

最適使用推進ガイドライン

ネモリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ）

～アトピー性皮膚炎に伴うそう痒～

令和●年●月案

（厚生労働省案）

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P9
5. 投与対象となる患者	P11
6. 投与に際して留意すべき事項	P13

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針2016（平成28年6月2日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本皮膚科学会、一般社団法人日本アレルギー学会、一般社団法人日本小児アレルギー学会、公益社団法人日本小児科学会及び日本臨床皮膚科医会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ（一般名：ネモリズマブ（遺伝子組換え））

対象となる効能又は効果：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）

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

製造販売業者：マルホ株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

ミチーガ皮下注用 60 mg シリンジ（一般名：ネモリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」）は、中外製薬株式会社が創製した、ヒト化抗ヒト IL-31 受容体 A モノクローナル抗体である。

IL-31 は主に活性化した T 細胞から産生されるサイトカインで、アトピー性皮膚炎（以下、「AD」）のそう痒に関与することが知られている（*Nat Immunol* 2004; 5: 752-60、*Nat Commun* 2017; 8: 13946、*N Engl J Med* 2017; 376: 826-35）。本剤は IL-31 受容体 A に結合し、IL-31 受容体 A を介したシグナル伝達を阻害することから、AD に伴うそう痒に対して治療効果を示すことが期待される。

3. 臨床成績

製造販売承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。なお、ステロイド外用薬(以下、「TCS」)については、本邦における分類を示す。

国内第Ⅲ相試験 (M525101-01 試験)

【試験の概要】

ストロングクラス以上の TCS 若しくはカルシニューリン阻害外用薬 (以下、「TCI」) 及び抗ヒスタミン薬若しくは抗アレルギー薬で効果不十分、又はこれらの薬剤が安全性上の理由から推奨されず、かつ中等度以上のそう痒を有する AD 患者 (目標例数 204 例 [本剤群 136 例、プラセボ群 68 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は 2 期 (Part A : 投与 16 週まで、Part B : 投与 16 週以降 68 週まで) から構成され、用法・用量は、Part A では本剤 60 mg 又はプラセボを、Part B では本剤 60 mg を 4 週間隔で皮下投与することと設定された。AD に対する併用治療について、全身性治療薬及びベリーストロングクラス以上の TCS はベースラインの 4 週間前から、睡眠薬はベースラインの 2 週間前から中止することとされ、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬はベースラインの 2 週間前以降の投与開始、薬剤変更及び用法・用量の変更は禁止された。ベースラインの 4 週間以上前から Part A までストロングクラスの TCS 又は TCI を併用¹⁾することとされ、無作為化以降に、AD の悪化の有害事象が認められた場合は、医師の判断に基づきベリーストロングクラス以上の TCS による救済治療が許容された。Part B では、外用治療薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬及び睡眠薬の併用は制限されなかった。

主要評価項目は、投与 16 週時におけるそう痒 VAS²⁾のベースラインからの変化率と設定された。対象となる患者は 13 歳以上の AD 患者で、以下の基準を満たすこととされた。

(主な選択基準)

- Hanifin & Rajka の AD 診断基準に基づき AD と診断された
- 同意取得時に以下の a 又は b のいずれかを満たす [a : AD に対してストロングクラス以上の TCS 又は TCI を 4 週間以上継続投与しても、そう痒が残存 (かゆみスコア²⁾3 以上と医師が判断) した治療歴を有する、b : 過敏症・禁忌等のため TCS 又は TCI による外用治療が不適切]
- 同意取得時に以下の a 又は b のいずれかを満たす [a : AD に伴うそう痒に対して抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬を 2 週間以上継続投与しても効果不十分 (かゆみスコア 3 以上と医師が判断) であった治療歴を有する、b : 過敏症・禁忌等のため抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による内服治療が不適切]
- 登録日及び無作為化 2 日前から 3 日間のそう痒 VAS がすべて 50 以上
- かゆみスコアが登録日で 3 以上、無作為化 2 日前から 3 日間ですべて 2 以上、かつそのうち 2 日以上は 3 以上
- 無作為化日の EASI スコアが 10 以上

¹⁾ 無作為化以降は、減量 (投与間隔の拡大、1 日の投与回数の減少等)・中止、及び減量・中止後の増量・再開 (無作為化時の用法・用法を上限とする) は可能とされた。また、保湿剤及びミディアムクラス以下の TCS の併用も可能とされた。

²⁾ そう痒 VAS 及びかゆみスコアについては、「5. 投与対象となる患者」参照

【結果】

(有効性)

