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）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

マルホ株式会社

略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
AD	Atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
CV	Coefficient of variation：変動係数
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素結合免疫吸着測定法
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリンG
IL-31	Interleukin-31：インターロイキン-31
IL-31RA	Interleukin-31 receptor A：インターロイキン-31受容体A
PN	Prurigo nodularis：結節性痒疹
Nemolizumab（CIM331）	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
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2 分析法及びバリデーション 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.4 付録 7
2.7.1.5 参考文献 7

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

Nemolizumabは、ヒトのインターロイキン-31（以下、IL-31）の受容体A（以下、IL-31RA）を標的とするヒト化モノクローナル抗体である。Nemolizumabを有効成分とするミチーガ60 mg皮下注用シリンジが、成人及び13歳以上の小児のアトピー性皮膚炎（以下、AD）患者のそう痒（既存治療では効果不十分な場合に限る）の治療薬として承認されている。今般、6歳以上13歳未満の小児AD患者のそう痒（既存治療では効果不十分な場合に限る）の用量追加並びに成人及び13歳以上の小児の結節性痒疹（以下、PN）患者への効能拡大を目的に30 mgバイアルを開発した。本項では、本開発における製剤開発の経緯及びnemolizumab製剤の情報を示す。

6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象とした臨床試験で用いた血清中nemolizumab濃度、抗薬物抗体（以下、ADA）及び抗薬物中和抗体を評価するための分析法は、成人及び13歳以上の小児のAD患者のそう痒（既存治療では効果不十分な場合に限る）を対象とした承認申請時の分析法と同じである。一方、PN患者を対象とした臨床試験では、分析法を更新したため、その変更点を中心に記載する。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

臨床試験で使用した製剤を表 2.7.1-1に示した。

6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象とした第I相試験（M525101-03試験）では100 mgバイアル製剤を、6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象とした第III相試験（M525101-04試験）、成人及び13歳以上の小児のPN患者を対象とした第II/III相試験（M525101-11試験）では30 mgバイアル製剤を用いた。M525101-04試験及びM525101-11試験で用いた30 mgバイアル製剤は、市販予定製剤と同一の製剤である。これらのバイアル製剤はいずれも凍結乾燥製剤であり、注射用水で再溶解したとき、100 mg/mL又は50 mg/mLのnemolizumabの他に、トロメタモール、[redacted]、精製白糖、L-アルギニン塩酸塩及びpoloxamer 118を含む溶液となり、pHは6.5～7.5であった。

本申請の臨床データパッケージに参考資料として含めている成人及び13歳以上の小児のAD患者を対象に血漿中及び角層中の各種サイトカインを測定した第I相試験（M525101-05試験）で使用したDual chamber syringe製剤は、成人及び13歳以上の小児のAD患者のそう痒（既存治療では効果不十分な場合に限る）の治療薬として市販されているものと同じ製剤である。

100 mgバイアル製剤及びDual chamber syringe製剤の開発の経緯、製剤処方の詳細及び同等性/同質性の概要は、成人及び13歳以上の小児のAD患者のそう痒（既存治療では効果不十分な場合に限る）を対象とした承認申請（eCTD受付番号：320624001）の2.3.P.2に示した。

表 2.7.1-1 臨床試験に使用した製剤の一覧

臨床試験	試験番号	製剤
第I相試験 （6歳以上13歳未満の小児AD患者）	M525101-03	100 mgバイアル 1バイアル中にnemolizumab 153 mg含有
第III相試験 （6歳以上13歳未満の小児AD患者）	M525101-04	30 mgバイアル 1バイアル中にnemolizumab 51.2 mg含有
第II/III相試験 （成人及び13歳以上の小児のPN患者）	M525101-11	
第I相試験 （成人及び13歳以上の小児のAD患者）	M525101-05	60 mg Dual chamber syringe 1筒中にnemolizumab 68 mg含有

AD：atopic dermatitis、PN：purigo nodularis

2.7.1.1.2 分析法及びバリデーション

ヒト血清中nemolizumab濃度、ヒト血清中ADA及び抗薬物中和抗体は、以下に示す試験施設で測定した。AD患者を対象とした臨床試験で用いた測定法のバリデーション結果は、成人及び13歳以上の小児のAD患者のそう痒（既存治療では効果不十分な場合に限る）を対象とした承認申請（eCTD受付番号：320624001）の2.7.1を参照。

(1) ヒト血清中nemolizumab濃度

ヒト血清中nemolizumab濃度は、リコンビナントヒトIL-31RAをプレートに固相化し、ウサギ抗CIM331抗体及びホースラディッシュペルオキシダーゼ標識ヤギ抗ウサギIgG（H+L鎖特異的）抗体を検出試薬としたサンドイッチELISA法を用いて測定した。

6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象とした臨床試験（M525101-03試験及びM525101-04試験）及び成人及び13歳以上の小児のAD患者を対象とした臨床試験（M525101-05試験）のサンプルは、成人及び13歳以上の小児のAD患者のそう痒（既存治療では効果不十分な場合に限る）を対象とした承認申請時と同じ試験施設（[redacted]）で、成人及び13歳以上の小児PN患者を対象とした臨床試験（M525101-11試験）のサンプルは別の試験施設（[redacted]）で測定した。[redacted]で測定する前に実施したバリデーションの結果を表 2.7.1-2に示した。

表 2.7.1-2 バリデーションの結果

Item	Result
Analyte	Nemolizumab
Specimen	Human serum
Range of quantification	100 ng/mL to 6400 ng/mL in whole serum
Lower limit of quantification (LLOQ)	100 ng/mL
Minimum required dilution	500-fold
Calibration curve (Detection range: 100 to 6400 ng/mL)	Accuracy: 97.0% to 104.3%
Selectivity	BLOQ（All individual blank serum: S0) Accuracy：83.5% to 95.0%（200 ng/mL nemolizumab spiked concentration: S1）
Accuracy and precision (within-run)	CV：2.2% to 6.3% Accuracy：83.1% to 103.0% TE：4.9% to 22.2%
Accuracy and precision (between -run)	CV：2.2% to 6.9% Accuracy：83.1% to 102.0% TE：5.3% to 23.7%
Dilution linearity	CV：2.2% Accuracy：89.0% to 92.5% Maximum validated dilution：10000-fold
Cross validation	Accuracy: 103.1% to 106.9%

BLOQ：below the lower limit of quantification、CV：coefficient of validation、TE：total error
5.3.1.4-2から改変

(2) ヒト血清中抗薬物抗体

ヒト血清中ADAの分析法は、測定試料中のADAをビオチン標識したnemolizumab及びSULFO-TAG標識したnemolizumabと混合して複合体を形成させた後、複合体をストレプトアビジン固相化プレートに結合させ、電気化学発光（Electro chemiluminesence、ECL）法で検出するブリッジングELISA法を用いた。すべてのサンプル[redacted]で測定した。PN患者血清を用いて実施したNormalization factor及びConfirmatory cut point算出のパーシャルバリデーション結果を表 2.7.1-3に示した。

表 2.7.1-3 結節性痒疹患者の血清中抗薬物抗体分析のバリデーション結果

項目	結果
Screening cut point	Normalization factor：1.24
Confirmatory cut point	19.8%
感度	6.63 ng/mL
力価再現性	低濃度（50.0 ng/mL）：1.60～1.90* 中濃度（500 ng/mL）：2.60～2.90* 高濃度（2500 ng/mL）：3.30～3.60* *：希釈倍率の常用対数

5.3.1.4-3 表 1から改変

(3) ヒト血清中抗薬物中和抗体

ヒト血清中抗薬物中和抗体の測定は、ヒトIL-31依存性のBa/F3細胞を用いた細胞バイオアッセイ法で実施した。発色色素を用いた生細胞測定キット比色法により、細胞の増殖性を測定し、中和抗体の産生を評価した。すべてのサンプルは、[redacted]で測定した。PN患者の血清を用いて実施したNormalization factor及びConfirmatory cut point算出のパーシャルバリデーション結果を表 2.7.1-4に示した。

表 2.7.1-4 結節性痒疹患者の血清中の中和抗体分析法のバリデーション結果

項目	結果
Normalization factor	1.37
感度	7.02 μg/mL

5.3.1.4-4 表 1から改変

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

なし

2.7.1.4 付録

なし

2.7.1.5 参考文献

なし

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）

2.7.2 臨床薬理試験

マルホ株式会社

略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
AD	Atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
AUC_{inf}	Area under the serum concentration-time curve from zero extrapolated to infinity：0から無限大まで外挿された血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the serum concentration-time curve from zero to last observed concentration time point：0から最終観測点までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-28d}	Area under the serum concentration-time curve 0-28 days：0から28日後までの血清中濃度-時間曲線下面積
CCL	C-C motif chemokine
C_{max}	Maximum concentration in serum：最高血清中濃度
CWRES	Conditional weighted residual：条件付き重み付き残差
DV	Dependent variable：実測値
EASI	Eczema area and severity index
GOF	Goodness of fit
IGA	Investigator’s global assessment
IL	Interleukin:インターロイキン
IPRED	Individual prediction：個別予測値
IWRES	Individual weighted residual：個別重み付き残差の絶対値
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PN	Prurigo nodularis：結節性痒疹
PP-NRS	Peak Pruritus Numerical rating scale
PRED	Population prediction：母集団予測値
SD	Standard deviation：標準偏差
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine
Th	T helper
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
2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の構成及び概観 5
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の要約 7
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.2.2.1 単回投与試験 7
2.7.2.2.2.2 反復投与試験 8
2.7.2.2.3 母集団PK解析 11
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.2.4 特別な試験 12
2.7.2.4.1 免疫原性 12
2.7.2.4.2 サイトカイン 13
2.7.2.5 付録 16
2.7.2.6 参考文献 19

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の構成及び概観

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

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成及び概観

成人及び13歳以上の小児のアトピー性皮膚炎（以下、AD）患者を対象に、nemolizumabのADに伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）を効能・効果とした「ミチーガ皮下注用60 mgシリンジ」の製造販売承認は、2022年3月28日に取得した。

6歳以上13歳未満の小児AD患者のそう痒（既存治療では効果不十分な場合に限る）の用量追加並びに成人及び13歳以上の小児の結節性痒疹（以下、PN）患者への効能拡大を目的に、30 mgバイアル製剤を開発した。本開発にあたり、表 2.7.2-1に示す臨床試験を実施し、対象被験者におけるnemolizumabのPK、薬力学的バイオマーカー、免疫原性及びサイトカインを評価した。

6歳以上13歳未満の小児AD患者でのnemolizumabのPKは、第I相試験（M525101-03試験）及び第III相試験（M525101-04試験）の血清中nemolizumab濃度で評価した。また、6歳以上13歳未満の小児AD患者の母集団PK解析では、それらのデータを用いて13歳以上のAD患者の血清中nemolizumab濃度を表現する母集団PKモデルに対する当てはまりを検討した。

成人及び13歳以上の小児のPN患者（以下、13歳以上のPN患者）でのnemolizumabのPKは、第II/III相試験（M525101-11試験）の血清中nemolizumab濃度で評価した。また、13歳以上のPN患者の母集団PK解析では、それらのデータを用いて6歳以上のAD患者の血清中nemolizumab濃度を表現する母集団PKモデルに対する当てはまりを検討した。

なお、13歳以上のAD患者を対象に血漿中、角層中の各種サイトカインを測定したM525101-05試験は、参考資料として本申請に含めて提出することとした。

表 2.7.2-1 NemolizumabのPK、薬力学バイオマーカー、サイトカイン及び免疫原性を検討した臨床薬理試験一覧

相 資料区分 試験番号 実施国	試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間（投与期間） 使用した製剤	対象 被験者数	臨床薬理に関する評価項目	報告書の添付場所
第I相 評価資料 M525101-03 日本	非対照 個体間用量漸増 多施設共同試験	Nemolizumab 0.5 又は 1.0 mg/kg 単回皮下投与 100 mgバイアル	6歳以上13歳未満の小児AD患者 13例 0.5 mg/kg群：7例 1.0 mg/kg群：6例	血清中nemolizumab濃度 血清中nemolizumab抗体	2.7.6.1 (5.3.3.2-1)
第III相 評価資料 M525101-04 日本	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	Part A： Nemolizumab 30 mg/body プラセボ Q4Wで皮下投与 16週間（12週間） Part B： Nemolizumab 30 mg/body* Q4Wで皮下投与 52週間（48週間） 30 mgバイアル	6歳以上13歳未満の小児AD患者 Part A：89例 Nemolizumab群：45例 プラセボ群：44例 Part B：88例 Nemolizumab群：44例 プラセボ/nemolizumab群：44例	血清中nemolizumab濃度 血清中nemolizumab抗体	2.7.6.3 (5.3.5.1-1)
第I相 参考資料 M525101-05 日本	非盲検 多施設共同試験	Nemolizumab 60 mg/body 単回皮下投与 60 mg DCS	成人及び13歳以上の小児のAD患者 25例	血清中nemolizumab濃度 血漿中及び角層中サイトカイン濃度 血清中nemolizumab抗体	2.7.6.2 (5.3.4.2-1)
第II/III相 評価資料 M525101-11 日本	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 並行群間比較 多施設共同 長期投与試験	Part A： Nemolizumab 30 mg/body（LD：60 mg/body） Nemolizumab 60 mg/body プラセボ Q4Wで皮下投与 16週間（12週間） Part B： Part Aでnemolizumabを投与した被験者は同一用量 Part Aでプラセボを投与した被験者は nemolizumab 30 mg/body（LD：60 mg/body）又は60 mg/bodyをQ4Wで皮下投与 52週間（48週間） 30 mgバイアル	成人及び13歳以上の小児のPN患者 Part A：230例 Nemolizumab 30 mg群：77例 Nemolizumab 60 mg群：76群 プラセボ群：77例 Part B：218例 Nemolizumab 30 mg/30 mg群：72例 Nemolizumab 60 mg/60 mg群：73例 プラセボ/nemolizumab 30 mg群：36例 プラセボ/nemolizumab 60 mg群：37例	血清中nemolizumab濃度 血清中サイトカイン濃度 血清中nemolizumab抗体	2.7.6.5 (5.3.5.1-3)

*：投与開始44週後の来院時点で13歳以上、かつ治験薬投与日の体重が30.0 kg以上の被験者には、投与開始44週後以降、nemolizumab 60 mg/bodyを投与した。

AD：atopic dermatitis、DCS：dual chamber syringe、LD：loading dose、PK：pharmacokinetic(s)、Q4W：every 4 weeks

Nemolizumab 30 mg/30 mg群：Part A及びPart Bのいずれもnemolizumab 30 mg/bodyを投与

Nemolizumab 60 mg/60 mg群：Part A及びPart Bのいずれもnemolizumab 60 mg/bodyを投与

プラセボ/nemolizumab 30 mg群：Part Aではプラセボ、Part Bではnemolizumab 30 mg/bodyを投与

プラセボ/nemolizumab 60 mg群：Part Aではプラセボ、Part Bではnemolizumab 60 mg/bodyを投与

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の要約

ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験は実施しなかった。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 単回投与試験

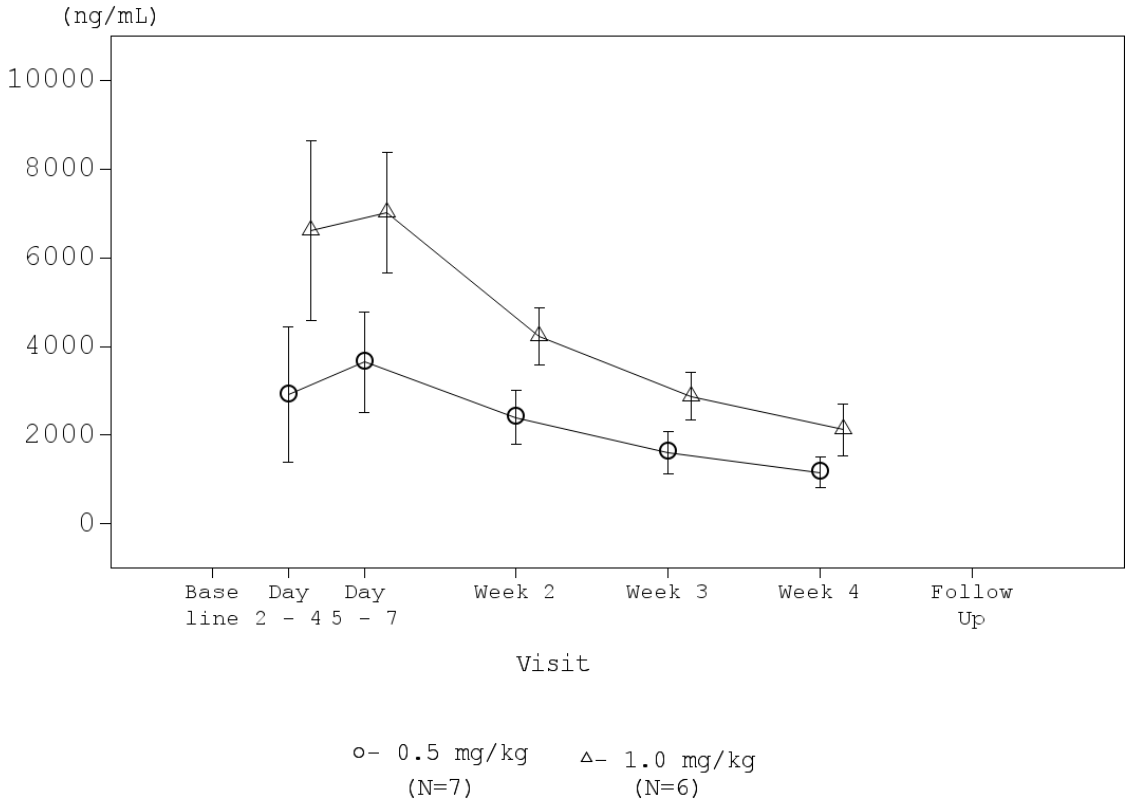
(1) 6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象とした単回皮下投与試験

試験番号：M525101-03 [5.3.3.2-1]（評価資料）

6歳以上13歳未満の小児AD患者に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濃度の経時推移（平均値 ± SD）を図 2.7.2-1に、PKパラメータを表 2.7.2-4に示した。

Nemolizumab 0.5 mg/kg又は1.0 mg/kgを単回皮下投与したときの平均血清中nemolizumab濃度は、投与5～7日後にC_{max}に到達した後、緩やかに低下した。また、C_{max}、AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}28d}$及びAUC_{inf}は投与量依存的に上昇した。

図 2.7.2-1 単回皮下投与時の血清中nemolizumab濃度の経時推移（平均値 ± SD）（薬物動態解析対象集団）（M525101-03試験、小児AD患者）



Follow up時点の血清中nemolizumab濃度は、1.0 mg/kg群の1例を除き、すべての被験者で定量下限未満のため、平均値は算出しなかった。

AD：atopic dermatitis、SD：standard deviation

5.3.3.2-1 Figure 14.4.1.2から引用

2.7.2.2.2.2 反復投与試験

(1) 6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象とした第III相試験

試験番号：M525101-04 [5.3.5.1-1]（評価資料）

既存治療で効果不十分なそう痒を有する6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象に、nemolizumabを30 mg/bodyを4週間隔で反復皮下投与したときのプラセボ対照期間（Part A：16週間）及び長期投与期間（Part B：52週間）でPKを評価した。

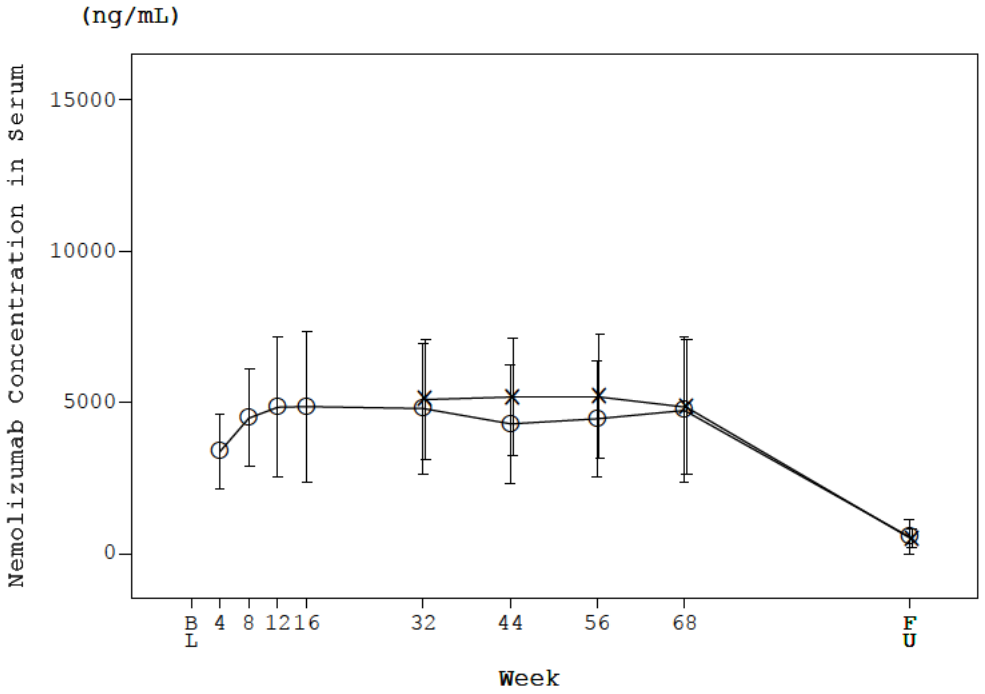
平均血清中nemolizumab濃度の推移を図 2.7.2-2に示した。Nemolizumab群の血清中トラフ濃度の平均*は、投与開始12週後が4.84 μg/mL、投与開始16週後が4.85 μg/mL、投与開始32週後が4.79 μg/mL、投与開始44週後が4.29 μg/mL、投与開始68週後が4.75 μg/mLであり、個々の被験者の血清中トラフ濃度の推移を踏まえ、血清中トラフ濃度は投与開始16週後には定常状態に到達したと考える（5.3.5.1-1 Table14.4.1.1）。また、ランダム化日の体重別の血清中nemolizumab濃度*の推移より、いずれの時点も、30 kg以上の患者と比較して、30 kg未満の患者の血清中nemolizumab濃度が高かった（5.3.5.1-1 Table14.4.1.4）。

*：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。

薬力学バイオマーカーについて、nemolizumab群では、投与開始4週後から12週後にかけてTARC値は上昇し、その後は経時的に低下した。プラセボ/nemolizumab群では、プラセボ対照期間中（Part A）はTARC値の上昇はみられなかったが、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始すると、投与開始24週後にかけてTARC値が上昇し、投与開始44週以降にはベースラインレベルまで低下した（5.3.5.1-1 Figure 14.3.3.2.2）。

有効性及び安全性と曝露の関係では、投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度の中央値以上及び未満別に、投与開始16週後のかゆみスコアの変化量及びEczema area and severity index（以下、EASI）合計スコア変化率を解析したところ、血清中nemolizumab濃度にかかわらず、かゆみ及び皮疹の改善効果は同程度であった（2.7.3.A.2.1.2(1)8)）。また、血清中nemolizumab濃度の中央値以上及び未満別の治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の発現例数が少なかったため、血清中nemolizumab濃度による違いは確認できなかった。また、注目すべき有害事象の発現割合でも血清中nemolizumab濃度による違いは認められなかった（2.7.4.5.2.1）。

図 2.7.2-2 4週間隔反復皮下投与時の血清中nemolizumab濃度の推移（平均値 ± SD）
（薬物動態解析対象集団*）（M525101-04試験、小児AD患者）



*：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。
Follow up corresponded to Week 76.
AD：atopic dermatitis、SD：standard deviation
5.3.5.1-1 Figure 14.4.1.2から引用

(2) 13歳以上のPN患者を対象とした第II/III相試験

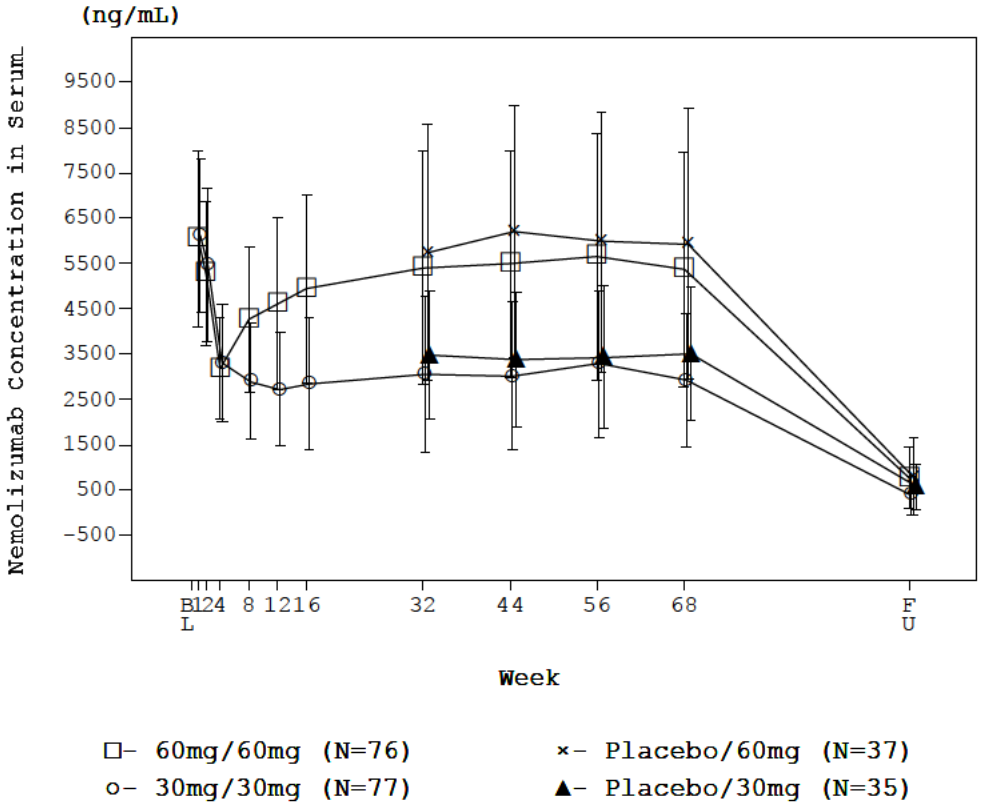
試験番号：M525101-11 [5.3.5.1-3]（評価資料）

既存治療で効果不十分なそう痒を有する13歳以上のPN患者を対象に、nemolizumab 60 mg/bodyを4週間隔又は初回はnemolizumab 60 mg/body、2回目以降はnemolizumab 30 mg/bodyを4週間隔で反復皮下投与したときのプラセボ対照期間（Part A：16週間）及び長期投与期間（Part B：52週間）でPKを評価した。平均血清中nemolizumab濃度の推移を図 2.7.2-3に、初回投与後のPKパラメータを表 2.7.2-4に示した。血清中トラフ濃度の平均は、いずれの用法でも投与開始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（5.3.5.1-3 Table14.3.7.1）。また、ランダム化日の体重別（60 kg未満、60 kg以上）の血清中nemolizumab濃度の推移より、nemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群は、いずれの時点でも60 kg未満の患者の血清

中nemolizumab濃度が高かった（5.3.5.1-3 Table14.3.7.4）。

有効性及び安全性と曝露の関係では、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peak pruritus-numerical rating scale（以下、PP-NRS）週平均の変化率の平均値及びinvestigator's global assessment （以下、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確認したところ、PP-NRS週平均変化率の平均値は、C_{max}及びAUC_{last}の第1四分位（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、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（2.7.3.B.3.6）。また、治験薬の投与中止、減量又は休薬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に、血清中nemolizumab濃度、C_{max}及びAUC_{last}による違いは認められなかった（2.7.4.5.2.2）。

図 2.7.2-3 4週間隔反復皮下投与時の血清中nemolizumab濃度の推移（平均値 ± SD）（薬物動態解析対象集団）（M525101-11試験、PN患者）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_7_2.sas Runtime: 20[redacted] 10:15:43

Follow up corresponded to Week 76.

PN：prurigo nodularis、SD：standard deviation

5.3.5.1-3 Figure 14.3.7.2から引用

2.7.2.2.3 母集団PK解析

(1) 6歳以上13歳未満の小児AD患者でのnemolizumabのPK評価（M525101-03試験及びM525101-04試験）

試験番号：KH22175 [5.3.3.5-1]（評価資料）

6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象としたnemolizumabの第I相試験（M525101-03試験）及び第III相試験（M525101-04試験）で、58名より取得した血清中nemolizumab濃度244点を対象に、13歳以上のAD患者の血清中nemolizumab濃度を表現する母集団PKモデルに対する当てはまりを検討した。

新規データに対する13歳以上のAD患者の母集団PKモデルの当てはまりを、Goodness of fit（GOF）プロットで検討した結果、母集団予測値（PRED）と実測値（DV）の関係ではやや過小予測する傾向であったが、血清中薬物濃度は基準線（y=x)を中心に分布しており、バイアスは小さかった。条件付き重み付き残差（CWRES）と投与後時間の関係ではやや時間に依存したバイアスを認めたが、バイアスは小さく0を中心に分布していた。また、個別予測値（IPRED）とDV、CWRESとPRED、並びに個別重み付き残差の絶対値（|IWRES|）とIPREDの関係では、バイアスをほぼ認めなかった（5.3.3.5-1 図2)。更に、1000個のシミュレーションデータでの95%予測区間と実測値との対応を検証した結果、実測値は予測値に良く含まれた（5.3.3.5-1 図3)。したがって、13歳以上のAD患者の母集団PKモデルに対するM525101-03試験及びM525101-04試験のデータの当てはまりは良好であり、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。

新規データを含め、総計527名より得た血清中nemolizumab濃度3482点のデータを用いて更新した最終モデルの母集団PKパラメータを表 2.7.2-2に示した。

表 2.7.2-2 新規データを含め更新した最終モデルの母集団PKパラメータ

パラメータ	単位	推定値	RSE（%）
CL/F	L/day	0.340	1.8
Covariate effect of ALB	–	–1.52	9.5
V/F	L	8.44	1.9
ka	1/day	0.548	8.8
個体間変動誤差			
Variance for CL/F	–	0.135	10.8
Variance for V/F	–	0.148	15.0
Variance for ka	–	0.404	17.4
Covariance for CL/F and V/F	–	0.0896	18.8
残差変動誤差			
Log normal error（CV）	%	16.6	4.1

RSE（%）= SE / Estimate × 100

ALB：albumin、CL/F：clearance、CV：coefficient of variation 、ka：absorption rate constant

RSE：relative standard error 、V/F：distribution volume

5.3.3.5-1 表2から改変

(2) 13歳以上のPN患者でのnemolizumabのPK評価（M525101-11試験）

試験番号：KH22383 [5.3.3.5-2]（評価資料）

13歳以上のPN患者を対象としたnemolizumabの第II/III相試験（M525101-11試験）で、153名より取得した血清中nemolizumab濃度905点を対象に、6歳以上のAD患者の血清中nemolizumab濃度を表現する母集団PKモデルに対する当てはまりを検討した。

新規データに対する母集団PKモデルの当てはまりをGOFプロットにより検討した結果、PREDとDVの関係では、血清中薬物濃度は基準線（y=x)を中心に分布しており、バイアスはほぼなかった。IPREDからの予測精度にバイアスは存在せず、血清中nemolizumab濃度を適切に表現できていると判断した。CWRESと投与後時間（TIME）の関係では、バイアスはほぼなく、0を中心に分布していた。CWRESとPREDの関係では、濃度に依存した予測のバイアスをやや認めたが、CWRESは0を中心に分布していた。また、|IWRES|にIPREDに依存したバイアスを認めなかった（5.3.3.5-2 図2)。更に、1000個のシミュレーションデータでの95%予測区間と実測値との対応を検証した結果、実測値は予測値に良く含まれた（5.3.3.5-2 図3及び5.3.3.5-2 図4)。

以上より、6歳以上のAD患者の母集団PKモデルは、13歳以上のPN患者でのnemolizumabのPKを良好に表現するモデルであり、6歳以上のAD患者と13歳以上のPN患者では、同様の薬物動態を示すと考えられた。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

血清中の抗薬物抗体(以下、ADA)を測定し、免疫原性を評価した。ADA陽性の被験者は、Shankar[1)]の定義に基づき、以下のいずれかに該当する者とした。

- 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、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陽性の被験者と定義した。
- 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、初回投与以降のconfirmatory試験の結果が陽性と判定され、そのときの抗体価（titer）が投与開始前の抗体価（titer）の4倍以上の値を示したときは、ADA陽性の被験者と定義した。

(1) 6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象とした単回投与試験（M525101-03試験）

Nemolizumab 0.5 mg/kg群（n=7）の1例が、フォローアップ（78日目）時点でADA陽性と判定された。Nemolizumab 0.5 mg/kg群のフォローアップ時の血清中nemolizumab濃度は、当該被験者を含め、全例が定量下限（100 ng/mL）未満であった。Nemolizumab 1.0 mg/kg群（n=6）では、ADA陽性の被験者はみられなかった。Nemolizumab中和抗体が陽性と判定された被験者は、いずれの投与群でもみられなかった（5.3.3.2-1 Listing 16.2.5.2)。

(2) 6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象とした第III相試験（M525101-04試験）

Part A及びPart Bを通して、nemolizumab 30 mg群ではADA陽性と判定された被験者はみら

れなかった。

プラセボ/nemolizumab群の1例が投与開始16週後（nemolizumab初回投与日）のconfirmatory試験の結果で陽性と判断されたが、それ以降のconfirmatory試験の結果が陽性と判断されず、ADA陽性には該当しないと判断した。

Nemolizumab中和抗体が陽性と判定された被験者は、いずれの投与群でもみられなかった。

(3) 13歳以上のAD患者を対象としたサイトカイン試験（M525101-05試験）

本試験では、ADA陽性と判定された被験者はみられなかった。

(4) 13歳以上のPN患者を対象とした第II/III相試験（M525101-11試験）

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陽性と判定された。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が37例中1例であった。

プラセボ/nemolizumab 30 mg 群又はプラセボ/nemolizumab 60 mgで、confirmatory試験の結果が陽性を判断された被験者は、それぞれ35例中3例及び37例中3例であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.9.2）。その内、nemolizumab投与開始前のconfirmatory試験が陽性と判断されたが、それ以降のconfirmatory試験で陽性と判定されなかった被験者（2例）又は陽性と判断されたが、そのときの抗体価（titer）がnemolizumab投与開始前の抗体価（titer）の4倍未満であった被験者（1例）は、ADA陽性には該当しないと判断した（5.3.5.1-3 Table 14.3.9.3）。

ADA陽性の被験者の血清中nemolizmab濃度推移は、nemolizumab中和抗体が陽性と判断された被験者を除き、陰性と判定された被験者とほぼ同様の推移を示した（5.3.5.1-3 Figure 14.3.7.5）。

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。Nemolizumab中和抗体が陽性と判断された被験者の血清中nemolizmab濃度推移は、投与開始16週後まではADA陰性と判断された被験者とほぼ同様の推移を示していたが、中和抗体が認められた投与開始32週後以降は定量下限（100 ng/mL）未満であった。その後、フォローアップまで、ADA及び中和抗体は陽性と判定された。また、当該被験者のPP-NRS変化率、かゆみスコア及びIGAの改善は、中和抗体陽性以前からみられなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.9.3及びListing 16.2.6.1）。

2.7.2.4.2 サイトカイン

(1) 13歳以上のAD患者を対象としたサイトカイン試験（M525101-05試験）

13歳以上のAD患者に、nemolizumab 60 mg/body（dual chamber syringe 1本）を腹部に単回皮下投与し、表 2.7.2-3に示した血漿中及び角層中のサイトカイン濃度を測定した。Nemolizumabの単回皮下投与により、血漿中のCCL17/TARCの増加がみられ、一部の被験者ではCCL17/TARCに加えて、Th2系を中心としたサイトカインの増加が認められたが、これらのサイトカインの変動とPP-NRS及びEASIの変動に相関は認められなかった。また、Th17系サイトカインであるIL-6は、血漿中では定量下限未満の被験者が多く、明らかな変動はみられなかったが、角層中の変化率の中央値は、2週後から低下して8週後で最小値-42.69%を示した。（2.7.6.2）。

表 2.7.2-3 M525101-05試験で測定したサイトカイン

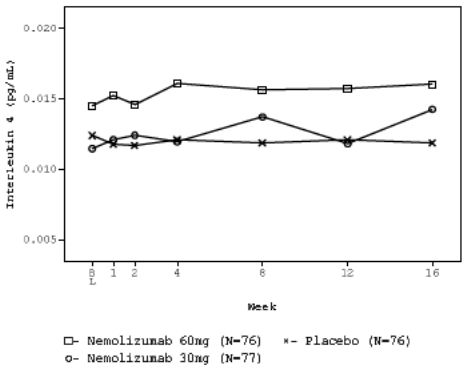
血漿中 サイトカイン	Th1	IL-12p70、TNF-α
	Th2	IL-4 、 IL-5 、 IL-13 、 IL-31* 、 CCL17/TARC 、 CCL18/PARC 、 CCL22/MDC 、 CCL26/Eotaxin-3*、TSLP
	Th17	IL-6、IL-17A、IL-23p19、
	採血ポイント	治験薬投与2週間前、治験薬投与前、治験薬投与1週後、2週後、4週後、8週後
角層中 サイトカイン	Th1	TNF-α
	Th2	IL-4、IL-13、CCL17/TARC、
	Th17	IL-6*、IL-17A、
	採取ポイント	治験薬投与前、治験薬投与2週後、4週後、8週後
*：測定法バリデーションの結果、血漿中IL-31及びCCL26/Eotaxin-3並びに角層中IL-6は、測定値による評価は可能であったが、他の測定項目は真度が±30%を超えたため、測定値による絶対評価ではなく、相対評価とした。		

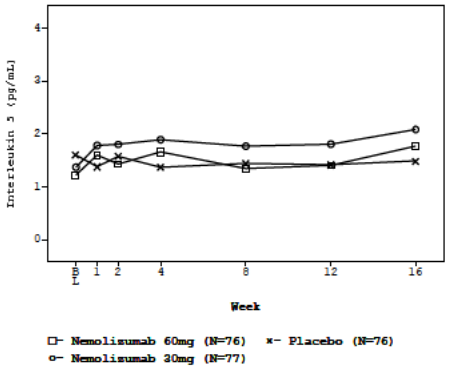
(2) 13歳以上のPN患者を対象とした第II/III相試験（M525101-11試験）

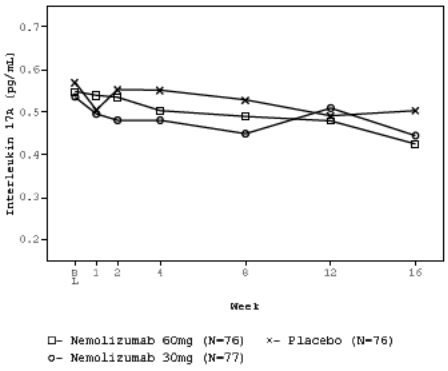
13歳以上のPN患者に、nemolizumab 30 mg/body（初回のみ60 mg/body）又は60 mg/bodyを4週間隔で反復皮下投与したときの血清中のIL-4、IL-5、IL-17A、IL-22及びIL-31濃度を測定した。測定用の採血は、治験薬投与前、投与開始1週後、2週後、4週後、8週後、12週後、16週後、32週後、44週後、56週後及び68週後に実施した。

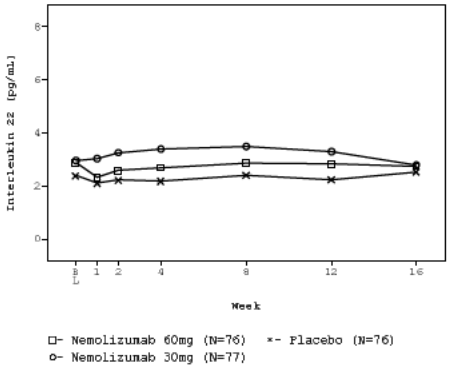
投与開始16週後までの血清中サイトカイン濃度の推移を図 2.7.2-4に、各測定時点の要約統計量を表 2.7.2-5に示した。各サイトカインの測定値は被験者間のバラツキが大きく、臨床的に重要なnemolizumabと関連のある変化又は傾向はみられなかった。

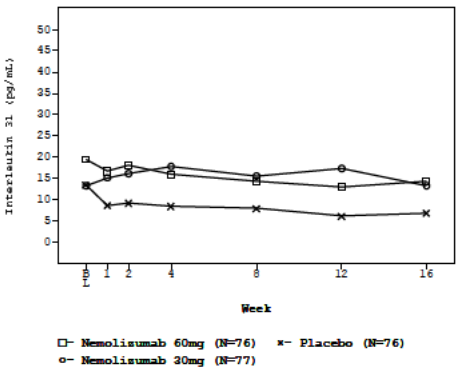
図 2.7.2-4 血清中サイトカイン濃度の推移（中央値）（サイトカイン解析対象集団）
(M525101-11試験、PN患者)











Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_6_3.sas Runtime: 20[redacted] 10:12:46

PN：prurigo nodularis

5.3.5.1-3 Figure 14.3.6.3から改変

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-4 AD患者又はPN患者のnemolizumab初回投与後のノンコンパートメント解析で算出したPKパラメータの要約

試験番号（実施国）	目的 デザイン	被験者数 被験者の種類 年齢の平均値	Nemolizumab の投与量及び投与方法（用法・用量）	PK パラメータ、平均値（標準偏差）									添付資料番号
				C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}28d}$（μg·day/mL）	AUC_{last}（μg·day/mL）	AUC_{inf}（μg·day/mL）	t_{max}（day）	$t_{1/2}$（day）	MRT（day）	CL/F（mL/day/kg）	Vd/F（mL/kg）	
M525101-03（日本）	安全性 PK 有効性 非対照 個体間用量漸増 多施設共同	13 例 0.5 mg/kg 群：7 例 1.0 mg/kg 群：6 例 AD 患者 6～11 歳及び 6～12 歳*	0.5 mg/kg 単回 皮下投与	3.65 (1.17) n=6	64.32 (17.78) n=6	64.17 (18.00) n=6	86.92 (28.34) n=6	4.5 (2-6) n=6	13.17 (3.20) n=6	20.70 (3.99) n=6	6.27 (1.91) n=6	116.02 (35.92) n=6	5.3.3.2-1 (2.7.6.1)
			1.0 mg/kg 単回 皮下投与	7.40 (1.49) n=6	121.38 (19.96) n=6	132.30 (40.38) n=6	168.97 (45.33) n=6	3.5 (2-6) n=6	13.93 (5.25) n=6	20.57 (6.57) n=6	6.30 (1.84) n=6	119.00 (23.80) n=6	
M525101-05（日本）	臨床薬理 非盲検 多施設共同試験	25 例 60 mg/body AD 患者 35.2 歳	60 mg/body 単回 皮下投与	6.47 (1.79) n=25	114.47 (33.10) n=25	170.37 (60.10) n=25	-	7.0 (5-9) n=25	-	-	-	-	5.3.4.2-1 (2.7.6.2)
M525101-11（日本）	有効性 安全性 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	153 例 30 mg/body：77 例 60 mg/body：76 例 PN 患者 52.0 歳及び 48.3 歳	LD:60 mg/body MD:30 mg/body Q4W 皮下投与	6.22 (1.77) n=77	121.05 (37.11) n=66	121.29 (35.43) n=77	-	7.0 (4-14) n=77	-	-	-	-	5.3.5.1-3 (2.7.6.5)
			60 mg/body Q4W 皮下投与	6.13 (1.92) n=76	119.61 (33.92) n=58	118.86 (35.69) n=76	-	7.0 (5-14) n=76	-	-	-	-	

平均値（標準偏差）、ただしt_{max}は中央値（範囲）、AD：atopic dermatitis、LD：：loading dose、MD：maintenance dose、PK：pharmacokinetic(s)、PN：prurigo nodularis、Q4W：every 4 weeks

*：M525101-03試験の年齢は範囲

5.3.3.2-1 Table 14.1.4及びTable 14.4.2、5.3.4.2-1 Table 14.1.4及びTable 14.4.2、5.3.5.1-3 Table 14.1.4.1及びTable 14.3.8から改変

表 2.7.2-5 PN患者にnemolizumabを反復皮下投与した時の血清中サイトカイン濃度（サイトカイン解析対象集団）（M525101-11試験）

サイトカイン	投与群	投与開始前	投与開始1週後	投与開始2週後	投与開始4週後	投与開始8週後	投与開始12週後	投与開始16週後	投与開始32週後	投与開始44週後	投与開始56週後	投与開始68週後
IL-4（pg/mL）	30 mg/30 mg	0.015 (0.0101) 77	0.015 (0.0089) 77	0.015 (0.0100) 77	0.017 (0.0115) 76	0.016 (0.0107) 75	0.016 (0.0117) 74	0.016 (0.0105) 72	0.016 (0.0118) 71	0.017 (0.0128) 69	0.016 (0.0129) 67	0.014 (0.0084) 65
	60 mg/60 mg	0.017 (0.0112) 76	0.017 (0.0134) 76	0.017 (0.0118) 76	0.018 (0.0089) 76	0.017 (0.0100) 76	0.018 (0.0098) 76	0.018 (0.0096) 74	0.018 (0.0111) 72	0.017 (0.0100) 70	0.017 (0.0096) 69	0.017 (0.0093) 67
	プラセボ/30 mg	0.014 (0.0082) 36	0.013 (0.0073) 36	0.013 (0.0071) 36	0.015 (0.0114) 36	0.014 (0.0096) 36	0.013 (0.0073) 36	0.014 (0.0093) 36	0.016 (0.0122) 35	0.015 (0.0101) 35	0.015 (0.0096) 35	0.014 (0.0077) 35
	プラセボ/60 mg	0.018 (0.0125) 37	0.016 (0.0107) 37	0.017 (0.0119) 37	0.016 (0.0115) 37	0.017 (0.0135) 37	0.017 (0.0150) 37	0.019 (0.0165) 37	0.017 (0.0158) 35	0.018 (0.0155) 35	0.018 (0.0166) 35	0.019 (0.0198) 33
IL-5（pg/mL）	30 mg/30 mg	2.384 (2.2637) 77	2.413 (2.6411) 77	2.825 (3.9045) 77	3.417 (4.7862) 76	2.784 (3.7489) 75	2.681 (3.2348) 74	2.934 (2.8848) 72	2.911 (4.8836) 71	1.972 (1.5188) 69	1.739 (1.4679) 67	1.604 (1.1227) 65
	60 mg/60 mg	2.502 (4.4598) 76	2.850 (7.2657) 76	2.039 (1.6661) 76	2.383 (2.7235) 76	1.999 (1.6621) 76	2.073 (1.7182) 76	2.121 (1.9349) 74	1.870 (1.6014) 72	2.007 (2.2355) 70	1.909 (1.9699) 69	1.560 (1.4169) 67
	プラセボ/30 mg	2.405 (2.0956) 36	2.023 (2.3431) 36	1.995 (1.6594) 36	2.556 (3.6117) 36	1.948 (1.6536) 36	1.841 (1.4834) 36	1.883 (1.3907) 36	2.329 (2.0687) 35	2.616 (3.3309) 35	2.274 (2.2281) 35	1.802 (1.6085) 35
	プラセボ/60 mg	1.893 (1.4373) 37	1.850 (1.4305) 37	1.956 (1.6374) 37	1.970 (1.6437) 37	2.352 (2.6321) 37	2.116 (2.0868) 37	1.926 (1.6317) 37	1.784 (1.2726) 35	1.973 (1.9816) 35	1.670 (1.1549) 35	1.947 (1.7359) 33
IL-17A（pg/mL）	30 mg/30 mg	0.727 (0.6098) 77	0.633 (0.4759) 77	0.720 (0.8559) 77	0.672 (0.5169) 76	0.661 (0.6703) 75	0.741 (0.6754) 74	0.620 (0.4942) 72	0.829 (1.5384) 71	0.498 (0.3786) 69	0.530 (0.4455) 67	0.591 (0.4518) 65
	60 mg/60 mg	0.654 (0.4848) 76	0.687 (0.5709) 76	0.652 (0.4648) 76	0.702 (0.6306) 76	0.605 (0.5363) 76	0.587 (0.4237) 76	0.544 (0.3947) 74	0.479 (0.2967) 72	0.616 (0.7410) 70	0.519 (0.4197) 69	0.494 (0.3239) 67
	プラセボ/30 mg	0.755 (0.5077) 36	0.852 (0.7678) 36	0.826 (0.7458) 36	0.816 (0.7815) 36	0.762 (0.6545) 36	0.823 (0.8968) 36	0.661 (0.5018) 36	0.549 (0.5516) 35	0.533 (0.4834) 35	0.496 (0.4331) 35	0.541 (0.4563) 35
	プラセボ/60 mg	0.843 (0.9838) 37	0.759 (0.7740) 37	0.789 (0.6828) 37	0.667 (0.4595) 37	0.763 (0.6536) 37	0.661 (0.5152) 37	0.681 (0.5575) 37	0.677 (1.3001) 35	0.835 (1.5516) 35	0.604 (0.5021) 35	0.563 (0.4257) 33

平均（標準偏差）、例数

PN：prurigo nodularis

5.3.5.1-3 Table 14.3.6.2から改変

表 2.7.2-5 PN患者にnemolizumabを反復皮下投与した時の血清中サイトカイン濃度（サイトカイン解析対象集団）（M525101-11試験） （続き）

サイトカイン	投与群	投与開始前	投与開始1週後	投与開始2週後	投与開始4週後	投与開始8週後	投与開始12週後	投与開始16週後	投与開始32週後	投与開始44週後	投与開始56週後	投与開始68週後
IL-22（pg/mL）	30 mg/30 mg	7.43 (15.199) 77	9.52 (23.591) 77	11.16 (25.420) 77	16.42 (40.383) 76	15.18 (39.278) 75	13.29 (32.155) 74	12.09 (30.974) 72	9.01 (25.353) 71	8.65 (26.587) 69	8.21 (26.779) 67	6.67 (19.505) 65
	60 mg/60 mg	9.53 (28.003) 76	11.76 (29.635) 76	11.34 (29.117) 76	11.88 (27.851) 76	12.13 (30.046) 76	12.90 (30.048) 76	7.88 (14.612) 74	5.22 (8.634) 72	5.36 (10.072) 70	4.45 (5.544) 69	4.92 (7.589) 67
	プラセボ/30 mg	11.45 (19.841) 36	8.93 (16.941) 36	8.91 (17.647) 36	8.27 (13.561) 36	6.73 (11.885) 36	5.52 (7.880) 36	4.84 (6.626) 36	9.23 (23.922) 35	6.80 (13.874) 35	8.00 (20.526) 35	9.03 (33.406) 35
	プラセボ/60 mg	3.86 (4.624) 37	3.04 (2.931) 37	5.65 (11.317) 37	4.83 (8.510) 37	4.88 (8.576) 37	5.04 (10.890) 37	5.27 (12.693) 37	8.65 (22.005) 35	5.91 (7.464) 35	5.68 (7.742) 35	8.29 (14.798) 33
IL-31（pg/mL）	30 mg/30 mg	121.2 (246.84) 77	135.4 (273.34) 77	118.4 (246.56) 77	135.2 (265.10) 76	110.6 (237.77) 75	100.2 (221.76) 74	92.6 (217.07) 72	114.3 (239.74) 71	130.1 (245.24) 69	160.3 (303.36) 67	156.8 (277.95) 65
	60 mg/60 mg	124.8 (257.08) 76	122.1 (257.91) 76	117.6 (249.42) 76	112.8 (240.46) 76	105.4 (238.63) 76	99.6 (234.57) 76	95.2 (233.46) 74	112.7 (250.61) 72	125.7 (265.41) 70	157.9 (300.07) 69	152.6 (308.45) 67
	プラセボ/30 mg	172.7 (336.67) 36	167.6 (330.64) 36	172.1 (333.42) 36	168.0 (332.83) 36	154.8 (324.61) 36	155.9 (330.71) 36	154.5 (326.23) 36	162.4 (328.62) 35	169.8 (332.54) 35	171.2 (329.05) 35	169.4 (328.55) 35
	プラセボ/60 mg	50.5 (79.96) 37	45.3 (72.47) 37	48.1 (99.34) 37	43.3 (76.62) 37	63.3 (183.18) 37	62.3 (179.01) 37	55.6 (176.19) 37	29.8 (61.96) 35	41.9 (113.64) 35	43.6 (90.75) 35	32.9 (42.51) 33

平均（標準偏差）、例数

PN：prurigo nodularis

5.3.5.1-3 Table 14.3.6.2から改変

2.7.2.6 参考文献

1) 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.

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）

2.7.3 臨床的有効性
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
BSA	Body surface area：体表面積
CDLQI	Children’s dermatology life quality index：小児用DLQI
CI	Confidence interval：信頼区間
DCS	Dual chamber syringe：デュアルチャンバーシリンジ
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
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FU	Follow up：フォローアップ
HADS	Hospital anxiety and depression scale
ISI	Insomnia severity index
mEASI	Modified EASI
MMRM	Mixed effect model for repeated measures：混合効果モデル
NRS	Numerical rating scale：数値評価尺度
POEM	Patient-oriented eczema measure
Q4W	Every 4 weeks：4週ごと
QOL	Quality of life：生活の質
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
sIGA	Static investigator’s global assessment
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine：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
VAS	Visual analogue scale：視覚アナログ尺度
WPAI-AD	Work productivity and activity impairment-atopic dermatitis
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
プラセボ/nemolizumab群	ランダム化日から投与開始12週後まではプラセボ、投与開始16週後以降はnemolizumab 30 mg/bodyを投与した群

目次

頁
2.7.3.A 臨床的有効性 4
2.7.3.A.1 背景及び概観 4
2.7.3.A.1.1 有効性評価の臨床試験データパッケージ 4
2.7.3.A.1.2 臨床試験のデザイン 5
2.7.3.A.1.3 対象患者の設定根拠 6
2.7.3.A.1.4 治療方法 7
2.7.3.A.1.4.1 治療方法の設定根拠 8
2.7.3.A.1.5 有効性の評価項目 9
2.7.3.A.1.5.1 有効性評価項目の設定根拠 10
2.7.3.A.1.6 統計解析 11
2.7.3.A.1.6.1 解析対象集団 11
2.7.3.A.1.6.2 解析方法（主要評価項目） 12
2.7.3.A.1.6.3 欠測データの取扱い 12
2.7.3.A.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.A.2.1 国内で実施した小児AD患者を対象としたM525101-04試験（5.3.5.1-1） 12
2.7.3.A.2.1.1 患者の内訳及び人口統計学的特性 12
2.7.3.A.2.1.2 有効性評価 13
2.7.3.A.2.2 国内で実施した13歳以上のAD患者を対象とした第III相試験 26
2.7.3.A.3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.3.A.3.1 試験対象集団 26
2.7.3.A.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較 26
2.7.3.A.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異 27
2.7.3.A.3.1.3 試験から脱落した被験者の内訳 27
2.7.3.A.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 27
2.7.3.A.3.2.1 そう痒に関する評価項目（かゆみスコア、そう痒NRS） 28
2.7.3.A.3.2.2 皮膚症状に関する評価項目（EASI、sIGA） 29
2.7.3.A.3.2.3 QOLに関する評価項目（DLQI［CDLQI］） 29
2.7.3.A.3.3 部分集団における結果の比較 29
2.7.3.A.3.4 レスキュー治療 31
2.7.3.A.3.5 長期投与時の有効性 32
2.7.3.A.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 33
2.7.3.A.4.1 推奨用法・用量 33
2.7.3.A.4.2 推奨用法・用量の設定根拠 33
2.7.3.A.5 効果の持続、耐薬性 34
2.7.3.A.5.1 免疫原性が有効性に与える影響 34
2.7.3.A.6 付録 35
2.7.3.A.7 参考文献 46

2.7.3.A 臨床的有効性

2.7.3.A.1 背景及び概観

2.7.3.A.1.1 有効性評価の臨床試験データパッケージ

30 mgバイアル製剤の6歳以上13歳未満の小児アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（以下、小児AD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、国内で実施した第III相試験（以下、M525101-04試験）で評価した。

有効性の臨床データパッケージを構成する評価資料1試験及び参考資料2試験の概要を表2.7.3.A-1に示した。また、M525101-04試験の詳細は、2.7.6.3に記載した。

「ミチーガ皮下注用60 mgシリンジ」は、2022年3月28日に、成人及び13歳以上の小児AD患者（以下、13歳以上のAD患者）を対象に、nemolizumabのADに伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）を効能・効果として製造販売承認を取得した。当該承認申請時に、臨床的有効性の評価資料とした3試験（国際共同第II相試験［以下、CIM003JG試験］、国内第III相試験［以下、M525101-01試験］、国内長期投与試験［以下、M525101-02試験］）の内、本申請では、M525101-01試験及びM525101-02試験を参考資料とした（eCTD受付番号：320624001）。

表 2.7.3.A-1 有効性を評価した臨床試験の概要

相 資料区分 試験番号 実施国	試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間（投与期間） 使用した製剤	対象 被験者数：登録数（完了数）	主要評価項目	報告書の添付場所（2.7.6の番号）
第III相 評価資料 M525101-04 日本	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	Part A： Nemolizumab（30 mg/body）又はプラセボをQ4Wで上腕部、腹部又は大腿部に反復皮下投与 16週間（12週間） Part B： Nemolizumab（30 mg/body）*1をQ4Wで上腕部、腹部又は大腿部に反復皮下投与 52週間（48週間） 30 mgバイアル	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する6歳以上13歳未満の小児AD患者 Part A：89例（89例） Nemolizumab群45例（45例） プラセボ群44例（44例） Part B：88例（84例） Nemolizumab群44例（43例） プラセボ/nemolizumab群 44例（41例）	投与開始16週後のかゆみスコア変化量	5.3.5.1-1 (2.7.6.3)

表 2.7.3.A-1 有効性を評価した臨床試験の概要（続き）

相 資料区分 試験番号 実施国	試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間（投与期間）	対象 被験者数：登録数（完了数）	主要評価項目	報告書の添付場所（2.7.6の番号）
第III相 参考資料 M525101-01 日本	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	Part A： Nemolizumab（60 mg/body）又はプラセボをQ4Wで腹部に反復皮下投与 16週間（12週間） Part B： Nemolizumab（60 mg/body）をQ4Wで腹部に反復皮下投与 52週間（48週間） 60 mg DCS	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する13歳以上のAD患者 Part A：215例（206例） Nemolizumab群143例（139例） プラセボ群72例（67例） Part B：206例（194例） Nemolizumab群139例（130例） プラセボ/nemolizumab群 67例（64例）	投与開始16週後のそう痒VAS変化率	–
第III相 参考資料 M525101-02 日本	非対照 多施設共同 長期投与試験	Nemolizumab（60 mg/body）をQ4Wで上腕部、腹部又は大腿部に反復皮下投与 （自己注射時：腹部又は大腿部） 52週間（48週間） 60 mg DCS	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する13歳以上のAD患者 医療従事者群：44例（41例） 自己注射群*2：44例（37例）	–	–

AD：atopic dermatitis、DCS：dual chamber syringe、Q4W：every 4 weeks、VAS：visual analogue scale

*1：投与開始44週後に13歳かつ治験薬投与日の体重が30.0 kg以上の被験者には、投与開始44週後以降は、nemolizumab 60 mg/bodyを皮下投与した。

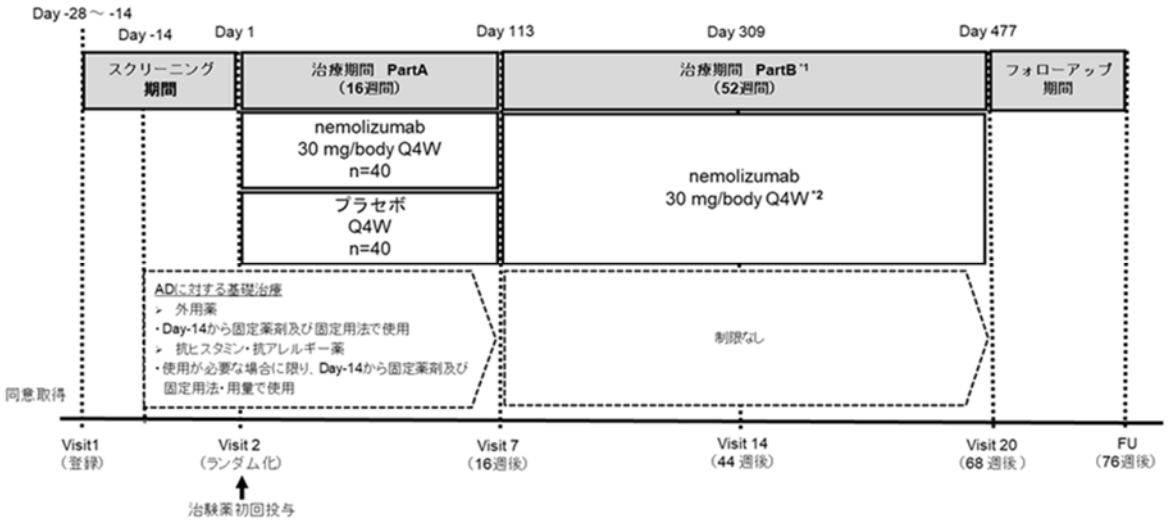
*2：投与開始8週後までは医療従事者が投与した。

2.7.3.A.1.2 臨床試験のデザイン

M525101-04試験のデザインを図 2.7.3.A-1に示した。

M525101-04試験は、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験のデザインで16週間（以下、Part A）の試験を実施後、nemolizumabを52週間投与する（以下、Part B）デザインとした。Part Aでは、nemolizumab 30 mg/bodyを4週ごと（以下、Q4W）に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、安全性を確認した。Part Bでは、nemolizumab 30 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、ADに対する外用薬の基礎治療として、Part Aでは、medium又はstrongクラスのステロイド外用薬（以下、TCS）及び/又はカルシニューリン阻害外用剤（以下、TCI）0.03%を固定薬剤・固定用法で併用した。

図 2.7.3.A-1 試験のデザイン（M525101-04試験）



AD：atopic dermatitis、FU：follow up、Q4W：every 4 weeks

*1：Part Aを完了した被験者は、Part Bへ移行した。

*2：投与開始44週後に13歳かつ治験薬投与日の体重が30.0 kg以上の被験者には、投与開始44週後以降は、nemolizumab 60 mg/bodyを皮下投与した。

2.7.3.A.1.3 対象患者の設定根拠

M525101-04試験は、既存治療で効果不十分なそう痒を有する6歳以上13歳未満の小児AD患者（以下、小児AD患者）を対象とした。M525101-04試験の対象疾患、対象患者の年齢及びADの重症度に関する選択基準／除外基準を表 2.7.3.A-2に示した。

ADの有症率は小児で高く[1)]、幼児期よりも学童期で症状が悪化する傾向がみられると報告されている[2)]。先行して実施したM525101-01試験では、13歳以上の既存治療で効果不十分なADに伴うそう痒を有する患者で、nemolizumabの有効性が検証され、安全性が確認されたことから、M525101-04試験では、13歳未満の小児患者を対象にした。また、有効性の主要評価項目はかゆみスコアのため、患者自身がかゆみを適切に評価できると考えられる6歳を下限とした。ADの重症度に関する選択基準の内、(2)～(6)は、ADのそう痒を十分にコントロールできない、又は内服薬でそう痒が治療できない患者、すなわち中等度以上のそう痒を有するAD患者が、nemolizumabの治療対象となると考え、設定した。

M525101-01試験、M525101-02試験の対象疾患、対象患者の年齢及びADの重症度に関する選択基準／除外基準は表 2.7.3.A-9に示した。

表 2.7.3.A-2 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／除外基準（M525101-04試験）

対象疾患	ADに伴う既存治療で効果不十分なそう痒
年齢（同意取得時、ランダム化時）	6歳以上13歳未満の患者
ADの重症度に関する選択基準	(1) ADの診断基準（Hanifin&Rajka）[3]に基づいてADと診断された患者 (2) 過去1年以内にADに対して、適切なランクのTCS又はTCIを固定の用法で4週間以上治療をしたが、そう痒が残存していた（医師がかゆみスコアを3以上と判断した）患者 (3) 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬による内服治療に関して、以下の1)又は2)の基準を満たす患者 1) 過去1年以内にADのそう痒に対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定の用法・用量で2週間以上治療をしたが、そう痒が残存していた（医師がかゆみスコアを3以上と判断した）患者 2) 抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬で治療できない患者（過敏症・禁忌等） (4) 登録日のかゆみスコアが3以上の患者 (5) ランダム化日2日前からランダム化日の3日間のかゆみスコアの内、2日が3以上、かつ、残りの1日が2以上の患者 (6) 以下に示すアトピー性皮膚炎の基礎治療が適切にできている患者 1) mediumクラスのTCS、strongクラスのTCS又はTCI 0.03% 2) 全身性の抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬
ADの重症度に関する除外基準	EASIが10未満の患者

AD : atopic dermatitis、EASI : eczema area and severity index、TCI : topical calcineurin inhibitor、TCS : topical corticosteroids

2.7.3.A.1.4 治療方法

Nemolizumabの用法・用量、投与方法、ADに対する併用治療及びレスキュー治療を表 2.7.3.A-3に示した。

M525101-04試験のPart Aでは、nemolizumab 30 mg/body又はプラセボをQ4Wで、上腕部、腹部又は大腿部（病変部位を除く）へ皮下投与した。M525101-04試験のPart Bでは、nemolizumab 30 mg/bodyをQ4Wで、上腕部、腹部又は大腿部（病変部位を除く）へ皮下投与した。なお、投与開始44週後に13歳かつ治験薬投与日の体重が30.0 kg以上の被験者には、投与開始44週後以降は、nemolizumab 60 mg/bodyを投与した。

M525101-01試験、M525101-02試験のnemolizumabの用法・用量、投与方法、ADに対する併用治療及びレスキュー治療は表 2.7.3.A-10に示した。

表 2.7.3.A-3 Nemolizumabの用法・用量、投与方法、ADに対する併用治療及びレスキュー治療（M525101-04試験）

用法用量	Nemolizumab 30 mg/body、Q4W
投与部位	上腕部、腹部又は大腿部（病変部位を除く）
投与方法	ランダム化日以降の来院時（Q4W）に、治験薬（nemolizumab 30 mg又はプラセボ）1バイアルにつき投与液*0.6 mLを1本のシリンジに吸引し、上腕部、腹部又は大腿部（病変部位を除く）に皮下投与した。投与開始44週後に13歳かつ治験薬投与日の体重が30.0 kg以上の被験者には、投与開始44週後以降は、2バイアル（nemolizumab 60 mg）を1本のシリンジに吸引し、上腕部、腹部又は大腿部（病変部位を除く）に皮下投与した。 *：投与液は、治験薬1バイアルに注射用水0.9 mLを加えて調製した。
ADに対する併用治療	以下の薬剤の使用を許容した。 Part A： 保湿・保護剤、weakクラスのTCS。 ランダム化14日以上前からmedium若しくはstrongクラスのTCS又はTCI 0.03%を固定薬剤・固定用法で継続使用（ランダム化以降、皮疹の症状に応じて、以下の薬剤・用法の変更は可）。 － 用法を減ずること（連日併用から隔日併用への変更、1日の投与回数を減らすこと、休薬、中止等） － 用法を減じた場合、ランダム化時点の用法に戻すこと － 薬剤を休薬・中止した後に、同じ薬剤の使用を再開すること －TCSのランクを下げること －TCSのランクを下げた場合、ランダム化時点で使用していた薬剤に戻すこと ランダム化14日以上前から全身性の抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬を固定薬剤及び固定用法で継続使用（治験責任医師又は治験分担医師が抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の使用を必要と判断した場合のみ）。 Part B： ADに対する外用治療及び抗ヒスタミン・抗アレルギー薬の治療の制限はしなかった。
ADに対するレスキュー治療	Part A：ランダム化日以降、ADの皮疹の悪化の有害事象が認められた場合、当該有害事象に対し、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、mediumクラス以上のTCS及びTCI 0.03%によるレスキュー治療をした。 Part B：ADに対するレスキュー治療は規定しなかった。

AD：atopic dermatitis、Q4W：every 4 weeks、TCI：topical calcineurin inhibitor、TCS：topical corticosteroids

2.7.3.A.1.4.1 治療方法の設定根拠

M525101-04試験の用量、用法、治療期間及びフォローアップ（以下、FU）期間の設定根拠を以下に示した。

(1) 用量

一般的に、抗体製剤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[4)]。

小児AD患者を対象とした第I相試験（以下、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が、20歳以上50歳未満の成人AD患者を対象とした第I相試験（以下、CIM001JP試験）の薬物動態と同様であることが確認された。18歳以上のAD患者を対象としたCIM003JG試験の結果より、13歳以上のAD患者を対象としたM525101-01試験では、nemolizumab 0.5～2.0 mg/kgの範囲で投与可能と考えた。成人の体重分布を踏まえ、nemolizumab 60 mg/bodyを成人の用量に設定した結果、M525101-01試験のPart A（プラセボ対照期間）で、nemolizumabの有効性が検証され、安全性が確認された。したがって、小児も成人と同様に、nemolizumab 0.5～2.0 mg/kgの範囲で投与可能と考え、6歳以上13歳未満の体重分布[5)]を踏まえ、nemolizumab 30 mg/bodyを小児の用量とした。また、13歳以上のADに伴うそう痒の用法・用量は、nemolizumab 60 mg/bodyであることから、nemolizumab 30 mg/bodyから60 mg/bodyへ切り替え時の有効性及び安全性の情報を取得するため、M525101-04試験では、投与開始44週後に13歳かつ治験薬投与日の体重が30.0 kg以上の被験者には、nemolizumab 60 mg/bodyを投与することとした。なお、体重あたりのnemolizumab投与量が2.0 mg/kgを超える場合、nemolizumabの反復投与時の安全性が確認されていない範囲の投与量となるため、15.0 kg未満ではnemolizumab 30 mg/bodyの投与は不可とし、投与開始44週後に13歳となった被験者でも治験薬投与日の体重が15.0 kg以上30.0 kg未満の場合は、nemolizumab 30 mg/bodyを継続投与した。

(2) 用法

CIM001JP試験とM525101-03試験の血清中nemolizumab濃度及び薬物動態パラメータを比較した結果、成人と小児で薬物動態は同様であったことから、小児の用法は成人と同様、Q4Wと設定した。

(3) 治療期間

1) Part A

CIM001JP試験とM525101-03試験の血清中nemolizumab濃度及び薬物動態パラメータを比較した結果、成人と小児の薬物動態は類似していたことから、小児も成人と同様に、投与開始16週後には血清中nemolizumab濃度が定常状態に達すると考えられたため、本剤の有効性を検証するために必要な期間として、16週間を設定した。

2) Part B

Nemolizumabの長期投与時の安全性・有効性を確認するため、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（薬審第592号、平成7年5月24日）を参考に、治療期間は52週間とした。

(4) FU期間

Nemolizumabの血清中消失半減期が13.2～13.9日であることを踏まえ、最終投与日より消失半減期の5倍の期間後（84日 ± 7日）に効果の持続、有害事象の発現状況等を確認するため、FUのための来院日を設けた。

2.7.3.A.1.5 有効性の評価項目

M525101-04試験の有効性評価項目を表 2.7.3.A-11、M525101-01試験及びM525101-02試験の有効

性評価項目を表 2.7.3.A-12に示した。

ADはそう痒のある湿疹を主病変とし、増悪と寛解を繰り返す慢性疾患である。そう痒は、掻破による皮膚のバリア機能の障害及び皮膚症状の更なる悪化を招き、患者の生活の質（以下、QOL）を著しく低下させるため、本剤の有効性は、そう痒、皮膚症状及びQOLを指標に評価した。また、小児のADでは、患者本人のQOLだけでなく、保護者のQOLも低下させることから、保護者のQOLも評価した。

2.7.3.A.1.5.1 有効性評価項目の設定根拠

M525101-04試験の有効性評価項目の設定根拠を以下に記載した。

(1) そう痒

1) かゆみスコア

かゆみスコアは、各被験者が過去24時間のそう痒の程度を「0（なし）」～「4（高度）」の5段階で評価する方法である。国内でADのそう痒の適応を有する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の小児患者を対象とした臨床試験[6),7)]で使用された評価項目であり、小児AD患者が評価可能と考え、有効性評価項目に設定した。

2) そう痒NRS

そう痒数値評価尺度（以下、そう痒NRS）は、各被験者が過去24時間の平均的なそう痒の程度を「0（かゆみなし）」～「10（想像されうる最悪のかゆみ）」の11段階で評価する方法である。各被験者が経時的にそう痒NRSを評価するため、被験者の主観が評価に反映される。また、被験者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。そう痒は複数の項目で評価することが推奨されていることから[8)]、有効性評価項目に設定した。

(2) 皮膚症状

1) EASI

Eczema area and severity index（以下、EASI）は、ADの各皮膚所見（紅斑、浸潤／丘疹、掻破痕、苔癬化）の重症度スコア（0～3で評価、中間の値［1.5と2.5］は使用可能だが0.5は用いない、6段階）と皮疹面積スコア（0～6、7段階）から全身のADの重症度を数値化する評価法（最大72点）であり、ADを他覚的に評価するために望ましい手法であるとされている[9)]。皮膚所見の重症度と病変範囲を含めて全身のADの病態を評価することは重要である。EASIは国際的に多くの臨床試験で使用され、臨床試験のエンドポイントとして推奨可能であるという報告[10)]を参考に、有効性評価項目に設定した。

2) sIGA

Static investigator’s global assessment（以下、sIGA）は、ADの紅斑、浸潤／丘疹、滲出／痂皮等の特徴から、各被験者の全病変の重症度を「0（症状なし）」～「5（最重症）」の6段階で評価する方法である。米国のガイドライン[11)]で、EASIとともにADの評価で推奨されている指標である。他のADの臨床試験[12)]でも使用されていることを参考に、有効性評価項目に設定した。

3) POEM

Patient-oriented eczema measure（以下、POEM）は、ADの湿疹の症状を評価するための7つの質問で構成されている。各被験者は各質問に対して、過去1週間のADの湿疹の状態を5段階（0～4）で回答し、合計点数（0～28点）を算出する。合計点数は、「0～2=消失又はほぼ消失」、「3～7=軽度」、「8～16=中等度」、「17～24=重度」、「25～28=最重症」と分類され、POEMの合計点数が高いほどADの状態が悪いことを示している[13]。POEMは、国際的に推奨されているADの皮疹に関する患者の主観評価であり[9]、必要に応じて、小児では親と一緒に評価するよう質問票が作成されている。患者本人によるnemolizumabの皮疹に対する効果を検討するため、有効性評価項目に設定した。

4) 痒疹数

ADの皮疹の症状には難治性病変として痒疹がみられる場合がある。Nemolizumabの痒疹に対する効果を確認するため、有効性評価項目に設定した。

5) BSA

Body surface area（以下、BSA）は、nemolizumabのADの皮疹面積に対する効果を確認するため、有効性評価項目に設定した。

(3) QOL

1) CDLQI

Children's dermatology life quality index（以下、CDLQI）は、各被験者が過去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、（一部の設問は、学校に行けなかった：3を含めて5段階））で回答する。各項目の回答を0～3点にスコア化し、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（MCID）は、合計スコアが2.5以上改善することとされている[14]ため、有効性評価項目に設定した。

2) DFI

Dermatitis Family Impact（以下、DFI）は、10の質問で構成されており、各質問に対して、被験者の保護者が4段階（ものすごく［Very much］：3、かなり［Quite a lot］：2、すこし［Only a little］：1、ぜんぜん［Not at all］：0）で回答する。小児ADの皮膚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[15]。保護者のQOL評価の項目として、小児の臨床試験での使用実績[16]もあるため、有効性評価項目に設定した。

2.7.3.A.1.6 統計解析

2.7.3.A.1.6.1 解析対象集団

M525101-04試験では、Part A（ランダム化日～投与開始16週後）、Part B（投与開始16週後～投与開始68週後）及びFU期間も含めた全体の有効性は、いずれも最大の解析対象集団（以下、FAS）を対象に解析した。

2.7.3.A.1.6.2 解析方法（主要評価項目）

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週間治験薬を継続投与した仮定の下でのnemolizumabの抗そう痒作用とした。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、FAS（Part Aデータ）を対象に、以下の混合効果モデル（以下、MMRM）を用い、群間比較した。主要な評価期間は投与開始16週後であり、投与開始16週後以外の評価時点の検定の多重性は調整しなかった。また、nemolizumabとプラセボの差の最小二乗平均値、標準誤差（以下、SE）、両側95%信頼区間（以下、CI）及び*P*値を算出した。

＜MMRMのモデル式＞

$y = X\beta + \varepsilon$

y：応答変数ベクトル（治験薬投与開始1、2、4、8、12及び16週後のかゆみスコア週平均の変化量）

X：固定効果（時点、投与群、時点と投与群の交互作用）及び共変量（ベースラインのかゆみスコア週平均）に対するデザイン行列

β：固定効果及び共変量に対するパラメータベクトル

ε：変量誤差ベクトル

Part Aではかゆみスコアを毎日評価するため、1週間ごとの平均値を各時点の代表値とした。M525101-04試験では、全被験者がPart Aを完了し、レスキュー治療をしたことによる欠測が少なかったため、欠測の影響を評価するための主要評価項目に対する感度分析はしなかった。主要評価項目の補足的解析として、レスキュー治療の影響を含めたプラセボに対するnemolizumabの抗そう痒作用を確認するために、FAS（Part Aデータ）を対象に、主要評価項目について、レスキュー治療後のデータも含めて解析した。

2.7.3.A.1.6.3 欠測データの取扱い

主要評価項目の解析では、ADの悪化でレスキュー治療をした後のデータは欠測とした。また、主要評価項目の主解析では、観測した経時データをMMRMで解析するため、欠測データは補完しなかった。副次評価項目の内、かゆみスコア及びそう痒NRSは、主要評価項目と同様、レスキュー治療をした後のデータは欠測とした。その他の副次評価項目の解析では、レスキュー治療後のデータも集計に含めた。また、連続データの欠測データは補完せず、二値データの欠測データは未達成として取り扱った。

2.7.3.A.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.A.2.1 国内で実施した小児AD患者を対象としたM525101-04試験（5.3.5.1-1）

2.7.3.A.2.1.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

(1) 患者の内訳

ランダム化された89例（nemolizumab群45例、プラセボ群44例）に治験薬が投与され、全例がPart Aを完了した（表 2.7.3.A-13）。なお、プラセボ群に割り付けられた1例が、誤って投与開始8週後にnemolizumabを投与されたが、有効性評価の解析では、当該被験者をプラセボ群として集計した。ランダム化された89例がFASの対象となった（5.3.5.1-1 Table 14.1.3.1）。

Part Aを完了した89例の内、88例（nemolizumab群44例、プラセボ群44例）がPart Bに移行

し、nemolizumab 30 mg/bodyを投与した。Part Bに移行しなかった1例（nemolizumab群）の中止理由は、被験者又は代諾者の希望であった（5.3.5.1-1 Listing 16.2.1.1）。また、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以上の被験者（7例）には、投与開始44週後以降、nemolizumab 60 mg/bodyを投与した。7例はいずれも、Part Aではnemolizumab 30 mg/bodyが投与されていた。

Part Bを完了したのは、84例（nemolizumab群43例、プラセボ/nemolizumab群41例）であった。Part Bで試験を中止したnemolizumab群の1例の中止理由は追跡不能であり、プラセボ/nemolizumab群の3例の中止理由は、被験者又は代諾者の希望が2例、有害事象が1例であった（表 2.7.3.A-13）。

(2) 人口統計学的特性

人口統計学的特性及びADの重症度を表 2.7.3.A-14に示した。

ベースラインの被験者の年齢及びADの重症度に、群間で偏りはなかった。年齢の平均値（標準偏差、以下、SD）は9.1（1.9）歳であり、中央値は9.0歳であった。年齢別の被験者の割合（例数）は、6歳が11.2%（10/89例）、7歳が11.2%（10/89例）、8歳が15.7%（14/89例）、9歳が21.3%（19/89例）、10歳が11.2%（10/89例）、11歳が19.1%（17/89例）、12歳が10.1%（9/89例）であった。かゆみスコアの平均値（SD）は3.12（0.36）であり、そう痒NRSの平均値（SD）は6.66（1.46）であった。痒疹数が9個以下の被験者の割合は50.6%（45/89例）であり、約半数を占めた（表2.7.6.3-3）。

2.7.3.A.2.1.2 有効性評価

(1) Part A

かゆみスコアの集計を表 2.7.3.A-4、Part Aの有効性評価結果を表 2.7.3.A-5に示した。また、投与開始16週後及び投与開始2週後までのかゆみスコア変化量の経時推移図をそれぞれ図 2.7.3.A-2及び図 2.7.3.A-3に示した。

1) そう痒（かゆみスコア、そう痒NRS）

a) かゆみスコア

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（SE）は、nemolizumab群が–1.32（0.11）、プラセボ群が–0.53（0.11）であった。群間差（両側95%CI）は–0.78（–1.10～–0.47）であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab群でかゆみスコアを有意に改善した（$P < 0.0001$）ことから、既存治療で効果不十分のADのそう痒を改善することが示された（表 2.7.3.A-5）。この結果は、レスキュー治療を受けた被験者のデータを含めた解析結果と一貫していた（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.2.1）。

投与開始2週後までのかゆみスコア変化量は、nemolizumab群はプラセボ群と比較して、投与開始3日目から有意に改善し、nemolizumab投与によるADのそう痒の早期改善を示した（5.3.5.1-1 Table 14.2.2.1.1.2、図 2.7.3.A-3）。Nemolizumab群でのかゆみスコア変化量の有意な改善は、投与開始16週後まで継続して認められた（表2.7.6.3-4）。

投与開始16週後にかゆみスコアの週平均が1（軽微：少しかゆいが、かくほどではない）又は0（ぜんぜんかゆくない）を達成した被験者の割合は、nemolizumab群が24.4%（11/45例）、プラセボ群が2.3%（1/44例）であり、nemolizumab群でかゆみスコアが改

善した被験者の割合が多かった（$P = 0.0035$、表 2.7.3.A-5）。

投与開始16週後にかゆみスコアが1超2以下、0超1以下、0となった被験者の割合は、nemolizumab群及びプラセボ群でそれぞれ44.2%（19/43例）及び20.0%（8/40例）、20.9%（9/43例）及び2.5%（1/40例）、4.7%（2/43例）及び0%であり、nemolizumab群でかゆみスコアが改善した被験者の割合が多かった。投与開始16週後のかゆみスコアの週平均値（SD）は、nemolizumab群では、ランダム化日の3.19（0.37）から1.78（0.91）まで改善した一方、プラセボ群では3.04（0.34）から2.49（0.55）の改善に留まった（表2.7.3.A-4、5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.1.1）。

b) そう痒NRS

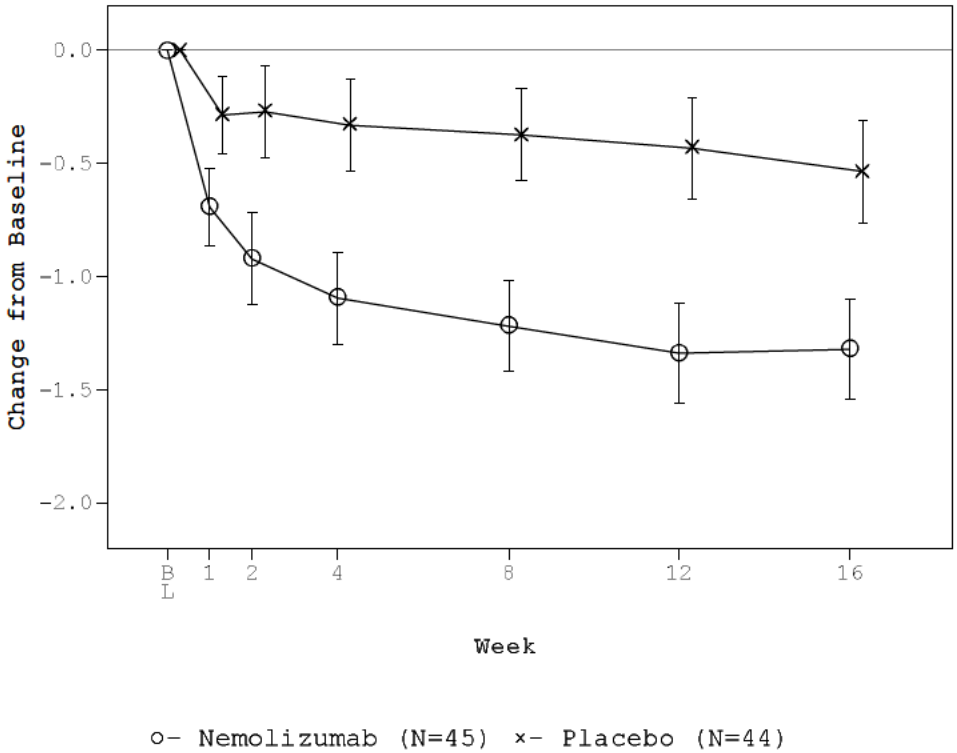
投与開始16週後のそう痒NRS変化率の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab群が–49.24%（4.04%）、プラセボ群が–17.96%（4.11%）であった。群間差（両側95%CI）は–31.28%（–42.76%～–19.80%）であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab群でそう痒NRSが改善した被験者の割合が多かった（$P < 0.0001$、表 2.7.3.A-5）。また、投与開始1週以降、プラセボ群と比較して、nemolizumab群でそう痒NRSを有意に改善した（表2.7.6.3-4、5.3.5.1-1 Figure 14.2.2.3.2.3）。

投与開始16週後にベースラインからのそう痒NRS改善率が50%を達成した被験者の割合は、nemolizumab群及びプラセボ群でそれぞれ51.1%（23/45例）及び15.9%（7/44例）であった。ベースラインからのそう痒NRS改善率が75%及び90%を達成した被験者の割合は、nemolizumab群ではそれぞれ20.0%（9/45例）及び4.4%（2/45例）であったが、プラセボ群ではいずれも0%であり、nemolizumab群でより大きな改善が認められた（表 2.7.3.A-5）。

臨床的意義があるとされるそう痒NRSがベースラインから4以上改善した被験者の割合は、投与開始16週後でnemolizumab群が41.9%（18/43例）、プラセボ群が6.8%（3/44例）であり、nemolizumab群でそう痒NRSを4以上改善した被験者の割合が有意に高かった（$P = 0.0001$、表 2.7.3.A-5）。

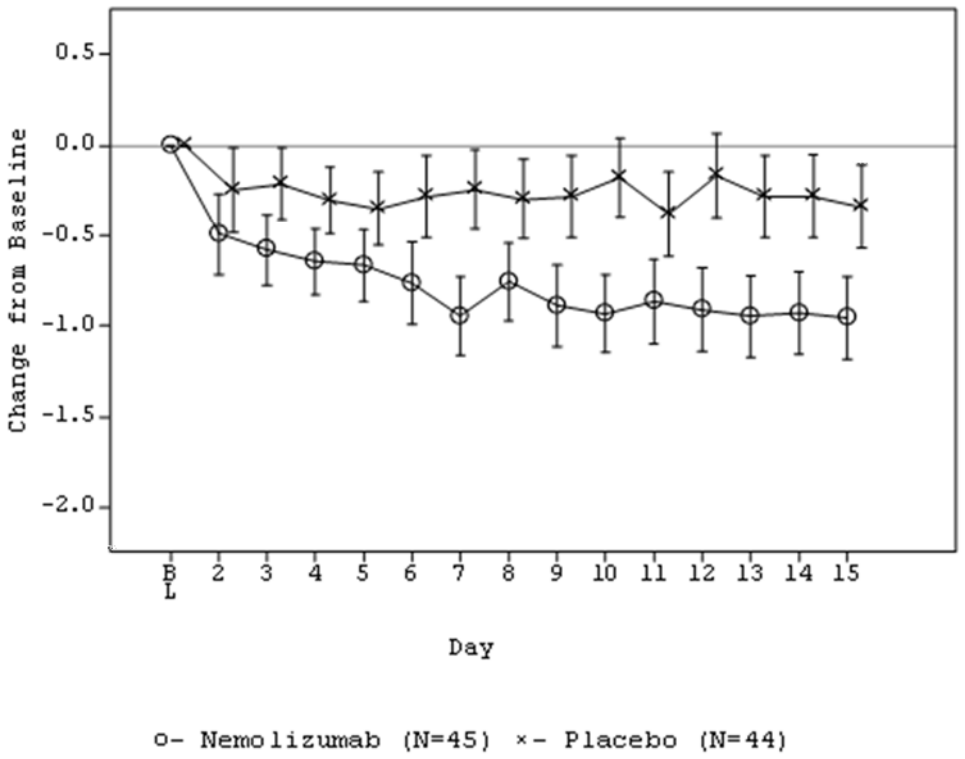
以上のことから、nemolizumab 30 mg/bodyをQ4Wで4回投与することで、一貫してADのそう痒が改善し、改善の程度は、臨床的に意義のあるものであった。

図 2.7.3.A-2 投与開始16週後までのかゆみスコア変化量（最小二乗平均値 ± 両側95%CI）の経時推移図（M525101-04試験、Part A、FAS）



Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_2_1_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:02:00
BL：baseline、CI：confidence interval、FAS：full analysis set
図2.7.6.3-1から引用

図 2.7.3.A-3 投与開始2週後までのかゆみスコア変化量（最小二乗平均値 ± 両側95%CI）の経時推移図（M525101-04試験、Part A、FAS）



Study ID: M525101-04　Program ID: figure14_2_2_1_1_4.sas　Runtime: 20[redacted] 16:03:34
BL：baseline、CI：confidence interval、FAS：full analysis set
図2.7.6.3-2から引用

表 2.7.3.A-4 かゆみスコア（週平均）のカテゴリ別集計（M525101-04試験、Part A、FAS）

	nemolizumab群		プラセボ群	
かゆみスコア	ランダム化日	投与開始16週後	ランダム化日	投与開始16週後
N	45	43	44	40
0	0	2 (4.7)	0	0
0<、≤1	0	9 (20.9)	0	1 (2.5)
1<、≤2	0	19 (44.2)	0	8 (20.0)
2<、≤3	30 (66.7)	12 (27.9)	33 (75.0)	29 (72.5)
3<	15 (33.3)	1 (2.3)	11 (25.0)	2 (5.0)
平均値	3.19	1.78	3.04	2.49

例数（%）
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、2（軽度）：かゆくてかく、
3（中等度）：かなりかゆい
FAS：full analysis set
5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.1.1、Table 14.2.3.2.2.1.1から改変

2) 皮膚症状（EASI、POEM、sIGA、BSA）

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EASI変化率が大きかった（$P = 0.2101$）。投与開始16週後にベースラインからのEASI改善率が50%、75%、90%を達成した被験者の割合は、nemolizumab群及びプラセボ群でそれぞれ57.8%（26/45例）及び52.3%（23/44例）、31.1%（14/45例）及び20.5%（9/44例）、8.9%（4/45例）及び9.1%（4/44例）であった（表2.7.3.A-5）。

投与開始16週後にPOEM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群が86.7%（39/45例）、プラセボ群が41.9%（18/43例）であり、nemolizumab群でPOEMが改善した被験者の割合が多かった（$P < 0.0001$、表 2.7.3.A-5）。また、投与開始16週後のPOEMの各項目のスコア変化量では、特に質問1（そう痒）がnemolizumab群で–2.1、プラセボ群で–0.5、質問2（睡眠）がそれぞれ–1.8及び–0.8、質問3（皮膚からの出血）がそれぞれ–1.7及び–0.3であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で大きかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.5.2）。

投与開始16週後のsIGAスコアが1（ほぼ症状なし）、0（症状なし）の被験者の割合は、nemolizumab群及びプラセボ群でそれぞれ20.0%（9/45例）及び13.6%（6/44例）、4.4%（2/45例）及び0%であった（5.3.5.1-1 Table.14.2.3.2.2.2）。投与開始16週後にsIGAスコアがベースラインから2段階改善かつ1以下となった被験者の割合は、nemolizumab群が17.8%（8/45例）、プラセボ群が9.1%（4/44例）であり、nemolizumab群でsIGAが改善した被験者の割合が多かった（$P = 0.3529$、表 2.7.3.A-5）。

投与開始16週後までのEASI及びPOEMは、両群ともベースラインから経時的に減少した。EASI変化率及びPOEM変化量はともに、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で大きかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.8.2、Figure 14.2.3.2.1.8.3、Table 14.2.3.2.1.5.2、Figure 14.2.3.2.1.5.3）。一方、投与開始16週後までのBSA変化量は、nemolizumab群及びプラセボ群で同様の結果であり、投与開始16週後のBSA変化量の平均値は、nemolizumab群で–14.3、プラセボ群で–14.1であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.3.2）。

3) QOL（CDLQI、DFI）

投与開始16週後のCDLQI変化量の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab群が–5.8（0.4）、プラセボ群が–3.1（0.4）であった。群間差（両側95%CI）は–2.7（–3.7～–1.7）であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab群でCDLQIを有意に改善した（$P < 0.0001$、表 2.7.3.A-5）。投与開始16週後に、臨床的意義があるとされるCDLQI合計スコア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群が83.3%（35/42例）、プラセボ群が57.1%（24/42例）であり、nemolizumab群でCDLQIが改善した被験者の割合が多かった（$P = 0.0161$、表 2.7.3.A-5）。また、投与開始16週後のCDLQIの各項目のスコア変化量では、特に「symptom and feeling」がnemolizumab群で–1.9、プラセボ群で–0.8であり、nemolizumab群で大きかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.4.2）。

投与開始16週後のDFI合計スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、nemolizumab群が–4.4（5.4）、プラセボ群が–2.8（3.9）であり、nemolizumab群でDFIの改善が大きかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.6.2）。

表 2.7.3.A-5 有効性の評価結果（M525101-04試験、Part A、FAS）

	nemolizumab群 （N = 45）	プラセボ群 （N = 44）	群間差（両側95%CI） *P*値
主要評価項目			
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（SE）	–1.32（0.11）	–0.53（0.11）	–0.78（–1.10, –0.47） *P* < 0.0001
副次評価項目			
投与開始16週後のかゆみスコアが1以下の被験者の割合	24.4% （11/45例）	2.3% （1/44例）	22.2%（8.9, 35.5） *P* = 0.0035
投与開始16週後のそう痒NRS変化率の最小二乗平均値（SE）	–49.24（4.04）	–17.96 （4.11）	–31.28（–42.76, –19.80） *P* < 0.0001
投与開始16週後のEASI変化率の最小二乗平均値（SE）	–52.41（6.05）	–41.47 （6.11）	–10.94（–28.15, 6.28） *P* = 0.2101
投与開始16週後にPOEM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*[1]	86.7% （39/45例）	41.9% （18/43例）	44.8%（27.0, 62.6） *P* < 0.0001
投与開始16週後のCDLQI変化量の最小二乗平均値（SE）	–5.8（0.4）	–3.1（0.4）	–2.7（–3.7, –1.7） *P* < 0.0001
その他の評価項目			
投与開始16週後にベースラインからのそう痒NRS改善率が50%を達成した被験者の割合	51.1% （23/45例）	15.9% （7/44例）	35.2%（17.0, 53.4） *P* = 0.0007
投与開始16週後にベースラインからのそう痒NRS改善率が75%を達成した被験者の割合	20.0% （9/45例）	0% （0/44例）	20.0%（8.3, 31.7） *P* = 0.0025
投与開始16週後にベースラインからのそう痒NRS改善率が90%を達成した被験者の割合	4.4% （2/45例）	0% （0/44例）	4.4%（–1.6, 10.5） *P* = 0.4944
投与開始16週後にそう痒NRSがベースラインから4以上改善した被験者の割合*[2]	41.9% （18/43例）	6.8% （3/44例）	35.0%（18.5, 51.6） *P* = 0.0001
投与開始16週後にそう痒NRSが3未満を達成した被験者の割合*[3]	51.1% （23/45例）	13.6% （6/44例）	37.5%（19.7, 55.3） *P* = 0.0002
投与開始16週後にベースラインからのEASI改善率が50%を達成した被験者の割合	57.8% （26/45例）	52.3% （23/44例）	5.5%（–15.1, 26.1） *P* = 0.6723
投与開始16週後にベースラインからのEASI改善率が75%を達成した被験者の割合	31.1% （14/45例）	20.5% （9/44例）	10.7%（–7.4, 28.7） *P* = 0.3339
投与開始16週後にベースラインからのEASI改善率が90%を達成した被験者の割合	8.9% （4/45例）	9.1% （4/44例）	–0.2%（–12.1, 11.7） *P* = 1.0000
投与開始16週後にsIGAスコアがベースラインから2段階改善かつ1以下を達成した被験者の割合*[4]	17.8% （8/45例）	9.1% （4/44例）	8.7%（–5.3, 22.7） *P* = 0.3529
投与開始16週後にCDLQI合計スコアがベースラインから2.5以上改善した被験者の割合*[5]	83.3% （35/42例）	57.1% （24/42例）	26.2%（7.5, 44.9） *P* = 0.0161

CDLQI：children’s dermatology life quality index、CI：confidence interval、EASI：eczema area and severity index、FAS：full analysis set、NRS：numerical rating scale、POEM：patient-oriented eczema measure、SE：standard error、sIGA：static investigator’s global assessment

*1：ベースラインのPOEMが4以上の被験者

*2：ベースラインのそう痒NRSが4以上の被験者

*3：ベースラインのそう痒NRSが3以上の被験者

*4：ベースラインのsIGAスコアが2以上の被験者

*5：ベースラインのCDLQIが2.5以上の被験者

5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.1、Table 14.2.2.2、Table 14.2.2.3.1.3、Table 14.2.2.4.1.2、Table 14.2.2.5.1.2、Table 14.2.2.6.1、Table 14.2.3.3.2.1、Table 14.2.3.3.2.2、Table 14.2.3.3.2.3、Table 14.2.3.3.2.4、Table 14.2.3.3.2.5、Table 14.2.3.3.3.1、Table 14.2.3.3.3.2、Table 14.2.3.3.3.3、Table 14.2.3.3.4、Table 14.2.3.3.5から改変

4) TCS及びTCIの使用量

Part AでのTCS/TCIの使用量の中央値は、nemolizumab群では、ランダム化日が2.005 g/day及び投与開始16週後が1.607 g/day、プラセボ群では、それぞれ2.884 g/day及び2.516 g/dayであり、使用量の減少は、各群で同程度（約0.4 g/day）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.4）。

5) 有効性評価項目間の相関性：投与開始16週後のかゆみスコアとそう痒NRSの相関

投与開始16週後のかゆみスコアとそう痒NRSの相関性を確認した結果、かゆみスコアの改善とそう痒NRSの改善には強い相関（r = 0.8240）があった（5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.8.2）。

