

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

ヒト化抗ヒト IL-31 受容体 A モノクローナル抗体  
ネモリズマブ（遺伝子組換え）注射剤

**ミチーガ®皮下注用 60mg シリンジ**  
**Mitchga® Syringes**

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 シリンジ中 ネモリズマブ（遺伝子組換え）……………75mg <small>注）本剤は、溶解した薬液の投与時の損失を考慮し、1 シリンジからネモリズマブ（遺伝子組換え）60mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されている。</small>
一般名	和名：ネモリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Nemolizumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年3月28日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：マルホ株式会社 提携：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9時30分～17時30分 （土、日、休日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.maruho.co.jp/medical/index.html">https://www.maruho.co.jp/medical/index.html</a>

本 IF は 2022 年 3 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。  
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで  
確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目 .....	1	VII. 薬物動態に関する項目 .....	38
1. 開発の経緯 .....	1	1. 血中濃度の推移 .....	38
2. 製品の治療学的特性 .....	1	2. 薬物速度論的パラメータ .....	41
3. 製品の製剤学的特性 .....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	41
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2	4. 吸収 .....	42
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2	5. 分布 .....	42
6. RMP の概要 .....	2	6. 代謝 .....	43
II. 名称に関する項目 .....	3	7. 排泄 .....	44
1. 販売名 .....	3	8. トランスポーターに関する情報 .....	44
2. 一般名 .....	3	9. 透析等による除去率 .....	44
3. 構造式又は示性式 .....	3	10. 特定の背景を有する患者 .....	44
4. 分子式及び分子量 .....	4	11. その他 .....	44
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .....	45
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4	1. 警告内容とその理由 .....	45
III. 有効成分に関する項目 .....	5	2. 禁忌内容とその理由 .....	45
1. 物理化学的性質 .....	5	3. 効能又は効果に関連する注意と その理由 .....	45
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	5	4. 用法及び用量に関連する注意と その理由 .....	45
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	5	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	45
IV. 製剤に関する項目 .....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	45
1. 剤形 .....	6	7. 相互作用 .....	46
2. 製剤の組成 .....	6	8. 副作用 .....	46
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	51
4. 力価 .....	7	10. 過量投与 .....	51
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	7	11. 適用上の注意 .....	52
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7	12. その他の注意 .....	52
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	7	IX. 非臨床試験に関する項目 .....	53
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	7	1. 薬理試験 .....	53
9. 溶出性 .....	7	2. 毒性試験 .....	53
10. 容器・包装 .....	7	X. 管理的事項に関する項目 .....	57
11. 別途提供される資材類 .....	8	1. 規制区分 .....	57
12. その他 .....	8	2. 有効期間 .....	57
V. 治療に関する項目 .....	9	3. 包装状態での貯法 .....	57
1. 効能又は効果 .....	9	4. 取扱い上の注意 .....	57
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	9	5. 患者向け資材 .....	57
3. 用法及び用量 .....	9	6. 同一成分・同効薬 .....	57
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	10	7. 国際誕生年月日 .....	57
5. 臨床成績 .....	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	57
VI. 薬効薬理に関する項目 .....	32	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容 .....	57
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群 .....	32	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	57
2. 薬理作用 .....	32		

11.再審査期間 .....	57
12.投薬期間制限に関する情報 .....	58
13.各種コード .....	58
14.保険給付上の注意 .....	58
<b>XI. 文献</b> .....	<b>59</b>
1. 引用文献 .....	59
2. その他の参考文献 .....	60
<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>61</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	61
2. 海外における臨床支援情報 .....	61
<b>XIII. 備考</b> .....	<b>62</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報 .....	62
2. その他の関連資料 .....	63

## 略語表

略語	略語内容
AD	Atopic dermatitis : アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody : 抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : 抗体依存性細胞傷害
BSA	Body surface area : アトピー性皮膚炎の体表面積
CDC	Complement-dependent cytotoxicity : 補体依存性細胞傷害
CDLQI	Children's dermatology life quality index : 皮膚疾患が小児患者の QOL に与える影響を評価する質問票
CI	Confidence interval : 信頼区間
CL/F	Apparent total clearance corrected for bioavailability : 見かけのクリアランス
CPK	Creatine phosphokinase : クレアチンホスホキナーゼ
DCS	Dual chamber syringe : 二室式のプレフィルドシリンジ
DLQI	Dermatology life quality index : 皮膚疾患が患者の QOL に与える影響を評価する質問票
EASI	Eczema area and severity index
ePPND	enhanced pre- and postnatal development : 拡充型出生前及び出生後の発生
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
HADS	Hospital anxiety and depression scale : 病院における不安と抑うつに関する質問票
IL-31	Interleukin-31:インターロイキン-31
IL-31RA	Interleukin-31 receptor A : インターロイキン-31 受容体 A
ISI	Insomnia severity index : 不眠重症度指数
JAK	Janus kinase : ヤヌスキナーゼ
MMP	Matrix metalloproteinase : マトリックスメタロプロテアーゼ
MRT	Mean residence time : 平均滞留時間
NRS	Numerical rating scale
NYHA	New york heart association : ニューヨーク心臓協会
OSMR	Oncostatin m receptor : オンコスタチン M 受容体
POEM	Patient-oriented eczema measure : 患者自身による湿疹評価
PPS	Per protocol set : 治験実施計画書に適合した対象集団
Q4W	Every 4 weeks : 4 週ごとに
Q8W	Every 8 weeks : 8 週ごとに
QOL	Quality of life : 生活の質
SAF	Safety analysis set : 安全性解析対象集団
SCORAD	Scoring atopic dermatitis
sIGA	Static investigator's global assessment
STAT	Signal transducer and activator of transcription : シグナル伝達兼転写活性化因子
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine : 胸腺及び活性化制御ケモカイン
TNF	Tumor necrosis factor : 腫瘍壊死因子
VAS	Visual analog scale : 視覚アナログ尺度
Vd/F	Apparent volume of distribution : 見かけの分布容積
VRS	Verbal rating scale

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ネモリズマブ（販売名：ミチーガ<sup>®</sup>）は、中外製薬株式会社（以下、中外製薬）で創製されたインターロイキン31受容体A（以下、IL-31RA）を標的とするヒト化抗ヒトIL-31RAモノクローナル抗体である。アトピー性皮膚炎（以下、AD）は、増悪・寛解を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする慢性の皮膚疾患である。ADの執拗なそう痒は、集中力の低下や睡眠障害をもたらし、生活の質（以下、QOL）を著しく低下させる。また、そう痒に伴う搔破は、皮膚症状を悪化させ、更にそう痒が増強するという悪循環（Itch-scratch cycle）を繰り返すとともに、皮膚感染症や眼症状等の合併症を誘引するなど、ADの病態形成にも関与している。ADの皮疹部ではTh2細胞が活性化しており、主にTh2細胞から産生されるサイトカインであるIL-31は、ADの主な起痒物質の1つとして知られている。

IL-31は、知覚神経の細胞体を含む後根神経節やAD患者の皮膚に分布する神経終末に発現しているIL-31RAに結合すると、オンコスタチンM受容体（以下、OSMR）とヘテロダイマーを形成し、下流のヤヌスキナーゼ（以下、JAK）/シグナル伝達兼転写活性化因子（以下、STAT）シグナル伝達系を活性化することで、そう痒のシグナルを中枢に伝達する<sup>1)</sup>。また、IL-31は、後根神経節細胞の神経線維の伸長を選択的に促進することで皮膚の感覚過敏の一因となっている可能性が示唆されている<sup>2)</sup>。更には、IL-31は各種細胞からサイトカイン、ケモカインの産生を誘導すること<sup>3-6)</sup>や角化細胞の分化を妨げ<sup>7)</sup>、Filaggrinの産生を低下させる<sup>7-9)</sup>との報告があり、AD病態での炎症惹起及び皮膚バリア機能の破綻にも関与しているものと考えられている。

ネモリズマブはIL-31と競合的にIL-31RAに結合することによって、IL-31受容体への結合及びそれに引き続く細胞内へのシグナル伝達を阻害する<sup>10)</sup>ことから、AD患者のそう痒に対する新たな治療薬として開発が進められてきた。

国内では、2011年より中外製薬が第I相試験、第II相試験（国際共同治験）を実施した後、2017年よりマルホ株式会社（以下、マルホ）が第III相試験を実施し、2022年3月に、「アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) IL-31RAを標的とするヒト化抗ヒトIL-31RAモノクローナル抗体である。  
（「VI.2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (2) IL-31と競合的にIL-31RAに結合することによって、IL-31の受容体への結合及びそれに続く細胞内へのシグナル伝達を阻害し、そう痒を抑制することが示された。（*in vitro*、サル）  
（「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3) 本剤はそう痒を治療する薬剤であり、本剤投与中も皮膚症状に応じた治療を併用する必要がある。  
（「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）
- (4) 経口ステロイド剤を服用している患者において、本剤投与開始後に経口ステロイド剤の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行う必要がある。  
（「VIII.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）
- (5) 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<sup>\*</sup>を有するAD患者を対象とした国内第III相試験において投与開始16週後のそう痒 Visual analog scale（以下、VAS）変化率の最小二乗平均値は、ネモリズマブ群-42.84%、プラセボ群-21.39%であり、プラセボ群に比べてネモリズマブ群で有意に改善した（ $P<0.0001$ 、混合効果モデル）。  
※そう痒 VAS（0～100）が50以上、かゆみスコア（0～4）が3（中等度）以上。  
（「V.5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (6) 重大な副作用として、重篤な感染症、重篤な過敏症があらわれることがある。主な副作用は、アトピー性皮膚炎、皮膚感染症（ヘルペス感染、蜂巣炎、膿痂疹、二次感染等）、上気道炎（各5%以上）であった。

（「VIII.8. 副作用の項参照」）

## 3. 製品の製剤学的特性

本剤は、ネモリズマブを有効成分とする注射用の白色の凍結乾燥粉末及び溶解用の注射用水を、単回使用のDual Chamber Syringe（二室式のプレフィルドシリンジ、以下、DCS）に充填した製剤である。

（「IV.1. (1) 剤形の区別」の項参照）

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	策定中	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	作成中	
最適使用推進ガイドライン	策定中	
保険適用上の留意事項通知		

(2022年3月28日時点)

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I.6.RMPの概要」の項参照)

##### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

現在、RMP策定中である。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ミチーガ®皮下注用 60mg シリンジ

#### (2) 洋名

Mitchga® Syringes

#### (3) 名称の由来

Mitigate the Itch (かゆみを和らげる) に由来

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

ネモリズマブ(遺伝子組換え)(JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

Nemolizumab (Genetical Recombination) (JAN)

nemolizumab (INN)

#### (3) ステム(stem)

ヒト化モノクローナル抗体: -zumab

### 3. 構造式又は示性式

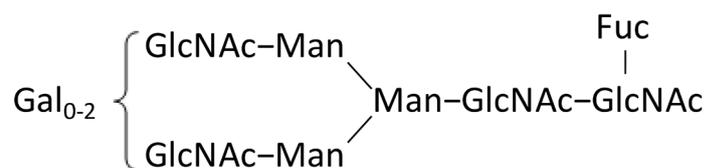
ネモリズマブのL鎖及びH鎖のアミノ酸配列及び糖鎖構造



H鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N297 : 糖鎖結合

L鎖 C214 - H鎖 C224、H鎖 C227 - H鎖 C227、H鎖 C230 - H鎖 C230 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造 :



#### 4. 分子式及び分子量

ネモリズマブ : 分子式  $\text{C}_{6384}\text{H}_{9814}\text{N}_{1678}\text{O}_{2034}\text{S}_{48}$  (タンパク質部分、4本鎖)、分子量約 147,000

#### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

ネモリズマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H鎖 ( $\gamma$ 鎖) 2本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L鎖 ( $\kappa$ 鎖) 2本で構成される糖タンパク質である。

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CIM331、CD14152

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

無色～微黄色の液

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当しない

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

pH：約 7

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-50℃	エチレン・酢酸ビニル容器	24 箇月	規格内 (試験継続中)
加速試験	5℃	エチレン・酢酸ビニル容器	12 箇月	規格内
苛酷試験	40℃/75%RH	ポリプロピレン容器	4 週間	分解物の増加及び力価の減少を認めた。

試験項目：性状、純度試験、定量法、力価等

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

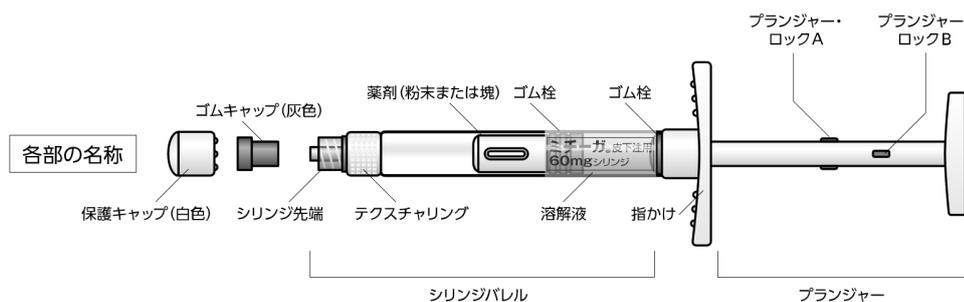
注射剤（デュアルチャンバーシリンジ（二室式のプレフィルドシリンジ）に凍結乾燥品及び溶解用の注射用水を充填）

#### (2) 製剤の外観及び性状

凍結乾燥品：白色の粉末又は塊

溶解液：無色澄明の液

溶解液で調製後の薬液：無色～微黄色の液



#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：6.7～7.3（溶解液で調製後）

浸透圧比：約 2.2（溶解液で調製後の薬液、生理食塩液に対する比）

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分	1 シリンジ中 <sup>注1)</sup> ネモリズマブ（遺伝子組換え） <sup>注2)</sup> 75mg
添加剤	1 シリンジ中 <sup>注1)</sup> 精製白糖 63.9mg トロメタモール 0.24mg L-アルギニン塩酸塩 23.6mg ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30） グリコール 0.37mg その他添加剤として pH 調節剤を含有する。

注1) 本剤は、溶解した薬液の投与時の損失を考慮し、1 シリンジからネモリズマブ（遺伝子組換え）60mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

1 シリンジ中、注射用水 0.654mL を含有する。

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

低分子量変化体、高分子量変化体等

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	30°C/75%RH	24 箇月	デュアルチャンバー シリンジ	規格内 (試験継続中)	
加速試験	40°C/75 %RH	6 箇月	デュアルチャンバー シリンジ	規格内	
苛酷試験	熱	50°C/75%RH	12 週	デュアルチャンバー シリンジ	規格内
	光	総照度 120 万 lx・hr 以上 総近紫外照射エネルギー200W・h/m <sup>2</sup> 以上		デュアルチャンバー シリンジ (ラベル無し)	分解物の増加を認めたが、すべての項目で規格内であった。

試験項目：性状、pH、水分、純度試験、定量法、力価等

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照。

デュアルチャンバーシリンジに注射針を装着して溶解した薬液は、30°C で 4 時間まで物理化学的に安定であることが確認できた。

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

#### 9. 溶出性

該当しない

#### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

シリンジ：60mg × 1

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ブランジャー：ポリプロピレン

ゴム栓：ゴム

シリンジバレル：ガラス

ゴムキャップ（灰色）：ゴム

保護キャップ（白色）：ポリプロピレン及びゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤による適切な治療を一定期間施行しても、そう痒を十分にコントロールできない患者に投与すること。[17.1.1 参照]
- 5.2 本剤はそう痒を治療する薬剤であり、そう痒が改善した場合も含め、本剤投与中はアトピー性皮膚炎に対して必要な治療を継続すること。[8.1 参照]
- 5.3 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。[8.1、17.1.1 参照]
- 5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。[8.1、17.1.1 参照]

（解説）

- 5.1 本剤の国内第Ⅲ相試験では、既存の外用療法（strong クラス以上のステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤）及び内服治療（抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤）ではそう痒がコントロールできない又は既存の外用療法及び内服治療に不耐性の13歳以上の患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価した。本剤の適用に際しては、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤の治療歴を確認し、既存治療で効果不十分な患者、あるいはステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤の使用が適さない患者に投与すること。
- 5.2 本剤の国内第Ⅲ相試験では、ステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤の併用下で本剤の有効性及び安全性を評価した。本剤はそう痒を治療する薬剤であり、本剤投与中もこれらのADに対する治療を継続する必要がある。また、そう痒が改善しても、ADの症状に応じて必要な治療は中止しないこと。
- 5.3 本剤の投与に際しては、抗炎症外用剤の使用が適さない患者へ使用する場合を除き、ADの皮膚症状に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
- 5.4 本剤を投与する場合には、基礎治療として使用されている保湿外用剤は継続して使用すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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

（解説）

ネモリズマブ60mgを腹部、上腕部又は大腿部に皮下投与したときの $C_{max}$ 及びAUCは、腹部及び上腕部は同程度であり、大腿部も腹部及び上腕部に比べてわずかに高い値であったことから、本剤は、腹部、上腕部又は大腿部のいずれの部位にも投与可能と考えられる。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第Ⅱ相試験では、ネモリズマブ0.1mg/kg、0.5mg/kg又は2.0mg/kgを4週間隔で投与した結果、ネモリズマブの血清中トラフ濃度は、用量に依存して高くなったが、そう痒VAS変化率は、0.5mg/kgと2.0mg/kgで同程度であった。また、有害事象の発現割合は、用量に依存した変化がみられず、2.0mg/kgまでの忍容性が確認されたことから、ネモリズマブの臨床用量は0.5mg/kgから2.0mg/kgの範囲であると考えた。実臨床での利便性を考慮すると、体重換算より固定用量が適していると考え、国内第Ⅲ相試験は固定用量とした。第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験で得られた血清中ネモリズマブ濃度とそう痒VASのデータを用いて構築したPK/PDモデルを用いたシミュレーションにより、13歳以上の日本人AD患者のほとんどで0.5mg/kg～2.0mg/kgとなる用量として60mgを設定した。国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験で、ネモリズマブ60mgを4週間隔で皮下投与したときの有効性及び安全性は、血清中ネモリズマブ濃度、 $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ に依存した変化がみられず、有効性及び安全性のいずれの観点からも適切な曝露が得られていると考えられた。よって、本剤の用法・用量は、60mgの4週間隔皮下投与とした。（「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法・用量に関連する注意

本剤投与後に皮膚症状の悪化が認められているので、皮膚症状が悪化した場合には、本剤の継続の可否について慎重に検討すること。

(解説)

臨床試験にて、本剤の投与後に皮膚症状の悪化が報告されているため、皮膚症状の悪化が発現した場合は、そう痒に対する効果の有無にかかわらず、本剤の継続について慎重に検討することが必要と考え、設定した。

#### 国内第Ⅲ相試験 (M525101-01 試験) Part A (盲検投与期間) でのアトピー性皮膚炎の悪化の発現状況

	因果関係を問わない有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	ネモリズマブ群 (143 例) n (%)	プラセボ群 (72 例) n (%)	ネモリズマブ群 (143 例) n (%)	プラセボ群 (72 例) n (%)
アトピー性皮膚炎の悪化	34 (23.8)	15 (20.8)	25 (17.5)	4 (5.6)

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

試験番号 (実施国)	試験の相 試験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象患者 被験者数：登録数 (完了数)	目的	資料 区分
CIM001JP (日本)	第Ⅰ相 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 個体間用量漸 増試験	Part A : ネモリズマブ (7 ステップ : 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、 1.0、3.0mg/kg)、プラセボを 腹部に単回皮下投与  Part B 及び C : ネモリズマブ (3 ステップ : 0.3、1.0、3.0mg/kg)、プラセ ボを腹部に単回皮下投与	Part A : 健康成人 (日本人) 56 例 各ステップに 8 例組み入れ ネモリズマブ群 : 6 例 プラセボ群 : 2 例  Part B : 健康成人 (白人) 24 例 各ステップに 8 例組み入れ ネモリズマブ群 : 6 例 プラセボ群 : 2 例  Part C : AD 患者 (日本人) 36 例 各ステップに 12 例組み入れ ネモリズマブ群 : 9 例 プラセボ群 : 3 例	安全性 薬物動態 有効性	評価
CIM003JG (日本、 米国、英国、 ドイツ、ポ ーランド)	第Ⅱ相 Part A : ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 多施設共同 用量反応試験  Part B : ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同 長期投与試験	Part A : ネモリズマブ (0.1、0.5、 2.0mg/kg)、プラセボを Q4W で腹部に皮下投与、又は ネモリズマブ (2.0mg/kg) を Q8W で腹部に皮下投与 12 週間  Part B : ネモリズマブ (0.1、0.5、 2.0mg/kg) を Q4W で腹部に 皮下投与、又はネモリズマ ブ (2.0mg/kg) を Q8W で腹 部に皮下投与 52 週間	外用治療に対して効果不十分若し くは忍容性のない中等症及び重症 の AD 患者  Part A : 264 例 (216 例) [日本人 79 例] 0.1mg/kg Q4W 群 : 53 例 (44 例) 0.5mg/kg Q4W 群 : 54 例 (45 例) 2.0mg/kg Q4W 群 : 52 例 (45 例) 2.0mg/kg Q8W 群 : 52 例 (38 例) プラセボ群 : 53 例 (44 例) Part B (Part A : ネモリズマブ) 0.1mg/kg Q4W 群 : 41 例 (31 例) 0.5mg/kg Q4W 群 : 38 例 (28 例) 2.0mg/kg Q4W 群 : 39 例 (30 例) 2.0mg/kg Q8W 群 : 35 例 (19 例) Part B (Part A : プラセボ) 0.1mg/kg Q4W 群 : 13 例 (8 例) 0.5mg/kg Q4W 群 : 12 例 (7 例) 2.0mg/kg Q4W 群 : 13 例 (8 例)	有効性 安全性	評価

試験番号 (実施国)	試験の相 試験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象患者 被験者数：登録数（完了数）	目的	資料 区分
M525101-01 (日本)	第Ⅲ相 Part A： ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 多施設共同試験  Part B： 非対照 多施設共同 長期投与試験	Part A ネモリズマブ（60mg）又は プラセボを Q4W で腹部に 皮下投与 16 週間  Part B ネモリズマブ（60mg）を Q4W で腹部に皮下投与 52 週間	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）を有する日本人 AD 患者  Part A：215 例（206 例） ネモリズマブ群：143 例（139 例） プラセボ群：72 例（67 例） Part B：206 例（194 例） ネモリズマブ群：139 例（130 例） プラセボ/ネモリズマブ群：67 例（64 例）	有効性 安全性	評価
M525101-02 (日本)	第Ⅲ相 非対照 多施設共同 長期投与試験	ネモリズマブ（60mg）を Q4W で皮下投与 上腕部、腹部、大腿部 （自己注射時：腹部、大腿 部） 52 週間	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）を有する日本人 AD 患者  医療従事者による投与群：44 例（41 例） 自己注射群*：44 例（37 例）	有効性 安全性	評価