主要評価項目である投与16週時におけるそう痒VASのベースラインからの変化率は表1のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、その他のそう痒及びQOLに関する主な有効性評価項目の成績は表2及び表3のとおりであった。

表1 そう痒VASの成績 (FAS, OC)

	本剤群	プラセボ群
ベースライン	74.92±10.48 (143)	75.30±10.46 (72)
投与16週時	39.91±21.24 (116)	56.76±21.42 (55)
ベースラインからの変化率 ^{a)}	-42.84±2.57	-21.39±3.61
プラセボ群との差 ^{a)} [95%CI] 両側p値 ^{b)}	-21.45 / -30.19, -12.71 / <0.0001	

平均値±標準偏差(例数)、**太字斜体部: 最小二乗平均値(±標準誤差)**、変化率: %

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、そう痒VASのベースライン値を共変量、無構造の共分散構造を仮定したMMRM

b) 有意水準両側5%

表2 そう痒に関する主な有効性評価項目の成績（全期間 FAS）

	評価時期	本剤群	プラセボ群	プラセボ→本剤群
そう痒 VAS [平均値±標準偏差 (例数)、OC]				
ベースラインからの変化率	4週	-33.11±26.02 (134)	-13.38±17.89 (67)	—
	8週	-38.40±28.94 (125)	-18.33±21.80 (65)	—
	16週	-45.38±29.32 (115)	-24.13±27.55 (55)	—
	32週	-58.37±27.09 (114)	—	-54.55±27.95 (55)
	52週	-64.31±25.26 (112)	—	-65.12±24.41 (52)
	68週	-65.87±25.61 (109)	—	-69.46±22.93 (52)
そう痒 VAS [% (例数)、NRI]				
50%以上改善した被験者の割合	4週	23.7 (33/139)	4.5 (3/67)	—
	8週	31.7 (44/139)	9.0 (6/67)	—
	16週	34.5 (48/139)	14.9 (10/67)	—
	32週	48.9 (68/139)	—	50.7 (34/67)
	52週	56.8 (79/139)	—	62.7 (42/67)
	68週	59.0 (82/139)	—	62.7 (42/67)
75%以上改善した被験者の割合	4週	8.6 (12/139)	0 (0/67)	—
	8週	10.8 (15/139)	1.5 (1/67)	—
	16週	15.1 (21/139)	4.5 (3/67)	—
	32週	26.6 (37/139)	—	23.9 (16/67)
	52週	33.1 (46/139)	—	32.8 (22/67)
	68週	33.1 (46/139)	—	37.3 (25/67)
90%以上改善した被験者の割合	4週	1.4 (2/139)	0 (0/67)	—
	8週	3.6 (5/139)	0 (0/67)	—
	16週	6.5 (9/139)	3.0 (2/67)	—
	32週	8.6 (12/139)	—	6.0 (4/67)
	52週	14.4 (20/139)	—	7.5 (5/67)
	68週	14.4 (20/139)	—	14.9 (10/67)
かゆみスコア [% (例数)、NRI]				
1以下を達成した被験者の割合	4週	10.1 (14/139)	0 (0/67)	—
	8週	15.1 (21/139)	3.0 (2/67)	—
	16週	17.3 (24/139)	6.0 (4/67)	—
	32週	33.1 (46/139)	—	25.4 (17/67)
	52週	40.3 (56/139)	—	37.3 (25/67)
	68週	39.6 (55/139)	—	43.3 (29/67)
そう痒 NRS [% (例数)、NRI]				
4ポイント以上改善した被験者の割合	4週	19.4 (27/139)	1.5 (1/67)	—
	8週	28.8 (40/139)	6.0 (4/67)	—
	16週	32.4 (45/139)	13.4 (9/67)	—
	32週	46.8 (65/139)	—	47.8 (32/67)
	52週	49.6 (69/139)	—	55.2 (37/67)
	68週	51.1 (71/139)	—	61.2 (41/67)

—：該当なし

全期間 FAS：FASのうち Part B に移行しなかった9例（本剤群4例、プラセボ群5例）を除外した集団（本剤群 139例、プラセボ群：67例）

表3 QOLに関する主な有効性評価項目の成績 (全期間 FAS)

