったが、被験者からの希望があったため、109 日目以降の咳症状に対してモンテルカストナトリウムを投与開始。 120 日目：咳症状が消失したため、モンテルカストナトリウムの投与終了。 365 日目：ネモリズマブ 10 回目の投与実施（Visit 17）。 375 日目：37 度台の発熱、鼻汁、頭痛、咽頭痛発現。 377 日目：38 度の発熱、喀痰、鼻汁、咽頭痛のため近医受診。風邪と診断され、アセトアミノフェン（頓用、2 錠）、ジメモルファンリン酸塩（1 日 3 回、1 錠）、アンブロキソール塩酸塩（1 日 3 回、1 錠）内服開始。これらの処置薬で 37 度台まで体温低下。 380 日目：体温 38 度台まで上昇したため近医受診。レントゲンで異常なく、処方されたセファレキシン（2 錠）内服。 381 日目：体温 39 度まで上昇し、呼吸苦を認めたため当院受診。気管支肺炎のため入院加療。肺炎に対してアセトアミノフェン（0.5 袋）点滴実施。また、ミノサイクリン塩酸塩（1 日 1 回、1 瓶）、セフトリアキソンナトリウム（1 日 1 回、2 瓶）点滴開始。アセトアミノフェン内服。 ＜検査結果＞ CT 検査： 両側の気管支血管束周囲に陰影あり。 レントゲン（Xp）検査：右下肺野縦隔側に粒状影あり。 382 日目：最高体温 38.4°C。アセトアミノフェン内服。咳に対してコデインリン酸塩内服開始。 383 日目：最高体温 38.0°C。アセトアミノフェン内服。 384 日目：最高体温 36.8°C。ミノサイクリン塩酸塩点滴終了。

	385 日目：最高体温 37.0°C。サルブタモール硫酸塩吸入実施。セフトリアキソンナトリウム点滴終了。内服に切替え。 386 日目：レボフロキサシン水和物（1 日 1 回、1 錠）内服開始。 387 日目：炎症症状改善し退院。 390 日目：呼吸器内科受診。レボフロキサシン水和物の使用終了。血液検査、レントゲンにより症状改善を確認し終診。
治験責任医師の見解	治験薬投与中のため、治験薬との因果関係は完全には否定できない。
治験依頼者の見解	当該被験者は 3 月に発熱、鼻汁、頭痛、咽頭痛などの感冒症状を呈し、その後気管支肺炎と診断されている。感冒の罹患は季節的に偶発的罹患とも考えられるが、本剤投与中の発現であることから、本剤との関連性を完全には否定できない。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード		投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]		ネモリズマブ群	アジア人 又はその他	男	6[redacted] 歳	16[redacted].2 cm	4[redacted].7 kg
医師報告名 PT		重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
1	**慢性膵炎急性増悪** 急性膵炎	入院又は入院期間の延長	投与開始 74 日目	126 日間	回復	関連なし	休薬
2	**慢性膵炎急性増悪** 急性膵炎	入院又は入院期間の延長	投与開始 479 日目	20 日間	回復	関連なし	該当せず
3	**左副腎腫瘍の精査** 検査	入院又は入院期間の延長	投与開始 512 日目	9 日間	回復	関連なし	該当せず

合併症	白内障、慢性膵炎、便秘、2 型糖尿病、高血圧、骨壊死、ダニアレルギー、副腎の良性新生物
SAE 発現時の使用薬剤[a]	デキサメタゾン吉草酸エステル（SAE No. 1 発現時のみ使用）、ベポタスチンベシル酸塩、ヒドロキシジンパモ酸塩、ピレノキシン、ブロムヘキシン塩酸塩、酸化マグネシウム、アカルボース、白色ワセリン、クロベタゾールプロピオン酸エステル、酸化亜鉛（SAE No. 1 発現時のみ使用）、カンデサルタンシレキセチル（SAE No. 1 発現時のみ使用）、フルドロキシコルチド、ブプレノルフィン塩酸塩（SAE No. 1 発現時のみ使用）、パラセタモール（SAE No. 1 発現時のみ使用）、パンクレリパーゼ（SAE No. 3 発現時のみ使用）
経過	14 日前：同意取得。 1 日目：Part A 治験薬投与開始。 74 日目：慢性膵炎急性増悪で他院へ入院。 79 日目：治験責任医師が他院より、以下に示す被験者の状況を確認した。 ・絶食下で、タンパク分解酵素阻害薬及び抗生物質の投与により、症状は改善している。

	・担当医は、当該事象はアルコール摂取が原因と考えている。 85 日目：他院を退院し、外来診療となった。同日当科再診。Visit 7（12 週）のネモリズマブ投与を中止。 107 日目：他院で肝胆膵超音波内視鏡（EUS）検査を実施。 113 日目：Visit 8（16 週）来院。Part B へ移行。退院後も腹痛再燃ない旨、被験者より聴取。ネモリズマブ投与再開。 133 日目：他院レターより、以下の情報を入手した。 ・他院入院中（74～85 日目）、ブプレノルフィン塩酸塩、アセトアミノフェン使用。 ・EUS（107 日目）：膵臓の萎縮、膵臓石の散見により、膵臓の観察困難。観察範囲に明確な腫瘍塊病変はなく、乳頭の腫脹も認められない。胆道の異常所見なし。 135 日目：当該事象の精密検査目的で他院へ入院。 199 日目：精密検査の結果、問題ないことを確認。 309 日目：Visit 16（48 週）来院。糖尿病精査のため、入院での副腎の検査予定を聴取。HbA1c は 6%台、治療薬も内服 1 剤で安定しており、糖尿病悪化による検査入院ではないことを確認。 449 日目：ネモリズマブ投与終了。 477 日目：Visit 21（68 週）来院。診察時、特記事項なし。 505 日目：定期来院及び AE フォローアップ。下記を被験者より聴取。 ・479 日目より食欲不振発現し他院受診。慢性膵炎の増悪との診断により入院となった。 ・498 日目に回復にて退院。 512 日目：被験者より糖尿病の精査入院をした旨、連絡あり。SAE として報告する。 521 日目：被験者より前日午後に退院した旨、連絡あり。蓄尿でのホルモン検査を行い、退院時点では問題は指摘されなかったとのこと。 ＜入院中の精査の結果＞ ACTH、コルチゾール日内変動→正常 蓄尿コルチゾール→低下 蓄尿アルドステロン→正常 1 mg デキサメタゾン抑制試験→正常反応 Rapid ACTH 負荷試験→医原性副腎皮質機能低下の疑い（ステロイド外用長期） 528 日目：入院中の精査の結果記載の他院レターに基づき、糖尿病の精査ではなく左副腎腫瘍の精査であることが判明したことにより、事象名変更。
治験責任医師の見解	急性膵炎（No. 1 及び No. 2）： 当該被験者は以前よりアルコールが原因で膵石合併慢性膵炎のため内服治療中であり、74 日目に急性膵炎（No. 1）で入院している。他院担当医より、当該事象はアルコール摂取や脂質が多い食事が原因と考えているとの見解を得ており、薬理作用からも治験薬との因果関係は否定的と判断する。急性膵炎（No. 2）の発現は治験薬最終投与から 1 カ月経過しており、薬理作用からも治験薬との因果関係は否定的と判断する。

	検査（No.3）： 本被験者が糖尿病精査のため入院することは以前より決まっていた。被験者からの聴取ではあるが、HbA1c も 6%台で安定しており、糖尿病の悪化での入院ではなく、治験薬との因果関係は否定できる。事象名変更となったが、治験開始前より併発していたこと及び治験参加中の悪化による入院ではなく以前より決まっていたものであるため、治験薬との因果関係は否定できる。
治験依頼者の見解	急性膵炎（No. 1 及び No. 2）： 当該被験者は治験開始以前よりアルコールが原因で膵石合併慢性膵炎に罹患しており、膵炎のため度々入院した経験がある。治験中の 74 日目にもアルコール摂取や脂質が多い食事が原因で急性膵炎（No. 1）が発現しているが、治験薬投与期間中の 199 日目に回復しており、報告医及び企業とも本剤との関連性を否定している。急性膵炎（No. 2）は治験薬最終投与 1 カ月後に発現したものであり、報告医からは本事象もアルコール摂取の影響が考えられるとのコメントが得られている。企業としてもアルコール摂取等の生活習慣により発現したと考え、本剤投与との関連性は否定できると判断した。 検査（No. 3）： 被験者自身は糖尿病の精査のための入院と聞かされていたが、他院からの情報により左副腎腫瘍の精査のための入院であることが判明した。左副腎腫瘍は治験参加の約 3 年前に見つかっており、入院中の検査の結果、副腎腫瘍の悪化は認められなかった。今回の入院は副腎腫瘍によるものではなく、あくまで精査を目的としたものであったことから、本剤との関連性は否定できると判断した。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	プラセボ群	アジア人 又はその他	男	4[redacted] 歳	17[redacted].1 cm	6[redacted].1 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
左副腎腫瘤 副腎腫瘤	入院又は入院期間の延長	投与開始 57 日目	－	未回復	関連なし	変更せず

合併症	うつ病、高コレステロール血症、高血圧、ブドウ腫、視神経低形成、網膜変性、洞性頻脈
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	フェキソフェナジン塩酸塩、フルコナゾール、ベタメタゾン吉草酸エステル、ヒドロキシジンパモ酸塩、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩、白色ワセリン、ホモクロルシクリジン塩酸塩、パロキセチン塩酸塩、アトルバスタチンカルシウム、ドキサゾシンメシル酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、酸化亜鉛、カルベジロール
経過	56 日前：同意取得。 21 日前：治験スクリーニング期間に Bp150/100 mmHg 以上の血圧高値みられ、当院高血圧内

	科受診。 14 日前：セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（SNRI）による高血圧も考えられるため、ベンラファキシン塩酸塩の投与中止。 1 日目：Part A 治験薬投与開始。以後、29、57 及び 85 日目に皮下注実施。 22 日目：SNRI 中止後も降圧みられず、ドキサゾシンメシル酸塩（2 mg/day）投与開始。29 日目増量（4 mg/day）。42 日目カルベジロール（5 mg/day）追加、57 日目よりドキサゾシンメシル酸塩増量（6 mg/day）。64 日目よりカルベジロール増量（10 mg/day）するも明らかな降圧みられず。 48 日目：採血の結果、高レニン（4.2 ng/mL/hr）、高ノルアドレナリン（NAd）（624 pg/mL）の傾向があるため、MIBG シンチグラフィ施行。左副腎領域に集積あるが、明らかな mass なし。 57 日目：CT の結果、左副腎に 6 mm 大の腫瘤が指摘され、褐色細胞腫の疑いあり。 89 日目：褐色細胞腫の精査目的にて入院。入院後、心エコー、頸部血管エコー実施し、明らかな異常所見みられず。 90 日目：クロニジンテスト、酸性蓄尿、24 時間血圧測定実施。 91 日目：検査終了し退院。 106 日目：検査の結果、明らかな異常所見はみられず褐色細胞腫は否定的。今後副腎腫瘤は経過観察となる。 414 日目：CT 実施。57 日目実施の CT 検査との比較結果は以下のとおり。 ・診断：左副腎腫瘤（前回同様） ・肝、胆、膵、脾、腎、右副腎に明らかな異常所見は指摘なし ・リンパ腫脹、胸水、腹水は指摘なし ・左副腎に 7 mm 大の腫瘤を認める（前回同様）
治験責任医師の見解	ネモリズマブは、IL-31 受容体 A をターゲットにした抗体薬であり、そう痒感に特化した作用であるため、血圧上昇の作用はないと考えられる。また、他院にて血圧高値を指摘されており、治験開始以前からの症状であることと、ネモリズマブによる血圧上昇も現在まで報告されておらず、ネモリズマブの作用機序から考えても、今回の事象（左副腎腫瘤）は治験薬との因果関係はないと判断した。なお、今後も経過観察を要するため、未回復とした。
治験依頼者の見解	現時点で本腫瘤の詳細は不明であるが、投与 2 カ月後に 6 mm 大の腫瘤として CT 検査で確認されたものであり、本剤投与前から発生していたものと判断した。本剤は投与継続中であり、前回の CT 検査（57 日目実施）から今回の CT 検査（414 日目実施）までの間に腫瘤の拡大もみられないことから、医師同様に本剤との因果関係は否定できると評価する。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード		投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]		プラセボ群	アジア人 又はその他	男	5[redacted]歳	17[redacted] cm	6[redacted].3 kg
医師報告名 PT		重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
1	**右白内障手術** 白内障手術	入院又は入院期間の延長	投与開始 246 日目	8 日間	回復	関連なし	変更せず
2	**左白内障手術** 白内障手術	入院又は入院期間の延長	投与開始 337 日目	8 日間	回復	関連なし	変更せず

合併症	白内障、慢性閉塞性肺疾患、高トリグリセリド血症
SAE 発現時の使用薬剤[a]	フェキソフェナジン塩酸塩、ベタメタゾン吉草酸エステル、タクロリムス、ムコ多糖体多硫酸エステル（SAE No. 1 発現時のみ使用）
経過	35 日前：同意取得。20[redacted] 年頃から両視力低下を自覚していたため、近医眼科を受診し、両白内障を指摘された。眼底検査にて手術は不要と判断され、眼鏡で調整することとなっていた。 1 日目：治験薬初回投与（Part A）。 227 日目：被験者が白内障の手術を希望されたため、近医眼科より当院眼科を紹介受診。視力：右 0.06、左 0.2 と低下あり。 246 日目：右白内障手術目的で入院。感染症予防のため、術前より点眼薬開始。 247 日目：右白内障に対して手術を実施。 248 日目：術後経過は良好のため、退院。点眼薬は継続。 253 日目：経過観察のため眼科外来を受診。術後の経過は良好のため、本事象（右白内障手術）は回復と判断した。 309 日目：定期外来受診時、視力の左右差が強く左眼の手術希望あり。 337 日目：左白内障手術で入院。 338 日目：左白内障に対して手術を実施。 339 日目：術後経過問題なく退院。 344 日目：本院眼科再来。術後経過良好であり、本事象（左白内障手術）の転帰を回復と判断した。
治験責任医師の見解	アトピー性皮膚炎患者においては、白内障を合併することが多い。また、治験薬の投与前より白内障と診断されているため、治験薬との因果関係はないと判断する。
治験依頼者の見解	アトピー性皮膚炎患者が白内障を合併することは一般的に報告されている。本被験者も治験開始前の 20[redacted] 年頃から両視力低下を自覚し、本剤投与前に白内障として診断されていたことから、治験薬により白内障が発現したとは考えにくい。さらに、左眼の白内障手術は、右眼手術後の視力の左右差解消のために実施されたものである。したがって、当該有害事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	ネモリズマブ群	アジア人 又はその他	男	6[redacted] 歳	17[redacted].7 cm	6[redacted].8 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
膀胱癌 膀胱癌	入院又は入院期間の延長	投与開始 194 日目	47 日間	回復	関連なし	中止

合併症	高血圧、高尿酸血症、喘息、2 型糖尿病
SAE 発現時の使用薬剤[a]	カンデサルタンシレキセチル、アムロジピンベシル酸塩、フェブキソスタット、ベタメタゾン吉草酸エステル、クロベタゾン酪酸エステル、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル、デキサメタゾンプロピオン酸エステル、ビラスチン、酸化亜鉛、ムコ多糖体多硫酸エステル、白色ワセリン、テプレノン
経過	35 日前：同意取得。 1 日目：治験薬初回投与（Part A）。 113 日目：Part B へ移行（Visit 8、16 週）。 169 日目：治験薬（実薬）7 回目投与（Visit 10、24 週） 197 日目：ネモリズマブ投与予定（Visit 11、28 週）で来院したが、192 日目から腹部不快感及び 194 日目から肉眼的血尿があり、消化器内科及び腎臓内科を受診。薬剤性腎炎を考慮し、ネモリズマブ投与をスキップした。 【消化器内科】 - 腹部不快感に対して、ボノプラザンフマル酸塩による加療を開始。なお、192 日目に他院にてテプレノンが処方されていた。 【腎臓内科】 - 院内検査結果から、急性糸球体腎炎の可能性は低く、IgA 腎炎等の可能性ありと診断。 - 腎機能の低下又はむくみはなく、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連腎炎は否定。 - 血尿以外に自覚症状はなく、排尿時痛又は感冒様症状はなく、腹圧上昇時に血尿増悪傾向あり。 - 採血及び尿検査の結果、肉眼ではわからないが、血尿 3+、尿タンパクが認められた。 - 血清学的検査：CEA 3 ng/mL（上限 5 ng/mL）、CA19-9 7 U/mL（上限 37 U/mL）。 211 日目：規定外来院（腎臓内科）。腹部エコーの結果、急速進行性糸球体腎炎は否定されたが、膀胱腫瘍が疑われたため、泌尿器科を紹介。膀胱鏡検査の結果、左尿管口周囲に乳頭状腫瘍（周囲に娘腫瘍）及び右尿管口周囲に絨毛腫瘍が確認され、膀胱癌と診断。膀胱洗浄液を細胞診検査へ提出（結果：疑陽性）。膀胱内への BCG 注入療法を検討。 ＜腹部エコー＞ ・膀胱：腫瘍が否定できず再検・精査が必要 ・腎臓：両腎ともサイズは正常範囲内、両腎に嚢胞あり、右腎に腎石灰化

	218 日目：CT 撮影実施。膀胱後壁に隆起が疑われ、膀胱癌と診断された。明らかな転移は認められない。被験者の喫煙歴：1 日 20 本を 48 年間。 220 日目：血尿が継続するため、泌尿器科受診。飲水指導及び止血のためカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム 3 錠/日、トラネキサム酸 3Cap/日を内服開始。 223 日目：規定外来院。消化器内科にて胃カメラ実施。大きな異常はないが、ポリープがあったため生検採取。被験者聴取よりピロリ菌検査未経験とのことから、ピロリ菌検査実施。 225 日目：ネモリズマブ投与予定で来院。止血剤内服後、肉眼的には血尿は止まった。膀胱癌の診断を受けたことより、安全性を考慮し、膀胱癌治療を優先させるため、治験は中止と判断し、中止時検査を実施した。尿検査結果：尿潜血（2+）。骨盤 MRI の結果、膀胱癌：T1 程度。 233 日目：234 日目の経尿道的膀胱腫瘍切除術予定のため、入院。 234 日目：脊椎麻酔及び硬膜外ブロックを併用し、経尿道的膀胱腫瘍切除術を実施。組織診の結果、膀胱癌と診断。左側壁腫瘍で上皮下への浸潤が一部でわずかに認められた。出血予防のためにソルデム 1 輸液及びトラネキサム酸の点滴注射（1 回/日）、感染予防のためにワイスタール配合静注用の点滴注射（2 回/日）を実施。尿道留置カテーテル挿入中。外尿道口炎のため、ベタメタゾン吉草酸エステル使用開始。 236 日目：感染予防のため、ワイスタール配合静注用の点滴注射（2 回/日）実施。昼食後よりセフカペンピボキシル塩酸塩（3 回/日）の内服開始。 238 日目：9:52 BT：37.6°C、12:59 BT：38.2°C、14:43 BT：37.8°C を推移、尿路感染は否定的。左肩の痛みのみ自覚あり。ロキソプロフェンナトリウム及びレバミピドを頓用処方あり、1 回内服。採血の結果：CRP 8.026 mg/dL、WBC 11.14×10^3/μL。 239 日目：ロキソプロフェンナトリウム及びレバミピドを 1 回内服、BT：36.6°C へ解熱を認めた。整形外科受診し、発熱の原因は術後感染ではなく、左肩の石灰沈着性腱炎によるものと判断され、疼痛緩和のためにジクロフェナクナトリウムを 3 回/日にて、経過観察することとなった。9:40 尿道留置カテーテル抜去。 240 日目：6:15 BT：36.4°C、予定どおり退院。
治験責任医師の見解	本治験薬投与による膀胱癌発症の報告はまだない。1 日目に治験薬の投与開始、113 日目にネモリズマブ実薬投与開始している。治験開始から比較的短期間での事象である。これらの観点から偶発症と考えられる。そのため、治験薬との因果関係はないと判断する。
治験依頼者の見解	本症例は本剤投与約 7 カ月後に腹部エコーを実施し膀胱癌が疑われ、その後膀胱尿道ファイバースコピー及び CT 検査にて膀胱癌と診断されているが、投与開始 3 カ月目の臨床検査でも自覚症状を伴わない尿潜血が確認されていること、投与開始約 7 カ月の時点での腹部エコーで疑われるサイズまで増大し、膀胱鏡検査では娘腫瘍も確認されていること、膀胱癌のリスクファクターの 1 つである喫煙歴（1 日 20 本 48 年間）もあること、更に、細胞診の結果、上皮下への浸潤が一部わずかに認められていたことから、本剤投与開始前から発現していたと考える方が合理的であると考え、本剤との因果関係はなしと判断した。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	ネモリズマブ群	アジア人 又はその他	女	3[redacted]歳	15[redacted].5 cm	4[redacted].9 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
食欲不振 食欲減退	入院又は入院期間の延長	投与開始 174 日目	92 日間	回復	関連なし	変更せず

合併症	不安障害、背部痛、便秘、月経前症候群、痔核、眼乾燥、頭痛、季節性アレルギー、食物アレルギー、金属アレルギー
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	白色ワセリン、タクロリムス、アルクロメタゾンプロピオン酸エステル、オロパタジン塩酸塩、ヘパリン類似物質、ドロスピレノン・エチニルエストラジオールベータデクス、酸化マグネシウム、シアノコバラミン、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、クロベタゾールプロピオン酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル
経過	約 2 年前：不安神経症にて他院通院。ロラゼパム及びフルボキサミンマレイン酸塩内服開始。 42 日前：同意取得。 1 日目：治験薬初回投与（Part A）。 68 日目及び 69 日目：不安神経症は安定しているため、ロラゼパム（68 日目）、フルボキサミンマレイン酸塩（69 日目）内服終了。 113 日目：Part B へ移行。 141 日目：ネモリズマブ投与。 159 日目：胃痛・悪心・嘔吐症状出現。 169 日目：ネモリズマブ投与。かゆみ以外の訴えなし。 174 日目：食欲不振出現。 179 日目：勤め先で嘔吐。同日、胃カメラ（上部消化管内視鏡）検査（GIF）実施するが、胃炎以外の所見なし。経口摂取不良。 181 日目：悪心症状が強くなり、他院の救急外来受診。腹部エコー実施するが、特に異常なし。 184 日目：規定外受診。食欲不振の悪化による経口摂取不良があり、入院加療が必要と判断され同日入院。採血・採尿検査及び CT 検査、胸部 X 線検査、ECG 検査実施。腹部 CT の結果、慢性肝障害の疑いが認められたが、採血及び CT の結果では、嘔気の原因となる明らかな器質的な疾患は認められなかった。尿ケトン陽性で、嘔吐及び食欲不振による脱水は認められる。不安神経症の増悪の可能性は指摘なし。精神科より不安神経症に対しフルボキサミンマレイン酸塩及びアルプラゾラム処方。食欲不振に対して輸液治療開始。 185 日目：ゼリー食摂取量わずかに増加。嘔気（悪心）・嘔吐の出現なし。 188 日目：ゼリー食摂取量増加。嘔気・嘔吐もなし。 189 日目：悪心・嘔吐なし。ゼリー食摂取良好となり、流動食開始となる。AST、ALT、γ-GTP の上昇傾向を確認。慢性肝障害疑いについて消化器内科でコンサルを受けた結果、脂肪製剤

	（精製大豆油）による肝機能増悪が示唆され、脂肪製剤減量指示。 190 日目：流動食摂取良好。入院後嘔気・嘔吐なし。胃痛は継続。GIF・胃細胞診実施。フルボキサミンマレイン酸塩 2 錠/日へ増量。 191 日目：起床から朝食前までの胃痛あり。流動食摂取良好になったことから粥食へ変更。 192 日目：採血の結果、肝機能やや改善。嘔気・嘔吐なし。下痢発現。食事量、徐々に増量へ。 193 日目：起床から朝食前までの胃痛継続中。嘔気・嘔吐なし。下痢に対しビオフェルミン配合錠処方。便培養の結果、腸内細菌は認められず。 195 日目：起床から朝食前までの胃痛継続中。食事摂取量が増えてきているため輸液減量指示。アルプラゾラム内服中止指示。昼過ぎに悪心・嘔吐あり。嘔吐症状、便秘に伴う腹痛の発現を確認。190 日目実施の GIF 及び胃細胞診の結果より胃炎と判断され、ボノプラザンフマル酸塩処方。 196 日目：嘔気・嘔吐なし。食事量増加しても摂取良好。192 日目に続き、採血結果から更に肝機能正常化。 197 日目：粥食から通常食へ変更。嘔気あり、嘔吐なし。Visit 11（28 週）実施可能と主治医判断あり。ネモリズマブ投与。 198 日目：最低限の食事摂取が可能となったため、輸液点滴終了。 199 日目：起床時から朝の胃痛継続中。 200 日目：起床時から嘔気あり。ドンペリドンの服薬が困難なため、ドンペリドン坐剤投与。 201 日目：起床時の胃痛なし。嘔気なし。通常食の摂取良好。 202 日目：起床時の胃痛継続中。採血の結果、肝機能軽快の傾向あり。食事摂取状況が良好となり、退院時期の検討開始。 203 日目：順調に食事量増えてきているため、205 日目に退院可能と判断。 204 日目：起床時の胃痛は継続中だが、改善傾向と判断。その他、悪心・嘔吐・食欲不振も軽快と主治医判断あり。205 日目の退院指示。 205 日目：退院。 209 日目：当院消化器内科にて、胃生検検査及び腹部エコー検査を施行。検査の結果、「ヘリコバクター・ピロリ感染症疑い」と診断。 223 日目：消化器内科受診。ヘリコバクター・ピロリ抗体陽性のため、除菌治療（ボノプラザンフマル酸塩、クラリスロマイシン、アモキシシリン水和物）開始。担当医師は、「ヘリコバクター感染」と判断。 225 日目：Visit 12（32 週）。ネモリズマブ投与継続。 253 日目：Visit 13（36 週）。 265 日目：消化器内科受診。「ヘリコバクター感染」の回復を確認。被験者本人より、当該治療期間中、嘔吐症状があり一時的な食欲低下があった旨を確認。胃痛・悪心・嘔吐・食欲不振状況、更なる改善あり。 281 日目：Visit 14（40 週）。 309 日目：Visit 15（44 週）。胃痛・悪心・嘔吐・食欲不振の状況は改善継続中。回復日を 265 日目と判断した。

治験責任医師の見解	本事象は治験薬（実薬）投与開始から約 2 カ月後の発症であること、不安神経症の合併があるが、現在それに対する投薬が中止された状態であることなどを考慮し、因果関係を否定できると判断した。
治験依頼者の見解	当該患者の不安神経症の症状として、これまで食欲不振・胃痛・悪心・嘔吐は認められておらず、ロラゼパム及びフルボキサミンマレイン酸塩の内服中止後も、定期的に不安神経症治療医の診察を受け症状の再燃がないことを確認されているが、184 日目（7 月）から不安神経症治療薬が再開されており、不安神経症治療薬再開後に症状の軽快が認められていることから、不安神経症の症状として食欲不振が発現した可能性が考えられる。更に、毎年夏バテによる食欲不振が認められていること、非重篤として報告されている胃痛・悪心・嘔吐に伴う食欲不振症状の発現の可能性、ヘリコバクター感染により食欲不振の症状が発現した可能性等も考慮すると、本剤との因果関係は否定できると考えることが合理的であると判断した。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	プラセボ群	アジア人 又はその他	男	4[redacted]歳	17[redacted]cm	9[redacted]kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
左下腿蜂窩織炎 蜂巣炎	入院又は入院期間の延長	投与開始 170 日目	52 日間	回復	関連あり	休薬

