デルゴシチニブ

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

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
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観 4
2.7.1.1.2 分析法の概観 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4 付録 6

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
LC/MS/MS	Liquid chromatography / tandem mass spectrometry, 液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
LLQC	Lower limit QC sample

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

デルゴシチニブは開発初期に経口剤として開発し，経口剤を用いた第 I 相臨床試験の単回及び反復経口投与試験［NBX1-1］を実施した。その後，軟膏剤として開発し，軟膏剤を用いた第 I 相臨床試験の皮膚安全性試験［QBX1-1］，単回及び反復投与試験［QBX1-2］，第 II 相臨床試験の用量設定試験［QBA2-1］，第 III 相臨床試験の比較試験及び継続長期投与試験［QBA4-1］，第 III 相臨床試験の長期投与試験［QBA4-2］，及び小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 II 相臨床試験［QBB2-1］を実施した。これら軟膏剤を用いた国内臨床試験で使用した製剤及び市販予定製剤の一覧を表 1 に示した。

臨床試験用製剤には Method A 又は Method B で製造された原薬を使用したが，市販予定製剤には，Method C に変更して製造された原薬を用いる。「CTD2.3.S.4.4 項」に記載したとおり，Method A，Method B 及び Method C により製造された原薬の品質が同等であることは確認している。

臨床試験用製剤と市販予定製剤の製剤処方は同一である。また，製剤の製造工程は，第 I 相臨床試験用製剤の製造以来，開発を通じて一貫しており，商業生産も第 III 相臨床試験用製剤と同一のスケール及び製法で実施する計画である。

以上より，原薬の品質が製造方法に依らず同等であること，製剤の処方及び製造工程が一貫していることから，臨床試験用製剤と市販予定製剤の品質は同等と考えられる。したがって，臨床試験用製剤及び市販予定製剤を用いた生物学的同等性試験及びバイオアベイラビリティ試験は実施していない。

表 1　臨床試験用製剤及び市販予定製剤の濃度及び使用原薬の製造方法

臨床試験	濃度（%）								使用原薬の製造方法
	0.03	0.1	0.25	0.3	0.5	1	3	プラセボ	
第 I 相臨床試験 皮膚安全性試験 ［QBX1-1］	X	X	--	X	--	X	X	X	Method A
第 I 相臨床試験 単回及び反復投与試験 ［QBX1-2］	--	--	--	--	--	X	X	X	Method A
第 II 相臨床試験 用量設定試験 ［QBA2-1］	--	--	X	--	X	X	X	X	Method A
第 III 相臨床試験 比較試験及び継続長期投与試験 ［QBA4-1］	--	--	--	--	X	--	--	X	Method B
第 III 相臨床試験 長期投与試験 ［QBA4-2］	--	--	--	--	X	--	--	--	Method B
小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 II 相臨床試験 ［QBB2-1］	--	--	X	--	X	--	--	X	Method B
市販予定製剤	--	--	--	--	X	--	--	--	Method C

2.7.1.1.2　分析法の概観

国内臨床試験で用いたデルゴシチニブの定量法を以下に示した。

血漿試料及び尿試料はアセトニトリルによる除蛋白法によって前処理した。デルゴシチニブの血漿中濃度及び尿中濃度は，[redacted]にて liquid chromatography/tandem mass spectrometry（LC/MS/MS）法により測定した。

分析法バリデーションガイダンスとして，以下の文献を参考とした。

- Bioanalytical Method Validation (Prepared by the Biopharmaceutics Coordinating Committee in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) in Cooperation with the Center for Veterinary Medicine (CVM) at the Food and Drug Administration, May 2001)

分析法バリデーションパラメータとして，特異性，検量線，日内再現性，日間再現性，回収率，安定性，希釈の影響，キャリーオーバーの影響，マトリックス効果，定量下限値の設定を検討した。日内再現性及び日間再現性の判断基準は以下のとおりとした。

〔日内再現性〕

- 精度：変動係数が Lower limit QC sample（LLQC）で 20%以下，その他の濃度で 15%以下
- 真度：LLQC で 100%±20%以内，その他の濃度で 100%±15%以内

〔日間再現性〕

- 精度：変動係数が LLQC で 20%以下，その他の濃度で 15%以下
- 真度：LLQC で 100%±20%以内，その他の濃度で 100%±15%以内

分析法バリデーション試験の結果，すべての分析法バリデーションパラメータは許容基準を満たした。本定量分析法はデルゴシチニブの血漿中濃度で 1～500 ng/mL，尿中濃度で 25～12,500 ng/mL の濃度範囲にて定量性が保証された。また，測定値に対して試料の 10 倍及び 100 倍希釈の影響がないことが確認された。試料中のデルゴシチニブは，凍結保存条件下で少なくとも 12 ヵ月安定であることを確認した。

臨床試験で用いた定量分析法のバリデーション結果の要約を表 2 に示し，バリデーション報告書を「CTD5.3.1.4 項」に添付した。

表 2　定量分析法のバリデーション結果の要約

臨床試験	試料	測定対象	定量範囲（ng/mL）	バリデーション結果				試験番号
				精度（%）		真度（%）		
				日内	日間	日内	日間	
NBX1-1 QBX1-2 QBA2-1 QBA4-1 QBA4-2	血漿	デルゴシチニブ	1～500	1.4%～4.7%	0.5%～2.6%	92.0%～93.3%	92.4%～94.0%	[redacted]1563
QBB2-1	血漿	デルゴシチニブ	1～500	0.9%～3.1%	--	93.6%～100.0%	--	[redacted]0773
NBX1-1 QBX1-2 QBA2-1 QBA4-1 QBA4-2 QBB2-1	尿	デルゴシチニブ	25～12,500	0.8%～2.9%	2.1%～3.9%	91.2%～93.8%	92.6%～94.6%,	[redacted]1573

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

「2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観」項で記載のとおり，臨床試験用の製剤を用いた生物学的同等性試験及びバイオアベイラビリティ試験は実施していない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4　付録

該当なし。

デルゴシチニブ

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.2 臨床薬理の概要

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
2.7.2 臨床薬理の概要 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験 8
2.7.2.2.2 臨床試験 10
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.2.3.1 アトピー性皮膚炎患者の薬物動態 17
2.7.2.3.2 健康成人とアトピー性皮膚炎患者の薬物動態の比較 19
2.7.2.3.3 経口投与時と皮膚塗布時の薬物動態の比較 19
2.7.2.3.4 薬物動態に影響する内因性要因の検討 20
2.7.2.3.5 薬物動態に影響する外因性要因の検討 23
2.7.2.3.6 薬物相互作用 23
2.7.2.3.7 母集団薬物動態解析結果 24
2.7.2.3.8 皮膚安全性 24
2.7.2.4 特別な試験 24
2.7.2.5 付録 24

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
Ae	Cumulative amount excreted in the urine，累積尿中排泄量
Ae_{tau}	Cumulative amount excreted in the urine during a dosing interval，投与間隔における累積尿中排泄量
Ae_{total}	Cumulative amount excreted in the urine over entire collection interval，全採尿区間における累積尿中排泄量
AR_{AUCtau}	Accumulation ratio of AUC_{tau}，AUC_{tau} における蓄積率
AR_{Cmax}	Accumulation ratio of C_{max}，C_{max} における蓄積率
$AR_{Ctrough}$	Accumulation ratio based on trough concentrations，C_{trough} における蓄積率
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
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
Caco-2 細胞	Human colonic adenocarcinoma cells，ヒト結腸腺癌由来細胞
CL_F	Apparent total clearance of drug following oral administration，経口投与後の全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration，最高血漿中濃度
C_{trough}	Trough concentration during multiple dosing prior to next dose，トラフ濃度
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
fe_{tau}	Fraction of systemically available drug excreted in urine during a dosing interval，投与間隔における累積尿中排泄率
fe_{total}	Fraction of systemically available drug excreted in urine over entire collection interval，全採尿区間における累積尿中排泄率
h	Human，ヒト
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293，ヒト胎児腎細胞 293
IC_{50}	50% inhibitory concentration，50%阻害濃度
IGA	Investigator’s Global Assessment
IgE	Immunoglobulin E，免疫グロブリン E
JTE-052	Delgocitinib，デルゴシチニブ
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
mRNA	Messenger ribonucleic acid，伝令リボ核酸
N	Number，例数
NC	Not calculated，算出せず
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

略号及び用語	定義
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
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
SD	Standard deviation，標準偏差
$t_{1/2}$	Elimination half-life associated with the terminal slope of a semi-logarithmic concentration-time curve，最終相における消失半減期
tau	The dosing interval，投与間隔
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration，最高濃度到達時間
UVA	Ultraviolet-A，紫外線 A 波
V_z_F	Volume of distribution during terminal phase following oral administration，経口投与後の最終相における分布容積

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

ヒト生体試料を用いた非臨床試験の一覧表を表 1 に示した。

ヒト生体試料を用いた非臨床試験として，*in vitro* 血漿蛋白結合率，血球移行性，*in vitro* 代謝，CYP 阻害試験，CYP 誘導試験を実施した。また，デルゴシチニブの経口剤を用いた第 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）で得た試料を用いて，ヒト血漿及び尿中の代謝物を検索した。*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 S_2 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。

国内で実施した臨床薬理試験の一覧表を表 2 に示した。

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）では，健康成人男性を対象に本剤の皮膚安全性をパッチテスト及び光パッチテストにより評価した。第 I 相臨床試験の単回及び反復投与試験［QBX1-2］（以下，QBX1-2 試験）では健康成人男性及びアトピー性皮膚炎患者を対象に，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）ではアトピー性皮膚炎患者を対象に，本剤の薬物動態を評価した。なお，小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 II 相臨床試験［QBB2-1］（以下，QBB2-1 試験）では，小児アトピー性皮膚炎患者での本剤の薬物動態を評価した。

また，NBX1-1 試験では，健康成人男性にデルゴシチニブ（経口剤）を経口投与した際の薬物動態を評価した。

本剤 0.5%塗布時のデルゴシチニブの全身血中への移行は低いことから，腎機能及び肝機能が低下した患者を対象とした本剤の薬物動態を検討する臨床薬理試験，及び本剤の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。

表 1　ヒト生体試料を用いた非臨床試験の一覧表

項目	試験内容	ヒト生体試料	終濃度	報告書番号/試験番号	CTD 番号
分布	*in vitro* 蛋白結合	血漿	30～100,000 ng/mL*	JTE052-AD-005/E[redacted]1262	4.2.2.3-5
	in vitro 血球移行	血液	30～100,000 ng/mL*	JTE052-AD-006/E[redacted]1261	4.2.2.3-7
代謝	皮膚ミクロソームでの代謝	皮膚ミクロソーム	5 μmol/L*	JTE052-AD-020/E[redacted]0479	4.2.2.4-6
	肝ミクロソームでの代謝	肝ミクロソーム	5 μmol/L*	JTE052-AD-009/E[redacted]1263	4.2.2.4-7
	肝細胞での代謝	凍結肝細胞	5 μmol/L*	JTE052-AD-010/E[redacted]1264	4.2.2.4-9
	CYP 発現系酵素での代謝	CYP 発現系酵素	5 μmol/L*	JTE052-AD-020/E[redacted]0479 JTE052-AD-011/E[redacted]1265	4.2.2.4-6 4.2.2.4-10
	CYP 阻害剤の影響	肝ミクロソーム	5 μmol/L*	JTE052-AD-011/E[redacted]1265	4.2.2.4-10
	CYP 分子種に対する阻害	肝ミクロソーム	0.1～30 μmol/L	JTE052-AD-013/JE052PK021	4.2.2.4-11
	肝細胞での CYP 誘導	非凍結肝細胞	0.3～30 μmol/L	JTE052-AD-014/[redacted]3147	4.2.2.4-12
	代謝物検索	デルゴシチニブ（経口剤）を 50 mg/日の用量で健康成人男性に 14 日間反復経口投与した際に得られた血漿及び尿（NBX1-1 試験）	--	JTE052-AD-016/JE052PK032 JTE052-AD-027/JE052PK036	4.2.2.4-3 4.2.2.4-5
薬物動態学的薬物相互作用	*in vitro* トランスポーター基質評価	Caco-2 細胞（MDR1，BCRP）	1～30 μmol/L*	JTE052-AD-015/GE-1006-G	4.2.2.6-1
		ヒトトランスポーター発現 HEK293 細胞（hOAT1，hOAT3，hOCT2）	1～30 μmol/L*		
	in vitro トランスポーター阻害評価	Caco-2 細胞（MDR1，BCRP）	0.1～30 μmol/L		
		ヒトトランスポーター発現 HEK293 細胞（hOCT2，OATP1B1，OATP1B3）	0.1～30 μmol/L		
		ヒトトランスポーター発現 S_2 細胞（hOAT1，hOAT3）	0.1～30 μmol/L		

*：^{14}C-デルゴシチニブ

表 2　国内で実施した臨床薬理試験の一覧表

試験区分	試験略名	評価項目［資料区分］	投与量，投与方法及び投与期間	対象，投与被験者数	CTD 番号［計画書番号］
第 I 相	単回及び反復経口投与試験	（安全性） 薬物動態 ［評価］	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	健康成人男性， 1，5，25，50，100 mg：各 6 名 プラセボ：10 名	5.3.3.1-1 ［NBX1-1］
			第一部：デルゴシチニブ（経口剤） 25 mg，プラセボ， 食後単回経口投与	健康成人男性， 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	健康成人男性， 25，50 mg/日 ：各 6 名 プラセボ：4 名	
			第二部：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	健康成人男性， 50 mg/日：6 名 プラセボ：2 名	
第 I 相	皮膚安全性試験	皮膚安全性 ［評価］	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 ヵ所）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	健康成人男性， 22 名	5.3.3.1-2 ［QBX1-1］
第 I 相	単回及び反復投与試験	（安全性） 薬物動態 ［評価］	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	健康成人男性， 3%：6 名 プラセボ：2 名	5.3.3.2-1 ［QBX1-2］
			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	アトピー性皮膚炎患者， 1%，3%：各 6 名 プラセボ：4 名	
			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 7 日間反復塗布	アトピー性皮膚炎患者， 1%，3%：各 8 名 プラセボ：4 名	
第 II 相	用量設定試験	（有効性） （安全性） 薬物動態 ［評価］	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 4 週間反復塗布	アトピー性皮膚炎患者， 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	5.3.5.1-1 ［QBA2-1］
第 III 相	比較試験及び継続長期投与試験	第一部：（有効性） （安全性） 薬物動態 ［評価］	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 4 週間反復塗布	アトピー性皮膚炎患者， 【比較試験】 0.5%：106 名 プラセボ：52 名 【継続長期投与試験】 0.5%開始：106 名 プラセボ開始：48 名	5.3.5.1-2 ［QBA4-1］
		第二部：（安全性） （有効性） 薬物動態 ［評価］	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 24 週間反復塗布		
第 III 相	長期投与試験	（安全性） （有効性） 薬物動態 ［評価］	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 52 週間反復塗布	アトピー性皮膚炎患者， 0.5%：352 名	5.3.5.2-1 5.3.5.4-1* ［QBA4-2］

試験区分	試験略名	評価項目［資料区分］	投与量，投与方法及び投与期間	対象，投与被験者数	CTD 番号［計画書番号］
第 II 相	小児第 II 相	（有効性）（安全性）薬物動態［参考］	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 4 週間反復塗布	小児アトピー性皮膚炎患者，0.25%：34 名 0.5%：34 名 プラセボ：35 名	5.3.5.4-2［QBB2-1］

*：6 ヵ月（28 週間）投与時の成績

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験

2.7.2.2.1.1 *in vitro* 蛋白結合

（評価資料：CTD4.2.2.3-5，4.2.2.3-6）

マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒト血漿蛋白への結合率は，それぞれ 28.4%～29.4%，23.5%～27.1%，26.1%～27.5%，17.7%～22.2%，20.7%～23.0%及び 21.8%～29.1%と低く，種差は認められなかった。（「CTD2.6.4.4.2 (1) 項」参照。）

2.7.2.2.1.2 *in vitro* 血球移行

（評価資料：CTD4.2.2.3-7）

ラット, イヌ及びヒトの血球移行率はそれぞれ 55.3%～56.0%, 58.5%～59.6%及び 57.6%～60.2%であった。また，ラット，イヌ及びヒトの血液／血漿中濃度比はそれぞれ 1.37～1.40，1.27～1.31 及び 1.40～1.49 であった。血球移行率に種差は認められなかった。（「CTD2.6.4.4.2 (2) 項」参照。）

2.7.2.2.1.3 *in vitro* 代謝

2.7.2.2.1.3.1 皮膚ミクロソームにおける ^{14}C-デルゴシチニブの代謝（NADPH 存在下）

（評価資料：CTD4.2.2.4-6）

デルゴシチニブはヒト皮膚ミクロソーム中で代謝されなかった。（「CTD2.6.4.5.3.1 (1) 項」参照。）

2.7.2.2.1.3.2 肝ミクロソームにおける ^{14}C-デルゴシチニブの代謝（NADPH 存在下）

（評価資料：CTD4.2.2.4-7，4.2.2.4-8）

デルゴシチニブの代謝速度は，ミニブタで最も速く，次いでウサギ，マウス，ラット，ヒト及びイヌの順であった。代謝物として，マウス，ラット，ウサギ，ミニブタ及びヒトでは M1，M2 及び M3 が，イヌでは M2 及び M3 が生成した。（「CTD2.6.4.5.3.1 (2) 項」参照。）

2.7.2.2.1.3.3 肝細胞における ^{14}C-デルゴシチニブの代謝

（評価資料：CTD4.2.2.4-8，4.2.2.4-9）

デルゴシチニブはヒト肝細胞では代謝されなかった。代謝物として，ラットでは M2 及び M3 が，マウス，ウサギ，イヌ及びミニブタでは M3 が生成した。（「CTD2.6.4.5.3.1 (3) 項」参照。）

2.7.2.2.1.3.4 ヒト CYP 発現系酵素における ^{14}C-デルゴシチニブの代謝

（評価資料：CTD4.2.2.4-6，4.2.2.4-10）

デルゴシチニブは CYP1A1，2C19，2D6 及び 3A4 によって代謝され，CYP1A1，2C19 及び 2D6 により M3 が，CYP3A4 により M1，M2 及び M3 が生成した。一方，そのほかの CYP 発現系酵素では代謝されなかった。（「CTD2.6.4.5.3.2 (1) 項」参照。）

2.7.2.2.1.3.5 肝ミクロソームにおける CYP 阻害剤の影響

（評価資料：CTD4.2.2.4-10）

ヒト肝ミクロソーム中におけるデルゴシチニブの代謝は，CYP3A4/5 の阻害剤であるケトコナゾールによって顕著に阻害された。一方，スルファフェナゾール（CYP2C9 阻害剤），(*S*)-(+)-*N*-3-ベンジルニルバノール（CYP2C19 阻害剤）及びキニジン（CYP2D6 阻害剤）による阻害効果は小さかった。以上の結果とヒト CYP 発現系酵素の結果から，デルゴシチニブのヒト肝ミクロソームにおける酸化的代謝には主に CYP3A4 が寄与すると考えられた。（「CTD2.6.4.5.3.2 (2) 項」参照。）

2.7.2.2.1.4 CYP 分子種に対する阻害試験

（評価資料：CTD4.2.2.4-11）

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，いずれも IC_{50} 値は>30 μmol/L であった。また，いずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さなかった。（「CTD2.6.4.5.5 (1) 項」参照。）

2.7.2.2.1.5 ヒト肝細胞における CYP 誘導

（評価資料：CTD4.2.2.4-12）

デルゴシチニブは，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。（「CTD2.6.4.5.5 (2) 項」参照。）

2.7.2.2.1.6 ヒト血漿及び尿中での代謝物検索

（評価資料：CTD4.2.2.4-3，4.2.2.4-5）

NBX1-1 試験で，デルゴシチニブ（経口剤）を 50 mg/日の用量で健康成人男性に 14 日間反復経口投与した際，血漿中の主な成分はデルゴシチニブであり，代謝物として M1，M3，M4 及び M5 が認められた。14 日間反復経口投与後 24 時間までの血漿サンプルをハミルトン法に従ってプールした際のデルゴシチニブの平均血漿中濃度に対する M1，M3，M4 及び M5 の平均血漿中濃度の割合はいずれも 2%未満であった。14 日間反復経口投与後 24 時間までの尿中の主な成分はデルゴシチニブであり，代謝物として M1，M3，M4 及び M5 が認められた。各代謝物の尿中排泄率は 1 日投与量の 2%未満であった。（「CTD2.6.4.5.2.1 (4) 及び 2.6.4.5.2.2 (4) 項」参照。）

2.7.2.2.1.7 トランスポーターに関する *in vitro* 評価

（評価資料：CTD4.2.2.6-1）

デルゴシチニブは MDR1 の基質並びに hOAT3 及び hOCT2 の弱い基質ではあるが，BCRP 及び hOAT1 の基質ではないと考えられた。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 μmol/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 μmol/L 及び 6.38 μmol/L であった。（「CTD2.6.4.7.1 項」参照。）

2.7.2.2.2 臨床試験

2.7.2.2.2.1 軟膏剤を用いた第 I 相臨床試験，皮膚安全性試験［QBX1-1］

（評価資料：CTD5.3.3.1-2）

健康成人男性を対象に，本剤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。本試験の詳細は「CTD2.7.6.3 項」に記載した。以下に，皮膚安全性の評価結果を要約した。

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にて実施した。

本剤による皮膚刺激性をパッチテストの治験薬除去 60 分後及び 24 時間後に判定した。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）のいずれに対しても 22 名の全被験者で反応はなく，皮膚刺激指数も 0.0 であった。本剤による光毒麻疹性を光パッチテストにおける UVA 照射 60 分後に判定した。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）のいずれに対しても 22 名の全被験者で反応はなく，光毒麻疹指数も 0.0 であった。本剤による光毒性を Finn Chamber®除去 60 分後及び 24 時間後に判定した。Finn Chamber®除去 60 分後に，各治験薬及び陰性対照（無塗布）のすべてで「＋」を示した被験者が 1 名，また，本剤 1%で「＋」及び本剤 3%で「±」を示した被験者が 1 名認められた。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 であり，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。

2.7.2.2.2.2 軟膏剤を用いた第 I 相臨床試験，単回及び反復投与試験［QBX1-2］

（評価資料：CTD5.3.3.2-1）

健康成人男性及びアトピー性皮膚炎患者を対象に，本剤を単回又は反復塗布した際の安全性及び薬物動態を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.4 項」に記載した。以下に，薬物動態の評価結果を要約した。

2.7.2.2.2.2.1 単回塗布

健康成人男性を対象に，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，6 名のいずれの被験者でもデルゴシチニブの血漿中濃度は定量下限未満（<1.00 ng/mL）で

あった。

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），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。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（C_{max}：7.42 ng/mL），他の 4 名の被験者では定量下限未満（<1.00 ng/mL）であった。

本剤 1%又は 3%を 5 g，24 時間単回塗布した場合のデルゴシチニブの累積尿中排泄量（Ae_{total}）及び累積尿中排泄率（fe_{total}）の推移を図 1 に示した。

健康成人男性を対象に，本剤 3%を 5 g，24 時間単回塗布した場合，本剤 3%群におけるデルゴシチニブの Ae_{total} は 23360 ng，fe_{total} は 0.01558%であった。

アトピー性皮膚炎患者を対象に，本剤 1%又は 3%を 5 g，24 時間単回塗布した場合，本剤 1%及び 3%群におけるデルゴシチニブの Ae_{total} はそれぞれ 191100 ng 及び 608700 ng，fe_{total} はそれぞれ 0.3823%及び 0.4058%であった。

以上より，健康成人男性に本剤 3%を 5 g，24 時間単回塗布した場合，デルゴシチニブの全身曝露はほとんどないことが確認された。また，アトピー性皮膚炎患者に本剤 1%又は 3%を 1 回 5 g，24 時間単回塗布した場合のデルゴシチニブの全身曝露も低いことが確認された。

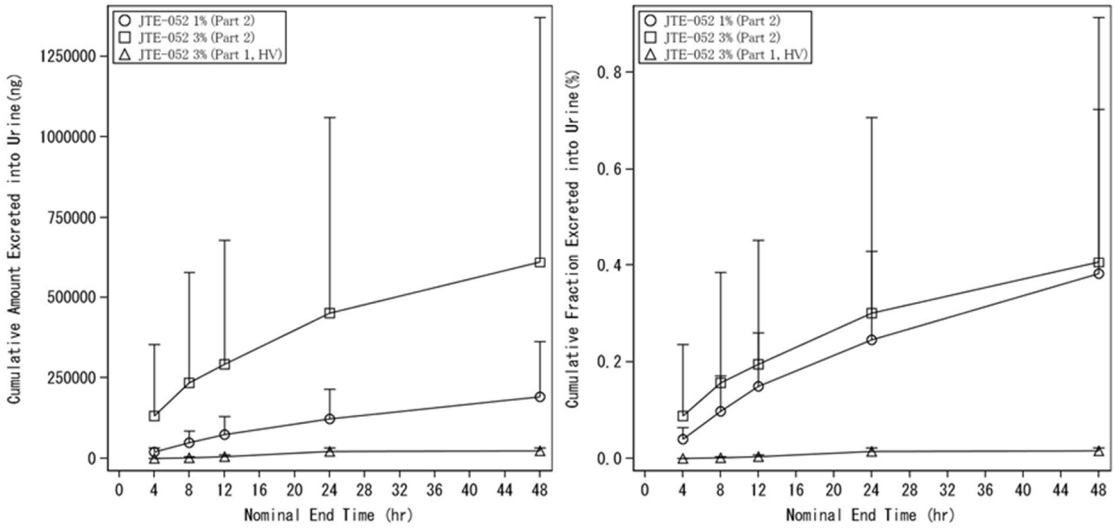


図 1　24 時間単回塗布時のデルゴシチニブの累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率の推移（QBX1-2）

平均値＋標準偏差
△健康成人男性，本剤 3%（N = 6）
○アトピー性皮膚炎患者，本剤 1%（N = 6）
□アトピー性皮膚炎患者，本剤 3%（N = 5）
Source：CTD5.3.3.2-1 図 12-1

2.7.2.2.2.2.2 7 日間塗布

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，1 日 2 回 7 日間反復塗布した場合の Day 1（初回塗布後）及び Day 7（1 回目の塗布後）におけるデルゴシチニブの薬物動態パラメ

ータを表 3 に示した。また，Day 7（1 回目の塗布後）におけるデルゴシチニブの累積尿中排泄量（Ae_{tau}）及び累積尿中排泄率（fe_{tau}）の推移を図 2 に示した。

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, 1 日 2 回 7 日間反復塗布した場合，本剤 1%群の 8 名中 2 名の被験者に合計 4 測定ポイントでデルゴシチニブの血漿中濃度が検出されたが，いずれも定量下限（1.00 ng/mL）付近の値であった。本剤 3%群では，全被験者（7 名）でデルゴシチニブの血漿中濃度が検出された。Day 1 の初回塗布後（0～12 時間）及び Day 7 の 1 回目塗布後（0～12 時間）におけるデルゴシチニブの C_{max} はそれぞれ 3.745 及び 2.887 ng/mL，AUC_{tau} はそれぞれ 30.4 及び 25.2 ng·hr/mL であった。

デルゴシチニブのトラフ濃度（C_{trough}）は本剤 1%群で 0.000～0.135 ng/mL，本剤 3%群で 0.9371～2.014 ng/mL であり，投与期間中ほぼ一定であった。

本剤 3%群のデルゴシチニブの C_{max}，AUC_{tau} 及び C_{trough} から算出した蓄積率（それぞれ AR_{Cmax}，AR_{AUCtau} 及び $AR_{Ctrough}$）は，AR_{Cmax} が 0.797，AR_{AUCtau} が 0.868，$AR_{Ctrough}$ が 0.717 であった。本剤 3%を 1 日 2 回 7 日間反復塗布した場合，デルゴシチニブの蓄積はないと考えられた。

本剤 1%及び 3%群の Day 7 の 1 回目塗布後（0～12 時間）におけるデルゴシチニブの Ae_{tau} はそれぞれ 95670 ng 及び 433100 ng，fe_{tau} はそれぞれ 0.1913%及び 0.2888%であった。

以上より，アトピー性皮膚炎患者に本剤 1%又は 3%を 1 回 5 g，1 日 2 回 7 日間反復塗布した場合，デルゴシチニブの全身曝露は低いことが確認された。

表 3　本剤を 1 日 2 回 7 日間反復塗布した場合のデルゴシチニブの薬物動態パラメータ（QBX1-2，アトピー性皮膚炎患者）

Day	Day 1		Day 7	
投与群	本剤 1%	本剤 3%	本剤 1%	本剤 3%
例数	8	7	8	7
t_{max}[a] (hr)	NC	4.000[b] (2.00 - 4.00)	NC	2.000[b] (2.00 - 4.00)
C_{max} (ng/mL)	NC	3.745 ± 1.780[b]	NC	2.887 ± 1.390[b]
$t_{1/2}$ (hr)	NC	NC	NC	NC
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	NC	30.4 ± 10.8[b]	NC	25.2 ± 11.3[b]
CL_F (L/hr)	NC	5372.425 ± 1562.914[b]	NC	7072.798 ± 3155.011[b]
V_z_F (L)	NC	NC	NC	NC
AR_{Cmax}			NC	0.797 ± 0.279[c]
AR_{AUCtau}			NC	0.868 ± 0.347[c]
$AR_{Ctrough}$			NC	0.717 ± 0.269[d]
Ae_{tau}（ng）[e]			95670 ± 87160	433100 ± 204400
fe_{tau}（%）[e]			0.1913 ± 0.1743	0.2888 ± 0.1363
CL_r（L/hr）			NC	19.792 ± 3.023[b]

平均値±標準偏差
a：中央値（最小値－最大値）
b：N = 6，c：N = 5，d：N = 4
e：Day 7 の 1 回目塗布後（0～12 時間）
NC：算出せず
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.4-12 及び表 2.7.6.4-13

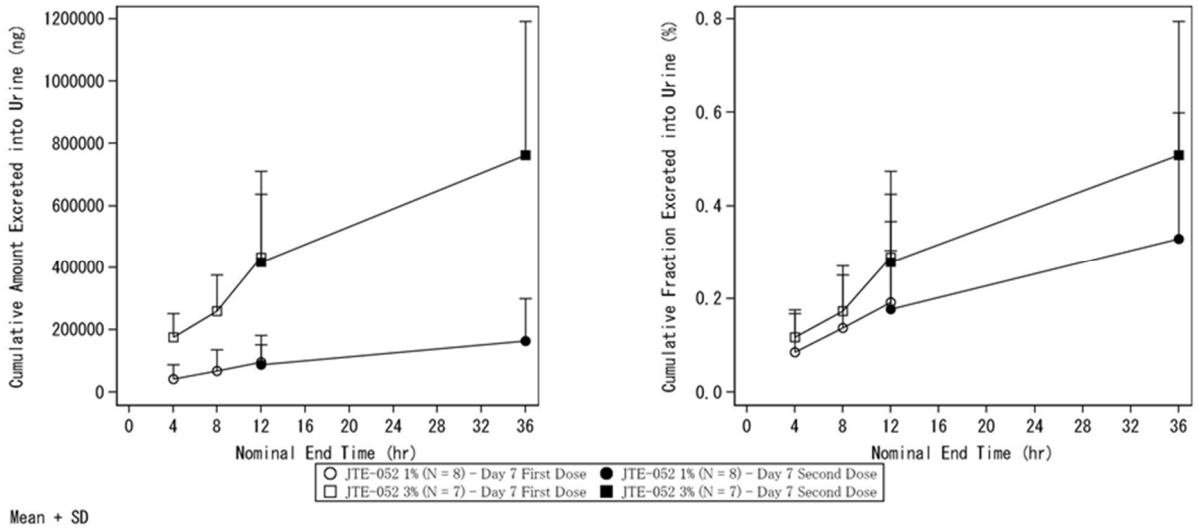


図 2　1 日 2 回 7 日間反復塗布時のデルゴシチニブの累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率の推移（QBX1-2，アトピー性皮膚炎患者）

平均値＋標準偏差
○本剤 1%，Day 7 の 1 回目の投与後（N = 8）
●本剤 1%，Day 7 の 2 回目の投与後（N = 8）
□本剤 3%，Day 7 の 1 回目の投与後（N = 7）
■本剤 3%，Day 7 の 2 回目の投与後（N = 7）
Source：CTD5.3.3.2-1 図 12-4

2.7.2.2.2.3 軟膏剤を用いた第 II 相臨床試験，用量設定試験［QBA2-1］

（評価資料：CTD5.3.5.1-1）

アトピー性皮膚炎患者を対象に，プラセボを対照としたランダム割付評価者盲検群間比較試験法により，本剤（0.25%，0.5%，1%，3%）を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 4 週間塗布した際の臨床推奨用量を検討した。また，タクロリムス群を参照群として，本剤塗布時の有効性及び安全性を探索的に検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.5 項」に記載した。以下に，薬物動態の評価結果を要約した。

投与群別でのデルゴシチニブの血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）が検出された被験者数およびその割合を表 4 に，デルゴシチニブの血漿中濃度の記述統計量を表 5 に，それぞれ示した。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 0.25%及び 0.5%に比べて 1%以上の投与群で増加した。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 であった。Week 2 と Week 4 に明らかな違いは認められなかった。デルゴシチニブの血漿中濃度の最大値は，本剤 0.25%群で 3.24 ng/mL，本剤 0.5%群で 5.79 ng/mL，本剤 1%群で 11.40 ng/mL，本剤 3%群で 13.00 ng/mL であった。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。

表 4　投与群別でのデルゴシチニブの血漿中濃度が検出された被験者数及びその割合（QBA2-1）

投与群	項目	Week 2	Week 4
本剤 0.25%	例数 ≧1.00 ng/mL	67 7 (10.4)	66 8 (12.1)
本剤 0.5%	例数 ≧1.00 ng/mL	64 4 (6.3)	63 5 (7.9)
本剤 1%	例数 ≧1.00 ng/mL	64 15 (23.4)	63 16 (25.4)
本剤 3%	例数 ≧1.00 ng/mL	64 33 (51.6)	63 26 (41.3)

例数（%）
定量下限：1.00 ng/mL
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.3.1.1

表 5　投与群別でのデルゴシチニブの血漿中濃度（QBA2-1）

投与群	記述統計量	Week 2	Week 4
本剤 0.25%	例数 Mean ± SD Min - Max	67 0.175 ± 0.559 0.00 - 3.10	66 0.214 ± 0.630 0.00 - 3.24
本剤 0.5%	例数 Mean ± SD Min - Max	64 0.206 ± 0.961 0.00 - 5.79	63 0.176 ± 0.649 0.00 - 3.81
本剤 1%	例数 Mean ± SD Min - Max	64 0.459 ± 0.985 0.00 - 4.77	63 0.665 ± 1.742 0.00 - 11.40
本剤 3%	例数 Mean ± SD Min - Max	64 1.317 ± 2.207 0.00 - 13.00	63 1.292 ± 2.222 0.00 - 9.76

単位：ng/mL
薬物濃度が定量下限未満（<1.00 ng/mL）である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，各記述統計量を算出した。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 26-1

2.7.2.2.2.4 軟膏剤を用いた第 III 相臨床試験，比較試験及び継続長期投与試験［QBA4-1］

（評価資料：CTD5.3.5.1-2）

アトピー性皮膚炎患者を対象に，プラセボを対照としたランダム割付二重盲検並行群間比較試験法により，本剤 0.5%を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 4 週間塗布した際の有効性及び安全性を検討した。また，比較試験から継続して，本剤の 24 週間長期塗布時の安全性及び有効性を非盲検，非対照により検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.6 項」に記載した。以下に，薬物動態の評価結果を要約した。

2.7.2.2.2.4.1 4 週間塗布

本剤 0.5%を 1 日 2 回 4 週間塗布した際，デルゴシチニブの血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）は，Week 2 で 100 名中 15 名（15.0%），Week 4 で 98 名中 8 名（8.2%），原疾患の悪化による第

2 部切替え前で 8 名中 5 名（62.5%）に検出された。デルゴシチニブの血漿中濃度の平均値は，Week 2 で 0.313 ng/mL，Week 4 で 0.192 ng/mL であり，Week 2 と Week 4 に明らかな違いは認められなかった。デルゴシチニブの血漿中濃度の最大値は，Week 2 で 4.51 ng/mL，Week 4 で 4.33 ng/mL，原疾患の悪化による第 2 部切替え前で 4.00 ng/mL であった。

2.7.2.2.2.4.2 24 週間（最長 28 週間）塗布

比較試験から継続して，本剤 0.5%を 24 週間（0.5%開始群の総塗布期間は最長 28 週間）塗布した際，デルゴシチニブの血漿中濃度（定量下限 : 1.00 ng/mL）はプラセボ開始群で 14.6%～15.9%，0.5%開始群で 8.9%～17.0%の被験者に検出された。デルゴシチニブの血漿中濃度の平均値は，投与期間中，プラセボ開始群で 0.307～0.444 ng/mL，0.5%開始群で 0.203～0.363 ng/mL で推移した。デルゴシチニブの血漿中濃度の最大値は，プラセボ開始群の Week 8 で 11.4 ng/mL，Week 24 で 3.49 ng/mL であり，0.5%開始群の Week 2 で 4.51 ng/mL，Week 4 で 4.33 ng/mL，Week 12 で 5.95 ng/mL，Week 28 で 9.93 ng/mL であった。なお，各評価時期におけるデルゴシチニブの血漿中濃度の最大値を示した被験者は同一の被験者ではなかった。投与期間を通じてのデルゴシチニブの血漿中濃度に大きな変動はなく，デルゴシチニブの全身曝露は低かった。

2.7.2.2.2.5 軟膏剤を用いた第 III 相臨床試験，長期投与試験［QBA4-2］

（評価資料：CTD5.3.5.2-1，5.3.5.4-1）

アトピー性皮膚炎患者を対象に，本剤 0.5%を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 52 週間長期塗布した際の安全性及び有効性を非盲検，非対照により検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.7 項」に記載した。以下に，本剤 0.5%を 52 週間塗布した際の薬物動態の評価結果を要約した。

デルゴシチニブの血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）は，11.5%～16.2%の被験者に検出された。デルゴシチニブの血漿中濃度の平均値は，投与期間中，0.256～0.410 ng/mL で推移した。デルゴシチニブの血漿中濃度の最大値は Week 4 で 10.8 ng/mL，Week 12 で 13.1 ng/mL，Week 28 で 13.3 ng/mL，Week 52 で 7.33 ng/mL であった。なお，各評価時期におけるデルゴシチニブの血漿中濃度の最大値を示した被験者は同一の被験者ではなかった。投与期間を通じてデルゴシチニブの血漿中濃度に大きな変動はなく，デルゴシチニブの全身曝露は低かった。

2.7.2.2.2.6 軟膏剤を用いた小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 II 相臨床試験［QBB2-1］

（参考資料：CTD5.3.5.4-2）

小児アトピー性皮膚炎患者を対象に，プラセボを対照としたランダム割付二重盲検並行群間比較試験法により，本剤（0.25%，0.5%）を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 4 週間塗布した際の有効性及び安全性を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.8 項」に記載した。以下に，薬物動態の評価結果を要約した。

デルゴシチニブの血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）は，本剤 0.5%群で 1 名に検出された（Week 2 で 1.53 ng/mL，Week 4 で 1.31 ng/mL）。本剤 0.25%群ではデルゴシチニブの血漿中濃度は検出されなかった。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。

2.7.2.2.2.7 経口剤を用いた第 I 相臨床試験，単回及び反復経口投与試験［NBX1-1］

（評価資料：CTD5.3.3.1-1）

健康成人男性を対象に，プラセボを対照とした単盲検法により，デルゴシチニブ（経口剤）を単回又は反復経口投与した際の安全性及び薬物動態を検討した。併せて，薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.2 項」に記載した。以下に，薬物動態の評価結果を要約した。

2.7.2.2.2.7.1 単回経口投与

デルゴシチニブ（経口剤）を 1，5，25，50 及び 100 mg の投与量で単回経口投与した場合のデルゴシチニブの薬物動態パラメータを表 6 に示した（1，5，50 及び 100 mg は空腹時投与，25 mg は空腹時及び食後投与）。

デルゴシチニブ（経口剤）を各投与量で空腹時単回経口投与した場合，デルゴシチニブの血漿中濃度は t_{max} 以降，二相性の低下を示した。デルゴシチニブの C_{max} は 1～100 mg の用量範囲において，AUC_{inf} は 5～100 mg の用量範囲において用量比例的に上昇した。t_{max}，$t_{1/2}$，CL_F 及び V_z_F はいずれの投与量においても同程度であった。

デルゴシチニブの薬物動態に対する食事の影響は認められなかった。

デルゴシチニブの fe_{total} は 70.8%～80.9%と高く，尿中への排泄のほとんどは投与 12 時間後までに終了していることから，デルゴシチニブは尿中より速やかに排泄されることが示唆された。デルゴシチニブの fe_{total} 及び CL_r はいずれの投与量においても同程度であった。

表 6　単回経口投与時のデルゴシチニブの薬物動態パラメータ（NBX1-1）

投与条件	空腹時					食後
投与量	1 mg	5 mg	25 mg	50 mg	100 mg	25 mg
例数	6	6	6	6	6	6
t_{max}[a] (hr)	0.75 (0.50 - 1.00)	1.00 (1.00 - 1.00)	1.00 (0.50 - 1.50)	1.00 (0.50 - 1.00)	1.00 (0.50 - 1.50)	1.50 (0.50 - 2.00)
C_{max} (ng/mL)	11.0 ± 2.43	56.5 ± 9.85	313 ± 94.6	619 ± 115	956 ± 129	275 ± 110
$t_{1/2}$ (hr)	NC ± NC[b]	2.71 ± 0.32	3.82 ± 0.83[c]	3.96 ± 1.00	4.45 ± 1.21[d]	4.09 ± 0.95
AUC_{last} (ng·hr/mL)	29 ± 6	167 ± 16	951 ± 92	1799 ± 339	3238 ± 279	988 ± 136
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	NC ± NC[b]	175 ± 16	957 ± 105[c]	1815 ± 341	3212 ± 94[d]	997 ± 139
CL_F (L/hr)	NC ± NC[b]	28.80 ± 2.65	26.40 ± 3.08[c]	28.35 ± 5.15	31.16 ± 0.94[d]	25.49 ± 3.60
V_z_F (L)	NC ± NC[b]	112.7 ± 19.9	147.5 ± 44.7[c]	164.0 ± 59.1	199.7 ± 53.4[d]	147.7 ± 22.9
Ae_{total} (mg)	0.7743 ± 0.05076	3.981 ± 0.2119	20.23 ± 1.176	37.46 ± 2.722	70.85 ± 7.260	19.33 ± 0.5545
fe_{total} (%)	77.4 ± 5.1	79.6 ± 4.2	80.9 ± 4.7	74.9 ± 5.4	70.8 ± 7.3	77.3 ± 2.2
CL_r (L/hr)	NC ± NC[b]	22.84 ±1.01	21.53 ± 3.38[c]	21.15 ± 3.54	22.57 ± 1.75[d]	19.70 ± 2.71

平均値±標準偏差
a：中央値（最小値－最大値）
b：N = 0，c：N = 5，d：N = 4
NC：算出せず
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-7 及び表 2.7.6.2-8

2.7.2.2.2.7.2 反復経口投与

デルゴシチニブ（経口剤）を 25 及び 50 mg の投与量で 1 日 1 回朝食後に 14 日間反復経口投与した場合及び 1 回 25 mg の投与量で 1 日 2 回朝・夕食後に 14 日間反復経口投与（投与 14 日目は朝食後のみ）した場合の薬物動態パラメータを表 7 に示した。

デルゴシチニブ（経口剤）を 25 及び 50 mg の投与量で 1 日 1 回朝食後に反復経口投与した場合及び 1 回 25 mg の投与量で 1 日 2 回朝・夕食後に反復経口投与した場合，デルゴシチニブの t_{max}，$t_{1/2}$，CL_F 及び V_z_F はいずれの投与方法及び投与量においても同程度であった。デルゴシチニブの C_{trough} は，いずれの投与群においても投与期間中ほぼ一定であり，デルゴシチニブの血漿中濃度は Day 2 までに定常状態に達した。また，Day 1 及び Day 14 でのデルゴシチニブの C_{max}，AUC_{tau} 及び C_{trough} を基に算出した蓄積率（それぞれ AR_{Cmax}，AR_{AUCtau} 及び $AR_{Ctrough}$）より，1 日 1 回及び 1 日 2 回 14 日間反復投与時，デルゴシチニブの蓄積は認められなかった。

14 日間反復投与時のデルゴシチニブの fe_{tau} 及び CL_r は，単回投与時の fe_{total} 及び CL_r と同程度であった。

表 7　反復経口投与時のデルゴシチニブの薬物動態パラメータ（NBX1-1）

Day	Day 1			Day 14		
投与量 投与方法	25 mg QD	50 mg QD	25 mg BID	25 mg QD	50 mg QD	25 mg BID
例数	6	6	6	6	6	6
t_{max}[a] (hr)	1.50 (1.00 - 3.00)	1.50 (0.50 - 2.00)	1.00 (0.50 - 2.00)	2.00 (0.50 - 3.00)	1.50 (1.50 - 3.00)	1.50 (0.50 - 3.00)
C_{max} (ng/mL)	251 ± 61.0	581 ± 171	247 ± 61.2	229 ± 79.8	436 ± 112	231 ± 56.2
$t_{1/2}$ (hr)				4.92 ± 2.27	4.68 ± 1.36	7.69 ± 4.23
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	951 ± 151	1817 ± 207	724 ± 63	959 ± 168	1756 ± 168	779 ± 94
CL_F (L/hr)				26.78 ± 5.03	28.72 ± 3.04	32.46 ± 3.67
V_z_F (L)				188.5 ± 82.0	190.1 ± 41.5	357.0 ± 192.4
AR_{Cmax}				0.94 ± 0.30	0.80 ± 0.24	0.96 ± 0.23
AR_{AUCtau}				1.01 ± 0.06	0.97 ± 0.03	1.08 ± 0.07
$AR_{Ctrough}$				1.15 ± 0.34	1.29 ± 0.33	0.97 ± 0.24
Ae_{tau} (mg)				16.54 ± 2.797	34.56 ± 2.420	16.69 ± 4.402
fe_{tau} (%)				66.1 ± 11.2	69.1 ± 4.8	66.7 ± 17.6
CL_r (L/hr)				17.62 ± 4.05	19.75 ± 1.04	21.47 ± 5.88

