

デルゴシチニブ

第2部 CTDの概要（サマリー）
2.5 臨床に関する概括評価

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧	4
2.5 臨床に関する概括評価	6
2.5.1 製品開発の根拠	6
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類	6
2.5.1.2 アトピー性皮膚炎の概要	6
2.5.1.3 臨床試験に関する科学的背景及び根拠	11
2.5.1.4 申請医薬品の開発の経緯	12
2.5.1.5 本剤の開発に対する医薬品医療機器総合機構からの助言	16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	17
2.5.3.1 アトピー性皮膚炎患者の薬物動態	17
2.5.3.2 健康成人とアトピー性皮膚炎患者の比較	18
2.5.3.3 経口投与時と皮膚塗布時の比較	18
2.5.3.4 内因性要因	19
2.5.3.5 外因性要因	19
2.5.3.6 薬物相互作用	19
2.5.3.7 皮膚安全性	20
2.5.4 有効性の概括評価	20
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略	20
2.5.4.2 対象となる患者集団	21
2.5.4.3 有効性の解析結果	22
2.5.4.4 推奨する用法及び用量	30
2.5.4.5 効果の持続，耐薬性	31
2.5.5 安全性の概括評価	31
2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験	31
2.5.5.2 対象となる患者集団	31
2.5.5.3 解析対象集団の曝露状況及び人口統計学的特性	32
2.5.5.4 有害事象	32
2.5.5.5 臨床検査値	35
2.5.5.6 バイタルサイン，心電図	35
2.5.5.7 皮膚安全性	35
2.5.5.8 部分集団解析	36
2.5.5.9 薬物相互作用	36
2.5.5.10 小児に対する使用	36
2.5.5.11 妊娠及び授乳時の使用	36
2.5.5.12 依存性，反跳現象，乱用及び過量投与	37

2.5.5.13 非臨床試験成績から得られた安全性情報に関する考察	37
2.5.5.14 海外臨床試験データ	37
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	37
2.5.6.1 治療の背景	37
2.5.6.2 ベネフィット	38
2.5.6.3 リスク	42
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価	45
2.5.6.5 補遺	46
2.5.7 参考文献	47

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to infinity, 投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the last quantifiable time point, 投与開始時から濃度が定量下限未満とならなかった最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval, 投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
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
BCRP	Breast cancer resistance protein, 乳癌耐性蛋白
BMI	Body mass index, 体格指数
BSA	Body surface area, 体表面積
C _{max}	Maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450, チトクローム P450
EASI	Eczema Area and Severity Index
EOT	End of treatment, 最終評価時
FAS	Full analysis set, 最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice, 医薬品の臨床試験の実施の基準
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor, 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
h	Human, ヒト
HBc 抗体	Hepatitis B core antibody, B 型肝炎コア抗体
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen, B 型肝炎表面抗原
HBs 抗体	Hepatitis B surface antibody, B 型肝炎表面抗体
HCV	Hepatitis C virus, C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus, ヒト免疫不全ウイルス
IC ₅₀	50% inhibitory concentration, 50%阻害濃度
IFN	Interferon, インターフェロン
IGA	Investigator's Global Assessment
IgE	Immunoglobulin E, 免疫グロブリン E
IL	Interleukin, インターロイキン
JAK	Janus kinase, ヤヌスキナーゼ
LEO 社	LEO Pharma A/S
LS means	Least squares means, 最小二乗平均値
MDR1	Multidrug resistance protein 1, 多剤耐性蛋白質 1
Mean	平均値
mEASI	modified Eczema Area and Severity Index, 頭頸部を除いた EASI
MMRM	Mixed effect models for repeated measures
mRNA	Messenger ribonucleic acid, 伝令リボ核酸
N	Number, 例数
NRS	Numeric Rating Scale
OAT1	Organic anion transporter 1, 有機アニオントランスポーター1
OAT3	Organic anion transporter 3, 有機アニオントランスポーター3
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1, 有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3, 有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3
OCT2	Organic cation transporter 2, 有機カチオントランスポーター2

略号及び用語	定義
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
PPS	Per protocol set, 治験実施計画書に適合した対象集団
PUVA	Psoralens plus UVA, ソラレン長波長紫外線
QOL	Quality of life, 生活の質
STAT	Signal transducer and activator of transcription, シグナル伝達性転写因子
tau	The dosing interval, 投与間隔
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin, 胸腺間質性リンパ球新生因子
Tyk2	Tyrosine kinase 2, チロシンキナーゼ 2

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

デルゴシチニブ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。

JAK ファミリーは、JAK1, JAK2, JAK3 及び Tyk2 の 4 種類からなる非受容体型チロシンキナーゼであり、それらが種々のサイトカイン受容体直下に 5 種の組合せで会合している[1]。JAK ファミリーは、サイトカインが受容体へ結合後、細胞内で活性化され、その下流にある STAT のリン酸化を通じて各種細胞の増殖や活性化を促進する。したがって、JAK ファミリーは、種々の疾患に関与するサイトカインがその生理作用を発揮するのに必須の分子である。アトピー性皮膚炎の病態に関与する IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, IL-31, IFN- γ , TSLP 及び GM-CSF[2]は、いずれも JAK ファミリーの活性化を介してその生理作用を発揮する。

アトピー性皮膚炎の病態形成や進展の要因として近年、「免疫学的異常」、「皮膚バリア機能異常」及び「そう痒」が注目を集めている[3]。免疫学的異常には、Th1 及び Th2 細胞から産生される IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, IFN- γ , TSLP 及び GM-CSF 等のサイトカインの産生異常が[4, 5, 6]、皮膚バリア機能異常にはフィラグリン遺伝子欠損などが関与すると考えられている[7, 8]。また、IL-4 及び IL-13 等のサイトカインがフィラグリンの産生を低下させるとの報告もあり、免疫学的異常が皮膚バリア機能異常に影響を及ぼしている可能性も指摘されている[9]。アトピー性皮膚炎のそう痒には、IL-31 に加え、IL-4 及び IL-13 の関与が示唆されており[10, 11]、アトピー性皮膚炎の病態形成に各種サイトカインの産生異常が中心的役割を担っていると考えられている。したがって、これらサイトカインの生理作用を制御することは、アトピー性皮膚炎において極めて重要な治療戦略であると考えられる。

デルゴシチニブは新規 JAK 阻害薬であり、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。

2.5.1.2 アトピー性皮膚炎の概要

2.5.1.2.1 アトピー性皮膚炎の定義と病態

日本皮膚科学会の定義[12, 26]によると、アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つとされている。なお、ここで述べられているアトピー素因とは、(1) 家族歴・既往歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちいずれか、あるいは複数の疾患）、又は (2) IgE 抗体を産生しやすい素因と定義されている。アトピー性皮膚炎は、表皮、なかでも角層の異常に起因する皮膚

の乾燥とバリア機能異常という皮膚の生理学的異常を伴い、多彩な非特異的刺激反応及び特異的アレルギー反応が関与して生じる、慢性に経過する炎症とそう痒をその病態とする湿疹・皮膚炎群の一疾患であり、増悪・寛解を繰り返す。アトピー性皮膚炎では、皮膚の外観が大きく損なわれること、そう痒による睡眠障害、抑うつ傾向や不安症などの精神不安を引き起こすことで、QOLの著しい低下を伴い社会活動が制限される場合もある[13, 14]。また、アトピー性皮膚炎に認められるそう痒は強い掻破行動を惹起し、掻破により皮膚の損傷や炎症を誘発することでさらなる掻破行動を引き起こす悪循環（itch-scratch cycle）に陥ることが知られている[15, 16, 17]。

アトピー性皮膚炎の病態形成や進展の要因として近年、「免疫学的異常」、「皮膚バリア機能異常」及び「そう痒」が注目を集めている[3]。免疫学的異常には、Th1 及び Th2 細胞から産生される IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, IFN- γ , TSLP 及び GM-CSF 等のサイトカインの産生異常が[4, 5, 6], 皮膚バリア機能異常にはフィラグリン遺伝子欠損などが関与すると考えられている[7, 8]。また、IL-4 及び IL-13 等のサイトカインがフィラグリンの産生を低下させるとの報告もあり、免疫学的異常が皮膚バリア機能異常に影響を及ぼしている可能性も指摘されている[9]。アトピー性皮膚炎のそう痒には、IL-31 に加え、IL-4 及び IL-13 の関与が示唆されており[10, 11], アトピー性皮膚炎の病態形成に各種サイトカインの産生異常が中心的役割を担っていると考えられている。

2.5.1.2.2 アトピー性皮膚炎の診断基準

アトピー性皮膚炎の診断基準は、日本皮膚科学会により策定された「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」[12, 26]に記されており（表 1）, 「掻痒」、「特徴的皮疹と分布」、「慢性・反復性経過」の3つを満たすものを、症状の軽重を問わず、アトピー性皮膚炎と診断する。

また、世界的には 1980 年に作成された Hanifin & Rajka の診断基準が頻用されている（表 2）。4 つの基本項目（「掻痒」、「典型的な皮疹の形態と分布」、「慢性あるいは慢性再発性皮膚炎」、「アトピー（喘息、アレルギー性鼻炎、あるいはアトピー性皮膚炎）の既往又は家族歴」）と 23 の症状からなる小項目があり、基本項目 3 項目以上、小項目 3 項目以上を満たすことが必要である。

表 1 アトピー性皮膚炎の診断基準（日本皮膚科学会）

1. 痒痒
2. 特徴的皮疹と分布
①皮疹は湿疹病変
● 急性病変：紅斑，湿潤性紅斑，丘疹，漿液性丘疹，鱗屑，痂皮
● 慢性病変：浸潤性紅斑・苔癬化病変，痒疹，鱗屑，痂皮
②分布
● 左右対側性
好発部位：前額，眼囲，口囲・口唇，耳介周囲，頸部，四肢関節部，体幹
● 参考となる年齢による特徴
幼児期：頭，顔にはじまりしばしば体幹，四肢に下降
幼小児期：頸部，四肢関節部の病変
思春期・成人期：上半身（顔，頸，胸，背）に皮疹が強い傾向
3. 慢性・反復性経過（しばしば新旧の皮疹が混在する）
● 乳児では2ヵ月以上，その他では6ヵ月以上を慢性とする
上記1，2および3の項目を満たすものを，症状の軽重を問わずアトピー性皮膚炎と診断する。そのほかは急性あるいは慢性的の湿疹とし，年齢や経過を参考にして診断する。

表 2 アトピー性皮膚炎の診断基準（Hanifin & Rajka）

A：以下の基本項目を3つ以上有すること	
1. 痒痒	
2. 典型的な皮疹の形態と分布	
成人では屈側部の苔癬化	
幼小児では顔面および伸側の皮疹	
3. 慢性あるいは慢性再発性皮膚炎	
4. アトピー（喘息，アレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎）の既往または家族歴	
B：さらに以下の小項目を3つ以上有すること	
1. 乾皮症	12. 円錐角膜
2. 魚鱗癬，手掌の多紋理，毛孔性角化	13. 前囊下白内障
3. 即時型皮膚試験反応陽性	14. 眼瞼色素沈着
4. 高IgE血症	15. 顔面蒼白，顔面紅斑
5. 年少時発症	16. 白色秕糠疹
6. 皮膚感染症を発症する傾向（黄色ブドウ球菌や単純性疱疹）／細胞性免疫低下	17. 前頸部皺襞
7. 非特異的手または足の皮膚炎を発症する傾向	18. 発汗時痒疹
8. 乳頭湿疹	19. 羊毛および油脂溶媒に対する不耐性
9. 口唇炎	20. 毛嚢周囲顕著化
10. 再発性結膜炎	21. 食物不耐性
11. Dennie-Morgan 下眼瞼皺襞	22. 環境，感情因子により影響されやすい経過
	23. 白色皮膚描記症，遅発蒼白反応

2.5.1.2.3 アトピー性皮膚炎に対する主な治療

2.5.1.2.3.1 アトピー性皮膚炎の治療目標

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く，薬物療法もあまり必要としない状態に到達し，その状態を維持することとされている。また，このレベルに到達しない場合でも，症状が軽微又は軽度で，日常生活に支障をきたすような急な悪化がおこらない状態を維持することが目標とされている[12, 26]。

2.5.1.2.3.2 アトピー性皮膚炎の治療の現状

アトピー性皮膚炎の治療手順を図 1 に示す。アトピー性皮膚炎の治療方法は、その病態に基づいて、薬物療法、保湿外用剤などによるスキンケア及び悪化因子の検索と対策の 3 点が基本であり、確実な診断と重症度の評価の後、患者の皮疹の状態や背景に応じて適切な治療をうまく組み合わせることが重要である。アトピー性皮膚炎は遺伝的素因も含んだ多病因性の疾患であり、現在、疾患そのものを完治させる治療法はないため、対症療法として薬物療法を行うことが原則となる。以下に薬物療法について詳細を示す。

1) 薬物療法（外用療法）

アトピー性皮膚炎の薬物療法としては、初めに外用療法が行われる。増悪期にはアトピー性皮膚炎の炎症を速やかに確実に軽減・鎮静化させるため、抗炎症外用剤であるステロイド外用剤やタクロリムス軟膏を用いて寛解を導入する（寛解導入療法）。その後は鎮静化された炎症状態の拡大・増悪を防止する（寛解維持療法）。寛解維持療法としては、保湿外用剤のみを使用して、炎症の再燃時に再び抗炎症外用剤を塗布し、寛解状態を維持する治療法（リアクティブ療法）が一般的であるが、寛解導入後にしばしば炎症が再燃し、保湿外用剤だけでは寛解を維持できないことが多い。そのため、再び抗炎症外用剤などを使わざるを得なくなり、場合によっては患者の不満や治療意欲の低下へとつながる。そこで、再燃及び増悪を未然に防ぐ観点から、寛解導入を図った後は保湿外用剤によるスキンケアに加え、皮疹があった部位にステロイド外用剤やタクロリムス軟膏を定期的に塗布し、寛解状態を維持する治療法（プロアクティブ療法）が有用であるとされている。

ステロイド外用剤

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る。ステロイド外用剤はウィークからストロングストまで作用強度に応じて 5 段階に分類されており、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。ステロイド外用剤の選択は「個々の皮疹の重症度」により決定され、範囲は狭くとも高度な皮疹には十分に強力な外用療法が選択されるが、範囲は広くとも軽度の皮疹には強力な外用療法は必要としないとアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでは記載されている[12, 26]。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。顔面や頸部などへの使用については、他の部位と比べて薬剤吸収率が高く、特に投与局所における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[12, 26]。