合併症	喘息、痛風、高血圧、高尿酸血症、睡眠時無呼吸症候群、皮膚潰瘍、季節性アレルギー、肥満
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	オロパタジン塩酸塩、スプラタストトシル酸塩、タクロリムス、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、プロカテロール塩酸塩、フェブキソスタット、アムロジピンベシル酸塩、アジルサルタン、モメタゾンフランカルボン酸エステル
経過	39 日前：同意取得。 1 日目：治験薬投与開始（Part A）。 111 日目：治験薬（ネモリズマブ）投与開始。（Part A 終了、Part B 移行） 144 日目：ネモリズマブ 2 回目投与。 170 日目：左足の痛み出現。 171 日目：14 時頃に熱感及び倦怠感を自覚。足の痛み腫脹も強くなり、次第に歩行困難となった。そのため近医を受診したところ左足蜂窩織炎を疑われ、当院救急外来を受診し入院となった。CT 検査の結果、左下腿蜂窩織炎と診断された。 172 日目：疼痛継続しており、セファゾリンナトリウム投与開始。 174 日目：症状変化なく、未回復のまま経過。 175 日目：A 群溶連菌検出のため抗菌剤をアンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムに変更。

	176 日目：未回復のため、治験薬投与延期を判断。 182 日目：症状軽快のため退院。次回外来受診時まで治験薬投与延期とした。 186 日目：経過観察のため外来受診。症状変化なく、回復するまで治験薬投与延期とした。 200 日目：症状が退院時と変わらず、回復に至っていないため、28 週時の治験薬投与は中止となった。退院時にドキシサイクリン塩酸塩が処方された以降、当該事象のための処方はなく、経過観察のみ。 221 日目：足の腫れ、紅潮及び痛みがなくなり（左右差もなし）、外来診察で、担当医が蜂窩織炎の症状が回復したと判断し、治験薬投与を再開した。
治験責任医師の見解	本事象は皮膚感染症であり、治験薬の薬効（抗 IL-31 抗体）との相互関係を考慮すると、因果関係は否定できないと考えられる。ただし、一般的にアトピー性皮膚炎は細菌性感染症の合併も多く、因果関係については断定できない。 有害事象発現後、治験薬を休薬していたが、治験薬を使用する有益性及び再発のリスクを鑑み、本人の意向も確認した上で投与再開可能と判断した。
治験依頼者の見解	本剤投与開始後に蜂窩織炎が発現していることから、本剤との因果関係は否定できないが、本被験者は肥満症を合併しており、肥満症が蜂巣炎の一つのリスクファクターであることを示唆する報告があること、また、本被験者は過去に蜂窩織炎の既往があり、今回も靴擦れによる掻爬が認められていることから、本剤以外の外部要因による影響も考えられる。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	ネモリズマブ群	アジア人 又はその他	男	3[redacted] 歳	16[redacted].2 cm	9[redacted].1 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
蜂窩織炎（陰のう） 男性外性器蜂巣炎	入院又は入院期間の延長	投与開始 390 日目	11 日間	回復	関連なし[a]	変更せず

合併症	喘息、せつ、高尿酸血症
SAE 発現時の使用薬剤[b]	ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、ヘパリン類似物質、プランルカスト、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル、 テオフィリン、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル
経過	28 日前：同意取得。 1 日目：治験薬初回投与（Part A）。 112 日目：Part B（16 週）ネモリズマブ初回投与。 390 日目：症状発現。 392 日目：近医泌尿器科受診。蜂窩織炎疑いと診断された。精査のため、総合病院の受診を勧め

	られ、被験者が当院の受診を希望し、紹介状を入手した。 近医での治療は以下のとおり。 ・メロペネム水和物点滴静注 ・アセトアミノフェン 1 日 3 回 ・レボフロキサシン水和物 1 日 1 回 393 日目：当院を受診し、蜂窩織炎と診断。白血球数及び血中 CRP 値高値のため入院となった。点滴治療（アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム 1 日 3 回）、患部冷罨法実施。また、アセトアミノフェンを服用。入院前の体温は 38°C 台、アセトアミノフェン服用により 37.3°C まで解熱。 394 日目：トラネキサム酸 1 日 3 回の服用開始。 396 日目：院内にて臨床検査を実施。 398 日目：396 日目の検査結果により CRP の低下（1.67 mg/dL）が確認され、症状軽快と判断された。 399 日目：症状が安定したため、Visit 18（56 週）実施。治験薬投与も問題ないと判断された。 400 日目：血中 CRP 値正常値となり、症状回復したため退院。
治験責任医師の見解	治験薬投与期間中の発現ではあるが、原疾患はコントロールできていた。本治験薬が易感染状態を引き起こしたのであれば原疾患の皮疹部位にも感染状態が発現すると考えるが、原疾患による皮膚発赤等がない部分に皮膚感染症が生じたため、因果関係なしと考える。治験継続について問題なし。
治験依頼者の見解	被験者は、高 BMI で、本剤投与以前に蜂窩織炎の既往があるものの、確認できた範囲では治験薬投与開始までの約 33 年間で AD 罹患中 1 回のみであり、頻回に皮膚感染症を繰り返しているわけではない。また、治験開始後、原疾患の皮疹はコントロールされており、当該事象は原疾患による皮膚発赤等がない部分に発現したことから、原疾患が影響している可能性は低いと考えられる。本剤投与開始後約 13 カ月間に本事象以外の皮膚感染症は認められておらず、本剤投与により易感染状態になっていたわけではないと考えられるものの、本剤との関連性を否定する合理的な理由がないため、因果関係は否定できないと判断した。

a：治験依頼者は「関連あり」と判断。

b：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	プラセボ群	アジア人又はその他	男	6[redacted] 歳	16[redacted].6 cm	7[redacted].7 kg

	医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
1	右肺上葉肺腺癌 stage 3A	入院又は入院期間の延長	投与開始 170 日目	−	未回復	関連なし	中止

	肺腺癌第３期						
2	**膀胱癌** Stage 1 膀胱癌	その他の医学的に 重要な状態	投与開始 176 日目	－	未回復	関連なし	該当せず

合併症	背部痛、胃食道逆流性疾患、痛風、歯周炎
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	ベタメタゾン吉草酸エステル、白色ワセリン、オロパタジン塩酸塩、タクロリムス、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル、エソメプラゾールマグネシウム、フェブキソスタット
経過	32 日前：同意取得。 25 日前：Visit 1（登録日）。 1 日目：Visit 2（Part A）。治験薬投与開始。 114 日目：Visit 8（16 週）。Part B へ移行し、ネモリズマブ初回投与。 170 日目：他院で 108 日目に健康診断を受け、胸部 X 線検査で異常陰影、右上肺腫瘤及び右肺門部腫大を指摘されていた。本日初めて当院内科を受診し、胸部 X 線検査及び CT 検査を実施したところ、右肺上葉に結節性陰影を認め、右肺上葉扁平上皮癌疑い、右肺門・縦隔リンパ節転移疑いのため他院を紹介。重症度は高度と判断。 175 日目：他院呼吸器内科受診。 176 日目：他院で PET 検査実施。 183 日目：アトピー性皮膚炎の悪化のため、当院受診。アトピー性皮膚炎に対する外用薬剤（ジフロラゾン酢酸エステル、白色ワセリン、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、フルドロキシコルチド）を追加処方。 198 日目：精査のため他院へ検査入院。 200 日目：176 日目に実施した PET 検査で膀胱癌疑いを指摘された。退院。 210 日目：他院の泌尿器科外来受診。 211 日目：検査入院時の結果を聞くため他院受診。ステージ 3A 右肺上葉肺腺癌（リンパ節転移あり）と診断。 212 日目：治験責任医師が治験中止と判断。 226 日目：肺腺癌治療のため他院へ入院。放射線治療開始。 227 日目：抗がん剤治療開始。 231 日目：前胸部の発赤を認めたため、担当医師は他院皮膚科へコンサル。上胸部・側腹部～腰部、上背部に紅斑、両母指・示指の指背に角化した紅斑を認めたため、皮膚筋炎が疑われ、血液検査実施（抗核抗体：640 倍、RF：21 U/mL） 234 日目：皮膚生検実施。病理所見は苔癬様反応あり、臨床・組織合わせて皮膚筋炎の組織として矛盾しないとの結果。 288 日目：フォローアップ来院。診察時に下記を聴取した。 ・生検で膀胱癌（Stage 1）と確定診断された。現在、膀胱癌は未治療。 ・肺腺癌の抗がん剤治療は、3 クール目を実施中で、リンパ節は縮小傾向。 ・アトピー性皮膚炎は、抗がん剤にステロイドが含まれており、抗がん剤と外用

	（ジフロラゾン酢酸エステル）も併用して皮疹は軽快傾向。顔面、背部も含め、色素沈着。
治験責任医師の見解	右肺上葉肺腺癌 stage 3A（No. 1）： 108 日目に受けた健康診断で確認されたものであり、時間的相関から考え、治験薬投与前から存在していたものと推測されるため、治験薬との因果関係はないと考える。 リンパ節転移は肺がんに付属するものであり、別途有害事象としての報告は不要と判断する。 膀胱癌 Stage 1（No. 2）： 膀胱癌は 176 日目の PET 検査で発覚したが、正確な発症時期は不明。治験薬が癌を誘発したとは考えにくいため、治験薬との因果関係はないと考える。なお、膀胱癌による入院期間の延長はなかった。
治験依頼者の見解	右肺上葉肺腺癌 stage 3A（No. 1）： 当該被験者は、108 日目の健康診断で異常所見が認められており、リンパ節転移も確認されている。癌の進行速度を考慮すると、治験薬投与開始前から右肺上葉肺腺癌が発現していたと考えることが合理的であると判断し、本剤との因果関係は否定できるとした。 なお、当該被験者は、6 年前に禁煙しているものの 40 本/日、40 年間の喫煙の習慣があり、また、癌の家族歴（父、祖父）がある。 膀胱癌 Stage 1（No. 2）： 膀胱癌のリスクファクターである喫煙の習慣があった患者である。また、肺腺癌はリンパ節転移していることから、遠隔転移の可能性も考えられる。治験薬投与開始前から膀胱癌が発現していたと考えることが合理的であると判断し、本剤との因果関係は否定できるとした。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード		投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]		ネモリズマブ群	アジア人又はその他	男	4[redacted]歳	17[redacted] cm	6[redacted].1 kg
医師報告名 PT		重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
1	**円形脱毛症** 円形脱毛症	入院又は入院期間の延長	投与開始 42 日目	−	未回復	関連あり	中止
2	**両側メニエール病** メニエール病	入院又は入院期間の延長	投与開始 105 日目	−	未回復	関連あり[a]	中止

合併症	脂質異常症、白血球増加症、季節性アレルギー、過敏症、口腔ヘルペス、高血圧
SAE 発現時の使用薬剤[b]	エバスチン、デキサメタゾンプロピオン酸エステル、カルプロニウム塩化物（SAE No. 2 発現時のみ使用）
経過	32 日前：同意取得。 1 日目：治験薬初回投与（Part A）。

	＜治験薬投与前の頭皮所見＞ 治験薬投与前の下記のカルテ記載・処方薬・写真から、頭部にアトピー性皮膚炎所見はなかったと判断された。 ・カルテには頭部に関する記載なし。 ・頭部にアトピー性皮膚炎がある患者にはローション剤を処方しているが、当該被験者にはローション剤の処方なし。 ・頭部にアトピー性皮膚炎がある患者は頭部のみの写真撮影を実施するが、当該被験者は脱毛の訴えがあるまで、写真撮影していない。 29 日目：治験薬 2 回目投与。 42 日目：円形脱毛症発現。 60 日目：8 週後規定来院（Visit 6）。42 日目より円形脱毛症が発現しており、治験薬との因果関係が否定できないため、治験薬の投与を延期した。当日よりカルプロニウム塩化物による治療を開始し、デキサメタゾンプロピオン酸エステルの患部への使用も許可した。 ＜来院時所見（円形脱毛症）＞ 前回来院（Visit 5）後から最初に紅みがあり、ジクジクした。痒み及び痛みはなく、皮膚と一緒に脱毛となり、今も抜けている。 程度：易脱毛ー。 大きさ、数など：びまん性で、円形部が 3 カ所（5×3 cm、2 個が左頭部、1.5 cm 大が右こめかみ部）あり。今は皮膚の紅み、ジクジクなし。 85 日目： 12 週後規定来院（Visit 7）。円形脱毛症の症状にやや増悪傾向がみられ、治験薬は再度投与延期とした。 ＜来院時所見（円形脱毛症）＞ 抜けるのが止まらない。最初紅くただれたのが始まり。鱗屑が多く付いた。脱毛がひどいときはデキサメタゾンプロピオン酸エステルを塗布。 程度：易脱毛± 大きさ、数など：6×6 cm、2 個が左頭部、4×4 cm 大が右こめかみ部、合計 3 カ所の円形脱毛、全体的にびまん性に脱毛あり。今は皮膚の紅み、ジクジクなし。 105 日目：左耳の聴力低下を自覚。 106 日目：近医耳鼻咽喉科を受診、左突発性難聴と診断され、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びアルプロスタジルの点滴静注。純音聴力検査：左 86.3 dB。 107 日目：近医耳鼻咽喉科で、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの点滴静注。純音聴力検査：左 56.3 dB。 108 日目：当院耳鼻咽喉科を受診。左突発性難聴は入院してステロイド点滴治療することとなった。入院期間中（108～116 日目）は、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム*及びアデノシン三リン酸二ナトリウム塩（40 mg）点滴静注、メコバラミン内服実施。 *108 日目：120 mg、109 日目及び 110 日目：100 mg、111 日目及び 112 日目：80 mg、113 日目及び 114 日目：60 mg、115 日目及び 116 日目：40 mg 純音聴力検査：左 63.8 dB。治験責任医師より、治験中止と判断された。

	円形脱毛症は 85 日目と同程度であった。 ＜来院時所見（円形脱毛症）＞ 右側頭部 6×4 cm 左側頭部 9×4 cm の脱毛斑は同程度。 易脱毛性±、短い毛が生えてきている。 処方：カルプロニウム塩化物（1 日 1 回）、デキサメタゾンプロピオン酸エステル（頓用） 113 日目：純音聴力検査を実施し、初診時より悪化、前医での初診時とほぼ同レベル。中止来院（兼フォローアップ来院）検査実施。純音聴力検査：左 100 dB。 ＜来院時所見（円形脱毛症）＞ 主観的データ：毛はまだ抜ける。 客観的データ：円形脱毛症は同程度、止まってきた感じ。 116 日目：本日で退院。今後は左突発性難聴にはアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物及びメコバラミンの内服治療を継続することとなった。なお、退院日の聴力検査の結果は 108 日目（入院時）と同程度（純音聴力検査：左 58.8 dB）であり、転帰は未回復とした。 円形脱毛症は引き続き、カルプロニウム塩化物及びデキサメタゾンプロピオン酸エステルによる治療を指示した。 ＜来院時所見（円形脱毛症）＞ 主観的データ：毛はまだ抜ける。 客観的データ：円形脱毛症は同程度、止まってきた感じ。 133 日目： ＜円形脱毛症＞ 当院皮膚科を受診。易脱毛性が低下し、成毛が確認されたことから、円形脱毛症の転帰は軽快とした。円形脱毛症の治療は継続とした。 ＜左突発性難聴＞ 当院耳鼻咽喉科を受診。聴力検査の結果、左は低～中音部が著明に改善しており（左 26.3 dB）、左右差がないところまで来ていると診断された。逆に右低音部に低下がみられることから、内リンパ水腫の可能性が考えられ、イソソルビドの内服治療が追加された。左突発性難聴の転帰は軽快とした。 157 日目： ＜円形脱毛症＞ 当院皮膚科を受診。円形脱毛症は前回来院時と同程度であり、治療を継続とした。 ＜左突発性難聴＞ 当院耳鼻咽喉科を受診。聴力検査の結果、両側低音部に改善傾向がみられた。イソソルビドは、90 mL/日から 60 mL/日に減量された。 192 日目： ＜円形脱毛症＞ 当院皮膚科を受診。易脱毛性は消失しており、発毛状態もよいことから、円形脱毛症の治療を終了し、転帰は回復と判断した。

	＜両側メニエール病＞ 当院耳鼻咽喉科を受診。聴力検査の結果、左低音部は良好、増悪なしと診断された。当日でイソソルビドの投与を終了し、転帰は回復と判断した。
治験責任医師の見解	円形脱毛症（No. 1）： 両側メニエール病で当院耳鼻咽喉科に入院し、ステロイド点滴治療が開始された。円形脱毛症もステロイド治療が効果的であるため、円形脱毛症も重篤な有害事象に該当すると判断した。なお、本事象は偶発的な発症も考えられるが、治験薬投与後に発現しており、本治験薬との因果関係が完全には否定できないため、関連ありとした。年齢や体質、季節や外的要因等、他の要因がない。85 日目の来院時点で、円形脱毛症にはステロイドパルス療法又はステロイド内服が検討されていた。全身投与のステロイド剤が併用禁止療法であること、被験者より治験薬投与再開の希望があったことから、85 日目は外用剤で経過観察とし、治験薬投与延長と判断した。 両側メニエール病（No. 2）： ステロイド点滴治療のため、当院耳鼻咽喉科に入院したことから重篤な有害事象として報告する。なお、本事象は偶発的な発症も考えられるが、治験薬投与後に発現しており、本治験薬との因果関係が完全には否定できないため、関連ありとした。なお、本剤以外の要因は特にない。 ※内リンパ水腫の可能性に関する医師コメント 133 日目：「内リンパ水腫の可能性（133 日目）」と記載があるが、疑いであり確定診断に至っていないことから、事象名は「左突発性難聴」から変更は不要であると判断された。 192 日目：低音部の難聴が両側性にみられたこと、難聴に変動があったこと、イソソルビドが奏効したことなどから、メニエール病の疑いが強いため、事象名を「両側メニエール病」に変更した。
治験依頼者の見解	円形脱毛症（No. 1）： 治験薬投与後に発現しており、本治験薬との因果関係が完全には否定できないため、関連ありとした。 両側メニエール病（No. 2）： 治験薬最終投与後 76 日目での発症であり（左耳の聴力低下）、更に、左耳の聴力低下の 4 週間後に右耳の聴力も低下していることを踏まえると、本事象の発現は治験薬の関与を強く疑うものではなく、治験薬との関連性はなしと判断した。

a：治験依頼者は「関連なし」と判断。

b：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	プラセボ群	アジア人 又はその他	男	3[redacted] 歳	17[redacted] cm	6[redacted].9 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
心房細動 心房細動	入院又は入院期間の延長	投与開始 100 日目	53 日間	回復	関連なし	休薬

合併症	背部痛、季節性アレルギー、高脂血症、齲歯
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	デキサメタゾン吉草酸エステル、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル、プレドニゾロン酢酸エステル、オロパタジン塩酸塩、ムコ多糖体多硫酸エステル、白色ワセリン、クロベタゾン酪酸エステル
経過	35 日前：同意取得。 21 日前：Visit 1（登録日）。中央測定結果：TG 3738 mg/dL。 ＜患者背景情報＞ 喫煙の習慣あり。10 本／日（喫煙歴 23 年） 治験薬投与前に心房細動の所見や症状：無 心房細動と関連のある既往：無 家族歴：無 1 日目：Visit 2（Part A）。治験薬投与開始。中央測定結果：TG 206 mg/dL。 88 日目：Visit 7（12 週後）。治験薬投与。 100 日目：動悸が出現。 103 日目：他院夜間救急外来受診。採血、心臓超音波、心電図検査実施し、心房細動と診断。ビソプロロールフマル酸塩及びリバーロキサバン 1 日 1 回服用開始。 113 日目：Visit 8A（16 週後 A）。他院の検査結果待ちのためネモリズマブ休薬。 117 日目：Visit 8B（16 週後 B）。Part B へ移行するも、心房細動治療優先のためネモリズマブ休薬。不整脈科で 12 誘導心電図実施。 128 日目：夜中に胸の痛みを自覚。 129 日目：不整脈科受診し、心電図検査実施。 141 日目：Visit 9（20 週後）。心房細動治療優先のためネモリズマブ休薬。 143 日目：胸部造影 CT 検査、心電図検査実施。胸部造影 CT：anomaly なし、左肺動脈（LPV）：common 様。エソメプラゾールマグネシウム投与開始。 145 日目：ビソプロロールフマル酸塩投与終了。リバーロキサバン継続投与。 148 日目：入院。術前心電図検査実施。 149 日目：リバーロキサバン服薬中止。心房細動のため経皮的カテーテル心筋焼灼術実施。 手術後心電図検査、採血実施。ベプリジル塩酸塩水和物を 1 日 2 回で服薬開始。

	150 日目：リバーロキサバン服薬再開。心電図検査、採血実施。 151 日目：ビソプロロールフマル酸塩服薬再開。モニター上、左脚ブロック。 152 日目：回復につき、退院。術後の経過に問題なく、心電図異常もみられないため、回復日は 152 日目と判断する。
治験責任医師の見解	因果関係に関し、治験薬投与中のイベントであることから、関与を完全に否定できるわけではないが、今までの治験薬の副作用で心房細動の有害事象は報告されていないこと、一般に心房細動の発症原因としては、年齢や生活リズムの変化、ストレスなどが要因になるといわれており、治験薬の作用機序からは心房細動の原因としては考えにくい。重症度としては、中等度と判断する。
治験依頼者の見解	虚血性心疾患につながる脂質異常症を合併し、長期の喫煙習慣及び I 度高血圧（拡張期血圧の高値）を認める患者である。他院で施行された心エコーからは明らかな弁膜症や心筋梗塞の所見は認められず、その他、慢性肺疾患や甲状腺機能亢進症等の既往・合併はない。また、治験開始前に心房細動の所見や症状はないが、心房細動という疾患は特に基礎疾患等なくとも自然発症し得るものでもあり、治験薬の関与を強く疑うものではない。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	プラセボ群	アジア人 又はその他	男	4[redacted] 歳	16[redacted] cm	6[redacted].1 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
急性出血性大腸炎 出血性腸炎	入院又は入院期間の延長	投与開始 25 日前	16 日間	回復	関連なし	変更せず

合併症	高脂血症、高尿酸血症、下痢、アレルギー性鼻炎、口腔アレルギー症候群、薬物過敏症、アレルギー性結膜炎、頭痛、不眠症、眼乾燥、注意欠陥多動性障害
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	オロパタジン塩酸塩、スプラタストトシル酸塩、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、ピタバスタチンカルシウム、アロプリノール、ポリカルボフィルカルシウム、ファモチジン、レボカバスチン塩酸塩、フルオロメトロン
経過	42 日前：同意取得。 28 日前：Visit 1。登録後、検査実施。 25 日前：激しい腹痛及び 1 週間の便秘で近医へ 20:00 頃救急搬送。病院で排便したところ下血あり。止血剤（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、トラネキサム酸）点滴のみで帰宅。 24 日前：再度近医を受診。CT 検査及び大腸内視鏡検査の結果、大腸に出血を認めたた

	め、急性出血性大腸炎と診断。入院加療となった。前日の夕食（鰹のたたき）が原因との入院先主治医見解。 23 日前～18 日前：補液及び整腸剤による経過観察。 17 日前：近医から下記の情報を入手した。 ・23 日前：間欠的に身動きがとれないような激しい腹痛あり。補液及び整腸剤による経過観察。 ・22 日前頃：腹痛の軽快。補液及び整腸剤による経過観察継続。 ・24 日前～17 日前：ラクトミン・酪酸菌・糖化菌内服、輸液点滴投与あり。 ・21 日前：経口摂取可。 ・17 日前：血液検査結果良好となり、退院（終診）。 10 日前：症状回復し、ラクトミン・酪酸菌・糖化菌服薬終了。 7 日前：当院へ来院し、体調に問題ないことを確認。
治験責任医師の見解	治験薬投与前につき、治験薬との因果関係なし。激しい痛みは間欠的であるが、日常の生活を行えない状態であり、重症度は高度と判断した。
治験依頼者の見解	本事象の原因として、処置医は食事による可能性及び関連合併症として下痢症を指摘している。また、治験薬投与前の事象であり、治験薬との関連性は否定できる。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	－	アジア人 又はその他	男	6[redacted] 歳	16[redacted].0 cm	6[redacted].0 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
心筋梗塞 心筋梗塞	入院又は入院期間の延長	同意取得 9 日目	78 日間	軽快	関連なし	該当せず

合併症	なし
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	スプラタストトシル酸塩、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・アミノ酢酸・DL-メチオニン、メキタジン、ジメチルイソプロピルアズレン、ゲンタマイシン硫酸塩、ヘパリン類似物質、デキサメタゾンプロピオン酸エステル、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル
経過	1 日目：同意取得。 9 日目：11 時 30 分、意識障害、背部圧迫感、冷汗を認めた。10 分程度で症状改善し、救急要請。12 時 5 分他院搬送。検査・診察で ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）として対応、緊急経皮的冠動脈形成術（PCI）施行。 処置：ステント開大・圧着良好。2.0 mm バルーンで mid までバルーン血管形成術（POBA）。

	15 時 12 分 ICU 入院。 10 日目：心筋逸脱酵素上昇なし、安静度拡大。一般病棟へ移動。トロポニンレベルでは上昇あるが、CPK/CK-MB 上昇みられず。200 m 歩行負荷試験実施、クリア。 38.2°C 発熱、炎症反応上昇あり。自覚なし、明らかな感染源なし。自然解熱傾向。尿培養では細菌認めず。 15 日目：治験中止。 16 日目：軽快退院。アスピリン、プラスグレル塩酸塩、ランソプラゾール、ロスバスタチンカルシウム、ビルダグリプチン、ニコランジル処方あり。 43 日目：退院後循環器内科受診初回。調子もよく、運動しているとコメントあり。 LDL-C：83 mg/dL であり、エゼチミブ追加。 MRI は 30 日目実施［左閉塞性動脈硬化症（ASO）疑い：下腿部で一部描出不良、側副血管の発達。限局的な腹部大動脈解離］。 85 日目：循環器内科受診。 Risk factor 管理良好であり、治験としてフォロー終了とする。
治験責任医師の見解	治験薬投与前であり自然発症によるものと考えられるため、治験薬との因果関係なし。
治験依頼者の見解	治験薬投与前の事象であり、治験薬との関連性は否定できる。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	プラセボ群	アジア人 又はその他	男	4[redacted] 歳	17[redacted].1 cm	6[redacted].7 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
痔核の悪化 痔核	入院又は入院期間の延長	投与開始 197 日目	111 日間	回復	関連なし	変更せず
合併症	頭痛、背部痛、齲歯、痔核					
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	セチリジン塩酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、ムコ多糖体多硫酸エステル、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩、トリアムシノロンアセトニド、ロキソプロフェンナトリウム水和物					
経過	1 日目：治験薬投与開始 (Part A)。 197 日目：内痔核悪化のため近医受診。当院での手術をすすめられる。 231 日目：主訴：脱肛、肛門部痛のため手術目的で紹介受診。診断：脱肛（Goligher IV の内痔核）。 233 日目：当院消化器外科入院。 234 日目：痔核摘出術施行。					

	237 日目：術後経過良好のため退院。ジフルコルトロン吉草酸エステルリドカインを継続し外来でフォローとなる。 258 日目：術後 2～7 日ごとに消化器外科受診。出血はほぼなくなり、わずかだけ。便秘改善。一部に肉芽が出ているので、小さくならなければ AgN_3 での焼灼を考慮。ロキソプロフェンナトリウム水和物、レバミピドを 1 日 3 回服用の指示。 265 日目：消化器外科受診：所見良好、便秘改善、下痢なしで経過観察。 279 日目：消化器外科受診：所見良好、ロキソプロフェンナトリウム水和物、レバミピドは服用不要。 307 日目：消化器外科受診：所見良好、回復のため本日で終診。 皮膚科受診：「痔核の悪化」は回復と判断。
治験責任医師の見解	5 年前より痔核を合併しており、悪化は継時的なものと考える。
治験依頼者の見解	「痔核の悪化」は本剤投与期間中に発現しているが、治験薬投与前から当該被験者は「痔核」を合併症として有しており、また、今回急激に悪化があったわけではなく、自然経過の上での手術入院であるとのことから、本剤との因果関係は否定できると評価した。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	ネモリズマブ群	アジア人 又はその他	男	2[redacted] 歳	17[redacted].5 cm	6[redacted].8 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
眼精疲労疑い 眼精疲労	入院又は入院期間の延長	投与開始 413 日目	–	軽快	関連なし	変更せず
合併症	ざ瘡様皮膚炎					
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	フェキソフェナジン塩酸塩、ムコ多糖体多硫酸エステル、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩、カルプロニウム塩化物					
経過	21 日前：同意取得。 1 日目：治験薬投与開始。 225 日目：有害事象「円形脱毛症」のため、治験薬休薬［最終投与日（8 回目投与）：200 日目］。 425 日目：被験者より当院受診希望の電話連絡。415 日目頃から下記症状がみられ、他院受診時に職業（コールセンター勤務）による眼精疲労と診断された旨聴取。 ・目をつぶると右目のピントが合うまで時間がかかる。 ・物との距離感がつかめない。 ・階段を踏み外しそうになった。					