平均値±標準偏差
a：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-9 及び表 2.7.6.2-10

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 アトピー性皮膚炎患者の薬物動態

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，QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験での本剤 0.5%群を併合し（以下，3 試験併合），評価時期別でのデルゴシチニブの血漿中濃度が検出された被験者数及びその割合を表 8 に，評価時期別でのデルゴシチニブの血漿中濃度の記

述統計量を表 9 に，それぞれ示した。また，各試験の投与群別でのデルゴシチニブの血漿中濃度が検出された被験者数及びその割合を表 10 に示した。

3 試験併合の本剤 0.5%群で，各評価時期でのデルゴシチニブの血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）が検出された被験者の割合は 11.5%～15.9%であった。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，投与期間を通してデルゴシチニブの全身曝露は低かった。また，本剤 0.5%を使用した試験間では，投与期間が短い試験（QBA2-1 試験）と比べて，投与期間が長い試験（QBA4-1 及び QBA4-2 試験）の方がデルゴシチニブの血漿中濃度が投与期間中に一度でも検出された被験者の割合は高かったが，いずれの試験でもデルゴシチニブの全身曝露は低かった。

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，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が，デルゴシチニブの血漿中濃度が投与期間中に一度でも検出された被験者の割合は本剤の 1%以上の投与群で増加した。

表 8　本剤 0.5%群の評価時期別でのデルゴシチニブの血漿中濃度の検出割合（3 試験併合）

評価時期	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24	Week 28	Week 52
例数	170	494	48	411	44	380	262
検出あり	22 (12.9)	59 (11.9)	7 (14.6)	65 (15.8)	7 (15.9)	54 (14.2)	30 (11.5)
検出なし	148 (87.1)	435 (88.1)	41 (85.4)	346 (84.2)	37 (84.1)	326 (85.8)	232 (88.5)

例数（%）
定量下限：1.00 ng/mL
検出あり：各評価時期にデルゴシチニブの血漿中濃度が検出された被験者
検出なし：各評価時期にデルゴシチニブの血漿中濃度が検出されなかった被験者
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 27-1

表 9　本剤 0.5%群の評価時期別でのデルゴシチニブの血漿中濃度（3 試験併合）

評価時期	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24	Week 28	Week 52
例数	170	494	48	411	44	380	262
Mean	0.304	0.296	0.444	0.383	0.307	0.337	0.256
± SD	± 0.942	± 0.984	± 1.721	± 1.240	± 0.775	± 1.164	± 0.900
Min - Max	0.00 - 5.79	0.00 - 10.80	0.00 - 11.40	0.00 - 13.10	0.00 - 3.49	0.00 - 13.30	0.00 - 7.33

単位：ng/mL
薬物濃度が定量下限未満（<1.00 ng/mL）である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，各記述統計量を算出した。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 26-1

表 10 各試験のデルゴシチニブの血漿中濃度の投与期間を通しての検出割合

試験名	QBA2-1				QBA4-1		QBA4-2
投与群	0.25%	0.5%	1%	3%	プラセボ開始	0.5%開始	0.5%
投与期間	4 週間	4 週間	4 週間	4 週間	24 週間	28 週間*	52 週間
例数	69	65	66	65	48	106	352
検出あり	12 (17.4)	7 (10.8)	24 (36.4)	40 (61.5)	13 (27.1)	33 (31.1)	118 (33.5)
検出なし	57 (82.6)	58 (89.2)	42 (63.6)	25 (38.5)	35 (72.9)	73 (68.9)	234 (66.5)

例数（%）
定量下限：1.00 ng/mL
検出あり：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者
検出なし：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者
安全性解析対象集団
* QBA4-1 試験（比較）の本剤 0.5%群の全被験者が継続長期投与試験に移行した。本剤 0.5%開始群では QBA4-1 試験（比較）の塗布期間を含めて算出した。
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 1-1 抜粋

2.7.2.3.2 健康成人とアトピー性皮膚炎患者の薬物動態の比較

QBX1-2 試験での本剤 3%を健康成人男性又はアトピー性皮膚炎患者に 24 時間単回塗布した結果を以下に要約した（「2.7.2.2.2.1 項」参照）。

健康成人男性に本剤 3%（6 名）を 5 g（デルゴシチニブとして 150 mg），24 時間単回塗布した際，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。本剤 3%群の fe_{total} は 0.01558%であった。

アトピー性皮膚炎患者に本剤 3%（5 名）を 5 g（デルゴシチニブとして 150 mg），24 時間単回塗布した際，C_{max} 及び AUC_{inf} は得られなかった。デルゴシチニブの血漿中濃度は 1 名の被験者で検出され（C_{max}：7.42 ng/mL），他の 4 名の被験者では定量下限未満（<1.00 ng/mL）であった。本剤 3%群の fe_{total} 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 fe_{total} 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に比べて高いことが想定された。

2.7.2.3.3 経口投与時と皮膚塗布時の薬物動態の比較

デルゴシチニブの経口剤を用いた NBX1-1 試験及び本剤を用いた QBX1-2 試験でのデルゴシチニブの薬物動態パラメータの比較を表 11 に示した。

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，アトピー性皮膚炎患者に本剤 1%及び 3%を 5 g（デルゴシチニブとして 50 mg 又は 150 mg），24 時間単回塗布した際，C_{max} 及び AUC_{inf} は得られなかった（本剤 3%群の 1 名で薬物動態パラメータが得られたのみ）。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）及び Day 7 の 1 回目塗布後（0～12 時間）の C_{max} はそれぞれ 3.745 及び 2.887 ng/mL，AUC_{tau} はそれぞれ 30.4 及び 25.2 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。

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，デルゴシチニブの fe_{total} 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。また，デルゴシチニブ（経口剤）1 mg 経口投与時のデルゴシチニブの Ae_{total} は 0.7743 mg であった。一方，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 Ae_{total} はそれぞれ 0.1911 及び 0.6087 mg であった。本剤塗布時のデルゴシチニブの Ae_{total} 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 Ae_{total} 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。

表 11 経口投与時と皮膚塗布時の薬物動態パラメータの比較

対象	投与条件		投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	Ae_{total} (mg)	fe_{total} (%)
健康成人男性	単回経口		1 mg	6	11.0 ± 2.43	29 ± 6	NC	0.7743 ± 0.05076	77.4 ± 5.1
			5 mg	6	56.5 ± 9.85	167 ± 16	175 ± 16	3.981 ± 0.2119	79.6 ± 4.2
			25 mg	6	313 ± 94.6	951 ± 92	957 ± 105 [c]	20.23 ± 1.176	80.9 ± 4.7
			50 mg	6	619 ± 115	1799 ± 339	1815 ± 341	37.46 ± 2.722	74.9 ± 5.4
			100 mg	6	956 ± 129	3238 ± 279	3212 ± 94 [d]	70.85 ± 7.260	70.8 ± 7.3
アトピー性皮膚炎患者	単回塗布（24 時間塗布）		1%	6	NC [a]	NC [a]	NC [a]	0.1911 ± 0.1706	0.3823 ± 0.3412
			3%	5	NC	NC	NC	0.6087 ± 0.7616	0.4058 ± 0.5077
アトピー性皮膚炎患者	反復塗布	Day 1（初回）12 時間塗布	1%	8	NC	NC [e]		--	--
		Day 7（1 回目）12 時間塗布			NC	NC [e]		0.09567 ± 0.08716	0.1913 ± 0.1743
		Day 1（初回）12 時間塗布	3%	7	3.745 ± 1.780 [b]	30.4 ± 10.8 [b, e]		--	--
		Day 7（1 回目）12 時間塗布			2.887 ± 1.390 [b]	25.2 ± 11.3 [b, e]		0.4331 ± 0.2044	0.2888 ± 0.1363

平均値±標準偏差
本剤 1%又は 3%の 1 回 5 g：デルゴシチニブとして 50 mg 又は 150 mg
a：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）
b：N = 6，c：N = 5，d：N = 4
e：AUC_{tau}（ng·hr/mL）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-7，表 2.7.6.2-8，表 2.7.6.4-11，表 2.7.6.4-12，表 2.7.6.4-13

2.7.2.3.4 薬物動態に影響する内因性要因の検討

2.7.2.3.4.1 被験者背景

投与期間中に「デルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者（検出あり）」及び「デルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者（検出なし）」を部分集団として，QBA2-1 試験，QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験で，臨床推奨用量である本剤 0.5%を 1 回最大 5 g で

1日2回反復塗布した被験者でのデルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況をBaselineの被験者背景（年齢，性別，身長，体重，BMI，アトピー性皮膚炎の罹病期間，TARC，血清総 IgE）を基に検討した。デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別の被験者背景を表 12 に示した。

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。高齢者（65 歳以上）は QBA4-1 試験で 1 名（プラセボ開始群），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（定量下限：1.00 ng/mL）は検出されなかった。

なお，TARC 及び血清総 IgE は，デルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者で高い傾向が認められた。

表 12 デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別の被験者背景

項目（単位）		QBA2-1		QBA4-1		QBA4-2	
		本剤 0.5%（N = 65）		0.5%開始群及びプラセボ開始群の合計（N = 154）[a]		本剤 0.5%（N = 352）	
デルゴシチニブの血漿中濃度		検出あり	検出なし	検出あり	検出なし	検出あり	検出なし
例数		7	58	46	108	118	234
年齢（歳）	Mean ± SD	32.9 ± 10.4	29.1 ± 9.0	32.5 ± 10.4	31.3 ± 10.0	32.4 ± 10.7	33.3 ± 11.3
	16≤, <20	0	7 (12.1)	4 (8.7)	7 (6.5)	7 (5.9)	13 (5.6)
	20≤, <30	3 (42.9)	26 (44.8)	16 (34.8)	49 (45.4)	51 (43.2)	100 (42.7)
	30≤, <40	2 (28.6)	20 (34.5)	21 (45.7)	42 (38.9)	40 (33.9)	74 (31.6)
	40≤, <65	2 (28.6)	5 (8.6)	5 (10.9)	9 (8.3)	20 (16.9)	45 (19.2)
	65≤	0	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)
性別	男性	5 (71.4)	34 (58.6)	32 (69.6)	63 (58.3)	91 (77.1)	132 (56.4)
	女性	2 (28.6)	24 (41.4)	14 (30.4)	45 (41.7)	27 (22.9)	102 (43.6)
身長（cm）	Mean ± SD	168.24 ± 10.21	165.43 ± 8.23	164.41 ± 7.50	164.37 ± 8.56	166.74 ± 7.88	165.27 ± 9.14
体重（kg）	Mean ± SD	62.89 ± 6.31	64.86 ± 14.77	60.72 ± 9.82	63.14 ± 11.98	64.43 ± 12.82	62.37 ± 13.03
BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	22.40 ± 3.25	23.52 ± 3.96	22.41 ± 2.88	23.28 ± 3.53	23.10 ± 3.89	22.74 ± 3.86
アトピー性皮膚炎罹病期間（年）	Mean ± SD	23.9 ± 9.5	20.6 ± 11.6	25.2 ± 11.0	24.6 ± 10.0	23.7 ± 11.7	24.0 ± 12.5
TARC（pg/mL）	Mean ± SD	5848.9 ± 4312.7	1980.0 ± 4361.4	2466.4 ± 2181.6	812.3 ± 727.7	1835.5 ± 2685.5	976.7 ± 1858.3
血清総 IgE（IU/mL）	Mean ± SD	8496.7 ± 9423.5 [b]	2653.8 ± 3230.4	6622.8 ± 6513.5	2411.9 ± 3694.2	5012.3 ± 5961.4	2100.5 ± 3937.1

例数（%），ただし記述統計量は除く。
年齢，性別，身長，体重，BMI，アトピー性皮膚炎の罹病期間及び TARC は観察開始日の値。
血清総 IgE は QBA2-1 試験では観察開始日，QBA4-1 及び QBA4-2 試験では投与開始日の値。
デルゴシチニブの血漿中濃度の定量下限：1.00 ng/mL
検出あり：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者
検出なし：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者
安全性解析対象集団
a：QBA4-1 試験（比較）のプラセボ群 52 名のうち，48 名が QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群となった。QBA4-1 試験（比較）の本剤 0.5%群 106 名の全被験者が，QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群となった。本剤 0.5%開始群では QBA4-1 試験（比較）の期間を含めて算出した。
b：N = 6
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 32-1

2.7.2.3.4.2 塗布面積

アトピー性皮膚炎患者でのデルゴシチニブの血漿中濃度と本剤の塗布面積との関係性について，炎症を伴う皮疹の%BSA を本剤の塗布面積として代用し，探索的に検討した。QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験（比較）で，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，各被験者のデルゴシチニブの血漿中濃度を「炎症を伴う皮疹の%BSA」に対してプロットした散布図を図 3 に示した。

デルゴシチニブの血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）が検出された被験者では，炎症を伴う皮疹の%BSA（塗布面積）が大きいほど，デルゴシチニブの血漿中濃度は高い傾向が認められた。

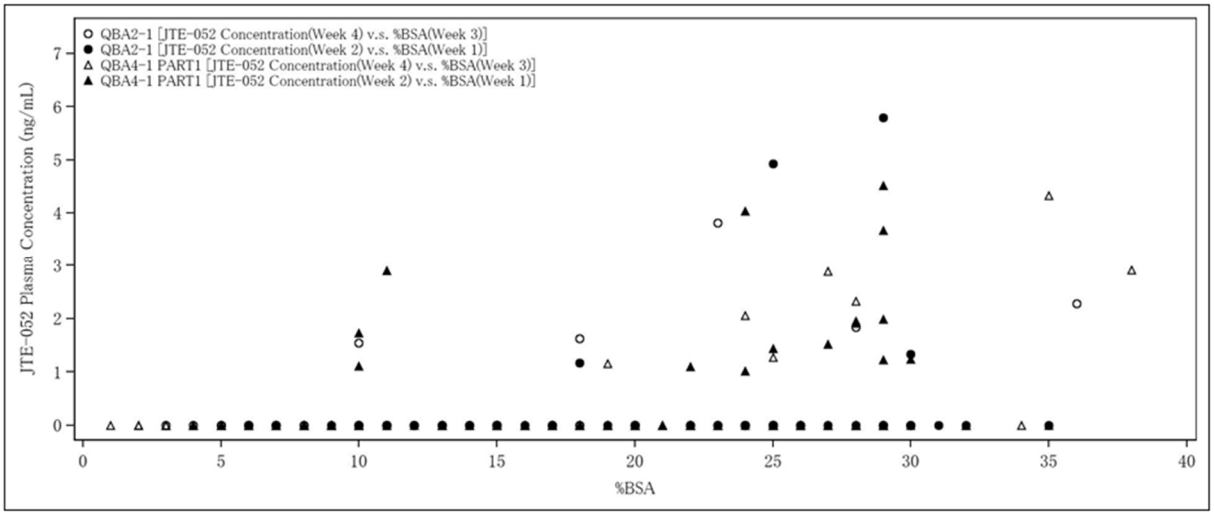


図 3　デルゴシチニブの血漿中濃度の「炎症を伴う皮疹の%BSA」に対する同一プロット

X 軸：Week 1 の炎症を伴う皮疹の%BSA　×　Y 軸：Week 2 のデルゴシチニブの血漿中濃度
X 軸：Week 3 の炎症を伴う皮疹の%BSA　×　Y 軸：Week 4 のデルゴシチニブの血漿中濃度
定量下限：1.00 ng/mL
Source：CTD5.3.5.3-2 Figure 30-1

2.7.2.3.4.3 アトピー性皮膚炎の重症度

デルゴシチニブの血漿中濃度とアトピー性皮膚炎の重症度との関係性について，IGA スコアをアトピー性皮膚炎の重症度として代用し，探索的に検討した。QBA2-1 試験，QBA4-1 試験（比較）及び QBA4-2 試験で，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，Baseline の IGA スコア別でのデルゴシチニブの血漿中濃度が検出された被験者数及びその割合を表 13 に示した。

デルゴシチニブの血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）は，Baseline の IGA スコアが 2（軽症）の被験者集団で 4.5%～11.9%，3（中等症）の被験者集団で 7.8%～16.2%，4（重症）の被験者集団で 18.5%～42.1%の被験者で検出された。

IGA スコア（重症度）が高いほど，デルゴシチニブの血漿中濃度が検出された被験者割合は高い傾向が認められた。

表 13 Baseline の IGA スコア別でのデルゴシチニブの血漿中濃度の検出割合（3 試験併合）

Baseline の IGA スコア	評価時期	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24	Week 28	Week 52
2（軽症）	例数	--	106	--	101	--	96	89
	検出あり	--	11 (10.4)	--	12 (11.9)	--	8 (8.3)	4 (4.5)
3（中等症）	例数	128	323	35	253	33	231	154
	検出あり	10 (7.8)	36 (11.1)	4 (11.4)	41 (16.2)	4 (12.1)	35 (15.2)	18 (11.7)
4（重症）	例数	42	65	13	57	11	53	19
	検出あり	12 (28.6)	12 (18.5)	3 (23.1)	12 (21.1)	3 (27.3)	11 (20.8)	8 (42.1)

例数（%）
定量下限：1.00 ng/mL
検出あり：各評価時期にデルゴシチニブの血漿中濃度が検出された被験者
Baseline：投与開始日
Baseline の IGA スコア：QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験では 3 又は 4，QBA4-2 試験では 2～4
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 28-1 抜粋

2.7.2.3.4.4 腎機能及び肝機能が低下した患者

デルゴシチニブの経口剤を用いたNBX1-1試験の結果から,デルゴシチニブは代謝を受け難く，主に未変化体として尿中から排泄されること（投与量に対する尿中排泄率は 70.8%～80.9%）が確認されており，本剤は腎排泄型の薬剤であることが示唆されている（「2.7.2.2.2.7.1 項」参照）。また，本剤は局所作用性の軟膏剤であり，QBX1-2 試験の結果から，本剤 1%及び 3%の反復塗布時のデルゴシチニブの累積尿中排泄率はそれぞれ 0.1913%及び 0.2888%と低く,その際のデルゴシチニブの全身曝露も低いことが確認されている（「2.7.2.2.2.2.2 項」参照）。

以上のことから，腎機能及び肝機能が低下した患者を対象とした試験は実施しなかった。

2.7.2.3.5 薬物動態に影響する外因性要因の検討

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。

2.7.2.3.6 薬物相互作用

以下に示す各種 *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，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。

(1) *in vitro* CYP 阻害試験（「2.7.2.2.1.4 項」参照）
- CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4/5 に対する阻害作用は 30 μmol/L まで認められなかった（いずれも IC_{50} 値は>30 μmol/L）。また，時間依存的阻害も示さなかった。

(2) *in vitro* CYP 誘導試験（「2.7.2.2.1.5 項」参照）
- CYP1A2，2B6 及び 3A4 の mRNA に対して 30 μmol/L までほとんど影響なく，誘導作用は示さなかった。

(3) *in vitro* トランスポーター試験（「2.7.2.2.1.7 項」参照）
- MDR1 の基質であり，hOAT3 及び hOCT2 の弱い基質であることが示された。

- hOAT1（IC_{50}：1.59 μmol/L）及び hOAT3（IC_{50}：6.38 μmol/L）に対する阻害作用を示した。
- MDR1，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び hOCT2 に対する阻害作用は示さなかった（IC_{50}：>30 μmol/L）。

2.7.2.3.7 母集団薬物動態解析結果

該当なし。

2.7.2.3.8 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毒麻疹性は認められず，光毒性は低いことが確認された（「2.7.2.2.2.1 項」参照）。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

デルゴシチニブ

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.3 臨床的有効性

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

2.7.3 臨床的有効性 4

2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価の対象とした臨床試験 4
2.7.3.1.2 試験デザイン 4
2.7.3.1.3 対象被験者 5
2.7.3.1.4 併用禁止薬及び療法 7
2.7.3.1.5 目標被験者数 9
2.7.3.1.6 解析対象集団 10
2.7.3.1.7 最終評価時の取り扱い 11
2.7.3.1.8 有効性評価項目 11
2.7.3.1.9 解析手法 14
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.3.2.1 第 II 相臨床試験，用量設定試験［QBA2-1］ 18
2.7.3.2.2 第 III 相臨床試験，比較試験及び継続長期投与試験［QBA4-1］ 19
2.7.3.2.3 第 III 相臨床試験，長期投与試験［QBA4-2］ 23
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.3.3.1 解析対象集団 23
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 27
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 56
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 57
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 58
2.7.3.6 付録 58

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
BMI	Body mass index，体格指数
BSA	Body surface area，体表面積
CI	Confidence interval，信頼区間
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
Geometric Mean	幾何平均値
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
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
JTE-052	Delgocitinib，デルゴシチニブ
LDH	Lactate dehydrogenase，乳酸脱水素酵素
LS Mean	Least square mean，最小二乗平均値
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
N	Number，例数
NC	Not calculated，算出せず
NRS	Numeric Rating Scale
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
SD	Standard deviation，標準偏差
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine
UVA	Ultraviolet-A，紫外線 A 波
UVB	Ultraviolet-B，紫外線 B 波

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価の対象とした臨床試験

デルゴシチニブ軟膏（以下，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。

2.7.3.1.2 試験デザイン

有効性評価の対象とした 3 試験［QBA2-1，QBA4-1，QBA4-2］の計画概要を表 1 に示した。

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 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。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。

表 1　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］	多施設共同 ランダム化 評価者盲検 プラセボ対照	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］	【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	本剤 0.5%，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
	【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 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］	多施設共同 非盲検	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。

2.7.3.1.3 対象被験者

有効性評価の対象とした 3 試験［QBA2-1，QBA4-1，QBA4-2］での主な選択基準を表 2 に，主な除外基準を表 3 に，それぞれ示した。

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[1]。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。

炎症を伴う皮疹面積の%BSA（全身の総面積に対する炎症を伴う皮疹面積の割合）は皮疹面積の観点からみたアトピー性皮膚炎の病勢を示しており，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，ストロンゲ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 日以内にストロンゲ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。

表 2　主な選択基準

主な選択基準	QBA2-1	QBA4-1	QBA4-2
同意取得時の満年齢	16 歳以上 65 歳未満	16 歳以上	
性別	性別は問わない		
Baseline の mEASI スコア	10 以上		--
Baseline の IGA スコア	3（中等症）以上	3（中等症） 又は 4（重症）*	2（軽症）以上 4（重症）以下
Baseline の炎症を伴う皮疹の%BSA	10%以上 30%未満		5%以上 30%未満

*：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

表 3　主な除外基準

主な除外基準	QBA2-1	QBA4-1	QBA4-2
治験薬塗布予定部位に活動性の感染症を合併する患者	X	X	X
治験薬塗布予定部位に潰瘍や明らかな局面を形成しているびらんを有する患者	X	--	--
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	X	X	X
・膠原病（SLE 及び皮膚筋炎）	--	X	X
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	X	X	X
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	X	X	X
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	X	X	X
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	X	X	X
妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者	X	X	X
治験期間に適切な方法で避妊することに同意が得られなかった妊娠可能な女性，又は投与期間に適切な方法で避妊することに同意が得られなかった男性	X	X	X
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	X	X	X

（次ページに続く）

表 3　主な除外基準（続き）

主な除外基準	QBA2-1	QBA4-1	QBA4-2
以下の薬剤を使用した患者			
・生物学的製剤（サイトカイン製剤，抗体医薬品等）	X（治験薬投与開始前 24 週以内）		
・全身作用性の副腎皮質ステロイド製剤 ・全身作用性の免疫抑制剤 ・生ワクチン	X（治験薬投与開始前 28 日以内）		
・ステロイド外用剤 （ストロンゲスト，ベリーストロング）	X （治験薬投与開始前 28 日以内）		X （治験薬投与開始前 14 日以内）
・タクロリムス軟膏 ・ステロイド外用剤 （ストロング，ミディアム，ウィーク） ・治験薬塗布部位に対して使用される鎮痛薬，鎮痒薬，消炎を有する外用剤（NSAIDs 等） ・アトピー性皮膚炎の治療を目的とした薬剤	X （治験薬投与開始前 7 日以内）		--
以下の療法を受けた患者			
・光線療法（UVB，Narrow-band UVB，PUVA 等） ・減感作療法	X（治験薬投与開始前 28 日以内）		

2.7.3.1.4 併用禁止薬及び療法

有効性評価の対象とした 3 試験［QBA2-1，QBA4-1，QBA4-2］の併用禁止薬を表 4 に，併用制限薬を表 5 に，併用禁止療法を表 6 に，それぞれ示した。

QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験では，治験薬投与開始日から規定の最終 Visit 又は中止時の調査終了時まで，ステロイド外用剤を併用禁止とした。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。また，いずれの試験でも有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤（生物学的製剤，全身作用性の副腎皮質ステロイド製剤，全身作用性の免疫抑制剤，生ワクチン等）及び療法（光線療法，減感作療法等）について，投与開始日から規定の最終 Visit 又は中止時の調査終了時まで併用禁止とした。また，一部の併用薬も同様に，観察開始日から規定の最終 Visit 又は中止時の調査終了時まで用法・用量を一定にするよう制限を設けた。

表 4　併用禁止薬の一覧

第 II 相用量設定試験［QBA2-1］

(1) 生物学的製剤（サイトカイン製剤，抗体医薬品等）
(2) 全身作用性のステロイドホルモン製剤（経口剤，注射剤，坐剤，吸入剤，点眼剤，点鼻剤等）
(3) 全身作用性の免疫抑制剤
(4) 生ワクチン
(5) タクロリムス軟膏
(6) ステロイド外用剤
※ステロイド外用剤のうち，頭皮のアトピー性皮膚炎の治療を目的として使用されるリドメックスコーワ 0.3%の使用は可能とする。
(7) 治験薬塗布部位に対して使用される鎮痛薬，鎮痒薬，消炎を有する外用剤（NSAIDs 等）
(8) アトピー性皮膚炎の治療を目的として使用される薬剤（漢方薬を含む）
(9) アトピー性皮膚炎の炎症部位に対して使用される外用剤（以下に示す場合を除く）
※アトピー性皮膚炎の炎症部位に皮膚感染症の有害事象が発現した場合，併用禁止薬として規定しているものを除き，皮膚感染症の治療を目的とした抗菌薬等の外用剤の使用は可能とする。
なお，使用した薬剤の塗布部位には治験薬を塗布しない。

なお，治験薬塗布部位以外の炎症部位及び乾燥皮膚部位に対するスキンケアを目的とした保湿剤又は保護剤（ヘパリン様類似物質，尿素製剤，ワセリン，亜鉛華軟膏）の使用は可能とする。

第 III 相比較試験及び継続長期投与試験［QBA4-1］，第 III 相長期投与試験［QBA4-2］

(1) 生物学的製剤（サイトカイン製剤，抗体医薬品等）
(2) 全身作用性の副腎皮質ステロイド製剤（経口剤，注射剤，坐剤及び吸入剤）
(3) 全身作用性の免疫抑制剤
(4) 生ワクチン
(5) タクロリムス軟膏
(6) ステロイド外用剤[*1,2]
(7) 上記薬剤の他，アトピー性皮膚炎の治療を目的とした薬剤[*3,4]
(8) 治験薬塗布部位に対する外用剤[*5,6]
(9) 本剤以外の治験薬，その他の臨床研究の被験薬

*1：QBA4-1 試験での頭皮，手掌，足底へのミディアム及びウィークのステロイド外用剤の使用は可能。
QBA4-2 試験での頭皮への使用は可能。
*2：QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験では，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。
*3：QBA4-1 試験（比較）では抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬の用法・用量を変更しない。QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験では使用は可能。
*4：QBA4-1 試験では治験薬塗布部位以外は保湿剤及び保護剤（ヘパリン類似物質，尿素製剤，ワセリン，亜鉛華軟膏）の使用は可能。QBA4-2 試験では保湿剤及び保護剤（ヘパリン類似物質，尿素製剤，ワセリン，亜鉛華軟膏）の使用は可能。
*5：有害事象の治療を目的とした使用は可能。
*6：QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験では治験薬塗布部位への保湿剤及び保護剤（ヘパリン類似物質，尿素製剤，ワセリン，亜鉛華軟膏）の併用を可能とするが，治験薬の塗布直前及び塗布直後は併用しない。

表 5　併用制限薬の一覧

第 II 相用量設定試験［QBA2-1］
・抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬（点眼薬，点鼻薬は除く）は，用法・用量を変更しない。 ただし，治験薬投与開始日より前であれば，原疾患以外の疾患に対する短期間の使用は可能とする。 ・併用禁止薬として規定するものを除き，原則として，原疾患以外の疾患に対する薬剤はその用法・用量を変更しない。ただし，急性疾患，有害事象の処置等を目的として使用する場合はその限りではない。
第 III 相比較試験及び継続長期投与試験［QBA4-1］
・QBA4-1 試験（比較）では，抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬は，用法・用量を変更しない（点眼薬，点鼻薬については制限しない）。ただし，急性疾患，有害事象の処置等に対する短期間の使用は可能とする。 ・QBA4-1 試験（長期）では，併用禁止薬として規定するものを除き，各種併用薬の使用制限については規定しない。
第 III 相長期投与試験［QBA4-2］
・併用禁止薬として規定するものを除き，各種併用薬の使用制限については規定しない。

表 6　併用禁止療法の一覧

第 II 相用量設定試験［QBA2-1］
・光線療法（UVB，Narrow-band UVB，PUVA 等） ・減感作療法
第 III 相比較試験及び継続長期投与試験［QBA4-1］，第 III 相長期投与試験［QBA4-2］
・光線療法（UVB，Narrow-band UVB，PUVA 等） ・減感作療法 ・治験及び臨床研究の被験機器

2.7.3.1.5 目標被験者数

有効性評価の対象とした 3 試験［QBA2-1，QBA4-1，QBA4-2］の目標被験者数及びその設定根拠を以下に示した。

(1) 第 II 相臨床試験の用量設定試験［QBA2-1］

目標被験者数：合計 300 名

- 本剤 0.25%群，0.5%群，1%群，3%群：各 60 名
- プラセボ群：30 名
- タクロリムス群：30 名

〔設定根拠〕

第 I 相臨床試験の単回及び反復塗布試験［QBX1-2］で，アトピー性皮膚炎患者に反復塗布した際の本剤 3%群とプラセボ群での最終評価時の EASI スコア変化率の差は 19.6%，標準偏差は 26%であった。この結果を用いて t-test により有意水準 5%及び検出力 90%で有意差を検出するために必要な被験者数は，本剤投与の各群とプラセボ群との割付比を 2 : 1 とした場合，本剤投与の各群は 58 名，プラセボ群は 29 名となった。よって，目標被験者数を，本剤投与の各群を各 60 名，プラセボ群を 30 名とした。

(2) 第 III 相臨床試験の比較試験及び継続長期投与試験［QBA4-1］

目標被験者数：合計 150 名

- 0.5%群：100 名
- プラセボ群：50 名

〔設定根拠〕

QBA2-1 試験での 0.5%群とプラセボ群の成績（最終評価時の mEASI 変化率の平均値±SD，本剤 0.5%群：−57.53%±34.68%，プラセボ群：−12.73%±47.76%）から，それぞれ 100 名，50 名をランダムに復元抽出し，主要解析である共分散分析及び感度分析である MMRM（Mixed effect models for repeated measures）をそれぞれ 10,000 回行うシミュレーションを行った。有意水準を片側 2.5%として検定を行った結果，有意となった割合はどちらの解析においても 90%以上となった（検出力 90%以上）。なお，継続長期投与試験の投与完了被験者数は，中止率を考慮し，100 名程度と推測した。

(3) 第 III 相臨床試験の長期投与試験［QBA4-2］

目標被験者数：330 名

〔設定根拠〕

本剤の長期投与時の安全性を評価するために，6 ヵ月間（28 週間）投与完了被験者として 300 名程度を集積することを考慮し，目標被験者数を 330 名と設定した。6 ヵ月時点の中止・脱落率は 10%程度，1 年時点の中止・脱落率は 20%程度を考慮した。

2.7.3.1.6 解析対象集団

QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験（比較）では，有効性評価が可能な最大の解析対象集団（FAS：Full analysis set）を主たる解析対象集団として設定し，治験実施計画書に適合した対象集団（PPS：Per protocol set）も設定した。各試験での解析対象集団の定義を以下に示した。

FAS

- QBA2-1 試験，QBA4-1 試験（比較），QBA4-2 試験
  - 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
- QBA4-1 試験（長期）
  - 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（有効性解析対象集団と設定し，FAS と表記）

PPS

- QBA2-1 試験
  - 治験実施計画に適合し，治験薬の塗布率が 75%以上で，有効性評価に関して投与 4 週後

の評価がなされた被験者。ただし，レスキュー薬（リドメックスコーワ 0.3%）を使用した被験者は除外した。

- QBA4-1 試験（比較）

  FAS のうち，以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団

  – 最終評価時（EOT：End of treatment）までの治験薬の塗布率が 75%未満の被験者

  – EOT までに治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた被験者

2.7.3.1.7 最終評価時の取り扱い

QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験（比較）では，有効性評価項目の最終評価時（EOT）を投与 4 週後又は中止時検査時と規定した。ただし，QBA2-1 試験でレスキュー薬（リドメックスコーワ 0.3%）を使用した症例の EOT はレスキュー薬使用直前の調査日とし，QBA4-1 試験（比較）から QBA4-1 試験（長期）への切替えを実施した症例の EOT は切替え前観察日とした。いずれも該当しない場合は，投与開始日より後かつ最後に評価した時点を EOT とした。また，QBA4-1 試験（比較）で併用禁止薬又は併用禁止療法の規定に違反した被験者の EOT は違反直前の調査日とした。

QBA4-1 試験（長期）の有効性評価項目の EOT は投与 28 週後又は中止時検査時と規定した。いずれも該当しない場合は，投与 4 週後又は切替え前観察より後かつ QBA4-1 試験（長期）にて最後に評価した時点を EOT とした。QBA4-2 試験の有効性評価項目の EOT を投与 52 週後又は中止時検査時と規定した。いずれも該当しない場合は，投与開始日より後かつ最後に評価した時点を EOT とした。

2.7.3.1.8 有効性評価項目

有効性評価項目の一覧を表 7 に示した。

表 7　有効性評価項目の一覧

有効性評価項目	QBA2-1	QBA4-1 試験（比較）	QBA4-1 試験（長期）	QBA4-2
EOT の mEASI スコア変化率	主要	主要	––	––
原疾患悪化による脱落までの日数	––	重要な副次	––	––
IGA スコア「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とした著効割合	––	重要な副次	––	––
NRS スコア（日中夜間別）	副次	重要な副次	––	––
NRS スコア（24 時間 NRS スコア）	––	––	評価項目	評価項目
mEASI スコア	副次	副次	評価項目	評価項目
EASI スコア	副次	副次	評価項目	評価項目
IGA スコア	副次	副次	評価項目	評価項目
IGA（顔面及び頸部）スコア	副次	副次	評価項目	評価項目
炎症を伴う皮疹の%BSA	副次	副次	評価項目	評価項目
Skindex-16 スコア	––	副次	評価項目	評価項目
TARC	その他	その他	その他	その他
血清総 IgE	––	その他	その他	その他
好酸球数	––	その他	その他	その他
LDH	––	その他	その他	その他

(1) mEASI スコア

QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験（比較）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 スコア変化率」を設定した。

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[1]。有効性評価の対象とした 3 試験［QBA2-1，QBA4-1，QBA4-2］では，本剤の塗布方法として頭皮への使用に制限を設けていることから，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。

EASI スコア及び mEASI スコアの評価方法を以下に示した。

1) 面積スコア：解剖学的に身体を頭頸部，上肢，体幹，下肢の 4 つに区分し，乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位（紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕，苔癬化）について，各部位の総面積あたりの割合（%）を評価し，「面積スコア」（表 8）に基づき 7 段階でスコア化する。

表 8　面積スコア

面積スコア	皮疹面積の割合
0	0%
1	1%～9%
2	10%～29%
3	30%～49%
4	50%～69%
5	70%～89%
6	90%～100%

2) 皮膚症状：各部位ごとに，皮膚症状を紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕，苔癬化の 4 項目に分け，項目ごとに平均的な程度を 7 段階（0：なし，0.5：なしと軽度の中間，1：軽度，1.5：軽度と中等度の中間，2：中等度，2.5：中等度と高度の中間，3：高度）で評価し，スコア化する。

3) 各部位ごとに「（紅斑＋浸潤／丘疹＋掻破痕＋苔癬化）スコア×面積スコア」を求め，頭頸部には 0.1 を，上肢には 0.2 を，体幹には 0.3 を，下肢には 0.4 を乗じ，それらの総和を EASI スコア（スコア範囲：0～72 点）とする。

4) EASI スコアから頭頸部を除く各部位ごとに「（紅斑＋浸潤／丘疹＋掻破痕＋苔癬化）スコア×面積スコア」を求め，上肢には 0.2 を，体幹には 0.3 を，下肢には 0.4 を乗じ，それらの総和を mEASI スコアとする。

(2) 原疾患悪化による脱落までの日数

QBA2-1 試験の結果，「原疾患の悪化により投与中止となった被験者」及び「原疾患の悪化によりレスキュー薬を使用した被験者」の割合が，本剤投与群に比べてプラセボ群で高かった（「2.7.3.3.1.3 項」参照）。QBA4-1 試験（比較）でも原疾患の悪化により治験の継続が不可能な被験者（中止被験者及び継続長期投与試験への移行被験者）の出現がプラセボ群で予想されたことから，重要な副次評価項目として「原疾患悪化による脱落までの日数」を設定し，プラセボ群

と本剤 0.5%群で比較することにより主要評価項目を補足する情報が得られると考えた。「原疾患悪化による脱落までの日数」は，「原疾患悪化による投与中止までの日数」又は「原疾患の悪化による継続長期投与試験への切替えまでの日数」とした。

(3) 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[2]，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評価した。IGA スコアは，厚生労働科学研究班「重症度のめやす」（表 9）を参考に，6 段階（0：症状なし，1：ほぼ症状なし，2：軽症，3：中等度，4：重症，5：最重症）で評価した。

QBA4-1 試験（比較）では，重要な副次評価項目として，IGA スコアの「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」をアトピー性皮膚炎の著効例とした「IGA スコアの著効割合」を設定し，皮疹の著効割合を評価した。また，顔面及び頸部における炎症を伴う皮疹の状態を確認する際には，IGA（顔面及び頸部）スコアを用いた。

表 9　重症度のめやす[3]

軽　　症：面積にかかわらず，軽度の皮疹のみみられる。 中 等 症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 10%未満にみられる。 重　　症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 10%以上，30%未満にみられる。 最 重 症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上にみられる。 ＊軽度の皮疹：軽度の紅斑，乾燥，落屑主体の病変 ＊＊強い炎症を伴う皮疹：紅斑，丘疹，びらん，浸潤，苔癬化などを伴う病変

(4) 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[2]。

QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験（比較）では，起きている間（日中）及び寝ている間（夜間）のそう痒状態について，0 を「かゆみなし」，10 を「最大のかゆみ（アトピー性皮膚炎により過去に経験した最大のかゆみ）」として 11 段階で被験者が 1 日 2 回評価し，NRS 値（日中夜間別）とした。また，各観察時点の前 1 週間の NRS 平均値（日中夜間別）を算出した。QBA4-1 試験（比較）では，重要な副次評価項目として NRS スコアを設定し，本剤のアトピー性皮膚炎のそう痒感に対する有用性を評価した。QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験では，来院前 24 時間の NRS 値を調査した。

(5) 炎症を伴う皮疹面積の%BSA

アトピー性皮膚炎の炎症を伴う皮疹面積の病勢を確認するため，副次評価項目として「炎症を伴う皮疹面積の%BSA」を設定し，乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位について全身の総面積あたりの割合（%）を評価した。

(6) 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。Skindex-16 スコアはアトピー性皮膚炎患者の QOL の評価に応用されていることから[4]，QBA4-1 試験（比較）では副次評価項目として Skindex-16 スコアを設定した。

質問票「Skindex-16 日本語版」は 16 項目（表 10）から構成され，項目 1～4 は症状，5～11 は感情，12～16 は機能に関する質問として分類される[5]。被験者は各項目に対して，0（まったく悩まされなかった）から 6（いつも悩まされた）までの 7 段階で回答した。

表 10 Skindex-16 日本語版

過去 1 週間に次のようなことによって悩まされることが，どのくらい頻繁にありましたか
1. 皮膚にかゆみがある
2. 皮膚に灼熱感（ヒリヒリする感じ）や，刺すような（チクチクする）感じがある
3. 皮膚に痛みがある
4. 皮膚に刺激感がある
5. 皮膚の症状が長引いたり，繰り返し悪くなったりすることがある
6. 皮膚の症状がもっと悪くなるのではないか，もっと広がったり，あとが残るのではないか，予測がつかない，などの心配がある
7. 皮膚の症状の見た目が気になる
8. 皮膚の症状に対していらだちや挫折感を感じる
9. 皮膚の症状を恥ずかしく思う
10. 皮膚の症状がうっとうしい
11. 皮膚の症状のために憂うつな気分になる
12. 皮膚の症状のために人づきあいが変わった（例：家族，友人，親しい人など）
13. 皮膚の症状のため人の輪には入りづらい
14. 皮膚の症状のために愛情や好意をおもてに出すのがむずかしい
15. 皮膚の症状のため日常生活に支障がある
16. 皮膚の症状のために仕事や，余暇を楽しむことがむずかしい

日本語版著作権者：檜垣祐子（東京女子医科大学）
出版元：メディカル・プロフェショナル・リレーションズ株式会社

(7) その他の評価項目

アトピー性皮膚炎の病勢を確認するため，TARC，血清総 IgE，好酸球数，LDH をその他の評価項目として設定した[3]。

2.7.3.1.9 解析手法

2.7.3.1.9.1 第 II 相臨床試験，QBA2-1 試験

QBA2-1 試験での有効性評価項目に対する主な解析手法を以下に示した。

(1) EOT の mEASI スコアの変化率（主要評価項目）

主たる解析対象集団を FAS とした。ただし，感度分析として PPS についても解析を実施した。

主要解析として，各投与群における平均値（プラセボ群（μ_1），0.25%群（μ_2），0.5%群（μ_3），1%群（μ_4），3%群（μ_5））に関して，以下に示した仮説に対する Williams の検定（有意水準片側 2.5%）を行い，どの用量がプラセボ群より効果のある最低用量か決定した。ただし，タクロリムス群は除いた。

包括的帰無仮説：各群の平均順位（μ）が等しい

H_0：$\mu_1=\mu_2=\mu_3=\mu_4=\mu_5$

対立仮説：用量反応関係が単調減少

H_1：$\mu_1 \geq \mu_2 \geq \mu_3 \geq \mu_4 \geq \mu_5$（ただし，少なくともひとつの“≥”は“>”）

副次解析として，投与開始日を Baseline とした EOT の変化率に対して共分散分析を行った（有意水準両側 5%）。ただし，タクロリムス群を除いた。その他の解析として，副次解析と同様のモデルを用いて，対比に基づく用量反応関係を検討した。

(2) 副次評価項目

mEASI スコア，EASI スコア，IGA スコア，IGA（顔面及び頸部）スコア，NRS スコア，炎症を伴う皮疹の%BSA について，FAS を用いて解析を実施した。

EOT の実測値及び変化率について，主要評価項目の主要解析及び副次解析と同様の解析を行った。また，各観察時点の実測値，変化量及び変化率について，投与群ごとに記述統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値）及び 95%信頼区間を算出した。IGA 及び IGA（顔面及び頸部）の実測値及び変化量については度数集計を行い，実測値の中央値に群間差があるかを検証するために Wilcoxon 順位和検定を行った。さらに, mEASI 及び EASI のスコア改善率 50%, 75%，90%達成の割合に関しては Fisher’s exact test を行った（有意水準両側 5%）。

2.7.3.1.9.2 第 III 相臨床試験，QBA4-1 試験（比較）

QBA4-1 試験（比較）での有効性評価項目に対する主な解析手法を表 11 に示した。

表 11 有効性評価項目の解析手法（QBA4-1 比較）

項目	度数集計（副次評価項目）	記述統計量（副次評価項目）			副次評価項目	EOT での共分散分析
		実測値	変化量	変化率		
mEASI スコア	--	X	--	X	mEASI-50 mEASI-75	変化率（主要評価項目）
日中夜間別の NRS スコア	--	X*	X*	--	--	変化量*
日中夜間別の平均 NRS スコア	--	X	X	--	--	--
EASI スコア	--	X	--	X	EASI-50 EASI-75	変化率（副次評価項目）
IGA スコア	X	X	X	--	著効割合*	変化量（副次評価項目）
IGA（顔面及び頸部）スコア	--	X	--	--	著効割合	--
炎症を伴う皮疹の%BSA	--	X	--	X	--	変化率（副次評価項目）
Skindex-16 総合スコア	--	X	X	--	--	変化量（副次評価項目）
Skindex-16 各スケール・スコア	--	X	X	--	--	--
Skindex-16 各スコア	X	--	--	--	--	--

*：重要な副次評価項目
mEASI-50，mEASI-75：mEASI スコア改善率 50%以上，mEASI スコア改善率 75%以上
EASI-50，EASI-75：EASI スコア改善率 50%以上，EASI スコア改善率 75%以上

(1) EOT の mEASI スコアの変化率（主要評価項目）

EOT の mEASI スコア変化率を指標とし，本剤 0.5%のプラセボに対する優越性を検証した。

主要解析として, FAS を用いて線形混合効果モデルに基づき共分散分析を行い, 0.5%群の mEASI スコア変化率の最小二乗平均値とプラセボ群の最小二乗平均値に差があるか検定を行った（有意水準片側 2.5%）。また，補足的解析として，PPS を用いた解析及び欠測を考慮した解析である MMRM を用いた解析を実施した。

(2) 原疾患悪化による脱落までの日数（重要な副次評価項目）

解析対象集団を FAS とした。原疾患悪化による脱落をイベントとした場合の治療継続時間の Kaplan-Meier 曲線を作成し, Logrank 検定を行うことで 2 群間の Kaplan-Meier 曲線に差があるかを検討した（有意水準両側 5%）。

(3) IGA スコア「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とした著効割合（重要な副次評価項目）

解析対象集団を FAS とした。IGA スコア「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とした著効割合を各評価日で投与群別に算出し，2 群間に対する Fisher's exact test を行った（有意水準両側 5%）。

(4) 日中夜間別の NRS スコア（重要な副次評価項目）

解析対象集団を FAS とした。毎日の日中夜間別の NRS スコアについて，実測値及び変化量の記述統計量及び 95%信頼区間を投与群別に算出し，EOT の日中夜間別の NRS スコア変化量に対して共分散分析を行った。探索的に日中夜間別に各観察時点の前 1 週間の NRS 平均値（平均 NRS スコア）について，実測値及び変化量の記述統計量及び 95%信頼区間を投与群別に算出した。