タクロリムス軟膏

タクロリムス軟膏はカルシニューリン阻害による T 細胞の活性化制御を主作用とする外用剤であり、ステロイド外用剤とは異なった作用機序で炎症を抑制する。ステロイド外用剤の副作用の懸念などから、ステロイド外用剤では治療が困難であったアトピー性皮膚炎の皮疹に対しても高い有効性を期待でき、薬剤の吸収性の観点から、特に顔面及び頸部の皮疹に対して高い適応のあ

る薬剤として位置づけられている。一方、タクロリムス軟膏は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[18]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、タクロリムス軟膏で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[19]、ステロイド外用剤にはない使用上の制約がある。

なお、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。その他の外用剤に、非ステロイド系消炎外用剤があるが、アトピー性皮膚炎での抗炎症作用は極めて弱いため、その適応範囲は狭いとされている[12, 26]。

2) 薬物療法（外用療法以外）

外用療法にて症状を制御できない重症、最重症及び難治性状態にある患者に対しては、ステロイド経口薬あるいは免疫抑制薬であるシクロスポリン経口薬が使用される[12, 26]。ステロイド経口薬には全身性の副作用があることから、長期投与は避けて可能な限り数日以内に投与を中止すべきとされる。また、シクロスポリン経口薬についても、腎毒性、振戦及び高血圧等の副作用が認められることから、投与期間及び対象患者は限定して使用されている。

本邦では2018年1月に、アトピー性皮膚炎に対する新たな治療選択肢として、注射剤のデュピルマブ（抗ヒトIL-4/13受容体抗体）の製造販売が承認された。効能効果は既存治療で効果が不十分なアトピー性皮膚炎であり、抗炎症外用剤を併用することが原則とされている。主な副作用として注射部位反応（7.2%）、頭痛（3.0%）及びアレルギー性結膜炎（1.7%）などがあり、重大な副作用として重篤な過敏症が報告されている[20]。また、主に経口抗ヒスタミン薬あるいは抗アレルギー薬がそう痒の治療として補助的に使用されているが、すべてのアトピー性皮膚炎患者のそう痒に効果があるわけではなく、どのような患者どのような皮疹に対して効果があるかは不明である。

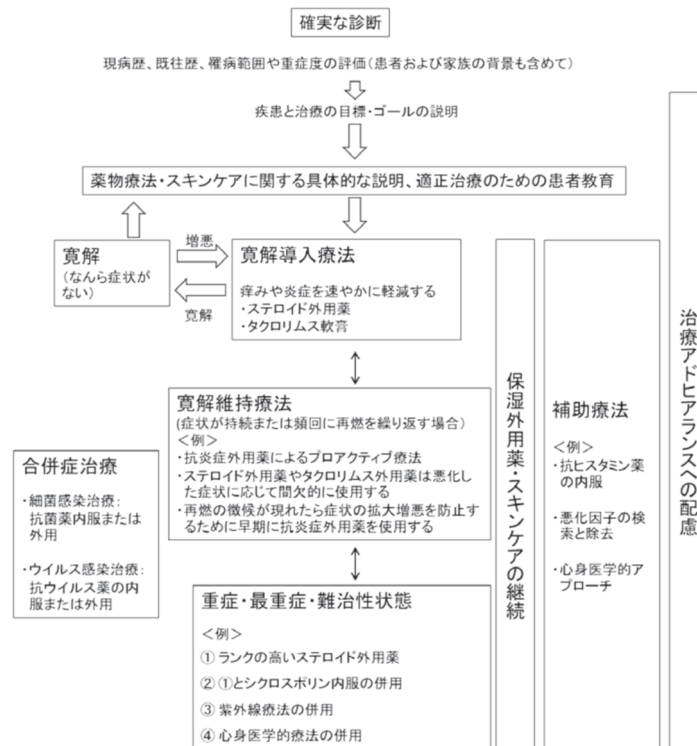


図 1 アトピー性皮膚炎の診断治療アルゴリズム [12, 26]

2.5.1.2.4 アトピー性皮膚炎に関する疫学的情報

アトピー性皮膚炎は若年層に多く分布する疾患であり、年齢階層別のアトピー性皮膚炎患者では 20 代までの患者数が過半数を占め、小児の発症率は 20 代以降と比較して高いことが明らかとなっている[21]。小児患者の約 7 割が成人までに自然寛解する一方で、治癒せず重症化する例や成人において初めて発症する例が増加している[2]。国内患者数は約 46 万人で[21]、先進国の患者数はここ 30 年で約 3 倍に増加しており、全世界における罹患率は小児の 15%～30%、成人の 2%～10%と推定されている[2]。

2.5.1.3 臨床試験に関する科学的背景及び根拠

デルゴシチニブはヒト 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。非臨床試験の結果、デルゴシチニブには種々のサイトカインによって活性化された 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に対する抑制作用、及びラット皮膚炎モデルにおける皮膚炎抑制作用が確認されている。加えて、サイトカインによって誘発される角化細胞での皮膚バリア機能関連分子の発現低下に対する抑制作用、及び IL-31 誘発のマウス搔破行動に対する抑制作用が確認されている。これらの知見から、デルゴシチニブは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、低下した皮膚バリア機能を改善し、そう痒を抑制する可能性を有することが期待されたため、アトピー性皮膚炎に適応可能な新規外用剤としての開発を進め、臨床試験を実施した。

2.5.1.4 申請医薬品の開発の経緯

国内で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。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健康成人男性を対象にした第 I 相臨床試験の単回及び反復経口投与試験 [NBX1-1]（以下、NBX1-1 試験）を実施した。デルゴシチニブ軟膏（以下、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 Pharma A/S（以下、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、海外での慢性手湿疹患者を対象とした後期第 II 相臨床試験、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 相臨床試験は実施中である。海外で実施中の臨床試験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。

国内臨床試験一覧及び海外臨床試験一覧を表 3 及び表 4 に、それぞれ示した。すべての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）を遵守して実施した。

表 3 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]

2.5 臨床に関する概括評価

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 継続長期 投与試験】 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

表 4 海外臨床試験一覧

試験区分 (資料区分)	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	■ 名		
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

医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）との治験相談における対面助言記録を「CTD1.13.2 治験相談記録（写）」に添付した。各相談でのPMDAからの主な助言と対応を以下に示す。

デルゴシチニブの

を実施するにあたり、相談を実施した。

- ・ [redacted]の影響の評価については、[redacted]
[redacted]で評価する必要があるとの助言を受け、合意した。
- ・ [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]であることを合意した。
- ・ [redacted]
[redacted]として設定することが望ましいとの助言を受けた。
- ・ [redacted]
[redacted]
[redacted]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、[redacted]
[redacted]
[redacted]を検討する必要があるとの助言を受け、合意した。

について確認し、以下の点について PMDA と合意した。

- ・ [REDACTED] を適切に記録すること。
- ・ [REDACTED] 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、 [REDACTED] 検討すること。
- ・ [REDACTED] で実施すること。

平成 年 月 日の

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。

- ・ [redacted] [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted]であること。
- ・ [redacted] [redacted] [redacted]

(4) 相談（オーファン以外）（P. , 平成 年 月 日）

- [redacted] の適切性について合意した。
- [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] の適切性について確認した。相談の結果、[redacted] [redacted] について合意した。また、[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] における有効性及び安全性の評価を行うことを合意した。

(5) 相談 (P, 平成 年 月 日)

承認申請に

の適切性を確認した。相談の結果、の適切性は、の承認申請に必要な情報を収集したうえで、との助言を受けた。

国内で実施した臨床試験用製剤と市販予定製剤の品質は、原薬の品質が製造方法に依らず同等であることに加え、製剤の処方及び製造工程が一貫していることから、同等と考えられる。

2.5.3.1 アトピー性皮膚炎患者の薬物動態

2.5.3.1.1 单回涂布

QBX1-2 試験でアトピー性皮膚炎患者を対象に本剤 1%又は 3%を 5 g (デルゴシチニブとして 50 mg 又は 150 mg) で 24 時間単回塗布した場合、本剤 1%群 (6 名) でのデルゴシチニブの血漿中濃度はいずれの被験者でも定量下限未満 (<1.00 ng/mL) であったが、本剤 3%群 (5 名) では 1 名の被験者でデルゴシチニブの血漿中濃度が検出された (最高血漿中濃度, C_{max} : 7.42 ng/mL)。本剤 1%群及び 3%群の累積尿中排泄率はそれぞれ 0.3823%及び 0.4058%であり、全身循環血中へ移行する割合は非常に低かった。また、累積尿中排泄率が両群でほぼ同程度であったことから、本剤の塗布濃度に応じた全身曝露の上昇が確認された。

なお、非臨床試験の結果（「CTD2.4.3.4 項」参照）から、デルゴシチニブは代謝を受け難く、また、経口投与臨床試験（NBX1-1 試験）の結果（「CTD2.7.2.2.7.1 項」参照）から、デルゴシチニブの全身循環血中からの排泄は主に尿を介して行われることが確認されている。

2.5.3.1.2 反復塗布

QBX1-2 試験でアトピー性皮膚炎患者を対象に本剤 1%又は 3%を 1 回 5 g（デルゴシチニブとして 50 mg 又は 150 mg）で 1 日 2 回 7 日間反復塗布した場合、本剤 1%群（8 名）では 2 名の被験者でデルゴシチニブの血漿中濃度が定量下限（1.00 ng/mL）付近で散発的に検出された。本剤 3%群（7 名）では全被験者でデルゴシチニブの血漿中濃度が検出され、投与 7 日目 1 回目塗布後のデルゴシチニブの血漿中濃度は投与 2.0 時間後に $C_{\max}$ （2.887 ng/mL）に到達した。塗布間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{τ} ）は 25.2 ng·hr/mL であった。投与 1 日目初回塗布後の $C_{\max}$ （3.745 ng/mL）及び AUC_{τ} （30.4 ng·hr/mL）と投与 7 日目 1 回目塗布後の $C_{\max}$ 及び AUC_{τ} を用いて算出した蓄積率はそれぞれ 0.797 及び 0.868 であったことから、反復塗布による蓄積はないことが確認された。

2.5.3.1.3 長期塗布

臨床推奨用量である本剤 0.5%を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回反復塗布した場合のアトピー性皮膚炎患者でのデルゴシチニブの薬物動態を検討するため、QBA2-1 試験（4 週間）、QBA4-1 試験（最長 28 週間）及び QBA4-2 試験（52 週間）での本剤 0.5%群を用いて併合解析を実施した。本剤 0.5%塗布時、各評価時期でのデルゴシチニブの血漿中濃度が検出された被験者の割合は 11.5%～15.9%であった。また、各評価時期でのデルゴシチニブの血漿中濃度の平均値は 0.256～0.444 ng/mL、最大値は 3.49～13.30 ng/mL であり、塗布期間を通してデルゴシチニブの全身曝露は低かった。

なお、QBA2-1 試験でアトピー性皮膚炎患者を対象に本剤（0.25%、0.5%、1%、3%）を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回反復塗布した場合、各評価時期でのデルゴシチニブの血漿中濃度の平均値は、本剤 0.25%群で 0.175～0.214 ng/mL、本剤 0.5%群で 0.176～0.206 ng/mL、本剤 1%群で 0.459～0.665 ng/mL、本剤 3%群で 1.292～1.317 ng/mL であり、いずれの用量でもデルゴシチニブの全身曝露は低かった。各評価時期でのデルゴシチニブの血漿中濃度が検出された被験者の割合は、本剤 0.25%群で 10.4%～12.1%、本剤 0.5%群で 6.3%～7.9%、本剤 1%群で 23.4%～25.4%、本剤 3%群で 41.3%～51.6%であり、本剤の 1%以上の投与群で増加した。

2.5.3.2 健康成人とアトピー性皮膚炎患者の比較

QBX1-2 試験で健康成人男性（6 名）に本剤 3%を 5 g（デルゴシチニブとして 150 mg）、24 時間単回塗布した場合、デルゴシチニブの血漿中濃度は全被験者で定量下限未満（<1.00 ng/mL）であった。その際の平均累積尿中排泄率は 0.01558%であった。アトピー性皮膚炎患者（5 名）に本剤 3%を 5 g、24 時間単回塗布した場合、デルゴシチニブの $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ は得られなかった（本剤 3%群の 1 名でのみデルゴシチニブの血漿中濃度が検出された（ $C_{\max}$ ：7.42 ng/mL））。その際の平均累積尿中排泄率は 0.4058%であり、アトピー性皮膚炎患者でのデルゴシチニブの累積尿中排泄率は健康成人に比べて高かった。以上のことから、アトピー性皮膚炎患者でのデルゴシチニブの全身曝露は健康成人と比べて高くなることが示唆された。

2.5.3.3 経口投与時と皮膚塗布時の比較

NBX1-1 試験で健康成人男性にデルゴシチニブ（経口剤）を 1～100 mg の用量で単回経口投与

した際、デルゴシチニブ 1 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 11.0 ng/mL 及び 29 ng·hr/mL であった。一方、QBX1-2 試験でアトピー性皮膚炎患者に本剤 1%及び 3%を 5 g, 24 時間単回塗布した際、デルゴシチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} は得られなかった。アトピー性皮膚炎患者に本剤 3%を 5 g, 1 日 2 回 7 日間反復塗布した際、Day 1 の初回塗布後 (0~12 時間) の C_{max} 及び AUC_{tau} はそれぞれ 3.745 ng/mL 及び 30.4 ng·hr/mL であり、本剤 3%塗布時の全身曝露はデルゴシチニブ (経口剤) の 1 mg 経口投与時の全身曝露と同程度であった。

NBX1-1 試験で健康成人男性にデルゴシチニブ (経口剤) を単回経口投与した際のデルゴシチニブの累積尿中排泄率は 70.8%~80.9%と高く、投与量にかかわらずほぼ一定であった。そのことから、全身循環血中に移行したデルゴシチニブは、そのほとんどが未変化体のまま尿中へ排泄されることが示唆されている。また、デルゴシチニブ (経口剤) を 1 mg 単回経口投与した際のデルゴシチニブの累積尿中排泄量は 0.7743 mg であった。一方、QBX1-2 試験でアトピー性皮膚炎患者に本剤 1%及び 3%を単回塗布した際、デルゴシチニブの累積尿中排泄量はそれぞれ 0.1911 及び 0.6087 mg であった。本剤塗布時の累積尿中排泄量は用量比に応じた結果を示したことから、臨床推奨用量である本剤 0.5%塗布時のデルゴシチニブの累積尿中排泄量は、本剤 1%及び 3%塗布時よりも少ないことが想定され、デルゴシチニブ (経口剤) の 1 mg 経口投与時よりも少ないと考えられた。

