

審議結果報告書

令和元年 11 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] コレクチム軟膏0.5 %
[一般名] デルゴシチニブ
[申請者名] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 31 日

[審議結果]

令和元年 10 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

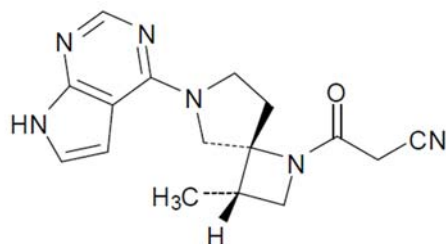
令和元年 10 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] コレクチム軟膏 0.5%
[一般名] デルゴシチニブ
[申請者] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 31 日
[剤形・含量] 1 g 中にデルゴシチニブ 5 mg を含有する軟膏
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式： $C_{16}H_{18}N_6O$

分子量： 310.35

化学名：

(日本名) 3-[(3*S*,4*R*)-3-メチル-6-(7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-1-イル]-3-オキソプロパンニトリル

(英名) 3-[(3*S*,4*R*)-3-Methyl-6-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-yl]-3-oxopropanenitrile

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「アトピー性皮膚炎」に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本薬の安全性及び有効性につ

いて、本薬が投与されたアトピー性皮膚炎患者を対象とした製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

アトピー性皮膚炎

[用法及び用量]

通常、成人には、1日2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする。

[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。

審査報告(1)

令和元年9月13日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] コレクチム軟膏 0.5%
[一般名] デルゴシチニブ
[申請者] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 平成31年1月31日
[剤形・含量] 1g中にデルゴシチニブ 5mgを含有する軟膏
[申請時の効能・効果] アトピー性皮膚炎
[申請時の用法・用量] 通常、16歳以上の患者には、1日2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	28
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	48
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	49

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

アトピー性皮膚炎は、増悪と寛解を繰り返すそう痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因¹⁾を有する。

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018（以下、「診療ガイドライン」）において、アトピー性皮膚炎の基本的な薬物治療は外用療法とされており、ステロイド外用剤やタクロリムス軟膏が使用されている。ただし、ステロイド外用剤は、皮膚萎縮、毛細血管拡張、ステロイドざ瘡、ステロイド潮紅等の局所における副作用が知られており、顔面、頸部等への使用は、原則ミディウムクラス以下のステロイド外用剤を使用するよう推奨されている。また、タクロリムス軟膏は、灼熱感等の皮膚刺激性が知られており、血中への移行が高くなる可能性のあるびらんや潰瘍面には使用できない等の制約がある。

デルゴシチニブ（以下、「本薬」）は、申請者により見出されたヤヌスキナーゼ（以下、「JAK」）ファミリーに対する阻害作用を有する薬剤である。本薬は JAK/STAT 経路の活性化を阻害し、各種サイトカイン刺激により誘発される免疫細胞及び炎症細胞の活性化を抑制することにより、アトピー性皮膚炎に対して効果を発揮することが期待され、開発に至った。

今般、申請者は、国内臨床試験において、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、本薬は、2019年9月現在、海外において承認を取得している国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白～微黄赤色の粉末であり、外観・性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数、比旋光度について検討されている。本薬には、6種の \blacksquare 物（ \blacksquare 晶、 \blacksquare 晶、 \blacksquare 晶、 \blacksquare 晶、 \blacksquare 晶及び \blacksquare 晶）、2種の \blacksquare 物及び16種の \blacksquare 物が認められるが、実生産には \blacksquare 晶が使用される。

原薬の化学構造は、UV/VIS、IR、NMR（¹H-NMR 及び ¹³C-NMR）、MS、元素分析及び単結晶 X 線解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、 \blacksquare 、 \blacksquare 及び \blacksquare を出發物質として合成される。

以下の重要品質特性（以下、「CQA」）が特定され、CQA に影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの検討が行われ、原薬の管理戦略が構築されている（表 1）。

CQA	管理方法
\blacksquare	\blacksquare
\blacksquare	\blacksquare
\blacksquare	\blacksquare
\blacksquare	\blacksquare
\blacksquare	\blacksquare

¹⁾ 家族歴・既往歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎及びアトピー性皮膚炎）又は IgE 抗体を産生しやすい素因。

重要工程として、[REDACTED]工程が設定されている。また、中間体として、[REDACTED]

及び [REDACTED]

[REDACTED]が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（不純物A*、類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC））、強熱残分、定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表2 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重）＋ ポリエチレンボトル	24カ月
加速試験	パイロットスケール 3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをポリエチレンドラムで遮光して室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED]カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1g中に原薬5mgを含有する軟膏である。製剤には、白色ワセリン、パラフィン及びスクワランが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は粉碎、分散、熔融、冷却、混合、充填、試験及び保管工程からなる工程により製造される。重要工程として、[REDACTED]工程が設定されている。

以下のCQAが特定され、CQAに影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの検討が行われ、製剤の管理戦略が構築されている（表3）。

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC）、純度試験（分解生成物（HPLC））、微生物限度試験及び定量法（HPLC）が設定されている。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3ロット	25℃	60%RH	アルミニウム チューブ	18カ月
加速試験	実生産スケール 3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインを踏まえ、アルミニウムチューブに充填し室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 18 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、JAK ファミリーに対する阻害作用、サイトカインシグナル伝達に対する阻害作用並びに免疫細胞、炎症細胞及び角化細胞に対する作用等が *in vitro* で検討された。また、皮膚炎に対する作用及び搔破行動に対する作用が *in vivo* で検討された。副次的薬理試験として、JAK ファミリー以外の酵素等に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、胃腸管系及び腎・泌尿器系への影響が検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* ヒト JAK ファミリーに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1 : 試験番号 ■ B052EN01)

組換えヒト JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 に対する本薬の阻害活性を検討した。本薬のヒト JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 に対する IC₅₀ 値 (平均値±標準誤差) はそれぞれ 2.8±0.6、2.6±0.2、12.5±0.3 及び 57.8±9.4 nmol/L であり、ヒト JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 に対する阻害作用が認められた。

3.1.2 サイトカインシグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-2 及び 3 : 試験番号 ■ B052SG01 及び ■ B052SG01)

ヒト末梢血由来単核球を用いて、各種サイトカイン (IL-2、IL-6、IL-23、IFN-α 及び GM-CSF) 刺激により誘導される STAT のリン酸化に対する本薬 0.001~10 μmol/L の阻害作用を検討した。なお、JAK ファミリーは各種サイトカイン受容体に対して 5 種類の組み合わせ (JAK1/JAK2、JAK1/JAK3、JAK1/TYK2、JAK2/JAK2 及び JAK2/TYK2) で会合しており、JAK1/JAK2 は IL-6 受容体等、JAK1/JAK3 は IL-2 受容体等、JAK1/TYK2 は I 型 IFN 受容体 (IFN-α の結合受容体) 等、JAK2/JAK2 は GM-CSF 受容体等及び JAK2/TYK2 は IL-23 受容体等に会合することが報告されている (Semin Cell Dev Biol 2008; 19: 311-8)。

本薬は IL-2、IL-6、IL-23、IFN-α 及び GM-CSF 刺激により誘導される STAT のリン酸化を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ 値 (平均値±標準誤差) はそれぞれ 39.6±9.0、32.5±14.5、84.3±11.3、18.1±2.6 及び 304±22 nmol/L であった。本薬はヒト末梢血由来単核球において、IL-2、IL-6、IL-23、IFN-α 及び GM-CSF 刺激により誘導される JAK/STAT 経路の活性化に対する阻害作用が認められた。

3.1.3 T細胞の活性化に対する抑制作用（CTD 4.2.1.1-4～6：試験番号 ■B052HT01、■B052RT01 及び ■B052MT01）

マイトジェンで前処理したヒト末梢血由来 T 細胞、マウス脾臓由来 T 細胞及びラット脾臓由来 T 細胞²⁾を用いて、IL-2 刺激により誘導される細胞増殖に対する本薬 1～300 nmol/L の作用を検討した。本薬はいずれの細胞においても濃度依存的に IL-2 刺激により誘導される T 細胞の増殖を抑制し、IC₅₀ 値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 8.9±3.6、10.9±1.5 及び 15.3±5.4 nmol/L であった。本薬は IL-2 刺激により誘導されるヒト、マウス及びラットの T 細胞の活性化を抑制した。

3.1.4 B細胞の活性化に対する抑制作用（CTD 4.2.1.1-7：試験番号 ■B052HB01）

ヒト末梢血由来 B 細胞を用いて、抗 CD40 抗体³⁾ 存在下で IL-21 刺激により誘導される細胞増殖に対する本薬 0.001～10 μmol/L の作用を検討した。本薬は濃度依存的に IL-21 刺激により誘導される B 細胞の増殖を抑制し、IC₅₀ 値（平均値±標準誤差）は 49.2±5.6 nmol/L であった。本薬は IL-21 刺激により誘導される B 細胞の活性化を抑制した。

3.1.5 マスト細胞の活性化に対する抑制作用（CTD 4.2.1.1-8：試験番号 ■B052HH01）

ヒト臍帯血由来マスト細胞を用いて、IL-4 刺激及び IgE 架橋刺激により誘導される IL-13 産生に対する本薬 10～1,000 nmol/L の作用を検討した。本薬は濃度依存的に IL-4 刺激及び IgE 架橋刺激により誘導される IL-13 産生を抑制し、IC₅₀ 値（平均値±標準誤差）は 135±24 nmol/L であった。本薬は IL-4 刺激及び IgE 架橋刺激により誘導されるマスト細胞の活性化を抑制した。

3.1.6 単球細胞の活性化に対する抑制作用（CTD 4.2.1.1-9：試験番号 ■B052HM01）

ヒト末梢血由来単球を用いて、LPS⁴⁾ 存在下で GM-CSF 刺激により誘導される炎症性サイトカイン産生に対する本薬 0.001～10 μmol/L の作用について、TNF-α 産生を指標に検討した。本薬は濃度依存的に GM-CSF 刺激により誘導される TNF-α 産生を抑制し、IC₅₀ 値（平均値±標準誤差）は 277±146 nmol/L であった。本薬は GM-CSF 刺激により誘導される単球の活性化を抑制した。

3.1.7 線維芽細胞の増殖に対する作用（CTD 4.2.1.1-10：試験番号 ■B052HF01）

ヒト肺線維芽細胞を用いて、サイトカイン非存在下における細胞増殖に対する本薬 0.1～10 μmol/L の作用について検討した。本薬は 10 μmol/L の濃度までヒト肺線維芽細胞の増殖に対して明らかな影響はみられなかった。

3.1.8 皮膚バリア機能関連分子発現に対する作用（CTD 4.2.1.1-11：試験番号 ■B052HK01）

ヒト表皮角化細胞を用いて、IL-4 及び IL-13 刺激により低下するフィラグリン⁵⁾ 及びロリクリ

²⁾ ヒト末梢血由来 T 細胞及びマウス脾臓由来 T 細胞は PHA 存在下で、ラット脾臓由来 T 細胞は ConA 及び PMA 存在下で前培養した。なお、PHA、ConA 及び PMA はいずれもマイトジェンであり、T 細胞の IL-2 に対する応答を増強する。

³⁾ IL-21 による B 細胞増殖には CD40 を介した共刺激が必要であることから、共刺激として抗 CD40 アゴニスト抗体を添加した。

⁴⁾ LPS は GM-CSF による単球の炎症性サイトカイン分泌を促進する共刺激として必要であることから添加した。

⁵⁾ 角化細胞内でケラチン線維の重合に関与するタンパク質。アトピー性皮膚炎における皮膚バリア機能異常にフィラグリン遺伝子欠損等が関与することが報告されている（J Clin Invest 2012; 122: 440-7, N Engl J Med 2011; 365: 1315-27）。また、IL-4 及び IL-13 等のサイトカインの刺激によりフィラグリン産生が低下し、皮膚バリア機能が低下することも報告されている（J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 150-5）。

ン⁶⁾ mRNA 発現量に対する本薬 0.01~1 µmol/L の作用について検討した。本薬は IL-4 及び IL-13 刺激によるフィラグリン及びロリクリンの mRNA 発現量の低下を抑制した。

3.1.9 DNCB 誘発皮膚炎ラットに対する作用 (CTD 4.2.1.1-12 : 試験番号 ■ B052RH01)

DNCB 誘発皮膚炎ラット⁷⁾ の耳介に本薬 0.03%、0.3%、3%又はプラセボを 1 日 1 回 21 日間反復経皮投与したときの、投与 1、7、14 及び 19 日目における耳介厚のベースラインからの変化量及び投与 21 日目の病理組織学的変化 (表皮の肥厚及び細胞間浮腫並びに真皮の炎症性細胞浸潤) を検討した。

耳介厚のベースラインからの変化量について、本薬は濃度依存的に耳介厚の増加を抑制し、投与 19 日目において本薬 0.3%群及び 3%群ではプラセボ群に対して有意差が認められた (表 5)。

皮膚の病理組織学的変化について、本薬は濃度依存的に病理組織学的変化を抑制し、本薬 0.3%群及び 3%群では表皮の肥厚及び細胞間浮腫の抑制が、本薬 3%群では真皮の炎症性細胞浸潤⁸⁾ の抑制が認められた (表 6)。

表 5 DNCB 誘発皮膚炎ラットにおける耳介厚の変化量

投与群	各時点における耳介厚のベースラインからの変化量 (×10 ⁻² mm)			
	1 日目	7 日目	14 日目	19 日目
プラセボ	0.4±2.4	9.8±7.8	39.2±17.0	40.3±12.9
本薬 0.03%	0.5±1.2	4.1±3.9	34.8±8.8	34.9±8.1
本薬 0.3%	-0.7±1.7	3.6±4.0	23.4±9.3*	22.7±9.8**
本薬 3%	-0.8±1.5	1.2±2.7	9.1±8.2**	7.0±6.5**

9 例、平均値±標準偏差

* : <0.05、** : p<0.01 (vs.プラセボ群、Dunnett's 検定)

表 6 DNCB 誘発皮膚炎ラットにおける病理組織学的変化

	スコア	プラセボ群 (9 例)	本薬 0.03%群 (8 例)	本薬 0.3%群 (9 例)	本薬 3%群 (9 例)
表皮肥厚	0	0	0	0	4
	1	0	0	0	3
	2	4	5	8	2
	3	5	3	1	0
	4	0	0	0	0
表皮の 細胞間浮腫	0	0	0	0	8
	1	1	1	3	0
	2	2	2	3	1
	3	6	5	3	0
	4	0	0	0	0
真皮の 炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	6
	1	1	0	1	2
	2	5	2	4	0
	3	3	5	3	1
	4	0	1	1	0

病理組織学的スコア (0 : 正常、1 : ごく軽度、2 : 軽度、3 : 中等度、4 : 高度)

3.1.10 搔破行動に対する作用 (CTD 4.2.1.1-13 : 試験番号 ■ B052MI01)

雄性マウスに溶媒 (5% DMSO 及び 95%アセトン混合液)、本薬 0.03%、0.3%又は 3%を単回経皮投与し、15 分後に IL-31 を単回皮内投与し搔破行動を誘発した。IL-31 投与後 1 時間以内の搔破回数 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 103±49、89±54、57±36 及び 30±22 回であり、本薬 0.3%群及び 3%群では

⁶⁾ 角化細胞の細胞膜を裏打ちするタンパク質。アトピー性皮膚炎患者の病変では IL-4 及び IL-13 等のサイトカインが増加するとともに、フィラグリンやロリクリン等の皮膚バリア機能に関連するタンパク質の発現が減少しているという報告がある (J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 150-5、Clin Immunol 2008; 126: 332-7)。

⁷⁾ 雄性ラットの両耳介表裏に 0.5%DNCB を週 3 回 3 週間 (計 9 回) 塗布することでラットの DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルを作製した。

⁸⁾ 真皮の炎症性細胞浸潤は、表皮の肥厚及び細胞間浮腫と異なり、プラセボ群で無投与群と比較して改善傾向が認められたため、プラセボ群と本薬 0.3%群で明確な差異が認められなかったと申請者は説明している。

溶媒対照群と比較し搔破回数の有意な減少が認められた。以上より、本薬はサイトカインにより生じるそう痒を抑制すると申請者は説明している。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体及び酵素に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.2-1 : 試験番号 AL-4447-G)

23種の受容体(イオンチャネルを含む)及び5種類の酵素に対する本薬 10 µmol/L の阻害作用を検討した。本薬 10 µmol/L の各種受容体及び酵素に対する阻害作用は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

提出された安全性薬理試験のうち主な試験は表7のとおりであった。

表7 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量及び本薬濃度 (in vitro)	投与方法	所見	添付資料 CTD (試験番号)
中枢神経系	ラット (雄各群 6 例)	Irwin 変法	3、10、30 mg/kg	単回経口	最高投与量の 30 mg/kg まで影響は認められなかった。ラットにおける中枢神経系に対する無影響量は 30 mg/kg と判断された。	4.2.1.3-1 (P0984)
心血管系	HEK293 細胞 (各 5 標本)	hERG 電流	3、10、30 µmol/L	in vitro	3、10 及び 30 µmol/L 添加時にそれぞれ 0.5、4.7 及び 10.4%抑制した (IC ₅₀ 値 > 30 µmol/L)。	4.2.1.3-2 (P0986)
	イヌ (雄各群 4 例)	血圧 (収縮期、拡張期及び平均)、心拍数、心電図	0.3、1、3 mg/kg	単回経口	3 mg/kg 群で、一過性の血圧低下及び心拍数増加が認められた。イヌにおける心血管系に対する無影響量は 1 mg/kg と判断された。	4.2.1.3-3 (P0985)
	ラット (雄各群 6 例)	血圧 (収縮期、拡張期及び平均)、心拍数	3、10、30 mg/kg	単回経口	30 mg/kg 群で血圧低下及び心拍数増加が認められた。ラットにおける心血管系に対する無影響量は 10 mg/kg と判断された。	4.2.1.3-4 (P0985) (B052SP05)
	ラット 胸部大動脈標本 (各 5 標本)	Phe 及び KCl 惹起収縮 (血管平滑筋に対する弛緩作用)	1、3、10、30 µmol/L	in vitro	本薬は濃度依存的に Phe 及び KCl 惹起収縮を抑制し、IC ₅₀ 値は 3.6 µmol/L 及び 3.5 µmol/L であった。	4.2.1.3-5 (P0985) (B052SP01)
	ラット 心臓標本 (各 4 標本)	左心室圧 (最大、拡張末期圧、脈圧)、冠灌流量、心拍数等	3、30 µmol/L	in vitro	30 µmol/L 群で冠灌流量の有意な増加が認められた。	4.2.1.3-6 (P0985) (B052SP04)
呼吸系	イヌ (雄各群 4 例)	呼吸数、血液ガス (pH、酸素分圧、炭酸ガス分圧、ヘモグロビン酸素飽和度)	0.3、1、3 mg/kg	単回経口	最高投与量の 3 mg/kg まで影響は認められなかった。イヌにおける呼吸系に対する無影響量は 3 mg/kg と判断された。	4.2.1.3-3 (P0985)
胃腸管系	ラット (雄各群 10 例)	小腸における炭末輸送能	3、10、30 mg/kg	単回経口	30 mg/kg 群で炭末輸送能が有意に低下した (溶媒対照群に対して 27%低下)。ラットにおける胃腸管系に対する無影響量は 10 mg/kg と判断された。	4.2.1.3-7 (P0985) (B052SP02) <参考>
腎・泌尿器系	ラット (雄各群 6 例)	尿量、尿中電解質 (Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻) 排泄量	3、10、30 mg/kg	単回経口	30 mg/kg 群で尿中 K ⁺ 排泄量の増加が認められた。ラットにおける腎・泌尿器系に対する無影響量は 10 mg/kg と判断された。	4.2.1.3-8 (P0985) (B052SP03) <参考>

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について以下のように説明している。

アトピー性皮膚炎の病態形成には、免疫学的異常や皮膚バリア機能異常等があり、各種サイトカインの産生異常が中心的な役割を担っていると考えられている (J Clin Invest 2004; 113: 651-7 等)。

JAK ファミリー (JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2) は非受容体型のチロシンキナーゼであり、各種サイトカイン受容体のサブユニットに特定の JAK が会合し、サイトカインが受容体に結合した際の細胞内

へのシグナル伝達を担う (Semin Cell Dev Biol 2008; 19: 311-8)。各種サイトカイン受容体に会合する JAK の組合せは 5 種類 (JAK1/JAK2、JAK1/JAK3、JAK1/TYK2、JAK2/JAK2 及び JAK2/TYK2) であり、IL-2、IL-6、IL-23、IFN- α 及び GM-CSF 刺激によりそれぞれ JAK1/JAK3、JAK1/JAK2、JAK2/TYK2、JAK1/TYK2 及び JAK2/JAK2 が活性化されるが、本薬はいずれの JAK/STAT 経路の活性化も阻害したことから (3.1.2 参照)、本薬は JAK/STAT 経路を介する各種サイトカインシグナル伝達を阻害することが示唆された。また、本薬は各種サイトカイン刺激により誘導された T 細胞、B 細胞、マスト細胞及び単球の活性化を抑制した (3.1.3~3.1.6 参照)。さらに、本薬は DNCB 誘発皮膚炎ラットにおいて皮膚の炎症を抑制した (3.1.9 参照)。以上より、本薬は JAK/STAT 経路を介するサイトカインシグナル伝達を阻害し、各種サイトカイン刺激により誘導される免疫細胞及び炎症細胞の活性化を抑制することで、アトピー性皮膚炎における炎症に対し効果を発揮すると考えられる。また、本薬は、マウスにおいて IL-31 により誘発される搔破行動を抑制したことから、そう痒に対しても効果を発揮することが示唆された。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の考察から、本薬は JAK ファミリーを阻害することで、各種サイトカインシグナル伝達を阻害し、サイトカイン刺激により誘発される免疫細胞及び炎症細胞の活性化を抑制することでアトピー性皮膚炎に対して効果が期待できると考える。また、アトピー性皮膚炎におけるそう痒に対しても一定の効果が期待できる。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験で認められた各所見について以下のように説明している。