(5) 副次評価項目

副次評価項目解析対象集団を FAS とした。度数集計又は記述統計量を算出し，主要評価項目の主要解析と同様，共分散分析を行った。また，mEASI スコア及び EASI スコアについて，各評価日での改善率 50%以上又は 75%以上の被験者割合（mEASI-50，mEASI-75，EASI-50，EASI-75）を投与群別に算出し，2 群間に対する Fisher’s exact test を行った。IGA（顔面及び頸部）スコアについて，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」を著効例とした著効割合を各評価日で投与群別に算出し，2 群間に対する Fisher's exact test を行った。

2.7.3.1.9.3 第 III 相臨床試験，QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験

QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験での有効性評価項目に対する主な解析手法を表 12 に示した。

解析対象集団を有効性解析対象集団（FAS と表記）とした。各評価項目は度数集計及び記述統計量を投与群別に算出し，mEASI スコア及び 24 時間 NRS スコアは対応のある t 検定を行った。また，mEASI スコア及び EASI スコアについて，各評価日での改善率 50%以上又は 75%以上の被験者割合を投与群別に算出した。IGA スコア及び IGA（顔面及び頸部）スコアについて，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」を著効例とした著効割合を各評価日で投与群別に算出した。

表 12 有効性評価項目の解析手法（長期投与）

項目	度数集計（評価項目）	シフトテーブル（評価項目）	記述統計量（評価項目）			評価項目	対応のある t 検定
			実測値	変化量	変化率		
mEASI スコア	--	--	X	--	X	mEASI-50 mEASI-75	実測値
24 時間 NRS スコア	--	--	X	X	--	--	実測値
EASI スコア	--	--	X	--	X	EASI-50 EASI-75	--
IGA スコア	X	X	--	--	--	著効割合	--
IGA（顔面及び頸部）スコア	X	X	--	--	--	著効割合	--
炎症を伴う皮疹の%BSA	--	--	X	--	X	--	--
Skindex-16 総合スコア	--	--	X	X	--	--	--
Skindex-16 各スケール・スコア	--	--	X	X	--	--	--
Skindex-16 各スコア	X	--	--	--	--	--	--

mEASI-50，mEASI-75：mEASI スコア改善率 50%以上，mEASI スコア改善率 75%以上
EASI-50，EASI-75：EASI スコア改善率 50%以上，EASI スコア改善率 75%以上

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 II 相臨床試験，用量設定試験［QBA2-1］

（評価資料，CTD5.3.5.1-1）

アトピー性皮膚炎患者を対象に，プラセボを対照としたランダム割付評価者盲検群間比較試験法により，本剤（0.25%，0.5%，1%，3%）を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 4 週間反復塗布した際の臨床推奨用量を検討した。また，タクロリムス軟膏 0.1%を参照薬として，本剤塗布時の有効性及び安全性について臨床的有用性を探索的に検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.5 項」に記載した。以下に，有効性の評価結果を要約した。

有効性評価項目について，EOT の実測値，変化率及び Williams の検定結果を表 13 に示した。

主要評価項目である EOT の mEASI スコア変化率は，プラセボ群で−12.73%，本剤 0.25%群で−41.47%，本剤 0.5%群で−57.53%，本剤 1%群で−54.06%，本剤 3%群で−73.33%であり，EOT の mEASI スコアは本剤の 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（EOT の mEASI スコア変化率，Williams の検定結果：0.25%群 $p = 0.0004$，0.5%群，1%群及び 3%群はいずれも $p < 0.0001$）。なお，タクロリムス群での EOT の mEASI スコア変化率は−62.00%であった。

副次評価項目である EOT の EASI スコア，IGA スコア，NRS，%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。

NRS の推移ではプラセボ群で有意な変動はなかった。一方，本剤 0.25%投与群では Week 2（前 1 週間の平均）の日中から，本剤 0.5%以上の投与群では Day 1 の夜間から，Baseline と比べて NRS の低下が認められた。

なお，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，本剤の 3%までの安全性に問題がないことが確認された。

以上の結果，有効性，薬物動態及び安全性成績を勘案し，本剤の臨床推奨用量は 0.5%であると考えられた。

表 13 EOT の有効性評価項目の実測値，変化率及び Williams の検定結果（QBA2-1，FAS）

項目	EOT		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）
mEASI スコア	実測値	平均値	13.356	9.361	6.333	7.758	3.955	6.323
		p 値	--	0.0041*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
	変化率（%）	平均値	−12.73	−41.47	−57.53	−54.06	−73.33	−62.00
		p 値	--	0.0004*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
EASI スコア	実測値	平均値	14.577	10.320	6.854	8.430	4.450	6.587
		p 値	--	0.0045*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
	変化率（%）	平均値	−11.64	−41.21	−58.52	−54.41	−72.93	−63.09
		p 値	--	0.0003*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
IGA スコア	実測値	平均値	2.9	2.6	2.3	2.4	2.0	2.3
		p 値	--	0.0458*	0.0020*	0.0025*	<0.0001*	--
	変化率（%）	平均値	−11.02	−20.41	−25.00	−27.65	−38.72	−27.78
		p 値	--	0.0408*	0.0057*	0.0013*	<0.0001*	--
IGA（顔面及び頸部）スコア	実測値	平均値	2.5	2.3	1.8	1.7	1.6	1.4
		p 値	--	0.1438	0.0018*	0.0004*	<0.0001*	--
	変化率（%）	平均値	−6.03	−22.01	−33.05	−41.26	−47.78	−45.99
		p 値	--	0.0243*	0.0006*	<0.0001*	<0.0001*	--
夜間 NRS	実測値	平均値	5.0	3.6	2.8	2.8	1.9	3.0
		p 値	--	0.0007*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
	変化率（%）	平均値	35.71	−17.63	−32.01	−17.97	−48.90	−24.37
		p 値	--	0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
日中 NRS	実測値	平均値	5.4	4.3	3.7	3.3	2.3	3.2
		p 値	--	0.0034*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
	変化率（%）	平均値	8.02	−13.33	−32.56	−29.08	−47.34	−27.19
		p 値	--	0.0050*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
%BSA	実測値	平均値	25.6	20.0	14.6	16.8	11.6	14.5
		p 値	--	0.0097*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
	変化率（%）	平均値	5.39	−21.54	−39.01	−34.85	−52.96	−38.62
		p 値	--	0.0012*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--

*：p <0.025（Williams 検定，片側有意水準）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.5-12

2.7.3.2.2 第 III 相臨床試験，比較試験及び継続長期投与試験［QBA4-1］

（評価資料，CTD5.3.5.1-2）

アトピー性皮膚炎患者を対象に，プラセボを対照としたランダム割付二重盲検並行群間比較試験法により，本剤 0.5%を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 4 週間反復塗布した際の有効性及び安全性を検討した（以下，QBA4-1 試験（比較））。また，比較試験から継続して，本剤 0.5%の 24 週間（0.5%開始群の総塗布期間は最長 28 週間）の長期投与時の安全性及び有効性を非盲検，非対照により検討した（以下，QBA4-1 試験（長期））。本試験の詳細は「CTD2.7.6.6 項」に記載した。以下に，有効性の評価結果を要約した。

2.7.3.2.2.1 QBA4-1 試験（比較）

EOT の有効性評価項目の変化量又は変化率に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果を

表 14 に示した。

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%（95%CI：−9.01%～12.48%），本剤 0.5%群で−44.29%（95%CI：−51.81%～−36.76%）であり，最小二乗平均値の群間の差は−46.02%（95%CI：−59.15%～−32.90%）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。

重要な副次評価項目では，原疾患悪化による脱落の累積発現率はプラセボ群と比べて本剤 0.5%群で低かった。原疾患悪化による脱落をイベントとした場合の治療継続時間の Kaplan-Meier 曲線には，投与群間での違いが認められた（Logrank 検定結果，$p < 0.0001$）。EOT の IGA スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）を示した被験者の割合は，プラセボ群と比べて本剤 0.5%群で高かった。本剤 0.5%群の日中夜間別の NRS スコアは，いずれも Day 2 から低下し，プラセボ群と比べて低値を推移した。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 $p < 0.0001$）。

副次評価項目である EASI スコア，IGA スコア，炎症を伴う皮疹の%BSA，Skindex-16 総合スコアでも，プラセボ群と比べて本剤 0.5%群での改善が認められた（いずれも $p < 0.0001$）。

表 14 EOT の有効性評価項目の変化量又は変化率に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果（QBA4-1 比較，FAS）

項目	投与群	実測値		変化率（%）	変化率（%） 共分散分析		
		Baseline	EOT	EOT	EOT	群間差	
		Mean	Mean	Mean	LS Means	Defference [95%CI]	p 値（両側）
mEASI（FAS）	プラセボ	14.539	15.319	2.31	1.74	−46.02 [−59.15, −32.90]	<0.0001*
	本剤 0.5%	14.173	8.086	−44.57	−44.29		
mEASI（PPS）	プラセボ	14.494	15.098	1.54	1.12	−45.32 [−58.95, −31.70]	<0.0001*
	本剤 0.5%	14.206	8.120	−44.39	−44.20		
mEASI（MMRM[a]）	プラセボ	14.539	11.848	−17.53	−17.07	−33.08 [−46.30, −19.86]	<0.0001*
	本剤 0.5%	14.173	7.145	−50.21	−50.16		
EASI	プラセボ	16.309	17.166	2.29	1.45	−46.40 [−59.29, −33.51]	<0.0001*
	本剤 0.5%	15.760	8.883	−45.36	−44.95		
%BSA	プラセボ	23.0	28.1	21.02	21.23	−51.16 [−66.32, −36.01]	<0.0001*
	本剤 0.5%	23.5	16.6	−29.83	−29.93		
項目	投与群	実測値		変化量	変化量 共分散分析		
		Baseline	EOT	EOT	EOT	群間差	
		Mean	Mean	Mean	LS Means	Defference [95%CI]	p 値（両側）
IGA	プラセボ	3.3	3.4	0.1	0.1	−0.8 [−1.1, −0.5]	<0.0001*
	本剤 0.5%	3.3	2.6	−0.7	−0.7		
日中 NRS	プラセボ	5.4	5.7	0.3	0.43	−1.78 [−2.47, −1.10]	<0.0001*
	本剤 0.5%	5.3	3.9	−1.4	−1.35		
夜間 NRS	プラセボ	4.8	5.4	0.6	0.68	−2.28 [−2.92, −1.63]	<0.0001*
	本剤 0.5%	4.6	3.0	−1.6	−1.60		
Skindex-16 総合	プラセボ	50.56	56.54	6.25	6.49	−24.72 [−30.90, −18.54]	<0.0001*
	本剤 0.5%	49.63	31.20	−18.11	−18.22		

FAS でのプラセボ群 N = 52，本剤 0.5%群 N = 106
*：p<0.025（混合効果モデルを用いた共分散分析，片側有意水準）
a：FAS での Week 4 の mEASI スコア変化率に対する MMRM を用いた解析結果
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-4，表 2.7.6.6-5，表 2.7.6.6-6，表 2.7.6.6-10 及び表 2.7.6.6-15

2.7.3.2.2.2 QBA4-1 試験（長期）

プラセボ開始群では，プラセボ塗布終了後かつ本剤 0.5%の塗布開始前の Baseline の mEASI スコアは 14.480 であった。本剤 0.5%の塗布開始後, mEASI スコアは経時的に低下し, Week 8 で 7.600 であった。その後，同程度の値で推移し，mEASI スコアは Week 24 で 5.510 であった。

0.5%開始群では，Baseline の mEASI スコアは 14.173 であった。本剤 0.5%の塗布開始後，mEASI スコアは経時的に低下し，Week 4 で 7.417 であった。その後，同程度の値で推移し，mEASI スコアは Week 28 で 6.253 であった。

mEASI スコアと同様，EASI スコア及び炎症を伴う皮疹の%BSA は，いずれも本剤 0.5%の塗布開始後，Week 4 又は Week 8 まで経時的に低下し，その後は同程度の値で推移した。24 時間 NRS スコアは，いずれも本剤 0.5%の塗布開始後，Week 2 又は Week 4 まで経時的に低下し，その後は同程度の値で推移した。本剤 0.5%の塗布期間中，IGA スコア及び IGA（顔面及び頸部）スコアの改善効果は持続した。また，本剤 0.5%の長期塗布による Skindex-16 スコアの改善効果が認められた。

以上の結果，本剤 0.5%の 1 日 2 回反復塗布によるアトピー性皮膚炎の改善効果は，本剤 0.5%の長期塗布期間中，減弱することなく持続した。

表 15 mEASI スコア（QBA4-1 長期）

プラセボ開始群

評価時期	実測値					変化率（%）				mEASI スコア改善率		
	例数	Mean	SD	95%CI	p 値（両側）	例数	Mean	SD	95%CI	例数	50%以上 例数（%）	75%以上 例数（%）
Baseline	48	14.480	7.284	12.365, 16.595	--	48	0.00	0.00	--, --	--	--	--
Week 4	47	9.901	7.421	7.722, 12.080	<0.0001*	47	−28.89	40.36	−40.74, −17.04	47	12 (25.5)	5 (10.6)
Week 8	47	7.600	7.756	5.323, 9.877	<0.0001*	47	−45.83	42.13	−58.20, −33.46	47	27 (57.4)	14 (29.8)
Week 12	45	7.089	6.555	5.120, 9.058	<0.0001*	45	−43.85	50.31	−58.96, −28.73	45	27 (60.0)	11 (24.4)
Week 16	43	7.015	6.925	4.884, 9.146	<0.0001*	43	−45.04	54.27	−61.74, −28.34	43	23 (53.5)	14 (32.6)
Week 20	42	5.889	6.096	3.990, 7.789	<0.0001*	42	−50.23	51.32	−66.22, −34.24	42	27 (64.3)	15 (35.7)
Week 24	42	5.510	5.340	3.846, 7.174	<0.0001*	42	−55.69	43.24	−69.17, −42.22	42	29 (69.0)	17 (40.5)
EOT	48	6.828	6.923	4.818, 8.838	<0.0001*	48	−52.69	42.30	−64.98, −40.41	48	30 (62.5)	18 (37.5)

本剤 0.5%開始群

評価時期	実測値					変化率（%）				mEASI スコア改善率		
	例数	Mean	SD	95%CI	p 値（両側）	例数	Mean	SD	95%CI	例数	50%以上 例数（%）	75%以上 例数（%）
Baseline	106	14.173	3.518	13.495, 14.850	--	106	0.00	0.00	--, --	--	--	--
Week 1	106	10.755	4.964	9.799, 11.711	<0.0001*	106	−24.75	28.00	−30.14, −19.36	106	22 (20.8)	4 (3.8)
Week 2	102	9.005	5.627	7.900, 10.110	<0.0001*	102	−37.86	32.18	−44.18, −31.54	102	39 (38.2)	13 (12.7)
Week 3	100	7.890	6.129	6.673, 9.106	<0.0001*	100	−45.02	37.57	−52.47, −37.56	100	47 (47.0)	25 (25.0)
Week 4	102	7.417	5.721	6.294, 8.541	<0.0001*	102	−48.62	34.95	−55.48, −41.75	102	55 (53.9)	28 (27.5)
Week 8	103	7.867	6.291	6.638, 9.097	<0.0001*	103	−44.94	42.88	−53.32, −36.56	103	57 (55.3)	28 (27.2)
Week 12	101	6.851	5.374	5.791, 7.912	<0.0001*	101	−52.59	35.53	−59.61, −45.58	101	59 (58.4)	34 (33.7)
Week 16	100	7.115	6.008	5.923, 8.307	<0.0001*	100	−51.06	38.50	−58.70, −43.42	100	56 (56.0)	31 (31.0)
Week 20	98	6.542	5.224	5.495, 7.589	<0.0001*	98	−54.41	34.30	−61.29, −47.53	98	63 (64.3)	31 (31.6)
Week 24	95	6.349	5.428	5.244, 7.455	<0.0001*	95	−56.60	35.22	−63.78, −49.43	95	66 (69.5)	32 (33.7)
Week 28	94	6.253	5.868	5.051, 7.455	<0.0001*	94	−57.70	37.54	−65.39, −50.01	94	67 (71.3)	35 (37.2)
EOT	106	6.943	6.125	5.764, 8.123	<0.0001*	106	−52.28	40.41	−60.06, −44.49	106	69 (65.1)	35 (33.0)

*：p<0.05（対応のある t 検定，両側有意水準）
プラセボ開始群の Baseline：プラセボ塗布 4 週後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
0.5%開始群の Baseline：QBA4-1 試験（比較）の本剤 0.5%の投与開始日
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-18

2.7.3.2.3 第 III 相臨床試験，長期投与試験［QBA4-2］

（評価資料，CTD5.3.5.2-1，5.3.5.4-1）

アトピー性皮膚炎患者を対象に, 本剤 0.5%の 52 週間長期塗布時の安全性及び有効性を非盲検，非対照により検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.7 項」に記載した。以下に，有効性の評価結果を要約した。

mEASI スコアは，本剤 0.5%の塗布開始後，Baseline 値の 8.785 から経時的に低下し，Week 4 で 6.272 であった。その後，同程度の値で推移し，Week 28 で 5.916，Week 52 で 5.817 であった。

mEASI スコアと同様，EASI スコア，24 時間 NRS スコア及び炎症を伴う皮疹の%BSA は，いずれも本剤 0.5%の塗布開始後，Week 4 まで経時的に低下し，その後は同程度の値で推移した。本剤 0.5%の塗布期間中，IGA スコア及び IGA（顔面及び頸部）スコアの改善効果は持続した。また，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た。

以上の結果，本剤 0.5%の 1 日 2 回反復塗布によるアトピー性皮膚炎の改善効果は，本剤 0.5%の長期塗布期間中，減弱することなく持続した。

表 16 mEASI スコア（QBA4-2）

評価時期	実測値					変化率（%）				mEASI スコア改善率		
	例数	Mean	SD	95%CI	p 値（両側）	例数	Mean	SD	95%CI	例数	50%以上 例数（%）	75%以上 例数（%）
Baseline	348	8.785	4.925	8.266, 9.304	--	346	0.00	0.00	--, --	--	--	--
Week 2	344	7.256	5.288	6.695, 7.817	<0.0001*	338	−11.89	53.93	−17.66, −6.12	344	67 (19.5)	12 (3.5)
Week 4	330	6.272	5.131	5.717, 6.828	<0.0001*	324	−23.44	50.96	−29.01, −17.87	330	104 (31.5)	36 (10.9)
Week 8	320	6.775	6.705	6.038, 7.513	<0.0001*	314	−17.81	69.90	−25.58, −10.05	320	114 (35.6)	42 (13.1)
Week 12	308	6.830	6.574	6.093, 7.567	<0.0001*	303	−17.36	72.46	−25.55, −9.17	308	113 (36.7)	49 (15.9)
Week 16	299	6.558	6.833	5.780, 7.335	<0.0001*	294	−22.76	73.35	−31.18, −14.34	299	134 (44.8)	63 (21.1)
Week 20	288	6.428	6.787	5.641, 7.215	<0.0001*	283	−22.38	81.85	−31.96, −12.80	288	119 (41.3)	70 (24.3)
Week 24	286	6.241	6.307	5.507, 6.975	<0.0001*	282	−27.07	64.45	−34.63, −19.52	286	121 (42.3)	65 (22.7)
Week 28	282	5.916	5.872	5.228, 6.605	<0.0001*	278	−28.26	66.40	−36.10, −20.42	282	135 (47.9)	71 (25.2)
Week 32	280	5.712	6.274	4.974, 6.450	<0.0001*	276	−32.48	68.35	−40.58, −24.38	280	142 (50.7)	81 (28.9)
Week 36	274	5.852	6.274	5.106, 6.599	<0.0001*	270	−32.06	63.92	−39.72, −24.40	275	136 (49.5)	74 (26.9)
Week 40	270	5.784	6.283	5.031, 6.537	<0.0001*	266	−32.93	62.02	−40.42, −25.44	270	135 (50.0)	79 (29.3)
Week 44	267	5.942	6.547	5.153, 6.731	<0.0001*	263	−29.91	69.94	−38.41, −21.42	267	133 (49.8)	77 (28.8)
Week 48	264	6.033	6.363	5.262, 6.804	<0.0001*	260	−25.44	87.10	−36.08, −14.81	264	130 (49.2)	73 (27.7)
Week 52	262	5.817	6.467	5.031, 6.604	<0.0001*	258	−30.76	82.25	−40.84, −20.68	262	136 (51.9)	72 (27.5)
EOT	352	7.515	8.032	6.673, 8.358	0.0010*	346	−12.83	89.51	−22.30, −3.37	352	152 (43.2)	81 (23.0)

*：p<0.05（対応のある t 検定，両側有意水準）
Baseline の mEASI スコアが欠測又は 0 の被験者は改善率 50%未満の被験者として取り扱った。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.7-3

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 解析対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的及び基準値の特性

有効性評価の対象とした 3 試験［QBA2-1，QBA4-1，QBA4-2］での FAS の被験者背景を付表 1 に，QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験での FAS の既往歴，合併症及び前治療を付表 2 に，有効性評価の対象とした 3 試験［QBA2-1，QBA4-1，QBA4-2］での FAS の有効性評価項目の Baseline 値を付表 3 に，それぞれ示した。

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 61.7%～64.4%であった。年齢の平均値は 30.8 歳～33.0 歳であった。65 歳以上の高齢者は 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 22.9 年～24.8 年であった。

Baseline の mEASI スコアは，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。Baseline の IGA スコアは，3（中等症）及び 4（重症）の被験者割合が 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 スコアは 2（軽症），3（中等症）及び 4（重症）の被験者割合がそれぞれ 31.3%, 61.1%及び 7.7%であった。Baseline の炎症を伴う皮疹の%BSA の平均値は，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。

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，QBA4-1 試験（比較）及び QBA4-2 試験でそれぞれ 91.1%及び 93.8%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，QBA4-1 試験（比較）及び QBA4-2 試験でそれぞれ 96.5%及び 96.4%の被験者が使用していた。ランク別の使用割合はストロンゲストがそれぞれ 12.5%及び 9.4%，ベリーストロングがそれぞれ 59.7%及び 59.4%，ストロングがそれぞれ 43.8%及び 54.2%，ミディアムがそれぞれ 54.9%及び 46.1%，ウィークがそれぞれ 0.7%及び 3.6%であった。次いでタクロリムス軟膏が多かった。

なお，QBA4-2 試験では，強いランク（ストロンゲ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。

2.7.3.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異

2014 年の厚生労働省の患者調査によると，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 歳代までの患者数が過半数を占め，男女ほぼ同数である[6]。平成 12～20 年度厚生労働科学研究によると，アトピー性皮膚炎患者の重症度割合は，大学生～30 歳代では軽症が約 75%，中等症が約 20%を占めるとされている[7]。

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。

2.7.3.3.1.3 被験者の内訳

有効性評価の対象とした 3 試験［QBA2-1，QBA4-1，QBA4-2］での被験者の内訳を表 17 に示

した。

有効性評価の対象とした 3 試験で，本剤が投与された被験者は 771 名，プラセボのみが投与された被験者は 36 名，タクロリムス軟膏が投与された被験者は 30 名であり，合計 837 名に治験薬が投与された。中止被験者は 127 名（本剤投与群 116 名，プラセボ群 9 名，タクロリムス群 2 名）であった。なお，長期投与試験として本剤 0.5%が投与された被験者は 506 名であり，そのうち中止被験者は 106 名であった。

QBA2-1 試験では，4 週間投与での「原疾患の悪化により投与中止となった被験者」及び「原疾患の悪化によりレスキュー薬を使用した被験者」の割合は，本剤投与群に比べてプラセボ群で高かった。

QBA4-1 試験（比較）では，4 週間投与での「原疾患の悪化により投与中止となった被験者」及び「原疾患の悪化により継続長期投与試験へ切替えた被験者」の割合は，プラセボ群で 52 名中 22 名, 本剤 0.5%群で 106 名中 8 名であり, 本剤 0.5%群に比べてプラセボ群で高かった（「2.7.3.3.2.8 原疾患悪化による脱落までの日数」参照）。

長期投与試験で「原疾患の悪化により投与中止となった被験者」は，QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群で 48 名中 5 名，本剤 0.5%開始群で 106 名中 6 名，QBA4-2 試験で 352 名中 45 名であった。

表 17 被験者の内訳

試験	QBA2-1 試験						QBA4-1 試験（比較）	
投与群	プラセボ	本剤 0.25%	本剤 0.5%	本剤 1%	本剤 3%	タクロリムス	プラセボ	本剤 0.5%
投与	32	69	65	66	65	30	52	106
完了	26	66	63	63	63	28	29	98
・レスキュー薬の使用	13	7	4	1	2	2	--	--
原疾患悪化による QBA4-1 試験（長期）への切替え	--	--	--	--	--	--	20	8
中止	6	3	2	3	2	2	3	0
・死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
・有害事象の発現	0	1	1	1	0	1	0	0
・原疾患の悪化	3	1	0	1	0	0	2	0
・被験者の申し出	1	0	0	1	0	0	1	0
・投与不遵守	0	0	0	0	0	0	0	0
・対象として不適切	0	0	0	0	0	0	0	0
・妊娠	0	0	1	0	0	1	0	0
・追跡不能	2	1	0	0	1	0	0	0
・医師判断	0	0	0	0	1	0	0	0
FAS	31	69	65	66	65	30	52	106
PPS	14	57	57	62	56	26	48	104

QBA2-1 試験では，レスキュー薬を使用した被験者を PPS から除外した。
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.5-1，表 2.7.6.5-1，図 2.7.6.6-1，表 2.7.6.6-1

表 17　被験者の内訳（続き）

試験	QBA4-1 試験（長期）		QBA4-2 試験
投与群	プラセボ開始	0.5%開始	本剤 0.5%
投与	48[*1]	106[*2]	352
完了	42	96	262
中止	6	10	90
・死亡	0	0	0
・有害事象の発現	0	1	16
・原疾患の悪化	5	6	45
・被験者の申し出	1	2	23
・投与不遵守	0	0	0
・対象として不適切	0	0	1
・妊娠	0	0	0
・追跡不能	0	1	2
・医師判断	0	0	3
FAS	48	106	352

*1：4 週間のプラセボ投与を完了した 28 名及び原疾患悪化により QBA4-1 試験（長期）へ切替えた 20 名を合計した 48 名で，QBA4-1 試験（長期）での本剤 0.5%投与を開始した。なお，4 週間のプラセボ投与を完了した被験者 29 名のうち 1 名は QBA4-1 試験（長期）に移行しなかった。
*2：4 週間の本剤 0.5%投与完了被験者 98 名及び原疾患悪化により QBA4-1 試験（長期）へ切替えた被験者 8 名の全被験者が，QBA4-1 試験（長期）での継続投与を開始した。
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.6-1，表 2.7.6.6-16，図 2.7.6.7-1，表 2.7.6.7-1

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 mEASI スコア

2.7.3.3.2.1.1 EOT の mEASI スコア変化率（主要評価項目）

QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験では，EOT の mEASI スコア変化率を主要評価項目として設定した。FAS での EOT の mEASI スコア変化率を表 18 に示した。

QBA4-1 試験（比較）の 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%（95%CI：−59.15%～−32.90%）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。

QBA2-1 試験の FAS での EOT の mEASI スコア変化率は，プラセボ群で−12.73%，本剤 0.25%群で−41.47%，本剤 0.5%群で−57.53%，本剤 1%群で−54.06%，本剤 3%群で−73.33%であった。EOT の mEASI スコアは本剤 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。なお，タクロリムス群での EOT の mEASI スコア変化率は−62.00%であった。

表 18 EOT の mEASI スコア変化率（FAS）

試験名	投与群	例数	実測値		変化率（%） 共分散分析		
			Baseline	EOT	EOT	群間差	
			Mean ± SD	Mean ± SD	LS Means [95%CI]	Difference [95%CI]	p 値（両側）
QBA4-1 比較	プラセボ	52	14.539 ± 3.753	15.319 ± 7.838	1.74 [−9.01, 12.48]	--	--
	本剤 0.5%	106	14.173 ± 3.518	8.086 ± 6.475	−44.29 [−51.81, −36.76]	−46.02 [−59.15, −32.90]	<0.0001*
試験名	投与群	例数	実測値		変化率（%） Williams 検定		
			Baseline	EOT	EOT		p 値（両側）
			Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD [95%CI]		
QBA2-1	プラセボ	31	14.794 ± 3.995	13.356 ± 9.015	–12.73 ± 47.76 [–30.25, 4.79]		--
	本剤 0.25%	69	15.610 ± 4.348	9.361 ± 8.790	–41.47 ± 47.16 [–52.80, –30.14]		0.0004*
	本剤 0.5%	65	14.952 ± 4.367	6.333 ± 5.225	–57.53 ± 34.68 [–66.12, –48.93]		<0.0001*
	本剤 1%	66	16.211 ± 4.262	7.758 ± 7.408	–54.06 ± 41.72 [–64.31, –43.80]		<0.0001*
	本剤 3%	65	14.903 ± 3.756	3.955 ± 3.907	–73.33 ± 25.36 [–79.61, –67.05]		<0.0001*
	タクロリムス	30	15.347 ± 4.877	6.323 ± 7.848	–62.00 ± 37.77 [–76.11, –47.90]		

*：p<0.025 vs.プラセボ群（片側有意水準）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.5-4 及び表 2.7.6.6-4

2.7.3.3.2.1.2 mEASI スコアの推移

QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験で，治験薬塗布開始後 4 週間の FAS での mEASI スコア変化率の記述統計量を表 19 に，その推移を図 1 及び図 2 に，それぞれ示した。

いずれの試験でも，本剤 0.5%群の mEASI スコアは Week 1 から低下し，プラセボ群と比べて低値を推移した。

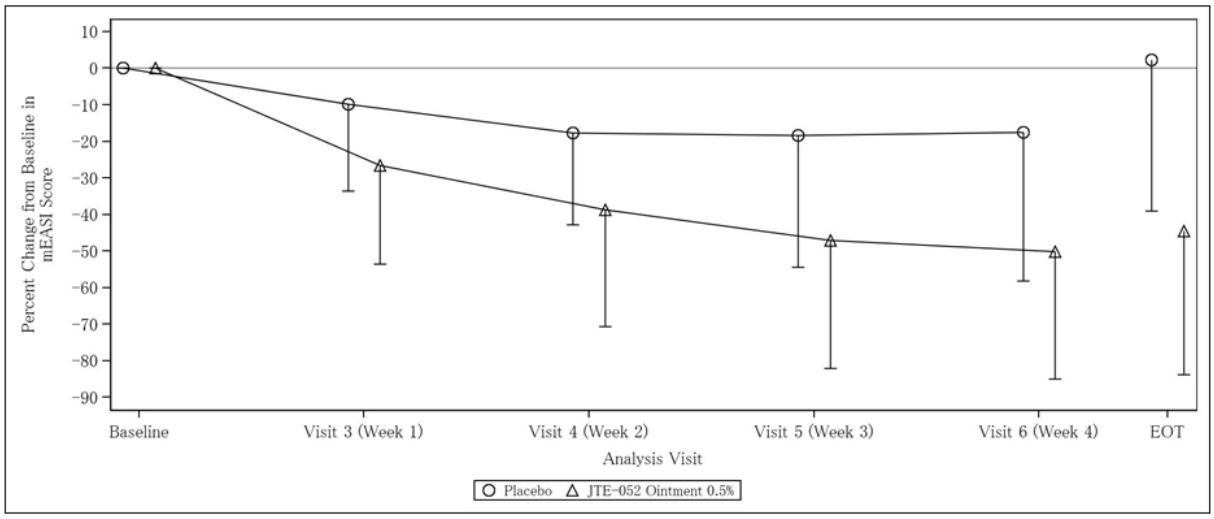


図 1　mEASI スコア変化率の推移（QBA4-1 比較，FAS）

平均値－標準偏差
JTE-052 Ointment 0.5%：本剤 0.5%
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.6-4

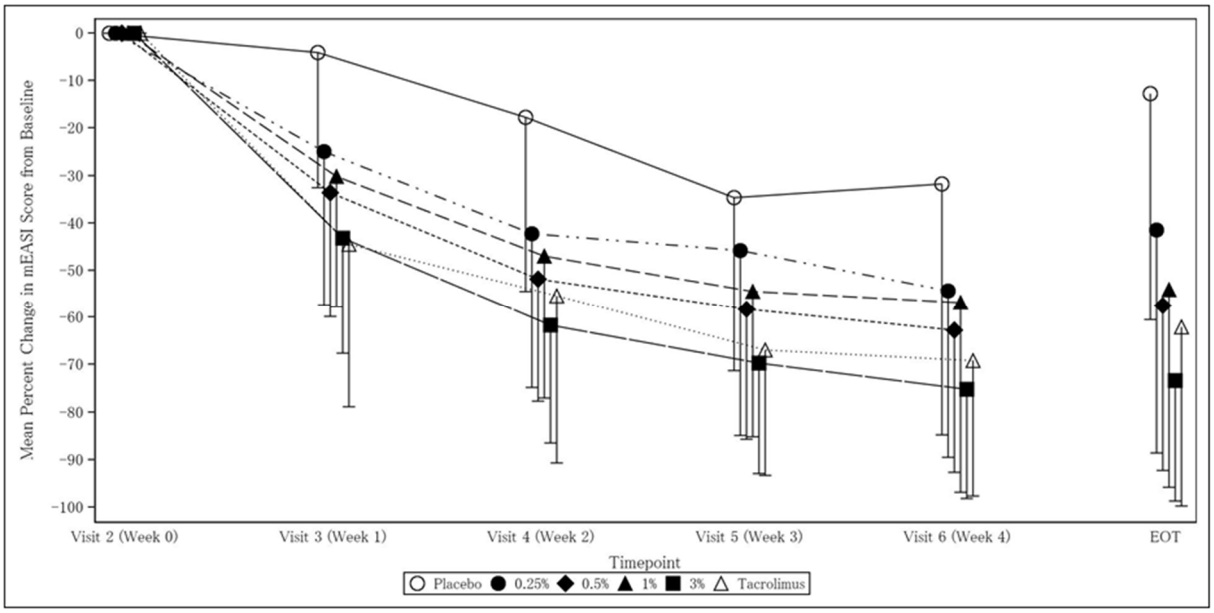


図 2　mEASI スコア変化率の推移（QBA2-1，FAS）

平均値－標準偏差
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.5-2

表 19 mEASI スコア変化率の記述統計量（FAS）

試験名	投与群	記述統計量	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	EOT
QBA4-1 比較	P	例数 Mean ± SD [95%CI]	36 −9.78 ± 23.87 [−17.86, −1.70]	30 −17.65 ± 25.08 [−27.01, −8.29]	29 −18.46 ± 35.99 [−32.15, −4.77]	29 −17.53 ± 40.68 [−33.01, −2.06]	52 2.31 ± 41.28 [−9.18, 13.81]
	本剤 0.5%	例数 Mean ± SD [95%CI]	102 −26.53 ± 26.97 [−31.83, −21.23]	100 −38.69 ± 31.95 [−45.03, −32.35]	97 −47.00 ± 35.04 [−54.06, −39.94]	97 −50.21 ± 34.76 [−57.22, −43.21]	106 −44.57 ± 39.32 [−52.14, −37.00]
QBA2-1	P	例数 Mean ± SD [95%CI]	30 −4.14 ± 28.45 [−14.76, 6.49]	18 −17.72 ± 36.77 [−36.01, 0.56]	15 −34.59 ± 36.62 [−54.86, −14.31]	15 −31.77 ± 52.93 [−61.08, −2.46]	31 −12.73 ± 47.76 [−30.25, 4.79]
	本剤 0.25%	例数 Mean ± SD [95%CI]	66 −24.92 ± 32.40 [−32.89, −16.96]	63 −42.30 ± 32.45 [−50.47, −34.12]	61 −45.80 ± 39.09 [−55.81, −35.79]	58 −54.37 ± 35.16 [−63.62, −45.13]	69 −41.47 ± 47.16 [−52.80, −30.14]
	本剤 0.5%	例数 Mean ± SD [95%CI]	64 −33.62 ± 26.24 [−40.17, −27.06]	60 −51.83 ± 25.86 [−58.51, −45.16]	58 −58.26 ± 27.45 [−65.48, −51.04]	58 −62.70 ± 29.94 [−70.57, −54.82]	65 −57.53 ± 34.68 [−66.12, −48.93]
	本剤 1%	例数 Mean ± SD [95%CI]	65 −30.20 ± 27.59 [−37.03, −23.36]	63 −47.00 ± 30.06 [−54.57, −39.43]	62 −54.46 ± 30.74 [−62.27, −46.65]	62 −56.80 ± 40.01 [−66.96, −46.64]	66 −54.06 ± 41.72 [−64.31, −43.80]
	本剤 3%	例数 Mean ± SD [95%CI]	65 −43.13 ± 24.41 [−49.18, −37.08]	62 −61.67 ± 24.78 [−67.96, −55.38]	62 −69.70 ± 23.18 [−75.59, −63.81]	61 −75.24 ± 22.95 [−81.11, −69.36]	65 −73.33 ± 25.36 [−79.61, −67.05]
	T	例数 Mean ± SD [95%CI]	28 −44.49 ± 34.39 [−57.82, −31.16]	27 −55.41 ± 35.28 [−69.37, −41.46]	26 −66.95 ± 26.32 [−77.58, −56.32]	26 −69.13 ± 28.52 [−80.65, −57.61]	30 −62.00 ± 37.77 [−76.11, −47.90]

単位：%
投与群：P＝プラセボ群，T＝タクロリムス群
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.5-8 及び表 2.7.6.6-11

2.7.3.3.2.1.3 mEASI スコア改善率 50%以上及び 75%以上の被験者割合

QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験で，治験薬塗布開始後 4 週間の EOT の mEASI スコア改善率 50%以上及び 75%以上の被験者割合を表 20 に示した。

QBA4-1 試験（比較）では，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 試験は QBA4-1 試験（比較）と同様の結果であった。

表 20 EOT の mEASI スコア改善率 50%以上及び 75%以上の被験者割合（FAS）

項目	QBA4-1 試験（比較）			QBA2-1 試験					
	プラセボ (N = 52)	本剤 0.5% (N = 106)	p 値（両側）	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)
mEASI-50	6 (11.5)	55 (51.9)	<0.0001*	7 (22.6)	37 (53.6)	41 (63.1)	43 (65.2)	56 (86.2)	22 (73.3)
mEASI-75	3 (5.8)	28 (26.4)	0.0023*	3 (9.7)	20 (29.0)	27 (41.5)	26 (39.4)	36 (55.4)	15 (50.0)

例数（%）
mEASI-50：mEASI スコア改善率 50%以上
mEASI-75：mEASI スコア改善率 75%以上
*：p<0.05（Fisher's exact test，両側有意水準）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.5-9 及び表 2.7.6.6-12

2.7.3.3.2.1.4 長期投与時の mEASI スコア

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 及び表 21 に示した。本剤 0.5%の長期塗布時の mEASI スコア改善率 50%以上及び 75%以上の被験者割合を表 22 に示した。

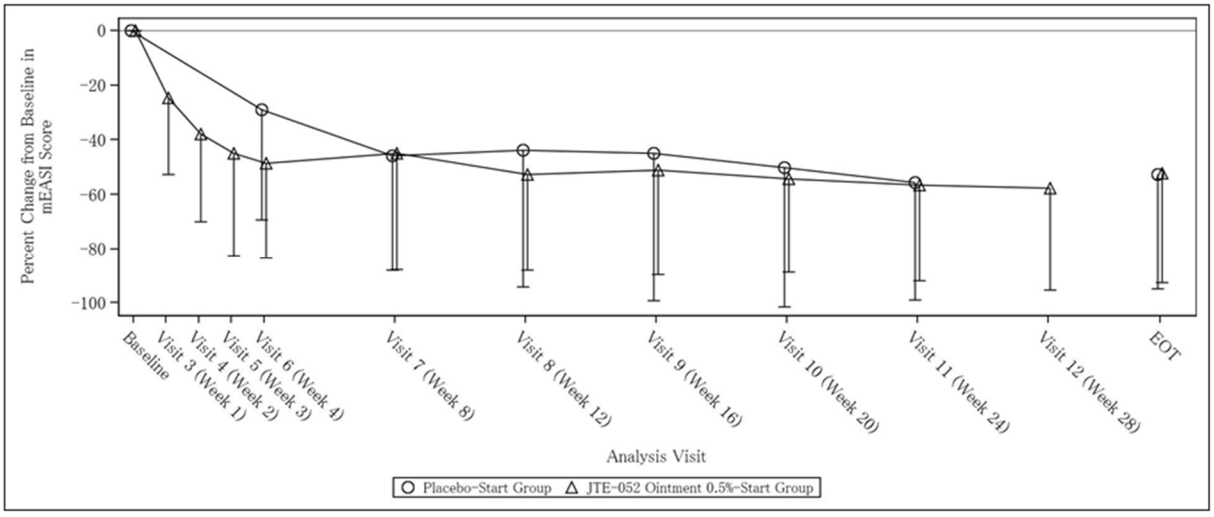
QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群では，Baseline の mEASI スコアは 14.173 であった。本剤 0.5%の塗布開始後，mEASI スコアは経時的に低下し，Week 4 で 7.417 であった。QBA4-1 試験（比較）からの継続投与後, mEASI スコアは同程度の値で推移し, Week 28 で 6.253 であった。mEASI スコア変化率は Week 4 で−48.62%，Week 28 で−57.70%であった。mEASI スコア改善率 50%以上の被験者割合は Week 4 で 53.9%，Week 28 で 71.3%であり，mEASI スコア改善率 75%以上の被験者割合は Week 4 で 27.5%，Week 28 で 37.2%であった。

QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群では，プラセボ塗布終了後かつ本剤 0.5%の塗布開始前の Baseline の mEASI スコアは 14.480 であった。本剤 0.5%の塗布開始後，mEASI スコアは経時的に低下し，Week 8 で 7.600 であり，その後は同程度の値で推移し，Week 24 で 5.510 であった。mEASI スコア変化率は Week 8 で−45.83%, Week 24 で−55.69%であった。mEASI スコア改善率 50%以上の被験者割合は Week 8 で 57.4%，Week 24 で 69.0%であり，mEASI スコア改善率 75%以上の被験者割合は Week 8 で 29.8%，Week 24 で 40.5%であった。

QBA4-2 試験の本剤 0.5%群では，Baseline の mEASI スコアは 8.785 であった。本剤 0.5%の塗布開始後, mEASI スコアは経時的に低下し, Week 4 で 6.272 であり, その後は同程度の値で推移し，Week 28 で 5.916，Week 52 で 5.817 であった。mEASI スコア変化率は Week 4 で−23.44%，Week 28 で−28.26%，Week 52 で−30.76%であった。mEASI スコア改善率 50%以上の被験者割合は Week 4 で 31.5%，Week 28 で 47.9%，Week 52 で 51.9%であり，mEASI スコア改善率 75%以上の被験者割合は Week 4 で 10.9%，Week 28 で 25.2%，Week 52 で 27.5%であった。

いずれの試験でも，最長 52 週間の長期塗布期間中，本剤 0.5%塗布による mEASI スコアの改善効果は減弱することなく持続した。

QBA4-1 試験（長期）



QBA4-2 試験

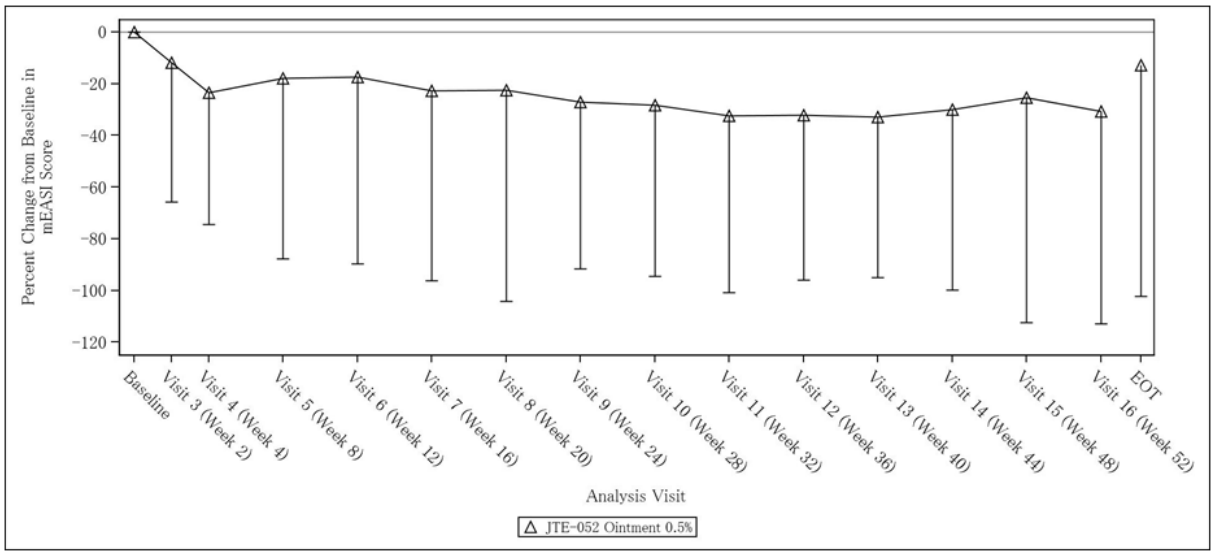


図 3　mEASI スコア変化率の推移（長期投与）

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 週後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：CTD 2.7.6 図 2.7.6.6-5 及び図 2.7.6.7-2

