

審査報告書

令和6年2月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル
[一般名] ネモリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] マルホ株式会社
[申請年月日] 令和5年5月12日
[剤形・含量] 1 バイアル中にネモリズマブ（遺伝子組換え）51.2 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の6歳以上13歳未満の既存治療で効果不十分なADに伴うそう痒及び13歳以上の既存治療で効果不十分なPNに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患
アトピー性皮膚炎に伴うそう痒
結節性痒疹

[用法及び用量]

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

通常、6歳以上13歳未満の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回30 mgを4週間の間隔で皮下投与する。

〈結節性痒疹〉

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和6年1月26日

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

申請品目

- [販売名] ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル
[一般名] ネモリズマブ (遺伝子組換え)
[申請者] マルホ株式会社
[申請年月日] 令和5年5月12日
[剤形・含量] 1 バイアル中にネモリズマブ (遺伝子組換え) 51.2 mg¹⁾を含有する注射剤

- [申請時の効能・効果] ○アトピー性皮膚炎に伴うそう痒 (既存治療で効果不十分な場合に限る)
○結節性痒疹 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

- [申請時の用法・用量] 〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉
通常、6歳以上13歳未満の小児にはネモリズマブ (遺伝子組換え) として1回 30 mg を4週間の間隔で皮下投与する。

〈結節性痒疹〉

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

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	33
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	33
10. その他	34

¹⁾ 日局注射用水 0.9 mL で溶解 (溶解後のタンパク質濃度は 50 mg/mL) した際に、ネモリズマブ (遺伝子組換え) 30 mg を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル（本剤）の有効成分であるネモリズマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、中外製薬株式会社が創製したヒト化抗ヒト IL-31 受容体 A（IL-31RA）モノクローナル抗体である。本邦では、ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジが 2022 年 3 月に「アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）」を効能・効果として、成人及び 13 歳以上の小児に対する用法・用量で承認されている。本申請では、6 歳以上 13 歳未満の小児のアトピー性皮膚炎（AD）に伴うそう痒並びに成人及び 13 歳以上の小児の結節性痒疹（PN）に係る大別して 2 つの効能・効果及び用法・用量が申請されており、本項及び 7 項については、申請時の効能・効果ごとに、AD に伴うそう痒（6 歳以上 13 歳未満の小児）、PN の順で記載する。

なお、本薬は、海外ではスイス Galderma Pharma S.A.社により AD 及び PN に対する治療薬として開発が進められているが、2024 年 1 月現在、本邦以外に承認を取得している国又は地域はない。

1.1 AD に伴うそう痒（6 歳以上 13 歳未満の小児）

AD は、一般に乳児期あるいは幼児期から発症し、増悪と軽快を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする慢性の皮膚疾患である。小児では成長段階に伴って湿疹病変の部位が変化し、学童期では頸部や四肢関節部の皮疹が典型的に認められる。また、幼児期よりも学童期において概して症状が悪化する傾向が認められている（AD 診療ガイドライン）。

本邦において、小児 AD に対する基本的な薬物治療方針は成人 AD と同様であり、保湿外用薬の継続的な使用の下、ステロイド外用薬（TCS）、外用カルシニューリン阻害薬（TCI）であるタクロリムス軟膏、外用ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬であるデルゴシチニブ軟膏等の抗炎症外用薬による管理が基本とされる。AD に伴うそう痒に対しては、抗ヒスタミン薬の内服が補助療法として併用されているが、AD に伴うそう痒を抗ヒスタミン薬だけで制御することは困難であることから（AD 診療ガイドライン、エビデンスに基づくアトピー性皮膚炎治療 あたらしい潮流. 中山書店; 2019. p13-5）、小児 AD 患者におけるそう痒をコントロールすることが可能な新たな治療選択肢として本剤の開発が行われた。

申請者による本剤の 6 歳以上 13 歳未満の小児の AD に伴うそう痒に係る臨床開発は 20■年 ■月より開発され、今般、国内第Ⅲ相試験成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。なお、生後 6 カ月以上 6 歳未満の小児 AD 患者への適応拡大を目的とした第Ⅲ相試験が別途実施中である。

1.2 結節性痒疹（PN）

PN は、慢性痒疹の一病型であり、そう痒を伴う暗褐色で角化性の硬いドーム状又は疣状の結節性皮膚病変が四肢を主体に分布する中年以降に発症しやすい難治性の皮膚疾患である（痒疹診療ガイドライン）。PN 患者は持続するそう痒によって皮膚の擦り及び搔破を繰り返し、搔破部分での炎症増悪により、さらにそう痒が誘発・増強するという悪循環（itch-scratch cycle）に陥る。また、慢性的なそう痒は睡眠不足やうつ症状を引き起こし、患者の QOL に大きく影響する（Acta Derm Venereol 2018; 98: 173-9 等）。

PN に対する治療は、皮膚を清潔に保つ、爪を短く切りなるべく搔かない等の基本的なスキンケアを実施した上で、TCS が第一選択薬とされ、必要に応じて抗ヒスタミン薬等が併用されるが、既存治療に抵抗性を示す例が存在するとともに、長期にわたる TCS 使用が新たなステロイド抵抗性 PN を作り出している可能性があるとの指摘もある（痒疹診療ガイドライン）。また、TCS 等の既存治療で効果不十分な PN に対する治療薬として、2023 年 6 月にヒト抗ヒト IL-4 受容体 α サブユニットに対するモノクローナル抗体であるデュピルマブ（遺伝子組換え）が承認されている。

PN の発生機序は完全には解明されていないが、PN 患者の皮膚病変では IL-31 mRNA の発現量の増加が認められること（J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 411-7）等が報告されており、外国人 PN 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（SPR.115828 試験）²⁾において本剤の PN のそう痒及び皮膚症状に対する有効性が認められ、安全性も許容可能であったことから、申請者による本邦での本剤の PN に対する開発が行われた。

申請者による本剤の PN に係る臨床開発は 20 年 月より開発され、今般、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本剤は剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に関する資料が提出されている。

2.1 原薬

本剤の原薬は、既承認の 60 mg シリンジ製剤の原薬と同一であることから、本申請において、原薬の品質に係る新たな資料は提出されていない。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（10 mL）あたり本薬 51.2 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、精製白糖、トロメタモール、XXXXXXXXXX、L-アルギニン塩酸塩及びポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール（ポロクサマー188）³⁾が添加剤として含まれる。なお、注射用水 0.9 mL を用いて溶解（溶解後のタンパク質濃度は 50 mg/mL）した際に本薬 30 mg を採取できるよう、表示量に対して過量充填されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過・充填・半打栓、凍結乾燥、巻締め、検査、包装・表示及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX工程とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 1、製法 2 及び申請製法とする）。小児 AD 患者対象の第Ⅰ相試験では製法 1、小児 AD 患者対象の第Ⅲ相試験並びに PN 患者対象の第Ⅱ/Ⅲ相試験では製法 2 で製造された製剤がそれぞれ使用された。

- 製法 1 から製法 2：XXXXXXXXXX、処方、XXXXXXXXXX等の変更
- 製法 2 から申請製法：XXXXXXXXXX等の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質

²⁾ スイス Galderma Pharma S.A.社により実施された 18 歳以上の外国人 PN 患者を対象に、本薬 0.5 mg/kg 又はプラセボを 0、4 及び 8 週時に投与した際の有効性及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。

³⁾ 抗酸化剤としてジブチルヒドロキソトルエンを含む。

性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

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

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 1 のとおりである。

表 1 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	6	5±3℃	18 カ月 ^{b)}	ガラスバイアル 及び XXXXXXXXXX ゴム栓
加速試験	6	40±2℃/75±5%RH	6 カ月	
苛酷試験	3	50±2℃/75±5%RH	8 週	
光安定性	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		

a) 申請製法で製造された製剤

b) XXXX カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXが認められたが、実施期間を通してその他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験及び苛酷試験では、XXXXにおけるXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、XXXXにおけるXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX並びにXXXXXXXXXXが認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びXXXXXXXXXXゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、18 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」はミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」はミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジの初回承認時に提出された以下の試験成績から、本薬を 6 歳以上の小児患者に投与したときの、免疫系及び生殖器を含む身体発育に対する安全性上の懸念は低

いと説明している。

- カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生並びに母胎の機能に関する試験（ePPND 試験）において、母動物への本薬 25 mg/kg/2 週⁴⁾の投与により出生児に母動物と同程度の本薬の曝露が認められ、生後 35 日目に出生児への本薬の投与を開始するまで血中に本薬が残存した。カニクイザルの新生児期（出生後 1 カ月）はヒトの免疫系における構造的・機能的な成長と発達の主要な時期である新生児期（出生後 1 カ月）に相当するが、本薬による免疫系への影響は認められなかった。また、生後 35 日目から本薬最大 25 mg/kg/2 週を 26 週間間歇皮下投与した出生児において、免疫系、神経系及び骨格系への影響は認められなかった。
- カニクイザルを用いた ePPND 試験において、生後 35 日目から本薬最大 25 mg/kg/2 週を 26 週間間歇皮下投与した出生児、及びヒトの二次性徴期から性成熟期に相当する 3～6 歳のカニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験において、生殖器及び性成熟への影響は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度はサンドイッチ ELISA（定量下限：100 ng/mL）により測定された。血清中 ADA は電気化学発光法（検出感度：6.63 ng/mL）、血清中抗薬物中和抗体はヒト IL-31 依存性の Ba/F3 細胞を用いたバイオアッセイ（検出感度：7.02 µg/mL）により検出された。

なお、本剤と既承認の 60 mg シリンジ製剤との生物学的同等性は確認されていない⁵⁾。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として 6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者を対象とした国内試験、13 歳以上の PN 患者を対象とした国内試験成績等が提出された。なお、特に記載のない限り、投与量は本薬としての用量を示す。

6.2.1 6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1：M525101-03 試験〔20■年■月～20■年■月〕）

6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者対象の国内第 I 相試験において、本薬 0.5 又は 1.0 mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。ADA 陽性⁶⁾は、0.5 mg/kg 群 1 例で投与後 78 日目に認められた。中和抗体陽性は、認められなかった。

表 2 本薬単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	T _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL/F (mL/day/kg)	V/F (mL/kg)
0.5	6	3.65±1.17	86.9±28.3	4.5 [2.0, 6.0]	13.2±3.20	6.27±1.91	116±35.9
1.0	6	7.40±1.49	169±45.3	3.5 [2.0, 6.0]	13.9±5.25	6.30±1.84	119±23.8

平均値±標準偏差、T_{max}：中央値〔最小値、最大値〕

⁴⁾ 当該試験での無毒性量（令和 4 年 2 月 14 日付け審査報告書「ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ」参照）

⁵⁾ 本剤及び 60 mg シリンジ製剤の生物学的同等性評価を目的とした予試験が実施された ■■■■■ から、■■■■■、本試験の実施は見送られた。

⁶⁾ ①治験薬投与開始前の測定結果が陰性又は欠測で、治験薬投与開始後の測定結果が陽性、②治験薬投与開始前の測定結果が陽性で、治験薬投与開始後の測定結果が陽性かつ抗体価が投与開始前の 4 倍以上、のいずれかの場合に ADA の発現が陽性と判定された。なお、M525101-04 試験及び M525101-11 試験においてプラセボから本剤へ切り替えられた症例については、本剤投与開始前後の測定結果により上記①又は②の判定が行われた。

6.2.1.2 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : M525101-04 試験 [2020年9月~2020年11月])

6歳以上13歳未満の小児AD患者対象の国内第Ⅲ相試験において、本剤30mgをQ4Wで68週間皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度は、表3のとおりであった。投与68週時までにいずれの患者においてもADA又は中和抗体陽性は認められなかった⁶⁾。

表3 本剤30mg Q4W反復皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL)

投与4週時	投与8週時	投与12週時	投与16週時	投与32週時	投与56週時	投与68週時
3.38±1.24 (38)	4.49±1.64 (38)	4.84±2.30 (38)	4.85±2.50 (38)	4.79±2.17 (37)	4.46±1.90 (37)	4.75±2.41 (37)

平均値±標準偏差 (例数)

投与44週時以降に13歳かつ体重30kg以上で、本剤60mgのQ4W投与に切り替えられた被験者7例を除く

6.2.2 PN患者における検討

6.2.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : M525101-11 試験 [2020年11月~2021年11月])

13歳以上のPN患者対象の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、初回に本剤60mgを皮下投与後、30又は60mgをQ4Wで68週間皮下投与⁷⁾したときの血清中本薬トラフ濃度は、表4のとおりであった。ADA陽性⁸⁾は、投与68週時までに本剤投与例の4.9% (11/225例：本剤30mg群2例、本剤60mg群6例、プラセボ→本剤30mg群2例、プラセボ→本剤60mg群1例)で認められ、うち中和抗体陽性は本剤60mg群の1例に認められた。

表4 本剤反復皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL)

用法・用量	投与1週時	投与2週時	投与4週時	投与8週時	投与12週時	投与16週時	投与32週時	投与56週時	投与68週時
30mg Q4W ^{a)}	6.12±1.70 (77)	5.47±1.69 (77)	3.31±1.28 (75)	2.90±1.28 (74)	2.72±1.25 (74)	2.86±1.44 (72)	3.05±1.71 (70)	3.29±1.62 (66)	2.93±1.48 (64)
60mg Q4W	6.04±1.97 (76)	5.28±1.58 (76)	3.18±1.12 (76)	4.27±1.61 (76)	4.61±1.89 (76)	4.95±2.08 (74)	5.40±2.58 (71)	5.65±2.71 (69)	5.37±2.59 (67)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 初回のみ60mg

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PN患者におけるADAの発現について

申請者は、PN患者においてADA発現が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について以下のように説明している。

13歳以上のPN患者対象のM525101-11試験において認められたADA陽性例が少なく、評価には限界があるものの、中和抗体陰性例では血清中本薬濃度、有効性及び安全性にADA発現の有無による明確な違いは認められず、ADA発現が及ぼす影響は限定的であると考えている⁸⁾。

一方、中和抗体陽性の被験者(1例)では、中和抗体が認められた投与32週以降の血清中本薬トラフ濃度は、定量下限未満であった。なお、当該症例は、16週時点でADA陽性、投与32週以降中和抗体陽

⁷⁾ 本剤2バイアルについて投与液を調製し、1バイアルにつき1シリンジを用いてそれぞれ本薬30mgを採取し、シリンジ2本を用いて本薬60mgが投与された。

⁸⁾ ADA陰性例及びADA陽性かつ中和抗体陰性例における投与16週時点の血清中本薬トラフ濃度(平均値±標準偏差、又は個別値[例数])は、本剤60mg群でそれぞれ5.11±2.06µg/mL(68例)及び3.43±1.30µg/mL(5例)、本剤30mg群でそれぞれ2.88±1.45µg/mL(70例)並びに1.38及び2.78µg/mL(2例)であった。投与16週時のPP-NRS変化率(%) (平均値±標準偏差、又は個別値[例数])は、本剤60mg群でそれぞれ-54.51±31.99(70例)及び-45.79±28.45(5例)、本剤30mg群でそれぞれ-56.71±29.76(75例)並びに-100.0及び-26.7(2例)であった。有害事象発現割合は、本剤60mg群でそれぞれ92.9%(65/70例)及び80.0%(4/5例)、本剤30mg群でそれぞれ93.3%(70/75例)及び100%(2/2例)であった。また、重篤な有害事象の発現割合は、本剤60mg群でそれぞれ12.9%(9/70例)及び40.0%(2/5例)、本剤30mg群でそれぞれ8.0%(6/75例)及び100%(2/2例)であったが、ADA陽性例で発現した重篤な有害事象について、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

性となったが、ADA 及び中和抗体の陰性期を含めて治験薬投与開始時から PP-NRS、かゆみスコア及び PN-IGA の改善は認められず、有害事象も認められなかった。

機構は、臨床試験における ADA 陽性例は限られており、ADA の発現が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であるものの、中和抗体陽性の 1 例では血清中本薬濃度低下が認められたことから、製造販売後も引き続き ADA の発現による影響について情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

7.1 AD に伴うそう痒（6 歳以上 13 歳未満の小児）

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す試験成績が提出された。なお、特に記載のない限り、TCS のランクは AD 診療ガイドラインに基づく分類で示す。