6) そう痒改善と皮疹改善及びQOLの相関

a) そう痒改善と皮疹改善

投与開始16週後のかゆみスコア変化量と皮疹に対する評価項目（EASI変化率、POEM変化量）の相関性を確認した結果、かゆみスコア変化量とEASI変化率の相関は弱く（r = 0.3198）（5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.6.1）、かゆみスコア変化量とPOEM変化量の相関は中程度（r = 0.5596）であった（5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.6.3）。

b) そう痒改善とQOL

投与開始16週後のかゆみスコア変化量とQOLに対する評価項目（CDLQI変化量、DFI変化量）の相関性を確認した結果、いずれも相関は弱かった（それぞれr = 0.2043、r = 0.1523）（5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.6.2、Figure 14.2.3.6.4）。

7) レスキュー治療を受けた被験者の割合

Part AでのADの皮疹の悪化によるレスキュー治療を受けた被験者の割合は、nemolizumab群が4.4%（2/45例）、プラセボ群が9.1%（4/44例）であり、群間で明らかな違いはなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.5）。

8) 有効性と血中濃度（曝露）の関係

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変化量及びEASI変化率を解析した。Nemolizumab群のかゆみスコア変化量の平均値（SE）は、中央値以上が–1.39（0.19）、中央値未満が–1.35（0.20）であった（5.3.5.1-1 Table14.2.5.1）。

また、nemolizumab群のEASI変化率の平均値（SE）は、中央値以上が–55.15（7.70）%、中央値未満が–50.36（6.12）%であり、血清中nemolizumab濃度にかかわらず、かゆみ及び皮疹の改善効果は同程度であった（5.3.5.1-1 Table14.2.5.2）。

(2) Part A/B

Part A/Bの有効性評価結果を表 2.7.3.A-6、かゆみスコア変化量の経時推移図を図 2.7.3.A-4、EASI変化率の経時推移図を図 2.7.3.A-5に示した。

プラセボ/nemolizumab群は、ランダム化日から投与開始12週後まではプラセボ、投与開始16週後以降はnemolizumab 30 mg/bodyを投与した。したがって、プラセボ/nemolizumab群では、投与開始16週後は「nemolizumab投与開始日」、投与開始68週後は「nemolizumab投与開

始52週後」に相当する。

1) そう痒（かゆみスコア、そう痒NRS）

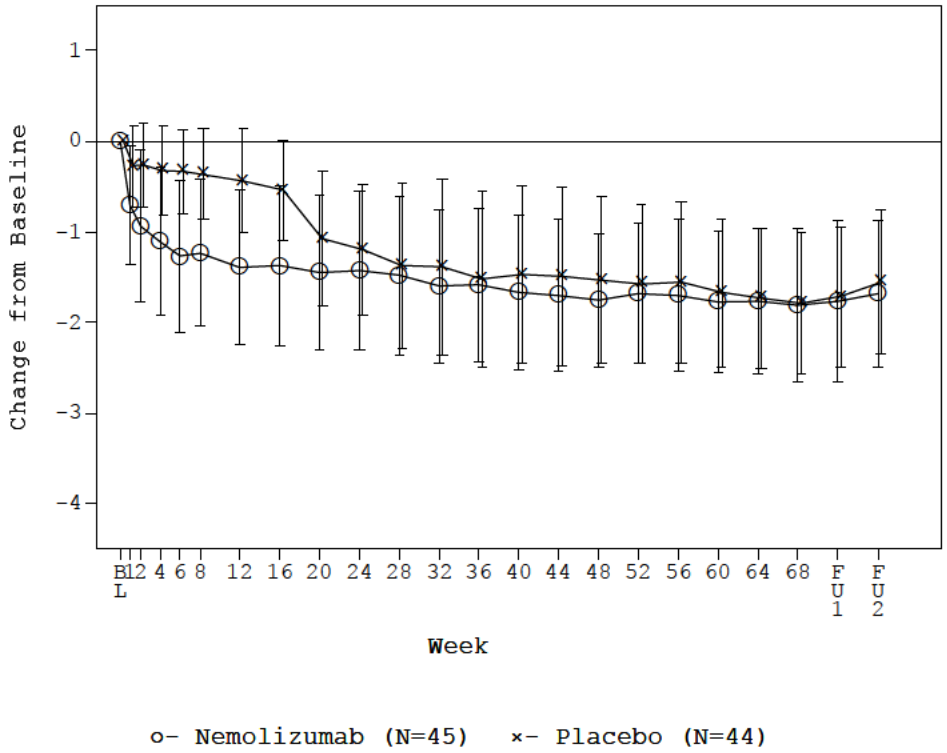
Nemolizumab群では、かゆみスコア（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.1.1、Figure 14.2.3.2.1.1.5）及びそう痒NRS（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.7.1、Figure 14.2.3.2.1.7.5）はともに、投与開始16週後以降68週後まで経時的に減少し、そう痒の改善効果が持続した。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始16週後のnemolizumab初回投与後、速やかにそう痒の改善が認められ、以降はnemolizumab群と同様の傾向で推移した。

ベースラインからのそう痒NRS改善率が50%、75%及び90%を達成した被験者の割合は、nemolizumab群では、投与開始68週後が66.7%（30/45例）、44.4%（20/45例）及び15.6%（7/45例）であり、投与開始16週後（それぞれ、51.1%［23/45例］、20.0%［9/45例］及び4.4%［2/45例］）と比較していずれも増加した。同様に、プラセボ/nemolizumab群では、投与開始68週後が56.8%（25/44例）、29.5%（13/44例）及び11.4%（5/44例）であり、投与開始16週後（それぞれ、15.9%［7/44例］、0%及び0%）と比較して増加した。FU2（最終投与から12週後）でも、nemolizumab群では、それぞれ60.0%（27/45例）、31.1%（14/45例）、11.1%（5/45例）、プラセボ/nemolizumab群では、52.3%（23/44例）、25.0%（11/44例）、6.8%（3/44例）であった（表 2.7.3.A-5、表 2.7.3.A-6）。

そう痒NRSがベースラインから4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab群では、投与開始16週後が41.9%（18/43例）、投与開始68週後が55.8%（24/43例）、FU2が48.8%（21/43例）、プラセボ/nemolizumab群では、それぞれ6.8%（3/44例）、47.7%（21/44例）、47.7%（21/44例）であり、両群とも、投与開始16週後と比較して、投与開始68週後で増加した。そう痒NRSが3未満を達成した被験者の割合は、nemolizumab群では、投与開始16週後が51.1%（23/45例）、投与開始68週後が60.0%（27/45例）、FU2が60.0%（27/45例）、プラセボ/nemolizumab群では、それぞれ13.6%（6/44例）、50.0%（22/44例）、45.5%（20/44例）であり、両群とも、投与開始16週後と比較して、投与開始68週後で増加した（表 2.7.3.A-5、表 2.7.3.A-6）。

以上のことから、nemolizumab 30 mg/bodyをQ4Wで長期投与することで、ADのそう痒改善効果は更に大きくなることが示された。また、治験薬投与終了後もそう痒に対するnemolizumabの効果は維持した。

図 2.7.3.A-4 かゆみスコア変化量（平均値 ± SD）の経時推移図（M525101-04試験、Part A/B、FAS）



Data after rescue therapy were treated as missing.
Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_2_3_2_1_1_6.sas Runtime: 20[redacted] 16:07:00
BL：baseline、FAS：full analysis set、FU：follow up、SD：standard deviation
5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.2.1.1.6から引用

2) 皮膚症状（EASI、POEM、sIGA、BSA）

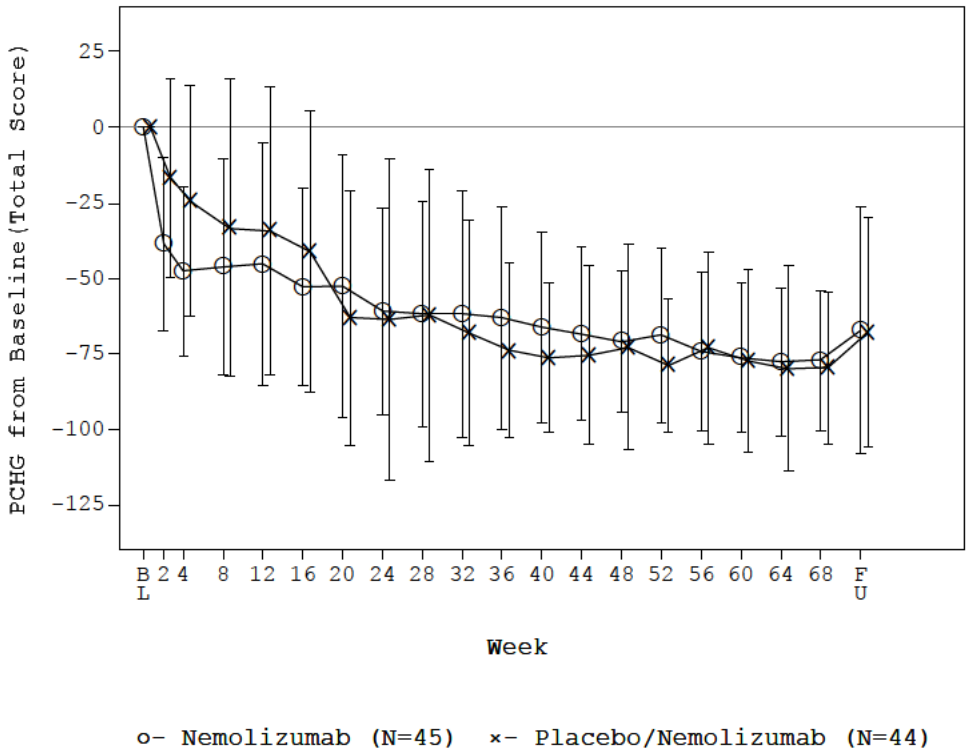
Nemolizumab群のEASI変化率は、投与開始16週後が–52.81%、投与開始68週後が–77.06%、FU（最終投与から12週後）が–67.21%、プラセボ/nemolizumab群では、投与開始16週後のnemolizumab初回投与前が–41.08%、投与開始68週後が–79.48%、FUが–67.79%であり、EASI変化率は両群ともに、投与開始16週後以降68週後まで経時的に減少した（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.8.2、図 2.7.3.A-5）。ベースラインからのEASI改善率が50%、75%及び90%を達成した被験者の割合は、nemolizumab群では、投与開始68週後がそれぞれ82.2% (37/45例)、66.7%（30/45例）及び37.8%（17/45例）であり、投与開始16週後（それぞれ、57.8%［26/45例］、31.1%［14/45例］及び8.9%［4/45例］）と比較して増加した。FUでは、それぞれ73.3%（33/45例）、60.0%（27/45例）及び35.6%（16/45例）であった。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始68週後がそれぞれ81.8%（36/44例）、65.9%（29/44例）及び38.6%（17/44例）であり、投与開始16週後（それぞれ、52.3%［23/44例］、20.5%［9/44例］及び9.1%［4/44例］）と比較して増加した。FUでは、それぞれ68.2% (30/44例)、54.5% (24/44例）及び36.4%（16/44例）であった（表 2.7.3.A-5、表 2.7.3.A-6）。

投与開始68週後のsIGAスコアが1（ほぼ症状なし）又は0（症状なし）の被験者の割合は、nemolizumab群が34.9%（15/43例）、プラセボ/nemolizumab群が52.5%（21/40例）であり、両群とも、投与開始16週後（それぞれ24.4%［11/45例］、13.6%［6/44例］）から増加した。また、FUでは、それぞれ34.9%（15/43例）、34.1%（14/41例）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.2.2）。sIGAスコアがベースラインから2段階改善かつ1以下を達成した被験者の割合は、nemolizumab群では、投与開始16週後が17.8%（8/45例）、投与開始68週後が26.7%（12/45例）、プラセボ/nemolizumab群では、それぞれ9.1%（4/44例）、47.7%（21/44例）であり、両群とも、投与開始16週後と比較して増加した。また、FUでは、それぞれ26.7%（12/45例）、29.5%（13/44例）であった（表 2.7.3.A-5、表 2.7.3.A-6）。

POEM及びBSAも同様に、両群とも、投与開始16週後以降68週後まで改善を維持した（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.5.2、Figure 14.2.3.2.1.5.3、Table 14.2.3.2.1.3.2、Figure 14.2.3.2.1.3.3）。

以上のことから、nemolizumab 30 mg/bodyをQ4Wで長期投与することで、AD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。また、治験薬投与終了後も皮膚症状に対するnemolizumabの効果は維持した。

図 2.7.3.A-5 EASI変化率（平均値 ± SD）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
BL：baseline、EASI：eczema area and severity index、FAS：full analysis set、FU：follow up、SD：standard deviation
5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.2.1.8.4から引用

3) QOL（CDLQI、DFI）

CDLQIのベースラインからの変化量の平均値は、nemolizumab群では投与開始16週後以降68週後まで同程度であったが、プラセボ/nemolizumab群では、nemolizumab初回投与後に増加し、投与開始68週後及びFU（最終投与から12週後）のCDLQIのベースラインからの変化量の平均値は、nemolizumab群では–6.5及び–5.8、プラセボ/nemolizumab群では–6.6及び–5.9であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.4.2、Figure 14.2.3.2.1.4.3）。

CDLQI合計スコア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群では、投与開始16週後が83.3%（35/42例）、投与開始68週後が85.7%（36/42例）、FUが81.0%（34/42例）であり、プラセボ/nemolizumab群では、それぞれ57.1%（24/42例）、83.3%（35/42例）、83.3%（35/42例）であった。Nemolizumab群では、投与開始16週後以降68週後まで同程度であったが、プラセボ/nemolizumab群では、nemolizumab初回投与後に増加した（表 2.7.3.A-5、表 2.7.3.A-6）。

DFI合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、nemolizumab群では、投与開始16週後が–4.4、投与開始68週後が–6.5、FUが–5.4、プラセボ/nemolizumab群では、投与開始16週後のnemolizumab初回投与前が–2.8、投与開始68週後が–6.5、FUが–6.1であり、

両群ともに、DFI合計スコアは、投与開始16週後以降68週後まで経時的に減少した（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.6.2、Figure 14.2.3.2.1.6.3）。

DFIでの10の質問の内、ベースラインの「Very much（ものすごく）」及び「A lot（かなり）」の割合が高かった項目（両群ともに割合の合計が20%以上）は、Housework（nemolizumab群22.2%［10/45例］、プラセボ/nemolizumab群36.4%［16/44例］）、Food preparation and feeding（nemolizumab群24.4%［11/45例］、プラセボ/nemolizumab群22.7%［10/44例］）、Sleep of others in family（nemolizumab群31.1%［14/45例］、プラセボ/nemolizumab群29.5%［13/44例］）、Tiredness or exhaustion（nemolizumab群35.6%［16/45例］、プラセボ/nemolizumab群34.1%［15/44例］）及びEmotional distress（nemolizumab群24.4%［11/45例］、プラセボ/nemolizumab群27.3%［12/44例］）の5項目であった。Nemolizumab群では投与開始4週後から、経時的にその割合が減少し、投与開始68週後の各項目の割合は、それぞれ2.3%（1/43例）、2.3%（1/43例）、0%及び2.3%（1/43例）及び0%にまで減少した。FUの各項目の割合は、それぞれ4.7%（2/43例）、0%、0%、4.7%（2/43例）及び4.7%（2/43例）であった。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始68週後の各項目の割合は、それぞれ2.6%（1/39例）、0%、2.6%（1/39例）、5.1%（2/39例）及び2.6%（1/39例）に減少した（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.2.4）。FUの各項目の割合は、それぞれ2.4%（1/41例）、0%、2.4%（1/41例）、4.9%（2/41例）及び7.3%（3/41例）であった。

以上のことから、nemolizumab 30 mg/bodyをQ4Wで長期投与することで、QOLの改善効果は維持され、患者のADの症状の改善に伴い、保護者のQOLが改善した。また、治験薬投与終了後も、QOLに対するnemolizumabの効果は維持した。

表 2.7.3.A-6 有効性の評価結果（M525101-04試験、Part A/B、FAS）

	評価時期[*5]	nemolizumab群 (N = 45)	プラセボ/nemolizumab群 (N = 44)
ベースラインからのそう痒NRS改善率が50%を達成した被験者の割合	投与開始68週後	66.7%（30/45例）	56.8%（25/44例）
	FU	60.0%（27/45例）	52.3%（23/44例）
ベースラインからのそう痒NRS改善率が75%を達成した被験者の割合	投与開始68週後	44.4%（20/45例）	29.5%（13/44例）
	FU	31.1%（14/45例）	25.0%（11/44例）
ベースラインからのそう痒NRS改善率が90%を達成した被験者の割合	投与開始68週後	15.6%（7/45例）	11.4%（5/44例）
	FU	11.1%（5/45例）	6.8%（3/44例）
そう痒NRSがベースラインから4以上改善した被験者の割合[*1]	投与開始68週後	55.8%（24/43例）	47.7%（21/44例）
	FU	48.8%（21/43例）	47.7%（21/44例）
そう痒NRSが3未満を達成した被験者の割合[*2]	投与開始68週後	60.0%（27/45例）	50.0%（22/44例）
	FU	60.0%（27/45例）	45.5%（20/44例）
ベースラインからのEASI改善率が50%を達成した被験者の割合	投与開始68週後	82.2%（37/45例）	81.8%（36/44例）
	FU	73.3%（33/45例）	68.2%（30/44例）
ベースラインからのEASI改善率が75%を達成した被験者の割合	投与開始68週後	66.7%（30/45例）	65.9%（29/44例）
	FU	60.0%（27/45例）	54.5%（24/44例）
ベースラインからのEASI改善率が90%を達成した被験者の割合	投与開始68週後	37.8%（17/45例）	38.6%（17/44例）
	FU	35.6%（16/45例）	36.4%（16/44例）
sIGAスコアがベースラインから2段階改善かつ1以下を達成した被験者の割合[*3]	投与開始68週後	26.7%（12/45例）	47.7%（21/44例）
	FU	26.7%（12/45例）	29.5%（13/44例）
CDLQI合計スコアがベースラインから2.5以上改善した被験者の割合[*4]	投与開始68週後	85.7%（36/42例）	83.3% （35/42例）
	FU	81.0%（34/42例）	83.3%（35/42例）

CDLQI：children’s dermatology life quality index、EASI：eczema area and severity index、FAS：full analysis set、FU：follow up、NRS：numerical rating scale、sIGA：static investigator’s global assessment

*1：ベースラインのそう痒NRSが4以上の被験者

*2：ベースラインのそう痒NRSが3以上の被験者

*3：ベースラインのsIGAスコアが2以上の被験者

*4：ベースラインのCDLQIが2.5以上の被験者

*5：FUは、投与開始72週後（最終投与から8週後、FU1）及び投与開始76週後（最終投与から12週後、FU2）のデータがある場合、FU2のデータを採用

5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.2.1、Table 14.2.3.3.2.2、Table 14.2.3.3.2.3、Table 14.2.3.3.2.4、Table 14.2.3.3.2.5、Table 14.2.3.3.3.1、Table 14.2.3.3.3.2、Table 14.2.3.3.3.3、Table 14.2.3.3.4、Table 14.2.3.3.5から改変

4) TCS及びTCIの使用量

Part A/BでのTCS/TCIの使用量の中央値は、nemolizumab群では、ランダム化日が2.005 g/day、投与開始16週後が1.607 g/day、投与開始68週後が1.409 g/day、FU（最終投与から12週後）が1.287 g/day、プラセボ/nemolizumab群では、それぞれ2.884 g/day、2.516 g/day、0.993 g/day、0.919 g/dayであった。Nemolizumab群では、投与開始以降、経時的にTCS/TCI

の使用量が減少した。プラセボ/nemolizumab群では、nemolizumab投与開始以降、経時的にTCS/TCIの使用量が減少した。FU期間中のTCS/TCIの使用量は、両群とも投与開始68週後の使用量から増えなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.4）。

5) 有効性評価項目間の相関性

a) かゆみスコアとそう痒NRSの相関

投与開始68週後までの各時点の全データを用いてかゆみスコアとそう痒NRSの相関性を確認した結果、かゆみスコアの改善とそう痒NRSの改善との間には強い相関（r = 0.8518）があった（5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.8.4）。

b) DFIとCDLQIの相関

投与開始68週後までの各時点の全データを用いてDFI合計スコア変化量とCDLQI合計スコアの変化量の相関性を確認した結果、DFIの改善とCDLQIの改善との間に中程度の相関（r = 0.6239）を認めた（5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.9.2）。CDLQIが改善している被験者では、保護者のQOLが改善する傾向がみられた。

c) DFIとPOEMの相関

投与開始68週後までの各時点の全データを用いてDFI合計スコア変化量とPOEM合計スコア変化量の相関性を確認した結果、DFIの改善とPOEMの改善との間に中程度の相関（r = 0.4998）を認めた（5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.9.4）。POEMが改善している被験者では、保護者のQOLが改善する傾向がみられた。

6) 用量を30 mg/bodyから60 mg/bodyに切り替えた被験者の有効性

投与開始44週後に用量を30 mg/bodyから60 mg/bodyに切り替えた被験者は7例であり、全例がPart AではnemolizumabをIを投与していた。7例のかゆみスコアの推移は、60 mg/bodyに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、Listing 16.2.6.1）。

2.7.3.A.2.2 国内で実施した13歳以上のAD患者を対象とした第III相試験

参考資料としたM525101-01試験、M525101-02試験での各有効性評価項目の結果の詳細は、既承認申請資料（eCTD受付番号：320624001）参照のこと。

2.7.3.A.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.A.3.1 試験対象集団

2.7.3.A.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較

FASでのM525101-04試験、M525101-01試験のベースライン時の人口統計学的特性及びADの重症度を表 2.7.3.A-14に示した。

そう痒では、かゆみスコアの平均値は、M525101-04試験が3.12であり、M525101-01試験（3.06）と同程度であった。皮膚症状では、EASIの平均値は、M525101-04試験が18.02であり、M525101-01試験（26.92）と比較し低かった。EASIのカテゴリ「21以下」の被験者の割合は、M525101-04試験が75.3%（67/89例）であり、M525101-01試験（40.0%［86/215例］）と比較して高かった。sIGAスコ

アが「3（moderate）以下」の被験者の割合は、M525101-04試験が78.7%（70/89例）であり、M525101-01試験（59.1%［127/215例］）と比較して高かった。したがって、M525101-01試験の被験者と比較し、M525101-04試験の被験者の皮疹の重症度は低かった。

AD治療として、TCS（strongクラスTCS）併用ありの被験者の割合は、M525101-04試験が84.3%（75/89例）であり、M525101-01試験（97.2%［209/215例］）と比較して低かった。TCI併用ありの被験者の割合も、M525101-04試験が31.5%（28/89例）であり、M525101-01試験（40.9%［88/215例］）と比較して低かった。

は、M525101-04試験では、85.4%の被験者がアレルギー疾患を合併又は既往しており、M525101-01試験では、64.7%の被験者がアレルギー疾患を合併していた。抗ヒスタミン薬又はアレルギー薬を併用している被験者の割合は、それぞれ89.9%、88.8%であった。

2.7.3.A.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異

本剤の使用が想定される小児AD患者は、13歳以上のAD患者と同様、既存治療では効果不十分なADに伴うそう痒を有する患者であると考える。M525101-04試験のベースラインのかゆみスコアの平均値は、3.12であった（5.3.5.1-1 Table 14.1.4）。M525101-04試験に組み入れられたすべての被験者が、TCS、TCI、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患者であったことから、市販後に使用が想定される患者集団と試験対象集団に差異はないと考える。

2.7.3.A.3.1.3 試験から脱落した被験者の内訳

M525101-04試験、M525101-01試験での被験者の内訳を表 2.7.3.A-13に示した。

M525101-04試験では、89例（nemolizumab群45例、プラセボ群44例）がランダム化され、治験薬を投与された89例全例がPart Aを完了した。Nemolizumab群の1例を除く88例がPart Bに移行し、全例に治験薬が投与された。84例（nemolizumab群43例、プラセボ/nemolizumab群41例）がPart Bを完了し、nemolizumab群の1例がFU期間中に中止した。Part Bに移行しなかった1例を含む試験を中止した5例（5.6%）の中止理由は、被験者又は代諾者の希望が3例（nemolizumab群1例、プラセボ/nemolizumab群2例）、追跡不能（nemolizumab群）及び有害事象が1例（プラセボ/nemolizumab群）であった。

M525101-01試験では、215例（nemolizumab群143例、プラセボ群72例）がランダム化され、治験薬を投与された。この内、206例（nemolizumab群139例、プラセボ群67例）がPart Aを完了し、9例（nemolizumab群4例、プラセボ群5例）が試験を中止した。Part Aを完了した206例全例がPart Bに移行した。194例（nemolizumab群130例、プラセボ群64例）がPart Bを完了し、12例（nemolizumab群9例、プラセボ群3例）がPart Bで試験を中止した。試験を中止した21例（9.8%）の主な中止理由は、Part Aでは選択・除外基準違反、Part Bでは被験者の希望であった。

試験を中止した被験者の割合は、13歳以上のAD患者を対象としたM525101-01試験と比較し、小児AD患者を対象としたM525101-04試験で低かった。

2.7.3.A.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

小児AD患者を対象としたM525101-04試験（Part A）と、13歳以上のAD患者を対象としたM525101-01試験（Part A）を比較して評価した。有効性の比較に際し、そう痒はかゆみスコア及びそう痒NRS、皮膚症状はEASI及びsIGA、QOLはdermatology life quality index（以下、DLQI）（CDLQI）

を評価項目に設定した。

2.7.3.A.3.2.1 そう痒に関する評価項目（かゆみスコア、そう痒NRS）

M525101-04試験では、投与開始16週後のかゆみスコア変化量を、M525101-01試験では、投与開始16週後のそう痒visual analogue scale（以下、VAS）変化率を主要評価項目として、そう痒に対するnemolizumabの効果を評価した結果、いずれの試験も、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で有意に改善した（最小二乗平均値の群間差［両側95%CI］: M525101-04試験–0.78［–1.10～–0.47］、$P < 0.0001$、M525101-01試験–21.45%［–30.19%～–12.71%］、$P < 0.0001$）（表 2.7.3.A-5）。また、M525101-01試験では、そう痒VAS変化率が投与開始2日目から改善し、投与開始16週後まで経時的に減少した。

M525101-04試験及びM525101-01試験で共通しているそう痒に関する評価は、「かゆみスコアが1以下に達した被験者の割合」及び「そう痒NRSが4以上改善した被験者の割合」である。これらの結果の要約を表 2.7.3.A-7に示した。

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は、いずれの試験も、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で有意に高かった（M525101-04試験：$P = 0.0035$、M525101-01試験：$P = 0.0144$）。同様に、投与開始16週後にそう痒NRSがベースラインから4以上改善した被験者の割合は、いずれの試験も、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で有意に高かった（M525101-04試験：$P = 0.0001$、M525101-01試験：$P = 0.0011$）。

以上のことから、nemolizumabは、13歳以上のAD患者と同様、小児AD患者のそう痒に対しても効果を有することが確認された。

また、M525101-04試験でのかゆみスコアは、投与開始3日目から速やかに低下し、投与開始16週後まで低下した（図 2.7.3.A-2、図 2.7.3.A-3）。同様に、M525101-01試験でのかゆみスコアは、投与開始1週後から速やかに低下し、投与開始16週後まで低下した（表 2.7.3.A-15）。

以上のことから、6歳以上13歳未満の小児のADに伴うそう痒に対してnemolizumab 30 mg/bodyをQ4Wで16週間投与したときの有効性は、13歳以上のAD患者に対してnemolizumab 60 mgをQ4Wで16週間投与したときと同様であった。

表 2.7.3.A-7 投与開始16週後のそう痒に関する評価結果の要約（M525101-04試験、M525101-01試験、FAS）

	M525101-04試験		M525101-01試験	
	nemolizumab群（N = 45）	プラセボ群（N = 44）	nemolizumab群（N = 143）	プラセボ群（N = 72）
投与開始16週後にかゆみスコアが1以下に達した被験者の割合				
割合（例数）	24.4%（11/45例）	2.3%（1/44例）	16.8%（24/143例）	5.6%（4/72例）
群間差（両側95%CI） *P*値*	22.2%（8.9, 35.5） 0.0035		11.2%（–3.0, 25.1） 0.0144	
投与開始16週後にそう痒NRSがベースラインから4以上改善した被験者の割合**				
割合（例数）	41.9%（18/43例）	6.8%（3/44例）	32.2%（46/143例）	12.5%（9/72例）
群間差（両側95%CI） *P*値*	35.0%（18.5, 51.6） 0.0001		19.7%（5.4, 33.2） 0.0011	

CI：confidence interval、FAS：full analysis set、NRS：numerical rating scale

*：Fisherの正確検定

**：ベースラインのそう痒NRSが4以上の被験者

5.3.5.1-1 Table 14.2.2.2、Table 14.2.3.3.2.4、eCTD受付番号：320624001の表 2.7.3-17、表 2.7.3-18から改変

2.7.3.A.3.2.2 皮膚症状に関する評価項目（EASI、sIGA）

M525101-04試験では、投与開始16週後のEASI変化率は、プラセボ群（–41.47%）と比較して、nemolizumab群（–52.41%）で大きかった（*P* = 0.2101、表 2.7.3.A-5）。投与開始16週後にsIGAスコアがベースラインから2段階改善かつ1（ほぼ症状なし）以下となった被験者の割合は、nemolizumab群で大きかった（*P* = 0.3529、表 2.7.3.A-5）。

M525101-01試験では、投与開始16週後のEASI変化率は、プラセボ群（−33.24%）と比較して、nemolizumab群（−45.85%）で有意に大きかった（*P* = 0.0295）。投与開始16週後にsIGAスコアがベースラインから2段階改善かつ1以下となった被験者の割合は、nemolizumab群とプラセボ群で差はみられなかった（eCTD受付番号：320624001の表 2.7.3-7）。

2.7.3.A.3.2.3 QOLに関する評価項目（DLQI［CDLQI］）

M525101-04試験では、投与開始16週後にCDLQI合計スコアがベースラインから2.5以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で有意に高かった（*P* = 0.0161、表 2.7.3.A-5）。

M525101-01試験では、投与開始16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て、nemolizumab群で有意に高かった（*P* = 0.0151、eCTD受付番号：320624001の表 2.7.3-7）。

以上のことから、小児AD患者では、13歳以上のAD患者と同様、nemolizumab投与でQOLが改善した。

2.7.3.A.3.3 部分集団における結果の比較

M525101-04試験では、かゆみスコア変化量に対して、FAS（Part Aデータ）を対象に、M525101-01試験では、主要評価項目（投与開始16週後のそう痒VAS変化率）に対して、FAS（Part Aデータ）を対象に実施した。

M525101-04試験の投与開始16週後のかゆみスコア変化量は、すべての部分集団で、プラセボ群

と比較して、nemolizumab群で大きく、nemolizumab投与でADのそう痒が改善した（図 2.7.3.A-6）。

M525101-01試験の投与開始16週後のそう痒VASでは、すべての部分集団で、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で改善が大きく、nemolizumab投与でADのそう痒が改善した。

以上のことから、小児AD患者では、13歳以上のAD患者と同様、すべての部分集団で、一貫してnemolizumabの効果が確認できた。

図 2.7.3.A-6 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、Part A、FAS）

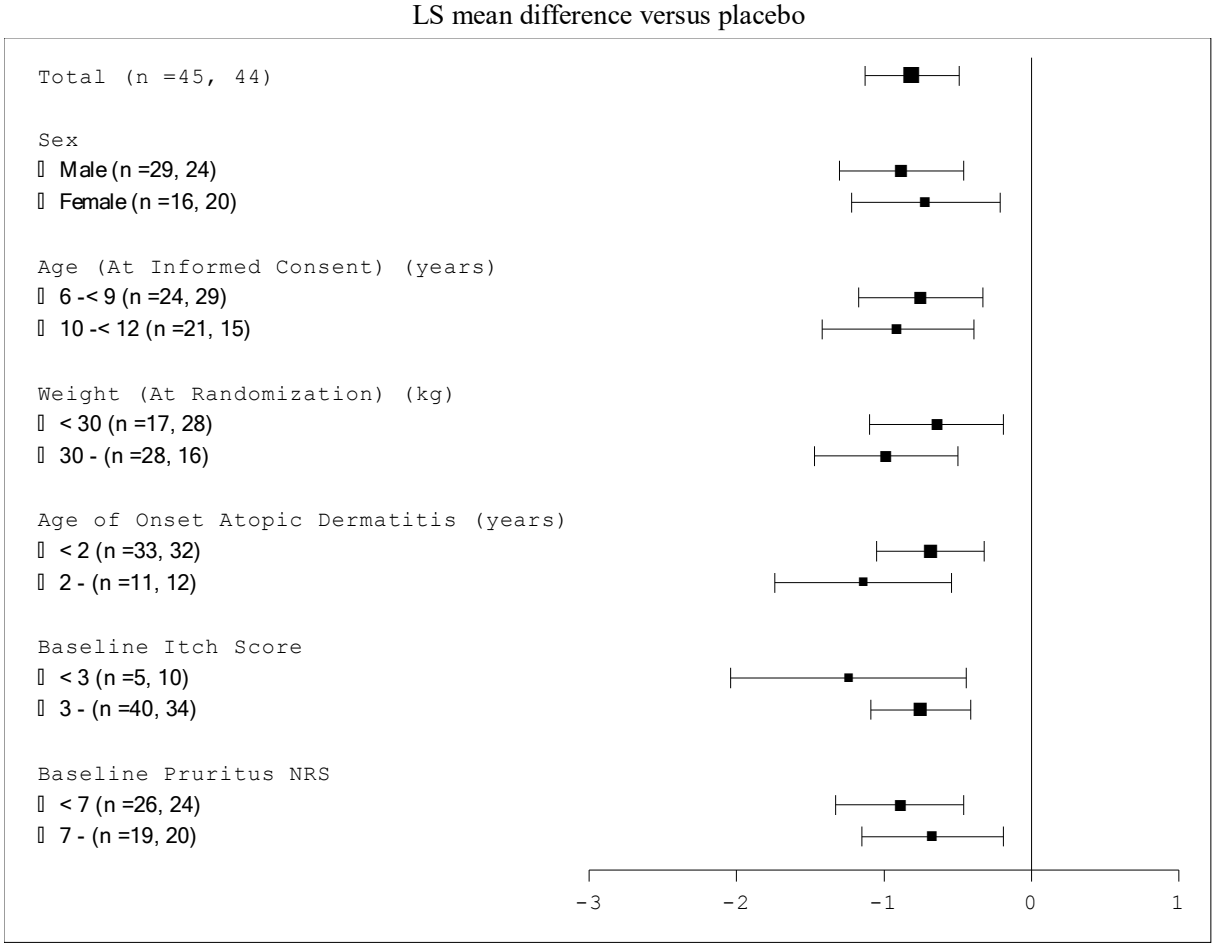
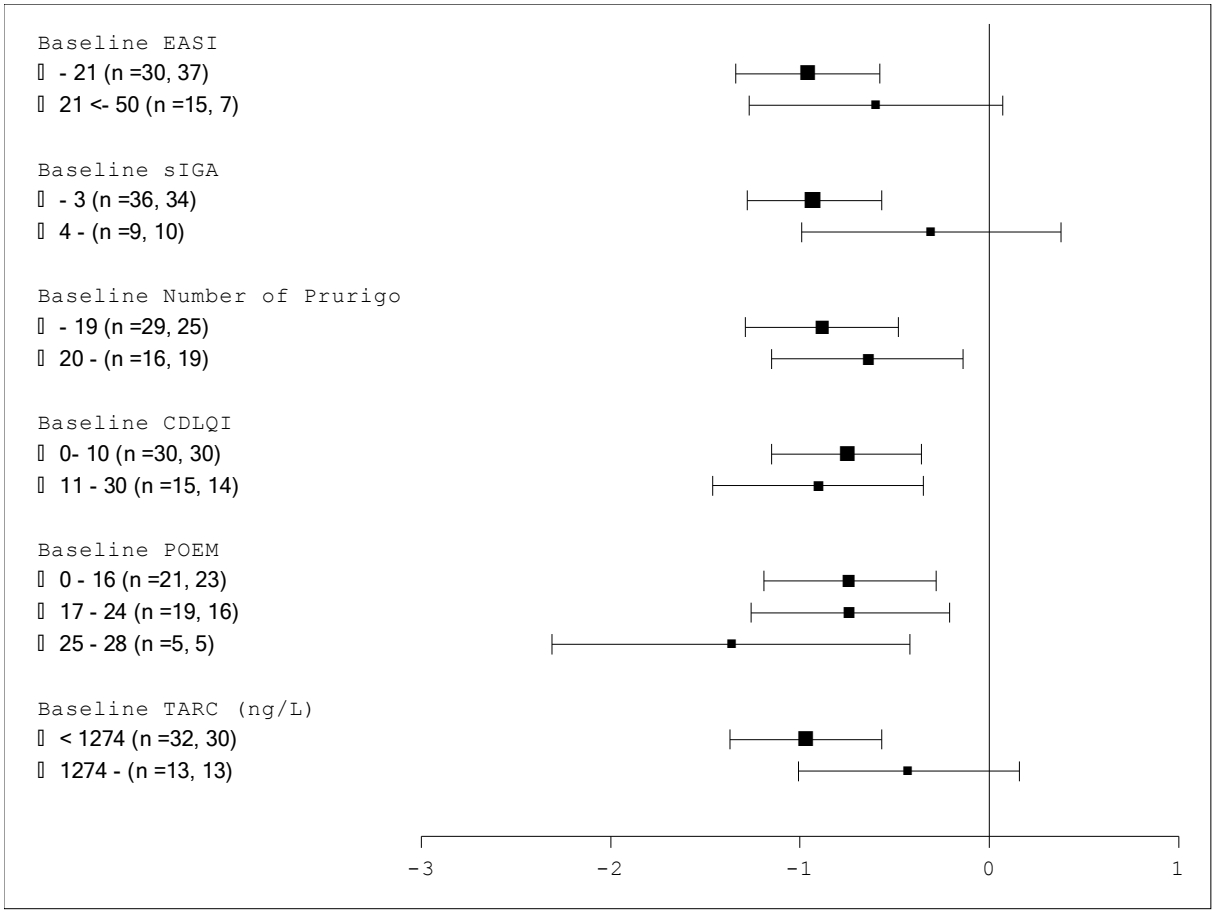


図 2.7.3.A-6 投与開始16週後のかゆみスコア変化量に対する部分集団解析（M525101-04試験、Part A、FAS） （続き）



(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.
Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_2_4_1_3.sas Runtime: 20[redacted] 16:17:13
CDLQI：children’s dermatology life quality index、EASI：eczema area and severity index、FAS：full analysis set、LS meam：least square mean1、NRS：numerical rating scale、POEM：patient-oriented eczema measure、sIGA：static investigator’s global assessment、TARC：thymus and activation-regulated chemokine
図2.7.6.3-4から引用

2.7.3.A.3.4 レスキュー治療

ランダム化日以降、ADの皮疹の悪化の有害事象が認められた場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、M525101-04試験では、mediumクラス以上のTCS及びTCI 0.03%、M525101-01試験では、very strongクラス以上のTCSを併用することを可とした。

M525101-04試験では、レスキュー治療を受けた被験者の割合は、nemolizumab群4.4%（2/45例）、プラセボ群9.1%（4/44例）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.5）。

M525101-01試験では、レスキュー治療を受けた被験者の割合で群間差はなかった（nemolizumab群17.5%［25/143例］、プラセボ群18.1%［13/72例］）。

2.7.3.A.3.5 長期投与時の有効性

小児AD患者を対象としたM525101-04試験（Part A/Bデータ）と、13歳以上のAD患者を対象としたM525101-01試験（Part A/Bデータ）及びM525101-02試験を比較して評価した。投与開始16週後、32週後、44週後、52週後、68週後及びFUでのかゆみスコア及びそう痒NRSが規定の基準まで改善した被験者の割合を表 2.7.3.A-8に示した。

M525101-04試験での長期投与時の有効性の結果は、2.7.3.A.2.1.2 (2)に示した。M525101-01試験及びM525101-02試験のベースラインからのかゆみスコア変化率の要約統計量を表 2.7.3.A-15及び表 2.7.3.A-16に示した。

M525101-04試験では、ADのそう痒の経時的な改善が投与開始16週後以降投与開始68週後まで継続して確認され、治験薬投与終了後のFU期間もADのそう痒に対してnemolizumabは効果を維持した。M525101-01試験及びM525101-02試験では、ADのそう痒の経時的な改善が、それぞれ投与開始68週後まで確認され、治験薬投与終了後のFU期間もADのそう痒に対してnemolizumabは効果を維持した。

M525101-04試験のEASI変化率の最小二乗平均値は、nemolizumab群で投与開始16週後が–52.81%、投与開始68週後が–77.06%と経時的に改善し、治験薬投与終了後のFU期間もADの皮膚症状に対してnemolizumabは効果を維持した（5.3.5.1-1 表11-7、図 2.7.3.A-5）。M525101-01試験及びM525101-02試験では、ADの皮疹の経時的な改善が、それぞれ投与開始68週後及び52週後まで確認され、治験薬投与終了後のFU期間もADの皮膚症状に対してnemolizumabは効果を維持した（表 2.7.3.A-17、表 2.7.3.A-18）。

以上のことから、小児ADに伴うそう痒に対してnemolizumab 30 mg/bodyをQ4Wで長期投与したときの有効性は、13歳以上のAD患者に対してnemolizumab 60 mg/bodyをQ4Wで長期投与したときと同程度であり、nemolizumab投与は小児ADに伴うそう痒及び皮膚症状の改善効果を長期間維持した。

表 2.7.3.A-8 投与開始16週後、32週後、44週後、52週後、68週後及びFUでのかゆみスコア及びそう痒NRSが規定の基準まで改善した被験者の割合（M525101-04試験［FAS］、M525101-01試験［長期投与期間FAS］、M525101-02試験［FAS］）

試験	投与群	16週後	32週後	44週後	52週後	68週後	FU1*[1]	FU2*[2]
かゆみスコアが1以下に達した被験者の割合								
M525101-04	nemolizumab群（N = 45）	24.4%	35.6%	42.2%	44.4%	44.4%	44.4%	31.1%
	プラセボ/nemolizumab群（N = 44）	2.3%	29.5%	34.1%	31.8%	43.2%	34.1%	31.8%
M525101-01	nemolizumab群（N = 139）	17.3%	33.1%	38.8%	–	39.6%	36.7%	28.1%
	プラセボ/nemolizumab群（N = 67）	6.0%	25.4%	34.3%	–	43.3%	35.8%	29.9%
M525101-02	全体（N = 88）	20.5%	38.6%	35.2%	36.4%	–	33.0%*[3]	27.3%*[4]
そう痒NRSがベースラインから4以上改善した被験者の割合								
M525101-04	nemolizumab群（N = 43）	41.9%	58.1%	58.1%	55.8%	55.8%	55.8%	48.8%
	プラセボ/nemolizumab群（N = 44）	6.8%	31.8%	38.6%	40.9%	47.7%	50.0%	47.7%
M525101-01	nemolizumab群（N = 139）	32.4%	46.8%	48.2%	–	51.1%	46.8%	41.7%
	プラセボ/nemolizumab群（N = 67）	13.4%	47.8%	55.2%	–	61.2%	56.7%	47.8%
M525101-02	全体（N = 88）	44.3%	51.1%	54.5%	55.7%	–	54.5%*[3]	47.7%*[4]

FAS：full analysis set、FU：follow up、NRS：numerical rating scale

*1：投与開始72週後（最終投与から8週後）

*2：投与開始76週後（最終投与から12週後）

*3：投与開始56週後（最終投与から8週後）

*4：投与開始60週後（最終投与から12週後）

5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.1、Table 14.2.3.3.2.4、eCTD受付番号：320624001の表2.7.6.3-4、表 2.7.6.3-14、表2.7.6.4-3、2.7.6.4.2.3 (2)及び(3)、eCTD受付番号：320624001の5.3.5.1-2 Table 14.2.3.3.2.2及びTable 14.2.3.3.3.2から改変

2.7.3.A.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.A.4.1 推奨用法・用量

Nemolizumab（60 mg DCS）の承認用法・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1回60 mgを4週間の間隔で皮下投与する。」である。M525101-04試験の結果を踏まえ、既存治療では効果不十分なADに伴うそう痒を有する小児AD患者に対するnemolizumab（30 mgバイアル製剤）の推奨用法・用量として、「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。

2.7.3.A.4.2 推奨用法・用量の設定根拠

小児AD患者を対象としたM525101-03試験で、nemolizumab（0.5 mg/kg又は1.0 mg/kg）単回投与時の薬物動態が、13歳以上のAD患者に同用量のnemolizumabを単回投与したときの薬物動態と同様であることを確認したことから、小児AD患者に対しても、13歳以上のAD患者と同様、nemolizumabを0.5～2.0 mg/kgの範囲で投与可能と考えた。6歳以上13歳未満の体重分布を踏まえ、6歳以上13歳未満の用量を30 mg/bodyと設定し、M525101-04試験を実施した。その結果、nemolizumabの有効性が検証され、安全性も確認された。したがって、小児AD患者の用法・用量を、「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。

2.7.3.A.5 効果の持続、耐薬性

M525101-04試験のかゆみスコア、そう痒NRS及びEASIの経時推移の結果より、投与開始68週後までADのそう痒及び皮疹が経時的に改善し、nemolizumab投与終了後のFU期間もnemolizumabの効果が維持したことから、耐薬性はなく、本剤は長期投与できると考える（2.7.3.A.3.5 ）。

2.7.3.A.5.1 免疫原性が有効性に与える影響

Shankarの定義[17)]に基づき、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。M525101-04試験では、投与開始68週後までにADA陽性と判定された被験者はいなかった（5.3.5.1-1 Listing 16.2.5.2）。

- 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、そのときの抗体価（titer）が投与開始前の抗体価（titer）の4倍以上の値を示したときは、ADA陽性とした。

2.7.3.A.6 付録

表 2.7.3.A-9 対象疾患、対象患者の年齢及びADの重症度に関する選択基準／除外基準（M525101-01試験、M525101-02試験）

	M525101-01試験	M525101-02試験
対象疾患	ADに伴う既存治療で効果不十分なそう痒	
患者の年齢（同意取得時）	13歳以上	
ADの重症度に関する選択基準	(1) Hanifin&RaikaのAD診断基準に基づいてADと診断された患者 (2) 同意取得時点で外用療法に関して、以下1）又は2）の基準を満たす患者 1) 過去にADに対して、strongクラス以上のTCS又はTCIを固定の用法で4週間以上継続投与したが、そう痒が残存していた（医師がかゆみスコア3以上と判断した）患者 2) TCS又はTCIによる外用療法を実施することができない患者（過敏症・禁忌等） (3) 同意取得時点で抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬による内服治療に関して以下1）又は2）の基準を満たす患者 1) 過去にADのそう痒に対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定の用法・用量で2週間以上継続投与したが、効果不十分と判定された（医師がかゆみスコアを3以上と判断した）患者 2) 抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による内服治療を実施することができない患者（過敏症・禁忌等）	
	(4) 登録日に以下のすべての基準を満たす患者 1) そう痒VASが50 mm以上 2) かゆみスコアが3以上 (5) ランダム化日に以下のすべての基準を満たす患者 1) ランダム化日2日前からランダム化日の3日間のそう痒VASがすべて50 mm以上 2) ランダム化日2日前からランダム化日の3日間のかゆみスコアがすべて2以上、かつ3日間の内、2日のかゆみスコアが3以上	(4) スクリーニング検査日に以下のすべての基準を満たす患者 1) そう痒VASが50 mm以上 2) かゆみスコアが3以上 (5) 治療開始日に以下のすべての基準を満たす患者 1) 治療開始日の2日前から治療開始日の3日間のそう痒VASがすべて50 mm以上 2) 治療開始日2日前から治療開始日の3日間のかゆみスコアがすべて2以上、かつ3日間の内、2日のかゆみスコアが3以上
ADの重症度に関する除外基準	(1) ランダム化日2日前からランダム化日までの3日間のそう痒VASの平均が、ランダム化日の7から9日前の3日間のそう痒VASの平均より20 mm以上減少している患者 (2) ランダム化日のEASIが10未満の患者	－

AD：atopic dermatitis、TCI：topical calcineurin inhibitor、TCS：topical corticosteroids、VAS：visual analog scale
eCTD受付番号：320624001の表 2.7.3-2から改変

表 2.7.3.A-10 Nemolizumabの用法・用量、投与方法、ADに対する併用治療及びレスキュー治療（M525101-01試験、M525101-02試験）

	M525101-01試験	M525101-02試験
用法 用量	Nemolizumab 60 mg/body Q4W	
投与部位	腹部（病変部位を除く）	腹部、大腿部、上腕部 （病変部位を除く、自己注射群は腹部又は大腿部）
投与方法	ランダム化日以降の来院時（4週間隔）に、nemolizumab又はプラセボ0.6 mLをシリンジ（バイアル製剤）又はDCSで腹部（病変部位を除く）に皮下投与した。	【医療従事者群】 治療開始日以降の来院時（4週間隔）に、治験薬をDCSで上腕部、腹部又は大腿部（病変部位を除く）に皮下投与した。 【自己注射群】 治療開始日、4週後及び8週後は、医療従事者群の投与方法に従い、治験薬を皮下投与した。12週後及び16週後は、治験責任医師又は治験分担医師の指示の下、医療機関でDCSを用いて治験薬を腹部又は大腿部（病変部位を除く）に皮下投与した。20週後～48週後は、治験責任医師又は治験分担医師の再説明を受けた後、被験者は、原則、処方日と同日に、医療機関の外で、DCSを用いて治験薬を腹部又は大腿部（病変部位を除く）に治験薬を皮下投与した。
ADに対する併用治療	以下の薬剤の使用を許容した。 スクリーニング期間：ランダム化28日以上前からstrongクラスのTCS又はTCIを固定用法で継続使用（薬剤の変更は不可）、ランダム化14日以上前から抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬を固定用法で継続使用（薬剤の変更は不可） Part A：strongクラスのTCS又はTCI（ランダム化以降、strongクラスのステロイド外用薬及びタクロリムス水和物軟膏の用法を減ずることは可）、抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬（薬剤及び用法用量の変更は不可）、mediumクラス以下のステロイド外用薬、保湿・保護剤 Part B：外用治療の制限なし	スクリーニング期間、治験期間：外用治療の制限なし
ADに対するレスキュー治療	ランダム化日以降、AD悪化の有害事象が認められた場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、very strongクラス以上のTCSを使用できた。	規定なし

AD：atopic dermatitis、DCS：dual chamber syringe、Q4W：every 4 weeks、TCI：topical calcineurin inhibitor、TCS：topical corticosteroids

eCTD受付番号：320624001の表 2.7.3-3から改変

表 2.7.3.A-11 有効性評価項目（M525101-04試験）

主要評価項目（Part A）	投与開始16週後のかゆみスコア変化量
副次評価項目（Part A）	(1) そう痒 1) 投与開始2週後までのかゆみスコア変化量の経時推移 2) 投与開始16週後のかゆみスコア1以下達成割合 3) 投与開始16週後のそう痒NRS変化率 (2) 皮膚症状 1) 投与開始16週後のEASI変化率 2) 投与開始16週後のPOEM合計スコア4以上改善達成割合 (3) QOL 1) 投与開始16週後のCDLQI変化量
その他の評価項目	(1) そう痒 1) 以下の経時推移（連続変数、カテゴリカル変数）（Part A/B） － かゆみスコア、そう痒NRS 2) 以下の経時推移（改善割合）（Part A/B） － ベースラインからのそう痒NRS改善率が50%、75%、90%を達成した被験者の割合 － ベースラインからのそう痒NRSが4以上改善した被験者の割合 － ベースラインからのそう痒NRSが3未満を達成した被験者の割合 (2) 皮膚症状 1) 以下の経時推移（連続変数、カテゴリカル変数）（Part A/B） － EASI、POEM、sIGA、BSA、痒疹数 2) 以下の経時推移（改善割合）（Part A/B） － ベースラインからのEASI改善率が50%、75%、90%を達成した被験者の割合 － ベースラインからのsIGAが2段階改善かつ1以下を達成した被験者の割合 (3) QOL 1) 以下の経時推移（連続変数、カテゴリカル変数）（Part A/B） － CDLQI、DFI 2) 以下の経時推移（改善割合）（Part A/B） － ベースラインからCDLQIの合計スコアが2.5以上改善した被験者の割合 (4) TCS及びTCIの使用量（Part A/B） (5) レスキュー治療を受けた被験者の割合（Part A） (6) そう痒改善と皮疹改善及びQOLの相関（Part A） (7) そう痒改善効果の持続（Part A/B） (8) かゆみスコアとそう痒NRSの相関（Part A/B） (9) DFIとその他のQOLの相関（Part A/B）

BSA：body surface area、CDLQI：children’s dermatology life quality index、DFI：dermatitis family impact、EASI：eczema area and severity index、NRS：numerical rating scale、POEM：patient-oriented eczema measure、QOL：quality of life、sIGA：static investigator’s global assessment、TCI：topical calcineurin inhibitor、TCS：topical corticosteroids

表 2.7.3.A-12 有効性の評価項目（M525101-01試験、M525101-02試験）

	M525101-01試験	M525101-02試験
主要評価項目	投与開始16週後のそう痒VAS変化率	－
副次評価項目	・投与開始4週後までのそう痒VAS変化率の経時推移 ・投与開始16週後のEASI変化率 ・DLQI合計スコアが4以下となった患者の割合 ・DLQI合計スコアが4以上改善した患者の割合 ・ISI合計スコアが7以下となった患者の割合	・そう痒VAS、かゆみスコア、そう痒NRS、EASI、mEASI、sIGA、ISI、HADSの経時推移 ・そう痒VASが50%、75%、90%改善した患者の割合 ・かゆみスコアが1以下となった患者の割合 ・そう痒NRSが4以上改善した患者の割合 ・EASI合計スコアが50%、75%、90%を改善した患者の割合 ・sIGAスコアが2段階改善かつ1以下となった患者の割合 ・ISI合計スコアが7以下となった患者の割合
その他の評価項目	・そう痒VASが50%、75%、90%改善した患者の割合 ・かゆみスコアが1以下に達した患者の割合 ・そう痒NRSが4以上改善した患者の割合 ・EASI合計スコアが50%、75%、90%改善した患者の割合 ・sIGAスコアが2段階改善かつ1以下となった患者の割合 ・POEM合計スコアが4以上改善した患者の割合 ・ISI合計スコアが6以上改善した患者の割合 ・POEM合計スコアが4以上改善した患者の割合 ・TCS及びTCIの使用量 ・レスキュー治療を受けるまでの日数 ・主要評価項目（そう痒VAS変化率）と副次評価項目（EASI合計スコアの変化率）との関連 ・主要評価項目（そう痒VAS変化率）とQOL（DLQI合計スコア、ISI合計スコア、WPAI-AD（Q8～Q10）、POEM合計スコア）の関連 ・ベースラインTARCと有効性（そう痒VAS変化率、EASI、EASI合計スコアの変化率）の関連	－

DLQI : dermatology life quality index、EASI : eczema area and severity index、HADS : hospital anxiety and depression scale、ISI : insomnia severity index、mEASI : modified eczema area and severity index、NRS : numerical rating scale、POEM : patient-oriented eczema measure、sIGA : static investigator's global assessment、TARC : thymus and activation-regulated chemokine、TCI : topical calcineurin inhibitor、TCS : topical corticosteroids、VAS : visual analogue scale、WPAI-AD : work productivity and activity impairment-atopic dermatitis

eCTD受付番号：320624001の表 2.7.3-27から改変

表 2.7.3.A-13 被験者の内訳（M525101-04試験、M525101-01試験、M525101-02試験）

	M525101-04試験		M525101-01試験		M525101-02試験
投与群	nemolizumab群	プラセボ群	nemolizumab群	プラセボ群	nemolizumab群
ランダム化された被験者	45	44	143	72	88
ランダム化されなかった被験者	–	–	–	–	–
治験薬が投与された被験者	45	44	143	72	88
治験薬が投与されなかった被験者	0	0	0	0	0
Part A又は試験を完了した被験者	45	44	139	67	78
Part A又は試験を中止した被験者	0	0	4	5	10
有害事象	0	0	1	0	5
選択基準に合致せず又は除外基準に抵触判明	0	0	1	3	0
被験者の希望	0	0	1	2	4
治験実施計画書からの重要な逸脱	0	0	1	0	0
有効性の欠如	0	0	0	0	1
Part Bに移行した被験者	44	44	139	67	–
治験薬が投与された被験者	44	44	139	67	–
治験薬が投与されなかった被験者	0	0	0	0	–
Part Bを完了した被験者	43	41	130	64	–
Part Bを中止した被験者	1	3	9	3	–
有害事象	0	1	1	2	–
被験者の希望	0	2*[1]	5	1	–
代諾者の希望	0	0	1	0	–
追跡不能	1	0	0	0	–
治験責任医師又は治験分担医師の判断	0	0	2	0	–

–：データなし

*1：被験者又は代諾者の希望

5.3.5.1-1 Table 14.1.1、eCTD受付番号：320624001の表 2.7.6.3-3、2.7.6.4.2.1から改変

表 2.7.3.A-14 患者の人口統計学的特性及び疾患重症度（M525101-04試験、M525101-01試験、M525101-02試験、FAS）

項目		M525101-04試験		M525101-01試験		M525101-02試験
		nemolizumab群 (N=45)	プラセボ群 (N=44)	nemolizumab群 (N=143)	プラセボ群 (N=72)	nemolizumab群 (N=88)
性別	男性, n,%	29（64.4%）	24（54.5%）	93（65.0%）	48（66.7%）	56（63.6%）
	女性, n,%	16（35.6%）	20（45.5%）	50（35.0%）	24（33.3%）	32（36.4%）
年齢（歳）	Mean（SD）	9.2（2.0）	8.9（1.7）	38.8（13.2）	40.3（13.9）	38.9（11.6）
	Median	9.0	9.0	39.0	40.5	40.0
	Min – Max	6 – 12	6 – 12	13 – 73	13 – 80	13 – 70
	6, n,%	5（11.1%）	5（11.4%）	–	–	–
	7, n,%	4（8.9%）	6（13.6%）	–	–	–
	8, n,%	10（22.2%）	4（9.1%）	–	–	–
	9, n,%	5（11.1%）	14（31.8%）	–	–	–
	10, n,%	7（15.6%）	3（6.8%）	–	–	–
	11, n,%	6（13.3%）	11（25.0%）	–	–	–
	12, n,%	8（17.8%）	1（2.3%）	–	–	–
体重（kg）	Mean（SD）	33.58（10.57）	28.93（7.32）	63.98（12.10）	64.82（12.13）	66.32（13.93）
	Min – Max	18.4 – 58.2	15.1 – 45.4	40.0 – 110.2	42.3 – 99.0	40.6 – 109.8
アレルギー疾患*1の合併	合併なし	4（8.9%）	9（20.5%）	49（34.3%）	27（37.5%）	36（40.9%）
	合併あり	41（91.1%）	35（79.5%）	94（65.7%）	45（62.5%）	52（59.1%）
痒疹数	Mean（SD）	–	–	22.9（42.5）	34.2（69.6）	–
	Min – Max	–	–	0 – 270	0 – 400	–
	0	11（24.4）	9 (20.5)	–	–	–
	1 – 9	11（24.4）	14 (31.8)	–	–	–
	10 – 19	7（15.6）	2 (4.5)	–	–	–
	20 – 49	9（20.0）	9 (20.5)	–	–	–
	50 – 99	5（11.1）	7 (15.9)	–	–	–
	100 –	2（4.4）	3 (6.8)	–	–	–
かゆみスコア	Mean（SD）	3.19（0.37）	3.04（0.34）	3.07（0.28）	3.05（0.27）	3.11（0.37）
	Min – Max	2.8 – 4.0	2.3 – 4.0	2.3 – 4.0	2.4 – 4.0	2.3 – 4.0
	< 3	5（11.1%）	10（22.7%）	20（14.0%）	10（13.9%）	14（15.9%）
	3 –	40（88.9%）	34（77.3%）	123（86.0%）	62（86.1%）	74（84.1%）
そう痒NRS	Mean（SD）	6.65（1.43）	6.67（1.50）	–	–	–
	Min – Max	3.3 – 9.9	4.1 – 10.0	–	–	–
	< 5	5（11.1）	6（13.6）	–	–	–
	5 – < 7	21（46.7）	18（40.9）	–	–	–
	7 –	19（42.2）	20（45.5）	–	–	–
そう痒VAS（mm）	Mean（SD）	–	–	74.92（10.48）	75.30（10.46）	78.39（11.09）
	Min – Max	–	–	49.7 – 100.0	53.3 – 100.0	54.4 – 96.3
	< 50	–	–	1（0.7%）	0	0
	50 – < 70	–	–	40（28.0%）	21（29.2%）	21（23.9%）
	70 –	–	–	102（71.3%）	51（70.8%）	67（76.1%）

表 2.7.3.A-14 患者の人口統計学的特性及び疾患重症度（M525101-04試験、M525101-01試験、M525101-02試験、FAS）（続き）

			M525101-04試験		M525101-01試験		M525101-02試験
			nemolizumab群（N=45）	プラセボ群（N=44）	nemolizumab群（N=143）	プラセボ群（N=72）	nemolizumab群（N=88）
EASI		Mean (SD)	19.78（7.92）	16.21（6.09）	27.55（13.32）	25.67（11.95）	29.04（14.74）
		Min – Max	10.50 – 48.10	10.10 – 35.80	10.00 – 65.30	10.00 – 58.35	6.30 – 72.00
		– 21	30（66.7%）	37（84.1%）	57（39.9%）	29（40.3%）	30（34.1%）
		21 < – 50	15（33.3%）	7（15.9%）	74（51.7%）	39（54.2%）	50（56.8%）
		50 <	0	0	12（8.4%）	4（5.6%）	8（9.1%）
sIGA		– 3	36（80.0%）	34（77.3%）	82（57.3%）	45（62.5%）	33（37.5%）
		4 –	9（20.0%）	10（22.7%）	61（42.7%）	27（37.5%）	55（62.5%）
CDLQI		Mean (SD)	8.1（4.3）	8.5（4.2）	–	–	–
		Min – Max	1 – 20	1 – 19	–	–	–
AD治療	TCS*2	併用なし	9（20.0%）	5（11.4%）	4（2.8%）	2（2.8%）	1（1.1%）
		併用あり	36（80.0%）	39（88.6%）	139（97.2%）	70（97.2%）	87（98.9%）
	TCI	併用なし	35（77.8%）	26（59.1%）	84（58.7%）	43（59.7%）	45（51.1%）
		併用あり	10（22.2%）	18（40.9%）	59（41.3%）	29（40.3%）	43（48.9%）
	経口抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬	併用なし	3（6.7%）	6（13.6%）	15（10.5%）	9（12.5%）	6（6.8%）
		併用あり	42（93.3%）	38（86.4%）	128（89.5%）	63（87.5%）	82（93.2%）

–：データなし

AD：atopic dermatitis、CDLQI：children’s dermatology life quality index、EASI：eczema area and severity index、FAS：full analysis set、NRS：numerical rating scales、SD：standard deviation、sIGA：static investigator’s global assessment、TCI：topical calcineurin inhibitor、TCS：topical corticosteroids、VAS：Visual analogue scale

*1：花粉症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、食物アレルギー及び気管支喘息の既往歴を含む（M525101-04試験のみ）

*2：M525101-04試験及びM525101-01試験はstrong TCS、M525101-02試験はstrong、very strong、strongest TCS

5.3.5.1-1 Table 14.1.4、eCTD受付番号：320624001の表2.7.6.3-5、表 2.7.6.4-2から改変

表 2.7.3.A-15 ベースラインからのかゆみスコア変化率（実測値）の要約統計量（M525101-01試験、長期投与期間FAS）

Treatment Visit	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max
Nemolizumab (N=139)								
Week 1	139	-19.23	16.84	-83.3	-28.99	-18.18	-4.55	5.0
Week 2	138	-27.76	19.84	-100.0	-33.33	-28.99	-14.29	0.0
Week 4	134	-29.79	22.69	-100.0	-38.89	-33.33	-12.50	31.2
Week 6	129	-33.29	24.34	-100.0	-42.86	-33.33	-15.79	21.1
Week 8	125	-34.59	24.93	-100.0	-51.79	-33.33	-16.67	28.6
Week 12	116	-36.36	24.87	-100.0	-47.62	-33.33	-23.81	26.3
Week 16	115	-39.58	26.30	-100.0	-60.63	-33.33	-27.08	28.9
Week 20	115	-42.89	24.98	-100.0	-64.71	-36.36	-28.70	13.2
Week 24	114	-47.23	27.34	-100.0	-66.67	-41.67	-33.33	23.5
Week 28	114	-50.45	25.27	-100.0	-66.67	-50.00	-33.33	0.0
Week 32	114	-50.65	25.95	-100.0	-66.67	-47.12	-33.33	1.3
Week 36	113	-51.86	26.41	-100.0	-68.18	-49.28	-33.33	2.6
Week 40	113	-53.62	24.86	-100.0	-66.67	-58.33	-33.33	0.0
Week 44	113	-55.58	24.08	-100.0	-68.18	-59.42	-33.33	0.0
Week 48	112	-56.40	24.97	-100.0	-69.57	-58.88	-33.33	0.0
Week 52	112	-56.42	24.49	-100.0	-68.87	-62.56	-33.33	-8.3
Week 56	112	-56.80	24.91	-100.0	-68.87	-64.85	-33.33	-7.4
Week 60	111	-57.46	24.84	-100.0	-68.42	-65.00	-33.33	13.2
Week 64	111	-56.24	25.08	-100.0	-68.18	-61.96	-33.33	2.9
Week 68	109	-56.27	23.93	-100.0	-68.18	-62.50	-33.33	-5.9
FU 1	106	-54.36	24.15	-100.0	-66.67	-59.43	-33.33	0.0
FU 2	107	-48.26	25.96	-100.0	-66.67	-50.00	-33.33	12.5
Placebo/Nemolizumab (N=67)								
Week 1	67	-7.56	11.28	-45.5	-14.29	0.00	0.00	5.0
Week 2	67	-12.35	13.84	-45.5	-22.73	-9.52	0.00	0.0
Week 4	67	-13.79	15.76	-44.0	-28.57	-10.00	0.00	17.6
Week 6	65	-16.14	17.09	-57.0	-30.00	-14.29	0.00	23.8
Week 8	65	-16.15	16.19	-66.7	-25.76	-14.29	0.00	0.0
Week 12	60	-18.93	22.53	-66.7	-33.33	-17.16	0.00	47.4
Week 16	55	-20.76	23.90	-95.8	-33.33	-13.53	0.00	33.3
Week 20	55	-39.68	25.03	-100.0	-54.35	-38.75	-25.00	8.3
Week 24	55	-44.03	26.32	-100.0	-65.00	-41.67	-25.00	8.3
Week 28	55	-46.07	26.82	-100.0	-66.67	-41.67	-31.25	0.0
Week 32	55	-47.23	25.58	-100.0	-66.67	-41.67	-33.33	0.0
Week 36	54	-50.59	25.36	-100.0	-66.67	-48.75	-33.33	0.0
Week 40	54	-53.49	24.88	-100.0	-66.67	-58.33	-33.33	0.0
Week 44	54	-54.71	24.93	-100.0	-66.67	-55.90	-33.33	0.0
Week 48	53	-56.10	23.38	-100.0	-66.67	-58.33	-44.00	0.0
Week 52	52	-54.45	24.59	-100.0	-66.67	-62.83	-33.33	0.0
Week 56	52	-56.74	24.59	-100.0	-66.67	-65.83	-40.42	0.0
Week 60	52	-58.09	24.43	-100.0	-66.67	-65.83	-43.87	0.0
Week 64	52	-57.38	25.56	-100.0	-66.67	-64.91	-35.09	0.0
Week 68	52	-58.47	25.71	-100.0	-75.00	-66.67	-37.50	0.0
FU 1	52	-53.28	25.53	-100.0	-66.67	-58.33	-33.33	11.1
FU 2	51	-48.39	28.02	-100.0	-66.67	-50.00	-33.33	25.0

Excluding the data after rescue therapy.
FAS：full analysis set、FU：follow up、SD：standard deviation
eCTD受付番号：320624001の5.3.5.1-2 Table 14.2.3.2.2.2.3から引用

表 2.7.3.A-16 ベースラインからのかゆみスコア変化率（実測値）の要約統計量（M525101-02 試験、全体、FAS）

Parameter	Treatment Visit	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max
Percent Change (%)	Overall (N=88)								
	Week 1	88	-18.97	16.16	-64.3	-33.33	-16.67	-4.65	12.9
	Week 2	88	-28.47	20.80	-90.5	-39.21	-27.89	-12.50	5.9
	Week 4	88	-31.28	23.28	-100.0	-44.00	-33.33	-13.07	12.5
	Week 6	88	-36.66	24.09	-100.0	-51.19	-33.97	-25.00	12.5
	Week 8	88	-37.46	23.95	-100.0	-53.97	-33.33	-25.00	16.0
	Week 12	87	-38.42	24.02	-100.0	-53.33	-38.10	-26.32	41.2
	Week 16	87	-43.77	24.57	-100.0	-62.50	-38.10	-33.33	5.9
	Week 20	85	-46.13	25.44	-100.0	-66.67	-37.50	-33.33	0.0
	Week 24	83	-47.67	26.29	-100.0	-66.67	-44.00	-33.33	5.9
	Week 28	82	-51.45	27.14	-100.0	-70.83	-48.08	-33.33	5.9
	Week 32	82	-51.72	26.70	-100.0	-70.83	-49.48	-33.33	5.9
	Week 36	80	-52.05	27.60	-100.0	-70.20	-46.15	-33.33	5.9
	Week 40	79	-51.62	27.96	-100.0	-66.67	-46.15	-33.33	0.0
	Week 44	79	-52.74	28.47	-100.0	-71.88	-47.92	-33.33	5.9
	Week 48	78	-52.26	28.22	-100.0	-72.55	-48.08	-33.33	0.0
	Week 52	78	-53.81	30.60	-100.0	-78.13	-48.08	-33.33	0.0
	Week FU1	78	-51.75	29.06	-100.0	-75.00	-47.56	-33.33	0.0
	Week FU2	78	-43.14	27.25	-100.0	-66.67	-34.26	-28.41	12.5

FAS：full analysis set、FU：follow up、SD：standard deviation
eCTD受付番号：320624001の5.3.5.2-1 Table 14.2.1.2から引用

表 2.7.3.A-17 ベースラインからのEASI変化率の要約統計量（M525101-01試験、長期投与期間 FAS）

Treatment Visit	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max
Nemolizumab (N=139)								
Week 1	139	-24.86	22.51	-85.8	-37.23	-21.43	-6.82	33.1
Week 2	139	-33.29	26.46	-96.6	-50.42	-34.00	-17.26	57.1
Week 4	139	-37.78	31.74	-96.6	-61.76	-39.61	-13.64	88.6
Week 8	139	-34.69	41.70	-98.5	-66.24	-44.53	-13.58	111.1
Week 12	139	-40.75	41.49	-98.6	-70.93	-44.32	-23.21	124.3
Week 16	139	-45.74	38.39	-99.0	-75.40	-51.82	-23.76	89.9
Week 20	139	-53.64	36.49	-100.0	-81.82	-61.45	-36.36	80.1
Week 24	138	-59.00	33.68	-100.0	-85.75	-67.37	-38.66	69.1
Week 28	138	-63.37	34.07	-100.0	-86.91	-72.91	-48.41	73.6
Week 32	137	-66.89	31.35	-99.5	-89.58	-74.00	-51.86	63.4
Week 36	135	-70.94	28.85	-99.8	-90.68	-77.73	-63.86	79.5
Week 40	136	-73.74	25.90	-100.0	-90.64	-81.67	-66.98	34.7
Week 44	135	-73.74	26.59	-100.0	-90.86	-82.58	-66.56	18.1
Week 48	133	-73.04	29.99	-99.8	-92.57	-82.45	-66.67	39.7
Week 52	133	-74.17	29.68	-100.0	-93.41	-84.44	-68.12	51.0
Week 56	133	-77.65	24.68	-100.0	-94.09	-86.32	-71.24	16.8
Week 60	132	-76.89	27.54	-100.0	-94.37	-85.19	-70.88	58.0
Week 64	132	-77.96	26.40	-100.0	-94.50	-87.05	-70.88	59.8
Week 68	131	-78.22	27.79	-100.0	-95.34	-88.24	-71.59	67.4
FU	129	-74.45	32.16	-100.0	-94.95	-84.97	-71.19	113.8
Placebo/Nemolizumab (N=67)								
Week 1	65	-13.69	18.75	-61.8	-23.04	-11.50	0.00	27.3
Week 2	67	-20.27	24.21	-80.9	-38.09	-19.75	-0.92	45.7
Week 4	67	-26.08	30.04	-92.6	-46.25	-26.33	-3.90	40.0
Week 8	67	-26.90	34.27	-97.3	-51.49	-25.98	-1.55	54.4
Week 12	67	-30.12	41.27	-100.0	-67.92	-31.84	0.00	91.3
Week 16	67	-32.62	40.37	-100.0	-68.86	-39.94	0.38	55.6
Week 20	67	-43.16	40.27	-100.0	-78.45	-48.67	-20.81	70.8
Week 24	67	-49.08	37.19	-100.0	-80.43	-54.42	-28.10	59.0
Week 28	65	-52.36	36.36	-100.0	-80.88	-59.06	-30.62	54.6
Week 32	66	-54.57	36.75	-100.0	-79.31	-61.04	-43.47	73.7
Week 36	65	-58.45	33.85	-100.0	-84.06	-70.31	-38.73	41.7
Week 40	65	-63.53	31.43	-100.0	-86.66	-70.78	-53.10	46.3
Week 44	65	-68.79	24.61	-100.0	-88.34	-71.11	-57.41	19.7
Week 48	65	-73.80	21.36	-100.0	-89.88	-80.64	-61.15	-14.5
Week 52	64	-74.01	23.12	-100.0	-90.29	-79.69	-63.64	-4.1
Week 56	64	-75.44	25.48	-100.0	-92.99	-83.80	-68.09	9.2
Week 60	64	-76.96	23.61	-100.0	-92.91	-85.71	-69.91	-4.1
Week 64	64	-77.00	24.70	-100.0	-94.08	-84.74	-72.89	1.3
Week 68	64	-73.79	31.72	-100.0	-93.72	-86.01	-67.96	69.9
FU	64	-73.67	26.52	-100.0	-93.12	-82.08	-62.33	14.8

EASI：eczema area and severity index、FAS：full analysis set、FU：follow up、SD：standard deviation
eCTD受付番号：320624001の5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.3.2.3から引用

表 2.7.3.A-18 ベースラインからのEASI変化率の要約統計量（M525101-02試験、全体、FAS）

Parameter	Treatment Visit	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max
Percent Change (%)	Self[b] (N=44)								
	Week 1	44	-23.85	24.54	-89.7	-40.04	-15.72	-4.99	13.1
	Week 2	44	-33.52	37.44	-93.7	-57.91	-36.90	-8.93	81.4
	Week 4	44	-35.76	41.53	-94.4	-63.14	-43.63	-9.22	138.7
	Week 8	44	-38.38	34.24	-99.3	-68.35	-39.16	-10.62	48.1
	Week 12	44	-45.28	52.65	-96.8	-84.99	-47.94	-20.98	230.4
	Week 16	44	-42.34	54.54	-99.7	-84.72	-45.73	-20.26	220.9
	Week 20	43	-49.27	43.69	-99.8	-75.39	-54.00	-27.51	159.3
	Week 24	42	-56.95	39.97	-99.3	-88.89	-63.80	-39.32	93.5
	Week 28	41	-60.91	35.87	-100.0	-86.97	-65.43	-43.57	74.6
	Week 32	41	-61.01	40.50	-100.0	-94.19	-66.80	-48.50	100.8
	Week 36	39	-70.89	28.97	-100.0	-95.05	-73.98	-55.00	30.7
	Week 40	38	-71.80	24.22	-100.0	-89.53	-79.31	-55.41	3.3
	Week 44	38	-73.58	25.85	-100.0	-93.65	-81.24	-56.50	22.1
	Week 48	37	-75.25	26.35	-100.0	-93.05	-83.40	-61.86	41.6
	Week 52	37	-75.68	27.64	-100.0	-92.96	-84.88	-71.26	47.8
	FU	37	-66.28	35.21	-100.0	-84.88	-81.44	-63.40	46.9

[a] Medical professional administration group
[b] Self-injection group
EASI：eczema area and severity index、FAS：full analysis set、FU：follow up、SD：standard deviation
eCTD受付番号：320624001の5.3.5.1-2 Table 14.2.1.4から引用

2.7.3.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) 山本昇壯. アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び発症・悪化に及ぼす環境因子の調査に関する研究 平成12年度～14年度 総合研究報告書.
3) Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Suppl (Stockh). 1980;92:44-7.
4) Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010; 49(10): 633-59.
5) 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.
6) 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.
7) 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.
8) 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: 502-7.
9) 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: 69-79.
10) Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 1389-98.
11) Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis part 4: Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. J Am Acad Dermatol. 2014; 71(6): 1218-33.
12) 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.
13) Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Translating patient-oriented eczema measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. Br J Dermatol. 2013; 169(6): 1326-32.
14) 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.
15) 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.
16) 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 (Heidelb). 2018; 8: 605-19.
17) 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.

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）

2.7.3 臨床的有効性
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
AP-NRS	Average pruritus-numerical rating scale： 過去24時間の平均そう痒数値評価尺度
AP-VRS	Average pruritus-verbal rating scale： 過去24時間の平均そう痒視覚評価尺度
CDLQI	Children’s dermatology life quality index：小児用DLQI
CI	Confidence interval：信頼区間
DLQI	Dermatology life quality index：皮膚の状態に関するアンケート
DPS	Dynamic pruritus score
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimension 5 level
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
ISI	Insomnia severity index
ITT	Intention to treat
LD	Loading dose：初回投与量
LOCF	Last observation carried forward
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
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PN	Prurigo nodularis：結節性痒疹
PN-IGA	Prurigo nodularis-investigator’s global assessment： 結節性痒疹investigator’s global assessment
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
PP-VRS	Peak pruritus-verbal rating scale： 過去24時間の最大値のそう痒視覚評価尺度
Q4W	Every 4 weeks：4週ごと
QOL	Quality of life：生活の質
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
TCS	Topical corticosteroids：ステロイド外用薬
VAS	Visual analogue scale：視覚アナログ尺度
WPAI-GH	Work productivity and activity impairment questionnaire-general health
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
2.7.3.B 臨床的有効性 ... 4
2.7.3.B.1 背景及び概観 ... 4
2.7.3.B.1.1 有効性評価の臨床試験データパッケージ ... 4
2.7.3.B.1.2 臨床試験のデザイン ... 5
2.7.3.B.1.3 対象患者の設定根拠 ... 6
2.7.3.B.1.4 治療方法 ... 6
2.7.3.B.1.4.1 治療方法の設定根拠 ... 8
2.7.3.B.1.5 有効性の評価項目 ... 9
2.7.3.B.1.5.1 有効性評価項目の設定根拠 ... 10
2.7.3.B.1.6 統計解析 ... 12
2.7.3.B.1.6.1 解析対象集団 ... 12
2.7.3.B.1.6.2 解析方法（主要評価項目） ... 12
2.7.3.B.1.6.3 欠測データの取扱い ... 13
2.7.3.B.2 個々の試験結果の要約 ... 13
2.7.3.B.2.1 国内で実施した13歳以上のPN患者を対象としたM525101-11試験（5.3.5.1-3） ... 13
2.7.3.B.2.1.1 患者の内訳及び人口統計学的特性 ... 13
2.7.3.B.2.1.2 有効性評価 ... 13
2.7.3.B.2.2 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（5.3.5.1-2） ... 25
2.7.3.B.2.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性 ... 25
2.7.3.B.2.2.2 有効性評価 ... 26
2.7.3.B.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ... 29
2.7.3.B.3.1 試験対象集団 ... 29
2.7.3.B.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較 ... 29
2.7.3.B.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異 ... 30
2.7.3.B.3.1.3 試験から脱落した被験者の内訳 ... 30
2.7.3.B.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ... 30
2.7.3.B.3.3 部分集団における結果の比較 ... 30
2.7.3.B.3.4 レスキュー治療 ... 31
2.7.3.B.3.5 長期投与時の有効性 ... 31
2.7.3.B.3.6 有効性に関する曝露–反応関係 ... 32
2.7.3.B.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ... 32
2.7.3.B.4.1 推奨用法・用量 ... 32
2.7.3.B.4.2 推奨用法・用量の設定根拠 ... 32
2.7.3.B.5 効果の持続、耐薬性 ... 34
2.7.3.B.5.1 免疫原性が有効性に与える影響 ... 34
2.7.3.B.6 付録 ... 35
2.7.3.B.7 参考文献 ... 47

2.7.3.B 臨床的有効性

2.7.3.B.1 背景及び概観

2.7.3.B.1.1 有効性評価の臨床試験データパッケージ

成人及び13歳以上の小児の結節性痒疹（以下、PN）患者に対するnemolizumabの有効性は、国内で実施した第II/III相試験（以下、M525101-11試験）で評価した。また、外国で実施した18歳以上のPN患者を対象とした第IIa相試験（以下、SPR.115828試験）を参考資料とした。

有効性の臨床データパッケージを構成する臨床試験の概要を表 2.7.3.B-1に示した。また、各試験の詳細は、2.7.6に記載した。

表 2.7.3.B-1 有効性を評価した臨床試験の概要

相 資料区分 試験番号 実施国	試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間（投与期間） 使用した製剤	対象 被験者数：登録数（完了数）	主要評価項目	報告書の添付場所（2.7.6の番号）
第II/III相 評価資料 M525101-11 日本	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	Part A： nemolizumab（30 mg/body［ LD: 60 mg/body ］、60 mg/body）又はプラセボをQ4Wで上腕部、腹部又は大腿部に皮下投与 16週間（12週間） Part B： Part Aでnemolizumabを投与した被験者は同一用量を、Part Aでプラセボを投与した被験者はnemolizumab（30 mg/body［LD: 60 mg/body］又は60 mg/body）を、Q4Wで上腕部、腹部又は大腿部に皮下投与 52週間（48週間） 30 mgバイアル	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する13歳以上のPN患者 Part A：230例（220例） nemolizumab 30 mg群77例（72例） nemolizumab 60 mg群76例（74例） プラセボ群77例（74例） Part B：218例（199例） nemolizumab 30 mg/30 mg群 72例（64例） nemolizumab 60 mg/60 mg群 73例（67例） プラセボ/nemolizumab 30 mg群 36例（35例） プラセボ/nemolizumab 60 mg群 37例（33例）	投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率	5.3.5.1-3 （2.7.6.5）

表 2.7.3.B-1 有効性を評価した臨床試験の概要（続き）

相 資料区分 試験番号 実施国	試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間（投与期間）	対象 被験者数：登録数（完了数）	主要評価項目	報告書の添付場所（2.7.6の番号）
第IIa相 参考資料 SPR.115828 オーストリア、フランス、ドイツ、ポーランド	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	nemolizumab 0.5 mg/kg又はプラセボをQ4Wで腹部に皮下投与 12週間（8週間） 100 mgバイアル	高度のそう痒（そう痒NRSスコアが7以上）を6カ月以上有する18歳以上のPN患者 nemolizumab群34例（31例） プラセボ群36例（29例）	投与開始4週後のPP-NRS週平均の変化率	5.3.5.1-2 （2.7.6.4）

LD: loading dose、PN: prurigo nodularis、PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale、Q4W: every 4 weeks
*1：Part Aの開鍵前まではPart Bも二重盲検であった。

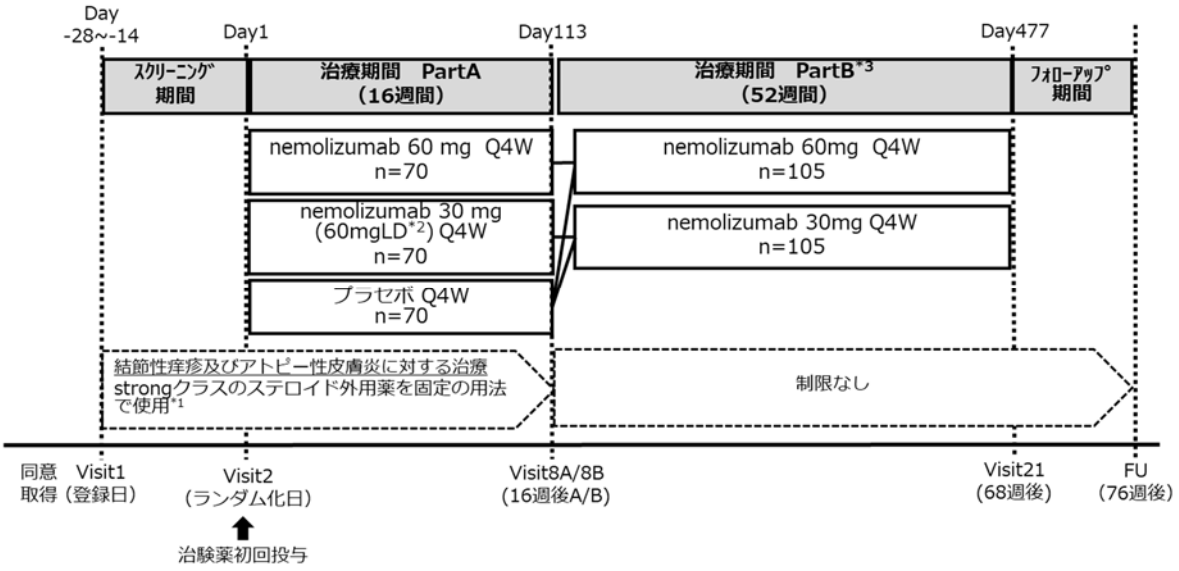
2.7.3.B.1.2 臨床試験のデザイン

M525101-11試験のデザインを図 2.7.3.B-1に示した。

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。プラセボ対照期間（16週間、以下、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。フォローアップ（以下、FU）期間は8週間とした。M525101-11試験を開始する時点で使用可能なnemolizumab製剤は30 mgバイアル製剤と60 mg Dual Chamber Syringe（以下、60 mg 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バイアル製剤を用いた。Part Aでは、nemolizumab 60 mg/body又は30 mg/body（初回投与量［以下、LD］：60 mg/body）を4週ごと（以下、Q4W）に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30 mg/body（プラセボ群からの移行症例の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、固定のstrongクラスのステロイド外用薬（以下、TCS）を固定用法で継続し、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。Part Bでは、PNに対する併用治療は規定しなかった。

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、nemolizumab 0.5 mg/kgをQ4Wで皮下投与した際の有効性を確認することを主要目的とした。治療期間は12週間、FU期間は6週間とした。

図 2.7.3.B-1 試験のデザイン（M525101-11試験）



FU: follow up、LD: loading dose、Q4W: every 4 weeks

*1：ステロイド外用薬による治療が実施できない被験者は、当該薬剤の使用は不要とした。

*2：Part Aで30 mg群に割り当てられた被験者は、初回のみnemolizumab 60 mg/bodyを皮下投与した。

*3：Part Aを完了した被験者は、Part Bへ移行した。Part Aで60 mg群、30 mg群に割り当てられた被験者は、それぞれnemolizumab 60 mg/body、30 mg/bodyをQ4Wで皮下投与した。Part Aでプラセボ群に割り当てられた被験者は、投与開始12週後に60 mg群又は30 mg群に1：1で再度割り当てられた。投与開始16週後以降、60 mg群に再割り当てられた被験者はnemolizumab 60 mg/bodyをQ4Wで、30 mg群に再割り当てされた被験者はnemolizumab 30 mg/body（16週後の初回のみnemolizumab 60 mg/body）をQ4Wで皮下投与した。

2.7.3.B.1.3 対象患者の設定根拠

M525101-11試験の対象患者の年齢及びPNの重症度に関する主な選択基準／除外基準を表2.7.3.B-6に示した。参考としてSPR.115828試験の情報を同表に示した。

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13歳以上のPN患者を対象とした。PNは、年齢を問わずに発症するが[1)]、特に中年以降に発症しやすい傾向にある[2)]。成人及び13歳以上の小児のアトピー性皮膚炎（以下、AD）に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）を効能・効果とし、2022年に製造販売承認されたミチーガ皮下注用60 mgシリンジ（eCTD受付番号：320624001）に添付した臨床試験（M525101-01試験及びM525101-02試験）でnemolizumabの安全性が確認されているため、13歳を下限とした。

PNの重症度に関する選択基準の内、(1)は、PNの重症度を統一するために設定した[3)]。選択基準(2)及び(3)は、PNに対して既存治療では十分にそう痒をコントロールできない、又は既存治療を実施できない患者を治療対象とするため設定した。また、選択基準(4)及び(5)は、既存治療では効果不十分なそう痒を有する患者を治療対象とするため設定した。

2.7.3.B.1.4 治療方法

Nemolizumabの用法・用量、投与方法、PNに対する併用治療及びレスキュー治療を表 2.7.3.B-2に示した。

M525101-11試験のPart Aでは、nemolizumab 30 mg/body（LD: 60 mg/body）、nemolizumab 60 mg/body又はプラセボをQ4Wで上腕部、腹部又は大腿部（病変部位を除く）へ皮下投与した。

Part Bでは、Part Aでnemolizumab 30 mg/bodyを投与された被験者はnemolizumab 30 mg/body、nemolizumab 60 mg/bodyを投与された被験者はnemolizumab 60 mg/body、プラセボを投与された被験者はnemolizumab 30 mg/body（LD: 60 mg/body）又はnemolizumab 60 mg/bodyのいずれかをQ4Wで、上腕部、腹部又は大腿部（病変部位を除く）へ皮下投与した。

表 2.7.3.B-2 Nemolizumabの用法・用量、投与方法、PNに対する併用治療及びレスキュー治療（M525101-11試験）

用法用量	Part A： nemolizumab 30 mg群：nemolizumab 30 mg/body（LD: nemolizumab 60 mg/body）、Q4W nemolizumab 60 mg群：nemolizumab 60 mg/body、Q4W プラセボ群：プラセボ、Q4W Part A/B： nemolizumab 30 mg/30 mg群：Part Aはnemolizumab 30 mg/body（LD: nemolizumab 60 mg/body）、Part Bはnemolizumab 30 mg/body、Q4W nemolizumab 60 mg/60 mg群：Part A、Part Bともにnemolizumab 60 mg/body、Q4W プラセボ/ nemolizumab 30 mg群：Part Aはプラセボ、Part Bはnemolizumab 30 mg/body（LD: nemolizumab 60 mg/body）、Q4W プラセボ/ nemolizumab 60 mg群：Part Aはプラセボ、Part Bはnemolizumab 60 mg/body、Q4W
投与部位	上腕部、腹部又は大腿部（病変部位を除く）
投与方法	ランダム化日以降の来院時（Q4W）に、治験薬（nemolizumab又はプラセボ）1バイアルにつき投与液*0.6 mLを1本のシリンジに吸引し、上腕部、腹部又は大腿部（病変部位を除く）に2本皮下投与した。 *：投与液は、治験薬1バイアルに注射用水0.9 mLを加えて調製した。 盲検性を維持するため、Part Aでは、30 mg群はnemolizumab 30 mgバイアル1本とプラセボバイアル1本（初回投与時はnemolizumab 30 mgバイアル2本）、60 mg群はnemolizumab 30 mgバイアル2本、プラセボ群はプラセボバイアル2本を皮下投与した。Part Bでは、実施医療機関での盲検性を確保するため、30 mg/30 mg群及びプラセボ/30 mg群は、nemolizumab 30 mgバイアル1本とプラセボバイアル1本（プラセボ/30 mg群の初回投与はnemolizumab 30 mgバイアル2本）、60 mg/60 mg群及びプラセボ/60 mg群は、nemolizumab 30 mgバイアル2本を皮下投与した。

表 2.7.3.B-2 Nemolizumabの用法・用量、投与方法、PNに対する併用治療及びレスキュー治療（M525101-11試験）（続き）

PNに対する併用治療	以下の薬剤の使用を許容した。 Part A：保湿・保護剤、mediumクラス以下のTCS ランダム化前より使用しているstrongクラスのTCSを固定薬剤・固定用法で継続使用（ランダム化以降、用法を減ずること［連日併用から隔日併用への変更、1日の投与回数の減少、休薬、中止等］、用法を減じた場合は、登録日に固定した用法に戻すこと、薬剤を休薬又は中止後に、同じ薬剤の使用を再開することは可とした）。 ADを合併している場合は、ADに対してもPNと同様の治療を実施した。 Part B：PNに対する併用治療は制限しなかった。
PNに対するレスキュー治療	Part A：ランダム化日以降、PN又はADの皮疹の悪化の有害事象が認められた場合、当該有害事象に対し、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、very strongクラス以上のTCS又は抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の内服によるレスキュー治療を認めた。 Part B：PNに対するレスキュー治療は規定しなかった。

AD: atopic dermatitis、LD: loading dose、PN: prurigo nodularis、Q4W: every 4 weeks、TCS: topical corticosteroids

2.7.3.B.1.4.1 治療方法の設定根拠

M525101-11試験の用量・用法、治療期間、FU期間及びPart Aの対照薬の設定根拠をそれぞれ以下に示した。

(1) 用量・用法

1) 60 mg/body Q4W

SPR.115828試験で、PN患者に対してnemolizumab 0.5 mg/kg Q4Wの有効性が確認された[4)]。SPR.115828試験及び過去に18歳以上65歳以下のAD患者を対象に国内及び外国で実施した第II相試験（CIM003JG試験）（eCTD受付番号 : 320624001）の結果[5)]から、0.5 mg/kg Q4Wの有効性（投与開始12週後のnumerical rating scale［以下、NRS］/visual analogue scale［VAS］変化率）及び安全性（有害事象の発現割合）は、両疾患でほぼ同様であった。また、CIM003JG試験では、nemolizumabの投与量が0.5 mg/kg以上で有効性がプラトーであり、nemolizumab 2.0 mg/kg Q4Wまでの忍容性が確認された。以上のことから、PNでも0.5 mg/kg Q4Wと同程度の血清中nemolizumab濃度を維持すれば、有効性が期待できると考えた。

SPR.115828試験は体重あたりで投与量を設定したが、調剤時の利便性向上及び投与過誤防止のため、M525101-11試験では固定用量を選択した。成人及び13歳以上の小児のAD患者を対象とした国内第III相試験（M525101-01試験及びM525101-02試験）を参考に、M525101-11試験に組み入れられる可能性があるPN患者の体重は最大120 kg程度であると考え、すべての患者で0.5 mg/kg Q4Wを超える投与量となるように、nemolizumab 60 mg/body Q4Wを設定した。なお、13歳以上のAD患者を対象に実施したM525101-01試験で、nemolizumab 60 mg/body Q4Wの有効性が検証され、安全性が確認されている。

2) 30 mg/body（LD: 60 mg/body）Q4W

Nemolizumab 60 mg/body Q4Wより低用量の有効性を確認するため、SPR.115828試験及びCIM003JG試験の結果から、nemolizumab 0.5 mg/kg Q4Wと同程度の血清中nemolizumab濃度を維持すれば、有効性が期待できることを考慮して、60 kgの患者で0.5 mg/kg Q4W相当となるnemolizumab 30 mg/body Q4Wを設定した。また、短期間で血清中nemolizumab濃度を定常状態に到達させ、投与開始早期にそう痒を改善させるため、LDを60 mg/bodyと設定した。

(2) 治療期間

1) Part A

成人及び13歳以上の小児のAD患者を対象に実施した第III相試験（M525101-01試験及びM525101-02試験）の結果から、nemolizumab 60 mg/bodyをQ4Wで皮下投与した場合、投与開始16週後に血清中nemolizumab濃度が定常状態に達することを確認した。また、SPR.115828試験でのPN患者の血清中nemolizumab濃度は、AD患者を対象とした臨床試験の結果から構築した薬物動態（以下、PK）モデルで算出した予測値の95%信頼区間（以下、CI）にほぼ含まれており、PN患者とAD患者のPKに大きな違いはないと考えられた。更に、20歳以上50歳未満の健康成人及びAD患者を対象に実施した第I相試験（以下、CIM001JP試験）（eCTD受付番号：320624001）で、健康成人のPKに人種差はないと考えられた。以上のことから、プラセボに対する本剤の有効性を検証する期間は、16週間が適切と考えた。

2) Part B

PNは慢性疾患であるため、nemolizumabをPN患者に長期投与したときの安全性及び有効性を確認することを目的に、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（薬審第592号、平成7年5月24日）を参考に、治療期間を52週間とした。

(3) FU期間

CIM001JP試験では、nemolizumabの単回投与時での血清中消失半減期が12.6～14.6日であったことを踏まえ、最終投与日より消失半減期の5倍の期間後（84日 ± 7日）に効果の持続、有害事象の発現状況等を確認するため、FUのための来院日を設けた。

(4) Part Aの対照薬

治療方法を設定した際の対象疾患である「結節性痒疹に伴う既存治療で効果不十分なそう痒」を効能・効果とした国内既承認医薬品はないため、Part Aの対照薬はプラセボとした。

2.7.3.B.1.5 有効性の評価項目

M525101-11試験の有効性評価項目を表 2.7.3.B-7に示した。参考としてSPR.115828試験の情報を同表に示した。

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[2)]。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の皮膚症状を形成・展開（拡大）するものと考えられている[6)]。また、PN患者

は、強いそう痒から、睡眠の質及び労働生産性が低下し、生活の質（以下、QOL）を著しく損なう[7),8)]ため、M525101-11試験の有効性は、PNのそう痒、皮膚症状及び患者QOLで評価した。

2.7.3.B.1.5.1 有効性評価項目の設定根拠

M525101-11試験の有効性評価項目の設定根拠を以下に示した。

(1) そう痒

1) PP-NRS

過去24時間の最大値のそう痒数値評価尺度（以下、PP-NRS）は、臨床試験で汎用されている評価指標である[9),10)]。PP-NRSは、被験者が1日に1回（Part A）又は1週間に1回（Part B）、過去24時間の最大のそう痒の程度を「0（かゆみなし）」～「10（想定されうる最悪のかゆみ）」の11段階で評価する方法である。各被験者が経時的にかゆみの程度を評価するため、被験者の主観が評価に反映される。また、被験者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。M525101-11試験の主要評価項目は、SPR.115828試験で主要評価項目に設定されたPP-NRS変化率とした。副次評価項目は、PP-NRSの4以上改善は臨床的意義がある[11)]ことから、PP-NRS週平均が4以上改善した被験者の割合を副次評価項目に設定するとともに、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変化率の経時推移を設定した。また、その他の有効性評価項目に、PP-NRSが50%、75%、90%以上改善を達成した被験者の割合を設定した。

