

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

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注)}

ミチーガ®皮下注用30mgバイアル

Mitchga® Vials

承認番号	30600AMX00116000
販売開始	2024年6月

(一部)最適使用推進ガイドライン対象品目

貯法: 2~8℃に保存
*有効期間: 30箇月

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

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。

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

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1バイアル中 ^{注1)} ネモリズマブ(遺伝子組換え) ^{注2)} 51.2mg
添加剤	1バイアル中 ^{注1)} 精製白糖 87.5mg トロメタモール 0.334mg L-アルギニン塩酸塩 32.3mg 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 ^{注3)} 0.51mg その他添加剤としてpH調節剤を含有する。

注1)本剤は、溶解した薬液の調製時の損失を考慮し、1バイアルからネモリズマブ(遺伝子組換え)30mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、注射用水0.9mLで溶解した薬液全量のうち、0.6mLに含まれる量は30mgとなる。

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。

注3)抗酸化剤としてジブチルヒドロキシトルエンを含む。

3.2 製剤の性状

性状	凍結乾燥品: 白色の粉末又は塊 注射用水で調製後の薬液: 無色~微黄色の液
pH	6.5~7.5(注射用水で調製後)
浸透圧比	約2.1(注射用水で調製後の薬液、生理食塩液に対する比)

4. 効能・効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- アトピー性皮膚炎に伴うそう痒^{注)}
- 結節性痒疹

注)最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能・効果に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

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。[8.2参照]

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。[8.2参照]

5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。[8.2参照]

〈結節性痒疹〉

5.5 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、ステロイド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、痒疹結節を主体とする病変が多発し、複数の部位に及ぶ患者に投与すること。[17.1.2参照]

5.6 最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床症状及び全身検索に基づいて他の皮膚疾患との鑑別を行うこと。

6. 用法・用量

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

通常、6歳以上13歳未満の小児にはネモリズマブ(遺伝子組換え)として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

〈結節性痒疹〉

通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ(遺伝子組換え)として初回に60mgを皮下投与し、以降1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 本剤投与後に浮腫性紅斑、湿疹等の発現を含む、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。

7.2 本剤とミチーガ皮下注用60mgシリンジの生物学的同等性は示されていないことから、互換使用を行わないこと。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤投与中の患者に生ワクチンを接種する場合は、患者の状態を慎重に確認し、十分な注意を払うこと。

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

8.2 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。

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。

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。

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。

9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

6歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

〈結節性痒疹〉

13歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症(頻度不明)

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(頻度不明)

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。

** 11.1.3 類天疱瘡(頻度不明)

水疱、びらん等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	湿疹、紅斑、貨幣状湿疹	丘疹、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、皮膚炎	脱毛症、中毒疹、ざ瘡、尋常性疣贅、自家感受性皮膚炎、落屑
感染症		皮膚感染症(膿痂疹、ヘルペス感染、蜂巣炎等)	上気道炎、胃腸炎、結膜炎
注射部位		注射部位反応(紅斑、そう痒感、腫脹等)	
その他		血清TARC上昇、下痢、肝機能検査値異常	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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

12.1 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアル1本に対して日局注射用水0.9mLを注入する。

14.1.2 静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

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、24時間以内に投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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 下表に従い、必要な液量を注射筒に採取すること。

用量 (ネモリズマブ(遺伝子組換え)として)	投与する液量
30mg	0.6mL
60mg	1.2mL

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、強い炎症のある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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 健康成人

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²⁾の血清中ネモリズマブ濃度推移は次のとおりであった。なお、0.003及び0.01mg/kg群はすべて定量下限値未満(<0.1 μg/mL)であった¹⁾。

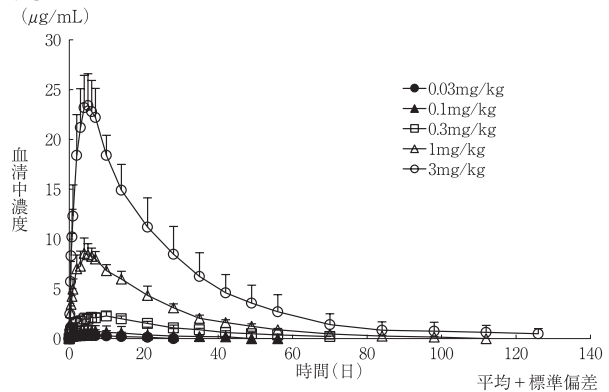


図 単回投与時の血清中濃度推移

また、0.03～3mg/kgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁾。

表 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·day/mL)	t _{max} (day)	CL/F (mL/day)	V _z /F (mL)	t _{1/2} (day)
0.03	0.315 (0.0352)	7.01 (1.20)	6.50 (4.00 - 11.0)	274 (35.1)	4960 (1150)	12.7 (3.38)
0.1	0.782 (0.143)	19.7 (5.16)	7.00 (6.00 - 10.0)	331 (122)	6510 (1620)	14.5 (4.22)
0.3	2.33 (0.486)	75.7 (12.0)	10.0 (4.00 - 10.0)	264 (37.3)	5690 (697)	15.1 (1.71)
1	8.82 (1.23)	226 (24.5)	4.00 (4.00 - 7.00)	269 (47.7)	5840 (842)	15.2 (1.81)
3	23.9 (3.40)	634 (199)	5.00 (4.00 - 6.00)	319 (75.9)	7250 (1200)	16.4 (3.92)