\*：8 週後まで医療従事者が投与した。

Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与

## (2) 臨床薬理試験

### 健康成人及び AD 患者を対象とした単回投与試験（CIM001JP 試験）<sup>12)</sup>

日本人及び白人健康成人男性、日本人成人 AD 患者を対象にネモリズマブの安全性及び薬物動態を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、個体間用量漸増による単回投与試験を実施した。日本人健康成人男性を対象とした Part A、白人健康成人男性を対象とした Part B 及び日本人成人 AD 患者を対象とした Part C で構成された。Part A は 7 つのステップ（A-1～A-7）、Part B 及び Part C はそれぞれ 3 つのステップ（B-1～B-3 及び C-1～C-3）で構成され、各ステップでは以下の投与量又は投与容量で、ネモリズマブ（バイアル製剤）又はプラセボ（生理食塩液）を単回皮下投与した。

#### 各ステップの投与量及び投与容量

ステップ	ネモリズマブ投与量 (mg/kg)	ネモリズマブ投与液 濃度 (mg/mL)	投与容量* ( $\mu$ L/kg)
A-1	0.003	0.6	5
A-2	0.01	2	5
A-3	0.03	2	15
A-4	0.1	23	4.3
A-5, B-1, C-1	0.3	23	13
A-6, B-2, C-2	1	100	10
A-7, B-3, C-3	3	100	30

\*プラセボ群には、該当するステップのネモリズマブ投与液と同じ投与容量の生理食塩液を単回皮下投与した。

日本人健康成人男性、白人健康成人男性及び日本人成人 AD 患者で、ネモリズマブの単回皮下投与の安全性は 3mg/kg まで良好であり、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった。Part A での副作用は、0.1mg/kg 群で 1 例 1 件（ALT 増加）に発現した。Part B での副作用は、プラセボ群で 1 例 1 件（上気道感染）、0.3mg/kg 群で 1 例 3 件（咽頭炎、急性中耳炎及び胃食道逆流性疾患：同一の 1 例）、1mg/kg 群で 3 例 3 件（咽頭炎、口腔ヘルペス及び異常感：各 1 例）、3mg/kg 群で 1 例 1 件（ALT 増加）発現した。Part C での副作用は、プラセボ群で 3 例 5 件（蜂巣炎：2 例、毛包炎、外耳炎及び眼部単純ヘルペス：各 1 例）、0.3mg/kg 群で 2 例 3 件（鼻咽頭炎、扁桃炎及び歯肉炎：各 1 例）、1mg/kg 群で 3 例 3 件（鼻咽頭炎：2 例、単純ヘルペス：1 例）、3mg/kg 群で 3 例 4 件（蕁麻疹、単純ヘルペス、胃腸炎及び喘息：各 1 例）発現した。いずれのパートでも、臨床検査値に増加傾向や減少傾向等の一定の傾向はみられなかった。また、バイタルサインに問題となる変動はみ

られず、心電図の異常もみられなかった。  
 抗薬物抗体（ADA）陽性被験者は認められなかった。  
 薬物動態については、「VII.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

注）本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回60mgを4週間の間隔で皮下投与する。」である。

### (3) 用量反応探索試験

#### 成人AD患者を対象とした第II相試験（CIM003JG試験）<sup>13)</sup>

目的	局所療法によるコントロールが不十分又は局所療法に不耐性のAD患者を対象にネモリズマブを12週間投与し、用量反応性を評価する（Part A）。さらに52週間の延長投与をした際の安全性、忍容性及び有効性を評価する（Part B）。
試験デザイン	ランダム化、反復投与、プラセボ対照、二重盲検
対象	局所療法によるコントロールが不十分又は局所療法に不耐性の中等症から重症のAD患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上65歳以下のAD患者</li> <li>・potent又はvery potentのステロイド外用薬<sup>*1</sup>又はカルシニューリン阻害外用薬を同じ用法用量で連続4週間以上投与したときの効果が不十分であった患者（Static investigator's global assessment [以下、sIGA] スコアが3以上と定義）。</li> <li>・Eczema area and severity index（以下、EASI）が10以上</li> <li>・そう痒VASが50mm以上</li> </ul> <p><sup>*1</sup>：欧州におけるステロイド外用薬のランク（very potent、potent、moderately、mildの4段階）であり、本邦のステロイド外用薬のランクと異なる。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重大な心疾患が認められる者（ニューヨーク心臓協会（以下、NYHA）のクラス分類III又はIV）</li> <li>・治験担当医師が治験の評価に影響を及ぼすと判断したAD以外の活動性の皮膚疾患を有する患者（疾患の部位又は治療による）</li> <li>・ランダム化実施前4週間以内に全身性のステロイド、免疫抑制剤又は紫外線療法を受けた患者</li> <li>・ランダム化実施前2週間以内にpotent又はvery potentのステロイド外用薬を使用した患者</li> <li>・ランダム化実施前1週間以内にmild又はmoderately potentのステロイド外用薬を使用した患者</li> <li>・ランダム化実施前2週間以内にカルシニューリン阻害外用薬を使用又はビタミンD（活性型ビタミンDのサプリメントを含む）を新たに投与開始した患者。なお、ビタミンDをランダム化実施の2週間前までに開始し、Part Aを通して一定用量で継続使用する場合は許容</li> <li>・ランダム化実施前1週間以内に抗ヒスタミン薬（局所又は全身性）の治療を受けた患者</li> <li>・ランダム化実施前4日以内にFDAに承認されたAD又はそう痒症のその他の治療薬（皮膚軟化剤を含む）を使用した患者</li> </ul>
試験方法	<p>本試験はPart A及びPart Bの2つのパートからなり、Part Aは12週間のプラセボ対照期間で、4つの異なる用法用量のネモリズマブ<sup>*2</sup>をランダム化、二重盲検、並行群間で評価した。Part Bは二重盲検の長期投与期間であり、患者にネモリズマブ<sup>*2</sup>を更に52週間投与した（投与後12週～64週）。治験薬の最終投与から12週後に安全性の追跡調査を実施した。</p> <p><sup>*2</sup>：バイアル製剤</p> <p>（1）Part A（プラセボ対照期間）</p> <p>患者を下記の5群のいずれかに1:1:1:1:1の割付比で無作為に割り付けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・0.1mg/kg Q4W群：ネモリズマブ（0.1mg/kg）を4週間隔（投与開始1日後、4週後及び8週後）で皮下投与</li> <li>・0.5mg/kg Q4W群：ネモリズマブ（0.5mg/kg）を4週間隔（投与開始1日後、4週後及び8週後）で皮下投与</li> <li>・2.0mg/kg Q4W群：ネモリズマブ（2.0mg/kg）を4週間隔（投与開始1日後、4週後及び8週後）で皮下投与</li> </ul>

試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2.0mg/kg Q8W 群：ネモリズマブ（2.0mg/kg）を 8 週間隔（投与開始 1 日後及び 8 週後）で皮下投与（投与開始 4 週後はプラセボを皮下投与）</li> <li>・ プラセボ群：プラセボを 4 週間隔（投与開始 1 日後、4 週後及び 8 週後）で皮下投与</li> </ul> <p>(2) Part B（長期投与期間）</p> <p>Part A 完了後、Part B への移行に同意した患者のうち、治験担当医師が適格と判断した患者は Part B へ移行した。Part A でネモリズマブ群に割り付けられた患者は、Part B でも同じ用法用量で投与を継続した。Part B の最終投与は投与開始 60 週後とした。Part A でプラセボ群に割り付けられた患者は、Part B ではネモリズマブ（0.1、0.5 又は 2.0mg/kg）を Q4W で皮下投与する群のいずれかに無作為に割り付けられた。</p>
評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>主要評価項目（Part A）： 投与開始 12 週後のそう痒 VAS のベースラインからの変化率</p> <p>副次評価項目（Part A 及び Part B）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ そう痒 VAS、EASI、Scoring atopic dermatitis（以下、SCORAD）、sIGA、AD の体表面積（以下、BSA）、そう痒 Verbal rating scale（以下、VRS）及び睡眠障害 VAS の投与開始 12 週後及び規定評価時でのベースラインからの改善</li> <li>・ そう痒 VAS、EASI 及び SCORAD が投与開始 12 週後及び規定評価時にベースラインから 25%、50%及び 75%改善した患者の割合</li> <li>・ sIGA 及びそう痒 VRS が投与開始 12 週後及び規定評価時にベースラインから 2 ポイント以上改善した患者の割合</li> <li>・ そう痒 VAS、EASI 及び SCORAD がベースラインから 50%及び 75%改善するまでの時間</li> </ul> <p>&lt;安全性&gt;（Part A 及び Part B）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象の発現頻度及び重症度</li> <li>・ 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査、尿検査）</li> <li>・ バイタルサイン、12 誘導心電図</li> <li>・ 呼吸の評価</li> <li>・ ADA</li> </ul>
解析方法	<p>Part A のすべての有効性解析の主要な解析対象集団は Per protocol set（以下、PPS）とした。また、全投与期間（Part A 及び Part B）の有効性データの解析対象集団は Intention to treat 解析対象集団（Part A 及び Part B）とした。</p> <p>投与開始 12 週後におけるそう痒 VAS のベースラインからの変化率の主要解析では、ネモリズマブを 4 週間隔で投与した各群のプラセボに対する対比較を行った。検定は有意水準片側 0.025 で行った。多重性を考慮するために、階層決定手順を適用した。検定順序は以下のとおりとした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 2.0mg/kg Q4W 群 対 プラセボ群</li> <li>2) 0.5mg/kg Q4W 群 対 プラセボ群</li> <li>3) 0.1mg/kg Q4W 群 対 プラセボ群</li> </ol> <p>投与開始 12 週後におけるそう痒 VAS のベースラインからの変化率の主要評価は、治療及び地域を固定効果、ベースラインのそう痒 VAS を共変量として共分散分析を行い、プラセボ群との平均値の差の 95% CI を算出した。</p>

<対象集団>

本試験には 264 例（0.1mg/kg Q4W 群が 53 例、0.5mg/kg Q4W 群が 54 例、2.0mg/kg Q4W 群が 52 例、2.0mg/kg Q8W 群が 52 例、プラセボ群が 53 例）が割り付けられ、216 例が Part A を完了した。Part A を完了した 216 例中 191 例（88.4%）が Part B へ移行し、うち 131 例（68.6%）が Part B を完了した。PPS は、0.1mg/kg Q4W 群（46 例）、0.5mg/kg Q4W 群（45 例）、2.0mg/kg Q4W 群（47 例）、2.0mg/kg Q8W 群（45 例）及びプラセボ群（46 例）であり、人口統計学的特性及び治療開始日の AD 重症度に偏りはみられなかった。Part A に割り付けられた 264 例全例が安全性解析対象集団（以下、SAF）（Part A）及び Intention to treat 解析対象集団（Part A）に含められ、全投与期間（Part A 及び Part B）で、ネモリズマブを 1 回以上投与した 249 例が SAF（Part A 及び Part B）に含められた。

<判定基準>

(1) そう痒 VAS

かゆみの評価法である。10cm の線を示し、左端を「かゆみなし：0」、右端を「最もひどいかゆみ：100」として、患者が過去 24 時間のかゆみの程度に応じて線上に印を付け、左端から印を付けた部位までの距離 (mm) をかゆみの大きさとして評価した。

(2) そう痒 VRS

かゆみの評価法である。5 段階のかゆみの強さを表す言葉をかゆみの強さの順に並べ (none [なし]、mild [軽度]、moderate [中等度]、severe [重度]、very severe [最重度])、患者が過去 24 時間のかゆみがどれに近いか選択し、評価した。

(3) EASI

皮疹重症度の評価法である。体を「頭頸部、体幹、上肢、下肢」の大きく 4 つの部位に分け、それぞれの部位に認められる皮疹の面積 (0~6、7 ポイント) と各部位における徴候 (紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化) の重症度 (0~3、0.5 刻み、7 ポイント) を基に評価した (最大 72 点)。

(4) sIGA

皮疹の評価法である。AD の紅斑、浸潤/丘疹及び滲出/痂皮の状態から、AD の全病変の重症度を 6 段階 (「0：症状なし」「1：ほぼ症状なし」「2：軽症」「3：中等症」「4：重症」「5：最重症») で評価した。

(5) SCORAD

皮疹の評価法である。皮疹の範囲、皮疹の強さの 6 つの項目 (紅斑、浮腫/丘疹、滲出液/痂皮、掻破痕、苔癬化、皮膚の乾燥) の重症度を「なし：0」～「重症：3」の 4 段階評価、自覚症状 (かゆみ、睡眠障害をそれぞれ 0~10 で評価) をそれぞれ点数化し、計算式で算出した (最大 103 点)。

(6) AD の BSA

SCORAD の一部 (皮疹の範囲) として評価した。

(7) 睡眠障害 VAS

睡眠障害の評価法。10cm の線を示し、左端を「睡眠への影響なし：0」、右端を「全く眠ることができなかった：10」として、患者が過去 24 時間にどれだけ睡眠が障害されていたかに応じて線上に印を付け、左端から印を付けた部位までの距離 (mm) を睡眠障害の大きさとして評価した。

<有効性>

主要評価項目

投与開始 12 週後のそう痒 VAS 変化率の最小二乗平均値は、0.1mg/kg Q4W 群が -41.46%、0.5mg/kg Q4W 群が -61.24%、2.0mg/kg Q4W 群が -60.46%、プラセボ群が -20.07%であった。プラセボ群との差の最小二乗平均値 (標準誤差 (以下、SE)) は、それぞれ -21.39% (7.02)、-41.16% (7.10)、-40.39% (6.95) であり、いずれの群もプラセボ群と比較してそう痒 VAS を有意に改善した ( $P=0.0027$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、治療及び地域を固定効果、ベースラインのそう痒 VAS を共変量とした共分散分析)。投与開始 12 週後では、0.1mg/kg Q4W 群と比較して、0.5mg/kg Q4W 群及び 2.0mg/kg Q4W 群でそう痒 VAS を大きく改善し、用量反応性が示された。

投与開始 12 週後のそう痒 VAS 変化率 (PPS)

	プラセボ (N=46)	0.1mg/kg Q4W (N=46)	0.5mg/kg Q4W (N=45)	2.0mg/kg Q4W (N=47)
投与開始 12 週後のそう痒 VAS 変化率 (%)	-20.07 (5.00)	-41.46 (4.94)	-61.24 (5.01)	-60.46 (4.82)
プラセボ群との差	—	-21.39 (7.02)	-41.16 (7.10)	-40.39 (6.95)
P 値	—	0.0027	<0.0001	<0.0001

最小二乗平均値 (SE)、共分散分析 (vs. プラセボ群)

副次評価項目

Part A

投与開始 12 週後のそう痒 VRS 変化率、EASI 変化率、sIGA 変化量、SCORAD 変化率、AD の BSA 変化率、睡眠障害 VAS 変化率は主要評価項目と同様、用量反応性が示された。

	プラセボ	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W
投与開始 12 週後のそう痒 VAS 50%改善率 (%)	20.9 (9/43 例)	40.9 (18/44 例)	67.4 (29/43 例)	58.7 (27/46 例)
投与開始 12 週後のそう痒 VAS 75%改善率 (%)	11.6 (5/43 例)	13.6 (6/44 例)	48.8 (21/43 例)	43.5 (20/46 例)
投与開始 12 週後のそう痒 VRS 変化率 (%)	-15.29 (32.48)	-35.38 (27.91)	-52.60 (32.84)	-53.04 (29.62)
投与開始 12 週後のそう痒 VRS 2 ポイント以上改善率 (%)	4.7 (2/43 例)	13.6 (6/44 例)	46.5 (20/43 例)	30.4 (14/46 例)
投与開始 12 週後の EASI 変化率 (%)	-20.89 (47.63)	-27.88 (50.50)	-44.57 (48.21)	-40.29 (37.70)
投与開始 12 週後の EASI 50%改善率 (%)	32.6 (14/43 例)	43.2 (19/44 例)	51.2 (22/43 例)	41.3 (19/46 例)
投与開始 12 週後の EASI 75%改善率 (%)	14.0 (6/43 例)	22.7 (10/44 例)	37.2 (16/43 例)	21.7 (10/46 例)
投与開始 12 週後の sIGA 変化量	-0.3 (1.0)	-0.7 (1.0)	-1.0 (1.1)	-0.8 (1.1)
投与開始 12 週後の sIGA 2 ポイント以上改善率 (%)	11.6 (5/43 例)	20.5 (9/44 例)	30.2 (13/43 例)	21.7 (10/46 例)
投与開始 12 週後 SCORAD 変化率 (%)	-15.97 (26.99)	-27.22 (25.81)	-39.49 (32.68)	-38.31 (28.85)
投与開始 12 週後 SCORAD 50%改善率 (%)	15.4 (6/39 例)	18.4 (7/38 例)	38.5 (15/39 例)	31.0 (13/42 例)
投与開始 12 週後 SCORAD 75%改善率 (%)	2.6 (1/39 例)	0 (0/38 例)	15.4 (6/39 例)	16.7 (7/42 例)
投与開始 12 週後の AD の BSA 変化率 (%)	-13.29 (49.87)	-17.54 (47.16)	-19.68 (67.49)	-24.36 (41.84)
投与開始 12 週後の睡眠障害 VAS 変化率 (%)	-25.78 (40.07)	-49.72 (37.57)	-63.49 (44.52)	-59.94 (37.03)

平均値 (標準偏差 (以下、SD))

Part A 及び B

そう痒 VAS の改善に加え、他の有効性の副次評価項目でも、ネモリズマブは初回投与 4 週後に改善が認められた後、治療効果は長期間維持された。最大効果がみられたネモリズマブの用法用量は 0.5mg/kg の 4 週間隔投与であり、2.0mg/kg の 4 週又は 8 週間隔投与で更なる効果は認められなかった。

	0.1 mg/kg Q4W	0.5 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q4W	2.0 mg/kg Q8W
<b>Part A 及び Part B : ネモリズマブ投与</b>				
投与開始 64 週後のそう痒 VAS 変化率 (%)	-72.95 (28.38)	-89.62 (11.19)	-74.72 (28.37)	-79.09 (24.16)
投与開始 64 週後のそう痒 VAS 50%改善率 (%)	20.7 (6/29 例)	0 (0/26 例)	21.4 (6/28 例)	11.1 (2/18 例)
投与開始 64 週後のそう痒 VAS 75%改善率 (%)	34.5 (10/29 例)	7.7 (2/26 例)	32.1 (9/28 例)	22.2 (4/18 例)
投与開始 64 週後のそう痒 VRS 変化率 (%)	-63.91 (27.60)	-78.03 (22.03)	-67.24 (29.35)	-65.78 (29.14)
投与開始 64 週後のそう痒 VRS 2 ポイント以上改善率 (%)	41.4 (12/29 例)	23.1 (6/26 例)	39.3 (11/28 例)	27.8 (5/18 例)
投与開始 64 週後の EASI 変化率 (%)	-68.45% (41.62)	-75.79 (25.40)	-78.91 (24.34)	-69.25 (43.96)
投与開始 64 週後の EASI 50%改善率 (%)	25.8 (8/31 例)	28.6 (8/28 例)	10.3 (3/29 例)	21.1 (4/19 例)
投与開始 64 週後の EASI 75%改善率 (%)	32.3 (10/31 例)	32.1 (9/28 例)	34.5 (10/29 例)	26.3 (5/19 例)
投与開始 64 週後の sIGA 変化率 (%)	-49.19 (26.76)	-53.10 (26.60)	-49.48 (26.93)	-47.46 (29.34)
投与開始 64 週後の sIGA 2 ポイント以上改善率 (%)	41.9 (13/31 例)	35.7 (10/28 例)	34.5 (10/29 例)	52.6 (10/19 例)
投与開始 64 週後 SCORAD 変化率 (%)	-56.55 (28.25)	-64.02 (27.72)	-66.61 (19.90)	-63.07 (27.96)
投与開始 64 週後 SCORAD 50%改善率 (%)	28.6 (8/28 例)	21.7 (5/23 例)	19.2 (5/26 例)	27.8 (5/18 例)
投与開始 64 週後 SCORAD 75%改善率 (%)	78.6 (22/28 例)	60.9 (14/23 例)	57.7 (15/26 例)	61.1 (11/18 例)
投与開始 64 週後の AD の BSA 変化率 (%)	-62.54 (40.92)	-66.01 (36.38)	-63.35 (40.37)	-60.54 (55.96)
投与開始 64 週後の睡眠障害 VAS 変化率 (%)	-81.53 (31.92)	-92.19 (11.87)	-72.52 (38.12)	-79.46 (32.21)
<b>Part A : プラセボ投与、Part B : ネモリズマブ投与</b>				
投与開始 64 週後のそう痒 VAS 変化率 (%)	-44.70 (32.00)	-41.29 (64.16)	-47.48 (72.70)	
投与開始 64 週後のそう痒 VRS 変化率 (%)	-44.80 (16.25)	-27.20 (30.34)	-33.33 (76.01)	
投与開始 64 週後の EASI 変化率 (%)*	-62.71 (19.35)	6.27 (171.22)	-52.87 (65.18)	
投与開始 64 週後の sIGA 変化率 (%)	-32.29 (15.71)	-23.81 (59.21)	-52.38 (41.31)	
投与開始 64 週後 SCORAD 変化率 (%)	-40.62 (17.85)	-9.29 (86.45)	-46.17 (60.88)	
投与開始 64 週後の AD の BSA 変化率 (%)	-33.01 (29.64)	-50.43 (59.36)	-64.59 (41.96)	
投与開始 64 週後の睡眠障害 VAS 変化率 (%)	-47.20 (34.77)	9.42 (162.02)	-72.47 (30.39)	

平均値 (SD)

\*各群の患者数が少なく、外れ値により、各評価時点で大きなばらつきが見られた。

## <安全性>

### ・有害事象

Part A の SAF 264 例の因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群 (15.1%) に比べ、ネモリズマブ群で高かった (0.1mg/kg Q4W 群 : 24.5%、0.5mg/kg Q4W 群 : 25.9%、2.0mg/kg Q4W 群 : 46.2%、2.0mg/kg Q8W 群 : 28.8%)。主な因果関係が否定できない有害事象はアトピー性皮膚炎であり、プラセボ群 (1.9%) に比べ、ネモリズマブ群で多くみられた (0.1mg/kg Q4W 群 : 3.8%、0.5mg/kg Q4W 群 : 7.4%、2.0mg/kg Q4W 群 : 9.6%、2.0mg/kg Q8W 群 : 5.8%)。因果関係が否定できない有害事象としての末梢性浮腫の発現率は、0.1mg/kg Q4W 群が 1.9%、0.5mg/kg Q4W 群が 1.9%、2.0mg/kg Q4W 群が 3.8%及び 2.0mg/kg Q8W 群が 1.9%であった。

全投与期間 (Part A 及び Part B) を通してネモリズマブを投与した群 211 例の主な因果関係が否定できない有害事象は、アトピー性皮膚炎、上気道感染、鼻咽頭炎、末梢性浮腫、血中 CPK 増加及び注射部位反応であり、発現率は鼻咽頭炎及び注射部位反応を除き、2.0mg/kg Q4W 群で、他のネモリズマブ投与群に比べ、やや高かった。死亡例は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 6 例 7 件 (憩室炎、アトピー性皮膚炎、皮膚感染、リンパ節症、腎盂腎炎、白内障、剥脱性皮膚炎) であった。

