

コレクチム軟膏 0.5%に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、
日本たばこ産業株式会社に帰属するものであり、当該製品の適正使用に利用する以外の
営利目的に本資料を利用することはできません。

日本たばこ産業株式会社

デルゴシチニブ

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧	3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 疾患の概要・治療・治療上の課題	4
1.5.3 開発の経緯.....	5
1.5.3.1 非臨床開発の経緯.....	5
1.5.3.2 臨床開発の経緯.....	7
1.5.3.3 開発に対する医薬品医療機器総合機構からの助言	8
1.5.4 承認申請に用いる臨床データパッケージ	9
1.5.5 本剤の有用性について	9
1.5.6 申請区分， 効能・効果， 用法・用量	10
1.5.7 参考文献.....	14

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
¹⁴ C-デルゴシチニブ	¹⁴ C-labeled delgocitinib, ¹⁴ C で標識したデルゴシチニブ
BCOP 試験	Bovine corneal opacity and permeability test, ウシ角膜を用いる混濁度及び透過性試験
Caco-2 細胞	Human colonic adenocarcinoma cell, ヒト結腸腺癌由来細胞
CYP	Cytochrome P450, チトクローム P450
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
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293, ヒト胎児腎細胞 293
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 医薬品規制調和国際会議
IL	Interleukin, インターロイキン
JAK	Janus kinase, ヤヌスキナーゼ
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals, 日本医薬品一般名称
LEO 社	LEO Pharma A/S
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development, 経済協力開発機構
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 医薬品医療機器総合機構
PUVA	Psoralens plus UVA, ソラレン長波長紫外線
QOL	Quality of life, 生活の質
RH	Relative humidity, 相対湿度
S ₂ 細胞	Mouse second portion of proximal tubule cells, マウス近位尿細管 S ₂ 領域由来細胞
STAT	Signal transducer and activator of transcription, シグナル伝達性転写因子
Tyk2	Tyrosine kinase 2, チロシンキナーゼ 2

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

デルゴシチニブ（化学名：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）は、日本たばこ産業株式会社においてヒト JAK1, JAK2, JAK3 及び Tyk2 に対する阻害活性を指標として見出された新規 JAK 阻害薬である。デルゴシチニブは、JAK/STAT 経路を活性化するすべての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発される T 細胞, B 細胞, マスト細胞及び単球等の免疫細胞及び炎症細胞の活性化を抑制する。また、非臨床試験の結果から、デルゴシチニブはアトピー性皮膚炎の特徴を有する皮膚炎モデルでの炎症を抑制し、さらに、低下した皮膚バリア機能を改善し、IL-31 が誘発するそう痒を抑制することが示唆されている。以上のことから、デルゴシチニブは JAK ファミリーが病態形成に関与すると考えられるアトピー性皮膚炎に適応可能な新規治療薬となることが期待される。

国内においては、日本たばこ産業株式会社及び鳥居薬品株式会社がアトピー性皮膚炎に対する治療を目的としてデルゴシチニブを開発している。今般、日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内臨床試験において、デルゴシチニブ軟膏（以下、本剤）の有効性及び安全性が確認されたことから、予定する効能又は効果をアトピー性皮膚炎として承認申請することとした。

なお、海外においては LEO pharma A/S（以下、LEO 社）がアトピー性皮膚炎、慢性手湿疹、inverse 乾癬、円形脱毛症及び眉の円形脱毛症に対する治療を目的としてデルゴシチニブを開発している。

1.5.2 疾患の概要・治療・治療上の課題

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る。アトピー性皮膚炎の治療目標は、症状が認められない、あるいは症状があっても軽微であり、かつ、日常生活に支障がない寛解状態への導入及びその長期維持である。最重症・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、ステロイド外用剤やタクロリムス軟膏による寛解導入療法及び寛解維持療法を主な治療手順としている[1, 3]。

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。一方、特に長期連用ではステロイド潮紅及び皮膚萎縮等の特有の副作用が認められ、一部の患者でステロイド内服薬と同様の副腎機能抑制などの副作用が生じた報告もあることなどからステロイド忌避が生じ、十分な治療効果が得られない例がしばしばみられる。また、顔面や頸部などへの使用については、局所副作用の発現に注意を要することから、長期間連用しないこと、原則としてミディアムクラス以下のステロイド外用剤を使用することが推奨されている[1, 3]。

タクロリムス軟膏は、添付文書の警告に「非臨床試験又はタクロリムス軟膏使用時にリンパ腫又は皮膚がんの発現が報告されていることを患者に説明し、理解したことを確認した上で使用すること」及び「腎障害等の副作用が発現する可能性があるため、潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛にはあらかじめ処置を行い、改善を確認した後、本剤（タクロリムス軟膏）の使用を開始すること」と記載されている。禁忌においては使用できない部位又は患者が定められていること（潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛部位、高度の腎障害又は高カリウム血症のある患者

及びPUVA療法等の紫外線療法を実施中の患者など）及び効能・効果に関連する使用上の注意においてステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど、タクロリムス軟膏による治療がより適切と考えられる場合に使用すると記載があり、ステロイド外用剤にはない使用上の制約がある。また、薬剤塗布時に灼熱感等の皮膚刺激性があり、安全性上の懸念から使用ガイダンス[2]により、対象患者や塗布部位について厳格に規定されている。また、ステロイド外用剤は抗炎症作用が、タクロリムス軟膏は免疫抑制作用が主な薬効・薬理作用であり、皮膚バリア機能異常の改善効果や抗そう痒作用は明らかではない。

以上より、アトピー性皮膚炎患者の皮疹に対する改善作用を有し、既存の抗炎症外用剤に認められる副作用を有さず、全身に塗布可能であり、寛解導入及び寛解維持療法での長期連用が可能な新たな治療薬が求められている。さらに、アトピー性皮膚炎の病態形成や進展の要因である慢性的な炎症状態に加えて、そう痒を抑制する可能性を有する新たな治療薬が求められている。

1.5.3 開発の経緯

デルゴシチニブの開発の経緯を添付資料1に示す。

1.5.3.1 非臨床開発の経緯

1.5.3.1.1 品質に関する試験

原薬の物理的・化学的性質、規格及び試験方法の検討は、■■■■年■月より開始した。原薬の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成15年6月3日 医薬審発第0603001号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成9年5月28日 薬審第422号）に基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を■■■■年■月より開始した。原薬は、気密容器を用いた加速試験（40°C/75%RH）及び長期保存試験（25°C/60%RH）の途中経過（24ヵ月間）で安定であった。苛酷試験では光の影響を受けた。なお、長期保存試験は継続中である。

製剤は軟膏剤として開発することとし、■■■■年■月より製剤設計及び製剤工程の検討、並びに規格及び試験方法の検討を開始した。製剤（デルゴシチニブ軟膏0.5%）の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成15年6月3日 医薬審発第0603001号）に基づき、長期保存試験、中間的試験及び加速試験を■■■■年■月より開始した。製剤の有効期間は、中間的試験（30°C/65%RH）及び加速試験（40°C/75%RH）の結果、並びに長期保存試験（25°C/60%RH）の途中経過（18ヵ月）に基づき、暫定的に室温で24ヵ月と設定した。なお、長期保存試験は継続中である。

1.5.3.1.2 薬理試験

薬効薬理試験では、JAKファミリー（JAK1, JAK2, JAK3 及びTyk2）のキナーゼ活性に対するデルゴシチニブの阻害様式及び阻害作用、並びにJAKファミリーキナーゼの関与するサイトカインシグナル伝達に対する阻害作用について検討した。また、サイトカインにより誘発されるヒトの各種免疫細胞及び炎症細胞（T細胞, B細胞, マスト細胞及び単球）の活性化に対するデルゴシチニブの作用について、細胞増殖又は炎症性サイトカイン産生を指標に検討した。ヒト角化細胞において、サイトカイン刺激により生じる皮膚バリア機能関連分子の発現低下に対するデルゴ

シチニブの作用を検討した。さらに、アトピー性皮膚炎の特徴を有するラット皮膚炎モデルを用いて、本剤の反復経皮投与による皮膚炎症に対する作用を検討した。マウスを用いて、デルゴシチニブの単回経皮投与による IL-31 誘発の搔破行動に対する作用を検討した。非特異的作用については、23 種類の受容体結合及び 5 種類の酵素活性に対するデルゴシチニブの阻害作用を検討した。また、50 種類のキナーゼに対するデルゴシチニブの阻害作用を検討した。

安全性薬理試験では、コアバッテリーとして中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼすデルゴシチニブの影響を検討した。いずれも GLP 適用試験として、ICH ガイドラインに準拠して実施した。心血管系については、フォローアップ試験も実施した (GLP 非適用試験)。また、補足的安全性薬理試験として、胃腸管系及び腎/泌尿器系に及ぼす影響を検討した (GLP 非適用試験)。

1.5.3.1.3 薬物動態試験

マウス、ラット (幼若ラット含む)、ウサギ、イヌ及びミニブタ (幼若ミニブタ含む) を用いてデルゴシチニブの吸収、分布、代謝及び排泄を検討した。

吸収については、静脈内並びに経皮及び経口投与後の用量比例性、性差及び反復投与による影響を検討した。さらに経皮吸収性については皮膚の損傷の影響を、経口吸収性については食餌の影響についても併せて検討した。分布については、¹⁴C-デルゴシチニブを用いて、ラットでは経皮及び経口投与後に、幼若ラット及びイヌでは経口投与後に組織内濃度を測定し、さらにラットでは全身オートラジオグラフィも実施した。また、*in vitro* で蛋白結合率及び血球移行率を評価した。代謝については、¹⁴C-デルゴシチニブを経口投与したラット、幼若ラット及びイヌの生体試料と、各種動物の肝ミクロソーム及び肝細胞を用い、さらに、ヒト皮膚及び肝ミクロソーム、肝細胞、ヒト CYP 発現系酵素、並びにデルゴシチニブの経口剤を用いた国内第 I 相臨床試験 [NBX1-1] (以下、NBX1-1 試験) で得たヒト血漿及び尿試料を用いて、デルゴシチニブの代謝プロファイルを検討するとともに、代謝物の構造及び代謝経路を推定した。デルゴシチニブの CYP 阻害及び誘導作用については、それぞれヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いて検討した。排泄については、¹⁴C-デルゴシチニブを用いて経皮 (ラット) 及び経口投与後 (ラット、幼若ラット及びイヌ) の排泄経路を検討した。*In vitro* トランスポーターに関する評価では、Caco-2 細胞及び各種ヒトトランスポーターを発現した HEK293 細胞及び S₂ 細胞を用いてデルゴシチニブが各種トランスポーターの基質であるかどうか及びデルゴシチニブの各種トランスポーターに対する阻害作用を検討した。

1.5.3.1.4 毒性試験

デルゴシチニブの毒性を、ラット (2 週、3 ヶ月及び 6 ヶ月試験) 及びイヌ (2 週、3 ヶ月及び 9 ヶ月試験) を用いた反復経口投与毒性試験により評価した。デルゴシチニブの遺伝毒性を、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、ラット骨髄細胞を用いる染色体異常試験及びヘアレスマウスを用いる経皮投与皮膚小核試験により評価した。デルゴシチニブのがん原性を、ラットを用いた 2 年間反復経口投与試験により評価した。デルゴシチニブの生殖発生毒性については、雄性及び雌性動物の受胎能及び着床までの初期胚発生への影響 (ラット)、胚・胎児発生への影響 (ラット及びウサギ)、出生前及び出生後の発生並びに母体の

機能に及ぼす影響（ラット）を経口投与試験により評価した。デルゴシチニブの幼若動物に対する毒性（一般毒性、免疫毒性及び生殖毒性）を、幼若ラットを用いた10週間反復経口投与毒性試験により評価した。デルゴシチニブの光毒性を、マウスを用いた単回経口投与光毒性試験により評価した。デルゴシチニブの免疫毒性を、ラットを用いた1ヵ月間反復経口投与免疫毒性試験により評価した。なお、デルゴシチニブの高用量を単回経口投与したときの急性毒性は、上述のラット *in vivo* 遺伝毒性試験並びにマウス及びイヌ単回経口投与トキシコキネティクス試験において評価した。

本剤の一般毒性及び皮膚塗布部位への影響を、マウスを用いた3ヵ月間反復経皮投与がん原性用量設定試験及びミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験（1ヵ月及び9ヵ月試験）により評価した。本剤のがん原性を、マウスを用いた2年間反復経皮投与試験により評価した。本剤の幼若動物における一般毒性及び皮膚塗布部位への影響を、幼若ミニブタを用いた1ヵ月間反復経皮投与毒性予備試験により評価した。本剤の皮膚一次刺激性についてはウサギ及びミニブタを用いた皮膚一次刺激性試験により、眼粘膜一次刺激性についてはBCOP試験により評価した。本剤の皮膚感作性、皮膚光感作性及び皮膚光毒性についてはモルモットを用いた皮膚感作性、皮膚光感作性及び単回経皮投与光毒性試験によりそれぞれ評価した。

以上の毒性試験は、マウス及びイヌを用いた単回経口投与試験、ヘアレスマウスを用いる経皮投与皮膚小核試験及び、幼若ミニブタを用いた1ヵ月間反復経皮投与毒性予備試験を除き、いずれもGLP適用試験として、ICHガイドライン若しくはOECDガイドラインに準拠して実施した。マウス及びイヌを用いた単回経口投与試験、ヘアレスマウスを用いる経皮投与皮膚小核試験及び幼若ミニブタを用いた1ヵ月間反復経皮投与毒性予備試験は、GLP非適用試験として実施したが、GLP施設において信頼性基準を満たす条件下にて実施した。

そのほか、ラット経口投与がん原性試験において認められた所見に対する検討試験、ラット及びイヌ反復経口投与毒性試験において認められた末梢血リンパ球減少及び赤血球関連パラメータの軽度減少に対する検討試験、肝臓への影響に関する検討試験、クラスエフェクトに関する検討試験及び正常皮膚への影響に関する検討（いずれもGLP非適用試験）を実施した。

1.5.3.2 臨床開発の経緯

これまでに国内では、デルゴシチニブの経口剤を用いた臨床試験としてNBX1-1試験を実施した。本剤を用いた臨床試験として、第I相臨床試験の皮膚安全性試験[QBX1-1]（以下、QBX1-1試験）、単回及び反復投与試験[QBX1-2]（以下、QBX1-2試験）、アトピー性皮膚炎患者を対象とした第II相臨床試験の用量設定試験[QBA2-1]（以下、QBA2-1試験）、アトピー性皮膚炎患者を対象とした第III相臨床試験の比較試験及び継続長期投与試験[QBA4-1]（以下、QBA4-1試験）、及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした第III相臨床試験の長期投与試験[QBA4-2]（以下、QBA4-2試験）の合計5試験を実施した。

また、国内では小児アトピー性皮膚炎患者を対象に開発を進めており、本剤を用いた小児第II相臨床試験[QBB2-1]（以下、QBB2-1試験）を実施した。現在、小児第III相臨床試験[QBB4-1]を実施中である。

なお、2014年11月にLEO社と共同開発契約を締結し、現在、海外ではLEO社が開発を進めて

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

いる。海外では LEO 社が、慢性手湿疹、inverse 乾癬、円形脱毛症及び眉の円形脱毛症の患者を対象とした前期第 II 相臨床試験を実施した。また、慢性手湿疹患者を対象とした後期第 II 相臨床試験、海外でのアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 I 相臨床試験及び後期第 II 相臨床試験は集計中又は実施中である。なお、現在実施中の海外臨床試験ではデルゴシチニブのクリーム剤を用いて開発が進められている。

1.5.3.3 開発に対する医薬品医療機器総合機構からの助言

医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）との治験相談における主な助言と対応を以下に示す。

(1) ■■■■■ 相談（P■■■■，平成■■年■■月■■日）

デルゴシチニブの■■■■■

■■■■■を実施するにあたり、■■■■■相談を実施した。

- ■■■■■の影響の評価については、■■■■■で評価する必要があるとの助言を受け、合意した。
- ■■■■■
■■■■■
■■■■■であることを合意した。
- ■■■■■として設定することが望ましいとの助言を受けた。
- ■■■■■実施することが望ましいとの助言を受けた。
- 小児に対する安全性評価として、■■■■■
■■■■■を検討する必要があるとの助言を受け、合意した。

(2) ■■■■■ ■■■■■ 相談（オーファン以外）（P■■■■，平成■■年■■月■■日）

■■■■■ ■■■■■ について確認し、以下の点について PMDA と合意した。

- ■■■■■を適切に記録すること。
- ■■■■■の有効性及び安全性評価に及ぼす影響について詳細に検討するため、■■■■■検討すること。
- ■■■■■で実施すること。

(3) ■■■■■ 相談（P■■■■，平成■■年■■月■■日）（P■■■■，平成■■年■■月■■日）

平成■■年■■月■■日の■■■■■相談にて、■■■■■

■■■■■を確認した。本相談において PMDA の助言を受けて

■■■■■平成■■年■■月■■日に■■■■■相談を実施し、PMDA と以下の点

について合意した。

- ■■■■■
■■■■■

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

- (4) 単剤で全身に塗布可能な薬剤 (CTD2.5.6.2.1.4 項)
- (5) 長期連用が可能な薬剤 (CTD2.5.6.2.1.5 項)
- (6) 皮膚刺激感が少ない薬剤 (CTD2.5.6.2.2.1 項)
- (7) 皮膚萎縮及び血管拡張作用による副作用が認められない薬剤 (CTD2.5.6.2.2.2 項)
- (8) 患者の QOL を改善する薬剤 (CTD2.5.6.2.3.2 項)

