

## ミチーガ皮下注用30 mgバイアルに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はマルホ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

マルホ株式会社

# ミチーガ皮下注用30 mgバイアル

## 第1部（モジュール1）

### 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

#### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

マルホ株式会社

## 目次

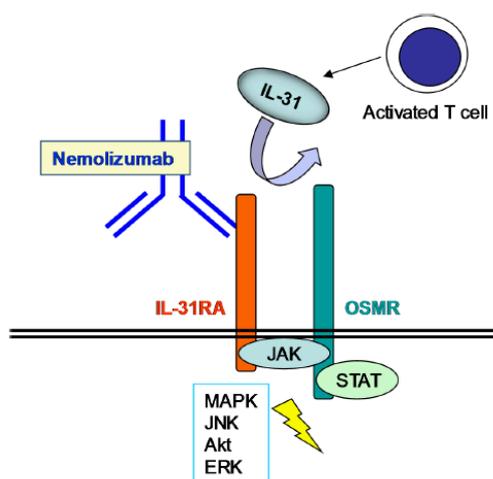
	頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	1
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	3
1.5.1.1 Nemolizumabについて.....	3
1.5.1.2 対象疾患について.....	3
1.5.2 開発の経緯.....	5
1.5.2.1 品質試験の概要.....	6
1.5.2.2 非臨床試験の概要.....	6
1.5.2.3 臨床試験の概要.....	6
1.5.2.4 申請製剤、申請効能以外の開発概要.....	8
1.5.2.4.1 国内での開発.....	8
1.5.2.4.2 海外での開発.....	9
1.5.3 特長及び有用性.....	9
1.5.4 承認申請.....	10
1.5.5 参考文献.....	10

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

#### 1.5.1.1 Nemolizumabについて

Nemolizumabは、中外製薬株式会社（以下、中外製薬）で創製された、ヒトインターロイキン-31受容体A（以下、IL-31RA）を標的とするヒト化モノクローナル抗体である。IL-31は主に活性化したT細胞から産生されるサイトカインであり、IL-31がその受容体であるIL-31RAに結合すると、オンコスタチンM受容体（OSMR）とヘテロダイマーを形成し、下流のヤーンスキナーゼ（JAK）/シグナル伝達性転写因子（STAT）シグナル伝達系を活性化し、細胞内に刺激を伝達する<sup>1)</sup>。Nemolizumabは、IL-31と競合的にIL-31RAに結合することによって、IL-31の受容体への結合及びそれに引き続く細胞内へのシグナル伝達を阻害する。

図 1.5-1 Nemolizumabの作用機序



#### 1.5.1.2 対象疾患について

##### (1) アトピー性皮膚炎

###### 1) 病態・疫学及び臨床的・病態生理学的側面

アトピー性皮膚炎（以下、AD）は、増悪・寛解を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする慢性の皮膚疾患であり、遺伝的、免疫学的及び環境的要因によって、皮膚バリア機能の低下及び免疫機能の異常がもたらされ、病態が形成・進行する。

AD患者の大多数は、乳児・小児期に発症し、思春期から成人期にかけて自然寛解するが、成人以降も寛解しない患者及び成人期に初めて発症する患者もいる<sup>2)</sup>。厚生労働省の患者調査（令和2年度）に基づく14歳以下の年齢別の推定患者数は、0歳が27,000人、1歳以上4歳以下が143,000人、5歳以上9歳以下が120,000人及び10歳以上14歳以下が86,000人であり、全体の推定患者数（1,253,000人）の約3割を占めている<sup>3)</sup>。

ADの執拗なそう痒は、集中力の低下や睡眠障害をもたらし、生活の質（以下、QOL）を著しく低下させる<sup>4)5)</sup>。また、そう痒に伴う搔破は皮疹を悪化させ、更にそう痒が増強するという悪循環を繰り返すとともに、皮膚感染症や眼症状等の合併症を誘引させるため、そう痒はADの病態形成にも関与している重要な症状である<sup>6)7)</sup>。