以上のことから、本剤 0.5%塗布時のデルゴシチニブの全身曝露はデルゴシチニブ (経口剤) 1 mg 経口投与時よりも低いと考えられた。

2.5.3.4 内因性要因

年齢、性別、身長、体重、BMI、アトピー性皮膚炎の罹病期間について、デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況に対する影響は認められなかった。65 歳以上の高齢者は 3 名 (QBA4-1 試験で 1 名, QBA4-2 試験で 2 名) であり、いずれの被験者でもデルゴシチニブの血漿中濃度は認められなかった。

2.5.3.5 外因性要因

薬物動態に影響を及ぼす外因性要因を検討する臨床試験は実施しなかった。

2.5.3.6 薬物相互作用

ヒト由来肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により、デルゴシチニブの CYP 分子種に対する阻害作用を検討した。その結果、デルゴシチニブは評価したすべての分子種 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4/5) の酵素活性を阻害せず、 IC_{50} 値はいずれも $>30 \mu\text{mol/L}$ であり、時間依存的阻害作用も示さなかった。また、ヒト由来非凍結肝細胞を用いて、デルゴシチニブの CYP 誘導能を評価した。その結果、デルゴシチニブは評価した CYP1A2, 2B6 及び 3A4 の mRNA 量にほとんど影響を及ぼさず、CYP1A2, 2B6 及び 3A4 を誘導しなかった。

In vitro トランスポーター試験において、デルゴシチニブは MDR1 の基質並びに hOAT3 及び hOCT2 の弱い基質であるが、BCRP 及び hOAT1 の基質ではないと考えられた。また、デルゴシチニブは MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 及び hOCT2 に対して阻害作用を示さず、 IC_{50} 値は

いずれも $>30\ \mu\text{mol/L}$ であった。一方で、hOAT1 及び hOAT3 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 1.59 及び $6.38\ \mu\text{mol/L}$ であった。

本剤は有効成分が全身循環血流へ到達して治療効果を発揮することが期待される薬剤ではなく、上記の各種 *in vitro* 薬物相互作用試験結果と臨床試験で確認された本剤塗布後の血漿中濃度（全身曝露）から考えても、臨床上重大な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考え、薬物相互作用を検討する臨床薬理試験は実施しなかった。

2.5.3.7 皮膚安全性

健康成人男性（22 名）を対象として、本剤（0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%）の皮膚に対する安全性を、パッチテスト及び光パッチテストにより検討した。プラセボ、白色ワセリン及び無塗布部位を対照とした無作為化二重盲検法による個体内比較試験（QBX1-1 試験）にて実施した。

本剤（0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%）、プラセボ、白色ワセリン及び陰性対照（無塗布）の皮膚刺激指数は、いずれも 0.0 であった。本剤（0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%）の皮膚刺激性は認められなかった。

本剤（0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%）、プラセボ、白色ワセリン及び陰性対照（無塗布）の光蕁麻疹指数は、いずれも 0.0 であった。本剤（0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%）に光蕁麻疹性は認められなかった。

光毒指数は、本剤 0.03%で 4.5、本剤 0.1%で 4.5、本剤 0.3%で 4.5、本剤 1%で 9.1、本剤 3%で 6.8、プラセボで 4.5、白色ワセリンで 4.5、陰性対照（無塗布）で 4.5 であった。本剤（0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%）の光毒性は低いことが確認された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

有効性評価の対象とした臨床試験の計画概要を表 5 に示した。

本剤の有効性の評価は、国内で実施した第 II 相臨床試験の用量設定試験 [QBA2-1]（以下、QBA2-1 試験）、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 3 試験を用いた。

QBA2-1 試験では本剤 0.25%、0.5%、1%、3%を用いて、プラセボを対照薬としたランダム割付評価者盲検法で実施した。また、タクロリムス軟膏 0.1%を参照薬として設定し、ランダム割付後に非盲検下にて投与した。QBA4-1 試験の比較試験 [以下、QBA4-1 試験（比較）] では本剤 0.5%を用いて、プラセボを対照薬としたランダム割付二重盲検法で実施し、その後の継続長期投与試験 [以下、QBA4-1 試験（長期）] では本剤 0.5%を非盲検下にて投与した。QBA4-2 試験では本剤 0.5%を非盲検下にて投与した。

治験薬塗布期間は、QBA2-1 試験では 4 週間と設定した。QBA4-1 試験（比較）は 4 週間、その後の継続塗布期間を 24 週間と設定し、QBA4-1 試験（長期）での 0.5%開始群の総塗布期間は最長 28 週間とした。QBA4-2 試験は 52 週間と設定した。

治療方法は、いずれの試験でも「乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位に 1 回最大 5 g を 1 日 2

2.5 臨床に関する概括評価

回反復塗布する」こととした。なお、本剤は軟膏剤であることから、臨床試験での塗布方法として、被毛髪部位を多く含む頭皮への塗布を制限した。QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験では有効性を主要な評価とするため、有効性評価に適さない手掌及び足底への塗布を制限したが、QBA4-2 試験では安全性を主要な評価とするため、手掌及び足底への塗布は可能とした。

なお、QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験では、有効性を主要評価とするためステロイド外用剤を併用禁止と設定した。QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験も同様に、ステロイド外用剤を原則併用禁止としていたが、原疾患の増悪や有害事象の治療のため、使用せざるを得ない場合に限り、必要最小限の使用は可能とした。

表 5 有効性評価の対象とした臨床試験の計画概要

治験の相 試験名	試験デザイン	投与方法及び投与量	塗布期間
第 II 相 用量設定試験 [QBA2-1]	ランダム化 評価者盲検 プラセボ対照 多施設共同	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 を 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位 (頭皮, 手掌, 足底を除く) に 1 日 2 回反復塗布 (なお, タクロリムス群は非盲検下で塗布)	4 週間
第 III 相 比較試験 及び 継続長期 投与試験 [QBA4-1]	【比較試験】 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 多施設共同	本剤 0.5%又はプラセボ, 1 回最大 5 g を 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位 (頭皮, 手掌, 足底を除く) に 1 日 2 回反復塗布	4 週間
	【継続長期投与試験】 非盲検 多施設共同	本剤 0.5%, 1 回最大 5 g を 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位 (頭皮, 手掌, 足底を除く) に 1 日 2 回反復塗布	24 週間*
第 III 相 長期投与試験 [QBA4-2]	非盲検 多施設共同	本剤 0.5%, 1 回最大 5 g を 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位 (頭皮を除く) に 1 日 2 回反復塗布	52 週間

* : 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。

2.5.4.2 対象となる患者集団

QBA2-1 試験では 16 歳以上 65 歳未満のアトピー性皮膚炎と診断された日本人患者を対象とし、QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験では 16 歳以上のアトピー性皮膚炎と診断された日本人患者を対象とした。

治験担当医師が評価した各部位の皮膚症状（紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕，苔癬化）の程度と面積を用いて算出する EASI スコアは、アトピー性皮膚炎の重症度評価の指標として国内外で周知されている[22]。本剤は軟膏剤であることから、臨床試験での本剤の塗布方法として、被毛髪部位を多く含む頭皮への塗布を制限し、QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験（比較）では、EASI スコアから頭頸部スコアを除いた mEASI スコアを有効性の主要評価項目として設定した。さらに、観察開始日及び投与開始日でいずれも mEASI スコアが 10 以上の患者を対象とした。QBA4-2 試験では安全性を主要な評価とするため、軽症例からの組み入れを可能としたことから、組み入れ時に mEASI スコアの下限を設定しなかった。IGA スコアは皮疹の全般的な評価法であり、QBA2-1 試験では IGA スコアが 3（中等症）以上の患者を、QBA4-1 試験（比較）では IGA スコアが 3（中等症）又は 4（重症）の患者を、それぞれ対象とした。QBA4-2 試験では寛解導入以降の寛解維持期で想定

される軽症例を含めた幅広い重症度の患者で評価を実施することとし、IGA スコアが 2（軽症）以上 4（重症）以下の患者を対象とした。なお、QBA4-1 試験（長期）に移行する際は IGA スコアが 4（重症）以下の患者を対象とした。炎症を伴う皮疹の%BSA（全身の総面積に対する炎症を伴う皮疹面積の割合）は、QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験（比較）では 10%以上 30%未満の患者を、QBA4-2 試験では 5%以上 30%未満の患者を、それぞれ対象とした。

QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験では、有効性を主要評価とするため、ストロングスト又はベリーストロングのステロイド外用剤を治験薬投与開始日の前 28 日以内に使用した患者、タクロリムス軟膏及びストロング、ミディアム又はウィークのステロイド外用剤を治験薬投与開始日の前 7 日以内に使用した患者をいずれも除外基準として設定した。一方、QBA4-2 試験では、治験薬投与開始日の前 14 日以内にストロングスト又はベリーストロングのステロイド外用剤を使用した患者を除外基準として設定したが、タクロリムス軟膏及びストロング、ミディアム又はウィークのステロイド外用剤は治験薬投与開始前まで使用可能とした。

2.5.4.3 有効性の解析結果

2.5.4.3.1 解析対象集団

QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験（比較）は、「治験薬が投与された後、有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者」を有効性評価が可能な最大の解析対象集団 (FAS: Full analysis set) として定義し、主たる解析対象集団として設定した。また、QBA4-1 試験（長期）では「治験薬が継続投与された後、有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者」を、QBA4-2 試験では「治験薬が投与された後、有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者」を、有効性解析対象集団として定義した。なお、これらの有効性解析対象集団は FAS として表記した。

FAS の主な人口統計学的特性及び基準値特性を以下にまとめた。

被験者背景及び有効性評価の Baseline 値の各項目に、いずれの試験でも投与群間で有効性評価を行う上で問題となる偏りは認められなかった。なお、QBA4-1 試験（比較）では投与開始日の IGA スコアを因子として動的割付を実施した。

いずれの試験でも性別は男性の方がやや多く、その割合は 6 割程度であった。平均年齢はいずれの試験でも 30 代前半であった。65 歳以上の高齢者は 3 名（QBA4-1 試験で 1 名、QBA4-2 試験で 2 名）であった。アトピー性皮膚炎の平均罹病期間は約 23～25 年であった。

mEASI スコアが 10 以上の患者を対象とした QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験（比較）では、Baseline の mEASI スコアの平均値はそれぞれ 15.358 及び 14.293 であり、mEASI スコアの下限を設定しなかった QBA4-2 試験では 8.785 であった。IGA スコアが 3（中等症）以上 4（重症）以下の患者を対象とした QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験（比較）では、Baseline の IGA スコアが 3（中等症）及び 4（重症）の被験者割合は QBA2-1 試験でそれぞれ 78.8%及び 21.2%、QBA4-1 試験（比較）でそれぞれ 69.0%及び 31.0%であった。IGA スコアが 2（軽症）以上 4（重症）以下の患者を対象とした QBA4-2 試験では、Baseline の IGA スコアが 2（軽症）、3（中等症）及び 4（重症）の被験者割合はそれぞれ 31.3%、61.1%及び 7.7%であった。炎症を伴う皮疹の%BSA が 10%以上 30%未満の患者を対象とした QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験（比較）では、Baseline の炎症を伴う皮疹の%BSA の平均値はそれぞれ 24.4%及び 23.3%であり、5%以上 30%未満の患者を対象とした

QBA4-2 試験では 19.6%であった。

QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験では、治験開始前（観察開始日前 28 日以内）にアトピー性皮膚炎に対する治療（前治療）を受けていた患者はいずれの試験でも 90%以上であり、前治療薬として数種類の薬剤を用いる傾向が認められた。前治療薬の内訳としてはステロイド外用剤が最も多く、いずれの試験でも 90%以上の被験者が使用しており、ベリーストロングのステロイド外用剤を半数以上の被験者が使用していた。なお、QBA4-2 試験では、強いランク（ストロングスト及びベリーストロング）のステロイド外用剤は治験薬投与開始日の 14 日前まで使用可能であり、その後はほとんどの被験者がタクロリムス軟膏若しくはストロング、ミディアム又はウィークのステロイド外用剤を治験薬投与開始前まで使用していた。

試験対象集団の人口統計学的特性及び基準値特性は市販後に使用が予想される患者集団（16 歳以上の軽症～重症のアトピー性皮膚炎患者）とおおむね一致していた。

2.5.4.3.2 mEASI スコア

治験担当医師が評価した炎症を伴う皮疹部位の皮膚症状（紅斑、浸潤／丘疹、掻破痕、苔癬化）の程度と面積を用いて算出する EASI スコアは、アトピー性皮膚炎の重症度評価の指標として国内外で周知されている[22]。本剤は軟膏剤であることから、臨床試験での本剤の塗布方法として、被毛髪部位を多く含む頭皮への使用を制限しており、適切に有効性を評価するため、EASI スコアから頭頸部スコアを除いた mEASI スコアを用いた。QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験では、有効性の主要評価項目として「投与開始日を基準とした最終評価時（EOT）の mEASI スコアの変化率」を設定した。

mEASI スコアを用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.3.2.1 項」に記載した。

QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験で治験薬を 4 週間塗布した際の、FAS での EOT の mEASI スコア変化率を表 6 に、QBA4-1 試験（比較）での mEASI スコア変化率の推移を図 2 に、それぞれ示した。QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験で、本剤 0.5%の長期塗布時の mEASI スコア変化率の推移を図 3 に示した。

QBA4-1 試験（比較）で治験薬を 4 週間塗布した際の主要評価項目である FAS での 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%群で有意に大きく（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。PPS 及び MMRM 法を用いた補足的解析でも、同様の結果であった。EOT の mEASI スコア改善率が 50%以上及び 75%以上の被験者の割合は、プラセボ群で 11.5%及び 5.8%、本剤 0.5%群で 51.9%及び 26.4%であり、プラセボ群と比べて本剤 0.5%群で高かった。