中枢神経系及び呼吸系については特段問題となる所見は認められなかった。

心血管系について、イヌ及びラットで血圧低下及び心拍数増加が認められた。本薬はラット胸部大動脈標本において Phe 及び KCl 惹起収縮を抑制したことから、平滑筋に対する弛緩作用を有すると考えられるため、血圧低下は本薬の血管平滑筋に対する弛緩作用に起因すると考えられる。また、心拍数増加は血圧低下に対する二次応答と考えられる。しかしながら、イヌ及びラットの心血管系に対する本薬の安全域は 632 倍及び 1,241 倍⁹⁾ であることから、臨床使用時に本薬が心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

胃腸管系について、ラットで小腸における炭末輸送能の低下が認められた。当該所見について、本薬の消化管平滑筋に対する弛緩作用により、消化管運動が抑制されたことに起因すると考えられる。しかしながら、ラットの胃腸管系に対する本薬の安全域は 1,241 倍⁹⁾ であることから、臨床使用時に本薬が胃腸管系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

腎・泌尿器系について、ラットで尿中 K⁺排泄量増加が認められた。当該所見について、本薬による血圧低下の代償反応としてレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が亢進したことに起因すると考えられる。しかしながら、ラットの腎・泌尿器系に対する本薬の安全域は 1,241 倍⁹⁾ であることから、臨床使用時に本薬が腎・泌尿器系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より、臨床使用時に本薬が中枢神経系、心血管系、呼吸系、胃腸管系及び腎・泌尿器系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

⁹⁾ 安全域については、アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.5% を 1 回 5 g、1 日 2 回塗布した場合の曝露量 (C_{max} : 0.86 ng/mL) に対する、無影響量投与時の曝露量 (C_{max}) の比として算出した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット、イヌ及びミニブタに本薬の非標識体又は ^{14}C 標識体を投与したときの薬物動態を検討した。血漿中本薬濃度の測定には液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（以下、「LC/MS/MS」）法が用いられ、定量下限値は、ラットでは0.05 ng/mL（経皮投与）又は0.5 ng/mL（経口投与又は静脈内投与）、イヌ及びミニブタでは0.5 ng/mLであった。本薬の ^{14}C 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法が用いられた。各試験に用いられた製剤の基剤はいずれも申請製剤と同様である。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-5：試験番号 JTE052-AD-018/B-0381 及び JTE052-AD-002/B-1259）

雄性ラットに本薬を単回経皮、経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表8のとおりであった。ラットの正常皮膚及び角質を除去した損傷皮膚に本剤3%を経皮投与したときの生物学的利用率はそれぞれ2.6%及び5.4%であり、いずれも本剤の経皮吸収性は低かった。また、ラットの損傷皮膚に本剤3%を経皮投与したときの C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は正常皮膚と比較してそれぞれ7.5倍及び4.7倍高かったことから、角質を欠損した場合に本剤の経皮吸収性が増加することが示唆された。

表8 本薬を単回経皮、経口又は静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

動物種	投与方法	皮膚の状態	本薬投与量	C_{\max} (ng/mL)	t_{\max} (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	生物学的利用率 ^{a)} (%)
雄性ラット	経皮投与	正常皮膚	0.3%	3.4±1.3	96.7±85.4	17.4±13.4 ^{b)}	NC	16.6±10.0
			1%	9.0±12.8	1.3±0.6	25.2±23.0 ^{b)}	NC	3.2±2.5
			3%	4.6±1.2	6.0±3.5	59.4±13.3 ^{b)}	NC	2.6±0.9
	経口投与	損傷皮膚	3%	34.2±18.9	1.7±0.6	276.1±197.6 ^{b)}	NC	5.4±2.8
			0.3 mg/kg	40±6	0.2±0.0	64±12	3.0±1.3	35.5±6.5
			1 mg/kg	126±35	0.3±0.2	270±27	2.5±1.1	44.9±4.6
			3 mg/kg	448±105	0.3±0.2	806±106	2.8±0.8	44.7±5.8
静脈内投与		1 mg/kg	—	—	601±230	2.5±0.7	—	

3例、平均値±標準偏差、NC：Not calculated

a) 1 mg/kgにおける静脈内投与後の $\text{AUC}_{0-\infty}$ を用いて算出、b) $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.3.2-8：試験番号 JTE052-TX-037/057）

雌雄ミニブタに本剤1%、3%又は5%を1日1回36週間反復経皮投与したときの薬物動態パラメータは表9のとおりであった。個体間変動が大きいものの、雌雄間で C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に大きな差異はなかった。投与13週目以降において血漿中に本薬未変化体が検出されたが、投与13週目以降の血漿中本薬未変化体濃度は概ね一定であり、蓄積性は認められなかった。

表9 ミニプタ 36 週間反復経皮投与時の血漿中薬物動態パラメータ

本薬濃度	評価時点	雄			雌		
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1%	1 日目	BLQ	—	BLQ	BLQ	—	BLQ
	13 週目	1.0±0.5	13±13	10.6±6.8	2.3, 3.6 ^{b)}	0, 0 ^{b)}	4.5, 37.5 ^{b)}
	28 週目	1.5 ^{a)}	0 ^{a)}	22.0 ^{a)}	3.3 ^{a)}	0 ^{a)}	36.3 ^{a)}
	36 週目	3.1 ^{a)}	0 ^{a)}	33.3 ^{a)}	4.9 ^{a)}	0 ^{a)}	69.9 ^{a)}
3%	1 日目	BLQ	—	BLQ	BLQ	—	BLQ
	13 週目	3.3±3.2	0±0	24.4±21.3	2.7±1.4	6±12	26.4±16.6
	28 週目	1.2±0.7	14±12	19.4±14.9	2.5±3.4	1±2	34.2±53.6
	36 週目	5.0±3.8	2±2	83.7±73.3	6.0±6.5	0±0	87.3±95.4
5%	1 日目	0.8, 2.1 ^{b)}	24, 24 ^{b)}	6.6, 16.4 ^{b)}	0.51~0.83 ^{c)}	24~24 ^{c)}	4.07~6.63 ^{c)}
	13 週目	4.3±2.8	12±13	56.1±44.7	3.6±2.4	5±10	39.6±21.1
	28 週目	5.2±7.3	1±2	89.0±149.3	2.9±2.5	5±10	35.7±35.0
	36 週目	9.9±15.7	1±2	149.7±236.1	5.0±4.4	5±9	79.0±81.5

4 例 (本薬 5%のみ 6 例。a) 1 例、b) 2 例、c) 3 例)、平均値±標準偏差 (ただし、c) は 3 例の数値の最小値~最大値)

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.3-1 及び 4.2.2.2-4 : 試験番号 JTE052-AD-017/B-0379 及び JTE052-AD-001/B-1257)

雄性ラットの正常皮膚又は損傷皮膚に本薬の [¹⁴C] 標識体 (本薬 3%) を単回経皮投与し、投与 1、24、96 及び 168 時間後における各組織中の放射能濃度を検討した¹⁰⁾。正常皮膚への経皮投与 24 時間後において、投与部皮膚以外では、盲腸、大腸、肝臓、膵臓及び腎臓に放射能が検出されたが、いずれも投与量の 0.01%未満であった。損傷皮膚に経皮投与したとき、放射能濃度はほとんどの組織において投与 1 時間後に最高値を示し、投与 1 時間後の放射能濃度が血漿の 3 倍以上であった組織は投与部皮膚以外では、腎臓、小腸、肝臓、皮膚、副腎及び前立腺であった。組織中放射能濃度は経時的に減少し、投与 168 時間後には投与部皮膚を除く大部分の組織において放射能は検出されなかった。投与 168 時間後までの尿及び糞中への総放射能排泄率から、正常皮膚及び損傷皮膚における本薬の経皮吸収率はそれぞれ 1.4%及び 6.3%と推定された。

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、8、24 及び 168 時間後における各組織中の放射能濃度を検討した¹¹⁾。放射能濃度はほとんどの組織において投与 0.5 時間後に最高値を示し、投与 0.5 時間後の放射能濃度が血漿の 3 倍以上であった組織は胃、小腸、腎臓、肝臓、動脈及び副腎であった。組織中放射能濃度は経時的に減少し、投与 168 時間後には大部分の組織において放射能は検出されなかった。

4.2.2 イヌにおける組織分布 (CTD 4.2.2.2-7 : 試験番号 JTE052-AD-003/P-0263)

雄性イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 168 時間後における各組織中の放射能濃度を検討した¹²⁾。有色皮膚及び眼球の放射能濃度は血漿の 150 倍以上高く、有色皮膚の放射能濃度は非有色皮膚の約 10 倍高かった。以上から、本薬はメラニンに対して親和性を有することが示唆された。なお、反復投与毒性試験において眼球に関する毒性所見は認められていないこと (5.2 参照)、国内

¹⁰⁾ 血漿、血液、大脳、小脳、下垂体、眼球、ハーダー氏腺、顎下腺、腸間膜リンパ節、甲状腺、気管、胸腺、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、脾臓、膵臓、前立腺、精巣、精巣上体、精囊、動脈、皮膚、投与部皮膚、骨格筋、骨髄、白色脂肪、褐色脂肪、胃、小腸、盲腸、大腸における放射能濃度が検討された。

¹¹⁾ 血漿、血液、大脳、小脳、下垂体、眼球、ハーダー氏腺、顎下腺、腸間膜リンパ節、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、脾臓、膵臓、前立腺、精巣、精巣上体、精囊、動脈、皮膚、骨格筋、骨髄、白色脂肪、褐色脂肪、胃、小腸、盲腸、大腸における放射能濃度が検討された。

¹²⁾ 血漿、血液、大脳、小脳、下垂体、眼球、顎下腺、腸間膜リンパ節、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、脾臓、膵臓、前立腺、精巣、精巣上体、動脈、有色皮膚、白色皮膚、骨格筋、骨髄、白色脂肪、褐色脂肪、胆嚢、胃、小腸、盲腸、大腸における放射能濃度が検討された。

臨床試験において眼に関する有害事象は特段認められなかったことから、現時点では本薬が眼に対して影響を及ぼす可能性は低いと考えると申請者は説明している。

4.2.3 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-5 及び 4.2.2.3-6 : 試験番号 JTE052-AD-005/B 1262 及び JTE052-AD-023/B 0157)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びヒトの血漿を用いて、本薬の¹⁴C標識体(0.03~100 µg/mL)のタンパク結合を検討した。タンパク結合率の平均値はそれぞれ 28.4~29.4%、23.5~27.1%、26.1~27.5%、17.7~22.2%、20.7~23.0%及び 21.8~29.1%であり、検討した濃度範囲でタンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。

4.2.4 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-7 : 試験番号 JTE052-AD-006/B 1261)

ラット、イヌ及びヒトの血液を用いて、本薬の¹⁴C標識体(0.03~100 µg/mL)の血球移行性を検討した。血球移行率の平均値はそれぞれ 55.3~56.0%、58.5~59.6%及び 57.6~60.2%であり、検討した濃度範囲で血球移行性に濃度依存性は認められなかった。血液/血漿濃度比はそれぞれ 1.37~1.40、1.27~1.31 及び 1.40~1.49 であり、申請者は、血漿中濃度と血液中濃度に大きな差は認められないと説明している。

4.2.5 ラットにおける胎盤・胎児移行性 (CTD 4.2.2.3-8 : 試験番号 JTE052-AD-022/B 0158)

妊娠ラットに本薬の¹⁴C標識体 1 mg/kg を妊娠 18 日目に単回経口投与したときの、母動物及び胎児の組織中放射能濃度を測定した。胎児の全ての組織において投与 0.5 時間後に最高値を示した後、経時的に減少した。投与 0.5 時間後に母動物の血漿中放射能濃度よりも高値を示した胎児の組織は脾臓のみであり、3.59 倍であった。その他の胎児組織における放射能濃度は母動物の血漿中放射能濃度の 0.68 倍以下であった。また、胎児へ移行した放射能は総放射能の 0.03%以下であった。以上より、本薬は経口投与時にわずかに胎盤を通過し胎児に移行することが示されたが、経口投与と比較し経皮投与時の曝露量は限定的であることから、本薬を経皮投与した際にはほぼ胎児へ移行しないと考えられると申請者は説明している(本薬の胎児に及ぼす影響については 5.R.3 参照)。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-7、4.2.2.4-8 及び 4.2.2.4-9 : 試験番号 JTE052-AD-009/B 1263、JTE052-AD-024/B 0327 及び JTE052-AD-010/B 1264)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタ肝細胞を用いて、本薬の¹⁴C標識体の代謝について検討した。代謝物として M2 及び M3 (いずれも本薬のピロロピリミジン環が酸化された代謝物)が認められた。4 時間反応後の試料中全放射能に対する未変化体の割合は各動物種(マウス、ラット、ウサギ、ブタ及びイヌ)でそれぞれ 97.3%、95.5%、97.7%、96.3%及び 86.5%であり、代謝物の割合は低かった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタ肝ミクロソームを用いて、本薬の¹⁴C標識体の代謝について検討した。マウス、ラット、ウサギ及びミニブタでは、代謝物として M1 (本薬のアゼチジン環の側鎖部分が酸化された代謝物)、M2 及び M3 が認められ、イヌでは代謝物として M2 及び M3 が認められた。1 時間反応後の試料中全放射能に対する未変化体の割合は各動物種でそれぞれ、86.8%、90.0%、85.1%、95.7%及び 57.0%であった。

4.3.2 血漿及び尿中代謝物 (CTD 4.2.2.4-2 : 試験番号 JTE052-AD-008/JE052PK012)

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中における未変化体及び代謝物の割合を検討した。投与 0.5 時間後において血漿中には未変化体が最も多く (血漿中放射能の 92.3%)、代謝物 M3 (血漿中放射能の 7.7%) が認められた。投与 24 時間後までの尿中及び糞中にはそれぞれ総投与放射能の 45.2%及び 55.8%が検出された。投与 24 時間後までの尿中には未変化体が最も多く (尿中放射能の 93.1%)、代謝物 M3 (尿中放射能の 7.0%) が認められた。投与 24 時間後までの糞中には未変化体が最も多く (糞中放射能の 75.7%)、代謝物 M3 (糞中放射能の 6.6%) が認められた。

雄性イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中における未変化体及び代謝物の割合を検討した。投与 2 時間後において血漿中には未変化体が最も多く (血漿中放射能の 80.9%)、代謝物 M2 (血漿中放射能の 2.3%) 及び M3 (血漿中放射能の 16.8%) が認められた。投与 24 時間後までの尿中には投与された放射能の 59.6%が検出され、投与 48 時間後までの糞中には投与された放射能の 35.9%が検出された。投与 24 時間後までの尿中には未変化体が最も多く (尿中放射能の 53.2%)、代謝物 M2 (尿中放射能の 1.8%) 及び M3 (尿中放射能の 33.6%) が認められた。投与 48 時間後までの糞中には主に本薬の未変化体 (糞中放射能の 25.9%) 及び代謝物 M3 (糞中放射能の 39.6%) が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿中、糞中、呼気中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-1 及び 4.2.2.2-4 : 試験番号 JTE052-AD-017/B ■ 0379 及び JTE052-AD-001/B ■ 1257)

雄性ラットの正常皮膚及び損傷皮膚 (10 cm²) に本薬の [¹⁴C] 標識体 (本剤 3%) を単回経皮投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄を検討した。本薬の [¹⁴C] 標識体 (本剤 3%) は、経皮投与 24 時間後に除去することとされた。正常皮膚では、96.8%の放射能が 24 時間後に除去された軟膏から検出され、投与 168 時間後までに、尿中及び糞中において、それぞれ投与放射能の 0.8%及び 0.4%が排泄された。損傷皮膚では、93.2%の放射能が 24 時間後に除去された軟膏から検出され、投与 168 時間後までに尿中及び糞中において、それぞれ投与放射能の 4.2%及び 1.9%が排泄された。

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は 65.4%、30.9%であり、呼気中放射能排泄率は 0.1%未満であった。また、雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中、糞中及び呼気中放射能排泄率 (平均値) は 45.6%、57.1%及び 0.1%であった。

胆管瘻を作製した雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 48 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中放射能排泄率 (平均値) は、それぞれ 14.1%、61.7%及び 10.2%であった。また、胆管瘻を作製した雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与 48 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中放射能排泄率 (平均値) は、それぞれ 10.9%、49.0%及び 37.6%であった。

4.4.2 イヌにおける尿中及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2-7 : 試験番号 JTE052-AD-003/P ■ 0263)

雄性イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は 68.6%及び 27.5%であった。また、雄性イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は 61.9%及び 36.7%であった。

4.4.3 ラットにおける乳汁移行性 (CTD 4.2.2.5-5 : 試験番号 JTE052-AD-021/B-0159)

授乳 12 日目の雌性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与 0.5、2、4、8、24 及び 48 時間後の乳汁中放射能濃度を検討した。乳汁中放射能濃度は投与 30 分後に最高値 (369 ng eq./mL、血漿中放射能濃度の 1.68 倍) を示した後、経時的に低下した。以上より、ラットにおいて、本薬は経口投与後に乳汁中へ移行することが示された。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の乳汁移行性について

授乳期ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体を経口投与したときに、乳汁中に放射能の移行が認められたことから (4.4.3 参照)、機構は、本薬を授乳婦に使用した際の乳児への影響について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

本薬の乳汁移行性について、経口投与では検討しているが、経皮投与では検討していない。しかしながら、本薬経口投与時と比較して経皮投与時の曝露量は限定的であること、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において授乳ラットに本薬 30 mg/kg/日 (安全域 579 倍¹³⁾) まで経口投与しても F1 出生児で毒性所見は認められなかったことから (5.5 参照)、経皮投与時に本薬が乳汁に移行し、乳児へ影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。ただし、ヒトにおける本薬の乳汁移行性は不明であるため、ラット経口投与時に乳汁移行したことについて情報提供するとともに、授乳婦に対しては治療上の有益性等を考慮して授乳の継続又は中止を検討するよう添付文書に注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物を用いた毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (皮膚感作性試験、光安全性試験及び免疫毒性試験) が実施された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験において、経口投与では溶媒として 0.5%メチルセルロース溶液、経皮投与では基剤として 〇%白色ワセリン、〇%スクワラン及び 〇%パラフィンを含有する軟膏が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験が実施された。また、ラットを用いた *in vivo* 骨髄染色体異常試験における初回投与後の結果から、ラットにおける本薬の急性毒性が評価された (表 10)。マウス及びラットで認められた死亡は、本薬の血管弛緩作用による過度の血圧低下に起因すると申請者は説明している。

¹³⁾ 安全域については、アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g、1 日 2 回塗布した場合の曝露量 (AUC₀₋₂₄: 13.9 ng・h/mL) に対する、無毒性量投与時の曝露量 (AUC₀₋₂₄) の比として算出した。

表 10 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄マウス (ICR)	経口	100、300、1,000	死亡又は切迫屠殺：1,000 (9/9 例) ≥100：皮膚の赤色化、自発運動低下、閉眼 ≥300：体温低下、下腹部の被毛汚染、腹臥位	1,000	4.2.3.1-1
雄ラット (SD)	経口	37.5、75、150、300	急性毒性について、 <i>in vivo</i> 骨髄染色体異常試験にて評価 死亡又は切迫屠殺：300 (6/12 例) ≥37.5：皮膚の赤色化 ≥150：自発運動低下 300：閉眼、不規則呼吸、腹臥位	300	4.2.3.1-2
雄イヌ (ビーグル)	経口	0.3、1、3、10	≥3：耳介・可視粘膜（結膜・強膜）の赤色化 10：眼瞼の腫脹、瞬膜の露出、下痢、粘液便	>10	4.2.3.1-3

5.2 反復投与毒性試験

ラット（2週、3カ月、6カ月間投与）及びイヌ（2週、3カ月、9カ月間投与）を用いた反復経口投与毒性試験並びにミニブタ（1カ月、9カ月間投与）を用いた反復経皮投与毒性試験が実施された（表 11）。

ラット及びイヌに経口投与したときに認められた主な所見は、白血球数低値、赤血球関連パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン値、網状赤血球数等）低値、日和見感染症（炎症性変化を含む）及び皮膚の赤色化であった。ラット（6カ月間投与）及びイヌ（9カ月間投与）の無毒性量（ラット：雄 3 mg/kg/日、雌 10 mg/kg/日、イヌ：雌雄 0.6 mg/kg/日）における曝露量（AUC）は、臨床最高用量投与時の曝露量と比較して、ラットで 86 倍/309 倍（雄/雌）、イヌで 111 倍/109 倍（雄/雌）であった¹³⁾。

