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）

2.7.6 個々の試験のまとめ

マルホ株式会社

略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
AD	Atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
A/G	Albumin/Globulin：アルブミン/グロブリン
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome：後天性免疫不全症候群
ALB	Albumin：アルブミン
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
ANOVA	Analysis of variance：分散分析
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時間の平均そう痒数値評価尺度
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve： 血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}4w}$	Area under the serum concentration-time curve 0-4 weeks：0から投与開始28日（4週間）後までの血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}18w}$	Area under the serum concentration-time curve 0-18 weeks：0から投与開始18週後までの血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}28Day}$	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
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
BL	Baseline：ベースライン
BLQ	Below the lower limit of quantification：定量下限未満
BMI	Body Mass Index
BSA	Body surface area：体表面積
CBA	Cell-based assay
CCL	C-C motif chemokine
CDLQI	Children’s dermatology life quality index
CI	Confidence interval：信頼区間
CK	Creatine kinase：クレアチンキナーゼ
CL/F	Apparent clearance：みかけのクリアランス
C_{max}	Maximum concentration in serum：最高血清中濃度
CMH	Cochran Mantel Haenszel
CPK	Creatine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
CRA	Clinical research associate
CREA	Creatinine：クレアチニン
CRP	C reactive protein：C反応性蛋白

略号及び用語	省略していない表現／定義
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events：有害事象共通用語規準
C_{trough}	トラフ濃度
CV	Coefficient of variation：変動係数
D-Bil	Direct bilirubin：直接ビリルビン
DFI	Dermatitis family impact
DPS	Dynamic pruritus score
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
ECL	Electrochemiluminescence：電気化学発光法
EDC	Electronic data capture：電子的データシステム
eDiary	Electronic diary：患者日誌（電子版）
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimension 5 level
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FU	Follow up：フォローアップ
GCP	Good clinical practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
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）
HBc	Hepatitis B core：B型肝炎ウイルスコア
HBcAb	Hepatitis B core antibody：B型肝炎コア抗体
HBs	Hepatitis B surface antigen：B型肝炎表面
HBV	Hepatitis B virus：B型肝炎ウイルス
HBV-DNA	Hepatitis B virus deoxyribonucleic acid
hCG	human chorionic gonadotropin：ヒト絨毛性ゴナドトロビン
HCV	Hepatitis C virus：C型肝炎ウイルス
HCV-RNA	Hepatitis C virus ribonucleic acid
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol：高密度リポタンパク質コレステロール
HIV	Human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
Ht	Hematocrit：ヘマトクリット（値）
IDF	医療用医薬品名データファイル
IGA	Investigator’s global assessment
IgE	Immunoglobulin E：免疫グロブリンE
IL	Interleukin：インターロイキン
IL-31	Interleukin31：インターロイキン31
IL-31mRNA	Interleukin31 messenger ribonucleic acid
IL-31RA	Interleukin31 receptor A：ヒトインターロイキン31レセプターA
INN	International nonproprietary name
IQ	Inter quartile
ISI	Insomnia severity index
ITT	Intent-to-treat

略号及び用語	省略していない表現／定義
JCOG	Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ
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
LLOQ	Lower limit of quantification
LOCF	Last observation carried forward
LS Mean	Least square mean：最小二乗平均値
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
MCID	Minimal clinically important difference
MCV	Mean corpuscular volume：平均赤血球容積
mEASI	Modified EASI
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities / Japanese edition：ICH国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed effect model for repeated measures：混合効果モデル
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
N.C.	Not calculated：算出せず
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
NK1	ニューロキニン-1
NRS	Numerical rating scale：数値評価尺度
NRV	Non-reportable value
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
PAS	Prurigo activity score
PEF	Peak expiratory flow：ピーク呼気流量
Plt	Platelet：血小板
PN	Prurigo nodularis：結節性痒疹
PN-IGA	Prurigo nodularis-investigator’s global assessment
POEM	Patient-oriented eczema measure
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
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	心電図におけるP波からQRS波までの間隔
PRO	Patient-reported outcome：患者報告アウトカム
PT	Preferred term：基本語
Q4W	Every 4 weeks：4週ごと
QOL	Quality of life：生活の質
QRS	心電図におけるQRS波の始まりから終わりまでの間隔
QT	心電図におけるQRS波とT波の間隔
QTcB	Corrected QT interval by Bazett formula：Bazett補正法で補正したQRS波とT波の間隔

略号及び用語	省略していない表現／定義
QTcF	Corrected QT interval by Fridericia formula：Fridericia補正法で補正したQRS波とT波の間隔
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
SE	Standard error：標準誤差
sIGA	Static investigator's global assessment
SOC	System organ class：器官別大分類
$t_{1/2}$	Half-life：半減期
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine
T-Bil	Total-bilirubin：総ビリルビン
TC	Total cholesterol：総コレステロール
TCI	Topical calcineurin inhibitor：カルシニューリン阻害外用薬
TCS	Topical corticosteroids：コルチコステロイド外用薬
TEAE	Treatment emergent adverse event：治験薬投与後に認められた有害事象
TG	Triglyceride：トリグリセリド
Th	T helper
t_{max}	Time to reach the maximum concentration in serum：最高血清中濃度到達時間
TNF-α	Tumor necrosis factor-α：腫瘍壊死因子
TP	Total protein：総蛋白
UA	Uric acid：尿酸
UN	Urea nitrogen：尿素窒素
VAS	Visual analogue scale：視覚アナログ尺度
Vd/F	Apparent volume of distribution：みかけの分布容積
VRS	Verbal rating scale
WBC	White blood cell：白血球（数）
WPAI-GH	Work productivity and activity impairment questionnaire-general health

目次 6
2.7.6 個々の試験のまとめ 13
2.7.6.1 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第I相単回投与試験／M525101-03（添付資料5.3.3.2-1） 13
2.7.6.1.1 治験方法の概要 13
2.7.6.1.2 結果 22
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取扱い 22
2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 22
2.7.6.1.2.3 薬物動態 22
2.7.6.1.2.4 有効性 26
2.7.6.1.2.5 安全性 34
2.7.6.1.2.6 結論 38
2.7.6.2 アトピー性皮膚炎患者を対象としたnemolizumabの臨床薬理試験／M525101-05（添付資料5.3.4.2-1） 39
2.7.6.2.1 治験方法の概要 39
2.7.6.2.2 結果 50
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳とその取扱い 50
2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 51
2.7.6.2.2.3 サイトカインに対する解析 55
2.7.6.2.2.3.1 血漿中サイトカインが増加した被験者の割合（ヒートマップ） 67
2.7.6.2.2.3.1.1 CCL17/TARCと各サイトカインとの相関 68
2.7.6.2.2.4 有効性の解析 69
2.7.6.2.2.4.1 被験者ごとのPP-NRSスコア及びEASIスコアの経時推移 71
2.7.6.2.2.4.2 各検査項目とその他の評価項目との相関 71
2.7.6.2.2.5 薬物動態の解析 72
2.7.6.2.2.5.1 薬物動態学的パラメータ 73
2.7.6.2.2.6 安全性 73
2.7.6.2.2.7 結論 76
2.7.6.3 nemolizumabの小児アトピー性皮膚炎患者に対する第III相試験―比較/長期継続投与試験―／M525101-04（添付資料5.3.5.1-1） 77
2.7.6.3.1 治験方法の概要 77
2.7.6.3.2 結果 89
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳とその取扱い 89
2.7.6.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 90
2.7.6.3.2.3 有効性 96
2.7.6.3.2.3.1 主要評価項目（投与開始16週後のかゆみスコア変化量） 96
2.7.6.3.2.3.2 副次評価項目 97
2.7.6.3.2.3.3 その他の評価項目 103
2.7.6.3.2.4 安全性 115
2.7.6.3.2.4.1 治験薬の曝露状況 115

2.7.6.3.2.4.2 有害事象 117
2.7.6.3.2.4.3 比較的よくみられる有害事象 140
2.7.6.3.2.4.4 有害事象の分析 149
2.7.6.3.2.4.5 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 168
2.7.6.3.2.4.6 他の重要な有害事象 174
2.7.6.3.2.4.7 臨床検査値の評価 181
2.7.6.3.2.5 結論 182
2.7.6.4 結節性痒疹患者を対象とした第IIa試験／SPR.115828試験（プラセボ対照試験）（添付資料5.3.5.1-2） 184
2.7.6.4.1 治験方法の概要 184
2.7.6.4.2 結果 189
2.7.6.4.2.1 人口統計学的及びベースラインの疾患特性 189
2.7.6.4.2.2 有効性評価項目 190
2.7.6.4.2.3 安全性 193
2.7.6.4.2.4 結論 194
2.7.6.5 nemolizumabの結節性痒疹患者に対する第II/III相試験—比較/長期継続投与試験—／M525101-11（添付資料5.3.5.1-3） 195
2.7.6.5.1 治験方法の概要 195
2.7.6.5.2 結果 211
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳とその取扱い 211
2.7.6.5.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 216
2.7.6.5.2.3 有効性 222
2.7.6.5.2.3.1 主要評価項目（投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率［Part A］） 222
2.7.6.5.2.3.2 副次評価項目（Part A） 225
2.7.6.5.2.3.2.1 投与開始2週後までの各日のPP-NRS変化率の経時推移 225
2.7.6.5.2.3.2.2 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 226
2.7.6.5.2.3.2.3 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 227
2.7.6.5.2.3.2.4 投与開始2週後までの各日のSleep Disturbance NRS変化率の経時推移 228
2.7.6.5.2.3.2.5 投与開始16週後のSleep Disturbance NRS週平均の変化率 229
2.7.6.5.2.3.2.6 投与開始16週後にISI合計スコア7以下を達成した被験者の割合 230
2.7.6.5.2.3.2.7 投与開始16週後にDLQI合計スコア4以下を達成した被験者の割合 231
2.7.6.5.2.3.2.8 投与開始16週後にIGAスコア2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合 232
2.7.6.5.2.3.2.9 投与開始16週後の結節性痒疹数変化率（代表的部位） 233
2.7.6.5.2.3.2.10 投与開始16週後の結節性痒疹数変化率（頭頚部を除く全身） . 234
2.7.6.5.2.3.3 その他の評価項目 235

2.7.6.5.2.3.3.1 各評価項目の経時推移（Part A、Part A/B） 235
2.7.6.5.2.3.3.2 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） 241
2.7.6.5.2.3.3.3 各時点のPP-NRSが4以上改善した被験者の割合（Part A/B） ... 242
2.7.6.5.2.3.3.4 各時点のPP-NRS 3未満を達成した被験者の割合（Part A、Part A/B） 242
2.7.6.5.2.3.3.5 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） 242
2.7.6.5.2.3.3.6 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） 243
2.7.6.5.2.3.3.7 各時点のAP-NRS 3未満を達成した被験者の割合（Part A、Part A/B） 244
2.7.6.5.2.3.3.8 各時点のかゆみスコア1以下を達成した被験者の割合（Part A/B） 244
2.7.6.5.2.3.3.9 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） 245
2.7.6.5.2.3.3.10 各時点のSleep Disturbance NRSが4以上改善した被験者の割合（Part A） 245
2.7.6.5.2.3.3.11 各時点のSleep Disturbance NRS 3未満を達成した被験者の割合（Part A） 245
2.7.6.5.2.3.3.12 各時点のISI合計スコア7以下を達成した被験者の割合（Part A/B） 245
2.7.6.5.2.3.3.13 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） 246
2.7.6.5.2.3.3.14 各時点のDLQI合計スコア4以下を達成した被験者の割合（Part A/B） 246
2.7.6.5.2.3.3.15 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） 247
2.7.6.5.2.3.3.16 各時点のIGAスコア2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合（Part A/B） 247
2.7.6.5.2.3.3.17 各時点のIGAスコアが0を達成した被験者の割合（Part A、Part A/B） 248
2.7.6.5.2.3.3.18 各時点の結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）が0個を達成した被験者の割合（Part A、Part A/B） 248
2.7.6.5.2.3.3.19 各時点のTCSの使用量（Part A、Part A/B） 249
2.7.6.5.2.3.3.20 そう痒改善と皮疹改善及びQOLの相関（Part A） 249
2.7.6.5.2.3.3.21 そう痒改善効果の持続（Part A/B） 250
2.7.6.5.2.3.3.22 レスキュー治療を受けた被験者の割合（Part A） 250
2.7.6.5.2.3.4 部分集団の検討 250
2.7.6.5.2.4 安全性 251

2.7.6.5.2.4.1 治験薬の曝露状況 251
2.7.6.5.2.4.2 有害事象 252
2.7.6.5.2.4.3 比較的よくみられる有害事象 259
2.7.6.5.2.4.4 有害事象の分析 265
2.7.6.5.2.4.5 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 279
2.7.6.5.2.4.6 臨床検査値の評価 290
2.7.6.5.2.4.6.1 治験期間を通しての臨床検査値 290
2.7.6.5.2.4.6.2 個々の患者の変化 293
2.7.6.5.2.4.6.3 個々の臨床的に重要な異常 294
2.7.6.5.2.4.7 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 295
2.7.6.5.2.4.7.1 バイタルサイン 295
2.7.6.5.2.4.7.2 心電図 295
2.7.6.5.2.4.8 血清中サイトカイン 295
2.7.6.5.2.5 薬物動態の評価 295
2.7.6.5.2.6 免疫原性の評価 295
2.7.6.5.2.7 結論 297
2.7.6.5.2.8 参考文献 297
2.7.6.5.2.9 重篤な有害事象の叙述 297

表目次

表 2.7.6.1-1 治験スケジュール 19
表 2.7.6.1-2 各時点の血清中nemolizumab濃度（薬物動態解析対象集団） 24
表 2.7.6.1-3 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 25
表 2.7.6.1-4 かゆみスコアのカテゴリごとの例数及び割合（FAS） 27
表 2.7.6.1-5 評価項目ごとの改善割合（FAS） 33
表 2.7.6.1-6 有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団） 35
表 2.7.6.1-7 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） 36
表 2.7.6.2-1 スケジュール 49
表 2.7.6.2-2 被験者の内訳 50
表 2.7.6.2-3 重要な逸脱の有無と内訳 51
表 2.7.6.2-4 サイトカイン解析対象集団除外及びその内訳 51
表 2.7.6.2-5 人口統計学的及び他の基準値の特性及び本登録時のアトピー性皮膚炎の重症度（サイトカイン解析対象集団） 53
表 2.7.6.2-6 測定した血漿中サイトカインの分類及び要約統計量（サイトカイン解析対象集団） 57
表 2.7.6.2-7 測定した角層中サイトカインの分類及び要約統計量（サイトカイン解析対象集団） 61
表 2.7.6.2-8 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 74
表 2.7.6.2-9 SOC・PTごとの有害事象の集計 75
表 2.7.6.3-1 スケジュール（Part A） 85
表 2.7.6.3-2 スケジュール（Part B） 87

表 2.7.6.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） 91
表 2.7.6.3-4 かゆみスコアのベースラインからの変化量（FAS） 96
表 2.7.6.3-5 かゆみスコア1以下を達成した被験者の割合（FAS） 99
表 2.7.6.3-6 そう痒NRSのベースラインからの変化率（FAS） 100
表 2.7.6.3-7 CDLQIのベースラインからの変化量（FAS） 102
表 2.7.6.3-8 ベースラインからのPOEM合計スコアが4以上改善した被験者の割合（FAS） ... 103
表 2.7.6.3-9 各評価項目（連続変数）（平均値）の投与開始16週後、32週後、44週後、68週後及びFUでの経時推移（FAS） 105
表 2.7.6.3-10 投与開始16週後、32週後、44週後、68週後及びFUでの各評価項目の基準を達成した被験者の割合（FAS） 108
表 2.7.6.3-11 血清中nemolizumab濃度（薬物動態解析対象集団［投与開始44週後以降にnemolizumab 60 mg/bodyを投与した被験者を除く］） 114
表 2.7.6.3-12 Nemolizumabの投与期間（nemolizumab群は安全性解析対象集団、 116
表 2.7.6.3-13 有害事象の発現状況（Part A）（安全性解析対象集団） 118
表 2.7.6.3-14 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A）（安全性解析対象集団） 119
表 2.7.6.3-15 有害事象の発現状況（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） 125
表 2.7.6.3-16 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） 127
表 2.7.6.3-17 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現例が3例以上）（Part A）（安全性解析対象集団） 141
表 2.7.6.3-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現例が3例以上）（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） 144
表 2.7.6.3-19 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（Part A）（安全性解析対象集団） 151
表 2.7.6.3-20 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） 156
表 2.7.6.3-21 60 mg/bodyに切り替えた被験者における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） 161
表 2.7.6.3-22 その他の重篤な有害事象の一覧表（同意取得症例） 169
表 2.7.6.3-23 その他の重篤な有害事象を発現した被験者の叙述 171
表 2.7.6.3-24 治験薬の投与中止、休薬又は減量を必要とした有害事象の一覧表（安全性解析対象集団） 175
表 2.7.6.3-25 特定の皮膚関連の有害事象（Part A、安全性解析対象集団） 179
表 2.7.6.3-26 特定の皮膚関連の有害事象（Part A/B、安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） 180
表 2.7.6.4-1 人口統計学的及びベースラインの特性（ITT集団） 189
表 2.7.6.4-2 ベースラインの臨床疾患特性（ITT集団） 190
表 2.7.6.4-3 ベースラインから投与開始4週後のPP-NRS週平均の変化率（ITT集団） 191
表 2.7.6.4-4 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 193

表 2.7.6.4-5 治験薬と関連ありの有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 193
表 2.7.6.5-1 スケジュール（Part A） 207
表 2.7.6.5-2 スケジュール（Part B） 209
表 2.7.6.5-3 被験者の内訳及び中止理由（同意した被験者） 212
表 2.7.6.5-4 重要な逸脱の有無と内訳（ランダム化された被験者） 215
表 2.7.6.5-5 FAS除外及びその内訳（ランダム化された被験者） 216
表 2.7.6.5-6 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part A、FAS） 217
表 2.7.6.5-7 投与開始16週後までのPP-NRS週平均の変化率（Part A、FAS） 223
表 2.7.6.5-8 投与開始16週後までのPP-NRS週平均が4以上改善した被験者の割合（Part A、FAS）（ベースラインのPP-NRSが4以上の被験者） 227
表 2.7.6.5-9 投与開始16週後までのかゆみスコアの週平均が1以下を達成した被験者の割合（Part A、FAS）（ベースラインのかゆみスコア週平均が1超） 228
表 2.7.6.5-10 投与開始16週後までのISI合計スコア7以下を達成した被験者の割合（Part A、FAS）（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） 231
表 2.7.6.5-11 投与開始16週後までのDLQI合計スコア4以下を達成した被験者の割合（Part A、FAS）（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） 232
表 2.7.6.5-12 各評価項目（連続変数）（平均値）の投与開始16週後、32週後、44週後、68週後及びFUでの経時推移（Part A/B、FAS） 238
表 2.7.6.5-13 治験薬の投与回数（Part A、SAF） 251
表 2.7.6.5-14 治験薬の投与期間（Part A/B、SAF［nemolizumab 30 mg/30 mg群及び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］） 252
表 2.7.6.5-15 有害事象の概要（Part A、SAF） 254
表 2.7.6.5-16 有害事象の概要（Part A/B、SAF/長期投与期間SAF） 257
表 2.7.6.5-17 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現割合5%以上）（Part A、SAF） 260
表 2.7.6.5-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現割合5%以上）（Part A/B、SAF/長期投与期間SAF） 262
表 2.7.6.5-19 治験薬投与前に発現したその他の重篤な有害事象（同意した被験者） 280
表 2.7.6.5-20 治験薬投与後に発現したその他の重篤な有害事象（同意した被験者） 281
表 2.7.6.5-21 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 296

図目次

図 2.7.6.1-1 治験デザインの概略 14
図 2.7.6.1-2 治験デザイン（各投与群） 14
図 2.7.6.1-3 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） 23
図 2.7.6.1-4 ベースラインから投与4週後までのかゆみスコア変化率（平均値 ± SD）（FAS） 26
図 2.7.6.1-5 ベースラインから投与4週後までのそう痒VAS変化率（平均値 ± SD）（FAS） 28

図 2.7.6.1-6 ベースラインから投与4週後までのそう痒NRS変化量（平均値 ± SD）（FAS） 29
図 2.7.6.1-7 かゆみスコアとそう痒NRSの相関（FAS） 30
図 2.7.6.1-8 ベースラインから投与4週後までのEASIスコア変化率（平均値 ± SD）
（FAS） 31
図 2.7.6.1-9 ベースラインからの各日のかゆみスコア変化率（平均値 ± SD）（FAS） 32
図 2.7.6.2-1 血漿中サイトカインのベースラインからの変化率の経時推移図（サイトカイン解析対象集団） 64
図 2.7.6.2-2 角層中サイトカインのベースラインからの変化率の経時推移図（サイトカイン解析対象集団） 66
図 2.7.6.2-3 サイトカインが上昇した被験者のヒートマップ図（サイトカイン解析対象集団） 68
図 2.7.6.2-4 血漿中CCL17/TARCと各サイトカインのベースラインからの変化率の散布図（-100%～400%）（サイトカイン解析対象集団） 69
図 2.7.6.2-5 PP-NRS変化率の経時推移図（FAS） 70
図 2.7.6.2-6 EASI変化率の経時推移図（FAS） 71
図 2.7.6.2-7 血清中nemolizumab濃度の経時推移図（薬物動態解析対象集団） 73
図 2.7.6.3-1 ベースラインからのかゆみスコアの変化量の経時推移図 97
図 2.7.6.3-2 投与開始2週後までのベースラインからのかゆみスコアの変化量の経時推移図 98
図 2.7.6.3-3 ベースラインからのEASI変化率の経時推移図（最小二乗平均値と両側95%CI）（FAS） 101
図 2.7.6.3-4 投与開始16週後のベースラインからのかゆみスコアの変化量のフォレストプロット（群間差の最小二乗平均値と両側95%CI）（ANCOVA）（LOCF）（FAS） 112
図 2.7.6.5-1 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（Part A、FAS） 224
図 2.7.6.5-2 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（Part A、FAS） 226
図 2.7.6.5-3 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（Part A、FAS） 229
図 2.7.6.5-4 投与開始16週後までのSleep Disturbance 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（Part A、FAS） 230
図 2.7.6.5-5 投与開始16週後までのIGAスコア2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合の経時推移図（Part A、FAS） 233
図 2.7.6.5-6 投与開始16週後までの結節性痒疹数変化率（代表的部位）（平均値 ± SD）の経時推移図（Part A、FAS） 234
図 2.7.6.5-7 投与開始16週後までの結節性痒疹数変化率（頭頚部を除く全身）（平均値 ± SD）の経時推移図（Part A、FAS） 235

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験パッケージは、5.2に示した。

2.7.6.1 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第I相単回投与試験／M525101-03（添付資料5.3.3.2-1）

2.7.6.1.1 治験方法の概要

治験課題：nemolizumabの小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした薬物動態試験

治験責任医師：[redacted] 他　計[redacted]名

実施医療機関：[redacted] 他　計[redacted]施設

治験実施期間：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

(1) 主要な目的

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する6～12歳のアトピー性皮膚炎患者を対象に、nemolizumab 0.5 mg/kg又は1.0 mg/kg（必要に応じて1.5 mg/kg）の単回皮下投与時の薬物動態を確認する。

(2) 副次的目的

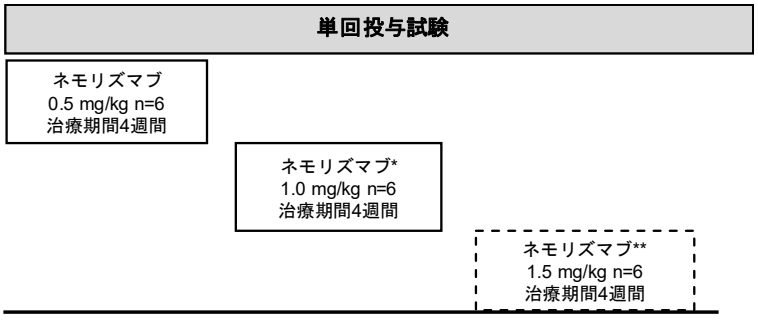
既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する6～12歳のアトピー性皮膚炎患者を対象に、nemolizumab 0.5 mg/kg又は1.0 mg/kg（必要に応じて1.5 mg/kg）の単回皮下投与時の安全性及び有効性を確認する。

治験のデザイン：

非対照、多施設共同、個体間用量漸増、薬物動態試験

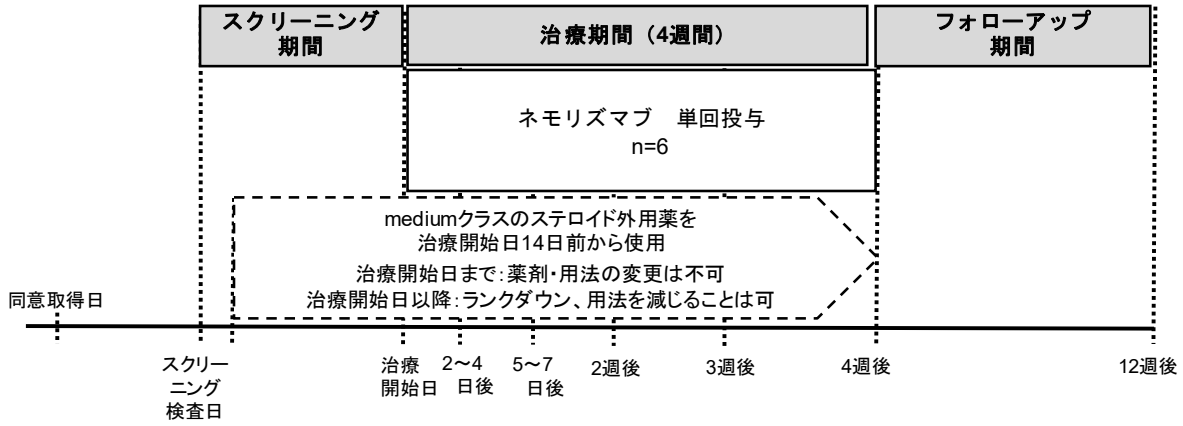
治験デザインの概略及び各投与群の治験デザインをそれぞれ図 2.7.6.1-1及び
図 2.7.6.1-2に示した。

図 2.7.6.1-1 治験デザインの概略



*0.5 mg/kg単回投与の4週後までの血清中薬物濃度、安全性の結果を踏まえ、1.0 mg/kg投与への移行の適否を医学専門家及び治験依頼者にて協議の上、判断した。
**1.0 mg/kg単回投与の結果、医学専門家及び治験依頼者にて1.5 mg/kg投与が必要と判断した場合に実施した。
5.3.3.2-1 Figure 9-1から引用

図 2.7.6.1-2 治験デザイン（各投与群）



5.3.3.2-1 Figure 9-2から引用

ステップ1では、アトピー性皮膚炎患者7例（計画時は6例）を対象に、投与開始日に治験実施計画書で規定された観察及び検査を実施後、nemolizumab 0.5 mg/kgを単回皮下投与した。nemolizumabの安全性、薬物動態及び有効性は、4週後まで評価した。なお、被験者の安全性を確認するため、12週後までフォローアップ期間を設定した。0.5 mg/kg単回投与時の4週後までの血清中nemolizumab濃度及び安全性の結果に基づき、医学専門家及び治験依頼者で協議の上、ステップ2への移行を判断した。

ステップ2では、アトピー性皮膚炎患者6例を対象に、投与開始日にnemolizumab 1.0 mg/kgを単回皮下投与し、ステップ1と同様に、4週後まで評価した。1.0 mg/kg単回投与の結果に基づき、医学専門家及び治験依頼者で協議の上、必要に応じて、nemolizumab 1.5 mg/kgを単回皮下投与（ステップ3）することとしていたが、ステップ2の結果を踏まえ、ステップ3は実施しなかった。

対象：

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する6～12歳のアトピー性皮膚炎患者

選択基準：

以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 同意取得日の年齢が6歳以上12歳以下の患者
(2) Hanifin&Rajkaのアトピー性皮膚炎診断基準に基づいてアトピー性皮膚炎と診断された患者
(3) 同意取得時点で過去にアトピー性皮膚炎に対して、mediumクラス以上のステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏を固定の用法で4週間以上継続投与したが、そう痒が残存していた（かゆみスコアが3以上と治験責任医師又は治験分担医師が判断した）患者
(4) 同意取得時点で抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬による内服治療に関して以下の1)又は2)の基準を満たした患者
   1) 過去にアトピー性皮膚炎のそう痒に対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定の用法・用量で2週間以上継続投与したが、効果不十分と判定された（かゆみスコアが3以上と治験責任医師又は治験分担医師が判断した）患者
   2) 抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による内服治療を実施することができなかった患者（過敏症・禁忌等）
(5) スクリーニング検査日のかゆみスコアが3以上の患者
(6) アトピー性皮膚炎の治療を目的としたmediumクラスのステロイド外用薬を、いずれの薬剤も変更せず、固定の用法にて治療開始日まで14日以上継続使用している患者
   以下の治療又は治療変更は不可とした。
   - 間歇投与
   - 頓用
   - 1日数回（又は1～2回）等回数に幅のある用法
   - mediumクラスのステロイド外用薬の追加使用
   - 混合剤の混合薬剤の変更、混合比の変更
   - 混合剤から単剤への変更、単剤から混合剤への変更
   - 密封療法
   - 剤形の変更
(7) 治療開始日2日前から治療開始日の3日間のかゆみスコアがすべて2以上、かつ3日間のうち2日のかゆみスコアが3以上の患者
(8) 治験実施計画書に規定した被験者評価が適切に実施可能であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者

除外基準：

以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

(1) 重篤*な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不適当と考えられる疾患を合併している患者
   *「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（厚生省薬務局安全課長通知 薬安第80号）及び「CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG版」を参考に判断した。
(2) うっ血性心不全（NYHA心機能分類III以上）を合併している患者
(3) 悪性腫瘍の既往を有する又は合併している患者
(4) 治療開始日の体重が下記基準に抵触する患者
   1) 0.5 mg/kg群：120.0 kgを超える患者

2) 1.0 mg/kg群：60.0 kgを超える患者
3) 1.5 mg/kg群：40.0 kgを超える患者

(5) スクリーニング検査日に実施した臨床検査値が以下のいずれかの基準に該当する患者
1) AST又はALT > 基準値上限の2倍
2) 血清CREA ≥ 1.5 mg/dL
3) WBC < 3000 cells/μL

(6) HBV又はHCVに感染している患者（スクリーニング検査日のHBs抗原陽性又はHBc抗体陽性、スクリーニング検査日の抗HCV抗体陽性）

(7) スクリーニング検査日から本登録までに実施した結核検査の結果、潜伏性又は活動性の結核感染が認められた患者
ただし、「インターフェロンγ遊離試験使用指針（日本結核病学会予防委員会）」に従って、結核に感染していないと判断された患者は治験の組入れを可とした。

(8) 免疫機能が低下している患者（先天的な免疫不全患者、AIDS患者及びHIVに感染している患者、全身性の免疫抑制薬を投与している患者等）

(9) 免疫グロブリン製剤（血漿由来又は遺伝子組み換えモノクローナル抗体）に対する過敏症（アナフィラキシーを含む）の既往を有する又は合併している患者

(10) 中等症以上の喘息を合併している患者。なお、中等症の定義は「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012」における「現在の治療ステップを考慮した重症度の判断（見かけ上の重症度）」を参考とした。

(11) アトピー性皮膚炎の皮疹及びそう痒の評価に影響を及ぼすと治験責任医師又は治験分担医師が判断した疾患を合併している患者

(12) 治療開始日から起算し、アトピー性皮膚炎に対する抗体医薬品を当該薬剤の消失半減期の5倍の期間以内に使用していた患者（消失半減期の期間に幅がある場合、より期間が長い方で算出した。また、消失半減期が不明な場合、最終投与から治療開始日まで120日の期間を設けた。）

(13) 治療開始日前28日以内に生ワクチンを接種した又は治療期間中（治療開始日から4週後来院日まで）に生ワクチンの接種予定がある患者

(14) 治療開始日前28日以内に以下のいずれかの治療を受けた患者
1) 以下の全身投与医薬品
a) ステロイド薬
b) 免疫抑制薬
2) アトピー性皮膚炎の皮疹に対する光線療法
3) 減感作療法、変調療法

(15) 治療開始日前14日以内にアトピー性皮膚炎に対して外用治療を受けた患者（保湿・保護剤、weakクラス及び選択基準(6)に該当するステロイド外用薬を除く）

(16) 治療開始日前7日以内に以下のいずれかの治療を受けた患者
1) 全身性の抗ヒスタミン又は抗アレルギー薬
2) アトピー性皮膚炎に対する治療（保湿・保護剤、weakクラス及び選択基準(6)に該当するステロイド外用薬を除く）
3) アトピー性皮膚炎以外のそう痒に対する治療（保湿・保護剤、weakクラスのステロイド外用薬を除く）

(17) 治療開始日前7日以内に全身性の抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤の治療を行った感染症（皮膚の感染症を含む）の既往又は合併を有する患者
(18) スクリーニング検査日から治療開始日までのeDiaryの入力遵守率が75%未満の患者
(19) 他の治験若しくは製造販売後臨床試験への参加（治験薬又は試験薬の最終投与日）から治療開始日まで120日経過していない患者、又は他の治験若しくは製造販売後臨床試験に参加中の患者
(20) 仮登録の時点で、過去に本試験のスクリーニング検査日の観察・検査項目を実施したことがある患者
(21) 妊婦、授乳婦及び治験期間中（同意取得日からフォローアップ来院日）に妊娠の可能性のある女性患者
(22) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適格と判断する患者

目標症例数（計画時及び解析時）：
計画時：
各ステップ6例（3ステップで18例）
- ステップ1（0.5 mg/kg群）：6例
- ステップ2（1.0 mg/kg群）：6例
- ステップ3（1.5 mg/kg群）：6例（必要に応じて）

解析時：
ステップ1（0.5 mg/kg群）：7例、ステップ2（1.0 mg/kg群）：6例
各ステップで、同意取得日の年齢が6～9歳及び10～12歳の被験者をそれぞれ最低限2例確保すること、並びに6歳の被験者を最低限1例確保することを目標とした。

症例数の設定根拠：
薬物濃度、安全性及び有効性を確認するために、必要な例数として各ステップ6例と設定した。

治験薬：
nemolizumab 153 mg（1バイアル中）（製造番号：[redacted]）
治験責任医師又は治験分担医師、治験薬管理者又は治験薬調製担当者は、nemolizumab（バイアル製剤）を注射用水1.3 mLで溶解し、所定の投与液濃度になるように注射用水で希釈した。

投与方法：
nemolizumab 0.5 mg/kg、1.0 mg/kg（必要に応じ1.5 mg/kg）を被験者の腹部（病変のない皮膚）にゆっくりと単回皮下投与した（最大60 mg/body）。

前治療薬及び併用薬剤：
治験責任医師又は治験分担医師は、以下の薬剤を調査した。
(1) 治療開始日28日前から4週後又は中止来院日の診察時までの期間に使用したアトピー性皮膚炎の治療を目的とする薬剤
(2) 治療開始日（本登録後）からフォローアップ来院日の診察時までの期間に使用した以下の薬剤

1) 有害事象の治療のために用いられた薬剤
2) 併用禁止薬剤

(3) 治療開始日（本登録後）から4週後又は中止来院日の診察時までの期間に使用した(1)、(2)以外のすべての薬剤

併用療法：

治験責任医師又は治験分担医師は、以下の併用療法を調査した。

(1) 治療開始日28日前から4週後又は中止来院日の診察時までの期間に行われたアトピー性皮膚炎の治療を目的とする併用療法
(2) 併用禁止療法
(3) 治療開始日（本登録後）からフォローアップ来院日の診察時までの期間に行われた有害事象の治療のための併用療法

観察・検査項目：

表 2.7.6.1-1の治験スケジュールに従い、下記項目を観察・検査した。

(1) 被験者背景
(2) 前治療薬及び併用薬剤
(3) 併用療法
(4) Patient-reported outcome（以下、PRO）：かゆみスコア、そう痒visual analogue scale（以下、VAS）、そう痒numerical rating scale（以下、NRS）
(5) 皮膚所見の評価：eczema area and severity index（以下、EASI）
(6) バイタルサイン：体温、脈拍数及び血圧（収縮期／拡張期）
(7) 12誘導心電図：PR、QRS、QT、心拍数、QTcB、QTcF
(8) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、妊娠検査（女性のみ）、B型／C型肝炎検査、結核検査
(9) 薬物動態（血清中nemolizumab濃度）
(10) 免疫原性（血清中抗薬物抗体）
(11) 有害事象
(12) 治験薬の投与状況

表 2.7.6.1-1 治験スケジュール

Visit		1		2	3	4	5	6	7又は中止来院日	安全性フォローアップ
Visit名称		同意取得日	スクリーニング検査日	治療開始日[i]	2～4日後	5～7日後	2週後	3週後	4週後又は中止来院日[j]	フォローアップ[k]
基準日（投与後日数）		-	–21	1	2～4	5～7	15	22	29（中止日）	85
許容範囲		-	±7	-	-	-	±1	±1	±3（中止日+3）	±7
同意取得		○[a]								
医師診察		○	○	○	○	○	○	○	○	○
被験者背景の調査		○	○[b]	○[b]						
体重測定				○[b]						
皮膚所見評価（EASI）			○	○		○	○	○	○	
患者評価[b,c]（かゆみスコア/そう痒VAS/そう痒NRS）			→	→	→	→	→	→	→	
臨床検査	血液学的検査 血液生化学的検査		○[d]	○		○	○		○	○
	尿検査		○[d]	○		○	○		○	○
	妊娠検査[e]		○[d]							
	結核検査[f] B型、C型肝炎検査		○[d]							
バイタルサイン			○	○[g]	○	○	○		○	○
心電図			○	○	○	○	○		○	○
血清中nemolizumab濃度				○	○	○	○	○	○	○
抗薬物抗体測定				○					○	○
Web登録			○	○					○	○
治験薬投与[h]				○						
併用薬剤・療法の調査		→	→	→	→	→	→	→	→	→
有害事象の調査		→	→	→	→	→	→	→	→	→

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

b 仮登録前、本登録前に実施した。

c 被験者が治験期間中に1日1回行った。治療開始日以降の各来院日の評価は治験責任医師又は治験分担医師の診察・評価前までに実施した。

d 本登録までに結果を確認した。

e 女性を対象に実施した。スクリーニング検査日に月経の有無を確認し、初潮のあった被験者に対し、実施した。初潮のない女性被験者は、実施不要とした。

f スクリーニング検査日以降の別日での検査実施も可とした。

g 投与前、投与後5分（+5/–2分）、投与後1時間（±10分）の測定を行った。

h すべての観察・検査項目を実施した後に、治験薬を投与した。

i 本登録と治験薬投与は同日に実施した。

j 本登録前に治験を中止した被験者は、中止のための来院（中止来院日に規定されている観察・検査項目の実施）は不要とした。

k 4週後までに治験を中止した場合も、治験薬投与日＋84日後にフォローアップ来院を実施した。

5.3.3.2-1 Table 9-3から引用

評価項目：

(1) 薬物動態：血清中nemolizumab濃度、薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC、MRT、CL/F、Vd/F）

(2) 有効性：以下の項目の経時推移

かゆみスコア、そう痒VAS、そう痒NRS、EASI、modified EASI（以下、mEASI）

(3) 安全性：有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図

(4) 免疫原性：血清中抗薬物抗体

解析方法：

(1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を確認するため、安全性解析対象集団を対象として、投与群及び全体別に、人口統計学的及び他の基準値の特性ごとの例数、割合、要約統計量を求めた。

(2) 薬物動態（主要評価項目）

薬物動態解析対象集団を対象に、投与群及び時点ごとに血清中nemolizumab濃度の要約統計量を求めた。また、投与群ごとに薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC、MRT、CL/F、Vd/F）の要約統計量を求めた。

(3) 有効性

FASを対象に、以下の解析を実施した。

1) 経時推移

かゆみスコア、そう痒VAS、EASI及びmEASIの連続データは生値、ベースラインからの変化量及び変化率それぞれの要約統計量、そう痒NRSは生値、ベースラインからの変化量の要約統計量を投与群及び時点ごとに求めた。また、かゆみスコア、そう痒VAS、そう痒NRS及びEASIは、平均値及び標準偏差（以下、SD）を用いて経時推移図を作成した。かゆみスコアは要約統計量の算出に加え、各カテゴリの例数及び割合を投与群及び時点ごとに求めた。

2) 各日のかゆみスコア

各日のかゆみスコアは、生値、ベースラインからの変化量及び変化率それぞれの要約統計量を投与群ごとに求めた。更に平均値及びSDを用いて経時推移図を作成した。

3) 改善割合

かゆみスコア、そう痒VAS、そう痒NRS及びEASIは、以下の基準まで改善した症例の例数及び割合を投与群及び時点ごとに求めた。ただし、そう痒NRS 4以上改善の集計は、ベースラインのそう痒NRSが4以上の被験者のみを対象とした。

a) かゆみスコア：スコア1以下
b) そう痒VAS：50%、75%、90%改善
c) そう痒NRS：4以上改善
d) EASI：50%、75%改善

4) 評価項目間の相関

かゆみスコアとそう痒NRSとの相関を確認するために、全投与群及び全時点のデータをプールして、かゆみスコアとそう痒NRSの散布図（生値のみ）をそれぞれ作成した。Pearson及びSpearmanの相関係数も表示した。

(4)安全性

安全性解析対象集団を対象に、以下の解析を実施した。

1) 有害事象の表示

治験責任医師又は治験分担医師が報告した有害事象名を「MedDRA/J Ver.20.1」を用いてSystem organ class（以下、SOC）及びPreferred term（以下、PT）に読み替えた。

本治験において、治験薬投与後に認められた有害事象をtreatment-emergent adverse event（以下、TEAE）と定義した。TEAEについて、特に記載のない限り、以下の集計を因果関係別（因果関係を問わない、因果関係が否定できない）に集計した。フォローアップ期間に発現した有害事象も集計に含めた。

重要な有害事象は、治験薬の中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象とした。注目すべき有害事象は、治験薬投与後に発現した下記の有害事象と定義した。

a) 注射関連の反応*（注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む）

*注射関連の反応は、治験薬投与後24時間以内に発現する有害事象と定義した。

b) 喘息

c) アトピー性皮膚炎の悪化

d) 皮膚感染症

e) CPK上昇（基準値上限の2.5倍以上）

f) 治験薬からの感染病原体感染の疑い

2) 有害事象の発現状況

有害事象発現状況を把握するため、投与群別に、解析対象集団の例数、並びに有害事象、重症度（軽度、中等度、高度）、重篤な有害事象（全体、死亡、その他）、重要な有害事象（内訳）ごとの例数、割合及び件数を求めた。

3) SOC、PTごとの有害事象の集計

a) MedDRA/Jを用いて、投与群別に、解析対象集団の例数、並びにSOC、PTごとに有害事象の例数及び割合を求めた。

b) MedDRA/Jを用いて、重症度ごとの有害事象について、投与群別に、解析対象集団の例数、並びにSOC、PT及び重症度ごとに有害事象の例数及び割合を求めた。

4) 臨床検査値

臨床検査項目、投与群及び時点ごとに、連続データは要約統計量を、カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。割合は各投与群及び各時点の例数を用いた。

連続データの臨床検査項目別に、縦軸を検査値とした箱ひげ図で、時点ごとの推移図を作成した。

5) バイタルサイン

バイタルサインの項目、投与群及び時点ごとに要約統計量を求めた。

6) 心電図

心電図の項目、投与群及び時点ごとに要約統計量を求めた。カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。割合は各投与群及び各時点の例数を用いた。

(5) 免疫原性

血清中抗薬物抗体は、試験（screen、confirmation、neutralizing）、投与群及び時点ごとに集計した。

2.7.6.1.2 結果

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

スクリーニング検査を受けた15例のうち、選択基準又は除外基準に抵触した2例を除いた13例が本治験に登録され、nemolizumabを単回投与した（ステップ1［0.5 mg/kg群］：7例、ステップ2［1.0 mg/kg群］：6例）。登録された13例全例が計画どおり治験を完了した。

ステップ3（1.5 mg/kg群）は実施しなかった。

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治療開始日にnemolizumabの投与手順違反が1例で認められた。当該逸脱は重要な逸脱として取り扱われたが、薬物動態、有効性及び安全性の解析に含めた。また、他の1例はnemolizumab投与5～7日後に来院しなかったが、薬物動態、有効性及び安全性の解析に含めた。その他の逸脱（6例9件）は軽微なもので、その内訳は、PROデータの欠測（5例6件）、PRO手順の逸脱（1例1件）及び臨床検査データの欠測（1例2件）であり、すべて薬物動態、有効性及び安全性の解析に含めた。

(3) 解析したデータセット

全13例（0.5 mg/kg群：7例、1.0 mg/kg群：6例）を薬物動態、有効性及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

本試験では、既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する6～12歳のアトピー性皮膚炎患者を対象とした。各ステップで、同意取得日の年齢が6～9歳及び10～12歳の患者を、それぞれ最低限2例組み入れた。更に、各ステップで6歳の患者を最低限1例組み入れた。

年齢の内訳は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群でそれぞれ、6歳がいずれも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。性別は、男児が6例（46.2%）、女児が7例（53.8%）であった。体重（平均値 ± SD）は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ26.3 ± 4.76 kg及び25.5 ± 6.54 kgであった。ベースラインのかゆみスコア（平均値 ± SD）は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ3.10 ± 0.34及び3.03 ± 0.37であった。0.5 mg/kg群の被験者3例（42.9%）及び1.0 mg/kg群の被験者1例（16.7%）は、ベースラインのかゆみスコアが3未満であった。ベースラインのかゆみスコアの最小値は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ2.7及び2.4であった。ベースラインのそう痒VAS（平均値 ± SD）は、それぞれ60.0 ± 12.4 mm及び68.7 ± 15.4 mmであった。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患の重症度は、群間で同様であった。

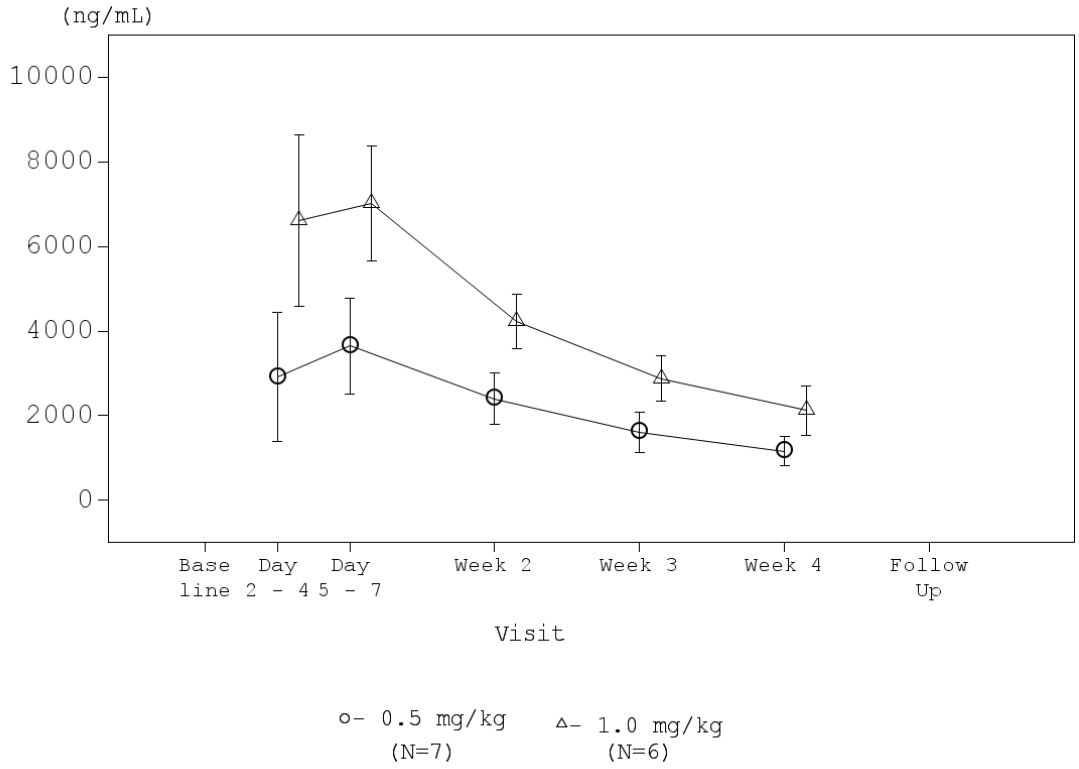
2.7.6.1.2.3 薬物動態

(1) 血清中nemolizumab濃度

6歳～12歳の小児アトピー性皮膚炎患者にnemolizumab 0.5 mg/kg及び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 2.7.6.1-3、各時点の血清中nemolizumab濃度を表 2.7.6.1-2に示した。

nemolizumab 0.5 mg/kg及び1.0 mg/kgを単回皮下投与したときの血清中nemolizumab濃度は、すべての被験者で投与4週後まで検出可能であった。血清中nemolizumab濃度の個体間での変動は吸収相（投与2～4日後及び5～7日後）で大きかった。投与5～7日後にC_{max}に到達した後、血清中nemolizumab濃度は緩やかに低下した。

図 2.7.6.1-3 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）



5.3.3.2-1 Figure 14.4.1.2から引用

表 2.7.6.1-2 各時点の血清中nemolizumab濃度
（薬物動態解析対象集団）

Treatment Visit	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max	CV	Geometric Mean
					0.5 mg/kg (N=7)					
Baseline	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
Day 2 - 4	7	2915.4	1525.9	898	1790.0	2480.0	4510.0	5090	52.3	2536.2
Day 5 - 7	6	3651.7	1132.2	2230	2720.0	3585.0	4440.0	5350	31.0	3504.1
Week 2	7	2394.3	608.8	1500	1820.0	2570.0	2690.0	3340	25.4	2324.5
Week 3	7	1608.6	484.1	1060	1280.0	1450.0	1930.0	2480	30.1	1551.0
Week 4	7	1159.3	341.0	721	970.0	997.0	1530.0	1680	29.4	1117.5
Follow Up	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
					1.0 mg/kg (N=6)					
Baseline	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
Day 2 - 4	6	6615.0	2023.5	3700	5310.0	6695.0	7910.0	9380	30.6	6335.3
Day 5 - 7	6	7013.3	1351.1	4770	6170.0	7415.0	7720.0	8590	19.3	6892.7
Week 2	6	4223.3	647.3	3350	3630.0	4300.0	4880.0	4880	15.3	4180.7
Week 3	6	2880.0	528.5	2110	2480.0	2925.0	3320.0	3520	18.4	2837.6
Week 4	6	2125.0	580.4	1420	1550.0	2125.0	2710.0	2820	27.3	2056.7
Follow Up	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.

5.3.3.2-1 Table 11-3から引用 （ng/mL）

(2) 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-3に示した。

nemolizumab 0.5 mg/kg及び1.0 mg/kgを単回皮下投与したときのt_{max}（中央値）は、3.5～4.5日と同程度であった。C_{max}（平均値）は、それぞれ3.65 µg/mL及び7.40 µg/mL、AUC_{inf}（平均値）は、それぞれ86.9 day･µg/mL及び169 day･µg/mL、AUC_{last}（平均値）は、それぞれ64.2 day･µg/mL及び132 day･µg/mLであった。

$t_{1/2}$（平均値）は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で13.2～13.9日であり、CL/F（平均値）は、それぞれ6.27 mL/day/kg及び6.30 mL/day/kg、Vd/F（平均値）は、それぞれ116 mL/kg及び119 mL/kg、MRT（平均値）は、いずれの群も約21日であった。

nemolizumabの曝露量は、概して用量依存的に増加すると考えられた。$t_{1/2}$、CL/F及びVd/Fでは、用量依存性は認められなかった。

表 2.7.6.1-3 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Treatment Group	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max	CV	Geometric Mean
C_{max} (ug/mL)											
	0.5 mg/kg (N=7)	6	3.65	1.17	2.2	2.70	3.55	4.50	5.4	31.99	3.49
	1.0 mg/kg (N=6)	6	7.40	1.49	4.8	7.20	7.55	7.90	9.4	20.17	7.26
T_{max} (day)											
	0.5 mg/kg (N=7)	6	4.5	1.5	2	4.0	4.5	6.0	6	33.7	4.2
	1.0 mg/kg (N=6)	6	3.8	2.0	2	2.0	3.5	6.0	6	53.2	3.4
$T_{1/2}$ (day)											
	0.5 mg/kg (N=7)	6	13.17	3.20	10.2	10.80	12.35	14.30	19.0	24.27	12.88
	1.0 mg/kg (N=6)	6	13.93	5.25	10.3	10.30	11.95	15.10	24.0	37.65	13.28
AUC_{inf} (day*ug/mL)											
	0.5 mg/kg (N=7)	6	86.92	28.34	56.6	62.10	82.50	105.00	132.8	32.61	83.27
	1.0 mg/kg (N=6)	6	168.97	45.33	107.1	132.50	168.50	211.20	226.0	26.83	163.64
$AUC_{0\text{-}28d}$ (day*ug/mL)											
	0.5 mg/kg (N=7)	6	64.32	17.78	43.0	43.80	67.40	77.50	86.8	27.65	62.13
	1.0 mg/kg (N=6)	6	121.38	19.96	87.4	107.10	130.60	134.10	138.5	16.44	119.86
AUC_{last} (day*ug/mL)											
	0.5 mg/kg (N=7)	6	64.17	18.00	42.1	43.80	67.40	77.50	86.8	28.05	61.91
	1.0 mg/kg (N=6)	6	132.30	40.38	86.0	107.10	130.55	134.10	205.5	30.53	127.64
MRT (day)											
	0.5 mg/kg (N=7)	6	20.70	3.99	16.2	17.00	20.35	24.00	26.3	19.27	20.38
	1.0 mg/kg (N=6)	6	20.57	6.57	15.1	17.10	18.45	21.00	33.3	31.95	19.85
CL/F (mL/day/kg)											
	0.5 mg/kg (N=7)	6	6.27	1.91	3.8	4.80	6.05	8.10	8.8	30.41	6.02
	1.0 mg/kg (N=6)	6	6.30	1.84	4.4	4.70	5.95	7.50	9.3	29.25	6.09
Vd/F (mL/kg)											
	0.5 mg/kg (N=7)	6	116.02	35.92	85.4	92.10	97.65	157.10	166.2	30.96	111.79
	1.0 mg/kg (N=6)	6	119.00	23.80	91.3	103.40	113.60	139.10	153.0	20.00	117.05

5.3.3.2-1 Table 11-4から引用

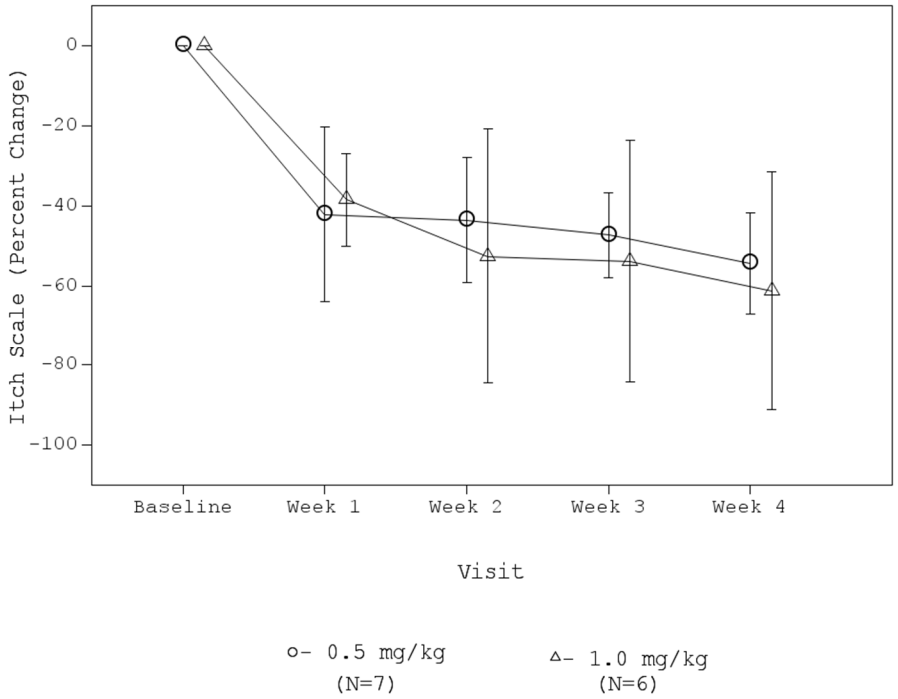
2.7.6.1.2.4 有効性

(1) かゆみスコア

ベースラインから投与4週後までのかゆみスコア変化率（平均値 ± SD）を図 2.7.6.1-4に示した。

ベースラインのかゆみスコア（平均値 ± SD）は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ3.10 ± 0.34及び3.03 ± 0.37と群間で同程度であった。nemolizumab単回皮下投与時のかゆみスコアは、両群とも投与1週後までに速やかに低下し、投与1週後の変化率は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ–42.2%及び–38.5%であった。投与2週後又は3週後以降は、約50%の低下を維持した。投与4週後の変化率（平均値 ± SD）は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ–54.4 ± 12.6%及び–61.4 ± 29.9%であった。

図 2.7.6.1-4 ベースラインから投与4週後までのかゆみスコア変化率（平均値 ± SD）（FAS）



5.3.3.2-1 Figure 11-3から引用

かゆみスコアのカテゴリごとの例数及び割合を表 2.7.6.1-4に示した。

投与2週後に、1.0 mg/kg群では1例（16.7%）でかゆみスコアが0（なし）となり、1.0 mg/kg群の他の1例でかゆみスコアが0超1以下まで低下した。投与4週後には、いずれの投与群でもかゆみスコアが2を超える症例はなく、0.5 mg/kg群では1例（14.3%）が0超1以下、6例（85.7%）が1超2以下であった。1.0 mg/kg群では1例（16.7%）が0、2例（33.3%）が0超1以下、3例（50.0%）が1超2以下であった。1.0 mg/kg群では、投与2週後及び4週後にかゆみスコアが0となった被験者が各1例認められた。

表 2.7.6.1-4 かゆみスコアのカテゴリごとの例数及び割合（FAS）

Treatment Visit	Category	0.5 mg/kg (N=7) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)
Baseline	Total	7	6
	0	0	0
	0 <- 1	0	0
	1 <- 2	0	0
	2 <- 3	3 (42.9)	4 (66.7)
	3 <	4 (57.1)	2 (33.3)
Day 2 - 4	Total	7	6
	0	0	0
	0 <- 1	0	0
	1 <- 2	6 (85.7)	4 (66.7)
	2 <- 3	1 (14.3)	2 (33.3)
	3 <	0	0
Day 5 - 7	Total	7	6
	0	0	0
	0 <- 1	1 (14.3)	1 (16.7)
	1 <- 2	4 (57.1)	4 (66.7)
	2 <- 3	2 (28.6)	1 (16.7)
	3 <	0	0
Week 1	Total	7	6
	0	0	0
	0 <- 1	0	1 (16.7)
	1 <- 2	5 (71.4)	2 (33.3)
	2 <- 3	2 (28.6)	3 (50.0)
	3 <	0	0
Week 2	Total	7	6
	0	0	1 (16.7)
	0 <- 1	0	1 (16.7)
	1 <- 2	6 (85.7)	3 (50.0)
	2 <- 3	1 (14.3)	1 (16.7)
	3 <	0	0
Week 3	Total	7	6
	0	0	0
	0 <- 1	0	3 (50.0)
	1 <- 2	6 (85.7)	2 (33.3)
	2 <- 3	1 (14.3)	1 (16.7)
	3 <	0	0

表 2.7.6.1-4 かゆみスコアのカテゴリごとの例数及び割合（FAS）（続き）

Treatment Visit	Category	0.5 mg/kg (N=7) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)
Week 4	Total	7	6
	0	0	1 (16.7)
	0 <- 1	1 (14.3)	2 (33.3)
	1 <- 2	6 (85.7)	3 (50.0)
	2 <- 3	0	0
	3 <	0	0

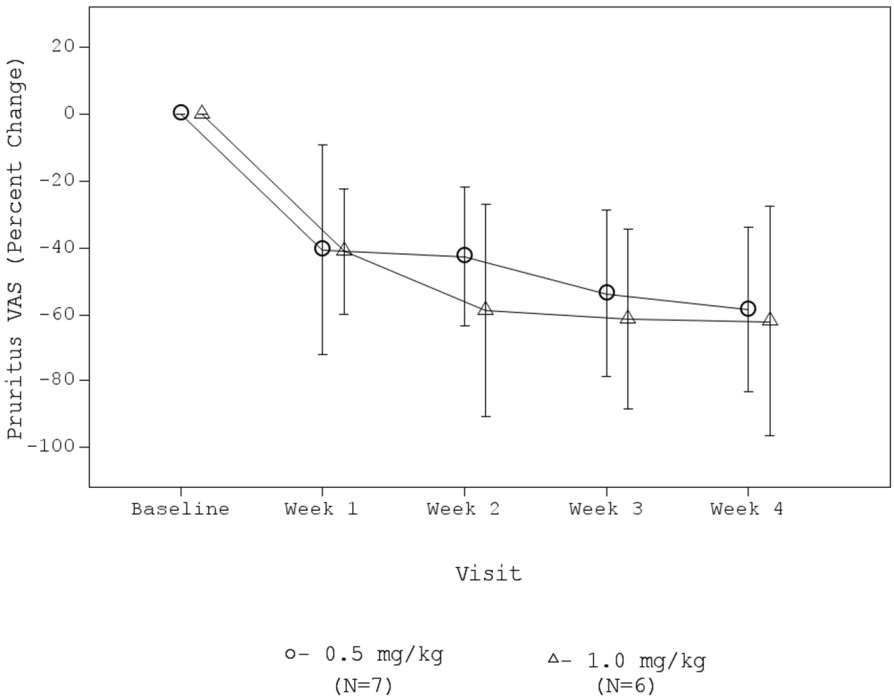
Percentages are based on total subjects in each visit.
5.3.3.2-1 Table 11-5から引用

(2) そう痒VAS

ベースラインから投与4週後までのそう痒VAS変化率（平均値 ± SD）を図 2.7.6.1-5に示した。

ベースラインのそう痒VAS（平均値 ± SD）は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ60.0 ± 12.4 mm及び68.7 ± 15.4 mmと群間で同程度であった。nemolizumab単回皮下投与時のそう痒VASは、両群とも投与1週後までに速やかに低下し、投与1週後の変化率は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ–40.7%及び–41.1%であった。投与2週後又は3週後以降は、約50%の低下を維持した。投与4週後の変化率（平均値 ± SD）は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ–58.6 ± 24.8%及び–62.0 ± 34.6%であった。

図 2.7.6.1-5 ベースラインから投与4週後までのそう痒VAS変化率（平均値 ± SD）（FAS）



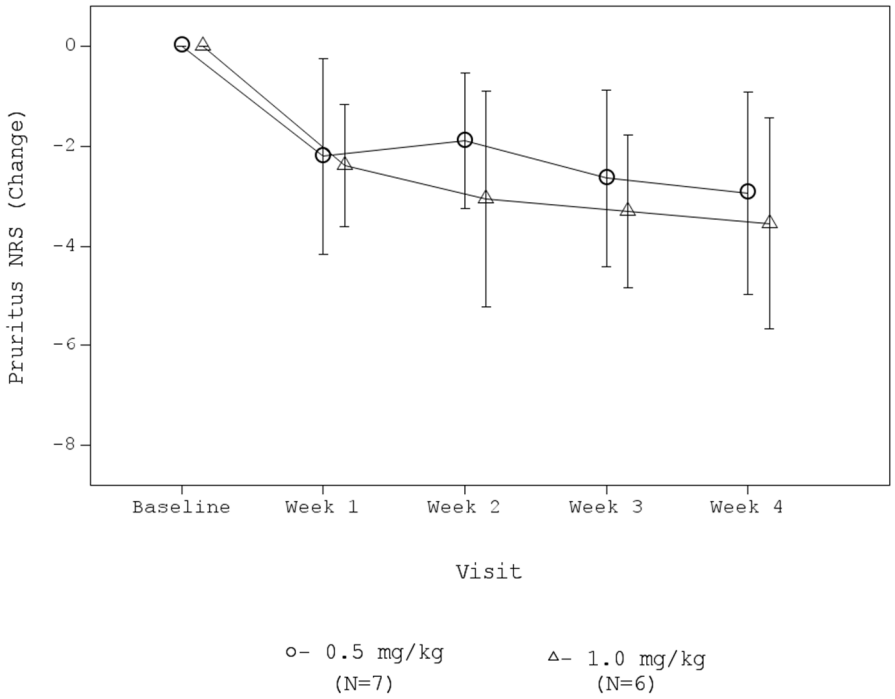
5.3.3.2-1 Figure 11-4から引用

(3) そう痒NRS

ベースラインから投与4週後までのそう痒NRS変化量（平均値 ± SD）を図 2.7.6.1-6に示した。

ベースラインのそう痒NRS（平均値 ± SD）は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ5.98 ± 1.16及び6.65 ± 1.57と群間で同程度であった。そう痒NRSの変化は、ベースラインから投与4週後まで、かゆみスコアと同様の推移を示した。nemolizumab単回皮下投与時のそう痒NRSは、両群とも投与1週後までに速やかに低下した。投与1週後の変化量は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ–2.20及び–2.39であり、投与4週後まで低下を維持した。投与4週後の変化量（平均値 ± SD）は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ–2.94 ± 2.03及び–3.54 ± 2.10であった。

図 2.7.6.1-6 ベースラインから投与4週後までのそう痒NRS変化量（平均値 ± SD）（FAS）

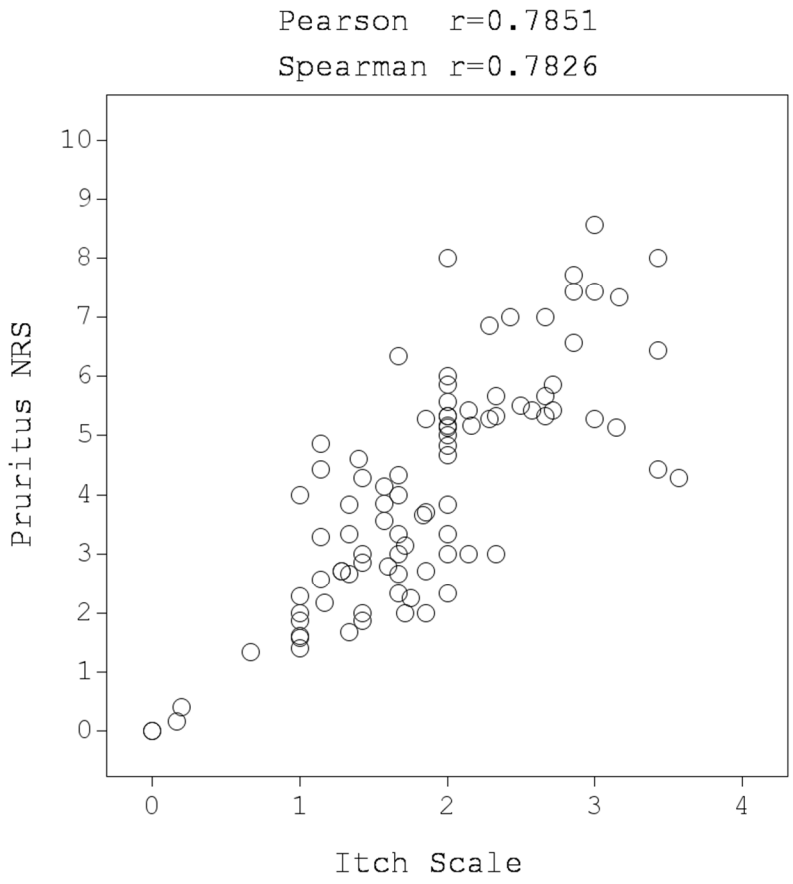


5.3.3.2-1 Figure 11-5から引用

かゆみスコアとそう痒NRSの相関を図 2.7.6.1-7に示した。

Pearson及びSpearmanの相関係数は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ0.7851及び0.7826であり、かゆみスコアとそう痒NRSとの間に相関関係があることが示唆された。

図 2.7.6.1-7 かゆみスコアとそう痒NRSの相関（FAS）



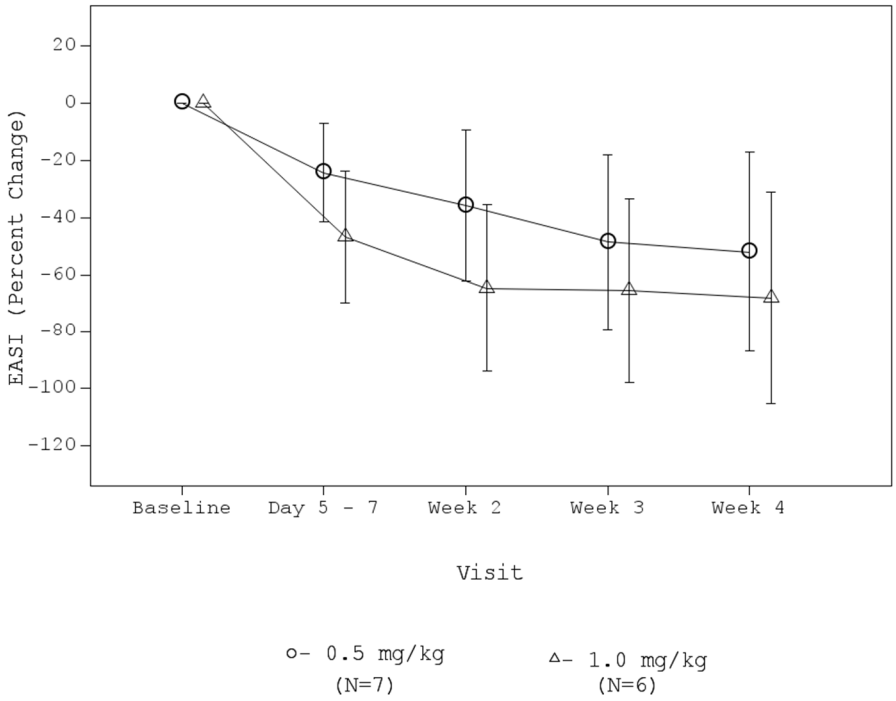
5.3.3.2-1 Figure 11-6から引用

(4) EASI

ベースラインから投与4週後までのEASIスコア変化率（平均値 ± SD）を図 2.7.6.1-8に示した。

ベースラインのEASIスコア（平均値 ± SD）は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ19.4 ± 10.3及び22.4 ± 14.6と群間で同程度であった。nemolizumab単回皮下投与時のEASIスコアは、両群とも投与2週後までに速やかに低下した。投与2週後の変化率は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ–35.8%及び–64.8%であり、投与4週後まで緩やかに低下した。投与4週後の変化率（平均値 ± SD）は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ–52.1 ± 34.9%及び–68.1 ± 37.1%であった。

図 2.7.6.1-8 ベースラインから投与4週後までのEASIスコア変化率（平均値 ± SD）（FAS）



5.3.3.2-1 Figure 11-7から引用

(5) mEASI

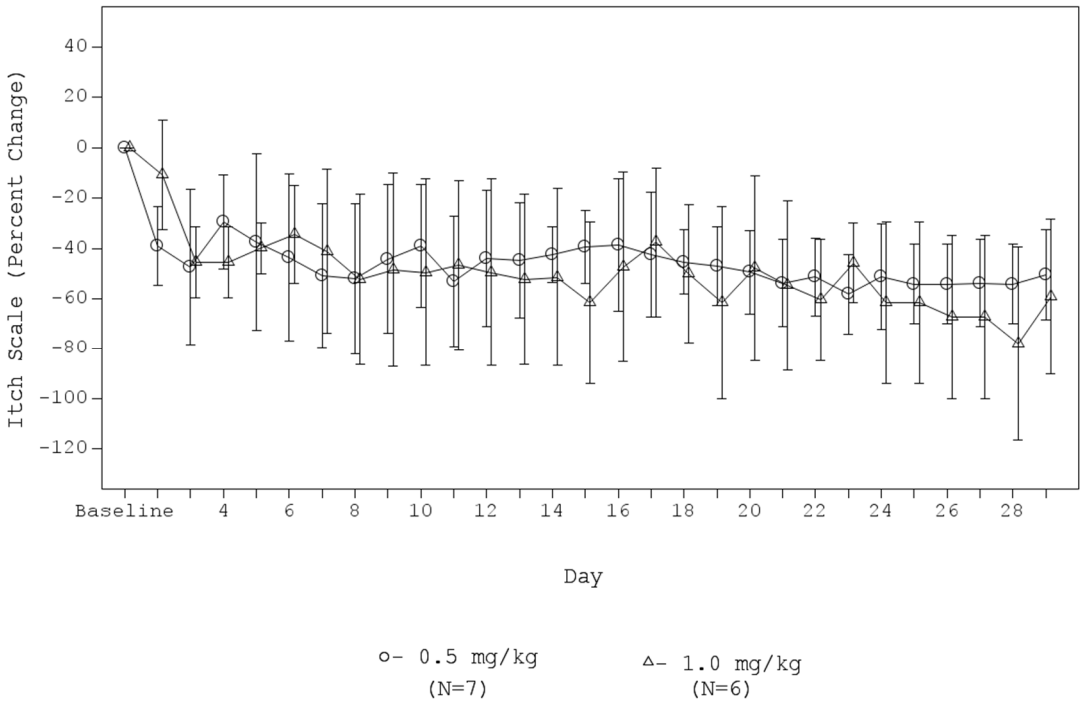
ベースラインのmEASIスコア（平均値 ± SD）は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ24.8 ± 12.1及び28.8 ± 18.6と群間で同程度であった。mEASIスコア変化率の経時推移は、EASIスコアと同様であった。nemolizumab単回皮下投与時のmEASIスコアは、両群とも投与2週後までに速やかに低下した。投与2週後の変化率は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ–41.0%及び–66.6%であり、投与4週後まで緩やかに低下した。投与4週後の変化率（平均値 ± SD）は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ–58.5 ± 31.9%及び–69.2 ± 36.1%であった。

(6) 各日のかゆみスコア

ベースラインからの各日のかゆみスコア変化率（平均値 ± SD）を図 2.7.6.1-9に示した。

ベースラインのかゆみスコア（平均値 ± SD）は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ3.1 ± 0.3及び3.0 ± 0.4と群間で同程度であった。かゆみスコアは、投与2日後及び3日後までに速やかに低下した。その変化率は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、投与2日後にそれぞれ–39.0%及び–10.7%、投与3日後にそれぞれ–47.4%及び–45.5%であり、投与29日後まで低下を維持した。投与29日後（0.5 mg/kg群5例、1.0 mg/kg群4例）の変化率（平均値 ± SD）は、0.5 mg/kg群及び1.0 mg/kg群で、それぞれ–50.5 ± 18.0%及び–59.2 ± 31.0%であった。

図 2.7.6.1-9 ベースラインからの各日のかゆみスコア変化率（平均値 ± SD）（FAS）



5.3.3.2-1 Figure 11-8から引用

(7) 評価項目ごとの改善割合

評価項目ごとの改善割合を表 2.7.6.1-5に示した。

投与4週後にかゆみスコア1以下を達成した被験者の割合は、0.5 mg/kg群が7例中1例（14.3%）、1.0 mg/kg群が6例中3例（50.0%）であった［(1)かゆみスコア参照］。

そう痒VASでは、投与4週後に50%改善を達成した被験者の割合は、0.5 mg/kg群が7例中5例（71.4%）、1.0 mg/kg群が6例中3例（50.0%）であった。75%改善を達成した被験者の割合は、0.5 mg/kg群が7例中2例（28.6%）、1.0 mg/kg群が6例中3例（50.0%）であった。90%改善を達成した被験者の割合は、1.0 mg/kg群が6例中2例（33.3%）であった。

そう痒NRSでは、4以上改善を達成した被験者の割合は、群間で差を認めなかった。

EASIでは、1.0 mg/kg群の6例中3例（50.0%）が投与後早期に50%改善を達成したが、投与4週後に50%改善を達成した割合は、群間で差を認めなかった。1.0 mg/kg群の1例（16.7%）は投与5～7日後に75%改善を達成した。投与4週後に75%改善を達成した被験者の割合は、0.5 mg/kg群が7例中2例（28.6%）、1.0 mg/kg群が6例中4例（66.7%）であった。

表 2.7.6.1-5 評価項目ごとの改善割合（FAS）

Parameter	Treatment Visit	0.5 mg/kg (N=7)		1.0 mg/kg (N=6)	
		Total	n (%)	Total	n (%)
Itch Scale (1 or Less)					
	Day 2 - 4	7	0	6	0
	Day 5 - 7	7	1 (14.3)	6	1 (16.7)
	Week 1	7	0	6	1 (16.7)
	Week 2	7	0	6	2 (33.3)
	Week 3	7	0	6	3 (50.0)
	Week 4	7	1 (14.3)	6	3 (50.0)
Pruritus VAS (50% Improvement)					
	Day 2 - 4	7	3 (42.9)	6	0
	Day 5 - 7	7	3 (42.9)	6	2 (33.3)
	Week 1	7	3 (42.9)	6	2 (33.3)
	Week 2	7	3 (42.9)	6	3 (50.0)
	Week 3	7	4 (57.1)	6	4 (66.7)
	Week 4	7	5 (71.4)	6	3 (50.0)
Pruritus VAS (75% Improvement)					
	Day 2 - 4	7	1 (14.3)	6	0
	Day 5 - 7	7	1 (14.3)	6	1 (16.7)
	Week 1	7	2 (28.6)	6	0
	Week 2	7	0	6	2 (33.3)
	Week 3	7	1 (14.3)	6	3 (50.0)
	Week 4	7	2 (28.6)	6	3 (50.0)
Pruritus VAS (90% Improvement)					
	Day 2 - 4	7	0	6	0
	Day 5 - 7	7	0	6	0
	Week 1	7	0	6	0
	Week 2	7	0	6	1 (16.7)
	Week 3	7	0	6	1 (16.7)
	Week 4	7	0	6	2 (33.3)
Pruritus NRS (4 or More Point Improvement) [a]					
	Day 2 - 4	7	1 (14.3)	6	0
	Day 5 - 7	7	1 (14.3)	6	1 (16.7)
	Week 1	7	1 (14.3)	6	1 (16.7)
	Week 2	7	1 (14.3)	6	1 (16.7)
	Week 3	7	1 (14.3)	6	2 (33.3)
	Week 4	7	2 (28.6)	6	2 (33.3)

表 2.7.6.1-5 評価項目ごとの改善割合（FAS）（続き）

Parameter	Treatment Visit	0.5 mg/kg (N=7)		1.0 mg/kg (N=6)	
		Total	n (%)	Total	n (%)
EASI (50% Improvement)					
	Day 5 - 7	6	0	6	3 (50.0)
	Week 2	7	2 (28.6)	6	4 (66.7)
	Week 3	7	2 (28.6)	6	4 (66.7)
	Week 4	7	4 (57.1)	6	4 (66.7)
EASI (75% Improvement)					
	Day 5 - 7	6	0	6	1 (16.7)
	Week 2	7	1 (14.3)	6	3 (50.0)
	Week 3	7	2 (28.6)	6	3 (50.0)
	Week 4	7	2 (28.6)	6	4 (66.7)

[a] Analysis Population: FAS (Subjects with 4 or More in Baseline Pruritus NRS).
Percentages are based on total subjects in each visit.
5.3.3.2-1 Table 11-6から引用

2.7.6.1.2.5 安全性

(1) 治験薬の曝露状況

本試験に登録された13例全例に、nemolizumab 0.5 mg/kg及び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）。

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象発現状況の概要を表 2.7.6.1-6に示した。

0.5 mg/kg群の6例（85.7%）及び1.0 mg/kg群の5例（83.3%）に、少なくとも1件の有害事象が認められた。有害事象の重症度はすべて軽度であり、いずれも治験薬とは関連なしと判断された。死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。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）認められた。

表 2.7.6.1-6 有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study 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
5.3.3.2-1 Table 12-1から引用

2) 比較的よくみられる有害事象

SOC、PTごとの有害事象を表 2.7.6.1-7に示した。

全被験者のうち、11例（84.6%）で治験薬投与後に少なくとも1件の有害事象が認められた。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。その他の有害事象は1例のみで認められた。有害事象の発現割合に用量依存性はないと考えられた。

表 2.7.6.1-7 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
System Organ Class Preferred Term	0.5 mg/kg (N=7) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	0.5 mg/kg (N=7) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)
Overall	6 (85.7)	5 (83.3)	0	0
Gastrointestinal disorders	1 (14.3)	0	0	0
Dental caries	1 (14.3)	0	0	0
Infections and infestations	3 (42.9)	3 (50.0)	0	0
Influenza	3 (42.9)	0	0	0
Molluscum contagiosum	0	1 (16.7)	0	0
Nasopharyngitis	0	3 (50.0)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	2 (33.3)	0	0
Ligament sprain	0	1 (16.7)	0	0
Wound	0	1 (16.7)	0	0
Heat illness	0	1 (16.7)	0	0
Investigations	2 (28.6)	0	0	0
Protein urine present	2 (28.6)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (14.3)	2 (33.3)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	1 (14.3)	2 (33.3)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (14.3)	0	0	0
Eczema nummular	1 (14.3)	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 20.1 is used for coding.
5.3.3.2-1 Table 12-2から引用

3) 有害事象の分析

死亡、重篤な有害事象又は重症度が高度の有害事象は認められなかった。最も発現割合が高かった有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」であった。

0.5 mg/kg群の3例（42.9%）にインフルエンザが認められた。発現時期は、1例が治療期間、2例がフォローアップ期間であった。いずれも処置により回復した。

1.0 mg/kg群の3例（50.0%）に上咽頭炎が認められ、1例を除き回復した。

全体で3例（23.1%）に上気道の炎症が認められ、いずれも回復した。

0.5 mg/kg群の2例（28.6%）に尿中蛋白陽性が認められたが、フォローアップ来院日までに1例は陰性となった（2.7.6.1.2.5 (4)参照）。

その他の有害事象は1例のみに認められた。

いずれの有害事象も重症度は軽度であり、治験薬とは関連なしと判断された。

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例認められた。詳細は2.7.6.1.2.5 (3) 3)に記載した。

上咽頭炎及び尿中蛋白陽性各1例を除き、フォローアップ来院日（投与12週後）までに

いずれも回復又は軽快した。

本治験の有害事象としてアトピー性皮膚炎の悪化は認められなかったが、スクリーニング期間中に、0.5 mg/kg群の3例でアトピー性皮膚炎の悪化が認められた。

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1) 死亡

死亡は認められなかった。

2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

3) 他の重要な有害事象

注目すべき有害事象（皮膚感染症）に該当する有害事象は1例認められた。

当該被験者は、1.0 mg/kg群の被験者であり、投与29日後に右手背と背中に伝染性軟属腫が認められた。フォローアップ来院日までに無処置で軽快した。重症度は軽度であり、治験薬とは関連なしと判断された。

(4) 臨床検査値の評価

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又は傾向は認められなかった。また、有害事象と判断された臨床検査値の異常はなかった。nemolizumab単回皮下投与後、散発的に臨床検査値の異常変動が認められたが、いずれも概ね重症度は軽度であり、一過性の変動であった。

尿検査では、0.5 mg/kg群の2例で、それぞれ投与2週後及び4週後に尿中蛋白陽性が認められた。尿中蛋白陽性は有害事象として報告されたが、重症度は軽度であり、治験薬とは関連なしと判断された。

(5) バイタルサインの評価

バイタルサインでは、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、有害事象と判断されたバイタルサインの異常はなかった。

(6) 心電図の評価

心電図では、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、0.5 mg/kg群の1例で、投与5～7日後にQTcF間隔が450 msecを超えたが（投与5日後に453 msec）、臨床上問題ではないと考えられた。QTcF間隔が480 msecを超えた被験者は認められなかった。また、ベースラインから30 msecを超えるQTcF間隔の延長は認められなかった。本治験では、心電図の変化に臨床上重要な変動は認められず、有害事象と判断された心電図の異常はなかった。

(7) 免疫原性の評価

ベースラインでは、抗薬物抗体はすべての被験者で検出されなかった。投与4週後以降、0.5 mg/kg群の1例（7.7%）で抗薬物抗体が陽性であったが、中和抗体は検出されなかった。抗薬物抗体陽性の被験者に、治験薬と関連ありの有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.6 結論

6歳～12歳の小児アトピー性皮膚炎患者に、nemolizumab（0.5 mg/kg及び1.0 mg/kg）を単回皮下投与したときの血清中nemolizumab濃度のt_{max}（中央値）は3.5～4.5日であり、$t_{1/2}$（平均値）は13.2～13.9日と用量に依存しない消失を示した。また、nemolizumabの曝露量（C_{max}及びAUC）は用量依存的に増加することが示唆された。

有効性評価項目（かゆみスコア、そう痒VAS、そう痒NRS、EASI及びmEASI）の結果から、小児アトピー性皮膚炎患者に対して、nemolizumabを単回皮下投与することで、アトピー性皮膚炎のそう痒が改善する傾向が認められ、nemolizumab投与1週後以内の早期より改善が認められた。有効性評価項目の経時推移に用量依存性は認められなかった。

治験期間中、重篤な有害事象は認められなかった。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）が1例（伝染性軟属腫）に認められた。有害事象の重症度はすべて軽度であり、いずれも治験薬とは関連なしと判断された。また、有害事象は、概ね回復し、有害事象の発現割合に用量依存性はないと考えられた。

両群とも、血液学的検査及び血液生化学的検査の有害事象は認められなかった。尿検査では、尿中蛋白陽性の有害事象が2例に認められたが、治験薬とは関連なしと判断された。また、バイタルサイン及び心電図の有害事象は認められなかった。