2) AP-NRS

過去24時間の平均そう痒数値評価尺度（以下、AP-NRS）は、被験者が1日に1回（Part A）又は1週間に1回（Part B）、過去24時間の平均的なそう痒の程度を「0（かゆみなし）」～「10（想定されうる最悪のかゆみ）」の11段階で評価する方法である。各被験者が経時的にかゆみの程度を評価するため、被験者の主観が評価に反映される。また、被験者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。M525101-11試験では、かゆみを評価する臨床試験で汎用されているAP-NRSを評価項目に設定した[12),13)]。

3) かゆみスコア

かゆみスコアは、被験者が1日に1回（Part A）又は1週間に1回（Part B）、過去24時間の最大のそう痒の程度を「0（なし）」～「4（高度）」の5段階で評価する方法である。各被験者が経時的にかゆみスコアを評価するため、被験者の主観が評価に反映される。また、被験者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。AP-NRSと同様、複数項目でのそう痒の評価として、かゆみを評価する臨床試験で汎用されているかゆみスコアを設定した[12),13)]。また、M525101-11試験に組み入れる被験者のかゆみスコアは「3（中等度）」以上であり、かゆみスコアが「1（軽微）」まで改善することは、臨床的意義があると考え、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評価項目に設定した。

(2) 皮膚症状

1) 結節性痒疹investigator's global assessment

結節性痒疹investigator's global assessment（以下、PN-IGA）は、PNの個数、形状から、各被験者のPNの重症度を「0: Clear」～「4: Severe」の5段階で評価する指標であり、Ständer

が提唱した評価[14]を改変したものである。PNの皮疹の改善効果を確認するために評価項目に設定した。

2) 結節性痒疹数

結節性痒疹数の経時推移を確認するために評価項目に設定した。

(3) QOL

1) DLQI（CDLQI）

Dermatology life quality index（以下、DLQI）は、被験者が過去1週間の皮膚の状態を3段階～5段階で評価する方法である。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尺度である。DLQIのminimal clinically important difference（以下、MCID）は、DLQI合計スコアが4以上改善とされているため[15]、DLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合を評価項目に設定した。M525101-11試験は13歳以上が対象であるため、同意取得日時点の年齢が16歳未満の被験者は、children's dermatology life quality index（以下、CDLQI）を用いた。CDLQIは、各被験者が過去1週間のQOLの状態を踏まえ、4段階～5段階で評価する方法である。DLQI及びCDLQIは合計スコアが高いほど、QOLが損なわれていることを示す。

2) Sleep Disturbance NRS

Sleep Disturbance NRSは、被験者が前夜の睡眠障害の程度を「0（睡眠の問題なし）」～「10（全く眠ることができなかった）」の11段階で評価する方法である。睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドラインでは[16]、日常の生活環境下での自覚的な睡眠障害の改善効果を適切に評価することが重要とされている。PNによる睡眠障害の程度を調査するために、Sleep Disturbance NRSを設定した。また、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変化率を評価項目に設定した。

3) ISI

Insomnia severity index（以下、ISI）は、被験者が過去2週間の睡眠パターン（寝付きの困難さ等）の7項目について5段階（0～4）で評価する方法である。Sleep Disturbance NRSと同様、PNによる睡眠障害の程度を調査するために、ISIを設定した。また、ISI合計スコアが7以下となれば臨床的に重大な不眠症はないとされていることから[17]、ISI合計スコアが7以下を達成した被験者の割合を評価項目に設定した。

4) WPAI-GH

Work productivity and activity impairment questionnaire-general health（以下、WPAI-GH）は、被験者が過去1週間の健康上の問題が仕事又は日常の諸活動に及ぼす影響を評価する方法である。PNによる仕事の生産性及び日常の諸活動に及ぼす影響の尺度を評価するために、WPAI-GHを評価項目に設定した。

2.7.3.B.1.6 統計解析

2.7.3.B.1.6.1 解析対象集団

M525101-11試験では、Part A（ランダム化日～投与開始16週後）、Part B（投与開始16週後～投与開始68週後）及びFU期間も含めた全体の有効性は、いずれも最大の解析対象集団（以下、FAS）を対象に解析した。

- 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

2.7.3.B.1.6.2 解析方法（主要評価項目）

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、治験薬を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。M525101-11試験の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」は、FAS（Part Aデータ）を対象に、以下の混合効果モデル（以下、MMRM）を用いた。また、群間の差の最小二乗平均、標準誤差（以下、SE）、両側95%CI及び*P*値を算出した。

＜MMRMのモデル式＞

$y = X\beta + \varepsilon$

y：応答変数ベクトル（治験薬投与開始1、2、4、8、12及び16週後のPP-NRS週平均の変化率）

X：固定効果（時点、投与群、時点と投与群の交互作用）及び共変量（ベースラインのPP-NRS週平均、ADの合併の有無）に対するデザイン行列

β：固定効果及び共変量に対するパラメータベクトル

ε：変量誤差ベクトル

主要評価項目の群間比較は、以下の検定手順に従った。全体の第一種の過誤を5%以下とするため、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群対プラセボ群及びnemolizumab 60 mg群対プラセボ群で、*P*値の大きい方が有意水準両側5%を下回った場合、nemolizumab 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。

(2) (1)で*P*値の大きい方が有意水準両側5%を上回った場合は、nemolizumab 30 mg群対プラセボ群及びnemolizumab 60 mg群対プラセボ群で、*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。

Part Aでは、PP-NRSを毎日評価するため、1週間ごとの平均値を各時点の代表値とし、2週後まで（投与開始2日目から投与開始15日目）の日ごとのデータを用いて早期のそう痒改善効果も確認した。

また、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、投与開始16週後の欠測値をlast observation carried forward（以下、LOCF）により直前の観測時点のデータで補完した

もとでの解析、及びtipping point analysis法による解析をそれぞれ行った。

2.7.3.B.1.6.3 欠測データの取扱い

主要評価項目の解析では、PN又はADの皮疹の悪化によりレスキュー治療をした被験者のレスキュー治療後のデータは欠測とした。また、主要評価項目の主解析では、観測した経時データをMMRMで解析するため、欠測データは補完しなかった。主要評価項目の感度分析の内、LOCFによる補完法では、投与開始16週後のPP-NRS週平均が欠測している場合、LOCFにより、投与開始16週後のデータを直前の観測時点のデータで補完した。また、tipping point analysis法では、補完モデルとして、ベースラインPP-NRS週平均及びADの合併の有無、治験薬投与開始1、2、4、8、12及び16週後のPP-NRS週平均の変化率を用い、各時点の欠測しているPP-NRS週平均の変化率を多重補完法により補完した（補完回数：50回）。

2.7.3.B.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.B.2.1 国内で実施した13歳以上のPN患者を対象としたM525101-11試験（5.3.5.1-3）

2.7.3.B.2.1.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

(1) 患者の内訳

ランダム化された230例（nemolizumab 30 mg群77例、nemolizumab 60 mg群76例、プラセボ群77例、以下同順）の内、プラセボ群の1例を除いた229例（77例、76例、76例）に治験薬が投与され、220例（72例、74例、74例）がPart Aを完了した。Part Aで試験を中止した10例（5例、2例、3例）の主な中止理由は、有害事象であった（表 2.7.3.B-8）。治験薬が投与された229例（77例、76例、76例）がFASの対象となった（5.3.5.1-3 Table 14.1.3.1）。

Part Aを完了した220例（nemolizumab 30 mg群72例、nemolizumab 60 mg群74例、プラセボ群74例、以下同順）の内、219例（72例、73例、74例）がPart Bに移行した。Part Bに移行しなかった1例（nemolizumab 60 mg群）の中止理由は、有害事象であった。Part Bに移行した219例の内、プラセボ群の1例を除いた218例（nemolizumab 30 mg/30 mg群72例、nemolizumab 60 mg/60 mg群73例、プラセボ/nemolizumab 30 mg群36例、プラセボ/nemolizumab 60 mg群37例、以下同順）に治験薬が投与された。199例（64例、67例、35例、33例）がPart Bを完了した。Part Bで試験を中止した19例（8例、6例、1例、4例）の主な中止理由は、被験者又は代諾者の意思であった。

(2) 人口統計学的特性

人口統計学的特性及びPNの重症度を表 2.7.3.B-9に示した。ベースラインの人口統計学的特性及びPNの重症度に、群間で偏りは認められなかった。女性が53.3%（122/229例）で、年齢の平均値（標準偏差、以下SD）は、51.1（15.4）歳であった。PP-NRS及びかゆみスコアの平均値（SD）は、それぞれ8.56（0.92）及び3.21（0.40）であった。結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）の中央値は118.0で、PN-IGAは3が48.9%（112/229例）、4が51.1%（117/229例）であった。

2.7.3.B.2.1.2 有効性評価

(1) Part A

Part Aでの有効性評価結果を表 2.7.3.B-3（主要評価項目、副次評価項目）及び表 2.7.3.B-

10（その他の評価項目）に示した。

1) そう痒（PP-NRS、かゆみスコア）

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。Nemolizumab 30 mg群及び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$P < 0.0001$）（図 2.7.3.B-2）。また、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群の各日のPP-NRS変化率は、プラセボ群と比較して、投与翌日から有意に減少し、nemolizumab投与によるPNのそう痒の早期改善が確認された（5.3.5.1-3 Table 14.2.2.1.1.3、図 2.7.3.B-3）。

主要評価項目の結果の安定性を評価するために実施したLOCFでの補完後にベースラインPP-NRS及びAD合併の有無を共変量とした共分散分析による解析（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.1）及びTipping point analysis法（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.2.1、Table 14.2.3.1.1.2.2）の結果、主要評価項目の結果の安定性が示された。

そう痒NRSが4以上の改善は臨床的に意義がある改善とされており[11]、投与開始16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群が50.5%（37.5%～63.5%）、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%～41.4%）とそれぞれ有意な差が認められ（いずれも$P < 0.0001$）、nemolizumab投与による臨床的意義のあるPNのそう痒の改善効果が確認された。

2) 皮膚症状（PN-IGA、結節性痒疹数）

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60 mg群は、プラセボ群と比較して、PN-IGAスコアがベースラインから2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合が有意に高かった（いずれも$P < 0.0001$）。

投与開始16週後にPN-IGAスコア0を達成した被験者の割合（皮膚症状の改善の有無を確認するために追加）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（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.7.3）、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群は、プラセボ群と比較して、PN-IGAスコア0を達成した被験者の割合が有意に高かった（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%）であり（いずれも$P < 0.0001$）、nemolizumabはPNの皮膚症状を改善し、結節性痒疹数を減少させることが確認された。

投与開始16週後に結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）0個を達成した被験者の割合（皮膚症状の改善の有無を確認するために追加）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（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.8.1）、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群は、プラセボ群と比較して、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が有意に高かった（いずれも$P = 0.0023$）。

3) QOL（Sleep Disturbance NRS、ISI、DLQI）

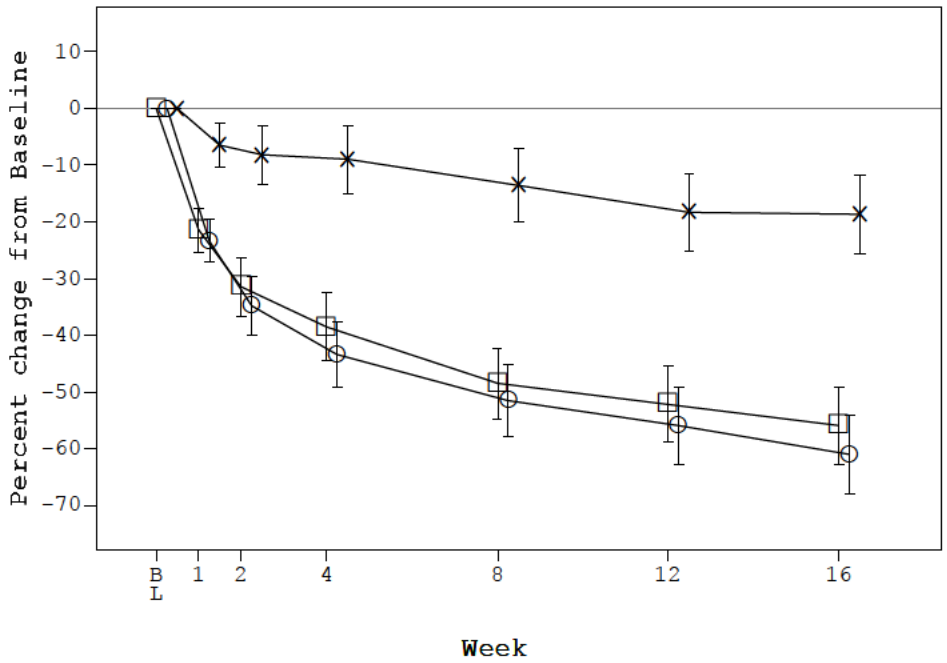
投与開始16週後のSleep Disturbance NRS週平均の変化率の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab 30 mg群が–72.00%（5.87%）、nemolizumab 60 mg群が–61.44%（5.70%）、プラセボ群が–19.50%（5.91%）であった。Nemolizumab 30 mg群及び60 mg群とプラセボ群との差（両側95%CI）は、それぞれ–52.50%（–68.39%～–36.61%）及び–41.93%（–57.55%～–26.32%）であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群ともに、Sleep Disturbance NRSを有意に改善した（いずれも$P < 0.0001$）。また、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群の各日のSleep Disturbance NRSの変化率は、投与翌日からプラセボ群と比較して有意に減少し（5.3.5.1-3 Table 14.2.2.2.1.3、図 2.7.3.B-4）、PNによる睡眠障害を速やかに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合計スコアが7以下[17]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$P < 0.0001$）、nemolizumab投与によるPNに伴う睡眠障害の改善は臨床的に意義のあることが確認された。

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（評価対象年齢16歳以上）合計スコアが4以下[18]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%）であった（それぞれ$P < 0.0001$及び$P = 0.0044$）。また、投与開始16週後に臨床的に意義のある最小変化とされるDLQI合計スコアがベースラインから4以上改善[15]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$P < 0.0001$）、nemolozimab投与による臨床的意義のあるDLQIの改善が確認された。

Sleep Disturbance NRS、ISI及びDLQIの結果から、PNによって低下した睡眠の質及びQOLをnemolizumabは速やかに改善することが確認された。

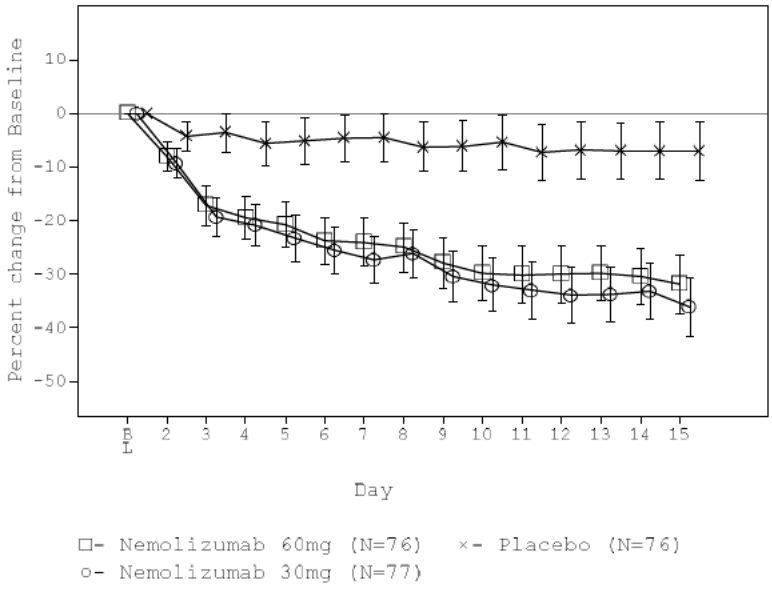
図 2.7.3.B-2 投与開始16週後までのPP-NRS週平均の変化率（最小二乗平均値 ± 両側95%CI）の経時推移図（M525101-11試験、Part A、FAS）



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2.7.6.5-1から引用

図 2.7.3.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）

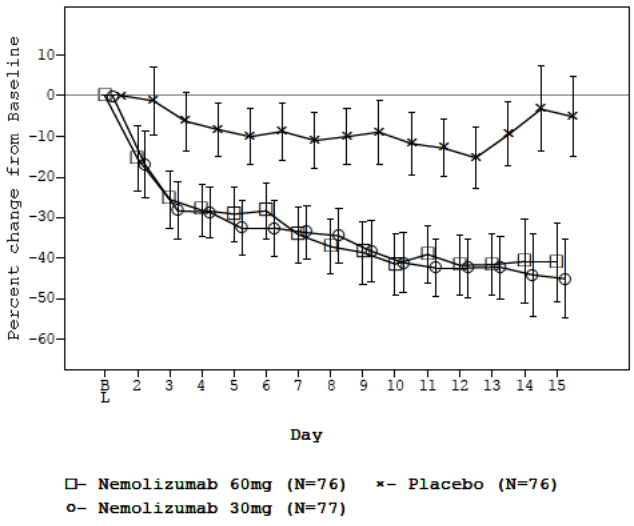


Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_2_2_1_1_6.sas Runtime: 20[redacted] 10:22:09

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

図2.7.6.5-2から引用

図 2.7.3.B-4 投与開始2週後までの各日の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

図2.7.6.5-3から引用

表 2.7.3.B-3 有効性評価結果（主要/副次評価項目）（M525101-11試験、Part A、FAS）

評価項目	投与群	N	最小二乗平均値（SE）（%）	被験者の割合 n（%）	群間比較（対プラセボ）	
					群間差（両側95%CI）（%）	*P*値
主要評価項目						
投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率	60 mg群	76	–55.95（3.45）	—	–37.38（–46.70, –28.06）	< 0.0001*[5]
	30 mg群	77	–61.05（3.51）	—	–42.48（–51.91, –33.05）	< 0.0001*[5]
	プラセボ群	76	–18.57（3.53）	—	—	—
副次評価項目						
投与開始16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	60 mg群	76*[1]	—	43（56.6）	44.7（31.4, 58.0）	< 0.0001*[6]
	30 mg群	77*[1]	—	48（62.3）	50.5（37.5, 63.5）	< 0.0001*[6]
	プラセボ群	76*[1]	—	9（11.8）	—	—
投与開始16週後に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	60 mg群	76*[2]	—	25（32.9）	30.3（19.1, 41.4）	< 0.0001*[6]
	30 mg群	77*[2]	—	25（32.5）	29.8（18.8, 40.9）	< 0.0001*[6]
	プラセボ群	76*[2]	—	2（2.6）	—	—

表 2.7.3.B-3 有効性評価結果（主要/副次評価項目）（M525101-11試験、Part A、FAS）（続き）

評価項目	投与群	N	最小二乗平均値（SE）（%）	被験者の割合 n（%）	群間比較（対プラセボ）	
					群間差（両側95%CI）（%）	*P*値
副次評価項目（続き）						
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以下を達成した被験者の割合	60 mg群	76	—	30（39.5）	35.5（23.7, 47.4）	< 0.0001*6
	30 mg群	77	—	32（41.6）	37.6（25.8, 49.5）	< 0.0001*6
	プラセボ群	76	—	3（3.9）	—	—
投与開始16週後の代表的部位の結節性痒疹数変化率	60 mg群	76	–59.07（6.70）	—	–53.16（–71.94, –34.38）	< 0.0001*7
	30 mg群	77	–65.83（6.88）	—	–59.92（–78.76, –41.09）	< 0.0001*7
	プラセボ群	76	–5.91（6.93）	—	—	—
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	60 mg群	76	–60.47（6.65）	—	–54.46（–73.09, –35.84）	< 0.0001*7
	30 mg群	77	–68.27（6.78）	—	–62.27（–81.04, –43.50）	< 0.0001*7
	プラセボ群	76	–6.00（6.74）	—	—	—
投与開始16週後のSleep Disturbance NRS週平均の変化率	60 mg群	76	–61.44（5.70）	—	–41.93（–57.55, –26.32）	< 0.0001*7
	30 mg群	77	–72.00（5.87）	—	–52.50（–68.39, –36.61）	< 0.0001*7
	プラセボ群	76	–19.50（5.91）	—	—	—
投与開始16週後にISI合計スコアが7以下を達成した被験者の割合	60 mg群	66*3	—	37（56.1）	38.2（23.1, 53.2）	< 0.0001*6
	30 mg群	61*3	—	27（44.3）	26.4（10.9, 41.8）	0.0019*6
	プラセボ群	67*3	—	12（17.9）	—	—
投与開始16週後にDLQI合計スコアが4以下を達成した被験者の割合	60 mg群	68*4	—	33（48.5）	24.2（8.7, 39.8）	0.0044*6
	30 mg群	71*4	—	41（57.7）	33.5（18.2, 48.7）	< 0.0001*6
	プラセボ群	70*4	—	17（24.3）	—	—

–：データなし、30 mg群：nemolizumab 30 mg群、60 mg群：nemolizumab 60 mg群

CI: confidence interval、DLQI: dermatology life quality index、ISI: insomnia severity index、NRS: numerical rating scale、PN-IGA: prurigo nodularis-investigator's global assessment、PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale、SE: standard error

*1：ベースラインのPP-NRS週平均が4以上の被験者

*2：ベースラインのかゆみスコア週平均が1超の被験者

*3：同意取得時の年齢が15歳以上かつベースラインのISI合計スコアが8以上の被験者

*4：同意取得時の年齢が16歳以上かつベースラインのDLQI合計スコアが5以上の被験者

*5：混合効果モデル（MMRM）で解析後、Hochberg法により多重性を考慮した調整済み*P*値

*6：Fisherの正確検定

*7：混合効果モデル（MMRM）

5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.3、Table 14.2.2.2.2、Table 14.2.2.2.3、Table 14.2.2.3.3、Table 14.2.2.4、Table 14.2.2.5、Table 14.2.2.6.1、Table 14.2.2.7.3、Table 14.2.2.8.3、5.3.5.1-2 Table 13から改変

4) そう痒改善と皮疹改善及びQOLの相関

a) そう痒改善と皮疹改善

投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率と皮疹に対する評価項目（PN-IGA変化量、結節性痒疹数［頭頚部を除く全身］の変化率）の相関性を確認した結果、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群ともに、PP-NRS週平均の変化率とPN-IGA変化量又は結節性痒疹数［頭頚部を除く全身］の変化率との相関は、いずれも中程度であった（それぞれr = 0.5909、r = 0.4505）（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.5.8、Figure 14.2.3.5.1、Figure 14.2.3.5.2）。

b) そう痒改善とQOL

投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率とQOLに対する評価項目（DLQI合計スコア変化量、ISI合計スコア変化量、WPAI-GH［Q8、Q9、Q10］変化量）の相関性を確認した結果、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群ともに、PP-NRS週平均の変化率とDLQI合計スコア変化量、ISI合計スコア変化量又はWPAI-GH［Q8、Q9、Q10］変化量との相関は、いずれも中程度であった（それぞれr = 0.5134、r = 0.5125、WPAI-GH［r = 0.4111、r = 0.3580、r = 0.3996］）（5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.5.3～Figure 14.2.3.5.7）。

5) レスキュー治療を受けた被験者の割合

PN又はADの皮疹の悪化によりレスキュー治療を受けた被験者の例数及び割合は、nemolizumab 30 mg群が7.8%（6/77例）、nemolizumab 60 mg群が3.9%（3/76例）、プラセボ群が13.2%（10/76例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.7）。

6) TCSの使用量

Part AでのTCSの使用量の中央値は、nemolizumab 30 mg群では、ランダム化日が3.108 g/day、投与開始16週後が1.534 g/day、nemolizumab 60 mg群では、それぞれ2.715 g/day、1.555 g/day、プラセボ群では、それぞれ2.153 g/day、2.316 g/dayであった。Part AでのTCSの使用量はnemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群では減少し、プラセボ群で変化がなかった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.4.1）。

(2) 長期投与期間（以下、Part A/B）

Part A/Bでの有効性評価結果を表 2.7.3.B-11（その他の評価項目）に示した。また、PP-NRS変化率及び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の経時推移図をそれぞれ図 2.7.3.B-5及び図 2.7.3.B-6に示した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群は、ランダム化日から投与開始12週後まではプラセボ、投与開始16週後はnemolizumab 60 mg/body、投与開始20週後以降はnemolizumab 30 mg/bodyを投与した。プラセボ/nemolizumab 60 mg群は、ランダム化日から投与開始12週後まではプラセボ、投与開始16週後以降はnemolizumab 60 mg/bodyを投与した。したがって、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週後は「nemolizumab投与開始日」、及び投与開始68週後は「nemolizumab投与開始52週後」に相当する。

1) そう痒（PP-NRS、かゆみスコア）

PP-NRS変化率及びかゆみスコア変化量は、nemolizumab 30 mg/30 mg群及び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、そう痒改善の持続が認められた。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60 mg/60 mg群と同様の傾向で推移した（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.1.9、図 2.7.3.B-5、Table 14.2.3.2.5.6）。

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、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始16週後が62.3%（48/77例）、投与開始68週後が71.4%（55/77例）、FU2（最終投与から12週後）が62.3%（48/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ56.6%（43/76例）、73.7%（56/76例）、71.1%（54/76例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ11.1%（4/36例）、75.0%（27/36例）、69.4%（25/36例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ10.8%（4/37例）、59.5%（22/37例）、59.5%（22/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.7）。投与開始68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60 mg/60 mg群で同程度であった。

PP-NRSが3未満を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始16週後が42.9%（33/77例）、投与開始68週後が58.4%（45/77例）、FU2（最終投与から12週後）が48.1%（37/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ38.2%（29/76例）、61.8%（47/76例）、51.3%（39/76例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ5.6%（2/36例）、61.1%（22/36例）、47.2%（17/36例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ5.4%（2/37例）、45.9%（17/37例）、43.2%（16/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.9）。投与開始68週後にPP-NRSが3未満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60 mg/60 mg群で同程度であった。

かゆみスコアが1以下を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始16週後が32.5%（25/77例）、投与開始68週後が41.6%（32/77例）、FU2（最終投与から12週後）が35.1%（27/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ32.9%（25/76例）、59.2%（45/76例）、50.0%（38/76例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ5.6%（2/36例）、52.8%（19/36例）、44.4%（16/36例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ0%、40.5%（15/37例）、35.1%（13/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.4）。投与開始68週後にかゆみスコアが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、nemolizumab 60 mg/60 mg群が最も高かった。

以上のことから、nemolizumab 30 mg/body又は60 mg/bodyをQ4Wで長期投与することにより、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。更に、治験薬投与終了後12週間は、そう痒に対するnemolizumabの効果は維持された。

2) 皮膚症状（PN-IGA、結節性痒疹数）

PN-IGAスコアがベースラインから2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始16週後が41.6%（32/77例）、投与開始68週後が70.1%（54/77例）、FU（最終投与から8週後）が55.8%（43/77例）、nemolizumab

60 mg/60 mg群では、それぞれ39.5%（30/76例）、69.7%（53/76例）、64.5%（49/76例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ5.6%（2/36例）、77.8%（28/36例）、77.8%（28/36例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ2.7%（1/37例）、67.6%（25/37例）、56.8%（21/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.7.1）。投与開始68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、長期的な改善傾向が認められた。

PN-IGAスコア0を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始16週後が14.3%（11/77例）、投与開始68週後が35.1%（27/77例）、FU（最終投与から8週後）が27.3%（21/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ14.5%（11/76例）、40.8%（31/76例）、38.2%（29/76例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ0%、44.4%（16/36例）、33.3%（12/36例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ0%、35.1%（13/37例）、40.5%（15/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.7.4）。投与開始68週後に、PN-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た。

PN-IGAスコアの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、投与開始68週後の平均値は、nemolizumab 30 mg/30 mg群が–94.43%、nemolizumab 60 mg/60 mg群が–90.05%であり、皮膚症状の改善効果の持続が認められた（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.12.2、Table 14.2.3.2.4.6、Figure 14.2.3.2.4.9、Figure 14.2.3.2.4.10）。

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、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始16週後が15.6%（12/77例）、投与開始68週後が32.5%（25/77例）、FU（最終投与から8週後）が29.9%（23/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ15.8%（12/76例）、42.1%（32/76例）、42.1%（32/76例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ2.8%（1/36例）、50.0%（18/36例）、33.3%（12/36例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ0%、29.7%（11/37例）、40.5%（15/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.8.2）。投与開始68週後に、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た。

以上のことから、nemolizumab 30 mg/body又は60 mg/bodyをQ4Wで長期投与することにより、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。更に、治験薬投与終了後8週間は、皮膚症状に対するnemolizumabの効果は維持された。

3) QOL（ISI、DLQI）

ISI合計スコアが7以下を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始16週後が44.3%（27/61例）、投与開始68週後が57.4%（35/61例）、FU（最終投与から8週後）が49.2%（30/61例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ56.1%（37/66例）、57.6%（38/66例）、60.6%（40/66例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ8.3%（3/36例）、55.6%（20/36例）、55.6%（20/36例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ30.0%（9/30例）、63.3%（19/30例）、53.3%（16/30例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.5.1）。投与開始68週後にISI合計スコアが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群では、投与開始16週後から大きな変化はみられず、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投与開始以降、増加した。

ISI合計スコアがベースラインから6以上改善した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始16週後が60.3%（41/68例）、投与開始68週後が66.2%（45/68例）、FU（最終投与から8週後）が64.7%（44/68例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ70.0%（49/70例）、68.6%（48/70例）、71.4%（50/70例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ27.8%（10/36例）、77.8%（28/36例）、77.8%（28/36例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ39.4%（13/33例）、69.7%（23/33例）、57.6%（19/33例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.5.2.2）。投与開始68週後にISI合計スコアがベースラインから6以上改善した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群及び60 mg/60 mg群では、投与開始16週後から大きな変化はみられず、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投与開始以降、増加した。

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群では、投与開始16週後が57.7%（41/71例）、投与開始68週後が63.4%（45/71例）、FU（最終投与から8週後）が56.3%（40/71例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ48.5%（33/68例）、64.7%（44/68例）、58.8%（40/68例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ20.0%（7/35例）、74.3%（26/35例）、74.3%（26/35例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ25.0%（8/32例）、62.5%（20/32例）、65.6%（21/32例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.6.1）。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群では、投与開始16週後から大きな変化はみられず、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投与開始以降、増加した。

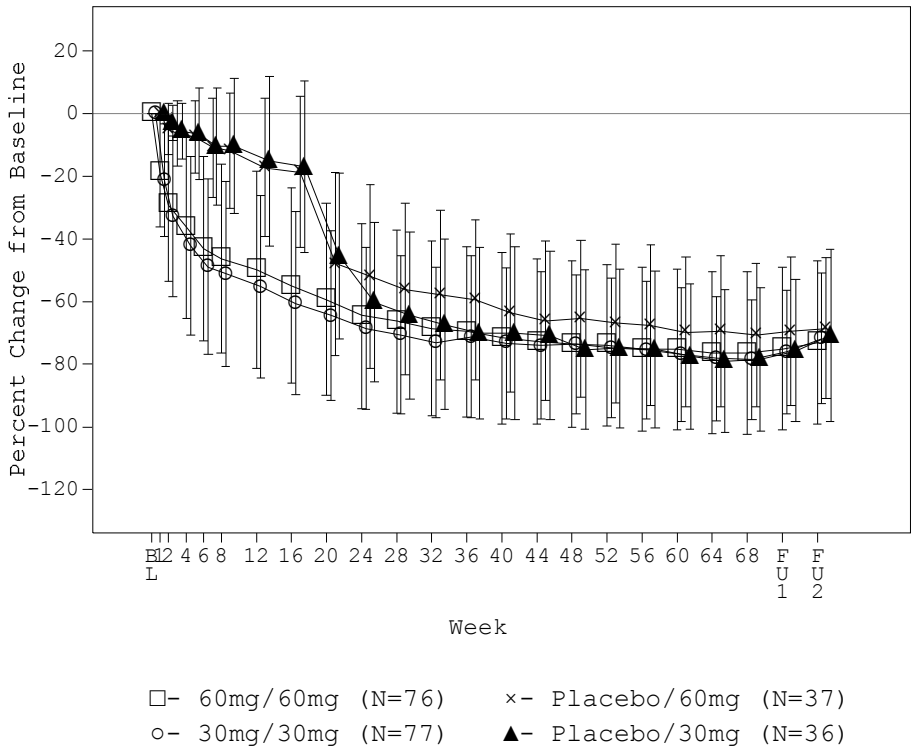
DLQI合計スコアがベースラインから4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始16週後が77.8%（56/72例）、投与開始68週後が75.0%（54/72例）、FU（最終投与から8週後）が70.8%（51/72例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ75.7%（53/70例）、75.7%（53/70例）、77.1%（54/70例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ45.7%（16/35例）、91.4%（32/35例）、88.6%（31/35例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ41.2%（14/34例）、73.5%（25/34例）、73.5%（25/34例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.6.2.2）。投与開始68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、nemolizumab 30 mg/30 mg群及び60 mg/60 mg群では、投与開始16週後から大きな変化はみられず、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投与開始以降、増加した。

ISIのベースラインからの変化量、DLQIのベースラインからの変化量は、nemolizumab 30 mg/30 mg群及び60 mg/60 mg群では、投与開始16週後以降投与開始68週後までいずれもほとんど変化せずQOLの改善が維持された。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投与開始以降、いずれも投与開始68週後まで継続したQOLの改善が認められた（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.6.4、Figure 14.2.3.2.6.6、Table 14.2.3.2.7.4、Figure 14.2.3.2.7.6）。また、いずれもFUでも改善効果は持

続した。

以上のことから、nemolizumab 30 mg/body又は60 mg/bodyをQ4Wで長期投与することにより、いずれの群も、PNのQOL改善効果は維持されることが示された。更に、治験薬投与終了後8週間は、QOLに対するnemolizumabの効果は維持された。

図 2.7.3.B-5 PP-NRS変化率の経時推移図（M525101-11試験、Part A/B、FAS）

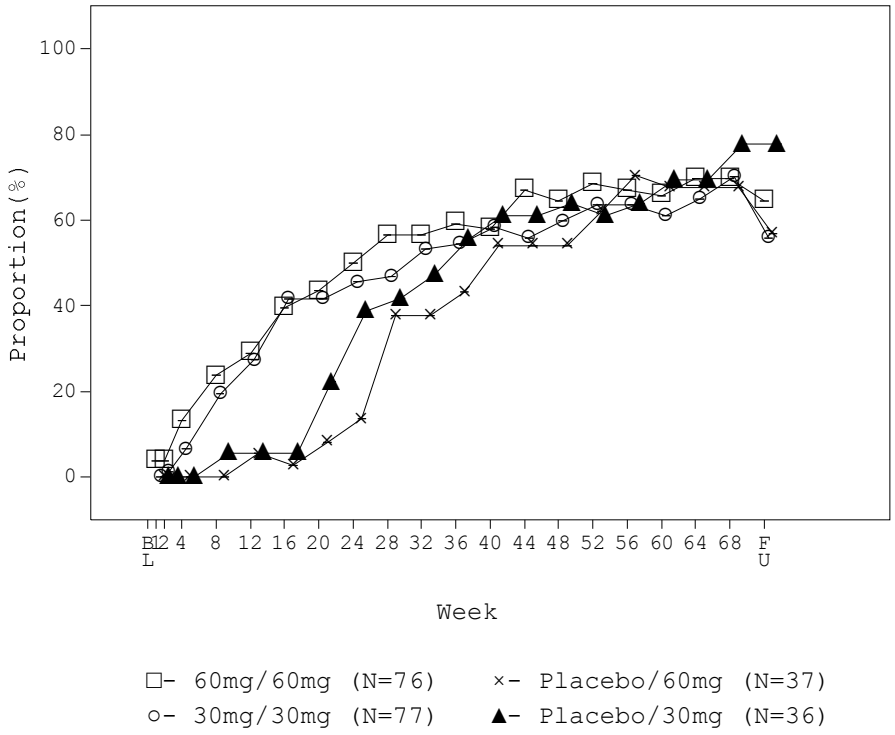


Data after rescue therapy were treated as missing.

Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_2_3_2_1_10.sas Runtime: 20[redacted] 10:29:28

BL: baseline、FAS: full analysis set、FU: follow-up、PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale
5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.2.1.10から引用

図 2.7.3.B-6 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の経時推移図
（M525101-11試験、Part A/B、FAS）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_2_3_3_7_2.sas Runtime: 20[redacted] 9:28:07

BL: baseline、FAS: full analysis set、FU: follow-up、IGA：investigator’s global assessment、PN: prurigo nodularis
5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.3.7.2から引用

4) TCSの使用量

Part A/BでのTCSの使用量の中央値は、nemolizumab 30 mg/30 mg群ではランダム化日が3.108 g/day、投与開始16週後が1.534 g/day、投与開始68週後が0.628 g/day、nemolizumab 60 mg/60 mg群ではそれぞれ2.715 g/day、1.555 g/day、0.600 g/day、プラセボ/nemolizumab 30 mg群ではそれぞれ2.206 /day、2.769 g/day、0.481 g/day、プラセボ/nemolizumab 60 mg群ではそれぞれ1.939 /day、1.783 g/day、0.408 g/dayであった。また、いずれの投与群も、nemolizumab投与開始以降、経時的にTCSの使用量が減少した。(5.3.5.1-3 Table 14.2.3.4.2)。

2.7.3.B.2.2 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（5.3.5.1-2）

2.7.3.B.2.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

ランダム化された70例（nemolizumab群34例、プラセボ群36例、以下同順）の内、10例（3例、7例）が試験を中止し、60例（31例、29例）が試験を完了した。ランダム化された70例がIntention to treat（以下、ITT）の対象となった。

人口統計学的特性及びPNの重症度を表 2.7.3.B-9に示した。ベースラインの人口統計学的特性及びPNの重症度では、prurigo activity score（以下、PAS）、PN-IGAスコアを除き、群間で偏りは認め

られなかった。年齢の平均値（SD）は、nemolizumab群が59.7（13.16）歳、プラセボ群が52.4（17.47）歳（以下同順）であった（表2.7.6.4-1）。PP-NRSの平均値（SD）は、8.4（1.19）、8.4（1.18）であり、結節性痒疹数（全身）が100個以上の被験者の割合は、38.2%（13/34例）、41.7%（15/36例）であった（表2.7.6.4-2）。

2.7.3.B.2.2.2 有効性評価

SPR.115828試験での有効性評価結果を表 2.7.3.B-4に示した。また、各時点のdynamic pruritus score（以下、DPS）、PAS、PN-IGAをそれぞれ表 2.7.3.B-12、表 2.7.3.B-13、表 2.7.3.B-14に示した。

(1) そう痒（PP-NRS、AP-NRS、PP-VRS、AP-VRS、DPS）

そう痒に関する評価項目は、主要評価項目である投与開始4週後のPP-NRS週平均の変化率、副次評価項目である各時点でのPP-NRS週平均の変化量及び変化率、AP-NRS週平均の変化量及び変化率、PP-NRSが50%、75%、90%以上改善した被験者の割合、PP-NRS週平均が4以上改善した被験者の割合、AP-NRS週平均が4以上改善した被験者の割合、peak pruritus-verbal rating scale（以下、PP-VRS）週平均の変化量及び変化率、average pruritus-verbal rating scale（以下、AP-VRS）週平均の変化量及び変化率、投与開始24、48及び72時間後並びに4週後のDPSであった。

この内、主要評価項目の投与開始4週後のPP-NRS週平均の変化率、副次評価項目の各時点でのPP-NRS週平均の変化率、PP-NRSが50%、75%、90%以上改善した被験者の割合、PP-NRS週平均が4以上改善した被験者の割合、AP-NRS週平均が4以上改善した被験者の割合の結果は、以下のとおりであった。

投与開始4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–53.4%（6.19%）、プラセボ群が–15.3%（6.23%）であった。プラセボ群と比較して、nemolizumab群でPP-NRSを有意に改善した（$P < 0.001$）。

PP-NRS週平均のベースラインからの変化率は、両群ともに、投与開始1週後以降12週後（最終投与4週後）までのすべての時点で経時的に減少し、投与開始16週後以降18週（最終投与10週後）まで継続して減少した。プラセボ群と比較して、PP-NRS週平均の変化率は、いずれの時点もnemolizumab群で有意に大きかった（群間差：–42.9%［投与開始12週後］～–19.2%［投与開始1週後］、いずれも$P < 0.001$）（5.3.5.1-2 Table 13）。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。プラセボ群と比較して、nemolizumab群でPP-NRSを有意に改善した（$P < 0.001$）。

PP-NRS週平均が50%以上改善した被験者の割合は、投与開始1週後以降18週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で有意に高かった（$P = 0.011$［投与開始1週後］、$P < 0.001$［投与開始2週後～投与開始18週後］）（5.3.5.1-2 Table 15）。PP-NRS週平均が75%以上改善した被験者の割合は、投与開始2週以降18週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で有意に高かった（$P = 0.022$［投与開始2週後］、$P \leq 0.003$［投与開始4週後～投与開始18週後］）。PP-NRS週平均が90%以上改善した被験者の割合は、投与開始4週以降18週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で有意に高かった（$P = 0.021$［投与開始4週後］、$P \leq 0.003$［投与開始8週後～投与開始18週後］）。

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、投与開始1週後以降18

週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で有意に高かった（$P = 0.020$［投与開始1週後］、$P < 0.001$［投与開始2週後～投与開始18週後］）（5.3.5.1-2 Table 16）。

AP-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、投与開始2週後以降18週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で有意に高かった（$P < 0.001$［投与開始2週後］、$P \leq 0.003$［投与開始4週後～投与開始18週後］）（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.1.9.3）。

(2) 皮膚症状（PAS、PN-IGA）

皮膚症状に関する評価項目は、各時点のPAS（全身の結節性痒疹数）、各時点のPAS（擦過傷/痂皮を伴う結節性痒疹病変、治癒した結節性痒疹病変）、投与開始18週後までに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及びPN-IGAであった。この内、各時点の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PN-IGAの結果は、以下のとおりであった。

投与開始12週後（最終投与4週後）及び18週後（最終投与10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て、nemolizumab群で有意に高かった（投与開始12週後：群間差17.2%、$P = 0.020$；投与開始18週後：群間差32.0%、$P = 0.001$）（5.3.5.1-2 Table 23）。投与開始4週後及び8週後は、群間で有意な差は認められなかったが、改善が認められた被験者は、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で多かった。

PN-IGAの投与開始後のriditスコアの平均値は、投与開始4週後以降0.5未満であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab群でPNが有意に改善しており、投与開始18週後まで持続した（平均riditスコア = 0.3476、$P = 0.002$［投与開始4週後］、平均riditスコア = 0.2516、$P < 0.001$［投与開始18週後］）（5.3.5.1-2 Table 24）。

(3) QOL（DLQI、Sleep Disturbance NRS）

QOLに関する評価項目は、各時点のDLQIスコアのベースラインからの変化量及び変化（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）、Sleep Disturbance NRS週平均のベースラインからの変化量及び変化率であった。この内、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、Sleep Disturbance NRS週平均のベースラインからの変化率の結果は、以下のとおりであった。

投与開始4週後及び12週後（最終投与4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、いずれの時点も、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で高かったが、有意な差は認められなかった（$P = 0.061$［投与開始4週後］、$P = 0.056$［投与開始12週後］）（5.3.5.1-2 Table 25）。

投与開始1週後、2週後及び4週後のSleep Disturbance NRS週平均のベースラインからの変化率は、いずれの時点も、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で有意に減少した（$P = 0.009$［投与開始1週後］、$P < 0.001$［投与開始2週後、投与開始4週後］）（5.3.5.1-2 Table 27）。

表 2.7.3.B-4 有効性評価結果（SPR.115828試験、ITT）

評価項目	投与群	n	最小二乗平均値（SE）（%）	被験者の割合 n（%）	群間比較（対プラセボ）	
					群間差（両側95%CI）（%）	*P*値
主要評価項目						
投与開始4週後のPP-NRS週平均の変化率	nemolizumab群（N = 34）	33	–53.4 (6.19)	—	–38.0 (-51.0, -25.0)	< 0.001
	プラセボ群（N = 36）	34	–15.3 (6.23)	—	—	—
副次評価項目						
投与開始12週後のPP-NRS週平均の変化率	nemolizumab群（N = 34）	33	–63.2 (7.03)	—	–42.9 (-57.7, -28.2)	< 0.001
	プラセボ群（N = 36）	34	–20.2 (7.08)	—	—	—
投与開始12週後のAP-NRS週平均の変化率	nemolizumab群（N = 34）	32	–68.2 (7.26)	–	–39.5 (–54.8, –24.1)	< 0.001
	プラセボ群（N = 36）	34	–28.8 (7.30)	–	—	—
投与開始12週後にPP-NRS週平均が50%以上改善した被験者の割合	nemolizumab群（N = 34）	34	–	19 (55.9)	47.6	< 0.001
	プラセボ群（N = 36）	36	–	3 (8.3)	—	—
投与開始12週後にPP-NRS週平均が75%以上改善した被験者の割合	nemolizumab群（N = 34）	34	–	17 (50.0)	46.3	< 0.001
	プラセボ群（N = 36）	36	–	1 (2.8)	—	—
投与開始12週後にPP-NRS週平均が90%以上改善した被験者の割合	nemolizumab群（N = 34）	34	–	10 (29.4)	28.9	< 0.001
	プラセボ群（N = 36）	36	–	0	—	—
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	nemolizumab群（N = 34）	34	–	18 (52.9)	44.4	< 0.001
	プラセボ群（N = 36）	36	–	3 (8.3)	—	—
投与開始12週後にAP-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	nemolizumab群（N = 34）	34	–	17 (50.0)	39.6	< 0.001
	プラセボ群（N = 36）	36	–	4 (11.1)	—	—
投与開始12週後のPP-VRS週平均の変化率	nemolizumab群（N = 34）	32	–57.7 (6.75)	–	–37.2 (–51.4, –22.9)	< 0.001
	プラセボ群（N = 36）	34	–20.5 (6.79)	–	—	—
投与開始12週後のAP-VRS週平均の変化率	nemolizumab群（N = 34）	32	–67.1 (6.46)	–	–40.0 (–53.6, –26.3)	< 0.001
	プラセボ群（N = 36）	34	–27.1 (6.49)	–	—	—

表 2.7.3.B-4 有効性評価結果（SPR.115828試験、ITT）（続き）

評価項目	投与群	n	最小二乗平均値（SE）（%）	被験者の割合 n（%）	群間比較（対プラセボ）	
					群間差（両側95%CI）（%）	*P*値
投与開始12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以下を達成した被験者の割合	nemolizumab群（N = 34）	34	–	7 (20.6)	17.2 (4.2, 30.3)	0.020
	プラセボ群（N = 36）	36	–	1 (2.8)	―	―
投与開始4週後のSleep Disturbance NRS週平均の変化率	nemolizumab群（N = 34）	28	–56.0 (7.70)	–	–33.1 (–50.6, –15.6)	< 0.001
	プラセボ群（N = 36）	26	–22.9 (8.23)	–	―	―
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	nemolizumab群（N = 34）	34	–	20 (58.8)	22.4 (2.2, 42.5)	0.056
	プラセボ群（N = 36）	36	–	13 (36.1)	―	―

–：データなし

AP-NRS: average pruritus-numerical rating scale、AP-VRS: average pruritus-verbal rating scale、CI: confidence interval、DLQI: dermatology life quality index、NRS: numerical rating scale、PN-IGA: prurigo nodularis-investigator's global assessment、PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale、PP-VRS: peak pruritus-verbal rating scale

5.3.5.1-2 Table 11、Table 13、Table 15～Table 17、Table 23、Table 25、Table 27、Table 14.2.1.2.1.6.2、Table 14.2.1.1.1.9.3、Table 14.2.2.2.1.1.1から改変

2.7.3.B.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.B.3.1 試験対象集団

2.7.3.B.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較

M525101-11試験、SPR.115828試験のベースライン時の人口統計学的特性及びPNの重症度を表2.7.3.B-9に示した。

人口統計学的特性（全体）として、M525101-11試験では、年齢（平均値［SD］）は51.1（15.4）歳、性別は男性が46.7%（107/229例）、人種はいずれもアジア人であった。SPR.115828試験では、年齢（平均値［SD］）は56.0（15.85）歳、性別は男性が41.4%（29/70例）、人種は白人が97.1%（68/70例）、ブラック／アフリカンアメリカンが2.9%（2/70例）であった。人種を除き、平均年齢及び性別の割合は、試験間で同様であった（5.3.5.1-3 Table 14.1.4.1、5.3.5.1-2 Table 7）。

疾患特性として、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%（128/229例）及びSPR.115828試験が40.0%（28/70例）、PN-IGAが4（Severe）の被験者の割合は、それぞれ51.1%（117/229例）及び45.7%（32/70例）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（SD）は、M525101-11試験が6.99（2.53）及びSPR.115828試験が7.1（1.92）、DLQIの平均値（SD）は、それぞれ11.9（5.2）及び16.4（6.79）であり、試験間で同程度であった（5.3.5.1-3 Table 14.1.4.1、5.3.5.1-2 Table 8）。

ADを合併している被験者の割合は、M525101-11試験が14.0%（32/229例）、SPR.115828試験が7.1%

（5/70例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.1.4.1、5.3.5.1-2 Table 9）。

2.7.3.B.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異

市販後に本剤が投与される対象集団は、TCS等の抗炎症外用剤及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤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（5.3.5.1-3 Table 14.1.4.1）。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。

2.7.3.B.3.1.3 試験から脱落した被験者の内訳

M525101-11試験、SPR.115828試験での被験者の内訳を表 2.7.3.B-8に示した。

M525101-11試験では、230例（nemolizumab 30 mg群77例、nemolizumab 60 mg群76例、プラセボ群77例、以下同順）がランダム化され、229例（77例、76例、76例）に治験薬が投与された。この内、220例（72例、74例、74例）がPart Aを完了し、219例（72例、73例、74例）がPart Bに移行した。Part Aで試験を中止した10例（5例、2例、3例［治験薬を投与されなかったプラセボ群の1例含む］）の中止理由は、有害事象が7例（4例、1例、2例）、選択基準に合致せず又は除外基準に抵触判明が2例（1例、0例、1例）、被験者又は代諾者の意思が1例（nemolizumab 60 mg群）であった。

Part Bに移行した219例の内、218例（nemolizumab 30 mg/30 mg群72例、nemolizumab 60 mg/60 mg群73例、プラセボ/nemolizumab 30 mg群36例、プラセボ/nemolizumab 60 mg群37例、以下同順）に治験薬を投与した。199例（64例、67例、35例、33例）がPart Bを完了した。Part Bで治験薬を投与されなかったプラセボ/nemolizumab 60 mg群の1例含む試験を中止した19例の主な中止理由は、被験者又は代諾者の意思が10例（5例、4例、0例、1例）、有害事象が6例（3例、2例、0例、1例）であった。

SPR.115828試験では、ランダム化された70例（nemolizumab群34例、プラセボ群36例、以下同順）の内、60例（31例、29例）が試験を完了した。試験を中止した10例（3例、7例）の中止理由は、有害事象が4例（2例、2例）、被験者の意思が3例（いずれもプラセボ群）、追跡調査不能が2例（1例、1例）、治験実施計画書の不遵守が1例（プラセボ群）であった。

2.7.3.B.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

有効性の臨床データパッケージは、国内で実施した臨床試験（M525101-11試験、評価資料）と海外で実施した臨床試験（SPR.115828試験、参考資料）である。評価資料の臨床試験と参考資料の臨床試験では、用法・用量、治療期間、評価時期等が異なっており、有効性の結果の比較検討は行っていない。

2.7.3.B.3.3 部分集団における結果の比較

M525101-11試験では、投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率、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、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、FAS（Part Aデータ）を対象に実施した。

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プラセボ群と比較して、nemolizumab群で大きく、nemolizumab投与によるPNのそう痒改善が認められた（5.3.5.1-3 Table

14.2.4.1.1、Figure 14.2.4.1.2）。

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以下を達成した被験者の割合は、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して、nemolizumab群で大きく、nemolizumab投与による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）。

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プラセボ群と比較して、nemolizumab群で大きく、nemolizumab投与によるPNの皮膚症状の改善が認められた（5.3.5.1-3 Table 14.2.4.3.1、Figure 14.2.4.3.2）。

2.7.3.B.3.4 レスキュー治療

M525101-11試験では、Part Aでのみランダム化日以降、PN又はADの皮疹の悪化の有害事象が認められた場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、very strongクラス以上のTCS又は抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬を併用することを可とした。

レスキュー治療を受けた被験者の例数及び割合は、nemolizumab 30 mg群7.8%（6/77例）、nemolizumab60 mg群3.9%（3/76例）、プラセボ群13.2%（10/76例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.7）。

SPR.115828試験では、投与開始4週後以降、治験責任医師又は治験分担医師が医学的に必要と判断した場合、そう痒に対するレスキュー治療を可とした。第1選択薬としては、使用頻度が高く、重大な副作用の発現がみられない抗ヒスタミン薬が推奨された。治験責任医師又は治験分担医師の判断で、抗ヒスタミン薬と局所療法（mediunクラスのTCS等）の併用を可とした。レスキュー治療のために治験薬の投与を中止する必要はなかった。なお、被験者が上記以外のレスキュー治療（シクロスポリン、サリドマイド、ガバペンチン、光線療法等）を受けた場合は、治験薬の投与を中止することとした。

レスキュー治療を受けた被験者は6例（nemolizumab群2例、プラセボ群4例）であった。外用薬の使用はプラセボ群のみで、内服薬の使用は群間で同程度であった（5.3.5.1-2 Table 10）。

2.7.3.B.3.5 長期投与時の有効性

M525101-11試験（Part A/Bデータ）での長期投与時の有効性の結果は、2.7.3.B.2.1.2 (2)に示した。

投与開始16週後及び68週後のPP-NRSのベースラインからの変化率は、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群でそれぞれ–60.50%（67例）及び–78.59%（60例）、–55.06%（71例）及び–76.49%（64例）、–17.11%（30例）及び–78.38%（29例）、–18.67%（33例）及び–70.68%（29例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.1.9）。

また、投与開始16週後及び68週後にPN-IGAスコアがベースラインから2以上改善かつ1以下に達した被験者の割合は、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群でそれぞれ41.6%（32/77例）及び70.1%（54/77例）、39.5%（30/76例）及び69.7%（53/76例）、5.6%（2/36例）及び77.8%（28/36例）、2.7%（1/37例）及び67.6%（25/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.7.1）。

更に、ISIのベースラインからの変化量、DLQIのベースラインからの変化量は、nemolizumab 30 mg/30 mg群及び60 mg/60 mg群では、投与開始16週後以降投与開始68週後までいずれもほとんど変化せずQOLの改善が維持された。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投与開始以降、いずれも投与開始68週後まで継続したQOLの改善が認められた（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.6.4、Figure 14.2.3.2.6.6、Table 14.2.3.2.7.4、Figure

14.2.3.2.7.6）。

以上のことから、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経時的な改善が投与開始68週後まで確認された。一方、QOLは、投与開始16週後の改善効果が投与開始68週後まで維持され、長期間にわたる改善の持続が示された。更に、そう痒は治験薬投与終了後12週間、皮膚症状及びQOLは治験薬投与終了後8週間、nemolizumabの効果は維持された。

2.7.3.B.3.6 有効性に関する曝露–反応関係

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、nemolizumab群のベースラインからのPP-NRS週平均の変化率の平均値及びPN-IGA 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を表 2.7.3.B-5に示した。PP-NRS週平均変化率の平均値は、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-IGA 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、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、曝露量に関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。

表 2.7.3.B-5 投与開始16週後の血清中nemolizmab濃度、C_{max}及びAUC_{last}別の有効性評価（M525101-11試験、FAS）

	PP-NRS週平均の変化率の平均値（%）				PN-IGA2段階以上改善かつ1以下達成した被験者の割合（%）			
	25%点以下	25%点超50%点以下	50%点超75%点以下	75%点超	25%点以下	25%点超50%点以下	50%点超75%点以下	75%点超
血清中nemolizumab濃度（n）	–50.57（33）	–58.60（35）	–61.57（35）	–59.65（35）	35.1（13/37）	52.8（19/36）	35.1（13/37）	47.2（17/36）
C_{max}（n）	–51.16（34）	–55.05（34）	–62.72（37）	–61.54（33）	40.0（14/35）	45.9（17/37）	42.1（16/38）	41.7（15/36）
AUC_{last}（n）	–47.77（33）	–57.80（34）	–57.48（35）	–66.93（36）	42.9（15/35）	38.9（14/36）	42.1（16/38）	45.9（17/37）

PN-IGA: prurigo nodularis-investigator's global assessment、PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale
5.3.5.1-3 Table 14.2.5.1及びTable 14.2.5.2から改変

2.7.3.B.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.B.4.1 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。

2.7.3.B.4.2 推奨用法・用量の設定根拠

PN患者を対象とした国内第II/III相試験（M525101-11試験）の用法・用量は、13歳以上のAD患者を対象とした臨床試験で有効性が確認された用量設定と同様、投与量が0.5mg～2.0 mg /kg Q4Wの

範囲内となる60 mg/body Q4Wに設定した。また、低用量の有効性を検討するために60 kgの患者で0.5 mg/kg Q4W相当となる30 mg/body（初回は短期間で血中薬物濃度を定常状態に到達させ投与開始早期にそう痒を改善させるため60 mg/body投与）を設定した。

(1) 有効性

有効性の主要評価項目である投与開始16週後のPP-NRS変化率の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab 30 mg群で–61.05%（3.51%）、nemolizumab 60 mg群で–55.95%（3.45%）であり、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群ともに、プラセボ群（–18.57%［3.53%］）と比較して有意な差が認められ、そう痒に対する有効性が検証された（いずれも$P < 0.0001$）。また、投与開始16週後にPN-IGAスコアが2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群で41.6%、nemolizumab 60 mg群で39.5%であり、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群ともにプラセボ群（3.9%）と比較して有意な差が認められた（いずれも$P < 0.0001$）。投与開始16週後の頭頸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群で–68.27%（6.78%）、nemolizumab 60 mg群で–60.47%（6.65%）であり、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群ともにプラセボ群（–6.00%［6.74%］）と比較して有意な差が認められ（いずれも$P < 0.0001$）、PNの皮膚症状も改善されることが確認された。更には、QOL（Sleep Disturbance NRS、ISI、DLQI）に関する評価項目でも、プラセボ群と比較して有意な差が認められ、nemolizumabはPNによって低下した睡眠の質及びQOLを改善することが確認された（2.7.3.B.2.1.2 (1)）。

投与開始16週後までのPart Aを完了した被験者は、Part Bに移行し、nemolizumab 60 mg/bodyをQ4W又は30 mg/bodyをQ4Wで継続投与した。Part Bでは、投与開始68週後のPP-NRS週平均スコアは投与開始16週後よりも更に減少し、nemolizumab 60 mg/60 mg群とnemolizumab 30 mg/30 mg群でその推移に差は見られず、投与開始68週後時点ではいずれの群もPP-NRS週平均スコアが3以下まで改善した。また、投与開始68週後時点の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頭頸部を除く全身の結節性痒疹数変化率でもいずれの群も投与開始16週後よりも更に改善し、群間の差は認められなかった。ISIのベースラインからの変化量、DLQIのベースラインからの変化量は、いずれの群も投与開始16週後から投与開始68週後まで同様の値であった（2.7.3.B.2.1.2 (2)）。

Nemolizumabを30 mgをQ4Wで皮下投与したときのそう痒、皮膚症状、睡眠の質及びQOLの改善は、いずれも60 mg Q4Wと同程度であった。

(2) 安全性

投与開始16週後までにみられた有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群が66.2%、nemolizumab 60 mg群が64.5%、プラセボ群が53.9%であり、治験薬と関連ありの有害事象ではそれぞれ29.9%、21.1%及び11.8%であった。Nemolizumab群でみられた有害事象の多くは、重症度は軽度であり、転帰は回復又は軽快であった。また、中等度の有害事象の発現割合はプラセボ群とnemolizumab群で差は認められなかった。重篤な有害事象は、nemolizumab 30 mg群で2例、nemolizumab 60 mg群で3例みられたが、いずれも治験薬との関連は否定された。治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象はnemolizumab 30 mg群で8例、nemolizumab 60 mg/群で5例、プラセボ群で3例であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、それぞれ4例、3例及び1例と発生頻度は低く、かつnemolizumab 30 mg群とnemolizumab 60 mg群で

差はみられなかった（2.7.4.2.1.1.2）。

また、Part Bの長期投与時の安全性の評価でも、nemolizumab 30 mg投与群とnemolizumab 60 mg投与群で差はみられなかった（2.7.4.2.1.4.2）。

(3) 薬物動態

有効性及び安全性は、いずれの用量でも血清nemolizumab濃度、C_{max}及びAUC_{last}に依存した変化がみられず、有効性及び安全性の観点からも適切な曝露が得られていると考えられる（2.7.2.2.2.2）。

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

2.7.3.B.5 効果の持続、耐薬性

M525101-11試験のPP-NRSの変化率及びPN-IGAスコアの経時推移の結果より、長期投与では投与開始68週後までにPNのそう痒及び皮膚症状のさらなる改善が認められ、効果の持続が確認できたことから、耐薬性はなく、本剤は長期投与できると考える（2.7.3.B.3.5 ）。

2.7.3.B.5.1 免疫原性が有効性に与える影響

Shankarの定義[19]に基づき、以下の基準に該当する被験者を、抗薬物抗体（以下、ADA）陽性の被験者と特定した。

- 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、そのときの抗体価（titer）が投与開始前の抗体価（titer）の4倍以上の値を示したときは、ADA陽性とした。

M525101-11試験で、Part A及びPart Bを通してADA陽性と判定された被験者は、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（2.7.2.4.1 (4)）。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、ほとんどの被験者でPP-NRS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、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1例の被験者（nemolizumab 60 mg/60 mg群）は、投与開始16週後にADA陽性と判定され、投与開始32週後に中和抗体が陽性と判定され、その後、FUまで、ADA及び中和抗体は陽性と判定された。本被験者の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。

2.7.3.B.6 付録

表 2.7.3.B-6 対象疾患、患者の年齢及びPNの重症度に関する主な選択基準／除外基準（M525101-11試験、SPR.115828試験）

	M525101-11試験	SPR.115828試験
対象疾患	PNに伴う既存治療で効果不十分なそう痒	PN
年齢	13歳以上（同意取得時）	18歳以上（スクリーニング時）
PNの重症度に関する選択基準	(1) 以下のすべての項目を満たすPN患者 1) 登録日から6カ月以上前にPNと臨床診断されている患者 2) 少なくとも上肢又は下肢にPN病変が認められる患者 3) 全身で計20個以上のPN病変が両側性に生じている患者 (2) 外用治療に関して以下の1)又は2)の基準を満たす患者 1) 過去1年以内にPNに対して、very strongクラス以上のTCSを固定の用法で使用し4週間以上治療したが、中等度以上のそう痒（かゆみスコア3以上）が残存していた患者 2) TCS治療を実施することができない患者（過敏症・禁忌等） (3) 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬による内服治療に関して、以下の1)又は2)の基準を満たす患者 1) 過去にPNに対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を医師の指示どおりに服用し2週間以上治療したが、中等度以上のそう痒（かゆみスコア3以上）が残存していた患者 2) 抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬で治療できない患者（過敏症・禁忌等） (4) 以下のすべての基準を満たすPNのかゆみを有する患者 1) かゆみスコアが3以上 2) PP-NRSが7以上 (5) 以下のすべての基準を満たすPNのかゆみを有する患者 1) ランダム化日を含む直前3日間のかゆみスコアが、2日が3以上、残りの1日が2以上 2) ランダム化日を含む直前3日間のPP-NRSが、すべて7以上	(1) 以下の症状を有しており、登録日から6カ月以上前にPNと臨床診断されている患者 1) 上肢にPN病変が認められる（体幹又は下肢のPN病変の有無は問わない） 2) 全身で計20個以上のPN病変が両側性に生じている (2) 以下のNRSでの高度なそう痒を有する患者 1) スクリーニング来院時（Visit 1）：スクリーニング日直前3日間の最大NRSスコアの平均値が7以上 2) ベースライン時：ランダム化日直前1週間の最大NRSスコアの平均値が7以上
PNの重症度に関する除外基準	(1) PNのIGAが2以下の患者 (2) PNのIGAが登録日から減少した患者 (3) ランダム化日を含む直前3日間の平均PP-NRSが、ランダム化日より7日前から9日前の3日間の平均PP-NRSと比較して3以上減少した患者	(1) PN病変が全身の片側にのみ（片方の腕など）生じている患者

IGA: investigator’s global assessment、NRS: numerical rating scale、PN: prurigo nodularis、PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale、TCS: topical corticosteroids

表 2.7.3.B-7 有効性評価項目（M525101-11試験、SPR.115828試験）

	M525101-11試験	SPR.115828試験
主要評価項目（Part A）	投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率	投与開始4週後のPP-NRS週平均の変化率
副次評価項目（Part A）	(1) そう痒 1) 投与開始2週後までの各日のPP-NRS変化率の経時推移 2) 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 3) 投与開始16週後に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 (2) 皮膚症状 1) 投与開始16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 2) 投与開始16週後の代表的部位の結節性痒疹数変化率 3) 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 (3) QOL 1) 投与開始16週後のSleep Disturbance NRS週平均の変化率 2) 投与開始2週後までの各日のSleep Disturbance NRS変化率の経時推移 3) 投与開始16週後にISI合計スコアが7以下を達成した被験者の割合 4) 投与開始16週後にDLQI合計スコアが4以下を達成した被験者の割合	(1) そう痒 1) 各時点のPP-NRS週平均の変化量及び変化率 2) 各時点のAP-NRS週平均の変化量及び変化率 3) 各時点のPP-NRSが50%、75%、90%以上改善した被験者の割合 4) 各時点のPP-NRS週平均が4以上改善した被験者の割合 5) 各時点のAP-NRS週平均が4以上改善した被験者の割合 6) 各時点のPP-VRS週平均の変化量及び変化率 7) 各時点のAP-VRS週平均の変化量及び変化率 8) 投与開始24、48及び72時間後並びに4週後のDPS (2) 皮膚症状 1) 各時点のPAS（全身の痒疹病変数） 2) 各時点のPAS（擦過傷/痂皮を伴う痒疹病変、治癒した痒疹病変） 3) 各時点のPN-IGAスコア 4) 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
その他の評価項目	(1) そう痒 1) 以下の経時推移（Part A、Part A/B） － PP-NRS、AP-NRS、かゆみスコア 2) 各時点のPP-NRSが50%、75%、90%以上改善した被験者の割合（Part A、Part A/B） 3) 各時点のAP-NRSが50%、75%、90%以上改善した被験者の割合（Part A、Part A/B） 4) 各時点のPP-NRSが4以上改善した被験者の割合（Part A/B） 5) 各時点のAP-NRSが4以上改善した被験者の割合（Part A、Part A/B） 6) 各時点のかゆみスコアが1以下を達成した被験者の割合（Part A/B） 7) 各時点のPP-NRSが3未満を達成した被験者の割合（Part A、Part A/B） 8) 各時点のAP-NRSが3未満を達成した被験者の割合（Part A、Part A/B）	(1) QOL 1) 各時点のDLQIスコアのベースラインからの変化量及び変化 2) 投与開始4週後までのSleep Disturbance NRS週平均の変化量及び変化率 (2) アクチグラフィーを用いた夜間及び睡眠時の掻破事象の客観的評価（投与開始4週後までの「掻破時間/睡眠時間」及び「掻破事象/睡眠時間」の比） (3) 全身画像検査

表 2.7.3.B-7 有効性評価項目（M525101-11試験、SPR.115828試験）（続き）

	M525101-11試験	SPR.115828試験
その他の評価項目（続き）	(2) 皮膚症状 1) 以下の経時推移（Part A、Part A/B） － 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）、PN-IGA 2) 各時点の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（Part A/B） 3) 各時点のPN-IGAスコア0を達成した被験者の割合（Part A、Part A/B）[*1] 4) 各時点の結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）0個を達成した被験者の割合（Part A、Part A/B）[*1] (3) QOL 1) 以下の経時推移（Part A、Part A/B） － Sleep Disturbance NRS、DLQI（CDLQI）スコア、ISIスコア、WPAI-GH（Q7～Q10） 2) 各時点のSleep Disturbance NRSが50%、75%、90%以上改善した被験者の割合（Part A） 3) 各時点のSleep Disturbance NRSが4以上改善した被験者の割合（Part A） 4) 各時点のSleep Disturbance NRSが3未満を達成した被験者の割合（Part A） 5) 各時点のISI合計スコアが7以下を達成した被験者の割合（Part A/B） 6) 各時点のISI合計スコアが6以上改善した被験者の割合（Part A、Part A/B） 7) 各時点のDLQI合計スコアが4以下を達成した被験者の割合（Part A/B） 8) 各時点のDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合（Part A、Part A/B） (4) その他 1) EQ-5D-5Lの経時推移（Part A、Part A/B） 2) ランダム化日及び16週後のEQ-5D-5L（Part A） (5) 各時点のTCSの使用量（Part A、Part A/B） (6) そう痒改善と皮疹改善及びQOLの相関（Part A） (7) そう痒改善効果の持続（Part A/B） (8) レスキュー治療を受けた被験者の割合（Part A）	

AP-NRS: average pruritus-numerical rating scale、AP-VRS: average pruritus-verbal rating scale、CDLQI: children's dermatology life quality index、DLQI: dermatology life quality index、
DPS: dynamic pruritus score、EQ-5D-5L: EuroQol 5 dimension 5 level、ISI: insomnia severity index、NRS: numerical rating scale、PAS: prurigo activity score、

PN-IGA: Prurigo nodularis-investigator’s global assessment、PP-NRS: peak pruritus- numerical rating scale、PP-VRS: peak pruritus-verbal rating scale、TCS: topical corticosteroids、
WPAI-GH: work productivity and activity impairment questionnaire-general health
*1：皮膚症状の改善の有無を評価するため追加

表 2.7.3.B-8 被験者の内訳（M525101-11試験、SPR.115828試験）

	M525101-11試験（Part A）			SPR.115828試験	
投与群	60 mg群	30 mg群	プラセボ群	nemolizumab群	プラセボ群
ランダム化された被験者	76	77	77	34	36
ランダム化されなかった被験者	–	–	–	–	–
治験薬が投与された被験者	76	77	76	34	36
治験薬が投与されなかった被験者	0	0	1	0	0
Part A又は試験を完了した被験者	74	72	74	31	29
Part A又は試験を中止した被験者	2	5	3	3	7
有害事象	1	4	2	2	2
選択基準に合致せず又は除外基準に抵触判明	0	1	1	0	0
治験実施計画書の不遵守	0	0	0	0	1
被験者又は代諾者の意思	1	0	0	0	3
追跡調査不能	0	0	0	1	1
Part Bに移行した被験者	73	72	74	–	–

	M525101-11試験（Part B）			
投与群	60 mg/60 mg群	30 mg/30 mg群	プラセボ/60 mg群	プラセボ/30 mg群
治験薬が投与された被験者	73	72	37	36
治験薬が投与されなかった被験者	0	0	0	0
Part Bを完了した被験者	67	64	33	35
Part Bを中止した被験者	6	8	4	1
有害事象	2	3	1	0
被験者又は代諾者の意思	4	5	1	0
追跡調査不能	0	0	0	1
投与開始日から投与開始64週後まで他の抗体薬を使用	0	0	1	0
治験責任医師又は治験分担医師の判断	0	0	1	0

–：データなし

30 mg群：nemolizumab 30 mg群

60 mg群：nemolizumab 60 mg群

60 mg/60 mg群：Part A及びPart Bともにnemolizumab 60 mg/bodyを投与された被験者

30 mg/30 mg群：Part Aでnemolizumab 30 mg/body（LDのみ60 mg/body）、Part Bでnemolizumab 30 mg/bodyを投与された被験者

プラセボ/60 mg群：Part Aでプラセボ、Part Bでnemolizumab 60 mg/bodyを投与された被験者

プラセボ/30 mg群：Part Aでプラセボ、Part Bでnemolizumab 30 mg/body（LDのみ60 mg/body）を投与された被験者

5.3.5.1-3 Table 14.1.1、5.3.5.1-2 Table 4から改変

表 2.7.3.B-9 人口統計学的特性及びPNの重症度（M525101-11試験［FAS］、SPR.115828試験［ITT］）

項目		M525101-11試験			SPR.115828試験	
		60 mg群 (N=76)	30 mg群 (N=77)	プラセボ群 (N=76)	nemolizumab群 (N=34)	プラセボ群 (N=36)
性別	男性, n,%	34（44.7%）	37（48.1%）	36（47.4%）	15（44.1%）	14（38.9%）
	女性, n,%	42（55.3%）	40（51.9%）	40（52.6%）	19（55.9%）	22（61.1%）
年齢（歳）	Mean（SD）	48.3（14.8）	52.0（16.6）	53.0（14.6）	59.7（13.16）	52.4（17.47）
	Min – Max	13 – 75	15 – 84	15 – 78	26 – 85	20 – 77
体重（kg）	Mean（SD）	63.23 (14.86)	63.10 (12.21)	62.96 (13.56)	81.61 (21.77)	80.30 (20.72)
	Min – Max	36.0 – 109.6	32.8 – 92.0	41.6 – 104.0	42.0 – 145.0	47.0 – 145.0
AD	合併/既往なし	66（86.8%）	65（84.4%）	66（86.8%）	29（85.3%）	30（83.3%）
	合併/既往あり	10（13.2%）	12（15.6%）	10（13.2%）	5（14.7%）	6（16.7%）
かゆみスコア	Mean（SD）	3.15（0.36）	3.22（0.39）	3.26（0.43）	–	–
	Min – Max	2.4 – 4.0	2.7 – 4.0	2.6 – 4.0	–	–
PP-NRS	Mean（SD）	8.51（0.93）	8.61（0.90）	8.56（0.95）	8.4（1.19）	8.4（1.18）
	Min – Max	6.7 – 10.0	6.4 – 10.0	7.0 – 10.0	6 – 10	6 – 10
AP-NRS	Mean（SD）	7.73（1.24）	7.88（1.22）	7.88（1.29）	7.8（1.66）	7.9（1.28）
	Min – Max	5.4 – 10.0	3.5 – 10.0	4.9 – 10.0	3 – 10	5 – 10
全身*1の結節性痒疹数	Mean（SD）	157.2 (133.4)	226.5 (349.3)	133.8 (113.4)	–	–
	Median	118.5	151.0	94.0	–	–
	Min – Max	13 – 596	21 – 2613	21 – 637	–	–
	< 50, n,%	16（21.1%）	11（14.3%）	12（15.8%）	–	–
	50 –< 100, n,%	19（25.0%）	16（20.8%）	27（35.5%）	–	–
	100 –< 200, n,%	19（25.0%）	24（31.2%）	22（28.9%）	–	–
	200 –, n,%	22（28.9%）	26（33.8%）	15（19.7%）	–	–
	0, n,%	–	–	–	0	0
	1-19, n,%	–	–	–	0	0
	20 – 100, n,%	–	–	–	21（61.8%）	21（58.3%）
	100 <, n,%	–	–	–	13（38.2%）	15（41.7%）
PN-IGA	0/Clear, n,%	–	–	–	0	0
	1/Almost clear, n,%	–	–	–	0	0
	2/Mild, n,%	–	–	–	0	0
	3/Moderate, n,%	36（47.4%）	35（45.5%）	41（53.9%）	16（47.1%）	22（61.1%）
	4/Severe, n,%	40（52.6%）	42（54.5%）	35（46.1%）	18（52.9%）	14（38.9%）
Sleep Disturbance NRS	Mean（SD）	6.83（2.47）	7.15（2.56）	6.98（2.58）	7.4（1.38）	6.8（2.33）
	Min – Max	0.0 – 10.0	0.0 – 10.0	0.0 – 10.0	3.6 – 9.8	0.0 – 9.4
DLQI	Mean（SD）	11.5（4.9）	11.9（5.3）	12.2（5.6）	16.9（7.55）	15.8（5.97）
	Min – Max	3 – 21	3 – 26	3 – 27	5 – 30	6 – 30

–：データなし、60 mg群：nemolizumab 60 mg群、30 mg群：nemolizumab 30 mg群

AD: atopic dermatitis、AP-NRS: average pruritus-numerical rating scale、DLQI: dermatology life quality index、IGA: investigator's global assessment、PN-IGA: Prurigo nodularis-investigator's global assessment、PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale、SD: standard deviation

*1：M525101-11試験は頭頚部を除く全身

5.3.5.1-3 Table 14.1.4.1、5.3.5.1-2 Table 7、Table 8、Table 14.1.5から改変

表 2.7.3.B-10 有効性評価結果（その他の評価項目）（M525101-11試験、Part A、FAS）

評価項目	投与群	N	被験者の割合 n（%）	群間比較（対プラセボ）	
				群間差（両側95%CI）	*P*値
投与開始16週後にPP-NRSが50%以上改善した被験者の割合	60 mg群	76	41（53.9）	42.1（28.8, 55.5）	＜0.0001*[8]
	30 mg群	77	47（61.0）	49.2（36.1, 62.3）	＜0.0001*[8]
	プラセボ群	76	9（11.8）	－	－
投与開始16週後にPP-NRSが75%以上改善した被験者の割合	60 mg群	76	24（31.6）	28.9（17.9, 40.0）	＜0.0001*[8]
	30 mg群	77	24（31.2）	28.5（17.6, 39.5）	＜0.0001*[8]
	プラセボ群	76	2（2.6）	－	－
投与開始16週後にPP-NRSが90%以上改善した被験者の割合	60 mg群	76	10（13.2）	11.8（3.8, 19.9）	0.0090*[8]
	30 mg群	77	10（13.0）	11.7（3.7, 19.6）	0.0091*[8]
	プラセボ群	76	1（1.3）	－	－
投与開始16週後にAP-NRSが50%以上改善した被験者の割合	60 mg群	76	41（53.9）	35.5（21.3, 49.7）	＜0.0001*[8]
	30 mg群	77	49（63.6）	45.2（31.4, 59.1）	＜0.0001*[8]
	プラセボ群	76	14（18.4）	－	－
投与開始16週後にAP-NRSが75%以上改善した被験者の割合	60 mg群	76	30（39.5）	34.2（22.1, 46.3）	＜0.0001*[8]
	30 mg群	77	30（39.0）	33.7（21.7, 45.7）	＜0.0001*[8]
	プラセボ群	76	4（5.3）	－	－
投与開始16週後にAP-NRSが90%以上改善した被験者の割合	60 mg群	76	11（14.5）	13.2（4.8, 21.5）	0.0046*[8]
	30 mg群	77	11（14.3）	13.0（4.7, 21.2）	0.0046*[8]
	プラセボ群	76	1 (1.3)	－	－
投与開始16週後にAP-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	60 mg群	76*[1]	42（55.3）	38.2（24.1, 52.2）	＜0.0001*[8]
	30 mg群	76*[1]	46（60.5）	43.4（29.5, 57.3）	＜0.0001*[8]
	プラセボ群	76*[1]	13（17.1）	－	－
投与開始16週後にPP-NRSが3未満を達成した被験者の割合	60 mg群	76*[2]	29（38.2）	31.6（19.3, 43.8）	＜0.0001*[8]
	30 mg群	77*[2]	33（42.9）	36.3（23.9, 48.7）	＜0.0001*[8]
	プラセボ群	76*[2]	5（6.6）	－	－
投与開始16週後にAP-NRSが3未満を達成した被験者の割合	60 mg群	76*[2]	39（51.3）	39.5（26.1, 52.9）	＜0.0001*[8]
	30 mg群	77*[2]	40（51.9）	40.1（26.8, 53.4）	＜0.0001*[8]
	プラセボ群	76*[2]	9（11.8）	－	－
投与開始16週後にSleep Disturbance NRSが50%以上改善した被験者の割合	60 mg群	75*[3]	42（56.0）	35.7（21.2, 50.2）	＜0.0001*[8]
	30 mg群	75*[3]	51（68.0）	47.7（33.8, 61.7）	＜0.0001*[8]
	プラセボ群	74*[3]	15（20.3）	－	－
投与開始16週後にSleep Disturbance NRSが75%以上改善した被験者の割合	60 mg群	75*[3]	36（48.0）	37.2（23.9, 50.5）	＜0.0001*[8]
	30 mg群	75*[3]	34（45.3）	34.5（21.2, 47.8）	＜0.0001*[8]
	プラセボ群	74*[3]	8（10.8）	－	－
投与開始16週後にSleep Disturbance NRSが90%以上改善した被験者の割合	60 mg群	75*[3]	19（25.3）	19.9（8.8, 31.0）	0.0011*[8]
	30 mg群	75*[3]	22（29.3）	23.9（12.4, 35.4）	0.0002*[8]
	プラセボ群	74*[3]	4（5.4）	－	－
投与開始16週後にSleep Disturbance NRSがベースラインから4以上改善した被験者の割合	60 mg群	64*[4]	40（62.5）	41.3（25.9, 56.7）	＜0.0001*[8]
	30 mg群	64*[4]	41（64.1）	42.9（27.5, 58.2）	＜0.0001*[8]
	プラセボ群	66*[4]	14（21.2）	－	－

表 2.7.3.B-10 有効性評価結果（その他の評価項目）（M525101-11試験、Part A、FAS）（続き）

評価項目	投与群	N	被験者の割合 n（%）	群間比較（対プラセボ）	
				群間差（両側95%CI）	*P*値
投与開始16週後にSleep Disturbance NRSが3未満を達成した被験者の割合	60 mg群	67*[5]	42（62.7）	41.5（26.3, 56.7）	＜0.0001*[9]
	30 mg群	70*[5]	43（61.4）	40.2（25.1, 55.3）	＜0.0001*[9]
	プラセボ群	66*[5]	14（21.2）	－	－
投与開始16週後にISI合計スコアがベースラインから6以上改善した被験者の割合	60 mg群	70*[6]	49（70.0）	37.1（21.8, 52.5）	＜0.0001*[9]
	30 mg群	68*[6]	41（60.3）	27.4（11.4, 43.4）	0.0020*[9]
	プラセボ群	70*[6]	23（32.9）	－	－
投与開始16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	60 mg群	70*[7]	53（75.7）	32.7（17.4, 47.9）	＜0.0001*[9]
	30 mg群	72*[7]	56（77.8）	34.7（19.8, 49.7）	＜0.0001*[9]
	プラセボ群	72*[7]	31（43.1）	－	－
投与開始16週後にPN-IGAスコア0を達成した被験者の割合	60 mg群	76	11（14.5）	14.5（6.6, 22.4）	0.0007
	30 mg群	77	11（14.3）	14.3（6.5, 22.1）	0.0007
	プラセボ群	76	0（0）	－	－
投与開始16週後に結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）0個を達成した被験者の割合	60 mg群	76*[8]	12（15.8）	14.5（5.9, 23.1）	0.0023
	30 mg群	77*[8]	12（15.6）	14.3（5.8, 22.8）	0.0023
	プラセボ群	76*[8]	1（1.3）	－	－

–：データなし、30 mg群：nemolizumab 30 mg群、60 mg群：nemolizumab 60 mg群

AP-NRS: average pruritus-numerical rating scale、CI: confidence interval、DLQI: dermatology life quality index、ISI: insomnia severity index、NRS: numerical rating scale、PN-IGA: prurigo nodularis-investigator's global assessment、PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale、SE: standard error

*1：ベースラインのAP-NRS週平均が4以上の被験者

*2：ベースラインのPP-NRS週平均又はAP-NRS週平均が3以上の被験者

*3：ベースラインのSleep Disturbance NRS週平均が0超の被験者

*4：ベースラインのSleep Disturbance NRS週平均が4以上の被験者

*5：ベースラインのSleep Disturbance NRS週平均が3以上の被験者

*6：ベースラインのISI合計スコアが6以上の被験者

*7：ベースラインのDLQI合計スコアが4以上の被験者

*8：ベースラインの結節性痒疹数が1以上の被験者

*9：Fisherの正確検定

5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.1、Table 14.2.3.3.1.3、Table 14.2.3.3.1.5、Table 14.2.3.3.1.8、Table 14.2.3.3.2.1、Table 14.2.3.3.2.3、Table 14.2.3.3.2.5、Table 14.2.3.3.2.7、Table 14.2.3.3.2.9、Table 14.2.3.3.3.1、Table 14.2.3.3.3.2、Table 14.2.3.3.3.3、Table 14.2.3.3.3.4、Table 14.2.3.3.3.5、Table 14.2.3.3.5.2.1、Table 14.2.3.3.6.2.1、Table 14.2.3.3.7.3、Table 14.2.3.3.8.1から改変

表 2.7.3.B-11 有効性評価結果（その他の評価項目）（M525101-11試験、Part A/B、FAS）

評価項目	投与群	N	被験者の割合 n（%）	
			投与開始68週後	FU
PP-NRSが50%以上改善した被験者の割合	60 mg/60 mg群	76	57（75.0）	52（68.4）
	30 mg/30 mg群	77	54（70.1）	46（59.7）
	プラセボ/60 mg群	37	22（59.5）	22（59.5）
	プラセボ/30 mg群	36	27（75.0）	23（63.9）
PP-NRSが75%以上改善した被験者の割合	60 mg/60 mg群	76	39（51.3）	35（46.1）
	30 mg/30 mg群	77	37（48.1）	28（36.4）
	プラセボ/60 mg群	37	13（35.1）	12（32.4）
	プラセボ/30 mg群	36	22（61.1）	16（44.4）
PP-NRSが90%以上改善した被験者の割合	60 mg/60 mg群	76	24（31.6）	22（28.9）
	30 mg/30 mg群	77	19（24.7）	10（13.0）
	プラセボ/60 mg群	37	6（16.2）	6（16.2）
	プラセボ/30 mg群	36	7（19.4）	6（16.7）
AP-NRSが50%以上改善した被験者の割合	60 mg/60 mg群	76	55（72.4）	52（68.4）
	30 mg/30 mg群	77	57（74.0）	51（66.2）
	プラセボ/60 mg群	37	28（75.7）	26（70.3）
	プラセボ/30 mg群	36	27（75.0）	25（69.4）
AP-NRSが75%以上改善した被験者の割合	60 mg/60 mg群	76	46（60.5）	42（55.3）
	30 mg/30 mg群	77	41（53.2）	34（44.2）
	プラセボ/60 mg群	37	15（40.5）	15（40.5）
	プラセボ/30 mg群	36	24（66.7）	20（55.6）
AP-NRSが90%以上改善した被験者の割合	60 mg/60 mg群	76	30（39.5）	26（34.2）
	30 mg/30 mg群	77	21（27.3）	15（19.5）
	プラセボ/60 mg群	37	7（18.9）	7（18.9）
	プラセボ/30 mg群	36	9（25.0）	7（19.4）
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	60 mg/60 mg群	76*1	56（73.7）	54（71.1）
	30 mg/30 mg群	77*1	55（71.4）	48（62.3）
	プラセボ/60 mg群	37*1	22（59.5）	22（59.5）
	プラセボ/30 mg群	36*1	27（75.0）	25（69.4）
AP-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	60 mg/60 mg群	76*1	54（71.1）	51（67.1）
	30 mg/30 mg群	76*1	55（72.4）	50（65.8）
	プラセボ/60 mg群	37*1	22（59.5）	24（64.9）
	プラセボ/30 mg群	36*1	27（75.0）	25（69.4）
PP-NRSが3未満を達成した被験者の割合	60 mg/60 mg群	76*2	47（61.8）	39（51.3）
	30 mg/30 mg群	77*2	45（58.4）	37（48.1）
	プラセボ/60 mg群	37*2	17（45.9）	16（43.2）
	プラセボ/30 mg群	36*2	22（61.1）	17（47.2）
投与開始68週後にAP-NRSが3未満を達成した被験者の割合	60 mg/60 mg群	76*2	52（68.4）	49（64.5）
	30 mg/30 mg群	77*2	50（64.9）	40（51.9）
	プラセボ/60 mg群	37*2	24（64.9）	21（56.8）
	プラセボ/30 mg群	36*2	25（69.4）	21（58.3）

表 2.7.3.B-11 有効性評価結果（その他の評価項目）（M525101-11試験、Part A/B、FAS） （続き）

評価項目	投与群	N	被験者の割合 n（%）	
			投与開始68週後	FU
かゆみスコアが1以下を達成した被験者の割合	60 mg/60 mg群	76	45（59.2）	38（50.0）
	30 mg/30 mg群	77	32（41.6）	27（35.1）
	プラセボ/60 mg群	37	15（40.5）	13（35.1）
	プラセボ/30 mg群	36	19（52.8）	16（44.4）
PN-IGAスコアがベースラインから2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合	60 mg/60 mg群	76	53（69.7）	49（64.5）
	30 mg/30 mg群	77	54（70.1）	43（55.8）
	プラセボ/60 mg群	37	25（67.6）	21（56.8）
	プラセボ/30 mg群	36	28（77.8）	28（77.8）
ISI合計スコアが7以下を達成した被験者の割合	60 mg/60 mg群	66*3	38（57.6）	40（60.6）
	30 mg/30 mg群	61*3	35（57.4）	30（49.2）
	プラセボ/60 mg群	30*3	19（63.3）	16（53.3）
	プラセボ/30 mg群	36*3	20（55.6）	20（55.6）
ISI合計スコアがベースラインから6以上改善した被験者の割合	60 mg/60 mg群	70*4	48（68.6）	50（71.4）
	30 mg/30 mg群	68*4	45（66.2）	44（64.7）
	プラセボ/60 mg群	33*4	23（69.7）	19（57.6）
	プラセボ/30 mg群	36*4	28（77.8）	28（77.8）
DLQI合計スコアが4以下を達成した被験者の割合	60 mg/60 mg群	68*5	44（64.7）	40（58.8）
	30 mg/30 mg群	71*5	45（63.4）	40（56.3）
	プラセボ/60 mg群	32*5	20（62.5）	21（65.6）
	プラセボ/30 mg群	35*5	26（74.3）	26（74.3）
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	60 mg/60 mg群	70*6	53（75.7）	54（77.1）
	30 mg/30 mg群	72*6	54（75.0）	51（70.8）
	プラセボ/60 mg群	34*6	25（73.5）	25（73.5）
	プラセボ/30 mg群	35*6	32（91.4）	31（88.6）
PN-IGAスコア0を達成した被験者の割合	60 mg/60 mg群	76	31（40.8）	29（38.2）
	30 mg/30 mg群	77	27（35.1）	21（27.3）
	プラセボ/60 mg群	37	13（35.1）	15（40.5）
	プラセボ/30 mg群	36	16（44.4）	12（33.3）
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	60 mg/60 mg群	76*7	32（42.1）	32（42.1）
	30 mg/30 mg群	77*7	25（32.5）	23（29.9）
	プラセボ/60 mg群	37*7	11（29.7）	15（40.5）
	プラセボ/30 mg群	36*7	18（50.0）	12（33.3）

30 mg群：nemolizumab 30 mg群、60 mg群：nemolizumab 60 mg群

60 mg/60 mg群：Part A及びPart Bともにnemolizumab 60 mg/bodyを投与された被験者

30 mg/30 mg群：Part Aでnemolizumab 30 mg/body、Part Bでnemolizumab 30 mg/body及びプラセボを投与された被験者

プラセボ/60 mg群：Part Aでプラセボ、Part Bでnemolizumab 60 mg/bodyを投与された被験者

プラセボ/30 mg群：Part Aでプラセボ、Part Bでnemolizumab 30 mg/body及びプラセボを投与された被験者

AP-NRS: average pruritus-numerical rating scale、CI: confidence interval、DLQI: dermatology life quality index、

ISI: insomnia severity index、NRS: numerical rating scale、PN-IGA: prurigo nodularis-investigator’s global assessment、

PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale、SE: standard error

*1：ベースラインのPP-NRS週平均又はAP-NRS週平均が4以上の被験者

*2：ベースラインのPP-NRS週平均又はAP-NRS週平均が3以上の被験者
*3：ベースラインのISI合計スコアが8以上の被験者
*4：ベースラインのISI合計スコアが6以上の被験者
*5：ベースラインのDLQI合計スコアが5以上の被験者
*6：ベースラインのDLQI合計スコアが4以上の被験者
*7：ベースラインの結節性痒疹数が1以上の被験者
*8：FUは、投与開始72週後（最終投与から8週後、FU1）及び投与開始76週後（最終投与から12週後、FU2）のデータがある場合、FU2のデータを採用
5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.2、Table 14.2.3.3.1.4、Table 14.2.3.3.1.6、Table 14.2.3.3.1.7、Table 14.2.3.3.1.9、Table 14.2.3.3.2.2、Table 14.2.3.3.2.4、Table 14.2.3.3.2.6、Table 14.2.3.3.2.8、Table 14.2.3.3.2.10、Table 14.2.3.3.4、Table 14.2.3.3.5.1、Table 14.2.3.3.5.2.2、Table 14.2.3.3.6.1、Table 14.2.3.3.6.2.2、Table 14.2.3.3.7.1、Table 14.2.3.3.7.4、Table 14.2.3.3.8.2から改変

表 2.7.3.B-12 各時点のDPS（SPR.115828試験、ITT）

評価時点		24時間後	48時間後	72時間後	4週後
nemolizumab群	n	22	23	24	32
（N = 34）	mean (SD)	5.0 (1.20)	5.3 (1.40)	5.7 (1.34)	6.3 (1.89)
プラセボ群	n	23	22	25	30
（N = 36）	mean (SD)	4.3 (0.96)	4.0 (1.69)	4.0 (1.37)	4.4 (1.07)
Mean ridit (*P*値)		0.6739 (0.005)	0.7213 (< 0.001)	0.8208 (<0.001)	0.8120 (<0.001)

SD: standard deviation
5.3.5.1-2 Table 19から改変

表 2.7.3.B-13 各時点のPAS（SPR.115828試験、ITT）

評価時点		BL	4週後	8週後	12週後	18週後
PAS（全身の痒疹病変数）						
nemolizumab群（N = 34）	mean (SD)	84.9 (5.50)	–	–	54.8 (6.42)	–
	BLからの変化率	–	–	–	35.4	–
プラセボ群（N = 36）	mean (SD)	87.1 (5.42)	–	–	74.2 (6.83)	–
	BLからの変化率	–	–	–	14.8	–
mean ridit（*P*値）		0.483 (0.729)	–	–	0.369 (0.011)	–
PAS（擦過傷/痂皮を伴う痒疹病変）						
nemolizumab群（N = 34）	mean (SD)	–	–	–	–	–
プラセボ群（N = 36）	mean (SD)	–	–	–	–	–
mean ridit（*P*値）		0.496 (0.934)	0.378 (0.015)	0.294 (< 0.001)	0.239 (< 0.001)	0.296 (< 0.001)
PAS（治癒した痒疹病変）						
nemolizumab群（N = 34）	mean (SD)	–	–	–	–	–
プラセボ群（N = 36）	mean (SD)	–	–	–	–	–
mean ridit（*P*値）		0.499 (0.980)	0.388 (0.025)	0.316 (<0.001)	0.201 (<0.001)	0.255 (<0.001)

–：データなし

BL: baseline、PAS: prurigo activity score、SD: standard deviation

5.3.5.1-2 Table 20～Table 22から改変

表 2.7.3.B-14 各時点のPN-IGA（SPR.115828試験、ITT）

評価時点		BL	4週後	8週後	12週後	18週後
nemolizumab群（N = 34）	n	34	33	32	32	31
	mean (SD)	3.5 (0.51)	2.8 (0.81)	2.4 (0.80)	2.0 (0.80)	2.0 (1.11)
プラセボ群（N = 36）	n	36	35	32	30	30
	mean (SD)	3.4 (0.49)	3.3 (0.61)	3.1 (0.67)	2.8 (0.82)	3.0 (0.93)
mean ridit（*P*値）		0.5703 (0.156)	0.3476 (0.002)	0.2832 (<0.001)	0.2656 (<0.001)	0.2516 (<0.001)

–：データなし

BL: baseline、SD: standard deviation

5.3.5.1-2 Table 24から改変

2.7.3.B.7 参考文献

1) Saco M, Cohen G. Prurigo nodularis: Picking the right treatment. J Fam Pract. 2015; 64(4): 221-6.
2) 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.
3) Kwon CD, Khanna R, Williams KA, Kwatra MM, Kwatra SG. Diagnostic workup and evaluation of patients with prurigo nodularis. Medicines. 2019; 6(97): 1-10.
4) Ständer S, Yosipovitch 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.
5) Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, Pulka G, Wollenberg A, Galus R, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phaseII, long-term extension study. J Allergy Clin Immunol. 2018; 142(4): 1121-30.
6) 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; 96(3): 404-6.
7) Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak L. Sleep quality among adult patients with chronic dermatoses. Adv Deramatol 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) 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(Suppl 23):1-6.
10) 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.
11) Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbe A, Nelson L, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2019; 181(4): 761-9
12) 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(9): 692-7.
13) 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.
14) 森田栄伸, 越智康之. こんなときステロイド外用・局注・内服が効くー使うべきとき・止めるべきとき. Vis Dermatol. 2019; 18(2): 186-7.
15) Basra, M. K. A., Salek, M. S., Camilleri, L., Sturkey, R., Finlay, A. Y. (2015). Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology, 2015; 230(1), 27-33.
16) 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.
17) Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the insominia severity index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med. 2001; 2(4): 297-3
18) 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; 9(s2): S1-S95.
19) 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

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）

2.7.4 臨床的安全性

マルホ株式会社

略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
AD	Atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
A/G比	Albumin/Globulin ratio：アルブミン/グロブリン比
ALB	Albumin：アルブミン
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ GPT：Glutamic pyruvic transaminaseと同義語
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ GOT：Glutamic oxaloacetic transaminaseと同義語
AUC	Area under the serum concentration-time curve：血清中濃度–時間曲線下面積
BL	Baseline：ベースライン
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）
CREA	Creatinine：クレアチニン
CRP	C reactive protein：C反応性蛋白
D-Bil	Direct bilirubin：直接ビリルビン
DCS	Dual chamber syringe：デュアルチャンバーシリンジ
EASI	Eczema area and severity index：皮疹の面積と重症度の評価
FIB	Fibrinogen：フィブリノーゲン
FU	Follow up：フォローアップ
GLU	Glucose：血糖
γ-GT	γ-Glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスペプチターゼ
Hb	Hemoglobin：ヘモグロビン（量）
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol：高密度リポタンパク質コレステロール
Ht	Hematocrit：ヘマトクリット（値）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：日米EU医薬品規制調和国際会議
IGA	Investigator’s global assessment：医師による全般的評価
LD	Loading dose：初回投与量
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol：低密度リポタンパク質コレステロール
MCH	Mean corpuscular hemoglobin：平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration：平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume：平均赤血球容積
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/ Japanese edition：ICH国際医薬用語集日本語版
NRS	Numerical rating scale：数値評価尺度