また、ミニブタに経皮投与したときに、本薬 5% 群で下垂体重量の軽度な高値が認められた。

表 11 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	2 週 (1 回/日)	0、3、10、30	≥3：皮膚の赤色化、白血球数・リンパ球数の低値、胸腺・脾臓の重量低値、胸腺の皮質・髓質領域のリンパ球減少、胸腺の核片食食マクロファージの増加、骨髄の脂肪浸潤の増加 ≥10：摂餌量の高値、摂餌効率の低値、網状赤血球比率・血小板数の低値、肺の相対重量の低値、血中塩素の高値、骨髄の赤芽球系・骨髄芽球系細胞以外の有核細胞の低値 30：尿中ケトン体・タンパクの高値、血中 AST の高値、副腎の重量低値、脾臓の髓外造血の減少	30 ^{a)}	4.2.3.2-1
	経口	3 カ月 (1 回/日) + 休薬 1 カ月	0、3、10、30	≥3：脾臓の重量低値、白血球数・リンパ球数・好塩基球数・大型非染色性球数の低値、骨髄の赤芽球系・骨髄芽球系細胞以外の有核細胞の低値 ≥10：摂餌効率の低値、皮膚の赤色化、体重増加抑制、好酸球数の低値、胸腺の重量低値、胸腺・脾臓の小型化、胸腺の皮質・髓質の面積・リンパ球系細胞の密度の減少、脾臓のリンパ濾胞・動脈周囲リンパ鞘の面積の減少、骨髄の脂肪浸潤の増加、 30：摂餌量の高値、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値・好中球数・単球数の低値、血中総コレステロール・リン脂質の高値、脾臓のろ胞辺縁帯・腸間膜リンパ節のリンパ濾胞・傍皮質の面積の減少、骨髄の赤芽球系細胞数の高値、骨髄の骨髄芽球系細胞数・M/E 比の低値、顎下腺・腎臓・副腎の重量低値	30 ^{a)}	4.2.3.2-2
	経口	6 カ月 (1 回/日)	0、3、10、30	回復性：あり ≥3：白血球数・リンパ球数・好塩基球数・好酸球数の低値、脾臓の重量低値、骨髄の赤芽球系・骨髄芽球系細胞以外の有核細胞数の低値 ≥10：体重増加抑制、摂餌効率の低値、皮膚の赤色化、単球数の低値、血中総コレステロール・リン脂質・グルコースの高値、副腎球状帯細胞の肥大、胸腺の皮質・髓質・脾臓のリンパ濾胞・動脈周囲リンパ鞘・ろ胞辺縁帯の面積の減少、腸間膜リンパ節の	3 (雄) 10 (雌) ^{b)}	4.2.3.2-3

				リンパ球・傍皮質の密度・面積の減少、前胃境界縁の上皮細胞の変性(雄)、骨髄の脂肪浸潤の増加 30:赤血球数・ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値・好中球数の低値、血中トリグリセリドの低値、胸腺の重量低値、前胃境界縁の上皮細胞の変性(雌)、腺胃の糜爛		
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	2週 (1回/日)	0、0.3、1、3	≥1:赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値・網状赤血球数の低値、血中総タンパク・アルブミン・カルシウムの低値、リンパ節胚中心の発達抑制、骨髄の赤芽球系細胞数(好塩基性赤芽球・多染性赤芽球)の低値、M/E比の高値 3:口腔粘膜・眼結膜皮膚・耳介の赤色化、A/G比の低値、脾臓のリンパ球面積の減少	3 ^{a)}	4.2.3.2-4
	経口	3ヵ月 (1回/日) + 休薬1ヵ月	0、0.3、1、3	≥0.3:摂餌量の高値 ≥1:赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値・網状赤血球数・好酸球数の低値、血中CRP・グロブリンの高値、血中アルブミン・A/G比の低値、α2グロブリン・γグロブリン画分の高値 3:口腔粘膜・眼結膜・耳介の赤色化、体重・摂餌量の低値、白血球数・好中球数・単球数の高値、腸間膜リンパ節・回腸パイエル版・口蓋扁桃の胚中心の発達抑制 回復性:あり	3 ^{a)}	4.2.3.2-5
	経口	9ヵ月 (1回/日) + 休薬3ヵ月	0、0.1、0.6、3/1.5 ^{c)}	死亡又は切迫屠殺:3/1.5(雄3/6例、雌4/6例)、皮膚の腫脹、体重・摂餌量の低値、体温上昇、好中球数・単球数・血小板数の高値、血中CRP・グロブリン・フィブリノーゲンの高値、回腸・顎下腺の炎症 ≥0.1:赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値・リンパ球数の低値 ≥0.6:好酸球数の低値、 3/1.5:皮膚の脱毛、面皰、膿疱、発疹、四肢の湿性潰瘍、化膿性肉芽腫性炎(ニキビダニ症)、リンパ節の炎症、肝臓の炎症細胞浸潤、脾臓の髓外造血、骨髄の未熟な骨髄系前駆細胞の増加 回復性:あり ^{d)}	0.6	4.2.3.2-6
雌雄 ミニプタ (ゲッチン ゲン)	経皮	1ヵ月 (1回/日)	(本薬濃度として) 0、0.3、1、3% ^{e)}	なし	12	4.2.3.2-7
	経皮	9ヵ月 (1回/日) + 休薬1ヵ月	(本薬濃度として) 0、1、3、5% ^{f)}	20:下垂体重量の高値 ^{g)}	20	4.2.3.2-8

- a) 認められた所見は、本薬の薬理作用に起因した変化、又は変化の程度が軽度であり臓器毒性を示唆する病理組織学的所見は認められなかったことから、毒性学的意義の低い変化であると判断された。
- b) 認められた所見は、本薬の薬理作用に起因した変化、又は変化の程度が軽度であり臓器毒性を示唆する病理組織学的所見は認められなかったことから、毒性学的意義の低い変化であると判断され、体重増加抑制、摂餌効率の低下、胃の病理組織学的変化に基づいて判断された。
- c) 投与16週以降に重篤な皮膚所見が認められたため、投与24週に3 mg/kg から1.5 mg/kg に用量が変更された。
- d) いずれの所見も休薬等により回復又は回復傾向が認められた。
- e) 本薬0.3、1及び3%を体表面積の約10%に半閉塞塗布し、1日1回石鹸水及びぬるま湯で洗浄除去した(本薬の用量としてはそれぞれ1.2、4、12 mg/kg に相当)。
- f) 本薬1、3及び5%を体表面積の約10%に半閉塞塗布し、投与20時間後に石鹸水及びぬるま湯で洗浄除去した(本薬の用量としてはそれぞれ4、12、20 mg/kg に相当)。
- g) 下垂体に病理組織学的変化は認められず、下垂体機能に対する影響を示唆する変化は認められなかったことから、毒性学的意義の低い変化であると判断された。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髄染色体異常試験及びヘアレスマウスを用いる皮膚小核試験が実施された(表12)。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において倍数体の増加が認められたものの、いずれの*in vivo* 試験でも陰性の結果が得られたことから、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 12 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	S9 (処理)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	-/+	0、313、625、1,250、2,500、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	- (3、24 時間)	3 時間：0、31.25、62.5、 125、250、500、1,000、 2,000 µg/mL 24 時間：0、12.5、25、50、 100、150 µg/mL	陽性 (S9 非存在下 で 3 時間処理 の 125 倍以上、 S9 非存在下 で 24 時間処理 の 50 倍以上の 濃度で倍数体 の増加)	4.2.3.3.1-2
			+ (3 時間)	0、62.5、125、250、500 µg/mL		
in vivo	げっ歯類を用いる染色体異常試験	雄ラット(SD)骨髄	/	0、37.5、75、150、 300 mg/kg/日 (経口、単回)	陰性	4.2.3.1-2
	げっ歯類を用いる小核試験	雄ヘアレスマウス皮膚	/	0、3、5% (経皮、3 日間)	陰性	4.2.3.3.2-2 <参考>

5.4 がん原性試験

マウスを用いた経皮投与がん原性試験及びラットを用いた経口投与がん原性試験が実施された（表 13）。

マウスを用いた経皮投与がん原性試験において、腫瘍性変化は認められなかった。

ラットを用いた経口投与がん原性試験において、腫瘍性変化として胸腺腫、ライディッヒ細胞腫、膵腺房細胞腺腫及び皮下脂肪腫が認められた。また、前腫瘍性変化として過形成が胸腺、ライディッヒ細胞及び膵腺房細胞で認められた。胸腺腫／過形成及びライディッヒ細胞腫／過形成は本薬 10 mg/kg 以上で、膵腺房細胞腺腫／過形成及び脂肪腫は 3 mg/kg 以上で本薬の影響と考えられる変化が認められた¹⁴⁾。なお、本薬 3 及び 10 mg/kg 投与時の曝露量（AUC）は、臨床最高用量投与時の曝露量と比較してそれぞれ 86 倍/84 倍（雄/雌）及び 322 倍/309 倍（雄/雌）であった¹³⁾。

¹⁴⁾ 溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加又は施設背景値を上回る頻度で認められたこと等から、本薬の影響の可能性があると判断。

表 13 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg) ^{a)}				非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD
					0	6	18	30		
					匹	60	60	60		
雌雄マウス (ICR)	経皮	104 週 (1 回/日)	腫瘍性病変	雄 雌	なし				30	4.2.3.4.1-3
			非腫瘍性病変	雄雌	胸骨・大腿骨・骨髄の脂肪細胞の増加、投与部位皮膚・背部皮膚・鼠径部皮膚の脂肪組織の増加					
雌雄ラット (SD)	経口	104 週 (1 回/日)	主な病変	性	用量 (mg/kg)				<3	4.2.3.4.1-2
				匹	0	3	10	30		
			胸腺腫	雄	0	1	1	3		
				雌	0	0	4*	8* ^{b)}		
			胸腺過形成	雄	1	1	1	0		
				雌	0	2	1	6 [†]		
			ライディツヒ細胞腫	雄	0	2	2	6*		
				雌	NA	NA	NA	NA		
			ライディツヒ細胞過形成	雄	4	9	11*	18*		
				雌	NA	NA	NA	NA		
			膵腺房細胞腺腫	雄	0	4 [#]	4 [#]	4 [#]		
				雌	1	0	0	0		
			膵腺房細胞過形成	雄	4	11*	18*	22*		
				雌	1	0	2	4		
			皮下脂肪腫	雄	0	3*	7*	3*		
				雌	0	0	0	1		
非腫瘍性病変	雄雌	肺胞蛋白症、角膜の炎症、皮膚・皮下の化膿性肉芽腫性炎、鼠径部皮膚の脂肪組織の増加、肝臓の明細胞性変異肝細胞巣、精囊の拡張、腎臓の管腔内鈣質沈着、脾臓・パイエル板・腸間膜・顎下リンパ節・胸腺の萎縮性変化								

NA：未適用

*：溶媒対照群と比較して統計学的に有意に増加したこと、施設背景値を上回る頻度で認められたこと又は発生頻度及び程度の増加が認められたこと等から、本薬の影響の可能性があると判断。

†：雌で胸腺腫が統計学的に有意に増加したこと、胸腺過形成について雌 30 mg/kg で発生頻度及び程度が比較的高かったことから、本薬の影響の可能性があると判断。

#：いずれの群の発生頻度も施設背景値内であり、また溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかったものの、溶媒対照群で発現がなかったこと、膵腺房細胞過形成は明らかな増加が認められたことを考慮し、本薬の影響の可能性があると判断。

a) 本薬 1、3 及び 5% を 600 mg/kg、除毛した背部皮膚に 1 日 1 回経皮投与（本薬の用量としてはそれぞれ 6、18 及び 30 mg/kg に相当）。

b) 悪性胸腺腫が 8 例中 1 例で認められた。

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 14）。雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、受胎率、着床数及び生存胎児数の低値並びに胚死亡率の高値が認められた。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児体重及び生存胎児数の低値、胚・胎児死亡率、胸腺の頸部残留及び骨格変異の高値が認められたものの、催奇形性は認められなかった。ラット及びウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 3 mg/kg/日と判断され、このときの曝露量（AUC）は臨床最高曝露量のそれぞれ 64 倍及び 103 倍であった¹³⁾。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (SD)	経口	約 6 週 (交配 14 日前から) (1 回/日)	0、3、10、30	≥10：皮膚の赤色化、体重増加抑制、摂餌効率の低値、胸腺の小型化 30：摂餌量の高値、脾臓の小型化 受胎能及び初期胚発生に影響なし	親動物（一般毒性）、受胎能、初期胚発生：30	4.2.3.5.1-1
	雌ラット (SD)	経口	約 4 週 (交配 14 日前から) (1 回/日)	0、3、10、30、100	≥10：皮膚の赤色化、着床後胚死亡率の高値 ≥30：生存胎児数の低値 100：体重増加抑制、摂餌量の低値、妊娠黄体数・着床数・受胎率の低値、着床前胚死亡率の高値	母動物（一般毒性）、受胎能：30 初期胚発生：3	4.2.3.5.1-2
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7～17 日 (1 回/日)	0、3、10、30	母動物： ≥10：皮膚の赤色化 30：体重増加抑制 胎児： ≥10：胎児体重の低値、波状肋骨の高値、 30：着床後胚・胎児死亡率の高値、胸腺の頸部残留・胸腺の不对称・胸骨の分離・胸椎体の分離・7 腰椎の高値、胸骨数の低値	母動物（一般毒性）：30 胚・胎児発生：3	4.2.3.5.2-1
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6～18 日 (1 回/日)	0、1、3、10	母動物： 10：耳介の赤色化、耳介血管の明瞭化 胎児： 10：着床後胚・胎児死亡率の高値、生存胎児数・胎児体重の低値	母動物（一般毒性）：10 胚・胎児発生：3	4.2.3.5.2-2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	経口	母動物：妊娠 7 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0、3、10、30	母動物： ≥10：皮膚の赤色化 30：摂餌量の低値、妊娠期間の延長、出生率・出生児数の低値、死産児数の高値、胸腺・脾臓の小型化 F1 出生児： 30：生後 4 日生存率の低値、出生児体重の低値、脾臓の小型化	母動物（一般毒性、生殖能）：10 F1 出生児の生存性・発育：10 F1 出生児の行動発達・生殖能：30	4.2.3.5.3-1

5.6 幼若動物を用いた毒性試験

幼若ラット及びミニブタを用いた毒性試験が実施された（表 15）。幼若ラットにおいて、成熟ラットと比較して所見の増強又は新たな所見は認められなかった。幼若ミニブタにおいて、本薬の投与に関連する所見は認められなかった。

表 15 幼若動物を用いた試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 幼若ラット (SD)	経口	10 週間 (生後 21 日から) (1 回/日) +休薬 12 週間	0、3、10、 30	<p>≥3: 体重増加抑制、摂餌量の低値、尺骨の伸長抑制、ヘモグロビン濃度・白血球数・リンパ球数・好塩基球数・好酸球数・大型非染色性球数の低値、赤血球容積粒度分布幅の高値、赤芽球系細胞比率の高値、赤芽球系細胞・骨髄芽球系細胞以外の有核細胞の比率の低値、M/E 比の低値、T 細胞数・B 細胞数・NK 細胞数の低値、抗 KLH 特異抗体価の低値、脾臓の重量低値、骨髄の脂肪浸潤の増加</p> <p>≥10: 皮膚の赤色化、単球数の低値、胸腺の重量低値、胸腺の皮質・髓質の面積・リンパ球系細胞の密度の減少、脾臓の動脈周囲リンパ鞘・濾胞辺縁帯の面積の減少</p> <p>30: 好中球数の低値、赤血球数・ヘマトクリット値の低値、副腎球状帯の肥大</p> <p>回復性: あり</p>	30 ^{a)}	4.2.3.5.4-1
雌雄 幼若ミニブタ (ゲッチングン)	経皮	1 カ月 (生後 30 日から)	0、12、20 ^{b)} (本薬濃度として 0、3、5%)	なし ^{c)}	20	4.2.3.5.4-2 <参考>

- a) 認められた所見は、本薬の薬理作用に起因した変化であるか、変化の程度が軽度であり臓器毒性を示唆する病理組織学的所見は認められなかったことから、毒性学的意義の低い変化であると判断された。
- b) 同一個体に対して、1 日目にトキシコキネティクスの検討を目的として 0.1 mg/kg を単回静脈内投与、3 日目に一般毒性学的な検討を目的として 12 mg/kg を単回経皮投与（本剤 3% を体表面積の約 10% に半閉塞塗布）、6～33 日目に 20 mg/kg を反復経皮投与（本剤 5% を体表面積の約 10% に半閉塞塗布）された。
- c) 病理組織学的検査は皮膚のみで行われた。

5.7 局所刺激性試験

ウサギ及びミニブタを用いた皮膚一次刺激性試験及び摘出ウシ角膜を用いた眼粘膜一次刺激性試験が実施された（表 16）。ウサギ及びミニブタ皮膚一次刺激試験において正常皮膚と比較して損傷皮膚で刺激反応が強くなる傾向はなかった。ウサギ皮膚一次刺激性試験において基剤及び本薬 3% いずれも弱い刺激性を有すると判断されたものの、基剤に含まれる白色ワセリンによるものと考えられたため、本薬が臨床使用時に局所刺激性を示す可能性は低いと判断された。摘出ウシ角膜を用いた眼粘膜一次刺激性試験において本薬は刺激性を示さないと判断された。

表 16 局所刺激性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚一次刺激性試験	雄 ウサギ (日本ホワイト)	背部正常皮膚及び損傷皮膚に基剤及び本薬 3% (0.5 g/部位) を 24 時間閉塞塗布し、塗布開始 24、48、72 時間後に観察	基剤及び本薬 3% いずれも正常皮膚ではごく軽度～明らかな紅斑が、損傷皮膚ではごく軽度の紅斑が認められた。基剤及び本薬 3% は弱い刺激物と判断された。	4.2.3.6-1
	雄 ミニブタ (ゲッチングン)	背部正常皮膚及び損傷皮膚に基剤、本薬 1 及び 3% (0.5 g/部位) を 24 時間閉塞塗布し、塗布開始 24、48、72 時間後に観察	基剤、本薬 1% 及び 3% はいずれも刺激性なしと判断された。	4.2.3.6-2
摘出ウシ角膜試験 (BCOP)	摘出ウシ角膜	基剤、本薬 1% 及び 3% を角膜に適用し、角膜の混濁度及びフルオレセインの透過性に基づき刺激性を検討	基剤、本薬 1% 及び 3% はいずれも刺激性なしと判断された。	4.2.3.6-3

5.8 その他の試験

5.8.1 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され（表 17）、本薬に皮膚感作性はないと判断された。

表 17 皮膚感作性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚感作性試験 (Adjuvant and Patch Test 法)	雄 モルモット (Hartley)	フロイント完全アジュバント 50%乳化物 0.1 mL を皮内投与した肩甲骨間の部位に傷を付け、本薬 3% (100 mg/部位) を閉塞塗布 (一次感作)、10%ラウリル硫酸ナトリウム含有白色ワセリン (250 mg) を開放塗布、本剤 3% (200 mg) を閉鎖貼付 (二次感作) した後、本薬 0.3、1 及び 3%を別部位に開放塗布して惹起	なし	4.2.3.6-4

5.8.2 光安全性試験

マウス及びモルモットを用いた光毒性試験並びにモルモットを用いた皮膚光感作性試験が実施され (表 18)、本薬に光毒性及び光感作性はないと判断された。

表 18 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	雄 マウス (ICR)	本薬 25、50、100 mg/kg を単回経口投与した 30 分以内に長波長紫外線を約 4 時間照射 (21.6 J/cm ² の UVA 及び 1.4 J/cm ² の UVB) し、照射終了 24、48 時間後に観察	なし	4.2.3.7.7-1
	雄 モルモット (Hartley)	背部皮膚に 0.3、1、3% (100 mg/部位) を開放塗布した 30 分後に長波長紫外線を 120 分間照射 (15 J/cm ²) し、照射終了 24、48、72 時間後に観察	なし	4.2.3.7.7-2
皮膚光感作性試験 (Adjuvant and Strip Test 法)	雄 モルモット (Hartley)	フロイントの完全アジュバント 50%乳化物 0.1 mL を皮内投与した肩甲骨間の部位に、本薬 3% (100 mg/部位) を開放塗布し長波長紫外線を 70 分間照射 (10.2 J/cm ²) して感作を行い、光感作初日から 3 週間後に本薬 0.3、1 及び 3% (20 mg/部位) を開放塗布し長波長紫外線を 70 分間照射 (10.2 J/cm ²) して誘発	なし	4.2.3.6-5

5.8.3 免疫毒性試験

ラットを用いた免疫毒性試験が実施された (表 19)。T 細胞依存性抗体産生能並びに末梢血のすべてのリンパ球サブセット及び胸腺中の未熟及び成熟胸腺細胞数の低値が認められ、本薬の薬理作用に起因する変化と判断された。

表 19 免疫毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
免疫毒性試験	雌雄 ラット (SD)	本薬 0、3、10、30 mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与し、SRBC に対する T 細胞依存性抗体産生並びに末梢血及び胸腺のリンパ球サブセットを測定	抗 SRBC 抗体価の低値、末梢血 T 細胞数・CD4 ⁺ T 細胞数・CD8 ⁺ T 細胞数・B 細胞数・NK 細胞数・NK 細胞比率・CD8 ⁺ T 細胞比率の低値、胸腺リンパ球数・CD4 ⁺ CD8 ⁺ 細胞数・CD4 ⁺ CD8 ⁺ 細胞数・CD4 ⁺ CD8 ⁺ 細胞数の低値	4.2.3.7.2-1