本剤 0.5%は JAK 阻害剤であり、アトピー性皮膚炎に対する既存の抗炎症外用剤とは異なる作用機序（各種サイトカインのシグナル伝達を阻害する作用）を有する新規外用剤である。主要なベネフィットとして、本剤 0.5%は抗炎症作用及び即効性の抗そう痒作用によるアトピー性皮膚炎の皮疹に対する改善作用を有していることが確認された。さらに、本剤 0.5%は患者の QOL を改善した。本剤 0.5%は長期連用により長期的に症状を抑制することが示された。既存の抗炎症外用剤に特徴的な皮膚刺激感（タクロリムス）や皮膚萎縮・血管拡張（ステロイド）等の副作用の発現頻度は低かった。本剤 0.5%は単剤で全身に塗布可能と利便性が高く、長期連用が可能で安全性が高い薬剤であることが確認された。本剤 0.5%によるアトピー性皮膚炎の改善効果は臨床的意義があると判断した。また、確認された安全性上のリスクは本剤の適正使用又はリスク周知により管理可能であり、十分に許容されるものであると考えた。なお、非臨床試験の結果から、低下した皮膚バリア機能に対する改善作用も期待される。

以上のことから、本剤 0.5%は JAK ファミリーが病態形成に関与すると考えられるアトピー性皮膚炎の主要病因（「免疫学的異常」、 「皮膚バリア機能異常」及び「そう痒」）を改善し得る、既存薬にはない臨床的有用性を有する薬剤として新たな治療選択肢の一つになると考えた。

1.5.6 申請区分、効能・効果、用法・用量

本剤の一般名、販売名、申請区分、効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

一般名 (JAN)	デルゴシチニブ (英名: Delgocitinib)
販売名	コレクチム®軟膏 0.5%
申請区分	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
申請効能・効果	アトピー性皮膚炎
申請用法・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。

デルゴシチニブ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表 1 国内臨床試験一覧

試験区分 (資料区分)	試験略名	試験デザイン	対象	投与方法及び投与量	投与被験者数	投与期間	CTD 番号 [計画書番号]
第 I 相 (評価資料)	単回及び反復 経口投与試験	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	健康成人 男性	第一部 デルゴシチニブ（経口剤）1, 5, 25, 50, 100 mg, プラセボ 空腹時単回経口投与	1, 5, 25, 50, 100 mg : 各 6 名 プラセボ : 10 名	単回	5.3.3.1-1 [NBX1-1]
				デルゴシチニブ（経口剤）25 mg, プラセボ 食後単回経口投与	25 mg : 6 名 プラセボ : 2 名		
				第二部 デルゴシチニブ（経口剤）25, 50 mg/日, プラセボ 1 日 1 回朝食後 14 日間経口投与	25, 50 mg/日 : 各 6 名 プラセボ : 4 名	14 日間	
				デルゴシチニブ（経口剤）50 mg/日, プラセボ 1 日 2 回朝・夕食後 14 日間経口投与	50 mg/日 : 6 名 プラセボ : 2 名		
第 I 相 (評価資料)	皮膚安全性 試験	ランダム化 二重盲検 個体内比較 プラセボ及び 白色ワセリン対照 陰性対照（無塗布）	健康成人 男性	本剤 0.03%, 0.1%, 0.3%, 1%, 3%, プラセボ, 白色ワセリン, 陰性対照（無塗布）, 各 40 mg（各 20 mg×2 カ所）を上背傍脊椎部に単回塗布 パッチテスト : 48 時間 光パッチテスト : 24 時間	22 名	単回	5.3.3.1-2 [QBX1-1]
第 I 相 (評価資料)	単回及び反復 投与試験	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	健康成人 男性	第一部 本剤 3%, プラセボ, 1 回 5 g, 背部皮膚に 24 時間単回塗布	3% : 6 名 プラセボ : 2 名	単回	5.3.3.2-1 [QBX1-2]
			アトピー性 皮膚炎患者	第二部 本剤 1%, 3%, プラセボ, 1 回 5 g, アトピー性皮膚炎の炎症部位に 24 時間単回塗布	1%, 3% : 各 6 名 プラセボ : 4 名	単回	
			アトピー性 皮膚炎患者	第三部 本剤 1%, 3%, プラセボ, 1 回 5 g, アトピー性皮膚炎の炎症部位に 1 日 2 回反復塗布	1%, 3% : 各 8 名 プラセボ : 4 名	7 日間	
第 II 相 (評価資料)	用量設定試験	多施設共同 ランダム化 評価者盲検 プラセボ対照	アトピー性 皮膚炎患者	本剤 0.25%, 0.5%, 1%, 3%, プラセボ, タクロリムス軟膏 0.1%, 1 回最大 5 g, 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位に 1 日 2 回反復塗布 (タクロリムス群は非盲検下で塗布)	0.25% : 69 名 0.5% : 65 名 1% : 66 名 3% : 65 名 プラセボ : 32 名 タクロリムス : 30 名	4 週間	5.3.5.1-1 [QBA2-1]

デルゴシチニブ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験区分 (資料区分)	試験略名	試験デザイン	対象	投与方法及び投与量	投与被験者数	投与期間	CTD 番号 [計画書番号]
第 III 相 (評価資料)	比較試験及び 継続長期投与 試験	【第 1 部 比較試験】 多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	アトピー性 皮膚炎患者	本剤 0.5%, プラセボ, 1 回最大 5 g, 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位に 1 日 2 回反復塗布	0.5% : 106 名 プラセボ : 52 名	4 週間	5.3.5.1-2 [QBA4-1]
		【第 2 部 継続投与】 多施設共同 非盲検		本剤 0.5%, 1 回最大 5 g, 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位に 1 日 2 回反復塗布	0.5%開始 : 106 名 プラセボ開始 : 48 名 (0.5% : 計 154 名)	24 週間*1	
第 III 相 (評価資料)	長期投与試験	多施設共同 非盲検	アトピー性 皮膚炎患者	本剤 0.5%, 1 回最大 5 g, 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位に 1 日 2 回反復塗布	0.5% : 352 名	52 週間	5.3.5.2-1 5.3.5.4-1*3 [QBA4-2]
第 II 相 (参考資料)	小児第 II 相 臨床試験	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	小児 アトピー性 皮膚炎患者	本剤 0.25%, 0.5%, プラセボ, 1 回最大 5 g, 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位に 1 日 2 回反復塗布	0.25% : 34 名 0.5% : 34 名 プラセボ : 35 名	4 週間	5.3.5.4-2 [QBB2-1]
第 III 相	小児第 III 相 臨床試験	【第 1 部 比較試験】 多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	小児 アトピー性 皮膚炎患者	本剤 0.25%, プラセボ, 1 回最大 5 g, 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位に 1 日 2 回反復塗布	120 名 (割付は 1 : 1)	4 週間	[QBB4-1] 実施中
		【第 2 部 継続長期 投与試験】 多施設共同 非盲検		本剤 0.25%, 0.5% 1 回最大 5 g, 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位に 1 日 2 回反復塗布	120 名 (継続投与・被験者)	52 週間*2	

*1 : 0.5%開始群では比較試験から継続投与した場合の総投与期間を最長 28 週間とした。

*2 : 本剤開始群では比較試験から継続投与した場合の総投与期間を最長 56 週間とした。

*3 : 6 ヶ月 (28 週間) 投与時の成績

デルゴシチニブ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表 2 海外臨床試験一覧

試験区分	試験デザイン	対象	投与方法及び投与量	投与被験者数	投与期間	CTD 番号 [計画書番号]
前期第 II 相 (参考資料)	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, vehicle 対照	慢性手湿疹患者	本剤 3%, vehicle 1 日 2 回反復塗布	3% : 60 名 vehicle : 31 名	8 週間	5.3.5.4-3 [LP0133-1180]
前期第 II 相 (参考資料)	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, vehicle 対照	inverse 乾癬患者	本剤 3%, vehicle 1 日 2 回反復塗布	3% : ■ 名 vehicle : ■ 名	6 週間	5.3.5.4-4 [LP0133-1182]
前期第 II 相 (参考資料)	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, vehicle 対照	円形脱毛症患者	本剤 3%, vehicle 1 日 2 回反復塗布	3% : 20 名 vehicle : 11 名	12 週間	5.3.5.4-5 [EXP-1222]
前期第 II 相 (参考資料)	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, vehicle 対照	眉の円形脱毛症患者	本剤 3%, vehicle 1 日 2 回反復塗布	3% : ■ 名 vehicle : ■ 名	12 週間	5.3.5.4-6 [EXP-1377]
第 I 相	多施設共同, 非盲検	第一部 成人及び青年 アトピー性 皮膚炎患者	デルゴシチニブ (クリーム剤) ■ 1 日 2 回反復塗布	■ 名 ■■■■■■■■■■	8 週間	[LP0133-1181] 実施中
		第二部 小児 アトピー性 皮膚炎患者	デルゴシチニブ (クリーム剤) ■■■■■■■■■■ 1 日 2 回反復塗布			
後期第 II 相	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, vehicle 対照	慢性手湿疹患者	デルゴシチニブ (クリーム剤) 0.1%, 0.3%, 0.8%, 2%, vehicle 1 日 2 回反復塗布	250 名 ■■■■■■■■■■	16 週間	[LP0133-1273] 実施中
後期第 II 相	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, vehicle 対照	アトピー性皮膚炎患者	デルゴシチニブ (クリーム剤) 0.1%, 0.3%, 0.8%, 2%, vehicle 1 日 2 回反復塗布	250 名 ■■■■■■■■■■	8 週間	[LP0133-1275] 実施中

1.5.7 参考文献

1. 加藤則人, 佐伯秀久, 中原剛士, 田中暁生, 椛島健治, 菅谷誠ほか. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 年版. 日本皮膚科学会雑誌. 2016; 126(2): 121-55. (CTD5.4-12)
2. FK 506 軟膏研究会. アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏 0.1%および 0.03%の使用ガイドランス. 臨床皮膚科. 2003; 57(13): 1217-34. (CTD5.4-18)
3. 加藤則人, 大矢幸弘, 池田政憲, 海老原全, 片山一朗, 佐伯秀久ほか. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018. 日本皮膚科学会雑誌. 2018; 128(12): 2431-502. (CTD5.4-31)

添付資料1-1. デルゴシチニブの開発経緯図

試験項目		作業分担	
品質に関する試験	物理化学的性質並びに規格及び試験方法		JT
	安定性試験	原薬	JT
		製剤	JT
薬理試験	効力を裏付ける試験	JAK及びサイトカインシグナル伝達に対する作用、免疫細胞及び炎症細胞に対する作用、角化細胞に対する作用、皮膚炎に対する作用、搔破行動に対する作用	JT
	副次的薬理試験	各種受容体及び酵素に対する作用、他のキナーゼ活性に対する作用	JT
	安全性薬理試験	中枢神経系、心血管系、呼吸系、胃腸管系、腎・泌尿器系	JT
薬物動態試験	分析法及びバリデーション		JT
	ADME試験	吸収、分布、代謝、排泄、薬物相互作用試験	JT
	薬物動態学的相互作用	トランスポーターに関する <i>in vitro</i> 評価	JT
毒性試験	単回投与試験	マウス、ラット、イヌ	JT
	反復投与毒性試験	ラット経口（2週、3ヵ月、6ヵ月）、イヌ経口（2週、3ヵ月、9ヵ月）、ミニプタ経皮（1ヵ月、9ヵ月）	JT
	遺伝毒性試験	復帰突然変異試験、染色体異常試験、皮膚小核試験	JT
	がん原性試験	用量設定試験（マウス経皮）、がん原性試験（マウス経皮、ラット経口）、がん原性に関する検討試験	JT
	生殖発生毒性試験	受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、出生前・出生後の発生並びに母体動物の機能、幼若動物	JT
	局所刺激性試験	皮膚一次刺激性試験、眼粘膜一次刺激性試験、皮膚感作性試験、皮膚光感作性試験	JT
	その他の試験	免疫毒性試験、その他の試験	JT

JT：日本たばこ産業株式会社

添付資料1-2. デルゴシチニブの開発経緯図

試験項目						作業 分担
開発の相	地域	投与 経路	試験デザイン	対象	試験番号	
第I相臨床試験	国内	経口	単回及び反復投与試験 (プラセボ対照ランダム化単盲検)	健康成人男性	NBX1-1	JT
	国内	経皮	皮膚安全性試験 (ランダム化二重盲検個体内比較)	健康成人男性	QBX1-1	JT
	国内	経皮	単回及び反復塗布試験 (プラセボ対照ランダム化単盲検)	健康成人男性 アトピー性皮膚炎患者	QBX1-2	JT
第II相臨床試験	国内	経皮	用量設定試験 (プラセボ対照ランダム化評価者盲検)	アトピー性皮膚炎患者	QBA2-1	JT
第III相臨床試験	国内	経皮	比較試験及び継続長期投与試験 (プラセボ対照ランダム化二重盲検 +非盲検)	アトピー性皮膚炎患者	QBA4-1	JT
	国内	経皮	長期投与試験 (非盲検)	アトピー性皮膚炎患者	QBA4-2	JT
第II相臨床試験	国内	経皮	比較試験 (プラセボ対照ランダム化二重盲検)	小児アトピー性皮膚炎患者 (2歳以上16歳未満)	QBB2-1	JT
第III相臨床試験	国内	経皮	比較試験及び継続長期投与試験 (プラセボ対照ランダム化二重盲検 +非盲検)	小児アトピー性皮膚炎患者 (2歳以上16歳未満)	QBB4-1	JT
第II相臨床試験	海外	経皮	vehicle対照ランダム化 二重盲検群間比較試験	慢性手湿疹患者	LP0133-1180	LEO
	海外	経皮	vehicle対照ランダム化 二重盲検群間比較試験	inverse乾癬患者	LP0133-1182	LEO
	海外	経皮	vehicle対照ランダム化 二重盲検群間比較試験	円形脱毛症患者	EXP-1222	LEO
	海外	経皮	vehicle対照ランダム化 二重盲検群間比較試験	眉の円形脱毛症患者	EXP-1377	LEO
	海外	経皮	vehicle対照ランダム化 二重盲検群間比較試験	慢性手湿疹患者	LP0133-1273	LEO
	海外	経皮	vehicle対照ランダム化 二重盲検群間比較試験	アトピー性皮膚炎患者	LP0133-1275	LEO
第I相臨床試験	海外	経皮	非盲検試験	成人及び青年アトピー性皮膚炎患者・ 小児アトピー性皮膚炎患者 (2歳以上12 歳未満)	LP0133-1181	LEO

JT : 日本たばこ産業株式会社, LEO : LEO Pharma A/S

デルゴシチニブ

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報 1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本たばこ産業株式会社

デルゴシチニブ

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
----------------------------	---

デルゴシチニブ

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

デルゴシチニブは外国において承認及び販売されていない。

デルゴシチニブ

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報 1.7 同種同効品一覧表

日本たばこ産業株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表	3
--------------------	---

1.7 同種同効品一覧表

コレクチム[®]軟膏 0.5%（以下、本剤）はアトピー性皮膚炎治療薬である。本剤及び現在国内で使用されている同種同効品の一覧を表 1 に示す。

表 1 同種同効品一覧表

販売名	コレクチム [®] 軟膏 0.5%	プロトピック [®] 軟膏 0.1%	プロトピック [®] 軟膏 0.03% 小児用
一般的名称	デルゴシチニブ (Delgocitinib)	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)
会社名	日本たばこ産業株式会社	マルホ株式会社	マルホ株式会社
効能又は効果	アトピー性皮膚炎	アトピー性皮膚炎	アトピー性皮膚炎
添付文書 改訂日	—	2018年7月改訂（第18版）	2018年7月改訂（第15版）

**2018年7月改訂（第18版）

*2017年10月改訂

日本標準商品分類番号

872699

劇薬
処方箋医薬品^{注)}アトピー性皮膚炎治療剤
プロトピック[®]軟膏0.1%Protopic[®] ointment 0.1%

タクロリムス水和物 軟膏

承認番号	21100AMY00151
薬価収載	1999年11月
販売開始	1999年11月
再審査結果	2010年10月
国際誕生	1993年4月

貯 法：室温保存

使用期限：2年（包装箱、直接の容器に表示。）

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- (1)本剤の使用は、アトピー性皮膚炎の治療法に精通している医師のもとで行うこと。
- (2)マウス塗布がん原性試験において、高い血中濃度の持続に基づくリンパ腫の増加が認められている。また、本剤使用例において関連性は明らかではないが、リンパ腫、皮膚がんの発現が報告されている。本剤の使用にあたっては、これらの情報を患者に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること。
- (3)潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛に使用する場合には、血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性があるため、あらかじめ処置を行い、潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛の改善を確認した後、本剤の使用を開始すること。

**【禁忌（次の場合には使用しないこと）】

- (1)潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛への使用（「警告」の項参照）
- (2)高度の腎障害、高度の高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕
- (3)魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患（Netherton症候群等）の患者〔経皮吸収が高く、本剤の血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性がある。〕
- (4)小児等（「小児等への使用」の項参照）
- (5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (6)PUVA療法等の紫外線療法を実施中の患者（「その他の注意」の項の(1)参照）

【原則禁忌（次の場合には使用しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に使用すること）】

皮膚感染症を伴う患者〔皮膚感染症が増悪するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）

【組成・性状】

成分・含量 (1g中)	日局タクロリムス水和物……………1.02mg (タクロリムスとして1mg)
添 加 物	炭酸プロピレン、サラシミツロウ、流動パラフィン、パラフィン、白色ワセリン
性 状	白色～微黄色の軟膏剤

【効能・効果】

アトピー性皮膚炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

ステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用する。

【用法・用量】

通常、成人には1日1～2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・用量に関連する使用上の注意〉

- (1)皮疹の増悪期には角質層のバリア機能が低下し、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤の使用にもかかわらず2週間以内に皮疹の改善が認められない場合には使用を中止すること。また、皮疹の悪化をみる場合にも使用を中止すること。
- (2)症状改善により本剤塗布の必要なくなった場合は、速やかに塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。
- (3)密封法及び重層法での臨床使用経験はないので、密封法及び重層法は行わないこと。
- (4)1日2回塗布する場合はおよそ12時間間隔で塗布すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- (1)腎障害、高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕
- (2)高度の肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕

(3)全身に皮疹を認める紅皮症のある患者〔経皮吸収が高く、広範囲の使用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)重度の皮疹もしくは塗布面積が広範囲にわたる場合は、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤使用開始の2～4週間後に1回、その後は必要に応じて適宜腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2)本剤使用時は日光への曝露を最小限にとどめること。また、日焼けランプ／紫外線ランプの使用を避けること。「その他の注意」の項の(1)参照
- (3)2年以上の長期使用時の局所免疫抑制作用（結果として、感染症を増加させたり、皮膚がんの誘因となる可能性がある）については、臨床試験成績がなく不明である。
- (4)皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者には使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する場合には、感染部位を避けて使用するか、又はあらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行う、もしくはこれらとの併用を考慮すること。
- (5)使用後、一過性に皮膚刺激感（灼熱感、ほてり感、疼痛、そう痒感等）が高頻度に認められるが、通常、皮疹の改善とともに発現しなくなるので、皮膚刺激感があることについて患者に十分説明すること。

3. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

本剤使用中にPUVA療法等の紫外線療法を行わないこと。「その他の注意」の項の(1)参照

4. 副作用

承認時までの臨床試験では、成人1,230例中819例（66.6％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は熱感545例（44.3％）、疼痛290例（23.6％）、そう痒感117例（9.5％）、毛囊炎77例（6.3％）、ざ瘡48例（3.9％）、カポジ水痘様発疹症26例（2.1％）、単純疱疹19例（1.5％）であった。

市販後の調査では、5,383例中1,637例（30.4％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は疼痛750例（13.9％）、熱感637例（11.8％）、そう痒感182例（3.4％）、ざ瘡118例（2.2％）、毛囊炎71例（1.3％）、カポジ水痘様発疹症65例（1.2％）、単純疱疹62例（1.2％）であった。（再審査結果通知：2010年10月）

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
適用部位の皮膚刺激感 ^{注1)}	熱感（灼熱感、ほてり感等）(17.8%)、疼痛（ヒリヒリ感、しみる等）(16.8%)	そう痒感		
皮膚感染症 ^{注2)}		細菌性感染症（毛囊炎、伝染性膿痂疹等）、ウイルス性感染症（単純疱疹、カポジ水痘様発疹症等）、真菌性感染症（白癬等）		
その他の皮膚症状 ^{注3)}		ざ瘡、ざ瘡様皮疹、丘疹、皮膚乾燥、接触性皮膚炎、紅斑		酒さ様皮膚炎、適用部位浮腫
皮膚以外の症状			皮膚以外の感染症（上気道炎、リンパ節炎等） ^{注4)} 、頭痛、頭重感	

副作用の頻度は、承認時までの臨床試験（成人1,230例、小児356例）及び市販後の調査（5,383例）の成績を合算して算出している。

注1) 刺激感が入浴時に増強することがある。通常、塗布後一過性に発現し、皮疹の改善とともに発現しなくなるが、ときに使用期間中持続することがある。高度の刺激感が持続する場合は、休薬もしくは中止すること。

注2) このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。

注3) このような症状があらわれた場合には、その部位への使用を中止すること。

注4) 皮膚以外の感染症が発現し、遷延する場合には本剤の使用を中止すること。

5. 高齢者への使用

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

(1)妊婦等：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使用すること。〔動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある¹⁾。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている²⁾。〕

(2)授乳婦：母乳中へ移行する可能性があるため、使用中の授乳は避けさせること。

7. 小児等への使用

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児では使用経験がなく安全性は確立しておらず、2歳以上の小児等ではより低濃度の小児用製剤でも有効性が認められているので、血中濃度上昇により副作用が発現する可能性を考慮し、小児等では本剤を使用しないこと。

8. 適用上の注意

適用部位：皮膚以外の部位（粘膜等）及び外陰部には使用しないこと。また、眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合には刺激感を認めることがあるので直ちに水で洗い流すこと。また、洗い流した後にも刺激感が持続する場合は、医療機関を受診し治療を受けるよう指導すること。

9. その他の注意

- (1)アルビノ無毛マウスに40週間にわたりUVA及びUVBを照射し、その後12週間無処置期間を設けて観察すると試験動物のすべてに皮膚腫瘍が発生するが、この試験系において紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示されている。
- (2)マウス塗布がん原性試験で高い血中濃度の持続に基づいたリンパ腫の増加が認められた。
- (3)ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。

〔薬物動態〕

血中濃度

- (1)単回塗布³⁾
成人アトピー性皮膚炎患者各3例に本剤をそれぞれ1.25g、5g、10g単回塗布し、72時間後までに経時的に血中濃度を測定したところ、いずれも塗布後6時間までに最高血中濃度に達し、その平均値はそれぞれ0.4、1.0及び7.5ng/mLであった。
- (2)反復塗布³⁾
成人アトピー性皮膚炎患者5例に本剤1回5gを1日2回、7日間反復塗布したところ、2日後に中止した1例を除き、血中濃度は塗布開始3日後の0.93～4.4ng/mLを最高に、その後は低下した。また、成人アトピー性皮膚炎患者3例に本剤1回10gを1日2回、7日間反復塗布したところ、1例で塗布開始翌日に20ng/mLの血中濃度を検出したが、以後漸減し、塗布開始7日後には3.9ng/mLとなった。他の2例ではいずれも塗布開始3日後の0.97～4.7ng/mLを最高に、その後は低下した。
- (3)長期使用時⁴⁾
成人アトピー性皮膚炎患者569例に本剤を1回最大10g、1日1～2回塗布し52週後まで血中濃度を測定したところ以下のとおりであった。

長期使用時の血中濃度

測定時期	測定例数	血中濃度 (ng/mL)	
		平均値±S.D.	最小値～最大値
3日後	131	1.85±2.62	N.D.～14.0
1週後	501	0.72±1.13	N.D.～7.4
2週後	496	0.56±0.93	N.D.～7.1
26週後	337	0.30±0.93	N.D.～12.0
52週後	70	0.38±0.87	N.D.～5.4

N.D.：定量限界（0.50ng/mL）以下
(注)本剤の承認された用法・用量は、1回5gまでで1日1～2回塗布である。

〔臨床成績〕

成人アトピー性皮膚炎患者を対象にしたステロイド外用剤との比較試験における成績は以下のとおりであった⁵⁾⁶⁾。

塗布方法・期間	塗布部位	中等度改善以上/症例数(%)
1日2回・3週間	躯幹・四肢	73/78 (93.6)
1日2回・1週間	顔面・頸部	71/73 (97.3)

〔薬効薬理〕

1. 実験的アレルギー性皮膚炎抑制作用

- (1)ヒトのアトピー性皮膚炎に類似した病態を形成するラット皮膚炎及びNCマウス自然発症皮膚炎における皮膚局所炎症反応、真皮での炎症性細胞の増加を抑制する⁷⁾⁸⁾。
- (2)IV型アレルギー反応（遅延型アレルギー反応）を強く抑制する⁹⁾¹⁰⁾。
- (3)I型アレルギー反応の即時型反応には無効であるが、遅発型反応に対しては軽度の抑制効果を有する⁹⁾¹¹⁾。

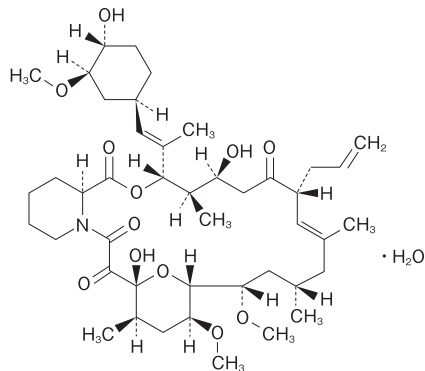
2. 作用機序

- (1)サイトカイン産生抑制作用¹²⁾
ヒト・ヘルパーT細胞によるIL-2、IL-3、IL-4、IL-5、インターフェロン γ 、GM-CSF等のサイトカインの産生をステロイドと同等もしくはより強く抑制する（*in vitro*）。
- (2)肥満細胞脱顆粒抑制作用¹³⁾¹⁴⁾
抗IgE抗体刺激によるヒト肥満細胞からのヒスタミン遊離をステロイドより強く抑制する（*in vitro*）。
- (3)好酸球脱顆粒抑制作用¹⁵⁾
カルシウムイオノフォア刺激によるヒト好酸球からの塩基性蛋白（ECP）の遊離をステロイドより強く抑制する（*in vitro*）。
- (4)抗原提示能抑制作用¹⁶⁾
ヒト皮膚ランゲルハンス細胞をタクロリムスで前処理することにより、ランゲルハンス細胞を抗原提示細胞とする混合リンパ球反応を抑制する（*in vitro*）。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）
化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*aS*)-5, 19-Dihydroxy-3-[(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26*a*-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O

分子量：822.03

融点：130～133℃

分配係数：1000以上（1-オクタノール／水系）

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（95）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

〔包装〕

チューブ：5g×10

**〔主要文献〕

- 1) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26(3) : 969, 1992 [G3052166]
- 2) Zheng, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 76(6) : 988, 2013 [G3052995]
- 3) 川島 眞 他 : 臨床医薬 13(6) : 1483, 1997 [G3050932]
- 4) FK506軟膏研究会 : 臨床医薬 14(13) : 2405, 1998 [G3050996]
- 5) FK506軟膏研究会 : 西日本皮膚科 59(6) : 870, 1997 [G3050963]

- 6) FK506軟膏研究会 : 皮膚科紀要 92(3) : 277, 1997 [G3050956]
- 7) 藤井康友 他 : 基礎と臨床 31(8) : 2693, 1997 [G3050947]
- 8) Hiroi, J. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 76(2) : 175, 1998 [G3050968]
- 9) 仙石隆則 他 : 日本薬理学雑誌 112(3) : 221, 1998 [G3050988]
- 10) Meingassner, J. G. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 99(2-4) : 486, 1992 [G3050863]
- 11) Katayama, I. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 109 : 390, 1996 [G3050944]
- 12) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 1(6) : 1219, 2001 [G3051182]
- 13) de Paulis, A. et al. : J. Invest. Dermatol. 99(6) : 723, 1992 [G3050859]
- 14) Cohan, V. L. et al. : Am. Rev. Respir. Dis. 140 : 951, 1989 [G3052157]
- 15) 社内報告書（ヒト好酸球・薬理作用）[G3050010]
- 16) Panhans-Groß, A. et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 107(2) : 345, 2001 [G3051133]

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

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



®登録商標

*製造販売 **maruho** マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

**2018年7月改訂（第15版）

*2017年10月改訂

日本標準商品分類番号

872699

劇薬
処方箋医薬品^注アトピー性皮膚炎治療剤（免疫抑制外用剤）
プロトピック[®]軟膏0.03%小児用**Protopic[®] Ointment 0.03% for Pediatric**

タクロリムス水和物 軟膏

承認番号	21500AMZ00458
薬価収載	2003年12月
販売開始	2003年12月
国際誕生	1993年4月

貯 法：室温保存

使用期限：2年（包装箱、直接の容器に表示。）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

〔警告〕

- (1)本剤の使用は、小児のアトピー性皮膚炎の治療法に精通している医師のもとで行うこと。
- (2)マウス塗布がん原性試験において、高い血中濃度の持続に基づくリンパ腫の増加が認められている。また、本剤使用例において関連性は明らかではないが、リンパ腫、皮膚がんの発現が報告されている。本剤の使用にあたっては、これらの情報を患者又は代諾者に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること。
- (3)潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛に使用する場合には、血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性があるため、あらかじめ処置を行い、潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛の改善を確認した後、本剤の使用を開始すること。

**〔禁忌（次の場合には使用しないこと）〕

- (1)潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛への使用（「警告」の項参照）
- (2)高度の腎障害、高度の高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕
- (3)魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患（Netherton症候群等）の患者〔経皮吸収が高く、本剤の血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性がある。〕
- (4)低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児〔使用経験がなく、安全性は確立していない。〕
- (5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (6)PUVA療法等の紫外線療法を実施中の患者（「その他の注意」の項の(1)参照）

〔原則禁忌（次の場合には使用しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に使用すること）〕

皮膚感染症を伴う患者〔皮膚感染症が増悪するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）

〔組成・性状〕

成分・含量 (1g中)	日局タクロリムス水和物……………0.31mg (タクロリムスとして0.3mg)
添 加 物	炭酸プロピレン、サラシミツロウ、流動パラフィン、パラフィン、白色ワセリン
性 状	白色～微黄色の軟膏剤

〔効能・効果〕

アトピー性皮膚炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

ステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用する。

〔用法・用量〕

通常、小児には1日1～2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとするが、年齢により適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1)1回あたりの最大塗布量については、以下の表を目安にする。

年齢（体重）区分	1回塗布量の 上限
2歳～5歳（20kg未満）	1g
6歳～12歳（20kg以上50kg未満）	2g～4g
13歳以上（50kg以上）	5g

参考：臨床試験時の用量（「臨床成績」の項参照）

- (2)皮疹の増悪期には角質層のバリア機能が低下し、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤の使用にもかかわらず2週間以内に皮疹の改善が認められない場合には使用を中止すること。また、皮疹の悪化をみる場合にも使用を中止すること。
- (3)症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、速やかに塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。
- (4)密封法及び重層法での臨床使用経験はないので、密封法及び重層法は行わないこと。
- (5)1日2回塗布する場合はおよそ12時間間隔で塗布すること。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- (1)腎障害、高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕
- (2)高度の肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕
- (3)全身に皮疹を認める紅皮症のある患者〔経皮吸収が高く、広範囲の使用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)重度の皮疹もしくは塗布面積が広範囲にわたる場合は、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤使用開始の2～4週間後に1回、その後は必要に応じて適宜腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2)本剤使用時は日光への曝露を最小限にとどめること。また、日焼けランプ／紫外線ランプの使用を避けること。（「その他の注意」の項の(1)参照）
- (3)2年以上の長期使用時の局所免疫抑制作用（結果として、感染症を増加させたり、皮膚がんの誘因となる可能性がある）については、臨床試験成績がなく不明である。
- (4)皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者には使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する場合には、感染部位を避けて使用するか、又はあらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行う、もしくはこれらとの併用を考慮すること。
- (5)使用後、一過性に皮膚刺激感（灼熱感、ほてり感、疼痛、そう痒感等）が高頻度に認められるが、通常、皮疹の改善とともに発現しなくなるので、皮膚刺激感があることについて患者に十分説明すること。

3. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）
 本剤使用中にPUVA療法等の紫外線療法を行わないこと。（「その他の注意」の項の(1)参照）

4. 副作用

承認時までの臨床試験では、小児356例中220例（61.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は疼痛130例（36.5%）、熱感58例（16.3%）、毛囊炎30例（8.4%）、そう痒感28例（7.9%）、伝染性膿痂疹18例（5.1%）であった。（承認時：2003年7月）

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
適用部位の皮膚刺激感 ^{注1)}	熱感（灼熱感、ほてり感等）(17.8%)、疼痛（ヒリヒリ感、しみる等）(16.8%)	そう痒感		
皮膚感染症 ^{注2)}		細菌性感染症（毛囊炎、伝染性膿痂疹等）、ウイルス性感染症（単純疱疹、カポジ氷痘様発疹症等）、真菌性感染症（白癬等）		
その他の皮膚症状 ^{注3)}		ざ瘡、ざ瘡様皮疹、丘疹、皮膚乾燥、接触性皮膚炎、紅斑		酒さ様皮膚炎、適用部位浮腫
皮膚以外の症状			皮膚以外の感染症（上気道炎、リンパ節炎等） ^{注4)} 、頭痛、頭重感	

副作用の頻度は、承認時までの臨床試験（成人1,230例、小児356例）及び市販後の調査（5,383例）の成績を合算して算出している。

注1)刺激感が入浴時に増強することがある。通常、塗布後一過性に発現し、皮疹の改善とともに発現しなくなるが、ときに使用期間中持続することがある。高度の刺激感が持続する場合は、休薬もしくは中止すること。

注2)このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。

注3)このような症状があらわれた場合には、その部位への使用を中止すること。

注4)皮膚以外の感染症が発現し、遷延する場合には本剤の使用を中止すること。

**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

- (1)妊婦等：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使用すること。〔動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある¹⁾。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている²⁾。〕
- (2)授乳婦：母乳中へ移行する可能性があるため、使用中の授乳は避けさせること。

6. 小児等への使用

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児では使用経験がなく、安全性は確立していないので使用しないこと。

7. 適用上の注意

適用部位：皮膚以外の部位（粘膜等）及び外陰部には使用しないこと。また、眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合には刺激感を認めることがあるので直ちに水で洗い流すこと。また、洗い流した後も刺激感が持続する場合は、医療機関を受診し治療を受けるよう指導すること。

8. その他の注意

- (1)アルビノ無毛マウスに40週間にわたりUVA及びUVBを照射し、その後12週間無処置期間を設けて観察すると試験動物のすべてに皮膚腫瘍が発生するが、この試験系において紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示されている。
- (2)マウス塗布がん原性試験で高い血中濃度の持続に基づいたリンパ腫の増加が認められた。
- (3)ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。

〔薬物動態〕

血中濃度

- (1)小児アトピー性皮膚炎患者39例を塗布面積により3群に分け、0.1%軟膏を1日2回、14日間反復塗布したところ、塗布後の全身移行性は低く、全測定試料中92%で血中濃度は1 ng/mL以下であり、17%は定量限界（0.025ng/mL）以下であった。またタクロリムスの全身移行性は塗布面積とともに増加する傾向にあったが、薬物動態パラメータの経時的な比較から蓄積はないと考えられた³⁾。（外国人データ）

