ミチーガ皮下注用30 mgバイアル

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.5. 臨床に関する概括評価
A. 小児アトピー性皮膚炎に伴うそう痒

マルホ株式会社

略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
AD	Atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
Akt	Protein kinase B：プロテインキナーゼB
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時間から無限大時間まで外挿された面積を含む血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the serum concentration-time curve from zero to last observed concentration time point： 投与後0時間から最終観測点までの血清中濃度-時間曲線下面積
CDLQI	Children's dermatology life quality index：小児用DLQI
C_{max}	Maximum concentration in serum：最高血清中濃度
CI	Confidence interval：信頼区間
CPK（CK）	Creatine phosphokinase（Creatine kinase）：クレアチンホスホキナーゼ（クレアチンキナーゼ）
DFI	Dermatitis family impact
DLQI	Dermatology life quality index：皮膚の状態に関するアンケート
EASI	Eczema area and severity index：皮疹の面積と重症度の評価
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素結合免疫吸着測定法
ERK	Extracellular signal-regulated kinase：細胞外シグナル制御キナーゼ
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FU	Follow up：フォローアップ
IL-31	Interleukin 31：インターロイキン31
IL-31RA	Interleukin 31 receptor A：ヒトインターロイキン31レセプターA
JAK	Janus kinase：ヤーヌスキナーゼ
JNK	C-Jun N-terminal kinase：c-Jun N 端末キナーゼ
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MAPK	Mitogen-activated protein kinase：分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ
MCID	Minimal clinically important difference
MMRM	Mixed effect model for repeated measures：混合効果モデル
NRS	Numerical rating scale：数値評価尺度
OSMR	Oncostatin M receptor：オンコスタチンMレセプター
POEM	Patient-oriented eczema measure
PT	Preferred term：基本語
Q4W	Every 4 weeks：4週ごと
QOL	Quality of life：生活の質
SE	Standard error：標準誤差
sIGA	Static investigator's global assessment：医師全般評価
SOC	System organ class：器官別大分類

略号及び用語	省略していない表現／定義
STAT	Signal transducer and activator of transcription：シグナル伝達兼転写活性化因子
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine：胸腺及び活性化制御ケモカイン
TCI	Topical calcineurin inhibitor：カルシニューリン阻害外用剤
TCS	Topical corticosteroids：ステロイド外用薬
$t_{1/2}$	Half-life：半減期
t_{max}	Time to reach the maximum concentration in serum：最高血清中濃度到達時間
VAS	Visual analogue scale：視覚アナログ尺度
Nemolizumab	中外製薬株式会社で創製されたヒト化抗ヒトIL-31RAモノクローナル抗体

目次

頁
2.5.A 臨床に関する概括評価 7
2.5.A.1 製品開発の根拠 7
2.5.A.1.1 アトピー性皮膚炎の病態・疫学及び臨床的・病態生理学的側面 7
2.5.A.1.2 アトピー性皮膚炎の治療法と問題点 8
2.5.A.1.3 本剤の薬理学的作用 9
2.5.A.1.4 アトピー性皮膚炎のそう痒に対して本剤の試験を実施したことを支持する科学的背景 10
2.5.A.1.5 臨床開発計画 10
2.5.A.1.5.1 アトピー性皮膚炎 10
2.5.A.1.5.2 アトピー性皮膚炎以外の適応症 11
2.5.A.1.5.3 臨床データパッケージ 11
2.5.A.1.6 規制当局によるガイダンス及び助言 13
2.5.A.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.A.2.1 市販予定製剤 13
2.5.A.2.2 分析法 13
2.5.A.2.2.1 血清中nemolizumab濃度の分析法 13
2.5.A.2.2.2 血清中抗薬物抗体の分析法 13
2.5.A.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.A.3.1 小児AD患者での薬物動態（2.7.2.2.2） 13
2.5.A.3.2 小児AD患者での薬物動態に与える影響：内因性要因（2.7.2.2.2.2） 14
2.5.A.3.3 薬物相互作用 14
2.5.A.3.4 有効性及び安全性に関する曝露-反応関係 14
2.5.A.3.4.1 有効性に関する曝露-反応関係 14
2.5.A.3.4.2 安全性に関する曝露-反応関係 14
2.5.A.3.4.3 抗薬物抗体と有効性及び安全性の関係性（2.7.2.4.1） 14
2.5.A.4 有効性の概括評価 15
2.5.A.4.1 申請適応症の有効性評価に用いた臨床試験の概略 15
2.5.A.4.2 試験デザイン 15
2.5.A.4.2.1 有効性の評価項目 15
2.5.A.4.2.1.1 評価方法 15
2.5.A.4.2.1.2 主要評価項目 15
2.5.A.4.2.1.3 副次評価項目 16
2.5.A.4.2.1.4 有効性に関する解析 17
2.5.A.4.3 有効性に関する試験の成績概要 18
2.5.A.4.3.1 対象となった患者集団の特性 18
2.5.A.4.3.2 そう痒に関する試験成績の概要 18
2.5.A.4.3.3 皮膚症状に関する試験成績の概要 20
2.5.A.4.3.4 QOLに関する試験成績の概要 21
2.5.A.4.4 そう痒、皮膚症状及びQOLの関連 21

2.5.A.4.5 部分集団解析 21
2.5.A.4.6 有効性の持続及び耐薬性 23
2.5.A.4.7 60 mg/bodyに切り替えたときの有効性 25
2.5.A.4.8 投与終了後の有効性 25
2.5.A.4.9 特別な患者集団における有効性 25
2.5.A.4.10 推奨用法・用量 26
2.5.A.4.11 有効性の結論 26
2.5.A.5 安全性の概括評価 27
2.5.A.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象 27
2.5.A.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法 27
2.5.A.5.3 患者集団の特徴及び曝露の程度 28
2.5.A.5.3.1 対象となった患者集団の特徴 28
2.5.A.5.3.2 曝露の程度 28
2.5.A.5.4 有害事象の概要 28
2.5.A.5.5 比較的よくみられる有害事象 29
2.5.A.5.6 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 29
2.5.A.5.6.1 死亡 29
2.5.A.5.6.2 その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1.6.1） 29
2.5.A.5.6.3 その他の重要な有害事象 29
2.5.A.5.6.3.1 治験薬の投与中止､休薬又は減量に至った有害事象(2.7.4.2.1.7.1.1) 29
2.5.A.5.6.3.2 注目すべき有害事象 30
2.5.A.5.7 特定の皮膚関連の有害事象（2.7.4.2.1.8.1） 31
2.5.A.5.8 長期投与時の安全性（2.7.4.2.1.4.1(1)1)） 32
2.5.A.5.9 60 mg/bodyに切り替えたときの安全性（2.7.4.2.1.4.1(1)2)） 32
2.5.A.5.10 臨床検査値 36
2.5.A.5.11 特別な患者集団での安全性（2.7.4.5.1.1） 37
2.5.A.5.12 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用 37
2.5.A.5.12.1 過量投与 37
2.5.A.5.12.2 依存性、反跳現象及び乱用 38
2.5.A.5.13 市販後使用経験 38
2.5.A.5.14 安全性の結論 38
2.5.A.6 ベネフィットとリスクに関する結論 40
2.5.A.6.1 治療の背景 40
2.5.A.6.1.1 疾患又は症状 40
2.5.A.6.1.2 現行の治療 40
2.5.A.6.2 ベネフィット 40
2.5.A.6.2.1 主要なベネフィット 40
2.5.A.6.3 リスク 42
2.5.A.6.3.1 主要なリスク 42
2.5.A.6.3.1.1 重要な特定されたリスク 42

2.5.A.6.3.1.2 重要な潜在的リスク 43
2.5.A.6.3.2 重要なリスクとしなかった因子 43
2.5.A.6.3.3 不足情報 43
2.5.A.6.4 ベネフィット・リスク評価 43
2.5.A.6.4.1 ベネフィット・リスク評価結果を良好にするためのリスク管理活動 44
2.5.A.6.5 補遺 44
2.5.A.7 参考文献 44

2.5.A 臨床に関する概括評価

2.5.A.1 製品開発の根拠

2.5.A.1.1 アトピー性皮膚炎の病態・疫学及び臨床的・病態生理学的側面

アトピー性皮膚炎（以下、AD）は、増悪・寛解を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする慢性の皮膚疾患であり、アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021[1)]に示された診断基準（表 2.5.A-1）では、そう痒及び特徴的な皮疹が慢性的である場合は、症状の軽重を問わず、ADと診断される。ADは、遺伝的、免疫学的及び環境的要因によって、皮膚バリア機能の低下及び免疫機能の異常がもたらされ、病態が形成・進行する。ADの皮疹は、左右対側性の分布を示し、年齢によって好発部位に特徴がある。

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

ADの執拗なそう痒は、集中力の低下や睡眠障害をもたらし、生活の質（以下、QOL）を著しく低下させる[7),8)]。特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者の保護者は、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[9)]。更に、小児患者では、強いそう痒による掻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[10)]。

そう痒に伴う掻破は、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するなど、ADの病態形成にも関与しているため、AD治療ではそう痒のコントロールが重要である[11),12)]。

AD患者の大多数は、乳児・小児期に発症し、思春期から成人期にかけて自然寛解するが、成人以降も寛解しない患者及び成人期に初めて発症する患者もいる[2)]。厚生労働省の患者調査（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（表 2.5.A-2）[13)]。

表 2.5.A-1 アトピー性皮膚炎の診断基準（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021[1)]）

1. そう痒
2. 特徴的皮疹と分布
   (1) 皮疹は湿疹病変
   - 急性病変：紅斑、湿潤性紅斑、丘疹、漿液性丘疹、鱗屑、痂皮
   - 慢性病変：浸潤性紅斑、苔癬化病変、痒疹、鱗屑、痂皮

   (2) 分布
   - 左右対側性

     好発部位：前額、眼囲、口囲・口唇、耳介周囲、頸部、四肢関節部、体幹
   - 参考となる年齢による特徴

     乳児期：頭、顔に始まりしばしば体幹、四肢に下降

     幼小児期：頸部、四肢関節部の病変

     思春期・成人期：上半身（頭、頸、胸、背）に皮疹が強い傾向
3. 慢性・反復性経過（しばしば新旧の皮疹が混在する）

   乳児では2カ月以上、その他では6カ月以上を慢性とする

表 2.5.A-2 年齢別・性別の小児アトピー性皮膚炎患者数（厚生労働省令和2年患者調査）[13)]

	年齢区分（歳）			
	0	1-4	5-9	10-14
全体	27	143	120	86
男性	14	81	63	40
女性	13	62	57	45

厚生労働省患者調査（令和2年度）総患者数、性・年齢階級（5歳）×傷病小分類別より改変
推定患者数：1,253千人、単位：千人

2.5.A.1.2 アトピー性皮膚炎の治療法と問題点

ADの診断治療アルゴリズムを図 2.5.A-1に示す。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。

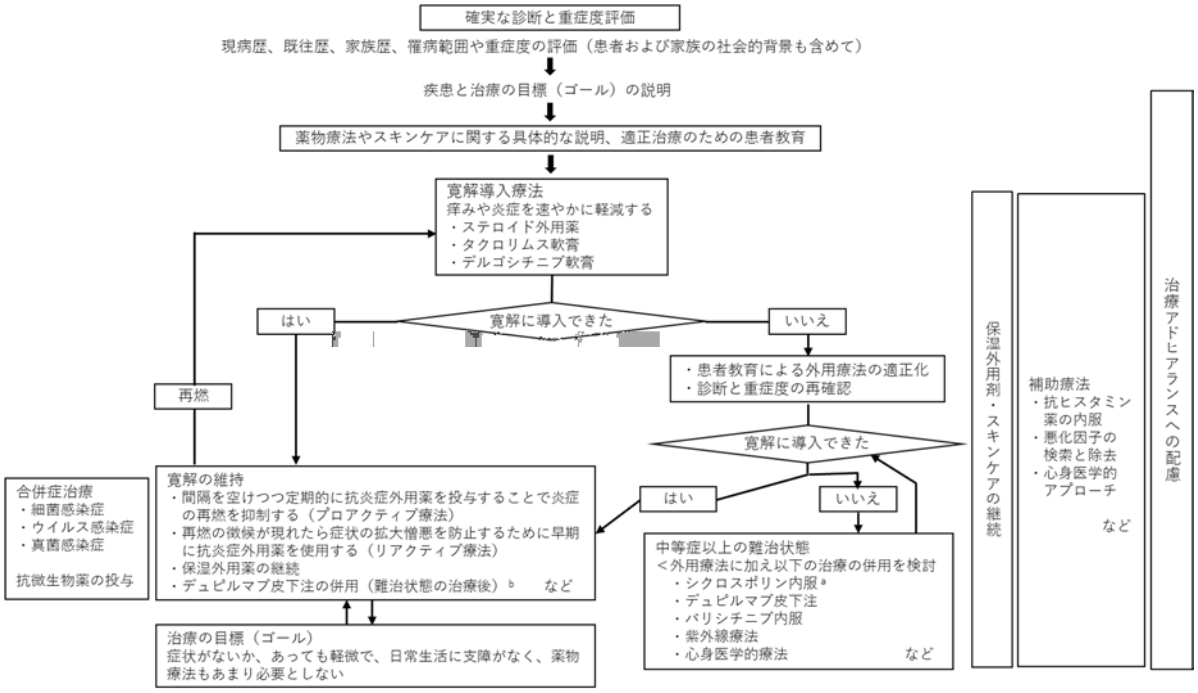
ADの皮疹には、皮膚の炎症を抑えるステロイド外用薬（以下、TCS）、タクロリムス軟膏及びデルゴシチニブ軟膏による外用療法が第一選択となっている。しかし、外用療法では、副作用のため治療を継続できない又は寛解が得られない患者がみられる[1)]。また、近年、ホスホジエステラーゼ（PDE）4阻害剤であるジファミラスト軟膏が承認され、今後、AD治療での位置付けが確立されるものと考える。

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のJanus kinase（以下、JAK）阻害の内服薬（以下、JAK内服薬）並びにデュピルマブ皮下注等で治療される。JAK内服薬は、12歳未満の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、抗炎症外用薬

との併用が必須であり、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[1)]。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[14)]。このように、ADのそう痒は特徴的な症状であるとともに、そう痒が掻破を誘発させ、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。

図 2.5.A-1 アトピー性皮膚炎の診断治療アルゴリズム[1)]

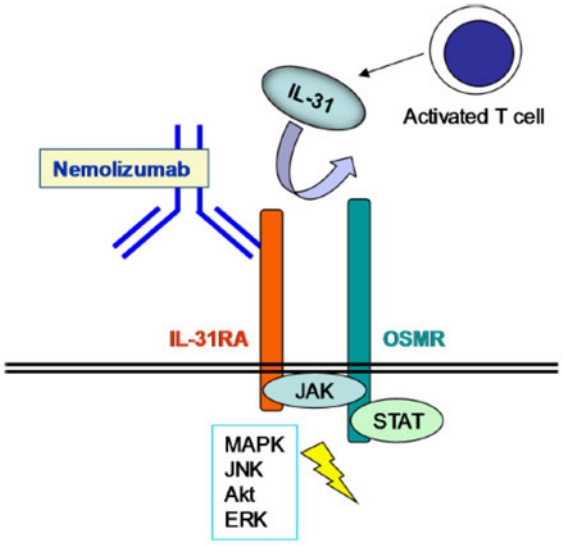


a：シクロスポリンは、原則として、連続投与期間は12週間以内とする。再投与が必要な場合は、2週間以上の休薬期間をはさむ。
b：中等度以上の難治状態に対してデュピルマブを導入後、6カ月を目安として寛解の維持が得られた場合には、一時中止などを検討する。

2.5.A.1.3 本剤の薬理学的作用

Nemolizumabの作用機序を図 2.5.A-2に示した。Nemolizumabは、ヒトインターロイキン31レセプター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Th2細胞から産生されるサイトカインであり、知覚神経の細胞体を含む後根神経節やAD患者の皮膚に分布する神経終末に発現しているIL-31RAに結合し、そう痒のシグナルを中枢へ伝達する。また、IL-31は、後根神経節細胞の神経線維の伸長を選択的に促進することで皮膚の感覚過敏の一因となっている可能性が示唆されており、ADにおけるそう痒に深く関与していると考えられる。更に、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の炎症惹起及び皮膚バリア機能の破綻に関与している[15)~22)]。

図 2.5.A-2 Nemolizumabの作用機序



Akt：protein kinase B、ERK：extracellular signal-regulated kinase、IL-31：interleukin-31、IL-31RA：interleukin-31 receptor A、JAK：janus kinase、JNK：c-Jun N-terminal kinase、MAPK：mitogen-activated protein kinase、OSMR：oncostatin M receptor、STAT：signal transducer and activator of transcription

2.5.A.1.4 アトピー性皮膚炎のそう痒に対して本剤の試験を実施したことを支持する科学的背景

上述したとおり、nemolizumabは、そう痒のシグナルを中枢へ伝達するIL-31の受容体への結合を阻害することで、ADのそう痒を抑制するとともに、炎症や皮膚バリア機能の低下を抑えることが期待される。

本開発に先立ち、13歳以上のAD患者を対象とした臨床試験「nemolizumabのアトピー性皮膚炎に対する第III相試験－比較/長期投与試験－」（以下、M525101-01試験）のプラセボ対照期間（Part A）で、抗炎症外用薬併用下でnemolizumab 60 mg/bodyを4週間隔（以下、Q4W）で投与した際の有効性及び安全性を確認した結果、主要評価項目である「投与開始16週後のそう痒visual analog scale（以下、VAS）変化率」でnemolizumabのプラセボに対する優越性が検証され、nemolizumabがADのそう痒を改善することを確認した。また、eczema area and severity index（以下、EASI）スコアの有意な減少と臨床的意義のあるQOLの改善が認められた。また、nemolizumabの安全性は許容できることを確認した。更に、M525101-01試験及び13歳以上のAD患者を対象とした臨床試験「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－」（以下、M525101-02試験）で、nemolizumabを長期投与した際の有効性及び安全性を確認した。これらの臨床試験結果を受けて、国内では、成人又は13歳以上の小児AD患者（以下、13歳以上のAD患者）のそう痒に対して、「ミチーガ皮下注用60 mgシリンジ」が2022年3月に製造販売承認された。本剤の薬理学的作用を踏まえると、本剤は小児ADのそう痒に対しても効果が期待できると考え、6歳以上13歳未満のADに伴うそう痒に対して、nemolizumabを適応拡大することを目的に、本開発に着手した。

2.5.A.1.5 臨床開発計画

2.5.A.1.5.1 アトピー性皮膚炎

(1) 国内

6歳以上13歳未満の小児AD患者（以下、小児AD患者）を対象とし、薬物動態を確認する

第I相試験（以下、M525101-03試験）を実施した。13歳以上のAD患者での有効性及び安全性を確認した後（M525101-01試験及びM525101-02試験）、小児AD患者を対象とした有効性及び安全性を確認する第III相試験（以下、M525101-04試験）を実施する計画とした。

M525101-03試験で、nemolizumab（0.5 mg/kg又は1.0 mg/kg）を単回皮下投与した結果、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[23)]。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。日本人の6歳以上13歳未満の体重分布を踏まえ、M525101-04試験では、nemolizumab 30 mg/bodyの固定用量をQ4Wで投与する用法・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する計画とした。

なお、乳幼児のAD患者への適応拡大を目的として、6カ月以上10歳未満のAD患者を対象とした第III相試験を実施中である。

(2) 海外

Galderma Pharma S.A.（以下、Galderma社）が、外用療法では十分にコントロールできない12歳以上の中等症から重症のAD患者を対象に第III相試験を実施中である。また、2歳以上11歳以下の中等症から重症のAD患者を対象に第II相試験を実施中である。

2.5.A.1.5.2 アトピー性皮膚炎以外の適応症

(1) 国内

申請者は、成人及び13歳以上の結節性痒疹患者を対象とした第II/III相試験を実施し、本申請と同時に承認申請した（2.5.B）。また、20歳以上75歳未満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他、20歳以上70歳以下の全身性強皮症患者を対象に第II相試験を実施中、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相試験を計画中である。

(2) 海外

Galderma社が、18歳以上の結節性痒疹患者を対象とした第III相試験及び長期投与試験（2.5.B.1.4.2）、18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/III相試験を実施中である。

2.5.A.1.5.3 臨床データパッケージ

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

6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象としたM525101-03試験及びM525101-04試験を評価資料とした。また、13歳以上のAD患者を対象に、血漿中及び角層中の各種のサイトカインを測定するM525101-05試験を実施したため、参考資料とするとともに、13歳以上のAD患者を対象とした臨床試験（M525101-01試験及びM525101-02試験、eCTD受付番号：320624001）も参考資料とした。

表 2.5.A-3 臨床データパッケージ一覧

国内 海外	相	治験の 種類	試験番号 （実施国）	試験内容	実施期間*	報告書の 添付場所	資料 区分
国内	I	安全性 薬物動態 有効性	M525101-03 （日本）	6歳以上13歳未満の小児AD患者 非対照、個体間用量漸増、多施設共同試験	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.3.2-1 （2.7.6.1）	評価
国内	III	有効性 安全性	M525101-04 （日本）	6歳以上13歳未満の小児AD患者 Part A： ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験 Part B：多施設共同、長期投与試験	2020.9.4 ～ 20[redacted]	5.3.5.1-1 （2.7.6.3）	評価
国内	I	臨床薬理	M525101-05 （日本）	成人及び13歳以上の小児AD患者 非盲検、多施設共同試験	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.4.2-1 （2.7.6.2）	参考
国内外	II	有効性 安全性	CIM003JG （日本、米国、英国、ドイツ、ポーランド）	18歳以上のAD患者 Part A：ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験 Part B：ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同、長期投与試験	20[redacted] ～ 20[redacted]	–	参考
国内	III	有効性 安全性	M525101-01 （日本）	13歳以上のAD患者 Part A：ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験 Part B：非対照、多施設共同、長期投与試験	20[redacted] ～ 20[redacted]	–	参考
国内	III	有効性 安全性	M525101-02 （日本）	13歳以上のAD患者 非対照、多施設共同、長期投与試験	20[redacted] ～ 20[redacted]	–	参考

*：M525101-03：最初の被験者の同意取得日～最終の被験者の観察終了日
M525101-04及びM525101-05：最初の被験者の同意取得日～最終の被験者の規定来院日
CIM331JG：最初の被験者の同意取得日～最終の被験者の観察終了日
M525101-01及びM525101-02：最初の被験者の同意取得日～最終の被験者の来院日
AD：atopic dermatitis

2.5.A.1.6 規制当局によるガイダンス及び助言

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構との対面助言（臨床関連）を3回実施した（表 2.5.A-4）。

表 2.5.A-4 規制当局との対面助言

相談名称（受付番号）	相談内容
医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（#[redacted]）	[redacted]
医薬品[redacted]相談（#[redacted]）	
医薬品[redacted]相談（#[redacted]）	

AD：atopic dermatitis

2.5.A.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.A.2.1 市販予定製剤

本申請に用いた臨床試験で使用した製剤の一覧は、表2.7.1-1に示した。

市販予定製剤は、nemolizumabの凍結乾燥品を充填した単回使用の30 mgバイアル製剤である。M525101-03試験では100 mgバイアル製剤、M525101-04試験では30 mgバイアル製剤を使用した。製剤の製造方法は3.2.P.3に記載した。

2.5.A.2.2 分析法

2.5.A.2.2.1 血清中nemolizumab濃度の分析法

本申請に用いた臨床試験で使用した血清中nemolizumab濃度の測定方法を2.7.1.1.2(1)に示した。血清中nemolizumab濃度の測定は、サンドイッチ酵素結合免疫吸着測定法（以下、ELISA）を用いた。定量範囲は100～6400 ng/mLであった。

2.5.A.2.2.2 血清中抗薬物抗体の分析法

本申請に用いた臨床試験で使用した血清中の抗薬物抗体（以下、ADA）の分析法を2.7.1.1.2(2)、血清中抗薬物中和抗体の分析法を2.7.1.1.2(3)に示した。

血清中ADAは、ブリッジングELISAで検出した。血清中抗薬物中和抗体は、ヒトIL-31依存性Ba/F3細胞を用いたバイオアッセイ法で検出した。

2.5.A.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.A.3.1 小児AD患者での薬物動態（2.7.2.2.2）

M525101-03試験で、nemolizumab（0.5 mg/kg又は1.0 mg/kg）を単回皮下投与したときの血清中nemolizumab濃度は、投与開始5～7日後にC_{max}（0.5 mg/kg：3.65 μg/mL、1.0 mg/kg：7.40 μg/mL）に到達した後、投与開始4週後まで緩やかに低下した（表2.7.6.1-2）。血清中nemolizumab濃度のt_{max}（中央値）はそれぞれ3.5日、4.5日、$t_{1/2}$（平均値）は13.2日、13.9日と用量に依存しない消失を示した。また、nemolizumabの曝露量（AUC_{last}、AUC_{inf}）は用量依存的に増加することが示唆された（表2.7.6.1-3）。

M525101-04試験で、nemolizumab 30 mgをQ4Wで皮下投与したときの血清中nemolizumabトラフ濃度の平均値*は、投与開始12週後が4.84 μg/mL、投与開始16週後が4.85 μg/mL、投与開始32週後が4.79 μg/mL、投与開始44週後が4.29 μg/mL、投与開始68週後が4.75 μg/mLであり、投与開始16週後には定常状態に到達した（図2.7.2-2）。

母集団薬物動態解析の結果、小児AD患者の血清中nemolizumab濃度は、13歳以上のAD患者の血清中nemolizumab濃度を表現する母集団薬物動態モデルによく当てはまっていたことから、小児AD患者と13歳以上のAD患者では、年齢によらず同様の薬物動態を示すと考えられた。

*：投与開始44週後の来院時点で13歳かつ体重が30.0 kg以上に達し、nemolizumabの用量を60 mg/bodyに変更した被験者を除く。

2.5.A.3.2 小児AD患者での薬物動態に与える影響：内因性要因（2.7.2.2.2.2）

M525101-04試験のランダム化日の体重別（30.0 kg未満、30.0 kg以上）で投与群別、時点ごとに血清中nemolizumab濃度を比較した結果、いずれの時点も、30.0 kg未満の患者の血清中nemolizumab濃度が高かった。したがって、小児AD患者でも、13歳以上のAD患者と同様、体重は薬物動態に影響を及ぼす因子であることを確認した。

2.5.A.3.3 薬物相互作用

Nemolizumabがチトクローム P450などの代謝酵素を介して、他の薬剤と相互作用することはないと考えられるため、*in vitro*ヒト代謝試験及び薬物相互作用に関する臨床試験は実施しなかった。

2.5.A.3.4 有効性及び安全性に関する曝露-反応関係

2.5.A.3.4.1 有効性に関する曝露-反応関係

M525101-04試験の投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度の中央値以上・未満別に、投与開始16週後のかゆみスコアの変化量及びEASI変化率を解析した結果、血清中nemolizumab濃度にかかわらず、かゆみ及び皮膚症状の改善効果は同程度であった（2.7.3.A.2.1.2(1)8)）。

これらの結果から、申請予定用量であるnemolizumab 30 mg Q4Wでは、曝露量が有効性に影響する傾向は確認できなかった。

2.5.A.3.4.2 安全性に関する曝露-反応関係

M525101-04試験の投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度の中央値以上・未満別に、治験薬の投与中止に至った有害事象並びに注目すべき有害事象の発現例数及び割合を算出した。皮膚感染症及び皮膚以外の感染症は、中央値未満と比較して、中央値以上で発現割合が高かったが（表2.7.4-89）、治験薬と関連ありの治験薬の投与中止に至った有害事象並びに注目すべき有害事象の発現割合は、中央値未満と以上で差はみられなかった（表2.7.4-90）。

これらの結果から、申請予定用量であるnemolizumab 30 mg Q4Wでは、曝露量が有害事象の発現割合に違いはみられず、安全性に与える影響はないと考える。

2.5.A.3.4.3 抗薬物抗体と有効性及び安全性の関係性（2.7.2.4.1）

Shankarの定義[24)]に従い、以下の基準に該当する被験者を抗薬物抗体（以下、ADA）陽性と判定した。

- 投与開始前のconfirmatory試験の結果が陰性又は欠測の被験者では、nemolizumab初回投与以降のconfirmatory試験の結果が陽性と判定されたときは、ADA陽性とした。

- 投与開始前のconfirmatory試験結果が陽性と判定された被験者では、nemolizumab初回投与以降のconfirmatory試験の結果が陽性と判定され、そのときのtiterが投与開始前のtiterの4倍以上の値を示したときは、ADA陽性とした。

M525101-03試験では、nemolizumab 0.5 mg/kg群の1例でフォローアップ（以下、FU）（78日目）時点にADA陽性と判定されたが、中和抗体は検出されなかった。ADA陽性と判定された被験者で、64日目に有害事象（インフルエンザ）が認められたが、治験薬と関連なしであった（2.7.4.4.4.1.1(1)）。

M525101-04試験では、ADA陽性と判定された被験者はいなかった。（2.7.4.4.4.1.1(2)）。

M525101-03試験及びM525101-04試験で、nemolizumab投与後にADA陽性と判定された被験者は1例と少なかったため、ADAによる有効性及び安全性への影響は考察できないものの、ADAによる有効性及び安全性への影響は小さいと考える。

2.5.A.4 有効性の概括評価

2.5.A.4.1 申請適応症の有効性評価に用いた臨床試験の概略

小児ADに伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）に対するnemolizumabの有効性は、M525101-04試験で評価した。

既存の外用療法及び内服治療ではそう痒がコントロールできない小児AD患者を対象に、nemolizumab 30 mg/bodyをQ4Wで投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的として、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同で実施した。また、プラセボ対照期間（Part A、16週間）終了後、nemolizumabを52週間（Part B）継続投与し、長期投与時の安全性及び有効性を確認した。更に、13歳以上のAD患者のnemolizumabの用量が60 mg/bodyであることを踏まえ、投与開始44週後（Visit 14）の来院時点で13歳かつ治験薬投与日の体重が30.0 kg以上の患者は、投与開始44週後以降はnemolizumab 60 mg/body（30 mgバイアル2本）を投与し、nemolizumabの用量を切り替えた際の有効性及び安全性を確認した。

2.5.A.4.2 試験デザイン

M525101-04試験では、既存治療では効果不十分であるADに伴うそう痒を有する6歳以上13歳未満の患者を対象とした。対象疾患、対象患者の年齢及びADの重症度に関する主な選択基準及び除外基準を表2.7.3.A-2に示した。既存治療で効果不十分であるADに伴うそう痒の基準は、ランダム化日の2日前からランダム化日までの3日間のかゆみスコアの内、2日が3以上かつ残りの1日が2以上と設定した。Part Aでは、基礎治療として、AD治療を目的としたmediumクラス又はstrongクラスのTCS、カルシニューリン阻害外用剤（以下、TCI）0.03%の外用治療又は抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の内服治療との併用下で、nemolizumab 30 mgをQ4Wで投与し、投与開始16週後の有効性をプラセボ対照で検証した。基礎治療は、ランダム化日の14日前から固定の用法用量で継続使用させた。

2.5.A.4.2.1 有効性の評価項目

2.5.A.4.2.1.1 評価方法

本剤の有効性は、そう痒、皮膚症状及びQOL（患者及び保護者）を指標に評価した。

2.5.A.4.2.1.2 主要評価項目

M525101-04試験の主要評価項目は、投与開始16週後のベースラインからのかゆみスコアの変化

量とした。

かゆみスコアは、そう痒の程度を具体的に記載した判定基準に基づき、そう痒の程度を0（かゆみなし）～4（高度）の5段階で評価する指標である。かゆみスコアは、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の小児AD患者を対象とした国内臨床試験[25),26)]でも用いられた評価指標であり、本試験の対象である6歳以上13歳未満の小児でも、自身のそう痒の程度を正確に評価できると考えた。また、13歳以上のAD患者を対象とした臨床試験（M525101-01試験及びM525101-02試験）では、そう痒VAS、そう痒numerical rating scale（以下、そう痒NRS）及びかゆみスコアに基づき、そう痒への有効性を評価した結果、いずれの評価項目も改善することが確認されたため、投与開始16週後のかゆみスコア変化量を主要評価項目に設定することは妥当と考えた。