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の毒性プロファイルについて

申請者は、本薬の毒性プロファイルについて、以下のように説明している。

ラット及びイヌに本薬を経口投与したときに、白血球数低値、抗体産生能の低値、赤血球関連パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン値、網状赤血球数等) 低値、日和見感染症 (炎症性変化含む) 及び皮膚の赤色化が認められた (5.2 及び 5.8.3 参照)。いずれの所見も以下のとおり本薬の全身曝露による過剰な薬理作用又は血管弛緩作用によるものと考えられる。また、これらの所見に対する AUC に基づく安全域¹³⁾ はラットで 86 倍/309 倍 (雄/雌)、イヌで 111 倍/109 倍 (雄/雌) であることから、臨床使用時に問題となる可能性は低い。

- ・白血球数低値及び抗体産生能の低値は、本薬の JAK/STAT 経路阻害を介したリンパ球活性化の抑制に起因すること。

- ・赤血球関連パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン値、網状赤血球数等）低値について、血漿中 EPO 濃度に変化は認められなかったことから、EPO の分泌減少ではなく、本薬の JAK2 阻害を介した EPO 受容体下流シグナルの伝達抑制に起因すると考えられること。
- ・日和見感染症（炎症性変化含む）について、本薬による過度の免疫抑制作用に起因すること。
- ・皮膚の赤色化について、本薬の血管弛緩作用に起因すること。

ミニブタに本薬 5% を経皮投与したときに下垂体重量の軽度な高値が認められた（5.2 参照）。しかしながら、下垂体に病理組織学的変化は認められなかったこと、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査等において下垂体機能に関連した変化は認められなかったことから、臨床使用時に本薬が下垂体機能に影響を及ぼす可能性は低い。

以上より、毒性試験において認められた上記の所見が、臨床使用時に本薬を経皮投与したときに問題となる可能性は低いと考える。

機構は、今般提出された毒性試験成績及び申請者の説明から、臨床使用時に本薬を経皮投与した際に全身性の毒性所見が発現する可能性は低いと考える。

5.R.2 本薬のがん原性について

申請者は、本薬のラットを用いた経口投与がん原性試験において認められた腫瘍性変化について、以下のように説明している。

ラットを用いた経口投与がん原性試験において、本薬の投与に関連した腫瘍性変化及び前腫瘍性変化として、胸腺腫／過形成、ライディッヒ細胞腫／過形成、膵臓腺房細胞腺腫／過形成及び皮下脂肪腫が認められた。本薬の遺伝毒性試験成績から遺伝毒性を示す可能性は低いことから（5.3 参照）、いずれの腫瘍性変化及び前腫瘍性変化も非遺伝毒性機序によるものであると考える。

胸腺腫／過形成は、本薬による JAK2 阻害を介して胸腺上皮のプロラクチン受容体におけるシグナル伝達の抑制が生じることで発現すると推察されるが、その発生機序の詳細は明らかでない。ただし、当該試験において胸腺腫の有意な増加が認められた用量は 10 mg/kg 以上であり、3 mg/kg では胸腺腫の発現は認められなかった。3 mg/kg 投与時の曝露量（AUC）は臨床最高用量投与時の曝露量（AUC）の 84 倍¹³⁾であることから、臨床使用時に発現する可能性は低いと考えられる。

ライディッヒ細胞腫／過形成は、本薬による JAK 阻害を介して血中プロラクチン値が低下し、ライディッヒ細胞の LH 受容体のダウンレギュレーション及び血中 LH 値の持続的上昇により誘発されることが考えられる。ヒトでは精巣にプロラクチン受容体がほぼ発現していないこと、LH 作動物質をヒトに投与してもライディッヒ細胞の過形成は生じないこと等から、ヒトへの外挿性に乏しいと考えられる（Toxicol Sci 2017; 155: 148-56）。

膵臓腺房細胞腺腫／過形成について、本薬は弱いトリプシン阻害作用を有すること¹⁵⁾、トリプシン阻害により血中 CCK 値が増加し、膵臓腺房細胞腺腫が誘発されることが知られていること（Cancer Res 1989; 49: 2438-41）、ラット経口投与がん原性試験において血中 CCK 値の高値が確認されたことから、本薬により血中 CCK 値が増加したことに起因すると考えられる。CCK 刺激により発現する膵臓腺房細胞腺腫は

¹⁵⁾ *in vitro* において、本薬は弱いトリプシン阻害作用を有することが示された（IC₅₀ 値 6.4 mg/mL）。

ラット特異的であることが報告されており、ヒトへの外挿性に乏しいと考えられる（Pharmacol Toxicol 2002; 91: 333-50、Gastroenterology 2001; 121: 1380-90）。

皮下脂肪腫について、脂肪細胞ではサイトカインやホルモン刺激によるシグナルは JAK1 又は JAK2 を介して伝達されるが、IFN- γ 等は脂肪細胞の増殖を抑制し、GH は脂肪組織容積を減少させることが報告されていること（Trends Endocrinol Metab 2011; 22: 325-32）から、本薬による JAK 阻害により脂肪細胞の増殖が亢進し、脂肪組織容積が増大することに起因する可能性が考えられる。また、JAK2 が糖・脂質代謝を制御することが報告されており（Trends Endocrinol Metab 2018; 29: 55-65）、ラットにおいて血中グルコース値及びトリグリセリド値等に変動が認められたこと（5.2 参照）から、本薬による JAK 阻害により糖・脂質生成が亢進した可能性も考えられる。しかしながら、ラットで認められた糖・脂質生成の亢進はヒト、イヌ及びミニブタでは認められなかったこと、マウス経皮投与ががん原性試験において本薬 1%から糖・脂質生成の亢進は認められたものの、脂肪腫の発現は認められなかったことから、臨床使用時に本薬経皮投与により糖・脂質代謝に影響を及ぼし、脂肪腫が発現する可能性は低い。

以上から、上記の腫瘍性変化が臨床使用時に発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

ラットにおいて本薬経口投与時に認められたライディッヒ細胞腫／過形成及び膵腺房細胞腺腫／過形成についてはヒトへの外挿性に乏しいと考えられ、臨床使用時に本薬経皮投与により発現する可能性は低い。胸腺腫／過形成は安全域が 84 倍¹³⁾あり、臨床試験において発現は認められないことから、現時点では臨床使用時に発現する可能性は低い。また、皮下脂肪腫についても、臨床試験において本薬の糖・脂質代謝への影響は認められていないことから、現時点では臨床使用時に発現する可能性は低い。ただし、胸腺腫／過形成及び脂肪腫は本薬の JAK 阻害作用に起因する変化と考えられることから、添付文書で情報提供する必要があると考える。

5.R.3 胚・胎児への影響について

本薬は妊娠ラットに経口投与したときに胎盤・胎児移行性が示唆されている（4.2.5 参照）。JAK/STAT 経路は初期胚発生に関与しており（Science 2002; 296: 1653-5）、JAK 阻害作用を有する経口剤において、薬理作用との関連性が示唆される催奇形性が複数の動物種で認められている（「ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書」平成 25 年 2 月 28 日）。機構は、本薬の生殖発生への影響について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

本薬経口投与時の生殖発生毒性試験において、催奇形性は認められなかった。しかしながら、初期胚において着床後胚・胎児死亡率の高値が認められた。また、胚・胎児では、着床後胚・胎児死亡率の高値、胎児体重の低値、骨格変異及び胸腺の頸部残留の高値等が認められた。さらに出生児では生存率の低値が認められた。

着床後胚・胎児死亡率の高値及び出生児の生存率の低値について、子宮内における受精卵の着床には子宮内上皮の JAK/STAT3 の活性化が重要であり、子宮内の JAK/STAT3 の活性阻害は着床率を減少させることが報告されていることから（Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 8680-5、Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 8585-90）、本薬の薬理作用に起因すると考えられる。胎児における骨格変異及び胸腺の頸部残留の高値等については体重の低値を伴っていたことから、本薬による胎児の発育抑制が影響した可能性がある。

しかしながら、上記の所見はいずれも本薬経口投与時にみられたものである。本剤は外用剤であり、また本剤の経皮吸収性は低く、アトピー性皮膚炎患者対象の臨床試験において本薬経皮投与時の全身曝露は低いことが示されている(6.R.1 参照)。生殖発生毒性試験における上記の毒性所見の安全域¹³⁾は、ラットでは 64 倍、ウサギでは 103 倍であり、臨床使用時に本薬が生殖発生に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

生殖発生毒性試験において認められた毒性所見については、本薬の薬理作用に起因する可能性は否定できないものの、一定の安全域が確保されていることを考慮すると、臨床使用時に本剤経皮投与が胎児等に影響を及ぼす可能性は低い。したがって、現時点では妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対して本剤の投与を特段制限する必要はない。ただし、本薬経口投与時に着床後胚・胎児死亡率の高値等がみられたことについては添付文書で情報提供する必要がある。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験では、いずれも申請予定製剤と同一処方の製剤が用いられた。

臨床試験における本薬未変化体の血漿中及び尿中濃度は LC/MS/MS 法を用いて測定された。血漿中未変化体濃度の定量下限値は 1 ng/mL であり、尿中未変化体濃度の定量下限値は 25 ng/mL であった。

6.1.1 *In vitro* における代謝物の検討(CTD 4.2.2.4-6、4.2.2.4-7、4.2.2.4-9 及び 4.2.2.4-10: 試験番号 JTE052-AD-020/B-0479、JTE052-AD-009/B-1263、JTE052-AD-010/B-1264 及び JTE052-AD-011/B-1265)

ヒト皮膚マイクロソームを用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体の代謝について検討された。1 時間反応後の未変化体残存率は 100% であり、代謝物は認められなかった。

ヒト初代肝細胞を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体の代謝について検討された。4 時間反応後の未変化体残存率は 100% であり、代謝物は認められなかった。また、ヒト肝マイクロソームを用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体の代謝について検討された。代謝物として M1、M2 及び M3 が検出されたが、いずれの代謝物も試料中放射能の 5% 未満であった。なお、ヒト特有の代謝物は認められなかった(4.3.1 参照)。

なお、遺伝子組換えヒト CYP 分子種発現系(CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP3A5) に、本薬(5 µmol/L) を添加したとき、CYP3A4 により M1 及び M2 が生成し、CYP1A1、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 により M3 が生成した。

以上より、申請者は、ヒトに本薬を経皮投与したとき、本薬はほとんど代謝されないと説明している。

6.1.2 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用(CTD 4.2.2.4-12: 試験番号 JTE052-AD-014-3147)

ヒト初代肝細胞と本薬をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種(CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4) に対する本薬の誘導作用が検討された。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の最大誘導倍率(本薬 30 µmol/L の誘導倍率) は 1.82、1.31 及び 2.14 倍であった。

以上より、本薬が各 CYP 分子種の mRNA 量に明らかな影響はみられなかったことから、本薬は臨床使用時に各 CYP 分子種に対する誘導作用を示す可能性は低いと申請者は説明している。

6.1.3 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.4-11: 試験番号 JTE052-AD-013/JE052PK021)

ヒト肝ミクロソームと本薬をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種¹⁶⁾ (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4/5) の酵素活性に対する本薬の阻害作用が検討された。いずれの CYP 分子種についても検討した最高濃度 (30 µmol/L) まで酵素活性の低下は認められなかった。

6.1.4 トランスポーター基質性及び阻害作用の検討 (CTD 4.2.2.6-1: 試験番号 JTE052-AD-015/GE-1006-G)

Caco-2 細胞単層膜を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体 (1、10 及び 30 µmol/L) の P-gp 及び BCRP を介した輸送に関する検討が行われた。その結果、本薬は P-gp の基質である一方、BCRP の基質ではないことが示された。

OAT1、OAT3 及び OCT2 発現 HEK293 細胞に本薬の [¹⁴C] 標識体 1、10 及び 30 µmol/L を添加したところ、本薬は OAT3 及び OCT2 の弱い基質である一方、OAT1 の基質ではないことが示された。

P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の輸送を指標として本薬の阻害作用¹⁷⁾ について検討した結果、いずれのトランスポーターに対しても本薬の IC₅₀ 値は 30 µmol/L 超であった。

OAT1、OAT3 及び OCT2 の輸送を指標として本薬の阻害作用¹⁸⁾ について検討した結果、OAT1 及び OAT3 に対し阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 1.59 µmol/L 及び 6.38 µmol/L であった。OCT2 に対する本薬の IC₅₀ 値は 30 µmol/L 超であった。

申請者は、本剤 0.5% を 1 回 5 g、1 日 2 回投与したときの定常状態の推定 C_{max} は 2.76 nmol/L と推定され、IC₅₀ 値よりも十分に低いこと等から、本薬は臨床使用時に各トランスポーターに対する阻害作用を示す可能性は低いと説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 I 相皮膚安全性試験 (CTD 5.3.3.1-2: 試験番号 QBX1-1 <■■■年■月～■■■年■月>)

健康成人 (目標症例数 22 例) を対象に、本剤の皮膚刺激性、光蕁麻疹性及び光毒性を検討する目的で、無作為化二重盲検同時個体内比較試験 (閉鎖パッチテスト及び光パッチテスト) が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤基剤 (白色ワセリン)、本剤 0.03%、0.1%、0.3%、1% 又は 3% の約 20 mg を、閉鎖パッチ (Finn Chamber) を用いて背部に閉塞塗布することとされた。パッチの貼付時間は、閉鎖パッチテストでは 48 時間、光パッチテストでは 24 時間と設定された。

治験薬が投与された 22 例全例が安全性解析対象集団とされた。

本剤のいずれの濃度でも皮膚刺激性及び光蕁麻疹性は認められなかった。光毒性について、Finn Chamber 除去 60 分後において、プラセボ、本剤基剤 (白色ワセリン)、本剤 0.03%、0.1% 及び 0.3% 塗布部位では 1 例に、本剤 1% 及び 3% 塗布部位では 2 例に軽度の反応が認められたものの、24 時間後にはすべての塗布部位で反応はなく、本剤の光毒性は低いことが確認された。

¹⁶⁾ 以下が基質として評価された。CYP1A2: フェナセチン、2A6: クマリン、2B6: プロピオン、2C8: アモジアキン、2C9: ジクロフェナク、2C19: S-メフェニトイン、2D6: プフラロール、3A4/5: ミダゾラム及びテストステロン

¹⁷⁾ 以下が基質として評価された。P-gp: [³H]ジゴキシン、BCRP: [³H]エストロン-3-硫酸、OATP1B1、OATP1B3: [³H]エストラジオール-17β-D-グルクロニド。

¹⁸⁾ 以下が基質として評価された。OAT1: [³H]p-アミノ馬尿酸、OAT3: [³H]エストロン-3-硫酸、OCT2: [¹⁴C]メトホルミン。

6.2.2 国内第 I 相単回及び反復投与試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 試験番号 QBX1-2 < 年 月 ~ 年 月 >)

< 単回経皮投与 >

健康成人 (目標症例数 8 例 : プラセボ群 2 例及び本剤群 6 例) 及びアトピー性皮膚炎患者 (目標症例数 16 例 : プラセボ群 4 例及び本剤群各 6 例) を対象に、本剤の単回経皮投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。用法・用量は、健康成人ではプラセボ又は本剤 3% を 5 g 単回塗布、アトピー性皮膚炎患者ではプラセボ、本剤 1% 又は 3% を 5 g 単回塗布し、24 時間後に除去することとされた。

治験薬を投与された 24 例 (健康成人 8 例及びアトピー性皮膚炎患者 16 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、治験薬投与後に除外基準への抵触が判明し治験中止となった本剤 3% 群 1 例を除く 23 例 (健康成人 8 例及びアトピー性皮膚炎患者 15 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の血漿中濃度は本剤 3% が投与された健康成人 6 例全例で定量下限値 (1 ng/mL) 未満であり、本剤塗布 48 時間後までの本薬未変化体の尿中排泄率は投与量の 0.02% であった。

本剤が投与されたアトピー性皮膚炎患者において、本剤 1% 群では 6 例全例で血漿中本薬濃度は定量下限値未満であり、本剤 3% 群では 1 例で血漿中に本薬が検出され (C_{max} : 7.4 ng/mL)、他の 4 例は定量下限値未満であった。本剤塗布 48 時間後までの尿中排泄率は、本剤 1% 群及び 3% 群でそれぞれ 0.38% 及び 0.41% であった。アトピー性皮膚炎患者における本薬の経皮吸収性は健康成人と比較してやや高いものの、全身曝露は限定的であることが確認された。

安全性について、有害事象は健康成人において本剤 3% 群で 16.7% (1/6 例 : 白血球数減少) に認められ、アトピー性皮膚炎患者において本剤 3% 群で 16.7% (1/6 例 : 白血球数減少) に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。いずれの群においても死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

< 反復経皮投与 >

18 歳以上 65 歳未満のアトピー性皮膚炎患者 (目標症例数 20 例 : プラセボ群 4 例及び本薬群各 8 例) を対象に、本薬の反復経皮投与時の薬物動態及び安全性が検討された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 1% 又は 3% を 1 回 5 g、1 日 2 回 7 日間塗布することとされた。

治験薬を投与された 20 例全例が安全性解析対象集団とされ、被験者の申し出により治験中止となった本剤 3% 群 1 例を除く 19 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 1% 群の 8 例中 2 例で血漿中に本薬が検出された。血漿中に本薬が検出された患者における血漿中本薬濃度は 1.0~1.5 ng/mL であった。本剤 3% 群における 1 日目初回塗布及び 7 日目 1 回目塗布における C_{max} はそれぞれ 3.7 及び 2.9 ng/mL、 AUC_{tau} はそれぞれ 30.4 及び 25.2 ng・h/mL であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。また、本剤塗布 7 日目 1 回目の塗布 12 時間後までの尿中排泄率は、本剤 1% 群及び 3% 群でそれぞれ 0.19% 及び 0.29% であった。

安全性について、有害事象は本剤 1% 群 25.0% (2/8 例 : 丹毒及びアトピー性皮膚炎) 及び本剤 3% 群 12.5% (1/8 例 : アトピー性皮膚炎) に認められた。副作用は本剤 1% 群 12.5% (1/8 例 : 丹毒) に認められた。いずれの群においても死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3 アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 QBA2-1 < 年 月 ~ 年 月 >)

16 歳以上 65 歳未満のアトピー性皮膚炎患者 (目標症例数 300 例) を対象に、本剤を反復経皮投与したときの血漿中本薬未変化体濃度が検討された。

用法・用量は、本剤 0.25%、0.5%、1%又は 3%を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 4 週間塗布することとされた (試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.1 参照)。

薬物動態について、投与 2 週間後及び投与 4 週間後の血漿中から本薬が検出された患者割合及び血漿中本薬未変化体濃度は表 20 のとおりであった。本剤 1%及び 3%群では他の本薬群に比べ血漿中から本薬が検出された患者割合が多かった。他方、血漿中に本薬が検出された患者における本薬未変化体濃度 (平均値) はいずれの群においても定量下限値 (1 ng/mL) 付近であった。

表 20 アトピー性皮膚炎患者における本薬 4 週間経皮投与時の血漿中本薬未変化体濃度 (ng/mL)

本薬投与群		投与 2 週間後	投与 4 週間後
0.25%	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	10.4% (7/67)	12.1% (8/66)
	平均値±標準偏差 ^{a)}	1.67±0.72	1.76±0.75
0.5%	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	6.3% (4/64)	7.9% (5/63)
	平均値±標準偏差 ^{a)}	3.30±2.40	2.22±0.94
1%	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	23.4% (15/64)	25.4% (16/63)
	平均値±標準偏差 ^{a)}	1.96±1.10	2.62±2.66
3%	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	51.6% (33/64)	41.3% (26/63)
	平均値±標準偏差 ^{a)}	2.55±2.52	3.13±2.50

a) 血漿中に本薬が検出された患者における血漿中本薬未変化体濃度の平均値±標準偏差

6.2.4 アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 QBA4-1 < 年 月 ~ 年 月 >)

16 歳以上のアトピー性皮膚炎患者 (目標症例数 150 例 : プラセボ群 50 例及び本剤群 100 例) を対象に、本剤を反復経皮投与したときの血漿中本薬未変化体濃度が検討された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.5%を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 4 週間塗布することとされた (試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.2.1 参照)。

薬物動態について、投与 4 週間後の血漿中から本薬が検出された患者割合は 8.2% (8/98 例) であった。また、投与 4 週後に血漿中から本薬が検出された患者の本薬未変化体濃度 (平均値±標準偏差) は 2.36±1.03 ng/mL であった。以上より、本剤 0.5%を 1 日 2 回 4 週間経皮投与したときの全身曝露は少ないことが確認された。

6.2.5 アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 QBA4-2 < 年 月 ~ 年 月 >)

16 歳以上のアトピー性皮膚炎患者 (目標症例数 330 例) を対象に、本薬を反復経皮投与したときの血漿中本薬未変化体濃度が検討された。

用法・用量は、本剤 0.5%を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 52 週間塗布することとされた (試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.2.2 参照)。

薬物動態について、血漿中本薬未変化体濃度は表 21 のとおりであった。血漿中から本薬が検出された患者割合及び血漿中本薬未変化体濃度は投与 4 週間後以降一定の値で推移しており、投与期間の長期化に伴い増加する傾向はなかった。

表 21 アトピー性皮膚炎患者における本薬 52 週間経皮投与時の血漿中本薬未変化体濃度 (ng/mL)

		投与 4 週後	投与 12 週後	投与 28 週後	投与 52 週後
本薬 0.5%	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	13.6% (45/330)	16.2% (50/308)	13.8% (39/282)	11.5% (30/262)
	平均値±標準偏差 ^{a)}	2.55±1.82	2.52±2.41	2.37±2.17	2.24±1.65

a) 血漿中に本薬が検出された患者における血漿中本薬未変化体濃度の平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の経皮投与時の薬物動態について