表 5 主な有効性及び安全性に関する評価資料

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 (すべて皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅲ	M525101-04	国内	TCS 又は TCI 及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬で効果不十分（抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬が安全性上の理由で推奨されない場合を除く）な中等度以上のそう痒を有する 6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者	①45 例 ②44 例	①本剤 30 mg Q4W ②プラセボ Q4W、投与 16 週以降、 本剤 30 mg Q4W	有効性・安全性 【投与 16 週時におけるかゆみスコアのベースラインからの変化量】

7.1.1 第Ⅲ相試験

7.1.1.1 国内試験（CTD 5.3.5.1-1 : M525101-04 試験〔2020 年 9 月～2021 年 12 月〕）

TCS 又は TCI 及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬で効果不十分（抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬は安全性上の理由で推奨されない場合を除く）、かつ中等度以上のそう痒を有する 6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者（表 6）（目標例数 80 例〔各群 40 例〕⁹⁾）を対象に、TCS 併用下での本剤の AD に伴うそう痒に対する有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が本邦にて実施された。

⁹⁾ 13 歳以上の AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M525101-01 試験）成績より、主要評価項目である投与 16 週時におけるかゆみスコアのベースラインからの変化量について、本剤群及びプラセボ群における期待値をそれぞれ -1.19 及び -0.58、両群の標準偏差を 0.9 と仮定したとき、有意水準両側 5% の下、検出力 80% でプラセボ群に対する統計学的な有意差を検出するのに必要な例数に、中止症例を考慮して目標例数として 80 例（1 群 40 例）と設定された。

表 6 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 6歳以上13歳未満 2. Hanifin & Rajka の AD 診断基準 (Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl 1980; 92: 44-7) に基づいて AD と診断された 3. 同意取得日の過去1年以内に、AD に対して適切なランクの TCS 又は TCI を固定の用法で4週間以上継続投与しても、医師がかゆみスコア3以上と判断したそう痒が残存していた 4. 同意取得日に、以下のいずれかの基準を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> ① 過去1年以内に AD のそう痒に対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定の用法・用量で2週間以上継続投与しても、医師がかゆみスコア3以上と判断したそう痒が残存していた ② 抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬の投与が安全性上の理由で推奨されない 5. 登録日のかゆみスコアが3以上 6. 無作為化日2日前から無作為化日までの3日間のかゆみスコアがすべて2以上、かつ2日以上は3以上 7. 無作為化日14日前から無作為化日まで AD の基礎治療が以下のいずれも満たす <ol style="list-style-type: none"> ① 皮膚症状の程度に応じたミディウムクラス若しくはストロングクラスの TCS 又は TCI による固定薬剤及び固定用法による治療 ② 全身性の抗ヒスタミン薬 (H₁ 受容体拮抗薬) 又は抗アレルギー薬^{a)}を投与している場合は固定薬剤及び固定用法・用量による治療 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 無作為化日の体重が15.0kg 未満 2. 無作為化日の EASI スコアが10 未満 3. AD の皮疹及びそう痒の評価に影響を及ぼす可能性のある疾患を合併している患者 4. 無作為化日の4週間以内に①～③、2週間以内に④又は⑤の治療を受けた <ol style="list-style-type: none"> ① 生ワクチン ② 全身性ステロイド薬、全身性免疫抑制薬 ③ AD の皮疹部に対する光線療法 ④ AD に対する薬剤・療法 (保湿外用薬^{b)}、ウィーククラスの TCS 及び選択基準に該当するものを除く) ⑤ AD 以外のそう痒治療を目的とした全身投与医薬品

- a) メディエーター遊離抑制薬、Th2 サイトカイン阻害薬、抗プラスミン薬、グリチルリチン製剤、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤
- b) ヘパリン類似物質、尿素、白色ワセリン、亜鉛華軟膏、アズレン、オリブ油、黄色ワセリン、吸水クリーム、吸水軟膏、酸化亜鉛、次没食子酸ビスマス、親水クリーム、親水軟膏、親水ワセリン、単軟膏、チンク油、白色軟膏、マクロゴール、トコフェノール酢酸エステル及びビタミン A

本試験は投与期2期 (Part A : 投与16週まで、Part B : 投与16週以降68週まで) 及び後観察期 (8週間) から構成され、用法・用量は、Part A では本剤 30 mg 又はプラセボを、Part B では本剤 30 mg¹⁰⁾を4週間間隔で皮下投与することとされ、Part B では直近のかゆみスコアが1又は0の場合は本剤の休薬が可能とされた。

保湿外用薬¹¹⁾及びウィーククラスの TCS の使用は試験期間を通して許容された。Part A では、ミディウム若しくはストロングクラスの TCS 又は TCI 及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬 (推奨されない場合を除く) を固定薬剤・固定用法で継続して使用することとされたが、TCS 及び TCI は、皮疹の症状に応じて、減量、TCS のランクダウン、中止及び休薬又は中止後の無作為化時点での TCS の再開が許容された。AD の皮疹が悪化し、有害事象と判定された場合には、医師の判断で救済治療としてミディウムクラス以上の TCS 又は TCI の追加投与が認められた。

無作為化後に治験薬が1回以上投与され、かつ無作為化後の有効性評価が1回以上実施された89例 (本剤群45例、プラセボ群44例) 全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。無作為化後に治験薬が1回以上投与され、かつ無作為化後の安全性評価が1回以上実施された全例が安全性解析対象集団¹²⁾とされた。

Part A において試験中止例は認められず、同意撤回により Part B に移行しなかった本剤群1例を除く

¹⁰⁾ 投与44週の来院時点で13歳の被験者には、44週以降、治験薬投与日の体重が30.0 kg 以上の場合は、本剤 60 mg を投与することとされた。

¹¹⁾ 表6 注b)参照

¹²⁾ Part A において、プラセボ群の1例に誤って本剤が1回投与され、当該被験者は安全性解析対象集団では本剤群として取扱うこととされたため、安全性解析対象集団は本剤群46例、プラセボ群43例とされた。

88 例（本剤群 44 例、プラセボ群 44 例）が Part B に移行した。

Part B において試験中止例は 4.5%（4/88 例）に認められ、中止理由は同意撤回 2 例、追跡不能 1 例、有害事象 1 例であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時におけるかゆみスコアのベースラインからの変化量は表 7 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表 7 投与 16 週時におけるかゆみスコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	本剤群	プラセボ群
ベースライン (OC)	3.19±0.37 (45)	3.04±0.34 (44)
投与 16 週時 (OC)	1.78±0.91 (43)	2.49±0.55 (40)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-1.32 ±0.11	-0.53 ±0.11
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	-0.78 [-1.10, -0.47]	
p 値 ^{b)}	<0.0001	

平均値±標準偏差（例数）、**太字斜体部：最小二乗平均値±標準誤差**

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、かゆみスコアのベースライン値を共変量、分散共分散構造として無構造を仮定した MMRM。なお、救済治療を開始した場合、以後欠測とみなされた

b) 有意水準両側 5%

Part A における有害事象は、本剤群 73.9%（34/46 例）、プラセボ群 65.1%（28/43 例）に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 4.3%（2/46 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 19.6%（9/46 例）、プラセボ群 4.7%（2/43 例）に認められた。

表 8 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (Part A、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (46 例)	プラセボ群 (43 例)	事象名	本剤群 (46 例)	プラセボ群 (43 例)
アトピー性皮膚炎	5 (10.9)	5 (11.6)	汗疹	2 (4.3)	0
上気道の炎症	4 (8.7)	2 (4.7)	肝機能異常	2 (4.3)	0
膿痂疹	3 (6.5)	3 (7.0)	ワクチン接種合併症	2 (4.3)	0
上咽頭炎	3 (6.5)	3 (7.0)	ざ瘡	1 (2.2)	3 (7.0)
頭痛	3 (6.5)	2 (4.7)	齲歯	1 (2.2)	3 (7.0)
紅斑	3 (6.5)	1 (2.3)	毛包炎	1 (2.2)	2 (4.7)
蕁麻疹	2 (4.3)	1 (2.3)	爪囲炎	1 (2.2)	2 (4.7)
下痢	2 (4.3)	1 (2.3)	発熱	0	3 (7.0)
胃腸炎	2 (4.3)	0	例数 (%)		

全試験期間における有害事象は、93.3%（83/89 例）に認められ、主な事象は表 9 のとおりであった。死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、3.4%（3/89 例）に認められ、このうち 1 例（膿痂疹）については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、1.1%（1/89 例）に認められた。

副作用は、29.2%（26/89 例）に認められた。

表9 3例以上に認められた有害事象（全試験期間、安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (89例)	事象名	本剤投与例 (89例)
上咽頭炎	23 (25.8)	アレルギー性鼻炎	5 (5.6)
COVID-19	21 (23.6)	咽頭炎	4 (4.5)
アトピー性皮膚炎	15 (16.9)	靭帯捻挫	4 (4.5)
ざ瘡	15 (16.9)	食物アレルギー	4 (4.5)
膿痂疹	14 (15.7)	爪囲炎	3 (3.4)
蕁麻疹	11 (12.4)	麦粒腫	3 (3.4)
ワクチン接種合併症	11 (12.4)	湿疹	3 (3.4)
上気道の炎症	10 (11.2)	創傷	3 (3.4)
頭痛	10 (11.2)	皮膚擦過傷	3 (3.4)
胃腸炎	7 (7.9)	腸炎	3 (3.4)
紅斑	7 (7.9)	咳嗽	3 (3.4)
節足動物刺傷	7 (7.9)	発熱	3 (3.4)
毛包炎	6 (6.7)	ケモカイン増加	3 (3.4)
齲歯	6 (6.7)	アレルギー性結膜炎	3 (3.4)
接触皮膚炎	5 (5.6)	皮膚乳頭腫	3 (3.4)
汗疹	5 (5.6)	例数 (%)	

7.1.R ADに伴うそう痒（6歳以上13歳未満の小児）に係る機構における審査の概略

7.1.R.1 開発計画について

申請者は、以下のように説明している。

本剤のADに伴うそう痒の小児患者に対する開発は段階的に行うこととし、はじめに免疫系が成熟しており、体重も成人とほぼ同等と考えられる13歳以上の小児を対象とし、次に本申請の対象である患者自身がかゆみを適切に評価できると考えられる6歳以上13歳未満の小児の開発を行った。現在、生後6カ月以上6歳未満の小児についても開発中である。

そう痒を有する13歳以上のAD患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験（M525101-01試験）において本剤の有効性及び安全性が確認されていること等を踏まえ、6歳以上13歳未満の日本人小児AD患者における本剤の有効性及び安全性を国内第Ⅲ相試験（M525101-04試験）成績を中心とした臨床データパッケージから評価することは可能と考えている。

また、申請者は、M525101-04試験における「対象患者」、「有効性の主要評価項目及び評価時期」、「用法・用量」及び「併用薬」について、以下のように説明している。

● 対象患者について

小児AD患者に対する基本的な治療方針は成人と変わらないとされており、保湿外用薬の継続的な使用の下、皮疹の重症度に応じたランクのTCSを適切に選択し（必要に応じてTCIを追加）、必要な量を必要な期間、的確に使用することが重要とされている。また、ADに伴うそう痒に対しては、外用療法の補助療法として抗ヒスタミン薬を内服することが提案されている（AD診療ガイドライン）。

このようなADにおける治療体系を踏まえ、M525101-04試験の対象患者は、4週間以上のTCS、TCI等の外用薬治療及び2週間以上の抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による内服治療（推奨されない場合を除く）で効果不十分な中等度以上のそう痒が残存しているAD患者とすることとした。

● 有効性の主要評価項目及び評価時期について

ADに伴うそう痒の評価に当たり、国内でADのそう痒の適応を有する抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬の小児患者を対象とした臨床試験（西日本皮膚科. 2006; 68: 553-65、西日本皮膚科. 2011; 73: 278-89）

において使用されており、6歳以上13歳未満の小児でも評価が可能と考えられた、かゆみスコアの変化量を主要評価項目として設定した。主要評価項目の評価時期は、成人と小児の薬物動態が類似しており、小児においても成人と同様に本剤投与16週後に血中本薬濃度が定常状態に達すると考えられたことから、本剤の成人AD患者を対象とした第Ⅲ相試験と同様に投与16週時とすることとした。

● 用法・用量について

以下の試験成績等から、6歳以上13歳未満の小児に対する用法・用量は「1回30mgを4週間間隔で皮下投与する」とすることとした。

- 18歳以上のAD患者を対象とした第Ⅱ相試験（CIM003JG試験）において、本薬0.1mg/kg、0.5mg/kg及び2.0mg/kg Q4Wで投与した結果、0.5mg/kg以上で本薬のそう痒VAS変化率はプラトーな状態となり、2.0mg/kg Q4Wまでの安全性が確認されている（令和4年2月14日付け審査報告書「ミチーガ皮下注用60mgシリンジ」参照）。
- 6歳以上13歳未満のAD患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（M525101-03試験）における本薬1.0mg/kg単回投与時の薬物動態（6.2.1.1項参照）は、成人AD患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（CIM001JP試験）の薬物動態（令和4年2月14日付け審査報告書「ミチーガ皮下注用60mgシリンジ」参照）と大きく異ならなかった¹³⁾。また、M525101-03試験において、本薬0.5mg/kg及び1.0mg/kg単回投与のいずれの用量でも、かゆみスコアの減少¹⁴⁾が認められ、小児に特有と考えられる安全性上の懸念は認められていない。
- 実臨床での利便性向上を考慮し、6歳以上13歳未満の小児の体重¹⁵⁾の大部分を網羅する15～60kgの患者で本薬0.5～2.0mg/kgの範囲となる体重によらない固定用量として本剤1回30mg投与を選択した。

● 併用薬について

ADにおける標準的な治療法（1項参照）を踏まえ、日常診療において本剤は保湿外用薬や抗炎症外用薬、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬との併用下で使用されることが想定されることから、M525101-04試験では保湿外用薬、TCS又はTCI及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬（推奨されない場合を除く）を併用下での有効性及び安全性を検討することとし、TCS及びTCIは皮疹の症状に応じて減量、中止、再開等を許容した（7.1.1項参照）。

機構は、以上の説明を了承し、M525101-04試験成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤のそう痒を有する6歳以上13歳未満の小児AD患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

なお、M525101-04試験では、被験者の安全性確保を目的にデータモニタリング委員会が設置され、事前に規定された複数の時点で盲検下の中間評価が実施されていた。しかしながら、当該委員会には委員として治験実施責任者等の試験運営関係者が含まれ、また当該委員会への有効性に係る追加情報の提供並びに委員及び事務局以外の治験依頼者の担当者への評価結果の共有がなされ、追加情報の提供及び評

¹³⁾ 6歳以上13歳未満のAD患者の成人AD患者に対するC_{max}及びAUC_{inf}の平均値の比は、それぞれ1.13及び1.05であった。

¹⁴⁾ 投与4週後のかゆみスコアのベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、本薬0.5mg/kg群及び1.0mg/kg群でそれぞれ-54.4±12.6%（7例）及び-61.4±29.9%（6例）であった。

¹⁵⁾ 平成29年度学校保健統計調査における平均体重±標準偏差（kg）は以下のとおり。6歳男児：21.4±3.34、6歳女児：21.0±3.22、12歳男児：44.0±9.62、12歳女児：43.6±8.01

価結果の共有に関する経緯の記録は作成されていなかった。

機構は、以下のように考える。

本来であれば被験者の安全性確保を目的とした盲検下の評価であっても、検証的試験においてデータモニタリング委員会の委員に試験に直接関与する試験運営関係者を指名することは評価の客観性確保の観点から避けるべきであった。また、経緯についての記録なく試験運営関係者を委員として含む当該委員会へ有効性に係る追加情報の提供及び委員会の構成員として規定されていない治験依頼者の担当者への評価結果の共有を行うべきではなかった。しかしながら、中間評価は盲検下で実施されていたことから、当該内容の試験結果への影響は大きいとは言えず、当該成績に基づき評価を行うことは可能と判断した。