	・車などのライトが目に入ると、脳震盪のような感じで倒れたことがある（気を失ったわけではない）。 431 日目：被験者より、413 日目の夜、めまいにより駅で倒れたため救急搬送（搬送先不明）されたが、翌日帰宅。検査や薬の投与はなしの旨聴取。 440 日目：当院眼科、脳神経外科及び皮膚科を受診。 眼科：視力検査・ノンコンタクトトノメーター・オートレフケラトメーターの検査実施。ドライアイ及び黄斑部後硝子体剥離と診断。ジクアホソルナトリウムが処方された。 脳神経外科：CT 検査実施。脳内に明らかな器質的異常なしと判断された。 皮膚科：以下の内容を聴取。 ・2、3 年前にめまいのような症状は 1 度あったが、すぐに軽快した。 ・今回と同様の症状は出たことがない。 ・肩こりは常にあるが、頭痛はない。 他科受診の結果から本事象名に変更なし。なお、眼精疲労は継続していることから、転帰は軽快のままとし、経過観察とする。
治験責任医師の見解	治験薬は 200 日目以降投与しておらず、因果関係は否定できると判断する。被験者の記憶が曖昧なため、詳細な状況等は不明だが、入院診療を行った可能性が否定できないため、SAE として報告する。
治験依頼者の見解	PI 試験（CIM001JP）では、日本人健康成人男性の血清中消失半減期（$t_{1/2}$）は 12.7～16.4 日、日本人アトピー性皮膚炎患者の $t_{1/2}$ は 12.6～14.6 日である。本事象は治験薬の最終投与（200 日目）から 7 カ月後に発現しており、本剤の半減期を考えると本剤との関連性は否定できると判断した。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード		投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]		プラセボ群	アジア人 又はその他	男	6[redacted] 歳	17[redacted].3 cm	7[redacted].1 kg
医師報告名 PT		重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
1	**偽痛風** ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	入院又は入院期間の延長	投与開始 162 日目	36 日間	回復	関連なし	変更せず
2	**狭心症** 狭心症	入院又は入院期間の延長	投与開始 172 日目	–	未回復	関連なし	変更せず

合併症	喘息、白内障、食物アレルギー
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	エバスチン（有害事象 No. 1 発現時のみ）、プレドニゾロン酢酸エステル、白色ワセリン

経過	21 日前：同意取得。 1 日目：治験薬投与開始。 113 日目：Visit 8（16 週）。Part B（実薬）治験薬投与開始。 141 日目：Visit 9（20 週）、治験薬投与。 162 日目：他院より、髄膜炎疑いで救急搬送されたとの連絡が入り、当院の診療情報を提供。 163 日目：被験者の自宅に連絡し、家族から入院したとの情報入手。搬送先病院に問い合せ、現時点では病名不明との返答を得た。 172 日目：「胸部圧迫感」あり。 176 日目：Visit 10（24 週）。171 日目に退院したこと、偽痛風と診断を受けたことを被験者より聴取。治験薬との因果関係なしと判断しており、薬理作用からも偽痛風に影響を及ぼさないと考え、治験薬投与を開始。 197 日目：Visit 10（28 週）。偽痛風の症状は治まっており、回復と判断した。 202 日目：他院循環器内科受診。 225 日目：Visit 12（32 週）。213 日目に他院循環器内科を受診し、狭心症と診断されたこと、冠動脈狭窄のための検査入院を勧められたことを被験者より聴取。 診断結果より有害事象名を「胸部圧迫感」から「狭心症」に変更。 253 日目：Visit 13（36 週）。 258 日目：被験者より、258 日目に入院したとの情報入手。 261 日目：被験者より、「260 日目に退院した。259 日目に心臓のカテーテル検査を受け、検査だけで他の処置はしなかった」との情報入手。 288 日目：他院からの診療情報提供書より以下の情報入手。 ・半年前から週に 1～2 回程度で胸部圧迫感、1 カ月前くらいから徐々に増悪を認めていた。 ・胸部レントゲンでは気腫性変化を認めた。 ・禁煙が困難で、喫煙を継続されている。 ・狭心症の疑いがあり、210 日目に運動負荷心筋シンチをしたところ、下壁の陳旧性心筋梗塞及びわずかな虚血の疑いを認めていたが、心エコーでは器質的異常を認めていない。 ・258 日目に入院となり、259 日目に冠動脈造影検査を施行したが、有意狭窄を認めていない。 ・冠攣縮性狭心症に関しては否定できず、高血圧も認めることから、Ca ブロッカーの内服を継続。 処方内容（283 日目）： ランソプラゾール 1 日 1 回、アムロジピンベシル酸塩 1 日 2 回 309 日目：まだ胸部圧迫感あり（主観的データ）。原因不明の胸痛にランソプラゾール追加処方。消化器科受診したが、内視鏡検査ではポリープ切除術なし。 337 日目：大腸内視鏡（CF）、上部消化管内視鏡（GF）：問題なし。血圧：148/89。まだ

	胸部圧迫感あり（主観的データ）。 352 日目：まだ胸部圧迫感あり（主観的データ）。 365 日目：まだ胸部圧迫感あり（主観的データ）。 381 日目：他院で逆流性食道炎と診断。 393 日目：他院で逆流性食道炎の治療として、エソメプラゾールマグネシウムを処方。 客観的データ：心電図異常なし。
治験責任医師の見解	偽痛風（No. 1）： 本剤の薬理作用から因果関係は否定できると判断している。 被験者は頚部・肩・腰の痛みにより自力で受診できなかったため救急搬送された。被験者に偽痛風の既往はなく、症状及び検査結果から髄膜炎を疑われたと考えられる。偽痛風は原因不明であることも多く、本事象の被疑原因としてあげるものではない。 狭心症（No. 2）： 172 日目から発現している狭心症について、検査入院となったため重篤な有害事象となった。自覚症状、他覚症状の悪化はみられていない。治験薬との因果関係については、薬理学的に因果関係があるとは考えにくく、関連なしと判断する。
治験依頼者の見解	偽痛風（No. 1）： 偽痛風発現の要因については不明であるが、176 日目の本剤再投与後 197 日目までのところは再発なく、リチャレンジ陽性ではない。また、偽痛風は 60 歳以降に多く認められること、IL-31 によるシグナル伝達と偽痛風の関連性についての文献報告は現時点でないことにより、治験責任医師同様、因果関係を「否定できる」と判断する。 狭心症（No. 2）： 本剤投与開始後に狭心症が発現しているが、治験開始時から脂質異常（総コレステロール、LDL-C、TG などの高値）や高血圧（142/99 mmHg）が認められている。また、治験開始後も引き続き血圧高値（収縮期血圧 127～146 mmHg、拡張期血圧 88～98 mmHg）が認められ、循環器内科初診時に狭心症治療薬として Ca 拮抗薬が投与されていることから、リスクファクターとして動脈硬化を有していた可能性が考えられる。更に、検査では有意な狭窄は認められておらず、確定診断はされていないが、冠攣縮性狭心症は喫煙との関連性が疑われており、本症例の喫煙歴（30 年、10 本/日）を考慮すると冠攣縮による発作である可能性も考えられる。以上より、本症例は脂質異常・高血圧・喫煙歴等の狭心症を発症するリスクファクターを多重に抱えており、狭心症発現は本剤によるものではないと考えることは合理的であると判断した。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	ネモリズマブ群	アジア人 又はその他	男	6[redacted]歳	16[redacted].5 cm	5[redacted].2 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
意識消失 意識消失	入院又は入院期間の延長	投与開始 276 日目	2 日間	回復	関連なし	変更せず
合併症	じん肺症、椎間板突出					
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	デキサメタゾンプロピオン酸エステル、ムコ多糖体多硫酸エステル					
経過	1 日目：治験薬投与開始。 276 日目：夕食時（18:30～19:30 頃）、ビール中ジョッキ 1 杯摂取。その後、軽度のふらつきを自覚し、椅子に座り休んでいたところ、数分の意識消失あり、20:00 頃他院へ救急搬送となった。血液検査、心電図、CT 検査を実施し、異常はみられず、経過観察のため入院した。入院中の投薬はなく、安静で経過観察。 277 日目：特に症状の悪化はみられず、経過観察及び治療は不要となり退院。					
治験責任医師の見解	治験開始以前にも飲酒時に同様の症状があり、治験薬と因果関係はないと判断した。					
治験依頼者の見解	血液検査、心電図、CT 検査からも異常は認められず、血管迷走神経反射による失神であった可能性等が考えられる。治験開始以前にも飲酒時に同様の症状があったとの報告から、治験薬との因果関係は否定できると判断する。					

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CA[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CA[redacted]	ネモリズマブ群	アジア人 又はその他	男	4[redacted]歳	16[redacted].6 cm	6[redacted].8 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
総胆管結石 胆管結石	入院又は入院期間の延長	投与開始 12 日前	12 日間	回復	関連なし	変更せず
合併症	季節性アレルギー、口腔ヘルペス、脂肪肝					
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	ベタメタゾン吉草酸エステル、ベポタスチンベシル酸塩、トリアムシノロンアセトニド、白色ワセリン、ムコ多糖体多硫酸エステル、ウルソデオキシコール酸					
経過	40 日前：同意取得。 26 日前：Visit 1（登録日）。検査実施。 12 日前：11 時に心窩部痛から背部痛を発症。12 時頃近医受診し、総胆管結石の疑いと					

	診断された。当院へ救急搬送され、内視鏡下胆道結石砕石術目的で入院。絶食し、内服薬を休止。入院後まもなく背部痛は治った。 11 日前：内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）を実施したが、結石は見いだせず。内視鏡的胆道結石除去術及び内視鏡的乳頭切開術（EST）を行った。 10 日前：食事及び内服薬を再開、結石再発予防のためウルソデオキシコール酸を開始。 9 日前：独歩で退院。 1 日前：採血結果に異常なく、回復と判断された。 1 日目：治験参加の適格性に問題ないと判断され、治験薬投与開始。
治験責任医師の見解	治験薬投与前であること、また併用薬は長期使用していたものであり、因果関係はないと考える。
治験依頼者の見解	治験薬投与前の事象であり、治験薬との関連性は否定できる。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

2.7.6.4 アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期投与試験／M525101-02（添付資料5.3.5.2-1）

2.7.6.4.1 治験方法の概要

治験課題：nemolizumabのアトピー性皮膚炎に対する第III相試験－長期投与試験－

治験責任医師：[redacted] 他　計22名

実施医療機関：[redacted] [redacted] 他　計21施設

治験実施期間：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の来院日）

開発フェーズ：第III相

目的：

(1) 主要な目的

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有するアトピー性皮膚炎患者を対象に、nemolizumabを4週間に1回（Q4W）、長期間皮下投与（52週間）した際の安全性を評価する。安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図を評価項目とする。

(2) 副次的目的

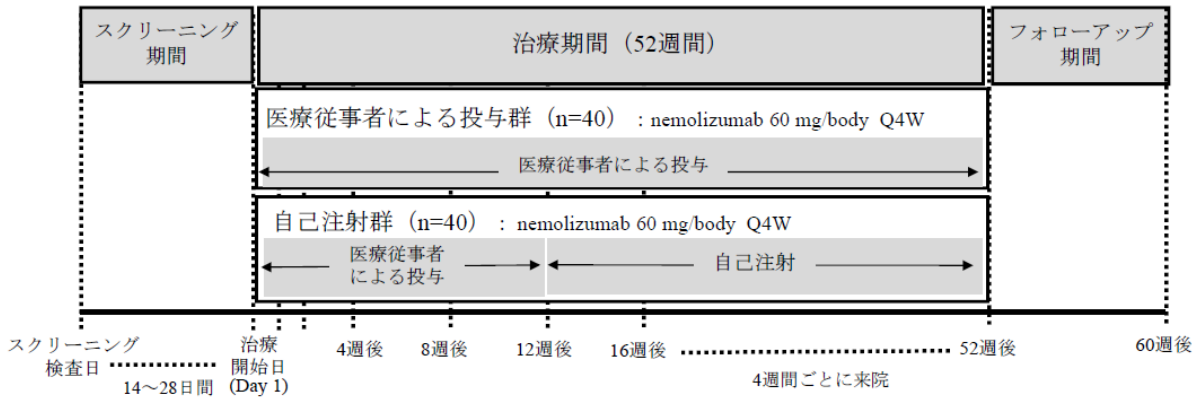
既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有するアトピー性皮膚炎患者を対象に、nemolizumabを長期皮下投与した際の有効性を評価する。また、自己注射における安全性及び有効性を評価する。

治験のデザイン：

非対照、多施設共同、長期投与試験

治験のデザインを図 2.7.6.4-1に示した。

図 2.7.6.4-1 治験のデザイン



5.3.5.2-1 Figure 9-1から引用

対象：

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する13歳以上のアトピー性皮膚炎患者

選択基準：

以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 同意取得日の年齢が13歳以上の患者
(2) Hanifin&Rajkaのアトピー性皮膚炎診断基準に基づいてアトピー性皮膚炎と診断された患者
(3) 同意取得時点で外用治療に関して以下の1)又は2)の基準を満たす患者
    1) 過去にアトピー性皮膚炎に対して、strongクラス以上のステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏を固定の用法で4週間以上継続投与したが、そう痒が残存していた（かゆみスコアが3以上と医師が判断した）患者
    2) ステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏による外用治療を実施することができない患者（過敏症・禁忌等）
(4) 同意取得時点で抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬による内服治療に関して以下の1)又は2)の基準を満たす患者
    1) 過去にアトピー性皮膚炎のそう痒に対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定の用法・用量で2週間以上継続投与したが、効果不十分と判定された（かゆみスコアが3以上と医師が判断した）患者
    2) 抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による内服治療を実施することができない患者（過敏症・禁忌等）
(5) 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
    1) そう痒VASが50以上
    2) かゆみスコアが3以上
(6) 治療開始日に以下のすべての基準を満たす患者
    1) 治療開始日2日前から治療開始日の3日間のそう痒VASがすべて50以上
    2) 治療開始日2日前から治療開始日の3日間のかゆみスコアがすべて2以上、かつ3日間のうち2日のかゆみスコアが3以上
(7) 治験実施計画書に規定した被験者評価が適切に実施可能であると治験責任（分担）医師が判断した患者

除外基準：

以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

(1) 重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不適当と考えられる疾患を合併している患者
(2) うっ血性心不全（NYHA心機能分類III以上）を合併している患者
(3) 悪性腫瘍の既往を有する又は合併している患者。なお、悪性腫瘍の既往があるが、同意取得時点で無治療かつ5年以上再発していない患者、又は同意取得時点で子宮頸部上皮内癌の根治的治療の既往を有する患者は治験の組入れを可とした。
(4) 治療開始日の体重が30.0 kg未満の患者
(5) スクリーニング検査日に実施した臨床検査値が以下のいずれかの基準に該当する患者

1) AST又はALT が 基準値上限の2倍超
2) 血清CREA が 2 mg/dL以上
3) WBC が 3000 cells/μL未満

(6) HBV又はHCVに感染している患者
ただし、下記の患者は治験の組入れを可とした。
- スクリーニング検査日に実施したB型肝炎検査においてHBs抗原陰性かつHBc抗体陽性と判定されたが、本登録までにHBV-DNAを測定し、HBVに現在感染していないことが確認できた患者
- スクリーニング検査日に実施したC型肝炎検査において抗HCV抗体陽性と判定されたが、本登録までにHCV-RNAを測定し、HCVに現在感染していないことが確認できた患者

(7) スクリーニング検査日から本登録までに実施した結核検査の結果、潜伏性又は活動性の結核感染が認められた患者
ただし、「インターフェロンγ遊離試験使用指針」に従って、結核に感染していないと判断された患者は治験の組入れを可とした。

(8) 免疫機能が低下している患者（先天的な免疫不全患者、AIDS患者及びHIVに感染している患者、全身性の免疫抑制薬を投与している患者等）

(9) 免疫グロブリン製剤（血漿由来若しくは遺伝子組換えモノクローナル抗体）に対する過敏症（アナフィラキシーを含む）の既往を有する又は合併している患者

(10) 吸入による局所治療以外の全身性の治療（ステロイド薬、アミノフィリン点滴静注、0.1%アドレナリン皮下注、酸素吸入、抗体医薬品）が必要なコントロール不良の喘息を合併している患者

(11) アトピー性皮膚炎の皮疹及びそう痒の評価に影響を及ぼすと治験責任（分担）医師が判断した疾患を合併している患者

(12) 治療開始日から起算し、アトピー性皮膚炎に対する抗体医薬品を当該薬剤の消失半減期の5倍の期間以内に使用していた患者（消失半減期の期間に幅がある場合、より期間が長い方で算出した。また消失半減期が不明な場合、最終投与から治療開始日まで120日の期間を設けた。）

(13) 治療開始日前28日以内に生ワクチンを接種した又は治療期間中に生ワクチンの接種予定がある患者

(14) 治療開始日前28日以内に以下のいずれかの治療を受けた患者
1) 以下の全身投与医薬品
   a) ステロイド薬
   b) 免疫抑制薬
2) アトピー性皮膚炎の皮疹に対する光線療法
3) 減感作療法、変調療法

(15) 治療開始日前7日以内に全身性の抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤の治療を行った感染症（皮膚の感染症を含む）の既往又は合併を有する患者

(16) スクリーニング検査日から治療開始日までのeDiaryの入力遵守率が75%未満の患者

(17) 他の治験又は製造販売後臨床試験への参加（治験薬若しくは試験薬の最終投与日）から治療開始日まで120日経過していない患者、又は他の治験若しくは製造販売後臨床試験に参加中の患者

(18) 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に医師の指導に基づく適切な方法でフォローアップ来院まで避妊を行う意思のない女性患者
(19) スクリーニング検査日に以下のいずれかの基準に該当する患者
1) 過去に本治験のスクリーニング検査日の観察・検査項目を実施したことがある患者
2) 第II相試験（CIM003JG試験）又は第III相試験（M525101-01試験）においてランダム化された患者
3) 小児第I相試験（M525101-03試験）に本登録したが治験を中止した患者
(20) その他、治験責任（分担）医師が治験対象として不適格と判断した患者

症例数（計画時及び解析時）：
計画時：
80例（医療従事者による投与群：40例、自己注射群：40例）
解析時：
88例（医療従事者による投与群：44例、自己注射群：44例）

症例数の設定根拠：
「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成7年5月24日薬審第592号）を参考に、nemolizumabの安全性及び有効性を確認するために必要な例数として、第III相試験及び本治験にて6カ月投与例を170例以上、1年投与例を72例以上確保する必要があると考えた。なお、本治験の目標症例数は、第III相試験及び本治験の長期投与における脱落を考慮して、80例とした。また、自己注射可能な生物学的製剤を参考に自己注射を実施した際の有効性及び安全性を評価するために必要な例数として、自己注射群40例を設定した。

治験薬：
nemolizumab 60 mg DCS（製造番号：[redacted]）

投与方法：
nemolizumabは48週間（Q4W）投与した。治療開始日（Day 1）、4週後及び8週後来院日は治験責任（分担）医師が投与し、12週後来院日は医療従事者による投与（医療従事者による投与群）又は自己注射（自己注射群）とした。
医療従事者による投与の場合は、治験責任（分担）医師、又は治験責任（分担）医師の指示の下での投与可能な有資格者が、nemolizumab 1本を被験者の上腕部、腹部又は大腿部のうち病変のない皮膚にゆっくりと皮下投与した。自己注射の場合は、治験責任（分担）医師の指導の下、又は医療機関外（自宅等）で、被験者がnemolizumab 1本を自身の腹部又は大腿部のうち病変のない皮膚にゆっくりと皮下投与した。

前治療薬及び併用薬剤：
治験責任（分担）医師は、以下の薬剤を調査した。
(1) 治療開始日28日前からフォローアップ来院日の診察時までの期間に使用したアトピー性皮膚炎の治療を目的とする薬剤

(2) 治療開始日（本登録後）からフォローアップ来院日の診察時までの期間に使用した有害事象の治療のために用いられた薬剤
(3) 治療開始日（本登録後）から52週後又は中止来院日の診察時までの期間に使用した上記(1)、(2)以外のすべての薬剤

併用療法：

治験責任（分担）医師は、以下の併用療法を調査した。

(1) 治療開始日28日前からフォローアップ来院日の診察時までの期間に行われたアトピー性皮膚炎の治療を目的とした併用療法
(2) 併用禁止療法
(3) 治療開始日（本登録後）からフォローアップ来院日の診察時までの期間に行われた有害事象の治療のための併用療法

観察・検査項目：

表 2.7.6.4-1のスケジュールに従い、下記項目を観察・検査した。

(1) 被験者背景
(2) 前治療薬及び併用薬剤
(3) 併用療法
(4) PRO：そう痒VAS、かゆみスコア、そう痒NRS、ISI、HADS
(5) 皮膚所見の評価：EASI、sIGA
(6) 皮膚所見の写真撮影
(7) 体重
(8) バイタルサイン：体温、脈拍数、血圧（収縮期／拡張期）
(9) 12誘導心電図
(10) 臨床検査：血液学検査、血液生化学検査、免疫学的検査（TARC）、尿検査、妊娠検査（女性のみ）、B型／C型肝炎検査、結核検査
(11) 薬物動態（血清中nemolizumab濃度）
(12) 免疫原性（血清中抗nemolizumab抗体）
(13) 有害事象
(14) DCSの不具合
(15) 治験薬の投与状況

表 2.7.6.4-1 観察・検査スケジュール

Visit	1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17／中止来院日	安全性FU
Visit名称	同意取得日	スクリーニング検査日	治療開始日 (Day 1)	1週後	2週後	4週後	8週後	12週後	16週後	20週後	24週後	28週後	32週後	36週後	40週後	44週後	48週後	52週後又は中止来院日[a]	フォローアップ[b]
基準日（初回投与後日数）	-	-21	1	8	15	29	57	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365／中止日	最終投与日+84
許容範囲	-	±7	-	±2	±2	±3	±3	±3	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7／中止日+14	±7
同意取得	○[c]																		
自己注射に関する同意取得[d]	○	→																	
医師診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
被験者背景の調査	○	○[e]	○[e]																
体重測定			○[e]			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
皮膚所見評価（EASI、sIGA）			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
皮膚所見の写真撮影[f]			○			○			○			○			○			○	○
そう痒VAS[g]、かゆみスコア[g]、そう痒NRS[g]		→																	
ISI[h]			○		○	○	○	○	○			○			○			○	○
HADS[h]			○				○		○			○			○			○	○
血液学検査、血液生化学検査、尿検査		○[i]	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TARC		○[i]	○			○	○	○	○			○			○			○	○
妊娠検査[j]、結核検査[k]		○[i]																	
B型・C型肝炎検査[l]		○[i]							○[m]				○[m]				○[m]		○[m]
バイタルサイン、心電図		○	○			○			○			○			○			○	○
血清中nemolizumab濃度			○	○	○	○	○	○	○			○			○			○	○
抗nemolizumab抗体測定			○						○			○			○			○	○
Web登録		○仮登録	○本登録					○										○中止時	
治験薬投与[n]			○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
併用薬剤・療法、有害事象の調査	→																		

a 本登録前に治験を中止した被験者は、中止来院日に規定されている観察・検査項目の実施は不要とした。

b 治験を中止した被験者は治験薬の最終投与日＋84日後にフォローアップ来院を実施した。なお、52週後までに治験を中止した被験者は、中止来院日の診察時以降のそう痒VAS、かゆみスコア、そう痒NRS及びフォローアップ来院日のEASI、sIGA、ISI、HADSの実施は不要とした。

c 治験のための観察・検査項目を実施する前に行った。ただし、同意取得日からスクリーニング検査日まで30日を超えた場合は、文書による同意を再度取得した。また、スクリーニング検査日と同日に実施することも可とした。

d 治験責任（分担）医師は、適切に自己注射可能であると判断した被験者に対して、自己注射に関する文書同意を取得するための説明を行った。自己注射に関する被験者の文書同意は、原則として、治験参加の同意取得日と同日に取得した。なお、12週後来院日までに文書同意を取得できれば、自己注射を行うことを可とした。また、被験者が未成年の場合、12週後来院日までに代諾者による自己注射に関する文書同意を取得することを必須とした。

e 仮登録前、本登録前に実施した。

f 治験責任（分担）医師は、写真撮影に同意が得られた被験者に対してのみ、皮膚所見の写真撮影を実施した。
また、治験開始から約6カ月経過した時点より写真撮影の同意が得られた被験者では、以下の有害事象が発現している間（少なくとも1回）及び最終転帰確認時に、皮膚所見の写真撮影を実施した。
・治験薬投与後のアトピー性皮膚炎の悪化
・治験責任（分担）医師が写真撮影を必要と判断した有害事象

g 被験者が16週後来院日まで1日1回行った。16週後来院日以降は、16週後来院日の基準日（113日目）を起点として7日（±1日）ごとに1回行った（初回入力日：120日目±1日）。また、治療開始日以降の各来院日の評価は治験責任（分担）医師の診察・評価前までに実施した。また、治験責任（分担）医師は入力に立ち会ってはならないこととした。

h 各来院日の評価は治験責任（分担）医師の診察・評価前までに実施した。また、治験責任（分担）医師は入力に立ち会ってはならないこととした。

i 本登録までに結果を確認した。

j 女性を対象に実施した。ただし、初潮のない女性及び妊娠が確実に不可能と判断された女性を除いた。

k スクリーニング検査日以降の別日での検査実施も可とした。

l HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性と判定された場合、必要に応じて治療開始日までにHBV-DNAを測定した。抗HCV抗体陽性と判定された場合、必要に応じて治療開始日までにHCV-RNAを測定した。

m HBV-DNAを測定した結果、治験に組み入れられた患者のみHBV-DNAを測定した。HCV-RNAを測定した結果、治験に組み入れられた患者のみHCV-RNAを測定した。中止来院日は実施不要とした。

n すべての観察・検査項目を実施した後に、治験薬を投与した。治験薬の投与は前回の治験薬投与から14日目以降に行った。

5.3.5.2-1 Table 9-2から引用

評価項目：

(1) 有効性：そう痒VAS、かゆみスコア、そう痒NRS、EASI、mEASI、sIGA、ISI、HADS
(2) 安全性：有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図
(3) 薬物動態：血清中nemolizumab濃度、薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}28Day}$、AUC_{last}）
(4) 免疫原性：血清中抗nemolizumab抗体（Screening Judgement, Confirmatory Judgement, Neutralizing Judgement, Titer）

解析方法：

(1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団を対象として、投与群及び全体別に、人口統計学的及び他の基準値の特性ごとの例数及び割合、又は要約統計量を求めた。

(2) 有効性

FASを対象に、以下の解析を実施した。

1) 経時推移

連続データ（そう痒VAS、かゆみスコア、EASI、mEASI）は生値、ベースラインからの変化量及び変化率それぞれの要約統計量、その他の連続データ（そう痒NRS、ISI、HADS）は生値の要約統計量、カテゴリカルデータ［sIGA、HADS（HADS-A、HADS-D）のカテゴリ］は各カテゴリの例数及び割合を、投与群及び時点ごとに求めた。また、そう痒VAS及びEASIの生値、変化量及び変化率は、平均値及びSDを用いて経時推移図を作成した。

2) 改善割合

そう痒VAS、かゆみスコア、そう痒NRS、EASI、sIGA及びISIについて、以下の基準まで改善した被験者の例数及び割合を投与群及び時点ごとに求めた。

- そう痒VAS及びEASI：50%、75%、90%改善
- かゆみスコア：スコア1以下
- そう痒NRS：4以上改善
- sIGA：スコア2段階改善かつ1以下
- ISI：合計スコア7以下

(3) 安全性（主要評価項目）

特に記載のない限り、安全性解析対象集団を対象に、以下の集計を行った。

1) 有害事象の表示

治験責任（分担）医師が報告した有害事象名を「MedDRA/J Ver. 20.1」を用いてSOC及びPTに読み替えた。

本治験において、治験薬投与後に認められた有害事象をTEAEと定義した。TEAEについて、特に記載のない限り、因果関係別（因果関係を問わない、因果関係が否定できない）に集計した。フォローアップ期間に発現した有害事象も集計に含めた。