申請者は、本薬の経皮投与時の薬物動態について、以下のように説明している。

第 II 相試験、第 III 相比較試験及び長期投与試験における本剤 0.5% 群の併合解析データ（以下、「3 試験併合データ」）において、投与 52 週後までの血漿中に本薬が検出された患者割合は 11.5～15.8% を推移しており、多くの患者で血漿中から本薬は検出されなかった。また、血漿中に本薬が検出された患者における血漿中本薬未変化体濃度（平均値）は 2.2～2.5 ng/mL と、定量下限値（1 ng/mL）付近で推移しており、血中に移行する本薬はわずかであった（表 22）。以上より、本剤 0.5% を 1 日 2 回経皮投与したときの経皮吸収性は低く、全身曝露は極めて限定的と考えられた。

表 22 ベースラインの IGA スコア別の本剤反復経皮投与時の血漿中本薬未変化体濃度 (ng/mL) (3 試験併合データ)

ベースラインの IGA スコア		投与 2 週後	投与 4 週後	投与 12 週後	投与 28 週後	投与 52 週後
全体	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	12.9% (22/170)	11.9% (59/494)	15.8% (65/411)	14.2% (54/380)	11.5% (30/262)
	平均値±標準偏差 ^{a)}	2.3±1.5	2.5±1.7	2.4±2.2	2.4±2.2	2.2±1.6
2 (軽症)	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	—	10.4% (11/106)	11.9% (12/101)	8.3% (8/96)	4.5% (4/89)
	平均値±標準偏差 ^{a)}	—	1.8±0.8	3.3±3.3	1.6±0.8	2.0±1.2
3 (中等症)	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	7.8% (10/128)	11.1% (36/323)	16.2% (41/253)	15.2% (35/231)	11.7% (18/154)
	平均値±標準偏差 ^{a)}	2.3±1.6	2.4±1.4	1.9±1.3	2.0±1.2	2.0±1.0
4 (重症)	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	28.6% (12/42)	18.5% (12/65)	21.1% (12/57)	20.8% (11/53)	42.1% (8/19)
	平均値±標準偏差 ^{a)}	2.4±1.4	3.4±2.6	3.2±3.0	4.0±4.0	3.0±2.7

a) 血漿中に本薬が検出された患者における血漿中本薬未変化体濃度の平均値±標準偏差

また、本薬の経皮吸収性は角質を欠損している皮膚の場合に高くなる傾向が認められたことから（4.1.1 参照）、ベースラインのアトピー性皮膚炎の重症度（Investigator's global assessment〈以下、「IGA」〉スコア 2～4）別に血漿中本薬濃度を確認したところ、IGA スコアが高いほど、血漿中に本薬が検出された患者割合及び血漿中本薬濃度が高い傾向が認められた（表 22）。しかしながら、長期投与時（国内第 III 相比較試験及び長期投与試験の併合解析データ）で血漿中に本薬が検出された患者における IGA スコア別の有害事象の発現割合は、IGA スコア 2 で 63.0%（17/27 例）、IGA スコア 3 で 69.0%（69/100 例）、IGA スコア 4 で 73.0%（27/37 例）であり、重症度に応じて有害事象の発現割合が明らかに高くなる傾向は認められなかった。また、全身性の有害事象について、重症度別で発現傾向に差異は認められなかった。

以上から、重症度が高い患者における本薬の全身曝露に問題はないと考えられる。

機構は、本剤 0.5% を 1 日 2 回反復経皮投与したときの全身曝露は極めて限定的であることを確認した。また、重症度が高い患者においても本薬の全身曝露により安全性へ影響を及ぼす可能性は低いと考える。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内臨床試験 3 試験（表 23）が提出された。

表 23 有効性及び安全性に関する国内臨床試験

相	試験名 目的	デザイン	群（例数）	期間	mEASI スコア変化率（%） [95%信頼区間]
II	QBA2-1 用量設定	単盲検 (評価者盲検)	プラセボ群 (31 例) 本剤 0.25%群 (69 例) 本剤 0.5%群 (66 例) 本剤 1%群 (66 例) 本剤 3%群 (65 例) タクロリムス 0.1%群 (30 例)	4 週間	最終投与時（投与 4 週後又は中止時） プラセボ群：-12.7 [-30.3, 4.8] 本剤 0.25%群：-41.5 [-52.8, -30.1] 本剤 0.5%群：-57.5 [-66.1, -48.9] 本剤 1%群：-54.1 [-64.3, -43.8] 本剤 3%群：-73.3 [-79.6, -67.1] タクロリムス 0.1%群：-62.0 [-76.1, -47.9]
III	QBA4-1 検証及び 継続投与	検証期 二重盲検	プラセボ群 (52 例) 本剤群 (106 例)	4 週間	最終投与時（投与 4 週後又は中止時） プラセボ群：1.7 [-9.0, 12.5] 本剤群：-44.3 [-51.8, -36.8]
		継続投与期 非盲検	新規例 (48 例) 継続例 (106 例)	24 週間	最終投与時（投与 24 週後又は中止時） 新規例：-52.7 [-65.0, -40.4] 継続例：-52.3 [-60.1, -44.5]
III	QBA4-2 長期投与	非盲検	本剤群 (352 例)	52 週間	最終投与時（投与 52 週後又は中止時） -12.8 [-22.3, -3.4]

提出された臨床試験の有効性評価に用いられた Eczema area and severity index（以下、「EASI」）スコア及び modified EASI（以下、「mEASI」）スコアは表 24 のとおりである。また、皮疹の全般的評価に用いた IGA スコアは表 25 のとおりである。

表 24 EASI スコア及び mEASI スコア

EASI スコア=A+B+C+D mEASI スコア=B+C+D	
頭頸部：A=0.1×（紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア）×面積スコア 上肢：B=0.2×（紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア）×面積スコア 体幹：C=0.3×（紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア）×面積スコア 下肢：D=0.4×（紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア）×面積スコア	
皮膚症状	各部位（頭頸部、上肢、体幹及び下肢）における、皮疹の紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕及び苔癬化の重症度を以下の 7 段階で評価 0：なし、0.5：なしと軽度の間、1：軽度、1.5：軽度と中等度の間、2：中等度、2.5：中等度と高度の間、3：高度
面積スコア	各部位（頭頸部、上肢、体幹及び下肢）における、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹が占める割合を以下の 7 段階で評価 0：病変なし、1：1～9%、2：10～29%、3：30～49%、4：50～69%、5：70～89%、6：90～100%

表 25 IGA スコア

全身における炎症を伴う皮疹の状態について、治験担当医師が厚生労働科学研究班編「重症度のめやす」を参考に、以下の 6 段階で評価 0：症状なし、1：ほぼ症状なし、2：軽症、3：中等度、4：重症、5：最重症
「重症度のめやす」 軽症：面積にかかわらず、軽度の皮疹*のみみられる。 中等症：強い炎症を伴う皮疹**が体表面積の 10%未満にみられる。 重症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 10%以上、30%未満にみられる。 最重症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上にみられる。 *軽度の皮疹：軽度の紅斑、乾燥、落屑主体の病変 **強い炎症を伴う皮疹：紅斑、丘疹、びらん、浸潤、苔癬化等を伴う病変

7.1 第 II 相試験

7.1.1 国内用量設定試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 QBA2-1 < 年 月～年 月 >）

16 歳以上 65 歳未満のアトピー性皮膚炎患者（表 26）（目標症例数 300 例：本剤各群 60 例、プラセボ群及びタクロリムス群各 30 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び用量を検討する目的で、多施設共同無作為化評価者盲検プラセボ対照並行群間比較試験（タクロリムス群は非盲検）が国内 38 施設で実施された。

表 26 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ mEASI スコアが 10 以上の患者。 ・ IGA スコアが 3 (中等症) 以上の患者。 ・ 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹 (紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化等) が体表面積の 10%以上 30%未満の患者。 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬塗布予定部位に活動性の感染症を合併する患者。 ・ 治験薬投与開始前 24 週以内に生物学的製剤 (サイトカイン製剤、抗体医薬品等) の投与を受けた患者。 ・ 治験薬投与開始前 28 日以内に以下の治療を受けた患者。 <ul style="list-style-type: none"> 全身作用性のステロイド製剤、ステロイド外用剤 (ストロンゲスト又はベリーストロング)、 全身作用性の免疫抑制剤、生ワクチン、光線療法 (UVB (広域及び狭域)、PUVA 等)、減感作療法 ・ 治験薬投与開始前 7 日以内に以下の薬剤を使用した患者。 <ul style="list-style-type: none"> タクロリムス軟膏、ステロイド外用剤 (ストロング、ミディアム又はウィーク)、 治験薬塗布部位に対して使用される鎮痛薬、鎮痒薬、消炎を有する外用剤 (NSAIDs 等)、 アトピー性皮膚炎の治療を目的として使用される薬剤 (漢方薬を含む)
--

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.25%、0.5%、1%、3%又はタクロリムス軟膏を 1 日 2 回、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位 (頭皮、手掌、足底は除く) に適量を 4 週間塗布することとされた。なお、最大塗布量は 1 回 5 g (1 日量 10 g) とされた。

ランダムに割り付けられた 327 例 (プラセボ群 32 例、本剤 0.25%群 69 例、0.5%群 65 例、1%群 66 例、3%群 65 例及びタクロリムス群 30 例) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された 327 例のうち、有効性に関する調査が未実施の 1 例 (プラセボ群) を除く 326 例が FAS とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 18 例 (プラセボ群 6 例、本剤 0.25%群 3 例、0.5%群 2 例、1%群 3 例、3%群 2 例及びタクロリムス群 2 例) であり、中止理由の内訳は「原疾患の悪化」5 例 (プラセボ群 3 例、本剤 0.25%群及び 1%群各 1 例)、「有害事象」4 例 (本剤 0.25%群、0.5%群、1%群及びタクロリムス群各 1 例)、「追跡不能」4 例 (プラセボ群 2 例、本剤 0.25%群及び 3%群各 1 例)、「被験者の申し出」2 例 (プラセボ群及び本剤 1%群各 1 例)、「妊娠」2 例 (本剤 0.5%群及びタクロリムス群各 1 例)、「医師判断」1 例 (本剤 3%群) であった。

有効性について、主要評価項目である最終評価時 (投与 4 週後又は中止時) の mEASI スコア変化率 (FAS) は表 27 のとおりであり、いずれの本剤群もプラセボ群に対して統計学的有意差が認められた (0.25%群 p=0.0004、0.5%、1%及び 3%群 p<0.0001、Williams 検定、有意水準片側 2.5%)。

表 27 最終評価時 (投与 4 週後又は中止時) の mEASI スコア変化率 (FAS)

	プラセボ群 (31 例)	0.25%群 (69 例)	0.5%群 (65 例)	1%群 (66 例)	3%群 (65 例)	タクロリムス群 (30 例)
ベースラインの mEASI スコア (平均値±標準偏差)	14.8±4.0	15.6±4.3	15.0±4.4	16.2±4.3	14.9±3.8	15.3±4.9
最終評価時の mEASI スコア (平均値±標準偏差)	13.4±9.0	9.4±8.8	6.3±5.2	7.8±7.4	4.0±3.9	6.3±7.8
最終評価時の mEASI スコア変化率 [95%信頼区間] (%)	-12.7 [-30.3, 4.8]	-41.5 [-52.8, -30.1]	-57.5 [-66.1, -48.9]	-54.1 [-64.3, -43.8]	-73.3 [-79.6, -67.1]	-62.0 [-76.1, -47.9]
p 値 ^{a)}		0.0004	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

a) プラセボ群に対する Williams 検定、有意水準片側 2.5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 15.6% (5/32 例)、本剤 0.25%群 18.8% (13/69 例)、0.5%群 18.5% (12/65 例)、1%群 21.2% (14/66 例)、3%群 18.5% (12/65 例) 及びタクロリムス群 43.3% (13/30 例) に認められた。副作用はプラセボ群には認められず、本剤 0.25%群 4.3% (3/69 例)、0.5%群 6.2% (4/65 例)、1%群 9.1% (6/66 例)、3%群 4.6% (3/65 例) 及びタクロリムス群 16.7% (5/30 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 28 及び表 29 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (32 例)	0.25%群 (69 例)	0.5%群 (65 例)	1%群 (66 例)	3%群 (65 例)	タクロリムス群 (30 例)
全有害事象	15.6 (5)	18.8 (13)	18.5 (12)	21.2 (14)	18.5 (12)	43.3 (13)
ざ瘡	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	4.6 (3)	3.3 (1)
鼻咽頭炎	6.3 (2)	2.9 (2)	4.6 (3)	3.0 (2)	3.1 (2)	0 (0)
毛包炎	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	3.1 (2)	0 (0)
せつ	0 (0)	0 (0)	3.1 (2)	1.5 (1)	1.5 (1)	3.3 (1)
適用部位ざ瘡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.0 (2)	1.5 (1)	0 (0)
C-反応性蛋白増加	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	3.0 (2)	0 (0)	0 (0)
カポジ水痘様発疹	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	3.0 (2)	0 (0)	0 (0)
咽頭炎	0 (0)	2.9 (2)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	3.3 (1)
適用部位疼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	10.0 (3)
適用部位刺激感	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	6.7 (2)
挫傷	0 (0)	4.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.18.0 発現割合% (例数)

表 29 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

	プラセボ群 (32 例)	0.25%群 (69 例)	0.5%群 (65 例)	1%群 (66 例)	3%群 (65 例)	タクロリムス群 (30 例)
全副作用	0 (0)	4.3 (3)	6.2 (4)	9.1 (6)	4.6 (3)	16.7 (5)
ざ瘡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.1 (2)	0 (0)
適用部位ざ瘡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.0 (2)	1.5 (1)	0 (0)
せつ	0 (0)	0 (0)	3.1 (2)	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)
適用部位疼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	10.0 (3)
適用部位刺激感	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	6.7 (2)

MedDRA/J ver.18.0 発現割合% (例数)

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群及び本剤 3%群には認められず、本剤 0.25%群 1.4% (1/69 例：接触皮膚炎)、0.5%群 1.5% (1/65 例：適用部位刺激感)、1%群 1.5% (1/66 例：カポジ水痘様発疹) 及びタクロリムス群 3.3% (1/30 例：適用部位刺激感) に認められた。1%群のカポジ水痘様発疹以外は副作用とされたが、いずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国内第 III 相比較試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 QBA4-1 < 年 月 ~ 年 月 >)

16 歳以上のアトピー性皮膚炎患者 (表 30) (目標症例数 150 例：プラセボ群 50 例及び本剤群 100 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 24 施設で実施された。

表 30 主な選択・除外基準

<p>【検証期：投与開始～投与 4 週後】</p> <p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ mEASI スコアが 10 以上の患者。 ・ IGA スコアが 3 (中等症) 又は 4 (重症) の患者。 ・ 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹 (紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化等) が体表面積の 10%以上 30%未満の患者。 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬塗布予定部位に活動性の感染症を合併する患者。 ・ 治験薬投与開始前 24 週以内に生物学的製剤 (サイトカイン製剤、抗体医薬品等) の投与を受けた患者。 ・ 治験薬投与開始前 28 日以内に以下の治療を受けた患者。 全身作用性のステロイド製剤、ステロイド外用剤 (ストロングスト又はベリーストロング)、 全身作用性の免疫抑制剤、生ワクチン、光線療法 (UVB (広域及び狭域)、PUVA 等)、減感作療法 ・ 治験薬投与開始前 7 日以内に以下の薬剤を使用した患者。 タクロリムス軟膏、ステロイド外用剤 (ストロング、ミディアム又はウィーク)、 治験薬塗布部位に対して使用される鎮痛薬、鎮痙薬、消炎を有する外用剤 (NSAIDs 等)、 アトピー性皮膚炎の治療を目的として使用される薬剤。 なお、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、保湿剤及び保護剤 (ヘパリン類似物質、尿素製剤、ワセリン、亜鉛華軟膏) の使用は可能 <p>【継続投与期：投与 4 週後～投与 28 週後】</p> <p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 継続参加について、文書で同意を取得した患者。 ・ IGA スコアが 4 (重症) 以下の患者。 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 検証期に治験を中止又は重篤な有害事象が発現した患者 (原疾患の悪化は継続投与期への移行は可能)
--

用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.5%を 1 日 2 回、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位 (頭皮、手掌、足底は除く) に適量を 4 週間塗布することとされた (検証期)。投与 4 週時点で表 30 の基準を満たす患者は継続投与期に移行し、継続投与期では本剤 0.5%を 1 日 2 回 24 週間塗布することとされた。なお、最大塗布量は 1 回 5 g (1 日量 10 g) とされた。各部位 (頭頸部、上肢、体幹及び下肢) において EASI 皮膚症状スコア (表 24) が 0 の場合は塗布しないことが可能とされた。また、いずれの部位においても EASI 皮膚症状スコアが 0 の場合は、塗布回数を減らす又は休薬することが可能とされた。皮疹が再燃した場合には塗布を再開することとされた。ステロイド外用剤については検証期では併用禁止とされた。継続投与期では原則併用禁止とされたが、原疾患の増悪や有害事象の治療のため、使用せざるを得ない場合に限り、必要最小限の使用は可能とされた。

ランダムに割り付けられた 158 例 (プラセボ群 52 例及び本剤群 106 例) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 3 例 (いずれもプラセボ群) で、中止理由の内訳は「原疾患の悪化」2 例、「被験者の申し出」1 例であった。

継続投与期へは、検証期を完了した 127 例 (プラセボ群 29 例及び本剤群 98 例) のうち「医師判断」により継続投与期への移行が不可とされたプラセボ群 1 例を除いた 126 例 (プラセボ群 28 例及び本剤群 98 例) と、検証期において原疾患悪化により継続が困難と治験担当医師が判断しかつ継続投与期の基準に合致した 28 例 (プラセボ群 20 例及び本剤群 8 例) の合計 154 例 (プラセボ群 48 例及び本剤群 106 例) が移行した。中止例は 16 例 (プラセボ群からの移行例 (以下、「新規例」) 6 例、本剤群からの移行例 (以下、「継続例」) 10 例) であり、中止理由の内訳は「原疾患の悪化」11 例 (新規例 5 例及び継続例 6 例)、「被験者の申し出」3 例 (新規例 1 例及び継続例 2 例)、「有害事象」及び「追跡不能」各 1 例 (いずれも継続例) であった。

有効性について、主要評価項目である最終評価時 (投与 4 週後又は中止時) の mEASI スコア変化率 (FAS) は表 31 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された (p<0.0001、線形混合効果モデルに基づく共分散分析、有意水準片側 2.5%) 。

表 31 最終評価時（投与 4 週後又は中止時）の mEASI スコア変化率（FAS）

	プラセボ群（52 例）	本剤群（106 例）
ベースラインの mEASI スコア（平均値±標準偏差）	14.5±3.8	14.2±3.5
最終評価時の mEASI スコア（平均値±標準偏差）	15.3±7.8	8.1±6.5
最終評価時の mEASI 変化率（最小二乗平均値） [95%信頼区間] (%) ^{a)}	1.7 [-9.0, 12.5]	-44.3 [-51.8, -36.8]
mEASI 変化率の群間差（本剤群－プラセボ群） [95%信頼区間] (%) ^{a)}	-46.0 [-59.2, -32.9]	
p 値 ^{a)}	<0.0001	

a) 最終評価時の mEASI スコア変化率を応答変数、投与群を固定効果、mEASI スコアの Baseline 値を共変量、施設を变量効果とした線形混合効果モデルに基づく共分散分析、有意水準片側 2.5%

安全性について、検証期において、有害事象はプラセボ群 11.5%（6/52 例）及び本剤群 21.7%（23/106 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 32 のとおりであった。副作用はプラセボ群 1.9%（1/52 例：適用部位そう痒感・適用部位毛包炎〈同一症例での発現〉）及び本剤群 4.7%（5/106 例：適用部位発疹、適用部位毛包炎、単純ヘルペス、麦粒腫及びカポジ水痘様発疹各 1 例）に認められた。また、死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

表 32 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（検証期）

	プラセボ群（52 例）	本剤群（106 例）
全有害事象	11.5 (6)	21.7 (23)
鼻咽頭炎	3.8 (2)	5.7 (6)
発熱	1.9 (1)	1.9 (2)
齲歯	0 (0)	1.9 (2)
カポジ水痘様発疹	0 (0)	1.9 (2)

MedDRA/J ver.19.1 発現割合%（発現例数）

継続投与期において、有害事象は新規例 50.0%（24/48 例）及び継続例 50.9%（54/106 例）に認められ、全体で 2.0%以上に認められた有害事象は表 33 のとおりであった。副作用は新規例 4.2%（2/48 例：好酸球数増加及び蕁麻疹各 1 例）及び継続例 6.6%（7/106 例：カポジ水痘様発疹 3 例、適用部位ざ瘡、適用部位発疹、薬剤逆説反応、適用部位毛包炎、単純ヘルペス、麦粒腫、血中乳酸脱水素酵素増加及びざ瘡様皮膚炎各 1 例〈同一症例での重複あり〉）に認められ、全体で 2.0%以上に認められた副作用はなかった。

表 33 全体で 2.0%以上に認められた有害事象（継続投与期）

	新規例（48 例）	継続例（106 例）	全体（154 例）
全有害事象	50.0 (24)	50.9 (54)	50.6 (78)
鼻咽頭炎	12.5 (6)	22.6 (24)	19.5 (30)
カポジ水痘様発疹	0 (0)	5.7 (6)	3.9 (6)
ざ瘡	2.1 (1)	3.8 (4)	3.2 (5)
齲歯	0 (0)	3.8 (4)	2.6 (4)
爪囲炎	0 (0)	3.8 (4)	2.6 (4)
発熱	4.2 (2)	1.9 (2)	2.6 (4)