特に小児患者では、強いそう痒による搔破が激しい状態や難治性の皮疹が広範囲にある状態が持続すると、精神的ストレスも加わり、休学、引きこもりといった社会生活上の弊害を

きたし、集団生活への影響も懸念されている<sup>8)</sup>。更に、患者が小児の場合、保護者への負担も大きく、中等症ないし重症のそう痒を有する患児の保護者は、毎日3時間を治療処置に費やし、毎日1～2時間の睡眠時間が損なわれているとの報告がある<sup>9)</sup>。

## 2) 治療法と問題点

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021<sup>10)</sup>に示される治療アルゴリズムでは、ADの治療方法は年齢にかかわらず同様であり、病態に基づいて、薬物療法、皮膚の生理学的異常に対する外用療法・スキンケア、悪化因子の検索と対策の3点が基本となる。ADは多病因性の疾患であり、疾患そのものを完治させる治療法はないため、ADに対する薬物治療は、対症療法が原則である。

ADの皮疹には、皮膚の炎症を抑えるステロイド外用薬（以下、TCS）、タクロリムス軟膏及びデルゴシチニブ軟膏による外用療法が第一選択となっている。しかし、外用療法では、副作用のため治療を継続できない又は寛解が得られない患者がみられる<sup>10)</sup>。また、近年、PDE4阻害剤であるジファミラスト軟膏が承認され、今後、AD治療での位置付けが確立されるものと考えられる。

また、外用療法では十分な効果が得られない中等度以上のAD患者には、シクロスポリンやバリシチニブ等JAK阻害の内服薬並びにデュピルマブ皮下注等で治療される。JAK阻害の内服薬は、12歳未満の小児AD患者への使用は認められていない。デュピルマブ皮下注は、2023年9月に生後6か月以上の小児AD患者への使用が認められたが、製造販売後間もないことから、実臨床での有効性及び安全性データの集積が待たれる。

そう痒に対する治療には、抗ヒスタミン薬の内服が実臨床で使用されているが、患者の重症度や病態等で、そう痒への効果が異なるため、補助療法と位置づけられている<sup>10)</sup>。また、抗ヒスタミン薬のみでADのそう痒を制御することは困難であることから、ADのそう痒には、ヒスタミン以外の多くのメディエーターが存在していると考えられている<sup>11)</sup>。このように、ADのそう痒は特徴的な症状であるとともに、そう痒が搔破を誘発させ、皮疹の悪化、睡眠障害及びQOLの低下を招くにもかかわらず、成人と比較して、小児ADでは治療選択肢が少ないことに加え、保護者のQOLも低下している。したがって、そう痒を適切にコントロールできる新しい薬剤の開発が求められている。

## (2) 結節性痒疹

### 1) 病態・疫学及び臨床的・病態生理学的側面

痒疹はそう痒を伴う孤立性丘疹に特徴付けられる反応性皮膚疾患であり、慢性に経過する症状の1つが結節性痒疹（以下、PN）である。PNは強いそう痒を伴う皮疹を有し、そう痒による搔破行動がitch-scratch-cycleを引き起こし、PNの皮膚病変を形成・展開（拡大）するものと考えられている難治性皮膚疾患である<sup>12),13)</sup>。搔破により症状が悪化することはよく知られているが、この搔破行動を制御することは非常に難しく、年余にわたって煩う皮膚疾患とされている。

日本皮膚科学会の疫学調査（67,448例）では、痒疹の有病率は1.8%（1,229例）であり<sup>14)</sup>、年齢を問わず発現する<sup>15)</sup>が、特に中年以降に発症しやすい傾向にあり、男性よりも女性に多く認められるとの報告もある<sup>12),16)</sup>。また、全国の大学病院皮膚科を対象に実施したアンケート調査（回答数65施設）では、年間外来患者に占める慢性痒疹（PN及び多形慢性痒疹）患者の