反復塗布^{a)}時の薬物動態パラメータ

塗布面積範囲(cm ²)	例数	測定日(日)	塗布量(g)	Cmax (ng/mL)	C ₀ ^{b)} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
≤1500	16	1	2.3 ±1.2	0.44 ±0.76	-	5.17 ±8.82
		4	-	-	0.29 ±0.28	-
		14	2.1 ±1.0	0.20 ±0.19	0.16 ±0.16	3.34 ±2.50
>1500 ≤3000	14	1	3.8 ±1.3	0.99 ±1.37	-	17.48 ±25.74
		4	-	-	0.96 ±0.90	-
		14	3.7 ±1.1	0.83 ±1.34	0.67 ±1.12	15.44 ±28.80
>3000 ≤5000	9	1	4.8 ±1.1	1.03 ±1.13	-	11.03 ±11.88
		4	-	-	0.96 ±1.58	-
		14	4.2 ±1.0	0.98 ±1.03	0.32 ±0.30	11.35 ±8.66

(平均値±S.D.)

a) 初日及び14日目は1日1回、2日目から13日目までは1日2回塗布

b) 塗布前血中濃度

(注)小児で承認された製剤は、0.03%軟膏である。

- (2)小児アトピー性皮膚炎患者104例に0.03%軟膏を1回最大5g、1日1～2回塗布し52週後まで血中濃度を測定したところ以下のとおりであった⁴⁾。

長期使用時の血中濃度

測定時期	測定例数	血中濃度 (ng/mL)	
		平均値±S.D.	最小値～最大値
4日目	52	0.07±0.26	N.D.～1.50
1週後	104	0.04±0.17	N.D.～1.39
2週後	101	0.03±0.13	N.D.～0.93
12週後	98	0.01±0.06	N.D.～0.59
28週後	96	0.02±0.12	N.D.～0.86
52週後	97	0.01±0.05	N.D.～0.54

N.D.：定量限界（0.50ng/mL）未満

〔臨床成績〕

小児アトピー性皮膚炎患者を対象にした軟膏基剤との比較試験⁵⁾及び長期観察試験⁴⁾における成績は表1のとおりであった。なお、患者の体重区分ごとに定めた1回塗布量の上限は表2のとおりである。

表1 比較試験及び長期観察試験における成績

	塗布方法・期間	塗布部位	著明改善以上/症例数(%)
比較試験	1日2回・3週間	すべての皮疹部位	48/72(66.7)*
長期観察試験	1日1～2回・52週間	本剤による治療を必要とする皮疹部位	61/98(62.2)**

※：躯幹・四肢での評価

※※：塗布部位全体での評価（52週時判定）

表2 1回塗布量の上限

体重区分	1回塗布量の上限
20kg未満	1g
20kg以上30kg未満	2g
30kg以上40kg未満	3g
40kg以上50kg未満	4g
50kg以上	5g

〔薬効薬理〕

1. 実験的アレルギー性皮膚炎抑制作用

- (1)ヒトのアトピー性皮膚炎に類似した病態を形成するラット皮膚炎及びNCマウス自然発症皮膚炎における皮膚局所炎症反応、真皮での炎症性細胞の増加を抑制する⁶⁾⁷⁾。
- (2)IV型アレルギー反応（遅延型アレルギー反応）を強く抑制する⁸⁾⁹⁾。
- (3)I型アレルギー反応の即時型反応には無効であるが、遅発型反応に対しては軽度の抑制効果を有する⁸⁾¹⁰⁾。

2. 作用機序

- (1)サイトカイン産生抑制作用¹¹⁾
ヒト・ヘルパーT細胞によるIL-2、IL-3、IL-4、IL-5、インターフェロンγ、GM-CSF等のサイトカインの産生をステロイドと同等もしくはより強く抑制する（*in vitro*）。
- (2)肥満細胞脱顆粒抑制作用¹²⁾¹³⁾
抗IgE抗体刺激によるヒト肥満細胞からのヒスタミン遊離をステロイドより強く抑制する（*in vitro*）。

(3)好酸球脱顆粒抑制作用¹⁴⁾

カルシウムイオノフォア刺激によるヒト好酸球からの塩基性蛋白 (ECP) の遊離をステロイドより強く抑制する (*in vitro*)。

(4)抗原提示能抑制作用¹⁵⁾

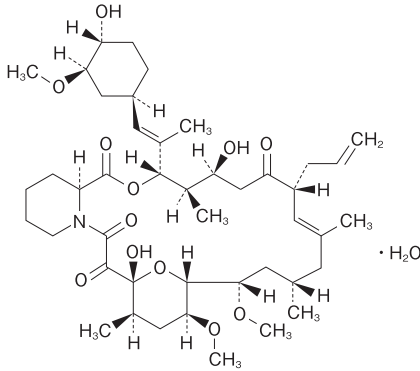
ヒト皮膚ランゲルハンス細胞をタクロリムスで前処理することにより、ランゲルハンス細胞を抗原提示細胞とする混合リンパ球反応を抑制する (*in vitro*)。

[有効成分に関する理化学的知見]

一般名：タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*aS*)-5, 19-Dihydroxy-3-[(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26*a*-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O

分子量：822.03

融点：130～133℃

分配係数：1000以上 (1-オクタノール/水系)

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール (99.5) に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール (95) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

[承認条件]

本剤の長期使用例について、免疫抑制作用に伴う有害事象の発現状況を調査すること。

[包装]

チューブ：5 g × 10

** [主要文献]

- 1) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26(3) : 969, 1992 [G3052166]
- 2) Zheng, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 76(6) : 988, 2013 [G3052995]
- 3) 社内報告書 (小児アトピー性皮膚炎患者・薬物動態) [G3050002]
- 4) 川島 真 他 : 臨床医薬 19(6) : 597, 2003 [G3051533]
- 5) 大槻マミ太郎 他 : 臨床医薬 19(6) : 569, 2003 [G3051532]
- 6) 藤井康友 他 : 基礎と臨床 31(8) : 2693, 1997 [G3050947]
- 7) Hiroi, J. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 76(2) : 175, 1998 [G3050968]
- 8) 仙石隆則 他 : 日本薬理学雑誌 112(3) : 221, 1998 [G3050988]
- 9) Meingassner, J. G. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 99(2-4) : 486, 1992 [G3050863]
- 10) Katayama, I. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 109 : 390, 1996 [G3050944]
- 11) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 1(6) : 1219, 2001 [G3051182]
- 12) de Paulis, A. et al. : J. Invest. Dermatol. 99(6) : 723, 1992 [G3050859]
- 13) Cohan, V. L. et al. : Am. Rev. Respir. Dis. 140 : 951, 1989 [G3052157]
- 14) 社内報告書 (ヒト好酸球・薬理作用) [G3050010]
- 15) Panhans-Groß, A. et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 107(2) : 345, 2001 [G3051133]

[文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先]

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

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

®登録商標



*製造販売 **maruho** マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

デルゴシチニブ

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報 1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

日本たばこ産業株式会社

目次

1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定理由	3
1.8.1.1 効能又は効果（案）	3
1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠	3
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定理由	4
1.8.2.1 用法及び用量（案）	4
1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠	4
1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）	5
1.8.2.4 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠	5
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定理由	5
1.8.3.1 禁忌	5
1.8.3.2 特定の背景を有する患者に関する注意	5
1.8.3.3 副作用	7
1.8.3.4 適用上の注意	7
1.8.3.5 その他の注意	8

1.8 添付文書（案）

別添資料1に添付文書（案）を示した。

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定理由

1.8.1.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果

アトピー性皮膚炎

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

デルゴシチニブ軟膏（以下、本剤）の予定する効能又は効果は、アトピー性皮膚炎である。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、治療目標は、症状が認められない、あるいは症状があっても軽微であり、かつ日常生活に支障がない寛解状態への導入及びその長期維持である。最重症・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、ステロイド外用剤やタクロリムス軟膏による寛解導入療法及び寛解維持療法を主な治療手順としている。

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。一方、特に長期連用では、ステロイド潮紅及び皮膚萎縮等の特有の副作用が認められ、一部の患者でステロイド内服薬と同様の副腎機能抑制などの副作用が生じた報告もある。このことから、ステロイド忌避が生じ、十分な治療効果が得られない例がしばしばみられる。また、顔面や頸部などへの使用については、局所副作用の発現に注意を要することから、長期間連用しないこと、原則としてミディアムクラス以下のステロイド外用剤を使用することが推奨されている。

タクロリムス軟膏は、添付文書の警告に「非臨床試験又はタクロリムス軟膏使用時にリンパ腫又は皮膚がんの発現が報告されていることを患者に説明し、理解したことを確認した上で使用すること」及び「腎障害等の副作用が発現する可能性があるため、潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛にはあらかじめ処置を行い、改善を確認した後、本剤の使用を開始すること」と記載されている。禁忌においては使用できない部位又は患者が定められていること（潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛部位、高度の腎障害又は高カリウム血症のある患者及びPUVA療法等の紫外線療法を実施中の患者など）及び効能・効果に関連する使用上の注意において、ステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど、タクロリムス軟膏による治療がより適切と考えられる場合に使用すると記載があり、ステロイド外用剤にはない使用上の制約がある。また、薬剤塗布時に灼熱感等の皮膚刺激性があり、安全性上の懸念から使用ガイドランスにより、対象患者や塗布部位について厳格に規定されている。

本剤はJAK阻害剤であり、アトピー性皮膚炎に対する既存の抗炎症外用剤とは異なる作用機序を有する新規外用剤である。本剤は実施した臨床試験においてアトピー性皮膚炎の皮疹に対する改善作用を有していることが確認され、さらに、患者のQOLを改善した。本剤は長期連用により長期的に症状を抑制することが示され、既存の抗炎症外用剤に特徴的な副作用の発現頻度は低か

った。本剤は単剤で全身に塗布可能と利便性が高く、長期連用が可能で安全性が高い薬剤であることが確認された。なお、非臨床試験の結果から、低下した皮膚バリア機能に対する改善作用も期待される。

以下に、本剤の第 III 相臨床試験の成績を概括する。第 III 相臨床試験の比較試験及び継続長期投与試験 [QBA4-1]（以下、QBA4-1 試験）の結果、アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.5% を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 4 週間塗布した際、有効性の評価では、主要評価項目である最終評価時（EOT）の mEASI スコア変化率の最小二乗平均値は、プラセボ群で 1.74%、本剤 0.5% 群で -44.29% であり、最小二乗平均値の群間の差は -46.02% であった。EOT の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて本剤 0.5% 群で有意に高く（混合効果モデルを用いた共分散分析結果、 $p < 0.0001$ ）、プラセボ群に対する本剤 0.5% 群の優越性が検証された。また、QBA4-1 試験及び第 III 相臨床試験の長期投与試験 [QBA4-2]（以下、QBA4-2 試験）の結果、安全性の評価では、本剤 0.5% を最長 52 週間塗布した際の安全性に問題がないことが確認された。

以上のことから、本剤はアトピー性皮膚炎に対する既存薬にはない臨床的有用性を有する薬剤として新たな治療選択肢の一つになると考え、効能及び効果を「アトピー性皮膚炎」とした。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定理由

1.8.2.1 用法及び用量（案）

6. 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。

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

本剤の用法及び用量は、第 II 相臨床試験の用量設定試験 [QBA2-1]（以下、QBA2-1 試験）、QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験の成績を基に設定した。

QBA2-1 試験の結果、16 歳以上 65 歳未満のアトピー性皮膚炎患者に本剤（0.25%、0.5%、1%、3%）を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 4 週間塗布した際、有効性の評価では、EOT の mEASI スコア、EASI スコア、IGA スコア、NRS スコア及び炎症を伴う皮疹の %BSA は、本剤の 0.25% 以上の投与群でプラセボ投与群に対して有意な低下を示した。薬物動態の評価では、デルゴシチニブの血漿中濃度が検出される被験者の割合は、本剤の 1% 以上の投与群で増加することが確認されたが、いずれの用量でもデルゴシチニブの全身曝露は低いことが確認された。安全性の評価では、本剤 3% までの安全性に問題がないことが確認された。有効性、薬物動態及び安全性成績を勘案し、本剤の推奨用量は 0.5% が妥当と考えた。

QBA4-1 試験の結果、16 歳以上のアトピー性皮膚炎患者に本剤 0.5% を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 4 週間塗布した際、有効性の評価では、主要評価項目とした EOT の mEASI スコア変化率でのプラセボに対する本剤 0.5% の優越性が検証された。副次評価項目とした EASI スコア、IGA スコア、顔面及び頸部の IGA スコア、NRS スコア、炎症を伴う皮疹の %BSA 及び Skindex-16 スコアでも、プラセボ投与群と比べて本剤投与群での改善が認められた。QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験の結果、

安全性の評価では、本剤 0.5% を最長 52 週間塗布した際の安全性に問題がないことが確認された。

以上のことから、本剤 0.5% の用法及び用量を「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。」とした。

1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。

1.8.2.4 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

一般的に、医薬品を一定期間使用しても症状が改善しない場合は、該当医薬品の使用を中止する必要がある。したがって、本剤も同様に一定期間使用しても症状が改善しない場合は、本剤の使用を中止するよう注意喚起する必要があるため設定した。

また、症状が改善し、本剤の投与が必要なくなった場合は、漫然と使用しないよう注意喚起する必要があるため設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定理由

1.8.3.1 禁忌

1.8.3.1.1 禁忌（案）

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

1.8.3.1.2 禁忌（案）の設定理由

医薬品の一般的な注意事項として設定した。

1.8.3.2 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.3.2.1 合併症・既往歴等のある患者

案	設定理由
9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 皮膚感染症を伴う患者 皮膚感染部位を避けて使用すること。なお、やむを得ず使用する場合には、あらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行う、若しくはこれらとの併用を考慮すること。	本剤が免疫機能に影響を及ぼす薬剤であること及び他剤の添付文書を参考に設定した。

1.8.3.2.2 妊婦

案	設定理由
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使用すること。動物実験（ラット、経口投与）で、胎児に移行することが報告されている。また、動物実験（ラット及びウサギ、経口投与）で、本剤の最大臨床用量における曝露量（AUC）の 231 倍及び 528 倍の曝露量で胚・胎児死亡率の増加が報告されている。	妊婦を対象とした臨床試験を実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。 また、非臨床試験成績に基づき、本剤投与に際して情報提供が必要と考えられる、安全性に関連する情報を記載した。

1.8.3.2.3 授乳婦

案	設定理由
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（ラット、経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている。	授乳婦を対象とした臨床試験を実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

1.8.3.2.4 小児等

案	設定理由
9.7 小児等 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。	小児等を対象とした検証的な臨床試験成績はなく、小児等の患者に対する安全性が確立していないことから設定した。

1.8.3.3 副作用

1.8.3.3.1 その他の副作用

案			設定理由												
<p>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。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症及び寄生虫症</td> <td>適用部位毛包炎 (2.4%) , カポジ水痘様発疹</td> <td>口腔ヘルペス, 単純ヘルペス, 帯状疱疹</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td>接触皮膚炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td> <td>適用部位ざ瘡 (2.2%) , 適用部位刺激感, 適用部位紅斑</td> <td>適用部位そう痒感</td> </tr> </tbody> </table>				1%以上	1%未満	感染症及び寄生虫症	適用部位毛包炎 (2.4%) , カポジ水痘様発疹	口腔ヘルペス, 単純ヘルペス, 帯状疱疹	皮膚及び皮下組織障害	接触皮膚炎		一般・全身障害及び投与部位の状態	適用部位ざ瘡 (2.2%) , 適用部位刺激感, 適用部位紅斑	適用部位そう痒感	<p>成人アトピー性皮膚炎患者を対象に国内で実施した第 III 相臨床試験の QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験の安全性解析対象集団の本剤投与群を用いた併合解析結果に基づき、発現率 0.5%以上の副作用を記載した。</p>
	1%以上	1%未満													
感染症及び寄生虫症	適用部位毛包炎 (2.4%) , カポジ水痘様発疹	口腔ヘルペス, 単純ヘルペス, 帯状疱疹													
皮膚及び皮下組織障害	接触皮膚炎														
一般・全身障害及び投与部位の状態	適用部位ざ瘡 (2.2%) , 適用部位刺激感, 適用部位紅斑	適用部位そう痒感													

1.8.3.4 適用上の注意

1.8.3.4.1 薬剤投与時の注意

案	設定理由
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤投与時の注意</p> <p>14.1.1 粘膜、潰瘍、明らかに局面を形成しているびらん等への塗布は避けること。</p> <p>14.1.2 万一、眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。</p>	<p>本剤が粘膜、潰瘍、明らかに局面を形成しているびらん等へ使用される場合には、臨床試験で得られた結果よりも全身曝露が高くなることから推察されることから設定した。</p> <p>本剤は皮膚に塗布することを目的とした製剤であることから設定した。</p>

1.8.3.5 その他の注意

1.8.3.5.1 非臨床試験に基づく情報

案	設定理由
<p>15. その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>ラットを用いた2年間経口投与がん原性試験において、胸腺腫（10 mg/kg/日以上）及び皮下の脂肪腫（3 mg/kg/日以上）が認められた。ラットに3及び10 mg/kg/日を反復経口投与したときのデルゴシチニブの曝露量（AUC）は、最大臨床用量における曝露量の84倍及び309倍であった。</p>	<p>非臨床試験成績に基づき、本剤投与に際して情報提供が必要と考えられる、安全性に関連する情報を記載した。</p>

外用ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤
デルゴシチニブ軟膏処方箋医薬品^{注)}コレクチム[®]軟膏 0.5%
CORECTIM[®] Ointment 0.5%

貯法: 室温保存

有効期間: 24 箇月

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

承認番号	XXX
販売開始	-

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 (1g中)	デルゴシチニブ 5mg
添加剤	白色ワセリン, パラフィン, スクワラン

3.2 製剤の性状

性状	白色の軟膏
----	-------

4. 効能又は効果

アトピー性皮膚炎

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。

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 皮膚感染症を伴う患者

皮膚感染部位を避けて使用すること。なお, やむを得ず使用する場合には, あらかじめ適切な抗菌剤, 抗ウイルス剤, 抗真菌剤による治療を行う, 若しくはこれらとの併用を考慮すること。