表 2.5.A-5 かゆみスコア

スコア	程度	症状の程度の説明
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

5.3.5.1-1 表9-10から引用

2.5.A.4.2.1.3 副次評価項目

(1) そう痒

そう痒の評価は、複数の評価尺度を用いることが推奨されている[27)]ことから、M525101-04試験では、そう痒の評価法として広く用いられているそう痒NRSを評価項目に設定した。

(2) 皮膚症状

EASIは、治験責任医師又は治験分担医師が、評価部位ごとに皮膚所見の重症度及び病変の面積範囲を評価し、全身のADの重症度を数値化する指標である。Patient-oriented eczema measure（以下、POEM）は、ADの症状や頻度に関する質問を利用して、患者の視点から重症度を評価する指標である。EASI及びPOEMは皮膚症状の重症度評価に広く用いられており、Harmonising Outcome Measures for Eczemaでは、ADのcore outcome setとして、EASI及びPOEMを推奨している[28)]ことから、評価項目に設定した。static investigator's global assessment（以下、sIGA）は、治験責任医師又は治験分担医師が、紅斑、浸潤/丘疹、滲出/痂皮等の特徴に基づき、病変の重症度を0（なし）～5（最重症）で総合的に評価する指標であり、米国のADガイドライン[2)]では、EASIと同様、ADの評価で推奨されている。sIGAはADを対象とした他の臨床試験でも使用されている[29)]ため、評価項目に設定した。

(3) QOL（患者及び保護者）

AD患者では、QOLが低下していることが知られており、集中力の低下や睡眠障害が問題となっている。また、患者が小児の場合、保護者の負担も大きいため、保護者のQOLも低下する。AD患者及び保護者のQOLの改善は、nemolizumabの有効性を評価する上で重要と考え、患者のQOLはchildren's dermatology life quality index（以下、CDLQI）、保護者のQOLはdermatitis family impact（以下、DFI）を評価項目に設定した。

1) CDLQI

CDLQIは、各患者が過去1週間のQOLの状態を踏まえ、4段階（ものすごく：3、かなり：2、すこし：1、ぜんぜん：0、学校に行けなかった：3）で回答し、合計スコア（0～30点）を算出する。CDLQIの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は、臨床現場及び臨床試験で汎用されている皮膚疾患に特異的なQOL尺度であり、CDLQIのminimal clinically important difference（以下、MCID）は、CDLQI合計スコアが2.5以上改善することとされている[30]。

2) DFI

DFIは、10の質問で構成されており、各質問に対して、4段階で回答する。小児ADの皮膚の状態が家族機能に及ぼす影響を検討するために有用と報告されている[31]。DFIは、保護者のQOLの評価項目として、小児の臨床試験での使用実績もある[32]。

2.5.A.4.2.1.4 有効性に関する解析

(1) 解析対象集団

M525101-04試験では、試験全体（Part A、Part B及びFU期間）の有効性を最大の解析対象集団（Full analysis set：以下、FAS）を対象に解析した。ランダム化された被験者の内、ADではないことが判明した被験者、ランダム化後に1度も治験薬を投与していない被験者、ランダム化後に有効性の評価データが1つもない被験者のいずれかの基準に該当した場合、FASから除外した。

(2) 解析方法

Part A期間のかゆみスコア変化量の解析では、投与開始1、2、4、8、12、16週後の変化量を応答変数ベクトル、時点、投与群、時点と投与群の交互作用項を固定効果、ベースライン時のかゆみスコアを共変量とした混合効果モデル（以下、MMRM）で解析した。副次評価項目のそう痒NRS変化率、EASI変化率、CDLQI変化量も同様にMMRMで解析した。それ以外の連続データは要約統計量で、カテゴリカルデータは例数及び割合で結果を要約した。なお、2.5.A.4.2.1.3 副次評価項目の検定では、多重性は調整しなかった。

Part Aでは、かゆみスコア及びそう痒NRSを毎日評価するため、1週間ごとの平均値を各週の代表値として取り扱った。また、かゆみスコアは、2週後までの日ごとのデータを用いた解析も実施した。Part Bでは、1週間に1回評価するため、4週間ごとの平均値を代表値として取り扱った。

(3) レスキュー治療及び欠測データの取り扱い

Part Aで確認したい治療効果は、レスキュー治療を実施していない状況で、nemolizumabをQ4Wで4回投与したと仮定した場合のプラセボに対するnemolizumabの抗そう痒作用である。そのため、そう痒（かゆみスコア及びそう痒NRS）の解析では、AD悪化でレスキュー治療をした被験者のデータの内、レスキュー治療を実施した時点以降のデータは欠測として取り扱った。主要な解析では観測した経時データを用いたMMRMにより解析したため、欠測データは補完しなかった。そう痒以外の評価項目（皮膚症状及びQOL）は、レスキュー治療を実施した時点以降のデータも含めて解析した。

2.5.A.4.3 有効性に関する試験の成績概要

2.5.A.4.3.1 対象となった患者集団の特性

(1) 対象となった患者集団

年齢の平均値は9.1歳であり、6歳から12歳まですべての年齢の被験者が組み入れられた。男児の割合は59.6%であり、男児が多かった。体重の平均値は31.28 kgであった。

ベースラインのかゆみスコアの平均値は3.12であり、中等度以上のそう痒を有する被験者が組み入れられた。また、EASIの平均値は18.02であった。80%以上の被験者が投与開始前にstrongクラスのTCSを使用していた。TCI0.03%を使用していた被験者の割合は31.5%であった。また、約90%の被験者が経口抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を使用していた（表2.7.6.3-3）。

(2) 試験対象集団と市販後投与集団との差異

市販後に本剤が投与される対象集団は、13歳以上のAD患者と同様に既存治療では効果不十分なそう痒を有するAD患者である。M525101-04試験に組み入れられたすべての被験者が、TCS、TCI0.03%、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を使用していたにもかかわらず、投与開始前のかゆみスコアが3（中等度）以上のそう痒を有するAD患者であった。したがって、試験対象集団と市販後投与集団との差異はないと考える。

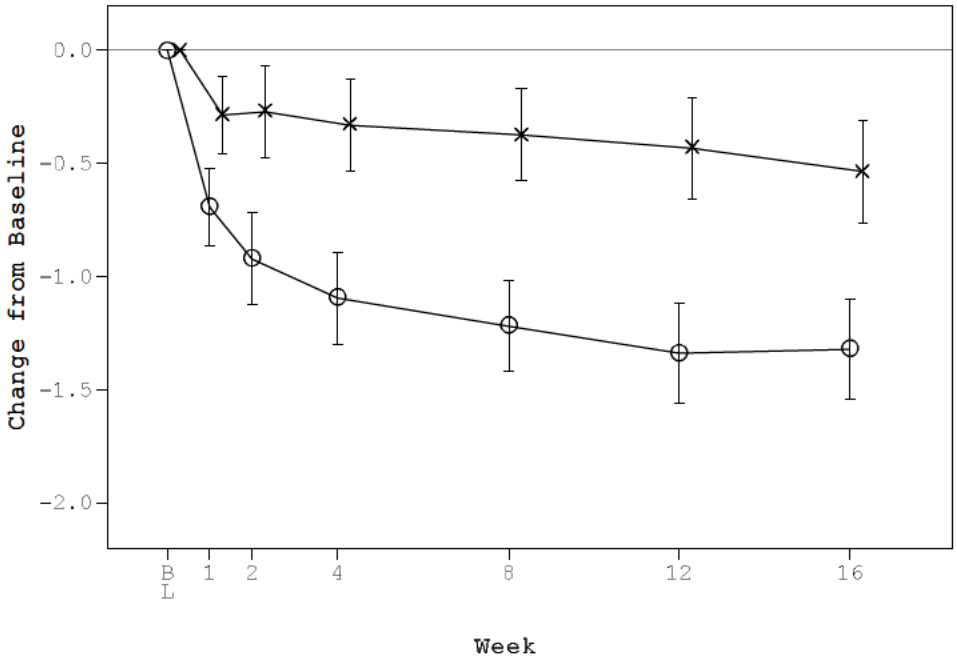
2.5.A.4.3.2 そう痒に関する試験成績の概要

そう痒は、かゆみスコア及びそう痒NRSで評価した。

主要評価項目である投与開始16週後のかゆみスコア変化量の最小二乗平均値（両側95%信頼区間、以下、両側95%CI）は、nemolizumab群が–1.32（–1.54～–1.09）、プラセボ群が–0.53（–0.76～–0.31）であった。群間差は–0.78（–1.10～–0.47）であり、統計学的に有意な差（$P < 0.0001$）がみられた（表2.7.6.3-4）ことから、nemolizumabは既存治療では効果不十分であるADに伴うそう痒を改善することが示された（図 2.5.A-3）。また、投与開始3日目より、nemolizumab群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差がみられており（5.3.5.1-1 Table 14.2.2.1.1.2）、nemolizumabを投与することで、速やかにADのそう痒を改善することが示された（図 2.5.A-4）。

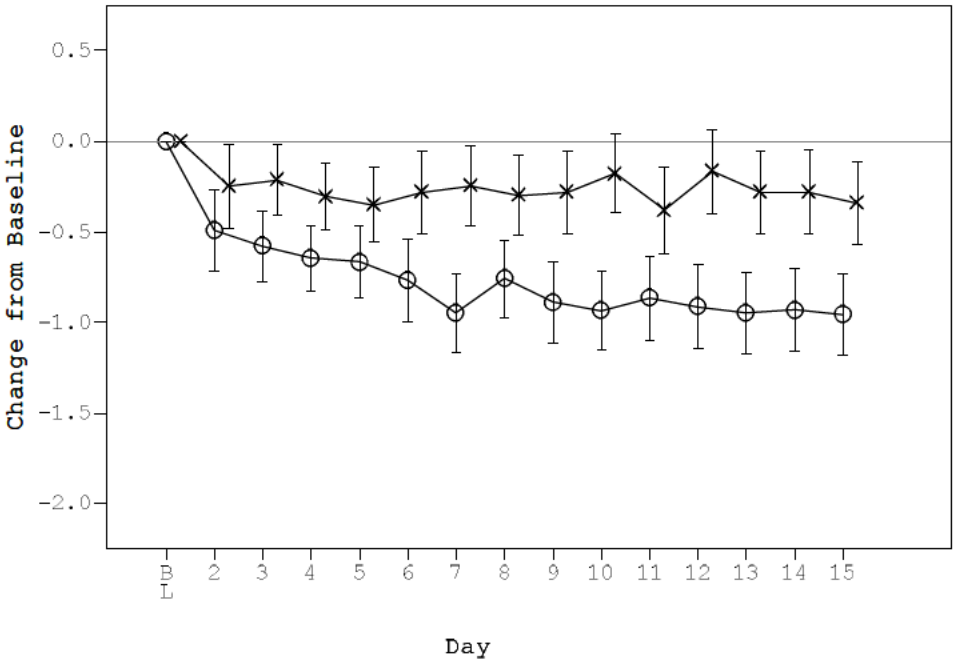
投与開始16週後にかゆみスコアが1（軽微）以下に達した被験者の割合は、nemolizumab群が24.4%、プラセボ群が2.3%であり、統計学的に有意な差（$P = 0.0035$）がみられた。また、投与開始16週後に臨床的意義のある改善であるそう痒NRSが4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab群が41.9%、プラセボ群が6.8%であり、統計学的に有意な差（$P = 0.0001$）がみられ、かゆみスコアの結果を支持するものであった（表2.7.3.A-5）。

図 2.5.A-3 投与開始16週後までのかゆみスコア変化量の経時推移図（M525101-04試験、FAS、Part A）



Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_2_1_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:02:00
最小二乗平均値（±両側95%信頼区間）
BL：baseline、FAS：full analysis set
図2.7.3.A-2から引用

図 2.5.A-4 投与開始2週後までのかゆみスコア変化量の経時推移図（M525101-04試験、FAS、Part A）



Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_2_2_1_1_4.sas Runtime: 20[redacted] 16:03:34
最小二乗平均値（±両側95%信頼区間）
BL：baseline、FAS：full analysis set
図2.7.3.A-3から引用

2.5.A.4.3.3 皮膚症状に関する試験成績の概要

皮膚症状は、EASI、sIGA及びPOEMで評価した。

投与開始16週後のEASI変化率の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab群が–52.41%（6.05%）、プラセボ群が–41.47%（6.11%）であった。群間差（両側95%CI）は–10.94%（–28.15%～6.28%）であり、nemolizumab群で改善が大きかった（$P = 0.2101$）（表2.7.3.A-5）。投与開始16週後にsIGAスコアが2段階以上改善かつスコアが1以下になった被験者の割合は、nemolizumab群が17.8%、プラセボ群が9.1%であった。群間差（両側95%C）は8.7%（–5.3%～22.7%）であり、EASIと同様、nemolizumab群で改善が大きかった（$P = 0.3529$）（表2.7.3.A-5）。一方、投与開始16週後に臨床的意義のある改善である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%、プラセボ群が41.9%であり、統計学的に有意な差（$P < 0.0001$）がみられた。医師評価（EASI及びsIGA）、被験者評価（POEM）ともに、nemolizumabを投与することで、皮膚症状が改善することが示された（表2.7.3.A-5）。

2.5.A.4.3.4 QOLに関する試験成績の概要

QOLは、CDLQI及びDFIで評価した。

投与開始16週後に臨床的意義のある改善であるCDLQI合計スコアがベースラインから2.5以上改善した[33]被験者の割合は、nemolizumab群が83.3%、プラセボ群が57.1%であり、統計学的に有意な差（$P = 0.0161$）がみられた（表2.7.3.A-5）。投与開始16週後のDFI合計スコア変化量の平均値は、nemolizumab群が–4.4、プラセボ群が–2.8であった。群間差（両側95%CI）は–1.7（–3.7～0.3）であり、nemolizumab群で改善が大きかった（$P = 0.0942$）（5.3.5.1-1 Table14.2.3.2.1.6.2）。

DFI変化量とCDLQIの変化量の相関を確認した結果、中程度の相関（r=0.6239）がみられたことから、患者のQOLが改善されれば、保護者のQOLも改善することが示唆された（5.3.5.1-1 Figure14.2.3.9.2）。

DFIの項目別に確認したところ、特に「Sleep of others in family」、「Tiredness or exhaustion」は、nemolizumabを投与することで改善がみられた。治療開始日にnemolizumab群で「Sleep of others in family」を「A lot（かなり）」及び「Very much（ものすごく）」と回答した保護者の割合は31.1%（14/45例）、「Tiredness or exhaustion」は35.6%（16/45例）であった。投与開始16週後に「Sleep of others in family」及び「Tiredness or exhaustion」を「A little（すこし）」及び「Not at all（ぜんぜん）」と回答した保護者の割合は、それぞれ100%及び95.6%（43/45例）となったことから、患者のADのそう痒の改善に伴い、保護者の睡眠、疲労又は消耗も改善することが示唆された（5.3.5.1-1 Table14.2.3.2.2.4）。

2.5.A.4.4 そう痒、皮膚症状及びQOLの関連

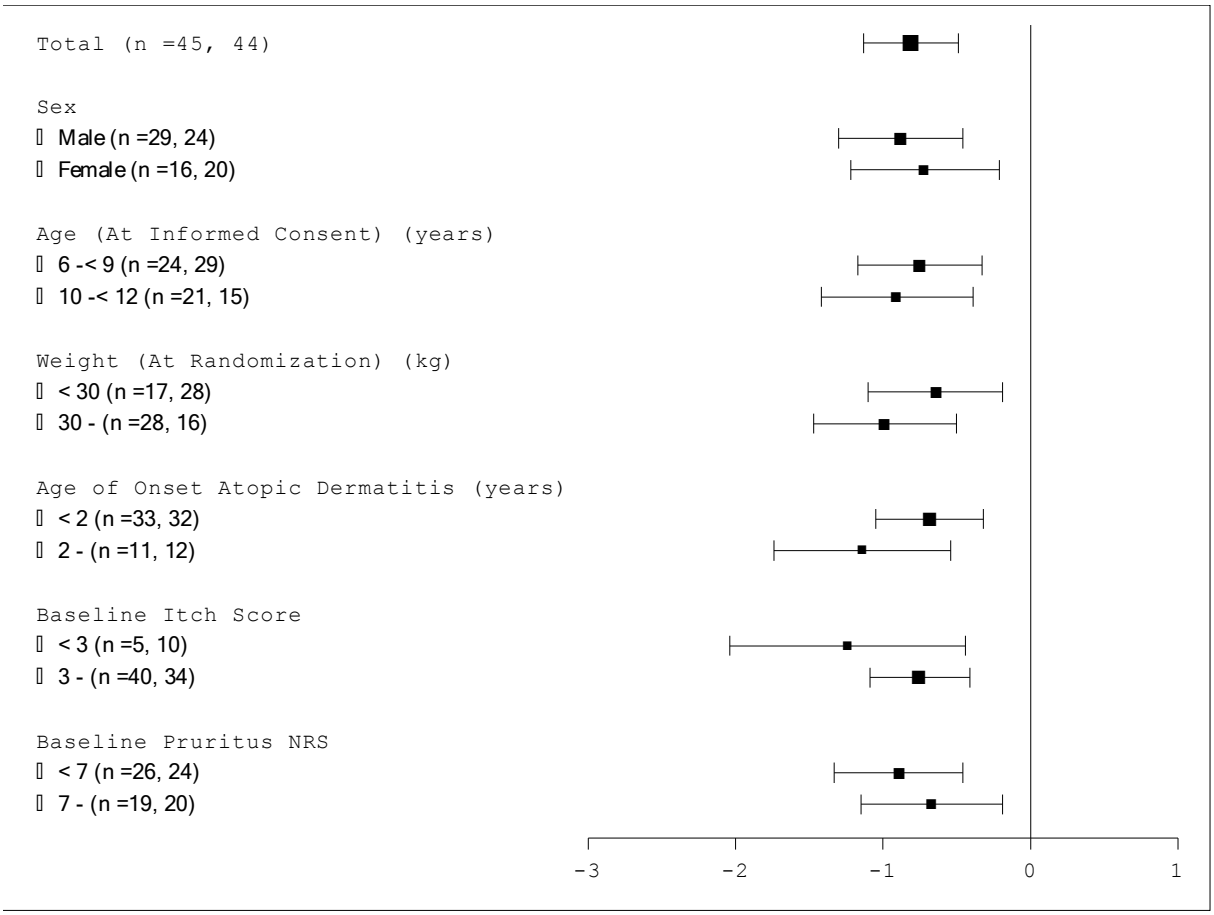
投与開始16週後のかゆみスコアの変化量と皮膚症状の評価項目（EASI変化率、POEM合計スコアの変化量）、投与開始16週後のかゆみスコアの変化量とQOLの評価項目（CDLQI合計スコアの変化量、DFI合計スコアの変化量）の相関を確認した。かゆみスコア変化量とEASI変化率の相関は弱く、かゆみスコア変化量とPOEM変化量の相関は中程度であった。また、かゆみスコア変化量とQOLの評価項目の相関はいずれも弱かった。

結果の詳細は、2.7.3.A.2.1.2(1)6)に示した。

2.5.A.4.5 部分集団解析

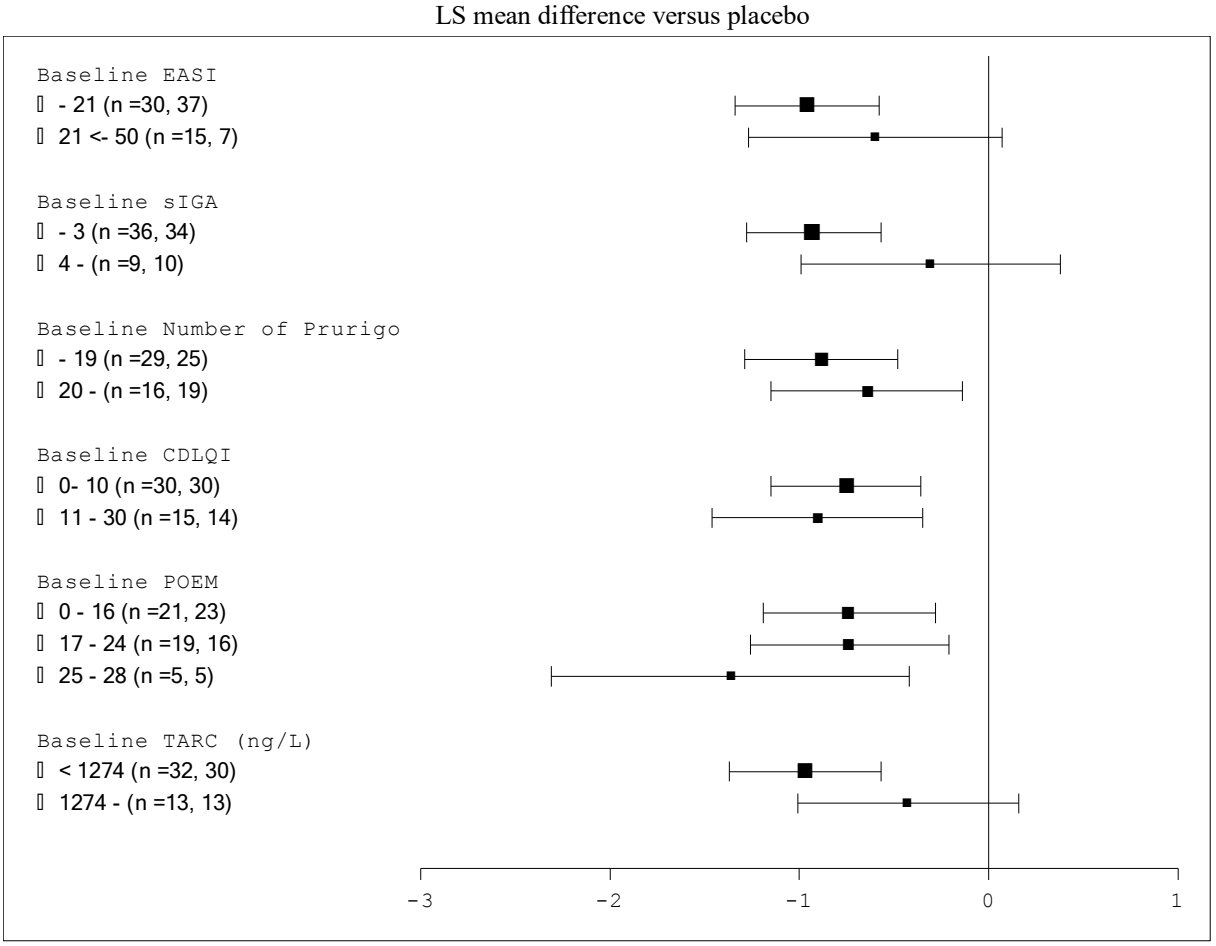
投与開始16週後のかゆみスコアの変化量について、部分集団で解析した（図 2.5.A-5）。群間差の最小二乗平均値は、すべての部分集団でマイナスの値を示し（nemolizumab群>プラセボ群）、nemolizumabのそう痒への効果が確認され、13歳以上のAD患者の試験結果と同様であった。

図 2.5.A-5 投与開始16週後のかゆみスコア変化量に対する部分集団解析（M525101-04試験、FAS、Part A）



Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_2_4_1_3.sas Runtime: 20[redacted] 16:17:13
LS mean difference versus placebo
(n=number of nemolizumab, number of placebo)
Data after rescue therapy were treated as missing.
Analysis of covariance including treatment, factor and factor treatment as fixed effects, baseline itch score as covariate.

図 2.5.A-5 投与開始16週後のかゆみスコア変化量に対する部分集団解析（M525101-04試験、FAS、Part A） （続き）



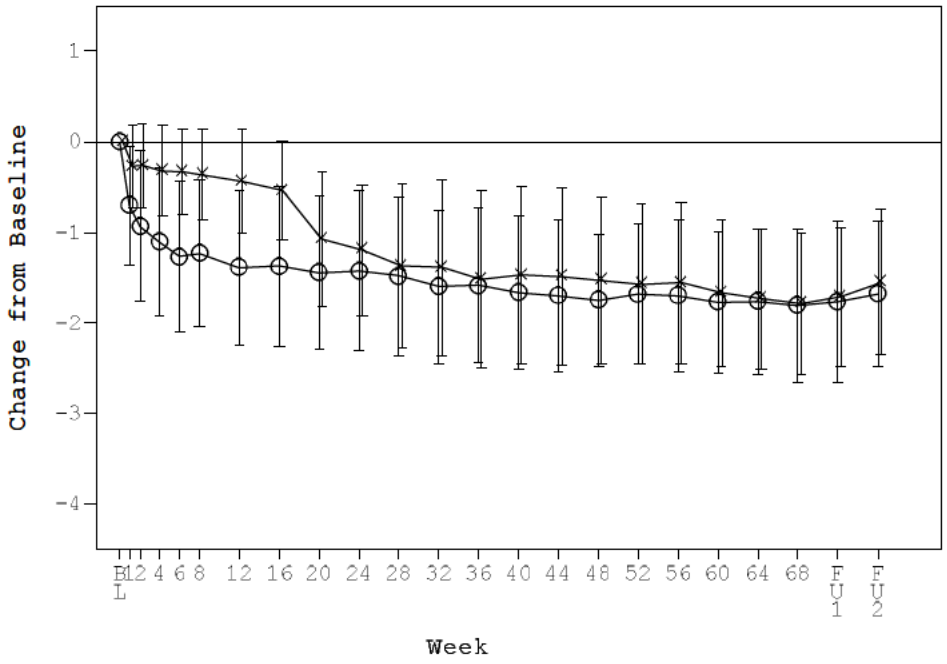
Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_2_4_1_3.sas Runtime: 20[redacted] 16:17:13
LS mean difference versus placebo
(n=number of nemolizumab, number of placebo)
Data after rescue therapy were treated as missing.
Analysis of covariance including treatment, factor and factor treatment as fixed effects, baseline itch score as covariate.
CDLQI: children's dermatology life quality index、EASI: eczema area and severity index、FAS：full analysis set、
NRS: numerical rating scale、POEM: patient-oriented eczema measure、sIGA：static investigator's global assessment、
TARC: thymus and activation-regulated chemokine
図2.7.3.A-6から引用

2.5.A.4.6 有効性の持続及び耐薬性

Nemolizumab 30 mgをQ4Wで長期投与したときのかゆみスコアの変化量の経時推移図を図2.5.A-6に示した。かゆみスコアの変化量は、nemolizumab群で投与開始16週後が–1.37、投与開始68週後が–1.80、FUが–1.67であった（5.3.5.1-1 表11-7）。EASI変化率は、nemolizumab群で投与開始16週後が–52.81%、投与開始68週後が–77.06%、FUが–67.21%となった（図 2.5.A-7、5.3.5.1-1 表11-7）。CDLQIがベースラインから2.5以上改善した被験者の割合は、nemolizumab群で投与開始16週後が83.3%、投与開始68週後が85.7%、FUが81.0%であった（5.3.5.1-1 表11-8）。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は改善を維持したことから、長期投与で有効性は持続し、耐薬性はないと考える。また、治験薬投与終了後のFUもnemolizumabの効果

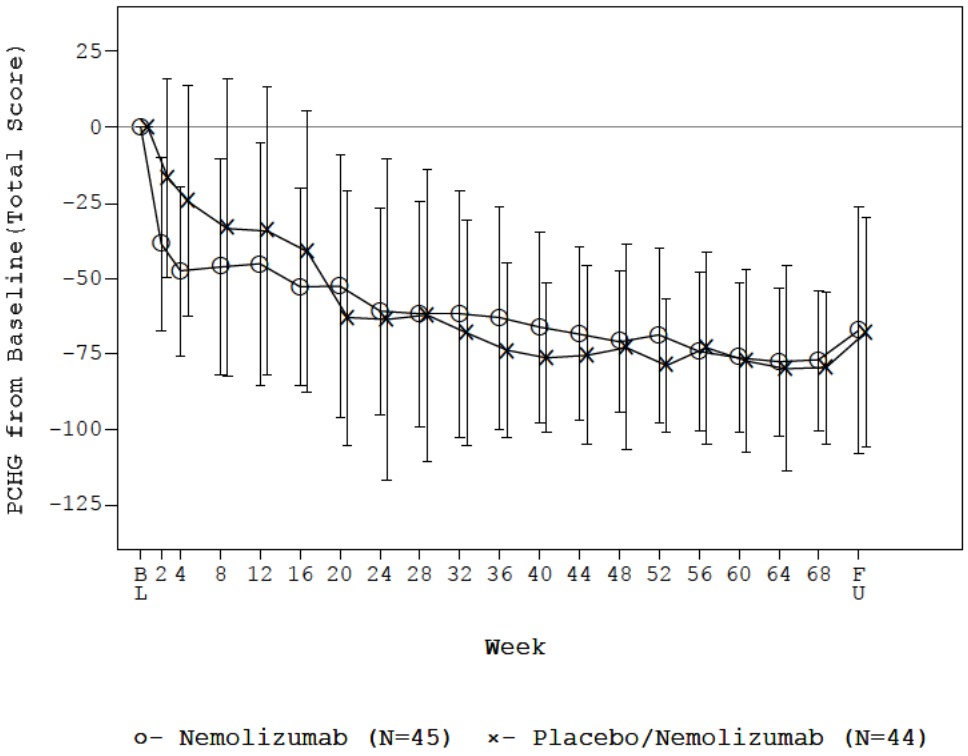
の持続が確認された。

図 2.5.A-6 かゆみスコアの変化量の経時推移図（M525101-04試験、Part A/B、FAS）



Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_2_3_2_1_1_6.sas Runtime: 20[redacted] 16:07:00
レスキュー治療後のデータは欠測として取り扱った。
平均値（±標準偏差）
BL：baseline、FAS：full analysis set、FU：follow up
図2.7.3.A-4から引用

図 2.5.A-7 EASI変化率の経時推移図（M525101-04試験、Part A/B、FAS）



Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_2_3_2_1_8_4.sas Runtime: 20[redacted] 10:57:10
平均値（±標準偏差）
BL：baseline、FAS：full analysis set、FU：follow up
図2.7.3.A-5から引用

2.5.A.4.7 60 mg/bodyに切り替えたときの有効性

M525101-04試験では、投与開始44週後の時点で13歳の被験者に対して、治験薬投与日の体重が30.0 kg以上の場合、投与開始44週以降はnemolizumab 60 mg/bodyを投与する計画とした。Nemolizumab 60 mg/bodyに切り替えた被験者は7例であり、いずれもPart Aではnemolizumab 30 mg/bodyを投与していた。Nemolizumabを60 mg/bodyに切り替えた7例のかゆみスコアは、切り替えた前後で大きな変動はなく、切り替えた後もかゆみスコアの改善は維持した（5.3.5.1-1 Figure 14.3.1.7.8.2）。

2.5.A.4.8 投与終了後の有効性

M525101-04試験では、nemolizumabの最終投与日から12週後にFU来院日を設定し、投与開始68週後以降もかゆみスコア、EASI及びCDLQIを確認した。治験薬投与終了後も、かゆみスコア、EASI及びCDLQIは改善を維持し、nemolizumabの効果が持続した。

2.5.A.4.9 特別な患者集団における有効性

特別な患者集団を対象とした臨床試験は実施していない。

2.5.A.4.10 推奨用法・用量

既存治療では効果不十分なADに伴うそう痒を有する6歳以上13歳未満の小児AD患者に対するnemolizumabの推奨用法・用量は、「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。」とした。