### ・臨床検査値、バイタルサイン、心電図、呼吸の評価、ADA

試験期間を通して、血液学的検査、血液生化学検査、フィブリノゲン、高感度 C 反応性蛋白、免疫グロブリン及び尿検査で、臨床的に問題となる変化はみられなかった。Part A では、プラセボと比べてネモリズマブ群では Thymus and activation-regulated chemokine (以下、TARC) の一過性の上昇がみられた。Part A でプラセボが投与され、Part B でネモリズマブを投与された群でも同様に TARC の一過性の上昇がみられた。

バイタルサイン、心電図の評価及び最大呼気流量の平均に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

ADA 陽性と判定された患者の割合は、全投与期間 (Part A 及び Part B) を通してネモリズマブを投与した群の 7.1% (15/211 例) であった。内訳は、0.1mg/kg Q4W 群で 53 例中 4 例、0.5mg/kg Q4W 群で 54 例中 8 例、2.0mg/kg Q4W 群で 52 例中 1 例、2.0mg/kg Q8W 群で 52 例中 2 例であった。また、Part A でプラセボ、Part B で初めてネモリズマブを投与された患者の中で 2.6% (2.0mg/kg Q4W ; 1/38 例) が ADA 陽性であった。ネモリズマブ中和抗体は、1 例 (0.1mg/kg Q4W 群) で、投与開始 64 週後及びフォローアップ時に陽性であった。なお、この患者はベースラインから ADA が検出され、投与後も ADA は検出されたが、抗体価に変化は見られないことから ADA 陽性と判定されなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 60mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

## (4) 検証的試験

### 1) 有効性検証試験

#### AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相比較/長期継続投与試験 (M525101-01 試験)<sup>14)</sup>

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を有する AD 患者に対してネモリズマブを投与した際の有効性及び安全性を評価する。 Part B Part A を完了した患者を対象にネモリズマブを長期皮下投与した際の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	Part A : ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験 Part B : 非対照、多施設共同、長期投与試験
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を有する 13 歳以上の AD 患者
主な登録基準	・ 13 歳以上の AD 患者 ・ 同意取得時点で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) 過去に AD 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 以上と医師が判断した) 患者 2) ステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏による外用治療を実施することができない患者 (過敏症・禁忌等) ・ 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

<p>主な登録基準</p>	<p>下の 1)又は 2)の基準を満たす患者</p> <p>1)過去に AD のそう痒に対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定の用法・用量で 2 週間以上継続投与したが、効果不十分と判定された（かゆみスコアが 3 以上と医師が判断した）患者</p> <p>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）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・登録日に以下のすべての基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>1)そう痒 VAS が 50mm 以上</li> <li>2)かゆみスコアが 3 以上</li> </ul> </li> <li>・AD の治療を目的とした <b>strong</b> クラスのステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏を、いずれの薬剤も変更せず、固定の用法にてランダム化日まで 28 日以上継続使用している患者</li> </ul>
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不相当と考えられる疾患を合併している患者</li> <li>・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</li> <li>・悪性腫瘍の既往を有する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入れを可とした。</li> <li>・ランダム化日の体重が 30.0kg 未満又は 120.0kg を超える患者</li> <li>・HBV 又は HCV に感染している患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>ただし、下記の患者は治験の組入れを可とした。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>・登録日からランダム化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 <ul style="list-style-type: none"> <li>ただし、「インターフェロンγ遊離試験使用指針」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。</li> </ul> </li> <li>・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）</li> <li>・AD の皮疹及びそう痒の評価に影響を及ぼすと治験責任（分担）医師が判断した疾患を合併している患者</li> <li>・ランダム化日前 28 日以内に以下のいずれかの治療を受けた患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>1)以下の全身投与医薬品 <ul style="list-style-type: none"> <li>a) ステロイド薬</li> <li>b) 免疫抑制薬</li> </ul> </li> <li>2)AD の治療を目的とした <b>very strong</b> クラス以上のステロイド外用薬</li> <li>3)AD の皮疹に対する光線療法</li> <li>4)減感作療法、変調療法</li> </ul> </li> <li>・ランダム化日 2 日前からランダム化日までの 3 日間のそう痒 VAS の平均が、ランダム化日の 7 から 9 日前の 3 日間のそう痒 VAS の平均より 20mm 以上減少している患者</li> <li>・ランダム化日の EASI が 10 未満の患者</li> <li>・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に医師の指導に基づく適切な方法でフォローアップ来院まで避妊を行う意思のない女性患者</li> <li>・その他、治験責任（分担）医師が治験対象として不適格と判断した患者</li> </ul>
<p>試験方法</p>	<p>プラセボ対照期間（Part A）の後、ネモリズマブを長期投与する Part B へ移行するデザインとし、Part A ではネモリズマブのプラセボに対する優越性、Part B ではネモリズマブを長期投与した時の安全性及び有効性を確認した。</p> <p>Part A（治療期間：16 週間、バイアル製剤）： ランダム化日、4 週後、8 週後及び 12 週後來院時に、ネモリズマブ 0.6mL（60mg）又はプラセボ 0.6mL を腹部のうち病変のない皮膚に皮下投与した。</p>

<p>試験方法</p>	<p><b>strong</b> クラスのステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏をランダム化日 28 日前から固定使用した。ランダム化日まで：薬剤・用法の変更は不可、ランダム化日以降：減量は可とした。経口抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬をランダム化日 14 日前から固定使用した。<b>Part A</b> 期間中、薬剤・用法の変更は不可とした。ランダム化日以降、投与期間全体 (<b>Part A</b> 及び <b>Part B</b>) を通して、生物学的製剤、免疫抑制剤、経口ステロイド剤などの全身療法及び光線療法の併用は禁止とした。</p> <p><b>Part B</b> (治療期間：52 週間、バイアル製剤又は DCS)： 16 週後、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 週後及び 64 週後來院時に、ネモリズマブ 0.6mL (60mg) を腹部のうち病変のない皮膚に皮下投与した。 外用治療、経口抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の使用制限はなしとした。</p>
<p>評価項目</p>	<p>&lt;有効性&gt; 主要評価項目 (<b>Part A</b>) 投与開始 16 週後のそう痒 VAS 変化率</p> <p>副次評価項目 (<b>Part A</b>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与開始 4 週後までのそう痒 VAS 変化率の経時推移</li> <li>・投与開始 16 週後の EASI 変化率</li> <li>・ Dermatology Life Quality Index (以下、DLQI) 合計スコアが 4 以下の割合</li> <li>・ベースラインからの DLQI 合計スコアが 4 以上改善した割合</li> <li>・不眠重症度指数 (以下、ISI) 合計スコアが 7 以下の割合</li> </ul> <p>その他の主な評価項目 (<b>Part A</b> 及び <b>Part B</b>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経時推移：そう痒 VAS、かゆみスコア、そう痒 Numerical rating scale (以下、NRS)、EASI、sIGA、Patient-oriented eczema measure (以下、POEM)、ISI、DLQI (Children's dermatology life quality index、以下 CDLQI) 等</li> <li>・改善割合：そう痒 VAS、かゆみスコア、そう痒 NRS、EASI、sIGA、POEM、ISI、DLQI</li> </ul> <p>&lt;安全性&gt; 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図</p> <p>&lt;免疫原性&gt; ADA</p>
<p>解析方法</p>	<p>&lt;有効性&gt; 最大の解析対象集団 (以下、FAS) を主たる解析対象集団とした。</p> <p>主要評価項目 (<b>Part A</b>)：投与開始 16 週後のそう痒 VAS 変化率 投与開始 16 週後のベースラインからのそう痒 VAS 変化率について、混合効果モデルを用いて、ネモリズマブ群とプラセボ群の差の最小二乗平均値、標準誤差 (SE) 及び最小二乗平均値の両側 95% CI を算出した。応答変数ベクトルは投与開始 1 週後、2 週後、4 週後、8 週後、12 週後及び 16 週後のベースラインからのそう痒 VAS 変化率、共変量はベースライン時のそう痒 VAS を用いた。ベースラインからのそう痒 VAS 変化率はマイナス方向ほど改善傾向を意味するため、差の 95% 上側 CI が 0 を下回っていた場合、プラセボに対する優越性が検証されたと判断した。</p> <p>副次評価項目 (<b>Part A</b>) 投与開始 4 週後までのそう痒 VAS 変化率は、固定効果に投与群、共変量にベースライン時のそう痒 VAS を用いた共分散分析により、各日のそう痒 VAS 変化率の点推定値、SE 及び 95% CI を算出した。 投与開始 16 週後のベースラインからの EASI 変化率は主要評価項目と同様の解析を実施した。DLQI 合計スコア、ISI 合計スコアに関する患者割合はいずれもネモリズマブ群とプラセボ群の割合の差とその両側 95% CI 及び Fisher の正確検定による片側 <i>p</i> 値 (有意水準片側 2.5%) を算出した。</p>

解析方法	<p>その他の主な評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経時推移 連続データ（そう痒 VAS、かゆみスコア、EASI）は生値、ベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量、その他の連続データ [そう痒 NRS、POEM、ISI、DLQI (CDLQI)] は生値の要約統計量、カテゴリカルデータ（かゆみスコア、sIGA、POEM）は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。また、連続データのそう痒 VAS 変化率、EASI 変化率及び DLQI は、平均及び SD を用いて経時推移図を作成した。</li> <li>・改善割合 そう痒 VAS、かゆみスコア、そう痒 NRS、EASI、sIGA、POEM、ISI、DLQI について、規定の基準まで改善した患者の例数及び割合を投与群及び時点ごとに求めた。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・そう痒 VAS : 50%、75%、90%改善</li> <li>・かゆみスコア : スコア 1 以下</li> <li>・そう痒 NRS : 4 以上改善</li> <li>・EASI : 50%、75%、90%改善</li> <li>・sIGA : スコア 2 段階改善かつ 1 以下</li> <li>・POEM : 合計スコア 4 以上改善</li> <li>・ISI : 合計スコア 7 以下、合計スコア 6 以上改善</li> <li>・DLQI : 合計スコア 4 以下、合計スコア 4 以上改善</li> </ul> </li> </ul> <p>&lt;安全性&gt; Part A 期間では SAF、Part A/B 期間全体では長期投与期間 SAF を対象とした。有害事象は MedDRA Version 20.1 を用いて読み替えた。治験薬投与後に認められた有害事象について、時期別（Part A 期間、Part A 及び B 期間全体）、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。Part A 及び B 期間全体の集計には、フォローアップ期間に発現した有害事象も含めた。重要な有害事象は、治験薬の投与中止に至った有害事象（休薬・減量を含む）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次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）、b) 喘息、c) AD の悪化、d) 皮膚感染症、e) 皮膚以外の感染症、f) CPK 上昇（基準値上限の 2.5 倍以上）、g) 治験薬からの感染病原体感染の疑い 臨床検査値は、時期別（Part A 期間、Part A 及び B 期間全体）に、臨床検査項目、投与群及び時点ごとの、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。 *注射関連の反応は、治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象と定義した。</p> <p>&lt;免疫原性&gt; 薬物動態解析対象集団を対象に、血清中抗ネモリズマブ抗体試験の結果を投与群及び時点ごとに集計した。</p>
------	---

#### <対象集団>

Part A では、ランダム化され治験薬の投与を受けた 215 例（ネモリズマブ群 143 例、プラセボ群 72 例）を FAS 及び SAF とした。Part B に移行しなかった 9 例を除いた 206 例（ネモリズマブ群 139 例、プラセボ群 67 例）を長期投与期間 FAS 及び長期投与期間 SAF とした。

薬物動態解析対象集団は、ランダム化後の薬物動態データがない 5 例を FAS 及び SAF から除いた 210 例（ネモリズマブ群 143 例、プラセボ群 67 例）とした。

ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で偏りはみられなかった。

#### <判定基準>

##### (1)そう痒 VAS

かゆみの評価法である。10cm の線を示し、左端を「かゆみなし : 0」、右端を「最もひどいかゆみ : 100」として、患者が過去 24 時間のかゆみの程度に応じて線上に印を付け、左端から印を付けた部位までの距離 (mm) をかゆみの大きさとして評価した。

#### (2) EASI

皮疹重症度の評価法である。体を「頭頸部、体幹、上肢、下肢」の大きく4つの部位に分け、それぞれの部位に認められる皮疹の面積（0～6、7ポイント）と各部位における徴候（紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化）の重症度（0～3、0.5刻み、7ポイント）を基に評価した（最大72点）。

#### (3) DLQI

皮膚疾患に特異的なQOL評価法である。10の質問で構成されている。患者は各質問に対して、過去1週間のQOLの状態を踏まえ、4段階（0～3点）で回答し、合計スコア（0～30点）を算出した。DLQIの合計スコアが高いほど、QOLが損なわれていることを示す。DLQI合計スコアが4以下となれば、ADが日常生活に与える影響は最小限と考えられる。また、臨床的に有意な最小変化量は合計スコアが4以上改善することとされている。

#### (4) ISI

睡眠障害の評価法である。過去2週間の不眠の重症度を測定する自記式質問票であり、5の質問で構成されている。各質問への回答に基づき、合計点数（0～28点）を算出した。合計点数が高いほど不眠が重症であることを示している。ISI合計スコアが7以下となれば、重大な不眠症はないと考えられる。

#### (5) かゆみスコア

かゆみの評価法である。患者が過去24時間のかゆみの程度を、0（なし）～4（高度）の5段階で評価した。かゆみスコアは、そう痒VASと同様、患者が時系列で評価することで、患者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。

#### (6) そう痒 NRS

かゆみの評価法である。患者が過去24時間の平均的なかゆみを、0（全くなし）～10（想像できる範囲で最もひどいかゆみ）の11段階で評価した。そう痒NRSは、そう痒VASと同様、患者が時系列で評価することで、患者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。

#### (7) sIGA

皮疹の評価法である。ADの紅斑、浸潤/丘疹及び滲出/痂皮の状態から、ADの全病変の重症度を6段階（「0：症状なし」「1：ほぼ症状なし」「2：軽症」「3：中等症」「4：重症」「5：最重症」）で評価した。

#### (8) POEM

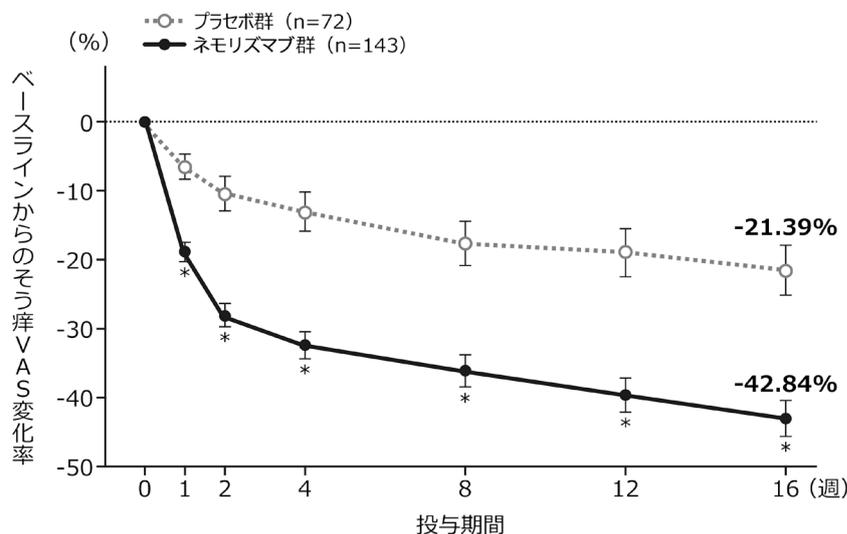
皮疹重症度の評価法である。ADの湿疹の症状を評価するための7の質問で構成されている。患者は各質問に対して、過去1週間のADの湿疹の状態を5段階（0～4）で回答し、合計点数（0～28点）を算出した。合計点数は、「0～2=消失又はほぼ消失」、「3～7=軽度」、「8～16=中等度」、「17～24=重度」、「25～28=再重症」と分類され、POEMの合計点数が高いほどADの状態が悪いことを示している。合計スコア4点以上の改善が臨床的意義のある改善とされる。

<有効性>

主要評価項目

投与開始 16 週後のそう痒 VAS 変化率の最小二乗平均値 (両側 95%CI) は、ネモリズムブ群では -42.84% (-47.90%~-37.77%)、プラセボ群では -21.39% (-28.51%~-14.27%) 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 -21.45% (-30.19%~-12.71%) であり、統計学的に有意なそう痒 VAS の改善が認められ ( $P<0.0001$ 、混合効果モデル)、ネモリズムブ群のプラセボ群に対する優越性が確認された。

投与開始 16 週後までのベースラインからのそう痒 VAS 変化率の推移 (FAS)



最小二乗平均値±SE

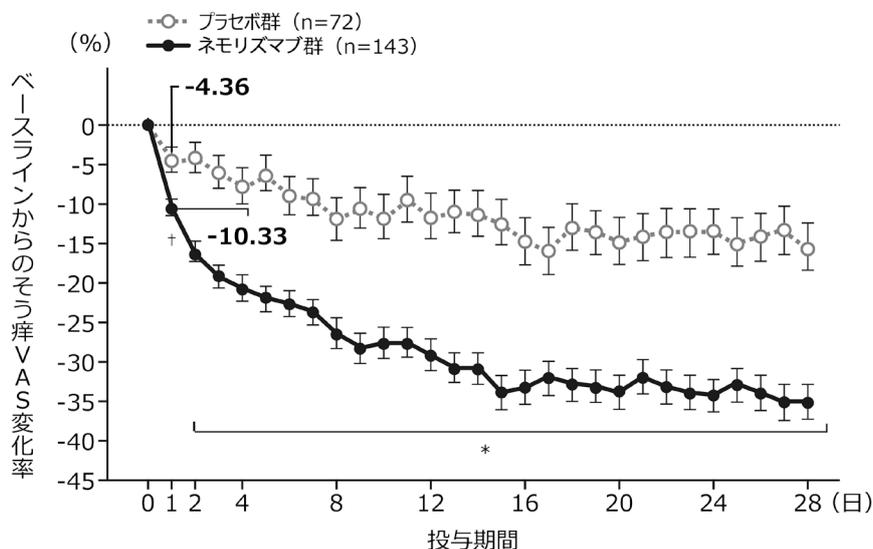
\* :  $P<0.0001$ 、混合効果モデル (vs. プラセボ群)

副次評価項目

・投与開始 4 週後までのそう痒 VAS 変化率の経時推移

ベースラインからのそう痒 VAS 変化率の最小二乗平均値 (SE) は投与開始 1 日後ではネモリズムブ群が -10.33% (1.02) 及びプラセボ群が -4.36% (1.44)、投与開始 28 日後ではそれぞれ -34.41% (2.16) 及び -15.16% (3.02) 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、投与開始 1 日後では -5.97% (-9.45%~-2.50%)、投与開始 28 日後では -19.25% (-26.57%~-11.93%) であり、投与開始 1 日後からプラセボ群と比較し、ネモリズムブ群で有意に改善しており ( $P=0.0008$ 、固定効果に投与群、共変量にベースライン時のそう痒 VAS を用いた共分散分析)、投与開始 28 日後までの間、ネモリズムブ群でより大きなそう痒 VAS の経時的な改善がみられた ( $P<0.0001$ 、固定効果に投与群、共変量にベースライン時のそう痒 VAS を用いた共分散分析)。

投与開始 4 週後までのベースラインからのそう痒 VAS 変化率の推移 (FAS)



最小二乗平均値±SE

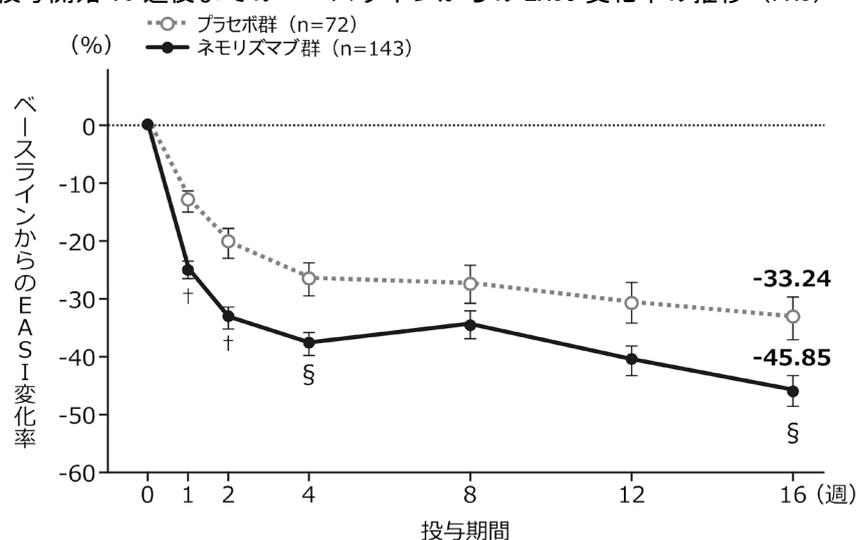
\* :  $P<0.0001$ 、† :  $P<0.001$ 、共分散分析 (vs. プラセボ群)

・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、ネモリズマブ群で統計学的に有意な改善が認められた ( $P=0.0295$ 、混合効果モデル)。

投与開始 1 週後から 16 週後までのベースラインからの EASI 変化率は、プラセボ群と比較してネモリズマブ群で大きく、ネモリズマブ群でより大きな EASI 改善がみられた。

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 (FAS)



最小二乗平均値 ± SE

† :  $P < 0.001$ 、§ :  $P < 0.05$ 、混合効果モデル (vs. プラセボ群)

・ DLQI 合計スコアが 4 以下又はベースラインからの DLQI 合計スコアが 4 以上改善した患者の割合  
 投与開始 16 週後の DLQI 合計スコアが 4 以下の患者の割合は、ネモリズマブ群がプラセボ群と比較して高かった ( $P=0.0113$ 、Fisher の正確検定)。同様に、投与開始 16 週後のベースラインからの DLQI 合計スコアが 4 以上改善した患者の割合は、ネモリズマブ群がプラセボ群と比較して高かった ( $P=0.0151$ 、Fisher の正確検定)。DLQI 合計スコアが 4 以下又はベースラインからの DLQI 合計スコアが 4 以上改善した患者の割合は、最初の評価時点である投与開始 1 週後からプラセボ群と比較しネモリズマブ群で高く、投与開始 16 週後までの間、ネモリズマブ群でより大きな DLQI の改善がみられた。

・ ISI 合計スコアが 7 以下の割合

FAS を対象とした投与開始 16 週後の ISI 合計スコアが 7 以下の患者の割合は、ネモリズマブ群がプラセボ群と比較して高かった ( $P < 0.0001$ 、Fisher の正確検定)。ISI 合計スコアが 7 以下の患者の割合は、最初の評価時点である投与開始 2 週後からプラセボ群と比較しネモリズマブ群で高く、投与開始 16 週後までの間、ネモリズマブ群でより大きな ISI の改善がみられた。

投与 16 週後の有効性の成績

評価項目	ネモリズマブ群 (143 例)	プラセボ群 (72 例)	群間差 [95%CI] p 値
EASI 変化率 <sup>注1)</sup>	-45.85 (3.29)	-33.24 (4.71)	-12.61 [-23.95,-1.27] $P=0.0295$ <sup>注2)</sup>
DLQI ≤ 4 達成率 (%)	39.5 (51/129 例)	22.4 (15/67 例)	17.1 [2.4,31.3] $P=0.0113$ <sup>注3)</sup>
DLQI ≥ 4 改善達成率 (%)	66.9 (89/133 例)	50.0 (34/68 例)	16.9 [2.5,31.2] $P=0.0151$ <sup>注3)</sup>
ISI ≤ 7 達成率 (%)	54.6 (59/108 例)	21.4 (12/56 例)	33.2 [17.3,48.1] $P < 0.0001$ <sup>注3)</sup>