7.1.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

中等度以上のそう痒を有する6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象としたM525101-04試験の主要評価項目である投与16週時におけるかゆみスコアのベースラインからの変化量は表7のとおりであり、プラセボ群と本剤群との比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された(7.1.1.1項参照)。また、M525101-04試験におけるそう痒に関する主な有効性評価項目の成績は表10のとおりであり、いずれの評価項目についても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、投与期間を通じてそう痒の改善が維持する傾向が認められた。

表10 そう痒に関する主な有効性評価項目の成績 (M525101-04 試験、FAS)

評価項目	評価時期	本剤群	プラセボ群	プラセボ→本剤群
かゆみスコア (OC)	ベースライン	3.19±0.37 (45)	3.04±0.34 (44)	
	4週	2.09±0.88 (45)	2.73±0.56 (44)	
	8週	1.96±0.87 (45)	2.68±0.54 (44)	
	16週	1.78±0.91 (43)	2.49±0.55 (40)	
	32週	1.56±0.91 (43)		1.64±0.85 (39)
	52週	1.47±0.82 (43)		1.45±0.78 (39)
	68週	1.36±0.87 (42)		1.25±0.71 (37)
かゆみスコア1以下達成率 (NRI)	4週	22.2 (10/45)	2.3 (1/44)	
	8週	17.8 (8/45)	2.3 (1/44)	
	16週	24.4 (11/45)	2.3 (1/44)	
	32週	35.6 (16/45)		29.5 (13/44)
	52週	44.4 (20/45)		31.8 (14/44)
	68週	44.4 (20/45)		43.2 (19/44)
そう痒 NRS 50%以上改善達成率 (NRI)	4週	31.1 (14/45)	2.3 (1/44)	
	8週	42.2 (19/45)	4.5 (2/44)	
	16週	51.1 (23/45)	15.9 (7/44)	
	32週	68.9 (31/45)		38.6 (17/44)
	52週	66.7 (30/45)		45.5 (20/44)
	68週	66.7 (30/45)		56.8 (25/44)
そう痒 NRS ≥4 改善達成率 (ベースラインのそう痒 NRS 週平均が4以上の被験者対象) (NRI)	4週	20.9 (9/43)	0 (0/44)	
	8週	27.9 (12/43)	2.3 (1/44)	
	16週	41.9 (18/43)	6.8 (3/44)	
	32週	58.1 (25/43)		31.8 (14/44)
	52週	55.8 (24/43)		40.9 (18/44)
	68週	55.8 (24/43)		47.7 (21/44)

平均値±標準偏差(例数)又は%(例数)、網掛け部:主要評価時点の成績
救済治療を開始した場合、以後欠測とみなされた

M525101-04 試験における患者背景別の部分集団解析結果は表 11 のとおりであり、各部分集団における本剤の有効性に明確な差異は認められなかった。

表 11 患者背景別の投与 16 週時におけるかゆみスコアのベースラインからの変化量 (M525101-04 試験、FAS)

		本剤群	プラセボ群
性別	男性	-1.33±0.14 (29)	-0.45±0.16 (24)
	女性	-1.29±0.19 (16)	-0.57±0.17 (20)
年齢	6 歳以上 10 歳未満	-1.30±0.15 (24)	-0.55±0.14 (29)
	10 歳以上 13 歳未満	-1.33±0.16 (21)	-0.43±0.20 (15)
体重	30 kg 未満	-1.21±0.18 (17)	-0.56±0.14 (28)
	30 kg 以上	-1.38±0.14 (28)	-0.39±0.19 (16)
AD 発症年齢	2 歳未満	-1.14±0.13 (33)	-0.45±0.13 (32)
	2 歳以上	-1.82±0.22 (11)	-0.68±0.21 (12)
ベースライン時のかゆみスコア	3 未満	-2.03±0.33 (5)	-0.78±0.26 (10)
	3 以上	-1.20±0.12 (40)	-0.45±0.13 (34)
ベースライン時の EASI スコア	21 以下	-1.47±0.14 (30)	-0.51±0.12 (37)
	21 超 50 以下	-1.01±0.19 (15)	-0.42±0.28 (7)
ベースライン時の sIGA スコア	3 以下	-1.41±0.12 (36)	-0.48±0.13 (34)
	4 以上	-0.92±0.25 (9)	-0.61±0.24 (10)
ベースライン時の TARC	1,274 ng/L 未満	-1.44±0.13 (32)	-0.47±0.14 (30)
	1,274 ng/L 以上	-1.03±0.21 (13)	-0.60±0.21 (13)

最小二乗平均値±標準誤差 (例数)

欠測値を LOCF で補完した上で、投与群、部分集団項目、投与群と部分集団項目の交互作用を固定効果、かゆみスコアのベースライン値を共変量とした ANCOVA。なお、救済治療を開始した場合、以後欠測とみなされた

M525101-04 試験における QOL に関する主な有効性評価項目の成績は表 12 のとおりであり、本剤群においてプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、本剤群で投与期間を通じて被験者及び保護者の QOL の改善傾向が認められた。

表 12 QOL に関する主な有効性評価項目の成績 (M525101-04 試験、FAS)

評価項目	評価時期	本剤群	プラセボ群	プラセボ→本剤群
CDLQI (OC)	ベースライン	8.1±4.3 (45)	8.5±4.2 (44)	
	4 週	3.0±3.2 (45)	6.2±3.5 (44)	
	8 週	3.1±2.8 (45)	5.6±3.3 (44)	
	16 週	2.4±2.5 (45)	5.3±3.4 (44)	
	32 週	2.3±2.2 (44)		3.0±2.9 (43)
	44 週	1.9±1.9 (44)		2.4±2.9 (42)
	68 週	1.7±1.9 (43)		1.8±1.3 (39)
CDLQI≥2.5 改善達成率 (ベースラインの CDLQI が 2.5 以上の被験者対象) (NRI) ^{a)}	4 週	73.8 (31/42)	50.0 (21/42)	
	8 週	78.6 (33/42)	54.8 (23/42)	
	16 週	83.3 (35/42)	57.1 (24/42)	
	32 週	76.2 (32/42)		78.6 (33/42)
	44 週	81.0 (34/42)		81.0 (34/42)
	68 週	85.7 (36/42)		83.3 (35/42)
DFI (OC)	ベースライン	8.2±5.9 (45)	8.7±5.4 (44)	
	4 週	4.3±3.4 (45)	6.5±4.8 (44)	
	16 週	3.8±3.4 (45)	6.0±4.4 (44)	
	32 週	3.1±2.7 (44)		3.5±3.7 (43)
	44 週	2.8±2.7 (44)		3.3±3.7 (42)
	68 週	2.0±2.0 (43)		2.4±2.7 (39)

平均値±標準偏差 (例数) 又は% (例数)、網掛け部：主要評価時点の成績

a) 各評価時点において各評価項目の評価対象となった被験者に対する達成した被験者の割合。各評価時点が欠測している被験者はノンレスポnderとされた

以上より、本剤の 6 歳以上 13 歳未満の小児における AD に伴うそう痒に対する有効性は示されていると考えられる。なお、皮膚症状に関する主な有効性評価項目の成績は表 13 のとおりであった。

表 13 皮膚症状に関する主な有効性評価項目の成績 (M525101-04 試験、FAS)

評価項目	評価時期	本剤群	プラセボ群	プラセボ→本剤群
EASI スコア (OC)	ベースライン	19.78±7.92 (45)	16.21±6.09 (44)	
	4 週	10.94±8.62 (45)	11.78±6.50 (44)	
	8 週	11.13±9.90 (45)	10.07±7.01 (44)	
	16 週	9.88±9.64 (45)	8.75±6.20 (44)	
	32 週	7.83±9.71 (44)		5.00±5.82 (42)
	52 週	6.33±7.65 (44)		3.22±3.06 (43)
	68 週	4.78±6.79 (43)		2.95±3.41 (40)
EASI-75 達成率 (NRI) ^{a)}	4 週	17.8 (8/45)	9.1(4/44)	
	8 週	22.2 (10/45)	15.9 (7/44)	
	16 週	31.1 (14/45)	20.5 (9/44)	
	32 週	57.8 (26/45)		59.1 (26/44)
	52 週	53.3 (24/45)		75.0 (33/44)
	68 週	66.7 (30/45)		65.9 (29/44)
sIGA スコアが 2 以上改善かつ(0/1)達成率 (NRI) ^{a)}	4 週	8.9 (4/45)	0 (0/44)	
	8 週	8.9 (4/45)	0 (0/44)	
	16 週	17.8 (8/45)	9.1 (4/44)	
	32 週	22.2 (10/45)		27.3 (12/44)
	52 週	24.4 (11/45)		36.4 (16/44)
	68 週	26.7 (12/45)		47.7 (21/44)

平均値±標準偏差 (例数) 又は% (例数)、網掛け部：主要評価時点の成績

a) 各評価時点において各評価項目の評価対象となった被験者に対する達成した被験者の割合。各評価時点が欠測している被験者はノンレスポnderとされた

機構は、以下のように考える。

中等度以上のそう痒を有する 6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者を対象とした M525101-04 試験において、主要評価項目である投与 16 週時におけるかゆみスコア変化量について、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、それ以外のそう痒に係る評価項目及び QOL に係る評価項目においても、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められていることから、本剤の 6 歳以上 13 歳未満の小児における AD に伴うそう痒に対する有効性は示されていると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.1.R.3 安全性について

7.1.R.3.1 安全性の概要

申請者は、6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者における本剤の安全性について、M525101-04 試験における安全性成績及び既承認の 13 歳以上の AD 患者を対象とした国内外 3 試験併合集団の成績に基づき、以下のように説明している。

各集団における本薬の安全性の概要は表 14 のとおりであり、6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者における本薬の安全性プロファイルは、既承認の 13 歳以上の AD 患者における本薬の安全性プロファイルと比較して明らかに異なる傾向は認められていないと考えられる。なお、投与 44 週の来院時点で 13 歳の被験者で、44 週以降の治験薬投与日の体重が 30.0 kg 以上となり、以降、本剤 60 mg 投与へ切り替えた被験者 7 例¹⁶⁾のうち、4 例に用量切替え後に有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

¹⁶⁾ いずれの被験者も Part A は本剤群であった。

表 14 安全性の概要 (安全性解析対象集団)

対象患者	6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者			13 歳以上の AD 患者
対象試験	M525101-04 試験			国内外 3 試験併合集団 ^{a)}
	Part A		全試験期間	
投与群	本剤群	プラセボ群	本剤投与例	本剤投与例
例数	46	43	89	481
総曝露期間 (人・年)	14.2	13.3	100.3	506.3
全有害事象	34 (73.9) 444.5	28 (65.1) 391.7	83 (93.3) 407.8	435 (90.4) 402.9
重篤な有害事象	2 (4.3) 14.1	0	3 (3.4) 4.0	45 (9.4) 11.3
死亡	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象 ^{b)}	2 (4.3) 14.1	0	4 (4.5) 5.0	59 (12.3) 16.0
副作用	9 (19.6) 84.7	2 (4.7) 15.1	26 (29.2) 41.9	241 (50.1) 115.2

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数。なお、総曝露期間は、各被験者の「最終投与日－初回投与日＋28」の合計 (以下の表においても同じ)。

a) 国際共同第Ⅱ相 CIM003JG 試験 (0.5 mg/kg 群 [Q4W 投与]、2.0 mg/kg 群 [Q4W 投与] 及び 2.0 mg/kg Q8W 群)、国内第Ⅲ相 M525101-01 試験及び国内第Ⅲ相 M525101-02 試験 (以下の表においても同じ)

b) 休薬及び減量を含む

機構は、M525101-04 試験における有害事象の発現状況、本薬の薬理作用、AD 患者の疾患特性等を踏まえた注目すべき有害事象の発現状況 (表 17) を確認した上で、特に以下の事象について重点的に検討を行った。

7.1.R.3.2 皮膚症状の悪化

申請者は、皮膚症状の悪化について、以下のように説明している。

13 歳以上の AD 患者を対象とした臨床試験では「AD の悪化」を注目すべき有害事象に設定していたが、「AD の悪化」以外に「皮膚症状の悪化」に関連すると考えられる浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状が複数報告されていたことから、6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者を対象とした M525101-04 試験では「AD の悪化」及び「AD の悪化には該当しない浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状」を注目すべき有害事象として設定することとした。しかしながら、前述の二つ以外にも本剤との因果関係が否定できない皮膚症状に関する有害事象が複数報告されたことから、本剤投与後に生じうる皮膚症状の悪化 (炎症の悪化を含む) に該当すると考えられた事象を事後的に精査し、「特定の皮膚関連の有害事象」と定義した上で「AD の悪化」とあわせて「皮膚症状の悪化」に係る検討が行われた (各項目の定義は 10 項参照)。

各集団における皮膚症状の悪化に係る有害事象の発現状況は表 15 のとおりであり、6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者においても、13 歳以上の AD 患者と同程度の皮膚症状の悪化の発現が認められた。なお、M525101-04 試験の全試験期間において、「AD の悪化」は 13 歳以上の AD 患者を対象とした併合集団よりも低く、「特定の皮膚関連の有害事象」は 13 歳以上の AD 患者を対象とした併合集団よりも高かった。この点に関して、13 歳以上の AD 患者対象の臨床試験で「AD の悪化」と報告された有害事象と M525101-04 試験で「AD の悪化」以外で報告された有害事象の中に皮膚症状の臨床所見が類似しているものがあり、認められた皮膚症状の差異ではなく、M525101-04 試験では試験開始時に、本剤投与により AD とは特徴の異なる皮膚症状を発現する可能性があることについて治験責任 (分担) 医師に情報提供していた点が影響した可能性が考えられる。

表 15 皮膚症状の悪化の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

対象患者	6歳以上13歳未満のAD患者			13歳以上のAD患者
	M525101-04試験			国内外 3試験併合集団
	Part A		全試験期間	
対象試験	本剤群	プラセボ群	本剤投与例	本剤投与例
投与群	本剤群	プラセボ群	本剤投与例	本剤投与例
例数	46	43	89	481
総曝露期間（人・年）	14.2	13.3	100.3	506.3
皮膚症状の悪化	9 (19.6) 77.6	7 (16.3) 60.3	33 (37.1) 51.8	176 (36.6) 51.9
ADの悪化	5 (10.9) 35.3	5 (11.6) 45.2	15 (16.9) 17.0	119 (24.7) 29.8
アトピー性皮膚炎	5 (10.9) 35.3	5 (11.6) 45.2	15 (16.9) 17.0	117 (24.3) 29.4
特定の皮膚関連の有害事象	4 (8.7) 42.3	2 (4.7) 15.1	22 (24.7) 34.9	87 (18.1) 22.5
紅斑	3 (6.5) 21.2	1 (2.3) 7.5	7 (7.9) 7.0	10 (2.1) 2.0
汗疹	2 (4.3) 21.2	0	5 (5.6) 10.0	0
湿疹	0	0	3 (3.4) 6.0	10 (2.1) 3.0
貨幣状湿疹	0	0	2 (2.2) 2.0	1 (0.2) 0.2
発疹	0	0	2 (2.2) 2.0	1 (0.2) 0.2
異汗性湿疹	0	0	1 (1.1) 1.0	13 (2.7) 3.2

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した100人・年当たりの発現件数

また、M525101-04試験及び13歳以上のAD患者を対象としたM525101-01試験における皮膚症状の悪化に関する有害事象の詳細は表16のとおりであり、重症度、転帰及び発現から回復までの期間についても13歳以上のAD患者と比較して大きな傾向の違いは認められなかった。

表 16 皮膚症状の悪化の有害事象の詳細（Part A、安全性解析対象集団）

対象患者	6歳以上13歳未満の小児AD患者 (M525101-04試験)		13歳以上のAD患者 (M525101-01試験)	
	本剤群 (30 mg)	プラセボ群	本剤群 (60 mg)	プラセボ群
投与群	本剤群 (30 mg)	プラセボ群	本剤群 (60 mg)	プラセボ群
例数	46	43	143	72
総曝露期間（人・年）	14.2	13.3	43.5	21.2
皮膚症状の悪化	11 77.6	8 60.3	53 121.8	20 94.1
重症度				
軽度	9 (81.8)	4 (50.0)	29 (54.7)	12 (60.0)
中等度	2 (18.2)	4 (50.0)	23 (43.4)	8 (40.0)
高度	0	0	1 (1.9)	0
転帰				
回復	10 (90.9)	8 (100.0)	50 (94.3)	18 (90.0)
軽快	1 (9.1)	0	1 (1.9)	2 (10.0)
未回復	0	0	2 (3.8)	0
発現から回復までの期間				
28日以下	3 (27.3)	2 (25.0)	7 (13.2)	2 (10.0)
29日以上56日以下	0	2 (25.0)	10 (18.9)	1 (5.0)
57日以上84日以下	1 (9.1)	1 (12.5)	5 (9.4)	6 (30.0)
85日以上	6 (54.5)	3 (37.5)	28 (52.8)	9 (45.0)