表 21 mEASI スコアの記述統計量（長期投与）

評価時期	QBA4-1 試験（長期）				QBA4-2 試験			
	0.5%開始				本剤 0.5%			
	実測値		変化率（%）		実測値		変化率（%）	
	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD [95%CI]	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD [95%CI]
Baseline	106	14.173 ± 3.518	106	--	348	8.785 ± 4.925	346	--
Week 2	102	9.005 ± 5.627	102	−37.86 ± 32.18 [−44.18, −31.54]	344	7.256 ± 5.288	338	−11.89 ± 53.93 [−17.66, −6.12]
Week 4	102	7.417 ± 5.721	102	−48.62 ± 34.95 [−55.48, −41.75]	330	6.272 ± 5.131	324	−23.44 ± 50.96 [−29.01, −17.87]
Week 8	103	7.867 ± 6.291	103	−44.94 ± 42.88 [−53.32, −36.56]	320	6.775 ± 6.705	314	−17.81 ± 69.90 [−25.58, −10.05]
Week 12	101	6.851 ± 5.374	101	−52.59 ± 35.53 [−59.61, −45.58]	308	6.830 ± 6.574	303	−17.36 ± 72.46 [−25.55, −9.17]
Week 16	100	7.115 ± 6.008	100	−51.06 ± 38.50 [−58.70, −43.42]	299	6.558 ± 6.833	294	−22.76 ± 73.35 [−31.18, −14.34]
Week 20	98	6.542 ± 5.224	98	−54.41 ± 34.30 [−61.29, −47.53]	288	6.428 ± 6.787	283	−22.38 ± 81.85 [−31.96, −12.80]
Week 24	95	6.349 ± 5.428	95	−56.60 ± 35.22 [−63.78, −49.43]	286	6.241 ± 6.307	282	−27.07 ± 64.45 [−34.63, −19.52]
Week 28	94	6.253 ± 5.868	94	−57.70 ± 37.54 [−65.39, −50.01]	282	5.916 ± 5.872	278	−28.26 ± 66.40 [−36.10, −20.42]
Week 32	--	--	--	--	280	5.712 ± 6.274	276	−32.48 ±68.35 [−40.58, −24.38]
Week 36	--	--	--	--	274	5.852 ± 6.274	270	−32.06 ±63.92 [−39.72, −24.40]
Week 40	--	--	--	--	270	5.784 ± 6.283	266	−32.93 ±62.02 [−40.42, −25.44]
Week 44	--	--	--	--	267	5.942 ± 6.547	263	−29.91 ±69.94 [−38.41, −21.42]
Week 48	--	--	--	--	264	6.033 ± 6.363	260	−25.44 ±87.10 [−36.08, −14.81]
Week 52	--	--	--	--	262	5.817 ± 6.467	258	−30.76 ±82.25 [−40.84, −20.68]
EOT	106	6.943 ± 6.125	106	−52.28 ± 40.41 [−60.06, −44.49]	352	7.515 ± 8.032	346	−12.83 ± 89.51 [−22.30, −3.37]

Baseline：本剤 0.5%の投与開始日
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-18 及び表 2.7.6.7-3

表 21　mEASI スコアの記述統計量（長期投与）（続き）

評価時期	QBA4-1 試験（長期）			
	プラセボ開始			
	実測値		変化率（%）	
	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD [95%CI]
Baseline	48	14.480 ± 7.284	48	--
Week 4	47	9.901 ± 7.421	47	−28.89 ± 40.36 [−40.74, −17.04]
Week 8	47	7.600 ± 7.756	47	−45.83 ± 42.13 [−58.20, −33.46]
Week 12	45	7.089 ± 6.555	45	−43.85 ± 50.31 [−58.96, −28.73]
Week 16	43	7.015 ± 6.925	43	−45.04 ± 54.27 [−61.74, −28.34]
Week 20	42	5.889 ± 6.096	42	−50.23 ± 51.32 [−66.22, −34.24]
Week 24	42	5.510 ± 5.340	42	−55.69 ± 43.24 [−69.17, −42.22]
EOT	48	6.828 ± 6.923	48	−52.69 ± 42.30 [−64.98, −40.41]

プラセボ開始群の Baseline：プラセボ塗布 4 週後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
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-18

表 22 mEASI スコア改善率 50%以上及び 75%以上の被験者割合（長期投与）

評価時期	mEASI-50						mEASI-75					
	QBA4-1 試験（長期）				QBA4-2 試験		QBA4-1 試験（長期）				QBA4-2 試験	
	プラセボ開始 (N = 48)		0.5%開始 (N = 106)		本剤 0.5% (N = 352)		プラセボ開始 (N = 48)		0.5%開始 (N = 106)		本剤 0.5% (N = 352)	
	N	例数（%）	N	例数（%）	N	例数（%）	N	例数（%）	N	例数（%）	N	例数（%）
Week 2	--	--	102	39 (38.2)	344	67 (19.5)	--	--	102	13 (12.7)	344	12 (3.5)
Week 4	47	12 (25.5)	102	55 (53.9)	330	104 (31.5)	47	5 (10.6)	102	28 (27.5)	330	36 (10.9)
Week 8	47	27 (57.4)	103	57 (55.3)	320	114 (35.6)	47	14 (29.8)	103	28 (27.2)	320	42 (13.1)
Week 12	45	27 (60.0)	101	59 (58.4)	308	113 (36.7)	45	11 (24.4)	101	34 (33.7)	308	49 (15.9)
Week 16	43	23 (53.5)	100	56 (56.0)	299	134 (44.8)	43	14 (32.6)	100	31 (31.0)	299	63 (21.1)
Week 20	42	27 (64.3)	98	63 (64.3)	288	119 (41.3)	42	15 (35.7)	98	31 (31.6)	288	70 (24.3)
Week 24	42	29 (69.0)	95	66 (69.5)	286	121 (42.3)	42	17 (40.5)	95	32 (33.7)	286	65 (22.7)
Week 28	--	--	94	67 (71.3)	282	135 (47.9)	--	--	94	35 (37.2)	282	71 (25.2)
Week 32	--	--	--	--	280	142 (50.7)	--	--	--	--	280	81 (28.9)
Week 36	--	--	--	--	275	136 (49.5)	--	--	--	--	275	74 (26.9)
Week 40	--	--	--	--	270	135 (50.0)	--	--	--	--	270	79 (29.3)
Week 44	--	--	--	--	267	133 (49.8)	--	--	--	--	267	77 (28.8)
Week 48	--	--	--	--	264	130 (49.2)	--	--	--	--	264	73 (27.7)
Week 52	--	--	--	--	262	136 (51.9)	--	--	--	--	262	72 (27.5)
EOT	48	30 (62.5)	106	69 (65.1)	352	152 (43.2)	48	18 (37.5)	106	35 (33.0)	352	81 (23.0)

割合（%）
mEASI-50：mEASI スコア改善率 50%以上
mEASI-75：mEASI スコア改善率 75%以上
QBA4-2 試験では Baseline の mEASI スコアが欠測又は 0 の被験者を改善率 50%未満の被験者として取り扱った。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-18 及び表 2.7.6.7-3

2.7.3.3.2.2 EASI スコア

2.7.3.3.2.2.1 EOT の EASI スコア変化率

QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験の FAS での EOT の EASI スコア変化率を表 23 に示した。

いずれの試験でも，本剤 0.5%群の EASI スコアは Week 1 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）の FAS での 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%（95%CI : −59.29%～−33.51%）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，$p < 0.0001$）。

QBA2-1 試験の FAS での EOT の EASI スコア変化率は，プラセボ群で−11.64%，本剤 0.25%群で−41.21%，本剤 0.5%群で−58.52%，本剤 1%群で−54.41%，本剤 3%群で−72.93%であった。EOT の EASI スコアは本剤 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。なお，タクロリムス群での EOT の EASI スコア変化率は−63.09%であった。

表 23 EOT の EASI スコア変化率（FAS）

試験名	投与群	例数	実測値		変化率（%） 共分散分析		
			Baseline	EOT	EOT	群間差	
			Mean ± SD	Mean ± SD	LS Means [95%CI]	Difference [95%CI]	p 値（両側）
QBA4-1 比較	プラセボ	52	16.309 ± 4.356	17.166 ± 8.664	1.45 [–9.10, 12.01]	--	--
	本剤 0.5%	106	15.760 ± 3.656	8.883 ± 7.082	–44.95 [–52.33, –37.56]	–46.40 [–59.29, –33.51]	<0.0001*
試験名	投与群	例数	実測値		変化率（%） Williams 検定		
			Baseline	EOT	EOT		p 値（両側）
			Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD [95%CI]		
QBA2-1	プラセボ	31	15.990 ± 4.133	14.577 ± 9.410	–11.64 ± 47.01 [–28.88, 5.61]		--
	本剤 0.25%	69	17.172 ± 4.639	10.320 ± 9.502	–41.21 ± 48.44 [–52.84, –29.57]		0.0003*
	本剤 0.5%	65	16.565 ± 4.516	6.854 ± 5.665	–58.52 ± 34.09 [–66.97, –50.08]		<0.0001*
	本剤 1%	66	17.784 ± 4.488	8.430 ± 8.062	–54.41 ± 42.04 [–64.75, –44.08]		<0.0001*
	本剤 3%	65	16.491 ± 4.054	4.450 ± 4.393	–72.93 ± 26.11 [–79.40, –66.46]		<0.0001*
	タクロリムス	30	16.690 ± 4.560	6.587 ± 8.109	–63.09 ± 37.69 [–77.16, –49.02]		

*：p<0.025 vs.プラセボ群（片側有意水準）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-15 及び 5.3.5.1-1 表 11-14

2.7.3.3.2.2.2 EASI スコア改善率 50%以上及び 75%以上の被験者割合

QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験で，治験薬塗布開始後 4 週間の EOT の EASI スコア改善率 50%以上及び 75%以上の被験者割合を表 24 に示した。

QBA4-1 試験（比較）では，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。QBA2-1 試験は QBA4-1 試験（比較）と同様の結果であった。

表 24 EOT の EASI スコア改善率 50%以上及び 75%以上の被験者割合（FAS）

項目	QBA4-1 試験（比較）			QBA2-1 試験					
	プラセボ (N = 52)	本剤 0.5% (N = 106)	p 値（両側）	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)
EASI-50	6 (11.5)	57 (53.8)	<0.0001*	6 (19.4)	37 (53.6)	43 (66.2)	43 (65.2)	56 (86.2)	22 (73.3)
EASI-75	3 (5.8)	28 (26.4)	0.0023*	3 (9.7)	21 (30.4)	27 (41.5)	26 (39.4)	36 (55.4)	15 (50.0)

例数（%）
EASI-50：EASI スコア改善率 50%以上
EASI-75：EASI スコア改善率 75%以上
*：p<0.05（Fisher's exact test，両側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-1 14.2.6.4 及び 14.2.6.5，CTD5.3.5.1-2 表 11-20

2.7.3.3.2.2.3 長期投与時の EASI スコア

QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験で，本剤 0.5%の長期塗布時の EASI スコア変化率の推移を表 25 に示した。本剤 0.5%の長期塗布時の EASI スコア改善率 50%以上及び 75%以上の被験者割合を表 26 に示した。

QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群では，Baseline の EASI スコアは 15.760 であった。本剤 0.5%の塗布開始後，EASI スコアは経時的に低下し，Week 4 で 8.140 であった。QBA4-1 試験（比較）からの継続投与後，EASI スコアは同程度の値で推移し，Week 28 で 6.821 であった。EASI スコア変化率は Week 4 で−49.41%，Week 28 で−58.04%であった。EASI スコア改善率 50%以上の被験者割合は Week 4 で 55.9%，Week 28 で 72.3%であり，EASI スコア改善率 75%以上の被験者割合は Week 4 で 27.5%，Week 28 で 41.5%であった。

QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群では，プラセボ塗布終了後かつ本剤 0.5%の塗布開始前の Baseline の EASI スコアは 16.284 であった。本剤 0.5%の塗布開始後，EASI スコアは経時的に低下し，Week 8 で 8.274 であり，その後は同程度の値で推移し，Week 24 で 5.993 であった。EASI スコア変化率は Week 8 で−47.41%，Week 24 で−56.67%であった。EASI スコア改善率 50%以上の被験者割合は Week 8 で 59.6%，Week 24 で 71.4%であり，EASI スコア改善率 75%以上の被験者割合は Week 8 で 29.8%，Week 24 で 40.5%であった。

QBA4-2 試験の本剤 0.5%群では，Baseline の EASI スコアは 9.805 であった。本剤 0.5%の塗布開始後，EASI スコアは経時的に低下し，Week 4 で 6.951 であり，その後は同程度の値で推移し，Week 28 で 6.395，Week 52 で 6.229 であった。EASI スコア変化率は Week 4 で−23.69%，Week 28 で−28.08%，Week 52 で−33.98%であった。EASI スコア改善率 50%以上の被験者割合は Week 4 で 31.5%，Week 28 で 48.9%，Week 52 で 54.2%であり，EASI スコア改善率 75%以上の被験者割合は

Week 4 で 10.9%，Week 28 で 24.8%，Week 52 で 27.5%であった。

いずれの試験でも，最長 52 週間の長期塗布期間中，本剤 0.5%塗布による EASI スコアの改善効果は減弱することなく持続した。

表 25 EASI スコアの記述統計量（長期投与）

評価時期	QBA4-1 試験（長期）				QBA4-2 試験			
	0.5%開始				本剤 0.5%			
	実測値		変化率（%）		実測値		変化率（%）	
	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD [95%CI]	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD [95%CI]
Baseline	106	15.760 ± 3.656	106	--	348	9.805 ± 5.345	348	--
Week 2	102	9.869 ± 6.107	102	−38.60 ± 31.53 [−44.79, −32.41]	344	8.030 ± 5.712	340	−11.26 ± 64.49 [−18.14, −4.38]
Week 4	102	8.140 ± 6.252	102	−49.41 ± 34.29 [−56.15, −42.68]	330	6.951 ± 5.562	326	−23.69 ± 50.62 [−29.21, −18.17]
Week 8	103	8.600 ± 6.862	103	−46.10 ± 41.38 [−54.19, −38.01]	320	7.478 ± 7.290	316	−18.18 ± 72.44 [−26.19, −10.16]
Week 12	101	7.476 ± 5.833	101	−53.44 ± 34.81 [−60.31, −46.57]	308	7.434 ± 7.136	305	−19.52 ± 69.38 [−27.34, −11.70]
Week 16	100	7.787 ± 6.532	100	−51.76 ± 37.87 [−59.27, −44.24]	299	7.126 ± 7.368	296	−24.57 ± 71.30 [−32.72, −16.41]
Week 20	98	7.095 ± 5.665	98	−55.37 ± 33.81 [−62.15, −48.59]	288	6.985 ± 7.365	285	−23.82 ± 80.24 [−33.17, −14.46]
Week 24	95	6.888 ± 5.845	95	−57.41 ± 34.48 [−64.43, −50.39]	286	6.766 ± 6.817	284	−28.03 ± 65.08 [−35.63, −20.43]
Week 28	94	6.821 ± 6.356	94	−58.04 ± 37.48 [−65.71, −50.36]	282	6.395 ± 6.272	280	−28.08 ± 82.32 [−37.77, −18.40]
Week 32	--	--	--	--	280	6.187 ± 6.788	278	−33.65 ± 68.85 [−41.78, −25.52]
Week 36	--	--	--	--	274	6.352 ± 6.782	272	−30.63 ± 84.37 [−40.70, −20.56]
Week 40	--	--	--	--	270	6.254 ± 6.780	268	−31.28 ± 92.46 [−42.40, −20.16]
Week 44	--	--	--	--	267	6.441 ± 7.047	265	−29.70 ± 85.35 [−40.03, −19.38]
Week 48	--	--	--	--	264	6.473 ± 6.746	262	−26.74 ± 93.48 [−38.11, −15.37]
Week 52	--	--	--	--	262	6.229 ± 6.842	260	−33.98 ± 70.49 [−42.59, −25.37]
EOT	106	7.608 ± 6.679	106	−52.71 ± 40.27 [−60.47, −44.96]	352	8.137 ± 8.645	348	−16.16 ± 80.56 [−24.65, −7.66]

Baseline：本剤 0.5%の投与開始日
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-19 及び表 2.7.6.7-4

表 25　EASI スコアの記述統計量（長期投与）（続き）

評価時期	QBA4-1 試験（長期）			
	プラセボ開始			
	実測値		変化率（%）	
	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD [95%CI]
Baseline	48	16.284 ± 8.184	48	--
Week 4	47	10.930 ± 8.173	47	−30.32 ± 38.49 [−41.62, −19.02]
Week 8	47	8.274 ± 8.317	47	−47.41 ± 40.12 [−59.19, −35.63]
Week 12	45	7.670 ± 6.917	45	−45.53 ± 47.78 [−59.88, −31.17]
Week 16	43	7.505 ± 7.195	43	−46.91 ± 51.55 [−62.78, −31.04]
Week 20	42	6.380 ± 6.410	42	−51.69 ± 48.70 [−66.87, −36.52]
Week 24	42	5.993 ± 5.610	42	−56.67 ± 41.37 [−69.56, −43.77]
EOT	48	7.469 ± 7.533	48	−53.78 ± 40.43 [−65.52, −42.04]

プラセボ開始群の Baseline：プラセボ塗布 4 週後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
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-19

表 26 EASI スコア改善率 50%以上及び 75%以上の被験者割合（長期投与）

評価時期	mEASI-50						mEASI-75					
	QBA4-1 試験（長期）				QBA4-2 試験		QBA4-1 試験（長期）				QBA4-2 試験	
	プラセボ開始 (N = 48)		0.5%開始 (N = 106)		本剤 0.5% (N = 352)		プラセボ開始 (N = 48)		0.5%開始 (N = 106)		本剤 0.5% (N = 352)	
	N	例数（%）	N	例数（%）	N	例数（%）	N	例数（%）	N	例数（%）	N	例数（%）
Week 2	--	--	102	39 (38.2)	344	64 (18.6)	--	--	102	14 (13.7)	344	10 (2.9)
Week 4	47	13 (27.7)	102	57 (55.9)	330	104 (31.5)	47	5 (10.6)	102	28 (27.5)	330	36 (10.9)
Week 8	47	28 (59.6)	103	57 (55.3)	320	113 (35.3)	47	14 (29.8)	103	27 (26.2)	320	43 (13.4)
Week 12	45	28 (62.2)	101	61 (60.4)	308	117 (38.0)	45	12 (26.7)	101	34 (33.7)	308	51 (16.6)
Week 16	43	25 (58.1)	100	56 (56.0)	299	134 (44.8)	43	14 (32.6)	100	33 (33.0)	299	69 (23.1)
Week 20	42	28 (66.7)	98	62 (63.3)	288	122 (42.4)	42	15 (35.7)	98	32 (32.7)	288	64 (22.2)
Week 24	42	30 (71.4)	95	65 (68.4)	286	123 (43.0)	42	17 (40.5)	95	35 (36.8)	286	66 (23.1)
Week 28	--	--	94	68 (72.3)	282	138 (48.9)	--	--	94	39 (41.5)	282	70 (24.8)
Week 32	--	--	--	--	280	142 (50.7)	--	--	--	--	280	83 (29.6)
Week 36	--	--	--	--	275	137 (49.8)	--	--	--	--	275	72 (26.2)
Week 40	--	--	--	--	270	139 (51.5)	--	--	--	--	270	79 (29.3)
Week 44	--	--	--	--	267	137 (51.3)	--	--	--	--	267	70 (26.2)
Week 48	--	--	--	--	264	132 (50.0)	--	--	--	--	264	74 (28.0)
Week 52	--	--	--	--	262	142 (54.2)	--	--	--	--	262	72 (27.5)
EOT	48	31 (64.6)	106	70 (66.0)	352	159 (45.2)	48	18 (37.5)	106	39 (36.8)	352	82 (23.3)

割合（%）
EASI-50：EASI スコア改善率 50%以上
EASI-75：EASI スコア改善率 75%以上
QBA4-2 試験では Baseline の EASI スコアが欠測又は 0 の被験者を改善率 50%未満の被験者として取り扱った。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-19 及び表 2.7.6.7-4

2.7.3.3.2.3 IGA スコア

2.7.3.3.2.3.1 IGA スコアの被験者分布

QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験での IGA スコアの度数集計を表 27 に示した。QBA4-1 試験（比較）では，IGA スコアが 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の，IGA スコアの著効割合を重要な副次評価項目として設定した。治験薬塗布開始後 4 週間の FAS での IGA スコアの著効割合を表 28 に示した。

いずれの試験でも，本剤 0.5%群の EOT の IGA スコアはプラセボ群と比べて改善が認められた。EOT の IGA スコアの著効割合は，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。

表 27 IGA スコアの度数集計（FAS）

調査時期	IGA スコア	QBA4-1 試験（比較）		QBA2-1 試験					
		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)
	5	--	--	0	0	0	0	0	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*	

*：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 試験（比較）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
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.5-10 及び表 2.7.6.6-13，CTD5.3.5.1-1 14.2.5.1

表 28 IGA スコアの著効割合（QBA4-1 比較，FAS）

投与群	項目	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	EOT
プラセボ（N = 52）	例数	36	30	29	29	52
	著効例	0	0	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (3.8)
	著効例以外	36 (100.0)	30 (100.0)	27 (93.1)	27 (93.1)	50 (96.2)
本剤 0.5%（N = 106）	例数	102	100	97	97	106
	著効例	2 (2.0)	3 (3.0)	11 (11.3)	11 (11.3)	11 (10.4)
	著効例以外	100 (98.0)	97 (97.0)	86 (88.7)	86 (88.7)	95 (89.6)
Fisher's exact test，p 値（両側）		1.0000	1.0000	0.7308	0.7308	0.2231

例数（%）
*：p<0.05（両側有意水準）
著効例：IGA スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）を示した被験者
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-9

2.7.3.3.2.3.2 EOT の IGA スコア変化量

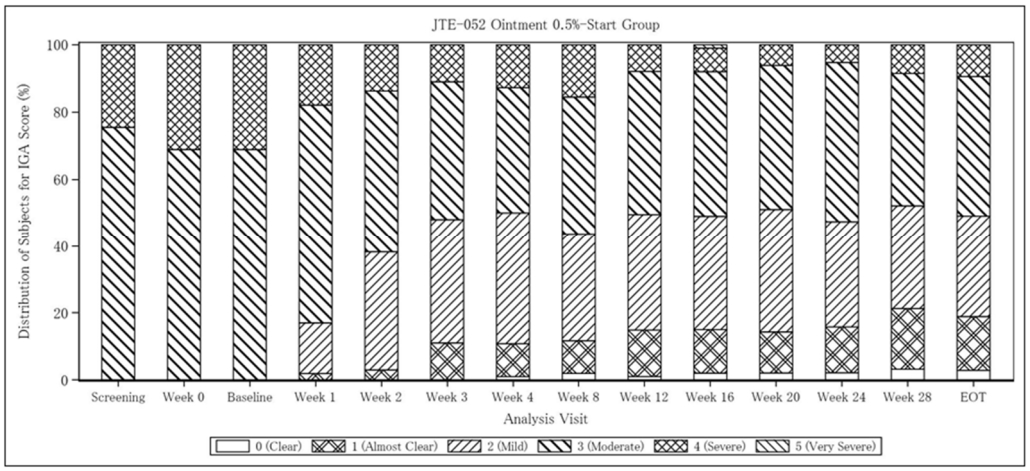
QBA4-1 試験（比較）の FAS での EOT の IGA スコア変化量の最小二乗平均値は，プラセボ群で 0.1，本剤 0.5%群で−0.7 であり，最小二乗平均値の群間の差は−0.8（95%CI：−1.1～−0.5）であった。EOT の IGA スコア低下量はプラセボ群と比べて本剤 0.5%群で有意に大きかった（混合効果モデルを用いた共分散分析結果，$p < 0.0001$）。

2.7.3.3.2.3.3 長期投与時の IGA スコア

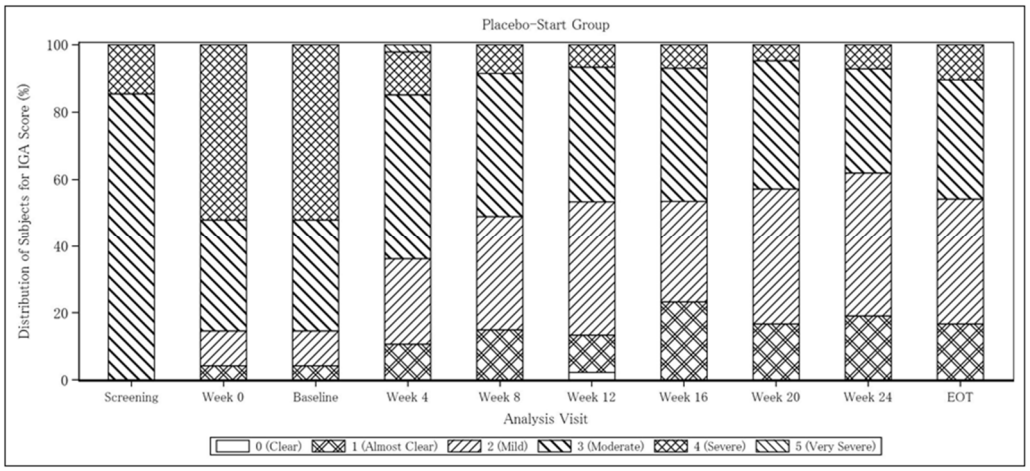
QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験で，本剤 0.5%の長期塗布時の IGA スコアの被験者分布の推移を図 4 に示した。

いずれの試験でも，最長 52 週間の長期塗布期間中，本剤 0.5%塗布による IGA スコアの改善効果は減弱することなく持続した。

0.5%開始群（QBA4-1 長期）



プラセボ開始群（QBA4-1 長期）



本剤 0.5%群（QBA4-2）

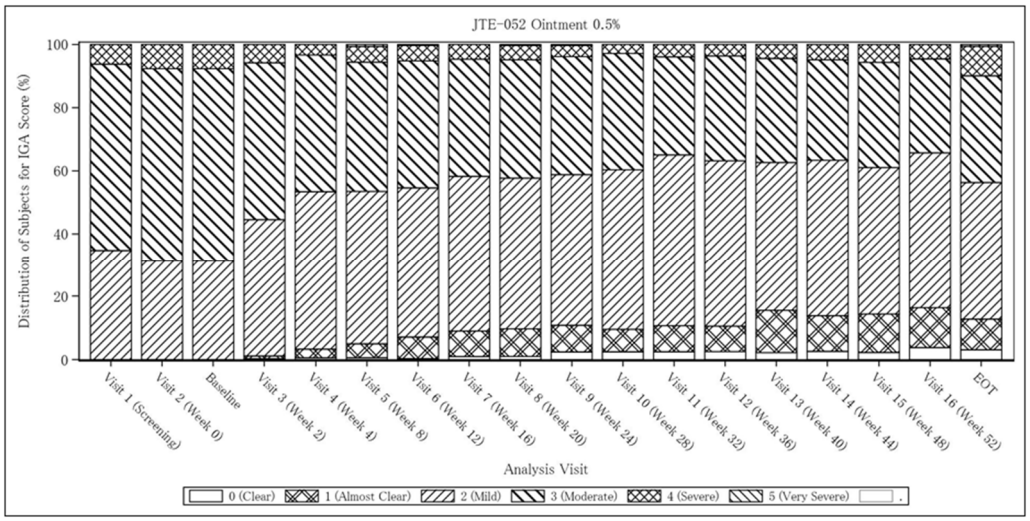


図 4　IGA スコアの被験者分布の推移（長期投与）

プラセボ開始群の Baseline：プラセボ塗布 4 週後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：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-20 及び表 2.7.6.7-5，CTD5.3.5.1-2 図 11-9，CTD5.3.5.2-1 図 11-3

2.7.3.3.2.4 IGA（顔面及び頸部）スコア

2.7.3.3.2.4.1 IGA（顔面及び頸部）スコアの被験者分布

QBA2-1 試験での IGA（顔面及び頸部）スコアの度数集計を表 29 に示した。また，QBA4-1 試験（比較）で，IGA（顔面及び頸部）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の，治験薬塗布開始後 4 週間の FAS での IGA（顔面及び頸部）スコアの著効割合を表 30 に示した。

いずれの試験でも，IGA（顔面及び頸部）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）での EOT の IGA（顔面及び頸部）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。

表 29 IGA（顔面及び頸部）スコアの度数集計（QBA2-1，FAS）

調査時期	IGA（顔面及び頸部）スコア	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	0	2 (6.5)	2 (2.9)	7 (10.8)	4 (6.1)	5 (7.7)	3 (10.0)
	1	0	0	0	0	1 (1.5)	0
	2	7 (22.6)	11 (15.9)	8 (12.3)	9 (13.6)	7 (10.8)	4 (13.3)
	3	20 (64.5)	47 (68.1)	45 (69.2)	41 (62.1)	39 (60.0)	20 (66.7)
	4	2 (6.5)	9 (13.0)	5 (7.7)	12 (18.2)	13 (20.0)	3 (10.0)
	5	0	0	0	0	0	0
	p 値	--	0.1636	0.6494	0.1295	0.1301	
EOT	0	4 (12.9)	7 (10.1)	9 (13.8)	16 (24.2)	13 (20.0)	8 (26.7)
	1	2 (6.5)	7 (10.1)	10 (15.4)	8 (12.1)	13 (20.0)	6 (20.0)
	2	7 (22.6)	24 (34.8)	31 (47.7)	26 (39.4)	28 (43.1)	13 (43.3)
	3	11 (35.5)	24 (34.8)	15 (23.1)	12 (18.2)	11 (16.9)	2 (6.7)
	4	6 (19.4)	6 (8.7)	0	4 (6.1)	0	1 (3.3)
	5	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0	0
	p 値	--	0.2279	0.0026*	0.0028*	0.0003*	

*：p<0.05 vs.プラセボ群（Wilcoxon 順位和検定，両側有意水準）
IGA（顔面及び頸部）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
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.5-11 及び 5.3.5.1-1 14.2.5.4

表 30 IGA（顔面及び頸部）スコアの著効割合（QBA4-1 比較，FAS）

投与群	項目	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	EOT
プラセボ（N = 52）	例数	34	28	27	27	50
	著効例	0	0	2 (7.4)	2 (7.4)	2 (4.0)
	著効例以外	34 (100.0)	28 (100.0)	25 (92.6)	25 (92.6)	48 (96.0)
本剤 0.5%（N = 106）	例数	97	95	92	92	101
	著効例	4 (4.1)	9 (9.5)	17 (18.5)	23 (25.0)	23 (22.8)
	著効例以外	93 (95.9)	86 (90.5)	75 (81.5)	69 (75.0)	78 (77.2)
Fisher’s exact test，p 値（両側）		0.5722	0.1175	0.2363	0.0603	0.0025*

例数（%）
*：p<0.05（両側有意水準）
著効例：IGA（顔面及び頸部）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。ただし，Baseline の IGA（顔面及び頸部）スコアが「0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）」の被験者は除く。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-14

2.7.3.3.2.4.2 長期投与時の IGA（顔面及び頸部）スコア

QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験で，本剤 0.5%の長期塗布時の IGA（顔面及び頸部）スコアの度数集計を表 31 に示した。

いずれの試験でも，最長 52 週間の長期塗布期間中，本剤 0.5%塗布による IGA（顔面及び頸部）スコアの改善効果は減弱することなく持続した。

表 31 IGA（顔面及び頸部）スコアの度数集計

0.5%開始群（QBA4-1 長期）

評価時期	例数	IGA（顔面及び頸部）スコア					
		0	1	2	3	4	5
Baseline	106	5 (4.7)	0	10 (9.4)	64 (60.4)	27 (25.5)	0
Week 2	102	9 (8.8)	6 (5.9)	35 (34.3)	46 (45.1)	6 (5.9)	0
Week 4	102	16 (15.7)	14 (13.7)	36 (35.3)	32 (31.4)	4 (3.9)	0
Week 8	103	15 (14.6)	12 (11.7)	42 (40.8)	23 (22.3)	11 (10.7)	0
Week 12	101	20 (19.8)	11 (10.9)	43 (42.6)	23 (22.8)	4 (4.0)	0
Week 16	100	17 (17.0)	15 (15.0)	36 (36.0)	26 (26.0)	6 (6.0)	0
Week 20	98	18 (18.4)	16 (16.3)	39 (39.8)	22 (22.4)	3 (3.1)	0
Week 24	95	15 (15.8)	19 (20.0)	35 (36.8)	21 (22.1)	5 (5.3)	0
Week 28	94	21 (22.3)	16 (17.0)	29 (30.9)	20 (21.3)	8 (8.5)	0
EOT	106	21 (19.8)	17 (16.0)	33 (31.1)	24 (22.6)	11 (10.4)	0

プラセボ開始群（QBA4-1 長期）

評価時期	例数	IGA（顔面及び頸部）スコア					
		0	1	2	3	4	5
Baseline	48	2 (4.2)	4 (8.3)	6 (12.5)	17 (35.4)	19 (39.6)	0
Week 4	47	4 (8.5)	5 (10.6)	16 (34.0)	18 (38.3)	3 (6.4)	1 (2.1)
Week 8	47	8 (17.0)	6 (12.8)	17 (36.2)	12 (25.5)	4 (8.5)	0
Week 12	45	7 (15.6)	9 (20.0)	18 (40.0)	9 (20.0)	2 (4.4)	0
Week 16	43	9 (20.9)	8 (18.6)	16 (37.2)	8 (18.6)	2 (4.7)	0
Week 20	42	8 (19.0)	5 (11.9)	20 (47.6)	7 (16.7)	2 (4.8)	0
Week 24	42	7 (16.7)	6 (14.3)	19 (45.2)	9 (21.4)	1 (2.4)	0
EOT	48	8 (16.7)	6 (12.5)	19 (39.6)	12 (25.0)	3 (6.3)	0

本剤 0.5%群（QBA4-2）

評価時期	例数	IGA（顔面及び頸部）スコア					
		0	1	2	3	4	5
Baseline	351	17 (4.8)	11 (3.1)	176 (50.1)	133 (37.9)	14 (4.0)	0
Week 2	343	23 (6.7)	21 (6.1)	178 (51.9)	113 (32.9)	8 (2.3)	0
Week 4	329	24 (7.3)	26 (7.9)	180 (54.7)	90 (27.4)	8 (2.4)	1 (0.3)
Week 8	319	30 (9.4)	35 (11.0)	147 (46.1)	92 (28.8)	14 (4.4)	1 (0.3)
Week 12	307	38 (12.4)	34 (11.1)	142 (46.3)	87 (28.3)	5 (1.6)	1 (0.3)
Week 16	299	42 (14.0)	38 (12.7)	130 (43.5)	80 (26.8)	9 (3.0)	0
Week 20	288	42 (14.6)	40 (13.9)	131 (45.5)	67 (23.3)	7 (2.4)	1 (0.3)
Week 24	286	46 (16.1)	40 (14.0)	124 (43.4)	70 (24.5)	6 (2.1)	0
Week 28	282	46 (16.3)	45 (16.0)	124 (44.0)	61 (21.6)	6 (2.1)	0
Week 32	280	49 (17.5)	39 (13.9)	134 (47.9)	50 (17.9)	8 (2.9)	0
Week 36	275	47 (17.1)	39 (14.2)	123 (44.7)	59 (21.5)	7 (2.5)	0
Week 40	270	54 (20.0)	42 (15.6)	112 (41.5)	56 (20.7)	6 (2.2)	0
Week 44	267	50 (18.7)	40 (15.0)	117 (43.8)	49 (18.4)	11 (4.1)	0
Week 48	264	52 (19.7)	41 (15.5)	117 (44.3)	45 (17.0)	9 (3.4)	0
Week 52	262	56 (21.4)	39 (14.9)	123 (46.9)	36 (13.7)	8 (3.1)	0
EOT	352	61 (17.3)	45 (12.8)	155 (44.0)	70 (19.9)	21 (6.0)	0

例数（%）
IGA（顔面及び頸部）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
プラセボ開始群の Baseline：プラセボ塗布 4 週後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：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-21 及び表 2.7.6.7-6

2.7.3.3.2.5 NRS スコア

2.7.3.3.2.5.1 日中夜間別の NRS スコア

QBA4-1 試験（比較）では，日中夜間別の NRS スコアを重要な副次評価項目として設定した。

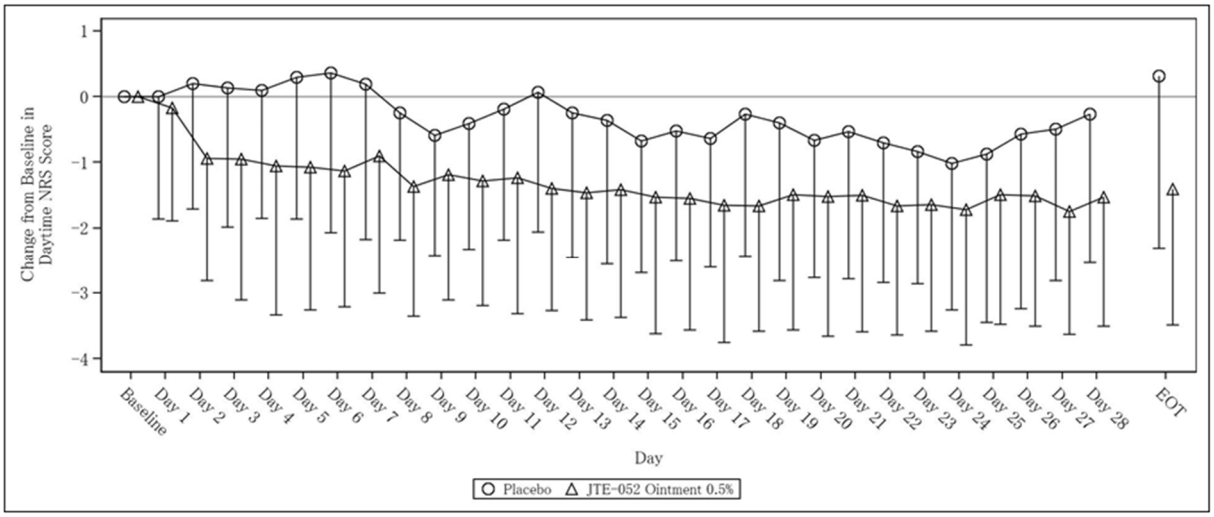
QBA4-1 試験（比較）の FAS での塗布開始後 4 週間の日中夜間別の NRS スコア変化量の推移を図 5 に, QBA2-1 試験の塗布開始後 1 週間の NRS スコア変化量の推移を図 6 に, それぞれ示した。また，QBA4-1 試験（比較）での Day 2 及び EOT の日中夜間別の NRS スコア低下量を表 32 に示した。

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 の夜間 NRS スコア変化量の最小二乗平均値は，プラセボ群で 0.68, 本剤 0.5%群で−1.60 であり , 最小二乗平均値の群間の差は−2.28（95%CI:−2.92～−1.63）であった。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 $p < 0.0001$）。

なお，QBA2-1 試験の非盲検下で塗布したタクロリムス群の NRS スコアは Day 5 の日中より低下した。

日中 NRS スコア



夜間 NRS スコア

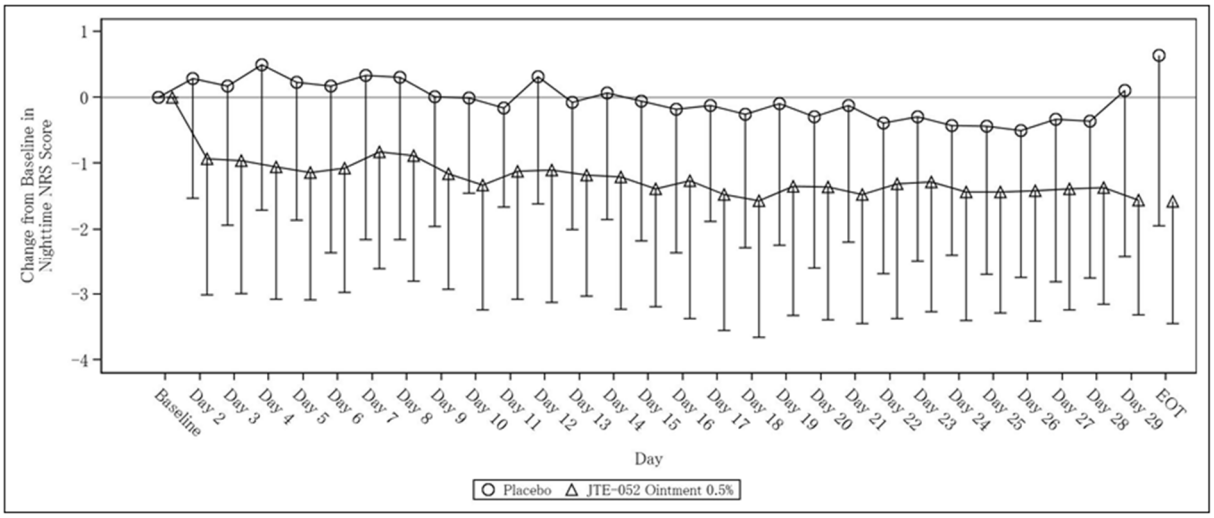


図 5　NRS スコア変化量の推移（QBA4-1 比較，FAS）

平均値－標準偏差
JTE-052 Ointment 0.5%：本剤 0.5%
NRS スコア（夜間及び日中）の Baseline 値：治験薬投与開始前 3 日間の平均値
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.6-3

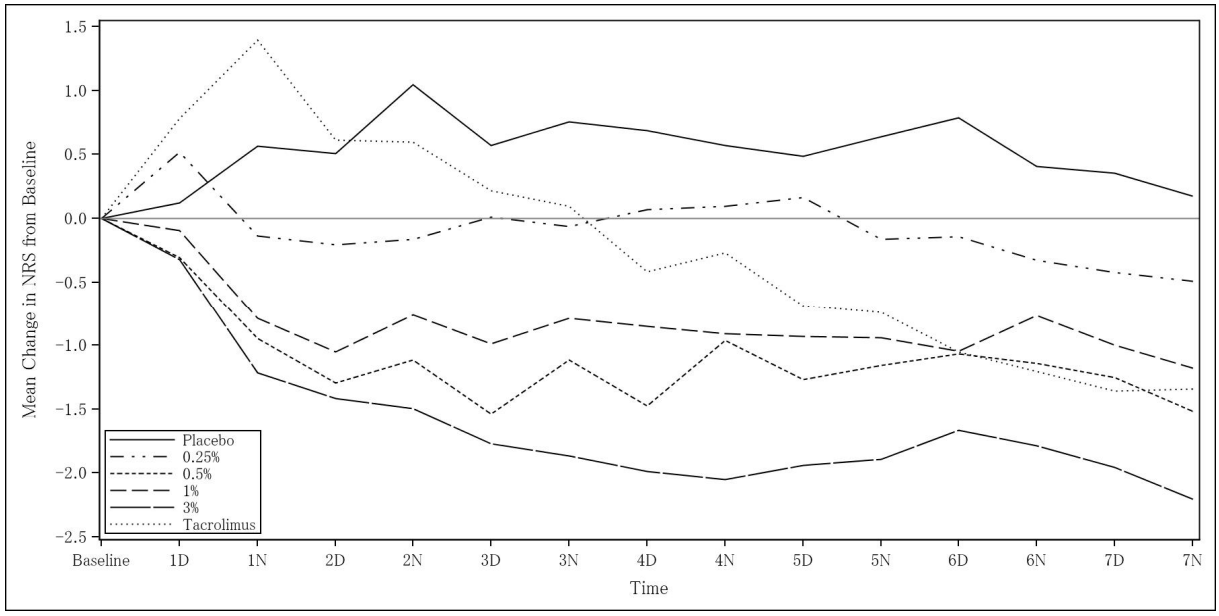


図 6　Day 1～Day 7 の NRS スコア変化量の推移（QBA2-1，FAS）

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
NRS スコアの Baseline 値：投与開始日前 1 週間の平均値
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.5-4

表 32 Day 2 及び EOT の日中夜間別の NRS スコア変化量（QBA4-1 比較，FAS）

調査時期	項目		日中 NRS スコア		夜間 NRS スコア	
	投与群		プラセボ	本剤 0.5%	プラセボ	本剤 0.5%
	例数		52	106	52	106
Baseline	実測値	Mean ± SD	5.4 ± 2.3	5.3 ± 2.1	4.8 ± 2.4	4.6 ± 2.4
Day 2	実測値	Mean ± SD	5.6 ± 2.2	4.3 ± 2.0	5.1 ± 2.5	3.7 ± 2.3
	共分散分析変化量	LS Means [95%CI]	0.29 [−0.25, 0.82]	−0.91 [−1.33, −0.48]	0.34 [−0.16, 0.83]	−0.95 [−1.30, −0.61]
		Difference [95%CI]	-- --	−1.19 [−1.75, −0.64]	-- --	−1.29 [−1.89, −0.69]
		p 値（両側）	--	<0.0001*	--	<0.0001*
EOT	実測値	Mean ± SD	5.7 ± 2.4	3.9 ± 2.4	5.4 ± 2.6	3.0 ± 2.3
	共分散分析変化量	LS Means [95%CI]	0.43 [−0.26, 1.12]	−1.35 [−1.92, −0.79]	0.68 [0.15, 1.21]	−1.60 [−1.97, −1.23]
		Difference [95%CI]	-- --	−1.78 [−2.47, −1.10]	-- --	−2.28 [−2.92, −1.63]
		p 値（両側）	--	<0.0001*	--	<0.0001*

*：p<0.025 vs.プラセボ群（片側有意水準）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-10

2.7.3.3.2.5.2 長期投与時の 24 時間 NRS スコア

QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験で，本剤 0.5%の長期塗布時の 24 時間 NRS スコア変化量の推移を図 7 に示した。

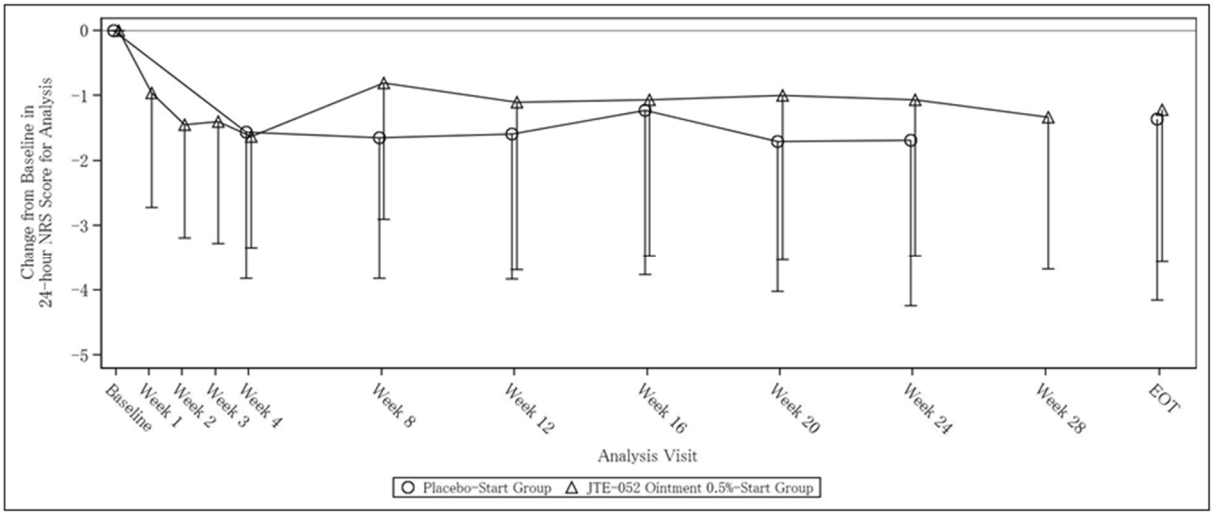
QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群では，Baseline の 24 時間 NRS スコアは 4.93 であった。本剤 0.5%の塗布開始後，24 時間 NRS スコアは経時的に低下し，Week 2 で 3.52 であり，その後は同程度の値で推移し，Week 28 で 3.45 であった。24 時間 NRS スコア変化量は Week 2 で−1.44，Week 28 で−1.33 であった。

QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群では，プラセボ塗布終了後かつ本剤 0.5%の塗布開始前の Baseline の 24 時間 NRS スコアは 5.30 であった。本剤 0.5%の塗布開始後，24 時間 NRS スコアは経時的に低下し，Week 4 で 3.74 であり，その後は同程度の値で推移し，Week 24 で 3.57 であった。24 時間 NRS スコア変化量は Week 4 で−1.56，Week 24 で−1.68 であった。

QBA4-2 試験の本剤 0.5%群では，Baseline の 24 時間 NRS スコアは 4.7 であった。本剤 0.5%の塗布開始後，24 時間 NRS スコアは経時的に低下し，Week 4 で 4.1 であり，その後は同程度の値で推移し，Week 28 で 3.7，Week 52 で 3.6 であった。24 時間 NRS スコア変化量は Week 4 で−0.6，Week 28 で−1.1，Week 52 で−1.2 であった。

いずれの試験でも，最長 52 週間の長期塗布期間中，本剤 0.5%塗布による 24 時間 NRS スコアの改善効果は減弱することなく持続した。

QBA4-1 試験（長期）



QBA4-2 試験

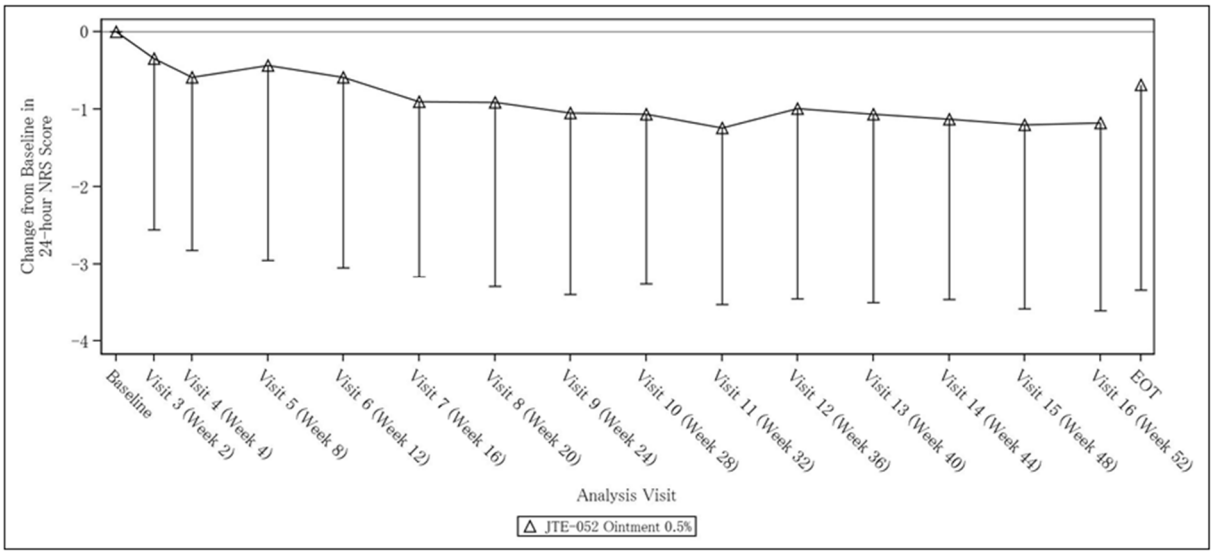


図 7　24 時間 NRS スコア変化量の推移（長期投与）

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
QBA4-1 試験（長期）での 24 時間 NRS スコアの Baseline は，本剤 0.5%の投与開始前 3 日間の夜間及び日中 NRS スコアの平均値
QBA4-2 試験の 24 時間 NRS スコアの Baseline は，本剤 0.5%の投与開始日の NRS スコア
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.6-6 及び図 2.7.6.7-6

2.7.3.3.2.6 炎症を伴う皮疹の%BSA

2.7.3.3.2.6.1 EOT の炎症を伴う皮疹の%BSA 変化率

QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験での炎症を伴う皮疹の%BSA 変化率の推移を，図 8 及び図 9 にそれぞれ示した。また，FAS での EOT の炎症を伴う皮疹の%BSA 変化率を表 33 に示した。

いずれの試験でも，本剤 0.5%群の炎症を伴う皮疹の%BSA は Week 1 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）の FAS での 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%（95%CI : −66.32%～−36.01%）であった。混合効果モデルを用いた共分散分析結果は主要評価項目（EOT の mEASI スコア変化率）の結果と同様であり，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，$p < 0.0001$）。

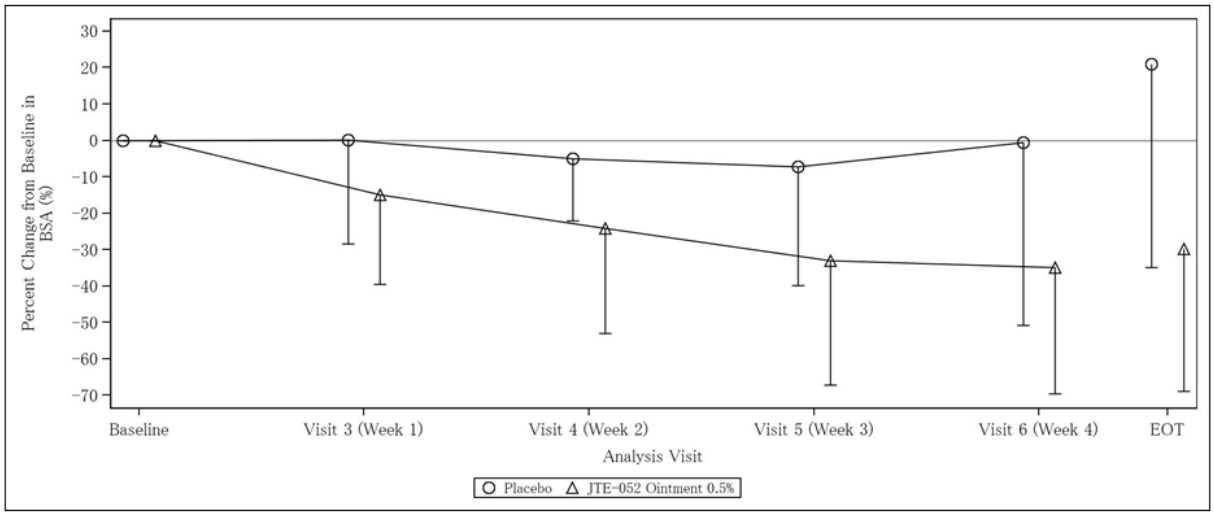


図 8　炎症を伴う皮疹の%BSA 変化率の推移（QBA4-1 比較，FAS）

平均値－標準偏差
JTE-052 Ointment 0.5%：本剤 0.5%
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-6

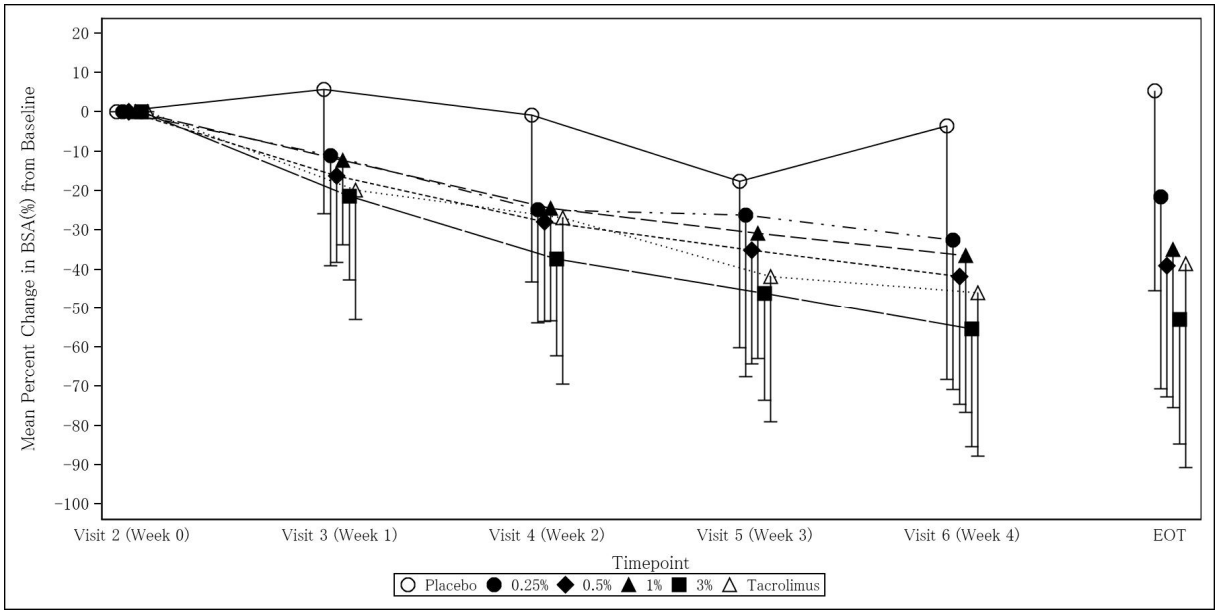


図 9　炎症を伴う皮疹の%BSA 変化率の推移（QBA2-1，FAS）

平均値－標準偏差
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-18

表 33 EOT の炎症を伴う皮疹の%BSA 変化率（FAS）

試験名	投与群	例数	実測値		変化率（%）　共分散分析		
			Baseline	EOT	EOT	群間差	
			Mean ± SD	Mean ± SD	LS Means [95%CI]	Difference [95%CI]	p 値（両側）
QBA4-1 比較	プラセボ	52	23.0 ± 5.2	28.1 ± 13.7	21.23 [8.82, 33.64]	--	--
	本剤 0.5%	106	23.5 ± 5.3	16.6 ± 10.3	−29.93 [−38.62, −21.24]	−51.16 [−66.32, −36.01]	<0.0001*
試験名	投与群	例数	実測値		変化率（%）　Williams 検定		
			Baseline	EOT	EOT		p 値（両側）
			Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD [95%CI]		
QBA2-1	プラセボ	31	24.0 ± 4.4	25.6 ± 13.2	5.39 ± 50.80 [−13.25, 24.02]		--
	本剤 0.25%	69	24.5 ± 4.9	20.0 ± 14.4	−21.54 ± 49.03 [−33.31, −9.76]		0.0012*
	本剤 0.5%	65	23.8 ± 4.6	14.6 ± 9.0	−39.01 ± 33.65 [−47.35, −30.67]		<0.0001*
	本剤 1%	66	25.3 ± 4.0	16.8 ± 10.9	−34.85 ± 40.53 [−44.81, −24.89]		<0.0001*
	本剤 3%	65	24.5 ± 4.9	11.6 ± 8.2	−52.96 ± 31.76 [−60.82, −45.09]		<0.0001*
	タクロリムス	30	24.1 ± 5.2	14.5 ± 13.6	−38.62 ± 52.08 [−58.06, −19.17]		

単位：%
*：p<0.025 vs.プラセボ群（片側有意水準）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-15，CTD5.3.5.1-1 表 11-25

2.7.3.3.2.6.2 長期投与時の炎症を伴う皮疹の%BSA

QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群では，Baseline の炎症を伴う皮疹の%BSA は 23.5%であった。本剤 0.5%の塗布開始後，炎症を伴う皮疹の%BSA は経時的に低下し，Week 4 で 15.5%であった。QBA4-1 試験（比較）からの継続投与後，炎症を伴う皮疹の%BSA は同程度の値で推移し，Week 28 で 15.8%であった。炎症を伴う皮疹の%BSA 変化率は Week 4 で−33.56%，Week 28 で−33.35%であった。

QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群では，プラセボ塗布終了後かつ本剤 0.5%の塗布開始前の Baseline の炎症を伴う皮疹の%BSA は 26.4%であった。本剤 0.5%の塗布開始後，炎症を伴う皮疹の%BSA は経時的に低下し，Week 8 で 19.1%であり，その後は同程度の値で推移し，Week 24 で 16.0%であった。炎症を伴う皮疹の%BSA 変化率は Week 8 で−25.04%，Week 24 で−36.83%であった。

QBA4-2 試験の本剤 0.5%群では，Baseline の炎症を伴う皮疹の%BSA は 19.6%であった。本剤 0.5%の塗布開始後，炎症を伴う皮疹の%BSA は経時的に低下し，Week 4 で 18.1%であった。その後，同程度の値で推移し，Week 28 で 16.5%，Week 52 で 15.9%であった。炎症を伴う皮疹の%BSA 変化率は Week 4 で−5.42%，Week 28 で−10.27%，Week 52 で−15.93%であった。

いずれの試験でも，最長 52 週間の長期塗布期間中，本剤 0.5%塗布による炎症を伴う皮疹の%BSA の改善効果は減弱することなく持続した。

2.7.3.3.2.7 Skindex-16 スコア

2.7.3.3.2.7.1 EOT の Skindex-16 総合スコア変化量

QBA4-1 試験（比較）での，Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコア（症状，感情，機能）の記述統計量を表 34 に示した。

FAS での 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（95%CI：−30.90～−18.54）であった。混合効果モデルを用いた共分散分析結果は主要評価項目（EOT の mEASI スコア変化率）の結果と同様であり，EOT の Skindex-16 総合スコア変化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，$p < 0.0001$）。

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。

表 34 Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアの記述統計量（QBA4-1 比較，FAS）

項目	投与群	記述統計量	実測値			変化量
			Baseline	Week 4	EOT	EOT
総合スコア	プラセボ	例数 Mean ± SD	52 50.56 ± 21.18	29 51.40 ± 22.98	51 56.54 ± 20.96	51 6.25 ± 17.93
	本剤 0.5%	例数 Mean ± SD	106 49.63 ± 20.23	97 28.01 ± 20.29	105 31.20± 23.00	105 −18.11 ± 20.59
症状	プラセボ	例数 Mean ± SD	52 53.93 ± 27.56	29 54.74 ± 28.36	51 61.27 ± 26.74	51 7.92 ± 22.24
	本剤 0.5%	例数 Mean ± SD	106 53.46 ± 25.03	97 32.13 ± 24.39	105 35.04 ± 26.35	105 −18.13 ± 27.97
感情	プラセボ	例数 Mean ± SD	52 64.93 ± 23.69	29 63.05 ± 23.19	51 68.81 ± 22.59	51 4.34 ± 20.92
	本剤 0.5%	例数 Mean ± SD	106 64.38 ± 23.52	97 36.30 ± 26.16	105 39.93 ± 28.54	105 −24.10 ± 25.07
機能	プラセボ	例数 Mean ± SD	52 27.76 ± 24.70	29 32.41 ± 27.09	51 35.56 ± 26.30	51 7.58 ± 19.40
	本剤 0.5%	例数 Mean ± SD	106 25.91 ± 24.11	97 13.09 ± 17.95	105 15.90 ± 21.69	105 −9.68 ± 17.91

Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-15，5.3.5.1-2 14.2.8.2 及び 14.2.8.3

2.7.3.3.2.7.2 長期投与時の Skindex-16 スコア

QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験での Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコア（症状，感情，機能）の記述統計量を表 35 に示した。

QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群では，Baseline の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコア（症状，感情，機能）はそれぞれ 49.60，53.57，64.08，26.16 であったが，本剤 0.5%の長期塗布後の EOT ではそれぞれ 30.96，33.73，39.03，17.46 を示した。

QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群では，プラセボ塗布終了後かつ本剤 0.5%の塗布開始前の Baseline の Skindex-16 総合スコア及び各スケール･スコア（症状, 感情, 機能）はそれぞれ 55.60, 61.55, 67.56, 34.10 であったが，本剤 0.5%の長期塗布後の EOT ではそれぞれ 30.01, 33.77, 38.44, 15.21 を示した。

QBA4-2 試験で，Baseline の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコア（症状，感情，機能）は 40.52，39.76，55.81，19.70 であり，QBA4-1 試験（長期）の Baseline 値と比べていずれも低い値を示した。本剤 0.5%の長期塗布後の EOT ではそれぞれ 35.24, 37.84, 43.77, 21.22 であり，QBA4-1 試験（長期）の EOT とほぼ同程度の値を示した。

いずれの試験でも，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。

表 35 Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアの記述統計量（長期投与）

スケール	評価時期	QBA4-1 本剤 0.5%開始群			QBA4-2 本剤 0.5%群		
		例数	実測値 Mean ± SD	変化量 Mean ± SD	例数	実測値 Mean ± SD	変化量 Mean ± SD
総合スコア	Baseline	105	49.60 ± 20.32	--	346	40.52 ± 19.18	--
	Week 4	105	31.41 ± 23.05	−18.19 ± 20.65	325	31.83 ± 20.41	−8.01 ± 17.95
	Week 12	100	29.44 ± 22.47	−19.14 ± 20.25	304	31.94 ± 21.52	−7.68 ± 19.89
	Week 28	96	27.56 ± 21.65	−20.67 ± 20.22	279	29.85 ± 19.88	−10.14 ± 19.65
	Week 52	--	--	--	262	30.69 ± 20.40	−9.80 ± 19.87
	EOT	105	30.96 ± 23.99	−18.64 ± 20.94	346	35.24 ± 22.58	−5.28 ± 21.75
症状	Baseline	105	53.57 ± 25.12	--	346	39.76 ± 21.17	--
	Week 4	105	35.00 ± 26.37	−18.57 ± 28.30	325	34.09 ± 22.51	−4.94 ± 24.32
	Week 12	100	34.50 ± 26.12	−18.33 ± 27.88	304	36.62 ± 24.99	−2.38 ± 25.15
	Week 28	96	30.30 ± 24.20	−22.35 ± 27.29	279	34.81 ± 23.24	−4.79 ± 25.58
	Week 52	--	--	--	262	32.63 ± 21.81	−7.62 ± 23.99
	EOT	105	33.73 ± 26.64	−19.84 ± 27.76	346	37.84 ± 24.80	−1.93 ± 26.73
感情	Baseline	105	64.08 ± 23.44	--	346	55.81 ± 24.76	--
	Week 4	105	40.23 ± 28.75	−23.85 ± 24.94	325	41.41 ± 25.93	−13.79 ± 22.51
	Week 12	100	37.71 ± 27.72	−25.31 ± 25.06	304	39.55 ± 26.59	−15.38 ± 24.90
	Week 28	96	35.02 ± 26.40	−27.48 ± 24.72	279	36.83 ± 24.28	−18.46 ± 24.97
	Week 52	--	--	--	262	39.05 ± 25.33	−16.89 ± 25.30
	EOT	105	39.03 ± 28.80	−25.06 ± 25.23	346	43.77 ± 26.87	−12.05 ± 26.28
機能	Baseline	105	26.16 ± 24.09	--	346	19.70 ± 21.02	--
	Week 4	105	16.19 ± 21.68	−9.97 ± 18.00	325	16.61 ± 19.28	−2.36 ± 16.30
	Week 12	100	13.80 ± 19.62	−11.13 ± 18.64	304	17.53 ± 19.52	−1.13 ± 17.74
	Week 28	96	14.93 ± 19.74	−9.79 ± 17.59	279	16.09 ± 19.02	−2.78 ± 16.51
	Week 52	--	--	--	262	17.43 ± 19.53	−1.62 ± 19.24
	EOT	105	17.46 ± 21.82	−8.70 ± 18.75	346	21.22 ± 22.26	1.52 ± 21.18

Baseline：本剤 0.5%の投与開始日
Source：CTD5.3.5.1-2 14.3.7.1 及び 14.3.7.2，CTD5.3.5.2-1 14.2.7.1 及び 14.2.7.2

スケール	評価時期	QBA4-1 プラセボ開始群		
		例数	実測値 Mean ± SD	変化量 Mean ± SD
総合スコア	Baseline	48	55.60 ± 20.72	--
	Week 8	47	32.23 ± 22.33	−23.18 ± 18.26
	Week 24	42	28.08 ± 18.41	−26.51 ± 23.55
	EOT	48	30.01 ± 21.14	−25.59 ± 24.28
症状	Baseline	48	61.55 ± 26.54	--
	Week 8	47	34.04 ± 24.18	−26.77 ± 22.58
	Week 24	42	30.06 ± 19.62	−28.08 ± 31.00
	EOT	48	33.77 ± 24.16	−27.78 ± 32.52
感情	Baseline	48	67.56 ± 22.60	--
	Week 8	47	40.78 ± 27.28	−26.44 ± 23.01
	Week 24	42	36.73 ± 24.21	−29.20 ± 25.44
	EOT	48	38.44 ± 26.94	−29.12 ± 26.91
機能	Baseline	48	34.10 ± 25.70	--
	Week 8	47	18.79 ± 21.10	−15.74 ± 17.76
	Week 24	42	14.37 ± 17.38	−21.51 ± 23.20
	EOT	48	15.21 ± 18.26	−18.89 ± 23.06

プラセボ開始群の Baseline：プラセボ塗布 4 週後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
Source：CTD5.3.5.1-2 14.3.7.1 及び 14.3.7.2

2.7.3.3.2.8 原疾患悪化による脱落までの日数

QBA4-1 試験（比較）では，原疾患悪化による脱落までの日数を重要な副次評価項目として設定した。原疾患悪化による脱落をイベントとした場合の治療継続時間の Kaplan-Meier 曲線を図 10 に，原疾患悪化による脱落の累積発現率及び Kaplan-Meier 曲線に対する Logrank 検定結果を表 36 に，それぞれ示した。

プラセボ群では，原疾患悪化による脱落の多くが投与初期から認められた。4 週間投与での原疾患悪化による脱落の累積発現率は，プラセボ群で 42.6%，本剤 0.5%群で 7.5%であり，プラセボ群と比べて本剤 0.5%群で低かった。原疾患悪化による脱落をイベントとした場合の治療継続時間の Kaplan-Meier 曲線には，投与群間での違いが認められた（Logrank 検定結果，$p < 0.0001$）。

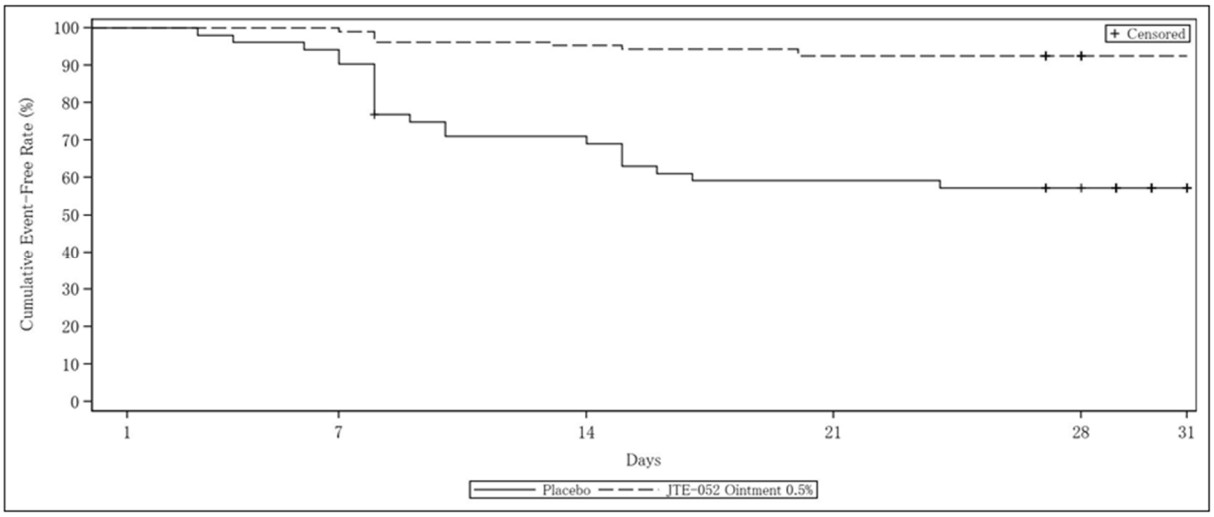


図 10 原疾患悪化による脱落をイベントとした場合の治療継続時間の Kaplan-Meier 曲線

Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.6-2

表 36 原疾患悪化による脱落の累積発現率及び Kaplan-Meier 曲線に対する Logrank 検定結果

投与群	項目	Day 1 ～Day 7	Day 8 ～Day 14	Day 15 ～Day 21	Day 22 以降	p 値（両側）
プラセボ（N = 52）	at Risk Cumulative Event (%) Censored	52 5 (9.6) 0	47 16 (30.8) 1	35 21 (40.7) 0	30 22 (42.6) 29	--
本剤 0.5%（N = 106）	at Risk Cumulative Event (%) Censored	106 1 (0.9) 0	105 5 (4.7) 0	101 8 (7.5) 0	98 8 (7.5) 98	<0.0001*

*：$p<0.05$（Kaplan-Meier 曲線に対する Logrank 検定，両側有意水準）
at Risk：治療継続中の例数
Cumulative Event (%)：原疾患悪化による脱落の累積発現例数（%）
Censored：打ち切り例数
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-7

2.7.3.3.2.9 その他の有効性評価項目

2.7.3.3.2.9.1 TARC

QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験での TARC の記述統計量を表 37 に示した。

Baseline の TARC の幾何平均値は，QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群で 1536.3 pg/mL，本剤 0.5%開始群で 1138.6 pg/mL，QBA4-2 試験の本剤 0.5%群で 770.1 pg/mL であった。本剤 0.5%長期塗布後, EOT の TARC の幾何平均値は, QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群で 1030.6 pg/mL, 本剤 0.5%開始群で 1188.2 pg/mL，QBA4-2 試験の本剤 0.5%群で 1146.4 pg/mL であった。

表 37 TARC の記述統計量（長期投与）

評価時期	QBA4-1 試験（長期）		QBA4-2 試験	
	本剤 0.5%開始群		本剤 0.5%群	
	例数	Geometric Mean [95%CI of Geometric Mean]	例数	Geometric Mean [95%CI of Geometric Mean]
Baseline	106	1138.6 [909.1, 1426.1]	352	770.1 [698.8, 848.5]
Week 4	106	1055.2 [829.0, 1343.1]	330	1083.7 [949.6, 1236.7]
Week 12	101	1112.2 [867.9, 1425.2]	308	1130.3 [977.8, 1306.6]
Week 20	99	1119.8 [865.9, 1448.1]	288	948.2 [815.9, 1101.8]
Week 28	96	1091.7 [828.0, 1439.4]	282	889.9 [769.4, 1029.3]
Week 36	--	--	275	1012.2 [870.3, 1177.3]
Week 44	--	--	267	894.3 [779.5, 1026.0]
Week 52	--	--	262	887.3 [771.8, 1020.2]
EOT	106	1188.2 [913.5, 1545.6]	352	1146.4 [1000.9, 1313.2]

単位：pg/mL
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：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-23 及び表 2.7.6.7-8

評価時期	QBA4-1 試験（長期）	
	プラセボ開始群	
	例数	Geometric Mean [95%CI of Geometric Mean]
Baseline	48	1536.3 [1088.9, 2167.5]
Week 8	48	1031.5 [723.0, 1471.8]
Week 16	43	870.9 [624.4, 1214.6]
Week 24	42	850.3 [603.6, 1197.8]
EOT	48	1030.6 [729.7, 1455.4]

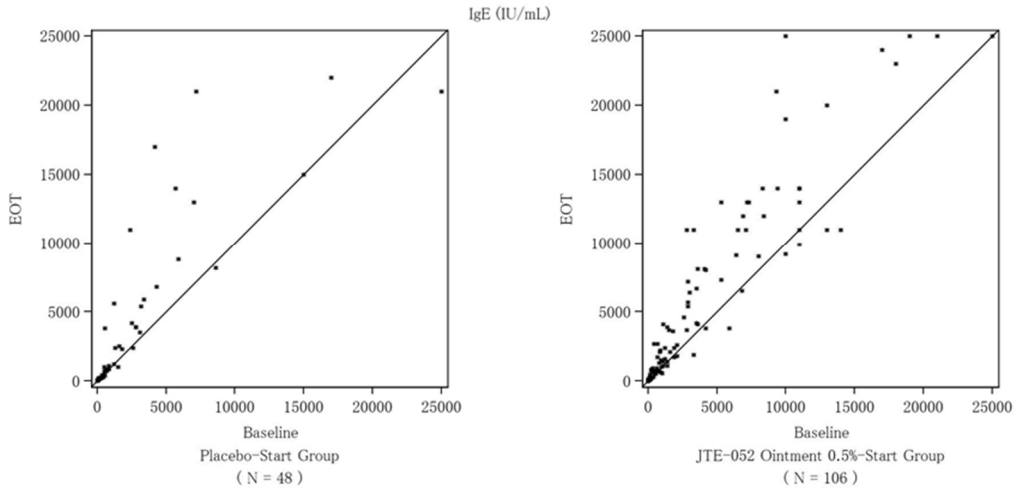
単位：pg/mL
プラセボ開始群の Baseline：プラセボ塗布 4 週後又は継続長期投与試験（本剤 0.5%塗布）への切替え前観察日
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-23

2.7.3.3.2.9.2 血清総 IgE

QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験での Baseline と本剤投与後の値を用いて，X-Y プロットを作成し，図 11 に示した。

血清総 IgE は本剤 0.5%長期塗布後に Baseline と比べて高値を示す被験者が散見された。

QBA4-1 試験（長期）



QBA4-2 試験

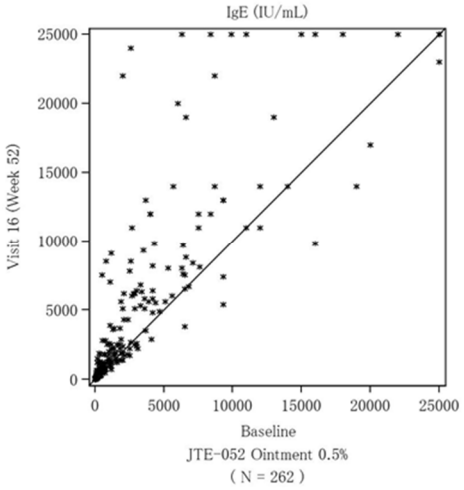


図 11　血清総 IgE の X-Y プロット（長期投与）

X 軸：Baseline，Y 軸：EOT（QBA4-1 試験）又は Week 52（QBA4-2 試験）
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 週後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：CTD2.7.6 図 2.7.6.6-7 及び図 2.7.6.7-7

2.7.3.3.2.9.3 好酸球数及び LDH

好酸球数及び LDH の推移に，特筆すべき変動はいずれの試験でも認められなかった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 年齢

アトピー性皮膚炎患者の年齢分布（「2.7.3.3.1.2 項」参照）から，高齢者のアトピー性皮膚炎患者に本剤が投与される頻度は低いと考えられたため，高齢者を対象とした臨床試験は実施しなかった。なお，QBA2-1 試験では対象年齢を 16 歳以上 65 歳未満，QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験では対象年齢を 16 歳以上として臨床試験を実施した。

QBA4-1 試験（比較）での FAS を用いて，年齢を 5 つに区分（「16 歳以上 20 歳未満」，「20 歳以上 30 歳未満」，「30 歳以上 45 歳未満」，「45 歳以上 65 歳未満」，「65 歳以上」）した部分集団での，EOT の mEASI スコア変化率に対する混合効果モデルを用いた解析を実施し，その結果を表 38 に示した。

「65 歳以上」の被験者は 1 名であったため，検討を行わなかった。「16 歳以上 20 歳未満」，「20 歳以上 30 歳未満」，「30 歳以上 45 歳未満」，「45 歳以上 65 歳未満」での年齢区分別の EOT の mEASI スコア変化率に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果は，いずれの部分集団でも，主要評価項目の主要解析結果（「2.7.3.3.2.1.1 項」参照）とほぼ同様であり，EOT の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて本剤 0.5%群で大きかった。いずれの部分集団でも本剤 0.5%の mEASI スコアの改善効果が認められた。

表 38 年齢区分別での EOT の mEASI スコア変化率に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果（QBA4-1 比較，FAS）

年齢区分 (歳)	投与群	例数	変化率（%） 共分散分析		
			EOT	プラセボとの群間差	
			LS Means [95%CI]	Difference [95%CI]	p 値（両側）
16≦～＜20	プラセボ	2	50.05 [−8.74, 108.84]	--	--
	本剤 0.5%	9	−36.12 [−63.72, −8.53]	−86.17 [−151.25, −21.10]	0.0166*
20≦～＜30	プラセボ	22	−0.14 [−17.79, 17.52]	--	--
	本剤 0.5%	44	−37.23 [−49.69, −24.76]	−37.09 [−58.75, −15.44]	0.0011*
30≦～＜45	プラセボ	22	4.92 [−9.65, 19.50]	--	--
	本剤 0.5%	43	−51.05 [−61.46, −40.64]	−55.97 [−73.92, −38.02]	<0.0001*
45≦～＜65	プラセボ	5	−7.18 [−49.49, 35.14]	--	--
	本剤 0.5%	10	−58.20 [−87.49, −28.90]	−51.02 [−103.91, 1.87]	0.0573
≧65	プラセボ	1	--	--	--
	本剤 0.5%	0	--	--	--

*：p<0.025（片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-42

2.7.3.3.3.2 Baseline の mEASI スコア

QBA4-1 試験（比較）の FAS を用いて，Baseline の mEASI スコアを「10 以上 15 未満」，「15 以上」で区分し，EOT の mEASI スコア変化率に対する部分集団解析を実施し，その結果を表 39 に示した。

EOT の mEASI スコア変化率に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果は，いずれの部分集団でも，主要評価項目の主要解析結果（「2.7.3.3.2.1.1 項」参照）と同様であり，EOT の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて，本剤 0.5%群で有意に大きかった。いずれの部分集団でも本

剤 0.5%の mEASI スコアの改善効果が認められた。

表 39 Baseline の mEASI スコア別での EOT の mEASI スコア変化率に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果（QBA4-1 比較，FAS）

Baseline の mEASI スコア	投与群	例数	変化率（%）に対する共分散分析		
			EOT	群間差	
			LS Means [95%CI]	Difference [95%CI]	p 値（両側）
10 以上 15 未満	プラセボ	30	−10.42 [−24.30, 3.47]	--	--
	本剤 0.5%	69	−48.18 [−57.34, −39.03]	−37.77 [−54.40, −21.14]	<0.0001*
15 以上	プラセボ	22	14.47 [−10.59, 39.54]	--	--
	本剤 0.5%	37	−40.50 [−61.97, −19.04]	−54.97 [−76.72, −33.22]	<0.0001*

*：p<0.025（片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-40

2.7.3.3.3.3 Baseline の IGA スコア

QBA4-1 試験（比較）の FAS を用いて，Baseline の IGA スコア別（「4：重症」又は「3：中等症」）に EOT の mEASI スコア変化率に対する部分集団解析を実施し，その結果を表 40 に示した。

EOT の mEASI スコア変化率に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果は，いずれの部分集団でも，主要評価項目の主要解析結果（「2.7.3.3.2.1.1 項」参照）と同様であり，EOT の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて，本剤 0.5%群で有意に大きかった。いずれの部分集団でも本剤 0.5%の mEASI スコアの改善効果が認められた。

表 40 Baseline の IGA スコア別での EOT の mEASI スコア変化率に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果（QBA4-1 比較，FAS）

Baseline の IGA スコア	投与群	例数	変化率（%）に対する共分散分析		
			EOT	群間差	
			LS Means [95%CI]	Difference [95%CI]	p 値（両側）
3：中等症	プラセボ	36	−7.38 [−19.49, 4.72]	--	--
	本剤 0.5%	73	−51.40 [−59.89, −42.90]	−44.01 [−58.81, −29.22]	<0.0001*
4：重症	プラセボ	16	23.63 [1.99, 45.26]	--	--
	本剤 0.5%	33	−29.22 [−44.21, −14.24]	−52.85 [−79.34, −26.36]	0.0002*

*：p<0.025（片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-41

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

QBA2-1 試験の結果，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 週間反復塗布した際，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，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，本剤の 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，本剤の臨床推奨用量は 0.5%

が妥当であると考えられた（「2.7.3.2.1 項」参照）。

QBA4-1 試験（比較）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 週間反復塗布した際，有効性の評価では，主要評価項目である 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。副次評価項目である EASI スコア，IGA スコア，IGA（顔面及び頸部）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，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，本剤 0.5%の推奨用法を「通常，16 歳以上の患者には 1 日 2 回，適量を患部に塗布する。なお，1 回あたりの塗布量は 5 g までとする。」とした。

2.7.3.5 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 Week 4 又は Week 8 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（「2.7.3.3.2.1.4 項，図 3」参照）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することが示された。また，EASI スコア，IGA スコア，IGA（顔面及び頸部）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することが示された。（「2.7.3.3.2.2.3 ，2.7.3.3.2.3.3 ，2.7.3.3.2.4.2 ，2.7.3.3.2.5.2 ，2.7.3.3.2.6.2 ，2.7.3.3.2.7.2 項」参照）。

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られた。

2.7.3.6 付録

付表 1　有効性評価の対象とした臨床試験の被験者背景（FAS）

項目（単位）		QBA2-1							QBA4-1（比較）			QBA4-1（長期）			QBA4-2
		プラセボ	本剤 0.25%	本剤 0.5%	本剤 1%	本剤 3%	タクロリムス	合計	プラセボ	本剤 0.5%	合計	プラセボ開始[*1]	0.5% 開始[*2]	合計	本剤 0.5%
FAS（例数）		31	69	65	66	65	30	326	52	106	158	48	106	154	352
年齢（歳）	Mean ± SD	31.6 ± 9.6	31.5 ± 10.5	29.5 ± 9.2	28.6 ± 8.7	32.3 ± 10.6	33.1 ± 11.6	30.8 ± 10.0	32.3 ± 11.2	31.4 ± 9.6	31.7 ± 10.1	32.2 ± 11.2	31.4 ± 9.6	31.6 ± 10.1	33.0 ± 11.1
年齢（歳）	16≦，＜20	3 (9.7)	6 (8.7)	7 (10.8)	11 (16.7)	4 (6.2)	1 (3.3)	32 (9.8)	2 (3.8)	9 (8.5)	11 (7.0)	2 (4.2)	9 (8.5)	11 (7.1)	20 (5.7)
	20≦，＜30	11 (35.5)	26 (37.7)	29 (44.6)	25 (37.9)	27 (41.5)	13 (43.3)	131 (40.2)	22 (42.3)	44 (41.5)	66 (41.8)	21 (43.8)	44 (41.5)	65 (42.2)	151 (42.9)
	30≦，＜40	13 (41.9)	29 (42.0)	22 (33.8)	26 (39.4)	21 (32.3)	13 (43.3)	124 (38.0)	22 (42.3)	43 (40.6)	65 (41.1)	20 (41.7)	43 (40.6)	63 (40.9)	114 (32.4)
	40≦, <65	4 (12.9)	8 (11.6)	7 (10.8)	4 (6.1)	13 (20.0)	3 (10.0)	39 (12.0)	5 (9.6)	10 (9.4)	15 (9.5)	4 (8.3)	10 (9.4)	14 (9.1)	65 (18.5)
	≧65	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)	1 (2.1)	0	1 (0.6)	2 (0.6)
性別	男性	19 (61.3)	48 (69.6)	39 (60.0)	48 (72.7)	42 (64.6)	14 (46.7)	210 (64.4)	34 (65.4)	64 (60.4)	98 (62.0)	31 (64.6)	64 (60.4)	95 (61.7)	223 (63.4)
	女性	12 (38.7)	21 (30.4)	26 (40.0)	18 (27.3)	23 (35.4)	16 (53.3)	116 (35.6)	18 (34.6)	42 (39.6)	60 (38.0)	17 (35.4)	42 (39.6)	59 (38.3)	129 (36.6)
身長（cm）	Mean ± SD	167.25 ± 7.46	167.29 ± 7.93	165.74 ± 8.41	166.23 ± 7.96	165.88 ± 8.64	164.15 ± 7.79	166.19 ± 8.11	164.80 ± 7.42	164.44 ± 8.73	164.56 ± 8.30	164.25 ± 7.10	164.44 ± 8.73	164.38 ± 8.23	165.76 ± 8.75
体重（kg）	Mean ± SD	64.66 ± 12.03	66.84 ± 15.56	64.64 ± 14.09	62.42 ± 12.23	62.88 ± 12.54	64.11 ± 17.35	64.26 ± 13.90	63.47 ± 11.02	62.29 ± 11.83	62.68 ± 11.55	62.70 ± 10.50	62.29 ± 11.83	62.42 ± 11.40	63.06 ± 12.98
BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	23.07 ± 3.86	23.81 ± 4.81	23.40 ± 3.88	22.50 ± 3.60	22.77 ± 3.76	23.75 ± 6.16	23.18 ± 4.26	23.30 ± 3.19	22.94 ± 3.47	23.06 ± 3.38	23.18 ± 3.15	22.94 ± 3.47	23.02 ± 3.36	22.86 ± 3.87
AD 罹病期間（年）	Mean ± SD	25.0 ± 9.0	23.4 ± 10.9	20.9 ± 11.4	20.8 ± 9.7	25.2 ± 9.6	23.0 ± 10.7	22.9 ± 10.4	24.8 ± 11.1	24.7 ± 9.7	24.8 ± 10.2	24.8 ± 11.4	24.7 ± 9.7	24.8 ± 10.3	23.9 ± 12.2
TARC（pg/mL）	N	30	69	65	66	65	30	325	52	106	158	48	106	154	352
	Mean ± SD	2948.3 ± 5517.7	2402.9 ± 3512.6	2396.6 ± 4488.4	2381.0 ± 2901.0	2705.1 ± 4045.8	5376.7 ± 19901.2	2782.5 ± 7098.3	1224.1 ± 1249.5	1387.5 ± 1678.0	1333.7 ± 1548.0	1127.3 ± 1141.2	1387. 5 ± 1678.0	1306.4 ± 1532.0	1264.6 ± 2204.8
血清総 IgE（IU/mL）	N	30	67	64	64	65	30	320	52	106	158	48	106	154	352
	Mean ± SD	4043.8 ± 5267.4	3183.5 ± 4714.9	3201.6 ± 4408.6	3766.2 ± 4825.1	3977.3 ± 5010.6	1527.6 ± 2744.9	3390.3 ± 4664.9	3269.5 ± 5151.3	4012.7 ± 5165.9	3768.1 ± 5156.6	2912.4 ± 4836.5	4012.7 ± 5165.9	3669.7 ± 5075.5	3076.6 ± 4902.1

例数（%），ただし記述統計量は除く。
年齢，性別，身長，体重，BMI，アトピー性皮膚炎（AD）の罹病期間及び TARC は観察開始日の値。血清総 IgE は QBA2-1 試験では観察開始日，QBA4-1 及び QBA4-2 試験では投与開始日の値。
*1：QBA4-1 試験（比較）のプラセボ群 52 名のうち，48 名が QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群となった。
*2：QBA4-1 試験（比較）の本剤 0.5%群 106 名の全被験者が，QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群となった。
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 1-1

付表 2　第 III 相臨床試験での既往歴，合併症及び前治療（FAS）

項目（単位）		QBA4-1（比較）			QBA4-1（長期）			QBA4-2
		プラセボ	本剤 0.5%	合計	プラセボ開始[*1]	0.5%開始[*2]	合計	本剤 0.5%
FAS（例数）		52	106	158	48	106	154	352
既往歴	有	7 (13.5)	20 (18.9)	27 (17.1)	6 (12.5)	20 (18.9)	26 (16.9)	74 (21.0)
	無	45 (86.5)	86 (81.1)	131 (82.9)	42 (87.5)	86 (81.1)	128 (83.1)	278 (79.0)
合併症	有	33 (63.5)	71 (67.0)	104 (65.8)	31 (64.6)	71 (67.0)	102 (66.2)	259 (73.6)
	無	19 (36.5)	35 (33.0)	54 (34.2)	17 (35.4)	35 (33.0)	52 (33.8)	93 (26.4)
前治療[a]	有	48 (92.3)	96 (90.6)	144 (91.1)	44 (91.7)	96 (90.6)	140 (90.9)	330 (93.8)
	無	4 (7.7)	10 (9.4)	14 (8.9)	4 (8.3)	10 (9.4)	14 (9.1)	22 (6.3)
「前治療：有」の内訳（重複あり，（%）は「前治療：有」の被験者を分母として算出）								
ステロイド内服薬		1 (2.1)	2 (2.1)	3 (2.1)	1 (2.3)	2 (2.1)	3 (2.1)	4 (1.2)
シクロスポリン		0	1 (1.0)	1 (0.7)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	0
ステロイド外用剤		46 (95.8)	93 (96.9)	139 (96.5)	42 (95.5)	93 (96.9)	135 (96.4)	318 (96.4)
ランク	ストロンゲスト	6 (12.5)	12 (12.5)	18 (12.5)	6 (13.6)	12 (12.5)	18 (12.9)	31 (9.4)
	ベリーストロング	29 (60.4)	57 (59.4)	86 (59.7)	25 (56.8)	57 (59.4)	82 (58.6)	196 (59.4)
	ストロング	22 (45.8)	41 (42.7)	63 (43.8)	20 (45.5)	41 (42.7)	61 (43.6)	179 (54.2)
	ミディアム	21 (43.8)	58 (60.4)	79 (54.9)	20 (45.5)	58 (60.4)	78 (55.7)	152 (46.1)
	ウィーク	1 (2.1)	0	1 (0.7)	1 (2.3)	0	1 (0.7)	12 (3.6)
タクロリムス軟膏		13 (27.1)	23 (24.0)	36 (25.0)	11 (25.0)	23 (24.0)	34 (24.3)	123 (37.3)
その他薬剤		2 (4.2)	5 (5.2)	7 (4.9)	2 (4.5)	5 (5.2)	7 (5.0)	8 (2.4)
療法		3 (6.3)	6 (6.3)	9 (6.3)	3 (6.8)	6 (6.3)	9 (6.4)	8 (2.4)