- 注 1) 最小二乗平均値 (SE)  
注 2) 混合効果モデル (vs. プラセボ群)  
注 3) Fisher の正確検定 (vs. プラセボ群)

#### その他の主な評価項目

##### ・経時推移

長期投与期間 FAS の投与開始 16 週後、32 週後、44 週後及び 68 週後のベースラインからのそう痒 VAS 変化率の平均値 (SD) は、ネモリズマブ群では -45.38% (29.32)、-58.37% (27.09)、-62.07% (26.57) 及び -65.87% (25.61) と経時的に低下し、フォローアップ期間も低下傾向を維持した。投与開始 16 週後にみられたベースラインからのそう痒 VAS 変化率、かゆみスコア変化率及び EASI 変化率は、投与開始 32 週後以降 68 週後まで継続して改善傾向がみられ、フォローアップ期間も改善傾向を維持した。

そう痒 NRS、POEM 及び CDLQI は、ネモリズマブ群で投与開始 32 週後以降 68 週後まで継続して改善傾向がみられ、フォローアップ期間も改善傾向を維持した。ISI 及び DLQI は、ネモリズマブ群で投与開始 32 週後にほぼ定常状態となり、フォローアップ期間も定常状態を維持した。

sIGA (重症度別) は、ネモリズマブ群でベースライン以降投与開始 68 週後までの間、中等症、重症及び最重症の患者の割合は低下傾向がみられ、症状なし、ほぼ症状なし及び軽症の患者の割合は上昇傾向がみられた。

##### ・改善割合

そう痒 VAS、かゆみスコア、そう痒 NRS、EASI、sIGA、POEM、ISI の改善割合は、ネモリズマブ群で投与開始 16 週後以降 68 週後までほぼ経時的に増加し、継続した改善がみられた。フォローアップ期間中は、EASI が 50%以上改善した患者の割合を除いて、わずかに減少又は減少した。フォローアップ期間中の EASI が 50%以上改善した患者の割合は、投与開始 68 週後とほぼ同程度であった。

#### <安全性>

投与開始 16 週後までの Part A 期間に認められた因果関係が否定できない有害事象は、ネモリズマブ群では 37.1% (53/143 例)、プラセボ群では 22.2% (16/72 例) であり、主な因果関係が否定できない有害事象はネモリズマブ群でアトピー性皮膚炎 17.5% (25/143 例)、サイトカイン異常 7.0% (10/143 例)、倦怠感、末梢性浮腫及び好酸球数増加各 2.1% (3/143 例) であった。死亡例はみられなかった。16 週間を通してネモリズマブを投与した患者では一過性の TARC 値の上昇がみられたが、投与開始 12 週後以降は経時的に減少した。プラセボを投与した患者では同様の推移はみられなかった。

投与期間全体 (Part A 及び Part B) での治験薬と因果関係が否定できない有害事象の発現率はネモリズマブ群で 59.4% (85/143 例)、プラセボ/ネモリズマブ群で 56.7% (38/67 例) であった。治験薬と因果関係が否定できない重篤な有害事象は 6 例 8 件であり、ネモリズマブ群では 4 例 6 件 [菌血症 (2 件)、カポジ水痘様発疹、肺炎、円形脱毛症、メニエール病]、プラセボ/ネモリズマブ群では 2 例 2 件 (剥脱性皮膚炎、蜂巣炎) であった。両投与群ともに発現割合が 2%以上の因果関係が否定できない有害事象は、アトピー性皮膚炎 (ネモリズマブ群 19.6%、プラセボ/ネモリズマブ群 11.9%)、以下同様に、好酸球数増加 (4.2%、3.0%)、蜂巣炎 (3.5%、6.0%)、蕁麻疹 (3.5%、3.0%)、上咽頭炎 (2.8%、6.0%)、紅斑 (2.8%、3.0%)、ざ瘡 (2.1%、3.0%) であった。長期投与に伴う新たな有害事象はみられなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の評価では、ネモリズマブの投与による临床上問題となる変動はみられなかった。

#### <免疫原性>

ADA 陽性と判定された患者の割合はネモリズマブ群で 143 例中 7 例 (4.9%)、プラセボ/ネモリズマブ群で 67 例中 3 例 (4.5%) であった。中和抗体が陽性と判定された患者はいなかった。

ネモリズマブ投与後に陽性と判定された患者では、ADA 陽性に伴ったそう痒 VAS 及び血清中ネモリズマブ濃度の変動は認められなかった。

## 2) 安全性試験

### AD 患者を対象とした国内長期投与試験 (M525101-02) <sup>15)</sup>

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を有する AD 患者にネモリズマブの長期間皮下投与 (52 週間) した際の安全性及び有効性を評価する。また、自己注射における安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	非対照、多施設共同、長期投与試験
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を有する 13 歳以上の AD 患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 13 歳以上の AD 患者</li> <li>・ 同意取得時点で外用治療に関して以下の 1)又は 2)の基準を満たす患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1)過去に AD 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 以上と医師が判断した) 患者</li> <li>2)ステロイド外用薬又はタクロリムス水和物軟膏による外用治療を実施することができない患者 (過敏症・禁忌等)</li> </ol> </li> <li>・ 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)の基準を満たす患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1)過去に AD のそう痒に対して、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を固定の用法・用量で 2 週間以上継続投与したが、効果不十分と判定された (かゆみスコアが 3 以上と医師が判断した) 患者</li> <li>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)</li> </ol> </li> <li>・ スクリーニング検査日に以下のすべての基準を満たす患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1)そう痒 VAS が 50mm 以上</li> <li>2)かゆみスコアが 3 以上</li> </ol> </li> <li>・ 治療開始日に以下のすべての基準を満たす患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1)治療開始日の 2 日前から治療開始日の 3 日間のそう痒 VAS がすべて 50mm 以上</li> <li>2)治療開始日 2 日前から治療開始日の 3 日間のかゆみスコアがすべて 2 以上、かつ 3 日間のうち 2 日のかゆみスコアが 3 以上</li> </ol> </li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不相当と考えられる疾患を合併している患者</li> <li>・ 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</li> <li>・ 悪性腫瘍の既往を有する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入れを可とした。</li> <li>・ 治療開始日の体重が 30.0kg 未満の患者</li> <li>・ HBV 又は HCV に感染している患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>ただし、下記の患者は治験の組入れを可とした。                 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ スクリーニング検査日に実施した 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、本登録までに 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</li> <li>・ スクリーニング検査日に実施した C 型肝炎検査において抗 HCV 抗体陽性と判定されたが、本登録までに 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</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>・ 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             <ul style="list-style-type: none"> <li>ただし、「インターフェロンγ遊離試験使用指針」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。</li> </ul> </li> <li>・ 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)</li> <li>・ AD の皮疹及びそう痒の評価に影響を及ぼすと治験責任 (分担) 医師が判断した疾患を合併している患者</li> <li>・ 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             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 以下の全身投与医薬品</li> </ol> </li> </ul>

主な除外基準	<p>a) ステロイド薬 b) 免疫抑制薬</p> <p>2) AD の皮疹に対する光線療法 3) 減感作療法、変調療法</p> <p>・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に医師の指導に基づく適切な方法でフォローアップ来院まで避妊を行う意思のない女性患者 ・その他、治験責任（分担）医師が治験対象として不適格と判断した患者</p>
試験方法	<p>ネモリズマブ 60mg を 4 週間隔で 48 週間皮下投与し、その後 12 週間フォローアップした。治療開始日から投与開始 8 週間までは、全例で医療従事者が投与し、投与開始 12 週後に医療従事者投与群（44 例）及び自己注射群（44 例）に分けられた。医療従事者による投与は、ネモリズマブ 1 本*（60mg）を患者の上腕部、腹部又は大腿部のうち病変のない皮膚に皮下投与した。自己注射は、医療機関で医師の指導の下、又は医療機関外で、患者がネモリズマブ 1 本*（60mg）を自身の腹部又は大腿部のうち病変のない皮膚に皮下投与した。</p> <p>*：DCS</p>
評価項目	<p>・有効性：そう痒 VAS、かゆみスコア、そう痒 NRS、EASI、sIGA、ISI、Hospital anxiety and depression scale（HADS） ・安全性：有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図 ・免疫原性：ADA</p>
解析方法	<p>&lt;有効性&gt; FAS を対象とした ・連続データ（そう痒 VAS、かゆみスコア、EASI）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、その他の連続データ（そう痒 NRS、ISI、HADS）は生値の要約統計量、カテゴリカルデータ [sIGA、HADS（HADS-A、HADS-D）のカテゴリ] は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。また、そう痒 VAS 及び EASI の生値、変化量及び変化率は、平均値及び SD を用いて経時推移図を作成した。 ・そう痒 VAS 及び EASI は 50%、75%、90%改善、かゆみスコアはスコア 1 以下、そう痒 NRS は 4 以上改善、sIGA はスコア 2 段階改善かつ 1 以下、ISI は合計スコア 7 以下の基準まで改善した患者の例数及び割合を投与群及び時点ごとに求めた。</p> <p>&lt;安全性&gt; SAF を対象とした 有害事象は MedDRA/J Ver. 20.1 を用いて読み替えた。すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現件数を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。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、治験薬の投与中止に至った有害事象（休薬・減量を含む）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次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）、b) 喘息、c) AD の悪化、d) 皮膚感染症、e) 皮膚以外の感染症、f) CPK 上昇（基準値上限の 2.5 倍以上）、g) 治験薬からの感染病原体感染の疑い臨床検査値は、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。 *注射関連の反応は、治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象と定義した。</p> <p>&lt;免疫原性&gt; 薬物動態解析対象集団を対象に、血清中抗ネモリズマブ抗体試験の結果を投与群及び時点ごとに集計した。</p>

<対象集団>

88 例（医療従事者投与群：44 例、自己注射群：44 例）が登録され、78 例（医療従事者投与群：41 例、自己注射群：37 例）が治験を完了した。FAS、SAF 及び薬物動態解析対象集団は、88 例（医療従事者投与群：44 例、自己注射群：44 例）であった。患者の人口統計学的特性及び治療開始日の AD の重症度に、群間で偏りはみられなかった。また、初回の投与部位（上腕部、腹部、大腿部）別でも、患者の人口統計学的特性に偏りはみられなかった。

## <判定基準>

### (1) そう痒 VAS

かゆみの評価法である。10cm の線を示し、左端を「かゆみなし：0」、右端を「最もひどいかゆみ：100」として、患者が過去 24 時間のかゆみの程度に応じて線上に印を付け、左端から印を付けた部位までの距離 (mm) をかゆみの大きさとして評価した。

### (2) かゆみスコア

かゆみの評価法である。患者が過去 24 時間のかゆみの程度を、0 (なし) ~4 (高度) の 5 段階で評価した。かゆみスコアは、そう痒 VAS と同様、患者が時系列で評価することで、患者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。

### (3) そう痒 NRS

かゆみの評価法である。患者が過去 24 時間の平均的なかゆみを、0 (全くなし) ~10 (想像できる範囲で最もひどいかゆみ) の 11 段階で評価した。そう痒 NRS は、そう痒 VAS と同様、患者が時系列で評価することで、患者ごとにそう痒の変遷を定量化できる。

### (4) EASI

皮疹重症度の評価法である。体を「頭頸部、体幹、上肢、下肢」の大きく 4 つの部位に分け、それぞれの部位に認められる皮疹の面積 (0~6、7 ポイント) と各部位における徴候 (紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化) の重症度 (0~3、0.5 刻み、7 ポイント) を基に評価した (最大 72 点)。

### (5) sIGA

皮疹の評価法である。AD の紅斑、浸潤/丘疹及び滲出/痂皮の状態から、AD の全病変の重症度を 6 段階 (「0: 症状なし」「1: ほぼ症状なし」「2: 軽症」「3: 中等症」「4: 重症」「5: 最重症」) で評価した。

### (6) ISI

睡眠障害の評価法である。過去 2 週間の不眠の重症度を測定する自記式質問票であり、5 の質問で構成されている。各質問への回答に基づき、合計点数 (0~28 点) を算出した。合計点数が高いほど不眠が重症であることを示している。ISI 合計スコアが 7 以下となれば、重大な不眠症はないと考えられる。

### (7) HADS

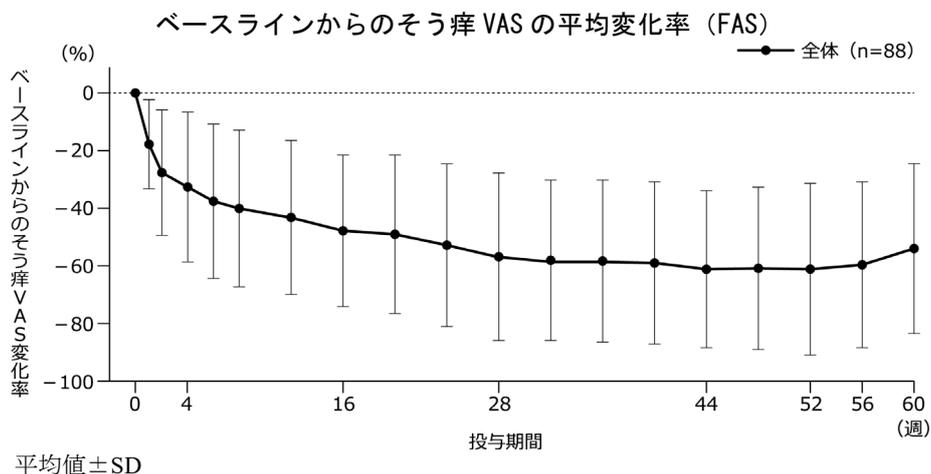
QOL 評価法である。不安 (HADS-A) 及び抑うつ (HADS-D) を検出するために用いた。HADS は、14 の質問で構成されている。患者は各質問に対して、過去 1 週間の気持ちを踏まえ、回答した。

## <有効性>

### そう痒

#### ・そう痒 VAS 変化率

そう痒 VAS は投与開始 4 週後までに速やかに低下し、全体のベースラインからのそう痒 VAS の平均変化率の平均値 (SD) は -32.2% (25.8) となった。その後、投与開始 44 週後まで経時的に低下し [16 週後: -47.5% (26.5)、28 週後: -56.4% (29.1)、44 週後: -60.6% (27.5)]、投与開始 44 週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した [52 週後: -60.6% (29.8)、56 週後: -59.0% (29.0)、60 週後: -53.7% (29.5)]。また、医療従事者投与群及び自己注射群は、いずれも同様のそう痒 VAS 変化率の推移を示した。



ベースラインからのそう痒 VAS の平均変化率 (%)

	医療従事者投与群	自己注射群
16 週後	-46.97 (23.33)	-47.99 (29.54)
52 週後	-59.42 (28.44)	-61.94 (31.63)
60 週後 (投与終了 8 週後)	-54.24 (29.63)	-53.01 (29.69)

平均値 (SD)

・そう痒 VAS50%/75%/90%改善率

全体でそう痒 VAS が 50%以上改善した患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後までほぼ経時的に増加し、フォローアップ期間も投与開始 52 週後とほぼ同程度で推移した。同様に、そう痒 VAS が 75%以上改善した患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後までほぼ経時的に増加し、フォローアップ期間も投与開始 52 週後とほぼ同程度で推移した。一方、そう痒 VAS が 90%以上改善した患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後まで経時的に増加した後、投与開始 52 週後以降は経時的に減少した。また、そう痒 VAS が 50%、75%及び 90%以上改善した患者の割合は、両投与群で同程度であった。

・かゆみスコア

かゆみスコアは投与開始 4 週後までに速やかに低下し、投与開始 52 週後までほぼ経時的に低下し、投与開始 52 週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した。また、医療従事者投与群及び自己注射群は、いずれも同様のかゆみスコア変化量の推移を示した。全体でかゆみスコアが 1 以下になった患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後までほぼ経時的に増加し、フォローアップ期間も投与開始 52 週後とほぼ同程度で推移した。また、かゆみスコアが 1 以下になった患者の割合は、両投与群で同程度であった。

・そう痒 NRS

そう痒 NRS は投与開始 4 週後までに速やかに低下し、その後、投与開始 52 週後まで経時的に低下し、投与開始 52 週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した。医療従事者投与群及び自己注射群は、いずれも同様のそう痒 NRS の推移を示した。全体でそう痒 NRS が 4 以上改善した患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後まで経時的に増加し、フォローアップ期間も投与開始 52 週後とほぼ同程度で推移した。また、そう痒 NRS が 4 以上改善した患者の割合は、両投与群で同程度であった。

そう痒 VAS50%/75%/90%改善率、かゆみスコア及びそう痒 NRS の経時推移

	4 週後	16 週後	28 週後	44 週後	52 週後	56 週後	60 週後
そう痒 VAS 50%改善率* (%)	25.0 (11/44 例)	40.9 (18/44 例)	50.0 (22/44 例)	59.1 (26/44 例)	54.5 (24/44 例)	56.8 (25/44 例)	52.3 (23/44 例)
	27.3 (12/44 例)	50.0 (22/44 例)	56.8 (25/44 例)	56.8 (25/44 例)	56.8 (25/44 例)	52.3 (23/44 例)	47.7 (21/44 例)
そう痒 VAS 75%改善率* (%)	4.5 (2/44 例)	13.6 (6/44 例)	27.3 (12/44 例)	31.8 (14/44 例)	31.8 (14/44 例)	27.3 (12/44 例)	27.3 (12/44 例)
	6.8 (3/44 例)	15.9 (7/44 例)	36.4 (16/44 例)	29.5 (13/44 例)	36.4 (16/44 例)	29.5 (13/44 例)	25.0 (11/44 例)
そう痒 VAS 90%改善率* (%)	0	0	11.4 (5/44 例)	20.5 (9/44 例)	20.5 (9/44 例)	15.9 (7/44 例)	11.4 (5/44 例)
	0	9.1 (4/44 例)	13.6 (6/44 例)	15.9 (7/44 例)	20.5 (9/44 例)	20.5 (9/44 例)	6.8 (3/44 例)
かゆみスコア 変化量 <sup>注)</sup>	-0.99 (0.75)	-1.37 (0.79)	-1.63 (0.90)	-1.67 (0.94)	-1.69 (0.98)	-1.62 (0.93)	-1.35 (0.88)
かゆみスコア ≤1 改善達成率 (%)	6.8 (6/88 例)	20.5 (18/88 例)	38.6 (34/88 例)	35.2 (31/88 例)	36.4 (32/88 例)	33.0 (29/88 例)	27.3 (24/88 例)
そう痒 NRS <sup>注)</sup>	5.20 (1.92)	4.09 (2.09)	3.45 (2.20)	3.13 (2.06)	3.11 (2.28)	3.26 (2.24)	3.74 (2.30)
そう痒 NRS 4 以上改善率 (%)	25.0 (22/88 例)	44.3 (39/88 例)	51.1 (45/88 例)	54.5 (48/88 例)	55.7 (49/88 例)	54.5 (48/88 例)	47.7 (42/88 例)

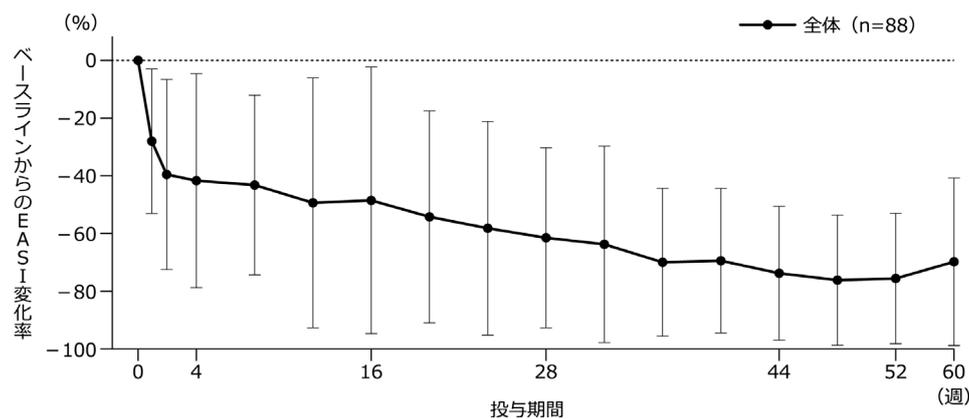
\*上段：医療従事者投与群、下段：自己投与群  
注) 平均値 (SD)

## 皮膚症状

### ・EASI 変化率

EASI は投与開始 4 週後までに速やかに低下し、全体のベースラインからの EASI 変化率の平均値 (SD) は -41.8% (37.6) となった。その後、投与開始 48 週後まで経時的に低下し [16 週後： -48.7% (46.2)、28 週後： -61.8% (31.5)、48 週後： -76.1% (22.9)]、投与開始 48 週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した [52 週後： -75.6% (23.0)、60 週後： -69.7% (29.5)]。また、医療従事者投与群及び自己注射群は、いずれも同様の EASI 変化率の推移を示した。

ベースラインからの EASI 変化率 (FAS)



平均値 ± SD

ベースラインからの EASI 変化率 (%)

	医療従事者投与群	自己注射群
16 週後	-55.23 (35.25)	-42.34 (54.54)
52 週後	-5.42 (18.08)	-75.68 (27.64)
60 週後 (投与終了 8 週後)	-72.76 (23.12)	-66.28 (35.21)

平均値 (SD)

### ・EASI50%/75%/90%改善率

全体で EASI が 50%以上改善した患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後まで経時的に増加した後、投与開始 52 週後以降は減少した。一方、EASI が 75%以上改善した患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後までほぼ経時的に増加し、フォローアップ期間も投与開始 52 週後と同程度で推移した。同様に、EASI が 90%以上改善した患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後までほぼ経時的に増加し、フォローアップ期間も投与開始 52 週後とほぼ同程度で推移した。また、EASI が 50%、75%及び 90%以上改善した患者の割合は、両投与群で同程度であった。

### ・sIGA

sIGA の重症度 (6 カテゴリ) のうち、全体でベースライン時に最もよくみられた重症度は重症 (42 例、47.7%) であった。投与開始 1 週後以降に最もよくみられた重症度は、投与開始 32 週後までは中等度 [1 週後： 46.6% (41/88 例)、4 週後： 43.2% (38/88 例)、16 週後： 36.8% (32/87 例)、28 週後： 42.7% (35/82 例)、32 週後： 36.6% (30/82 例)]、投与開始 36 週後以降 52 週後までは軽度であった [36 週後： 35.0% (28/80 例)、44 週後： 36.7% (29/79 例)、52 週後： 43.6% (34/78 例)]。また、sIGA の重症度の各カテゴリにおける患者の割合は、両投与群で同程度であった。

ベースラインの sIGA スコアの平均は全体で 3.72 であり、その後、投与開始 52 週後まで経時的に低下し、投与開始 52 週後以降フォローアップ期間まで低下傾向を維持した。また、医療従事者投与群及び自己注射群は、いずれも同様の sIGA スコアの推移を示した。