略号及び用語	省略していない表現／定義
Plt	Platelet：血小板
PAS	Prurigo activity score：痒疹活動性スコア
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
Q8W	Every 8 weeks：8週ごと
RBC	Red blood cell：赤血球（数）
SAF	Safety analysis set：安全性解析対象集団
SD	Standard deviation：標準偏差
SOC	System organ class：器官別大分類
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine：胸腺及び活性化制御ケモカイン
T-Bil	Total-bilirubin：総ビリルビン
TC	Total cholesterol：総コレステロール
TEAE	Treatment emergent adverse event：治療下で発現した有害事象
TG	Triglyceride：トリグリセリド
TP	Total protein：総蛋白
UA	Ureatic acid：尿酸
UN	Urea nitrogen：尿素窒素
WBC	White blood cell：白血球（数）
Nemolizumab（CIM331）	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
2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象とした臨床試験 6
2.7.4.1.1.2 安全性評価項目及びその定義 10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.2.1 小児ADそう痒 15
2.7.4.1.2.2 PN 16
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 18
2.7.4.1.3.1 小児ADそう痒 18
2.7.4.1.3.2 PN 18
2.7.4.2 有害事象 19
2.7.4.2.1 有害事象の解析 19
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 19
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 30
2.7.4.2.1.3 Part Aの時期別の安全性 41
2.7.4.2.1.4 長期投与時の安全性 43
2.7.4.2.1.5 死亡 47
2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象 47
2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象 51
2.7.4.2.1.8 特定の皮膚関連の有害事象 62
2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 71
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 72
2.7.4.3 臨床検査値の評価 73
2.7.4.3.1 小児ADそう痒 73
2.7.4.3.2 PN 78
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 85
2.7.4.4.1 バイタルサイン 85
2.7.4.4.1.1 小児ADそう痒 85
2.7.4.4.1.2 PN 85
2.7.4.4.2 心電図 85
2.7.4.4.2.1 小児ADそう痒 85
2.7.4.4.2.2 PN 86
2.7.4.4.3 身体的所見 86
2.7.4.4.4 免疫原性 86
2.7.4.4.4.1 抗薬物抗体と有害事象 86
2.7.4.4.5 血清中サイトカイン 88
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 89
2.7.4.5.1 内因性要因 89

2.7.4.5.1.1 小児ADそう痒 89
2.7.4.5.1.2 PN 93
2.7.4.5.2 曝露と安全性 100
2.7.4.5.2.1 小児ADそう痒 100
2.7.4.5.2.2 PN 101
2.7.4.5.3 薬物相互作用 103
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 103
2.7.4.5.5 過量投与 103
2.7.4.5.6 薬物乱用 103
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 103
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 103
2.7.4.6 市販後データ 104
2.7.4.7 付録 105
2.7.4.8 参考文献 331

2.7.4 臨床的安全性

6歳以上13歳未満の小児のアトピー性皮膚炎に伴うそう痒（以下、小児ADそう痒）を対象とした臨床試験と成人及び13歳以上の小児の結節性痒疹（以下、PN）を対象とした臨床試験では、被験者の年齢及びnemolizumabの用法・用量が異なることから、効能・効果別にnemolizumabの安全性を評価した。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象とした臨床試験

(1) 小児ADそう痒

小児ADそう痒に対するnemolizumabの安全性は、国内で実施した第I相試験（以下、M525101-03試験）及び第III相試験（以下、M525101-04試験）に基づき評価した。また、成人及び13歳以上の小児のADに伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）を効能・効果とした承認申請（eCTD受付番号：320624001）で評価済みの3試験（国際共同第II相試験［以下、CIM003JG試験］、国内第III相試験［以下、M525101-01試験］、国内長期投与試験［以下、M525101-02試験］）を参考資料とした。

(2) PN

PNに対するnemolizumabの安全性は、国内で実施した第II/III相試験（以下、M525101-11試験）で評価した。また、外国で実施したPN患者を対象とした第IIa相試験（以下、SPR.115828試験）を参考資料とした。

安全性の臨床データパッケージを構成する評価資料及び参考資料の概要を、効能・効果別に表2.7.4-1（小児ADそう痒）及び表2.7.4-2（PN）に示し、各試験の詳細は、2.7.6に記載した。

小児ADそう痒で参考資料としたCIM003JG試験、M525101-01試験、M525101-02試験の安全性評価結果の詳細は、既承認申請資料（eCTD受付番号：320624001）を参照のこと。

なお、13歳以上60歳未満のAD患者を対象にnemolizumab 60 mg（60 mg dual chamber syringe、以下、DCS）単回皮下投与時のサイトカインの変動を測定した臨床薬理試験（M525101-05試験）の安全性の詳細は、2.7.6.2に示した。

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験の概要（小児ADそう痒）

相 資料区分 試験番号 実施国	試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間（投与期間） 使用した製剤	対象 被験者数：登録数/ランダム化された被験者数（完了数）	安全性に関する評価項目	報告書の添付場所（2.7.6の番号）
第I相 評価資料 M525101-03 日本	非対照 個体間用量漸増 多施設共同試験	ステップ1： Nemolizumab 0.5 mg/kgを腹部に単回皮下投与 ステップ2： Nemolizumab 1.0 mg/kgを腹部に単回皮下投与 100 mgバイアル	既存治療を実施したにもかかわらず、中等度以上のそう痒を有する6歳以上13歳未満の小児AD患者 ステップ1（0.5 mg/kg群）：7例（7例）、ステップ2（1.0 mg/kg群）：6例（6例）	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図	5.3.3.2-1 （2.7.6.1）
第III相 評価資料 M525101-04 日本	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	Part A： Nemolizumab（30 mg/body）又はプラセボをQ4Wで上腕部、腹部又は大腿部に反復皮下投与 16週間（12週間） Part B： Nemolizumab（30 mg/body）*1 をQ4Wで上腕部、腹部又は大腿部に反復皮下投与 52週間（48週間） 30 mgバイアル	既存治療を実施したにもかかわらず、中等度以上のそう痒を有する6歳以上13歳未満の小児AD患者 Part A：89例（89例） Nemolizumab群：46例（46例） プラセボ群：43例（43例）（プラセボ群で誤投与のあった1例*2は安全性評価ではnemolizumab群として取り扱った） Part B：88例（84例） Nemolizumab群： 45例（43例） プラセボ/nemolizumab群： 43例（41例）	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図	5.3.5.1-1 （2.7.6.3）

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験の概要（小児ADそう痒） （続き）

相 資料区分 試験番号 実施国	試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間（投与期間） 使用した製剤	対象 被験者数：登録数/ランダム化された被験者数（完了数）	安全性に関する評価項目	報告書の添付場所（2.7.6の番号）
第II相 参考資料 CIM003JG 英国 ドイツ ポーランド 米国 日本	Part A： ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 用量設定 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	Part A： Nemolizumab（0.1、0.5、2.0 mg/kg）、プラセボを4週間に1回（Q4W）腹部に皮下投与、又はnemolizumab（2.0 mg/kg）を8週間に1回（Q8W）腹部に反復皮下投与 12週間 （8週間） Part B： Nemolizumab（0.1、0.5、2.0 mg/kg）をQ4Wで腹部に皮下投与、又はnemolizumab（2.0 mg/kg）をQ8Wで腹部に反復皮下投与 52週間（48週間） 100 mgバイアル	外用治療に対して効果不十分若しくは忍容性のない中等症及び重症の18歳以上のAD患者 Part A：264例（216例） Nemolizumab 0.1 mg/kgQ4W群：53例（44例） 0.5 mg/kgQ4W群：54例（45例） 2.0 mg/kgQ4W群：52例（45例） 2.0 mg/kgQ8W群：52例（38例） プラセボ群：53例（44例） Part B：191例（131例） Nemolizumab/nemolizumab 0.1 mg/kgQ4W群：41例（31例） 0.5 mg/kgQ4W群：38例（28例） 2.0 mg/kgQ4W群：39例（30例） 2.0 mg/kgQ8W群：35例（19例） プラセボ/nemolizumab 0.1 mg/kgQ4W群：13例（8例） 0.5 mg/kgQ4W群：12例（7例） 2.0 mg/kgQ4W群：13例（8例）	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図	–
第III相 参考資料 M525101-01 日本	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	Part A： Nemolizumab（60 mg/body）又はプラセボをQ4Wで腹部に反復皮下投与 16週間（12週間） Part B： Nemolizumab（60 mg/body）をQ4Wで腹部に反復皮下投与 52週間（48週間） 60 mg DCS	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する13歳以上のAD患者 Part A：215例（206例） Nemolizumab群：143例（139例） プラセボ群：72例（67例） Part B：206例（194例） Nemolizumab群：139例（130例） プラセボ/nemolizumab群：67例（64例）	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図	–

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験の概要（小児ADそう痒）（続き）

相 資料区分 試験番号 実施国	試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間（投与期間） 使用した製剤	対象 被験者数：登録数/ランダム化された被験者数（完了数）	安全性に関する評価項目	報告書の添付場所（2.7.6の番号）
第III相 参考資料 M525101-02 日本	非対照 多施設共同 長期投与試験	Nemolizumab（60 mg/body）をQ4Wで上腕部、腹部又は大腿部に皮下投与（自己注射時：腹部又は大腿部） 52週間（48週間） 60 mg DCS	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する13歳以上のAD患者 医療従事者群：44例（41例） 自己注射群*3：44例（37例）	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図	－

AD：atopic dermatitis、DCS：dual chamber syringe、Q4W：every 4 weeks、Q8W：every 8 weeks

*1：投与開始44週後に13歳かつ治験薬投与日の体重が30.0 kg以上の被験者には、投与開始44週後以降は、nemolizumab 60 mg/bodyを皮下投与した。

*2：プラセボ群に割り付けられた被験者で、Part A中に誤投与によりnemolizumabが投与された。

*3：投与開始8週後までは医療従事者が投与した。

表 2.7.4-2 安全性を評価した臨床試験の概要（PN）

相 資料区分 試験番号 実施国	試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間（投与期間） 使用した製剤	対象 被験者数：ランダム化された被験者数（完了数）	安全性に関する評価項目	報告書の添付場所（2.7.6の番号）
第II/III相 評価資料 M525101-11 日本	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	Part A：nemolizumab（30 mg/body［LD: 60 mg/body］、60 mg/body）又はプラセボをQ4Wで上腕部、腹部又は大腿部に反復皮下投与 16週間（12週間） Part B： Part Aでnemolizumabを投与した被験者は、同一用量を、Part Aでプラセボを投与した被験者はnemolizumab（30 mg/body［LD: 60 mg/body］又は60 mg/body）をQ4Wで上腕部、腹部又は大腿部に反復皮下投与 52週間（48週間） 30 mgバイアル	既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する13歳以上のPN患者 Part A：230例（220例） Nemolizumab 30 mg群：77例（72例） Nemolizumab 60 mg群：76例（74例） プラセボ群：77例（74例） Part B：218例（199例） Nemolizumab 30 mg/30 mg群：72例（64例） Nemolizumab 60 mg/60 mg群：73例（67例） プラセボ/nemolizumab 30 mg群：36例（35例） プラセボ/nemolizumab 60 mg群：37例（33例）	有害事象 臨床検査 バイタルサイン心電図	5.3.5.1-3 (2.7.6.5)
第IIa相 参考資料 SPR.115828 オーストリア、フランス、ドイツ、ポーランド	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	Nemolizumab 0.5 mg/kgまたはプラセボをQ4Wで腹部に反復皮下投与 12週間（8週間） 100 mgバイアル	高度のそう痒（そう痒NRSスコアが7以上）を6カ月以上有する18歳以上のPN患者 Nemolizumab群：34例（31例） プラセボ群：36例（29例）	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 身体検査（身長及び体重を含む） 心電図 ピーク呼気流量	5.3.5.1-2 (2.7.6.4)

LD：loading dose、NRS：numerical rating scale、PN： prurigo nodularis、Q4W：every 4 weeks
*1：Part Aの開鍵前まではPart Bも二重盲検であった。

2.7.4.1.1.2 安全性評価項目及びその定義

Nemolizumabの安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図に基づき評価した。

2.7.4.1.1.2.1 有害事象

治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象の発現状況を調査し、治験薬との因果関係及び重症度を、それぞれ表 2.7.4-3及び表 2.7.4-4の基準に従い評価した。

有害事象は、CIM003JG試験では、治験薬投与後に発現したものを対象に、M525101-01試験、

M525101-02試験、M525101-03試験、M525101-04試験、M525101-11試験及びSPR.115828試験では、同意取得後に発現したものを対象に収集した。

各試験では、治験薬の投与中止を必要とした有害事象の他に、表 2.7.4-28に示した有害事象を注目すべき有害事象と定義し、治験責任医師又は治験分担医師に注意喚起した。

有害事象は、ICH国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）を用いて、器官別大分類（以下、SOC）及び基本語（以下、PT）別に、各試験で集計した。

表 2.7.4-3 治験薬との因果関係の判定

因果関係区分	判定根拠	適用試験
関連なし	有害事象と治験薬投与との時間的関係から、因果関係がありそうにないと考えられる。又は、他の要因によって、観察された事象を説明することができる。	M525101-04試験 M525101-11試験
関連あり	有害事象と治験薬投与との時間的関係から、因果関係が推定され、かつ他の要因によって、観察された事象を説明することができない。	
否定できる	有害事象と治験薬投与との時間的関係から、因果関係がありそうにないと考えられる。又は、他の要因によって、観察された事象を説明することができる。	M525101-01試験 M525101-02試験 M525101-03試験
否定できない	有害事象と治験薬投与との時間的関係から、因果関係が推定され、かつ他の要因によって、観察された事象を説明することができない。	
合理的な可能性なし	治験薬又は治験実施計画書の手順と有害事象との因果関係を示唆する知見又は根拠を特定することができない。	SPR.115828試験
合理的な可能性あり	治験薬との因果関係を示唆する知見又は根拠がある。	
あり/なし	治験責任医師は、以下に示す患者に関する情報及び有害事象を取り巻く環境に基づき、治験薬との因果関係を「あり」又は「なし」と判定した。 • 治験薬投与と有害事象発現との時間的関連性 • 有害事象の推移、特に用量の減少、治験薬投与の中止又は治験薬投与に再投与（可能であれば）の影響 • 治験薬又は類似療法との関連性が知られている有害事象 • 対象疾患との関連性が知られている有害事象 • 有害事象の発現を増加させることが知られている併用薬の使用 • 患者に有害事象のリスク因子が存在するか • 有害事象の発症に関連することが知られている無治療関連因子の存在	CIM003JG試験

表 2.7.4-4 有害事象の重症度の判定基準

重症度区分	定義
	M525101-01試験/02試験/03試験/04試験/11試験/ CIM003JG試験/SPR.115828試験
軽度（mild）	不快感はあるが、通常の日常生活には支障をきたさない程度のもの
中等（moderate）	不快感が日常生活を制限するか、又は通常の日常生活に影響するほどに大きい
高度（severe）	仕事又は通常の日常生活を行うことができない

2.7.4.1.1.2.2 臨床検査

M525101-01試験、M525101-02試験、M525101-03試験、M525101-04試験、M525101-11試験及びCIM003JG試験では、臨床検査の結果が表 2.7.4-5に示す基準のいずれかに該当した場合、治験責任医師又は治験分担医師は有害事象と判定した。SPR.115828試験では、臨床検査に関する有害事象の判定基準は設定しなかった。

表 2.7.4-5 臨床検査に関する有害事象の判定基準

	小児ADそう痒					PN
	M525101-03試験	M525101-04試験	CIM003JG試験	M525101-01試験	M525101-02試験	M525101-11試験
臨床症状を伴う場合	○	○	○	○	○	○
治験薬投与の変更に至った場合	－	○	○	○	○	○
医学的処置（併用薬又は併用療法の変更含む）に至った場合	○	○	○	○	○	○
治験責任医師又は治験分担医師によって臨床的に重要であると判断された場合	○	○	○	○	○	○
T-Bilが基準値上限の2倍を超える、かつALT又はASTが基準値上限の3倍を超えた場合*1	○	○	－	○	○	○
T-Bilの上昇を伴うALT又はASTの上昇	－	－	○	－	－	－
臨床的黄疸を伴いALT又はASTが基準値上限の3倍を超えた場合	○	○	－	○	○	○
黄疸を伴うALT又はASTの上昇	－	－	○	－	－	－
CPKが基準値上限の2.5倍以上となった場合*2	○	－	○	○	○	－

－：未設定、AD：atopic dermatitis、ALT：alanine aminotransferase、AST：aspartate aminotransferase、CPK：creatine phosphokinase、PN：prurigo nodularis、T-Bil：total-bilirubin

*1：SPR.115828試験では、注目すべき有害事象として集計した。

*2：SPR.115828試験では、治験薬と合理的な可能性ありと判断された場合、注目すべき有害事象として集計した。

2.7.4.1.1.2.3 安全性評価の解析

M525101-03試験では、登録した被験者の内、「登録後に1度も治験薬を投与していない被験者」又は「登録後の安全性に関するデータが1つもない被験者」を除いた被験者を安全性解析対象集団（以下、SAF）とした。

M525101-04試験及びM525101-11試験では、ランダム化した被験者の内、「ランダム化後に1度も治験薬を投与していない被験者」又は「ランダム化後の安全性に関するデータが1つもない被験者」を除いた被験者をSAFとした。また、SAFの内、「プラセボ対照期間（以下、Part A）終了後、nemolizumabを継続投与する期間（以下、Part B）に移行しなかった被験者」、「Part B期間移行後に1度も治験薬を投与していない被験者」又は「Part B期間移行後の安全性に関するデータが1つもない被験者」を除いた被験者を長期投与期間安全性解析対象集団（以下、長期投与期間SAF）とした。Part Aで発現した有害事象がPart Bでも継続している場合、Part A終了時点と最終評価時で有害事象の因果関係を判定したが、最終評価時の判定に基づいて集計した。

M525101-04試験及びM525101-11試験のPart A及び長期投与期間（以下、Part A/B）の集計時の群構成を表 2.7.4-6に示した。なお、Part A/Bでは、nemolizumab投与群及びtotal群の結果が同様であったため、nemolizumab投与群の結果を記載する。

SPR.115828試験では、ランダム化した被験者の内、「ランダム化後に1度も治験薬を投与していない被験者」を除いた被験者をSAFとした。

表 2.7.4-6 Part A及びPart A/Bでの集計時の群構成（M525101-04試験、M525101-11試験）

M525101-04試験		M525101-11試験	
有害事象			
Part A	Part A/B	Part A	Part A/B
Nemolizumab群 プラセボ群	Nemolizumab投与群 ・Nemolizumabを一度でも投与した集団におけるnemolizumab投与後に発現した有害事象を集計。Part A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を集計	Nemolizumab 30 mg群 Nemolizumab 60 mg群 プラセボ群	Nemolizumab 30 mg投与群 （Nemolizumab 30 mg/30 mg群 + プラセボ/30 mg群） Nemolizumab 60 mg投与群 （Nemolizumab 60 mg/60 mg群 + プラセボ/60 mg群） ・Nemolizumabを一度でも投与した集団におけるnemolizumab投与後に発現した有害事象を集計。Part A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。 30 mg total群 （Nemolizumab 30 mg/30 mg群 + プラセボ/30 mg群） 60 mg total群 （Nemolizumab 60 mg/60 mg群 + プラセボ/60 mg群） ・試験期間に発現した有害事象を集計
臨床検査、バイタルサイン、心電図			
Part A/B		Part A	Part A/B
Nemolizumab群 プラセボ/nemolizumab群		Nemolizumab 30 mg群 Nemolizumab 60 mg群 プラセボ群	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

各試験のSAFは、2.7.6に示した。

なお、成人ADそう痒の安全性は、CIM003JG試験、M525101-01試験及びM525101-02試験の併合解析の内、プラセボ対照期間は「安全性統合データセット2（プール2)」、全治療期間は「安全性統合データセット1（プール1)」の結果で評価した。安全性統合データセット2（プール2）及び安全性統合データセット1（プール1）を構成する投与群を表 2.7.4-7及び表 2.7.4-8に示した。

表 2.7.4-7 安全性統合データセット2（プール2）を構成する投与群（成人ADそう痒）

Nemolizumab群	CIM003JG試験：0.5 mg/kg Q4W、2.0 mg/kg Q4W、2.0 mg/kg Q8W M525101-01試験：60 mg/body Q4W
プラセボ/nemolizumab群	CIM003JG試験：プラセボ、プラセボ/0.5 mg/kg Q4W（Part Aでプラセボ、Part Bで0.5 mg/kg Q4W投与群）、プラセボ/2.0 mg/kg Q4W（Part Aでプラセボ、Part Bで2.0 mg/kg Q4W投与群） M525101-01試験：プラセボ/60 mg/body Q4W（Part Aでプラセボ、Part Bで60 mg/body Q4W投与群）

Q4W：every 4 weeks、Q8W：every 8 weeks

表 2.7.4-8 安全性統合データセット1（プール1）を構成する投与群（成人ADそう痒）

Nemolizumab-total群	Nemolizumab群、プラセボ/nemolizumab群を統合 • Nemolizumab群を構成する投与群は以下のとおり。 (1) CIM003JG試験：0.5 mg/kg Q4W、2.0 mg/kg Q4W、2.0 mg/kg Q8W (2) M525101-01試験：60 mg/body Q4W (3) M525101-02試験：60 mg/body Q4W • プラセボ/nemolizumab群を構成する投与群は以下のとおり。 (1) CIM003JG試験：プラセボ/0.5 mg/kg Q4W（Part Aでプラセボ、Part Bで0.5 mg/kg Q4W投与群）、プラセボ/2.0 mg/kg Q4W（Part Aでプラセボ、Part Bで2.0 mg/kg Q4W投与群） (2) M525101-01試験：プラセボ/60 mg/body Q4W（Part Aでプラセボ、Part Bで60 mg/body Q4W投与群）

Q4W：every 4 weeks、Q8W：every 8 weeks

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 小児ADそう痒

(1) M525101-03試験

登録された13例全例に、nemolizumab 0.5 mg/kg又は1.0 mg/kgを単回皮下投与した（0.5 mg/kg群：7例、1.0 mg/kg群：6例）（5.3.3.2-1 Table 10-1）。

(2) M525101-04試験

Part Aでは、ランダム化された89例（nemolizumab群45例、プラセボ群44例）全例に、nemolizumab 30 mg/body又はプラセボを皮下投与した（5.3.5.1-1 Table 14.1.1）。なお、プラセボ群に割り付けられた1例が、誤って投与開始8週後にnemolizumabを投与されたため、安全性評価の解析では当該被験者をnemolizumab群として集計した。Part Aの治験薬投与回数別の被験者の割合は、両群ともに、投与回数が4回の被験者が90%以上を占めた（表 2.7.4-9）。

Part Bに移行した88例（nemolizumab群45例、プラセボ/nemolizumab群43例）にnemolizumab 30 mg/bodyを皮下投与した。また、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以上の被験者には、投与開始44週後以降、nemolizumab 60 mg/bodyを皮下投与した。Nemolizumab 60 mg/bodyに増量した被験者は7例であり、いずれもPart Aではnemolizumab群であった（5.3.5.1-1 Listing 16.2.5.1）。Part Bを完了したのは、84例（nemolizumab群43例、プラセボ/ nemolizumab群41例）であった。

Part A/Bのnemolizumab投与期間*の平均値（標準偏差、以下、SD）は、nemolizumab群で467.3（53.9）日、プラセボ/nemolizumab群で352.0（48.3）日であった（表 2.7.4-10）。

*：投与期間は、nemolizumabの投与期間を集計した。そのため、プラセボ/nemolizumab 30 mg群は、Part Bの初回投与日を起点とした。

Nemolizumabの最終投与日 – nemolizumabの初回投与日 + 28

表 2.7.4-9 治験薬の投与回数（M525101-04試験、Part A、SAF）

	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
Number of Doses Received		
1	0	0
2	0	0
3	3 (6.5)	1 (2.3)
4	43 (93.5)	42 (97.7)

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_1_7_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 15:59:21

SAF：safety analysis set

5.3.5.1-1 Table 14.1.7.2から引用

表 2.7.4-10 Nemolizumabの投与期間（M525101-04試験、Part A/B、SAF［nemolizumab群］及び長期投与期間SAF［プラセボ/nemolizumab群］）

	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo/ Nemolizumab (N=43) n (%)
Treatment Duration for Nemolizumab (days) [a]		
n	46	43
Mean	467.3	352.0
SD	53.9	48.3
Min	112	84
25%	474.0	360.0
Median	476.0	364.0
75%	479.0	365.0
Max	483	373
- 12 Weeks	0	1 (2.3)
12 <- 24 Weeks	1 (2.2)	0
24 <- 36 Weeks	0	1 (2.3)
36 <- 48 Weeks	0	2 (4.7)
48 <- 60 Weeks	0	39 (90.7)
60 Weeks <	45 (97.8)	0

[a] Date of last nemolizumab dose - date of first nemolizumab dose + 28.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_1_7_1.sas Runtime: 20[redacted] 15:58:57

SAF：safety analysis set、SD：standard deviation

5.3.5.1-1 表12-1から改変

2.7.4.1.2.2 PN

(1) M525101-11試験

Part Aでは、ランダム化された被験者230例の内、1例（プラセボ群）を除く229例（nemolizumab 30 mg群77例、nemolizumab 60 mg群76例、プラセボ群76例）にnemolizumab 30 mg/body、60 mg/body又はプラセボを皮下投与した（5.3.5.1-3 Table 14.1.1）。Part Aの治験薬投与回数別の被験者の割合は、いずれの群も、投与回数が4回の被験者が90%以上を占めた（表 2.7.4-11）。

Part Bに移行した219例の内、1例（プラセボ群）を除く218例（nemolizumab 30 mg/30 mg群72例、nemolizumab 60 mg/60 mg群73例、プラセボ/nemolizumab 30 mg群36例、プラセボ/nemolizumab 60 mg群37例）に、nemolizumab 30 mg/body又は60 mg/bodyを皮下投与した。Part A/Bのnemolizumab投与期間*の平均値（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（表 2.7.4-12）。Part Bを完了したのは、199例（nemolizumab 30 mg/30 mg群64例、nemolizumab 60 mg/60 mg群67例、プラセボ/nemolizumab 30 mg群35例、プラセボ/nemolizumab 60 mg群33例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.1.1）。

*：投与期間は、nemolizumabの投与期間を集計した。そのため、プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群は、Part Bの初回投与日を起点とした。

Nemolizumabの最終投与日 – nemolizumabの初回投与日 + 28

表 2.7.4-11 治験薬の投与回数（M525101-11試験、Part A、SAF）

	Nemolizumab		Placebo
	60mg (N=76) n (%)	30mg (N=77) n (%)	(N=76) n (%)
Number of Doses Received			
1	0	2 (2.6)	0
2	1 (1.3)	3 (3.9)	2 (2.6)
3	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
4	73 (96.1)	71 (92.2)	73 (96.1)

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_1_7_2.sas Runtime: 20[redacted] 17:13:28

SAF：safety analysis set

5.3.5.1-3 表12-1から引用

表 2.7.4-12 Nemolizumabの投与期間（M525101-11試験、Part A/B、SAF［nemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群］並びに長期投与期間SAF［プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群］）

	60mg /60mg (N=76) n (%)	30mg /30mg (N=77) n (%)	Placebo /60mg (N=37) n (%)	Placebo /30mg (N=35) n (%)
Treatment Duration for Nemolizumab (days) [a]				
n	76	77	37	35
Mean	445.0	432.9	342.5	363.7
SD	92.5	114.9	77.4	6.8
Min	55	28	28	343
25%	469.0	470.0	357.0	363.0
Median	476.0	476.0	364.0	364.0
75%	476.5	476.0	364.0	368.0
Max	487	483	373	373
- 12 Weeks	2 (2.6)	5 (6.5)	2 (5.4)	0
12 <- 24 Weeks	1 (1.3)	0	0	0
24 <- 36 Weeks	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
36 <- 48 Weeks	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (5.4)	0
48 <- 60 Weeks	2 (2.6)	3 (3.9)	33 (89.2)	35 (100)
60 Weeks <	67 (88.2)	65 (84.4)	0	0
28 Weeks -	71 (93.4)	72 (93.5)	35 (94.6)	35 (100)
52 Weeks -	69 (90.8)	67 (87.0)	24 (64.9)	25 (71.4)

[a] Date of last nemolizumab dose - date of first nemolizumab dose + 28.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_1_7_1.sas Runtime: 20[redacted] 17:12:19

SAF：safety analysis set、SD：standard deviation

5.3.5.1-3 表12-2から改変

(2) SPR.115828試験

ランダム化した70例（nemolizumab群34例、プラセボ群36例）を対象に、nemolizumab 0.5 mg/kg又はプラセボを3回投与することとした（5.3.5.1-2 Table 4）。治験薬投与期間*の平均値（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）。

*：投与期間の計算式は曝露期間（投与間隔［28日］）を考慮していない。
Nemolizumabの最終投与日 - nemolizumabの初回投与日 + 1

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

各試験の人口統計学的特性及びその他の特性の要約を表 2.7.4-29及び表 2.7.4-30に示した。

2.7.4.1.3.1 小児ADそう痒

(1) M525101-03試験

M525101-03試験は、既存治療では効果不十分なそう痒を有する6歳以上13歳未満のAD患者を対象とした。各ステップ（0.5 mg/kg群又は1.0 mg/kg群）で、同意取得日の年齢が6歳以上9歳以下及び10歳以上12歳以下の患者を、それぞれ2例以上組み入れた。また、各ステップで6歳の患者を1例以上組み入れた。

人口統計学的特性及び疾患の重症度（かゆみスコア及びそう痒NRS）は、群間（0.5 mg/kg群7例、1.0 mg/kg群6例）で偏りはなかった。

性別は、男児が0.5 mg/kg群で3例及び1.0 mg/kg群で3例（以下同順）、女児が4例及び3例であった。年齢の内訳は、6歳が各群1例、7歳が2例及び0例、8歳が2例及び1例、9歳が0例及び1例、10歳が1例及び2例、11歳が1例及び0例、12歳が0例及び1例であった。治療開始日のかゆみスコアの平均値（SD）は、3.10（0.34）及び3.03（0.37）であった（5.3.3.2-1 Table 11-1）。また、治療開始日のそう痒NRSの平均値（SD）は、5.98（1.16）及び6.65（1.57）であった（5.3.3.2-1 Table 14.2.1.1.1.1.3）。

(2) M525101-04試験

M525101-04試験は既存治療では効果不十分なそう痒を有する6歳以上13歳未満のAD患者を対象とした。

人口統計学的特性及び疾患の重症度（かゆみスコア及びそう痒NRS）に、群間（nemolizumab群45例、プラセボ群44例）で偏りはなかった。

性別の割合は、男児がnemolizumab群で64.4%（29例）及びプラセボ群で54.5%（24例）（以下同順）、女児が35.6%（16例）及び45.5%（20例）であった。年齢の平均値（SD）は、9.2（2.0）歳及び8.9（1.7）歳であり、中央値は両群ともに9.0歳であった。年齢の内訳は、6歳が両群とも5例、7歳が4例及び6例、8歳が10例及び4例、9歳が5例及び14例、10歳が7例及び3例、11歳が6例及び11例、12歳が8例及び1例であった。治療開始日のかゆみスコアの平均値（SD）は、3.19（0.37）及び3.04（0.34）であった。また、治療開始日のそう痒NRSの平均値（SD）は、6.65（1.43）及び6.67（1.50）であった（表2.7.6.3-3）。

2.7.4.1.3.2 PN

(1) M525101-11試験

M525101-11試験は、既存治療では効果不十分なそう痒を有する13歳以上のPN患者を対象

とした。

人口統計学的特性及び疾患の重症度（かゆみスコア、過去24時間の最大のそう痒数値評価尺度［以下、PP-NRS］、結節性痒疹数［頭頚部を除く全身］及びIGA）は、治療開始日の結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）を除き、群間（nemolizumab 30 mg群77例、nemolizumab 60 mg群76例、プラセボ群76例）で偏りはなかった。

性別の割合は、男性がnemolizumab 30 mg群で48.1%（37/77例）、nemolizumab 60 mg群で44.7%（34/76例）及びプラセボ群で47.4%（36/76例）（以下同順）、女性が51.9%（40/77例）、55.3%（42/76例）及び52.6%（40/76例）であった。年齢の平均値（SD）は、52.0（16.6）歳、48.3（14.8）歳及び53.0（14.6）歳であった。治療開始日のPP-NRSの平均値（SD）は、8.61（0.90）、8.51（0.93）及び8.56（0.95）であり、かゆみスコアの平均値（SD）は、3.22（0.39）、3.15（0.36）及び3.26（0.43）であった。治療開始日のIGAが「severe」の被験者の割合は、54.5%（42/77例）、52.6%（40/76例）及び46.1%（35/76例）であった。治療開始日の結節性痒疹数（頭頚部を除く全身、中央値）は、nemolizumab 30 mg群が151.0個、nemolizumab 60 mg群が118.5個、プラセボ群が94.0個であり、nemolizumab 30 mg群で最も多かった（表2.7.6.5-6）。

(2) SPR.115828試験

SPR.115828試験は、PNと診断され、少なくとも6カ月以上経過し、そう痒NRSスコアが7以上のそう痒を有する患者を対象とした。

人口統計学的特性及び疾患の重症度（PP-NRS及び結節性痒疹数［全身］）は、群間で偏りはなかった。

性別の割合は、男性がnemolizumab群で44.1%（15/34例）及びプラセボ群で38.9%（14/36例）（以下同順）、女性が55.9%（19/34例）及び61.1%（22/36例）であった。人種の割合は、白人が97.1%（33/34例）及び97.2%（35/36例）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が2.9%（1/34例）及び2.8%（1/36例）であった。年齢の平均値（SD）は、59.7（13.16）歳及び52.4（17.47）歳であった（表2.7.6.4-1）。

治療開始日のPP-NRSの平均値（SD）は8.4（1.19）及び8.4（1.18）であり、結節性痒疹数（全身）が100個以上の被験者の割合は、38.2%（13/34例）、41.7%（15/36例）であった。治療開始日のPASの平均値（SD）は、17.1（13.39）及び22.4（17.50）であり、nemolizumab群と比較して、プラセボ群でわずかに高かった。治療開始日のPN-IGAが「severe」の被験者の割合は52.9%（18/34例）及び38.9%（14/36例）であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で重症度の高い被験者が多かった（表2.7.6.4-2）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

小児ADそう痒の安全性評価の参考資料とした成人ADそう痒の安全性評価の解析結果は、表2.7.4-34、表2.7.4-35、表2.7.4-42、表2.7.4-43、表2.7.4-53、表2.7.4-69及び表2.7.4-70に示した。

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

2.7.4.2.1.1.1 小児ADそう痒

死亡、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

害事象の詳細は、それぞれ2.7.4.2.1.5 、2.7.4.2.1.6 及び2.7.4.2.1.7 に示した。

(1) M525101-03試験

有害事象の概要を表 2.7.4-31に示した。

有害事象の発現割合は、0.5 mg/kg群で85.7%（6/7例）、1.0 mg/kg群で83.3%（5/6例）であり、すべての有害事象は治験薬と関連なしであった。有害事象の重症度はすべて軽度であった。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。その他の重要な有害事象として、注目すべき有害事象（皮膚感染症）に該当する伝染性軟属腫が1例（1.0 mg/kg群）認められ、治験薬と関連なしであった（5.3.3.2-1 Listing 16.2.7）。

(2) M525101-04試験

Part Aの有害事象の概要を表 2.7.4-13に示した。

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。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。

重症度が高度の有害事象は認められず、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。重症度が中等度の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、それぞれ2.2%（1/46例）、0%であった。

Nemolizumab群で重症度が中等度の有害事象は、アトピー性皮膚炎（2例）、虫垂炎、足骨折、膿痂疹及び術後創感染（各1例）であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象は、アトピー性皮膚炎（1例）であった。プラセボ群で重症度が中等度の有害事象は、アトピー性皮膚炎（3例）、齲歯、下痢及び蕁麻疹（各1例）であり、いずれも治験薬と関連なしであった（表 2.7.4-36）。

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4.3%（2/46例）であり、プラセボ群では認められなかった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は認められなかった。

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群で4.3%（2/46例、いずれも休薬）であり、プラセボ群では認められなかった。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2.2%（1/46例）であった。

注目すべき有害事象の詳細は、2.7.4.2.1.7.2.1 に記載した。

表 2.7.4-13 有害事象の概要（M525101-04試験、Part A、SAF）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	Nemolizumab (N=46) n (%) E [a]	Placebo (N=43) n (%) E [a]	Nemolizumab (N=46) n (%) E [a]	Placebo (N=43) n (%) E [a]
TEAEs	34 (73.9) 63	28 (65.1) 52	9 (19.6) 12	2 (4.7) 2
Severe TEAEs	0	0	0	0
Moderate TEAEs	5 (10.9) 6	5 (11.6) 7	1 (2.2) 1	0
Mild TEAEs	33 (71.7) 57	26 (60.5) 45	8 (17.4) 11	2 (4.7) 2
Serious TEAEs	2 (4.3) 2	0	0	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	2 (4.3) 2	0	0	0
Other Significant TEAEs				
TEAEs Leading to Treatment Modification	2 (4.3) 2	0	1 (2.2) 1	0
Discontinuation	0	0	0	0
Dose Interruption	2 (4.3) 2	0	1 (2.2) 1	0
Dose Reduction	0	0	0	0
Injection-Related Reaction	1 (2.2) 1	0	1 (2.2) 1	0
Asthma	0	0	0	0
Exacerbations of atopic dermatitis	5 (10.9) 5	5 (11.6) 6	1 (2.2) 1	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	3 (6.5) 3	0	3 (6.5) 3	0
Skin infections	7 (15.2) 8	8 (18.6) 11	2 (4.3) 2	1 (2.3) 1
Non-skin infections	10 (21.7) 11	5 (11.6) 7	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0

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

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_2_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:00:20

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 表12-2から引用

Part A/Bの有害事象の概要を表 2.7.4-14に示した。

Part A/Bのnemolizumab投与群の有害事象の発現割合は93.3%（83/89例）、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。有害事象の多くは、重症度は軽度で、転帰は回復であった（5.3.5.1-1 Listing 16.2.7）。

重症度が高度の有害事象は認められず、中等度の有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で27.0%（24/89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、5.6%（5/89例）であった。

Nemolizumab投与群で複数例に認められた重症度が中等度の有害事象は、アトピー性皮膚炎及びCOVID-19（各4例）、紅斑及び膿痂疹（各3例）、足骨折（2例）であった。治験薬と関連ありの重症度が中等度の有害事象は、紅斑（3例）、アトピー性皮膚炎、膿痂疹、貨幣状湿疹及び丘疹（各1例）であり、転帰は紅斑及び貨幣状湿疹（各1例）は未回復であったが、それ以外は回復した（表 2.7.4-37、5.3.5.1-1 Listing 16.2.7）。

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投与群で3.4%（3/89例）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投与群で1.1%（1/89例）であった。

Nemolizumab投与群の治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は4.5%（4/89例、投与中止1例、休薬4例）、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は3.4%（3/89例、投与中止1例、休薬2例）であった。

注目すべき有害事象の詳細は、2.7.4.2.1.7.2.1 に記載した。

表 2.7.4-14 有害事象の概要（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	Nemolizumab [a] (N=89) n (%) E [c]	Total [b] (N=89) n (%) E [c]	Nemolizumab [a] (N=89) n (%) E [c]	Total [b] (N=89) n (%) E [c]
TEAEs	83 (93.3) 409	83 (93.3) 461	26 (29.2) 42	26 (29.2) 44
Severe TEAEs	0	0	0	0
Moderate TEAEs	24 (27.0) 33	27 (30.3) 40	5 (5.6) 7	5 (5.6) 7
Mild TEAEs	81 (91.0) 376	82 (92.1) 421	23 (25.8) 35	23 (25.8) 37
Serious TEAEs	3 (3.4) 4	3 (3.4) 4	1 (1.1) 1	1 (1.1) 1
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	3 (3.4) 4	3 (3.4) 4	1 (1.1) 1	1 (1.1) 1

[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.
[c] E=Number of Treatment-Emergent Adverse Events

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:00:56

表 2.7.4-14 有害事象の概要（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	Nemolizumab [a] (N=89) n (%) E [c]	Total [b] (N=89) n (%) E [c]	Nemolizumab [a] (N=89) n (%) E [c]	Total [b] (N=89) n (%) E [c]
Other Significant TEAEs				
TEAEs Leading to Treatment Modification	4 (4.5) 5	4 (4.5) 5	3 (3.4) 3	3 (3.4) 3
Discontinuation	1 (1.1) 1	1 (1.1) 1	1 (1.1) 1	1 (1.1) 1
Dose Interruption	4 (4.5) 4	4 (4.5) 4	2 (2.2) 2	2 (2.2) 2
Dose Reduction	0	0	0	0
Injection-Related Reaction	4 (4.5) 10	4 (4.5) 10	4 (4.5) 10	4 (4.5) 10
Asthma	1 (1.1) 1	1 (1.1) 1	0	0
Exacerbations of atopic dermatitis	15 (16.9) 17	20 (22.5) 23	2 (2.2) 2	2 (2.2) 2
Skin symptoms with edematous erythema or scales	11 (12.4) 12	11 (12.4) 12	9 (10.1) 9	9 (10.1) 9
Skin infections	33 (37.1) 63	38 (42.7) 74	5 (5.6) 6	6 (6.7) 7
Non-skin infections	52 (58.4) 90	52 (58.4) 97	1 (1.1) 1	1 (1.1) 1
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.
[c] E=Number of Treatment-Emergent Adverse Events

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:00:56

TEAE : Treatment emergent adverse event

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event
5.3.5.1-1 表12-4から引用

2.7.4.2.1.1.2 PN

(1) M525101-11試験

Part Aの有害事象の概要を表 2.7.4-15に示した。

Part Aの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で66.2%（51/77例）、nemolizumab 60 mg群で64.5%（49/76例）、プラセボ群で53.9%（41/76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。治験薬と関連ありの有害事

象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で29.9%（23/77例）、nemolizumab 60 mg群で21.1%（16/76例）、プラセボ群で11.8%（9/76例）であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群で高かった。

重症度が高度の有害事象はnemolizumab 30 mg群及び60 mg群では認められず、プラセボ群の発現割合は2.6%（2/76例）であり、大動脈解離及び神経皮膚炎（各1例）であり、いずれも治験薬と関連なしであった（表 2.7.4-38）。重症度が中等度の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で19.5%（15/77例）、nemolizumab 60 mg群で14.5%（11/76例）及びプラセボ群で13.2%（10/76例）と同程度であった。重症度が高度の治験薬と関連ありの有害事象は認められず、中等度の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、それぞれ10.4%（8/77例）、7.9%（6/76例）及び2.6%（2/76例）と同程度であった。

複数例にみられた重症度が中等度の有害事象は、nemolizumab 30 mg群で、神経皮膚炎、湿疹及び貨幣状湿疹（各3例）、nemolizumab 60 mg群で、神経皮膚炎（4例）、湿疹（2例）、プラセボ群で、神経皮膚炎（7例）であった。重症度が中等度の治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab 30 mg群で、貨幣状湿疹（3例）、神経皮膚炎、湿疹、蜂巣炎、皮膚炎、結節性紅斑、丘疹及び皮膚剥脱（各1例）、nemolizumab 60 mg群で、湿疹（2例）、神経皮膚炎、アトピー性皮膚炎、紅斑、水疱、ざ瘡様皮膚炎及び全身性剥脱性皮膚炎（各1例）、プラセボ群で、神経皮膚炎（2例）であった（表 2.7.4-38）。

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 30 mg群で2.6%（2/77例）、nemolizumab 60 mg群で3.9%（3/76例）、プラセボ群で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認められなかった。

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）とであった。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5.2%（4/77例）、3.9%（3/76例）及び1.3%（1/76例）であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群で高かった。

注目すべき有害事象の詳細は、2.7.4.2.1.7.2.2 に記載した。

表 2.7.4-15 有害事象の概要（M525101-11試験、Part A、SAF）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	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]
TEAEs	49 (64.5) 95	51 (66.2) 117	41 (53.9) 86	16 (21.1) 33	23 (29.9) 34	9 (11.8) 11
Severe TEAEs	0	0	2 (2.6) 2	0	0	0
Moderate TEAEs	11 (14.5) 14	15 (19.5) 18	10 (13.2) 12	6 (7.9) 8	8 (10.4) 10	2 (2.6) 2
Mild TEAEs	46 (60.5) 81	46 (59.7) 99	35 (46.1) 72	13 (17.1) 25	16 (20.8) 24	7 (9.2) 9
Serious TEAEs	3 (3.9) 3	2 (2.6) 2	5 (6.6) 5	0	0	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	3 (3.9) 3	2 (2.6) 2	5 (6.6) 5	0	0	0

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

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_2_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted] [redacted] 20:34:15

表 2.7.4-15 有害事象の概要（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	60mg (N=76) n (%) E [a]	30mg (N=77) n (%) E [a]	Placebo (N=76) n (%) E [a]	60mg (N=76) n (%) E [a]	30mg (N=77) n (%) E [a]	Placebo (N=76) n (%) E [a]
Other Significant TEAEs						
TEAEs Leading to Treatment Modification	5 (6.6) 5	8 (10.4) 12	3 (3.9) 3	3 (3.9) 3	4 (5.2) 6	1 (1.3) 1
Discontinuation	3 (3.9) 3	4 (5.2) 6	2 (2.6) 2	2 (2.6) 2	2 (2.6) 2	0
Dose Interruption	2 (2.6) 2	4 (5.2) 6	1 (1.3) 1	1 (1.3) 1	2 (2.6) 4	1 (1.3) 1
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0
Injection-Related Reaction	2 (2.6) 4	2 (2.6) 2	0	1 (1.3) 3	2 (2.6) 2	0
Asthma	1 (1.3) 1	0	0	0	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	3 (3.9) 3	2 (2.6) 2	0	3 (3.9) 3	1 (1.3) 1	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	6 (7.9) 8	10 (13.0) 12	1 (1.3) 1	4 (5.3) 5	8 (10.4) 10	0
Skin infections	7 (9.2) 8	8 (10.4) 13	14 (18.4) 16	1 (1.3) 1	1 (1.3) 1	2 (2.6) 2
Non-skin infections	4 (5.3) 6	10 (13.0) 11	5 (6.6) 8	0	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0
Prurigo nodularis	6 (7.9) 6	7 (9.1) 7	12 (15.8) 12	2 (2.6) 2	2 (2.6) 2	5 (6.6) 5

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

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_2_1.sas Runtime: 20[redacted] 20:34:15

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-3 表12-3から引用

Part A/Bの有害事象の概要を表 2.7.4-16に示した。

Part A/Bの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で92.0%（103/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で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投与群で39.3%（44/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で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（5.3.5.1-3 Listing 16.2.7）。

重症度が高度の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で2.7%（3/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で5.3%（6/113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0.9%（1/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で1.8%（2/113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。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7.1%（8/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で13.3%（15/113例）であった。

重症度が高度の有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群で脳出血、湿疹及び大腿骨頚部骨折（各1例）、nemolizumab 60 mg投与群で急性心筋梗塞、アトピー性皮膚炎、肝障害、膵炎、直腸癌及び処置後出血（各1例）であった。この内、治験薬と関連ありの重症度が高度の有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群で湿疹（1例）、nemolizumab 60 mg投与群でアトピー性皮膚炎及び肝障害（各1例）であった。重症度が中等度の複数例に認められた有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群で湿疹（4例）、神経皮膚炎、ワクチン接種合併症及び貨幣状湿疹（各3例）、COVID-19、蜂巣炎及び接触皮膚炎（各2例）、nemolizumab 60 mg投与群でCOVID-19（6例）、神経皮膚炎（5例）、紅斑（4例）、蜂巣炎及びアトピー性皮膚炎（各3例）、湿疹（2例）であった。この内、治験薬と関連ありの重症度が中等度で複数例に認められた有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群では貨幣状湿疹（3例）、nemolizumab 60 mg投与群では紅斑（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）。重症度が高度又は中等度で治験薬との関連ありの有害事象の内、nemolizumab 30 mg投与群の貨幣状湿疹（1例）、nemolizumab 60 mg投与群の全身性剥脱性皮膚炎、肺水腫、肺障害、紅斑、アトピー性皮膚炎、適応障害及び神経皮膚炎（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認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で10.7%（12/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で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投与群では認められず、nemolizumab 60 mg投与群では1.8%（2/113例）に認められた。

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投与群で15.2%（17/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で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投与群で7.1%（8/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で6.2%（7/113例）であった。

注目すべき有害事象の詳細は、2.7.4.2.1.7.2.2 に記載した。

表 2.7.4-16 有害事象の概要（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	60mg [a] (N=113) n (%) E [c]	30mg [a] (N=112) n (%) E [c]	60mg Total [b] (N=113) n (%) E [c]	30mg Total [b] (N=112) n (%) E [c]	60mg [a] (N=113) n (%) E [c]	30mg [a] (N=112) n (%) E [c]	60mg Total [b] (N=113) n (%) E [c]	30mg Total [b] (N=112) n (%) E [c]
TEAEs	103 (91.2) 486	103 (92.0) 483	103 (91.2) 532	104 (92.9) 519	44 (38.9) 100	44 (39.3) 109	45 (39.8) 104	46 (41.1) 116
Severe TEAEs	6 (5.3) 6	3 (2.7) 3	6 (5.3) 6	4 (3.6) 4	2 (1.8) 2	1 (0.9) 1	2 (1.8) 2	1 (0.9) 1
Moderate TEAEs	41 (36.3) 58	30 (26.8) 42	42 (37.2) 63	32 (28.6) 48	15 (13.3) 21	8 (7.1) 10	16 (14.2) 22	9 (8.0) 11
Mild TEAEs	101 (89.4) 422	99 (88.4) 438	101 (89.4) 463	100 (89.3) 467	37 (32.7) 77	38 (33.9) 98	38 (33.6) 80	39 (34.8) 104
Serious TEAEs	15 (13.3) 17	12 (10.7) 13	15 (13.3) 17	13 (11.6) 16	2 (1.8) 3	0	2 (1.8) 3	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	15 (13.3) 17	12 (10.7) 13	15 (13.3) 17	13 (11.6) 16	2 (1.8) 3	0	2 (1.8) 3	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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.
[c] E=Number of Treatment-Emergent Adverse Events

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 17:18:56

表 2.7.4-16 有害事象の概要（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	60mg [a] (N=113) n (%) E [c]	30mg [a] (N=112) n (%) E [c]	60mg Total [b] (N=113) n (%) E [c]	30mg Total [b] (N=112) n (%) E [c]	60mg [a] (N=113) n (%) E [c]	30mg [a] (N=112) n (%) E [c]	60mg Total [b] (N=113) n (%) E [c]	30mg Total [b] (N=112) n (%) E [c]
Other Significant TEAEs								
TEAEs Leading to Treatment Modification	12 (10.6) 15	17 (15.2) 23	12 (10.6) 15	18 (16.1) 24	7 (6.2) 9	8 (7.1) 11	7 (6.2) 9	9 (8.0) 12
Discontinuation	5 (4.4) 5	7 (6.3) 9	5 (4.4) 5	7 (6.3) 9	3 (2.7) 3	2 (1.8) 2	3 (2.7) 3	2 (1.8) 2
Dose Interruption	7 (6.2) 10	10 (8.9) 14	7 (6.2) 10	11 (9.8) 15	4 (3.5) 6	6 (5.4) 9	4 (3.5) 6	7 (6.3) 10
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0
Injection-Related Reaction	5 (4.4) 7	4 (3.6) 23	5 (4.4) 7	4 (3.6) 23	4 (3.5) 6	3 (2.7) 22	4 (3.5) 6	3 (2.7) 22
Asthma	2 (1.8) 2	0	2 (1.8) 2	0	1 (0.9) 1	0	1 (0.9) 1	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	7 (6.2) 8	2 (1.8) 2	7 (6.2) 8	2 (1.8) 2	5 (4.4) 5	1 (0.9) 1	5 (4.4) 5	1 (0.9) 1
Skin symptoms with edematous erythema or scales	15 (13.3) 27	18 (16.1) 23	16 (14.2) 28	18 (16.1) 23	12 (10.6) 20	11 (9.8) 14	12 (10.6) 20	11 (9.8) 14
Skin infections	27 (23.9) 42	23 (20.5) 51	32 (28.3) 50	28 (25.0) 59	4 (3.5) 4	4 (3.6) 12	4 (3.5) 4	4 (3.6) 14
Non-skin infections	40 (35.4) 58	39 (34.8) 48	41 (36.3) 65	40 (35.7) 49	3 (2.7) 3	2 (1.8) 2	3 (2.7) 3	2 (1.8) 2
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0
Prurigo nodularis	8 (7.1) 8	7 (6.3) 8	14 (12.4) 15	12 (10.7) 13	3 (2.7) 3	2 (1.8) 2	6 (5.3) 6	4 (3.6) 4

[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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.
[c] E=Number of Treatment-Emergent Adverse Events

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 17:18:56

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-3 表12-4から引用

(2) SPR.115828試験

有害事象の発現割合は、nemolizumab群で67.6%（23/34例）、プラセボ群で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群で14.7%（5/34例）、プラセボ群で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。重症度が高度の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab群で2.9%（1/34例）、プラセボ群は0%であった。

重症度が高度の有害事象は、nemolizumab群で、乾癬様皮膚炎、脂肪織炎、鎖骨骨折、線維筋痛及び膀胱結石（各1例）、プラセボ群で、神経皮膚炎（1例）であった。重症度が高度の治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab群で、乾癬様皮膚炎（1例）であった（5.3.5.1-2 Table 38及びTable 14.3.1.3.2）。

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）であった。プラセボ群で発現した治験薬の休薬に至った有害事象は、治験薬と関連なしであった。

注目すべき有害事象の詳細は、2.7.4.2.1.7.2.2 に記載した。

2.7.4.2.1.2 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、いずれかの投与群の発現例数（又は割合）が、M525101-04試験では3例以上、M525101-11試験及びSPR.115828試験ではPTで5%以上、CIM003JG試験、M525101-01試験及びM525101-02試験ではPTで2%以上と定義した。M525101-03試験では、比較的よくみられる有害事象を規定しなかった。

成人ADそう痒の比較的よくみられる有害事象は、表 2.7.4-42及び表 2.7.4-43に示した。

2.7.4.2.1.2.1 小児ADそう痒

(1) M525101-03試験

全体で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が各3例、尿中蛋白陽性が2例であった。2例以上に認められた治験薬と関連ありの有害事象はなかった（5.3.3.2-1 Table 14.3.1.1.3.1.2）。

(2) M525101-04試験

Part Aにいずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象のSOC・PT別の発現状況を表2.7.4-17に示した。

Nemolizumab群で3例以上に発現した有害事象は、アトピー性皮膚炎10.9%（5/46例）、上

気道の炎症8.7%（4/46例）、膿痂疹、上咽頭炎、紅斑及び頭痛各6.5%（3/46例）であり、プラセボ群で3例以上に発現した有害事象は、アトピー性皮膚炎11.6%（5/43例）、膿痂疹、上咽頭炎、ざ瘡、齲歯及び発熱各7.0%（3/43例）であった。この内、nemolizumab群で3例以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は、紅斑6.5%（3/46例）であった。プラセボ群で3例以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象はなかった。

表 2.7.4-17 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で発現例数3例以上）（M525101-04試験、Part A、SAF）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
感染症および寄生虫症				
膿痂疹	3 (6.5)	3 (7.0)	1 (2.2)	0
上咽頭炎	3 (6.5)	3 (7.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害				
アトピー性皮膚炎	5 (10.9)	5 (11.6)	1 (2.2)	0
ざ瘡	1 (2.2)	3 (7.0)	0	0
紅斑	3 (6.5)	1 (2.3)	3 (6.5)	0
胃腸障害				
齲歯	1 (2.2)	3 (7.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
上気道の炎症	4 (8.7)	2 (4.7)	0	0
神経系障害				
頭痛	3 (6.5)	2 (4.7)	1 (2.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	0	3 (7.0)	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_4_2_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:03:58
MedDRA/J : medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF : safety analysis set、TEAE : treatment emergent adverse event
5.3.5.1-1 表12-6から引用

Part A/Bにいずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象のSOC・PT別の発現状況を表2.7.4-18に示した。

Nemolizumab投与群で3例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎25.8%（23/89例）、COVID-19 23.6%（21/89例）、アトピー性皮膚炎及びざ瘡各16.9%（15/89例）、膿痂疹15.7%（14/89

例）、ワクチン接種合併症及び蕁麻疹各12.4%（11/89例）、上気道の炎症及び頭痛各11.2%（10/89例）、胃腸炎、紅斑及び節足動物刺傷各7.9%（7/89例）、毛包炎及び齲歯各6.7%（6/89例）、接触皮膚炎、汗疹及びアレルギー性鼻炎各5.6%（5/89例）、咽頭炎、靭帯捻挫及び食物アレルギー各4.5%（4/89例）、爪囲炎、麦粒腫、湿疹、創傷、皮膚擦過傷、腸炎、咳嗽、発熱、ケモカイン増加、アレルギー性結膜炎及び皮膚乳頭腫各3.4%（3/89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。

表 2.7.4-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で発現例数3例以上）（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a]	Total [b]	Nemolizumab [a]	Total [b]
System Organ Class Preferred Term	(N=89) n (%)	(N=89) n (%)	(N=89) n (%)	(N=89) n (%)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	23 (25.8)	24 (27.0)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	21 (23.6)	21 (23.6)	0	0
膿痂疹	14 (15.7)	15 (16.9)	2 (2.2)	2 (2.2)
毛包炎	6 (6.7)	8 (9.0)	0	0
胃腸炎	7 (7.9)	7 (7.9)	0	0
咽頭炎	4 (4.5)	5 (5.6)	0	0
爪囲炎	3 (3.4)	4 (4.5)	0	0
麦粒腫	3 (3.4)	3 (3.4)		
皮膚および皮下組織障害				
アトピー性皮膚炎	15 (16.9)	20 (22.5)	2 (2.2)	2 (2.2)
ざ瘡	15 (16.9)	16 (18.0)	0	0
蕁麻疹	11 (12.4)	12 (13.5)	1 (1.1)	1 (1.1)
紅斑	7 (7.9)	8 (9.0)	7 (7.9)	7 (7.9)
接触皮膚炎	5 (5.6)	6 (6.7)	0	0
汗疹	5 (5.6)	5 (5.6)	0	0
湿疹	3 (3.4)	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症				
ワクチン接種合併症	11 (12.4)	11 (12.4)	0	0
節足動物刺傷	7 (7.9)	7 (7.9)	0	0
靱帯捻挫	4 (4.5)	4 (4.5)	0	0
創傷	3 (3.4)	3 (3.4)	0	0
皮膚擦過傷	3 (3.4)	3 (3.4)	0	0
胃腸障害				
齲歯	6 (6.7)	7 (7.9)	0	0
腹痛	2 (2.2)	3 (3.4)	0	0
下痢	2 (2.2)	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
腸炎	3 (3.4)	3 (3.4)	0	0
悪心	2 (2.2)	3 (3.4)	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で発現例数3例以上）（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
上気道の炎症	10 (11.2)	12 (13.5)	0	0
アレルギー性鼻炎	5 (5.6)	6 (6.7)	0	0
咳嗽	3 (3.4)	3 (3.4)	0	0
神経系障害				
頭痛	10 (11.2)	11 (12.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
臨床検査				
ケモカイン増加	3 (3.4)	3 (3.4)	3 (3.4)	3 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	3 (3.4)	6 (6.7)	0	0
免疫系障害				
食物アレルギー	4 (4.5)	4 (4.5)	0	0
眼障害				
アレルギー性結膜炎	3 (3.4)	3 (3.4)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
皮膚乳頭腫	3 (3.4)	4 (4.5)	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_4_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:04:25

MedDRA/J : medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF : safety analysis set、TEAE : treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 表12-7から引用

2.7.4.2.1.2.2 PN

(1) M525101-11試験

Part Aにいずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象のSOC・PT別の発現状況を表2.7.4-19に示した。

Nemolizumab 30 mg群で5%以上に発現した有害事象は、ワクチン接種合併症10.4%（8/77例）、神経皮膚炎9.1%（7/77例）、湿疹7.8%（6/77例）、紅斑及び皮膚炎各6.5%（5/77例）、毛包炎5.2%（4/77例）であった。Nemolizumab 60 mg群で5%以上に発現した有害事象は、ワクチン接種合併症10.5%（8/76例）神経皮膚炎7.9%（6/76例）、紅斑及び毛包炎各5.3%（4/76例）であった。プラセボ群で5%以上に発現した有害事象は、神経皮膚炎17.1%（13/76例）、ワクチン接種合併症7.9%（6/76例）、蜂巣炎6.6%（5/76例）であった。

Nemolizumab 30 mg群で5%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は、湿疹及び紅斑各5.2%（4/77例）であった。Nemolizumab 60 mg群で5%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象はなかった。プラセボ群で発現割合5%以上発現した治験薬と関連ありの有害事象は神経皮膚炎6.6%（5/76例）であった。

表 2.7.4-19 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）（M525101-11試験、Part A、SAF）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
System Organ Class Preferred Term	60mg (N=76) n (%)	30mg (N=77) n (%)	Placebo (N=76) n (%)	60mg (N=76) n (%)	30mg (N=77) n (%)	Placebo (N=76) n (%)
Overall	49 (64.5)	51 (66.2)	41 (53.9)	16 (21.1)	23 (29.9)	9 (11.8)
皮膚および皮下組織障害						
神経皮膚炎*	6 (7.9)	7 (9.1)	13 (17.1)	2 (2.6)	2 (2.6)	5 (6.6)
湿疹	3 (3.9)	6 (7.8)	3 (3.9)	3 (3.9)	4 (5.2)	0
紅斑	4 (5.3)	5 (6.5)	1 (1.3)	2 (2.6)	4 (5.2)	0
皮膚炎	1 (1.3)	5 (6.5)	0	0	2 (2.6)	0
感染症および寄生虫症						
毛包炎	4 (5.3)	4 (5.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
蜂巣炎	0	3 (3.9)	5 (6.6)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症						
ワクチン接種合併症	8 (10.5)	8 (10.4)	6 (7.9)	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_3_4_1.sas Runtime: 20[redacted] 17:27:03

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE: treatment emergent adverse event

*：「神経皮膚炎（PT)」には、有害事象の医師報告名「結節性痒疹の悪化」が含まれる。

5.3.5.1-3 表12-5から引用

Part A/Bにいずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象のSOC・PT別の発現状況を表2.7.4-20に示した。

Nemolizumab 30 mg投与群で5%以上に発現した有害事象は、ワクチン接種合併症24.1%（27/112例）、湿疹20.5%（23/112例）、COVID-19 14.3%（16/112例）、貨幣状湿疹8.9%（10/112例）、蕁麻疹及び上咽頭炎各8.0%（9/112例）、紅斑7.1%（8/112例）、神経皮膚炎、接触皮膚炎、皮膚炎及び毛包炎各6.3%（7/112例）、ざ瘡5.4%（6/112例）であった。

Nemolizumab 60 mg投与群で5%以上に発現した有害事象は、ワクチン接種合併症31.0%（35/113例）、COVID-19 14.2%（16/113例）、湿疹9.7%（11/113例）、紅斑及び毛包炎各8.8%（10/113例）、蕁麻疹8.0%（9/113例）、神経皮膚炎、ざ瘡、上咽頭炎及び背部痛各7.1%（8/113例）、貨幣状湿疹、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎及び齲歯各6.2%（7/113例）、咽頭炎、挫傷及びワクチン接種部位疼痛各5.3%（6/113例）であった。

Nemolizumab 30 mg投与群で5%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は、湿疹10.7%（12/112例）及び貨幣状湿疹7.1%（8/112例）であった。Nemolizumab 60 mg投与群で5%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は、湿疹7.1%（8/113例）、紅斑6.2%（7/113例）及び貨幣状湿疹5.3%（6/113例）であった。

表 2.7.4-20 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]
System Organ Class	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Overall	103 (91.2)	103 (92.0)	103 (91.2)	104 (92.9)	44 (38.9)	44 (39.3)	45 (39.8)	46 (41.1)
皮膚および皮下組織障害								
湿疹	11 (9.7)	23 (20.5)	12 (10.6)	25 (22.3)	8 (7.1)	12 (10.7)	8 (7.1)	12 (10.7)
神経皮膚炎*	8 (7.1)	7 (6.3)	15 (13.3)	12 (10.7)	3 (2.7)	2 (1.8)	6 (5.3)	4 (3.6)
紅斑	10 (8.8)	8 (7.1)	11 (9.7)	8 (7.1)	7 (6.2)	5 (4.5)	7 (6.2)	5 (4.5)
蕁麻疹	9 (8.0)	9 (8.0)	10 (8.8)	9 (8.0)	4 (3.5)	2 (1.8)	4 (3.5)	2 (1.8)
貨幣状湿疹	7 (6.2)	10 (8.9)	7 (6.2)	10 (8.9)	6 (5.3)	8 (7.1)	6 (5.3)	8 (7.1)
ざ瘡	8 (7.1)	6 (5.4)	8 (7.1)	6 (5.4)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
接触皮膚炎	7 (6.2)	7 (6.3)	7 (6.2)	7 (6.3)	0	0	0	0
皮膚炎	3 (2.7)	7 (6.3)	3 (2.7)	7 (6.3)	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
アトピー性皮膚炎	7 (6.2)	2 (1.8)	7 (6.2)	2 (1.8)	5 (4.4)	1 (0.9)	5 (4.4)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症								
ＣＯＶＩＤ－１９	16 (14.2)	16 (14.3)	16 (14.2)	16 (14.3)	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-20 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]
System Organ Class	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)								
毛包炎	10 (8.8)	7 (6.3)	10 (8.8)	8 (7.1)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
上咽頭炎	8 (7.1)	9 (8.0)	8 (7.1)	9 (8.0)	0	0	0	0
蜂巣炎	3 (2.7)	5 (4.5)	5 (4.4)	8 (7.1)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.7)
咽頭炎	6 (5.3)	1 (0.9)	6 (5.3)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
傷害、中毒および処置合併症								
ワクチン接種合併症	35 (31.0)	27 (24.1)	37 (32.7)	28 (25.0)	0	0	0	0
挫傷	6 (5.3)	5 (4.5)	6 (5.3)	5 (4.5)	0	0	0	0
節足動物刺傷	5 (4.4)	2 (1.8)	6 (5.3)	2 (1.8)	0	0	0	0
胃腸障害								
齲歯	7 (6.2)	5 (4.5)	7 (6.2)	5 (4.5)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
ワクチン接種部位疼痛	6 (5.3)	2 (1.8)	7 (6.2)	2 (1.8)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害								

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-20 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
System Organ Class Preferred Term	60mg [a] (N=113) n (%)	30mg [a] (N=112) n (%)	60mg Total [b] (N=113) n (%)	30mg Total [b] (N=112) n (%)	60mg [a] (N=113) n (%)	30mg [a] (N=112) n (%)	60mg Total [b] (N=113) n (%)	30mg Total [b] (N=112) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)								
背部痛	8 (7.1)	2 (1.8)	8 (7.1)	2 (1.8)	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_3_4_2.sas Runtime: 20[redacted] 17:28:11

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

*：「神経皮膚炎（PT)」には、有害事象の医師報告名「結節性痒疹の悪化」が含まれる。

5.3.5.1-3 表 12-6 から引用

(2) SPR.115828試験

いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象のSOC・PT別の発現状況を表 2.7.4-40及び表 2.7.4-41に示した。

Nemolizumab群で5%以上に発現した有害事象は、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、下痢及び食欲亢進各5.9%（2/34例）であった。プラセボ群で5%以上に発現した有害事象は、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各5.6%（2/36例）であった。

Nemolizumab群で5%以上に発現した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各5.9%（2/34例）であった。プラセボ群で5%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は、脱毛症及び鼻咽頭炎各5.6%（2/36例）であった。

2.7.4.2.1.3 Part Aの時期別の安全性

(1) M525101-04試験

Part Aの時期別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-44、時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を表 2.7.4-45に示した。

時期別の有害事象の発現割合は、初回投与日以降28日目以前、29日目以降56日目以前、57日目以降84日目以前、85日目以降112日目以前に分けて集計した。

有害事象の発現割合は、nemolizumab群では、初回投与日以降28日目以前が26.1%（12/46例）、29日目以降56日目以前が21.7%（10/46例）、57日目以降84日目以前が23.9%（11/46例）、85日目以降112日目以前が28.3%（13/46例）（以下同順）であった。プラセボ群では、それぞれ23.3%（10/43例）、18.6%（8/43例）、27.9%（12/43例）、23.3%（10/43例）であった。両群ともに、有害事象の発現割合は各時期で同程度であった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab群では、それぞれ10.9%（5/46例）、0%、4.3%（2/46例）、4.3%（2/46例）であった。プラセボ群では、それぞれ0%、2.3%（1/43例）、2.3%（1/43例）、0%であった。Nemolizumab群では、初回投与日以降28日目以前の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合が、29日目以降の時期と比較して高かった。

重篤な有害事象は、nemolizumab群で57日目以降84日目以前に2例認められ、治験薬と関連なしであった。

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群で初回投与日以降28日目以前及び29日目以降56日目以前に各1例認められ、この内、初回投与日以降28日目以前に認められた1例は、治験薬と関連ありであった。

注目すべき有害事象の内、ADの悪化の発現割合は、nemolizumab群では、それぞれ2.2%（1/46例）、2.2%（1/46例）、4.3%（2/46例）、2.2%（1/46例）、プラセボ群では、それぞれ0%、4.7%（2/43例）、4.7%（2/43例）、2.3%（1/43例）であった。治験薬と関連ありのADの悪化の発現割合は、nemolizumab群では、それぞれ0%、0%、2.2%（1/46例）、0%、プラセボ群では、いずれも0%であった。

また、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、nemolizumab群では、それぞれ4.3%（2/46例）、0%、2.2%（1/46例）、0%、プラセボ群では、いずれも0%であった。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、nemolizumab群では、それぞれ4.3%（2/46例）、0%、2.2%（1/46例）、0%であった。

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の発現割合は、治験薬との因果関係にかかわらず、両群ともに各時期で同程度であった。また、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）の発現割合も、治験薬との因果関係にかかわらず、両群ともに各時期で同程度であった。

(2) M525101-11試験

Part Aの時期別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-46に、期間別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を表 2.7.4-47に示した。

時期別の有害事象の発現割合は、初回投与日以降28日目以前、29日目以降56日目以前、57日目以降84日目以前、85日目以降112日目以前に分けて集計した。

有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群では、初回投与日以降28日目以前が39.0%（30/77例）、29日目以降56日目以前が34.2%（26/76例）、57日目以降84日目以前が24.3%（18/74例）、85日目以降112日目以前が26.4%（19/72例）（以下同順）であった。Nemolizumab 60 mg群では、それぞれ27.6%（21/76例）、27.6%（21/76例）、21.1%（16/76例）、19.7%（15/76例）であった。プラセボ群では、それぞれ21.1%（16/76例）、19.7%（15/76例）、22.4%（17/76例）、19.7%（15/76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群では、それぞれ11.7%（9/77例）、18.4%（14/76例）、5.4%（4/74例）、5.6%（4/72例）であった。Nemolizumab 60 mg群では、それぞれ10.5%（8/76例）、14.5%（11/76例）、6.6%（5/76例）、1.3%（1/76例）であった。プラセボ群では、それぞれ2.6%（2/76例）、1.3%（1/76例）、2.6%（2/76例）、6.6%（5/76例）であった。Nemolizumab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は、57日目以降と比較して、初回投与日以降28日目以前及び29日目以降56日目以前で高かった。

重篤な有害事象は、nemolizumab 30 mg群で初回投与日以降28日目以前及び29日目以降56日目以前に各1例、nemolizumab 60 mg群で57日目以降84日目以前に2例、プラセボ群で初回投与日以降28日目以前に1例、29日目以降56日目以前及び57日目以降84日目以前に各2例認められた。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、nemolizumab30 mg群で初回投与日以降28日目以前に3例、29日目以降56日目以前及び57日目以降84日目以前に各1例、nemolizumab 60 mg群で29日目以降56日目以前に2例、プラセボ群で29日目以降56日目以前及び57日目以降84日目以前に各1例認められた。この内、治験薬と関連ありの投与中止に至った有害事象は、nemolizumab 30 mg群で初回投与日以降28日目以前及び29日目以降56日目以前に各1例、nemolizumab 60 mg群で29日目以降56日目以前に2例認められた。プラセボ群では、治験薬と関連ありの投与中止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 30 mg群で29日目以降56日目以前に3例、85日目以降112日目以前に1例、nemolizumab 60 mg群で初回投与日以降28日目以前及び29日目以降56日目以前に各1例、プラセボ群で29日目以降56日目以前に1例認められた。治験薬と関連ありの休薬に至った有害事象は、nemolizumab 30 mg群で29日目以降56日目以前に2

例、nemolizumab 60 mg群で29日目以降56日目以前に1例、プラセボ群で29日目以降56日目以前に1例認められた。

治験薬の減量に至った有害事象はいずれの群も認められなかった。

Part Aの注目すべき有害事象の内、AD（悪化又は再燃を含む）の発現割合は、nemolizumab 30 mg群では、それぞれ1.3%（1/77例）、1.3%（1/76例）、0%、0%、nemolizumab 60 mg群では、それぞれ1.3%（1/76例）、2.6%（2/76例）、0%、0%、プラセボ群では、いずれも0%であった。治験薬と関連ありのAD（悪化又は再燃を含む）の発現割合は、nemolizumab 30 mg群では、それぞれ1.3%（1/77例）、0%、0%、0%、nemolizumab 60 mg群では、それぞれ1.3%（1/76例）、2.6%（2/76例）、0%、0%であった。

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、nemolizumab 30 mg群では、それぞれ6.5%（5/77例）、5.3%（4/76例）、1.4%（1/74例）、2.8%（2/72例）、nemolizumab 60 mg群では、それぞれ2.6%（2/76例）、5.3%（4/76例）、0%、2.6%（2/76例）、プラセボ群では、0%、0%、1.3%（1/76例）、0%であった。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、nemolizumab 30 mg群では、それぞれ3.9%（3/77例）、5.3%（4/76例）、1.4%（1/74例）、2.8%（2/72例）、nemolizumab 60 mg群では、それぞれ1.3%（1/76例）、5.3%（4/76例）、0%、0%、プラセボ群では、いずれも0%であった。

AD（悪化又は再燃を含む）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の発現割合は、治験薬との因果関係にかかわらず、いずれの群も各時期で同程度であった。また、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）の発現割合は、治験薬との因果関係にかかわらず、いずれの群も各時期で同程度であった。

2.7.4.2.1.4 長期投与時の安全性

M525101-04試験、M525101-11試験は、nemolizumabをPart Aで16週間投与後、52週間の長期投与を継続するPart Bへ移行する試験デザインとした。

2.7.4.2.1.4.1 小児ADそう痒

(1) M525101-04試験

1) Nemolizumab投与期間の発現状況（Part A/B）

Part A/Bの時期別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-48、時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を表 2.7.4-49に示した。

時期別の有害事象の発現割合は、初回投与日以降85日目以前、86日目以降169日目以前、170日目以降253日目以前、254日目以降337日目以前、338日目以降421日目以前、422日目以降、フォローアップ（以下、FU）期間（以下同順）に分けて集計した。なお、プラセボ/nemolizumab群の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。

有害事象の発現割合は、nemolizumab群では、それぞれ52.8%（47/89例）、56.8%（50/88例）、58.6%（51/87例）、48.3%（42/87例）、40.5%（34/84例）、26.7%（12/45例）、32.2%（28/87例）であり、初回投与日以降253日目までは同様であったが、その後次第に低下した。

この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、初回投与日以降85日目以前が16.9%（15/89例）と最も高く、それ以降は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）と低下した。

重篤な有害事象は、初回投与日以降85日目以前に2例、86日目以降169日目以前に1例、422日目以降に1例認められたが、いずれも中等度であり、422日目以降の1例を除いてはいずれも治験薬と関連なしであった。治験薬と関連ありの1例は膿痂疹であり、回復した（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.6.1.2.3、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例認められ、この内、治験薬と関連ありの有害事象は2例であった。治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

注目すべき有害事象では、ADの悪化の発現割合は、それぞれ5.6%（5/89例）、5.7%（5/88例）、2.3%（2/87例）、2.3%（2/87例）、1.2%（1/84例）、2.2%（1/45例）、1.1%（1/87例）であった。この内、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、170日目以降治験完了時まで0%であった。

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、それぞれ6.7%（6/89例）、2.3%（2/88例）、4.6%（4/87例）、253日目以降治験完了時まで0%であった。この内、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、それぞれ6.7%（6/89例）、0%、3.4%（3/87例）、それ以降治験完了時まで0%であった。

その他の注目すべき有害事象として、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）の発現割合は、すべて治験薬と関連ありで、それぞれ3.4%（3/89例）、1.1%（1/88例）、2.3%（2/87例）、1.1%（1/87例）、0%、0%、0%であった。喘息の発現割合は、それぞれ0%、0%、0%、0%、0%、2.2%（1/45例）、0%であり、ほとんど発現しなかった。皮膚感染症の発現割合は、それぞれ12.4%（11/89例）、14.8%（13/88例）、11.5%（10/87例）、6.9%（6/87例）、8.3%（7/84例）、11.1%（5/45例）、6.9%（6/87例）であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象は、それぞれ3.4%（3/89例）、0%、1.1%（1/87例）、1.1%（1/87例）、0%、2.2%（1/45例）、0%であった。皮膚以外の感染症の発現割合は、それぞれ15.7%（14/89例）、13.6%（12/88例）、19.5%（17/87例）、14.9%（13/87例）、13.1%（11/84例）、4.4%（2/45例）、16.1%（14/87例）であり、ほとんど変化はなかった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、それぞれ0%、0%、0%、1.1%（1/87例）、0%、0%、0%であった。

2) 60 mg/bodyに切り替えた被験者の安全性

投与開始44週後（Visit 14）に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週後以降は、nemolizumab 60 mg/bodyを投与した。Nemolizumabの用量を60 mg/bodyへ切り替えた被験者で発現した有害事象を表 2.7.4-50に示した。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 60 mg/bodyへ切り替えた後、有害事象は4例9件に認められた。内訳は、2例のCOVID-19以外はすべて各1例で、ざ瘡、外耳炎、靭帯

捻挫（2件）、汗疹、膿痂疹及びワクチン接種合併症であった。中等度のCOVID-19以外はいずれも軽度であり、いずれも治験薬と関連なしであった。転帰はざ瘡（軽快）以外は回復した。

2.7.4.2.1.4.2 PN

(1) M525101-11試験

1) Nemolizumab投与期間の発現状況（Part A/B）

M525101-11試験のPart A/Bの時期別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-51に、時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を表 2.7.4-52に示した。

時期別の有害事象の発現割合は、初回投与日以降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（以下同順）に分けて集計した。なお、プラセボ/30 mg群及びプラセボ/60 mg群の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。

a) Nemolizumab 30 mg投与群

Nemolizumab 30 mg投与群の有害事象の発現割合は、初回投与日以降28日目以前が33.9%（38/112例）であり、337日目までは、それぞれ48.6%（54/111例）、47.7%（51/107例）、41.1%（44/107例）、46.7%（49/105例）と高く、それ以降は33.3%（34/102例）、32.3%（21/65例）、23.4%（26/111例）と低下した。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、それぞれ9.8%（11/112例）、18.9%（21/111例）、14.0%（15/107例）、11.2%（12/107例）、11.4%（12/105例）、2.9%（3/102例）、7.7%（5/65例）、0%であった。

重篤な有害事象の発現割合は、初回投与日以降28日目以前からFU期間までの各時期で0.9%～2.0%であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ2.7%（3/112例）、1.8%（2/111例）、0.9%（1/107例）、0.9%（1/107例）、0%、1.0%（1/102例）、0%、0%であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、初回投与日以降28日目以前及び29日目以降85日目以前に各1例（0.9%）認められた。治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、それぞれ0%、3.6%（4/111例）、1.9%（2/107例）、1.9%（2/107例）、1.0%（1/105例）、0%、3.1%（2/65例）、0%であり、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、それぞれ0%、1.8%（2/111例）、0.9%（1/107例）、0.9%（1/107例）、1.0%（1/105例）、0%、3.1%（2/65例）、0%であった。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、AD（悪化又は再燃を含む）は、初回投与日以降28日目以前及び29日目以降85日目以前に各0.9%（1例）認められ、この内、初回投与日以降28日目以前の1例は、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の発現割合は、それぞれ4.5%（5/112例）、3.6%（4/111例）、4.7%（5/107例）、2.8%（3/107例）、1.9%（2/105例）、1.0%（1/102例）、1.5%（1/65例）、0%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2.7%（3/112例）、3.6%（4/111例）、3.7%（4/107例）、0.9%（1/107例）、

0%、0%、1.5%（1/65例）、0%であり、同様であった。

また、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）の発現割合及び治験薬と関連ありのこれらの有害事象の発現割合は、治験期間を通じてほぼ一定であった。

b) Nemolizumab 60 mg投与群

Nemolizumab 60 mg投与群の有害事象の発現割合は、それぞれ24.8%（28/113例）、49.6%（56/113例）、60.6%（66/109例）、45.4%（49/108例）、42.5%（45/106例）、39.2%（40/102例）、25.0%（17/68例）、25.7%（28/109例）であり、86日目以降169日目以前が特に高かった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、それぞれ8.8%（10/113例）、14.2%（16/113例）、11.9%（13/109例）、12.0%（13/108例）、7.5%（8/106例）、4.9%（5/102例）、7.4%（5/68例）、3.7%（4/109例）であり、29日目以降85日目以前が最も高かった。

重篤な有害事象の発現割合は、初回投与日以降28日目以前からFU期間までの各時期で0%～3.8%であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、86日目以降169日目以前で1例（0.9%）及びFU期間に1例（0.9%）認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ0%、1.8%（2/113例）、1.8%（2/109例）、0%、0.9%（1/106例）、0%、0%、0%であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、29日目以降85日目以前で2例（1.8%）、86日目以降169日目以前で1例（0.9%）認められた。治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、それぞれ1.8%（2/113例）、1.8%（2/113例）、2.8%（3/109例）、0.9%（1/108例）、0.9%（1/106例）、0%、0%、0%であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、初回投与日以降28日目以前に1例（0.9%）、29日目以降85日目以前に2例（1.8%）、86日目以降169日目以前に1例（0.9%）、170日目以降253日目以前に1例（0.9%）認められた。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、AD（悪化又は再燃を含む）の発現割合は、初回投与日以降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日目以前でそれぞれ0.9%（1/113例）、2.7%（3/113例）、2.8%（3/109例）、0.9%（1/108例）であり、254日目以降は0%であった。この内、治験薬と関連ありのAD（悪化又は再燃を含む）の発現割合は、それぞれ0.9%（1/113例）、1.8%（2/113例）、0.9%（1/109例）、0.9%（1/108例）であり、254日目以降は0%であった。AD（悪化又は再燃を含む）の発現割合は、治験薬との因果関係にかかわらず、各時期で同様であった。

浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状の発現割合は、それぞれ2.7%（3/113例）、5.3%（6/113例）、3.7%（4/109例）、0.9%（1/108例）、0.9%（1/106例）、3.9%（4/102例）、4.4%（3/68例）、0%であった。この内、治験薬と関連ありの場合は、それぞれ1.8%（2/113例）、4.4%（5/113例）、1.8%（2/109例）、0.9%（1/108例）、0.9%（1/106例）、2.0%（2/102例）、4.4%（3/68例）、0%であった。浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状の発現割合は、治験薬との因果関係にかかわらず、29日目以降85日目以前及び422日目以降がやや高かった。

また、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］、喘息、皮膚感染症、皮膚以外の感染症）の発現割合及び治験薬と関連ありのこれらの有害事象の発現割合は、治験期間を通じてほぼ一定であった。

2.7.4.2.1.5 死亡

いずれの試験も、死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象

M525101-04試験、M525101-11試験及びSPR.115828試験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。成人ADそう痒の重篤な有害事象は表 2.7.4-53に示した。

2.7.4.2.1.6.1 小児ADそう痒

(1) M525101-03試験

重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4-31）。

(2) M525101-04試験

Part Aでは重篤な有害事象はnemolizumab群で2例2件（アトピー性皮膚炎及び虫垂炎各1件）認められ、プラセボ群では認められなかった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は認められなかった。転帰はいずれも回復であった。

Part A/Bでは重篤な有害事象は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、Part Bの転帰は軽快であった。また、膿痂疹が認められた1例では、最終投与日の8日後に発現し、発現45日後に回復したが、治験薬と関連ありと判定された（5.3.5.1-1 表12-11）。

2.7.4.2.1.6.2 PN

(1) M525101-11試験

Part Aでは重篤な有害事象は、nemolizumab 30 mg群で2例2件（不安定狭心症及び椎間板突出各1件）、nemolizumab 60 mg群で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）、プラセボ群で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）認められた。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は認められなかった。プラセボ群のリンパ腫を除き、転帰は回復又は軽快であった。

Part A/Bでは重篤な有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群で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投与群で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）認められた。治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群では認められず、nemolizumab 60 mg投与群で2例3件（肝障害の1例、並びに肺水腫及び肺障害の1例）認められた。肝障害を発

現した被験者は同時期にエプスタイン・バーウイルス感染を発現していたが、どちらも回復した。肺水腫及び肺障害を同時にFU期間に発現した被験者も、転帰はどちらも回復した。

(2) SPR.115828試験

重篤な有害事象は、nemolizumab群で4例5件（乾癬様皮膚炎、貨幣状湿疹、膀胱結石、線維筋痛及び鎖骨骨折各1件）、プラセボ群で3例6件（神経皮膚炎4件、背部痛及び脊椎骨折各1件）認められた。この内、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1件のみであり、転帰は回復であった。

表 2.7.4-21 その他の重篤な有害事象（M525101-04試験、M525101-11試験、SPR.115828試験）

投与群	被験者識別コード（人種）	性別	年齢(歳)	有害事象*1	発現日*2	持続期間*3	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
M525101-04試験（小児ADそう痒）											
Part A											
Nemolizumab	[redacted]（アジア人）	男性	1[redacted]	アトピー性皮膚炎	84	228	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
Nemolizumab	[redacted]（アジア人）	男性	1[redacted]	虫垂炎	76	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
Part B											
Nemolizumab	[redacted]（アジア人）	男性	1[redacted]	アトピー性皮膚炎	123	–	関連なし	中等度	重篤	なし	軽快
Nemolizumab	[redacted]（アジア人）	男性	9	膿痂疹	450	46	関連あり	中等度	重篤	非該当	回復
M525101-11試験（PN）											
Part A											
Nemolizumab 60 mg	[redacted]*4（アジア人）	男性	6[redacted]	心筋梗塞	113	–	関連なし	中等度	重篤	中止	軽快
	[redacted]*4（アジア人）	女性	4[redacted]	成長ホルモン欠乏症	62	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
	[redacted]*4（アジア人）	男性	6[redacted]	白内障	73	112	関連なし	軽度	重篤	なし	回復
Nemolizumab 30 mg	[redacted]*5（アジア人）	男性	7[redacted]	不安定狭心症	53	135	関連なし	軽度	重篤	なし	回復
	[redacted]*5（アジア人）	女性	4[redacted]	椎間板突出	24	57	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
プラセボ	[redacted]*6（アジア人）	男性	5[redacted]	大腸ポリープ切除	71	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復
	[redacted]*6（アジア人）	男性	7[redacted]	白内障手術	41	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
	[redacted]*6（アジア人）	男性	7[redacted]	細菌性腸炎	8	50	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
	[redacted]（アジア人）	男性	5[redacted]	大動脈解離	62	–	関連なし	高度	重篤	中止	軽快
	[redacted]（アジア人）	女性	3[redacted]	リンパ腫	42	–	関連なし	中等度	重篤	中止	未回復
Part B											
Nemolizumab 60 mg/60 mg	[redacted]（アジア人）	男性	6[redacted]	COVID-19	134	43	関連なし	中等度	重篤	休薬	回復
	[redacted]（アジア人）	女性	6[redacted]	白内障手術	364	4	関連なし	軽度	重篤	なし	回復
	[redacted]（アジア人）	女性	7[redacted]	プリンツメタル狭心症	337	–	関連なし	中等度	重篤	なし	軽快
	[redacted]（アジア人）	男性	5[redacted]	急性心筋梗塞	414	–	関連なし	高度	重篤	なし	軽快
	[redacted]（アジア人）	男性	2[redacted]	肝障害	169	85	関連あり	高度	重篤	休薬	回復

表 2.7.4-21 その他の重篤な有害事象（M525101-04試験、M525101-11試験、SPR.115828試験）（続き）

投与群	被験者識別コード（人種）	性別	年齢(歳)	有害事象*1	発現日*2	持続期間*3	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
Part B（続き）											
Nemolizumab 30 mg/30 mg	[redacted]（アジア人）	女性	4[redacted]	大腿骨頚部骨折	423	111	関連なし	高度	重篤	なし	回復
	[redacted]（アジア人）	男性	5[redacted]	ネフローゼ症候群	365	–	関連なし	軽度	重篤	中止	軽快
	[redacted]（アジア人）	女性	4[redacted]	ホジキン病	139	302	関連なし	中等度	重篤	中止	回復
	[redacted]（アジア人）	男性	6[redacted]	脳出血	221	75	関連なし	高度	重篤	中止	後遺症あり
	[redacted]（アジア人）	女性	3[redacted]	神経性無食欲症	417	111	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
プラセボ /nemolizumab 60 mg	[redacted]（アジア人）	女性	6[redacted]	直腸癌	372	–	関連なし	中等度	重篤	中止	軽快
	[redacted]（アジア人）	女性	4[redacted]	膵炎	402	–	関連なし	高度	重篤	なし	軽快
	[redacted]（アジア人）	男性	6[redacted]	COVID-19	117	25	関連なし	中等度	重篤	非該当	回復
	[redacted]（アジア人）	男性	5[redacted]	腰部脊柱管狭窄症	395	17	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
プラセボ /nemolizumab 30 mg	[redacted]（アジア人）	男性	7[redacted]	入院	151	119	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
	[redacted]（アジア人）	男性	7[redacted]	腸炎	337	13	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
				肋骨骨折	410	61	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
	[redacted]（アジア人）	女性	2[redacted]	睡眠時無呼吸症候群	395	–	関連なし	軽度	重篤	なし	未回復
	[redacted]（アジア人）	男性	6[redacted]	咽頭ポリープ	126	77	関連なし	軽度	重篤	なし	回復
FU期間											
Nemolizumab 60 mg/60 mg	[redacted]（アジア人）	男性	5[redacted]	肺水腫	104	83	関連あり	中等度	重篤	非該当	回復
				肺障害	104	139	関連あり	中等度	重篤	非該当	回復
	[redacted]（アジア人）	男性	6[redacted]	直腸癌	485	–	関連なし	高度	重篤	非該当	未回復
	[redacted]（アジア人）	男性	7[redacted]	処置後出血	496	2	関連なし	高度	重篤	非該当	回復
Nemolizumab 30 mg/30 mg	[redacted]（アジア人）	男性	6[redacted]	心筋症	71	–	関連なし	中等度	重篤	非該当	未回復
プラセボ /nemolizumab 60 mg	[redacted]（アジア人）	女性	6[redacted]	胆嚢切除	456	30	関連なし	中等度	重篤	非該当	回復

表 2.7.4-21 その他の重篤な有害事象（M525101-04試験、M525101-11試験、SPR.115828試験）（続き）

投与群	被験者識別コード（人種）	性別	年齢(歳)	有害事象*1	発現日*2	持続期間*3	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
SPR.115828試験（PN）											
Nemolizumab	[redacted]（白人）	男性	4[redacted]	乾癬様皮膚炎	64	8	関連あり	高度	重篤	なし	回復
				貨幣状湿疹	92	47	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
	[redacted]（白人）	男性	7[redacted]	膀胱結石	91	5	関連なし	高度	重篤	なし	回復
	[redacted]（白人）	女性	7[redacted]	線維筋痛	12	–	関連なし	高度	重篤	なし	未回復
	[redacted]（白人）	男性	7[redacted]	鎖骨骨折	116	–	関連なし	高度	重篤	なし	未回復
プラセボ	[redacted]（白人）	女性	7[redacted]	背部痛	50	80	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
				脊椎骨折	56	–	関連なし	中等度	重篤	休薬	未回復
				神経皮膚炎	112	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
	[redacted]（白人）	男性	7[redacted]	神経皮膚炎	5	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
				神経皮膚炎	72	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
	[redacted]（白人）	女性	5[redacted]	神経皮膚炎	60	–	関連なし	軽度	重篤	中止	未回復

FU：follow up
*1：M525101-04試験：MedDRA/J Ver.23.0、M525101-11試験：MedDRA/J Ver.23.1、SPR.115828試験：MedDRA/J Ver.19.0
*2：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）
*3：持続期間は、発現日を1日目として、転帰日／転帰確認日までの日数を算出（日）
*4：Part Bではnemolizumab 60 mg/60 mg
*5：Part Bではnemolizumab 30 mg/30 mg
*6：Part Bではプラセボ/ nemolizumab 30 mg
5.3.5.1-1 表12-11、Listing 16.2.4.1、5.3.5.1-2 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.2、Listing 16.2.7.4.2及びListing 16.2.7.4.3、5.3.5.1-3 表12-8から改変

2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象

M525101-03試験のその他の重要な有害事象の発現状況を表 2.7.4-54、M525101-04試験の発現状況を表 2.7.4-55及び表 2.7.4-56、M525101-11試験の発現状況を表 2.7.4-61及び表 2.7.4-62、SPR.115828試験の発現状況を表 2.7.4-67及び表 2.7.4-68に示した。成人ADそう痒のその他の重要な有害事象の発現状況は、表 2.7.4-69及び表 2.7.4-70に示した。

2.7.4.2.1.7.1 治験薬投与の中止、減量又は休薬に至った有害事象

2.7.4.2.1.7.1.1 小児ADそう痒

(1) M525101-04試験

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（表 2.7.4-13）。Part Aの治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab群では4.3%（2/46例）、プラセボ群では0%であった。Nemolizumab群の治験薬の休薬に至った有害事象は、

アトピー性皮膚炎及び紅斑（各1例）であり、紅斑は治験薬と関連ありで、転帰は回復であった（5.3.5.1-1 表12-12）。

Part A/Bの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で紅斑が1.1%（1/89例）であり、治験薬と関連ありで、転帰は未回復であった。治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で4.5%（4/89例）であり、その内訳はアトピー性皮膚炎、紅斑、発疹及び血中クレアチニン増加（各1例）であった。いずれも重症度は軽度であった。この内、治験薬と関連ありの休薬に至った有害事象の発現割合は2.2%（2/89例）で、紅斑及び発疹（各1例）であり、いずれも回復した（表 2.7.4-14、5.3.5.1-1 表12-12）。

Part A/Bで治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.7.1.2 PN

(1) M525101-11試験

Part Aで治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で5.2%（4/77例）、nemolizumab 60 mg群で3.9%（3/76例）、プラセボ群で2.6%（2/76例）であった（表 2.7.4-15）。Nemolizumab 30 mg群で治験薬の投与中止に至った有害事象は、皮膚炎及び神経皮膚炎（各2例）、皮膚剥脱及び紅斑（各1例）であり、この内、皮膚炎及び皮膚剥脱（各1例）は治験薬と関連あり、皮膚炎は軽快、皮膚剥脱は回復であった。Nemolizumab 60 mg群では、心筋梗塞、全身性剥脱性皮膚炎及び紅斑（各1例）であり、この内、全身性剥脱性皮膚炎及び紅斑（各1例）は治験薬と関連あり、いずれも未回復であった。プラセボ群では、大動脈解離及びリンパ腫（各1例）であり、いずれも治験薬と関連なしであった。

治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で5.2%（4/77例）、nemolizumab 60 mg群で2.6%（2/76例）、プラセボ群で1.3%（1/76例）であった。Nemolizumab 30 mg群で治験薬の休薬に至った有害事象は、貨幣状湿疹、手皮膚炎、爪肥厚、表皮肥厚、神経皮膚炎、蜂巣炎（各1例）であり、この内、貨幣状湿疹、手皮膚炎、爪肥厚及び表皮肥厚（各1例）は治験薬と関連あり、貨幣状湿疹は軽快、その他は回復であった。Nemolizumab 60 mg群では、紅斑及び湿疹（各1例）であり、この内、湿疹（1例）は治験薬と関連あり、湿疹は軽快、紅斑は回復した。プラセボ群では、原発性胆汁性胆管炎（1例）であり、治験薬と関連ありで、転帰は軽快であった（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認められなかった。

Part A/Bで治験薬の投与中止に至った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4.4%（5/113例）であった（表 2.7.4-16）。Nemolizumab 30 mg投与群で治験薬の投与中止に至った有害事象は、皮膚炎及び神経皮膚炎（各2例）、ネフローゼ症候群、皮膚剥脱、ホジキン病、脳出血及び紅斑（各1例）であり、この内、皮膚炎及び皮膚剥脱（各1例）は治験薬と関連あり、脳出血は回復したが後遺症ありで、他は、回復又は軽快であった。Nemolizumab 60 mg投与群では、心筋梗塞、全身性剥脱性皮膚炎、紅斑、咽頭浮腫及び直腸癌（各1例）であり、この内、全身性剥脱性皮膚炎、紅斑及び咽頭浮腫（各1例）は治験薬と関連あり、転帰は心筋梗塞及び直腸癌が軽快となった以外はいずれも未回復であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.2.3.1）。

治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で8.9%（10/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で6.2%（7/113例）であった。Nemolizumab 30 mg投与群で治験薬の休薬に至った有害事象は、貨幣状湿疹及び肝機能異常（各2例）、手皮膚炎、爪肥厚、表皮肥厚、神経皮膚炎、湿疹、中毒性皮疹、びまん性脱毛症、蜂巣炎、バセドウ病及び関節痛（各1例）であり、この内、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は治験薬と関連あり、びまん性脱毛症、バセドウ病及び関節痛が未回復である以外は、回復又は軽快であった。Nemolizumab 60 mg投与群では、紅斑（3例）、COVID-19、熱傷、皮膚潰瘍、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）であり、この内、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は治験薬と関連ありで、回復又は軽快であった。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（5.3.5.1-3 Table 14.3.2.3.1）。

Part A/Bで治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

(2) SPR.115828試験

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（表 2.7.4-32及び表 2.7.4-33）。Nemolizumab群で治験薬の投与中止に至った有害事象は、神経皮膚炎（1例）、蕁麻疹（1例）であり、いずれも治験薬と関連ありであった（5.3.5.1-2 Table 43）。プラセボ群では、神経皮膚炎（1例）、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なしであった。