上段：件数、下段：総曝露期間で調整した100人・年当たりの発現件数

重症度、転帰、発現から回復までの期間：件数（皮膚症状の悪化の発現件数に対する割合〔%〕）

機構は、以下のように考える。

「皮膚症状の悪化」に係る有害事象について、6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象としたM525101-04試験においても13歳以上のAD患者と同様に認められていることから、6歳以上13歳未満の小児AD

患者においても 13 歳以上の AD 患者と同様に、本剤投与中は全身の皮膚の状態を十分に観察するとともに、「皮膚症状の悪化」が認められた場合には抗炎症外用薬等の投与、本剤の中止等の適切な対応を行う必要がある。

7.1.R.3.3 その他の事象

申請者は、「皮膚症状の悪化」以外の注目すべき有害事象について、以下のように説明している。

各集団における「皮膚症状の悪化」以外の注目すべき有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者と 13 歳以上の AD 患者で概ね類似しており、6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者において特徴的な有害事象の発現は認められなかった。なお、皮膚感染症について、13 歳以上の AD 患者に比べて 6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者で発現割合がやや高かったものの、認められた PT はいずれも 13 歳以上の AD 患者でも報告されている事象であり、重篤な皮膚感染症は 1 例 (膿痂疹) のみであった。

表 17 その他の注目すべき有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

対象患者	6 歳以上 13 歳未満の AD 患者			13 歳以上の AD 患者
	M525101-04 試験			
	Part A		全試験期間	
対象試験			国内外 3 試験併合集団	
投与群	本剤群	プラセボ群	本剤投与例	本剤投与例
例数	46	43	89	481
総曝露期間 (人・年)	14.2	13.3	100.3	506.3
感染症 (皮膚感染症を除く)	10 (21.7) 77.6	5 (11.6) 52.7	52 (58.4) 89.7	251 (52.2) 97.8
皮膚感染症	7 (15.2) 56.4	8 (18.6) 82.9	33 (37.1) 62.8	128 (26.6) 39.3
重篤な感染症	1 (2.2) 7.1	0	2 (2.2) 2.0	17 (3.5) 3.6
サイトカイン異常	0	0	3 (3.4) 3.0	14 (2.9) 2.8
過敏症関連事象	3 (6.5) 21.2	3 (7.0) 22.6	31 (34.8) 43.9	109 (22.7) 30.8
重篤な過敏症	0	0	0	4 (0.8) 0.8
アナフィラキシー反応	0	0	0	1 (0.2) 0.2
注射関連反応	1 (2.2) 7.1	0	4 (4.5) 10.0	32 (6.7) 10.3
眼合併症	0	0	10 (11.2) 11.0	39 (8.1) 9.3
喘息	0	0	1 (1.1) 1.0	12 (2.5) 2.6
末梢性浮腫	0	0	0	21 (4.4) 5.3
血中 CPK 増加	0	1 (2.3) 7.5	1 (1.1) 1.0	48 (10.0) 11.1
うつ病及び自殺/自傷	0	0	0	3 (0.6) 0.6
悪性腫瘍	0	0	0	3 (0.6) 0.8
心血管系事象	0	0	0	9 (1.9) 1.8

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数
いずれの群においても結核、ウイルス再活性化及び間質性肺疾患の発現は認められなかった

機構は、「皮膚症状の悪化」以外の注目すべき有害事象について、現時点では既承認の 13 歳以上の AD 患者と比較して、6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者において明らかに異なる発現傾向は示唆されていないと判断した。

機構は、本剤の6歳以上13歳未満の小児AD患者における安全性について、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び7.1.R.3.1～7.1.R.3.3項の検討内容を踏まえ、既承認の13歳以上のAD患者における安全性プロファイルと比較して、6歳以上13歳未満の小児AD患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていないことから、13歳以上のAD患者に対して実施されている安全対策を6歳以上13歳未満の小児AD患者においても実施することが適切である。

なお、M525101-04試験において無作為化日の28日前以降に生ワクチンを接種した患者は除外することとされ、試験期間中に生ワクチンを接種した場合は治験中止とされたことから、生ワクチン併用時の本剤の安全性については検討されていない点には留意が必要である。本薬のRMPでは重篤な感染症が重要な特定されたリスクとして設定され、添付文書においても感染症に係る注意喚起が行われていることから、本薬が感染症発現のリスクを増大させる又は感染症を重篤化させる可能性は否定できない。特に今般投与対象となる6歳以上の小児は日本小児科学会から推奨されている予防接種スケジュールで生ワクチンである麻しん・風しん混合(MR)ワクチンの定期接種推奨期間に含まれることを踏まえると、本剤投与中に生ワクチンを接種する場合は十分に注意する旨を注意喚起することが適切である。また、製造販売後の調査等において本剤の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.1.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。

小児ADに対する治療体系並びに提出された臨床試験で得られた本剤の有効性(7.1.R.2項参照)及び安全性(7.1.R.3項参照)に関する成績を踏まえると、本剤は、6歳以上13歳未満の小児AD患者に対しても、13歳以上のAD患者と同様に、TCS、TCI等の抗炎症外用薬及び抗ヒスタミン薬等による治療によってもADに伴うそう痒を十分にコントロールできない患者におけるそう痒治療の選択肢になり得ると考える。また、現在13歳以上のAD患者に対して行っている本剤投与中も皮膚症状に対する治療継続が必要である旨の注意喚起及び臨床試験における併用薬の規定等に関する情報提供については、6歳以上13歳未満の小児AD患者においても同様に実施することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.1.R.5 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.1.R.2項及び7.1.R.3項における検討から、本剤の6歳以上13歳未満の小児AD患者に対する用法・用量を申請のとおり「通常、6歳以上13歳未満の小児にはネモリズマブ(遺伝子組換え)として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。」と設定することは可能と判断した。

なお、本剤と60mgシリンジ製剤の生物学的同等性は確認されていないことから、13歳以降に引き続き本薬を投与する場合には、本剤ではなく、60mgシリンジ製剤に切り替える必要がある旨及び切替えの際は患者の状態に十分注意する必要がある旨について、適切に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.1.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について

機構は、以下のように考える。

7.1.R.3 項における検討のとおり、6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者において既承認の 13 歳以上の AD 患者における安全性リスクを上回る新たな懸念は示唆されておらず、本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、日本人小児 AD 患者における本剤の検討例数は限られており、皮膚症状の悪化も 13 歳以上の AD 患者と同様に認められていることから、製造販売後の使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性を確認するための製造販売後の調査等を実施し、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本剤投与に際しては、13 歳以上の AD 患者等に対する安全対策と同様に、小児 AD の治療に十分な知識・経験をもつ医師により使用されること、本剤投与中に皮膚症状の悪化が発現した際には抗炎症外用薬等の投与、本剤の中止等の適切な対応を行うこと、重篤な感染症の発現時には必要に応じて他科、他施設と連携して対応すること、本剤の適正使用が推進されるよう医師等の医療関係者に資材等を用いて情報提供を行うことが重要と判断した。

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

7.2 PN

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 18 に示す試験成績が提出された。なお、特に記載のない限り、TCS のランクは AD 診療ガイドラインに基づく分類で示す。

表 18 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 (すべて皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
II/III	M525101-11	国内	既存治療で効果不十分(安全性上の理由で推奨されない場合を除く)な 13 歳以上の PN 患者	①77 ②76 ③77	①本剤 30 mg Q4W (初回のみ 60 mg) ②本剤 60 mg Q4W ③プラセボ Q4W、投与 16 週以降、本剤 30 mg (初回のみ 60 mg) 又は 60 mg Q4W	有効性・安全性 【投与 16 週時における PP-NRS 週平均のベースラインからの変化率】

7.2.1 第 II/III 相試験

7.2.1.1 国内試験 (CTD 5.3.5.1-3 : M525101-11 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

ベリーストロングクラス以上の TCS 及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬で効果不十分(安全性上の理由で推奨されない場合を除く)な 13 歳以上の PN¹⁷⁾患者(表 19)(目標例数 210 例 [各群 70 例]¹⁸⁾を対象に、TCS 併用下での本剤の PN に対する有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が本邦にて実施された。

¹⁷⁾ PN の定義として「ドーム状又は疣状の、角化性で硬い孤立性の結節となる痒疹で、径 5 mm 以上を目安とする」を設定し、当該定義を臨床診断の基準として、治験責任(分担)医師により PN と診断された。

¹⁸⁾ 海外第 II 相試験 (SPR.115828 試験) ²⁾成績より主要評価項目である投与 16 週時における PP-NRS 週平均のベースラインからの変化率について、本剤 30 mg Q4W 群、本剤 60 mg Q4W 群及びプラセボ群における期待値をそれぞれ -45%、-45% 及び -25%、各群の標準偏差を 35% と仮定したとき、有意水準両側 5%、1 群 70 例の下で、本剤の各用量群とプラセボ群のいずれの対比較においても統計学的に有意差が認められる同時検出力は 86.4% となる。

表 19 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 13歳以上 2. 登録日から6カ月以上前にPNと臨床診断された 3. 登録日及び無作為化日に少なくとも上肢又は下肢にPN病変が認められ、全身で計20個以上のPNが両側性に生じている 4. 同意取得日の過去1年以内にPNに対して、ベリーストロングクラス以上のTCSを固定の用法で4週間以上継続投与しても、かゆみスコア3以上と医師が判断したそう痒が残存していた、又はTCS治療が安全性上の理由で推奨されない 5. 同意取得日に、過去にPNに対して、抗ヒスタミン薬若しくは抗アレルギー薬を医師の指示通りに2週間以上服用しても、かゆみスコア3以上と医師が判断したそう痒が残存していた、又は抗ヒスタミン薬若しくは抗アレルギー薬が安全性上の理由で推奨されない 6. 登録日のかゆみスコアが3以上かつPP-NRSが7以上 7. 無作為化日2日前から無作為化日までの3日間のかゆみスコアがすべて2以上、かつ2日以上は3以上 8. 無作為化日2日前から無作為化日までのPP-NRSがすべて7以上 9. TCSを使用可能な場合、登録日以降、固定のストロングクラスのTCSを固定用量で継続して治療している <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 無作為化日の体重が30.0kg未満 2. PN以外が原因の慢性そう痒や神経因性又は心因性のそう痒等、PNのそう痒の評価に影響を及ぼすと判断された疾患を合併している 3. PNの皮疹に影響を及ぼすと判断した疾患を合併している 4. 中等症以上（目安としてsIGAスコアが3以上）又はPNのそう痒の評価に影響を及ぼすADに伴うそう痒を有するAD患者 5. 無作為化日の4週間以内に生ワクチン、全身性ステロイド薬、全身性免疫抑制薬、ナルフラフィン塩酸塩、マクロライド系抗菌薬、ニューロキニン-1受容体拮抗薬、ガバペンチン、プレガバリン、ミロガバリンベシル酸塩、漢方薬^{a)}、レセルピン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤等又はPNに対する療法を受けた 6. 無作為化日の4週間以内に選択的セロトニン再取り込み阻害薬又は睡眠適応を有さないベンゾジアゼピン系抗不安薬の新規使用開始又は用法・用量の変更を行った 7. 登録日以降、無作為化日までにそう痒治療を目的とした全身投与医薬品の投与を受けた 8. 無作為化日の2週間以内に睡眠薬を使用した 9. PN又はADに対して、登録日以降に固定使用するストロングクラスのTCS、ミディアムクラス以下のTCS及び保湿外用薬以外の外用薬を使用した 10. 無作為化日のPN-IGAが2以下又は登録日のPN-IGAから減少した 11. 無作為化日2日前から無作為化日までの平均PP-NRSが、無作為化日7日前から無作為化日9日前までの平均PP-NRSから3以上減少した

a) 温清飲、越婢加朮湯、黄連解毒湯、柴苓湯、四物湯、大柴胡湯加減、補中益気湯、桂枝茯苓丸及び桂枝加朮附湯

本試験は、投与期2期（Part A：投与16週まで、Part B：投与16週以降68週まで）及び後観察期（8週間）から構成され、用法・用量は、Part Aでは本剤30mg（初回のみ60mg⁷⁾）若しくは60mg⁷⁾又はプラセボを4週間間隔で皮下投与することとされた。Part Bの用法・用量は、Part Aが本剤群の被験者は同じ用法・用量の本剤を継続投与、Part Aがプラセボ群の被験者は、再度無作為化され、本剤30mg（初回のみ60mg）又は60mgを4週間間隔で皮下投与⁷⁾することとされた。なお、Part Bでは、治験薬投与直近のかゆみスコアが1又は0の場合は休薬が可能とされた。

保湿外用薬¹¹⁾、ミディアムクラス以下のTCSの使用は試験期間を通して許容された。TCSを使用可能な場合、Part Aでは、PN又はADに対して、ストロングクラスのTCSを固定薬剤・固定用法で継続して使用することとされたが、皮疹の症状に応じて、減量、中止及び休薬又は中止後の無作為化時点でのTCSの再開が許容された。PN又はADの皮疹が悪化し、有害事象と判定された場合には、医師の判断で救済治療としてベリーストロングクラス以上のTCS又は抗ヒスタミン薬若しくは抗アレルギー薬の使用が認められた。

無作為化¹⁹⁾された230例（本剤30mg群77例、本剤60mg群76例、プラセボ群77例）のうち、治験薬が1回以上投与され、かつ無作為化後の有効性評価及び安全性評価が1回以上実施された229例（本剤30mg群77例、本剤60mg群76例、プラセボ群76例²⁰⁾）がそれぞれFAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

¹⁹⁾ 無作為化時のAD合併の有無が層別因子とされ、AD患者は全被験者の3割程度（約70例）までとすることとされた。

²⁰⁾ プラセボ群の1例は選択基準を満たさず除外基準に抵触していたことから、治験薬が投与されなかった。

Part A における試験中止例は、本剤 30 mg 群 6.5% (5/77 例)、本剤 60 mg 群 2.6% (2/76 例)、プラセボ群 2.6% (2/76 例) であり、主な中止理由は有害事象 (本剤 30 mg 群 4 例、本剤 60 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例) であった。Part A を完了した被験者のうち有害事象により Part B に移行しなかった本剤 60 mg 群 1 例を除く 219 例 (本剤 30 mg 群 72 例、本剤 60 mg 群 73 例、プラセボ群 74 例) が Part B に移行したが、治験薬投与前に心電図異常所見が認められたプラセボ群 1 例を除く 218 例 (本剤 30 mg 群 72 例、本剤 60 mg 群 73 例、プラセボ群 73 例) に治験薬が投与された。

Part B における試験中止例は、本剤 30 mg 群 8 例、本剤 60 mg 群 6 例、プラセボ→本剤 30 mg 群 1 例、プラセボ→本剤 60 mg 群 4 例に認められ、主な中止理由は同意撤回 (本剤 30 mg 群 5 例、本剤 60 mg 群 4 例、プラセボ→本剤 60 mg 群 1 例) 及び有害事象 (本剤 30 mg 群 3 例、本剤 60 mg 群 2 例、プラセボ→本剤 60 mg 群 1 例) であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における PP-NRS 週平均のベースラインからの変化率 (定義は 10 項参照) は表 20 のとおりであり、プラセボ群と本剤 30 mg 群及び本剤 60 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表 20 投与 16 週時における PP-NRS 週平均のベースラインからの変化率 (FAS)