QBA2-1 試験で治験薬を 4 週間塗布した際の主要評価項目である FAS での EOT の mEASI スコア変化率は、プラセボ群で-12.73%、本剤 0.5%群で-57.53%（vs.プラセボ、Williams 検定結果、 $p < 0.0001$ ）であり、タクロリムス群（非盲検下）では-62.00%であった。本剤 0.5%が有する mEASI スコアの改善作用はタクロリムス軟膏 0.1%と同程度である可能性が示唆された。

QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験で本剤 0.5%群の mEASI スコアは塗布 1 週後から低下し、

プラセボ群と比べて低値を推移した。

QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験で本剤 0.5%を長期塗布した際の mEASI スコアは塗布 4 週後又は塗布 8 週後まで経時的に低下し、その後の長期塗布期間中は同程度の値で推移した。

以上の結果、mEASI スコアを用いた評価で、本剤 0.5%の 4 週間塗布によるプラセボ群に対する本剤 0.5%群の優越性が検証されたことから、本剤 0.5%はアトピー性皮膚炎の炎症を伴う皮疹に対する改善作用を有することが確認された。なお、本剤 0.5%の mEASI スコアの改善作用はタクロリムス軟膏 0.1%と同程度である可能性が示唆された。本剤 0.5%のアトピー性皮膚炎の改善効果は発現が早く、塗布 1 週後には認められることが明らかとなった。また、本剤 0.5%のアトピー性皮膚炎の改善効果は長期連用でも減弱することなく持続することが示された。

表 6 EOT の mEASI スコア変化率（FAS）

試験名	投与群	例数	mEASI スコア変化率 (%)		mEASI-50 例数 (%)	mEASI-75 例数 (%)
			LS Means [95%CI]	p 値 (両側)		
QBA4-1 比較	プラセボ	52	1.74 [-9.01, 12.48]	--	6 (11.5)	3 (5.8)
	本剤 0.5%	106	-44.29 [-51.81, -36.76]	<0.0001*	55 (51.9)	28 (26.4)
試験名	投与群	例数	mEASI スコア変化率 (%)		mEASI-50 例数 (%)	mEASI-75 例数 (%)
			Mean [95%CI]	p 値 (両側)		
QBA2-1	プラセボ	31	-12.73 [-30.25, 4.79]	--	7 (22.6)	3 (9.7)
	本剤 0.25%	69	-41.47 [-52.80, -30.14]	0.0004*	37 (53.6)	20 (29.0)
	本剤 0.5%	65	-57.53 [-66.12, -48.93]	<0.0001*	41 (63.1)	27 (41.5)
	本剤 1%	66	-54.06 [-64.31, -43.80]	<0.0001*	43 (65.2)	26 (39.4)
	本剤 3%	65	-73.33 [-79.61, -67.05]	<0.0001*	56 (86.2)	36 (55.4)
	タクロリムス	30	-62.00 [-76.11, -47.90]		22 (73.3)	15 (50.0)

* : p<0.025 vs.プラセボ群 (QBA4-1 試験 (比較) は共分散分析, QBA2-1 試験は Williams 検定, 片側有意水準)

mEASI-50 : mEASI スコア改善率 50%以上

mEASI-75 : mEASI スコア改善率 75%以上

Source : CTD2.7.3 表 18 及び表 20 抜粋

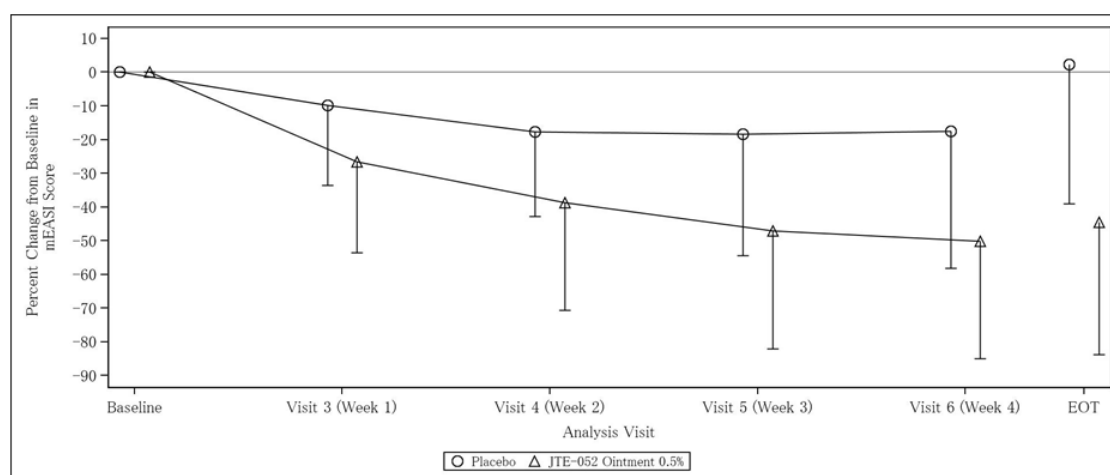


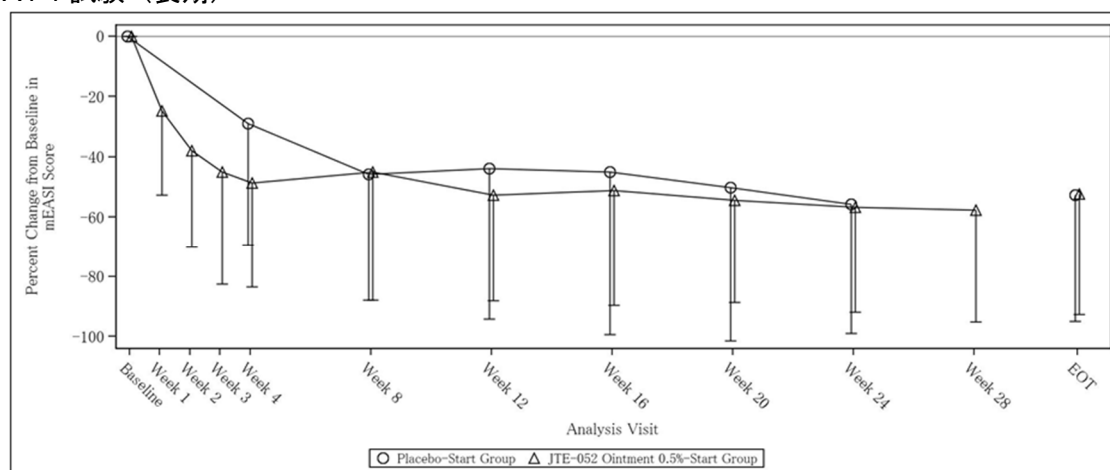
図 2 mEASI スコア変化率の推移 (QBA4-1 比較, FAS)

平均値－標準偏差

JTE-052 Ointment 0.5% : 本剤 0.5%

Source : CTD2.7.3 図 1

QBA4-1 試験（長期）



QBA4-2 試験

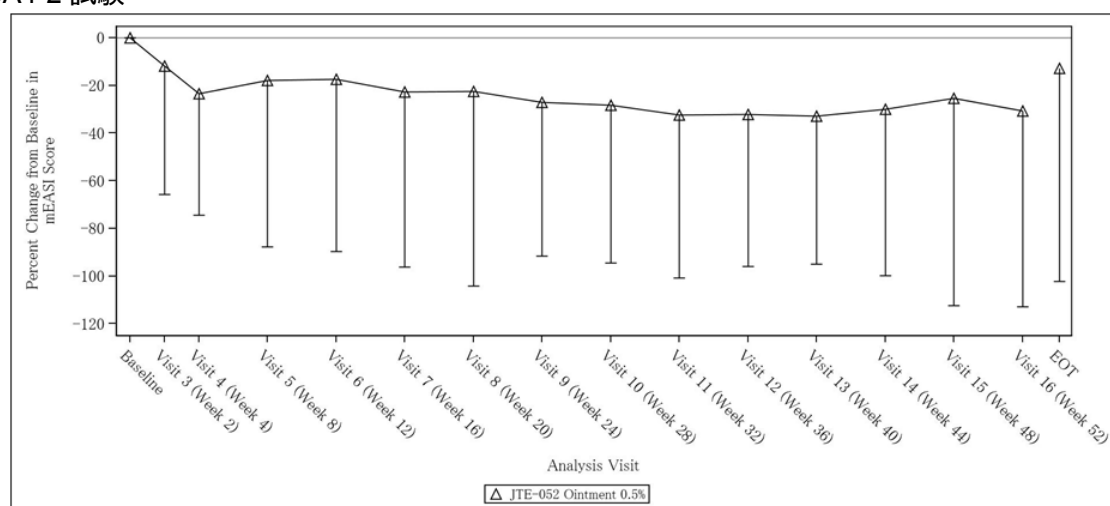


図 3 mEASI スコア変化率の推移（長期投与）

平均値－標準偏差

Placebo-Start Group：プラセボ開始群

JTE-052 Ointment 0.5% -Start Group：本剤 0.5%開始群

JTE-052 Ointment 0.5%：本剤 0.5%群

プラセボ開始群の Baseline：プラセボ塗布 4 週間又は継続長期投与試験（本剤 0.5%塗布）への切替え前観察日

本剤 0.5%開始群及び本剤 0.5%群の Baseline：本剤 0.5%の投与開始日

Source：CTD2.7.3 図 3

2.5.4.3.3 EASI スコア

EASI スコアを用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.3.2.2 項」に記載した。QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験で治験薬を 4 週間塗布した際の、FAS での EOT の EASI スコア変化率を表 7 に示した。

mEASI スコアと同様、EASI スコアでもプラセボ群と比べて本剤 0.5%群での改善が認められた。

いずれの試験でも、本剤 0.5%群の EASI スコアは塗布 1 週間後から低下し、プラセボ群と比べて

低値を推移した。QBA4-1 試験（比較）で治験薬を 4 週間塗布した際の EOT の EASI スコア変化率の最小二乗平均値は、プラセボ群で 1.45%，本剤 0.5%群で-44.95%であり，最小二乗平均値の群間の差は-46.40%であった。EOT の EASI スコア改善率はプラセボ群と比べて本剤 0.5%群で有意に大きかった（混合効果モデルを用いた共分散分析結果， $p < 0.0001$ ）。EOT の EASI スコア改善率が 50%以上及び 75%以上の被験者の割合は，プラセボ群で 11.5%及び 5.8%，本剤 0.5%群で 53.8%及び 26.4%であり，プラセボ群と比べて本剤 0.5%群で高かった。また，QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験で本剤 0.5%を長期塗布した際の EASI スコアは塗布 4 週間後又は塗布 8 週間まで経時的に低下し，その後の長期塗布期間中は同程度の値で推移した。

以上の結果から，本剤 0.5%はアトピー性皮膚炎の全身の皮疹に対する改善作用を有することが示された。

表 7 EOT の EASI スコア変化率（FAS）

試験名	投与群	例数	EASI スコア変化率（%）		EASI-50 例数（%）	EASI-75 例数（%）
			LS Means [95%CI]	p 値（両側）		
QBA4-1 比較	プラセボ	52	1.45 [-9.10, 12.01]	--	6 (11.5)	3 (5.8)
	本剤 0.5%	106	-44.95 [-52.33, -37.56]	<0.0001*	57 (53.8)	28 (26.4)
試験名	投与群	例数	EASI スコア変化率（%）		EASI-50 例数（%）	EASI-75 例数（%）
			Mean [95%CI]	p 値（両側）		
QBA2-1	プラセボ	31	-11.64 [-28.88, 5.61]	--	6 (19.4)	3 (9.7)
	本剤 0.25%	69	-41.21 [-52.84, -29.57]	0.0003*	37 (53.6)	21 (30.4)
	本剤 0.5%	65	-58.52 [-66.97, -50.08]	<0.0001*	43 (66.2)	27 (41.5)
	本剤 1%	66	-54.41 [-64.75, -44.08]	<0.0001*	43 (65.2)	26 (39.4)
	本剤 3%	65	-72.93 [-79.40, -66.46]	<0.0001*	56 (86.2)	36 (55.4)
	タクロリムス	30	-63.09 [-77.16, -49.02]		22 (73.3)	15 (50.0)

*： $p < 0.025$ vs. プラセボ群（QBA4-1 試験（比較）は共分散分析，QBA2-1 試験は Williams 検定，片側有意水準）

EASI-50：EASI スコア改善率 50%以上

EASI-75：EASI スコア改善率 75%以上

Source：CTD2.7.3 表 23 及び表 24 抜粋

2.5.4.3.4 IGA スコア

IGA スコアは皮疹の全般的な評価法として用いられており[23]，全身における炎症を伴う皮疹の状態について，IGA スコアを用いて治験担当医師が 6 段階で評価した。

IGA スコアを用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.3.2.3 項」に記載した。QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験で治験薬を 4 週間塗布した際の IGA スコアの度数集計を表 8 に示した。

治験薬を 4 週間塗布した際の EOT の IGA スコアはプラセボ群と比べて本剤 0.5%群で改善が認められた。QBA4-1 試験（比較）の EOT で著効な改善（IGA スコアが 0 又は 1）を示した被験者割合は，プラセボ群で 3.8%，本剤 0.5%群で 10.4%であり，プラセボ群と比べて本剤 0.5%群で高かった。EOT の IGA スコア変化量の最小二乗平均値は，プラセボ群で 0.1，本剤 0.5%群で-0.7 であり，最小二乗平均値の群間の差は-0.8 であった。EOT の IGA スコア低下量はプラセボ群と比べて本剤 0.5%群で有意に大きかった（混合効果モデルを用いた共分散分析結果， $p < 0.0001$ ）。また，本剤 0.5%の長期塗布期間中，IGA スコアの改善効果は減弱することなく持続した。

以上の結果から，本剤 0.5%塗布によるアトピー性皮膚炎の全身の皮疹に対する改善効果が示された。

表 8 IGA スコアの度数集計 (FAS)