例数（%）
a：治験開始前（観察開始日前 28 日以内）のアトピー性皮膚炎に対する治療
*1：QBA4-1 試験（比較）のプラセボ群 52 名のうち，48 名が QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群となった。
*2：QBA4-1 試験（比較）の本剤 0.5%群 106 名の全被験者が，QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群となった。
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-3 及び表 11-4，5.3.5.2-1 表 11-1

付表 3　有効性評価の対象とした臨床試験の有効性評価項目の Baseline 値（FAS）

項目		QBA2-1							QBA4-1（比較）			QBA4-1（長期）			QBA4-2
		プラセボ	本剤 0.25%	本剤 0.5%	本剤 1%	本剤 3%	タクロリムス	合計	プラセボ	本剤 0.5%	合計	プラセボ開始[*1]	0.5% 開始[*2]	合計	本剤 0.5%
FAS（例数）		**31**	**69**	**65**	**66**	**65**	**30**	**326**	**52**	**106**	**158**	**48**	**106**	**154**	**352**
mEASI スコア	N	31	69	65	66	65	30	326	52	106	158	48	106	154	348
	Mean	14.794	15.610	14.952	16.211	14.903	15.347	15.358	14.539	14.173	14.293	14.385	14.173	14.239	8.785
	SD	3.995	4.348	4.367	4.262	3.756	4.877	4.241	3.753	3.518	3.589	3.801	3.518	3.597	4.925
	＜10	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	226 (64.2)
	10≦，＜15	18 (58.1)	34 (49.3)	40 (61.5)	28 (42.4)	36 (55.4)	18 (60.0)	174 (53.4)	30 (57.7)	69 (65.1)	99 (62.7)	29 (60.4)	69 (65.1)	98 (63.6)	86 (24.4)
	≧15	13 (41.9)	35 (50.7)	25 (38.5)	38 (57.6)	29 (44.6)	12 (40.0)	152 (46.6)	22 (42.3)	37 (34.9)	59 (37.3)	19 (39.6)	37 (34.9)	56 (36.4)	36 (10.2)
EASI スコア	N	31	69	65	66	65	30	326	52	106	158	48	106	154	348
	Mean	15.990	17.172	16.565	17.784	16.491	16.690	16.882	16.309	15.760	15.941	16.180	15.760	15.891	9.805
	SD	4.133	4.639	4.516	4.488	4.054	4.560	4.419	4.356	3.656	3.895	4.479	3.656	3.921	5.345
IGA スコア	N	31	69	65	66	65	30	326	52	106	158	48	106	154	352
	Mean	3.2	3.2	3.1	3.3	3.2	3.2	3.2	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	2.8
	SD	0.4	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5	0.6
	2	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	110 (31.3)
	3	24 (77.4)	53 (76.8)	56 (86.2)	48 (72.7)	52 (80.0)	24 (80.0)	257 (78.8)	36 (69.2)	73 (68.9)	109 (69.0)	35 (72.9)	73 (68.9)	108 (70.1)	215 (61.1)
	4	7 (22.6)	16 (23.2)	9 (13.8)	18 (27.3)	13 (20.0)	6 (20.0)	69 (21.2)	16 (30.8)	33 (31.1)	49 (31.0)	13 (27.1)	33 (31.1)	46 (29.9)	27 (7.7)
IGA（顔面及び頸部）スコア	N	31	69	65	66	65	30	326	52	106	158	48	106	154	351
	Mean	2.6	2.9	2.6	2.9	2.8	2.7	2.8	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.3
	SD	0.9	0.7	1.0	0.9	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.8
	0	2 (6.5)	2 (2.9)	7 (10.8)	4 (6.1)	5 (7.7)	3 (10.0)	23 (7.1)	2 (3.8)	5 (4.7)	7 (4.4)	2 (4.2)	5 (4.7)	7 (4.5)	17 (4.8)
	1	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	11 (3.1)
	2	7 (22.6)	11 (15.9)	8 (12.3)	9 (13.6)	7 (10.8)	4 (13.3)	46 (14.1)	7 (13.5)	10 (9.4)	17 (10.8)	7 (14.6)	10 (9.4)	17 (11.0)	176 (50.0)
	3	20 (64.5)	47 (68.1)	45 (69.2)	41 (62.1)	39 (60.0)	20 (66.7)	212 (65.0)	28 (53.8)	64 (60.4)	92 (58.2)	25 (52.1)	64 (60.4)	89 (57.8)	133 (37.8)
	4	2 (6.5)	9 (13.0)	5 (7.7)	12 (18.2)	13 (20.0)	3 (10.0)	44 (13.5)	15 (28.8)	27 (25.5)	42 (26.6)	14 (29.2)	27 (25.5)	41 (26.6)	14 (4.0)
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）
Baseline：投与開始日
IGA スコア及び IGA（顔面及び頸部）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
*1：QBA4-1 試験（比較）のプラセボ群 52 名のうち，48 名が QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群となった。
*2：QBA4-1 試験（比較）の本剤 0.5%群 106 名の全被験者が，QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群となった。
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 1-2

付表 3　有効性評価の対象とした臨床試験の有効性評価項目の Baseline 値（FAS）（続き）

項目		QBA2-1							QBA4-1（比較）			QBA4-1（長期）			QBA4-2
		プラセボ	本剤 0.25%	本剤 0.5%	本剤 1%	本剤 3%	タクロリムス	合計	プラセボ	本剤 0.5%	合計	プラセボ開始[*1]	0.5%開始[*2]	合計	本剤 0.5%
FAS（例数）		**31**	**69**	**65**	**66**	**65**	**30**	**326**	**52**	**106**	**158**	**48**	**106**	**154**	**352**
日中 NRS スコア	N	31	69	65	66	65	30	326	52	106	158	48	106	154	
	Mean	5.4	5.1	5.6	5.0	4.9	4.7	5.1	5.4	5.3	5.3	5.5	5.3	5.4	
	SD	2.0	1.7	1.8	2.0	1.9	1.8	1.9	2.3	2.1	2.2	2.3	2.1	2.1	
夜間 NRS スコア	N	31	69	65	66	65	30	326	52	106	158	48	106	154	
	Mean	4.5	4.4	4.5	4.4	4.3	4.3	4.4	4.8	4.6	4.6	4.8	4.6	4.6	
	SD	2.4	1.9	2.1	2.2	2.1	1.8	2.1	2.4	2.4	2.4	2.3	2.4	2.4	
24 時間 NRS スコア	N														352
	Mean														4.72
	SD														1.96
炎症を伴う皮疹の %BSA	N	31	69	65	66	65	30	326	52	106	158	48	106	154	352
	Mean	24.0	24.5	23.8	25.3	24.5	24.1	24.4	23.0	23.5	23.3	22.8	23.5	23.2	19.6
	SD	4.4	4.9	4.6	4.0	4.9	5.2	4.6	5.2	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	6.9

例数（%）
Baseline：投与開始日
ただし，NRS スコア（夜間及び日中）の Baseline 値は，投与開始日前 1 週間の平均値（QBA2-1）又は投与開始前 3 日間の平均値（QBA4-1，QBA4-2）
*1：QBA4-1 試験（比較）のプラセボ群 52 名のうち，48 名が QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群となった。
*2：QBA4-1 試験（比較）の本剤 0.5%群 106 名の全被験者が，QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群となった。
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 1-2

デルゴシチニブ

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

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
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.2 有害事象 13
2.7.4.2.1 有害事象の解析 13
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 39
2.7.4.3 臨床検査値の評価 40
2.7.4.3.1 臨床検査値の推移 40
2.7.4.3.2 臨床検査異常値 40
2.7.4.3.3 臨床的に重要な個々の臨床検査値異常 42
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 42
2.7.4.4.1 バイタルサイン 42
2.7.4.4.2 心電図 42
2.7.4.4.3 皮膚安全性 43
2.7.4.5 特別な被験者集団及び状況下における安全性 43
2.7.4.5.1 内因性要因 43
2.7.4.5.2 外因性要因 67
2.7.4.5.3 薬物相互作用 71
2.7.4.5.4 小児に対する使用 71
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 72
2.7.4.5.6 過量投与 73
2.7.4.5.7 薬物乱用 73
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 73
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 73
2.7.4.5.10 海外における臨床試験成績 73
2.7.4.6 市販後データ 73
2.7.4.7 付録 73

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
ALP	Alkaline phosphatase，アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase，アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index，体格指数
BSA	Body surface area，体表面積
BUN	Blood urea nitrogen，尿素窒素
CK	Creatine kinase，クレアチンキナーゼ
Cl	Chloride，クロール
CRP	C-reactive protein，C-反応性蛋白
EASI	Eczema Area and Severity Index
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
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
JTE-052	Delgocitinib，デルゴシチニブ
K	Potassium，カリウム
LDH	Lactate dehydrogenase，乳酸脱水素酵素
LLT	Lowest Level Term in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）下層語
mEASI	modified Eczema Area and Severity Index，頭頸部を除いた EASI
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities, Japanese version，ICH 国際医薬用語集日本語版
N	Number，例数
Na	Sodium，ナトリウム
PT	Preferred Term in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）基本語
PUVA	psoralens plus UVA，ソラレン長波長紫外線
SOC	System Organ Class in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）器官別大分類
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine
UVA	Ultraviolet-A，紫外線 A 波
UVB	Ultraviolet-B，紫外線 B 波
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象とした臨床試験

安全性評価の対象とした臨床試験の概要を表 1 に，安全性評価の参考とした臨床試験の概要を表 2 に，それぞれ示した。

デルゴシチニブ軟膏（以下，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，デルゴシチニブの経口剤を用いた第 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）。

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た。QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験では本剤 0.5%を非盲検下にて投与した。

また，第 I 相臨床試験［NBX1-1，QBX1-1，QBX1-2］の安全性成績は CTD2.7.6.2，2.7.6.3，2.7.6.4 項に，それぞれ示した。安全性評価の参考とした小児第 II 相臨床試験［QBB2-1］（以下，QBB2-1 試験）の安全性成績は 2.7.4.5.4 項に，海外前期第 II 相臨床試験の安全性成績は 2.7.4.5.10 項に，それぞれ示した。

表 1　安全性評価の対象とした臨床試験の概要（評価資料）

試験区分	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	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］
				第一部：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	
				第二部：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	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	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 ヵ所）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	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	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］

試験区分	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	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	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[*2] ［QBA4-2］

*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。
*2：6 ヵ月（28 週間）投与時の成績

表 2 安全性評価の参考とした臨床試験の概要（参考資料）

試験区分	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 II 相	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］
前期第 II 相	海外第 II 相臨床試験	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	海外第 II 相臨床試験	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%：[redacted] 名 vehicle：[redacted] 名	6 週間	5.3.5.4-4 ［LP0133-1182］
前期第 II 相	海外第 II 相臨床試験	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］

2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の解析対象集団

いずれの試験でも，治験薬が投与され，安全性評価項目の調査が少なくとも 1 回実施されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。

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 試験の各試験結果及びその併合解析結果（長期投与併合及び 3 試験併合）を用いて評価した。併合解析では，有害事象は MedDRA/J V.21.0 を用いて読み替え，集計した。

2.7.4.1.1.3 臨床的安全性の評価方法

2.7.4.1.1.3.1 調査項目

本剤の臨床的安全性を評価するために調査した項目を表 3 に示した。また，臨床的安全性の主要な評価として用いた 3 試験［QBA2-1，QBA4-1，QBA4-2］で実施した臨床検査の検査項目を表 4 に示した。

表 3　安全性評価に関する調査項目

調査項目	内容
安全性調査項目	・自覚症状，他覚所見 ・バイタルサイン （血圧，脈拍数，体温，呼吸数*，体重*，標準 12 誘導心電図*，眼底検査*） ・臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）

*：NBX1-1 試験でのみ実施

表 4　QBA2-1 試験，QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験での臨床検査の検査項目

臨床検査	検査項目
血液学的検査	白血球数，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，白血球像（好中球（%），好酸球（%），リンパ球（%），単球（%），好塩基球（%）），血小板数
血液生化学的検査	総蛋白，アルブミン，AST，ALT，LDH，総コレステロール，総ビリルビン，直接ビリルビン，ALP，γ-GTP，CK，BUN，クレアチニン，尿酸，Na，K，Cl，CRP 定量
尿検査	尿蛋白定性，尿糖定性，尿潜血，尿中ケトン体定性，尿中ウロビリノーゲン定性，尿中ビリルビン定性

2.7.4.1.1.3.2 評価基準

本剤の臨床的安全性は，有害事象を主たる評価項目として評価した。以下に有害事象の評価基準を示した。

(1) 有害事象の定義

有害事象とは，治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり，必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち，有害事象とは，治験薬が投与された際に起こる，あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状，又は病気のことであり，当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

なお，QBA2-1 試験，QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験では，原疾患の悪化をレスキュー薬等の使用，アトピー性皮膚炎の調査又は原疾患の悪化による中止等により評価できることから，原疾患の悪化については有害事象としなかった。

(2) 因果関係

第 II 相及び第 III 相臨床試験（QBA2-1 試験，QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験）では，治験薬と有害事象との因果関係を 2 段階（関連あり，関連なし）で判定した。少なくとも合理的な可能性があり，治験薬と有害事象との間の因果関係を否定できない場合を「関連あり」とした。「関連あり」を副作用とした。「関連あり」の参考基準を以下に示した。

関連あり	・リチャレンジ陽性（投与再開での再発） ・因果関係が確立されており明らか ・発現までの時間に説得力がある ・デチャレンジ陽性（投与中止で消失） ・交絡するリスク因子がない ・曝露量や曝露期間との整合性がある ・正確な既往歴による裏付けがある ・その症例の場合，明らかで容易に評価できる ・併用治療が原因である可能性が低い ・治験責任（分担）医師による判断 ・他に説明できる原因がない

第 I 相臨床試験（QBX1-1 試験，QBX1-2 試験及び NBX1-1 試験）では，治験薬と有害事象との因果関係を 3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）で判定した。「関連あり」及び「関連あるかもしれない」を副作用とした。参考基準を以下に示した。

関連あり	1) 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められ，かつ以下のいずれかに該当する。 ·治験薬を投与するたびに同一の有害事象が繰り返し発現した。 ·治験薬の薬理作用により発現が容易に推定される。 ·治験薬の投与中止，休薬又は減量により回復（又は軽快）が見られ，かつ，他の要因は考えられない。 2) 科学的な方法（例えば，皮内反応など）により関連性が証明された。
関連あるかもしれない	有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められ，かつ以下のいずれかに該当する。 ·原疾患，合併症，併用薬，併用療法などの他の要因が考えられない。 ·原疾患，合併症，併用薬，併用療法などの他の要因が考えられるが，その変動域は予想の範囲外である。
関連なし	1) 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められない。 2) 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められるが，原疾患，合併症，併用薬，併用療法などの他の要因が考えられ，その変動域は予想の範囲内である。

(3) 重篤度

発現した有害事象が「重篤」に該当するか否かを判定した。

治験薬が投与された（投与量にかかわらない）際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち，以下に相当する有害事象を重篤な有害事象とした。

- 死に至るもの（死亡）
- 生命を脅かすもの（死亡のおそれ）
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの（入院又は入院期間の延長）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（障害）
- 先天異常を来すもの（先天異常）
- その他の医学的に重要な状態（上記に準じて重篤）

(4) 重症度

有害事象の重症度は 3 段階（軽度，中等度，高度）で判定した。

- 軽度　：日常生活動作に支障なし。
- 中等度：日常生活動作を低下させた，あるいは影響を及ぼした。
- 高度　：日常生活動作を不能にした，あるいは死亡した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

臨床的安全性の主要な評価として用いた 3 試験［QBA2-1，QBA4-1，QBA4-2］での安全性解析対象集団の曝露状況を以下に示した。

(1) 4 週間投与

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，投与方法を 1 日 2 回塗布，1 回塗布量を最大 5 g（1 日量で最大 10 g）と設定した。曝露期間別の被験者数を表 5 に示した。QBA2-1 試験で本剤（0.25%, 0.5%, 1%又は 3%）が投与された被験者は計 265 名であり，QBA4-1 試験（比較）で本剤 0.5%が投与された被験者は 106 名であった。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。

表 5　投与期間別の被験者数（4 週間投与）

試験名		QBA2-1						QBA4-1（比較）	
投与群		プラセボ (N = 32)	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)	プラセボ (N = 52)	本剤 0.5% (N = 106)
投与期間	≦5 日	0	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (3.8)	0
	6 日～12 日	1 (3.1)	0	0	1 (1.5)	0	2 (6.7)	14 (26.9)	4 (3.8)
	13 日～25 日	4 (12.5)	1 (1.4)	2 (3.1)	1 (1.5)	2 (3.1)	0	7 (13.5)	4 (3.8)
	≧26 日	27 (84.4)	67 (97.1)	63 (96.9)	64 (97.0)	63 (96.9)	28 (93.3)	29 (55.8)	98 (92.5)

例数（%）
投与期間（日）＝投与終了日－投与開始日＋1
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 31-1

(2) 長期投与

QBA4-1 試験（長期）では治験薬塗布期間を 24 週間（0.5%開始群の総塗布期間は最長 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。投与方法は 1 日 2 回塗布，1 回塗布量を最大 5 g（1 日量で最大 10 g）と設定した。投与期間別の被験者数を表 6 に示した。

長期投与試験として本剤 0.5%の投与が開始された被験者は合計 506 名であった。そのうち，本剤 0.5%の塗布期間が 24 週以上の被験者は合計 420 名であった。

表 6　投与期間別の被験者数（長期投与併合）

試験名			**QBA4-1（長期）**		**QBA4-2**
投与群			**プラセボ開始 (N = 48) [*1]**	**0.5%開始 (N = 106) [*2]**	**本剤 0.5% (N = 352)**
投与期間	1 週未満	≦5 日	0	0	1 (0.3)
	1 週以上～2 週未満	6 日～12 日	0	0	4 (1.1)
	2 週以上～4 週未満	13 日～25 日	1 (2.1)	1 (0.9)	10 (2.8)
	4 週以上～8 週未満	26 日～49 日	0	2 (1.9)	12 (3.4)
	8 週以上～16 週未満	50 日～105 日	5 (10.4)	3 (2.8)	23 (6.5)
	16 週以上～24 週未満	106 日～161 日	3 (6.3)	5 (4.7)	16 (4.5)
	24 週以上～36 週未満	162 日～245 日	39 (81.3)	95 (89.6)	8 (2.3)
	36 週以上～52 週未満	246 日～357 日			28 (8.0)
	52 週以上	≧358 日			250 (71.0)

例数（%）
投与期間（日）＝本剤の投与終了日－本剤の投与開始日＋1
*1：4 週間のプラセボ投与を完了した 28 名及び原疾患悪化により QBA4-1 試験（長期）へ移行した 20 名を合計した 48 名で，QBA4-1 試験（長期）での本剤 0.5%投与を開始した。なお，4 週間のプラセボ投与を完了した被験者 29 名のうち 1 名は QBA4-1 試験（長期）に移行しなかった。
*2：4 週間の本剤 0.5%投与を完了した 98 名及び原疾患悪化により QBA4-1 試験（長期）へ移行した 8 名を合計した 106 名で，QBA4-1 試験（長期）での継続投与を開始した。本剤 0.5%開始群の投与期間は QBA4-1 試験（比較）の投与期間を含めて算出した。
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 31-1

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

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。主な選択基準及び除外基準を表 7 及び表 8 に示した。また，臨床的安全性の主要な評価として用いた 3 試験［QBA2-1，QBA4-1，QBA4-2］の安全性解析対象集団の被験者背景を付表 1 に，QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験での既往歴，合併症及び前治療を付表 2 に，それぞれ示した。

臨床的安全性の主要な評価として用いた 3 試験［QBA2-1，QBA4-1，QBA4-2］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 62.0%～64.2%であった。いずれの試験でも，年齢は 16 歳以上の患者を対象としており，年齢の平均値は 30 歳前後であった。65 歳以上の高齢者は，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 22.9 年～24.8 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。

2014 年の厚生労働省の患者調査によると，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 歳代までの患者数が過半数を占め，男女ほぼ同数である[6]。平成 12～20 年度厚生労働科学研究によると，アトピー性皮膚炎患者の重症度割合は，大学生～30 歳代では軽症が約 75%，中等症が約 20%を占めるとされている[7]。

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。

表 7　主な選択基準

主な選択基準	QBA2-1	QBA4-1	QBA4-2
同意取得時の満年齢	16 歳以上 65 歳未満	16 歳以上	
性別	性別は問わない		
Baseline の mEASI スコア	10 以上		--
Baseline の IGA スコア	3（中等症）以上	3（中等症） 又は 4（重症）*	2（軽症）以上 4（重症）以下
Baseline の炎症を伴う皮疹の%BSA	10%以上 30%未満		5%以上 30%未満

*：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

表 8　主な除外基準

主な除外基準	QBA2-1	QBA4-1	QBA4-2
治験薬塗布予定部位に活動性の感染症を合併する患者	X	X	X
治験薬塗布予定部位に潰瘍や明らかな局面を形成しているびらんを有する患者	X	--	--
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	X	X	X
・膠原病（SLE 及び皮膚筋炎）	--	X	X
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	X	X	X
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	X	X	X
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	X	X	X
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	X	X	X
妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者	X	X	X
治験期間に適切な方法で避妊することに同意が得られなかった妊娠可能な女性，又は投与期間に適切な方法で避妊することに同意が得られなかった男性	X	X	X
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	X	X	X
以下の薬剤を使用した患者			
・生物学的製剤（サイトカイン製剤，抗体医薬品等）	X（治験薬投与開始前 24 週以内）		
・全身作用性の副腎皮質ステロイド製剤 ・全身作用性の免疫抑制剤 ・生ワクチン	X（治験薬投与開始前 28 日以内）		
・ステロイド外用剤 （ストロンゲスト，ベリーストロング）	X （治験薬投与開始前 28 日以内）		X （治験薬投与開始前 14 日以内）
・タクロリムス軟膏 ・ステロイド外用剤 （ストロング，ミディアム，ウィーク） ・治験薬塗布部位に対して使用される鎮痛薬，鎮痒薬，消炎を有する外用剤（NSAIDs 等） ・アトピー性皮膚炎の治療を目的とした薬剤	X （治験薬投与開始前 7 日以内）		--
以下の療法を受けた患者			
・光線療法（UVB，Narrow-band UVB，PUVA 等） ・減感作療法	X（治験薬投与開始前 28 日以内）		

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 有害事象の概観

長期投与併合及び 3 試験併合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）であり，その内訳は，腸炎，鼠径ヘルニア，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。

他の重要な有害事象（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）であった。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：CTD5.3.5.3-2 Table 2-1

2.7.4.2.1.1.2 有害事象の発現頻度

####### 2.7.4.2.1.1.2.1 長期投与併合及び 3 試験併合

長期投与併合及び 3 試験併合の本剤投与群での有害事象（発現割合が 1%以上）及び副作用を表 10 及び表 11 に示した。

長期投与併合の本剤投与群で 2%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎が 25.9%（131/506 名），接触皮膚炎が 4.5%（23/506 名），ざ瘡が 4.3%（22/506 名），適用部位毛包炎が 3.6%（18/506 名），

カポジ水痘様発疹及びインフルエンザがそれぞれ 3.4%（17/506 名），適用部位ざ瘡が 3.2%（16/506 名），単純ヘルペスが 3.0%（15/506 名），毛包炎及び胃腸炎がそれぞれ 2.4%（12/506 名），爪囲炎，アレルギー性結膜炎及び齲歯がそれぞれ 2.2%（11/506 名），湿疹，口腔ヘルペス及び季節性アレルギーがそれぞれ 2.0%（10/506 名）であった。3 試験併合の本剤投与群で 2%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎が 18.2%（140/771 名），ざ瘡が 3.4%（26/771 名），接触皮膚炎が 3.1%（24/771 名），カポジ水痘様発疹が 2.6%（20/771 名），適用部位毛包炎及び適用部位ざ瘡がそれぞれ 2.5%（19/771 名），インフルエンザが 2.2%（17/771 名），単純ヘルペスが 2.1%（16/771 名）であった。

長期投与併合の本剤投与群で 1%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），適用部位刺激感が 1.8%（9/506 名），カポジ水痘様発疹が 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 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ポ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。

長期投与併合及び 3 試験併合の本剤投与群の副作用として，適用部位刺激感は 1.8%（9/506 名）及び 1.3%（10/771 名），適用部位疼痛は 0.2%（1/506 名）及び 0.3%（2/771 名），適用部位そう痒感は 0.6%（3/506 名）及び 0.4%（3/771 名），適用部位熱感は 0.4%（2/506 名）及び 0.3%（2/771 名）であった。本剤投与群での皮膚刺激感（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[3, 10]は，本剤投与群では認めらなかった。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[8]は，本剤投与群では認められなかった。

表 10 有害事象の発現例数（発現割合が 1%以上）

有害事象名 SOC／PT （MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合 （N = 506）	3 試験併合 （N = 771）
合計	349 (69.0)	400 (51.9)
眼障害	13 (2.6)	14 (1.8)
アレルギー性結膜炎	11 (2.2)	11 (1.4)
胃腸障害	47 (9.3)	49 (6.4)
齲歯	11 (2.2)	11 (1.4)
下痢	7 (1.4)	7 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	51 (10.1)	57 (7.4)
適用部位ざ瘡	16 (3.2)	19 (2.5)
適用部位紅斑	7 (1.4)	8 (1.0)
適用部位刺激感	9 (1.8)	10 (1.3)
適用部位蕁麻疹	6 (1.2)	6 (0.8)
発熱	7 (1.4)	7 (0.9)
免疫系障害	12 (2.4)	12 (1.6)
季節性アレルギー	10 (2.0)	10 (1.3)
感染症および寄生虫症	252 (49.8)	284 (36.8)
適用部位蜂巣炎	6 (1.2)	6 (0.8)
適用部位毛包炎	18 (3.6)	19 (2.5)
毛包炎	12 (2.4)	15 (1.9)
胃腸炎	12 (2.4)	12 (1.6)
単純ヘルペス	15 (3.0)	16 (2.1)
帯状疱疹	7 (1.4)	8 (1.0)
麦粒腫	9 (1.8)	9 (1.2)
膿痂疹	8 (1.6)	8 (1.0)
インフルエンザ	17 (3.4)	17 (2.2)
カポジ水痘様発疹	17 (3.4)	20 (2.6)
上咽頭炎	131 (25.9)	140 (18.2)
口腔ヘルペス	10 (2.0)	10 (1.3)
外耳炎	9 (1.8)	9 (1.2)
爪囲炎	11 (2.2)	12 (1.6)
咽頭炎	7 (1.4)	10 (1.3)
足部白癬	6 (1.2)	7 (0.9)
扁桃炎	5 (1.0)	5 (0.6)
上気道感染	5 (1.0)	6 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	37 (7.3)	42 (5.4)
挫傷	6 (1.2)	9 (1.2)
靱帯捻挫	7 (1.4)	7 (0.9)
皮膚擦過傷	6 (1.2)	7 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	17 (3.4)	19 (2.5)
背部痛	6 (1.2)	6 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (2.2)	11 (1.4)
皮膚乳頭腫	6 (1.2)	6 (0.8)
神経系障害	19 (3.8)	20 (2.6)
頭痛	7 (1.4)	7 (0.9)
傾眠	9 (1.8)	9 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (2.8)	15 (1.9)
喘息	5 (1.0)	5 (0.6)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 4-1 抜粋

（次ページに続く）

表 10　有害事象の発現例数（発現割合が 1%以上）（続き）

有害事象名 SOC／PT （MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合 （N = 506）	3 試験併合 （N = 771）
合計	349 (69.0)	400 (51.9)
皮膚および皮下組織障害	92 (18.2)	98 (12.7)
ざ瘡	22 (4.3)	26 (3.4)
接触皮膚炎	23 (4.5)	24 (3.1)
異汗性湿疹	8 (1.6)	8 (1.0)
湿疹	10 (2.0)	10 (1.3)
汗疹	6 (1.2)	6 (0.8)
蕁麻疹	8 (1.6)	8 (1.0)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 4-1 抜粋

表 11 副作用の発現例数

副作用名 SOC／PT （MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合 （N = 506）	3 試験併合 （N = 771）
合計	78 (15.4)	94 (12.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	1 (0.1)
リンパ節症	1 (0.2)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (6.3)	38 (4.9)
適用部位ざ瘡	11 (2.2)	14 (1.8)
適用部位湿疹	1 (0.2)	1 (0.1)
適用部位びらん	1 (0.2)	1 (0.1)
適用部位紅斑	7 (1.4)	8 (1.0)
適用部位硬結	1 (0.2)	1 (0.1)
適用部位刺激感	9 (1.8)	10 (1.3)
適用部位腫瘤	1 (0.2)	1 (0.1)
適用部位疼痛	1 (0.2)	2 (0.3)
適用部位そう痒感	3 (0.6)	3 (0.4)
適用部位発疹	1 (0.2)	1 (0.1)
適用部位腫脹	1 (0.2)	1 (0.1)
適用部位蕁麻疹	1 (0.2)	1 (0.1)
適用部位熱感	2 (0.4)	2 (0.3)
薬剤逆説反応	1 (0.2)	1 (0.1)
免疫系障害	2 (0.4)	2 (0.3)
過敏症	1 (0.2)	1 (0.1)
季節性アレルギー	1 (0.2)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	40 (7.9)	46 (6.0)
適用部位蜂巣炎	2 (0.4)	2 (0.3)
適用部位毛包炎	12 (2.4)	13 (1.7)
体部白癬	1 (0.2)	1 (0.1)
結膜炎	1 (0.2)	1 (0.1)
涙嚢炎	1 (0.2)	1 (0.1)
膿痂疹性湿疹	1 (0.2)	1 (0.1)
せつ	2 (0.4)	5 (0.6)
単純ヘルペス	3 (0.6)	3 (0.4)
帯状疱疹	3 (0.6)	3 (0.4)
麦粒腫	2 (0.4)	2 (0.3)
膿痂疹	2 (0.4)	2 (0.3)
カポジ水痘様発疹	8 (1.6)	10 (1.3)
眼部単純ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	4 (0.8)	4 (0.5)
臨床検査	4 (0.8)	6 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	1 (0.1)
尿中血陽性	1 (0.2)	1 (0.1)
C－反応性蛋白増加	0	1 (0.1)
好酸球数増加	1 (0.2)	1 (0.1)
血小板凝集	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	12 (2.4)	15 (1.9)
ざ瘡	0	2 (0.3)
皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.1)
接触皮膚炎	6 (1.2)	7 (0.9)
湿疹	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚刺激	1 (0.2)	1 (0.1)
蕁麻疹	2 (0.4)	2 (0.3)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 4-2

2.7.4.2.1.1.2.2 対照薬との比較

プラセボを対照薬としたQBA2-1試験及びQBA4-1試験（比較）の結果の要約を以下に示した。なお，QBA2-1試験ではタクロリムス軟膏0.1%を参照薬として設定し，非盲検下で投与した。

(1) QBA2-1試験

発現頻度順の有害事象（いずれかの投与群で2名以上）を表 12に示した。なお，全有害事象の発現例数をCTD2.7.6 表 2.7.6.5-19に示した。

本剤が塗布された265名（0.25%，0.5%，1%，3%群の合計）で2%以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が9名（3.4%）であった。本剤の各群で2名以上発現した有害事象は，本剤0.25%群で挫傷が3名（4.3%），鼻咽頭炎，咽頭炎がそれぞれ2名（2.9%），本剤0.5%群で鼻咽頭炎が3名（4.6%），せつが2名（3.1%），本剤1%群で鼻咽頭炎，適用部位ざ瘡，C-反応性蛋白増加，カポジ水痘様発疹がそれぞれ2名（3.0%），本剤3%群でざ瘡が3名（4.6%），鼻咽頭炎，毛包炎が2名（3.1%）であった。本剤が塗布された265名（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3名（1.1%）であった。本剤の用量の増加に伴い発現頻度が増加した有害事象及び副作用はなかった。

プラセボ群では，2名以上発現した有害事象は鼻咽頭炎が2名（6.3%）であり，副作用は認められなかった。タクロリムス群では，2名以上発現した有害事象は適用部位疼痛が3名（10.0%），適用部位刺激感が2名（6.7%）であり，いずれも副作用と判定された。

表 12 発現頻度順の有害事象（QBA2-1，いずれかの投与群で2名以上）

有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	プラセボ（N = 32）		本剤								タクロリムス（N = 30）		本剤合計（N = 265）	
			0.25%（N = 69）		0.5%（N = 65）		1%（N = 66）		3%（N = 65）					
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
鼻咽頭炎	2	6.3	2	2.9	3	4.6	2	3.0	2	3.1	0		9	3.4
ざ瘡	0		1	1.4	0		0		3	4.6	1	3.3	4	1.5
せつ	0		0		2	3.1	1	1.5	1	1.5	1	3.3	4	1.5
毛包炎	0		0		1	1.5	0		2	3.1	0		3	1.1
適用部位ざ瘡	0		0		0		2	3.0	1	1.5	0		3	1.1
C-反応性蛋白増加	0		1	1.4	0		2	3.0	0		0		3	1.1
カポジ水痘様発疹	0		1	1.4	0		2	3.0	0		0		3	1.1
咽頭炎	0		2	2.9	0		1	1.5	0		1	3.3	3	1.1
挫傷	0		3	4.3	0		0		0		0		3	1.1
適用部位疼痛	0		0		0		1	1.5	0		3	10.0	1	0.4
適用部位刺激感	0		0		1	1.5	0		0		2	6.7	1	0.4

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.5-20

(2) QBA4-1試験（比較）

発現頻度順の有害事象（いずれかの投与群で2名以上）を表 13に示した。なお，全有害事象の発現例数をCTD2.7.6 表 2.7.6.6-27に示した。

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 6 名（5.7%），齲歯，カポジ水痘様発疹，発熱がそれぞれ 2 名（1.9%）であった。プラセボ群で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎が 2 名（3.8%）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。

表 13 発現頻度順の有害事象（QBA4-1 比較，いずれかの投与群で 2 名以上）

有害事象名 PT （MedDRA/J V.19.1）	プラセボ群 （N = 52）	本剤 0.5%群 （N = 106）
鼻咽頭炎	2 (3.8)	6 (5.7)
齲歯	0	2 (1.9)
カポジ水痘様発疹	0	2 (1.9)
発熱	1 (1.9)	2 (1.9)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-28 抜粋

2.7.4.2.1.1.2.3 単位時間あたりの有害事象の発現頻度

有害事象及び副作用について，単位時間あたりの発現件数（件／人年）を算出し，本剤投与群の有害事象で 0.05 件／人年以上発現した有害事象及び副作用（SOC 又は PT）を表 14 に示した。

単位時間あたりの発現件数が 1 件／人年以上に認められた有害事象及び副作用（PT）はなかった。単位時間あたりの発現件数が最も多かった副作用（PT）は適用部位ざ瘡であり，次いで，適用部位毛包炎であった。

単位時間あたりの発現件数が 1 件／人年以上に認められた器官大分類別の有害事象（SOC）は，「感染症および寄生虫症」であった。単位時間あたりの発現件数が 1 件／人年以上に認められた器官大分類別の副作用（SOC）はなく，最も多かった器官大分類別の副作用（SOC）は，「感染症および寄生虫症」であり，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。

表 14 有害事象及び副作用の発現件数（有害事象で 0.05 件／人年以上）

事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	有害事象		副作用	
	長期投与併合（人年＝368.07）	3 試験併合（人年＝388.75）	長期投与併合（人年＝368.07）	3 試験併合（人年＝388.75）
合計	904 (2.456)	979 (2.518)	117 (0.318)	134 (0.345)
胃腸障害	52 (0.141)	54 (0.139)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	71 (0.193)	77 (0.198)	46 (0.125)	52 (0.134)
適用部位ざ瘡	19 (0.052)	22 (0.057)	14 (0.038)	17 (0.044)
感染症および寄生虫症	457 (1.242)	493 (1.268)	50 (0.136)	56 (0.144)
適用部位毛包炎	19 (0.052)	20 (0.051)	13 (0.035)	14 (0.036)
単純ヘルペス	22 (0.060)	23 (0.059)	3 (0.008)	3 (0.008)
カポジ水痘様発疹	20 (0.054)	24 (0.062)	9 (0.024)	11 (0.028)
上咽頭炎	184 (0.500)	193 (0.496)	0	0
口腔ヘルペス	19 (0.052)	19 (0.049)	8 (0.022)	8 (0.021)
傷害、中毒および処置合併症	46 (0.125)	52 (0.134)	0	0
臨床検査	29 (0.079)	41 (0.105)	4 (0.011)	6 (0.015)
筋骨格系および結合組織障害	21 (0.057)	23 (0.059)	0	0
神経系障害	24 (0.065)	25 (0.064)	0	0
皮膚および皮下組織障害	115 (0.312)	121 (0.311)	14 (0.038)	17 (0.044)
ざ瘡	26 (0.071)	30 (0.077)	0	2 (0.005)
接触皮膚炎	28 (0.076)	29 (0.075)	7 (0.019)	8 (0.021)

件数（件／人年）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 15-1 及び 15-2 抜粋

2.7.4.2.1.1.3 治験薬塗布部位に発現した有害事象

本剤 0.5%は軟膏剤であることから，有害事象が発現した部位を「治験薬塗布部位」及び「治験薬塗布部位以外」に区分して分析した。治験薬塗布部位に発現した有害事象及び副作用を表 15 及び表 16 に，それぞれ示した。

本剤投与群で治験薬塗布部位に発現した有害事象は，長期投与併合で 26.7%（135/506 名），3 試験併合で 19.7%（152/771 名）に認められた。長期投与併合の本剤投与群で，治験薬塗布部位で 1%以上に発現した有害事象は，適用部位毛包炎が 3.6%（18/506 名），適用部位ざ瘡が 3.2%（16/506 名），カポジ水痘様発疹が 2.2%（11/506 名），接触皮膚炎が 2.0%（10/506 名），適用部位刺激感が 1.8%（9/506 名），単純ヘルペスが 1.6%（8/506 名），適用部位紅斑が 1.4%（7/506 名），適用部位蕁麻疹，適用部位蜂巣炎，蕁麻疹がそれぞれ 1.2%（6/506 名），帯状疱疹，皮膚擦過傷，ざ瘡及び汗疹がそれぞれ 1.0%（5/506 名）であった。治験薬塗布部位では，適用部位ざ瘡，適用部位毛包炎，適用部位刺激感，適用部位紅斑などの適用部位での発現を示す有害事象の発現割合が高かった。カポジ水痘様発疹，接触皮膚炎，単純ヘルペスは治験薬塗布部位と治験薬塗布部位以外での発現割合に顕著な違いは認められなかった。3 試験併合の本剤投与群でもほぼ同様の結果であった。

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。

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%未満であり，最も発現頻度が高い副作用は，口腔ヘルペスが長期投与併合で 0.8%（4/506 名），3 試験併合で 0.5%（4/771 名）であった。

適用部位ざ瘡，適用部位刺激感，適用部位毛包炎，適用部位紅斑などの適用部位での発現を示す副作用に加えて，カポジ水痘様発疹及び接触皮膚炎の副作用も，治験薬塗布部位以外での発現割合に比べて，治験薬塗布部位での発現割合が高い傾向が認められた。

表 15 治験薬塗布部位に発現した有害事象

有害事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）		3 試験併合（N = 771）	
発現部位	治験薬塗布部位	治験薬塗布部位以外	治験薬塗布部位	治験薬塗布部位以外
合計	135 (26.7)	310 (61.3)	152 (19.7)	354 (45.9)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (0.1)	5 (0.6)
リンパ節炎	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	41 (8.1)	10 (2.0)	47 (6.1)	10 (1.3)
適用部位ざ瘡	16 (3.2)	0	19 (2.5)	0
適用部位湿疹	2 (0.4)	0	2 (0.3)	0
適用部位びらん	2 (0.4)	0	2 (0.3)	0
適用部位紅斑	7 (1.4)	0	8 (1.0)	0
適用部位硬結	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
適用部位刺激感	9 (1.8)	0	10 (1.3)	0
適用部位腫瘤	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
適用部位疼痛	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0
適用部位そう痒感	3 (0.6)	0	3 (0.4)	0
適用部位発疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
適用部位腫脹	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
適用部位蕁麻疹	6 (1.2)	0	6 (0.8)	0
適用部位熱感	2 (0.4)	0	2 (0.3)	0
薬剤逆説反応	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
免疫系障害	3 (0.6)	10 (2.0)	3 (0.4)	10 (1.3)
食物アレルギー	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
過敏症	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
季節性アレルギー	1 (0.2)	9 (1.8)	1 (0.1)	9 (1.2)
感染症および寄生虫症	60 (11.9)	226 (44.7)	69 (8.9)	252 (32.7)
適用部位蜂巣炎	6 (1.2)	0	6 (0.8)	0
適用部位毛包炎	18 (3.6)	0	19 (2.5)	0
体部白癬	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
膿痂疹性湿疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
丹毒	0	0	1 (0.1)	0
毛包炎	1 (0.2)	12 (2.4)	1 (0.1)	15 (1.9)
せつ	2 (0.4)	0	5 (0.6)	1 (0.1)
手足口病	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)
単純ヘルペス	8 (1.6)	9 (1.8)	9 (1.2)	9 (1.2)
帯状疱疹	5 (1.0)	2 (0.4)	5 (0.6)	3 (0.4)
麦粒腫	1 (0.2)	8 (1.6)	1 (0.1)	8 (1.0)
膿痂疹	4 (0.8)	5 (1.0)	4 (0.5)	5 (0.6)
カポジ水痘様発疹	11 (2.2)	10 (2.0)	14 (1.8)	11 (1.4)
眼部単純ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
爪囲炎	1 (0.2)	10 (2.0)	1 (0.1)	11 (1.4)
皮膚感染	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.3)
癜風	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
水痘	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)

例数（%）
同一被験者内で治験薬塗布部位及び治験薬塗布部位以外の両部位に発現した有害事象は，治験薬塗布部位及び治験薬塗布部位以外のそれぞれでカウントした。
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 14-1 抜粋

（次ページに続く）

表 15　治験薬塗布部位に発現した有害事象（続き）

有害事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）		3 試験併合（N = 771）	
発現部位	治験薬塗布部位	治験薬塗布部位以外	治験薬塗布部位	治験薬塗布部位以外
合計	135 (26.7)	310 (61.3)	152 (19.7)	354 (45.9)
傷害、中毒および処置合併症	7 (1.4)	32 (6.3)	7 (0.9)	37 (4.8)
第１度熱傷	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
第２度熱傷	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
挫傷	1 (0.2)	5 (1.0)	1 (0.1)	8 (1.0)
皮膚擦過傷	5 (1.0)	2 (0.4)	5 (0.6)	3 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)	10 (2.0)	1 (0.1)	10 (1.3)
皮膚乳頭腫	1 (0.2)	5 (1.0)	1 (0.1)	5 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	40 (7.9)	71 (14.0)	42 (5.4)	75 (9.7)
ざ瘡	5 (1.0)	19 (3.8)	6 (0.8)	22 (2.9)
皮膚嚢腫	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.3)
皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
接触皮膚炎	10 (2.0)	16 (3.2)	11 (1.4)	16 (2.1)
異汗性湿疹	2 (0.4)	6 (1.2)	2 (0.3)	6 (0.8)
湿疹	3 (0.6)	8 (1.6)	3 (0.4)	8 (1.0)
多形紅斑	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
手皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
汗疹	5 (1.0)	3 (0.6)	5 (0.6)	3 (0.4)
色素沈着障害	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
炎症後色素沈着変化	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
皮膚色素脱失	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
皮膚刺激	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
中毒性皮疹	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)
蕁麻疹	6 (1.2)	8 (1.6)	6 (0.8)	8 (1.0)
血管障害	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.1)	3 (0.4)
内出血	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)

例数（%）
同一被験者内で治験薬塗布部位及び治験薬塗布部位以外の両部位に発現した有害事象は，治験薬塗布部位及び治験薬塗布部位以外のそれぞれでカウントした。
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 14-1 抜粋

表 16 治験薬塗布部位に発現した副作用

副作用名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）		3 試験併合（N = 771）	
発現部位	治験薬塗布部位	治験薬塗布部位以外	治験薬塗布部位	治験薬塗布部位以外
合計	66 (13.0)	22 (4.3)	79 (10.2)	26 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (6.3)	0	38 (4.9)	0
適用部位ざ瘡	11 (2.2)	0	14 (1.8)	0
適用部位湿疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
適用部位びらん	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
適用部位紅斑	7 (1.4)	0	8 (1.0)	0
適用部位硬結	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
適用部位刺激感	9 (1.8)	0	10 (1.3)	0
適用部位腫瘤	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
適用部位疼痛	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0
適用部位そう痒感	3 (0.6)	0	3 (0.4)	0
適用部位発疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
適用部位腫脹	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
適用部位蕁麻疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
適用部位熱感	2 (0.4)	0	2 (0.3)	0
薬剤逆説反応	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
免疫系障害	2 (0.4)	0	2 (0.3)	0
過敏症	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
季節性アレルギー	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	31 (6.1)	11 (2.2)	36 (4.7)	12 (1.6)
適用部位蜂巣炎	2 (0.4)	0	2 (0.3)	0
適用部位毛包炎	12 (2.4)	0	13 (1.7)	0
体部白癬	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
膿痂疹性湿疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
せつ	2 (0.4)	0	4 (0.5)	1 (0.1)
単純ヘルペス	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)
帯状疱疹	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)
麦粒腫	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
膿痂疹	2 (0.4)	0	2 (0.3)	0
カポジ水痘様発疹	7 (1.4)	3 (0.6)	9 (1.2)	3 (0.4)
眼部単純ヘルペス	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	12 (2.4)	6 (1.2)	14 (1.8)	7 (0.9)
ざ瘡	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
接触皮膚炎	6 (1.2)	2 (0.4)	7 (0.9)	2 (0.3)
湿疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
皮膚刺激	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
蕁麻疹	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 14-2 抜粋

2.7.4.2.1.1.4 有害事象の重症度

長期投与併合及び 3 試験併合の本剤投与群での重症度別の有害事象及び副作用の発現例数を表 17 に示した。

本剤投与群で高度と判定された有害事象は，直腸癌の 1 名のみであった。長期投与併合で，中等度の有害事象は 12.3%（62/506 名），軽度の有害事象は 56.5%（286/506 名）に認められた。最も発現頻度が高い中等度の有害事象はカポジ水痘様発疹及びインフルエンザがそれぞれ 1.4%（7/506 名），次いで，上咽頭炎が 1.2%（6/506 名）であり，その他の中等度の有害事象は 1%未満であった。3 試験併合の本剤投与群でも同様の結果であった。