	本剤 30 mg 群	本剤 60 mg 群	プラセボ群
ベースライン (OC)	8.61±0.90 (77)	8.51±0.93 (76)	8.56±0.95 (76)
投与 16 週時 (OC)	3.37±2.45 (67)	3.81±2.69 (71)	6.93±2.32 (64)
PP-NRS 週平均の変化量 ^{a)}	-5.25±0.30	-4.78±0.30	-1.58±0.30
PP-NRS 週平均の変化率 ^{a)}	-61.05±3.51	-55.95±3.45	-18.57±3.53
プラセボ群との差 [95%CI] p 値 ^{b)}	-42.48 [-51.91, -33.05] <0.0001	-37.38 [-46.70, -28.06] <0.0001	

平均値±標準偏差 (例数)、**太字斜体部**: 最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの PP-NRS 週平均と AD 合併の有無を共変量、分散共分散構造に無構造を仮定した MMRM。なお、救済治療を開始した場合、以後欠測とみなされた

b) 有意水準両側 5%、本剤 30 mg 群及び本剤 60 mg 群とプラセボ群との対比較について Hochberg 法により仮説検定の多重性を調整

Part A における有害事象は、本剤 30 mg 群 66.2% (51/77 例)、本剤 60 mg 群 64.5% (49/76 例)、プラセボ群 53.9% (41/76 例) に認められ、主な事象は表 21 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 30 mg 群 2.6% (2/77 例 [不安定狭心症、椎間板突出各 1 例])、本剤 60 mg 群 3.9% (3/76 例 [心筋梗塞、成長ホルモン欠乏症、白内障各 1 例])、プラセボ群 6.6% (5/76 例 [大腸ポリープ切除、白内障手術、細菌性腸炎、大動脈解離、リンパ腫各 1 例]) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤 30 mg 群 5.2% (4/77 例)、本剤 60 mg 群 3.9% (3/76 例)、プラセボ群 2.6% (2/76 例) に認められた。

副作用は、本剤 30 mg 群 29.9% (23/77 例)、本剤 60 mg 群 21.1% (16/76 例)、プラセボ群 11.8% (9/76 例) に認められた。

表 21 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (Part A、安全性解析対象集団)

事象名	本剤 30 mg 群 (77 例)	本剤 60 mg 群 (76 例)	プラセボ群 (76 例)
ワクチン接種合併症	8 (10.4)	8 (10.5)	6 (7.9)
神経皮膚炎	7 (9.1)	6 (7.9)	13 (17.1)
湿疹	6 (7.8)	3 (3.9)	3 (3.9)
紅斑	5 (6.5)	4 (5.3)	1 (1.3)
皮膚炎	5 (6.5)	1 (1.3)	0
毛包炎	4 (5.2)	4 (5.3)	1 (1.3)
ざ瘡	3 (3.9)	2 (2.6)	1 (1.3)
蕁麻疹	3 (3.9)	2 (2.6)	1 (1.3)
貨幣状湿疹	3 (3.9)	0	0
蜂巣炎	3 (3.9)	0	5 (6.6)
アトピー性皮膚炎	2 (2.6)	3 (3.9)	0
接触皮膚炎	2 (2.6)	1 (1.3)	0
手皮膚炎	2 (2.6)	0	0
気管支炎	2 (2.6)	0	0
挫傷	2 (2.6)	0	0
神経痛	2 (2.6)	0	0
上咽頭炎	1 (1.3)	2 (2.6)	0
末梢性浮腫	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)
下痢	0	3 (3.9)	1 (1.3)
発熱	0	2 (2.6)	2 (2.6)
上腹部痛	0	2 (2.6)	1 (1.3)
皮膚感染	0	1 (1.3)	2 (2.6)
足部白癬	0	1 (1.3)	2 (2.6)
爪囲炎	0	0	3 (3.9)

例数 (%)

全試験期間における有害事象は、本剤 30 mg 投与例で 92.0% (103/112 例)、本剤 60 mg 投与例で 91.2% (103/113 例) に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 30 mg 投与例 10.7% (12/112 例 [不安定狭心症、椎間板突出、大腿骨頸部骨折、ネフローゼ症候群、ホジキン病、脳出血、神経性無食欲症、入院、腸炎/肋骨骨折、睡眠時無呼吸症候群、咽頭ポリープ、心筋症各 1 例])、本剤 60 mg 投与例 13.3% (15/113 例 [COVID-19 各 2 例、直腸癌、直腸癌/胆嚢切除、心筋梗塞、成長ホルモン欠乏症、白内障、白内障手術、プリンツメタル狭心症、急性心筋梗塞、肝障害、膵炎、腰部脊柱管狭窄症、肺水腫/肺障害、処置後出血各 1 例]) に認められ、このうち本剤 60 mg 投与例の肝障害、肺水腫/肺障害各 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 30 mg 投与例 6.3% (7/112 例)、本剤 60 mg 投与例 4.4% (5/113 例) に認められた。

副作用は、本剤 30 mg 投与例 39.3% (44/112 例)、本剤 60 mg 投与例 38.9% (44/113 例) に認められた。

表 22 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（全試験期間、安全性解析対象集団）

事象名	本剤 30 mg 投与例 (112 例)	本剤 60 mg 投与例 (113 例)	事象名	本剤 30 mg 投与例 (112 例)	本剤 60 mg 投与例 (113 例)
ワクチン接種合併症	27 (24.1)	35 (31.0)	丘疹	4 (3.6)	2 (1.8)
湿疹	23 (20.5)	11 (9.7)	膿痂疹	4 (3.6)	2 (1.8)
COVID-19	16 (14.3)	16 (14.2)	水疱	4 (3.6)	1 (0.9)
貨幣状湿疹	10 (8.9)	7 (6.2)	皮膚剥脱	4 (3.6)	1 (0.9)
蕁麻疹	9 (8.0)	9 (8.0)	皮膚擦過傷	4 (3.6)	1 (0.9)
上咽頭炎	9 (8.0)	8 (7.1)	高血圧	4 (3.6)	1 (0.9)
紅斑	8 (7.1)	10 (8.8)	関節痛	3 (2.7)	5 (4.4)
毛包炎	7 (6.3)	10 (8.8)	下痢	3 (2.7)	4 (3.5)
神経皮膚炎	7 (6.3)	8 (7.1)	口腔咽頭痛	3 (2.7)	4 (3.5)
接触皮膚炎	7 (6.3)	7 (6.2)	異汗性湿疹	3 (2.7)	4 (3.5)
皮膚炎	7 (6.3)	3 (2.7)	背部痛	2 (1.8)	8 (7.1)
ざ瘡	6 (5.4)	8 (7.1)	アトピー性皮膚炎	2 (1.8)	7 (6.2)
齲歯	5 (4.5)	7 (6.2)	ワクチン接種部位疼痛	2 (1.8)	6 (5.3)
挫傷	5 (4.5)	6 (5.3)	結膜炎	2 (1.8)	5 (4.4)
蜂巣炎	5 (4.5)	3 (2.7)	節足動物刺傷	2 (1.8)	5 (4.4)
発熱	4 (3.6)	5 (4.4)	咽頭炎	1 (0.9)	6 (5.3)
頭痛	4 (3.6)	3 (2.7)	外耳炎	1 (0.9)	5 (4.4)

例数 (%)

7.2.R PNに係る機構における審査の概略

7.2.R.1 開発計画について

申請者は、PN に対する本剤の開発計画について、以下のように説明している。

国内外において確立された PN の診断基準はないものの、慢性痒疹の概念と分類に国内外で大きな差はなく、TCS が第一選択薬とされている治療実態に大きな差はない（痒疹診療ガイドライン、J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 1059-65 等）。また、既承認効能・効果において、本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていない（令和 4 年 2 月 14 日付け審査報告書「ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ」参照）ことから、外国人 PN そう痒患者を対象とした海外第 II 相試験（SPR.115828 試験）²⁾の結果を参考に計画した国内第 II/III 相試験（M525101-11 試験）成績を中心に臨床データパッケージを構築し、日本人 PN 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

また、申請者は、M525101-11 試験における「対象患者」、「有効性の主要評価項目及び評価時期」、「用法・用量」及び「併用薬」について、以下のように説明している。

● 対象患者について

PN における標準的な治療法（1 項参照）を踏まえ、本剤は TCS 及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬で効果不十分な患者での使用が想定されたことから、M525101-11 試験では、ベリーストロンクラス以上の TCS を固定用法で 4 週間以上及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を 2 週間以上継続して使用（推奨されない場合を除く）しても、かゆみスコア 3 以上が残存する患者を対象とすることとした。

また、PN 患者の約半数が AD を合併すると報告されていることから（J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27: 550-7）、本剤の PN に対する有効性評価への影響を考慮して中等度以上（目安として sIGA が 3 以上）又は PN のそう痒の評価に影響を及ぼす AD のそう痒を有する AD 患者は除外した。

なお、PN は中年以降に発症しやすいとされているものの、年齢を問わず発症することから（J Fam Pract. 2015; 64: 221-6）、M525101-11 試験の計画時点で、日本人 AD 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されていた 13 歳以上の PN 患者を対象とした。

- 有効性の主要評価項目及び評価時期について

PNは強いそう痒を伴い、そう痒による搔破行動により itch-scratch-cycle が引き起こされることで皮膚症状の形成・拡大に関与していると考えられていること、また、そう痒はPN患者のQOL低下の主たる要因となっていること（J Am Acad Dermatol 2020; 83: 1567-75）から、そう痒はPNにおいて最も重要な症状と考えられる。したがって、M525101-11試験においても海外第Ⅱ相試験と同様に過去24時間の最大値のそう痒を評価するPP-NRSを用いて、PP-NRS週平均のベースラインからの変化率を主要評価項目として設定した。また、成人及び13歳以上の小児AD患者を対象とした国内第Ⅲ相試験成績から、血中本薬濃度が投与16週後までに定常状態に達すると考えられた（令和4年2月14日付け審査報告書「ミチーガ皮下注用60mgシリンジ」参照）ことから、投与16週時を主要評価項目の評価時期とした。

- 用法・用量について

海外第Ⅱ相試験におけるプラセボ群と本薬0.5mg/kg Q4W群の比較において、プラセボに対して本薬で上回る結果が確認された²¹⁾。ADに伴うそう痒に対して、本薬の有効性は0.5mg/kg以上の用量でプラトリーな状態となり、2.0mg/kg Q4Wまでの安全性が確認されていたことから（令和4年2月14日付け審査報告書「ミチーガ皮下注用60mgシリンジ」参照）、AD同様、30～120kgのPN患者に0.5～2.0mg/kgの投与に相当する「60mgの4週間間隔投与」を設定した。また、60mg Q4Wよりも低用量の有効性を検討するため、日本人の平均体重である60kgの患者で0.5mg/kg Q4W相当となる「30mgの4週間間隔投与」を設定した。なお、30mg Q4Wでは、早期に血中薬物濃度を定常状態に到達させるため、初回投与量は60mgとした。

- 併用薬について

PNにおける標準的な治療法（1項参照）を踏まえ、日常診療において本剤は保湿外用薬や抗炎症外用薬との併用下で使用されることが想定されることから、M525101-11試験ではTCS（推奨されない場合を除く）を併用下での有効性及び安全性を検討することとし、皮疹の症状に応じたTCSの減量、中止、再開、保湿外用薬の追加等を許容した。

機構は、以上の説明を了承し、M525101-11試験成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤のPN患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.2.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

TCS及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬で効果不十分なPN患者を対象としたM525101-11試験の主要評価項目である、投与16週時におけるPP-NRS週平均のベースラインからの変化率は表20のとおりであり、プラセボ群と本剤30mg群及び本剤60mg群の各対比較において両群で統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（7.2.1項参照）。また、主な有効性評価項目の成績は表23のとおりであり、PN患者におけるそう痒、皮膚病変、QOL等に関するいずれの評価項目においても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

²¹⁾ 主要評価項目とされた投与4週時におけるPP-NRS週平均のベースラインからの変化率は本薬0.5mg/kg Q4W群で-53.4%、プラセボ群で-15.3%であり、プラセボ群との差[95%CI]は-38.0 [-51.0, -25.0] %であった。

表 23 主な有効性評価項目の成績 (M525101-11 試験、FAS)

評価項目	評価時期	本剤 30 mg 群	本剤 60 mg 群	プラセボ群	プラセボ→ 本剤 30 mg 群	プラセボ→ 本剤 60 mg 群
PP-NRS (OC) ^{a)}	ベースライン	8.61±0.90 (77)	8.51±0.93 (76)	8.56±0.95 (76)		
	4 週	4.98±2.50 (74)	5.40±2.51 (76)	7.91±1.34 (72)		
	8 週	4.16±2.52 (69)	4.54±2.61 (76)	7.51±1.88 (71)		
	16 週	3.37±2.45 (67)	3.81±2.69 (71)	6.93±2.32 (64)		
	32 週	2.29±2.01 (67)	2.64±2.42 (68)		2.90±2.34 (29)	3.44±2.25 (31)
	52 週	2.13±1.88 (63)	2.23±2.31 (66)		2.22±2.22 (29)	2.71±2.06 (31)
	68 週	1.83±1.64 (60)	2.01±2.31 (64)		1.92±1.99 (29)	2.41±1.83 (29)
PP-NRS≥4 改善達成率 ^{ab)}	4 週	40.3 (31/77)	32.9 (25/76)	0 (0/76)		
	8 週	49.4 (38/77)	46.1 (35/76)	6.6 (5/76)		
	16 週	62.3 (48/77)	56.6 (43/76)	11.8 (9/76)		
	32 週	74.0 (57/77)	69.7 (53/76)		63.9 (23/36)	54.1 (20/37)
	52 週	74.0 (57/77)	72.4 (55/76)		72.2 (26/36)	62.2 (23/37)
	68 週	71.4 (55/77)	73.7 (56/76)		75.0 (27/36)	59.5 (22/37)
頭頸部を除く全身 の PN 数 (OC)	ベースライン	226.5±349.3 (77)	157.2±133.4 (76)	133.8±113.4 (76)		
	8 週	114.1±234.9 (76)	63.1±67.8 (76)	118.6±132.3 (76)		
	16 週	62.6±125.1 (72)	44.3±59.7 (72)	127.0±152.5 (75)		
	32 週	25.0±36.9 (71)	30.7±63.2 (72)		31.0±42.5 (35)	43.2±89.2 (35)
	56 週	12.4±28.2 (67)	21.0±59.4 (69)		9.7±17.2 (35)	14.6±26.2 (35)
	68 週	7.5±12.4 (65)	15.1±52.6 (67)		5.9±12.5 (35)	14.7±23.0 (33)
PN-IGA が 2 以上 改善かつ(0/1)達成 率 ^{b)}	4 週	6.5 (5/77)	13.2 (10/76)	0 (0/76)		
	8 週	19.5 (15/77)	23.7 (18/76)	2.6 (2/76)		
	16 週	41.6 (32/77)	39.5 (30/76)	3.9 (3/76)		
	32 週	53.2 (41/77)	56.6 (43/76)		47.2 (17/36)	37.8 (14/37)
	52 週	63.6 (49/77)	68.4 (52/76)		61.1 (22/36)	62.2 (23/37)
	68 週	70.1 (54/77)	69.7 (53/76)		77.8 (28/36)	67.6 (25/37)
PN-IGA(0) 達成率 ^{b)}	4 週	0 (0/77)	1.3 (1/76)	0 (0/76)		
	8 週	1.3 (1/77)	2.6 (2/76)	0 (0/76)		
	16 週	14.3 (11/77)	14.5 (11/76)	0 (0/76)		
	32 週	26.0 (20/77)	25.0 (19/76)		16.7 (6/36)	5.4 (2/37)
	52 週	27.3 (21/77)	35.5 (27/76)		27.8 (10/36)	18.9 (7/37)
	68 週	35.1 (27/77)	40.8 (31/76)		44.4 (16/36)	35.1 (13/37)
PP-NRS≥4 改善 達成かつ PN-IGA が 2 以上改善かつ (0/1)達成率 ^{ab)}	4 週	3.9 (3/77)	7.9 (6/76)	0 (0/76)		
	8 週	14.3 (11/77)	17.1 (13/76)	1.3 (1/76)		
	16 週	32.5 (25/77)	30.3 (23/76)	3.9 (3/76)		
	36 週	42.9 (33/77)	48.7 (37/76)		38.9 (14/36)	27.0 (10/37)
	52 週	53.2 (41/77)	55.3 (42/76)		55.6 (20/36)	48.6 (18/37)
	68 週	57.1 (44/77)	57.9 (44/76)		63.9 (23/36)	54.1 (20/37)
TCS 中止 達成率 ^{b)}	4 週	0 (0/77)	1.3 (1/76)	0 (0/76)		
	8 週	2.6 (2/77)	1.3 (1/76)	0 (0/76)		
	16 週	1.3 (1/77)	1.3 (1/76)	2.6 (2/76)		
	32 週	6.5 (5/77)	7.9 (6/76)		5.6 (2/36)	8.1 (3/37)
	56 週	9.1 (7/77)	13.2 (10/76)		11.1 (4/36)	13.5 (5/37)
	68 週	9.1 (7/77)	15.8 (12/76)		11.1 (4/36)	16.2 (6/37)
DLQI (OC)	ベースライン	11.9±5.3 (75)	11.5±4.9 (74)	12.2±5.6 (74)		
	4 週	6.0±4.8 (74)	6.1±4.7 (74)	9.5±6.1 (74)		
	8 週	5.4±4.6 (74)	5.2±4.4 (74)	9.6±6.0 (74)		
	16 週	4.4±3.9 (70)	5.1±4.7 (72)	9.3±6.2 (73)		
	32 週	3.3±3.1 (69)	4.1±4.0 (70)		5.3±5.0 (34)	4.1±3.7 (34)
	56 週	2.6±2.9 (65)	3.5±4.0 (67)		4.2±3.8 (34)	3.4±2.9 (34)
	68 週	2.8±2.7 (63)	3.0±3.6 (65)		3.7±4.5 (34)	3.2±2.9 (32)
ISI (OC)	ベースライン	14.4±6.8 (77)	15.4±5.4 (74)	15.5±6.5 (76)		
	4 週	7.8±6.1 (76)	7.6±5.9 (74)	12.5±6.3 (76)		
	8 週	7.3±5.9 (76)	6.3±4.7 (74)	12.6±6.3 (76)		
	16 週	6.7±5.5 (72)	6.3±5.2 (72)	12.0±6.9 (75)		
	32 週	5.1±5.3 (71)	5.5±4.8 (70)		6.9±4.6 (35)	6.3±5.0 (35)
	56 週	4.8±4.9 (67)	5.3±4.9 (67)		6.8±5.1 (35)	6.3±5.0 (35)
	68 週	4.8±4.8 (65)	5.3±4.5 (65)		7.5±5.9 (35)	6.0±5.0 (33)