全体で sIGA スコアが 2 段階改善かつ 1 以下になった患者の割合は、投与開始 4 週後以降 52 週後までほぼ経時的に増加し、フォローアップ期間も投与開始 52 週後と同程度で推移した。また、sIGA スコアが 2 段階改善かつ 1 以下になった患者の割合は、両投与群で同程度であった。

EASI50%/75%/90%改善率及び sIGA の経時推移

	4 週後	16 週後	28 週後	44 週後	52 週後	60 週後
EASI 50%改善率* (%)	40.9 (18/44 例)	65.9 (29/44 例)	61.4 (27/44 例)	79.5 (35/44 例)	86.4 (38/44 例)	72.7 (32/44 例)
	45.5 (20/44 例)	47.7 (21/44 例)	63.6 (28/44 例)	72.7 (32/44 例)	75.0 (33/44 例)	68.2 (30/44 例)
EASI 75%改善率* (%)	22.7 (10/44 例)	34.1 (15/44 例)	36.4 (16/44 例)	56.8 (25/44 例)	50.0 (22/44 例)	54.5 (24/44 例)
	15.9 (7/44 例)	31.8 (14/44 例)	45.5 (20/44 例)	52.3 (23/44 例)	54.5 (24/44 例)	50.0 (22/44 例)
EASI 90%改善率* (%)	9.1 (4/44 例)	11.4 (5/44 例)	13.6 (6/44 例)	29.5 (13/44 例)	25.0 (11/44 例)	34.1 (15/44 例)
	4.5 (2/44 例)	13.6 (6/44 例)	18.2 (8/44 例)	27.3 (12/44 例)	29.5 (13/44 例)	15.9 (7/44 例)
sIGA スコア	3.07	2.74	2.59	2.35	2.32	2.33
sIGA ≤ 1 かつ 2 段階改善 達成率 (%)	1.1 (1/88 例)	8.0 (7/88 例)	13.6 (12/88 例)	15.9 (14/88 例)	12.5 (11/88 例)	12.5 (11/88 例)

\*上段：医療従事者投与群、下段：自己投与群

## QOL

### ・ ISI

全体で ISI の合計スコアが 7 以下になった患者の割合は、投与開始 4 週後には 41.3%となり、その後、投与開始 52 週後までほぼ経時的に増加した（16 週後：49.2%、28 週後：52.4%、40 週後：47.6%、52 週後：46.0%）。また、ISI の合計スコアが 7 以下になった患者の割合は、両投与群で同程度であった。

### ・ HADS

HADS は、不安 (HADS-A) 及び抑うつ (HADS-D) を検出するために用いた。ベースラインの HADS スコアの平均値 (SD) は、全体で HADS-A 及び HADS-D がそれぞれ 4.6 (4.1) 及び 3.3 (3.5) であった。投与開始 8 週後、16 週後、28 週後、40 週後及び 52 週後の HADS スコアの平均値 (SD) は、HADS-A がそれぞれ 3.7 (3.6)、4.4 (4.1)、3.7 (4.2)、3.6 (4.0) 及び 3.7 (3.9)、HADS-D がそれぞれ 3.2 (3.4)、3.5 (3.7)、3.3 (4.0)、3.7 (4.0) 及び 3.4 (3.8) であり、ベースラインから投与開始 52 週後までの間、HADS-A 及び HADS-D の各スコアはほぼ一定していた。また、HADS スコアの推移は、両投与群で同様であった。

### <安全性>

本試験で認められたネモリズマブと因果関係が否定できない有害事象は 56.8% (50/88 例) であった。死亡に至った有害事象はみられなかった。主なネモリズマブと因果関係が否定できない有害事象はアトピー性皮膚炎 23.9% (21/88 例)、蜂巣炎 5.7% (5/88 例)、膿痂疹、頭痛、中毒性皮膚疹各 4.5% (4/88 例)、カポジ水痘様発疹、咳嗽各 3.4% (3/88 例) であった。ネモリズマブと因果関係が否定できない重篤な有害事象は、5.7% (5/88 例) (医療従事者投与群 2 例、自己注射群 3 例) 報告された。その内訳は視神経炎、膿痂疹、蜂巣炎、ウイルス感染及び節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型) であった。また、自己注射したときの有害事象の発現状況は、医療従事者が投与したときと類似していた。

臨床検査値について、乳酸脱水素酵素の推移は、経時的に減少する傾向がみられた。また、TARC 値は、ネモリズマブ投与後にベースラインと比較し投与開始 4~8 週の間は一過性の上昇傾向を示したものの、投与開始 12 週後以降は経時的に漸減した。その他の項目では、ネモリズマブ投与後に明確な変動はみられなかった。バイタルサイン及び心電図の評価では、ネモリズマブの投与による臨床問題となる変動はみられなかった。

### <免疫原性>

ADA 陽性と判定された患者は、88 例中 11 例 (12.5%) であった。

中和抗体が陽性と判定された患者はいなかった。

ネモリズマブ投与後に陽性と判定された患者では、ADA 陽性に伴ったそう痒 VAS 及び血清中ネモリズマブ濃度の変動は認められなかった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容  
医薬品リスク管理計画書に基づき実施する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

<参考>

ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体：デュピルマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ネモリズマブは、ヒト化抗ヒト IL-31RA モノクローナル抗体である。

IL-31 は、主に Th2 細胞から産生されるサイトカインであり、その受容体である IL-31RA に結合すると、OSMR とヘテロダイマーを形成し、下流の JAK/STAT シグナル伝達系を活性化し、細胞内に刺激を伝達する<sup>1)</sup>。AD において、IL-31 は知覚神経の細胞体を含む後根神経節や皮膚に分布する神経終末に発現している IL-31 受容体に結合し、そう痒のシグナルを中枢に伝達する<sup>1)</sup>。また、IL-31 は後根神経節細胞の神経線維の伸長を選択的に促進することで皮膚の感覚過敏の一因となっている可能性も示唆されている<sup>2)</sup>。更には、IL-31 は各種細胞からサイトカイン、ケモカインの産生を誘導すること<sup>3-6)</sup> や角化細胞の分化を妨げ<sup>7)</sup>、フィラグリンの産生を低下させる<sup>7-9)</sup> との報告があり、AD 病態での炎症惹起及び皮膚バリア機能の破綻にも関与していると考えられている。

ネモリズマブは IL-31 と競合的に IL-31RA に結合することにより、IL-31 の受容体への結合及びそれに続く細胞内へのシグナル伝達を阻害し、そう痒を抑制する<sup>16)</sup>。

ネモリズマブの作用機序<sup>2), 17-20)</sup>



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) IL-31 結合阻害作用<sup>16)</sup>

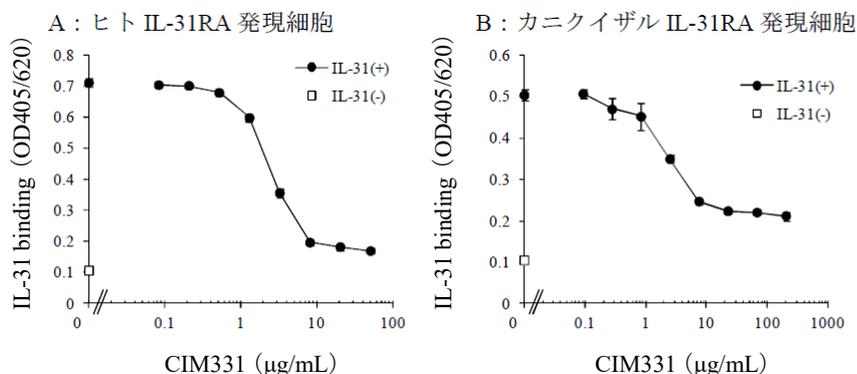
###### ① ヒト及びサル可溶性 IL-31RA への結合活性 (*in vitro*)

ヒト及びカニクイザルの可溶性 IL-31RA に対するネモリズマブの解離定数 ( $K_D$ ) を表面プラズモン共鳴法により測定した。ネモリズマブはヒト及びカニクイザルの可溶性 IL-31RA に高い親和性をもって結合し、ヒト及びカニクイザル可溶性 IL-31RA に対する  $K_D$  はそれぞれ 0.374nmol/L 及び 0.191nmol/L であった。

②ヒト及びサル IL-31RA 発現細胞への IL-31 の結合に対する阻害作用 (*in vitro*)

ネモリズマブ及びヒト IL-31 (100ng/mL) 又はカニクイザル IL-31 (500ng/mL) 存在下で、ヒト又はカニクイザル IL-31RA (細胞内領域欠失) を発現させた組換え細胞を 2 時間培養した後、IL-31RA 発現細胞への IL-31 の結合に対するネモリズマブの阻害作用を Cell ELISA 法により評価した。ネモリズマブは IL-31RA 発現細胞へのヒト IL-31 又はカニクイザル IL-31 の結合を濃度依存的に阻害した。

ヒト又はサル IL-31RA 発現細胞への IL-31 の結合に対する阻害作用 (*in vitro*)

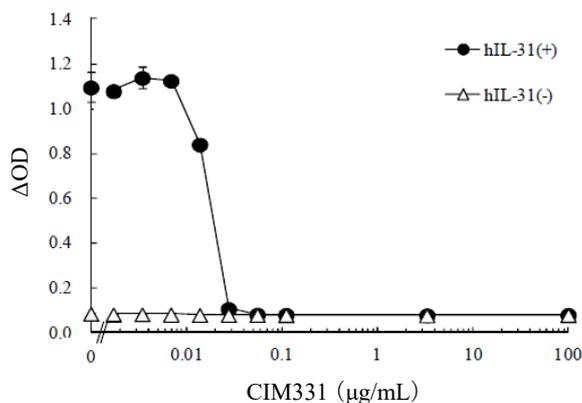


平均値 ± SD (n=3)  
CIM331: ネモリズマブ

③ヒト IL-31RA 及び OSMR 発現細胞のヒト IL-31 依存的増殖に対する阻害作用 (*in vitro*)

ネモリズマブ及びヒト IL-31 (0.3ng/mL) 存在下で、ヒト IL-31RA 及びヒト OSMR を遺伝子導入した組換え細胞 (BaF/2C6/16) を 2 日間培養し、IL-31 依存的な細胞増殖に対するネモリズマブの阻害作用を評価した。ネモリズマブはヒト IL-31 刺激による BaF/2C6/16 の細胞増殖を濃度依存的に阻害した。一方、ヒト IL-31 非存在下における BaF/2C6/16 の細胞増殖に対して、ネモリズマブは影響を及ぼさなかった。

ヒト IL-31RA 及び OSMR 発現細胞のヒト IL-31 依存的増殖に対する阻害作用 (*in vitro*)

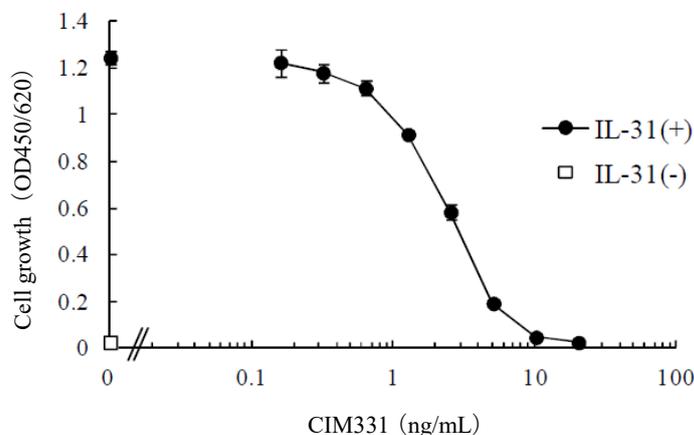


平均値 ± SD (n=3)  
ΔOD: 細胞増殖  
CIM331: ネモリズマブ

④サル IL-31RA 及び OSMR 発現細胞のサル IL-31 依存的増殖に対する阻害作用(*in vitro*)

ネモリズマブ及びバニクイザル IL-31 (1ng/mL) 存在下で、カニクイザル IL-31RA 及びカニクイザル OSMR を遺伝子導入した組換え細胞 (BaF/cyNR10cyOSMR-401) を 2 日間培養し、IL-31 依存的な細胞増殖に対するネモリズマブの阻害作用を評価した。ネモリズマブはカニクイザル IL-31 刺激による BaF/cyNR10cyOSMR-401 の細胞増殖を濃度依存的に阻害した。

サル IL-31RA 及び OSMR 発現細胞のサル IL-31 依存的増殖に対する阻害作用(*in vitro*)

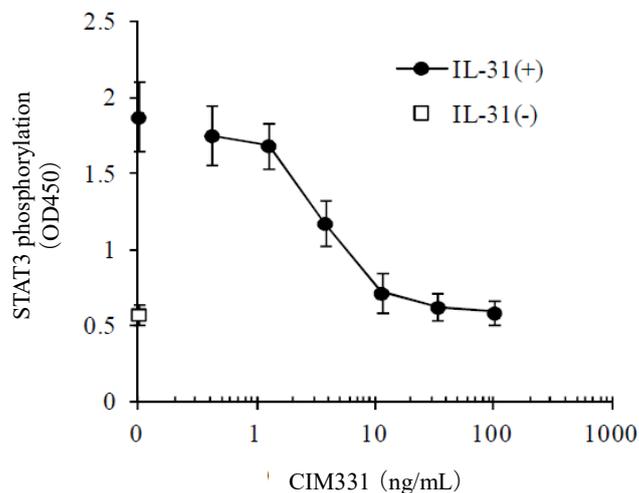


平均値 ± SD (n=3)  
CIM331 : ネモリズマブ

⑤ヒト肺胞上皮腺癌細胞株 (A549 細胞) の IL-31 シグナリングに対する阻害作用(*in vitro*)

IL-31 により STAT3 のリン酸化が起こることが報告されている A549 細胞をネモリズマブ存在下で 2 時間培養した後、ヒト IL-31 (終濃度 : 30ng/mL) を添加し、更に 20 分間培養した。培養終了後に細胞ライセートを調製し、リン酸化した STAT3 量を ELISA 法で測定した。ネモリズマブはヒト IL-31 刺激により誘導される A549 細胞における STAT3 のリン酸化を濃度依存的に阻害した。

ヒト肺胞上皮腺癌細胞株 (A549 細胞) の IL-31 シグナリングに対する阻害作用(*in vitro*)



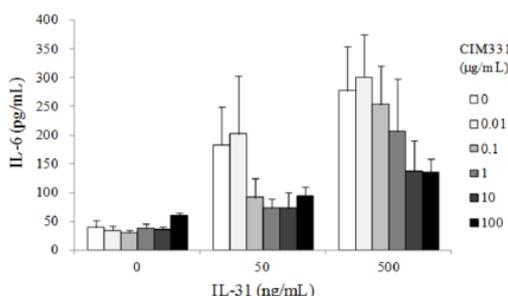
平均値 ± SD (n=3)  
CIM331 : ネモリズマブ

⑥ヒト表皮角化細胞株（HaCaT 細胞）の IL-31 依存的反応に対する抑制作用（*in vitro*）

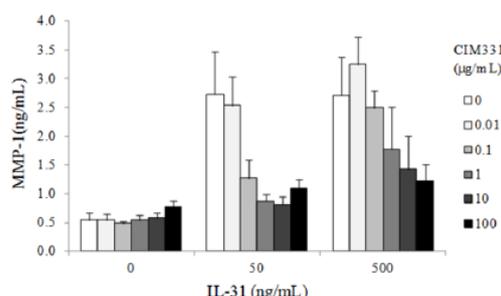
ネモリズマブ、IFN- $\gamma$ （30 又は 100ng/mL）及びヒト IL-31（0、50 及び 500ng/mL）存在下で、HaCaT 細胞を 3 日間培養した後、IL-6、マトリックスメタロプロテアーゼ（以下、MMP）-1 及び MMP-3 産生及びアポトーシスに対するネモリズマブの作用を評価した。培養上清中の IL-6、MMP-1、MMP-3 量は ELISA 法を用いて、アポトーシスは細胞の caspase 3/7 活性を指標として測定した。ネモリズマブは IL-31 刺激により誘導される IL-6、MMP-1、MMP-3 産生及びアポトーシスを濃度依存的に抑制した。

ヒト表皮角化細胞株（HaCaT 細胞）の IL-31 依存的反応に対する抑制作用（*in vitro*）

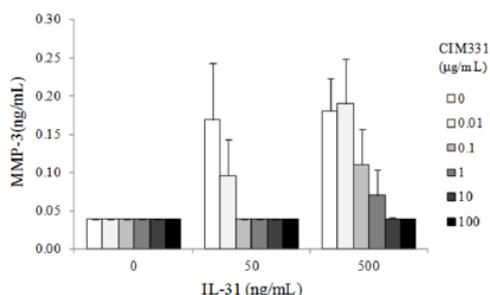
A : IL-6



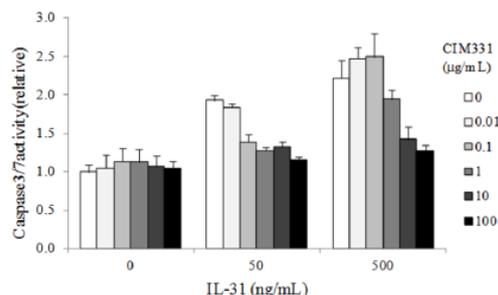
B : MMP-1



C : MMP-3



D : Caspase 3/7



平均値  $\pm$  SD (n=3)

CIM331 : ネモリズマブ

2) そう痒抑制作用<sup>16)</sup>

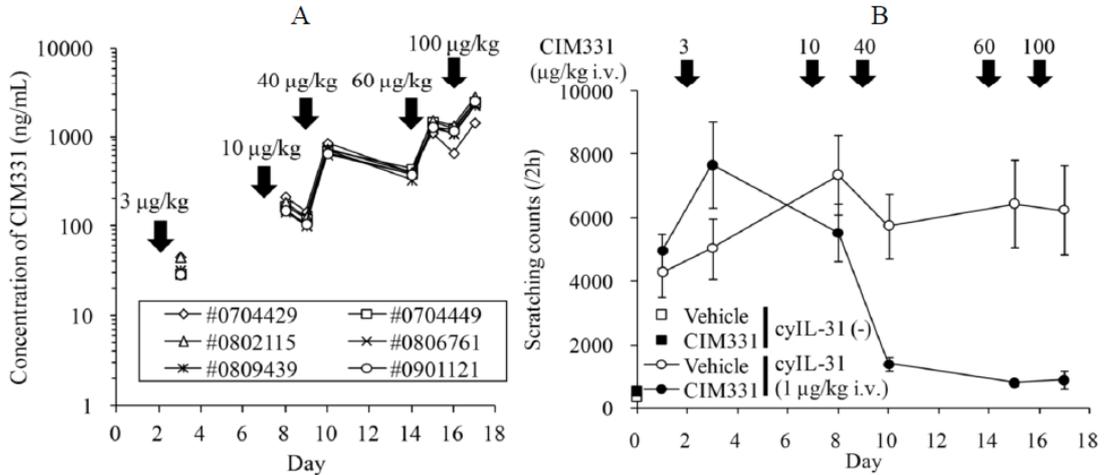
①サル IL-31 誘導そう痒モデルにおける作用（静脈内投与）（*in vivo*）

同一個体のカニクイザルに 3、10、40、60 及び 100 $\mu$ g/kg のネモリズマブを段階的に静脈内投与した。各用量でのネモリズマブ投与前及び投与翌日にネモリズマブ濃度を測定するために採血した。1 $\mu$ g/kg のカニクイザル IL-31 を静脈内投与し、IL-31 誘発によるひっかき行動回数を計測した。IL-31 の静脈内投与によりひっかき行動回数の著しい増加が認められた。ネモリズマブの静脈内投与用量を段階的に増加することにより、ネモリズマブ投与翌日の平均血漿中ネモリズマブ濃度は投与用量に依存して増加した。ネモリズマブはこの IL-31 誘発そう痒行動に対して、40 $\mu$ g/kg（投与翌日の平均血漿中濃度は 710ng/mL）以上の投与量で明らかな抑制作用を示した。

サル IL-31 誘導そう痒モデルにおける作用（静脈内投与）の試験プロトコール概要

Day	0	1	2	3	7	8	9	10	14	15	16	17
ネモリズマブ投与( $\mu$ g/kg)	0		3		10		40		60		100	
カニクイザル IL-31(1 $\mu$ g/kg)		○		○		○		○		○		○
ビデオ撮影	○	○		○		○		○		○		○
採血(1mL)			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

サル IL-31 誘導そう痒モデルにおける作用（静脈内投与）  
ネモリズマブの血漿中濃度とひっかき行動回数の推移（*in vivo*）



A : サルそう痒モデルにおけるネモリズマブ（CIM331）の血漿中濃度推移

図中凡例に示されている番号は個体番号を示す。

B : サルそう痒モデルにおけるひっかき行動回数の推移

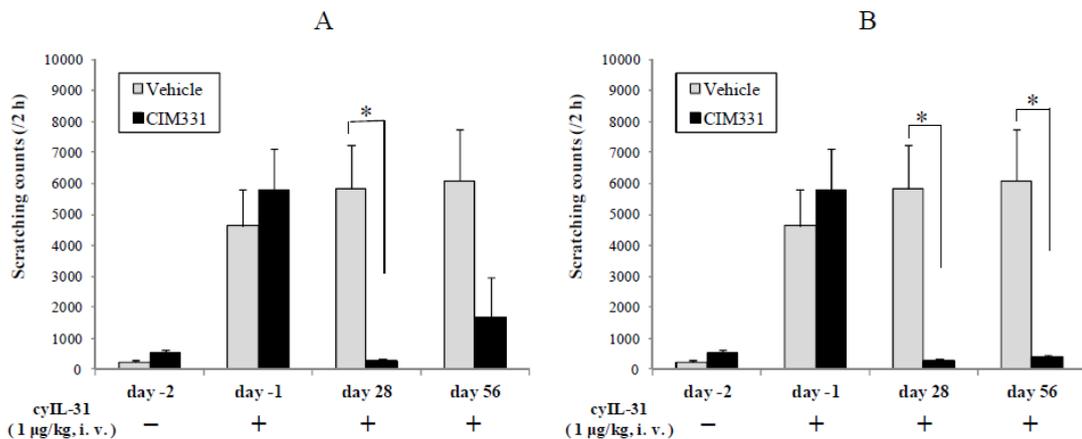
CIM331 : ネモリズマブ cyIL-31 : カニクイザル IL-31

平均値 ± SE (n=6)

②サル IL-31 誘導そう痒モデルにおける作用（皮下投与）（*in vivo*）

ネモリズマブ投与 2 日前（day -2）及び 1 日前（day -1）に、それぞれカニクイザル IL-31 非投与時及び投与時のひっかき行動回数を測定した。カニクイザルに 1mg/kg のネモリズマブを皮下投与し（day 0）、血漿中ネモリズマブ濃度（day 2、4、28 及び 56）及び血漿中抗ネモリズマブ抗体価（day 28 及び day 56）を測定した。Day 28 及び 56 に 1µg/kg のカニクイザル IL-31 を静脈内投与し、IL-31 誘発によるひっかき行動回数を計測した。血漿中ネモリズマブ濃度（平均値±標準誤差）は、day 2、day 4、day 28 及び day 56 でそれぞれ 11700±500、10800±300、3960±710、1240±450ng/mL であった。血漿中抗ネモリズマブ抗体価は、day 28 では全例陰性であったが、day 56 において 6 例中 1 例で陽性となり、本陽性個体の day 56 での血漿中ネモリズマブ濃度は定量下限未満だった。ネモリズマブは day 28 において IL-31 誘発ひっかき行動を有意に抑制した（ $P<0.05$ ,  $t$  検定）。Day 56 においては、ADA 陽性となった個体を含む全例解析では IL-31 誘発そう痒行動に対する有意な抑制作用は認められなかったが、ADA 陽性個体を除いた副次解析では、day 56 においても IL-31 誘発そう痒行動を有意に抑制した。