M525101-03試験で、nemolizumab（0.5 mg/kg又は1.0 mg/kg）を単回皮下投与時の薬物動態は、20歳以上50歳未満のAD患者を対象とした第I相試験（CIM001JP試験）の薬物動態と同様であることが確認された。また、18歳以上のAD患者を対象とした第II相試験（CIM003JG試験）では、nemolizumab 0.5 mg/kg～2.0 mg/kgの範囲で、nemolizumabのADに伴うそう痒に対する有効性を検証し、安全性を確認した。13歳以上のAD患者を対象としたM525101-01試験及びM525101-02試験では、13歳以上の小児及び成人の体重分布を踏まえ、nemolizumab 60 mg/bodyを用量に設定した結果、nemolizumabの有効性が検証され、安全性も確認された。

一般に、抗体医薬品の体内動態に影響する最も重要な因子は体重（体格）であり、加齢による影響は小さいと報告されている[23]ことを踏まえ、既存治療で効果不十分なそう痒を有する小児AD患者に対しても、13歳以上のAD患者と同様に、nemolizumab 0.5 mg/kg～2.0 mg/kgの範囲で投与可能と考えた。6歳以上13歳未満の小児の体重分布[34]を踏まえ、M525101-04試験では、nemolizumab 30 mg/bodyを用量とし、用法も13歳以上のAD患者と同様にQ4Wと設定した。

M525101-04試験の主要評価項目である投与開始16週後のかゆみスコア変化量は、nemolizumab群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差がみられた（2.5.A.4.3.2 ）。皮膚症状の評価指標であるEASI変化率、sIGAが2段階以上改善かつ1以下となった被験者の割合は、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で大きかった。POEM合計スコアが4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差がみられた（2.5.A.4.3.3 ）。QOLの評価指標であるCDLQI合計スコアがベースラインから2.5以上改善した[33]被験者の割合は、nemolizumab群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差がみられた。DFI合計スコアの変化量は、プラセボ群と比較して、nemolizmab群で改善が大きかった。また、CDLQIとDFIの相関を確認した結果、中程度の相関がみられたことから、小児AD患者のQOLが改善されれば、保護者のQOLも改善することが示唆された（2.5.A.4.3.4 ）。更に、nemolizumabを長期投与することで、かゆみスコア変化量及びEASI変化率は更に大きくなり、QOLは改善が維持することが示され、そう痒、皮膚症状及びQOLへの長期的な効果も確認された（2.5.A.4.6 ）。

以上より、既存治療では効果不十分なADに伴うそう痒を有する6歳以上13歳未満の小児AD患者に対するnemolizumabの推奨用法・用量を「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」と設定することは妥当であると考えた。

2.5.A.4.11 有効性の結論

既存治療では効果不十分であるADに伴うそう痒を有する小児AD患者に、nemolizumab 30 mgをQ4Wで投与した結果、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。また、投与開始16週後に、臨床的意義のある改善であるそう痒NRSが4以上改善した被験者の割合でも、nemolizumab群（41.9%）はプラセボ群（6.8%）と比較して統計学的に有意な差がみられ、かゆみスコアの結果を支持するものであった。そう痒に対する各評価項目の結果は一貫しており、既存治療では効果不十分なADに伴うそう痒に対して、nemolizumabの有効性が示された。また、いずれの部分集団でもそう痒の改善がみ

られた。Nemolizumab群の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は、nemolizumab群とプラセボ群との差は有意であったことから、小児AD患者でも、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。

投与開始16週後のEASI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週後に臨床的意義のある改善である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。評価者にかかわらず、nemolizumab投与により、皮膚症状が改善することが示された。

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。

DFIの各項目の結果から、特に「Sleep of others in family」、「Tiredness or exhaustion」は、nemolizumabを投与することで、「A lot（かなり）」及び「Very much（ものすごく）」と回答する保護者の割合が減少したことから、患者のADのそう痒の改善に伴い、保護者のQOLも改善することが示唆された。

投与開始16週後以降も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（2.5.A.4.6 ）。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。

2.5.A.5 安全性の概括評価

小児AD患者での安全性は、M525101-03試験及びM525101-04試験で評価した。

M525101-04試験では、Part Aに発現した有害事象、試験期間全体（Part A/B及びFU期間）の有害事象をそれぞれ集計した。Part Aでは投与群ごとに（nemolizumab群及びプラセボ群）、試験期間全体では投与群を統合し、nemolizumab投与例に発現した有害事象（nemolizumab投与群）と全体の有害事象（total群）を集計した。

- Nemolizumab投与群：PartA/Bを通して、nemolizumabを1度でも投与した集団でnemolizumab投与後に発現した有害事象を集計（PartAでプラセボ投与時に発現した有害事象は集計に含めない）。
- Total群：nemolizumab群及びプラセボ/nemolizumab群の全体集団における試験期間に発現した有害事象の集計

2.5.A.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象

Nemolizumabは、IL-31受容体を認識するヒト化モノクローナル抗体である。抗体医薬品では、投与時又は投与後24時間以内にインフュージョンリアクションと呼ばれる副作用が生じる可能性があり、発熱、悪寒、発疹、呼吸困難感及び血圧低下の症状がみられる。通常は重篤な副作用には至らないが、まれに死亡例も報告されている。また、薬理作用の延長と考えられる有害事象も少なくない。

2.5.A.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

M525101-03試験及びM525101-04試験では、以下の有害事象を注目すべき有害事象と規定し、治験責任医師又は治験分担医師に注意喚起するとともに、該当する有害事象が発現したときは速やかに治験依頼者へ報告することとした。

- 注射関連の反応（治験薬投与24時間以内に発現した、注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む）
- 喘息
- ADの悪化
- ADの悪化に該当しない浮腫性紅斑又は鱗屑（M525101-04試験のみ定義）
- 皮膚感染症
- 皮膚以外の感染症（M525101-04試験のみ定義）
- CPK上昇（基準値上限の2.5倍以上）（M525101-03試験のみ定義）
- 治験薬からの感染病原体感染の疑い

2.5.A.5.3 患者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.A.5.3.1 対象となった患者集団の特徴

M525101-03試験及びM525101-04試験の選択基準及び除外基準は、2.7.6.1及び2.7.6.3に示した。

2.5.A.5.3.2 曝露の程度

M525101-03試験では、nemolizumab 0.5 mg/kg及び1.0 mg/kgを単回皮下投与した。

M525101-04試験のnemolizumabの投与期間（平均値）は、nemolizumab投与群で467.3日、プラセボ/nemolizumab群で352.0日であった（表2.7.4-10）。

2.5.A.5.4 有害事象の概要

(1) M525101-03試験

Nemolizumab 0.5 mg/kg群の6/7例（85.7%）及び1.0 mg/kg群の5/6例（83.3%）に、少なくとも1件の有害事象が認められた。有害事象の重症度はすべて軽度であり、いずれも治験薬とは関連なしであった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象はみられなかった（表2.7.4-31）。注目すべき有害事象である皮膚感染症の有害事象として、伝染性軟属腫が1例（1.0 mg/kg群）認められた。

(2) M525101-04試験

Part Aの有害事象の発現割合は、nemolizumab群で73.9%（34/46例）、プラセボ群で65.1%（28/43例）と同程度であった。重症度が高度の有害事象はみられず、中等度の有害事象の発現割合は、それぞれ10.9%（5/46例）、11.6%（5/43例）と同程度であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab群で19.6%（9/46例）、プラセボ群で4.7%（2/43例）であり、nemolizumab群で高かった（表2.7.4-13）。

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2例（アトピー性皮膚炎及び虫垂炎各1例）に認められ、いずれも治験薬とは関連なしであった。治験薬の投与中止又は減量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群の2例（アトピー性皮膚炎及び紅斑が各1例）でみとめられ、1例（紅斑）が治験薬と関連ありであった（表2.7.6.3-24）。注目すべき有害事象の詳細は2.5.A.5.6.3.2 に示した。

Part A/Bのnemolizumab投与群での有害事象の発現割合は93.3%（83/89例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は29.2%（26/89例）であった。Nemolizumab投

与群で重症度が高度の有害事象はみられず、治験薬と関連あり、かつ中等度の有害事象の発現割合は5.6%（5/89例）であった（表2.7.4-14）。

死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象はnemolizumab投与群で3例4件（アトピー性皮膚炎2件、虫垂炎及び膿痂疹が各1件）認められた。この内、重篤なアトピー性皮膚炎が認められた1例では、Part A及びPart Bでそれぞれ発現した。また、Part Bで認められた膿痂疹は治験薬と関連ありであった。Nemolizumab投与群で治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象の詳細は2.5.A.5.6.3.1 に示した。Nemolizumab投与群でみられた治験薬と関連ありの注目すべき有害事象は、注射関連の反応が4例、アトピー性皮膚炎の悪化が2例、浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状が9例、皮膚感染症が5例、皮膚以外の感染症が1例であった（表2.7.4-14）。

2.5.A.5.5 比較的よくみられる有害事象

M525101-03試験では、比較的よくみられる有害事象は規定しなかった。M525101-04試験では、いずれかの投与群で3例以上に認められた有害事象を比較的よくみられる有害事象と規定した。

M525101-03試験で、2例以上に認められた有害事象は、インフルエンザ、上咽頭炎及び上気道の炎症（各3例）、尿中蛋白陽性（2例）であり、群間で発現状況に差は認められなかった（表2.7.6.1-7）。

M525101-04試験のPart Aでの比較的よくみられる有害事象を表2.7.4-17に示した。Nemolizumab群で比較的よくみられた治験薬と関連ありの有害事象は、紅斑が6.5%（3/46例）であり、プラセボ群ではみられなかった。

M525101-04試験のPart A/Bでの比較的よくみられる有害事象を表2.7.4-18に示した。Nemolizunab投与群で比較的よくみられる治験薬と関連ありの有害事象は、紅斑7.9%（7/89例）及びケモカイン増加3.4%（3/89例）であった。

2.5.A.5.6 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.A.5.6.1 死亡

死亡に至った有害事象はみられなかった。

2.5.A.5.6.2 その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1.6.1）

M525101-03試験では、重篤な有害事象はみられなかった。

M525101-04試験の重篤な有害事象の一覧を表2.7.4-21に示した。Part Aでは、nemolizumab群で2例（アトピー性皮膚炎及び虫垂炎各1例）に認められ、治験薬とは関連なしで、いずれも回復した。プラセボ群では認められなかった。

Part A/Bでは、nemolizumab投与群で3例4件（アトピー性皮膚炎2件、虫垂炎及び膿痂疹が各1件）認められた。アトピー性皮膚炎が認められた1例では、Part A及びPart Bでそれぞれ発現し、Part Aでは回復、Part Bでは軽快した。Part Bで認められた膿痂疹は治験薬と関連ありで回復した。

重篤な有害事象の詳細は、表2.7.6.3-23に示した。

2.5.A.5.6.3 その他の重要な有害事象

2.5.A.5.6.3.1 治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象（2.7.4.2.1.7.1.1）

M525101-04試験のPart Aでは、治験薬の投与中止又は減量に至った有害事象は認められなかっ

た。治験薬の休薬に至った有害事象は、nemolizumab群で2例（アトピー性皮膚炎及び紅斑、各1例）に認められ、アトピー性皮膚炎は治験薬と関連なしで軽快、紅斑は治験薬と関連ありで回復した。プラセボ群では認められなかった。

M525101-04試験のPart A/Bでは、nemolizumab投与群で治験薬の投与中止に至った有害事象は、紅斑が1例に認められ、治験薬と関連ありで、転帰は未回復であった。Nemolizumab投与群で治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、4.5%（4/89例）であり、その内訳は、紅斑、アトピー性皮膚炎、発疹及び血中クレアチニン増加が各1例であった。この内、紅斑及び発疹は治験薬と関連ありで、いずれも回復した。治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった（表2.7.6.3-24）。

2.5.A.5.6.3.2 注目すべき有害事象

M525101-03試験及びM525101-04試験でみられた注目すべき有害事象の一覧を表 2.7.4-54、表2.7.4-55及び表2.7.4-56に示した。注目すべき有害事象の内、CPK上昇（M525101-03試験のみ定義）及び治験薬からの感染病原体感染の疑いは認められなかった。

(1) 注射関連の反応（2.7.4.2.1.7.2.1(1)）

1) M525101-03試験

注射関連の反応はみられなかった。

2) M525101-04試験

Part Aでは、nemolizumab群で1例（頭痛）に認められ、プラセボ群では認められなかった。Nemolizumab群の頭痛は、治験薬と関連ありで回復した。

Part A/Bでのnemolizumab投与群の発現割合は、4.5%（4/89例）であった。その内訳は、紅斑、頭痛、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位反応及び発疹（各1例）で、いずれも治験薬と関連ありで、紅斑（未回復）以外は、いずれも回復した。

(2) 喘息（2.7.4.2.1.7.2.1(2)）

1) M525101-03試験

喘息の有害事象は認められなかった。

2) M525101-04試験

Part Aでは、喘息の有害事象は認められなかった。

Part A/Bでは、nemolizumab投与群で喘息（1例）であり、治験薬と関連なしであった。

(3) ADの悪化（2.7.4.2.1.7.2.1(3)）

1) M525101-03試験

ADの悪化の有害事象は認められなかった。

2) M525101-04試験

Part Aでの発現割合は、nemolizumab群で10.9%（5/46例）、プラセボ群で11.6%（5/43例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab群の1例で、回復した。

Part A/Bでのnemolizumab投与群の発現割合は、16.9%（15/89例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は2例で、いずれも回復した。

(4) 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（M525101-04試験のみ定義）（2.7.4.2.1.7.2.1(4)）

Part Aの発現割合は、nemolizumab群で6.5%（3/46例）であった。その内訳は、紅斑（3例）であり、治験薬と関連ありと判断され、回復した。プラセボ群では認められなかった。

Part A/Bでのnemolizumab投与群の発現割合は12.4%（11/89例）であった。その内訳は、紅斑（7例）、節足動物刺傷、皮膚炎、発疹、丘疹性皮疹及びカポジ水痘様発疹（各1例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、紅斑（7例）、発疹及び丘疹性皮疹（各1例）であり、紅斑（1例：未回復）を除き、回復した。

(5) 皮膚感染症（2.7.4.2.1.7.2.1(5)）

1) M525101-03試験

1.0 mg/kg群で伝染性軟属腫が1例に認められ、治験薬と関連なし、転帰は軽快であった。

2) M525101-04試験

Part Aの発現割合は、nemolizumab群で15.2%（7/46例）、プラセボ群で18.6%（8/43例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab群で膿痂疹及び口角口唇炎（各1例）であり、いずれも回復した。プラセボ群では、単純ヘルペス（1例）であり、回復した。

Part A/Bでのnemolizumab投与群の発現割合は、37.1%（33/89例）、であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab投与群で膿痂疹（2例）、帯状疱疹、伝染性軟属腫及び口角口唇炎（各1例）であり、いずれも回復した。

(6) 皮膚以外の感染症（M525101-04試験のみ定義）（2.7.4.2.1.7.2.1(6)）

Part Aの発現割合は、nemolizumab群で21.7%（10/46例）、プラセボ群で11.6%（5/43例）であった。いずれの有害事象も治験薬と関連なしであった。

Part A/Bでのnemolizumab投与群の発現割合は、58.4%（52/89例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、耳下腺炎の1例で回復した。

2.5.A.5.7 特定の皮膚関連の有害事象（2.7.4.2.1.8.1）

2022年3月に製造販売承認を取得したミチーガ（本剤と同じ有効成分を含む60 mgシリンジ製剤）の医薬品リスク管理計画で、重要な潜在的リスクとして「皮膚症状の悪化」を設定していることを踏まえ、臨床試験では、「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」（M525101-04試験のみ）を注目すべき有害事象に設定した。更に、M525101-04試験では、上記の注目すべき有害事象以外の皮膚症状も有害事象として報告され、nemolizumab投与との関連性が疑われたため、「特定の皮膚関連の有害事象」を新たに定義し、集計した。「特定の皮膚関連の有害事象」に該当するPTは、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、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、ばら色粃糠疹、剥脱性発疹、多形紅斑、全身性剥脱性皮膚炎、酒さ、汗疹、皮脂欠乏性湿疹及び脂漏性皮膚炎とした。なお、特定の皮膚関連の有害事象には、M525101-04試験で設定した注目すべき有害事象であ

る「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」を含む。

Part Aで発現した特定の皮膚関連の有害事象は紅斑及び汗疹であった。紅斑はnemolizumab群で6.5%（3/46例）、プラセボ群で2.3%（1/43例）にみられ、汗疹はnemolizumab群で4.3%（2/46例）、プラセボ群ではみられなかった。Nemolizumab群でみられた紅斑は、いずれも治験薬と関連あり、汗疹は治験薬と関連なしであった。Part A/Bでのnemolizumab投与群の有害事象の発現割合は、24.7%（22/89例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、13.5%（12/89例）であった。その内訳は、紅斑（7例）、貨幣状湿疹（2例）、湿疹、発疹、丘疹、丘疹性皮疹及び酒さ（各1例）であった。

2.5.A.5.8 長期投与時の安全性（2.7.4.2.1.4.1(1)1)）

M525101-04試験で発現した有害事象を、nemolizumab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、FU期間に分けて、期間別の有害事象の発現割合を確認した。なお、同一症例で同一事象が複数時期に発現した場合は、時期カテゴリごとに例数を集計した。

Part A/Bでの初回投与日以降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日目以降及びFU期間での治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、それぞれ16.9%（15/89例）、5.7%（5/88例）、10.3%（9/87例）、4.6%（4/87例）、0%、2.2%（1/45例）、1.1%（1/87例）であり、初回投与日以降85日目以前が最も高かった。

Part A/Bでの重篤な有害事象は、初回投与日以降85日目以前に2例（アトピー性皮膚炎及び虫垂炎）、86日目以降169日目以前に1例（アトピー性皮膚炎）、422日目以降に1例（膿痂疹）認められたが、膿痂疹を除き、治験薬と関連なしであった（5.3.5.1-1 Table 14.3.2.2）。治験薬の投与中止に至った有害事象は、170日目以降253日目以前に1例（紅斑）認められ、治験薬と関連ありであった。治験薬の休薬に至った有害事象は、初回投与日以降85日目以前に4例（アトピー性皮膚炎、紅斑、発疹及び血中クレアチニン増加）認められ、治験薬と関連ありは2例（紅斑及び発疹）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.2.3）。治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

Part A/Bで認められた注目すべき有害事象の内、治験薬と関連ありのADの悪化の発現割合は、初回投与日以降85日目以前が1.1%（1/89例）、86日目以降169日目以前が1.1%（1/88例）であり、以降は認められなかった。治験薬と関連ありの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の発現割合は、初回投与日以降85日目以前が6.7%（6/89例）、86日目以降169日目以前が0%、170日目以降253日目以前が3.4%（3/87例）であり、以降は認められなかった。ADの悪化、ADの悪化には該当しない浮腫性紅斑又はそう痒を伴う皮膚症状及びその他の注目すべき有害事象［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）、皮膚感染症、皮膚以外の感染症］における治験薬と関連ありの有害事象の発現割合はいずれも低く、時期別でも同様の発現割合であった。

上記の結果から、小児AD患者にnemolizumabを長期投与することで、遅発性の有害事象の発現や投与期間によって発現頻度が高くなる事象は認められず、長期投与時の安全性が確認された。

2.5.A.5.9 60 mg/bodyに切り替えたときの安全性（2.7.4.2.1.4.1(1)2)）

M525101-04試験では、投与開始44週後の時点で13歳かつ治験薬投与日の体重が30.0 kg以上の場合、投与開始44週以降はnemolizumab 60 mg/bodyを投与する計画とした。Nemolizumab 60 mg/bodyに切り替えた被験者は7例であり、いずれもPart Aではnemolizumab 30 mg/bodyを投与していた。

Nemolizumabを60 mg/bodyに切り替えた後、すべての被験者で血清中nemolizumab濃度の上昇がみられたが、M525101-01試験での血清中nemolizumab濃度のC_{max}（中央値：5,600 ng/mL）を大きく上回るものではなかった。また、投与開始44週後以降に認められた有害事象は7例中4例であり、いずれも治験薬とは関連なし、COVID-19（中等度）以外はすべて軽度であった（表 2.5.A-6）。転帰はざ瘡（軽快）以外は回復した。

これらの結果から、6歳以上13歳未満の小児AD患者が治療途中で13歳となった場合、nemolizumabの用量を30 mg/bodyから60 mg/bodyに切り替えることに安全性上の問題はないと考える。

表 2.5.A-6 用量を60 mg/bodyに切り替えた被験者の血清中nemolizumab濃度及び投与開始44週後以降に発現した有害事象（M525101-04試験）

被験者識別コード	血清中nemolizumab濃度（ng/mL）			投与開始44週後以前に発現した有害事象（投与開始日からの日数、重症度、転帰、治験薬との因果関係）	投与開始44週後以降に発現した有害事象（投与開始日からの日数、nemolizumab 60 mg/body切替え日からの日数、重症度、転帰、治験薬との因果関係）
	投与開始44週後	投与開始56週後	投与開始68週後		
[redacted]	2210	4090	–	ワクチン接種合併症（100日目、軽度、回復、関連なし） ワクチン接種合併症（121日目、軽度、回復、関連なし）	なし
	4540	8410	8750	処置による疼痛（40日目、軽度、回復、関連なし） 上咽頭炎（153日目、軽度、回復、関連なし） 月経困難症（206日目、軽度、回復、関連なし） 挫傷（250日目、軽度、回復、関連なし） 皮膚擦過傷（250日目、軽度、回復、関連なし）	ざ瘡（307日目、6日目、軽度、軽快、関連なし） 外耳炎（463日目、162日目、軽度、回復、関連なし） COVID-19（473日目、172日目、中等度、回復、関連なし）
	3520	6830	6990	悪心（92日目、軽度、回復、関連なし） 頭痛（92日目、軽度、回復、関連なし）	なし
	4370	6200	8380	関節脱臼（78日目、軽度、回復、関連なし） ワクチン接種合併症（150日目、軽度、回復、関連なし） 眼瞼浮腫（207日目、軽度、回復、関連なし） 靭帯捻挫（235日目、軽度、回復、関連なし） 挫傷（235日目、軽度、回復、関連なし）	靭帯捻挫（396日目、95日目、軽度、回復、関連なし） 靭帯捻挫（441日目、140日目、軽度、回復、関連なし）
	2840	7600	4190	汗疹（46日目、軽度、回復、関連なし） アレルギー性結膜炎（127日目、軽度、回復、関連なし） ざ瘡（136日目、軽度、未回復、関連なし） ワクチン接種合併症（176日目、軽度、回復、関連なし） 眼瞼浮腫（233日目、軽度、回復、関連あり） 蕁麻疹（233日目、軽度、回復、関連あり）	COVID-19（319日目、4日目、中等度、回復、関連なし） 汗疹（440日目、125日目、軽度、回復、関連なし）

表 2.5.A-6 用量を60 mg/bodyに切り替えた被験者の血清中nemolizumab濃度及び投与開始44週後以降に発現した有害事象（M525101-04試験） （続き）

被験者識別コード	血清中nemolizumab濃度（ng/mL）			投与開始44週後以前に発現した有害事象（投与開始日からの日数、重症度、転帰、治験薬との因果関係）	投与開始44週後以降に発現した有害事象（投与開始日からの日数、nemolizumab 60 mg/body切替え日からの日数、重症度、転帰、治験薬との因果関係）
	投与開始44週後	投与開始56週後	投与開始68週後		
[redacted]	2220	4590	3300	創傷（–24日目、中等度、回復、関連なし） ウイルス性発疹（133日目、軽度、未回復、関連なし） ワクチン接種合併症（171日目、軽度、回復、関連なし） ざ瘡（243日目、軽度、未回復、関連なし）	なし
	3560	7690	5820	アトピー性皮膚炎（84日目、中等度、回復、関連なし） ワクチン接種合併症（104日目、軽度、回復、関連なし） アトピー性皮膚炎（123日目、中等度、軽快、関連なし） ワクチン接種合併症（125日目、軽度、回復、関連なし） ざ瘡（298日目、軽度、回復、関連なし）	膿痂疹（362日目、52日目、軽度、回復、関連なし） ワクチン接種合併症（402日目、92日目、軽度、回復、関連なし）

－：未測定

5.3.5.1-1 表12-10から引用

2.5.A.5.10 臨床検査値

(1) 臨床検査値の異常変動（2.7.4.3.1(1)）

1) M525101-03試験

SOCが「臨床検査」に該当する有害事象の発現割合は、0.5 mg/kg群で28.6%（2/7例）、1.0 mg/kg群で0%であった。0.5 mg/kg群でみられた有害事象は、尿中蛋白陽性（2例）であり、いずれも治験薬と関連なしであった。

2) M525101-04試験

Part AでSOCが「臨床検査」に該当する有害事象の発現割合は、nemolizumab群で2.2%（1/46例）、プラセボ群で2.3%（1/43例）であった。その内訳は、nemolizumab群では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（各1例）、プラセボ群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1例）であり、いずれも治験薬と関連ありであった。

Part A/BでSOCが「臨床検査」に該当する有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で9.0%（8/89例）であった。その内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で4.5%（4/89例）であり、複数例で認められた有害事象は、ケモカイン増加（3例）であった。

(2) 臨床検査値の推移（2.7.4.3.1(2)）

ADの病勢を反映するバイオマーカーであるLDH、TARC及び好酸球数に加えて、CK（CPK）の推移を以下に示した。

1) M525101-03試験

Nemolizumab単回皮下投与後、散発的にLDH、CPK及び好酸球数の増加が認められたが、有害事象とは判定されなかった。LDH、CPK及び好酸球数の推移は、0.5 mg/kg群及び1.0 ng/kg群で同様であった。

2) M525101-04試験

LDH（中央値）は、nemolizumab群では、投与開始4週後からわずかに低下し、その後投与開始68週後まで緩やかに低下した。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始16週後までLDH（中央値）の変化がみられず、投与開始20週後（nemolizumab投与開始4週後）からわずかな低下がみられ、その後投与開始68週後まで緩やかに低下した。TARC値（中央値）は、nemolizumab群では、投与後に一過性に上昇したが、その後は経時的に低下し、投与開始68週後には投与開始前と同程度の値となった。プラセボ/nemolizumab群では、プラセボ投与期間にはTARC値（中央値）の変動はみられなかったが、投与開始20週後（nemolizumab投与開始4週後）から投与開始24週後（nemolizumab投与開始8週後）に上昇し、その後は経時的に低下し、投与開始68週後（nemolizumab投与開始52週後）は投与開始前の値以下まで低下した（表 2.5.A-7）。CK（中央値）及び好酸球数（中央値）は、投与開始前から投与開始68週後まで、nemolizumab群、プラセボ/nemolizumabl群ともに、おおむね一定であった。

表 2.5.A-7 臨床検査値（中央値）の経時推移（M525101-04試験）

検査項目	投与群		BL	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W32	W44	W56	W68
LDH（U/L）	Nemolizumab群	N	45	46	46	46	46	44	45	45	45	44	42
		値	253.0	240.0	241.5	232.5	228.5	230.0	231.0	229.0	220.0	216.0	213.5
	プラセボ/nemolizumab群	N	42	42	40	42	43	43	42	42	41	39	37
		値	252.0	249.0	251.5	250.0	250.0	228.0	237.5	234.5	221.0	230.0	223.0
TARC（ng/L）	Nemolizumab群	N	46	46	46	46	46	45	45	45	45	45	44
		値	688.5	1065.0	1470.0	1585.0	1055.0	1180.0	938.0	926.0	775.0	790.0	690.0
	プラセボ/nemolizumab群	N	42	43	43	42	43	43	43	42	41	40	39
		値	840.0	663.0	716.0	653.5	628.0	877.0	1030.0	1014.0	745.0	693.5	514.0

W：week、BL：baseline
LDH：lactate dehydrogenase、TARC：thymus and activation-regulated chemokine
プラセボ/nemolizumab群：Week 16以降はnemolizumabを投与
5.3.5.1-1 Table14.3.3.1.1.2及びTable14.3.3.1.1.3より改変

(3) バイタルサイン（2.7.4.4.1.1）

M525101-03試験及びM525101-04試験では、臨床的に重要なnemolizumabと関連のある変化はみられなかった。また、有害事象とされたバイタルサインの異常はなかった。

(4) 心電図（2.7.4.4.2.1）

M525101-03試験及びM525101-04試験では臨床的に重要なnemolizumabと関連のある変化はみられなかった。また、有害事象とされた心電図の異常はなかった。

2.5.A.5.11 特別な患者集団での安全性（2.7.4.5.1.1）

M525101-04試験の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象を対象に、性別、年齢別、体重別、ベースライン時のTARC別及びアレルギー性疾患の既往歴又は合併症の有無別に、発現割合を集計した。なお、被験者の大半がアレルギー性疾患の既往歴又は合併症があったため、アレルギー性疾患の既往歴又は合併症の有無別の比較はしなかった。

性別では、Part A及びPart A/Bともに、治験薬との因果関係にかかわらず、有害事象の発現割合に男女差はなかった。

年齢別の有害事象の発現割合は、Part Aのnemolizumab群では年齢差はなく、プラセボ群では6歳以上9歳以下で高かった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、両群ともに年齢差はなかった。Part A/Bでは、治験薬との因果関係にかかわらず、有害事象の発現割合に年齢差は認められなかった。

ベースライン時のTARC別では、Part A及びPart A/Bともに、治験薬との因果関係にかかわらず、有害事象の発現割合に差は認められなかった。

体重別では、Part Aのnemolizumab群で治験薬と関連ありの有害事象の発現割合が、30.0 kg以上と比較して、30.0 kg未満で高かった。Part A/Bのnemolizumab投与群では、治験薬との因果関係にかかわらず、有害事象の発現割合に体重による差は認められなかった。

2.5.A.5.12 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用

2.5.A.5.12.1 過量投与

臨床試験では、nemolizumabを過剰投与された被験者はみられず、過量投与時の徴候及び症状に

関するデータは得られていない。

2.5.A.5.12.2 依存性、反跳現象及び乱用

依存症、反跳現象及び乱用に関する検討は実施しなかった。

2.5.A.5.13 市販後使用経験

国内では、ミチーガ皮下注用60 mgシリンジが「ADに伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能効果、「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1回60 mgを4週間の間隔で皮下投与する」の用法・用量で、2022年3月に製造販売承認され、2022年8月より販売されている。

申請者は、医薬品リスク管理計画書で通常の医薬品安全性監視活動に加え、市販直後調査及び特定使用成績調査を計画した。市販直後調査は終了し、特定使用成績調査は実施中である。外国では、nemolizumabは承認されていない。

(1) 市販直後調査（2022年8月～2023年2月）

ミチーガ皮下注用60 mgシリンジが投与された患者数は、約1,565人と推定した。副作用は214例303件報告された。主な副作用は、アトピー性皮膚炎が73件、紅斑が70件及び発疹が22件であり、重要な潜在的リスクに設定している皮膚症状の悪化に関連する副作用であった。

重篤な副作用は8例13件で、紅斑が2件、菌血症、心筋梗塞（転帰死亡）、間質性肺疾患、血便排泄、アトピー性皮膚炎、類天疱瘡、紅皮症型アトピー性皮膚炎、死亡、倦怠感、末梢性浮腫及び発熱が各1件であった。

死亡が1例、心筋梗塞による死亡例が1例に報告された。いずれも詳細な情報が得られず、本剤との関連性を評価することは困難であった。血便排泄及び間質性肺疾患は、本剤以外の要因として合併症の関与が疑われ、本剤との因果関係は明確ではなかった。

重要な特定されたリスクである重篤な感染症に関連した事象は菌血症が1件であり、重篤な過敏症に関連した事象である紅皮症型アトピー性皮膚炎を同時に発現していた。症状発現後、本剤の投与を中止し、抗生剤やステロイド外用薬で治療した後、回復した。