平均値±標準偏差 (例数)、達成率：% (例数)、網掛け部：主要評価時点の成績

a) 救済治療を開始した場合、以後欠測とみなされた

b) 各評価時点において各評価項目の評価が行われた被験者に対する達成した被験者の割合。各評価時点が欠測している被験者はノンレスポンドとされた

M525101-11 試験における患者背景別の部分集団の投与 16 週時における PP-NRS のベースラインからの変化率及び頭頸部を除く全身の PN 数の変化率は表 24 のとおりであり、すべての部分集団において本剤群でプラセボ群を上回る改善が認められ、各部分集団における本剤の有効性に明確な差異は認められなかった。

表 24 患者背景別の部分集団における投与 16 週時の有効性評価項目の成績 (M525101-11 試験、FAS)

		PP-NRS のベースラインからの変化率 ^{a)}			頭頸部を除く全身の PN 数の変化率 ^{b)}		
		本剤 30 mg 群	本剤 60 mg 群	プラセボ群	本剤 30 mg 群	本剤 60 mg 群	プラセボ群
性別	男性	-52.79±5.09 (37)	-54.42±5.19 (34)	-18.55±5.03 (36)	-59.65±9.69 (37)	-59.02±10.06 (34)	-14.97±9.75 (36)
	女性	-68.40±4.94 (40)	-60.50±5.04 (42)	-20.84±5.19 (40)	-72.84±9.30 (40)	-61.46±8.99 (42)	2.83±9.45 (40)
年齢	13 歳以上 35 歳未満	-74.06±8.73 (11)	-55.36±8.07 (13)	-24.95±10.97 (7)	-68.42±17.68 (11)	-52.32±16.26 (13)	-25.17±22.17 (7)
	35 歳以上 55 歳未満	-58.86±5.12 (36)	-59.72±5.17 (36)	-23.11±5.17 (36)	-72.03±9.81 (36)	-70.00±9.76 (36)	-14.65±9.88 (36)
	55 歳以上	-54.45±5.91 (30)	-51.59±6.25 (27)	-11.09±5.62 (33)	-59.08±10.68 (30)	-51.54±11.24 (27)	6.99±10.14 (33)
体重	60 kg 未満	-74.43±5.40 (31)	-54.37±5.05 (36)	-16.47±5.22 (35)	-74.05±10.62 (31)	-66.96±9.75 (36)	-2.29±10.09 (35)
	60 kg 以上	-51.22±4.57 (46)	-60.18±4.97 (40)	-21.91±4.81 (41)	-61.06±8.66 (46)	-54.29±9.33 (40)	-8.73±9.19 (41)
罹病歴	4.1 年未満	-61.97±5.08 (41)	-56.95±4.99 (39)	-22.07±5.43 (33)	-70.23±9.15 (41)	-66.52±9.34 (39)	-20.27±10.20 (33)
	4.1 年以上	-58.82±5.20 (36)	-57.34±5.61 (36)	-17.66±5.21 (41)	-62.62±9.84 (36)	-53.47±9.71 (36)	7.30±9.18 (41)
AD 合併	あり	-56.15±8.35 (12)	-65.62±9.14 (10)	-33.63±9.14 (10)	-65.38±16.77 (12)	-64.47±18.33 (10)	-50.06±18.28 (10)
	なし	-57.02±3.59 (65)	-51.64±3.56 (66)	-12.71±3.56 (66)	-66.57±7.26 (65)	-59.67±7.11 (66)	1.37±7.28 (66)
アレルギー疾患 ^{c)} の既往歴 又は合併	あり	-62.82±4.46 (47)	-60.17±4.54 (47)	-16.75±4.57 (46)	-70.61±8.55 (47)	-59.00±8.55 (47)	-6.02±8.86 (46)
	なし	-55.50±6.04 (30)	-51.28±6.11 (29)	-21.84±6.04 (30)	-59.66±10.81 (30)	-62.46±10.87 (29)	-5.40±10.69 (30)
ベースラインの頭頸部を除く全身の PN 数	100 個未満	-55.57±5.98 (27)	-56.36±5.34 (35)	-23.51±5.13 (39)	-73.58±11.30 (27)	-49.59±9.93 (35)	-10.46±9.40 (39)
	100 個以上	-63.25±4.46 (50)	-58.31±4.93 (41)	-15.05±5.12 (37)	-65.79±8.31 (50)	-71.21±9.17 (41)	-7.18±9.65 (37)
ベースラインの PP-NRS	9 未満	-63.81±4.80 (45)	-56.80±4.61 (46)	-19.71±4.78 (47)	-67.37±8.69 (45)	-52.35±8.54 (46)	2.17±8.48 (47)
	9 以上	-56.42±5.43 (32)	-58.86±5.92 (30)	-19.39±5.70 (29)	-65.76±10.67 (32)	-72.89±10.67 (30)	-19.62±11.00 (29)
ベースラインの PN-IGA	3	-60.08±5.29 (35)	-61.62±5.13 (36)	-21.36±4.89 (41)	-78.84±9.93 (35)	-52.76±9.90 (36)	-7.70±9.25 (41)
	4	-60.33±4.85 (42)	-52.94±5.16 (40)	-16.30±5.42 (35)	-55.31±9.76 (42)	-66.94±9.61 (40)	-3.78±10.04 (35)
抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬の併用	あり	-60.76±8.04 (13)	-59.92±11.14 (7)	-10.97±6.39 (24)	-67.47±16.28 (13)	-78.76±22.12 (7)	9.75±12.11 (24)
	なし	-60.28±4.37 (64)	-56.93±4.09 (69)	-22.97±4.49 (52)	-65.92±7.38 (64)	-58.39±7.04 (69)	-12.66±8.10 (52)
投与開始時の TARC 値	500 ng/L 未満	-69.72±5.88 (30)	-62.01±5.08 (40)	-21.87±5.74 (32)	-74.63±10.69 (30)	-55.55±9.25 (40)	-2.70±10.52 (32)
	500 ng/L 以上	-56.13±4.46 (47)	-54.27±5.16 (36)	-19.19±4.65 (44)	-61.04±8.78 (47)	-65.66±9.81 (36)	-7.94±8.84 (44)

最小二乗平均値±標準誤差 (例数)、救済治療を開始した場合、以後欠測とみなされた

- a) 欠測値を LOCF で補完した上で、投与群、部分集団項目、投与群と部分集団項目の交互作用を固定効果、AD 合併の有無を共変量とした ANCOVA
b) 欠測値を LOCF で補完した上で、投与群、部分集団項目、投与群と部分集団項目の交互作用を固定効果、カテゴリ化されたベースラインの頭頸部を除く全身の PN 数を共変量 (ベースラインの頭頸部を除く全身の PN 数による部分集団解析には含めない) とした ANCOVA
c) AD、気管支喘息、花粉症、アレルギー性鼻炎、アトピー性結膜炎、食物アレルギー等

機構は、以下のように考える。

TCS 及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬で効果不十分な PN 患者を対象とした M525101-11 試験において、主要評価項目である投与 16 週時における PP-NRS 週平均のベースラインからの変化率について、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、その他の有効性評価項目もプラセボ群と比較して本剤群で良好な成績であり、そう痒、皮膚病変及び QOL は同時期に改善する傾向が認められた。以上より、本剤の PN に対する有効性は示されていると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.2.R.3 安全性について

7.2.R.3.1 安全性の概要

申請者は、PN 患者における本剤の安全性について、PN 患者を対象とした M525101-11 試験における安全性成績及び既承認の 13 歳以上の AD 患者を対象とした国内外 3 試験併合集団の成績に基づき、以下のように説明している。

各集団における本薬の安全性の概要は表 25 のとおりであり、PN 患者における本薬の安全性プロファイルは、既承認の 13 歳以上の AD 患者における本薬の安全性プロファイルと比較して明らかに異なる傾向は認められていないと考える。

表 25 安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象患者	13 歳以上の PN 患者					13 歳以上の AD 患者
	国内 M525101-11 試験					国内外 3 試験併合集団
対象試験	Part A			全試験期間		
	投与群	本剤 30 mg 群	本剤 60 mg 群	プラセボ群	本剤 30 mg 投与例	本剤 60 mg 投与例
例数	77	76	76	112	113	481
総曝露期間（人・年）	23.0	23.3	23.5	126.1	127.3	506.3
全有害事象	51 (66.2) 509.7	49 (64.5) 407.0	41 (53.9) 366.4	103 (92.0) 383.0	103 (91.2) 381.8	435 (90.4) 402.9
重篤な有害事象	2 (2.6) 8.7	3 (3.9) 12.9	5 (6.6) 21.3	12 (10.7) 10.3	15 (13.3) 13.4	45 (9.4) 11.3
死亡	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象 ^{a)}	8 (10.4) 52.3	5 (6.6) 21.4	3 (3.9) 12.8	17 (15.2) 18.2	12 (10.6) 11.8	59 (12.3) 16.0
副作用	23 (29.9) 148.1	16 (21.1) 141.4	9 (11.8) 46.9	44 (39.3) 86.4	44 (38.9) 78.6	241 (50.1) 115.2

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

a) 休薬及び減量を含む

機構は、M525101-11 試験における有害事象の発現状況、本薬の薬理作用、PN 患者の疾患特性等を踏まえた注目すべき有害事象の発現状況（表 28）を確認した上で、特に以下の事象について重点的に検討を行った。

7.2.R.3.2 皮膚症状の悪化

申請者は、皮膚症状の悪化について、以下のように説明している。

13 歳以上の AD 患者を対象とした臨床試験における皮膚症状に関する有害事象の発現状況を踏まえ、PN 患者を対象とした M525101-11 試験では「AD（悪化又は再燃を含む）」及び「浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状」を注目すべき有害事象として設定し、医師がこれらに該当すると判断した事象を集計す

ることとした。その結果、「AD（悪化又は再燃を含む）」及び「浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状」に該当すると判断された事象以外にも本剤との因果関係が否定できない皮膚症状が複数報告されたことから、本剤投与後に生じる皮膚症状の悪化（炎症の悪化を含む）に該当すると考えられた事象を事後的に精査し、「特定の皮膚関連の有害事象」²²⁾と定義した上で「AD（悪化又は再燃を含む）」とあわせて「皮膚症状の悪化」に係る検討が行われた（各項目の定義は 10 項参照）。

各集団における皮膚症状の悪化に係る有害事象の発現割合は表 26 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で皮膚症状の悪化が多く認められ、また、本剤 60 mg 群より本剤 30 mg 群で発現割合がやや高かった。また、13 歳以上の AD 患者と比較して PN 患者では皮膚症状の悪化の発現割合が高く、特に湿疹、貨幣状湿疹、神経皮膚炎及び丘疹が多く認められた。

表 26 皮膚症状の悪化の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

対象患者	13 歳以上の PN 患者					13 歳以上の AD 患者
	国内 M525101-11 試験					国内外 3 試験併合集団
対象試験	Part A		プラセボ群	全試験期間		本剤投与例
投与群	本剤 30 mg 群	本剤 60 mg 群		本剤 30 mg 投与例	本剤 60 mg 投与例	
例数	77	76	76	112	113	481
総曝露期間（人・年）	23.0	23.3	23.5	126.1	127.3	506.3
皮膚症状の悪化	31 (40.3) 187.3	22 (28.9) 124.2	17 (22.4) 85.2	62 (55.4) 88.8	52 (46.0) 80.9	176 (36.6) 51.9
AD の悪化	2 (2.6) 8.7	3 (3.9) 12.9	0	2 (1.8) 1.6	7 (6.2) 6.3	119 (24.7) 29.8
アトピー性皮膚炎	2 (2.6) 8.7	3 (3.9) 12.9	0	2 (1.8) 1.6	7 (6.2) 6.3	117 (24.3) 29.4
特定の皮膚関連の有害事象	29 (37.7) 178.6	20 (26.3) 111.4	17 (22.4) 85.2	60 (53.6) 87.2	48 (42.5) 74.6	87 (18.1) 22.5
神経皮膚炎	7 (9.1) 30.5	6 (7.9) 25.7	13 (17.1) 55.4	7 (6.3) 6.3	8 (7.1) 6.3	0
湿疹	6 (7.8) 26.1	3 (3.9) 12.9	3 (3.9) 12.8	23 (20.5) 22.2	11 (9.7) 10.2	10 (2.1) 3.0
紅斑	5 (6.5) 30.5	4 (5.3) 17.1	1 (1.3) 4.3	8 (7.1) 7.9	10 (8.8) 11.0	10 (2.1) 2.0
皮膚炎	5 (6.5) 21.8	1 (1.3) 4.3	0	7 (6.3) 5.6	3 (2.7) 2.4	5 (1.0) 1.0
貨幣状湿疹	3 (3.9) 13.1	0	0	10 (8.9) 9.5	7 (6.2) 7.9	1 (0.2) 0.2
異汗性湿疹	1 (1.3) 4.4	1 (1.3) 4.3	1 (1.3) 4.3	3 (2.7) 2.4	4 (3.5) 3.1	13 (2.7) 3.2
皮膚剥脱	1 (1.3) 4.4	1 (1.3) 4.3	0	4 (3.6) 3.2	1 (0.9) 0.8	4 (0.8) 0.8
丘疹	1 (1.3) 4.4	0	0	4 (3.6) 3.2	2 (1.8) 1.6	0
水疱	0	1 (1.3) 4.3	0	4 (3.6) 3.2	1 (0.9) 0.8	1 (0.2) 0.2

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

また、M525101-11 試験及び 13 歳以上の AD 患者を対象とした M525101-01 試験における皮膚症状の悪化に関する有害事象の詳細は表 27 のとおりであり、重症度、転帰及び発現から回復までの期間に用量間で差はなく、PN 患者と 13 歳以上の AD 患者で大きな傾向の違いは認められなかった。