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使用すること。動物実験 (ラット, 経口投与) で, 胎児に移行することが報告されている¹⁾。また, 動物実験 (ラット及びウサギ, 経口投与) で, 本剤の最大臨床用量における曝露量 (AUC) の 231 倍及び 528 倍の曝露量で胚・胎児死亡率の増加が報告されている²⁾。

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 (ラット, 経口投与) で, 乳汁中に移行することが報告されている³⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標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。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
感染症及び寄生 虫症	適用部位毛包炎 (2.4%), カポジ水痘様発疹	口腔ヘルペス, 単純ヘル ペス, 帯状疱疹

	1%以上	1%未満
皮膚及び皮下組 織障害	接触皮膚炎	
一般・全身障害 及び投与部位の 状態	適用部位ざ瘡 (2.2%), 適用部位刺激感, 適用部 位紅斑	適用部位そう痒感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 粘膜, 潰瘍, 明らかに局面を形成しているびらん等への塗布は避けること。

14.1.2 万一, 眼に入った場合は, 直ちに水で洗い流すこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いた 2 年間経口投与がん原性試験において, 胸腺腫 (10 mg/kg/日以上) 及び皮下の脂肪腫 (3 mg/kg/日以上) が認められた。ラットに 3 及び 10 mg/kg/日を反復経口投与したときのデルゴシチニブの曝露量 (AUC) は, 最大臨床用量における曝露量の 84 倍及び 309 倍であった⁴⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度⁵⁾

アトピー性皮膚炎患者に本剤を 1 回最大 5 g, 1 日 2 回反復塗布し, デルゴシチニブの血漿中濃度を測定した (定量下限: 1.0 ng/mL)。デルゴシチニブの血漿中濃度が検出された患者割合は, 塗布 4 週時では 11.9% (59/494 例), 塗布 12 週時では 15.8% (65/411 例), 塗布 28 週時では 14.2% (54/380 例), 塗布 52 週時では 11.5% (30/262 例) であった。最大値は, 塗布 4 週時では 10.8 ng/mL, 塗布 12 週時では 13.1 ng/mL, 塗布 28 週時では 13.3 ng/mL, 塗布 52 週時では 7.3 ng/mL であった。

16.3 分布

デルゴシチニブのヒト血漿中蛋白結合率は 21.8~29.1% であった (*in vitro*)¹⁾。

16.4 代謝

デルゴシチニブは, ヒト皮膚ミクロソーム及びヒト肝細胞では代謝されなかった。デルゴシチニブは, ヒト肝ミクロソームにおいてわずかに代謝され, 主に CYP3A4 が寄与する (*in vitro*)⁶⁾。

16.5 排泄

ラットに ¹⁴C 標識したデルゴシチニブを静脈内投与したとき, 投与 168 時間後までに投与放射能の 45.6% が尿中に排泄され, 57.1% が糞中に排泄された。また, イヌに ¹⁴C 標識したデルゴシチニブを静脈内投与したとき, 投与 168 時間後までに投与放射能の 68.6% が尿中に排泄され, 27.5% が糞中に排泄された³⁾。

16.7 薬物相互作用

デルゴシチニブは, P-gp, OAT3 及び OCT2 の基質である (*in vitro*)⁷⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第 III 相比較試験及び継続長期試験 (QBA4-1 試験)⁸⁾

中等症~重症^{注1)}の 16 歳以上のアトピー性皮膚炎患者 158 例を対象に, 本剤又はプラセボを 1 日 2 回, 1 回最大 5 g を 4 週間反復塗布した。その後, 継続可能な症例では本剤を 1 日 2 回, 1 回最大 5 g を 24 週間反復塗布した^{注2)}。

主要評価項目である塗布 4 週時 (最終評価時) の modified Eczema

Area and Severity Index (mEASI) スコア^{注3)} 変化率は、表1のとおりであった。

注1) mEASI スコア 10 以上、Investigator's Global Assessment (IGA) スコア 3 (中等症) 又は 4 (重症)、炎症を伴う皮膚面積の%BSA (全身の総面積に対する炎症を伴う皮膚面積の割合) 10%以上 30%未満

注2) 経口ステロイド製剤、タクロリムス水和物軟膏、経口シクロスポリン製剤、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤、光線療法は併用禁止とした(4週以降、ステロイド外用剤は、必要な場合に限り使用可能とした)。密封法及び重層法は用いられていなかった。

注3) EASI スコアから頭頸部のスコアを除いたもの

表1 第III相比較試験におけるmEASIスコア変化率

	mEASI スコア		mEASI スコア 変化率 [95%信頼区間]	群間差 [95%信頼区間] p 値 ^{a)}
	塗布 開始時	塗布 4 週時		
本剤群 (106 例)	14.2±3.5	8.1±6.5	-44.3% [-51.8%, -36.8%]	-46.0% [-59.1%, -32.9%]
プラセボ群 (52 例)	14.5±3.8	15.3±7.8	1.7% [-9.0%, 12.5%]	<0.0001

平均値±標準偏差

a) ベースライン値を共変量、施設を変量効果とする混合効果モデルを用いた共分散分析

本剤群の副作用発現頻度は、5.8% (9/154 例) であった。主な副作用は、カボジ水痘様発疹 1.9% (3/154 例) であった。

17.1.2 第III相長期試験 (QBA4-2 試験)⁹⁾

軽症～重症^{注4)} の16歳以上のアトピー性皮膚炎患者 352 例を対象に、本剤を1日2回、1回最大5gを52週間反復塗布した^{注5)}。mEASI スコア (平均値±標準偏差) は、塗布開始時 8.8±4.9、塗布4週時 6.3±5.1、塗布28週時 5.9±5.9、塗布52週時 5.8±6.5 であった。

副作用発現頻度は、19.6% (69/352 例) であった。主な副作用は、適用部位毛包炎 3.1% (11/352 例)、適用部位掻癢 2.8% (10/352 例)、適用部位刺激感 2.6% (9/352 例)、適用部位紅斑 2.0% (7/352 例) であった。

注4) IGA スコア 2 (軽症) 以上 4 (重症) 以下、炎症を伴う皮膚面積の%BSA 5%以上 30%未満

注5) 経口ステロイド製剤、タクロリムス水和物軟膏、経口シクロスポリン製剤、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤、光線療法は併用禁止とした。ステロイド外用剤は、必要な場合に限り使用可能とした。密封法及び重層法は用いられていなかった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序¹⁰⁾

デルゴシチニブは、ヤヌスキナーゼファミリー (JAK1, JAK2, JAK3 及び Tyk2) のすべてのキナーゼ活性を阻害することにより、種々のサイトカインシグナル伝達を阻害する。本作用機序に基づき、サイトカイン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して皮膚の炎症を抑制する。また、サイトカインにより誘発される搔破行動 (そう痒) を抑制する。

18.2 JAK に対する作用

JAK ファミリーのキナーゼ活性を、アデノシン三リン酸と競合して阻害した。

18.3 サイトカインシグナル伝達に対する作用 (in vitro)

ヒト細胞において、サイトカインにより誘発される STAT リン酸化を阻害した。

18.4 免疫細胞及び炎症細胞に対する作用 (in vitro)

サイトカインにより誘発されるヒト T 細胞及び B 細胞の増殖を抑制した。また、サイトカインにより誘発されるヒトマスト細胞及び単球の炎症性サイトカインの産生を抑制した。

18.5 ラット皮膚炎モデルにおける作用 (in vivo)

アトピー性皮膚炎モデルラットにおいて、皮膚の炎症を抑制した。

18.6 マウス搔破行動に対する作用 (in vivo)

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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：デルゴシチニブ (Delgocitinib)

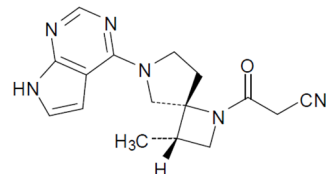
化学名：3-[(3*S*,4*R*)-3-Methyl-6-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-yl]-3-oxopropanenitrile

分子式：C₁₆H₁₈N₆O

分子量：310.35

性状：白色～微黄赤色の粉末。ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド又は*N*-メチルピロリドンに溶けやすく、水、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくい。

化学構造式：



分配係数：Log D = 0.6 (pH 7)

21. 承認条件

22. 包装

5g [10 本]

23. 主要文献

- 社内資料：薬物動態試験 (20XX 年 X 月 X 日承認, CTD 2.6.4.4) [XXX-001]
- 社内資料：生殖発生毒性試験 (20XX 年 X 月 X 日承認, CTD 2.6.6.6) [XXX-002]
- 社内資料：薬物動態試験 (20XX 年 X 月 X 日承認, CTD 2.6.4.6) [XXX-003]
- 社内資料：がん原性試験 (20XX 年 X 月 X 日承認, CTD 2.6.6.5) [XXX-004]
- 社内資料：第II相及び第III相臨床試験併合解析 (20XX 年 X 月 X 日承認, CTD 2.7.2.3) [XXX-005]
- 社内資料：薬物動態試験 (20XX 年 X 月 X 日承認, CTD 2.6.4.5) [XXX-006]
- 社内資料：薬物動態試験 (20XX 年 X 月 X 日承認, CTD 2.6.4.7) [XXX-007]
- 社内資料：第III相比較及び継続長期臨床試験 (QBA4-1 試験) (20XX 年 X 月 X 日承認, CTD 2.7.6.6) [XXX-008]
- 社内資料：第III相長期臨床試験 (QBA4-2 試験) (20XX 年 X 月 X 日承認, CTD 2.7.6.7) [XXX-009]
- 社内資料：薬効薬理試験 (20XX 年 X 月 X 日承認, CTD 2.4.2.1) [XXX-010]


24. 文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1
TEL 0120-316-834
FAX 03-3231-6890

日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬情報部
〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-4-1

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 日本たばこ産業株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

26.2 販売元

 鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

デルゴシチニブ

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報 1.9 一般的名称に係る文書

日本たばこ産業株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書.....	3
1.9.1 JAN.....	3
1.9.2 INN.....	3
1.9.3 添付資料.....	3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

デルゴシチニブ（以下、本剤）の医薬品一般的名称（JAN）は、「医薬品の一般的名称について（平成 29 年 12 月 7 日 薬生薬審発 1207 第 1 号）」により通知された。

（日本名）：デルゴシチニブ

（英名）：Delgocitinib

（化学名）：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

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

1.9.2 INN

本剤の国際一般名称（INN）は、delgocitinib として「Recommended-INN: List 79 p.112, WHO Drug Information, Vol.32, No.1, 2018」に掲載されている。

1.9.3 添付資料

(1) 医薬品の一般的名称について（平成 29 年 12 月 7 日付 薬生薬審発 1207 第 1 号）

(2) Recommended-INN: List 79, WHO Drug Information, Vol.32, No.1, 2018

薬生薬審発 1207 第 1 号
平成 29 年 12 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

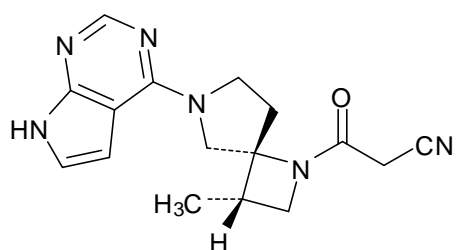
(別表1) INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号 29-3-A2

JAN (日本名) : デルゴシチニブ

JAN (英名) : Delgocitinib



C₁₆H₁₈N₆O

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

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

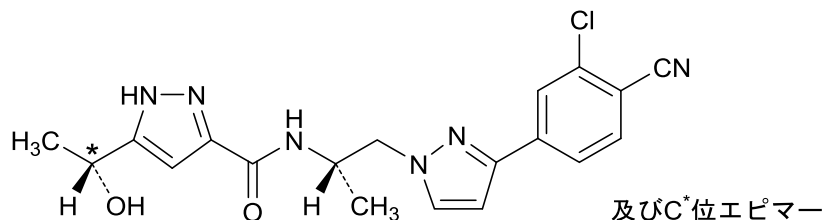
(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 29-2-B1

JAN (日本名) : ダロルタミド

JAN (英名) : Darolutamide



$C_{19}H_{19}ClN_6O_2$

N-{(2*S*)-1-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1*H*-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-5-[(1*RS*)-1-ヒドロキシエチル]-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド

N-{(2*S*)-1-[3-(3-Chloro-4-cyanophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-[(1*RS*)-1-hydroxyethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

※ JAN以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 79

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 79

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 79

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:
Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula;
Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule
développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula molecular;
Fórmula desarrollada

adafosbuvirum

adafosbuvir

propan-2-yl *N*-[(*P*⁵*S*)-4'-fluoro-2'-*C*-methyl-*P*-*O*-phenyl-5'-uridylyl]-*L*-alaninate

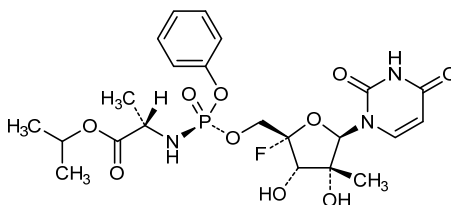
adafosbuvir

N-[(*P*⁵*S*)-4'-fluoro-2'-*C*-méthyl-*P*-*O*-phényl-5'-uridylyl]-*L*-alaninate de propan-2-yle

adafosbuvir

N-[(*P*⁵*S*)-4'-fluoro-2'-*C*-metil-*P*-*O*-fenil-5'-uridilil]-*L*-alaninato de propan-2-ilo

C₂₂H₂₉FN₃O₁₀P



adarigilinum

adarigiline

(4-hydroxypiperidin-1-yl){5-[4-methyl-5-(trifluoromethyl)-1,2-oxazol-3-yl]thiophen-2-yl}methanone

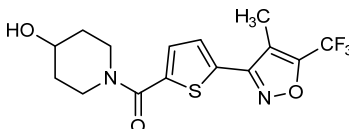
adarigiline

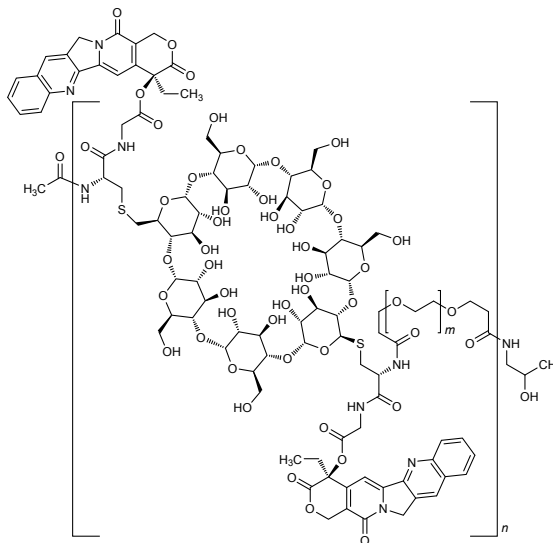
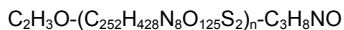
(4-hydroxypipéridin-1-yl){5-[4-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1,2-oxazol-3-yl]thiophén-2-yl}methanone

adarigilina

(4-hidroxiopiperidin-1-il){5-[4-metil-5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-il]tiofeno-2-il}metanona

C₁₅H₁₅F₃N₂O₃S





delgocitinibum

delgocitinib

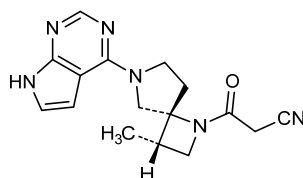
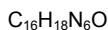
3-[(3*S*,4*R*)-3-méthyl-6-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-yl]-3-oxopropanenitrile

delgocitinib

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

delgocitinib

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



demiplatinum pegraglumerum

demiplatin pegraglumer

{[α-{3-[α-*N*-hydropolyl(L-glutamyl-κO⁵)_m-ω-amino]propyl}-ω-méthoxypoly(oxyéthane-1,2-diyl)_n]polyato}poly[*cis*-(*SP*-4)-aquadiammineplatine(II)/*cis*-(*SP*-4)-diammineplatine(II) (x:y)], with m ~ 40, n ~ 268, x ~ 8, (m+x)/2 = 24

demiplatine péraglumère

{[α-{3-[α-*N*-hydropolyl(L-glutamyl-κO⁵)_m-ω-amino]propyl}-ω-méthoxypoly(oxyéthane-1,2-diyl)_n]polyato}poly[*cis*-(*SP*-4)-aquadiammineplatine(II)/*cis*-(*SP*-4)-diammineplatine(II) (x:y)], avec m ~ 40, n ~ 268, x ~ 8, (m+x)/2 = 24

デルゴシチニブ

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本たばこ産業株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	3-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-メチル-6-(7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]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 3-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-Methyl-6-(7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-yl]-3-oxopropanenitrile (別名：デルゴシチニブ (Delgocitinib))						
構造式・化学式							
効能・効果	アトピー性皮膚炎						
用法・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。						
劇薬等の指定							
市販名及び有効成分・分量	原体：デルゴシチニブ 製剤：コレクチム [®] 軟膏 0.5% (1g 中，デルゴシチニブを5mg 含有)						
毒性	単回投与毒性 (急性毒性)						
		動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)			
		マウス(雄)	経口	1,000			
		ラット(雄)	経口	300			
	イヌ(雄)を対象とした単回経口投与試験において，死亡例は認められず，明らかな毒性徴候が発現する用量は> 10 mg/kg であった。						
	反復投与毒性 (亜急性及び慢性毒性)						
		動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
		ラット(雌雄)	2週間	経口	0, 3, 10, 30 mg/kg	> 30 mg/kg	臓器毒性を示唆する所見なし
	ラット(雌雄)	3ヵ月間 (回復期間：1ヵ月間)	経口	0, 3, 10, 30 mg/kg	> 30 mg/kg	臓器毒性を示唆する所見なし	
	ラット(雌雄)	6ヵ月間	経口	0, 3, 10, 30 mg/kg	雄：3 mg/kg, 雌：10 mg/kg	≥ 10 mg/kg：体重増加抑制 (雄)，摂餌効率の低下 (雄)，前胃境界縁の上皮細胞の変性 (雄) 30 mg/kg：前胃境界縁の上皮細胞の変性 (雌)，腺胃の糜爛 (雄)	
	イヌ(雌雄)	2週間	経口	0, 0.3, 1, 3 mg/kg	> 3 mg/kg	臓器毒性を示唆する所見なし	
	イヌ(雌雄)	3ヵ月間 (回復期間：1ヵ月間)	経口	0, 0.3, 1, 3 mg/kg	> 3 mg/kg	臓器毒性を示唆する所見なし なお，デルゴシチニブの薬理作用に基づく免疫抑制に関連した炎症又は感染を示唆する変化が投与及び回復期間中に認められた。	