重要な潜在的リスクである皮膚症状の悪化に関連した重篤な事象は紅斑が2件、アトピー性皮膚炎、紅皮症型アトピー性皮膚炎（菌血症と同一症例）及び類天疱瘡が各1件であった。これらの事象は、本剤との関連性が否定できないが、本剤以外の要因が関与した可能性も考えられた。

市販直後調査での集積情報を踏まえて、現時点では「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断している。

2.5.A.5.14 安全性の結論

M525101-03試験及びM525101-04試験でnemolizumabを投与された被験者を対象に、本剤の安全性を評価した。

(1) M525101-03試験

Nemolizumab 0.5 mg/kg群の85.7%（6/7例）及び1.0 mg/kg群の83.3%（5/6例）に、少なくとも1件の有害事象が認められた。有害事象の重症度はすべて軽度であり、いずれも治験薬とは関連なしであった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象はみられなかった。注目すべき有害事象である皮膚感染症として、伝染性軟属腫が1例（1.0 mg/kg群）

認められた。

(2) M525101-04試験

1) Part A

有害事象の発現割合及び重症度別の発現割合は、nemolizumab群とプラセボ群で同程度であった。

死亡に至った有害事象はみられなかった。Part Aでは、nemolizumab群で2例（アトピー性皮膚炎及び虫垂炎各1例）に重篤な有害事象が認められ、治験薬とは関連なしで、いずれも回復した。治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象が、nemolizumab群で2例（アトピー性皮膚炎及び紅斑各1例）にみられた。アトピー性皮膚炎は治験薬と関連なしで軽快、紅斑は治験薬と関連ありで回復した。注目すべき有害事象で、最も発現割合が多かったのは皮膚以外の感染症が21.7%（10/46例）であったが、いずれも治験薬と関連なしであった。

性別及びベースラインTARC別の有害事象の発現状況は、治験薬との因果関係にかかわらず、集団間で同様であった。年齢別の有害事象の発現状況は、Part Aのnemolizumab群では年齢差はなく、プラセボ群では6歳以上9歳以下で高かったが、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、両群ともに年齢差はなかった。体重別の有害事象の発現状況は、Part Aのnemolizumab群では、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合が、30.0 kg以上と比較して、30.0 kg未満で高かった。

2) Part A/B

Nemolizumab投与群でみられた有害事象の多くは、回復又は軽快した。治験薬と関連がある有害事象の時期別の発現割合は、初回投与日以降85日目以前が最も高く、長期投与時の安全性も確認された。

死亡に至った有害事象はみられなかった。Part A/Bでは、nemolizumab投与群で3例4件（アトピー性皮膚炎2件、虫垂炎及び膿痂疹が各1件）に重篤な有害事象が認められた。アトピー性皮膚炎が認められた1例では、Part A及びPart Bでそれぞれ発現し、Part Aでは回復、Part Bでは軽快した。Part Bで認められた膿痂疹は、治験薬と関連ありで回復した。Nemolizumab投与群で治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象の内、治験薬と関連ありの有害事象は3例（紅斑2例、発疹1例）であり、紅斑（1例）を除き、回復した。注目すべき有害事象で、nemolizumab投与群で最も発現割合が多かったのは皮膚以外の感染症が58.4%（52/89例）であったが、治験薬と関連ありは1例のみであった。Nemolizumab投与群で治験薬と関連ありのその他の注目すべき有害事象の発現割合は、注射関連の反応が4.5%（4/89例）、ADの悪化が2.2%（2/89例）、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が10.1%（9/89例）、皮膚感染症が5.6%（5/89例）であった。治験薬と関連ありの喘息の有害事象は認められなかった。

13歳以上のAD患者を対象とした臨床試験（M525101-01試験及びM525101-02試験）と同様、nemolizumab投与後にTARCの一過性の上昇がみられたが、13歳以上のAD患者と比較して、上昇の程度は小さかった。またnemolizumab 30 mg/bodyから60 mg/bodyに切り替えた際の安全性に問題はなく、nemolizumabの長期投与による安全性上の懸念はみられなかった。Part A/Bのnemolizumab投与群では、治験薬との因果関係にかかわらず、体重別

で有害事象の発現割合に差は認められなかった。

小児AD患者で特有の有害事象はみられず、有害事象の発現割合は、13歳以上のAD患者の発現割合を上回るものではなかった。以上より、既存治療では効果不十分なそう痒を伴う小児AD患者に、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と考える。

2.5.A.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.A.6.1 治療の背景

本剤の予定効能・効果は、13歳以上のAD患者と同様、「ADに伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）」であり、TCSやTCI等の抗炎症外用薬や抗ヒスタミン薬等で一定期間治療しても、ADに伴うそう痒を十分にコントロールできない患者での使用を想定している。

2.5.A.6.1.1 疾患又は症状

ADは、増悪と寛解を繰り返すそう痒のある湿疹を主病変とする慢性の皮膚疾患である。そう痒はADの特徴的な症状であり、集中力の低下や睡眠障害をもたらすため、患者のQOLが著しく低下する。患者が小児の場合、特に睡眠障害等で保護者のQOLも低下する。また、ADのそう痒に伴う掻破行動は、皮疹を悪化させ、そう痒を増強させるという悪循環を繰り返す（2.5.A.1.1 2.5.A.1.2 ）。

2.5.A.6.1.2 現行の治療

ADの主要な症状であるそう痒は、掻破を誘発させ、皮疹の悪化、睡眠障害及びQOLの低下を招くことから[7),8)]、治療ではそう痒のコントロールが重要となる。アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021[1)]に示される治療アルゴリズムでは、ADに伴うそう痒には、抗炎症外用薬との併用下で、抗ヒスタミン薬の内服が実臨床で使用されているが、抗ヒスタミン薬のみの効果は十分ではない。このように、ADのそう痒は治療対象として重要であるにもかかわらず、特に小児では、そう痒を適切にコントロールできる薬剤が少ないため、新しい薬剤の開発が求められている（2.5.A.1.2 ）。

2.5.A.6.2 ベネフィット

2.5.A.6.2.1 主要なベネフィット

臨床試験の結果、既存薬剤で治療してもそう痒が残る6歳以上13歳未満の小児AD患者にnemolizumanb 30 mg/bodyをQ4Wの用法・用量で投与したとき、プラセボと比較して、そう痒、皮膚症状及びQOLに対するベネフィットが示された。

(1) 速やかにADに伴うそう痒を改善し、継続投与することで更なる改善効果が得られる。

そう痒は、ADの特徴的な症状であり、診断基準の第一項に挙げられている[1)~3)]。TCS又はTCIによる外用療法及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬の内服治療を継続してもそう痒が残る小児AD患者を対象に、既存治療を継続した上で、nemolizumab 30 mgをQ4Wで皮下投与し、そう痒の改善を評価した。

M525101-04試験では、投与開始前のかゆみスコアの平均値が3.12であり、中等症のかゆみを有するAD患者が組み入れられた。主要評価項目である投与開始16週後のかゆみスコアの変化量は、nemolizmab群では–1.32であり、プラセボ群（–0.53）と比較して、そう痒を有意

に改善した。また、投与開始16週後にかゆみスコアが1（軽微：少しかゆいが、かくほどではない）又は0（なし：ぜんぜんかゆくない）を達成した被験者の割合も、プラセボ群（2.3%）と比較して、nemolizumab群（24.4%）で有意に改善した。かゆみスコアは投与開始日の翌々日より、nemolizumab群で有意に改善し、投与早期からそう痒を改善することが示された。更に、臨床的意義のある改善であるそう痒NRSが4以上改善した被験者の割合は、投与開始16週後では、nemolizumab群が41.9%、プラセボ群が6.8%であり、かゆみスコアの結果を支持するものであった（2.5.A.4.3.2 ）。投与開始16週後以降もnemolizumabを継続投与することで、投与開始68週後のかゆみスコアの変化量はnemolizumab群で–1.80と更に改善し、ADのそう痒に対する長期的な効果がみられ、耐薬性もなかった（2.5.A.4.6 ）。

本剤投与により、既存治療では効果不十分なADに伴うそう痒を投与後速やかに改善すること、継続投与することで長期的な改善効果が得られることは、本剤のベネフィットと考える。

(2) ADの皮膚症状を改善し、長期投与することで、更なる改善効果が得られる。

ADでは、炎症による皮膚バリア機能の更なる低下で皮膚症状が悪化するため、皮膚症状の改善は、AD治療の重要な項目の1つである[11),12)]。

M525101-04試験では、投与開始前のEASIの平均値が18.02であり、中等症の皮疹を有するAD患者が組み入れられた。投与開始16週後のEASI変化率は、nemolizumab群が–52.41%、プラセボ群が–41.47%であり、nemolizumab群で改善が大きかった。投与開始16週後にPOEM合計スコアが4以上改善した患者の割合は、nemolizumab群が86.7%、プラセボ群が41.9%であり、nemolizumab群では、90%近くの患者が臨床的意義のある皮膚症状の改善を示した（2.5.A.4.3.3 ）。投与開始16週後以降もnemolizumabを継続投与することで、投与開始68週後のEASI変化率はnemolizumab群で–77.06%と更に改善し、nemolizumab投与によるADの皮膚症状への長期的な効果がみられた（2.5.A.4.6 ）。

本剤投与により、ADの皮膚症状を改善すること、長期投与で更なる改善効果が得られることは、本剤のベネフィットと考える。

(3) 患者及び保護者のQOLを改善し、継続投与することで、長期的な改善効果が得られる。

ADに伴うそう痒は、患者のQOL低下を招くことが知られており、集中力の低下や睡眠障害が問題となっている。小児患者の場合は、保護者の負担も大きいため、保護者のQOLも低下する。AD患者ではそう痒や皮膚症状の改善とともにQOLの改善を望んでいるため、QOLの改善は、AD治療の重要な評価項目の1つである[7)~10)]。

小児の皮膚疾患でのQOL評価指標であるCDLQI合計スコアの2.5以上改善は、臨床的意義のある改善とされており、M525101-04試験のnemolizumab群で、投与開始16週後には83.3%の患者が臨床的意義のある改善を示した。保護者のQOL指標であるDFI変化量は、nemolizumab群で投与開始16週後が–4.4であった。DFIの各項目では、特に「Sleep of others in family」、「Tiredness or exhaustion」で、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た（2.5.A.4.3.4 ）。また、DFI変化量とCDLQIの変化量の相関を確認した結果、患者のQOLが改善されることで、保護者のQOLも改善することが示唆された。更に、投与開始16週後以降もnemolizumabを継続投与することで、投与開始68週後にCDLQ合計スコアが2.5以上改善した被験者の割合はnemolizumab群で85.7%、投与開始68

週後のDFI変化量はnemolizumab群で–6.5であり、患者及び保護者のQOLの継続した改善がみられた（2.7.3.A.2.1.2(2)3)）。

本剤投与により、患者及び保護者のQOLを改善すること、継続投与で長期的な改善効果が得られることは本剤のベネフィットと考える。

2.5.A.6.3 リスク

重篤な有害事象、治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現状況並びにミチーガの医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、リスクを評価した。

2.5.A.6.3.1 主要なリスク

2.5.A.6.3.1.1 重要な特定されたリスク

(1) 重篤な感染症

M525101-03試験では、重篤な感染症はみられなかった。

M525101-04試験での重篤な感染症の発現割合は、PartA/Bのnemolizumab投与群で虫垂炎及び膿痂疹が各1例に発現した。虫垂炎は治験薬とは関連なし、膿痂疹は治験薬と関連ありと判定された。13歳以上のAD患者と比較して、小児では、重篤な感染症の発現割合は低かったが、本剤は生物学的製剤であり、一般に生物学的製剤の投与に伴う免疫調整は、感染症の発現リスクを上昇させる。したがって、成人（13歳以上）と同様、重篤な感染症を本剤の特定されたリスクとして管理する必要があると考える。

(2) 重篤な過敏症

M525101-03試験及びM525101-04試験では、重篤な過敏症はみられなかったが、本剤は生物学的製剤であり、一般に、生物学的製剤の投与により重篤な過敏症が発現するリスクがある。したがって、成人（13歳以上）と同様、重篤な感染症を本剤の特定されたリスクとして管理する必要があると考える。

(3) 皮膚症状の悪化

皮膚症状の悪化は、nemolizumab投与との関連性が疑われる皮膚症状であるADの悪化及び特定の皮膚関連の有害事象（M525101-04試験のみ設定）に基づき、検討した。

M525101-03試験では、ADの悪化の有害事象は認められなかった。

M525101-04試験のPart Aでは、皮膚症状の悪化の有害事象の発現割合が、nemolizumab群で19.6%（9/46例）、プラセボ群で14.0%（6/43例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab群で8.7%（4/46例、紅斑3例、アトピー性皮膚炎1例）、プラセボ群で0%であった。Part A/Bでの皮膚症状の悪化の発現割合は、nemolizumab投与群で37.1%（33/89例）であり、この内、治験薬と関連ありの発現割合は14.6%（13/89例）であった。Nemolizumab投与群で3例以上にみられた有害事象は、アトピー性皮膚炎（15例）、紅斑（7例）、汗疹（5例）及び湿疹（3例）であり、この内、アトピー性皮膚炎（2例）、紅斑（7例）及び湿疹（1例）は治験薬と関連ありであった。

ADの悪化及び特定の皮膚関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で高かったことから、皮膚症状の悪化を本剤の重要な特定されたリスクとして管理する必要があると考える。

2.5.A.6.3.1.2 重要な潜在的リスク

(1) 悪性腫瘍

M525101-03試験及びM525101-04試験では、悪性腫瘍はみられなかったが、本剤投与により免疫経路が変化して悪性腫瘍への免疫学的監視機構が低下し、悪性腫瘍の発現リスクが増加する可能性は否定できないことから、13歳以上のAD患者と同様、悪性腫瘍を本剤の重要な潜在的リスクとして管理する必要があると考える。

(2) 免疫原性

M525101-03試験では、1例（0.5 mg/kg群）が治験薬投与後にADA陽性と判定されたが、中和抗体は検出されなかった。当該被験者では、ADAによるかゆみスコアやEASIへの影響は認められなかった。有害事象（インフルエンザ）が発現したが、治験薬とは関連なしであった。M525101-04試験では、ADA陽性と判定された被験者はいなかった。

臨床試験の結果、1例がADA陽性と判定されたが、本剤は生物学的製剤であり、外来タンパク質を投与することで、潜在的に、免疫反応の原因となる可能性があることから、13歳以上のAD患者と同様、免疫原性を重要な潜在的リスクとして管理する必要があると考える。

2.5.A.6.3.2 重要なリスクとしなかった因子

(1) 注射関連の反応

M525101-03試験では注射関連の反応の有害事象は認められなかった。M525101-04試験のPart Aでは、nemolizumab群で1例に頭痛が認められ、治験薬と関連ありで回復した。プラセボ群では認められなかった。Part A/Bでのnemolizumab投与群の発現割合は、4.5%（4/89例）であった。その内訳は、紅斑、頭痛、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位反応及び発疹（各1例）であり、いずれも治験薬と関連ありで、紅斑を除き回復した。注射関連の反応の有害事象の重症度はすべて軽度かつ紅斑（1例）を除き回復したことから、本剤の重要なリスクとして管理する必要はないと考える。

(2) 喘息

M525101-03試験及びM525101-04試験のPart Aでは喘息の有害事象は認められなかった。M525101-04試験のPart A/Bでは、nemolizumab投与群で喘息が1例に認められ、非重篤で治験薬と関連なしであった。したがって、喘息を本剤の重要なリスクとして管理する必要はないと考える。

2.5.A.6.3.3 不足情報

臨床試験では、6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象にしたため、6歳未満のAD患者に対するnemolizumabの有効性及び安全性は確立していない。

2.5.A.6.4 ベネフィット・リスク評価

ADの主要な症状であるそう痒に伴う掻破行動は、皮疹を悪化させ、そう痒を増強させるという悪循環を繰り返し、睡眠障害や学業などの日常生活に影響を及ぼすため、そう痒を改善することはADの治療で重要となる。また、患者が小児の場合、保護者のQOLにも影響を及ぼす。

M525101-04試験では、既存治療では効果不十分なそう痒を有するAD患者に、基礎治療併用下でnemolizumab 30 mgをQ4Wで皮下投与した結果、nemolizumab群でみられたADのそう痒及び皮膚症状の改善は、臨床的に意義のあるものであった。また、患者QOLが改善されれば、保護者のQOLも改善することが示唆されたことは、本剤のベネフィットと考える。

Nemolizumabを投与した被験者でみられた有害事象の多くは、軽度又は中等度であり、多くの有害事象は回復又は軽快した。また、長期投与による安全性の新たな懸念はみられなかった。重要な特定されたリスクとして「重篤な感染症」、「重篤な過敏症」及び「皮膚症状の悪化」を設定したが、これらのリスクは、医師及び患者に注意喚起するとともに発症したときには速やかに適切な処置を施すことで管理可能と考える。

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

2.5.A.6.4.1 ベネフィット・リスク評価結果を良好にするためのリスク管理活動

本剤のベネフィット・リスク評価結果は、本剤の適正使用が前提となる。本剤の適正使用の方策は、添付文書及び患者医薬品ガイドにて注意喚起するとともに、医療関係者向け資材、患者向け資材及び製品表示を用いて、医療従事者等に情報提供し、患者を指導する予定である。

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

2.5.A.6.5 補遺

なし

2.5.A.7 参考文献

1) 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.
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(2): 338-51.
3) Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32: 850-78.
4) Furue M, Kadono T. New therapies for controlling atopic itch. J Dermatol. 2015; 42: 847-50
5) 古江 和久，古江 増隆.IL-31/IL-31 receptorシグナルと掻痒 -アトピー性皮膚炎の痒み-. 臨床免疫・アレルギー科. 2018: 69(4); 348-55.
6) Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G. et.al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138(2): 500-8.
7) 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.
8) 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.
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) 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(13): 1049-54.
11) Wahlgren CF. Itch and atopic dermatitis: an overview. J Dermatol. 1999; 26: 770-9.
12) Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2006; 118(1): 178-89.
13) 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.
14) 椛島健治, 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.
15) 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.
16) 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.
17) 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.
18) Horejs-Hoeck J, Schwarz H, Lamprecht S, Maier E, Hainzl S, Schmittner M, et al. Dendritic cells activated by IFN-γ/STAT1 express IL-31 receptor and release proinflammatory mediators upon IL-31 treatment. J Immunol. 2012; 188(11): 5319-26.
19) 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.
20) 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.
21) 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.
22) Drongelen VV, Haisma EM, Out-Luiting JJ, Nibbering PH, Ghalbzouri AE. Reduced filaggrin expression is accompanied by increased Staphylococcus aureus colonization of epidermal skin models. Clin Exp Allergy. 2014; 44(12): 1515-24.
23) Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010; 49(10): 633-59.
24) Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations. AAPS J. 2014; 16(4): 658-73.
25) 中川秀己, 川島眞. 小児のアトピー性皮膚炎に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性および安全性の検討-第III相二重盲検群間比較試験-. 西日本皮膚科. 2006; 68(5): 553-65.
26) 川島眞, 中川秀己. オロパタジン塩酸塩の小児アトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験. 西日本皮膚科. 2011; 73(3): 278-89.
27) Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and

verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. Acta Derm Venereol. 2012; 92(5): 502-7.
28) Chalmers JR, Simpson E, Apfelbacher CJ, Thomas KS, von Kobyletzki L, Schmitt J, et al. Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). Br J Dermatol. 2016; 175(1): 69-79.
29) Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilmab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2016; 375(24): 2335-48.
30) Basra MKA. Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology. 2015; 230(1): 27-33.
31) Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, Reid P, Owens RG. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact questionnaire. Br J Dermatol. 1998; 138: 107-13.
32) Simpson EL, Paller AS, Boguniewics M, Eichenfield LF, Feldman SR, Silverberg JI, et al. Crisaborole Ointment Improves Quality of Life of Patients with Mild to Moderate Atopic Dermatitis and Their Families. Dermatol Ther. 2018; 8: 605-19.
33) Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones, MS, Basra MKA, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995–2012. Br J Dermatol. 2013; 169(4): 734-59.
34) 文部科学省平成29年度学校保健統計調査による身体発育値及び発育曲線.

ミチーガ皮下注用30 mgバイアル

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価
B. 結節性痒疹

マルホ株式会社

略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
AD	Atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
AUC_{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血清中濃度-時間曲線下面積
CDLQI	Children's dermatology life quality index：小児用DLQI
C_{max}	Maximum concentration in serum：最高血清中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
DCS	Dual chamber syringe：デュアルチャンバーシリンジ
DLQI	Dermatology life quality index：皮膚の状態に関するアンケート
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素結合免疫吸着測定法
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FU	Follow up：フォローアップ
IGA	Investigator's global assessment
IL-31	Interleukin 31：インターロイキン31
IL-31RA	Interleukin 31 receptor A：インターロイキン31レセプターA
ISI	Insomnia severity index
JAK	Janus kinase：ヤーヌスキナーゼ
LD	Loading dose：初回投与量
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MMRM	Mixed effect model for repeated measures：混合効果モデル
NRS	Numerical rating scale：数値評価尺度
PAS	Prurigo activity score
PN	Prurigo nodularis：結節性痒疹
PP-NRS	Peak pruritus-numerical rating scale：過去24時間の最大値のそう痒数値評価尺度
PT	Preferred Term：基本語
Q4W	Every 4 weeks：4週ごと
QOL	Quality of life：生活の質
STAT	Signal transducer and activator of transcription protein：シグナル伝達兼転写活性化因子
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine：胸腺及び活性化制御ケモカイン
TCS	Topical corticosteroids：ステロイド外用薬
Nemolizumab	中外製薬株式会社で創製されたヒト化抗ヒトIL-31RA モノクローナル抗体

目次

頁
2.5.B 臨床に関する概括評価 ... 6
2.5.B.1 製品開発の根拠 ... 6
2.5.B.1.1 結節性痒疹の病態・疫学及び臨床的・病態生理学的側面 ... 6
2.5.B.1.2 結節性痒疹の治療法と問題点 ... 6
2.5.B.1.3 薬理作用及び結節性痒疹に対して本剤の試験の実施を支持する科学的背景 ... 7
2.5.B.1.4 臨床開発計画 ... 8
2.5.B.1.4.1 国内での開発計画 ... 8
2.5.B.1.4.2 外国での開発計画 ... 9
2.5.B.1.4.3 臨床データパッケージ ... 9
2.5.B.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言 ... 10
2.5.B.2 生物薬剤学に関する概括評価 ... 10
2.5.B.2.1 臨床試験で使用した製剤及び市販予定製剤 ... 10
2.5.B.2.2 分析法 ... 10
2.5.B.2.2.1 血清中nemolizumab濃度の分析法 ... 10
2.5.B.2.2.2 血清中抗薬物抗体の分析法 ... 10
2.5.B.3 臨床薬理に関する概括評価 ... 11
2.5.B.3.1 結節性痒疹患者での薬物動態 ... 11
2.5.B.3.2 結節性痒疹患者での薬物動態に与える影響：内因性評価 ... 11
2.5.B.3.3 薬物相互作用 ... 11
2.5.B.3.4 有効性及び安全性に関する曝露–反応関係 ... 12
2.5.B.3.4.1 有効性に関する曝露–反応関係 ... 12
2.5.B.3.4.2 安全性に関する曝露–反応関係 ... 12
2.5.B.3.5 抗薬物抗体と有効性及び安全性の関係性 ... 12
2.5.B.3.5.1 抗薬物抗体と有効性の関係性 ... 13
2.5.B.3.5.2 抗薬物抗体と安全性の関係性 ... 13
2.5.B.4 有効性の概括評価 ... 13
2.5.B.4.1 申請適応症の有効性評価に用いた臨床試験の概略 ... 13
2.5.B.4.2 試験デザイン ... 14
2.5.B.4.2.1 有効性の評価項目 ... 14
2.5.B.4.2.1.1 評価方法 ... 14
2.5.B.4.2.1.2 そう痒 ... 14
2.5.B.4.2.1.3 皮膚症状 ... 15
2.5.B.4.2.1.4 QOL ... 15
2.5.B.4.2.1.5 有効性に関する解析 ... 16
2.5.B.4.3 有効性に関する試験成績の概要 ... 17
2.5.B.4.3.1 対象となった患者集団の特性 ... 17
2.5.B.4.3.2 そう痒に関する試験成績の概要 ... 18
2.5.B.4.3.3 皮膚症状に関する試験成績の概要 ... 21
2.5.B.4.3.4 QOL指標に関する試験成績の概要 ... 24

2.5.B.4.4 部分集団解析 26
2.5.B.4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 27
2.5.B.4.5.1 投与終了後の有効性 27
2.5.B.4.6 特別な患者集団における有効性 27
2.5.B.4.7 推奨用法・用量 27
2.5.B.4.8 有効性の結論 27
2.5.B.5 安全性の概括評価 28
2.5.B.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象 28
2.5.B.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法 28
2.5.B.5.3 患者集団の特徴及び曝露の程度 29
2.5.B.5.3.1 対象となった患者集団の特徴 29
2.5.B.5.3.2 曝露の程度 29
2.5.B.5.4 有害事象の概要 29
2.5.B.5.5 比較的よくみられる有害事象 31
2.5.B.5.6 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 32
2.5.B.5.6.1 死亡 32
2.5.B.5.6.2 その他の重篤な有害事象 32
2.5.B.5.6.3 その他の重要な有害事象 33
2.5.B.5.6.3.1 治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象 33
2.5.B.5.6.3.2 注目すべき有害事象 34
2.5.B.5.6.3.2.1 注射関連の反応（治験薬投与24時間以内に発現した注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む） 35
2.5.B.5.6.3.2.2 喘息 36
2.5.B.5.6.3.2.3 AD（悪化又は再燃を含む） 36
2.5.B.5.6.3.2.4 浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状 36
2.5.B.5.6.3.2.5 皮膚感染症 37
2.5.B.5.6.3.2.6 皮膚以外の感染症 38
2.5.B.5.6.3.2.7 治験薬からの感染病原体感染の疑い 38
2.5.B.5.6.3.3 特定の皮膚関連の有害事象 39
2.5.B.5.7 部分集団における安全性 40
2.5.B.5.8 長期投与時の安全性 40
2.5.B.5.9 臨床検査値 41
2.5.B.5.10 身体的所見 43
2.5.B.5.11 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用 43
2.5.B.5.11.1 過量投与 43
2.5.B.5.11.2 依存性、反跳現象及び乱用 43
2.5.B.5.12 市販後使用経験 43
2.5.B.5.13 安全性の結論 43
2.5.B.6 ベネフィットとリスクに関する結論 44
2.5.B.6.1 治療の背景 44
2.5.B.6.1.1 疾患又は症状 44

2.5.B.6.1.2 現行の治療 45
2.5.B.6.2 ベネフィット 45
2.5.B.6.2.1 主要なベネフィット 45
2.5.B.6.3 リスク 46
2.5.B.6.3.1 主要なリスク 47
2.5.B.6.3.1.1 重要な特定されたリスク 47
2.5.B.6.3.1.2 重要な潜在的リスク 48
2.5.B.6.3.2 重要なリスクとしなかった因子 48
2.5.B.6.3.3 不足情報 49
2.5.B.6.4 ベネフィット・リスク評価 49
2.5.B.6.4.1 ベネフィット・リスク評価を良好な結果にするための重要なリスク管理の内容 49
2.5.B.6.5 補遺 50
2.5.B.7 参考文献 50

2.5.B 臨床に関する概括評価

2.5.B.1 製品開発の根拠

2.5.B.1.1 結節性痒疹の病態・疫学及び臨床的・病態生理学的側面

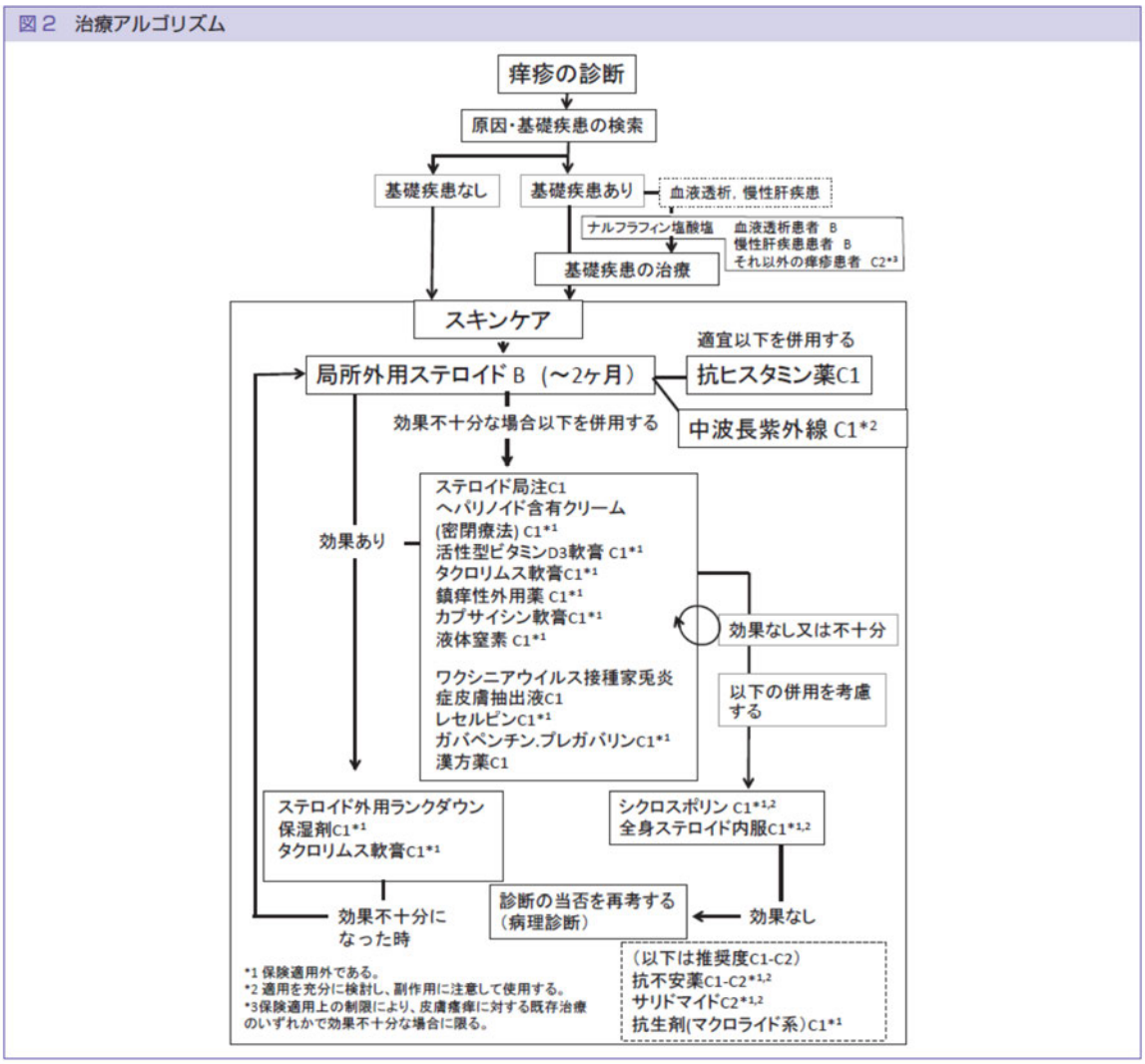
痒疹はそう痒を伴う孤立性丘疹に特徴付けられる反応性皮膚疾患であり、慢性に経過する症状の1つが結節性痒疹（以下、PN）である。PNは、直径が1 cm程度にまでおよぶ暗褐色で角化性の硬いドーム状又は疣状の結節を伴う難治性皮膚疾患である[1)]。個疹は融合することはなく、組織学的に不規則な表皮肥厚を伴う[1)]。四肢伸側を主体に生じるが、体幹など広範囲にみられることもある[1)]。PNは強いそう痒を伴う皮疹を有し、そう痒による掻破行動がitch-scratch-cycleを引き起こし、PNの皮膚病変を形成・展開（拡大）するものと考えられている[2)]。掻破により症状が悪化することはよく知られているが、この掻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。PNの発生機序の詳細は不明で、原発疹とも続発疹ともいわれており[1)]、PNの原因となりうる慢性そう痒の原疾患は多様である。皮膚性（例えばアトピー性皮膚炎［以下、AD］又は“アトピー性痒疹”とも言われる）、全身性（例えば慢性腎不全）、神経性（例えば腕橈骨筋の痒み）並びに精神性の疾患が含まれるが[3)]、原因が明らかでない場合もある（特発性PN）。PNは、病理組織学的にはリンパ球や好酸球の増加がみられる。好酸球の浸潤で組織中には好酸球カチオンタンパク質（ECP）など好酸球由来蛋白質が増加し、痒み神経を活性化させることが想定される[4)]。重度のそう痒及び掻破で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、生活の質（以下、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[5)6)7)8)]。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[9)]。日本皮膚科学会の疫学調査（67,448例）では、痒疹の有病率は1.82%（1,229例）であり[10)]、年齢を問わず発症する[11)]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[1)12)]。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[1)]。PN患者の併存疾患を評価した結果、約半数のPN患者でアトピー素因が認められた[13)]。更に、アトピー素因を持つ患者の発症年齢（中央値：19歳）は、アトピー素因を持たない患者（発症年齢の中央値：48歳）よりも有意に早いとの報告がある[14)]。