本剤投与群で高度と判定された副作用はなかった。副作用はいずれも軽度又は中等度であった。

中等度の副作用は，長期投与併合で 3.2%（16/506 名），3 試験併合で 2.2%（17/771 名）であり，軽度の副作用は，長期投与併合で 12.3%（62/506 名），3 試験併合で 10.0%（77/771 名）であった。

中等度と判定された副作用はいずれも 1%以下であり，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長期投与併合で 1.0%（5/506 名），3 試験併合で 0.6%（5/771 名），次いで，接触皮膚炎が長期投与併合で 0.6%（3/506 名），3 試験併合で 0.5%（4/771 名）であった。なお，本剤投与群の副作用として認められた適用部位刺激感，適用部位疼痛，適用部位そう痒感，適用部位熱感の重症度はいずれも軽度であった。

表 17 重症度別の有害事象及び副作用の発現例数

事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）			3 試験併合（N = 771）		
重症度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
有害事象	286 (56.5)	62 (12.3)	1 (0.2)	332 (43.1)	67 (8.7)	1 (0.1)
副作用	62 (12.3)	16 (3.2)	0	77 (10.0)	17 (2.2)	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 12-1 及び 12-2 抜粋

2.7.4.2.1.1.5 有害事象の発現時期

有害事象の発現時期について，長期投与併合の解析結果を基に検討した。長期投与併合の本剤投与群で 1%以上に発現した有害事象及び副作用（「2.7.4.2.1.1.2.1 項」参照）について，発現時期別の有害事象及び副作用を表 18 及び表 19 に，それぞれ示した。

長期投与併合の本剤投与群で 1%以上に発現した有害事象のうち，発現時期に偏りが認められた有害事象はアレルギー性結膜炎，季節性アレルギー及びインフルエンザであった。なお，季節性アレルギーの 1 名を除き，これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

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，適用部位刺激感が発現した被験者は Week 0～Week 1 に 5 名，Week 1～Week 2 に 2 名，Week 2～Week 4 に 1 名，Week 4～Week 24 に 0 名，Week 24～Week 36 に 1 名，Week 36～Week 52 に 0 名であり，適用部位刺激感は投与初期に発現する傾向が認められた。なお，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。本剤投与を開始してから 2 ヵ月以降に新たに発現する副作用は少なかった。

表 18 長期投与併合での発現時期別の有害事象（全期間での発現割合が 1%以上）

有害事象名 SOC/PT （MedDRA/J V.21.0）	発現時期							
	Week 0～1 (N = 506)	Week 1～2 (N = 505)	Week 2～4 (N = 503)	Week 4～8 (N = 492)	Week 8～16 (N = 476)	Week 16～24 (N = 446)	Week 24～36 (N = 411)	Week 36～52 (N = 278)
合計	37 (7.3)	30 (5.9)	62 (12.3)	75 (15.2)	129 (27.1)	96 (21.5)	109 (26.5)	84 (30.2)
眼障害								
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (1.2)	2 (0.7)
胃腸障害								
齲歯	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	1 (0.2)	2 (0.4)	4 (1.0)	1 (0.4)
下痢	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位ざ瘡	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	3 (1.1)
適用部位紅斑	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
適用部位刺激感	5 (1.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
適用部位蕁麻疹	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	3 (1.1)
発熱	0	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	1 (0.4)
免疫系障害								
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	6 (1.5)	4 (1.4)
感染症および寄生虫症								
適用部位蜂巣炎	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)
適用部位毛包炎	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	3 (0.6)	4 (0.9)	2 (0.5)	4 (1.4)
毛包炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (1.1)	3 (0.7)	0	2 (0.7)
胃腸炎	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (1.2)	2 (0.7)
単純ヘルペス	1 (0.2)	0	0	6 (1.2)	2 (0.4)	3 (0.7)	0	3 (1.1)
帯状疱疹	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	2 (0.7)
麦粒腫	0	0	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0	2 (0.7)
膿痂疹	0	0	0	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.7)	0	1 (0.4)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	4 (0.9)	11 (2.7)	2 (0.7)
カポジ水痘様発疹	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (1.0)	1 (0.4)

例数（%）
Week 0～1 = Day 1～7，Week 1～2 = Day 8～14，Week 2～4 = Day 15～28，Week 4～8 = Day 29～56，Week 8～16 = Day 57～112，Week 16～24 = Day 113～168，Week 24～36 = Day 169～252，Week 36～52 = Day 253 以降
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-1 抜粋

（次ページに続く）

表 18　長期投与併合での発現時期別の有害事象（全期間での発現割合が 1%以上）（続き）

有害事象名 SOC/PT （MedDRA/J V.21.0）	発現時期							
	Week 0～1 (N = 506)	Week 1～2 (N = 505)	Week 2～4 (N = 503)	Week 4～8 (N = 492)	Week 8～16 (N = 476)	Week 16～24 (N = 446)	Week 24～36 (N = 411)	Week 36～52 (N = 278)
合計	37 (7.3)	30 (5.9)	62 (12.3)	75 (15.2)	129 (27.1)	96 (21.5)	109 (26.5)	84 (30.2)
感染症および寄生虫症								
上咽頭炎	4 (0.8)	6 (1.2)	12 (2.4)	13 (2.6)	28 (5.9)	26 (5.8)	31 (7.5)	11 (4.0)
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)
外耳炎	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.8)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.4)
爪囲炎	0	0	0	2 (0.4)	5 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.4)
咽頭炎	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	2 (0.7)
足部白癬	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	4 (1.4)
扁桃炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
上気道感染	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	2 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症								
挫傷	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
靭帯捻挫	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	4 (1.4)
皮膚擦過傷	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	2 (0.7)
神経系障害								
頭痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	0
傾眠	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
喘息	0	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.7)

例数（%）
Week 0～1 = Day 1～7，Week 1～2 = Day 8～14，Week 2～4 = Day 15～28，Week 4～8 = Day 29～56，Week 8～16 = Day 57～112，Week 16～24 = Day 113～168，Week 24～36 = Day 169～252，Week 36～52 = Day 253 以降
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-1 抜粋

（次ページに続く）

表 18　長期投与併合での発現時期別の有害事象（全期間での発現割合が 1%以上）（続き）

有害事象名 SOC/PT （MedDRA/J V.21.0）	発現時期							
	Week 0～1 (N = 506)	Week 1～2 (N = 505)	Week 2～4 (N = 503)	Week 4～8 (N = 492)	Week 8～16 (N = 476)	Week 16～24 (N = 446)	Week 24～36 (N = 411)	Week 36～52 (N = 278)
合計	37 (7.3)	30 (5.9)	62 (12.3)	75 (15.2)	129 (27.1)	96 (21.5)	109 (26.5)	84 (30.2)
皮膚および皮下組織障害								
ざ瘡	1 (0.2)	0	2 (0.4)	4 (0.8)	5 (1.1)	4 (0.9)	3 (0.7)	3 (1.1)
接触皮膚炎	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.4)	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (0.9)	3 (0.7)	2 (0.7)
異汗性湿疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.7)
湿疹	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.2)	0
汗疹	0	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.7)

例数（%）
Week 0～1 = Day 1～7，Week 1～2 = Day 8～14，Week 2～4 = Day 15～28，Week 4～8 = Day 29～56，Week 8～16 = Day 57～112，Week 16～24 = Day 113～168，
Week 24～36 = Day 169～252，Week 36～52 = Day 253 以降
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-1 抜粋

表 19 長期投与併合での発現時期別の副作用（全期間での発現割合が 1%以上）

副作用名 SOC/PT （MedDRA/J V.21.0）	発現時期							
	Week 0～1 (N = 506)	Week 1～2 (N = 505)	Week 2～4 (N = 503)	Week 4～8 (N = 492)	Week 8～16 (N = 476)	Week 16～24 (N = 446)	Week 24～36 (N = 411)	Week 36～52 (N = 278)
合計	16 (3.2)	8 (1.6)	11 (2.2)	10 (2.0)	15 (3.2)	11 (2.5)	9 (2.2)	14 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位ざ瘡	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.7)
適用部位紅斑	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
適用部位刺激感	5 (1.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症								
適用部位毛包炎	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	4 (1.4)
カポジ水痘様発疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	3 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害								
接触皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

例数（%）
Week 0～1 = Day 1～7，Week 1～2 = Day 8～14，Week 2～4 = Day 15～28，Week 4～8 = Day 29～56，Week 8～16 = Day 57～112，Week 16～24 = Day 113～168，Week 24～36 = Day 169～252，Week 36～52 = Day 253 以降
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-2 抜粋

2.7.4.2.1.2 死亡

すべての試験で，死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

長期投与併合及び 3 試験併合の本剤投与群での重篤な有害事象及び副作用を表 20 に示した。また，安全性評価の対象とした臨床試験での重篤な有害事象の一覧を表 21 に示した。なお，個別有害事象の文章による説明を「2.7.4.2.2 項」に示した。

長期投与併合及び3試験併合の本剤投与群で,重篤な有害事象は1.4%（7/506名）及び0.9%（7/771名）に認められた。いずれも QBA4-2 試験での発現であり，その内訳は，腸炎，鼡径ヘルニア，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。

重篤な副作用はカポジ水痘様発疹が 1 名に認められた。本被験者は治験を中止し，本事象に対する治療として，抗菌剤，抗ウイルス剤，ステロイド外用剤等が処方された。その後，本事象は回復が認められた。

また，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）で重篤な有害事象は認められなかった。QBA2-1 試験で治験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

なお，QBA2-1 試験では，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。妊娠により治験を中止した被験者の詳細な叙述は 2.7.4.5.5 項に記載した。

表 20 重篤な有害事象及び副作用

事象名 SOC／PT （MedDRA/J V.21.0）	有害事象		副作用	
	長期投与併合 （N = 506）	3 試験併合 （N = 771）	長期投与併合 （N = 506）	3 試験併合 （N = 771）
合計	7 (1.4)	7 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.1)
胃腸障害	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0
腸炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
鼡径ヘルニア	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)
カポジ水痘様発疹	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
肺炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0
化膿性肉芽腫	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
直腸癌	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
腎結石症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 10-1 及び 10-2

表 21 重篤な有害事象の一覧

試験番号	被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）	発現部位*
QBA4-2	[redacted]（男/33 歳）	本剤 0.5%	腎結石症	214	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	28	B
	[redacted]（男/51 歳）	本剤 0.5%	直腸癌	40	高度	関連なし	投与中止	無	未回復	--	B
	[redacted]（女/50 歳）	本剤 0.5%	化膿性肉芽腫	57	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	37	B
	[redacted]（男/34 歳）	本剤 0.5%	カポジ水痘様発疹	26	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	13	A, B
	[redacted]（男/50 歳）	本剤 0.5%	肺炎	77	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	11	B
	[redacted]（男/40 歳）	本剤 0.5%	単径ヘルニア	12	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	57	B
	[redacted]（男/27 歳）	本剤 0.5%	腸炎	255	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	27	B

*：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
MedDRA/J V.19.1
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.7-14

2.7.4.2.1.4 他の重要な有害事象

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を他の重要な有害事象とした。長期投与併合及び 3 試験併合での他の重要な有害事象及び副作用を表 22 に示した。また，国内臨床試験での他の重要な有害事象一覧は付表 3 に示した。

本剤投与群の他の重要な有害事象は，長期投与併合で 3.0%（15/506 名），3 試験併合で 2.3%（18/771 名）に認められた。本剤投与群の他の重要な副作用は，長期投与併合で 2.4%（12/506 名），3 試験併合で 1.8%（14/771 名）に認められた。

本剤投与群で 2 名以上に発現した他の重要な有害事象は，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）であった。喘息を除き，いずれも治験薬塗布部位での発現であり，副作用と判断された。また，臨床検査値に関連した重要な副作用として，血中乳酸脱水素酵素（LDH）増加が 1 名に認められた。

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，本剤投与群に他の重要な有害事象は認められなかった。また，QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験（比較）のプラセボ群では，他の重要な有害事象は認められなかった。QBA2-1 試験のタクロリムス群では，他の重要な有害事象として適用部位刺激感が 3.3%（1/30 名）に認められ，副作用と判断された（「CTD2.7.6.5.6.2.6 項」参照）。

表 22 他の重要な有害事象及び副作用（重篤な有害事象を除く）

事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	有害事象		副作用	
	長期投与併合（N = 506）	3 試験併合（N = 771）	長期投与併合（N = 506）	3 試験併合（N = 771）
合計	15 (3.0)	18 (2.3)	12 (2.4)	14 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.8)	5 (0.6)	4 (0.8)	5 (0.6)
適用部位湿疹	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
適用部位紅斑	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
適用部位刺激感	3 (0.6)	4 (0.5)	3 (0.6)	4 (0.5)
薬剤逆説反応	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
免疫系障害	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
過敏症	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.1)	0	0
カポジ水痘様発疹	0	1 (0.1)	0	0
臨床検査	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0
喘息	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (1.6)	9 (1.2)	7 (1.4)	8 (1.0)
接触皮膚炎	5 (1.0)	6 (0.8)	5 (1.0)	6 (0.8)
皮膚色素脱失	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
皮膚刺激	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 11-1 及び 11-2

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類別の有害事象

長期投与併合及び3試験併合の本剤投与群での器官別大分類別の有害事象及び副作用を表 23 に示した。

長期投与併合の本剤投与群で 10%以上に発現した器官大分類別の有害事象（SOC）は，「感染症および寄生虫症」が 49.8%（252/506 名），「皮膚および皮下組織障害」が 18.2%（92/506 名）であった。次いで，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 10.1%（51/506 名）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。

長期投与併合の本剤投与群で 2%以上に発現した器官大分類別の副作用（SOC）は，「感染症および寄生虫症」が 7.9%（40/506 名）であった。次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」が 6.3%（32/506 名），「皮膚および皮下組織障害」が 2.4%（12/506 名）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。

「一般・全身障害および投与部位の状態」については，上記「2.7.4.2.1.1.3 項」で治験薬塗布部位に発現した有害事象として詳細に検討した。「感染症および寄生虫症」については，本剤 0.5%は軟膏剤であることから，「感染症および寄生虫症」を皮膚感染症と皮膚感染症以外に区分して分析した（「2.7.4.2.1.5.2.1 項」参照）。さらに，アトピー性皮膚炎患者ではヘルペス感染症を合併しやすいとされている[3, 10]ことから，皮膚感染症のうち，ヘルペス感染に関連した有害事象及

び副作用を分析した（「2.7.4.2.1.5.2.2 項」参照）。「皮膚および皮下組織障害」については，「2.7.4.2.1.5.3 項」で詳細に検討した。

「臨床検査」の副作用は長期投与併合及び 3 試験併合の本剤投与群でいずれも 0.8%と低かった。一方，NBX1-1 試験でデルゴシチニブ（経口剤）を反復経口投与した場合の 25 mg QD 群及び 25 mg BID 群で，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加の副作用が，それぞれ 6 名中 1 名に認められた（「CTD2.7.6.2.5.3.2 項」参照）。本剤 0.5%塗布時のデルゴシチニブの全身曝露は低いことが確認されており（「CTD2.7.2.3.1 項」参照），臨床検査値の平均値推移に臨床上問題となる変動は認められなかった（「2.7.4.3.1 項」参照）が，リスク評価として「臨床検査」について「2.7.4.2.1.5.4 項」で詳細に検討した。

なお，経口剤として承認されている他の JAK 阻害剤では悪性リンパ腫，固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている[8]が，長期投与併合の本剤投与群では「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象は 2.2%（11/506 名）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 23 器官別大分類別の有害事象及び副作用

事象名 SOC（MedDRA/J V.21.0）	有害事象		副作用	
	長期投与併合（N = 506）	3 試験併合（N = 771）	長期投与併合（N = 506）	3 試験併合（N = 771）
合計	349 (69.0)	400 (51.9)	78 (15.4)	94 (12.2)
血液およびリンパ系障害	5 (1.0)	6 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.1)
耳および迷路障害	3 (0.6)	3 (0.4)	0	0
眼障害	13 (2.6)	14 (1.8)	0	0
胃腸障害	47 (9.3)	49 (6.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	51 (10.1)	57 (7.4)	32 (6.3)	38 (4.9)
肝胆道系障害	5 (1.0)	5 (0.6)	0	0
免疫系障害	12 (2.4)	12 (1.6)	2 (0.4)	2 (0.3)
感染症および寄生虫症	252 (49.8)	284 (36.8)	40 (7.9)	46 (6.0)
傷害、中毒および処置合併症	37 (7.3)	42 (5.4)	0	0
臨床検査	20 (4.0)	29 (3.8)	4 (0.8)	6 (0.8)
代謝および栄養障害	5 (1.0)	5 (0.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	17 (3.4)	19 (2.5)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (2.2)	11 (1.4)	0	0
神経系障害	19 (3.8)	20 (2.6)	0	0
精神障害	6 (1.2)	6 (0.8)	0	0
腎および尿路障害	3 (0.6)	3 (0.4)	0	0
生殖系および乳房障害	3 (0.6)	4 (0.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (2.8)	15 (1.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害	92 (18.2)	98 (12.7)	12 (2.4)	15 (1.9)
血管障害	4 (0.8)	4 (0.5)	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 2-1，3-1 及び 3-2

2.7.4.2.1.5.2「感染症および寄生虫症」

2.7.4.2.1.5.2.1 皮膚感染症

長期投与併合及び 3 試験併合の本剤投与群での「感染症および寄生虫症」を皮膚感染症と皮膚感染症以外に区分した場合の有害事象及び副作用を表 24 に示した。

長期投与併合の本剤投与群で，「感染症および寄生虫症」の有害事象は 49.8%（252/506 名）に認められた。皮膚感染症に分類された有害事象は 24.1%（122/506 名）に，皮膚感染症以外に分類された有害事象は 36.0%（182/506 名）に認められた。皮膚感染症に分類された最も発現頻度が高い有害事象は適用部位毛包炎が 3.6%（18/506 名）であり，次いで，カポジ水痘様発疹が 3.4%（17/506 名），単純ヘルペスが 3.0%（15/506 名），毛包炎が 2.4%（12/506 名），爪囲炎が 2.2%（11/506 名），口腔ヘルペスが 2.0%（10/506 名）であり，その他の有害事象は 2%未満であった。皮膚感染症以外に分類された最も発現頻度が高い有害事象は上咽頭炎が 25.9%（131/506 名）であり，次いで，インフルエンザが 3.4%（17/506 名），胃腸炎が 2.4%（12/506 名）であり，その他の有害事象は 2%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。

本剤投与群で「感染症および寄生虫症」の副作用は，長期投与併合で 7.9%（40/506 名），3 試験併合で 6.0%（46/771 名）に認められた。これら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。3 試験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 1.7%（13/506 名）であり，次いで，カポジ水痘様発疹が 1.3%（10/771 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。

なお，ほとんどの皮膚感染症は無処置又は抗菌薬，抗ウイルス薬，抗真菌薬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。

表 24 皮膚感染症と皮膚感染症以外に区分した場合の有害事象及び副作用

事象名 SOC／［カテゴリ］／PT（MedDRA/J V.21.0）	有害事象		副作用	
	長期投与併合（N = 506）	3 試験併合（N = 771）	長期投与併合（N = 506）	3 試験併合（N = 771）
感染症および寄生虫症	252 (49.8)	284 (36.8)	40 (7.9)	46 (6.0)
［皮膚感染症］	**122 (24.1)**	**140 (18.2)**	**39 (7.7)**	**45 (5.8)**
膿疱性ざ瘡	3 (0.6)	4 (0.5)	0	0
適用部位蜂巣炎	6 (1.2)	6 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.3)
適用部位毛包炎	18 (3.6)	19 (2.5)	12 (2.4)	13 (1.7)
体部白癬	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
蜂巣炎	2 (0.4)	3 (0.4)	0	0
感染性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
膿痂疹性湿疹	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
丹毒	0	1 (0.1)	0	0
眼瞼毛包炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
毛包炎	12 (2.4)	15 (1.9)	0	0
せつ	2 (0.4)	6 (0.8)	2 (0.4)	5 (0.6)
単純ヘルペス	15 (3.0)	16 (2.1)	3 (0.6)	3 (0.4)
帯状疱疹	7 (1.4)	8 (1.0)	3 (0.6)	3 (0.4)
麦粒腫	9 (1.8)	9 (1.2)	2 (0.4)	2 (0.3)
膿痂疹	8 (1.6)	8 (1.0)	2 (0.4)	2 (0.3)
感染性皮膚嚢腫	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0
感染	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
カポジ水痘様発疹	17 (3.4)	20 (2.6)	8 (1.6)	10 (1.3)
伝染性軟属腫	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
眼部単純ヘルペス	2 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	10 (2.0)	10 (1.3)	4 (0.8)	4 (0.5)
爪囲炎	11 (2.2)	12 (1.6)	0	0
化膿	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0
膿皮症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
皮膚カンジダ	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
皮膚感染	3 (0.6)	3 (0.4)	0	0
白癬感染	0	1 (0.1)	0	0
足部白癬	6 (1.2)	7 (0.9)	0	0
癜風	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
水痘	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
創傷感染	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 21-1 及び 21-2

（次ページに続く）

表 24　皮膚感染症と皮膚感染症以外に区分した場合の有害事象及び副作用（続き）

事象名 SOC／［カテゴリ］／PT（MedDRA/J V.21.0）	有害事象		副作用	
	長期投与併合（N = 506）	3 試験併合（N = 771）	長期投与併合（N = 506）	3 試験併合（N = 771）
感染症および寄生虫症	252 (49.8)	284 (36.8)	40 (7.9)	46 (6.0)
［皮膚感染症以外］	**182 (36.0)**	**197 (25.6)**	**2 (0.4)**	**2 (0.3)**
肛門膿瘍	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
細菌性外陰腟炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
β 溶血性レンサ球菌感染	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
気管支炎	4 (0.8)	5 (0.6)	0	0
結膜炎	4 (0.8)	4 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.1)
膀胱炎	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0
涙嚢炎	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
ウイルス性腸炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
胃腸炎	12 (2.4)	12 (1.6)	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
ウイルス性胃腸炎	4 (0.8)	4 (0.5)	0	0
歯肉炎	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0
手足口病	3 (0.6)	3 (0.4)	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
インフルエンザ	17 (3.4)	17 (2.2)	0	0
上咽頭炎	131 (25.9)	140 (18.2)	0	0
外耳炎	9 (1.8)	9 (1.2)	0	0
中耳炎	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0
耳下腺炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
歯周炎	2 (0.4)	3 (0.4)	0	0
咽頭炎	7 (1.4)	10 (1.3)	0	0
肺炎	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
鼻炎	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0
副鼻腔炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
扁桃炎	5 (1.0)	5 (0.6)	0	0
上気道感染	5 (1.0)	6 (0.8)	0	0
淋菌性尿道炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.1)	0	0
外陰部炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 21-1 及び 21-2

2.7.4.2.1.5.2.2 ヘルペス感染に関連した有害事象

長期投与併合及び 3 試験併合の本剤投与群でのヘルペス感染に関連した有害事象及び副作用を表 25 に示した。

長期投与併合の本剤投与群で，ヘルペス感染に関連した有害事象は 9.3%（47/506 名）に認められた。ヘルペス感染に関連した最も発現頻度が高い有害事象はカポジ水痘様発疹が 3.4%（17/506 名）であり，その他に，単純ヘルペスが 3.0%（15/506 名），口腔ヘルペス 2.0%（10/506 名），帯状疱疹 1.4%（7/506 名），眼部単純ヘルペスが 0.4%（2/506 名），水痘が 0.2%（1/506 名）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。

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。長期投与併合の本剤投与群でヘルペス感染に関連した最も発現頻度が高い副作用は，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。3 試験併合の本剤投与群でもほぼ同様の結果であった。

表 25 ヘルペス感染に関連した有害事象及び副作用

事象名 SOC／［カテゴリ］／PT（MedDRA/J V.21.0）	有害事象		副作用	
	長期投与併合（N = 506）	3 試験併合（N = 771）	長期投与併合（N = 506）	3 試験併合（N = 771）
感染症および寄生虫症	252 (49.8)	284 (36.8)	40 (7.9)	46 (6.0)
［ヘルペス感染に関連した事象］	**47 (9.3)**	**52 (6.7)**	**19 (3.8)**	**21 (2.7)**
単純ヘルペス	15 (3.0)	16 (2.1)	3 (0.6)	3 (0.4)
帯状疱疹	7 (1.4)	8 (1.0)	3 (0.6)	3 (0.4)
カポジ水痘様発疹	17 (3.4)	20 (2.6)	8 (1.6)	10 (1.3)
眼部単純ヘルペス	2 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	10 (2.0)	10 (1.3)	4 (0.8)	4 (0.5)
水痘	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 3-1，3-2，22-1 及び 22-2

2.7.4.2.1.5.3「皮膚および皮下組織障害」

本剤投与群の「皮膚および皮下組織障害」の有害事象及び副作用を表 26 に示した。

長期投与併合の本剤投与群で，「皮膚および皮下組織障害」の有害事象は 18.2%（92/506 名）に認められた。そのうち，最も発現頻度が高い有害事象は接触皮膚炎が 4.5%（23/506 名）であり，次いで，ざ瘡が 4.3%（22/506 名），湿疹が 2.0%（10/506 名）であり，その他の有害事象は 2%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。

長期投与併合の本剤投与群での「皮膚および皮下組織障害」の副作用は 2.4%（12/506 名）に認められた。最も発現頻度が高い副作用は接触皮膚炎が 1.2%（6/506 名）であり，その他の副作用は 1%未満であった。3 試験併合の本剤投与群での「皮膚および皮下組織障害」の副作用は 1.9%（15/771 名）に認められ，いずれの副作用も 1%未満であった。

表 26 「皮膚および皮下組織障害」の有害事象及び副作用

事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	有害事象		副作用	
	長期投与併合（N = 506）	3 試験併合（N = 771）	長期投与併合（N = 506）	3 試験併合（N = 771）
皮膚および皮下組織障害	92 (18.2)	98 (12.7)	12 (2.4)	15 (1.9)
ざ瘡	22 (4.3)	26 (3.4)	0	2 (0.3)
脱毛症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
円形脱毛症	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0
血管浮腫	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
皮脂欠乏症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
肝斑	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
皮膚嚢腫	3 (0.6)	3 (0.4)	0	0
皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
接触皮膚炎	23 (4.5)	24 (3.1)	6 (1.2)	7 (0.9)
異汗性湿疹	8 (1.6)	8 (1.0)	0	0
湿疹	10 (2.0)	10 (1.3)	1 (0.2)	1 (0.1)
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0
多形紅斑	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
手皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
汗疹	6 (1.2)	6 (0.8)	0	0
掌蹠角皮症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
色素沈着障害	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
炎症後色素沈着変化	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
膿疱性乾癬	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
発疹	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
皮膚色素脱失	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
皮膚びらん	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
皮膚刺激	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚潰瘍	0	1 (0.1)	0	0
中毒性皮疹	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0
蕁麻疹	8 (1.6)	8 (1.0)	2 (0.4)	2 (0.3)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 4-1 及び 4-2 抜粋

2.7.4.2.1.5.4「臨床検査」

本剤投与群の「臨床検査」の有害事象及び副作用を表 27 に示した。

「臨床検査」の有害事象は，長期投与併合で 4.0%（20/506 名），3 試験併合で 3.8%（29/771 名）に認められ，「臨床検査」のいずれの有害事象も 1%未満であった。

「臨床検査」の副作用は，長期投与併合で 0.8%（4/506 名），3 試験併合で 0.8%（6/771 名）に認められ，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，尿中血陽性，C-反応性蛋白増加，好酸球数増加，血小板凝集がそれぞれ 1 名であった。

表 27 「臨床検査」の有害事象及び副作用

事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	有害事象		副作用	
	長期投与併合（N = 506）	3 試験併合（N = 771）	長期投与併合（N = 506）	3 試験併合（N = 771）
臨床検査	20 (4.0)	29 (3.8)	4 (0.8)	6 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	4 (0.5)	0	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.4)	4 (0.5)	0	0
血中免疫グロブリン E 増加	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
血圧上昇	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
血中尿酸増加	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
尿中血陽性	3 (0.6)	4 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.1)
C-反応性蛋白増加	0	3 (0.4)	0	1 (0.1)
サイトカイン異常	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
好酸球数増加	2 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.1)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0
好中球数増加	0	1 (0.1)	0	0
血小板凝集	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
尿中ケトン体陽性	2 (0.4)	3 (0.4)	0	0
白血球数減少	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
白血球数増加	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 4-1 及び 4-2 抜粋

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

軟膏剤を用いた安全性評価の対象とした臨床試験で認められた重篤な有害事象は，いずれも QBA4-2 試験での発現であり，個別有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-1 Section 14.4.3.2 Narratives of Other Serious Adverse Events」に示した。なお，重篤な有害事象のうち，重篤な副作用と判断されたカポジ水痘様発疹（1 名）について，簡潔な叙述を以下に記載した。

<u>カポジ水痘様発疹（男性，34 歳，本剤 0.5%群）</u>

Day 26 に下顎から前胸部にカポジ水痘様発疹が発現したとの被験者からの連絡を Day 28 に受け，治験責任医師は Day 28 の夜から発疹発現部位には治験薬を塗布せず，発現していない部位には治験薬塗布を継続するように指示した。Day 29（規定外）来院時に，下顎から症状発現，胸部から両上肢，背部にまで症状拡大が確認された。痛み（++）のため，治験責任医師は治験薬の休薬を指示した。本事象に対する治療として，ゲンタマイシン硫酸塩軟膏 0.1%（抗菌剤），テラジアパスタ 5%（抗菌剤），スチブロン軟膏 0.05%（ステロイド外用剤），ビクロックス点滴静注 250 mg（抗ウイルス剤），バルトレックス錠 500（抗ウイルス剤），ロキソプロフェン錠 60 mg（鎮痛・抗炎症剤）が処方された。Day 31 来院時に，治療を優先するため，治験薬投与を中止し，中止時検査が実施された。なお，症状拡大は治まったが，痛み（+++）のため，Day 31 に他院に入院し

た。Day 37 に退院し，Day 38 来院時に本事象は回復と判断された。

有害事象に関連する既往歴として，16 歳の時にカポジ水痘様発疹症があった。本事象の重症度は中等度であった。また，本事象の発現部位に治験薬の塗布はなかったが，症状拡大部位は治験薬塗布部位であり，症状が拡大したことに関して治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の推移

軟膏剤を用いた安全性評価の対象とした臨床試験で検討した結果，血液学的検査値，血液生化学的検査値及び尿検査定量値の平均値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。

2.7.4.3.2 臨床検査異常値

長期投与併合及び 3 試験併合の本剤投与群で「治験依頼者が定めた臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値の発現例数を表 28 に，プラセボを対照とした QBA2-1 試験及び QBA4-1 試験（比較）での発現例数を表 29 に，それぞれ示した。

長期投与併合の本剤投与群で 5%以上に異常値を認めた臨床検査項目は，好酸球増加が 27.9%（141/506 名），尿潜血増加が 15.2%（77/506 名），LDH 増加が 10.5%（53/506 名），CRP 定量増加が 9.5%（48/506 名），リンパ球減少が 9.3%（47/506 名），白血球数増加が 8.5%（43/506 名），CK 増加が 7.5%（38/506 名），ALT 増加が 5.5%（28/506 名）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。

なお，プラセボ群で 2 名以上に異常値を認めた臨床検査項目は QBA2-1 試験で CRP 定量増加が 9.4%（3/32 名）であり，QBA4-1 試験（比較）で好酸球増加が 9.6%（5/52 名），ALT 増加，LDH 増加がそれぞれ 5.8%（3/52 名），CK 増加，尿潜血増加がそれぞれ 3.8%（2/52 名）であった。QBA2-1 試験のタクロリムス群で 2 名以上に異常値を認めた臨床検査項目は尿潜血増加が 6.7%（2/30 名）であった。

好酸球増加はプラセボ群及びタクロリムス群を含め，すべての投与群で認められた。アトピー性皮膚炎患者の好酸球（%）及び LDH は一般的に高値を示し[9]，アトピー性皮膚炎の状態による影響を受けやすいが，本剤 0.5%群を含め，いずれの投与群でも平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。尿潜血増加はプラセボ群及びタクロリムス群を含め，すべての投与群で認められた。尿潜血増加が認められた被験者の多くは女性であった。また，いずれの投与群でも有害事象と判断された異常値は散見された（「2.7.4.2.1.5.4 項」参照）が，異常値の多くは有害事象の症状に伴ったもの，若しくは一過性の変動又は生理的変動の範囲内であり，臨床上問題となる変動ではないと判断された。

なお，QBA2-1 試験で，本剤の用量の増加に伴い異常値の発現割合が増加した項目は認められなかった。

表 28 臨床検査異常値の発現例数（併合解析）

項目	方向	長期投与併合 （N = 506）	3 試験併合 （N = 771）
AST	増加	14 (2.8)	17 (2.2)
ALT	増加	28 (5.5)	29 (3.8)
γ-GTP	増加	12 (2.4)	13 (1.7)
白血球数	増加	43 (8.5)	47 (6.1)
白血球数	減少	2 (0.4)	2 (0.3)
好酸球（%）	増加	141 (27.9)	177 (23.0)
好中球（%）	増加	1 (0.2)	1 (0.1)
好中球（%）	減少	3 (0.6)	4 (0.5)
リンパ球（%）	増加	0	1 (0.1)
リンパ球（%）	減少	47 (9.3)	55 (7.1)
CK	増加	38 (7.5)	43 (5.6)
LDH	増加	53 (10.5)	58 (7.5)
ヘモグロビン量	減少	1 (0.2)	1 (0.1)
単球（%）	増加	2 (0.4)	3 (0.4)
好塩基球（%）	増加	1 (0.2)	1 (0.1)
血小板数	増加	8 (1.6)	8 (1.0)
血小板数	減少	1 (0.2)	1 (0.1)
総コレステロール	増加	2 (0.4)	2 (0.3)
総ビリルビン	増加	12 (2.4)	12 (1.6)
直接ビリルビン	増加	10 (2.0)	10 (1.3)
尿酸	増加	1 (0.2)	1 (0.1)
CRP 定量	増加	48 (9.5)	57 (7.4)
尿蛋白定性	増加	5 (1.0)	7 (0.9)
尿糖定性	増加	5 (1.0)	8 (1.0)
尿潜血	増加	77 (15.2)	101 (13.1)
尿中ケトン体定性	増加	9 (1.8)	11 (1.4)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 25-1

表 29 臨床検査異常値の発現例数（対照薬との比較）

項目	方向	QBA2-1						QBA4-1 比較	
		プラセボ（N = 32）	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）	プラセボ（N = 52）	本剤 0.5%（N = 106）
白血球数	増加	1 (3.1)	1 (1.4)	2 (3.1)	0	1 (1.5)	0	1 (1.9)	3 (2.8)
好中球（%）	減少	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
リンパ球（%）	減少	0	2 (2.9)	3 (4.6)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	1 (1.9)	2 (1.9)
リンパ球（%）	増加	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
単球（%）	増加	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
好酸球（%）	増加	1 (3.1)	12 (17.4)	8 (12.3)	11 (16.7)	5 (7.7)	1 (3.3)	5 (9.6)	9 (8.5)
血小板数	減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
AST	増加	1 (3.1)	2 (2.9)	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.9)	3 (2.8)
ALT	増加	1 (3.1)	1 (1.4)	0	0	0	0	3 (5.8)	3 (2.8)
LDH	増加	1 (3.1)	4 (5.8)	1(1.5)	0	0	0	3 (5.8)	3 (2.8)
ALP	増加	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
γ-GTP	増加	1 (3.1)	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
総ビリルビン	増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.9)
直接ビリルビン	増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.9)
CK	増加	1 (3.1)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	2 (3.8)	6 (5.7)
CRP	増加	3 (9.4)	2 (2.9)	2 (3.1)	4 (6.1)	1 (1.5)	0	1 (1.9)	6 (5.7)
尿タンパク定性	増加	1 (3.1)	0	0	0	2 (3.1)	1 (3.3)	0	1 (0.9)
尿糖定性	増加	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.9)	2 (1.9)
尿潜血	増加	1 (3.1)	4 (5.8)	8 (12.3)	6 (9.1)	5 (7.7)	2 (6.7)	2 (3.8)	10 (9.4)
尿ケトン体定性	増加	0	0	0	0	2 (3.1)	0	0	2 (1.9)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-9，5.3.5.1-2 表 12-15

2.7.4.3.3 臨床的に重要な個々の臨床検査値異常

死亡，その他の重篤な副作用に関連するような臨床的に重要な異常を示す項目はなかった。

なお，血中乳酸脱水素酵素（LDH）増加により本剤の投与中止に至った副作用が 1 名に認められた（「2.7.4.2.1.4 項及び付表 3」参照）。本事象は投与中止後に無処置で回復し，本剤の安全性において特に問題となる副作用ではないと考えられた。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

軟膏剤を用いた安全性評価の対象とした臨床試験で検討した結果，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温）の平均値推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

なお，QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験で「治験依頼者が定めた臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したバイタルサイン異常値は散見されたものの，有害事象と判断されたものはなかった。

2.7.4.4.2 心電図

軟膏剤を用いた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。デルゴシチニブの経口剤を用いた NBX1-1 試験では，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。

2.7.4.4.3 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（「CTD2.7.2.2.2.1 項」参照）。

2.7.4.5 特別な被験者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因として，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が本剤の安全性に及ぼす影響を検討するため，部分集団解析を実施した。なお，腎機能及び肝機能の低下が本剤投与時のデルゴシチニブの全身曝露に与える影響は小さいと考え（「CTD2.7.2.3.4.4 項」参照），肝機能及び腎機能が低下した被験者を対象とした試験は実施しなかった。

2.7.4.5.1.1 年齢

長期投与併合の本剤投与群で 1%以上に発現した有害事象及び副作用（「2.7.4.2.1.1.2.1 項」参照）について，年齢を 5 つに区分（「16 歳以上 20 歳未満」，「20 歳以上 30 歳未満」，「30 歳以上 45 歳未満」，「45 歳以上 65 歳未満」，「65 歳以上」）した部分集団での有害事象及び副作用を表 30 及び表 31 に，それぞれ示した。

「65 歳以上」の被験者は 3 名であり，いずれの被験者でも有害事象が認められた。

「16 歳以上 20 歳未満」，「20 歳以上 30 歳未満」，「30 歳以上 45 歳未満」，「45 歳以上 65 歳未満」での年齢区分別で検討した結果，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。

表 30 年齢区分別の有害事象（併合での発現割合が 1%以上）

有害事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）					3 試験併合（N = 771）				
年齢（歳）	16≦～＜20	20≦～＜30	30≦～＜45	45≦～＜65	≧65	16≦～＜20	20≦～＜30	30≦～＜45	45≦～＜65	≧65
被験者数	31	216	177	79	3	59	323	275	111	3
合計	20 (64.5)	147 (68.1)	128 (72.3)	51 (64.6)	3 (100.0)	23 (39.0)	171 (52.9)	145 (52.7)	58 (52.3)	3 (100.0)
眼障害										
アレルギー性結膜炎	0	6 (2.8)	3 (1.7)	2 (2.5)	0	0	6 (1.9)	3 (1.1)	2 (1.8)	0
胃腸障害										
齲歯	1 (3.2)	1 (0.5)	7 (4.0)	2 (2.5)	0	1 (1.7)	1 (0.3)	7 (2.5)	2 (1.8)	0
下痢	0	2 (0.9)	1 (0.6)	4 (5.1)	0	0	2 (0.6)	1 (0.4)	4 (3.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態										
適用部位ざ瘡	0	6 (2.8)	7 (4.0)	3 (3.8)	0	0	8 (2.5)	8 (2.9)	3 (2.7)	0
適用部位紅斑	0	4 (1.9)	1 (0.6)	2 (2.5)	0	1 (1.7)	4 (1.2)	1 (0.4)	2 (1.8)	0
適用部位刺激感	0	4 (1.9)	2 (1.1)	3 (3.8)	0	0	4 (1.2)	2 (0.7)	4 (3.6)	0
適用部位蕁麻疹	0	3 (1.4)	2 (1.1)	1 (1.3)	0	0	3 (0.9)	2 (0.7)	1 (0.9)	0
発熱	0	2 (0.9)	5 (2.8)	0	0	0	2 (0.6)	5 (1.8)	0	0
免疫系障害										
季節性アレルギー	0	5 (2.3)	3 (1.7)	2 (2.5)	0	0	5 (1.5)	3 (1.1)	2 (1.8)	0
感染症および寄生虫症										
適用部位蜂巣炎	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (3.8)	0	0	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (2.7)	0
適用部位毛包炎	0	4 (1.9)	9 (5.1)	5 (6.3)	0	0	5 (1.5)	9 (3.3)	5 (4.5)	0
毛包炎	3 (9.7)	6 (2.8)	3 (1.7)	0	0	3 (5.1)	7 (2.2)	4 (1.5)	1 (0.9)	0
胃腸炎	0	7 (3.2)	4 (2.3)	1 (1.3)	0	0	7 (2.2)	4 (1.5)	1 (0.9)	0
単純ヘルペス	0	6 (2.8)	8 (4.5)	1 (1.3)	0	0	6 (1.9)	9 (3.3)	1 (0.9)	0
帯状疱疹	0	4 (1.9)	2 (1.1)	1 (1.3)	0	0	4 (1.2)	3 (1.1)	1 (0.9)	0
麦粒腫	0	1 (0.5)	7 (4.0)	1 (1.3)	0	0	1 (0.3)	7 (2.5)	1 (0.9)	0
膿痂疹	1 (3.2)	3 (1.4)	4 (2.3)	0	0	1 (1.7)	3 (0.9)	4 (1.5)	0	0
インフルエンザ	1 (3.2)	4 (1.9)	8 (4.5)	4 (5.1)	0	1 (1.7)	4 (1.2)	8 (2.9)	4 (3.6)	0
カポジ水痘様発疹	1 (3.2)	8 (3.7)	8 (4.5)	0	0	1 (1.7)	9 (2.8)	9 (3.3)	1 (0.9)	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 5-1 抜粋

（次ページへ続く）

表 30　年齢区分別の有害事象（併合での発現割合が 1%以上）（続き）

有害事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）					3 試験併合（N = 771）				
年齢（歳）	16≦～＜20	20≦～＜30	30≦～＜45	45≦～＜65	≧65	16≦～＜20	20≦～＜30	30≦～＜45	45≦～＜65	≧65
被験者数	31	216	177	79	3	59	323	275	111	3
合計	20 (64.5)	147 (68.1)	128 (72.3)	51 (64.6)	3 (100.0)	23 (39.0)	171 (52.9)	145 (52.7)	58 (52.3)	3 (100.0)
感染症および寄生虫症										
上咽頭炎	8 (25.8)	57 (26.4)	50 (28.2)	16 (20.3)	0	8 (13.6)	62 (19.2)	54 (19.6)	16 (14.4)	0
口腔ヘルペス	1 (3.2)	2 (0.9)	3 (1.7)	3 (3.8)	1 (33.3)	1 (1.7)	2 (0.6)	3 (1.1)	3 (2.7)	1 (33.3)
外耳炎	1 (3.2)	7 (3.2)	1 (0.6)	0	0	1 (1.7)	7 (2.2)	1 (0.4)	0	0
爪囲炎	1 (3.2)	5 (2.3)	3 (1.7)	2 (2.5)	0	1 (1.7)	5 (1.5)	4 (1.5)	2 (1.8)	0
咽頭炎	0	5 (2.3)	1 (0.6)	1 (1.3)	0	0	6 (1.9)	3 (1.1)	1 (0.9)	0
足部白癬	0	2 (0.9)	3 (1.7)	0	1 (33.3)	0	2 (0.6)	4 (1.5)	0	1 (33.3)
扁桃炎	0	3 (1.4)	2 (1.1)	0	0	0	3 (0.9)	2 (0.7)	0	0
上気道感染	0	2 (0.9)	3 (1.7)	0	0	0	3 (0.9)	3 (1.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症										
挫傷	1 (3.2)	3 (1.4)	1 (0.6)	1 (1.3)	0	1 (1.7)	5 (1.5)	1 (0.4)	2 (1.8)	0
靭帯捻挫	0	6 (2.8)	0	1 (1.3)	0	0	6 (1.9)	0	1 (0.9)	0
皮膚擦過傷	0	3 (1.4)	2 (1.1)	1 (1.3)	0	0	4 (1.2)	2 (0.7)	1 (0.9)	0
筋骨格系および結合組織障害										
背部痛	0	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (2.5)	1 (33.3)	0	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (1.8)	1 (33.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）										
皮膚乳頭腫	1 (3.2)	1 (0.5)	3 (1.7)	1 (1.3)	0	1 (1.7)	1 (0.3)	3 (1.1)	1 (0.9)	0
神経系障害										
頭痛	0	3 (1.4)	3 (1.7)	1 (1.3)	0	0	3 (0.9)	3 (1.1)	1 (0.9)	0
傾眠	0	2 (0.9)	4 (2.3)	3 (3.8)	0	0	2 (0.6)	4 (1.5)	3 (2.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
喘息	1 (3.2)	2 (0.9)	1 (0.6)	1 (1.3)	0	1 (1.7)	2 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.9)	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 5-1 抜粋

（次ページへ続く）

表 30　年齢区分別の有害事象（併合での発現割合が 1%以上）（続き）

有害事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）					3 試験併合（N = 771）				
年齢（歳）	16≦～＜20	20≦～＜30	30≦～＜45	45≦～＜65	≧65	16≦～＜20	20≦～＜30	30≦～＜45	45≦～＜65	≧65
被験者数	31	216	177	79	3	59	323	275	111	3
合計	20 (64.5)	147 (68.1)	128 (72.3)	51 (64.6)	3 (100.0)	23 (39.0)	171 (52.9)	145 (52.7)	58 (52.3)	3 (100.0)
皮膚および皮下組織障害										
ざ瘡	0	14 (6.5)	4 (2.3)	4 (5.1)	0	1 (1.7)	16 (5.0)	4 (1.5)	5 (4.5)	0
接触皮膚炎	1 (3.2)	12 (5.6)	6 (3.4)	3 (3.8)	1 (33.3)	1 (1.7)	12 (3.7)	7 (2.5)	3 (2.7)	1 (33.3)
異汗性湿疹	0	3 (1.4)	3 (1.7)	2 (2.5)	0	0	3 (0.9)	3 (1.1)	2 (1.8)	0
湿疹	1 (3.2)	6 (2.8)	2 (1.1)	1 (1.3)	0	1 (1.7)	6 (1.9)	2 (0.7)	1 (0.9)	0
汗疹	0	1 (0.5)	3 (1.7)	2 (2.5)	0	0	1 (0.3)	3 (1.1)	2 (1.8)	0
蕁麻疹	1 (3.2)	4 (1.9)	3 (1.7)	0	0	1 (1.7)	4 (1.2)	3 (1.1)	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 5-1 抜粋