重要な有害事象は、治験薬の投与中止に至った有害事象（休薬・減量を含む）及び注目すべき有害事象とした。注目すべき有害事象は、治験薬投与後に発現した下記の有害事象と定義した。

a) 注射関連の反応*（注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む）

*注射関連の反応は、治験薬投与後24時間以内に発現した有害事象と定義した。

b) 喘息

c) アトピー性皮膚炎の悪化
d) 皮膚感染症
e) 皮膚以外の感染症
f) CPK上昇（基準値上限の2.5倍以上）
g) 治験薬からの感染病原体感染の疑い

2) 有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を把握するため、投与群別に、解析対象集団の例数、並びに有害事象、重症度（軽度、中等度、高度）、重篤な有害事象（全体、死亡、その他）及び重要な有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象全体、内訳）の例数、割合及び件数を求めた。

3) SOC、PTごとの有害事象の集計

a) 投与群別に、解析対象集団の例数、並びにSOC、PTごとに有害事象の例数及び割合を求めた。
b) 比較的よくみられる有害事象（全体でPTの発現が3例以上の有害事象）を対象として、投与群別に、解析対象集団の例数、並びにSOC、PTごとに有害事象の例数及び割合を求めた（SOCの例数、割合は求めない）。
c) 重症度ごとの有害事象について、投与群別に、解析対象集団の例数、並びにSOC、PT及び重症度ごとに有害事象の例数及び割合を求めた。

4) 有害事象の分析

a) 時期別の有害事象の集計

因果関係別、投与群別に、時期別（全体、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、フォローアップ期間）の解析対象集団の例数、並びに有害事象、重篤な有害事象（全体、死亡、その他）、重要な有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象全体、内訳）及び比較的よくみられる有害事象のSOC、PTごとの例数、割合及び件数を求めた（SOCの例数、割合は求めない）。

b) 人口統計学的及び他の基準値の特性別の有害事象の集計

各因子（性別、年齢、体重、アレルギー性疾患の合併症の有無）について、投与群別に、カテゴリごとの解析対象集団の例数、並びにSOC、PTごとに有害事象の例数及び割合を求めた。

c) 曝露と有害事象の関連

安全性解析対象集団を対象に、投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度、C_{max}、AUC_{last}及び治療開始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、重要な有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象全体、内訳）の例数及び割合を求めた。投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度を測定していない症例は、投与開始16週後までの最終時点の血清中nemolizumab濃度データを用いた。

d) ベースラインTARCと有害事象の関連

ベースラインTARC別（500 pg/mL未満、500 pg/mL以上2000 pg/mL未満、2000 pg/mL以上5000 pg/mL未満、5000 pg/mL以上）に、重要な有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象全体、内訳）の例数及び割合を求めた。

5) 臨床検査値

臨床検査項目、投与群及び時点ごとに、連続データは要約統計量を、カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。CPK、TARC、好酸球及びLDHについては、縦軸を検査値とした箱ひげ図を作成し、時点ごとの推移を確認した。

6) バイタルサイン

バイタルサインの項目、投与群及び時点ごとに要約統計量を求めた。

7) 12誘導心電図

心電図の項目、投与群及び時点ごとに要約統計量を求めた。カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。

(4) 薬物動態の解析

薬物動態解析対象集団を対象に、以下の解析を実施した。

1) 血清中nemolizumab濃度

a) 投与群及び時点ごとに血清中nemolizumab濃度の要約統計量を求めた。また、治療開始日の体重別（60 kg以下、60 kg超70 kg以下、70 kg超80 kg以下、80 kg超）に集計した。

b) 投与群別に血清中nemolizumab濃度の平均値及びSDを用いて経時推移図を作成した。

c) 被験者別に血清中nemolizumab濃度の経時推移図を作成した。

d) 血清中抗nemolizumab抗体が、治験薬投与後に初めて陽性となった被験者（青色）、ベースライン時から陽性であった被験者（赤色）、全時点が陰性であった被験者（黒色）を区別し、血清中nemolizumab濃度の経時推移図を作成した。

2) 薬物動態パラメータ

a) 投与群ごとに薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}28Day}$、AUC_{last}）の要約統計量を求めた。また、初回投与部位別（上腕部、腹部、大腿部）、治療開始日の体重別（60 kg以下、60 kg超70 kg以下、70 kg超80 kg以下、80 kg超）に集計した。

b) C_{max}及びAUC_{last}について、投与部位間の平均値の比とその95%信頼区間を算出した。

(5) 免疫原性

a) 薬物動態解析対象集団を対象に、血清中抗nemolizumab抗体試験の結果を投与群及び時点ごとに集計した。

b) 治験薬投与後に初めてConfirmatoryの判定で陽性と判断された被験者、又はベースライン時及び治験薬投与後のConfirmatoryの判定で陽性と判断された被験者のうち治験薬投与後の抗体価がベースライン時の4倍以上（log 10スケールで0.6以上）であった被験者を抗nemolizumab抗体陽性被験者と定義し、本治験での抗nemolizumab抗体陽性被験者の割合を投与群別に求めた。

2.7.6.4.2 結果

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

本治験には88例の被験者が登録された。全例にnemolizumabが投与され、医療従事者による投与群及び自己注射群は各44例であった。

78例（医療従事者による投与群41例、自己注射群37例）が治験を完了し、10例（医療従事者による投与群3例、自己注射群7例）が本治験を中止した。中止理由は、有害事象5例（医療従事者による投与群1例、自己注射群4例）、被験者の意志4例（医療従事者による投与群及

び自己注射群各2例)、有効性の欠如1例（自己注射群）であった。

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱は、治験薬の投与を受けた88例中5例（医療従事者による投与群2例、自己注射群3例）に認められ、内訳は併用禁止療法に関する逸脱4例（医療従事者による投与群及び自己注射群各2例）及び治験薬の投与手順に関する逸脱1例（自己注射群）であった。その他の逸脱は軽微なものであった。なお、有効性、薬物動態及び安全性の解析からの除外に至る治験実施計画書からの逸脱はなかった。

(3) 解析したデータセット

治験薬の投与を受けた88例を有効性、薬物動態及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で偏りはみられなかった（表2.7.6.4-2）。

また本治験では、病変のない皮膚3カ所（上腕部、腹部又は大腿部）にnemolizumabを複数回投与し、4週間隔のnemolizumab投与が薬物動態に及ぼす影響を投与部位ごとに評価した。上腕部、腹部及び大腿部に投与した被験者の男性の割合は、それぞれ58.8%（20/34例)、63.9%（23/36例）及び72.2%（13/18例）であり、いずれの投与部位も男性が多かった。平均年齢はそれぞれ36.6歳、40.7歳及び39.7歳、平均体重はそれぞれ67.33 kg、65.48 kg及び66.08 kgであり、投与部位間で偏りはみられなかった。

表 2.7.6.4-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	Prof [a] (N=44) n (%)	Self [b] (N=44) n (%)	Overall (N=88) n (%)
Sex			
Male	24 (54.5)	32 (72.7)	56 (63.6)
Female	20 (45.5)	12 (27.3)	32 (36.4)
Age (At Informed Consent) (years)			
n	44	44	88
Mean	38.6	39.2	38.9
SD	11.1	12.2	11.6
Min	13	17	13
Median	40.0	39.5	40.0
Max	59	70	70
13 -< 18	2 (4.5)	1 (2.3)	3 (3.4)
18 -< 25	3 (6.8)	5 (11.4)	8 (9.1)
25 -< 35	9 (20.5)	9 (20.5)	18 (20.5)
35 -< 45	17 (38.6)	16 (36.4)	33 (37.5)
45 -< 55	10 (22.7)	9 (20.5)	19 (21.6)
55 -< 65	3 (6.8)	3 (6.8)	6 (6.8)
65 -	0	1 (2.3)	1 (1.1)

表 2.7.6.4-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（続き）

	Prof [a] (N=44) n (%)	Self [b] (N=44) n (%)	Overall (N=88) n (%)
Height (cm)			
n	44	44	88
Mean	164.15	167.51	165.83
SD	7.96	7.08	7.68
Min	145.0	149.2	145.0
Median	162.95	167.05	166.15
Max	181.3	181.2	181.3
Weight (At Treatment Start) (kg)			
n	44	44	88
Mean	65.46	67.18	66.32
SD	14.84	13.08	13.93
Min	42.3	40.6	40.6
Median	61.50	67.20	63.60
Max	97.6	109.8	109.8
30 -< 50	4 (9.1)	3 (6.8)	7 (8.0)
50 -< 60	15 (34.1)	9 (20.5)	24 (27.3)
60 -< 70	12 (27.3)	14 (31.8)	26 (29.5)
70 -< 80	4 (9.1)	12 (27.3)	16 (18.2)
80 -< 90	4 (9.1)	4 (9.1)	8 (9.1)
90 -< 100	5 (11.4)	1 (2.3)	6 (6.8)
100 -	0	1 (2.3)	1 (1.1)
Race			
Asian	44 (100)	44 (100)	88 (100)
Other	0	0	0
Strong, Very Strong or Strongest Class TCS [c]			
No	0	1 (2.3)	1 (1.1)
Yes	44 (100)	43 (97.7)	87 (98.9)
TCI [c]			
No	18 (40.9)	27 (61.4)	45 (51.1)
Yes	26 (59.1)	17 (38.6)	43 (48.9)
Oral Therapy with Antihistamines or Antiallergics [c]			
No	2 (4.5)	4 (9.1)	6 (6.8)
Yes	42 (95.5)	40 (90.9)	82 (93.2)

表 2.7.6.4-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（続き）

	Prof [a] (N=44) n (%)	Self [b] (N=44) n (%)	Overall (N=88) n (%)
Duration of Primary Disease (Years)			
n	39	37	76
Mean	30.84	28.25	29.58
SD	12.54	10.68	11.67
Min	6.5	7.5	6.5
Median	30.49	31.56	31.03
Max	53.6	45.4	53.6
Allergic Disease (Seasonal Allergy, Allergic Rhinitis, Allergic Conjunctivitis, Food Allergy and Asthma) (At Informed Consent)			
No	20 (45.5)	16 (36.4)	36 (40.9)
Yes	24 (54.5)	28 (63.6)	52 (59.1)
Injection Site (First Treatment)			
Upper arm	26 (59.1)	8 (18.2)	34 (38.6)
Abdomen	13 (29.5)	23 (52.3)	36 (40.9)
Thigh	5 (11.4)	13 (29.5)	18 (20.5)
Baseline Pruritus VAS			
n	44	44	88
Mean	77.25	79.53	78.39
SD	11.87	10.26	11.09
Min	56.1	54.4	54.4
Median	78.11	79.57	78.92
Max	95.3	96.3	96.3
< 50	0	0	0
50 -< 70	14 (31.8)	7 (15.9)	21 (23.9)
70 -	30 (68.2)	37 (84.1)	67 (76.1)
Baseline Itch Scale			
n	44	44	88
Mean	3.08	3.14	3.11
SD	0.42	0.32	0.37
Min	2.3	2.6	2.3
Median	3.00	3.00	3.00
Max	4.0	4.0	4.0
< 3	10 (22.7)	4 (9.1)	14 (15.9)
3 -	34 (77.3)	40 (90.9)	74 (84.1)

表 2.7.6.4-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（続き）

	Prof [a] (N=44) n (%)	Self [b] (N=44) n (%)	Overall (N=88) n (%)
Baseline EASI			
n	44	44	88
Mean	28.805	29.280	29.042
SD	13.354	16.154	14.737
Min	6.70	6.30	6.30
Median	28.050	26.350	26.975
Max	60.55	72.00	72.00
- 21	14 (31.8)	16 (36.4)	30 (34.1)
21 <- 50	27 (61.4)	23 (52.3)	50 (56.8)
50 <	3 (6.8)	5 (11.4)	8 (9.1)
Baseline sIGA			
- 3	15 (34.1)	18 (40.9)	33 (37.5)
4 -	29 (65.9)	26 (59.1)	55 (62.5)

[a] Medical professional administration group
[b] Self-injection group
[c] Receive for 28 days before first dose
5.3.5.2-1 Table 11-1から引用

2.7.6.4.2.3 有効性

(1) そう痒VAS

ベースラインからのそう痒VAS変化率の要約統計量を表 2.7.6.4-3、推移図を図 2.7.6.4-2（全体）及び図 2.7.6.4-3（投与群別）に示した。なお、かゆみ評価（そう痒VAS、そう痒NRS、かゆみスコア）でのFU 1及びFU 2は、それぞれ投与開始56週後及び60週後時点に相当した。

そう痒VASは投与開始4週後までに速やかに低下し、全体のベースラインからのそう痒VASの平均変化率の平均値（SD）は–32.2%（25.8）となった。その後、投与開始44週後まで経時的に低下し［16週後：–47.5%（26.5）、28週後：–56.4%（29.1）、44週後：−60.6%（27.5）］、投与開始44週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した［52週後：−60.6%（29.8）、FU 1: −59.0%（29.0）、FU 2: −53.7%（29.5）］（表 2.7.6.4-3及び図 2.7.6.4-2）。また、医療従事者による投与群及び自己注射群は、いずれも同様のそう痒VAS変化率の推移を示した（表 2.7.6.4-3及び図 2.7.6.4-3）。

全体でそう痒VASが50%以上改善した被験者の割合は、投与開始4週後には26.1%となり、その後、投与開始52週後までほぼ経時的に増加し（16週後：45.5%、28週後：53.4%、44週後：58.0%、52週後：55.7%）、フォローアップ期間も投与開始52週後とほぼ同程度で推移した（FU 1：54.5%、FU 2：50.0%）。同様に、そう痒VASが75%以上改善した被験者の割合は、投与開始4週後以降52週後までほぼ経時的に増加し（4週後：5.7%、16週後：14.8%、28週後：31.8%、44週後：30.7%、52週後：34.1%）、フォローアップ期間も投与開始52週後とほぼ同程度で推移した（FU 1：28.4%、FU 2：26.1%）。一方、そう痒VASが90%以上改善した被験者の割合

は、投与開始4週後以降52週後まで経時的に増加した後（4週後：0%、16週後：4.5%、28週後：12.5%、44週後：18.2%、52週後：20.5%）、投与開始52週後以降は経時的に減少した（FU 1：18.2%、FU 2：9.1%）。また、そう痒VASが50%、75%及び90%以上改善した被験者の割合は、両投与群で同程度であった。

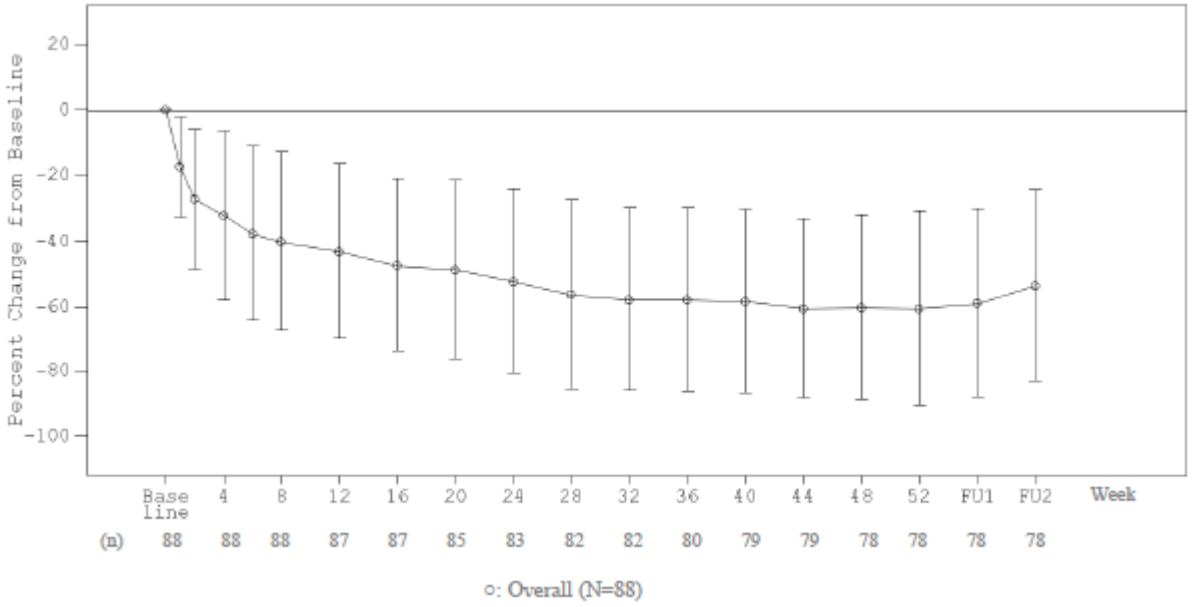
表 2.7.6.4-3 ベースラインからのそう痒VAS変化率（全体及び投与群別）（FAS）

Parameter	Treatment Visit	Overall (N=88)			Medical professional administration (N=44)			Self-injection (N=44)		
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Percent Change (%)	Week 1	88	-17.40	15.25	44	-15.74	16.30	44	-19.07	14.11
	Week 2	88	-27.31	21.27	44	-27.83	21.38	44	-26.79	21.40
	Week 4	88	-32.17	25.76	44	-32.86	25.67	44	-31.49	26.13
	Week 6	88	-37.85	26.85	44	-38.18	26.06	44	-37.51	27.92
	Week 8	88	-40.27	27.55	44	-40.21	24.22	44	-40.34	30.80
	Week 12	87	-43.25	26.93	43	-42.99	24.60	44	-43.49	29.32
	Week 16	87	-47.48	26.50	43	-46.97	23.33	44	-47.99	29.54
	Week 20	85	-48.78	27.47	42	-49.18	23.52	43	-48.39	31.13
	Week 24	83	-52.37	28.27	41	-52.74	26.14	42	-52.01	30.53
	Week 28	82	-56.40	29.10	41	-56.11	27.24	41	-56.69	31.18
	Week 32	82	-57.94	28.07	41	-58.23	25.33	41	-57.65	30.89
	Week 36	80	-57.99	28.21	41	-57.13	27.56	39	-58.88	29.22
	Week 40	79	-58.46	28.31	41	-58.83	27.16	38	-58.07	29.87
	Week 44	79	-60.57	27.48	41	-61.03	26.62	38	-60.06	28.72
	Week 48	78	-60.32	28.41	41	-60.42	26.90	37	-60.20	30.37
	Week 52	78	-60.61	29.83	41	-59.42	28.44	37	-61.94	31.63
	FU1	78	-58.98	29.02	41	-58.46	28.70	37	-59.56	29.75
	FU2	78	-53.65	29.47	41	-54.24	29.63	37	-53.01	29.69

FU1及びFU2：それぞれ投与開始56週後及び60週後時点に相当

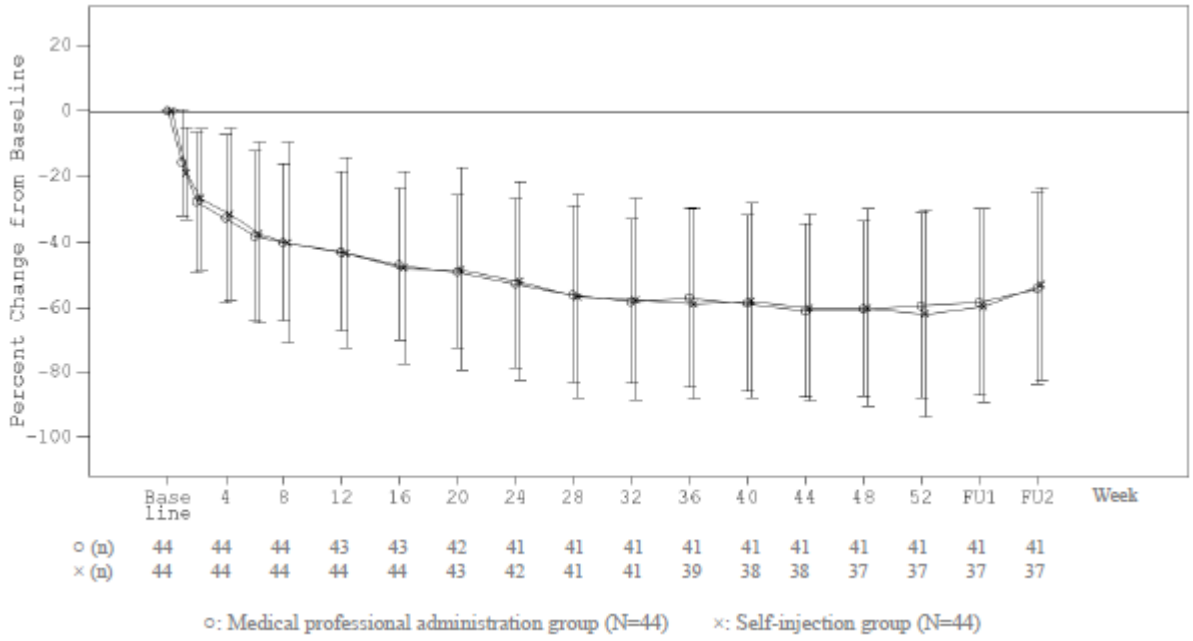
5.3.5.2-1 Table 11-2及びTable 14.2.1.1から作成

図 2.7.6.4-2 ベースラインからのそう痒VAS変化率（平均値 ± SD）（全体）（FAS）



FU1及びFU2：それぞれ投与開始56週後及び60週後時点に相当
5.3.5.2-1 Figure 11-1から引用

図 2.7.6.4-3 ベースラインからのそう痒VAS変化率（平均値 ± SD）（投与群別）（FAS）



FU1及びFU2：それぞれ投与開始56週後及び60週後時点に相当
5.3.5.2-1 Figure 11-2から引用

(2) かゆみスコア

かゆみスコアは投与開始4週後までに速やかに低下し、全体のベースラインからのかゆみスコアの平均変化量の平均値（SD）は–0.99（0.75）となった。その後、投与開始52週後まで

ほぼ経時的に低下し［16週後：–1.37（0.79）、28週後：–1.63（0.90）、44週後：–1.67（0.94）、52週後：–1.69（0.98）］、投与開始52週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した［FU 1：−1.62（0.93）、FU 2：−1.35（0.88）］。また、医療従事者による投与群及び自己注射群は、いずれも同様のかゆみスコア変化量の推移を示した。

全体でかゆみスコアが1以下になった被験者の割合は、投与開始4週後には6.8%となり、その後、投与開始52週後までほぼ経時的に増加し（16週後：20.5%、28週後：38.6%、44週後：35.2%、52週後：36.4%）、フォローアップ期間も投与開始52週後とほぼ同程度で推移した（FU 1：33.0%、FU 2：27.3%）。また、かゆみスコアが1以下になった被験者の割合は、両投与群で同程度であった。

(3) そう痒NRS

そう痒NRSは投与開始4週後までに速やかに低下し、全体のそう痒NRSの平均値（SD）は5.20（1.92）となった。その後、投与開始52週後まで経時的に低下し［16週後：4.09（2.09）、28週後：3.45（2.20）、44週後：3.13（2.06）、52週後：3.11（2.28）］、投与開始52週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した［FU 1：3.26（2.24）、FU 2：3.74（2.30）］。また、医療従事者による投与群及び自己注射群は、いずれも同様のそう痒NRSの推移を示した。

全体でそう痒NRSが4以上改善した被験者の割合は、投与開始4週後には25.0%となり、その後、投与開始52週後まで経時的に増加し（16週後：44.3%、28週後：51.1%、44週後：54.5%、52週後：55.7%）、フォローアップ期間も投与開始52週後とほぼ同程度で推移した（FU 1：54.5%、FU 2：47.7%）。また、そう痒NRSが4以上改善した被験者の割合は、両投与群で同程度であった。

(4) EASI

ベースラインからのEASI変化率の要約統計量を表 2.7.6.4-4、推移図を図 2.7.6.4-4（全体）及び図 2.7.6.4-5（投与群別）に示した。なお、EASI、sIGA、ISI及びHADSの評価でのFUは、投与開始60週後時点に相当した。

EASIは投与開始4週後までに速やかに低下し、全体のベースラインからのEASI変化率の平均値（SD）は–41.8%（37.6）となった。その後、投与開始48週後まで経時的に低下し［16週後：–48.7%（46.2）、28週後：–61.8%（31.5）、48週後：–76.1%（22.9）］、投与開始48週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した［52週後：−75.6%（23.0）、FU: −69.7%（29.5）］（表 2.7.6.4-4及び図 2.7.6.4-4）。また、医療従事者による投与群及び自己注射群は、いずれも同様のEASI変化率の推移を示した（図 2.7.6.4-5）。

全体でEASIが50%以上改善した被験者の割合は、投与開始4週後には43.2%となり、その後、投与開始52週後まで経時的に増加した後（16週後：56.8%、28週後：62.5%、44週後：76.1%、52週後：80.7%）、投与開始52週後以降は減少した（FU：70.5%）。一方、EASIが75%以上改善した被験者の割合は、投与開始4週後以降52週後までほぼ経時的に増加し（4週後：19.3%、16週後：33.0%、28週後：40.9%、44週後：54.5%、52週後：52.3%）、フォローアップ期間も投与開始52週後と同程度で推移した（FU：52.3%）。同様に、EASIが90%以上改善した被験者の割合は、投与開始4週後以降52週後までほぼ経時的に増加し（4週後：6.8%、16週後：12.5%、28週後：15.9%、44週後：28.4%、52週後：27.3%）、フォローアップ期間も投与開始52週後とほぼ同程度で推移した（FU：25.0%）。また、EASIが50%、75%及び90%以上

改善した被験者の割合は、両投与群で同程度であった。

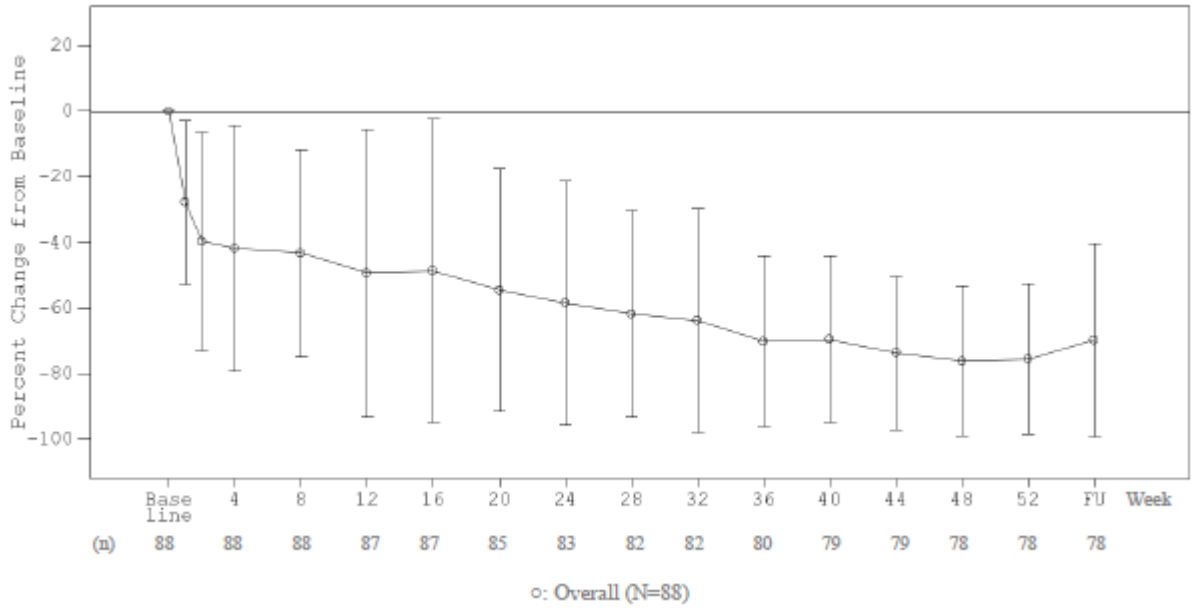
表 2.7.6.4-4 ベースラインからのEASI変化率（全体及び投与群別）（FAS）