2.5.B.1.2 結節性痒疹の治療法と問題点

PNの全体的な治療目標は、そう痒のサイクルを早期に断ち切り、そう痒を軽減して結節（皮膚病変）を治癒させることである[15)]。PNの治療は、痒疹診療ガイドライン2020[1)]に準じて行われる（図2.5.B-1）。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）のステロイド外用薬（以下、TCS）が、PNの第一選択薬とされている[1)]。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[16)]。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[17)]。更に、TCSの局所副作用には、毛細血管拡張、皮膚萎縮、皮膚線条（伸展性皮膚線条、線状皮膚萎縮症）、紫斑、酒さ様皮膚炎・口囲皮膚炎、多毛、色素脱失、創傷治癒遅延、接触皮膚炎、痤瘡・毛包炎や単純性疱疹、伝染性軟属腫、体部白癬、疥癬など細菌、真菌、ウイルスによる皮膚感染症などの副作用があるため[18)]、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）とし

てステロイド局注、ヘパリン類似物質含有クリーム及び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を適応症とした新しい治療薬であるヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体のDupilumabが、米国では2022年9月、欧州では同年12月、国内では2023年6月に承認されている。

図 2.5.B-1 痒疹治療アルゴリズム



B：行うよう勧められる、C1：行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない
C2：根拠がないので勧められない

2.5.B.1.3 薬理作用及び結節性痒疹に対して本剤の試験の実施を支持する科学的背景

Nemolizumabは、ヒトインターロイキン31レセプター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。インターロイキン31（以下、IL-31）は、主に活性化したTh2細胞から産生されるサイトカインであり、知覚神経の細胞体を含む後根神経節や神経終末に発現している

IL-31RAに結合し、そう痒のシグナルを中枢に伝達する[19)20)21)]。Nemolizumabは、IL-31と競合的にIL-31RAに結合することで、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。IL-31は、上記以外にも後根神経節細胞の神経線維の伸長を選択的に促進することで、皮膚の感覚過敏の一因となっている可能性が示唆されている[22)]。IL-31を過剰発現させたトランスジェニックマウスやIL-31を投与したマウスが著しい掻破行動を示すこと[20)23)]、マウスの皮膚でのIL-31 mRNA発現と掻破行動が正の相関を示すこと[24)]、PN患者の病変部では、健康成人の正常皮膚及びAD患者の病変部と比較して、それぞれ50倍及び4.5倍のIL-31 mRNAの発現増加が認められること[25)]、PNの病変部でのIL-31陽性細胞数とそう痒の程度が正の相関を示すこと[26)]から、IL-31は、PNのそう痒に寄与していると考えられる。また、PN患者の皮膚生検でも、正常皮膚の生検と比較して、IL-31 mRNAの発現が有意に高かった[27)]。これらのことから、IL-31はPNの病態生理学で重要なサイトカインであり、IL-31経路を阻害することでPNのそう痒への治療効果が期待される。

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[28)]や線維芽細胞からのコラーゲン産生[29)30)]を誘導することが知られており、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[31)32)]ことから、これらの病態に対するIL-31の関与が考えられる。また、IL-31は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[33)34)35)36)]や角化細胞の分化を抑制するとの報告がある[37)]。これらのことから、PNの皮膚症状にもIL-31が関与している可能性があり、抗IL-31抗体であるnemolizumabは、PNに対する新たな治療薬になり得るものと考え、本開発に着手した。

2.5.B.1.4 臨床開発計画

Nemolizumabを有効成分とするミチーガ皮下注用60 mgシリンジは、成人及び13歳以上の小児のAD患者の既存治療では効果不十分なそう痒に対して、2022年3月に国内で製造販売承認されている。PNはADと同様、強いそう痒を伴う疾患であり、そう痒による集中力の低下、睡眠障害及びQOLの低下が認められている。また、前述したように、ADと同様、PNの病変部ではIL-31が増加し、IL-31はPNのそう痒を誘発し病変を形成する原因の1つと考えられている。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。

PN以外の適応症の開発状況は、2.5.A.1.5に示した。

2.5.B.1.4.1 国内での開発計画

NemolizumabのPNに対する有効性及び安全性は、Galderma Pharma S.A.（以下、Galderma社）が実施した第IIa相臨床試験（以下、SPR.115828試験）成績で確認できたため、国内のPN患者に対する開発として、第II/III相臨床試験（以下、M525101-11試験）を計画した。

M525101-11試験では、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nemolizumab 30 mg/body（初回投与量［以下、LD］: 60 mg/body）を4週間隔（以下、Q4W）で皮下投与したときの有効性を検証し、安全性を評価すること、及びnemolizumabの至適用量の検討を主要な目的とした。M525101-11試験では、PNは年齢を問わず発症することを踏まえ、nemolizumabのAD患者を対象とした臨床試験で安全性が確認されている年齢である13歳以上の患者を対象とした。本剤の有効性は、プラセボを対照にそう痒、皮膚症状及びQOLの改善を評価した。また、PNは慢性疾患であり、本剤の投与が長期間に渡ることが想定されることから、長期投与時の有効性及び安全性も評価した。M525101-11試験の結果、プラセボを対照とした本剤のPNに対する有効性が検証され、本剤を長期間（28週間以上）投与したときの有効性及び安全性も確認できたこと

から、最終の被験者が投与開始44週後を完了した日をデータロックポイントとして、半年データで承認申請を行った。今般、M525101-11試験がすべて完了したため、68週間投与の結果で申請資料を改訂した。なお、M525101-11試験開始時点で使用可能なnemolizumab製剤は30 mgバイアル製剤と60 mg Dual chamber syringe（以下、DCS）があり、盲検性の観点からM525101-11試験は、60 mg DCSを使用せず、30 mgバイアル製剤で実施することとした。しかし、市販後には60 mg/body投与時に60 mg DCSの1本投与も選択可能とするため、30 mgバイアル製剤（2本投与）と60 mg DCS（1本投与）の生物学的同等性を確認する計画とした。

2.5.B.1.4.2 外国での開発計画

外国では、Galderma社がPNを効能効果として開発中である。

SPR.115828試験では、nemolizumab 0.5 mg/kgを投与開始8週後までQ4Wで3回投与し、投与開始18週後までのフォローアップ（以下、FU）期間が設定された。主要評価項目である「投与開始4週後のPeak pruritus numerical rating scale（以下、PP-NRS）週平均変化率」でnemolizumabのプラセボに対する有効性が確認され、投与開始4週後以降も、プラセボと比較してそう痒の有意な改善が認められた。また、PNの皮膚症状を評価するInvestigator's global assessment（以下、IGA）及びPrurigo activity score（以下、PAS）も同様に、改善が認められた。更に、投与開始18週後までの安全性も許容できる結果であった[38)]。

また、Galderma社は18歳以上のPN患者を対象とした第III相試験及び長期投与試験を実施中である。

2.5.B.1.4.3 臨床データパッケージ

PNを対象とした臨床データパッケージを表 2.5.B-1に示した。すべての試験は医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及びヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施した。M525101-11試験を評価資料とし、SPR.115828試験を参考資料とした。また、健康成人を対象とした30 mgバイアル製剤（2本投与）と60 mg DCS（1本投与）の生物学的同等性試験（M525101-12試験及びM525101-13試験）は予試験[redacted]、本申請の臨床データパッケージには含めなかった。

表 2.5.B-1 結節性痒疹を対象とした臨床データパッケージ一覧

国内外国	相	治験の種類	試験番号（実施国）	試験内容	実施期間*2	報告書の添付場所	資料区分
国内	II/III	有効性 安全性	M525101-11 （日本）	13歳以上のPN患者 Part A：ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験 Part B*1：並行群間比較、多施設共同、長期投与試験	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.5.1-3 （2.7.6.5）	評価資料
外国	IIa	有効性 安全性	SPR.115828 （オーストラリア、フランス、ドイツ、ポーランド）	18歳以上のPN患者 ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.5.1-2 （2.7.6.4）	参考資料

PN: prurigo nodularis
*1：Part Aの開鍵前まではPart Bも二重盲検であった。
*2：M525101-11：最初の被験者の同意取得日～最終の被験者の規定来院日
SPR.115828：最初の被験者のスクリーニング実施日～最終の被験者の観察終了日

2.5.B.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構との対面助言（[redacted]）を1回実施した（表 2.5.B-2）。

表 2.5.B-2 規制当局との対面助言

相談名称（受付番号）	相談内容
医薬品[redacted]相談 （オーファン以外）（#[redacted]）	[redacted]

PN: prurigo nodularis

2.5.B.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.B.2.1 臨床試験で使用した製剤及び市販予定製剤

本申請に用いた臨床試験で使用した製剤の一覧は、表2.7.1-1に示した。M525101-11試験では、市販予定製剤である凍結乾燥製剤の30 mgバイアルを使用した。

2.5.B.2.2 分析法

2.5.B.2.2.1 血清中nemolizumab濃度の分析法

本申請に用いた臨床試験で使用した血清中nemolizumab濃度の測定方法を2.7.1.1.2 (1) に示した。血清中nemolizumab濃度の測定は、サンドイッチ酵素結合免疫吸着測定法（以下、ELISA）を用いた。定量範囲は100～6400 ng/mLであった。

2.5.B.2.2.2 血清中抗薬物抗体の分析法

本申請に用いた臨床試験で使用した血清中の抗薬物抗体（以下、ADA）の分析法を2.7.1.1.2(2)、血清中抗薬物中和抗体の分析法を2.7.1.1.2(3)に示した。

血清中ADAは、ブリッジングELISA法で検出した。感度は6.63 ng/mLであった。血清中抗薬物中

和抗体は、ヒトIL-31依存性Ba/F3細胞を用いたバイオアッセイ法で検出した。感度は7.02 µg/mLであった。

2.5.B.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.B.3.1 結節性痒疹患者での薬物動態

PN患者でのnemolizumabの薬物動態は、M525101-11試験で評価した。M525101-11試験では、nemolizumab 60 mg/bodyをQ4W又はnemolizumab 30 mg/body（LD：60 mg/body）をQ4Wで反復皮下投与したときのプラセボ対照期間（16週間、以下、Part A）及び長期投与期間（52週間、以下、Part B）での薬物動態を評価した。M525101-11試験は4群で構成されるため、以下の投与群別に結果を記載した。

- Nemolizumab 30 mg/30 mg群：Part Aでnemolizumab 30 mg/body（LDのみ60 mg/body）及びPart Bでnemolizumab 30 mg/bodyを皮下投与された投与群
- Nemolizumab 60 mg/60 mg群：Part A及びPart Bでnemolizumab 60 mg/bodyを皮下投与された投与群
- プラセボ/ nemolizumab 30 mg群：Part Aはプラセボ、Part Bはnemolizumab 30 mg/body（LDのみ60 mg/body）を皮下投与された投与群
- プラセボ/ nemolizumab 60 mg群：Part Aはプラセボ、Part Bはnemolizumab 60 mg/bodyを皮下投与された投与群

血清中トラフ濃度の平均は、いずれの用量でも投与開始16週後には定常状態に到達しており、nemolizumab 30 mg/30 mg群では投与開始16週後が2.86 µg/mL、投与開始68週後が2.93 µg/mL、nemolizumab 60 mg/60 mg群ではそれぞれ4.95 µg/mL及び5.37 µg/mLであった（2.7.2.2.2.2 (2)）。

2.5.B.3.2 結節性痒疹患者での薬物動態に与える影響：内因性評価

Nemolizumab 0.3、1及び3 mg/kgで単回皮下投与した第I相試験（CIM001JP）及び0.1、0.5及び2.0 mg/kgで反復皮下投与した第II相試験（CIM003JG）の統合データを用いて母集団薬物動態解析を実施し、nemolizumabの薬物動態プロファイルを検討した。Nemolizumabの薬物動態に対する共変量となる可能性のある因子として、性別、年齢、体重、臨床検査値（アルブミン、ビリルビン、総蛋白、IgE、クレアチン）及びeGFRによる検討を行った結果、体重が薬物動態に影響を与える因子であったことから、M525101-11試験では体重を内因性要因として評価した。ランダム化日の体重別（60 kg未満、60 kg以上）に投与群、時点ごとの血清中nemolizumab濃度を比較した結果、いずれの時点でも60 kg未満の被験者の血清中nemolizumab濃度が高かった。したがって、成人及び13歳以上の小児のPN患者では、成人及び13歳以上の小児のAD患者と同様、体重は薬物動態に影響を及ぼす因子であることを確認した（5.3.5.1-3 Table14.3.7.4）。

2.5.B.3.3 薬物相互作用

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

2.5.B.3.4 有効性及び安全性に関する曝露–反応関係

2.5.B.3.4.1 有効性に関する曝露–反応関係

本剤の曝露量と有効性との関係を確認するためにM525101-11試験の投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度、C_{max}、AUC_{last}のそれぞれの四分位別に、ベースラインからのPP-NRS週平均の変化率の平均値及び結節性痒疹IGA（以下、PN-IGA）2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合を2.7.3.B.3.6に示した。PP-NRS週平均の変化率の平均値は、C_{max}及びAUC_{last}の第1四分位点（25%点以下）でやや低くなる傾向がみられたがその差は小さく、PN-IGA2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合は、曝露量による違いはみられなかった（表2.7.3.B-5）。これらの結果から、曝露量にかかわらず有効性は同様であったことから、M525101-11試験で設定した2用量（60 mg/body Q4W及び30 mg/body Q4W）ともに、臨床的意義のある有効性を示すための十分な曝露が得られていると考える。

2.5.B.3.4.2 安全性に関する曝露–反応関係

本剤の曝露量と特定の有害事象の発現との関係を確認するためにM525101-11試験の投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度、C_{max}及びAUC_{last}それぞれの四分位別に、重要な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を求めた。曝露の程度による有害事象の発現割合に違いはみられず、安全性に与える影響はないと考える。

詳細は、2.7.4.5.2.2に記載した。

(1) 血清中nemolizumab濃度

治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、血清中nemolizumab濃度による違いはみられなかった。注目すべき有害事象の発現割合も同様に、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、血清中nemolizumab濃度による違いはみられなかった（表2.7.4-91）。

(2) C_{max}

治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、C_{max}による違いはみられなかった。注目すべき有害事象の発現割合は、皮膚感染症が25%点以下、皮膚以外の感染症が50%点超75%点以下で高かったが、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、C_{max}による違いは認められなかった。その他の注目すべき有害事象の発現割合では、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、C_{max}による違いはみられなかった（表2.7.4-92）。

(3) AUC_{last}

治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、AUC_{last}による違いはみられなかった。注目すべき有害事象の発現割合は、皮膚感染症が25%点以下で高かったが、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、AUC_{last}による違いは認められなかった。その他の注目すべき有害事象の発現割合では、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、AUC_{last}による違いは認められなかった（表2.7.4-93）。

2.5.B.3.5 抗薬物抗体と有効性及び安全性の関係性

Shankarの定義[39)]に基づき、ADA陽性の被験者を特定した（2.7.2.4.1）。

M525101-11試験では、Part A及びPart Bを通して、nemolizumabを投与した被験者の4.9%（11/225例）がADA陽性と判定され、その内訳は、nemolizumab 30 mg/30 mg群が77例中2例、nemolizumab 60 mg/60 mg群が76例中6例、プラセボ/nemolizumab 30 mg群が35例中2例、プラセボ/nemolizumab 60 mg群が37例中1例であった。Nemolizumab中和抗体が陽性と判定された被験者は、nemolizumab 60 mg/60 mg群で1例みられた（2.7.2.4.1 (4)）。

2.5.B.3.5.1 抗薬物抗体と有効性の関係性

M525101-11試験では、Part A及びPart Bを通して、11例の被験者がADA陽性と判定された。この内、中和抗体が陽性と判定された被験者を除き、ほとんどの被験者でPP-NRS週平均の変化率、かゆみスコアの変化量及びPN-IGAスコアが改善しており、ADA陽性によるnemolizumabの有効性への影響は確認されなかった（5.3.5.1-3 Listing 16.2.6.1、Listing 16.2.6.2）。中和抗体が陽性と判定された被験者は、投与開始16週後にADA陽性と判定され、投与開始32週後も中和抗体が陽性と判定された。その後、FU期間まで、ADA及び中和抗体は陽性と判定された。本被験者は、中和抗体陽性と判定された測定日の前の測定日、すなわち、投与開始16週後でもPP-NRS週平均の変化率、かゆみスコア及びPN-IGAスコアの改善はみられておらず、当該被験者における中和抗体の有効性への影響は不明である。

2.5.B.3.5.2 抗薬物抗体と安全性の関係性

M525101-11試験では、Part A及びPart Bを通して、11例の被験者がADA陽性と判定された。この内、陽性と判定された測定日より前の測定日以降、陽性と判定された測定日の次の測定日まで（以下、評価期間）に有害事象が発現した被験者は8例であった。評価期間に発現した有害事象の内訳は、nemolizumab 30 mg/30 mg群では毛包炎（6件）、蜂巣炎（2件）、月経困難症、皮膚炎、ホジキン病、膿痂疹性湿疹、齲歯、せつ、上肢骨折及びCOVID-19（各1件）であり、この内、毛包炎（2件）、膿痂疹性湿疹及び蜂巣炎（各1件）は治験薬と関連ありであった。Nemolizumab 60 mg/60 mg群では、節足動物刺傷（2件）、麦粒腫、挫傷、神経皮膚炎、下痢、変形性関節症、白内障、結膜炎及び尿管結石症（各1件）であり、この内、神経皮膚炎は治験薬と関連ありであった。プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、ワクチン接種合併症（3件）、便秘（2件）、上部腹痛、腎盂腎炎及びCOVID-19（各1件）であり、この内、便秘は治験薬と関連ありであった。プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、接触皮膚炎、貨幣状湿疹及び椎間板突出（各1件）であり、この内、貨幣状湿疹は治験薬と関連ありであった（5.3.5.1-3 Lisitng 16.2.5.2及びListing 16.2.7）。中和抗体陽性の被験者で、評価期間中に有害事象はみられなかった。ADA陽性と判定された被験者は、中和抗体が陽性と判定された被験者を除き、抗体価（titer）は低く、また、発現した治験薬と関連ありの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、転帰は便秘の1件を除いてすべて回復したことからADA陽性による安全性への影響は小さいと考える。

2.5.B.4 有効性の概括評価

2.5.B.4.1 申請適応症の有効性評価に用いた臨床試験の概略

PNに対する本剤の有効性は、M525101-11試験で検証するとともに2用量の至適用量を検討した。また、本剤の有効性を評価する際の参考情報として、M525101-11試験計画の立案時に参考としたSPR.115828試験成績を用いた。各試験の概要は表2.7.3.B-1に示した。

2.5.B.4.2 試験デザイン

(1) M525101-11試験

M525101-11試験は、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験とした。16週間のPart A終了後、nemolizumabを52週間投与するPart Bへ移行するデザインとした。

Part Aでは、nemolizumab 60 mg/body又はnemolizumab 30 mg/body（LD : 60 mg/body）をQ4Wで皮下投与した際のプラセボに対する優越性を検証するとともに、nemolizumabの至適用量の検討及び安全性を確認した。Part Bでは、nemolizumab 60 mg/body又はnemolizumab 30 mg/body（プラセボ群から移行した被験者のLDは60 mg/body）をQ4Wで長期投与した際の安全性及び有効性を確認した。また、PNに対する外用薬の基礎治療として、Part Aでは、strongクラスのTCSを固定用法で継続して使用した。必要に応じて、mediumクラス以下のTCS及び保湿・保護剤を併用した。

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患者を対象とした。PNの重症度に関する選択基準及び除外基準を表2.7.3.B-6に示した。既存治療では効果不十分なそう痒を有する患者を選択するため、ランダム化日を含む投与直前3日間のかゆみスコアが2日間で3以上、残りの1日が2以上、かつランダム化日を含む投与直前3日間のPP-NRSがすべて7以上と設定した。

(2) SPR.115828試験

SPR.115828試験は、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験とした。治療期間は12週間（Q4Wで3回投与）とし、プラセボを対照に、nemolizumab 0.5 mg/kgを皮下投与した際の有効性を確認することを主要な目的とした。PNと診断され、少なくとも6カ月以上経過し、PP-NRSが7以上の18歳以上の患者を対象とした（表2.7.3.B-6）。

2.5.B.4.2.1 有効性の評価項目

2.5.B.4.2.1.1 評価方法

M525101-11試験では、PNのそう痒（そう痒NRS、かゆみスコア）、皮膚症状（PN-IGA、結節性痒疹数）及びQOL（Dermatology life quality index［以下、DLQI］又はChildren's dermatology life quality index［以下、CDLQI］、Sleep Disturbance NRS、Insomnia severity index［以下、ISI］）を有効性の評価項目とした。主な有効性評価項目の定義及び評価方法は2.7.3.B.1.5.1に示した。なお、そう痒NRS及びPN-IGAは、PN治療薬の臨床試験での使用実績がある[40]評価項目である。

2.5.B.4.2.1.2 そう痒

(1) そう痒NRS

そう痒NRSは、そう痒の強さを「0=かゆみなし」から「10=想定されうる最悪のかゆみ」の11段階で評価する。各被験者が経時的にかゆみの程度を評価するため、被験者の主観が治療開始後の有効性評価に反映されるとともに、被験者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。

PP-NRSは、過去24時間の最大値のそう痒数値評価尺度であり、臨床試験で汎用されている評価指標である[41)42)]。PP-NRS週平均の変化率は、SPR.115828試験で主要評価項目に設定されている。

血清中nemolizumab濃度は、投与開始16週後までに定常状態に達していると考えられるこ

とから、M525101-11試験の主要評価項目は、投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率とした。また、早期のそう痒改善効果を確認するために、投与開始2週後までの各日のPP-NRS変化率を副次評価項目として設定した。

(2) かゆみスコア

そう痒は、複数項目で評価することが推奨されており[43]、そう痒を評価する臨床試験で汎用されているかゆみスコア（表 2.5.B-3）を設定した[44)45)]。M525101-11試験で組入れ対象の被験者のかゆみスコアは3（中等度）以上（日中：かなりかゆく、人前でもかく、夜間：かゆくて目がさめる）であり、かゆみスコアが1（軽微、日中：時にむずむずするが、かく程ではない、夜間：かかなくても眠れる）まで改善することは、臨床的意義があると考えた。したがって、投与開始16週後のかゆみスコアの週平均が1以下を達成した被験者の割合を副次評価項目として設定した。

表 2.5.B-3 かゆみスコア

スコア	程度	日中	夜間
0	なし	ほとんどかゆみを感じない	ほとんどかゆみを感じない
1	軽微	時にむずむずするが、かく程ではない	かかなくても眠れる
2	軽度	時に手がゆき、軽くかく	かけば眠れる
3	中等度	かなりかゆく、人前でもかく	かゆくて目がさめる
4	高度	いてもたってもいられないかゆみ	かゆくてほとんど眠れない

2.5.B.4.2.1.3 皮膚症状

(1) PN-IGA

PN-IGAは、PNの個数、形状からPNの重症度を5段階で評価する指標である（表 2.5.B-4）[46)]。Nemolizumab投与後のPNの皮疹の改善効果を評価するために、投与開始16週後のPN-IGAスコアが2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合を副次評価項目として設定した。

表 2.5.B-4 PN-IGAスコア

PN-IGA Score	Category	Stage（IGA Prurigo Nodularis Severity）
0	Clear	No nodules
1	Almost clear	Rare, flattened lesions, with no more than 5 dome-shaped palpable nodules
2	Mild	Few, mostly flattened lesions, with small number of dome-shaped palpable nodules
3	Moderate	Many lesions, partially flattened, and dome-shaped palpable nodules
4	Severe	Abundant lesions, majority are dome-shaped palpable nodules

IGA: investigator’s global assessment、PN: prurigo nodularis

(2) 結節性痒疹数

Nemolizumab投与後の結節性痒疹数の経時推移を確認するために設定した。投与開始16週後の頭頚部を除く全身の結節性痒疹数の変化率を副次評価項目として設定した。

2.5.B.4.2.1.4 QOL

PN患者では、QOLが低下し、集中力の低下や睡眠障害も問題になっていることから[5)6)7)8)]、以下の項目を設定した。

(1) DLQI（CDLQI）

DLQIは、臨床試験で汎用されている皮膚疾患に特異的なQOL尺度である。M525101-11試験では13歳以上の患者が対象のため、対象年齢に合わせてCDLQIも設定した。DLQI合計スコアが4以下を達成することは臨床的意義があるとされているため[47]、投与開始16週後のDLQI合計スコアが4以下を達成した被験者の割合を副次評価項目として設定した。また、DLQIのMinimal clinically important difference（MCID）は、合計スコアが4以上改善とされているため[48]、DLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合をその他の評価項目に設定した。

(2) Sleep Disturbance NRS

Sleep Disturbance NRSは、「0=睡眠の問題なし」から「10=全く眠ることができなかった」の11段階で、前夜の睡眠障害の程度を評価する指標である。睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドラインでは[49]、日常の生活環境下での自覚的な睡眠障害の改善効果の評価が重要とされていることから、PNによる睡眠障害の程度を調査するためにSleep Disturbance NRSを設定し、投与開始16週後のSleep Disturbance NRS週平均の変化率を副次評価項目として設定した。また、投与開始後早期のそう痒改善による睡眠障害の改善効果を確認するため、投与開始2週後までの各日のSleep Disturbance NRS変化率を副次評価項目として設定した。

(3) ISI

ISIは、寝付きの困難さ等の7つの項目で構成される評価指標であり、被験者が過去2週間の睡眠パターンを5段階（0～4）で評価する。Sleep Disturbance NRSと同様、PNによる睡眠障害に関する患者の主観的評価を調査することができる。ISI合計スコアが7以下は臨床的に重大な不眠症はない状態[50]とされることから、投与開始16週後のISI合計スコアが7以下を達成した被験者の割合を副次評価項目として設定した。

2.5.B.4.2.1.5 有効性に関する解析

M525101-11試験の主要評価項目に対する解析方法を以下に示す。

(1) 解析対象集団

最大の解析対象集団（Full analysis set、以下、FAS）を対象に解析した。FASはランダム化が行われた被験者の内、以下のいずれかに該当する被験者を除いた解析対象集団とした。

- PNではないことが判明した被験者
- ランダム化後に1度も治験薬を投与していない被験者
- ランダム化後の有効性に関する評価データが1つもない被験者

(2) 主要評価項目：投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率の解析方法

応答変数に投与開始1、2、4、8、12、16週後のPP-NRS週平均の変化率、固定効果に評価時点、投与群、評価時点と投与群の交互作用項、共変量にベースラインのPP-NRS週平均、ADの合併の有無を含めた混合効果モデル（以下、MMRM）を用い、投与群、時点ごとにPP-NRS週平均の変化率の最小二乗平均、標準誤差（以下、SE）、両側95%信頼区間（以下、両側95%CI）を算出した。更にnemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群とプラセボ群との差の最小二乗平均、SE、両側95%CI及び*P*値を算出した。

投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率の群間比較は、以下の手順で実施した。全体の第一種の過誤を5%以下とするためにHochberg法で検定の多重性を調整した。Nemolizumabの用量間の検定はしなかった。

＜検定手順＞

1) Nemolizumab 30 mg群 v.s. プラセボ群及びnemolizumab 60 mg群 v.s. プラセボ群の*P*値の大きい方が有意水準両側5%を下回った場合、30 mg群及び60 mg群の両群でプラセボに対する優越性が検証されたと判断し、検定を終了する。5%を上回った場合は2)の手順に進む。
2) Nemolizumab 30 mg群 v.s. プラセボ群及びnemolizumab 60 mg群 v.s. プラセボ群の*P*値の小さい方が有意水準両側2.5%を下回った場合、当該nemolizumab群のプラセボに対する優越性が検証されたと判断する。

(3) 主要評価項目のデータの取扱い

M525101-11試験で確認したい治療効果は、試験の中止及びレスキュー治療を実施することなく、16週間継続投与した仮定の下でのnemolizumabの抗そう痒作用である。したがって、PN又はADの皮疹の悪化によりレスキュー治療を行った被験者のレスキュー治療後のデータは欠測として取り扱った。主要な解析では観測した経時データを用いたMMRMにより解析するため、欠測は補完しなかった。主要評価項目の解析結果の安定性を評価するための感度分析として、欠測データの影響を確認するLast observation carried forward（以下、LOCF）補完法及びTipping point analysis法を用い、別途解析した。

2.5.B.4.3 有効性に関する試験成績の概要

成人及び13歳以上の小児のPN患者を対象としたM525101-11試験及び18歳以上のPN患者を対象としたSPR.115828試験の有効性は、そう痒はPP-NRS、皮膚症状はPN-IGA及び結節性痒疹数（M525101-11試験のみ）、QOLはDLQI、Sleep Disturbance NRS及びISI（M525101-11試験のみ）に基づいて評価した。

2.5.B.4.3.1 対象となった患者集団の特性

(1) 人口統計学的特性及び疾患特性

各試験の被験者の平均年齢は、M525101-11試験が51.1歳、SPR.115828試験が56.0歳であり、女性の割合はそれぞれ53.3%及び58.6%と試験間で同様であった。人種はM525101-11試験が全例アジア人、SPR.115828試験では白人が97.1%、ブラック／アフリカンアメリカンが2.9%であった。（表2.7.6.5-6、表2.7.6.4-1）。

そう痒に関する項目では、PP-NRSの平均値は、M525101-11試験が8.56であり、SPR.115828試験の8.4と同程度であった。皮膚症状に関する項目では、全身（M525101-11試験は頭頚部を除く）の結節性痒疹数が100個以上の被験者の割合は、M525101-11試験が55.9%、SPR.115828試験が40.0%であった。PN-IGAが4（Severe）の被験者の割合は、それぞれ51.1%及び45.7%であり、試験間で同様であった。QOLに関する項目では、Sleep Disturbance NRSの平均値は、M525101-11試験が6.99、SPR.115828試験が7.1であり、試験間で同様であった。DLQIの平均値は、それぞれ11.9及び16.4であり、生活への影響（11点から20点[51)52)]：生活に