割合は平均1.68%であったと報告されている<sup>12)</sup>。

重度のそう痒及び搔破によって形成される外観的に視認される結節や慢性的な皮膚病変は、QOLにも影響を与え、睡眠障害、心理的苦痛、行動障害、適応障害、社会的孤立や労働生産性の低下につながることも多い<sup>17),18),19),20)</sup>。更に、半数以上のPN患者では治療が必要なうつ病又は不安症の病歴を有している<sup>21)</sup>。

## 2) 治療法と問題点

PNの治療は、痒疹診療ガイドライン2020<sup>12)</sup>に準じて行われる。当該ガイドラインでは、推奨度A（行うよう強く勧められる）の治療法は確立されておらず、推奨度B（行うよう勧められる）のTCSが、PNの薬物治療の第一選択薬とされている<sup>12)</sup>。TCSのPNに対する改善効果は、ベタメタゾン外用薬とカルシポトリオール外用薬を用いた二重盲検左右比較試験で明らかにされている<sup>22)</sup>。しかし、PNの炎症及びそう痒を一定の状態まで改善した場合でも、結節は残存し長期間の治療を要することがある<sup>23)</sup>。更に、TCSには多くの副作用があるため<sup>24)</sup>、個疹が数カ月持続するPNの治療では、長期投与による副作用が懸念される。TCSの治療効果が不十分な場合は、推奨度C1（行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない）の治療法としてステロイド局注、ヘパリン類似物質含有クリーム、タクロリムス軟膏等が併用されるが、カプサイシン軟膏やレセルピンといった保険適応外の薬剤も含まれる。更に、ステロイド局注等で効果なし又は効果不十分な場合には、シクロスポリン又は全身ステロイドの内服が検討される。その他の治療選択肢もエビデンスレベルは推奨度がC1（行うことを考慮してもよいが十分な根拠がない）以下であり、推奨度の高い治療法は確立されていない。したがって、PNの治療に対して長期投与が可能で安全に使用できる治療法が求められている。

なお、PNに対する新しい治療薬として、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体であるデュピルマブが、米国では2022年9月に、欧州では同年12月、国内では2023年6月に承認されている。

## 1.5.2 開発の経緯

IL-31は、そう痒シグナルの中枢への伝達、各種細胞からのサイトカイン及びケモカインの産生誘導、角化細胞の分化抑制、Filaggrin発現の低下など、ADのそう痒、炎症惹起及び皮膚バリア機能の破綻に関与している<sup>25),26),27),28),29),30),31),32)</sup>。

また、IL-31はPNの病態形成にも寄与していると考えられる。PNの発症機序や病態は不明な部分が多いが、IL-31が表皮細胞の増殖<sup>33),33)</sup>や線維芽細胞からのコラーゲン産生<sup>34),35)</sup>を誘導することで、PN病変部では表皮肥厚及びコラーゲンの過剰産生が認められる<sup>36),37)</sup>。それに加えて、各種細胞からサイトカイン、ケモカインの産生を誘導すること<sup>38),39),40),41)</sup>や角化細胞の分化を妨げるとの報告がある<sup>42)</sup>。これらのことから、PNのそう痒及び皮膚病変にIL-31が関与している可能性がある。

以上より、IL-31RAを標的とするヒト化モノクローナル抗体であるnemolizumabは、医療ニーズが満たされていないAD及びPN患者に対する新たな治療選択肢となりうると考え、開発することとした。

Nemolizumabを有効成分とする「ミチーガ皮下注用60mgシリンジ」は、2022年3月28日に成人及び13歳以上の小児を対象に「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・効果として承認されている。前述のとおりADの多くは乳児・小児期から発症するものであるため、さらに低年齢の6歳以上13歳未満への適応拡大を計画した。

また、ADと同様、PNの病変部ではIL-31が増加し、IL-31はPNのそう痒及び皮膚症状を誘発する原因の1つと考えられており、本剤はIL-31受容体への結合を競合的に阻害することでPNのそう痒及び皮膚症状に対しても効果が期待できることから、PN患者を対象とした臨床開発を計画した。