13例中1例で抗薬物抗体が陽性であったが、薬物動態、安全性及び有効性に対して、抗薬物抗体の影響は認められなかった。

2.7.6.2 アトピー性皮膚炎患者を対象としたnemolizumabの臨床薬理試験／M525101-05（添付資料5.3.4.2-1）

2.7.6.2.1 治験方法の概要

治験標題：アトピー性皮膚炎患者を対象としたnemolizumabの臨床薬理試験

治験責任医師：[redacted]、[redacted]、計[redacted]名

治験実施施設[redacted]、計[redacted]施設

治験実施期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）

～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の規定来院日）

開発フェーズ：第I相

目的：既存治療を実施したにも関わらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象として、nemolizumabを単回皮下投与した際の血漿中及び角層中免疫系サイトカインの変動を確認する。更に、nemolizumabを単回皮下投与により変動したサイトカインの内、痒みと相関するものを確認する。

治験のデザイン：非盲検、多施設共同

対象：既存治療で効果不十分なそう痒を伴うアトピー性皮膚炎患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 年齢が13歳以上60歳未満の患者
(2) Hanifin&Rajkaのアトピー性皮膚炎診断基準に基づいてアトピー性皮膚炎と診断された患者
(3) 過去にアトピー性皮膚炎に対して、strongクラス以上のステロイド外用薬又はタクロリムス軟膏を固定の用法で4週間以上継続投与したが、そう痒が残存していた（医師がかゆみスコアを3以上と判断した）患者
(4) 抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬による内服治療に関して以下の1)又は2)の基準を満たす患者
    1) 過去にアトピー性皮膚炎のそう痒に対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定の用法・用量で2週間以上継続投与したが、効果不十分と判定された（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）
(5) 以下のすべての基準を満たす患者
    1) かゆみスコアが3以上
    2) Eczema area and severity index （以下、EASI）が10以上
(6) サイトカイン測定用の角層検体を採取できる患者
(7) 体重が30.0 kg以上120.0 kg以下の患者

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

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

患者
*「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（厚生省薬務局安全課長通知 薬安第80号）及び「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG版」（CTCAE v5.0-JCOG）を参考に判断する。

(2) うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会［New York Heart Association：NYHA］で心機能分類III以上）を合併している患者
(3) 悪性腫瘍を既往又は合併している患者。なお、悪性腫瘍の既往があるが、同意取得時点で無治療かつ5年以上再発していない患者、又は同意取得時点で子宮頸部上皮内癌の根治的治療の既往を有する患者は治験の組み入れを可とする。
(4) 免疫機能が低下している患者（先天的な免疫不全患者、AIDS患者及びHIVに感染している患者等）
(5) 免疫グロブリン製剤（血漿由来又は遺伝子組み換えモノクローナル抗体）に対する過敏症（アナフィラキシーを含む）を既往又は合併している患者
(6) 吸入による局所治療以外の全身性の治療（ステロイド薬、アミノフィリン点滴静注、0.1%アドレナリン皮下注、酸素吸入、抗体医薬品）が必要なコントロール不良の喘息を合併している患者
(7) 治験責任医師又は治験分担医師が、アトピー性皮膚炎の皮疹及びそう痒の評価に影響を及ぼすと判断した疾患を合併している患者
(8) 以下の治療ができない患者
  1) アトピー性皮膚炎に対する基礎治療
  2) 合併症に対する固定治療
(9) 以下の有害事象が発現している患者
  1) 全身性の薬物治療を必要とする有害事象
  2) アトピー性皮膚炎の悪化
(10) Static investigator’s global assessment （以下、sIGA）が一次検査日から変動した患者
(11) 一次検査日に実施した臨床検査値が以下のいずれかの基準に該当する患者
  1) AST又はALT＞基準値上限の2倍
  2) 血清クレアチニン≧2 mg/dl
  3) WBC＜3000 cells/μL
(12) B型肝炎ウイルス（以下、HBV）又はC型肝炎ウイルス（以下、HCV）に感染している患者（一次検査日のHBs抗原陽性又はHBc抗体陽性、一次検査日の抗HCV抗体陽性）
ただし、下記の患者は治験の組み入れを可とする。
  1) 一次検査日に実施したB型肝炎検査においてHBs抗原陰性かつHBc抗体陽性と判定されたが、治験薬投与日までにHBV-DNAを測定し、HBVに現在感染していないことが確認できた患者
  2) 一次検査日に実施したC型肝炎検査において抗HCV抗体陽性と判定されたが、治験薬投与日までにHCV-RNAを測定し、HCVに現在感染していないことが確認できた患者
(13) 一次検査日から治験薬投与日までに実施した結核検査の結果、潜伏性又は活動性の結核感染が認められた患者
ただし、「インターフェロンγ遊離試験使用指針（日本結核病学会予防委員会）」に従って、結核に感染していないと判断された患者は治験の組み入れを可とする。

(14) 治験薬投与日から起算し、抗体医薬品を当該薬剤の消失半減期の5倍の期間以内に使用していた患者（消失半減期の期間に幅がある場合、より期間が長い方で算出する。また消失半減期が不明の場合、最終投与から治験薬投与日まで120日とする。）

(15) 治験薬投与日から起算し、各期間中に以下の治療をした患者

120日以内	1) 他の治験又は製造販売後臨床試験へ参加（治験薬又は試験薬の最終投与日）あるいは他の治験又は製造販売後臨床試験に参加中
42日以内	2) 以下の全身投与医薬品 a) ステロイド薬 b) 免疫抑制薬
	3) 光線療法
	4) 侵襲のある療法
	5) 減感作療法、変調療法
21日以内	6) 新たに全身投与医薬品を使用した患者又は用法・用量を変更した患者

(16) 一次検査日以降に生ワクチンを接種した患者又は投与後観察期間中（治験薬投与日から8週後来院日）に生ワクチンの接種予定がある患者

(17) 妊婦、授乳婦並びに妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に医師の指導に基づく適切な方法で治験薬投与日から起算し3カ月経過時まで避妊を行う意思のない女性患者

(18) 過去に本治験の一次検査日の観察・検査をしたことがある患者

(19) 以下のいずれかに該当する患者

- 以下の採血（献血等）をした男性患者
  - 一次検査日前4週間以内に200 mL以上
  - 一次検査日前12週間以内に400 mL以上
  - 本治験での採血量と合わせて年間総採血量が1,200 mL以上
  - 一次検査日以降の成分献血
- 以下の採血（献血等）をした女性患者
  - 一次検査日前4週間以内に200 mL以上
  - 一次検査日前16週間以内に400 mL以上
  - 本治験での採血量と合わせて年間総採血量が800 mL以上
  - 一次検査日以降の成分献血

(20) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適格と判断する患者

また、COVID-19の状況を鑑み、以下の除外基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

(21) 心血管疾患、慢性呼吸器疾患、糖尿病、重度な高血圧等、COVID-19重症化リスクを有する疾患を合併している患者

(22) 喫煙者

(23) 発熱（37.5°C以上を目安とする）、呼吸器症状（咳嗽、咽頭痛、鼻汁等）、倦怠感、味覚・嗅覚障害等のCOVID-19感染の疑いがある症状、若しくはCOVID-19感染に伴う症状が、治験薬投与前14日以内に完全に消失していない患者

(24) 治験薬投与前14日以内に、COVID-19感染患者と濃厚接触したことが判明した患者

目標症例数：25例（解析時：25例）

本治験では、nemolizumab投与により変動するサイトカインを特定することを目的としている。要約統計量の算出及び散布図等で視覚的に結果を評価するのに最低25例必要と考えた。

治験薬：nemolizumab（製造番号：[redacted]）

投与方法：治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬投与日の来院時に被験者に対し、nemolizumab（Dual chamber syringe　1本）0.6 mLを腹部にゆっくりと単回皮下投与する。

前治療：本登録後から8週後来院日又は中止来院日の診察時まで、併用療法(1)～(6)に規定された薬剤・療法以外は使用してはならない。なお、同意取得後から本登録まで、すべての薬剤・療法を使用できるが、除外基準(8)、(9)、(14)、(15)、(16)に抵触する場合は、一次登録、二次登録及び本登録を不可とする。

併用療法：

(1) 使用可能薬剤・療法

同意取得後から8週後来院日又は中止来院日の診察時まで、使用目的を問わず、以下の薬剤・療法を制限なく使用できる。

- 保湿・保護薬
- Mediumクラス以下のステロイド外用薬
- 侵襲のない療法

(2) アトピー性皮膚炎に対する基礎治療

一次登録後から8週後来院日又は中止来院日の診察時まで、アトピー性皮膚炎に対する基礎治療を行わなければならない。なお、一次登録以前に(3)及び(4)と異なる治療をしていた場合は、一次登録後から(3)及び(4)に従い治療を変更しなければならない。

また、8週後来院日又は中止来院日以降は、アトピー性皮膚炎の症状に応じて治療変更することを可とする。

(3) Strongクラスのステロイド外用薬

Strongクラスのステロイド外用薬を、いずれの薬剤も変更せず、固定の用法にて継続使用しなければならない。

なお、以下は不可とする。

- Strongクラスのステロイド外用薬の追加使用
- 混合剤の混合薬剤の変更、混合比の変更
- 混合剤から単剤への変更、単剤から混合剤への変更
- 間歇投与
- 頓用
- 1日1～2回、1日数回等、回数に幅のある用法
- 密封療法
- 剤形の変更

(4) 内服抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬

治験責任医師又は治験分担医師が一次登録時点で内服の抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬の使用が必要と判断した場合、いずれの薬剤も変更せず、固定の用法・用量にて継続使用しなければならない。治験責任医師又は治験分担医師が、使用不要と判断した場合は、一次登録後から8週後来院日又は中止来院日の診察時まで使用してはならない。

なお、内服の抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定の用法・用量にて継続使用する場合、以下は不可とする。

- 内服抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の追加使用
- 間歇投与
- 頓用
- 1日1～2回、1日数回等、回数に幅のある用法

(5) 合併症に対する固定治療

合併症に対するすべての薬剤を、いずれの薬剤も変更せず、一次登録後から8週後来院日又は中止来院日の診察時まで、固定の用法・用量にて継続使用しなければならない。ただし、合併症の症状に応じて用法・用量を減ずること、減じた後に一次検査日の用法・用量に戻すことは可とする。

なお、以下は不可とする。

- 新規投与・追加使用
- 頓用
- 1日1～2回、1日数回等、回数に幅のある用法

また、8週後来院日又は中止来院日以降は、合併症の症状に応じて治療変更することを可とする。

(6) 治験薬投与後の有害事象に対する治療

1) アトピー性皮膚炎の悪化

本登録後から8週後来院日又は中止来院日の診察時までに、アトピー性皮膚炎の悪化が発現した場合、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レスキュー治療1の使用を可とする。また、治験責任医師又は治験分担医師がレスキュー治療1では不十分であると判断した場合はレスキュー治療2の使用を可とする。

a) レスキュー治療1
   - タクロリムス軟膏
   - Very strong以上のステロイド外用薬
   - Strongクラスのステロイド外用薬の治療方法の変更

b) レスキュー治療2
   - ステロイド薬の全身投与医薬品
   - シクロスポリンの全身投与医薬品

2) アトピー性皮膚炎の悪化を除くすべての有害事象

本登録後から8週後来院日又は中止来院日の診察時まで、すべての薬剤・療法の使用を可とする。ただし、以下の薬剤・療法の使用は不可とする。

a) 抗体医薬品
b) 光線療法

c) 侵襲のある療法
d) 減感作療法及び変調療法
e) 以下の全身投与医薬品
  i) ステロイド薬
  ii) 免疫抑制薬
f) 生ワクチン
g) 他の開発中の薬剤、医療機器

調査・観察項目：表 2.7.6.2-1のスケジュールに従い、調査・観察した。

(1) 同意取得
(2) 医師診察
(3) 被験者背景の調査
(4) Body Suface Area （以下、BSA）、EASI、sIGA
(5) Peak pruritus numerical rating scale （以下、PP-NRS）、かゆみスコア
(6) 臨床検査
  血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査
  免疫学的検査
  妊娠検査
  結核検査、B型・C型肝炎検査
(7) 検体採取
  サイトカイン測定用血漿
  レポジトリー検体用血漿
  サイトカイン測定用角層
(8) 血清中nemolizumab濃度測定
(9) 血清中抗nemolizumab抗体測定
(10) バイタルサイン、心電図
(11) ステロイド外用薬の使用量調査
(12) 写真撮影
(13) 薬剤・療法の調査
(14) 有害事象の調査

評価基準：

(1) サイトカイン

［測定項目（血漿）］	CCL17/TARC、IL-4、IL-5、IL-6、IL-12p70、IL-13、IL-17A、IL-23p19、IL-31、TNF-α、CCL18/PARC、CCL22/MDC、CCL26/Eotaxin-3、TSLP
［測定項目（角層）］	CCL17/TARC、IL-4、IL-6、IL-13、IL-17A、TNF-α

(2) 有効性
  PP-NRS、かゆみスコア、BSA、EASI、sIGA
(3) 薬物動態
  血清中nemolizumab濃度、薬物動態学的パラメータ
(4) 安全性
  有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

(5) 免疫原性

血清中抗nemolizumab抗体

解析方法：

(1) サイトカイン

1) サイトカイン解析対象集団

本登録された被験者の内、以下に該当する被験者を除いた解析対象集団とした。

a) アトピー性皮膚炎ではないことが判明した被験者

b) 本登録後にnemolizumabを投与していない被験者

c) 本登録後のサイトカインに関するデータが1つもない被験者

2) サイトカインに対する解析

サイトカイン解析対象集団を対象に、以下の血漿中及び角層中サイトカインの解析を行った。

a) 各検査項目の経時推移

血漿中及び角層中サイトカインのそれぞれの測定項目について以下の解析を行った。非皮疹部（治験薬投与日）の角層中サイトカインは、i)、ii)のみ集計し、皮疹部の集計と同じ図表に出力した。

i) 測定値及びベースラインからの変化率の要約統計量をVisitごとに求めた。例数は要約統計量の算出に用いた例数、検体採取例数、更にUpper limit of quantification （以下、ULOQ）、Lower limit of quantification（以下、LLOQ）、Non-reportable value （以下、NRV）のそれぞれの例数と割合を計算した。割合の分母は各Visitの検体採取例数を用いた。なお、ULOQ、LLOQ、NRVの例数の集計にて、角層中サイトカインの場合は2部位ともLLOQ若しくはLLOQとNRVの組み合わせの場合にLLOQとカウントした（ULOQも同様）。2部位ともNRVであった場合にNRVとカウントした。

ii) 各Visitの測定値若しくは変化率の中央値を用いて経時推移図を作成した。変化率の中央値の推移図はTh1、Th2、Th17のそれぞれのグループに分けて作成した。フォローアップ（以下、FU）期間は含めなかった。

iii) 対数変換後の測定値について、本登録日と1週後来院日、2週後来院日、4週後来院日及び8週後来院日の前後プロットを作成した。Pearson及びSpearmanの相関係数も表示した。散布図のレイアウトについて、縦軸と横軸のスケールを揃えた。対角線は表示しなかった。

iv) 被験者ごとにサイトカイン測定値の変化率の推移図を作成した。血漿中サイトカインは1被験者ごと、Th1、Th2、Th17のグループごとに1つのグラフを作成した。角層中サイトカインは1被験者ごとに1つのグラフを作成した。同一グラフ内で、各サイトカインを線種及び色で区別した。

v) 被験者ごとに血漿中、血清中、角層中のそれぞれのthymus and activation-regulated chemokine （以下、TARC）変化率の推移図を作成した。1被験者ごとに1つのグラフを作成した。

b) サイトカインが上昇した被験者のヒートマップ図

血漿中サイトカインについて、治験薬投与日から1.5倍上昇し、かつ二次検査日から治験薬投与日の変動を超えた被験者の割合をVisitごとに算出し、ヒートマップ図を作

成した（ただしFU時点のデータは用いなかった）。割合の分母は各visitの例数（欠測例は除く）を用いた。角層中サイトカインに対しては作成しなかった。

c) 検査項目間の相関

i) 血漿中サイトカインの2週後来院日及び4週後来院日のベースラインからの変化率について、時点をプールして測定項目間の散布図を作成した。Pearson及びSpearmanの相関係数も表示した。

全データをプロットしたパターンと、変化率の範囲を-100%～400%に限定したパターンの2パターンで散布図を作成した。後者の散布図には対角線を表示した。ベースラインがLLOQ（又はULOQ）のデータは区別できるようにした（×でプロットする等）。角層サイトカインの場合、2部位の内、どちらか一方でもLLOQ（又はULOQ）であればLLOQ（又はULOQ）のデータとした。

ii) i)と同様の作図を、角層中サイトカイン（皮疹部）に対しても行った。

d) 各検査項目とその他の評価項目との相関

以下の散布図を、全データをプロットしたパターンと、サイトカインの変化率の範囲を-100%～400%に限定したパターンの2パターンで作成した。対角線は表示しなかった。ベースラインがLLOQ（又はULOQ）のサイトカインデータは区別できるようにした（×でプロットする等）。角層サイトカインの場合、2部位の内どちらか一方でもLLOQ（又はULOQ）であればLLOQ（又はULOQ）のデータとした。

i) PP-NRSと血漿中及び角層中サイトカイン（皮疹部）の各測定項目について、時点をプールして、ベースラインからの変化率同士の散布図を作成した（ただしFU時点のデータは用いなかった）。Pearson及びSpearmanの相関係数も表示した。

ii) EASIスコアと血漿中及び角層中サイトカイン（皮疹部）の各測定項目について、時点をプールして、ベースラインからの変化率同士の散布図を作成した（ただしFU時点のデータは用いなかった）。Pearson及びSpearmanの相関係数も表示した。

iii) 角層採取部位の皮疹重症度スコア（合計、紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化）の代表値（部位1と部位2の平均）のベースラインからの変化量と角層中サイトカインの各測定項目のベースラインからの変化率を用いて、時点をプールして散布図を作成した（ただしFU時点のデータは用いない）。Pearson及びSpearmanの相関係数も表示した。

(2) 有効性

1) 本登録された被験者の内、以下に該当する被験者を除いた解析対象集団とした。（Full Analysis Set：FAS）

a) アトピー性皮膚炎ではないことが判明した被験者

b) 本登録後にnemolizumabを投与していない被験者

c) 本登録後の有効性に関する評価データが1つもない被験者

2) 有効性に対する解析

FASを対象に、以下の集計を行った。

a) 経時推移

有効性評価項目について、以下の解析を行った。

連続変数	PP-NRS、かゆみスコア、BSA、EASI
離散変数	かゆみスコア、sIGA

i) 連続変数は生値及び変化率（かゆみスコアは変化量）の要約統計量を、離散変数は例数及び割合を、visitごとに求めた。割合の分母は各visitの観測例数を用いた。

ii) 連続変数について、変化率（かゆみスコアは変化量）の平均及び標準偏差を用いて経時推移図を作成した。

iii) 被験者ごとにEASIスコアの推移図を作成した。

(3) 薬物動態

1) 本登録された被験者の内、以下に該当する被験者を除いた解析対象集団とした。

a) 本登録後にnemolizumabを投与していない被験者

b) 本登録後の薬物動態に関するデータが1つもない被験者

2) 薬物動態に関する解析

薬物動態解析対象集団を対象に、以下の集計を行った。

a) 血清中nemolizumab濃度

i) 血清中nemolizumab濃度の要約統計量（変動係数、幾何平均も追加）をVisitごとに求めた。

ii) 血清中nemolizumab濃度の平均及び標準偏差を用いて経時推移図を作成した。FU期間は含めなかった。

iii) 被験者ごとに血清中nemolizumab濃度の経時推移図を作成した（1被験者につき1つのグラフを作成）。

b) 薬物動態学的パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}28Day}$、AUC_{last}）

i) パラメータの要約統計量（変動係数、幾何平均も追加）を求めた。

(4) 安全性

1) 本登録された被験者の内内、以下に該当する被験者を除いた解析対象集団とした。

a) 本登録後にnemolizumabを投与していない被験者

b) 本登録後の安全性に関するデータが1つもない被験者

2) 安全性に関する解析

安全性解析対象集団を対象に、以下の集計を行った。

a) 治験薬投与後に認められた有害事象をTreatment-emergent Adverse Event（以下、TEAE）と定義した。TEAEについて以下の集計、一覧表を作成した。有害事象の発現状況及びMedical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese editionを用いての器官別大分類、基本語ごとの有害事象の集計は、治験薬との因果関係が「関連あり」とされた有害事象についても別途集計した。

重要な有害事象は、注目すべき有害事象とした。

b) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫学的検査）

i) 臨床検査項目、Visitごとに、連続データは要約統計量を、カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。割合の分母は各Visitの例数を用いた。

ii) 連続データの臨床検査項目別（本試験ではIgE、TARC、好酸球数、LDH）に、検査値の中央値を用いて経時推移図を作成した。FU期間は含めなかった。

c) 個々の症例の変化

i) 被験者ごとに各臨床検査値（連続データのみ）のスパゲティプロットを作成した。

d) バイタルサイン 、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

i) バイタルサイン

バイタルサインの項目、Visitごとに要約統計量を求めた。

ii) 心電図

心電図の項目、Visitごとに要約統計量を求めた。カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。割合は各Visitの例数を用いた。

(5) 免疫原性

薬物動態解析対象集団を対象に、以下の集計を行った。

a) 血清中抗nemolizumab抗体陽性症例

i) 血清中抗nemolizumab抗体について、試験（screening、confirmatory、neutralizing）、時点ごとに集計した。Confirmatory試験及びneutralizing試験の陽性割合は、screening試験を受けた症例数を分母とした。

ii) Shankarの定義に従い、治験薬投与後に初めて陽性となった症例若しくは投与前後がいずれも陽性となった症例の内、抗体価の差が4倍以上であった症例を陽性症例と定義し、本試験の抗nemolizumab抗体陽性症例の割合を求めた。

表 2.7.6.2-1 スケジュール

Visit		1		2	3	4	5	6	7又は中止来院日	FU
Visit名称		同意取得日	一次検査日	二次検査日	治験薬投与日	1週後来院日	2週後来院日	4週後来院日	8週後来院日又は中止来院日[a]	フォローアップ[b]
基準日		-	-28	-14	1	8	15	29	57（中止日）	85
許容範囲		-	±3	±3	-	±2	±2	±3	±3(中止日+3)	±7
同意取得		○[c]								
医師診察		○	○	○	○	○	○	○	○	○
被験者背景の調査		○	○	○	○					
BSA、EASI、sIGA			○	○	○	○	○	○	○	○
PP-NRS[d]、かゆみスコア[d]			○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査		○		○			○	○	○
	免疫学的検査[e]		○	○	○	○	○	○	○	○
	妊娠検査[f]		○		○[g]					
	結核検査[h]、B型・C型肝炎検査[i]		○							
検体採取	サイトカイン測定用血漿[e]			○	○	○	○	○	○	○
	レポジトリー検体用血漿[j]				○	○	○	○	○	
	サイトカイン測定用角層[k]				○		○	○	○	(○)[l]
血清中薬物濃度測定					○	○	○	○	○	○
血清中抗nemolizumab抗体測定					○				○	
バイタルサイン[m]、心電図			○		○			○	○	
登録			一次登録	二次登録	本登録					
治験薬投与[n]					○					
ステロイド外用薬の使用量調査				○	○	○	○	○	○	○
写真撮影			○	○	○	○	○	○	○	○
薬剤・療法の調査		→								→
有害事象の調査		→								→

[a] 本登録前に治験を中止した被験者は、中止来院日に規定されている観察・検査項目の実施は不要とする。

[b] 治験責任医師又は治験分担医師は、8週後来院日又は中止来院日の血清TARC値についてFUの要否を判断する。必要と判断した場合は、治験薬投与前の状態に復するまで、又は追跡調査の必要がないと判断するまで、必要に応じて複数回のFUを行う（前回規定来院の基準日+28、許容範囲±7）。

[c] 治験のための観察・検査項目を実施する前に行う。また、一次検査日と同日に実施することも可とする。
レポジトリー検体採取に関する文書同意は、原則、治験参加の同意取得日と同日に取得する。なお、治験薬投与日までに文書同意を取得することも可とする。

[d] 二次検査日以降の各来院日の評価は治験責任医師又は治験分担医師の診察・評価前までに実施する。また治験責任医師又は治験分担医師は記入に立ち会ってはならない。

[e] 規定外来院日の医師診察において、アトピー性皮膚炎の悪化、アトピー性皮膚炎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の有害事象が認められ、検体を採取する場合は、当該有害事象に対する処置開始前に検体を採取する。

[f] 女性を対象に実施する。初潮前あるいは、妊娠が確実に不可能と判断された女性は不要とする。

[g] 治験薬投与前に尿検査にて妊娠の有無を確認する。

[h] 一次検査日以降、治験薬投与日までの別日に検査を実施することも可とする。

[i] HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性と判定された場合、必要に応じて治験薬投与日までにHBV-DNAを測定する。抗HCV抗体陽性と判定された場合、必要に応じて治験薬投与日までにHCV-RNAを測定する。

[j] レポジトリー検体採取に関する文書同意を得られた被験者のみ実施する。

[k] 検体採取する来院日は、採取部位に外用薬を使用せずに来院する。

[l] FU来院日は採取可能な箇所がある場合に採取する。

[m] 一次検査日から治験薬投与日まで、規定来院日に加えて被験者が1日1回検温する。

[n] すべての観察・検査項目（ステロイド外用薬の使用量調査を除く）を実施した後に、治験薬を投与する。

BSA：body surface area、EASI：eczema area and severity index、sIGA：static investigator’s global assessment、PP-NRS：peak pruritus numerical rating scale、FU：follow up

5.3.4.2-1 表9-2から改変

2.7.6.2.2 結果

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 患者の内訳

被験者の内訳及び中止理由の内訳を表 2.7.6.2-2に示した。

治験の参加に同意した患者31例の内、25例が本登録され、全例に治験薬が投与され、試験を完了した。血清中TARC値の上昇によりFU期間に移行した被験者は14例であった。レポジトリーに関する同意は、本登録された25例から得られ、試験途中で同意を撤回した被験者はいなかった。

表 2.7.6.2-2 被験者の内訳

	Nemolizumab n (%)
Informed Consent Subjects	31
Enrolled [a]	25 (80.6)
Not Enrolled [a]	6 (19.4)
Subject found to be ineligible based on the inclusion or exclusion criteria	3 (9.7)
Difficulty in continuing the study due to adverse events	0
Confirmation of a subject's pregnancy	0
Subject's request for study discontinuation	2 (6.5)
Guardian's request for study discontinuation	0
Lost to follow-up	0
Death	0
Major protocol deviations	0
Early termination of the study by the sponsor	0
Physician decision	1 (3.2)
Received Study Drug [b]	25 (100)
Not Received Study Drug [b]	0
Completed Study [b]	25 (100)
Discontinued Study [b]	0
Difficulty in continuing the study due to adverse events	0
Confirmation of a subject's pregnancy	0
Subject's request for study discontinuation	0
Guardian's request for study discontinuation	0
Lost to follow-up	0
Death	0
Major protocol deviations	0
Early termination of the study by the sponsor	0
Physician decision	0
Transition to Follow-up [b]	14 (56.0)
Completed Follow-up [b]	14 (56.0)
Not Follow-up Visit [b]	0
Difficulty in continuing the study due to adverse events	0
Subject's request for study discontinuation	0
Guardian's request for study discontinuation	0
Lost to follow-up	0
Death	0
Major protocol deviations	0
Early termination of the study by the sponsor	0
Physician decision	0
Other	0

[a] Percentages are based on number of informed consent subjects.
[b] Percentages are based on number of enrolled subjects.
Study ID: M525101-05 Program ID: T14_01_01.sas Runtime: 20[redacted] 14:17
5.3.4.2-1 表10-1から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱の有無と内訳を表 2.7.6.2-3に示した。

本登録された25例の内、治験実施計画書からの逸脱は2例2件認められ、いずれも重要な逸脱に分類された。1例は、併用禁止薬剤･療法の違反（アンテベート軟膏0.05%の使用）であり、もう1例は、併用禁止薬剤･療法の違反（COIVID-19ワクチンの使用）であった。

表 2.7.6.2-3 重要な逸脱の有無と内訳

	Nemolizumab (N=25) n (%) E[a]
Overall	2 (8.0) 2
a	0 0
b	0 0
c	0 0
d	2 (8.0) 2
e	0 0

a. Subjects who entered the study even though they did not satisfy the entry criteria
b. Subjects who developed withdrawal criteria during the study but were not withdrawn
c. Subjects who received the wrong treatment or incorrect dose
d. Subjects who received an excluded concomitant treatment
e. Other
[a] E=Number of deviations
Study ID: M525101-05 Program ID: t14_01_02.sas Runtime: 20[redacted] 9:02
5.3.4.2-1 表10-2から引用

(3) 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）による影響

COVID-19に関連する逸脱は認められなかった。

(4) 解析したデータセット

サイトカイン解析対象集団の対象症例数及び除外症例の内訳を表 2.7.6.2-4に示した。

本登録された被験者の25例全例をサイトカイン解析対象集団とした。また、有効性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団も25例全例を対象とした（5.3.4.2-1 Table 14.1.3.4及び5.3.4.2-1 Table 14.1.3.3）。

表 2.7.6.2-4 サイトカイン解析対象集団除外及びその内訳

	Nemolizumab (N=25) n (%)
Cytkine Analysis Set	25 (100)
Excluded from Cytkine Analysis Set	0
Subjects who did not have atopic dermatitis	0
Subjects who have never received nemolizumab after the final enrollment	0
Subjects with no data on cytokines after the final enrollment	0

Study ID: M525101-05 Program ID: t14_01_03_01.sas Runtime: 20[redacted] 9:02
5.3.4.2-1 表11-1から引用

2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

サイトカイン解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性及び本登録時のアトピー性皮膚炎の重症度を表 2.7.6.2-5、サイトカイン測定用角層検体採取部位を5.3.4.2-1 Table 14.1.5、過

去のアトピー性皮膚炎の治療状況を5.3.4.2-1 Table 14.1.6、合併症を5.3.4.2-1 Table 14.1.7.1、ステロイド外用薬使用量を5.3.4.2-1 Table 14.1.8に示した。

(1) 人口統計学的特性

性別は、男性が76.0%（19/25例）と多かった。被験者の平均年齢は35.2歳、年齢範囲は21歳から57歳であった。体重の平均値（標準偏差、以下、SD）は63.01（12.29） kgであった。

(2) その他の基準値の特性

ベースラインのPP-NRS の平均値（SD）は7.4（1.7）、かゆみスコアの平均値（SD）は3.2（0.4）、EASI の平均値（SD）は27.97（9.97）であった。

サイトカイン測定用の角層検体の採取部位は、皮疹部で体幹25例、上肢11例、下肢2例、非皮疹部で体幹19例、上肢5例、下肢2例であった。皮疹部及び非皮疹部で体幹部からの採取が最も多かった。

過去のアトピー性皮膚炎の治療の内、5例以上で行われていた治療は、very strongクラスのステロイド外用薬が19例、保湿剤・保護剤が7例、strongクラスのステロイド外用薬が5例であった。very strong及びstrongクラスのステロイド外用薬、保湿剤・保護剤が過去のアトピー性皮膚炎の主な治療であった。

合併症は13例でみられ、その内訳は、喘息、アレルギー性鼻炎及び季節性アレルギーが各3例、食物アレルギー、胃食道逆流性疾患及び高尿酸血症が各2例、結膜炎、アレルギー性結膜炎、痛風、鉄欠乏性貧血、角膜炎、歯周病、末梢血管障害、炎症後色素沈着変化、脂質異常症、高脂血症及び半月板損傷が各1例であった。

ステロイド外用薬の使用量の平均値（SD）は、ベースラインで2.48（1.57） g/day、1週後で2.25（2.02） g/day、2週後で2.05（1.61） g/day、4週後で2.07（1.63） g/day、8週後で2.04（1.42） g/dayであった。

表 2.7.6.2-5 人口統計学的及び他の基準値の特性及び本登録時のアトピー性皮膚炎の重症度
（サイトカイン解析対象集団）

		Nemolizumab (N=25) n (%)
Sex	Male	19 (76.0)
	Female	6 (24.0)
Age (Years)	n	25
(Date of Informed Consent)	Mean	35.2
	SD	11.8
	Min	21
	Q1	25.0
	Median	34.0
	Q3	41.0
	Max	57
	13 -< 18	0
	18 -< 25	6 (24.0)
	25 -< 35	7 (28.0)
	35 -< 45	6 (24.0)
	45 -< 55	3 (12.0)
	55 -< 65	3 (12.0)
	65 -	0
Height (cm)	n	25
(Screening at Visit 1)	Mean	167.09
	SD	6.83
	Min	150.6
	Q1	162.30
	Median	167.90
	Q3	171.00
	Max	179.5
Weight (kg)	n	25
(Date of Investigational Product Administration)	Mean	63.01
	SD	12.29
	Min	41.7
	Q1	56.80
	Median	63.30
	Q3	68.20
	Max	98.7
	30 -< 50	3 (12.0)
	50 -< 60	7 (28.0)
	60 -< 70	10 (40.0)
	70 -< 80	3 (12.0)
	80 -< 90	1 (4.0)
	90 -< 100	1 (4.0)
	100 -< 120	0
BMI (kg/m^2)	n	25
	Mean	22.41
	SD	3.21
	Min	15.8
	Q1	20.90
	Median	22.10
	Q3	23.90
	Max	30.6

[a] Received during the period from the first enrollment to the date of investigational product administration.
Study ID: M525101-05 Program ID: T14_01_04.sas Runtime: 20[redacted] 15:04
BMI：body mass index

表 2.7.6.2-5 人口統計学的及び他の基準値の特性及び本登録時のアトピー性皮膚炎の重症度（サイトカイン解析対象集団）（続き）

		Nemolizumab (N=25) n (%)
Race	Asian	25 (100)
	Other	0
Strong Class TCS [a]	Yes	25 (100)
	No	0
Oral Therapy with Antihistamines or Antiallergics [a]	Yes	18 (72.0)
	No	7 (28.0)
Duration of Primary Disease (Years)	n	25
	Mean	26.66
	SD	13.15
	Min	3.5
	Q1	21.40
	Median	25.16
	Q3	37.24
	Max	51.4
Allergic Disease	Yes	12 (48.0)
	No	13 (52.0)
	Asthma Bronchiale	6 (24.0)
	Pollinosis	4 (16.0)
	Allergic Rhinitis	6 (24.0)
	Allergic Conjunctivitis	2 (8.0)
	Food Allergy	5 (20.0)
Number of Prurigo (Screening at Visit 2)	n	25
	Mean	112.1
	SD	143.7
	Min	0
	Q1	12.0
	Median	35.0
	Q3	177.0
	Max	579
	0	3 (12.0)
	1 - 9	2 (8.0)
	10 - 19	4 (16.0)
	20 - 49	4 (16.0)
	50 - 99	2 (8.0)
	100 -	10 (40.0)
Baseline PP-NRS	n	25
	Mean	7.4
	SD	1.7
	Min	3
	Q1	7.0
	Median	8.0
	Q3	8.0
	Max	10
	- 4	1 (4.0)
	5, 6	4 (16.0)
	7 -	20 (80.0)
Baseline Itch Scale	n	25
	Mean	3.2
	SD	0.4
	Min	3
	Q1	3.0
	Median	3.0
	Q3	3.0
	Max	4

[a] Received during the period from the first enrollment to the date of investigational product administration.
Study ID: M525101-05 Program ID: T14_01_04.sas Runtime: 20[redacted] 15:04
TCS：topical corticosteroid、PP-NRS：peak pruritus numerical rating scale

表 2.7.6.2-5 人口統計学的及び他の基準値の特性及び本登録時のアトピー性皮膚炎の重症度（サイトカイン解析対象集団）（続き）

		Nemolizumab (N=25) n (%)
Baseline Itch Scale	- 2	0
	3 -	25 (100)
Baseline EASI	n	25
	Mean	27.97
	SD	9.97
	Min	13.0
	Q1	19.80
	Median	25.90
	Q3	37.00
	Max	51.5
	- 21	7 (28.0)
	21 <- 50	17 (68.0)
	50 <	1 (4.0)
Baseline sIGA	- 3	13 (52.0)
	4 -	12 (48.0)
Baseline BSA (%)	n	25
	Mean	47.12
	SD	19.09
	Min	14.1
	Q1	36.10
	Median	43.00
	Q3	64.50
	Max	76.0
	< 10	0
	10 -< 30	5 (20.0)
	30 -	20 (80.0)
Baseline TARC (ng/L)	n	25
	Mean	3125.2
	SD	3785.8
	Min	149
	Q1	810.0
	Median	1440.0
	Q3	3930.0
	Max	14800
	< 500	2 (8.0)
	500 -< 2000	12 (48.0)
	2000 -< 5000	7 (28.0)
	5000 -	4 (16.0)

[a] Received during the period from the first enrollment to the date of investigational product administration.
Study ID: M525101-05 Program ID: T14_01_04.sas Runtime: 20[redacted] 15:04
EASI：eczema area and severity index、sIGA：static investigator’s global assessment、BSA：body surface area
TARC：thymus and activation-regulated chemokine

5.3.4.2-1 表11-2から引用

2.7.6.2.2.3 サイトカインに対する解析

(1) 各サイトカインの経時推移

血漿中又は角層中サイトカインの分類、8週後までの血漿中又は角層中サイトカインの測定値がLLOQ未満、NRV、ULOQ超過となった例数の内訳を表 2.7.6.2-6及び表 2.7.6.2-7に示した。血漿中サイトカインの測定値及び変化率、角層中サイトカインの測定値及び変化率について、それぞれの要約統計量を5.3.4.2-1 Table 14.2.1.1.1、5.3.4.2-1 Table 14.2.1.1.2、5.3.4.2-1 Table 14.2.1.1.3及び5.3.4.2-1 Table 14.2.1.1.4に示した。測定値がLLOQ未満又はULOQ超過だった場合はそれぞれLLOQ値又はULOQ値で補完し、NRVだった場合は欠測としてデータを要約した。

測定法バリデーション報告書の通り、測定値自体が評価可能な項目、測定値自体の評価が

適切ではなく相対変化が評価可能な項目を以下に示した。

1) 測定値自体が評価可能な項目
   a) 血漿中サイトカイン
      IL-31、CCL26/Eotaxin-3
   b) 角層中サイトカイン
      IL-6
2) 相対変化が評価可能な項目
   a) 血漿中サイトカイン
      CCL17/TARC、IL-4、IL-5、IL-6、IL-12p70、IL-13、IL-17A、IL-23p19、TNF-α、CCL18/PARC、CCL22/MDC、TSLP
   b) 角層中サイトカイン
      CCL17/TARC、IL-4、IL-13、IL-17A、TNF-α

サンプル安定性試験の判定基準を±50%と規定し、本治験の被験者のサンプルの測定は安定性が担保された期間内で実施された。

血漿中サイトカインの測定値及び変化率の中央値を用いた経時推移図を5.3.4.2-1 Figure 14.2.1.2.1及び図 2.7.6.2-1に、角層中サイトカインの測定値及び変化率の中央値を用いた経時推移図を5.3.4.2-1 Figure 14.2.1.2.3及び図 2.7.6.2-2に示した。

個別症例の対数変換後の測定値について、ベースラインと1週後、2週後、4週後及び8週後の前後プロットを血漿中サイトカインは5.3.4.2-1 Figure 14.2.1.3.1、角層中サイトカインは5.3.4.2-1 Figure 14.2.1.3.2に示した。被験者ごとの血漿中及び角層中サイトカインの測定値の変化率の推移図を、それぞれ5.3.4.2-1 Figure 14.2.1.4.1及び5.3.4.2-1 Figure 14.2.1.4.2に示した。被験者ごとの血漿中、血清中、角層中のそれぞれのTARC変化率の推移図を5.3.4.2-1 Figure 14.2.1.5に示した。

表 2.7.6.2-6 測定した血漿中サイトカインの分類及び要約統計量（サイトカイン解析対象集団）

Group	Parameter	Visit	Sampling n	Missing n (%)	< LLOQ n (%)	> ULOQ n (%)	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max
Th1	IL-12p70	Screening at Visit 2	25	0	8 (32.0)	0	25	7.56	23.32	0.5	1.23	1.95	3.19	118.5
	(pg/mL)	Baseline	25	0	8 (32.0)	0	25	6.28	20.23	0.5	1.01	1.29	1.99	102.8
		Week 1	25	0	10 (40.0)	0	25	5.45	16.76	0.5	1.00	1.95	2.52	85.2
		Week 2	25	0	11 (44.0)	0	25	9.97	32.87	0.5	0.49	1.95	3.86	166.4
		Week 4	25	0	7 (28.0)	0	25	9.56	32.59	0.5	1.08	1.95	3.33	165.1
		Week 8	25	1 (4.0)	7 (28.0)	0	24	3.22	4.15	0.5	1.14	2.01	3.98	21.1
		Follow-up 1	14	0	4 (28.6)	0	14	5.55	12.40	0.5	1.46	2.06	3.28	48.4
		Follow-up 2	4	0	1 (25.0)	0	4	2.59	1.73	0.5	1.23	2.68	3.94	4.5
	TNF-α	Screening at Visit 2	25	0	0	0	25	10.01	23.08	1.2	2.22	3.92	7.61	118.7
	(pg/mL)	Baseline	25	0	0	0	25	7.65	17.55	1.3	1.94	2.92	5.82	90.7
		Week 1	25	0	0	0	25	7.74	15.81	1.4	2.37	3.76	6.19	82.0
		Week 2	25	0	0	0	25	11.32	25.69	1.1	2.37	4.68	9.83	131.5
		Week 4	25	0	1 (4.0)	0	25	10.55	26.65	0.4	2.28	3.17	6.28	136.4
		Week 8	25	0	0	0	25	6.47	8.21	1.3	2.76	4.51	7.21	43.6
		Follow-up 1	14	0	0	0	14	10.38	19.06	1.6	3.90	5.23	7.20	76.0
		Follow-up 2	4	0	0	0	4	5.51	3.81	1.8	2.28	5.36	8.75	9.6
Th2	IL-4	Screening at Visit 2	25	0	15 (60.0)	0	25	60.34	109.54	1.8	1.83	29.30	80.88	511.7
	(pg/mL)	Baseline	25	0	17 (68.0)	0	25	84.12	207.61	1.8	1.83	7.32	36.95	896.6
		Week 1	25	0	16 (64.0)	0	25	52.05	116.02	1.8	5.28	7.32	33.80	566.2
		Week 2	25	0	15 (60.0)	0	25	85.31	193.22	1.8	1.83	28.86	47.79	946.6
		Week 4	25	0	12 (48.0)	0	25	70.30	140.03	1.8	5.84	7.32	74.58	662.2
		Week 8	25	2 (8.0)	13 (52.0)	0	23	38.05	54.06	1.8	7.32	14.88	32.56	190.7
		Follow-up 1	14	0	6 (42.9)	0	14	105.97	135.99	1.8	7.32	37.79	114.07	380.9
		Follow-up 2	4	0	1 (25.0)	0	4	135.39	156.22	7.3	35.51	86.51	235.27	361.2
	IL-5	Screening at Visit 2	25	0	8 (32.0)	0	25	4.52	8.25	0.5	0.49	1.33	3.77	38.4
	(pg/mL)	Baseline	25	1 (4.0)	13 (52.0)	0	24	4.29	9.94	0.5	0.49	0.49	2.61	47.2
		Week 1	25	1 (4.0)	9 (36.0)	0	24	3.87	9.17	0.5	0.49	1.46	3.03	45.8
		Week 2	25	0	7 (28.0)	0	25	5.62	11.68	0.5	0.49	1.74	5.79	56.7
		Week 4	25	0	8 (32.0)	0	25	4.64	10.03	0.5	0.49	1.41	3.99	50.4
		Week 8	25	0	8 (32.0)	0	25	3.03	4.48	0.5	0.49	2.25	3.68	23.1
		Follow-up 1	14	1 (7.1)	1 (7.1)	0	13	7.07	9.58	0.5	1.24	4.06	8.49	36.7
		Follow-up 2	4	0	0	0	4	5.87	3.42	1.1	3.62	6.65	8.12	9.1

Study ID: M525101-05 Program ID: T14_02_01_01_01.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 14:4

表 2.7.6.2-6 測定した血漿中サイトカインの分類及び要約統計量（サイトカイン解析対象集団）（続き）

Group	Parameter	Visit	Sampling n	Missing n (%)	< LLOQ n (%)	> ULOQ n (%)	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max
Th2	IL-13	Screening at Visit 2	25	0	16 (64.0)	0	25	3.85	8.30	0.2	0.24	0.98	2.25	37.6
	(pg/mL)	Baseline	25	0	15 (60.0)	0	25	4.87	12.01	0.2	0.24	0.98	3.49	56.5
		Week 1	25	0	17 (68.0)	0	25	3.81	11.48	0.2	0.24	0.73	0.98	56.7
		Week 2	25	0	14 (56.0)	0	25	7.36	17.71	0.2	0.24	0.98	3.46	78.9
		Week 4	25	0	15 (60.0)	0	25	5.77	11.41	0.2	0.24	0.98	5.08	49.8
		Week 8	25	0	16 (64.0)	0	25	4.01	12.73	0.2	0.24	0.98	1.13	63.8
		Follow-up 1	14	0	8 (57.1)	0	14	10.27	23.03	0.2	0.98	1.09	2.94	75.8
		Follow-up 2	4	0	2 (50.0)	0	4	16.51	23.39	1.0	0.98	7.30	32.03	50.4
	IL-31	Screening at Visit 2	25	0	25 (100)	0	25	6.79	0.00	6.8	6.79	6.79	6.79	6.8
	(pg/mL)	Baseline	25	0	25 (100)	0	25	6.79	0.00	6.8	6.79	6.79	6.79	6.8
		Week 1	25	0	25 (100)	0	25	6.79	0.00	6.8	6.79	6.79	6.79	6.8
		Week 2	25	0	25 (100)	0	25	6.79	0.00	6.8	6.79	6.79	6.79	6.8
		Week 4	25	0	25 (100)	0	25	6.79	0.00	6.8	6.79	6.79	6.79	6.8
		Week 8	25	0	25 (100)	0	25	6.79	0.00	6.8	6.79	6.79	6.79	6.8
		Follow-up 1	14	0	14 (100)	0	14	6.55	0.33	6.1	6.13	6.79	6.79	6.8
		Follow-up 2	4	0	4 (100)	0	4	6.46	0.38	6.1	6.13	6.46	6.79	6.8
	CCL17/TARC	Screening at Visit 2	25	0	1 (4.0)	0	25	3347.30	3593.65	313.2	853.45	2223.60	5360.83	13867.7
	(pg/mL)	Baseline	25	0	1 (4.0)	0	25	3063.98	3985.50	258.8	670.53	1446.27	2524.23	13734.1
		Week 1	25	0	1 (4.0)	0	25	5274.93	5630.10	313.2	1489.30	3027.99	7379.80	21697.6
		Week 2	25	0	1 (4.0)	0	25	6882.19	7880.20	313.2	1544.96	4362.76	8524.30	32486.0
		Week 4	25	0	1 (4.0)	0	25	8993.65	10795.78	313.2	1806.33	5052.10	11676.47	45167.0
		Week 8	25	0	1 (4.0)	0	25	8619.74	10907.29	313.2	1516.67	3448.76	11881.00	40067.2
		Follow-up 1	14	0	1 (7.1)	0	14	6186.41	8351.09	313.2	1287.23	2262.61	6729.19	25458.8
		Follow-up 2	4	0	1 (25.0)	0	4	1790.15	1184.03	313.2	1055.54	1817.62	2524.77	3212.2
	CCL18/PARC	Screening at Visit 2	25	0	0	0	25	122025.63	70679.03	10109.8	72776.77	99260.71	191288.88	267181.1
	(pg/mL)	Baseline	25	0	0	0	25	117683.37	85788.54	8331.4	63864.77	83969.69	151708.51	364412.8
		Week 1	25	0	0	0	25	126437.09	115304.82	9013.3	71210.42	88363.42	136495.50	541870.6
		Week 2	25	0	0	0	25	135755.67	107699.88	9552.2	69663.30	107524.09	151663.02	414900.8
		Week 4	25	0	0	0	25	136424.88	93227.51	11312.4	71838.68	131180.11	167738.93	431959.5
		Week 8	25	0	0	0	25	139448.44	97430.74	16131.4	69760.45	115168.71	205364.20	409916.8
		Follow-up 1	14	0	0	0	14	143120.88	85502.91	20413.7	67183.70	126250.63	214336.02	310354.7
		Follow-up 2	4	0	0	0	4	115734.60	28226.12	96402.5	98317.69	104601.87	133151.51	157332.2

Study ID: M525101-05 Program ID: T14_02_01_01_01.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 14:44

表 2.7.6.2-6 測定した血漿中サイトカインの分類及び要約統計量（サイトカイン解析対象集団）（続き）

Group	Parameter	Visit	Sampling n	Missing n (%)	< LLOQ n (%)	> ULOQ n (%)	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max
Th2	CCL22/MDC	Screening at Visit 2	25	0	0	0	25	1143.44	701.17	332.5	608.88	900.09	1455.54	2629.3
	(pg/mL)	Baseline	25	0	0	0	25	1182.32	834.07	375.5	603.28	816.29	1330.84	3546.8
		Week 1	25	0	0	0	25	1842.57	1434.93	392.1	808.10	1394.54	2182.56	5056.9
		Week 2	25	0	0	0	25	2142.45	1742.70	353.6	930.61	1714.45	2471.85	7881.0
		Week 4	25	0	0	0	25	2235.41	1520.27	365.5	1059.04	1723.41	3554.48	5537.4
		Week 8	25	0	0	0	25	2034.60	1573.81	368.8	815.30	1462.37	2997.36	6724.4
		Follow-up 1	14	0	0	0	14	1524.11	789.86	621.1	839.66	1317.49	2028.42	2970.2
		Follow-up 2	4	0	0	0	4	1176.89	605.66	635.7	747.91	1027.09	1605.86	2017.7
	CCL26/Eotaxin-3	Screening at Visit 2	25	0	1 (4.0)	0	25	32.75	22.95	3.1	18.81	26.61	37.19	104.8
	(pg/mL)	Baseline	25	0	1 (4.0)	0	25	32.92	24.84	3.1	17.77	25.00	34.64	110.4
		Week 1	25	0	1 (4.0)	0	25	36.28	28.67	3.1	15.95	25.20	39.17	109.7
		Week 2	25	0	1 (4.0)	0	25	41.64	31.98	3.1	20.46	29.55	45.74	120.2
		Week 4	25	0	1 (4.0)	0	25	44.64	31.57	3.1	24.88	31.97	59.47	117.1
		Week 8	25	0	1 (4.0)	0	25	42.38	27.31	3.1	21.13	38.29	57.14	117.1
		Follow-up 1	14	1 (7.1)	0	0	13	39.01	17.04	17.1	24.99	39.99	49.06	79.4
		Follow-up 2	4	0	0	0	4	27.04	3.50	23.9	24.02	26.95	30.06	30.3
	TSLP	Screening at Visit 2	25	0	25 (100)	0	25	2.84	0.00	2.8	2.84	2.84	2.84	2.8
	(pg/mL)	Baseline	25	0	25 (100)	0	25	2.84	0.00	2.8	2.84	2.84	2.84	2.8
		Week 1	25	0	25 (100)	0	25	2.84	0.00	2.8	2.84	2.84	2.84	2.8
		Week 2	25	0	25 (100)	0	25	2.84	0.00	2.8	2.84	2.84	2.84	2.8
		Week 4	25	0	25 (100)	0	25	2.84	0.00	2.8	2.84	2.84	2.84	2.8
		Week 8	25	0	25 (100)	0	25	2.84	0.00	2.8	2.84	2.84	2.84	2.8
		Follow-up 1	14	0	14 (100)	0	14	2.84	0.00	2.8	2.84	2.84	2.84	2.8
		Follow-up 2	4	0	4 (100)	0	4	2.84	0.00	2.8	2.84	2.84	2.84	2.8
Th17	IL-6	Screening at Visit 2	25	0	18 (72.0)	0	25	1.58	2.03	0.2	0.73	0.73	1.76	8.7
	(pg/mL)	Baseline	25	1 (4.0)	21 (84.0)	0	24	3.22	11.50	0.2	0.18	0.73	0.73	56.9
		Week 1	25	0	19 (76.0)	0	25	1.95	3.91	0.2	0.18	0.73	0.73	19.2
		Week 2	25	0	17 (68.0)	0	25	3.19	8.03	0.2	0.18	0.73	1.89	39.7
		Week 4	25	0	17 (68.0)	0	25	2.83	6.20	0.2	0.18	0.73	2.86	30.2
		Week 8	25	0	18 (72.0)	0	25	1.40	1.87	0.2	0.73	0.73	0.79	7.7
		Follow-up 1	14	0	8 (57.1)	0	14	5.83	10.98	0.2	0.18	0.73	3.51	39.2
		Follow-up 2	4	0	1 (25.0)	0	4	8.90	14.68	0.2	1.07	2.28	16.74	30.9

Study ID: M525101-05 Program ID: T14_02_01_01_01.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 14:44

表 2.7.6.2-6 測定した血漿中サイトカインの分類及び要約統計量（サイトカイン解析対象集団）（続き）

Group	Parameter	Visit	Sampling n	Missing n (%)	< LLOQ n (%)	> ULOQ n (%)	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max
Th17	IL-17A	Screening at Visit 2	25	0	11 (44.0)	0	25	8.94	13.21	0.7	2.93	3.69	8.44	62.0
	(pg/mL)	Baseline	25	0	11 (44.0)	0	25	13.96	44.97	0.7	2.93	2.93	7.68	228.6
		Week 1	25	0	11 (44.0)	0	25	13.87	45.11	0.7	2.93	2.93	7.21	229.4
		Week 2	25	0	10 (40.0)	0	25	22.96	77.97	0.7	2.93	3.95	11.25	395.5
		Week 4	25	0	10 (40.0)	0	25	19.12	64.35	0.7	2.93	3.16	7.61	326.4
		Week 8	25	0	8 (32.0)	0	25	9.09	16.82	0.7	2.93	3.00	9.56	86.1
		Follow-up 1	14	0	2 (14.3)	0	14	18.75	42.14	2.5	2.93	7.59	9.67	164.0
		Follow-up 2	4	0	0	0	4	10.31	5.88	3.2	5.70	10.63	14.91	16.7
	IL-23p19	Screening at Visit 2	25	1 (4.0)	2 (8.0)	0	24	582.57	1381.09	19.3	94.76	207.72	466.88	6923.6
	(pg/mL)	Baseline	25	1 (4.0)	2 (8.0)	0	24	382.06	939.80	31.7	79.44	133.92	315.70	4728.8
		Week 1	25	0	4 (16.0)	0	25	461.62	1156.14	31.7	112.04	159.38	311.04	5926.8
		Week 2	25	0	3 (12.0)	0	25	588.03	1449.05	31.7	87.73	204.34	485.33	7405.7
		Week 4	25	0	3 (12.0)	0	25	621.77	1592.82	31.7	89.35	164.31	508.38	8111.5
		Week 8	25	0	2 (8.0)	0	25	406.57	798.04	31.7	127.05	174.08	303.59	4068.8
		Follow-up 1	14	1 (7.1)	1 (7.1)	0	13	918.72	1568.83	31.7	154.07	439.39	536.44	5816.7
		Follow-up 2	4	0	0	0	4	747.40	585.63	125.0	374.55	663.56	1120.24	1537.5

Study ID: M525101-05 Program ID: T14_02_01_01_01.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 14:44

LLOQ：lower limit of quantification 、ULOQ：upper limit of quantification

5.3.4.2-1 表11-3から引用

表 2.7.6.2-7 測定した角層中サイトカインの分類及び要約統計量（サイトカイン解析対象集団）

Group	Parameter	Visit	Sampling n	Missing n (%)	< LLOQ n (%)	> ULOQ n (%)	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max
Th1	TNF-α	Baseline (Non-Eczema Area)	25	5 (20.0)	8 (32.0)	0	20	3.81	5.20	0.4	0.43	1.81	4.19	21.7
	(pg/mL)	Baseline	25	4 (16.0)	1 (4.0)	0	21	24.71	29.90	0.4	2.93	10.75	43.04	124.9
		Week 2	25	4 (16.0)	1 (4.0)	0	21	58.37	77.46	0.4	2.62	26.40	96.00	280.4
		Week 4	25	4 (16.0)	0	0	21	49.63	71.73	0.6	5.06	17.82	68.29	301.9
		Week 8	25	4 (16.0)	0	0	21	35.97	47.06	1.0	4.93	12.68	43.23	176.3
		Follow-up 1	14	2 (14.3)	1 (7.1)	0	12	42.52	40.67	1.7	16.37	23.22	72.03	127.1
		Follow-up 2	4	0	0	0	4	13.83	14.84	1.0	5.00	9.57	22.67	35.2
Th2	IL-13	Baseline (Non-Eczema Area)	25	8 (32.0)	6 (24.0)	0	17	0.14	0.23	0.0	0.00	0.02	0.19	0.8
	(pg/mL)	Baseline	25	7 (28.0)	1 (4.0)	0	18	0.46	0.70	0.0	0.03	0.16	0.76	2.8
		Week 2	25	7 (28.0)	1 (4.0)	0	18	1.22	2.24	0.0	0.06	0.29	0.66	8.7
		Week 4	25	7 (28.0)	1 (4.0)	0	18	2.52	4.35	0.0	0.03	0.46	2.61	14.9
		Week 8	25	7 (28.0)	0	0	18	0.48	0.64	0.0	0.08	0.26	0.72	2.1
		Follow-up 1	14	6 (42.9)	0	0	8	0.47	0.58	0.1	0.22	0.26	0.46	1.9
		Follow-up 2	4	2 (50.0)	0	0	2	0.06	0.05	0.0	0.02	0.06	0.10	0.1
	CCL17/TARC	Baseline (Non-Eczema Area)	25	5 (20.0)	19 (76.0)	0	20	74.50	37.37	34.8	34.80	104.40	104.40	132.8
	(pg/mL)	Baseline	25	4 (16.0)	13 (52.0)	0	21	95.41	61.87	34.8	34.80	104.40	125.88	250.1
		Week 2	25	4 (16.0)	8 (32.0)	0	21	230.13	270.12	34.8	104.40	104.40	313.54	1141.0
		Week 4	25	4 (16.0)	8 (32.0)	0	21	415.19	519.75	34.8	104.40	136.24	697.50	1935.7
		Week 8	25	4 (16.0)	12 (48.0)	0	21	213.70	262.34	34.8	34.80	104.40	253.20	1017.0
		Follow-up 1	14	1 (7.1)	5 (35.7)	0	13	126.90	91.33	34.8	74.87	104.40	141.09	318.1
		Follow-up 2	4	0	2 (50.0)	0	4	54.66	23.86	34.8	34.80	50.63	74.52	82.6
Th17	IL-6	Baseline (Non-Eczema Area)	25	5 (20.0)	15 (60.0)	0	20	0.11	0.16	0.0	0.04	0.04	0.10	0.7
	(pg/mL)	Baseline	25	4 (16.0)	6 (24.0)	0	21	1.93	2.95	0.0	0.04	0.45	2.59	10.3
		Week 2	25	4 (16.0)	9 (36.0)	0	21	0.80	1.49	0.0	0.04	0.24	0.72	6.2
		Week 4	25	5 (20.0)	7 (28.0)	0	20	2.13	4.67	0.0	0.04	0.16	0.58	18.4
		Week 8	25	5 (20.0)	10 (40.0)	0	20	0.79	1.85	0.0	0.04	0.09	0.47	8.0
		Follow-up 1	14	3 (21.4)	5 (35.7)	0	11	0.36	0.45	0.0	0.04	0.12	0.88	1.2
		Follow-up 2	4	0	2 (50.0)	0	4	1.32	1.99	0.0	0.04	0.51	2.61	4.2

Study ID: M525101-05 Program ID: T14_02_01_01_03.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 14:57

表 2.7.6.2-7 測定した角層中サイトカインの分類及び要約統計量（サイトカイン解析対象集団）（続き）

Group	Parameter	Visit	Sampling n	Missing n (%)	< LLOQ n (%)	> ULOQ n (%)	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max
Th17	IL-17A	Baseline (Non-Eczema Area)	25	4 (16.0)	21 (84.0)	0	21	0.04	0.00	0.0	0.04	0.04	0.04	0.0
	(pg/mL)	Baseline	25	4 (16.0)	18 (72.0)	0	21	0.07	0.09	0.0	0.04	0.04	0.04	0.4
		Week 2	25	4 (16.0)	17 (68.0)	0	21	0.14	0.32	0.0	0.04	0.04	0.04	1.5
		Week 4	25	4 (16.0)	16 (64.0)	0	21	0.22	0.53	0.0	0.04	0.04	0.04	2.0
		Week 8	25	4 (16.0)	18 (72.0)	0	21	0.29	0.89	0.0	0.04	0.04	0.04	4.0
		Follow-up 1	14	8 (57.1)	5 (35.7)	0	6	0.07	0.08	0.0	0.04	0.04	0.04	0.2
		Follow-up 2	4	4 (100)	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-

Study ID: M525101-05 Program ID: T14_02_01_01_03.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 14:57

LLOQ：lower limit of quantification、ULOQ：upper limit of quantification

5.3.4.2-1 表11-4から引用

変化率の中央値の経時推移及び対数変換後の測定値の前後プロットのばらつきと相関係数を参考に各サイトカインの変動を確認した。

(2) Th1系サイトカイン

Th1系サイトカインとして、血漿中のIL-12p70及びTNF-α、並びに角層中のTNF-αを測定した。血漿中のIL-12p70のベースラインからの変化率の中央値は、2週後に最大値16.96%を示した。血漿中のTNF-αのベースラインからの変化率の中央値は、4週後に最大値22.28%を示した。角層中のTNF-αの変化率の中央値は2週後に最大値95.49%を示し、4週後には35.82%まで低下した。

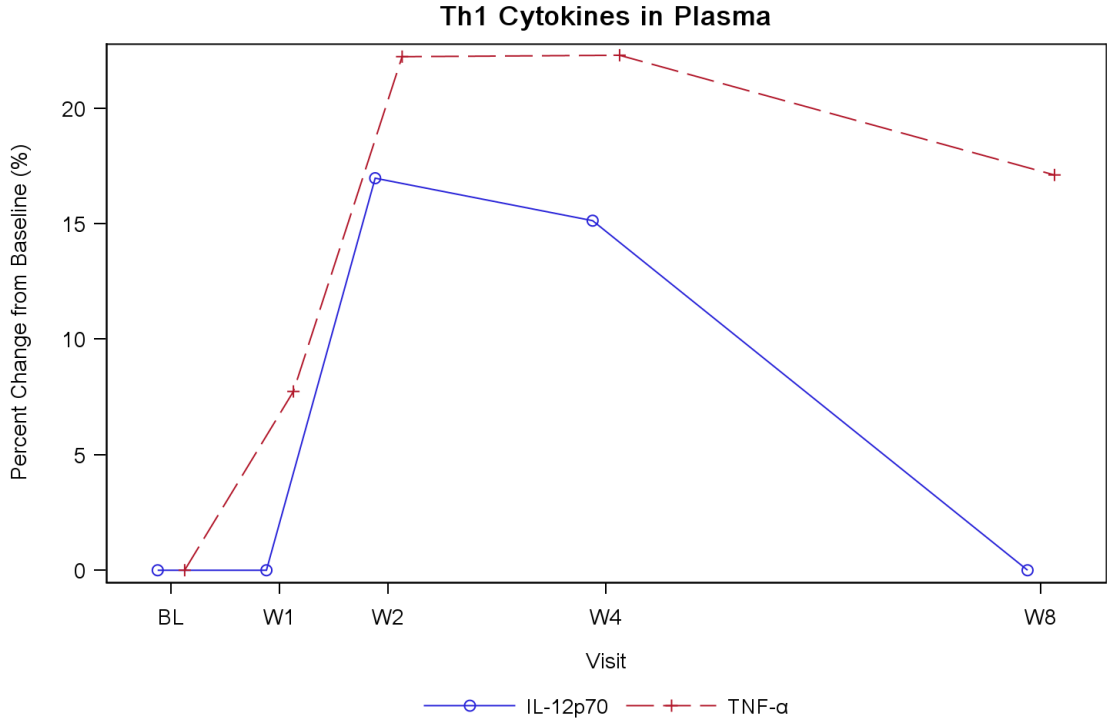
(3) Th2系サイトカイン

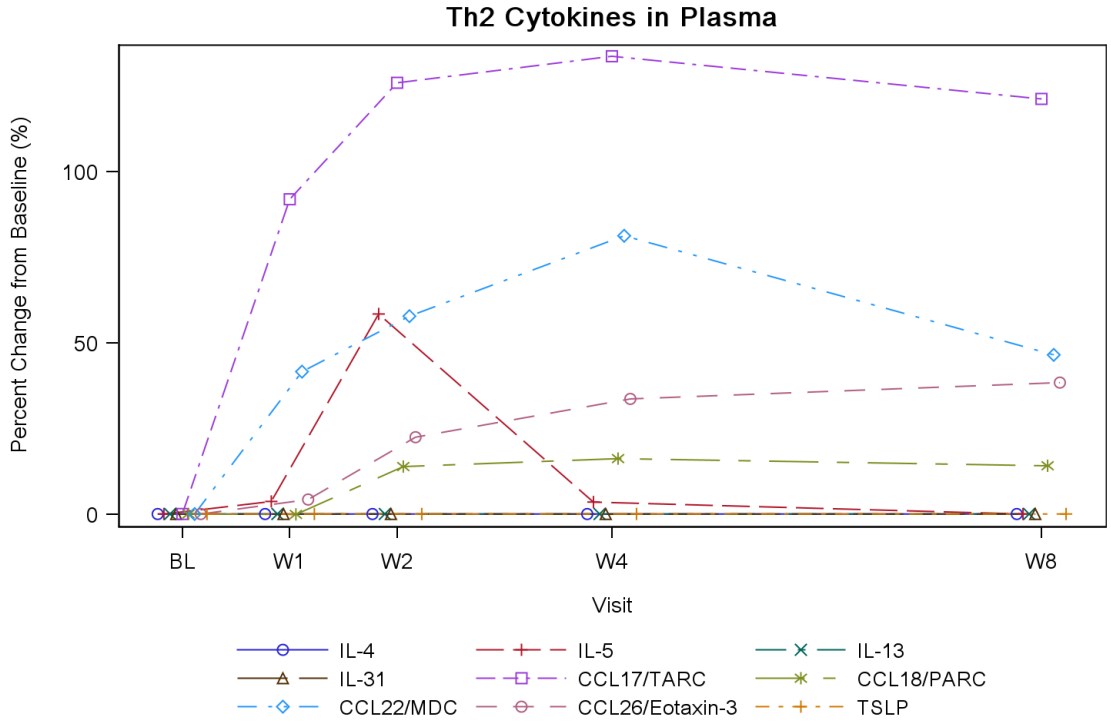
Th2系サイトカインとして、血漿中のIL-4、IL-5、IL-13、IL-31、CCL17/TARC、CCL18/PARC、CCL22/MDC、CCL26/Eotaxin-3、及びTSLP、並びに角層中のIL-13及びCCL17/TARCを測定した。血漿中IL-31及びTSLPは全例、全時点で測定値がLLOQ未満であった。血漿中IL-4及びIL-13は、半数以上の被験者でいずれかの時点の測定値がLLOQ未満であり、変化率の中央値に明らかな変動は認められなかった。血漿中のIL-5の変化率の中央値は、2週後で最大値58.42%を示し、4週後には3.49%まで低下した。血漿中のCCL17/TARCの変化率の中央値は、4週後で最大値133.72%を示し、8週後においても121.25%であった。血漿中のCCL22/MDCの変化率の中央値は、4週後で最大値81.29%を示し、8週後においても46.49%であった。血漿中のCCL18/PARCの変化率の中央値は、4週後で最大値16.18%を示した。血漿中のCCL26/Eotaxin-3の変化率の中央値は、1週後から徐々に上昇して8週後で38.39%を示した。角層中のCCL17/TARCは半数以上の被験者において、いずれかの時点の測定値がLLOQ未満であり、変化率の中央値に明らかな変動は認められなかった。角層中のIL-13の変化率の中央値は、4週後で最大値167.21%を示した後、8週後には27.69%まで低下した。

(4) Th17系サイトカイン

Th17系サイトカインとして、血漿中のIL-6、IL-17A、及びIL-23p19、並びに角層中のIL-6及びIL-17Aを測定した。血漿中のIL-6は半数以上の被験者においていずれかの時点の測定値がLLOQ未満であり、明らかな変動は認められなかった。血漿中のIL-17Aの変化率の中央値は、1週後、2週後、4週後及び8週後で0.00%を示し、変化率の中央値に明らかな変動は認められなかった。血漿中のIL-23p19の変化率の中央値は、2週後で最大値43.13%を示し、4週後には6.26%まで低下した。角層中のIL-6の変化率の中央値は、2週後は–38.89%、8週後で最小値-42.69%を示した。角層中のIL-17Aは半数以上の被験者においていずれかの時点の測定値がLLOQ未満であり、明らかな変動は認められなかった。

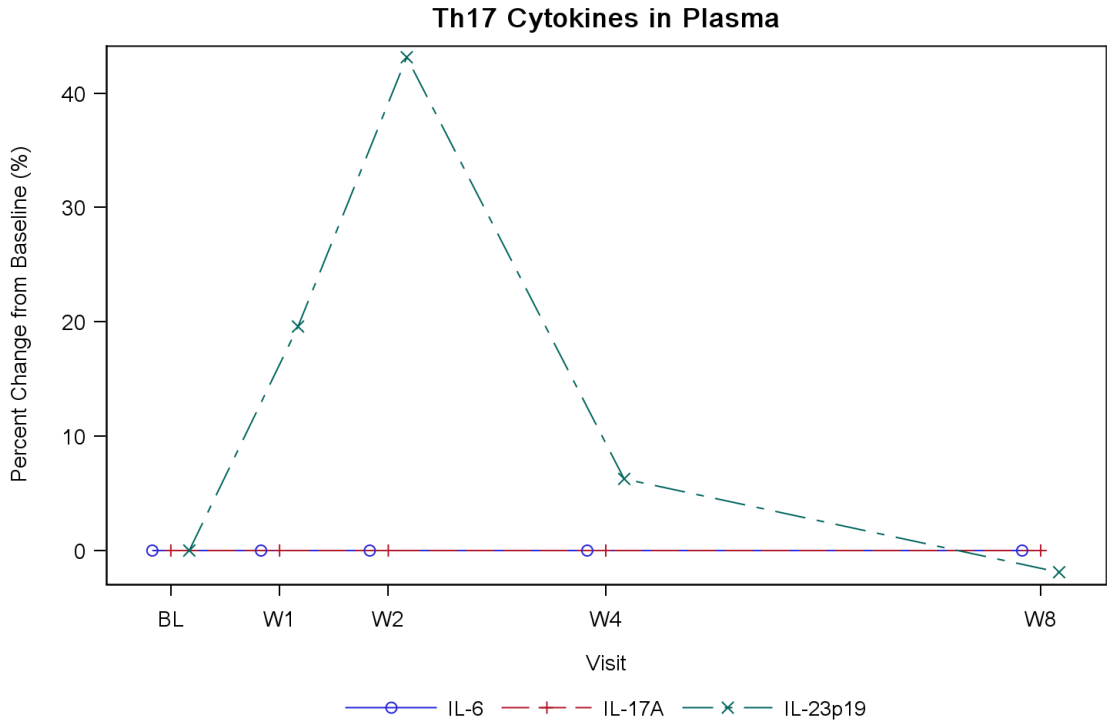
図 2.7.6.2-1 血漿中サイトカインのベースラインからの変化率の経時推移図（サイトカイン解析対象集団）





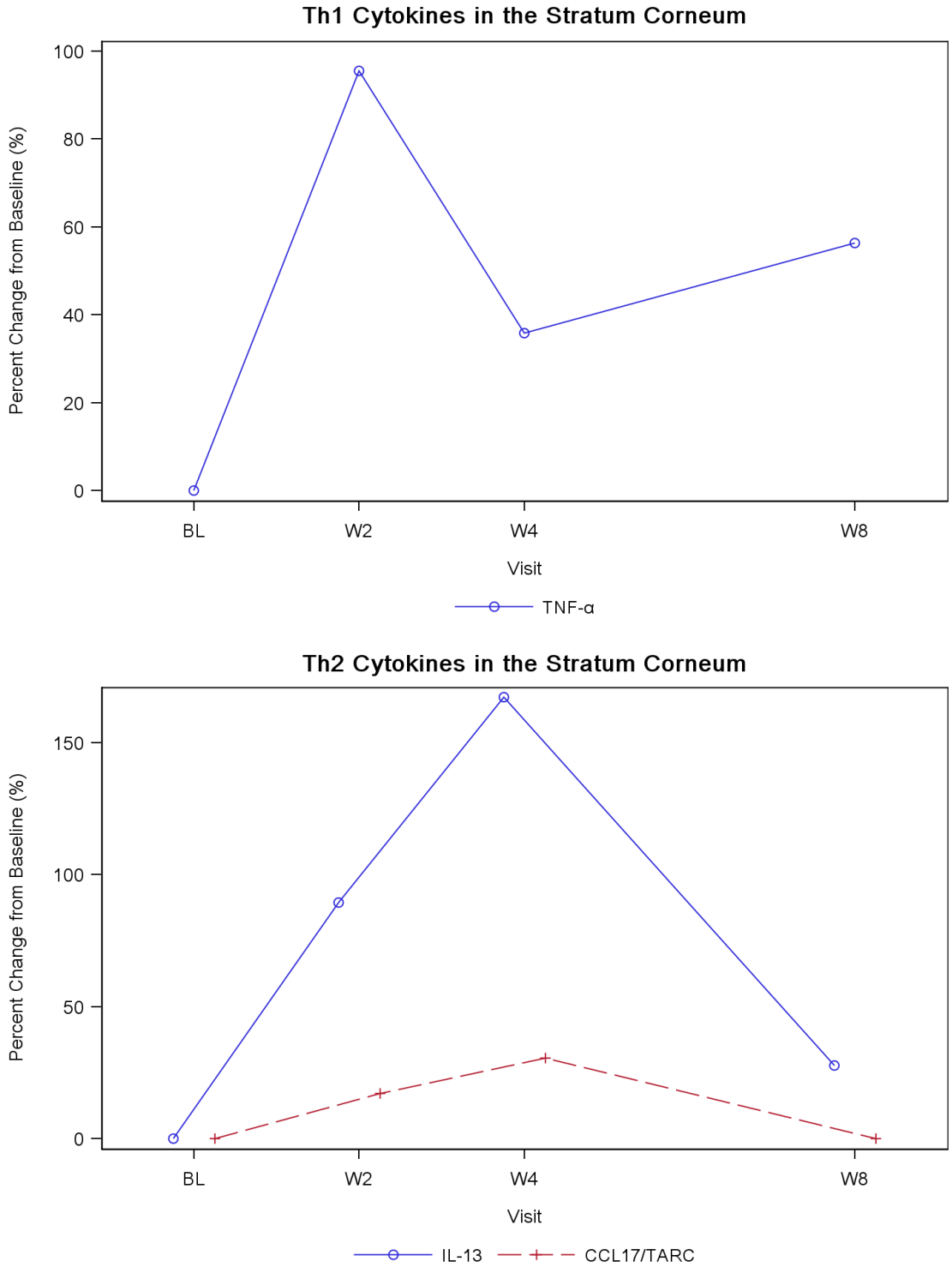
Visit: BL = Baseline, W1 = Week 1, W2 = Week 2, W4 = Week 4, W8 = Week 8.
Study ID: M525101-05 Program ID: F14_02_01_02_02.sas Runtime: 20[redacted] 16:02

図 2.7.6.2-1 血漿中サイトカインのベースラインからの変化率の経時推移図（サイトカイン解析対象集団）（続き）



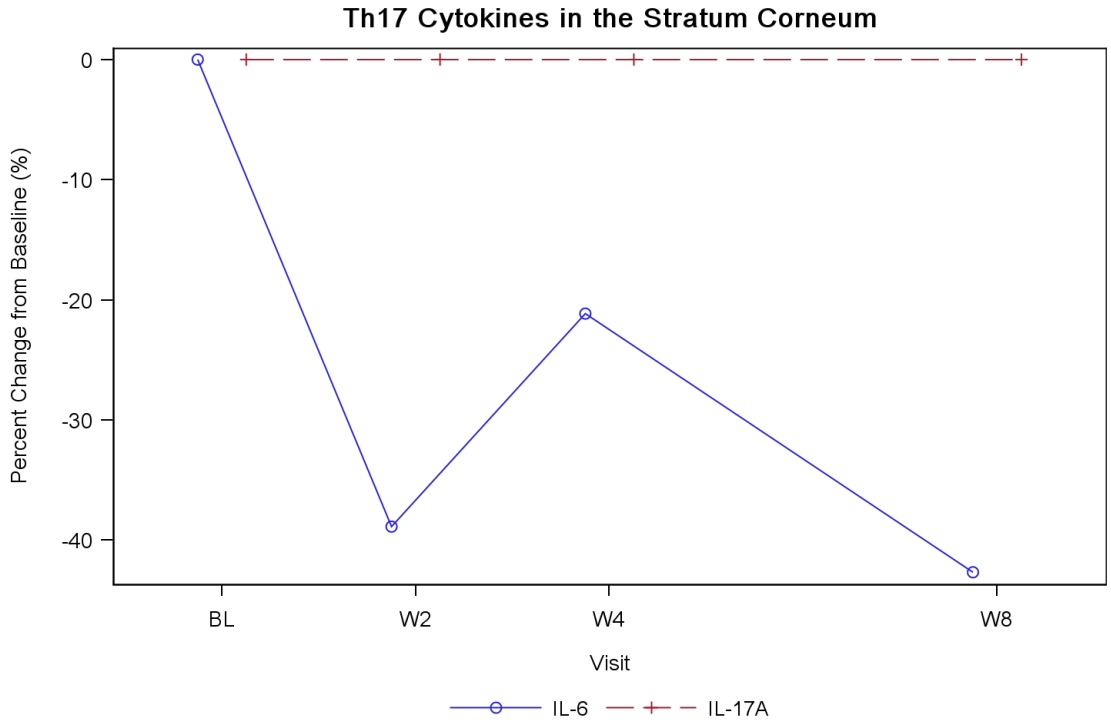
Visit: BL = Baseline, W1 = Week 1, W2 = Week 2, W4 = Week 4, W8 = Week 8.
Study ID: M525101-05 Program ID: F14_02_01_02_02.sas Runtime: 20[redacted] 16:02
5.3.4.2-1 図11-1から引用

図 2.7.6.2-2 角層中サイトカインのベースラインからの変化率の経時推移図（サイトカイン解析対象集団）



Visit: BL = Baseline, W2 = Week 2, W4 = Week 4, W8 = Week 8.
Study ID: M525101-05 Program ID: F14_02_01_02_04.sas Runtime: 20[redacted] 16:08

図 2.7.6.2-2 角層中サイトカインのベースラインからの変化率の経時推移図（サイトカイン解析対象集団）（続き）



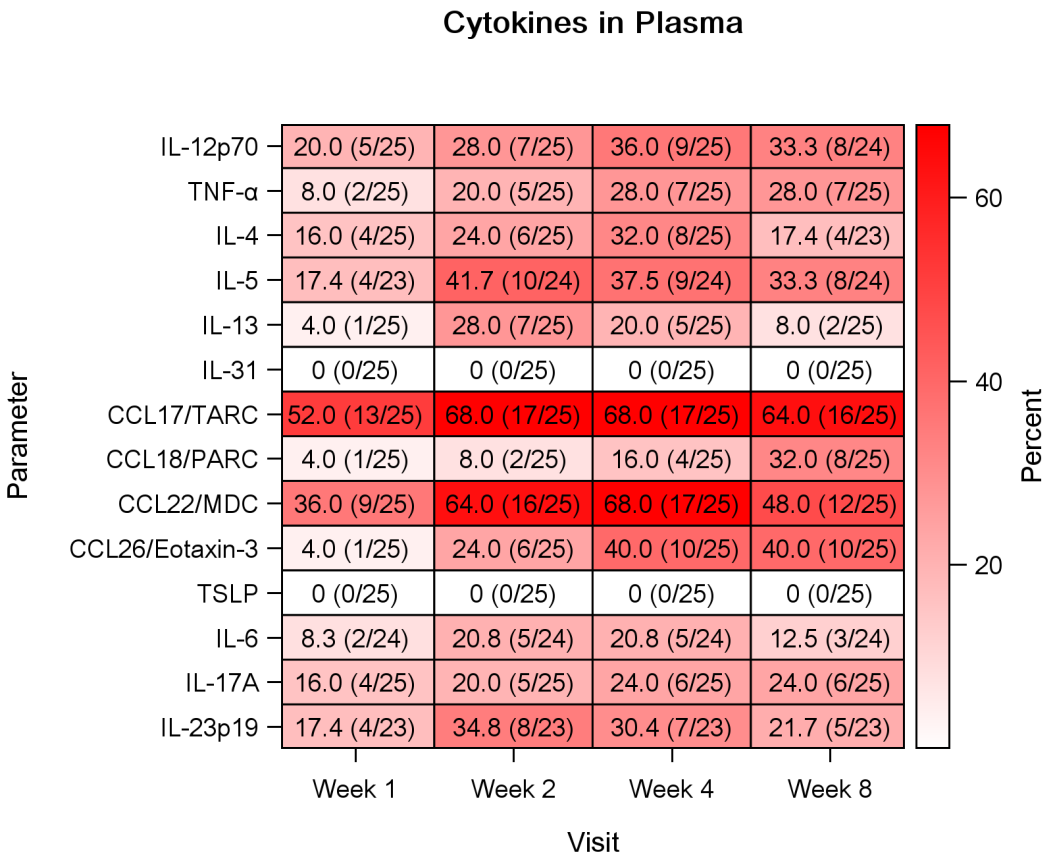
Visit: BL = Baseline, W2 = Week 2, W4 = Week 4, W8 = Week 8.
Study ID: M525101-05 Program ID: F14_02_01_02_04.sas Runtime: 20[redacted] 16:08
5.3.4.2-1 図11-2から引用

2.7.6.2.2.3.1 血漿中サイトカインが増加した被験者の割合（ヒートマップ）

サイトカイン測定サンプルの安定性試験の基準を±50%と規定しており、本治験の被験者のサンプルの測定は安定性が担保された期間内で実施された。ベースラインから1.5倍以上に増加した場合を増加症例と判断した。

血漿中サイトカインについて、治験薬投与日から1.5倍上昇し、かつ二次検査日から治験薬投与日までの変動を超えた被験者の割合を図 2.7.6.2-3に示した。割合の分母は各visitの例数（欠測例は除く）を用いた。血漿中サイトカインが増加した被験者の割合は、CCL17/TARCは2週後及び4週後に68.0%、CCL22/MDCは4週後に68.0%、IL-5は2週後に41.7%、CCL26/Eotaxin-3は4週後及び8週後に40.0%であった。IL-12p70、TNF-α、IL-4、IL-13、CCL18/PARC、IL-6、IL-17A、IL-23p19は、いずれかの時点で一部の被験者で上昇したが、上昇割合は40.0%未満だった。IL-31及びTSLPは、全被験者の全測定結果がLLOQ未満のため、上昇割合は0%だった。

図 2.7.6.2-3 サイトカインが上昇した被験者のヒートマップ図（サイトカイン解析対象集団）



Study ID: M525101-05 Program ID: F14_02_04.sas Runtime: 20[redacted] 17:54
5.3.4.2-1 図11-3から引用