Parameter	Treatment Visit	Overall (N=88)			Medical professional administration (N=44)			Self-injection (N=44)		
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Percent Change (%)	Week 1	88	-27.82	25.04	44	-31.78	25.19	44	-23.85	24.54
	Week 2	88	-39.65	33.25	44	-45.79	27.53	44	-33.52	37.44
	Week 4	88	-41.79	37.57	44	-47.81	32.51	44	-35.76	41.53
	Week 8	88	-43.32	31.67	44	-48.26	28.40	44	-38.38	34.24
	Week 12	87	-49.25	43.83	43	-53.32	32.60	44	-45.28	52.65
	Week 16	87	-48.71	46.22	43	-55.23	35.25	44	-42.34	54.54
	Week 20	85	-54.56	37.06	42	-59.98	28.27	43	-49.27	43.69
	Week 24	83	-58.49	37.04	41	-60.07	34.20	42	-56.95	39.97
	Week 28	82	-61.80	31.46	41	-62.70	26.76	41	-60.91	35.87
	Week 32	82	-63.87	34.04	41	-66.73	26.25	41	-61.01	40.50
	Week 36	80	-70.18	26.00	41	-69.51	23.17	39	-70.89	28.97
	Week 40	79	-69.58	25.32	41	-67.53	26.42	38	-71.80	24.22
	Week 44	79	-73.73	23.41	41	-73.86	21.22	38	-73.58	25.85
	Week 48	78	-76.14	22.89	41	-76.94	19.56	37	-75.25	26.35
	Week 52	78	-75.55	22.96	41	-75.42	18.08	37	-75.68	27.64
	FU	78	-69.68	29.46	41	-72.76	23.12	37	-66.28	35.21

FU：投与開始60週後時点に相当

5.3.5.2-1 Table 11-3及びTable 14.2.1.4から作成

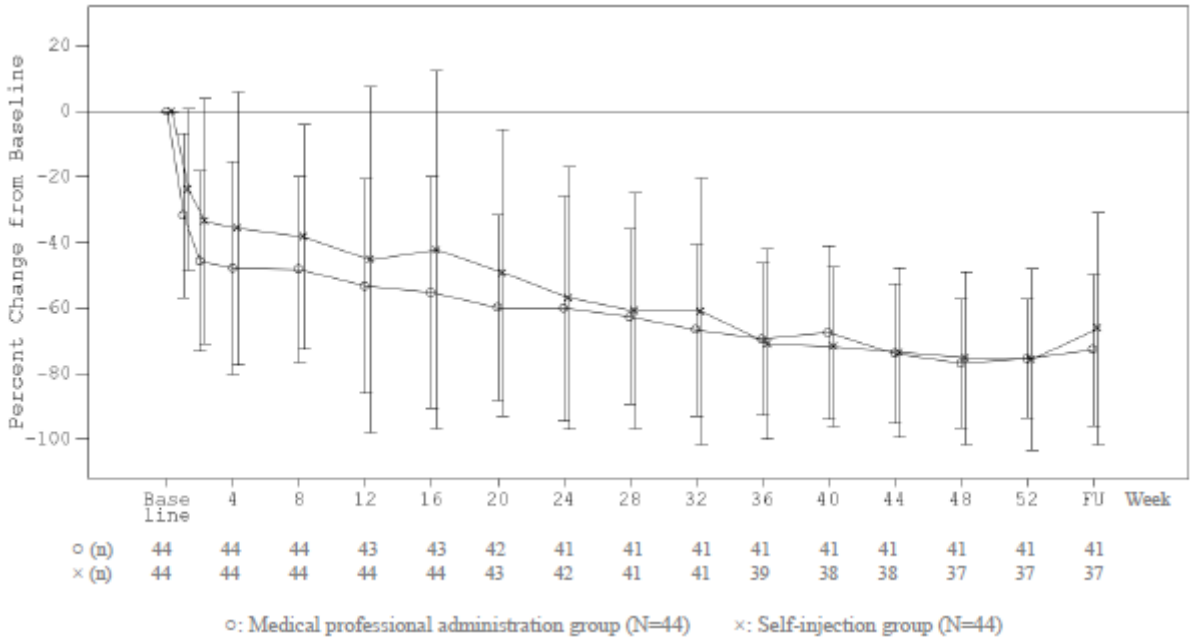
図 2.7.6.4-4 ベースラインからのEASI変化率（平均値 ± SD）（全体）（FAS）



FU：投与開始60週後時点に相当

5.3.5.2-1 Figure 11-3から引用

図 2.7.6.4-5 ベースラインからのEASI変化率（平均値 ± SD）（投与群別）（FAS）



FU：投与開始60週後時点に相当

5.3.5.2-1 Figure 11-4から引用

(5) mEASI

mEASIは投与開始4週後までに速やかに低下し、全体のベースラインからのmEASI変化率の平均値（SD）は–43.0%（33.7）となった。その後、投与開始52週後まで経時的に低下した［16週後：–53.6%（37.3）、28週後：–66.0%（26.6）、44週後：–75.6%（21.3）、52週後：–77.3%（20.1）］。また、医療従事者による投与群及び自己注射群は、いずれも同様のmEASI変化率の推移を示した。

mEASI変化率の推移は、EASI変化率の推移と類似していた。

(6) sIGA

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

ベースラインのsIGAスコアの平均値は全体で3.72であり、その後、投与開始52週後まで経時的に低下し（4週後：3.07、16週後：2.74、28週後：2.59、44週後：2.35、52週後：2.32）、投与開始52週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した（FU：2.33）。また、医療従事者による投与群及び自己注射群は、いずれも同様のsIGAスコアの推移を示した。

全体でsIGAスコアが2段階改善かつ1以下になった被験者の割合は、投与開始4週後は1.1%であり、その後、投与開始52週後までほぼ経時的に増加し（16週後：8.0%、28週後：13.6%、44週後：15.9%、52週後：12.5%）、フォローアップ期間も投与開始52週後と同程度で推移し

た（FU：12.5%）。また、sIGAスコアが2段階改善かつ1以下になった被験者の割合は、両投与群で同程度であった。

(7) ISI

ISIは、不眠症を評価するために用いた。ベースラインのISIスコアの平均値（SD）は全体で11.4（6.6）であり、投与開始4週後には7.6（5.9）と速やかに低下した。その後、投与開始52週後までほぼ経時的に低下し［16週後：6.8（6.0）、28週後：6.2（6.0）、40週後：6.8（6.3）、52週後：7.1（6.3）］、投与開始52週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した［FU：7.2（6.9）］。また、医療従事者による投与群及び自己注射群は、いずれも同様のISIスコアの推移を示した。

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

(8) HADS

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

(9) 部分集団の検討

部分集団解析として、各評価時点におけるベースラインからのそう痒VAS変化率について、因子別［性別、年齢、体重、ベースラインのAD重症度（そう痒VAS、EASI、sIGA）］（表 2.7.6.4-5）に検討した。

その結果、投与開始52週後におけるベースラインからのそう痒VAS変化率は、各因子間で顕著な差が認められず、そう痒VAS変化率の低下傾向は、主解析から得られた傾向と同様であった（2.7.6.4.2.3(1)参照）。

表 2.7.6.4-5 各評価時点におけるベースラインからのそう痒VAS変化率（因子別）（全体）（FAS）

		Week 4	Week 16	Week 28	Week 44	Week 52	FU
性別	男性	-31.52 (27.24)	-45.11 (26.25)	-53.40 (30.41)	-57.34 (28.48)	-58.31 (31.02)	-51.42 (30.29)
	女性	-33.31 (23.31)	-51.56 (26.86)	-61.33 (26.54)	-65.84 (25.32)	-64.29 (27.92)	-57.22 (28.24)
年齢（同意取得日）	13歳以上30歳未満	-32.32 (30.68)	-46.27 (29.06)	-55.51 (31.66)	-57.20 (29.48)	-55.07 (32.29)	-49.54 (32.61)
	30歳以上50歳未満	-32.08 (22.57)	-48.26 (25.19)	-58.18 (27.29)	-62.78 (26.71)	-62.76 (28.61)	-55.50 (28.81)
	50歳以上	-32.36 (32.07)	-46.11 (29.77)	-49.74 (34.08)	-55.74 (29.01)	-60.40 (33.17)	-52.06 (28.59)
体重	60 kg未満	-33.13 (24.55)	-50.93 (23.26)	-60.65 (26.80)	-64.01 (24.95)	-62.38 (28.42)	-54.12 (29.24)
	60 kg以上	-31.65 (26.60)	-45.67 (28.08)	-53.94 (30.32)	-58.46 (28.96)	-59.51 (30.92)	-53.36 (29.92)
ベースラインのそう痒VAS	50 mm未満	0 (−)	0 (−)	0 (−)	0 (−)	0 (−)	0 (−)
	50 mm以上70 mm未満	-40.37 (30.00)	-54.27 (22.03)	-62.87 (28.23)	-66.37 (23.78)	-69.75 (26.53)	-62.74 (29.17)
	70 mm以上	-29.60 (23.96)	-45.32 (27.57)	-54.45 (29.29)	-58.73 (28.48)	-57.67 (30.44)	-50.73 (29.21)
ベースラインのEASI	21以下	-35.55 (25.19)	-48.88 (25.20)	-57.32 (25.93)	-60.36 (21.76)	-63.23 (24.91)	-57.12 (28.21)
	21超50以下	-32.57 (26.07)	-47.95 (26.36)	-56.17 (30.25)	-60.36 (29.91)	-58.50 (32.20)	-51.45 (30.10)
	50超	-17.04 (23.50)	-38.14 (34.78)	-54.08 (37.63)	-63.06 (36.56)	-63.91 (36.63)	-53.59 (34.27)
ベースラインのsIGA	3以下	-36.70 (24.06)	-50.46 (26.14)	-60.21 (26.48)	-62.79 (22.99)	-65.07 (25.99)	-58.66 (26.48)
	4以上	-29.46 (26.57)	-45.66 (26.80)	-53.96 (30.66)	-59.20 (30.04)	-57.83 (31.94)	-50.52 (31.05)

平均値（標準偏差）

FU：投与開始60週後時点に相当

5.3.5.2-1 Table 14.2.3.1～Table 14.2.3.6から作成

2.7.6.4.2.4 薬物動態

(1) 血清中nemolizumab濃度

nemolizumab 60 mgを4週ごとに被験者に投与したときの血清中nemolizumab濃度の経時推移を図 2.7.6.4-6（全体）及び図 2.7.6.4-7（投与群別）に示した。

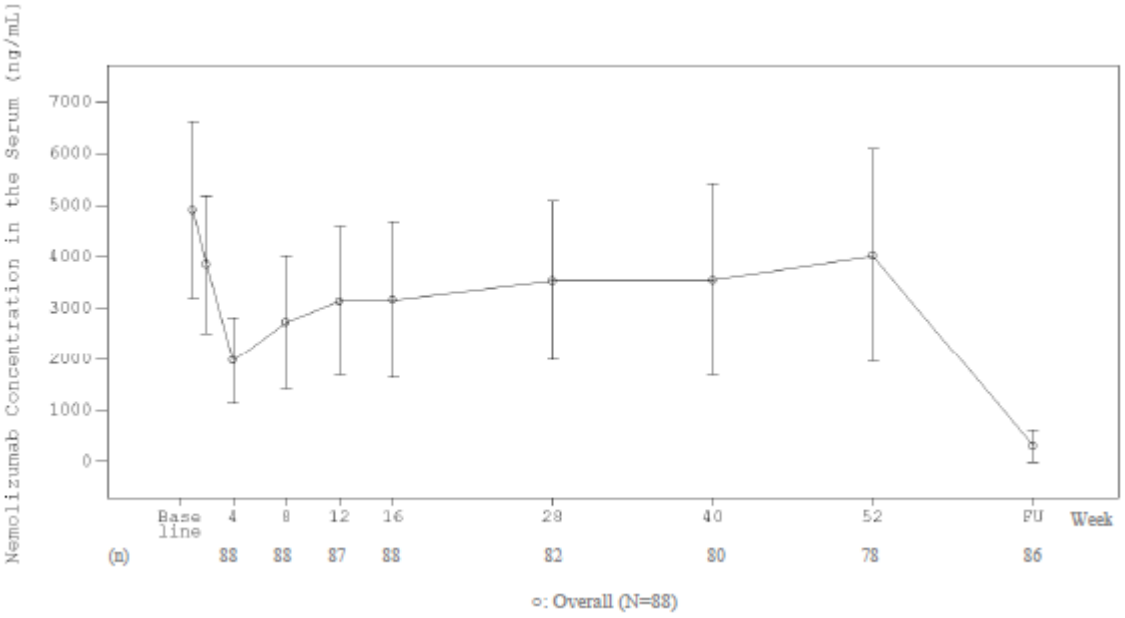
初回投与後（投与開始1週後）の血清中nemolizumab濃度の平均値（SD）は4905.5（1711.3） ng/mLであり、その後、血清中nemolizumab濃度は徐々に減少した。投与開始4週後の血清中nemolizumabのトラフ濃度の平均値（SD）は1967.8（848.0）ng/mLであり、その後、血清中nemolizumabのトラフ濃度は徐々に増加した。

全体として、目視による血清中nemolizumab濃度の経時推移から、血清中nemolizumab濃度は投与開始16週後に定常状態に達する傾向が示唆された（図 2.7.6.4-6）。投与開始16週後の血清中nemolizumabのトラフ濃度の幾何平均値は、投与開始4週後の約1.6倍であった（2736.5 ng/mL対1764.3 ng/mL）。

投与群間で血清中nemolizumab濃度に顕著な差は認められなかった（図 2.7.6.4-7）。

また、血清中抗nemolizumab抗体を3つの区分［治験薬投与後に初めて陽性となった被験者（青色）、ベースライン時から陽性であった被験者（赤色）、全時点が陰性であった被験者（黒色）］に分け、目視により血清中nemolizumab濃度の経時推移をみた結果、血清中抗nemolizumab抗体の有無による明確な違いはみられなかった（図 2.7.6.4-8）。

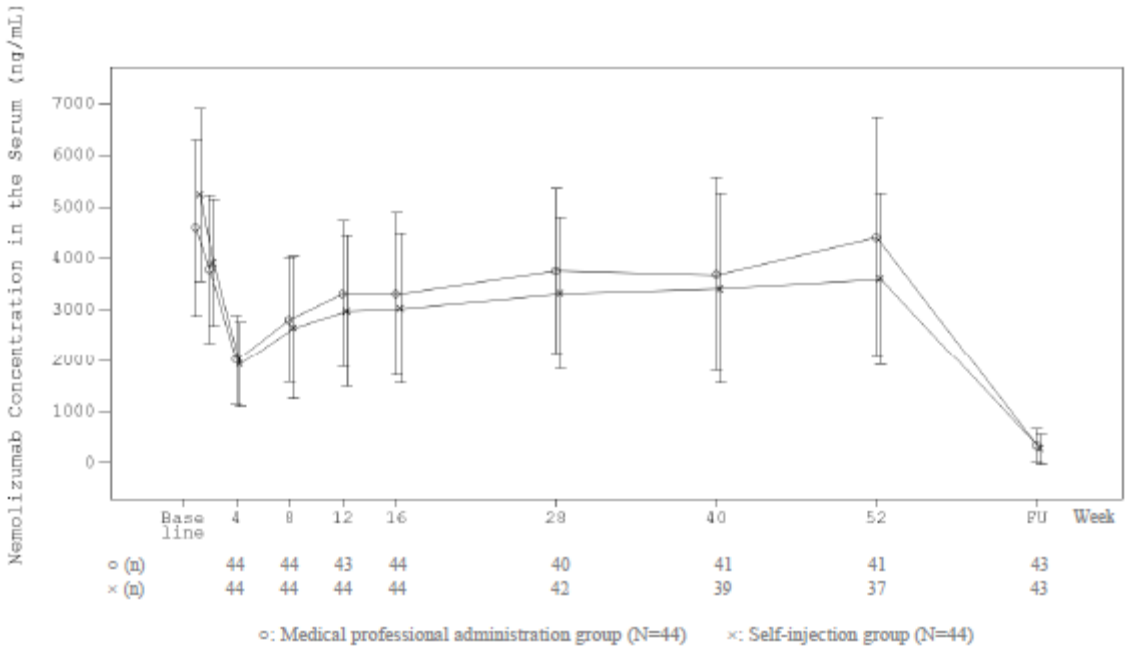
図 2.7.6.4-6 血清中nemolizumab濃度の経時推移（平均値 ± SD）（全体）
（薬物動態解析対象集団）



FU：投与開始60週後時点に相当

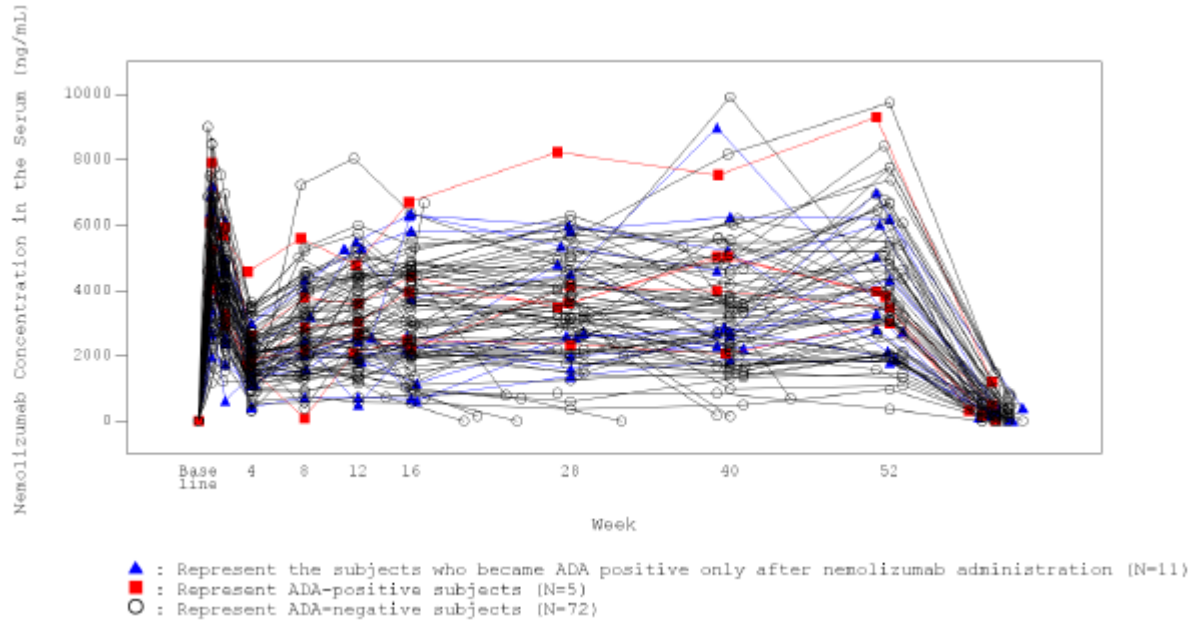
5.3.5.2-1 Figure 11-5から引用

図 2.7.6.4-7 血清中nemolizumab濃度の経時推移（平均値 ± SD）（投与群別）
（薬物動態解析対象集団）



FU：投与開始60週後時点に相当
5.3.5.2-1 Figure 11-6から引用

図 2.7.6.4-8 血清中抗nemolizumab抗体別血清中nemolizumab濃度の経時推移（被験者別）
（薬物動態解析対象集団）



5.3.5.2-1 Figure 11-7から引用

(2) 薬物動態パラメータ

1) 初回投与後の薬物動態パラメータ

nemolizumabを皮下投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-6に示した。

C_{max}、$AUC_{0\text{-}28Day}$及びAUC_{last}の平均値（SD）は、それぞれ5.12（1.55） μg/mL、86.73（26.92） day·μg/mL及び87.56（26.69） day·μg/mLであった。

表 2.7.6.4-6 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max	CV	Geometric Mean
C_{max} (μg/mL)	88	5.12	1.55	1.7	4.15	4.85	6.40	9.0	30.32	4.87
t_{max} (day)	88	8.0	2.6	5	7.0	7.0	7.0	16	32.1	7.7
$AUC_{0\text{-}28Day}$ (day*μg/mL)	71	86.73	26.92	33.3	66.50	84.60	104.10	156.2	31.04	82.45
AUC_{last} (day*μg/mL)	88	87.56	26.69	33.3	67.55	85.50	105.70	160.5	30.48	83.38

5.3.5.2-1 Table 11-4から引用

2) 初回投与部位による薬物動態への影響

初回投与部位が上腕部、腹部又は大腿部の被験者の血清中nemolizumabの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-7に示した。nemolizumabを上腕部又は大腿部に皮下投与したときと腹部に皮下投与したときの投与部位間での血清中nemolizumabの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-8に示した。

上腕部、腹部及び大腿部に投与したときのC_{max}の平均値（SD）は、それぞれ4.53（1.30） μg/mL、5.11（1.58） μg/mL及び6.25（1.36） μg/mLであった。また、AUC_{last}の平均値（SD）は、それぞれ81.12（26.53） day·μg/mL、87.58（26.51） day·μg/mL及び99.70（24.36） day·μg/mLであり、いずれも上腕部及び腹部と比較し、大腿部がやや高値を示した。$AUC_{0\text{-}28Day}$でも同様の傾向がみられた（表 2.7.6.4-7）。

C_{max}及びAUC_{last}のいずれにおいても、上腕部／腹部の90% CIは1を含むため、薬物動態はほぼ同様であることが示された。一方、大腿部／腹部の90% CIは1を含まず、C_{max}及びAUC_{last}ともに大腿部／腹部の幾何平均値の比は1よりわずかに大きかった（表 2.7.6.4-8）。投与後t_{max}の中央値は、すべての投与部位で7.0日（範囲：5～16日）であった（表 2.7.6.4-7）。体重の平均値（SD）は、両投与群で同様であった。

表 2.7.6.4-7 初回投与部位別薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Injection Site / Parameter	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max	CV	Geometric Mean
Upper arm										
C_{max} (μg/mL)	34	4.53	1.30	2.0	3.90	4.40	5.60	6.9	28.69	4.33
t_{max} (day)	34	8.4	2.9	5	7.0	7.0	9.0	16	34.4	8.0
$AUC_{0\text{-}28Day}$ (day*μg/mL)	23	79.93	26.78	39.7	55.60	78.50	96.20	138.0	33.50	75.43
AUC_{last} (day*μg/mL)	34	81.12	26.53	39.7	63.00	76.70	96.20	138.0	32.70	76.84

表 2.7.6.4-7 初回投与部位別薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（続き）

Injection Site / Parameter	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max	CV	Geometric Mean
Abdomen										
C_{max} (μg/mL)	36	5.11	1.58	1.7	4.25	4.85	6.45	9.0	30.92	4.85
t_{max} (day)	36	7.9	2.6	5	7.0	7.0	7.0	14	32.6	7.6
$AUC_{0\text{-}28Day}$ (day*μg/mL)	32	85.33	26.39	33.3	64.70	84.00	97.30	156.2	30.93	81.40
AUC_{last} (day*μg/mL)	36	87.58	26.51	33.3	67.90	84.60	104.35	160.5	30.27	83.62
Thigh										
C_{max} (μg/mL)	18	6.25	1.36	3.8	5.30	6.50	7.00	8.5	21.83	6.10
t_{max} (day)	18	7.4	1.8	6	7.0	7.0	7.0	14	23.7	7.3
$AUC_{0\text{-}28Day}$ (day*μg/mL)	16	99.31	25.44	58.1	81.35	98.95	116.70	143.1	25.61	96.11
AUC_{last} (day*μg/mL)	18	99.70	24.36	58.1	83.80	98.95	114.40	143.1	24.44	96.76

5.3.5.2-1 Table 11-5から引用

表 2.7.6.4-8 初回投与部位間での薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Injection Site	Ratio [a]	90% CI Lower	90% CI Upper
C_{max} (μg/mL)	Upper arm (N=34) / Abdomen (N=36)	0.89	0.78	1.02
	Thigh (N=18) / Abdomen (N=36)	1.26	1.10	1.43
AUC_{last} (day*μg/mL)	Upper arm (N=34) / Abdomen (N=36)	0.92	0.81	1.05
	Thigh (N=18) / Abdomen (N=36)	1.16	1.01	1.32

[a] Ratio of geometric mean

5.3.5.2-1 Table 11-6から引用

(3) 体重による薬物動態への影響

体重別の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-9に示した。

nemolizumab投与後のC_{max}及びAUC（$AUC_{0\text{-}28Day}$及びAUC_{last}）の平均値は、体重が軽いカテゴリと比較し、体重が重いカテゴリほど低値を示した。t_{max}の中央値は、体重による影響はみられなかった。

表 2.7.6.4-9 体重別薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter / Weight (At Treatment Start) (kg)	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max	CV	Geometric Mean
C_{max} (μg/mL)										
- 60	31	5.89	1.57	2.5	4.80	6.10	7.00	9.0	26.69	5.66
60 <- 70	26	5.05	1.54	1.7	4.30	4.95	5.90	8.5	30.45	4.79
70 <- 80	17	4.64	1.29	2.0	4.00	4.50	5.30	6.9	27.75	4.45
80 <	14	4.14	1.04	2.8	3.20	4.05	4.70	6.5	25.10	4.02

表 2.7.6.4-9 体重別薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（続き）

Parameter Weight (At Treatment Start) (kg)	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max	CV	Geometric Mean
t_{max} (day)										
- 60	31	8.4	3.0	5	7.0	7.0	8.0	14	36.0	8.0
60 <- 70	26	7.4	1.6	5	7.0	7.0	7.0	14	21.6	7.3
70 <- 80	17	8.9	3.4	5	7.0	7.0	9.0	16	37.7	8.4
80 <	14	6.9	0.8	5	7.0	7.0	7.0	9	12.0	6.9
$AUC_{0\text{-}28Day}$ (day*μg/mL)										
- 60	24	102.35	28.59	46.0	79.15	101.90	121.70	156.2	27.93	98.18
60 <- 70	21	87.88	24.61	33.3	75.70	87.50	104.10	130.0	28.01	84.00
70 <- 80	14	76.82	17.78	39.7	61.60	77.75	93.90	100.4	23.14	74.66
80 <	12	65.02	15.93	40.3	54.00	62.50	79.25	89.3	24.50	63.17
AUC_{last} (day*μg/mL)										
- 60	31	101.08	28.28	46.0	74.90	99.10	123.60	160.5	27.98	96.95
60 <- 70	26	88.07	23.90	33.3	69.10	86.80	104.60	130.0	27.14	84.46
70 <- 80	17	80.15	21.66	39.7	64.00	80.50	95.00	116.8	27.02	77.21
80 <	14	65.68	14.89	40.3	55.60	66.45	76.30	89.3	22.68	64.03

5.3.5.2-1 Table 11-7から改変

2.7.6.4.2.5 安全性

(1) 治験薬の曝露状況

nemolizumabの投与期間の平均値（SD）は、全体で316.0（67.2）日［医療従事者による投与群319.6（67.0）日、自己注射群312.5（68.0）日］であった。

投与期間のカテゴリ別では、48週超60週以下が57例（64.8%）と最も多く、次いで36週超48週以下が22例（25.0%）であった。投与群別の投与期間も同様に、48週超60週以下が最も多かった［医療従事者による投与群27例（61.4%）、自己注射群30例（68.2%）］。

(2) 有害事象

1) 全有害事象

nemolizumabの反復皮下投与後に認められた有害事象の概要を表 2.7.6.4-10に示した。本治験では、治験薬の投与中止に至った有害事象（休薬・減量を含む）並びに注目すべき有害事象を他の重要な有害事象と定義した。

全体で、88例中79例（89.8%）に359件の有害事象が認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、50例（56.8%）に122件認められた。

死亡に至った有害事象はみられなかった。

その他の重篤な有害事象*は、10例（11.4%）10件報告された。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、5例（5.7%）5件報告された。

他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象（休薬を含む）は11例（12.5%）19件であった。治験薬の減量に至った有害事象はなかった。治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象（休薬を含む）は10例（11.4%）

16件であった。

注目すべき有害事象のうち、最もよくみられた有害事象は皮膚以外の感染症48例（54.5%）81件であり、次いで皮膚感染症25例（28.4%）50件、アトピー性皮膚炎の悪化23例（26.1%）29件、CPK上昇5例（5.7%）5件、注射関連の反応3例（3.4%）8件及び喘息2例（2.3%）2件であった。治験薬からの感染病原体感染の疑いを発現した被験者はいなかった。治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象のうち、最もよくみられた有害事象はアトピー性皮膚炎の悪化21例（23.9%）23件であり、次いで皮膚感染症16例（18.2%）27件、注射関連の反応3例（3.4%）8件及び皮膚以外の感染症3例（3.4%）3件であった。喘息又はCPK上昇を発現した被験者はいなかった。