その後、以下に示した開発経緯を踏まえ、6歳以上13歳未満の小児AD患者並びに成人及び13歳以上の小児PN患者に対しては、nemolizumabを有効成分とする30mgバイアル製剤で製造販売承認申請を行うこととした。

なお、nemolizumabの日本、台湾を除く全世界における開発・販売の独占的実施権はGalderma Pharma S.A.（以下、Galderma社）に許諾されている。

#### 1.5.2.1 品質試験の概要

原薬は既承認品目である「ミチーガ皮下注用60mgシリンジ」と同じであるため、原薬に関する新たな試験は実施していない。製剤に関しては品質に関する試験を実施し、適切な規格及び試験方法を設定した。本剤の申請包装形態における有効期間は、現在継続中の長期保存試験に基づき設定する。

#### 1.5.2.2 非臨床試験の概要

##### (1) アトピー性皮膚炎

IL-31のシグナル伝達に対するnemolizumabの作用、薬物動態、幼若動物における毒性は「ミチーガ皮下注用60mgシリンジ」申請時（eCTD受付番号：320624001）に提出した資料で評価済みのため、新たな非臨床試験は実施しなかった。

##### (2) 結節性痒疹

前項と同様、IL-31のシグナル伝達に対するnemolizumabの作用、薬物動態、毒性は「ミチーガ皮下注用60mgシリンジ」申請時（eCTD受付番号：320624001）に提出した資料で評価済みのため、新たな非臨床試験は実施しなかった。

以上より、本申請に際して、新たに実施した非臨床試験はない。

#### 1.5.2.3 臨床試験の概要

##### (1) アトピー性皮膚炎

###### 1) 第I相試験（国内）

小児AD患者を対象とした第I相試験（M525101-03試験）で、nemolizumab（0.5 mg/kg又は1.0 mg/kg）を単回投与した結果、小児AD患者の薬物動態は、13歳以上のAD患者と類似していること、臨床上問題となる安全性の懸念がないことが確認された。一般に、抗体医薬品の薬物動態に影響する最も重要な因子は体重（体格）であり、加齢の影響は小さいと報告されている<sup>43)</sup>。したがって、小児AD患者に対しても13歳以上のAD患者で有効性及び安全性が確認されている0.5～2.0 mg/kgの範囲で投与可能と考えた。

###### 2) 第III相試験（国内）

日本人の6歳以上13歳未満の体重分布を踏まえ、第III相試験（以下、M525101-04試験）では、nemolizumab 30 mg/bodyの固定用量を4週間に1回（以下、Q4W）投与する用法・用量を選択した。M525101-04試験は、既存治療で効果不十分な小児AD患者を対象に、nemolizumabの有効性及び安全性をプラセボ対照で13歳以上のAD患者と同じ16週間（Part A）で比較し、その後はnemolizumabを長期投与（52週間、Part B）したときの安全性及び有効性を確認した。

その結果、投与開始16週後のかゆみスコア変化量の平均値は-1.32となり、プラセボ群(-0.53)と比較して統計学的に有意な差がみられたこと、また、かゆみスコアは投与開始日の翌日より改善し、投与開始日の翌々日のかゆみスコア変化量の差が有意であったことから、nemolizumab 30mg/body投与は、13歳以上のAD患者と同様に速やかにそう痒を改善することが示された。更に、投与開始16週後のEASI合計スコア変化率は、nemolizumab群が-52.41%、プラセボ群が-41.47%であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で改善が大きかった。また、投与開始16週後にPOEM合計スコアが4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab群が86.7%に対して、プラセボ群は41.9%であり、統計学的に有意な差がみられた。評価者が医師であるEASI及び評価者が患者であるPOEMの双方において改善が見られたことから、評価者にかかわらず、nemolizumabによって皮疹が改善することが示された。加えて、臨床的に意義のある改善であるCDLQI合計スコアが2.5以上改善した被験者の割合は、投与開始16週間後には、nemolizumab群が83.3%に対して、プラセボ群は57.1%であり、統計学的に有意な差がみられたことから、小児AD患者のQOLを改善することが示された。