MedDRA/J ver.19.1 発現割合%（発現例数）

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、継続群 1 例（血中乳酸脱水素酵素増加・薬剤逆説反応）に認められ、いずれの事象も副作用とされたが、中等度であり、転帰は回復又は軽快であった。

7.2.2 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 QBA4-2 < 年 月～年 月 >）

16 歳以上のアトピー性皮膚炎患者（表 34）（目標症例数 330 例）を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 47 施設で実施された。

表 34 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ IGA スコアが 2 (軽症) 以上 4 (重症) 以下の患者。 ・ 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹 (紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化など) が体表面積の 5%以上 30%未満の患者。 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬塗布予定部位に活動性の感染症を合併する患者。 ・ 治験薬投与開始前 24 週以内に生物学的製剤 (サイトカイン製剤、抗体医薬品等) の投与を受けた患者 ・ 治験薬投与開始前 28 日以内に以下の治療を受けた患者 全身作用性のステロイド製剤、全身作用性の免疫抑制剤、生ワクチン、 光線療法 (UVB (広域及び狭域)、PUVA 等)、減感作療法 ・ 治験薬投与開始前 14 日以内にストロングスト又はペリーストロングのステロイド外用剤を使用した患者

用法・用量は、本剤 0.5%を 1 日 2 回、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位 (頭皮は除く) に適量を 52 週間塗布することとされた。なお、最大塗布量は 1 回 5 g (1 日量 10 g) とされた。各部位 (頭頸部、上肢、体幹及び下肢) において EASI 皮膚症状スコア (表 24) が 0 の場合は塗布しないことが可能とされた。また、いずれの部位においても EASI 皮膚症状スコアが 0 の場合は、塗布回数を減らす又は休薬することが可能とされた。皮疹が再燃した場合には塗布を再開することとされた。ステロイド外用剤について、原則併用禁止とされたが、原疾患の増悪や有害事象の治療のため、使用せざるを得ない場合に限り、必要最小限の使用は可能とされた。

試験に組み入れられた 352 例全例に治験薬が投与され、有効性及び安全性解析対象集団とされた。中止例は 90 例であり、中止理由の内訳は「原疾患の悪化」45 例、「被験者の申し出」23 例、「有害事象の発現」16 例、「医師判断」3 例、「追跡不能」2 例、「対象として不適切」1 例であった。

有効性について、最終評価時 (投与 52 週後又は中止時) の mEASI スコア変化率 (FAS) は表 35 のとおりであった。

表 35 最終評価時 (投与 52 週後又は中止時) mEASI スコア変化率 (FAS)

	本剤群 (352 例)
ベースラインの mEASI スコア (平均値±標準偏差)	8.8±4.9
最終評価時の mEASI スコア (平均値±標準偏差)	7.5±8.0
最終評価時の mEASI 変化率 [95%信頼区間] (%)	-12.8 [-22.3, -3.4]

安全性について、有害事象は 77.0% (271/352 例) に認められ、2.0%以上に認められた有害事象は表 36 のとおりであった。副作用は 19.6% (69/352 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用は表 37 のとおりであった。

表 36 2.0%以上に認められた有害事象

有害事象名	本剤群 (352 例)	有害事象名	本剤群 (352 例)
全有害事象	77.0 (271)	湿疹	2.6 (9)
鼻咽頭炎	28.7 (101)	季節性アレルギー	2.6 (9)
接触皮膚炎	5.7 (20)	傾眠	2.6 (9)
ざ瘡	4.8 (17)	アレルギー性結膜炎	2.3 (8)
インフルエンザ	4.8 (17)	異汗性湿疹	2.3 (8)
適用部位毛包炎	4.3 (15)	外耳炎	2.3 (8)
適用部位ざ瘡	4.0 (14)	適用部位紅斑	2.0 (7)
単純ヘルペス	3.4 (12)	齲歯	2.0 (7)
カポジ水痘様発疹	3.1 (11)	帯状疱疹	2.0 (7)
毛包炎	2.8 (10)	麦粒腫	2.0 (7)
胃腸炎	2.8 (10)	膿痂疹	2.0 (7)
口腔ヘルペス	2.8 (10)	爪囲炎	2.0 (7)
適用部位刺激感	2.6 (9)		

MedDRA/J ver.19.1 発現割合% (発現例数)

表 37 2 例以上に認められた副作用

副作用	本剤群 (352 例)
全副作用	19.6 (69)
適用部位毛包炎	3.1 (11)
適用部位ざ瘡	2.8 (10)
適用部位刺激感	2.6 (9)
適用部位紅斑	2.0 (7)
接触皮膚炎	1.7 (6)
カポジ水痘様発疹	1.4 (5)
口腔ヘルペス	1.1 (4)
帯状疱疹	0.9 (3)
適用部位そう痒感	0.9 (3)
適用部位熱感	0.6 (2)
適用部位蜂巣炎	0.6 (2)
せつ	0.6 (2)
単純ヘルペス	0.6 (2)
膿痂疹	0.6 (2)

MedDRA/J ver.19.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 2.0% (7/352 例：腎結石症、直腸癌、化膿性肉芽腫、カポジ水痘様発疹、肺炎、単径ヘルニア及び腸炎、各 1 例) に認められ、カポジ水痘様発疹は副作用とされたが、転帰は回復であった。重篤な有害事象以外で投与中止に至った有害事象は 4.0% (14/352 例：接触皮膚炎 5 例、適用部位刺激感及び喘息各 2 例、適用部位刺激感・適用部位湿疹・適用部位紅斑、過敏症、蕁麻疹、皮膚刺激及び皮膚色素脱失各 1 例) に認められた。このうち、喘息 2 例及び皮膚色素脱失 1 例以外は副作用とされたが、軽度又は中等度であり、転帰は回復又は軽快であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.5 の検討結果から、アトピー性皮膚炎に対する本剤の有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 主要評価項目について

申請者は、第 III 相比較試験における主要評価項目の設定根拠、結果等について、以下のように説明している。

EASI スコアは、各部位 (頭頸部、上肢、体幹及び下肢) における、炎症を伴う皮疹部位の皮膚症状 (紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化) の程度と面積に基づく指標であり、アトピー性皮膚炎の重症度評価の指標として国内外で広く使用されている (Exp Dermatol. 2001; 10: 11-8)。本剤は軟膏剤であり、被毛髪部位である頭皮への使用が難しいため、臨床試験では頭部への使用を制限した (顔面及び頸部への塗布は可能としたが、頭皮には塗布しないこととした)。そのため、第 III 相比較試験の主要評価項目の評価指標は、EASI スコアから頭頸部スコアを除いた mEASI スコアを用いることとした (表 24)。第 III 相比較試験における主要評価項目の評価時期は、第 II 相試験の結果から、mEASI スコアの変化を検討するための十分な期間として投与 4 週後と設定した。

対照薬について、既承認薬であるタクロリムス軟膏は灼熱感等の皮膚刺激性があり、盲検性の維持が困難であること等から、第 III 相比較試験ではプラセボを設定した。

第 III 相比較試験において、主要評価項目である最終評価時 (投与 4 週後又は中止時) の mEASI スコア変化率 (FAS) は表 31 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された ($p < 0.0001$ 、線形混合効果モデルに基づく共分散分析、有意水準片側 2.5%)。また、PPS を対象に感度分析を行った結果は表 38 のとおりであり、主解析と同様の結果であった。

表 38 最終評価時（投与 4 週後又は中止時）の mEASI スコア変化率（第 III 相比較試験、PPS：感度分析）

	プラセボ群 (48 例)	本剤群 (104 例)
ベースラインの mEASI スコア (平均値±標準偏差)	14.5±3.7	14.2±3.5
最終評価時の mEASI スコア (平均値±標準偏差)	15.1±7.6	8.1±6.5
最終評価時の mEASI 変化率 (最小二乗平均値) [95%信頼区間] (%) ^{a)}	1.1 [-10.2, 12.4]	-44.2 [-51.9, -36.6]
mEASI 変化率の群間差 (本剤群-プラセボ群) [95%信頼区間] ^{a)}	-45.3% [-59.0, -31.7]	
p 値 ^{a)}	<0.0001	

a) 最終評価時の mEASI スコア変化率を応答変数、投与群を固定効果、mEASI スコアの Baseline 値を共変量、施設を交差効果とした線形混合効果モデルに基づく共分散分析、有意水準片側 2.5%

機構は、第 III 相比較試験において、主要評価項目である最終評価時（投与 4 週後又は中止時）の mEASI スコア変化率（FAS）について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから、本剤の有効性は示されたと考える。また、PPS を対象とした解析においても主解析と同様の結果であったことを確認した。

7.R.1.2 主な副次評価項目について

第 III 相比較試験の主な副次評価項目の結果は表 39 のとおりであった。機構は、いずれの項目についても本剤群ではプラセボ群に比べ改善傾向があることを確認した。

表 39 主な副次評価項目の結果（第 III 相比較試験、FAS）

	プラセボ群 (52 例)	本剤群 (106 例)
投与 4 週後までの原疾患の悪化による脱落割合	42.3% (22 例)	7.5% (8 例)
最終評価時の IGA スコア著効 ^{a)} 割合	3.8% (2 例)	10.4% (11 例)
最終評価時の日中 NRS スコア ^{b)} 変化量 (平均値±標準偏差)	0.3±2.6	-1.4±2.1
最終評価時の夜間 NRS スコア ^{b)} 変化量 (平均値±標準偏差)	0.6±2.6	-1.6±1.9

a) 著効：IGA スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）。

b) そう痒感について、0 を「かゆみなし」、10 を「最大のかゆみ」（アトピー性皮膚炎により過去に経験した最大のかゆみ）として 11 段階で評価。1 日 2 回（就寝前と起床時）、日中（起床中）及び夜間（就寝中）の平均的なそう痒の状態について、患者日誌に記載。

7.R.1.3 各部位の有効性について

第 III 相比較試験における各部位（頭頸部、上肢、体幹及び下肢）の EASI スコア変化率は表 40 のとおりであった。機構は、いずれの部位においても本剤群ではプラセボ群に比べ改善傾向があることを確認した。

表 40 最終評価時の部位別 EASI スコア変化率（第 III 相比較試験、FAS）

		プラセボ群 (52 例)	本剤群 (106 例)
頭頸部	最終評価時の EASI 変化率 (最小二乗平均値) [95%信頼区間] (%) ^{a)}	32.4 [10.8, 54.0]	-52.5 [-67.7, -37.4]
	EASI 変化率の群間差 (本剤群-プラセボ群) [95%信頼区間] ^{a)}	-84.9 [-111.3, -58.5]	
上肢	最終評価時の EASI 変化率 (最小二乗平均値) [95%信頼区間] (%) ^{a)}	15.3 [0.2, 30.4]	-42.5 [-53.1, -31.8]
	EASI 変化率の群間差 (本剤群-プラセボ群) [95%信頼区間] ^{a)}	-57.8 [-76.3, -39.3]	
体幹	最終評価時の EASI 変化率 (最小二乗平均値) [95%信頼区間] (%) ^{a)}	13.6 [-1.4, 28.6]	-42.8 [-53.4, -32.3]
	EASI 変化率の群間差 (本剤群-プラセボ群) [95%信頼区間] ^{a)}	-56.4 [-74.7, -38.1]	
下肢	最終評価時の EASI 変化率 (最小二乗平均値) [95%信頼区間] (%) ^{a)}	-1.0 [-15.9, 14.0]	-41.2 [-51.7, -30.7]
	EASI 変化率の群間差 (本剤群-プラセボ群) [95%信頼区間] (%) ^{a)}	-40.2 [-58.5, -21.9]	

a) 最終評価時（投与 4 週後又は中止時）の EASI スコア変化率 (%) に対する混合効果モデルを用いた共分散分析。なお、各部位の EASI スコアは「(紅斑+浸潤/丘疹+掻破痕+苔癬化) スコア×面積スコア」で算出（各部位の係数は乗じていない）。

7.R.1.4 患者背景別の有効性について

第 III 相比較試験の患者背景別の最終評価時（投与 4 週間後又は中止時）の mEASI スコア変化率は表 41 のとおりであった。機構は、症例数が限られている部分集団では評価に限界があることに留意する必要があるものの、いずれの集団においても本剤群でプラセボ群と比較して改善傾向が認められた。

表 41 患者背景別の最終評価時の mEASI スコア変化率（第 III 相比較試験、FAS）

		プラセボ群 (52 例)	本剤群 (106 例)
性	男性	-0.8 [-20.2, 18.7] (34 例)	-40.9 [-58.4, -23.5] (64 例)
	女性	1.5 [-15.4, 18.4] (18 例)	-54.9 [-65.9, -43.8] (42 例)
年齢 ^{a)}	16 歳以上 20 歳未満	50.1 [-8.7, 108.8] (2 例)	-36.1 [-63.7, -8.5] (9 例)
	20 歳以上 30 歳未満	-0.1 [-17.8, 17.5] (22 例)	-37.2 [-49.7, -24.8] (44 例)
	30 歳以上 45 歳未満	4.9 [-9.7, 19.5] (22 例)	-51.1 [-61.5, -40.6] (43 例)
	45 歳以上 65 歳未満	-7.2 [-49.5, 35.1] (5 例)	-58.2 [-87.5, -28.9] (10 例)
ベースラインの mEASI スコア	10 以上 15 未満	-10.4 [-24.3, 3.5] (30 例)	-48.2 [-57.3, -39.0] (69 例)
	15 以上	14.5 [-10.6, 39.5] (22 例)	-40.5 [-62.0, -19.0] (37 例)
ベースラインの IGA スコア	3 (中等症)	-7.4 [-19.5, 4.7] (36 例)	-51.4 [-59.9, -42.9] (73 例)
	4 (重症)	23.6 [2.0, 45.3] (16 例)	-29.2 [-44.2, -14.2] (33 例)
罹病期間	10 年以下	-22.0 [-62.1, 18.0] (6 例)	-53.0 [-84.0, -22.0] (10 例)
	11 年以上 20 年以下	16.6 [-9.0, 42.2] (14 例)	-29.5 [-47.6, -11.4] (28 例)
	21 年以上 30 年以下	-7.6 [-35.0, 19.9] (17 例)	-47.2 [-72.4, -22.1] (37 例)
	31 年以上 40 年以下	7.1 [-14.7, 28.9] (10 例)	-52.9 [-66.4, -39.5] (26 例)
	41 年以上	-12.5 [-51.3, 26.4] (5 例)	-76.6 [-117.3, -35.8] (5 例)
前治療の種類	ステロイド外用剤	5.9 [-6.4, 18.2] (46 例)	-42.1 [-51.2, -33.0] (93 例)
	タクロリムス軟膏	7.5 [-14.8, 29.7] (13 例)	-42.9 [-59.6, -26.1] (23 例)

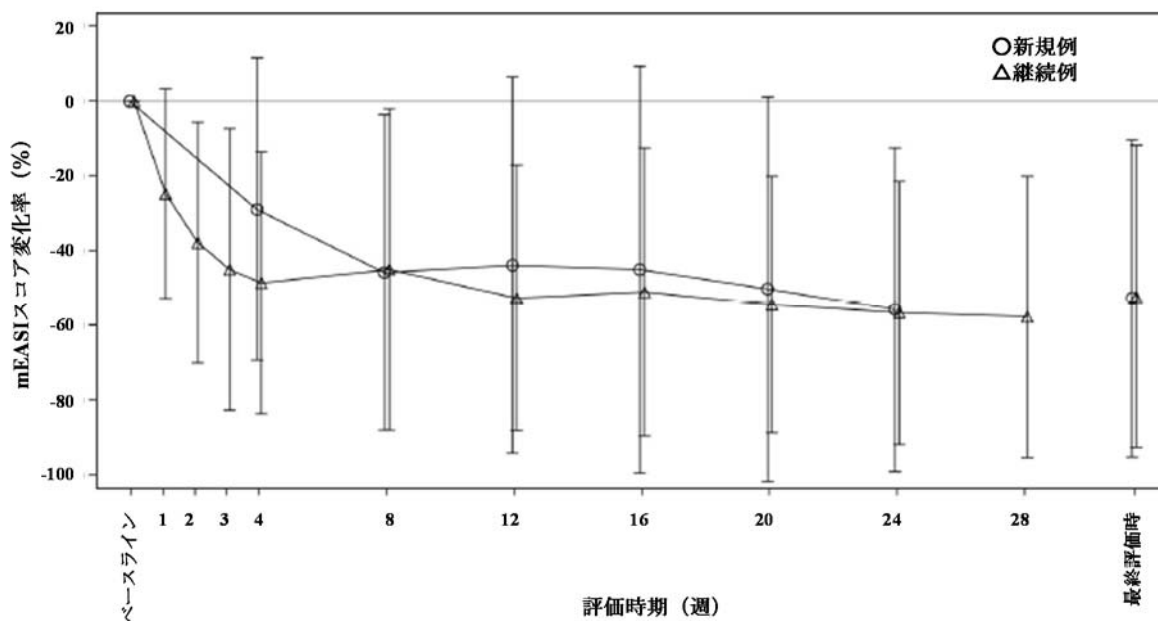
最小二乗平均値 [95%信頼区間] (例数)

a) 65 歳以上はプラセボ群 1 例のみのため記載せず

7.R.1.5 長期投与時の有効性について

第 III 相比較試験における本剤投与時（新規例は継続投与期、継続例は検証期＋継続投与期）の mEASI スコアの変化率の推移は図 1 のとおりであった。新規例の mEASI スコア変化率は本剤投与 8 週間まで経時的に低下し、その後は投与 24 週間まで同程度で推移した。継続例の mEASI スコア変化率は投与 4 週間まで経時的に低下し、その後は投与 28 週間まで同程度で推移した。また、本剤の最終投与時（新規例：投与 24 週間後又は中止時、継続例：投与 28 週間後又は中止時）の mEASI スコア変化率¹⁹⁾（平均値±標準偏差）は、新規例（48 例） $-52.7 \pm 42.3\%$ 、継続例（106 例） $-52.3 \pm 40.4\%$ であった。

¹⁹⁾ 新規例のベースライン値：検証期プラセボ投与 4 週間後又は継続投与期の本剤投与開始前観察のデータ
継続例のベースライン値：検証期の本剤投与開始日のデータ

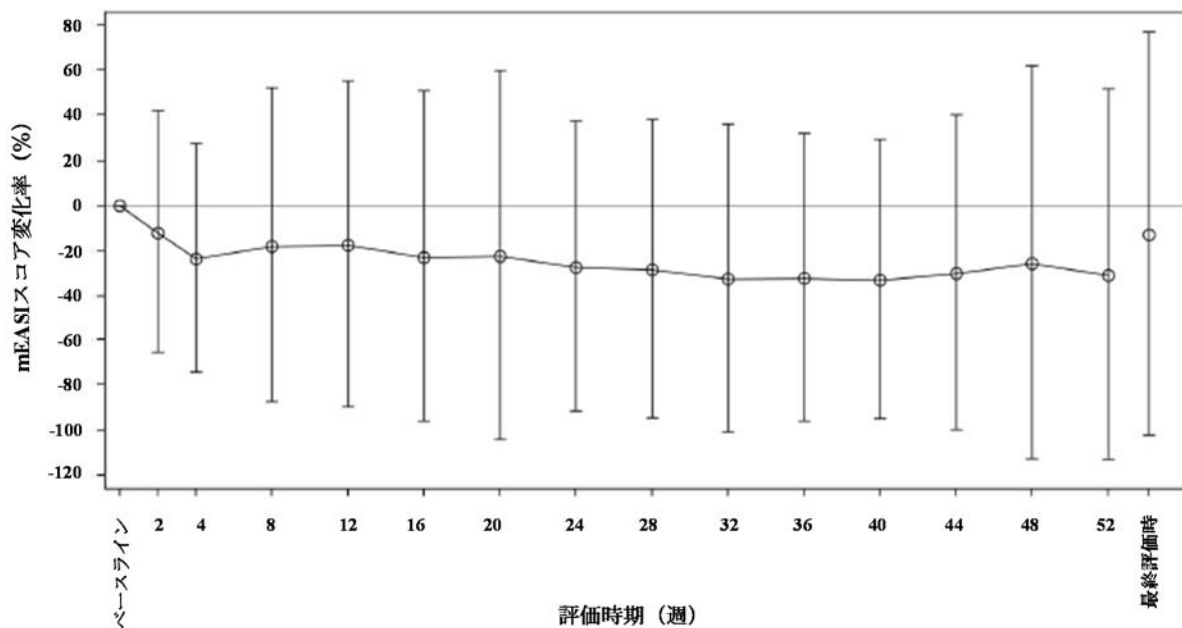


評価時期 (週)	ベースライン	1	2	3	4	8	12	16	20	24	28	最終評価時	
例数	新規例	48	-	-	-	47	47	45	43	42	42	-	48
例数	継続例	106	106	102	100	102	103	101	100	98	95	94	106

図1 mEASIスコア変化率(平均値±標準偏差)の推移図(第III相比較試験、FAS)

長期投与試験の mEASI スコア変化率の推移は図 2 のとおりであった。mEASI スコア変化率は投与 4 週後まで経時的に低下し、その後、投与 52 週後まで同程度で推移した。なお、投与 4 週後の mEASI スコア変化率は、第 III 相比較試験(検証期)の本剤群では-44.6%であったのに対し、長期投与試験では-23.4%であった。当該理由について、申請者は、以下のように説明した。