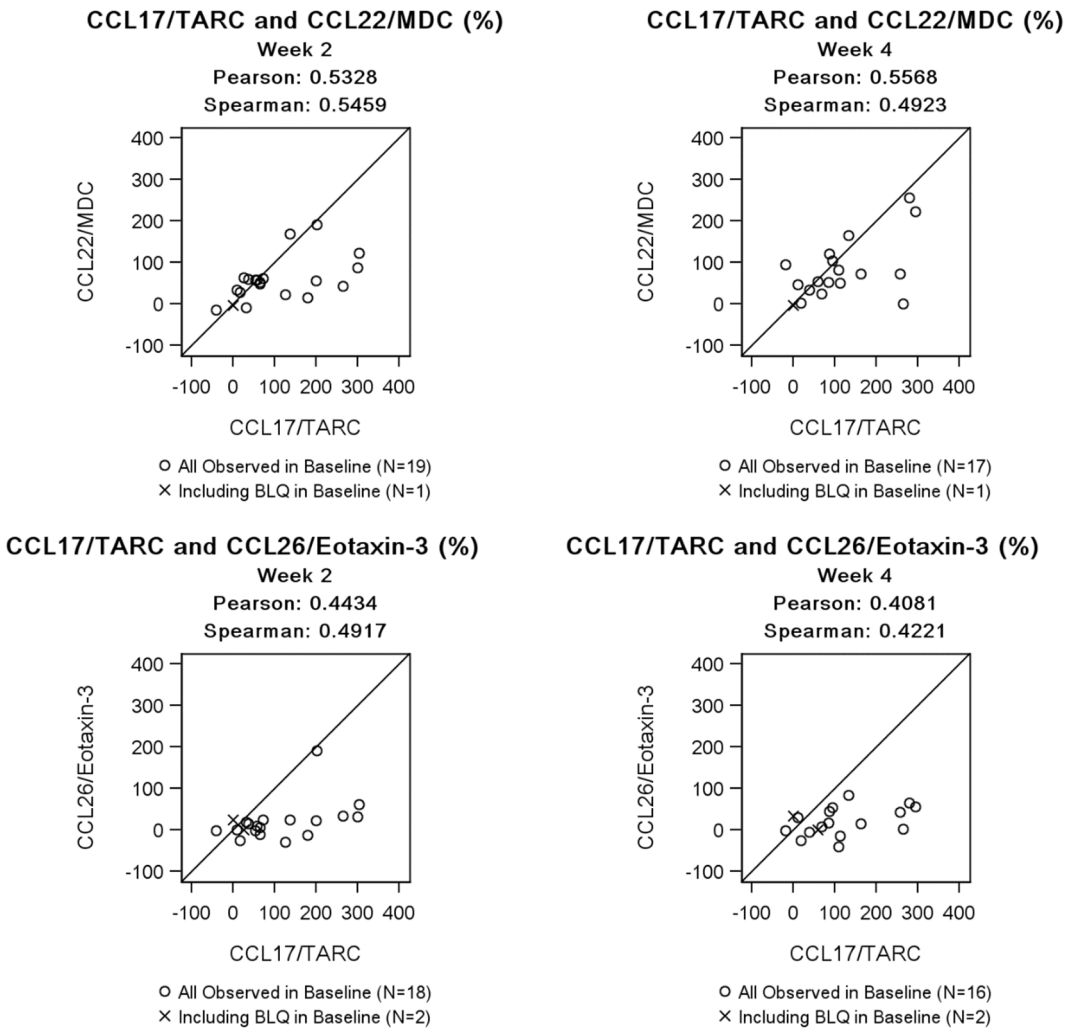
2.7.6.2.2.3.1.1 CCL17/TARCと各サイトカインとの相関

これまでに実施した臨床試験にて、血清中のCCL17/TARCがnemolizumab投与によって一過性に増加することが明らかになっている。CCL17/TARCは一般的にアトピー性皮膚炎を含むTh2型炎症の病態や疾患活動性を反映するバイオマーカーであるため、本項では血漿中及び角層中のCCL17/TARCと他のサイトカインとの相関の有無を確認した結果を記載する。

血漿中CCL17/TARCと各サイトカインの2週後及び4週後のベースラインからの変化率の散布図を図 2.7.6.2-4に示した。2週後及び4週後において、CCL17/TARCとCCL22/MDC並びにCCL17/TARCとCCL26/Eotoxin-3の間で正の相関が認められた。

角層中サイトカインの2週後及び4週後のベースラインからの変化率の項目間散布図を5.3.4.2-1 Figure 14.2.2.2.1及び5.3.4.2-1 Figure 14.2.2.2.2 に示した。角層中のCCL17/TARCと相関して変動するサイトカインはなかった。

図 2.7.6.2-4 血漿中CCL17/TARCと各サイトカインのベースラインからの変化率の散布図（-100%～400%）（サイトカイン解析対象集団）



Study ID: M525101-05 Program ID: F14_02_02_01_02.sas Runtime: 20[redacted] 15:25

5.3.4.2-1 図11-4から引用

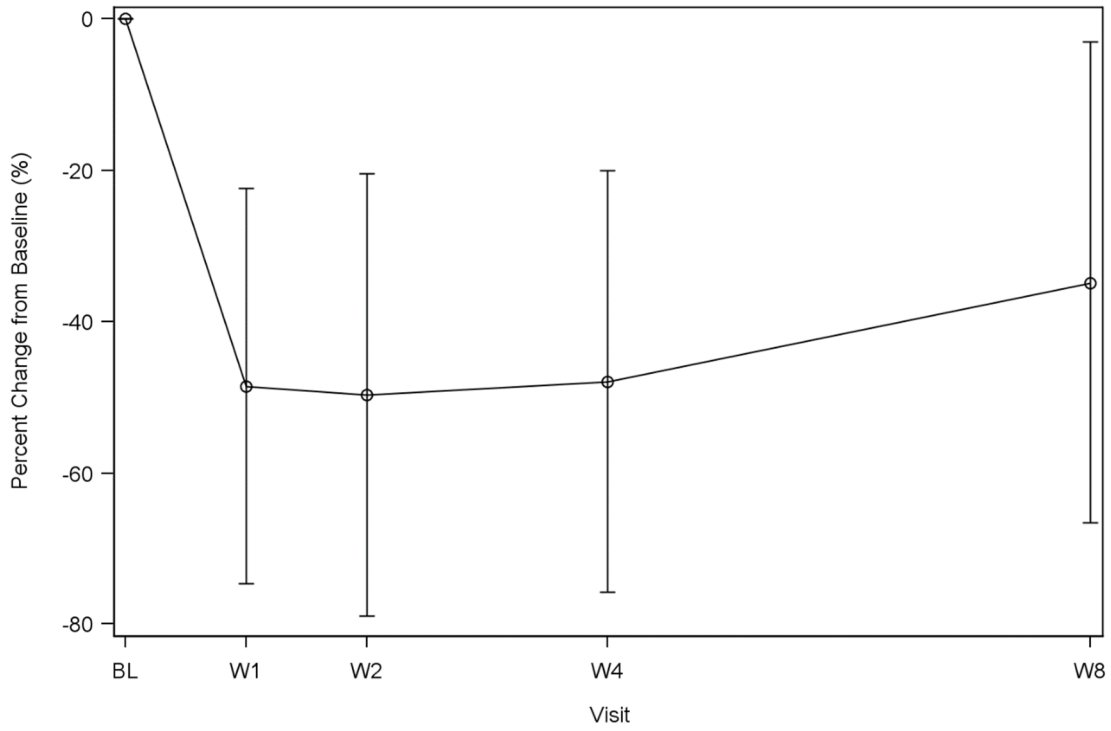
2.7.6.2.2.4 有効性の解析

(1) PP-NRS、かゆみスコア、BSA、EASI及びsIGAの経時推移

FASを対象としたPP-NRS、かゆみスコア、BSA及びEASIの変化率の経時推移図、sIGAの例数及び割合を、それぞれ図 2.7.6.2-5、5.3.4.2-1 Figure 14.6.2.2、5.3.4.2-1 Figure 14.6.2.3、図 2.7.6.2-6及び5.3.4.2-1 Table 14.6.1.6に示した。

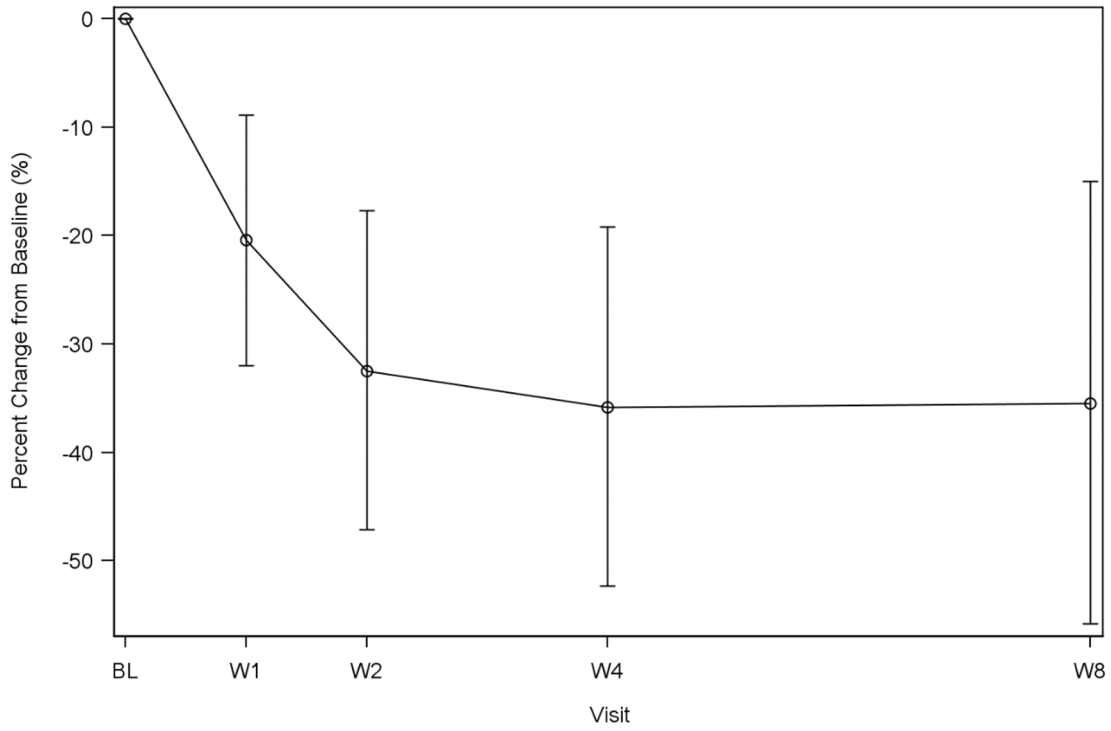
PP-NRSの変化率の平均値（SD）は、1週後で-48.54%（26.11%）、2週後で-49.69%（29.26%）、4週後で-47.94%（27.92%）、8週後で-34.90%（31.81%）であった。EASIの変化率の平均値（SD）は、1週後で-20.42%（11.52%）、2週後で-32.45%（14.73%）、4週後で-35.78%（16.56%）、8週後で-35.42%（20.43%）であった。

図 2.7.6.2-5 PP-NRS変化率の経時推移図（FAS）



Visit: BL = Baseline, W1 = Week 1, W2 = Week 2, W4 = Week 4, W8 = Week 8.
Study ID: M525101-05 Program ID: F14_06_02_01.sas Runtime: 20[redacted] 18:45
平均値 ± SD
5.3.4.2-1 図11-5から引用

図 2.7.6.2-6 EASI変化率の経時推移図（FAS）



Visit: BL = Baseline, W1 = Week 1, W2 = Week 2, W4 = Week 4, W8 = Week 8.
Study ID: M525101-05 Program ID: F14_06_02_04.sas Runtime: 20[redacted] 12:40
平均値 ± SD
5.3.4.2-1 図11-6から引用

2.7.6.2.2.4.1 被験者ごとのPP-NRSスコア及びEASIスコアの経時推移

FASを対象としたPP-NRSスコア及びEASIスコアの変化率の経時推移図を5.3.4.2-1 Figure 14.6.3に示した。

2.7.6.2.2.4.2 各検査項目とその他の評価項目との相関

(1) PP-NRS

1) 血漿中サイトカイン

PP-NRSと血漿中サイトカインのベースラインからの変化率同士の散布図を5.3.4.2-1 Figure 14.2.3.1.1.1及び5.3.4.2-1 Figure 14.2.3.1.1.2に示した。血漿中のIL-12p70、TNF-α、IL-4、IL-5、IL-13、IL-31、CCL17/TARC、CCL18/PARC、CCL22/MDC、CCL26/Eotaxin-3、TSLPの変動とPP-NRSの変動に相関は認められなかった。

2) 角層中サイトカイン

PP-NRSと角層中サイトカイン（皮疹部）のベースラインからの変化率同士の散布図を5.3.4.2-1 Figure 14.2.3.1.2.1及び5.3.4.2-1 Figure 14.2.3.1.2.2に示した。角層中のTNF-α、IL-13、CCL17/TARC、IL-6、IL-17Aの変動とPP-NRSの変動に相関は認められなかった。

(2) EASI

1) 血漿中サイトカイン

EASIと血漿中サイトカインのベースラインからの変化率同士の散布図を5.3.4.2-1

Figure 14.2.3.2.1.1及び5.3.4.2-1 Figure 14.2.3.2.1.2に示した。血漿中のIL-12p70、TNF-α、IL-4、IL-5、IL-13、IL-31、CCL17/TARC、CCL18/PARC、CCL22/MDC、CCL26/Eotaxin-3、TSLPの変動とEASI変動に相関は認められなかった。

2) 角層中サイトカイン

EASIと角層中サイトカイン（皮疹部）ベースラインからの変化率同士の散布図を5.3.4.2-1 Figure 14.2.3.2.2.1及び5.3.4.2-1 Figure 14.2.3.2.2.2に示した。角層中のTNF-α、IL-13、CCL17/TARC、IL-6、IL-17Aの変動とEASIの変動に相関は認められなかった。

(3) 角層採取部位の皮疹重症度スコアの代表値

1) 角層中サイトカイン

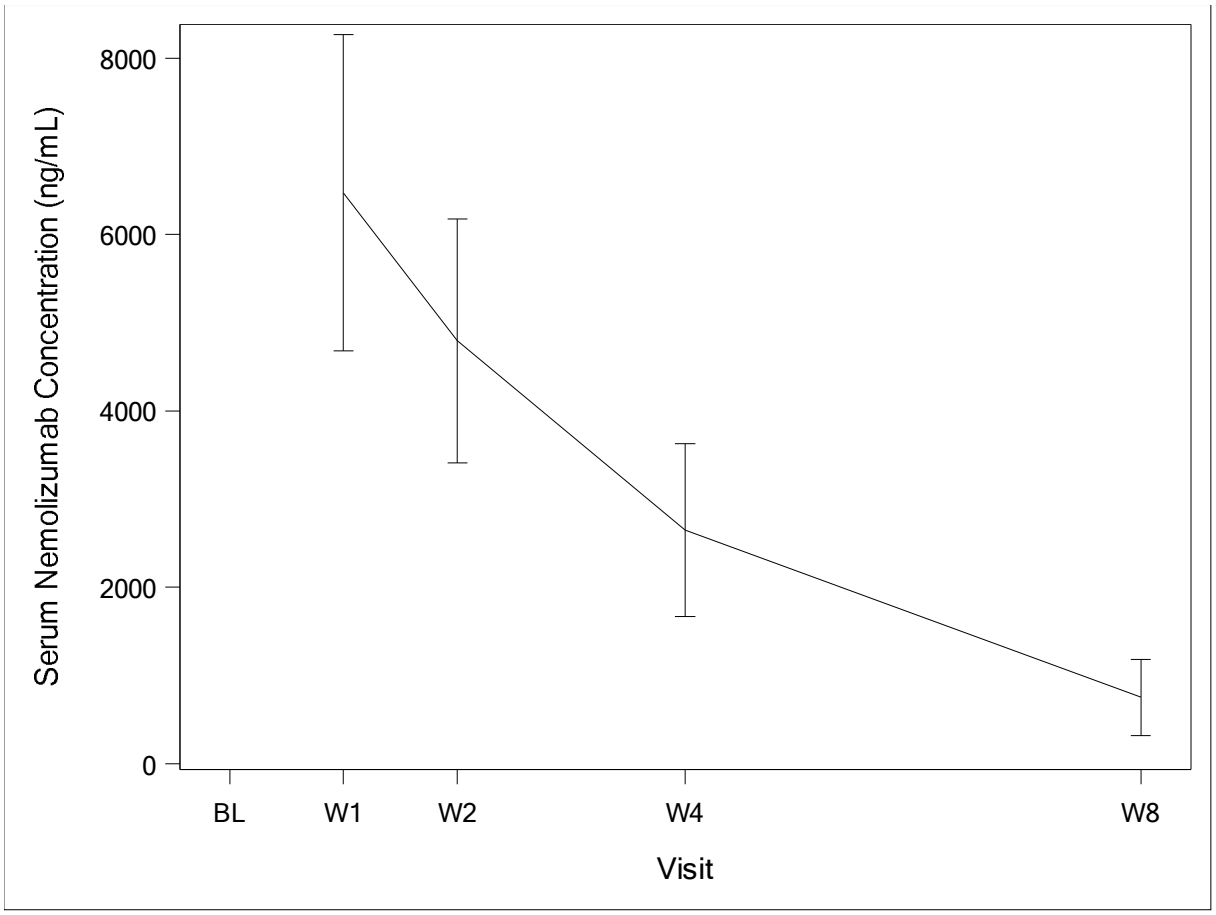
角層採取部位の皮疹重症度スコア（合計、紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化）の代表値（部位1と部位2の平均）のベースラインからの変化量と角層中サイトカイン（皮疹部）の各測定項目のベースラインからの変化率の散布図を5.3.4.2-1 Figure 14.2.3.3.1及び5.3.4.2-1 Figure 14.2.3.3.2に示した。角層中のTNF-α、IL-13、CCL17/TARC、IL-6、IL-17Aの変動と角層採取部位の皮疹重症度スコアの変動に相関は認められなかった。

2.7.6.2.2.5 薬物動態の解析

(1) 血清中nemolizumab濃度

血清中nemolizumab濃度の平均値の経時推移図を図 2.7.6.2-7、被験者ごとの血清中nemolizumab濃度の平均値の経時推移図を5.3.4.2-1 Figure 14.4.1.3に示した。

図 2.7.6.2-7 血清中nemolizumab濃度の経時推移図（薬物動態解析対象集団）



Visit: BL = Baseline, W1 = Week 1, W2 = Week 2, W4 = Week 4, W8 = Week 8
Study ID: M525101-05 Program ID: f14_04_01_02.sas Runtime: 20[redacted] 8:56
平均値 ± SD
5.3.4.2-1 図11-7から引用

2.7.6.2.2.5.1 薬物動態学的パラメータ

薬物動態学的パラメータを5.3.4.2-1 Table 14.4.2に示した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}28Day}$、AUC_{last}の平均値（SD）は、それぞれ6.472（1.794） μg/mL、114.47（33.10） day·μg/mL、170.37（60.10） day·μg/mLであった。t_{max}の中央値は7.0 dayであった。

2.7.6.2.2.6 安全性

(1) 治験薬の曝露状況

本登録された全25例の被験者を安全性解析対象集団とした（5.3.4.2-1 Table 14.1.3.2）。

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-8、SOC、PTごとの有害事象の集計を表 2.7.6.2-9に示した。有害事象は25例中5例の被験者でみられ、この内、治験薬と関連ありの有害事象がみられた被験者は1例であった。有害事象の重症度は、高度が0例、中等度が2例（4件）、軽度が4例（4件）であった。他の重要な有害事象は4例の被験者でみられた。

表 2.7.6.2-8 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	All TEAEs	TEAEs Related to Study Treatment
	Nemolizumab (N=25) n (%) E[a]	Nemolizumab (N=25) n (%) E[a]
TEAEs	5 (20.0)	1 (4.0)
	8	1
Severe TEAEs	0	0
	0	0
Moderate TEAEs	2 (8.0)	1 (4.0)
	4	1
Mild TEAEs	4 (16.0)	0
	4	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 (Including Dose	0	0
Interruption and Reduction) of Study Treatment	0	0
Discontinuation	0	0
	0	0
Injection-Related Reaction	0	0
	0	0
Asthma	1 (4.0)	0
	1	0
Exacerbations of AD	0	0
	0	0
Skin Symptoms Accompanied by Edematous Erythema	0	0
or Scales that are Not Exacerbations of AD	0	0
Skin Infections	3 (12.0)	1 (4.0)
	3	1
Infections other than Skin Infection	0	0
	0	0
Suspected Infection of Infectious Pathogen from	0	0
the Investigational Product	0	0

[a] E=Number of Treatment-Emergent Adverse Events
Study ID: M525101-05 Program ID: T14_03_02.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 15:05
5.3.4.2-1 表12-1から引用

表 2.7.6.2-9 SOC・PTごとの有害事象の集計

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab (N=25) n (%)	TEAEs Related to Study Treatment Nemolizumab (N=25) n (%)
Overall	5 (20.0)	1 (4.0)
眼障害	1 (4.0)	0
眼瞼浮腫	1 (4.0)	0
感染症および寄生虫症	3 (12.0)	1 (4.0)
蜂巣炎	1 (4.0)	1 (4.0)
皮膚感染	1 (4.0)	0
カポジ水痘様発疹	1 (4.0)	0
臨床検査	2 (8.0)	0
血中尿酸増加	1 (4.0)	0
尿潜血陽性	1 (4.0)	0
神経系障害	1 (4.0)	0
頭痛	1 (4.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0)	0
喘息	1 (4.0)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.
MedDRA/J version 23.1 is used for coding.
Study ID: M525101-05 Program ID: T14_03_03_01_02.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 15:15
5.3.4.2-1 表12-2から引用

2) 比較的よくみられる有害事象

本治験で、2例以上の被験者でみられた有害事象はなかった。

3) 有害事象の分析

有害事象の重症度は、高度が0例、中等度が2例（4件）、軽度が4例（4件）であった。中等度の有害事象は、眼瞼浮腫、蜂巣炎、カポジ水痘様発疹、頭痛であり、いずれの有害事象も回復した。軽度の有害事象は、皮膚感染、血中尿酸増加、尿潜血陽性、喘息であり、いずれの有害事象も回復した。

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1) 死亡

本治験では、死亡はみられなかった。

2) その他の重篤な有害事象

本治験では、重篤な有害事象はみられなかった。

3) 他の重要な有害事象

他の注目すべき有害事象は4例の被験者でみられた。内訳は、喘息が1例、皮膚感染症が3例であり、治験薬との関連ありの有害事象は、皮膚感染症の蜂巣炎1例であった。

(4) 臨床検査値の評価

血液学的検査値、血液生化学的検査、尿検査値では、治験期間を通して臨床的に重要な変化はみられなかった。

被験者ごとに各臨床検査値のスパゲティプロットを5.3.4.2-1 Figure 14.3.5.3に示した。SOCが「臨床検査」の有害事象は、血中尿酸増加、尿潜血陽性が各1例の被験者で発現したが、

被験者ごとの各臨床検査値に特筆すべき変化はみられなかった。本試験では、重篤な有害事象、重要な有害事象又は高度の有害事象に該当する臨床検査値の異常変動はみられなかった。

(5) バイタルサイン・心電図
バイタルサイン及び心電図では、治験期間を通して臨床的に重要な変化はみられなかった。

(6) 免疫原性
本試験では、抗nemolizumab抗体陽性症例はみられなかった。

2.7.6.2.2.7 結論

本試験結果から、nemolizumabの単回投与により、多くの被験者でTh2系を中心としたサイトカインの局所又は全身血における増加が認められた。一方、外用治療下においてこれらサイトカインの増加によるアトピー性皮膚炎の悪化は認められなかった。また、痒みと相関するサイトカイン（有効性バイオマーカー）を見出すことはできなかった。

2.7.6.3 nemolizumabの小児アトピー性皮膚炎患者に対する第III相試験—比較/長期継続投与試験—／M525101-04（添付資料5.3.5.1-1）

2.7.6.3.1 治験方法の概要

治験標題：nemolizumabの小児アトピー性皮膚炎患者に対する第III相試験—比較/長期継続投与試験—

治験責任医師：[redacted] 他、計[redacted]名

治験実施施設：[redacted] 他、計[redacted]施設

治験実施期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）

～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の規定来院日）

開発フェーズ：第III相

目的：

主要な目的

- Part A

  既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者に対するnemolizumabの有効性を、プラセボを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験で検証する。有効性の主要評価項目は、投与開始16週後のかゆみスコア変化量とする。

- Part B

  Part Aを完了した患者を対象に、nemolizumabを長期投与（52週間）した際の安全性を評価する。安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図で評価する。

副次的目的

- Part A

  既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者に対するnemolizumabの安全性を、プラセボを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験で評価する。

- Part B

  Part Aを完了した患者を対象に、nemolizumabを長期投与（52週間）した際の有効性を評価する。

治験のデザイン：

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

Part B：非対照、多施設共同試験

対象：既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコア3以上）を有する6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

選択基準	確認時期		
	同意取得日	登録日	ランダム化日
(1) 6歳以上13歳未満の患者	○	—	○
(2) Hanifin&Rajkaのアトピー性皮膚炎診断基準（治験実施計画書 別紙4参照）に基づいてアトピー性皮膚炎と診断された患者	○	—	—
(3) 過去1年以内にアトピー性皮膚炎に対して、適切なランクのステロイド外用薬（以下、TCS）又はカルシニューリン阻害外用薬（以下、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が3以上と判断した）患者	○	—	—
(4) 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年以内にアトピー性皮膚炎のそう痒に対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定の用法・用量で2週間以上治療をしたが、そう痒が残存していた（医師がかゆみスコアが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）	○	—	—
(5) かゆみスコアが3以上の患者	—	○	—
(6) アトピー性皮膚炎の基礎治療が適切に実施できている患者。なお、基礎治療の規定は以下を参照とする。 1) アトピー性皮膚炎に対する外用薬の基礎治療 アトピー性皮膚炎の皮疹に対して、mediumクラスのTCS、strongクラスのTCS又はTCI 0.03%を固定薬剤及び固定用法で継続して治療する。 2) 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・用量で継続して治療する。	—	—	○
(7) 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	—	—	○
(8) 治験実施計画書に規定した被験者評価が適切に実施できると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者	—	○	○

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

除外基準	確認時期		
	同意取得日	登録日	ランダム化日
(1) 重篤*な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不適当と考えられる疾患を合併している患者 *：「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（厚生省薬務局安全課長通知 薬安第80号）及び「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版」（CTCAE v5.0-JCOG）を参考に判断する。	○	○	○
(2) うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会［NYHA］心機能分類がIII以上）を合併している患者	○	○	○
(3) 悪性腫瘍を既往又は合併している患者	○	○	○
(4) 体重が15.0 kg未満の患者	—	—	○
(5) 登録日の臨床検査値が以下のいずれかの基準に該当する患者 1) AST又はALT > 基準値上限の2倍 2) 血清クレアチニン ≥ 1.5 mg/dL 3) WBC < 3000 /μL	—	—	○
(6) 登録日に実施したB型肝炎及びC型肝炎検査の結果、以下のいずれかの基準に該当する患者 1) HBs抗原陽性又はHBc抗体陽性 2) 抗HCV抗体陽性	—	—	○
(7) スクリーニング期間に実施した結核検査の結果、潜伏性又は活動性の結核に感染している患者 ただし、「インターフェロンγ遊離試験使用指針（日本結核病学会予防委員会）」に従って、結核に感染していないと判断された患者は治験に組み入れることができる。	—	—	○
(8) 免疫機能が低下している患者（先天的な免疫不全患者、後天性免疫不全症候群患者及びヒト免疫不全ウイルス［HIV］に感染している患者等）	○	○	○
(9) 免疫グロブリン製剤（血漿由来又は遺伝子組み換えモノクローナル抗体）に対する過敏症（アナフィラキシーを含む）を既往又は合併している患者	○	○	○
(10) 中等症持続型以上の喘息を合併している患者。定義は「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017」の「現在の治療ステップを考慮した重症度の判断」の「症状のみによる重症度（見かけ上の重症度）」を参考とする。	○	○	○

除外基準		確認時期		
		同意取得日	登録日	ランダム化日
(11)治験責任医師又は治験分担医師が、アトピー性皮膚炎の皮疹及びそう痒の評価に影響を及ぼすと判断した疾患を合併している患者		○	○	○
(12)ランダム化日を起点に以下の治療をした患者				
120日以内	1) 抗体医薬品 2) 他の治験又は製造販売後臨床試験への参加（治験薬又は試験薬の最終投与日を起点とし、参加中も不可とする）			
28日以内	3) 生ワクチン 4) 以下の全身投与医薬品 a) ステロイド薬 b) 免疫抑制薬 5) アトピー性皮膚炎の皮疹部に対する光線療法 6) 変調療法 7) アレルゲン免疫療法。ただし、既承認の舌下免疫療法は、用法・用量が固定された維持期の場合、実施を可とする。 8) 食物経口負荷試験	—	—	○
14日以内	9) アトピー性皮膚炎に対する薬剤・療法。ただし、以下の治療は可とする。 ・保湿・保護剤 ・weakクラスのTCS ・mediumクラスのTCS、strongクラスのTCS又はTCI 0.03%を固定薬剤及び固定用法で継続して治療する ・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・用量で継続して治療する。 10) アトピー性皮膚炎以外のそう痒治療を目的とした全身投与医薬品			
(13)ランダム化日前7日以内に全身性の抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤で治療した感染症（皮膚の感染症を含む）の既往又は合併を有する患者		—	—	○
(14) Eczema area and severity index（以下、EASI）が10未満の患者		—	—	○
(15) 登録日からランダム化日までの電子患者日誌（eDiary）の入力遵守率が75%未満の患者		—	—	○

除外基準	確認時期		
	同意取得日	登録日	ランダム化日
(16)妊婦、授乳婦並びに治験期間中（同意取得日からフォローアップ［以下、FU］来院日）に妊娠する可能性がある女性患者	○	○	○
(17) 過去に本治験の登録日の観察・検査をしたことがある患者	○	—	—
(18) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適格と判断する患者	○	○	○

新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）の国内状況を鑑み、(1)～(18)に加えて以下の除外基準に抵触する患者は除外した。

除外基準	確認時期		
	同意取得日	登録日	ランダム化日
(19) COVID-19又はCOVID-19疑いの患者	—	○	○
(20) COVID-19又はCOVID-19疑いがあった患者 ただし、以下のいずれかに該当する患者は組み入れることができる。 ・発症後15日以上経過し、かつ、症状軽快後72時間が経過している ・当該病原体を保有していないことが確認できている	—	○	○
(21) ランダム化前14日以内に、COVID-19患者と濃厚接触したことが判明した患者	—	—	○

目標症例数：80例（解析時：89例）

- nemolizumab群：40例（Part A完了例数：45例）
- プラセボ群：40例（Part A完了例数：44例）

＜設定根拠＞

主要評価項目「投与開始16週後のかゆみスコア変化量」において、本剤の有効性は、13歳以上のアトピー性皮膚炎患者集団と6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者集団間で同程度であり、更に本剤の有効性は0.5 mg/kg以上でプラトーに達していると仮定した。本仮定のもとで、6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者で本剤のプラセボに対する優越性を検証するのに必要なサンプルサイズを、13歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第III相試験（以下、M525101-01試験）の試験結果に基づき検討した。本治験での投与開始16週後のかゆみスコアの変化量をnemolizumab群で–1.19、プラセボ群で–0.58、両群の標準偏差を0.9と仮定し、有意水準を両側5%、検出力80%で本剤がプラセボに対する優越性（t検定）を確認するのに必要なサンプルサイズをSASのPowerプロシジャで算出したところ1群36例であった。中止症例も考慮し目標症例数を1群40例（2群合計80例）と設定した。

治験薬：nemolizumab（製造番号：Part A［[redacted]］、Part B［[redacted]］）、プラセボ（製造番号：[redacted]）

投与方法：
Part A：治験責任医師又は治験分担医師は、ランダム化日、Visit 4（4週後）、Visit 5（8週後）、Visit 6（12週後）の来院時に、0.6 mLの投与液（nemolizumab 30 mg/body又はプラセボ）を、シリンジを用いて被験者にゆっくりと皮下投与した。投与部位は上腕部、腹部又は大腿部の内、病変のない皮膚を選択した。
Part B：治験責任医師又は治験分担医師は、Visit 7B（16週後B）以降、Visit 19（64週後）までの4週ごと（以下、Q4W）の規定来院時に、処方された治験薬がバイアル1本の場合は0.6 mL（nemolizumab 30 mg/body）、バイアル2本の場合は1.2 mLの投与液（nemolizumab 60 mg/body）を、シリンジを用いて被験者にゆっくりと皮下投与した。投与部位は上腕部、腹部又は大腿部の内、病変のない皮膚を選択した。

前治療薬、併用薬剤：除外基準(12)より前治療を制限した。また、治験責任医師又は治験分担医師は、以下の薬剤を調査した。

(1) アトピー性皮膚炎の治療を目的とする薬剤：
　ランダム化日28日前からFU来院日の診察時までに使用した薬剤
(2) 有害事象の治療を目的とする薬剤
　1) 重要な有害事象及び注目すべき有害事象の治療を目的とする薬剤：
　　ランダム化日（ランダム化後）から最終転帰確認時までに使用した薬剤
　2) 1)を除く有害事象の治療を目的とする薬剤：
　　ランダム化日（ランダム化後）からFU来院日の診察時までに使用した薬剤
(3) (1)、(2) 以外のすべての薬剤：
　ランダム化日（ランダム化後）からVisit 20（68週後）又は中止来院日の診察時までに使用した薬剤

前治療法、併用療法：治験責任医師又は治験分担医師は、以下の療法を調査した。

(1) アトピー性皮膚炎の治療を目的とする療法：
　ランダム化日28日前からFU来院日の診察時までに施行した療法
(2) 有害事象の治療を目的とする療法
　1) 重要な有害事象及び注目すべき有害事象の治療を目的とする療法：
　　ランダム化日（ランダム化後）から最終転帰確認時までに施行した療法
　2) 1)を除く有害事象の治療を目的とする療法：
　　ランダム化日（ランダム化後）からFU来院日の診察時までに施行した療法
(3) 併用禁止療法：
　ランダム化日（ランダム化後）からVisit 20（68週後）又は中止来院日の診察時までに施行した療法

調査・観察項目：表 2.7.6.3-1及び表 2.7.6.3-2のスケジュールに従い、下記の項目を調査・観察した。

(1) 被験者背景
(2) 前治療薬、前治療法、併用薬剤、併用療法
(3) 患者（保護者）報告アウトカム
- かゆみスコア
- そう痒Numerical rating scale（数値評価尺度、以下、NRS）

- Children’s dermatology life quality index（以下、CDLQI）
- Patient-oriented eczema measure（以下、POEM）
- Dermatitis Family Impact（以下、DFI）

(4) 皮膚所見
- EASI
- Static investigator’s global assessment（以下、sIGA）
- Body surface area（以下、BSA）
- 痒疹数

(5) 体重
(6) バイタルサイン
(7) 心電図（12誘導）
(8) 臨床検査
- 血液学的検査、血液生化学的検査
- 免疫学的検査（Thymus and activation-regulated chemokine［以下、TARC］）
- 尿検査
- 妊娠検査
- B型肝炎・C型肝炎検査
- 結核検査

(9) 薬物動態：血清中nemolizumab濃度
(10) 免疫原性：血清中抗nemolizumab抗体
(11) 有害事象
(12) 皮膚所見の写真撮影
(13) 治験薬投与状況

評価基準：

(1) 有効性
1) 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
2) 副次評価項目（Part A）
a) 投与開始2週後までのかゆみスコア変化量の経時推移
b) 投与開始16週後のかゆみスコア1以下を達成した被験者の割合
c) 投与開始16週後のそう痒NRS変化率
d) 投与開始16週後のEASI変化率
e) 投与開始16週後のCDLQI変化量
f) 投与開始16週後のPOEM合計スコア4以上改善した被験者の割合
3) その他の評価項目
a) 以下の経時推移
かゆみスコア、そう痒NRS、EASI、sIGA、BSA、痒疹数、CDLQI、POEM、DFI
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、4以上改善した被験者の割合及び3未満を達成した被験者の割合
c) 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
d) 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

e) 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
f) TCS及びTCIの使用量
g) レスキュー治療を受けた被験者の割合
h) そう痒改善と皮疹改善及び生活の質（以下、QOL）の相関
i) そう痒改善効果の持続
j) かゆみスコアとそう痒NRSの相関
k) DFIとその他のQOLの相関

(2) 安全性
1) 有害事象
a) 自覚症状及び他覚所見
b) 臨床検査の異常
c) バイタルサインの異常
d) 心電図の異常
2) 臨床検査値
3) バイタルサイン
4) 心電図

(3) 薬物動態：血清中nemolizumab濃度
(4) 免疫原性：血清中抗nemolizumab抗体

解析方法：

(1) 有効性（主要評価項目：投与開始16週後のかゆみスコア変化量）

最大の解析対象集団（以下、FAS）を対象に、混合効果モデル（以下、MMRM）を用い、投与群、時点ごとにかゆみスコア変化量の最小二乗平均、標準誤差（以下、SE）、両側95%信頼区間（以下、CI）を算出した。また、nemolizumabとプラセボの差の最小二乗平均、SE、両側95%CI及び*P*値を算出した。更に、MMRMを用いて、応答変数を生値に変更したもとで投与群、時点ごとの最小二乗平均、SE、両側95%CIを算出した。ベースラインのデータは共変量に用いず、応答変数ベクトルに含めた。

(2) 安全性
1) 有害事象

Part Aでは安全性解析対象集団を対象に、Part A/Bでは長期投与期間安全性解析対象集団を対象に、治験薬投与後に認められた有害事象をtreatment emergent adverse event（以下、TEAE）と定義し、時期別（Part A、Part A/B）に集計した。Part A/Bの集計にはFU期間に発現した有害事象も含めた。「因果関係が関連あり」とされた有害事象も別途集計した。

2) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫学的検査）
a) 臨床検査項目、投与群、時点ごとに、連続データは要約統計量を、カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。TARCは連続データの要約に加え、カテゴリごと（595 ng/L未満、595 ng/L以上1274 ng/L未満、1274 ng/L以上4188 ng/L未満、4188 ng/L以上）の例数及び割合も集計した。
b) TARC及び好酸球数について、ベースラインから1.5倍上昇した例数及び割合を時点ごとに求めた。
3) バイタルサイン

バイタルサインの項目、投与群、時点ごとに要約統計量を求めた。

4) 心電図（12誘導）

心電図項目、投与群、時点ごとに要約統計量を求めた。

(3) 薬物動態

薬物動態解析対象集団（Visit 14［44週後］以降にnemolizumab 60 mg/bodyを投与した被験者を除く）を対象に、投与群、時点ごとに血清中nemolizumab濃度の要約統計量を求めた。また、ランダム化日の体重別に、同様に集計した。

(4) 免疫原性に関する解析

薬物動態解析対象集団を対象に、血清中抗nemolizumab抗体について、試験（screening、confirmatory、neutralizing）、投与群、時点ごとに集計した。また、本治験の抗nemolizumab抗体陽性被験者の割合を投与群別に求めた。

表 2.7.6.3-1 スケジュール（Part A）

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

[a] 治験のための観察・検査項目を実施する前に行う。また、登録日と同日に実施することも可とする。
[b] 被験者が1日1回評価する。ランダム化日及びVisit 7A（16週後A）来院日の評価は、治験責任医師又は治験分担医師の診察・評価前までに実施する。また、登録日を除き、治験責任医師又は治験分担医師は評価に立ち会ってはならない。
[c] 治験責任医師又は治験分担医師の診察・評価前までに実施し、治験責任医師又は治験分担医師は評価に立ち会ってはならない。
[d] 評価可能な親又は養育者が同行している場合に実施する。また、評価日は評価可能な親又は養育者の同行を依頼し、可能な限りランダム化日と同一の親又は養育者に実施させる。
[e] 規定Visitに加え、治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬投与後に発現した以下の有害事象が発現している間（少なくとも1回）及び転帰確認時にも皮膚所見の写真撮影を実施する。
・アトピー性皮膚炎の悪化
・浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状を伴う有害事象
・その他、治験責任医師又は治験分担医師が写真撮影を必要と判断した有害事象
[f] 女性を対象に実施する。登録日に月経の有無を確認し、初潮のあった被験者に対し、妊娠検査を行う。初潮のない女性被験者は、実施不要とする。
[g] 登録日以降の別日での実施も可とするが、ランダム化までに検査結果を確認する。
[h] Visit 7AのWeb登録は、登録日からVisit 7AまでのEASI、sIGA、BSA、痒疹数がEDC上に入力されていることを確認した上で実施する。
[i] すべての観察・検査項目を実施した後に、治験薬を投与する（外用薬の使用量調査を除く）。許容範囲内に投与できない場合、治験薬の投与は前回の治験薬投与から14日目以降に行う。
[j] 治験を中止した被験者は、治験薬の最終投与日+84日（±7日）後にFUのため来院する（実施事項は表 2.7.6.3-2 FU参照）。ランダム化前に治験を中止した被験者は、中止来院日の観察・検査項目の実施は不要とする。

BSA : Body surface area、CDLQI : Children's dermatology life quality index、DFI : Dermatitis family impact、EASI : Eczema area and severity index、EDC：Electronic data capture、FU：Follow up、NRS：Numerical rating scale、POEM：Patient-oriented eczema measure、QOL : Quality of life、sIGA : Static investigator's global assessment、TARC : Thymus and activation-regulated chemokine

5.3.5.1-1 表 9-4から引用

表 2.7.6.3-2 スケジュール（Part B）

Visit		7B	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20又は 中止来院日B	FU
Visit名称		16 週後B[a]	20 週後	24 週後	28 週後	32 週後	36 週後	40 週後	44 週後	48 週後	52 週後	56 週後	60 週後	64 週後	68週後又は 中止来院日B	FU来院日[h]
基準日 （初回投与後日数）		113	141	169	197	225	253	281	309	337	365	393	421	449	477(中止日)	最終投与日 +84
許容範囲		±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7 （中止日+14）	±7
医師診察		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
被験者背景の調査		○							○							
体重測定		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
皮膚所見評価 （EASI/sIGA/BSA）			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
皮膚所見評価（痒疹数）									○						○	○
患者評価[b] （かゆみスコア/そう痒NRS）		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
患者QOL評価[c] （CDLQI、POEM）			○			○			○						○	○
親QOL評価[d]（DFI）						○			○						○	○
写真撮影[e]						○			○			○			○	○
臨床検査	血液学的検査、 血液生化学的検査 尿検査		○	○		○			○	(○)[g]		○			○	○
	TARC		○	○		○			○	(○)[g]		○			○	○
バイタルサイン、心電図			○			○			○	(○)[g]		○			○	○
血清中nemolizumab濃度						○			○			○			○	○
抗nemolizumab抗体測定						○			○			○			○	○
Web登録									○						○	
治験薬投与[f]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
外用薬の使用量調査			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬剤・療法の調査		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
有害事象の調査		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

[a] 原則、Visit 7Aと同日に実施する。Visit 7Aの調査・観察時に被験者背景の調査及び体重測定を実施することも可とする。

[b] Visit 7の基準日（113日目）を起点として、7日ごと（±1日）に1回、24時間中のそう痒の程度を評価する（Part B初回入力日：120日目±1日）。治験責任医師又は治験分担医師は評価に立ち会ってはならない。

[c] 治験責任医師又は治験分担医師の診察・評価前までに実施し、治験責任医師又は治験分担医師は評価に立ち会ってはならない。

[d] 評価可能な親又は養育者が同行している場合に実施する。治験責任医師又は治験分担医師の診察・評価前までに実施し、治験責任医師又は治験分担医師は評価に立ち会ってはならない。また、評価日は評価可能な親又は養育者の同行を依頼し、可能な限りランダム化日と同一の親又は養育者に実施させる。

[e] 規定Visitに加え、治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬投与後に発現した以下の有害事象が発現している間（少なくとも1回）及び転帰確認時にも皮膚所見の写真撮影を実施する。
・アトピー性皮膚炎の悪化
・浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状を伴う有害事象
・その他、治験責任医師又は治験分担医師が写真撮影を必要と判断した有害事象

[f] すべての観察・検査項目を実施した後に、治験薬を投与する（外用薬の使用量調査を除く）。Visit 14の来院時点で13歳の被験者には、Visit 14以降、治験薬投与日の測定体重が30.0 kg以上の場合にnemolizumab 60 mg/bodyを投与する。許容範囲内に治験薬を投与できない場合、治験薬の投与は、前回の治験薬投与から14日目以降に行う。

[g] Visit 14の来院時点で13歳の被験者に、初めてnemolizumab 60 mg/bodyを投与したVisitの次の規定Visitにて測定する。

[h] Visit 20又は中止来院日が治験薬の最終投与日+77日以降となる場合は、FU来院を不要とする。Visit 20までに治験を中止した被験者は、中止来院日の診察時以降のかゆみスコア、そう痒NRS、FU来院日の有効性評価、規定Visitの写真撮影及び外用薬の使用量調査の実施は不要とする。

BSA : Body surface area、CDLQI : Children's dermatology life quality index、DFI : Dermatitis family impact、EASI : Eczema area and severity index、FU : Follow up、NRS : Numerical rating scale、POEM：Patient-oriented eczema measure、QOL：Quality of life、sIGA：Static investigator's global assessment、TARC：Thymus and activation-regulated chemokine

5.3.5.1-1 表 9-5から引用

2.7.6.3.2 結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 患者の内訳

被験者の内訳及び中止理由の内訳を5.3.5.1-1 Table 14.1.1に示した。

治験の参加に同意した100例の内、Part A（16週間）では、89例（nemolizumab群：45例、プラセボ群：44例）がランダム化され、nemolizumab 30 mg又はプラセボがQ4Wに最大4回投与された。全例がPart Aを完了し、88例（nemolizumab群：44例、プラセボ群：44例）がPart Bに移行した。Part Bに移行しなかった1例（nemolizumab群）の理由は、被験者又は代諾者からの治験中止の申し出であった。

Part B（52週間）に移行した88例には、nemolizumab 30 mgがQ4Wに最大13回投与された。84例（nemolizumab群：43例、プラセボ/nemolizumab群：41例）がPart Bを完了した。Part Bで中止となった4例（nemolizumab群：1例、プラセボ/nemolizumab群：3例）の中止理由は、追跡不能が1例（nemolizumab群）、治験の継続が困難と思われる有害事象の発生が1例（プラセボ/nemolizumab群）、被験者又は代諾者からの治験中止の申し出が2例（いずれもプラセボ/nemolizumab群）であった。

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱の有無と内訳を5.3.5.1-1 Table 14.1.2に示した。

ランダム化され治験薬の投与を受けた89例の内、治験実施計画書からの重要な逸脱が10例12件（nemolizumab群：6例6件、プラセボ群：4例6件）に認められた。最もよくみられた治験実施計画書からの重要な逸脱は、治療方法や用量が不適切であった被験者で、4例4件（nemolizumab群：3例3件、プラセボ群：1例1件）に認められた。逸脱理由及び逸脱理由ごとの発現割合は、群間で同様であった。

(3) 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）による影響

治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者の内、COVID-19に関する逸脱は18例22件（nemolizumab群：8例10件、プラセボ群：10例12件）に認められた。その内訳は、不来院が7例9件（nemolizumab群：2例2件、プラセボ群：5例7件）、許容範囲外来院が10例12件（nemolizumab群：5例7件、プラセボ群：5例5件）、不可期間内来院が1例1件（nemolizumab群）であった。不来院及びプロトコールの規定外来院の逸脱が認められたものの、各時点でのデータの欠測は少ないため、有効性及び安全性評価への影響はわずかであると考える。

(4) 解析したデータセット

有効性の主要な解析対象集団であるFAS、Per protocol set（以下、PPS）、安全性解析対象集団、長期投与期間安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団の対象症例数及び除外症例の内訳を5.3.5.1-1 Table 14.1.3.1～5.3.5.1-1 Table 14.1.3.5に示した。

ランダム化され治験薬の投与を受けた89例（nemolizumab群：45例、プラセボ群：44例）全例をFASに採用した。PPSは、ランダム化後に、併用禁止治療を行った被験者3例（nemolizumab群：1例、プラセボ群：2例）、いずれかの時点で割り付けられた治験薬を規定どおり投与しなかった被験者7例（nemolizumab群：5例、プラセボ群：2例）及びその他、重大な治験実施計画書に対する違反があった被験者1例（nemolizumab群）をFASから除いた79

例（nemolizumab群：38例、プラセボ群：41例）とした。

プラセボ群に割り付けられた44例の内1例は、Part Aの期間に誤ってnemolizumabが1回投与されたため、安全性解析対象集団では、当該被験者をnemolizumab群として解析した。したがって、安全性解析対象集団の内訳は、nemolizumab群が46例、プラセボ群が43例となった。また、Part Bに移行しなかった1例（nemolizumab群）を安全性解析対象集団から除いた88例（nemolizumab群：45例、プラセボ群：43例）を長期投与期間安全性解析対象集団とした。

薬物動態解析対象集団は、Part Aの期間に誤ってnemolizumabが1回投与された被験者1例（プラセボ群）を除いた88例（nemolizumab群：45例、プラセボ群：43例）とした。

2.7.6.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FASでの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-3に示した。

ベースラインの人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で大きな偏りはみられなかった。全体では、男性が53例（59.6%）、女性が36例（40.4%）であった。年齢、体重及びアトピー性皮膚炎の発症年齢の平均値（SD）は、それぞれ9.1（1.9）歳、31.28（9.36） kg及び1.3（2.2）歳であった。また、ベースラインのかゆみスコア、EASI及びPOEMは、それぞれ3.12（0.36）、18.019（7.257）及び16.7（6.0）であった。

アレルギー疾患を既往又は合併している患者は85.4%（76/89例）であり、アレルギー性鼻炎（51例［57.3%］）、食物アレルギー（48例［53.9%］）、アレルギー性結膜炎（40例［44.9%］）、気管支喘息及び季節性アレルギー（各39例［43.8%］）の順に多かった。

アトピー性皮膚炎に対する過去1年間の治療歴を5.3.5.1-1 Table 14.1.6に示した。最も多くみられた治療は、保湿・保護剤（88例［98.9%］）で、次いで抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬の内服治療（86例［96.6%］）、mediumクラスのTCS（78例［87.6%］）、very strongクラスのTCS（71例［79.8%］）、strongクラスのTCS（69例［77.5%］）の順に多かった。投与群間でアトピー性皮膚炎に対する過去1年間の治療歴に大きな偏りはみられなかった。また、ランダム化14日以内にstrongクラスのTCS、mediumクラスのTCS（TCSは最大ランクとして）、TCI、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬（内服）による治療を受けた被験者は、それぞれ75例（84.3%）、13例（14.6%）、28例（31.5%）、80例（89.9%）であった。

表 2.7.6.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

	Nemolizumab (N=45) n (%)	Placebo (N=44) n (%)	Total (N=89) n (%)
Sex			
Male	29 (64.4)	24 (54.5)	53 (59.6)
Female	16 (35.6)	20 (45.5)	36 (40.4)
Age (At Informed Consent) (years)			
n	45	44	89
Mean	9.2	8.9	9.1
SD	2.0	1.7	1.9
Min	6	6	6
25%	8.0	7.5	8.0
Median	9.0	9.0	9.0
75%	11.0	11.0	11.0
Max	12	12	12
6	5 (11.1)	5 (11.4)	10 (11.2)
7	4 (8.9)	6 (13.6)	10 (11.2)
8	10 (22.2)	4 (9.1)	14 (15.7)
9	5 (11.1)	14 (31.8)	19 (21.3)
10	7 (15.6)	3 (6.8)	10 (11.2)
11	6 (13.3)	11 (25.0)	17 (19.1)
12	8 (17.8)	1 (2.3)	9 (10.1)
Height (cm)			
n	45	44	89
Mean	134.48	129.48	132.01
SD	14.50	10.98	13.05
Min	106.4	103.6	103.6
25%	121.80	121.90	121.80
Median	136.80	128.95	133.80
75%	144.30	139.00	140.80
Max	164.0	153.4	164.0
Weight (At Randomization) (kg)			
n	45	44	89
Mean	33.58	28.93	31.28
SD	10.57	7.32	9.36
Min	18.4	15.1	15.1
25%	24.50	23.85	24.30
Median	32.90	27.55	29.50
75%	40.90	33.25	37.20
Max	58.2	45.4	58.2
15 -< 30	17 (37.8)	28 (63.6)	45 (50.6)
30 -< 45	20 (44.4)	15 (34.1)	35 (39.3)
45 -< 60	8 (17.8)	1 (2.3)	9 (10.1)
60 -	0	0	0

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_1_4.sas Runtime: 20[redacted] 9:55:11

FAS：Full analysis set、SD：Standard deviation

表 2.7.6.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） （続き）

	Nemolizumab (N=45) n (%)	Placebo (N=44) n (%)	Total (N=89) n (%)
Age of Onset Atopic Dermatitis (years)			
n	44	44	88
Mean	1.1	1.6	1.3
SD	1.9	2.4	2.2
Min	0	0	0
25%	0.0	0.0	0.0
Median	0.1	0.3	0.2
75%	1.6	2.3	2.1
Max	8	8	8
< 2	33 (73.3)	32 (72.7)	65 (73.0)
2 -	11 (24.4)	12 (27.3)	23 (25.8)
Duration of Atopic Dermatitis (years)			
n	44	44	88
Mean	8.90	7.99	8.45
SD	2.61	2.70	2.68
Min	3.0	1.3	1.3
25%	7.45	6.47	6.73
Median	8.89	8.22	8.88
75%	10.98	10.10	10.54
Max	13.3	12.0	13.3
Race			
Asian	45 (100)	44 (100)	89 (100)
Other	0	0	0
Strong Class TCS [a]			
No	9 (20.0)	5 (11.4)	14 (15.7)
Yes	36 (80.0)	39 (88.6)	75 (84.3)
Medium Class TCS [a]			
No	36 (80.0)	40 (90.9)	76 (85.4)
Yes	9 (20.0)	4 (9.1)	13 (14.6)
TCI [a]			
No	35 (77.8)	26 (59.1)	61 (68.5)
Yes	10 (22.2)	18 (40.9)	28 (31.5)
Oral Therapy with Antihistamines or Antiallergics [a]			
No	3 (6.7)	6 (13.6)	9 (10.1)
Yes	42 (93.3)	38 (86.4)	80 (89.9)

[a] Maximum class of TCS received for 14 days before randomization

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_1_4.sas Runtime: 20[redacted] 9:55:11

FAS：Full analysis set、SD：Standard deviation、TCI：Topical calcineurin inhibitor
TCS: Topical corticosteroids

表 2.7.6.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） （続き）

	Nemolizumab (N=45) n (%)	Placebo (N=44) n (%)	Total (N=89) n (%)
Allergic Disease (Medical History or Complications) [b]			
No	4 (8.9)	9 (20.5)	13 (14.6)
Yes	41 (91.1)	35 (79.5)	76 (85.4)
Bronchial Asthma	17 (37.8)	22 (50.0)	39 (43.8)
Seasonal Allergy	21 (46.7)	18 (40.9)	39 (43.8)
Allergic Rhinitis	26 (57.8)	25 (56.8)	51 (57.3)
Allergic Conjunctivitis	21 (46.7)	19 (43.2)	40 (44.9)
Food Allergy	28 (62.2)	20 (45.5)	48 (53.9)
Baseline Number of Prurigo			
0	11 (24.4)	9 (20.5)	20 (22.5)
1 - 9	11 (24.4)	14 (31.8)	25 (28.1)
10 - 19	7 (15.6)	2 (4.5)	9 (10.1)
20 - 49	9 (20.0)	9 (20.5)	18 (20.2)
50 - 99	5 (11.1)	7 (15.9)	12 (13.5)
100 -	2 (4.4)	3 (6.8)	5 (5.6)
Baseline Itch Score			
n	45	44	89
Mean	3.19	3.04	3.12
SD	0.37	0.34	0.36
Min	2.8	2.3	2.3
25%	3.00	3.00	3.00
Median	3.00	3.00	3.00
75%	3.29	3.07	3.14
Max	4.0	4.0	4.0
< 3	5 (11.1)	10 (22.7)	15 (16.9)
3 -	40 (88.9)	34 (77.3)	74 (83.1)
Baseline Pruritus NRS			
n	45	44	89
Mean	6.65	6.67	6.66
SD	1.43	1.50	1.46
Min	3.3	4.1	3.3
25%	5.83	5.36	5.57
Median	6.57	6.79	6.71
75%	7.71	7.85	7.71
Max	9.9	10.0	10.0
< 5	5 (11.1)	6 (13.6)	11 (12.4)
5 -< 7	21 (46.7)	18 (40.9)	39 (43.8)
7 -	19 (42.2)	20 (45.5)	39 (43.8)

[b] Subjects could report more than one response. Percentages may total more than 100%

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_1_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 9:55:11

FAS : Full analysis set、NRS : Numerical rating scale、SD : Standard deviation

表 2.7.6.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） （続き）

	Nemolizumab (N=45) n (%)	Placebo (N=44) n (%)	Total (N=89) n (%)
Baseline EASI			
n	45	44	89
Mean	19.784	16.214	18.019
SD	7.916	6.087	7.257
Min	10.50	10.10	10.10
25%	14.700	11.425	12.500
Median	18.150	14.500	15.900
75%	23.250	19.225	21.000
Max	48.10	35.80	48.10
- 21	30 (66.7)	37 (84.1)	67 (75.3)
21 <- 50	15 (33.3)	7 (15.9)	22 (24.7)
50 <	0	0	0
Baseline sIGA			
- 3	36 (80.0)	34 (77.3)	70 (78.7)
4 -	9 (20.0)	10 (22.7)	19 (21.3)
Baseline BSA (%)			
n	45	44	89
Mean	42.1	36.6	39.4
SD	15.3	15.2	15.4
Min	20	11	11
25%	30.0	25.0	30.0
Median	40.0	31.0	37.0
75%	50.0	47.5	50.0
Max	80	75	80
< 10	0	0	0
10 -< 30	8 (17.8)	14 (31.8)	22 (24.7)
30 -	37 (82.2)	30 (68.2)	67 (75.3)
Baseline CDLQI			
n	45	44	89
Mean	8.1	8.5	8.3
SD	4.3	4.2	4.2
Min	1	1	1
25%	5.0	5.5	5.0
Median	8.0	7.5	8.0
75%	11.0	12.0	11.0
Max	20	19	20
0 - 10	30 (66.7)	30 (68.2)	60 (67.4)
11 - 20	15 (33.3)	14 (31.8)	29 (32.6)
21 - 30	0	0	0

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_1_4.sas Runtime: 20[redacted] 9:55:11

BSA：Body surface area、CDLQI：Children's dermatology life quality index、EASI：Eczema area and severity index、FAS：Full analysis set、SD：Standard deviation、sIGA：Static investigator’s global assessment

表 2.7.6.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） （続き）

	Nemolizumab (N=45) n (%)	Placebo (N=44) n (%)	Total (N=89) n (%)
Baseline POEM			
n	45	44	89
Mean	16.8	16.6	16.7
SD	5.6	6.5	6.0
Min	5	2	2
25%	12.0	12.5	12.0
Median	18.0	16.0	17.0
75%	20.0	20.5	20.0
Max	28	28	28
0 - 7	2 (4.4)	3 (6.8)	5 (5.6)
8 - 16	19 (42.2)	20 (45.5)	39 (43.8)
17 - 24	19 (42.2)	16 (36.4)	35 (39.3)
25 - 28	5 (11.1)	5 (11.4)	10 (11.2)
Baseline DFI			
n	45	44	89
Mean	8.2	8.7	8.4
SD	5.9	5.4	5.7
Min	0	0	0
25%	3.0	3.5	3.0
Median	6.0	9.0	8.0
75%	11.0	12.5	12.0
Max	27	21	27
Baseline TARC (ng/L)			
n	45	43	88
Mean	1265.6	1009.6	1140.5
SD	1918.6	774.9	1472.5
Min	221	145	145
25%	404.0	383.0	396.5
Median	716.0	840.0	787.5
75%	1320.0	1350.0	1350.0
Max	11500	3270	11500
< 595	17 (37.8)	17 (38.6)	34 (38.2)
595 -< 1274	15 (33.3)	13 (29.5)	28 (31.5)
1274 -< 4188	11 (24.4)	13 (29.5)	24 (27.0)
4188 -	2 (4.4)	0	2 (2.2)

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_1_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 9:55:11

DFI : Dermatitis Family Impact、FAS : Full analysis set、POEM : Patient-oriented eczema measure、SD : Standard deviation、TARC : Thymus and activation-regulated chemokine

5.3.5.1-1 表 11-1から引用

2.7.6.3.2.3 有効性

2.7.6.3.2.3.1 主要評価項目（投与開始16週後のかゆみスコア変化量）

FAS（レスキュー治療後のデータを含まない）を対象に、投与開始16週後までのベースラインからのかゆみスコアの変化量について、MMRMを用いて解析した結果を表 2.7.6.3-4に、かゆみスコアの変化量の経時推移を図 2.7.6.3-1に示した。

投与開始16週後のベースラインからのかゆみスコアの変化量の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab群が−1.32（0.11）及びプラセボ群が−0.53（0.11）であった。プラセボ群との最小二乗平均値の差（両側95%CI）は−0.78（−1.10～−0.47）であり、統計学的に有意なかゆみスコアの改善が認められ（$P < 0.0001$）、nemolizumab群のプラセボ群に対する優越性が確認された。

かゆみスコアの変化量は、nemolizumab群では、投与開始1週後に速やかに低下し、その後、投与開始16週後まで経時的に低下した。投与開始1週後から16週後までのベースラインからのかゆみスコアの変化量は、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で大きく、かゆみスコアの経時的な改善がみられた。

表 2.7.6.3-4 かゆみスコアのベースラインからの変化量（FAS）

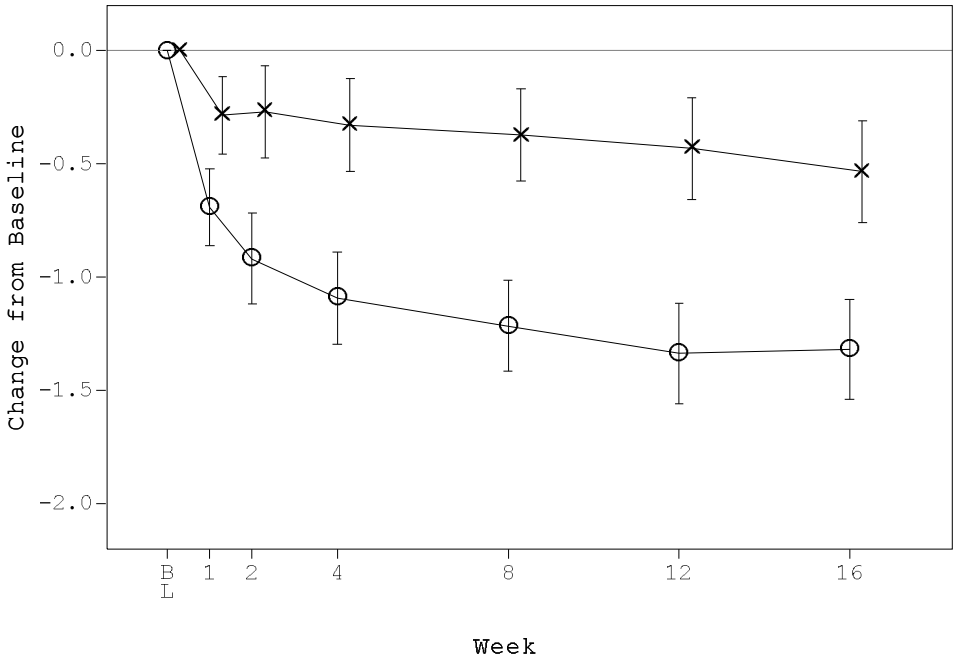
					Comparison to Placebo [a]				
Treatment			95% CI				95% CI		
Visit	LS Mean	SE	Lower	Upper	LS Mean	SE	Lower	Upper	p-value
Nemolizumab (N=45)									
Week 1	-0.69	0.09	-0.86	-0.52	-0.40	0.12	-0.65	-0.16	0.0014
Week 2	-0.92	0.10	-1.12	-0.72	-0.65	0.15	-0.94	-0.36	<0.0001
Week 4	-1.09	0.10	-1.29	-0.89	-0.76	0.15	-1.05	-0.47	<0.0001
Week 8	-1.21	0.10	-1.42	-1.01	-0.84	0.15	-1.13	-0.55	<0.0001
Week 12	-1.34	0.11	-1.56	-1.11	-0.91	0.16	-1.22	-0.59	<0.0001
Week 16	-1.32	0.11	-1.54	-1.09	-0.78	0.16	-1.10	-0.47	<0.0001
Placebo (N=44)									
Week 1	-0.28	0.09	-0.45	-0.11	-	-	-	-	-
Week 2	-0.27	0.10	-0.47	-0.07	-	-	-	-	-
Week 4	-0.33	0.10	-0.53	-0.12	-	-	-	-	-
Week 8	-0.37	0.10	-0.57	-0.17	-	-	-	-	-
Week 12	-0.43	0.11	-0.65	-0.21	-	-	-	-	-
Week 16	-0.53	0.11	-0.76	-0.31	-	-	-	-	-

Data after rescue therapy were treated as missing.
[a] Mixed model repeated measures including treatment, visit, treatment*visit as fixed effects, and baseline itch score as a covariate.Assuming the correlation structure Unstructured among visits.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_2_1_1_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 15:36:08

CI：Confidence interval、FAS：Full analysis set、LS Mean：Least square mean、SE：Standard error
5.3.5.1-1 表 11-2から引用

図 2.7.6.3-1 ベースラインからのかゆみスコアの変化量の経時推移図
（最小二乗平均値と両側95%CI）（FAS）



Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_2_1_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:02:00

BL：Baseline、CI：Confidense interval、FAS：Full analysis set
5.3.5.1-1 図 11-1から引用

主要評価項目に対する補足的解析として、PPS及びFAS（レスキュー治療後のデータを含む）を対象に解析を実施した結果、いずれも主要な解析と同様の結果が得られた（投与開始16週後のプラセボ群との最小二乗平均値の差［両側95%CI］：PPS：–0.81［–1.16～–0.47、$P < 0.0001$］、FAS：–0.79［–1.10～–0.49、$P < 0.0001$］）（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.1.1、5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.2.1）。

以上より、PPSを対象とした解析より主要評価項目の結果の安定性が確認され、レスキュー治療後のデータを含めた解析よりレスキュー治療の影響はほとんどなかったことを確認した。

2.7.6.3.2.3.2 副次評価項目

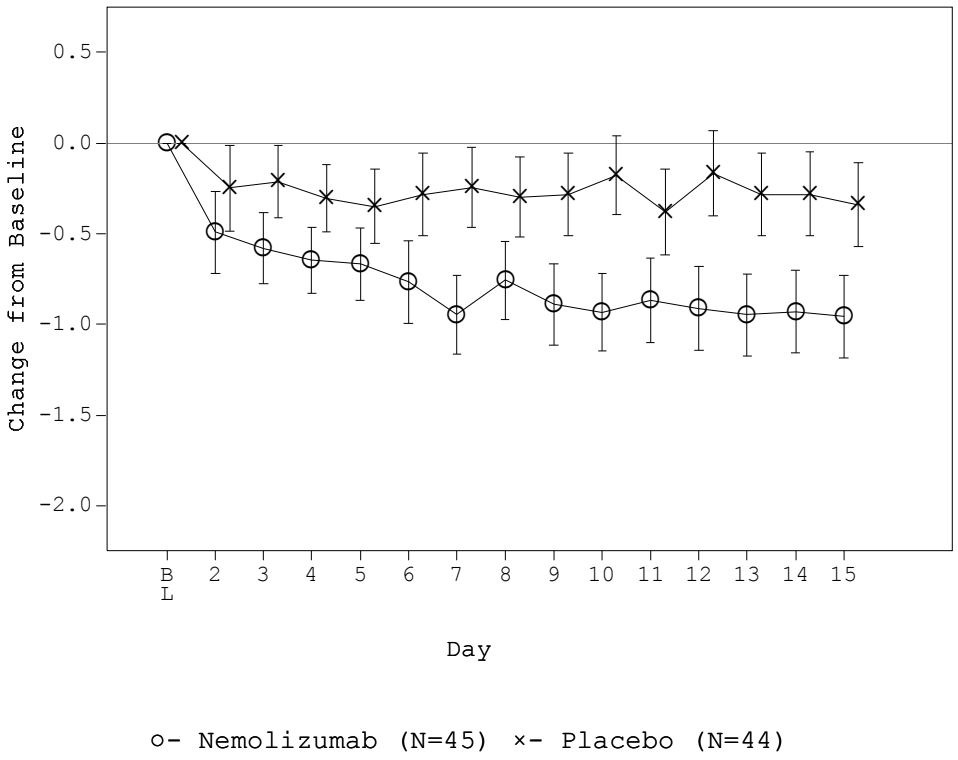
(1) 投与開始2週後までのかゆみスコア変化量の経時推移

FAS（レスキュー治療後のデータを含まない）を対象とした、投与開始2週後までの各日のベースラインからのかゆみスコア変化量の推移を図 2.7.6.3-2に示した。

投与開始2日後のベースラインからのかゆみスコア変化量の最小二乗平均値（SE）はnemolizumab群が–0.49（0.11）及びプラセボ群が–0.25（0.12）であり、以後投与開始15日後までの間、プラセボ群と比較して、nemolizumab群でより大きなかゆみスコアの経時的な改

善がみられた（プラセボ群との最小二乗平均値の差：投与開始2日後–0.24、投与開始15日後–0.62）。投与開始3日後から一貫して、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で統計学的に有意に改善し、nemolizumab投与によるアトピー性皮膚炎のそう痒の早期改善が示された（5.3.5.1-1 Table 14.2.2.1.1.2）。

図 2.7.6.3-2 投与開始2週後までのベースラインからのかゆみスコアの変化量の経時推移図（最小二乗平均値と両側95%CI）（FAS）



Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_2_2_1_1_4.sas Runtime: 20[redacted] 16:03:34

BL：Baseline、CI：Confidense interval、FAS：Full analysis set
5.3.5.1-1 図 11-2から引用

(2) 投与開始16週後のかゆみスコア1以下を達成した被験者の割合

FAS（レスキュー治療後のデータを含まない）を対象とした、投与開始16週後までのかゆみスコア1以下を達成した被験者の割合を表 2.7.6.3-5に示した。

投与開始16週後にかゆみスコア1以下を達成した被験者の割合は、nemolizumab群が24.4%（11/45例）及びプラセボ群が2.3%（1/44例）であった。両群の割合の差（両側95%CI）は22.2%（8.9%～35.5%）であり、nemolizumab群で統計学的に有意に高かった（$P = 0.0035$）。

かゆみスコア1以下を達成した被験者の割合は、nemolizumab群では投与開始2週後から増加し、投与開始4週後以降はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い結果であった。

表 2.7.6.3-5 かゆみスコア1以下を達成した被験者の割合（FAS）

Treatment / Visit	Total	n (%)	n of Imp. [a]	Comparison to Placebo: Percent Difference	95% CI [b] Lower	95% CI [b] Upper	p-value [c]
Nemolizumab (N=45)							
Week 1	45	1 (2.2)	0	2.2	-2.1	6.5	1.0000
Week 2	45	7 (15.6)	0	13.3	1.8	24.8	0.0582
Week 4	45	10 (22.2)	0	19.9	7.0	32.9	0.0074
Week 8	45	8 (17.8)	0	15.5	3.5	27.5	0.0300
Week 12	45	10 (22.2)	2	17.7	4.1	31.3	0.0266
Week 16	45	11 (24.4)	2	22.2	8.9	35.5	0.0035
Placebo (N=44)							
Week 1	44	0	0	-	-	-	-
Week 2	44	1 (2.3)	0	-	-	-	-
Week 4	44	1 (2.3)	0	-	-	-	-
Week 8	44	1 (2.3)	0	-	-	-	-
Week 12	44	2 (4.5)	2	-	-	-	-
Week 16	44	1 (2.3)	4	-	-	-	-

Data after rescue therapy were treated as missing.
Missing data were imputed as non-response.
Percentages are based on total subjects in each visit.
[a] Number of imputed values.
[b] Normal approximations confidence interval.
[c] Fisher's exact test.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_2_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 15:38:26

CI：Confidence interval、FAS：Full analysis set

5.3.5.1-1 表 11-3から引用

(3) 投与開始16週後のそう痒NRS変化率

FAS（レスキュー治療後のデータを含まない）を対象とした、投与開始16週後のベースラインからのそう痒NRSの変化率の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab群が–49.24%（4.04%）及びプラセボ群が–17.96%（4.11%）であった。プラセボ群との最小二乗平均値の差（両側95%CI）は–31.28%（–42.76%～–19.80%）であり、nemolizumab群で統計学的に有意なそう痒NRSの改善が認められた（$P < 0.0001$）（表 2.7.6.3-6）。

投与開始1週後から投与開始16週後までのベースラインからのそう痒NRSの変化率は、プラセボ群と比較して、nemolizumab群でより大きなそう痒NRSの経時的な改善がみられた（5.3.5.1-1 Figure 14.2.2.3.2.3）。

表 2.7.6.3-6 そう痒NRSのベースラインからの変化率（FAS）

Treatment					Comparison to Placebo [a]				
			95% CI				95% CI		
Visit	LS Mean	SE	Lower	Upper	LS Mean	SE	Lower	Upper	p-value
Nemolizumab (N=45)									
Week 1	-24.68	2.84	-30.32	-19.04	-14.90	4.04	-22.92	-6.87	0.0004
Week 2	-33.55	3.31	-40.13	-26.96	-24.31	4.71	-33.68	-14.95	<0.0001
Week 4	-37.49	3.42	-44.28	-30.69	-28.33	4.86	-38.00	-18.67	<0.0001
Week 8	-43.59	3.83	-51.20	-35.98	-32.25	5.44	-43.07	-21.44	<0.0001
Week 12	-47.13	4.14	-55.37	-38.89	-32.05	5.89	-43.77	-20.33	<0.0001
Week 16	-49.24	4.04	-57.29	-41.19	-31.28	5.77	-42.76	-19.80	<0.0001
Placebo (N=44)									
Week 1	-9.78	2.87	-15.49	-4.08	-	-	-	-	-
Week 2	-9.23	3.35	-15.89	-2.58	-	-	-	-	-
Week 4	-9.15	3.46	-16.03	-2.28	-	-	-	-	-
Week 8	-11.34	3.87	-19.03	-3.64	-	-	-	-	-
Week 12	-15.08	4.19	-23.41	-6.75	-	-	-	-	-
Week 16	-17.96	4.11	-26.14	-9.77	-	-	-	-	-

Data after rescue therapy were treated as missing.
[a] Mixed model repeated measures including treatment, visit, treatment*visit as fixed effects, baseline pruritus NRS as a covariate. Assuming the correlation structure Unstructured among visits.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_2_2_3_1_3.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 15:39:30

CI：Confidence interval、FAS：Full analysis set、LS Mean：Least square mean、SE：Standard error、NRS：Numerical rating scale

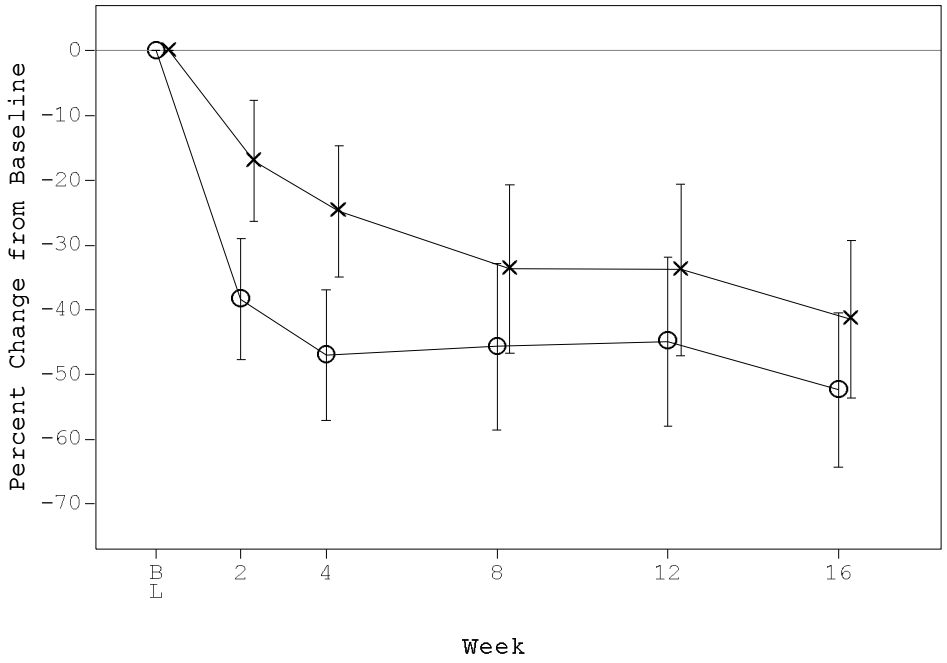
5.3.5.1-1 表 11-4から引用

(4) 投与開始16週後のEASI変化率

FASを対象とした、投与開始16週後までのベースラインからのEASI変化率の推移を図2.7.6.3-3に示した。Nemolizumab群では、プラセボと比較して、投与開始2週後から16週後までのベースラインからのEASI変化率が大きく、EASIが改善する傾向がみられた。

投与開始16週後のベースラインからのEASI変化率の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab群及びプラセボ群で、それぞれ–52.41%（6.05%）及び–41.47%（6.11%）であった。プラセボ群との最小二乗平均値の差（両側95%CI）は–10.94%（–28.15%～6.28%）であり、nemolizumab群で改善が大きかったが、その差は有意ではなかった（$P = 0.2101$）（5.3.5.1-1 Table 14.2.2.4.1.2）。

図 2.7.6.3-3 ベースラインからのEASI変化率の経時推移図（最小二乗平均値と両側95%CI）（FAS）



Study ID: M525101-04 Program ID: figure14_2_2_4_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:05:29

BL：Baseline、CI：Confidence interval、EASI：Eczema area and severity index、FAS：Full analysis set

5.3.5.1-1 図 11-3から引用

(5) 投与開始16週後のCDLQI変化量

FASを対象とした、投与開始16週後のベースラインからのCDLQIの変化量の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab群及びプラセボ群で、それぞれ–5.8（0.4）及び–3.1（0.4）であった。プラセボ群との最小二乗平均値の差（両側95%CI）は–2.7（–3.7～–1.7）であり、nemolizumab群で統計学的に有意なCDLQIの改善が認められた（$P < 0.0001$）（表 2.7.6.3-7）。

投与開始4週後から投与開始16週後までのベースラインからのCDLQIの変化量は、プラセボ群と比較して、nemolizumab群でCDLQIの統計学的に有意な経時的改善がみられた（5.3.5.1-1 Figure 14.2.2.5.2.2）。

表 2.7.6.3-7 CDLQIのベースラインからの変化量（FAS）

					Comparison to Placebo [a]				
Treatment			95% CI				95% CI		
Visit	LS Mean	SE	Lower	Upper	LS Mean	SE	Lower	Upper	p-value
Nemolizumab (N=45)									
Week 4	-5.2	0.4	-6.1	-4.4	-3.0	0.6	-4.2	-1.9	<0.0001
Week 8	-5.1	0.4	-5.9	-4.3	-2.4	0.6	-3.5	-1.3	<0.0001
Week 16	-5.8	0.4	-6.5	-5.1	-2.7	0.5	-3.7	-1.7	<0.0001
Placebo (N=44)									
Week 4	-2.2	0.4	-3.0	-1.3	-	-	-	-	-
Week 8	-2.8	0.4	-3.5	-2.0	-	-	-	-	-
Week 16	-3.1	0.4	-3.8	-2.4	-	-	-	-	-

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

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_2_2_5_1_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 15:40:50

CDLQI：Children’s dermatology life quality index、CI：Confidence interval、FAS：Full analysis set、LS Mean：Least square mean、SE：Standard error

5.3.5.1-1 表 11-5から引用

(6) 投与開始16週後のPOEM合計スコア4以上改善を達成した被験者の割合

FAS（ベースラインのPOEM合計スコアが4以上の被験者）を対象とした、ベースラインからのPOEM合計スコアが4以上改善した被験者の割合を表 2.7.6.3-8に示した。

投与開始16週後のPOEM合計スコア4以上改善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86.7%（39/45例）及び41.9%（18/43例）であった。プラセボ群との割合の差（両側95%CI）は44.8%（27.0%～62.6%）であり、nemolizumab群で統計学的に有意に高かった（$P < 0.0001$）。

POEM合計スコア4以上改善を達成した被験者の割合は、投与開始4週後以降、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で高かった。

表 2.7.6.3-8 ベースラインからのPOEM合計スコアが4以上改善した被験者の割合（FAS）
（ベースラインのPOEM合計スコアが4以上の被験者）

Treatment / Visit	Total	n (%)	n of Imp. [a]	Comparison to Placebo: Percent Difference	95% CI [b] Lower	95% CI [b] Upper	p-value [c]
Nemolizumab (N=45)							
Week 4	45	37 (82.2)	0	47.3	29.2	65.4	<0.0001
Week 8	45	32 (71.1)	0	19.9	0.0	39.9	0.0795
Week 16	45	39 (86.7)	0	44.8	27.0	62.6	<0.0001
Placebo (N=43)							
Week 4	43	15 (34.9)	0	-	-	-	-
Week 8	43	22 (51.2)	0	-	-	-	-
Week 16	43	18 (41.9)	0	-	-	-	-

Missing data were imputed as non-response.
Percentages are based on total subjects in each visit.
[a] Number of imputed values.
[b] Normal approximations confidence interval.
[c] Fisher's exact test.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_2_2_6_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 15:41:11

CI：Confidence interval、FAS：Full analysis set 、POEM：Patient-oriented eczema measure
5.3.5.1-1 表 11-6から引用

2.7.6.3.2.3.3 その他の評価項目

(1) 各評価項目の経時推移

各評価項目（要約統計量）の経時推移を、かゆみスコアは5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.1.1、BSAは5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.3.1、CDLQIは5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.4.1、POEMは5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.5.1、DFIは5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.6.1、そう痒NRSは5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.7.1、EASIは5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.8.1に、かゆみスコア、BSA、CDLQI、POEM及びDFIの変化量の経時推移をそれぞれ5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.1.2、5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.3.2、5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.4.2、5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.5.2及び5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.6.2に、そう痒NRS及びEASIの変化率の経時推移をそれぞれ5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.7.2及び5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.8.2に示した。

また、各評価項目（連続変数）（平均値）の投与開始16週後からFUまでの経時推移を表2.7.6.3-9に示した。なお、FUとして投与開始72週後（FU1）及び投与開始76週後（FU2）のデータがある場合、投与開始76週後（FU2）のデータを記載した。

ベースラインからのかゆみスコアの変化量、BSAの変化量、CDLQI（合計）の変化量、POEM（合計）の変化量、DFI（合計）の変化量、そう痒NRSの変化率及びEASI変化率のいずれの評価項目も、nemolizumab群では投与開始16週後以降投与開始68週後まで継続して改善が認められ、投与開始68週後以降のFU期間も各スコアはほとんど変化せず、効果が持続した。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始16週後にnemolizumabを投与開始以降から、いずれの評価項目も、投与開始68週後まで継続した改善が認められ、投与開始68週後以降のFU期間も各スコアはほとんど変化せず、効果が持続した。

sIGAの重症度別の集計について、ベースラインでは、両群ともsIGAスコアが「0（症状なし）」又は「1（ほぼ症状なし）」の被験者はいなかった。投与開始16週後のsIGAスコアが「0（症状なし）」又は「1（ほぼ症状なし）」の被験者の割合は、nemolizumab群が24.4%（11/45例）、プラセボ/nemolizumab群が13.6%（6/44例）、投与開始44週後ではそれぞれ29.5%（13/44例）及び38.1%（16/42例）、投与開始68週後ではそれぞれ34.9%（15/43例）及び52.5%（21/40例）、FUではそれぞれ34.9%（15/43例）及び34.1%（14/41例）であった。両群ともに投与開始16週後以降投与開始68週後まで継続してsIGAの改善が認められた。投与開始68週後では、nemolizumab群と比較して、プラセボ/nemolizumab群で割合が高かったが、FU期間は両群とも同様の割合であり、効果の持続が確認された（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.2.2）。

痒疹数のカテゴリ別集計について、ベースラインで痒疹数が9個以下の割合はnemolizumab群が48.9%（22/45例）、プラセボ/nemolizumab群が52.3%（23/44例）であった。投与開始16週後にはそれぞれ62.2%（28/45例）及び54.5%（24/44例）、投与開始44週後にはそれぞれ79.5%（35/44例）及び95.2%（40/42例）、投与開始68週後にはそれぞれ90.7%（39/43例）及び97.5%（39/40例）、FUにはそれぞれ86.0%（37/43例）及び85.4%（35/41例）であった。両群ともに投与開始16週後以降投与開始68週後まで継続して痒疹数は減少し、投与開始68週後以降のFU期間も痒疹数はほとんど変化せず、効果が持続した（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.2.5）。

表 2.7.6.3-9 各評価項目（連続変数）（平均値）の投与開始16週後、32週後、44週後、68週後及びFUでの経時推移（FAS）

評価項目	投与群	BL スコア	変化量／変化率					参考
			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68週後	FU[a]	
ベースラインからのかゆみスコアの変化量	nemolizumab群（N=45）	3.19	–1.37	–1.60	–1.70	–1.80	–1.67	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.1.1
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	3.04	–0.54	–1.38	–1.49	–1.78	–1.55	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.1.2
ベースラインからのBSAの変化量	nemolizumab群（N=45）	42.1	–14.3	–21.0	–23.7	–28.2	–27.1	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.3.1
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	36.6	–14.1	–21.8	–25.3	–27.7	–23.1	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.3.2
ベースラインからのCDLQI（合計）の変化量	nemolizumab群（N=45）	8.1	–5.7	–5.9	–6.3	–6.5	–5.8	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.4.1
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	8.5	–3.2	–5.4	–6.2	–6.6	–5.9	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.4.2
ベースラインからのPOEM（合計）の変化量	nemolizumab群（N=45）	16.8	–9.6	–9.6	–10.6	–11.9	–9.4	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.5.1
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	16.6	–2.3	–9.1	–11.1	–10.3	–7.9	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.5.2
ベースラインからのDFI（合計）の変化量	nemolizumab群（N=45）	8.2	–4.4	–5.2	–5.5	–6.5	–5.4	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.6.1
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	8.7	–2.8	–5.1	–5.7	–6.5	–6.1	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.6.2
ベースラインからのそう痒NRSの変化率	nemolizumab群（N=45）	6.65	–50.30	–60.46	–63.46	–65.94	–60.44	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.7.1
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	6.67	–19.99	–47.98	–52.77	–60.91	–57.33	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.7.2
ベースラインからのEASI（合計）の変化率	nemolizumab群（N=45）	19.784	–52.81	–61.84	–68.30	–77.06	–67.21	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.8.1
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	16.214	–41.08	–67.99	–75.43	–79.48	–67.79	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.1.8.2