投与開始16週間後以降もnemolizumabを長期投与することで、ADのそう痒及び皮膚症状は更に改善し、QOLの改善も維持していることから、耐薬性はないと考える。また、長期投与でみられたADのそう痒、皮膚症状及びQOLの改善は、治験薬投与終了後のFU期間も維持した。

Nemolizumab 30 mg/bodyをQ4Wで投与したときの安全性は許容でき、忍容性は良好であった。

## (2) 結節性痒疹

### 1) 第II/III相臨床試験（国内）

第II/III相臨床試験（M525101-11試験）では、既存治療では効果不十分なそう痒を有する成人及び13歳以上の小児のPN患者を対象に、nemolizumab 60 mg/body又は30 mg/body（初回投与量：60 mg/body）をQ4Wで皮下投与した。

その結果、投与開始16週間後のPP-NRS週平均の変化率では、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群は、プラセボ群と比較して有意に改善した（いずれも $P < 0.0001$ ）。各日のPP-NRS変化率は、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群で、投与翌日より低下し、速やかにPNのそう痒を改善することが確認された。また、PP-NRSは投与翌日からプラセボと比較して有意に改善した。皮膚症状の評価では、投与開始16週後にPN-IGAスコアが2段階以上改善かつ1（Almost clear）以下を達成した被験者の割合、及び全身の結節性痒疹数変化率について、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群ともに、プラセボ群と比較して有意に改善した（いずれも $P < 0.0001$ ）。したがって、nemolizumabはPNのそう痒だけでなく皮膚症状も改善することが確認された。更に、投与開始16週後のQOLを評価した日常生活への影響が最小限とされるDLQI合計スコアが4以下の被験者の割合、投与開始16週間後にDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合、睡眠障害を評価した投与開始16週間後のSleep Disturbance NRS週平均の変化率、臨床的な睡眠障害がないとされるISIスコアが7以下の被験者の割合の結果

から、nemolizumabはPNによって低下したQOLを改善することが確認された。

PNのそう痒、皮膚症状及びQOLに関する評価項目の内、そう痒及び皮膚症状に関する評価項目は、投与開始16週後以降投与開始68週後まで緩やかに更なる改善が認められ、FU期間も投与開始68週後でみられた効果が持続した。QOLに関する評価項目は、投与開始16週後以降FU期間まで改善した効果が持続した。

上記に示したとおり、nemolizumabは、PNのそう痒、皮膚症状及び低下したQOLを改善することが確認され、その効果は、30mg/body Q4Wと60mg/body Q4Wで差はみられなかった。また、nemolizumab 30 mg/body（初回投与量：60 mg/body）又はnemolizumab 60 mg/bodyをQ4Wで長期に投与した際、いずれもPNのそう痒、皮膚症状及びQOLの経時的な改善が投与開始68週後まで確認された。

また、nemolizumab 30 mg/body又は60 mg/bodyをQ4Wで投与したときの安全性は許容でき、忍容性は良好であった。

以上より、nemolizumab 30 mg/body及び60 mg/bodyの有効性及び安全性が同程度であったことから、より曝露の少ないnemolizumab 30 mg/bodyを推奨用法・用量とした。

以上の開発の経緯図を図 1.5-2に示す。

図 1.5-2 開発の経緯図

区分	試験項目
品質	規格及び試験方法（中外製薬）
	安定性試験（中外製薬）
臨床 （小児 AD）	第I相-薬物動態試験-：M525101-03試験（マルホ）
	第III相-比較/長期継続投与試験-：M525101-04試験（マルホ）
臨床 （PN）	第II/III相-比較/長期継続投与試験-：M525101-11試験（マルホ）