サル IL-31 誘導そう痒モデルにおける作用（皮下投与）（*in vivo*）



A : 主要解析（全例を用いて解析）

B : 副次解析（day 56 に抗ネモリズマブ（CIM331）抗体価が陽性で、血漿中ネモリズマブ（CIM331）濃度が定量下限未満になった個体を除いて解析）

平均値 ± SD (n=6) (副次解析のネモリズマブ（CIM331）投与群 day 56 のみ n=5)。

CIM331 : ネモリズマブ cyIL-31 : カニクイザル IL-31

\* :  $P<0.05$ 、対 vehicle 群 ( $t$  test)

(3)作用発現時間・持続時間  
該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

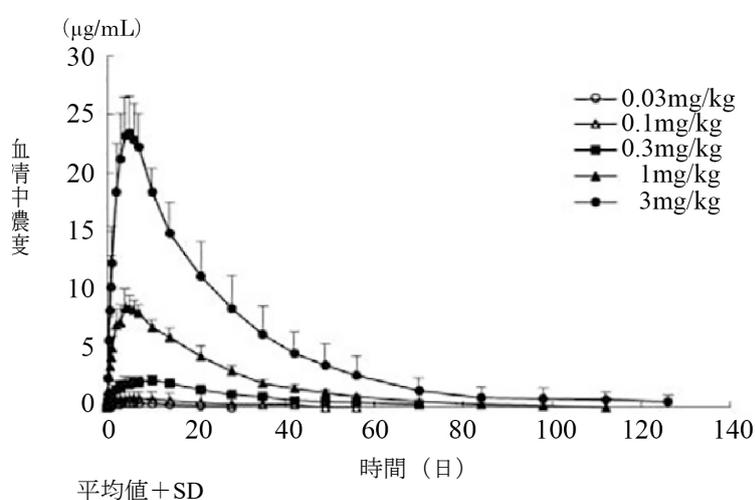
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

①日本人健康成人を対象とした単回投与試験（CIM001JP 試験）

日本人健康成人男性を対象にネモリズマブを0.003～3mg/kg（各群6例）単回皮下投与したとき<sup>注)</sup>の血清中ネモリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。0.003及び0.01mg/kg群はすべて定量下限値未満(<0.1µg/mL)であった。0.03、0.1、0.3、1及び3mg/kgを単回皮下投与したときの血清中ネモリズマブ濃度は、投与4.00～10.0日後に最高値に達し、その後は緩やかに低下した。t<sub>1/2</sub>は12.7～16.4日であった。また、C<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>及びAUC<sub>inf</sub>は投与量依存的に上昇した<sup>2)</sup>。

単回投与時の血清中濃度推移



薬物動態パラメータ（日本人健康成人男性）

	0.03mg/kg	0.1mg/kg	0.3mg/kg	1mg/kg	3mg/kg
AUC <sub>inf</sub> (day・µg/mL)	7.01 (1.20) *	19.7 (5.16)	75.7 (12.0) *	226 (24.5)	634 (199)
AUC <sub>last</sub> (day・µg/mL)	4.40 (0.881)	16.8 (4.85)	70.8 (11.8) *	222 (23.9)	624 (186)
CL/F (mL/day)	274 (35.1) *	331 (122)	264 (37.3) *	269 (47.7)	319 (75.9)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	0.315 (0.0352)	0.782 (0.143)	2.33 (0.486) *	8.82 (1.23)	23.9 (3.40)
MRT (day)	20.7 (4.40) *	22.8 (4.47)	26.9 (2.72) *	23.5 (1.74)	25.5 (6.52)
t <sub>1/2</sub> (day)	12.7 (3.38) *	14.5 (4.22)	15.1 (1.71) *	15.2 (1.81)	16.4 (3.92)
t <sub>max</sub> (day)	6.50 (4.00-11.0)	7.00 (6.00-10.0)	10.0 (4.00-10.0) *	4.00 (4.00-7.00)	5.00 (4.00-6.00)
V <sub>z</sub> /F (mL)	4960 (1150) *	6510 (1620)	5690 (697) *	5840 (842)	7250 (1200)

n=6 (\* : n=5)

平均値 (SD)、ただし t<sub>max</sub> は中央値 (範囲)

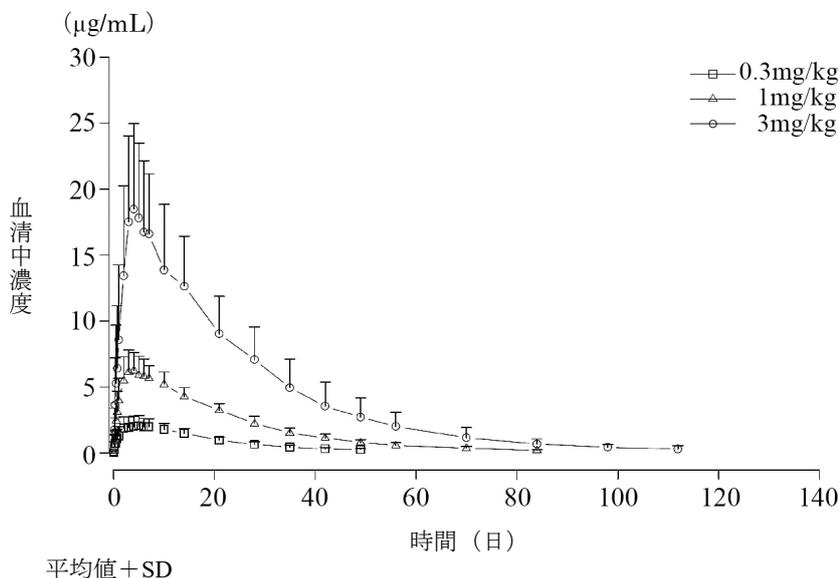
MRT : 平均滞留時間

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回60mgを4週間の間隔で皮下投与する。」である。

②日本人成人 AD 患者を対象とした単回投与試験 (CIM001JP 試験)

日本人成人 AD 患者を対象としてネモリズマブを 0.3、1 及び 3mg/kg (各群 9 例) 単回皮下投与したとき<sup>注)</sup>の血清中ネモリズマブ濃度は、投与 3.99~5.00 日後に最高値に達し、その後は緩やかに低下した。t<sub>1/2</sub> は 12.6~14.6 日であった。また、C<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は投与量依存的に上昇した<sup>21)</sup>。

投与量ごとの平均血清中ネモリズマブ濃度の推移 (日本人成人 AD 患者)



薬物動態パラメータ (日本人成人 AD 患者)

	0.3mg/kg	1mg/kg	3mg/kg
AUC <sub>inf</sub> (day · µg/mL)	49.2 (14.3)	161 (25.1)	489 (196)
AUC <sub>last</sub> (day · µg/mL)	45.7 (13.6)	158 (25.2)	484 (192)
CL/F (mL/day)	408 (141)	368 (56.8)	459 (207)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.20 (0.689)	6.50 (1.57)	19.4 (5.85)
MRT (day)	19.9 (4.07)	22.1 (3.70)	23.7 (4.07)
t <sub>1/2</sub> (day)	12.6 (4.01)	13.2 (3.44)	14.6 (6.18)
t <sub>max</sub> (day)	5.00 (2.00-14.0)	4.24 (2.00-7.23)	3.99 (3.01-7.03)
Vz/F (mL)	7320 (3150)	6990 (2160)	8510 (2050)

n=9

平均値 (SD)、ただし t<sub>max</sub> は中央値 (範囲)

MRT: 平均滞留時間

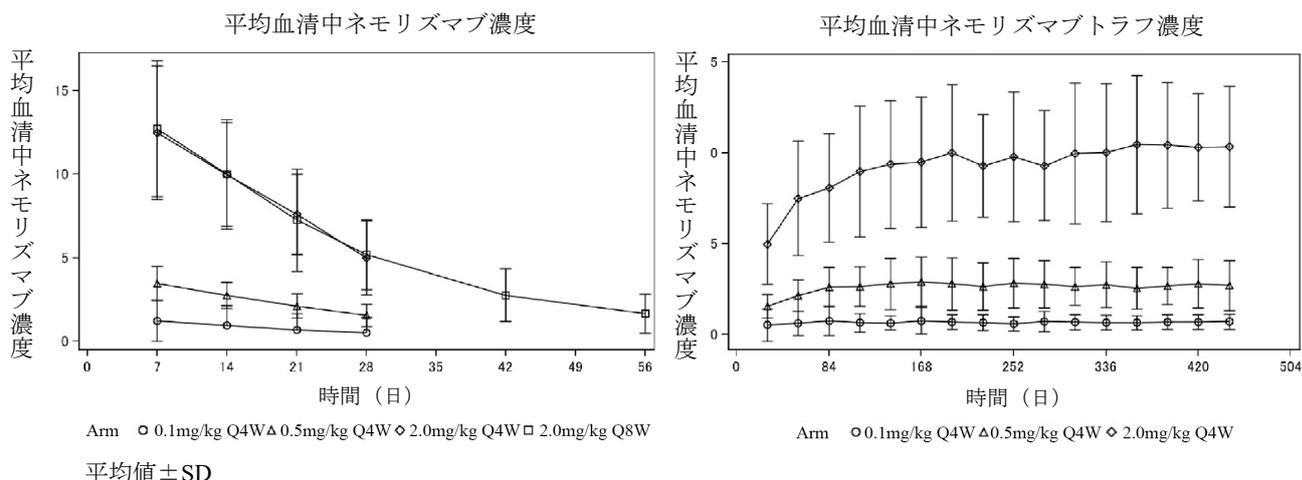
注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 60mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

2) 反復投与

①第Ⅱ相試験 (CIM003JG 試験)

局所療法によるコントロールが不十分又は局所療法に不耐性の中等症から重症の日本人を含む AD 患者 211 例にネモリズマブを 0.1、0.5 又は 2.0mg/kg の Q4W 又は 2.0mg/kg の Q8W<sup>注)</sup> で 60 週間反復皮下投与した。初回投与後の血清中のネモリズマブ濃度の平均値は投与約 7 日後に最高値に達し、その後は 28 日後まで緩やかに低下した。t<sub>1/2</sub> は約 16 日であった。C<sub>max</sub> の平均値 (SD) は 0.1mg/kg Q4W 群では 1.26 (1.19) µg/mL、0.5mg/kg Q4W 群では 3.45 (1.02) µg/mL、2.0mg/kg Q4W 群では 12.7 (3.64) µg/mL、2.0mg/kg Q8W 群では 12.7 (4.03) µg/mL であり、AUC<sub>0-28Day</sub> は、それぞれ 21.3 (14.6) µg·day/mL、64.9 (19.1) µg·day/mL、228.0 (65.1) µg·day/mL 及び 231.0 (76.0) µg·day/mL であった<sup>22)</sup>。4 週間隔の反復投与後の血清中トラフ濃度の平均値は、用量の増加に応じて増加しており、16 週間には定常状態に到達した。

初回投与後の平均血清中ネモリズマブ濃度の推移及び  
4週間隔投与時の平均血清中ネモリズマブトラフ濃度の推移



初回投与後の薬物動態パラメータ

ネモリズマブの 投与量及び投与方法 (用法・用量)	薬物動態パラメータ、平均 (SD)							
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-28Day</sub> (µg·day/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·day/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·day/mL)	t <sub>max</sub> (day)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL/F (L/day)	V <sub>d</sub> /F (L)
0.1mg/kg Q4W	1.26 (1.19) n=51	21.3 (14.6) n=39	21.4 (24.6) n=51	-	6.96 (5.94-20.9) n=51	-	-	-
0.5mg/kg Q4W	3.45 (1.02) n=54	64.9 (19.1) n=46	62.8 (20.1) n=54	-	6.95 (5.79-21.0) n=54	-	-	-
2.0mg/kg Q4W	12.7 (3.64) n=52	228 (65.1) n=43	214 (78.6) n=52	-	6.98 (4.96-29.0) n=52	-	-	-
2.0mg/kg Q8W	12.7 (4.03) n=51	231 (76.0) n=46	291 (129) n=51	363 (143) n=46	6.94 (5.73-13.9) n=51	15.7 (5.10) n=46	0.473 (0.269) n=46	9.86 (5.18) n=46

平均値 (SD)、ただし t<sub>max</sub> は中央値 (範囲)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ (遺伝子組換え) として1回60mgを4週間の間隔で皮下投与する。」である。

②国内第Ⅲ相試験 (M525101-01 試験)

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する日本人AD患者を対象に、ネモリズマブを60mgの4週間隔で143例に反復投与を行ったときのプラセボ対照期間 (Part A: 16週) 及び長期投与期間 (Part B: 52週) での薬物動態を評価した。初回投与後の血清中ネモリズマブ濃度の平均値は、投与7日後に最高値に達し、その後は4週後まで緩やかに低下した。初回投与後のC<sub>max</sub>の平均値 (SD) は5.74 (1.79) µg/mL、AUC<sub>0-28Day</sub>は102.30 (29.35) µg·day/mLであった。4週毎の血清中トラフ濃度の平均値 (SD) は、16週後には定常状態に到達しており、16週後で3.65 (1.77) µg/mL、32週後で3.77 (1.86) µg/mLであった<sup>22)</sup>。

初回投与後の薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (day)	AUC <sub>last</sub> (µg·day/mL)
5.74 (1.79)	7.0 (5-28)	103.57 (31.48)

平均値 (SD)、t<sub>max</sub> は中央値 (範囲)

### ③国内長期投与試験 (M525101-02 試験)

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する日本人 AD 患者 88 例にネモリズマブを 60mg の 4 週間隔で反復皮下投与したときの初回投与後の薬物動態パラメータは次のとおりであった<sup>22)</sup>。血清中ネモリズマブ濃度の平均値は、投与 7 日後に最高値に達し、その後は 4 週間まで緩やかに低下した。血清中トラフ濃度の平均値 (SD) は、4 週間後、16 週間後及び 28 週間後で、1.97 (0.85) µg/mL、3.16 (1.50) µg/mL 及び 3.53 (1.52) µg/mL であり、投与 16 週間には定常状態に到達した。

初回投与後の薬物動態パラメータ

$C_{max}$ (µg/mL)	$t_{max}$ (day)	$AUC_{last}$ (µg·day/mL)
5.12 (1.55)	7.0 (5-16)	87.56 (26.69)

平均値 (SD)、 $t_{max}$  は中央値 (範囲)

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

第 I 相試験にて、日本人 AD 患者にネモリズマブ 0.3、1 及び 3mg/kg を単回皮下投与したときの血清中ネモリズマブ濃度を用い、ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

日本人 AD 患者 (各群 9 例) にネモリズマブを 0.3、1 及び 3mg/kg 単回皮下投与したときの CL/F の平均値 (SD) は、408 (141) mL/day、368 (56.8) mL/day、459 (207) mL/day であった。

### (5) 分布容積

日本人 AD 患者 (各群 9 例) にネモリズマブを 0.3、1 及び 3mg/kg 単回皮下投与したときの Vd/F の平均値 (SD) は、7.32 (3.15) L、6.99 (2.16) L、8.51 (2.05) L であった。

### (6) その他

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 60mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。」である。

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析<sup>23)</sup>

### (1) 解析方法

一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデル

### (2) パラメータ変動要因

ネモリズマブの薬物動態に対する共変量となる可能性のある因子として、性別、年齢、体重、臨床検査値 (アルブミン、ビリルビン、総蛋白、IgE、クレアチン) 及び eGFR による検討を行った結果、CL/F に対するアルブミンの影響は大きく、CL/F が最大で 22.9%変動することが示唆された。一方、CL/F に対する性別と IgE の影響は小さく、20%以内の変動に留まると推定された。また、体重によって CL/F は 40.5%、Vd/F は 57.4%最大で変動することが示唆された。したがって、最終モデルには体

重の影響をアロメトリックスケーリング関数の形で CL/F 及び Vd/F に、アルブミンの影響を CL/F に組み込んだ<sup>13)</sup>。最終モデルによる母集団薬物動態パラメータは、吸収速度定数が 0.514/day、CL/F が 0.327L/day、Vd/F が 7.46L であった。

#### 4. 吸収

ネモリズマブ 60mg での皮下投与は、初回投与では投与 8 日後で最高血中濃度を示した後、4 週間まで徐々に消失し、4 週間隔での反復投与では 16 週以降には定常状態となった<sup>24)</sup>。

<参考>

雄性カニクイザルにネモリズマブを 0.04、0.2 及び 1.0mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、T<sub>max</sub> は投与量に関係なく 3.33~4.33 日であり、皮下からの吸収は緩やかであった。生物学的利用率 (F) は 71.9%~74.6%と良好であった<sup>25)</sup>。

#### 5. 分布

##### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

雄性カニクイザル (1 例) に [<sup>125</sup>I] ネモリズマブを 1mg/kg の用量で単回皮下投与し、全身オートラジオグラフィにより評価した。投与 1~7 日目における大脳及び小脳の組織内放射能濃度はそれぞれ 22.1~45.8ng eq/g、33.5~48.0ng eq/g であった<sup>26)</sup>。

雄性カニクイザルに [<sup>125</sup>I] ネモリズマブを 1mg/kg の用量で単回皮下投与した際の  
組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq./g)				
	1 日	2 日	7 日	14 日	28 日
血漿	5340 (1.00)	5580 (1.00)	2580 (1.00)	800 (1.00)	468 (1.00)
血液	3210 (0.60)	3350 (0.60)	2060 (0.80)	364 (0.46)	307 (0.66)
大脳	38.4 (0.01)	45.8 (0.01)	22.1 (0.01)	ND (NC)	ND (NC)
小脳	42.8 (0.01)	48.0 (0.01)	33.5 (0.01)	ND (NC)	ND (NC)
脊髄	95.3 (0.02)	72.9 (0.01)	44.9 (0.02)	ND (NC)	24.4 (0.05)
後根神経節	784 (0.15)	436 (0.08)	455 (0.18)	111 (0.14)	57.7 (0.12)

n=1、括弧内は組織/血漿比

ND：検出限界未満、NC：算出不能

##### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

胎盤通過性は、妊娠カニクイザルにネモリズマブを 1 及び 25mg/kg の用量で 2 週間に 1 回、器官形成期の開始 (妊娠 20 日目) から出産まで間歇皮下投与した拡充型出生前及び出生後の発生 (ePPND) 試験で評価した。生後 7 日目における出生児の血漿中ネモリズマブ濃度は、1 及び 25mg/kg の用量で、それぞれ 7.68 及び 177µg/mL であり、母動物の血漿中ネモリズマブ濃度は、1 及び 25mg/kg の用量で、それぞれ 8.24 及び 136µg/mL とほぼ同様であったことから、ネモリズマブは母動物の胎盤を通過して胎児に移行することが示唆された<sup>27)</sup>。

##### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ネモリズマブの乳汁中分泌は、雌性カニクイザルにネモリズマブを 1 及び 25mg/kg の用量で 2 週間に 1 回、器官形成期の開始 (妊娠 20 日目) から出産まで投与した ePPND 試験で評価した。授乳 7 日から 63 日における乳汁中ネモリズマブ濃度の血漿中濃度に対する比率は 0.2~0.5%であることから、カニクイザルにおけるネモリズマブの乳汁への分泌はわずかであることが示された<sup>28)</sup>。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

雄性カニクイザル（1例）に [<sup>125</sup>I] ネモリズマブを 1mg/kg の用量で単回皮下投与し、全身オートラジオグラフィにより評価した。放射能濃度は甲状腺を除くと血液で最も高く、血液以外では血液が豊富な組織（肺、肝臓、腎臓など）で比較的高かった<sup>26)</sup>。

雄性カニクイザルに [<sup>125</sup>I] ネモリズマブを 1 mg/kg の用量で単回皮下投与した際の  
組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq./g)				
	1 日	2 日	7 日	14 日	28 日
血漿	5340 (1.00)	5580 (1.00)	2580 (1.00)	800 (1.00)	468 (1.00)
血液	3210 (0.60)	3350 (0.60)	2060 (0.80)	364 (0.46)	307 (0.66)
眼球	82.8 (0.02)	66.3 (0.01)	74.6 (0.03)	ND (NC)	ND (NC)
甲状腺	AUQ (NC)	AUQ (NC)	AUQ (NC)	AUQ (NC)	AUQ (NC)
胸腺	786 (0.15)	536 (0.10)	456 (0.18)	81.0 (0.10)	44.6 (0.10)
心臓	721 (0.14)	865 (0.16)	346 (0.13)	110 (0.14)	91.0 (0.19)
肺	2100 (0.39)	676 (0.12)	263 (0.10)	337 (0.42)	126 (0.27)
肝臓	1750 (0.33)	2000 (0.36)	1070 (0.41)	343 (0.43)	230 (0.49)
腎臓	1580 (0.30)	1070 (0.19)	652 (0.25)	221 (0.28)	162 (0.35)
脾臓	1560 (0.29)	997 (0.18)	426 (0.17)	103 (0.13)	88.6 (0.19)
膵臓	399 (0.07)	NP (NC)	NP (NC)	68.4 (0.09)	50.3 (0.11)
皮膚	194 (0.04)	258 (0.05)	147 (0.06)	35.4 (0.04)	31.3 (0.07)
筋肉	111 (0.02)	61.8 (0.01)	31.6 (0.01)	ND (NC)	ND (NC)
骨髄	561 (0.11)	554 (0.10)	245 (0.09)	101 (0.13)	54.6 (0.12)
精巣	628 (0.12)	624 (0.11)	336 (0.13)	112 (0.14)	56.8 (0.12)
胃	2250 (0.42)	902 (0.16)	561 (0.22)	116 (0.15)	79.0 (0.17)
小腸	455 (0.09)	323 (0.06)	NP (NC)	71.3 (0.09)	55.8 (0.12)
大腸	328 (0.06)	424 (0.08)	233 (0.09)	100 (0.13)	89.1 (0.19)
膀胱	387 (0.07)	499 (0.09)	342 (0.13)	138 (0.17)	126 (0.27)

n=1、括弧内は組織/血漿比

NP：未評価、ND：検出限界未満、NC：算出不能、AUQ：定量上限超過 (>20900ng eq./g)

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

IgG は主に異化反応によって体内から除去されると報告されており<sup>29)</sup>、ネモリズマブも同様の代謝を受けると考えられる。

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

一般的に IgG 抗体は尿や胆汁中にはほとんど排泄されず、主にリソソーム内でタンパク質分解による異化を受ける<sup>30)</sup>。異化により生成した小さなペプチドやアミノ酸は尿中に排泄されるか、内因性アミノ酸プールに加わると考えられる。ネモリズマブの体内からの排泄も他の IgG と同様であると考えられる。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者<sup>31)</sup>