BL : Baseline、BSA : Body surface area、CDLQI : Children's dermatology life quality index、DFI : Dermatitis family impact、EASI : Eczema area and severity index、FAS : Full analysis set、FU : Follow up、NRS : Numerical rating scale、POEM : Patient-oriented eczema measure

a : 投与開始72週後（FU1）及び投与開始76週後（FU2）のデータがある場合、投与開始76週後（FU2）のデータを採用

5.3.5.1-1 表 11-7から引用

(2) 各評価項目の改善割合

投与開始日から投与開始16週後までの各評価項目の基準を達成した被験者の割合について、かゆみスコア1以下を達成した被験者の割合は表 2.7.6.3-5、ベースラインからのPOEM合計スコアが4以上改善した被験者の割合は表 2.7.6.3-8に示した。

投与開始16週後からFUまでの各評価項目の基準を達成した被験者の割合を表 2.7.6.3-10に示した。

1) ベースラインからそう痒NRS改善率が50%、75%、90%を達成した被験者の割合

投与開始16週後のそう痒NRS改善率が50%、75%、90%を達成した被験者の割合の群間差はそれぞれ、35.2%、20.0%、4.4%であり、そう痒NRS改善率が90%を達成した被験者の割合を除き、プラセボ群よりnemolizumab群の方が統計学的に有意に高かった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.2.1～5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.2.3）。

また、nemolizumab群では、投与開始16週後以降投与開始68週後まで、そう痒NRS改善率を達成した被験者の割合は、いずれも経時的に増加した。FU期間では、そう痒NRS改善率が50%又は75%を達成した被験者の割合は、投与開始68週後からわずかに減少し、そう痒NRS改善率が90%を達成した被験者の割合は、投与開始68週後と同程度であった。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始16週後にnemolizumabを投与開始以降、そう痒NRS改善率を達成した被験者の割合は、いずれも投与開始68週後まで経時的に増加した。FU期間では、いずれも投与開始68週後と同程度であり、両群ともにnemolizumab投与終了後も効果が持続した。

2) ベースラインからそう痒NRSが4以上改善した被験者の割合

投与開始16週後のそう痒NRSがベースラインから4以上改善した被験者の割合の群間差は35.0%であり、プラセボ群よりnemolizumab群の方が統計学的に有意に高かった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.2.4）。

また、nemolizumab群では、投与開始16週後以降投与開始68週後まで、そう痒NRSが4以上改善した被験者の割合は経時的に増加し、FU期間では、投与開始68週後からわずかに減少した。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始16週後にnemolizumabを投与開始以降、そう痒NRSが4以上改善した被験者の割合は、投与開始68週後まで経時的に増加した。FU期間では、投与開始68週後と同程度であり、両群ともにnemolizumab投与終了後も効果が持続した。

3) そう痒NRSが3未満を達成した被験者の割合

投与開始16週後のそう痒NRSが3未満を達成した被験者の割合の群間差は37.5%であり、プラセボ群よりnemolizumab群の方が統計学的に有意に高かった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.2.5）。

また、nemolizumab群では、投与開始16週後以降投与開始68週後まで、そう痒NRSが3未満を達成した被験者の割合は経時的に増加し、FU期間では、投与開始68週後と同程度であった。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始16週後にnemolizumabを投与開始以降、そう痒NRSが3未満を達成した被験者の割合は、投与開始68週後まで経時的に増加した。FU期間では、投与開始68週後からわずかに減少し、両群ともにnemolizumab投与終了後も

効果が持続した。

4) ベースラインからEASI改善率が50%、75%、90%を達成した被験者の割合

投与開始16週後のEASI改善率が50%、75%、90%を達成した被験者の割合の群間差はそれぞれ、5.5%、10.7%、–0.2%であったが、いずれも群間で統計学的な有意差はみられなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.3.1～5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.3.3）。

また、nemolizumab群では、投与開始16週後以降投与開始68週後まで、EASI改善率を達成した被験者の割合は、いずれも経時的に増加した。FU期間では、EASI改善率が50%又は75%を達成した被験者の割合は、投与開始68週後からわずかに減少し、EASI改善率が90%を達成した被験者の割合は、投与開始68週後と同程度であった。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始16週後にnemolizumabを投与開始以降、EASI改善率を達成した被験者の割合は、いずれも投与開始68週後まで経時的に増加した。FU期間では、EASI改善率が50%又は75%を達成した被験者の割合は、投与開始68週後から減少し、EASI改善率が90%を達成した被験者の割合は、投与開始68週後と同程度であり、両群ともにnemolizumab投与終了後も効果が持続した。

5) ベースラインからsIGAが2段階改善かつ1以下を達成した被験者の割合

投与開始16週後のsIGAが2段階改善かつ1以下を達成した被験者の割合の群間差は8.7%であったが、統計学的な有意差はみられなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.4）。

また、nemolizumab群では、投与開始16週後（17.8%［8/45例］）以降投与開始68週後（26.7%［12/45例］）まで、sIGAが2段階改善かつ1以下を達成した被験者の割合は経時的に増加し、FU期間（26.7%［12/45例］）は、投与開始68週後と同程度であった。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始16週後（9.1%［4/44例］）にnemolizumabを投与開始以降、sIGAが2段階改善かつ1以下を達成した被験者の割合は、投与開始68週後（47.7%［21/44例］）まで経時的に増加し、FU期間（29.5%［13/44例］）は、投与開始68週後よりも減少し、nemolizumab群と同程度であった。

6) 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

投与開始16週後のCDLQIの合計スコアが2.5以上改善した被験者の割合の群間差は26.2%であり、プラセボ群よりnemolizumab群の方が統計学的に有意に高かった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.5）。

また、nemolizumab群では、投与開始16週後以降投与開始68週後まで、CDLQIの合計スコアが2.5以上改善した被験者の割合は経時的に増加し、FU期間では、投与開始68週後と同程度であった。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始16週後にnemolizumabを投与開始以降、CDLQIの合計スコアが2.5以上改善した被験者の割合は、投与開始68週後まで経時的に増加した。FU期間では、投与開始68週後と同程度であり、両群ともにnemolizumab投与終了後も効果が持続した。

7) ベースラインからPOEM合計スコアが4以上改善した被験者の割合

投与開始16週後のPOEM合計スコアが4以上改善した被験者の割合の群間差は44.8%であり、プラセボ群よりnemolizumab群の方が統計学的に有意に高かった（5.3.5.1-1 Table

14.2.3.3.6)。

また、nemolizumab群では、投与開始16週後以降投与開始68週後まで、POEM合計スコアが4以上改善した被験者の割合は経時的に増加し、FU期間では、投与開始68週後からわずかに減少した。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始16週後にnemolizumabを投与開始以降、POEM合計スコアが4以上改善した被験者の割合は、投与開始44週後まで経時的に増加した後、投与開始68週後に減少した。FU期間では、投与開始68週後と同程度であり、nemolizumab投与終了後も効果が持続した。

表 2.7.6.3-10 投与開始16週後、32週後、44週後、68週後及びFUでの各評価項目の基準を達成した被験者の割合（FAS）

評価項目	投与群	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68週後	FU[a]	参考
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	nemolizumab群（N=45）	51.1%	68.9%	71.1%	66.7%	60.0%	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.2.1
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	15.9%	38.6%	50.0%	56.8%	52.3%	
	群間差（95%CI） *P*値	35.2% (17.0%, 53.4%) 0.0007*	–	–	–	–	
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	nemolizumab群（N=45）	20.0%	24.4%	33.3%	44.4%	31.1%	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.2.2
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	0%	25.0%	25.0%	29.5%	25.0%	
	群間差（95%CI） *P*値	20.0% (8.3%, 31.7%) 0.0025*	–	–	–	–	
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	nemolizumab群（N=45）	4.4%	8.9%	11.1%	15.6%	11.1%	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.2.3
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	0%	13.6%	11.4%	11.4%	6.8%	
	群間差（95%CI） *P*値	4.4% (–1.6%, 10.5%) 0.4944*	–	–	–	–	
ベースラインからそう痒NRSが4以上改善した被験者の割合	nemolizumab群（N=43）	41.9%	58.1%	58.1%	55.8%	48.8%	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.2.4
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	6.8%	31.8%	38.6%	47.7%	47.7%	
	群間差（95%CI） *P*値	35.0% (18.5%, 51.6%) 0.0001*	–	–	–	–	
そう痒NRSが3未満を達成した被験者の割合	nemolizumab群（N=45）	51.1%	55.6%	64.4%	60.0%	60.0%	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.2.5
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	13.6%	36.4%	47.7%	50.0%	45.5%	
	群間差（95%CI） *P*値	37.5% (19.7%, 55.3%) 0.0002*	–	–	–	–	

表 2.7.6.3-10 投与開始16週後、32週後、44週後、68週後及びFUでの各評価項目の基準を達成した被験者の割合（FAS） （続き）

評価項目	投与群	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68週後	FU[a]	参考
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	nemolizumab群（N=45）	57.8%	68.9%	77.8%	82.2%	73.3%	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.3.1
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	52.3%	70.5%	81.8%	81.8%	68.2%	
	群間差（95%CI） *P*値	5.5% (–15.1%, 26.1%) 0.6723*	–	–	–	–	
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	nemolizumab群（N=45）	31.1%	57.8%	48.9%	66.7%	60.0%	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.3.2
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	20.5%	59.1%	63.6%	65.9%	54.5%	
	群間差（95%CI） *P*値	10.7% (–7.4%, 28.7%) 0.3339*	–	–	–	–	
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	nemolizumab群（N=45）	8.9%	22.2%	24.4%	37.8%	35.6%	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.3.3
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	9.1%	34.1%	40.9%	38.6%	36.4%	
	群間差（95%CI） *P*値	–0.2% (–12.1%, 11.7%) 1.0000*	–	–	–	–	
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	nemolizumab群（N=45）	17.8%	22.2%	24.4%	26.7%	26.7%	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.4
	プラセボ/nemolizumab群（N=44）	9.1%	27.3%	31.8%	47.7%	29.5%	
	群間差（95%CI） *P*値	8.7% (–5.3%, 22.7%) 0.3529*	–	–	–	–	
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	nemolizumab群（N=42）	83.3%	76.2%	81.0%	85.7%	81.0%	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.5
	プラセボ/nemolizumab群（N=42）	57.1%	78.6%	81.0%	83.3%	83.3%	
	群間差（95%CI） *P*値	26.2% (7.5%, 44.9%) 0.0161*	–	–	–	–	
ベースラインからPOEM合計スコアが4以上改善した被験者の割合	nemolizumab群（N=45）	86.7%	77.8%	80.0%	86.7%	80.0%	5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.6
	プラセボ/nemolizumab群（N=43）	41.9%	74.4%	86.0%	69.8%	67.4%	
	群間差（95%CI） *P*値	44.8% (27.0%, 62.6%) < 0.0001*	–	–	–	–	

CDLQI：Children's dermatology life quality index、CI：Confidence interval、EASI：Eczema area and severity index、FAS：Full analysis set、FU：Follow up、NRS：Numerical rating scale、POEM：Patient-oriented eczema measure、sIGA：Static investigator's global assessment

–：該当なし、*：Fisher's exact test

a：投与開始72週後（FU1）及び投与開始76週後（FU2）のデータがある場合、投与開始76週後（FU2）のデータを採用

5.3.5.1-1 表 11-8から引用

(3) TCS及びTCIの使用量

FAS（Part A/B）を対象とした、TCS及びTCIの使用量の中央値は、nemolizumab群では、登録日からランダム化日が2.01 g/day、投与開始12週後から投与開始16週後が1.61 g/dayであった。プラセボ/nemolizumab群では、それぞれ2.88 g/day、2.52 g/dayであり、両群ともPart Aでは約0.4 g/dayの減量であった。投与開始16週後以降、両群ともにTCS及びTCIが継続して使用されていた（投与開始40週後～投与開始44週後及び投与開始64週後～投与開始68週後の中央値：それぞれnemolizumab群1.48 g/day及び1.41 g/day、プラセボ/nemolizumab群1.47 g/day及び0.99 g/day）（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.4）。

(4) レスキュー治療を受けた被験者の割合

FAS（Part A）を対象とした、アトピー性皮膚炎の悪化により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）。

(5) そう痒改善と皮疹改善及びQOL改善の相関

1) そう痒改善と皮疹改善

FAS（Part A）を対象に、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）の関連性を確認した結果、かゆみスコア変化量とEASI変化率の相関は弱く（r=0.3198）、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 Figure14.2.3.6.1、5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.6.3）。

2) そう痒改善とQOL改善

FAS（Part A）を対象に、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）の関連性を確認した結果、いずれも相関は低かった（それぞれr=0.2043及びr=0.1523）（5.3.5.1-1 Figure14.2.3.6.2、5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.6.4）。

(6) そう痒改善効果の持続

FAS（Part A/B）を対象に、投与開始16週後のかゆみスコア変化量と投与開始44週後及び投与開始68週後のかゆみスコア変化量の関連性を確認した結果、いずれも中等度の相関（r=0.5690及びr=0.4775）が認められた（5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.7.1、5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.7.2）。

(7) かゆみスコアとそう痒NRSの相関

FAS（Part A/B）を対象に、ベースライン、投与開始16週後、投与開始68週後及び評価時点をプールした場合のかゆみスコアとそう痒NRSの関連性を確認した結果、ベースラインでは中等度の相関（r=0.5290）が認められた。投与開始16週後、投与開始68週後及び集計に用いた評価時点をプールした場合では、いずれも強い相関（それぞれr=0.8240、r=0.7601及びr=0.8518）が認められた（5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.8.1～5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.8.4）。

(8) DFIとその他のQOLの相関

FAS（Part A/B）を対象に、評価時点をプールした場合のDFIとQOLに対する評価項目（CDLQI及びPOEM）について、評価項目間の関連を確認するため、生値の相関を確認した。

また、DFIとCDLQI及びPOEMの改善の関連を確認するため、それぞれの変化量の相関を確認した。

DFIとCDLQIの相関（生値）、DFIとPOEMの相関（生値）は、いずれも中等度の相関（それぞれr=0.6291、r=0.5027）が認められた。また、DFIとCDLQIの相関（変化量）、DFIとPOEMの相関（変化量）も同様に、中等度の相関（それぞれr=0.6239、r=0.4998）が認められた（5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.9.1～5.3.5.1-1 Figure 14.2.3.9.4）。

(9) DFI項目ごとの結果

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Emotinal 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%、2.3%（1/43例）及び0%にまで減少し、FU期間も維持された。プラセボ/nemolizumab群では、nemolizumab群と比較して、投与開始16週後までの割合の変化は小さかったが、投与開始68週後の各項目の「Very much（ものすごく）」及び「A lot（かなり）」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）にまで減少し、FU期間も維持された（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.2.4）。患者のアトピー性皮膚炎の症状の改善に伴い、保護者のQOLが改善することが示唆された。

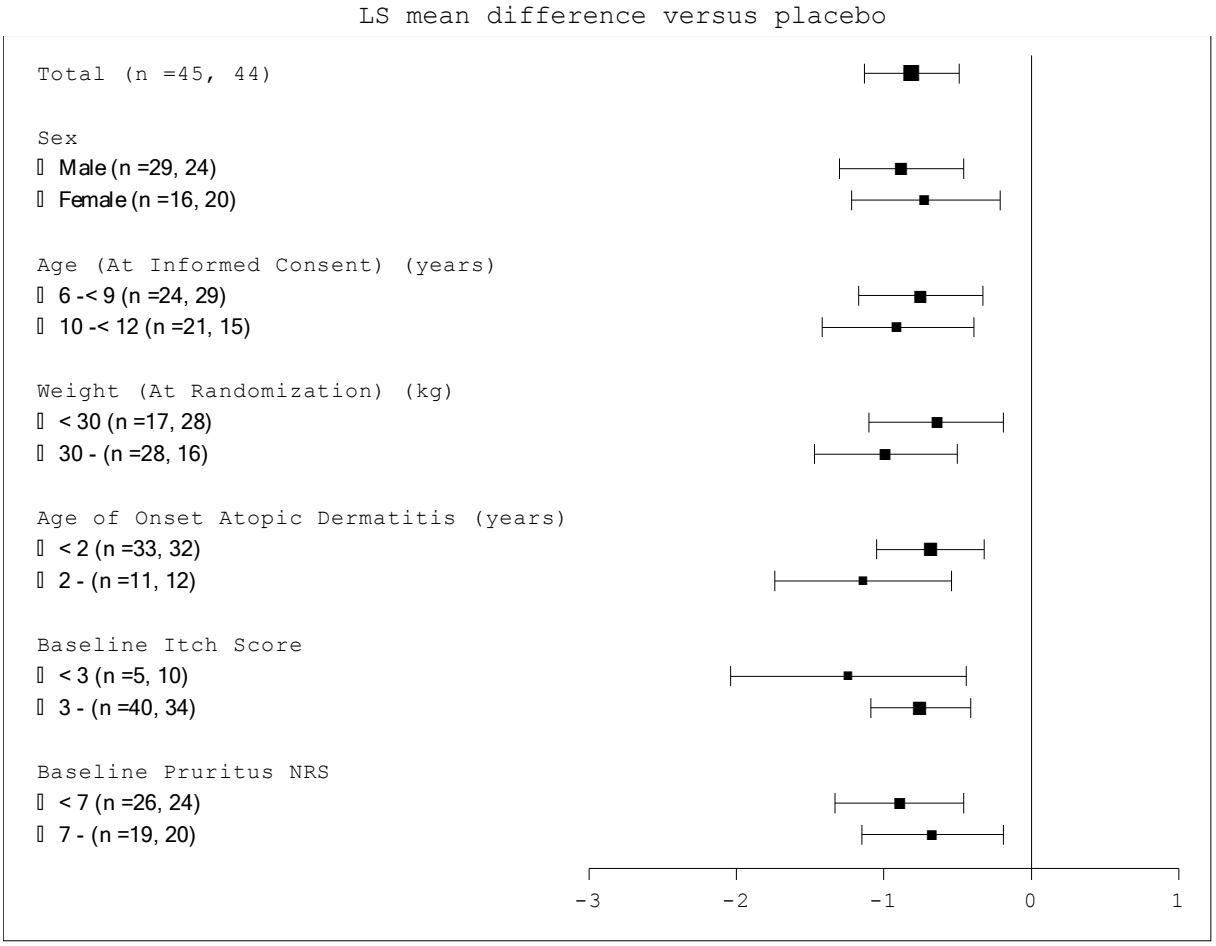
(10) 部分集団の検討

部分集団解析として、因子別（性別、年齢［同意取得日］、体重［ランダム化日］、原疾患の発症年齢、ベースラインのアトピー性皮膚炎重症度［かゆみスコア、そう痒NRS、EASI、sIGA、痒疹数、CDLQI、POEM、TARC］）に投与開始16週後のベースラインからのかゆみスコア変化量及びEASI変化率を検討した。

1) 投与開始16週後のかゆみスコア変化量

投与開始16週後のベースラインからのかゆみスコア変化量は、いずれの部分集団もnemolizumab群とプラセボ群の差の最小二乗平均値の推定値はマイナスの値を示し、かゆみスコアの改善傾向が確認された（図 2.7.6.3-4、5.3.5.1-1 Table 14.2.4.1.1）。

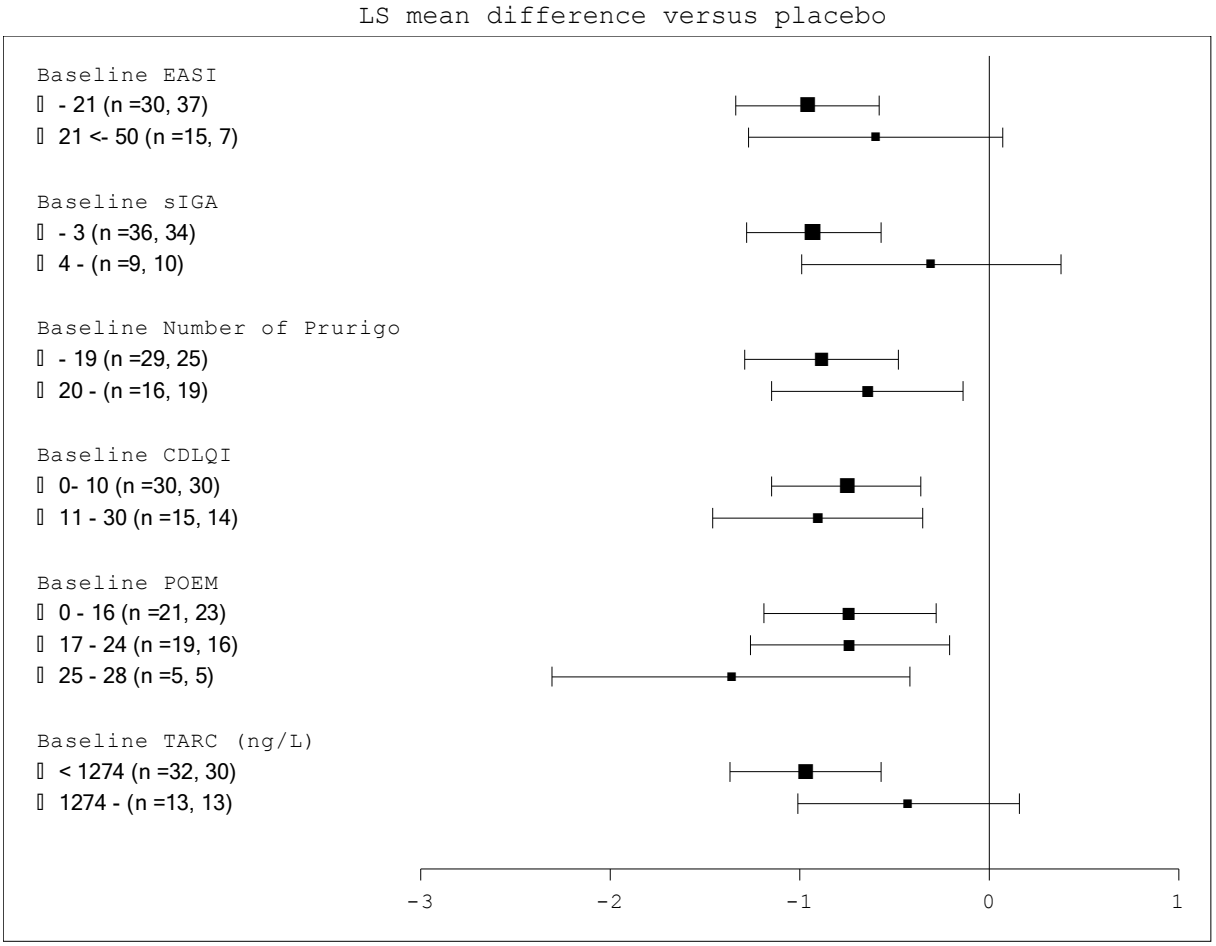
図 2.7.6.3-4 投与開始16週後のベースラインからのかゆみスコアの変化量のフォレストプロット（群間差の最小二乗平均値と両側95%CI）（ANCOVA）（LOCF）（FAS）



(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

ANCOVA:Analysis of covariance、CI:Confidense interval、FAS: Full analysis set、LOCF:Last observation carried forward、LS mean：Least square mean、NRS：Numerical rating scale

図 2.7.6.3-4 投与開始16週後のベースラインからのかゆみスコアの変化量のフォレストプロット（群間差の最小二乗平均値と両側95%CI）（ANCOVA）（LOCF）（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

ANCOVA：Analysis of covariance、CDLQI：Children's dermatology life quality index、CI：Confidense interval、EASI：Eczema area and severity index、FAS： Full analysis set、LOCF：Last observation carried forward、LS mean：Least square mean、POEM：Patient-oriented eczema measure、sIGA：Static investigator’s global assessment、TARC：Thymus and activation-regulated chemokine

5.3.5.1-1 図 11-4から引用

2) 投与開始16週後のEASI変化率

投与開始16週後のベースラインからのEASI変化率は、いくつかの部分集団で、nemolizumab群と比較して、プラセボ群で改善が大きい集団がみられたが、これらの集団の例数は少なかったことから、バラツキの範囲内の可能性があると考えた（5.3.5.1-1 Figure 14.2.4.1.4、5.3.5.1-1 Table 14.2.4.1.2）。

(11) 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係

1) 血清中nemolizumab濃度

薬物動態解析対象集団（投与開始44週後以降にnemolizumab 60 mg/bodyを投与した被験者を除く）を対象とした、血清中nemolizumab濃度の要約統計量を表 2.7.6.3-11に、血清中nemolizumab濃度の経時推移を5.3.5.1-1 Figure 14.4.1.2に示した。

投与開始4週後の血清中nemolizumab濃度の平均値（SD）は3379.7（1239.7） ng/mLであり、その後は徐々に増加し、投与開始12週後には、4840.5（2301.1） ng/mLとほぼ定常状態に達した。Nemolizumab群では、投与開始16週後が4847.1（2501.3） ng/mL、投与開始32週後が4794.6（2168.7） ng/mL、投与開始44週後が4286.8（1983.6） ng/mL及び投与開始68週後が4745.1（2409.5） ng/mLであり、投与開始12週後以降は定常状態に達した。プラセボ/nemolizumab群では、投与開始32週後が5094.9（1994.7） ng/mL、投与開始44週後が5176.3（1953.1） ng/mL及び投与開始68週後が4835.9（2207.5） ng/mLであった。

表 2.7.6.3-11 血清中nemolizumab濃度（薬物動態解析対象集団［投与開始44週後以降にnemolizumab 60 mg/bodyを投与した被験者を除く］）

Treatment Visit	n	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max	CV	Geometric Mean
Nemolizumab (N=38)										
Baseline	38	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
Week 4	38	3379.7	1239.7	1400	2610.0	3215.0	4080.0	7220	36.7	3172.6
Week 8	38	4491.8	1640.7	1290	3630.0	4315.0	5220.0	8660	36.5	4183.5
Week 12	38	4840.5	2301.1	950	3340.0	4540.0	5730.0	11900	47.5	4290.4
Week 16	38	4847.1	2501.3	1550	3120.0	4455.0	5850.0	11200	51.6	4281.9
Week 32	37	4794.6	2168.7	1260	3390.0	4230.0	5600.0	10500	45.2	4353.0
Week 44	37	4286.8	1983.6	1360	3140.0	3990.0	5290.0	9590	46.3	3842.6
Week 56	37	4455.9	1901.9	1360	3450.0	4160.0	5560.0	9300	42.7	4056.4
Week 68	37	4745.1	2409.5	430	3050.0	4330.0	5650.0	10900	50.8	4093.4
Follow Up	38	534.2	564.0	0	189.0	340.0	644.0	2160	105.6	N.C.
Placebo/Nemolizumab (N=43)										
Week 32	41	5094.9	1994.7	1880	3690.0	4550.0	5750.0	9650	39.2	4753.1
Week 44	41	5176.3	1953.1	2060	3940.0	4920.0	6280.0	9620	37.7	4822.8
Week 56	39	5189.5	2049.9	2010	3760.0	4790.0	6590.0	10400	39.5	4800.3
Week 68	39	4835.9	2207.5	879	3150.0	4280.0	6070.0	12400	45.6	4383.7
Follow Up	42	479.1	297.8	0	237.0	412.0	664.0	1340	62.1	N.C.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_4_1_1.sas Runtime: 20[redacted] 16:38:51

CV : Coefficient of variation、N.C. : Not calculated、SD : Standard deviation

5.3.5.1-1 表11-9から引用

2) 体重による薬物濃度への影響

薬物動態解析対象集団（投与開始44週後以降にnemolizumab 60 mg/bodyを投与した被験者を除く）を対象とした、ランダム化日の体重別（30.0 kg未満、30.0 kg以上）の血清中

nemolizumab濃度の要約統計量を5.3.5.1-1 Table 14.4.1.4に示した。

Nemolizumab群での体重別（30.0 kg未満、30.0 kg以上）の投与開始4週後の血清中nemolizumab濃度の平均値（SD）は、それぞれ4072.4（1334.0） ng/mL及び2819.0（825.6） ng/mL、投与開始12週後は、それぞれ6091.2（2429.4） ng/mL及び3828.1（1633.6） ng/mLと両群ともに徐々に増加し、投与開始16週後には、それぞれ5911.8（3038.4） ng/mL及び3985.2（1563.7） ng/mLであった。30 kg未満の集団は、30 kg以上の集団と比較し、血清中nemolizumab濃度が高かった。また、いずれの集団も、全体の集団と同様、投与開始12週後に定常状態に達した。

3) 薬物濃度と反応の関係

FAS（投与開始16週後のnemolizumab濃度データを有するnemolizumab群の被験者）での投与開始16週後のベースラインからのかゆみスコア変化量の平均値（SE）は、血清中nemolizumab濃度が、中央値（4130.0 ng/mL）未満の群で–1.35（0.20）、中央値以上の群で–1.39（0.19）と同程度であり、血清中nemolizumab濃度にかかわらず、かゆみスコア変化量は同程度であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.5.1）。

また、投与開始16週後のベースラインからのEASI変化率の平均値（SE）は、血清中nemolizumab濃度が中央値未満の群で–50.36%（6.12%）、中央値以上の群で–55.15%（7.70%）と同程度であり、血清中nemolizumab濃度にかかわらず、EASI変化率は同程度であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.5.2）。

2.7.6.3.2.4 安全性

2.7.6.3.2.4.1 治験薬の曝露状況

Part A/Bでは、nemolizumabの投与期間の平均値（SD）は、nemolizumab群が467.3（53.9）日及びプラセボ/nemolizumab群が352.0（48.3） 日であった（表 2.7.6.3-12）。投与開始44週後以降、nemolizumab 30 mg/bodyから60 mg/bodyに切り替えた被験者は7例であった（5.3.5.1-1 表12-10）。

表 2.7.6.3-12 Nemolizumabの投与期間（nemolizumab群は安全性解析対象集団、プラセボ/nemolizumab群は長期投与期間安全性解析対象集団）

	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]-[redacted]-[redacted] 15:58:57

SD : Standard deviation

5.3.5.1-1 表 12-1から改変

2.7.6.3.2.4.2 有害事象

(1) Part A

Part Aの有害事象の発現状況を表 2.7.6.3-13に、SOC、PTごとの有害事象の集計を表2.7.6.3-14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）であり、発現割合は同程度であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、それぞれ19.6%（9/46例）及び4.7%（2/43例）であり、nemolizumab群で高かった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

その他の重篤な有害事象の発現割合は、nemolizumab群で4.3%（2/46例）、プラセボ群で0%であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止又は減量を必要とした有害事象は認められなかった。治験薬の休薬を必要とした有害事象は、nemolizumab群のみで4.3%（2/46例）に認められ、この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は2.2%（1/46例）であった。

注目すべき有害事象の発現割合は、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）がnemolizumab群で2.2%（1/46例）、プラセボ群で0%、アトピー性皮膚炎の悪化がそれぞれ10.9%（5/46例）及び11.6%（5/43例）、アトピー性皮膚炎の悪化には該当しない浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状がそれぞれ6.5%（3/46例）及び0%、皮膚感染症がそれぞれ15.2%（7/46例）及び18.6%（8/43例）、皮膚以外の感染症がそれぞれ21.7%（10/46例）及び11.6%（5/43例）であった。喘息及び治験薬からの感染病原体感染の疑いは認められなかった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、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）がnemolizumab群で2.2%（1/46例）、プラセボ群で0%、アトピー性皮膚炎の悪化がそれぞれ2.2%（1/46例）及び0%、アトピー性皮膚炎の悪化には該当しない浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状がそれぞれ6.5%（3/46例）及び0%、皮膚感染症がそれぞれ4.3%（2/46例）及び2.3%（1/43例）であった。治験薬と関連ありの皮膚以外の感染症は認められなかった。治験薬との関連の有無にかかわらず、注目すべき有害事象の発現割合は、nemolizumab群で高かった。

表 2.7.6.3-13 有害事象の発現状況（Part A）（安全性解析対象集団）

	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

TEAE : Treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 表 12-2から引用

表 2.7.6.3-14 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A）（安全性解析対象集団）

System Organ Class 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	34 (73.9)	28 (65.1)	9 (19.6)	2 (4.7)
感染症および寄生虫症	16 (34.8)	11 (25.6)	1 (2.2)	1 (2.3)
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
毛包炎	1 (2.2)	2 (4.7)	0	0
爪囲炎	1 (2.2)	2 (4.7)	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
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)

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_3_2_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:15

PT : Preferred Term、SOC : System Organ Class、TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-14 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A）（安全性解析対象集団） （続き）

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab (N=46) n (%)	All TEAEs Placebo (N=43) n (%)	TEAEs Related to Study Drug Nemolizumab (N=46) n (%)	TEAEs Related to Study Drug Placebo (N=43) n (%)
感染症および寄生虫症 (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
口腔ヘルペス	0	1 (2.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	12 (26.1)	10 (23.3)	4 (8.7)	0
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
蕁麻疹	2 (4.3)	1 (2.3)	0	0
接触皮膚炎	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0
汗疹	2 (4.3)	0	0	0
円形脱毛症	0	1 (2.3)	0	0
黄色皮膚	1 (2.2)	0	0	0
胃腸障害	6 (13.0)	7 (16.3)	1 (2.2)	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_3_2_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:15

PT : Preferred Term、SOC : System Organ Class、TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-14 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A）（安全性解析対象集団） （続き）

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab (N=46) n (%)	All TEAEs Placebo (N=43) n (%)	TEAEs Related to Study Drug Nemolizumab (N=46) n (%)	TEAEs Related to Study Drug Placebo (N=43) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
齲歯	1 (2.2)	3 (7.0)	0	0
下痢	2 (4.3)	1 (2.3)	1 (2.2)	0
悪心	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0
腹痛	0	1 (2.3)	0	0
口角口唇炎	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0
腸炎	1 (2.2)	0	0	0
口内炎	1 (2.2)	0	0	0
嘔吐	0	1 (2.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (17.4)	3 (7.0)	0	0
節足動物刺傷	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0
ワクチン接種合併症	2 (4.3)	0	0	0
動物咬傷	0	1 (2.3)	0	0
足骨折	1 (2.2)	0	0	0
関節脱臼	1 (2.2)	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_3_2_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:15

PT : Preferred Term、SOC : System Organ Class、TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-14 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A）（安全性解析対象集団） （続き）

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs Nemolizumab (N=46) n (%)	All TEAEs Placebo (N=43) n (%)	TEAEs Related to Study Drug Nemolizumab (N=46) n (%)	TEAEs Related to Study Drug Placebo (N=43) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
口腔内損傷	0	1 (2.3)	0	0
四肢損傷	1 (2.2)	0	0	0
処置による疼痛	1 (2.2)	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (2.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (10.9)	3 (7.0)	0	0
上気道の炎症	4 (8.7)	2 (4.7)	0	0
咳嗽	1 (2.2)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.3)	0	0
鼻漏	1 (2.2)	0	0	0
神経系障害	3 (6.5)	2 (4.7)	1 (2.2)	0
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	0	3 (7.0)	0	0
発熱	0	3 (7.0)	0	0
肝胆道系障害	2 (4.3)	0	1 (2.2)	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_3_2_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:15

PT : Preferred Term、SOC : System Organ Class、TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-14 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A）（安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
肝胆道系障害 (Cont.)				
肝機能異常	2 (4.3)	0	1 (2.2)	0
臨床検査	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.3)	0	0
リンパ節症	0	1 (2.3)	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）	0	1 (2.3)	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (2.3)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (2.3)	0	0
不規則月経	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.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_3_2_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:15

PT : Preferred Term、SOC : System Organ Class、TEAE : Treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 表 12-3から引用

(2) Part A/B

Part A/Bでの有害事象の発現状況を表 2.7.6.3-15に、SOC、PTごとの有害事象の集計を表2.7.6.3-16に示した。Part A/Bでは、nemolizumab投与群及びtotal群で集計した。各群の定義は、以下を参照する。なお、nemolizumab投与群及びtotal群の結果が同様であったため、Part A/Bでは、nemolizumab投与群の結果を記載する。

- Nemolizumab投与群：Part A/Bを通して、nemolizumabを1度でも投与した集団でnemolizumab投与後に発現した有害事象を集計（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の集計

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

死亡に至った有害事象は認められなかった。

その他の重篤な有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群が3.4%（3/89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、nemolizumab投与群が1.1%（1/89例）であった。

治験薬の投与中止を必要とした有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群で1.1%（1/89例）であり、治験薬と関連ありと判定された。治験薬の休薬を必要とした有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群は4.5%（4/89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2.2%（2/89例）であった。治験薬の減量を必要とした有害事象は認められなかった。

Nemolizumab投与群の注目すべき有害事象の発現割合は、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）が4.5%（4/89例）、喘息が1.1%（1/89例）、アトピー性皮膚炎の悪化が16.9%（15/89例）、アトピー性皮膚炎の悪化には該当しない浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状が12.4%（11/89例）、皮膚感染症が37.1%（33/89例）、皮膚以外の感染症が58.4%（52/89例）であった。治験薬からの感染病原体感染の疑いは認められなかった。注目すべき有害事象の内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、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）が4.5%（4/89例）、アトピー性皮膚炎の悪化が2.2%（2/89例）、アトピー性皮膚炎の悪化には該当しない浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状が10.1%（9/89例）、皮膚感染症が5.6%（5/89例）、皮膚以外の感染症が1.1%（1/89例）であった。

表 2.7.6.3-15 有害事象の発現状況（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団）

	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]-[redacted]-[redacted] 16:00:56

TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-15 有害事象の発現状況（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （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]-[redacted]-[redacted] 16:00:56

TEAE : Treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 表 12-4から引用

表 2.7.6.3-16 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
Overall	83 (93.3)	83 (93.3)	26 (29.2)	26 (29.2)
感染症および寄生虫症	64 (71.9)	66 (74.2)	5 (5.6)	6 (6.7)
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)	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

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_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:02:40

PT：Preferred Term、SOC：System Organ Class、TEAE：Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-16 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a]	Total [b]	Nemolizumab [a]	Total [b]
System Organ Class	(N=89)	(N=89)	(N=89)	(N=89)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ウイルス性胃腸炎	2 (2.2)	2 (2.2)	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
中耳炎	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
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
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
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

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_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:40

PT：Preferred Term、SOC：System Organ Class、TEAE：Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-16 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a]	Total [b]	Nemolizumab [a]	Total [b]
System Organ Class	(N=89)	(N=89)	(N=89)	(N=89)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
蜂巣炎	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
丹毒	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
真菌感染	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
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
皮膚感染	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_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:40

PT：Preferred Term、SOC：System Organ Class、TEAE：Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-16 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
皮下組織膿瘍	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
水痘	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
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
レンサ球菌感染	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	48 (53.9)	50 (56.2)	14 (15.7)	14 (15.7)
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)

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_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:40

PT : Preferred Term、SOC : System Organ Class、TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-16 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
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)
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)
日光皮膚炎	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
円形脱毛症	0	1 (1.1)	0	0
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
特発性蕁麻疹	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_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:40

PT：Preferred Term、SOC：System Organ Class、TEAE：Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-16 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a]	Total [b]	Nemolizumab [a]	Total [b]
System Organ Class	(N=89)	(N=89)	(N=89)	(N=89)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
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
黄色皮膚	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	32 (36.0)	33 (37.1)	0	0
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
靭帯捻挫	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
足骨折	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.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:40

PT : Preferred Term、SOC : System Organ Class、TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-16 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a]	Total [b]	Nemolizumab [a]	Total [b]
System Organ Class	(N=89)	(N=89)	(N=89)	(N=89)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
挫傷	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
動物咬傷	0	1 (1.1)	0	0
第２度熱傷	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
凍瘡	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
損傷	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
関節脱臼	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
ストレス骨折	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
口腔内損傷	0	1 (1.1)	0	0
顔面損傷	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
四肢損傷	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
処置による疼痛	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
胃腸障害	21 (23.6)	25 (28.1)	1 (1.1)	1 (1.1)

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_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:40

PT : Preferred Term、SOC : System Organ Class、TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-16 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a]	Total [b]	Nemolizumab [a]	Total [b]
System Organ Class	(N=89)	(N=89)	(N=89)	(N=89)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
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
便秘	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
口内炎	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
嘔吐	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)
歯肉痛	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
口唇腫脹	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
歯痛	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_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:40

PT：Preferred Term、SOC：System Organ Class、TEAE：Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-16 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a]	Total [b]	Nemolizumab [a]	Total [b]
System Organ Class	(N=89)	(N=89)	(N=89)	(N=89)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
肛門出血	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (22.5)	22 (24.7)	0	0
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
口腔咽頭痛	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
喘息	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
鼻漏	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
肥厚性鼻炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
神経系障害	11 (12.4)	11 (12.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
頭痛	10 (11.2)	11 (12.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
起立不耐性	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_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:40

PT : Preferred Term、SOC : System Organ Class、TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-16 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
臨床検査	8 (9.0)	9 (10.1)	4 (4.5)	5 (5.6)
ケモカイン増加	3 (3.4)	3 (3.4)	3 (3.4)	3 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1)	2 (2.2)	0	1 (1.1)
検査	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
血中クレアチニン増加	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (5.6)	8 (9.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
発熱	3 (3.4)	6 (6.7)	0	0
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)

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_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:40

PT：Preferred Term、SOC：System Organ Class、TEAE：Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-16 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)				
注射部位反応	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
ワクチン接種部位反応	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
免疫系障害	6 (6.7)	6 (6.7)	0	0
食物アレルギー	4 (4.5)	4 (4.5)	0	0
季節性アレルギー	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
口腔アレルギー症候群	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
眼障害	5 (5.6)	5 (5.6)	1 (1.1)	1 (1.1)
アレルギー性結膜炎	3 (3.4)	3 (3.4)	0	0
眼瞼浮腫	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
乱視	1 (1.1)	1 (1.1)	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）	4 (4.5)	5 (5.6)	0	0
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_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:40

PT : Preferred Term、SOC : System Organ Class、TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-16 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (Cont.)				
化膿性肉芽腫	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.1)	2 (2.2)	0	0
リンパ節炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
リンパ節症	0	1 (1.1)	0	0
肝胆道系障害	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
肝機能異常	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
代謝および栄養障害	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
肥満	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	2 (2.2)	0	0
月経困難症	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
不規則月経	0	1 (1.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	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_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:02:40

PT : Preferred Term、SOC : System Organ Class、TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-16 SOC、PTごとの有害事象の集計（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a]	Total [b]	Nemolizumab [a]	Total [b]
System Organ Class	(N=89)	(N=89)	(N=89)	(N=89)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
背部痛	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_3_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:02:40

PT : Preferred Term、SOC : System Organ Class、TEAE : Treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 表 12-5から引用

2.7.6.3.2.4.3 比較的よくみられる有害事象

本治験では、いずれかの投与群でPTの発現例が3例以上の有害事象を比較的よくみられる有害事象とした。

(1) Part A

比較的よくみられる有害事象を表 2.7.6.3-17に示した。比較的よくみられる有害事象の内、nemolizumab群で3例以上にみられた有害事象は、アトピー性皮膚炎（nemolizumab群10.9%［5/46例］、プラセボ群11.6%［5/43例］［以下同順］）、上気道の炎症（8.7%［4/46例］、4.7%［2/43例］）、膿痂疹（6.5%［3/46例］、7.0%［3/43例］）、上咽頭炎（6.5%［3/46例］、7.0%［3/43例］）、紅斑（6.5%［3/46例］、2.3%［1/43例］）及び頭痛（6.5%［3/46例］、4.7%［2/43例］）であった。Nemolizumab群で3例以上にみられた有害事象の内、最も多くみられた治験薬と関連ありの有害事象は紅斑（6.5%［3/46例］及び0%）であった。

表 2.7.6.3-17 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現例が3例以上）（Part A）（安全性解析対象集団）

	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				

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]-[redacted]-[redacted] 16:03:58

PT : Preferred Term、TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-17 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現例が3例以上）（Part A）（安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)	Nemolizumab (N=46) n (%)	Placebo (N=43) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)				
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]-[redacted]-[redacted] 16:03:58

PT : Preferred Term、TEAE : Treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 表 12-6から引用

(2) Part A/B

比較的よくみられる有害事象を表 2.7.6.3-18に示した。Nemolizumab投与群で発現例が3例以上の有害事象は、上咽頭炎が25.8%（23/89例）、COVID-19が23.6%（21/89例）、アトピー性皮膚炎及びざ瘡が各16.9%（15/89例）、膿痂疹が15.7%（14/89例）、蕁麻疹及びワクチン接種合併症が各12.4%（11/89例）、上気道の炎症及び頭痛が各11.2%（10/89例）、胃腸炎、紅斑及び節足動物刺傷が各7.9%（7/89例）、毛包炎及び齲歯が各6.7%（6/89例）、接触皮膚炎、汗疹及びアレルギー性鼻炎が各5.6%（5/89例）、咽頭炎、靭帯捻挫及び食物アレルギーが各4.5%（4/89例）、爪囲炎、麦粒腫、湿疹、創傷、皮膚擦過傷、腸炎、咳嗽、ケモカイン増加（TARC増加）、発熱、アレルギー性結膜炎及び皮膚乳頭腫が各3.4%（3/89例）であった。Nemolizumab投与群で発現例数が3例以上の治験薬と関連ありの有害事象は、紅斑が7.9%（7/89例）、ケモカイン増加（TARC増加）が3.4%（3/89例）であった。

表 2.7.6.3-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現例が3例以上）（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a]	Total [b]	Nemolizumab [a]	Total [b]
System Organ Class	(N=89)	(N=89)	(N=89)	(N=89)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	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)	0	0
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)

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]-[redacted]-[redacted] 16:04:25

PT：Preferred Term、TEAE：Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現例が3例以上）（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
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

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]-[redacted]-[redacted] 16:04:25

PT：Preferred Term、TEAE：Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現例が3例以上）（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a]	Total [b]	Nemolizumab [a]	Total [b]
System Organ Class	(N=89)	(N=89)	(N=89)	(N=89)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
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
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

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]-[redacted]-[redacted] 16:04:25

PT：Preferred Term、TEAE：Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現例が3例以上）（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
System Organ Class Preferred Term	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)	Nemolizumab [a] (N=89) n (%)	Total [b] (N=89) n (%)
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）				

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]-[redacted]-[redacted] 16:04:25

PT : Preferred Term、TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現例が3例以上）（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab [a]	Total [b]	Nemolizumab [a]	Total [b]
System Organ Class	(N=89)	(N=89)	(N=89)	(N=89)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (Cont.)				
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

PT : Preferred Term、TEAE : Treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 表 12-7から引用

2.7.6.3.2.4.4 有害事象の分析

(1) 重症度別の有害事象

1) Part A

Part A中に、高度の有害事象は発現しなかった。Nemolizumab群では中等度が10.9%（5/46例）、軽度が71.7%（33/46例）、プラセボ群ではそれぞれ11.6%（5/43例）及び60.5%（26/43例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の重症度は、nemolizumab群では中等度が2.2%（1/46例）、軽度が17.4%（8/46例）、プラセボ群ではそれぞれ0%及び4.7%（2/43例）であった。Nemolizumab群で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4.3%（2/46例）、虫垂炎、足骨折、膿痂疹及び術後創感染各2.2%（1/46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2.2%（1/46例）であった。プラセボ群で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7.0%（3/43例）、齲歯、下痢及び蕁麻疹各2.3%（1/43例）であり、いずれも治験薬との関連は否定された（表 2.7.6.3-13、5.3.5.1-1 Table 14.3.1.4.4.1）。

2) Part A/B

Part A/Bで、高度の有害事象は発現しなかった。Nemolizumab投与群では中等度が27.0%（24/89例）、軽度が91.0%（81/89例）であった。Nemolizumab投与群で治験薬と関連ありの有害事象の重症度は、中等度が5.6%（5/89例）、軽度が25.8%（23/89例）であった。中等度の有害事象の内訳は、アトピー性皮膚炎及びCOVID-19が各4.5%（4/89例）、紅斑及び膿痂疹が各3.4%（3/89例）、足骨折が2.2%（2/89例）、虫垂炎、喘息、貨幣状湿疹、食物アレルギー、ウイルス性胃腸炎、損傷、上咽頭炎、丘疹、術後創感染、日光皮膚炎、ストレス骨折、ワクチン接種合併症、皮膚細菌感染、マラセチア感染及び肥厚性鼻炎が各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、紅斑が3.4%（3/89例）、アトピー性皮膚炎、膿痂疹、貨幣状湿疹及び丘疹が各1.1%（1/89例）であった（表 2.7.6.3-15、5.3.5.1-1 Table 14.3.1.4.4.2）。

(2) 発現時期別の有害事象

1) Part A

Part Aの時期別（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）の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。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、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日目以前で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4.3%（2/46例）に認められた。いずれも57日目以降84日目以前に発現しており、治験薬とは関連なしであった。

治験薬の投与中止又は減量を必要とした有害事象は認められなかった。治験薬の休薬を必要とした治験薬と関連ありの有害事象は、nemolizumab群で初回投与日以降28日以前に認められた1例のみであった。

注目すべき有害事象の発現割合は、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）が、nemolizumab群では、それぞれ2.2%（1/46例）、0%、0%、0%であり、治験薬と関連ありであった。プラセボ群では、いずれも0%であった。アトピー性皮膚炎の悪化は、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。この内、nemolizumab群で57日目以降84日目以前の1例が治験薬と関連ありであった。アトピー性皮膚炎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は、nemolizumab群では、それぞれ4.3%（2/46例）、0%、2.2%（1/46例）、0%であり、いずれも治験薬と関連ありであった。プラセボ群では、いずれも0%であった。皮膚感染症は、nemolizumab群では、それぞれ4.3%（2/46例）、4.3%（2/46例）、4.3%（2/46例）、2.2%（1/46例）、プラセボ群では、それぞれ4.7%（2/43例）、4.7%（2/43例）、9.3%（4/43例）、4.7%（2/43例）であった。この内、nemolizumab群では、初回投与日以降28日目以前及び85日目以降112日目以前の各1例、プラセボ群では、29日目以降56日目以前の1例が治験薬と関連ありであった。皮膚以外の感染症は、nemolizumab群では、それぞれ8.7%（4/46例）、4.3%（2/46例）、4.3%（2/46例）、6.5%（3/46例）であり、すべて治験薬と関連なしであった。プラセボ群では、それぞれ2.3%（1/43例）、0%、4.7%（2/43例）、4.7%（2/43例）であった。いずれの注目すべき有害事象も、両群ともに各時期で発現割合は同程度であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.6.1.1.3、表 2.7.6.3-19）。

表 2.7.6.3-19 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（Part A）（安全性解析対象集団）

	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]-[redacted]-[redacted] 16:15:13

TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-19 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（Part A）（安全性解析対象集団） （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

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]-[redacted]-[redacted] 16:15:13

TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-19 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（Part A）（安全性解析対象集団） （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]-[redacted]-[redacted] 16:15:13

TEAE : Treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 表 12-8から引用

2) Part A/B

Nemolizumab投与群のPart A/Bでの時期別（初回投与日以降85日目以前、86日目以降169日目以前、170日目以降253日目以前、254日目以降337日目以前、338日目以降421日目以前、422日目以降、FU期間）の有害事象の発現割合は、初回投与日以降85日目以前が52.8%（47/89例）、86日目以降169日目以前が56.8%（50/88例）、170日目以降253日目以前が58.6%（51/87例）、254日目以降337日目以前が48.3%（42/87例）、338日目以降421日目以前が40.5%（34/84例）、422日目以降が26.7%（12/45例）、FU期間が32.2%（28/87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16.9%（15/89例）、5.7%（5/88例）、10.3%（9/87例）、4.6%（4/87例）、0%、2.2%（1/45例）、1.1%（1/87例）であり、初回投与日以降85日目以前が最も高かった。

Nemolizumab投与群の重篤な有害事象は、初回投与日以降85日目以前に2.2%（2/89例）、86日目以降169日目以前に1.1%（1/88例）、422日目以降に2.2%（1/45例）認められ、この内、422日目以降の1例が治験薬と関連ありであった。

Nemolizumab投与群の治験薬の投与中止を必要とした有害事象は、170日目以降253日目以前に1.1%（1/87例）認められ、治験薬とは関連ありであった。Nemolizumab投与群の治験薬の休薬を必要とした有害事象は、初回投与日以降85日目以前に4.5%（4/89例）認められ、2例が治験薬と関連ありであった。治験薬の減量を必要とした有害事象は認められなかった。

Nemolizumab投与群の注目すべき有害事象の発現割合は、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）が、初回投与日以降85日目以前が3.4%（3/89例）、86日目以降169日目以前が1.1%（1/88例）、170日目以降253日目以前が2.3%（2/87例）、254日目以降337日目以前が1.1%（1/87例）であり、いずれも治験薬と関連ありであった。喘息は、422日目以降が2.2%（1/45例）であり、治験薬とは関連なしであった。アトピー性皮膚炎の悪化は、初回投与日以降85日目以前が5.6%（5/89例）、86日目以降169日目以前が5.7%（5/88例）、170日目以降253日目以前が2.3%（2/87例）、254日目以降337日目以前が2.3%（2/87例）、338日目以降421日目以前が1.2%（1/84例）、422日目以降が2.2%（1/45例）、FU期間が1.1%（1/87例）であった。この内、初回投与日以降85日目以前及び86日目以降169日目以前の各1例が治験薬と関連ありであった。アトピー性皮膚炎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は、初回投与日以降85日目以前が6.7%（6/89例）、86日目以降169日目以前が2.3%（2/88例）、170日目以降253日目以前が4.6%（4/87例）であった。この内、初回投与日以降85日目以前の6例、170日目以降253日目以前の3例が治験薬と関連ありであった。皮膚感染症は、初回投与日以降85日目以前が12.4%（11/89例）、86日目以降169日目以前が14.8%（13/88例）、170日目以降253日目以前が11.5%（10/87例）、254日目以降337日目以前が6.9%（6/87例）、338日目以降421日目以前が8.3%（7/84例）、422日目以降が11.1%（5/45例）、FU期間が6.9%（6/87例）であった。この内、初回投与日以降85日目以前の3例、170日目以降253日目以前、254日目以降337日目以前及び422日目以降の各1例が治験薬と関連ありであった。皮膚以外の感染症は、初回投与日以降85日目以前が15.7%（14/89例）、86日目以降169日目以前が13.6%（12/88例）、170日目以降253日目以前が19.5%（17/87例）、254日目以降337日目以前が14.9%（13/87例）、338日目以降421日目以前が13.1%（11/84例）、422日目以降が4.4%（2/45例）、FU期間が16.1%（14/87例）であった。この内、254日目以降337日目以前の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発現割合は、時期別でほぼ一定であった。また、nemolizumab投与群でみられた注目すべき有害事象はいずれも、ほとんどが253日目以前にみられた（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.6.1.2.3、表 2.7.6.3-20）。

表 2.7.6.3-20 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団）

	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 (%)
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.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_6_1_2_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:17:33

FU：Follow up、TEAE：Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-20 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （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.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_6_1_2_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:17:33

FU : Follow up、TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-20 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （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.

Study ID: M525101-04 Program ID: table14_3_1_6_1_2_4.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:17:33

FU : Follow up、TEAE : Treatment emergent adverse event

表 2.7.6.3-20 時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（Part A/B）（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （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]-[redacted]-[redacted] 16:17:34

FU : Follow up、TEAE : Treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 表 12-9から引用

(3) 60 mg/bodyに切り替えた被験者における有害事象の発現状況

投与開始44週後（Visit 14）の時点で13歳以上かつ治験薬投与日の体重が30.0 kg以上の場合、投与開始44週後以降、nemolizumab 60 mg/bodyを最大6回投与した。Nemolizumab 60 mg/bodyに切り替えた被験者は89例中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例に9件認められ、内訳は、COVID-19及び靭帯捻挫（各2件）、ざ瘡、外耳炎、汗疹、膿痂疹、ワクチン接種合併症（各1件）であり、いずれも治験薬と関連なしであった（表 2.7.6.3-21）。なお、これらの被験者のかゆみスコアは、nemolizumab 60 mg/body投与後も維持又は改善がみられ（5.3.5.1-1 Figure14.3.1.7.8.2）、血清中nemolizumab濃度は、nemolizumab 60 mg/body投与後に上昇した（表 2.7.6.3-21）。

表 2.7.6.3-21 60 mg/bodyに切り替えた被験者における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団）

被験者識別コード	血清中nemolizumab濃度（ng/mL）			投与開始44週後以前に発現した有害事象（投与開始日からの日数、重症度、転帰、治験薬との因果関係）	投与開始44週後以降に発現した有害事象（投与開始日からの日数、nemolizumab 60 mg/body切替え日からの日数、重症度、転帰、治験薬との因果関係）
	投与開始44週後	投与開始56週後	投与開始68週後		
[redacted]	2210	4090	－	ワクチン接種合併症（100日目、軽度、回復、関連なし） ワクチン接種合併症（121日目、軽度、回復、関連なし）	なし
[redacted]	4540	8410	8750	処置による疼痛（40日目、軽度、回復、関連なし） 上咽頭炎（153日目、軽度、回復、関連なし） 月経困難症（206日目、軽度、回復、関連なし） 挫傷（250日目、軽度、回復、関連なし） 皮膚擦過傷（250日目、軽度、回復、関連なし）	ざ瘡（307日目、6日目、軽度、軽快、関連なし） 外耳炎（463日目、162日目、軽度、回復、関連なし） COVID-19（473日目、172日目、中等度、回復、関連なし）
[redacted]	3520	6830	6990	悪心（92日目、軽度、回復、関連なし） 頭痛（92日目、軽度、回復、関連なし）	なし
[redacted]	4370	6200	8380	関節脱臼（78日目、軽度、回復、関連なし） ワクチン接種合併症（150日目、軽度、回復、関連なし） 眼瞼浮腫（207日目、軽度、回復、関連なし） 靭帯捻挫（235日目、軽度、回復、関連なし） 挫傷（235日目、軽度、回復、関連なし）	靭帯捻挫（396日目、95日目、軽度、回復、関連なし） 靭帯捻挫（441日目、140日目、軽度、回復、関連なし）
[redacted]	2840	7600	4190	汗疹（46日目、軽度、回復、関連なし） アレルギー性結膜炎（127日目、軽度、回復、関連なし） ざ瘡（136日目、軽度、未回復、関連なし） ワクチン接種合併症（176日目、軽度、回復、関連なし） 眼瞼浮腫（233日目、軽度、回復、関連あり） 蕁麻疹（233日目、軽度、回復、関連あり）	COVID-19（319日目、4日目、中等度、回復、関連なし） 汗疹（440日目、125日目、軽度、回復、関連なし）
[redacted]	2220	4590	3300	創傷（–24日目、中等度、回復、関連なし） ウイルス性発疹（133日目、軽度、未回復、関連なし） ワクチン接種合併症（171日目、軽度、回復、関連なし） ざ瘡（243日目、軽度、未回復、関連なし）	なし

表 2.7.6.3-21 60 mg/bodyに切り替えた被験者における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団） （続き）

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

－：未測定

5.3.5.1-1 表 12-10から引用

(4) 人口統計学的及び他の基準値の特性別の有害事象

1) 性別

a) Part A

有害事象の発現割合は、両群とも男女間で同程度（nemolizumab群：男性73.3%［22/30例］及び女性75.0%［12/16例］［以下同順］、プラセボ群：69.6%［16/23例］及び60.0%［12/20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も、両群とも男女間で同程度（nemolizumab群：16.7%［5/30例］及び25.0%［4/16例］、プラセボ群：4.3%［1/23例］及び5.0%（1/20例］）であった。

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］、10.0%［2/20例］）が男性で高かった。治験薬と関連ありの重要な有害事象の発現割合は、両群ともに男女間で同程度であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.1.1）。

b) Part A/B

Nemolizumab投与群の有害事象の発現割合は、男女間で同程度（男性94.3%［50/53例］及び女性91.7%［33/36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も、男女間で同程度（26.4%［14/53例］及び33.3%［12/36例］）であった。

重要な有害事象の発現割合は、nemolizumab投与群ではアトピー性皮膚炎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］）並びに皮膚感染症（45.3%［24/53例］及び25.0%［9/36例］）が男性で高かった。治験薬と関連ありの重要な有害事象の発現割合は、アトピー性皮膚炎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%）が男性で高かった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.1.2）。

2) 年齢別

a) Part A

有害事象の発現割合は、nemolizumab群では6歳以上9歳以下が76.0%（19/25例）、10歳以上12歳以下が71.4%（15/21例）（以下同順）、プラセボ群では71.4%（20/28例）及び53.3%（8/15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）であった。有害事象の発現割合は、nemolizumab群では年齢別で差は認められず、プラセボ群では6歳以上9歳以下で高かった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、両群ともに年齢別で差は認められなかった。

重要な有害事象の発現割合は、nemolizumab群ではアトピー性皮膚炎の悪化（16.0%［4/25例］及び4.8%［1/21例］）並びに皮膚感染症（28.0%［7/25例］及び0%）が、6歳以上9歳以下で高かった。一方、プラセボ群ではアトピー性皮膚炎の悪化（7.1%［2/28例］及び20.0%［3/15例］）並びに皮膚感染症（14.3%［4/28例］及び26.7%［4/15例］）が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は、両群ともに年齢別で差は認められなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.2.1）。

b) Part A/B

Nemolizumab投与群の有害事象の発現割合は、6歳以上9歳以下が94.3%（50/53例）、

10歳以上12歳以下が91.7%（33/36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、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別の差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（43.4%［23/53例］及び27.8%［10/36例］）並びに皮膚以外の感染症（67.9%［36/53例］及び44.4%［16/36例］）が、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別の差は認められなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.2.2）。

3) 体重別

a) Part A

有害事象の発現割合は、nemolizumab群では30.0 kg未満が72.2%（13/18例）、30.0 kg以上が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）、プラセボ群では3.7%（1/27例）及び6.3%（1/16例）であった。Nemolizumab群では、有害事象の発現割合に体重別の差は認められず、プラセボ群では30.0 kg未満で高かった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab群では30.0 kg未満で高く、プラセボ群では体重別の差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（38.9%［7/18例］及び0%）並びにアトピー性皮膚炎には該当しない浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状（11.1%［2/18例］及び3.6%［1/28例］）が、30.0 kg未満で高かった。プラセボ群ではアトピー性皮膚炎の悪化（7.4%［2/27例］及び18.8%［3/16例］）並びに皮膚感染症（14.8%［4/27例］及び25.0%［4/16例］）が、30.0 kg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は、nemolizumab群では皮膚感染症（11.1%［2/18例］及び0%）が30.0 kg未満で高かったが、血清中nemolizumab濃度にかかわらず、治験薬と関連ありの皮膚感染症の発現割合は同程度であったため（2.7.6.3.2.4.4 (5)参照）、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。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（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.3.1）。

b) Part A/B

Nemolizumab投与群の有害事象の発現割合は、30.0 kg未満が95.6%（43/45例）、30.0 kg以上が90.9%（40/44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、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別の差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（46.7%［21/45例］及び27.3%［12/44例］）並びに皮膚以外の感染症（68.9%［31/45例］及び47.7%［21/44例］）が、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（11.1%［5/45例］及び0%）が、30.0 kg未満で高かった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.3.2）。

4) アレルギー疾患の既往歴又は合併症の有無別

a) Part A

有害事象の発現割合は、nemolizumab群ではなしが75.0%（3/4例）、ありが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（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.4.1）。被験者の大半が、アレルギー性疾患の既往歴又は合併症ありであったため、比較はできないと考えた。

b) Part A/B

Nemolizumab投与群の有害事象の発現割合は、なしが92.3%（12/13例）、ありが93.4%（71/76例）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.4.2）。被験者の大半が、アレルギー性疾患の既往歴又は合併症ありであったため、比較はできないと考えた。

5) ベースラインのTARC値別

a) Part A

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）未満が72.7%（24/33例）、1274 ng/L以上が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、両群ともに、有害事象の発現割合にベースラインのTARC値別で差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（9.1%［3/33例］及び30.8%［4/13例］）並びに皮膚以外の感染症（18.2%［6/33例］及び30.8%［4/13例］）が、ベースラインのTARC値が1274 ng/L以上で高かったが、集団間の例数の偏りによるものと考えた。両群ともに、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のTARC値別で差は認められなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.5.1）。

b) Part A/B

Nemolizumab投与群の有害事象の発現割合は、1274 ng/L未満が91.9%（57/62例）、1274 ng/L以上が100.0%（26/26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、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にベースラインのTARC値別で差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、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）（1.6%［1/62例］及び11.5%［3/26例］）、アトピー性皮膚炎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（9.7%［6/62例］及び19.2%［5/26例］）並びに皮膚感染症（33.9%［21/62例］及び46.2%［12/26例］）がベースラインのTARC値が1274 ng/L以上で高かったが、Part Aと同様、例数に偏りがみられたためと考えた。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、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）（1.6%［1/62例］及び11.5%［3/26例］）並びにアトピー性皮膚炎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（6.5%［4/62例］及び19.2%［5/26例］）がベースラインのTARC値が1274 ng/L以上で高かったが、例数に偏りがみられたため

と考えた（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.5.2）。

(5) 曝露と有害事象の関連

Visit 7A（16週後A）での血清中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%であった（以下同順、5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.7.1）。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濃度による差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（27.3%［6/22例］及び52.2%［12/23例］）並びに皮膚以外の感染症（45.5%［10/22例］及び78.3%［18/23例］）が中央値以上で高かったが（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.7.1）、治験薬と関連ありのこれらの有害事象の発現割合は、血清中nemolizumab濃度による差はなかった。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濃度による差はなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.7.2）。

以上より、曝露と有害事象の発現状況に関連はなかった。

(6) 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倍未満で男性がほとんど（85.7%［12/14例］）に対して、TARC上昇1.5倍以上では男性が56.3%（18/32例）、女性が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）であった。ランダム化日のEASIは、TARC上昇1.5倍未満では21以下がほとんど（92.9%［13/14例］）に対して、TARC上昇1.5倍以上ではほぼ半数（56.3%［18/32例］）であった。ランダム化日のCDLQIは、TARC上昇1.5倍未満では0以上10以下がほとんど（92.9%［13/14例］）に対して、TARC上昇1.5倍以上ではほぼ半数（56.3%［18/32例］）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、TARC上昇1.5倍未満では8以上16以下が64.3%（9/14例）に対して、TARC上昇1.5倍以上では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（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.9）。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、TARC上昇1.5倍未満では72.7%（24/33例）に対して、TARC上昇1.5倍以上では100%（10/10例）であった。ランダム化日のTARCは、TARC上昇1.5倍未満では1274 ng/L未満が66.7%（22/33例）に対して、TARC上昇1.5倍以上では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。

2) 有害事象

a) Part A

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（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.10.1）。治験薬と関連ありのTARC 1.5倍上昇の有無別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。

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、発現割合に差が認められた有害事象は、nemolizumab群ではアトピー性皮膚炎の悪化（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群でアトピー性皮膚炎が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）、プラセボ群でアトピー性皮膚炎が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（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.11.2.1）。

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、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。

b) Part A/B

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（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.10.2）。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。

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）であった。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、発現割合に差が認められた有害事象は、アトピー性皮膚炎の悪化（14.3%［2/14］及び25.0%［8/32例］）、皮膚感染症（50.0%［7/14］及び37.5%［12/32例］）並びに皮膚以外の感染症（78.6%［11/14］及び56.3%［18/32例］）であった。治験薬と関連ありの注目すべき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）、アトピー性皮膚炎が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（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.11.2.2）。

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。

2.7.6.3.2.4.5 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

本治験では、死亡は認められなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1）。

(2) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.3-22に示した。

その他の重篤な有害事象は3例4件認められ、Part Aで2例2件（nemolizumab群：アトピー性皮膚炎及び虫垂炎各1例1件）、Part Bで2例2件（nemolizumab群：アトピー性皮膚炎1例1件［Part Aと同一被験者］、プラセボ/nemolizumab群：膿痂疹1例1件）であった。これらの有害事象は、すべて回復又は軽快し、膿痂疹は治験薬と関連ありであった。プラセボ群では、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

その他の重篤な有害事象を発現した症例の叙述は表 2.7.6.3-23に記載した。

表 2.7.6.3-22 その他の重篤な有害事象の一覧表（同意取得症例）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization / First Dose (PartA) / First Dose (PartB) / 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]	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] / [redacted] / NEMOLIZUMAB	M / [redacted] / 12[redacted].7 / 2[redacted].2	20[redacted] / 20[redacted] / 20[redacted] / 20[redacted]	5	Impetigo / 膿痂疹 / 膿痂疹（顔面、上肢、下肢、体幹）	Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	3/2 / 20[redacted]/450 / 20[redacted]/495 / 46	RELATED / Yes / MODERATE / 1	5 / Yes
[redacted] / [redacted] / NEMOLIZUMAB	M / 1[redacted] / 14[redacted].3 / 3[redacted].2	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 / Yes / MODERATE / 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 / Yes / MODERATE / 2	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_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:32:35

表 2.7.6.3-22 その他の重篤な有害事象の一覧表（同意取得症例） （続き）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization / First Dose (PartA) / First Dose (PartB) / 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]	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] / [redacted] / NEMOLIZUMAB	M / 1[redacted] / 14[redacted].8 / 3[redacted].2	20[redacted] / 20[redacted] / 20[redacted] / 20[redacted]	1	Appendicitis / 虫垂炎 / 急性虫垂炎	Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	2/2 / 20[redacted]/76 / 20[redacted]/84 / 9	NOT RELATED / Yes / MODERATE / 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_2_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:32:35
5.3.5.1-1 表 12-11から引用

表 2.7.6.3-23 その他の重篤な有害事象を発現した被験者の叙述

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	プラセボ/nemolizumab群	アジア人	男	[redacted]歳	12[redacted].7 cm	2[redacted].2 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
膿痂疹（顔面、上肢、下肢、体幹） 膿痂疹	入院又は入院期間の延長	投与開始450日目	46日間	回復	関連あり	該当せず
既往歴	なし					
合併症	アレルギー性鼻炎、睡眠時無呼吸症候群、アレルギー性結膜炎、アトピー性角結膜炎					
SAE発現時の使用薬剤[d]	タクロリムス水和物軟膏、エピナスチン塩酸塩点眼液、ダニアレルゲンエキス舌下錠、ヘパリン類似物質ローション、オロパタジン塩酸塩OD錠、ジフルプレドナート軟膏、レボフロキサシン水和物点眼液、ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏、フェノール・亜鉛華リニメント、アシクロビル錠					
経過	1日目：Part A開始（プラセボ投与） 113日目：Part B開始（nemolizumab投与） 442日目：Part B終了 448日目：発疹出現のため規定外来院。カポジ水痘様発疹症疑いにて、アシクロビル錠を投与開始。 450日目：睡眠時無呼吸症候群の通院でかかりつけ医受診時、発疹増悪があったため相談したところ、膿痂疹の診断に切り替え。細菌検査実施。セファレキシン錠、バシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩軟膏が処方されたとのこと（アシクロビル錠は投与中止）。 452日目：450日目からの経過観察目的にて再度かかりつけ医受診時、継続してセファレキシン錠、及び追加で酸化亜鉛軟膏が処方されたとのこと。 456日目：規定外来院。発疹の状態より、皮膚科受診が必要と判断。改善がみられないものの、ひとまず皮膚科受診まで現行治療継続。かかりつけ医受診時に処方されたバシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩軟膏が残り少ないため、オキシテトラサイクリン塩酸塩・ポリミキシンB硫酸塩軟膏を処方。 457日目：被験者の母親から近医の皮膚科（睡眠時無呼吸症候群のかかりつけ医と同一病院）受診との連絡あり。450日目に実施した細菌検査の結果、膿痂疹部位の浸出液より採取した培養検査で黄色ブドウ球菌が検出されたため、459日目より、入院加療予定との報告を受けた。 459日目：他院入院し、セファゾリンナトリウム点滴投与、バシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩軟膏及びオフロキサシン眼軟膏塗布、ステロイド（ジフルコルトロン吉草酸エステル軟膏、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、ヒドロコルチゾン・混合死菌浮遊液）塗布、スキンケア指導を開始（白色ワセリン塗布）。 469日目：皮膚症状軽快のため退院。 495日目：膿痂疹は回復と判断。					
治験責任医師の見解	治験薬投与期間は終了しているものの、最終投与日は投与開始442日目である。効果は持続している時期であることを考えると、治験薬との因果関係は否定できない。また投与開始456日目の規定外来院で、診察時点では、原疾患の悪化（あくまでも当該被験者の原疾患の変動内であるため、AEに該当しない）により引き起こされた膿痂疹のため、関連なしと判断していたが、今回はこれまでと異なり、経験のない膿痂疹症状（全身まで拡がり、入院加療を要する程度の症状）となり、他院皮膚科で入院加療が必要と判断されたことからも、因果関係は否定できないとの判断となった。					
治験依頼者の見解	重篤性について、膿痂疹のため入院加療を要していることから、入院重篤と判断する。					

	膿痂疹は、主に黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌、又はこの両方によって引き起こされる皮膚感染症であり、低年齢に好発し、夏季に多いことが知られている。また、アトピー性皮膚炎患者は、健常者に比べて皮膚のバリア機能であるanti-microbial peptideの量が少なく抗菌性が低いことから、黄色ブドウ球菌が高率で常在しており、皮膚感染症を起こしやすいと考えられている。本被験者は、睡眠時無呼吸症候群を合併したアトピー性皮膚炎罹患男児である。経過として、60週後から64週後来院間の外用薬による治療が指示どおりできておらず、皮膚症状が悪化し、カポジ水痘様発疹が疑われ、アシクロビルにて治療を開始していたが、別医療施設（皮膚科）で膿痂疹と診断され抗生剤での治療に切り替えの上、入院加療が必要と判断された。膿痂疹と治験薬との因果関係について、被験者は元々アトピー性皮膚炎に罹患しており、膿痂疹を発症するリスクがあったことに加え、外用薬が一定期間適切に使用できておらず、アトピー性皮膚炎の悪化やカポジ水痘様発疹が発症し、二次感染で膿痂疹を発症したとも考えられる。

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab群	アジア人	男	1[redacted]歳	14[redacted].3 cm	3[redacted].2 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
（1）アトピー性皮膚炎の悪化（両肩） アトピー性皮膚炎 （2）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） アトピー性皮膚炎	（1）入院又は入院期間の延長 （2）入院又は入院期間の延長	（1）投与開始84日目 （2）投与開始123日目	（1）228日間 （2）－	（1）回復 （2）軽快	（1）関連なし （2）関連なし	（1）治験薬変更せず （2）治験薬変更せず
既往歴	なし					
合併症	アレルギー性結膜炎、食物アレルギー					
SAE発現時の使用薬剤[d]	ロラタジン口腔内速溶錠、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩ローション、ヘパリン類似物質ローション					
経過	（1）アトピー性皮膚炎の悪化（両肩） ストレスで発現部位を掻いてしまう旨被験者より聴取しており、そのせいもあるかもしれない。発現日から228日目に、症状消失を確認し、回復と判断した。 （2）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） アトピー性皮膚炎の悪化（両肩）とは発現日や要因が異なるため、別事象とする。被験者聴取で、発現日は123日目と判断した。 298日目：部位に両前腕を追加した。症状軽快のため、転帰を軽快と判断した。 311日目：大腿部以外の部位の症状消失を確認したが、大腿部の症状は残っており、転帰（軽快）に変更はない。悪化や新たなAEの発現はなく、治験薬を増量した。症状は軽快傾向ではあるが、肥厚性瘢痕が残存していることから、一旦使用を終了していたスルファジアジン銀クリームを再開した。 339日目：事象名の「頭部」を「頭頸部」に変更した。頭頸部の症状は、前回来院時には消失していたが、48週後の来院時に再度症状が確認されたため、アトピー性皮膚炎の悪化（大腿部、背部、前胸部、腹部、頭頸部、両前腕）の一連の事象であり、新たなAEではない。現在、AE症状が残存しているのは大腿部と頭頸部であり、転帰に変更はない。症状は軽快傾向であり、被験者の安全性に問題はなく、治験の継続及び治験薬投与は問題ないと判断した。 357日目：被験者のモチベーションが上がってきており、今後も継続して指導していくこ					

	とで、治験の継続には問題ない。 367日目：52週後来院時点で、AE症状は改善がみられるも、現時点で転帰に変更はない。被験者の安全性に問題ないと判断し、治験薬投与した。浮腫性紅斑は、アトピー性皮膚炎の悪化の発現部位との違いはなく、悪化部位のすべての部位に認められた。 393日目：56週後来院時点で、AEの症状は改善傾向ではあるが、回復とはいえないため、転帰に変更はない。 447日目：64週後来院時点で、症状の悪化はないものの回復とはいえないため、転帰に変更はない。治験薬投与については、安全性に問題ないとの判断により、規定どおり64週後の最終投与を行った。 461日目：症状発現部位について再考。上腕部にも皮疹の拡大がみられているため、事象名の「両前腕」を「両上肢」に変更した。 474日目：68週後来院時点で症状の悪化はない。AEの転帰（軽快）に変更はない。 531日目：本事象発現時から比較し症状は軽快しているため、転帰変更なしと判断。今後引き続き通常診療内でフォローしていくが、治験薬との因果関係は否定できるため、治験としては本報告を以って最終報とする。
治験責任医師の見解	（1）アトピー性皮膚炎の悪化（両肩） リュックによる擦れによるものと考えるため、治験薬との因果関係はない。 （2）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） 被験者聴取でストレスによりかゆみが増し、掻破してしまっているため、治験薬との因果関係はなく、治験薬の投与を中止するほどの症状ではないと判断した。
治験依頼者の見解	（1）アトピー性皮膚炎の悪化（両肩） 重篤性について、教育のための入院を要していることから入院重篤と判断する。 治験薬投与開始から約3カ月後に発現したが、発現の数日前に山登りをしておりリュック等の摩擦による外的刺激がアトピー性皮膚炎悪化を誘発したと考えられる。その後の経過についても、ストレスで発現部位を掻いたり、昼夜逆転の生活習慣の乱れや入浴習慣が定着しておらず指示どおりに外用剤塗布も行えていない状況が症状改善に期間を要した原因と考えられること、治験薬増量後も再燃はないことから、治験薬との因果関係は否定できると判断した。 （2）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） 重篤性について、教育のための入院を要していることから入院重篤と判断する。 治験薬投与開始から4カ月後に大腿部、背部に発現し、その後、前胸部、腹部、頭頸部、両上肢への発現部位の拡大が認められた。ストレスによりかゆみが増し掻破したとのことであり報告医師の見解のとおり学校生活でのストレスが発現に影響したと考えられる。なお、治験開始前にもアトピー性皮膚炎の悪化時には同様の症状がみられていたことを確認している。その後の経過についても、昼夜逆転の生活習慣の乱れや入浴習慣が定着しておらず指示どおりに外用剤塗布も行えていない状況が症状改善に期間を要した原因と考えられること、治験薬増量後も新たな症状の悪化はないことから、治験薬との因果関係は否定できると判断した。 最終投与から3カ月経過後のフォローアップ時点で転帰「軽快」から変更なく、今後は通常診療でフォローされるとのことであり、被験者に対して適切なフォロー、治療が行われる体制にあると考えられ、治験としての追跡を終了して問題ないと考える。

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab群	アジア人	男	1[redacted]歳	14[redacted].8 cm	3[redacted].2 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
急性虫垂炎 虫垂炎	入院又は入院期間の延長	投与開始76日目	9日間	回復	関連なし	治験薬変更せず
既往歴	急性虫垂炎					
合併症	アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、季節性アレルギー、食物アレルギー、ざ瘡					
SAE発現時の使用薬剤[d]	ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏、ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル軟膏、ベタメタゾン吉草酸エステルローション、ヘパリン類似物質軟膏、ヘパリン類似物質ローション、オロパタジン塩酸塩錠、オロパタジン塩酸塩点眼液、モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液、オゼノキサシンローション、過酸化ベンゾイルゲル					
経過	76日目：虫垂炎発現 84日目：虫垂炎の回復を確認					
治験責任医師の見解	–121日目～–114日目に急性虫垂炎の保存治療歴があった。虫垂炎は、外科的治療を施さない保存的治療の場合は、少なからず再燃が認められる疾患であり、既往の時期を鑑みても再燃の見方が強く、因果関係は否定できると考える。					
治験依頼者の見解	重篤性について、入院後に治療（虫垂炎切除術）を要しており、入院重篤と判断する。因果関係について、治験薬投与開始後に急性虫垂炎を発現しているものの、被験者には投与開始の約4カ月前に急性虫垂炎の保存治療歴がある。急性虫垂炎は、保存的治療の場合には再燃が認められる疾患であるが、保存的治療から症状出現までの期間を踏まえても、CT所見を踏まえても、再燃と考えるのが合理的であり、本事象と治験薬との因果関係は否定できると判断した。					

AE：Adverse event、PT：Preferred term、SAE：Serious adverse event
a：MedDRA/J Ver. 23.0（PT）、b：発現時期は、投与開始日を1日目として起算（日目）、c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）、d：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。
5.3.5.1-1 表 12-13から引用

2.7.6.3.2.4.6 他の重要な有害事象

(1) 治験薬の投与中止、休薬又は減量を必要とした有害事象

治験薬の投与中止、休薬又は減量を必要とした有害事象の一覧表を表 2.7.6.3-24に示した。詳細は以下に示した。

1) Part A

Nemolizumab群でみられた治験薬の休薬を必要とした有害事象2例2件（アトピー性皮膚炎及び紅斑が各1例1件）の内、アトピー性皮膚炎は軽度で軽快し、治験薬と関連なしであった。紅斑は軽度で回復し、治験薬と関連ありであった。

2) Part A/B

プラセボ/nemolizumab群でみられた治験薬の投与中止を必要とした有害事象1例1件（紅斑）は中等度で未回復であり、治験薬と関連ありであった。また、プラセボ/nemolizumab群でみられた治験薬の休薬を必要とした有害事象2例2件（発疹及び血中クレアチニン増加［紅斑と同一被験者］が各1例1件）はいずれも軽度で回復し、発疹は治験薬と関連ありであった。

表 2.7.6.3-24 治験薬の投与中止、休薬又は減量を必要とした有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization / First Dose (PartA) / First Dose (PartB) / 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]	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] / [redacted] / NEMOLIZUMAB	F / [redacted] / 13[redacted].8 / 3[redacted]	20[redacted] / 20[redacted] / - / 20[redacted]	3	Dermatitis atopic / アトピー性皮膚炎 / アトピー性皮膚炎の皮疹の悪化（体幹、下肢）	Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	2/2 / 20[redacted]/36 / 20[redacted]/176 / -	NOT RELATED / No / MILD / 2	3 / Yes
[redacted] / [redacted] / NEMOLIZUMAB	M / [redacted] / 12[redacted].5 / 2[redacted]	20[redacted] / 20[redacted] / 20[redacted] / 20[redacted]	1	Erythema / 紅斑 / 浮腫性紅斑（下肢・上肢・体幹）	Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	2/2 / 20[redacted]/8 / 20[redacted]/400 / 393	RELATED / No / MILD / 1	3 / Yes
[redacted] / [redacted] / PLACEBO	F / 1[redacted] / 12[redacted].9 / 2[redacted]	20[redacted] / 20[redacted] / 20[redacted] / 20[redacted]	1	Rash / 発疹 / 発疹（両上肢、両下肢、額、体幹）	Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	3/2 / 20[redacted]/112 / 20[redacted]/338 / 227	RELATED / No / MILD / 1	3 / 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_2_3.sas Runtime: 20[redacted] 16:33:01

表 2.7.6.3-24 治験薬の投与中止、休薬又は減量を必要とした有害事象の一覧表（安全性解析対象集団） （続き）

Site ID / Subject ID / Treatment Group	Sex / Age (years) / Height (cm) / Weight (kg)	Date of Randomization / First Dose (PartA) / First Dose (PartB) / 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]	Relation / Serious / Severity / Outcome [e]	Action Taken with Study Drug [f] / Other Action Taken
[redacted] / [redacted] / PLACEBO	M / [redacted] / 13[redacted] / 2[redacted].7	20[redacted] / 20[redacted] / 20[redacted] / 20[redacted]	3	Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加 / 血清クレアチニン高値	Investigations / 臨床検査	3/2 / 20[redacted]/137 / 20[redacted]/305 / 169	NOT RELATED / No / MILD / 1	3 / No
			6	Erythema / 紅斑 / 紅斑(頸部～胸部)	Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	3/2 / 20[redacted]/305 / 20[redacted]/382 / -	RELATED / No / MODERATE / 3	4 / 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_2_3.sas Runtime: 20[redacted] 16:33:01
5.3.5.1-1 表 12-12から引用

(2) 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の一覧表を5.3.5.1-1 Table 14.3.2.4に示した。注目すべき有害事象の内、治験薬からの感染病原体感染の疑いはみられなかった。

1) Part A

PTごとの注目すべき有害事象の集計を5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5.2.1に示した。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、頭痛がnemolizumab群（46例）で1例（2.2%）にみられた。アトピー性皮膚炎の悪化の有害事象は、アトピー性皮膚炎がnemolizumab群及びプラセボ群（43例）で各5例（10.9%及び11.6%）にみられた。アトピー性皮膚炎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は、紅斑がnemolizumab群で3例（6.5%）にみられた。皮膚感染症は、膿痂疹がnemolizumab群及びプラセボ群で各3例（6.5%及び7.0%）に、毛包炎及び爪囲炎がnemolizumab群で各1例（2.2%）及びプラセボ群で各2例（4.7%）に、口角口唇炎及び皮膚真菌感染がnemolizumab群で各1例（2.2%）に、単純ヘルペス、皮膚乳頭腫及び口腔ヘルペスがプラセボ群で各1例（2.3%）にみられた。皮膚以外の感染症は、上咽頭炎がnemolizumab群及びプラセボ群で各3例（6.5%及び7.0%）に、胃腸炎がnemolizumab群で2例（4.3%）に、咽頭炎がnemolizumab群及びプラセボ群で各1例（2.2%及び2.3%）に、虫垂炎、気管支炎、中耳炎、術後創感染及びレンサ球菌感染がnemolizumab群で各1例（2.2%）に、膀胱炎及び蟯虫症がプラセボ群で各1例（2.3%）にみられた。