Nemolizumab群で治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4-32）。プラセボ群で治験薬の休薬に至った有害事象は、脊椎骨折（1例）であり、治験薬と関連なしであった（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.4.2及びListing 16.2.7.4.3）。

2.7.4.2.1.7.2 注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.7.2.1 小児ADそう痒

小児ADそう痒では、注目すべき有害事象として、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）、喘息、ADの悪化、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、皮膚感染症、皮膚以外の感染症及び治験薬からの感染病原体感染の疑いを設定した。なお、M525101-03試験では、上記の内、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及び皮膚以外の感染症は、注目すべき有害事象には設定せず、CPK上昇を注目すべき有害事象に設定した（表 2.7.4-28）。

(1) 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）

1) M525101-03試験

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）の有害事象は認められなかった（表 2.7.4-31）。

2) M525101-04試験

Part Aの注射関連の反応（注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む）に関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0%であった

（表 2.7.4-13）。Nemolizumab群でみられた有害事象は、頭痛（1例）であり、治験薬と関連ありと判定され、回復した（表 2.7.4-55、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.4）。

Part A/Bの注射関連の反応（注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む）に関する有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で4.5%（4/89例）であった（表 2.7.4-14）。有害事象の内訳は、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、いずれの事象も治験薬と関連ありと判定され、紅斑の1例が未回復であった以外は、いずれも回復した（表 2.7.4-56、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.4）。

(2) 喘息

1) M525101-03試験

喘息の有害事象は認められなかった（表 2.7.4-31）。

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（表 2.7.4-13）。

Part A/Bの喘息の有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で1.1%（1/89例）であり（表 2.7.4-14）、治験薬と関連なしであった（表 2.7.4-56）。

(3) ADの悪化

1) M525101-03試験

ADの悪化の有害事象は認められなかった（表 2.7.4-31）。

2) M525101-04試験

Part AのADの悪化の有害事象の発現割合は、nemolizumab群で10.9%（5/46例）、プラセボ群で11.6%（5/43例）であった（表 2.7.4-13）。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab群で2.2%（1/46例）であり、回復した（5.3.5.1-1 Table 14.3.2.4）。プラセボ群では治験薬と関連ありの有害事象は認められなかった（表 2.7.4-55）。

ADの悪化では、症状の詳細を調査した。Nemolizumab群では5例中3例が「症状の特徴が変化している」であったのに対し、プラセボ群では5例中5例で「悪化する頻度が増加した」であった。発現部位（重複集計）は上肢、下肢及び体幹であり、nemolizumab群で5例中それぞれ1例、3例及び4例、プラセボ群で5例中4例、4例及び3例であった。全例で皮疹の拡大又は新生が認められ、nemolizumab群の1例が治験薬と関連あり、プラセボ群は治験薬と関連なしであった。Nemolizumab群の2例を除き、皮疹のかゆみが認められ、nemolizumab群の1例が治験薬と関連あり、プラセボ群は治験薬と関連なしであった。Nemolizumab群では5例中3例、プラセボ群では5例中4例に浮腫性紅斑の新生又は増加が認められ、すべて治験薬と関連なしであった。また、鱗屑又は落屑が認められたのは、各群3例であり、この内、nemolizumab群の1例のみが治験薬と関連ありであった（表 2.7.4-57、表 2.7.4-58）。

Part A/BのADの悪化の有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で16.9%（15/89例）であった（表 2.7.4-14）。この内、治験薬と関連ありの有害事象は2.2%（2/89例）で、い

ずれも回復した（表 2.7.4-56、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.4）。

Nemolizumab投与群では15例中8例が「ADが悪化する頻度が増加した」であった。発現部位（重複集計）はPart Aと同様に上肢、下肢及び体幹が多く、nemolizumab投与群で15例中それぞれ8例、11例及び9例であった。この内、上肢及び下肢各1例が治験薬と関連ありであった。全例で皮疹の拡大又は新生が認められ、この内、2例が治験薬と関連ありであった。皮疹のかゆみは13例に認められ、この内、2例が治験薬と関連ありであった。浮腫性紅斑の新生又は増加が認められたのは、nemolizumab投与群では15例中7例であり、いずれも治験薬との関連はなかった。鱗屑又は落屑が認められたのは、nemolizumab投与群が8例であり、この内、2例が治験薬と関連ありと判定された（表 2.7.4-59、表 2.7.4-60）。

(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

1) M525101-03試験

本試験では、注目すべき有害事象として設定しなかった。

2) M525101-04試験

Part A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有害事象の発現割合は、nemolizumab群で6.5%（3/46例）、プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-13）。Nemolizumab群の有害事象は、紅斑（3例）であり、治験薬と関連ありと判定され、回復した（表 2.7.4-55、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.4）。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の詳細を調査した。Nemolizumab群3例の発現部位（重複集計）は、上肢2例、下肢2例及び体幹3例であった。皮疹の拡大又は新生が3例中2例で認められた。この内、1例で皮疹のかゆみが認められた。浮腫性紅斑の新生又は増加が2例、鱗屑又は落屑が2例に認められた（表 2.7.4-57、表 2.7.4-58）。

Part A/B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有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で12.4%（11/89例）であった（表 2.7.4-14）。有害事象の内訳は、紅斑が7.9%（7/89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が各1.1%（1/89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、重症度は紅斑（3例）が中等度、それ以外の6例が軽度であった。治験薬と関連ありの有害事象の転帰は、紅斑（1例）の未回復を除き、すべて回復した（表 2.7.4-56、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.4）。

発現部位は体幹が11例中（重複集計）10例と最も多く、次いで、下肢、上肢及び頭頚部がそれぞれ8例、6例及び3例であった。この内、体幹9例、下肢6例、上肢5例及び頭頚部2例が治験薬と関連ありであった。皮疹の拡大又は新生が11例中10例で認められ、この内、8例は治験薬と関連ありであった。皮疹のかゆみは4例で認められ、この内2例が治験薬と関連ありであった。11例中9例に浮腫性紅斑の新生又は増加、7例に鱗屑又は落屑が認められ、この内、浮腫性紅斑の新生又は増加が認められた7例、鱗屑又は落屑が認められた7例全例が治験薬と関連ありであった（表 2.7.4-59、表 2.7.4-60）。

(5) 皮膚感染症

1) M525101-03試験

皮膚感染症の有害事象は、0.5 mg/kg群では認められなかった。1.0 mg/kg群では、伝染性軟属腫が1例認められ、治験薬と関連なしであった（表 2.7.4-31及び表 2.7.4-54）。

2) M525101-04試験

Part Aの皮膚感染症の有害事象の発現割合は、nemolizumab群で15.2%（7/46例）、プラセボ群で18.6%（8/43例）であった（表 2.7.4-13）。Nemolizumab群で複数例に認められた有害事象は、膿痂疹が6.5%（3/46例）であり、プラセボ群では、膿痂疹が7.0%（3/43例）、毛包炎及び爪囲炎が各4.7%（2/43例）であった。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（表 2.7.4-55、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.4）。

Part A/Bの皮膚感染症の有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で37.1%（33/89例）であった（表 2.7.4-14）。Nemolizumab投与群で複数例に認められた有害事象は、膿痂疹が15.7%（14/89例）、毛包炎が6.7%（6/89例）、爪囲炎、皮膚乳頭腫及び麦粒腫が各3.4%（3/89例）、帯状疱疹、伝染性軟属腫、外耳炎及びカポジ水痘様発疹が各2.2%（2/89例）であった。重症度は膿痂疹（2例）が中等度で、それ以外は軽度であり、未回復の2例を除いて回復した。爪囲炎、皮膚乳頭腫を発現した各3例はいずれも軽度で、各1例を除き回復した。麦粒腫を発現した3例はいずれも軽度であり、未回復の1例を除き回復した。皮膚細菌感染及びマラセチア感染（各1例）の重症度は中等度であったが、治験薬と関連なしで、いずれも回復した。それ以外の有害事象の重症度は軽度であった。未回復の6例はいずれも治験薬と関連なしであった。治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab投与群で膿痂疹が2.2%（2/89例）、帯状疱疹、伝染性軟属腫及び口角口唇炎が各1.1%（1/89例）であった。（表 2.7.4-56、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.4）。

(6) 皮膚以外の感染症

1) M525101-03試験

本試験では、注目すべき有害事象として設定しなかった。

2) M525101-04試験

Part Aの皮膚以外の感染症の有害事象の発現割合は、nemolizumab群で21.7%（10/46例）、プラセボ群で11.6%（5/43例）であった（表 2.7.4-13）。Nemolizumab群で複数例に認められた有害事象は、上咽頭炎が6.5%（3/46例）、胃腸炎が4.3%（2/46例）であり、プラセボ群では、上咽頭炎が7.0%（3/43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（表 2.7.4-55）。

Part A/Bの皮膚以外の感染症の有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で58.4%（52/89例）であった（表 2.7.4-14）。Nemolizumab投与群で複数例に認められた有害事象は、上咽頭炎が25.8%（23/89例）、COVID-19が23.6%（21/89例）、胃腸炎が7.9%（7/89例）、咽頭炎が4.5%（4/89例）、気管支炎、結膜炎、ウイルス性胃腸炎、中耳炎、耳下腺炎及び副鼻腔炎が各2.2%（2/89例）であった。治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab投与群で耳下腺炎が1.1%（1/89例）であり、重症度は軽度で、回復した

（表 2.7.4-56、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.4）。

(7) 治験薬からの感染病原体感染の疑い

M525101-03試験及びM525101-04試験ともに、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認められなかった（表 2.7.4-31、表 2.7.4-13及び表 2.7.4-14）。

2.7.4.2.1.7.2.2 PN

PNでは、注目すべき有害事象として、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）、喘息、ADの悪化、浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状、皮膚感染症、皮膚以外の感染症及び治験薬からの感染病原体感染の疑いを設定した。なお、M525101-11試験では、ADの悪化は「AD（悪化又は再燃を含む）」として定義した。また、SPR.115828試験では、上記の内、浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状及び治験薬からの感染病原体感染の疑いは、注目すべき有害事象として定義せず、CPK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を注目すべき有害事象に設定した。なお、SPR.115828試験では、注射関連の反応は、「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）」と定義した（表 2.7.4-28）。

(1) 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）

1) M525101-11試験

Part Aの注射関連の反応（注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む）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2.6%（2/76例）、プラセボ群で0%であった（表 2.7.4-15）。有害事象の内訳は、nemolizumab 30 mg群で注射部位反応及び注射部位疼痛（各1例）、nemolizumab 60 mg群で注射部位反応、下痢、発熱及び嘔吐（各1例）であった。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）。

Part A/Bの注射関連の反応（注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む）の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で3.6%（4/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で4.4%（5/113例）であった（表 2.7.4-16）。Nemolizumab 30 mg投与群での注射関連の反応（注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む）に関する有害事象は、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。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。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投与群の咽頭浮腫の1例を除き、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（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）の有害事象の発現割合は、nemolizumab群で5.9%（2/34例）、プラセボ群で0%であった（表 2.7.4-67及び表 2.7.4-68）。Nemolizumab群の注射関連の反応（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）の有害事象は、乾癬様皮膚炎、発疹及び蕁麻疹（各1例）で

あった。いずれも治験薬と関連ありと判定された。

(2) 喘息

1) M525101-11試験

Part Aの喘息の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で0%、nemolizumab 60 mg群で1.3%（1/76例）、プラセボ群で0%であった（表 2.7.4-15）。Nemolizumab 60 mg群の有害事象は、喘息（1例）であり、治験薬と関連なしであった（表 2.7.4-61）。

Part A/Bの喘息の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で0%、nemolizumab 60 mg投与群で1.8%（2/113例）であった（表 2.7.4-16）。Nemolizumab 60 mg投与群の有害事象は、喘息（2例）であり、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）の有害事象は認められなかった（表 2.7.4-67）。

(3) AD（悪化又は再燃を含む）

1) M525101-11試験

Part AのAD（悪化又は再燃を含む）の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で2.6%（2/77例）、nemolizumab 60 mg群で3.9%（3/76例）、プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-15）。Nemolizumab 30 mg群の1例を除き、治験薬と関連ありであった。

AD（悪化又は再燃を含む）の詳細を調査した。Nemolizumab 30 mg群では2例中2例が「ADの悪化」、nemolizumab 60 mg群では3例中「AD（新規発現）」、「ADの悪化」及び「ADの再燃」が各1例であった。「ADの悪化」の内、nemolizumab 30 mg群では2例中「これまでの経過から予想できない重症度となった」が1例、「症状の特徴が変化している」が1例であり、nemolizumab 60 mg群の1例は「悪化する頻度が増加した」であった。この内、治験薬と関連ありと判定されたのは、nemolizumab 30 mg投与群で「これまでの経過から予測できない重症度となった」の1例及びnemolizumab 60 mg投与群の全例であった。

発現部位に特定の傾向は認められなかった。皮疹の拡大又は新生及び皮疹のかゆみは全例で認められ、nemolizumab 30 mg群の1例を除いてすべて治験薬と関連ありであった（表 2.7.4-63、表 2.7.4-64）。

Part A/BのAD（悪化又は再燃を含む）の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で1.8%（2/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で6.2%（7/113例）であった（表 2.7.4-16）。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。治験薬と関連ありのAD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）。

症状の詳細（重複集計）は、nemolizumab 30 mg投与群では2例中2例が「ADの悪化」、nemolizumab 60 mg投与群では7例中「AD（新規発現）」が1例、「ADの悪化」が2例、「ADの再燃」が4例であり、「ADの悪化」の内、nemolizumab 30 mg投与群では「これまでの経過から予想できない重症度となった」及び「症状の特徴が変化している」が各1

例、nemolizumab 60 mg投与群では「これまでの経過から予想できない重症度となった」、「悪化する頻度が増加した」及び「症状の特徴が変化している」が各1例であった。発現部位に特定の傾向は認められなかった。Nemolizumab 30 mg投与群の全例及びnemolizumab 60 mg投与群7例中6例で皮疹の拡大又は新生及び皮疹のかゆみが認められた。浮腫性紅斑の新生又は増加は、nemolizumab 30 mg投与群では2例中2例、nemolizumab 60 mg投与群では7例中1例に認められた。鱗屑又は落屑は、nemolizumab 30 mg投与群では2例中2例、nemolizumab 60 mg投与群では7例中5例に認められ、発現部位はnemolizumab 30 mg投与群では「辺縁のみ」及び「全体」が各1例、nemolizumab 60 mg投与群では5例全例が「全体」であった（表 2.7.4-65）。

この内、治験薬と関連ありと判定されたのは、nemolizumab 30 mg投与群は1例で、nemolizumab 60 mg投与群で5例であった。Nemolizumab 30 mg投与群の1例は「これまでの経過から予想できない重症度となった」であった。Nemolizumab 60 mg投与群の5例の内、「ADの悪化」が2例で「これまでの経過から予想できない重症度となった」、「悪化する頻度が増加した」及び「症状の特徴が変化している」が各1例であり、「ADの再燃」が2例であり、「AD（新規発現）」が1例であった。皮疹の拡大及び皮疹のかゆみは、nemolizumab 30 mg投与群の1例及びnemolizumab 60 mg投与群5例で治験薬との関連ありであった。浮腫性紅斑の新生又は増加の内、治験薬と関連ありと判定されたのは、nemolizumab 30 mg投与群では1例のみであった。鱗屑又は落屑は、nemolizumab 30 mg投与群の1例、nemolizumab 60 mg投与群では3例が治験薬との関連ありと判定され、発現部位はいずれも「全体」であった（表 2.7.4-66）。

2) SPR.115828試験

ADの悪化の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）であった（表 2.7.4-67及び表 2.7.4-68）。プラセボ群の有害事象は皮膚刺激（1例）であり、治験薬と関連ありであった。

(4) 浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状

1) M525101-11試験

Part Aの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群で13.0%（10/77例）、nemolizumab 60 mg群で7.9%（6/76例）、プラセボ群で1.3%（1/76例）であった（表 2.7.4-15）。Nemolizumab 30 mg群で複数例に認められた有害事象は、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、複数例に認められた有害事象はなかった（表 2.7.4-61）。

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10.4%（8/77例）、nemolizumab 60 mg群で5.3%（4/76例）、プラセボ群では認められなかった。Nemolizumab 30 mg群で複数例に認められた治験薬と関連ありの有害事象は、紅斑（4例）、湿疹（2例）であり、nemolizumab 60 mg群では、複数例に認められた治験薬と関連ありの有害事象はなかった（表 2.7.4-61）。

発現部位（重複集計）は、nemolizumab 30 mg群では下肢が9例と最も多く、次いで体幹が7例であった。Nemolizumab 60 mg群では上肢が5例と最も多く、次いで顔面・頚部及び下肢が各4例であった。プラセボ群では体幹が1例であった。皮疹の拡大又は新生が

nemolizumab 30 mg群では10例中9例、nemolizumab 60 mg群では6例中5例に認められ、この内、皮疹のかゆみはそれぞれ7例及び4例で認められた。浮腫性紅斑の新生又は増加は、nemolizumab 30 mg群では10例中8例、nemolizumab 60 mg群では6例中3例に認められ、鱗屑又は落屑は全例で認められた。プラセボ群の1例では、皮疹の拡大又は新生、皮疹のかゆみ及び浮腫性紅斑の新生又は増加は認められたが、鱗屑又は落屑は認められなかった（表 2.7.4-63、表 2.7.4-64）。

Part A/Bの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投与群で16.1%（18/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で13.3%（15/113例）であった（表 2.7.4-16）。Nemolizumab 30 mg投与群で複数例に認められた有害事象は、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）であった。Nemolizumab 60 mg投与群で複数例に認められた有害事象は、紅斑（7例）及び湿疹（5例）であった（表 2.7.4-62）。

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9.8%（11/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で10.6%（12/113例）であった。Nemolizumab 30 mg投与群で複数例に認められた治験薬と関連ありの有害事象は、紅斑及び湿疹（各4例）、貨幣状湿疹（2例）であった。Nemolizumab 60 mg投与群で複数例に認められた治験薬と関連ありの有害事象は、紅斑及び湿疹（各5例）であった（表 2.7.4-62）。

発現部位は、nemolizumab 30 mg投与群では上肢、下肢及び体幹、nemolizumab 60 mg投与群では上肢及び下肢が多かった。皮疹の拡大又は新生は、nemolizumab 30 mg投与群、nemolizumab 60 mg投与群でそれぞれ、18例中16例、15例中10例に認められ、この内、皮疹のかゆみはそれぞれ13例、8例で認められた。浮腫性紅斑の新生又は増加は、それぞれ13例、10例に認められ、鱗屑又は落屑はそれぞれ17例、13例に認められた（表 2.7.4-65、表 2.7.4-66）。

2) SPR.115828試験

浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状の有害事象は定義しなかった。

(5) 皮膚感染症

1) M525101-11試験

Part Aの皮膚感染症の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9.2%（7/76例）、プラセボ群で18.4%（14/76例）であった（表 2.7.4-15）。Nemolizumab 30 mg群で複数例に認められた有害事象は、毛包炎（4例）、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（表 2.7.4-61）。

皮膚感染症の内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で1.3%（1/77例）、nemolizumab 60 mg群で1.3%（1/76例）、プラセボ群で2.6%（2/76例）であった。有害事象の内訳は、nemolizumab 30 mg群で蜂巣炎（1例）、nemolizumab 60 mg群で毛包炎（1例）、プラセボ群で蜂巣炎及び麦粒腫（各1例）であった。

Part A/Bの皮膚感染症の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で20.5%（23/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で23.9%（27/113例）であった（表 2.7.4-16）。Nemolizumab 30 mg投与群で複数例に認められた有害事象は、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）であった。Nemolizumab 60 mg投与群で複数例に認められた有害事象は、毛包炎（10例）、外耳炎（5例）、蜂巣炎及び麦粒腫（各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）。

皮膚感染症の内、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3.6%（4/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で3.5%（4/113例）であった。治験薬と関連ありの有害事象の内訳は、nemolizumab 30 mg投与群で、蜂巣炎（2例）、毛包炎、外耳炎及び帯状疱疹（各1例）、nemolizumab 60 mg投与群で、毛包炎（2例）、蜂巣炎及び皮膚乳頭腫（各1例）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群で8.8%（3/34例）、プラセボ群で2.8%（1/36例）であった（表 2.7.4-67）。有害事象の内訳は、nemolizumab群で帯状疱疹、間擦疹、神経皮膚炎及び創傷感染（各1例）、プラセボ群で丹毒（1例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab群の間擦疹（1例）のみであった（表 2.7.4-68）。

(6) 皮膚以外の感染症

1) M525101-11試験

Part Aの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（表 2.7.4-15）。Nemolizumab 30 mg群で複数例に認められた有害事象は、気管支炎（2例）、nemolizumab 60 mg群では、上咽頭炎（2例）であった。プラセボ群で複数例に認められた有害事象はなかった（表 2.7.4-61）。

皮膚以外の感染症では、治験薬と関連ありの有害事象はなかった。

Part A/Bの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（表 2.7.4-16）。Nemolizumab 30 mg投与群で複数例に認められた有害事象は、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）であった。Nemolizumab 60 mg投与群で複数例に認められた有害事象は、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、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1.8%（2/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で2.7%（3/113例）であった。Nemolizumab 30 mg投与群で認められた治験薬と関連ありの有害事象は、膿痂疹性湿疹

及び創傷感染（各1例）であった。Nemolizumab 60 mg群で認められた治験薬と関連ありの有害事象は、咽頭炎、蓄膿及びエプスタイン・バーウイルス感染（各1例）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、いずれも回復した（5.3.5.1-3 Table 14.3.2.3.2）。

2) SPR.115828試験

皮膚以外の感染症の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）。有害事象の内訳は、nemolizumab群で鼻咽頭炎（5例）、気管支炎、インフルエンザ及び尿路感染（各1例）、プラセボ群で鼻咽頭炎（3例）、膀胱炎（2例）、尿路感染（1例）であった。

皮膚以外の感染症の内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab群で8.8%（3/34例）、プラセボ群で8.3%（3/36例）であった（表 2.7.4-68）。有害事象の内訳は、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。

(7) 治験薬からの感染病原体感染の疑い

1) M525101-11試験

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（表 2.7.4-15及び表 2.7.4-16）。

2) SPR.115828試験

治験薬からの感染病原体感染の疑いは定義しなかった。

2.7.4.2.1.8 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は、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（M525101-11試験ではAD［悪化又は再燃を含む］）」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（M525101-11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に設定した。M525101-04試験及びM525101-11試験では、上記の注目すべき有害事象以外にも皮膚症状が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。なお、特定の皮膚関連の有害事象には、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。

「特定の皮膚関連の有害事象」に該当するPTは、M525101-04試験では異汗性湿疹、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、脂漏性皮膚炎とした。M525101-11試験では上記に加え、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、びまん性脱毛症も含めた。

2.7.4.2.1.8.1 小児ADそう痒

M525101-04試験のPart Aの特定の皮膚関連の有害事象一覧を表 2.7.4-22、Part A/Bの特定の皮膚関連の有害事象一覧を表 2.7.4-23に示した。

Part Aの特定の皮膚関連の有害事象の発現割合は、nemolizumab群で8.7%（4/46例）、プラセボ群で2.3%（1/43例）であった。Nemolizumab群の有害事象は紅斑（3例）及び汗疹（2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群で6.5%（3/46例）でいずれも紅斑であり、プラセボ群では認められなかった。「特定の皮膚関連の有害事象」に該当するPTの内、注目すべき有害事象である「ADの悪化に該当しない浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状」に該当しなかった有害事象の発現割合は、nemolizumab群で4.3%（2/46例）、プラセボ群で2.3%（1/43例）であった。両群ともに、治験薬と関連ありの有害事象は認められなかった。Nemolizumab群でみられた有害事象は汗疹であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5.6.1）。

Part A/Bの特定の皮膚関連の有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で24.7%（22/89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投与群で13.5%（12/89例）であった。有害事象は紅斑が最も多く（nemolizumab投与群7例）、紅斑はすべて治験薬と関連ありで、重症度は軽度4例及び中等度3例、転帰は1例を除き回復であった（表 2.7.4-23、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.4）。「特定の皮膚関連の有害事象」に該当するPTの内、注目すべき有害事象である「ADの悪化に該当しない浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状」に該当しなかった有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で15.7%（14/89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、nemolizumab投与群で4.5%（4/89例）であった。有害事象は汗疹（5例）が最も多く、すべて治験薬と関連なしであった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5.6.2）。

表 2.7.4-22 特定の皮膚関連の有害事象一覧（M525101-04試験、Part A、SAF）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
Preferred Term	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
Overall	4 (8.7)	1 (2.3)	3 (6.5)	0
紅斑	3 (6.5)	1 (2.3)	3 (6.5)	0
汗疹	2 (4.3)	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_5_4_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted] [redacted] 16:09:15
MedDRA/J : medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF : safety analysis set、TEAE : treatment emergent adverse event
5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5.4.1から引用

表 2.7.4-23 特定の皮膚関連の有害事象一覧（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
Preferred Term	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
Overall	22 (24.7)	23 (25.8)	12 (13.5)	12 (13.5)
紅斑	7 (7.9)	8 (9.0)	7 (7.9)	7 (7.9)
汗疹	5 (5.6)	5 (5.6)	0	0
湿疹	3 (3.4)	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
貨幣状湿疹	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)
発疹	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
皮膚炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
異汗性湿疹	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
多形紅斑	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
丘疹	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
丘疹性皮疹	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
酒さ	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
脂漏性皮膚炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_5_4_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:09:39
5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5.4.2から引用

2.7.4.2.1.8.2 PN

M525101-11試験のPart Aでの特定の皮膚関連の有害事象一覧を表 2.7.4-24、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。

Part Aでの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。複数例にみられた有害事象は、nemolizumab 30 mg群で神経皮膚炎（7例）、湿疹（6例）、紅斑及び皮膚炎（各5例）、貨幣状湿疹（3例）及び手皮膚炎（2例）、nemolizumab 60 mg群で神経皮膚炎（6例）、紅斑（4例）及び湿疹（3例）であり、プラセボ群で神経皮膚炎（13例）、湿疹（3例）であった。この内、治験薬と関連ありの複数例にみられた有害事象は、nemolizumab 30 mg群で湿疹及び紅斑（各4例）、貨幣状

湿疹（3例）、神経皮膚炎及び皮膚炎（各2例）、nemolizumab 60 mg群で湿疹（3例）、神経皮膚炎及び紅斑（各2例）、プラセボ群は神経皮膚炎（5例）であった。「特定の皮膚関連の有害事象」に該当するPTの内、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」を除いた有害事象もまとめた（5.3.5.1-3Table 14.3.1.5.6.1）。

Part A/Bの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。Nemolizumab群で複数例にみられた有害事象は、nemolizumab 30 mg群で湿疹（23例）、貨幣状湿疹（10例）、紅斑（8例）、神経皮膚炎及び皮膚炎（各7例）、丘疹、水疱及び皮膚剥脱（各4例）、異汗性湿疹、皮脂欠乏性湿疹及び手皮膚炎（各3例）、皮膚乾燥、丘疹性皮疹、皮膚びらん及び乾皮症（各2例）、nemolizumab 60 mg群で湿疹（11例）、紅斑（10例）、神経皮膚炎（8例）、貨幣状湿疹（7例）、異汗性湿疹（4例）、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎及び皮膚潰瘍（各3例）、丘疹、汗疹、過角化、円形脱毛症及び発疹（各2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。複数例にみられた有害事象は、nemolizumab 30 mg群で湿疹（12例）、貨幣状湿疹（8例）、紅斑（5例）、丘疹（4例）、神経皮膚炎及び皮膚炎（各2例）であり、nemolizumab 60 mg群で湿疹（8例）、紅斑（7例）、貨幣状湿疹（6例）、神経皮膚炎（3例）、丘疹及び発疹（各2例）であった。最も発現割合の高い有害事象は、治験薬との因果関係にかかわらず、湿疹であった。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）。「特定の皮膚関連の有害事象」に該当するPTの内、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」を除いた有害事象もまとめた（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.6.2）。

表 2.7.4-24 特定の皮膚関連の有害事象一覧（M525101-11試験、Part A、SAF）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Drug		
	60mg (N=76)	30mg (N=77)	Placebo (N=76)	60mg (N=76)	30mg (N=77)	Placebo (N=76)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Overall	20 (26.3)	29 (37.7)	17 (22.4)	10 (13.2)	18 (23.4)	5 (6.6)
神経皮膚炎	6 (7.9)	7 (9.1)	13 (17.1)	2 (2.6)	2 (2.6)	5 (6.6)
湿疹	3 (3.9)	6 (7.8)	3 (3.9)	3 (3.9)	4 (5.2)	0
紅斑	4 (5.3)	5 (6.5)	1 (1.3)	2 (2.6)	4 (5.2)	0
皮膚炎	1 (1.3)	5 (6.5)	0	0	2 (2.6)	0
異汗性湿疹	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
貨幣状湿疹	0	3 (3.9)	0	0	3 (3.9)	0
汗疹	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
手皮膚炎	0	2 (2.6)	0	0	1 (1.3)	0
表皮肥厚	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
水疱	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_5_4_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted][redacted] 17:40:15

表 2.7.4-24 特定の皮膚関連の有害事象一覧（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Drug		
	60 mg (N=76)	30 mg (N=77)	Placebo (N=76)	60 mg (N=76)	30 mg (N=77)	Placebo (N=76)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
薬疹	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
皮膚乾燥	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
環状紅斑	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
結節性紅斑	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
爪肥厚	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
丘疹	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
皮膚亀裂	1 (1.3)	0	0	0	0	0
苔癬様角化症	1 (1.3)	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	0	1 (1.3)	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_5_4_1.sas Runtime: 20[redacted] 17:40:15
MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event
5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.4.1から引用

表 2.7.4-25 特定の皮膚関連の有害事象一覧（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Drug			
Preferred Term	60 mg [a] (N=113) n (%)	30 mg [a] (N=112) n (%)	60 mg Total [b] (N=113) n (%)	30 mg Total [b] (N=112) n (%)	60 mg [a] (N=113) n (%)	30 mg [a] (N=112) n (%)	60 mg Total [b] (N=113) n (%)	30 mg Total [b] (N=112) n (%)
Overall	48 (42.5)	60 (53.6)	52 (46.0)	62 (55.4)	29 (25.7)	32 (28.6)	31 (27.4)	34 (30.4)
湿疹	11 (9.7)	23 (20.5)	12 (10.6)	25 (22.3)	8 (7.1)	12 (10.7)	8 (7.1)	12 (10.7)
神経皮膚炎	8 (7.1)	7 (6.3)	15 (13.3)	12 (10.7)	3 (2.7)	2 (1.8)	6 (5.3)	4 (3.6)
紅斑	10 (8.8)	8 (7.1)	11 (9.7)	8 (7.1)	7 (6.2)	5 (4.5)	7 (6.2)	5 (4.5)
貨幣状湿疹	7 (6.2)	10 (8.9)	7 (6.2)	10 (8.9)	6 (5.3)	8 (7.1)	6 (5.3)	8 (7.1)
皮膚炎	3 (2.7)	7 (6.3)	3 (2.7)	7 (6.3)	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)
異汗性湿疹	4 (3.5)	3 (2.7)	4 (3.5)	4 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
皮脂欠乏性湿疹	3 (2.7)	3 (2.7)	3 (2.7)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
丘疹	2 (1.8)	4 (3.6)	2 (1.8)	4 (3.6)	2 (1.8)	4 (3.6)	2 (1.8)	4 (3.6)
水疱	1 (0.9)	4 (3.6)	1 (0.9)	4 (3.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
脂漏性皮膚炎	3 (2.7)	1 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.8)	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.9)	4 (3.6)	1 (0.9)	4 (3.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
汗疹	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)	0	0	0	0
手皮膚炎	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)	3 (2.7)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-25 特定の皮膚関連の有害事象の有害事象一覧（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Drug			
	60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]	60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]
	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚乾燥	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
過角化	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
皮膚潰瘍	3 (2.7)	0	3 (2.7)	0	0	0	0	0
円形脱毛症	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	0	0	0	0
薬疹	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
発疹	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0
紅斑性皮疹	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
皮膚びらん	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	0	0	0
乾皮症	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
表皮肥厚	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
皮膚嚢腫	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-25 特定の皮膚関連の有害事象の有害事象一覧（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Drug			
	60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]	60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]
	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
環状紅斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
多形紅斑	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
結節性紅斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
稗粒腫	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
爪の障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
爪肥厚	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
ばら色粃糠疹	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
紫斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
丘疹落屑性皮疹	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
皮膚亀裂	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
皮脂欠乏症	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
苔癬様角化症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
皮膚腫瘤	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
びまん性脱毛症	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_5_4_2.sas Runtime: 20[redacted] 17:41:20

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.4.2から引用

2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.9.1 小児ADそう痒

(1) M525101-03試験

SOCごとの有害事象の発現割合は、0.5 mg/kg群で「感染症および寄生虫症」42.9%（3/7例）、「臨床検査」28.6%（2/7例）、「胃腸障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮下組織障害」各14.3%（1/7例）、1.0 mg/kg群で「感染症および寄生虫症」50.0%（3/6例）、「傷害、中毒および処置合併症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」各33.3%（2/6例）であった（表2.7.6.1-7）。治験薬と関連ありの有害事象は認められなかった。

(2) M525101-04試験

Part AのSOCごとの有害事象の発現割合は、nemolizumab群で「感染症および寄生虫症」34.8%（16/46例）、「皮膚および皮下組織障害」26.1%（12/46例）、「傷害、中毒および処置合併症」17.4%（8/46例）の順で、プラセボ群で「感染症および寄生虫症」25.6%（11/43例）、「皮膚および皮下組織障害」23.3%（10/43例）、「胃腸障害」16.3%（7/43例）の順で高かった（5.3.5.1-1 表12-3）。

SOCごとの治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab群で「皮膚および皮下組織障害」8.7%（4/46例）、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「神経系障害」、「肝胆道系障害」及び「臨床検査」各2.2%（1/46例）、プラセボ群では「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」各2.3%（1/43例）であった。

Part A/BのSOCごとの有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で「感染症および寄生虫症」71.9%（64/89例）、「皮膚および皮下組織障害」53.9%（48/89例）、「傷害、中毒および処置合併症」36.0%（32/89例）の順で高かった（5.3.5.1-1 表12-5）。

SOCごとの治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で「皮膚および皮下組織障害」15.7%（14/89例）、「感染症および寄生虫症」5.6%（5/89例）、「臨床検査」4.5%（4/89例）の順で高かった。

2.7.4.2.1.9.2 PN

(1) M525101-11試験

Part AのSOCごとの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で「皮膚および皮下組織障害」44.2%（34/77例）、「感染症および寄生虫症」20.8%（16/77例）、「傷害、中毒および処置合併症」16.9%（13/77例）の順で、nemolizumab 60 mg群で「皮膚および皮下組織障害」32.9%（25/76例）、「感染症および寄生虫症」13.2%（10/76例）、「傷害、中毒および処置合併症」10.5%（8/76例）の順で、プラセボ群で「皮膚および皮下組織障害」26.3%（20/76例）、「感染症および寄生虫症」22.4%（17/76例）、「傷害、中毒および処置合併症」10.5%（8/76例）の順で高かった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.1）。

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「皮膚および皮下組織障害」26.0%（20/77例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」2.6%（2/77例）、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「神経系障害」及び「血液およびリンパ系障害」各1.3%（1/77例）の順で、nemolizumab 60 mg群で「皮膚および皮下組織障害」15.8%（12/76例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」5.3%（4/76例）、「臨床検査」2.6%

（2/76例）、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」各1.3%（1/76例）の順で、プラセボ群で「皮膚および皮下組織障害」7.9%（6/76例）、「感染症および寄生虫症」2.6%（2/76例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」及び「肝胆道系障害」各1.3%（1/76例）の順で高かった。

Part A/BのSOCごとの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で「皮膚および皮下組織障害」61.6%（69/112例）、「感染症および寄生虫症」43.8%（49/112例）、「傷害、中毒および処置合併症」36.6%（41/112例）、「胃腸障害」17.9%（20/112例）、「筋骨格系および結合組織障害」12.5%（14/112例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」11.6%（13/112例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「神経系障害」各10.7%（12/112例）の順で、nemolizumab 60 mg投与群で「皮膚および皮下組織障害」57.5%（65/113例）、「感染症および寄生虫症」47.8%（54/113例）、「傷害、中毒および処置合併症」42.5%（48/113例）、「胃腸障害」23.0%（26/113例）、「筋骨格系および結合組織障害」18.6%（21/113例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」16.8%（19/113例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」14.2%（16/113例）の順で高かった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.2）。

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「皮膚および皮下組織障害」32.1%（36/112例）、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」各4.5%（5/112例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」3.6%（4/112例）、「筋骨格系および結合組織障害」及び「神経系障害」各0.9%（1/112例）の順で、nemolizumab 60 mg投与群で「皮膚および皮下組織障害」30.1%（34/113例）、「感染症および寄生虫症」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」各5.3%（6/113例）、「胃腸障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」各2.7%（3/113例）及び「筋骨格系および結合組織障害」1.8%（2/113例）の順で高かった。

(2) SPR.115828試験

SOCごとの有害事象の発現割合は、nemolizumab群で「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」各29.4%（10/34例）、「胃腸障害」20.6%（7/34例）の順で、プラセボ群で「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」各33.3%（12/36例）、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」各13.9%（5/36例）の順で高かった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2.1）。

SOCごとの治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab群で「皮膚および皮下組織障害」23.5%（8/34例）、「感染症および寄生虫症」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」各11.8%（4/34例）の順で、プラセボ群で「皮膚および皮下組織障害」13.9%（5/36例）、「感染症および寄生虫症」11.1%（4/36例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「腎および尿路障害」及び「血液およびリンパ系障害」各5.6%（2/36例）の順で高かった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2.2）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

その他の重篤な有害事象は、2.7.6.3（M525101-04試験）、2.7.6.4（SPR.115828試験）及び2.7.6.5（M525101-11試験）で叙述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

各試験で実施した臨床検査項目を表 2.7.4-26に示した。

表 2.7.4-26 各試験で実施した臨床検査項目

検査項目	内容
血液学検査	Hb、Ht、Plt、RBC、WBC、白血球分画、MCV、MCH*1、MCHC*1
血液生化学検査	Na、K、Cl、Ca、P*1、TP、ALB、A/G比*1、T-Bil、D-Bil、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GT、ALP、LDH、TC、LDL-C*2、HDL-C*3、TG、CK（CPK）*4、UN、CREA、UA、CRP*5、GLU*6、FIB*6
免疫学的検査*7	TARC
尿検査	蛋白、潜血、尿糖、ウロビリノーゲン （白血球、ケトン体、亜硝酸塩、ビリルビン、pH、尿比重）*6

A/G比：albumin/globulin ratio、ALB：albumin、ALP：alkaline phosphatase、ALT（GPT）：alanine aminotransferase（glutamic pyruvic transaminase）、AST（GOT）：aspartate aminotransferase（glutamic oxaloacetic transaminase）、CK：creatine kinase、CPK：creatine phosphokinase、CREA：creatinine、CRP：C-reactive protein、D-Bil：direct bilirubin、FIB：fibrinogen、γ-GT：γ -glutamyl transpeptidase、GLU：glucose、Hb：hemoglobin、HDL-C：high-density lipoprotein cholesterol、Ht：hematocrit、LDH：lactate dehydrogenase、LDL-C：low density lipoprotein cholesterol、MCH：mean corpuscular hemoglobin、MCHC：mean corpuscular hemoglobin concentration、MCV：mean corpuscular volume、Plt：platelet、RBC：red blood cell、TARC：thymus and activation-regulated chemokine、T-Bil：total-bilirubin、TC：total cholesterol、TG：triglyceride、TP：total protein、UA：ureatic acid、UN：urea nitrogen、WBC：white blood cell

*1：SPR.115828試験では未実施
*2：SPR.115828試験ではLDL
*3：SPR.115828試験ではHDL
*4：M525101-03試験及びSPR.115828試験ではCPK、M525101-04試験及びM525101-11試験ではCK
*5：SPR.115828試験では高感度CRP
*6：SPR.115828試験のみで実施
*7：M525101-04試験及びM525101-11試験で実施

2.7.4.3.1 小児ADそう痒

(1) 臨床検査値の異常変動

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群では認められなかった（表2.7.6.1-7）。0.5 mg/kg群で認められた有害事象は、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

治験実施計画書では、Part Aは盲検下で試験を実施しており、TARCの検査結果を非開示としたため、Part Aでは、TARC値の異常は有害事象とはしなかった。

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（5.3.5.1-1 表12-3）。有害事象の内訳は、nemolizumab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、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（5.3.5.1-1 表12-5）。複数例に認められた有害事象は、nemolizumab投与群で、ケモカイン増加（3例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び検査（各2例）であった。SOCが「臨床検査」に該当する、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）であった。複数例に認められた有害事象の内訳は、nemolizumab投与群でケモカイン増加（3例）であった。

(2) 試験期間を通しての臨床検査値

TARC及びLDHは、いずれもAD病勢を反映するバイオマーカーである。臨床検査項目の内、TARC、LDH、CK（CPK）及び好酸球数の推移を以下に示した。

1) M525101-03試験

血液学的検査及び血液生化学的検査では、臨床的に重要な治験薬と関連のある変化は認められなかった。Nemolizumab単回皮下投与後、散発的にCPK、LDH及び好酸球数の増加が認められたが（5.3.3.2-1 Fig 12-1、Fig 12-2）、有害事象とはされなかった（5.3.3.2-1 Listing 16.2.7）。CPK、LDH及び好酸球数の推移は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で概ね同様であった。

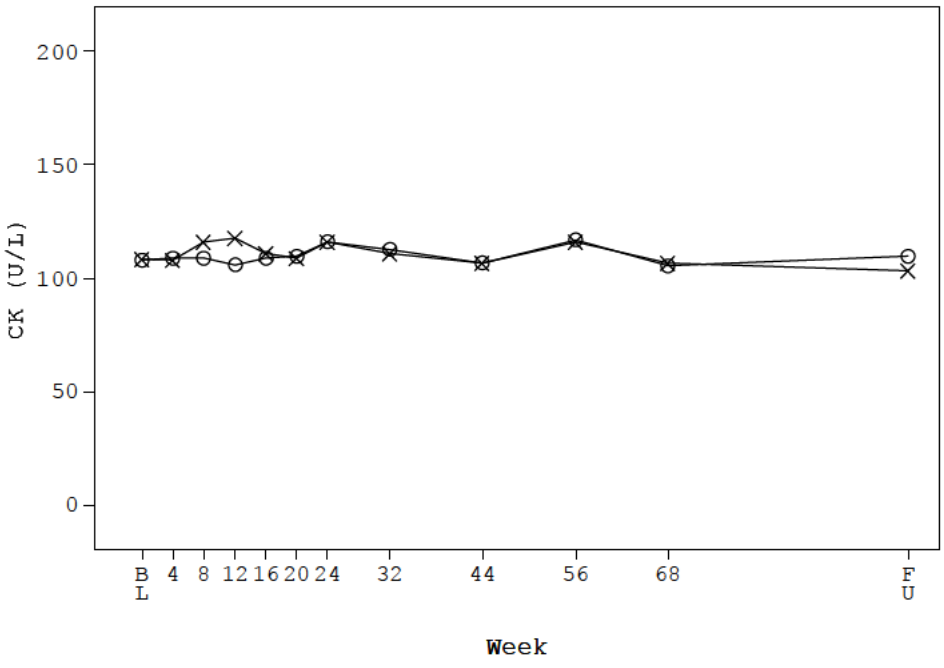
2) M525101-04試験

a) CK

CK（中央値）の経時推移は、nemolizumab群及びプラセボ/nemolizumab群ともに、検査基準値の範囲内であり、概ね一定であった（図 2.7.4-1）。CKの中央値は、nemolizumab群では、投与開始前が108.0 U/L、投与開始16週後が109.0 U/L、投与開始68週後が105.5 U/L、及びFU期間が110.0 U/Lであった。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始前が108.5 U/L、投与開始16週後が111.0 U/L、投与開始68週後が107.0 U/L、及びFU期間が103.5 U/Lであった（5.3.5.1-1 Table 14.3.3.1.1.2）。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、Part A（プラセボ投与）及びPart B（nemolizumab投与）に各1例認められ、この内、Part A（プラセボ投与）の1例は治験薬と関連ありと判定された。重症度は軽度で回復した（5.3.5.1-1 表12-3、表12-5、Listing 16.2.7）。

図 2.7.4-1 CK（中央値）の推移図（M525101-04試験、SAF）



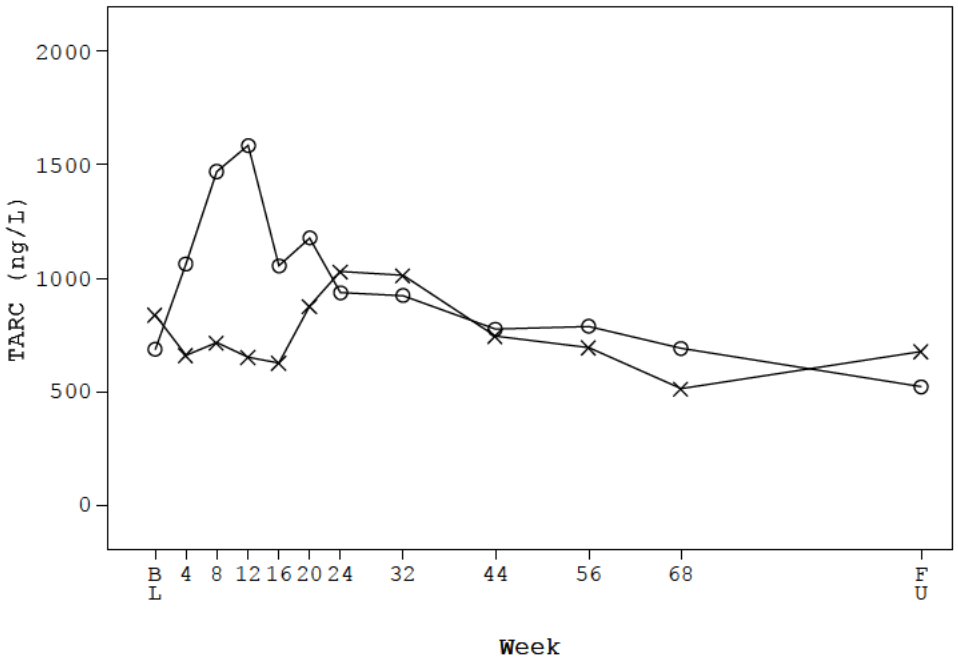
Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_3_3_2.sas Runtime: 20[redacted] 6:21:59
BL：baseline、CK：creatine kinase、FU：follow up、SAF：safety analysis set
5.3.5.1-1 図12-1から引用

b) TARC

TARC（中央値）の経時推移図を図 2.7.4-2に示した。Nemolizumab群では、投与開始4週後から12週後にかけてTARCが上昇し、その後は経時的に低下し、投与開始44週後は投与開始前と同程度の値となった。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始すると、投与開始20週後（nemolizumab投与開始4週後）から24週後（nemolizumab投与開始8週後）にかけて上昇し、その後は経時的に低下した。TARCの中央値は、nemolizumab群では、投与開始前が688.5 ng/L、投与開始12週後が1585.0 ng/L、投与開始16週後が1055.0 ng/L、投与開始44週後が775.0 ng/L、投与開始68週後が690.0 ng/L、FU期間が520.0 ng/Lであった。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始前が840.0 ng/L、投与開始16週後が628.0 ng/L、投与開始24週後（nemolizumab投与開始8週後）が1030.0 ng/L、投与開始44週後（nemolizumab投与開始28週後）が745.0 ng/L、投与開始68週後（nemolizumab投与開始52週後）が514.0 ng/L、FU期間が678.5 ng/Lであった（5.3.5.1-1 Table 14.3.3.1.1.3）。

ケモカイン増加は、Part Bで3例（nemolizumab群2例、プラセボ/nemolizumab群1例）に認められ、いずれも治験薬と関連ありと判定された。いずれも重症度は軽度であり、1例は回復したが、2例は軽快であった（5.3.5.1-1 表12-5、Listing 16.2.7）。

図 2.7.4-2 TARC（中央値）の推移図（M525101-04試験、SAF）



Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_3_3_2.sas Runtime: 20[redacted] 6:22:03
BL：baseline、FU：follow up、SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine
5.3.5.1-1 図12-2から引用

TARCがベースラインから1.5倍上昇した被験者の割合は、nemolizumab群では、投与開始4週後から32週後までは43.5%～56.5%の範囲で推移し、投与開始44週後には22.2%に減少し、投与開始56週後の24.4%以降はFU期間の13.3%まで徐々に低下した。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始16週後までは9.5%～11.9%の範囲で推移したが、nemolizumabの投与を開始すると、投与開始20週後（nemolizumab投与開始4週後）には52.4%に増加し、投与開始44週後（nemolizumab投与開始28週後）までは45.0%～52.4%の範囲で推移した。以後は、投与開始56週後に38.5%、投与開始68週後に18.4%、FU期間に19.5%と推移した（5.3.5.1-1 Table 14.3.3.3.1）。

血清中のTARC値は、ADの短期病勢のマーカーとして用いられていることから、nemolizumab投与後にみられたTARC値上昇に伴って病状が変化しているかを確認するため、投与開始16週後までのTARC値の変化率と、皮疹の面積及び重症度に基づき算出されるEczema Area and Severity Index（以下、EASI）の変化率及びかゆみスコアの変化量の相関性をそれぞれ検討した。Nemolizumab群及びプラセボ/nemolizumab群ともに、TARC値とEASIの間及びTARC値とかゆみスコアの間には相関性はみられな

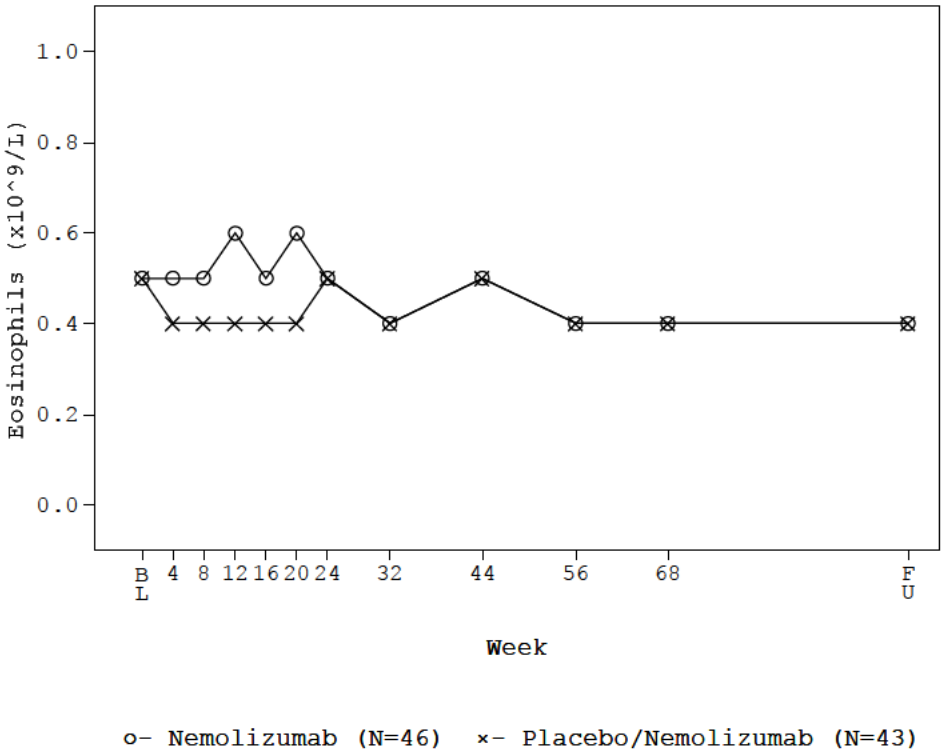
かった（図 2.7.4-10、図 2.7.4-11、図 2.7.4-12、図 2.7.4-13、図 2.7.4-14及び図 2.7.4-15）。

c) 好酸球数

好酸球数（中央値）の経時推移は、nemolizumab群及びプラセボ/nemolizumab群ともに概ね一定であった（図 2.7.4-3）。好酸球数の中央値は、nemolizumab群では、投与開始前～FU期間まで0.40×10^9 個/L～0.60×10^9 個/Lの範囲で推移し、プラセボ/nemolizumab群では、投与開始前～FU期間まで0.40×10^9 個/L～0.50×10^9 個/Lの範囲で推移した。投与開始24週後以降はnemolizumab群とプラセボ/nemolizumab群とで全く同じ値であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.3.1.1.1）。

有害事象と判定された好酸球数の異常変動はなかった（5.3.5.1-1 表12-3及び表12-5）。

図 2.7.4-3 好酸球（中央値）の推移図（M525101-04試験、SAF）



Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_3_3_2.sas Runtime: 20[redacted] 6:22:06
BL：baseline、FU：follow up、SAF：safety analysis set
5.3.5.1-1 図12-3から引用

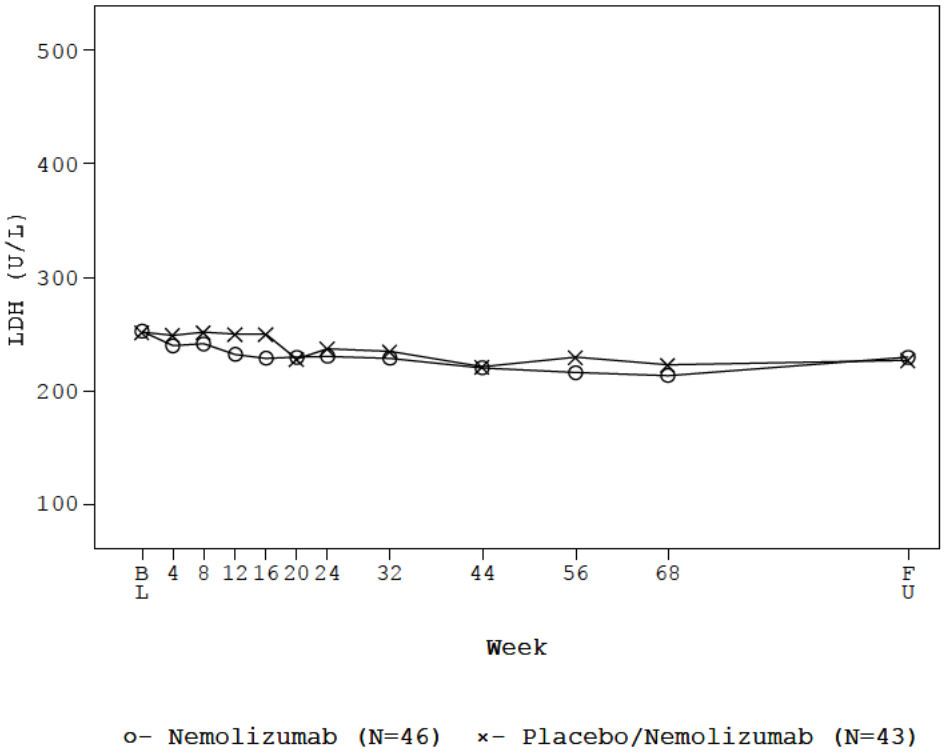
d) LDH

LDH（中央値）の経時推移は、nemolizumab群では、ベースラインの253.0 U/Lから投与開始4週後にわずかに低下し、その後、投与開始68週後の213.5 U/Lまで緩やかに

低下した。FU期間は230.0 U/Lであった。一方、プラセボ/nemolizumab群では、ベースラインの252.0 U/Lから投与開始16週後まで変化がみられず（249.0～252.0 U/L）、投与開始20週後（nemolizumab投与開始4週後）にわずかに低下し、その後投与開始68週後の223.0 U/Lまで緩やかに低下し、FU期間は227.5 U/Lであった。いずれの投与群も、検査基準値の範囲内の変動であった（図 2.7.4-4及び5.3.5.1-1 Table 14.3.3.1.1.2）。

有害事象と判定されたLDHの異常変動はなかった（5.3.5.1-1 表12-3及び表12-5）。

図 2.7.4-4 LDH（中央値）の推移図（M525101-04試験、SAF）



Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_3_3_2.sas Runtime: 20[redacted] 6:22:10
BL：baseline、FU：follow up、LDH：lactate dehydrogenase、SAF：safety analysis set
5.3.5.1-1 図12-4から引用

2.7.4.3.2 PN

(1) 臨床検査値の異常変動

1) M525101-11試験

治験実施計画書では、Part Aは盲検下で試験を実施しており、TARCの検査結果を非開示としたため、Part Aでは、TARC値の異常は有害事象とはしなかった。

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 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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.1）。有害事象の内訳は、nemolizumab 30 mg群で、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び心電図QT延長（各1例）、nemolizumab 60 mg

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、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好酸球数増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び白血球数増加（各1例）、プラセボ群で、心電図異常（1例）であった。

SOCが「臨床検査」に該当する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。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。

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 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。複数例に認められた有害事象は、nemolizumab 30 mg投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2例）、nemolizumab 60 mg投与群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3例）、白血球数増加（2例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.2）。

SOCが「臨床検査」に該当する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）であった。治験薬と関連ありの有害事象の内訳は、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。

2) SPR.115828試験

SOCが「臨床検査」に該当する有害事象の発現割合は、nemolizumab群で2.9%（1/34例）、プラセボ群で2.8%（1/36例）であり（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2.1）、nemolizumab群では体重増加、プラセボ群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。この内、nemolizumab群の体重増加は、治験薬と関連ありであった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2.2）。

(2) 試験期間を通しての臨床検査値

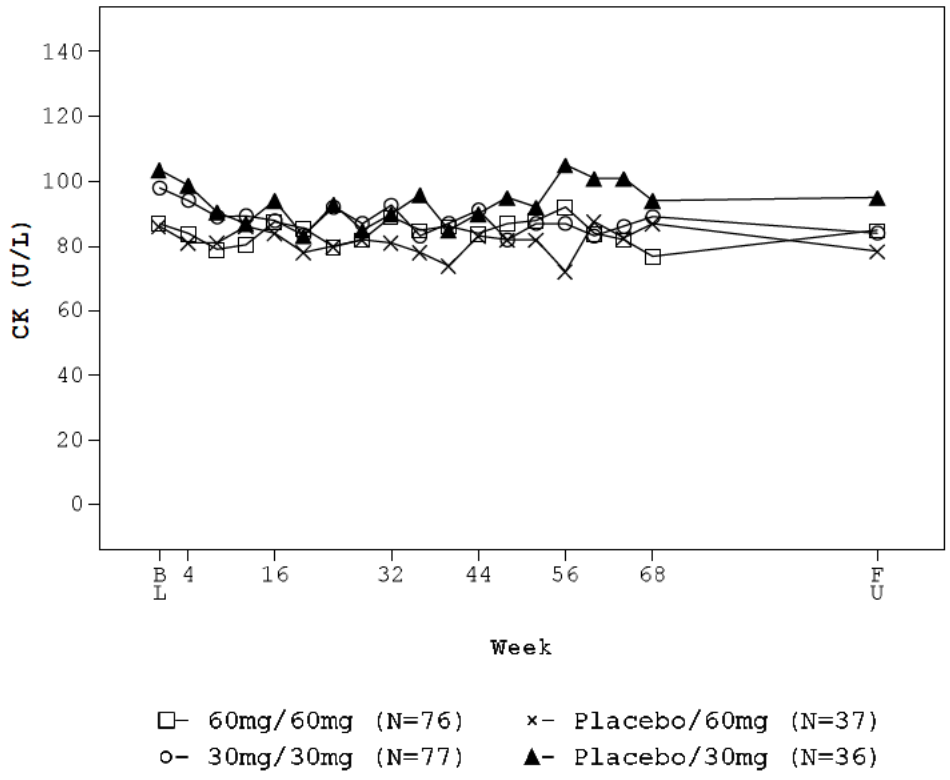
1) M525101-11試験

a) CK

CK（中央値）の経時推移は、nemolizumab 30 mg/30 mg群、nemolizumab 60 mg/60 mg群、プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群ともに概ね一定であった（図 2.7.4-5）。CKの中央値は、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始前が98.0 U/L、投与開始16週後が88.0 U/L、投与開始44週後が91.0 U/L、投与開始68週後が89.0 U/L、FU期間が84.0 U/L（以下同順）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ87.0 U/L、87.5 U/L、84.0 U/L、77.0 U/L、85.0 U/L、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ103.5 U/L、94.0 U/L、90.0 U/L、94.0 U/L、95.0 U/L、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ86.0 U/L、84.0 U/L、83.0 U/L、87.0 U/L、78.5 U/Lであった（5.3.5.1-3 Table 14.3.3.1.2.2）。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、Part Aで1例（nemolizumab 60 mg群）、Part Bで2例（いずれもプラセボ/nemolizumab 60 mg群）、FU期間に1例（nemolizumab 30 mg/30 mg群）認められ、いずれも治験薬と関連なしと判定された（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.1、Table 14.3.1.3.2.2及び5.3.5.1-3 Listing 16.2.7）。

図 2.7.4-5 CK（中央値）の推移図（M525101-11試験、Part A/B、SAF）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 9:15:21
BL：baseline、CK：creatine kinase、FU：follow up、SAF：safety analysis set
5.3.5.1-3 図12-1から引用

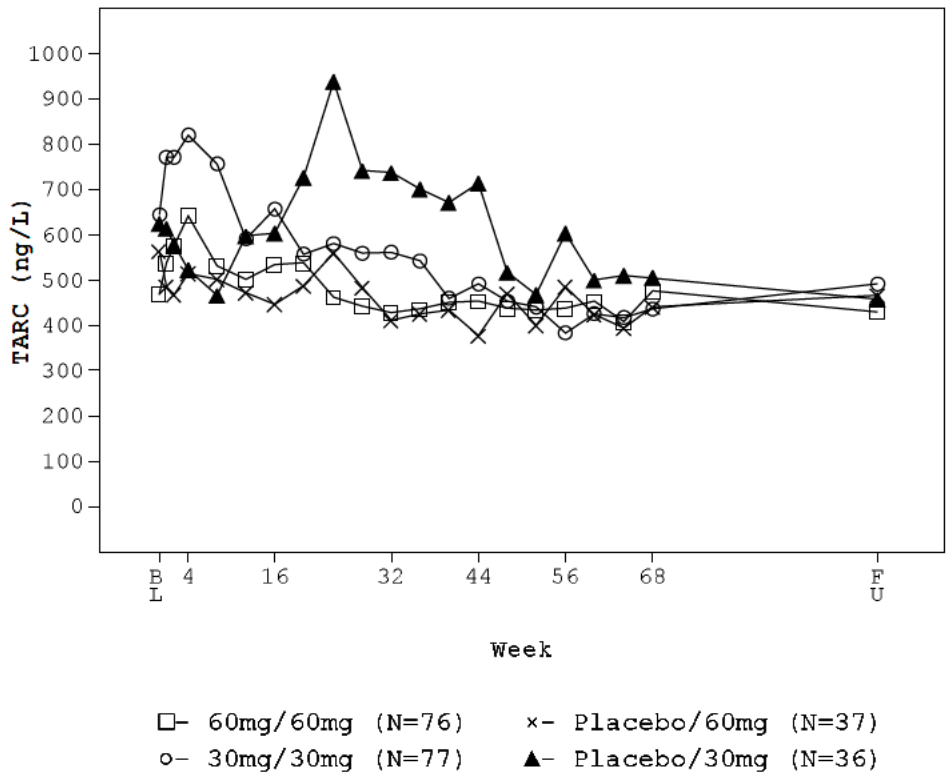
b) TARC

TARC（中央値）の経時推移は、nemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群では、投与開始2週後から4週後にかけてTARCが上昇し、その後は経時的に低下し、投与開始68週後、FU期間は投与開始前と同程度又はそれ以下の値となった。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週後にnemolizumabの投与を開始すると、投与開始20週後（nemolizumab投与開始4週後）から24週後（nemolizumab投与開始8週後）にかけて上昇し、その後は経時的に低下した（図 2.7.4-6）。TARCの中央値は、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始前が645.0 ng/L、投与開始4週後が821.0 ng/L、投与開始16週後が657.0 ng/L、投与開始44週後が492.0 ng/L、投与開始68週後が437.5 ng/L、FU期間が491.5 ng/L（以

下同順）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ470.0 ng/L、642.0 ng/L、534.0 ng/L、453.5 ng/L、477.0 ng/L、431.0 ng/Lであった。プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、投与開始前が626.0 ng/L、投与開始16週後が605.0 ng/L、投与開始24週後が940.0 ng/L、投与開始44週後が715.0 ng/L、投与開始68週後が506.0 ng/L、FU期間が458.0 ng/L（以下同順）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ565.0 ng/L、447.0 ng/L、560.0 ng/L、378.0 ng/L、440.0 ng/L、466.5 ng/Lであった（5.3.5.1-3 Table 14.3.3.1.3.2）。

ケモカイン増加は、Part Bで2例（nemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群各1例）に認められ、いずれも治験薬と関連ありと判定された。サイトカイン異常（TARCの上昇）がみられた被験者は、Part Bで1例（プラセボ/nemolizumab 30 mg群）であり、治験薬と関連なしと判定された（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.1、Table 14.3.1.3.2.2及び5.3.5.1-3 Listing 16.2.7）。

図 2.7.4-6 TARC（中央値）の推移図（M525101-11試験、Part A/B、SAF）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_2_4.sas Runtime: 20[redacted] 9:18:18
BL：baseline、FU：follow up、SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine
5.3.5.1-3 図12-2から引用

Part A/BでTARCがベースラインから1.5倍上昇した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群では、投与開始4週後から24週後まで、

それぞれ25.0%～46.1%及び30.1%～34.7%の範囲で推移し、投与開始68週後にはそれぞれ12.5%及び22.4%に減少し、FU期間には各々17.1%及び15.1%であった。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週後まではそれぞれ2.8%～11.1%及び0%～8.1%の範囲で推移したが、nemolizumabの投与を開始すると、投与開始20週後（nemolizumab投与開始4週後）にはそれぞれ31.4%及び35.1%に増加し、投与開始68週後（nemolizumab投与開始52週後）にはそれぞれ8.6%及び18.2%に減少し、FU期間には各々8.6%及び16.7%であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.3.3.2）。

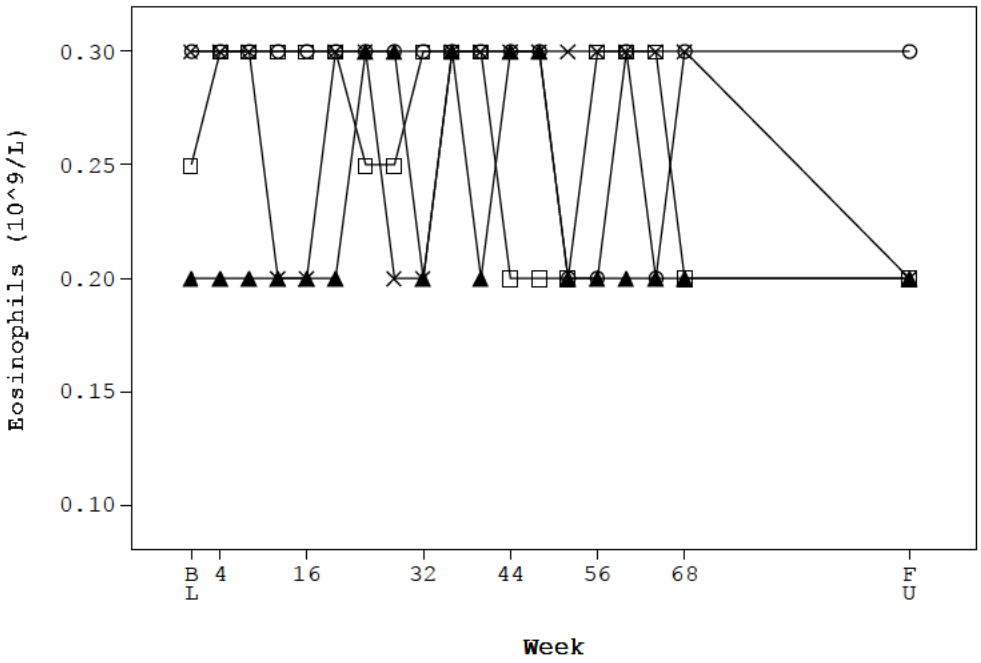
Nemolizumab投与後にみられたTARC上昇に伴って病状が変化しているかを確認するため、投与開始16週後までのTARCの変化率と、結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）及びPP-NRSの変化率の相関性をそれぞれ検討した。Nemolizumab 30 mg群、nemolizumab 60 mg群、プラセボ群で、TARCと結節性痒疹数の間、及びTARCとPP-NRSの間には、相関性はみられなかった（図 2.7.4-17、図 2.7.4-18、図 2.7.4-19、図 2.7.4-20及び図 2.7.4-20、並びに5.3.5.1-3 Figure14.3.3.4.5.1、Figure14.3.3.4.5.2、Figure14.3.3.4.5.3、Figure14.3.3.4.5.4、Figure14.3.3.4.5.5）。

c) 好酸球数

好酸球数（中央値）の経時推移は、nemolizumab 30 mg/30 mg群、nemolizumab 60 mg/60 mg群、プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群ともに一定であった（図 2.7.4-7）。好酸球数の中央値は、nemolizumab 30 mg/30 mg群、nemolizumab 60 mg/60 mg群、プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群ともに、投与開始前～FU期間まで0.20×10^9個/L～0.30×10^9個/Lの範囲で推移した（5.3.5.1-3 Table 14.3.3.1.1.2）。

好酸球数増加がPart Aで1例（nemolizumab 60 mg/60 mg群）、好酸球増加症がPart Bで2例（nemolizumab 60 mg/60 mg群1例、プラセボ/nemolizumab 30 mg群1例）認められ、この内、好酸球数増加1例及び好酸球増加症1例（いずれもnemolizumab 60 mg/60 mg群）は、治験薬と関連ありと判定された（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.1、Table 14.3.1.3.2.2及びListing 16.2.7）。

図 2.7.4-7 好酸球数（中央値）の推移図（M525101-11試験、SAF）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 9:15:26
BL：baseline、FU：follow up、SAF：safety analysis set
5.3.5.1-3 図12-3から引用

Part A/Bで好酸球数がベースラインから1.5倍上昇した被験者の割合は、nemolizumab30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群では、投与開始4週後からFU期間まで、それぞれ7.5%～23.4%及び11.4%～29.9%の範囲で推移した。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週後まではそれぞれ8.3%～11.1%及び10.8%～24.3%の範囲で推移したが、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始すると、投与開始20週後（nemolizumab投与開始4週後）からFU期間まではそれぞれ14.3%～31.4%及び11.4%～29.7%の範囲で推移した（5.3.5.1-3 Table 14.3.3.3.4）。

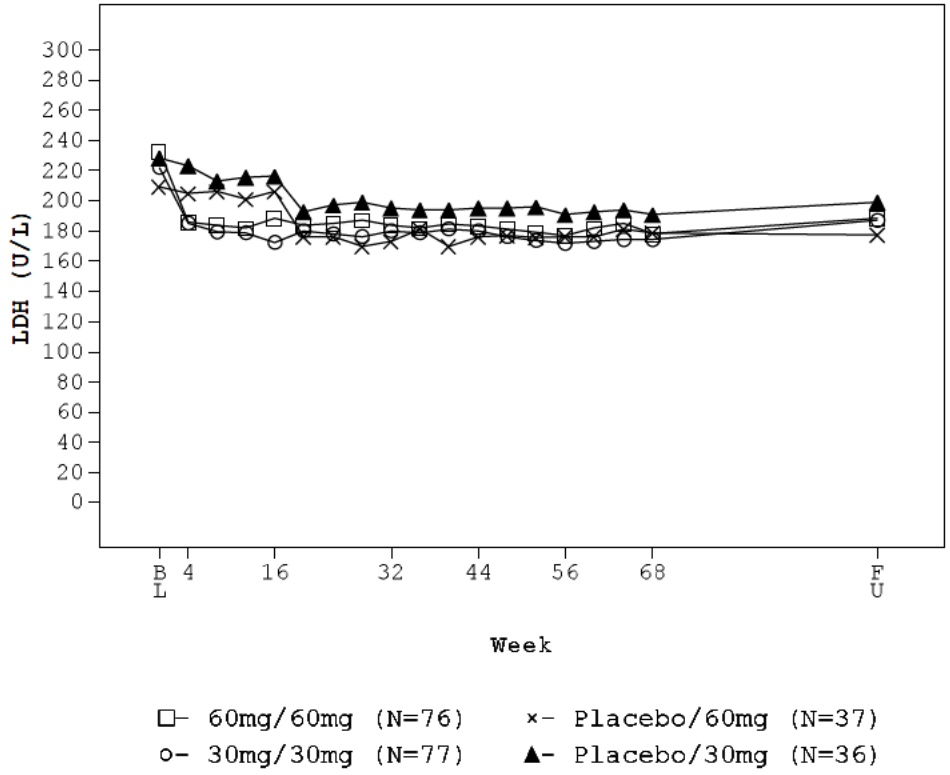
d) LDH

LDH（中央値）の経時推移は、nemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群では、投与開始4週後に低下がみられ、その後は維持された。プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、LDH（中央値）は投与開始16週後まで概ね一定であり、投与開始20週後（nemolizumab投与開始から4週後）からわずかな低下がみられた（図 2.7.4-8）。LDHの中央値は、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始前が222.0 U/L、投与開始4週後が185.0 U/L、投与開始

16週後が172.5 U/L、投与開始44週後が180.0 U/L、投与開始68週後が174.0 U/L、FU期間が187.0 U/L（以下同順）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ233.0 U/L、185.5 U/L、188.0 U/L、183.0 U/L、178.0 U/L、188.0 U/Lであった。プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、投与開始前が228.5 U/L、投与開始16週後が216.0 U/L、投与開始20週後が193.0 U/L、投与開始44週後が195.0 U/L、投与開始68週後が191.0 U/L、FU期間が199.0 U/L（以下同順）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ209.0 U/L、206.0 U/L、176.0 U/L、176.0 U/L、179.0 U/L、177.5 U/Lであった（5.3.5.1-3 Table 14.3.3.1.2.2）。

有害事象と判定されたLDHの異常変動はなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.1及びTable 14.3.1.3.2.2）。

図 2.7.4-8 LDH（中央値）の推移図（M525101-11試験、SAF）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 9:15:31
BL：baseline、FU：follow up、LDH：lactate dehydrogenase、SAF：safety analysis set
5.3.5.1-3 図12-4から引用

2) SPR.115828試験

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。Nemolizumab群で好酸球数の増加が3例認められたが、いずれも有害事象とはされなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.2.2及びTable 14.3.4.2.1）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 小児ADそう痒

(1) M525101-03試験

心拍数、血圧及び体温を測定した。Nemolizumab 0.5 mg/kg群及びnemolizumab 1.0 mg/kg群ともに、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。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。

(2) M525101-04試験

心拍数、血圧及び体温を測定した。試験期間を通して、nemolizumab群及びプラセボ/nemolizumab群ともに、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。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。（5.3.5.1-1 Figure 14.3.4.2.1、Figure 14.3.4.2.2、Figure 14.3.4.2.3及びTable 14.3.4.1）。

2.7.4.4.1.2 PN

(1) M525101-11試験

脈拍数、血圧及び体温を測定した。試験期間を通して、nemolizumab 30 mg/30 mg群、nemolizumab 60 mg/60 mg群、プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群ともに、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。

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、nnemolizumab 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及びListing 16.2.7）。バイタルサインの要約統計量を5.3.5.1-3 Table 14.3.4.1.1及びTable 14.3.4.1.2に、投与開始16週後、44週後及び68週後のバイタルサインの前後プロット図を5.3.5.1-3 Figure 14.3.4.2.1、Figure 14.3.4.2.2及びFigure 14.3.4.2.3に示した。被験者ごとの個々のバイタルサイン一覧を5.3.5.1-3 Listing 16.2.10に添付した。

(2) SPR.115828試験

心拍数及び血圧を測定した。収縮期血圧の低値が、nemolizumab群で1例、プラセボ群で2例認められた。この内、プラセボ群の1例は有害事象（低血圧）とされ、治験薬と関連ありであった。重症度は軽度であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.2.2、Listing 16.2.8.2.1及びLisitng 16.2.8.3.3）。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 小児ADそう痒

(1) M525101-03試験

Nemolizumab 0.5 mg/kg群及びnemolizumab 1.0 mg/kg群ともに、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。また、有害事象とされた心電図の異常はなかった。

(2) M525101-04試験

試験期間を通して、nemolizumab群及びプラセボ/nemolizumab群ともに、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。また、有害事象とされた心電図の異常はなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.5.1、Table 14.3.5.2及びListing 16.2.7）。

2.7.4.4.2.2 PN

(1) M525101-11試験

試験期間を通して、nemolizumab 30 mg/30 mg群、nemolizumab 60 mg/60 mg群、プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群ともに、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。なお、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週後に各1例（同一被験者）及びFU期間に1例、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 14.3.1.3.2.2、Listing 16.2.7及びListing 16.2.11）。Part A及びPart A/Bの心電図の要約統計量ごと（5.3.5.1-3 Table 14.3.5.1及びTable 14.3.5.2）、又はカテゴリごとの症例割合（5.3.5.1-3 Table 14.3.5.3及びTable 14.3.5.4）としてまとめた。被験者ごとの個々の心電図一覧も示した（5.3.5.1-3 Listing 16.2.11）。

(2) SPR.115828試験

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。また、有害事象とされた心電図の異常はなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2.1）。

2.7.4.4.3 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）。

2.7.4.4.4 免疫原性

2.7.4.4.4.1 抗薬物抗体と有害事象

Shankarの定義[1]に基づき、以下の基準に該当する被験者を、抗薬物抗体（以下、ADA）陽性の被験者と特定した。

- 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、そのときの抗体価（titer）が投与開始前の抗体価（titer）の4倍以上の値を示したときは、ADA陽性とした。

ADA陽性の被験者を対象に、ADA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）の有害事象の発現状況を評価した。

2.7.4.4.4.1.1 小児ADそう痒

(1) M525101-03試験

Nemolizumab 0.5 mg/kg群の7例中1例が、FU（78日目）時点でADA陽性と判定された（2.7.2.4.1 (1)）。評価期間中に、有害事象としてインフルエンザを発現した。治験薬とは関連はなく、重症度は軽度であり、回復した（5.3.3.2-1 Listing 16.2.7）。

(2) M525101-04試験

FU期間までにADA陽性と判定された被験者はいなかった（2.7.2.4.1 (2)）。

2.7.4.4.4.1.2 PN

(1) M525101-11試験

FU期間までに11例の被験者がADA陽性と判定された（2.7.2.4.1 (4)）。これらの被験者で、評価期間に有害事象が発現した被験者は8例であった（表 2.7.4-27）。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、蜂巣炎、毛包炎及び便秘（各2件）、神経皮膚炎、膿痂疹性湿疹及び貨幣状湿疹（各1件）であり、便秘（1件）を除き、回復又は軽快した。中和抗体陽性と判定された被験者には、評価期間中の有害事象は認められなかった（5.3.5.1-3 Listing 16.2.5.2及びListing 16.2.7）。

表 2.7.4-27 抗薬物抗体が陽性と判定された被験者で評価期間に発現した有害事象（M525101-11試験、安全性解析対象集団）

被験者識別コード（投与群）	陽性判定日	評価期間に発現した有害事象（重症度、転帰）
[redacted]（60 mg/60 mg群）	投与開始16週後	なし
[redacted]（60 mg/60 mg群）	投与開始56週後	なし
[redacted]（60 mg/60 mg群）	投与開始32週後	麦粒腫（軽度、回復）、挫傷（軽度、回復）
[redacted]（60 mg/60 mg群）	投与開始16週後	神経皮膚炎（中等度、回復）、下痢（軽度、回復）、変形性関節症（中等度、未回復）、白内障（軽度、未回復）、結膜炎（軽度、回復）、節足動物刺傷（軽度、回復）
[redacted]（60 mg/60 mg群）	投与開始16週後～FU	なし
[redacted]（60 mg/60 mg群）	投与開始16週後 投与開始32週後	尿管結石症（軽度、回復）、節足動物刺傷（軽度､回復）
[redacted]（30 mg/30 mg群）	投与開始16週後	月経困難症（軽度、回復）、皮膚炎（軽度、回復）、ホジキン病*1（中等度、回復）
[redacted]（30 mg/30 mg群）	投与開始44週後～FU	膿痂疹性湿疹（軽度、回復）、蜂巣炎*2（軽度、回復） 毛包炎*2（軽度、回復/軽快）、齲歯（軽度、回復） せつ（軽度、回復）、上肢骨折（中等度、回復） COVID-19（軽度、回復）
[redacted]（プラセボ/60 mg群）	投与開始44週後 投与開始56週後	接触皮膚炎（軽度、回復）、貨幣状湿疹（軽度、回復）、椎間板突出（軽度、未回復）
[redacted]（プラセボ/30 mg群）	投与開始32週後	便秘*2（軽度、回復/未回復） ワクチン接種合併症*2（軽度、回復）
[redacted]（プラセボ/30 mg群）	投与開始56週後～FU	上部腹痛（軽度、回復）、腎盂腎炎（中等度、回復） COVID-19（軽度、回復）

60 mg/60 mg群：Part A及びPart Bともにnemolizumab 60 mg/bodyを投与された被験者
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を投与された被験者
プラセボ/60 mg群：Part Aでプラセボ、Part Bでnemolizumab 60 mg/bodyを投与された被験者
プラセボ/30 mg群：Part Aでプラセボ、Part Bでnemolizumab 30 mg/body（LDのみ60 mg/body）を投与された被験者
FU：follow up、LD: loading dose
*1：重篤な有害事象
*2：評価期間中に蜂巣炎は2件、毛包炎は6件、便秘は2件及びワクチン接種合併症は3件発現している。
下線の有害事象は治験薬と関連あり（毛包炎は6件中2件が関連あり）。
5.3.5.1-3 表12-9から改変

(2) SPR.115828試験

Nemolizumab群の1例が、投与開始16週後及び投与開始18週後にADA陽性と判定された（5.3.5.1-2 Lisitng 16.2.8.1）。評価期間中に有害事象は発現しなかった（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1）。

2.7.4.4.5 血清中サイトカイン

2.7.4.4.5.1.1 PN

(1) M525101-11試験

Part A/Bにおけるサイトカイン解析対象集団[*1]での各サイトカイン（IL-4、IL-5、IL-17A、IL-22、IL-31）の要約統計量（5.3.5.1-3 Table 14.3.6.2）及び各サイトカイン（中央値）の推移を示した（5.3.5.1-3 Figure 14.3.6.4）。被験者ごとの個々のサイトカイン一覧も示した（5.3.5.1-3 Listing 16.2.13）。

治験期間を通して、nemolizumab 30 mg/30 mg群及び60 mg/60 mg群、プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群いずれも、各サイトカインの測定値は被験者のバラツキが大きく、臨床的に重要な、治験薬と関連のある変化又は傾向はみられなかった。

*1：サイトカイン解析対象集団は、ランダム化後に一度も治験薬を投与していない被験者及びランダム化後の血清中サイトカインに関するデータが1つもない被験者のいずれかに該当する被験者を除いた解析対象集団とする。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 小児ADそう痒

部分集団解析は、M525101-04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（6歳以上9歳以下、10歳以上12歳以下）、体重別（30 kg未満、30 kg以上）、ベースライン時のTARC別（1274 ng/L未満、1274 ng/L以上）、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。また、ベースラインからTARCが1.5倍以上上昇した集団と上昇しなかった集団に分け、被験者数及び有害事象との関係も検討した。

(1) 性別

性別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-71（Part A）及び表 2.7.4-72（Part A/B）に示した。

Part Aの性別の有害事象の発現割合は、nemolizumab群では男児73.3%（22/30例）及び女児75.0%（12/16例）（以下同順）、プラセボ群では69.6%（16/23例）及び60.0%（12/20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群では16.7%（5/30例）及び25.0%（4/16例）、プラセボ群では4.3%（1/23例）及び5.0%（1/20例）であった。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間の違いはなかった。重要な有害事象の発現割合は、プラセボ群では、皮膚感染症（26.1%［6/23例］及び10.0%［2/20例］）が男児で高かった。治験薬と関連ありの重要な有害事象の発現割合に、男女間の違いはなかった。

Part A/Bの性別の有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群では94.3%（50/53例）及び91.7%（33/36例）、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は26.4%（14/53例）及び33.3%（12/36例）であった。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間の違いはなかった。重要な有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群では、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（17.0%［9/53例］及び5.6%［2/36例］）、皮膚感染症（45.3%［24/53例］及び25.0%［9/36例］）が男児で高かった。この内、治験薬と関連ありの重要な有害事象の発現割合は、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（13.2%［7/53例］及び5.6%［2/36例］、並びに皮膚感染症（9.4%［5/53例］及び0%）が男児で高かった。

(2) 年齢

年齢別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-73（Part A）及び表 2.7.4-74（Part A/B）に示した。

Part Aの年齢別の有害事象の発現割合は、nemolizumab群では6歳以上9歳以下76.0%（19/25例）及び10歳以上12歳以下71.4%（15/21例）（以下同順）であり年齢別で違いはなく、プラセボ群では71.4%（20/28例）及び53.3%（8/15例）であり、6歳以上9歳以下で高かった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab群では24.0%（6/25例）及び14.3%（3/21例）、プラセボ群では3.6%（1/28例）及び6.7%（1/15例）であり、両群ともに年齢別での違いはなかった。重要な有害事象の発現割合は、nemolizumab群ではADの悪化が16.0%（4/25例）及び4.8%（1/21例）、皮膚感染症が28.0%（7/25例）及び0%であり、どちらも6歳以上9歳以下で高かった。プラセボ群では、ADの悪化が7.1%（2/28例）及び20.0%（3/15例）、皮膚感染症が14.3%（4/28例）及び26.7%（4/15例）であり、どちらも10歳以上12歳以下で高かった。治験薬と関連ありの重要な有害事象の発現割合に、年齢間の違いはなかった。

Part A/Bの年齢別の有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群では94.3%（50/53例）及び91.7%（33/36例）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、28.3%（15/53例）及び30.6%（11/36例）であった。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間の違いは認められなかった。重要な有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群では、皮膚感染症が43.4%（23/53例）及び27.8%（10/36例）、皮膚以外の感染症が67.9%（36/53例）及び44.4%（16/36例）であり、6歳以上9歳以下で高かった。治験薬と関連ありの重要な有害事象の発現割合に年齢間の違いはなかった。

(3) 体重

体重別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-75（Part A）及び表 2.7.4-76（Part A/B）に示した。

Part Aでの体重別の有害事象の発現割合は、nemolizumab群では30 kg未満72.2%（13/18例）及び30 kg以上75.0%（21/28例）（以下同順）、プラセボ群では70.4%（19/27例）及び56.3%（9/16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群では27.8%（5/18例）及び14.3%（4/28例）で30.0 kg未満で高く、プラセボ群では3.7%（1/27例）及び6.3%（1/16例）と同程度であった。

重要な有害事象の発現割合は、nemolizumab群では、皮膚感染症が38.9%（7/18例）及び0%、ADには該当しない浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状が11.1%（2/18例）及び3.6%（1/28例）で、30.0 kg未満で高かった。プラセボ群では、ADの悪化が7.4%（2/27例）及び18.8%（3/16例）、皮膚感染症が14.8%（4/27例）及び25.0%（4/16例）で、30.0 kg以上で高かった。この内、治験薬と関連ありの重要な有害事象の発現割合は、nemolizumab群では皮膚感染症が11.1%（2/18例）及び0%で、30.0 kg未満で高かったが、血清中nemolizumab濃度に関わらず、治験薬と関連ありの皮膚感染症の発現割合が同程度であったため（2.7.4.5.2.1 ）、体重と皮膚感染症の発現割合に関連があるとは考えにくい。したがって、nemolizumab群でみられた皮膚感染症の発現割合の違いは、例数に偏りがみられたためと考えた。

Part A/Bでの体重別の有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群では95.6%（43/45例）

及び90.9%（40/44例）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、33.3%（15/45例）及び25.0%（11/44例）であった。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違いはなかった。

重要な有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群では、皮膚感染症が46.7%（21/45例）及び27.3%（12/44例）、皮膚以外の感染症が68.9%（31/45例）及び47.7%（21/44例）で、30.0 kg未満で高かった。治験薬と関連ありの重要な有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群では、皮膚感染症が11.1%（5/45例）及び0%であり、30.0 kg未満で高かった。

(4) ベースライン時のTARC

ベースライン時のTARC別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-77（Part A）及び表 2.7.4-78（Part A/B）に示した。

Part Aでのベースライン時のTARC別の有害事象の発現割合は、nemolizumab群では1274 ng/L（中等症のアトピー性皮膚炎の平均値[2)]）未満72.7%（24/33例）及び1274 ng/L以上76.9%（10/13例）（以下同順）、プラセボ群では65.5%（19/29例）及び69.2%（9/13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群では21.2%（7/33例）及び15.4%（2/13例）、プラセボ群では6.9%（2/29例）及び0%であった。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ベースライン時のTARCによる違いは認められなかった。

重要な有害事象の発現割合は、nemolizumab群では、皮膚感染症が9.1%（3/33例）及び30.8%（4/13例）、皮膚以外の感染症が18.2%（6/33例）及び30.8%（4/13例）で、いずれも1274 ng/L以上で高かった。治験薬と関連ありの重要な有害事象の発現割合にベースライン時のTARCによる違いは認められなかった。

Part A/Bでは、nemolizumab投与群で91.9%（57/62例）及び100.0%（26/26例）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、27.4%（17/62例）及び34.6%（9/26例）であった。有害事象の発現割合は、治験薬との因果関係にかかわらず、ベースライン時のTARCによる違いは認められなかった。

重要な有害事象の発現割合は、ADの悪化に該当しない浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状で9.7%（6/62例）及び19.2%（5/26例）、皮膚感染症で33.9%（21/62例）及び46.2%（12/26例）、並びに注射関連の反応（注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む）で1.6%（1/62例）及び11.5%（3/26例）であり、1274 ng/L以上で高かった。この内、治験薬と関連ありの重要な有害事象の発現割合は、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で6.5%（4/62例）及び19.2%（5/26例）、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）で1.6%（1/62例）及び11.5%（3/26例）であり、1274 ng/L以上で高かった。Part Aと同様、治験薬との因果関係にかかわらず、例数に偏りがみられたため、バラツキの範囲内であると考えた。

(5) ベースラインからTARCが上昇1.5倍以上上昇

ランダム化日から投与開始16週後の来院日までにベースラインからTARCが1.5倍以上上昇した（以下、TARC上昇1.5倍以上）集団と上昇しなかった（以下、TARC上昇1.5倍未満）集団に分け、集計した。

1) 被験者背景

安全性解析対象集団での人口統計学的特性及び疾患の重症度の内、偏りが認められた項目を以下に記載した。

Nemolizumab群では、性別は、TARC上昇1.5倍未満で男児がほとんど（85.7%［12/14例］）に対して、TARC上昇1.5倍以上では男児が56.3%（18/32例）、女児が43.8%（14/32例）とほぼ同じであった。ランダム化日の痒疹数は、TARC上昇1.5倍未満では9個以下が78.6%（11/14例）に対して、TARC上昇1.5倍以上では37.5%（12/32例）（以下同順）であった。ランダム化日のEASIは、92.9%（13/14例）と21以下がほとんどに対して、56.3%（18/32例）とほぼ同数であった。ランダム化日のCDLQIは、92.9%（13/14例）と0以上10以下がほとんどに対して、56.3%（18/32例）とほぼ同数であった。ランダム化日のPOEMは、最も割合が高いカテゴリが、8以上16以下が64.3%（9/14例）に対して、17以上24以下が53.1%（17/32例）であり、TARC上昇1.5倍以上の集団で高かった。プラセボ群では、アレルギー性疾患の既往歴又は合併症ありが、72.7%（24/33例）に対して、100%（10/10例）であった。ランダム化日のTARCは、1274 ng/L未満が66.7%（22/33例）に対して、595 ng/L未満が60.0%（6/10例）であり、TARC上昇1.5倍以上の集団で低かった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.9）。

2) 有害事象

Part Aでの有害事象の発現割合は、nemolizumab群では、TARC上昇1.5倍未満が71.4%（10/14例）及びTARC上昇1.5倍以上が75.0%（24/32例）（以下同順）、プラセボ群では、それぞれ63.6%（21/33例）及び70.0%（7/10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群では14.3%（2/14例）及び21.9%（7/32例）、プラセボ群では6.1%（2/33例）及び0%であった。有害事象の発現割合は、治験薬との因果関係にかかわらず、両群ともに、TARC 1.5倍上昇の有無による違いは認められなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.10.1）。

治験薬の投与中止及び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の発現割合は、nemolizumab群では0%及び6.3%（2/32例）、プラセボ群ではいずれも0%であった。Nemolizumab群のTARC上昇1.5倍以上の1例が治験薬と関連ありであった。

注目すべき有害事象の内、発現割合に違いが認められた有害事象は、nemolizumab群ではADの悪化（0%及び15.6%［5/32例］）であり、プラセボ群（6.1%［2/33例］及び30.0%［3/10例］）と同様に、TARC上昇1.5倍以上で高かった。

発現割合が5%以上の有害事象は、TARC上昇1.5倍以上では、nemolizumab群でADが15.6%（5/32例）、膿痂疹及び上気道の炎症が各9.4%（3/32例）、上咽頭炎、頭痛、紅斑、下痢、肝機能異常及びワクチン接種合併症が各6.3%（2/32例）、プラセボ群でADが30.0%（3/10例）、頭痛が20.0%（2/10例）、上咽頭炎、上気道の炎症、ざ瘡、発熱、蕁麻疹、腹痛、膀胱炎、嘔吐及び口腔内損傷が各10.0%（1/10例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、TARC上昇1.5倍以上では、nemolizumab群で紅斑が6.3%（2/32例）であり、プラセボ群では認められなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.11.2.1）。

Part Aがnemolizumab群であった被験者のPart A/Bでの有害事象の発現割合は、TARC上昇1.5倍未満が92.9%（13/14例）、TARC上昇1.5倍以上が96.9%（31/32例）（以下同順）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、それぞれ35.7%（5/14例）及び28.1%（9/32例）であった。有害事象の発現割合は、治験薬との因果関係にかかわらず、TARC 1.5倍上昇の有無による違いは認められなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.10.2）。

治験薬の投与中止及び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の発現割合は、それぞれ0%及び6.3%（2/32例）であり、TARC上昇1.5倍以上の1例が治験薬と関連ありであった。

注目すべき有害事象の内、発現割合に違いが認められた有害事象は、ADの悪化（14.3%［2/14例］及び25.0%［8/32例］）、皮膚感染症（50.0%［7/14例］及び37.5%［12/32例］）並びに皮膚以外の感染症（78.6%［11/14例］及び56.3%［18/32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では、TARC 1.5倍上昇の有無による違いは認められなかった。

発現割合が5%以上の有害事象は、TARC上昇1.5倍以上では、上咽頭炎及びざ瘡が各28.1%（9/32例）、ADが25.0%（8/32例）、COVID-19が21.9%（7/32例）、ワクチン接種合併症が18.8%（6/32例）、上気道の炎症、膿痂疹及び蕁麻疹が各12.5%（4/32例）、頭痛及び接触皮膚炎が各9.4%（3/32例）、毛包炎、紅斑、汗疹、節足動物刺傷、下痢、肝機能異常、悪心、肥満、カポジ水痘様発疹及び検査が各6.3%（2/32例）であった。この内、治験薬と関連ありの発現割合が5%以上の有害事象は、TARC上昇1.5倍以上では、紅斑が6.3%（2/32例）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.11.2.2）。

(6) アレルギー性疾患の既往歴又は合併症

アレルギー性疾患の既往歴又は合併症の有無別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-79（Part A）及び表 2.7.4-80（Part A/B）に示した。

Part Aでは有害事象の発現割合は、nemolizumab群では無が75.0%（3/4例）、有が73.8%（31/42例）（以下同順）、プラセボ群では55.6%（5/9例）及び67.6%（23/34例）であった。被験者の大半（Part Aのnemolizumab群で46例中42例、プラセボ群で43例中34例）が、アレルギー性疾患の既往歴又は合併症は有であったため、有無別で比較はできないと考えた。

Part A/Bでの有害事象の発現割合は、Nemolizumab投与群では、無が92.3%（12/13例）、有が93.4%（71/76例）であった。上記と同様、Part A/Bでも比較はできないと考えた。

2.7.4.5.1.2 PN

部分集団解析は、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、発現割合を集計した。SPR.115828試験では、いずれかの投与群で発現割合が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。

(1) 性別

1) M525101-11試験

性別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-81（Part A）及び表 2.7.4-82（Part A/B）に示し

た。

Part Aの性別の有害事象の発現割合は、nemolizumab30 mg群では男性64.9%（24/37例）及び女性67.5%（27/40例）（以下同順）、nemolizumab 60 mg群では55.9%（19/34例）及び71.4%（30/42例）、プラセボ群では55.6%（20/36例）及び52.5%（21/40例）であった。治験薬と関連ありの性別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群では29.7%（11/37例）及び30.0%（12/40例）、nemolizumab 60 mg群では26.5%（9/34例）及び16.7%（7/42例）、プラセボ群では11.1%（4/36例）及び12.5%（5/40例）であった。有害事象の発現割合は、nemolizumab 60 mg群では男性と比較して女性で高かったが、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群、nemolizumab 60 mg群及びプラセボ群ともに男女間の違いはなかった。

治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の性別の発現割合は、nemolizumab 30 mg群では女性と比較して男性で高かったが、治験薬と関連ありの治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の性別での発現割合は、いずれの群も男女の違いはなかった。注目すべき有害事象の性別での発現割合は、治験薬との因果関係にかかわらず、いずれの群も男女の違いはなかった。

Part A/Bの性別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群では男性88.9%（48/54例）及び女性94.8%（55/58例）（以下同順）、nemolizumab 60 mg投与群では86.0%（43/50例）及び95.2%（60/63例）であった。治験薬と関連ありの性別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群では33.3%（18/54例）及び44.8%（26/58例）、nemolizumab 60 mg投与群では46.0%（23/50例）及び33.3%（21/63例）であった。有害事象の発現割合は、nemolizumab 60 mg投与群では男性と比較して女性で高い傾向にあったが、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群では女性で高い傾向、nemolizumab 60 mg投与群では男性で高い傾向と、性別間で一定の傾向は認められなかった。