評価 時期	IGA Score	QBA4-1 比較		QBA2-1					
		プラセボ (N = 52)	本剤 0.5% (N = 106)	プラセボ (N = 31)	本剤 0.25% (N = 69)	本剤 0.5% (N = 65)	本剤 1% (N = 66)	本剤 3% (N = 65)	タクロリ ムス (N = 30)
Baseline	3	36 (69.2)	73 (68.9)	24 (77.4)	53 (76.8)	56 (86.2)	48 (72.7)	52 (80.0)	24 (80.0)
	4	16 (30.8)	33 (31.1)	7 (22.6)	16 (23.2)	9 (13.8)	18 (27.3)	13 (20.0)	6 (20.0)
	p 値	--	1.0000	--	0.9511	0.2882	0.6277	0.7764	
EOT	0	0	1 (0.9)	0	0	0	3 (4.5)	1 (1.5)	1 (3.3)
	1	2 (3.8)	10 (9.4)	1 (3.2)	7 (10.1)	7 (10.8)	4 (6.1)	14 (21.5)	1 (3.3)
	2	5 (9.6)	39 (36.8)	11 (35.5)	27 (39.1)	32 (49.2)	32 (48.5)	38 (58.5)	18 (60.0)
	3	17 (32.7)	39 (36.8)	10 (32.3)	25 (36.2)	23 (35.4)	21 (31.8)	11 (16.9)	8 (26.7)
	4	28 (53.8)	17 (16.0)	9 (29.0)	9 (13.0)	3 (4.6)	5 (7.6)	1 (1.5)	2 (6.7)
	5	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	0	0
	p 値	--	<0.0001*	--	0.1237	0.0062*	0.0159*	<0.0001*	
	著効例	2 (3.8)	11 (10.4)						

* : p<0.05 vs. プラセボ群 (両側有意水準)

QBA2-1 試験は Wilcoxon 順位和検定, QBA4-1 比較試験は Fisher's exact test

IGA スコア : 0 = 症状なし, 1 = ほぼ症状なし, 2 = 軽症, 3 = 中等症, 4 = 重症, 5 = 最重症

著効例 (%) : IGA スコアが 0 又は 1 を示した被験者 (%)

Source : CTD2.7.3 表 27 及び表 28 抜粋

2.5.4.3.5 顔面及び頸部の IGA スコア

顔面及び頸部の IGA スコアを用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.3.2.4 項」に記載した。

QBA4-1 試験 (比較) 及び QBA2-1 試験で, 顔面及び頸部の IGA スコアはプラセボ群と比べて本剤 0.5%群での改善が認められた。QBA4-1 試験 (比較) で, 顔面及び頸部の IGA スコアが「Baseline から 2 段階以上改善」かつ「0 (症状なし) 又は 1 (ほぼ症状なし)」を示した被験者を著効例とした場合, EOT の顔面及び頸部の IGA スコアの著効割合は, プラセボ群で 4.0%, 本剤 0.5%群で 22.8%であり, プラセボ群と比べて本剤 0.5%群で高かった。また, 本剤 0.5%の長期塗布期間中, 顔面及び頸部の IGA スコアの改善効果は減弱することなく持続した。

以上の結果から, 本剤 0.5%塗布によるアトピー性皮膚炎の顔面及び頸部の皮疹に対する改善効果が示された。

2.5.4.3.6 NRS スコア

アトピー性皮膚炎はそう痒のある湿疹を主病変としており, NRS スコアはアトピー性皮膚炎のそう痒感を患者自身が評価する指標として汎用されている[23]。

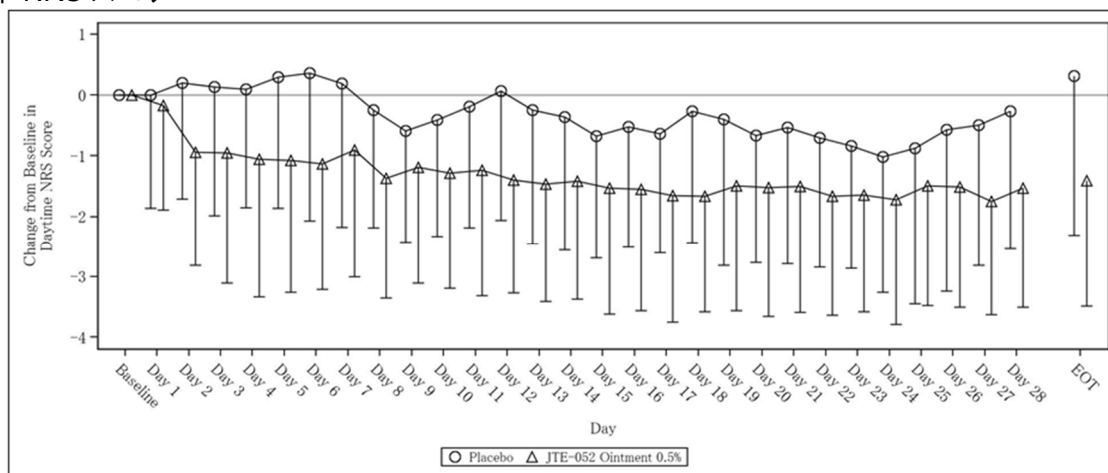
NRS スコアを用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.3.2.5 項」に記載した。QBA4-1 試験 (比較) の FAS での塗布開始後 4 週間の日中夜間別の NRS スコア変化量の推移を図 4 に, QBA2-1 試験の塗布開始後 1 週間の NRS スコア変化量の推移を図 5 に, それぞれ示した。

いずれの試験でも, 本剤 0.5%群の日中夜間別の NRS スコアは塗布直後 (Day 1 の夜間~Day 2 の日中) より速やかに低下し, プラセボ群と比べて低値を推移した。QBA4-1 試験 (比較) の FAS での EOT の日中夜間別の NRS スコア低下量はプラセボ群と比べて本剤 0.5%群で有意に大きく (混合効果モデルを用いた共分散分析結果, いずれも $p < 0.0001$), 本剤 0.5%がアトピー性皮膚炎に対する抗そう痒作用を有することが示された。本剤 0.5%塗布によるそう痒感の改善効果は,

mEASI スコアを指標とした皮疹の改善効果よりも速やかに認められた。なお、QBA2-1 試験でのタクロリムス群（非盲検下）の NRS スコアは Day 5 より低下しており、本剤 0.5%はタクロリムス軟膏よりも速やかな抗そう痒作用を有することが示された。また、本剤 0.5%の長期塗布期間中、24 時間 NRS スコアの改善効果は持続した。

以上の結果から、本剤 0.5%はアトピー性皮膚炎に対する即効性の抗そう痒作用を有することが示された。

日中 NRS スコア



夜間 NRS スコア

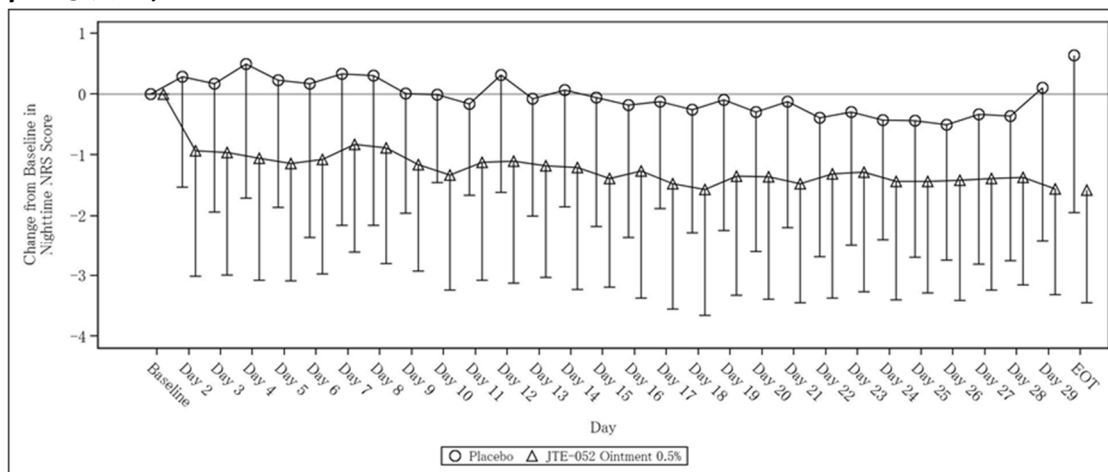


図 4 NRS スコア変化量の推移 (QBA4-1 比較, FAS)

平均値－標準偏差

JTE-052 Ointment 0.5%：本剤 0.5%

Source：CTD2.7.3 図 5

2.5 臨床に関する概括評価

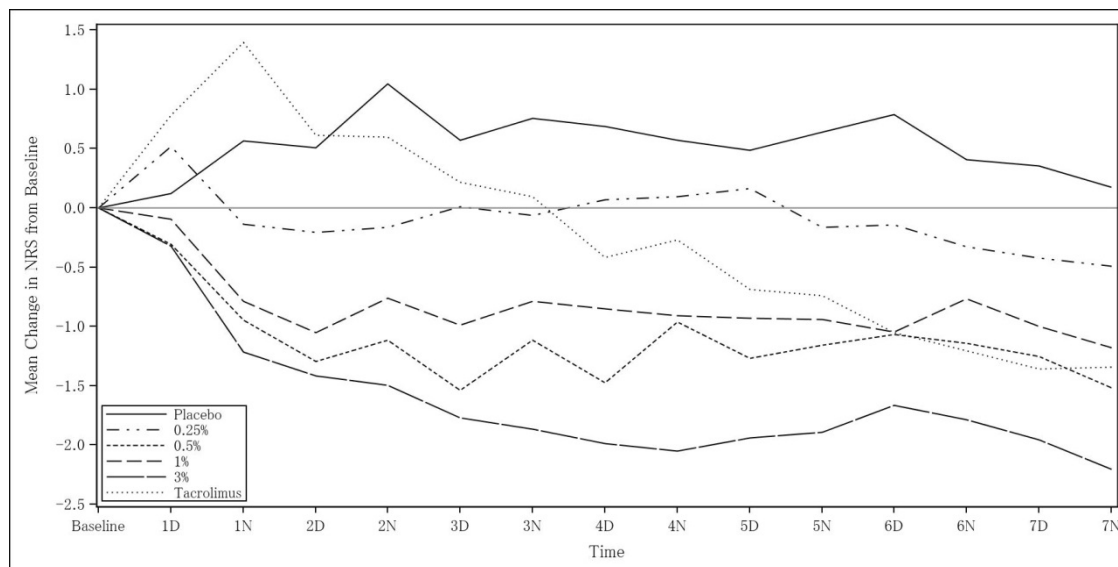


図 5 Day 1～Day 7 の NRS スコア変化量の推移 (QBA2-1, FAS)

平均値

1～7D : Day 1～Day 7 の日中 NRS スコア変化量

1～7N : Day 1～Day 7 の夜間 NRS スコア変化量

Source : CTD2.7.3 図 6

2.5.4.3.7 炎症を伴う皮疹の%BSA

炎症を伴う皮疹の%BSA（全身の総面積に対する炎症を伴う皮疹面積の割合）を用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.3.2.6 項」に記載した。

mEASI スコアと同様、炎症を伴う皮疹の%BSA でもプラセボ群と比べて本剤 0.5%群での改善が認められた。治験薬を 4 週間塗布した際の炎症を伴う皮疹の%BSA は、本剤 0.5%群で塗布 1 週後から低下し、プラセボ群と比べて低値を推移した。QBA4-1 試験（比較）で治験薬を 4 週間塗布した際の EOT の炎症を伴う皮疹の%BSA 変化率の最小二乗平均値は、プラセボ群で 21.23%，本剤 0.5%群で-29.93%であり、最小二乗平均値の群間の差は-51.16%であった。EOT の炎症を伴う皮疹の%BSA 変化率はプラセボ群と比べて本剤 0.5%群で有意に大きかった（混合効果モデルを用いた共分散分析結果、 $p < 0.0001$ ）。QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験で本剤 0.5%を長期塗布した際の炎症を伴う皮疹の%BSA は塗布 4 週後又は塗布 8 週後まで経時的に低下し、その後の長期塗布期間中は同程度の値で推移した。

以上の結果から、本剤 0.5%塗布によるアトピー性皮膚炎の炎症を伴う皮疹面積に対する縮小効果が示された。

2.5.4.3.8 Skindex-16 スコア

アトピー性皮膚炎は皮疹及びそう痒により、患者の QOL に大きな影響を及ぼすことが知られている。アトピー性皮膚炎患者では、顔面や頸部などの露出部での皮疹等により皮膚の外観が大きく損なわれること、そう痒のため睡眠障害、抑うつ傾向や不安症などの精神不安を引き起こすこと、それらに伴い日常生活や社会活動が制限されることから、QOL が著しく低下している。

Skindex-16 スコアは皮膚疾患特異的な QOL の評価尺度として感度が優れていることが示されていることから、アトピー性皮膚炎患者の QOL の評価に応用されている[24]。

Skindex-16 スコアを用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.3.2.7 項」に記載した。

QBA4-1 試験（比較）で治験薬を 4 週間塗布した際の EOT の Skindex-16 総合スコア変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群で 6.49、本剤 0.5%群で-18.22 であり、最小二乗平均値の群間の差は-24.72 であった。Skindex-16 総合スコアはプラセボ群と比べて本剤 0.5%群での改善が認められた（混合効果モデルを用いた共分散分析結果、 $p < 0.0001$ ）。EOT の本剤 0.5%群の各スケール・スコア（症状、感情、機能）はプラセボ群と比べて低値を示した。本剤 0.5%群では、症状（そう痒感、疼痛、刺激感、灼熱感等）のスケール・スコアの改善と同様に、感情（被験者の不安や憂うつな気分等）及び機能（被験者の日常生活への支障等）のスケール・スコアでも改善が認められた。

QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験では、本剤 0.5%の長期塗布による Skindex-16 総合スコアの改善効果が認められ、特に症状（そう痒感、疼痛、刺激感、灼熱感等）及び感情（被験者の不安や憂うつな気分等）のスケール・スコアに対する改善効果が高かった。

以上の結果から、本剤 0.5%塗布によるアトピー性皮膚炎患者での QOL に対する改善効果が示された。

2.5.4.3.9 部分集団解析

年齢、Baseline の mEASI スコア、Baseline の IGA スコアについて部分集団解析を実施した結果、有効性評価への影響は認められなかった。

2.5.4.4 推奨する用法及び用量

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、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群に対して有意な低下を示した。薬物動態の評価では、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が、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。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（比較）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、Skindex-16 スコアでも、プラセボ群と比べて本剤 0.5%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。

以上の結果、アトピー性皮膚炎患者に対する本剤 0.5%の推奨用法を「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。

2.5.4.5 効果の持続, 耐薬性

QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験の結果, 本剤 0.5%群の mEASI スコアは投与 4 週後又は投与 8 週後まで経時的に低下し, その後の長期塗布期間中は同程度の値で推移したことから, 本剤 0.5%の長期塗布による mEASI スコアの改善効果は維持された。また, 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, Skindex-16 スコアでも本剤 0.5%の長期塗布による改善効果は維持された。