大きな影響がある被験者の割合）は、それぞれ53.3%及び43.3%であった（表2.7.3.B-9、表2.7.6.5-6及び5.3.5.1-2 Table 26）。ADを合併している被験者の割合は、M525101-11試験が14.0%、SPR.115828試験が7.1%であった（5.3.5.1-3 Table 14.1.4.1、5.3.5.1-2 Table 14.1.5）。

(2) 試験対象集団と市販後投与対象集団との差異

市販後に本剤が投与される対象集団は、TCS等の抗炎症外用薬及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬で適切な治療を一定期間施行しても、症状を十分にコントロールできないPN患者である。M525101-11試験に組み入れられたすべての被験者が、strongクラスのTCSを使用していたにもかかわらず、投与開始前のかゆみスコアが3（中等度）以上のそう痒を有するPN患者であった。また、PN-IGAは3（Moderate）が48.9%、4（Severe）が51.1%であった（表2.7.3.B-9）。したがって、試験対象集団と市販後投与集団との差異はないと考える。

2.5.B.4.3.2 そう痒に関する試験成績の概要

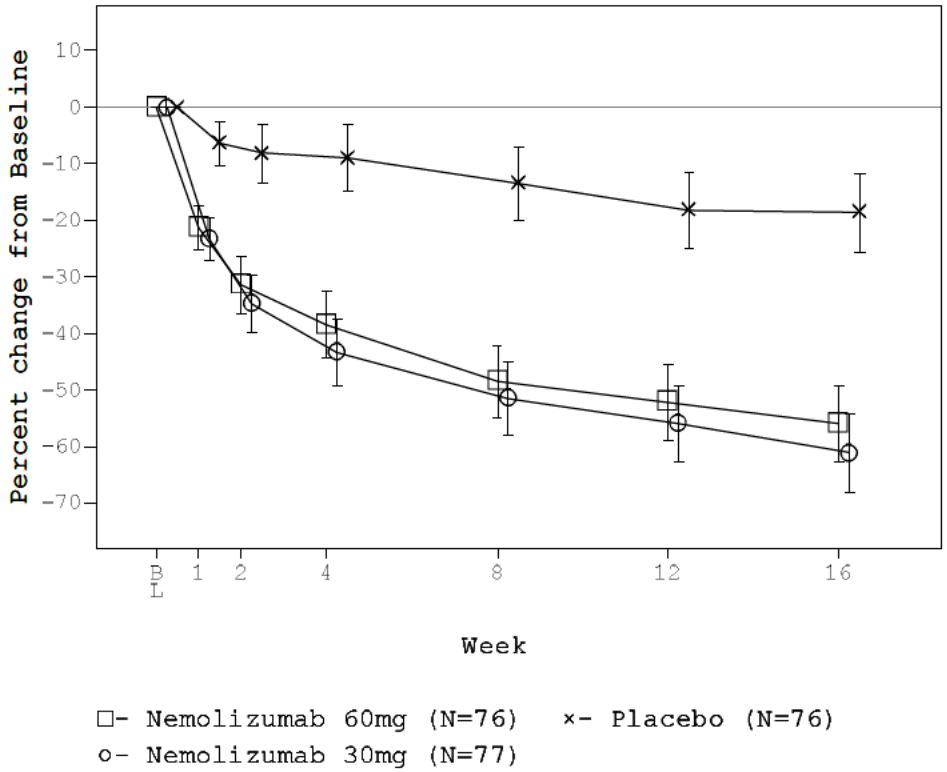
(1) M525101-11試験

1) プラセボ対照期間（Part A）

主要評価項目である投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab 30 mg群が–61.05%（3.51%）、nemolizumab 60 mg群が–55.95%（3.45%）、プラセボ群が–18.57%（3.53%）であった。プラセボ群との差（両側95%CI）は、nemolizumab 30 mg群で–42.48%（–51.91%～–33.05%）、nemolizumab 60 mg群で–37.38%（–46.70%～–28.06%）であり、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群ともに、プラセボ群と比較して、PP-NRSを有意に改善した（いずれも$P < 0.0001$）（表2.7.6.5-7、図 2.5.B-2）。また、副次評価項目であるnemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群の各日のPP-NRS変化率は、投与翌日より低下し、プラセボ群との間で有意な差が認められ、PNのそう痒を速やかに改善することが確認された（それぞれ$P = 0.0034$及び$P = 0.0240$）（5.3.5.1-3 Table14.2.2.1.1.3、図 2.5.B-3）。投与開始16週後に臨床的意義のある改善であるPP-NRS週平均が4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群が62.3%（48/77例）、nemolizumab 60 mg群が56.6%（43/76例）であり、プラセボ群（11.8%［9/76例］）との割合の群間差（両側95%CI）は、nemolizumab 30 mgが50.5%（37.5%～63.5%）、nemolizumab 60 mg群が44.7%（31.4%～58.0%）とそれぞれ有意な差が認められた（いずれも$P < 0.0001$）。また、投与開始16週後にかゆみスコアの週平均が1（軽微なかゆみ）以下を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群が32.5%（25/77例）、nemolizumab 60 mg群が32.9%（25/76例）であり、プラセボ群（2.6%［2/76例］）との割合の群間差（両側95%CI）は、nemolizumab 30 mg群が29.8%（18.8%～40.9%）、nemolizumab 60 mg群が30.3%（19.1%～40.9%）とそれぞれ有意な差が認められた（いずれも$P < 0.0001$）（2.7.3.B.2.1.2）。

以上より、nemolizumab投与でPNのそう痒改善効果が確認された。

図 2.5.B-2 投与開始16週後までのPP-NRS週平均の変化率（最小二乗平均値 ± 両側95%CI）の経時推移図（M525101-11試験、Part A、FAS）

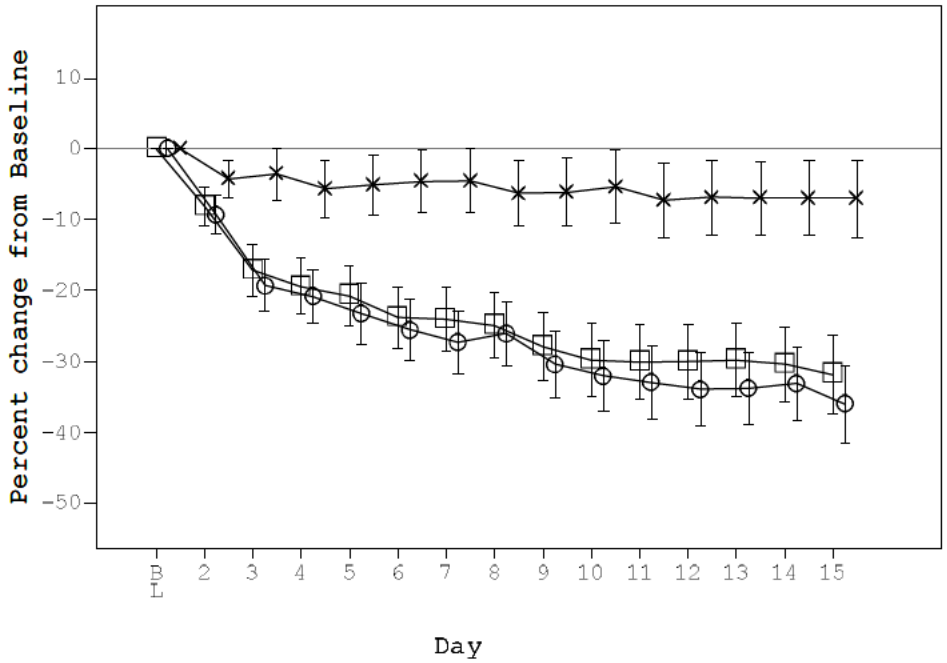


Study ID: M525101-11 Program ID: figure14 2 1 2 3.sas Runtime: 20[redacted] 10:16:42

BL: baseline、CI: confidence interval、FAS: full analysis set、PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale

図2.7.3.B-2から引用

図 2.5.B-3 投与開始2週後までの各日のPP-NRS変化率（最小二乗平均値 ± 両側95%CI）の経時推移図（M525101-11試験、Part A、FAS）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_2_2_1_1_6.sas Runtime: 20[redacted] 10:22:09
BL: baseline、CI: confidence interval、FAS: full analysis set、PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale
図2.7.3.B-3から引用

2) 長期投与期間（Part A/B）

PP-NRS週平均の変化率及びかゆみスコア変化量は、nemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群では、投与開始16週後以降68週後まで経時的に減少し、そう痒の改善効果が持続した。プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後のnemolizumab初回投与後、速やかにそう痒の改善が認められ、以降はnemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群と同様の経時推移を示した（図2.7.3.B-5）。投与開始68週後のPP-NRS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は、いずれの群も、投与開始16週後と比較して増加し、nemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群で同程度であった。投与開始68週後のかゆみスコアが1以下を達成した被験者の割合は、いずれの群も、投与開始16週後と比較して増加した（表2.7.3.B-3、表2.7.3.B-11）。更に、nemolizumab投与終了後12週間は、そう痒に対するnemolizumabの効果は維持されていた。以上より、nemolizumab 30 mg/body又はnemolizumab 60 mg/bodyをQ4Wで長期投与することで、いずれの群もPNのそう痒改善効果は更に大きくなることが示された。

(2) SPR.115828試験

投与開始12週後のPP-NRS週平均の変化率の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab群が–63.2%（7.03%）、プラセボ群が–20.2%（7.08%）であった。群間差（95%CI）は–42.9%（–57.7%～–28.2%）と有意な差が認められた（$P < 0.001$）。投与開始12週後にPP-NRS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も同様に、プラセボ群と比較してnemolizumab群で高く（$P < 0.001$）、そう痒改善効果が確認された（表2.7.3.B-4）。

2.5.B.4.3.3 皮膚症状に関する試験成績の概要

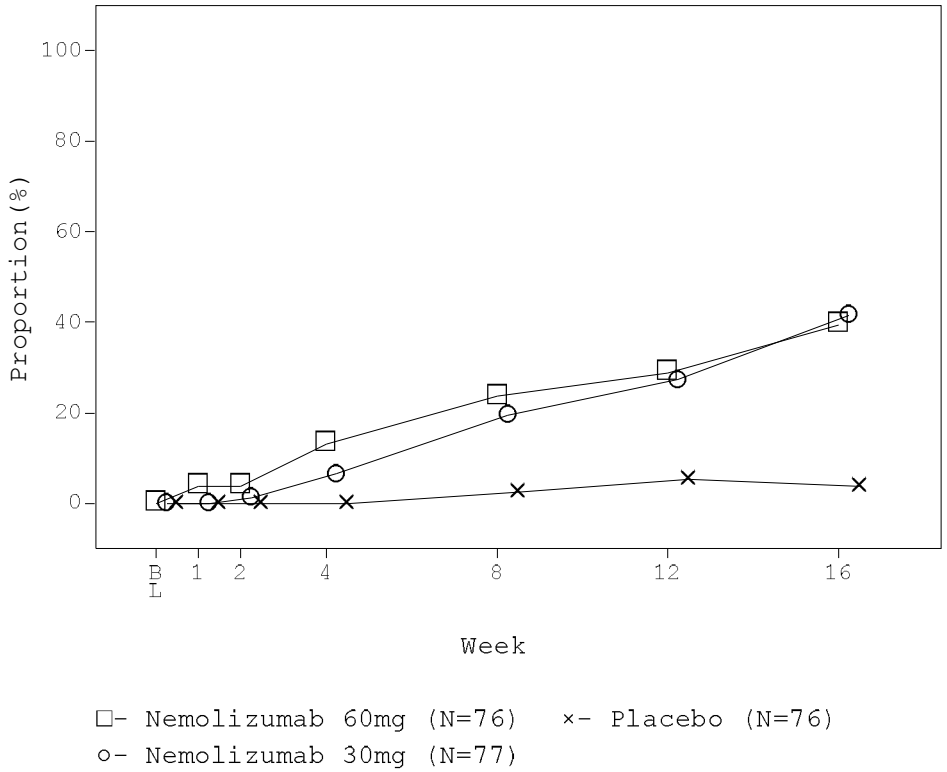
(1) M525101-11試験

1) プラセボ対照期間（Part A）

投与開始16週後にPN-IGAスコアがベースラインから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は、nemolizumab 30 mg群が41.6%（32/77例）、nemolizumab 60 mg群が39.5%（30/76例）、プラセボ群が3.9%（3/76例）であり、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群は、プラセボ群と比較して有意に高かった（いずれも$P < 0.0001$）（図 2.5.B-4）。投与開始16週後にIGAスコアが0を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群が14.3%（11/77例）、nemolizumab 60 mg群が14.5%（11/76例）、プラセボ群が0%であり、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群は、プラセボ群と比較して有意に高かった（いずれも$P = 0.0007$）。投与開始16週後の頭頚部を除く全身の結節性痒疹数の変化率の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab 30 mg群が–68.27%（6.78%）、nemolizumab 60 mg群が–60.47%（6.65%）、プラセボ群が–6.00%（6.74%）であり、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群とプラセボ群との差（両側95%CI）は、それぞれ–62.27%（–81.04%～–43.50%）及び–54.46%（–73.09%～–35.84%）であった（いずれも$P < 0.0001$）（図2.5.B-5）。投与開始16週後に結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）が0個を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群が15.6%（12/77例）、nemolizumab 60 mg群が15.8%（12/76例）、プラセボ群が1.3%（1/76例）であり、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群はプラセボ群と比較して有意に高かった（いずれも$P = 0.0023$）（表2.7.3.B-3、5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.7.3、Table 14.2.3.3.8.1）。

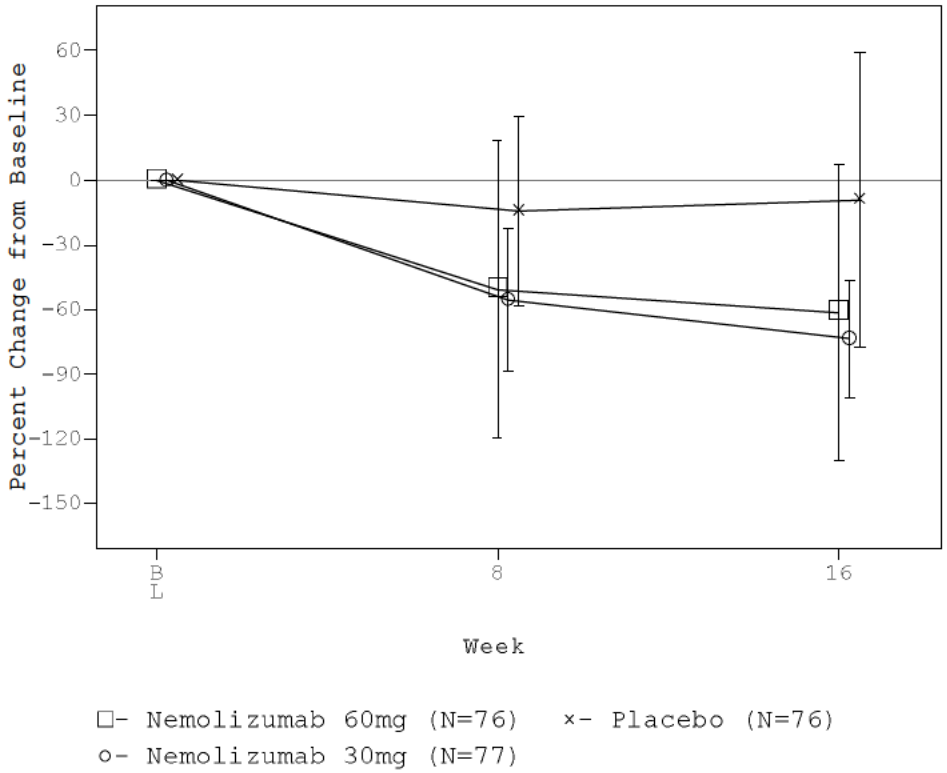
以上より、nemolizumab投与でPNの皮膚症状の改善効果が確認された。

図 2.5.B-4 PN-IGAスコアが2段階以上かつ1以下を達成した被験者の割合の経時推移図
（M525101-11試験、Part A、FAS）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_2_2_6_2.sas Runtime: 20[redacted] 10:29:04
BL: baseline、FAS: full analysis set、PN-IGA: prurigo nodularis-investigator's global assessment
図2.7.6.5-5から引用

図 2.5.B-5 投与開始16週後までの結節性痒疹数変化率（頭頸部を除く全身）（平均値 ± SD）の経時推移図（M525101-11試験、Part A、FAS）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_2_3_2_4_8.sas Runtime: 20[redacted] 10:29:45
BL: baseline、FAS: full analysis set、SD: standard deviation
図2.7.6.5-7から引用

2) 長期投与期間（Part A/B）

投与開始68週後のPN-IGAスコアが2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合は、いずれの群も、投与開始16週後と比較して増加した。投与開始68週後のIGAスコア0を達成した被験者の割合は、いずれの群も投与開始16週後と比較して増加し、nemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群で同程度であった。PN-IGAのModerate［3］及びSevere［4］の合計値の割合は、いずれの群も投与開始16週後以降68週後まで経時的に減少した。結節性痒疹数（代表的部位、頭頚部を除く全身、上肢、下肢、体幹）のベースラインからの変化率は、いずれの群も投与開始16週後以降68週後まで経時的に減少した（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.7.1、Table 14.2.3.3.7.4、Table 14.2.3.3.8.2、Table 14.2.3.2.12.2、Table 14.2.3.2.4.6）。投与開始68週後の結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）0個を達成した被験者の割合は、いずれの群も投与開始16週後と比較して増加し、nemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群で同程度であった。更に、nemolizumab投与終了後12週間は、皮膚症状に対するnemolizumabの効果は維持されていた。

以上より、nemolizumab 30 mg/body又はnemolizumab 60 mg/bodyをQ4Wで長期投与する

ことで、いずれの群も、PNの皮膚症状の改善効果は更に大きくなることが示された。

(2) SPR.115828試験

投与開始12週後にPN-IGAスコアが2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較しnemolizumab群で有意に高く（$P = 0.020$）、皮膚症状の改善効果が確認された（表2.7.3.B-4）。

2.5.B.4.3.4 QOL指標に関する試験成績の概要

NemolizumabのQOLに対する有効性は、DLQI及び睡眠障害の改善に基づき評価した。DLQI、Sleep Disturbance NRS及びISIの結果から、nemolizumab投与によりQOLを改善することが確認された。詳細を以下に示す。

(1) M525101-11試験

1) プラセボ対照期間（Part A）

a) DLQI

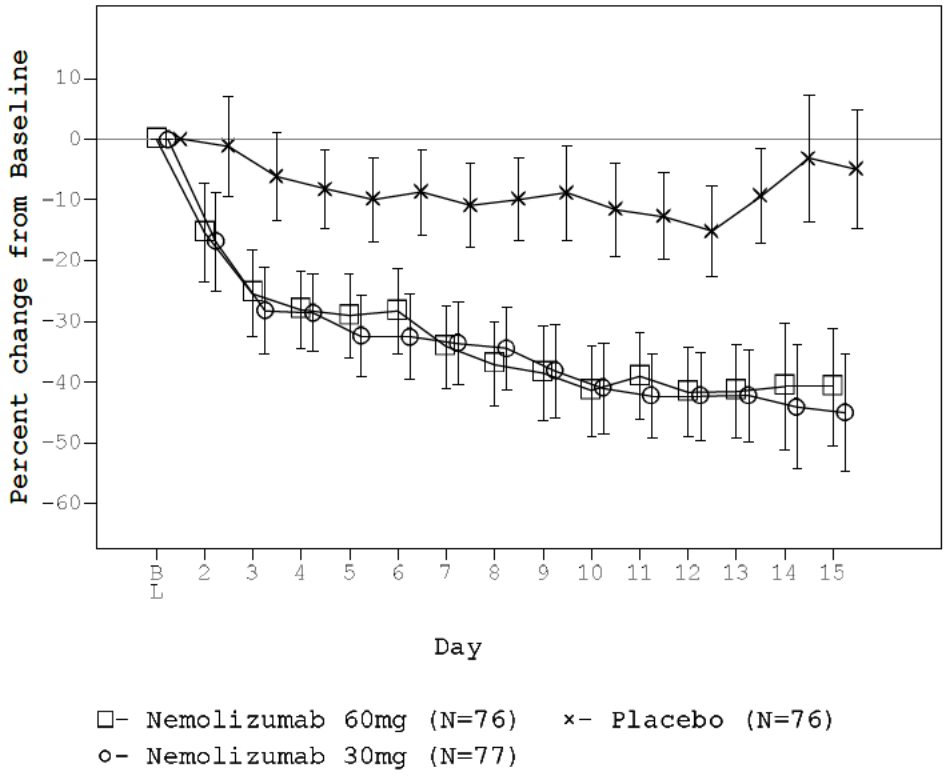
投与開始16週後に日常生活への影響が最小限とされるDLQI合計スコアが4以下[47)]を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群が57.7%（41/71例）、nemolizumab 60 mg群が48.5%（33/68例）、プラセボ群が24.3%（17/70例）であった。Nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群とプラセボ群との割合の群間差（両側95%CI）は、それぞれ33.5%（18.2%～48.7%）及び24.2%（8.7%～39.8%）であり（それぞれ$P < 0.0001$及び$P = 0.0044$、表2.7.3.B-3）、nemolizumabを投与した被験者の約半数は日常生活への影響が最小限の状態に改善された。また、投与開始16週後に臨床的に意義のある最小の変化とされるDLQI合計スコアがベースラインから4以上改善[48)]した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群が77.8%（56/72例）、nemolizumab 60 mg群が75.7%（53/70例）、プラセボ群が43.1%（31/72例）であった。Nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群とプラセボ群との割合の群間差（両側95%CI）は、それぞれ34.7%（19.8%～49.7%）及び32.7%（17.4%～47.9%）であり（いずれも$P < 0.0001$、表2.7.3.B-10）、nemolozimab投与で臨床的意義のあるDLQIの改善が確認された。

b) 睡眠障害

投与開始16週後のSleep Disturbance NRS週平均の変化率の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab 30 mg群が–72.00%（5.87%）、nemolizumab 60 mg群が–61.44%（5.70%）、プラセボ群が–19.50%（5.91%）であった。Nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群とプラセボ群との差（両側95%CI）は、それぞれ–52.50%（–68.39%～–36.61%）及び–41.93%（–57.55%～–26.32%）であり、プラセボ群と比較して、Sleep Disturbance NRSを有意に改善した（いずれも$P < 0.0001$、5.3.5.1-3 Table 14.2.2.3.3）。また、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群の各日のSleep Disturbance NRSの変化率は、投与翌日よりプラセボ群との間で有意な差が認められ（それぞれ$P = 0.0055$、$P = 0.0118$、5.3.5.1-3 Table 14.2.2.2.1.3、図 2.5.B-6）、nemolizumab投与後速やかに睡眠障害を改善することが確認された。投与開始16週後に臨床的な睡眠障害がないとされるISIスコアが7以下[50)]を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群が44.3%（27/61例）、nemolizumab

60 mg群が56.1%（37/66例）、プラセボ群が17.9%（12/67例）であった。Nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群とプラセボ群との割合の群間差（両側95%CI）は、それぞれ26.4%（10.9%～41.8%）及び38.2%（23.1%～53.2%）であり（それぞれ$P = 0.0019$及び$P < 0.0001$、表2.7.3.B-3）、nemolizumab投与により臨床的意義のあるPNに伴う睡眠障害の改善が確認された。

図 2.5.B-6 投与開始2週後までのSleep Disturbance NRS変化率
（最小二乗平均値 ± 両側95%CI）の経時推移図（M525101-11試験、Part A、FAS）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_2_2_2_1_6.sas Runtime: 20[redacted] 10:27:40
BL: baseline、CI: confidence interval、FAS: full analysis set、NRS: numerical rating scale
図2.7.3.B-4から引用

2) 長期投与期間（Part A/B）

a) DLQI

DLQI合計スコアが4以下を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群及び60 mg/60 mg群ともに、投与開始16週後以降は大きな変化はみられず、投与68週後まで改善が維持した。プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後のnemolizumabの初回投与後、投与開始68週後まで増加した（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.6.1）。DLQI合計スコアがベースラインから4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群ともに、投与開始16週後以降は大きな変化はみられず、改善した効果は投与68週後まで持続した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後のnemolizumab初回投与後、投与開始32週後まで増加し、以降は改善した効果が投与開始68週後まで持続した（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.6.2.2）。

b) 睡眠障害

ISI合計スコア7以下を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群ともに、投与開始16週後以降は大きな変化はみられず、改善した効果は投与開始68週後まで持続した。プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後のnemolizumab初回投与後、投与開始32週後まで増加し、以降は改善した効果が投与開始68週後まで持続した（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.5.1）。DLQIスコアのベースラインからの変化量及びISIスコアのベースラインからの変化量は、nemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群では、投与開始16週以降は大きな変化はみられず、改善した効果は投与68週後まで持続した。プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後のnemolizumab初回投与後、いずれの評価項目も投与開始32週後まで増加し、以降は改善した効果が投与開始68週後まで持続した（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.7.4、Table 14.2.3.2.6.4）。

以上より、nemolizumab 30 mg/body又はnemolizumab 60 mg/bodyをQ4Wで長期投与することで、いずれの群も、PNのQOL改善効果が維持されることが示された。更に、nemolizumab投与後12週間は、QOLに対するnemolizumabの効果は維持された。

(2) SPR.115828試験

投与開始12週後にDLQI合計スコアがベースラインから4以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較しnemolizumab群で高かったが、有意な差は認められなかった（$P = 0.056$）。投与開始4週後のSleep Disturbance NRS週平均のベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較してnemolizumab群は有意に大きかった（$P < 0.001$、表2.7.3.B-4）。

2.5.B.4.4 部分集団解析

M525101-11試験では、FAS（Part Aデータ）を対象に、投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率、投与開始16週後のPN-IGAスコアが2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合及び投与開始16週後の結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）の変化率に対して、以下の背景因子に基づく部分集団解析を実施した。投与開始16週後のデータが欠測の場合、PP-NRS週平均の変化率及び投与開始16週後の結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）の変化率の解析ではLOCFで補完し、PN-IGAスコアの解析では未達成を補完した。

- 人口統計学的データ（性別：男性/女性、年齢：50歳未満/50歳以上、体重：60 kg未満/60 kg以上）
- ADの合併の有無
- アレルギー疾患の既往歴又は合併症の有無
- PNの代表的部位（上肢/下肢/体幹）
- ベースラインの結節性痒疹数（代表的部位及び頭頚部を除く全身）、PP-NRS、Sleep

Disturbance NRS、PN-IGA、DLQI及びthymus and activation-regulated chemokine（以下、TARC）
- ベースラインのIL-4、IL-5、IL-17A、IL-22及びIL-31

投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率は、いずれの部分集団でも、nemolizumab投与によりPNのそう痒改善がみられた（5.3.5.1-3 Table 14.2.4.1.1、Figure 14.2.4.1.2）。
また、投与開始16週後のPN-IGAスコア2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合及び投与開始16週後の結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）の変化率は、いずれの部分集団でも、nemolizumab投与によりPNの皮膚症状の改善が認められた（5.3.5.1-3 Table 14.2.4.2.1、Figure 14.2.4.2.2、Table 14.2.4.3.1、Figure 14.2.4.3.2）。

2.5.B.4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

M525101-11試験では、いずれの群でもPP-NRS週平均の変化率及びPN-IGAスコアが2以上改善かつ1以下に達した被験者の割合の評価では、投与開始16週後より投与開始68週後で改善が大きかった。また、ISI及びDLQIのQOLに関する評価項目は、投与開始16週後以降投与開始68週後まで改善した効果が持続した。

以上より、nemolizumab 30 mg/body（LD：60 mg/body）又はnemolizumab 60 mg/bodyをQ4Wで投与した際、PNのそう痒及び皮膚症状の改善は投与開始68週後まで認められ、効果の持続が確認できたことから、長期投与による耐薬性はないものと考える（2.7.3.B.3.5）。

2.5.B.4.5.1 投与終了後の有効性

M525101-11試験では、最終投与日から12週後にFU来院を設定して、PP-NRS、AP-NRS、かゆみスコア、PN-IGA、結節性痒疹数、DLQI及びISIを評価した。治験薬投与終了後も、それぞれの評価項目で改善を維持し、そう痒、皮膚症状及びQOLに対するnemolizumabの効果は持続した。

2.5.B.4.6 特別な患者集団における有効性

特別な患者集団を対象とした臨床試験は実施していない。

2.5.B.4.7 推奨用法・用量

本剤の国内PN患者に対する推奨用法・用量は、「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。」とした。

推奨用法・用量の設定根拠は2.7.3.B.4.2に示した。

2.5.B.4.8 有効性の結論

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、PN治療を目的としたstrongクラスのTCS併用下で、nemolizumabをQ4Wで皮下投与した。

主要評価項目である投与開始16週後の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。副次評価項目である投与開始16週後にPP-NRS週平均が4以上改善した被験者の割合及び投与開始16週後にかゆみスコアが1（軽微なかゆみ）以下となった被験者の割合でも、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群のいずれもプラセボ群との間で有意な差が認められた（いずれも$P < 0.0001$）。これらの結果は、主要評価項目の結果を支持するものであり、nemolizumab投与によりPNのそう痒の改善効果が確認された。

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投与開始16週後の頭頚部を除く全身の結節性痒疹数変化率では、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な差が認められた（いずれも$P < 0.0001$）。したがって、nemolizumabはPNの皮膚症状も改善することが確認された。

投与開始16週後にDLQI合計スコアが4以下の被験者の割合、投与開始16週後にDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合、投与開始16週後のSleep Disturbance NRS週平均の変化率及び投与開始16週後のISIスコアが7以下の被験者の割合の結果からも、nemolizumab投与により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投与により、PNのそう痒、皮膚症状及びQOLを改善することが確認されたことから、nemolizumabは臨床的意義のある薬剤であると考える。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（LD：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。

2.5.B.5 安全性の概括評価

安全性評価は、国内で実施した成人及び13歳以上の小児のPN患者を対象としたM525101-11試験を評価資料とした。また、外国で実施した18歳以上のPN患者を対象としたSPR.115828試験を参考資料とした。各試験の概要は表2.7.4-2に示した。

2.5.B.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象

Nemolizumabは、IL-31受容体へのIL-31の結合及び下流シグナル伝達を阻害するヒト化抗ヒトIL-31モノクローナル抗体である。抗体医薬品では、投与時又は投与後24時間以内にインフュージョンリアクションと呼ばれる副作用が生じる可能性があり、発熱、悪寒、発疹、呼吸困難感、血圧低下などの症状がみられる。通常は重篤な副作用には至らないが、まれに死亡例も報告されている。また、標的分子の結合による作用、すなわち薬理作用の延長と考えられる有害事象も少なくない。

2.5.B.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

M525101-11試験及びSPR.115828試験では、以下の有害事象を注目すべき有害事象と規定し、治験責任医師又は治験分担医師に注意喚起するとともに、該当する有害事象が発現したときは速やかに報告することとした（表2.7.4-15、表2.7.4-16、表2.7.4-62、表2.7.4-63）。

- 注射関連の反応（治験薬投与24時間以内に発現した注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む）｛SPR.115828試験では（注射関連の反応［過敏症を含む注射部位の局所反応及び全身性の注射反応］）｝喘息｛SPR.115828試験では（喘息［悪化を含む］）｝
- AD（悪化又は再燃を含む）（SPR.115828試験では［ADの悪化］）
- 浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状（M525101-11試験のみ）
- 皮膚感染症
- 皮膚以外の感染症
- 治験薬からの感染病原体感染の疑い（M525101-11試験のみ）
- CPK（CK）上昇、ALT又はAST上昇かつビリルビン上昇、末梢性浮腫及び頭痛（SPR.115828試験のみ）

2.5.B.5.3 患者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.B.5.3.1 対象となった患者集団の特徴