該当資料なし

IgG は腎ではほとんどもろ過されず、尿中にはほとんど排泄されないことから、腎機能障害はネモリズマブの薬物動態には影響を与えないと考えられる。したがって、腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

### (2) 肝機能障害患者<sup>31)</sup>

該当資料なし

ネモリズマブの代謝及び体内からの消失には肝臓は関与しないと考えられるため、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

### (3) 高齢者<sup>31)</sup>

国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験でネモリズマブが投与された 65 歳以上の患者は、それぞれ 6 例及び 1 例であった。65 歳以上の患者の値は各試験における薬物動態パラメータ最低値から最高値の範囲内であった。また、母集団薬物動態解析における共変量解析では、年齢はネモリズマブの薬物動態に影響する因子ではないと推定された。

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

(解説)

本剤の適正使用を推進するため、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師により本剤が投与されるよう設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

医薬品全般における一般的な注意事項として設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 以下の点について患者に説明し、理解したことを確認したうえで投与すること。[5.2-5.4、17.1.1 参照]

- ・本剤はそう痒を治療する薬剤であることから、アトピー性皮膚炎に対する治療を継続すること。
- ・そう痒が改善した場合もアトピー性皮膚炎に対する治療を怠らないこと。

(解説)

8.1 本剤はそう痒を治療する薬剤であり、本剤投与中もADに対する治療を継続する必要がある。また、そう痒が改善した場合もADの症状に応じて治療を継続する必要がある。このことを患者が理解して適切に治療を継続するよう指導することが必要であることから設定した(「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照)。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 長期ステロイド内服療法を受けている患者

本剤投与開始後に経口ステロイド剤を急に中止しないこと。経口ステロイド剤の減量が必要な場合には、医師の管理の下徐々に行うこと。

(解説)

長期に経口ステロイド剤を投与している患者において、急に経口ステロイド剤の投与を中止した場合、経口ステロイド剤でコントロールされていた症状が急激に悪化する可能性が考えられることから設定した。

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（カニクイザル）において本剤の胎盤通過性を示唆する報告がある。

（解説）

臨床試験において、妊婦に対する本剤の使用経験はなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤を妊娠カニクイザルに投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行する<sup>27)</sup>ことが確認されている（「VII.5. (2) 血液-胎盤関門通過性」の項参照）。そのため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（カニクイザル）において本剤の乳汁移行がわずかに認められている。

（解説）

ヒトでの乳汁移行に関する情報はない。動物実験（カニクイザル）において、本剤の乳汁移行がわずかに認められている<sup>28)</sup>（「VII.5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）。そのため、授乳婦に対しては授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

13歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

本剤の臨床試験において13歳未満の小児には投与されていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## (1) 重大な副作用と初期症状

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 重篤な感染症 (3.4%)

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。

#### 11.1.2 重篤な過敏症 (0.3%)

アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等）などの重篤な過敏症があらわれることがある。

(解説)

11.1.1 本剤はヒト化抗ヒト IL-31RA モノクローナル抗体であり、生物学的製剤に該当するが、一般的に生物学的製剤の投与に伴う免疫調整は、感染症発現のリスクを上昇させる、又は、感染症を重篤化させる可能性があることが知られている。

アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M525101-01 試験) の盲検投与期間において、治験薬との因果関係を問わない皮膚感染症が本剤群で 7.0% (10/143 例)、プラセボ群で 9.7% (7/72 例)、治験薬との因果関係が否定できない皮膚感染症が本剤群で 2.8% (4/143 例)、プラセボ群で 5.6% (4/72 例) 報告された。皮膚以外の感染症については、治験薬との因果関係を問わない事象として、本剤群で 21.0% (30/143 例)、プラセボ群で 25.0% (18/72 例)、治験薬との因果関係が否定できない事象として、本剤群で 5.6% (8/143 例)、プラセボ群で 2.8% (2/72 例) 報告されており、因果関係の否定できない皮膚以外の感染症の発現率は本剤群の方が高かった。このうち重篤な感染症は、本剤群で認められた菌血症 1 例のみであり、プラセボ群の報告はなかった。

また、国内第Ⅲ相試験 (M525101-01 試験) 及び国内長期投与試験 (M525101-02 試験) において、報告者又は企業により本剤との因果関係が否定できないと判断した重篤な感染症は、皮膚感染症として蜂巣炎 0.7% (2/298 例)、男性外性器蜂巣炎 0.3% (1/298 例)、カポジ水痘様発疹 0.3% (1/298 例)、皮膚細菌感染症 0.3% (1/298 例)、膿痂疹 0.3% (1/298 例)、ヘルペス眼感染 0.3% (1/298 例)、皮膚以外の感染症として菌血症 0.7% (2/298 例)、肺炎 0.3% (1/298 例)、ウイルス感染 0.3% (1/298 例) であった。本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

### 国内第Ⅲ相試験 (M525101-01 試験) 及び国内長期投与試験 (M525101-02 試験) の重篤な感染症 症例\*一覧

年齢・性別	有害事象	有害事象発現後の本剤投与	転帰
46 歳・男性	蜂巣炎 (左下腿)	休薬	回復
39 歳・男性	蜂巣炎 (右下腿)	非該当 (本剤最終投与から 67 日後に発現)	回復
39 歳・女性	皮膚細菌感染症	継続	回復
51 歳・女性	カポジ水痘様発疹	休薬	回復
	菌血症	休薬	回復
17 歳・男性	菌血症	継続	回復
53 歳・男性	肺炎	継続	回復
34 歳・男性	男性外性器蜂巣炎	継続	回復
49 歳・男性	膿痂疹	非該当 (本剤最終投与から 71 日後に発現)	回復
28 歳・男性	ウイルス感染	非該当 (本剤最終投与から 75 日後に発現)	回復
51 歳・男性	ヘルペス眼感染	非該当 (本剤最終投与から 53 日後に発現)	未回復

\*: 本剤投与との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められた症例

11.1.2 本剤はヒト化抗ヒト IL-31RA モノクローナル抗体であり、生物学的製剤に該当するが、一般に生物学的製剤の投与では重篤な過敏症が発現するリスクがあることが知られている。

本剤の国内第Ⅲ相試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な過敏症として剥脱性皮膚炎 0.3% (1/298 例) が認められた。臨床試験では、本剤によるアナフィラキシー反応は認められていないが、本剤投与によりアナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等）等の重篤な過敏症があらわれる可能性があるため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合にはただちに本剤の使用を中止して、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	5%以上	5%未満
皮膚	アトピー性皮膚炎 (18.5%)	脱毛症、紅斑、蕁麻疹、中毒疹、ざ瘡、湿疹、尋常性疣贅、自家感作性皮膚炎、落屑
感染症	皮膚感染症 (ヘルペス感染、蜂巣炎、膿痂疹、二次感染等) (18.8%)、上気道炎	胃腸炎、結膜炎
注射部位		注射部位反応 (内出血、紅斑、腫脹等)
その他		血清 TARC 上昇、好酸球増加、頭痛、末梢性浮腫、アレルギー性結膜炎、咳嗽、腹痛、倦怠感、回転性めまい、血中 CPK 増加、高尿酸血症、発熱

(解説)

国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験で発現した因果関係が否定できない有害事象を元に記載した。

◆副作用頻度一覧表等

副作用頻度一覧表（承認時まで）

	計
安全性評価対象症例数	298例
副作用等の発現症例数（%）	172例（57.7%）
副作用発現件数	382件

副作用名	発現件数	発現率（%）
感染症及び寄生虫症 68例		22.8
蜂巣炎	12	4.0
膿痂疹	8	2.7
上咽頭炎	8	2.7
カポジ水痘様発疹	6	2.0
結膜炎	4	1.3
単純ヘルペス	4	1.3
帯状疱疹	4	1.3
胃腸炎	3	1.0
感染	3	1.0
咽頭炎	3	1.0
菌血症	2	0.7
膀胱炎	2	0.7
丹毒	2	0.7
毛包炎	2	0.7
インフルエンザ	2	0.7
歯冠周囲炎	2	0.7
皮膚感染	2	0.7
感染性腸炎	2	0.7
眼部単純ヘルペス	2	0.7
膿疱性ざ瘡	1	0.3
体部白癬	1	0.3
気管支炎	1	0.3
サイトメガロウイルス 肝炎	1	0.3
せつ	1	0.3
手足口病	1	0.3
伝染性軟属腫	1	0.3
外耳炎	1	0.3
爪囲炎	1	0.3
肺炎	1	0.3
マイコプラズマ性肺炎	1	0.3
鼻炎	1	0.3
足部白癬	1	0.3
扁桃炎	1	0.3
ウイルス感染	1	0.3
ウイルス性上気道感染	1	0.3
皮膚カンジダ	1	0.3
ヘリコクター感染	1	0.3
癩風	1	0.3

副作用名	発現件数	発現率（%）
男性外性器蜂巣炎	1	0.3
口腔ヘルペス	1	0.3
感染性皮膚嚢腫	1	0.3
細菌性外陰腔炎	1	0.3
良性、悪性及び詳細不明の 新生物（嚢胞及びポリープ を含む） 6例		2.0
皮膚乳頭腫	4	1.3
線維性組織球腫	1	0.3
節外性辺縁帯B細胞リ ンパ腫（MALT型）	1	0.3
血液及びリンパ系障害 1例		0.3
リンパ節炎	1	0.3
代謝及び栄養障害 2例		0.7
高尿酸血症	2	0.7
精神障害 2例		0.7
双極1型障害	1	0.3
うつ病	1	0.3
不眠症	1	0.3
神経系障害 12例		4.0
頭痛	7	2.3
浮動性めまい	2	0.7
傾眠	2	0.7
感覚鈍麻	1	0.3
片頭痛	1	0.3
末梢性ニューロパチー	1	0.3
視神経炎	1	0.3
眼障害 9例		3.0
アレルギー性結膜炎	5	1.7
アレルギー性眼瞼炎	2	0.7
眼瞼紅斑	1	0.3
眼脂	1	0.3
緑内障	1	0.3
耳及び迷路障害 7例		2.3
回転性めまい	3	1.0
耳管開放	1	0.3
メニエール病	1	0.3
突発性難聴	1	0.3
外耳の炎症	1	0.3
心臓障害 2例		0.7
第一度房室ブロック	1	0.3

副作用名	発現 件数	発現率 (%)
動悸	1	0.3
血管障害 2例		0.7
高血圧	1	0.3
表在性血栓性静脈炎	1	0.3
呼吸器、胸部及び縦隔障害 12例		4.0
上気道の炎症	5	1.7
咳嗽	4	1.3
喘息	2	0.7
アレルギー性鼻炎	1	0.3
口腔咽頭痛	1	0.3
胃腸障害 18例		6.0
腹痛	2	0.7
上腹部痛	2	0.7
齲歯	2	0.7
下痢	2	0.7
胃ポリープ	2	0.7
胃食道逆流性疾患	2	0.7
口内炎	2	0.7
腹部不快感	1	0.3
下腹部痛	1	0.3
便秘	1	0.3
十二指腸潰瘍	1	0.3
胃腸障害	1	0.3
過敏性腸症候群	1	0.3
メレナ	1	0.3
悪心	1	0.3
皮膚及び皮下組織障害 94例		31.5
アトピー性皮膚炎	55	18.5
蕁麻疹	9	3.0
紅斑	8	2.7
中毒性皮疹	8	2.7
ざ瘡	5	1.7
円形脱毛症	5	1.7
湿疹	5	1.7
皮膚炎	4	1.3
脱毛症	3	1.0
皮膚剥脱	3	1.0
接触皮膚炎	2	0.7
剥脱性皮膚炎	2	0.7
異汗性湿疹	2	0.7
紫斑	2	0.7
びまん性脱毛症	2	0.7
水疱	1	0.3
皮膚嚢腫	1	0.3
光線過敏性反応	1	0.3
ばら色糝糠疹	1	0.3
皮膚線条	1	0.3

副作用名	発現 件数	発現率 (%)
爪色素沈着	1	0.3
筋骨格系及び結合組織障害 6例		2.0
関節痛	2	0.7
背部痛	1	0.3
筋肉痛	1	0.3
頸部痛	1	0.3
四肢痛	1	0.3
腎及び尿路障害 1例		0.3
蛋白尿	1	0.3
生殖系及び乳房障害 3例		1.0
子宮内膜増殖症	1	0.3
子宮内膜症	1	0.3
不規則月経	1	0.3
一般・全身障害及び投与部 位の状態 27例		9.1
末梢性浮腫	6	2.0
倦怠感	4	1.3
注射部位内出血	3	1.0
注射部位反応	3	1.0
発熱	3	1.0
注射部位紅斑	2	0.7
疼痛	2	0.7
注射部位腫脹	2	0.7
胸痛	1	0.3
顔面浮腫	1	0.3
異常感	1	0.3
肉芽腫	1	0.3
注射部位疼痛	1	0.3
注射部位そう痒感	1	0.3
末梢腫脹	1	0.3
注射部位不快感	1	0.3
臨床検査 27例		9.1
サイトカイン異常	13	4.4
好酸球数増加	8	2.7
血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	3	1.0
フィブリン D ダイマ ー増加	2	0.7
体重増加	2	0.7
アラニンアミノトラ ンスフェラーゼ増加	1	0.3
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	1	0.3
血中尿酸増加	1	0.3
心電図異常	1	0.3
心電図異常 T波	1	0.3
尿中蛋白陽性	1	0.3

副作用名	発現件数	発現率 (%)
肝機能検査値上昇	1	0.3

副作用名	発現件数	発現率 (%)
傷害、中毒及び処置合併症 1例		0.3
挫傷	1	0.3

\*副作用名は、MedDRA/J version 20.1 の器官別大分類、基本語を使用

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

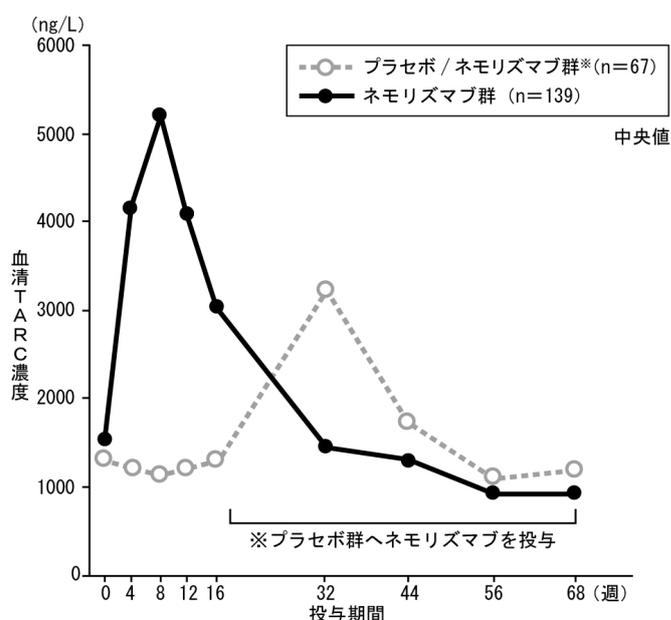
### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により、アトピー性皮膚炎の炎症症状とは一致しない一過性の血清 TARC 値の上昇が認められている。本剤投与開始から一定期間は血清 TARC 値をアトピー性皮膚炎の短期病勢マーカーとして使用できないことに留意すること。

(解説)

本剤の投与後、AD の炎症症状とは一致しない一過性の TARC 値の上昇が認められていることから設定した。

国内第Ⅲ相試験 (M525101-01 試験) の血清 TARC 中央値の経時推移



例数は、Part B 期間に移行しなかったネモリズマブ群 4 例、プラセボ群 5 例を除いた患者数  
※: プラセボ / ネモリズマブ群は 16 週までプラセボを、それ以降はネモリズマブの投与を行った。

国内第Ⅲ相試験 (M525101-01 試験) において、ネモリズマブ群では、投与開始 4 週後から 8 週後にかけて血清 TARC 値が上昇し、32 週後には初回投与前の値に戻った。プラセボ群ではプラセボ投与中は血清 TARC 値の上昇は認められず、投与開始 16 週後にプラセボからネモリズマブに変更して投与を開始すると、投与開始 32 週後 (ネモリズマブ投与開始 16 週後) に血清 TARC 値が上昇し、その後は低下した。ネモリズマブ群で投与開始 4 週後及び 8 週後の血清 TARC 値が上昇した患者の多くでは、EASI の悪化は認められておらず、AD の炎症症状とは一致しない一過性の血清 TARC 値の上昇と考えられる。

本剤投与開始から一定期間は血清 TARC 値を AD の短期病勢マーカーとして使用できないことに留意すること。また、一部の患者では AD の悪化が認められているため、ネモリズマブ投与中に血清 TARC 値が投与前と比較して上昇している場合は、皮膚症状を注意深く観察し、皮膚症状に応じた適切な処置を行うこと。

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 デュアルチャンバーシリンジの使用にあたっては、巻末の【操作方法】を熟読すること。シリンジに損傷がみられた場合には使用しないこと。
- 14.1.2 溶解後の薬液が均質になるように、注射針側を上に向けて 60 秒以上左右に振とうし、溶解させること。薬剤の溶け残りがある場合は、再度左右に振とうし、溶解させること。
- 14.1.3 溶解後、直ちに投与すること。直ちに投与できない場合は、室温で保存し、4 時間以内に投与すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 溶解液で調製後の薬液は無色～微黄色の液となる。変色や不溶物を認めた場合には使用しないこと。
- 14.2.2 注射針は 22～27 ゲージを使用すること。
- 14.2.3 投与部位は、腹部、大腿部又は上腕部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
- 14.2.4 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。
- 14.2.5 本剤の使用は 1 回限りとし、使用後は廃棄すること。

(解説)

- 14.1.1 一般的な注意事項として設定した。シリンジに損傷がある場合は液剤が漏れるリスクがあるため、使用しないこと。
- 14.1.2 再溶解手法の検討及び影響評価の結果、60 秒以上振とうする必要があるため設定した。溶け残りがある場合については再度振とうすること。
- 14.1.3 再溶解後、保存条件：30℃、1000lux で 4 時間までは規格に適合することが確認されているため設定した。
- 14.2.1 変色は品質が変化している可能性が高く、また不溶物が認められた場合は除去できないため、変色や不溶物を認めた場合には使用しないこと。
- 14.2.2 排出試験により本剤に適用できる注射針のゲージを設定した。
- 14.2.3 投与部位は、腹部、大腿部又は上腕部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
- 14.2.4 本剤の投与により注射部位反応の副作用が認められている。本剤は、正常な皮膚の部位に投与し、皮膚の敏感な部分や異常のある部位、AD の強い炎症を伴う部位への投与はしないこと。また、投与に際しては紅斑やそう痒感などの注射部位反応に注意すること。
- 14.2.5 本剤は 1 回使用の製剤であるため、残薬は再使用しないで廃棄すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

独立した安全性薬理試験は実施しなかった。

<参考>

カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験<sup>32)</sup>の中で、安全性薬理学的パラメータ（中枢神経系（神経行動学的機能観察）、心血管系（心電図及び血圧測定）及び呼吸系（呼吸数測定））の評価を行った。その結果、反復皮下投与による 25mg/kg までの用量で、いずれの安全性薬理学的パラメータにも、ネモリズマブに関連した異常は認められず、更に病理組織学的検査においても、ネモリズマブに関連した異常は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

1) 副次的薬理試験（参考情報）

##### ① Fcγ レセプターに対するネモリズマブの結合活性（*in vitro*）<sup>33)</sup>

ヒト及びカニクイザル Fcγ 受容体（FcγR）に対するネモリズマブ、パニツムマブ及びリツキシマブの結合を表面プラズモン共鳴法により測定した。ヒト FcγR に対するネモリズマブの結合はパニツムマブに比べてほぼ同等又は弱く、リツキシマブに比べても弱かった。カニクイザル FcγR に対するネモリズマブの結合はパニツムマブに比べて同等又は弱かったが、リツキシマブと比べた場合、FcγR Ia、IIIa (S)、IIIa (R) では弱かったものの、FcγR IIa1、IIa2、IIa3、IIb では同等又は若干強かった。

##### ② ネモリズマブに対する C1q 結合活性の評価（*in vitro*）<sup>34)</sup>

ネモリズマブ、パニツムマブ及びリツキシマブのヒト C1q に対する結合活性を ELISA 法により測定した。ネモリズマブの C1q に対する結合はパニツムマブと同程度であり、リツキシマブに比べて弱かった。

##### ③ ネモリズマブの抗体依存性細胞傷害（以下、ADCC）、補体依存性細胞傷害（以下、CDC）、及び direct cell death 誘導能（*in vitro*）<sup>35)</sup>

ヒト IL-31RA を過剰発現させた A549 細胞を用いて、末梢血単核細胞存在下又は非存在下におけるネモリズマブ又はセツキシマブの ADCC 活性及び direct cell death 誘導能を評価した。また、ヒト IL-31RA 過剰発現 A549 細胞又は BALL-1 細胞を用いて、ヒト血清存在下におけるネモリズマブ又はリツキシマブの CDC 活性を評価した。細胞死の指標として培養上清中の乳酸脱水素酵素活性を測定した。セツキシマブは末梢血単核細胞存在下で IL-31RA 過剰発現 A549 細胞に対する ADCC 活性を示した。一方、ネモリズマブの ADCC 活性は認められなかった。リツキシマブは BALL-1 細胞に対する CDC 活性を示したが、ネモリズマブの IL-31RA 過剰発現 A549 細胞に対する CDC 活性は認められなかった。セツキシマブ又はネモリズマブの単独処理では IL-31RA 過剰発現 A549 細胞に対する direct cell death 誘導能は認められなかった。

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考><sup>36)</sup>

急性毒性に関する評価は、13 週間反復投与毒性試験における初回投与後 14 日までの観察及び各種検査により行った。4-7 歳齢の性成熟したカニクイザル（雌雄各 4 例/群）を用いて、0（溶媒）、1、5 及び 25mg/kg の用量で皮下投与し、一般状態観察、体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査、末梢血免疫フェノタイピング及び血清中サイトカイン測定を実施した。死亡は認められず、いずれの検査においても、特筆すべき毒性学的変化は認められなかった。概略の致死量は >25mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種 (性別、n/群)	投与期間 [回復期間]	投与経路 投与量 (mg/kg/ 2週)	無毒性量 (mg/kg/ 2週)	主な所見
カニクイザル (雌雄、各4例) <sup>37)</sup>	13週間	皮下 0、1、 5、25	25	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与に関連する全身性の影響は認められず、死亡の発生もなかった。対照群及び5mg/kg群でもみられた皮下組織における単核細胞浸潤の程度及び発現頻度が25mg/kg群でわずかに高かった。</li> <li>・1mg/kg群の雌1例及び5mg/kg群の雌2例では、投薬後にADAが検出された。</li> <li>・ADAの産生がみられた動物を除いて雌雄ともにすべての投与量において投与量に比例したC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-14d</sub>の増加が認められた。</li> <li>・ADAの産生がみられた動物では、ADAの産生がみられなかった動物に比べ血漿中ネモリズマブ濃度が低値を示した。</li> <li>・初回投与ではすべての投与量において雌雄差は認められなかった。</li> <li>・雌雄ともにすべての投与量で反復投与によるC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-14d</sub>の増加が認められた。</li> </ul>
カニクイザル (雌雄、各5例) <sup>37)</sup>	26週間 [17週間]	皮下 0、1、 5、25	25	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与に関連する全身性の影響は認められず、死亡の発生もなかった。</li> <li>・1mg/kg群の雄3例及び雌1例、5mg/kg群の雄1例及び雌1例、並びに25mg/kg群の雌2例では、投薬後にADAが検出された。このうち、1mg/kg群の雄2例及び雌1例、5mg/kg群の雄1例及び雌1例、並びに25mg/kg群の雌1例では、中和活性が確認された。</li> <li>・雌雄ともにすべての投与量において投与量に比例したC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-14d</sub>の増加が認められた。</li> <li>・投与6回目までは、ADAの産生がみられた動物を除いて雌雄ともにすべての投与量でC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-14d</sub>の増加傾向が認められた。投与6、11及び13回目では、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-14d</sub>は最大値付近に達した。投与11及び13回目ではすべての投与量で雌のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-14d</sub>が雄よりも低値傾向を示したものの、投与期間中の全身曝露はすべての用量及び期間において明らかな性差は認められなかった。</li> <li>・回復期間においては、すべての用量において血漿中ネモリズマブ濃度が徐々に減少し、最終投与後119日において全身曝露が確認されたのは雄4例と雌2例であった。</li> <li>・ADAの産生がみられたほぼすべての動物で、ADAの産生がみられなかった動物に比べ血漿中ネモリズマブの消失が速かった。</li> </ul>