	反復投与毒性（亜急性及び慢性毒性）（続き）					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
毒性（続き）	イヌ (雌雄)	9 ヶ月間 (回復期間：3 ヶ月間)	経口	0, 0.1, 0.6, 3.0/1.5 mg/kg	0.6 mg/kg	3.0/1.5 mg/kg：デルゴシチニブの過剰な薬理作用発現に基づく免疫抑制に関連したニキビダニ症及び回腸炎*1 (0.6 mg/kg 及び 0.1 mg/kg では臓器毒性を示唆する所見なし) 3.0/1.5 mg/kg (投与期間中)：体重及び摂餌量の減少 (雄 1 例)，一般状態観察におけるニキビダニ症関連皮膚所見 (指間部の膿疱，耳介，頭部，腹部表面，鼻口部及び下顎の脱毛，面皰，膿疱及び発疹並びに四肢の湿性潰瘍及び腫脹)，体温上昇，好中球数，単球数及び血小板数増加並びに血中 CRP，グロブリン及びフィブリノーゲン濃度の増加，有毛部皮膚，顎下腺及びリンパ節の化膿性肉芽腫性炎 (ニキビダニ症)，脾臓の髄外造血，未熟な骨髓系前駆細胞の増加，回腸炎 (雄 1 例)
	ミニブタ (雌雄)	1 ヶ月間	経皮	プラセボ，デルゴシチニブ軟膏 0.3%，1%，3% (0, 1.2, 4, 12 mg/kg)*2	> デルゴシチニブ軟膏 3% (デルゴシチニブとして > 12 mg/kg)	臓器毒性及び皮膚毒性を示唆する所見なし
	ミニブタ (雌雄)	9 ヶ月間 (回復期間：1 ヶ月間)	経皮	プラセボ，デルゴシチニブ軟膏 1%，3%，5% (0, 4, 12, 20 mg/kg)*2	> デルゴシチニブ軟膏 5% (デルゴシチニブとして > 20 mg/kg)	臓器毒性及び皮膚毒性を示唆する所見なし
	*1 投与期間中に重篤な皮膚所見 (ニキビダニ症) が認められたため，動物福祉の観点から投与 24 週より投与用量を 3.0 mg/kg から 1.5 mg/kg に変更した。しかしながら皮膚所見が改善しなかったため，投与 26 週 (回復 1 週) より休薬した。ニキビダニ症の治療のため，回復期間の間，最高用量 (3.0/1.5 mg/kg) の全例に獣医学的治療を施したところ，回復期間終了時には，生存動物で認められていたいずれの変化も回復又は回復傾向を示した。 *2 括弧内はデルゴシチニブとしての用量					
副作用	主要な国内臨床試験 (第 III 相臨床試験：QBA4-1 試験 (長期) 及び QBA4-2 試験) 副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現率：15.4% (78/506 名) 副作用の種類 発現率 適用部位毛包炎 2.4% 適用部位ざ瘡 2.2% 適用部位刺激感 1.8% カポジ水痘様発疹 1.6% 適用部位紅斑 1.4% 接触皮膚炎 1.2% 等					
会社	日本たばこ産業株式会社 原体：製造，製剤：製造 共同開発会社：鳥居薬品株式会社					

デルゴシチニブ

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報 1.12 添付資料一覧

日本たばこ産業株式会社

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.1 第3部（モジュール3）目次							
3.1	該当資料なし						
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1 名称							
3.2.S.1.1-1	名称（デルゴシチニブ, ████████）	-	-	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造							
3.2.S.1.2-1	構造（デルゴシチニブ, ████████）	-	-	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性							
3.2.S.1.3-1	一般特性（デルゴシチニブ, ████████）	-	-	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1 製造業者							
3.2.S.2.1-1	製造業者（デルゴシチニブ, ████████）	-	-	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	製造方法及びプロセス・コントロール（デルゴシチニブ, ████████）	-	-	-	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.2.3 原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	原材料の管理 (デルゴシチニブ, ████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	重要工程及び重要中間体の管理 (デルゴシチニブ, ████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	プロセス・バリデーション/プロセス評価 (デルゴシチニブ, ████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	製造工程の開発の経緯 (デルゴシチニブ, ████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.6-2	不純物の製造工程への添加実験 (試験番号: ████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	構造その他の特性の解明 (デルゴシチニブ, ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物							
3.2.S.3.2-1	不純物 (デルゴシチニブ, ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2-2	JTE-052中のDNA反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理 (試験番号: ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1 規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	規格及び試験方法 (デルゴシチニブ, ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法)							
3.2.S.4.2-1	試験方法 (分析方法) (デルゴシチニブ, ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	試験方法 (分析方法) のバリデーション (デルゴシチニブ, ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	JTE-052 原薬の純度試験 (██████████) の分析法バリデーション (██████████, ██████████ 承認版)	—	—	—	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.4.3-3	JTE-052原薬の純度試験（類縁物質）の分析法バリデーション（試験番号：██████）	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	JTE-052原薬の純度試験（残留溶媒）の分析法バリデーション（試験番号：██████）	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	JTE-052原薬の定量法の分析法バリデーション（試験番号：██████）	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析							
3.2.S.4.4-1	ロット分析（デルゴシチニブ，██████）	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	規格及び試験方法の妥当性（デルゴシチニブ，██████）	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	標準品又は標準物質（デルゴシチニブ，██████）	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	容器及び施栓系（デルゴシチニブ，██████）	—	—	—	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	安定性のまとめ及び結論 (デルゴシチニブ, ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (デルゴシチニブ, ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ							
3.2.S.7.3-1	安定性データ (デルゴシチニブ, ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	JTE-052原薬の加速試験 (試験番号: ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	JTE-052原薬の長期保存試験 中間報告書1 (18ヵ月) (試験番号: ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-4	JTE-052原薬の苛酷試験 (試験番号: ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-5	JTE-052原薬の長期保存試験 中間報告書2 (24ヵ月) (試験番号: ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1-1	製剤及び処方 (デルゴシチニブ軟膏0.5%, 軟膏剤)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2-1	製剤開発の経緯 (デルゴシチニブ軟膏0.5%, 軟膏剤)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1 製造者							
3.2.P.3.1-1	製造者 (デルゴシチニブ軟膏0.5%, 軟膏剤)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方							
3.2.P.3.2-1	製造処方 (デルゴシチニブ軟膏0.5%, 軟膏剤)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	製造工程及びプロセス・コントロール (デルゴシチニブ軟膏0.5%, 軟膏剤)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	重要工程及び重要中間体の管理 (デルゴシチニブ軟膏0.5%, 軟膏剤)	—	—	—	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価							
3.2.P.3.5	該当資料なし						
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1 規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	規格及び試験方法（デルゴシチニブ軟膏0.5%，軟膏剤）	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	試験方法（分析方法）（デルゴシチニブ軟膏0.5%，軟膏剤）	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション（デルゴシチニブ軟膏0.5%，軟膏剤）	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	規格及び試験方法の妥当性（デルゴシチニブ軟膏0.5%，軟膏剤）	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	ヒト又は動物起源の添加剤（デルゴシチニブ軟膏0.5%，軟膏剤）	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤							
3.2.P.4.6	該当資料なし						

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1 規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法 (デルゴシチニブ軟膏0.5%, 軟膏剤)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法)							
3.2.P.5.2-1	試験方法 (分析方法) (デルゴシチニブ軟膏0.5%, 軟膏剤)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	JTE-052軟膏0.5%の分析法バリデーション (確認試験及び定量法) (試験番号: ████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	JTE-052軟膏0.5%の分析法バリデーション (純度試験 (分解生成物)) (試験番号: ████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	JTE-052軟膏0.5%の微生物限度試験法バリデーション (試験番号: ████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析							
3.2.P.5.4-1	ロット分析 (デルゴシチニブ軟膏0.5%, 軟膏剤)	—	—	—	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.5.5 不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	不純物の特性 (デルゴシチニブ軟膏0.5%, 軟膏剤)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5-2	JTE-052軟膏0.5%の温度による強制分解試験 (試験番号: ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5-3	JTE-052軟膏0.5%の純度試験: 元素不純物 (██████████ ██████████) 及び (██████████) のバリデーション (試験番号: ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5-4	JTE-052軟膏0.5%の純度試験: 元素不純物 (██████████ ██████████) のロット分析 (試験番号: ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	規格及び試験方法の妥当性 (デルゴシチニブ軟膏0.5%, 軟膏剤)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6-2	JTE-052軟膏0.5%の製剤規格実測 (試験番号: ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6-3	JTE-052軟膏の放出試験の分析法バリデーション (試験番号: ██████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	標準品又は標準物質 (デルゴシチニブ軟膏0.5%, 軟膏剤)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	容器及び施栓系 (デルゴシチニブ軟膏0.5%, 軟膏剤)	—	—	—	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	安定性のまとめ及び結論 (デルゴシチニブ軟膏0.5%, 軟膏剤)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (デルゴシチニブ軟膏0.5%, 軟膏剤)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ							
3.2.P.8.3-1	JTE-052軟膏0.5%の長期保存試験 中間報告書1 (12ヵ月) (試験番号: ████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	JTE-052軟膏0.5%の加速試験 (試験番号: ████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	JTE-052軟膏0.5%の中間的試験 (試験番号: ████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	デルゴシチニブ軟膏0.5%の安定性試験のデータ評価 (試験番号: ████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-5	JTE-052軟膏0.5%の長期保存試験 中間報告書2 (18ヵ月) (試験番号: ████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-6	デルゴシチニブ軟膏0.5%の安定性試験のデータ評価 (試験番号: ████████)	—	—	—	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備							
3.2.A.1	該当資料なし						
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2	該当資料なし						
3.2.A.3 添加剤							
3.2.A.3	該当資料なし						
3.2.R 各極の要求資料							
3.2.R	該当資料なし						

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.1 第4部（モジュール4）目次							
4.1	該当資料なし						
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	JTE052-PH-001_■B052EN01_Inhibitory Effect of JTE-052 on JAK Enzymes	■	■年■月■日 ~ ■年■月■日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-2	JTE052-PH-002_■B052SG01_Inhibitory Effect of JTE-052 on Cytokine Signaling	■	■年■月■日 ~ ■年■月■日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-3	JTE052-PH-003_■B052SG01_Inhibitory Effect of JTE-052 on Cytokine Signaling Induced by IFN- α	■	■年■月■日 ~ ■年■月■日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-4	JTE052-PH-004_■B052HT01_Inhibitory Effect of JTE-052 on T Cell Proliferation	■	■年■月■日 ~ ■年■月■日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-5	JTE052-PH-006_■B052RT01_Inhibitory Effect of JTE-052 on Rat T Cell Proliferation Induced by IL-2	■	■年■月■日 ~ ■年■月■日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-6	JTE052-PH-005_■B052MT01_Inhibitory Effect of JTE-052 on Mouse T Cell Proliferation Induced by IL-2	■	■年■月■日 ~ ■年■月■日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1-7	JTE052-PH-007 B052HB01_Inhibitory Effect of JTE-052 on IL-21-induced B Cell Proliferation		年 月 日 ~ 年 月 日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-8	JTE052-PH-024 B052HH01_Inhibitory Effect of JTE-052 on the Activation of Mast Cell Stimulated with IL-4		年 月 日 ~ 年 月 日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-9	JTE052-PH-008 B052HM01_Inhibitory Effect of JTE-052 on Inflammatory Cytokine Production by Monocyte/Macrophage Induced by GM-CSF		年 月 日 ~ 年 月 日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-10	JTE052-PH-009 B052HF01_Effect of JTE-052 on Normal Human Lung Fibroblast Proliferation		年 月 日 ~ 年 月 日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-11	JTE052-PH-023 B052HK01_Effect of JTE-052 on the Expression of Filaggrin and Loricrin in Human Keratinocytes Stimulated with IL-4 and IL-13		年 月 日 ~ 年 月 日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-12	JTE052-PH-016 B052RH01_Effects of JTE-052 Ointment on DNCB-Induced Dermatitis in Rats		年 月 日 ~ 年 月 日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-13	JTE052-PH-022 B052MI01_Effect of JTE-052 on IL-31-Induced Scratching Behavior in Mice - Topical Application -		年 月 日 ~ 年 月 日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	JTE052-PH-015/AL-4447-G_JTP-105319の各種受容体及び酵素に対する阻害作用の検討		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	社内資料	評価
4.2.1.2-2	JTE052-PH-014 B052KP01_Effects of JTE-052 on Various Kinases		年 月 日 ~ 年 月 日		海外	社内資料	参考

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	JTE052-SP-001/0984_JTE-052の安全性薬理試験 -JTE-052のラットの一般症状及び行動に及ぼす影響-	██████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	████████████████████ ████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-2	JTE052-SP-002/0986_JTE-052の安全性薬理試験 -JTE-052のhERG電流に及ぼす影響-	██████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	████████████████████ ████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-3	JTE052-SP-003/0985_JTE-052の安全性薬理試験 -JTE-052の無麻酔イヌの心血管系及び呼吸系に及ぼす影響-	██████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	████████████████████ ████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-4	JTE052-SP-004/B052SP05_JTE-052のラット血圧及び心拍数に対する作用	██████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生物研究所	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-5	JTE052-SP-005/B052SP01_JTE-052のラット血管平滑筋に対する作用	██████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生物研究所	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-6	JTE052-SP-006/B052SP04_JTE-052のラット心機能に対する作用	██████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生物研究所	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-7	JTE052-SP-007/B052SP02_JTE-052のラット胃腸管内輸送能に対する作用	██████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生物研究所	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-8	JTE052-SP-008/B052SP03_JTE-052の生理食塩液負荷ラットにおける尿量・尿中電解質 (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻) 排泄に対する作用	██████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生物研究所	国内	社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
4.2.1.4	該当資料なし						