(1) M525101-11試験

成人及び13歳以上の小児のPN患者を対象とし、選択基準及び除外基準は2.7.6.5.1に示した。

(2) SPR.115828試験

18歳以上のPN患者とし、主な選択基準及び除外基準は2.7.6.4.1に示した。

2.5.B.5.3.2 曝露の程度

(1) M525101-11試験

プラセボ対照期間（Part A）で治験薬を4回投与した被験者の割合は、すべての群で約90%であった（5.3.5.1-3 Table 14.1.7.2）。

Nemolizumab投与期間（平均値 ± SD）は、nemolizumab 30 mg/30 mg群で432.9 ± 114.9日、nemolizumab 60 mg/60 mg群で445.0 ± 92.5日、プラセボ/nemolizumab 30 mg群で363.7 ± 6.8日、プラセボ/nemolizumab 60 mg群で342.5 ± 77.4日であった（5.3.5.1-3 Table 14.1.7.1）。なお、投与期間の計算式は2.7.4.1.2.2に示した。

(2) SPR.115828試験

治験薬が投与された期間（平均値 ± SD）はnemolizumab群で54.9 ± 11.93日、プラセボ群で51.3 ± 16.92日であり、群間で同様であった（5.3.5.1-2 Table 33）。

2.5.B.5.4 有害事象の概要

(1) M525101-11試験

Part A及びPart A/Bそれぞれの有害事象集計の群構成を以下に示す（表 2.5.B-5）。30 mg total群及び60 mg total群でみられた有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群及びnemolizumab 60 mg投与群でみられた有害事象と同様であったため、長期投与期間（Part A/B）については、nemolizumab 30 mg投与群及びnemolizumab 60 mg投与群の結果のみを記載する。

表 2.5.B-5 安全性評価の期間別の群構成（M525101-11試験）

期間	群構成
Part A	nemolizumab 30 mg群、nemolizumab 60 mg群、プラセボ群
有害事象	
Part A/B	nemolizumab 30 mg投与群（30 mg/30 mg群+プラセボ/30 mg群） nemolizumab 60 mg投与群（60 mg/60 mg群+プラセボ/60 mg群） （Part Aプラセボ投与時に発現した有害事象は含めない）
	30 mg total群（30 mg/30 mg群+プラセボ/30 mg群） 60 mg total群（60 mg/60 mg群+プラセボ/60 mg群） （Part Aプラセボ投与時に発現した有害事象も含める）
臨床検査、バイタルサイン、心電図	
Part A/B	nemolizumab 30 mg/30 mg群 nemolizumab 60 mg/60 mg群 プラセボ/nemolizumab 30 mg群 プラセボ/nemolizumab 60 mg群

1) プラセボ対照期間（Part A）

Part Aの有害事象の概要を表2.7.4-15に示した。

有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群が66.2%（51/77例）、nemolizumab 60 mg群が64.5%（49/76例）と同様の値を示し、プラセボ群（53.9%［41/76例］）と比較して高かった。治験薬と関連ありの有害事象も同様に、プラセボ群（11.8%［9/76例］）と比較して、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群で高かった（30 mg群：29.9%［23/77例］、60 mg群：21.1%［16/76例］）。重症度が高度の有害事象は、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群ではみられず、プラセボ群のみ2.6%（2/76例）に発現した。中等度の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群が19.5%（15/77例）、nemolizumab 60 mg群が14.5%（11/76例）、プラセボ群が13.2%（10/76例）と同程度であった。

死亡に至った有害事象はみられなかった。重篤な有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群が2.6%（2/77例）、nemolizumab 60 mg群が3.9%（3/76例）、プラセボ群が6.6%（5/76例）と同程度であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象はみられなかった。治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で10.4%（8/77例）、nemolizumab 60 mg群で6.6%（5/76例）、プラセボ群で3.9%（3/76例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群が5.2%（4/77例）、nemolizumab 60 mg群が3.9%（3/76例）、プラセボ群が1.3%（1/76例）であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群で高かった。注目すべき有害事象の詳細は、2.5.B.5.6.3.2 に記載した。

2) 長期投与期間（Part A/B）

Part A/Bの有害事象の概要を表2.7.4-16に示した。

有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群が92.0%（103/112例）、nemolizumab 60 mg投与群が91.2%（103/113例）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群が39.3%（44/112例）、nemolizumab 60 mg投与群が38.9%（44/113

例）であった。有害事象の多くは、重症度は軽度で、転帰は回復又は軽快であった。重症度が高度の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群が2.7%（3/112例）、nemolizumab 60 mg投与群が5.3%（6/113例）であった。重症度が中等度の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で26.8%（30/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で36.3%（41/113例）であった。複数例にみられた治験薬と関連ありの中等度の有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群で貨幣状湿疹（3例）、nemolizumab 60 mg投与群で紅斑（4例）、神経皮膚炎、湿疹及びアトピー性皮膚炎（各2例）であった（表2.7.4-39）。Nemolizumab 30 mg投与群の貨幣状湿疹（2例）、nemolizumab 60 mg投与群の紅斑及び湿疹（各1例）の未回復を除き、回復又は軽快した（5.3.5.1-3 Listing 16.2.7）。

死亡に至った有害事象はみられなかった。重篤な有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群が10.7%（12/112例）、nemolizumab 60 mg投与群が13.3%（15/113例）であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群ではみられず、nemolizumab 60 mg投与群では1.8%（2/113例）であった。治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群が15.2%（17/112例）、nemolizumab 60 mg投与群が10.6%（12/113例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群が7.1%（8/112例）、nemolizumab 60 mg投与群が6.2%（7/113例）であった。注目すべき有害事象の詳細は、2.5.B.5.6.3.2 に記載した。

(2) SPR.115828試験

有害事象の発現割合は、nemolizumab群が67.6%（23/34例）、プラセボ群が66.7%（24/36例）と同程度であった（表 2.7.4-32）。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab群で38.2%（13/34例）、プラセボ群で30.6%（11/36例）と同程度であった（表2.7.4-33）。重症度が高度の有害事象の発現割合は、nemolizumab群が14.7%（5/34例）、プラセボ群が2.8%（1/36例）であり、プラセボ群と比較してnemolizumab群で高かった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、nemolizumab群で11.8%（4/34例）、プラセボ群で8.3%（3/36例）と同程度であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象の発現割合は、nemolizumab群で2.9%（1/34例）、プラセボ群で0%であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab群で5.9%（2/34例）、プラセボ群で2.8%（1/36例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、それぞれ5.9%（2/34例）及び0%であった。治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab群で0%、プラセボ群で2.8%（1/36例）であり、治験薬とは関連なしであった。

2.5.B.5.5 比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられる有害事象は、いずれかの投与群で発現割合が5%以上の有害事象とした。

(1) M525101-11試験

1) プラセボ対照期間（Part A）

比較的よくみられる有害事象の一覧を表 2.7.4-19に示した。

比較的よくみられる有害事象は、ワクチン接種合併症（nemolizumab 30 mg群：10.4%［8/77例］、nemolizumab 60 mg群：10.5%［8/76例］）、プラセボ群：7.9% ［6/76例］、以下同順）、神経皮膚炎（9.1%［7/77例］、7.9%［6/76例］、17.1%［13/76例］）、湿疹（7.8%［6/77

例］、3.9%［3/76例］、3.9%［3/76例］）紅斑（6.5%［5/77例］、5.3%［4/76例］、1.3%［1/76例］）、皮膚炎（6.5%［5/77例］、1.3%［1/76例］、0%）、毛包炎（5.2%［4/77例］、5.3%［4/76例］、1.3%［1/76例］）及び蜂巣炎（3.9%［3/77例］、0%、6.6%［5/76例］）であった。

治験薬と関連ありの比較的よくみられる有害事象は、神経皮膚炎（2.6%［2/77例］、2.6%［2/76例］、6.6%［5/76例］）、湿疹（5.2%［4/77例］、3.9%［3/76例］、0%）、紅斑（5.2%［4/77例］、2.6%［2/76例］、0%）であった。

2) 長期投与期間（Part A/B）

比較的よくみられる有害事象の一覧を表 2.7.4-20に示した。

比較的よくみられる有害事象は、ワクチン接種合併症（nemolizumab 30 mg投与群：24.1%［27/112例］、nemolizumab 60 mg投与群：31.0%［35/113例］、以下同順）、湿疹（20.5%［23/112例］、9.7%［11/113例］）、COVID-19（14.3%［16/112例］、14.2%［16/113例］）、貨幣状湿疹（8.9%［10/112例］、6.2%［7/113例］）、蕁麻疹（8.0%［9/112例］、8.0%［9/113例］）、紅斑（7.1%［8/112例］、8.8%［10/113例］）、神経皮膚炎（6.3%［7/112例］、7.1%［8/113例］）、接触皮膚炎（6.3%［7/112例］、6.2%［7/113例］）、皮膚炎（6.3%［7/112例］、2.7%［3/113例］）、毛包炎（6.3%［7/112例］、8.8%［10/113例］）、上咽頭炎（8.0%［9/112例］、7.1%［8/113例］）、ざ瘡（5.4%［6/112例］、7.1%［8/113例］）、アトピー性皮膚炎（1.8%［2/112例］、6.2%［7/113例］）、背部痛（1.8%［2/112例］、7.1%［8/113例］）、咽頭炎（0.9%［1/112例］、5.3%［6/113例］）、ワクチン接種部位疼痛（1.8%［2/112例］、5.3%［6/113例］）であった。

治験薬と関連ありの比較的よくみられる有害事象は、湿疹（10.7%［12/112例］、7.1%［8/113例］）、貨幣状湿疹（7.1%［8/112例］、5.3%［6/113例］）、紅斑（4.5%［5/112例］、6.2%［7/113例］）であった。

(2) SPR.115828試験

比較的よくみられる有害事象の一覧を表 2.7.4-40及び表 2.7.4-41に示した。

Nemolizumab群で比較的よくみられる有害事象は、鼻咽頭炎14.7%（5/34例）、結膜炎及びアトピー性皮膚炎各8.8%（3/34例）、気管支炎、神経皮膚炎、接触皮膚炎、腹痛、下痢及び食欲亢進が各5.9%（2/34例）であった。プラセボ群で比較的よくみられる有害事象は、神経皮膚炎13.9%（5/36例）、鼻咽頭炎11.1%（4/36例）、結膜炎、膀胱炎、術後創感染、脱毛症、そう痒症、関節痛、咳嗽及びリンパ節症が各5.6%（2/36例）であった。

Nemolizumab群で比較的よくみられる治験薬と関連ありの有害事象は、アトピー性皮膚炎、鼻咽頭炎及び食欲亢進が各5.9%（2/34例）であった。プラセボ群で比較的よくみられる治験薬と関連ありの有害事象は、脱毛症及び鼻咽頭炎が各5.6%（2/36例）であった。

2.5.B.5.6 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.B.5.6.1 死亡

M525101-11試験及びSPR.115828試験で死亡はみられなかった。

2.5.B.5.6.2 その他の重篤な有害事象

M525101-11試験及びSPR.115828試験でのその他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-21に示した。

(1) M525101-11試験

1) プラセボ対照期間（Part A）

その他の重篤な有害事象は、nemolizumab 30 mg群が2例2件（不安定狭心症及び椎間板突出各1件）、nemolizumab 60 mg群が3例3件（心筋梗塞、成長ホルモン欠乏症及び白内障各1件）、プラセボ群が5例5件（大腸ポリープ切除、白内障手術、細菌性腸炎、大動脈解離及びリンパ腫各1件）にみられた。いずれの有害事象も治験薬と関連なしであった。

2) 長期投与期間（Part A/B）

その他の重篤な有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群が12例13件（不安定狭心症、椎間板突出、大腿骨頚部骨折、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、咽頭ポリープ及び心筋症各1件）、nemolizumab 60 mg投与群が15例17件（COVID-19及び直腸癌各2件、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、処置後出血及び胆嚢切除各1件）にみられた。治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群ではみられず、nemolizumab 60 mg投与群では2例3件（肝障害、肺水腫及び肺障害各1件）にみられた。治験薬と関連ありの有害事象の内、肺水腫及び肺障害はFU期間に同一被験者に発現した事象であり、転帰はいずれも回復であった。肝障害の転帰は回復であった。

(2) SPR.115828試験

その他の重篤な有害事象の発現割合は、nemolizumab群が11.8%（4/34例）、プラセボ群が8.3%（3/36例）であったが、治験薬と関連ありの重篤な有害事象はnemolizumab群の乾癬様皮膚炎（1例）のみであった（5.3.5.1-2 Table 14.3.2.1.2）。

2.5.B.5.6.3 その他の重要な有害事象

2.5.B.5.6.3.1 治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

(1) M525101-11試験

1) プラセボ対照期間（Part A）

治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群がそれぞれ5.2%（4/77例）及び5.2%（4/77例）、nemolizumab 60 mg群が3.9%（3/76例）及び2.6%（2/76例）、プラセボ群が2.6%（2/76例）及び1.3%（1/76例）であり、いずれの群でも発現割合は低かった（表 2.7.4-15）。治験薬の投与中止に至った有害事象の内、治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab 30 mg群では皮膚炎及び皮膚剥脱（各1例）、nemolizumab 60 mg群では全身性剥脱性皮膚炎及び紅斑（各1例）であった。治験薬の休薬に至った有害事象の内、治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab 30 mg群では貨幣状湿疹、手皮膚炎、爪肥厚及び表皮肥厚（各1例）、nemolizumab 60 mg群では湿疹（1例）、プラセボ群で原発性胆汁性胆管炎（1例）であった（表2.7.4-61）。

治験薬の減量に至った有害事象はみられなかった。

2) 長期投与期間（Part A/B）

治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群がそれぞれ6.3%（7/112例）及び8.9%（10/112例）、nemolizumab 60 mg投与群が4.4%（5/113

例）及び6.2%（7/113例）であった（表2.7.4-16）。治験薬の投与中止に至った有害事象の内、治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群では皮膚炎及び皮膚剥脱（各1例）、nemolizumab 60 mg投与群では全身性剥脱性皮膚炎、紅斑及び咽頭浮腫（各1例）であった。転帰は、全身性剥脱性皮膚炎、紅斑及び咽頭浮腫を除き、回復又は軽快であった。治験薬の休薬に至った有害事象の内、治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群では貨幣状湿疹、手皮膚炎、爪肥厚、表皮肥厚、湿疹、中毒性皮疹、びまん性脱毛症、バセドウ病及び関節痛（各1例、下線部の事象は同一被験者で発現）、nemolizumab 60 mg投与群では紅斑（2例）、湿疹、肝障害、エプスタイン・バーウイルス感染及び注射部位反応（各1例）であった。肝障害とエプスタイン・バーウイルス感染は、同一被験者に同時期に発現していた。転帰は、びまん性脱毛症、バセドウ病及び関節痛を除き、回復又は軽快であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.2.3.1）。

治験薬の減量に至った有害事象はみられなかった。

(2) SPR.115828試験

治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab群がそれぞれ5.9%（2/34例）及び0%、プラセボ群が2.8%（1/36例）及び2.8%（1/36例）であり、いずれの群でも発現割合は低かった（表2.7.4-32及び表2.7.4-33）。治験薬の投与中止に至った有害事象の内、治験薬と関連ありの有害事象は、プラセボ群ではみられず、nemolizumab群では神経皮膚炎及び蕁麻疹（各1例）であった（5.3.5.1-2 Table 43）。治験薬の休薬に至った有害事象の内、治験薬と関連ありの有害事象はみられなかった（表2.7.4-33）。

2.5.B.5.6.3.2 注目すべき有害事象

M525101-11試験及びSPR.115828試験で注目すべき有害事象とした事象は2.5.B.5.2 に記載した。

M525101-11試験のPart Aでみられた注目すべき有害事象を表 2.5.B-6、Part A/Bを表 2.5.B-7に示した。

表 2.5.B-6 注目すべき有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）

	有害事象			治験薬と関連ありの有害事象		
	60mg (N=76)	30mg (N=77)	Placebo (N=76)	60mg (N=76)	30mg (N=77)	Placebo (N=76)
	n (%) E [a]	n (%) E [a]	n (%) E [a]	n (%) E [a]	n (%) E [a]	n (%) E [a]
注射関連反応	2 (2.6) 4	2 (2.6) 2	0	1 (1.3) 3	2 (2.6) 2	0
喘息	1 (1.3) 1	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）	3 (3.9) 3	2 (2.6) 2	0	3 (3.9) 3	1 (1.3) 1	0
浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状	6 (7.9) 8	10 (13.0) 12	1 (1.3) 1	4 (5.3) 5	8 (10.4) 10	0
皮膚感染症	7 (9.2) 8	8 (10.4) 13	14 (18.4) 17	1 (1.3) 1	1 (1.3) 1	2 (2.6) 2
皮膚以外の感染症	4(5.3) 6	10 (13.0) 11	5 (6.6) 8	0	0	0
治験薬からの病原体感染の疑い	0	0	0	0	0	0

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

SAF: safety analysis set、5.3.5.1-3 Table14.3.1.2.1から改変

表 2.5.B-7 注目すべき有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF）

	有害事象		治験薬と関連ありの有害事象	
	60mg [a] (N=113) n (%) E [b]	30mg [a] (N=112) n (%) E [b]	60mg [a] (N=113) n (%) E [b]	30mg [a] (N=112) n (%) E [b]
注射関連反応	5 (4.4) 7	4 (3.6) 23	4 (3.5) 6	3 (2.7) 22
喘息	2 (1.8) 2	0	1 (0.9) 1	0
アトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）	7 (6.2) 8	2 (1.8) 2	5 (4.4) 5	1 (0.9) 1
浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状	15 (13.3) 27	18 (16.1) 23	12 (10.6) 20	11 (9.8) 14
皮膚感染症	27 (23.9) 42	23 (20.5) 51	4 (3.5) 4	4 (3.6) 12
皮膚以外の感染症	40 (35.4) 58	39 (34.8) 48	3 (2.7) 3	2 (1.8) 2
治験薬からの病原体感染の疑い	0	0	0	0

[a] Includes all subjects with nemolizumab exposure. Subjects in the placebo group discontinued during Part A are excluded. TEAEs occurred during Part A to the subject in the placebo/nemolizumab group are excluded.
[b] E=Number of Treatment-Emergent Adverse Eents
SAF: safety analysis set、5.3.5.1-3 Table14.3.1.2.2から改変

2.5.B.5.6.3.2.1 注射関連の反応（治験薬投与24時間以内に発現した注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む）

(1) M525101-11試験

1) プラセボ対照期間（Part A）

注射関連の反応の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群が各2.6%（30 mg群：2/77例、60 mg群：2/76例）、プラセボ群ではみられなかった。その内訳は、nemolizumab 30 mg群では注射部位反応及び注射部位疼痛（各1例）、nemolizumab 60 mg群では注射部位反応、下痢、発熱及び嘔吐（各1例）であった。この内、nemolizumab 60 mg群の注射部位反応を除き、いずれも治験薬と関連ありであった（表 2.7.4-61）。

2) 長期投与期間（Part A/B）

注射関連の反応の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群が3.6%（4/112例）、nemolizumab 60 mg投与群が4.4%（5/113例）であった。その内訳は、nemolizumab 30 mg投与群では注射部位反応（2例）、注射部位疼痛及び紫斑（各1例）、nemolizumab 60 mg投与群では注射部位反応（3例）、下痢、咽頭浮腫、発熱及び嘔吐（各1例）であった。この内、nemolizumab 30 mg投与群の紫斑1例及びnemolizumab 60 mg投与群の注射部位反応1例を除き、いずれも治験薬と関連ありであった。（表 2.7.4-62）。注射関連の反応の有害事象の重症度はすべて軽度であり、nemolizumab 60 mg投与群の咽頭浮腫を除き、すべて回復した（5.3.5.1-3 Table 14.3.2.3.2）。

(2) SPR.115828試験

注射関連の反応の発現割合は、nemolizumab群が5.9%（2/34例）、プラセボ群では0%であった（表 2.7.4-67）。Nemolizumab群では、乾癬様皮膚炎、発疹及び蕁麻疹（各1例）がみられ、いずれも治験薬と関連ありであった（表 2.7.4-68）。

2.5.B.5.6.3.2.2 喘息

(1) M525101-11試験

1) プラセボ対照期間（Part A）

喘息の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群及びプラセボ群が0%、nemolizumab 60 mg群が1.3%（1/76例）であり、治験薬と関連なしであった（表 2.7.4-61）。

2) 長期投与期間（Part A/B）

喘息の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群が0%、nemolizumab 60 mg投与群が1.8%（2/113例）であった。この内、1例が治験薬と関連ありで未回復であった。（表2.7.4-62、5.3.5.1-3 Table 14.3.2.3.2）。

(2) SPR.115828試験

喘息（悪化を含む）の有害事象はみとめられなかった（表2.7.4-67）。

2.5.B.5.6.3.2.3 AD（悪化又は再燃を含む）

(1) M525101-11試験

1) プラセボ対照期間（Part A）

AD（悪化又は再燃を含む）の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群が2.6%（2/77例）、nemolizumab 60 mg群が3.9%（3/76例）、プラセボ群が0%であった。この内、nemolizumab 30 mg群の1例、nemolizumab 60 mg群の3例が治験薬と関係ありであった（表2.7.4-61）。AD（悪化又は再燃を含む）は、詳細を調査した（2.7.4.2.1.7.2.2 (3) 1)）。

2) 長期投与期間（Part A/B）

AD（悪化又は再燃を含む）の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群が1.8%（2/112例）、nemolizumab 60 mg投与群が6.2%（7/113例）であった。この内、nemolizumab 30 mg投与群の1例、nemolizumab 60 mg投与群の5例が治験薬と関連ありであった（表2.7.4-62）。治験薬と関連ありのアトピー性皮膚炎の悪化の有害事象は、高度がnemolizumab 60 mg投与群に1例みられ、転帰は未回復であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.2.3.2）。AD（悪化又は再燃を含む）については、詳細を調査した（2.7.4.2.1.7.2.2 (3) 1)）。

(2) SPR.115828試験

AD悪化の有害事象の発現割合は、nemolizumab群が0%、プラセボ群が2.8%（1/36例）であった（表2.7.4-67）。プラセボ群の有害事象は皮膚刺激（1件）であり、治験薬と関連ありであった（表2.7.4-68）。

2.5.B.5.6.3.2.4 浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状

(1) M525101-11試験

1) プラセボ対照期間（Part A）

浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群が13.0%（10/77例）、nemolizumab 60 mg群が7.9%（6/76例）、プラセボ群が1.3%（1/76例）であった。複数例にみられた有害事象はnemolizumab 30 mg群では紅斑（5例）、湿疹（2例）、

nemolizumab 60 mg群では紅斑（2例）であった。プラセボ群ではなかった（表 2.7.4-63）。この内、nemolizumab 30 mg群の紅斑（4例）及び湿疹（2例）、nemolizumab 60 mg群の紅斑（1例）が治験薬と関連ありであった。浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状は、詳細を調査した（2.7.4.2.1.7.2.2 (4) 1)）。

2) 長期投与期間（Part A/B）

浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群が16.1%（18/112例）、nemolizumab 60 mg投与群が13.3%（15/113例）であった。複数例にみられた事象は、nemolizumab 30 mg投与群では紅斑及び湿疹（各5例）、接触皮膚炎及び皮膚剥脱（各3例）、貨幣状湿疹（2例）、nemolizumab 60 mg投与群では紅斑（7例）、湿疹（5例）であった（表 2.7.4-62）。この内、nemolizumab 30 mg投与群の紅斑及び湿疹（各4例）、貨幣状湿疹（2例）及び皮膚剥脱（1例）、nemolizumab 60 mg投与群の湿疹及び紅斑（各5例）が治験薬と関連ありであった。治験薬と関連ありの有害事象の重症度はnemolizumab 30 mg投与群で高度が1例（湿疹）みられ、転帰は回復であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.2.3.2）。浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状は、2.7.4.2.1.7.2.2 (4) 1）に記載した。

(2) SPR.115828試験

SPR.115828試験では、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なかった。

2.5.B.5.6.3.2.5 皮膚感染症

(1) M525101-11試験

1) プラセボ対照期間（Part A）

皮膚感染症の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群が10.4%（8/77例）、nemolizumab 60 mg群が9.2%（7/76例）、プラセボ群が18.4%（14/76例）であった。複数例にみられた有害事象はnemolizumab 30 mg群では毛包炎（4例）及び蜂巣炎（3例）、nemolizumab 60 mg群では毛包炎（4例）、プラセボ群では蜂巣炎（5例）、爪囲炎（3例）、皮膚感染及び足部白癬（各2例）であった。この内、nemolizumab 30 mg群の蜂巣炎（1例）、nemolizumab 60 mg群の毛包炎（1例）、プラセボ群の蜂巣炎（1例）が治験薬と関連ありであった（表 2.7.4-61）。

2) 長期投与期間（Part A/B）

皮膚感染症の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群が20.5%（23/112例）、nemolizumab 60 mg投与群が23.9%（27/113例）であった。複数例にみられた有害事象はnemolizumab 30 mg投与群で毛包炎（7例）、蜂巣炎（5例）、膿痂疹（4例）、爪囲炎、帯状疱疹及び白癬感染（各2例）、nemolizumab 60 mg投与群で毛包炎（10例）、外耳炎（5例）、蜂巣炎及び麦粒腫（3例）、膿痂疹、爪囲炎、足部白癬、せつ、皮膚乳頭腫及び口腔ヘルペス（各2例）であった（表 2.7.4-62）。この内、nemolizumab 30 mg投与群の蜂巣炎（2例）、毛包炎及び帯状疱疹（各1例）、nemolizumab 60 mg投与群の毛包炎（2例）、蜂巣炎及び皮膚乳頭腫（各1例）が治験薬と関連ありであった。治験薬と関連ありの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、転帰は皮膚乳頭腫の未回復を除き、回復又は軽快であった

（5.3.5.1-3 Table 14.3.2.3.2）。

(2) SPR.115828試験

皮膚感染症の有害事象の発現割合は、nemolizumab群が8.8%（3/34例）、プラセボ群が2.8%（1/36例）であった（表 2.7.4-67）。Nemolizumab群の有害事象は、帯状疱疹、間擦疹、神経皮膚炎及び創傷感染（各1例）、プラセボ群では、丹毒（1例）であった。治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab群の間擦疹（1例）のみであった（表 2.7.4-68）。

2.5.B.5.6.3.2.6 皮膚以外の感染症

(1) M525101-11試験

1) プラセボ対照期間（Part A）

皮膚以外の感染症の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で13.0%（10/77例）、nemolizumab 60 mg群で5.3%（4/76例）、プラセボ群で6.6%（5/76例）であった。複数例でみられた有害事象は、nemolizumab 30 mg群では気管支炎（2例）、nemolizumab 60 mg群では上咽頭炎（2例）であり、プラセボ群ではなかった（表 2.7.4-61）。治験薬と関連ありの有害事象はなかった。

2) 長期投与期間（Part A/B）

皮膚以外の感染症の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で34.8%（39/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で35.4%（40/113例）であった。複数例でみられた有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群ではCOVID-19（16例）、上咽頭炎（9例）胃腸炎及び無症候性COVID-19（各3例）、結膜炎、気管支炎及び膿痂疹性湿疹（各2例）、nemolizumab 60 mg投与群ではCOVID-19（16例）、上咽頭炎（8例）、咽頭炎（6例）、結膜炎（5例）、胃腸炎及び膀胱炎（各3例）、気管支炎（2例）であった（表 2.7.4-62）。皮膚以外の感染症の内、nemolizumab 30 mg投与群の膿痂疹性湿疹及び創傷感染（各1例）、nemolizumab 60 mg投与群の咽頭炎、蓄膿及びエプスタイン・バーウイルス感染（各1例）が治験薬と関連ありであった。治験薬と関連ありの有害事象の重症度はエプスタイン・バーウイルス感染の中等度を除きいずれも軽度であり、転帰はいずれも回復であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.2.3.2）。

(2) SPR.115828試験

皮膚以外の感染症に関連する有害事象の発現割合は、nemolizumab群で17.6%（6/34例）、プラセボ群で16.7%（6/36例）であった（表 2.7.4-67）。Nemolizumab群の有害事象は、鼻咽頭炎（5例）、気管支炎、インフルエンザ及び尿路感染（各1例）であった。プラセボ群では、鼻咽頭炎（3例）、膀胱炎（2例）、尿路感染（1例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab群で鼻咽頭炎（2例）、インフルエンザ（1例）、プラセボ群で鼻咽頭炎（2例）、膀胱炎（1例）であった（表 2.7.4-68）。

2.5.B.5.6.3.2.7 治験薬からの感染病原体感染の疑い

(1) M525101-11試験

1) プラセボ対照期間（Part A）

治験薬からの感染病原体感染の疑いと特定された有害事象はなかった。

2) 長期投与期間（Part A/B）

治験薬からの感染病原体感染の疑いと特定された有害事象はなかった。

(2) SPR.115828試験

SPR.115828試験では、治験薬からの感染病原体感染の疑いを注目すべき有害事象として設定しなかった。

2.5.B.5.6.3.3 特定の皮膚関連の有害事象

2022年3月に製造販売承認されたミチーガ（本剤と同じ有効成分を含む60 mgシリンジ製剤）の医薬品リスク管理計画で、重要な潜在的リスクとして「皮膚症状の悪化」を設定していることを踏まえ、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に設定した。更に、上記の注目すべき有害事象以外の皮膚症状も有害事象として報告され、nemolizumab投与との関連性が疑われたため、「特定の皮膚関連の有害事象」を新たに定義し、集計した。「特定の皮膚関連の有害事象」に該当するPTは、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、ばら色粃糠疹、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、皮膚嚢腫、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、皮膚腫瘤及びびまん性脱毛症とした。なお、有害事象の医師報告名「PNの悪化」は「神経皮膚炎」とした。また、特定の皮膚関連の有害事象には、M525101-11試験で設定した注目すべき有害事象である「浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状」を含む。

(1) プラセボ対照期間（Part A）

Part Aの特定の皮膚関連の有害事象一覧を表2.7.4-24に示した。

特定の皮膚関連の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で37.7%（29/77例）、nemolizumab 60 mg群で26.3%（20/76例）、プラセボ群で22.4%（17/76例）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で23.4%（18/77例）、nemolizumab 60 mg群で13.2%（10/76例）、プラセボ群で6.6%（5/76例）であった。発現割合の高い治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群ともに神経皮膚炎（9.1%［7/77例］及び7.9%［6/76例］）であった。

(2) 長期投与期間（Part A/B）

Part A/Bの特定の皮膚関連の有害事象一覧を表2.7.4-25に示した。

特定の皮膚関連の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で53.6%（60/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で42.5%（48/113例）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で28.6%（32/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で25.7%（29/113例）であった。最も発現割合の高い治験薬と関連ありの有害事象は、いずれも湿疹（10.7%［12/112例］及び7.1%［8/113例］）であった。この内、1例は重症度が高度であり、転帰は回復であった（5.3.5.1-3 Listing 16.2.7）。

2.5.B.5.7 部分集団における安全性

M525101-11試験では有害事象、治験薬と関連ありの有害事象及び重要な有害事象を対象に、性別、年齢別（50歳未満、50歳以上）、体重別（60 kg未満、60 kg以上）、ベースライン時のTARC別（500 ng/L未満、500 ng/L以上）にそれぞれの発現割合を集計した（表 2.7.4-81、表 2.7.4-82、表 2.7.4-83、表 2.7.4-84、表 2.7.4-85、表 2.7.4-86、表 2.7.4-87及び表 2.7.4-88）。SPR.115828試験では、いずれかの群で発現割合が5%以上の有害事象を対象に、性別、年齢別に発現割合を集計した（5.3.5.1.-2 Table 40及び5.3.5.1.-2 Table 39）。2試験での解析の結果、いずれの部分集団でも臨床的に意味のある差はみられず、安全性の懸念は認められなかった。