表中の数字の単位は「月」

#### 1.5.2.4 申請製剤、申請効能以外の開発概要

##### 1.5.2.4.1 国内での開発

(1) 乳幼児（6カ月以上6歳未満）のADに伴うそう痒

6カ月以上6歳未満の乳幼児AD患者を対象とした第III相試験を実施中である。

(2) 透析そう痒症

20歳以上のそう痒を有する血液透析患者を対象とした第II相試験が完了している。

(3) 全身性強皮症

20歳以上70歳未満の全身性強皮症患者を対象とした第II相試験を実施中である。

(4) 後天性反応性穿孔性膠原線維症

18歳以上の後天性反応性穿孔性膠原線維症患者を対象とした第II相試験を実施中である。

#### 1.5.2.4.2 海外での開発

海外ではGalderma社が以下の開発を実施している。

##### (1) AD

海外では日本の適応症とは異なり、外用療法ではコントロールが不十分な中等症から重症のADを適応症として開発している。Galderma社が実施した後期第II相試験では、nemolizumab 3用量（初回は20 mgで2回目以降10 mg、初回は60 mgで2回目以降は30 mg、初回以降90 mg）を4週間隔で6回投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価した。更には、中等症から重症の12歳以上18歳未満のAD患者にnemolizumab 30 mg（初回60 mg）を4週間隔で4回投与したときの薬物動態を確認する試験を実施した。

上記の結果に基づき、現在、12歳以上のAD患者にnemolizumab 30 mg（初回60 mg）を4週間隔で投与し、投与16週後にプラセボに対する優越性を検証する第III相試験を2試験実施している。また、上記の第III相試験を終了した被験者又は後期第II相試験等に参加した被験者を対象に、nemolizumabを継続投与する試験も実施している。

その後、アトピー性皮膚炎の適応症で、米国では20██年██月に、EUでは20██年██月に承認申請されている。

##### (2) 結節性痒疹

Galderma社は結節性痒疹に対しても開発中である。Galderma社が実施した前期第II相試験では、プラセボを対照に、nemolizumab 0.5 mg/kgをQ4Wで皮下投与した際の有効性及び安全性を評価した。その結果を基に、現在第III相試験及び長期投与試験（nemolizumab 30 mg（初回60 mg）を4週間隔で投与、90kg以上の患者は60 mgを4週間隔で投与）を実施中である。

その後、結節性痒疹の適応症で、米国では20██年██月に、EUでは20██年██月に承認申請されている。

### 1.5.3 特長及び有用性

本剤の特長及び有用性を以下に示す。

#### (1) アトピー性皮膚炎

- 1) Nemolizumabは、既存の治療で効果不十分であった6歳以上13歳未満のAD患者においても、13歳以上のAD患者と同様に、そう痒治療効果やQOLの改善が早期から期待できる。また、そう痒に対してだけでなく皮疹に対しても改善傾向を示している。さらに、患者のADの症状の改善に伴い、保護者の睡眠、疲労又は消耗も改善することが示唆されている。これらの治療効果は、継続投与することで長期的な改善効果が得られる。
- 2) 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについては、医師及び患者に注意喚起することで管理可能である。
- 3) 体重や年齢（6歳以上13歳未満）に関係なく用法・用量が一定であり、複雑な用量計算が不要である。
- 4) 投与間隔が4週間に1回と比較的長く、患者の投与負荷、また患者及び保護者の通院負荷の軽減が期待できる。

(2) 結節性痒疹

- 1) Nemolizumabは、既存の治療で効果不十分であった13歳以上のPN患者において、そう痒治療効果やQOLの改善が早期から期待できる。また、治療には長期間を要する結節を含む皮膚症状も速やかに改善する。これらの治療効果は、長期投与することで更なる効果が得られる。
- 2) 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについては、医師及び患者に注意喚起することで管理可能である。
- 3) 体重や年齢（13歳以上）に関係なく用法・用量が一定であり、複雑な用量計算が不要である。
- 4) 投与間隔が4週間に1回と比較的長く、患者の投与負荷や通院負荷の軽減が期待できる。

1.5.4 承認申請

項目	内容
販売名	ミチーガ皮下注用30mgバイアル
効能・効果（案）	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・用量（案）	〈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30mg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。