以上の結果から, 本剤 0.5%のアトピー性皮膚炎に対する効果は減弱することなく, 長期連用でも持続することが示されており, 本剤の耐薬性の発現はないと考えた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

本剤の安全性評価の対象とした臨床試験は, 国内で実施した第 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）, 第 II 相臨床試験の用量設定試験 [QBA2-1]（以下, QBA2-1 試験）, 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）, 及び第 III 相臨床試験の長期投与試験 [QBA4-2]（以下, QBA4-2 試験）に加え, デルゴシチニブ（経口剤）を経口投与した第 I 相臨床試験の単回及び反復経口投与試験 [NBX1-1]（以下, NBX1-1 試験）の合計 6 試験とした。

本剤の臨床的安全性は, 主として QBA2-1 試験, QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験の各試験結果を用いて評価した。本剤の長期投与時の安全性を評価するため, QBA4-1 試験の継続長期投与試験〔以下, 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て併合解析を実施した（以下, 長期投与併合）。QBA4-1 試験（長期）での本剤 0.5%開始群のデータは QBA4-1 試験（比較）でのデータを含めて算出した。また, QBA2-1 試験, QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験の安全性解析対象集団の本剤投与群を用いて併合解析を実施した（以下, 3 試験併合）。

2.5.5.2 対象となる患者集団

主として安全性評価の対象とした 3 試験 [QBA2-1, QBA4-1, QBA4-2] では, 以下の選択基準を満たした患者を主に組み入れた。

QBA2-1 試験では 16 歳以上 65 歳未満のアトピー性皮膚炎と診断された日本人患者を対象とし, QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験では 16 歳以上のアトピー性皮膚炎と診断された日本人患者を対象とした。治療方法は, いずれの試験でも「乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位に 1 回最大 5 g を 1 日 2 回反復塗布する」こととした。なお, 本剤は軟膏剤であることから, いずれの試験でも臨床試験での本剤の塗布方法として, 被毛髪部位を多く含む頭皮への塗布を制限した。

主として安全性評価の対象とした 3 試験 [QBA2-1, QBA4-1, QBA4-2] で設定した主な除外基準を以下に示した。

- 治験薬塗布予定部位に活動性の感染症を合併する患者
- 以下の疾患を合併する患者
 - －カポジ水痘様発疹症, 疥癬, 伝染性軟属腫, 伝染性膿痂疹, 乾癬, 魚鱗癬様紅皮症を呈す

る疾患（Netherton 症候群等），接触皮膚炎，評価に影響する治験薬塗布予定部位の皮膚疾患，膠原病（全身性エリテマトーデス及び皮膚筋炎）

- ・結核の既往がある患者又は IFN- γ 遊離試験（T-SPOT 検査）で陽性と判定された患者
- ・HBs 抗原・抗体，HBc 抗体，HCV 抗体又は HIV 抗原・抗体が陽性と判定された患者
- ・脳，肝，腎，心，肺，消化器，血液，内分泌系，代謝系及び精神系などに重篤な合併症を有する患者
- ・アナフィラキシーショック等の重篤な薬物アレルギーの既往がある患者
- ・妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者
- ・悪性腫瘍を合併する患者又は観察開始前 5 年以内に既往がある患者

2.5.5.3 解析対象集団の曝露状況及び人口統計学的特性

QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験（比較）では，治験薬塗布期間を 4 週間と設定した。26 日以上投与された被験者の割合は，いずれの試験でもプラセボ群に比べて本剤投与群で高かった。

QBA4-1 試験（長期）では治験薬塗布期間を 24 週間（本剤 0.5%開始群は最長 28 週間），QBA4-2 試験では治験薬塗布期間を 52 週間と設定した。本剤 0.5%の塗布期間が 24 週以上の被験者は合計 420 名であり，本剤の長期投与時の安全性を評価するための被験者数は確保できたと考えられる。

主として安全性評価の対象とした 3 試験 [QBA2-1, QBA4-1, QBA4-2] の安全性解析対象集団での人口統計学的特性は，いずれの試験でも，性別は男性の方がやや多く，その割合は 6 割程度であった。平均年齢はいずれの試験でも 30 代前半であった。65 歳以上の高齢者は 3 名（QBA4-1 試験で 1 名，QBA4-2 試験で 2 名）であった。アトピー性皮膚炎の平均罹病期間は約 23～25 年であった。QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験では Baseline の IGA スコアが 3（中等症）又は 4（重症）の被験者が，QBA4-2 試験では Baseline の IGA スコアが 2（軽症）～4（重症）の被験者が，それぞれ組み入れられた。QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験の治験開始前にアトピー性皮膚炎に対する治療（前治療）を受けていた患者はいずれの試験でも 90%以上であり，前治療の内訳はステロイド外用剤が最も多く，次いでタクロリムス軟膏が多かった。

主として安全性評価の対象となった試験対象集団の人口統計学的特性は，市販後に使用が予想される患者集団（16 歳以上の軽症～重症のアトピー性皮膚炎患者）とおおむね一致していた。

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 有害事象の概観

長期投与併合 [QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験] 及び 3 試験併合 [QBA2-1 試験, QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験] の本剤投与群での有害事象の要約を表 9 に示した。

死亡はすべての試験で認められなかった。重篤な有害事象は長期投与併合で 1.4% (7/506 名)，3 試験併合で 0.9% (7/771 名) であった。その内訳は，腸炎，単径ヘルニア，カポジ水痘様発疹，肺炎，化膿性肉芽腫，直腸癌，腎結石症がそれぞれ 1 名であった（いずれも QBA4-2 試験での発現）。重篤な副作用はカポジ水痘様発疹の 1 名であった。重要な有害事象（重篤な有害事象を除き，治験薬の投与中止に至った有害事象）は，長期投与併合で 3.0% (15/506 名)，3 試験併合で 2.3% (18/771 名) であり，そのうち 2 名以上に発現した事象は，接触皮膚炎が 6 名（うち，長期

投与併合で 5 名），適用部位刺激感が 4 名（うち，長期投与併合で 3 名），喘息が 2 名（うち，長期投与併合で 2 名）であり，喘息を除き，いずれも副作用と判断された。

本剤投与群での有害事象は長期投与併合で 69.0%（349/506 名），3 試験併合で 51.9%（400/771 名）に認められた。副作用は長期投与併合で 15.4%（78/506 名），3 試験併合で 12.2%（94/771 名）に認められた。長期投与併合で 2%以上に発現した副作用は，適用部位毛包炎が 2.4%（12/506 名），適用部位ざ瘡が 2.2%（11/506 名）であった。高度の有害事象は直腸癌の 1 名であった（QBA4-2 試験での発現）。高度の副作用はなく，副作用はいずれも軽度又は中等度であった。

表 9 有害事象の要約

項目	長期投与併合 (N = 506)	3 試験併合 (N = 771)
有害事象発現例数	349 (69.0)	400 (51.9)
高度な有害事象	1 (0.2)	1 (0.1)
副作用発現例数	78 (15.4)	94 (12.2)
死亡	0	0
重篤な有害事象	7 (1.4)	7 (0.9)
重篤な副作用	1 (0.2)	1 (0.1)
有害事象による中止*	15 (3.0)	18 (2.3)

例数 (%)

*：重篤な有害事象を除く

Source：CTD2.7.4 表 9

2.5.5.4.2 有害事象の発現傾向

2.5.5.4.2.1 比較的頻度が高い有害事象

副作用は長期投与併合で 15.4%（78/506 名），3 試験併合で 12.2%（94/771 名）に認められた。

長期投与併合の本剤投与群で 2%以上に発現した副作用は，適用部位毛包炎が 2.4%（12/506 名），適用部位ざ瘡が 2.2%（11/506 名）であり，1%以上に発現した副作用は，適用部位刺激感が 1.8%（9/506 名），カボジ水痘様発疹が 1.6%（8/506 名），適用部位紅斑が 1.4%（7/506 名），接触皮膚炎が 1.2%（6/506 名）であった。3 試験併合の本剤投与群で 2%以上に発現した副作用はなく，1%以上に発現した副作用は，適用部位ざ瘡が 1.8%（14/771 名），適用部位毛包炎が 1.7%（13/771 名），適用部位刺激感及びカボジ水痘様発疹がそれぞれ 1.3%（10/771 名），適用部位紅斑が 1.0%（8/771 名）であった。

本剤投与群の副作用として，適用部位刺激感，適用部位疼痛，適用部位そう痒感，適用部位熱感はいずれも 2%未満であり，本剤塗布による皮膚刺激感（熱感，疼痛，そう痒感等）に関する副作用の発現頻度は低かった。なお，ステロイド外用剤の長期連用で報告されている皮膚萎縮，血管拡張，潮紅，多毛症，皮膚萎縮線条[12, 26]は，本剤投与群では認められなかった。経口剤として承認されている他の JAK 阻害剤で報告されている悪性リンパ腫，固形癌等の悪性腫瘍[25]は，本剤投与群では認められなかった。

本剤投与群で治験薬塗布部位に発現した副作用は，長期投与併合で 13.0%（66/506 名），3 試験併合で 10.2%（79/771 名）に認められた。長期投与併合の本剤投与群で治験薬塗布部位に 1%以上発現した副作用は，適用部位毛包炎が 2.4%（12/506 名），適用部位ざ瘡が 2.2%（11/506 名），

適用部位刺激感が 1.8% (9/506 名) , 適用部位紅斑及びカポジ水痘様発疹がそれぞれ 1.4% (7/506 名) , 接触皮膚炎が 1.2% (6/506 名) であった。本剤投与群で治験薬塗布部位以外に発現した副作用は、長期投与併合で 4.3% (22/506 名) , 3 試験併合で 3.4% (26/771 名) に認められた。治験薬塗布部位以外に発現した副作用はいずれも 1%未満と低かった。

本剤投与群で発現した器官大分類別「感染症および寄生虫症」の副作用の多くは皮膚感染症に分類され、皮膚感染症に分類された副作用は長期投与併合で 7.7% (39/506 名) , 3 試験併合で 5.8% (45/771 名) に認められた。長期投与併合で皮膚感染症に分類された最も発現頻度が高い副作用は、適用部位毛包炎が 2.4% (12/506 名) であり、次いで、カポジ水痘様発疹が 1.6% (8/506 名) であり、皮膚感染症に分類されたその他の副作用は 1%未満であった。本剤投与群でヘルペス感染に関連した副作用は、長期投与併合で 3.8% (19/506 名) , 3 試験併合で 2.7% (21/771 名) に認められた。長期投与併合で最も発現頻度が高いヘルペス感染に関連した副作用は、カポジ水痘様発疹が 1.6% (8/506 名) であり、その他に、口腔ヘルペスが 0.8% (4/506 名) , 単純ヘルペス及び帯状疱疹がそれぞれ 0.6% (3/506 名) , 眼部単純ヘルペスが 0.2% (1/506 名) であった。

2.5.5.4.2.2 対照薬との比較

QBA4-1 試験で本剤 0.5%群及びプラセボ群で 2 名以上に発現した副作用はなかった。QBA2-1 試験で本剤が塗布された被験者 (0.25% , 0.5% , 1% , 3%群の合計) で最も発現頻度が高い副作用は適用部位ざ瘡、せつがそれぞれ 1.1% (3/265 名) であった。プラセボ群に副作用は認められなかった。なお、QBA2-1 試験のタクロリムス群 (非盲検下) では、副作用として適用部位疼痛が 10.0% (3/30 名) , 適用部位刺激感が 6.7% (2/30 名) に認められた。タクロリムス軟膏では皮膚刺激感 (熱感、疼痛、そう痒感等) に関する副作用が報告されている[19]。

2.5.5.4.2.3 有害事象の重症度

本剤投与群で高度の有害事象は直腸癌が 1 名で認められたものの、因果関係は否定された。長期投与併合で、中等度の副作用は 3.2% (16/506 名) , 軽度の副作用は 12.3% (62/506 名) に認められた。最も発現頻度が高い中等度の副作用はカポジ水痘様発疹が 1.0% (5/506 名) であり、その他の中等度の副作用は 1%未満であった。3 試験併合の本剤投与群でもほぼ同様の結果であった。

2.5.5.4.2.4 有害事象の発現時期

長期投与併合の本剤投与群で 1%以上に発現した副作用 (適用部位ざ瘡、適用部位毛包炎、適用部位刺激感、カポジ水痘様発疹、適用部位紅斑、接触皮膚炎) のうち、適用部位刺激感は投与初期 (投与 4 週以内) に発現する傾向が認められた。カポジ水痘様発疹などの皮膚感染症の副作用を含め、長期投与により発現頻度が増加する副作用は認められなかった。本剤 0.5%投与を開始してから 2 ヶ月以降に新たに発現する副作用は少なかった。

2.5.5.4.3 死亡及び重篤な有害事象

死亡はすべての試験で認められなかった。重篤な有害事象は長期投与併合の本剤投与群で 1.4% (7/506 名) , 3 試験併合の本剤投与群で 0.9% (7/771 名) であった。その内訳は、腸炎、兎径ヘル

ニア、カポジ水痘様発疹、肺炎、化膿性肉芽腫、直腸癌、腎結石症がそれぞれ 1 名であった（いずれも QBA4-2 試験での発現）。重篤な副作用はカポジ水痘様発疹の 1 名であった。QBA2-1 試験では治験期間中に重篤な有害事象は認められなかったが、妊娠のため 2 名が治験を中止し、本剤 0.5%群の 1 名で自然流産、タクロリムス群の 1 名で稽留流産が中止時検査以降に報告された。いずれも治験薬との因果関係は否定された。本事象（自然流産及び稽留流産）は中止時検査以降に報告されたため、有害事象の集計には含まれていない（「2.5.5.11 項」参照）。

なお、第 I 相臨床試験の QBX1-1 試験、QBX1-2 試験、NBX1-1 試験、及び安全性評価の参考とした QBB2-1 試験（小児アトピー性皮膚炎患者）では、重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.4.4 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は、長期投与併合の本剤投与群で 3.0%（15/506 名）、3 試験併合の本剤投与群で 2.3%（18/771 名）であった。そのうち長期投与併合の 2.4%（12/506 名）、3 試験併合の 1.8%（14/771 名）が副作用と判断された。本剤投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った副作用は、接触皮膚炎が 6 名（うち、長期投与併合で 5 名）、適用部位刺激感が 4 名（うち、長期投与併合で 3 名）であった。