平均(標準偏差)、t_{max}は中央値(範囲)、n=5-6

(2) 小児アトピー性皮膚炎患者

小児アトピー性皮膚炎患者(6歳以上13歳未満)を対象にネモリズマブを0.5mg/kg(7例)または1mg/kg(6例)単回皮下投与したとき²⁾の薬物動態パラメータは次のとおりであった²⁾。

表 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·day/mL)	t _{max} (day)	CL/F (mL/day/kg)	V _d /F (mL/kg)	t _{1/2} (day)
0.5	3.65 (1.17)	86.92 (28.34)	4.5 (2 - 6)	6.27 (1.91)	116.02 (35.92)	13.17 (3.20)
1	7.40 (1.49)	168.97 (45.33)	3.5 (2 - 6)	6.30 (1.84)	119.00 (23.80)	13.93 (5.25)

平均(標準偏差)、t_{max}は中央値(範囲)、n=6

16.1.2 反復投与

(1) アトピー性皮膚炎患者

6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者38例にネモリズマブ30mgを4週間隔で反復皮下投与した。ネモリズマブの血清中トラフ濃度の平均は、16週後及び68週後で、4.85 μg/mL及び4.75 μg/mLであり、投与16週後には定常状態に到達した²⁾。

(2) 結節性痒疹患者

13歳以上の結節性痒疹患者77例にネモリズマブを初回60mg、以降30mgを4週間隔で反復皮下投与した。血清中ネモリズマブ濃度の平均は、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。血清中トラフ濃度の平均は、16週後及び68週後で、2.86 μg/mL及び2.93 μg/mLであり、投与16週後には定常状態に到達した²⁾。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

母集団薬物動態解析の結果、見かけの分布容積の母集団平均は8.44Lであった。

16.3.2 組織移行性

雄性カニクイザルに^[125]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³⁾。

注)本剤の承認された用法・用量を確認すること。[6参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(6歳以上13歳未満)

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^{注1)}6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者89例を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験及び長期継続投与試験を実施した⁴⁾。既存外用療法^{注2)}との併用下で、本剤30mg又はプラセボを4週間隔で16週間皮下投与した後、本剤30mgを52週間皮下投与した。主要評価項目とした投与開始16週間後のかゆみスコア変化量は次のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間で統計的に有意な改善効果を示した。

副次評価項目とした投与開始16週間後のEASI^{注3)}変化率(平均)は本剤群で-52.41%、プラセボ群で-41.47%であった。

投与開始68週間後の本剤群及びプラセボから本剤に移行した群のかゆみスコアの変化量(平均)はそれぞれ-1.80及び-1.78、EASI変化率(平均)はそれぞれ-77.06%及び-79.48%であった。

副作用は29.2%(26/89例)で認められ、主な副作用は紅斑7.9%(7/89例)、ケモカイン増加3.4%(3/89例)であった。[5.1参照]

表 かゆみスコアの成績

	本剤群 (45例)	プラセボ群 (44例)
ベースライン ^{a)}	3.19 (0.37)	3.04 (0.34)
投与16週間後のかゆみスコア変化量 ^{b)}	-1.32 (0.11)	-0.53 (0.11)
群間差 [95%信頼区間] p値 ^{c)}	-0.78 [-1.10, -0.47] p<0.0001	

a)平均(標準偏差)

b)最小二乗平均(標準誤差)

c)混合効果モデル(MMRM : mixed effect model for repeated measures)

注1)かゆみスコア(スコア0~4)が3(中等度)以上

注2)初回投与日の14日以上前からミディアムクラスあるいはストロングクラスのステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤を固定の用法で継続した。生物製剤、免疫抑制剤、経口ステロイド剤等の全身療法及び光線療法の併用は禁止した。

注3)EASI(スコア0~72) : Eczema area and severity index。ベースラインの平均は本剤群で19.78、プラセボ群で16.21であった。

〈結節性痒疹〉

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(13歳以上)

既存治療で効果不十分な^{注4)}、又はステロイド外用剤や抗ヒスタミン剤・抗アレルギー剤が推奨されない、13歳以上の結節性痒疹患者^{注5)}153例^{注6)}を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験及び長期継続投与試験を実施した⁵⁾。既存外用療法^{注7)}との併用下で、初回本剤60mg又はプラセボを皮下投与し、以降4週間隔で本剤30mg又はプラセボをのべ16週間皮下投与した後、本剤30mg^{注8)}を52週間皮下投与した。