有害事象の発現状況は、両投与群で同様の傾向を示した。

*：治験薬との因果関係が否定できない非重篤な有害事象（眼部単純ヘルペス）の1例が、治験終了後に入院となり、重篤な有害事象として当局報告に至ったが、集計には含んでいない。詳細は、重篤な有害事象の叙述に記載した。

表 2.7.6.4-10 有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Drug		
	Overall (N=88) n (%) E [c]	Prof [a] (N=44) n (%) E [c]	Self [b] (N=44) n (%) E [c]	Overall (N=88) n (%) E [c]	Prof [a] (N=44) n (%) E [c]	Self [b] (N=44) n (%) E [c]
TEAEs	79 (89.8) 359	38 (86.4) 159	41 (93.2) 200	50 (56.8) 122	26 (59.1) 67	24 (54.5) 55
Severe TEAEs	4 (4.5) 8	2 (4.5) 6	2 (4.5) 2	4 (4.5) 8	2 (4.5) 6	2 (4.5) 2
Moderate TEAEs	31 (35.2) 68	16 (36.4) 38	15 (34.1) 30	23 (26.1) 39	12 (27.3) 20	11 (25.0) 19
Mild TEAEs	74 (84.1) 283	35 (79.5) 115	39 (88.6) 168	40 (45.5) 75	20 (45.5) 41	20 (45.5) 34
Serious TEAEs	10 (11.4) 10	3 (6.8) 3	7 (15.9) 7	5 (5.7) 5	2 (4.5) 2	3 (6.8) 3
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	10 (11.4) 10	3 (6.8) 3	7 (15.9) 7	5 (5.7) 5	2 (4.5) 2	3 (6.8) 3

表 2.7.6.4-10 有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団）（続き）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Drug		
	Overall (N=88) n (%) E [c]	Prof [a] (N=44) n (%) E [c]	Self [b] (N=44) n (%) E [c]	Overall (N=88) n (%) E [c]	Prof [a] (N=44) n (%) E [c]	Self [b] (N=44) n (%) E [c]
Other Significant TEAEs						
TEAEs Leading to Discontinuation (including Dose Interruption and Reduction) of Study Treatment	11 (12.5) 19	4 (9.1) 8	7 (15.9) 11	10 (11.4) 16	4 (9.1) 8	6 (13.6) 8
Discontinuation	7 (8.0) 15	2 (4.5) 6	5 (11.4) 9	7 (8.0) 13	2 (4.5) 6	5 (11.4) 7
Dose Interruption	4 (4.5) 4	2 (4.5) 2	2 (4.5) 2	3 (3.4) 3	2 (4.5) 2	1 (2.3) 1
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0
TEAEs Special Interest						
Injection-Related Reaction	3 (3.4) 8	3 (6.8) 8	0	3 (3.4) 8	3 (6.8) 8	0
Asthma	2 (2.3) 2	2 (4.5) 2	0	0	0	0
Worsening of AD	23 (26.1) 29	10 (22.7) 12	13 (29.5) 17	21 (23.9) 23	9 (20.5) 10	12 (27.3) 13
Skin Infections	25 (28.4) 50	11 (25.0) 18	14 (31.8) 32	16 (18.2) 27	9 (20.5) 13	7 (15.9) 14
Non-skin Infections	48 (54.5) 81	21 (47.7) 34	27 (61.4) 47	3 (3.4) 3	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
Elevated CPK	5 (5.7) 5	2 (4.5) 2	3 (6.8) 3	0	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0

[a] Medical professional administration group
[b] Self-injection group
[c] E=Number of treatment-emergent adverse events
5.3.5.2-1 Table 12-2から引用

2) 有害事象の表示

a) 比較的よくみられる有害事象

SOC、PTごとに分類した比較的よくみられる有害事象を表 2.7.6.4-11に示した。

比較的よくみられる有害事象のうち、最も発現割合が高い有害事象は上咽頭炎（31例、35.2%）、次いでアトピー性皮膚炎（23例、26.1%）、接触皮膚炎（11例、12.5%）、

蜂巣炎（10例、11.4%）、インフルエンザ（9例、10.2%）、頭痛及び咳嗽（各8例、9.1%）、咽頭炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各5例、5.7%）、気管支炎、膿痂疹、カポジ水痘様発疹、上気道の炎症、蕁麻疹及び中毒性皮疹（各4例、4.5%）、並びに回転性めまい、齲歯、胃食道逆流性疾患、疼痛、毛包炎、帯状疱疹、外耳炎、皮膚感染、関節痛、皮膚嚢腫及び皮膚炎（各3例、3.4%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない比較的よくみられる有害事象のうち、最も発現割合が高い有害事象はアトピー性皮膚炎（21例、23.9%）、次いで蜂巣炎（5例、5.7%）、膿痂疹、頭痛及び中毒性皮疹（各4例、4.5%）並びにカポジ水痘様発疹及び咳嗽（各3例、3.4%）であった。

比較的よくみられる有害事象の発現状況は、両投与群で同様の傾向を示した。

表 2.7.6.4-11 比較的よくみられる有害事象（全体でPTの発現が3例以上）（安全性解析対象集団）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Drug		
System Organ Class Preferred Term	Overall (N=88) n (%)	Prof [a] (N=44) n (%)	Self [b] (N=44) n (%)	Overall (N=88) n (%)	Prof [a] (N=44) n (%)	Self [b] (N=44) n (%)
耳および迷路障害						
回転性めまい	3 (3.4)	2 (4.5)	1 (2.3)	2 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)
胃腸障害						
齲歯	3 (3.4)	2 (4.5)	1 (2.3)	2 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)
胃食道逆流性疾患	3 (3.4)	0	3 (6.8)	1 (1.1)	0	1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疼痛	3 (3.4)	1 (2.3)	2 (4.5)	2 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)
感染症および寄生虫症						
気管支炎	4 (4.5)	0	4 (9.1)	0	0	0
蜂巣炎	10 (11.4)	3 (6.8)	7 (15.9)	5 (5.7)	2 (4.5)	3 (6.8)
毛包炎	3 (3.4)	0	3 (6.8)	0	0	0
帯状疱疹	3 (3.4)	2 (4.5)	1 (2.3)	2 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)
膿痂疹	4 (4.5)	2 (4.5)	2 (4.5)	4 (4.5)	2 (4.5)	2 (4.5)
インフルエンザ	9 (10.2)	6 (13.6)	3 (6.8)	0	0	0
上咽頭炎	31 (35.2)	14 (31.8)	17 (38.6)	0	0	0
外耳炎	3 (3.4)	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	0
咽頭炎	5 (5.7)	2 (4.5)	3 (6.8)	0	0	0
皮膚感染	3 (3.4)	0	3 (6.8)	1 (1.1)	0	1 (2.3)
カポジ水痘様発疹	4 (4.5)	1 (2.3)	3 (6.8)	3 (3.4)	1 (2.3)	2 (4.5)
臨床検査						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (5.7)	2 (4.5)	3 (6.8)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	3 (3.4)	1 (2.3)	2 (4.5)	1 (1.1)	1 (2.3)	0

表 2.7.6.4-11 比較的よくみられる有害事象（全体でPTの発現が3例以上）（安全性解析対象集団）（続き）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Drug		
System Organ Class Preferred Term	Overall (N=88) n (%)	Prof [a] (N=44) n (%)	Self [b] (N=44) n (%)	Overall (N=88) n (%)	Prof [a] (N=44) n (%)	Self [b] (N=44) n (%)
神経系障害						
頭痛	8 (9.1)	3 (6.8)	5 (11.4)	4 (4.5)	3 (6.8)	1 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	8 (9.1)	5 (11.4)	3 (6.8)	3 (3.4)	3 (6.8)	0
上気道の炎症	4 (4.5)	2 (4.5)	2 (4.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
皮膚嚢腫	3 (3.4)	0	3 (6.8)	0	0	0
皮膚炎	3 (3.4)	1 (2.3)	2 (4.5)	2 (2.3)	0	2 (4.5)
アトピー性皮膚炎	23 (26.1)	10 (22.7)	13 (29.5)	21 (23.9)	9 (20.5)	12 (27.3)
接触皮膚炎	11 (12.5)	6 (13.6)	5 (11.4)	1 (1.1)	0	1 (2.3)
蕁麻疹	4 (4.5)	2 (4.5)	2 (4.5)	2 (2.3)	2 (4.5)	0
中毒性皮疹	4 (4.5)	1 (2.3)	3 (6.8)	4 (4.5)	1 (2.3)	3 (6.8)

TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects is presented.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.
[a] Medical professional administration group
[b] Self-injection group
5.3.5.2-1 Table 14.3.3.2.2から引用

b) 重症度

本治験で発現した有害事象全体（79例）の重症度は、重度4例（4.5%）、中等度28例（31.8%）及び軽度47例（53.4%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（50例）では、重度4例（4.5%）、中等度21例（23.9%）及び軽度25例（28.4%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.3.3.1）。

重度の有害事象4例8件はすべて治験薬との因果関係ありと判断された。投与群別では、医療従事者による投与群が2例6件［関節痛、末梢性ニューロパチー、うつ病、頭痛、疼痛及び視神経炎（重篤）］及び自己注射群が2例2件［蜂巣炎（重篤）及びウイルス感染（重篤）］であり、転帰は蜂巣炎が回復及びウイルス感染が軽快、その他6件は未回復であった。

3) 有害事象の分析

a) 時期別

時期別の有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象及び比較的よくみられる有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.4-12（因果関係の有無を問わない有害事象）及び表 2.7.6.4-13（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）に示した。

有害事象の発現割合（全期間：89.8%）は、全体で投与開始1日目以降85日目以前が

60.2%と最も高く、86日目以降169日以前が19.3%、170日目以降253日以前が6.0%、254日目以降337日以前が3.7%、338日目以降が0%（フォローアップ期間：1.2%）と経時的に低値となった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合（全期間：56.8%）は、全体で投与開始1日目以降85日目以前が35.2%と最も高く、それ以降はそれぞれ13.6%、3.6%、3.7%、1.3%（フォローアップ期間：0%）であった。

他の重要な有害事象の発現割合（全期間：12.5%）は、投与開始1日目以降85日目以前が6.8%と最も高く、それ以降の期間では0%～3.6%であった。同様に、治験薬との因果関係が否定できない他の重要な有害事象の発現割合（全期間：11.4%）は、投与開始1日目以降85日目以前が6.8%と最も高く、それ以降の期間では0%～3.6%であった。

注目すべき有害事象のうち、発現例数の多い皮膚以外の感染症、皮膚感染症及びアトピー性皮膚炎の悪化は、投与開始1日目以降85日目以前の発現割合が最も高く、それ以降は低下傾向がみられた。治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象のうち、発現例数の多いアトピー性皮膚炎の悪化は、投与開始1日目以降85日目以前の発現割合が最も高く、それ以降は低下傾向がみられた。

比較的よくみられる有害事象の発現割合は、上咽頭炎、カポジ水痘様発疹、関節痛、アトピー性皮膚炎及び中毒性皮疹では投与期間に伴って低下する傾向がみられたが、その他の比較的よくみられる有害事象では、明確な経時的傾向はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない比較的よくみられる有害事象の発現割合は、カポジ水痘様発疹、アトピー性皮膚炎及び中毒性皮疹では投与期間に伴って低下する傾向がみられたが、その他の治験薬との因果関係が否定できない比較的よくみられる有害事象では、明確な経時的傾向はみられなかった。

治験薬との因果関係にかかわらず、重篤な有害事象では明確な経時的傾向はみられなかった。

投与開始86日目以降（投与開始12週後以降）の有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象及び比較的よくみられる有害事象の発現割合において、医療従事者による投与群と比較し、自己注射群で特筆すべき違いはみられなかったことから、有害事象の発現状況は、両投与群で同様の傾向が示された。

表 2.7.6.4-12 時期別因果関係の有無を問わない有害事象（安全性解析対象集団）

	Overall (N=88)							Prof [a] (N=44)							Self [b] (N=44)						
System Organ Class Preferred Term	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - days n (%)	FU n (%)
Number of Subjects in Each Period	88	88	88	83	81	78	86	44	44	44	41	41	41	43	44	44	44	42	40	37	43
TEAEs	79 (89.8)	53 (60.2)	17 (19.3)	5 (6.0)	3 (3.7)	0	1 (1.2)	38 (86.4)	25 (56.8)	6 (13.6)	5 (12.2)	2 (4.9)	0	0	41 (93.2)	28 (63.6)	11 (25.0)	0	1 (2.5)	0	1 (2.3)
Serious TEAEs	10 (11.4)	2 (2.3)	1 (1.1)	3 (3.6)	1 (1.2)	0	3 (3.5)	3 (6.8)	2 (4.5)	0	0	0	0	1 (2.3)	7 (15.9)	0	1 (2.3)	3 (7.1)	1 (2.5)	0	2 (4.7)
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	10 (11.4)	2 (2.3)	1 (1.1)	3 (3.6)	1 (1.2)	0	3 (3.5)	3 (6.8)	2 (4.5)	0	0	0	0	1 (2.3)	7 (15.9)	0	1 (2.3)	3 (7.1)	1 (2.5)	0	2 (4.7)
Other Significant TEAEs																					
TEAEs Leading to Discontinuation (including Dose Interruption and Reduction) of Study Treatment	11 (12.5)	6 (6.8)	2 (2.3)	3 (3.6)	0	0	0	4 (9.1)	4 (9.1)	0	0	0	0	0	7 (15.9)	2 (4.5)	2 (4.5)	3 (7.1)	0	0	0
Discontinuation	7 (8.0)	4 (4.5)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	0	0	2 (4.5)	2 (4.5)	0	0	0	0	0	5 (11.4)	2 (4.5)	1 (2.3)	2 (4.8)	0	0	0
Dose Interruption	4 (4.5)	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	2 (4.5)	2 (4.5)	0	0	0	0	0	2 (4.5)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.4-12 時期別因果関係の有無を問わない有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Overall (N=88)							Prof [a] (N=44)							Self [b] (N=44)						
System Organ Class	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - days	FU	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - days	FU	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - days	FU
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TEAEs Special Interest																					
Injection-Related Reaction	3 (3.4)	2 (2.3)	1 (1.1)	0	0	0	0	3 (6.8)	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthma	2 (2.3)	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (4.5)	1 (2.3)	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Worsening of AD	23 (26.1)	14 (15.9)	6 (6.8)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	10 (22.7)	8 (18.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	13 (29.5)	6 (13.6)	5 (11.4)	1 (2.4)	1 (2.5)	0	0
Skin Infections	25 (28.4)	14 (15.9)	5 (5.7)	2 (2.4)	3 (3.7)	0	1 (1.2)	11 (25.0)	5 (11.4)	3 (6.8)	0	3 (7.3)	0	0	14 (31.8)	9 (20.5)	2 (4.5)	2 (4.8)	0	0	1 (2.3)
Non-skin Infections	48 (54.5)	15 (17.0)	14 (15.9)	13 (15.7)	4 (4.9)	1 (1.3)	1 (1.2)	21 (47.7)	6 (13.6)	7 (15.9)	7 (17.1)	1 (2.4)	0	0	27 (61.4)	9 (20.5)	7 (15.9)	6 (14.3)	3 (7.5)	1 (2.7)	1 (2.3)
Elevated CPK	5 (5.7)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	2 (4.5)	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.3)	3 (6.8)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	1 (2.5)	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害																					
回転性めまい	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	2 (4.5)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.4)	0	0	0
胃腸障害																					
齲歯	3 (3.4)	0	1 (1.1)	0	2 (2.5)	0	0	2 (4.5)	0	1 (2.3)	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (2.5)	0	0
胃食道逆流性疾患	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	1 (2.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態																					
疼痛	3 (3.4)	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	1 (2.3)	2 (4.5)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0

表 2.7.6.4-12 時期別因果関係の有無を問わない有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Overall (N=88)							Prof [a] (N=44)							Self [b] (N=44)						
System Organ Class Preferred Term	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - days n (%)	FU n (%)
感染症および寄生虫症																					
気管支炎	4 (4.5)	1 (1.1)	2 (2.3)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	4 (9.1)	1 (2.3)	2 (4.5)	0	0	0	1 (2.3)
蜂巣炎	10 (11.4)	3 (3.4)	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (2.3)	3 (6.8)	1 (2.3)	2 (4.5)	0	0	0	0	7 (15.9)	2 (4.5)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.5)	0	2 (4.7)
毛包炎	3 (3.4)	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	1 (2.3)	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.3)
帯状疱疹	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	2 (4.5)	0	1 (2.3)	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0	0
膿痂疹	4 (4.5)	0	2 (2.3)	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	2 (4.5)	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (2.3)	2 (4.5)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0
インフルエンザ	9 (10.2)	0	2 (2.3)	7 (8.4)	0	0	0	6 (13.6)	0	0	6 (14.6)	0	0	0	3 (6.8)	0	2 (4.5)	1 (2.4)	0	0	0
上咽頭炎	31 (35.2)	11 (12.5)	9 (10.2)	8 (9.6)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)	14 (31.8)	4 (9.1)	6 (13.6)	3 (7.3)	1 (2.4)	0	0	17 (38.6)	7 (15.9)	3 (6.8)	5 (11.9)	0	1 (2.7)	1 (2.3)
外耳炎	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	2 (4.5)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.4)	0	0	0
咽頭炎	5 (5.7)	2 (2.3)	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (2.3)	3 (6.8)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	1 (2.5)	0	0
皮膚感染	3 (3.4)	1 (1.1)	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	1 (2.3)	2 (4.5)	0	0	0	0
カポジ水痘様発疹	4 (4.5)	4 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	3 (6.8)	3 (6.8)	0	0	0	0	0
臨床検査																					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (5.7)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	2 (4.5)	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.3)	3 (6.8)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	1 (2.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害																					
関節痛	3 (3.4)	2 (2.3)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	2 (4.5)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
神経系障害																					
頭痛	8 (9.1)	2 (2.3)	4 (4.5)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	3 (6.8)	0	2 (4.5)	0	0	0	1 (2.3)	5 (11.4)	2 (4.5)	2 (4.5)	0	1 (2.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害																					
咳嗽	8 (9.1)	5 (5.7)	1 (1.1)	0	2 (2.5)	0	0	5 (11.4)	3 (6.8)	1 (2.3)	0	1 (2.4)	0	0	3 (6.8)	2 (4.5)	0	0	1 (2.5)	0	0
上気道の炎症	4 (4.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	1 (2.4)	0	0	2 (4.5)	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (2.3)

表 2.7.6.4-12 時期別因果関係の有無を問わない有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Overall (N=88)							Prof [a] (N=44)							Self [b] (N=44)						
System Organ Class	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - days	FU	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - days	FU	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - days	FU
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害																					
皮膚嚢腫	3 (3.4)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	0	0	1 (2.4)	1 (2.5)	0	1 (2.3)
皮膚炎	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (2.4)	0	2 (4.5)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	23 (26.1)	14 (15.9)	6 (6.8)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	10 (22.7)	8 (18.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	13 (29.5)	6 (13.6)	5 (11.4)	1 (2.4)	1 (2.5)	0	0
接触皮膚炎	11 (12.5)	3 (3.4)	3 (3.4)	3 (3.6)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	6 (13.6)	2 (4.5)	2 (4.5)	1 (2.4)	0	0	1 (2.3)	5 (11.4)	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.8)	1 (2.5)	0	0
蕁麻疹	4 (4.5)	2 (2.3)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (2.3)	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	1 (2.5)	0	0
中毒性皮疹	4 (4.5)	3 (3.4)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	3 (6.8)	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as earliest onset.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects is presented.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.
[a] Medical professional administration group
[b] Self-injection group
FU：投与開始60週後時点に相当
5.3.5.2-1 Table 14.3.4.1.2から引用

表 2.7.6.4-13 時期別治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

	Overall (N=88)							Prof [a] (N=44)							Self [b] (N=44)						
System Organ Class Preferred Term	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - days n (%)	FU n (%)
Number of Subjects in Each Period	88	88	88	83	81	78	86	44	44	44	41	41	41	43	44	44	44	42	40	37	43
TEAEs	50 (56.8)	31 (35.2)	12 (13.6)	3 (3.6)	3 (3.7)	1 (1.3)	0	26 (59.1)	19 (43.2)	3 (6.8)	2 (4.9)	2 (4.9)	0	0	24 (54.5)	12 (27.3)	9 (20.5)	1 (2.4)	1 (2.5)	1 (2.7)	0
Serious TEAEs	5 (5.7)	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	3 (3.5)	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (2.3)	3 (6.8)	0	0	1 (2.4)	0	0	2 (4.7)
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	5 (5.7)	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	3 (3.5)	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (2.3)	3 (6.8)	0	0	1 (2.4)	0	0	2 (4.7)
Other Significant TEAEs																					
TEAEs Leading to Discontinuation (including Dose Interruption and Reduction) of Study Treatment	10 (11.4)	6 (6.8)	1 (1.1)	3 (3.6)	0	0	0	4 (9.1)	4 (9.1)	0	0	0	0	0	6 (13.6)	2 (4.5)	1 (2.3)	3 (7.1)	0	0	0
Discontinuation	7 (8.0)	4 (4.5)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	0	0	2 (4.5)	2 (4.5)	0	0	0	0	0	5 (11.4)	2 (4.5)	1 (2.3)	2 (4.8)	0	0	0
Dose Interruption	3 (3.4)	2 (2.3)	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (4.5)	2 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.4)	0	0	0
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.4-13 時期別治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Overall (N=88)							Prof [a] (N=44)							Self [b] (N=44)						
System Organ Class	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - days	FU	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - days	FU	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - days	FU
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TEAEs Special Interest																					
Injection-Related Reaction	3 (3.4)	2 (2.3)	1 (1.1)	0	0	0	0	3 (6.8)	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Worsening of AD	21 (23.9)	12 (13.6)	6 (6.8)	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	9 (20.5)	7 (15.9)	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	12 (27.3)	5 (11.4)	5 (11.4)	1 (2.4)	0	1 (2.7)	0
Skin Infections	16 (18.2)	10 (11.4)	3 (3.4)	0	3 (3.7)	0	0	9 (20.5)	5 (11.4)	2 (4.5)	0	2 (4.9)	0	0	7 (15.9)	5 (11.4)	1 (2.3)	0	1 (2.5)	0	0
Non-skin Infections	3 (3.4)	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.4)	0	0	0	2 (4.5)	0	0	1 (2.4)	1 (2.5)	0	0
Elevated CPK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症																					
蜂巣炎	5 (5.7)	2 (2.3)	2 (2.3)	0	0	0	1 (1.2)	2 (4.5)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0	3 (6.8)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	1 (2.3)
膿痂疹	4 (4.5)	0	2 (2.3)	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	2 (4.5)	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (2.3)	2 (4.5)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0
カポジ水痘様発疹	3 (3.4)	3 (3.4)	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2 (4.5)	0	0	0	0	0
神経系障害																					
頭痛	4 (4.5)	0	3 (3.4)	0	0	0	1 (1.2)	3 (6.8)	0	2 (4.5)	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	1 (2.3)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害																					
咳嗽	3 (3.4)	2 (2.3)	0	0	1 (1.2)	0	0	3 (6.8)	2 (4.5)	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.4-13 時期別治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Overall (N=88)							Prof [a] (N=44)							Self [b] (N=44)						
System Organ Class	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - days	FU	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - days	FU	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - days	FU
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害																					
アトピー性皮膚炎	21 (23.9)	12 (13.6)	6 (6.8)	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	9 (20.5)	7 (15.9)	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	12 (27.3)	5 (11.4)	5 (11.4)	1 (2.4)	0	1 (2.7)	0
中毒性皮疹	4 (4.5)	3 (3.4)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	3 (6.8)	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as earliest onset.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects is presented.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.
[a] Medical professional administration group
[b] Self-injection group
FU：投与開始60週後時点に相当
5.3.5.2-1 Table 14.3.4.1.4から引用

b) 人口統計学的及び他の基準値の特性別有害事象

i) 性別

全体での性別による有害事象の発現割合は、男性91.1%（51/56例）及び女性87.5%（28/32例）であり、性別による違いはみられなかった。比較的よくみられる有害事象である上咽頭炎及びアトピー性皮膚炎の全体での発現割合は、それぞれ男性で35.7%（20/56例）及び25.0%（14/56例）、女性で34.4%（11/32例）及び28.1%（9/32例）であった。

全体での性別による治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、男性62.5%（35/56例）及び女性46.9%（15/32例）であり、女性と比較し、男性で発現割合が高かった。治験薬との因果関係が否定できない比較的よくみられる有害事象のうち、アトピー性皮膚炎の発現割合が最も高く、男性23.2%（13/56例）及び女性25.0%（8/32例）であった。上咽頭炎の発現はみられなかった。

ii) 年齢

全体での年齢別（同意取得時）による有害事象の発現割合は、13歳以上18歳未満100%（3/3例）、18歳以上65歳未満89.3%（75/84例）、65歳以上100%（1/1例）であった。本治験では、ほとんどすべての被験者が18歳以上65歳未満であったため、3つのカテゴリ（13歳以上18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上）間の比較は行わなかった。

iii) 体重

全体での体重別（治療開始日）による有害事象の発現割合は、60 kg未満83.9%（26/31例）及び60 kg以上93.0%（53/57例）であり、60 kg未満と比較し、60 kg以上で発現割合が高かった。全体での上咽頭炎及びアトピー性皮膚炎の発現割合は、それぞれ60 kg未満で41.9%（13/31例）及び25.8%（8/31例）、60 kg以上で31.6%（18/57例）及び26.3%（15/57例）であった。

全体での体重別による治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、60 kg未満35.5%（11/31例）及び60 kg以上68.4%（39/57例）であり、60 kg未満と比較し、60 kg以上で発現割合が高かった。全体でのアトピー性皮膚炎の発現割合は、60 kg未満19.4%（6/31例）及び60 kg以上26.3%（15/57例）であった。上咽頭炎の発現はみられなかった。

iv) アレルギー性疾患

全体でのアレルギー性疾患（季節性アレルギー、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、食物アレルギー及び喘息）の合併症有無別による有害事象の発現割合は、アレルギー性疾患あり98.1%（51/52例）及びアレルギー性疾患なし77.8%（28/36例）であり、アレルギー性疾患なしと比較し、アレルギー性疾患ありで発現割合が高かった。全体での上咽頭炎及びアトピー性皮膚炎の発現割合は、それぞれアレルギー性疾患ありで40.4%（21/52例）及び34.6%（18/52例）、アレルギー性疾患なしで27.8%（10/36例）及び13.9%（5/36例）であった。

全体でのアレルギー性疾患の合併症有無別による治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、アレルギー性疾患あり59.6%（31/52例）及びアレルギー性疾患なし52.8%（19/36例）であり、アレルギー性疾患の合併症の有無による違いはみられなかった。全体でのアトピー性皮膚炎の発現割合は、アレルギー性疾

患あり30.8%（16/52例）及びアレルギー性疾患なし13.9%（5/36例）であった。上咽頭炎の発現はみられなかった。

c) 曝露と有害事象の関連

i) 投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度

治験薬との因果関係にかかわらず、他の重要な有害事象の発現割合と投与開始16週後の血清中nemolizumabとの間に関連性はみられなかった。

ii) C_{max}

治験薬との因果関係にかかわらず、他の重要な有害事象の発現割合とC_{max}との間に関連性はみられなかった。

iii) AUC_{last}

治験薬との因果関係にかかわらず、他の重要な有害事象の発現割合とAUC_{last}との間に関連性はみられなかった。

iv) 治療開始日の体重

治験薬との因果関係にかかわらず、他の重要な有害事象の発現割合と治療開始日の体重との間に関連性はみられなかった。

d) ベースラインTARCと有害事象の関連

治験薬との因果関係にかかわらず、他の重要な有害事象の発現割合とベースラインTARCとの間に関連性はみられなかった。

なお、アトピー性皮膚炎の悪化は、治験薬との因果関係にかかわらず、TARC濃度に依存して発現割合が増加する傾向が示唆された。その他の注目すべき有害事象の発現割合とTARCとの間に関連性はみられなかった。

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1) 死亡

死亡は認められなかった。

2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、全体で10例10件（医療従事者による投与群3例3件、自己注射群7例7件）であり、その内訳は蜂巣炎（2件）、鼻中隔弯曲、視神経炎、膿痂疹、椎間板突出、原発性アルドステロン症、ウイルス感染、節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）及び皮膚細菌感染（各1件）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、5例5件（医療従事者による投与群2例2件、自己注射群3例3件）であり、その内訳は視神経炎、膿痂疹、蜂巣炎（2件のうち1件）、ウイルス感染及び節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）であった。