治験薬と関連ありの注目すべき有害事象は、紅斑（nemolizumab群3例）、頭痛、アトピー性皮膚炎、膿痂疹及び口角口唇炎（nemolizumab群各1例）及び単純ヘルペス（プラセボ群1例）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5.2.1）。この内、紅斑、頭痛、膿痂疹、口角口唇炎、単純ヘルペスはいずれも軽度で回復した。アトピー性皮膚炎は中等度で回復した。

a) アトピー性皮膚炎の悪化

Nemolizumab群では5例中3例が「症状の特徴が変化している」であり、「これまでの経過から予想できない重症度となった」及び「悪化する頻度が増加した」が各1例であった。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。この内、nemolizumab群の「悪化する頻度が増加した」1例が治験薬と関連ありであった。発現部位（重複集計）は上肢、下肢及び体幹が多く、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例中それぞれ4例、4例及び3例であった。この内、nemolizumab群の上肢及び下肢各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、nemolizumab群の1例が治験薬と関連ありであった。Nemolizumab群の2例を除き、皮疹のかゆみが認められ、皮疹のかゆみが認められたnemolizumab群の1例が治験薬と関連ありであった。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あるいは増加が認められ、すべて治験薬と関連なしであった。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例が治験薬と関連ありであった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.6.1、5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.6.3）。

b) アトピー性皮膚炎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

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

り、すべて治験薬と関連ありであった。皮疹の拡大又は新生が3例中2例で認められ、この内、1例で皮疹のかゆみが認められた。皮疹の拡大又は新生が認められた2例は、いずれも治験薬と関連ありであった。浮腫性紅斑の新生あるいは増加が2例、鱗屑又は落屑が2例に認められ、すべて治験薬と関連ありであった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.6.1、5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.6.3）。

2) Part A/B

PTごとの注目すべき有害事象の集計を5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5.2.2に示した。Nemolizumab投与群（89例）で3例以上にみられた注目すべき有害事象として、アトピー性皮膚炎の悪化の有害事象（PT：アトピー性皮膚炎）が15例（16.9%）にみられた。アトピー性皮膚炎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は、紅斑が7例（7.9%）にみられた。皮膚感染症は、膿痂疹が14例（15.7%）、毛包炎が6例（6.7%）、爪囲炎、皮膚乳頭腫及び麦粒腫が各3例（3.4%）にみられた。皮膚以外の感染症は、上咽頭炎が23例（25.8%）、COVID-19が21例（23.6%）、胃腸炎が7例（7.9%）及び咽頭炎が4例（4.5%）にみられた。

Nemolizumab投与群で2例以上にみられた治験薬と関連ありの注目すべき有害事象は、紅斑が7例、アトピー性皮膚炎及び膿痂疹が各2例であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5.2.2）。紅斑は、中等度が3例、軽度が4例であり、未回復の1例を除きすべて回復した。アトピー性皮膚炎及び膿痂疹は、いずれも中等度及び軽度が各1例であり、すべて回復した（5.3.5.1-1 Table 14.3.2.4）。

a) アトピー性皮膚炎の悪化

Nemolizumab投与群では15例中（重複集計）、「悪化する頻度が増加した」が8例、「症状の特徴が変化している」が6例、「これまでの経過から予想できない重症度となった」が4例であり、この内、「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」各1例が治験薬と関連ありであった。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、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。浮腫性紅斑の新生あるいは増加は15例中7例に認められ、浮腫性紅斑の新生あるいは増加が認められなかった2例が治験薬と関連ありであった。鱗屑又は落屑は15例中8例に認められ、この内、2例が治験薬と関連ありであった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.6.2、5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.6.4）。

b) アトピー性皮膚炎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

Nemolizumab投与群は11例中（重複集計）、発現部位は体幹が10例と最も多く、次いで、下肢、上肢、頭頸部がそれぞれ8例、6例、3例であった。この内、体幹9例、下肢6例、上肢5例、頭頸部2例が治験薬と関連ありであった。皮疹の拡大又は新生は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。皮疹のかゆみが認められた4例の内、2例が治験薬と関連ありであった。浮腫性紅斑の新生あるいは増加が認められた9例の内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

（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.6.2、5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7.6.4）。

(3) 特定の皮膚関連の有害事象

特定の皮膚関連の有害事象として、PT事象が「紅斑」、「汗疹」、「湿疹」、「貨幣状湿疹」、「発疹」、「皮膚炎」、「異汗性湿疹」、「皮脂欠乏性湿疹」、「多形紅斑」、「丘疹」、「丘疹性皮疹」、「酒さ」、「脂漏性皮膚炎」に該当する有害事象を抽出した。

1) Part A

Part Aで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。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6.5%（3/46例）、プラセボ群では0%であった。Nemolizumab群でみられた有害事象は、紅斑及び汗疹であった（表 2.7.6.3-25）。

「特定の皮膚関連の有害事象」に該当するPT事象の内、注目すべき有害事象である「アトピー性皮膚炎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）。

表 2.7.6.3-25 特定の皮膚関連の有害事象（Part A、安全性解析対象集団）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug	
	Nemolizumab (N=46)	Placebo (N=43)	Nemolizumab (N=46)	Placebo (N=43)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	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

TEAE : Treatment emergent adverse event
5.3.5.1-1 表 12-14から引用

2) Part A/B

Part A/Bで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）であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は13.5%（12/89例）であった。有害事象は紅斑（7例）が最も多く、すべて治験薬と関連ありであった（表 2.7.6.3-26）。

「特定の皮膚関連の有害事象」に該当するPT事象の内、注目すべき有害事象である「アトピー性皮膚炎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 2.7.6.3-26 特定の皮膚関連の有害事象（Part A/B、安全性解析対象集団/長期投与期間安全性解析対象集団）

	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]-[redacted]-[redacted] 16:09:39

TEAE : Treatment emergent adverse event

5.3.5.1-1 表 12-15から引用

(4) 皮膚症状の悪化

「皮膚症状の悪化」は、「特定の皮膚関連の有害事象」又は注目すべき有害事象である「アトピー性皮膚炎の悪化」に該当する有害事象とした。

1) Part A

Part Aでの皮膚症状の悪化の発現割合は、nemolizumab群で19.6%（9/46例）、プラセボ群で14.0%（6/43例）であった。この内、治験薬と関連ありの皮膚症状の悪化の発現割合は、nemolizumab群で8.7%（4/46例）、プラセボ群では0%であった。

Nemolizumab群で3例以上にみられた有害事象は、アトピー性皮膚炎（5例）及び紅斑（3例）であり、この内、アトピー性皮膚炎（1例）及び紅斑（3例）は治験薬と関連ありであった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5.8.1）。

2) Part A/B

Part A/Bでの皮膚症状の悪化の発現割合は、nemolizumab投与群で37.1%（33/89例）であり、この内、治験薬と関連ありの皮膚症状の悪化の発現割合は14.6%（13/89例）であった。

Nemolizumab投与群で3例以上にみられた有害事象は、アトピー性皮膚炎（15例）、紅斑（7例）、汗疹（5例）及び湿疹（3例）であり、この内、アトピー性皮膚炎（2例）、紅斑（7例）及び湿疹（1例）は治験薬と関連ありであった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5.8.2）。

2.7.6.3.2.4.7 臨床検査値の評価

(1) 治験期間を通しての臨床検査値

治験期間を通しての臨床検査値の経時推移は5.3.5.1-1 12.4.2.1に示した。

(2) 個々の患者の変化

各血液学的検査値及び血液生化学的検査値のベースラインと投与開始16週後、投与開始44週後及び投与開始68週後の前後プロット図を5.3.5.1-1 Figure 14.3.3.4.1.1、5.3.5.1-1 Figure 14.3.3.4.1.2及び5.3.5.1-1 Figure 14.3.3.4.1.3、並びに5.3.5.1-1 Figure 14.3.3.4.2.1、5.3.5.1-1 Figure 14.3.3.4.2.2及び5.3.5.1-1 Figure 14.3.3.4.2.3に、尿検査値のベースラインと投与開始16週後、投与開始44週後及び投与開始68週後のクロス集計表を5.3.5.1-1 Table 14.3.3.4.4に示した。いずれの投与群でもベースラインと投与開始16週後、投与開始44週後及び投与開始68週後の値に臨床的に重要な変動又は傾向はみられなかった。投与開始16週後のEASI変化率とTARC変化率の散布図を5.3.5.1-1 Figure 14.3.3.4.5.4に示した。Nemolizumab群でのEASI変化率とTARC変化率の相関は弱かった（r=0.3633）。投与開始16週後のかゆみスコア変化量とTARC変化率の散布図を5.3.5.1-1 Figure 14.3.3.4.5.7に示した。Nemolizumab群でのかゆみスコア変化量とTARC変化率の相関は弱かった（r=0.2166）。

(3) 個々の臨床的に重要な異常

Part AでSOCが「臨床検査」に該当する有害事象の発現割合は、nemolizumab群で2.2%（1/46例）、プラセボ群で2.3%（1/43例）であった。その内訳は、nemolizumab群で、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（表 2.7.6.3-14）。

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投与群が9.0%（8/89例）であった。その内訳は、ケモカイン増加（TARC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）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加及びγ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（各1例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は4.5%（4/89例）であり、その内訳は、ケモカイン増加（TARC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、アラニン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）であった（表 2.7.6.3-16）。

(4) バイタルサイン

体温、脈拍数、血圧（収縮期/拡張期）の要約統計量を5.3.5.1-1 Table 14.3.4.1に、ベースラインと投与開始16週後、投与開始44週後及び投与開始68週後の前後プロット図を5.3.5.1-1 Figure 14.3.4.2.1、5.3.5.1-1 Figure 14.3.4.2.2及び5.3.5.1-1 Figure 14.3.4.2.3に示した。いずれの項目も、Part A及びPart Bを通して、両群ともに、臨床的に重要な変化又は傾向は認められなかった。

(5) 心電図

心電図項目の要約統計量を5.3.5.1-1 Table 14.3.5.1に、カテゴリごとの例数及び割合を5.3.5.1-1 Table 14.3.5.2に示した。いずれの項目（PR、QRS、QT、QTcB、QTcF及び心拍数）も、Part A及びPart Bを通して、両群ともに、臨床的に重要な変化又は傾向は認められなかった。

(6) 免疫原性

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。その結果、Part A及びPart Bを通して、ADA陽性と判定された被験者はいなかった。

- 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。

2.7.6.3.2.5 結論

Nemolizumab 30 mg/bodyをQ4Wに反復皮下投与することで、既存治療を実施しても中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する小児アトピー性皮膚炎患者のそう痒が改善されることが検証された。また、皮疹及びQOL（患者及び保護者）の継続した改善が認められた。

Part Aの治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab群で19.6%、プラセボ群で4.7%であり、nemolizumab群で高かった。Nemolizumab投与群でみられたPart A/Bの治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は29.2%であり、有害事象の大半は、重症度が軽度で、回復又は軽快した。死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、Part Aのnemolizumab群で2例、Part Bのnemolizumab群（Part Aと同一被験者）及びプラセボ/nemolizumab群で各1例認められ、治験薬と関連ありの有害事象（膿痂疹）を含めて、すべて回復又は軽快した。Part A/Bのプラセボ/nemolizumab群でみられた治験薬の投与中止を必要とした治験薬と関連ありの有害事象（紅斑）は未回復であったが、Part Aのnemolizumab群及びPart A/Bのプラセボ/nemolizumab群でみられた治験

薬の休薬を必要とした治験薬と関連ありの有害事象はいずれも回復した。また、Part Aのnemolizumab群でみられた治験薬と関連ありの注目すべき有害事象はすべて回復し、Part A/Bのnemolizumab投与群でみられた治験薬と関連ありの注目すべき有害事象はほとんどが回復した。

以上より、既存治療を実施しても中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する小児アトピー性皮膚炎患者に、nemolizumab 30 mgをQ4Wで長期投与した際の安全性は許容できるものであり、忍容性は良好であったと考える。

2.7.6.4 結節性痒疹患者を対象とした第IIa試験／SPR.115828試験（プラセボ対照試験）（添付資料5.3.5.1-2）

2.7.6.4.1 治験方法の概要

治験課題：A study to assess the safety and efficacy of nemolizumab (CD14152) in subjects with prurigo nodularis (PN)

実施医療機関：オーストリア、フランス、ドイツ、及びポーランドの計[redacted]施設

治験実施期間：
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング実施日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第 IIa 相

目的：
(1) 主要目的
結節性痒疹（以下、PN）患者のそう痒治療におけるnemolizumabの有効性をプラセボと比較評価する。
(2) 副次的目的
- PN患者におけるnemolizumabの安全性をプラセボと比較評価する。
- PN患者の痒疹病変治療におけるnemolizumabの有効性をプラセボと比較評価する。
- PN患者の生活の質（QOL）に対するnemolizumabの影響をプラセボと比較評価する。
- PN患者におけるnemolizumabの薬物動態（以下、PK）プロファイル及び曝露‐反応関係を解析する。
- PN患者のバイオマーカーに対するnemolizumabの影響を評価する。
- アクチグラフィーを用い、掻破事象と睡眠改善に対するnemolizumabの有効性を評価する。
- 全身画像診断装置（装備されている施設のみ）を用い、nemolizumabの病変改善効果を評価する。

治験のデザイン：
本試験は、PN患者を対象にnemolizumabの安全性及び有効性を評価する第IIa相、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。

本試験では、6カ月以上PNに罹患しており、かつベースライン時の前週（ベースライン時の前週の5日間以上で測定）の各日の最大数値評価尺度（以下、NRS）スコアの平均値が7以上と定義される高度のそう痒を伴う被験者を対象とした。選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない被験者をnemolizumab群又はプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付けた。各被験者には、nemolizumab 0.5 mg/kg又はプラセボを4週間ごとに3回皮下注射した（ベースライン時、投与開始4週後、及び投与開始8週後）。

被験者の治験参加は最長22週間であり、スクリーニング期間は最長4週間、治療期間は12週間（最終の治験薬投与は投与開始8週後）、フォローアップ期間は6週間とした。

対象

主な選択基準：

(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) NRSで、以下に定義される高度のそう痒を有する患者
  1) スクリーニング来院時（Visit 1）：直前3日間の各日最大NRSスコアの平均値が7以上
  2) ベースライン来院時：直前1週間の各日最大NRSスコアの平均値が7以上
  注：NRSスコアは、ベースライン来院日の前週5日以上で測定することとした。

主な除外基準：

(1) 疥癬、虫刺症、ビダール苔癬、乾癬、ざ瘡、毛包炎、嗜好的掻破、リンパ腫丘疹、慢性光線皮膚炎、疱疹状皮膚炎、スポロトリコーシス、水疱性疾患などのPNとは別の病態に起因する慢性そう痒症を有する患者
(2) 痒疹の片側性病変（例：片側の腕のみ）を有する患者
(3) ベースライン来院前1週間以内に細菌又はウイルスによる皮膚感染症が認められた患者
(4) スクリーニング来院前1週間以内、又はスクリーニング期間中に、経口又は非経口の抗生物質、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬又は抗真菌薬による治療を必要とした感染症が認められた患者。ただし、それぞれ、スクリーニング/ベースライン来院時に完全に回復した場合を除く。
(5) スクリーニング来院時、又はベースライン来院時に、臨床試験結果の解釈に支障をきたす及び/又は重大なリスクに被験者をさらす可能性があると治験責任医師が判断したコントロール不良又は重篤な疾患、若しくは内科的又は外科的状態（例：固形癌、後天性免疫不全症候群、重篤又はコントロール不良の心疾患）が認められた患者
  注：糖尿病、甲状腺障害、精神疾患（鬱病、不安神経症等）等のコントロールされている疾患を有する患者は適格。
(6) 早急な治療を必要とする活動性皮膚症を有する患者
(7) アトピー性皮膚炎（以下、AD）患者又はADの再発性の炎症が確認されている患者
  注：既往歴及び/又は臨床検査分析によりアトピー性体質（すなわち、特異的免疫グロブリンE［IgE］）と診断された患者は、本試験に適格。
(8) 神経障害性及び心因性そう痒症（背部異常感覚、腕橈骨筋そう痒症、寄生虫妄想、pathomimia）を有する患者
(9) スクリーニング来院時に、B型肝炎表面抗原（HBsAg）、B型肝炎コア抗体（HBcAb）、C型肝炎抗体、又はヒト免疫不全ウイルス抗体の血清学的検査結果陽性が認められた患者
  注：HBcAb陽性かつHBsAg陰性の患者は、HBsAb陽性の場合、本試験に組入可能（自然感染後の免疫と考えられる）。
(10) 喘息の既往歴がある場合、次のいずれかの条件に該当する患者
  1) スクリーニング来院前12カ月以内に入院を要する喘息増悪あり
  2) スクリーニング来院前3カ月以内にコントロール不良の喘息あり（すなわち、1週間に3日以上症状あり、1週間に4回以上の夜間覚醒、又は日常生活に何らかの支障あり）
  3) スクリーニング又はベースライン来院時のピーク呼気流量（PEF）が予測値の80%未満
(11) ベースライン来院前の規定期間内に（治験実施計画書に規定された）禁止治療を受けた患者

症例数（計画時及び解析時）：

約 100 例をスクリーニングし、70 例をランダム化することとした（各投与群 35 例）。17 の治験施設で、100 例がスクリーニングされた。70 例がランダム化され、60 例（85.7%）が試験を完了した。ランダム化された全例が Intent-to-treat（以下、ITT）集団及び安全性解析対象（SAF）集団となった。

症例数の設定根拠：

本試験では、過去24時間の最大のそう痒を記録したそう痒NRSスコアのベースラインから投与開始4週後までの変化率は、共通の標準偏差（以下、SD）を35%、nemolizumab群とプラセボ群との真の差を30%と仮定した。

エフェクトサイズを0.857（30/35）、検出力を90%、第一種の過誤を両側5%とした場合、1群あたり30例以上が必要とされた。試験の検出力を維持するため、per protocol集団、及び投与開始4週後の脱落又は重大な逸脱が認められた場合も考慮し、症例数を1群35例まで増やし、70例をランダム化した。

治験薬：

	治験薬	対照薬
商品名等	該当なし	該当なし
原薬名（INN）	nemolizumab	nemolizumab プラセボ
内部コード	CD14152	該当なし
製造番号	[redacted]	[redacted]
有効期限	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
剤形	凍結乾燥粉末	凍結乾燥粉末
濃度	溶解時 100 mg/mL	該当なし
包装形態	バイアル	バイアル
保存条件	2°C～8°C（36°F～46°F）、遮光	2°C～8°C（36°F～46°F）、遮光
用量	0.5 mg/kg	該当なし
用法		
経路	皮下注射	皮下注射
頻度	3 回（ベースライン、投与開始 4 週後、投与開始 8 週後）	3 回（ベースライン、投与開始 4 週後、投与開始 8 週後）
投与期間	12 週間	12 週間
投与部位	腹部	腹部

INN: international nonproprietary name

観察・検査項目：

(1) 有効性評価

有効性は、PN症状を評価するためにスコアリング法を用いて評価し、治験責任医師又は被験者のいずれかが患者報告アウトカム電子機器を用いて登録した。また試験期間中、レスキュー治療薬の使用を記録した。

治験責任医師による評価：痒疹のinvestigator’s global assessment（以下、IGA）及び、prurigo

activity score（以下、PAS）

被験者による評価：そう痒NRS、そう痒verbal rating scale（以下、VRS）、sleep disturbance NRS、dynamic pruritus score（以下、DPS）、dermatology life quality index（以下、DLQI）、及びアクチグラフィーを用いた夜間及び睡眠時の掻破事象

1) 主要評価項目

投与開始4週後の過去24時間の最大値のそう痒数値評価尺度（peak pruritus-numerical rating scale、以下PP-NRS）週平均の変化率

2) 副次評価項目

a) 各時点のPP-NRS週平均及び過去24時間の平均そう痒数値評価尺度（average pruritus-numerical rating scale、以下AP-NRS）週平均の変化量及び変化率
b) 各時点のPP-NRS週平均が50%、75%及び90%以上改善した被験者の割合（データベースロック後にad hoc解析を追加）
c) 各時点のPP-NRS週平均が4以上改善した被験者の割合（データベースロック後にad hoc解析を追加）
d) 各時点のAP-NRS週平均が4以上改善した被験者の割合（データベースロック後にad hoc解析を追加）
e) 各時点のPP-VRS週平均及びAP-VRS週平均値の変化量及び変化率
f) 投与開始24時間、48時間及び72時間後、並びに投与開始4週後来院時のDPS
g) 各時点のPAS項目5（病変数）の変化量
h) 各時点のPAS項目6（擦過傷/痂皮を伴う痒疹病変、及び治癒した痒疹病変のステージ）
i) 各時点のPN-IGAスコア
j) 投与開始12週後のPN-IGA成功を達成した被験者の割合（PN-IGA=0［消失］又はPN-IGA=1［ほぼ消失］かつベースラインから2段階以上改善と定義）

(2) 安全性評価

安全性は、有害事象、バイタルサイン/身体検査（身長及び体重を含む）、12誘導心電図、PEF（喘息の既往歴のある被験者の場合）、及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）により評価した。

(3) その他の評価項目

1) 各時点のDLQIスコアの変化量及び変化率
2) 投与開始12週後までの各時点でDLQIスコアが5以上改善した被験者の割合（データベースロック後にad hoc解析を追加）
3) 投与開始4週後のsleep disturbance NRS週平均の変化量及び変化率
4) 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）
5) 全身画像検査

(4) 薬物動態評価

実施した主要なPKパラメータの評価は、以下を含むがこの限りではない。

- 最高血清中濃度（以下、C_{max}）
- トラフ濃度（以下、C_{trough}）
- 最高血清中濃度到達時間（t_{max}）
- 血清中濃度半減期（$t_{1/2}$）
- ベースライン/投与前から投与開始28日（4週間）後まで（以下、$AUC_{0\text{-}4w}$）及び投与開始18週後（以下、$AUC_{0\text{-}18w}$）の血清中濃度時間曲線下面積（以下、AUC）

(5) 免疫原性 - 抗薬物抗体（以下、ADA）

ADAは、スクリーニング測定、Confirmatory測定、抗体価、中和抗体及びIgEアイソタイプの有無に基づき評価した。

(6) 薬力学

被験者データを16.2.10.3、16.2.10.4.4、16.10.6に示した。

解析方法：

統計学的検定はすべて両側検定とし、別段の記載がない限り有意水準5%で実施した。有効性評価項目はいずれもITT集団を対象に解析を実施した。有効性の主要評価項目及び選択された副次評価項目について、per protocol集団を対象に感度分析を実施した。SAF集団は、安全性解析及びデータの主要な対象集団であった。

(1) 主要有効性評価項目

Nemolizumab群及びプラセボ群の投与開始4週後のそう痒NRSスコア変化率の群間差は、投与群、アトピーの背景（有無）、実施国を固定効果として、分散分析（ANOVA）モデルで検定した。

投与群間差の最小二乗平均値の95%信頼区間（以下、CI）と*P*値は対比検定統計量を用いて算出した。

(2) 副次有効性評価項目

1) 主要評価項目で記載したANOVAモデルを用い、PP-NRS及びAP-NRSの各評価時点におけるベースラインからの変化率を個々に解析した。PP-NRS及びAP-NRSのベースラインからの変化量を、主要評価項目と同様の因子に加え、ベースライン時のNRSを共変量に含めた共分散分析（以下、ANCOVA）モデルを用いて解析した。
2) そう痒NRSの追加評価項目（PP-NRS週平均がベースラインから50%、75%、90%以上改善、並びにスコア4以上改善を達成した被験者の割合）は、アトピーの背景（有無）及び実施国別に層別化したCochran Mantel Haenszel（以下、CMH）検定を用いて解析し、欠測値は未達成として扱った。
3) VRSの変化率は、主要評価項目の記載どおり解析した。VRSの変化量は、主要評価項目と同様の因子に加え、ベースライン時のVRSを共変量に含めたANCOVAモデルを用いて解析した。
4) DPS、PAS及びPN-IGAの評価項目は、アトピーの背景（有無）及び実施国別に層別化し、

nemolizumab群及びプラセボ群の群間差を、riditスコアによるCMH検定を用いて解析した。

2.7.6.4.2 結果

2.7.6.4.2.1 人口統計学的及びベースラインの疾患特性

表 2.7.6.4-1 人口統計学的及びベースラインの特性（ITT集団）

	Placebo (N=36)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34)	Total (N=70)
Gender [n, (%)]			
n	36	34	70
Male	14 (38.9)	15 (44.1)	29 (41.4)
Female	22 (61.1)	19 (55.9)	41 (58.6)
Race [n, (%)]			
n	36	34	70
White	35 (97.2)	33 (97.1)	68 (97.1)
Black or African American	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (2.9)
Asian	0	0	0
American Indian/Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian/Pacific Islander	0	0	0
Other	0	0	0
Country [n, (%)]			
Austria	4 (11.1)	5 (14.7)	9 (12.9)
France	14 (38.9)	14 (41.2)	28 (40.0)
Germany	13 (36.1)	11 (32.4)	24 (34.3)
Poland	5 (13.9)	4 (11.8)	9 (12.9)
Ethnicity [n, (%)]			
n	22	19	41
Hispanic/Latino	2 (9.1)	0	2 (4.9)
Not Hispanic/Latino	20 (90.9)	19 (100)	39 (95.1)
Age (years)			
n	36	34	70
Mean (SD)	52.4 (17.47)	59.7 (13.16)	56.0 (15.85)
Median	52.5	59.5	56.0
Min, Max	20, 77	26, 85	20, 85
IQ Range	41.5, 66.0	51.0, 71.0	47.0, 71.0
Age category (years) [n, (%)]			
≤65	26 (72.2)	22 (64.7)	48 (68.6)
>65	10 (27.8)	12 (35.3)	22 (31.4)
Height (cm)			
n	36	33	69
Mean (SD)	169.1 (9.67)	169.9 (10.64)	169.5 (10.08)
Median	168.0	168.0	168.0
Min, Max	153, 196	150, 198	150, 198
IQ Range	164.0, 172.5	164.0, 175.0	164.0, 174.0
Weight (kg)			
n	36	34	70
Mean (SD)	80.30 (20.716)	81.61 (21.766)	80.94 (21.088)
Median	76.70	79.05	76.90
Min, Max	47.0, 145.0	42.0, 145.0	42.0, 145.0
IQ Range	68.50, 86.50	67.50, 97.00	67.50, 94.00
Body mass index (kg/m^2)			
n	36	33	69
Mean (SD)	28.12 (6.930)	28.28 (6.685)	28.19 (6.764)
Median	26.41	26.89	26.62
Min, Max	17.9, 48.1	18.2, 44.6	17.9, 48.1
IQ Range	23.80, 30.40	23.24, 30.09	23.71, 30.09

ITT=intent-to-treat; IQ=inter quartile; Max=maximum; Min=minimum; N=number of subjects in treatment group; n=number of subjects in analysis; SD=standard deviation
5.3.5.1-2 Synopsis Table 1から引用

表 2.7.6.4-2　ベースラインの臨床疾患特性（ITT集団）

	Placebo (N=36)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34)	Total (N=70)
Presence or absence of background of atopy [n (%)]			
Presence	6 (16.7)	5 (14.7)	11 (15.7)
Absence	30 (83.3)	29 (85.3)	59 (84.3)
Prurigo Baseline assessment[a]			
n	36	34	70
Mean (SD)	22.4 (17.50)	17.1 (13.39)	19.8 (15.76)
Median	18.5	12.0	15.5
Min, Max	5, 75	3, 50	3, 75
IQ Range	10.0, 27.5	7.0, 26.0	8.0, 26.0
Number of nodules on the entire body [n, (%)]			
0	0	0	0
1-19	0	0	0
20-100	21 (58.3)	21 (61.8)	42 (60.0)
>100	15 (41.7)	13 (38.2)	28 (40.0)
Investigator global assessment [n, (%)]			
Clear	0	0	0
Almost clear	0	0	0
Mild	0	0	0
Moderate	22 (61.1)	16 (47.1)	38 (54.3)
Severe	14 (38.9)	18 (52.9)	32 (45.7)
Baseline weekly average pruritus numeric rating scale			
n	34	33	67
Mean (SD)	7.9 (1.28)	7.8 (1.66)	7.9 (1.47)
Median	8.0	8.1	8.0
Min, Max	5, 10	3, 10	3, 10
IQ Range	7.3, 8.7	7.0, 9.2	7.1, 8.9
Baseline peak pruritus NRS			
n	36	34	70
Mean (SD)	8.4 (1.18)	8.4 (1.19)	8.4 (1.17)
Median	8.0	8.5	8.0
Min, Max	6, 10	6, 10	6, 10
IQ Range	7.0, 9.0	8.0, 9.0	8.0, 9.0
Baseline sleep disturbance NRS			
n	31	31	62
Mean (SD)	6.8 (2.33)	7.4 (1.38)	7.1 (1.92)
Median	7.8	7.7	7.7
Min, Max	0.0, 9.4	3.6, 9.8	0.0, 9.8
IQ range	5.3, 8.6	6.6, 8.4	6.3, 8.4
Baseline dermatology life quality index			
n	33	34	67
Mean (SD)	15.8 (5.97)	16.9 (7.55)	16.4 (6.79)
Median	15.0	18.0	16.0
Min, Max	6, 30	5, 30	5, 30
IQ range	12.0, 20.0	10.0, 23.0	11.0, 22.0

ITT=intent-to-treat; IQ=inter quartile; Max=maximum; Min=minimum; N=number of subjects in treatment group; n=number of subjects in analysis; SD=standard deviation

a) Number of prurigo lesions in the selected representative area (part 5 of the prurigo activity score)

5.3.5.1-2 Synopsis Table 2から引用

2.7.6.4.2.2 有効性評価項目

(1) 主要評価項目

ベースラインからの投与開始4週後のPP-NRS週平均の変化率の最小二乗平均値は、nemolizumab群で–53.4%、プラセボ群で–15.3%であり（群間差–38.0%）、nemolizumab群はプラセボ群と比較してPP-NRSを統計学的に有意に改善した（95% CI –51.0%～–25.0%、$P < 0.001$）。

表 2.7.6.4-3　ベースラインから投与開始4週後のPP-NRS週平均の変化率（ITT集団）

	Placebo (N=36)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34)
Baseline		
n	34	33
Mean (SD)	8.4 (0.86)	8.4 (1.10)
Median	8.3	8.3
Min, Max	7, 10	6, 10
IQ range	7.9, 9.0	7.9, 9.4
Over 4-week period		
n	36	34
Mean (SD)	7.0 (1.94)	4.3 (3.16)
Median	7.3	4.7
Min, Max	0, 10	0, 10
IQ range	5.8, 8.3	1.1, 6.7
% Change from Baseline		
n	34	33
Mean (SD)	-13.8 (16.10)	-52.6 (33.96)
LS-mean (SE)	-15.3 (6.23)	-53.4 (6.19)
Median	-11.8	-45.0
Min, Max	-55, 20	-100, 0
Comparison between nemolizumab and placebo		
Difference between treatment groups		-38.0
95% CI for the difference		(-51.0, -25.0)
p-value		<0.001

CI=confidence internal; ITT=intent-to-treat; IQ=inter quartile; LS-mean=least square means; Max=maximum; Min=minimum; N=number of subjects in treatment group; n=number of subjects in analysis; NRS=numeric rating scale; SD=standard deviation; SE=standard error

レスキュー治療を受けた被験者を含む欠測値は、Last Observation Carried Forward 法で置き換えた。

ベースラインからの変化率は 100%×（ベースライン後の値からベースライン値を引いた値）/ベースライン値と定義した。

最小二乗平均値及び *P* 値は、ベースラインからの変化率を応答変数、投与群、アトピーの背景（有無）、及び実施国を固定効果とした ANOVA モデルで推定した。

投与群間差 ＝nemolizumab 群 － プラセボ群

5.3.5.1-2 Synopsis Table 3 から引用

(2) 副次評価項目

- Nemolizumab群のPP-NRS週平均は、、プラセボ群と比較して、全時点（投与開始1、2、4、8、12、16、及び18週後）で、統計学的に有意に改善した（$P < 0.001$）。また、PP- NRS週平均の変化量及び変化率、並びにAP-NRS週平均の変化量及び変化率のいずれも、統計学的有意差が認められた。
- Ad hoc解析：PP-NRS週平均がベースラインから50%、75%、90%以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較してnemolizumab群で高かった。50%以上改善では全時点（$P \leq 0.011$）、75%以上改善では投与開始2週後以降（$P \leq 0.022$）、90%以上改善では投与開始4週後以降（$P \leq 0.021$）でそれぞれ統計学的有意差が認められた。
- Ad hoc解析：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、全時点でプラセボ群と比較して、nemolizumab群が統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.020$）。AP-NRS週平均の評価では、投与開始2週後以降に統計学的有意差が認められた（$P \leq 0.003$）。
- PP-VRS及びAP-VRS週平均では、全時点において、プラセボ群と比較してnemolizumab群が統計学的に有意に改善した（$P \leq 0.003$）。また、PP-VRS及びAP-VRS週平均の変化量及び変化率ともに同様の結果が認められた。
- Nemolizumab群の被験者は、プラセボ群の被験者と比較してDPSの改善が大きく、全時点で

プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、経時的に改善した（$P \leq 0.005$）。

- PAS評価では、nemolizumab群の被験者は、プラセボ群の被験者と比較して、投与開始12週後の病変数が少なかった。ベースラインから投与開始12週後までの病変数減少率は、nemolizumab群（35.4%）の方がプラセボ群（14.8%）より高かった。また、nemolizumab群の被験者は、プラセボ群の被験者と比較して、擦過傷/痂皮を伴う病変が少なく、治癒病変が多かった。その差は全時点で統計学的に有意であり（$P \leq 0.025$）、経時的に改善した。
- PN-IGA成功を達成（PN-IGA=0［消失］又はPN-IGA=1［ほぼ消失］と定義）した被験者の割合は、投与開始12及び18週後で、nemolizumab群がプラセボ群と比較して高く、その差は統計学的に有意であった（それぞれ$P = 0.020$及び0.001）。PN-IGAは、全時点において、プラセボ群の被験者と比較して、nemolizumab群の被験者で統計学的に有意な改善が認められた（$P \leq 0.002$）。
- ベースラインPN-IGAが中等症（スコア3）及び重症（スコア4）の部分集団のベースラインからのPN-IGA変化率は、全時点で、nemolizumab群が、プラセボ群と比較して高かった。中等症の部分集団では、全時点で統計学的有意差が認められた（$P \leq 0.003$）。重症の部分集団では、投与開始4、8、及び12週後に統計学的有意差が認められた（それぞれ$P = 0.049$、0.005及び0.010）。

(3) その他の評価項目、薬物動態、免疫原性

- DLQIスコアが、ベースラインから投与開始4及び12週後までで4以上改善した被験者数は、nemolizumab群がプラセボ群よりも多かったが、統計学的有意差はなかった。
- Ad hoc解析：DLQIスコアが、ベースラインから投与開始4及び12週後までで5以上改善した被験者数は、nemolizumab群がプラセボ群より多く、その差は統計学的に有意であった（$P = 0.016$）。
- Sleep disturbance NRS週平均では、nemolizumab群は、プラセボ群と比較して、全時点で統計学的に有意に改善した（投与開始1週後：$P < 0.01$、それ以外の全時点：$P < 0.001$）。Sleep disturbance NRS週平均の変化量及び変化率ともに同様の結果が認められた。
- 掻破時間/睡眠時間の比は、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で、全時点で低下し（例：掻破及び/又は睡眠の改善がみられた）、その差は全時点で統計学的に有意であった（それぞれ、投与開始1週後：$P = 0.001$、投与開始2週後：$P < 0.001$、及び投与開始4週後：$P = 0.049$）。また、投与開始1及び2週後の掻破事象/睡眠時間の比は、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ$P = 0.003$及び< 0.001）。
- 初回投与後の血清中nemolizumab濃度のC_{max}（平均値 ± 標準偏差）は、3.8 ± 1.21 μg/mLで、t_{max}（平均値 ± 標準偏差）は8.8 ± 4.38日であった。AUC（平均値±標準偏差）は、投与開始4週後が73.2 ± 20.39 μg·day/mL、投与開始18週後が318.7 ± 122.42 μg·day/mLであった。
- 血清中nemolizumab濃度の$t_{1/2}$（平均値 ± 標準偏差）は20.7 ± 6.11日であった。
- ADA陽性被験者とADA陰性被験者との間で、投与開始18週後のC_{max}及びC_{trough}、並びにAUC_{0-4w}及びAUC_{0-18w}の差のP値に有意性が認められなかったことから、nemolizumabのPKはこれらの集団間で類似していることが示唆された。しかし、ADA陽性被験者が少数（n=2）であることから、これらの結果は慎重に解釈すべきである。免疫原性の結果から、nemolizumabはADAを誘導する可能性が非常に低いことが示された。ベースライン後に発現したADA（各投与群1例）で、IgE又は中和抗体は認められなかった。

2.7.6.4.2.3 安全性

治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）、治療下で発現した重篤な有害事象（以下、重篤な有害事象）、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び試験中止に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab群及びプラセボ群で同程度であった。重症度が高度の有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群（1/36例、2.8%）と比較してnemolizumab群（5/34例、14.7%）で高く、治験薬との関連ありの高度の有害事象（乾癬様皮膚炎）がnemolizumab群の1例で認められた。試験期間中の死亡は認められなかった。

表 2.7.6.4-4 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Characteristic	Placebo (N=36) n (%)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34) n (%)	Total (N=70) n (%)
TEAE 発現件数	69	77	146
TEAE 発現例数	24 (66.7)	23 (67.6)	47 (67.1)
重篤な TEAE 発現例数	3 (8.3)	4 (11.8)	7 (10.0)
高度の TEAE 発現例数 [a]	1 (2.8)	5 (14.7)	6 (8.6)
死亡に至った TEAE 発現件数	0	0	0
治験薬の休薬に至った TEAE 発現例数	1 (2.8)	0	1 (1.4)
治験薬の中止に至った TEAE 発現例数	1 (2.8)	2 (5.9)	3 (4.3)
試験の中止に至った TEAE 発現例数	2 (5.6)	2 (5.9)	4 (5.7)

TEAE=treatment-emergent adverse events
TEAE 発現件数を除き、各列、投与群ごと 1 回のみ計数した。
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA): version 19.0
a) 重症度が欠測の場合、その被験者の最も重い有害事象を判定する前に高度として補完した。
5.3.5.1-2 Synopsis Table 4 から引用

表 2.7.6.4-5 治験薬と関連ありの有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Characteristic	Placebo (N=36) n (%)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34) n (%)	Total (N=70) n (%)
TEAE 発現件数	22	36	58
TEAE 発現例数	11 (30.6)	13 (38.2)	24 (34.3)
重篤な TEAE 発現例数	0	1 (2.9)	1 (1.4)
高度の TEAE 発現例数 [a]	0	1 (2.9)	1 (1.4)
死亡に至った TEAE 発現件数	0	0	0
治験薬の休薬に至った TEAE 発現例数	0	0	0
治験薬の中止に至った TEAE 発現例数	0	2 (5.9)	2 (2.9)
試験の中止に至った TEAE 発現例数	0	2 (5.9)	2 (2.9)

TEAE=treatment-emergent adverse events
TEAE 発現件数を除き、各列、投与群ごと 1 回のみ計数した。
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA): version 19.0
治験薬に関連する合理的な可能性がある原因ありと治験責任医師が判断した TEAE を、治験薬と関連ありの TEAE と定義した。治験薬との因果関係の欠測は、因果関係に合理的な可能性ありとして補完した。
a) 重症度が欠測の場合、その被験者の最も重い有害事象を判定する前に高度として補完した。
5.3.5.1-2 Synopsis Table 5 から引用

- 重篤な有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であった。最も頻繁に報告された重篤な有害事象は神経皮膚炎であり、全例がプラセボ群（3/36例、8.3%）であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象、及び試験中止に至った有害事象の発現割合は低く、両

投与群で同程度であった。
- 治験薬と関連あり及び試験方法と関連ありの有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してnemolizumab群でわずかに高かった。基本語別では、両投与群間で顕著な差は認められなかった。
- 重症度が高度の有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してnemolizumab群で高かった。両投与群で、2例以上に認められた高度の有害事象はなかった。
- 両投与群で、喘息の有害事象は報告されなかった。
- 注目すべき有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であった。最も多くみられた注目すべき有害事象は、皮膚以外の感染症であり、両投与群各6例で報告された。注射関連の反応及び皮膚感染症の発現割合は、nemolizumab群で低かったものの、プラセボ群よりわずかに高かった。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関連するその他の項目に、臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.4.2.4 結論
- 本試験では、nemolizumabはPNの治療において高い有効性と安全性を示した。
- 本試験の主要評価項目である投与開始4週後のPP-NRS週平均の変化率は、プラセボ群と比較してnemolizumab群で臨床的及び統計学的有意差が認められた。
- すべての副次評価項目で、nemolizumab群はプラセボ群と比較して臨床的及び統計学的有意差を示した。
- 本試験で、nemolizumabの安全性プロファイルは良好であった。

2.7.6.5 nemolizumabの結節性痒疹患者に対する第II/III相試験―比較/長期継続投与試験―／M525101-11（添付資料5.3.5.1-3）

2.7.6.5.1 治験方法の概要

治験責任医師：[redacted] 他、計[redacted]名

治験実施施設：[redacted] 他、計[redacted]施設

治験実施期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）

～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の規定来院日）

開発フェーズ：第II/III相

目的：

主要な目的

- Part A

  既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する13歳以上の結節性痒疹患者を対象に、プラセボを対照としたランダム化、二重盲検、並行群間比較試験で、nemolizumab 60 mg/body又は30 mg/body（初回のみ60 mg/body）を4週ごと（以下、Q4W）に投与した際の有効性を検証し、nemolizumabの至適用量を検討する。有効性の主要評価項目は、投与開始16週後のPeak pruritus-numerical rating scale（過去24時間の最大値のそう痒数値評価尺度［以下、PP-NRS］）週平均の変化率とし、nemolizumabのプラセボに対する優越性を検証する。

- Part B

  Part Aを完了した被験者を対象に、nemolizumab 60 mg/body又は30 mg/bodyをQ4Wで長期投与（52週間）した際の安全性を、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図で評価する。

副次的目的

- Part A

  既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する13歳以上の結節性痒疹患者を対象に、nemolizumab 60 mg/body又は30 mg/body（初回のみ60 mg/body）をQ4Wで投与した際の安全性を評価する。

- Part B

  Part Aを完了した被験者を対象に、nemolizumab 60 mg/body又は30 mg/bodyをQ4Wで長期投与（52週間）した際の有効性を評価する。

治験のデザイン：

- Part A：プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験
- Part B：二重盲検（開鍵まで）、並行群間比較、多施設共同試験

対象：既存治療で効果不十分であった中等度以上のそう痒を有する13歳以上の結節性痒疹患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

選択基準	確認時期		
	同意取得日	登録日	ランダム化日
(1) 13歳以上の結節性痒疹患者	○	—	—
(2) 以下のすべての項目を満たす結節性痒疹患者 1) 登録日から6カ月以上前に結節性痒疹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結節性痒疹病変が認められる患者 3) 全身で計20個以上の結節性痒疹が両側性に生じている患者	○	○	○
(3) 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年以内に結節性痒疹に対して、very strongクラス以上のステロイド外用薬（以下、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）	○	—	—
(4) 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) 過去に結節性痒疹に対して、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）	○	—	—
(5) 以下のすべての基準を満たす結節性痒疹の痒みを有する患者 1) かゆみスコアが3以上 2) PP-NRSが7以上	—	○	—
(6) 以下のすべての基準を満たす結節性痒疹の痒みを有する患者 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	—	—	○
(7) 結節性痒疹及びアトピー性皮膚炎に対して、直前治療及び基礎治療が適切に実施できる患者 1) 直前治療 結節性痒疹及びアトピー性皮膚炎（合併している場合）に対して、固定のstrongクラスのTCSを固定用法で継続し	○	○	○

選択基準	確認時期		
	同意取得日	登録日	ランダム化日
て治療する。また、必要に応じて、mediumクラス以下のTCS又は保湿・保護剤を追加することも可とする。 2) 基礎治療 結節性痒疹に対して、固定のstrongクラスのTCSを固定用法で継続して治療する。また、必要に応じて、mediumクラス以下のTCS又は保湿・保護剤の使用を可とする。			
(8) 治験実施計画書に規定した患者評価が適切に実施できると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者	○	○	○

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

除外基準	確認時期		
	同意取得日	登録日	ランダム化日
(1) 重篤*な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不適当と考えられる疾患を合併している患者 *:「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（厚生省薬務局安全課長通知 薬安第80号）及び「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳日本臨床腫瘍研究グループ版」（CTCAE v5.0-JCOG）を参考に判断する。	○	○	○
(2) うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会［NYHA］心機能分類がIII以上）を合併している患者	○	○	○
(3) 悪性腫瘍を既往又は合併している患者。なお、悪性腫瘍の既往があるが、同意取得時点で無治療かつ5年以上再発していない患者、又は同意取得時点で子宮頚部上皮内癌の根治的治療の既往を有する患者は治験の組入れを可とする。	○	○	○
(4) 免疫機能が低下している患者（先天的な免疫不全患者、後天性免疫不全症候群［AIDS］患者及びヒト免疫不全ウイルス［HIV］に感染している患者等）	○	○	○
(5) 免疫グロブリン製剤（血漿由来又は遺伝子組換えモノクローナル抗体）に対する過敏症（アナフィラキシーを含む）を既往又は合併している患者	○	○	○
(6) ステロイド薬、アミノフィリン点滴静注、0.1%アドレナリン皮下注、酸素吸入、抗体医薬品が必要なコントロール不良の喘息を合併している患者	○	○	○

除外基準	確認時期		
	同意取得日	登録日	ランダム化日
(7) 以下のそう痒を有する患者など、治験責任医師又は治験分担医師が、結節性痒疹のそう痒の評価に影響を及ぼすと判断した疾患を合併している患者 1) 結節性痒疹以外が原因の慢性そう痒 例）疥癬、虫刺症、ビダール苔癬、乾癬、ざ瘡、毛包炎、嗜好的掻破、リンパ腫丘疹、慢性光線皮膚炎、疱疹状皮膚炎、スポロトリコーシス、水疱性疾患 2) 神経因性又は心因性のそう痒	○	○	○
(8) 治験責任医師又は治験分担医師が、結節性痒疹の皮疹の評価に影響を及ぼすと判断した疾患を合併している患者	○	○	○
(9) 以下のいずれかに該当するアトピー性皮膚炎患者 1) 中等症以上（アトピー性皮膚炎のStatic investigator's global assessment［sIGA］が3以上を目安とする）と判断された患者 2) 結節性痒疹のそう痒の評価に影響を及ぼすアトピー性皮膚炎のそう痒を有する患者	○	○	○
(10) 体重が30.0 kg未満の患者	—	—	○
(11) 登録日の臨床検査値が以下のいずれかの基準に該当する患者 1) AST又はALT>基準値上限の2倍 2) 血清クレアチニン≥2.0 mg/dL 3) WBC<3000 cells/μL	—	—	○
(12) B型肝炎ウイルス（以下、HBV）又はC型肝炎ウイルス（以下、HCV）に感染している患者（登録日のB型肝炎ウイルス表面抗原［以下、HBs抗原］陽性又はB型肝炎ウイルスコア抗体［以下、HBc抗体］陽性、登録日の抗HCV抗体陽性）ただし、以下の患者は、治験の組入れを可とする。 • 登録日に実施したB型肝炎検査においてHBs抗原陰性かつHBc抗体陽性と判定されたが、ランダム化までにHBV-DNAを測定し、HBVに現在感染していないことが確認できた患者 • 登録日に実施したC型肝炎検査において抗HCV抗体陽性と判定されたが、ランダム化までにHCV-RNAを測定し、HCVに現在感染していないことが確認できた患者	—	—	○

除外基準		確認時期		
		同意取得日	登録日	ランダム化日
(13) スクリーニング期間に実施した結核検査の結果、潜伏性又は活動性の結核に感染している患者 ただし、「インターフェロンγ遊離試験使用指針（日本結核病学会予防委員会）」に従って、結核に感染していないと判断された患者は、治験に組み入れることができる。		—	—	○
(14) ランダム化日を起点に以下の治療をした患者		—	—	○
120日以内	1) 抗体医薬品 2) 他の治験又は製造販売後臨床試験への参加（治験薬又は試験薬の最終投与日を起点とし、参加中も不可とする）			
28日以内	3) 生ワクチン 4) 以下の全身投与医薬品 a) ステロイド薬 b) 免疫抑制薬 c) ナルフラフィン塩酸塩 d) マクロライド系抗菌薬 e) ニューロキニン-1（NK1）受容体拮抗薬 f) ガバペンチン、プレガバリン、ミロガバリン g) 抗うつ薬（選択的セロトニン再取込み阻害薬）、睡眠適応を有さないベンゾジアゼピン系抗不安薬の新規使用開始、用法・用量の変更 h) 漢方薬（温清飲、越婢加朮湯、黄連解毒湯、柴苓湯、四物湯、大柴胡湯加減、補中益気湯、桂枝茯苓丸、桂枝加朮附湯） i) レセルピン j) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤 5) 結節性痒疹に対するすべての療法			
28～14日以内(登録日以降)	6) そう痒治療を目的とした全身投与医薬品			
14日以内	7) 睡眠薬			

除外基準	確認時期		
	同意取得日	登録日	ランダム化日
(15) 登録以降ランダム化日まで、直前治療に規定された薬剤以外で、結節性痒疹及びアトピー性皮膚炎を治療した患者	—	—	○
(16) ランダム化日前7日以内に全身性の抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤で治療した感染症（皮膚感染症を含む）に罹患した患者	—	—	○
(17) 結節性痒疹のInvestigator's global assessment（以下、IGA）が2以下の患者	—	—	○
(18) 結節性痒疹のIGAが登録日から減少した患者	—	—	○
(19) 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	—	—	○
(20) 登録日からランダム化日までの電子患者日誌（以下、eDiary）の入力遵守率が75%未満の患者	—	—	○
(21) 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある患者又は治験期間中（同意取得日からフォローアップ［以下、FU］来院日）に医師の指導に基づき、適切な方法で避妊する意思のない女性患者	○	○	○
(22) 以下のいずれかの事項に該当する患者 1) 過去に本治験の登録日の観察・検査項目を実施したことがある患者 2) 過去にnemolizumab（プラセボ含む）を投与されたことがある患者	○	—	—
(23) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適格と判断する患者	○	○	○

新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）の国内状況を鑑み、(1)～(23)に加えて以下の除外基準に抵触する患者は、除外した。

除外基準	確認時期		
	同意取得日	登録日	ランダム化日
(24) COVID-19又はCOVID-19疑いの患者	—	○	○
(25) COVID-19又はCOVID-19疑いがあった患者 ただし、以下のいずれかに該当する患者は組み入れることができる。 • 発症後15日以上経過し、かつ、症状軽快後72時間が経過している。 • 当該病原体を保有していないことが確認できている。	—	○	○
(26) ランダム化前14日以内に、COVID-19患者と濃厚接触した	—	—	○

除外基準	確認時期		
	同意取得日	登録日	ランダム化日
ことが判明した患者			

目標症例数：210例（解析時：230例）

- nemolizumab 60 mg/body群（以下、60 mg群）：70例（76例）
- nemolizumab 30 mg/body群（以下、30 mg群）：70例（77例）
- プラセボ群：70例（77例）

＜設定根拠＞

Galderma SA社が実施した18歳以上の結節性痒疹患者を対象とした海外第IIa相試験（SPR.115828）の結果に基づき目標被験者数を見積もった。主要評価項目である投与開始16週後の各群のPP-NRS週平均の変化率について、最小二乗平均とその標準誤差（以下、SE）を参考に、nemolizumab群では保守的に–45%（≒ –61.8 + 1.96 × 7.01）、プラセボ群で–25%、各群の標準偏差（以下、SD）を35%と仮定し、有意水準両側5%、各群70例のもとで、本剤の各用量群とプラセボ群のいずれの比較においても有意差（t検定）が認められる同時検出力をモンテカルロシミュレーション（シミュレーション回数は10万回）で算出した結果、86.4%であった。多重性の調整はHochberg法を用いた。更に、本治験ではPart Aプラセボ群はPart B（52週間）で各用量群に再度割り付けられる。Part Aを各群70例で実施すれば、Part Bで各用量群が合計105例（= 70例 + 35例）となり、途中脱落を考慮しても各用量群で100例程度の長期投与例の臨床試験成績を収集できる。なお、本治験ではアトピー性皮膚炎を合併していない結節性痒疹患者集団を多く組み入れるために、アトピー性皮膚炎患者の組入れは、目標症例数の3割程度（約70例）を最大とした。

治験薬：nemolizumab Vial（製造番号：[redacted]）、nemolizumab プラセボ Vial（製造番号：[redacted]）

投与方法：治験責任医師又は治験分担医師は、4週間隔の治験薬投与日に、1バイアルあたり0.6 mLの投与液（nemolizumab 60 mg/body、nemolizumab 30 mg/body［初回のみ60 mg/body］又はプラセボ）を、シリンジを用いて被験者にゆっくりと2本皮下投与した。投与部位は上腕部、腹部又は大腿部の内、病変のない皮膚を選択し、1本目と2本目の投与部位は、同一部位で少なくとも5 cm程度離した。

前治療薬、併用薬剤：除外基準(14)、(15)及び(22)より前治療を制限した。また、治験責任医師又は治験分担医師は、以下の薬剤を調査した。

(1) 結節性痒疹の治療を目的とする薬剤：
　　ランダム化日28日前からFU来院日の診察時までに使用した薬剤
(2) アトピー性皮膚炎の治療を目的とする薬剤（該当する場合）：
　　ランダム化日28日前からFU来院日の診察時までに使用した薬剤
(3) 有害事象の治療を目的とする薬剤
　1) 重要な有害事象の治療を目的とする薬剤：
　　ランダム化日（ランダム化後）から最終転帰確認時までに使用した薬剤
　2) 1)を除く有害事象の治療を目的とする薬剤：

ランダム化日（ランダム化後）からFU来院日の診察時までに使用した薬剤

(4) (1)、(2)、(3)以外のすべての薬剤：
ランダム化日（ランダム化後）からVisit 21（68週後）又は中止来院日の診察時までに使用した薬剤

前治療法、併用療法：治験責任医師又は治験分担医師は、以下の療法を調査した。

(1) 結節性痒疹の治療を目的とする療法：
ランダム化日28日前からFU来院日の診察時までに施行した療法
(2) アトピー性皮膚炎の治療を目的とする療法（該当する場合）：
ランダム化日28日前からFU来院日の診察時までに施行した療法
(3) 有害事象治療を目的とする療法
1) 重要な有害事象の治療を目的とする療法：
ランダム化日（ランダム化後）から最終転帰確認時までに施行した療法
2) 1)を除く有害事象の治療を目的とする療法：
ランダム化日（ランダム化後）からFU来院日の診察時までに施行した療法
(4) (1)、(2)、(3)以外のすべての療法：
ランダム化日（ランダム化後）からVisit 21（68週後）又は中止来院日の診察時までに施行した療法

調査・観察項目：表 2.7.6.5-1及び表 2.7.6.5-2のスケジュールに従い、下記の項目を調査・観察した。

(1) 被験者背景
(2) 前治療薬、前治療法、併用薬剤、併用療法
(3) 患者報告アウトカム
- 患者評価（eDiary）
  - PP-NRS
  - Average pruritus-numerical rating scale（過去24時間の平均そう痒数値評価尺度［以下、AP-NRS］）
  - かゆみスコア
  - Sleep Disturbance numerical rating scale（以下、NRS）
- 患者の生活の質（以下、QOL）評価（紙評価）
  - Dermatology life quality index（皮膚の状態に関するアンケート［以下、DLQI］）又はChildren’s dermatology life quality index（以下、CDLQI）
  - Work productivity and activity impairment questionnaire-general health（以下、WPAI-GH）
  - Insomnia severity index（以下、ISI）
  - EuroQol 5 dimension 5 level（以下、EQ-5D-5L）

(4) 皮膚所見（IGA、結節性痒疹数）
(5) 体重
(6) バイタルサイン
(7) 12誘導心電図
(8) 臨床検査
- 血液学的検査、血液生化学的検査

- 免疫学的検査（Thymus and activation-regulated chemokine［以下、TARC］）
- 尿検査
- 妊娠検査
- B型肝炎・C型肝炎検査
- 結核検査

(9) 血清中サイトカイン（血清中インターロイキン［以下、IL］-4、IL-5、IL-17A、IL-22、IL-31濃度）
(10) 薬物動態（血清中nemolizumab濃度、nemolizumab薬物動態学的パラメータ）
(11) 免疫原性（血清中抗nemolizumab抗体、中和抗体）
(12) 有害事象

評価基準：

(1) 有効性
1) 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
2) 副次評価項目（Part A）
a) 投与開始2週後までの各日のPP-NRS変化率の経時推移
b) 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
c) 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
d) 投与開始2週後までの各日のSleep Disturbance NRS変化率の経時推移
e) 投与開始16週後のSleep Disturbance NRS週平均の変化率
f) 投与開始16週後にISI合計スコア7以下を達成した被験者の割合
g) 投与開始16週後にDLQI合計スコア4以下を達成した被験者の割合
h) 投与開始16週後にIGAスコア2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合
i) 投与開始16週後の結節性痒疹数変化率（代表的部位）
j) 投与開始16週後の結節性痒疹数変化率（頭頚部を除く全身）
3) その他の評価項目
a) 以下の経時推移
PP-NRS、AP-NRS、かゆみスコア、Sleep Disturbance NRS、DLQI（CDLQI）スコア、ISIスコア、WPAI-GH（Q7～Q10）、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）、IGA、EQ-5D-5L
b) 各時点のPP-NRSが50%、75%、90%以上改善した被験者の割合
c) 各時点のPP-NRSが4以上改善した被験者の割合
d) 各時点のPP-NRS 3未満を達成した被験者の割合
e) 各時点のAP-NRSが50%、75%、90%以上改善した被験者の割合
f) 各時点のAP-NRSが4以上改善した被験者の割合
g) 各時点のAP-NRS 3未満を達成した被験者の割合
h) 各時点のかゆみスコア1以下を達成した被験者の割合
i) 各時点のSleep Disturbance NRSが50%、75%、90%以上改善した被験者の割合
j) 各時点のSleep Disturbance NRSが4以上改善した被験者の割合
k) 各時点のSleep Disturbance NRS 3未満を達成した被験者の割合

l) 各時点のISI合計スコア7以下を達成した被験者の割合
m) 各時点のISI合計スコアが6以上改善した被験者の割合
n) 各時点のDLQI合計スコア4以下を達成した被験者の割合
o) 各時点のDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合
p) 各時点のIGAスコア2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合
q) ランダム化日及び16週後のEQ-5D-5L
r) 各時点のTCSの使用量
s) そう痒改善と皮疹改善及びQOLの相関
t) そう痒改善効果の持続
u) レスキュー治療を受けた被験者の割合

(2) 安全性
1) 有害事象
a) 自覚症状及び他覚所見
b) 臨床検査の異常
c) バイタルサインの異常
d) 心電図の異常
2) 臨床検査値
3) バイタルサイン
4) 心電図

(3) 血清中サイトカイン
1) 血清中IL-4、IL-5、IL-17A、IL-22、IL-31濃度

(4) 薬物動態
1) 血清中nemolizumab濃度
2) Nemolizumab薬物動態学的パラメータ：最高血清中濃度（以下、C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（以下、t_{max}）、投与後0時間から28日までの血清中濃度-時間曲線下面積（以下、$AUC_{0\text{-}28Day}$）、投与後0時間から最終観測点までの血清中濃度-時間曲線下面積（以下、AUC_{last}）

(5) 免疫原性：血清中抗nemolizumab抗体

解析方法：
(1) 有効性
1) 主要評価項目の解析：投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率
a) 最大の解析対象集団（以下、FAS）（Part A）を対象に、混合効果モデル（以下、MMRM）により、投与群、時点ごとにPP-NRS週平均の変化率の最小二乗平均、SE、両側95%信頼区間（以下、CI）を算出した。更に各投与群間の差の最小二乗平均、SE、両側95%CI及び*P*値を算出した。*P*値は、投与開始16週後時点のみ、Hochberg法により多重性を考慮した調整済み*P*値を算出した。全体の第一種の過誤を5%以下とするために、Hochberg法で検定の多重性を調整した。Nemolizumabの用量間の検定はしなかった。

＜検定手順＞

i) 30 mg群 v.s. プラセボ群及び60 mg群 v.s. プラセボ群の*P*値の大きい方が有意水準両側5%を下回った場合、30 mg群及び60 mg群の両群でプラセボに対する優越性が検証されたと判断し、検定を終了した。5%を上回った場合、ii)へ進んだ。

ii) 30 mg群 v.s. プラセボ群及び60 mg群 v.s. プラセボ群の*P*値の小さい方が有意水準両側2.5%を下回った場合、当該nemolizumab群のプラセボに対する優越性が検証されたと判断した。

更に、MMRMを用いて、応答変数を生値、変化量それぞれに変更したもとで、投与群、時点ごとの最小二乗平均、SE、両側95%CIを算出した。応答変数が生値の場合、ベースラインPP-NRS週平均は共変量には含めず、応答変数ベクトルに含めた。

副次評価項目及びその他の評価項目の解析方法は5.3.5.1-3 9.7に示した。

(2) 安全性

安全性解析対象集団（以下、SAF）又は長期投与期間安全性解析対象集団（長期投与期間SAF）を対象に、以下を集計した。

1) 有害事象

治験薬投与後に認められた有害事象をtreatment emergent adverse event（以下、TEAE）と定義した。TEAEについて、特に記載のない限り、時期別（Part A、Part A/B）に集計した。Part A/Bの集計にはFU期間に発現した有害事象も含めた。「因果関係が関連あり」とされた有害事象についても別途集計した。

Part Aに発現しPart Bも継続している有害事象の因果関係判定は、Part A終了時点と最終確認時の2回実施された。集計は、最終確認時の判定に基づいて実施した。

重要な有害事象は、治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象及び注目すべき有害事象とした。

2) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫学的検査）

時期別（Part A、Part A/B）に以下を集計した。

a) 臨床検査項目、投与群、時点ごとに、連続データは要約統計量を、カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。割合の分母は各群、各時点の例数を用いた。TARCは連続データの要約に加え、カテゴリごと（500 ng/L未満、500 ng/L以上2000 ng/L未満、2000 ng/L以上5000 ng/L未満、5000 ng/L以上）の例数及び割合も集計した。

b) TARC及び好酸球数についてベースラインから1.5倍上昇した例数及び割合を時点ごとに求めた。

3) バイタルサイン

バイタルサインの項目、投与群、時点ごとに要約統計量を求めた。

4) 心電図（12誘導）

心電図項目、投与群、時点ごとに要約統計量を求めた。カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。割合は各群、各時点の例数を用いた。

(3) サイトカイン

サイトカイン解析対象集団を対象に、時期別（Part A、Part A/B）に、サイトカイン項目、投与群、時点ごとに、測定値（pg/mL）及びベースラインからの変化率の要約統計量を求めた。

(4) 薬物動態

薬物動態解析対象集団を対象に、以下の集計を行った。投与群別の集計は、30 mg/30 mg群、60 mg/60 mg群、プラセボ/30 mg群、プラセボ/60 mg群の4群で集計した。

1) 血清中nemolizumab濃度

a) 投与群、時点ごとに血清中nemolizumab濃度の要約統計量（変動係数、幾何平均も追加）を求めた。

b) ランダム化日の体重別（60 kg未満、60 kg以上）にa)と同様の集計を行った。

2) 薬物動態学的パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}28Day}$、AUC_{last}）

投与群ごとにパラメータの要約統計量（変動係数、幾何平均も追加）を求めた。

(5) 免疫原性

薬物動態解析対象集団を対象に、以下の集計を行った。投与群別の集計は、30 mg/30 mg群、60 mg/60 mg群、プラセボ/30 mg群、プラセボ/60 mg群の4群で集計した。

1) 血清中抗nemolizumab抗体

a) 血清中抗nemolizumab抗体について、試験（screening、confirmatory、neutralizing）、投与群、時点ごとに集計した。Confirmatory試験及びneutralizing試験の割合は、screening試験を受けた被験者数を分母とした。

b) 本治験の抗nemolizumab抗体陽性被験者の割合を投与群別に求めた。30 mg/30 mg群及び60 mg/60 mg群は、Shankarの定義[2)]に従い、治験薬投与後に初めて陽性となった被験者又は投与前後がいずれも陽性となった被験者の内、抗体価の差が4倍以上であった被験者を陽性被験者と定義し、プラセボ/30 mg群及びプラセボ/60 mg群はいずれかの時点でconfirmatory試験が陽性であった被験者を陽性被験者と定義した。

表 2.7.6.5-1 スケジュール（Part A）

Visit	1		2	3	4	5	6	7	8A又は中止来院日A
Visit名称	同意取得日	登録日	ランダム化日	1週後	2週後	4週後	8週後	12週後	16週後A又は中止来院日A[j]
基準日（初回投与後日数）	-	-21	1	8	15	29	57	85	113（中止日）
許容範囲	-	±7	-	±2	±2	±3	±3	±3	±3（中止日+7）
同意取得	○[a]								
医師診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○
被験者背景の調査	○	○	○						
体重測定			○			○	○	○	
皮膚所見評価（IGA）		○	○	○	○	○	○	○	○
皮膚所見評価（結節性痒疹数）			○				○		○
患者評価[b]（PP-NRS、AP-NRS、かゆみスコア、Sleep Disturbance NRS）		1日1回 →							
患者QOL評価[c]（DLQI「CDLQI[d]」、WPAI-GH）			○	○	○	○	○	○	○
患者QOL評価[c]（ISI）			○		○	○	○	○	○
患者QOL評価[c]（EQ-5D-5L）			○						○
写真撮影[e]			○				○		○
バイタルサイン、心電図		○	○			○			○
臨床検査 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査		○	○			○	○	○	○
臨床検査 妊娠検査[f]、結核検査[g] B型・C型肝炎検査		○							
臨床検査 免疫学的検査（TARC）		○	○	○	○	○	○	○	○
血清中サイトカイン測定検体採取			○	○	○	○	○	○	○
血清中薬物濃度測定検体採取			○	○	○	○	○	○	○
免疫原性測定検体採取			○						○
Web登録		○	○			○	○	○	○[h]
治験薬投与[i]			○			○	○	○	
外用薬の使用量調査			○	○	○	○	○	○	○
併用薬剤・療法の調査		→							
有害事象の調査		→							

[a] 治験のための観察・検査項目を実施する前に同意取得する。また、登録日と同日に実施することも可とする。
[b] 被験者が1日1回評価する。ランダム化日以降の各規定来院日の評価は、治験責任医師又は治験分担医師の診察・評価前までに実施する。また、登録日を除き、治験責任医師又は治験分担医師は評価に立ち会ってはならない。
[c] 治験責任医師又は治験分担医師の診察・評価前までに評価する。治験責任医師又は治験分担医師は評価に立ち会ってはならない。
[d] 同意取得日の年齢が16歳未満の被験者は、治験期間を通じてCDLQIを評価する。
[e] 規定visitに加え、治験薬投与後に以下の有害事象が発現している間（少なくとも1回）及び最終転帰確認時にも皮膚所見を写真撮影する。
・結節性痒疹の悪化、アトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）、浮腫性紅斑又は鱗屑の皮膚症状を伴う有害事象
・治験責任医師又は治験分担医師が、写真撮影を必要と判断した有害事象
[f] 女性を対象に実施する。初潮前又は妊娠が確実に不可能な被験者は不要とする。
[g] 登録日以降の別日での実施も可とする。
[h] Visit 8AのWeb登録は、登録日からVisit 8AまでのIGA及び結節性痒疹数がEDC上に入力されていることを確認した上で実施する。
[i] すべての観察・検査項目を実施した後に、治験薬を投与する（外用薬の使用量調査を除く）。許容範囲内に投与できない場合、治験薬は前回の治験薬投与から14日目以降に投与する。
[j] 治験を中止した被験者は、FUのため、治験薬の最終投与日+12週（±7日）後に来院する（実施事項は表 2.7.6.5-2 FU参照）。なお、ランダム化前に治験を中止した被験者は、中止来院日に規定されている観察・検査項目は実施しない。

AP-NRS: average pruritus-numerical rating scale、CDLQI: children’s dermatology life quality index、DLQI: dermatology life quality index、EDC: electronic data capture、EQ-5D-5L: euroQol 5 dimension 5 level、FU: follow up、IGA: investigator’s global assessment、ISI: insomnia severity index、NRS: numerical rating scale、PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale、QOL: quality of life、TARC: thymus and activation-regulated chemokine、WPAI-GH: work productivity and activity impairment questionnaire-general health

5.3.5.1-3 表9-3から引用

表 2.7.6.5-2 スケジュール（Part B）

Visit	8B	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21又は 中止来院日B	FU
Visit名称	16 週後B	20 週後	24 週後	28 週後	32 週後	36 週後	40 週後	44 週後	48 週後	52 週後	56 週後	60 週後	64 週後	68週後又は 中止来院日B	FU来院日[g]
基準日 （初回投与後日数）	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365	393	421	449	477（中止日）	最終投与日+84
許容範囲	-	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7 （中止日+14）	±7
医師診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体重測定	○[a]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
皮膚所見評価（IGA）		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
皮膚所見評価（結節性痒疹数）					○			○			○			○	○
患者評価[b] （PP-NRS、AP-NRS、かゆみスコア）	1週間に1回 →														
患者QOL評価[c] （ISI、DLQI［CDLQI[d]］、WPAI-GH）					○			○			○			○	○
患者QOL評価[c]（EQ-5D-5L）								○						○	○
写真撮影[e]					○			○			○			○	○
バイタルサイン、心電図		○			○			○			○			○	○
臨床検査 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
免疫学的検査（TARC）		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清中サイトカイン測定検体採取					○			○			○			○	○
血清中薬物濃度測定検体採取					○			○			○			○	○
免疫原性測定検体採取					○			○			○			○	○
Web登録		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
治験薬投与[f]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
外用薬の使用量調査		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬剤・療法の調査	→														
有害事象の調査	→														

[a] 16週後Aの調査・観察時に体重を測定することも可とする。
[b] 16週後Aの基準日（113日目）を起点として、7日ごと（±1日）に1回、24時間中のそう痒の程度を評価する（Part B初回入力日：120日目±1日）。治験責任医師又は治験分担医師は、評価に立ち会ってはならない。
[c] 治験責任医師又は治験分担医師の診察・評価前までに評価する。また治験責任医師又は治験分担医師は、評価に立ち会ってはならない。
[d] 同意取得日の年齢が16歳未満の被験者は、治験期間を通じてCDLQIを評価する。
[e] 規定visitに加え、治験薬投与後に以下の有害事象が発現している間（少なくとも1回）及び最終転帰確認時にも皮膚所見を写真撮影する。
・結節性痒疹の悪化、アトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）、浮腫性紅斑又は鱗屑の皮膚症状を伴う有害事象
・治験責任医師又は治験分担医師が、写真撮影を必要と判断した有害事象
[f] すべての観察・検査項目を実施した後に、治験薬を投与する（外用薬の使用量調査を除く）。許容範囲内に投与できない場合、治験薬の投与は前回の治験薬投与から14日目以降に投与する。そう痒が改善している場合（治験薬投与直近のかゆみスコアが1又は0）は、治験薬の休薬を可とする。
[g] Visit 21又は中止来院日が治験薬の最終投与日+77日以降となる場合は、FU来院を不要とする。なお、68週後までに治験を中止した被験者は、中止来院日の診察時以降のかゆみスコア、そう痒NRS（PP-NRS及びAP-NRS）及びFU来院日の有効性評価、規定visitの写真撮影及び外用薬の使用量調査の実施は不要とする。

AP-NRS: average pruritus-numerical rating scale、CDLQI: children’s dermatology life quality index、DLQI: dermatology life quality index、EQ-5D-5L: euroqol 5 dimension 5 level、FU: follow up、IGA: investigator’s global assessment、ISI: insomnia severity index、NRS: numerical rating scale、PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale、QOL: quality of life、TARC: thymus and activation-regulated chemokine、WPAI-GH: work productivity and activity impairment questionnaire-general health

5.3.5.1-3 表9-4から引用

2.7.6.5.2 結果

Part A及びPart A/Bでの集計時の群構成を下記に示した。

有効性、安全性（臨床検査、バイタルサイン、心電図）、血清中サイトカイン、薬物動態*		
期間	Part A	Part A/B
群構成	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
安全性（有害事象）		
期間	Part A	Part A/B
群構成	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での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） ・治験期間に発現した有害事象を集計

*：Part A/Bのみ

5.3.5.1-3 表10-1から引用

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 患者の内訳

被験者の内訳及び中止理由の内訳を表 2.7.6.5-3に示した。

治験の参加に同意した患者280例の内、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、かゆみに関する基準（選択基準（6）に違反し、除外基準（19）に抵触）を満たしていないプラセボ群の1例を除いた229例に治験薬が投与された。Part Aを完了した被験者は220例であった。Part Aで治験を中止した10例の内訳は、それぞれ5例、2例、3例であり、主な中止理由は、有害事象による中止（4例、1例、2例）であった。投与群で中止例数及び中止理由に違いは認められなかった。

Part Aを完了した220例の内、219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、治験薬投与前に心電図異常所見がみられたプラセボ群の1例を除いた218例に治験薬が投与された。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、以下同順）がPart Bを完了した。Part Bで治験を中止した19例の主な中止理由は、被験者又は代諾者の意志（それぞ

れ5例、4例、0例、1例）及び有害事象（3例、2例、0例、1例）であった。

表 2.7.6.5-3 被験者の内訳及び中止理由（同意した被験者）

	Nemolizumab		Placebo	Total
	60mg	30mg		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Informed Consent Subjects	-	-	-	280
Randomized [a]	76 (27.1)	77 (27.5)	77 (27.5)	230 (82.1)
Not Randomized [a]	-	-	-	50 (17.9)
Difficulty in continuing the study due to adverse events	-	-	-	1 (0.4)
Subject found to be ineligible based on the inclusion or exclusion criteria	-	-	-	44 (15.7)
Subject or legal guardian requested to discontinue the study	-	-	-	3 (1.1)
Lost to follow-up	-	-	-	0
Sponsor determined to prematurely terminate the study due to significant protocol deviations or safety concern	-	-	-	0
Early termination of the study by the sponsor	-	-	-	0
Death	-	-	-	0
Physician decision	-	-	-	2 (0.7)
Received Study Drug [b]	76 (100)	77 (100)	76 (98.7)	229 (99.6)
Not Received Study Drug [b]	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)
Completed Part A [b]	74 (97.4)	72 (93.5)	74 (96.1)	220 (95.7)
Discontinued Part A [b]	2 (2.6)	5 (6.5)	3 (3.9)	10 (4.3)
Difficulty in continuing the study due to adverse events	1 (1.3)	4 (5.2)	2 (2.6)	7 (3.0)
Subject found to be ineligible based on the inclusion or exclusion criteria	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.9)
Subject or legal guardian requested to discontinue the study	1 (1.3)	0	0	1 (0.4)
Lost to follow-up	0	0	0	0
Sponsor determined to prematurely terminate the study due to significant protocol deviations or safety concern	0	0	0	0
Early termination of the study by the sponsor	0	0	0	0
Subject used another antibody drug during the period from randomization to Visit 20 (Week 64)	0	0	0	0
Subject used live vaccine during the period from randomization to Visit 20 (Week 64)	0	0	0	0
Confirmation of a subject's pregnancy	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0
Proceed to Part B [b]	73 (96.1)	72 (93.5)	74 (96.1)	219 (95.2)

[a] Percentages are based on number of informed consent subjects.
[b] Percentages are based on number of randomized subjects.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_1_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:57:02

表 2.7.6.5-3 被験者の内訳及び中止理由（同意した被験者） （続き）

	Nemolizumab		Placebo	Total
	60mg	30mg		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Completed Study (Part A and Part B) [b]	67 (88.2)	64 (83.1)	68 (88.3)	199 (86.5)
Discontinued Study (Part A or Part B) [b]	9 (11.8)	13 (16.9)	9 (11.7)	31 (13.5)
Difficulty in continuing the study due to adverse events	4 (5.3)	7 (9.1)	3 (3.9)	14 (6.1)
Subject found to be ineligible based on the inclusion or exclusion criteria	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.9)
Subject or legal guardian requested to discontinue the study	5 (6.6)	5 (6.5)	1 (1.3)	11 (4.8)
Lost to follow-up	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)
Sponsor determined to prematurely terminate the study due to significant protocol deviations or safety concern	0	0	0	0
Early termination of the study by the sponsor	0	0	0	0
Subject used another antibody drug during the period from randomization to Visit 20 (Week 64)	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)
Subject used live vaccine during the period from randomization to Visit 20 (Week 64)	0	0	0	0
Confirmation of a subject's pregnancy	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0
Physician decision	0	0	2 (2.6)	2 (0.9)
Follow up [b]	73 (96.1)	76 (98.7)	74 (96.1)	223 (97.0)
Not Follow up [b]	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (2.6)	5 (2.2)
Difficulty in continuing the study due to adverse events	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
Subject or legal guardian requested to discontinue the study	1 (1.3)	0	1 (1.3)	2 (0.9)
Lost to follow-up	1 (1.3)	0	1 (1.3)	2 (0.9)
Sponsor determined to prematurely terminate the study due to significant protocol deviations or safety concern	0	0	0	0
Early termination of the study by the sponsor	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0

[b] Percentages are based on number of randomized subjects.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_1_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:57:02

表 2.7.6.5-3 被験者の内訳及び中止理由（同意した被験者） （続き）

	60mg /60mg n (%)	30mg /30mg n (%)	Placebo /60mg n (%)	Placebo /30mg n (%)	Total n (%)
Received Study Drug [c]	73 (100)	72 (100)	37 (100)	36 (100)	218 (100)
Not Received Study Drug [c]	0	0	0	0	0
Completed Part B [c]	67 (91.8)	64 (88.9)	33 (89.2)	35 (97.2)	199 (91.3)
Discontinued Part B [c]	6 (8.2)	8 (11.1)	4 (10.8)	1 (2.8)	19 (8.7)
Difficulty in continuing the study due to adverse events	2 (2.7)	3 (4.2)	1 (2.7)	0	6 (2.8)
Subject found to be ineligible based on the inclusion or exclusion criteria	0	0	0	0	0
Subject or legal guardian requested to discontinue the study	4 (5.5)	5 (6.9)	1 (2.7)	0	10 (4.6)
Lost to follow-up	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
Sponsor determined to prematurely terminate the study due to significant protocol deviations or safety concern	0	0	0	0	0
Early termination of the study by the sponsor	0	0	0	0	0
Subject used another antibody drug during the period from randomization to Visit 20 (Week 64)	0	0	1 (2.7)	0	1 (0.5)
Subject used live vaccine during the period from randomization to Visit 20 (Week 64)	0	0	0	0	0
Confirmation of a subject's pregnancy	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0	0
Physician decision	0	0	1 (2.7)	0	1 (0.5)
On-going [c]	0	0	0	0	0

[c] Percentages are based on number of subjects proceeded to Part B.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_1_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:57:02

5.3.5.1-3 表10-2から引用

(2) 治験実施計画書からの重要な逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱の有無と内訳を表 2.7.6.5-4に示した。

ランダム化された230例の内、治験実施計画書からの重要な逸脱は30例に認められた。最もよくみられた治験実施計画書からの重要な逸脱は、禁止されている併用療法を受けた被験者21例であった。次いで、組入れ基準違反、治療方法や用量が不適切、及び結節性痒疹やアトピー性皮膚炎治療の規定違反各4例、中止基準違反2例、その他の逸脱（Web登録の不備）1例であった。逸脱例数と内容に投与群間で違いは認められなかった。

表 2.7.6.5-4 重要な逸脱の有無と内訳（ランダム化された被験者）

	Nemolizumab		Placebo	Total
	60mg	30mg		
	n (%) E [a]	n (%) E [a]	n (%) E [a]	n (%) E [a]
Overall	10 (13.2) 14	9 (11.7) 12	11 (14.3) 13	30 (13.0) 39
a	2 (2.6) 2	1 (1.3) 1	1 (1.3) 1	4 (1.7) 4
b	2 (2.6) 2	0	0	2 (0.9) 2
c	2 (2.6) 2	1 (1.3) 1	1 (1.3) 1	4 (1.7) 4
d1	6 (7.9) 7	6 (7.8) 8	9 (11.7) 9	21 (9.1) 24
d2	1 (1.3) 1	2 (2.6) 2	1 (1.3) 1	4 (1.7) 4
e	0	0	1 (1.3) 1	1 (0.4) 1

a. Subjects who entered the study even though they did not satisfy the entry criteria
b. Subjects who developed withdrawal criteria during the study but were not withdrawn
c. Subjects who received the wrong treatment or incorrect dose
d1. Subjects who received an excluded concomitant treatment (excluding d2)
d2. Subjects who violated the treatment rules for prurigo nodularis or atopic dermatitis during Part A
e. Other
[a] E=Number of deviations

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_1_2.sas Runtime: 20[redacted] 16:58:11
5.3.5.1-3 表10-3から引用

(3) 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）による影響

治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者の内、COVID-19に関する逸脱は30例33件（nemolizumab 30 mg/30 mg群：13例15件、nemolizumab 60 mg/60 mg群：10例11件、プラセボ/nemolizumab 30 mg群：3例3件、プラセボ/nemolizumab 60 mg群：4例4件）に認められた。その内訳は、許容範囲外来院が18例18件（nemolizumab 30 mg/30 mg群：9例9件、nemolizumab 60 mg/60 mg群：4例4件、プラセボ/nemolizumab 30 mg群：3例3件、プラセボ/nemolizumab 60 mg群：2例2件）、不来院8例8件（nemolizumab 30 mg/30 mg群：4例4件、nemolizumab 60 mg/60 mg群：4例4件）、不可期間内来院4例4件（nemolizumab 30 mg/30 mg群：1例1件、nemolizumab 60 mg/60 mg群：2例2件、プラセボ/nemolizumab 60 mg群：1例1件）、禁止されている併用療法の実施2例2件（nemolizumab 60 mg/60 mg群：1例1件、プラセボ/nemolizumab 60 mg群：1例1件）、皮膚所見評価（IGA）の欠測1例1件（nemolizumab 30 mg/30 mg群：1例1件）であった。この内、重要な逸脱に該当したのは禁止されている併用療法の実施2例2件であった（5.3.5.1-3 Listing 16.2.2.1）。不来院及びプロトコールの許容範囲外来院の逸脱が認められたものの、各時点でのデータの欠測は少ないため、有効性及び安全性評価への影響はわずかであると考える。

(4) 解析したデータセット

有効性の主要な解析対象集団であるFASの対象症例数及び除外症例の内訳を表 2.7.6.5-5に、並びに治験実施計画書に合致した解析対象集団（以下、PPS）、SAF、長期投与期間SAF、薬物動態解析対象集団及びサイトカイン解析対象集団の対象症例数及び除外症例の内訳を

5.3.5.1-3 Table 14.1.3.2～5.3.5.1-3 Table 14.1.3.6に示した。

ランダム化された被験者は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）であり、プラセボ群の1例を除く229例がFASに含まれた。FASから除外された1例は、「ランダム化後に1度も治験薬を投与していない被験者」かつ「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」であった。

FAS 229例から23例を除く206例（70例、67例、69例）がPPSに含まれた。PPSから除外された被験者の内訳は、「Part Aに、併用禁止療法を行った被験者」14例、「Part Aの途中に治験を中止した被験者」9例、「Part Aのいずれかの時点で割り付けられた治験薬を規定どおり投与しなかった被験者」8例、「その他、Part Aに重大な治験実施計画書に対する違反があった被験者」2例であった。PPS除外例数及びその理由に群間の偏りはみられなかった。

Part Aでは、プラセボ群の1例を除いた229例（77例、76例、76例）をSAFとして採用した。SAFから除外された1例は、「ランダム化後に1度も治験薬を投与していない被験者」かつ「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」であった。Part Bでは、「Part Bに移行しなかった被験者」8例及び「Part B移行後の安全性に関するデータが1つもない被験者」1例を除いた217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35例、プラセボ/nemolizumab 60 mg群37例）を長期投与期間SAFとして採用した。

ランダム化された被験者230例からプラセボ群の5例を除く225例（nemolizumab 30 mg群77例、nemolizumab 60 mg群76例、プラセボ群72例、以下同順）が薬物動態解析対象集団、ランダム化された被験者230例からプラセボ群の1例を除く229例（77例、76例、76例）がサイトカイン解析対象集団であった。

表 2.7.6.5-5 FAS除外及びその内訳（ランダム化された被験者）

	Nemolizumab		Placebo	Total
	60mg	30mg		
	(N=76)	(N=77)	(N=77)	(N=230)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Full Analysis Set (FAS)	76 (100)	77 (100)	76 (98.7)	229 (99.6)
Excluded from FAS	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)
Subjects did not have prurigo nodularis	0	0	0	0
Subjects didn't receive any study treatment after randomization	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)
Subjects who data for efficacy objectives were not obtained after randomization	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_1_3_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 16:59:18
FAS: full analysis set
5.3.5.1-3 表11-1から引用

2.7.6.5.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

Part AにおけるFASでの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-6に示した。また、FASでの結節性痒疹の発現に影響を及ぼした合併症を5.3.5.1-3 Table 14.1.5.1及び5.3.5.1-3 Table 14.1.5.2に、同意取得1年前の結節性痒疹に対する治療を5.3.5.1-3 Table 14.1.6に示した。Part A/Bでの結果は