治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の性別の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群では男性22.2%（12/54例）及び女性8.6%（5/58例）（以下同順）と女性と比較して男性で高く、nemolizumab 60 mg投与群でも16.0%（8/50例）、6.3%（4/63例）と同様の傾向であった。治験薬と関連ありの治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の性別での発現割合は、いずれの群も男女の違いはなかった。注目すべき有害事象の性別での発現割合は、AD（悪化又は再燃を含む）ではnemolizumab 60 mg投与群、皮膚感染症ではnemolizumab 30 mg投与群で女性と比較して男性が高く、皮膚以外の感染症では、いずれの群も男性と比較して女性が高かった。治験薬と関連ありの注目すべき有害事象の性別での発現割合は、いずれの群も男女の違いはなかった。

2) SPR.115828試験

男性の部分集団で最も発現割合が高かった有害事象は、神経皮膚炎及び鼻咽頭炎であった（5.3.5.1-2 Table 40）。神経皮膚炎の発現割合は、nemolizumab群（5.9%［2/34例］）とプラセボ群（5.6%［2/36例］）で同程度、鼻咽頭炎の発現割合は、nemolizumab群（2.9%［1/34例］）と比較して、プラセボ群（8.3%［3/36例］）で高かった。

女性の部分集団で最も発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり、プラセボ群

（2.8%［1/36例］）と比較して、nemolizumab群（11.8%［4/34例］）で高かった。

(2) 年齢

1) M525101-11試験

年齢別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-83（Part A）及び表 2.7.4-84（Part A/B）に示した。

Part Aの年齢別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群では50歳未満69.4%（25/36例）及び50歳以上63.4%（26/41例）（以下同順）、nemolizumab 60 mg群では65.7%（23/35例）及び63.4%（26/41例）、プラセボ群では54.8%（17/31例）及び53.3%（24/45例）であった。また、治験薬と関連ありの年齢別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群では27.8%（10/36例）及び31.7%（13/41例）、nemolizumab 60 mg群では25.7%（9/35例）及び17.1%（7/41例）、プラセボ群では12.9%（4/31例）及び11.1%（5/45例）であった。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で違いはなかった。

治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の年齢別の発現割合は、治験薬との因果関係にかかわらず、nemolizumab 30 mg群では50歳未満と比較して50歳以上で高い傾向であった。注目すべき有害事象の年齢別の発現割合は、皮膚感染症ではプラセボ群で50歳未満と比較して50歳以上で高い傾向であり、治験薬と関連ありの注目すべき有害事象の年齢別の発現割合は、いずれの群も違いはなかった。

Part A/Bの年齢別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群では89.6%（43/48例）及び93.8%（60/64例）nemolizumab 60 mg投与群では92.3%（48/52例）及び90.2%（55/61例）であった。治験薬と関連ありの年齢別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群では39.6%（19/48例）及び39.1%（25/64例）、nemolizumab 60 mg投与群では46.2%（24/52例）及び32.8%（20/61例）であった。有害事象の発現割合に年齢での違いは認められなかったが、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 60 mg投与群では50歳以上と比較して50歳未満で高かった。

治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の年齢別の発現割合は、いずれの群も年齢での違いはなかった。治験薬と関連ありの治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の年齢別の発現割合は、nemolizumab 60 mg投与群では50歳以上と比較して50歳未満で高い傾向であった。注目すべき有害事象の年齢別での発現割合は、AD（悪化又は再燃を含む）及び皮膚感染症ではnemolizumab 60 mg投与群で50歳以上と比較して50歳未満で高い傾向がみられ、皮膚以外の感染症ではnemolizumab 30 mg投与群及びnemolizumab 60 mg投与群で50歳以上と比較して50歳未満が高かった。治験薬と関連ありの注目すべき有害事象の年齢別での発現割合は、AD（悪化又は再燃を含む）では、nemolizumab 60 mg投与群で50歳以上と比較して50歳未満で高い傾向がみられた。

2) SPR.115828試験

18歳以上65歳未満の部分集団で最も発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり、プラセボ群（8.3%［3/36例］）と比較して、nemolizumab群（14.7%［5/34例］）で高かった（5.3.5.1-2 Table 39）。

(3) 体重

体重別の部分集団解析は、M525101-11試験のみで実施した。

体重別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-85（Part A）及び表 2.7.4-86（Part A/B）に示した。

Part Aの体重別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群では60 kg未満が58.1%（18/31例）及び60 kg以上が71.7%（33/46例）（以下同順）、nemolizumab 60 mg群では75.0%（27/36例）及び55.0%（22/40例）、プラセボ群では57.1%（20/35例）及び51.2%（21/41例）であった。治験薬と関連ありの体重別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群では25.8%（8/31例）及び32.6%（15/46例）、nemolizumab 60 mg群では22.2%（8/36例）及び20.0%（8/40例）、プラセボ群では20.0%（7/35例）及び4.9%（2/41例）であった。有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群では60 kg以上で、nemolizumab 60 mg群では60 kg未満で高かったが、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群では体重による違いはなく、プラセボ群では60 kg以上と比較して60 kg未満で高かった。

治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の体重別の発現割合は、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群では60 kg未満と比較して60 kg以上で高かった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の体重別の発現割合は、いずれの群も体重による違いはなかった。注目すべき有害事象の体重別の発現割合は、治験薬との因果関係にかかわらず、浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状では、nemolizumab 60 mg群で60 kg未満と比較して60 kg以上で高い傾向がみられた。

Part A/Bの体重別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群では89.8%（44/49例）及び93.7%（59/63例）、nemolizumab 60 mg投与群では92.3%（48/52例）及び90.2%（55/61例）であった。治験薬と関連ありの体重別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群では40.8%（20/49例）及び38.1%（24/63例）、nemolizumab 60 mg投与群では32.7%（17/52例）及び44.3%（27/61例）であった。有害事象の発現割合に体重による違いは認められなかったが、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 60 mg投与群では60 kg未満と比較して60 kg以上で高かった。

治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の体重別の発現割合は、nemolizumab 60 mg投与群では60 kg未満と比較して60 kg以上で高かった。治験薬と関連ありの治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の体重別の発現割合は、いずれの群も体重による違いはなかった。注目すべき有害事象の体重別での発現割合は、浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状ではnemolizumab 60 mg投与群、皮膚感染症ではnemolizumab30 mg投与群で、60 kg未満と比較して60 kg以上で高く、皮膚以外の感染症ではnemolizumab 60 mg投与群で、60 kg以上と比較して60 kg未満で高い傾向がみられた。治験薬と関連ありの注目すべき有害事象の体重別の発現割合は、浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状では、nemolizumab 60 mg投与群で60 kg未満と比較して60 kg以上で高かった。

(4) ベースライン時のTARC

ベースライン時のTARC別の部分集団解析は、M525101-11試験のみで実施した。

ベースライン時のTARC別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-87（Part A）及び表 2.7.4-88

（Part A/B）に示した。

Part Aのベースライン時のTARC別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群では500 ng/L未満60.0%（18/30例）及び500 ng/L以上70.2%（33/47例）（以下同順）、nemolizumab 60 mg群では65.0%（26/40例）及び63.9%（23/36例）、プラセボ群では46.9%（15/32例）及び59.1%（26/44例）であった。治験薬と関連ありのTARC別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群では30.0%（9/30例）及び29.8%（14/47例）、nemolizumab 60 mg群では12.5%（5/40例）及び30.6%（11/36例）、プラセボ群では12.5%（4/32例）及び11.4%（5/44例）であった。有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群及びプラセボ群では500 ng/L未満と比較して500 ng/L以上で高く、nemolizumab 60 mg群ではベースライン時のTARCによる違いは認められなかった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群及びプラセボ群ではベースライン時のTARCによる違いは認められなかったが、nemolizumab 60 mg群では500 ng/L未満と比較して500 ng/L以上で高かった。

治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象のベースライン時のTARC別での発現割合は、治験薬との因果関係にかかわらず、いずれの群もベースライン時のTARCによる違いは認められなかった。注目すべき有害事象のベースライン時のTARC別での発現割合は、皮膚以外の感染症ではnemolizumab 60 mg群で、500 ng/L以上と比較して500 ng/L未満で高く、浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状ではnemolizumab 30 mg群及び60 mg群で、500 ng/L未満と比較して500 ng/L以上で高かった。この内、治験薬と関連ありの皮膚以外の感染症は、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群でベースライン時のTARC別での発現割合がそれぞれ0%で違いはなく、浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状ではnemolizumab 30 mg群及び60 mg群（以下同順）で、500 ng/L未満（0%及び0%）と比較して500 ng/L以上（17.0%［8/47例］及び11.1%［4/36例］）で高かった。

Part A/Bのベースライン時のTARC別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群では93.3%（42/45例）及び91.0%（61/67例）、nemolizumab 60 mg投与群では87.7%（50/57例）及び94.6%（53/56例）であった。治験薬と関連ありのベースライン時のTARC別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群では42.2%（19/45例）及び37.3%（25/67例）、nemolizumab 60 mg投与群では31.6%（18/57例）及び46.4%（26/56例）であった。有害事象の発現割合にベースライン時のTARCによる違いはなかったが、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 60 mg投与群では500 ng/L未満と比較して500 ng/L以上で高かった。

治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象のベースライン時のTARC別での発現割合は、nemolizumab 60 mg投与群では500 ng/L未満と比較して500 ng/L以上で高かった。この内、治験薬と関連ありの場合は、いずれの群もベースライン時のTARCによる群間の違いはなかった。注目すべき有害事象のベースライン時のTARC別での発現割合は、浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状及び皮膚感染症ではnemolizumab 30 mg投与群で、500 ng/L未満と比較して500 ng/L以上で高かった。皮膚以外の感染症ではnemolizumab 60 mg投与群で、500 ng/L未満と比較して500 ng/L以上、nemolizumab 30 mg投与群で、500 ng/L以上と比較して500 ng/L未満で高かった。この内、治験薬と関連ありの注目すべき有害事象のベースライン時のTARC別での発現割合は、いずれの群も、ベースライン時のTARCによる違いは認められなかった。

(5) ベースラインからTARCが1.5倍以上上昇した集団の背景因子と有害事象

ランダム化日から16週後来院日までにベースラインからTARCが1.5倍以上上昇した（以下、TARC上昇1.5倍以上）集団と上昇しなかった（以下、TARC上昇1.5倍未満）集団に分けた集計の結果を以下に示した。

1) 被験者背景

Nemolizumab 30 mg群では、性別は、TARC上昇1.5倍未満では男性が41.2%（14/34例）、女性が58.8%（20/34例）、TARC上昇1.5倍以上では男性が53.5%（23/43例）、女性が46.5%（20/43例）と、TARC上昇1.5倍未満／以上とも、男女比はほぼ同様であった。ADを合併している被験者の割合は、TARC上昇1.5倍未満の5.9%（2/34例）よりも、TARC上昇1.5倍以上の23.3%（10/43例）の方が高かった。

Nemolizumab 60 mg群では、性別は、TARC上昇1.5倍未満では女性が74.4%（29/39例）とほとんどなのに対し、TARC上昇1.5倍以上では男性が64.9%（24/37例）と多かった。ADを合併している被験者の割合は、TARC上昇1.5倍未満の2.6%（1/39例）よりも、TARC上昇1.5倍以上の24.3%（9/37例）の方が高かった。

プラセボ群では、性別は、TARC上昇1.5倍未満では男性が40.3%（25/62例）、女性が59.7%（37/62例）と女性が多かったのに対して、TARC上昇1.5倍以上では男性が78.6%（11/14例）と多かった。ADを合併している被験者の割合は、TARC上昇1.5倍未満の16.1%（10/62例）の方が、TARC上昇1.5倍以上の0%（0/14例）より高かった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.7）。

2) 有害事象

Part AでのTARC 1.5倍上昇の有無別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群でTARC上昇1.5倍未満44.1%（15/34例）及びTARC上昇1.5倍以上83.7%（36/43例）（以下同順）、nemolizumab 60 mg群で59.0%（23/39例）及び70.3%（26/37例）、プラセボ群で54.8%（34/62例）及び50.0%（7/14例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.8.1）。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14.7%（5/34例）及び41.9%（18/43例）、nemolizumab 60 mg群では7.7%（3/39例）及び35.1%（13/37例）、プラセボ群では11.3%（7/62例）及び14.3%（2/14例）であった。有害事象の発現割合は、治験薬との因果関係にかかわらず、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群ではTARC上昇1.5倍未満と比較してTARC上昇1.5倍以上で高く、プラセボ群ではTARC上昇の有無による違いは認められなかった。

治験薬の投与中止、減量又は休薬に至ったTARC 1.5倍上昇の有無別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で2.9%（1/34例）及び16.3%（7/43例）、nemolizumab 60 mg群で7.7%（3/39例）及び5.4%（2/37例）、プラセボ群で4.8%（3/62例）及び0%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群で2.9%（1/34例）及び7.0%（3/43例）、nemolizumab 60 mg群で2.6%（1/39例）及び5.4%（2/37例）、プラセボ群で1.6%（1/62例）及び0%であった。

注目すべき有害事象の内、TARC 1.5倍上昇の有無別で発現割合に差が認められた有害事象は、浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状及び皮膚感染症であった。浮腫性紅斑又は

鱗屑を伴う皮膚症状の発現割合は、治験薬の因果関係にかかわらず、nemolizumab 30 mg群でTARC上昇1.5倍未満と比較してTARC上昇1.5倍以上で高かった（有害事象：2.9%［1/34例］、20.9%［9/43例］、治験薬と関連ありの有害事象：2.9%［1/34例］、16.3%［7/43例］）。皮膚感染症の発現割合は、nemolizumab 30 mg群ではTARC上昇1.5倍未満と比較してTARC上昇1.5倍以上（2.9%［1/34例］、16.3%［7/43例］）及びプラセボ群ではTARC上昇1.5倍以上と比較してTARC上昇1.5倍未満（22.6%［14/62例］、0%）で高く、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、いずれの群も、TARC上昇の有無による違いは認められなかった。

発現割合が5%以上の有害事象は、TARC上昇1.5倍未満では、nemolizumab 30 mg群でワクチン接種合併症8.8%（3/34例）、nemolizumab 60 mg群でワクチン接種合併症10.3%（4/39例）、紅斑、毛包炎及び上咽頭炎各5.1%（2/39例）、プラセボ群で神経皮膚炎11.3%（7/62例）、ワクチン接種合併症9.7%（6/62例）、蜂巣炎8.1%（5/62例）であった。TARC上昇1.5倍以上では、nemolizumab 30 mg群で神経皮膚炎14.0%（6/43例）、ワクチン接種合併症及び湿疹各11.6%（5/43例）、紅斑及び皮膚炎各9.3%（4/43例）、毛包炎、蜂巣炎及び蕁麻疹各7.0%（3/43例）、nemolizumab 60 mg群で神経皮膚炎13.5%（5/37例）、ワクチン接種合併症10.8%（4/37例）、湿疹及び下痢各8.1%（3/37例）、紅斑、毛包炎、アトピー性皮膚炎及び発熱各5.4%（2/37例）、プラセボ群で神経皮膚炎42.9%（6/14例）、湿疹、末梢性浮腫、細菌性腸炎及び大腸ポリープ切除各7.1%（1/14例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.9.2.1）。

発現割合が5%以上の治験薬と関連ありの有害事象は、いずれの群も、TARC上昇1.5倍未満では認められなかった。TARC上昇1.5倍以上では、nemolizumab 30 mg群で湿疹9.3%（4/43例）、紅斑7.0%（3/43例）、nemolizumab 60 mg群で湿疹8.1%（3/37例）、神経皮膚炎、紅斑及びアトピー性皮膚炎各5.4%（2/37例）、プラセボ群で神経皮膚炎14.3%（2/14例）、末梢性浮腫7.1%（1/14例）であった。

Part Aがnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群であった被験者のPart A/BでのTARC 1.5倍上昇の有無別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群でTARC上昇1.5倍未満91.2%（31/34例）及びTARC上昇1.5倍以上95.3%（41/43例）（以下同順）、nemolizumab 60 mg投与群で94.9%（37/39例）及び86.5%（32/37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26.5%（9/34例）及び48.8%（21/43例）、nemolizumab 60 mg投与群で33.3%（13/39例）及び54.1%（20/37例）であり、TARC上昇1.5倍以上で高かった。

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投与群で5.9%（2/34例）及び25.6%（11/43例）、nemolizumab 60 mg/投与群で10.3%（4/39例）及び13.5%（5/37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2.9%（1/34例）及び11.6%（5/43例）、nemolizumab 60 mg投与群では2.6%（1/39例）及び10.8%（4/37例）であった。

注目すべき有害事象の内、発現割合に違いが認められた有害事象は、浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状及び皮膚感染症であった。浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状の発現割合は、治験薬の因果関係にかかわらず、nemolizumab 30 mg投与群でTARC上昇1.5倍未満と比較してTARC上昇1.5倍以上で高かった（有害事象：5.9%［2/34例］、30.2%

［13/43例］、治験薬と関連ありの有害事象：2.9%［1/34例］、18.6%［8/43例］）。皮膚感染症の発現割合は、いずれの群も、TARC上昇1.5倍未満と比較してTARC上昇1.5倍以上で高く（nemolizumab 30 mg投与群：8.8%［3/34例］、32.6%［14/43例］、nemolizumab 60 mg投与群：17.9%［7/39例］、35.1%［13/37例］）、治験薬と関連ありでは、nemolizumab 60 mg/投与群でTARC上昇1.5倍未満と比較してTARC上昇1.5倍以上で高かった（0%、10.8%［4/37例］）（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.8.2）。

発現割合が5%以上の有害事象は、TARC上昇1.5倍未満では、nemolizumab 30 mg/投与群でワクチン接種合併症17.6%（6/34例）、湿疹及び上咽頭炎各14.7%（5/34例）、COVID-19 11.8%（4/34例）、貨幣状湿疹8.8%（3/34例）、毛包炎、紅斑、皮膚炎、齲歯、発熱、頭痛、水疱、高血圧、皮膚乾燥及び無症候性COVID-19 各5.9%（2/34例）、nemolizumab 60 mg投与群でワクチン接種合併症28.2%（11/39例）、COVID-19 17.9%（7/39例）、ざ瘡、上咽頭炎、齲歯及び背部痛各10.3%（4/39例）、湿疹、毛包炎、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、貨幣状湿疹、接触皮膚炎、ワクチン接種部位疼痛及び咽頭炎各7.7%（3/39例）、挫傷、結膜炎、末梢性浮腫、大腸ポリープ、動物咬傷及び足部白癬各5.1%（2/39例）であった。TARC上昇1.5倍以上では、nemolizumab 30 mg投与群でワクチン接種合併症27.9%（12/43例）、湿疹20.9%（9/43例）、COVID-19 18.6%（8/43例）、神経皮膚炎14.0%（6/43例）、毛包炎、ざ瘡、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎及び蜂巣炎各11.6%（5/43例）、接触皮膚炎、挫傷及び膿痂疹各9.3%（4/43例）、上咽頭炎、貨幣状湿疹、齲歯及び皮膚擦過傷各7.0%（3/43例）、nemolizumab 60 mg投与群でワクチン接種合併症40.5%（15/37例）、毛包炎及び神経皮膚炎各16.2%（6/37例）、湿疹13.5%（5/37例）、COVID-19、ざ瘡及びアトピー性皮膚炎各10.8%（4/37例）、蕁麻疹、発熱、咳嗽、下痢及び外耳炎各8.1%（3/37例）、上咽頭炎、紅斑、蜂巣炎、ワクチン接種部位疼痛、頭痛、異汗性湿疹、節足動物刺傷、白内障、熱傷、皮脂欠乏性湿疹、皮膚潰瘍及び白血球数増加各5.4%（2/37例）であった。

発現割合が5%以上の治験薬と関連ありの有害事象は、TARC上昇1.5倍未満では、nemolizumab 30 mg投与群で貨幣状湿疹8.8%（3/34例）、湿疹及び紅斑各5.9%（2/34例）、nemolizumab 60 mg投与群で湿疹及び貨幣状湿疹各7.7%（3/39例）であった。TARC上昇1.5倍以上では、nemolizumab 30 mg投与群で湿疹11.6%（5/43例）、紅斑及び貨幣状湿疹各7.0%（3/43例）、nemolizumab 60 mg投与群で湿疹及びアトピー性皮膚炎各10.8%（4/37例）、蕁麻疹8.1%（3/37例）、毛包炎、神経皮膚炎及び紅斑各5.4%（2/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.9.2.2）。

2.7.4.5.2 曝露と安全性

2.7.4.5.2.1 小児ADそう痒

M525101-04試験で、投与開始16週後（Part Aの最終Visit）の血清中nemolizumab濃度の中央値未満及び以上別の重要な有害事象及び治験薬と関連ありの重要な有害事象の発現割合を、表 2.7.4-89及び表 2.7.4-90に示した。

血清中nemolizumab濃度の中央値未満及び以上別の、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、中央値未満9.1%（2/22例）及び中央値以上0%（以下同順）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、4.5%（1/22例）及び0%であった。しかし、この有害事象の発現例数が少なかったため、血清中nemolizumab濃度による違いは確認できなか

った。

注目すべき有害事象の発現割合は、皮膚感染症で27.3%（6/22例）及び52.2%（12/23例）、皮膚以外の感染症で45.5%（10/22例）及び78.3%（18/23例）であり、中央値以上で高かったが、治験薬と関連ありの場合は、血清中nemolizumab濃度による違いはなかった（皮膚感染症：4.5%［1/22例］及び4.3%［1/23例］）、皮膚以外の感染症：いずれも0%）。その他の注目すべき有害事象では、治験薬との因果関係にかかわらず、発現割合に血清中nemolizumab濃度による違いはなかった。

2.7.4.5.2.2 PN

M525101-11試験の投与開始16週後（Part Aの最終Visit）の血清中nemolizumab濃度、C_{max}、AUC_{last}及びランダム化日の体重それぞれの四分位別（25%点以下、25%点超50%点以下、50%点超75%点以下、75%点超）、並びに用量／体重カテゴリ別（0.5 mg/kg未満、0.5 mg/kg以上）の重要な有害事象、及び治験薬と関連ありの重要な有害事象の発現割合を、表 2.7.4-91、表 2.7.4-92、表 2.7.4-93、表 2.7.4-93、表 2.7.4-94及び表 2.7.4-95に示した。

(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、25%点以下10.8%（4/37例）、25%点超50%点以下16.7%（6/36例）、50%点超75%点以下13.5%（5/37例）及び75%点超5.6%（2/36例）（以下同順）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0%、8.3%（3/36例）、10.8%（4/37例）及び2.8%（1/36例）であり、治験薬との因果関係にかかわらず、投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の発現割合に血清中nemolizumab濃度による違いは認められなかった。

注目すべき有害事象は、皮膚感染症がそれぞれ21.6%（8/37例）、38.9%（14/36例）、13.5%（5/37例）及び22.2%（8/36例）で25%点超50点以下が高く、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、それぞれ5.4%（2/37例）、0%、5.4%（2/37例）、5.6%（2/36例）で血清中nemolizumab濃度による違いは認められなかった。皮膚以外の感染症はそれぞれ32.4%（12/37例）、50.0%（18/36例）、40.5%（15/37例）及び33.3%（12/36例）と25%点超50点以下が高い傾向にあったが、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、それぞれ2.7%（1/37例）、0%、5.4%（2/37例）及び2.8%（1/36例）であり、血清中nemolizumab濃度による違いはなかった。その他の注目すべき有害事象では、治験薬との因果関係にかかわらず、発現割合に血清中nemolizumab濃度による違いはなかった。

(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、25%点以下20.5%（8/39例）、25%点超50%点以下13.2%（5/38例）、50%点超75%点以下13.2%（5/38例）及び75%点超10.5%（4/38例）（以下同順）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10.3%（4/39例）、5.3%（2/38例）、7.9%（3/38例）及び5.3%（2/38例）であり、治験薬との因果関係にかかわらず、投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の発現割合にC_{max}による違いは認められなかった。

注目すべき有害事象の発現割合は、皮膚感染症がそれぞれ41.0%（16/39例）、13.2%（5/38例）、23.7%（9/38例）及び18.4%（7/38例）で25%点以下が高かったが、治験薬と関

連ありの有害事象の発現割合は、それぞれ10.3%（4/39例）、0%、5.3%（2/38例）、0%でC_{max}による違いは認められなかった。皮膚以外の感染症はそれぞれ33.3%（13/39例）、28.9%（11/38例）、52.6%（20/38例）及び36.8%（14/38例）で、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、それぞれ2.6%（1/39例）、0%、5.3%（2/38例）及び2.6%（1/38例）であり、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では、治験薬との因果関係にかかわらず、発現割合にC_{max}による違いは認められなかった。

(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、25%点以下20.0%（8/40例）、25%点超50%点以下18.4%（7/38例）、50%点超75%点以下5.3%（2/38例）及び75%点超13.5%（5/37例）（以下同順）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10.0%（4/40例）、13.2%（5/38例）、0%及び5.4%（2/37例）であり、治験薬との因果関係にかかわらず、投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の発現割合にAUC_{last}による違いは認められなかった。

注目すべき有害事象の発現割合は、皮膚感染症がそれぞれ37.5%（15/40例）、21.1%（8/38例）、13.2%（5/38例）及び24.3%（9/37例）で、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では、治験薬との因果関係にかかわらず、発現割合にAUC_{last}による違いは認められなかった。

(4) ランダム化日の体重

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、25%点以下5.3%（2/38例）、25%点超50%点以下8.6%（3/35例）、50%点超75%点以下19.5%（8/41例）及び75%点超23.1%（9/39例）（以下同順）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2.6%（1/38例）、5.7%（2/35例）、12.2%（5/41例）及び7.7%（3/39例）であり、治験薬との因果関係にかかわらず、ランダム化日の体重増加に伴い、増加傾向がみられた。

注目すべき有害事象の発現割合は、浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状が、それぞれ13.2%（5/38例）、8.6%（3/35例）、29.3%（12/41例）及び12.8%（5/39例）で、50%点超75%点以下で高かった。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10.5%（4/38例）、5.7%（2/35例）、22.0%（9/41例）及び5.1%（2/39例）で、同様に50%点超75%点以下で高かった。皮膚感染症の発現割合は、それぞれ23.7%（9/38例）、11.4%（4/35例）、34.1%（14/41例）及び25.6%（10/39例）で、25%点超50%以下で低かった。皮膚以外の感染症はそれぞれ50.0%（19/38例）、31.4%（11/35例）、39.0%（16/41例）及び30.8%（12/39例）で、25%点以下で高かった。治験薬と関連ありの皮膚感染症及び皮膚以外の感染症の発現割合は、ランダム化日の体重による違いは認められなかった。

(5) 用量／体重

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、0.5 mg/kg未満22.2%（10/45例）及び0.5 mg/kg以上11.1%（12/108例）であり、0.5 mg/kg未満で高かった。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11.1%（5/45例）及び5.6%（6/108例）であり、用量／体重による違いは認められなかった。

注目すべき有害事象の発現割合も、治験薬との因果関係にかかわらず、用量／体重による違いは認められなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

Nemolizumabはインターロイキン31受容体Aに対するヒト化モノクローナル抗体であり、nemolizumabがP450代謝酵素を介して他の薬剤と相互作用することはないと考えられることから、薬物相互作用に関する非臨床試験及び臨床試験は実施していない（2.7.2.1.1）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

M525101-03試験及びM525101-04試験は、6歳以上13歳未満のAD患者を対象としたため、該当しなかった。

M525101-11試験及びSPR.115828試験の除外基準では、妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者及び治験期間中に避妊する意思のない女性患者を設定した。M525101-11試験及びSPR.115828試験で、妊娠は認められなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

M525101-03試験は、単回投与のため、該当しなかった。

M525101-04試験、M525101-11試験及びSPR.115828試験では、過量投与された被験者はいなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用に関する非臨床試験及び臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する非臨床試験及び臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価するための臨床試験は実施していない。ヒト化モノクローナル改変IgG2抗体であるnemolizumabは、分子量約147 kDaであることから、多量に血液脳関門を通過する可能性は低い[3)]。

M525101-03試験（5.3.3.2-1 Table 14.3.1.1.3.1.2）、M525101-04試験（5.3.5.1-1 表12-5）、M525101-11試験（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.2）及びSPR.115828試験（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2.1及びTable 14.3.1.2.2）で認められた有害事象の内、自動車の運転能力や機械操作能力、精神機能に影響があると考えられる「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」及び「精神障害」（以下同順）に関する有害事象の発現割合は、M525101-04試験では、それぞれ0%、5.6%（5/89例）、12.4%（11/89例）及び0%、M525101-11試験では、それぞれ2.7%（6/225例）、7.6%（17/225例）、9.8%（22/225例）及び1.8%（4/225例）、SPR.115828試験では、それぞれ2.9%（1/34例）、0%、5.9%（2/34例）及び0%であった。M525101-03試験では、いずれの有害事象も認められなかった。

この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、M525101-04試験では、0%、1.1%（1/89

例）、1.1%（1/89例）及び0%、M525101-11試験では、それぞれ0%、0.4%（1/225例）、0.4%（1/225例）及び0.4%（1/225例）、SPR.115828試験では、それぞれ0%、0%、5.9%（2/34例）及び0%であった。治験薬と関連ありの有害事象の内、各試験で複数例に認められた有害事象はなく、重症度が中等度又は高度の有害事象は、M525101-11試験での適応障害（1例）、SPR.115828試験での振戦（1例）で、いずれも中等度で未回復であった（5.3.5.1-3 Listing 16.2.7、5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1）。自動車の運転能力や機械操作能力、精神機能の障害と考えられる有害事象の発現頻度はいずれも低かった。

2.7.4.6 市販後データ

国内では、本剤と同じnemolizumabを有効成分としたミチーガ皮下注用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。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。

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。

重篤な有害事象及び注目すべき有害事象を表 2.7.4-28に示した。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。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-28 注目すべき有害事象

	小児ADそう痒					PN	
	M525101-03	M525101-04	CIM003JG	M525101-01	M525101-02	M525101-11	SPR.115828
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）*1	○	○	○	○	○	○	○
喘息*2	○	○	－	○	○	○	○
ADの悪化*3	○	○	－	○	○	○	○
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	－	○	－	－	－	○	－
皮膚感染症	○	○	－	○	○	○	○
皮膚以外の感染症	－	○	－	○*4	○*4	○	○
CPK上昇（基準値上限の2.5倍以上）	○	－	○	○	○	－	○
ビリルビン上昇又は黄疸を伴うALT又はASTの上昇	－	－	○	－	－	－	－
ALT又はAST上昇（基準値上限の3倍超）かつビリルビン上昇（基準値上限の2倍超）	－	－	－	－	－	－	○
治験薬からの感染病原体感染の疑い	○	○	○	○	○	○	－
末梢性浮腫	－	－	－	－	－	－	○
頭痛	－	－	－	－	－	－	○
白内障	－	－	○	－	－	－	－
カポジ水痘様発疹症	－	－	○	－	－	－	－
円形脱毛症	－	－	○	－	－	－	－
感覚異常	－	－	○	－	－	－	－
AD以外のアレルギー疾患（喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、食物アレルギー等）	－	－	○	－	－	－	－

AD：atopic dermatitis、ALT：alanine aminotransferase、AST：aspartate aminotransferase、CPK：creatine phosphokinase、PN：prurigo nodularis

－：未設定

*1：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）」

*2：SPR.115828試験では「喘息（悪化を含む）」

*3：M525101-11試験では「アトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）」

*4：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂の治験実施計画書で追加

表 2.7.4-29 人口統計学的特性及びその他の特性（M525101-03試験、M525101-04試験）

項目		小児ADそう痒			
		M525101-03試験（SAF）		M525101-04試験（FAS）	
		0.5 mg/kg群	1.0 mg/kg群	Nemolizumab群	プラセボ群
例数		7	6	45	44
性別	男性, n,%	3（42.9%）	3（50.0%）	29（64.4%）	24（54.5%）
	女性, n,%	4（57.1%）	3（50.0%）	16（35.6%）	20（45.5%）
年齢（歳）	Mean（SD）	8.14（–）	9.17（–）	9.2（2.0）	8.9（1.7）
	Min – Max	6 – 11	6 – 12	6 – 12	6 – 12
体重（kg）	Mean（SD）	26.31（4.76）	25.52（6.54）	33.58（10.57）	28.93（7.32）
	Min – Max	21.2 – 33.6	16.0 – 36.1	18.4 – 58.2	15.1 – 45.4
かゆみスコア	Mean（SD）	3.10（0.34）	3.03（0.37）	3.19（0.37）	3.04（0.34）
	Min – Max	2.7 – 3.4	2.4 – 3.6	2.8 – 4.0	2.3 – 4.0
そう痒NRS	Mean（SD）	–	–	6.65（1.43）	6.67（1.50）
	Min – Max	–	–	3.3 – 9.9	4.1 – 10.0
CDLQI	Mean（SD）	–	–	8.1（4.3）	8.5（4.2）
	Min – Max	–	–	1 – 20	1 – 19

－：データなし、0.5 mg/kg群：nemolizumab 0.5 mg/kg群、1.0 mg/kg群：nemolizumab 1.0 mg/kg群

AD：atopic dermatitis、CDLQI：children’s dermatology life quality index、FAS：full analysis set、NRS：numerical rating scale、SAF：safety analysis set、SD：standard deviation

5.3.3.2-1 Table 14.1.4、5.3.5.1-1 Table 14.1.4から改変

表 2.7.4-30 人口統計学的特性及びその他の特性（M525101-11試験、SPR.115828試験）

項目		M525101-11試験（FAS）			SPR.115828試験（ITT）	
		60 mg群 (N=76)	30 mg群 (N=77)	プラセボ群 (N=76)	Nemolizumab群 (N=34)	プラセボ群 (N=36)
性別	男性, n,%	34（44.7%）	37（48.1%）	36（47.4%）	15（44.1%）	14（38.9%）
	女性, n,%	42（55.3%）	40（51.9%）	40（52.6%）	19（55.9%）	22（61.1%）
年齢（歳）	Mean（SD）	48.3（14.8）	52.0（16.6）	53.0（14.6）	59.7（13.16）	52.4（17.47）
	Min – Max	13 – 75	15 – 84	15 – 78	26 – 85	20 – 77
人種	White, n,%	–	–	–	33 (97.1)	35 (97.2)
	Black or African American, n,%	–	–	–	1 (2.9)	1 (2.8)
	Asian, n,%	76（100%）	77（100%）	76（100%）	0	0
	American Indian/Alaska native, n,%	–	–	–	0	0
	Native Hawaiian/Pacific Islander, n,%	–	–	–	0	0
	Other, n,%	0	0	0	0	0
体重（kg）	Mean（SD）	63.23 (14.86)	63.10 (12.21)	62.96 (13.56)	81.61 (21.77)	80.30 (20.72)
	Min – Max	36.0 – 109.6	32.8 – 92.0	41.6 – 104.0	42.0 – 145.0	47.0 – 145.0
かゆみスコア	Mean（SD）	3.15（0.36）	3.22（0.39）	3.26（0.43）	–	–
	Min – Max	2.4 – 4.0	2.7 – 4.0	2.6 – 4.0	–	–
PP-NRS	Mean（SD）	8.51（0.93）	8.61（0.90）	8.56（0.95）	8.4（1.19）	8.4（1.18）
	Min – Max	6.7 – 10.0	6.4 – 10.0	7.0 – 10.0	6 – 10	6 – 10
全身*1の結節性痒疹数	Mean（SD）	157.2 (133.4)	226.5 (349.3)	133.8 (113.4)	–	–
	Min – Max	13 – 596	21 – 2613	21 – 637	–	–
	< 50, n,%	16（21.1%）	11（14.3%）	12（15.8%）	–	–
	50 –< 100, n,%	19（25.0%）	16（20.8%）	27（35.5%）	–	–
	100 –< 200, n,%	19（25.0%）	24（31.2%）	22（28.9%）	–	–
	200 –, n,%	22（28.9%）	26（33.8%）	15（19.7%）	–	–
	0, n,%	–	–	–	0	0
	1-19, n,%	–	–	–	0	0
	20 – 100, n,%	–	–	–	21（61.8%）	21（58.3%）
	100 <, n,%	–	–	–	13（38.2%）	15（41.7%）
IGA	0/Clear, n,%	–	–	–	0	0
	1/Almost clear, n,%	–	–	–	0	0
	2/Mild, n,%	–	–	–	0	0
	3/Moderate, n,%	36（47.4%）	35（45.5%）	41（53.9%）	16（47.1%）	22（61.1%）
	4/Severe, n,%	40（52.6%）	42（54.5%）	35（46.1%）	18（52.9%）	14（38.9%）
DLQI	Mean（SD）	11.5（4.9）	11.9（5.3）	12.2（5.6）	16.9（7.55）	15.8（5.97）
	Min – Max	3 – 21	3 – 26	3 – 27	5 – 30	6 – 30

–：データなし、60 mg群：nemolizumab 60 mg群、30 mg群：nemolizumab 30 mg群

DLQI：dermatology life quality index、FAS：full analysis set、IGA：investigator’s global assessment、ITT：intention to treat、PP-NRS：peak pruritus-numerical rating scale、SD：standard deviation

*1：M525101-11試験は頭頚部を除く全身

5.3.5.1-3 Table 14.1.4.1、5.3.5.1-2 Table 7、Table 8から改変

表 2.7.4-31 有害事象の概要（M525101-03試験、SAF）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	0.5 mg/kg (N=7) n (%) E [a]	1.0 mg/kg (N=6) n (%) E [a]	0.5 mg/kg (N=7) n (%) E [a]	1.0 mg/kg (N=6) n (%) E [a]
TEAEs	6 (85.7) 8	5 (83.3) 10	0	0
Severe TEAEs	0	0	0	0
Moderate TEAEs	0	0	0	0
Mild TEAEs	6 (85.7) 8	5 (83.3) 10	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	0	0	0	0
Other Significant TEAEs				
TEAEs Leading to Discontinuation of Study Treatment	0	0	0	0
TEAEs Special Interest				
Injection-Related Reaction	0	0	0	0
Asthma	0	0	0	0
Worsening of AD	0	0	0	0
Skin Infections	0	1 (16.7) 1	0	0
Elevated CPK	0	0	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0

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

AD : atopic dermatitis、CPK : creatine phosphokinase、SAF : safety analysis set、TEAE : treatment emergent adverse event

5.3.3.2-1 Table 14.3.1.1.2から引用

表 2.7.4-32 有害事象の概要（SPR.115828試験、SAF）

Characteristic	Placebo (N=36) n (%)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34) n (%)	Total (N=70) n (%)
Number of TEAEs	69	77	146
Subjects with TEAEs	24 (66.7)	23 (67.6)	47 (67.1)
Subjects with Treatment Emergent SAEs	3 (8.3)	4 (11.8)	7 (10.0)
Subjects with severe TEAEs [1]	1 (2.8)	5 (14.7)	6 (8.6)
TEAE with fatal outcome	0	0	0
Subjects with TEAE leading to temporary treatment discontinuation	1 (2.8)	0	1 (1.4)
Subjects with TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (2.8)	2 (5.9)	3 (4.3)
Subjects with TEAE leading to the study withdrawal	2 (5.6)	2 (5.9)	4 (5.7)

Except for Number of TEAEs subjects are counted only once per treatment in each row.
[1] Missing severity is imputed to be Severe prior to determining the most severe AE for a given subject.
MedDRA (v19.0) coding dictionary applied.

Source: Data Listing 16.2.7.1
Abbreviations: TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; SAE: Serious Adverse Event
program location /projects/galrd235088/stats/primary/prog/tables/t_adae_teae.sas/[redacted]20[redacted]/06:46
Database Extract Date: [redacted]20[redacted]

MedDRA：medical dictionary for [redacted]ory [redacted]tivities、SAE：serious adverse event、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-2 Table 14.3.1.1.1から引用

表 2.7.4-33 治験薬と関連ありの有害事象の概要（SPR.115828試験、SAF）

Characteristic	Placebo (N=36) n (%)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34) n (%)	Total (N=70) n (%)
Number of TEAEs	22	36	58
Subjects with TEAEs	11 (30.6)	13 (38.2)	24 (34.3)
Subjects with Treatment Emergent SAEs	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Subjects with severe TEAEs [1]	0	1 (2.9)	1 (1.4)
TEAE with fatal outcome	0	0	0
Subjects with TEAE leading to temporary treatment discontinuation	0	0	0
Subjects with TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	2 (5.9)	2 (2.9)
Subjects with TEAE leading to the study withdrawal	0	2 (5.9)	2 (2.9)

Except for Number of TEAEs subjects are counted only once per treatment in each row.
[1] Missing severity is imputed to be Severe prior to determining the most severe AE for a given subject.
MedDRA (v19.0) coding dictionary applied.
AE with cause Reasonable Possibility related to the study drug as judged by the investigator is defined as a study drug related AE. Missing relationship to study drug is imputed to be Reasonable Possibility related.

Source: Data Listing 16.2.7.2
Abbreviations: TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; SAE: Serious Adverse Event
program location /projects/galrd235088/stats/primary/prog/tables/t_adae_teae.sas/[redacted]20[redacted]/04:19
Database Extract Date: [redacted]20[redacted]

MedDRA：medical dictionary for regulatory activities、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event、SAE：serious adverse event

5.3.5.1-2 Table 14.3.1.1.2から引用

表 2.7.4-34 有害事象の概要（成人ADそう痒：プール2）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	Nemolizumab (N=301) n (%) E [a]	Placebo-Nemolizumab (N=112) n (%) E [a]	Nemolizumab (N=301) n (%) E [a]	Placebo-Nemolizumab (N=112) n (%) E [a]
TEAEs	215 (71.4) 505	79 (70.5) 177	107 (35.5) 198	22 (19.6) 39
Severe TEAEs	14 (4.7) 20	1 (0.9) 1	7 (2.3) 10	0
Moderate TEAEs	83 (27.6) 120	27 (24.1) 43	38 (12.6) 51	5 (4.5) 9
Mild TEAEs	175 (58.1) 365	68 (60.7) 133	84 (27.9) 137	17 (15.2) 30
Serious TEAEs	10 (3.3) 12	3 (2.7) 3	5 (1.7) 7	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	10 (3.3) 12	3 (2.7) 3	5 (1.7) 7	0

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

AD：atopic dermatitis 、TEAE：treatment emergent adverse event

eCTD受付番号320624001の表2.7.4-13から引用

表 2.7.4-35 有害事象の概要（成人ADそう痒：プール1）

	All TEAEs	TEAEs Related to Study Treatment
	Nemolizumab -Total (N=481) n (%) E [a]	Nemolizumab -Total (N=481) n (%) E [a]
TEAEs	439 (91.3) 2184	244 (50.7) 618
Severe TEAEs	36 (7.5) 52	15 (3.1) 22
Moderate TEAEs	210 (43.7) 440	92 (19.1) 146
Mild TEAEs	393 (81.7) 1692	202 (42.0) 450
Serious TEAEs	48 (10.0) 60	17 (3.5) 20
TEAEs Leading to Death	0	0
Other Serious TEAEs	48 (10.0) 60	17 (3.5) 20

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

AD：atopic dermatitis 、TEAE：treatment emergent adverse event

eCTD受付番号320624001の表2.7.4-14から引用

表 2.7.4-36 重症度別（中等度以上）の有害事象（M525101-04試験、Part A、SAF）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
Severity Preferred Term	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
Severe	0	0	0	0
Moderate	5 (10.9)	5 (11.6)	1 (2.2)	0
アトピー性皮膚炎	2 (4.3)	3 (7.0)	1 (2.2)	0
虫垂炎	1 (2.2)	0	0	0
齲歯	0	1 (2.3)	0	0
下痢	0	1 (2.3)	0	0
足骨折	1 (2.2)	0	0	0
膿痂疹	1 (2.2)	0	0	0
術後創感染	1 (2.2)	0	0	0
蕁麻疹	0	1 (2.3)	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_4_4_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted] [redacted] 16:05:40

MedDRA/J: medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF : safety analysis set、TEAE: treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.4.4.1から引用

表 2.7.4-37 重症度別（中等度以上）の有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
Severity Preferred Term	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
Severe	0	0	0	0
Moderate	24 (27.0)	27 (30.3)	5 (5.6)	5 (5.6)
アトピー性皮膚炎	4 (4.5)	7 (7.9)	1 (1.1)	1 (1.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (4.5)	4 (4.5)	0	0
紅斑	3 (3.4)	3 (3.4)	3 (3.4)	3 (3.4)
膿痂疹	3 (3.4)	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
足骨折	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
虫垂炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
喘息	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
齲歯	0	1 (1.1)	0	0
下痢	0	1 (1.1)	0	0
貨幣状湿疹	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
食物アレルギー	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
損傷	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
上咽頭炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-37 重症度別（中等度以上）の有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

Severity Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	All TEAEs Total [b] (N=89) n (%)	TEAEs Related to Study Drug Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	TEAEs Related to Study Drug Total [b] (N=89) n (%)
Moderate (Cont.)				
丘疹	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
術後創感染	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
日光皮膚炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
ストレス骨折	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
蕁麻疹	0	1 (1.1)	0	0
ワクチン接種合併症	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
皮膚細菌感染	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
マラセチア感染	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
肥厚性鼻炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_4_4_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:06:05
MedDRA/J: medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE: treatment emergent adverse event
5.3.5.1-1 Table 14.3.1.4.4.2から引用

表 2.7.4-38 重症度別（中等度以上）の有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	60mg	30mg	Placebo	60mg	30mg	Placebo
Severity	(N=76)	(N=77)	(N=76)	(N=76)	(N=77)	(N=76)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Severe	0	0	2 (2.6)	0	0	0
大動脈解離	0	0	1 (1.3)	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0
Moderate	11 (14.5)	15 (19.5)	10 (13.2)	6 (7.9)	8 (10.4)	2 (2.6)
神経皮膚炎	4 (5.3)	3 (3.9)	7 (9.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.6)
湿疹	2 (2.6)	3 (3.9)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0
貨幣状湿疹	0	3 (3.9)	0	0	3 (3.9)	0
アトピー性皮膚炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0
紅斑	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0
喘息	1 (1.3)	0	0	0	0	0
水疱	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
蜂巣炎	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
皮膚炎	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

表 2.7.4-38 重症度別（中等度以上）の有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	60mg	30mg	Placebo	60mg	30mg	Placebo
Severity	(N=76)	(N=77)	(N=76)	(N=76)	(N=77)	(N=76)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Moderate (Cont.)						
結節性紅斑	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
腰ヘルニア	0	0	1 (1.3)	0	0	0
リンパ腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0
心筋梗塞	1 (1.3)	0	0	0	0	0
丘疹	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
皮膚剥脱	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
頭位性回転性めまい	0	1 (1.3)	0	0	0	0
椎間板突出	0	1 (1.3)	0	0	0	0
成長ホルモン欠乏症	1 (1.3)	0	0	0	0	0
白内障手術	0	0	1 (1.3)	0	0	0
細菌性腸炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_4_2_1.sas Runtime: 20[redacted] 17:31:27

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

*：「神経皮膚炎（PT）」には、有害事象の医師報告名「結節性痒疹の悪化」が含まれる。

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.4.2.1から引用

表 2.7.4-39 重症度別（中等度以上）の有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]
Severity	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Severe	6 (5.3)	3 (2.7)	6 (5.3)	4 (3.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
急性心筋梗塞	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
脳出血	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
湿疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
肝障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
神経皮膚炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
膵炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
直腸癌	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
処置後出血	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
Moderate	37 (32.7)	30 (26.8)	38 (33.6)	32 (28.6)	13 (11.5)	8 (7.1)	14 (12.4)	9 (8.0)
神経皮膚炎	5 (4.4)	3 (2.7)	8 (7.1)	6 (5.4)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	6 (5.3)	2 (1.8)	6 (5.3)	2 (1.8)	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-39 重症度別（中等度以上）の有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]
Severity	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Moderate (Cont.)								
湿疹	2 (1.8)	4 (3.6)	2 (1.8)	4 (3.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
蜂巣炎	3 (2.7)	2 (1.8)	3 (2.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
紅斑	4 (3.5)	1 (0.9)	4 (3.5)	1 (0.9)	4 (3.5)	0	4 (3.5)	0
アトピー性皮膚炎	3 (2.7)	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0
ワクチン接種合併症	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)	3 (2.7)	0	0	0	0
貨幣状湿疹	0	3 (2.7)	0	3 (2.7)	0	3 (2.7)	0	3 (2.7)
皮膚炎	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
接触皮膚炎	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	0	0	0
膿痂疹	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0
椎間板突出	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
動物咬傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
神経性無食欲症	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
関節痛	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-39 重症度別（中等度以上）の有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]
Severity	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Moderate (Cont.)								
喘息	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
自律神経失調	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
水疱	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
心筋症	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
胆嚢切除	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
月経困難症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
腸炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
好酸球増加症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
結節性紅斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
眼瞼下垂	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
顔面麻痺	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-39 重症度別（中等度以上）の有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]
Severity	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Moderate (Cont.)								
足骨折	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
ホジキン病	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
腰ヘルニア	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
肺障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
メニエール病	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
変形性関節症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
丘疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
咽頭炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
プリンツメタル狭心症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-39 重症度別（中等度以上）の有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]
Severity	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Moderate (Cont.)								
腎盂腎炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
直腸癌	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
皮膚潰瘍	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
日光皮膚炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
挫傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
入院	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
成長ホルモン欠乏症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
上肢骨折	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-39 重症度別（中等度以上）の有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]
Severity	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Moderate (Cont.)								
適応障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
白内障手術	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
細菌性腸炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
処置後感染	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
薬物性肝障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_4_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 17:32:31

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event
*：「神経皮膚炎（PT）」には、有害事象の医師報告名「結節性痒疹の悪化」が含まれる。
5.3.5.1-3 Table 14.3.1.4.2.2から引用

表 2.7.4-40 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）（SPR.115828試験、SAF）

System Organ Class Preferred term	Placebo (N=36) n (%)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34) n (%)	Total (N=70) n (%)
感染症および寄生虫症	12 (33.3)	10 (29.4)	22 (31.4)
鼻咽頭炎	4 (11.1)	5 (14.7)	9 (12.9)
結膜炎	2 (5.6)	3 (8.8)	5 (7.1)
気管支炎	0	2 (5.9)	2 (2.9)
膀胱炎	2 (5.6)	0	2 (2.9)
術後創感染	2 (5.6)	0	2 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	12 (33.3)	10 (29.4)	22 (31.4)
神経皮膚炎	5 (13.9)	2 (5.9)	7 (10.0)
アトピー性皮膚炎	0	3 (8.8)	3 (4.3)
脱毛症	2 (5.6)	0	2 (2.9)
接触皮膚炎	0	2 (5.9)	2 (2.9)
そう痒症	2 (5.6)	0	2 (2.9)
胃腸障害	5 (13.9)	7 (20.6)	12 (17.1)
腹痛	0	2 (5.9)	2 (2.9)
下痢	0	2 (5.9)	2 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	5 (13.9)	6 (17.6)	11 (15.7)
関節痛	2 (5.6)	1 (2.9)	3 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (8.3)	0	3 (4.3)
咳嗽	2 (5.6)	0	2 (2.9)
血液およびリンパ系障害	2 (5.6)	0	2 (2.9)
リンパ節症	2 (5.6)	0	2 (2.9)
代謝および栄養障害	0	2 (5.9)	2 (2.9)
食欲亢進	0	2 (5.9)	2 (2.9)

SAF=safety (population)
Subjects were counted only once per treatment in each row
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (v19.0) coding dictionary applied
Incidence cut-off: 5%
Data source: Table 14.3.1.4
5.3.5.1-2 Table 35から改変
MedDRA/J Ver. 19.0

表 2.7.4-41 治験薬と関連ありの比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）（SPR.115828試験、SAF）

System Organ Class Preferred term	Placebo (N=36) n (%)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34) n (%)	Total (N=70) n (%)
皮膚および皮下組織障害	5 (13.9)	8 (23.5)	13 (18.6)
脱毛症	2 (5.6)	0	2 (2.9)
アトピー性皮膚炎	0	2 (5.9)	2 (2.9)
感染症および寄生虫症	4 (11.1)	4 (11.8)	8 (11.4)
鼻咽頭炎	2 (5.6)	2 (5.9)	4 (5.7)
代謝および栄養障害	0	2 (5.9)	2 (2.9)
食欲亢進	0	2 (5.9)	2 (2.9)

SAF=safety (population)
Subjects were counted only once per treatment in each row
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (v19.0) coding dictionary applied
Treatment-emergent adverse event with cause reasonable possibility related to the study drug as judged by the investigator was defined as a study drug related TEAE. Missing relationship to study drug was imputed to be reasonable possibility related
Incidence cut-off: 5%
Data source: Table 14.3.1.2.2
5.3.5.1-2 Table 37から改変
MedDRA/J Ver. 19.0

表 2.7.4-42 比較的よくみられる有害事象（SOC・PT別）（いずれかの投与群で発現割合2%以上）（成人ADそう痒：プール2）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab (N=301) n (%)	Placebo-Nemolizumab (N=112) n (%)	Nemolizumab (N=301) n (%)	Placebo-Nemolizumab (N=112) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
末梢性浮腫	14 (4.7)	0	7 (2.3)	0
発熱	7 (2.3)	2 (1.8)	3 (1.0)	0
感染症および寄生虫症				
毛包炎	2 (0.7)	3 (2.7)	0	1 (0.9)
上咽頭炎	37 (12.3)	18 (16.1)	4 (1.3)	1 (0.9)
上気道感染	9 (3.0)	5 (4.5)	5 (1.7)	1 (0.9)
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (4.7)	3 (2.7)	3 (1.0)	0
サイトカイン異常	10 (3.3)	0	10 (3.3)	0
神経系障害				
頭痛	10 (3.3)	1 (0.9)	3 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	2 (0.7)	3 (2.7)	0	0
アトピー性皮膚炎	63 (20.9)	21 (18.8)	37 (12.3)	5 (4.5)

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

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、TEAE：treatment emergent adverse event

eCTD受付番号320624001の表2.7.4-15から引用

CIM003JG試験、M525101-01試験：MedDRA/J Ver.20.1

表 2.7.4-43 比較的よくみられる有害事象（SOC・PT別）（いずれかの投与群で発現割合2%以上）（成人ADそう痒：プール1）

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab -Total (N=481) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment Nemolizumab -Total (N=481) n (%)
眼障害		
アレルギー性結膜炎	13 (2.7)	5 (1.0)
胃腸障害		
齲歯	20 (4.2)	2 (0.4)
下痢	18 (3.7)	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	21 (4.4)	11 (2.3)
発熱	17 (3.5)	4 (0.8)
感染症および寄生虫症		
気管支炎	13 (2.7)	2 (0.4)
蜂巣炎	25 (5.2)	16 (3.3)
膀胱炎	12 (2.5)	3 (0.6)
毛包炎	17 (3.5)	3 (0.6)
胃腸炎	22 (4.6)	4 (0.8)
帯状疱疹	10 (2.1)	6 (1.2)
膿痂疹	17 (3.5)	8 (1.7)
インフルエンザ	31 (6.4)	3 (0.6)
上咽頭炎	160 (33.3)	16 (3.3)
外耳炎	15 (3.1)	1 (0.2)
咽頭炎	21 (4.4)	4 (0.8)
上気道感染	16 (3.3)	9 (1.9)
カポジ水痘様発疹	11 (2.3)	6 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	17 (3.5)	1 (0.2)
臨床検査		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	49 (10.2)	7 (1.5)
サイトカイン異常	14 (2.9)	13 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	15 (3.1)	5 (1.0)
背部痛	16 (3.3)	2 (0.4)
神経系障害		

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

表 2.7.4-43 比較的よくみられる有害事象（SOC・PT別）（いずれかの投与群で発現割合2%以上）（成人ADそう痒：プール1）（続き）

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab -Total (N=481) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment Nemolizumab -Total (N=481) n (%)
神経系障害 (Cont.)		
頭痛	36 (7.5)	9 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
喘息	10 (2.1)	2 (0.4)
咳嗽	17 (3.5)	5 (1.0)
上気道の炎症	22 (4.6)	5 (1.0)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	27 (5.6)	5 (1.0)
アトピー性皮膚炎	131 (27.2)	72 (15.0)
接触皮膚炎	32 (6.7)	2 (0.4)
異汗性湿疹	13 (2.7)	4 (0.8)
湿疹	10 (2.1)	5 (1.0)
紅斑	10 (2.1)	9 (1.9)
蕁麻疹	29 (6.0)	12 (2.5)

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

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、TEAE：treatment emergent adverse event

eCTD受付番号320624001の表2.7.4-43から引用

CIM003JG試験、M525101-01試験、M525101-02試験：MedDRA/J Ver.20.1

表 2.7.4-44 時期別の有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A、SAF）

	Nemolizumab (N=46)					Placebo (N=43)				
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
Number of Subjects in Each Period	46	46	46	46	46	43	43	43	43	43
TEAEs	34 (73.9)	12 (26.1)	10 (21.7)	11 (23.9)	13 (28.3)	28 (65.1)	10 (23.3)	8 (18.6)	12 (27.9)	10 (23.3)
Serious TEAEs	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	0	0	0	0	0	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	0	0	0	0	0	0
Other Significant TEAEs										
TEAEs Leading to Treatment Modification	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
Discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dose Interruption	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_6_1_1_3.sas Runtime: 20[redacted] 16:14:40

表 2.7.4-44 時期別の有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

	Nemolizumab (N=46)					Placebo (N=43)				
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
Injection-Related Reaction	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exacerbations of atopic dermatitis	5 (10.9)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.3)	1 (2.2)	5 (11.6)	0	2 (4.7)	2 (4.7)	1 (2.3)
Skin symptoms with edematous erythema or scales	3 (6.5)	2 (4.3)	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
Skin infections	7 (15.2)	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (4.3)	1 (2.2)	8 (18.6)	2 (4.7)	2 (4.7)	4 (9.3)	2 (4.7)
Non-skin infections	10 (21.7)	4 (8.7)	2 (4.3)	2 (4.3)	3 (6.5)	5 (11.6)	1 (2.3)	0	2 (4.7)	2 (4.7)
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

表 2.7.4-44 時期別の有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

	Nemolizumab (N=46)					Placebo (N=43)				
Preferred Term	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
アトピー性皮膚炎	5 (10.9)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.3)	1 (2.2)	5 (11.6)	0	2 (4.7)	2 (4.7)	1 (2.3)
膿痂疹	3 (6.5)	1 (2.2)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (7.0)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	1 (2.3)
上咽頭炎	3 (6.5)	1 (2.2)	2 (4.3)	0	0	3 (7.0)	1 (2.3)	0	0	2 (4.7)
上気道の炎症	4 (8.7)	1 (2.2)	0	1 (2.2)	2 (4.3)	2 (4.7)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0
頭痛	3 (6.5)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	1 (2.2)	2 (4.7)	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
ざ瘡	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	3 (7.0)	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
齲歯	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	3 (7.0)	1 (2.3)	0	0	2 (4.7)
紅斑	3 (6.5)	2 (4.3)	0	1 (2.2)	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0	3 (7.0)	2 (4.7)	0	0	1 (2.3)

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_6_1_1_3.sas Runtime: 20[redacted] 16:14:40

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.6.1.1.3から引用

表 2.7.4-45 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A、SAF）

	Nemolizumab (N=46)					Placebo (N=43)				
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
Number of Subjects in Each Period	46	46	46	46	46	43	43	43	43	43
TEAEs	9 (19.6)	5 (10.9)	0	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (4.7)	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other Significant TEAEs										
TEAEs Leading to Treatment Modification	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dose Interruption	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_6_1_1_4.sas Runtime: 20[redacted] 16:15:13

表 2.7.4-45 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

	Nemolizumab (N=46)					Placebo (N=43)				
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
Injection-Related Reaction	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exacerbations of atopic dermatitis	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	3 (6.5)	2 (4.3)	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
Skin infections	2 (4.3)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.3)	0	0
Non-skin infections	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

表 2.7.4-45 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

	Nemolizumab (N=46)					Placebo (N=43)				
Preferred Term	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
紅斑	3 (6.5)	2 (4.3)	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_6_1_1_4.sas Runtime: 20[redacted] 16:15:13

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.6.1.1.4から引用

表 2.7.4-46 時期別の有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）

	60mg (N=76)					30mg (N=77)				
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
Number of Subjects in Each Period	76	76	76	76	76	77	77	76	74	72
TEAEs	49 (64.5)	21 (27.6)	21 (27.6)	16 (21.1)	15 (19.7)	51 (66.2)	30 (39.0)	26 (34.2)	18 (24.3)	19 (26.4)
Serious TEAEs	3 (3.9)	0	0	2 (2.6)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	3 (3.9)	0	0	2 (2.6)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_3.sas Runtime: 20[redacted] 17:53:56

表 2.7.4-46 時期別の有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	Placebo (N=76)				
	Any Period	- 28 days	29 - 56 days	57 - 84 days	85 - 112 days
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects in Each Period	76	76	76	76	76
TEAEs	41 (53.9)	16 (21.1)	15 (19.7)	17 (22.4)	15 (19.7)
Serious TEAEs	5 (6.6)	1 (1.3)	2 (2.6)	2 (2.6)	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	5 (6.6)	1 (1.3)	2 (2.6)	2 (2.6)	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_3.sas Runtime: 20[redacted] 17:53:56

表 2.7.4-46 時期別の有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	60mg (N=76)					30mg (N=77)				
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
Other Significant TEAEs										
TEAEs Leading to Treatment Modification	5 (6.6)	1 (1.3)	3 (3.9)	0	0	8 (10.4)	3 (3.9)	4 (5.3)	1 (1.4)	1 (1.4)
Discontinuation	3 (3.9)	0	2 (2.6)	0	0	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	1 (1.4)	0
Dose Interruption	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	4 (5.2)	0	3 (3.9)	0	1 (1.4)
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_3.sas Runtime: 20[redacted] 17:53:56

表 2.7.4-46 時期別の有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	Placebo (N=76)				
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
Other Significant TEAEs					
TEAEs Leading to Treatment Modification	3 (3.9)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0
Discontinuation	2 (2.6)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
Dose Interruption	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0
Dose Reduction	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_3.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 17:53:56

表 2.7.4-46 時期別の有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	60mg (N=76)					30mg (N=77)				
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
TEAEs Special Interest										
Injection-Related Reaction	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
Asthma	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	3 (3.9)	1 (1.3)	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	6 (7.9)	2 (2.6)	4 (5.3)	0	2 (2.6)	10 (13.0)	5 (6.5)	4 (5.3)	1 (1.4)	2 (2.8)
Skin infections	7 (9.2)	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (3.9)	8 (10.4)	3 (3.9)	2 (2.6)	4 (5.4)	3 (4.2)
Non-skin infections	4 (5.3)	2 (2.6)	0	0	3 (3.9)	10 (13.0)	3 (3.9)	4 (5.3)	3 (4.1)	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exacerbations of Skin Symptoms	22 (28.9)	7 (9.2)	10 (13.2)	4 (5.3)	5 (6.6)	31 (40.3)	12 (15.6)	15 (19.7)	6 (8.1)	6 (8.3)

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_3.sas Runtime: 20[redacted] 17:53:56

表 2.7.4-46 時期別の有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	Placebo (N=76)				
	Any Period	- 28 days	29 - 56 days	57 - 84 days	85 - 112 days
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TEAEs Special Interest					
Injection-Related Reaction	0	0	0	0	0
Asthma	0	0	0	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	0	0	0	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
Skin infections	14 (18.4)	3 (3.9)	4 (5.3)	3 (3.9)	5 (6.6)
Non-skin infections	5 (6.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0
Exacerbations of Skin Symptoms	17 (22.4)	4 (5.3)	4 (5.3)	6 (7.9)	3 (3.9)

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_3.sas Runtime: 20[redacted] 17:53:56

表 2.7.4-46 時期別の有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	60mg (N=76)					30mg (N=77)				
Preferred Term	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
神経皮膚炎	6 (7.9)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	3 (3.9)	7 (9.1)	3 (3.9)	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.8)
ワクチン接種合併症	8 (10.5)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (3.9)	2 (2.6)	8 (10.4)	1 (1.3)	3 (3.9)	1 (1.4)	4 (5.6)
湿疹	3 (3.9)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0	6 (7.8)	1 (1.3)	3 (3.9)	1 (1.4)	1 (1.4)
紅斑	4 (5.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	5 (6.5)	2 (2.6)	3 (3.9)	1 (1.4)	1 (1.4)
毛包炎	4 (5.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	4 (5.2)	1 (1.3)	0	3 (4.1)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	3 (3.9)	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (1.4)
皮膚炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	5 (6.5)	4 (5.2)	1 (1.3)	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_3.sas Runtime: 20[redacted] 17:53:57

表 2.7.4-46 時期別の有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	Placebo (N=76)				
Preferred Term	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
神経皮膚炎	13 (17.1)	3 (3.9)	2 (2.6)	4 (5.3)	2 (2.6)
ワクチン接種合併症	6 (7.9)	0	3 (3.9)	3 (3.9)	1 (1.3)
湿疹	3 (3.9)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
紅斑	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
毛包炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
蜂巣炎	5 (6.6)	0	0	3 (3.9)	2 (2.6)
皮膚炎	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_3.sas Runtime: 20[redacted] 17:53:57

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、
TEAE：treatment emergent adverse event
*：「神経皮膚炎（PT)」には、有害事象の医師報告名「結節性痒疹の悪化」が含まれる。
5.3.5.1-3 Table 14.3.1.6.1.1.3から引用

表 2.7.4-47 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）

	60mg (N=76)					30mg (N=77)				
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
Number of Subjects in Each Period	76	76	76	76	76	77	77	76	74	72
TEAEs	16 (21.1)	8 (10.5)	11 (14.5)	5 (6.6)	1 (1.3)	23 (29.9)	9 (11.7)	14 (18.4)	4 (5.4)	4 (5.6)
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_4.sas Runtime: 20[redacted] 17:55:12

表 2.7.4-47 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	Placebo (N=76)				
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
Number of Subjects in Each Period	76	76	76	76	76
TEAEs	9 (11.8)	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (2.6)	5 (6.6)
Serious TEAEs	0	0	0	0	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 17:55:12

表 2.7.4-47 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	60mg (N=76)					30mg (N=77)				
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
Other Significant TEAEs										
TEAEs Leading to Treatment Modification	3 (3.9)	0	3 (3.9)	0	0	4 (5.2)	1 (1.3)	3 (3.9)	0	0
Discontinuation	2 (2.6)	0	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
Dose Interruption	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)	0	2 (2.6)	0	0
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_4.sas Runtime: 20[redacted] 17:55:12

表 2.7.4-47 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	Placebo (N=76)				
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
Other Significant TEAEs					
TEAEs Leading to Treatment Modification	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0
Discontinuation	0	0	0	0	0
Dose Interruption	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0
Dose Reduction	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 17:55:12

表 2.7.4-47 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	60mg (N=76)					30mg (N=77)				
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
TEAEs Special Interest										
Injection-Related Reaction	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
Asthma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	3 (3.9)	1 (1.3)	2 (2.6)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	4 (5.3)	1 (1.3)	4 (5.3)	0	0	8 (10.4)	3 (3.9)	4 (5.3)	1 (1.4)	2 (2.8)
Skin infections	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0
Non-skin infections	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exacerbations of Skin Symptoms	12 (15.8)	4 (5.3)	9 (11.8)	3 (3.9)	0	19 (24.7)	6 (7.8)	11 (14.5)	3 (4.1)	3 (4.2)

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_4.sas Runtime: 20[redacted] 17:55:12

表 2.7.4-47 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	Placebo (N=76)				
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
TEAEs Special Interest					
Injection-Related Reaction	0	0	0	0	0
Asthma	0	0	0	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	0	0	0	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	0	0	0	0	0
Skin infections	2 (2.6)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
Non-skin infections	0	0	0	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0
Exacerbations of Skin Symptoms	5 (6.6)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	2 (2.6)

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 17:55:12

表 2.7.4-47 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	60mg (N=76)					30mg (N=77)				
Preferred Term	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
神経皮膚炎	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
湿疹	3 (3.9)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0	4 (5.2)	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.4)	0
紅斑	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	4 (5.2)	1 (1.3)	3 (3.9)	1 (1.4)	1 (1.4)

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_4.sas Runtime: 20[redacted] 17:55:13

表 2.7.4-47 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	Placebo (N=76)				
Preferred Term	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 56 days n (%)	57 - 84 days n (%)	85 - 112 days n (%)
神経皮膚炎	5 (6.6)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	2 (2.6)
湿疹	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_1_4.sas Runtime: 20[redacted] 17:55:13

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、
TEAE：treatment emergent adverse event
*：有害事象の医師報告名「結節性痒疹の悪化」は「神経皮膚炎（PT）」とした。
5.3.5.1-3 Table 14.3.1.6.1.1.4から引用

表 2.7.4-48 時期別の有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	Nemolizumab [a] (N=89)							
	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - 421 days	422 - days	FU
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects in Each Period	89	89	88	87	87	84	45	87
TEAEs	83 (93.3)	47 (52.8)	50 (56.8)	51 (58.6)	42 (48.3)	34 (40.5)	12 (26.7)	28 (32.2)
Serious TEAEs	3 (3.4)	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.2)	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	3 (3.4)	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.2)	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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.

表 2.7.4-48 時期別の有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	Nemolizumab [a] (N=89)							
	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
Other Significant TEAEs								
TEAEs Leading to Treatment Modification	4 (4.5)	4 (4.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Discontinuation	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Dose Interruption	4 (4.5)	4 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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.

表 2.7.4-48 時期別の有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	Nemolizumab [a] (N=89)							
	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
Injection-Related Reaction	4 (4.5)	3 (3.4)	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)	0	0	0
Asthma	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
Exacerbations of atopic dermatitis	15 (16.9)	5 (5.6)	5 (5.7)	2 (2.3)	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (2.2)	1 (1.1)
Skin symptoms with edematous erythema or scales	11 (12.4)	6 (6.7)	2 (2.3)	4 (4.6)	0	0	0	0
Skin infections	33 (37.1)	11 (12.4)	13 (14.8)	10 (11.5)	6 (6.9)	7 (8.3)	5 (11.1)	6 (6.9)
Non-skin infections	52 (58.4)	14 (15.7)	12 (13.6)	17 (19.5)	13 (14.9)	11 (13.1)	2 (4.4)	14 (16.1)
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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.

表 2.7.4-48 時期別の有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	Nemolizumab [a] (N=89)							
Preferred Term	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
上咽頭炎	23 (25.8)	8 (9.0)	4 (4.5)	7 (8.0)	6 (6.9)	4 (4.8)	0	4 (4.6)
ＣＯＶＩＤ－１９	21 (23.6)	0	0	4 (4.6)	2 (2.3)	7 (8.3)	2 (4.4)	6 (6.9)
ざ瘡	15 (16.9)	1 (1.1)	3 (3.4)	2 (2.3)	7 (8.0)	3 (3.6)	0	0
アトピー性皮膚炎	15 (16.9)	5 (5.6)	5 (5.7)	2 (2.3)	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (2.2)	1 (1.1)
膿痂疹	14 (15.7)	3 (3.4)	6 (6.8)	2 (2.3)	2 (2.3)	4 (4.8)	2 (4.4)	1 (1.1)
蕁麻疹	11 (12.4)	3 (3.4)	2 (2.3)	1 (1.1)	2 (2.3)	2 (2.4)	1 (2.2)	2 (2.3)
ワクチン接種合併症	11 (12.4)	1 (1.1)	3 (3.4)	3 (3.4)	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (2.2)	2 (2.3)
頭痛	10 (11.2)	2 (2.2)	4 (4.5)	3 (3.4)	2 (2.3)	0	0	0
上気道の炎症	10 (11.2)	2 (2.2)	4 (4.5)	3 (3.4)	3 (3.4)	3 (3.6)	0	0
節足動物刺傷	7 (7.9)	3 (3.4)	3 (3.4)	2 (2.3)	0	1 (1.2)	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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.

表 2.7.4-48 時期別の有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	Nemolizumab [a] (N=89)							
Preferred Term	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
紅斑	7 (7.9)	5 (5.6)	0	2 (2.3)	0	0	0	0
胃腸炎	7 (7.9)	3 (3.4)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	0
齲歯	6 (6.7)	2 (2.2)	0	4 (4.6)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	0
毛包炎	6 (6.7)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0
接触皮膚炎	5 (5.6)	1 (1.1)	0	0	3 (3.4)	1 (1.2)	0	0
汗疹	5 (5.6)	3 (3.4)	1 (1.1)	3 (3.4)	0	0	2 (4.4)	0
アレルギー性鼻炎	5 (5.6)	0	2 (2.3)	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	1 (1.1)
食物アレルギー	4 (4.5)	0	3 (3.4)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)
靭帯捻挫	4 (4.5)	1 (1.1)	0	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (2.2)	0
咽頭炎	4 (4.5)	0	2 (2.3)	0	0	0	0	2 (2.3)

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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.

表 2.7.4-48 時期別の有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	Nemolizumab [a] (N=89)							
Preferred Term	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
アレルギー性結膜炎	3 (3.4)	0	2 (2.3)	1 (1.1)	0	0	0	0
咳嗽	3 (3.4)	1 (1.1)	0	2 (2.3)	0	0	0	0
湿疹	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (2.2)	0
腸炎	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.2)	0
麦粒腫	3 (3.4)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	2 (2.3)
爪囲炎	3 (3.4)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
発熱	3 (3.4)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0
皮膚乳頭腫	3 (3.4)	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	1 (1.1)
創傷	3 (3.4)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0
皮膚擦過傷	3 (3.4)	1 (1.1)	0	2 (2.3)	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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.

表 2.7.4-48 時期別の有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	Nemolizumab [a] (N=89)							
Preferred Term	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
ケモカイン増加	3 (3.4)	1 (1.1)	2 (2.3)	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_6_1_2_3.sas Runtime: 20[redacted] 16:16:55

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.6.1.2.3から引用

表 2.7.4-49 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	Nemolizumab [a] (N=89)							
	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - 421 days	422 - days	FU
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects in Each Period	89	89	88	87	87	84	45	87
TEAEs	26 (29.2)	15 (16.9)	5 (5.7)	9 (10.3)	4 (4.6)	0	1 (2.2)	1 (1.1)
Serious TEAEs	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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.

表 2.7.4-49 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	Nemolizumab [a] (N=89)							
	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - 421 days	422 - days	FU
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Other Significant TEAEs								
TEAEs Leading to Treatment Modification	3 (3.4)	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Discontinuation	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Dose Interruption	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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.

表 2.7.4-49 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	Nemolizumab [a] (N=89)							
	Any Period	- 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - 421 days	422 - days	FU
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Injection-Related Reaction	4 (4.5)	3 (3.4)	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)	0	0	0
Asthma	0	0	0	0	0	0	0	0
Exacerbations of atopic dermatitis	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	9 (10.1)	6 (6.7)	0	3 (3.4)	0	0	0	0
Skin infections	5 (5.6)	3 (3.4)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (2.2)	0
Non-skin infections	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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.

表 2.7.4-49 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	Nemolizumab [a] (N=89)							
Preferred Term	Any Period n (%)	- 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
紅斑	7 (7.9)	5 (5.6)	0	2 (2.3)	0	0	0	0
ケモカイン増加	3 (3.4)	1 (1.1)	2 (2.3)	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 3 subjects in any treatment group is presented.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_6_1_2_4.sas Runtime: 20[redacted] 16:17:34

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.6.1.2.4から引用

表 2.7.4-50 用量を60 mg/bodyへ切り替えた被験者で発現した有害事象（M525101-04試験、60 mg/bodyに切り替えた被験者）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization / First Dose (PartA) / First Dose (PartB) / First 60 mg/body / Last Dose	No. (CRF)	Preferred Term (English) / Preferred Term (Japanese) / Reported Term (Japanese)	System Organ Class (English) / System Organ Class (Japanese)	Timing [a]/Onset Site [b] / Start Date/Day [c] / End Date/Day [c] / Duration (days) [d] / Discontinuation / Discontinuation Date	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] NEMOLIZUMAB	F 1[redacted] 15[redacted].6 5[redacted].8	20[redacted]	1	Vaccination complication / ワクチン接種合併症 / コロナワクチン副反応（発熱、注射部位疼痛（左上腕））	Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	2/2 20[redacted]/100 20[redacted]/103 4 Y 20[redacted]	NOT RELATED N MILD 1	5 No
			2	Vaccination complication / ワクチン接種合併症 / コロナウイルスワクチン副反応（発熱、頭痛、注射部位疼痛（左上肢））	Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	3/2 20[redacted]/121 20[redacted]/126 6 Y 20[redacted]	NOT RELATED N MILD 1	1 No
[redacted] NEMOLIZUMAB	F 1[redacted] 14[redacted].3 4[redacted].4	20[redacted]	1	Procedural pain / 処置による疼痛 / 術後疼痛(頭部)	Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	2/2 20[redacted]/40 20[redacted]/41 2 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes

MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[a] 1 = SCREENING, 2 = DOUBLE BLIND TREATMENT, 3 = OPEN LABEL TREATMENT, 4 = FOLLOW-UP
[b] 1 = injection site, 2 = not injection site, 3 = injection site and not injection site
[c] Start date - date of first dose + 1. End date - date of first dose + 1.
[d] End date - start date + 1.
[e] Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
[f] Action taken with study drug: 1 = Dose Not Changed, 2 = Dose Reduced, 3 = Drug Interrupted, 4 = Drug Withdrawn, 5 = Not Applicable, 6 = Unknown.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_8_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:27:57

表 2.7.4-50 用量を60 mg/bodyへ切り替えた被験者で発現した有害事象（M525101-04試験、60 mg/bodyに切り替えた被験者）（続き）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization First Dose (PartA) / First Dose (PartB) / First 60 mg/body Last Dose	No. (CRF)	Preferred Term (English)/ Preferred Term (Japanese)/ Reported Term (Japanese)	System Organ Class (English)/ System Organ Class (Japanese)	Timing [a]/Onset Site [b] Start Date/Day [c] / End Date/Day [c] / Duration (days) [d] / Discontinuation / Discontinuation Date	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] NEMOLIZUMAB	F 1[redacted] 14[redacted].3 4[redacted].4	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	2	Nasopharyngitis/ 上咽頭炎/ 感冒	Infections and infestations/ 感染症および寄生虫症	3/2 20[redacted]/153 20[redacted]/167 15 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes
			3	Dysmenorrhoea/ 月経困難症/ 月経痛	Reproductive system and breast disorders/ 生殖系および乳房障害	3/2 20[redacted]/206 20[redacted]/206 1 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes
			4	Contusion/ 挫傷/ 打撲(右手)	Injury, poisoning and procedural complications/ 傷害、中毒および処置合併症	3/2 20[redacted]/250 20[redacted]/253 4 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes

MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[a] 1 = SCREENING, 2 = DOUBLE BLIND TREATMENT, 3 = OPEN LABEL TREATMENT, 4 = FOLLOW-UP
[b] 1 = injection site, 2 = not injection site, 3 = injection site and not injection site
[c] Start date - date of first dose + 1. End date - date of first dose + 1.
[d] End date - start date + 1.
[e] Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
[f] Action taken with study drug: 1 = Dose Not Changed, 2 = Dose Reduced, 3 = Drug Interrupted, 4 = Drug Withdrawn, 5 = Not Applicable, 6 = Unknown.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_8_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:27:57

表 2.7.4-50 用量を60 mg/bodyへ切り替えた被験者で発現した有害事象（M525101-04試験、60 mg/bodyに切り替えた被験者）（続き）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization First Dose (PartA) / First Dose (PartB) / First 60 mg/body Last Dose	No. (CRF)	Preferred Term (English)/ Preferred Term (Japanese)/ Reported Term (Japanese)	System Organ Class (English)/ System Organ Class (Japanese)	Timing [a]/Onset Site [b] Start Date/Day [c] / End Date/Day [c] / Duration (days) [d] / Discontinuation / Discontinuation Date	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] NEMOLIZUMAB	F 1[redacted] 14[redacted].3 4[redacted].4	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	5	Skin abrasion/ 皮膚擦過傷/ 擦過傷(右膝)	Injury, poisoning and procedural complications/ 傷害、中毒および処置合併症	3/2 20[redacted]/250 20[redacted]/256 7 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 No
			6	Acne/ ざ瘡/ 尋常性ざ瘡(顔)	Skin and subcutaneous tissue disorders/ 皮膚および皮下組織障害	3/2 20[redacted]/307 20[redacted]/519 - - -	NOT RELATED N MILD 2	1 Yes
			7	Otitis externa/ 外耳炎/ 外耳炎(左)	Infections and infestations/ 感染症および寄生虫症	3/2 20[redacted]/463 20[redacted]/475 13 - -	NOT RELATED N MILD 1	5 Yes

MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[a] 1 = SCREENING, 2 = DOUBLE BLIND TREATMENT, 3 = OPEN LABEL TREATMENT, 4 = FOLLOW-UP
[b] 1 = injection site, 2 = not injection site, 3 = injection site and not injection site
[c] Start date - date of first dose + 1. End date - date of first dose + 1.
[d] End date - start date + 1.
[e] Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
[f] Action taken with study drug: 1 = Dose Not Changed, 2 = Dose Reduced, 3 = Drug Interrupted, 4 = Drug Withdrawn, 5 = Not Applicable, 6 = Unknown.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_8_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:27:57

表 2.7.4-50 用量を60 mg/bodyへ切り替えた被験者で発現した有害事象（M525101-04試験、60 mg/bodyに切り替えた被験者）（続き）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization: First (PartA) / Dose (PartB) / First 60 mg/body / Last Dose	No. (CRF)	Preferred Term (English) / Preferred Term (Japanese) / Reported Term (Japanese)	System Organ Class (English) / System Organ Class (Japanese)	Timing [a] / Onset Site [b]: Start Date/Day [c] / End Date/Day [c] / Duration (days) [d] / Discontinuation / Discontinuation Date	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] NEMOLIZUMAB	F 1[redacted] 14[redacted].3 4[redacted].4	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	8	COVID-19/ ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19感染	Infections and infestations/ 感染症および寄生虫症	4/2 20[redacted]/473 20[redacted]/478 6 - -	NOT RELATED N MODERATE 1	5 Yes
[redacted] NEMOLIZUMAB	F 1[redacted] 14[redacted].6 4[redacted]	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	1	Nausea/ 悪心/ 嘔気	Gastrointestinal disorders/ 胃腸障害	2/2 20[redacted]/92 20[redacted]/93 2 - -	NOT RELATED N MILD 1	5 Yes
			2	Headache/ 頭痛/ 頭痛	Nervous system disorders/ 神経系障害	2/2 20[redacted]/92 20[redacted]/93 2 - -	NOT RELATED N MILD 1	5 Yes

MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[a] 1 = SCREENING, 2 = DOUBLE BLIND TREATMENT, 3 = OPEN LABEL TREATMENT, 4 = FOLLOW-UP
[b] 1 = injection site, 2 = not injection site, 3 = injection site and not injection site
[c] Start date - date of first dose + 1. End date - date of first dose + 1.
[d] End date - start date + 1.
[e] Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
[f] Action taken with study drug: 1 = Dose Not Changed, 2 = Dose Reduced, 3 = Drug Interrupted, 4 = Drug Withdrawn, 5 = Not Applicable, 6 = Unknown.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_8_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:27:57

表 2.7.4-50 用量を60 mg/bodyへ切り替えた被験者で発現した有害事象（M525101-04試験、60 mg/bodyに切り替えた被験者）（続き）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization / First Dose (PartA) / First Dose (PartB) / First 60 mg/body / Last Dose	No. (CRF)	Preferred Term (English) / Preferred Term (Japanese) / Reported Term (Japanese)	System Organ Class (English) / System Organ Class (Japanese)	Timing [a]/Onset Site [b] / Start Date/Day [c] / End Date/Day [c] / Duration (days) [d] / Discontinuation / Discontinuation Date	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] NEMOLIZUMAB	M 1[redacted] 14[redacted] 4[redacted]	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	1	Joint dislocation / 関節脱臼 / 左膝内障	Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	2/2 20[redacted]/78 20[redacted]/98 21 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes
			2	Vaccination complication / ワクチン接種合併症 / ワクチン副反応（発熱）	Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	3/2 20[redacted]/150 20[redacted]/151 2 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes
			3	Ligament sprain / 靭帯捻挫 / 右足首ねんざ	Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	3/2 20[redacted]/235 20[redacted]/242 8 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes

MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[a] 1 = SCREENING, 2 = DOUBLE BLIND TREATMENT, 3 = OPEN LABEL TREATMENT, 4 = FOLLOW-UP
[b] 1 = injection site, 2 = not injection site, 3 = injection site and not injection site
[c] Start date - date of first dose + 1. End date - date of first dose + 1.
[d] End date - start date + 1.
[e] Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
[f] Action taken with study drug: 1 = Dose Not Changed, 2 = Dose Reduced, 3 = Drug Interrupted, 4 = Drug Withdrawn, 5 = Not Applicable, 6 = Unknown.

表 2.7.4-50 用量を60 mg/bodyへ切り替えた被験者で発現した有害事象（M525101-04試験、60 mg/bodyに切り替えた被験者）（続き）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization: First Dose (PartA) / Dose (PartB) / First 60 mg/body / Last Dose	No. (CRF)	Preferred Term (English)/ Preferred Term (Japanese)/ Reported Term (Japanese)	System Organ Class (English)/ System Organ Class (Japanese)	Timing [a]/Onset Site [b] / Start Date/Day [c] / End Date/Day [c] / Duration (days) [d] / Discontinuation / Discontinuation Date	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] NEMOLIZUMAB	M 1[redacted] 14[redacted] 4[redacted]	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	4	Contusion/ 挫傷/ 腰の打ち身	Injury, poisoning and procedural complications/ 傷害、中毒および処置合併症	3/2 20[redacted]/235 20[redacted]/242 8 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes
			5	Eyelid oedema/ 眼瞼浮腫/ 眼瞼浮腫	Eye disorders/ 眼障害	3/2 20[redacted]/207 20[redacted]/214 8 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes
			6	Ligament sprain/ 靭帯捻挫/ 左足首ねんざ	Injury, poisoning and procedural complications/ 傷害、中毒および処置合併症	3/2 20[redacted]/396 20[redacted]/406 11 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes

MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[a] 1 = SCREENING, 2 = DOUBLE BLIND TREATMENT, 3 = OPEN LABEL TREATMENT, 4 = FOLLOW-UP
[b] 1 = injection site, 2 = not injection site, 3 = injection site and not injection site
[c] Start date - date of first dose + 1. End date - date of first dose + 1.
[d] End date - start date + 1.
[e] Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
[f] Action taken with study drug: 1 = Dose Not Changed, 2 = Dose Reduced, 3 = Drug Interrupted, 4 = Drug Withdrawn, 5 = Not Applicable, 6 = Unknown.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_8_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:27:57

表 2.7.4-50 用量を60 mg/bodyへ切り替えた被験者で発現した有害事象（M525101-04試験、60 mg/bodyに切り替えた被験者）（続き）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization: First (PartA) / Dose First (PartB) / First 60 mg/body / Last Dose	No. (CRF)	Preferred Term (English) / Preferred Term (Japanese) / Reported Term (Japanese)	System Organ Class (English) / System Organ Class (Japanese)	Timing [a]/Onset Site [b]: Start Date/Day [c] / End Date/Day [c] / Duration (days) [d] / Discontinuation / Discontinuation Date	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] NEMOLIZUMAB	M 1[redacted] 14[redacted] 4[redacted]	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	7	Ligament sprain/ 靭帯捻挫/ 右足親指ねんざ	Injury, poisoning and procedural complications/ 傷害、中毒および処置合併症	3/2 20[redacted]/441 20[redacted]/451 11 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes
[redacted] NEMOLIZUMAB	M 1[redacted] 15[redacted] 4[redacted]	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	1	Miliaria/ 汗疹/ 汗疹（両前腕）	Skin and subcutaneous tissue disorders/ 皮膚および皮下組織障害	2/2 20[redacted]/46 20[redacted]/141 96 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes
			2	Conjunctivitis allergic/ アレルギー性結膜炎/ アレルギー性結膜炎	Eye disorders/ 眼障害	3/2 20[redacted]/127 20[redacted]/132 6 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes

MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[a] 1 = SCREENING, 2 = DOUBLE BLIND TREATMENT, 3 = OPEN LABEL TREATMENT, 4 = FOLLOW-UP
[b] 1 = injection site, 2 = not injection site, 3 = injection site and not injection site
[c] Start date - date of first dose + 1. End date - date of first dose + 1.
[d] End date - start date + 1.
[e] Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
[f] Action taken with study drug: 1 = Dose Not Changed, 2 = Dose Reduced, 3 = Drug Interrupted, 4 = Drug Withdrawn, 5 = Not Applicable, 6 = Unknown.

表 2.7.4-50 用量を60 mg/bodyへ切り替えた被験者で発現した有害事象（M525101-04試験、60 mg/bodyに切り替えた被験者）（続き）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization: First (PartA) / Dose First (PartB) / Dose First 60 mg/body / Last Dose	No. (CRF)	Preferred Term (English) / Preferred Term (Japanese) / Reported Term (Japanese)	System Organ Class (English) / System Organ Class (Japanese)	Timing [a]/Onset Site [b]: Start Date/Day [c] / End Date/Day [c] / Duration (days) [d] / Discontinuation / Discontinuation Date	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] [redacted] NEMOLIZUMAB	M 1[redacted] 15[redacted] 4[redacted]	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	3	Acne/ ざ瘡/ 顔面尋常ざ瘡	Skin and subcutaneous tissue disorders/ 皮膚および皮下組織障害	3/2 20[redacted]/136 20[redacted]/533 - - -	NOT RELATED N MILD 3	1 Yes
			4	Vaccination complication/ ワクチン接種合併症/ ワクチン副反応（発熱）	Injury, poisoning and procedural complications/ 傷害、中毒および処置合併症	3/2 20[redacted]/176 20[redacted]/178 3 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes
			5	Eyelid oedema/ 眼瞼浮腫/ 眼瞼浮腫	Eye disorders/ 眼障害	3/2 20[redacted]/233 20[redacted]/235 3 - -	RELATED N MILD 1	1 Yes

MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[a] 1 = SCREENING, 2 = DOUBLE BLIND TREATMENT, 3 = OPEN LABEL TREATMENT, 4 = FOLLOW-UP
[b] 1 = injection site, 2 = not injection site, 3 = injection site and not injection site
[c] Start date - date of first dose + 1. End date - date of first dose + 1.
[d] End date - start date + 1.
[e] Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
[f] Action taken with study drug: 1 = Dose Not Changed, 2 = Dose Reduced, 3 = Drug Interrupted, 4 = Drug Withdrawn, 5 = Not Applicable, 6 = Unknown.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_8_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:27:57

表 2.7.4-50 用量を60 mg/bodyへ切り替えた被験者で発現した有害事象（M525101-04試験、60 mg/bodyに切り替えた被験者）（続き）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization / First Dose (PartA) / First Dose (PartB) / First 60 mg/body / Last Dose	No. (CRF)	Preferred Term (English) / Preferred Term (Japanese) / Reported Term (Japanese)	System Organ Class (English) / System Organ Class (Japanese)	Timing [a]/Onset Site [b] / Start Date/Day [c] / End Date/Day [c] / Duration (days) [d] / Discontinuation / Discontinuation Date	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] NEMOLIZUMAB	M 1[redacted] 15[redacted] 4[redacted]	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	6	Urticaria/ 蕁麻疹/ じんましん（全身）	Skin and subcutaneous tissue disorders/ 皮膚および皮下組織障害	3/2 20[redacted]/233 20[redacted]/236 4 - -	RELATED N MILD 1	1 Yes
			7	COVID-19/ ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19感染症	Infections and infestations/ 感染症および寄生虫症	3/2 20[redacted]/319 20[redacted]/323 5 - -	NOT RELATED N MODERATE 1	1 Yes
			8	Miliaria/ 汗疹/ 汗疹（全身）	Skin and subcutaneous tissue disorders/ 皮膚および皮下組織障害	3/2 20[redacted]/440 20[redacted]/533 94 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes

MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[a] 1 = SCREENING, 2 = DOUBLE BLIND TREATMENT, 3 = OPEN LABEL TREATMENT, 4 = FOLLOW-UP
[b] 1 = injection site, 2 = not injection site, 3 = injection site and not injection site
[c] Start date - date of first dose + 1. End date - date of first dose + 1.
[d] End date - start date + 1.
[e] Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
[f] Action taken with study drug: 1 = Dose Not Changed, 2 = Dose Reduced, 3 = Drug Interrupted, 4 = Drug Withdrawn, 5 = Not Applicable, 6 = Unknown.