²²⁾ 「特定の皮膚関連の有害事象」には、LLT：結節性痒疹又は LLT：結節性痒疹再燃に紐づく PT：神経皮膚炎が含められた。

表 27 皮膚症状の悪化の有害事象の詳細（安全性解析対象集団、Part A）

対象患者	13歳以上のPN患者（M525101-11試験）			13歳以上のAD患者（M525101-01試験）	
投与群	本剤30mg群	本剤60mg群	プラセボ群	本剤群（60mg）	プラセボ群
例数	77	76	76	143	72
総曝露期間（人・年）	23.0	23.3	23.5	43.5	21.2
皮膚症状の悪化	43 187.3	29 124.2	20 85.2	53 121.8	20 94.1
重症度					
軽度	28 (65.1)	18 (62.1)	12 (60.0)	29 (54.7)	12 (60.0)
中等度	15 (34.9)	11 (37.9)	7 (35.0)	23 (43.4)	8 (40.0)
高度	0	0	1 (5.0)	1 (1.9)	0
転帰					
回復	32 (74.4)	24 (82.8)	18 (90.0)	50 (94.3)	18 (90.0)
軽快	9 (20.9)	2 (6.9)	0	1 (1.9)	2 (10.0)
未回復	2 (4.7)	3 (10.3)	2 (10.0)	2 (3.8)	0
発現から回復までの期間					
28日以下	6 (14.0)	3 (10.3)	0	7 (13.2)	2 (10.0)
29日以上 56日以下	7 (16.3)	4 (13.8)	5 (25.0)	10 (18.9)	1 (5.0)
57日以上 84日以下	3 (7.0)	1 (3.4)	4 (20.0)	5 (9.4)	6 (30.0)
85日以上	16 (37.2)	16 (55.2)	9 (45.0)	28 (52.8)	9 (45.0)

上段：件数、下段：総曝露期間で調整した100人・年当たりの発現件数

重症度、転帰、発現から回復までの期間：件数（皮膚症状の悪化の発現件数に対する割合〔%〕）

以上を踏まえ、これまでに実施したAD患者及びPN患者を対象とした臨床試験において、「皮膚症状の悪化」に該当する皮膚症状がプラセボ群と比較し本剤群で多く認められていたことから、60mgシリンジ製剤の承認時に重要な潜在的リスクに設定していた「皮膚症状の悪化」を重要な特定されたリスクに変更し、特定使用成績調査等の医薬品安全性監視活動、並びに添付文書での情報提供、医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布等のリスク最小化活動を引き続き実施することを予定している。

機構は、以下のように考える。

PN患者を対象としたM525101-11試験において、既承認のAD患者での発現頻度を上回る「皮膚症状の悪化」が認められており、特に湿疹、貨幣状湿疹、神経皮膚炎及び丘疹が多く認められたことについて適切な情報提供が必要である。また、既承認のAD患者において講じている安全対策と同様に、本剤投与中は全身の皮膚の状態を十分に観察するとともに、皮膚症状の悪化等が認められた場合には抗炎症外用薬等の投与、本剤の中止等の適切な対応を行う必要がある。加えて、製造販売後の調査等において、本剤を投与した時の皮膚症状の悪化に係る事象の発現状況について引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場に速やかに提供する必要がある。

7.2.R.3.3 その他の事象

申請者は、「皮膚症状の悪化」以外の注目すべき有害事象について、以下のように説明している。

各集団における「皮膚症状の悪化」以外の注目すべき有害事象の発現状況は表28のとおりであり、PN患者と13歳以上のAD患者で概ね類似していた。なお、過敏症関連事象の発現割合についてAD患者と比べてPN患者で高い傾向が認められたが、AD患者と比較してPN患者で多く報告された湿疹、貨幣状湿疹等（7.2.R.3.2項参照）が過敏症関連事象に含まれたためと考えられた。

表 28 本剤投与における注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

対象患者	13 歳以上の PN 患者					13 歳以上の AD 患者
	国内 M525101-11 試験					国内外 3 試験 併合集団
対象試験	Part A			全試験期間		
	投与群	本剤 30 mg 群	本剤 60 mg 群	プラセボ群	本剤 30 mg 投与例	本剤 60 mg 投与例
例数	77	76	76	112	113	481
総曝露期間（人・年）	23.0	23.3	23.5	126.1	127.3	506.3
感染症（皮膚感染症を除く）	10 (13.0) 47.9	4 (5.3) 25.7	5 (6.6) 34.1	39 (34.8) 38.1	40 (35.4) 45.6	251 (52.2) 97.8
皮膚感染症	8 (10.4) 56.6	7 (9.2) 34.3	14 (18.4) 68.2	23 (20.5) 40.4	27 (23.9) 33.0	128 (26.6) 39.3
重篤な感染症	0	0	1 (1.3) 4.3	0	2 (1.8) 1.6	17 (3.5) 3.6
サイトカイン異常	0	0	0	2 (1.8) 2.4	1 (0.9) 0.8	14 (2.9) 2.8
過敏症関連事象	18 (23.4) 95.8	9 (11.8) 51.4	4 (5.3) 17.0	47 (42.0) 60.3	39 (34.5) 45.6	109 (22.7) 30.8
重篤な過敏症	0	0	0	0	0	4 (0.8) 0.8
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.2
注射関連反応	2 (2.6) 8.7	2 (2.6) 17.1	0	4 (3.6) 18.2	5 (4.4) 5.5	32 (6.7) 10.3
眼合併症	3 (3.9) 13.1	3 (3.9) 17.1	2 (2.6) 8.5	9 (8.0) 7.1	13 (11.5) 13.4	39 (8.1) 9.3
喘息	0	1 (1.3) 4.3	0	0	2 (1.8) 1.6	12 (2.5) 2.6
末梢性浮腫	1 (1.3) 4.4	2 (2.6) 8.6	1 (1.3) 4.3	1 (0.9) 0.8	3 (2.7) 2.4	21 (4.4) 5.3
血中 CPK 増加	0	1 (1.3) 4.3	0	1 (0.9) 0.8	3 (2.7) 2.4	48 (10.0) 11.1
うつ病および自殺/自傷	0	0	0	0	0	3 (0.6) 0.6
悪性腫瘍	0	0	1 (1.3) 4.3	1 (0.9) 0.8	2 (1.8) 1.6	3 (0.6) 0.8
心血管系事象	1 (1.3) 4.4	1 (1.3) 4.3	0	3 (2.7) 3.2	4 (3.5) 3.1	9 (1.9) 1.8

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数
いずれの群においても結核、ウイルス再活性化及び間質性肺疾患の発現は認められなかった

機構は、「皮膚症状の悪化」以外の注目すべき有害事象について、現時点では既承認の 13 歳以上の AD 患者と比較して、PN 患者において明らかに異なる発現傾向は示唆されておらず、新たな注意喚起等の必要はないものと判断した。

機構は、本剤の 13 歳以上の PN 患者における安全性について、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び 7.2.R.3.1～7.2.R.3.3 項の検討内容を踏まえ、既承認の 13 歳以上の AD 患者における安全性プロファイルと比較して、PN 患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていないことから、13 歳以上の AD 患者に対して実施されている安全対策を PN 患者においても実施するとともに、製造販売後の調査等において本剤の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に提供することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.2.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。

現時点における PN の治療体系を踏まえて対象患者等を設定した臨床試験（7.2.R.1 項参照）で得られ

た本剤の有効性（7.2.R.2 項参照）及び安全性（7.2.R.3 項参照）を踏まえると、本剤は適切な既存治療を行っても痒疹結節が複数の部位に多発し、重度のそう痒を呈している又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない PN 患者に対する治療選択肢になると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.2.R.5 効能・効果について

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.2.R.2 項、7.2.R.3 項及び 7.2.R.4 項における検討から、本剤の効能・効果を「既存治療で効果不十分な結節性痒疹」と設定することは可能と判断した。また、既存治療で効果不十分の説明として、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、本剤は既存治療である TCS 等による治療を一定期間行っても痒疹結節が複数の部位に多発している患者に対して投与する旨を注意喚起することが適切と判断した。

なお、PN の診断基準は国内外ともに策定されていないことを踏まえると、PN の治療に精通した医師が、最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床症状や全身検索に基づいて、他の皮膚疾患との鑑別を行い、臨床試験の対象患者等も含めた臨床試験成績を理解した上で、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に評価し、本剤の投与の適否を慎重に判断することが重要である。この点に関して、添付文書等において臨床試験の対象患者、並びに当該臨床試験における有効性及び安全性の試験成績等を情報提供するとともに、患者選択に資する情報を資料で適切に提供する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.2.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の PN における用法・用量について、以下のように説明している。

M525101-11 試験において、本剤 30 mg 群及び本剤 60 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められ、本剤 30 mg 群と本剤 60 mg 群の有効性は、主要評価項目及びその他の有効性評価項目においても概ね同程度であった（表 23）。安全性に関しては、本剤 30 mg 群の発現頻度が高かった事象はあるものの、少数例の検討結果の比較であり、本剤 30 mg 及び 60 mg の 2 用量ともに安全性は忍容可能と考えられたことから、M525101-11 試験の本剤 30 mg 群の用法・用量である「本剤を初回に 60 mg、以降 30 mg を 4 週間間隔で皮下投与」とすることが適切と考えている。なお、本剤と 60 mg シリンジ製剤の生物学的同等性は確認されていないことから、添付文書において互換使用しない旨の注意喚起を行うこととしている。

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.2.R.2 項及び 7.2.R.3 項における検討から、本剤の PN に対する用法・用量を「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズムブ（遺伝子組換え）として初回に 60 mg を皮下投与し、以降 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」と設定することは可能と判断した。また、本剤とミチーガ皮下注用 60 mg シリンジについて、それぞれの添付文書において互換使用しない旨を注意喚起し、臨床現場に周知することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.2.R.7 製造販売後の検討事項及び安全対策について

機構は、以下のように考える。

7.2.R.3 項における検討のとおり、13 歳以上の PN 患者において既承認効能・効果における安全性リスクを上回る新たな懸念は示唆されておらず、本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、皮膚症状の悪化については、PN 患者を対象とした M525101-11 試験において特に湿疹、貨幣状湿疹、神経皮膚炎及び丘疹が多く認められており、AD 患者と PN 患者で認められる皮膚症状が異なる可能性も否定できないことから、製造販売後の調査等において、PN 患者に対する使用実態下での安全性等について情報収集し、得られた情報を速やかに臨床現場に提供する必要がある。

また、本剤投与に際しては、既承認効能・効果である AD に対する安全対策と同様に、PN の治療に十分な知識・経験をもつ医師により使用されること、本剤投与中に皮膚症状の悪化が発現した際には抗炎症外用薬等の投与、本剤の中止等の適切な対応を行うこと、重篤な感染症の発現時には必要に応じて他科、他施設と連携して対応すること、本剤の適正使用が推進されるよう医師等の医療関係者に資材等を用いて情報提供を行うことが重要と判断した。

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

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 6 歳以上 13 歳未満の既存治療で効果不十分な AD に伴うそう痒及び 13 歳以上の既存治療で効果不十分な PN に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は 6 歳以上 13 歳未満の既存治療で効果不十分な AD に伴うそう痒及び 13 歳以上の PN における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、製造販売後の調査等において、使用実態下における本剤投与時の安全性等について、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法及び評価項目の定義は、以下のとおりである。

<M525101-04 試験>

項目	定義																					
かゆみスコア	過去 24 時間の最大のかゆみの程度に関する被験者による評価で、以下の基準に基づく 5 段階の評価スコア。なお、日中と夜間のスコアが異なる場合は高い方のスコアを選択する。																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>程度</th> <th>症状の程度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>なし</td> <td>ぜんぜんかゆくない</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>軽微</td> <td>少しかゆいが、かくほどではない (昼) たまに体がムズムズするが、かくほどではない (夜) かかなくても、ねむれる</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>軽度</td> <td>かゆくてかく (昼) たまに手がゆき、かるくポリポリかく (夜) かけば、ねむれる</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>中等度</td> <td>かなりかゆい (昼) かゆくて授業やゲームにあまり集中できない (夜) よる、かゆくて目がさめる</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>高度</td> <td>かゆくてかゆくてしょうがない (昼) かゆくて、勉強やゲームができない (夜) かゆくて、よるねむれない</td> </tr> </tbody> </table>	スコア	程度	症状の程度	0	なし	ぜんぜんかゆくない	1	軽微	少しかゆいが、かくほどではない (昼) たまに体がムズムズするが、かくほどではない (夜) かかなくても、ねむれる	2	軽度	かゆくてかく (昼) たまに手がゆき、かるくポリポリかく (夜) かけば、ねむれる	3	中等度	かなりかゆい (昼) かゆくて授業やゲームにあまり集中できない (夜) よる、かゆくて目がさめる	4	高度	かゆくてかゆくてしょうがない (昼) かゆくて、勉強やゲームができない (夜) かゆくて、よるねむれない			
	スコア	程度	症状の程度																			
	0	なし	ぜんぜんかゆくない																			
	1	軽微	少しかゆいが、かくほどではない (昼) たまに体がムズムズするが、かくほどではない (夜) かかなくても、ねむれる																			
	2	軽度	かゆくてかく (昼) たまに手がゆき、かるくポリポリかく (夜) かけば、ねむれる																			
3	中等度	かなりかゆい (昼) かゆくて授業やゲームにあまり集中できない (夜) よる、かゆくて目がさめる																				
4	高度	かゆくてかゆくてしょうがない (昼) かゆくて、勉強やゲームができない (夜) かゆくて、よるねむれない																				
かゆみスコア 1 以下達成率	かゆみスコアが 1 以下を達成した被験者の割合																					
そう痒 NRS	各被験者が過去 24 時間の平均的なそう痒の程度を「0 (かゆみなし)」～「10 (想像される最悪のかゆみ)」の 11 段階で評価したスコア																					
そう痒 NRS 50%改善達成率	そう痒 NRS がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合																					
そう痒 NRS ≥4 改善達成率	そう痒 NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合																					
CDLQI	各被験者が過去 1 週間の QOL の状態を踏まえ、10 の質問に「0 (ぜんぜん)、1 (すこし)、2 (かなり)、3 (ものすごく又は学校に行けなかった)」の 4 段階で回答し、点数を合計したスコア (範囲: 0~30)。合計スコアが高いほど QOL が損なわれていることを示す。																					
CDLQI ≥2.5 改善達成率	CDLQI がベースラインから 2.5 以上改善した被験者の割合																					
DFI	被験者の保護者が、10 の質問に「0 (ぜんぜん)、1 (すこし)、2 (かなり)、3 (ものすごく)」の 4 段階で回答し、点数を合計したスコア (範囲: 0~30)。合計スコアが高いほど、小児の皮膚症状が家族に影響を与えていることを示す。																					
EASI スコア	4 つの身体部位 (頭部/頸部、体幹、上肢、下肢) ごとに、4 つの皮疹の要素 (紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化) の重症度 (なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3) を合計し、皮疹面積に基づく部位スコア (0%=0、1~9%=1、10~29%=2、30~49%=3、50~69%=4、70~89%=5、90~100%=6) を乗じたものに、各身体部位の係数 (7 歳以下の小児の場合: 頭部/頸部=0.2、体幹=0.3、上肢=0.2、下肢=0.3、8 歳以上の小児の場合: 頭部/頸部=0.1、体幹=0.3、上肢=0.2、下肢=0.4) を乗じ、合計したスコア (範囲: 0~72)。																					
EASI-75 達成率	EASI スコアがベースラインから 75%以上減少した被験者の割合																					
sIGA スコア	皮疹に関する医師による評価で、以下の基準に基づく 6 段階の評価スコア																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>重症度</th> <th>皮疹の状態</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>症状なし</td> <td>紅斑、浸潤/丘疹、滲出/痂皮がなく、わずかな変色が残る</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>ほぼ症状なし</td> <td>わずかな薄ピンク色の紅斑を伴い、浸潤/丘疹及び滲出/痂皮はほとんどない</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>軽症</td> <td>薄ピンク色の紅斑、わずかに隆起した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮はない</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>中等症</td> <td>ピンク～赤色の紅斑、明瞭に隆起した部分的な浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮をわずかに伴う</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>重症</td> <td>暗赤色の紅斑、著明かつ広範囲に隆起した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮を伴う</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>最重症</td> <td>暗赤色の紅斑、著明かつ広範囲に隆起し癒合した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮を伴う</td> </tr> </tbody> </table>	スコア	重症度	皮疹の状態	0	症状なし	紅斑、浸潤/丘疹、滲出/痂皮がなく、わずかな変色が残る	1	ほぼ症状なし	わずかな薄ピンク色の紅斑を伴い、浸潤/丘疹及び滲出/痂皮はほとんどない	2	軽症	薄ピンク色の紅斑、わずかに隆起した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮はない	3	中等症	ピンク～赤色の紅斑、明瞭に隆起した部分的な浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮をわずかに伴う	4	重症	暗赤色の紅斑、著明かつ広範囲に隆起した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮を伴う	5	最重症	暗赤色の紅斑、著明かつ広範囲に隆起し癒合した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮を伴う
	スコア	重症度	皮疹の状態																			
	0	症状なし	紅斑、浸潤/丘疹、滲出/痂皮がなく、わずかな変色が残る																			
	1	ほぼ症状なし	わずかな薄ピンク色の紅斑を伴い、浸潤/丘疹及び滲出/痂皮はほとんどない																			
	2	軽症	薄ピンク色の紅斑、わずかに隆起した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮はない																			
3	中等症	ピンク～赤色の紅斑、明瞭に隆起した部分的な浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮をわずかに伴う																				
4	重症	暗赤色の紅斑、著明かつ広範囲に隆起した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮を伴う																				
5	最重症	暗赤色の紅斑、著明かつ広範囲に隆起し癒合した浸潤/丘疹があり、滲出/痂皮を伴う																				
sIGA (0/1)達成率	sIGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合																					