5.3.5.1-3 Table 14.1.4.2に示した。

ベースラインの人口統計学的特性及び結節性痒疹の特性の各項目の分布に投与群間で偏りは認められなかった。全体では、女性が53.3%（122/229例）、平均年齢（SD）が51.1（15.4）歳であった。アトピー性皮膚炎を合併している被験者の割合は14.0%（32/229例）であった。PP-NRS及びかゆみスコアの平均値（SD）は、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個、個数の分布は50個未満が17.0%（39/229例）、50個以上100個未満が27.1%（62/229例）、100個以上200未満が28.4%（65/229例）、200個以上が27.5%（63/229例）であった。IGAはmoderate［3］が48.9%（112/229例）、severe［4］が51.1%（117/229例）であった。

表 2.7.6.5-6 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part A、FAS）

	Nemolizumab		Placebo	Total
	60mg (N=76) n (%)	30mg (N=77) n (%)	(N=76) n (%)	(N=229) n (%)
Sex				
Male	34 (44.7)	37 (48.1)	36 (47.4)	107 (46.7)
Female	42 (55.3)	40 (51.9)	40 (52.6)	122 (53.3)
Age (At Informed Consent) (years)				
n	76	77	76	229
Mean	48.3	52.0	53.0	51.1
SD	14.8	16.6	14.6	15.4
Min	13	15	15	13
25%	38.0	44.0	44.5	42.0
Median	51.0	50.0	54.0	51.0
75%	59.0	65.0	62.5	62.0
Max	75	84	78	84
13 -< 18	3 (3.9)	3 (3.9)	2 (2.6)	8 (3.5)
18 -< 25	2 (2.6)	3 (3.9)	2 (2.6)	7 (3.1)
25 -< 35	8 (10.5)	5 (6.5)	3 (3.9)	16 (7.0)
35 -< 45	18 (23.7)	11 (14.3)	12 (15.8)	41 (17.9)
45 -< 55	18 (23.7)	25 (32.5)	24 (31.6)	67 (29.3)
55 -< 65	15 (19.7)	9 (11.7)	15 (19.7)	39 (17.0)
65 -	12 (15.8)	21 (27.3)	18 (23.7)	51 (22.3)
Height (cm)				
n	76	77	76	229
Mean	163.30	162.08	162.03	162.47
SD	8.18	8.13	8.47	8.24
Min	148.0	141.9	147.2	141.9
25%	156.90	156.40	155.80	156.20
Median	164.45	161.10	161.75	162.10
75%	168.40	167.00	168.20	168.20
Max	183.3	185.4	181.5	185.4

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_1_4_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20:30:50

表 2.7.6.5-6 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part A、FAS） （続き）

	Nemolizumab		Placebo	Total
	60mg (N=76) n (%)	30mg (N=77) n (%)	(N=76) n (%)	(N=229) n (%)
Weight (At Randomization) (kg)				
n	76	77	76	229
Mean	63.23	63.10	62.96	63.10
SD	14.86	12.21	13.56	13.52
Min	36.0	32.8	41.6	32.8
25%	53.25	54.90	53.25	53.90
Median	61.65	63.20	60.40	61.20
75%	69.50	71.30	69.70	70.40
Max	109.6	92.0	104.0	109.6
30 -< 50	12 (15.8)	12 (15.6)	12 (15.8)	36 (15.7)
50 -< 60	24 (31.6)	19 (24.7)	23 (30.3)	66 (28.8)
60 -< 70	23 (30.3)	23 (29.9)	22 (28.9)	68 (29.7)
70 -< 80	6 (7.9)	15 (19.5)	8 (10.5)	29 (12.7)
80 -< 90	7 (9.2)	7 (9.1)	7 (9.2)	21 (9.2)
90 -< 100	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (3.9)	6 (2.6)
100 - 120	2 (2.6)	0	1 (1.3)	3 (1.3)
Race				
Asian	76 (100)	77 (100)	76 (100)	229 (100)
Other	0	0	0	0
Duration of Prurigo Nodularis (years)				
n	75	77	74	226
Mean	5.91	5.10	7.19	6.05
SD	8.19	4.56	7.12	6.80
Min	0.5	0.6	0.6	0.5
25%	1.50	1.84	2.08	1.77
Median	3.76	3.33	4.76	4.05
75%	7.11	6.63	10.26	8.13
Max	61.5	21.1	40.3	61.5
Strong Class TCS within 14 Days Prior to Randomization				
No	0	0	0	0
Yes	76 (100)	77 (100)	76 (100)	229 (100)
Strong Class TCS within 14 Days Prior to Randomization (for Atopic Dermatitis)				
No	67 (88.2)	67 (87.0)	68 (89.5)	202 (88.2)
Yes	9 (11.8)	10 (13.0)	8 (10.5)	27 (11.8)
Strong Class TCS within 14 Days Prior to Randomization (for Prurigo Nodularis)				
No	0	0	0	0
Yes	76 (100)	77 (100)	76 (100)	229 (100)

表 2.7.6.5-6 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part A、FAS） （続き）

	Nemolizumab		Placebo	Total
	60mg (N=76) n (%)	30mg (N=77) n (%)	(N=76) n (%)	(N=229) n (%)
Concomitant Disease of Atopic Dermatitis				
No	66 (86.8)	65 (84.4)	66 (86.8)	197 (86.0)
Yes	10 (13.2)	12 (15.6)	10 (13.2)	32 (14.0)
Medical History or Concomitant Disease of Allergic Disease [a]				
No	29 (38.2)	30 (39.0)	30 (39.5)	89 (38.9)
Yes	47 (61.8)	47 (61.0)	46 (60.5)	140 (61.1)
Atopic Dermatitis	21 (27.6)	16 (20.8)	15 (19.7)	52 (22.7)
Bronchial Asthma	8 (10.5)	7 (9.1)	5 (6.6)	20 (8.7)
Seasonal Allergy	31 (40.8)	21 (27.3)	34 (44.7)	86 (37.6)
Allergic Rhinitis	5 (6.6)	15 (19.5)	16 (21.1)	36 (15.7)
Allergic Conjunctivitis	5 (6.6)	6 (7.8)	10 (13.2)	21 (9.2)
Food Allergy	10 (13.2)	8 (10.4)	8 (10.5)	26 (11.4)
Lesions in Representative Site				
Upper Limbs	23 (30.3)	34 (44.2)	25 (32.9)	82 (35.8)
Lower Limbs	32 (42.1)	30 (39.0)	41 (53.9)	103 (45.0)
Trunk	21 (27.6)	13 (16.9)	10 (13.2)	44 (19.2)
Baseline Number of Prurigo Lesions (Representative Site)				
n	76	77	76	229
Mean	49.6	62.4	45.4	52.5
SD	49.5	83.1	38.6	60.4
Min	4	8	10	4
25%	18.0	23.0	20.0	20.0
Median	31.0	39.0	33.0	36.0
75%	61.0	63.0	58.5	60.0
Max	229	580	207	580
- 19	20 (26.3)	16 (20.8)	16 (21.1)	52 (22.7)
20 - 49	26 (34.2)	30 (39.0)	35 (46.1)	91 (39.7)
50 - 99	21 (27.6)	21 (27.3)	20 (26.3)	62 (27.1)
100 -	9 (11.8)	10 (13.0)	5 (6.6)	24 (10.5)

[a] Subjects could report more than one response. Percentages may total more than 100%

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_1_4_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20:30:50

表 2.7.6.5-6 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part A、FAS） （続き）

	Nemolizumab		Placebo	Total
	60mg (N=76) n (%)	30mg (N=77) n (%)	(N=76) n (%)	(N=229) n (%)
Baseline Number of Prurigo Lesions (Whole Body Excluding Head and Neck)				
n	76	77	76	229
Mean	157.2	226.5	133.8	172.8
SD	133.4	349.3	113.4	228.7
Min	13	21	21	13
25%	52.0	68.0	58.0	59.0
Median	118.5	151.0	94.0	118.0
75%	236.0	240.0	153.0	217.0
Max	596	2613	637	2613
< 50	16 (21.1)	11 (14.3)	12 (15.8)	39 (17.0)
50 -< 100	19 (25.0)	16 (20.8)	27 (35.5)	62 (27.1)
100 -< 200	19 (25.0)	24 (31.2)	22 (28.9)	65 (28.4)
200 -	22 (28.9)	26 (33.8)	15 (19.7)	63 (27.5)
Baseline PP-NRS				
n	76	77	76	229
Mean	8.51	8.61	8.56	8.56
SD	0.93	0.90	0.95	0.92
Min	6.7	6.4	7.0	6.4
25%	7.93	8.00	7.86	8.00
Median	8.38	8.57	8.36	8.57
75%	9.07	9.00	9.21	9.14
Max	10.0	10.0	10.0	10.0
< 7	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (0.9)
7 -< 9	45 (59.2)	44 (57.1)	47 (61.8)	136 (59.4)
9 -	30 (39.5)	32 (41.6)	29 (38.2)	91 (39.7)
Baseline AP-NRS				
n	76	77	76	229
Mean	7.73	7.88	7.88	7.83
SD	1.24	1.22	1.29	1.25
Min	5.4	3.5	4.9	3.5
25%	6.93	7.00	7.00	7.00
Median	7.93	8.00	8.00	8.00
75%	8.57	8.86	8.93	8.86
Max	10.0	10.0	10.0	10.0
< 5	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.9)
5 -< 7	19 (25.0)	12 (15.6)	15 (19.7)	46 (20.1)
7 -	57 (75.0)	64 (83.1)	60 (78.9)	181 (79.0)

表 2.7.6.5-6 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part A、FAS） （続き）

	Nemolizumab		Placebo	Total
	60mg (N=76) n (%)	30mg (N=77) n (%)	(N=76) n (%)	(N=229) n (%)
Baseline Sleep Disturbance NRS				
n	76	77	76	229
Mean	6.83	7.15	6.98	6.99
SD	2.47	2.56	2.58	2.53
Min	0.0	0.0	0.0	0.0
25%	5.93	6.71	6.00	6.14
Median	7.57	7.86	8.00	7.86
75%	8.43	9.00	8.77	8.86
Max	10.0	10.0	10.0	10.0
0	1 (1.3)	2 (2.6)	2 (2.6)	5 (2.2)
0 < 3	8 (10.5)	5 (6.5)	8 (10.5)	21 (9.2)
3 -< 5	3 (3.9)	7 (9.1)	0	10 (4.4)
5 -< 7	15 (19.7)	6 (7.8)	15 (19.7)	36 (15.7)
7 -	49 (64.5)	57 (74.0)	51 (67.1)	157 (68.6)
Baseline Itch Score				
n	76	77	76	229
Mean	3.15	3.22	3.26	3.21
SD	0.36	0.39	0.43	0.40
Min	2.4	2.7	2.6	2.4
25%	3.00	3.00	3.00	3.00
Median	3.00	3.00	3.00	3.00
75%	3.15	3.50	3.43	3.43
Max	4.0	4.0	4.0	4.0
< 3	7 (9.2)	6 (7.8)	10 (13.2)	23 (10.0)
3 -	69 (90.8)	71 (92.2)	66 (86.8)	206 (90.0)
Baseline IGA				
3	36 (47.4)	35 (45.5)	41 (53.9)	112 (48.9)
4	40 (52.6)	42 (54.5)	35 (46.1)	117 (51.1)

表 2.7.6.5-6 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part A、FAS） （続き）

	Nemolizumab		Placebo	Total
	60mg	30mg		
	(N=76)	(N=77)	(N=76)	(N=229)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Baseline DLQI				
n	74	75	74	223
Mean	11.5	11.9	12.2	11.9
SD	4.9	5.3	5.6	5.2
Min	3	3	3	3
25%	7.0	8.0	8.0	8.0
Median	12.0	12.0	11.0	12.0
75%	15.0	15.0	16.0	16.0
Max	21	26	27	27
0 - 1	0	0	0	0
2 - 5	9 (11.8)	11 (14.3)	8 (10.5)	28 (12.2)
6 - 10	22 (28.9)	17 (22.1)	24 (31.6)	63 (27.5)
11 - 20	42 (55.3)	44 (57.1)	36 (47.4)	122 (53.3)
21 - 30	1 (1.3)	3 (3.9)	6 (7.9)	10 (4.4)
Baseline TARC (ng/L)				
n	76	77	76	229
Mean	1195.0	1301.3	1906.3	1466.8
SD	2363.9	2566.5	6803.0	4399.5
Min	125	141	124	124
25%	311.5	378.0	346.5	349.0
Median	470.0	645.0	610.5	590.0
75%	1285.0	1080.0	1100.0	1120.0
Max	18200	20500	57900	57900
< 500	40 (52.6)	30 (39.0)	32 (42.1)	102 (44.5)
500 -< 2000	27 (35.5)	36 (46.8)	34 (44.7)	97 (42.4)
2000 -< 5000	6 (7.9)	7 (9.1)	7 (9.2)	20 (8.7)
5000 -	3 (3.9)	4 (5.2)	3 (3.9)	10 (4.4)

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_1_4_1.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20:30:50
AP-NRS: average pruritus-numerical rating scale、DLQI: dermatology life quality index、FAS: full analysis set、IGA: investigator's global assessment、NRS: numerical rating scale、PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale、SD: standard deviation、TARC: thymus and activation-regulated chemokine、TCS: topical corticosteroids
5.3.5.1-3 表11-2から引用

2.7.6.5.2.3 有効性

2.7.6.5.2.3.1 主要評価項目（投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率［Part A］）

投与開始16週後までのPP-NRS週平均値を5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.1、推移図を5.3.5.1-3 Figure 14.2.1.2.1に、投与開始16週後までのPP-NRS週平均値の変化量を5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.2、推移図を5.3.5.1-3 Figure 14.2.1.2.2にそれぞれ示した。

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群で–61.05%（3.51%）、nemolizumab 60 mg群で–55.95%（3.45%）、プラセボ群で–18.57%（3.53%）であった（表 2.7.6.5-7）。プラセボ群との群間差の最小二乗平均値（両側95%CI）は、nemolizumab 30 mg群で–42.48%（–51.91%～–33.05%）、nemolizumab 60 mg群で–37.38%（–46.70%～–28.06%）であり、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群ともに、プラセボ群と比較して、PP-NRSを有意に減少した（いずれも$P < 0.0001$）。

PP-NRS週平均の変化率は、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群では、投与開始1週後に速やかに減少し、その後、投与開始16週後まで経時的に減少した。投与開始1週後から16週後までのベースラインからのPP-NRS週平均の変化率は、プラセボ群と比較して、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群で大きく、PP-NRSの経時的な改善がみられた（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.1.3、図 2.7.6.5-1）。

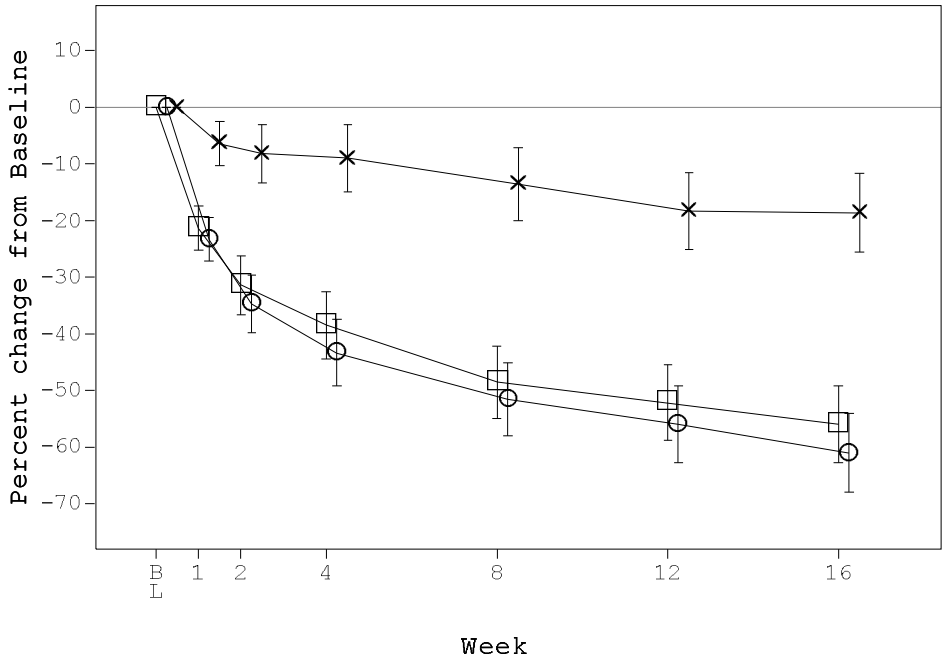
表 2.7.6.5-7 投与開始16週後までのPP-NRS週平均の変化率（Part A、FAS）

Treatment					Comparison to Placebo [a]					
			95% CI				95% CI			adjusted
Visit	LS Mean	SE	Lower	Upper	LS Mean	SE	Lower	Upper	p-value	p-value [b]
Nemolizumab 60mg (N=76)										
Week 1	-21.32	1.98	-25.23	-17.42	-14.95	2.42	-19.71	-10.19	<0.0001	-
Week 2	-31.39	2.62	-36.55	-26.24	-23.26	3.43	-30.01	-16.51	<0.0001	-
Week 4	-38.47	3.00	-44.38	-32.55	-29.49	4.02	-37.43	-21.56	<0.0001	-
Week 8	-48.54	3.24	-54.92	-42.17	-35.06	4.39	-43.71	-26.41	<0.0001	-
Week 12	-52.14	3.40	-58.85	-45.44	-33.89	4.65	-43.06	-24.72	<0.0001	-
Week 16	-55.95	3.45	-62.74	-49.16	-37.38	4.73	-46.70	-28.06	<0.0001	<0.0001
Nemolizumab 30mg (N=77)										
Week 1	-23.32	1.94	-27.14	-19.49	-16.94	2.41	-21.69	-12.19	<0.0001	-
Week 2	-34.66	2.59	-39.75	-29.56	-26.52	3.42	-33.26	-19.78	<0.0001	-
Week 4	-43.32	2.99	-49.20	-37.44	-34.35	4.03	-42.28	-26.41	<0.0001	-
Week 8	-51.48	3.26	-57.90	-45.06	-38.00	4.42	-46.71	-29.30	<0.0001	-
Week 12	-55.85	3.45	-62.65	-49.05	-37.61	4.70	-46.87	-28.34	<0.0001	-
Week 16	-61.05	3.51	-67.96	-54.14	-42.48	4.79	-51.91	-33.05	<0.0001	<0.0001
Placebo (N=76)										
Week 1	-6.37	1.98	-10.28	-2.47	-	-	-	-	-	-
Week 2	-8.13	2.63	-13.31	-2.96	-	-	-	-	-	-
Week 4	-8.97	3.03	-14.94	-3.00	-	-	-	-	-	-
Week 8	-13.48	3.29	-19.95	-7.01	-	-	-	-	-	-
Week 12	-18.25	3.48	-25.10	-11.40	-	-	-	-	-	-
Week 16	-18.57	3.53	-25.53	-11.61	-	-	-	-	-	-

Data after rescue therapy were treated as missing.
[a] Mixed model repeated measures including treatment, visit, treatment*visit as fixed effects, baseline PP-NRS and presence or absence of atopic dermatitis as a covariate. Assuming the correlation structure Unstructured among visits.
[b] Adjusted p-value at week 16 were adjusted using Hochberg procedure.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_2_1_1_3.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 12:29:51
CI: confidence interval、FAS: full analysis set、LS Mean : least square mean、PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale、SE: standard error
5.3.5.1-3 表11-3から引用

図 2.7.6.5-1 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（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
5.3.5.1-3 図11-1から引用

主要評価項目の結果の安定性を評価するため、感度分析及び補足的解析を実施した結果を以下に示した。

(1) 感度分析1

投与開始16週後のPP-NRS週平均が欠測している場合、投与開始16週後のデータをLast observation carried forward（LOCF）での補完後にベースラインPP-NRS週平均及びアトピー性皮膚炎合併有無を共変量とした共分散分析による解析を実施した。その結果、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群で–60.54%（3.82%）、nemolizumab 60 mg群で–57.44%（3.91%）、プラセボ群で–19.40%（3.90%）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.1）。Nemolizumab 30 mg群及び60 mg群ともに、プラセボ群と比較して、PP-NRSを有意に減少した（いずれも$P < 0.0001$）。

(2) 感度分析2

Tipping point analysis法による感度分析を実施した。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（補完回数：50回）により補完した。Nemolizumab 30 mg群及び60 mg

群の多重補完の際、2つのパターン（パターン1：欠測している全時点、パターン2：欠測している16週時点）で感度パラメータを付与した。いずれのパターンにおいてもnemolizumab 30 mg群及び60 mg群ともに、感度パラメータを50まで増やしてもプラセボ群との差の*P*値は0.05を下回り、tipping pointに到達しなかった。したがって、欠測が主要評価項目の結果に与える影響は小さいと考える（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.2.1［パターン1］及び5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.2.2［パターン2］）。

(3) 補足的解析1

PPSを対象とした、Part Aでの投与開始16週後までのPP-NRS週平均値、変化量及び変化率の解析結果（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.2.1、5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.2.2及び5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.2.3）は、FASでの主要評価項目の結果と同様であった。

(4) 補足的解析2

レスキュー治療後のデータを含めた、Part Aでの投与開始16週後までのPP-NRS週平均値、変化量及び変化率の解析結果（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.3.1、5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.3.2及び5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.3.3）は、レスキュー治療後のデータを含めない主要評価項目の結果と同様であった。

以上のことから、感度分析及び補足的解析の結果は、いずれも主要評価項目の結果と一貫しており、結果の安定性が示された。

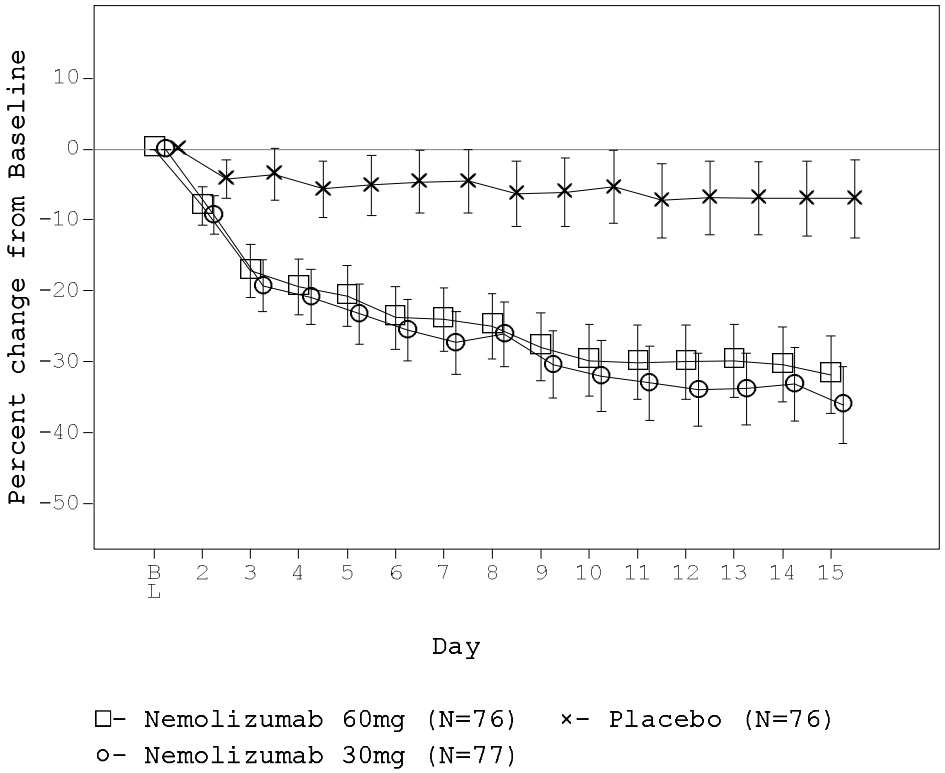
2.7.6.5.2.3.2 副次評価項目（Part A）

2.7.6.5.2.3.2.1 投与開始2週後までの各日のPP-NRS変化率の経時推移

Part Aでの投与開始2週後までの各日のPP-NRSを5.3.5.1-3 Table 14.2.2.1.1.1（生値）、5.3.5.1-3 Figure 14.2.2.1.1.4（生値の経時推移図）、5.3.5.1-3 Table 14.2.2.1.1.2（変化量）及び5.3.5.1-3 Figure 14.2.2.1.1.5（変化量の経時推移図）にそれぞれ示した。

Nemolizumab 30 mg群及び60 mg群の各日のPP-NRS変化率は、いずれの群も、プラセボ群と比較して投与翌日から有意に減少し、nemolizumab投与による結節性痒疹のそう痒の早期改善が確認された（いずれも$P < 0.05$）（5.3.5.1-3 Table 14.2.2.1.1.3、図 2.7.6.5-2）。

図 2.7.6.5-2 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（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
5.3.5.1-3 図11-2から引用

2.7.6.5.2.3.2.2 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

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群で62.3%（48/77例）、nemolizumab 60 mg群で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群で50.5%（37.5%～63.5%）、60 mg群で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$P < 0.0001$）（表 2.7.6.5-8）。

表 2.7.6.5-8 投与開始16週後までのPP-NRS週平均が4以上改善した被験者の割合（Part A、FAS）（ベースラインのPP-NRSが4以上の被験者）

Treatment / Visit	Total	n (%)	n of Imp. [a]	Comparison to Placebo: Percent Difference	95% CI [b] Lower	95% CI [b] Upper	p-value [c]
Nemolizumab 60mg (N=76)							
Week 1	76	5 (6.6)	0	6.6	1.0	12.2	0.0584
Week 2	76	16 (21.1)	0	21.1	11.9	30.2	<0.0001
Week 4	76	25 (32.9)	0	32.9	22.3	43.5	<0.0001
Week 8	76	35 (46.1)	0	39.5	27.0	52.0	<0.0001
Week 12	76	41 (53.9)	0	43.4	30.3	56.6	<0.0001
Week 16	76	43 (56.6)	5	44.7	31.4	58.0	<0.0001
Nemolizumab 30mg (N=77)							
Week 1	77	10 (13.0)	0	13.0	5.5	20.5	0.0014
Week 2	77	23 (29.9)	1	29.9	19.6	40.1	<0.0001
Week 4	77	31 (40.3)	3	40.3	29.3	51.2	<0.0001
Week 8	77	38 (49.4)	8	42.8	30.3	55.3	<0.0001
Week 12	77	45 (58.4)	9	47.9	34.9	60.9	<0.0001
Week 16	77	48 (62.3)	10	50.5	37.5	63.5	<0.0001
Placebo (N=76)							
Week 1	76	0	0	-	-	-	-
Week 2	76	0	2	-	-	-	-
Week 4	76	0	4	-	-	-	-
Week 8	76	5 (6.6)	5	-	-	-	-
Week 12	76	8 (10.5)	8	-	-	-	-
Week 16	76	9 (11.8)	12	-	-	-	-

Data after rescue therapy were treated as missing.
Missing data were imputed as non-response.
Percentages are based on total subjects in each visit.
[a] Number of imputed values.
[b] Normal approximations confidence interval.
[c] Fisher's exact test.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_2_2_2_2.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 12:41:46

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

5.3.5.1-3 表11-4から引用

2.7.6.5.2.3.2.3 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

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は、nemolizumab 30 mg群で32.5%（25/77例）、nemolizumab 60 mg群で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群で29.8%（18.8%～40.9%）、60 mg群で30.3%（19.1%～41.4%）とそれぞれ有意な差が認められた（いずれも$P < 0.0001$）（表 2.7.6.5-9）。

表 2.7.6.5-9 投与開始16週後までのかゆみスコアの週平均が1以下を達成した被験者の割合（Part A、FAS）（ベースラインのかゆみスコア週平均が1超）

Treatment / Visit	Total	n (%)	n of Imp. [a]	Comparison to Placebo: Percent Difference	95% CI [b] Lower	95% CI [b] Upper	p-value [c]
Nemolizumab 60mg (N=76)							
Week 1	76	2 (2.6)	0	2.6	-1.0	6.2	0.4967
Week 2	76	7 (9.2)	0	9.2	2.7	15.7	0.0135
Week 4	76	11 (14.5)	0	14.5	6.6	22.4	0.0007
Week 8	76	20 (26.3)	0	26.3	16.4	36.2	<0.0001
Week 12	76	23 (30.3)	0	28.9	18.3	39.6	<0.0001
Week 16	76	25 (32.9)	5	30.3	19.1	41.4	<0.0001
Nemolizumab 30mg (N=77)							
Week 1	77	2 (2.6)	0	2.6	-1.0	6.2	0.4967
Week 2	77	8 (10.4)	1	10.4	3.6	17.2	0.0065
Week 4	77	14 (18.2)	3	18.2	9.6	26.8	<0.0001
Week 8	77	20 (26.0)	8	26.0	16.2	35.8	<0.0001
Week 12	77	21 (27.3)	9	26.0	15.7	36.2	<0.0001
Week 16	77	25 (32.5)	10	29.8	18.8	40.9	<0.0001
Placebo (N=76)							
Week 1	76	0	0	-	-	-	-
Week 2	76	0	2	-	-	-	-
Week 4	76	0	4	-	-	-	-
Week 8	76	0	5	-	-	-	-
Week 12	76	1 (1.3)	8	-	-	-	-
Week 16	76	2 (2.6)	12	-	-	-	-

Data after rescue therapy were treated as missing.
Missing data were imputed as non-response.
Percentages are based on total subjects in each visit.
[a] Number of imputed values.
[b] Normal approximations confidence interval.
[c] Fisher's exact test.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_2_2_2_3.sas Runtime: 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 12:42:08

CI: confidence interval、FAS: full analysis set

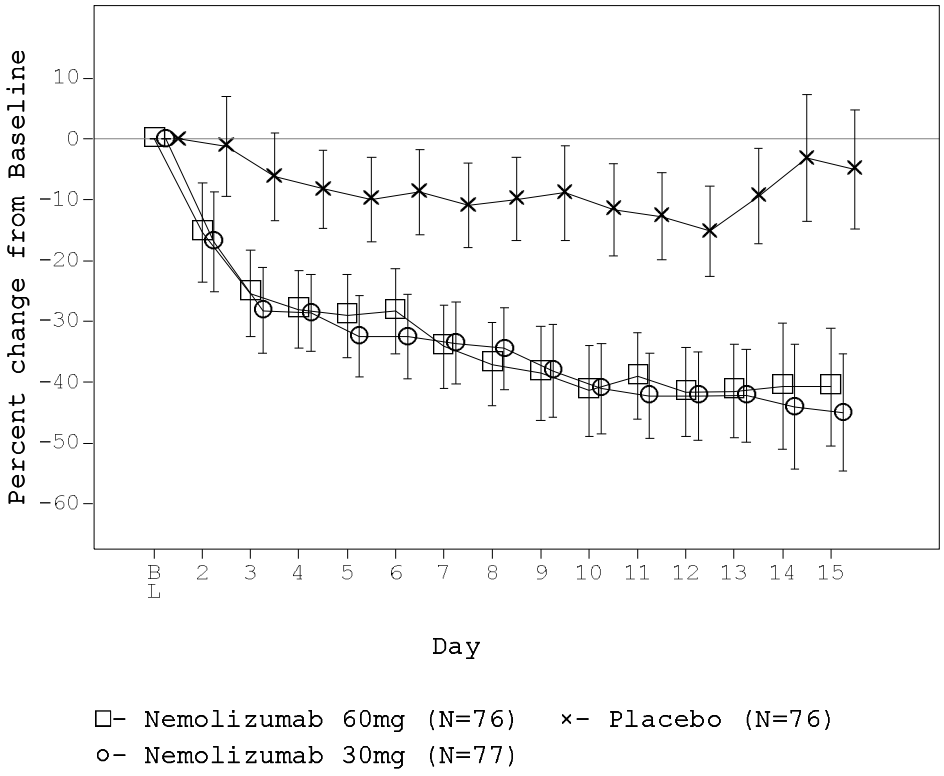
5.3.5.1-3 表11-5から引用

2.7.6.5.2.3.2.4 投与開始2週後までの各日のSleep Disturbance NRS変化率の経時推移

Part Aでの投与開始2週後までの各日のSleep Disturbance NRSを5.3.5.1-3 Table 14.2.2.2.1.1（生値）、5.3.5.1-3 Figure 14.2.2.2.1.4（生値の経時推移図）、5.3.5.1-3 Table 14.2.2.2.1.2（変化量）及び5.3.5.1-3 Figure 14.2.2.2.1.5（変化量の経時推移図）にそれぞれ示した。

Nemolizumab 30 mg群及び60 mg群の各日のSleep Disturbance NRS変化率は、いずれの群もプラセボ群に対して投与翌日から有意に減少し、nemolizumab投与による睡眠障害に対する早期改善が確認された（いずれも$P < 0.05$）（5.3.5.1-3 Table 14.2.2.2.1.3、図 2.7.6.5-3）。

図 2.7.6.5-3 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（Part A、FAS）



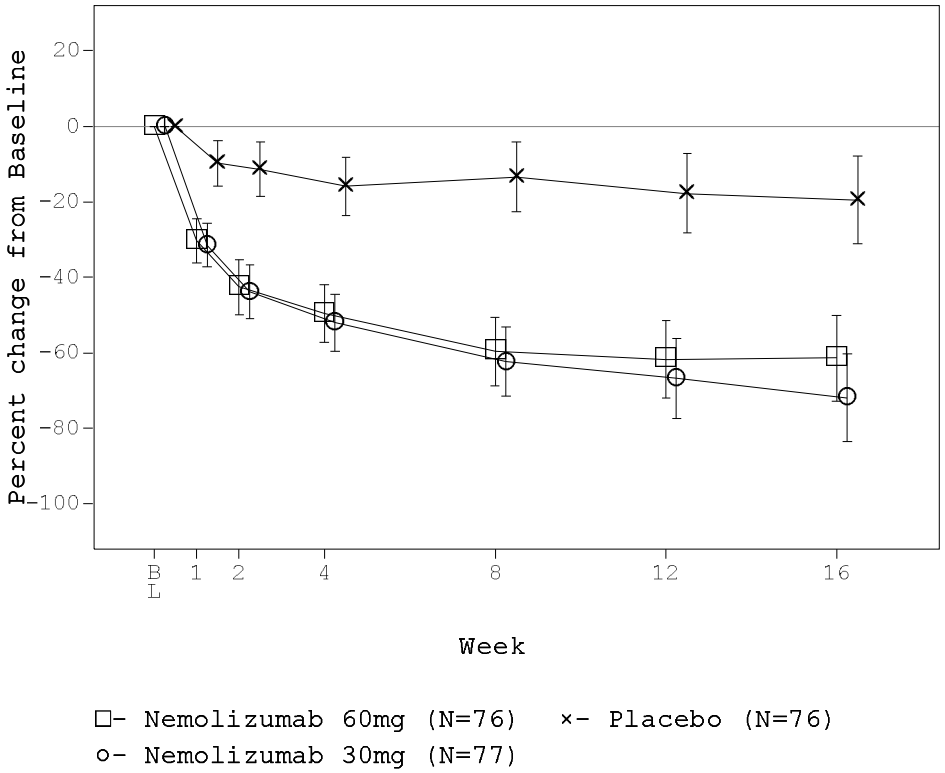
Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_2_2_2_1_6.sas Runtime: 20[redacted] 10:27:40
BL: baseline、CI: confidence interval、FAS: full analysis set、NRS: numerical rating scale
5.3.5.1-3 図11-3から引用

2.7.6.5.2.3.2.5 投与開始16週後のSleep Disturbance NRS週平均の変化率

Part Aでの投与開始16週後までのSleep Disturbance NRS週平均値を5.3.5.1-3 Table 14.2.2.3.1（生値）、5.3.5.1-3 Figure 14.2.2.3.4（生値の経時推移図）、5.3.5.1-3 Table 14.2.2.3.2（変化量）及び5.3.5.1-3 Figure 14.2.2.3.5（変化量の経時推移図）にそれぞれ示した。

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群で–72.00%（5.87%）、nemolizumab 60 mg群で–61.44%（5.70%）、プラセボ群で–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、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群ともに、プラセボ群と比較して、Sleep Disturbance NRSを有意に減少した（いずれも $P < 0.0001$）（5.3.5.1-3 Table 14.2.2.3.3、図 2.7.6.5-4）。

図 2.7.6.5-4 投与開始16週後までのSleep Disturbance 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（Part A、FAS）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_2_2_3_6.sas Runtime: 20[redacted] 10:28:58
BL: baseline、CI: confidence interval、FAS: full analysis set、NRS: numerical rating scale
5.3.5.1-3 図11-4から引用

2.7.6.5.2.3.2.6 投与開始16週後にISI合計スコア7以下を達成した被験者の割合

投与開始16週後にISI合計スコア7以下を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群で44.3%（27/61例）、nemolizumab 60 mg群で56.1%（37/66例）、プラセボ群で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、プラセボ群と比較して有意に高かった（それぞれ$P = 0.0019$及び$P < 0.0001$）（表 2.7.6.5-10）。

表 2.7.6.5-10 投与開始16週後までのISI合計スコア7以下を達成した被験者の割合（Part A、FAS）（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）

Treatment / Visit	Total	n (%)	n of Imp. [a]	Comparison to Placebo: Percent Difference	95% CI [b] Lower	95% CI [b] Upper	p-value [c]
Nemolizumab 60mg (N=66)							
Week 2	66	26 (39.4)	0	30.4	16.8	44.1	<0.0001
Week 4	66	34 (51.5)	0	35.1	20.1	50.1	<0.0001
Week 8	66	39 (59.1)	0	42.7	27.9	57.5	<0.0001
Week 12	66	37 (56.1)	0	36.7	21.4	51.9	<0.0001
Week 16	66	37 (56.1)	1	38.2	23.1	53.2	<0.0001
Nemolizumab 30mg (N=61)							
Week 2	61	22 (36.1)	0	27.1	13.3	41.0	0.0002
Week 4	61	22 (36.1)	0	19.6	4.7	34.6	0.0149
Week 8	61	29 (47.5)	0	31.1	15.8	46.5	0.0002
Week 12	61	29 (47.5)	2	28.1	12.4	43.8	0.0012
Week 16	61	27 (44.3)	3	26.4	10.9	41.8	0.0019
Placebo (N=67)							
Week 2	67	6 (9.0)	0	-	-	-	-
Week 4	67	11 (16.4)	0	-	-	-	-
Week 8	67	11 (16.4)	0	-	-	-	-
Week 12	67	13 (19.4)	1	-	-	-	-
Week 16	67	12 (17.9)	1	-	-	-	-

Missing data were imputed as non-response.
Percentages are based on total subjects in each visit.
[a] Number of imputed values.
[b] Normal approximations confidence interval.
[c] Fisher's exact test.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_2_2_4.sas Runtime: 20[redacted] 12:43:20
CI: confidence interval、FAS: full analysis set、ISI: insomnia severity index
5.3.5.1-3 表11-6から引用

2.7.6.5.2.3.2.7 投与開始16週後にDLQI合計スコア4以下を達成した被験者の割合

投与開始16週後にDLQI合計スコア4以下を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群で57.7%（41/71例）、nemolizumab 60 mg群で48.5%（33/68例）、プラセボ群で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%）であり、プラセボ群と比較して有意に高かった（それぞれ$P < 0.0001$及び$P = 0.0044$）（表 2.7.6.5-11）。

表 2.7.6.5-11 投与開始16週後までのDLQI合計スコア4以下を達成した被験者の割合（Part A、FAS）（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）

Treatment / Visit	Total	n (%)	n of Imp. [a]	Comparison to Placebo: Percent Difference	95% CI [b] Lower	95% CI [b] Upper	p-value [c]
Nemolizumab 60mg (N=68)							
Week 1	68	21 (30.9)	0	16.6	2.9	30.3	0.0248
Week 2	68	29 (42.6)	0	21.2	6.0	36.4	0.0103
Week 4	68	30 (44.1)	0	25.5	10.6	40.5	0.0017
Week 8	68	33 (48.5)	0	27.1	11.8	42.4	0.0012
Week 12	68	36 (52.9)	0	28.7	13.1	44.2	0.0008
Week 16	68	33 (48.5)	2	24.2	8.7	39.8	0.0044
Nemolizumab 30mg (N=71)							
Week 1	71	22 (31.0)	0	16.7	3.2	30.2	0.0262
Week 2	71	24 (33.8)	0	12.4	-2.2	27.0	0.1320
Week 4	71	30 (42.3)	1	23.7	9.0	38.3	0.0032
Week 8	71	33 (46.5)	1	25.1	10.0	40.1	0.0024
Week 12	71	36 (50.7)	3	26.4	11.1	41.8	0.0017
Week 16	71	41 (57.7)	5	33.5	18.2	48.7	<0.0001
Placebo (N=70)							
Week 1	70	10 (14.3)	0	-	-	-	-
Week 2	70	15 (21.4)	0	-	-	-	-
Week 4	70	13 (18.6)	0	-	-	-	-
Week 8	70	15 (21.4)	0	-	-	-	-
Week 12	70	17 (24.3)	1	-	-	-	-
Week 16	70	17 (24.3)	1	-	-	-	-

Missing data were imputed as non-response.
Percentages are based on total subjects in each visit.
[a] Number of imputed values.
[b] Normal approximations confidence interval.
[c] Fisher's exact test.

Study ID: M525101-11 Program ID: table14_2_2_5.sas Runtime: 20[redacted] 12:43:27

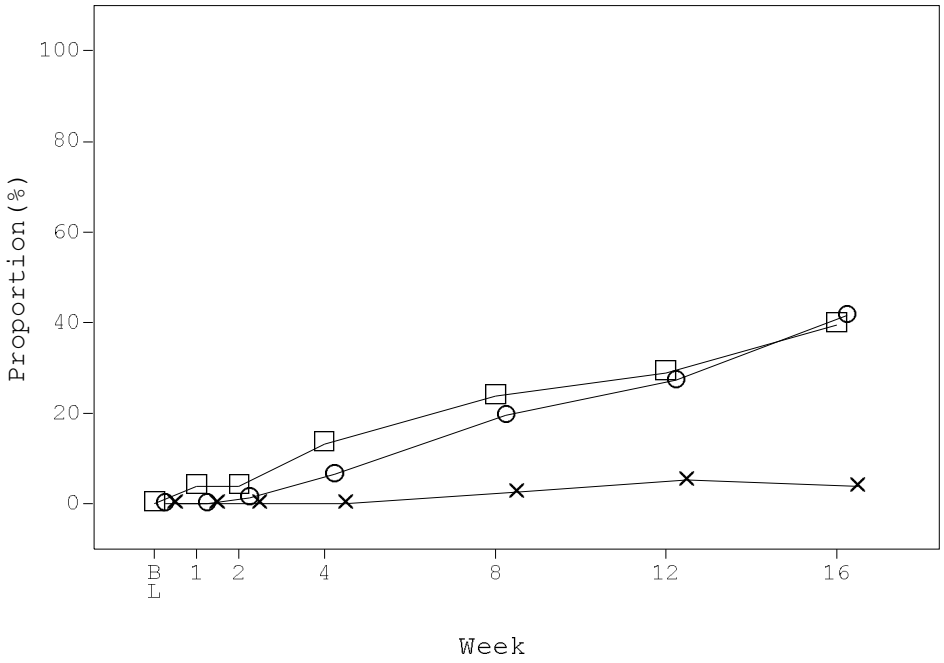
CI: confidence interval、DLQI: dermatology life quality index、FAS: full analysis set

5.3.5.1-3 表11-7から引用

2.7.6.5.2.3.2.8 投与開始16週後にIGAスコア2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合

投与開始16週後に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群で41.6%（32/77例）、nemolizumab 60 mg群で39.5%（30/76例）、プラセボ群で3.9%（3/76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37.6%（25.8%～49.5%）及び35.5%（23.7%～47.4%）であり、プラセボ群と比較して有意に高かった（いずれも$P < 0.0001$）（5.3.5.1-3 Table 14.2.2.6.1、図 2.7.6.5-5）。

図 2.7.6.5-5 投与開始16週後までのIGAスコア2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合の経時推移図（Part A、FAS）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_2_2_6_2.sas Runtime: 20[redacted] 10:29:04
BL: baseline、FAS: full analysis set、IGA: investigator's global assessment
5.3.5.1-3 図11-5から引用

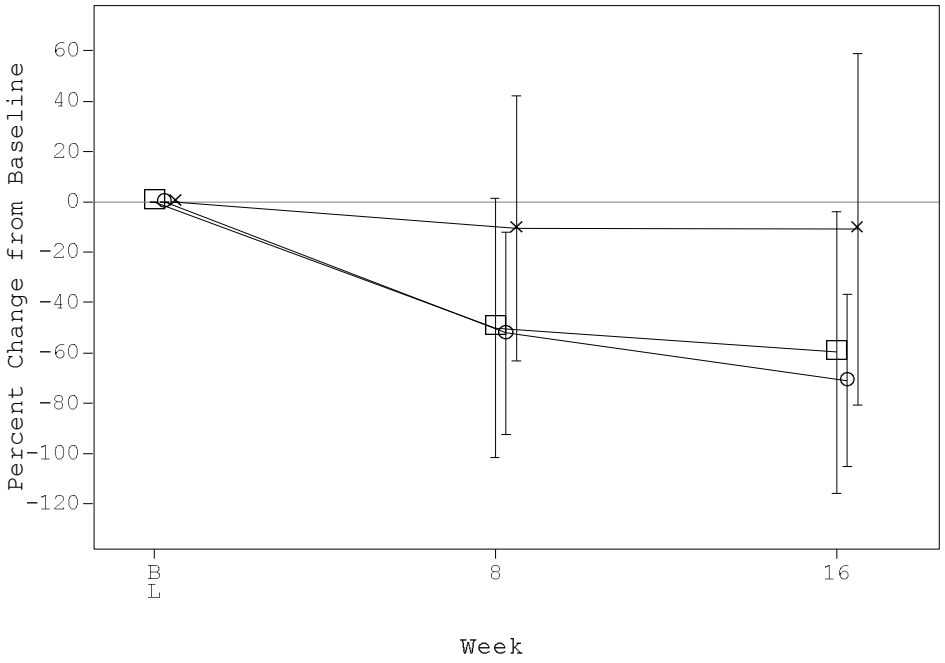
2.7.6.5.2.3.2.9 投与開始16週後の結節性痒疹数変化率（代表的部位）

Part Aでの投与開始8週後及び16週後の結節性痒疹数（代表的部位）を5.3.5.1-3 Table 14.2.2.7.1（生値）、5.3.5.1-3 Table 14.2.2.7.2（変化量）にそれぞれ示した。

投与開始16週後の結節性痒疹数（代表的部位）の変化率の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab 30 mg群で–65.83%（6.88%）、nemolizumab 60 mg群で–59.07%（6.70%）、プラセボ群で–5.91%（6.93%）であった。Nemolizumab 30 mg群及び60 mg群とプラセボ群との群間差の最小二乗平均値（両側95%CI）は、それぞれ–59.92%（–78.76%～–41.09%）及び–53.16%（–71.94%～–34.38%）であり、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群ともに、プラセボ群と比較して、結節性痒疹数（代表的部位）を有意に減少した（いずれも$P < 0.0001$）（5.3.5.1-3 Table 14.2.2.7.3）。

投与開始8週後及び16週後のベースラインからの結節性痒疹数（代表的部位）の変化率は、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群ともに経時的に減少し、プラセボ群と比較して、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群で大きかった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.4.3、図 2.7.6.5-6）。

図 2.7.6.5-6 投与開始16週後までの結節性痒疹数変化率（代表的部位）（平均値 ± SD）の経時推移図（Part A、FAS）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_2_3_2_4_7.sas Runtime: 20[redacted] 10:29:39
BL: baseline、FAS: full analysis set、SD: standard deviation
5.3.5.1-3 図11-6から引用

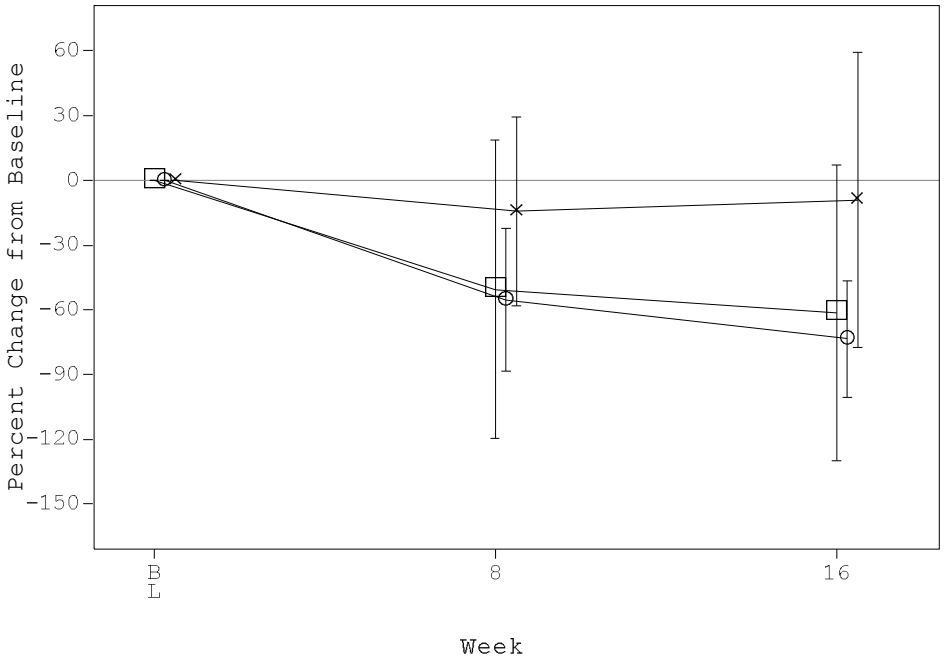
2.7.6.5.2.3.2.10 投与開始16週後の結節性痒疹数変化率（頭頚部を除く全身）

Part Aでの投与開始8週後及び16週後の結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）を5.3.5.1-3 Table 14.2.2.8.1（生値）、5.3.5.1-3 Table 14.2.2.8.2（変化量）にそれぞれ示した。

投与開始16週後の結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）の変化率の最小二乗平均値（SE）は、nemolizumab 30 mg群で–68.27%（6.78%）、nemolizumab 60 mg群で–60.47%（6.65%）、プラセボ群で–6.00%（6.74%）であった。Nemolizumab 30 mg群及び60 mg群とプラセボ群との群間差の最小二乗平均値（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、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群ともに、プラセボ群と比較して、結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）を有意に減少した（いずれも$P < 0.0001$）（5.3.5.1-3 Table 14.2.2.8.3）。

投与開始8週後及び16週後のベースラインからの結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）の変化率は、結節性痒疹数（代表的部位）の変化率と同様の推移を示した（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.4.3、図2.7.6.5-7）。

図 2.7.6.5-7 投与開始16週後までの結節性痒疹数変化率（頭頸部を除く全身）（平均値 ± SD）の経時推移図（Part A、FAS）



Study ID: M525101-11 Program ID: figure14_2_3_2_4_8.sas Runtime: 20[redacted] 10:29:45
BL: baseline、FAS: full analysis set、SD: standard deviation
5.3.5.1-3 図11-7から引用

2.7.6.5.2.3.3 その他の評価項目

その他の評価項目について、Part A及びPart A/Bでの結果を以下に示した。なお、Part A/Bでは、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」、投与開始44週後は「nemolizumab投与開始28週後」及び投与開始68週後は「nemolizumab投与開始52週後」に相当する。

2.7.6.5.2.3.3.1 各評価項目の経時推移（Part A、Part A/B）

ランダム化日から投与開始16週後までの各評価項目（要約統計量）の経時推移をPP-NRSは5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.1.1、AP-NRSは5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.2.1、かゆみスコアは5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.5.1、Sleep Disturbance NRSは5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.3.1、ISIは5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.6.1、DLQIは5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.7.1、WPAI-GH（Q7～Q10）は5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.9.1、EQ-5D-5L（効用

値、今日のあなたの健康状態）は5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.10.1、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）は5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.4.1に示した。また、各評価項目の変化量又は変化率の経時推移をPP-NRSは5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.1.2及び5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.1.3、AP-NRSは5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.2.2及び5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.2.3、かゆみスコアは5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.5.2、Sleep Disturbance NRSは5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.3.2及び5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.3.3、ISIは5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.6.2、DLQIは5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.7.2、WPAI-GH（Q7～Q10）は5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.9.2、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）は5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.4.2及び5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.4.3に示した。

各評価項目（連続変数）（平均値）の投与開始16週後からFUまでの経時推移を表 2.7.6.5-12に示した。なお、FUとして投与開始72週後（FU1）及び投与開始76週後（FU2）のデータがある場合、投与開始76週後（FU2）のデータを記載した。

(1) そう痒（PP-NRS、AP-NRS、かゆみスコア）

ベースラインからのPP-NRSの変化率、AP-NRSの変化率及びかゆみスコアの変化量のいずれの評価項目も、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週後まで継続してそう痒の改善が認められ、FU期間も各スコアはほとんど変化せず、効果が持続した。プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、いずれの評価項目も、投与開始68週後までnemolizumab投与により継続したそう痒の改善が認められ、FU期間も各スコアはほとんど変化せず、効果が持続した。

かゆみスコアのカテゴリ別の集計について、投与開始16週後のかゆみスコアが2以下の被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群が77.6%（52/67例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群が78.9%（56/71例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群が16.7%（5/30例）及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群が27.3%（9/33例）、投与開始44週後は、それぞれ95.4%（62/65例）、92.5%（62/67例）、89.7%（26/29例）及び93.5%（29/31例）、投与開始68週後は、それぞれ96.7%（58/60例）、92.2%（59/64例）、93.1%（27/29例）及び96.6%（28/29例）、FU期間は、それぞれ89.5%（51/57例）、90.5%（57/63例）、82.8%（24/29例）及び96.6%（28/29例）であった。いずれの群も、投与開始16週後以降投与開始68週後まで継続してかゆみスコアの改善が認められ、FU期間も各スコアは大きく増加せず、効果が持続した（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.11.3）。

(2) QOL（ISI、DLQI/CDLQI、WPAI-GH［Q7～Q10］、EQ-5D-5L）

ベースラインからのISIスコアの変化量、DLQIスコアの変化量、WPAI-GH（Q8［Percent impairment while working］、Q9［Percent overall work impairment］、Q10［Percent activity impairment］）の指標の変化量及びEQ-5D-5L（効用値）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週後までいずれの評価項目も各スコアはほとんど変化せずQOLの改善が維持され、FU期間も効果が持続した。プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、いずれの評価項目も投与開始68週後までnemolizumab投与により継続したQOLの改善が認められ、FU期間も各スコアは大きな変化は認められず、効果が持続した。WPAI-GH（Q7：Percent work time missed）の変化量は、いずれの群も、投与開始16週後以降にほとんど変動しなかった。

同意取得日時点の年齢が16歳未満の被験者は、いずれの群も1～2例と少なかったため、投与開始68週後までのCDLQIスコアの推移は評価しなかった。

(3) 皮膚症状（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］、IGA）

ベースラインからの結節性痒疹数の変化率は、全身及びいずれの代表的部位においても、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週後まで継続して減少し、FU期間も各スコアはほとんど変化せず、効果が持続した。プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、いずれの評価項目も投与開始68週後までnemolizumab投与により継続して減少し、FU期間も各スコアはほとんど変化せず、効果が持続した。

IGAのカテゴリ別の集計について、投与開始16週後に「moderate（3）」又は「severe（4）」と回答した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群が22.2%（16/72例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群が27.0%（20/74例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群が63.9%（23/36例）及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群が78.4%（29/37例）、投与開始44週後は、それぞれ7.2%（5/69例）、10.0%（7/70例）、17.1%（6/35例）及び14.3%（5/35例）、投与開始68週後は、それぞれ3.1%（2/64例）、9.0%（6/67例）、2.9%（1/35例）及び12.1%（4/33例）、FU期間は、それぞれ7.8%（5/64例）、9.2%（6/65例）、2.9%（1/35例）及び18.2%（6/33例）であった。いずれの群も、投与開始68週後まで継続してIGAの改善が認められ、FU期間も各スコアはほとんど変化せず、効果が持続した（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.12.2）。

表 2.7.6.5-12 各評価項目（連続変数）（平均値）の投与開始16週後、32週後、44週後、68週後及びFUでの経時推移（Part A/B、FAS）

評価項目	投与群	BLスコア	変化量／変化率					参考
			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68週後	FU*2	
ベースラインからのPP-NRSの変化率	60 mg/60 mg群（N = 76）	8.51	–55.06	–68.72	–72.82	–76.49	–73.17	5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.1.7 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.1.9
	30 mg/30 mg群（N = 77）	8.61	–60.50	–73.00	–74.11	–78.59	–71.77	
	プラセボ/60 mg群（N = 37）	8.30	–18.67	–57.91	–66.15	–70.68	–68.52	
	プラセボ/30 mg群（N = 36）	8.87	–17.11	–67.40	–70.90	–78.38	–70.78	
ベースラインからのAP-NRSの変化率	60 mg/60 mg群（N = 76）	7.73	–59.05	–73.07	–76.13	–79.96	–77.00	5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.2.7 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.2.9
	30 mg/30 mg群（N = 77）	7.88	–63.60	–75.14	–77.38	–82.10	–76.96	
	プラセボ/60 mg群（N = 37）	7.48	–23.54	–61.47	–70.66	–76.18	–73.78	
	プラセボ/30 mg群（N = 36）	8.31	–22.64	–71.64	–75.55	–81.31	–74.89	
ベースラインからのかゆみスコアの変化量	60 mg/60 mg群（N = 76）	3.15	–1.64	–2.01	–2.19	–2.29	–2.11	5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.5.5 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.5.6
	30 mg/30 mg群（N = 77）	3.22	–1.66	–1.94	–2.03	–2.14	–1.87	
	プラセボ/60 mg群（N = 37）	3.12	–0.52	–1.70	–1.87	–1.95	–1.81	
	プラセボ/30 mg群（N = 36）	3.41	–0.62	–2.20	–2.14	–2.38	–2.08	
ベースラインからのISIの変化量*1	60 mg/60 mg群（N = 74）	15.4	–9.1	–10.0	–10.0	–10.2	–10.1	5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.6.3 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.6.4
	30 mg/30 mg群（N = 77）	14.4	–7.8	–9.4	–9.7	–9.8	–9.3	
	プラセボ/60 mg群（N = 37）	13.7	–4.4	–7.8	–8.4	–8.3	–8.3	
	プラセボ/30 mg群（N = 36）	17.9	–2.8	–11.1	–11.9	–10.5	–10.2	
ベースラインからのDLQIの変化量	60 mg/60 mg群（N = 76）	11.5	–6.4	–7.4	–8.3	–8.6	–8.5	5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.7.3 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.7.4
	30 mg/30 mg群（N = 77）	11.9	–7.6	–8.8	–9.3	–9.4	–8.7	
	プラセボ/60 mg群（N = 37）	10.8	–2.8	–7.0	–7.4	–8.1	–8.5	
	プラセボ/30 mg群（N = 36）	14.2	–3.0	–9.1	–9.8	–10.7	–10.1	
ベースラインからのWPAI-GH（Q7）の変化量*1	60 mg/60 mg群（N = 74）	3.73	0.62	–3.23	–3.03	–1.69	–1.50	5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.9.3 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.9.4
	30 mg/30 mg群（N = 77）	3.54	0.66	–1.57	–2.15	–3.78	–1.97	
	プラセボ/60 mg群（N = 37）	1.42	2.52	0.21	2.18	–0.71	–1.00	
	プラセボ/30 mg群（N = 36）	4.88	–1.13	–1.41	–3.70	–1.71	2.69	

表 2.7.6.5-12 各評価項目（連続変数）（平均値）の投与開始16週後、32週後、44週後、68週後及びFUでの経時推移（Part A/B、FAS） （続き）

評価項目	投与群	BLスコア	変化量／変化率					参考
			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68週後	FU*2	
ベースラインからのWPAI-GH（Q8）の変化量*1	60 mg/60 mg群（N = 74）	45.28	–22.92	–28.13	–32.05	–33.95	–35.58	5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.9.3 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.9.4
	30 mg/30 mg群（N = 77）	42.88	–20.67	–32.38	–31.16	–37.37	–33.89	
	プラセボ/60 mg群（N = 37）	33.10	–4.14	–16.43	–22.69	–20.37	–21.48	
	プラセボ/30 mg群（N = 36）	50.48	–0.48	–33.33	–34.29	–35.71	–37.50	
ベースラインからのWPAI-GH（Q9）の変化量*1	60 mg/60 mg群（N = 74）	46.05	–21.34	–28.35	–32.12	–34.47	–35.89	5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.9.3 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.9.4
	30 mg/30 mg群（N = 77）	43.43	–18.12	–30.52	–30.81	–37.42	–32.15	
	プラセボ/60 mg群（N = 37）	34.13	–2.19	–15.99	–23.84	–20.82	–22.32	
	プラセボ/30 mg群（N = 36）	51.65	–0.44	–32.65	–34.43	–35.30	–37.02	
ベースラインからのWPAI-GH（Q10）の変化量*1	60 mg/60 mg群（N = 74）	50.41	–29.31	–35.86	–38.68	–38.46	–37.66	5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.9.3 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.9.4
	30 mg/30 mg群（N = 77）	45.97	–22.50	–29.44	–33.48	–36.92	–33.44	
	プラセボ/60 mg群（N = 37）	35.68	–10.54	–19.14	–22.86	–25.15	–22.12	
	プラセボ/30 mg群（N = 36）	61.11	–7.22	–35.14	–39.43	–43.43	–34.00	
EQ-5D-5L（効用値）	60 mg/60 mg群（N = 76）	0.728	0.875	–	0.915	0.915	0.917	5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.10.2
	30 mg/30 mg群（N = 77）	0.725	0.868	–	0.911	0.908	0.874	
	プラセボ/60 mg群（N = 37）	0.759	0.826	–	0.873	0.890	0.910	
	プラセボ/30 mg群（N = 36）	0.703	0.714	–	0.863	0.899	0.864	
結節性痒疹数（代表的部位）の変化率	60 mg/60 mg群（N = 76）	49.6	–59.88	–79.31	–84.94	–89.71	–90.60	5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.4.4 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.4.6
	30 mg/30 mg群（N = 77）	62.4	–70.98	–82.52	–83.41	–92.97	–90.92	
	プラセボ/60 mg群（N = 37）	50.8	–2.45	–67.68	–80.30	–86.13	–90.52	
	プラセボ/30 mg群（N = 36）	42.2	–16.04	–80.11	–85.22	–95.94	–95.60	
結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）の変化率	60 mg/60 mg群（N = 76）	157.2	–61.26	–74.80	–83.34	–89.94	–90.37	5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.4.4 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.4.6
	30 mg/30 mg群（N = 77）	226.5	–73.55	–86.11	–88.72	–94.51	–92.21	
	プラセボ/60 mg群（N = 37）	150.1	–8.14	–71.71	–82.01	–87.05	–88.82	
	プラセボ/30 mg群（N = 36）	123.7	–7.21	–74.16	–82.29	–95.02	–95.15	

表 2.7.6.5-12 各評価項目（連続変数）（平均値）の投与開始16週後、32週後、44週後、68週後及びFUでの経時推移（Part A/B、FAS） （続き）

評価項目	投与群	BLスコア	変化量／変化率					参考
			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68週後	FU*2	
結節性痒疹数（上肢）の変化率	60 mg/60 mg群（N = 76）	46.3	–59.94	–78.59	–85.35	–88.84	–89.41	5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.4.4 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.4.6
	30 mg/30 mg群（N = 77）	77.5	–72.98	–83.50	–84.35	–94.28	–91.23	
	プラセボ/60 mg群（N = 37）	48.4	–17.36	–70.59	–84.78	–87.40	–89.59	
	プラセボ/30 mg群（N = 36）	38.4	–6.31	–74.21	–80.49	–94.30	–95.83	
結節性痒疹数（下肢）の変化率	60 mg/60 mg群（N = 76）	74.9	–54.21	–64.87	–82.16	–89.25	–90.96	5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.4.4 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.4.6
	30 mg/30 mg群（N = 77）	108.6	–70.72	–85.32	–90.57	–94.81	–90.45	
	プラセボ/60 mg群（N = 37）	73.7	9.39	–73.61	–83.26	–88.01	–88.24	
	プラセボ/30 mg群（N = 36）	62.1	0.00	–62.93	–77.32	–94.53	–92.63	
結節性痒疹数（体幹）の変化率	60 mg/60 mg群（N = 76）	36.0	–74.13	–80.92	–81.80	–92.51	–92.34	5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.4.4 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.4.6
	30 mg/30 mg群（N = 77）	40.4	–78.66	–84.00	–86.83	–95.60	–91.39	
	プラセボ/60 mg群（N = 37）	28.0	–21.69	–80.78	–93.57	–93.65	–87.72	
	プラセボ/30 mg群（N = 36）	23.2	3.15	–80.03	–88.58	–94.36	–98.77	

–：データなし

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

AP-NRS: average pruritus-numerical rating scale、BL: baseline、DLQI: dermatology life quality index、EQ-5D-5L: euroQol 5 dimension 5 level、FAS: full analysis set、FU: follow up、ISI: insomnia severity index、LD: loading dose、PP-NRS: peak pruritus-numerical rating scale、Q7: percent work time missed、Q8: percent impairment while working、Q9: percent overall work impairment、Q10: percent activity impairment、WPAI-GH: work productivity and activity impairment questionnaire-general health

*1：同意取得時の年齢が15歳以上の被験者を対象に集計した。

*2：投与開始72週後（FU1）及び投与開始76週後（FU2）のデータがある場合、投与開始76週後（FU2）のデータを採用

5.3.5.1-3 表11-8から引用

2.7.6.5.2.3.3.2 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）

(1) Part A

PP-NRS週平均がベースラインから50%、75%、90%以上改善した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群では、50%以上改善が投与開始1週後以降、75%以上改善が投与開始2週後以降、90%以上改善が投与開始4週後以降、いずれも投与開始16週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して有意に高かった。Nemolizumab 60 mg群では、50%以上改善が投与開始2週後以降、75%以上改善が投与開始4週後以降、90%以上改善が投与開始8週後以降、いずれも投与開始16週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して有意に高かった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.1、5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.3及び5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.5）。

(2) Part A/B

PP-NRS週平均がベースラインから50%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61.0%（47/77例）、投与開始44週後が74.0%（57/77例）、投与開始68週後が70.1%（54/77例）、FU期間が59.7%（46/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ53.9%（41/76例）、72.4%（55/76例）、75.0%（57/76例）、68.4%（52/76例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ11.1%（4/36例）、72.2%（26/36例）、75.0%（27/36例）、63.9%（23/36例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ10.8%（4/37例）、62.2%（23/37例）、59.5%（22/37例）、59.5%（22/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.2）。

PP-NRS週平均がベースラインから75%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31.2%（24/77例）、投与開始44週後が54.5%（42/77例）、投与開始68週後が48.1%（37/77例）、FU期間が36.4%（28/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ31.6%（24/76例）、51.3%（39/76例）、51.3%（39/76例）、46.1%（35/76例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ5.6%（2/36例）、41.7%（15/36例）、61.1%（22/36例）、44.4%（16/36例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ0%、35.1%（13/37例）、35.1%（13/37例）、32.4%（12/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.4）。

PP-NRS週平均がベースラインから90%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13.0%（10/77例）、投与開始44週後が18.2%（14/77例）、投与開始68週後が24.7%（19/77例）、FU期間が13.0%（10/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ13.2%（10/76例）、26.3%（20/76例）、31.6%（24/76例）、28.9%（22/76例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ2.8%（1/36例）、22.2%（8/36例）、19.4%（7/36例）、16.7%（6/36例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ0%、16.2%（6/37例）、16.2%（6/37例）、16.2%（6/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.6）。

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、PP-NRS週平均が改善した被験者の割合は、いずれもほぼ経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、いずれの割合も投与開始68週後から大きく減少せず、効果が持続した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、PP-NRS週平均が改善した被験者の割合は、いずれも投与開始68週後までほぼ経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、いずれの割合も投与開始68週後から大きな変化は認められず、効果が持続した。

2.7.6.5.2.3.3.3 各時点のPP-NRSが4以上改善した被験者の割合（Part A/B）

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44週後が75.3%（58/77例）、投与開始68週後が71.4%（55/77例）、FU期間が62.3%（48/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ56.6%（43/76例）、76.3%（58/76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）、69.4%（25/36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）、59.5%（22/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.7）。

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、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、ほぼ経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、投与開始68週後と同程度であり、効果が持続した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、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68週後までほぼ経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、投与開始68週後と同程度であり、効果が持続した。

2.7.6.5.2.3.3.4 各時点のPP-NRS 3未満を達成した被験者の割合（Part A、Part A/B）

(1) Part A

PP-NRS週平均が3未満を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群ともに、投与開始2週後以降投与開始16週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して有意に高かった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.8）。

(2) Part A/B

PP-NRS週平均が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44週後が57.1%（44/77例）、投与開始68週後が58.4%（45/77例）、FU期間が48.1%（37/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ38.2%（29/76例）、59.2%（45/76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）、47.2%（17/36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）、48.6%（18/37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）。

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、PP-NRS週平均が3未満を達成した被験者の割合は経時的に増加し、FU期間では、両群ともに、投与開始68週後から大きく減少せず、効果が持続した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、PP-NRS週平均が3未満を達成した被験者の割合は、投与開始68週後までほぼ経時的に増加し、FU期間では、両群ともに、投与開始68週後から大きく減少せず、効果が持続した。

2.7.6.5.2.3.3.5 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）

(1) Part A

AP-NRS週平均がベースラインから50%、75%、90%以上改善した被験者の割合は、

nemolizumab 30 mg群では、50%以上改善が投与開始1週後以降、75%以上改善が投与開始2週後以降、90%以上改善が投与開始4週後以降、いずれも投与開始16週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して有意に高かった。Nemolizumab 60 mg群では、50%以上改善が投与開始1週後以降、75%以上改善が投与開始2週後以降、90%以上改善が投与開始6週後以降、いずれも投与開始16週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して有意に高かった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.2.1、5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.2.3及び5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.2.5）。

(2) Part A/B

AP-NRS週平均がベースラインから50%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63.6%（49/77例）、投与開始44週後が76.6%（59/77例）、投与開始68週後が74.0%（57/77例）、FU期間が66.2%（51/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ53.9%（41/76例）、72.4%（55/76例）、72.4%（55/76例）、68.4%（52/76例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ13.9%（5/36例）、75.0%（27/36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21.6%（8/37例）、73.0%（27/37例）、75.7%（28/37例）、70.3%（26/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.2.2）。

AP-NRS週平均がベースラインから75%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39.0%（30/77例）、投与開始44週後が55.8%（43/77例）、投与開始68週後が53.2%（41/77例）、FU期間が44.2%（34/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ39.5%（30/76例）、55.3%（42/76例）、60.5%（46/76例）、55.3%（42/76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）、66.7%（24/36例）、55.6%（20/36例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ5.4%（2/37例）、43.2%（16/37例）、40.5%（15/37例）、40.5%（15/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.2.4）。

AP-NRS週平均がベースラインから90%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14.3%（11/77例）、投与開始44週後が27.3%（21/77例）、投与開始68週後が27.3%（21/77例）、FU期間が19.5%（15/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ14.5%（11/76例）、31.6%（24/76例）、39.5%（30/76例）、34.2%（26/76例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ2.8%（1/36例）、25.0%（9/36例）、25.0%（9/36例）、19.4%（7/36例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ0%、16.2%（6/37例）、18.9%（7/37例）、18.9%（7/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.2.6）。

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、AP-NRS週平均が改善した被験者の割合は、いずれもほぼ経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、いずれの割合も投与開始68週後から大きく減少せず、効果が持続した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、AP-NRS週平均が改善した被験者の割合は、いずれも投与開始68週後までほぼ経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、いずれの割合も投与開始68週後から大きな変化は認められず、効果が持続した。

2.7.6.5.2.3.3.6 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）

(1) Part A

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、nemolizumab 30 mg群が投与開始1週後以降及びnemolizumab 60 mg群が投与開始2週後以降投与開始16週後までの

すべての時点で、プラセボ群と比較して有意に高かった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.2.7）。

(2) Part A/B

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、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始16週後が60.5%（46/76例）、投与開始44週後が73.7%（56/76例）、投与開始68週後が72.4%（55/76例）、FU期間が65.8%（50/76例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ55.3%（42/76例）、73.7%（56/76例）、71.1%（54/76例）、67.1%（51/76例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ13.9%（5/36例）、72.2%（26/36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18.9%（7/37例）、56.8%（21/37例）、59.5%（22/37例）、64.9%（24/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.2.8）。

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、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、ほぼ経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、投与開始68週後と同程度であり、効果が持続した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、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68週後まで経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、投与開始68週後と同程度であり、効果が持続した。

2.7.6.5.2.3.3.7 各時点のAP-NRS 3未満を達成した被験者の割合（Part A、Part A/B）

(1) Part A

AP-NRS週平均が3未満を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群が投与開始1週後以降及びnemolizumab 60 mg群が投与開始2週後以降投与開始16週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して有意に高かった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.2.9）。

(2) Part A/B

AP-NRS週平均が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51.9%（40/77例）、投与開始44週後が61.0%（47/77例）、投与開始68週後が64.9%（50/77例）、FU期間が51.9%（40/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ51.3%（39/76例）、68.4%（52/76例）、68.4%（52/76例）、64.5%（49/76例）、プラセボ/nemolizumab 30 mg群では、それぞれ11.1%（4/36例）、61.1%（22/36例）、69.4%（25/36例）、58.3%（21/36例）、プラセボ/nemolizumab 60 mg群では、それぞれ10.8%（4/37例）、64.9%（24/37例）、64.9%（24/37例）、56.8%（21/37例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.2.10）。

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、AP-NRS週平均が3未満を達成した被験者の割合はほぼ経時的に増加し、FU期間では、両群ともに、投与開始68週後から大きく減少せず、効果が持続した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、AP-NRS週平均が3未満を達成した被験者の割合は、投与開始68週後までほぼ経時的に増加し、FU期間では、両群ともに、投与開始68週後から大きく減少せず、効果が持続した。

2.7.6.5.2.3.3.8 各時点のかゆみスコア1以下を達成した被験者の割合（Part A/B）

かゆみスコア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44週後が44.2%（34/77例）、投与開始68週後が41.6%（32/77例）、FU期間が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）、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）、47.2%（17/36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）、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）。

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、かゆみスコア1以下を達成した被験者の割合は、ほぼ経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、投与開始68週後と同程度であり、効果が持続した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、かゆみスコア1以下を達成した被験者の割合は、投与開始68週後までほぼ経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、投与開始68週後と同程度であり、効果が持続した。

2.7.6.5.2.3.3.9 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）

Sleep Disturbance NRS週平均がベースラインから50%、75%、90%以上改善した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群ともに、50%以上改善が投与開始1週後以降、75%以上改善及び90%以上改善が投与開始2週後以降、いずれも投与開始16週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して有意に高かった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.3.1、5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.3.2及び5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.3.3）。

2.7.6.5.2.3.3.10 各時点のSleep Disturbance NRSが4以上改善した被験者の割合（Part A）

Sleep Disturbance NRS週平均が4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群が投与開始1週後以降及びnemolizumab 60 mg群が投与開始2週後以降投与開始16週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して有意に高かった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.3.4）。

2.7.6.5.2.3.3.11 各時点のSleep Disturbance NRS 3未満を達成した被験者の割合（Part A）

Sleep Disturbance NRS週平均が3未満を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群ともに、投与開始1週後以降投与開始16週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して有意に高かった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.3.5）。

2.7.6.5.2.3.3.12 各時点のISI合計スコア7以下を達成した被験者の割合（Part A/B）

ISI合計スコア7以下を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始16週後が44.3%（27/61例）、投与開始44週後が55.7%（34/61例）、投与開始68週後が57.4%（35/61例）、FU期間が49.2%（30/61例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ56.1%（37/66例）、63.6%（42/66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）、58.3%（21/36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）、56.7%（17/30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）。

Nemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群では、投与開始16週後以降投与開始68週後まで、ISI合計スコア7以下を達成した被験者の割合に大きな変化は認められず、FU期間も

効果が持続した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、ISI合計スコア7以下を達成した被験者の割合は、投与開始68週後までnemolizumab投与により増加し、FU期間も大きな変化は認められず、効果が持続した。

2.7.6.5.2.3.3.13 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）

(1) Part A

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群及び60 mg群ともに、投与開始1週後以降投与開始16週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して有意に高かった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.5.2.1）。

(2) Part A/B

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44週後が73.5%（50/68例）、投与開始68週後が66.2%（45/68例）、FU期間が64.7%（44/68例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ70.0%（49/70例）、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）、88.9%（32/36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）、66.7%（22/33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）。

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、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に大きな変化は認められず、FU期間も効果が持続した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、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投与開始68週後までnemolizumab投与により増加し、FU期間も大きな変化は認められず、効果が持続した。

2.7.6.5.2.3.3.14 各時点のDLQI合計スコア4以下を達成した被験者の割合（Part A/B）

DLQI合計スコア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44週後が70.4%（50/71例）、投与開始68週後が63.4%（45/71例）、FU期間が56.3%（40/71例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ48.5%（33/68例）、61.8%（42/68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）、51.4%（18/35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）、53.1%（17/32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）。

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、DLQI合計スコアが4以下を達成した被験者の割合に大きな変化は認められず、FU期間も効果が持続した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、DLQI合計スコア4以下を達成した被験者の割合は投与開始68週後までnemolizumab投与により増加し、FU期間も大きな変化は認められず、効果が持続した。

2.7.6.5.2.3.3.15 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）

(1) Part A

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群及び60 mg群ともに、投与開始1週後以降投与開始16週後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して有意に高かった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.6.2.1）。

(2) Part A/B

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44週後が81.9%（59/72例）、投与開始68週後が75.0%（54/72例）、FU期間が70.8%（51/72例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ75.7%（53/70例）、84.3%（59/70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）、82.9%（29/35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）、73.5%（25/34例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.6.2.2）。

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、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に大きな変化は認められず、FU期間も効果が持続した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、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投与開始68週後までnemolizumab投与により増加し、FU期間も大きな変化は認められず、効果が持続した。

2.7.6.5.2.3.3.16 各時点のIGAスコア2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合（Part A/B）

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44週後が55.8%（43/77例）、投与開始68週後が70.1%（54/77例）、FU期間が55.8%（43/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ39.5%（30/76例）、67.1%（51/76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）、61.1%（22/36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）、54.1%（20/37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）。

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、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、経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、投与開始68週後から大きく減少せず、効果が持続した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、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、投与開始68週後まで経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、投与開始68週後から大きな変化は認められず、効果が持続した。

2.7.6.5.2.3.3.17 各時点のIGAスコアが0を達成した被験者の割合（Part A、Part A/B）

(1) Part A

IGAスコアが0を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群では、投与開始4週後が0%、投与開始8週後が1.3%（1/77例）、投与開始16週後が14.3%（11/77例）、nemolizumab 60 mg群では、それぞれ1.3%（1/76例）、2.6%（2/76例）、14.5%（11/76例）、プラセボ群では、すべて0%であった。投与開始16週後の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14.3%（6.5%～22.1%）及び14.5%（6.6%～22.4%）であり、プラセボ群と比較して有意に高かった（いずれも$P = 0.0007$）（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.7.3）。

(2) Part A/B

IGAスコアが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44週後が26.0%（20/77例）、投与開始68週後が35.1%（27/77例）、FU期間が27.3%（21/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ14.5%（11/76例）、30.3%（23/76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%、27.8%（10/36例）、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%、16.2%（6/37例）、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）。

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、IGAスコアが0を達成した被験者の割合は、ほぼ経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、投与開始68週後と同程度であり、効果が持続した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、IGAスコアが0を達成した被験者の割合は、投与開始68週後までほぼ経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、投与開始68週後から大きく減少せず、効果が持続した。

2.7.6.5.2.3.3.18 各時点の結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）が0個を達成した被験者の割合（Part A、Part A/B）

(1) Part A

結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）が0個を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg群では、投与開始8週後が1.3%（1/77例）、投与開始16週後が15.6%（12/77例）、nemolizumab 60 mg群では、それぞれ6.6%（5/76例）、15.8%（12/76例）、プラセボ群では、0%、1.3%（1/76例）であった。投与開始16週後の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14.3%（5.8%～22.8%）及び14.5%（5.9%～23.1%）であり、プラセボ群と比較して有意に高かった（いずれも$P = 0.0023$）（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.8.1）。

(2) Part A/B

結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）が0個を達成した被験者の割合は、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始16週後が15.6%（12/77例）、投与開始44週後が29.9%（23/77例）、投与開始68週後が32.5%（25/77例）、FU期間が29.9%（23/77例）、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、それぞれ15.8%（12/76例）、34.2%（26/76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）、33.3%（12/36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%、16.2%（6/37例）、

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）。

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、結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）が0個を達成した被験者の割合は、ほぼ経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、投与開始68週後と同程度であり、効果が持続した。

プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後にnemolizumabの投与を開始した以降、結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）が0個を達成した被験者の割合は、投与開始68週後まで経時的に増加した。FU期間では、両群ともに、投与開始68週後から大きく減少せず、効果が持続した。

2.7.6.5.2.3.3.19 各時点のTCSの使用量（Part A、Part A/B）

(1) Part A

投与開始16週後までの全クラスの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。Nemolizumab 30 mg群及び60 mg群は、プラセボ群と比較し、全クラスのTCSの使用量の減少傾向が認められ、投与開始16週後の使用量の中央値は、両群間で同程度であった。また、strongクラス以上のTCSの使用量も同様の結果であった。一方、strongクラス未満のTCSの使用量は、ベースラインの使用量が少なく、特定の傾向は認められなかった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.4.1）。

(2) Part A/B

投与開始16週後から投与開始68週後までの全クラスのTCSの使用量の中央値は、nemolizumab 30 mg/30 mg群では、投与開始16週後が1.534 g/day、投与開始44週後が0.941 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1.555 g/day、1.006 g/day、0.600 g/day、プラセボ/nemolizumab 30 mg群ではそれぞれ2.769 g/day、0.677 g/day、0.481 g/day、プラセボ/nemolizumab 60 mg群ではそれぞれ1.783 g/day、0.886 g/day、0.408 g/dayであった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.4.2）。

投与開始68週後の全クラスのTCSの使用量は、nemolizumab 30 mg/30 mg群及び60 mg/60 mg群で同程度であり、投与開始16週後と比較して減少した。また、strongクラス以上のTCSの使用量も同様の結果であった。一方、strongクラス未満のTCSの使用量は、ベースラインの使用量が少なく、特定の傾向は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.3.20 そう痒改善と皮疹改善及びQOLの相関（Part A）

(1) そう痒改善と皮疹改善

投与開始16週後のIGA変化量別のPP-NRS週平均の変化率を5.3.5.1-3 Table 14.2.3.5.8、投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率とIGA変化量の散布図を5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.5.1及びPP-NRS週平均の変化率と結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）の変化率の散布図を5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.5.2に示した。

投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率と皮疹に関する評価項目（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、いずれも中程度であった（Pearsonの相関係数：それぞれr = 0.5909、r = 0.4505）。

(2) 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DLQI変化量の散布図を5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.5.3、PP-NRS週平均の変化率とISI変化量の散布図を5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.5.4及びPP-NRS週平均の変化率とWPAI-GH（Q8、Q9、Q10）の散布図を5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.5.5～5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.5.7に示した。

投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率とQOLに関する評価項目（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、いずれも中程度であった（Pearsonの相関係数：それぞれr = 0.5134、r = 0.5125、WPAI-GH［r = 0.4111、r = 0.3580、r = 0.3996］）。

2.7.6.5.2.3.3.21 そう痒改善効果の持続（Part A/B）

投与開始16週後と投与開始44週後及び投与開始68週後のPP-NRS変化率の相関は、いずれも中程度であった（相関係数：Pearsonの相関係数：r = 0.6268及びr = 0.5700）（5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.6.1、5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.6.2）。

2.7.6.5.2.3.3.22 レスキュー治療を受けた被験者の割合（Part A）

結節性痒疹又はアトピー性皮膚炎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群で7.8%（6/77例）、nemolizumab 60 mg群で3.9%（3/76例）、プラセボ群で13.2%（10/76例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.7）。

2.7.6.5.2.3.4 部分集団の検討

Part Aでの投与開始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及び投与開始16週後の結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）の変化率の部分集団解析は、背景因子（性別、年齢、体重、アトピー性皮膚炎の合併の有無、アレルギー疾患の既往歴又は合併症の有無、結節性痒疹の代表的部位、ベースラインの結節性痒疹数［代表的部位、頭頚部を除く全身］、PP-NRS、Sleep Disturbance NRS、IGA、DLQI、TARC及びサイトカイン［IL-4、IL-5、IL-17A、IL-22、IL-31］）について実施した。

(1) 投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率

投与開始16週後の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投与による結節性痒疹のそう痒改善が認められた（5.3.5.1-3 Table 14.2.4.1.1、5.3.5.1-3 Figure 14.2.4.1.2）。

(2) 投与開始16週後のIGAスコア2段階以上改善かつ1以下を達成した被験者の割合

投与開始16週後に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投与による結節性痒疹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、5.3.5.1-3 Figure 14.2.4.2.2）。

(3) 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

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、いずれの部分集団にお

いても、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で大きく、nemolizumab投与による結節性痒疹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、5.3.5.1-3 Figure 14.2.4.3.2）。

2.7.6.5.2.4 安全性

2.7.6.5.2.4.1 治験薬の曝露状況

(1) Part A

SAFでの治験薬の投与回数を表 2.7.6.5-13に示した。

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 2.7.6.5-13 治験薬の投与回数（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