1.5.5 参考文献

- 1) Diveu C, Lak-Hal AH, Froger J, Ravon E, Grimaud L, Barbier F, et al. Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling. *Eur Cytokine Netw.* 2004; 15(4): 291-302.
- 2) Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: part 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 338-51.
- 3) 厚生労働省令和2年患者調査（全国編報告書）. 第37表 総患者数 性・年齢階級（5歳）×傷病小分類別.  
<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001166809&tclass2=000001166811&tclass3=000001166812&tclass4=000001166813&tclass5val=0>
- 4) Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005 Aug; 159(8): 745-50.
- 5) Arima K, Gupta S, Gadkari A, Hiragun T, Kono T, Katayama I, et al. Burden of atopic dermatitis in

- Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Dermatol.* 2018; 45 (4): 390-6.
- 6) Wahlgren CF. Itch and atopic dermatitis: an overview. *J Dermatol.* 1999; 26: 770-9.
  - 7) Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118(1): 178-89.
  - 8) 五十嵐 敦之, 中川 秀己, 瀧川 雅浩, 古江 増隆, 大槻 マミ太郎, 川島 眞, 他. アトピー性皮膚炎治療におけるシクロスポリンMEPCの使用指針. *臨床皮膚科* 2009; 63: 1049-54.
  - 9) Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child.* 1997; 76: 159-62.
  - 10) 佐伯 秀久, 大矢 幸弘, 古田 淳一, 荒川 浩一, 市山 進, 勝沼 俊雄, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021. *日皮会誌* 2021; 70(10): 1257-342.
  - 11) 梶島健治, 宮地良樹. エビデンスに基づくアトピー性皮膚炎治療 新しい潮流. 2019; p.13-5.
  - 12) 佐藤貴浩, 横関博雄, 室田浩之, 戸倉新樹, 梶島健治, 高森建二, 他. 痒疹診療ガイドライン 2020. *日皮会誌.* 2020;130(7):1607-26.
  - 13) Bobko S, Zeidler C, Osada N, Riepe C, Pfliegerer B, Pogatzki-Zahn E, et al. Intraepidermal Nerve Fibre Density is Decreased in Lesional and Inter-lesional Prurigo Nodularis and Reconstitutes on Healing of Lesions. *Acta Derm Venereol.* 2016 Mar; 96(3): 404-6.
  - 14) 古江増隆, 山崎雙次, 神保孝一, 土田哲也, 天谷雅行, 田中俊宏, 他. 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査. *日皮会誌.* 2009; 119(9): 1795-1809.
  - 15) Saco M, Cohen G. Prurigo nodularis: Picking the right treatment. *J Fam Pract.* 2015;64(4):221-6.
  - 16) 清水宏. あたらしい皮膚科学. 第3版. 東京: 中山書店. 2018; p. 136-7.
  - 17) Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G, Ständer S. Chronic prurigo of nodular type: A review. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98: 173-9.
  - 18) Warlich B, Fritz F, Osada N, Bruland P, Stumpf A, Schneider G, et al. Health-related quality of life in chronic pruritus: An analysis related to disease etiology, clinical skin conditions and itch intensity. *Dermatology* 2015;231(3):253-9.
  - 19) Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak L. Sleep quality among adult patients with chronic dermatoses. *Adv in Dermatol Allergol.* 2019; 36(6): 659-66.
  - 20) Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, et al. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. *Allergol Int.* 2010; 59(4):345-54.
  - 21) Rowland Payne CM, Wilkinson JD, McKee PH, Jurecka W, Black MM. Nodular prurigo – a clinicopathological study of 46 patients. *Br J Dermatol* 1985;113:431-9.
  - 22) Wong SS, Goh CL: Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betamethason ointment in the treatment of prurigo nodularis, *Arch Dermatol*, 2000; 136: 807-8.
  - 23) 塩原哲夫, 佐藤貴浩, 青山裕美, 室田浩之. 3 痒疹大激論-痒疹とはいったい何なのか? どうしたら治るのか?. *Visual Dermatology*編集委員会, 編. *Visual Dermatology.* 2018;17(増):36-61.
  - 24) 佐伯秀久, 大矢幸弘, 古田淳一, 荒川浩一, 市山進, 勝沼俊雄, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021. *日皮会誌.* 2021;131(13):2691-777.
  - 25) Diveu C, Lak-Hal AH, Froger J, Ravon E, Grimaud L, Barbier F, et al. Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling. *Eur Cytokine Netw.* 2004; 15(4): 291-302.
  - 26) Cheung PF, Wong CK, Ho AW, Hu S, Chen DP, Lam CW. Activation of human eosinophils and epidermal keratinocytes by Th2 cytokine IL-31: implication for the immunopathogenesis of atopic