2.5.B.5.8 長期投与時の安全性

(1) M525101-11試験

1) Nemolizumab投与期間の発現状況（Part A/B）

M525101-11試験の投与期間別有害事象の発現割合を集計した（表 2.5.B-8）。時期別の有害事象の発現割合は、初回投与以降28日目以前、29日目以降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、FU期間に分けて集計した（2.7.4.2.1.4.2）。なお、プラセボ/30 mg群及びプラセボ/60 mgのPart Aに発現した有害事象は集計に含めず、Part Bの初回投与日を起点として、有害事象発現までの日数を集計した。

Nemolizumab 30 mg投与群及びnemolizumab 60 mg投与群ともに、試験後期に発現割合が増加する有害事象はみられず、長期投与で安全性の懸念の増加はみられなかった。

表 2.5.B-8 投与期間別有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A/B、SAF）

	～28日目 n（%）	～85日目 n（%）	～169日目 n（%）	～253日目 n（%）	～337日目 n（%）	～421日目 n（%）	422日目～ n（%）	FU n（%）
30 mg投与群	112	111	107	107	105	102	65	111
全有害事象	38 (33.9)	54 (48.6)	51 (47.7)	44 (41.1)	49 (46.7)	34 (33.3)	21 (32.3)	26 (23.4)
治験薬と関連ありの有害事象	11 (9.8)	21 (18.9)	15 (14.0)	12 (11.2)	12 (11.4)	3 (2.9)	5 (7.7)	0
重篤な有害事象	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	2 (2.0)	1 (1.5)	1 (0.9)
投与中止・休薬	3 (2.7)	6 (5.4)	3 (2.8)	3 (2.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (3.1)	0
注射関連反応	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (2.0)	2 (3.1)	0
アトピー性皮膚炎の悪化	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状	5 (4.5)	4 (3.6)	5 (4.7)	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.5)	0
皮膚感染症	3 (2.7)	7 (6.3)	3 (2.8)	6 (5.6)	5 (4.8)	6 (5.9)	2 (3.1)	5 (4.5)
皮膚以外の感染症	4 (3.6)	8 (7.2)	6 (5.6)	8 (7.5)	4 (3.8)	6 (5.9)	3 (4.6)	7 (6.3)
60 mg投与群	113	113	109	108	106	102	68	109
全有害事象	28 (24.8)	56 (49.6)	66 (60.6)	49 (45.4)	45 (42.5)	40 (39.2)	17 (25.0)	28 (25.7)
治験薬と関連ありの有害事象	10 (8.8)	16 (14.2)	13 (11.9)	13 (12.0)	8 (7.5)	5 (4.9)	5 (7.4)	4 (3.7)
重篤な有害事象	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (2.8)	0	4 (3.8)	2 (2.0)	0	4 (3.7)
投与中止・休薬	2 (1.8)	4 (3.5)	5 (4.6)	1 (0.9)	2 (1.9)	0	0	0
注射関連反応	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎の悪化	1 (0.9)	3 (2.7)	3 (2.8)	1 (0.9)	0	0	0	0
浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状	3 (2.7)	6 (5.3)	4 (3.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.9)	3 (4.4)	0
皮膚感染症	3 (2.7)	7 (6.2)	8 (7.3)	7 (6.5)	7 (6.6)	4 (3.9)	2 (2.9)	2 (1.8)
皮膚以外の感染症	4 (3.5)	4 (3.5)	10 (9.2)	8 (7.4)	7 (6.6)	10 (9.8)	5 (7.4)	4 (3.7)

SAF: safety analysis set、表2.7.4-51、表2.7.4-52から改変

2.5.B.5.9 臨床検査値

(1) 臨床検査値の異常変動

1) M525101-11試験

a) プラセボ対照期間（Part A）

SOCが「臨床検査」の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で2.6%（2/77例）、nemolizumab 60 mg群で5.3%（4/76例）、プラセボ群で1.3%（1/76例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群及びプラセボ群では

0%、nemolizumab 60 mg群では2.6%（2/76例）であった。治験薬と関連ありのNemolizumab 60 mg群の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好酸球数増加及びγ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（各1例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.1）。

b) 長期投与期間（Part A/B）

SOCが「臨床検査」の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で6.3%（7/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で7.1%（8/113例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で0.9%（1/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で3.5%（4/113例）であり、その内訳は、nemolizumab 30 mg投与群でケモカイン増加（1例）、nemolizumab 60 mg投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数増加、ケモカイン増加、好酸球数増加及び血小板数増加（各1例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.2）。

2) SPR.115828試験

SPR.115828試験の臨床検査値には臨床的に重要な変動はみられなかった。詳細は2.7.4.3.2に記載した。

(2) 臨床検査値の推移

成人及び13歳以上のAD患者を対象とした臨床試験と同様にTARC、lactate dehydrogenase（以下、LDH）、好酸球数及びCKの試験期間の推移を確認した（2.7.4.3.2）。

Nemolizumab投与後にTARCの上昇がわずかにみられたが、その上昇の程度は成人及び13歳以上のAD患者よりも小さかった。CK、LDH及び好酸球の経時推移から臨床的に重要な変動はみられなかった。

(3) バイタルサイン

脈拍数、血圧及び体温を測定し、臨床的に重要な治験薬と関連のある変化はみられなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.4.1.1、Table 14.3.4.1.2）。また、有害事象として、Part Aでは、nemolizumab 60 mg群で高血圧1例、Part Bでは、nemolizumab 30 mg/30 mg群で高血圧2例、プラセボ/nemolizumab 30 mg群で高血圧及び起立性低血圧各1例、FU期間では、nemolizumab 30 mg/30 mg群で高血圧1例が認められたが、いずれも治験薬と関連なしであった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.1、Table 14.3.1.3.2.2、Listing 16.2.7）。

(4) 心電図

試験期間を通して、臨床的に重要な、治験薬と関連のある変化又は傾向は認められなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.5.1、Table 14.3.5.2、Table 14.3.5.3、Table 14.3.5.4）。QTが500 msec超かつ投与開始前からの変化量が60 msec超の被験者が、nemolizumab 30 mg/30 mg群で投与開始4週後、56週後及びFU期間に1例（投与開始4週後及び56週後は同一被験者）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群で投与開始20週後に1例認められた。

有害事象として、Part Aにnemolizumab 30 mg群で心電図QT延長が1例、プラセボ群で心電

図異常が1例認められたが、いずれも治験薬と関連なしであった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.1、Table 14.3.1.3.2.1、Listing 16.2.7）。

2.5.B.5.10 身体的所見

SPR.115828試験では、臨床的に重要なベースラインからの体重増加を有害事象として取り扱った。Nemolizumab群では、体重増加が1例認められた（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2.1及びTable 14.3.1.2.2）。重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判定された（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1）。

2.5.B.5.11 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用

2.5.B.5.11.1 過量投与

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

2.5.B.5.11.2 依存性、反跳現象及び乱用

依存性、反跳減少及び乱用に関する検討は実施しなかった。

2.5.B.5.12 市販後使用経験

市販後の使用経験は2.5.A.5.13に記載した。

2.5.B.5.13 安全性の結論

(1) M525101-11試験

1) プラセボ対照期間（Part A）

Part Aの有害事象は、nemolizumab 30 mg群（77例）、nemolizumab 60 mg群（76例）及びプラセボ群（76例）で評価した。Part Aの有害事象の発現割合は治験薬との因果関係の有無を問わずnemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群でプラセボ群より高かった。Nemolizumabを投与した被験者でみられた有害事象の多くは、重症度は軽度で、転帰は回復又は軽快であった。死亡に至った有害事象はみられず、その他の重篤な有害事象は、nemolizumab 30 mg群で2例、nemolizumab 60 mgで3例、プラセボ群で5例みられたが、いずれの有害事象も治験薬との関連はなかった。治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象は、それぞれ8例、5例及び3例でみられ、この内、治験薬と関連ありの有害事象は、4例、3例及び1例と発現例数は少なかった。注目すべき有害事象は、皮膚感染症を除き、いずれもnemolizumab投与群でプラセボ群より発現割合が高かった。この内、浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状では治験薬と関連ありの有害事象が、nemolizumab 30 mg群で8例、nemolizumab 60 mg群で4例にみられた。皮膚感染症ではnemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群で各1例、プラセボ群で3例にみられた。発現割合の高い治験薬と関連ありの特定の皮膚関連の有害事象に該当する有害事象は、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群ともに湿疹（4例及び3例）及び紅斑（4例及び2例）であった。

2) 長期投与期間（Part A/B）

Part A/Bの有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群（112例）、nemolizumab 60 mg投与群（113例）、30 mg total群（112例）、60 mg total群（113例）で評価した。なお、30 mg total

群及び60 mg total群でみられた有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群及びnemolizumab 60 mg投与群でみられた有害事象と同様であったため、nemolizumab 30 mg投与群及びnemolizumab 60 mg投与群の結果のみを記載した。

Part A/Bにみられた有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群及びnemolizumab 60 mg投与群のいずれも約90%と高く、この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で39.3%、nemolizumab 60 mg投与群で38.9%であった。有害事象の多くは、重症度は軽度で、転帰は回復又は軽快であった。複数例にみられた治験薬と関連ありの中等度の有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群で貨幣状湿疹（3例）、nemolizumab 60 mg投与群で紅斑（4例）、神経皮膚炎、湿疹及びアトピー性皮膚炎（各2例）であった。Nemolizumab 30 mg投与群の貨幣状湿疹（2例）、nemolizumab 60 mg投与群の紅斑及び湿疹（各1例）の未回復を除き、回復又は軽快した。死亡に至った有害事象はみられなかった。重篤な有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群で12例、nemolizumab 60 mg投与群で15例みられ、治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、nemolizumab 60 mg投与群の2例（肺水腫、肺障害及び肝障害、肺水腫及び肺障害は同一被験者）のみであった。治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群で17例、nemolizumab 60 mg投与群12例であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象はnemolizumab 30 mg投与群で8例、nemolizumab 60 mg投与群は7例であり、nemolizumab 30 mg投与群のバセドウ病及び関節痛（各1例）、nemolizumab 60 mg投与群の全身性剥脱性皮膚炎、紅斑及び咽頭浮腫（各1例）を除き、転帰は回復又は軽快であった。投与期間別の有害事象を検討した結果、有害事象の重症度の変化、有害事象の傾向及び発現割合から、長期投与による安全性上の懸念は認められなかった。

Nemolizumabを投与した被験者でみられた有害事象の多くは、回復又は軽快していた。また、M525101-11試験でみられた有害事象は、nemolizumab 30 mg群、nemolizumab 60 mg群ともに成人及び13歳以上の小児のAD患者を対象とした臨床試験でみられた有害事象と同様であり、PN特有の有害事象もみられなかった。更に、nemolizumabの長期投与による安全性上の懸念はみられなかったことから、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患者にTCS併用下でnemolizumab 30 mg/body又はnemolizumab 60 mg/bodyをQ4Wで投与したときの安全性は許容できるものであり、忍容性は良好であったと考える。

2.5.B.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.B.6.1 治療の背景

本剤の予定効能・効果は「結節性痒疹（既存治療で効果不十分な場合に限る）」であり、TCS等の抗炎症外用薬及び抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による適切な治療を一定期間施行しても、症状を十分にコントロールできない患者での使用を想定している。

2.5.B.6.1.1 疾患又は症状

PNは、強いそう痒を有するドーム状又は疣状の結節を伴う難治性の皮膚疾患である[1)]。そう痒による掻破行動が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[2)]。更に、外観的に視認される結節や慢性的な皮膚病変及び強いそう痒は、患者のQOLを著しく低下させる。

2.5.B.6.1.2 現行の治療

PNの全体的な治療目標は、痒みのサイクルを早期に断ち切り、痒みを軽減して結節（皮膚病変）を治癒させることである[15]。痒疹診療ガイドライン2020[1]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、PNの薬物治療の第一選択とされているTCSは推奨度B（行うよう勧められる）であるが、個疹が数カ月持続するPN治療では、TCSの長期投与による副作用が懸念される。TCSで効果不十分の場合は、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。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は、シクロスポリン又は全身ステロイド内服が検討されるが、いずれもエビデンスレベルが低く、推奨度の高い治療法が確立されていない。したがって、現行の治療薬では長期投与による副作用が懸念されることから、長期間安全に使用できる治療法が求められている。なお、PNを適応症としてヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体のdupilumabが米国及び欧州で承認され、国内でも2023年6月に承認されている。

Nemolizumabは、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はそう痒の惹起に関与していることに加え、表皮細胞の増殖や線維芽細胞からのコラーゲン産生を誘導し、皮膚の線維化に関与すると考えられている。そのため、nemolizumabは、PN患者のそう痒を改善するとともに、線維化抑制作用によりPN患者の皮膚症状の改善が期待される。

2.5.B.6.2 ベネフィット

PNは、強いそう痒を有する結節を伴う難治性の皮膚疾患であり、そう痒や皮膚症状によって患者のQOLを著しく低下させることから、そう痒、皮膚症状及び患者のQOLを改善することは、PNの治療で重要となる。

既存治療では効果不十分なそう痒を有するPN患者を対象にnemolizumab 30 mg/body（LD：60 mg/body）をQ4Wで皮下投与したとき、プラセボと比較して、そう痒、皮膚症状及びQOL指標に対してベネフィットが示された。主要な結果を以下に示す。

2.5.B.6.2.1 主要なベネフィット

(1) そう痒の改善

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、PN治療を目的としたstrongクラスのTCSを併用下で、nemolizumabを30 mg/body（LD：60 mg/body）で皮下投与した際のそう痒の改善を評価した。

投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率は、nemolizumab 30 mg群で–61%であり、プラセボ群（–19%）との間に有意な差が認められた。更に投与翌日からnemolizumab 30 mg群とプラセボ群の間で有意な差が認められ、nemolizumab投与後速やかにそう痒を抑制することが確認された。投与開始16週後にPP-NRS週平均が4以上改善（臨床的に意義のあるそう痒の改善）した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群でプラセボ群の約5倍の値を示した。また、投与開始16週後にかゆみスコアの週平均が1（日中時にむずむずするが、かく程ではない/夜間かかなくても眠れる状態まで改善した被験者）以下を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群でプラセボ群の約12倍の値を示し、nemolizumabのそう痒改善効果が確認されたことは、PN患者に対する本剤のベネフィットと考える。

更に、nemolizumab 30 mg/bodyをQ4Wで長期投与することで、PNのそう痒の改善効果は更

に大きくなり、本剤のベネフィットを支持する結果であった。

(2) 皮膚症状の改善

PNの結節及び慢性的な皮膚病変は患者のQOLに影響しうることから[5)6)]、皮膚症状の改善はPN治療の重要な項目の1つと考える。

M525101-11試験では、投与開始16週後にPN-IGAが2段階以上改善かつ1以下、すなわち、皮膚症状が消失又はほぼ消失した状態まで改善した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群で42%であり、プラセボ群（4%）と比較して、皮膚症状の有意な改善が確認された。また、投与開始16週後の頭頚部を除く全身の結節性痒疹数の変化率の最小二乗平均値のプラセボ群との差は–62%であり、nemolizumabは結節性痒疹数を有意に減少させることが確認された。M525101-11試験ではTCS併用の下、本剤の治療効果を確認した。すなわち、プラセボ群でみられた皮膚症状の改善は、TCS治療による効果を示すものであるが、PN-IGAが2段階以上改善かつ1以下になった被験者の割合はわずか4%であり、既存治療では十分にPNの皮膚症状を改善させることができなかった。

Nemolizumabは、長期間の治療を要する結節を含む皮膚症状を速やかに改善することが確認されたことは、PN患者に対する本剤のベネフィットと考える。更に、nemolizumab 30 mg/bodyをQ4Wで長期投与することで、PNの皮膚症状の改善効果は更に大きくなり、本剤のベネフィットを支持する結果であった。

(3) QOLの改善

PN患者は、そう痒や皮膚症状の改善とともに、日常活動の障害や睡眠障害など低下したQOL[5)6)7)8)]の改善を望んでいることから、QOLの改善は、PN治療の重要な項目の1つと考える。

M525101-11試験では、DLQI及び睡眠障害の改善を評価した。投与開始16週後にDLQIスコアが4以下、すなわち、日常生活への影響は最小限になったと考えられる状態になった被験者の割合、及びDLQIスコアが4以上改善、すなわち臨床的意義のある改善がみられた被験者の割合は、いずれもプラセボ群と比較して、nemolizumab 30 mg群で高く、nemolizumabは低下したQOLを改善させることが確認された。また、投与開始16週後のSleep Disturbance NRS週平均の変化率は、nemolizumab 30 mg群が–72%であり、プラセボ群（–20%）との間で有意な差が認められた。更に、臨床的に睡眠障害には該当しないとされるISIスコアが7以下となった被験者の割合は、プラセボ群と比較してnemolizumab群で高く、臨床的意義のある睡眠障害の改善が確認されたことは、本剤のPN患者に対するベネフィットと考える。更に、nemolizumab 30 mg/bodyをQ4Wで長期投与することで、PNのQOLの改善効果はより大きくなり、ベネフィットを支持する結果であった。

2.5.B.6.3 リスク

M525101-11試験でみられた重篤な有害事象、治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象、及び注目すべき有害事象の発現状況、並びにミチーガの医薬品リスク管理計画（RMP）に基づきリスクを評価した。

2.5.B.6.3.1 主要なリスク

2.5.B.6.3.1.1 重要な特定されたリスク

(1) 重篤な感染症

M525101-11試験のPart Aでは、重篤な感染症の有害事象としてプラセボ群で細菌性腸炎が1例みられたが、治験薬と関連なしであった（2.5.B.5.6.2 ）。Part A/Bのnemolizumab 30 mg投与群では重篤な感染症の有害事象はみられなかった。皮膚感染症の有害事象の発現割合は、Part Aではnemolizumab 30 mg群で10.4%、プラセボ群で18.4%であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合はそれぞれ1.3%及び2.6%であった。Part A/Bでは、nemolizumab 30 mg投与群で20.5%であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は3.6%であった。皮膚以外の感染症の有害事象の発現割合は、Part Aではnemolizumab 30 mg群で13.0%、プラセボ群で6.6%であり、すべて治験薬と関連なしであった。Part A/Bではnemolizumab 30 mg投与群で34.8%であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、1.8%であった。

PN患者での重篤な感染症の有害事象の発現割合は、成人及び13歳以上の小児のAD患者に比べて低いものの、本剤は生物学的製剤であり、一般に生物学的製剤の投与に伴う免疫調整は、感染症の発現リスクを上昇させる。したがって、成人及び13歳以上の小児のAD患者と同様、重篤な感染症を本剤の重要な特定されたリスクとして管理する必要があると考える。

(2) 重篤な過敏症

M525101-11試験で、重篤な過敏症はみられなかった。

過敏症に関連する有害事象の発現割合は、Part Aではnemolizumab 30 mg群で23.4%、プラセボ群で5.3%とnemolizumab 30 mg群で高かった。複数例にみられた有害事象は、nemolizumab 30 mg群で湿疹（6例）、皮膚炎（5例）、蕁麻疹及び貨幣状湿疹（各3例）、接触皮膚炎及び手皮膚炎（各2例）、プラセボ群では湿疹（3例）であった。この内、nemolizumab 30 mg群の湿疹（4例）、皮膚炎（2例）、貨幣状湿疹（3例）、手皮膚炎（1例）が治験薬と関連ありであった。Part A/Bでは、nemolizumab 30 mg投与群で42.0%にみられた。複数例にみられた有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群で湿疹（23例）、貨幣状湿疹（10例）、蕁麻疹（9例）、接触皮膚炎及び皮膚炎（各7例）、手皮膚炎（3例）であった。この内、湿疹（12例）、貨幣状湿疹（8例）、蕁麻疹（2例）、皮膚炎（2例）、手皮膚炎（1例）が治験薬と関連ありであった。Part A/Bでは、過敏症に関連する有害事象の発現割合は増加したが、認められた有害事象や重症度に関して特筆すべき変化はみられなかった。

本剤は生物学的製剤であり、一般に、生物学的製剤の投与により重篤な過敏症が発現するリスクがある。また、nemolizumab投与後に過敏症に関連する有害事象が発現し、プラセボ群よりも発現割合も高いことから、重篤な過敏症を本剤の重要な特定されたリスクとして管理する必要があると考える。

(3) 皮膚症状の悪化

PNの主な合併症はADであり、M525101-11試験では、皮膚症状の悪化をAD（悪化又は再燃を含む）及び特定の皮膚関連の有害事象に基づき、検討した。

Part Aでは、AD（悪化又は再燃を含む）及び特定の皮膚関連の有害事象の発現割合はnemolizumab 30 mg群で40.3%、プラセボ群で22.4%であった。この内、治験薬と関連ありの

有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群が24.7%、プラセボ群が6.6%であった。Part A/Bでは、nemolizumab 30 mg投与群で55.4%であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、29.5%であった。

Part Aでみられた有害事象のPT別の発現割合では、神経皮膚炎はnemolizumab 30 mg群が9.1%であり、プラセボ群（17.1%）よりも低く、治験薬と関連ありの有害事象の割合でも同じくnemolizumab 30 mg群が2.6%でプラセボ群（6.6%）よりも低かった。M525101-11試験では、原疾患であるPNの悪化は「神経皮膚炎」として集計しているため、プラセボ群では無治療による原疾患の悪化により神経皮膚炎が多く報告されたと考える。Nemolizumab投与による安全性を適切に評価するため、皮膚症状の悪化の集計対象のPTから神経皮膚炎を除き、発現割合を再集計した。その結果、nemolizumab 30 mg群で35.1%、プラセボ群で9.2%であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で22.1%、プラセボ群ではみられなかった。AD（悪化又は再燃を含む）及び特定の皮膚関連の有害事象（神経皮膚炎を除く）の発現割合は、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で高かった。

したがって、nemolizumab投与により神経皮膚炎を除く皮膚症状の悪化に該当する有害事象が発現する可能性があり、皮膚症状の悪化（神経皮膚炎を除く）を本剤の重要な特定されたリスクとして管理する必要があると考える。

2.5.B.6.3.1.2 重要な潜在的リスク

(1) 悪性腫瘍

M525101-11試験のPart A/Bのnemolizumab 30 mg投与群では、MedDRA標準検索式「悪性腫瘍」に含まれる有害事象の発現割合は0.9%（ホジキン病1例）であり、治験薬と関連なしであった。Nemolizumab投与により悪性腫瘍の発現リスクが増加するというデータは得られていない。しかし、nemolizumab投与により免疫経路が変化して悪性腫瘍に対する免疫学的監視機構が低下し、悪性腫瘍の発現リスクが増加する可能性は否定できないことから、悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとして管理する必要があると考える。

(2) 免疫原性

M525101-11試験では、nemolizumab中和抗体が陽性と判定された被験者は、nemolizumab 60 mg群で1例みられ、陽性後には、血清中nemolizumab濃度も低下した。中和抗体が陽性と判定された被験者は、中和抗体陽性と判定された測定日の前の測定日、すなわち、投与開始16週後ではPP-NRS週平均の変化率、かゆみスコア及びPN-IGAは改善しておらず、それ以降もPP-NRS変化率、かゆみスコア及びPN-IGAの改善しなかったことから、当該被験者で中和抗体の有効性への影響は不明である。

臨床試験でADA陽性と判定された被験者の割合は低いものの、本剤は生物学的製剤であり、外来タンパク質を注射投与することで、免疫反応の原因となる可能性があることから、免疫原性を重要な潜在的リスクとして管理する必要があると考える。

2.5.B.6.3.2 重要なリスクとしなかった因子

(1) 注射関連の反応

M525101-11試験のPart Aでみられた注射関連の反応の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群が2.6%、プラセボ群が0%であった。その内訳は、nemolizumab 30 mg群

では注射部位反応及び注射部位疼痛（各1例）であり、いずれも治験薬と関連ありであった。Part A/Bでの発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群が3.6%であった。その内訳はnemolizumab 30 mg投与群では注射部位反応（2例）、注射部位疼痛及び紫斑（各1例）であった。この内、nemolizumab 30 mg投与群の紫斑1例を除き、いずれも治験薬と関連ありであった。

注射関連反応は、プラセボ群と比較してnemolizumab群で発現割合は高かったが、その多くは注射部位反応であり、重症度はすべて軽度であった。転帰は未回復の1例を除き、回復であり、重篤な転帰を辿る可能性のある急性の全身性過敏症を示唆するデータではないため、本剤の重要なリスクとして管理する必要はないと考える。

(2) 喘息

M525101-11試験の喘息の有害事象の発現割合は、Part Aのnemolizumab 30 mg群及びプラセボ群で0%、Part A/Bのnemolizumab 30 mg投与群でも0%であった。

臨床試験でみられた喘息の有害事象の発現割合は低く、非重篤であり、本剤の重要なリスクとして管理する必要はないと考える。

2.5.B.6.3.3 不足情報

臨床試験では成人及び13歳以上の小児のPN患者を対象にしたため、13歳未満の小児PN患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

2.5.B.6.4 ベネフィット・リスク評価

PNの治療では、強いそう痒を速やかに抑制し、皮膚症状を改善させることが重要になる。

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 30 mg/body（LD：60 mg/body）をQ4Wで皮下投与した結果、臨床的意義のあるそう痒の改善を示し、その効果は投与翌日からみられた。また、そう痒の改善に加え、PNの皮膚症状を改善するとともに、QOLも改善したことは、PN治療に対する本剤のベネフィットと考える。

Nemolizumab 30 mg/bodyを投与したPN患者でみられた有害事象の多くは、軽度又は中等度であり、回復又は軽快した。また、長期投与による安全性の新たな懸念はみられなかった。本剤の重要な特定されたリスクとして「重篤な感染症」、「重篤な過敏症」及び「皮膚症状の悪化」を設定したが、これらのリスクは、医師及び患者に注意喚起するとともに発症したときには速やかに適切な処置を施すことで管理可能と考える。

以上より、既存治療では効果不十分なそう痒を有するPN患者を対象とした臨床試験で示された本剤のベネフィットは、リスクを上回っていると考えられる。したがって、本剤はPNの治療目標である、そう痒のサイクルを早期に断ち切り、そう痒を軽減して皮膚症状を改善させることで、既存治療では効果不十分な成人及び13歳以上の小児のPN患者が長期間安全に使用できる新たな治療選択肢になると考える。

2.5.B.6.4.1 ベネフィット・リスク評価を良好な結果にするための重要なリスク管理の内容

本剤のベネフィット・リスク評価結果は、本剤の適正使用が前提となる。本剤の適正使用の方策は、添付文書及び患者医薬品ガイドにて注意喚起するとともに、医療関係者向け資材、患者向け資材及び製品表示を用いて、医療従事者等に情報提供し、患者を指導する予定である。

また、医薬品リスク管理計画書に基づき、製造販売後に安全性監視活動及びリスク最小化活動

を実施し、本剤のベネフィット・リスクを評価する予定である。

2.5.B.6.5 補遺

なし

2.5.B.7 参考文献

1) 佐藤貴浩, 横関博雄, 室田浩之, 戸倉新樹, 椛島健治, 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.
2) Bobko S, Zeidler C, Osada N, Riepe C, Pfleiderer 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.
3) Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the international forum for the study of itch. Acta Derm Venereol. 2007; 87(4): 291-4.
4) Liang Y, Marcusson JA, Jacobi HH, Haak-Frendscho M, Johansson O. Histamine-containing mast cells and their relationship to NGFr-immunoreactive nerves in prurigo nodularis: a reappraisal. J Cutan Pathol. 1998; 25: 189-98.
5) 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.
6) 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.
7) Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak L. Sleep quality among adult patients with chronic dermatoses. Adv in Deramtol Allergol. 2019; 36(6): 659-66.
8) 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.
9) 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.
10) 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.
11) Saco M, Cohen G. Prurigo nodularis: Picking the right treatment. J Fam Pract. 2015; 64(4): 221-6.
12) 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.
13) Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. JEADV. 2018, 32(7), 1059-65.
14) Tanaka M, Aiba S, Matsumura N, Aoyama H, Tagami H. Prurigo nodularis consists of two distinct forms: early-onset atopic and late-onset non-atopic. Dermatol 1995; 190: 269-76.
15) Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra S. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. J Am Acad Dermatol. 2020; 83(6): 1567-75.
16) 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.
17) 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 Dermatol. 2018;17(増):36-61.
18) 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.
19) 戸倉新樹. 痒疹はどのようにしてできるのか～ヒトのデータから～. 皮膚アレルギーフロンティア. 2015; 13(2): 83-6.
20) Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. Nat Immunol 2004; 5: 752-60.
21) Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? Clin Rev Allergy Immunol. 2016: 51; 263-92.
22) Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G. et.al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138: 500-8.
23) Arai I, Tsuji M, Takeda H, Akiyama N, Saito S. A single dose of interleukin-31 (IL-31) causes continuous itch-associated scratching behaviour in mice. Exp Dermatol. 2013; 22(10): 669-71.
24) Takaoka A, Arai I, Sugimoto M, Honma Y, Futaki N, Nakamura A, et al. Involvement of IL-31 on scratching behavior in NC/Nga mice with atopic-like dermatitis. Exp Dermatol. 2006; 15(3): 161-7.
25) Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 411-7.
26) Hashimoto T, Nattkemper LA, Kim HS, Kursewicz CD, Fowler E, Shah SM, et al. Itch intensity in prurigo nodularis is closely related to dermal interleukin-31, oncostatin M, IL-31 receptor alpha and oncostatin M receptor beta. Exp Dermatol. 2021; 30(6): 804-10.
27) Park K, Mori T, Nakamura M, Tokura Y. Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo. Eur J Dermatol. 2011 Jan-Feb;21(1):135-6.
28) Danso MO, Van Drongelen V, Mulder A, Van Esch J, Scott H, Van Smeden J, et al. TNF-α 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.
29) 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.
30) 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.
31) 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.
32) 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.
33) 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.
34) 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.
35) Horejs-Hoeck J, Schwarz H, Lamprecht S, Maier E, Hainzl S, Schmittner M, et al. Dendritic cells activated by IFN-γ/STAT1 express IL-31 receptor and release proinflammatory mediators upon IL-31 treatment. J Immunol. 2012; 188(11): 5319-26.
36) 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.

37) 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.
38) Ständer S, Yoshpovitch G, Legat FJ, Lacour JP, Paul C, Narbutt J, et al. Trial of nemolizumab in moderate-to-severe prurigo nodularis. N Engl J Med. 2020; 382(8): 706-16.
39) Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations. AAPS J. 2014; 16(4): 658-73.
40) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761055s044lbl.pdf
41) 江畑俊哉. アトピー性皮膚炎におけるかゆみの評価と最近の動向. 皮膚の科学. 2015; 14(suppl23): 1-6.
42) Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med. 2016; 375(24): 2335-48.
43) Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. Acta Derm Venereol. 2012; 92(5): 502-7.
44) 川島眞, 原田昭太郎, 丹後俊郎. 掻痒の程度の新しい判定基準を用いた患者日誌の使用経験. 臨床皮膚科. 2002; 56: 692-7.
45) 川島眞, 中川秀己. オロパタジン塩酸塩の小児アトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験. 西日本皮膚. 2011; 73(3): 278-89.
46) Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C, Spellman M, Ständer S. Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. J Am Acad Dermatol. 2020; 82(2): 460-8.
47) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. S3–Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. J Dtsch Dermatol Ges. 2011; 10(s2): S1-S95.
48) Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology, 2015; 230(1), 27-33.
49) 厚生労働省薬食審査発1213第1号. 睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 平成23年12月13日
50) Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the insominia severity index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med. 2001; 2(4): 297-307.
51) Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dwematol. 1994; 19(3): 210-6.
52) Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? J Invest Dermatol. 2005; 125(4): 659-64.