(2) Part A/B

SAF（nemolizumab群）及び長期投与期間SAF（プラセボ/nemolizumab群）でのnemolizumabの投与期間を表 2.7.6.5-14に示した。

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（5.3.5.1-3 Table 14.1.1）。Part A/Bでの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 2.7.6.5-14 治験薬の投与期間（Part A/B、SAF［nemolizumab 30 mg/30 mg群及び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

[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

2.7.6.5.2.4.2 有害事象

(1) Part A

Part Aでの有害事象の概要を表 2.7.6.5-15に示した。

Part Aで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。

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）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）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）、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、2.7.6.5.2.4.5 (3) 2)に記載した。

表 2.7.6.5-15 有害事象の概要（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] 20:34:15

表 2.7.6.5-15 有害事象の概要（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)
	n (%) E [a]	n (%) E [a]	n (%) E [a]	n (%) E [a]	n (%) E [a]	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]-[redacted]-[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

(2) Part A/B

Part A/Bでの有害事象の概要を表 2.7.6.5-16に示した。

Part A/Bで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。

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）であった。

治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で15.2%（17/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で10.6%（12/113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7.1%（8/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で6.2%（7/113例）であった。

30 mg total群及び60 mg total群の結果は、それぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった。

注目すべき有害事象の詳細は、2.7.6.5.2.4.5 (3) 2)に記載した。

表 2.7.6.5-16 有害事象の概要（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]-[redacted]-[redacted] 17:18:56

表 2.7.6.5-16 有害事象の概要（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]-[redacted]-[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

2.7.6.5.2.4.3 比較的よくみられる有害事象

本治験では、いずれかの投与群で基本語（以下、PT）の発現割合が5%以上の有害事象を比較的よくみられる有害事象とした。

(1) Part A

Part Aの有害事象の器官別大分類（以下、SOC）・PT別の発現状況を5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.1に示した。Part Aのいずれかの投与群でPTの発現割合が5%以上の有害事象のSOC・PT別の発現状況を表 2.7.6.5-17に示した。

Nemolizumab 30 mg群で発現割合5%以上の有害事象は、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群で発現割合5%以上の有害事象は、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。プラセボ群で発現割合5%以上の有害事象は、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群で発現割合5%以上の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群では発現割合5%以上の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%以上の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 2.7.6.5-17 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現割合5%以上）（Part A、SAF）

	All TEAEs			TEAEs Related to Study Treatment		
	60mg	30mg	Placebo	60mg	30mg	Placebo
System Organ Class	(N=76)	(N=77)	(N=76)	(N=76)	(N=77)	(N=76)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	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]-[redacted]-[redacted] 17:27:03

MedDRA/J: medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition、PT: preferred term、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

(2) Part A/B

Part A/Bの有害事象のSOC・PT別の発現状況を5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.2に示した。Part A/Bのいずれかの投与群でPTの発現割合が5%以上の有害事象のSOC・PT別の発現状況を表2.7.6.5-18に示した。

Nemolizumab 30 mg投与群で発現割合5%以上の有害事象は、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。30 mg total群では、上記有害事象に加え、蜂巣炎7.1%（8/112例）もみられた。

Nemolizumab 60 mg投与群で発現割合5%以上の有害事象は、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。60 mg total群では、上記有害事象に加え、節足動物刺傷5.3%（6/113例）もみられた。

Nemolizumab 30 mg投与群で発現割合5%以上の治験薬と関連ありの有害事象は、湿疹10.7%（12/112例）、貨幣状湿疹7.1%（8/112例）であり、30 mg total群でも同様であった。Nemolizumab 60 mg投与群で発現割合5%以上の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）、貨幣状湿疹5.3%（6/113例）であった。60 mg total群では、上記有害事象に加え、神経皮膚炎5.3%（6/113例）もみられた。重症度は、nemolizumab 30 mg投与群では、高度が1例（湿疹）、中等度が4例（貨幣状湿疹［3例］及び湿疹［1例］）であり、それ以外はすべて軽度であった。中等度以上の有害事象はTCSの使用により回復又は軽快し、未回復であった貨幣状湿疹（1例）は、Very StrongクラスTCS及び保湿剤の混合治療を実施したが、フォローアップ期間終了時点では症状が継続していた。Nemolizumab 60 mg投与群では、中等度が6例（紅斑［4例］及び湿疹［2例］）であり、それ以外はすべて軽度であった。60 mg total群では、上記有害事象に加え、中等度の神経皮膚炎（3例）もみられた。中等度の有害事象はTCSの使用により回復又は軽快し、転帰が未回復であったnemolizumab 60 mg投与群の紅斑（1例）は、紅斑部分のかゆみが継続したことからnemolizumabの投与を中止し、転帰は未回復であった。その後内服ステロイド剤治療を行い、追跡調査で回復が確認されている。同じく、未回復であった60 mg total群の神経皮膚炎（1例）は、Very StrongクラスTCS及び保湿剤の混合治療により軽快の傾向が確認された。

表 2.7.6.5-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現割合5%以上）（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 2.7.6.5-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現割合5%以上）（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 2.7.6.5-18 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群でPTの発現割合5%以上）（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 (%)
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、PT: preferred term、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

2.7.6.5.2.4.4 有害事象の分析

(1) 重症度別の有害事象

1) Part A

Part Aの重症度別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.5-15及び5.3.5.1-3 Table 14.3.1.4.2.1に示した。

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なかった。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）、プラセボ群で13.2%（10/76例）と同程度であった。この内、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）、2.6%（2/76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。重症度が軽度の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で59.7%（46/77例）、nemolizumab 60 mg群で60.5%（46/76例）、プラセボ群で46.1%（35/76例）であった。この内、軽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20.8%（16/77例）、17.1%（13/76例）、9.2%（7/76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。

プラセボ群でみられた重症度が高度の有害事象は、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。Nemolizumab 30 mg群でみられた重症度が中等度の有害事象は、神経皮膚炎、湿疹及び貨幣状湿疹（各3例）、アトピー性皮膚炎、紅斑、蜂巣炎、皮膚炎、結節性紅斑、丘疹、皮膚剥脱、頭位性回転性めまい及び椎間板突出（各1例）であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象は、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）であった。Nemolizumab 60 mg群でみられた重症度が中等度の有害事象は、神経皮膚炎（4例）、湿疹（2例）、アトピー性皮膚炎、紅斑、喘息、水疱、ざ瘡様皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、心筋梗塞及び成長ホルモン欠乏症（各1例）であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象は、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）であった。プラセボ群でみられた重症度が中等度の有害事象は、神経皮膚炎（7例）、腰ヘルニア、リンパ腫、白内障手術、細菌性腸炎及び感染性皮膚嚢腫（各1例）であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象は、神経皮膚炎（2例）であった。

2) Part A/B

Part A/Bの重症度別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.5-16及び5.3.5.1-3 Table 14.3.1.4.2.2に示した。

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）であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、それぞれ0.9%（1/112例）、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）であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、それぞれ7.1%（8/112例）、13.3%（15/113例）であった。重症度が軽度の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で88.4%（99/112例）、nemolizumab 60 mg投与群

で89.4%（101/113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33.9%（38/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で32.7%（37/113例）であった。

Nemolizumab 30 mg投与群でみられた重症度が高度の有害事象は、脳出血、湿疹及び大腿骨頚部骨折（各1例）であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象は湿疹（1例）であった。Nemolizumab 60 mg投与群でみられた重症度が高度の有害事象は、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、アトピー性皮膚炎及び肝障害（各1例）であった。Nemolizumab 30 mg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、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）であり、この内、複数例に認められた治験薬と関連ありの有害事象は、貨幣状湿疹（3例）であった。Nemolizumab 60 mg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、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）であり、この内、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）、神経皮膚炎、湿疹及びアトピー性皮膚炎（各2例）であった。

30 mg total群及び60 mg total群の結果は、それぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった。

(2) 発現時期別の有害事象

1) Part A

Part Aでの時期別の有害事象の発現割合を5.3.5.1-3 Table 14.3.1.6.1.1.3に、時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を5.3.5.1-3 Table 14.3.1.6.1.1.4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、有害事象及び治験薬と関連ありの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、nemolizumab 30 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。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で認められた注目すべき有害事象の内、アトピー性皮膚炎（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アトピー性皮膚炎（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。

また、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。

2) Part A/B

Part A/Bでの時期別の有害事象の発現割合を5.3.5.1-3 Table 14.3.1.6.1.2.3に、時期別の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を5.3.5.1-3 Table 14.3.1.6.1.2.4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）、29日目以降85日目以前が48.6%（54/111例）、86日目以降169日目以前が47.7%（51/107例）、170日目以降253日目以前が41.1%（44/107例）、254日目以降337日目以前が46.7%（49/105例）、338日目以降421日目以前が33.3%（34/102例）、422日目以降が32.3%（21/65例）、FU期間が23.4%（26/111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0.9%～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、各時期で0%～2.7%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、各時期で0%～3.6%であり、治験薬と関連ありの有害事象も同様であった。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、アトピー性皮膚炎（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、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期間でそれぞれ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%（3/112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、初回投与日以降28日目以前が24.8%（28/113例）、29日目以降85日目以前が49.6%（56/113例）、86日目以降169日目以前が60.6%（66/109例）、170日目以降253日目以前が45.4%（49/108例）、254日目以降337日目以前が42.5%（45/106例）、338日目以降421日目以前が39.2%（40/102例）、422日目以降が25.0%（17/68例）、FU期間が25.7%（28/109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日目以前に1例、FU期間に1例認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、各時期で0%～1.8%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日目以前に2例、86日目以降169日目以前に1例認められた。治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、各時期で0%～2.8%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、29日目以降85日目以前に2例、86日目以降169日目以前に1例、170日目以降253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、アトピー性皮膚炎（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）であった。この内、治験薬と関連ありのアトピー性皮膚炎（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）であった。

浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状の発現割合は、初回投与日以降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期間でそれぞれ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。

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。

(3) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性別の有害事象

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。

1) 性別

a) Part A

Part Aでの性別の有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で男性64.9%（24/37例）及び女性67.5%（27/40例）（以下同順）、nemolizumab 60 mg群で55.9%（19/34例）及び71.4%（30/42例）、プラセボ群で55.6%（20/36例）及び52.5%（21/40例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.1.1）。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29.7%（11/37例）及び30.0%（12/40例）、nemolizumab 60 mg群で26.5%（9/34例）及び16.7%（7/42例）、プラセボ群で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、いずれの群も、男女差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での発現割合は、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、男女差は認められなかった。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、男女差は認められなかった。

b) Part A/B

Part A/Bで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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.1.2）。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 30 mg投与群では男女差は認められなかったが、nemolizumab 60 mg投与群では女性が高い傾向がみられた。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群では女性が高く、nemolizumab 60 mg投与群では男性が高く、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での発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群では女性と比較して男性で高かった。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性別での発現割合は、いずれの群も、男女差は認められなかった。注目すべき有害事象の性別での発現割合は、アトピー性皮膚炎（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、男女差は認められなかった。

30 mg total群及び60 mg total群の結果は、それぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった。

2) 年齢

a) Part A

Part Aで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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.2.1）。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差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年齢別での発現割合は、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歳以上で高い傾向がみられた。注目すべき有害事象の年齢別での発現割合は、皮膚感染症ではプラセボ群で50歳未満と比較して50歳以上で高い傾向がみられ、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、いずれの群も、年齢差は認められなかった。

b) Part A/B

Part A/Bで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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.2.2）。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差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での発現割合は、いずれの群も、年齢差は認められなかった。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での発現割合は、nemolizumab 60 mg投与群では50歳以上と比較して50歳未満で高い傾向がみられた。注目すべき有害事象の年齢別での発現割合は、アトピー性皮膚炎（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、アトピー性皮膚炎（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。

30 mg total群及び60 mg total群の結果は、それぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった。

3) 体重

a) Part A

Part Aで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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.3.1）。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群では体重による差は認められず、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での発現割合は、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。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での発現割合は、いずれの群も、体重差は認められなかった。注目すべき有害事象の体重別での発現割合は、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。

b) Part A/B

Part A/Bで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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.3.2）。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差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での発現割合は、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での発現割合は、いずれの群も、体重差は認められなかった。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nemolizumab 30 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未満で高かった。治験薬と関連ありの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投与群で60 kg未満と比較して60 kg以上で高かった。

30 mg total群及び60 mg total群の結果は、それぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった。

4) ベースライン時のTARC

a) Part A

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 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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.4.1）。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による差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、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以上で高く、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未満で高かった。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、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。

b) Part A/B

Part A/Bで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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.4.2）。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による差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。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。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投与群は500 ng/L未満と比較して500 ng/L以上、nemolizumab 30 mg投与群では500 ng/L以上と比較して500 ng/L未満で高かった。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。

30 mg total群及び60 mg total群の結果は、それぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった。

(4) アトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）並びに浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状の詳細

Part A又はPart A/Bで治験薬投与後に認められたアトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）及び浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状の有害事象について、項目別（有害事象発現［アトピー性皮膚炎の新規発現／悪化／再燃、浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状］、アトピー性皮膚炎の悪化、発現部位・範囲［顔面・頚部、被髪頭部、上肢、下肢、体幹］、皮疹の拡大又は新生の有無、浮腫性紅斑の新生又は増加、鱗屑・落屑の有無、水疱／びらんの有無、全身症状［発熱、倦怠感等］、皮疹部の浸出液の有無、非皮疹部における乾燥の有無、皮疹部の浸出液の増大の有無、非皮疹部における乾燥の増悪の有無）の発現状況を5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.5.1（Part A）及び5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.5.2（Part A/B）、項目別の治験薬と関連ありの有害事象の発現状況を5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.5.3（Part A）及び5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.5.4（Part A/B）に示した。また、アトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）並びに浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状の一覧表を5.3.5.1-3 Listing 16.2.8に示した。

1) Part A

Part Aでのアトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）の有害事象発現の内訳は、「アトピー性皮膚炎（新規発現）」及び「アトピー性皮膚炎の再燃」がnemolizumab 60 mg群（n = 76）で各1例（1.3%）、「アトピー性皮膚炎の悪化」がnemolizumab 30 mg群（n = 77）で2例（2.6%）及び60 mg群1例（1.3%）であり、プラセボ群（n = 76）では認められなかった。治験薬と関連ありのアトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）の有害事象発現の内訳は、「アトピー性皮膚炎（新規発現）」及び「アトピー性皮膚炎の再燃」がnemolizumab 60 mg群で各1例（1.3%）、「アトピー性皮膚炎の悪化」がnemolizumab 30 mg群で1例（1.3%）及び60 mg群で1例（1.3%）であり、プラセボ群では認められなかった。

浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状は、nemolizumab 30 mg群で10例（13.0%）、nemolizumab 60 mg群で6例（7.9%）、プラセボ群で1例（1.3%）に認められた。治験薬と関連ありの浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状は、nemolizumab 30 mg群で8例（10.4%）、nemolizumab 60 mg群で4例（5.3%）であり、プラセボ群では認められなかった。

治験薬投与後に認められたアトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）及び浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状の有害事象について、いずれの群も発現例数が少なく、項目別の発現割合に特記すべき傾向は認められなかった。

2) Part A/B

Part A/Bでのアトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）の有害事象発現の内訳は、「アトピー性皮膚炎（新規発現）」及び「アトピー性皮膚炎の再燃」がnemolizumab 60 mg投与群（n = 113）でそれぞれ1例（0.9%）及び4例（3.5%）、「アトピー性皮膚炎の悪化」がnemolizumab 30 mg投与群（n = 112）で2例（1.8%）及び60 mg投与群で2例（1.8%）であった。治験薬と関連ありのアトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）の有害事象発現の内訳は、「アトピー性皮膚炎（新規発現）」及び「アトピー性皮膚炎の再燃」がnemolizumab 60 mg投与群でそれぞれ1例（0.9%）及び2例（1.8%）、「アトピー性皮膚炎の悪化」がnemolizumab 30 mg投与群で1例（0.9%）及び60 mg投与群で2例（1.8%）であった。いずれの群も発現例数が少なく、項目別の発現割合に特記すべき傾向は認められなかった。

浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状は、nemolizumab 30 mg投与群で18例（16.1%）、nemolizumab 60 mg投与群で15例（13.3%）に認められた。項目別では、皮疹の拡大又は新生がありの割合がnemolizumab 30 mg投与群で高く、鱗屑・落屑があり、水疱／びらん及び全身症状（発熱、倦怠感等）がなしの割合がnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群で高かった。治験薬と関連ありの浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状は、nemolizumab 30 mg投与群で11例（9.8%）、nemolizumab 60 mg投与群で12例（10.6%）に認められた。項目別では、全身症状（発熱、倦怠感等）がなしの割合がnemolizumab 60 mg投与群で高かった。

(5) 曝露と有害事象の関連

1) 血清中nemolizumab濃度

投与開始16週後（Part Aの最終Visit）の血清中nemolizumab濃度の四分位別（25%点以下、25%点超50%点以下、50%点超75%点以下、75%点超）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5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.6.1に示した。

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、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。その内、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）であった。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の発現割合も同様に、治験薬との因果関係にかかわらず、血清中nemolizumab濃度による違いは認められなかった。

2) C_{max}

C_{max}の四分位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5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.6.2に示した。

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、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）であった。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25%点以下、皮膚以外の感染症が50%点超75%点以下で高かったが、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、C_{max}による違いは認められなかった。その他の注目すべき有害事象の発現割合では、治験薬との因果関係にかかわらず、C_{max}による違いは認められなかった。

3) AUC_{last}

AUC_{last}の四分位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5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.6.3に示した。

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、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）であった。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25%点以下で高かったが、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、AUC_{last}による違いは認められなかった。その他の注目すべき有害事象の発現割合では、治験薬との因果関係にかかわらず、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

ランダム化日の体重の四分位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5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.6.4に示した。

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、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）であった。治験薬との因果関係にかかわらず、ランダム化日の体重が重い程、投与中止、減量又は休薬に至った有害事象が多い傾向がみられた。

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。その内、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。その他の注目すべき有害事象の発現割合では、治験薬との因果関係にかかわらず、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

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5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.6.5に示した。

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、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では、治験薬との因果関係にかかわらず、発現割合に用量／体重による違いは認められなかった。

(6) 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。アトピー性皮膚炎を合併している被験者の割合は、TARC上昇1.5倍未満ではほぼなし（94.1%［32/34例］）に対して、TARC上昇1.5倍以上ではなしが76.7%（33/43例）、ありが23.3%（10/43例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.7）。

Nemolizumab 60 mg群では、性別は、TARC上昇1.5倍未満では女性がほとんど（74.4%

［29/39例］）に対して、TARC上昇1.5倍以上では男性が64.9%（24/37例）、女性が35.1%（13/37例）と男性が多かった。アトピー性皮膚炎を合併している被験者の割合は、TARC上昇1.5倍未満ではほぼなし（97.4%［38/39例］）に対して、TARC上昇1.5倍以上ではなしが75.7%（28/37例）、ありが24.3%（9/37例）であった。

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倍以上ではほとんど男性（78.6%［11/14例］）であった。アトピー性皮膚炎を合併している被験者の割合は、TARC上昇1.5倍未満ではほぼなし（83.9%［52/62例］）に対して、TARC上昇1.5倍以上ではなしが100%（14/14例）であった。

性別は、nemolizumab 30 mg群では、TARC上昇1.5倍未満／以上ともに男女比がほぼ同様であったが、nemolizumab 60 mg群では、TARC上昇1.5倍未満で女性が多く、TARC上昇1.5倍以上で男性が多かった。その他の背景因子では、TARC上昇1.5倍未満／以上の集団で分布に差がなく、また、nemolizumab 30 mg群とnemolizumab 60 mg群でも偏りはみられなかった。

2) 有害事象

a) Part A

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）。治験薬と関連ありの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。治験薬と関連ありでは、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、

治験薬と関連ありでは、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。

TARC 1.5倍上昇の有無別発現割合が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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.9.2.1）。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。

治験薬と関連ありのTARC 1.5倍上昇の有無別発現割合が5%以上の有害事象は、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。

b) Part A/B

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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.8.2）。治験薬と関連ありの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）であった。有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群いずれもTARC 1.5倍上昇の有無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、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。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、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］）。

TARC 1.5倍上昇の有無別発現割合が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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.9.2.2）。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。

治験薬と関連ありのTARC 1.5倍上昇の有無別発現割合が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。

2.7.6.5.2.4.5 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

本治験では、死亡は認められなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.2.1）。

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、31例36件発現した。この内、1例1件は治験薬投与前に発現した。治験薬投与後に発現した30例35件の内、Part Aでの発現は10例10件（nemolizumab 30 mg群2例2件、nemolizumab 60 mg群3例3件、プラセボ群5例5件）、Part Bでの発現は18例19件（nemolizumab 30 mg/30 mg群5例5件、nemolizumab 60 mg/60 mg群5例5件、プラセボ/ nemolizumab 30 mg群4例［うち、2例はPart Aでの発現例と同一被験者］5件、プラセボ/nemolizumab 60 mg群4例4

件）、FU期間での発現は5例6件（nemolizumab 30 mg/30 mg群1例1件、nemolizumab 60 mg/60 mg群3例4件、プラセボ/nemolizumab 60 mg群1例［Part Bでの発現例と同一被験者］1件）であった。

その他の重篤な有害事象の一覧表を5.3.5.1-3 Table 14.3.2.2に示した。

1) 治験薬投与前

治験薬投与前に発現したその他の重篤な有害事象を表 2.7.6.5-19に示した。

表 2.7.6.5-19 治験薬投与前に発現したその他の重篤な有害事象（同意した被験者）

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	転帰
プラセボ/nemolizumab 60 mg	[redacted]（アジア人）	女性	5[redacted]	尿管結石症	–14	48	関連なし	高度	重篤	回復

*1：MedDRA/J (medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition) Ver.23.1
*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（日間）
5.3.5.1-3 表12-7から引用

2) Part A

Part Aで発現したその他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.5-20に示した。

Part Aでは、重篤な有害事象はnemolizumab 30 mg群2例2件（不安定狭心症及び椎間板突出各1件）、nemolizumab 60 mg群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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.1）。

3) Part A/B

Part A/Bで発現したその他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.5-20に示した。

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、肺水腫及び肺障害各1件）認められた（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.2）。治験薬と関連ありの有害事象の内、肝障害はPart B、肺水腫及び肺障害はFU期間に発現した事象であり、転帰はすべて回復であった。30 mg total群及び60 mg total群の結果はそれぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった。

表 2.7.6.5-20 治験薬投与後に発現したその他の重篤な有害事象（同意した被験者）

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 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
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

表 2.7.6.5-20 治験薬投与後に発現したその他の重篤な有害事象（同意した被験者） （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）	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

*1：MedDRA/J (medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition) Ver.23.1

*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（日間）
*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
FU: follow up
5.3.5.1-3 表12-8から引用

その他の重篤な有害事象の詳細は、2.7.6.5.2.9 に示した。

(3) 他の重要な有害事象

本治験では、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を重要な有害事象とした。

1) 治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象

治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の一覧を5.3.5.1-3 Table 14.3.2.3.1に示した。治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述は5.3.5.1-3 12.3.2.3.1及び5.3.5.1-3 14.3.3に示した。

a) Part A

Part Aでの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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.1）。Nemolizumab 30 mg群での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群での治験薬の休薬に至った有害事象は4例6件で、貨幣状湿疹（投与開始60週後）、手皮膚炎（投与開始24週後～44週後［爪肥厚及び表皮肥厚と同一被験者］）、爪肥厚及び表皮肥厚（いずれも投与開始36週後～44週後［手皮膚炎と同一被験者］）、神経皮膚炎（投与開始16週後）、蜂巣炎（投与開始8週後）であり、この内、貨幣状湿疹、手皮膚炎、爪肥厚及び表皮肥厚は治験薬と関連ありであった。Nemolizumab 60 mg群では2例2件（紅斑［投与開始24週後］、湿疹［投与開始28週後、32週後及び44週後］）であり、この内、湿疹は治験薬と関連ありであった。プラセボ群では1例1件（原発性胆汁性胆管炎［投与開始8週後～16週後］）であり、治験薬と関連ありであった。

Part Aで治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

重要な有害事象のPT別の集計を5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.1に示した。

b) Part A/B

Part A/Bでの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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.2）。Nemolizumab 30 mg投与群での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であった。30 mg total群及び60 mg total群の結果はそれぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった。

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投与群での治験薬の休薬に至った有害事象は10例14件で、貨幣状湿疹が2例（うち、1例は投与開始28週後、1例は投与開始60週後［Part Aと同一被験者］）、肝機能異常が2例（うち、1例は投与開始48週後、1例は投与開始52週後［バセドウ病と同一被験者］）、手皮膚炎（投与開始24週後～44週後［爪肥厚及び表皮肥厚かつPart Aと同一被験者］）、爪肥厚及び表皮肥厚（いずれも投与開始36週後～44週後［手皮膚炎かつPart Aと同一被験者］）、神経皮膚炎（投与開始16週後［Part Aと同一被験者］）、湿疹（投与開始64週後）、中毒性皮疹（投与開始48週後［びまん性脱毛症と同一被験者］）及びびまん性脱毛症（投与開始64週後［中毒性皮疹と同一被験者］）、蜂巣炎（投与開始8週後［Part Aと同一被験者］）、バセドウ病（投与開始52週後［肝機能異常と同一被験者］）、関節痛（投与開始44週後）であり、この内、貨幣状湿疹（2例中1例）、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であった。Nemolizumab 60 mg投与群では7例10件で、紅斑が3例（うち、1例は投与開始24週後［Part Aと同一被験者］、1例は投与開始20週後～32週後［注射部位反応と同一被験者］、1例は投与開始44週後及び52週後～60週後）、COVID-19（投与開始24週後）、熱傷（投与開始24週後［皮膚潰瘍と同一被験者］）及び皮膚潰瘍（投与開始40週後［熱傷と同一被験者］）、湿疹（投与開始28週後、32週後及び44週後［Part Aと同一被験者］）、肝障害及びエプスタイン・バーウイルス感染（いずれも投与開始28週及び32週後、同一被験者）、注射部位反応（投与開始20週後～32週後［紅斑と同一被験者］）であり、この内、紅斑（3例中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あった。30 mg total群及び60 mg total群の結果はそれぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった。

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。

重要な有害事象のPT別の集計を5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.2に示した。

2) 注目すべき有害事象

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、アトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）、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。

注目すべき有害事象の一覧を5.3.5.1-3 Table 14.3.2.3.2に示した。

a) 注射関連の反応（注射部位の局所反応及び全身性の注射反応を含む）

i) Part A

Part A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）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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.1）。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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.1）。

ii) Part A/B

Part A/B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）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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.2）。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。30 mg total群及び60 mg total群の結果はそれぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.2）。

b) 喘息

i) Part A

Part Aで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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.1）。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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.1）。

ii) Part A/B

Part A/Bで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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.2）。Nemolizumab 60 mg投与群の有害事象は、喘息（2例）であり、うち1例が治験薬と関連ありであった。30 mg total群及び60 mg total群の結果はそれぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.2）。

c) アトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）

i) Part A

Part Aでのアトピー性皮膚炎（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）、プラセボ群では発現しなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.1）。Nemolizumab 30 mg群及び60 mg群の有害事象のPTは、いずれもアトピー性皮膚炎であり、nemolizumab 30 mg

群の1例を除き、治験薬と関連ありであった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.1）。

アトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）について、詳細を調査した。Nemolizumab 30 mg群では2例中2例が「アトピー性皮膚炎の悪化」、nemolizumab 60 mg群では3例中「アトピー性皮膚炎（新規発現）」、「アトピー性皮膚炎の悪化」及び「アトピー性皮膚炎の再燃」が各1例であった。「アトピー性皮膚炎の悪化」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。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た（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.5.1）。

ii) Part A/B

Part A/Bでのアトピー性皮膚炎（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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.2）。有害事象のPTは、いずれもアトピー性皮膚炎であり、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。30 mg total群及び60 mg total群の結果はそれぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.2）。

症状の詳細について、nemolizumab 30 mg投与群では2例中2例が「アトピー性皮膚炎の悪化」、nemolizumab 60 mg投与群では7例中「アトピー性皮膚炎（新規発現）」が1例、「アトピー性皮膚炎の悪化」が2例、「アトピー性皮膚炎の再燃」が4例であり、「アトピー性皮膚炎の悪化」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（重複集計）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例に認められたが、nemolizumab 60 mg投与群では7例中1例のみであった。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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.5.2）。

d) 浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状

i) Part A

Part Aで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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.1）。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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.1）。

浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状の内、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）、プラセボ群では発現しなかった。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。

浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状について、詳細を調査した。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・頚部及び下肢各4例であった。プラセボ群では体幹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（重複集計）、nemolizumab 60 mg群では6例中5例（重複集計）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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.5.1）。

ii) Part A/B

Part A/Bで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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.2）。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）、湿疹（5例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.2）。

浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状の内、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。30 mg total群及び60 mg total群の結果はそれぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった。

症状の詳細について、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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.7.5.2）。

e) 皮膚感染症

i) Part A

Part Aで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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.1）。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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.1）。

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。

ii) Part A/B

Part A/Bで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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.2）。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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.2）。

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。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。30 mg total群及び60 mg total群の結果はそれぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった。

f) 皮膚以外の感染症

i) Part A

Part Aで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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.1）。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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.1）。プラセボ群で複数例に認められた有害事象はなかった。

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。

ii) Part A/B

Part A/Bで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

（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.2）。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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.2.2）。

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投与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。30 mg total群及び60 mg total群の結果はそれぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった。

g) 治験薬からの感染病原体感染の疑い

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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.1及び5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.2）。

(4) 特定の皮膚関連の有害事象

集計では、PTで、異汗性湿疹、貨幣状湿疹、紅斑、湿疹、水疱、中毒性皮疹、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚炎、皮膚剥脱、丘疹、丘疹性皮疹、手皮膚炎、薬疹、皮膚乾燥、発疹、紅斑性皮疹、乾皮症、表皮肥厚、ざ瘡様皮膚炎、環状紅斑、結節性紅斑、ばら色粃糠疹、剥脱性発疹、多形紅斑、酒さ、汗疹、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、神経皮膚炎、過角化、皮膚潰瘍、円形脱毛症、皮膚嚢腫、稗粒腫、爪の障害、爪肥厚、紫斑、丘疹落屑性皮疹、皮膚亀裂、皮脂欠乏症、苔癬様角化症、皮膚腫瘤及びびまん性脱毛症に該当する有害事象を抽出した。

1) Part A

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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.4.1）。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。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、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）であり、nemolizumab 60 mg群は湿疹（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事象の内、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」を除いた有害事象を5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.6.1に示した。

2) Part A/B

Part A/Bで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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.4.2）。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。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、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投与群は湿疹（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。30 mg total群及び60 mg total群の結果はそれぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった。

「特定の皮膚関連の有害事象」に該当するPT事象の内、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」を除いた有害事象を5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.6.2に示した。

(5) 皮膚症状の悪化

「皮膚症状の悪化」は、「特定の皮膚関連の有害事象（2.7.6.5.2.4.5 (4)参照）」又は注目すべき有害事象である「アトピー性皮膚炎（悪化又は再燃を含む）」に該当する有害事象とした。

1) Part A

Part Aでの皮膚症状の悪化の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で40.3%（31/77例）、nemolizumab 60 mg群で28.9%（22/76例）、プラセボ群で22.4%（17/76例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.8.1）。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、nemolizumab 30 mg群で24.7%（19/77例）、nemolizumab 60 mg群で15.8%（12/76例）、プラセボ群で6.6%（5/76例）であった。

2) Part A/B

Part A/Bでの皮膚症状の悪化の発現割合は、nemolizumab 30 mg投与群で55.4%（62/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で46.0%（52/113例）であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.5.8.2）。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29.5%（33/112例）、nemolizumab 60 mg投与群で28.3%（32/113例）であった。

2.7.6.5.2.4.6 臨床検査値の評価

2.7.6.5.2.4.6.1 治験期間を通しての臨床検査値

(1) 各臨床検査項目

Part A及びPart A/Bでの各臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学的検査、TARC及び尿検査）の要約統計量又はカテゴリごとの被験者数の割合を5.3.5.1-3 Table 14.3.3.1.1.1～5.3.5.1-3 Table 14.3.3.1.4.2に示した。

投与開始68週後までの各臨床検査項目（中央値）では、ベースラインからの変動はほとんどみられなかった。なお、LDHは、nemolizumab 30 mg/30 mg群、nemolizumab 60 mg/60 mg群では、投与開始4週後に低下し、その後は低値を維持した。プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後までは概ね一定であり、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投与開始から4週後）から低下した。TARCは、nemolizumab 30 mg/30 mg群及び60 mg/60 mg群では、投与開始1週後から4週後にかけて上昇し、その後は経時的に低下し、投与開始68週後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）から投与開始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。

治験期間でのCK、TARC、好酸球数及びLDHの推移の詳細を以下(2)～(5)に示した。なお、好酸球は結節性痒疹患者で増加がみられるといわれており[1)]、TARC、LDH及び好酸球数は、いずれもアトピー性皮膚炎病勢を反映するバイオマーカーである。

(2) CK

Part A及びPart A/BでのCK（中央値）の経時推移図を5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.2.1及び5.3.5.1-3 図 12-1に示した。

投与開始68週後までの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。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（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、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、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、5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.2及び5.3.5.1-3 Listing 16.2.7）。

(3) TARC

Part A及びPart A/BでのTARC（中央値）の経時推移図を5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.2.3及び5.3.5.1-3 図 12-2に示した。

投与開始68週後までのTARC（中央値）の経時推移について、nemolizumab 30 mg/30 mg群及び60 mg/60 mg群では、投与開始1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）から投与開始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 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（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（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であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.3.1.3.2）。

ケモカイン増加（TARC上昇）がみられた被験者は、Part Bで2例（nemolizumab 30 mg/30 mg群及び60 mg/60 mg群各1例）であり、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値の上昇）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、5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.2及び5.3.5.1-3 Listing 16.2.7）。

Part A及び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を5.3.5.1-3 Table 14.3.3.3.1及び5.3.5.1-3 Table 14.3.3.3.2に示した。

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%の範囲で推移したが、投与開始68週後にはそれぞれ12.5%及び22.4%に減少した。プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始1週後から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、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）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%に減少した。

(4) 好酸球数

Part A及びPart A/Bでの好酸球数（中央値）の経時推移図を5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.2.5及び5.3.5.1-3 図 12-3に示した。

投与開始68週後までの好酸球数（中央値）の経時推移について、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群ともに一定であった。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～投与開始68週後まで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（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、5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.2及び5.3.5.1-3 Listing 16.2.7）。

Part A及び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を5.3.5.1-3 Table 14.3.3.3.3及び5.3.5.1-3 Table 14.3.3.3.4に示した。

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、nemolizumab 30 mg/30 mg群及びnemolizumab 60 mg/60 mg群では、投与開始4週後から投与開始68週後まで、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）から投与開始68週後（nemolizumab投与開始52週後）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) LDH

Part A及びPart A/BでのLDH（中央値）の経時推移図を5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.2.7及び5.3.5.1-3 図 12-4に示した。

投与開始68週後までのLDH（中央値）の経時推移について、nemolizumab 30 mg/30 mg群及び60 mg/60 mg群では、投与開始4週後に低下し、その後は低値を維持した。プラセボ/nemolizumab 30 mg群及びプラセボ/nemolizumab 60 mg群では、投与開始16週後まで概ね一定であり、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投与開始から4週後）から低下した。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（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（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の異常変動はみられなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.1及び5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.2）。

2.7.6.5.2.4.6.2 個々の患者の変化

(1) 各臨床検査項目

各臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学的検査、TARC）のベースラインと投与開始16週後、44週後及び68週後（TARCは、更に、4週後及び8週後）の前後プロット図をそれぞれ5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.4.1.1 ～ 5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.4.1.3 、 5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.4.2.1 ～ 5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.4.2.3、5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.4.3.1～5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.4.3.5に、尿検査のシフトテーブルを5.3.5.1-3 Table 14.3.3.4.4.1（Part A）及び5.3.5.1-3 Table 14.3.3.4.4.2（Part A/B）に示した。

被験者ごとの各臨床検査項目のベースライン値と投与開始16週後、44週後及び68週後の値は、ほとんど変化がみられなかった。TARCは、nemolizumab 30 mg群及び60 mg群（投与開始44週後はnemolizumab 30 mg/30 mg群）の一部の被験者で、投与開始4週後、8週後、16週後及び44週後に増加傾向がみられたが、投与開始68週後は、ほとんど変化がみられなかった。

(2) TARC

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、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。

ベースラインの結節性痒疹数（頭頚部を除く全身、対数変換値）とTARC（対数変換値）の散布図を5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.4.5.1に、投与開始8、16週後の結節性痒疹数（頭頚部を除く全身）の変化率とTARC変化率の散布図をそれぞれ5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.4.5.2、5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.4.5.3に示した。投与開始8、16週後のPP-NRS変化率とTARC変化率の散布図をそれぞれ5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.4.5.4、5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.4.5.5に示した。

Nemolizumab 30 mg群、nemolizumab 60 mg群、プラセボ群で、TARC値と結節性痒疹数の間及びTARC値とPP-NRSの間にはいずれも線形性はなく、相関性はみられなかった（5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.4.5.1～5.3.5.1-3 Figure 14.3.3.4.5.5）。

2.7.6.5.2.4.6.3 個々の臨床的に重要な異常

(1) Part A

治験実施計画書では、Part Aは盲検下で治験を実施しており、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での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群の治験薬と関連ありの有害事象は、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。

SOCが「臨床検査」に該当する重篤な有害事象、治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象及び重症度が高度の有害事象は認められなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.2.1、5.3.5.1-3 Table 14.3.2.2、5.3.5.1-3 Table 14.3.2.3.1及び5.3.5.1-3 Table 14.3.1.4.2.1）。

(2) Part A/B

Part A/Bでの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。

30 mg total群及び60 mg total群の結果はそれぞれnemolizumab 30 mg投与群及び60 mg投与群と同様であった。

SOCが「臨床検査」に該当する重篤な有害事象、治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象及び重症度が高度の有害事象は、認められなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.2.2、5.3.5.1-3 Table 14.3.2.3.1及び5.3.5.1-3 Table 14.3.1.4.2.2）。

2.7.6.5.2.4.7 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

2.7.6.5.2.4.7.1 バイタルサイン

Part A及びPart A/Bの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5.3.5.1-3 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 14.3.4.2.1～5.3.5.1-3 Figure 14.3.4.2.3に示した。

脈拍数、血圧及び体温を測定した。治験期間を通して、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みられなかった。

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、nemolizumab 30 mg/30 mg群で高血圧1例が認められたが、いずれも治験薬と関連なしであった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.1、5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.2及び5.3.5.1-3 Listing 16.2.7）。

2.7.6.5.2.4.7.2 心電図

Part A及びPart A/Bの心電図の要約統計量を5.3.5.1-3 Table 14.3.5.1及び5.3.5.1-3 Table 14.3.5.2に、カテゴリごとの被験者数の割合を5.3.5.1-3 Table 14.3.5.3及び5.3.5.1-3 Table 14.3.5.4に示した。

治験期間を通して、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みられなかった。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週後及びFU期間に各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及び5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.2.2、5.3.5.1-3 Listing 16.2.7）。

2.7.6.5.2.4.8 血清中サイトカイン

Part A及びPart A/Bにおけるサイトカイン解析対象集団での各サイトカイン（IL-4、IL-5、IL-17A、IL-22、IL-31）の要約統計量を5.3.5.1-3 Table 14.3.6.1及び5.3.5.1-3 Table 14.3.6.2に、各サイトカイン（中央値）の推移を5.3.5.1-3 Figure 14.3.6.3及び5.3.5.1-3 Figure 14.3.6.4に示した。

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。

2.7.6.5.2.5 薬物動態の評価

血清中nemolizumab濃度及びnemolizumab薬物動態学的パラメータの結果は5.3.5.1-3 11.5に、薬物濃度と有効性の関係は5.3.5.1-3 11.4.4に示した。

2.7.6.5.2.6 免疫原性の評価

Shankarの定義[2)]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titerが投与開始前のtiterの4倍以上の値を示したときは、ADA陽性とした。

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。

薬物動態解析対象集団でのADAの試験（screening、confirmatory、neutralizing）ごとの結果を5.3.5.1-3 Table 14.3.9.1に、ADA陽性の被験者の割合を5.3.5.1-3 Table 14.3.9.2に、ADA陽性の被験者の有効性データ一覧を5.3.5.1-3 Table 14.3.9.3、5.3.5.1-3 Listing 16.2.6.1及び5.3.5.1-3 Listing 16.2.6.2に示した。

Nemolizumab投与により、治験期間を通して11例の被験者がADA陽性と判定された（5.3.5.1-3 Listing 16.2.5.2）。

ADA陽性と判定された被験者は、中和抗体陽性と判定された被験者（被験者識別コード:[redacted]）1例を除き、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。中和抗体陽性と判定された被験者にPP-NRS変化率、かゆみスコア及びIGAの改善はみられなかった。

ADA陽性と判定された被験者で、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2.7.6.5-21）。これらの有害事象の内、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（5.3.5.1-3 Listing 16.2.5.2及び5.3.5.1-3 Listing 16.2.7）。中和抗体陽性と判定された被験者に評価期間中の有害事象はみられなかった（5.3.5.1-3 Listing 16.2.5.2及び5.3.5.1-3 Listing 16.2.7）。

表 2.7.6.5-21 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

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）

表 2.7.6.5-21 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 （続き）

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]（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から引用

2.7.6.5.2.7 結論

既存治療では効果不十分な中等度以上の結節性痒疹患者に対するnemolizumab 30 mg/body（初回のみ60 mg/body）又は60 mg/bodyのQ4Wでの投与は、結節性痒疹のそう痒、皮膚症状及びQOLを改善し、安全性は許容でき、かつ忍容性が良好であることが確認された。また、nemolizumabの長期投与により、結節性痒疹のそう痒、皮膚症状及びQOLの改善は持続し、安全性に新たな懸念は生じないことが確認された。

2.7.6.5.2.8 参考文献

1) 佐藤貴浩, 横関博雄, 室田浩之, 戸倉新樹, 椛島健治, 高森建二他. 痒疹診療ガイドライン2020. 日皮会誌. 2020; 130(7): 1607-26.
2) Shankar G, 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 Jul; 16(4): 658-73.

2.7.6.5.2.9 重篤な有害事象の叙述

その他の重篤な有害事象を発現した31例36件の叙述を添付した。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 60 mg/60 mg群	アジア人	男	6[redacted]歳	16[redacted] cm	6[redacted].4 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
COVID-19感染 COVID-19	入院又は入院期間の延長	投与開始134日目	43日間	回復	関連なし	休薬

既往歴	ー
合併症	好酸球増加症、齲歯
SAE発現時の使用薬剤[d]	白色ワセリン、デキサメタゾンプロピオン酸エステル
経過	35日前：同意取得。 1日目：Part A治験薬初回投与。 115日目：Part A終了し、Part Bへ移行。 137日目：134日目から倦怠感、咳及び発熱があり、136日目に市の相談窓口センターに連絡し、137日目に紹介された内科医院でCOVID-19感染が判明し自宅待機との電話連絡あり。 138日目：宿泊療養施設にて経過観察。38℃台の発熱に対し1日2回程度のアセトアミノフェン錠300 mg内服と咳嗽に対しチペピジンヒベンズ酸塩錠（用法用量は不明）内服。SpO_2 95%程度で室内行動は行えていた。結節性痒疹の併用薬であるステロイド外用剤の持参を忘れ塗布できていない状況。 141日目：他院呼吸器科医師より治験責任医師に、SpO_2 94%にて、宿泊療養施設から140日目に他院入院となった旨の連絡あり。次回投与開始20週後の治験薬投与の予定であったが、来院許容範囲（148日目）までの実施は困難と考え、一旦休薬。ステロイド外用剤は掻痒感出現まで一旦中止。 163日目：他院呼吸器科より診療情報提供書を入手。 ＜診療情報提供書記載内容の要約＞ 診断：COVID-19　中等症I 140日目　他院入院後、141～146日目　デキサメタゾン錠6 mg/日、146～149日目メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注125 mg点滴、150日目にプレドニゾロン錠30 mg/日から開始し漸減、158日目で投与終了し、発熱や酸素化の悪化といった症状の再燃なし。咳嗽のみ遷延しているためデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物錠15 mg 6錠（分3）で内服継続し161日目退院。 他院入院期間中、結節性痒疹の皮膚の掻痒はなく、ステロイド外用薬も使用せず経過。 176日目：投与開始24週後にて皮膚科外来を受診、治験規定検査実施。行動時の息苦しさや発熱はみられず、COVID-19感染前の日常生活に戻っていた。会話時、咳嗽がみられたが持続はしていなかった。鎮咳剤デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物錠は175日目で終了。治験薬投与再開に関して、治験依頼者から以下1～3の条件が提示されたが、3の条件を満たさず、治験薬投与は休薬。 1　咳嗽症状の消失（治療介入の必要性なし）、2　PCR検査陰性、3　内服ステロイド最終服用から28日後 結節性痒疹は四肢に部分的に皮疹あり、ステロイド外用薬の投与再開。 今後、PCR検査を199日目に予定、2を確認後、投与再開を204日目に予定。
治験責任医師の見解	発熱や咳嗽も一連の症状であり、「COVID-19」とまとめて報告することが妥当であるため、事象名：COVID-19感染とした。 重症度は、他の人への感染を防ぐために行動の制限はあるものの、症状等は日常生活へ

	の影響も少ないため、軽度としていたが、入院を要する程度であることから、中等度に変更した。因果関係は、nemolizumabの薬理作用から、ウイルス感染に対する易感染を起こすことは考え難く、市中感染の増加に伴う偶発的なSARS-CoV-2感染と考えるため、関連なしとした。
治験依頼者の見解	重篤性について、SpO_2低下により入院、加療しており入院重篤と判断する。 二重盲検期間中には感染を疑う症状は認められず、実薬が確実に投与された19日後に初めて症状が出現しているが、市中感染が増加した時期にあわせての発症であることからは、感染症多発地域での偶発的な感染（感染経路不明）によるCOVID-19発症の可能性が高いと考える。酸素投与、ステロイド（点滴／内服）治療により中等症から重症への進行もなく回復し、感染症の経過への影響は明確でなく、本事象と治験薬の関連性を疑う合理性はないと現時点では判断し、情報収集を進め検討続行する。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 30 mg/30 mg群	アジア人	男	6[redacted]歳	15[redacted].4 cm	6[redacted].3 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
合併症（非虚血性心筋症）の精査入院 心筋症	入院又は入院期間の延長	投与開始71日目	－	未回復	関連なし	該当せず

既往歴	－
合併症	甲状腺新生物、高血圧、高脂血症、糖尿病、頭部下垂症候群、高尿酸血症、心筋症、胃食道逆流性疾患、膵嚢胞、アルコール性肝疾患、脂肪肝、肺気腫
SAE発現時の使用薬剤[d]	ニフェジピン、グリメピリド、エゼチミブ、ランソプラゾール、アジルサルタン、ヘパリン類似物質
経過	18日前：同意取得。登録日検査実施。心電図検査にて左室肥大等の異常波形が認められたが、以前より指摘されていると聴取したため、臨床的に問題ないと判断。 1日目：ランダム化日検査実施。心電図検査にてII誘導にS-T上昇を認めた。被験者の仕事の都合で同日の循環器内科の受診は難しいが、心電図異常は以前より指摘されており、定期通院中の他院でも検査をしているため治験薬投与開始は可能と判断し、治験期間中の安全のため循環器内科の受診を依頼。Part A治験薬初回投与。 11日目：規定外来院にて循環器内科受診。心エコー検査にて非虚血性心筋症疑いがあり、入院のうえ、精査が必要と診断された。除外基準の「有害事象共通用語集（CTCAE）Grade 3相当の重篤な心疾患の合併を有する」可能性が高く、治験中止と判断。 16日目：中止来院日検査実施。 71日目：精査目的のため、当院循環器内科へ入院。 73日目：心臓カテーテル検査実施。左室壁運動低下により冠動脈3枝に有意な狭窄がなく、非虚血性心筋症として心臓生検を施行。また、心エコー及び心MRI所見は拡張相肥大型心筋症であり、心筋症背景として心臓サルコイドーシスの鑑別が必要と判断。 78日目：フォローアップ検査実施。病理所見、治験薬投与後の治療反応性より皮膚サルコイドーシスではないと判断。眼科検査でもサルコイドーシスの所見なし。 81日目：当院での精査終了し、退院。確定診断には至っておらず、他院にてPET検査実施予定。心不全予防の必要があり、関連する合併症も当院に定期通院し治療を行う。治療薬の変更内容は以下のとおり。 グリメピリド錠　低血糖症状出現により中止。 カルベジロール錠10 mg　1日1回　76日目より開始。

治験責任医師の見解	精査目的の入院ではあるが、CTCAE Grade 3相当であると考えられるため、重篤度は中等度とする。治験薬投与前の心電図異常であり、治験薬との因果関係は否定した。登録日から左室肥大等心電図異常が認められていたため、有害事象ではなく合併症として「心筋症」を挙げることとし、合併症の変動範囲内と判断した。 退院はしているものの、合併症の転帰に変更はないため、転帰は未回復のままとした。
治験依頼者の見解	治験薬投与開始前から認められていた心電図異常について、被験者の都合により治験薬投与開始後に受診した循環器内科にて非虚血性心筋症の疑いと判断され、精査目的で入院した症例である。入院後、心臓カテーテル検査にて非虚血性心筋症とされ、心エコー及び心MRI実施するも確定診断には至らず、他医療機関でPET検査実施予定である。心不全予防が必要であり、今後、当該施設で定期通院にて治療が行われるとのことである。 重篤性について、精査目的の入院であること、今後も更なる精査を要し、心不全予防のために治療が必要な状況から重篤（入院及び準重篤）と判断した。 因果関係について、治験薬の投与開始前より心電図異常（ST上昇等）が認められており、確定診断には至っていないが、非虚血性心筋症を疑われている病態が元々存在していたものと考えられることから、治験薬との因果関係は否定できると判断する。 また、治験登録時から認められている所見であり、本プロトコールの介入による影響はないと考える。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	プラセボ /nemolizumab 30 mg群	アジア人	男	5[redacted]歳	16[redacted].1 cm	6[redacted].8 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
大腸ポリープ摘出 大腸ポリープ切除	入院又は入院期間の延長	投与開始71日目	2日間	回復	関連なし	変更せず
既往歴	－					
合併症	炎症後色素沈着変化、癌胎児性抗原増加、慢性胃炎、齲歯、大腸ポリープ					
SAE発現時の使用薬剤[d]	アスコルビン酸、デキサメタゾンプロピオン酸エステル、ヘパリン類似物質					
経過	14日前：同意取得。登録日検査実施。 1日目：ランダム化日検査実施。Part A治験薬初回投与。 57日目：投与開始8週後来院。高carcinoembryonic antigen（CEA）血症を定期フォローしている他院にて、昨年の大腸内視鏡検査画像より、ポリープ摘出の可能性がある旨聴取。 71日目：被験者より連絡あり。定期フォローしている他院にて、大腸内視鏡検査を実施、ポリープを2つ摘出し入院することとなり、翌日退院予定の旨聴取。 74日目：被験者より連絡あり。72日目に退院し、結果は85日目に確認予定の旨聴取。					
治験責任医師の見解	ポリープ摘出後の入院であり重症度は軽度とする。治験薬投与前より大腸ポリープはあり、治験薬との因果関係は否定する。今回の摘出は緊急性の高い処置ではなく、（大腸ポリープの）悪化ではない。 特異性の低い高CEA血症は今回の事象と関係性はない。					
治験依頼者の見解	被験者は治験薬投与前より大腸ポリープを合併しており、今回の摘出は緊急性の高い摘出手術ではなく、病理結果も悪性ではないことを確認している。 摘出術に至った経緯は不明であるが、大腸内視鏡検査画像よりポリープ摘出の可能性を示唆されていることから、治験薬の投与開始時期を考慮しても、本事象と治験薬との間に合理的な関連性はないと判断する。					

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 30 mg/30 mg群	アジア人	女	4[redacted]歳	15[redacted].7 cm	5[redacted] kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
右大腿骨頚部骨折 大腿骨頚部骨折	入院又は入院期間の延長	投与開始423日目	111日間	回復	関連なし	変更せず
既往歴	ー					
合併症	アトピー性皮膚炎、口唇炎、季節性アレルギー、月経前症候群、月経困難症					
SAE発現時の使用薬剤[d]	デキサメタゾンプロピオン酸エステル、クロナゼパム、エピナスチン塩酸塩、精製ヒアルロン酸ナトリウム、クロベタゾン酪酸エステル、ヘパリン類似物質、ベポタスチンベシル酸塩					
経過	1日目：Part A治験薬初回投与 423日目：自転車にて走行中、縁石にタイヤを取られて転倒。動けなくなり、救急車にて他院の整形外科へ搬送。右股関節骨折と診断され、入院。 424日目：他院で手術施行。 427日目：他院でリハビリ開始。 444日目：他院退院。リハビリ目的で今後他院に入院予定の旨、被験者より聴取。 472日目：リハビリのため、他院へ入院。 488日目：リハビリが終了し、退院。472～478日目にロキソプロフェンナトリウム水和物錠60 mg 1回1錠を頓用で服用。 505日目：入院・手術を行った整形外科より診療情報の提供あり。下記を確認した。 傷病名：右大腿骨頚部骨折 手術様式：人工骨頭挿入術　424日目実施。 リハビリ：運動器リハビリ　427～444日目実施 入院中・手術時に使用した薬剤：ロキソプロフェンナトリウム水和物錠 1回1錠 1日3回 423日目～、レバミピド錠 1回1錠 1日3回 423日目～、ピペラシリンナトリウム注2 gキット 1回1キット 1日2回 424～428日目、エノキサパリンナトリウム注 1回1本 1日2回 426～435日目、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物錠 1回1錠 1日3回 429～433日目 533日目：安全性フォローアップ来院実施。 被験者より入院中の請求明細内訳書を入手し、上記セフカペンピボキシル塩酸塩水和物錠は、100 mgであることを確認。 その他、輸液又はヘパリンナトリウム注射の使用も確認したが、治療のためではなくルートキープのためであると判断した。 また、479日目以降、ロキソプロフェンナトリウム水和物の服用はない旨被験者より聴取。転帰を回復と判断した。					
治験責任医師の見解	自転車運転ミスにより偶発的に発現した事象であり、因果関係は否定できる。 転帰日について、本事象に対する併用治療は472日目～488日目に実施したリハビリ（下肢体幹訓練）が最終だが、リハビリ終了時点で疼痛は完全に消失していなかったことから、被験者より症状消失を確認した533日目が妥当と判断している。					
治験依頼者の見解	重篤性について、入院治療を要するため入院重篤と判断した。 被験者は、アトピー性皮膚炎、口唇炎、花粉症、月経前症候群及び月経困難症を合併した4[redacted]歳女性の結節性痒疹患者であり、治験薬投与開始14カ月後に自転車走行中の転倒により右大腿骨頚部骨折のため入院となった。被験者には、自転車走行中に、精神神経系に影響を及ぼし得る併用薬（クロナゼパム、ベポタスチン）の影響を含めて考慮すべき					

	症状は認められておらず、報告医からは、自転車運転ミス（縁石にタイヤを取られた）による偶発的に発現した事象として報告された。 日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験（M525101-01試験、M525101-02試験）では、考慮すべき症状となる副作用（器官別大分類［SOC］:「精神障害」2/298例［0.7%］、「神経系障害」12/298例［4.0%］、「眼障害」9/298例［3.0%］、「耳および迷路障害」7/298例［2.3%］）の報告はあるが、自転車の操作・運転に影響を及ぼしうる症状は被験者になく、骨折の原因となった転倒は、自転車走行中に縁石にタイヤを取られたことによる偶発事故であり、治験薬との因果関係は否定できると判断する。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	プラセボ/nemolizumab 60 mg群	アジア人	女	6[redacted]歳	15[redacted] cm	7[redacted].3 kg

	医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
1	**直腸癌** 直腸癌	入院又は入院期間の延長	投与開始372日目	－	軽快	関連なし	中止
2	**胆石症の手術入院** 胆嚢切除	入院又は入院期間の延長	投与開始456日目	30日間	回復	関連なし	該当せず

既往歴	－
合併症	高血圧、胃食道逆流性疾患、代謝障害、脂質異常症、胆石症
SAE発現時の使用薬剤[d]	デキサメタゾンプロピオン酸エステル、ヘパリン類似物質、エソメプラゾールマグネシウム水和物、アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物
経過	19日前：同意取得。 1日目：Part A治験薬初回投与。 116日目：Part B治験薬投与開始。 422日目：他院Bからの診療情報提供書にて直腸癌を発現した旨確認。 424日目：投与開始60週後来院。被験者の安全性を考慮して治験薬投与を「休薬」と判断。被験者本人より下記内容を聴取。 ・400日目　腹痛のため他院Aを受診し、大腸検査を実施。「直腸癌」と診断される。 ・404日目　他院Aでは手術ができないため、他院Bを紹介される。検査及び治療方針を決定される。 ・454日目　他院Bへ入院予定。 ・456日目　腹部手術予定。 439日目：規定外にて来院。診察の結果、直腸癌発現のため、治験中止と判断。中止来院日検査を実施。 471日目：他院Bより診療情報提供書を入手。胆石症のため胆嚢摘出手術も併せて実施されていることを確認。 ＜診療情報提供書記載内容＞ 456日目　直腸癌に対し腹腔鏡下高位前方切除術、胆石症に対し腹腔鏡下胆嚢摘出術。 464日目　退院。 485日目：フォローアップ来院日の検査実施。被験者本人より下記内容を聴取。 ・3カ月半程前に腹痛及び血便があり他院受診。血便が落ち着いたら内視鏡検査を実施するように言われ、400日目に内視鏡検査を実施し直腸癌と診断された。 ・現在、癌の転移について他院の医師より指摘なし。

	・転移の可能性を考慮し、他院にて抗がん剤（オキサリプラチン注及びカペシタビン錠）にて治療を開始。 ・胆石症は数年前（治験開始前）の健診時に指摘されていたが、特に症状もなく、緊急の治療は不要と診断されたため、治療はしていなかった。 ・直腸癌の治療にて手術を実施する際に、今後転移する可能性があるため、今回手術にて胆嚢を摘出した。術後良好で現在、特段治療はしていない。
治験責任医師の見解	直腸癌（No.1）： Nemolizumabは腫瘍免疫に影響を与えないため、本事象と治験との因果関係はないと判断。 発現日について、400日目に「直腸癌」の診断がついたが、被験者より「3カ月半程前より腹痛及び血便があった」旨を聴取。また、他院レターより「直腸癌」の発現日が372日目と判断されたことも考慮し、発現日を372日目へ変更した。 入院及び手術を実施したことから、重症度は「中等度」が妥当であると判断した。 転移の可能性を考慮し抗がん剤を使用しているが、現時点で転移の指摘はなく経過も問題ないため、転帰は変わらず「軽快」と判断した。 胆石症（No.2）： 胆石症の病因としてインターロイキン31（IL-31）関連は報告されていないため、治験薬との因果関係はなしと判断した。 直腸癌に関する情報を他院より入手した際に、本事象に関する情報を入手した。本事象の治療についても入院治療を必要としたものと判断できるため、情報を入手した471日目をもって重篤と判断した。 なお、胆嚢摘出術は直腸癌の転移の可能性を考慮したうえでの対応であり、治験開始以降胆石症の悪化はみられないため、有害事象には該当しない。よって報告事象名を「胆石症の手術入院」に変更することとした。 入院及び手術を要していることから、重症度を「中等度」と判断した。 腹腔鏡下での胆嚢摘出術後、問題なく退院に至っているため、「回復」と判断した。
治験依頼者の見解	直腸癌（No.1）： 重篤性について、大腸検査の結果から直腸癌と診断され、治療のための入院が必要であると判断されたことから、入院重篤及び準重篤に該当すると判断した。 大腸癌においては全体の約30%に遺伝的素因があるとの報告がある。一般的に早期の大腸癌では自覚症状がほとんどなく、癌が進行し腫瘍が大きくなると血便、便通異常（便秘・下痢）、腹痛、便の狭小化、体重減少等の症状が現れる。大腸癌の発生には腺腫を介して発癌する腺癌と腺腫を介さずに正常粘膜から直接癌が発生する*de novo*癌があるが、主経路は腺腫を介して発癌する腺癌であるとの報告がある[1)]。また、早期大腸癌の平均的な腫瘍倍加時間は40カ月程度との文献報告があり[2)]、腺腫の癌化率は大きさに依存する（管状腺腫及び管状絨毛腺腫の癌化率は径10 mm未満で15%、10 mm以上20 mm未満で39%）との報告がある[3)]。 本被験者は、6[redacted]歳の女性で、BMIが2[redacted].7とやや肥満体型であり、直腸癌の発症リスクとなりうる高血圧、糖代謝異常、脂質異常症の合併と直腸癌の家族歴があり、実薬投与開始（Part B）の約8カ月後に腹痛と血便を訴え、大腸内視鏡検査を実施したところ、直腸癌であると診断された。癌の大きさや病期などの詳細は不明であるが、直腸癌の症状として血便が出ており、顕性出血を起こすような進行状態であった可能性、血液検査では実薬投与開始時点からHbの値が下がり始めていることからも既に微量で自覚のない血便が実薬投与前から起こっていた可能性が考えられる。加えて、内視鏡切除術ではなく腹腔鏡下高位前方切除術を実施し、術後補助化学療法を施していることからも、腫瘍は大きくなっており、進行していた状態であったことが考えられるが、治験薬の実薬投与期間は腫瘍倍加時間を考慮すると約8カ月と短期間であり、実薬投与前に既に腫瘍が存在していたと想定されることから、直腸癌と治験薬との関連性を疑う合理性はないと判断した。

	胆石症（No.2）： 重篤性について、合併症の胆石症の手術を行うため入院したことから、入院重篤と判断する。ただし、別SAE（直腸癌）と併せて手術を行うこととなっており、症状の悪化を伴う手術ではないため、必ずしも重症度や緊急度が高いものではなかったと考える。 胆石症は一般的に40歳以上の肥満女性に多いとされており、本被験者も6[redacted]歳の女性でBMIが2[redacted].7とやや肥満体型であり、胆石症の発症リスクとなりうる糖代謝異常及び脂質異常症を合併しており、治験参加の数年前から健康診断で胆石症を指摘されており、症状もなく緊急の治療を要するものではないと判断されていた。 大腸癌患者に併存した胆石症に対する治療に関し、大腸切除後に無症状の胆石による症状が出現する頻度が一般患者よりも多い可能性があるとの文献報告がある。胆嚢摘出は別SAE（直腸癌）の転移の可能性を鑑みて対応されたものであり、治験薬投与開始後に合併症である胆石症の悪化及び症状の発症はみられていないとの報告であった。これらのことより、胆嚢への癌転移や胆石症による症状発症のリスクを回避するために同時に手術を実施されたと考えられるため、治験薬との関連性を疑う合理性はないと判断する。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 60 mg/60 mg群	アジア人	男	6[redacted]歳	17[redacted].9 cm	7[redacted].5 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
心筋梗塞 心筋梗塞	入院又は入院期間の延長	投与開始113日目	－	軽快	関連なし	中止

既往歴	気管支喘息
合併症	2型糖尿病、高血圧、脂質異常症
SAE発現時の使用薬剤[d]	酸化亜鉛、ヘパリン類似物質、アログリプチン安息香酸塩・メトホルミン塩酸塩、ルセオグリフロジン水和物、ボグリボース、クロピドグレル硫酸塩、オルメサルタンメドキソミル、アトルバスタチンカルシウム水和物、アムロジピンベシル酸塩、デキサメタゾンプロピオン酸エステル、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル
経過	14日前：同意取得。 1日目：ランダム化日検査実施。Part A治験薬初回投与。 113日目：投与開始16週後検査を実施し、心電図検査にて下壁梗塞を疑う所見あり。当院心臓血管循環器内科受診指示とし、当科でのフォローの結果、緊急入院の指示あり。同日、治験中止を決定。本人からは心筋梗塞の自覚症状がないことを聴取。当科にて、アスピリン錠、クロピドグレル硫酸塩錠、オルメサルタンメドキソミル錠、ビソプロロールフマル酸塩錠、アムロジピンベシル酸塩錠及びアトルバスタチンカルシウム水和物錠服用指示。 114日目：朝の採血にて高感度トロポニンI（hs-TnI）1239.60 pg/mLまで上昇を確認。心電図検査施行するも明らかな変化なく、胸部症状の出現なし。 117日目：冠動脈造影（CAG）施行。右冠動脈（RCA）に99% delyの優位狭窄を認めたため引き続き経皮的冠動脈形成術（PCI）施行。右冠動脈後下行枝（#4PD）の高度狭窄に対して薬剤コーティッドバルーン（DCB）で薬剤塗布後に血圧低下あり。冠動脈解離と判断。大動脈バルーンパンピング（IABP）導入し、集中治療室（ICU）で全身管理とする。 118日目：IABP抜去。ニコランジル錠追加。腎機能の悪化を認めた（造影剤腎症によるもの）。

	119日目：ICUから当科一般病棟へ転棟。 127日目：退院。 153日目：残存枝に対する治療のため入院。 154日目：バルーン血管形成術、ステント挿入を施行。 155日目：退院。3カ月後を目安に方向性冠動脈粥腫切除術（DCA）治療を検討。
治験責任医師の見解	血圧、コレステロール高値、糖尿病、喫煙が原因での動脈硬化による心筋梗塞であると考えられる。治験及び治験薬との因果関係は「関連なし」より変更はない。治験薬投与下で発生した重篤な心血管系のイベントであったため、治験の続行は不可と判断した。 重症度は、被験者の自覚症状はないが入院を要する程度であることから「中等度」であると考える。 当該有害事象の精査のための院内検査や投薬に係り、電子カルテ上に「非ST上昇型心筋梗塞」等、他病名が付与されているが、いずれの検査結果も「心筋梗塞」と矛盾するものはなく、事象名・重症度変更はないと判断。 造影剤使用による腎機能悪化については、当初は薬剤介入の必要性がないこと、造影剤使用時には想定され得る変動の範囲内であることから有害事象とはしないと判断していたが、再考の結果、有害事象と判断。なお、薬剤介入等はなく、入院期間の延長にも該当しない。造影剤使用によるもののため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。
治験依頼者の見解	重篤性について、入院を要していることから、入院重篤と判断する。 NIPPONDATA80の14年追跡調査の結果において、肥満、高血糖、高コレステロール、高血圧等の心筋梗塞のリスク因子が3、4個重積している人は、リスク因子のない人と比較して心筋梗塞の発症リスクが8倍増加することが示されている。本被験者は喫煙者（喫煙量不明）であり、BMIが2[redacted].5とやや肥満体型であり、高血圧、脂質異常症、2型糖尿病を合併している。同意取得以後の検査値をみる限りは薬物治療により脂質異常症は概ねコントロールされていたと推測されるが、高血圧のコントロールは不良であった可能性があると考える。糖尿病については治験での検査項目からはコントロール状況は不明である。血清クレアチニン値は基準範囲をわずかに上回る程度であるが、尿蛋白（2+）が持続しており、腎機能が低下していた可能性も併せると、心筋梗塞のリスク因子が軽度ながらも複数重積していた可能性がある。また、本有害事象発現後のCAG検査でPCI適応となる高度狭窄が認められたことから、本剤投与前から既に冠動脈に基質的変化が存在していたと考えられる。これらのことより、本被験者は心筋梗塞の発症リスクが高い状態であったと考えられるため、心筋梗塞は偶発的に発症したと考えるのが合理的である。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	プラセボ /nemolizumab 60 mg群	アジア人	女	5[redacted]歳	15[redacted] cm	6[redacted].6 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
尿管結石 尿管結石症	入院又は入院期間の延長	投与開始14日前	48日間	回復	関連なし	該当せず
既往歴	ー					
合併症	季節性アレルギー、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、閉経期症状、皮脂欠乏性湿疹、高血圧、腱鞘炎					
SAE発現時の使用薬	デキサメタゾン吉草酸エステル、ヘパリン類似物質、サリチル酸、モメタゾンフランカ					

剤[d]	ルボン酸エステル水和物、ケトチフェンフマル酸塩
経過	30日前：同意取得。 16日前：登録日検査実施。スクリーニング期間開始。 12日前：被験者より、腹痛のため投与開始14日前から入院した旨の連絡あり。入院翌日に退院。尿管結石の診断を受け治療（アセトアミノフェン注、塩酸メトクロプラミド、乳酸リンゲル液及び輸液）。尿管結石は残存のまま退院。退院時処方（フロプロピオン錠、ウラジロガシエキス錠及びジクロフェナクナトリウム坐剤）。 1日目：ランダム化日検査実施。Part A治験薬初回投与。過去に結石の指摘を受けたことがない旨確認。尿管結石は残存し、薬剤は継続中（フロプロピオン錠、ウラジロガシエキス錠及びジクロフェナクナトリウム坐剤）。 57日目：投与開始8週後来院。治験薬3回目投与（休薬なし）。他院にて、34日目に尿管結石の診察実施。エコーで尿管結石を認めず、治療終了。尿管結石は回復。
治験責任医師の見解	治験薬投与前の事象であり、治験薬との因果関係なし。入院を要する程の腹痛であったことから、重症度は高度と判断。 本人は排石された自覚や症状はなかったとのことだが、エコーにて結石が認められなかったことから転帰を回復と判断した。
治験依頼者の見解	重篤性について、入院を要していることから、入院重篤と判断する。 因果関係について、尿管結石は治験薬服用前に発現した事象であり、治験薬との因果関係は否定できる。 本プロトコールは食事摂取を含め日常生活に大きく制限や変化を及ぼすものではないため、本プロトコールの介入による影響はないと考える。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 60 mg/60 mg群	アジア人	女	6[redacted]歳	15[redacted].6 cm	4[redacted].6 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
白内障（手術入院） 白内障手術	入院又は入院期間の延長	投与開始364日目	4日間	回復	関連なし	変更せず
既往歴	ー					
合併症	高血圧、脂質異常症、サルコイドーシス、白内障、変形性関節症、ドライアイ、季節性アレルギー					
SAE発現時の使用薬剤[d]	ヘパリン類似物質、デキサメタゾンプロピオン酸エステル、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ケトプロフェン、シルニジピン・バルサルタン、レバミピド、精製ヒアルロン酸ナトリウム、モキシフロキサシン塩酸塩					
経過	20日前：同意取得。 1日目：ランダム化日検査実施。 113日目：Part Bへ移行。 304日目：合併症である白内障のフォローのため眼科受診。被験者より手術の希望あり。 364日目：白内障の手術予定のため入院。左眼に超音波乳化吸引術（PEA）及び眼内レンズ挿入術（IOL）が実施された。 365日目：左眼に対して、ガチフロキサシン水和物点眼液0.3%、フルオロメトロン点眼液0.1%、ネパフェナク点眼液0.1%が処方された。 366日目：右眼にPEA + IOLが実施された。 367日目：両眼に対して、ガチフロキサシン水和物点眼液0.3%、フルオロメトロン点眼液0.1%、ネパフェナク点眼液0.1%が処方された。術後経過が問題ないため退院。					

治験責任医師の見解	合併症の悪化はないが、被験者の希望により手術が決定した。合併症の手術に伴う入院のためnemolizumabとの因果関係はないと考える。 治験参加前後で見えにくさは変わっていないことを被験者から聴取したことに加え、眼科担当医は特に手術は不要と判断していたが、被験者は見えにくさが気になっており、これまで点眼液等で治療を続けるも症状の状態は変わらなかったこと、手術が希望されたことから、合併症の悪化がないと判断した。
治験依頼者の見解	重篤性について、合併症である白内障の治療のために入院を要していることから、入院重篤と判断する。 本被験者は、治験同意取得前の2年前に白内障と診断され、治験薬投与開始してから1年経過時点で眼科担当医は手術不要と判断していたが、被験者希望により手術を実施した症例である。 被験者が手術を希望した理由は点眼液による治療を継続するも見えにくさが気になったためということであるが、治験参加前後で見えにくさが悪化したわけではないことが聴取されている。 2002年の「科学的根拠に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究」では、水晶体混濁の有所見率は加齢に伴い増加し、本邦における初期混濁も含めた水晶体混濁有所見率は50歳代で37%～54%、60歳代で66%～83%、70歳代で84%～97%、80歳以上では100%[4]、日本白内障疫学研究班分類で程度2以上の進行した水晶体混濁の有所見率は50歳代で10%～13%、60歳代で26%～33%、70歳代で51%～60%、80歳以上では67%～83%と報告されているとあり、また、水晶体混濁の有所見率は男性より女性に多いとされている[5]。 以上より、自覚症状や進行速度の変化など白内障の経過に影響はなく、年齢的にも本治験薬投与と関連のない自然経過と考えるのが合理的と判断した。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 60 mg/60 mg群	アジア人	女	4[redacted]歳	15[redacted] cm	10[redacted].5 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
成長ホルモン分泌不全の疑い（検査入院） 成長ホルモン欠乏症	入院又は入院期間の延長	投与開始62日目	7日間	回復	関連なし	変更せず
既往歴	－					
合併症	喘息、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎、肥満、睡眠時無呼吸症候群、皮脂欠乏性湿疹、注意欠如・多動性障害					
SAE発現時の使用薬剤[d]	モンテルカストナトリウム、フルチカゾンフランカルボン酸エステル・ビランテロールトリフェニル酢酸塩、チオトロピウム臭化物水和物、デスロラタジン、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、ヘパリン類似物質、アトモキセチン塩酸塩、メチルフェニデート塩酸塩、スマトリプタンコハク酸塩					
経過	21日前：同意取得。登録日検査実施。 1日目：ランダム化日検査実施。Part A治験薬初回投与。 29日目：投与開始4週後検査実施。治験薬2回目投与。被験者より、肥満や甲状腺機能障害が心配との訴えがあり、他科紹介を希望。 32日目：当院糖尿病内分泌科受診。担当医が二次性肥満のスクリーニングのため検査実施の必要ありと判断。 43日目：糖尿病内分泌科担当医の指示により、血液検査実施（インスリン様成長因子-1［IGF-1］：64 ng/mL、ヒト成長ホルモン［HGH］：0.03 ng/mL未満［基準値：0.13～					

	9.88 ng/mL］、コルチゾール：4.10 μg/dL［基準値：6.24～18 μg/dL］）。 57日目：投与開始8週後検査実施。治験薬3回目投与。糖尿病内分泌科担当医の指示により、下垂体MRI及び骨塩定量検査実施。 58日目：当院糖尿病内分泌科受診。成長ホルモン分泌不全の疑いで負荷試験及び検査実施のため入院予定となる。 62日目：当院入院。 63日目：蓄尿検査実施（62～63日目）。コルチゾール及び副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の日内変動血液検査実施。 64日目：Rapid ACTH負荷試験実施。使用薬剤：テトラコサクチド酢酸塩注0.25 mg　1本1回。 65日目：三者負荷試験実施。使用薬剤：コルチコレリン（ヒト）注100 μg　1バイアル、プロチレリン注0.5 mg　0.4アンプル、ゴナドレリン酢酸塩注0.1 mg　1アンプル　1回。 66日目：インスリン負荷試験（ITT）実施。使用薬剤：インスリン　ヒト（遺伝子組換え）注　20単位、生理食塩水　19.8 mL　1回。 67日目：成長ホルモン放出ペプチド（GHRP）-2負荷試験実施。使用薬剤：プラルモレリン塩酸塩注100 μg　1バイアル　1回。 68日目：アルギニン負荷試験実施。使用薬剤：L-アルギニン塩酸塩点滴静注30 g 300 mL　1回。入院中に予定していた検査が終了したため、退院。
治験責任医師の見解	合併症「肥満」及び当該有害事象の精査目的の入院であり、合併症「肥満」の悪化もないことから治験薬との因果関係はなしと判断する。予定されていた検査を終了し退院したため、症状回復と判断。重症度について、合併症「肥満」の精査に関し、外来では対応できず入院による検査が必要であったこと、更に、肥満の程度やそれに伴う自覚症状（発汗や息切れ）や生活の制限等を考慮し、「中等度」の見解である。
治験依頼者の見解	重篤性について、治験薬投与開始後の検査にて成長ホルモン分泌不全を疑う所見が確認されたことによる精査入院であるため、入院重篤と判断する。 因果関係について、治験薬投与開始6週後（治験薬2回目投与2週後）に二次性肥満のスクリーニングのために実施された検査によりHGH、IGF-1、コルチゾールの低値が判明し、成長ホルモン分泌不全を疑われたが、体重増加が認められた7～8年前から肥満や甲状腺機能障害を本人は懸念していたこと、3年前にも他院でホルモン検査を実施していること、治験薬投与開始後に疲労や意欲低下等の自覚症状の変化や体重増加はないことから、治験薬投与開始後に今回の一連の検査結果に影響する被験者の状態の変化はなかったと考えられ、本事象と治験薬との因果関係は否定できると判断する。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	プラセボ群	アジア人	男	5[redacted]歳	17[redacted] cm	7[redacted].8 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
急性大動脈解離 大動脈解離	入院又は入院期間の延長	投与開始62日目	－	軽快	関連なし	中止
既往歴	慢性蕁麻疹					
合併症	痔核、高尿酸血症、高脂血症、背部痛、胃炎、季節性アレルギー					
SAE発現時の使用薬剤[d]	ヘパリン類似物質、プレドニゾロン酢酸エステル・リドカイン・アラントイン・トコフェロール酢酸エステル					
経過	15日前：同意取得。 1日目：Part A治験薬初回投与。 62日目：症状発症し（上腹部痛、背部痛）緊急搬送、大動脈解離と診断され入院した旨					

	搬送先の病院より連絡あり。 69日目：入院先より情報提供書受領。 62日目よりニカルジピン塩酸塩点滴持続静脈注射にて加療中。左鎖骨下動脈から内腸骨動脈にかけて解離。現時点では左下肢の感覚障害はないため手術は施行していないが、今後の経過次第で手術の可能性もあり。入院期間の目処はまだたっていないとのこと。解離の影響で左下肢は阻血がある状況で、腎機能悪化に伴い胸水貯留傾向で酸素7 L投与。 77日目：現状より治験継続困難なため治験中止と判断。 フロセミド注、アセトアミノフェン錠、トラゾドン塩酸塩錠、スボレキサント錠、ランソプラゾール錠、酸化マグネシウム錠、センノシド錠で加療中。なお、皮膚症状に関してはフェキソフェナジン塩酸塩錠、クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏にて治療中。 99日目：退院した旨被験者より連絡あり。 112日目：当院受診しフォローアップ来院実施。新たな有害事象の発現なし。 125日目：入院先の病院より追加報受領。 降圧療法にて入院経過中、大動脈解離による炎症反応高値の遷延、呼吸状態の軽度悪化あるも大動脈解離の改善に伴い軽快。リハビリで歩行なども行うも下肢虚血の症状は誘発されず、経過良好にて99日目に退院。退院後は引き続き入院先にてフォロー予定。
治験責任医師の見解	治験薬について、大動脈解離及びそれと関連するような事象について過去の報告例がなく、また治験薬の薬理作用の観点からも、大動脈解離を誘発する可能性は極めて低いと考えられるため、因果関係なしと判断。入院している状況より重症度は高度と判断。 本事象発症の要因として、過去の喫煙歴や家族歴が一因となった可能性があると考えられる。腎機能悪化に伴う胸水貯留傾向、大動脈解離による炎症反応高値の遷延、呼吸状態の軽度悪化等については大動脈解離に伴うものであり別途有害事象とはしない。
治験依頼者の見解	重篤性について、大動脈解離の部位が左鎖骨下動脈分岐後から左内腸骨動脈と広範囲に及ぶものの、上行大動脈の解離はなくスタンフォードB型であること、また、保存的治療にて軽快、退院されており、死の危険にさらされている状態ではないと考えられることから、入院重篤と判断する。 因果関係について、大動脈解離は一般的に時間をかけて作られた中膜病変に、二次的な血圧上昇等の血行力学的な負荷が加わって発症すると考えられており、本剤投与開始から2カ月後の発現であること及び本剤の薬理作用からすると、本剤の投与が大動脈解離の発現に関与したとは考え難い。治験参加2年前及び2カ月前の胸部X線検査にて大動脈の軽度蛇行の所見を有しており、中膜の変性は治験参加2年前時点で既に生じていた可能性がある。被験者は大動脈解離の原因となりうる家族歴や喫煙歴、合併症を有していることから、本剤の投与とは関係なく、大動脈解離を偶発したと考えるのが合理的であると判断する。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	プラセボ /nemolizumab 60 mg群	アジア人	女	4[redacted]歳	16[redacted].5 cm	6[redacted].3 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
膵炎 膵炎	入院又は入院期間の延長	投与開始402日目	－	軽快	関連なし	変更せず

既往歴	アトピー性皮膚炎
合併症	子宮平滑筋腫、貧血、膵嚢胞、高眼圧症、季節性アレルギー、アレルギー性結膜炎、足部白癬
SAE発現時の使用薬剤[d]	デキサメタゾンプロピオン酸エステル、パンクレリパーゼ、ラベプラゾールナトリウム、テルビナフィン塩酸塩、ラタノプロスト、ヘパリン類似物質、ヒドロコルチゾン酪酸エステル
経過	14日前：同意取得。 1日目：Part A治験薬初回投与。 113日目：Part B治験薬投与開始。 402日目：症状発症し（腹痛）、他院受診。膵炎と診断され入院。 403日目：402日目に入院した旨被験者より連絡あり。 410日目：410日目に退院した旨被験者より連絡あり。退院時処方は、カモスタットメシル酸塩錠。 420日目：入院先より詳細情報入手。 入院中はウリナスタチン注射液、痛み止めとしてフェンタニルクエン酸塩、予防的抗菌剤としてタゾバクタム・ピペラシリン水和物注を使用。 ＜退院サマリー内容＞ 入院時現症：体温37.2°C、血圧106/62 mmHg、心拍数84回/分、呼吸数15回/分。膵外進展度は結腸間膜根部まで。膵造影不良域としては膵尾部、膵体部、一部疑われる。造影CTでの評価はGrade 2膵炎。 入院後臨床経過： 402日目：入院。たんぱく分離酵素及び抗菌剤で保存加療。経時的に採血データ症状改善。 409日目：CT再検、膵炎改善。 410日目：退院。 今後は通院にてフォローアップ予定。 投与開始60週後来院時、被験者より同意撤回の意思を確認したため、本日で治験中止と判断。
治験責任医師の見解	投与開始約3年前に他院で実施した人間ドッグで発覚し、膵嚢胞性腫瘍（充実性偽乳頭状腫瘍［SPN］）と診断、翌年初頭に腫瘍摘出した旨を聴取している。本事象は、膵嚢胞性腫瘍の術後に生じた合併症であり、治験開始前にも発症しているため、治験薬との因果関係はなしと判断した。 ・410日目に退院となり、内服のみの治療となったため転帰を軽快とした。 ・420日目来院時に被験者の同意撤回の意思を確認し、治験中止と判断した。被験者の同意撤回による中止であり、治験薬の投与中止を必要とした有害事象には該当しないと判断している。今後、安全性は確認できないが、膵炎の症状は軽快しており、今後も入院先の医療機関での通院によるフォローが行われることから、被験者の安全性に問題ないと判断した。
治験依頼者の見解	重篤性について、膵炎のため入院していることから入院重篤と判断する。 本被験者は、治験薬投与開始約2年前にSPNに対する幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を受けている。治験薬投与開始約1年前には胆管結石による閉塞性胆管炎が発現し、内視鏡的経鼻胆道ドレナージ及び内視鏡的砕石術が実施された。また、膵嚢胞性腫瘍摘出以降、投与開始日は不明であるが、投薬による治療（ラベプラゾールナトリウム錠及びパンクレリパーゼ）が継続されている。二重盲検期間を終了後、Part B（実薬投与）へ移行して10カ月後に腹痛が発現、がん専門施設を受診し、造影CTの結果からGrade 2の膵炎と診断された。なお、非重篤ではあるものの、Part B（実薬投与）へ移行して1カ月後及び3.5カ月後にも膵炎の発現は認められていた（それぞれ転帰は回復）。

	本被験者の場合、膵嚢胞性腫瘍に対する幽門輪温存膵頭十二指腸切除術後の経過観察中の発現で、非重篤の事象を含め、膵炎はいずれも術後2.5年経過してからの発現ではあるが、実薬投与後に発現していることから、治験薬が関与した可能性は否定できないと考える。

[redacted]

被験者識別コード		投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]		nemolizumab 60 mg/60 mg群	アジア人	男	5[redacted]歳	16[redacted].1 cm	6[redacted].7 kg
医師報告名 PT[a]		重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
1	**肺水腫** 肺水腫	入院又は入院期間の延長	投与開始104日目	83日間	回復	関連あり	該当せず
2	**薬剤性肺炎** 肺障害	入院又は入院期間の延長	投与開始104日目	139日間	回復	関連あり	該当せず