	評価時期	本剤群	プラセボ群	プラセボ→本剤群	
DLQI (OC) (16歳以上)	ベースライン	12.4±5.4 (132)	12.2±5.5 (65)	—	
	4週	7.4±5.5 (134)	9.8±6.0 (65)	—	
	8週	7.4±5.2 (134)	9.7±5.6 (65)	—	
	16週	6.6±4.9 (134)	8.9±5.8 (65)	—	
	32週	4.7±3.8 (128)	—	5.7±4.9 (64)	
	44週	4.6±4.0 (129)	—	4.7±3.9 (62)	
	68週	3.9±3.6 (128)	—	4.4±3.8 (62)	
	4以下を達成した 被験者の割合 (NRI) (ベースラインのDLQIが 5以上の被験者対象)	4週	33.6 (42/125)	17.5 (11/63)	—
		8週	32.8 (41/125)	17.5 (11/63)	—
		16週	40.0 (50/125)	23.8 (15/63)	—
		32週	53.6 (67/125)	—	49.2 (31/63)
		44週	54.4 (68/125)	—	54.0 (34/63)
		68週	64.8 (81/125)	—	55.6 (35/63)
	4ポイント以上改善した 被験者の割合 (NRI) (ベースラインのDLQIが 4以上の被験者対象)	4週	64.3 (83/129)	40.6 (26/64)	—
		8週	62.8 (81/129)	42.2 (27/64)	—
		16週	68.2 (88/129)	53.1 (34/64)	—
		32週	75.2 (97/129)	—	71.9 (46/64)
		44週	72.1 (93/129)	—	82.8 (53/64)
68週		79.8 (103/129)	—	76.6 (49/64)	
CDLQI (OC) (16歳未満)	ベースライン	11.2±6.6 (5)	3, 6 (2)	—	
	4週	5.2±3.0 (5)	6, 7 (2)	—	
	8週	4.6±3.0 (5)	6, 12 (2)	—	
	16週	4.2±4.2 (5)	9, 10 (2)	—	
	32週	2.5±2.1 (4)	—	4, 4 (2)	
	44週	1.5±1.9 (4)	—	5, 5 (2)	
	68週	1.0±1.4 (4)	—	2, 6 (2)	
	ISIが7以下を達成した 被験者の割合 (NRI) (ベースラインのISIが 8以上の被験者対象)	4週	41.0 (43/105)	17.3 (9/52)	—
8週		44.8 (47/105)	13.5 (7/52)	—	
16週		56.2 (59/105)	21.2 (11/52)	—	
32週		57.1 (60/105)	—	42.3 (22/52)	
44週		56.2 (59/105)	—	53.8 (28/52)	
68週		61.0 (64/105)	—	55.8 (29/52)	

平均値±標準偏差 (例数) [2例の場合は観測値を記載] 又は% (例数)、—: 該当なし

(安全性)

Part A における有害事象は、本剤群 70.6% (101/143 例)、プラセボ群 70.8% (51/72 例) に認められ、主な事象は表 4 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 2.1% (3/143 例)、プラセボ群 2.8% (2/72 例) に認められ、このうち本剤群 2 例 (菌血症、円形脱毛症/メニエール病) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤群 2.1% (3/143 例) に認められた。

副作用は、本剤群 37.1% (53/143 例)、プラセボ群 22.2% (16/72 例) に認められた。

表4 いずれかの群で2%以上認められた有害事象 (Part A、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (143例)	プラセボ群 (72例)	事象名	本剤群 (143例)	プラセボ群 (72例)
アトピー性皮膚炎	33 (23.1)	15 (20.8)	挫傷	3 (2.1)	0
上咽頭炎	18 (12.6)	11 (15.3)	血中尿酸増加	3 (2.1)	0
サイトカイン異常	10 (7.0)	0	好酸球数増加	3 (2.1)	0
血中CPK増加	5 (3.5)	1 (1.4)	異汗性湿疹	3 (2.1)	0
発熱	4 (2.8)	2 (2.8)	蕁麻疹	3 (2.1)	0
インフルエンザ	4 (2.8)	2 (2.8)	ざ瘡	2 (1.4)	3 (4.2)
上気道の炎症	4 (2.8)	2 (2.8)	蜂巣炎	2 (1.4)	2 (2.8)
倦怠感	4 (2.8)	1 (1.4)	腹部不快感	1 (0.7)	2 (2.8)
頭痛	4 (2.8)	1 (1.4)	便秘	1 (0.7)	2 (2.8)
末梢性浮腫	4 (2.8)	0	季節性アレルギー	0	2 (2.8)
接触皮膚炎	4 (2.8)	0	爪囲炎	0	2 (2.8)
下痢	3 (2.1)	2 (2.8)	変形性脊椎症	0	2 (2.8)
齲蝕	3 (2.1)	0			

例数 (%)

また、全投与期間での本剤投与例における有害事象の発現割合は96.2% (202/210例)であり、主な事象は表5のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は8.6% (18/210例)に認められ、このうち6例 (菌血症、カポジ水痘様発疹/菌血症、肺炎、円形脱毛症/メニエール病、剥脱性皮膚炎、蜂巣炎) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は10.5% (22/210例)、副作用は58.1% (122/210例)に認められた。