重篤な有害事象10件の転帰は、2件［視神経炎及び節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）］が未回復、その他8件は回復又は軽快であった。また、視神経炎、蜂巣炎及び節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）の3件は、治験薬の投与中止に至った有害事象であった（2.7.6.4.2.5 (3) 3)参照）。

3) 他の重要な有害事象

a) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象（休薬を含む）は、全体で11例19件認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象（休薬を含む）は10例16件であった（表 2.7.6.4-10参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象7例15件は、アトピー性皮膚炎（5件）、中毒性皮疹（3件）、蜂巣炎（2件）、関節痛、末梢性ニューロパチー、末梢性浮腫、視神経炎及び節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）（各1件）であった。このうち、9件［アトピー性皮膚炎（5件のうち4件）、中毒性皮疹（3件のうち1件）、関節痛、末梢性ニューロパチー、視神経炎、節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）］の転帰は未回復、その他6件は回復又は軽快であった。

休薬に至った有害事象4例4件は、カポジ水痘様発疹、びまん性脱毛症、接触皮膚炎及び膿痂疹（各1件）であり、転帰はすべて回復であった。

b) 注目すべき有害事象

全体で最もよくみられた注目すべき有害事象は皮膚以外の感染症48例（54.5%、81件）であり、次いで皮膚感染症25例（28.4%、50件）、アトピー性皮膚炎の悪化23例（26.1%、29件）、CPK上昇5例（5.7%、5件）、注射関連の反応3例（3.4%、8件）及び喘息2例（2.3%、2件）であった。治験薬からの感染病原体感染の疑いを発現した被験者はいなかった（表 2.7.6.4-10参照）。

治験薬との因果関係が否定できない最もよくみられた注目すべき有害事象はアトピー性皮膚炎の悪化21例（23.9%、23件）であり、次いで皮膚感染症16例（18.2%、27件）、注射関連の反応3例（3.4%、8件）、皮膚以外の感染症3例（3.4%、3件）であった。喘息又はCPK上昇を発現した被験者はいなかった（表 2.7.6.4-10参照）。これらのうち、アトピー性皮膚炎の悪化としてのアトピー性皮膚炎（23件のうち6件）、皮膚感染症としての伝染性軟属腫及び皮膚乳頭腫（各1件）の転帰は未回復であったが、その他の転帰はほとんどが回復又は軽快であった。

投与開始12週後以降も、自己注射群における注射関連の反応及び喘息を除き、両投与群で同様の傾向がみられた。

(4) 臨床検査値の評価

本治験期間中、臨床検査パラメータのほとんどは安定していた。WBC、T-Bil、D-Bil、ALT、AST、ALP、LDH、CPK、UA、TG、γ-GTP、CRP及びTARCでは散発的な異常変動を示す被験者がみられ、基準値上限の1.5倍超の最高値もみられたが、その後、TARC以外は基準値内に低下しており、4週ごとのnemolizumab投与による臨床的に意味のある変動ではなかった。

全体における尿検査では、大部分の被験者で投与開始52週後の蛋白（88.5%）、潜血（82.1%）及び尿糖（96.2%）が陰性（–）であった。ベースラインから投与開始52週後までの間、尿検査各項目の被験者数及び割合は、ほとんど変動しなかった。

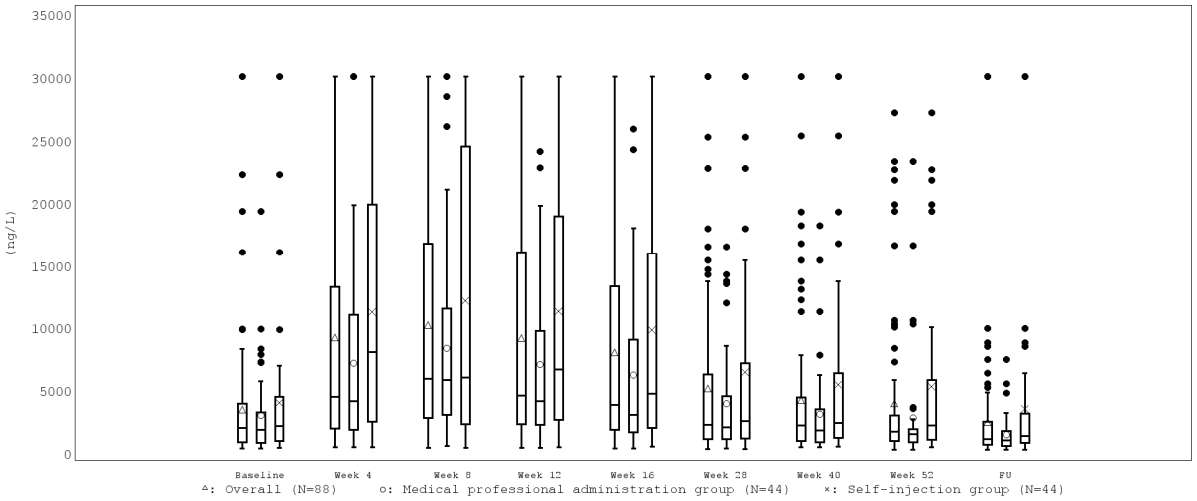
好酸球及びCPKの推移は、治験期間を通してほぼ一定であった。LDHは、ベースラインと比較し投与開始4週後以降低下傾向を示した。一方、TARCは、ベースラインと比較し投与開始4～8週の間は一過性の上昇傾向を示したものの、投与開始12週後以降は経時的に漸減し

た（図 2.7.6.4-9）。

重篤な有害事象と判断された臨床検査値異常は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象（休薬を含む）はなかった。注目すべき有害事象である血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5例）の重症度はすべて軽度で、転帰は未回復であった1例を除き、すべて回復であった。

「臨床検査（SOC）」に含まれる有害事象11例の内訳は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5例）、サイトカイン異常（2例）、体重減少、体重増加、肝酵素上昇及び肝機能検査値上昇（各1例）であった。このうち因果関係が否定できない有害事象は、サイトカイン異常（2例）、体重増加及び肝機能検査値上昇（各1例）であり、重症度はすべて軽度であった。

図 2.7.6.4-9 TARCの経時的推移（箱ひげ図；全体及び投与群別）（安全性解析対象集団）



5.3.5.2-1 Table 12-1から引用

(5) バイタルサインの評価

本治験期間中、臨床的に意味のある治験薬と関連のあるバイタルサインの変動は認められなかった。

(6) 心電図の評価

本治験期間中、臨床的に意味のある治験薬と関連のある心電図の所見（PR間隔、QRS期間、QT間隔、QTcB間隔、QTcF間隔、平均心拍数）の変動は認められなかった。

QTcF間隔が480 msecを超えた被験者はいなかった。全体で、ベースラインからのQTcF間隔の増加が30 msec超であった被験者は、投与開始16週後、28週後及び40週後で各1例（医療従事者による投与群）みられたが、投与開始52週後ではみられなかった。ベースラインからのQTcF間隔の増加が60 msecを超えた被験者はいなかった。

(7) DCSの不具合

DCSの不具合は3件認められ、構造的欠陥が2件（各投与群1件）及びプランジャーを押し込んだときの薬液洩れが1件（自己注射群）であった。DCSの不具合と関連した健康被害の発生はなかった。

(8) 免疫原性の評価

Confirmatoryの判定で陽性と判断された被験者は、ベースライン時が88例中5例（5.7%）、投与開始16週後が5例（5.7%）、28週後が7例（8.5%）、40週後が3例（3.8%）、52週後が3例（3.8%）及びフォローアップ期間が4例（4.7%）であった。このうち、抗nemolizumab抗体陽性被験者の割合は、全体で12.5%（11/88例）であった。投与群別では、自己注射群［4.5%（2/44例）］と比較し、医療従事者による投与群［20.5%（9/44例）］で高かった。

中和抗体が陽性と判定された被験者はいなかった。

nemolizumab投与後に陽性と判定された被験者では、抗nemolizumab抗体陽性に伴ったそう痒VAS及び血清中nemolizumab濃度の変動は認められなかった。

2.7.6.4.2.6 結論

日本人のアトピー性皮膚炎患者を対象とした、nemolizumab（60 mg）4週ごとの52週間反復皮下投与は安全であり、忍容性は良好であった。臨床的に重要な臨床検査値（TARC除く）、バイタルサイン又は心電図の異常はほとんど認められなかった。TARCはベースラインと比較し、一過性の上昇傾向を示したが、その後は経時的に漸減した。

有効性（そう痒VAS、かゆみスコア、そう痒NRS、EASI、mEASI、sIGA及びISI）の結果より、投与開始52週後までのアトピー性皮膚炎の改善が示された。また、投与開始52週後以降も引き続きアトピー性皮膚炎の改善傾向は維持された。

自己注射における安全性及び有効性も確認された。

血清中nemolizumab濃度の平均値は、投与開始約1週後にピークとなり、投与開始16週後に定常状態に達する傾向が示唆された。初回投与部位別の薬物動態パラメータでは、上腕部と腹部がほぼ同様であり、大腿部は、上腕部及び腹部と比較し、やや高値を示した。

安全性、有効性及び薬物動態に対する抗nemolizumab抗体の重要な影響は認められなかった。中和抗体が陽性と判定された被験者はいなかった。

2.7.6.4.2.7 重篤な有害事象の叙述

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

CB[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CB[redacted]	医療従事者投与群	アジア人 又はその他	男	2[redacted]歳	17[redacted]cm	5[redacted].1 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
鼻中隔弯曲症 **（手術入院）** 鼻中隔弯曲	入院又は入院期間の延長	投与開始 77 日目	6 日間	回復	関連なし	変更せず

合併症	鼻中隔弯曲、頭痛、眼精疲労
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	ジフロラゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、オロパタジン塩酸塩、ロラタジン、ヘパリン類似物質、タクロリムス、デキサメタゾンプロピオン酸エステル
経過	21 日前：同意取得。 1 日目：治療期開始。 15 日目：合併症である鼻中隔弯曲症の手術希望のため、耳鼻科受診。 38 日目：当院耳鼻科を受診し、鼻咽頭ファイバースコピーを実施。右弯曲著明、鼻粘膜腫脹、erosive（びらん性）と診断、全身麻酔下での手術や内服点鼻薬等の保存療法を検討。 65 日目：当院耳鼻科を受診し、上記治療方針の中で、被験者の希望により手術の実施を決定。 77 日目：鼻中隔弯曲症の手術のため入院。 78 日目：鼻中隔弯曲症に対して鼻中隔矯正術施行。 82 日目：術後経過問題ないため退院。
治験責任医師の見解	合併症の悪化はないが、患者の希望により手術が決定。合併症の手術に伴う入院のため、ネモリズマブとの因果関係はないと考える。
治験依頼者の見解	同意取得以前より鼻中隔弯曲症を合併しており、治験開始後にも状態の悪化がみられていないことより、本剤との因果関係は否定できると判断する。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CB[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CB[redacted]	自己注射群	アジア人 又はその他	男	2[redacted] 歳	16[redacted].1 cm	6[redacted].5 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
腰椎椎間板ヘルニア 椎間板突出	入院又は入院期間の延長	投与開始 204 日目	－	軽快	関連なし	変更せず

合併症	なし
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	オロパタジン塩酸塩、ロラタジン、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、クロベタゾールプロピオン酸エステル、タクロリムス、ジフロラゾン酢酸エステル、白色ワセリン
経過	35 日前：同意取得。 1 日目：治験薬投与開始。 204 日目：腰部痛発現。 233 日目：他院 A（整形外科）受診。セレコキシブ、レバミピド、リマプロストアルファデクス、ロキソプロフェンナトリウム、プレガバリン、ジクロフェナクナトリウムによる治療開始。 252 日目：Visit 13（36 週）。治験薬投与実施。 253 日目：他院 A での MRI 検査により「腰椎椎間板ヘルニア」と診断（MRI 検査結果：左 4/5、髄核ヘルニア）。 260 日目：他院 A より当院整形外科を紹介され受診。院内では直近での手術が難しいため、手術目的にて他院 B 紹介。 266 日目：腰椎椎間板ヘルニアの手術目的で他院 B（整形外科）入院。 267 日目：他院 B で手術を実施。 275 日目：腰椎椎間板ヘルニアの治療を終了し、他院 B を退院。 287 日目：Visit 14（40 週）。転帰：回復を判断し、治験薬投与実施。
治験責任医師の見解	当有害事象は被験者が仕事で重い荷物を運んだために発現したと考えており、治験薬との因果関係はなく、治験継続に問題なしと判断する。
治験依頼者の見解	腰部痛が発現した原因として、被験者の仕事（スーパーの出荷作業）の影響が強く疑われ、また、有害事象発現日から手術決定までの 2 カ月間で痛みの程度に変化はなく、被験者の希望により今回入院を要する手術実施が決定したことも考慮に入れると、本剤との関連性に関して合理的可能性はなく、not related と判断する。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CB[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CB[redacted]	自己注射群	アジア人又はその他	男	4[redacted]歳	17[redacted].9 cm	6[redacted].2 kg

医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
合併症の精査入院 **（原発性アルドステロン症）** 原発性アルドステロン症	入院又は入院期間の延長	投与開始 96 日目	5 日間	回復	関連なし	変更せず

合併症	原発性アルドステロン症、高尿酸血症
SAE 発現時の使用薬剤[a]	オロパタジン塩酸塩、ロラタジン、ジフロラゾン酢酸エステル、白色ワセリン、タクロリムス、ニフェジピン、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、ドキサゾシンメシル酸塩
経過	14 日前：同意取得。血圧（155/105 mmHg）。 1 日目：治験薬投与開始。血圧（172/120 mmHg）。高血圧のため、近医受診を指示。 14 日目：他院でアルドステロン・レニン活性比（PAC/PRA）=1263 が確認され、当院糖尿病内分泌・血液内科受診。 85 日目：治験薬投与 4 回目。 96 日目：合併症「原発性アルドステロン症」の精査のため入院。 99 日目：カプトプリル負荷試験実施（試験結果は下表参照）。 ＜カプトプリル負荷試験の結果＞

検査項目	単位	基準範囲		負荷前	負荷後 60 分	負荷後 90 分
		下限	上限			
アルドステロン	pg/mL	－	－	277	209	213
レニン活性	ng/mL/hr	0.3	5.4	0.2	0.3	0.3

100 日目：フロセミド負荷試験実施（試験結果は下表参照）。問題なく精査終了し退院。

＜フロセミド立位負荷試験の結果＞

検査項目	単位	基準範囲		負荷前	負荷後
		下限	上限		
アルドステロン	pg/mL	－	－	212	570
レニン活性	ng/mL/hr	0.3	5.4	0.2	0.7

	＜フロセミド立位負荷試験中の血圧変動＞ <table><tr><th rowspan="2">検査項目</th><th rowspan="2">単位</th><th colspan="2">基準範囲</th><th rowspan="2">投与時</th><th rowspan="2">投与 1 時間後</th><th rowspan="2">投与 2 時間後</th></tr><tr><th>下限</th><th>上限</th></tr><tr><td>血圧</td><td>mmHg</td><td>－</td><td>－</td><td>147/93</td><td>105/80</td><td>97/75</td></tr></table> 114 日目：被験者が当院糖尿病内分泌・血液内科受診し、原発性アルドステロン症の確定診断に至るも、病因特定には至らず。病因特定のため、入院を要する外科的治療（副腎静脈サンプリング）又は内服治療いずれかの治療方針が現時点で決定せず、経過観察とする。 160 日目：サンプリング検査実施のため入院。 184 日目：サンプリング検査の結果、両側性と判断。
治験責任医師の見解	合併症「原発性アルドステロン症」の精査過程にて入院が決定し治療期間中の悪化はないため、治験薬との因果関係はないと判断する。また精査の結果、治験継続に問題はないと考える。
治験依頼者の見解	今回の入院は合併症「原発性アルドステロン症」の精査目的であり、治験中に合併症の悪化はないとのことから、本剤との因果関係はないと判断する。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CB[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CB0[redacted]	自己注射群	アジア人 又はその他	男	3[redacted]歳	17[redacted]cm	7[redacted]kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
蜂窩織炎（右下腿） 蜂巣炎	入院又は入院期間の延長	投与開始 152 日目	18 日間	回復	関連あり	該当せず

合併症	季節性アレルギー、喘息、食物アレルギー、口腔ヘルペス
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	オロパタジン塩酸塩、ジフルプレドナート、白色ワセリン、フルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロールキシナホ酸塩、プロカテロール塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、ベタメタゾン吉草酸エステル
経過	21 日前：同意取得。 1 日目：Visit 2、治験薬投与開始。 29 日目：Visit 5、治験薬 2 回目投与。 42 日目：有害事象（No.1：接触性皮膚炎疑い）発現のため、規定外来院。発現日は 36 日目であることを確認。 57 日目：Visit 6、治験薬 3 回目投与。有害事象（No.1：接触性皮膚炎疑い）の軽快を確認。

	61 日目：被験者より電話連絡。有害事象（No.2：カポジ水痘様発疹）を発現し、他院受診の旨を聴取。 85 日目：Visit 7、治験薬 4 回目投与。有害事象（No.1：接触性皮膚炎疑い）及び有害事象（No.2：カポジ水痘様発疹）はいずれも 64 日目には回復したことを確認。 109 日目：有害事象［No.3：接触性皮膚炎（ヘパリン類似物質）］発現のため、規定外来院。発現日は 106 日目であることを確認。 112 日目：Visit 8。有害事象［No.3：接触性皮膚炎（ヘパリン類似物質）］のため、治験薬の休薬を指示。 120 日目：中止来院日。被験者から治験中止の申し出があり治験中止と判断。 152 日目：被験者は、右鼡径部疼痛、38 度台の発熱・悪寒を発現し、他院（救急科）を受診。血液検査と CT 施行。 ＜検査及び処置等＞ 診断：右鼠径蜂窩織炎の疑い 白血球：増多、CT：原因病変認められず 処方：セフジニル　1 日 3 回（1 回 1 cap）、ロキソプロフェンナトリウム（頓用、疼痛時）、レバミピド（頓用、ロキソプロフェンナトリウム服薬時） 153 日目：他院からの紹介状を持参し、当院皮膚科外来を受診（外来担当医：分担医師）。血液検査、静脈血細菌検査、心電図検査、胸部レントゲン検査を実施（下記「重篤な有害事象発現に関連すると思われる臨床検査結果」の表参照）。 分担医師より、溶連菌感染による蜂窩織炎疑いで入院が必要であると被験者へ伝えた。 ＜処置及び処方＞ セフトリアキソンナトリウム（当日点滴）、セファクロル　1 日 3 回（1 回 1 cap）、アセトアミノフェン（頓用、発熱時） 154 日目：当院入院。クリンダマイシンリン酸エステル点滴（1 日 4 回）、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム点滴（1 日 4 回）による治療を開始（セファクロルは服薬中止）。疼痛時や発熱時にはアセトアミノフェン、不眠時にはゾルピデム酒石酸塩（頓用）を服薬指示。入院加療で経過観察。 157 日目：静脈血細菌検査で Staphylococcus aureus（MRSA）を検出するが、コンタミネーションの可能性あり。抗菌薬の投与継続。 158 日目：血液検査実施。CRP 0.76 と改善。 160 日目：症状軽快のため、退院。退院当日の朝までクリンダマイシンリン酸エステル点滴、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム点滴を継続し、退院後はアモキシシリン水和物［1 日 3 回（1 回 1 cap）］、疼痛時や発熱時にはアセトアミノフェンを服薬指示。 169 日目：経過診察及びフォローアップ来院。血液検査結果良好、症状回復。本日で治験完了。

	＜重篤な有害事象発現に関連すると思われる臨床検査結果＞ 静脈血細菌検査（採取日：153 日目）：Staphylococcus aureus（MRSA）（160 日目最終報告）
治験責任医師の見解	当該被験者は本事象発現時に治験薬投与を中止していたものの、本事象は皮膚感染症であり、治験薬と薬効の相互関係及び時間的経過を考慮した上で、治験薬との因果関係は否定できないと判断する。
治験依頼者の見解	報告医師は因果関係を否定できないとしているが、蜂窩織炎は本剤の最終投与から 67 日後に発現しており、本剤の半減期 12.7～16.4 日（日本人健康成人男性での半減期データ）を考慮に入れると、本剤により発現したと考えるより、原疾患の影響により発現したと考える方が合理的であると判断した。

検査項目	単位	基準範囲		153 日目	158 日目	169 日目
		下限	上限			
白血球数	$10^2/\mu$	30	80	140	51	58
NEUT-1	%	42	74	87.1	58.6	65.4
NEUT-2	$10^2/\mu$	11	55	121.6	30.1	37.9
CRP	mg/d	0	0.3	13.05	0.76	0.13
ASO	IU/m	－	200	214	－	－

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CB[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CB[redacted]	自己注射群	アジア人 又はその他	男	5[redacted]歳	16[redacted]cm	8[redacted]kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
蜂窩織炎（左腕） 蜂巣炎	入院又は入院期間の延長	投与開始 179 日目	61 日間	回復	関連なし	中止

合併症	不眠症、食物アレルギー、高血圧、高尿酸血症、季節性アレルギー、アトピー性白内障、網膜剥離、脂質異常症
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	ジフルプレドナート、ヘパリン類似物質、レボセチリジン塩酸塩、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、ケトコナゾール、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、ブロチゾラム、ニフェジピン、バルサルタン、フェブキソスタット、エピナスチン塩酸塩、フルオロメトロン、クロベタゾールプロピオン酸エステル、エチゾラム、ロキソプロフェンナトリウム、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル

経過

14 日前：同意取得。

1 日目：治験薬投与開始（Week 0）。

169 日目：治験薬投与（Week 24）。

179 日目：左肘部の AD 掻破痕周辺に発赤疼痛出現。

181 日目：悪化のため当院受診し、入院。補液・抗生剤（セフトリアキソンナトリウム）・解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン）点滴投与開始。補液・解熱鎮痛剤投与終了。抗生剤は 1 日 1 回点滴投与継続。

182 日目：蜂窩織炎に伴う発熱に対しアセトアミノフェン内服。蜂窩織炎発現部位に白色ワセリン処方。

183 日目：蜂窩織炎に伴う発熱に対しアセトアミノフェン内服。

190 日目：抗生剤の点滴投与終了。蜂窩織炎軽快のため、退院。退院後はセファレキシン 1 日 4 回内服を 7 日分処方。

193 日目：治験薬投与（Week28）のため、当科規定来院。転帰は軽快の範囲内であることを確認。

197 日目：蜂窩織炎に伴う痛みにより、当科規定外受診。ジクロフェナクナトリウムを 7 日分処方。抗生剤（セフトリアキソンナトリウム）を外来にて点滴投与。転帰は軽快の範囲内であることを確認。

204 日目：蜂窩織炎経過確認のため当科受診。抗生剤（ファロペネムナトリウム）を 7 日分処方。転帰は軽快の範囲内であることを確認。

211 日目：蜂窩織炎経過確認のため当科受診。経過は良好であり、転帰は軽快の範囲内であることを確認。

217 日目：右臀部の痛みにより当科受診。蜂窩織炎と診断。左腕蜂窩織炎部位の腫脹を確認し、両事象に対し抗生剤（ファロペネムナトリウム）を 7 日分処方。

218 日目：痛み継続により当科受診。抗生剤（セフトリアキソンナトリウム）を外来にて点滴投与。痛みの継続と腫脹により、蜂窩織炎（左腕）の転帰は未回復と判断。治験薬効果不十分によるアトピー性皮膚炎に伴う感染症の多発と考え、治験中止。治験中止来院日の検査実施。

225 日目：蜂窩織炎の経過確認のため当科受診。未回復であることを確認。

239 日目：蜂窩織炎の経過確認のため当科受診。全体的に改善傾向ではあるが、蜂窩織炎による左腕の痛みが継続しており未回復と判断。採血実施。

246 日目：蜂窩織炎の経過確認のため当科受診。239 日目に回復と再考。

＜重篤な有害事象発現に関連すると思われる臨床検査結果＞

検査項目	単位	基準範囲		検査値（治験薬投与開始後）					
		下限	上限	181 日目	183 日目	186 日目	204 日目	217 日目	239 日目
CRP	mg/dL	−	0.30 以下	4.2	7.72	0.37	<0.3	2.2	0.05

治験責任医師の見解	被験者は治験薬投与以前より、アトピー性皮膚炎に伴う創傷部からの感染が発現しており、今回の「蜂窩織炎」も同様と考えられるため、治験薬との因果関係はなしと判断する。また、治験薬投与後にもリンパ管炎（左腕）・皮膚感染症（左腋窩）が発現しており、いずれもアトピー性皮膚炎に伴う創傷からの感染であり、因果関係はなしと判断している。 246 日目の診察時に、継続している左腕の痛みは外上顆炎が原因と判断。239 日目の採血結果の CRP が正常値であり皮膚感染症が治癒していたことから、239 日目で本事象は回復と再考した。
治験依頼者の見解	本事象は治験薬投与後に発現しているものの、治験薬投与 3 年、5 年、8 年、11 年及び 12 年前にも蜂窩織炎を発現しており、治験薬投与 3 年前からも年に 1、2 回皮膚感染症を発現していることから、本事象においても、治験薬の影響ではなく、アトピー性皮膚炎の増悪に伴う創傷からの感染と判断し、本剤との因果関係は否定できると判断する。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CB[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CB[redacted]	自己注射群	アジア人 又はその他	男	2[redacted] 歳	17[redacted].9 cm	7[redacted].6 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
ウイルス感染症 ウイルス感染	入院又は入院期間の延長	投与開始 419 日目	−	軽快	関連あり	該当せず
合併症	アレルギー性鼻炎、喘息、ざ瘡、季節性アレルギー					
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、クロベタゾールプロピオン酸エステル、ケトコナゾール、タクロリムス、ナジフロキサシン、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩、モメタゾンフランカルボン酸エステル、酸化亜鉛、小青竜湯、黄連解毒湯、抑肝散、ヘパリン類似物質、白色ワセリン、尿素、半夏瀉心湯、ヒドロキシジンパモ酸塩、ベポタスチンベシル酸塩					
経過	21 日前：同意取得。 1 日目：治験薬投与開始。 344 日目：治験薬投与終了。 395 日目：Visit 17。特に問題なし。 426 日目：家族より電話にて「419 日目より発熱。422 日目に他院受診。伝染性単核球症疑いのため 423 日目に入院した。現在発熱もなく近々退院予定。」と報告あり。 433 日目：本人より電話にて「428 日目午後に退院。入院時の症状（発熱、咳）は軽快。治					

療薬剤や検査結果には次回来院時に持参する。」と報告あり。

435 日目：フォローアップ来院。被験者より以下を聴取した。

・420 日目：419 日目の発熱により感冒と自己判断し、近医受診。

・421 日目：症状の改善無く、再度近医受診。インフルエンザの可能性は否定された。

・422 日目：息苦しさのため他院の救急外来受診。血液検査実施。

・423 日目：発熱及び咽頭痛があったため、伝染性単核球症疑いの診断で入院加療となる。

・426 日目：血液検査で伝染性単核球症は否定され、「何らかのウイルス感染」との指摘あり。

・428 日目：症状軽快のため退院。入院以降、抗ウイルス薬の使用なし。

470 日目：追跡調査を実施。フォローアップ来院時に継続していた症状は 442 日目頃に消失していた旨を被験者より聴取。以降の再発もないため 442 日目の回復と判断。

＜検査の結果＞

検査項目	422日目	基準下限	基準上限
サイトメガロウイルスIgME	0.48 (-)	0	0.799999
サイトメガロウイルスIgGE	2.0未満 (-)	0	1.99999
EBV抗VCA-GEL	9.5 (+)	0	0.49
EBV抗VCA-MEL	0.1 (-)	0	0.49
EBV抗EBNA-GE	4.5 (+)	0	0.49

EBV抗VCA：Epstein-Barrウイルス（EBV）外殻抗原（viral capsid antigen：VCA）抗体
EBV抗EBNA：Epstein-Barrウイルス（EBV）核内抗原（EB nuclear antigen）抗体

検査項目	422日目	424日目	427日目
CRP定量	0.4	0.2	0.1>
WBC	45	28 L	49
Neut	-	26.6 L	58.5
Stab	7.0 H	3.0	-
Seg	64.0	-	-
Eos	4.0	5.8	9.1 H
Baso	-	0.7	0.2
Lymph	14.0 L	55.0	26.8
Mono	11.0 H	11.9 H	5.4
A-LY	-	3.5	-