なお、第 I 相臨床試験の QBX1-1 試験、QBX1-2 試験、NBX1-1 試験、及び安全性評価の参考とした QBB2-1 試験（小児アトピー性皮膚炎患者）では、本剤投与群で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.5 臨床検査値

本剤を用いた安全性評価の対象とした臨床試験 [QBX1-1、QBX1-2、QBA2-1、QBA4-1 及び QBA4-2 試験] で検討した結果、いずれの試験の本剤投与群でも血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査定性値の推移に临床上問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.6 バイタルサイン、心電図

本剤の安全性評価の対象とした臨床試験 [QBX1-1、QBX1-2、QBA2-1、QBA4-1 及び QBA4-2 試験] で検討した結果、いずれの試験の本剤投与群でもバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）の推移に临床上問題となる変動は認められなかった。

本剤の安全性評価の対象とした臨床試験では、標準 12 誘導心電図の調査を実施していない。なお、デルゴシチニブ（経口剤）を用いた NBX1-1 試験で標準 12 誘導心電図に特筆すべき変動は認められなかった。

2.5.5.7 皮膚安全性

健康成人男性を対象として、本剤（0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%）の皮膚に対する安全性を、プラセボ、白色ワセリン及び無塗布部位を対照とした無作為化二重盲検法を用いた個体内比較試験（QBX1-1 試験）で、パッチテスト及び光パッチテストにより検討した結果、本剤（0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%）の皮膚刺激性及び光蕁麻疹性は認められず、光毒性は低いことが確認された（「2.5.3.7 項」参照）。

2.5.5.8 部分集団解析

2.5.5.8.1 内因性要因

年齢、Baseline の IGA スコア、Baseline の mEASI スコア、デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況について、有害事象及び副作用に対する部分集団解析を実施した結果、安全性に影響する内因性要因は認められなかった。

2.5.5.8.2 外因性要因

本剤の長期塗布期間中の原疾患悪化によるステロイド外用剤の使用状況について部分集団解析を実施した結果、ステロイド外用剤の使用状況別での有害事象及び副作用の発現割合に顕著な違いは認められなかった。

2.5.5.9 薬物相互作用

薬物相互作用を検討するための臨床試験は実施していない。

2.5.5.10 小児に対する使用

現在、2 歳以上 16 歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者を対象に開発を進めており、小児第 III 相臨床試験 [QBB4-1] を実施中である。QBB4-1 試験では本剤 0.25% を 1 日 2 回 4 週間塗布した場合の有効性及び安全性を、プラセボを対照薬としたランダム割付二重盲検法により評価し、その後の継続長期投与試験（非盲検下）により本剤 0.25% 又は 0.5% の長期投与時の安全性及び有効性を評価している。以下に、完了した小児第 II 相臨床試験 [QBB2-1] で小児アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.25% 又は 0.5% を 1 日 2 回 4 週間塗布した際の安全性の評価結果を示す。

QBB2-1 試験では本剤 0.25% 群で 2 名以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎が 17.6% (6/34 名)、膿痂疹及び蕁麻疹がそれぞれ 5.9% (2/34 名) であった。本剤 0.5% 群で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎が 20.6% (7/34 名) であった。2 名以上に発現した副作用はいずれの投与群でも認められなかった。臨床検査値及びバイタルサインの推移に臨床上問題となる変動はいずれの投与群でも認められなかった。小児アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.25% 又は 0.5% を 1 日 2 回 4 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。

2.5.5.11 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時の被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

なお、国内で実施した臨床試験では「妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者」を除外対象と規定し、妊娠中、授乳中の患者は臨床試験に組み入れないこととしていた。また、妊娠する可能性のある患者に対しては、同意取得時の説明を行い治験期間中の適切な避妊を指導していた。しかしながら、QBA2-1 試験では、治験期間中に妊娠が確認された被験者が 2 名（本剤 0.5% 群で 1 名、タクロリムス群で 1 名）認められ、いずれも妊娠により治験を中止した。本剤 0.5% 群の 1 名は自然流産、タクロリムス群の 1 名は稽留流産となり、いずれも重篤な有害事象として中止時検査以降に報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

この他に妊娠及び授乳時の使用における安全性の成績は得られていない。

2.5.5.12 依存性，反跳現象，乱用及び過量投与

現在までに依存性，反跳現象，乱用，過量投与の報告はない。

2.5.5.13 非臨床試験成績から得られた安全性情報に関する考察

非臨床試験成績から得られた安全性情報に関する考察は「CTD2.4.5.4 項」に記載した。

2.5.5.14 海外臨床試験データ

本剤の臨床データパッケージは，国内臨床試験成績を評価資料として構成されている。

海外では LEO 社が，慢性手湿疹，inverse 乾癬，円形脱毛症，眉の円形脱毛症及びアトピー性皮膚炎患者の患者を対象に開発している。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 相臨床試験は完了しており，参考資料とし，個々の試験のまとめを「CTD2.7.6.9，2.7.6.10，2.7.6.11，2.7.6.12 項」に，それぞれ示した。また，海外での慢性手湿疹患者を対象とした後期第 II 相臨床試験，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 相臨床試験は実施中であり，現時点で臨床試験成績は報告されていない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

アトピー性皮膚炎の定義と病態の詳細は「2.5.1.2.1 項」に，アトピー性皮膚炎の診断基準の詳細は「2.5.1.2.2 項」に，それぞれ示した。

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診断基準は，日本皮膚科学会により策定された「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」[12, 26]に記載されており，「瘙痒」，「特徴的皮疹と分布」，「慢性・反復性経過」の3つを満たすものを，症状の軽重を問わず，アトピー性皮膚炎と診断する。アトピー性皮膚炎では，皮膚の外観が大きく損なわれること，そう痒による睡眠障害，抑うつ傾向や不安症などの精神不安を引き起こすことで，QOL の著しい低下を伴い社会活動が制限される場合もある[13,14]。

2.5.6.1.2 現行の治療

アトピー性皮膚炎に対する主な治療の詳細は「2.5.1.2.3 項」に示した。

日本皮膚科学会のアトピー性皮膚炎診療ガイドライン[12, 26]では，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にあるとされている。アトピー性皮膚炎は遺伝的素因も含んだ多病因性の疾患であり，現在，疾患そのものを完治させうる治療法はないため，対症療法として薬物療法を行うことが原則となる。アトピー性皮膚炎の炎症は速やかに，かつ確実に鎮静させることが重要であり，そのために抗炎症外用剤であるステロイド外用剤とタクロリムス軟膏を適切に選択し組み合わせることが治療の基本とされている。

ステロイド外用剤はアトピー性皮膚炎治療の中心となる外用療法である。ステロイド外用剤は皮膚症状の程度、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おり、範囲は狭くとも高度な皮疹には十分に強力な外用療法が選択されるが、範囲は広くとも軽度の皮疹には強力な外用療法は必要としないと同ガイドラインでは記載されている。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。

タクロリムス軟膏はカルシニューリン阻害による T 細胞の活性化制御を主作用とする外用剤であり、ステロイド外用剤とは異なった作用機序で炎症を抑制する。ステロイド外用剤の副作用の懸念などからステロイド外用剤では治療が困難であったアトピー性皮膚炎の皮疹に対しても高い有効性を期待でき、薬剤の吸収性の観点から、特に顔面及び頸部の皮疹に対して高い適応のある薬剤として位置づけられている。一方、タクロリムス軟膏は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[18]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、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[19]、ステロイド外用剤にはない使用上の制約がある。

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。その他の外用剤に、非ステロイド系消炎外用剤があるが、アトピー性皮膚炎での抗炎症作用は極めて弱いため、その適応範囲は狭いとされている[12, 26]。

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。

2.5.6.2 ベネフィット

本剤の主要なベネフィットを以下に示した。

2.5.6.2.1 既存の抗炎症外用剤とは異なる作用機序を有し、アトピー性皮膚炎の皮疹を改善し、単剤で全身に塗布可能で、長期連用が可能な薬剤

本剤 0.5%は既存の抗炎症外用剤とは異なる作用機序を有する薬剤である。本剤 0.5%は全身の皮疹を改善する作用を有することが確認された。本剤 0.5%の皮疹改善効果は発現が早く、塗布 1 週間後には認められることが明らかとなった。また、本剤 0.5%は即効性の抗そう痒作用を有し、患者自身が評価したそう痒感を塗布直後より低下させることが示された。本剤 0.5%の長期連用時においてもアトピー性皮膚炎の皮疹改善効果は減弱することなく、安全性にも問題はないことが確認された。以下に詳細を記載した。

2.5.6.2.1.1 既存の抗炎症外用剤とは異なる作用機序を有する薬剤

本剤は新規 JAK 阻害剤であり、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し、アトピー性皮膚炎の症状改善作用を有することが明らかとなっている。本剤は既存の抗炎症外用剤（ステロイド外用剤及びタクロリムス軟膏）とは異なる作用機序を有しており、アトピー性皮膚炎患者に対する新たな治療選択肢として期待される。

2.5.6.2.1.2 アトピー性皮膚炎の皮疹を改善する薬剤

16 歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした QBA4-1 試験（比較）で、プラセボに対する本剤 0.5%の 4 週間塗布による有効性を、アトピー性皮膚炎の重症度評価の指標として国内外で周知されている炎症を伴う皮疹部位（紅斑、浸潤／丘疹、掻破痕、苔癬化）の評価である EASI スコアから頭頸部スコアを除いた mEASI スコアを用いて検証した。主要評価項目である 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%群で有意に大きく（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（「2.5.4.3.2 項」参照）。また、本剤 0.5%群の mEASI スコアは塗布 1 週間後から低下し、プラセボ群と比べて低値を推移したことから、本剤 0.5%の皮疹改善効果は発現が早く、塗布 1 週間後には認められることが明らかとなった。なお QBA2-1 試験の結果から、mEASI スコア変化率を指標とした本剤 0.5%の皮疹改善効果はタクロリムス軟膏 0.1%と同程度である可能性が示唆された。mEASI スコアと同様、炎症を伴う皮疹の%BSA でも、プラセボ群と比べて本剤 0.5%群での改善が認められ、本剤 0.5%塗布によるアトピー性皮膚炎の炎症を伴う皮疹面積に対する縮小効果が示された（「2.5.4.3.7 項」参照）。本剤 0.5%はアトピー性皮膚炎の炎症を伴う皮疹に対する改善作用を有することが確認された。

さらに、本剤 0.5%は即効性の抗そう痒作用を有し、患者のそう痒感を塗布直後より低下させることが示された（後述の「2.5.6.2.1.3 項」参照）。そう痒のための患者の掻破行動は皮膚の炎症状態を悪化させる一因として知られていることから、そう痒の抑制はアトピー性皮膚炎の炎症の抑制にも繋がり、皮疹の改善に対しても影響を及ぼしていると考えられる。

以上の結果から、本剤 0.5%はアトピー性皮膚炎の皮疹に対する改善作用を有することが確認された。

2.5.6.2.1.3 即効性の抗そう痒作用を有する薬剤

QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験で、患者のそう痒感の指標である NRS スコアは本剤 0.5% 群で塗布直後（Day 1 の夜間～Day 2 の日中）より速やかに低下し、プラセボ群と比べて低値を推移した。QBA4-1 試験（比較）での EOT の日中夜間別の NRS スコア低下量はプラセボ群と比べて本剤 0.5% 群で有意に大きかった（混合効果モデルを用いた共分散分析結果、いずれも $p < 0.0001$ ）。本剤 0.5% 塗布によるそう痒感の改善効果は、mEASI スコアを指標とした皮疹の改善効果よりも速やかに認められた。なお、QBA2-1 試験でのタクロリムス群（非盲検下）の NRS スコアは Day 5 より低下しており、本剤 0.5% はタクロリムス軟膏よりも速やかな抗そう痒作用を有することが示された。また、本剤 0.5% の長期塗布期間中、24 時間 NRS スコアの改善効果は持続した（「2.5.4.3.6 項」参照）。

既存の抗炎症外用剤（ステロイド外用剤及びタクロリムス軟膏）は抗炎症及び免疫抑制作用が主な薬効・薬理作用であることから、アトピー性皮膚炎の炎症症状が抑制されたことに伴い、そう痒感の改善が認められると考えられた。一方、本剤は IL-31 が誘発するそう痒を抑制することが非臨床試験の結果から明らかとなっている（「CTD2.4.2.1.2.2 項」参照）。

以上の結果から、本剤 0.5% はアトピー性皮膚炎のそう痒に対する即効性の抗そう痒作用を有することが示された。また、本剤 0.5% の抗そう痒作用は皮疹の改善に依存しない直接的な作用である可能性が示唆された。

2.5.6.2.1.4 単剤で全身に塗布可能な薬剤

有効性評価の対象とした 3 試験 [QBA2-1, QBA4-1, QBA4-2] では、頭皮を除く顔面及び頸部を含む全身に塗布した場合の、全身でのアトピー性皮膚炎の重症度及び皮疹の状態について、EASI スコア及び IGA スコアを用いて評価した。なお、顔面や頸部は高い薬剤吸収率をもつため、ステロイド外用剤の使用には注意が必要であり、顔面に高い適応を有するタクロリムス軟膏を使用することが推奨されている[12, 26]。そのため、顔面及び頸部はタクロリムス軟膏、体幹及び四肢はステロイド外用剤と使い分けて処方されており、治療の煩雑さが増す要因となっている。

EASI スコアでは、本剤 0.5% の 4 週間塗布により mEASI スコアと同様の改善が認められたことから、本剤 0.5% はアトピー性皮膚炎の全身の皮疹に対する改善作用を有することが認められた（「2.5.4.3.3 項」参照）。IGA スコアでは、本剤 0.5% の 4 週間塗布によるアトピー性皮膚炎の全身の皮疹に対する改善効果が示された（「2.5.4.3.4 項」参照）。顔面及び頸部の IGA スコアでも、IGA スコアと同様の改善が認められ、本剤 0.5% の 4 週間塗布によるアトピー性皮膚炎の顔面及び頸部の皮疹に対する改善効果が示された（「2.5.4.3.5 項」参照）。

以上の結果から、本剤 0.5% は単剤で全身に塗布可能であり、全身で効果が認められる薬剤であることから、利便性が高く、治療の煩雑さを軽減することが期待される。

2.5.6.2.1.5 長期連用が可能な薬剤

本剤 0.5% の長期連用時の安全性面として、長期投与併合の本剤投与群では有害事象が 69.0% (349/506 名)、副作用が 15.4% (78/506 名) に認められた。長期投与併合で 2% 以上に発現した副