長期投与試験では、第 III 相比較試験では対象外であった軽症(IGA スコア 2)の患者も対象としており、ベースラインの mEASI スコア(平均値)は 8.8 と、第 III 相比較試験の 14.2 に比べて低かった。一方で、両試験における投与 4 週後の mEASI スコアは、第 III 相比較試験が 7.4、長期投与試験が 6.3 と同程度改善していた。以上のことから、第 III 相比較試験と長期投与試験で投与 4 週後の mEASI スコア変化率で認められた差異は、ベースライン時点の患者背景の違いによる影響が大きいと考える。



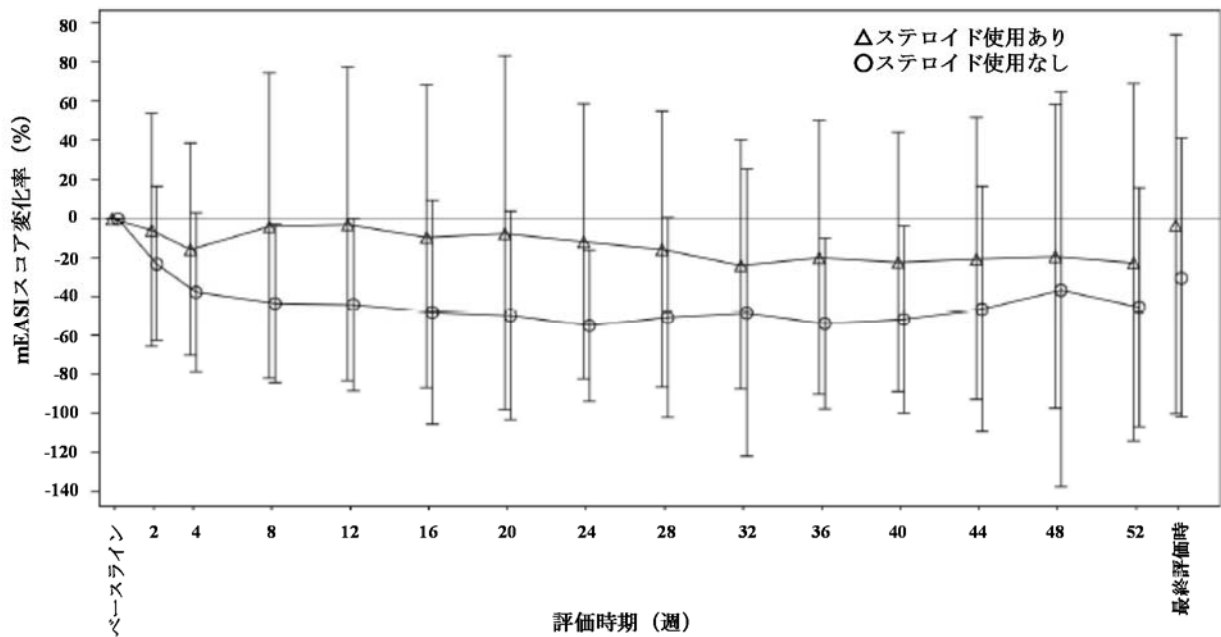
評価時期 (週)	ベースライン	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	最終評価時
例数	346	338	324	314	303	294	283	282	278	276	270	266	263	260	258	346

図2 mEASIスコア変化率(平均値±標準偏差)の推移図(長期投与試験、FAS)

機構は、第III相比較試験と長期投与試験で投与4週後のmEASIスコア変化率に差異が認められた理由としてベースラインの患者背景の違いが考えられるとの申請者の説明は理解でき、また、両試験における投与4週後のmEASIスコア自体は同程度であったことから、第III相比較試験と長期投与試験の本薬の有効性に矛盾した傾向はないと考える。

長期投与試験では、アトピー性皮膚炎の悪化や有害事象の治療のために必要な場合にはステロイド外用剤の使用が可能とされていた²⁰⁾。ステロイド外用剤使用の有無別のmEASIスコア変化率の推移は図3のとおりであり、ステロイド外用剤を使用しなかった集団(使用なし)のmEASIスコア変化率は、投与4週後まで低下し、その後、投与52週後まで同程度で推移した。一方、ステロイド外用剤を一度でも使用した集団(使用あり)のmEASIスコア変化率は、使用なしの集団に比べて低下の程度が小さかった。

²⁰⁾ ステロイド外用剤は、本剤塗布中にアトピー性皮膚炎が悪化した皮疹に対し本剤から切り替えて用いられた(悪化していない部分には本剤塗布を継続し、本剤とステロイド外用剤の重層塗布は行わないこととされた)。



評価時期 (週)	ベースライン	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	最終評価時	
例数	使用あり	221	218	209	202	196	191	182	181	178	176	172	169	167	166	164	221
	使用なし	125	120	115	112	107	103	101	101	100	100	98	97	96	94	94	125

図3 ステロイド外用剤の有無別 mEASI スコア変化率 (平均値±標準偏差) の推移図 (長期投与試験、FAS)

申請者は、試験中のステロイド外用剤使用の有無により mEASI スコアの推移が異なる傾向であったことについて、以下のように説明した。

アトピー性皮膚炎の悪化によりステロイド外用剤を使用した患者の割合は 63.6% (224/352 例) で、投与開始日からステロイド外用剤使用開始までの日数 (平均値±標準偏差) は 106.3±86.1 日であった。ステロイド外用剤使用ありの集団は、ステロイド外用剤使用なしの集団と比べ、ベースラインの IGA スコアが中等症又は重症の患者割合が高く (ステロイド使用あり 72.8% (163/224 例)、ステロイド使用なし 61.7% (79/128 例))、前治療として強いランク (ストロングスト又はベリーストロング) のステロイド外用剤を使用していた患者割合も高かった (ステロイド使用あり 66.5% (149/224 例)、ステロイド使用なし 48.4% (62/128 例))。前治療で強いランクのステロイド外用剤を使用していた患者ではアトピー性皮膚炎が悪化しやすく、mEASI スコア変化率が小さいことが示唆された。

機構は、以下のように考える。

第 III 相比較試験及び長期投与試験の結果から、本剤投与 4 週間頃までは mEASI スコアは低下傾向を示し、投与 4 週間以降は維持される傾向があることを確認した。なお、長期投与試験において、約 6 割の患者では、アトピー性皮膚炎の悪化によりステロイド外用剤も使用されており、本剤単剤では十分な効果が得られず、他剤との併用や他の治療への変更が必要となる患者が一定の割合で認められることが示唆された。本剤と他剤との併用については 7.R.5.2 の項で検討する。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.6 の結果から、アトピー性皮膚炎に対する本剤の安全性は許容可能と考える。ただし、塗布部位における皮膚感染症の発現については注意が必要であり、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.1 臨床試験の安全性の概要

申請者は、本剤投与時の安全性について、以下のように説明した。

第 II 相試験において、プラセボ群と比較して本剤 0.5%群で有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった（表 28）。第 III 相比較試験の投与 4 週間までの有害事象の発現状況において、プラセボ群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が高かったものの（表 32）、本剤群で認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、また重篤な有害事象は認められなかったことから、臨床的に大きな問題となる傾向はなかった。

本剤の投与期間が 6 カ月以上であった第 III 相比較試験（最長 28 週間投与）と長期投与試験における本剤投与例については、データを併合し、検討を行った。当該 2 試験の本剤投与例の併合解析データ（以下、「第 III 相併合データ」）の有害事象の概要は表 42 のとおりであった。副作用は 15.4%（78/506 例）に認められ、2.0%以上に認められた副作用は適用部位毛包炎 2.4%（12/506 例）及び適用部位ざ瘡 2.2%（11/506 例）であった。副作用は塗布部位に多く認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。

表 42 有害事象の概要（第 III 相併合データ）

	第 III 相併合データ (506 例)
全有害事象	69.0 (349)
全副作用	15.4 (78)
死亡	0 (0)
重篤な有害事象	1.4 (7)
重篤な副作用	0.2 (1)
投与中止に至った有害事象	3.0 (15)
投与中止に至った副作用	2.4 (12)
2.0%以上に認められた有害事象	
上咽頭炎	25.9 (131)
接触皮膚炎	4.5 (23)
ざ瘡	4.3 (22)
適用部位毛包炎	3.6 (18)
カポジ水痘様発疹	3.4 (17)
インフルエンザ	3.4 (17)
適用部位ざ瘡	3.2 (16)
単純ヘルペス	3.0 (15)
毛包炎	2.4 (12)
胃腸炎	2.4 (12)
爪囲炎	2.2 (11)
アレルギー性結膜炎	2.2 (11)
齦歯	2.2 (11)
湿疹	2.0 (10)
口腔ヘルペス	2.0 (10)
季節性アレルギー	2.0 (10)

MedDRA/J ver.21.0 発現割合%（発現例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 7 例（腸炎、兎径ヘルニア、カポジ水痘様発疹、肺炎、化膿性肉芽腫、直腸癌及び腎結石症各 1 例）に認められ、このうちカポジ水痘様発疹は副作用とされたが、転帰は回復であった。

以上より、本剤では塗布部位に関連する有害事象が比較的多く認められたものの、その他の事象に特段問題となる傾向は認められなかった。

機構は、本剤群はプラセボ群と比べると塗布部位に関連する有害事象の発現割合が高く、重篤な副作用としてカポジ水痘様発疹が認められたことも踏まえると、塗布部位の感染症には注意が必要と考える。塗布部位以外の事象については、臨床的に大きな問題となる傾向は認められないことを確認した。塗布部位における安全性については7.R.2.4で、皮膚感染症については7.R.2.5で別途検討する。

7.R.2.2 患者背景別の安全性について

申請者は、患者背景別の安全性について、以下のように説明した。

第 III 相併合データにおいて、患者背景別の有害事象の発現割合は表 43 のとおりであった。65 歳以上の集団は症例数が少なく評価が困難であったが、特定の集団で有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 43 患者背景別の有害事象の発現割合 (第 III 相併合データ)

		第 III 相併合データ (506 例)
性	男性	66.4 (211/318)
	女性	73.4 (138/188)
年齢	16 歳以上 20 歳未満	64.5 (20/31)
	20 歳以上 30 歳未満	68.1 (147/216)
	30 歳以上 45 歳未満	72.3 (128/177)
	45 歳以上 65 歳未満	64.6 (51/79)
	65 歳以上	100 (3/3)
ベースラインの mEASI スコア	10 未満	75.7 (171/226)
	10 以上 15 未満	63.6 (117/184)
	15 以上	64.1 (59/92)
ベースラインの IGA スコア	2 (軽症)	75.5 (83/110)
	3 (中等症)	68.7 (222/323)
	4 (重症)	60.3 (44/73)
罹病期間	10 年以下	73.6 (53/72)
	11 年以上 20 年以下	64.1 (84/131)
	21 年以上 30 年以下	66.9 (105/157)
	31 年以上 40 年以下	76.7 (79/103)
	41 年以上	65.1 (28/43)
前治療の種類	ステロイド外用剤	69.1 (313/453)
	タクロリムス軟膏	68.8 (108/157)

MedDRA/J ver.21.0 発現割合% (発現例数)

第 III 相比較試験の継続投与期及び長期投与試験では、アトピー性皮膚炎や有害事象の治療のために必要な場合にステロイド外用剤の使用が可能であったことから、ステロイド外用剤使用の有無別の有害事象の発現状況について検討した (表 44)。第 III 相併合データにおいて、ステロイド外用剤の使用の有無で、有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 44 ステロイド外用剤使用の有無別の有害事象の発現状況（第 III 相併合データ）

	使用あり (288 例)	使用なし (218 例)
全有害事象	74.0 (213)	62.4 (136)
全副作用	16.7 (48)	13.8 (30)
いずれかの集団で発現割合が 2.0%以上の有害事象		
上咽頭炎	28.8 (83)	22.0 (48)
接触皮膚炎	5.2 (15)	3.7 (8)
適用部位毛包炎	4.9 (14)	1.8 (4)
適用部位ざ瘡	4.9 (14)	0.9 (2)
ざ瘡	4.5 (13)	4.1 (9)
単純ヘルペス	3.5 (10)	2.3 (5)
インフルエンザ	3.1 (9)	3.7 (8)
カボジ水痘様発疹	3.1 (9)	3.7 (8)
傾眠	3.1 (9)	0 (0)
胃腸炎	2.8 (8)	1.8 (4)
毛包炎	2.4 (7)	2.3 (5)
アレルギー性結膜炎	2.4 (7)	1.8 (4)
爪囲炎	2.4 (7)	1.8 (4)
外耳炎	2.4 (7)	0.9 (2)
口腔ヘルペス	2.1 (6)	1.8 (4)
湿疹	2.1 (6)	1.8 (4)
膿痂疹	2.1 (6)	0.9 (2)
頭痛	2.1 (6)	0.5 (1)
齲蝕	1.7 (5)	2.8 (6)
季節性アレルギー	1.7 (5)	2.3 (5)
適用部位刺激感	1.4 (4)	2.3 (5)

MedDRA/J ver.21.0 発現割合% (発現例数)

機構は、有害事象の発現状況が問題となるような特定の集団はないことを確認した。

7.R.2.3 長期投与時の安全性について

申請者は、本剤の長期投与時の安全性について、以下のように説明した。

第 III 相併合データにおいて、投与期間別の有害事象の発現割合は表 45 のとおりであり、長期投与により有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。

表 45 投与期間別の有害事象の発現状況（第 III 相併合データ）

	1～12 週 (506 例)	13～24 週 (456 例)	25～36 週 (387 例)	37～52 週 (275 例)	全期間 (506 例)
有害事象	44.5 (225)	33.8 (154)	32.0 (124)	34.5 (95)	69.0 (349)
副作用	9.7 (49)	3.9 (18)	2.6 (10)	6.2 (17)	15.4 (78)
重篤な有害事象	1.0 (5)	0 (0)	0.5 (2)	0 (0)	1.4 (7)
投与中止に至った有害事象	2.8 (14)	0.4 (2)	0.3 (1)	0 (0)	3.4 (17)
全期間で 2.0%以上に認められた有害事象					
上咽頭炎	10.7 (54)	11.4 (52)	11.1 (43)	8.4 (23)	25.9 (131)
接触皮膚炎	2.2 (11)	1.8 (8)	0.8 (3)	1.8 (5)	4.5 (23)
ざ瘡	2.2 (11)	1.1 (5)	1.3 (5)	1.8 (5)	4.3 (22)
適用部位毛包炎	1.2 (6)	1.3 (6)	0.5 (2)	1.8 (5)	3.6 (18)
カボジ水痘様発疹	2.0 (10)	0.4 (2)	1.3 (5)	0.7 (2)	3.4 (17)
適用部位ざ瘡	2.2 (11)	0.7 (3)	0.3 (1)	1.5 (4)	3.2 (16)
単純ヘルペス	1.8 (9)	0.9 (4)	0.5 (2)	1.8 (5)	3.0 (15)
毛包炎	1.0 (5)	1.1 (5)	0 (0)	0.7 (2)	2.4 (12)

発現割合% (発現例数)

機構は、本剤の投与期間と有害事象の発現状況に問題となるような傾向はないことを確認した。

7.R.2.4 塗布部位における安全性

申請者は、本剤の塗布部位における安全性について、以下のように説明した。

タクロリムス軟膏は副作用として皮膚刺激感が比較的高頻度で認められるもの（「プロトピック軟膏 0.1%」添付文書 第 18 版）、本剤は皮膚刺激感に関する有害事象（適用部位刺激感、適用部位疼痛、適用部位そう痒感、適用部位熱感）の発現割合は低く（表 28、表 32 及び表 36）、程度は軽度であった。第 III 相併合データにおいて、2 例以上に認められた塗布部位に発現した有害事象は表 46 のとおりであった。2.0%以上に認められた有害事象は、適用部位毛包炎、適用部位ざ瘡、カボジ水痘様発疹、接触皮膚炎であったが、いずれも軽度又は中等度であった。

表 46 2 例以上に認められた治験薬塗布部位に発現した有害事象（第 III 相併合データ）

有害事象名 SOC/PT	第 III 相併合データ (506 例)	
	有害事象	副作用
全事象	26.7 (135)	13.0 (66)
投与部位の状態	8.1 (41)	6.3 (32)
適用部位ざ瘡	3.2 (16)	2.2 (11)
適用部位刺激感	1.8 (9)	1.8 (9)
適用部位紅斑	1.4 (7)	1.4 (7)
適用部位蕁麻疹	1.2 (6)	0.2 (1)
適用部位そう痒感	0.6 (3)	0.6 (3)
適用部位湿疹	0.4 (2)	0.2 (1)
適用部位びらん	0.4 (2)	0.2 (1)
適用部位熱感	0.4 (2)	0.4 (2)
感染症および寄生虫症	11.9 (60)	6.1 (31)
適用部位毛包炎	3.6 (18)	2.4 (12)
カボジ水痘様発疹	2.2 (11)	1.4 (7)
単純ヘルペス	1.6 (8)	0.4 (2)
適用部位蜂巣炎	1.2 (6)	0.4 (2)
带状疱疹	1.0 (5)	0.4 (2)
せつ	0.4 (2)	0.4 (2)
膿痂疹	0.8 (4)	0.4 (2)
手足口病	0.4 (2)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症	1.4 (7)	0 (0)
皮膚擦過傷	1.0 (5)	0 (0)
皮膚及び皮下組織障害	7.9 (40)	2.4 (12)
接触皮膚炎	2.0 (10)	1.2 (6)
蕁麻疹	1.2 (6)	0.4 (2)
ざ瘡	1.0 (5)	0 (0)
汗疹	1.0 (5)	0 (0)
湿疹	0.6 (3)	0.2 (1)
異汗性湿疹	0.4 (2)	0 (0)
中毒性皮疹	0.4 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver. 21.0 発現割合% (例数)

以上より、本剤塗布部位に高度な有害事象は認められず、本剤で認められた皮膚刺激感に関する有害事象はいずれも軽度で忍容可能であったことから、本剤の塗布部位における安全性は許容可能と考える。ただし、本剤は免疫抑制作用を有しており、塗布部位の感染症に留意する必要があること、臨床試験では塗布部位に活動性の感染症を合併する患者は除外したことから、本剤は皮膚感染部位を避けて塗布するよう添付文書にて注意喚起する必要があると考える。

機構は、本剤塗布部位において高度な有害事象は認められなかったこと等から、本剤の塗布部位における安全性は許容可能と考える。ただし、本剤の作用機序等を考慮すると、皮膚感染症の発現等について留意する必要があると考える。皮膚感染症については別途検討する（7.R.2.5）。

7.R.2.5 皮膚感染症について

本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚感染症に留意が必要である。申請者は、第 III 相併合データにおける皮膚感染症の発現状況について、以下のように説明した。

皮膚感染症については MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に分類される事象のうち、皮膚に関連する事象を抽出して検討した。

第 III 相併合データにおける皮膚感染症関連事象は 24.1% (122/506 例) に認められ、2.0%以上に認められた有害事象は適用部位毛包炎 3.6% (18/506 例)、カポジ水痘様発疹 3.4% (17/506 例)、単純ヘルペス 3.0% (15/506 例)、毛包炎 2.4% (12/506 例)、爪囲炎 2.2% (11/506 例)、口腔ヘルペス 2.0% (10/506 例) であった。このうち、適用部位毛包炎 12 例、カポジ水痘様発疹 8 例、口腔ヘルペス 4 例及び単純ヘルペス 3 例は副作用とされたが、いずれも軽度又は中等度であった。また、ほとんどの皮膚感染症関連事象は抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等により適切に処置することで回復又は軽快に至った。

アトピー性皮膚炎では、皮膚バリア機能の低下及び皮膚免疫活性の低下により、細菌、真菌又はウイルスによる感染症を合併しやすく、ウイルス感染症としてカポジ水痘様発疹等が知られている（診療ガイドライン）。カポジ水痘様発疹について、国内試験における発現状況を確認したところ、第 II 相試験においてプラセボ群では認められなかったものの、本剤 0.25%群及び 1%群でそれぞれ 1.4% (1/69 例) 及び 3.0% (2/66 例) に認められた（表 28）。また、第 III 相比較試験の検証期においても、プラセボ群では認められず、本剤群で 1.9% (2/106 例) に認められた（表 32）。カポジ水痘様発疹は単純ヘルペスウイルスの初感染又は再活性化により発症することから、第 III 相併合データにおいて MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に分類される事象のうち、ヘルペス感染に関連する事象を抽出して検討した。第 III 相併合データにおけるヘルペス感染関連事象の発現状況は表 47 のとおりであった。第 III 相併合データにおけるカポジ水痘様発疹の 1 例は重篤な副作用と判断され治験を中止したが、抗ウイルス剤、抗菌剤、ステロイド外用剤等による治療が行われ、転帰は回復であった。

表 47 ヘルペス感染に関連した有害事象（第 III 相併合データ）

有害事象名 SOC/PT	第 III 相併合データ (506 例)	
	有害事象	副作用
感染症および寄生虫症全体	49.8 (252)	7.9 (40)
ヘルペスに関連した事象	9.3 (47)	3.8 (19)
カポジ水痘様発疹	3.4 (17)	1.6 (8)
単純ヘルペス	3.0 (15)	0.6 (3)
口腔ヘルペス	2.0 (10)	0.8 (4)
带状疱疹	1.4 (7)	0.6 (3)
眼部単純ヘルペス	0.4 (2)	0.2 (1)
水痘	0.2 (1)	0 (0)