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	CUSC74372000MC_Experimental Report of JTE-052, [Pyrrlopyrimidine-2- ¹⁴ C]-	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-2	CUSC75691000MC_Repurification of JTE-052 [Pyrrlopyrimidine-2- ¹⁴ C]-	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-3	■■■■■_Purification of ¹⁴ C-JTE-052	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.2.1-4	■■■■■_Purification of ¹⁴ C-JTE-052	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.2.1-5	■■■■■_Purification of ¹⁴ C-JTE-052	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.2.1-6	■■■■■_Purification of ¹⁴ C-JTE-052	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.2.1-7	B■■1069_Analytical Method Validation for Determination of JTE-052 in Rat Plasma	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-8	B■■1070_Analytical Method Validation for Determination of JTE-052 in Dog Plasma	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-9	052T-362_液体クロマトグラフィー・マスマスペクトロメトリーによるラット血漿中JTE-052の定量法のバリデーション	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 安全性研究所	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-10	052T-363_液体クロマトグラフィー・マスマスペクトロメトリーによるイヌ血漿中JTE-052の定量法のバリデーション	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 安全性研究所	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1-11	B-0128_Analytical Method Validation for Determination of JTE-052 in Mouse Plasma	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████ ████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-12	B-1172_Analytical Method Validation for Determination of JTE-052 in Miniature Pig Plasma	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████ ████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-13	PRD-155_Analytical Method Validation for Determination of JTE-052 in Rat Plasma (2)	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████ ████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-14	052T-392_Validation of an Analytical Method for the Determination of JTE-052 in Rabbit Plasma Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-15	42101-Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantification in Mouse Plasma	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	JTE052-AD-018/B-0381_Pharmacokinetics of JTE-052 Ointment in Rats After Single Dermal Application	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████ ████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-2	JTE052-TX-029-282_A One-Month Dermal Dose Toxicity Study of JTE-052 Ointment in Göttingen Minipigs (4.2.3.2-7参照)	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-3	JTE052-AD-012/B-0129_Pharmacokinetics of JTE-052 in Female Mice After Single Administration	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████ ████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-4	JTE052-AD-001/B-1257_Pharmacokinetic of ¹⁴ C-JTE-052 in Rats After Single Administration	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████ ████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-5	JTE052-AD-002/B-1259_Pharmacokinetics of JTE-052 in Rats After Single Administration	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████ ████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-6	JTE052-AD-025/B-0168_Pharmacokinetics of ¹⁴ C-JTE-052 in Juvenile Rats After Single Administration	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████ ████████████████████	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.2-7	JTE052-AD-003/0263_Pharmacokinetic of ¹⁴ C-JTE-052 in Dogs After Single Administration		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	社内資料	評価
4.2.2.2-8	JTE052-AD-004/1260_Pharmacokinetics of JTE-052 in Dogs After Single Administration		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	社内資料	評価
4.2.2.2-9	JTE052-AD-019/0380_Pharmacokinetics of JTE-052 in Miniature Pigs After a Single Intravenous Administration		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	社内資料	評価
4.2.2.2-10	JTE052-TX-037/057_A 9-Month Dermal Toxicity Study of JTE-052 Ointments in Minipigs with a 1-Month Recovery Period (4.2.3.2-8参照)		年 月 日 ~ 年 月 日		海外	社内資料	評価
4.2.2.2-11	JTE052-TX-032/052_Preliminary One-Month Dermal Dose Toxicity Study of JTE-052 Ointment in Juvenile Minipigs with Pharmacokinetic Analyses (4.2.3.5.4-2参照)		年 月 日 ~ 年 月 日		海外	社内資料	評価
4.2.2.2-12	JTE052-TX-031/7688_Six-Month Oral Dose Toxicity Study of JTE-052 in Rats (4.2.3.2-3参照)		年 月 日 ~ 年 月 日	他1施設	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-13	JTE052-TX-036/Ten-Week Oral Dose Toxicity Study of JTE-052 in Juvenile Rats with a 12-Week Recovery Period (4.2.3.5.4-1参照)		年 月 日 ~ 年 月 日	他2施設	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-14	JTE052-TX-033/0013_Nine-Month Oral Dose Toxicity Study of JTE-052 in Dogs with a 3-Month Recovery Period (4.2.3.2-6参照)		年 月 日 ~ 年 月 日		海外	社内資料	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	JTE052-AD-017/B-0379_Pharmacokinetics of ¹⁴ C-JTE-052 Ointment in Rats After Single Dermal Application	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-2	JTE052-AD-001/B-1257_Pharmacokinetic of ¹⁴ C-JTE-052 in Rats After Single Administration (4.2.2.2-4参照)	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-3	JTE052-AD-025/B-0168_Pharmacokinetics of ¹⁴ C-JTE-052 in Juvenile Rats After Single Administration (4.2.2.2-6参照)	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-4	JTE052-AD-003/B-0263_Pharmacokinetic of ¹⁴ C-JTE-052 in Dogs After Single Administration (4.2.2.2-7参照)	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-5	JTE052-AD-005/B-1262_In Vitro Protein Binding of ¹⁴ C-JTE-052	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-6	JTE052-AD-023/B-0157_In Vitro Plasma Protein Binding of ¹⁴ C-JTE-052 in Mice, Rabbits, and Minipigs	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-7	JTE052-AD-006/B-1261_In Vitro Distribution of ¹⁴ C-JTE-052 to Blood Cells	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-8	JTE052-AD-022/B-0158_Feto-Placental Transfer of ¹⁴ C-JTE-052 in Rats	██████████	██年██月██日 ~ ██年██月██日	████████████████████	国内	社内資料	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	JTE052-AD-007/JE052PK013_ Identification and Characterization of the Metabolites of JTE-052	■■■■■	■■■年■月■日 ~ ■■■年■月■日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-2	JTE052-AD-008/JE052PK012_ Metabolite Profiling of Biological Samples From Rats and Dogs After Administration of ¹⁴ C-JTE-052	■■■■■	■■■年■月■日 ~ ■■■年■月■日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-3	JTE052-AD-016/JE052PK032_ Metabolite Profiling of JTE-052 in Human Plasma After Multiple Oral Dose of JTE-052 (Phase 1 Clinical Study of JTE-052 –Single and Multiple Dose Study– (NBX1-1))	■■■■■	■■■年■月■日 ~ ■■■年■月■日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-4	JTE052-AD-026/JE052PK043_ Metabolite Profiling of Biological Samples From Juvenile Rats After Administration of ¹⁴ C-JTE-052	■■■■■	■■■年■月■日 ~ ■■■年■月■日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-5	JTE052-AD-027/JE052PK036_ Metabolite Profiling of JTE-052 in Human Urine After Multiple Oral Doses of JTE-052 (Phase 1 Clinical Study of JTE-052 –Single and Multiple Dose Study– (NBX1-1))	■■■■■	■■■年■月■日 ~ ■■■年■月■日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-6	JTE052-AD-020/E■■■0479_ <i>In Vitro</i> Metabolism Study of ¹⁴ C-JTE-052 in Human Skin Microsomes and Recombinant Human CYP Enzymes	■■■■■	■■■年■月■日 ~ ■■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-7	JTE052-AD-009/E■■■1263_ <i>In Vitro</i> Metabolism Study of ¹⁴ C-JTE-052 in Human and Animal Liver Microsomes	■■■■■	■■■年■月■日 ~ ■■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-8	JTE052-AD-024/E■■■0327_ <i>In Vitro</i> Metabolism Study of ¹⁴ C-JTE-052 in Liver Microsomes and Hepatocytes of Mice, Rabbits, and Minipigs	■■■■■	■■■年■月■日 ~ ■■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-9	JTE052-AD-010/E■■■1264_ <i>In Vitro</i> Metabolism Study of ¹⁴ C-JTE-052 in Human and Animal Hepatocytes	■■■■■	■■■年■月■日 ~ ■■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.4-10	JTE052-AD-011/B-1265_ Identification of Human CYP Isoforms Involved in the Metabolism of ¹⁴ C-JTE-052	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-11	JTE052-AD-013/JE052PK021_ <i>In Vitro</i> Evaluation of JTE-052 as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-12	JTE052-AD-014/■■■■■3147_ <i>In Vitro</i> Evaluation of JTE-052 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	JTE052-AD-017/B-10379_ Pharmacokinetics of ¹⁴ C-JTE-052 Ointment in Rats After Single Dermal Application (4.2.2.3-1参照)	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.5-2	JTE052-AD-001/B-1257_ Pharmacokinetic of ¹⁴ C-JTE-052 in Rats After Single Administration (4.2.2.4参照)	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.5-3	JTE052-AD-025/B-10168_ Pharmacokinetics of ¹⁴ C-JTE-052 in Juvenile Rats After Single Administration (4.2.2.2-6参照)	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.5-4	JTE052-AD-003/B-10263_ Pharmacokinetic of ¹⁴ C-JTE-052 in Dogs After Single Administration (4.2.2.2-7参照)	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.5-5	JTE052-AD-021/B-10159_ Milk Secretion of ¹⁴ C-JTE-052 in Rats	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	JTE052-AD-015/GE-1006-G_ <i>In Vitro</i> JTE-052 Transport Studies	■■■■■	■■年■月■日 ■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
4.2.2.7	該当資料なし						

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	JTE052-TX-008-022_JTE-052の雄性マウスにおける単回経口投与予備トキシコキネティクス試験	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 安全性研究所	国内	社内資料	参考
4.2.3.1-2	JTE052-TX-005-467_In Vivo Chromosomal Aberration Test of JTE-052 in Rat Bone Marrow Cells	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	██████████ 他1施設	国内	社内資料	評価
4.2.3.1-3	JTE052-TX-011-113_Preliminary Single Oral Dose Toxicokinetic Study of JTE-052 in Dogs	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	JTE052-TX-001-903_Two-Week Oral Dose Toxicity Study of JTE-052 in Rats	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-2	JTE052-TX-013-7187_Three-Month Oral Dose Toxicity Study of JTE-052 in Rats with a One-Month Recovery Period	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	██████████ 他1施設	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-3	JTE052-TX-031-7688_Six-Month Oral Dose Toxicity Study of JTE-052 in Rats	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	██████████ 他1施設	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-4	JTE052-TX-002-036_Two-Week Oral Dose Toxicity Study of JTE-052 in Dogs	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	██████████ 他1施設	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-5	JTE052-TX-014-7175_Three-Month Oral Dose Toxicity Study of JTE-052 in Dogs with a One-Month Recovery Period	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	██████████ 他3施設	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.2-6	JTE052-TX-033-0013_Nine-Month Oral Dose Toxicity Study of JTE-052 in Dogs with a 3-Month Recovery Period		年 月 日 ~ 年 月 日	他1施設	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-7	JTE052-TX-029-282_A One-Month Dermal Dose Toxicity Study of JTE-052 Ointment in Göttingen Minipigs		年 月 日 ~ 年 月 日	他1施設	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-8	JTE052-TX-037-057_A 9-Month Dermal Toxicity Study of JTE-052 Ointments in Minipigs with a 1-Month Recovery Period		年 月 日 ~ 年 月 日		海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験							
4.2.3.3.1-1	JTE052-TX-003-905_Bacterial Reverse Mutation Test of JTE-052		年 月 日 ~ 年 月 日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	JTE052-TX-004-466_Chromosomal Aberration Test of JTE-052 in Human Peripheral Blood Lymphocytes		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	社内資料	評価
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験							
4.2.3.3.2-1	JTE052-TX-005-467_ <i>In Vivo</i> Chromosomal Aberration Test of JTE-052 in Rat Bone Marrow Cells (4.2.3.1-2参照)		年 月 日 ~ 年 月 日	他1施設	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.2-2	JTE052-TX-045-053_Skin Micronucleus Test of JTE-052 in Hairless Mice		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	社内資料	参考

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	JTE052-TX-034/42772_Three-Month Dermal Dose-Range Finding Study of JTE-052 Ointments For a Carcinogenicity Study in Mice		年 月 日 ~ 年 月 日		海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1-2	JTE052-TX-040_7981_104-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study of JTE-052 in Rats		年 月 日 ~ 年 月 日	他1施設	国内	社内資料	評価
4.2.3.4.1-3	JTE052-TX-039_7982_104-Week Dermal Dose Carcinogenicity Study of JTE-052 Ointments in Mice		年 月 日 ~ 年 月 日	他1施設	国内	社内資料	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
4.2.3.4.2	該当資料なし						
4.2.3.4.3 その他の試験							
4.2.3.4.3-1	JTE052-TX-049_092_Inhibitory Effect of JTE-052 on Trypsin Activity		年 月 日 ~ 年 月 日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考
4.2.3.4.3-2	JTE052-TX-050_093_Measurement of Plasma Cholecystokinin Concentrations in a 104-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study of JTE-052 in Rats		年 月 日 ~ 年 月 日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	JTE052-TX-027-11133_Primary Skin Irritation Study of JTE-052 Ointment in Rabbits	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価
4.2.3.6-2	JTE052-TX-028-5333_Primary Skin Irritation Study of JTE-052 Ointments in Göttingen Minipigs	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	██████████ 他1施設	国内	社内資料	評価
4.2.3.6-3	JTE052-TX-030/42098-██████_Bovine Corneal Opacity and Permeability Test of JTE-052 Ointments	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.6-4	JTE052-TX-024-01133_Skin Sensitization Study of JTE-052 Ointments in Guinea Pigs	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価
4.2.3.6-5	JTE052-TX-026-0333_Skin Photosensitization Study of JTE-052 Ointments in Guinea Pigs	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
4.2.3.7.1	該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
4.2.3.7.2-1	JTE052-TX-007-0161_Four-Week Oral Dose Immunotoxicity Study of JTE-052 in Rats	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	████████████████████ ████████████████████	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.3	該当資料なし						
4.2.3.7.4 依存性試験							
4.2.3.7.4	該当資料なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
4.2.3.7.5	該当資料なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6	該当資料なし						

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.7.7 その他の試験							
光毒性試験							
4.2.3.7.7-1	JTE052-TX-006-033_Single Oral Dose Phototoxicity Study of JTE-052 in Mice		年 月 日 ~ 年 月 日	他1施設	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.7-2	JTE052-TX-025-0233_Single Dermal Dose Phototoxicity Study of JTE-052 Ointments in Guinea Pigs		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	社内資料	評価
骨髄への影響に関する検討							
4.2.3.7.7-3	JTE052-TX-009-057_Measurements of Plasma Flt-3 Ligand Concentrations in a Two-Week Oral Dose Toxicity Study of JTE-052 in Rats		年 月 日 ~ 年 月 日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考
赤血球関連パラメータへの影響に関する検討							
4.2.3.7.7-4	JTE052-TX-010-067_Measurements of Plasma Erythropoietin Concentrations in a Two-Week Oral Dose Toxicity Study of JTE-052 in Dogs		年 月 日 ~ 年 月 日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.7-5	JTE052-TX-012-064_Two-Week Oral Dose Study of JTE-052 in Dogs with a Two-Week Recovery Period –Investigation on the Reversibility of Decreases in Erythrocyte-related Parameters and Reticulocyte Counts Caused by JTE-052–		年 月 日 ~ 年 月 日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考
ラット4週間反復経口投与後に見られる変化とその回復性に関する検討							
4.2.3.7.7-6	JTE052-TX-018-034_Investigation of the Reversibility of the Findings Observed after Dosing JTE-052 for One-Month to Rats		年 月 日 ~ 年 月 日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.7-7	JTE052-TX-020-080_Clinical Chemistry and Histopathology in Four-Week Oral Dose Immunotoxicity Study of JTE-052 in Rats		年 月 日 ~ 年 月 日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
肝臓への影響に関する検討							
4.2.3.7.7-8	JTE052-TX-022 112_Measurements of Plasma Guanase, Glutamate Dehydrogenase and Sorbitol Dehydrogenase Activities and Plasma C-Reactive Protein Concentrations in a Three-Month Oral Dose Toxicity Study of JTE-052 in Rats with a One-Month Recovery Period	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.7-9	JTE052-TX-023 113_Measurements of Plasma Guanase, Glutamate Dehydrogenase and Sorbitol Dehydrogenase Activities in a Three-Month Oral Dose Toxicity Study of JTE-052 in Dogs with a One-Month Recovery Period	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.7-10	JTE052-TX-041 111_Preliminary Two-Week Oral Dose Study of JTE-052 and Tofacitinib in High Fat Diet-Fed Male Rats	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.7-11	JTE052-TX-042 117_Single Oral Dose Study of JTE-052 in the Glutathione-Depleted Rats	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.7-12	JTE052-TX-043 125_Four-Week Oral Dose Study of JTE-052 in Restricted Fed Rats	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.7-13	JTE052-TX-044 145_Evaluation of the Cytotoxicity of JTE-052 in Primary Human and Rat Hepatocytes	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考
クラスエフェクトの検討							
4.2.3.7.7-14	JTE052-TX-035 090_Three-Week Oral Dose Toxicity Study of JTE-052 and JTP-95044 in Male Mice	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考
デルゴシチニブの皮内濃度の検討							
4.2.3.7.7-15	JTE052-TX-046 027_Measurements of JTE-052 Concentrations in the Skin in a Preliminary Skin Micronucleus Test of JTE-052 in Hairless Mice	██████████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	社内資料	参考
皮膚毒性に関する検討							
4.2.3.7.7-16	JTE052-TX-048 0409_JTE-052軟膏のマウス正常皮膚における菲薄化作用の検討	██████	███年██月██日 ~ ███年██月██日	████████████████████ ██████████	国内	社内資料	参考

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3 参考文献				
4.3-1	Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs	Fourie JJ, et al.	Parasit Vectors. 2015 Mar 28; 8:187	参考
4.3-2	Immunology and pathogenesis of canine demodicosis	Ferrer L, et al.	Vet Dermatol. 2014 Oct; 25(5):427-e65	参考
4.3-3	Formulation and Manufacturing Process Development of High-Concentration JTE-052 Ointment for Non-clinical Toxicity Studies (試験番号：PDR-JTE052-007)	■■■■■	社内資料	参考
4.3-4	JTE-052の雄性マウス単回経皮投与予備検討. 最終報告書 (試験番号：■■192)	■■■■■	社内資料	参考
4.3-5	ゼルヤンツ錠5 mg (トファシチニブクエン酸塩) に関する資料	ファイザー株式会社	CTD 2.6.6 毒性試験の概要文	参考
4.3-6	Mycophenolic acid, Center for drug evaluation and research, Application number: NDA 50-791, Pharmacology review(s)	USFDA	Drug Approval Package. NDA 50-791. Pharmacology review(s)	参考
4.3-7	Elidel cream, Center for drug evaluation and research, Application number: NDA 21-302, Pharmacology review(s)	USFDA	Drug Approval Package. NDA 21-302. Pharmacology review(s)	参考
4.3-8	Prolactin receptors and the immune system	Leite De Moraes MC, et al.	Ann Endocrinol (Paris). 1995; 56(6):567-70	参考
4.3-9	Effects of the janus kinase inhibitor, tofacitinib, on testicular leydig cell hyperplasia and adenoma in rats, and on prolactin signaling in cultured primary rat leydig cells	Chapin RE, et al.	Toxicol Sci. 2017 Jan; 155(1):148-56	参考
4.3-10	Modulation by CR-1409 (Iorglumide), a cholecystokinin receptor antagonist, of trypsin inhibitor-enhanced growth of azaserine-induced putative preneoplastic lesions in rat pancreas	Douglas BR, et al.	Cancer Res. 1989 May 1; 49(9):2438-41	参考
4.3-11	PPARalpha agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance	Klaunig JE, et al.	Crit Rev Toxicol. 2003; 33(6):655-780	参考
4.3-12	Involvement of cholecystokinin/gastrin-related peptides and their receptors in clinical gastrointestinal disorders	Jensen RT	Pharmacol Toxicol. 2002 Dec; 91(6):333-50	参考
4.3-13	Human pancreatic acinar cells lack functional responses to cholecystokinin and gastrin	Ji B, et al.	Gastroenterology. 2001 Dec; 121(6):1380-90	参考

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-14	Emerging roles of JAK-STAT signaling pathways in adipocytes	Richard AJ, et al.	Trends Endocrinol Metab. 2011 Aug; 22(8):325-32	参考
4.3-15	JAK/STAT - Emerging players in metabolism	Dodington DW, et al.	Trends Endocrinol Metab. 2018 Jan; 29(1):55-65	参考
4.3-16	Defining dermal adipose tissue	Driskell RR, et al.	Exp Dermatol. 2014 Sep; 23(9):629-31	参考
4.3-17	The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis	Otsuka A, et al.	Immunol Rev. 2017 Jul;278(1):246-62	参考
4.3-18	The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus	Rerknimitr P, et al.	Inflamm Regen. 2017 Jun 5; 37:14	参考
4.3-19	The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies	Brunner PM, et al.	J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr; 139(4S):S65-76	参考
4.3-20	Atopic dermatitis and cytokines: recent patents in immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis--part I: cytokines in atopic dermatitis	Lee J, et al.	Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2012 Sep; 6(3):222-47	参考
4.3-21	IL-21 in the pathogenesis and treatment of skin diseases	Costanzo A, et al.	J Dermatol Sci. 2010 Nov; 60(2):61-6	参考
4.3-22	Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis	Oyoshi MK, et al.	Adv Immunol. 2009; 102:135-226	参考
4.3-23	New and emerging targeted systemic therapies: a new era for atopic dermatitis	Lee DE, et al.	J Dermatolog Treat. 2018 Jun; 29(4):364-74	参考
4.3-24	Th2 cytokines and atopic dermatitis	Brandt EB, et al.	J Clin Cell Immunol. 2011 Aug;10; 2(3)	参考
4.3-25	Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6	Kim BE, et al.	Clin Immunol. 2008 Mar; 126(3):332-7	参考
4.3-26	Anti-interleukin-31 receptor a antibody for atopic dermatitis	Ruzicka T, et al.	N Engl J Med. 2017 Mar 2; 376(9):826-35	参考