既往歴	－
合併症	2型糖尿病
SAE発現時の使用薬剤[d]	クロベタゾン酪酸エステル、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩、デキサメタゾンプロピオン酸エステル、ヘパリン類似物質、ボノプラザンフマル酸塩、クロベタゾールプロピオン酸エステル、プレドニゾロン
経過	20日前：同意取得。登録日。 1日目：ランダム化日。Part A治験薬初回投与。 85日目：有害事象「紅皮症」により治験中止。 104日目：軽労作時や臥床時の息苦しさを感じる。 112日目：フォローアップ来院。 147日目：数日前より呼吸苦がある旨を聴取したため、胸部レントゲンとCT施行。肺水腫、両側胸水を認める。 148日目：呼吸器内科を受診し、薬剤性肺炎、好酸球性肺炎を疑い精査加療目的にて入院。心エコー検査、気管支肺胞洗浄を施行し、ステロイドパルス療法を開始（500 mg/日）。SpO_2 90%にて酸素療法開始（2 L/日～）。 150日目：酸素療法は夜間のみとなる。 151日目：ステロイドパルス療法を終了し、ステロイド内服（40 mg/日）開始。 154日目：SpO_2 98%と安定したため、酸素療法終了。 155日目：入院時にスクリーニング検査として実施した抗核抗体が40倍の結果となり、マルチ採血の結果、抗ScI-70抗体が陽性にて強皮症が疑われる。再検査の結果、抗ScI-70抗体4.2 U/mL（0～10 U/mL）。 161日目：膠原病科へコンサルテーション。抗ScI-70抗体はカットオフ値のため、強皮症ではない様との専門医の回答。 165日目：胸部レントゲンにて入院時の両肺すりガラス影は改善。肋骨横隔膜角sharp、心拡大なし。骨及び軟部組織に異常陰影を認めず、肺炎が改善傾向であるため、プレドニゾロン錠35 mg/日に漸減開始。 179日目：プレドニゾロン錠30 mg/日へ漸減。 182日目：胸部CTにて上葉、中枢優位にみられたすりガラスは改善し、胸水も消失。 185日目：臨床検査の結果、問題なし。 186日目：退院。肺水腫は回復、薬剤性肺炎は軽快とし、外来にてプレドニゾロン錠漸減をフォローし、治療を継続。 193日目：プレドニゾロン錠25 mg/日へ漸減。

	208日目：プレドニゾロン錠20 mg/日へ漸減。 236日目：プレドニゾロン錠15 mg/日へ漸減。 242日目：プレドニゾロン錠漸減中ではあるが、薬剤性肺炎の症状はなく体調に問題ないため、薬剤性肺炎は回復と判断。
治験責任医師の見解	入院となり重篤と判断された。 治験薬投与から本事象発症までの時間的経過等を鑑み、治験薬との因果関係ありと判断する。被験者の治験薬投与後の併用薬はプレドニゾロン錠、ボノプラザンフマル酸塩錠であり、現在も継続して服用しているためそれらの薬剤による薬剤性肺炎は否定できると考える。127日目のCRP値は4.36 mg/dLと既に高値であるため、蜂窩織炎治療のために127日目から139日目まで内服したセファクロルとロキソプロフェンナトリウム水和物錠による薬剤性肺炎も否定できると考える。148日目の気管支肺胞洗浄液（BALF）結果は喫煙者（40本/日、40年間、投与開始3カ月後頃禁煙）としては正常であり、単純な（急性）好酸球性肺炎ではなく、治験薬による薬剤性肺炎を考える。 147日目の胸部CTでは、心拡大、肺血管の拡張はみられず、148日目の心エコーでも、左室収縮機能良好、右心負荷、右心拡大、Asynergyは認められないため、心原性肺水腫ではなく非心原性肺水腫が疑われる。
治験依頼者の見解	重篤性について、精査加療目的で入院治療されており、重篤と判断する。 胸部CT検査、心エコー検査の結果にて非心原性肺水腫が疑われるが、発現した事象について肺炎の原因が特定されていない。本治験薬の血中消失半減期（約12～21日）を考慮すると治験薬最終投与後から長期間経過（約2.5カ月）後の発現であり、本治験薬を強く疑う理由とはならないが、因果関係は否定できないと判断する。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 60 mg/60 mg群	アジア人	男	6[redacted]歳	18[redacted] cm	8[redacted].5 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
白内障（右目） 白内障	入院又は入院期間の延長	投与開始73日目	112日間	回復	関連なし	変更せず
既往歴	－					
合併症	高コレステロール血症、足部白癬、体部白癬、高血圧					
SAE発現時の使用薬剤[d]	ロスバスタチンカルシウム、ヘパリン類似物質、デキサメタゾンプロピオン酸エステル、ケトコナゾール					
経過	28日前：同意取得。スクリーニング検査実施。 1日目：ランダム化日検査実施。Prat A治験薬初回投与。 9日目：投与開始1週後来院。 13日目：投与開始2週後来院。 29日目：治験薬2回目投与。 84日目：投与開始12週後来院時に「右目に違和感を感じ73日目に眼科受診し、白内障と診断された」旨、聴取。ピレノキシン点眼液、精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の使用を確認。白内障（右目）を有害事象と判断。 155日目：近医眼科にて白内障の進行のため手術を勧められた旨、連絡あり。セカンドオピニオンとして当院眼科受診希望。 162日目：投与開始24週後来院。治験薬投与。当院眼科医師からも白内障手術の必要性を説明されたが、すぐの手術受け入れは難しいとのこと。手術は近医紹介先での施行希望あり。					

	173日目：171日目に大学病院眼科を受診し、白内障手術の日程が決まった旨、連絡あり。 188日目：183日目に大学病院へ入院、184日目に右目白内障の手術施行、185日目に退院した旨、連絡あり。 197日目：痒疹のかゆみの改善が感じられず被験者の申し出により治験中止。中止来院日Bの検査実施。
治験責任医師の見解	白内障は加齢に伴う疾患のため、治験薬投与との因果関係はないと判断する。進行スピードも個人の素因に由来するものと考えられるため、治験薬との関連はないと判断。 なお、白内障入院手術が必要と判断されたため、重篤な有害事象と判断した。 197日目に治験中止となったが、中止理由はかゆみの改善が感じられず被験者希望による中止であり、本有害事象との関連はない。 目の違和感の発現時期について詳細な日付が特定できないことや、「目の違和感」が当該有害事象の症状であるのかは特定できないため、発現日は他院眼科での診断日（73日目）が妥当。
治験依頼者の見解	重篤性について、白内障の治療のために入院を要していることから、入院重篤と判断する。 当該被験者は白内障の危険因子である糖尿病やアトピー性皮膚炎はなく、同意取得前より4年以上連続してステロイドを使用していることから、入手されている情報からは加齢性白内障又はステロイド白内障の可能性が高いと考える。水晶体混濁発症率は加齢に伴い増加し、その進行率のデータは本邦にはないが、一般には比較的緩慢と言われている。2002年の「科学的根拠に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究」では、本邦において60歳代の26%～33%の人で日本白内障疫学研究班分類の程度2以上に該当する水晶体混濁がみられたと報告されている[5]。また、同文献において、ステロイド使用者では、その用量、累積治療期間、50歳以上の年齢に関連して白内障発生のリスクが高まると報告されている[6]。ステロイド使用に関して、用量は不明であるものの、当該被験者は4年前よりステロイド外用薬を使用し続けている。 成人のアトピー性皮膚炎患者約300例に対して本治験薬が投与されたM525101-01試験及び02試験においては、年齢分布を含め被験者背景が異なるものの、本治験薬によって白内障を発症することは示されなかった。 当該被験者は本治験薬投与開始の約2カ月後に症状を訴え眼科を受診しており、診断時点で手術適応のあった可能性が高く、本治験薬投与開始時には既にある程度進行した白内障があったと考えるのが合理的である。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 60 mg/60 mg群	アジア人	男	6[redacted]歳	16[redacted].5 cm	4[redacted].3 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
直腸RS癌 直腸癌	入院又は入院期間の延長	投与開始485日目	－	未回復	関連なし	該当せず
既往歴	－					
合併症	便秘、貧血、背部痛、過角化、慢性胃炎					
SAE発現時の使用薬剤[d]	サリチル酸ワセリン軟膏、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、クロベタゾールプロピオン酸エステル、ヘパリン類似物質、デキサメタゾンプロピオン酸エステル					
経過	14日前：同意取得。スクリーニング検査実施。 1日目：ランダム化検査実施。Part A治験薬初回投与。					

	112日目：Part Bへ移行。 450日目：投与開始64週後来院。 488日目：被験者より、以下CRCに連絡があった。 ・481日目：約3カ月前（20[redacted]年[redacted]月）の健康診断で便潜血陽性であり、精査するように指示されていたため、近医にて大腸内視鏡検査実施。直腸からS状結腸の間でポリープが発見された。 ・485日目：内視鏡検査で発見されたポリープは悪性であることが発覚。近医にて他院への受診を指示された。 ・488日目：他院受診。担当医師より手術が必要であると指摘された。 被験者へ入院日、手術日が確定したら再度連絡するように伝えた。 510日目：被験者より、以下CRCに連絡があった。 他院の主治医により、今後の治療方針の話があった。 ・診断名：直腸癌 ・腫瘍の大きさ：約3 cm ・転移の有無：現時点でなし ・入院日：522日目　2週間の入院予定 ・手術日：523日目　腹腔鏡手術実施予定 516日目：フォローアップ来院実施。 537日目：他院より診察情報提供書受領。以下内容記載。 ・診断名：直腸RS癌 ・入院期間：522日目～534日目 ・手術日：523日目　腹腔鏡下前方切除術施行 ・病理：RS、2型、28 × 24 mm（腫瘍径）、環同率55X、tub2>tub1>muc、pT4a（SE）、Ly1、Vla、Pula、INFb、int、R0. N0（0/32）p Stage IIB ・Stage II　high riskで562日目よりXELOX療法施行予定 本事象に対して下記薬剤を使用している。 ・529日目～大建中湯2.5 g/包（3p × 3）。モサプリドクエン酸塩水和物5 mg（3T × 3） ・531日目～酸化マグネシウム500 mg ・533日目：ピコスルファートナトリウム水和物内用液 ・533日目～ロキソプロフェンナトリウム水和物60 mg
治験責任医師の見解	悪性腫瘍は、加齢に伴い発現する可能性がある。また、治験参加前より貧血・便秘の症状があり、悪性新生物があった可能性が考えられる。よって治験薬との因果関係はなしと判断する。 また、現時点で入院は決定していないが、疾患や今後の治療を考慮し重篤と判断した。
治験依頼者の見解	重篤性について、直腸RS癌と診断され、手術のための入院を要していることから入院重篤及び準重篤と判断する。 大腸癌には腺腫を介して発癌する腺癌と腺腫を介さずに正常粘膜から直接癌が発生する*de novo*癌があるが、主経路は腺腫を介して発癌する腺癌であるとされている[1]。危険因子として、年齢（50歳以上）、大腸癌の家族歴、高血圧、糖代謝異常、脂質異常症等が報告されている。早期の大腸癌では自覚症状がほとんどなく、癌が進行し腫瘍が大きくなると血便、便通異常（便秘・下痢）、腹痛、腰痛等の症状が現れる。大腸腺腫の倍加時間は約5.8年、早期大腸癌の平均的な倍加時間は40カ月程度、また進行大腸癌の平均的な倍加時間は10カ月程度との文献報告がある[2]。腺腫の癌化率については様々な報告があるが、腺腫の大きさに依存（管状腺腫及び管状絨毛腺腫の癌化率は、径10 mm未満で15%、10 mm以上20 mm未満で39%、20 mm以上で65.9%）し、径10 mmを超えると癌化率が上昇するとされている[3]。 本被験者は、喫煙歴（10年前に禁煙）のある6[redacted]歳男性で、貧血、便秘及び腰痛を合併し

	ており、母親に肺癌、父親に胃癌の家族歴を有している。飲酒歴については、日常的な飲酒の習慣はない。治験薬投与開始13カ月後の健康診断で便潜血陽性を認め、大腸内視鏡検査を実施したところ、直腸からS状結腸の間でポリープが発見、直腸RS癌であると診断された。手術検体の病理検査の結果、腫瘍の長径28 mm、進行度はステージIIBであることが判明した。増殖した腫瘍の進行に対する治験薬の影響は不明であるが、大腸腺腫及び大腸癌の倍加時間を考慮すると治験薬投与期間は14カ月と短期間であることから、治験薬投与前に既に腫瘍が存在していたと想定される。したがって、直腸癌と治験薬との因果関係は否定できると判断した。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	プラセボ /nemolizumab 30 mg群	アジア人	男	7[redacted]歳	16[redacted] cm	8[redacted].4 kg

	医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
1	**白内障（左）の手術入院** 白内障手術	入院又は入院期間の延長	投与開始41日目	3日間	回復	関連なし	変更せず
2	**合併症（陳旧性心筋梗塞、大動脈弁狭窄症）の精査・治療入院** 入院	入院又は入院期間の延長	投与開始151日目	119日間	回復	関連なし	変更せず

既往歴	－
合併症	2型糖尿病、高尿酸血症、脂質異常症、高血圧、白内障、大動脈弁狭窄、心筋梗塞、薬物過敏症、季節性アレルギー、ドライアイ、筋肉痛、髄膜腫
SAE発現時の使用薬剤[d]	デキサメタゾンプロピオン酸エステル、メトホルミン塩酸塩、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）・インスリン　デグルデク（遺伝子組換え）、アカルボース、エゼチミブ、ロスバスタチンカルシウム、ビソプロロールフマル酸塩、ロサルタンカリウム、ベニジピン塩酸塩、アスピリン、ランソプラゾール、フェブキソスタット、精製ヒアルロン酸ナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物
経過	16年前より、循環器内科定期受診。 332日前：脳神経外科　心エコー検査実施。 25日前：同意取得。登録日検査実施。 1日目：ランダム化日来院。Part A治験薬初回投与。 12日目：循環器内科　心エコー検査実施。 15日目：当院眼科定期受診。被験者より白内障（左）手術の希望あり、手術実施を決定。 41日目：白内障（左）手術のため、当院眼科入院。 42日目：白内障（左）に対して水晶体再建術実施。 43日目：術後経過良好のため、退院。 113日目：投与開始16週後来院、Part Bへ移行。Part B治験薬投与開始。 131日目：胸部不快感あり。手持ちのニトログリセリン舌下錠使用。 132日目：循環器内科臨時受診。心エコー、心電図、採血検査実施。 138日目：心電図、採血検査実施。

	141日目：胸部造影CT検査実施。 145日目：循環器内科受診、検査結果説明。 151日目：心臓カテーテル検査（冠動脈造影［CAG］）のため入院。足関節上腕血圧比（ABI）検査の結果、右1.25、左1.23。 152日目：CAG実施。 ＜結果＞ 右冠動脈（RCA）#1：50%、左冠動脈主幹部（LMT）：25% 左前下行枝（LAD）#6：75%、全周期安静時冠内圧比（RFR）（at distal LAD）：0.83、#9：90%、#10：75% 左回旋枝（LCX）：#11起始部（OS）：100%、collateral from distal RCA 153日目：検査後経過良好のため、退院。163日目からクロピドグレル硫酸塩錠75 mg（1日1回、1回1錠）内服開始指示。 165日目：心臓カテーテル治療（経皮的冠動脈形成術［PCI］）のため入院。 166日目：心臓カテーテル治療（PCI）実施。LCX #11：慢性完全閉塞（CTO）、LAD #6-7：90%、第一対角枝（D1）#9：90%にPCI施行。 ＜結果＞ LAD #6～7にSynergy XD 3.0 × 20 mm留置：90%→0% #9は2.5 mmのバルーン拡張施行：90%→25%、LCX #11：wire不通過 心電図（PCI前、帰室6時間後）、採血（帰室6時間後）検査実施。 167日目：心電図、採血検査実施。 168日目：治療後経過良好のため、退院。 173日目：投与開始24週後来院、治験薬投与。循環器内科受診、心電図、採血検査実施。 196日目：投与開始28週後来院、治験薬投与。 208日目：循環器内科受診、心電図、採血検査実施。 221日目：投与開始32週後来院、治験薬投与。 229日目：心臓カテーテル治療（PCI）のため入院。 230日目：心臓カテーテル治療（PCI）実施。LCX #11：CTOにPCI施行。 ＜結果＞ #11 OS病変、LAD OSは病変がないことなどから、LMT-LCXへのcross over + キッシングバルーン法（KBT）の方針とした。#5-#11 Stenting、LMT/LAD（3.5 mm）-LCX（2.5 mm）でKBT、LCX #11：100%→0% 良好な圧着及びカリーナへのステント残存はほぼないことを確認し、手技を終了。 心電図（帰室6時間後）、採血（帰室6時間後）検査実施。 231日目：心電図、採血検査実施。 232日目：治療後経過良好のため、退院。 243日目：循環器内科受診、造影CT、心電図、採血検査実施。 CT：仮性動脈瘤の有無確認。 右鼠径部の大腿動脈穿刺部位の上方の腫瘤は、非造影でややhigh。造影では、早期層、遅延層とも腫瘤は造影されず。穿刺後の血腫の吸収過程ではないかと思われる。 252日目：投与開始36週後来院、治験薬投与。 260日目：心臓カテーテル治療（経カテーテル大動脈弁留置術［TAVI］）のため入院。 頭部単純CT、胸部レントゲン、頚部血管エコー、心電図、採血検査実施。 260日目～268日目：廃用症候群リハビリテーション実施。 263日目：採血、輸血検査実施。心臓カテーテル治療（TAVI）実施。 ＜結果＞ TAVI弁周囲の大動脈弁閉鎖不全症（AR）はほぼ消失。 手術室内にて、経食道心エコー検査実施。術後、心電図、胸部レントゲン検査実施。

	264日目：大きな合併症なく経過。胸部レントゲン、心電図、採血検査実施。 265日目：胸部レントゲン、採血検査実施。 266日目：胸腹部・骨盤単純CT、心エコー、心電図検査実施。 CT：左冠動脈入口部の全面にvalve commissureはあるがバルサルバ洞が大きく、valveと冠動脈の間にスペースあり。 267日目：採血検査実施。 269日目：治療後経過良好のため、退院。
治験責任医師の見解	白内障手術（No.1）： 治験前よりの合併症「白内障（左）」の待機手術のため治験薬との因果関係は関連なしと考える。合併症の白内障（左）は治験参加後の悪化はなく有害事象には該当しないが、白内障手術のため入院となったことにより重篤な有害事象とする。重症度は中等度である。開鍵の必要なし。術後経過良好のため退院したため、転帰は回復とする。 入院（No.2）： 合併症（心筋梗塞、大動脈弁狭窄）の症状が出たため、検査入院となった。胸部症状は合併症の経過上予想される範囲内と考えられるため、有害事象には該当しないが、検査のため入院となったことにより重篤な有害事象として報告する。重症度は中等度である。開錠の必要なし。 本事象について循環器内科担当医に確認した結果、心疾患の影響は薬剤によるものではなく、自然経過によるものであると判断しているとのこと。 治療後経過良好で退院。引き続き循環器内科で定期受診を予定しているが、合併症（心筋梗塞、大動脈弁狭窄）の精査・治療入院は終了したため、転帰は回復とする。
治験依頼者の見解	白内障手術（No.1）： 重篤性について、合併症である白内障（左）の手術を目的とした入院であるが、同意取得後に実施された手術であるため、入院重篤とした。 白内障（左右）の発症時期は治験薬投与開始16年前である。今回手術の対象となった左目の白内障は待機手術となっていたものであり、同意取得後の眼科定期受診時に被験者がその手術を希望したことで入院・手術に至っている。白内障（左）に関する詳細な経過は得られていないが、治験参加後の悪化はないとの治験担当医師の見解が得られていることから、治験薬投与後の白内障（左）の進行を示唆する情報はないと考え、白内障（左）の手術実施と治験薬との因果関係は否定できると判断した。 入院（No.2）： 重篤性について、冠動脈造影検査及びその結果に基づく治療のための入院であり、入院重篤とした。 本被験者は7[redacted]歳の男性で、治験参加前から心筋梗塞と大動脈弁狭窄を合併しており、動脈硬化のリスク因子として高血圧、2型糖尿病、高尿酸血症及び脂質異常症を有している。治験薬投与開始16年前より循環器内科を定期受診しており、治験薬投与開始14年前にはPCIが実施された。当PCIではRCA#4PDにステントが留置されたほか、LAD #7に50%、#9に75%の狭窄を確認している。治験薬投与開始13年前のCAG実施時にPCIの実施はない模様で、それ以降CAG実施もない。治験薬投与開始11カ月前に実施した心エコー検査では中等度～重度の大動脈弁狭窄が示唆されていた。Part Aの治験薬初回投与以降は、12日目に実施した心エコー検査で重度の大動脈弁狭窄が示唆されている。また、152日目に実施したCAGでLAD等に更なる狭窄が認められ、PCI及びTAVIの適応ありと判断された。治験薬と事象発現との時間的関連性はあるが、心エコー検査では治験薬投与開始前後で既に合併症による中等度以上の器質的変化が示唆されており、循環器内科担当医は一連の経過について薬剤による影響ではなく、自然経過によるも

	のと判断している。企業としても、治験薬投与開始前から動脈硬化性病変及びそのリスク因子が存在し、それらを要因として合併症が進行して精査・治療入院に至ったと考え、治験薬との関連性を積極的に疑う合理性はないと判断した。なお、本被験者の場合、Part Aはプラセボであり、Part B移行後（実薬投与後）1回目PCI前に治験薬が投与されたのは2回のみである。PCI及びTAVI以降も治験薬投与は継続され、治験薬投与開始64週後の最終投与まで実施されているが（1回目PCI後に計11回及びTAVI後に計7回）、関連する有害事象は報告されていない。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 30 mg/30 mg群	アジア人	男	5[redacted]歳	17[redacted] cm	8[redacted].4 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
ネフローゼ症候群 ネフローゼ症候群	入院又は入院期間の延長	投与開始365日目	－	軽快	関連なし	中止
既往歴	虫刺症					
合併症	糖尿病、脂質異常症、高血圧、アレルギー性結膜炎、関節痛、赤血球増加症、睡眠時無呼吸症候群					
SAE発現時の使用薬剤[d]	ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩、デュラグルチド（遺伝子組換え）、ロスバスタチンカルシウム、ロサルタンカリウム、エンパグリフロジン、メトホルミン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩・塩酸テトラヒドロゾリン・アラントイン・グリチルリチン酸二カリウム・タウリン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ヘパリン類似物質					
経過	20日前：同意取得。 1日目：Part A治験薬初回投与。 113日目：Part B治験薬投与開始。 365日目：投与開始52週後検査実施。原疾患の経過は良好。 379日目：投与開始52週後の採血結果より、総蛋白（TP）、アルブミン（ALB）、尿蛋白等の異常値が測定されたため、規定外来院。同日、腎臓高血圧内科にてネフローゼ症候群と判断。 385日目：入院。 386日目：腎生検実施。 389日目：ネフローゼ症候群に対してステロイド（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム静注）（500 mg/日　389日目～391日目連日静脈投与）治療開始。ステロイドを開始したことから、被験者の安全性を考慮し治験中止と判断。 391日目：ステロイド（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム静注500 mg/日静脈投与）治療終了。 392日目：ステロイド（プレドニゾロン錠60 mg/日経口投与）治療開始。 396日目：プレドニゾロン錠30 mg/日経口投与に漸減。 401日目：退院。プレドニゾロン錠20 mg/日経口投与に漸減。腎生検によりネフローゼ症候群と判断。 414日目：プレドニゾロン錠15 mg/日経口投与に漸減。 428日目：プレドニゾロン錠10 mg/日経口投与に漸減。 442日目：原疾患の経過は良好。また、ネフローゼ症候群についても寛解と判断。					
治験責任医師の見解	発現日は、TP、ALB、尿蛋白等の異常値が確認された臨床検査（52週後）実施日の365日目と判断している。なお、規定外来院（379日目）にて院内検査実施し、当院腎臓高血圧					

	内科にて「糖尿病あるも、網膜症、神経症なし。他の腎症の合併が疑われる。急性発症にて微小変化型ネフローゼ症候群（MCNS）等疑わしいが、痒疹や治験薬に伴う2次性のネフローゼ症候群（膜性腎症［MN］等）も否定できず」と判断され、腎生検のため入院が確定し、重篤と判断した。 因果関係については、治験開始より約1年経過しており、その期間定期的に血液及び尿検査を施行し、1カ月前まで特記すべき異常なし。365日目時点で急激に血液検査値の異常が出現。治験薬の影響とするなら緩徐にデータ異常が出現すると考える。本症例では急激に数値が変動しているため、現時点では治験薬との因果関係はなしと判断するが、今後の腎生検の結果により因果関係を再考する可能性がある。 糖尿病を合併しているが、網膜症や神経症を認めていないことから糖尿病性腎症ではないと考える。腎生検の結果を考慮し、ネフローゼ症候群と判断する。抗体製剤（腫瘍壊死因子［TNF］α阻害剤）でネフローゼ症候群を発症した報告はあるが、本治験薬では今までの臨床試験のデータから腎障害の報告はない。治験薬投与開始から発症までに時間が経過していることを考えると、仮に本治験薬が原因ならばより早期に発症する。 本事象は急性発症であり、蛋白選択性が高い（selectivity index：0.06）ことから、微小変化型のネフローゼ症候群が第一に考えられるが、確定診断ではないことから事象名「ネフローゼ症候群」の変更は行わない。したがって、薬剤性による本事象の発症の可能性は低い。
治験依頼者の見解	重篤性について、ネフローゼ症候群と診断され、入院による治療を要していることから準重篤及び入院重篤と判断する。 被験者は喫煙歴（20歳から20本/日）のある5[redacted]歳の男性（体重：8[redacted] kg、BMI：2[redacted].74）で、ネフローゼ症候群のリスクとなりうる糖尿病及び高血圧を合併していた。ネフローゼ症候群が認められたのは治験薬投与開始約12カ月後（Part A、Bともnemolizumab 30 mg群）であり、報告医は治験薬投与開始約11カ月後（発症1カ月前）の検査では特記すべき検査値の異常はなく、治験薬投与開始約12カ月後に蛋白尿の出現を含め数値が変動したと報告されている。本事象は急性発症であり、微小変化型ネフローゼ症候群（MCNS）が疑わしいとの腎臓高血圧内科の見解である。MCNSは、原発性ネフローゼ群の中でも最も発症数が多く（ネフローゼ症候群を発症した成人中、約40%）、ウイルス感染や非ステロイド系消炎鎮痛剤などの薬剤、悪性腫瘍やアレルギーなどの二次性による発症もあるが、原発性による発症が多いことが知られている。T細胞の機能異常による糸球体係蹄の蛋白透過性亢進状態が生じることも想定されているが、病因は明らかになっていない。 腎生検による病理診断結果から、動脈系では小葉間動脈に中等度の線維性内膜肥厚、細動脈に中等度の硝子化があり、糖尿病や高血圧でみられる所見が認められた。また、球状硬化糸球体はあるが、多くの糸球体では増殖性変化や癒着、分節性硬化病変はいずれも観察されなかった。一方で、免疫グロブリンや補体の特異的な沈着はなく、足突起の消失が中程度、繊毛上変化が軽度にみられたことから、一般的に知られているMCNSに矛盾しない所見が得られていると判断する。以上より、偶発的に原発性のMCNSが発症した可能性もあるが、薬剤誘発性のMCNSが存在することを考慮すると治験薬投与後の発症であることからMCNSに対して治験薬が影響した可能性は否定できないと判断する。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 30 mg/30 mg群	アジア人	女	4[redacted]歳	16[redacted].5 cm	5[redacted].4 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
ホジキンリンパ腫 ホジキン病	入院又は入院期間の延長、上記に準じて重篤	投与開始139日目	302日間	回復	関連なし	中止
既往歴	－					
合併症	アレルギー性鼻炎、自律神経失調					
SAE発現時の使用薬剤[d]	ヘパリン類似物質					
経過	14日前：同意取得。 1日目：Part A治験薬初回投与。 270日目：139日目に受けた会社の健康診断の胸部X線検査において、異常を指摘されたため他院受診。CT検査で胸腺腫の疑いがあり、検査入院予定の旨、被験者より連絡あり。 274日目：投与開始40週後来院。胸腺腫の疑いがあるため、治験薬は投与せず。 279日目：他院でPET検査実施。 280日目：他院に細胞診検査のため入院した旨、連絡あり。 281日目：退院した旨、連絡あり。 286日目：検査結果の確認のため他院を受診したが、診断を確定することができなかったため、再検査実施の旨、連絡あり。 294日目：追加検査（検査内容不明）の結果、悪性リンパ腫と診断され、今後の治療方針は未定の旨、報告あり。 302日目：中止来院日。他院にてホジキンリンパ腫（III期、胸腺及び肺に病変）と診断され、入院のうえ、抗がん剤治療を開始する旨、被験者より聴取。 454日目：313日目から415日目の間にブレンツキシマブベドチン（遺伝子組換え）、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムを投与。A + AVD療法を4サイクル実施したこと、PETでCR達成し、治療を終了した旨、他院レターの返信があり、確認した。					
治験責任医師の見解	悪性リンパ腫との診断を受け、重篤な有害事象とするが、治験薬の薬理作用より、治験薬との因果関係はないと判断した。 疾患を考慮し、治療を優先するため、治験薬投与及び治験の中止を判断した。 他院レターに発現日が280日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）と記載があるが、139日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の胸部X線検査実施時点で異常を指摘されていたため、その時点で本事象は発現していたと考えられ、発現日の更新は不要と判断する。また、消失日が440日目（2022年[redacted]月[redacted]日）と記載されており、「CR達成」との文言があることから、その時点で回復に至っていたと判断する。					
治験依頼者の見解	重篤性について、入院のうえ、抗がん剤治療を実施との内容より、重篤（入院重篤、準重篤）と判断する。ホジキンリンパ腫と診断され、病期III期であり、治療内容及び病変部位について胸腺、肺に認められていることが現在確認できているが、病変の大きさ、数、その他の病変部位の有無、検査結果の詳細については、これまでの情報入手が難航したことも踏まえ、情報収集不可と判断した。治験薬投与前からふらつきの自覚症状があったとのことであるが、自律神経失調と診断されており、ホジキンリンパ腫と関連する症状であったかは不明である。 被験者及び治療を実施した医療機関のいずれからの追加情報収集も難しい状況のため、					

	これ以上の情報収集は困難であると判断した。得られた情報からは、治験薬との関連性については評価困難と考える。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	プラセボ /nemolizumab 60 mg群	アジア人	男	6[redacted]歳	16[redacted].4 cm	9[redacted].7 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
COVID-19感染 COVID-19	入院又は入院期間の延長	投与開始117日目	25日間	回復	関連なし	該当せず
既往歴	ー					
合併症	白癬感染、糖尿病、高血圧、低カリウム血症、高尿酸血症、慢性腎臓病					
SAE発現時の使用薬剤[d]	デキサメタゾンプロピオン酸エステル、ルリコナゾール、グリメピリド、ピオグリタゾン塩酸塩、カルベジロール、ニフェジピン、ヒドロクロロチアジド・テルミサルタン、ベンズブロマロン、シタグリプチンリン酸塩水和物、L-ヒスチジン塩酸塩水和物・L-イソロイシン・L-ロイシン・L-リシン塩酸塩・L-メチオニン・L-フェニルアラニン・L-トレオニン・L-トリプトファン・L-バリン、メトホルミン塩酸塩、L-アスパラギン酸カリウム					
経過	14日前：同意取得。 1日目：Part A治験薬初回投与。 113日目：Part B治験薬投与開始。体温36.0°C。 117日目：被験者の自覚症状で熱感及び38.0°C以上の発熱を認めた。 118日目：かかりつけ医受診。PCR検査の結果、COVID-19陽性。被験者は、保健所より、基礎疾患があるため入院するようにとの連絡を受けた。 119日目：他院に入院の旨、連絡あり。 128日目：被験者より127日目に退院した旨、報告あり。 141日目：他院より情報診療提供書受領。 ＜診療情報提供書の要約＞ 119日目：重症化リスク4項目該当、カシリビマブ（遺伝子組換え）・イムデビマブ（遺伝子組換え）点滴静注。 120日目：コロナ重症度分類：中等症IIに対して治療開始。 127日目：症状軽快し退院。					
治験責任医師の見解	有害事象の発現日は、発熱が認められた117日目とすることが妥当である。SARS-CoV-2の感染状況を踏まえ、偶発的な事象のため、治験薬との因果関係はないと判断。入院治療を要しているため入院重篤と判断する。転帰日は、退院した127日目とすることが妥当と判断している。141日目に、被験者が中止来院日検査実施のため来院し、体温36.5°C、その他自覚症状もなく退院から2週間経過しているため、転帰を回復と判断。					
治験依頼者の見解	治療のため入院しており、入院重篤と判断する。 二重盲検期間中には感染を疑う症状は認められず、nemolizumabが投与された4日後に初めて症状が出現している。被験者への聴取から感染経路は不明であるものの、市中感染者の報告が増加した時期での発症であり、偶発的な感染によるCOVID-19発症の可能性が高いと考える。治療（治療薬投与期間、入院期間）や症状の遷延（後遺症）がなく退院し、その後、回復しているため、本治験薬が経過に関与した可能性を完全に否定しないが、本事象と治験薬の関連性を疑う合理性はないと判断する。					

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 60 mg/60 mg群	アジア人	男	7[redacted]歳	16[redacted].6 cm	6[redacted].2 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
大腸ポリープ切除後の出血 処置後出血	入院又は入院期間の延長	投与開始496日目	2日間	回復	関連なし	該当せず
既往歴	－					
合併症	2型糖尿病、高血圧、狭心症、痛風、腎嚢胞、腎結石症					
SAE発現時の使用薬剤[d]	ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩、イルベサルタン、シタグリプチンリン酸塩水和物、一硝酸イソソルビド、ベニジピン塩酸塩、アロプリノール、メトホルミン塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩、エナラプリルマレイン酸塩					
経過	29日前：同意取得。 1日目：Part A治験薬初回投与。 449日目：投与開始64週後来院。治験薬最終投与日。 480日目：大腸癌検診でポリープの指摘があったため他院受診。496日目にポリープ切除の予定とした。 483日目：投与開始64週後来院。 496日目：ポリープ4カ所の切除を実施。切除後、出血が起きたため、止血まで安静での入院・点滴（維持液10%糖加、ブドウ糖－電解質液［開始液］）が必要となったため入院した。 497日目：止血確認後、退院。 525日目：被験者よりCRCへ、「大腸癌検診でポリープの指摘があったこと、496日目にポリープ切除を実施した際に出血が起きたため入院したこと」の連絡があり、本事象が発覚した。 526日目：フォローアップ来院。CRCは被験者より、元々日帰りの大腸ポリープ切除を予定していたこと、切除したポリープは良性だったこと、他院にてポリープが原因と判断されている血便が約4カ月前よりあったこと、退院後の通院もなく体調は良好であることを聴取した。					
治験責任医師の見解	治験薬投与後、大腸ポリープ発症まで時間が空いており、ポリープ切除をきっかけとした出血による入院であるため、治験薬との因果関係は否定できる。 治療のための入院が必要となり、重篤な有害事象と判断した。					
治験依頼者の見解	重篤性について、適時治療目的の経過観察入院が必要となっており、入院重篤と判断した。 内視鏡的ポリープ切除術における偶発症では、後出血が最も多く、発生頻度は1.1%～1.3%と報告されている。内視鏡治療に伴う急性・遅発性出血には技術の関与の他、危険因子として、心疾患、慢性腎疾患、抗凝固薬の服用等がある。本被験者は、高血圧、2型糖尿病、狭心症、痛風を合併している7[redacted]歳男性であり、治験薬最終投与約1～2カ月後に実施した大腸ポリープ切除術後に出血を認めた。日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験（M525101-01試験、M525101-02試験）では、「注射部位内出血」以外の出血に関する副作用は報告されていない。被験者には内視鏡治療に伴う急性・遅発性出血の危険因子（高血圧）もあり、「ポリープ切除をきっかけとした出血」との報告医の見解である。退院以降、出血はないことから、内視鏡的ポリープ切除術による偶発症と判断し、治験薬との関連性を疑う合理性はないと判断する。					

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 30 mg/30 mg群	アジア人	男	6[redacted]歳	16[redacted].5 cm	5[redacted].8 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
脳出血（右被殻出血） 脳出血	入院又は入院期間の延長	投与開始221日目	75日間	後遺症	関連なし	中止
既往歴	－					
合併症	季節性アレルギー、高血圧、排尿困難、皮膚乳頭腫					
SAE発現時の使用薬剤[d]	プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル					
経過	1日目：Part A治験薬投与開始。 221日目：20時頃から15分入浴し、すぐに構音障害と左半身の脱力症状が出たため救急搬送。脳出血（右被殻出血）にて他院へ緊急入院。入院時血圧：189/114 mmHg 224日目：被験者家族より電話で入院した旨、報告あり。 233日目：他院を退院し、リハビリのため、転院。 247日目：治験の継続が困難と思われる有害事象が発生したと判断し、治験中止。 295日目：フォローアップ来院終了。					
治験責任医師の見解	治験参加前（発症時期不明）より高血圧の合併症があるものの、降圧剤の内服はなく、160～170/100 mmHgの状態であった。自宅で入浴の際に血圧の変動を生じ、脳出血に至ったと推察する。よって治験薬との因果関係はないと考える。降圧薬は処方自体がなされておらず、経過観察となっていた。 高血圧は10年以上前から罹患しており、右視床ラクナ梗塞（治験薬投与開始5年前）の既往もあるが後遺症もなかったため、以降も通院や降圧剤服用などのフォローはしていなかった。同意取得以降の血圧上昇は、若干の上昇のため治験薬との関連はないと考えるが、その他の要因はないので不明。					
治験依頼者の見解	脳出血で入院しており、後遺症もあることから重篤と判断した。 入浴後に脳出血を発現している。当該被験者は、10年以上前から高血圧に罹患しており、治験薬投与開始5年前には右視床ラクナ梗塞の既往もあったが、通院や降圧剤などのフォローはされていなかった。同意取得時には158/104 mmHgであった血圧が、治験薬投与20週後時点では178/109 mmHgにまで上昇した。治験薬投与後に血圧が上昇しており、治験薬が血圧に及ぼした影響は完全には否定できないが、10年以上前に高血圧に罹患した以降も降圧剤の使用はなく、血圧コントロールができていなかったことから、治験薬投与がなかったとしても血圧が上昇した可能性はある。 高血圧以外に脳出血の原因となるような合併症はみられていない。一般的に、ストレスで血圧が上昇することが知られており、治験薬投与後に紅斑を発現していることでストレスがかかった可能性が考えられるが、紅斑の増悪時期に比べて軽快時期で血圧が大きく上昇しており、紅斑が回復後も血圧が上昇していることから、本治験薬で発現した紅斑によるストレスの血圧上昇に対する影響は低いと考えられる。 以上より、治験薬投与後に発現しているものの、血圧コントロール不良であったこと、入浴したことで血圧が変動したことによって本事象を発現した可能性が考えられ、現時点で得られている情報からは、本事象と治験薬との関連性を疑う合理性はないと考える。					

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	プラセボ群	アジア人	女	3[redacted]歳	15[redacted].5 cm	6[redacted].5 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
悪性リンパ腫 リンパ腫	入院又は入院期間の延長、上記に準じて重篤	投与開始42日目	－	未回復	関連なし	中止

既往歴	－
合併症	季節性アレルギー、鉄欠乏性貧血
SAE発現時の使用薬剤[d]	オロパタジン塩酸塩、クエン酸第一鉄ナトリウム、デキサメタゾンプロピオン酸エステル
経過	19日前：同意取得。外注採血でCRP = 4.01 mg/dL。 1日目：Part A治験薬初回投与。投与前外注採血でCRP = 8.45 mg/dL。 29日目：治験薬2回目投与。投与前外注採血でCRP = 12.97 mg/dL。 42日目：CRP高値のため精査目的で規定外来院。胸腹部単純CTを実施し、悪性リンパ腫を疑う所見あり。 46日目：精査のため胸部造影CT実施。悪性リンパ腫を疑う所見あり。 49日目：当院血液・腫瘍内科へ紹介受診。 51日目：精査のためPET-CT実施。悪性リンパ腫を疑う所見あり。「悪性リンパ腫疑い」と判断。 57日目：被験者の意向で治験継続。なお、「悪性リンパ腫疑い」精査中のため、治験薬は休薬。 67日目：左頸部リンパ節生検実施。 73日目：腫瘍量不足により確定診断がつかず、再生検となる。 88日目：左頸部リンパ節生検実施。 94日目：病理報告書の結果より「悪性リンパ腫」と判断。悪性リンパ腫の治療のため、今後入院が必要と判断。 98日目：中止来院日検査実施。 106日目：フォローアップ検査実施。治験に関する検査は終了。
治験責任医師の見解	治験薬投与前から炎症反応が発現していることから、治験薬との因果関係はないと判断する。被験者に自覚症状はなく、日常生活を問題なく送れているため軽度と判断していたが、悪性リンパ腫の確定診断に伴い、重症度を「中等度」とした。
治験依頼者の見解	生検の結果から悪性リンパ腫と確定診断され、治療のための入院が必要であると判断されたことから、入院重篤及び準重篤に該当すると判断した。 同意取得時よりCRP高値が認められていたこと、悪性リンパ腫が疑われた時点での左頸部リンパ節の腫脹が3 cm以上であったことより、治験薬投与開始前に本事象が発現していたと考えられるため、治験薬との因果関係は否定できる。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	プラセボ /nemolizumab 30 mg群	アジア人	男	7[redacted]歳	16[redacted].1 cm	5[redacted] kg

	医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
1	**細菌性腸炎** 細菌性腸炎	入院又は入院期間の延長	投与開始8日目	50日間	回復	関連なし	変更せず
2	**腸炎** 腸炎	入院又は入院期間の延長	投与開始337日目	13日間	回復	関連なし	変更せず
3	**右多発性肋骨骨折（#3, 4, 5, 6, 7, 8）** 肋骨骨折	入院又は入院期間の延長	投与開始410日目	61日間	回復	関連なし	変更せず

既往歴	－
合併症	肝機能異常、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、不眠症、緑内障、蛋白尿
SAE発現時の使用薬剤[d]	ベタメタゾン吉草酸エステル、トコフェロールニコチン酸エステル、アロプリノール、アムロジピンベシル酸塩・イルベサルタン、ブロチゾラム（SAE No.2及び3発現時のみ使用）、トラボプロスト（SAE No.2及び3発現時のみ使用）、ラベプラゾールナトリウム（SAE No.3発現時のみ使用）
経過	42日前：同意取得。 ＜細菌性腸炎＞ 1日目：Part A治験薬初回投与。 8日目：投与開始1週後来院。皮膚科診察後より、倦怠感、嘔気の訴えあり。 15日目：投与開始2週後来院。この1週間倦怠感が継続（食事量も減っていたが、アルコールは摂取）。今朝より体調は少し良くなっていたが、本日定期来院のため、当院への移動中より倦怠感が強くなった。診察後より、倦怠感のため帰宅困難となり臥床するが、その後また嘔気、発熱、下痢等の症状が認められ入院。血液検査、CTの結果より細菌性腸炎と診断。酪酸菌錠、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム注点滴開始。 16日目：腹部症状認められず、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム注点滴終了。 17日目：体調回復してきており、血液検査の結果より軽快と判断。 18日目：退院。 29日目：投与開始4週後来院。下痢（1回／日）、倦怠感軽度継続。血液検査の結果、治験薬投与は可能と判断。酪酸菌錠は28日目で飲み切り中止。 57日目：投与開始8週後来院。29日目の治験薬投与以降は症状の悪化認められず、先月末には倦怠感、下痢も消失していたと被験者より聴取し、回復と判断。 ＜腸炎＞ 113日目：Part B治験薬投与開始。 344日目：1週間前より嘔気、嘔吐、腹痛、下痢等あり。投与開始48週後受診のため、体調が良くなかったが来院。来院後も嘔気、嘔吐持続、倦怠感あり、摂食困難のため補液必要と判断し入院。腸炎と考え、酪酸菌錠、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム注点滴開始。 346日目：嘔気、嘔吐なし、血液検査にて肝機能改善。スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム注点滴終了、酪酸菌錠のみ継続。 349日目：体調回復しているため、退院。事象は回復と判断。

	<肋骨骨折> 410日目：階段より転落し、怪我。 412日目：怪我をした部分の痛みが強くなり救急車にて他院入院。 他院でのCT：明らかな脳へのダメージはみられない。血胸、気胸認めず。 413日目：410日目からの経過及び骨折の診断もあり入院した旨、被験者から電話連絡あり。 419日目：他院診療情報提供書を確認。 ＜診療情報提供書記載内容の要約＞ 410日目：自宅の階段より転落し受傷。 412日目：救急車にて他院入院。右多発性肋骨骨折のため痛みが強く（経口薬の痛み止めが効かない、痛みにより自宅での生活が不安との理由から）経過観察を兼ねて入院。 414日目：内服薬で十分に鎮痛できており、退院希望されたことから退院。 上記の情報より、事象を軽快と判断。 428日目：定期来院。頓用で痛み止め内服は継続中。 470日目：定期来院。痛みもなく、今後他院整形外科受診予定はないため、事象は回復と判断。
治験責任医師の見解	細菌性腸炎（No.1） 本事象は、腸内での細菌感染によるものであり、本治験薬の作用機序を鑑みて因果関係は「関連なし」と判断した。定期受診（15日目）後、倦怠感が強くなり、その後腸炎の症状があり入院加療したため報告となった。29日目の治験薬投与後も本事象に変化はなく回復に至ったこと、また本治験薬の作用機序より改めて治験薬との因果関係はなく偶発と判断した。原因となるような食事の摂取や感染者との接触はなく、便培養検査での特筆すべき所見は認められないが、15日目実施のCT所見（腸管拡張）や血液検査で感染所見（WBC上昇、CRP上昇）を認めたことから、細菌性腸炎と判断した。また、他の部位が感染巣となったものでもないと判断している。 腸炎（No.2） 嘔気、嘔吐、倦怠感等の症状が1週間継続しており、摂食困難もあり入院となったため報告となった。10カ月前にも同様の症状が発現、入院、補液にて回復の既往があり、体質的に背景があると考えられる。本治験薬の作用機序より因果関係はないと判断した。 体質的な背景については、被験者は元来より不規則な食生活を送っており、食事の代わりに飲酒することが多々ある。そのため栄養バランスが崩れやすく、消化器異常を起こしやすい状態になっていると考える。腸炎の事象発現が認められた際の直近の飲酒日や飲酒頻度は不明だが、1回の飲酒で嗜む程度（約1～2缶）を摂取していたことを被験者より聴取している（アルコールの種類、1缶あたりの容量は不明）。治験薬投与開始までの消化器異常の発現頻度について具体的な頻度は不明だが、不規則な食生活は治験開始以前より継続しているため発現頻度は治験薬投与後と同程度と思われる。治験薬投与開始までの消化器異常の発現頻度について、他科や他院の情報でも具体的な情報はなく、治験薬の投与前後で発現頻度に変わりがないことは被験者聴取でのみ確認している。 肋骨骨折（No.3） 階段より転落し骨折したため、入院となった。転落時の状況は、起床直後で寝ぼけており覚えていないとのことであった。おそらく寝ぼけて階段を踏み外したことが原因と考え、偶発的に起きた事象である。以上のことから、本事象は治験薬との因果関係はないと判断した。

	428日目来院時、内服で鎮痛できていることから治験継続は可能とし、重症度は中等度と判断した。転落に至った状況から、アルコールや睡眠薬による影響はないと考える。転落前の症状（眠気、めまい、立ちくらみ等）の有無については、転落当時の事を被験者が記憶していないため、詳細は不明。 投与開始68週後来院時、胸部痛がなく今後は他院整形外科への受診予定はないことを被験者より聴取したことから、470日目に転帰「回復」と判断。
治験依頼者の見解	細菌性腸炎（No.1） 重篤性について、入院治療を要しているため入院重篤と判断する。被験者は、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、肝機能障害を合併しており、腎機能が軽度～中等度に低下した高齢者である。下痢と倦怠感の症状が継続していた状態で本治験薬の2回目の投与を行っても、再発なく、症状の消失・回復が認められたことから、被験者側の要因（腎機能低下、アルコール摂取等）もあり、偶発的な発症であった可能性が考えられる。プラセボ投与期間中の事象であり、治験薬との因果関係はないと判断する。 腸炎（No.2） 二重盲検期間中にて治験薬（プラセボ）1回目の投与後に「細菌性腸炎」を発症し症状が残存した状態で治験薬（プラセボ）2回目の投与を行っても再発なく回復。その後、実薬投与期間に移行し、実薬（nemolizumab 30 mg）が投与された7カ月後（Part Bで8回投与後）に「腸炎」が報告された。「腸炎」回復後、実薬を3回投与されたが再発はしていない。糞便検査未実施でもあり原因は特定されていないが、抗生物質・補液等による加療後に速やかに回復している。過去、治験薬（プラセボ）投与期間中に同様の症状（嘔気、下痢等）の発現・回復があり、そして、実薬投与開始4カ月半後（Part Bで5回投与後）に非重篤の下痢の発現・回復もある。治験参加前後での消化器症状の具体的な発現頻度の遡及は不可能であるものの、被験者本人による情報では発現頻度が変わらないとのことであり、腸炎の発症は単に被験者側の要因（腎機能低下、肝機能障害、生活習慣）からの偶発的な発症であった可能性がある。しかしながら、日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験（M525101-01試験、M525101-02試験）では、胃腸障害に関連した副作用（器官別大分類［SOC］:「胃腸障害」18/298例［6.0%］、胃腸炎3/298例［1.0%］）が報告されていることを踏まえて、本治験薬の影響により入院を要した腸炎に至った可能性もあり、本治験薬投与後に発現した時間的関連性から因果関係は否定できないと判断する。 肋骨骨折（No.3） 重篤性について、入院治療を要しているため入院重篤と判断する。被験者は肝機能障害、高血圧、高脂血症、高尿酸血症を合併した7[redacted]歳高齢男性である。階段より転落した際の症状の有無は被験者が記憶していないため不明であるが、本事象発現までに、飲酒習慣や不眠症治療薬の影響も含めて転落につながるような身体的症状について考慮すべき報告はされていない。nemolizumabの非臨床毒性試験（カニクイザル、6カ月間歇皮下投与）では中枢神経系・心血管系に対する影響は認められておらず、既知の薬理作用による影響は考えにくいが、日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期投与臨床試験結果（すべての副作用50/80例［56.8%］）では、身体的な症状に関連する副作用（SOC :「精神障害」2.3%、「神経系障害」6.8%、「耳および迷路障害」3.4%）が認められており、このような症状の発現が転落原因となった可能性は排除できないものの、転落前の状況の詳細は記憶がないことから追求不可である。以上より、骨折の原因となった転落は起床直後で寝ぼけて自宅の階段を踏み外したことによる偶発事故と判断し、本事象と治験薬との関連性を疑う合理性はないと判断する。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 60 mg/60 mg群	アジア人	女	7[redacted]歳	14[redacted].6 cm	4[redacted].9 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
冠攣縮性狭心症疑い プリンツメタル狭心症	入院又は入院期間の延長	投与開始337日目	－	軽快	関連なし	変更せず
既往歴	花粉症、気管支喘息					
合併症	高コレステロール血症、不眠症、骨粗鬆症、頻尿、季節性アレルギー、足部白癬					
SAE発現時の使用薬剤[d]	ミノドロン酸水和物、エルデカルシトール、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ピレノキシン、ビベグロン、ケトコナゾール、桂枝茯苓丸、防已黄耆湯、ベタメタゾン吉草酸エステル、トリアゾラム					
経過	14日前：同意取得。 1日目：Part A治験薬初回投与。 113日目：Part B治験薬投与開始。 337日目：投与開始48週後来院。夕頃胸痛自覚し近医受診。心電図にてST-T上昇、心エコー検査にて全周性に壁運動低下を認めた。急性心筋梗塞疑いにて、他院へ救急搬送され同日入院。冠動脈造影検査では有意狭窄は認めず、経時的にST-T上昇の改善を認め、胸部症状消失。アムロジピンベシル酸塩錠5 mg及び硝酸イソソルビドテープ40 mg投薬開始。 339日目：入院した旨、被験者から電話聴取。 345日目：入院中胸部症状なく経過し、他院退院。 379日目：他院退院後、当院受診。本事象に対する処置薬に変更はなく、投薬継続中にて症状安定。 400日目：治験継続を中止したいと申し出があり、中止時検査実施。 428日目：治験最終来院。本事象に対する処置薬に変更はなく、投薬継続中にて症状安定。					
治験責任医師の見解	治験薬投与日の発現ではあるが、高コレステロール血症の合併を有し、発症リスクのある被験者であり、治験薬との因果関係は否定できる。 冠攣縮性狭心症疑いの重症度について、治験実施計画書に規定されている判断基準を確認のうえ、中等度とした。冠攣縮性狭心症疑いの転帰について、新たな胸部症状の訴えはなかったが、他院循環器科への通院は続けていることから「軽快」と判断。					
治験依頼者の見解	重篤性について、入院を要していることから、入院重篤と判断する。被験者は未治療の高コレステロール血症を合併した7[redacted]歳高齢女性の結節性痒疹患者であり、治験薬投与開始48週後（Part A開始後13回目）の投与同日に胸痛を発症した後に冠攣縮性狭心症の疑いと診断されている。治験薬投与開始以降にコレステロール値の悪化傾向は認められていないが、比較的変動幅があり、軽度ながらも長期間にわたる高コレステロール血症の併存の可能性もあり、血管内皮機能障害が存在していた可能性はある。一方、治験薬投与開始前も含めて狭心症を疑う症状を認めておらず、喫煙や飲酒習慣、冠動脈疾患に関する家族歴もなく、治験薬投与後に発現した経過から因果関係は否定できないと判断する。					

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	プラセボ /nemolizumab 30 mg群	アジア人	女	2[redacted]歳	16[redacted].1 cm	8[redacted].6 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
睡眠時無呼吸症候群 睡眠時無呼吸症候群	入院又は入院期間の延長	投与開始395日目	－	未回復	関連なし	変更せず
既往歴	－					
合併症	月経困難症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、脱毛症、睡眠障害、高脂血症、高尿酸血症、自己免疫性甲状腺炎					
SAE発現時の使用薬剤[d]	ドロスピレノン・エチニルエストラジオールベータデクス、ヘパリン類似物質、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル					
経過	14日前：同意取得。 1日目：Part A治験薬初回投与。 113日目：Part B治験薬投与開始。 421日目：当院呼吸器内科を受診。合併症「睡眠障害」について、先月他院にて簡易検査を実施し、睡眠時無呼吸症候群を指摘された。投与開始60週後検査実施、治験薬投与。 449日目：投与開始64週後検査実施、治験薬投与。 450日目：睡眠ポリグラフ検査（PSG）入院。 PSG：AHI 14.9、Arl 16.1回/h、SpO_2（<90%）1.3% 451日目：PSG終了し、退院。 477日目：当院呼吸器内科受診にて、AHIが20未満であることから、若年であり減量の対応、側臥位で寝ることを提案される。一旦終診。 533日目：治験フォローアップ来院。事象は未回復であるが、フォローアップは終了。					
治験責任医師の見解	睡眠時無呼吸症候群の検査入院のため、報告。 治験エントリー以前より睡眠障害があり、簡易検査の結果、睡眠時無呼吸症候群との指摘を受けた。治験エントリー後も症状の悪化はなく、治験薬の作用機序から考えても睡眠時無呼吸症候群と治験薬との因果関係はないと判断した。533日目のフォローアップ来院時点で本事象の症状に変わりはないため、転帰は「未回復」と判断した。					
治験依頼者の見解	重篤性について、治験薬投与開始以降の検査にて睡眠時無呼吸症候群を指摘されたことによる精査入院であるため、入院重篤と判断する。 被験者は高脂血症及び高尿酸血症の生活習慣病と睡眠障害を合併した若年女性（年齢：2[redacted]歳、体重：8[redacted] kg、BMI：3[redacted].6）であり、実薬投与開始（Part B：nemolizumab 30 mg群）時点で脂肪肝がみつかり、その9カ月後に睡眠障害の合併症を精査する際に睡眠時無呼吸症候群と診断された。一般的に、睡眠時無呼吸症候群は、生活習慣病患者では発現頻度が高く、肥満が最大の要因であることが知られている。 日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験（M525101-01試験、M525101-02試験）で、睡眠時無呼吸症候群の副作用報告はされていない。報告医は、本治験の同意取得前より睡眠障害が認められ同意取得後も睡眠障害の悪化はないとの見解であり、呼吸器内科担当医は、検査の結果から加療は不要ではあるが、体重減量のみを勧める状態であると判断した。一方で、被験者の体重は、治験開始日で8[redacted].6 kg、投与開始16週後（実薬開始日）から投与開始44週後まで8[redacted] kg以上（ピーク時：投与開始28週後の9[redacted].3 kg）、投与開始64週後時で8[redacted].8 kgとの推移であり、生活習慣病や脂肪肝に関連する臨床検査値についても、肝酵素（ALT、AST）では実薬開始日（投与前）から異常値（ピーク時：投与開始40週後AST 87 U/L、ALT 125 U/L、投与開始64週後AST 44 U/L、ALT 66 U/L）であり、					

	尿酸、LDLコレステロールや中性脂肪は治験期間を通して増減を繰り返していたことから、治験薬と体重、生活習慣病及び脂肪肝各々との関連性を疑う変動ではないと考えられた。これらのことより、治験薬の投与開始前より合併していた睡眠障害が、治験前からの肥満を主因とした睡眠時無呼吸症候群であったことがフォロー中に判明した事象であると考えられるため、本事象と治験薬との因果関係は否定できると判断する。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 30 mg/30 mg群	アジア人	男	7[redacted]歳	16[redacted].5 cm	5[redacted].4 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
不安定狭心症の悪化 不安定狭心症	入院又は入院期間の延長	投与開始53日目	135日間	回復	関連なし	変更せず

既往歴	ー
合併症	不安定狭心症、糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、左室肥大、足部白癬、下肢静止不能症候群、胸部不快感、過角化、変形性脊椎症
SAE発現時の使用薬剤[d]	ベタメタゾン吉草酸エステル、デキサメタゾンプロピオン酸エステル、ニコランジル、ニフェジピン、イミダプリル塩酸塩、ピタバスタチンカルシウム水和物、トリクロルメチアジド、カナグリフロジン水和物、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル、サリチル酸、ボノプラザンフマル酸塩
経過	21日前：同意取得。 1日目：ランダム化日。Part A治験薬初回投与。 29日目：投与開始4週後来院。心電図結果に異常が認められたため循環器内科に対診。治験薬投与に問題ないと判断し治験薬投与。 33日目：不安定狭心症の定期フォローアップのため当院循環器内科受診。下腿浮腫を指摘。 53日目：心臓CT検査、心臓エコー実施。Multi-Detector row CT（MDCT）で左前下行枝（LAD）#6に狭窄進行を認め、循環器内科担当医が不安定狭心症の悪化と判断。右冠動脈（RCA）及び左回旋枝（LCX）に狭窄なし。 69日目：投与開始8週後来院。治験薬投与。 82日目：当院循環器内科入院。 83日目：心臓カテーテル検査（冠動脈造影［CAG］）でLADに高度狭窄を認めたため、同部位へ経皮的冠動脈形成術（PCI）施行し、薬剤溶解ステント（DES）留置。 84日目：治療後著変なく退院。 187日目：当院循環器内科受診。胸部症状なく安定。 197日目：投与開始28週後来院。187日目で本事象は回復したと判断。
治験責任医師の見解	循環器内科担当医の見解も確認したうえで、治験開始前から罹患していた不安定狭心症が徐々に進行したことによる事象であるため、治験薬との因果関係は「なし」と判断する。 循環器内科医の見解：不安定狭心症が悪化した要因としては、通常の狭心症経過で認められる範囲で時間的経過以外の要因は特にないと考える。術後の狭心症症状は安定しており、本治験の継続に問題ないと考える。下腿浮腫と狭心症悪化とは関係ない。
治験依頼者の見解	被験者は、治験開始前より不安定狭心症、糖尿病、高脂血症及び高血圧を合併している7[redacted]歳の高齢男性である。不安定狭心症の悪化に関しては、治験薬投与開始後にLAD以外の狭窄は認められておらず、治験開始約3年前に疑われたLADの中等度狭窄が、その後合併症である糖尿病、高脂血症、高血圧等のリスク因子により進行し、高度の狭窄に至っ

	たことによるものと考えるのが合理的である。LADの高度狭窄は、治験薬の投与開始53日目に確認されたものであることから、その進行に治験薬が関与したとは考えにくい。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 30 mg/30 mg群	アジア人	女	3[redacted]歳	15[redacted].3 cm	6[redacted].1 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
神経性食欲不振症の疑い 神経性無食欲症	入院又は入院期間の延長	投与開始417日目	111日間	回復	関連なし	変更せず
既往歴	ー					
合併症	月経困難症、便秘、浮腫、貧血、不眠症					
SAE発現時の使用薬剤[d]	ミルタザピン、当帰芍薬散、フロセミド、クエン酸第一鉄ナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ビサコジル、デキサメタゾン吉草酸エステル、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル					
経過	14日前：同意取得。 1日目：Part A治験薬初回投与。 116日目：Part B治験薬投与開始。 387日目：投与開始56週後来院。 421日目：脱水症状にて入院中であることを被験者から聴取し、下記経緯を確認。 ＜経緯＞ 417日目：夕方より倦怠感あり。 418日目：嘔気あり、食事及び水分摂取が十分にできない状況。 419日目：Aクリニック受診。採血及び採尿検査結果より、脱水と診断され、点滴実施。 420日目：かかりつけ医受診。脱水症状が継続しているためB病院に紹介され、入院加療。 441日目：被験者より439日目に退院した旨、確認。 443日目：投与開始64週後来院。治験薬最終投与。 478日目：投与開始68週後来院。症状軽快を確認。 527日目：フォローアップ来院。脱水及び食欲不振等の症状が消失したことを確認。					
治験責任医師の見解	環境変化によるストレス等が原因の可能性を指摘されており、本事象と治験薬との因果関係は否定的である。職場環境の変化によるストレス等が原因であるとの見方が強いため、治験薬との因果関係は関連なし。 本事象発現当初の事象名は脱水症であったが、その後、入院先の診断名「神経性食欲不振症」を元に、診断基準を満たしていないことから「疑い」を付しての事象名とした。					
治験依頼者の見解	重篤性について、入院を要していることから、入院重篤と判断する。本被験者は3[redacted]歳女性、結節性痒疹患者で、申告された合併症として月経困難症、便秘、浮腫、貧血、不眠症があり、うつ病の既往がある。治験薬投与開始約44週後（Part A、Bともnemolizumab 30 mg群）に胃腸炎を発症し、回復しないまま治験薬投与開始約14カ月後に嘔気を伴う食事及び水分摂取不良が起こり、脱水症状で入院となった。神経性食欲不振症は、生活環境、家族の影響、就学及び就労での問題、将来への不安などが発症の一因であると考えられている。脱水又は神経性食欲不振症と治験薬との因果関係について、利尿薬や消化器症状に影響を及ぼしうる併用薬の使用があること、職場環境の変化によるストレスや精神的な事情が胃腸炎の発症及び被験者の水分の経口摂取に影響を及ぼした見方が強					

	いとの報告から、本被験者側の要因（併用薬、胃腸炎の併発、ストレス耐性）に環境的要因（職場環境の変化等）が重なっての発現と考えられ、脱水又は神経性食欲不振症と治験薬との関連性は高くはないと判断した。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 60 mg/60 mg群	アジア人	男	5[redacted]歳	16[redacted].6 cm	8[redacted].4 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
急性心筋梗塞 急性心筋梗塞	入院又は入院期間の延長	投与開始414日目	－	軽快	関連なし	変更せず

既往歴	気管支喘息
合併症	高血圧、2型糖尿病、季節性アレルギー、自閉症スペクトラム障害、高脂血症、食物アレルギー
SAE発現時の使用薬剤[d]	オルメサルタンメドキソミル、アムロジピンベシル酸塩、ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、メトホルミン塩酸塩、ミグリトール、シタグリプチンリン酸塩水和物、アリピプラゾール
経過	14日前：同意取得 1日目：Part A治験薬初回投与。 399日目：投与開始56週後来院。体調著変ないため治験薬投与。 419日目：被験者から下記の連絡あり。 ・心筋梗塞のため、416日目に大学病院へ入院。当月中入院の見込み。 ・カテーテル治療後、現在点滴加療中。 420日目：大学病院主治医より下記報告あり。 ・416日目に急性心筋梗塞にて搬送。 ・緊急冠動脈造影（CAG）検査及び経皮的冠動脈形成術（PCI）施行。 433日目：被験者から下記の連絡あり。 ・430日目に退院。 ・2週間ほどは自宅療養が必要。
治験責任医師の見解	当該被験者は高血圧症、2型糖尿病及び高脂血症を合併しており、本事象は合併症に起因する偶発的な事象であると考えられることから、治験薬との因果関係は関連なしと考えられる。発現日は被験者の自覚症状が発現した414日目が妥当である。 重症度は緊急搬送され入院を要する程度であることから「高度」であると考える。 カテーテル処置等により病状は安定しており、治験コーディネーター（CRC）とも問題なく連絡を取れていることから転帰「軽快」と判断した。
治験依頼者の見解	重篤性について、入院を要していることから、入院重篤と判断する。被験者は高血圧症、2型糖尿病及び高脂血症の合併があり、3～4年前より労作時の息切れの自覚症状を有するが無精査であった5[redacted]歳男性の結節性痒疹患者であり、治験薬投与開始14カ月後に胸部の違和感が発現し急性心筋梗塞と診断された。糖尿病の冠動脈病変は左冠動脈主幹部（LMT）、多枝病変及びび慢性病変が多いことが知られており、本被験者では冠動脈の複数のセグメントでの高度の狭窄（左回旋枝［LCX］#13［100%］、左前下行枝［LAD］#7［99%］）が認められた。CAG所見の経年変化に関する文献にて、狭窄を6段階（25%以下、26%～50%、51%～75%、76%～90%、91%～99%、完全閉塞）に分類したところ、1段階及び2段階以上の進行を要した観察期間は47.8±28.7カ月及び57.1±27.8カ月と報告されている[7]。本被験者は、入手情報から判断すると、遅くとも治験薬投与開始の2年前には労作時の息切れの症状があり、約14カ月の治験薬投与期間経過時点で高度狭窄が確認さ

	れたことも考慮すると、治験薬投与開始前に、冠動脈の狭窄は既に進行していたと考えられる。心筋梗塞のリスク因子である高血圧症、2型糖尿病、高脂血症及び肥満が重積しているが、血圧は複数の降圧薬で治療されており、治験薬投与開始前120～130/80 mmHg前後、治験薬投与中111～133/67～83 mmHgと高値血圧内で管理されている。高脂血症は治療薬の投与はないが、LDLコレステロール（mg/dL）が110台～150台であったことを含め、脂質関連の臨床検査値は治験薬投与開始時点の値に比べて悪化傾向はみられていない。2型糖尿病は複数の治療薬で治療されており、治験薬投与開始15カ月後のHbA1cは6.7%と糖尿病合併症予防の目標値（7.0%）以内であることから、発現時まで概ね管理されていたと推測する。胸部の違和感から精査されて複数の高度狭窄部位を有することが初めて判明したが、治験薬投与開始以降に心筋梗塞のリスク因子に悪化がみられず、自覚症状の発現状況や精査時の冠動脈狭窄の度合いから考えると、治験薬投与に関係なく心筋梗塞発症のリスクはあったと考えられる。したがって、偶発的な発症の可能性が考えられるものの、冠動脈病変の進行に治験薬が影響した可能性も否定できないと判断する。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	プラセボ /nemolizumab 30 mg群	アジア人	男	6[redacted]歳	16[redacted].2 cm	6[redacted].9 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
咽頭ポリープ 咽頭ポリープ	入院又は入院期間の延長	投与開始126目	77日間	回復	関連なし	変更せず
既往歴	－					
合併症	歯周病、薬物過敏症					
SAE発現時の使用薬剤[d]	デキサメタゾン吉草酸エステル、ヘパリン類似物質					
経過	28日前：同意取得。 1日目：Part A治験薬初回投与。 113日目：投与開始16週後来院。喉の違和感の主訴。この時点では有害事象とせず、経過観察とした。 141日目：投与開始20週後来院。2週間ほど前に他院受診した際、咽頭ポリープを切除し生検を実施。生検結果は悪性ではなかったものの、大きいポリープが残存するため、今後切除予定の旨、被験者より聴取。なお、6年前にも咽頭ポリープ切除の既往があるが、悪性ではなかったとのこと。 169日目：投与開始24週後来院。体調不良等なく、治験薬投与。 197日目：投与開始28週後来院。体調不良等なく、治験薬投与。 199日目：被験者より入院した旨、聴取。 210日目：被験者より退院した旨、聴取。 225日目：投与開始32週後来院。体調不良等なく、治験薬投与。 230日目：被験者より、摘出日が202日目であったこと、切除したポリープの病理結果が良性であった旨、聴取。					
治験責任医師の見解	入院したことから「重篤」と判断した。治験薬投与開始からまだ20週目ということと、6年前にも咽頭ポリープができ切除したことから、再燃したものと判断した。よって、治験薬との因果関係は否定できる。					
治験依頼者の見解	当該被験者は、6年前に良性の咽頭ポリープ切除歴のある、6[redacted]歳男性である。入院重篤で					

	ある本事象についての詳細は不明であるが、治験Part B開始2週後に自覚症状出現から咽頭ポリープの発見に至り、その約2カ月後に切除目的の計画的入院となった。生検及び手術検体で良性は確認されたが、その組織型やサイズなどの報告はなく、過去の咽頭ポリープや治験薬との関連性を判断することは困難である。Time relationshipがあることから、治験薬との因果関係は否定できない。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 30 mg/30 mg群	アジア人	女	4[redacted]歳	16[redacted] cm	9[redacted] kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
腰椎椎間板ヘルニア 椎間板突出	入院又は入院期間の延長	投与開始24日目	57日間	回復	関連なし	変更せず
既往歴	ー					
合併症	てんかん、無月経、奇形腫、皮膚剥脱					
SAE発現時の使用薬剤[d]	ベタメタゾン吉草酸エステル、ゲンタマイシン硫酸塩、ヘパリン類似物質、結合型エストロゲン、エチニルエストラジオール・ノルゲストレル、カルバマゼピン、クロバザム、レベチラセタム、プランルカスト水和物					
経過	1日目：Part A治験薬初回投与。 24日目：起床時、腰痛発症。他院受診し、腰椎椎間板ヘルニアと診断。受診時、治験参加カード不携帯により併用禁止薬が確認できなかったため、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠60 mg 1錠の服用のみ行い帰宅。 26日目：治験参加カードを持参し他院再受診。腰痛が酷く、そのまま入院。腰痛の改善なくロキソプロフェンナトリウム水和物錠60 mgを1日3回で服用開始。 27日目：硬膜外ブロック注射（デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム2アンプル）投与。 29日目：椎間板ブロック注射（ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム1アンプル）投与。 30日目：神経根ブロック注射（デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム1アンプル）投与。 37日目：神経根ブロック注射（デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム1アンプル）投与。 39日目：他院を退院。 40日目：ロキソプロフェンナトリウム水和物錠60 mgを頓用（疼痛時）で服用開始。 41日目：当院皮膚科受診。治験薬の投与継続は問題なしと判断し、許容範囲外で投与開始4週後来院のうえ、治験薬を投与。 85日目：投与開始12週後来院。他院を80日目に終診した旨、被験者より聴取し、本事象を回復と判断。					
治験責任医師の見解	治験薬との因果関係について、治験薬投与から3週以上経過していること、また5年前より軽度ヘルニアの指摘あり、今回の腰への負荷をきっかけに発症したと考えられることから「治験薬との因果関係なし」と判断した。臨床症状の消失に伴い終診となったことから、回復と判断した。					
治験依頼者の見解	重篤性について、他院での入院加療を要しているため、入院重篤と判断する。腰椎椎間板ヘルニアは環境（姿勢・動作）、体重、遺伝等が原因で発症することが知られており、いったん症状が改善しても完治することは難しい疾患と言われている。本被験者は、ランダム化の時点で体重9[redacted] kg（BMI : 3[redacted].21）と肥満がありその後も急激な体重の変化はな					

	いと報告されていること、4[redacted]歳と腰椎椎間板ヘルニアの好発年齢であること、また5年前に軽度ヘルニアを指摘されていることから、治験薬投与開始時には本事象を発症するリスクを有していたものと考えられる。更に、被験者からは発現日当日の起床時にバランスを崩して日常動作以上の負荷が腰にかかってしまったと報告されていることから、本被験者が元来有していたリスクに加え、起床時の腰への負荷が重なって本事象が発現したと考えられるため、本事象と治験薬との関連性はないと判断した。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	nemolizumab 60 mg/60 mg群	アジア人	男	2[redacted]歳	15[redacted] cm	5[redacted].6 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
肝障害 肝障害	入院又は入院期間の延長	投与開始169日目	85日間	回復	関連あり	休薬
既往歴	－					
合併症	季節性アレルギー、ざ瘡					
SAE発現時の使用薬剤[d]	ヘパリン類似物質、デプロドンプロピオン酸エステル、ベポタスチンベシル酸塩					
経過	26日前：同意取得。スクリーニング検査実施。 1日目：ランダム化日実施。Part A治験薬初回投与。 113日目：Part Bへ移行。 169日目：投与開始24週後来院。 171日目：モニターより治験コーディネーター（CRC）へ中央検査で肝機能検査に異常値ありとの報告あり。 172日目：CRCからの報告を受け、再採血が必要と判断。 176日目：再採血実施。AST：411 U/L、ALT：701 U/L、γ-GT：394 U/Lと更に上昇したため、消化器内科へ紹介。スクリーニング検査にてB型、C型肝炎検査陰性であり、治験薬投与後に上昇していることから薬剤性肝障害と考えられる。 178日目：AST：390 U/L、ALT：707 U/L、γ-GT：365 U/Lで肝障害のピークと考えられるが、CT検査にて軽度な肝腫大、脾腫大を認めたため、安静目的で入院。 180日目：178日目の採血結果よりリンパ球優位の白血球上昇、肝酵素上昇、異型リンパ球の出現を認めたため、ウイルス検査を実施。 185日目：180日目実施のウイルス検査よりサイトメガロウイルスIgG陽性、EBウイルス抗VCA IgG及びIgM陽性を認めた。 186日目：消化器内科より「サイトメガロウイルスは既感染である。EBウイルス感染は生じており、急性期～回復期と考えられるが、感染時期は判断できない。また、本事象に影響を及ぼした可能性は否定できない。しかし、治験薬投与後に肝酵素の値が上昇していることから、薬剤性肝障害も否定できない。」との見解を得た。 189日目：消化器内科の医師見解と同様、現時点では薬剤性肝障害及びウイルス性肝障害のどちらも否定できないため、事象名を「肝障害」とした。 190日目：投与開始28週後来院。本事象により治験薬投与は休薬。 193日目：採血、ウイルス検査及びCT検査実施。採血結果より肝酵素低下し改善傾向、また、CT検査は前回と著変なし。 194日目：軽快にて退院。 200日目：フォローのため消化器内科受診し、採血実施。採血結果より193日目実施時点より更に肝酵素値が低下し改善傾向。					

	204日目：消化器内科より「193日目のウイルス検査結果を踏まえ、肝障害の原因は薬剤性（被疑薬：nemolizumab）によるものかEBウイルス感染によるものか断定できない」と判断された。 205日目：193日目のウイルス検査結果及びこれに対する消化器内科の見解を踏まえ、消化器内科の医師見解と同様、肝障害の原因について薬剤性（被疑薬：nemolizumab）によるものかEBウイルス感染によるものか断定できないと判断。 218日目：フォローのため消化器内科を受診し、採血及びウイルス検査実施。投与開始32週後来院。本事象により治験薬投与は休薬し、ベポタスチンベシル酸塩錠10 mgを再開。 228日目：消化器内科より「218日目のウイルス検査結果を踏まえ、肝障害の原因は薬剤性（治験薬：nemolizumab）によるものかEBウイルス感染によるものか断定できない」と判断された。 232日目：218日目のウイルス検査結果及びこれに対する消化器内科の見解を踏まえ、消化器内科の医師見解と同様、肝障害の原因について薬剤性（治験薬：nemolizumab）によるものかEBウイルス感染によるものか断定できないと判断。 253日目：フォローのため消化器内科を受診し、採血及びウイルス検査実施。採血結果より肝酵素値が被験者の基準まで改善したため、本事象は回復と判断された。投与開始36週後来院。消化器内科の医師見解と同様、本事象は回復と判断し、治験薬投与を再開。
治験責任医師の見解	スクリーニング検査にてB型、C型肝炎検査陰性であり、現在使用している薬剤の内、被疑薬はない。治験薬投与後に上昇していることから治験薬と因果関係のある薬剤性肝障害であると考えられる。また、CT検査にて軽度な肝腫大、脾腫大を認め、入院安静を要したため重篤な有害事象であると考える。 ウイルス検査よりサイトメガロウイルスIgG陽性、EBウイルス抗VCA IgG及びIgM陽性を認めた。サイトメガロウイルスは既感染である。EBウイルス感染は生じており、急性期～回復期と考えられるが、感染時期は判断できない。また、EBウイルス感染が本事象に影響を及ぼした可能性は否定できない。しかし、治験薬投与後に肝酵素の値が上昇していることから、薬剤性肝障害も否定できない。 長期間入院安静を要したことから、本事象の重症度は高度に該当するものと判断する。 253日目の消化器内科受診時に、218日目実施のウイルス検査結果及び253日目実施の採血結果を踏まえ、消化器内科の医師による以下の見解を得た。 ・肝酵素値が被験者の基準値まで改善したため、本事象は回復とする。 ・EBウイルスに関して活動性はなく、193日目の検査時と比較し、IgMが下がりIgGが上がっており、抗体価の推移からEBウイルス感染も回復とする。 ・肝障害は治験薬投与により引き起こされた肝酵素値の上昇より、EBウイルス感染によるものの可能性が高いと判断する。 本事象について、治験薬投与との因果関係を否定できるものではなく、薬剤性及びEBウイルスによる影響の可能性はどちらもあると考えられる。 再投与によるリスクについて、改めて被験者に説明したうえで、被験者より治験薬の投与再開希望について確認し、投与1週間後の採血により肝酵素値の推移を確認し安全性に十分注意したうえで、投与は可能と判断した。 肝障害について、薬剤性を示唆する根拠は時間的相関以外に特になし。
治験依頼者の見解	重篤性について、安静目的での入院を要しているため、入院重篤と判断する。本被験者は、二重盲検期間から実薬投与期間に移行して約2カ月で肝機能検査値の顕著な上昇が示され、CT検査にて軽度な肝腫大及び脾腫大を認められた症例であった。特徴的な症状は伴っていないものの、EBウイルス抗体検査結果、その他の臨床検査結果からはEBウイルス初感染による伝染性単核球症を発症したものと考えられる。EBウイルス感染の成立

	及びその経過に治験薬が関与した可能性は否定できないが、肝障害については、治験薬の再投与から8週後までの採血検査で肝機能値の再上昇が認められていないことから、治験薬の直接的な影響によるものではなく、EBウイルス初感染に伴うものであったと考えるのが合理的である。

[redacted]

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	プラセボ /nemolizumab 60 mg群	アジア人	男	5[redacted]歳	17[redacted].8 cm	9[redacted].4 kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
腰部脊柱管狭窄症（手術入院） 腰部脊柱管狭窄症	入院又は入院期間の延長	投与開始395日目	17日間	回復	関連なし	変更せず

既往歴	ー
合併症	高尿酸血症、高血圧、脳梗塞、腰部脊柱管狭窄症
SAE発現時の使用薬剤[d]	デプロドンプロピオン酸エステル、ヘパリン類似物質、フェブキソスタット、アムロジピンベシル酸塩、バルサルタン、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物、カリジノゲナーゼ、ビラスチン、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、ロキソプロフェンナトリウム水和物
経過	21日前：同意取得、スクリーニング検査実施。 1日目：Part A治験薬初回投与。 113日目：Part Bへ移行。 372日目：腰痛の悪化により他院整形外科受診。 379日目：他院にて腰部CTを実施し、腰部脊柱管狭窄症と診断。 389日目：腰痛のため他院整形外科再度受診し、トリアムシノロンアセトニド筋注用40 mg/mL 0.25バイアル及びリドカイン塩酸塩水和物注10 mL 0.1アンプルを関節腔内注射。ロキソプロフェンナトリウム水和物テープ100 mgが処方された。 393日目：投与開始56週後来院。治験参加時よりあった腰痛が悪化し、他院にて腰部脊柱管狭窄症と診断され手術入院が決定した旨、被験者より聴取。 394日目：エドキサバントシル酸塩水和物錠服用中止。 395日目：腰部脊柱管狭窄症の手術のため、他院入院。腰部脊柱管狭窄症は、治験参加時より合併していたと考えられるため、合併症とし、本件は有害事象「腰部脊柱管狭窄症（手術入院）」として報告。 396日目：腰部脊柱管狭窄症に対し椎弓形成手術実施。術中使用薬剤は、レミフェンタニル塩酸塩静注用5 mg、フェンタニルクエン酸塩注射液0.1 mg/2 mL、セファゾリンナトリウム注射用1 g、アセトアミノフェン静注液1000 mgであり、術後鎮痛目的にペンタゾシン注射液15 mg/mL、ヒドロキシジン塩酸塩注射液を使用。また、セレコキシブ錠100 mg、テプレノンカプセル50 mgを処方。 401日目：経過問題ないため、エドキサバントシル酸塩水和物錠服用再開。 405日目：他院退院。 411日目：他院レターを入手。経過良好であり、本事象は回復と判断。
治験責任医師の見解	腰部脊柱管狭窄症について、治験参加時より症状ある旨聴取するも、特に診断や加療はなく、合併症としての報告は不要と判断していた。この度被験者が腰痛を訴え検査を実施することとなり、腰部脊柱管狭窄症の診断に至った。被験者より聴取した症状の程度は治験参加前から同程度のものであったと考えられ、本事象は合併症として報告するこ

	とが妥当と判断する。なお、入院手術に至った経緯は本疾患では想定されうる経時的変化であり、被験者希望による入院治療であることからも治験薬との因果関係はなしと判断する。 重症度を中等度とした根拠は、入院するため日常生活に及ぼす影響が大きいと判断したためである。
治験依頼者の見解	重篤性について、手術で入院を要するため入院重篤と判断した。 被験者は、脳梗塞、高尿酸血症及び高血圧症を治療中である結節性痒疹患者（6[redacted]歳男性、BMI：3[redacted].6）である。治験薬投与開始（nemolizumab 60 mg）約9カ月後に治験参加時よりあった腰痛の悪化によりCT等の検査を実施し腰部脊柱管狭窄症と診断され、被験者の希望による手術のため入院となった。 腰部脊柱管狭窄症は腰椎部の脊柱管又は椎間孔の狭小化により、神経組織の障害又は血流の障害が生じて症状を呈し、一般に50歳頃より発症し加齢とともに増加（有病率：50～59歳男性：14.4%、60～69歳男性：34.3%、70～79歳男性：56.2%、80歳以上男性：65.8%）し、肥満又は高血圧は関連因子であるとの文献報告がある[8)9)]。「治験開始時点より腰痛以外に両下肢の軽い痛みや痺れがあり、来院中の際の動作も治験開始時と比較し変化がなかった。腰痛の悪化についても、一時的なものであり、日常生活における変動の範囲内のもので、医学的に悪化と呼べるものではなく、本事象は合併症として報告することが妥当」との報告医の見解である。腰部脊柱管狭窄症及びそれに伴う一連の症状について、治験開始時より症状があり、加齢又は肥満による経年変化の影響が大きいと考えられる。入院については、合併症である腰部脊柱管狭窄症の悪化によるものではなく被験者の希望による手術のための入院であり、日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験（M525101-01試験、M525101-02試験）では腰部脊柱管狭窄症の副作用が報告されていないことも踏まえて、治験薬との関連性を疑う合理性はないと判断する。

a：MedDRA/J Ver. 23.1（基本語［PT］）
b：発現時期は、投与開始日を1日目として起算（日目）
c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日間）
d：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。

1) 大腸ポリープ診療ガイドライン2020. 改訂第2版. 日本消化器病学会, 編. 東京: 南江堂; 2020. p. 39.
2) 畑倫明, 藤井久男, 石川博文, 森田敏裕, 寺内誠司, 榎本泰三, 他. X線学的に1年以上遡及的経過観察が可能であった大腸癌症例の検討. 奈医誌. 1997;48:194-9.
3) 大腸ポリープ診療ガイドライン2020. 改訂第2版. 日本消化器病学会, 編. 東京: 南江堂; 2020. p. 30.
4) 小原喜隆. 「科学的根拠（evidence）に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究（H13-21EBM-012）」厚生科学研究補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業：EBM分野）. 平成13年度総括・分担研究報告書. 公益財団法人日本医療機能評価機構. 2002. p. 62.
5) 小原喜隆. 「科学的根拠（evidence）に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究（H13-21EBM-012）」厚生科学研究補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業：EBM分野）. 平成13年度総括・分担研究報告書. 公益財団法人日本医療機能評価機構.2002. p. 65.
6) 小原喜隆. 「科学的根拠（evidence）に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究（H13-21EBM-012）」厚生科学研究補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業：EBM分野）. 平成13年度総括・分担研究報告書. 公益財団法人日本医療機能評価機構. 2002. p. 77.
7) 髙林和佳子. 冠状動脈造影所見の経年的変化と臨床像―冠状動脈造影再施行例における検討―. 東女医大誌. 1985;55(3):258-71.
8) Sekiguchi M, Yonemoto K, Kakuma T, Nikaido T, Watanabe K, Kato K, et al. Relationship between lumbar spinal stenosis and psychosocial factors: a multicenter cross-sectional study (DISTO project). Eur Spine J. 2015;24(10):2288-94.
9) Doualla-Bija M, Takang MA, Mankaa E, Moutchia J, Ongolo-Zogo P, Luma-Namme H. Characteristics and determinants of clinical symptoms in radiographic lumbar spinal stenosis in a tertiary health care centre in sub-Saharan Africa. BMC Musculoskelet Disord. 2017;18(1):494.