単位及び正常範囲：記載なし

治験責任医師の見解	＜第 1 報：426 日目＞ 家族より入院との連絡があったため、重篤な有害事象として報告。本事象に治験薬が関与していないという十分な根拠がないため、因果関係は否定できないと考える。 ＜第 2 報：433 日目＞ 本人より退院との連絡あり。症状軽快と判断した。 ＜第 3 報：435 日目＞ 被験者からの聴取及び他院での血液検査結果より、有害事象の事象名を「ウイルス感染症」に変更。最終転帰確認のため 470 日目に追跡調査実施予定。 ＜第 4 報：470 日＞ 追跡調査で転帰は回復と判断。
治験依頼者の見解	報告事象名「ウイルス感染症」として報告された症例である。抗体検査から EB ウイルス感染及びサイトメガロウイルス感染は否定されている。当該患者は治験期間中に感冒を 3 回発現しており、いずれも治験薬投与継続にて回復しており、治験薬との因果関係は否定されている。今回の事象も、感冒様症状がみられており、入院先で指摘されたように「何らかのウイルス感染」であったと考えると、感冒の原因となるウイルスの潜伏期間は 7 日程度まで（潜伏期間：ライノウイルス：1～3 日程度、コロナウイルス：1～2 日程度、RS ウイルス：4～6 日程度、アデノウイルス：4～7 日程度、パラインフルエンザウイルス：2～6 日程度）であり、ネモリズマブの日本人アトピー性皮膚炎患者の半減期が 12.6～14.6 日であることから、治験薬最終投与から 75 日後の本事象発現は治験薬との関連性を強く疑うものではないが、薬剤が完全に消失していない時期の発現であった可能性はある。しかしながら、重篤（入院）で重症と報告されている本事象が治験薬の免疫能への影響によるとするならば、治験薬投与中の感冒がより軽症であったことは矛盾しているとも言え、関連性に合理性があるとは言えないと考える。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CB[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CB[redacted]	自己注射群	アジア人 又はその他	男	6[redacted] 歳	17[redacted].3 cm	7[redacted].7 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
胃 MALT リンパ腫疑い 節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）	その他の医学的に重要な状態	投与開始 246 日目	－	未回復	関連あり[a]	中止
合併症	椎間板突出、消化不良、後嚢部混濁、足部白癬、高尿酸血症、高血圧、腎結石症					

SAE 発現時の使用薬剤 [b]	オロパタジン塩酸塩、ルリコナゾール、ロキソプロフェンナトリウム、フェルビナク、太田胃散、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、モメタゾンフランカルボン酸エステル、サリチル酸、 d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、ムコ多糖体多硫酸エステル、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
経過	21 日前：同意取得。 1 日目：治験薬初回投与。 83 日目：14 日目（治験薬投与 1 回目後）。毎年実施している人間ドックで胃カメラの結果、＜異型リンパ球浸潤を伴う胃炎（生検）＞悪性リンパ腫の可能性もあるため消化器内科を受診してくださいとコメントあり。皮膚科より消化器内科紹介。 97 日目：88 日目（治験薬投与 4 回目後）、胃カメラ実施。生検の結果、胃 MALT リンパ腫（Group 1）検出されず。食道逆流性疾患あり、エソメプラゾールマグネシウム 1 カ月内服。 244 日目：232 日目（治験薬投与 9 回目後）、胃カメラ実施。生検の結果、＜胃 MALT リンパ腫疑い＞と診断。他院血液内科紹介。 246 日目：主治医に報告。治験中止の判断に至る。現時点では治験薬との因果関係は否定できないと判断。 257 日目：他院血液内科受診。頸部～骨盤 CT 実施。 285 日目：上部消化管内視鏡、生検実施。 300 日目：上記の検査にて明らかな悪性所見は見つからず。経過観察と診断。 321 日目：他院より診療情報提供あり。当院皮膚科では以下の理由により、今後は SAE・治験でのフォロー必要なし。 ・現時点で胃 MALT リンパ腫確定診断つかず、疑いである ・現時点で治療の介入は不要、半年ごとの経過観察である ・今すぐ急変等の可能性がない 有害事象は胃 MALT リンパ腫疑い、未回復のまま報告を終了すると判断した。
治験責任医師の見解	本症例は 246 日目の時点で胃 MALT リンパ腫の疑いが高いことが判明した。今後、本治験を継続した場合、症状が重篤になる可能性が高いと考え、本治験は中止とした。治験薬と胃 MATL リンパ腫発症との因果関係については、以下の理由から否定できないと考える。 ・治験薬投与 1 回目後及び 4 回目後の上部消化管内視鏡検査（FGS）及び生検で胃 MALT リンパ腫の所見なし ・9 回目後の FGS 及び生検で胃 MALT リンパ腫の所見あり 264 日目：本 AE と治験薬との因果関係は否定できないとの見解に変更はない。「胃 MALT リンパ腫」の疾患の進行が遅いことから、治験薬の介入によって胃 MALT リンパ腫が発現した可能性は低いと考える。ただし、治験参加前から発現していたとすれば、進行が遅い胃 MALT リンパ腫が治験薬によって増悪・増悪の

	速度が速まった可能性は否定できない。
治験依頼者の見解	報告医は治験薬投与 1 回目後及び治験薬投与 4 回目後の上部消化管内視鏡検査（FGS）及び生検で胃 MALT リンパ腫の所見なし、治験薬投与 9 回目後の FGS 及び生検で胃 MALT リンパ腫の所見ありというように検査結果を理解し、本剤が胃 MALT リンパ腫の増悪や増悪スピードの変化に関与した可能性があるとの判断である。 しかしながら実際には 1 回目後の FGS で悪性リンパ腫の可能性が指摘されており、生検では Group 2 で判断が困難であっただけで、4 回目後の生検の Group 1 もサンプリングエラーであった可能性が十分考えられる。また FGS で経過をみる方針を取ったのはリンパ腫を疑ったことを裏付けているといえる。一方、最近の諸検査でも確定診断には至っておらず、未だ疑いの域を出ていない。企業としては、本症例は進行が遅い疾患である胃 MALT リンパ腫を疑う所見が認められたのはわずか治験薬投与 2 週間後であったこと、胃 MALT リンパ腫の増悪速度が変化したとの所見が認められているわけではないことから、本剤が胃 MALT リンパ腫の発現、増悪スピードの変化に寄与したとは考えにくく、本剤との関連性はなしと判断した。

a：治験依頼者は「関連なし」と判断。

b：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CB[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CB[redacted]	自己注射群	アジア人 又はその他	女	3[redacted] 歳	16[redacted].5 cm	4[redacted] kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
両足背表在性細菌感染症 皮膚細菌感染	入院又は入院期間の延長	投与開始 265 日目	38 日間	回復	関連なし	変更せず
合併症	回転性めまい、喘息、過敏症、痔核、季節性アレルギー					
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、白色ワセリン 、ヘパリン類似物質、ビラスチン、酸化亜鉛、タクロリムス、酸化マグネシウム					
経過	1 日目：治験薬投与開始。 250 日目：治験薬投与。 265 日目：両足関節から足部にかけて掻痒感が出現。同時期より、38 度台の発熱を認めた。近医受診し、抗菌薬（詳細不明）と解熱剤の処方を受け内服し解熱。インフルエンザ陰性。 267 日目：足部全体に強い痛みとびらんを認めた。					

	268 日目：鎮痛剤によるコントロールが不可、びらんが顕著となり緊急受診。両足関節、足背、足側縁に小豆大までの浅いびらんが散在。紅斑や丘疹は目立たず、局所感染兆候も乏しい。びらん創部より培養提出。クロベタゾールプロピオン酸エステル塗布し、酸化亜鉛とガーゼで保護。疼痛強く歩行も困難であり、安静目的で入院。 ＜臨床検査結果＞ Staphylococcus aureus MRSA（足背）：2+ ミノサイクリン（MINO）：8 269 日目：CRP 軽度上昇（0.63 mg/dL）、白血球は正常値。創部培養黄色ブドウ球菌陽性。洗浄後、白色ワセリン塗布実施。疼痛コントロールにて、ロキソプロフェンナトリウムの定期内服と洗浄処置時にペンタゾシン使用。ペンタゾシン使用後の嘔気に対し制吐剤筋注実施。37 度台の微熱持続。両足縁に小豆大までのびらん持続。ガーゼは黄褐色の膿汁汚染あり。 270 日目：微熱持続。小豆大までのびらんは多発しているが、辺縁からの上皮化傾向にあり、ガーゼ汚染減少。上皮化に伴い、疼痛軽減傾向にあり、日常生活動作（ADL）の拡大も少しずつ進んでいる。 271 日目：創部培養のミノサイクリンは中間耐性。ミノサイクリン塩酸塩 1 日 2 回開始。 281 日目：40 週後の規定項目実施。入院中のため院内で治験薬自己投与実施。 282 日目：咽頭痛と共に咽頭壁に発赤・小水疱認める。両手掌・足背・足趾外踝に米粒大の疼痛を伴う膿疱多発。細菌培養とパンチ生検施行。溶連菌性咽頭炎を疑いアモキシシリン水和物内服開始。疼痛コントロールのためにロキソプロフェンナトリウム内服。 ＜臨床検査結果＞ Staphylococcus aureus MRSA（手掌）：少量 Streptococcus pyogenes（Group A）：1+ Normal flora（咽頭）：1+ 283 日目：咽頭より normal flora、膿疱より A 群溶連菌と黄色ブドウ球菌を検出。血液検査で抗ストレプトリジン O（ASO）の上昇。 288 日目：両手掌・足背の足趾外踝の膿疱自壊後のびらんは減少。軽快退院。 ＜臨床検査結果＞ CRP：0.21 mg/dL ASO：290 IU/mL 302 日目：Visit 15。両足背表在性細菌感染症の治癒を確認。治験薬自己投与実施。 309 日目：被験者は皮膚所見症状の増悪を訴え、規定外来院。手掌、足背にびらん病変が散在していることを診察にて確認の上、アモキシシリン水和物を処方。 ・びらん病変発現時の皮膚症状以外の目立った症状（発熱、咽頭痛等）なし。

	・発現時前後の患部（両足背）の掻痒感、掻破行動なし。目立った掻破部位がなく、感染部位は特定できない。 ・事象発現に関連する外的要因（生活行動変化等）は見つかっていない。退院後（288 日目～）は仕事（農業）も休業の上、足にもかなり気を使って生活を続けているため、細菌の曝露量が増えたことも考えにくい。 ・びらん病変部位の原因菌の確認結果（309 日目採取培養サンプルデータ） Staphylococcus aureus MRSA：2+ Streptococcus pyogenes（Group A）：2+ 311 日目及び 313 日目：309 日目の診察で確認された皮膚感染症のフォローのため、規定外来院。皮膚症状以外の症状（発熱、咽頭痛等）なし。 320 日目：309 日目の診察で確認された皮膚感染症のフォローのため、規定外来院。手が少し痒いとの訴えあり。診察の結果、アモキシシリン水和物の内服終了。皮膚症状以外の症状（発熱、咽頭痛等）なし。
治験責任医師の見解	【340 日目入手情報】 事象名、因果関係、判断根拠等について 320 日目までの受診では、判断できていない。
治験依頼者の見解	「両足背表在性細菌感染症」の回復が確認された日と同日に治験薬が投与され（302 日目）、その 7 日後（309 日目）に、手掌、足背にびらん病変が確認された。309 日目に確認されたびらんについては、症状発現時は掻破行動が認められておらず［かゆみスコアは 3（中等度）、NRS 8/VAS 85］、生活環境で細菌曝露量の増加も考えにくいとの報告から、治験薬以外の要因は考えにくく、本剤との因果関係は否定できないと考える。一方で、「両足背表在性細菌感染症」については、事象発現時には、NRS 9、VAS 93 と相当な痒みが存在し、掻破行動による掻破部位からの感染と考えられたため、本剤との因果関係は否定できると判断していた。 しかしながら、当該被験者では、治験薬投与開始前の直近 5 年間の皮膚感染症又は皮膚に症状の出る感染症は帯状疱疹 3 件であるにもかかわらず、治験薬投与開始以降に発現した感染症は、重篤例として「両足背表在性細菌感染症」1 件、非重篤例として「蜂窩織炎（右大腿）」1 件、「溶連菌感染」2 件、及び今回報告された「309 日目のびらん症状」であり、短期間に感染症を繰り返し発現している。309 日目発現のびらん症状が「両足背表在性細菌感染症」の再発か否かは現時点では判断されていない状況ではあるが、短期間に感染症が繰り返し発現している状況を踏まえ、「両足背表在性細菌感染症」と治験薬との関連性は必ずしも否定できないと企業見解を再考した。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CB[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CB[redacted]	医療従事者投与群	アジア人 又はその他	男	3[redacted] 歳	16[redacted].6 cm	5[redacted].7 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
視神経炎 視神経炎	入院又は入院期間の延長 [a]	投与開始 74 日目	－	未回復	関連あり	中止

合併症	副腎機能不全、高血圧、ざ瘡
SAE 発現時の使用薬剤 [b]	白色ワセリン、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、クロベタゾールプロピオン酸エステル、クリンダマイシンリン酸エステル、タクロリムス
経過	16 日前：同意取得。 1 日目：Visit 2、治験薬初回投与。 73 日目：車の免許に合格。 74 日目：74 日目から右眼の視力低下あり、1 日で見えなくなった。左眼も 74 日目頃から視力低下。 76 日目：右眼の明暗がわからなくなり、左眼もかすんで見えるようになり、他院眼科受診。 77 日目：大学病院眼科受診。両角膜混濁（右>左）。右白内障。右視神経萎縮。左網膜外層の異常（エリプソイドゾーン不整）。右眼は SL（-）、視神経萎縮（色調蒼白）、春季カタルあり。 79 日目：大学病院眼科受診で「視神経炎」と診断。今後、入院加療が必要になるため、治験中止の申し出あり。 80 日目：大学病院へ入院したとの情報を入手。 ＜所見＞ MRI：optic neuritis, susp. rt (and lt)、脳実質内に明らかな abnormal intensity area を指摘できない。 抗アクアポリン抗体（測定日：80 日目）：<1.5 U/mL（基準値：<3.0 U/mL）、判定（－） 他の抗体（抗 MOG 抗体）の測定：なし 98 日目：本人より 95 日目に他院を退院した旨の電話連絡あり。 ＜処置＞ ステロイド注射剤及び内服薬［メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びプレドニゾロン（50 mg→40 mg→30 mg→20 mg）］。 100 日目：中止来院日。左眼視力は回復。右眼視力は回復していないとのこと（もともと右眼視力は 0.1 程度であったが、現在はほぼ見えない状態）。入院中はステロイドパ

	ルス療法を行い、現在、ステロイド治療中。引き続き他院眼科で治療を行っていく旨、聴取した。 105 日目：他院の退院サマリで、新しい情報を得た。 元々アトピー性皮膚炎がひどく、春季カタルがあった。右眼は以前より角膜混濁があり、かすんでいたが、1 カ月前までは見えていた。76 日目、右眼の明暗がわからなくなり、左眼もかすんで見えるようになったため、近所の眼科を受診。右眼の角膜混濁、白内障、視神経萎縮、春季カタル、左眼の網膜外層の異常があり、他院眼科へ紹介受診となった。 80 日目入院時、右眼は光覚なし、左眼は矯正視力 0.2、中心フリッカー値 28.0 Hz と低下を認め、ゴールドマン視野検査で中心部に比較暗点を認めた。蛍光眼底造影検査で、両眼の視神経乳頭は過蛍光かつ造影剤の漏出を認め、造影 MRI で両眼の視神経に enhancement を認めた。両眼の視神経炎の診断で、ステロイドパルス療法を 3 日間施行し、左眼の視力・視野は改善。その後、プレドニゾロン内服による後療法を開始し、徐々に漸減したが、左眼の視力低下や視野欠損の再発は認めなかった。右眼の視力回復は認めず、視神経炎に罹患し、長期の経過と考えられた。左眼の経過は良好であり、95 日目に退院。 141 日目：フォローアップ来院。現在、他院眼科で外来通院中。眼症状に変化はなく（左眼：視力 1.0、右眼：光も分からない状態）、ステロイド漸減が進められており、125 日目よりプレドニゾロン 5 mg/日で内服中である旨を聴取。 183 日目：157 日目でプレドニゾロン内服終了。眼症状に変化なく、右眼は光も分からない状態のままであることを聴取。 218 日目：191 日目に他院眼科受診。プレドニゾロン内服終了後も眼症状変化なし（左眼：視力 1.0、右眼： 光も分からない状態）。患者の右眼視力の回復見込みはなく、その他の症状は安定しているため、追跡不要。 ＜退院時所見（抜粋）＞ 直接対光反射-/+、間接対光反射+/+、RAPD 右陽性、眼位：正位、眼球運動障害無し （右眼） 結膜：充血無し、角膜：中央部に混濁+、前房：正常深度　透明 虹彩瞳孔：正円　中等度散瞳している、水晶体：透明 眼底：視神経乳頭 pale　　トータルカッピング+ （左眼） 結膜：充血無し、角膜：透明、前房：正常深度、透明 虹彩瞳孔：正円、水晶体：透明 眼底：視神経乳頭発赤 眼圧：右）18 mmHg（NCT）　　左）18 mmHg（NCT） 抗アクアポリン 4 抗体：陰性

治験責任医師の見解	治験薬 3 回投与後に発現した事象であり、明らかなその他の要因も見当たらないため、時間的関係から否定できない。
治験依頼者の見解	視神経炎発現の 3 日後（77 日目）の OCT 画像では、右眼の高度な網膜内層の菲薄化が認められ、退院時所見で視神経乳頭のトータルカッピングが報告されている。 また、当該被験者はアトピー性皮膚炎治療のためにステロイドを長期使用していたことが確認され、ステロイド外用剤の長期使用の影響と考えられる副腎機能低下症も合併している。 以上を考慮すると、当該被験者はステロイド緑内障を長期罹患し、既に視神経萎縮が進行していたことが推察される。 また、左眼の OCT 画像からは網膜外層の異常は確認されたが、右眼ほどの網膜内層の菲薄化は認められず、網膜の状態の差が両眼での視神経炎発現後の治療に対する反応性又は予後の違いに影響を与えた可能性が考えられる。 視神経炎の発現要因として疑われた多発性硬化症については、MRI 検査で脳実質内の異常が認められなかったことから否定的であり、また、虚血による視神経症の発現の可能性についても、MRI 検査結果より否定的である。 当該被験者の視神経炎は両眼に認められており、本剤投与と視神経炎発現の時間的相関関係も認められていることから、本剤が視神経炎発現又は症状の進行に影響を与えた可能性は否定できない。

a：治験依頼者は「入院又は入院期間の延長」及び「障害」と判断。

b：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CB[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CB[redacted]	医療従事者投与群	アジア人 又はその他	男	4[redacted] 歳	17[redacted].6 cm	6[redacted] kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
伝染性膿痂疹 **(両上下肢・臀部・耳介)** 膿痂疹	入院又は入院期間の延長	投与開始 408 日目	−	軽快	関連あり	該当せず
合併症	葉酸欠乏、貧血、頭蓋内動脈瘤、副鼻腔炎					
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	メコバラミン、クエン酸第一鉄ナトリウム、ジフルプレドナート、白色ワセリン、タクロリムス、ムコ多糖体多硫酸エステル、ベタメタゾン吉草酸エステル、酸化亜鉛、オロパタジン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、葉酸、サリチル酸					

経過	35 日前：同意取得。 1 日目：治験薬投与開始。 337 日目：治験薬最終投与。 391 日目：蕁麻疹出現し他院内科受診、強カネオミノファーゲンシー + ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム静脈投与。 408 日目：39°C の発熱。 409 日目：手指・手掌・両肘・足底・足背・臀部に痂皮・潰瘍出現。 415 日目：規定外で当院皮膚科受診。発熱持続、上肢外側・膝・下腿・耳介に痂皮多発、臀部に痂皮・びらん、足底・足背に潰瘍多発、手指に痂皮多発、手掌に痂皮・膿疱あり。伝染性膿痂疹などの細菌感染症疑い、血液検査、細菌培養検査実施。レボフロキサシン水和物内服、痂皮部にゲンタマイシン硫酸塩塗布、潰瘍部に白色ワセリン + 酸化亜鉛塗布、ガーゼ保護し、翌日再診察とし一旦帰宅。 416 日目：手足塗抹検査にてレンサ球菌様菌検出。伝染性膿痂疹と診断、潰瘍部にスルファジアジン銀塗布、痂皮部にゲンタマイシン硫酸塩塗布。治療目的で入院となる。セフォタキシムナトリウム点滴投与開始。 417 日目：潰瘍部は白色ワセリン + 酸化亜鉛塗布、痂皮部はゲンタマイシン硫酸塩塗布へ処置変更。 419 日目：手足塗抹検査より MSSA＋A 群溶連菌の 2 種類検出。 421 日目：両手・臀部上皮化、両踵と足縁のみびらん残存、血液データ改善傾向。セフォタキシムナトリウム点滴投与終了。 422 日目：抗生剤をアモキシシリン水和物及びオーグメンチン配合錠へ変更。 423 日目：アモキシシリン水和物及びオーグメンチン配合錠服薬終了。症状が軽快したため、退院。 435 日目：予定外来受診。428 日目以降左踵に痂皮出現、433 日目以降両手両肘にびらん出現、434 日目夕 38.5℃の発熱を認めていたことが判明。両足びらん多発、手指・肘・臀部・後頚部にびらんあり、血液検査結果を踏まえて伝染性膿痂疹の再燃と判断、細菌培養検査実施。アモキシシリン水和物及びオーグメンチン配合錠内服投与再開。 442 日目：435 日目細菌培養検査より MRSA 検出。血液検査結果にて CRP 低下、足底・足縁にびらん残存、足以外は軽快。アモキシシリン水和物及びオーグメンチン配合錠中止、バクタ配合錠内服開始。白色ワセリン + 酸化亜鉛中止、ナジフロキサシン塗布開始。本事象軽快と判断。 449 日目：バクタ配合錠 456 日目まで服薬継続。ナジフロキサシンをベタメタゾン吉草酸エステル + 酸化亜鉛へ変更。 457 日目：「伝染性膿痂疹」回復確認。
治験責任医師の見解	これまでに得られた安全性情報も踏まえて、ネモリズマブが本事象の原因である感染症を起こした可能性が考えられるため、治験薬との因果関係はありと判断する。

	疣贅以外皮膚感染症既往歴なし。
治験依頼者の見解	一般的にアトピー性皮膚炎は皮膚感染症のリスク因子の一つである。当該被験者では、アトピー性皮膚炎の状態は本剤投与開始時と比べて改善しており、皮膚感染症に対して高リスク状態ではなかったものの、非アトピー性皮廣炎患者と比べればリスクは高い状態にあったと考えられる。なお、本被験者では、本剤投与期間中（309 日目）に発現したため本剤との因果関係は否定されていないものの、尋常性疣贅（足底）（非重篤）が発現している。 一方、本剤最終投与（337 日目）後の 391 日目に蕁麻疹治療のため、強カネオミノファーゲンシーとベタメタゾンリン酸エステルナトリウムの静脈投与が実施されている。ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムの副作用として誘発感染症が知られているが、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムの血漿半減期は 5.0 時間、生物活性半減期は 36～54 時間であることを踏まえると、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムの投与により易感染状態になったとも言い切れない。 ネモリズマブ最終投与から本事象発現までの期間が 2 カ月以上経過しており、ネモリズマブの日本人アトピー性皮膚炎患者の半減期が 12.6～14.6 日であることを踏まえると、ネモリズマブの影響を強く疑うことはできないが、これまで疣贅以外の皮膚感染症の既往歴はなく、他に強く疑われる要因も考えられないため、本剤との関連性は否定できないと判断した。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

CB[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
CB[redacted]	医療従事者投与群	アジア人 又はその他	男	5[redacted] 歳	17[redacted].0 cm	8[redacted].2 kg
医師報告名 PT	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係	事象発現後の措置
角膜ヘルペス（右眼） 眼部単純ヘルペス	入院又は入院期間の延長	投与開始 393 日目	－	－	関連あり	－

合併症	喘息、高尿酸血症、食物アレルギー、肝炎ウイルスキャリアー、変形性関節症
SAE 発現時の使用薬剤 [a]	フェブキソスタット、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル、フェノテロール臭化水素酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、タクロリムス、尿素、ロキソプロフェンナトリウム、レバミピド、ジフルコルトロン吉草酸エステル、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル、セレコキシブ、クロベタゾールプロピオン酸エステル
経過	1 日目：nemolizumab 投与開始。以降 4 週間に 1 回 60 mg 皮下投与 340 日目：nemolizumab 投与終了 393 日目：被験者より以下の内容を聴取した。 右眼のまぶたに違和感、右眼のかすみがあり、市販のアレルギー薬（クロモグリク酸ナトリウム配合薬)を使用した。 401 日目：近医眼科を受診。角膜穿孔を指摘され、当院眼科を受診 ＜所見＞ 角膜に炎症・穿孔が起きていた。進行すると失明の可能性もある状態であり、治療用のソフトコンタクトレンズを使用した。痛み、充血、流涙あり。視力は 0.2（右眼） 403 日目：当院眼科にて角膜ヘルペスと診断。アシクロビル、セフメノキシム塩酸塩、レボフロキサシン水和物にて治療 436 日目：初診時（401 日目）のような痛みはなく、充血、流涙は軽減。炎症はほぼ改善、穿孔も改善傾向。矯正視力 0.3（右眼） 564 日目：視力は 1.2 まで回復。角膜ヘルペスが原因と考えられる角膜穿孔は改善していない。角膜の穴が大きく、ソフトコンタクトレンズが外れたり、穴から感染があったりした場合、失明の可能性があるため、本来ならば入院して手術をするのが望ましいが、患者の仕事の都合により入院はできない。 704 日目：角膜穿孔が改善しないため、当院眼科担当医が層状角膜移植手術を実施することを決定した。入院が必要となることから重篤な有害事象と判断した。
治験責任医師の見解	本患者には角膜ヘルペスの既往があり、角膜ヘルペス自体は再発しやすい疾患であるが、治験薬投与後の事象であり、治験薬が免疫に作用した可能性も否定できない。治験薬以外の発症要

	因も特になく、治験薬との因果関係は否定できないと考える。 一般的に角膜ヘルペスから角膜穿孔に移行することは起こりうる事象である。特に本患者は角膜ヘルペスの既往があるため、角膜が脆弱になり穿孔が起きやすい状況であったと考えられる。角膜穿孔は角膜ヘルペスが原因で起こったものであり、治験薬が直接角膜に影響したとは考えづらい（治験担当医師及び眼科医のどちらも同様の見解）。術後 3 カ月程度は、術後の経過観察の期間とし、その後に本事象の転帰を再度判断する。
治験依頼者の見解	角膜ヘルペスについて、当該被験者は過去にも右眼の角膜ヘルペスを発症しており、すでに感染し潜伏していたヘルペスウイルスが再活性化した可能性が考えられる。日本人アトピー性皮膚炎患者における Nemolizumab の消失半減期が 12.6～14.6 日であることから、治験薬最終投与から 53 日後の本事象発現は、薬剤が完全に消失していない時期の発現である。しかしながら、本剤の血中濃度が高い投与中に潜伏ウイルスの再活性化を含め感染症の発現は認められなかった。過去に既往のある B 型肝炎に関しても、本剤投与中に HBV DNA は検出されず、B 型肝炎ウイルスの再活性化は見られなかった。これらのことからは、本剤が免疫抑制的に作用した可能性は低いと考える。また、当該被験者は本剤投与中に痒みが抑えられており、本剤投与終了から 39 日後以降に痒みが再燃傾向にあることから、痒み増悪によるストレス等が事象発現に影響した可能性も考えられる。 角膜穿孔について、担当した皮膚科医及び眼科医も述べているように、角膜ヘルペスを繰り返すことにより角膜がもろくなり角膜穿孔を起こすリスクが上がる。本件の角膜穿孔も、治験薬が直接影響したというよりも角膜ヘルペスが原因と考えるのが合理的である。 以上より、合理的可能性として本事象及び角膜穿孔と本剤に関連性はないと判断する。 また、本プロトコールは日常生活に制限や変化を及ぼすものではないため、本プロトコールが角膜ヘルペスに影響したとは考えにくい。

a：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。