表 2.7.4-50 用量を60 mg/bodyへ切り替えた被験者で発現した有害事象（M525101-04試験、60 mg/bodyに切り替えた被験者）（続き）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization: First (PartA) / Dose / First (PartB) / First 60 mg/body / Last Dose	No. (CRF)	Preferred Term (English) / Preferred Term (Japanese) / Reported Term (Japanese)	System Organ Class (English) / System Organ Class (Japanese)	Timing [a]/Onset Site [b]: Start Date/Day [c] / End Date/Day [c] / Duration (days) [d] / Discontinuation / Discontinuation Date	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] NEMOLIZUMAB	M 1[redacted] 15[redacted] 5[redacted]	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	1	Wound/ 創傷/ 前腕の切創（左腕）	Injury, poisoning and procedural complications/ 傷害、中毒および処置合併症	1/2 20[redacted]/-24 20[redacted]/26 50 - -	NOT RELATED N MODERATE 1	5 Yes
			2	Viral rash/ ウイルス性発疹/ ウィルス性発疹（両手）	Infections and infestations/ 感染症および寄生虫症	3/2 20[redacted]/133 20[redacted]/532 - - -	NOT RELATED N MILD 3	1 No
			3	Vaccination complication/ ワクチン接種合併症/ ワクチン副反応（頭痛）	Injury, poisoning and procedural complications/ 傷害、中毒および処置合併症	3/2 20[redacted]/171 20[redacted]/172 2 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes

MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[a] 1 = SCREENING, 2 = DOUBLE BLIND TREATMENT, 3 = OPEN LABEL TREATMENT, 4 = FOLLOW-UP
[b] 1 = injection site, 2 = not injection site, 3 = injection site and not injection site
[c] Start date - date of first dose + 1. End date - date of first dose + 1.
[d] End date - start date + 1.
[e] Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
[f] Action taken with study drug: 1 = Dose Not Changed, 2 = Dose Reduced, 3 = Drug Interrupted, 4 = Drug Withdrawn, 5 = Not Applicable, 6 = Unknown.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_8_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:27:57

表 2.7.4-50 用量を60 mg/bodyへ切り替えた被験者で発現した有害事象（M525101-04試験、60 mg/bodyに切り替えた被験者）（続き）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization / First Dose (PartA) / First Dose (PartB) / First 60 mg/body / Last Dose	No. (CRF)	Preferred Term (English) / Preferred Term (Japanese) / Reported Term (Japanese)	System Organ Class (English) / System Organ Class (Japanese)	Timing [a]/Onset Site [b] / Start Date/Day [c] / End Date/Day [c] / Duration (days) [d] / Discontinuation / Discontinuation Date	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] NEMOLIZUMAB	M 1[redacted] 15[redacted] 5[redacted]	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	4	Acne/ ざ瘡/ 顔面尋常性ざ瘡	Skin and subcutaneous tissue disorders/ 皮膚および皮下組織障害	3/2 20[redacted] /243 20[redacted] /532 - - -	NOT RELATED N MILD 3	1 Yes
[redacted] NEMOLIZUMAB	M 1[redacted] 14[redacted].3 3[redacted].2	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	1	Dermatitis atopic/ アトピー性皮膚炎/ アトピー性皮膚炎の悪化（両肩）	Skin and subcutaneous tissue disorders/ 皮膚および皮下組織障害	2/2 20[redacted] /84 20[redacted] /311 228 - -	NOT RELATED Y MODERATE 1	1 Yes
			2	Vaccination complication/ ワクチン接種合併症/ ワクチン副反応（頭痛）	Injury, poisoning and procedural complications/ 傷害、中毒および処置合併症	2/2 20[redacted] /104 20[redacted] /104 1 - -	NOT RELATED N MILD 1	5 No

MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[a] 1 = SCREENING, 2 = DOUBLE BLIND TREATMENT, 3 = OPEN LABEL TREATMENT, 4 = FOLLOW-UP
[b] 1 = injection site, 2 = not injection site, 3 = injection site and not injection site
[c] Start date - date of first dose + 1. End date - date of first dose + 1.
[d] End date - start date + 1.
[e] Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
[f] Action taken with study drug: 1 = Dose Not Changed, 2 = Dose Reduced, 3 = Drug Interrupted, 4 = Drug Withdrawn, 5 = Not Applicable, 6 = Unknown.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_8_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:27:57

表 2.7.4-50 用量を60 mg/bodyへ切り替えた被験者で発現した有害事象（M525101-04試験、60 mg/bodyに切り替えた被験者）（続き）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization / First Dose (PartA) / First Dose (PartB) / First 60 mg/body Last Dose	No. (CRF)	Preferred Term (English) / Preferred Term (Japanese) / Reported Term (Japanese)	System Organ Class (English) / System Organ Class (Japanese)	Timing [a]/Onset Site [b] / Start Date/Day [c] / End Date/Day [c] / Duration (days) [d] / Discontinuation / Discontinuation Date	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] NEMOLIZUMAB	M 1[redacted] 14[redacted].3 3[redacted].2	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	3	Vaccination complication / ワクチン接種合併症 / ワクチン副反応(発熱)	Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	3/2 20[redacted]/125 20[redacted]/126 2 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes
			4	Dermatitis atopic / アトピー性皮膚炎 / アトピー性皮膚炎の悪化（大腿部、背部、前胸部、腹部、頭頸部、両上肢）	Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	3/2 20[redacted]/123 20[redacted]/531 - - -	NOT RELATED Y MODERATE 2	1 Yes
			6	Acne / ざ瘡 / ざ瘡（大腿部）	Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	3/2 20[redacted]/298 20[redacted]/311 14 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 No

MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[a] 1 = SCREENING, 2 = DOUBLE BLIND TREATMENT, 3 = OPEN LABEL TREATMENT, 4 = FOLLOW-UP
[b] 1 = injection site, 2 = not injection site, 3 = injection site and not injection site
[c] Start date - date of first dose + 1. End date - date of first dose + 1.
[d] End date - start date + 1.
[e] Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
[f] Action taken with study drug: 1 = Dose Not Changed, 2 = Dose Reduced, 3 = Drug Interrupted, 4 = Drug Withdrawn, 5 = Not Applicable, 6 = Unknown.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_8_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:27:57

表 2.7.4-50 用量を60 mg/bodyへ切り替えた被験者で発現した有害事象（M525101-04試験、60 mg/bodyに切り替えた被験者）（続き）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization / First Dose (PartA) / First Dose (PartB) / First 60 mg/body Last Dose	No. (CRF)	Preferred Term (English) / Preferred Term (Japanese) / Reported Term (Japanese)	System Organ Class (English) / System Organ Class (Japanese)	Timing [a]/Onset Site [b] / Start Date/Day [c] / End Date/Day [c] / Duration (days) [d] / Discontinuation / Discontinuation Date	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] NEMOLIZUMAB	M 1[redacted] 14[redacted].3 3[redacted].2	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	7	Impetigo/ 膿痂疹/ 膿痂疹（右母趾）	Infections and infestations/ 感染症および寄生虫症	3/2 20[redacted]/362 20[redacted]/420 59 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes
			8	Vaccination complication/ ワクチン接種合併症/ ワクチン副反応（発熱）	Injury, poisoning and procedural complications/ 傷害、中毒および処置合併症	3/2 20[redacted]/402 20[redacted]/402 1 - -	NOT RELATED N MILD 1	1 Yes

MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[a] 1 = SCREENING, 2 = DOUBLE BLIND TREATMENT, 3 = OPEN LABEL TREATMENT, 4 = FOLLOW-UP
[b] 1 = injection site, 2 = not injection site, 3 = injection site and not injection site
[c] Start date - date of first dose + 1. End date - date of first dose + 1.
[d] End date - start date + 1.
[e] Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
[f] Action taken with study drug: 1 = Dose Not Changed, 2 = Dose Reduced, 3 = Drug Interrupted, 4 = Drug Withdrawn, 5 = Not Applicable, 6 = Unknown.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_8_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:27:57

CRF：case report form、MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.8.1から引用

表 2.7.4-51 時期別の有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	60 mg (N=113)									30 mg (N=112)								
	Any Period	- 28 days	29 - 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - 421 days	422 - days	FU	Any Period	- 28 days	29 - 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - 421 days	422 - days	FU
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects in Each Period	113	113	113	109	108	106	102	68	109	112	112	111	107	107	105	102	65	111
TEAEs	103 (91.2)	28 (24.8)	56 (49.6)	66 (60.6)	49 (45.4)	45 (42.5)	40 (39.2)	17 (25.0)	28 (25.7)	103 (92.0)	38 (33.9)	54 (48.6)	51 (47.7)	44 (41.1)	49 (46.7)	34 (33.3)	21 (32.3)	26 (23.4)
Serious TEAEs	15 (13.3)	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (2.8)	0	4 (3.8)	2 (2.0)	0	4 (3.7)	12 (10.7)	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	2 (2.0)	1 (1.5)	1 (0.9)
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	15 (13.3)	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (2.8)	0	4 (3.8)	2 (2.0)	0	4 (3.7)	12 (10.7)	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	2 (2.0)	1 (1.5)	1 (0.9)

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.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.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_2_3.sas Runtime: 20[redacted] 17:58:45

表 2.7.4-51 時期別の有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60 mg (N=113)									30 mg (N=112)								
	Any Period	- 28 days	29 - 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - 421 days	422 - days	FU	Any Period	- 28 days	29 - 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - 421 days	422 - days	FU
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Other Significant TEAEs																		
TEAEs Leading to Treatment Modification	12 (10.6)	2 (1.8)	4 (3.5)	5 (4.6)	1 (0.9)	2 (1.9)	0	0	0	17 (15.2)	3 (2.7)	6 (5.4)	3 (2.8)	3 (2.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (3.1)	0
Discontinuation	5 (4.4)	0	2 (1.8)	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	0	0	7 (6.3)	3 (2.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0
Dose Interruption	7 (6.2)	2 (1.8)	2 (1.8)	3 (2.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	10 (8.9)	0	4 (3.6)	2 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.0)	0	2 (3.1)	0
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.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.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

表 2.7.4-51 時期別の有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60 mg (N=113)									30 mg (N=112)								
	Any Period	- 28 days	29 - 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - 421 days	422 - days	FU	Any Period	- 28 days	29 - 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - 421 days	422 - days	FU
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TEAEs Special Interest																		
Injection-Related Reaction	5 (4.4)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	4 (3.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (2.0)	2 (3.1)	0
Asthma	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	7 (6.2)	1 (0.9)	3 (2.7)	3 (2.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	15 (13.3)	3 (2.7)	6 (5.3)	4 (3.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.9)	3 (4.4)	0	18 (16.1)	5 (4.5)	4 (3.6)	5 (4.7)	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.5)	0
Skin infections	27 (23.9)	3 (2.7)	7 (6.2)	8 (7.3)	7 (6.5)	7 (6.6)	4 (3.9)	2 (2.9)	2 (1.8)	23 (20.5)	3 (2.7)	7 (6.3)	3 (2.8)	6 (5.6)	5 (4.8)	6 (5.9)	2 (3.1)	5 (4.5)
Non-skin infections	40 (35.4)	4 (3.5)	4 (3.5)	10 (9.2)	8 (7.4)	7 (6.6)	10 (9.8)	5 (7.4)	4 (3.7)	39 (34.8)	4 (3.6)	8 (7.2)	6 (5.6)	8 (7.5)	4 (3.8)	6 (5.9)	3 (4.6)	7 (6.3)
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exacerbations of Skin Symptoms	52 (46.0)	8 (7.1)	20 (17.7)	19 (17.4)	16 (14.8)	9 (8.5)	9 (8.8)	4 (5.9)	4 (3.7)	62 (55.4)	14 (12.5)	26 (23.4)	20 (18.7)	14 (13.1)	13 (12.4)	3 (2.9)	4 (6.2)	3 (2.7)

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.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.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

表 2.7.4-51 時期別の有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60 mg (N=113)									30 mg (N=112)								
Preferred Term	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
ワクチン接種合併症	35 (31.0)	4 (3.5)	6 (5.3)	14 (12.8)	8 (7.4)	9 (8.5)	4 (3.9)	3 (4.4)	2 (1.8)	27 (24.1)	2 (1.8)	6 (5.4)	10 (9.3)	6 (5.6)	9 (8.6)	4 (3.9)	1 (1.5)	3 (2.7)
湿疹	11 (9.7)	0	3 (2.7)	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (2.0)	1 (1.5)	0	23 (20.5)	3 (2.7)	6 (5.4)	9 (8.4)	4 (3.7)	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (1.5)	1 (0.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	16 (14.2)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.8)	4 (3.9)	3 (4.4)	3 (2.8)	16 (14.3)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (3.1)	6 (5.4)
紅斑	10 (8.8)	3 (2.7)	4 (3.5)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (2.0)	1 (1.5)	1 (0.9)	8 (7.1)	2 (1.8)	4 (3.6)	3 (2.8)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	9 (8.0)	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (3.7)	1 (0.9)	0	0	0	0	9 (8.0)	1 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0
貨幣状湿疹	7 (6.2)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (2.0)	1 (1.5)	1 (0.9)	10 (8.9)	0	4 (3.6)	3 (2.8)	2 (1.9)	2 (1.9)	0	1 (1.5)	0
毛包炎	10 (8.8)	2 (1.8)	3 (2.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (2.0)	1 (1.5)	0	7 (6.3)	1 (0.9)	3 (2.7)	0	1 (0.9)	1 (1.0)	4 (3.9)	0	1 (0.9)
上咽頭炎	8 (7.1)	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	0	0	9 (8.0)	0	1 (0.9)	4 (3.7)	2 (1.9)	0	0	1 (1.5)	1 (0.9)
神経皮膚炎*	8 (7.1)	1 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	7 (6.3)	3 (2.7)	2 (1.8)	2 (1.9)	1 (0.9)	0	0	0	0
ざ瘡	8 (7.1)	2 (1.8)	0	3 (2.8)	0	2 (1.9)	0	0	1 (0.9)	6 (5.4)	0	3 (2.7)	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	0	0	0
接触皮膚炎	7 (6.2)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	7 (6.3)	0	2 (1.8)	3 (2.8)	1 (0.9)	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0
齲歯	7 (6.2)	0	1 (0.9)	0	0	2 (1.9)	2 (2.0)	0	2 (1.8)	5 (4.5)	0	1 (0.9)	0	0	2 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (0.9)
挫傷	6 (5.3)	0	0	1 (0.9)	3 (2.8)	0	1 (1.0)	1 (1.5)	0	5 (4.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.5)	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.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.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

表 2.7.4-51 時期別の有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60 mg (N=113)									30 mg (N=112)								
Preferred Term	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
背部痛	8 (7.1)	0	0	1 (0.9)	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.5)	2 (1.8)	2 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (2.0)	0	0
皮膚炎	3 (2.7)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	7 (6.3)	4 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.5)	0
アトピー性皮膚炎	7 (6.2)	1 (0.9)	3 (2.7)	3 (2.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種部位疼痛	6 (5.3)	0	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.9)	1 (0.9)	0	0	0	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	0
咽頭炎	6 (5.3)	0	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.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.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_2_3.sas Runtime: 20[redacted] 17:58:46

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

*：「神経皮膚炎（PT）」には、有害事象の医師報告名「結節性痒疹の悪化」が含まれる。

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.6.1.2.3から引用

表 2.7.4-52 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	60 mg (N=113)									30 mg (N=112)								
	Any Period	- 28 days	29 - 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - 421 days	422 - days	FU	Any Period	- 28 days	29 - 85 days	86 - 169 days	170 - 253 days	254 - 337 days	338 - 421 days	422 - days	FU
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects in Each Period	113	113	113	109	108	106	102	68	109	112	112	111	107	107	105	102	65	111
TEAEs	44 (38.9)	10 (8.8)	16 (14.2)	13 (11.9)	13 (12.0)	8 (7.5)	5 (4.9)	5 (7.4)	4 (3.7)	44 (39.3)	11 (9.8)	21 (18.9)	15 (14.0)	12 (11.2)	12 (11.4)	3 (2.9)	5 (7.7)	0
Serious TEAEs	2 (1.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	2 (1.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.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.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_2_4.sas Runtime: 20[redacted] 17:59:55

表 2.7.4-52 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60 mg (N=113)									30 mg (N=112)								
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
Other Significant TEAEs																		
TEAEs Leading to Treatment Modification	7 (6.2)	1 (0.9)	4 (3.5)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	8 (7.1)	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	0	2 (3.1)	0
Discontinuation	3 (2.7)	0	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Dose Interruption	4 (3.5)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	6 (5.4)	0	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	0	2 (3.1)	0
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.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.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

表 2.7.4-52 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60 mg (N=113)									30 mg (N=112)								
	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
TEAEs Special Interest																		
Injection-Related Reaction	4 (3.5)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (2.0)	2 (3.1)	0
Asthma	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	5 (4.4)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	12 (10.6)	2 (1.8)	5 (4.4)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (2.0)	3 (4.4)	0	11 (9.8)	3 (2.7)	4 (3.6)	4 (3.7)	1 (0.9)	0	0	1 (1.5)	0
Skin infections	4 (3.5)	1 (0.9)	0	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	0	0	4 (3.6)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.9)	0	1 (1.5)	0
Non-skin infections	3 (2.7)	0	0	0	3 (2.8)	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.9)	0	0	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exacerbations of Skin Symptoms	32 (28.3)	5 (4.4)	11 (9.7)	7 (6.4)	9 (8.3)	6 (5.7)	4 (3.9)	4 (5.9)	1 (0.9)	33 (29.5)	7 (6.3)	16 (14.4)	10 (9.3)	6 (5.6)	6 (5.7)	0	2 (3.1)	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.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.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

表 2.7.4-52 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60 mg (N=113)									30 mg (N=112)								
Preferred Term	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)	Any Period n (%)	- 28 days n (%)	29 - 85 days n (%)	86 - 169 days n (%)	170 - 253 days n (%)	254 - 337 days n (%)	338 - 421 days n (%)	422 - days n (%)	FU n (%)
湿疹	8 (7.1)	0	3 (2.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.5)	0	12 (10.7)	2 (1.8)	5 (4.5)	4 (3.7)	1 (0.9)	2 (1.9)	0	1 (1.5)	0
貨幣状湿疹	6 (5.3)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (2.0)	1 (1.5)	1 (0.9)	8 (7.1)	0	3 (2.7)	3 (2.8)	1 (0.9)	2 (1.9)	0	0	0
紅斑	7 (6.2)	2 (1.8)	3 (2.7)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.5)	0	5 (4.5)	1 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.9)	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each time period.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once in each period.
TEAE occurred in equal to or more than 5% in any treatment group is presented.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.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_6_1_2_4.sas Runtime: 20[redacted] 17:59:56
MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event
5.3.5.1-3 Table 14.3.1.6.1.2.4から引用

表 2.7.4-53 重篤な有害事象（PT別）（成人ADそう痒：プール1）

Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab -Total (N=481) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment Nemolizumab -Total (N=481) n (%)
Serious TEAEs	48 (10.0)	17 (3.5)
円形脱毛症	1 (0.2)	1 (0.2)
狭心症	1 (0.2)	0
眼精疲労	1 (0.2)	0
心房細動	1 (0.2)	0
菌血症	2 (0.4)	2 (0.4)
膀胱癌	2 (0.4)	0
白内障	1 (0.2)	1 (0.2)
蜂巣炎	3 (0.6)	2 (0.4)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.2)	0
冠動脈狭窄	1 (0.2)	0
アトピー性皮膚炎	5 (1.0)	1 (0.2)
剥脱性皮膚炎	2 (0.4)	2 (0.4)
憩室炎	1 (0.2)	1 (0.2)
全身性強直性間代性発作	1 (0.2)	0
痔核	1 (0.2)	0
単純ヘルペス	1 (0.2)	0
帯状疱疹	1 (0.2)	0
膿痂疹	1 (0.2)	1 (0.2)
感染	2 (0.4)	0
関節脱臼	1 (0.2)	0
意識消失	1 (0.2)	0
肺腺癌第３期	1 (0.2)	0
リンパ節症	1 (0.2)	1 (0.2)
メニエール病	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻中隔弯曲	1 (0.2)	0
視神経炎	2 (0.4)	1 (0.2)
急性膵炎	1 (0.2)	0
肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)
原発性アルドステロン症	1 (0.2)	0
腎盂腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)
発疹	1 (0.2)	0
網膜剥離	1 (0.2)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.

表 2.7.4-53 重篤な有害事象（PT別）（成人ADそう痒：プール1）（続き）

Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab -Total (N=481) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment Nemolizumab -Total (N=481) n (%)
皮膚感染	1 (0.2)	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.2)	0
ウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.2)
智歯抜歯	1 (0.2)	0
椎間板突出	1 (0.2)	0
カポジ水痘様発疹	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚細菌感染	1 (0.2)	0
副腎腫瘤	1 (0.2)	0
上肢骨折	1 (0.2)	0
食欲減退	1 (0.2)	0
パーキンソン病	1 (0.2)	0
節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）	1 (0.2)	1 (0.2)
検査	1 (0.2)	0
白内障手術	1 (0.2)	0
男性外性器蜂巣炎	1 (0.2)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.

AD：atopic dermatitis 、MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition
TEAE：treatment emergent adverse event
eCTD受付番号320624001の表2.7.4-48から引用
CIM003JG試験、M525101-01試験、M525101-02試験：MedDRA/J Ver.20.1

表 2.7.4-54 その他の重要な有害事象（M525101-03試験、同意取得した被験者）

Treatment Group / Subject ID	Sex / Age (years) / Race	Preferred Term	Onset day [a]	Duration (days) [b]	Relationship to Study Treatment	Severity	Serious	Action Taken with Study Drug [c]	Outcome [d]
1.0 mg/kg	F	胃腸炎	-3	4	NOT RELATED	MILD	N	5	1
[redacted]	1[redacted]	伝染性軟属腫	29		NOT RELATED	MILD	N	6	2
	ASIAN	靭帯捻挫	49	7	NOT RELATED	MILD	N	6	1
		上咽頭炎	82		NOT RELATED	MILD	N	6	3

MedDRA/J version 20.1 is used for coding.
[a] Date of Onset - date of first dose + 1.
[b] End date - start date + 1.
[c] 1 = DRUG WITHDRAWN, 5 = DOSE NOT CHANGED, 6 = NOT APPLICABLE.
[d] 1 = RECOVERED/RESOLVED, 2 = RECOVERING/RESOLVING, 3 = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED, 4 = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, 5 = FATAL, 9 = UNKNOWN.

5.3.3.2-1 Table 14.3.2.1.3.2から引用

表 2.7.4-55 その他の重要な有害事象（M525101-04試験、Part A、SAF）

Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
Overall	22 (47.8)	15 (34.9)	7 (15.2)	1 (2.3)
Leading to Treatment Modification				
アトピー性皮膚炎	1 (2.2)	0	0	0
紅斑	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0
Injection-Related Reaction				
頭痛	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0
Asthma				
Exacerbations of atopic dermatitis				
アトピー性皮膚炎	5 (10.9)	5 (11.6)	1 (2.2)	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales				
紅斑	3 (6.5)	0	3 (6.5)	0
Skin infections				
膿痂疹	3 (6.5)	3 (7.0)	1 (2.2)	0
毛包炎	1 (2.2)	2 (4.7)	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_5_2_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:07:31

表 2.7.4-55 その他の重要な有害事象（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
Skin infections (Cont.)				
爪囲炎	1 (2.2)	2 (4.7)	0	0
口角口唇炎	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0
皮膚真菌感染	1 (2.2)	0	0	0
単純ヘルペス	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)
皮膚乳頭腫	0	1 (2.3)	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (2.3)	0	0
Non-skin infections				
上咽頭炎	3 (6.5)	3 (7.0)	0	0
胃腸炎	2 (4.3)	0	0	0
咽頭炎	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0
虫垂炎	1 (2.2)	0	0	0
気管支炎	1 (2.2)	0	0	0
膀胱炎	0	1 (2.3)	0	0
蟯虫症	0	1 (2.3)	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

表 2.7.4-55 その他の重要な有害事象（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
Non-skin infections (Cont.)				
中耳炎	1 (2.2)	0	0	0
術後創感染	1 (2.2)	0	0	0
レンサ球菌感染	1 (2.2)	0	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug				

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_5_2_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:07:31

MedDRA/J: medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE: treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5.2.1から引用

表 2.7.4-56 その他の重要な有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a] (N=89)	Total [b] (N=89)	Nemolizumab [a] (N=89)	Total [b] (N=89)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Overall	70 (78.7)	72 (80.9)	18 (20.2)	19 (21.3)
Leading to Treatment Modification				
紅斑	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)
血中クレアチニン増加	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
発疹	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
Injection-Related Reaction				
紅斑	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
頭痛	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
注射部位紅斑	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
注射部位そう痒感	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
注射部位反応	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
発疹	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
Asthma				

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-56 その他の重要な有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
Preferred Term	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
Asthma (Cont.)				
喘息	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
Exacerbations of atopic dermatitis				
アトピー性皮膚炎	15 (16.9)	20 (22.5)	2 (2.2)	2 (2.2)
Skin symptoms with edematous erythema or scales				
紅斑	7 (7.9)	7 (7.9)	7 (7.9)	7 (7.9)
節足動物刺傷	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
皮膚炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
発疹	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
丘疹性皮疹	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
カポジ水痘様発疹	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
Skin infections				
膿痂疹	14 (15.7)	15 (16.9)	2 (2.2)	2 (2.2)
毛包炎	6 (6.7)	8 (9.0)	0	0
爪囲炎	3 (3.4)	4 (4.5)	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-56 その他の重要な有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
Skin infections (Cont.)				
皮膚乳頭腫	3 (3.4)	4 (4.5)	0	0
麦粒腫	3 (3.4)	3 (3.4)	0	0
単純ヘルペス	1 (1.1)	2 (2.2)	0	1 (1.1)
帯状疱疹	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
伝染性軟属腫	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
外耳炎	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
カポジ水痘様発疹	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.1)	2 (2.2)	0	0
口角口唇炎	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
蜂巣炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
丹毒	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
皮膚真菌感染	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
せつ	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
手足口病	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-56 その他の重要な有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
Skin infections (Cont.)				
皮膚感染	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
皮下組織膿瘍	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
水痘	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
皮膚細菌感染	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
マラセチア感染	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
Non-skin infections				
上咽頭炎	23 (25.8)	24 (27.0)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	21 (23.6)	21 (23.6)	0	0
胃腸炎	7 (7.9)	7 (7.9)	0	0
咽頭炎	4 (4.5)	5 (5.6)	0	0
気管支炎	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
結膜炎	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
中耳炎	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-56 その他の重要な有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
Preferred Term	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
Non-skin infections (Cont.)				
耳下腺炎	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
副鼻腔炎	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
虫垂炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
膀胱炎	0	1 (1.1)	0	0
蟯虫症	0	1 (1.1)	0	0
真菌感染	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
ヘルパンギーナ	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
急性中耳炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
術後創感染	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
ウイルス性発疹	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
四肢膿瘍	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
レンサ球菌感染	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug				

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_5_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:08:01

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5.2.2から引用

表 2.7.4-57 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A、SAF）

	Nemolizumab (N=46)				Placebo (N=43)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Overall	5	5 (10.9)	3	3 (6.5)	6	5 (11.6)	0	0
Worsening of the severity which cannot be expected from the previous clinical course	1	1 (2.2)	-	-	1	1 (2.3)	-	-
Frequency of worsening Increased	1	1 (2.2)	-	-	5	5 (11.6)	-	-
Characteristics of the symptoms altered	3	3 (6.5)	-	-	1	1 (2.3)	-	-
Affected Area								
Head and Neck	0	0	0	0	2	2 (4.7)	0	0
Upper Limbs	1	1 (2.2)	2	2 (4.3)	5	4 (9.3)	0	0
Lower Limbs	3	3 (6.5)	2	2 (4.3)	5	4 (9.3)	0	0
Trunk	4	4 (8.7)	3	3 (6.5)	4	3 (7.0)	0	0
Extension or New Eczema								
Yes	5	5 (10.9)	2	2 (4.3)	6	5 (11.6)	0	0
No	0	0	1	1 (2.2)	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Itch of Eczema								
Yes	3	3 (6.5)	1	1 (2.2)	6	5 (11.6)	0	0
No	1	1 (2.2)	1	1 (2.2)	0	0	0	0
Unknown	1	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_6_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:23:57

表 2.7.4-57 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

	Nemolizumab (N=46)				Placebo (N=43)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Size of Eczema								
About the Size of a Palm	0	0	1	1 (2.2)	0	0	0	0
About 5 cm in Diameter	2	2 (4.3)	0	0	4	3 (7.0)	0	0
About 1 cm in Diameter	3	3 (6.5)	1	1 (2.2)	2	2 (4.7)	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0
Confluent of Eczema								
Yes	2	2 (4.3)	2	2 (4.3)	3	3 (7.0)	0	0
No	3	3 (6.5)	0	0	3	2 (4.7)	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
New Edematous Erythema or Growth								
Yes	3	3 (6.5)	2	2 (4.3)	5	4 (9.3)	0	0
No	2	2 (4.3)	0	0	1	1 (2.3)	0	0
Unknown	0	0	1	1 (2.2)	0	0	0	0
Color Tones of Erythema								
Clear Erythema	0	0	0	0	3	3 (7.0)	0	0
Light Red	3	3 (6.5)	1	1 (2.2)	2	1 (2.3)	0	0
Dark red	0	0	1	1 (2.2)	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

表 2.7.4-57 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A、SAF） （続き）

	Nemolizumab (N=46)				Placebo (N=43)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Boundary of Eczema								
Clear	2	2 (4.3)	1	1 (2.2)	3	3 (7.0)	0	0
Unclear	1	1 (2.2)	1	1 (2.2)	2	1 (2.3)	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0
Scales, Desquamation								
Yes	3	3 (6.5)	2	2 (4.3)	3	3 (7.0)	0	0
Only Margins	2	2 (4.3)	0	0	1	1 (2.3)	0	0
Whole	1	1 (2.2)	1	1 (2.2)	2	2 (4.7)	0	0
No	2	2 (4.3)	1	1 (2.2)	3	2 (4.7)	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Blisters / Erosions								
Yes	0	0	0	0	3	3 (7.0)	0	0
No	5	5 (10.9)	3	3 (6.5)	3	2 (4.7)	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemic Symptoms (Fever, Fatigue etc.)								
Yes	1	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
No	4	4 (8.7)	3	3 (6.5)	6	5 (11.6)	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

表 2.7.4-57 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

	Nemolizumab (N=46)				Placebo (N=43)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Increased Weeping in Lesion Site								
Yes	0	0	-	-	5	4 (9.3)	-	-
No	5	5 (10.9)	-	-	1	1 (2.3)	-	-
Unknown	0	0	-	-	0	0	-	-
Worsening of Dryness in non-Lesion Site								
Yes	1	1 (2.2)	-	-	0	0	-	-
No	4	4 (8.7)	-	-	6	5 (11.6)	-	-
Unknown	0	0	-	-	0	0	-	-

[a] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_6_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:23:57

AD：atopic dermatitis、SAF：safety analysis set

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.6.1から引用

表 2.7.4-58 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A、SAF）

	Nemolizumab (N=46)				Placebo (N=43)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Overall	1	1 (2.2)	3	3 (6.5)	0	0	0	0
Worsening of the severity which cannot be expected from the previous clinical course	0	0	-	-	0	0	-	-
Frequency of worsening Increased	1	1 (2.2)	-	-	0	0	-	-
Characteristics of the symptoms altered	0	0	-	-	0	0	-	-
Affected Area								
Head and Neck	0	0	0	0	0	0	0	0
Upper Limbs	1	1 (2.2)	2	2 (4.3)	0	0	0	0
Lower Limbs	1	1 (2.2)	2	2 (4.3)	0	0	0	0
Trunk	0	0	3	3 (6.5)	0	0	0	0
Extension or New Eczema								
Yes	1	1 (2.2)	2	2 (4.3)	0	0	0	0
No	0	0	1	1 (2.2)	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Itch of Eczema								
Yes	1	1 (2.2)	1	1 (2.2)	0	0	0	0
No	0	0	1	1 (2.2)	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_6_3.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:25:47

表 2.7.4-58 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

	Nemolizumab (N=46)				Placebo (N=43)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Size of Eczema								
About the Size of a Palm	0	0	1	1 (2.2)	0	0	0	0
About 5 cm in Diameter	0	0	0	0	0	0	0	0
About 1 cm in Diameter	1	1 (2.2)	1	1 (2.2)	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0
Confluent of Eczema								
Yes	0	0	2	2 (4.3)	0	0	0	0
No	1	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
New Edematous Erythema or Growth								
Yes	0	0	2	2 (4.3)	0	0	0	0
No	1	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	1	1 (2.2)	0	0	0	0
Color Tones of Erythema								
Clear Erythema	0	0	0	0	0	0	0	0
Light Red	0	0	1	1 (2.2)	0	0	0	0
Dark red	0	0	1	1 (2.2)	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

表 2.7.4-58 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

	Nemolizumab (N=46)				Placebo (N=43)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Boundary of Eczema								
Clear	0	0	1	1 (2.2)	0	0	0	0
Unclear	0	0	1	1 (2.2)	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0
Scales, Desquamation								
Yes	1	1 (2.2)	2	2 (4.3)	0	0	0	0
Only Margins	1	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
Whole	0	0	1	1 (2.2)	0	0	0	0
No	0	0	1	1 (2.2)	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Blisters / Erosions								
Yes	0	0	0	0	0	0	0	0
No	1	1 (2.2)	3	3 (6.5)	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemic Symptoms (Fever, Fatigue etc.)								
Yes	0	0	0	0	0	0	0	0
No	1	1 (2.2)	3	3 (6.5)	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

表 2.7.4-58 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

	Nemolizumab (N=46)				Placebo (N=43)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Increased Weeping in Lesion Site								
Yes	0	0	-	-	0	0	-	-
No	1	1 (2.2)	-	-	0	0	-	-
Unknown	0	0	-	-	0	0	-	-
Worsening of Dryness in non-Lesion Site								
Yes	0	0	-	-	0	0	-	-
No	1	1 (2.2)	-	-	0	0	-	-
Unknown	0	0	-	-	0	0	-	-

[a] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_6_3.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:25:47

AD：atopic dermatitis、SAF：safety analysis set

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.6.2から引用

表 2.7.4-59 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	Nemolizumab [a] (N=89)				Total [b] (N=89)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)
Overall	17	15 (16.9)	12	11 (12.4)	23	20 (22.5)	12	11 (12.4)
Worsening of the severity which cannot be expected from the previous clinical course	5	4 (4.5)	-	-	6	5 (5.6)	-	-
Frequency of worsening Increased	8	8 (9.0)	-	-	13	13 (14.6)	-	-
Characteristics of the symptoms altered	7	6 (6.7)	-	-	8	7 (7.9)	-	-
Affected Area								
Head and Neck	6	6 (6.7)	3	3 (3.4)	8	8 (9.0)	3	3 (3.4)
Upper Limbs	8	8 (9.0)	6	6 (6.7)	13	12 (13.5)	6	6 (6.7)
Lower Limbs	12	11 (12.4)	9	8 (9.0)	17	15 (16.9)	9	8 (9.0)
Trunk	10	9 (10.1)	10	10 (11.2)	14	12 (13.5)	10	10 (11.2)
Extension or New Eczema								
Yes	17	15 (16.9)	11	10 (11.2)	23	20 (22.5)	11	10 (11.2)
No	0	0	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Itch of Eczema								
Yes	14	13 (14.6)	5	4 (4.5)	20	18 (20.2)	5	4 (4.5)
No	2	2 (2.2)	6	6 (6.7)	2	2 (2.2)	6	6 (6.7)
Unknown	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)	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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.
[c] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

表 2.7.4-59 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	Nemolizumab [a] (N=89)				Total [b] (N=89)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)
Size of Eczema								
About the Size of a Palm	1	1 (1.1)	3	3 (3.4)	1	1 (1.1)	3	3 (3.4)
About 5 cm in Diameter	8	6 (6.7)	1	1 (1.1)	12	9 (10.1)	1	1 (1.1)
About 1 cm in Diameter	6	6 (6.7)	5	5 (5.6)	8	8 (9.0)	5	5 (5.6)
Other	2	2 (2.2)	2	2 (2.2)	2	2 (2.2)	2	2 (2.2)
Confluent of Eczema								
Yes	11	10 (11.2)	9	9 (10.1)	14	13 (14.6)	9	9 (10.1)
No	6	5 (5.6)	2	2 (2.2)	9	7 (7.9)	2	2 (2.2)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
New Edematous Erythema or Growth								
Yes	9	7 (7.9)	10	9 (10.1)	14	11 (12.4)	10	9 (10.1)
No	8	8 (9.0)	1	1 (1.1)	9	9 (10.1)	1	1 (1.1)
Unknown	0	0	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)
Color Tones of Erythema								
Clear Erythema	4	3 (3.4)	2	2 (2.2)	7	6 (6.7)	2	2 (2.2)
Light Red	4	4 (4.5)	5	5 (5.6)	6	5 (5.6)	5	5 (5.6)
Dark red	1	1 (1.1)	3	3 (3.4)	1	1 (1.1)	3	3 (3.4)
Other	0	0	0	0	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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.
[c] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

表 2.7.4-59 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	Nemolizumab [a] (N=89)				Total [b] (N=89)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)
Boundary of Eczema								
Clear	7	5 (5.6)	8	7 (7.9)	10	8 (9.0)	8	7 (7.9)
Unclear	2	2 (2.2)	2	2 (2.2)	4	3 (3.4)	2	2 (2.2)
Other	0	0	0	0	0	0	0	0
Scales, Desquamation								
Yes	9	8 (9.0)	7	7 (7.9)	12	11 (12.4)	7	7 (7.9)
Only Margins	3	3 (3.4)	2	2 (2.2)	4	4 (4.5)	2	2 (2.2)
Whole	5	5 (5.6)	4	4 (4.5)	7	7 (7.9)	4	4 (4.5)
No	8	7 (7.9)	5	4 (4.5)	11	9 (10.1)	5	4 (4.5)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Blisters / Erosions								
Yes	3	2 (2.2)	2	1 (1.1)	6	5 (5.6)	2	1 (1.1)
No	14	14 (15.7)	10	10 (11.2)	17	16 (18.0)	10	10 (11.2)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemic Symptoms (Fever, Fatigue etc.)								
Yes	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)	0	0
No	16	14 (15.7)	12	11 (12.4)	22	19 (21.3)	12	11 (12.4)
Unknown	0	0	0	0	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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.
[c] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

表 2.7.4-59 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	Nemolizumab [a] (N=89)				Total [b] (N=89)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)
Increased Weeping in Lesion Site								
Yes	4	3 (3.4)	-	-	9	7 (7.9)	-	-
No	13	12 (13.5)	-	-	14	13 (14.6)	-	-
Unknown	0	0	-	-	0	0	-	-
Worsening of Dryness in non-Lesion Site								
Yes	4	4 (4.5)	-	-	4	4 (4.5)	-	-
No	13	11 (12.4)	-	-	19	16 (18.0)	-	-
Unknown	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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.
[c] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_6_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:24:53

AD: atopic dermatitis、SAF：safety analysis set

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.6.3から引用

表 2.7.4-60 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	Nemolizumab [a] (N=89)				Total [b] (N=89)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)
Overall	2	2 (2.2)	9	9 (10.1)	2	2 (2.2)	9	9 (10.1)
Worsening of the severity which cannot be expected from the previous clinical course	0	0	-	-	0	0	-	-
Frequency of worsening Increased	1	1 (1.1)	-	-	1	1 (1.1)	-	-
Characteristics of the symptoms altered	1	1 (1.1)	-	-	1	1 (1.1)	-	-
Affected Area								
Head and Neck	1	1 (1.1)	2	2 (2.2)	1	1 (1.1)	2	2 (2.2)
Upper Limbs	1	1 (1.1)	5	5 (5.6)	1	1 (1.1)	5	5 (5.6)
Lower Limbs	1	1 (1.1)	6	6 (6.7)	1	1 (1.1)	6	6 (6.7)
Trunk	0	0	9	9 (10.1)	0	0	9	9 (10.1)
Extension or New Eczema								
Yes	2	2 (2.2)	8	8 (9.0)	2	2 (2.2)	8	8 (9.0)
No	0	0	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Itch of Eczema								
Yes	2	2 (2.2)	2	2 (2.2)	2	2 (2.2)	2	2 (2.2)
No	0	0	6	6 (6.7)	0	0	6	6 (6.7)
Unknown	0	0	0	0	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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.
[c] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

表 2.7.4-60 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	Nemolizumab [a] (N=89)				Total [b] (N=89)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)
Size of Eczema								
About the Size of a Palm	1	1 (1.1)	3	3 (3.4)	1	1 (1.1)	3	3 (3.4)
About 5 cm in Diameter	0	0	0	0	0	0	0	0
About 1 cm in Diameter	1	1 (1.1)	4	4 (4.5)	1	1 (1.1)	4	4 (4.5)
Other	0	0	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)
Confluent of Eczema								
Yes	1	1 (1.1)	8	8 (9.0)	1	1 (1.1)	8	8 (9.0)
No	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
New Edematous Erythema or Growth								
Yes	0	0	7	7 (7.9)	0	0	7	7 (7.9)
No	2	2 (2.2)	1	1 (1.1)	2	2 (2.2)	1	1 (1.1)
Unknown	0	0	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)
Color Tones of Erythema								
Clear Erythema	0	0	2	2 (2.2)	0	0	2	2 (2.2)
Light Red	0	0	3	3 (3.4)	0	0	3	3 (3.4)
Dark red	0	0	2	2 (2.2)	0	0	2	2 (2.2)
Other	0	0	0	0	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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.
[c] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

表 2.7.4-60 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	Nemolizumab [a] (N=89)				Total [b] (N=89)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)
Boundary of Eczema								
Clear	0	0	6	6 (6.7)	0	0	6	6 (6.7)
Unclear	0	0	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)
Other	0	0	0	0	0	0	0	0
Scales, Desquamation								
Yes	2	2 (2.2)	7	7 (7.9)	2	2 (2.2)	7	7 (7.9)
Only Margins	1	1 (1.1)	2	2 (2.2)	1	1 (1.1)	2	2 (2.2)
Whole	1	1 (1.1)	4	4 (4.5)	1	1 (1.1)	4	4 (4.5)
No	0	0	2	2 (2.2)	0	0	2	2 (2.2)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Blisters / Erosions								
Yes	0	0	0	0	0	0	0	0
No	2	2 (2.2)	9	9 (10.1)	2	2 (2.2)	9	9 (10.1)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemic Symptoms (Fever, Fatigue etc.)								
Yes	0	0	0	0	0	0	0	0
No	2	2 (2.2)	9	9 (10.1)	2	2 (2.2)	9	9 (10.1)
Unknown	0	0	0	0	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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.
[c] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

表 2.7.4-60 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	Nemolizumab [a] (N=89)				Total [b] (N=89)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)	E [c]	n (%)
Increased Weeping in Lesion Site								
Yes	0	0	-	-	0	0	-	-
No	2	2 (2.2)	-	-	2	2 (2.2)	-	-
Unknown	0	0	-	-	0	0	-	-
Worsening of Dryness in non-Lesion Site								
Yes	1	1 (1.1)	-	-	1	1 (1.1)	-	-
No	1	1 (1.1)	-	-	1	1 (1.1)	-	-
Unknown	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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.
[c] E=Number of Exacerbation of Atopic Dermatitis or Symptoms other than Exacerbation of Atopic Dermatitis

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_6_4.sas Runtime: 20[redacted] 16:26:42

AD: atopic dermatitis、SAF：safety analysis set

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.6.4から引用

表 2.7.4-61 その他の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	60 mg (N=76)	30 mg (N=77)	Placebo (N=76)	60 mg (N=76)	30 mg (N=77)	Placebo (N=76)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Overall	19 (25.0)	29 (37.7)	20 (26.3)	9 (11.8)	15 (19.5)	3 (3.9)
TEAEs Leading to Treatment Modification						
紅斑	2 (2.6)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0
神経皮膚炎*	0	3 (3.9)	0	0	0	0
皮膚炎	0	2 (2.6)	0	0	1 (1.3)	0
表皮肥厚	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
大動脈解離	0	0	1 (1.3)	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (1.3)	0	0	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
湿疹	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
貨幣状湿疹	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
リンパ腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0
心筋梗塞	1 (1.3)	0	0	0	0	0
爪肥厚	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_5_2_1.sas Runtime: 20[redacted] 17:35:51

表 2.7.4-61 その他の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	60 mg (N=76)	30 mg (N=77)	Placebo (N=76)	60 mg (N=76)	30 mg (N=77)	Placebo (N=76)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TEAEs Leading to Treatment Modification (Cont.)						
皮膚剥脱	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
手皮膚炎	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
原発性胆汁性胆管炎	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Injection-Related Reaction						
注射部位反応	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
下痢	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
注射部位疼痛	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
発熱	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
嘔吐	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
Asthma						
喘息	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)						
アトピー性皮膚炎	3 (3.9)	2 (2.6)	0	3 (3.9)	1 (1.3)	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales						

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

表 2.7.4-61 その他の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	60 mg (N=76)	30 mg (N=77)	Placebo (N=76)	60 mg (N=76)	30 mg (N=77)	Placebo (N=76)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin symptoms with edematous erythema or scales (Cont.)						
紅斑	2 (2.6)	5 (6.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (5.2)	0
湿疹	1 (1.3)	2 (2.6)	0	1 (1.3)	2 (2.6)	0
皮膚剥脱	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
皮膚炎	0	1 (1.3)	0	0	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
薬疹	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
異汗性湿疹	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
貨幣状湿疹	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
神経皮膚炎*	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Skin infections						
毛包炎	4 (5.3)	4 (5.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
蜂巣炎	0	3 (3.9)	5 (6.6)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
爪囲炎	0	0	3 (3.9)	0	0	0
皮膚感染	1 (1.3)	0	2 (2.6)	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_5_2_1.sas Runtime: 20[redacted] 17:35:51

表 2.7.4-61 その他の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	60 mg (N=76)	30 mg (N=77)	Placebo (N=76)	60 mg (N=76)	30 mg (N=77)	Placebo (N=76)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin infections (Cont.)						
足部白癬	1 (1.3)	0	2 (2.6)	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (1.3)	0	0	0	0
せつ	1 (1.3)	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
膿痂疹	0	1 (1.3)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0
股部白癬	0	1 (1.3)	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0
Non-skin infections						
上咽頭炎	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	0	0
気管支炎	0	2 (2.6)	0	0	0	0
咽頭炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0
結膜炎	0	1 (1.3)	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

表 2.7.4-61 その他の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	60mg (N=76)	30mg (N=77)	Placebo (N=76)	60mg (N=76)	30mg (N=77)	Placebo (N=76)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Non-skin infections (Cont.)						
膀胱炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0
胃腸炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0
歯肉炎	0	1 (1.3)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0
感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0
リンパ管炎	0	1 (1.3)	0	0	0	0
歯髄炎	0	1 (1.3)	0	0	0	0
鼻炎	0	1 (1.3)	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0
尿道炎	0	1 (1.3)	0	0	0	0
膿痂疹性湿疹	0	1 (1.3)	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0
鼓膜炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0
細菌性腸炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

表 2.7.4-61 その他の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	60mg	30mg	Placebo	60mg	30mg	Placebo
	(N=76)	(N=77)	(N=76)	(N=76)	(N=77)	(N=76)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug						

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_5_2_1.sas Runtime: 20[redacted] 17:35:51

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

*：「神経皮膚炎（PT）」には、有害事象の医師報告名「結節性痒疹の悪化」が含まれる。

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.1から引用

表 2.7.4-62 その他の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
Preferred Term	60 mg [a] (N=113) n (%)	30 mg [a] (N=112) n (%)	60 mg Total [b] (N=113) n (%)	30 mg Total [b] (N=112) n (%)	60 mg [a] (N=113) n (%)	30 mg [a] (N=112) n (%)	60 mg Total [b] (N=113) n (%)	30 mg Total [b] (N=112) n (%)
Overall	67 (59.3)	66 (58.9)	72 (63.7)	69 (61.6)	26 (23.0)	24 (21.4)	26 (23.0)	25 (22.3)
TEAEs Leading to Treatment Modification								
紅斑	4 (3.5)	1 (0.9)	4 (3.5)	1 (0.9)	3 (2.7)	0	3 (2.7)	0
神経皮膚炎*	0	3 (2.7)	0	3 (2.7)	0	0	0	0
皮膚炎	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
湿疹	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
貨幣状湿疹	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
肝機能異常	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	0	0	0
表皮肥厚	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
関節痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
バセドウ病	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
蜂巣炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
脳出血	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-62 その他の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]	60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]
	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TEAEs Leading to Treatment Modification (Cont.)								
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
ホジキン病	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
注射部位反応	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
肝障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
心筋梗塞	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
爪肥厚	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
ネフローゼ症候群	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
咽頭浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
直腸癌	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
皮膚潰瘍	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
熱傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
手皮膚炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-62 その他の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
Preferred Term	60 mg [a] (N=113) n (%)	30 mg [a] (N=112) n (%)	60 mg Total [b] (N=113) n (%)	30 mg Total [b] (N=112) n (%)	60 mg [a] (N=113) n (%)	30 mg [a] (N=112) n (%)	60 mg Total [b] (N=113) n (%)	30 mg Total [b] (N=112) n (%)
TEAEs Leading to Treatment Modification (Cont.)								
びまん性脱毛症	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
原発性胆汁性胆管炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
Injection-Related Reaction								
注射部位反応	3 (2.7)	2 (1.8)	3 (2.7)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)
下痢	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
注射部位疼痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
咽頭浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
紫斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
発熱	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
嘔吐	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
Asthma								
喘息	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)								

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-62 その他の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
Preferred Term	60 mg [a] (N=113) n (%)	30 mg [a] (N=112) n (%)	60 mg Total [b] (N=113) n (%)	30 mg Total [b] (N=112) n (%)	60 mg [a] (N=113) n (%)	30 mg [a] (N=112) n (%)	60 mg Total [b] (N=113) n (%)	30 mg Total [b] (N=112) n (%)
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse) (Cont.)								
アトピー性皮膚炎	7 (6.2)	2 (1.8)	7 (6.2)	2 (1.8)	5 (4.4)	1 (0.9)	5 (4.4)	1 (0.9)
Skin symptoms with edematous erythema or scales								
紅斑	7 (6.2)	5 (4.5)	8 (7.1)	5 (4.5)	5 (4.4)	4 (3.6)	5 (4.4)	4 (3.6)
湿疹	5 (4.4)	5 (4.5)	5 (4.4)	5 (4.5)	5 (4.4)	4 (3.6)	5 (4.4)	4 (3.6)
接触皮膚炎	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)	3 (2.7)	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)	3 (2.7)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
貨幣状湿疹	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)
皮膚炎	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0
薬疹	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
異汗性湿疹	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
多形紅斑	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
膿痂疹	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
注射部位反応	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-62 その他の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
Preferred Term	60 mg [a] (N=113) n (%)	30 mg [a] (N=112) n (%)	60 mg Total [b] (N=113) n (%)	30 mg Total [b] (N=112) n (%)	60 mg [a] (N=113) n (%)	30 mg [a] (N=112) n (%)	60 mg Total [b] (N=113) n (%)	30 mg Total [b] (N=112) n (%)
Skin symptoms with edematous erythema or scales (Cont.)								
神経皮膚炎*	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
白癬感染	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
剥脱性発疹	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
Skin infections								
毛包炎	10 (8.8)	7 (6.3)	10 (8.8)	8 (7.1)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
蜂巣炎	3 (2.7)	5 (4.5)	5 (4.4)	8 (7.1)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.7)
膿痂疹	2 (1.8)	4 (3.6)	2 (1.8)	4 (3.6)	0	0	0	0
外耳炎	5 (4.4)	1 (0.9)	5 (4.4)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
爪囲炎	2 (1.8)	2 (1.8)	3 (2.7)	3 (2.7)	0	0	0	0
足部白癬	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.8)	0	0	0	0
麦粒腫	3 (2.7)	0	3 (2.7)	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
せつ	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
皮膚感染	1 (0.9)	0	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-62 その他の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
Preferred Term	60 mg [a] (N=113) n (%)	30 mg [a] (N=112) n (%)	60 mg Total [b] (N=113) n (%)	30 mg Total [b] (N=112) n (%)	60 mg [a] (N=113) n (%)	30 mg [a] (N=112) n (%)	60 mg Total [b] (N=113) n (%)	30 mg Total [b] (N=112) n (%)
Skin infections (Cont.)								
皮膚乳頭腫	2 (1.8)	0	3 (2.7)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
口腔ヘルペス	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0	0	0
マラセチア感染	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0
白癬感染	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
伝染性軟属腫	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
股部白癬	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
皮膚カンジダ	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Non-skin infections								
ＣＯＶＩＤ－１９	16 (14.2)	16 (14.3)	16 (14.2)	16 (14.3)	0	0	0	0
上咽頭炎	8 (7.1)	9 (8.0)	8 (7.1)	9 (8.0)	0	0	0	0
結膜炎	5 (4.4)	2 (1.8)	5 (4.4)	2 (1.8)	0	0	0	0
咽頭炎	6 (5.3)	1 (0.9)	6 (5.3)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-62 その他の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]	60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]
Preferred Term	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)
Non-skin infections (Cont.)								
胃腸炎	3 (2.7)	3 (2.7)	3 (2.7)	3 (2.7)	0	0	0	0
気管支炎	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)	0	0	0	0
膀胱炎	3 (2.7)	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)	0	0	0	0
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0	3 (2.7)	0	3 (2.7)	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0
感染	1 (0.9)	0	2 (1.8)	0	0	0	0	0
膿痂疹性湿疹	0	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
ヘリコバクター感染	1 (0.9)	0	2 (1.8)	0	0	0	0	0
蓄膿	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
陰部ヘルペス	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
歯肉炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
リンパ管炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-62 その他の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]	60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]
Preferred Term	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)
Non-skin infections (Cont.)								
歯髄炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
鼻炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
尿道炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
創傷感染	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
鼓膜炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
軟骨膜炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
細菌性腸炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
処置後感染	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug								

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects with nemolizumab exposure. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_5_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 17:36:59

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

*：「神経皮膚炎（PT）」には、有害事象の医師報告名「結節性痒疹の悪化」が含まれる。

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.2から引用

表 2.7.4-63 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A、SAF）

	60 mg (N=76)				30 mg (N=77)				Placebo (N=76)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Adverse events	3	3 (3.9)	8	6 (7.9)	2	2 (2.6)	12	10 (13.0)	0	0	1	1 (1.3)
Atopic dermatitis (New expression)	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exacerbation of atopic dermatitis	1	1 (1.3)	0	0	2	2 (2.6)	0	0	0	0	0	0
Relapse of atopic dermatitis	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	0	0	8	6 (7.9)	0	0	12	10 (13.0)	0	0	1	1 (1.3)
Exacerbation of atopic dermatitis	1	1 (1.3)	0	0	2	2 (2.6)	0	0	0	0	0	0
Worsening of the severity which cannot be expected from the previous clinical course	0	0	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
Frequency of worsening Increased	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Characteristics of the symptoms altered	0	0	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
Affected Area												
Face and Neck	0	0	4	4 (5.3)	1	1 (1.3)	3	1 (1.3)	0	0	0	0
Hairdressing head	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Upper Limbs	2	2 (2.6)	6	5 (6.6)	1	1 (1.3)	4	4 (5.2)	0	0	0	0
Lower Limbs	1	1 (1.3)	5	4 (5.3)	0	0	10	9 (11.7)	0	0	0	0
Trunk	1	1 (1.3)	2	2 (2.6)	2	2 (2.6)	9	7 (9.1)	0	0	1	1 (1.3)

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

表 2.7.4-63 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	60 mg (N=76)				30 mg (N=77)				Placebo (N=76)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Extension or New Eczema												
Yes	3	3 (3.9)	6	5 (6.6)	2	2 (2.6)	9	9 (11.7)	0	0	1	1 (1.3)
No	0	0	1	1 (1.3)	0	0	3	2 (2.6)	0	0	0	0
Unknown	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Itch of Eczema												
Yes	3	3 (3.9)	5	4 (5.3)	2	2 (2.6)	7	7 (9.1)	0	0	1	1 (1.3)
No	0	0	1	1 (1.3)	0	0	2	2 (2.6)	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Size of Eczema												
About the Size of a Palm	0	0	2	2 (2.6)	1	1 (1.3)	2	2 (2.6)	0	0	0	0
About 5 cm in Diameter	0	0	0	0	0	0	3	3 (3.9)	0	0	1	1 (1.3)
About 1 cm in Diameter	0	0	2	2 (2.6)	1	1 (1.3)	2	2 (2.6)	0	0	0	0
Other	3	3 (3.9)	2	2 (2.6)	0	0	2	2 (2.6)	0	0	0	0
Confluent of Eczema												
Yes	2	2 (2.6)	5	4 (5.3)	2	2 (2.6)	8	8 (10.4)	0	0	0	0
No	1	1 (1.3)	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	1	1 (1.3)
Unknown	0	0	0	0	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted] [redacted] 18:12:38

表 2.7.4-63 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	60 mg (N=76)				30 mg (N=77)				Placebo (N=76)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
New Edematous Erythema or Growth												
Yes	0	0	3	3 (3.9)	2	2 (2.6)	10	8 (10.4)	0	0	1	1 (1.3)
No	3	3 (3.9)	5	4 (5.3)	0	0	2	2 (2.6)	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Color Tones of Erythema												
Clear Erythema	0	0	0	0	1	1 (1.3)	2	2 (2.6)	0	0	0	0
Light Red	0	0	2	2 (2.6)	0	0	4	2 (2.6)	0	0	1	1 (1.3)
Dark red	0	0	1	1 (1.3)	1	1 (1.3)	3	3 (3.9)	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0
Boundary of Eczema												
Clear	0	0	3	3 (3.9)	2	2 (2.6)	6	4 (5.2)	0	0	0	0
Uunclear	0	0	0	0	0	0	4	4 (5.2)	0	0	1	1 (1.3)
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

表 2.7.4-63 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	60 mg (N=76)				30 mg (N=77)				Placebo (N=76)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Scales, Desquamation												
Yes	1	1 (1.3)	7	6 (7.9)	2	2 (2.6)	10	10 (13.0)	0	0	0	0
Only Marginal	0	0	1	1 (1.3)	1	1 (1.3)	5	5 (6.5)	0	0	0	0
Whole	1	1 (1.3)	6	5 (6.6)	1	1 (1.3)	5	5 (6.5)	0	0	0	0
No	2	2 (2.6)	1	1 (1.3)	0	0	2	1 (1.3)	0	0	1	1 (1.3)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blisters / Erosions												
Yes	0	0	1	1 (1.3)	0	0	3	3 (3.9)	0	0	0	0
No	3	3 (3.9)	7	6 (7.9)	2	2 (2.6)	9	7 (9.1)	0	0	1	1 (1.3)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemic Symptoms (Fever, Fatigue etc.)												
Yes	0	0	0	0	1	1 (1.3)	1	1 (1.3)	0	0	0	0
No	3	3 (3.9)	8	6 (7.9)	1	1 (1.3)	11	9 (11.7)	0	0	1	1 (1.3)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Weeping in Lesion Site												
Yes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No	2	2 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

表 2.7.4-63 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	60 mg (N=76)				30 mg (N=77)				Placebo (N=76)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Dryness in non-Lesion Site												
Yes	2	2 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Increased Weeping in Lesion Site												
Yes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No	1	1 (1.3)	0	0	2	2 (2.6)	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Worsening of Dryness in non-Lesion Site												
Yes	1	1 (1.3)	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
No	0	0	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted] [redacted] 18:12:38

AD：atopic dermatitis、SAF：safety analysis set

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.5.1から引用

表 2.7.4-64 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A、SAF）

	60 mg (N=76)				30 mg (N=77)				Placebo (N=76)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Adverse events	3	3 (3.9)	5	4 (5.3)	1	1 (1.3)	10	8 (10.4)	0	0	0	0
Atopic dermatitis (New expression)	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exacerbation of atopic dermatitis	1	1 (1.3)	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
Relapse of atopic dermatitis	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	0	0	5	4 (5.3)	0	0	10	8 (10.4)	0	0	0	0
Exacerbation of atopic dermatitis	1	1 (1.3)	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
Worsening of the severity which cannot be expected from the previous clinical course	0	0	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
Frequency of worsening Increased	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Characteristics of the symptoms altered	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Affected Area												
Face and Neck	0	0	3	3 (3.9)	1	1 (1.3)	3	1 (1.3)	0	0	0	0
Hairdressing head	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Upper Limbs	2	2 (2.6)	5	4 (5.3)	1	1 (1.3)	3	3 (3.9)	0	0	0	0
Lower Limbs	1	1 (1.3)	3	2 (2.6)	0	0	8	7 (9.1)	0	0	0	0
Trunk	1	1 (1.3)	2	2 (2.6)	1	1 (1.3)	7	5 (6.5)	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

表 2.7.4-64 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	60 mg (N=76)				30 mg (N=77)				Placebo (N=76)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Extension or New Eczema												
Yes	3	3 (3.9)	5	4 (5.3)	1	1 (1.3)	7	7 (9.1)	0	0	0	0
No	0	0	0	0	0	0	3	2 (2.6)	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Itch of Eczema												
Yes	3	3 (3.9)	5	4 (5.3)	1	1 (1.3)	5	5 (6.5)	0	0	0	0
No	0	0	0	0	0	0	2	2 (2.6)	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Size of Eczema												
About the Size of a Palm	0	0	2	2 (2.6)	1	1 (1.3)	2	2 (2.6)	0	0	0	0
About 5 cm in Diameter	0	0	0	0	0	0	2	2 (2.6)	0	0	0	0
About 1 cm in Diameter	0	0	1	1 (1.3)	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0
Other	3	3 (3.9)	2	2 (2.6)	0	0	2	2 (2.6)	0	0	0	0
Confluent of Eczema												
Yes	2	2 (2.6)	5	4 (5.3)	1	1 (1.3)	6	6 (7.8)	0	0	0	0
No	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_3.sas Runtime: 20[redacted] 18:17:08

表 2.7.4-64 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	60 mg (N=76)				30 mg (N=77)				Placebo (N=76)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
New Edematous Erythema or Growth												
Yes	0	0	2	2 (2.6)	1	1 (1.3)	8	6 (7.8)	0	0	0	0
No	3	3 (3.9)	3	2 (2.6)	0	0	2	2 (2.6)	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Color Tones of Erythema												
Clear Erythema	0	0	0	0	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0
Light Red	0	0	1	1 (1.3)	0	0	3	1 (1.3)	0	0	0	0
Dark red	0	0	1	1 (1.3)	1	1 (1.3)	3	3 (3.9)	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0
Boundary of Eczema												
Clear	0	0	2	2 (2.6)	1	1 (1.3)	6	4 (5.2)	0	0	0	0
Uunclear	0	0	0	0	0	0	2	2 (2.6)	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_3.sas Runtime: 20[redacted] 18:17:08

表 2.7.4-64 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	60 mg (N=76)				30 mg (N=77)				Placebo (N=76)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Scales, Desquamation												
Yes	1	1 (1.3)	5	4 (5.3)	1	1 (1.3)	8	8 (10.4)	0	0	0	0
Only Marginal	0	0	0	0	0	0	3	3 (3.9)	0	0	0	0
Whole	1	1 (1.3)	5	4 (5.3)	1	1 (1.3)	5	5 (6.5)	0	0	0	0
No	2	2 (2.6)	0	0	0	0	2	1 (1.3)	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blisters / Erosions												
Yes	0	0	1	1 (1.3)	0	0	2	2 (2.6)	0	0	0	0
No	3	3 (3.9)	4	4 (5.3)	1	1 (1.3)	8	6 (7.8)	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemic Symptoms (Fever, Fatigue etc.)												
Yes	0	0	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
No	3	3 (3.9)	5	4 (5.3)	0	0	10	8 (10.4)	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Weeping in Lesion Site												
Yes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No	2	2 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_3.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted] [redacted] 18:17:08

表 2.7.4-64 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

	60 mg (N=76)				30 mg (N=77)				Placebo (N=76)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Dryness in non-Lesion Site												
Yes	2	2 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Increased Weeping in Lesion Site												
Yes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No	1	1 (1.3)	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Worsening of Dryness in non-Lesion Site												
Yes	1	1 (1.3)	0	0	1	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_3.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted] [redacted] 18:17:08

AD：atopic dermatitis、SAF：safety analysis set

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.5.3から引用

表 2.7.4-65 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	60mg (N=113)				30mg (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Adverse events	8	7 (6.2)	27	15 (13.3)	2	2 (1.8)	23	18 (16.1)
Atopic dermatitis (New expression)	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Exacerbation of atopic dermatitis	2	2 (1.8)	0	0	2	2 (1.8)	0	0
Relapse of atopic dermatitis	5	4 (3.5)	0	0	0	0	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	0	0	27	15 (13.3)	0	0	23	18 (16.1)
Exacerbation of atopic dermatitis	2	2 (1.8)	0	0	2	2 (1.8)	0	0
Worsening of the severity which cannot be expected from the previous clinical course	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
Frequency of worsening Increased	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Characteristics of the symptoms altered	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
Affected Area								
Face and Neck	4	4 (3.5)	8	8 (7.1)	1	1 (0.9)	7	5 (4.5)
Hairdressing head	3	3 (2.7)	4	4 (3.5)	0	0	0	0
Upper Limbs	6	6 (5.3)	16	11 (9.7)	1	1 (0.9)	10	10 (8.9)
Lower Limbs	4	4 (3.5)	14	10 (8.8)	0	0	12	11 (9.8)
Trunk	5	5 (4.4)	11	9 (8.0)	2	2 (1.8)	13	10 (8.9)

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 18:15:05

表 2.7.4-65 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg (N=113)				30mg (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Extension or New Eczema								
Yes	6	6 (5.3)	17	10 (8.8)	2	2 (1.8)	17	16 (14.3)
No	1	1 (0.9)	8	5 (4.4)	0	0	6	4 (3.6)
Unknown	1	1 (0.9)	2	2 (1.8)	0	0	0	0
Itch of Eczema								
Yes	6	6 (5.3)	11	8 (7.1)	2	2 (1.8)	13	13 (11.6)
No	0	0	6	5 (4.4)	0	0	4	4 (3.6)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Size of Eczema								
About the Size of a Palm	1	1 (0.9)	4	4 (3.5)	1	1 (0.9)	6	5 (4.5)
About 5 cm in Diameter	1	1 (0.9)	6	4 (3.5)	0	0	5	5 (4.5)
About 1 cm in Diameter	0	0	4	4 (3.5)	1	1 (0.9)	4	4 (3.6)
Other	4	4 (3.5)	3	3 (2.7)	0	0	2	2 (1.8)
Confluent of Eczema								
Yes	4	4 (3.5)	13	9 (8.0)	2	2 (1.8)	12	12 (10.7)
No	2	2 (1.8)	4	4 (3.5)	0	0	3	3 (2.7)
Unknown	0	0	0	0	0	0	2	2 (1.8)

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

表 2.7.4-65 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg Total (N=113)				30mg Total (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Extension or New Eczema								
Yes	6	6 (5.3)	18	11 (9.7)	2	2 (1.8)	17	16 (14.3)
No	1	1 (0.9)	8	5 (4.4)	0	0	6	4 (3.6)
Unknown	1	1 (0.9)	2	2 (1.8)	0	0	0	0
Itch of Eczema								
Yes	6	6 (5.3)	12	9 (8.0)	2	2 (1.8)	13	13 (11.6)
No	0	0	6	5 (4.4)	0	0	4	4 (3.6)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Size of Eczema								
About the Size of a Palm	1	1 (0.9)	4	4 (3.5)	1	1 (0.9)	6	5 (4.5)
About 5 cm in Diameter	1	1 (0.9)	7	5 (4.4)	0	0	5	5 (4.5)
About 1 cm in Diameter	0	0	4	4 (3.5)	1	1 (0.9)	4	4 (3.6)
Other	4	4 (3.5)	3	3 (2.7)	0	0	2	2 (1.8)
Confluent of Eczema								
Yes	4	4 (3.5)	13	9 (8.0)	2	2 (1.8)	12	12 (10.7)
No	2	2 (1.8)	5	5 (4.4)	0	0	3	3 (2.7)
Unknown	0	0	0	0	0	0	2	2 (1.8)

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 18:15:05

表 2.7.4-65 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg (N=113)				30mg (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
New Edematous Erythema or Growth								
Yes	1	1 (0.9)	13	10 (8.8)	2	2 (1.8)	16	13 (11.6)
No	7	6 (5.3)	14	8 (7.1)	0	0	7	7 (6.3)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Color Tones of Erythema								
Clear Erythema	0	0	3	3 (2.7)	1	1 (0.9)	8	7 (6.3)
Light Red	0	0	8	7 (6.2)	0	0	4	2 (1.8)
Dark red	1	1 (0.9)	2	2 (1.8)	1	1 (0.9)	3	3 (2.7)
Other	0	0	0	0	0	0	1	1 (0.9)
Boundary of Eczema								
Clear	1	1 (0.9)	12	9 (8.0)	2	2 (1.8)	11	8 (7.1)
Uunclear	0	0	1	1 (0.9)	0	0	5	5 (4.5)
Other	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 18:15:05

表 2.7.4-65 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg Total (N=113)				30mg Total (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
New Edematous Erythema or Growth								
Yes	1	1 (0.9)	14	11 (9.7)	2	2 (1.8)	16	13 (11.6)
No	7	6 (5.3)	14	8 (7.1)	0	0	7	7 (6.3)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Color Tones of Erythema								
Clear Erythema	0	0	3	3 (2.7)	1	1 (0.9)	8	7 (6.3)
Light Red	0	0	9	8 (7.1)	0	0	4	2 (1.8)
Dark red	1	1 (0.9)	2	2 (1.8)	1	1 (0.9)	3	3 (2.7)
Other	0	0	0	0	0	0	1	1 (0.9)
Boundary of Eczema								
Clear	1	1 (0.9)	12	9 (8.0)	2	2 (1.8)	11	8 (7.1)
Uunclear	0	0	2	2 (1.8)	0	0	5	5 (4.5)
Other	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_2.sas Runtime: 20[redacted] 18:15:05

AD：atopic dermatitis、SAF：safety analysis set

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.5.2から引用

表 2.7.4-65 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg (N=113)				30mg (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Scales, Desquamation								
Yes	6	5 (4.4)	20	13 (11.5)	2	2 (1.8)	18	17 (15.2)
Only Marginal	0	0	6	4 (3.5)	1	1 (0.9)	9	9 (8.0)
Whole	6	5 (4.4)	14	11 (9.7)	1	1 (0.9)	9	8 (7.1)
No	2	2 (1.8)	7	5 (4.4)	0	0	5	3 (2.7)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Blisters / Erosions								
Yes	1	1 (0.9)	2	2 (1.8)	0	0	4	4 (3.6)
No	7	6 (5.3)	25	15 (13.3)	2	2 (1.8)	19	15 (13.4)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemic Symptoms (Fever, Fatigue etc.)								
Yes	0	0	0	0	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
No	8	7 (6.2)	27	15 (13.3)	1	1 (0.9)	22	17 (15.2)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Weeping in Lesion Site								
Yes	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
No	5	5 (4.4)	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_2.sas Runtime: 20[redacted] 18:15:05

表 2.7.4-65 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg Total (N=113)				30mg Total (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Scales, Desquamation								
Yes	6	5 (4.4)	20	13 (11.5)	2	2 (1.8)	18	17 (15.2)
Only Marginal	0	0	6	4 (3.5)	1	1 (0.9)	9	9 (8.0)
Whole	6	5 (4.4)	14	11 (9.7)	1	1 (0.9)	9	8 (7.1)
No	2	2 (1.8)	8	6 (5.3)	0	0	5	3 (2.7)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Blisters / Erosions								
Yes	1	1 (0.9)	2	2 (1.8)	0	0	4	4 (3.6)
No	7	6 (5.3)	26	16 (14.2)	2	2 (1.8)	19	15 (13.4)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemic Symptoms (Fever, Fatigue etc.)								
Yes	0	0	0	0	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
No	8	7 (6.2)	28	16 (14.2)	1	1 (0.9)	22	17 (15.2)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Weeping in Lesion Site								
Yes	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
No	5	5 (4.4)	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

表 2.7.4-65 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg (N=113)				30mg (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Dryness in non-Lesion Site								
Yes	5	4 (3.5)	0	0	0	0	0	0
No	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Increased Weeping in Lesion Site								
Yes	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
No	1	1 (0.9)	0	0	2	2 (1.8)	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Worsening of Dryness in non-Lesion Site								
Yes	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
No	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

表 2.7.4-65 ADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg Total (N=113)				30mg Total (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Dryness in non-Lesion Site								
Yes	5	4 (3.5)	0	0	0	0	0	0
No	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Increased Weeping in Lesion Site								
Yes	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
No	1	1 (0.9)	0	0	2	2 (1.8)	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Worsening of Dryness in non-Lesion Site								
Yes	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
No	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 18:15:05

AD：atopic dermatitis、SAF：safety analysis set

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.5.2から引用

表 2.7.4-66 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	60mg (N=113)				30mg (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Adverse events	5	5 (4.4)	20	12 (10.6)	1	1 (0.9)	14	11 (9.8)
Atopic dermatitis (New expression)	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Exacerbation of atopic dermatitis	2	2 (1.8)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
Relapse of atopic dermatitis	2	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	0	0	20	12 (10.6)	0	0	14	11 (9.8)
Exacerbation of atopic dermatitis	2	2 (1.8)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
Worsening of the severity which cannot be expected from the previous clinical course	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
Frequency of worsening Increased	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Characteristics of the symptoms altered	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Affected Area								
Face and Neck	2	2 (1.8)	6	6 (5.3)	1	1 (0.9)	4	2 (1.8)
Hairdressing head	2	2 (1.8)	4	4 (3.5)	0	0	0	0
Upper Limbs	4	4 (3.5)	13	10 (8.8)	1	1 (0.9)	6	6 (5.4)
Lower Limbs	2	2 (1.8)	9	8 (7.1)	0	0	9	8 (7.1)
Trunk	3	3 (2.7)	11	9 (8.0)	1	1 (0.9)	8	6 (5.4)

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

表 2.7.4-66 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg Total (N=113)				30mg Total (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Adverse events	5	5 (4.4)	20	12 (10.6)	1	1 (0.9)	14	11 (9.8)
Atopic dermatitis (New expression)	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Exacerbation of atopic dermatitis	2	2 (1.8)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
Relapse of atopic dermatitis	2	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	0	0	20	12 (10.6)	0	0	14	11 (9.8)
Exacerbation of atopic dermatitis	2	2 (1.8)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
Worsening of the severity which cannot be expected from the previous clinical course	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
Frequency of worsening Increased	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Characteristics of the symptoms altered	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Affected Area								
Face and Neck	2	2 (1.8)	6	6 (5.3)	1	1 (0.9)	4	2 (1.8)
Hairdressing head	2	2 (1.8)	4	4 (3.5)	0	0	0	0
Upper Limbs	4	4 (3.5)	13	10 (8.8)	1	1 (0.9)	6	6 (5.4)
Lower Limbs	2	2 (1.8)	9	8 (7.1)	0	0	9	8 (7.1)
Trunk	3	3 (2.7)	11	9 (8.0)	1	1 (0.9)	8	6 (5.4)

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 18:19:26

表 2.7.4-66 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg (N=113)				30mg (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Extension or New Eczema								
Yes	5	5 (4.4)	16	9 (8.0)	1	1 (0.9)	11	10 (8.9)
No	0	0	3	3 (2.7)	0	0	3	2 (1.8)
Unknown	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
Itch of Eczema								
Yes	5	5 (4.4)	11	8 (7.1)	1	1 (0.9)	8	8 (7.1)
No	0	0	5	4 (3.5)	0	0	3	3 (2.7)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Size of Eczema								
About the Size of a Palm	1	1 (0.9)	4	4 (3.5)	1	1 (0.9)	4	3 (2.7)
About 5 cm in Diameter	1	1 (0.9)	6	4 (3.5)	0	0	3	3 (2.7)
About 1 cm in Diameter	0	0	3	3 (2.7)	0	0	2	2 (1.8)
Other	3	3 (2.7)	3	3 (2.7)	0	0	2	2 (1.8)
Confluent of Eczema								
Yes	4	4 (3.5)	13	9 (8.0)	1	1 (0.9)	8	8 (7.1)
No	1	1 (0.9)	3	3 (2.7)	0	0	1	1 (0.9)
Unknown	0	0	0	0	0	0	2	2 (1.8)

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 18:19:26

表 2.7.4-66 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg Total (N=113)				30mg Total (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Extension or New Eczema								
Yes	5	5 (4.4)	16	9 (8.0)	1	1 (0.9)	11	10 (8.9)
No	0	0	3	3 (2.7)	0	0	3	2 (1.8)
Unknown	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
Itch of Eczema								
Yes	5	5 (4.4)	11	8 (7.1)	1	1 (0.9)	8	8 (7.1)
No	0	0	5	4 (3.5)	0	0	3	3 (2.7)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Size of Eczema								
About the Size of a Palm	1	1 (0.9)	4	4 (3.5)	1	1 (0.9)	4	3 (2.7)
About 5 cm in Diameter	1	1 (0.9)	6	4 (3.5)	0	0	3	3 (2.7)
About 1 cm in Diameter	0	0	3	3 (2.7)	0	0	2	2 (1.8)
Other	3	3 (2.7)	3	3 (2.7)	0	0	2	2 (1.8)
Confluent of Eczema								
Yes	4	4 (3.5)	13	9 (8.0)	1	1 (0.9)	8	8 (7.1)
No	1	1 (0.9)	3	3 (2.7)	0	0	1	1 (0.9)
Unknown	0	0	0	0	0	0	2	2 (1.8)

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 18:19:26

表 2.7.4-66 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg (N=113)				30mg (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
New Edematous Erythema or Growth								
Yes	0	0	10	8 (7.1)	1	1 (0.9)	10	8 (7.1)
No	5	5 (4.4)	10	6 (5.3)	0	0	4	4 (3.6)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Color Tones of Erythema								
Clear Erythema	0	0	2	2 (1.8)	0	0	3	3 (2.7)
Light Red	0	0	6	5 (4.4)	0	0	3	1 (0.9)
Dark red	0	0	2	2 (1.8)	1	1 (0.9)	3	3 (2.7)
Other	0	0	0	0	0	0	1	1 (0.9)
Boundary of Eczema								
Clear	0	0	9	7 (6.2)	1	1 (0.9)	7	5 (4.5)
Uunclear	0	0	1	1 (0.9)	0	0	3	3 (2.7)
Other	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 18:19:26

表 2.7.4-66 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg Total (N=113)				30mg Total (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
New Edematous Erythema or Growth								
Yes	0	0	10	8 (7.1)	1	1 (0.9)	10	8 (7.1)
No	5	5 (4.4)	10	6 (5.3)	0	0	4	4 (3.6)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Color Tones of Erythema								
Clear Erythema	0	0	2	2 (1.8)	0	0	3	3 (2.7)
Light Red	0	0	6	5 (4.4)	0	0	3	1 (0.9)
Dark red	0	0	2	2 (1.8)	1	1 (0.9)	3	3 (2.7)
Other	0	0	0	0	0	0	1	1 (0.9)
Boundary of Eczema								
Clear	0	0	9	7 (6.2)	1	1 (0.9)	7	5 (4.5)
Uunclear	0	0	1	1 (0.9)	0	0	3	3 (2.7)
Other	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 18:19:26

表 2.7.4-66 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg (N=113)				30mg (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Scales, Desquamation								
Yes	3	3 (2.7)	15	10 (8.8)	1	1 (0.9)	11	10 (8.9)
Only Marginal	0	0	2	2 (1.8)	0	0	3	3 (2.7)
Whole	3	3 (2.7)	13	10 (8.8)	1	1 (0.9)	8	7 (6.3)
No	2	2 (1.8)	5	4 (3.5)	0	0	3	2 (1.8)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Blisters / Erosions								
Yes	1	1 (0.9)	2	2 (1.8)	0	0	3	3 (2.7)
No	4	4 (3.5)	18	11 (9.7)	1	1 (0.9)	11	9 (8.0)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemic Symptoms (Fever, Fatigue etc.)								
Yes	0	0	0	0	1	1 (0.9)	0	0
No	5	5 (4.4)	20	12 (10.6)	0	0	14	11 (9.8)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Weeping in Lesion Site								
Yes	0	0	0	0	0	0	0	0
No	3	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 18:19:26

表 2.7.4-66 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg Total (N=113)				30mg Total (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Scales, Desquamation								
Yes	3	3 (2.7)	15	10 (8.8)	1	1 (0.9)	11	10 (8.9)
Only Marginal	0	0	2	2 (1.8)	0	0	3	3 (2.7)
Whole	3	3 (2.7)	13	10 (8.8)	1	1 (0.9)	8	7 (6.3)
No	2	2 (1.8)	5	4 (3.5)	0	0	3	2 (1.8)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Blisters / Erosions								
Yes	1	1 (0.9)	2	2 (1.8)	0	0	3	3 (2.7)
No	4	4 (3.5)	18	11 (9.7)	1	1 (0.9)	11	9 (8.0)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemic Symptoms (Fever, Fatigue etc.)								
Yes	0	0	0	0	1	1 (0.9)	0	0
No	5	5 (4.4)	20	12 (10.6)	0	0	14	11 (9.8)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Weeping in Lesion Site								
Yes	0	0	0	0	0	0	0	0
No	3	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 18:19:26

表 2.7.4-66 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg (N=113)				30mg (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Dryness in non-Lesion Site								
Yes	3	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0
No	0	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Increased Weeping in Lesion Site								
Yes	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
No	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Worsening of Dryness in non-Lesion Site								
Yes	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
No	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 18:19:26

表 2.7.4-66 治験薬と関連ありのADの悪化又は浮腫性紅斑/鱗屑を伴う皮膚症状の詳細（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	60mg Total (N=113)				30mg Total (N=112)			
	Exacerbation of AD		Other Symptoms		Exacerbation of AD		Other Symptoms	
	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)	E [a]	n (%)
Dryness in non-Lesion Site								
Yes	3	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0
No	0	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Increased Weeping in Lesion Site								
Yes	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
No	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Worsening of Dryness in non-Lesion Site								
Yes	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)	0	0
No	1	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] E=Number of aggravation of atopic dermatitis or skin symptoms with edematous erythema or scales

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_5_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 18:19:26

表 2.7.4-67 その他の重要な有害事象（SPR.115828試験、SAF）

	Placebo (N=36) n (%)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34) n (%)	Total (N=70) n (%)
Subjects with AD exacerbation	1 (2.8)	0	1 (1.4)
皮膚刺激	1 (2.8)	0	1 (1.4)
Subjects with injection related reaction	0	2 (5.9)	2 (2.9)
乾癬様皮膚炎	0	1 (2.9)	1 (1.4)
発疹	0	1 (2.9)	1 (1.4)
蕁麻疹	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Subjects with peripheral edema	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (2.9)
末梢性浮腫	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (2.9)
Subjects with skin infection	1 (2.8)	3 (8.8)	4 (5.7)
丹毒	1 (2.8)	0	1 (1.4)
帯状疱疹	0	1 (2.9)	1 (1.4)
間擦疹	0	1 (2.9)	1 (1.4)
神経皮膚炎	0	1 (2.9)	1 (1.4)
創傷感染	0	1 (2.9)	1 (1.4)

Subjects are counted only once per treatment in each row.
MedDRA (v19.0) coding dictionary applied.
AE with cause Reasonable Possibility related to the study drug as judged by the investigator is defined as a study drug related AE.
Missing relationship to study drug is imputed to be Reasonable Possibility related.
Selected AEs: AD exacerbation , injection related reaction, peripheral edema , skin infection and systemic infection

Source: Data Listing 16.2.7.1, 16.2.7.2
program location /projects/galrd235088/stats/primary/prog/tables/t_adae_sel_cat.sas/[redacted]20[redacted]/06:47
Database Extract Date: [redacted]20[redacted]

表 2.7.4-67 その他の重要な有害事象（SPR.115828試験、SAF）（続き）

	Placebo (N=36) n (%)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34) n (%)	Total (N=70) n (%)
Subjects with systemic infection	6 (16.7)	6 (17.6)	12 (17.1)
気管支炎	0	1 (2.9)	1 (1.4)
膀胱炎	2 (5.6)	0	2 (2.9)
インフルエンザ	0	1 (2.9)	1 (1.4)
鼻咽頭炎	3 (8.3)	5 (14.7)	8 (11.4)
尿路感染	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (2.9)
Subjects with headache	1 (2.8)	0	1 (1.4)
頭痛	1 (2.8)	0	1 (1.4)

Subjects are counted only once per treatment in each row.
MedDRA (v19.0) coding dictionary applied.
AE with cause Reasonable Possibility related to the study drug as judged by the investigator is defined as a study drug related AE.
Missing relationship to study drug is imputed to be Reasonable Possibility related.
Selected AEs: AD exacerbation , injection related reaction, peripheral edema , skin infection and systemic infection

Source: Data Listing 16.2.7.1, 16.2.7.2
program location /projects/galrd235088/stats/primary/prog/tables/t_adae_sel_cat.sas/[redacted]20[redacted]/06:47
Database Extract Date: [redacted]20[redacted]
AD：atopic dermatitis、AE：adverse event、MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set
5.3.5.1-2 Table 14.3.2.6.1から改変
MedDRA/J Ver. 19.0

表 2.7.4-68 治験薬と関連ありのその他の重要な有害事象（SPR.115828試験、SAF）

	Placebo (N=36) n (%)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34) n (%)	Total (N=70) n (%)
Subjects with AD exacerbation	1 (2.8)	0	1 (1.4)
皮膚刺激	1 (2.8)	0	1 (1.4)
Subjects with injection related reaction	0	2 (5.9)	2 (2.9)
乾癬様皮膚炎	0	1 (2.9)	1 (1.4)
発疹	0	1 (2.9)	1 (1.4)
蕁麻疹	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Subjects with peripheral edema	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (2.9)
末梢性浮腫	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (2.9)
Subjects with skin infection	0	1 (2.9)	1 (1.4)
間擦疹	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Subjects with systemic infection	3 (8.3)	3 (8.8)	6 (8.6)
膀胱炎	1 (2.8)	0	1 (1.4)
インフルエンザ	0	1 (2.9)	1 (1.4)
鼻咽頭炎	2 (5.6)	2 (5.9)	4 (5.7)

Subjects are counted only once per treatment in each row.
MedDRA (v19.0) coding dictionary applied.
AE with cause Reasonable Possibility related to the study drug as judged by the investigator is defined as a study drug related AE.
Missing relationship to study drug is imputed to be Reasonable Possibility related.
Selected AEs: AD exacerbation , injection related reaction, peripheral edema , skin infection and systemic infection

Source: Data Listing 16.2.7.1, 16.2.7.2
program location /projects/galrd235088/stats/primary/prog/tables/t_adae_sel_cat.sas/[redacted]20[redacted]/06:47
Database Extract Date: [redacted]20[redacted]

AD：atopic dermatitis、AE：adverse event、MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set
5.3.5.1-2 Table 14.3.2.6.2から改変
MedDRA/J Ver. 19.0

表 2.7.4-69 その他の重要な有害事象（PT別）（成人ADそう痒：プール2）

Kind of Significant Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	Nemolizumab (N=301) n (%)	Placebo-Nemolizumab (N=112) n (%)	Nemolizumab (N=301) n (%)	Placebo-Nemolizumab (N=112) n (%)
Significant TEAEs	166 (55.1)	58 (51.8)	80 (26.6)	13 (11.6)
TEAEs Leading to Discontinuation of Study Treatment	13 (4.3)	0	10 (3.3)	0
円形脱毛症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
アトピー性皮膚炎	9 (3.0)	0	6 (2.0)	0
剥脱性皮膚炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
丹毒	1 (0.3)	0	0	0
リンパ節症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
メニエール病	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
末梢性浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
回帰性リウマチ	1 (0.3)	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
洞性頻脈	1 (0.3)	0	0	0
皮膚感染	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
TEAEs Leading to Dose Interruption of Study Treatment	6 (2.0)	2 (1.8)	3 (1.0)	0
心房細動	0	1 (0.9)	0	0
蜂巣炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0
頭痛	1 (0.3)	0	0	0
感染	1 (0.3)	0	0	0
急性膵炎	1 (0.3)	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
中毒性皮疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
TEAEs Leading to Dose Reduction of Study Treatment	0	0	0	0
Injection-Related Reaction	20 (6.6)	3 (2.7)	15 (5.0)	1 (0.9)
剥脱性皮膚炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
浮動性めまい	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
紅斑	1 (0.3)	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
頭痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
感覚鈍麻	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
注射部位内出血	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
注射部位血腫	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0
注射部位疼痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.

表 2.7.4-69 その他の重要な有害事象（PT別）（成人ADそう痒：プール2）（続き）

Kind of Significant Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	Nemolizumab (N=301) n (%)	Placebo-Nemolizumab (N=112) n (%)	Nemolizumab (N=301) n (%)	Placebo-Nemolizumab (N=112) n (%)
Injection-Related Reaction (Cont.)				
注射部位そう痒感	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
注射部位反応	5 (1.7)	0	5 (1.7)	0
倦怠感	3 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.7)	1 (0.9)
紫斑	1 (0.3)	0	0	0
頚動脈脈拍増加	1 (0.3)	0	0	0
注射に伴う反応	0	1 (0.9)	0	0
Asthma	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.9)
咳嗽	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.9)
労作性呼吸困難	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Worsening of AD	64 (21.3)	21 (18.8)	37 (12.3)	5 (4.5)
アトピー性皮膚炎	63 (20.9)	21 (18.8)	37 (12.3)	5 (4.5)
剥脱性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
Skin Infections	32 (10.6)	12 (10.7)	8 (2.7)	5 (4.5)
蜂巣炎	4 (1.3)	2 (1.8)	2 (0.7)	2 (1.8)
丹毒	1 (0.3)	0	0	0
毛包炎	2 (0.7)	3 (2.7)	0	1 (0.9)
せつ	1 (0.3)	0	0	0
単純ヘルペス	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.3)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.3)	0	0	0
麦粒腫	1 (0.3)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
膿痂疹	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
外耳炎	4 (1.3)	0	0	0
爪囲炎	0	2 (1.8)	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0	0	0
皮膚感染	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
皮膚乳頭腫	0	2 (1.8)	0	0
足部白癬	1 (0.3)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
膿痂疹性湿疹	1 (0.3)	0	0	0
カポジ水痘様発疹	1 (0.3)	0	0	0
皮膚細菌感染	2 (0.7)	0	0	0
白癬感染	1 (0.3)	0	0	0
男性外性器蜂巣炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.

表 2.7.4-69 その他の重要な有害事象（PT別）（成人ADそう痒：プール2）（続き）

Kind of Significant Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	Nemolizumab (N=301) n (%)	Placebo-Nemolizumab (N=112) n (%)	Nemolizumab (N=301) n (%)	Placebo-Nemolizumab (N=112) n (%)
Skin Infections (Cont.)				
口腔ヘルペス	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
眼部単純ヘルペス	1 (0.3)	0	0	0
鼻ヘルペス	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0
Non-skin Infections	78 (25.9)	34 (30.4)	25 (8.3)	4 (3.6)
菌血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
気管支炎	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0
結膜炎	2 (0.7)	0	0	0
膀胱炎	0	1 (0.9)	0	0
眼感染	0	1 (0.9)	0	0
胃腸炎	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.7)	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.9)	0	0
感染	2 (0.7)	0	0	0
伝染性単核症	0	1 (0.9)	0	0
インフルエンザ	4 (1.3)	2 (1.8)	1 (0.3)	0
上咽頭炎	37 (12.3)	18 (16.1)	4 (1.3)	1 (0.9)
中耳炎	1 (0.3)	2 (1.8)	0	1 (0.9)
耳下腺炎	0	1 (0.9)	0	0
咽頭炎	4 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0
歯髄炎	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
鼻炎	1 (0.3)	0	0	0
副鼻腔炎	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0
レンサ球菌性扁桃炎	1 (0.3)	0	0	0
上気道感染	9 (3.0)	5 (4.5)	5 (1.7)	1 (0.9)
ウイルス性上気道感染	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3)	0	0	0
歯感染	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
四肢膿瘍	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
アデノイド咽頭炎	1 (0.3)	0	0	0
ウイルス性気管支炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
細菌性上気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
感染性腸炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
鼓膜炎	1 (0.3)	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.

表 2.7.4-69 その他の重要な有害事象（PT別）（成人ADそう痒：プール2）（続き）

Kind of Significant Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab (N=301) n (%)	All TEAEs Placebo-Nemolizumab (N=112) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment Nemolizumab (N=301) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment Placebo-Nemolizumab (N=112) n (%)
Non-skin Infections (Cont.)				
細菌性扁桃炎	1 (0.3)	0	0	0
細菌重複感染	4 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0
処置後感染	1 (0.3)	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
細菌性外陰腟炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Elevated CPK	13 (4.3)	3 (2.7)	3 (1.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (4.3)	3 (2.7)	3 (1.0)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.

AD：atopic dermatitis、CPK：creatine phosphokinase、MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、TEAE：treatment emergent adverse event

eCTD受付番号320624001の表2.7.4-50から引用

CIM003JG試験、M525101-01試験：MedDRA/J Ver.20.1

表 2.7.4-70 その他の重要な有害事象（PT別）（成人ADそう痒：プール1）

Kind of Significant Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab -Total (N=481) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment Nemolizumab -Total (N=481) n (%)
Significant TEAEs	381 (79.2)	182 (37.8)
TEAEs Leading to Discontinuation of Study Treatment	29 (6.0)	21 (4.4)
円形脱毛症	1 (0.2)	1 (0.2)
関節痛	1 (0.2)	1 (0.2)
膀胱癌	1 (0.2)	0
蜂巣炎	1 (0.2)	0
アトピー性皮膚炎	14 (2.9)	11 (2.3)
接触皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)
剥脱性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)
丹毒	1 (0.2)	0
全身性強直性間代性発作	1 (0.2)	0
膿痂疹	1 (0.2)	0
肺腺癌第３期	1 (0.2)	0
リンパ節症	1 (0.2)	1 (0.2)
メニエール病	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢性浮腫	2 (0.4)	2 (0.4)
視神経炎	1 (0.2)	1 (0.2)
回帰性リウマチ	1 (0.2)	0
落ち着きのなさ	1 (0.2)	1 (0.2)
洞性頻脈	1 (0.2)	0
皮膚感染	2 (0.4)	1 (0.2)
カポジ水痘様発疹	1 (0.2)	0
中毒性皮疹	4 (0.8)	4 (0.8)
節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）	1 (0.2)	1 (0.2)
気管支反応性亢進	1 (0.2)	1 (0.2)
アトピー性角結膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)
TEAEs Leading to Dose Interruption of Study Treatment	34 (7.1)	21 (4.4)
円形脱毛症	1 (0.2)	1 (0.2)
喘息	1 (0.2)	1 (0.2)
心房細動	1 (0.2)	0
菌血症	1 (0.2)	1 (0.2)
蜂巣炎	2 (0.4)	2 (0.4)

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.

表 2.7.4-70 その他の重要な有害事象（PT別）（成人ADそう痒：プール1）（続き）

Kind of Significant Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab -Total (N=481) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment Nemolizumab -Total (N=481) n (%)
TEAEs Leading to Dose Interruption of Study Treatment (Cont.)		
アトピー性皮膚炎	5 (1.0)	3 (0.6)
接触皮膚炎	1 (0.2)	0
湿疹	1 (0.2)	1 (0.2)
精巣上体炎	1 (0.2)	1 (0.2)
頭痛	1 (0.2)	0
単純ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.2)
帯状疱疹	1 (0.2)	1 (0.2)
膿痂疹	2 (0.4)	2 (0.4)
感染	1 (0.2)	0
ムンプス	1 (0.2)	0
悪心	2 (0.4)	0
急性膵炎	1 (0.2)	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)
発熱	1 (0.2)	0
発疹	1 (0.2)	0
全身性皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)
上気道感染	1 (0.2)	0
嘔吐	1 (0.2)	0
喘鳴	1 (0.2)	0
上気道の炎症	2 (0.4)	2 (0.4)
カポジ水痘様発疹	2 (0.4)	2 (0.4)
中毒性皮疹	2 (0.4)	2 (0.4)
びまん性脱毛症	1 (0.2)	1 (0.2)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.2)
TEAEs Leading to Dose Reduction of Study Treatment	0	0
Injection-Related Reaction	32 (6.7)	27 (5.6)
腹部不快感	1 (0.2)	1 (0.2)
下腹部痛	1 (0.2)	1 (0.2)
剥脱性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)
浮動性めまい	1 (0.2)	1 (0.2)
紅斑	1 (0.2)	0
顔面浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)
頭痛	2 (0.4)	2 (0.4)

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.

表 2.7.4-70 その他の重要な有害事象（PT別）（成人ADそう痒：プール1）（続き）

Kind of Significant Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab -Total (N=481) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment Nemolizumab -Total (N=481) n (%)
Injection-Related Reaction (Cont.)		
感覚鈍麻	1 (0.2)	1 (0.2)
注射部位内出血	4 (0.8)	3 (0.6)
注射部位紅斑	1 (0.2)	1 (0.2)
注射部位血腫	1 (0.2)	1 (0.2)
注射部位出血	1 (0.2)	1 (0.2)
注射部位疼痛	2 (0.4)	2 (0.4)
注射部位そう痒感	1 (0.2)	1 (0.2)
注射部位反応	7 (1.5)	7 (1.5)
倦怠感	4 (0.8)	3 (0.6)
紫斑	2 (0.4)	1 (0.2)
傾眠	2 (0.4)	2 (0.4)
注射部位腫脹	2 (0.4)	2 (0.4)
頚動脈脈拍増加	1 (0.2)	0
注射部位不快感	1 (0.2)	1 (0.2)
注射に伴う反応	1 (0.2)	0
Asthma	12 (2.5)	4 (0.8)
喘息	9 (1.9)	2 (0.4)
咳嗽	1 (0.2)	1 (0.2)
喘鳴	1 (0.2)	0
気管支反応性亢進	1 (0.2)	1 (0.2)
Worsening of AD	133 (27.7)	73 (15.2)
アトピー性皮膚炎	131 (27.2)	72 (15.0)
剥脱性皮膚炎	2 (0.4)	1 (0.2)
Skin Infections	133 (27.7)	52 (10.8)
膿疱性ざ瘡	1 (0.2)	1 (0.2)
口角口唇炎	1 (0.2)	0
体部白癬	3 (0.6)	1 (0.2)
蜂巣炎	25 (5.2)	16 (3.3)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.2)	0
丹毒	3 (0.6)	2 (0.4)
毛包炎	17 (3.5)	3 (0.6)
せつ	4 (0.8)	1 (0.2)
手足口病	1 (0.2)	1 (0.2)

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.

表 2.7.4-70 その他の重要な有害事象（PT別）（成人ADそう痒：プール1）（続き）

Kind of Significant Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab -Total (N=481) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment Nemolizumab -Total (N=481) n (%)
Skin Infections (Cont.)		
単純ヘルペス	9 (1.9)	4 (0.8)
ヘルペスウイルス感染	2 (0.4)	0
帯状疱疹	10 (2.1)	6 (1.2)
麦粒腫	2 (0.4)	1 (0.2)
膿痂疹	17 (3.5)	8 (1.7)
伝染性軟属腫	2 (0.4)	1 (0.2)
外耳炎	15 (3.1)	1 (0.2)
爪囲炎	7 (1.5)	1 (0.2)
膿疱性皮疹	1 (0.2)	0
皮膚感染	7 (1.5)	3 (0.6)
皮膚乳頭腫	8 (1.7)	4 (0.8)
足部白癬	7 (1.5)	2 (0.4)
膿痂疹性湿疹	2 (0.4)	0
カポジ水痘様発疹	11 (2.3)	6 (1.2)
皮膚細菌感染	5 (1.0)	0
マラセチア感染	2 (0.4)	0
皮膚カンジダ	1 (0.2)	1 (0.2)
癜風	2 (0.4)	1 (0.2)
白癬感染	1 (0.2)	0
男性外性器蜂巣炎	2 (0.4)	1 (0.2)
細菌性外耳炎	1 (0.2)	0
ブドウ球菌皮膚感染	2 (0.4)	0
口腔ヘルペス	7 (1.5)	2 (0.4)
感染性皮膚嚢腫	2 (0.4)	1 (0.2)
眼部単純ヘルペス	3 (0.6)	2 (0.4)
鼻ヘルペス	2 (0.4)	0
Non-skin Infections	264 (54.9)	58 (12.1)
細菌性膿瘍	1 (0.2)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.2)	0
菌血症	2 (0.4)	2 (0.4)
気管支炎	13 (2.7)	2 (0.4)
結膜炎	9 (1.9)	4 (0.8)
膀胱炎	12 (2.5)	3 (0.6)

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.

表 2.7.4-70 その他の重要な有害事象（PT別）（成人ADそう痒：プール1）（続き）

Kind of Significant Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab -Total (N=481) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment Nemolizumab -Total (N=481) n (%)
Non-skin Infections (Cont.)		
サイトメガロウイルス肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)
憩室炎	1 (0.2)	1 (0.2)
精巣上体炎	1 (0.2)	1 (0.2)
眼感染	1 (0.2)	0
食中毒	1 (0.2)	0
胃腸炎	22 (4.6)	4 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	5 (1.0)	0
感染	7 (1.5)	3 (0.6)
伝染性単核症	1 (0.2)	0
インフルエンザ	31 (6.4)	3 (0.6)
リンパ管炎	1 (0.2)	0
ムンプス	1 (0.2)	0
上咽頭炎	160 (33.3)	16 (3.3)
中耳炎	3 (0.6)	1 (0.2)
耳下腺炎	1 (0.2)	0
歯冠周囲炎	2 (0.4)	2 (0.4)
歯周炎	2 (0.4)	0
咽頭炎	21 (4.4)	4 (0.8)
肺炎	2 (0.4)	1 (0.2)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)
歯髄炎	5 (1.0)	1 (0.2)
腎盂腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻炎	2 (0.4)	1 (0.2)
副鼻腔炎	8 (1.7)	2 (0.4)
扁桃炎	5 (1.0)	2 (0.4)
レンサ球菌性扁桃炎	1 (0.2)	0
歯膿瘍	1 (0.2)	0
上気道感染	16 (3.3)	9 (1.9)
尿道炎	1 (0.2)	0
尿路感染	4 (0.8)	0
ウイルス感染	2 (0.4)	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	6 (1.2)	2 (0.4)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.2)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.

表 2.7.4-70 その他の重要な有害事象（PT別）（成人ADそう痒：プール1）（続き）

Kind of Significant Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab -Total (N=481) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment Nemolizumab -Total (N=481) n (%)
Non-skin Infections (Cont.)		
歯感染	4 (0.8)	1 (0.2)
四肢膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)
アデノイド咽頭炎	1 (0.2)	0
ウイルス性気管支炎	1 (0.2)	1 (0.2)
ヘリコバクター感染	2 (0.4)	1 (0.2)
ヘリコバクター性胃炎	2 (0.4)	0
細菌性上気道感染	1 (0.2)	1 (0.2)
ブドウ球菌感染	1 (0.2)	0
感染性腸炎	3 (0.6)	2 (0.4)
鼓膜炎	2 (0.4)	0
レンサ球菌感染	1 (0.2)	0
ウイルス性気道感染	1 (0.2)	0
外陰腟真菌感染	1 (0.2)	0
細菌性リンパ節炎	1 (0.2)	0
細菌性扁桃炎	1 (0.2)	0
細菌重複感染	5 (1.0)	2 (0.4)
処置後感染	1 (0.2)	0
ウイルス性消化管感染	1 (0.2)	0
カンジダ感染	2 (0.4)	1 (0.2)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.2)
咬傷感染	1 (0.2)	0
細菌性外陰腟炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Elevated CPK	49 (10.2)	6 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	47 (9.8)	6 (1.2)
筋肉痛	2 (0.4)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.