<M525101-11 試験>

項目	定義																		
PP-NRS	各被験者が過去 24 時間の PN による最大のそう痒の程度を「0 (かゆみなし)」～「10 (想像される最悪のかゆみ)」の 11 段階で評価したスコア																		
PP-NRS ≥ 4 改善達成率	PP-NRS の週平均がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合																		
PN-IGA	PN の重症度に関する医師による評価で、以下の基準に基づく 5 段階の評価スコア																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>重症度</th> <th>皮疹の状態</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>なし</td> <td>結節なし</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>ほぼなし</td> <td>病変はほとんどなく、扁平であり、ドーム状の触知可能な結節が 5 個以下である</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>軽度</td> <td>病変はわずかで、大半は扁平であり、ドーム状の触知可能な結節が少数みられる</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>中等度</td> <td>病変が多く、部分的に扁平であり、ドーム状の触知可能な結節がある</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>重度</td> <td>病変が大量にみられ、大半がドーム状の触知可能な結節である</td> </tr> </tbody> </table>	スコア	重症度	皮疹の状態	0	なし	結節なし	1	ほぼなし	病変はほとんどなく、扁平であり、ドーム状の触知可能な結節が 5 個以下である	2	軽度	病変はわずかで、大半は扁平であり、ドーム状の触知可能な結節が少数みられる	3	中等度	病変が多く、部分的に扁平であり、ドーム状の触知可能な結節がある	4	重度	病変が大量にみられ、大半がドーム状の触知可能な結節である
	スコア	重症度	皮疹の状態																
	0	なし	結節なし																
	1	ほぼなし	病変はほとんどなく、扁平であり、ドーム状の触知可能な結節が 5 個以下である																
2	軽度	病変はわずかで、大半は扁平であり、ドーム状の触知可能な結節が少数みられる																	
3	中等度	病変が多く、部分的に扁平であり、ドーム状の触知可能な結節がある																	
4	重度	病変が大量にみられ、大半がドーム状の触知可能な結節である																	
PN-IGA(0/1)、(0)達成率	PN-IGA が 0 若しくは 1、又は 0 を達成した被験者の割合																		
DLQI	各被験者が過去 1 週間の QOL の状態を踏まえ、10 の質問に 4 段階で回答し、点数を合計したスコア (範囲: 0~30)。合計スコアが高いほど QOL が損なわれていることを示す。																		
ISI	各被験者が過去 2 週間の睡眠の状態を踏まえ、7 の質問に対し、5 段階 (0~4) で回答したスコア (範囲: 0~28)。合計スコアが 7 以下の場合、臨床的に重大な不眠症はない状態とされる (Sleep Med. 2001; 2: 297-307)。																		

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
皮膚症状の悪化	「AD の悪化」又は「特定の皮膚関連の有害事象」で定義した事象
AD の悪化	CIM003JG 試験: アトピー性皮膚炎 (PT) M525101-01、M525101-02 及び M525101-04 試験: 医師により AD の悪化と報告された事象 M525101-11 試験: 医師により AD (悪化又は再燃を含む) と報告された事象
特定の皮膚関連の有害事象	異汗性湿疹、貨幣状湿疹、紅斑、湿疹、水疱、中毒性皮疹、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚炎、皮膚剥脱、丘疹、丘疹性皮疹、手皮膚炎、薬疹、皮膚乾燥、発疹、紅斑性皮疹、乾皮症、表皮肥厚、ざ瘡様皮膚炎、環状紅斑、結節性紅斑、ばら色靴襠疹、剥脱性発疹、多形紅斑、酒さ、汗疹、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、神経皮膚炎、過角化、皮膚潰瘍、円形脱毛症、皮膚囊腫、稗粒腫、爪の障害、爪肥厚、紫斑、丘疹落屑性皮疹、皮膚亀裂、皮脂欠乏症、苔癬様角化症、皮膚腫瘍及びびまん性脱毛症 (PT)
感染症 (皮膚感染症を除く)	感染症および寄生虫症 (SOC) から、「皮膚感染症」で定義した事象及び食中毒 (PT) を除いた事象
皮膚感染症	皮膚および皮下組織感染および外寄生 (HLGT)、皮下組織および軟部組織感染 (HLT) 及び申請者が皮膚感染症に該当すると判断した以下の PT 外耳道膿瘍、眼瞼膿瘍、肛門カンジダ症、肛門クラミジア感染、肛門白癬、口角口唇炎、肛門直腸蜂巣炎、乳房蜂巣炎、水疱性膿痂疹、創傷培養陽性、耳垂感染、外耳蜂巣炎、眼膿瘍、眼瞼せつ、眼瞼感染、単純ヘルペス性外耳炎、麦粒腫、注射部位感染、乳頭感染、眼帯状疱疹、外耳炎、カンジダ性外耳炎、皮膚乳頭腫、女性外陰部蜂巣炎、肛門膿瘍、眼窩周囲感染、眼窩周囲膿瘍、真菌性外耳炎、肛門性器疣贅、細菌性肛門直腸感染、肛門感染、肛門直腸感染、ヘルペス眼感染、耳帯状疱疹、男性外性器蜂巣炎、サイトメガロウイルス性皮膚粘膜潰瘍、ウイルス性外耳炎、細菌性外耳炎、口唇感染、口腔ヘルペス、真菌性肛門感染、レンサ球菌性肛門周囲感染、ブドウ球菌検査陽性、眼部単純ヘルペス、肛門直腸ヒト乳頭腫ウイルス感染、鼻ヘルペス、ブドウ球菌性眼瞼炎、皮膚培養陽性、細菌性眼瞼炎、エプスタイン・バーウイルス陽性皮膚粘膜潰瘍
重篤な感染症	「感染症 (皮膚感染症を除く)」又は「皮膚感染症」で定義した事象のうち、医師により重篤と報告された事象
サイトカイン異常	サイトカイン異常及びゲモカイン増加 (PT)
過敏症関連事象	過敏症 (SMQ・狭域)、アナフィラキシー反応 (SMQ) 及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態 (SMQ) から、「皮膚感染症」で定義した事象及びアトピー性皮膚炎 (PT) を除いた事象
重篤な過敏症	過敏症 (SMQ・狭域) のうち重篤な事象のうち、「皮膚感染症」で定義した事象及びアトピー性皮膚炎 (PT) を除いた事象
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応 (SMQ) 及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態 (SMQ)
注射関連反応	CIM003JG 試験: 世界アレルギー機構 (World Allergy Organization) のガイドライン (WAO Journal 2011; 4: 13-37) に基づき、申請者が定義した事象 M525101-01、M525101-02、M525101-04 及び M525101-11 試験: 医師により注射関連反応として報告された事象
眼合併症	結膜障害 (SMQ)、眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症 (HLT)、円錐角膜、アトピー性白内障、中毒性白内障、先天性白内障、嚢下白内障、外傷性白内障、放射線性白内障、核性白内障、白内障、皮質白内障、糖尿病性白内障、漿液性網膜剥離、牽引性網膜剥離、網膜剥離及び裂孔原性網膜剥離 (PT)

項目	定義
喘息	CIM003JG 試験：鎮痛剤喘息症候群、喘息、運動誘発喘息、遅発性喘息、喘息クリーゼ、気管支反応性亢進、気管支痙攣、小児喘息、職業性喘息、反応性気道機能不全症候群、喘息発作重積、アレルギー性気管支炎、アレルギー性咳嗽、アレルギー性呼吸器疾患、アレルギー性呼吸器症状、アレルギー性胞隔炎、気管支閉塞、奇異性気管支痙攣、シャルコー・ライデン結晶、努力呼気量減少、機能的残気量増加、過換気、低炭酸症、低酸素症、肺過膨脹、閉塞性気道障害、炭酸ガス分圧低下、最大呼気流量異常、最大呼気流量減少、PO2 低下、呼気延長、肺感作、呼吸性アルカローシス、可逆性気道閉塞、頻呼吸及び喘鳴 (PT) M525101-01、M525101-02、M525101-04 及び M525101-11 試験：医師判により喘息として報告された事象
末梢性浮腫	末梢性浮腫 (PT)
血中 CPK 増加	CIM003JG 試験：有害事象共通用語規準のグレード 2 (基準値上限の 2.5 倍) に該当する事象 M525101-01 及び M525101-02 試験：医師により血中 CPK 増加として報告された事象 M525101-04 及び M525101-11 試験：血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ異常、血中クレアチンホスホキナーゼ BB 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 異常及び血中クレアチンホスホキナーゼ MM 増加 (PT)
うつ病および自殺/自傷	うつ病および自殺/自傷 (SMQ・狭域)
悪性腫瘍	悪性腫瘍 (SMQ)
心血管系事象	不整脈 (HLGT)、冠動脈障害 (HLGT) 及び中枢神経系出血および脳血管性疾患 (SMQ)
結核	結核感染 (HLT)
ウイルス再活性化	B 型肝炎、B 型肝炎ウイルス検査陽性、B 型肝炎コア抗体陽性、B 型肝炎コア抗原陽性、B 型肝炎再活性化、B 型肝炎抗体異常、B 型肝炎抗体陽性、B 型肝炎抗原陽性、B 型肝炎表面抗体陽性、B 型肝炎表面抗原陽性、B 型肝炎 DNA 増加、B 型肝炎 DNA 測定陽性、B 型肝炎 e 抗体陽性及び B 型肝炎 e 抗原陽性 (PT)
間質性肺疾患	間質性肺疾患 (SMQ・狭域)

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 2 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル
[一 般 名] ネモリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] マルホ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 5 月 12 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 AD に伴うそう痒及び PN に係る有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の AD に伴うそう痒及び PN に係る有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 AD に伴うそう痒及び PN に係る安全性、製造販売後の検討事項及び安全対策について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の AD に伴うそう痒及び PN に係る安全性、製造販売後の検討事項及び安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 感染症予防ワクチンの定期接種等が行われる低年齢の小児 AD 患者が対象となる点を踏まえると、本剤投与中の生ワクチン接種後の安全性情報を製造販売後の調査等で収集し、臨床現場へ情報提供することが望まれる。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、本剤投与中に生ワクチン接種を行った際の安全性について、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、適宜臨床現場へ情報提供するよう申請者に対応を指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

また、機構は、審査報告 (1) の「7.1.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について」及び「7.2.R.7 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討、専門協議における議論等を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 29 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 29 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 重篤な過敏症 皮膚症状の悪化 	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚症状の悪化 悪性腫瘍 免疫原性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

(今回下線部追加、取消線部削除)

表 30 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（6歳以上13歳未満の小児のアトピー性皮膚炎に伴うそう痒、結節性痒疹） 特定使用成績調査（成人及び13歳以上の小児のアトピー性皮膚炎に伴うそう痒、6歳以上13歳未満の小児のアトピー性皮膚炎に伴うそう痒、結節性痒疹） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（6歳以上13歳未満の小児のアトピー性皮膚炎に伴うそう痒、結節性痒疹） 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 患者向け資材（ミチーガを使用される方へ）の作成と配布 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

(今回下線部追加)

申請者は、表 31 のとおり、既存治療で効果不十分なそう痒を伴う 13 歳以上の AD 患者を対象として実施中の特定使用成績調査に、6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者及び 13 歳以上の PN 患者を組み入れるよう調査計画を変更し、使用実態下における本剤投与時の安全性等を検討する旨を説明した。

表 31 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤投与時の安全性に関する情報の収集及び評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分なそう痒を有する AD 患者及び PN 患者
観察期間	76 週間
予定症例数	安全性解析対象として 300 例（うち 6 歳以上 13 歳未満の小児 AD 患者：30 例以上、PN 患者：30 例以上）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項：皮膚症状の悪化 患者背景 本剤の投与状況 併用薬剤／併用療法 臨床検査値（血清中 TARC 値、血清中 SCCA2 値、血清中 IgE 値、末梢血好酸球数及び血清中 LDH 値を含む） 有害事象（皮膚症状の悪化については詳細な情報収集〔皮疹等の変化状況や発現部位の写真等〕を実施） そう痒 NRS、EASI（AD 患者のみ）、PN-IGA（PN 患者のみ）

(今回下線部追加)

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

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
8	15	TCS 併用下	TCS 又は TCI 併用下
9	5	Part A では、ミディウム若しくはストロングクラスの TCS 又は TCI 及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬(推奨されない場合を除く)を固定薬剤・固定用法で継続して使用	Part A では、 <u>無作為化日 14 日前から投与しているミディウム若しくはストロングクラスの TCS 又は TCI 及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定薬剤・固定用法で継続して使用</u>
12	26	TCS 又は TCI 及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬(推奨されない場合を除く)を併用下での	TCS 又は TCI 及び <u>医師が必要と判断した場合は抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を併用下での</u>

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品としての申請であるものの、既に 60 mg シリンジ製剤に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は 60 mg シリンジ製剤の残余期間（令和 12 年 3 月 27 日まで）、本剤は生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

○アトピー性皮膚炎に伴うそう痒(既存治療で効果不十分な場合に限る)

○結節性痒疹(既存治療で効果不十分な場合に限る)

(申請時から下線部追加、取消線部削除)

[用法・用量]

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

通常、6 歳以上 13 歳未満の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。

〈結節性痒疹〉

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

(申請時から下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AD 診療ガイドライン	—	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021 公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会 編
AEX	Anion exchange chromatography	陰イオン交換クロマトグラフィー
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area under the serum concentration - time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the serum concentration - time curve from zero extrapolated to infinity	投与後 0 時間から無限時間までの AUC
CE-SDS	Capillary gel electrophoresis with sodium dodecyl sulfate	キャピラリーSDS ゲル電気泳動
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中薬物濃度
C _{trough}	Trough serum concentration	トラフ時点の血清中薬物濃度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ePPND 試験	—	拡充型出生前及び出生後の発生並びに母胎の機能に関する試験
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	Hgih level terms	高位語
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-31RA	Interleukin-31 receptor A	インターロイキン-31 受容体 A
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LLT	Lowest level terms	下層語
LOCF	Last observation carried forward	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed effect model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
OC	Observed cases	実観測値による解析
PN	Prurigo nodularis	結節性痒疹
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
QxW	—	x 週間間隔投与
RH	Relative humidity	相対湿度
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期

略語	英語	日本語
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine	—
TCI	Topical calcineurin inhibitors	外用カルシニューリン阻害薬
TCS	Topical corticosteroids	ステロイド外用薬
T _{max}	Time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
60 mg シリンジ製剤	—	ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ
ポロクサマー188	—	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール
本剤	—	ミチーガ皮下注用 30 mg バイアル
本薬	—	ネモリズマブ (遺伝子組換え)
痒疹診療ガイドライン	—	痒疹診療ガイドライン 2020 日皮会誌 2020; 130: 1607-26