MedDRA/J ver. 21.0 発現割合% (例数)

なお、タクロリムス軟膏の臨床試験及び市販後調査におけるカポジ水痘様発疹の副作用発現割合はそれぞれ 2.1% (26/1,230 例) 及び 1.2% (65/5,383 例) であり（プロトピック軟膏 0.1% 医薬品インタビューフォーム第 19 版）、本剤使用時のカポジ水痘様発疹の発現リスクは、タクロリムス軟膏と比較して高くはないと考えられる。

以上より、国内試験において認められたヘルペス感染を含む皮膚感染症は、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等による適切な処置を行うことで回復又は軽快しており、本剤使用時のカポジ水痘様発疹の発現割合はタクロリムス軟膏と比較して高くないことも踏まえると、本剤のヘルペス感染を含む皮膚感染症リスクについては管理可能と考えた。ただし、本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚感染部位には塗布しないよう添付文書で注意喚起する必要があると考えた。

機構は、以下のように考える。

本剤のカポジ水痘様発疹の発現リスクについて、既存薬との厳密な比較は困難であるものの、現時点では既存薬と比較して明らかに高い傾向はないと推察される。しかしながら、本剤の第 II 相試験及び第 III 相試験において、カポジ水痘様発疹がプラセボ群に比べて本剤群で多く認められており（表 28 及び表 32）、重篤な副作用も 1 例報告されていることから、本剤投与中はカポジ水痘様発疹を含む皮膚感染症の発現に注意が必要である。したがって、添付文書において皮膚感染部位には塗布しないことに加え、塗布部位の皮膚感染の発現に留意するよう注意喚起する必要がある。

7.R.2.6 悪性腫瘍について

既承認の経口 JAK 阻害剤では、悪性リンパ腫や固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている（「ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書」平成 25 年 2 月 28 日等）。申請者は、本剤の悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明した。

第 III 相併合データにおいて、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象は 2.2%（11/506 例：皮膚乳頭腫 6 例、アクロコルドン及び化膿性肉芽腫各 2 例、直腸癌及び子宮平滑筋腫各 1 例〈同一症例での重複あり〉）に認められたが、悪性腫瘍は直腸癌のみであり、またいずれの事象も本剤との因果関係は否定された。本剤の全身曝露は限定的であること（6.R.1 参照）も踏まえると、本剤で悪性腫瘍の発現が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、臨床試験の悪性腫瘍の発現状況に特段問題は認められず、本剤塗布時の曝露量も踏まえると、現時点では悪性腫瘍の発現リスクは大きくはないと考えるが、製造販売後も引き続き情報収集が必要と考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

アトピー性皮膚炎は遺伝的素因も含んだ多病因性の疾患であり、治療方法は、その病態に基づいて、薬物療法、保湿外用剤等によるスキンケア及び悪化因子の検索と対策の 3 点が基本であり、確実な診断と重症度の評価の後、患者の皮疹の状態や背景に応じて適切な治療を組み合わせる行うことが重要である（診療ガイドライン）。薬物療法は、最重症や難治性状態を除いたアトピー性皮膚炎の患者に対しては、ステロイド外用剤とタクロリムス軟膏を適切に選択し組み合わせることが基本とされている。

ステロイド外用剤はアトピー性皮膚炎治療の中心となる外用療法であり、皮膚症状の程度、部位及び年齢に応じて適切なランクを使用することが推奨されているが、長期連用時にはステロイド潮紅及び皮膚萎縮等の副作用が問題となる。タクロリムス軟膏は、カルシニューリン阻害による T 細胞の活性化制御により炎症を抑制することから、ステロイド外用剤では治療が困難なアトピー性皮膚炎の皮疹、特に顔面及び頸部の皮疹に対し有用な薬剤として位置付けられている。しかしながら、潰瘍や明らかに局面を形成しているびらん部位、高度の腎障害又は高カリウム血症のある患者等は禁忌とされており、ステロイド外用剤にはない使用上の制約がある。また、灼熱感等の皮膚刺激性が知られている。

本剤は JAK 阻害剤であり、既存の外用剤とは異なる作用機序を有する新規外用剤である。臨床試験において、本剤の有効性が示され、安全性は許容可能であることから、アトピー性皮膚炎に対する新たな治療選択肢と考える。

機構は、本剤の有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）を踏まえると、本剤はアトピー性皮膚炎に対する外用療法として、新たな治療選択肢となると考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明した。

日常診療下で本剤の使用が予想される、主な患者集団は、他の外用剤と同様に、軽症から重症のアトピー性皮膚炎患者と考えられる。第 III 相比較試験では中等症から重症の患者を、長期投与試験では軽症から重症の患者を対象とした。第 III 相比較試験において、重症度別で有効性及び安全性に問題となるような差異は認められなかった（7.R.1.3 及び 7.R.2.2 参照）。また、長期投与試験において、軽症の患者で有効性及び安全性に問題は認められなかった。

以上より、本剤は軽症から重症のアトピー性皮膚炎患者に対する有効性が示されたことから、本剤の効能・効果をアトピー性皮膚炎とすることは妥当と考えた。

機構は、軽症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内臨床試験の成績から、本剤の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能と考えられること（7.R.2 参照）から、本剤の効能・効果を「アトピー性皮膚炎」とすることは差し支えないと考える。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。

第 III 相比較試験及び長期投与試験の本剤の用法・用量は、第 II 相試験の成績に基づき決定した。

アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第 I 相試験（QBX1-2）において、本剤 1%及び 3%の忍容性等が確認されたこと（6.2.2 参照）、DNCB 誘発皮膚炎ラットモデルにおいて本剤が 0.3%以上の濃度で抗炎症作用を示したこと（3.1.9 参照）から、第 II 相試験では、本剤の濃度を 0.25%、0.5%、1%及び 3%と設定した。その結果、有効性について、mEASI スコアは全ての本剤群でプラセボ群に対して有意な低下を示した。血漿中に本薬が検出された患者割合は、本剤の濃度が 1%以上の群で増加した（6.2.3 参照）。安全性について、本剤 0.25~3%群の間で有害事象の発現状況に大きな差異はなかった（7.1.1 参照）。本剤は免疫反応に関与する JAK に対して阻害作用を有しており、体内の吸収が多い場合には安全性の懸念が高まることから、全身曝露が低く、局所で作用を発揮し、安全に使用できる用量を選択すべきと考えた。以上より、有効性、薬物動態及び安全性の成績を勘案し、本剤の臨床推奨濃度は 0.5%が妥当と考えた。

1 回あたりの最大塗布量について、医学専門家とも協議し、アトピー性皮膚炎に用いる外用剤としては体表面積の 30%程度まで塗布できる量であることが望ましいと考えた。国内第 I 相試験（QBX1-2）における本剤 5g 塗布時の安全性と、本剤の伸展性等を考慮すると、1 回の塗布量として最大 5g あれば体表面積の 30%程度まで塗布可能と考えられた。そのため、第 II 相試験、第 III 相比較試験及び長期投与試験では炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%未満の患者を対象に、本剤の 1 回の塗布量の上限を 5g（チューブ 1 本）とし、1 日 2 回塗布とした。その結果、第 III 相比較試験において有効性は検証され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能と考えられることから（7.R.2 参照）、本剤の用法・用量は 0.5%を 1 日 2 回塗布（1 回あたり最大 5g）とすることが妥当と考えた。

なお、本剤を使用しても症状が改善しない場合には使用を中止すべきであることから、添付文書においてその旨を注意喚起する。

機構は、本剤の用法・用量を第 III 相試験の用法・用量に準じて設定することは問題ないとする。ただし、本剤により効果が認められない場合には投与を中止すること、また症状が改善した場合には継続投与の必要性を検討し、漫然と長期使用しないよう添付文書上で注意喚起する必要がある。

7.R.5.2 他の治療との併用について

アトピー性皮膚炎の他の治療との併用について、申請者は以下のように説明している。

本剤の臨床試験では保湿剤の使用は可能としていた。ステロイド外用剤は、第 III 相比較試験の継続投与期及び長期投与試験では必要な場合には使用可能とし、その結果、安全性に問題はなかった（表 44）。タクロリムス軟膏は、臨床試験において使用を禁止していたことから、本剤と併用した成績はないが、本剤は皮疹部位へ塗布しても全身曝露は低く、全身作用を示す可能性が低いことから、タクロリムス軟膏と併用しても両剤の相互の有効性及び安全性には影響はないと考える。したがって、本剤とタクロリムス軟膏との併用を制限する必要はないと考える。

外用剤等の既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対しては、全身療法としてシクロスポリンや生物学的製剤（ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体製剤であるデュピルマブ）が使用される。本剤とシクロスポリン又はデュピルマブの併用時の有効性及び安全性に関するデータは得られていないが、作用機序の観点から併用により免疫抑制効果が増強され、有効性については本剤塗布部位の抗炎症作用が強くなる可能性がある。安全性については本剤塗布部位の局所の感染症等の発現リスクが増加する可能性があるが、シクロスポリンで報告されている局所感染症は毛包炎のみであり、毛包炎は本剤単独使用時においても認められている副作用である。また、デュピルマブは原則として抗炎症外用剤（ステロイド外用剤やタクロリムス軟膏等）を併用するよう添付文書で注意喚起されていること、本剤の安全性リスクが既存薬よりも明らかに高い傾向は認められていないことから（7.R.2 参照）、本剤とデュピルマブの併用時の安全性が既存の外用剤に比べ問題となる可能性は低い。以上より、本剤とシクロスポリン又はデュピルマブとの併用を制限する必要はないと考える。

アトピー性皮膚炎に対して光線療法が実施されることがある。本剤の臨床試験では併用禁止としていたが、本剤の非臨床光安全性試験及び第 I 相皮膚安全性試験成績において、光毒性に関する安全性の懸念は認められなかったことから（5.8.2 及び 6.2.1 参照）、併用を制限する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明も踏まえると、本剤とステロイド外用剤又はタクロリムス軟膏との併用を制限する必要はない。ただし、タクロリムス軟膏については併用に関する臨床試験成績はなく、併用意義や長期間併用した場合の局所の安全性は不明であることから、併用を推奨できる根拠は乏しい。したがって、本剤とタクロリムス軟膏との併用については、医師が個々の患者の状態を踏まえ、病変部位により使い分け等の慎重な判断が望まれる。

全身療法であるシクロスポリン及びデュピルマブは、ステロイド外用剤やタクロリムス軟膏等の外用剤では効果不十分な場合に用いられる薬剤であり、基本的には既存の外用剤と併用して用いられている。本剤の臨床試験ではシクロスポリン及びデュピルマブは使用が禁止されており、本剤と両製剤を併用した成績はないが、本剤の安全性を踏まえると、両薬剤と併用時の安全性が既存の外用剤に比べ問題とな

る懸念は低い。したがって、シクロスポリン又はデュピルマブの使用時の注意事項を遵守した上で、現時点では本剤とシクロスポリン又はデュピルマブとの併用を制限することは不要と考える。

光線療法については、併用時の有効性と安全性を検討した試験成績はないが、本剤の非臨床及び第 I 相試験の結果から光毒性に関する安全性の懸念は認められなかったことから、併用を制限する必要はないと考える。

以上より、既存のアトピー性皮膚炎に対する治療薬及び治療法について、併用する治療法の個々の注意事項を遵守することで、現時点では本剤との併用を制限する必要はないと考える。ただし、タクロリムス軟膏との併用は医師が慎重に判断することが望まれる。また、ステロイド外用剤以外は併用時の試験成績がないことから、製造販売後調査等において、本剤と併用薬剤及び併用療法使用時の安全性について情報収集し、確認する必要がある。

7.R.6 小児患者に対する開発について

申請者は、本剤の小児に対する開発について、以下のように説明した。

アトピー性皮膚炎は小児患者が多いことから、2 歳以上の小児アトピー性皮膚炎患者に対しても本剤の開発を行っており、現在、第 III 相国内臨床試験を実施中である。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 48 のような一般使用成績調査を計画している。

表 48 一般使用成績調査計画骨子 (案)

目的	アトピー性皮膚炎患者を対象に、日常診療下における本剤の安全性、有効性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	アトピー性皮膚炎の患者
目標症例数	300 例
観察期間	6 カ月間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景 (年齢、性別、罹病期間、重症度、合併症、既往歴等) ・ 本剤投与状況 (投与期間、投与量) ・ 前治療薬及び併用薬 (前治療薬及び併用薬の有無、薬剤名、投与経路等) ・ 有効性 ・ 有害事象 (発現日、重篤性、転帰、本剤の中止の有無、本剤との因果関係等)

機構は、以下の点についても情報収集し、検討すべきと考える。なお、製造販売後調査計画等の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・ 皮膚感染症の発現状況
- ・ 他のアトピー性皮膚炎治療薬・治療法と併用時の安全性及び有効性

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のアトピー性皮膚炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 10 月 9 日

申請品目

[販 売 名]	コレクチム軟膏 0.5%
[一 般 名]	デルゴシチニブ
[申 請 者]	日本たばこ産業株式会社
[申請年月日]	平成 31 年 1 月 31 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、以下の意見が出された。

- ・ 本剤の臨床試験において、血中への移行が高くなる可能性のあるびらんや潰瘍面への本剤の塗布は禁止されていたにもかかわらず、血漿中から本薬が検出された患者が認められている。使用実態下では、血中への移行が高くなる可能性のあるびらんや潰瘍面に本剤が塗布され、本薬の全身作用による有害事象の発現リスクが増大する可能性がある。したがって、びらんや潰瘍面への塗布に対する注意喚起や、本薬の全身作用による有害事象の発現リスクを検討する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

反復経口投与毒性試験において、本薬の全身性の毒性所見に対する安全域はラットで 86 倍/309 倍 (雄/雌)、イヌで 111 倍/109 倍 (雄/雌) であった (安全域は、アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.5% を 1 日 5 g、1 日 2 回塗布した場合の推定曝露量 $\langle \text{AUC}_{0-24} : 13.9 \text{ ng} \cdot \text{h/mL} \rangle$ に対する、無毒性量経口投与時の曝露量 $\langle \text{AUC}_{0-24} \rangle$ の比として算出した。) (5.2 参照)。また、ラットの損傷皮膚に本剤 3% を経皮投与したときの AUC_{0-24} は正常皮膚に本剤 3% を経皮投与したときと比較して 4.7 倍であった (4.1.1 参照)。以上を踏まえると、アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.5% を経皮投与した場合に本薬が血中に移行し全身に作用したとしても、全身性の有害事象の発現が問題となる可能性は低いと考える。

また、ベースラインの IGA スコアが高いほど、血漿中に本薬が検出された患者割合及び血漿中本薬濃度が高い傾向が認められたものの、長期投与時 (国内第 III 相比較試験及び長期投与試験の併合解析データ) で血漿中に本薬が検出された患者における IGA スコア別の有害事象の発現割合については、重症度に応じて有害事象の発現割合が明らかに高くなる傾向は認められず、また、全身性の有害事象についても、重症度別で発現傾向に差異は認められなかった (6.R.1 参照)。

以上を踏まえると、長期投与時 (国内第 III 相比較試験及び長期投与試験の併合解析データ) で血漿中に本薬が検出された患者における個々の血漿中本薬濃度を考慮しても、本剤を経皮投与した場合に全身

性の有害事象の発現が問題となる可能性は低いと考えるものの、臨床試験ではびらんや潰瘍面への本剤の塗布は禁止されていたこと、本剤を経皮投与したときに、一部の患者（11.5～15.8%：3試験併合データ）では血漿中に本薬が検出されたことから、本剤はびらんや潰瘍面を避けて塗布するよう添付文書にて注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

1.2 有効性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、【効能又は効果】を承認申請されたとおりとすることを了承した。また、【用法及び用量】及び添付文書の＜用法及び用量に関連する注意＞を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、申請者より適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能又は効果】

アトピー性皮膚炎

【用法及び用量】

通常、成人には、1日2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする。

＜用法及び用量に関連する注意＞

1. 治療開始4週間以内に皮疹の改善が認められない場合は、使用を中止すること。
2. 症状が改善した場合には継続投与の必要性について検討し、漫然と長期にわたって使用しないこと。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本剤の臨床試験では全身療法やタクロリムス水和物軟膏等の外用剤等は併用禁止とされていたが、使用実態下では様々な既存薬との併用が想定される。免疫抑制作用を有する既存薬との併用時には、免疫抑制効果が増強され、臨床試験の結果よりも皮膚感染症リスクが増大する可能性が否定できない。また、本剤は使用実態下では、様々な状態のアトピー性皮膚炎患者への使用が想定される。したがって、様々な背景の患者における安全性を確認するために、製造販売後調査では可能な限り多くの患者を対象に本剤使用時の皮膚感染症リスクについて検討する必要がある。
- ・ 既承認の経口 JAK 阻害剤では、悪性リンパ腫や固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤の長期使用により悪性腫瘍発症のリスクを増加させる可能性が否定できないことから、製造販売後調査において、本剤長期使用時の悪性腫瘍の発現状況について情報収集することが適切である。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、製造販売後調査において、承認申請時の計画よりも多くの患者を対象として本剤長期使用時の安全性情報を収集する必要があると考え、製造販売後調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示したところ、申請者は以下のように回答し、機構は了承した。

- ・ 調査予定症例数について、3,000 例とする。また、観察期間は6 カ月（投与継続例については最長3 年）とする。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 49 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 50 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 51 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 皮膚感染症	・ 悪性腫瘍	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

表 50 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供

表 51 一般使用成績調査計画骨子（案）

目的	アトピー性皮膚炎患者を対象に、日常診療下における本剤の安全性、有効性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	アトピー性皮膚炎の患者
目標症例数	3,000 例
観察期間	6 カ月（6 カ月を超えて本剤が継続投与された患者は最長3 年間）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（年齢、性別、罹病期間、重症度、合併症、既往歴等） ・ 本剤投与状況（投与期間、投与量） ・ 前治療薬及び併用薬（前治療薬及び併用薬の有無、薬剤名、投与経路等） ・ 有効性 ・ 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本剤の中止の有無、本剤との因果関係等）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

アトピー性皮膚炎

[用法及び用量]

通常、成人には、1 日2 回、適量を患部に塗布する。なお、1 回あたりの塗布量は5 g までとする。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G 比	Albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration-versus-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
¹⁴ C	Carbon-14	炭素の放射性同位体
Caco-2 細胞	Human colonic adenocarcinoma cell	ヒト結腸腺癌由来細胞
CCK	Cholecystokinin	コレシストキニン
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CD40	Cluster of differentiation 40	CD40 抗原
ConA	Concanavalin A	コンカナバリン A
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNCB	2, 4-dinitrochlorobenzene	2, 4-ジニトロクロロベンゼン
EASI	Eczema Area and Severity Index	－
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GH	Growth hormone	成長ホルモン
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	Evaluation of stability data	安定性データの評価に関するガイドライン(平成15年6月3日付け 医薬審発第0603004号)
ICR	Institute of Cancer Research	－
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IFN	Interferon	インターフェロン
IGA	Investigator's Global Assessment	－
IL	Interleukin	インターロイキン

IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
KCl	Potassium chloride	塩化カリウム
Ki	Inhibition constant	阻害定数
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	スカシ貝ヘモシアニン
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LPS	Lipopolysaccharide	リポポリ多糖
mEASI	modified Eczema Area and Severity Index	頭頸部を除いた EASI
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
M/E 比	Myeloid/erythroid ratio	顆粒球系細胞／赤芽球系細胞比率
M1	—	デルゴシチニブの代謝物
M2	—	デルゴシチニブの代謝物
M3	—	デルゴシチニブの代謝物
MS	Mass spectrometry	質量分析
NA	Not applicable	未適用
NC	Not calculated	算出不能
NK 細胞	Natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
³³ P	Phosphorus-33	リンの放射性同位体
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PHA	Phytohemagglutinin	フィトヘマグルチニン
Phe	Phenylephrine	フェニレフリン
PMA	Phorbol 12-myristate 13-acetate	ホルボールミリステートアセテート
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term in the Medical Dictionary for Regulatory Activities	MedDRA/J 基本語
PTP	Press through packaging	—
PUVA	Psoralens plus UVA	ソラレン長波長紫外線
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague-Dawley	—
SOC	System Organ Class in the Medical Dictionary for Regulatory Activities	MedDRA/J 器官別大分類
SRBC	Sheep red blood cell	ヒツジ赤血球
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達性転写因子
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF-α	Tumor necrosis factor-α	腫瘍壊死因子 α

TYK2	Tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2
UVA	Ultraviolet A	A 領域紫外線
UVB	Ultraviolet B	B 領域紫外線
UV/VIS	Ultraviolet-visible absorption spectroscopy	紫外可視吸光度測定法
診療ガイドライン	—	「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018」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 アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会編（日皮会誌 2018; 128: 2431-502）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
3 試験併合データ	—	第 II 相試験、第 III 相比較試験及び長期投与試験における本剤 0.5%群の併合解析データ
第 II 相試験	—	アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内用量設定試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 QBA2-1）
第 III 相比較試験	—	アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第 III 相比較試験（CTD 5.3.5.1-2：試験番号 QBA4-1）
第 III 相併合データ	—	第 III 相比較試験と長期投与試験の本剤投与例の併合解析データ
タクロリムス	—	タクロリムス水和物
長期投与試験	—	アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 QBA4-2）
デュピルマブ	—	デュピルマブ（遺伝子組換え）
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	—	コレクチム軟膏
本薬	—	デルゴシチニブ