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考>

ネモリズマブは、分子量の大きいヒト化モノクローナル抗体であり、モノクローナル抗体が DNA や他の染色体成分に直接相互作用するとは考えにくいことから、遺伝毒性試験は実施していない<sup>38)</sup>。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

カニクイザルを用いた 26 週間までの反復投与毒性試験における病理組織学的検査の結果、増殖性病変や前がん病変は認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査、T 細胞依存性抗体反応及び骨髄を含む免疫・造血器系の病理組織学的検査の結果からは、全身的な免疫機能の低下を示唆する変化は認められなかった。また、カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び ePPND 試験において、ホルモン攪乱作用を示唆する変化も認められなかった。

IL-31R をノックアウトしたマウスでは、野生型マウスと比べて、生後の体重、出生率、血液学的検査、血液生化学的検査、器官の発達などに異常は認められなかった。骨髄や脾臓中の一部の造血系前駆細胞において、未成熟細胞の絶対数が少なかったものの、循環血中の赤血球や血小板、その他の血液細胞数に変化はみられなかった<sup>39)</sup>。

加えて、ネモリズマブが薬理活性を示すカニクイザルは、がん原性リスクを評価するモデルとしては適切ではないと考えられること、IgG クラスの抗体の構造自体にがん原性のリスクはないことから、ネモリズマブのがん原性に関する懸念は低いと判断し、がん原性試験は実施していない。

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>40)</sup>

妊娠/授乳期雌動物、胚・胎児発生及び出生児の発育に与える影響について、カニクイザルを用いた ePPND 試験において検討した。

妊娠カニクイザル (16 例/群) を用いて、0 (溶媒)、1 及び 25mg/kg の用量で 2 週に 1 回、器官形成期の開始から出産まで (妊娠 20~174 日目) 間歇皮下投与した。また、ネモリズマブの出生児に対する毒性及び発育への影響について評価するため、0 (溶媒)、1 及び 25mg/kg の用量で 2 週に 1 回、生後 35 日目から 26 週間 (計 14 回) 間歇皮下投与した。

妊娠及び哺育期間における母動物の一般状態、体重、摂餌状況、妊娠日数、胎児の超音波検査、血液学的検査及び血液生化学的検査においてネモリズマブ投与の影響と考えられる毒性学的変化は認められなかった。妊娠に対するネモリズマブ投与の影響は認められず、出生児への投与を開始した生後 35 日目時点での生存児数は、0 (溶媒)、1 及び 25mg/kg 群でそれぞれ 13、10 及び 11 例と同程度であった。

出生児のネモリズマブ投与に関連した一般状態、体重、外表及び骨格検査、形態的及び機能的発達、母体-出生児間交流、血液学的検査、血液生化学的検査、末梢血免疫フェノタイプング、T 細胞依存性抗体産生、眼科学的検査、心電図検査、剖検所見、器官重量測定及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。

1mg/kg 群の母動物 4 例及び出生児 2 例において、投薬後に ADA が検出され、いずれの検体においても中和活性が確認された。25mg/kg 群の母動物 3 例では、投薬後に ADA が検出されたが、いずれの検体においても中和活性は確認されなかった。

母動物では、ADA の産生がみられた動物を除いて、投与量にほぼ比例した  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-14d}$  の増加が認められた。6 回目及び 9 回目投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-14d}$  は、初回投与後と比較して高い傾向を示した。投与期間が終了した出産後の母動物では、血漿中ネモリズマブ濃度が徐々に低下したものの、1mg/kg 群では ADA の産生がみられた動物を除いて哺育 35~91 日目まで曝露が確認され、25mg/kg 群では哺育 63~147 日目まで曝露が確認された。出生児においては、生後 7 日目の血漿中ネモリズマブ濃度が母動物の血漿中濃度とほぼ同程度であり、ネモリズマブが母動物の胎盤を経由して胎児に移行することが示唆された。投与開始後の出生児における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-14d}$  (13 回目投与後) は、ADA の産生がみられた動物を除いて、投与量にほぼ比例した増加が認められた。

乳汁中ネモリズマブ濃度は、血漿中濃度に対して 0.2~0.5% (ADA 陽性の個体を除く) であり、カニクイザルにおけるネモリズマブの乳汁分泌はわずかであることが示唆された。

以上、本試験ではネモリズマブ投与に起因する毒性学的変化はいずれの投与群においても認められず、母動物及び胎児の出生前発達、並びに出生児の生後発育に対する無毒性量は、いずれも 25mg/kg/2 週と考えられた。

<参考>

受胎能に及ぼす影響については、性成熟したカニクイザルを用いた 13 週間間歇皮下投与毒性試験及び 26 週間間歇皮下投与毒性試験において、雌雄生殖器に毒性学的変化は認められなかった。なお、成熟カニクイザルを用いた 26 週間間歇皮下投与毒性試験では、雌雄受胎能に関する評価項目（月経周期、精子検査、精巣サイズ測定及び生殖器の組織学的検査）において、毒性学的変化は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験<sup>41)</sup>

ネモリズマブ溶液（100mg/mL）のウサギを用いた単回皮下投与による局所刺激性試験を実施した。雄性ウサギ 6 例の左側腹部皮下に 100mg/mL のネモリズマブ溶液を 0.9mL/部位の容量で、右側腹部皮下に生理食塩液を単回投与し、投与部位の外観を毎日観察した。投与後 3 及び 14 日に各 3 例について、投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的検査を実施した。外観検査、剖検時の投与部皮下の観察及び病理組織学的検査の結果、ネモリズマブ溶液投与に関連する変化はみられず、皮下投与による刺激は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性<sup>42)</sup>

1) 組織交差反応性試験 (*in vitro*)

ネモリズマブの *in vitro* 組織交差反応性を、ヒト及びカニクイザルにおける、それぞれ 35 種類の正常組織の凍結切片（各 3 例/組織）を用いて検討した。

ネモリズマブの特異的反応性がみられたヒト組織は、上皮組織として眼（角膜の重層扁平上皮）、食道（重層扁平上皮）、肺（肺細胞/細気管支）、唾液腺（導管）、皮膚（表皮の重層扁平上皮、汗管）、胸腺（ハッサル小体の重層扁平上皮）、扁桃腺（粘膜と陰窩の重層扁平上皮）、前立腺（腺、前立腺部尿道の移行上皮）、尿管、膀胱（移行上皮）、子宮（子宮内膜の腺上皮、頸部の重層扁平上皮）と、非上皮組織として筋細胞（骨格筋、眼周囲）、毛嚢根鞘、肺泡マクロファージであった。カニクイザル組織においても、ヒト組織と概ね同様の特異的反応性がみられた。

2) サイトカイン放出症候群の *in vitro* でのリスク予測

ヒトにおける初回投与時のサイトカイン放出症候群の発症リスクを予測するため、ネモリズマブ（試作製造原薬）によるサイトカイン放出に関する *in vitro* 試験を、健康成人 10 例から得た新鮮な全血を用いて行った。各血液試料にネモリズマブ（0.1~100µg/mL）を添加し、24 時間培養後の IL-8、IL-6 及び腫瘍壊死因子（以下、TNF）を測定した。臨床においてサイトカイン放出を誘発し一連の症状をもたらすことが知られている抗体医薬アレムツズマブ及び TGN1412（同一配列抗体）を高リスク対照薬として、パニツムマブを低リスク対照薬として用いた。

健康な供血者 10 例中 2 例の血液試料において、ネモリズマブは IL-6 若しくは TNF の増加を誘導し、低リスク対照薬であるパニツムマブでは、10 例中 1 例で IL-8、IL-6 及び TNF の増加を誘導した。高リスク対照薬であるアレムツズマブは 10 例中 10 例で IL-8、IL-6 又は TNF のうち、少なくとも 1 つ以上の増加を誘導し、TGN1412 も 10 例中 5 例で IL-8、IL-6 又は TNF のうち、少なくとも 1 つ以上の増加を誘導した。

以上より、ネモリズマブの初回投与時のサイトカイン放出症候群の発症リスクは、高リスク対照薬（アレムツズマブなど）に比べて低いと考えられた。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ネモリズマブ（遺伝子組換え）；劇薬

### 2. 有効期間

24 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

(解説)

光安定性試験の結果、光に不安定であるため設定した。

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：作成中

くすりのしおり：作成中

その他の患者向け資料：作成中

(「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：フェキソフェナジン塩酸塩、アリメマジン酒石酸塩、エピナスチン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩、メキタジン 等

### 7. 国際誕生年月日

2022 年 3 月 28 日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2022 年 3 月 28 日	30400AMX00175000		

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

8 年（2022 年 3 月 28 日～2030 年 3 月 27 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード

14. 保険給付上の注意

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Mollanazar NK, et al.: Clin Rev Allergy Immunol. 2016; 51(3): 263-292 [11111112-7352] (PMID : 25931325)
- 2) Feld M, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2016; 138(2):500-508 [20180517-5229] (PMID : 27212086)
- 3) Cheung PF, et al.: Int Immunol. 2010; 22(6): 453-467 [20180517-6353] (PMID : 20410259)
- 4) Wong CK, et al.: PLoS One. 2012; 7(1): e29815 [11111112-6897] (PMID : 22272250)
- 5) Horejs-Hoeck, et al.: J Immunol. 2012; 188(11): 5319-5326 [20201022-0007] (PMID : 22539792)
- 6) Kasraie S, et al.: Allergy. 2010;65(6): 712-721 [20180517-6354] (PMID : 19889120)
- 7) Cornelissen C, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(2): 426-433 [11111112-5169] (PMID : 22177328)
- 8) Hänel KH, et al.: J Immunol. 2016; 196(8): 3233-3244 [11111112-7391] (PMID : 26944931)
- 9) van Drongelen V, et al.: Clin Exp Allergy. 2014; 44(12): 1515-1524 [20180517-5708] (PMID : 25352374)
- 10) Diveu C, et al.: Eur Cytokine Netw. 2004; 15(4): 291-302 [20180824-0005] (PMID : 15627637)
- 11) 社内資料：安定性試験 [20210802-1001]
- 12) 社内資料：健康成人及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした単回投与試験（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.1） [20220224-1002]
- 13) 社内資料：成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.2） [20220228-1003]
- 14) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相比較／長期継続投与試験（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.3） [20220228-1001]
- 15) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期投与試験（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.4） [20220228-1002]
- 16) 社内資料：薬理試験：効力を裏付ける試験成績 (*in vitro/in vivo*)（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2） [20210802-1013]
- 17) Cevikbas F, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2014; 133(2): 448-460 [11111112-5168] (PMID : 24373353)
- 18) Zhang Q, et al.: Cytokine Growth Factor Rev. 2008; 19(5-6): 347-356 [11111111-0005] (PMID : 18926762)
- 19) Nemoto O, et al.: Br J Dermatol. 2016; 174(2): 296-304 [11111112-7406] (PMID : 26409172)
- 20) Oyama S, et al.: Exp Dermatol. 2018; 27(1): 14-21 [11111111-0086] (PMID : 27714851)
- 21) 社内資料：臨床薬理試験：単回投与試験（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2） [20210802-1022]
- 22) 社内資料：臨床薬理試験：反復投与試験（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2） [20210802-1023]
- 23) 社内資料：臨床薬理試験：母集団 PK 解析（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.3） [20210802-1021]
- 24) 社内資料：臨床薬理試験：薬物動態：吸収（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3.1.1） [20210802-1015]
- 25) 社内資料：薬物動態試験：吸収（カニクイザル）（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.3） [20210802-1014]
- 26) 社内資料：薬物動態試験：分布：組織分布試験（カニクイザル）（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.4） [20210802-1016]
- 27) 社内資料：薬物動態試験：分布：胎盤通過試験（カニクイザル）（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.4、2.6.5.7） [20210802-1017]
- 28) 社内資料：薬物動態試験：排泄：乳汁中分泌（カニクイザル）（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.6、2.6.5.7） [20210802-1019]
- 29) 社内資料：臨床薬理試験：薬物動態：代謝（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3.1） [20210802-1018]
- 30) 社内資料：臨床薬理試験：薬物動態：排泄（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3.1） [20210802-1020]
- 31) 社内資料：臨床薬理試験：内因性要因の評価（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3.3） [20220224-1001]
- 32) 社内資料：薬理試験：安全性薬理試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.4） [20210802-1009]
- 33) 社内資料：薬理試験：副次的薬理試験：ヒト及びサル Fc $\gamma$  受容体への結合活性 (*in vitro*)（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1） [20210802-1010]
- 34) 社内資料：薬理試験：副次的薬理試験：ヒト C1q への結合活性 (*in vitro*)（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1） [20210802-1011]
- 35) 社内資料：薬理試験：副次的薬理試験：ADCC 活性、CDC 活性及び direct cell death 誘導能の評価 (*in vitro*)（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1） [20210802-1012]
- 36) 社内資料：毒性試験：単回投与毒性試験（カニクイザル）（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.2） [20210802-1007]
- 37) 社内資料：毒性試験：反復投与毒性試験（カニクイザル）（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.3） [20210802-1008]
- 38) 社内資料：毒性試験：遺伝毒性試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.4） [20210802-1004]
- 39) 社内資料：毒性試験：がん原性試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.5） [20210802-1002]

- 40) 社内資料：毒性試験：生殖発生毒性試験（カニクイザル）（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.6）  
[20210802-1006]
- 41) 社内資料：毒性試験：局所刺激性試験（ウサギ）（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.7）[20210802-1005]
- 42) 社内資料：毒性試験：その他の毒性試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.8）[20210802-1003]

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、外国では承認されていない（2022年3月28日時点）。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

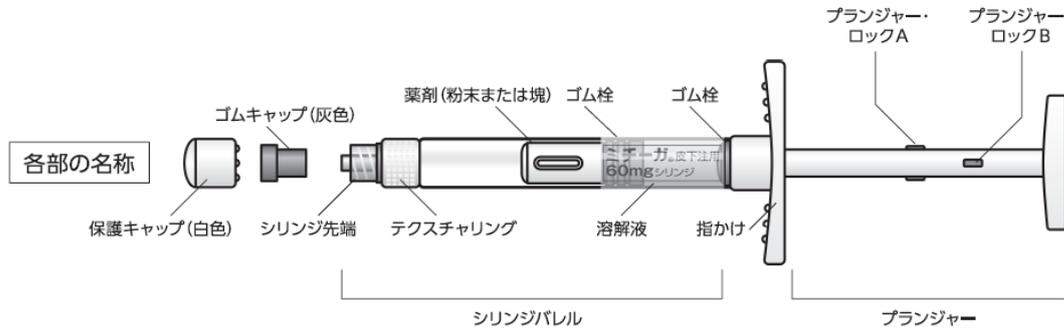
該当しない

2. その他の関連資料

# デュアルチャンバーシリンジ (DCS)

## 操作方法

ミチーガ<sup>®</sup>皮下注用60mgシリンジ



### 1 清潔な手で容器からデュアルチャンバーシリンジ (DCS) を取り出し、DCSに異常がないか確認ください

- 容器に入っているもの
- 容器に入っていないもの (ご準備ください)
  - 注射針: 22~27ゲージ、1/2インチ (13mm)
  - アルコール綿
  - 脱脂綿

DCSについて、下記の項目を確認し、異常が認められた場合は使用せず、新しいDCSをご使用ください。

- 使用期限内である
- 薬剤が白色である
- 溶解液が透明で異物が混入していない
- 損傷がない
- 液漏れがない
- 白色の保護キャップがついている

※シリンジパレル内壁に無色~白色の薬剤のスポットを認めることがありますが、異常ではありません。

### 2 DCSの2つのキャップを取り外してください

①シリンジ先端を上に向けて持ち、片方の手で保護キャップ (白色) を、もう片方の手でテクスチャリング部分を持って、保護キャップ (白色) をひねって外します。

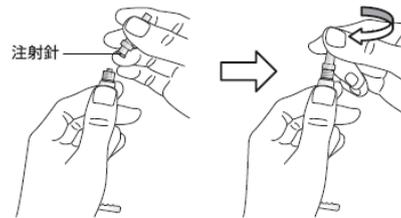


②ゴムキャップ (灰色) を外します。



### 3 先端部を上向きに持ち、注射針を取り付けてください

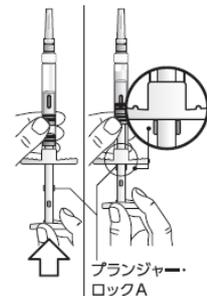
シリンジ先端部を上にして持ち、注射針末端部をシリンジ先端部に、図の矢印の方向にねじ込みながら、回らなくなるまでしっかりと装着します。



- 注射針のキャップは、投与直前に外してください。
- 液が漏れる可能性があるためDCSは上向きに持ってください。

### 4 薬剤を溶かしてください

- ①注射針側を上に向けてDCSを持ちます。
- ②プランジャーをプランジャー・ロックAで止まるまで押し込み、溶解液を薬剤の部分へ流し込みます。



- プランジャーは押し込んだままにしておいてください。
- 液が漏れる可能性があるためDCSは上向きに持ってください。

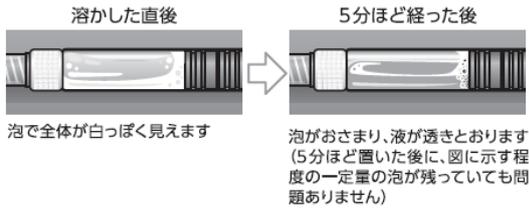
- ③そのまま注射針側を上に向けた状態で、DCSを60秒以上左右に振とうして、薬剤を溶かしてください。液が泡立っても問題ありません。



- 液が漏れる可能性があるため、針先を水平よりも下向きにして振らないでください。

次頁に続く

## 5 DCSを平らな場所に5分ほど置き、泡が減り、薬剤が完全に溶けるのを待ちます



- 5分ほど待っても、薬剤が完全に溶けていない場合は、DCSを60秒以上左右に振とうしてから、さらに5分ほど時間をおいてください。それでも溶けていない場合は、もう1度振とうし、5分ほど置くことを繰り返してください。
  - 次のような場合、使用しないでください。
    - 薬剤を溶かした際に、薬液が変色している（正常な色は無色～微黄色です）
    - 振とうと5分ほど置くことを、3回以上繰り返しても、薬液に不溶物が認められる
- ※ゴム栓部へ巻き込まれた薬剤の溶け残りは問題ありません。
- 薬剤を溶かした後は直ちに使用してください。直ちに使用できない場合は30度以下の室温で保存し、4時間以内に投与してください。

## 6 空気(気泡)を抜いてください

- ①注射針のキャップを外し、注射針を上に向けた状態で、シリンジパレルを指先で軽くたたき、気泡をシリンジパレルの先端に移動させます。

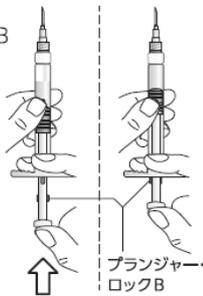
薬液が漏れる可能性がありますので、注射針は上に向けてください。



- ②片手でシリンジパレルを持ったまま、プランジャーを図の矢印の方向に90度回転させます。

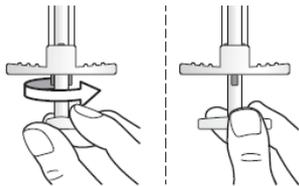
- ③プランジャーをプランジャー・ロックBで止まるまで押し込みます。

- シリンジパレル内に小さな気泡が残っていても問題ありません。
- プランジャーを押し込んだときに、針先からの薬液の漏れや、プランジャー側へわずかに薬液が残る可能性があります。問題ありません。



## 7 投与の前に、ロックを解除してください

注射針を上に向けた状態で、プランジャーを図の矢印の方向に90度回転させてください。こうすることでプランジャーのロックが解除されます。



ロックを解除した後、薬液を投与するとき（注射するとき）にプランジャーを押し込んでください。

## 8 注射する部位を選んでください



- 腹部（へそから5cm以上離れた部位）
- 大腿部
- 上腕部外側

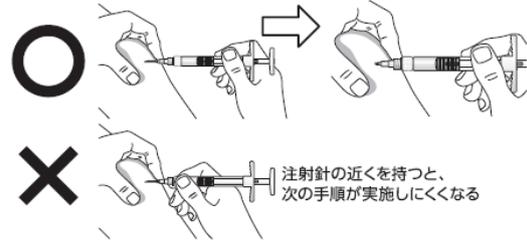
- 正常な皮膚の部位に注射してください。
- 次のような部位への注射は避けてください。
  - 皮膚が敏感な部位
  - 皮膚に損傷、打撲や傷のある部位
  - アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位
- 毎回、部位を変えて注射してください。

## 9 注射針を皮膚に刺してください

- ①注射する部位をアルコール綿でふいて消毒した後、DCSの指かけの近くを持ちます（プランジャーは持たない）。
- ②注射する部位の皮膚を、片方手で優しくつまみ、そこに注射針を刺します。
- ③注射針は皮膚に対して約45度の角度で刺し込んでください。

DCSの指かけの近くを持つ（プランジャーは持たない）

皮膚に対して約45度の角度で刺し込む



注射針を刺した後は、同じ角度で刺したままにしておいてください。

## 10 薬液を注入してください

- ①注射針を刺した後、図のように、DCSを人差し指と中指で挟むような形で指かけに両指をかけ、プランジャーを親指でゆっくり押し下げます。
- ②薬液がすべて注入されるまでプランジャーをゆっくりと押し下げてください。

注射針を刺した後は、同じ角度で刺したままにしておいてください。

- ③注射後は、注射針を挿入時と同じ角度を保ちながら、人差し指と中指で指かけを引っ張るようにして抜いていきます。

- 投与部位はもまないでください。
- 出血した場合は、脱脂綿で軽く押さえてください。

## 11 使用済みの注射針つきDCSとキャップは各市区町村の廃棄ルールなどに従い廃棄してください

DCSや注射針の使用は1回限りとしてください。