AD：atopic dermatitis、CPK：creatine phosphokinase、MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、TEAE：treatment emergent adverse event

eCTD受付番号320624001の表2.7.4-51から引用

CIM003JG試験、M525101-01試験、M525101-02試験：MedDRA/J Ver.20.1

表 2.7.4-71 性別の有害事象（M525101-04試験、Part A、SAF）

SEX	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
Number of Subjects in Each Category				
Male	30	23	30	23
Female	16	20	16	20
Overall				
Male	22 (73.3)	16 (69.6)	5 (16.7)	1 (4.3)
Female	12 (75.0)	12 (60.0)	4 (25.0)	1 (5.0)
TEAEs Leading to Treatment Modification				
Male	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
Female	1 (6.3)	0	0	0
Injection-Related Reaction				
Male	0	0	0	0
Female	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0
Asthma				
Male	0	0	0	0
Female	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

表 2.7.4-71 性別の有害事象（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=46)	Placebo (N=43)	Nemolizumab (N=46)	Placebo (N=43)
SEX	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Exacerbations of atopic dermatitis				
Male	2 (6.7)	3 (13.0)	0	0
Female	3 (18.8)	2 (10.0)	1 (6.3)	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales				
Male	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
Female	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0
Skin infections				
Male	5 (16.7)	6 (26.1)	2 (6.7)	1 (4.3)
Female	2 (12.5)	2 (10.0)	0	0
Non-skin infections				
Male	7 (23.3)	3 (13.0)	0	0
Female	3 (18.8)	2 (10.0)	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug				
Male	0	0	0	0
Female	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_1_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:18:11

SAF：safety analysis set、TEAE: treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.1.1から引用

表 2.7.4-72 性別の有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

SEX	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
Number of Subjects in Each Category				
Male	53	53	53	53
Female	36	36	36	36
Overall				
Male	50 (94.3)	50 (94.3)	14 (26.4)	14 (26.4)
Female	33 (91.7)	33 (91.7)	12 (33.3)	12 (33.3)
TEAEs Leading to Treatment Modification				
Male	2 (3.8)	2 (3.8)	2 (3.8)	2 (3.8)
Female	2 (5.6)	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)
Injection-Related Reaction				
Male	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
Female	3 (8.3)	3 (8.3)	3 (8.3)	3 (8.3)
Asthma				
Male	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
Female	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-72 性別の有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

SEX	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
Exacerbations of atopic dermatitis				
Male	9 (17.0)	12 (22.6)	0	0
Female	6 (16.7)	8 (22.2)	2 (5.6)	2 (5.6)
Skin symptoms with edematous erythema or scales				
Male	9 (17.0)	9 (17.0)	7 (13.2)	7 (13.2)
Female	2 (5.6)	2 (5.6)	2 (5.6)	2 (5.6)
Skin infections				
Male	24 (45.3)	28 (52.8)	5 (9.4)	6 (11.3)
Female	9 (25.0)	10 (27.8)	0	0
Non-skin infections				
Male	31 (58.5)	31 (58.5)	0	0
Female	21 (58.3)	21 (58.3)	1 (2.8)	1 (2.8)
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug				
Male	0	0	0	0
Female	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_1_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:18:45

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.1.2から引用

表 2.7.4-73 年齢別の有害事象（M525101-04試験、Part A、SAF）

Age (At Informed Consent)(years)	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
Number of Subjects in Each Category				
6 - 9	25	28	25	28
10 - 12	21	15	21	15
Overall				
6 - 9	19 (76.0)	20 (71.4)	6 (24.0)	1 (3.6)
10 - 12	15 (71.4)	8 (53.3)	3 (14.3)	1 (6.7)
TEAEs Leading to Treatment Modification				
6 - 9	2 (8.0)	0	1 (4.0)	0
10 - 12	0	0	0	0
Injection-Related Reaction				
6 - 9	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0
10 - 12	0	0	0	0
Asthma				
6 - 9	0	0	0	0
10 - 12	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_2_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:19:17

表 2.7.4-73 年齢別の有害事象（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

Age (At Informed Consent)(years)	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
Exacerbations of atopic dermatitis				
6 - 9	4 (16.0)	2 (7.1)	1 (4.0)	0
10 - 12	1 (4.8)	3 (20.0)	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales				
6 - 9	2 (8.0)	0	2 (8.0)	0
10 - 12	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
Skin infections				
6 - 9	7 (28.0)	4 (14.3)	2 (8.0)	0
10 - 12	0	4 (26.7)	0	1 (6.7)
Non-skin infections				
6 - 9	6 (24.0)	4 (14.3)	0	0
10 - 12	4 (19.0)	1 (6.7)	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug				
6 - 9	0	0	0	0
10 - 12	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_2_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:19:17

SAF：safety analysis set、TEAE: treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.2.1から引用

表 2.7.4-74 年齢別の有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

Age (At Informed Consent)(years)	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
Number of Subjects in Each Category				
6 - 9	53	53	53	53
10 - 12	36	36	36	36
Overall				
6 - 9	50 (94.3)	50 (94.3)	15 (28.3)	15 (28.3)
10 - 12	33 (91.7)	33 (91.7)	11 (30.6)	11 (30.6)
TEAEs Leading to Treatment Modification				
6 - 9	3 (5.7)	3 (5.7)	2 (3.8)	2 (3.8)
10 - 12	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.8)
Injection-Related Reaction				
6 - 9	3 (5.7)	3 (5.7)	3 (5.7)	3 (5.7)
10 - 12	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.8)
Asthma				
6 - 9	0	0	0	0
10 - 12	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:19:49

表 2.7.4-74 年齢別の有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

Age (At Informed Consent)(years)	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
Exacerbations of atopic dermatitis				
6 - 9	10 (18.9)	12 (22.6)	2 (3.8)	2 (3.8)
10 - 12	5 (13.9)	8 (22.2)	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales				
6 - 9	6 (11.3)	6 (11.3)	5 (9.4)	5 (9.4)
10 - 12	5 (13.9)	5 (13.9)	4 (11.1)	4 (11.1)
Skin infections				
6 - 9	23 (43.4)	25 (47.2)	4 (7.5)	4 (7.5)
10 - 12	10 (27.8)	13 (36.1)	1 (2.8)	2 (5.6)
Non-skin infections				
6 - 9	36 (67.9)	36 (67.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
10 - 12	16 (44.4)	16 (44.4)	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug				
6 - 9	0	0	0	0
10 - 12	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:19:49

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.2.2から引用

表 2.7.4-75 体重別の有害事象（M525101-04試験、Part A、SAF）

Weight (At Randomization)(kg)	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
Number of Subjects in Each Category				
< 30	18	27	18	27
30 -	28	16	28	16
Overall				
< 30	13 (72.2)	19 (70.4)	5 (27.8)	1 (3.7)
30 -	21 (75.0)	9 (56.3)	4 (14.3)	1 (6.3)
TEAEs Leading to Treatment Modification				
< 30	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0
30 -	1 (3.6)	0	0	0
Injection-Related Reaction				
< 30	0	0	0	0
30 -	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0
Asthma				
< 30	0	0	0	0
30 -	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_3_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:20:20

表 2.7.4-75 体重別の有害事象（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

Weight (At Randomization)(kg)	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
Exacerbations of atopic dermatitis				
< 30	1 (5.6)	2 (7.4)	1 (5.6)	0
30 -	4 (14.3)	3 (18.8)	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales				
< 30	2 (11.1)	0	2 (11.1)	0
30 -	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0
Skin infections				
< 30	7 (38.9)	4 (14.8)	2 (11.1)	0
30 -	0	4 (25.0)	0	1 (6.3)
Non-skin infections				
< 30	4 (22.2)	4 (14.8)	0	0
30 -	6 (21.4)	1 (6.3)	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug				
< 30	0	0	0	0
30 -	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_3_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:20:20

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.3.1から引用

表 2.7.4-76 体重別の有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

Weight (At Randomization)(kg)	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
Number of Subjects in Each Category				
< 30	45	45	45	45
30 -	44	44	44	44
Overall				
< 30	43 (95.6)	43 (95.6)	15 (33.3)	15 (33.3)
30 -	40 (90.9)	40 (90.9)	11 (25.0)	11 (25.0)
TEAEs Leading to Treatment Modification				
< 30	3 (6.7)	3 (6.7)	3 (6.7)	3 (6.7)
30 -	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0
Injection-Related Reaction				
< 30	3 (6.7)	3 (6.7)	3 (6.7)	3 (6.7)
30 -	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)
Asthma				
< 30	0	0	0	0
30 -	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_3_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:20:51

表 2.7.4-76 体重別の有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

Weight (At Randomization)(kg)	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
Exacerbations of atopic dermatitis				
< 30	7 (15.6)	9 (20.0)	2 (4.4)	2 (4.4)
30 -	8 (18.2)	11 (25.0)	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales				
< 30	6 (13.3)	6 (13.3)	5 (11.1)	5 (11.1)
30 -	5 (11.4)	5 (11.4)	4 (9.1)	4 (9.1)
Skin infections				
< 30	21 (46.7)	23 (51.1)	5 (11.1)	5 (11.1)
30 -	12 (27.3)	15 (34.1)	0	1 (2.3)
Non-skin infections				
< 30	31 (68.9)	31 (68.9)	1 (2.2)	1 (2.2)
30 -	21 (47.7)	21 (47.7)	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug				
< 30	0	0	0	0
30 -	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_3_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:20:51

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.3.2から引用

表 2.7.4-77 ベースライン時のTARC別の有害事象（M525101-04試験、Part A、SAF）

Baseline TARC (ng/L)	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
Number of Subjects in Each Category				
< 1274	33	29	33	29
1274 -	13	13	13	13
Overall				
< 1274	24 (72.7)	19 (65.5)	7 (21.2)	2 (6.9)
1274 -	10 (76.9)	9 (69.2)	2 (15.4)	0
TEAEs Leading to Treatment Modification				
< 1274	2 (6.1)	0	1 (3.0)	0
1274 -	0	0	0	0
Injection-Related Reaction				
< 1274	1 (3.0)	0	1 (3.0)	0
1274 -	0	0	0	0
Asthma				
< 1274	0	0	0	0
1274 -	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_5_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:22:27

表 2.7.4-77 ベースライン時のTARC別の有害事象（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

Baseline TARC (ng/L)	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
Exacerbations of atopic dermatitis				
< 1274	4 (12.1)	3 (10.3)	1 (3.0)	0
1274 -	1 (7.7)	2 (15.4)	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales				
< 1274	2 (6.1)	0	2 (6.1)	0
1274 -	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0
Skin infections				
< 1274	3 (9.1)	6 (20.7)	1 (3.0)	1 (3.4)
1274 -	4 (30.8)	2 (15.4)	1 (7.7)	0
Non-skin infections				
< 1274	6 (18.2)	3 (10.3)	0	0
1274 -	4 (30.8)	2 (15.4)	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug				
< 1274	0	0	0	0
1274 -	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_5_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:22:27

TARC: thymus and activation-regulated chemokine、SAF：safety analysis set、TEAE: treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.5.1から引用

表 2.7.4-78 ベースライン時のTARC別の有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

Baseline TARC (ng/L)	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
Number of Subjects in Each Category				
< 1274	62	62	62	62
1274 -	26	26	26	26
Overall				
< 1274	57 (91.9)	57 (91.9)	17 (27.4)	17 (27.4)
1274 -	26 (100)	26 (100)	9 (34.6)	9 (34.6)
TEAEs Leading to Treatment Modification				
< 1274	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)
1274 -	2 (7.7)	2 (7.7)	2 (7.7)	2 (7.7)
Injection-Related Reaction				
< 1274	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)
1274 -	3 (11.5)	3 (11.5)	3 (11.5)	3 (11.5)
Asthma				
< 1274	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
1274 -	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-78 ベースライン時のTARC別の有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

Baseline TARC (ng/L)	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
Exacerbations of atopic dermatitis				
< 1274	11 (17.7)	14 (22.6)	2 (3.2)	2 (3.2)
1274 -	4 (15.4)	6 (23.1)	0	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales				
< 1274	6 (9.7)	6 (9.7)	4 (6.5)	4 (6.5)
1274 -	5 (19.2)	5 (19.2)	5 (19.2)	5 (19.2)
Skin infections				
< 1274	21 (33.9)	25 (40.3)	3 (4.8)	4 (6.5)
1274 -	12 (46.2)	13 (50.0)	2 (7.7)	2 (7.7)
Non-skin infections				
< 1274	36 (58.1)	36 (58.1)	1 (1.6)	1 (1.6)
1274 -	16 (61.5)	16 (61.5)	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug				
< 1274	0	0	0	0
1274 -	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_5_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:23:01

TARC：thymus and activation-regulated chemokine、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.5.2から引用

表 2.7.4-79 アレルギー疾患の既往歴又は合併症の有無別の有害事象（M525101-04試験、Part A、SAF）

Allergic Disease [a]	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
Number of Subjects in Each Category				
No	4	9	4	9
Yes	42	34	42	34
Overall				
No	3 (75.0)	5 (55.6)	0	1 (11.1)
Yes	31 (73.8)	23 (67.6)	9 (21.4)	1 (2.9)
TEAEs Leading to Treatment Modification				
No	0	0	0	0
Yes	2 (4.8)	0	1 (2.4)	0
Injection-Related Reaction				
No	0	0	0	0
Yes	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0
Asthma				
No	0	0	0	0
Yes	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
[a] Seasonal Allergy, Allergic Rhinitis, Allergic Conjunctivitis, Food Allergy and Asthma

表 2.7.4-79 アレルギー疾患の既往歴又は合併症の有無別の有害事象（M525101-04試験、Part A、SAF）（続き）

Allergic Disease [a]	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
Exacerbations of atopic dermatitis				
No	0	0	0	0
Yes	5 (11.9)	5 (14.7)	1 (2.4)	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales				
No	0	0	0	0
Yes	3 (7.1)	0	3 (7.1)	0
Skin infections				
No	0	3 (33.3)	0	1 (11.1)
Yes	7 (16.7)	5 (14.7)	2 (4.8)	0
Non-skin infections				
No	1 (25.0)	0	0	0
Yes	9 (21.4)	5 (14.7)	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug				
No	0	0	0	0
Yes	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
[a] Seasonal Allergy, Allergic Rhinitis, Allergic Conjunctivitis, Food Allergy and Asthma

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_4_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:21:23

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.4.1から引用

表 2.7.4-80 アレルギー疾患の既往歴又は合併症の有無別の有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

Allergic Disease [a]	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [b] (N=89) n (%)	Total [c] (N=89) n (%)	Nemolizumab [b] (N=89) n (%)	Total [c] (N=89) n (%)
Number of Subjects in Each Category				
No	13	13	13	13
Yes	76	76	76	76
Overall				
No	12 (92.3)	12 (92.3)	5 (38.5)	5 (38.5)
Yes	71 (93.4)	71 (93.4)	21 (27.6)	21 (27.6)
TEAEs Leading to Treatment Modification				
No	0	0	0	0
Yes	4 (5.3)	4 (5.3)	3 (3.9)	3 (3.9)
Injection-Related Reaction				
No	0	0	0	0
Yes	4 (5.3)	4 (5.3)	4 (5.3)	4 (5.3)
Asthma				
No	0	0	0	0
Yes	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
[a] Seasonal Allergy, Allergic Rhinitis, Allergic Conjunctivitis, Food Allergy and Asthma
[b] 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.
[c] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-80 アレルギー疾患の既往歴又は合併症の有無別の有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
Allergic Disease [a]	Nemolizumab [b] (N=89) n (%)	Total [c] (N=89) n (%)	Nemolizumab [b] (N=89) n (%)	Total [c] (N=89) n (%)
Exacerbations of atopic dermatitis				
No	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0
Yes	14 (18.4)	19 (25.0)	2 (2.6)	2 (2.6)
Skin symptoms with edematous erythema or scales				
No	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
Yes	10 (13.2)	10 (13.2)	8 (10.5)	8 (10.5)
Skin infections				
No	6 (46.2)	8 (61.5)	1 (7.7)	2 (15.4)
Yes	27 (35.5)	30 (39.5)	4 (5.3)	4 (5.3)
Non-skin infections				
No	8 (61.5)	8 (61.5)	1 (7.7)	1 (7.7)
Yes	44 (57.9)	44 (57.9)	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug				
No	0	0	0	0
Yes	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
[a] Seasonal Allergy, Allergic Rhinitis, Allergic Conjunctivitis, Food Allergy and Asthma
[b] 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.
[c] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_4_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:21:55

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.4.2から引用

表 2.7.4-81 性別の有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）

		All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
		60 mg (N=76)	30 mg (N=77)	Placebo (N=76)	60 mg (N=76)	30 mg (N=77)	Placebo (N=76)
	Sex	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects in Each Category	Male	34	37	36	34	37	36
	Female	42	40	40	42	40	40
Overall	Male	19 (55.9)	24 (64.9)	20 (55.6)	9 (26.5)	11 (29.7)	4 (11.1)
	Female	30 (71.4)	27 (67.5)	21 (52.5)	7 (16.7)	12 (30.0)	5 (12.5)
TEAEs Leading to Treatment Modification	Male	4 (11.8)	6 (16.2)	1 (2.8)	3 (8.8)	3 (8.1)	0
	Female	1 (2.4)	2 (5.0)	2 (5.0)	0	1 (2.5)	1 (2.5)
Injection-Related Reaction	Male	1 (2.9)	1 (2.7)	0	1 (2.9)	1 (2.7)	0
	Female	1 (2.4)	1 (2.5)	0	0	1 (2.5)	0
Asthma	Male	1 (2.9)	0	0	0	0	0
	Female	0	0	0	0	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	Male	2 (5.9)	1 (2.7)	0	2 (5.9)	1 (2.7)	0
	Female	1 (2.4)	1 (2.5)	0	1 (2.4)	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

表 2.7.4-81 性別の有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

		All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
		60 mg (N=76)	30 mg (N=77)	Placebo (N=76)	60 mg (N=76)	30 mg (N=77)	Placebo (N=76)
	Sex	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin symptoms with edematous erythema or scales	Male	3 (8.8)	6 (16.2)	0	3 (8.8)	4 (10.8)	0
	Female	3 (7.1)	4 (10.0)	1 (2.5)	1 (2.4)	4 (10.0)	0
Skin infections	Male	2 (5.9)	5 (13.5)	6 (16.7)	0	0	2 (5.6)
	Female	5 (11.9)	3 (7.5)	8 (20.0)	1 (2.4)	1 (2.5)	0
Non-skin infections	Male	1 (2.9)	4 (10.8)	2 (5.6)	0	0	0
	Female	3 (7.1)	6 (15.0)	3 (7.5)	0	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	Male	0	0	0	0	0	0
	Female	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_1_1.sas Runtime: 20[redacted] 18:01:10

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.1.1から引用

表 2.7.4-82 性別の有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

		All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
		60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]	60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]
		(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)	(N=113)	(N=112)
	Sex	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects in Each Category	Male	50	54	50	54	50	54	50	54
	Female	63	58	63	58	63	58	63	58
Overall	Male	43 (86.0)	48 (88.9)	43 (86.0)	48 (88.9)	23 (46.0)	18 (33.3)	23 (46.0)	19 (35.2)
	Female	60 (95.2)	55 (94.8)	60 (95.2)	56 (96.6)	21 (33.3)	26 (44.8)	22 (34.9)	27 (46.6)
TEAEs Leading to Treatment Modification	Male	8 (16.0)	12 (22.2)	8 (16.0)	12 (22.2)	5 (10.0)	6 (11.1)	5 (10.0)	6 (11.1)
	Female	4 (6.3)	5 (8.6)	4 (6.3)	6 (10.3)	2 (3.2)	2 (3.4)	2 (3.2)	3 (5.2)
Injection-Related Reaction	Male	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)
	Female	4 (6.3)	3 (5.2)	4 (6.3)	3 (5.2)	3 (4.8)	2 (3.4)	3 (4.8)	2 (3.4)
Asthma	Male	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	Female	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	Male	6 (12.0)	1 (1.9)	6 (12.0)	1 (1.9)	4 (8.0)	1 (1.9)	4 (8.0)	1 (1.9)
	Female	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-82 性別の有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

		All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
		60 mg [a] (N=113) n (%)	30 mg [a] (N=112) n (%)	60 mg Total [b] (N=113) n (%)	30 mg Total [b] (N=112) n (%)	60 mg [a] (N=113) n (%)	30 mg [a] (N=112) n (%)	60 mg Total [b] (N=113) n (%)	30 mg Total [b] (N=112) n (%)
Skin symptoms with edematous erythema or scales	Male	7 (14.0)	11 (20.4)	7 (14.0)	11 (20.4)	7 (14.0)	6 (11.1)	7 (14.0)	6 (11.1)
	Female	8 (12.7)	7 (12.1)	9 (14.3)	7 (12.1)	5 (7.9)	5 (8.6)	5 (7.9)	5 (8.6)
Skin infections	Male	14 (28.0)	15 (27.8)	16 (32.0)	17 (31.5)	1 (2.0)	2 (3.7)	1 (2.0)	2 (3.7)
	Female	13 (20.6)	8 (13.8)	16 (25.4)	11 (19.0)	3 (4.8)	2 (3.4)	3 (4.8)	2 (3.4)
Non-skin infections	Male	13 (26.0)	13 (24.1)	13 (26.0)	14 (25.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)
	Female	27 (42.9)	26 (44.8)	28 (44.4)	26 (44.8)	2 (3.2)	1 (1.7)	2 (3.2)	1 (1.7)
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	Male	0	0	0	0	0	0	0	0
	Female	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_1_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 18:02:27
MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event
5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.1.2から引用

表 2.7.4-83 年齢別の有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）

		All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
		60 mg	30 mg	Placebo	60 mg	30 mg	Placebo
	Age	(N=76)	(N=77)	(N=76)	(N=76)	(N=77)	(N=76)
	(years)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects in Each Category	< 50	35	36	31	35	36	31
	50 -	41	41	45	41	41	45
Overall	< 50	23 (65.7)	25 (69.4)	17 (54.8)	9 (25.7)	10 (27.8)	4 (12.9)
	50 -	26 (63.4)	26 (63.4)	24 (53.3)	7 (17.1)	13 (31.7)	5 (11.1)
TEAEs Leading to Treatment Modification	< 50	2 (5.7)	2 (5.6)	1 (3.2)	2 (5.7)	0	0
	50 -	3 (7.3)	6 (14.6)	2 (4.4)	1 (2.4)	4 (9.8)	1 (2.2)
Injection-Related Reaction	< 50	1 (2.9)	2 (5.6)	0	0	2 (5.6)	0
	50 -	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	0	0
Asthma	< 50	0	0	0	0	0	0
	50 -	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	< 50	3 (8.6)	2 (5.6)	0	3 (8.6)	1 (2.8)	0
	50 -	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_2_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted] [redacted] 18:03:44

表 2.7.4-83 年齢別の有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

		All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	Age (years)	60 mg (N=76) n (%)	30 mg (N=77) n (%)	Placebo (N=76) n (%)	60 mg (N=76) n (%)	30 mg (N=77) n (%)	Placebo (N=76) n (%)
Skin symptoms with edematous erythema or scales	< 50	3 (8.6)	5 (13.9)	0	2 (5.7)	4 (11.1)	0
	50 -	3 (7.3)	5 (12.2)	1 (2.2)	2 (4.9)	4 (9.8)	0
Skin infections	< 50	4 (11.4)	3 (8.3)	4 (12.9)	1 (2.9)	1 (2.8)	1 (3.2)
	50 -	3 (7.3)	5 (12.2)	10 (22.2)	0	0	1 (2.2)
Non-skin infections	< 50	3 (8.6)	4 (11.1)	1 (3.2)	0	0	0
	50 -	1 (2.4)	6 (14.6)	4 (8.9)	0	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	< 50	0	0	0	0	0	0
	50 -	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_2_1.sas Runtime: 20[redacted] 18:03:44

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.2.1から引用

表 2.7.4-84 年齢別の有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

		All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
		60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]	60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]
	Age (years)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)
Number of Subjects in Each Category	< 50	52	48	52	48	52	48	52	48
	50 -	61	64	61	64	61	64	61	64
Overall	< 50	48 (92.3)	43 (89.6)	48 (92.3)	44 (91.7)	24 (46.2)	19 (39.6)	24 (46.2)	20 (41.7)
	50 -	55 (90.2)	60 (93.8)	55 (90.2)	60 (93.8)	20 (32.8)	25 (39.1)	21 (34.4)	26 (40.6)
TEAEs Leading to Treatment Modification	< 50	6 (11.5)	7 (14.6)	6 (11.5)	7 (14.6)	6 (11.5)	2 (4.2)	6 (11.5)	2 (4.2)
	50 -	6 (9.8)	10 (15.6)	6 (9.8)	11 (17.2)	1 (1.6)	6 (9.4)	1 (1.6)	7 (10.9)
Injection-Related Reaction	< 50	4 (7.7)	3 (6.3)	4 (7.7)	3 (6.3)	3 (5.8)	2 (4.2)	3 (5.8)	2 (4.2)
	50 -	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)
Asthma	< 50	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
	50 -	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	< 50	6 (11.5)	2 (4.2)	6 (11.5)	2 (4.2)	5 (9.6)	1 (2.1)	5 (9.6)	1 (2.1)
	50 -	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

表 2.7.4-84 年齢別の有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

		All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
		60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]	60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]
	Age (years)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)
Skin symptoms with edematous erythema or scales	< 50	8 (15.4)	7 (14.6)	8 (15.4)	7 (14.6)	7 (13.5)	5 (10.4)	7 (13.5)	5 (10.4)
	50 -	7 (11.5)	11 (17.2)	8 (13.1)	11 (17.2)	5 (8.2)	6 (9.4)	5 (8.2)	6 (9.4)
Skin infections	< 50	15 (28.8)	10 (20.8)	16 (30.8)	11 (22.9)	1 (1.9)	3 (6.3)	1 (1.9)	3 (6.3)
	50 -	12 (19.7)	13 (20.3)	16 (26.2)	17 (26.6)	3 (4.9)	1 (1.6)	3 (4.9)	1 (1.6)
Non-skin infections	< 30	24 (46.2)	20 (41.7)	24 (46.2)	20 (41.7)	3 (5.8)	1 (2.1)	3 (5.8)	1 (2.1)
	50 -	16 (26.2)	19 (29.7)	17 (27.9)	20 (31.3)	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	< 50	0	0	0	0	0	0	0	0
	50 -	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 18:05:02

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.2.2から引用

表 2.7.4-85 体重別の有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）

		All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	Weight (kg)	60 mg (N=76) n (%)	30 mg (N=77) n (%)	Placebo (N=76) n (%)	60 mg (N=76) n (%)	30 mg (N=77) n (%)	Placebo (N=76) n (%)
Number of Subjects in Each Category	< 60	36	31	35	36	31	35
	60 -	40	46	41	40	46	41
Overall	< 60	27 (75.0)	18 (58.1)	20 (57.1)	8 (22.2)	8 (25.8)	7 (20.0)
	60 -	22 (55.0)	33 (71.7)	21 (51.2)	8 (20.0)	15 (32.6)	2 (4.9)
TEAEs Leading to Treatment Modification	< 60	0	1 (3.2)	1 (2.9)	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	60 -	5 (12.5)	7 (15.2)	2 (4.9)	3 (7.5)	3 (6.5)	0
Injection-Related Reaction	< 60	1 (2.8)	0	0	0	0	0
	60 -	1 (2.5)	2 (4.3)	0	1 (2.5)	2 (4.3)	0
Asthma	< 60	0	0	0	0	0	0
	60 -	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	< 60	2 (5.6)	0	0	2 (5.6)	0	0
	60 -	1 (2.5)	2 (4.3)	0	1 (2.5)	1 (2.2)	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_3_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted] [redacted] 18:06:20

表 2.7.4-85 体重別の有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

		All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	Weight (kg)	60 mg (N=76) n (%)	30 mg (N=77) n (%)	Placebo (N=76) n (%)	60 mg (N=76) n (%)	30 mg (N=77) n (%)	Placebo (N=76) n (%)
Skin symptoms with edematous erythema or scales	< 60	1 (2.8)	4 (12.9)	1 (2.9)	0	4 (12.9)	0
	60 -	5 (12.5)	6 (13.0)	0	4 (10.0)	4 (8.7)	0
Skin infections	< 60	4 (11.1)	2 (6.5)	7 (20.0)	0	0	1 (2.9)
	60 -	3 (7.5)	6 (13.0)	7 (17.1)	1 (2.5)	1 (2.2)	1 (2.4)
Non-skin infections	< 60	2 (5.6)	3 (9.7)	2 (5.7)	0	0	0
	60 -	2 (5.0)	7 (15.2)	3 (7.3)	0	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	< 60	0	0	0	0	0	0
	60 -	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_3_1.sas Runtime: 20[redacted] 18:06:20
MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event
5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.3.1から引用

表 2.7.4-86 体重別の有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

		All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
		60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]	60 mg [a]	30 mg [a]	60 mg Total [b]	30 mg Total [b]
	Weight (kg)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)
Number of Subjects in Each Category	< 60	52	49	52	49	52	49	52	49
	60 -	61	63	61	63	61	63	61	63
Overall	< 60	48 (92.3)	44 (89.8)	48 (92.3)	45 (91.8)	17 (32.7)	20 (40.8)	18 (34.6)	22 (44.9)
	60 -	55 (90.2)	59 (93.7)	55 (90.2)	59 (93.7)	27 (44.3)	24 (38.1)	27 (44.3)	24 (38.1)
TEAEs Leading to Treatment Modification	< 60	2 (3.8)	5 (10.2)	2 (3.8)	6 (12.2)	2 (3.8)	2 (4.1)	2 (3.8)	3 (6.1)
	60 -	10 (16.4)	12 (19.0)	10 (16.4)	12 (19.0)	5 (8.2)	6 (9.5)	5 (8.2)	6 (9.5)
Injection-Related Reaction	< 60	3 (5.8)	0	3 (5.8)	0	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
	60 -	2 (3.3)	4 (6.3)	2 (3.3)	4 (6.3)	2 (3.3)	3 (4.8)	2 (3.3)	3 (4.8)
Asthma	< 60	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
	60 -	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	< 60	4 (7.7)	0	4 (7.7)	0	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
	60 -	3 (4.9)	2 (3.2)	3 (4.9)	2 (3.2)	3 (4.9)	1 (1.6)	3 (4.9)	1 (1.6)

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_3_2.sas Runtime: 20[redacted] 18:07:38

表 2.7.4-86 体重別の有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

		All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
		60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]	60mg [a]	30mg [a]	60mg Total [b]	30mg Total [b]
	Weight (kg)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)	(N=113) n (%)	(N=112) n (%)
Skin symptoms with edematous erythema or scales	< 60	4 (7.7)	6 (12.2)	5 (9.6)	6 (12.2)	2 (3.8)	4 (8.2)	2 (3.8)	4 (8.2)
	60 -	11 (18.0)	12 (19.0)	11 (18.0)	12 (19.0)	10 (16.4)	7 (11.1)	10 (16.4)	7 (11.1)
Skin infections	< 60	10 (19.2)	6 (12.2)	13 (25.0)	9 (18.4)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)
	60 -	17 (27.9)	17 (27.0)	19 (31.1)	19 (30.2)	3 (4.9)	3 (4.8)	3 (4.9)	3 (4.8)
Non-skin infections	< 60	22 (42.3)	15 (30.6)	23 (44.2)	16 (32.7)	3 (5.8)	0	3 (5.8)	0
	60 -	18 (29.5)	24 (38.1)	18 (29.5)	24 (38.1)	0	2 (3.2)	0	2 (3.2)
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	< 60	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 -	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_3_2.sas Runtime: 20[redacted] 18:07:38

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.3.2から引用

表 2.7.4-87 ベースライン時のTARC別の有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）

		All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	TARC at Baseline (ng/L)	60 mg (N=76) n (%)	30 mg (N=77) n (%)	Placebo (N=76) n (%)	60 mg (N=76) n (%)	30 mg (N=77) n (%)	Placebo (N=76) n (%)
Number of Subjects in Each Category	< 500	40	30	32	40	30	32
	500 -	36	47	44	36	47	44
Overall	< 500	26 (65.0)	18 (60.0)	15 (46.9)	5 (12.5)	9 (30.0)	4 (12.5)
	500 -	23 (63.9)	33 (70.2)	26 (59.1)	11 (30.6)	14 (29.8)	5 (11.4)
TEAEs Leading to Treatment Modification	< 500	2 (5.0)	4 (13.3)	0	1 (2.5)	3 (10.0)	0
	500 -	3 (8.3)	4 (8.5)	3 (6.8)	2 (5.6)	1 (2.1)	1 (2.3)
Injection-Related Reaction	< 500	1 (2.5)	2 (6.7)	0	1 (2.5)	2 (6.7)	0
	500 -	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Asthma	< 500	0	0	0	0	0	0
	500 -	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	< 500	0	0	0	0	0	0
	500 -	3 (8.3)	2 (4.3)	0	3 (8.3)	1 (2.1)	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_4_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 18:09:02

表 2.7.4-87 ベースライン時のTARC別の有害事象（M525101-11試験、Part A、SAF）（続き）

		All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	TARC at Baseline (ng/L)	60 mg (N=76) n (%)	30 mg (N=77) n (%)	Placebo (N=76) n (%)	60 mg (N=76) n (%)	30 mg (N=77) n (%)	Placebo (N=76) n (%)
Skin symptoms with edematous erythema or scales	< 500	1 (2.5)	0	1 (3.1)	0	0	0
	500 -	5 (13.9)	10 (21.3)	0	4 (11.1)	8 (17.0)	0
Skin infections	< 500	4 (10.0)	2 (6.7)	6 (18.8)	0	0	1 (3.1)
	500 -	3 (8.3)	6 (12.8)	8 (18.2)	1 (2.8)	1 (2.1)	1 (2.3)
Non-skin infections	< 500	4 (10.0)	4 (13.3)	2 (6.3)	0	0	0
	500 -	0	6 (12.8)	3 (6.8)	0	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	< 500	0	0	0	0	0	0
	500 -	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_4_1.sas Runtime: 20[redacted] 18:09:02

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine

TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.4.1から引用

表 2.7.4-88 ベースライン時のTARC別の有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	TARC at Baseline (ng/L)	All TEAEs 60 mg [a] (N=113) n (%)	All TEAEs 30 mg [a] (N=112) n (%)	All TEAEs 60 mg Total [b] (N=113) n (%)	All TEAEs 30 mg Total [b] (N=112) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment 60 mg [a] (N=113) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment 30 mg [a] (N=112) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment 60 mg Total [b] (N=113) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment 30 mg Total [b] (N=112) n (%)
Number of Subjects in Each Category	< 500	57	45	57	45	57	45	57	45
	500 -	56	67	56	67	56	67	56	67
Overall	< 500	50 (87.7)	42 (93.3)	50 (87.7)	42 (93.3)	18 (31.6)	19 (42.2)	19 (33.3)	20 (44.4)
	500 -	53 (94.6)	61 (91.0)	53 (94.6)	62 (92.5)	26 (46.4)	25 (37.3)	26 (46.4)	26 (38.8)
TEAEs Leading to Treatment Modification	< 500	3 (5.3)	5 (11.1)	3 (5.3)	5 (11.1)	2 (3.5)	3 (6.7)	2 (3.5)	3 (6.7)
	500 -	9 (16.1)	12 (17.9)	9 (16.1)	13 (19.4)	5 (8.9)	5 (7.5)	5 (8.9)	6 (9.0)
Injection-Related Reaction	< 500	2 (3.5)	3 (6.7)	2 (3.5)	3 (6.7)	2 (3.5)	3 (6.7)	2 (3.5)	3 (6.7)
	500 -	3 (5.4)	1 (1.5)	3 (5.4)	1 (1.5)	2 (3.6)	0	2 (3.6)	0
Asthma	< 500	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0
	500 -	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	< 500	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0
	500 -	6 (10.7)	2 (3.0)	6 (10.7)	2 (3.0)	4 (7.1)	1 (1.5)	4 (7.1)	1 (1.5)

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_4_2.sas Runtime: 20[redacted] 18:10:27

表 2.7.4-88 ベースライン時のTARC別の有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）（続き）

	TARC at Baseline (ng/L)	All TEAEs 60 mg [a] (N=113) n (%)	All TEAEs 30 mg [a] (N=112) n (%)	All TEAEs 60 mg Total [b] (N=113) n (%)	All TEAEs 30 mg Total [b] (N=112) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment 60 mg [a] (N=113) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment 30 mg [a] (N=112) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment 60 mg Total [b] (N=113) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment 30 mg Total [b] (N=112) n (%)
Skin symptoms with edematous erythema or scales	< 500	6 (10.5)	2 (4.4)	7 (12.3)	2 (4.4)	4 (7.0)	2 (4.4)	4 (7.0)	2 (4.4)
	500 -	9 (16.1)	16 (23.9)	9 (16.1)	16 (23.9)	8 (14.3)	9 (13.4)	8 (14.3)	9 (13.4)
Skin infections	< 500	12 (21.1)	6 (13.3)	15 (26.3)	8 (17.8)	2 (3.5)	2 (4.4)	2 (3.5)	2 (4.4)
	500 -	15 (26.8)	17 (25.4)	17 (30.4)	20 (29.9)	2 (3.6)	2 (3.0)	2 (3.6)	2 (3.0)
Non-skin infections	< 500	16 (28.1)	19 (42.2)	17 (29.8)	19 (42.2)	1 (1.8)	2 (4.4)	1 (1.8)	2 (4.4)
	500 -	24 (42.9)	20 (29.9)	24 (42.9)	21 (31.3)	2 (3.6)	0	2 (3.6)	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	< 500	0	0	0	0	0	0	0	0
	500 -	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
[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] Includes all subjects in the safety analysis set. All TEAEs occurred after dosing of study treatment are included.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_4_2.sas Runtime: 20[redacted] 18:10:27

MedDRA/J：medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.4.2から引用

表 2.7.4-89 投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度別の重要な有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	Nemolizumab Concentration in Serum at Visit 7A [a]	
	< Median (N=22) n (%)	Median - (N=23) n (%)
Number of Subjects who measured Nemolizumab Concentration in Serum at Visit 7A	22	23
TEAEs Leading to Treatment Modification	2 (9.1)	0
Injection-Related Reaction	1 (4.5)	0
Asthma	1 (4.5)	0
Exacerbations of atopic dermatitis	4 (18.2)	6 (26.1)
Skin symptoms with edematous erythema or scales	3 (13.6)	2 (8.7)
Skin infections	6 (27.3)	12 (52.2)
Non-skin infections	10 (45.5)	18 (78.3)
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	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.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_7_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:27:08

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.7.1から引用

表 2.7.4-90 投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度別の治験薬と関連ありの重要な有害事象（M525101-04試験、Part A/B、SAF/長期投与期間SAF）

	Nemolizumab Concentration in Serum at Visit 7A [a]	
	< Median (N=22) n (%)	Median - (N=23) n (%)
Number of Subjects who measured Nemolizumab Concentration in Serum at Visit 7A	22	23
TEAEs Leading to Treatment Modification	1 (4.5)	0
Injection-Related Reaction	1 (4.5)	0
Asthma	0	0
Exacerbations of atopic dermatitis	0	1 (4.3)
Skin symptoms with edematous erythema or scales	3 (13.6)	1 (4.3)
Skin infections	1 (4.5)	1 (4.3)
Non-skin infections	0	0
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	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.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_7_7_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:27:32

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.7.2から引用

表 2.7.4-91 投与開始16週後の血清中nemolizumab濃度別の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF［Part Aでnemolizumab群に割り付けられた被験者］）

	Nemolizumab Concentration in the Serum at Visit 8A							
	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	- 25% n (%)	25% <- 50% n (%)	50% <- 75% n (%)	75% - n (%)	- 25% n (%)	25% <- 50% n (%)	50% <- 75% n (%)	75% - n (%)
Number of Subjects (Total)	37	36	37	36	37	36	37	36
(60 mg/60 mg)	6	12	24	32	6	12	24	32
(30 mg/30 mg)	31	24	13	4	31	24	13	4
TEAEs Leading to Treatment Modification	4 (10.8)	6 (16.7)	5 (13.5)	2 (5.6)	0	3 (8.3)	4 (10.8)	1 (2.8)
Injection-Related Reaction	1 (2.7)	2 (5.6)	2 (5.4)	1 (2.8)	1 (2.7)	2 (5.6)	1 (2.7)	1 (2.8)
Asthma	1 (2.7)	0	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	2 (5.4)	2 (5.6)	1 (2.7)	2 (5.6)	1 (2.7)	2 (5.6)	1 (2.7)	2 (5.6)
Skin symptoms with edematous erythema or scales	6 (16.2)	7 (19.4)	5 (13.5)	2 (5.6)	4 (10.8)	5 (13.9)	4 (10.8)	1 (2.8)
Skin infections	8 (21.6)	14 (38.9)	5 (13.5)	8 (22.2)	2 (5.4)	0	2 (5.4)	2 (5.6)
Non-skin infections	12 (32.4)	18 (50.0)	15 (40.5)	12 (33.3)	1 (2.7)	0	2 (5.4)	1 (2.8)
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_6_1.sas Runtime: 20[redacted] 18:20:38

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.6.1から引用

表 2.7.4-92 投与開始16週後のC_{max}別の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF［Part Aでnemolizumab群に割り付けられた被験者］）

	C_{max}							
	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	- 25%	25% <- 50%	50% <- 75%	75% -	- 25%	25% <- 50%	50% <- 75%	75% -
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects (Total)	39	38	38	38	39	38	38	38
(60 mg/60 mg)	18	20	20	18	18	20	20	18
(30 mg/30 mg)	21	18	18	20	21	18	18	20
TEAEs Leading to Treatment Modification	8 (20.5)	5 (13.2)	5 (13.2)	4 (10.5)	4 (10.3)	2 (5.3)	3 (7.9)	2 (5.3)
Injection-Related Reaction	3 (7.7)	0	2 (5.3)	1 (2.6)	3 (7.7)	0	2 (5.3)	0
Asthma	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	3 (7.7)	2 (5.3)	2 (5.3)	0	2 (5.1)	2 (5.3)	2 (5.3)	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	7 (17.9)	5 (13.2)	4 (10.5)	9 (23.7)	4 (10.3)	2 (5.3)	4 (10.5)	7 (18.4)
Skin infections	16 (41.0)	5 (13.2)	9 (23.7)	7 (18.4)	4 (10.3)	0	2 (5.3)	0
Non-skin infections	13 (33.3)	11 (28.9)	20 (52.6)	14 (36.8)	1 (2.6)	0	2 (5.3)	1 (2.6)
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_6_2.sas Runtime: 20[redacted] 18:21:49

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.6.2から引用

表 2.7.4-93 投与開始16週後のAUC$_{last}$別の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF［Part Aでnemolizumab群に割り付けられた被験者］）

	AUC$_{last}$							
	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	- 25%	25% <- 50%	50% <- 75%	75% -	- 25%	25% <- 50%	50% <- 75%	75% -
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects (Total)	40	38	38	37	40	38	38	37
(60 mg/60 mg)	22	16	20	18	22	16	20	18
(30 mg/30 mg)	18	22	18	19	18	22	18	19
TEAEs Leading to Treatment Modification	8 (20.0)	7 (18.4)	2 (5.3)	5 (13.5)	4 (10.0)	5 (13.2)	0	2 (5.4)
Injection-Related Reaction	3 (7.5)	0	2 (5.3)	1 (2.7)	3 (7.5)	0	1 (2.6)	1 (2.7)
Asthma	1 (2.5)	0	0	1 (2.7)	0	0	0	1 (2.7)
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	4 (10.0)	1 (2.6)	2 (5.3)	0	3 (7.5)	1 (2.6)	2 (5.3)	0
Skin symptoms with edematous erythema or scales	8 (20.0)	5 (13.2)	5 (13.2)	7 (18.9)	5 (12.5)	3 (7.9)	3 (7.9)	6 (16.2)
Skin infections	15 (37.5)	8 (21.1)	5 (13.2)	9 (24.3)	2 (5.0)	2 (5.3)	2 (5.3)	0
Non-skin infections	13 (32.5)	14 (36.8)	16 (42.1)	15 (40.5)	0	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.7)
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_6_3.sas Runtime: 20[redacted] 18:23:00

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.6.3から引用

表 2.7.4-94 ランダム化日の体重別の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF［Part Aでnemolizumab群に割り付けられた被験者］）

	Body Weight at Randomization							
	All TEAEs				TEAEs Related to Study Treatment			
	- 25%	25% <- 50%	50% <- 75%	75% -	- 25%	25% <- 50%	50% <- 75%	75% -
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects (Total)	38	35	41	39	38	35	41	39
(60 mg/60 mg)	22	15	22	17	22	15	22	17
(30 mg/30 mg)	16	20	19	22	16	20	19	22
TEAEs Leading to Treatment Modification	2 (5.3)	3 (8.6)	8 (19.5)	9 (23.1)	1 (2.6)	2 (5.7)	5 (12.2)	3 (7.7)
Injection-Related Reaction	1 (2.6)	2 (5.7)	2 (4.9)	1 (2.6)	0	2 (5.7)	2 (4.9)	1 (2.6)
Asthma	0	1 (2.9)	0	1 (2.6)	0	1 (2.9)	0	0
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	1 (2.6)	1 (2.9)	3 (7.3)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.9)	3 (7.3)	1 (2.6)
Skin symptoms with edematous erythema or scales	5 (13.2)	3 (8.6)	12 (29.3)	5 (12.8)	4 (10.5)	2 (5.7)	9 (22.0)	2 (5.1)
Skin infections	9 (23.7)	4 (11.4)	14 (34.1)	10 (25.6)	1 (2.6)	0	2 (4.9)	3 (7.7)
Non-skin infections	19 (50.0)	11 (31.4)	16 (39.0)	12 (30.8)	1 (2.6)	2 (5.7)	0	1 (2.6)
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_6_4.sas Runtime: 20[redacted] 18:24:10

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.6.4から引用

表 2.7.4-95 用量／体重カテゴリ別（0.5 mg/kg未満、0.5 mg/kg以上）の重要な有害事象（M525101-11試験、Part A/B、SAF［Part Aでnemolizumab群に割り付けられた被験者］）

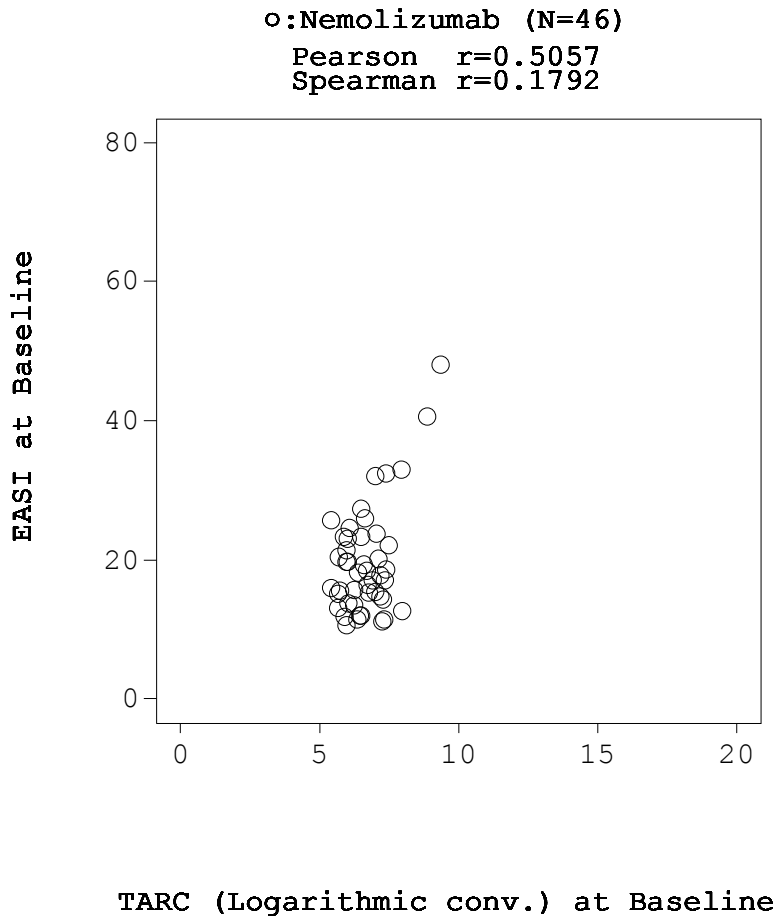
	Body Weight-based Dosing			
	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	< 0.5mg/kg n (%)	0.5mg/kg - n (%)	< 0.5mg/kg n (%)	0.5mg/kg - n (%)
Number of Subjects (Total)	45	108	45	108
(60 mg/60 mg)	0	76	0	76
(30 mg/30 mg)	45	32	45	32
TEAEs Leading to Treatment Modification	10 (22.2)	12 (11.1)	5 (11.1)	6 (5.6)
Injection-Related Reaction	3 (6.7)	3 (2.8)	3 (6.7)	2 (1.9)
Asthma	0	2 (1.9)	0	1 (0.9)
Atopic dermatitis (including exacerbation or relapse)	2 (4.4)	5 (4.6)	1 (2.2)	5 (4.6)
Skin symptoms with edematous erythema or scales	10 (22.2)	15 (13.9)	5 (11.1)	12 (11.1)
Skin infections	13 (28.9)	24 (22.2)	2 (4.4)	4 (3.7)
Non-skin infections	19 (42.2)	39 (36.1)	1 (2.2)	3 (2.8)
Suspected Transmission of an Infectious Agent by the Study Drug	0	0	0	0

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_3_1_7_6_5.sas Runtime: 20[redacted] 18:25:17

SAF：safety analysis set、TEAE：treatment emergent adverse event

5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.6.5から引用

図 2.7.4-9 ベースラインTARC値とベースラインEASIとの相関（M525101-04試験、SAF）

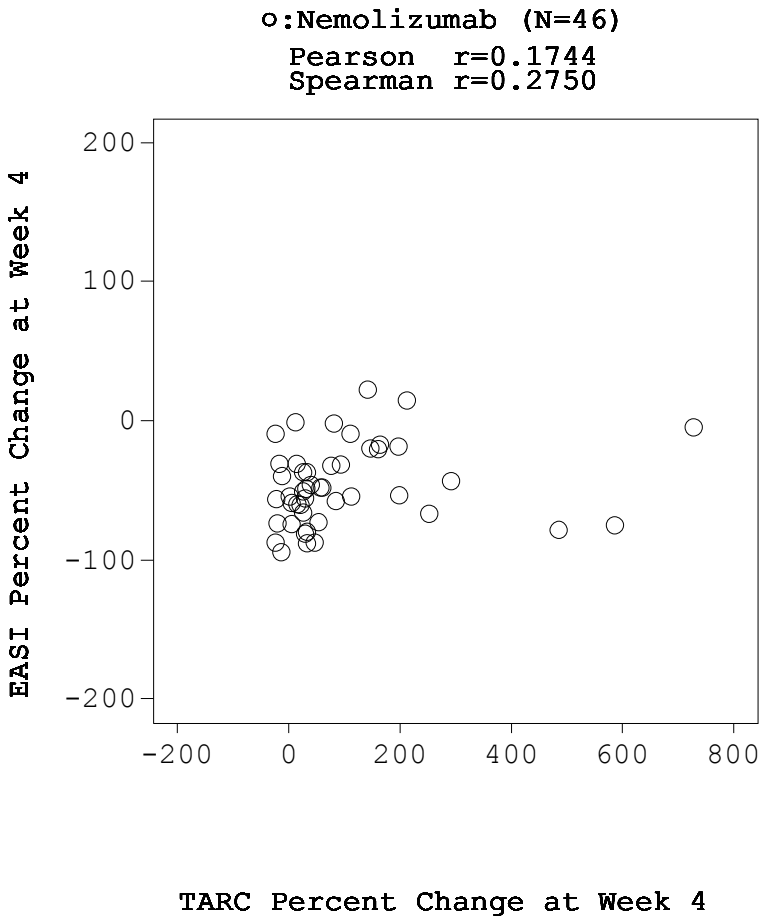


Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_3_3_4_5_1.sas Runtime: 20[redacted] 6:40:59

EASI：eczema area severity index、SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine

5.3.5.1-1 Figure14.3.3.4.5.1から引用

図 2.7.4-10 投与開始4週後のTARC変化率とEASI変化率との相関（M525101-04試験、SAF）

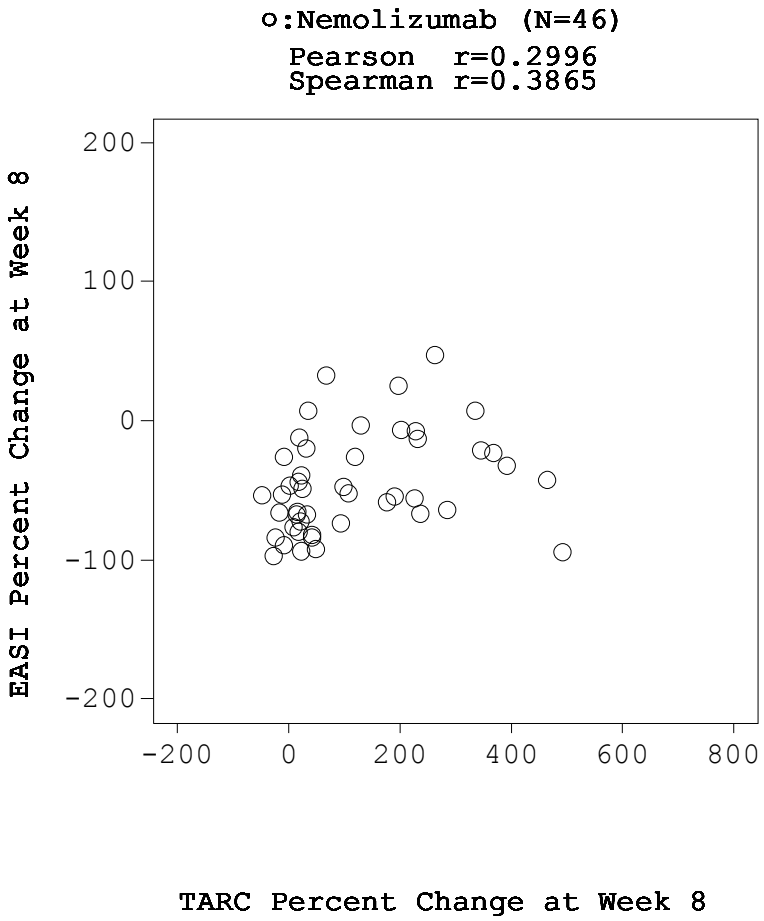


Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_3_3_4_5_1.sas Runtime: 20[redacted] 6:41:15

EASI：eczema area severity index、SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine

5.3.5.1-1 Figure14.3.3.4.5.2から引用

図 2.7.4-11 投与開始8週後のTARC変化率とEASI変化率との相関（M525101-04試験、SAF）

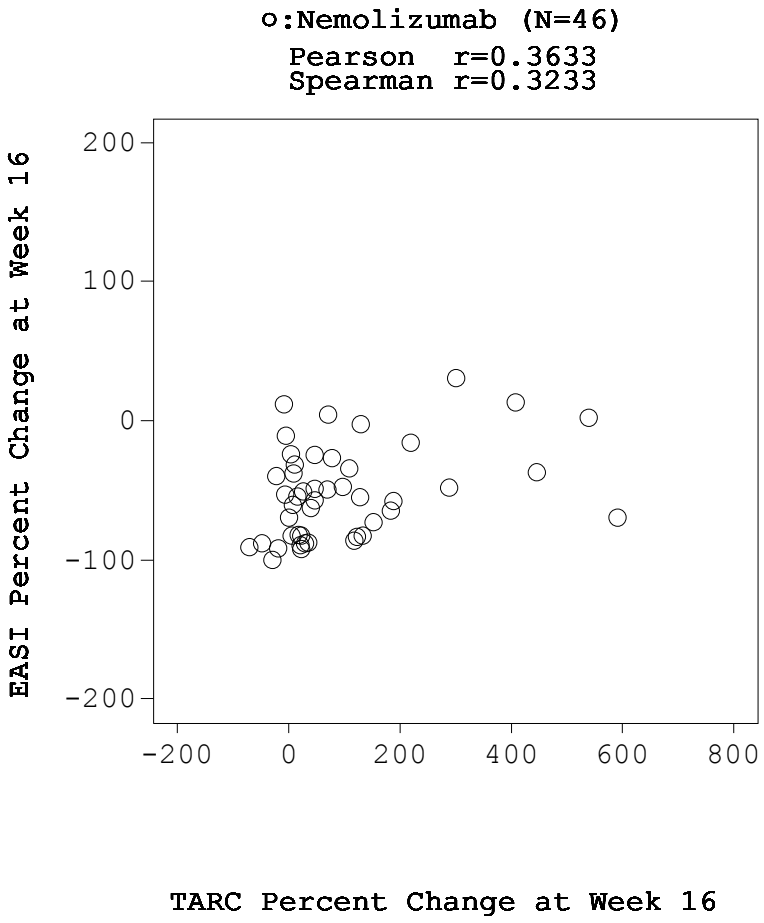


Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_3_3_4_5_1.sas Runtime: 20[redacted] 6:41:32

EASI：eczema area severity index、SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine

5.3.5.1-1 Figure14.3.3.4.5.3から引用

図 2.7.4-12 投与開始16週後のTARC変化率とEASI変化率との相関（M525101-04試験、SAF）

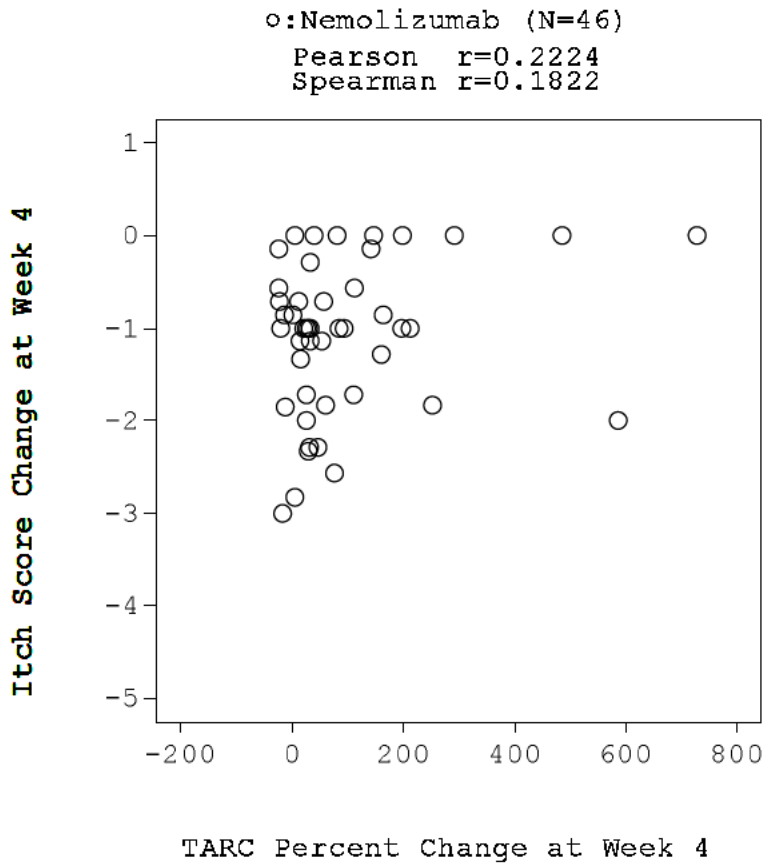


Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_3_3_4_5_1.sas Runtime: 20[redacted] 6:41:47

EASI：eczema area severity index、SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine

5.3.5.1-1 Figure14.3.3.4.5.4から引用

図 2.7.4-13 投与開始4週後のTARC変化率とかゆみスコア変化量との相関（M525101-04試験、SAF）

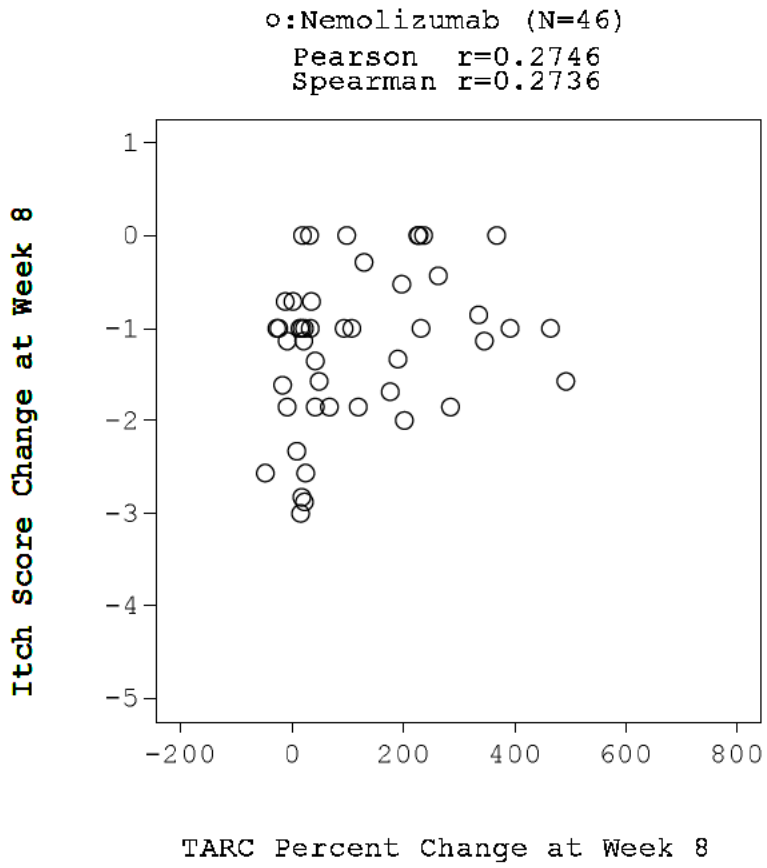


Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_3_3_4_5_5.sas Runtime: 20[redacted] 6:42:54

SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine

5.3.5.1-1 Figure14.3.3.4.5.5から引用

図 2.7.4-14 投与開始8週後のTARC変化率とかゆみスコア変化量との相関（M525101-04試験、SAF）

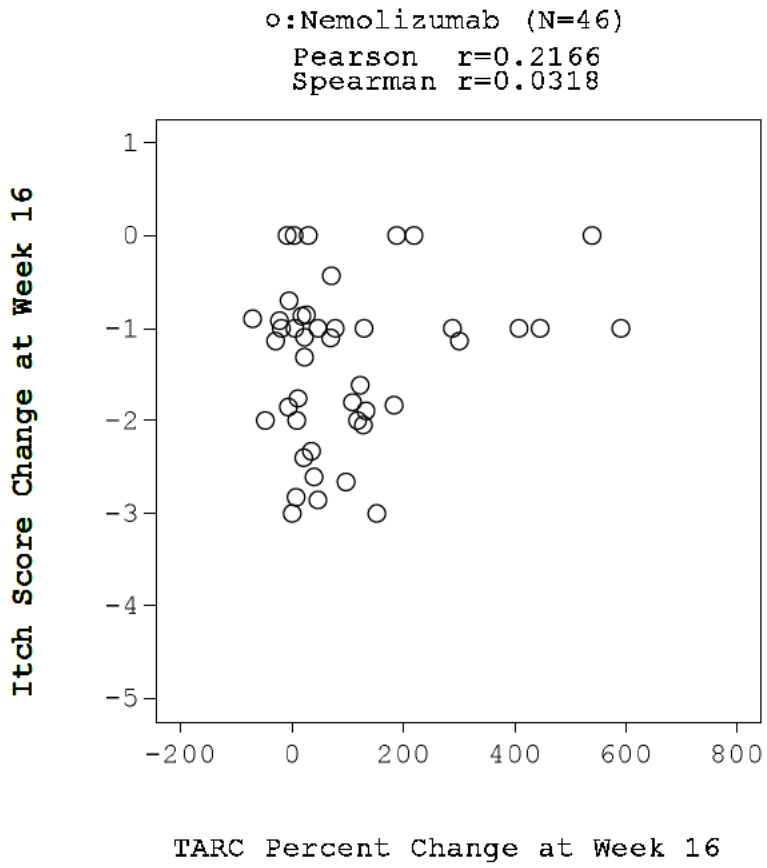


Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_3_3_4_5_5.sas Runtime: 20[redacted] 6:43:08

SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine

5.3.5.1-1 Figure14.3.3.4.5.6から引用

図 2.7.4-15 投与開始16週後のTARC変化率とかゆみスコア変化量との相関（M525101-04試験、SAF）

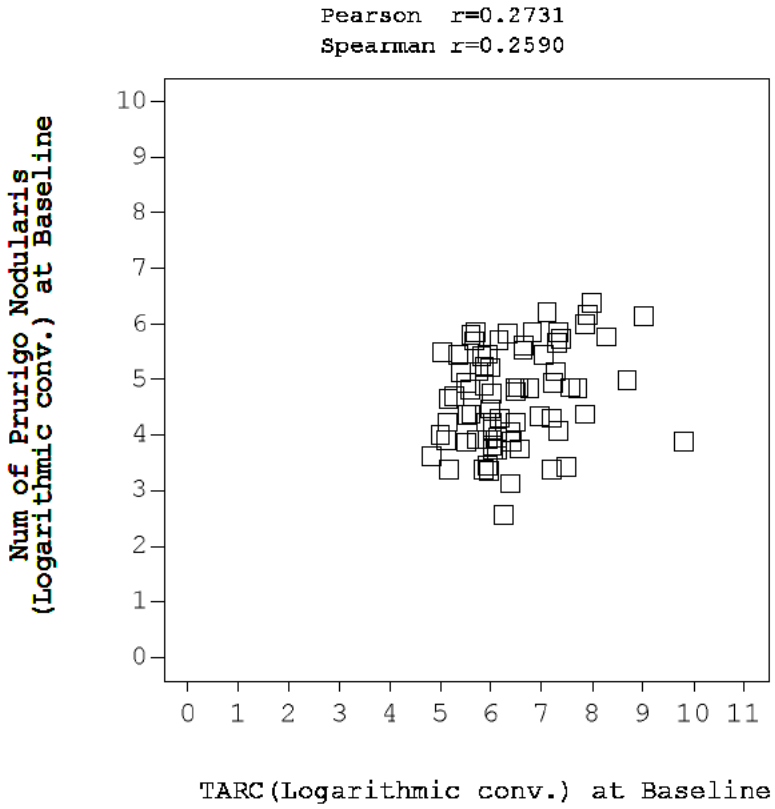


Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_3_3_4_5_5.sas Runtime: 20[redacted] 6:43:22

SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine

5.3.5.1-1 Figure14.3.3.4.5.7から引用

図 2.7.4-16 ベースラインTARC値とベースラインの結節性痒疹数との相関（M525101-11試験、SAF）

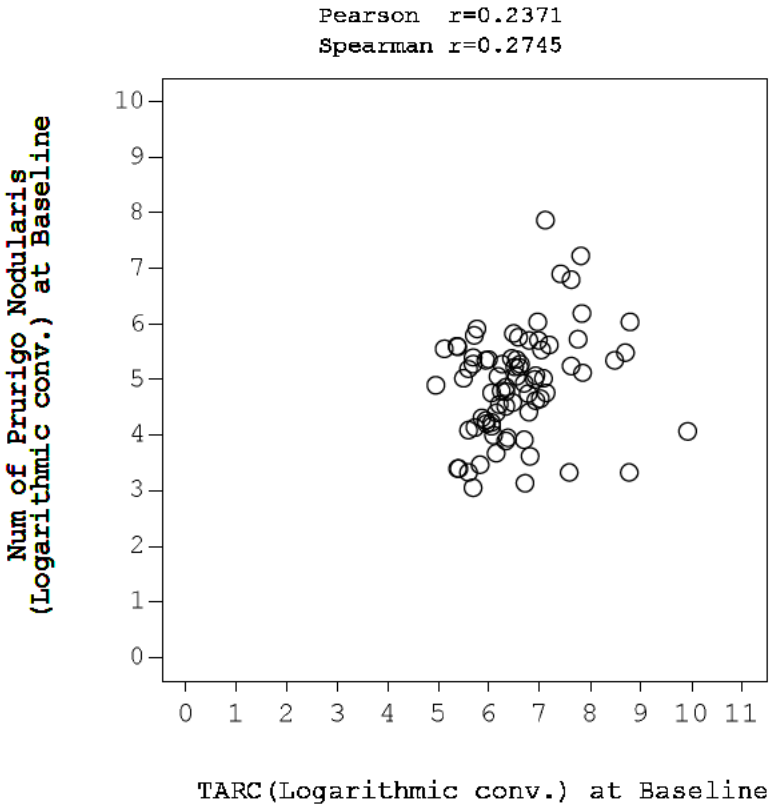


Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_4_5_1.sas Runtime: 20[redacted] 9:58:11

SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine

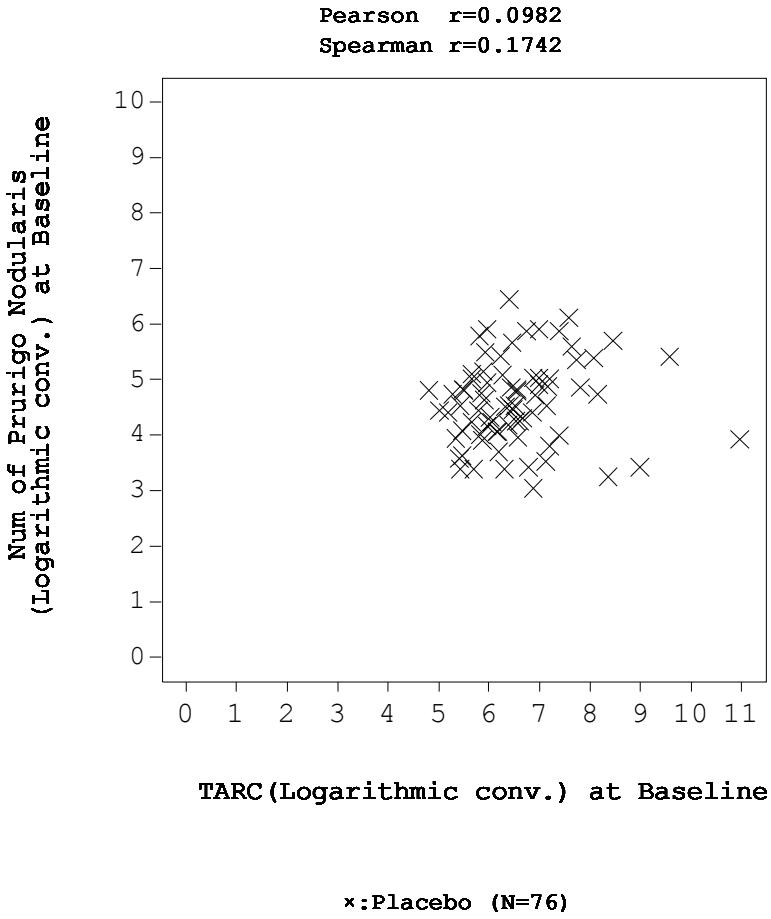
5.3.5.1-3 Figure14.3.3.4.5.1から引用

図 2.7.4-16 ベースラインTARC値とベースラインの結節性痒疹数との相関（M525101-11試験、SAF） （続き）



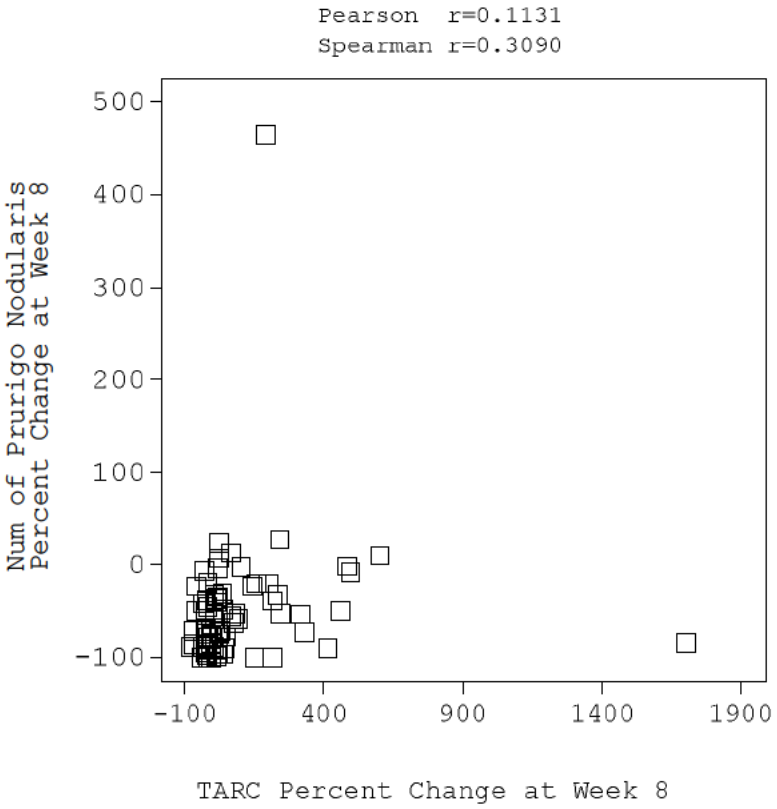
Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_4_5_1.sas Runtime: 20[redacted] 9:58:11

図 2.7.4-16 ベースラインTARC値とベースラインの結節性痒疹数との相関（M525101-11試験、SAF）（続き）



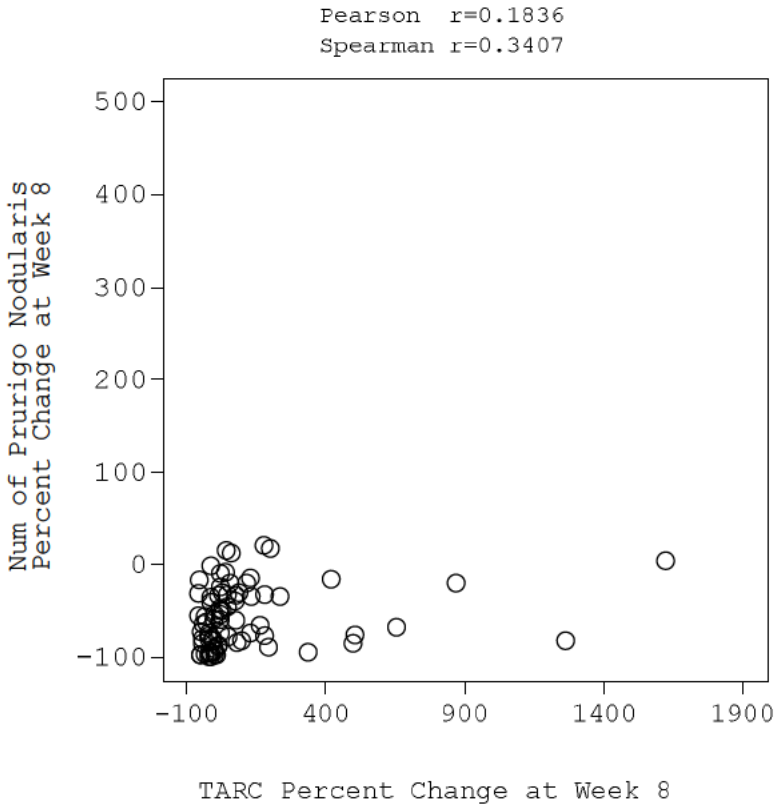
Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_4_5_1.sas Runtime: 20[redacted] 9:58:11
SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine
5.3.5.1-3 Figure14.3.3.4.5.1から引用

図 2.7.4-17 投与開始8週後のTARC変化率と結節性痒疹数の変化率との相関（M525101-11試験、SAF）



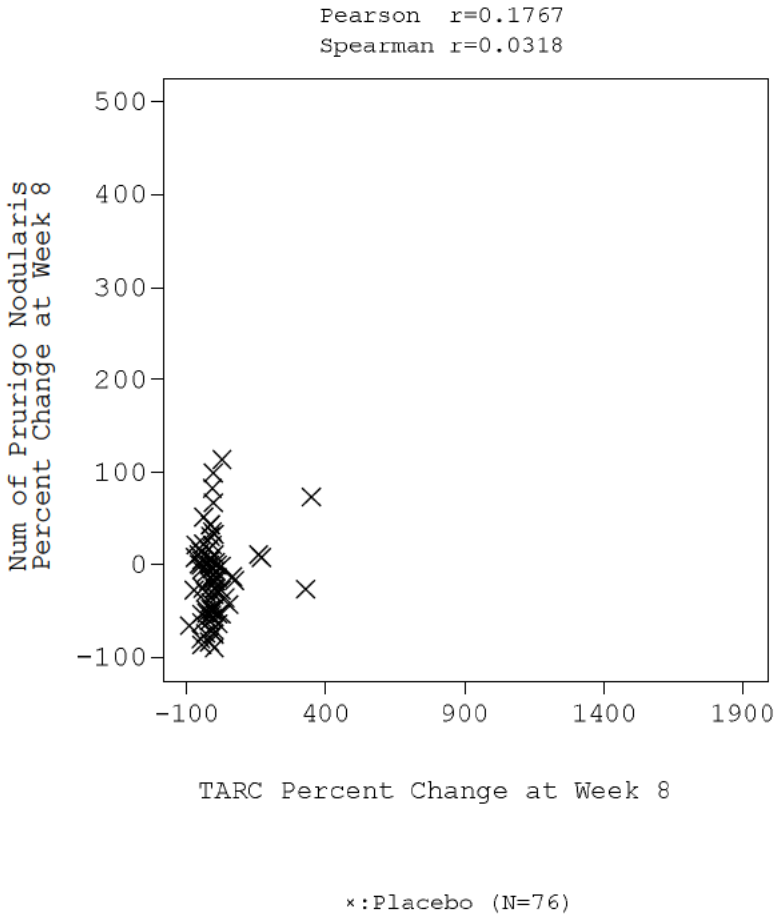
Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_4_5_2.sas Runtime: 20[redacted] 9:59:26

図 2.7.4-17 投与開始8週後のTARC変化率と結節性痒疹数の変化率との相関（M525101-11試験、SAF） （続き）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_4_5_2.sas Runtime: 20[redacted] 9:59:26

図 2.7.4-17 投与開始8週後のTARC変化率と結節性痒疹数の変化率との相関（M525101-11試験、SAF） （続き）

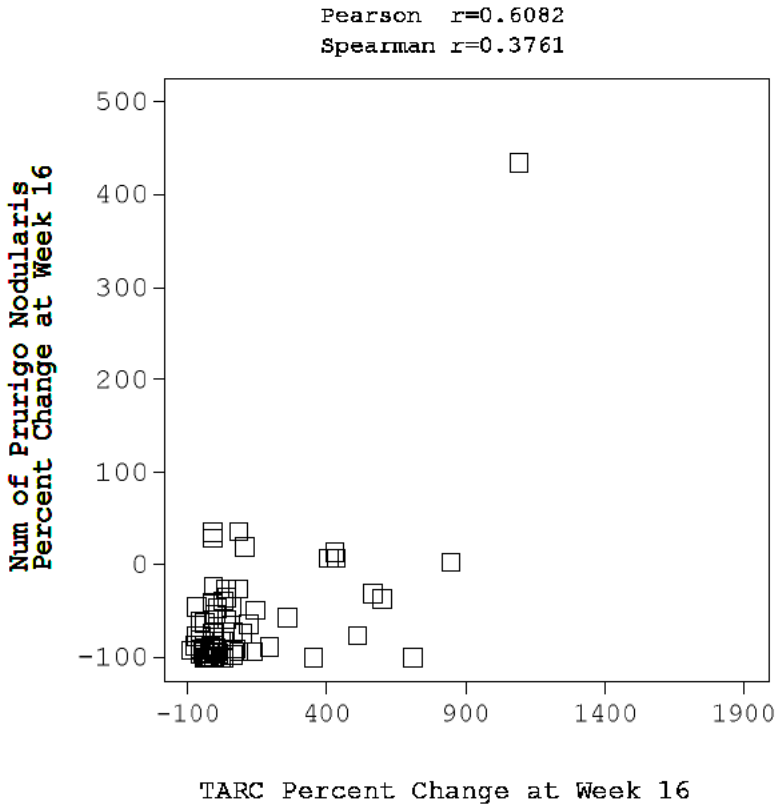


Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_4_5_2.sas Runtime: 20[redacted] 9:59:26

SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine

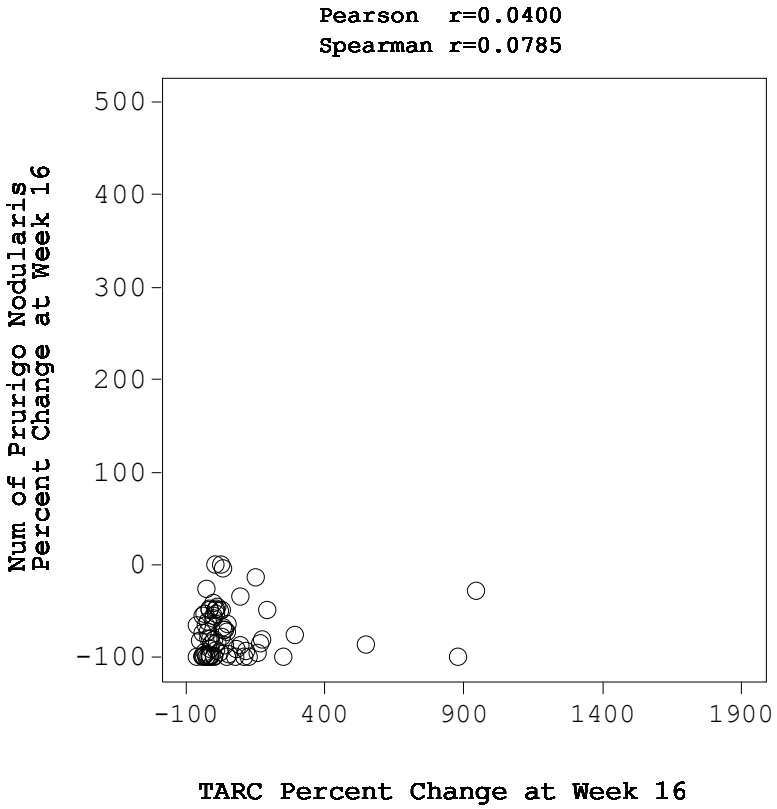
5.3.5.1-3 Figure14.3.3.4.5.2から引用

図 2.7.4-18 投与開始16週後のTARC変化率と結節性痒疹数の変化率との相関（M525101-11試験、SAF）



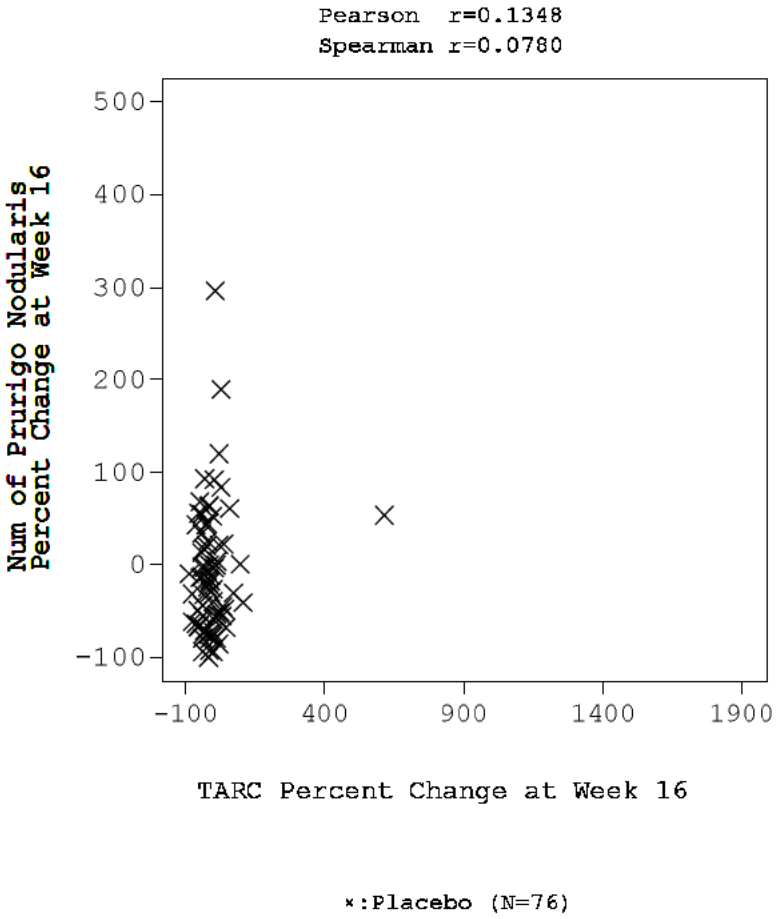
Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_4_5_3.sas Runtime: 20[redacted] 10:04:29

図 2.7.4-18 投与開始16週後のTARC変化率と結節性痒疹数の変化率との相関（M525101-11試験、SAF） （続き）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_4_5_3.sas Runtime: 20[redacted] 10:04:29

図 2.7.4-18 投与開始16週後のTARC変化率と結節性痒疹数の変化率との相関（M525101-11試験、SAF） （続き）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_4_5_3.sas Runtime: 20[redacted] 10:04:29

SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine

5.3.5.1-3 Figure14.3.3.4.5.3から引用

図 2.7.4-19 投与開始8週後のTARC変化率とPP-NRS変化率との相関（M525101-11試験、SAF）

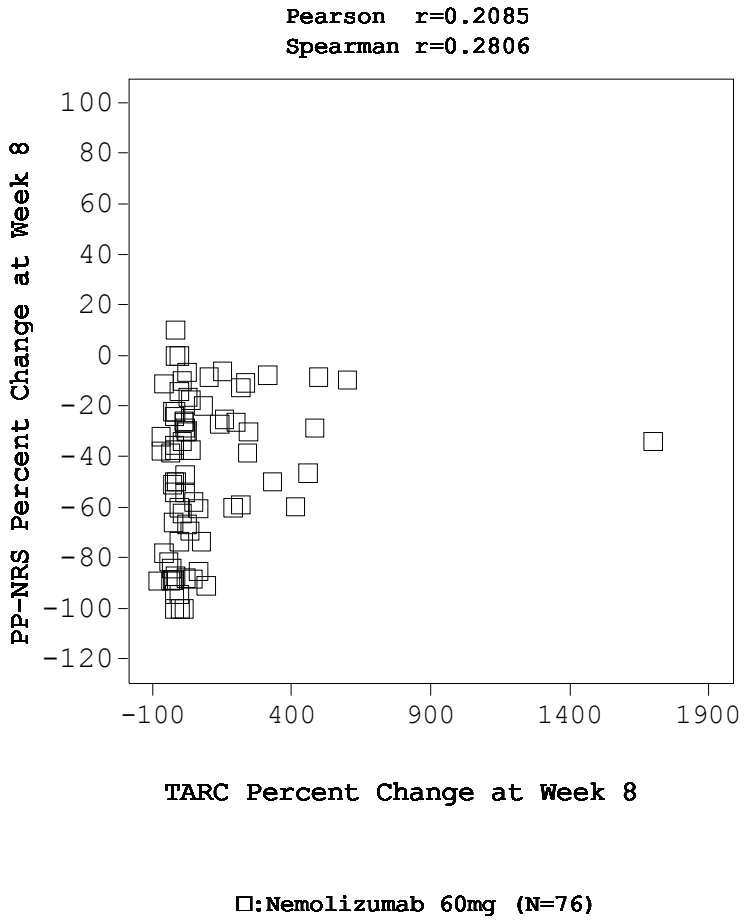
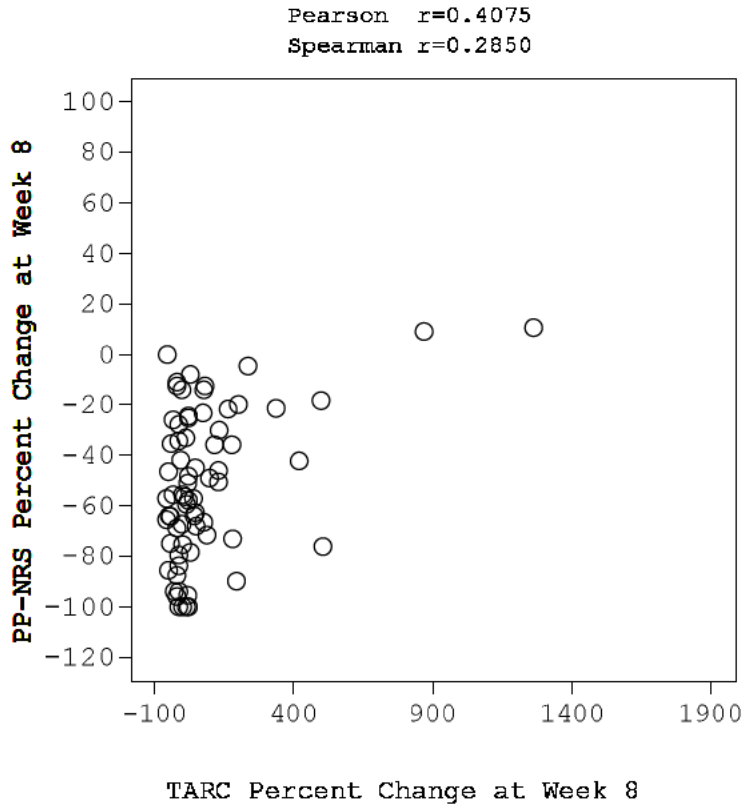
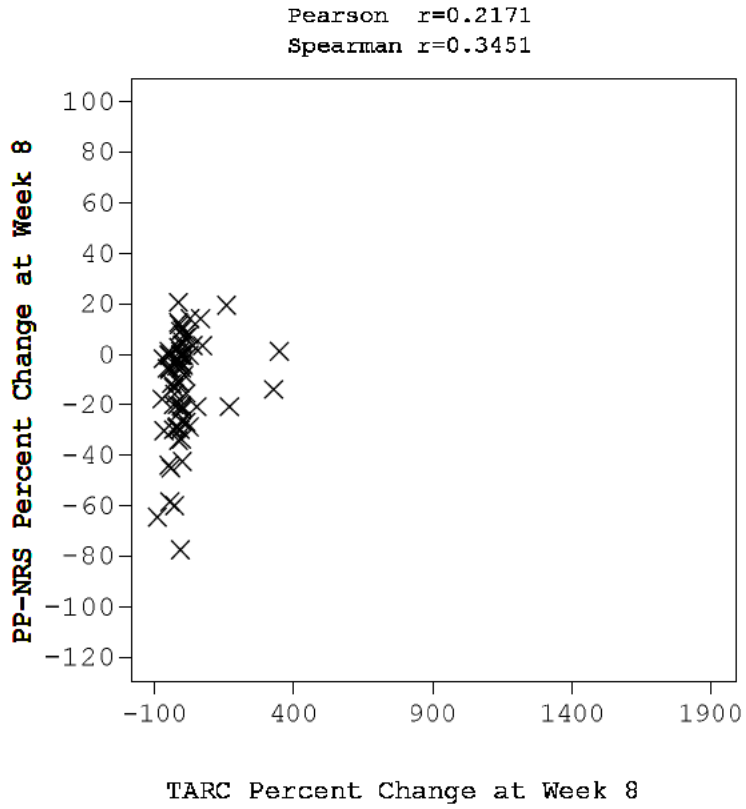


図 2.7.4-19 投与開始8週後のTARC変化率とPP-NRS変化率との相関（M525101-11試験、SAF）
（続き）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_4_5_4.sas Runtime: 20[redacted] 10:05:55

図 2.7.4-19 投与開始8週後のTARC変化率とPP-NRS変化率との相関（M525101-11試験、SAF）（続き）

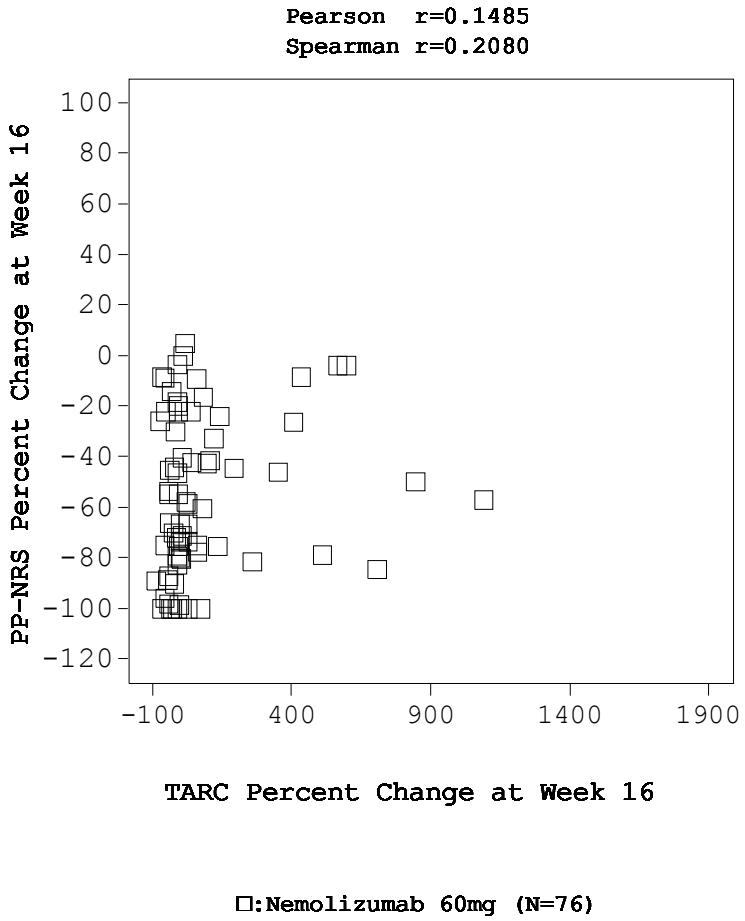


Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_4_5_4.sas Runtime: 20[redacted] 10:05:55

PP-NRS：peak pruritus-numerical rating scale、SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine

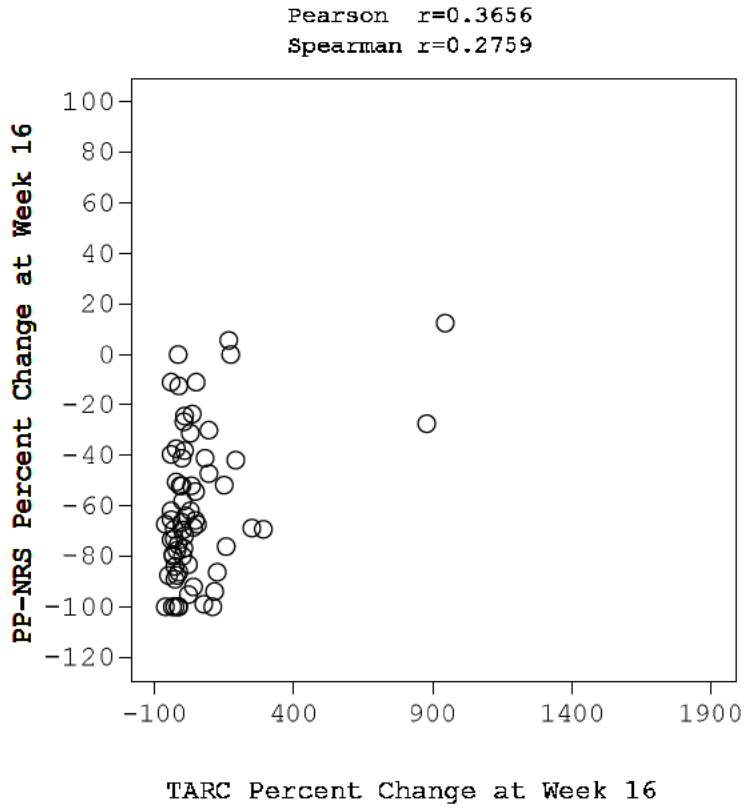
5.3.5.1-3 Figure14.3.3.4.5.4から引用

図 2.7.4-20 投与開始16週後のTARC変化率とPP-NRS変化率との相関（M525101-11試験、SAF）



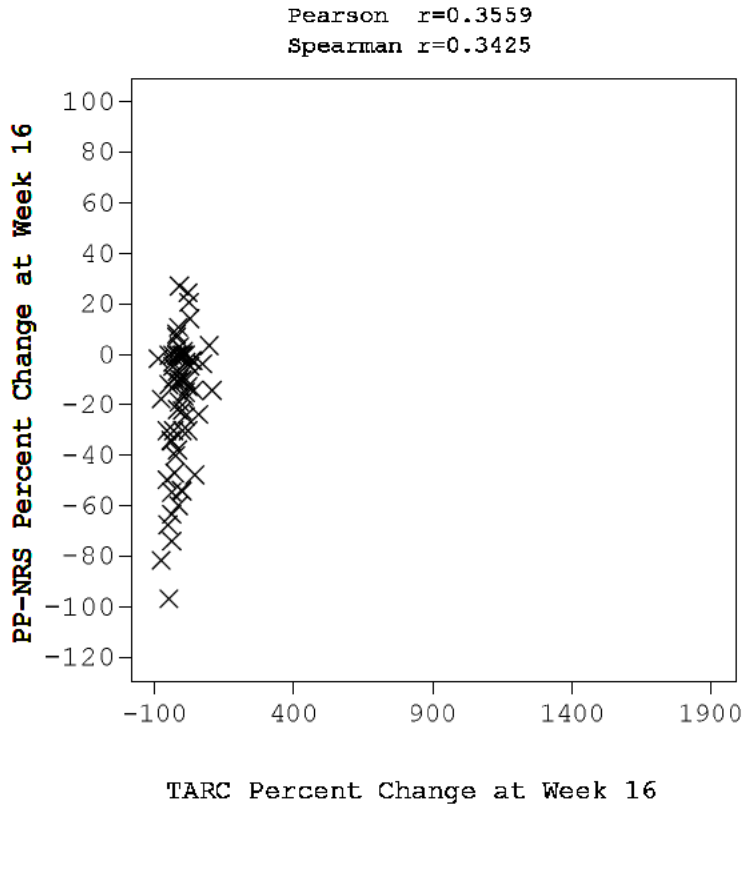
Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_4_5_5.sas Runtime: 20[redacted] 10:07:27

図 2.7.4-20 投与開始16週後のTARC変化率とPP-NRS変化率との相関（M525101-11試験、SAF）（続き）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_4_5_5.sas Runtime: 20[redacted] 10:07:27

図 2.7.4-20 投与開始16週後のTARC変化率とPP-NRS変化率との相関（M525101-11試験、SAF）（続き）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_3_3_4_5_5.sas Runtime: 20[redacted] 10:07:27
PP-NRS：peak pruritus-numerical rating scale、SAF：safety analysis set、TARC：thymus and activation-regulated chemokine
5.3.5.1-3 Figure14.3.3.4.5.5から引用

2.7.4.8 参考文献

1) 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.
2) 藤澤隆夫, 長尾みづほ, 野間雪子, 鈴木由紀, 古川理恵, 井口光正他. 小児アトピー性皮膚炎の病勢評価マーカーとしての血清TARC/CCL17の臨床的有用性. 日本小児アレルギー学会誌. 2005; 19(5): 744-57.
3) Jones AR, Shusta EV. Blood-Brain Barrier Transport of Therapeutics via Receptor-Mediation. Pharm Res. 2007 Sep;24(9):1759-71.

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）

2.7.5 参考文献

マルホ株式会社

目次

頁
2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示した。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：該当なし

2.7.2 臨床薬理試験：2.7.2.6 参考文献

2.7.3 臨床的有効性（A. 小児アトピー性皮膚炎に伴うそう痒）：2.7.3.A.7 参考文献

2.7.3 臨床的有効性（B. 結節性痒疹）：2.7.3.B.7 参考文献

2.7.4 臨床的安全性：2.7.4.8 参考文献