表5 5%以上認められた有害事象 (全投与期間、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群投与例 (210例)	事象名	本剤群投与例 (210例)
上咽頭炎	70 (33.3)	上気道の炎症	15 (7.1)
アトピー性皮膚炎	52 (24.8)	接触皮膚炎	15 (7.1)
血中CPK増加	22 (10.5)	頭痛	13 (6.2)
ざ瘡	20 (9.5)	発熱	13 (6.2)
蕁麻疹	20 (9.5)	サイトカイン異常	12 (5.7)
インフルエンザ	17 (8.1)	下痢	12 (5.7)
齲蝕	16 (7.6)	挫傷	11 (5.2)
胃腸炎	15 (7.1)	蜂巣炎	11 (5.2)

例数 (%)

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われることが求められる。また、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

- アトピー性皮膚炎の病態、経過と予後、診断、治療（参考：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン）を熟知し、本剤についての十分な知識を有し、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通する医師（以下の〈医師要件〉参照）が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

〈医師要件〉

以下のいずれかの基準を満たすこと。

【成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合】

- (ア) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。
- (イ) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、6年以上の臨床経験を有し、そのうち3年以上はアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

【小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合】

- (ア) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。
- (イ) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、以下の研修を含む6年以上の臨床経験を有していること。
 - 3年以上の小児科診療の臨床研修かつ
 - 3年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修

- 本剤の製造販売後の安全性と有効性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設であること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

- 重篤な過敏症等の添付文書に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

本剤はアトピー性皮膚炎に伴うそう痒を治療する薬剤であることに留意するとともに、患者に対してもその旨を説明し、患者が理解したことを確認してから投与すること（「6. 投与に際して留意すべき事項」参照）。

【患者選択について】

投与の要否の判断にあたっては、以下に該当する 13 歳以上の患者であることを確認する。

- ① アトピー性皮膚炎診療ガイドラインを参考に、アトピー性皮膚炎の確定診断がなされている
- ② アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）、カルシニューリン阻害外用薬等による適切な外用治療を 4 週間以上継続し、かつ、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による内服治療を 2 週間以上継続して実施しても、以下のいずれの基準も満たすアトピー性皮膚炎に伴うそう痒が本剤投与開始 2 日前から本剤投与開始までの 3 日間持続している（ただし、過敏症・禁忌のため、ステロイド外用薬、カルシニューリン阻害外用薬、抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬による治療が不適切な場合は、当該治療を併用する必要はない）
 - そう痒 VAS が 50 以上又はそう痒 NRS が 5 以上
 - かゆみスコアが 3 以上
- ③ EASI スコア 10 以上

<そう痒 VAS>

かゆみについて、最大値を 100 とした直線の左端を「0：かゆみなし」、右端を「100：想像されうる最悪のかゆみ」として、過去 24 時間の平均的なかゆみの程度を直線上で評価したスコア

<そう痒 NRS>

かゆみについて、「0：かゆみなし」から「10：想像されうる最悪のかゆみ」の 11 段階で、過去 24 時間の平均的なかゆみの程度を評価したスコア

<かゆみスコア>

過去 24 時間におけるそう痒の程度を患者が評価したスコア。日中と夜間のスコアが異なる場合、高い方のスコアを選択する。

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

【投与の継続にあたって】

投与開始から16週後までに治療反応が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。また、本剤投与中は定期的に効果を確認すること。

さらに、ステロイド外用薬、カルシニューリン阻害外用薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬等との併用によりある程度の期間（6カ月を目安とする）そう痒の改善が維持できた場合には、これらの薬剤が適切に併用されていることを確認した上で、本剤投与の一時中止等を検討すること。

なお、そう痒の改善が維持でき、本剤投与を一時中止した患者におけるそう痒の悪化に際し、患者の状態を総合的に勘案して本剤投与を再開する場合は、上記【患者選択について】の②及び③を満たす必要はない。

6. 投与に際して留意すべき事項

- 1). 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者については本剤の投与が禁忌であるため、投与しないこと。
- 2). 重篤な過敏症（0.3%）が報告されている。本剤投与時には観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等の異常がみられた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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。
- 4). 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。
- 5). 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。
- 6). 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。
- 7). 以下の点について患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。
 - 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
- 8). 長期ステロイド内服療法を受け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、医師の管理下で徐々に行うこと。
- 9). 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分理解してから使用すること。
- 10). 本剤の医薬品リスク管理計画書を熟読し、安全性検討事項を確認すること。
- 11). 自己投与の実施に当たっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。