- dermatitis. *Int Immunol.* 2010; 22(6): 453-67.
- 27) Wong CK, Leung KM, Qiu HN, Chow JY, Choi AO, Lam CW. Activation of eosinophils interacting with dermal fibroblasts by pruritogenic cytokine IL-31 and alarmin IL-33: implications in atopic dermatitis. *PLoS One.* 2012; 7(1): e29815.
- 28) Horejs-Hoeck J, Schwarz H, Lamprecht S, Maier E, Hainzl S, Schmittner M, et al. Dendritic cells activated by IFN- $\gamma$ /STAT1 express IL-31 receptor and release proinflammatory mediators upon IL-31 treatment. *J Immunol.* 2012; 188(11): 5319-26.
- 29) Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. *Allergy.* 2010; 65(6): 712-21.
- 30) Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2): 426-33.
- 31) Hänel KH, Pfaff CM, Cornelissen C, Amann PM, Marquardt Y, Czaja K, et al. Control of the physical and antimicrobial skin barrier by an IL-31-IL-1 signaling network. *J Immunol.* 2016; 196(8): 3233-44.
- 32) Drongelen VV, Haisma EM, Out-Luiting JJ, Nibbering PH, El Ghalbzouri A. Reduced filaggrin expression is accompanied by increased *Staphylococcus aureus* colonization of epidermal skin models. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44(12): 1515-24.
- 33) Danso MO, Van Drongelen V, Mulder A, Van Esch J, Scott H, Van Smeden J, et al. TNF- $\alpha$  and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. *J Invest Dermatol.* 2014; 134(7): 1941-50.
- 34) Yaseen B, Lopez H, Taki Z, Zafar S, Rosario H, Abdi BA, et al. Interleukin-31 promotes pathogenic mechanisms underlying skin and lung fibrosis in scleroderma. *Rheumatology.* 2020; 59(9): 2625-36.
- 35) Kuzumi A, Yoshizaki A, Matsuda KM, Kotani H, Norimatsu Y, Fukayama M, et al. Interleukin-31 promotes fibrosis and T helper 2 polarization in systemic sclerosis. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 5947.
- 36) Weigelt N, Metze D, Ständer S. Prurigo nodularis: systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients. *J Cutan Pathol.* 2010; 37(5): 578-86.
- 37) Kestner RI, Ständer S, Osada N, Ziegler D, Metze D. Acquired reactive perforating dermatosis is a variant of prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97(2): 249-54.
- 38) Cheung PF, Wong CK, Ho AW, Hu S, Chen DP, Lam CW. Activation of human eosinophils and epidermal keratinocytes by Th2 cytokine IL-31: implication for the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Int Immunol.* 2010; 22(6): 453-67.
- 39) Wong CK, Leung KM, Qiu HN, Chow JY, Choi AO, Lam CW. Activation of eosinophils interacting with dermal fibroblasts by pruritogenic cytokine IL-31 and alarmin IL-33: implications in atopic dermatitis. *PLoS One.* 2012; 7(1): e29815.
- 40) Horejs-Hoeck J, Schwarz H, Lamprecht S, Maier E, Hainzl S, Schmittner M, et al. Dendritic cells activated by IFN- $\gamma$ /STAT1 express IL-31 receptor and release proinflammatory mediators upon IL-31 treatment. *J Immunol.* 2012; 188(11): 5319-26.
- 41) Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. *Allergy.* 2010; 65(6): 712-21.
- 42) Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2): 426-33
- 43) Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49(10): 633-59.