主要評価項目とした投与開始16週間後のPP-NRS週平均の変化率及び副次評価項目とした投与開始16週間後の結節性痒疹数(頭頸部を除く全身)の変化率はそれぞれ次のとおりであった。主要評価項目で本剤群はプラセボ群よりも統計的に有意な改善効果を示した。

投与開始68週間後の本剤群及びプラセボから本剤に移行した群のPP-NRSの変化率(平均)はそれぞれ-78.59%及び-78.38%、結節性痒疹数(頭頸部を除く全身)の変化率(平均)はそれぞれ-94.51%及び-95.02%であった。

副作用は39.3%(44/112例)で認められ、主な副作用は湿疹10.7%(12/112例)、貨幣状湿疹7.1%(8/112例)、紅斑4.5%(5/112例)であった。[5.5参照]

表 有効性の成績

	本剤群 (77例)	プラセボ群 (76例)	
PP-NRS	ベースライン ^{a)}	8.61 (0.90)	8.56 (0.95)
	投与16週間後のPP-NRS週平均の変化率 ^{b)}	-61.05% (3.51%)	-18.57% (3.53%)
	群間差 [95%信頼区間] p値 ^{c)}	-42.48% [-51.91%, -33.05%] p<0.0001	
結節性痒疹数 (頭頸部を除く全身)	ベースライン ^{a)}	226.5 (349.3)	133.8 (113.4)
	投与16週間後の変化率 ^{b)}	-68.27% (6.78%)	-6.00% (6.74%)
	群間差 [95%信頼区間]	-62.27% [-81.04%, -43.50%]	

a)平均(標準偏差)

b)最小二乗平均(標準誤差)

c)混合効果モデル(MMRM : mixed effect model for repeated measures)

注4)ペリストロンクラス以上のステロイド外用剤を4週間以上固定の用法で投与し、かつ、抗ヒスタミン剤・抗アレルギー剤を医師の指示通りに2週間以上内服しても、PP-NRS(Peak pruritus-numerical rating scale, 0~10)が7以上、かゆみスコアが3(中等度)以上で、少なくとも上肢又は下肢に結節性痒疹の病変が認められ、全身で計20個以上の結節性痒疹が両側に生じている患者

注5)ドーム状又は疣状の、角化性で硬い孤立性の結節となる痒疹で、径5mm以上を目安として、治験責任医師又は治験分担医師により結節性痒疹と診断された患者

注6)承認されていない用量の群に関する情報を除く。

注7)安全性の理由等からステロイド外用治療が実施できない患者を除いて、結節性痒疹及びアトピー性皮膚炎(合併している場合)に対して、初回投与日の14日以上前からストロングクラスのステロイド外用剤を固定用法で継続して治療することを原則としたが、皮疹の症状に応じて、減量、中止及び休薬等を可能とした。生物製剤、免疫抑制剤、経口ステロイド剤等の全身療法の併用は禁止した。

注8)プラセボから本剤へと切り替えた群の本剤の初回投与量は60mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ネモリズマブは、ヒト化抗ヒトIL-31受容体A(IL-31RA)モノクローナル抗体であり、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する⁶⁾。

18.2 IL-31結合阻害作用

ネモリズマブは、可溶性IL-31RAに高い親和性で結合し、IL-31RAを発現させた組換え細胞へのIL-31の結合を濃度依存的に阻害した⁶⁾(*in vitro*)。

18.3 そう痒抑制作用

カニクイザルIL-31で全身性のそう痒を誘発させたカニクイザルモデルにおいて、ネモリズマブはそう痒抑制効果を示した⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称 : ネモリズマブ(遺伝子組換え)

Nemolizumab(Genetical Recombination) (JAN)

分子量 : 約147,000

本質 : ネモリズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ2鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

バイアル : 30mg×1

23. 主要文献

- 社内資料 : 単回投与試験(ミチーガ皮下注用60mgシリンジ、2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1) [20210802-1022]
- 社内資料 : 臨床薬理試験 : 単回投与試験・反復投与試験(ミチーガ皮下注用30mgバイアル、2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.2) [20240222-1005]

- 3) 社内資料：組織分布試験(カニクイザル) (ミチーガ皮下注用60mg シリンジ、2022年3月28日承認、CTD2.6.4.4.1) [20210802-1016]
- 4) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者(6歳以上13歳未満)を対象とした国内第Ⅲ相試験-比較/長期継続投与試験-(ミチーガ皮下注用30mgバイアル、2024年3月26日承認、CTD2.7.6.3) [20240305-1002]
- 5) 社内資料：結節性痒疹患者(13歳以上)を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験-比較/長期継続投与試験-(ミチーガ皮下注用30mgバイアル、2024年3月26日承認、CTD2.7.6.5) [20240305-1003]
- 6) Oyama S, et al. : Exp. Dermatol. 2018; 27(1): 14-21[20191115-0032]

24. 文献請求先及び問い合わせ先


マルホ株式会社 製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
TEL : 0120-12-2834

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

 **maruho** マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

26.2 提携

 **中外製薬株式会社**
東京都中央区日本橋室町2-1-1
Roche ロシュグループ