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-27	IL-31: A new key player in dermatology and beyond	Bağci IS, et al.	J Allergy Clin Immunol. 2018 Mar; 141(3):858-66	参考
4.3-28	Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought?	Paller AS, et al.	J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep; 140(3):633-43	参考
4.3-29	Inteferons pen the JAK-STAT pathway	Schindler C, et al.	Semin Cell Dev Biol. 2008 Aug; 19(4):311-8	参考
4.3-30	Characterization of a 2,4-dinitrochlorobenzene-induced chronic dermatitis model in rats	Fujii Y, et al.	Skin Pharmacol Physiol. 2009; 22(5):240-7	参考
4.3-31	The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling	Amano W, et al.	J Allergy Clin Immunol. 2015 Sep; 136(3):667-677.e7	参考
4.3-32	JTE-052のラットにおける単回経口投与予備トキシコキネティクス試験－用量相関性及び性差の検討－ 最終報告書（試験番号：■■■■111）	■■■■	社内資料	参考
4.3-33	■■■■及ひ■■■■（JTE-052）の雄性ラット2週間反復経口投与探索毒性試験 最終報告書（試験番号：■■■■119）	■■■■	社内資料	参考
4.3-34	JTE-052の雌性成熟ラットにおける4週間反復経口投与試験 最終報告書（試験番号：■■■■126）	■■■■	社内資料	参考
4.3-35	JTE-052軟膏のミニプタ反復経皮投与毒性試験のための予備検討 最終報告書（試験番号：■■■■0002）	■■■■	社内資料	参考
4.3-36	■■■■, ■■■■, ■■■■及ひ■■■■（JAK阻害薬）の雄性ラットにおける単回経口投与予備トキシコキネティクス試験 最終報告書（試験番号：■■■■104）	■■■■	社内資料	参考
4.3-37	Preliminary Single Dermal Dose Toxicokinetic Study of JTE-052 in Mice Using JTE-052 Ointment 最終報告書（試験番号：42097■■■■）	■■■■	社内資料	参考
4.3-38	Further evaluation of an <i>in vivo</i> micronucleus test on rat and mouse skin: results with five skin carcinogens	Nishikawa T, et al.	Mutat Res. 2002 Jan 15; 513(1-2):93-102	参考
4.3-39	Preliminary Skin Micronucleus Test of JTE-052 in Hairless Mice 最終報告書（試験番号：■■■■045）	■■■■	社内資料	参考

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-40	JTE-052のラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験 最終報告書 (試験番号: ■■■0948)	■■■■■	社内資料	参考
4.3-41	JTE-052のウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験 最終報告書 (試験番号: ■■■0950)	■■■■■	社内資料	参考
4.3-42	Preliminary Single Oral Dose Toxicokinetic Study of JTE-052 in 21 Days Old Rats 最終報告書 (試験番号: ■■■657)	■■■■■	社内資料	参考
4.3-43	Preliminary Oral Dose Toxicity Study of JTE-052 in Juvenile Rats 最終報告書 (試験番号: ■■■0015)	■■■■■	社内資料	参考
4.3-44	JTE-052の雄性ミニブタ単回経皮投与予備トキシコネティクス試験-軟膏製剤を用いた検討- 最終報告書 (試験番号: ■■■1832)	■■■■■	社内資料	参考
4.3-45	Bovine corneal opacity and permeability test method for identifying i) chemicals inducing serious eye damage and ii) chemicals not requiring classification for eye irritation or serious eye damage	OECD	OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. 2013;Test No. 437	参考
4.3-46	Effects of spaced feeding on gene expression of hepatic transaminase and gluconeogenic enzymes in rats	Kobayashi A, et al.	J Toxicol Sci. 2011 Jun; 36(3):325-37	参考
4.3-47	Defects in B lymphocyte maturation and T lymphocyte activation in mice lacking Jak3	Thomis DC, et al.	Science. 1995 Nov 3; 270(5237):794-7	参考
4.3-48	The novel JAK-3 inhibitor CP-690550 is a potent immunosuppressive agent in various murine models	Kudlacz E, et al.	Am J Transplant. 2004 Jan; 4(1):51-7	参考
4.3-49	Prevention of organ allograft rejection by a specific janus kinase 3 inhibitor	Changelian PS, et al.	Science. 2003 Oct 31; 302(5646):875-8	参考
4.3-50	Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model	Foster PS, et al.	J Exp Med. 1996 Jan; 183(1):195-201	参考
4.3-51	Erythropoietin receptors: their role beyond erythropoiesis	Rossett J, et al.	Nephrol Dial Transplant. 2005 Jun; 20(6):1025-8	参考
4.3-52	Jak2 deficiency defines an essential developmental checkpoint in definitive hematopoiesis	Neubauer H, et al.	Cell. 1998 May 1; 93(3):397-409	参考

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-53	The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo	Kremer JM, et al.	Arthritis Rheum. 2009 Jul; 60(7):1895-905	参考
4.3-54	Comparison of systemic interleukin 10 concentrations in healthy dogs and those suffering from recurring and first time Demodex canis infestations	Felix AOC, et al.	Vet Parasitol. 2013 Mar 31; 193(1-3):312-5	参考
4.3-55	Skin and appendages	Ginn PE, et al.	Skin and appendages. In: Maxie MG, editor. Jubb, Kennedy and palmer's pathology of domestic animals. Philadelphia PA, Elsevier Ltd; 2007. p. 724-7	参考
4.3-56	High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites	Gounni AS, et al.	Nature. 1994 Jan 13; 367(6459):183-6	参考
4.3-57	ジャカビ錠5 mg (ルキシロチニブリン酸塩) に関する資料	ノバルティス ファーマ株式会社	CTD 2.6.6 毒性試験の概要文	参考
4.3-58	Digestive system	Peter Greaves	Digestive system. In: Peter Greaves, editors. Histopathology of preclinical toxicity studies. London, UK: Elsevier Science & Technology; 2012. p. 325-431	参考
4.3-59	Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse mammary, Zymbal's, preputial, and clitoral glands	Rudmann D, et al.	Toxicologic Pathology. 2012; 40: 7S-39S	参考
4.3-60	Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation	Cheng JG, et al.	Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Jul 17; 98(15):8680-5	参考
4.3-61	Inhibition of Stat3 activation in the endometrium prevents implantation: a nonsteroidal approach to contraception	Catalano RD, et al.	Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jun 14; 102(24):8585-90	参考
4.3-62	Jak2 is necessary for neuroendocrine control of female reproduction	Wu S, et al.	J Neurosci. 2011 Jan 5; 31(1):184-92	参考
4.3-63	Hypothyroidism decreases JAK/STAT signaling pathway in lactating rat mammary gland	Campo Verde Arboccó F, et al.	Mol Cell Endocrinol. 2017 Jul 15; 450:14-23	参考
4.3-64	Caveolin-1-deficient mice show accelerated mammary gland development during pregnancy, premature lactation, and hyperactivation of the Jak-2/STAT5a signaling cascade	David S. Park, et al.	Mol Biol Cell. 2002 Oct; 13(10):3416-30	参考
4.3-65	Dermal irritation of petrolatum in rabbits but not in mice, rats or minipigs	Chandra SA, et al.	J Appl Toxicol. 2014 Aug; 34(8):857-61	参考

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-66	Mode-of-action framework for evaluating the relevance of rodent forestomach tumors in cancer risk assessment	Proctor DM, et al.	Toxicol Sci. 2007 Aug; 98(2):313-26	参考
4.3-67	Digestion and metabolism of dietary fat in farm animals	Doreau M, et al.	Br J Nutr. 1997 Jul; 78 Suppl 1:S15-35	参考
4.3-68	Of rodents and men: species-specific glucose regulation and type 2 diabetes research	Chandrasekera PC, et al.	ALTEX. 2014; 31(2):157-76	参考
4.3-69	The regulation of glucose metabolism: implications and considerations for the assessment of glucose homeostasis in rodents	Kowalski GM, et al.	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014 Nov 15; 307(10):E859-71	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.1 第5部（モジュール5）目次							
5.1	該当資料なし						
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1	該当資料なし						
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
5.3.1.2	該当資料なし						
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書							
5.3.1.3	該当資料なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	1563_Validation for the Determination of JTE-052 in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	—	■年■月■日 ~ ■年■月■日	—	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-2	0773_Validation for the Determination of JTE-052 in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry –Change of Anticoagulant–	—	■年■月■日 ~ ■年■月■日	—	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-3	1573_Validation for the Determination of JTE-052 in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	—	■年■月■日 ~ ■年■月■日	—	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1	該当資料なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2	該当資料なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3	該当資料なし						
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	JTE-052第I相臨床試験 －単回及び反復投与試験－NBX1-1	日本たばこ産業株式会社	■年■月■日 ～ ■年■月■日	■■■■■■■■■■ (国内)	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-2	JTE-052軟膏第I相臨床試験 －皮膚安全性試験－QBX1-1	日本たばこ産業株式会社	■年■月■日 ～ ■年■月■日	■■■■■■■■■■ (国内)	国内	社内資料	評価
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	JTE-052軟膏第I相臨床試験 －単回及び反復投与試験－QBX1-2	日本たばこ産業株式会社	■年■月■日 ～ ■年■月■日	■■■■■■■■■■ (国内)	国内	社内資料	評価

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3	該当資料なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4	該当資料なし						
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5	該当資料なし						
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1	該当資料なし						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2	該当資料なし						

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	JTE-052軟膏第II相臨床試験 －アトピー性皮膚炎患者を対象とした用量設定試験－QBA2-1	日本たばこ産業株式会社	■■■■年■■月■■日 ～■■■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他37施設 (国内)	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-2	JTE-052軟膏第III相臨床試験 －アトピー性皮膚炎患者を対象としたJTE-052軟膏の比較試験及び継続長期投与試験－QBA4-1	日本たばこ産業株式会社	■■■■年■■月■■日 ～■■■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ 他23施設 (国内)	国内	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	JTE-052軟膏第III相臨床試験 －アトピー性皮膚炎患者を対象としたJTE-052軟膏の52週間長期投与時の安全性及び有効性の検討－QBA4-2	日本たばこ産業株式会社	■■■■年■■月■■日 ～■■■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ 他46施設 (国内)	国内	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	併合解析報告書（28週間投与）	日本たばこ産業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-2	併合解析報告書（52週間投与）	日本たばこ産業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	JTE-052軟膏第III相臨床試験 －アトピー性皮膚炎患者を対象としたJTE-052軟膏の52週間長期投与時の安全性及び有効性の検討－（28週間投与時の成績）QBA4-2	日本たばこ産業株式会社	■■■■年■■月■■日 ～■■■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ 他46施設 (国内)	国内	社内資料	評価
5.3.5.4-2	小児アトピー性皮膚炎患者を対象としたJTE-052軟膏の第II相臨床試験 QBB2-1	日本たばこ産業株式会社	■■■■年■■月■■日 ～■■■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他20施設 (国内)	国内	社内資料	参考
5.3.5.4-3	A Phase 2a, Proof of Concept Trial, testing twice daily applications of LEO 124249 ointment 30 mg/g in the treatment of chronic hand eczema: LP0133-1180	LEO Pharma A/S	2016年■■月■■日 ～2016年■■月■■日	Department of Dermatology, Allergology and Venereology, Allergy- Centre-Charité, Charité – University Medicine Berlin 他12施設 (ドイツ)	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-4	A phase 2a, proof of concept trial testing twice daily application of LEO 124249 ointment 30 mg/g in the treatment of mild to moderate inverse psoriasis: LP0133-1182	LEO Pharma A/S	2016年■■月■■日 ～2016年■■月■■日	University Medical Center Münster 他 10施設 (ドイツ)	海外	社内資料	参考

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5.4-5	Efficacy of twice daily applications of LEO 124249 ointment 30 mg/g for 12 weeks to subjects with alopecia areata: EXP-1222	LEO Pharma A/S	2016年 月 日 ～2016年 月 日	The Mount Sinai Hospital 他1施設 (米国)	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-6	Efficacy of twice daily application of LEO 124249 ointment 30 mg/g for 12 weeks on eyebrow alopecia areata: EXP-1377	LEO Pharma A/S	2017年 月 日 ～2018年 月 日	Gentofte Hospital 他1施設 (デンマーク)	海外	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6	該当資料なし						
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 症例一覧表							
5.3.7.1-1	症例一覧表	日本たばこ産業株式会社	—	—	—	社内資料	評価
5.3.7.2 副作用一覧表							
5.3.7.2-1	副作用一覧表	日本たばこ産業株式会社	—	—	—	社内資料	評価
5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表							
5.3.7.3-1	重篤な有害事象一覧表	日本たばこ産業株式会社	—	—	—	社内資料	評価
5.3.7.4 臨床検査値異常変動一覧表							
5.3.7.4-1	臨床検査値異常値一覧表	日本たばこ産業株式会社	—	—	—	社内資料	評価

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4 参考文献				
5.4-1	Jak3, severe combined immunodeficiency, and a new class of immunosuppressive drugs	Pesu M, et al.	Immunol Rev. 2005 Feb; 203:127-42	参考
5.4-2	Atopic dermatitis	Bieber T	N Engl J Med. 2008 Apr; 358(14):1483-94	参考
5.4-3	New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity	Kabashima K	J Dermatol Sci. 2013 Apr; 70(1):3-11	参考
5.4-4	New insights into atopic dermatitis	Leung DY, et al.	J Clin Invest. 2004 Mar; 113(5):651-7	参考
5.4-5	The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis	Bao L, et al.	JAKSTAT. 2013 Jul 1; 2(3):e24137	参考
5.4-6	Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease	Zhang Y, et al.	Immunol Res. 2012 Jun; 52(3):211-23	参考
5.4-7	Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases	Kubo A, et al.	J Clin Invest. 2012 Feb 1; 122(2):440-7	参考
5.4-8	Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases	Irvine AD, et al.	N Engl J Med. 2011 Oct 6; 365(14):1315-27	参考
5.4-9	Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression	Howell MD, et al.	J Allergy Clin Immunol. 2007 Jul; 120(1):150-5	参考
5.4-10	Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis	Neis MM, et al.	J Allergy Clin Immunol. 2006 Oct; 118(4):930-7	参考

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-11	IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation	Sonkoly E, et al.	J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb; 117(2):411-7	参考
5.4-12	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2016年版	加藤則人ほか	日本皮膚科学会雑誌. 2016; 126(2):121-55	参考
5.4-13	Quality of life assessments in dermatology	Finlay AY	Semin Cutan Med Surg. 1998 Dec; 17(4):291-6	参考
5.4-14	Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis	Yaghmaie P, et al.	J Allergy Clin Immunol. 2013 Feb; 131(2):428-33	参考
5.4-15	Management of itch in atopic dermatitis	Hong J, et al.	Semin Cutan Med Surg. 2011 Jun; 30(2):71-86	参考
5.4-16	アトピー性皮膚炎と皮膚感覚受容器	加茂敦子ほか	顕微鏡. 2011; 46(4):233-7	参考
5.4-17	新規ダニ誘発性掻痒自然発症モデルマウスの病態解析	首藤剛	生化学. 2012; 84(5):352-55	参考
5.4-18	アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏0.1%及び0.03%の使用ガイダンス	FK506軟膏研究会	臨床皮膚科. 2003; 57(13):1217-34	参考
5.4-19	プロトピック軟膏0.1% 添付文書	マルホ株式会社	第18版	参考
5.4-20	デュピクセント皮下注300 mg シリンジ 添付文書	サノフィ株式会社	第1版	参考
5.4-21	平成26年 患者調査（傷病分類編）	厚生労働省	平成26年(2014) 患者調査の概況 [Internet]. 厚生労働省. 2014 Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubu/index.html	参考

デルゴシチニブ
1.12 添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-22	The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis	Hanifin JM, et al.	EASI Evaluator Group. Exp Dermatol. 2001 Feb; 10(1):11-8	参考
5.4-23	Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis	Simpson EL, et al.	N Engl J Med. 2016 Dec 15; 375(24):2335-48	参考
5.4-24	The Japanese version of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases	Higaki Y, et al.	J Dermatol. 2002 Nov; 29(11):693-8	参考
5.4-25	ゼルヤンツ錠5 mg 添付文書	ファイザー株式会社	第6版	参考
5.4-26	Skindex-16 日本語版	檜垣祐子	メディカル・プロフェショナル・リレーションズ株式会社; Skindex-16 日本語版. 2002	参考
5.4-27	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2015	一般社団法人日本アレルギー学会	協和企画; 2015. 第2章アトピー性皮膚炎の疫学; p. 11-20	参考
5.4-28	アトピー性皮膚炎の病勢指標としての血清TARC/CCL17 値についての臨床的検討	玉置邦彦ほか	日本皮膚科学会雑誌. 2006; 116:27-39	参考
5.4-29	Phase 1 studies to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of JTE-052 (a novel janus kinase inhibitor) ointment in Japanese healthy volunteers and patients with atopic dermatitis	Nakagawa H, et al.	J Dermatol. 2018 Jun; 45(6):701-9	参考
5.4-30	Efficacy and safety of topical JTE-052, a janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study	Nakagawa H, et al.	Br J Dermatol. 2018 Feb; 178(2):424-32	参考
5.4-31	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018	加藤則人ほか	日本皮膚科学会雑誌. 2018; 128(12):2431-502	参考