作用は適用部位毛包炎が 2.4% (12/506 名) , 適用部位ざ瘡が 2.2% (11/506 名) であった。高度の副作用はなく, 副作用はすべて軽度又は中等度であった。本剤 0.5%の長期投与により発現頻度が増加する副作用はなかった。ステロイド外用剤の長期塗布で認められる皮膚萎縮, 血管拡張, 潮紅, 多毛症, 皮膚萎縮線条[12, 26]について, 本剤の長期塗布による発現は認められなかった。血液学的検査値, 血液生化学的検査値, 尿検査定性値及びバイタルサインの推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.5%を長期塗布した際の安全性に問題がないことが確認された。なお, 本剤 0.5%塗布によるデルゴシチニブの全身血中への移行は低いことが明らかになっており (「2.5.3.1 項」参照), 本剤投与群で治験薬塗布部位以外に発現した副作用はいずれも 1%未満であることから, 全身作用性の副作用が発現する懸念は低いと考えられる。

本剤 0.5%の長期連用時の有効性面として, 本剤 0.5%塗布により mEASI スコアは投与 4 週後まで経時的に低下し, その後の長期塗布期間中は同程度の値で推移したことから, 本剤 0.5%の長期塗布による mEASI スコアの改善効果は維持されていた。本剤のアトピー性皮膚炎の改善効果は減弱することなく, 長期連用でも持続することから, 本剤の耐薬性の発現はないと考えた (「2.5.4.5 項」参照)。

以上の結果から, 本剤は長期連用が可能な薬剤であると考えた。

2.5.6.2.2 既存の抗炎症外用剤特有の副作用が少ない薬剤

本剤 0.5%は既存の抗炎症外用剤特有の副作用が少ない薬剤であり, 長期連用が可能な安全性が高い薬剤であると考えた。以下に詳細を記載した。

2.5.6.2.2.1 皮膚刺激感が少ない薬剤

既存の抗炎症外用剤であるタクロリムス軟膏では薬剤塗布時に皮膚刺激感 (熱感, 疼痛, そう痒感等) に関する副作用が報告されている[19]。本剤投与群では副作用として適用部位刺激感, 適用部位疼痛, 適用部位そう痒感, 適用部位熱感はいずれも 2%未満であり, 本剤塗布による皮膚刺激感 (熱感, 疼痛, そう痒感等) に関する副作用の発現頻度は低かった (「2.5.5.4.2.1 項」参照)。なお, 本剤塗布による皮膚刺激感 (熱感, 疼痛, そう痒感等) に関する副作用の重症度はすべて軽度であった。

以上の結果から, 本剤 0.5%はタクロリムス軟膏と比較して, 皮膚刺激感が少ない薬剤であることが期待できる。

2.5.6.2.2.2 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

ステロイド外用剤の長期塗布で認められる皮膚萎縮, 血管拡張, 潮紅, 多毛症, 皮膚萎縮線条[12, 26]は, 本剤 0.5%の長期塗布時に認められなかった (「2.5.5.4.2.1 項」参照)。

以上の結果から, 本剤 0.5%は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であることが期待できる。

2.5.6.2.3 即効性の抗そう痒作用を有し、患者の QOL を改善する薬剤

本剤 0.5%は即効性の抗そう痒作用を有し、患者のそう痒感を塗布直後より低下させることが示された。さらに、本剤 0.5%塗布により患者の QOL を改善することが示された。以下に詳細を記載した。

2.5.6.2.3.1 即効性の抗そう痒作用を有する薬剤

「2.5.6.2.1.3 項」で記載したとおり、本剤 0.5%はアトピー性皮膚炎のそう痒に対する即効性の抗そう痒作用を有することが示された。また、本剤 0.5%の抗そう痒作用は皮疹の改善に依存しない直接的な作用である可能性が示唆された。

2.5.6.2.3.2 患者の QOL を改善する薬剤

QBA4-1 試験（比較）で治験薬を 4 週間塗布した際の Skindex-16 総合スコアは、プラセボ群と比べて本剤 0.5%群で改善が認められた。プラセボ群と比べて本剤 0.5%群では、症状（そう痒感、疼痛、刺激感、灼熱感等）のスケール・スコアの改善が認められ、感情（被験者の不安や憂うつな気分等）及び機能（被験者の日常生活への支障等）のスケール・スコアでも改善が認められた。

QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験では、本剤 0.5%の長期塗布による Skindex-16 総合スコアの改善効果が認められ、特に症状（そう痒感、疼痛、刺激感、灼熱感等）及び感情（被験者の不安や憂うつな気分等）のスケール・スコアに対する改善効果が高かった。

以上の結果から、本剤 0.5%塗布によるアトピー性皮膚炎患者での QOL に対する改善効果が示された（「2.5.4.3.8 項」参照）。

2.5.6.3 リスク

本剤の主要なリスクを以下に示した。

2.5.6.3.1 塗布部位に特定の副作用が発現するリスク

本剤投与群で治験薬塗布部位に発現した副作用は、長期投与併合で 13.0%（66/506 名）、3 試験併合で 10.2%（79/771 名）に認められた。長期投与併合の本剤投与群で治験薬塗布部位に 1%以上発現した副作用は、適用部位毛包炎が 2.4%（12/506 名）、適用部位ざ瘡が 2.2%（11/506 名）、適用部位刺激感が 1.8%（9/506 名）、適用部位紅斑及びカポジ水痘様発疹がそれぞれ 1.4%（7/506 名）、接触皮膚炎が 1.2%（6/506 名）であった。3 試験併合の本剤投与群で治験薬塗布部位に 1%以上発現した副作用は、適用部位ざ瘡が 1.8%（14/771 名）、適用部位毛包炎が 1.7%（13/771 名）、適用部位刺激感が 1.3%（10/771 名）、カポジ水痘様発疹が 1.2%（9/771 名）、適用部位紅斑が 1.0%（8/771 名）であった。

なお、本剤投与群で 2 名以上に発現した投与中止に至った副作用は、接触皮膚炎が 6 名（うち、長期投与併合で 5 名）、適用部位刺激感が 4 名（うち、長期投与併合で 3 名）であり、いずれも治験薬塗布部位での発現であった。

本剤は軟膏剤であることから、本剤の主な副作用は塗布部位に発現すると予想される。本剤の塗布部位に副作用が発現した場合には、本剤の使用中止や症状に応じて薬剤治療を施すなど、適

切な処置を行うことによりリスク管理は可能と考えた。

2.5.6.3.2 皮膚感染症の増悪及び発現のリスク

本剤を用いた国内臨床試験では、本剤の作用機序を考慮し、皮膚感染症が増悪する可能性があるため、治験薬塗布予定部位に活動性の感染症を合併する患者を除外基準として設定したことから、皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者に使用する場合は皮膚感染部位を避けるように注意する必要があると考えた。

本剤投与群で皮膚感染症に分類された副作用は、長期投与併合で 7.7% (39/506 名)、3 試験併合で 5.8% (45/771 名) に認められた。長期投与併合で皮膚感染症に分類された最も発現頻度が高い副作用は適用部位毛包炎が 2.4% (12/506 名) であり、次いで、カポジ水痘様発疹が 1.6% (8/506 名) であり、皮膚感染症に分類されたその他の副作用は 1%未満であった。本剤の長期塗布による皮膚感染症の発現頻度の増加は認められなかった。本剤 0.5%塗布により重篤な副作用としてカポジ水痘様発疹が 1 名で認められ、本被験者は治験を中止した。本事象に対しては抗菌剤、抗ウイルス剤、ステロイド外用剤等による治療が行われ、その後、回復が認められた。ほとんどの皮膚感染症は無処置又は抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等で適切に治療することにより回復又は軽快が認められた。皮膚感染症が発現した場合は経過を観察し、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も考慮することでリスク管理は可能と考えた。

以上のことから、アトピー性皮膚炎患者での皮膚感染部位への塗布に対する安全性は確立しておらず、また、皮膚感染症の発現を重要な特定されたリスクとして考えた。添付文書（案）の「特定の背景を有する患者に関する注意」に、皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者に対しての注意として、以下を記載することとした。

添付文書（案）

「特定の背景を有する患者に関する注意」

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。

2.5.6.3.3 妊婦及び授乳婦でのリスク

妊娠及び授乳時の被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

国内で実施した臨床試験では「妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者」を除外対象と規定し、妊娠中、授乳中の患者は臨床試験に組み入れないこととしていた。また、妊娠する可能性のある患者に対しては、同意取得時の説明を行い治験期間中の適切な避妊を指導していた。なお、QBA2-1 試験では、治験期間中に妊娠が確認された被験者が 2 名（本剤 0.5%群で 1 名、タクロリムス群で 1 名）認められ、いずれも妊娠により治験を中止した。本剤 0.5%群の 1 名は自然流産、タクロリムス群の 1 名は稽留流産となり、いずれも重篤な有害事象として中止時検査以降に報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。この他に妊娠及び授乳時の使用における安全性の成績は得られていない。

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では、胎児に対して催奇形性は認められていないものの、デルゴシチニブの経口投与による着床後胚・胎児死亡率の増加及び胎児重量の減少が認められた。また、¹⁴C-デルゴシチニブを経口投与した授乳ラットでは放射能の乳汁への移行が認められた。

本剤を用いた臨床試験では皮膚塗布によるデルゴシチニブの全身曝露は低いことが確認され、本剤の皮膚塗布により非臨床試験で経口投与時に認められた毒性所見を発現するリスクは低いと考えたものの、妊婦及び授乳婦に本剤が使用されることを想定し、添付文書（案）の「特定の背景を有する患者に関する注意」に、妊婦及び授乳婦に対しての注意として、以下を記載することとした。

添付文書（案）

「特定の背景を有する患者に関する注意」

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。

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。

2.5.6.3.4 小児でのリスク

現在、2 歳以上 16 歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者を対象に開発を進めており、小児第 III 相臨床試験 [QBB4-1] を実施中である。QBB4-1 試験では本剤 0.25% を 1 日 2 回 4 週間塗布した場合の有効性及び安全性を、プラセボを対照薬としたランダム割付二重盲検法により評価し、その後の継続長期投与試験（非盲検下）により本剤 0.25% 又は 0.5% の長期投与時の安全性及び有効性を評価している。以下に、完了した小児第 II 相臨床試験 [QBB2-1] で小児アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.25% 又は 0.5% を 1 日 2 回 4 週間塗布した際の安全性の評価結果を示す。

本剤 0.25% 群で 2 名以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎が 17.6%（6/34 名），膿痂疹及び蕁麻疹がそれぞれ 5.9%（2/34 名）であった。本剤 0.5% 群で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎が 20.6%（7/34 名）であった。2 名以上に発現した副作用はいずれの投与群でも認められなかった。臨床検査値及びバイタルサインの推移に臨床上問題となる変動はいずれの投与群でも認められなかった。小児アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.25% 又は 0.5% を 1 日 2 回 4 週間塗布した際の安全性に問題がないことが確認されている。

以上のことから、小児アトピー性皮膚炎患者での本剤の安全性及び有効性は確立しておらず、添付文書（案）の「特定の背景を有する患者に関する注意」に、小児等に対しての注意として、以下を記載することとした。

添付文書（案）

「特定の背景を有する患者に関する注意」

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。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

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。

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。

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唆された。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。

以上のことから、本剤0.5%はベネフィット・リスクバランスが優れた薬剤であり、アトピー性皮膚炎に対し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。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

1. Pesu M, Candotti F, Husa M, Hofmann SR, Notarangelo LD, O'Shea JJ. Jak3, severe combined immunodeficiency, and a new class of immunosuppressive drugs. *Immunol Rev.* 2005 Feb;203:127-42. (CTD5.4-1)
2. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008 Apr; 358(14):1483-94. (CTD5.4-2)
3. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci.* 2013 Apr;70(1):3-11. (CTD5.4-3)
4. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2004 Mar;113(5):651-7. (CTD5.4-4)
5. Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT.* 2013 Jul 1;2(3):e24137. (CTD5.4-5)
6. Zhang Y, Zhou B. Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease. *Immunol Res.* 2012 Jun;52(3):211-23. (CTD5.4-6)
7. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest.* 2012 Feb 1;122(2):440-7. (CTD5.4-7)
8. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6;365(14):1315-27. (CTD5.4-8)
9. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Jul; 120(1):150-5. (CTD5.4-9)
10. Neis MM, Peters B, Dreuw A, Wenzel J, Bieber T, Mauch C, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Oct;118(4):930-7. (CTD5.4-10)
11. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):411-7. (CTD5.4-11)
12. 加藤則人, 佐伯秀久, 中原剛士, 田中暁生, 梶島健治, 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)
13. Finlay AY. Quality of life assessments in dermatology. *Semin Cutan Med Surg.* 1998 Dec; 17(4): 291-6. (CTD5.4-13)
14. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Feb; 131(2):428-33. (CTD5.4-14)
15. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M. Management of itch in atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg.* 2011 Jun; 30(2):71-86. (CTD5.4-15)
16. 加茂敦子, 富永光俊, 高森健二. アトピー性皮膚炎と皮膚感覚受容器. 顕微鏡. 2011; 46(4): 233-7. (CTD5.4-16)
17. 首藤剛. 新規ダニ誘発性掻痒自然発症モデルマウスの病態解析. 生化学. 2012; 84(5): 352-55. (CTD5.4-17)

18. 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%の使用ガイドダンス. 臨床皮膚科. 2003; 57(13):1217-34. (CTD5.4-18)
19. マルホ株式会社. プロトピック軟膏 0.1% 添付文書 第 18 版. (CTD5.4-19)
20. サノフィ株式会社. デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ 添付文書 第 1 版. (CTD5.4-20)
21. 厚生労働省. 平成 26 年患者調査（傷病分類編）. (CTD5.4-21)
22. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol. 2001 Feb; 10(1):11-8. (CTD5.4-22)
23. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med. 2016 Dec 15; 375(24):2335-48. (CTD5.4-23)
24. Higaki Y, Kawamoto K, Kamo T, Horikawa N, Kawashima M, Chren MM. The Japanese version of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. J Dermatol. 2002 Nov; 29(11):693-8. (CTD5.4-24)
25. ファイザー株式会社. ゼルヤンツ錠 5 mg. 添付文書 第 6 版. (CTD5.4-25)
26. 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)