表 31 年齢区分別の副作用（併合での発現割合が 1%以上）

副作用名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）					3 試験併合（N = 771）				
年齢（歳）	16≦～＜20	20≦～＜30	30≦～＜45	45≦～＜65	≧65	16≦～＜20	20≦～＜30	30≦～＜45	45≦～＜65	≧65
被験者数	31	216	177	79	3	59	323	275	111	3
合計	2 (6.5)	28 (13.0)	30 (16.9)	16 (20.3)	2 (66.7)	5 (8.5)	35 (10.8)	33 (12.0)	19 (17.1)	2 (66.7)
一般・全身障害および投与部位の状態										
適用部位ざ瘡	0	4 (1.9)	5 (2.8)	2 (2.5)	0	0	6 (1.9)	6 (2.2)	2 (1.8)	0
適用部位紅斑	0	4 (1.9)	1 (0.6)	2 (2.5)	0	1 (1.7)	4 (1.2)	1 (0.4)	2 (1.8)	0
適用部位刺激感	0	4 (1.9)	2 (1.1)	3 (3.8)	0	0	4 (1.2)	2 (0.7)	4 (3.6)	0
感染症および寄生虫症										
適用部位毛包炎	0	4 (1.9)	6 (3.4)	2 (2.5)	0	0	5 (1.5)	6 (2.2)	2 (1.8)	0
カポジ水痘様発疹	0	4 (1.9)	4 (2.3)	0	0	0	5 (1.5)	4 (1.5)	1 (0.9)	0
皮膚および皮下組織障害										
接触皮膚炎	1 (3.2)	2 (0.9)	1 (0.6)	2 (2.5)	0	1 (1.7)	2 (0.6)	2 (0.7)	2 (1.8)	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 5-2 抜粋

2.7.4.5.1.2 Baseline の IGA スコア

長期投与併合の本剤投与群で 1%以上に発現した有害事象及び副作用（「2.7.4.2.1.1.2.1 項」参照）について，Baseline の IGA スコアを「2（軽症）」，「3（中等症）」，「4（重症）」で区分した部分集団での有害事象及び副作用を表 32 及び表 33 に，それぞれ示した。

Baseline の IGA スコアが「2（軽症）」，「3（中等症）」，「4（重症）」の部分集団で，長期投与併合の本剤投与群での有害事象はそれぞれ 75.5%（83/110 名），68.7%（222/323 名），60.3%（44/73 名）であり，副作用はそれぞれ 20.9%（23/110 名），15.5%（50/323 名），6.8%（5/73 名）であった。Baseline の IGA スコア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。

なお，長期投与併合の本剤投与群で 2%以上に発現した皮膚感染症に分類された有害事象（「2.7.4.2.1.5.2.1 項」参照：適用部位毛包炎，カポジ水痘様発疹，単純ヘルペス，毛包炎，爪囲炎，口腔ヘルペス）について，Baseline の IGA スコアが「2（軽症）」，「3（中等症）」，「4（重症）」の部分集団では，適用部位毛包炎がそれぞれ 4.5%，3.1%，4.1%，カポジ水痘様発疹がそれぞれ 0.9%, 3.1%, 8.2%, 単純ヘルペスがそれぞれ 3.6%, 2.2%, 5.5%, 毛包炎がそれぞれ 2.7%, 2.2%，2.7%，爪囲炎がそれぞれ 0.9%，2.5%，2.7%，口腔ヘルペスがそれぞれ 2.7%，1.9%，1.4%であった。長期投与併合の本剤投与群で 1%以上に発現した皮膚感染症に分類された副作用としては，適用部位毛包炎がそれぞれ 4.5%，2.2%，0.0%，カポジ水痘様発疹がそれぞれ 0.0%，1.9%，2.7%であった。カポジ水痘様発疹は Baseline の IGA スコアに応じて発現頻度が増加する傾向が認められた。

表 32 Baseline の IGA スコア別での有害事象（併合での発現割合が 1%以上）

有害事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）			3 試験併合（N = 771）		
Baseline の IGA スコア	2（軽症）	3（中等症）	4（重症）	2（軽症）	3（中等症）	4（重症）
被験者数	110	323	73	110	532	129
合計	83 (75.5)	222 (68.7)	44 (60.3)	83 (75.5)	259 (48.7)	58 (45.0)
眼障害						
アレルギー性結膜炎	2 (1.8)	8 (2.5)	1 (1.4)	2 (1.8)	8 (1.5)	1 (0.8)
胃腸障害						
齲歯	2 (1.8)	8 (2.5)	1 (1.4)	2 (1.8)	8 (1.5)	1 (0.8)
下痢	0	6 (1.9)	1 (1.4)	0	6 (1.1)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位ざ瘡	3 (2.7)	10 (3.1)	3 (4.1)	3 (2.7)	13 (2.4)	3 (2.3)
適用部位紅斑	3 (2.7)	4 (1.2)	0	3 (2.7)	4 (0.8)	1 (0.8)
適用部位刺激感	2 (1.8)	7 (2.2)	0	2 (1.8)	8 (1.5)	0
適用部位蕁麻疹	2 (1.8)	4 (1.2)	0	2 (1.8)	4 (0.8)	0
発熱	0	5 (1.5)	2 (2.7)	0	5 (0.9)	2 (1.6)
免疫系障害						
季節性アレルギー	5 (4.5)	3 (0.9)	2 (2.7)	5 (4.5)	3 (0.6)	2 (1.6)
感染症および寄生虫症						
適用部位蜂巣炎	2 (1.8)	3 (0.9)	1 (1.4)	2 (1.8)	3 (0.6)	1 (0.8)
適用部位毛包炎	5 (4.5)	10 (3.1)	3 (4.1)	5 (4.5)	11 (2.1)	3 (2.3)
毛包炎	3 (2.7)	7 (2.2)	2 (2.7)	3 (2.7)	9 (1.7)	3 (2.3)
胃腸炎	6 (5.5)	5 (1.5)	1 (1.4)	6 (5.5)	5 (0.9)	1 (0.8)
単純ヘルペス	4 (3.6)	7 (2.2)	4 (5.5)	4 (3.6)	8 (1.5)	4 (3.1)
帯状疱疹	2 (1.8)	4 (1.2)	1 (1.4)	2 (1.8)	5 (0.9)	1 (0.8)
麦粒腫	3 (2.7)	4 (1.2)	2 (2.7)	3 (2.7)	4 (0.8)	2 (1.6)
膿痂疹	2 (1.8)	5 (1.5)	1 (1.4)	2 (1.8)	5 (0.9)	1 (0.8)
インフルエンザ	8 (7.3)	8 (2.5)	1 (1.4)	8 (7.3)	8 (1.5)	1 (0.8)
カポジ水痘様発疹	1 (0.9)	10 (3.1)	6 (8.2)	1 (0.9)	11 (2.1)	8 (6.2)
上咽頭炎	37 (33.6)	77 (23.8)	17 (23.3)	37 (33.6)	84 (15.8)	19 (14.7)
口腔ヘルペス	3 (2.7)	6 (1.9)	1 (1.4)	3 (2.7)	6 (1.1)	1 (0.8)
外耳炎	0	7 (2.2)	2 (2.7)	0	7 (1.3)	2 (1.6)
爪囲炎	1 (0.9)	8 (2.5)	2 (2.7)	1 (0.9)	9 (1.7)	2 (1.6)
咽頭炎	3 (2.7)	3 (0.9)	1 (1.4)	3 (2.7)	5 (0.9)	2 (1.6)
足部白癬	3 (2.7)	3 (0.9)	0	3 (2.7)	4 (0.8)	0
扁桃炎	1 (0.9)	3 (0.9)	1 (1.4)	1 (0.9)	3 (0.6)	1 (0.8)
上気道感染	1 (0.9)	4 (1.2)	0	1 (0.9)	5 (0.9)	0
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	0	5 (1.5)	1 (1.4)	0	7 (1.3)	2 (1.6)
靭帯捻挫	2 (1.8)	3 (0.9)	2 (2.7)	2 (1.8)	3 (0.6)	2 (1.6)
皮膚擦過傷	1 (0.9)	2 (0.6)	3 (4.1)	1 (0.9)	3 (0.6)	3 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	3 (2.7)	2 (0.6)	1 (1.4)	3 (2.7)	2 (0.4)	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
皮膚乳頭腫	1 (0.9)	5 (1.5)	0	1 (0.9)	5 (0.9)	0
神経系障害						
頭痛	1 (0.9)	5 (1.5)	1 (1.4)	1 (0.9)	5 (0.9)	1 (0.8)
傾眠	1 (0.9)	8 (2.5)	0	1 (0.9)	8 (1.5)	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 6-1 抜粋

（次ページに続く）

表 32　Baseline の IGA スコア別での有害事象（併合での発現割合が 1%以上）（続き）

有害事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）			3 試験併合（N = 771）		
Baseline の IGA スコア	2（軽症）	3（中等症）	4（重症）	2（軽症）	3（中等症）	4（重症）
被験者数	110	323	73	110	532	129
合計	83 (75.5)	222 (68.7)	44 (60.3)	83 (75.5)	259 (48.7)	58 (45.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	1 (0.9)	3 (0.9)	1 (1.4)	1 (0.9)	3 (0.6)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	5 (4.5)	15 (4.6)	2 (2.7)	5 (4.5)	18 (3.4)	3 (2.3)
接触皮膚炎	5 (4.5)	17 (5.3)	1 (1.4)	5 (4.5)	17 (3.2)	2 (1.6)
異汗性湿疹	2 (1.8)	5 (1.5)	1 (1.4)	2 (1.8)	5 (0.9)	1 (0.8)
湿疹	3 (2.7)	6 (1.9)	1 (1.4)	3 (2.7)	6 (1.1)	1 (0.8)
汗疹	1 (0.9)	5 (1.5)	0	1 (0.9)	5 (0.9)	0
蕁麻疹	4 (3.6)	4 (1.2)	0	4 (3.6)	4 (0.8)	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 6-1 抜粋

表 33 Baseline の IGA スコア別での副作用（併合での発現割合が 1%以上）

副作用名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）			3 試験併合（N = 771）		
Baseline の IGA スコア	2（軽症）	3（中等症）	4（重症）	2（軽症）	3（中等症）	4（重症）
被験者数	110	323	73	110	532	129
合計	23 (20.9)	50 (15.5)	5 (6.8)	23 (20.9)	61 (11.5)	10 (7.8)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位ざ瘡	1 (0.9)	9 (2.8)	1 (1.4)	1 (0.9)	12 (2.3)	1 (0.8)
適用部位紅斑	3 (2.7)	4 (1.2)	0	3 (2.7)	4 (0.8)	1 (0.8)
適用部位刺激感	2 (1.8)	7 (2.2)	0	2 (1.8)	8 (1.5)	0
感染症および寄生虫症						
適用部位毛包炎	5 (4.5)	7 (2.2)	0	5 (4.5)	8 (1.5)	0
カポジ水痘様発疹	0	6 (1.9)	2 (2.7)	0	7 (1.3)	3 (2.3)
皮膚および皮下組織障害						
接触皮膚炎	1 (0.9)	5 (1.5)	0	1 (0.9)	5 (0.9)	1 (0.8)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 6-2 抜粋

2.7.4.5.1.3 Baseline の mEASI スコア

長期投与併合の本剤投与群で 1%以上に発現した有害事象及び副作用（「2.7.4.2.1.1.2.1 項」参照）について，Baseline の mEASI スコアを「10 未満」，「10 以上 15 未満」，「15 以上」で区分した部分集団での有害事象及び副作用を表 34 及び表 35 に，それぞれ示した。

長期投与併合の本剤投与群で，Baseline の mEASI スコアが「10 未満」，「10 以上 15 未満」，「15 以上」の部分集団での有害事象は，それぞれ 75.7%（171/226 名），63.6%（117/184 名），64.1%（59/92 名）であり，副作用はそれぞれ 15.9%（36/226 名），14.1%（26/184 名），16.3%（15/92 名）であった。Baseline の mEASI スコア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。

なお，長期投与併合の本剤投与群で 2%以上に発現した皮膚感染症に分類された有害事象（「2.7.4.2.1.5.2.1 項」参照：適用部位毛包炎，カポジ水痘様発疹，単純ヘルペス，毛包炎，爪囲炎，口腔ヘルペス）について，Baseline の mEASI スコアが「10 未満」，「10 以上 15 未満」，「15 以上」の部分集団では，適用部位毛包炎がそれぞれ 4.4%，2.7%，3.3%，カポジ水痘様発疹がそれぞれ 1.8%，3.3%，7.6%，単純ヘルペスがそれぞれ 4.0%，1.1%，4.3%，毛包炎がそれぞれ 2.7%，2.7%，1.1%，爪囲炎がそれぞれ 1.8%，2.7%，2.2%，口腔ヘルペスがそれぞれ 2.7%，1.1%，2.2%であった。長期投与併合の本剤投与群で 1%以上に発現した皮膚感染症に分類された副作用としては，適用部位毛包炎がそれぞれ 3.1%，1.6%，2.2%，カポジ水痘様発疹がそれぞれ 0.9%，1.6%，3.3%であった。カポジ水痘様発疹は Baseline の mEASI スコアに応じて発現頻度が増加する傾向が認められた。

表 34 Baseline の mEASI スコア別での有害事象（併合での発現割合が 1%以上）

有害事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）			3 試験併合（N = 771）		
Baseline の mEASI スコア	＜10	10≦～＜15	≧15	＜10	10≦～＜15	≧15
被験者数	226	184	92	226	322	219
合計	171 (75.7)	117 (63.6)	59 (64.1)	171 (75.7)	152 (47.2)	75 (34.2)
眼障害						
アレルギー性結膜炎	4 (1.8)	5 (2.7)	2 (2.2)	4 (1.8)	5 (1.6)	2 (0.9)
胃腸障害						
齲歯	6 (2.7)	3 (1.6)	2 (2.2)	6 (2.7)	3 (0.9)	2 (0.9)
下痢	3 (1.3)	3 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.3)	3 (0.9)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位ざ瘡	7 (3.1)	7 (3.8)	2 (2.2)	7 (3.1)	9 (2.8)	3 (1.4)
適用部位紅斑	4 (1.8)	3 (1.6)	0	4 (1.8)	4 (1.2)	0
適用部位刺激感	5 (2.2)	4 (2.2)	0	5 (2.2)	5 (1.6)	0
適用部位蕁麻疹	2 (0.9)	4 (2.2)	0	2 (0.9)	4 (1.2)	0
発熱	0	5 (2.7)	2 (2.2)	0	5 (1.6)	2 (0.9)
免疫系障害						
季節性アレルギー	8 (3.5)	1 (0.5)	1 (1.1)	8 (3.5)	1 (0.3)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症						
適用部位蜂巣炎	3 (1.3)	1 (0.5)	2 (2.2)	3 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.9)
適用部位毛包炎	10 (4.4)	5 (2.7)	3 (3.3)	10 (4.4)	6 (1.9)	3 (1.4)
毛包炎	6 (2.7)	5 (2.7)	1 (1.1)	6 (2.7)	7 (2.2)	2 (0.9)
胃腸炎	7 (3.1)	3 (1.6)	2 (2.2)	7 (3.1)	3 (0.9)	2 (0.9)
単純ヘルペス	9 (4.0)	2 (1.1)	4 (4.3)	9 (4.0)	2 (0.6)	5 (2.3)
帯状疱疹	3 (1.3)	3 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.3)	4 (1.2)	1 (0.5)
麦粒腫	4 (1.8)	4 (2.2)	1 (1.1)	4 (1.8)	4 (1.2)	1 (0.5)
膿痂疹	5 (2.2)	3 (1.6)	0	5 (2.2)	3 (0.9)	0
インフルエンザ	12 (5.3)	2 (1.1)	3 (3.3)	12 (5.3)	2 (0.6)	3 (1.4)
カポジ水痘様発疹	4 (1.8)	6 (3.3)	7 (7.6)	4 (1.8)	6 (1.9)	10 (4.6)
上咽頭炎	71 (31.4)	44 (23.9)	16 (17.4)	71 (31.4)	48 (14.9)	21 (9.6)
口腔ヘルペス	6 (2.7)	2 (1.1)	2 (2.2)	6 (2.7)	2 (0.6)	2 (0.9)
外耳炎	4 (1.8)	2 (1.1)	3 (3.3)	4 (1.8)	2 (0.6)	3 (1.4)
爪囲炎	4 (1.8)	5 (2.7)	2 (2.2)	4 (1.8)	5 (1.6)	3 (1.4)
咽頭炎	5 (2.2)	1 (0.5)	1 (1.1)	5 (2.2)	4 (1.2)	1 (0.5)
足部白癬	4 (1.8)	2 (1.1)	0	4 (1.8)	3 (0.9)	0
扁桃炎	2 (0.9)	3 (1.6)	0	2 (0.9)	3 (0.9)	0
上気道感染	3 (1.3)	1 (0.5)	0	3 (1.3)	2 (0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	1 (0.4)	3 (1.6)	2 (2.2)	1 (0.4)	6 (1.9)	2 (0.9)
靱帯捻挫	3 (1.3)	3 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.3)	3 (0.9)	1 (0.5)
皮膚擦過傷	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (3.3)	2 (0.9)	2 (0.6)	3 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	4 (1.8)	0	2 (2.2)	4 (1.8)	0	2 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
皮膚乳頭腫	3 (1.3)	3 (1.6)	0	3 (1.3)	3 (0.9)	0
神経系障害						
頭痛	4 (1.8)	2 (1.1)	1 (1.1)	4 (1.8)	2 (0.6)	1 (0.5)
傾眠	6 (2.7)	3 (1.6)	0	6 (2.7)	3 (0.9)	0

例数（%）
Baseline の mEASI スコアが欠測となった 4 名は集計から除外した。
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 7-1 抜粋

（次ページに続く）

表 34　Baseline の mEASI スコア別での有害事象（併合での発現割合が 1%以上）（続き）

有害事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）			3 試験併合（N = 771）		
Baseline の mEASI スコア	＜10	10≦～＜15	≧15	＜10	10≦～＜15	≧15
被験者数	226	184	92	226	322	219
合計	171 (75.7)	117 (63.6)	59 (64.1)	171 (75.7)	152 (47.2)	75 (34.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	3 (1.3)	2 (1.1)	0	3 (1.3)	2 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	14 (6.2)	6 (3.3)	2 (2.2)	14 (6.2)	10 (3.1)	2 (0.9)
接触皮膚炎	11 (4.9)	8 (4.3)	4 (4.3)	11 (4.9)	9 (2.8)	4 (1.8)
異汗性湿疹	5 (2.2)	2 (1.1)	1 (1.1)	5 (2.2)	2 (0.6)	1 (0.5)
湿疹	8 (3.5)	0	2 (2.2)	8 (3.5)	0	2 (0.9)
汗疹	4 (1.8)	2 (1.1)	0	4 (1.8)	2 (0.6)	0
蕁麻疹	6 (2.7)	1 (0.5)	1 (1.1)	6 (2.7)	1 (0.3)	1 (0.5)

例数（%）
Baseline の mEASI スコアが欠測となった 4 名は集計から除外した。
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 7-1 抜粋

表 35 Baseline の mEASI スコア別での副作用（併合での発現割合が 1%以上）

副作用名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）			3 試験併合（N = 771）		
Baseline の mEASI スコア	＜10	10≦～＜15	≧15	＜10	10≦～＜15	≧15
被験者数	226	184	92	226	322	219
合計	36 (15.9)	26 (14.1)	15 (16.3)	36 (15.9)	39 (12.1)	18 (8.2)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位ざ瘡	4 (1.8)	5 (2.7)	2 (2.2)	4 (1.8)	7 (2.2)	3 (1.4)
適用部位紅斑	4 (1.8)	3 (1.6)	0	4 (1.8)	4 (1.2)	0
適用部位刺激感	5 (2.2)	4 (2.2)	0	5 (2.2)	5 (1.6)	0
感染症および寄生虫症						
適用部位毛包炎	7 (3.1)	3 (1.6)	2 (2.2)	7 (3.1)	4 (1.2)	2 (0.9)
カポジ水痘様発疹	2 (0.9)	3 (1.6)	3 (3.3)	2 (0.9)	3 (0.9)	5 (2.3)
皮膚および皮下組織障害						
接触皮膚炎	2 (0.9)	4 (2.2)	0	2 (0.9)	5 (1.6)	0

例数（%）
Baseline の mEASI スコアが欠測となった 4 名は集計から除外した。
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 7-2 抜粋

2.7.4.5.1.4 デルゴシチニブの血漿中濃度

2.7.4.5.1.4.1 有害事象に対する血漿中薬物濃度の影響

本剤投与群で投与期間中に「デルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者（検出あり）」及び「デルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者（検出なし）」を部分集団として，有害事象に対するデルゴシチニブの血漿中濃度の影響を検討した。デルゴシチニブの血漿中濃度が検出された被験者集団で 2 名以上に認められた有害事象を表 36 に，デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別での SOC「臨床検査」及び「感染症および寄生虫症」の有害

事象を表 37 に，デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別での副作用を表 38 に，それぞれ示した。

長期投与併合の本剤投与群で，デルゴシチニブの血漿中濃度が検出された被験者集団では，有害事象は 68.9%（113/164 名），副作用は 15.9%（26/164 名）に認められた。2%以上に発現した副作用は，適用部位ざ瘡及びカポジ水痘様発疹がそれぞれ 3.0%（5/164 名），適用部位毛包炎が 2.4%（4/164 名）であった。長期投与併合のデルゴシチニブの血漿中濃度が検出されなかった被験者集団では，有害事象は 69.0%（236/342 名），副作用は 15.2%（52/342 名）に認められた。3 試験併合の本剤投与群でもほぼ同様の結果であった。

デルゴシチニブの血漿中濃度の検出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。投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者集団に比べて，デルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された集団で発現頻度が顕著に増加した有害事象及び副作用はなかった。

表 36 デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別での有害事象（「検出あり」の被験者集団で 2 名以上）

有害事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）		3 試験併合（N = 771）	
デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況	検出あり	検出なし	検出あり	検出なし
被験者数	164	342	247	524
合計	113 (68.9)	236 (69.0)	131 (53.0)	269 (51.3)
血液およびリンパ系障害	4 (2.4)	1 (0.3)	5 (2.0)	1 (0.2)
リンパ節炎	3 (1.8)	0	3 (1.2)	0
リンパ節症	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.2)
眼障害	4 (2.4)	9 (2.6)	4 (1.6)	10 (1.9)
アレルギー性結膜炎	4 (2.4)	7 (2.0)	4 (1.6)	7 (1.3)
胃腸障害	11 (6.7)	36 (10.5)	12 (4.9)	37 (7.1)
齲歯	5 (3.0)	6 (1.8)	5 (2.0)	6 (1.1)
下痢	2 (1.2)	5 (1.5)	2 (0.8)	5 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (9.8)	35 (10.2)	19 (7.7)	38 (7.3)
適用部位ざ瘡	6 (3.7)	10 (2.9)	8 (3.2)	11 (2.1)
適用部位刺激感	1 (0.6)	8 (2.3)	2 (0.8)	8 (1.5)
適用部位蕁麻疹	4 (2.4)	2 (0.6)	4 (1.6)	2 (0.4)
発熱	3 (1.8)	4 (1.2)	3 (1.2)	4 (0.8)
感染症および寄生虫症	85 (51.8)	167 (48.8)	96 (38.9)	188 (35.9)
適用部位蜂巣炎	3 (1.8)	3 (0.9)	3 (1.2)	3 (0.6)
適用部位毛包炎	7 (4.3)	11 (3.2)	7 (2.8)	12 (2.3)
毛包炎	3 (1.8)	9 (2.6)	5 (2.0)	10 (1.9)
せつ	0	2 (0.6)	2 (0.8)	4 (0.8)
胃腸炎	4 (2.4)	8 (2.3)	4 (1.6)	8 (1.5)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.8)	2 (0.4)
単純ヘルペス	8 (4.9)	7 (2.0)	9 (3.6)	7 (1.3)
帯状疱疹	5 (3.0)	2 (0.6)	5 (2.0)	3 (0.6)
麦粒腫	3 (1.8)	6 (1.8)	3 (1.2)	6 (1.1)
膿痂疹	3 (1.8)	5 (1.5)	3 (1.2)	5 (1.0)
インフルエンザ	4 (2.4)	13 (3.8)	4 (1.6)	13 (2.5)
カポジ水痘様発疹	8 (4.9)	9 (2.6)	10 (4.0)	10 (1.9)
上咽頭炎	41 (25.0)	90 (26.3)	44 (17.8)	96 (18.3)
口腔ヘルペス	3 (1.8)	7 (2.0)	3 (1.2)	7 (1.3)
外耳炎	5 (3.0)	4 (1.2)	5 (2.0)	4 (0.8)
歯周炎	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.2)
咽頭炎	3 (1.8)	4 (1.2)	3 (1.2)	7 (1.3)
皮膚感染	2 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	11 (6.7)	26 (7.6)	13 (5.3)	29 (5.5)
挫傷	2 (1.2)	4 (1.2)	2 (0.8)	7 (1.3)
靭帯捻挫	3 (1.8)	4 (1.2)	3 (1.2)	4 (0.8)
皮膚擦過傷	3 (1.8)	3 (0.9)	3 (1.2)	4 (0.8)
臨床検査	8 (4.9)	12 (3.5)	10 (4.0)	19 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.8)	2 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.8)	2 (0.4)
好酸球数増加	2 (1.2)	0	2 (0.8)	0
白血球数増加	1 (0.6)	0	2 (0.8)	0

例数（%）
デルゴシチニブの血漿中濃度の定量下限：1.00 ng/mL
検出あり：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者
検出なし：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 9-1 抜粋

（次ページに続く）

表 36　デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別での有害事象（「検出あり」の被験者集団で 2 名以上）（続き）

有害事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）		3 試験併合（N = 771）	
デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況	検出あり	検出なし	検出あり	検出なし
被験者数	164	342	247	524
合計	113 (68.9)	236 (69.0)	131 (53.0)	269 (51.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (3.0)	6 (1.8)	5 (2.0)	6 (1.1)
皮膚乳頭腫	2 (1.2)	4 (1.2)	2 (0.8)	4 (0.8)
神経系障害	7 (4.3)	12 (3.5)	8 (3.2)	12 (2.3)
頭痛	2 (1.2)	5 (1.5)	2 (0.8)	5 (1.0)
感覚鈍麻	1 (0.6)	0	2 (0.8)	0
傾眠	3 (1.8)	6 (1.8)	3 (1.2)	6 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.4)	10 (2.9)	5 (2.0)	10 (1.9)
アレルギー性鼻炎	2 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.8)	2 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	25 (15.2)	67 (19.6)	26 (10.5)	72 (13.7)
ざ瘡	4 (2.4)	18 (5.3)	5 (2.0)	21 (4.0)
接触皮膚炎	7 (4.3)	16 (4.7)	7 (2.8)	17 (3.2)
蕁麻疹	3 (1.8)	5 (1.5)	3 (1.2)	5 (1.0)

例数（%）
デルゴシチニブの血漿中濃度の定量下限：1.00 ng/mL
検出あり：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者
検出なし：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 9-1 抜粋

表 37 デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別での有害事象（SOC「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」）

有害事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）		3 試験併合（N = 771）	
デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況	検出あり	検出なし	検出あり	検出なし
被験者数	164	342	247	524
合計	113 (68.9)	236 (69.0)	131 (53.0)	269 (51.3)
感染症および寄生虫症	85 (51.8)	167 (48.8)	96 (38.9)	188 (35.9)
膿疱性ざ瘡	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.4)	3 (0.6)
肛門膿瘍	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
適用部位蜂巣炎	3 (1.8)	3 (0.9)	3 (1.2)	3 (0.6)
適用部位毛包炎	7 (4.3)	11 (3.2)	7 (2.8)	12 (2.3)
細菌性外陰膣炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
β 溶血性レンサ球菌感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
体部白癬	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
気管支炎	0	4 (1.2)	0	5 (1.0)
蜂巣炎	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.4)
結膜炎	1 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.6)
膀胱炎	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.2)
涙嚢炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
感染性皮膚炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
膿痂疹性湿疹	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ウイルス性腸炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
丹毒	0	0	0	1 (0.2)
眼瞼毛包炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
毛包炎	3 (1.8)	9 (2.6)	5 (2.0)	10 (1.9)
せつ	0	2 (0.6)	2 (0.8)	4 (0.8)
胃腸炎	4 (2.4)	8 (2.3)	4 (1.6)	8 (1.5)
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.8)	2 (0.4)
歯肉炎	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.2)
手足口病	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.4)	2 (0.4)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
単純ヘルペス	8 (4.9)	7 (2.0)	9 (3.6)	7 (1.3)
帯状疱疹	5 (3.0)	2 (0.6)	5 (2.0)	3 (0.6)
麦粒腫	3 (1.8)	6 (1.8)	3 (1.2)	6 (1.1)
膿痂疹	3 (1.8)	5 (1.5)	3 (1.2)	5 (1.0)
感染性皮膚嚢腫	0	2 (0.6)	0	2 (0.4)
感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
インフルエンザ	4 (2.4)	13 (3.8)	4 (1.6)	13 (2.5)
カポジ水痘様発疹	8 (4.9)	9 (2.6)	10 (4.0)	10 (1.9)
伝染性軟属腫	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
上咽頭炎	41 (25.0)	90 (26.3)	44 (17.8)	96 (18.3)
眼部単純ヘルペス	0	2 (0.6)	0	2 (0.4)
口腔ヘルペス	3 (1.8)	7 (2.0)	3 (1.2)	7 (1.3)
外耳炎	5 (3.0)	4 (1.2)	5 (2.0)	4 (0.8)
中耳炎	0	2 (0.6)	0	2 (0.4)
爪囲炎	1 (0.6)	10 (2.9)	1 (0.4)	11 (2.1)
耳下腺炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
歯周炎	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.2)

例数（%）
デルゴシチニブの血漿中濃度の定量下限：1.00 ng/mL
検出あり：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者
検出なし：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 9-1 抜粋

（次ページへ続く）

表 37　デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別での有害事象（SOC「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」）（続き）

有害事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）		3 試験併合（N = 771）	
デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況	検出あり	検出なし	検出あり	検出なし
被験者数	164	342	247	524
合計	113 (68.9)	236 (69.0)	131 (53.0)	269 (51.3)
感染症および寄生虫症	85 (51.8)	167 (48.8)	96 (38.9)	188 (35.9)
咽頭炎	3 (1.8)	4 (1.2)	3 (1.2)	7 (1.3)
肺炎	0	2 (0.6)	0	2 (0.4)
化膿	0	2 (0.6)	0	2 (0.4)
腎盂腎炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
膿皮症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
鼻炎	0	2 (0.6)	0	2 (0.4)
副鼻腔炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
皮膚カンジダ	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚感染	2 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.2)
白癬感染	0	0	0	1 (0.2)
足部白癬	1 (0.6)	5 (1.5)	1 (0.4)	6 (1.1)
癜風	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
扁桃炎	1 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.8)
上気道感染	1 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.4)	5 (1.0)
淋菌性尿道炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
水痘	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.4)	0
外陰部炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
創傷感染	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.2)
臨床検査	8 (4.9)	12 (3.5)	10 (4.0)	19 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.8)	2 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.2)
抱合ビリルビン増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.8)	2 (0.4)
血中免疫グロブリン E 増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
血圧上昇	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血中尿酸増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
尿中血陽性	0	3 (0.9)	0	4 (0.8)
C－反応性蛋白増加	0	0	1 (0.4)	2 (0.4)
サイトカイン異常	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
好酸球数増加	2 (1.2)	0	2 (0.8)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.2)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.2)
好中球数増加	0	0	1 (0.4)	0
血小板凝集	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
尿中ケトン体陽性	0	2 (0.6)	0	3 (0.6)
白血球数減少	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
白血球数増加	1 (0.6)	0	2 (0.8)	0

例数（%）
デルゴシチニブの血漿中濃度の定量下限：1.00 ng/mL
検出あり：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者
検出なし：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 9-1 抜粋

表 38 デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別での副作用

副作用名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）		3 試験併合（N = 771）	
デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況	検出あり	検出なし	検出あり	検出なし
被験者数	**164**	**342**	**247**	**524**
合計	26 (15.9)	52 (15.2)	31 (12.6)	63 (12.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
リンパ節症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (5.5)	23 (6.7)	12 (4.9)	26 (5.0)
適用部位ざ瘡	5 (3.0)	6 (1.8)	7 (2.8)	7 (1.3)
適用部位湿疹	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
適用部位びらん	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
適用部位紅斑	1 (0.6)	6 (1.8)	1 (0.4)	7 (1.3)
適用部位硬結	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
適用部位刺激感	1 (0.6)	8 (2.3)	2 (0.8)	8 (1.5)
適用部位腫瘤	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
適用部位疼痛	0	1 (0.3)	0	2 (0.4)
適用部位そう痒感	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.4)	2 (0.4)
適用部位発疹	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
適用部位腫脹	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
適用部位蕁麻疹	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
適用部位熱感	0	2 (0.6)	0	2 (0.4)
薬剤逆説反応	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
免疫系障害	0	2 (0.6)	0	2 (0.4)
過敏症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
季節性アレルギー	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	16 (9.8)	24 (7.0)	18 (7.3)	28 (5.3)
適用部位蜂巣炎	0	2 (0.6)	0	2 (0.4)
適用部位毛包炎	4 (2.4)	8 (2.3)	4 (1.6)	9 (1.7)
体部白癬	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
結膜炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
涙嚢炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
膿痂疹性湿疹	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
せつ	0	2 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.8)
単純ヘルペス	2 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.2)
帯状疱疹	2 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.2)
麦粒腫	0	2 (0.6)	0	2 (0.4)
膿痂疹	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.2)
カポジ水痘様発疹	5 (3.0)	3 (0.9)	6 (2.4)	4 (0.8)
眼部単純ヘルペス	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.6)
臨床検査	2 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.8)	4 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
尿中血陽性	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
C－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (0.2)
好酸球数増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
血小板凝集	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

例数（%）
デルゴシチニブの血漿中濃度の定量下限：1.00 ng/mL
検出あり：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者
検出なし：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 9-2

（次ページに続く）

表 38　デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別での副作用（続き）

副作用名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）		3 試験併合（N = 771）	
デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況	検出あり	検出なし	検出あり	検出なし
被験者数	**164**	**342**	**247**	**524**
合計	26 (15.9)	52 (15.2)	31 (12.6)	63 (12.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (3.0)	7 (2.0)	5 (2.0)	10 (1.9)
ざ瘡	0	0	0	2 (0.4)
皮膚炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
接触皮膚炎	2 (1.2)	4 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)
湿疹	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚刺激	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
蕁麻疹	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.2)

例数（%）
デルゴシチニブの血漿中濃度の定量下限：1.00 ng/mL
検出あり：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者
検出なし：投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 9-2

2.7.4.5.1.4.2 臨床検査値に対する血漿中薬物濃度の影響

長期投与併合での投与期間中に「デルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者（検出あり）」及び「デルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者（検出なし）」を部分集団として，アトピー性皮膚炎で一般的に高値を示す好酸球（%）及び LDH [9]に対するデルゴシチニブの血漿中濃度の影響を検討した（「2.7.4.5.1.4.2.1 項」参照）。

また，NBX1-1 試験でデルゴシチニブ（経口剤）を反復経口投与した場合の 25 mg QD 群及び 25 mg BID 群で，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加の副作用が，それぞれ 6 名中 1 名に認められた（「CTD2.7.6.2.5.3.2 項」参照）。本剤 0.5%は軟膏剤であり，本剤 0.5%塗布時のデルゴシチニブの全身曝露は低いことが確認されており（「CTD2.7.2.3.1 項」参照），臨床検査値の平均値推移に臨床上問題となる変動は認められなかった（「2.7.4.3.1 項」参照）が，リスク評価として，長期投与併合での投与期間中に「デルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者（検出あり）」及び「デルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者（検出なし）」を部分集団として，肝機能検査値（AST，ALT，γ-GTP，ALP）に対するデルゴシチニブの血漿中濃度の影響を検討した（「2.7.4.5.1.4.2.2 項」参照）。

さらに，経口剤として承認されている他の JAK 阻害剤では，好中球減少，リンパ球減少及びヘモグロビン値減少が報告されている[8]。本剤 0.5%は軟膏剤であり，臨床試験では臨床検査値の平均値推移に臨床上問題となる変動は認められず（「2.7.4.3.1 項」参照），本剤 0.5%塗布時のデルゴシチニブの全身曝露は低いことが確認されている（「CTD2.7.2.3.1 項」参照）が，リスク評価として，長期投与併合での投与期間中に「デルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者（検出あり）」及び「デルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者（検出なし）」を部分集団として，白血球数，好中球（%），リンパ球（%）及びヘモグロビン量に対するデルゴシチニブの血漿中濃度の影響を検討した（「2.7.4.5.1.4.2.3 項」参照）。

2.7.4.5.1.4.2.1 好酸球（%）及び LDH

長期投与併合でのデルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別の好酸球（%）及び LDH の推移を図 1 に示した。

いずれの被験者集団でも，好酸球（%）及び LDH の平均値推移に，本剤 0.5%の長期塗布による臨床上問題となる変動は認められなかった。

なお，投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者集団に比べて，デルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者集団の好酸球（%）及び LDH は，Baseline で高値を示し，その後も同程度の値で推移した。

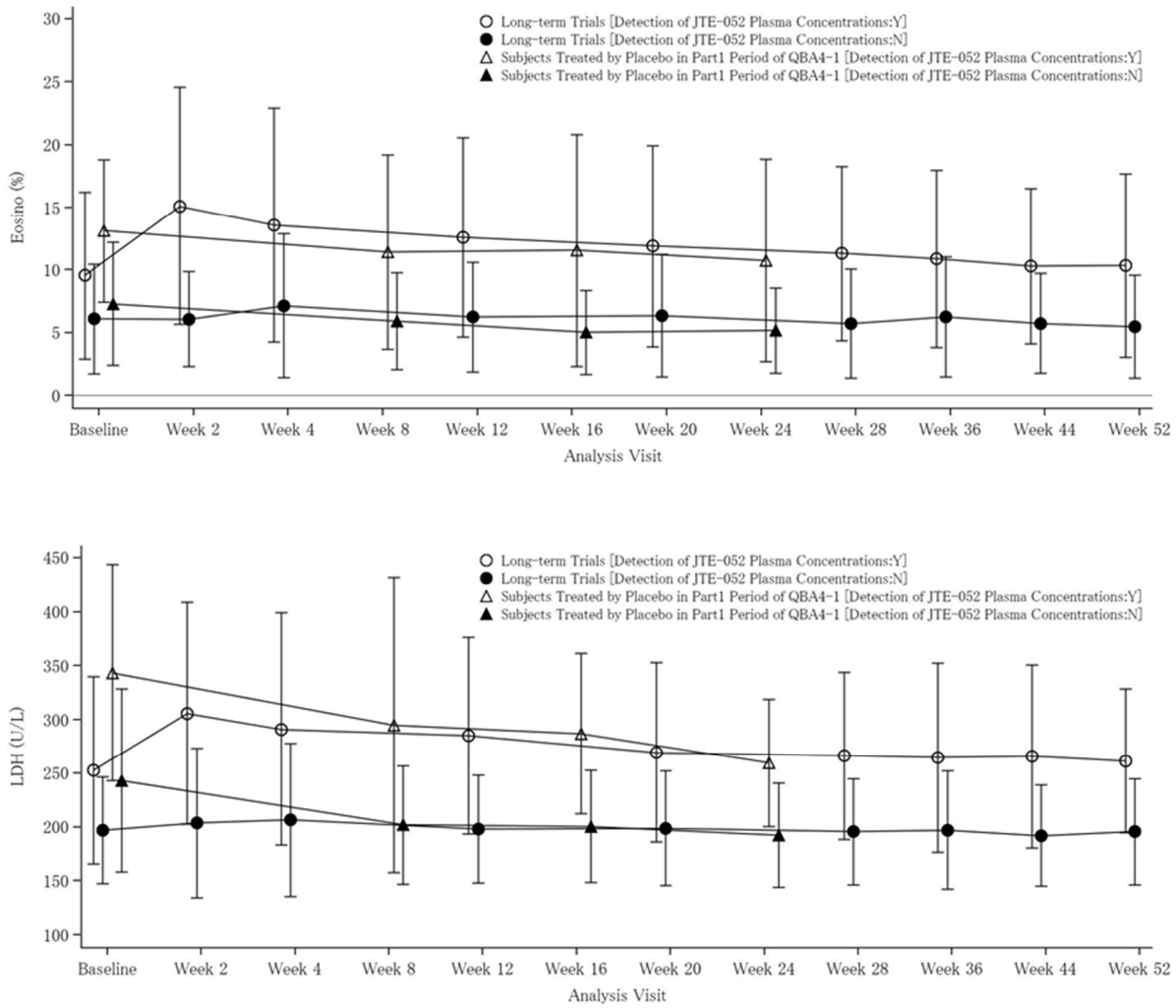


図 1　デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別の好酸球（%）及び LDH の推移（長期投与）

平均値±標準偏差
基準値：好酸球（%）0.0%～8.0%，LDH 120～240 U/L
○ QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群及び QBA4-2 試験の本剤 0.5%群で，投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者
● QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群及び QBA4-2 試験の本剤 0.5%群で，投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者
△ QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群で，本剤 0.5%の投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者
▲ QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群で，本剤 0.5%の投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者
Source：CTD5.3.5.3-2 Figure 24-2

2.7.4.5.1.4.2.2 肝機能検査値（AST，ALT，γ-GTP，ALP）

長期投与併合でのデルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別の肝機能検査値（AST, ALT, γ-GTP, ALP）の推移を図 2 に示した。

いずれの被験者集団でも，肝機能検査値（AST，ALT，γ-GTP，ALP）の平均値推移に，本剤 0.5%の長期塗布による臨床上問題となる変動は認められなかった。

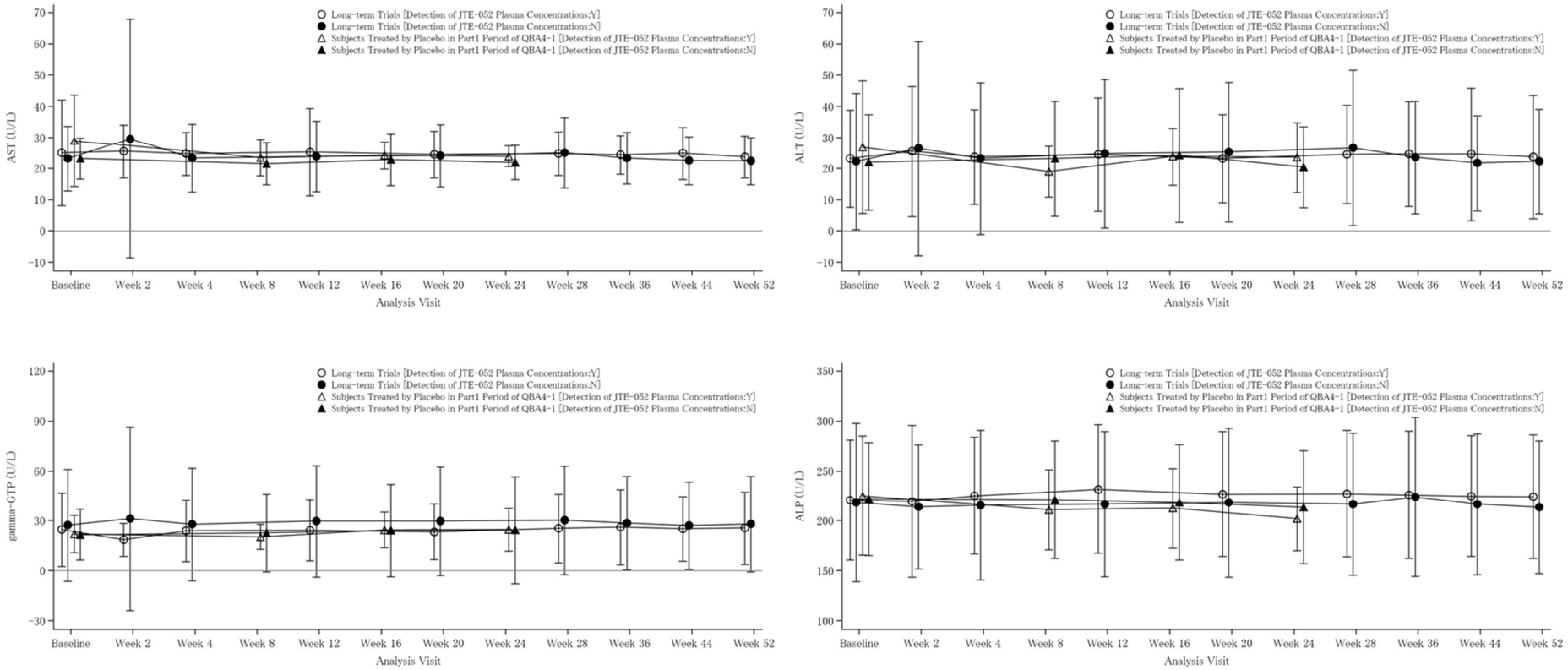


図 2　デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別の肝機能検査値（AST，ALT，γ-GTP，ALP）の推移（長期投与）

平均値±標準偏差
基準値：AST 10～40 U/L，ALT 5～45 U/L，γ-GTP 男性 0～80 U/L，女性 0～30 U/L，ALP 100～325 U/L
○ QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群及び QBA4-2 試験の本剤 0.5%群で，投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者
● QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群及び QBA4-2 試験の本剤 0.5%群で，投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者
△ QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群で，本剤 0.5%の投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者
▲ QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群で，本剤 0.5%の投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者
Source：CTD5.3.5.3-2 Figure 24-2

2.7.4.5.1.4.2.3 白血球数，好中球（%），リンパ球（%）及びヘモグロビン量

長期投与併合でのデルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別の白血球数，好中球（%），リンパ球（%）及びヘモグロビン量の推移を図 3 に示した。

いずれの被験者集団でも，白血球数，好中球（%），リンパ球（%）及びヘモグロビン量の平均値推移に，本剤 0.5%の長期塗布による臨床上問題となる変動は認められなかった。

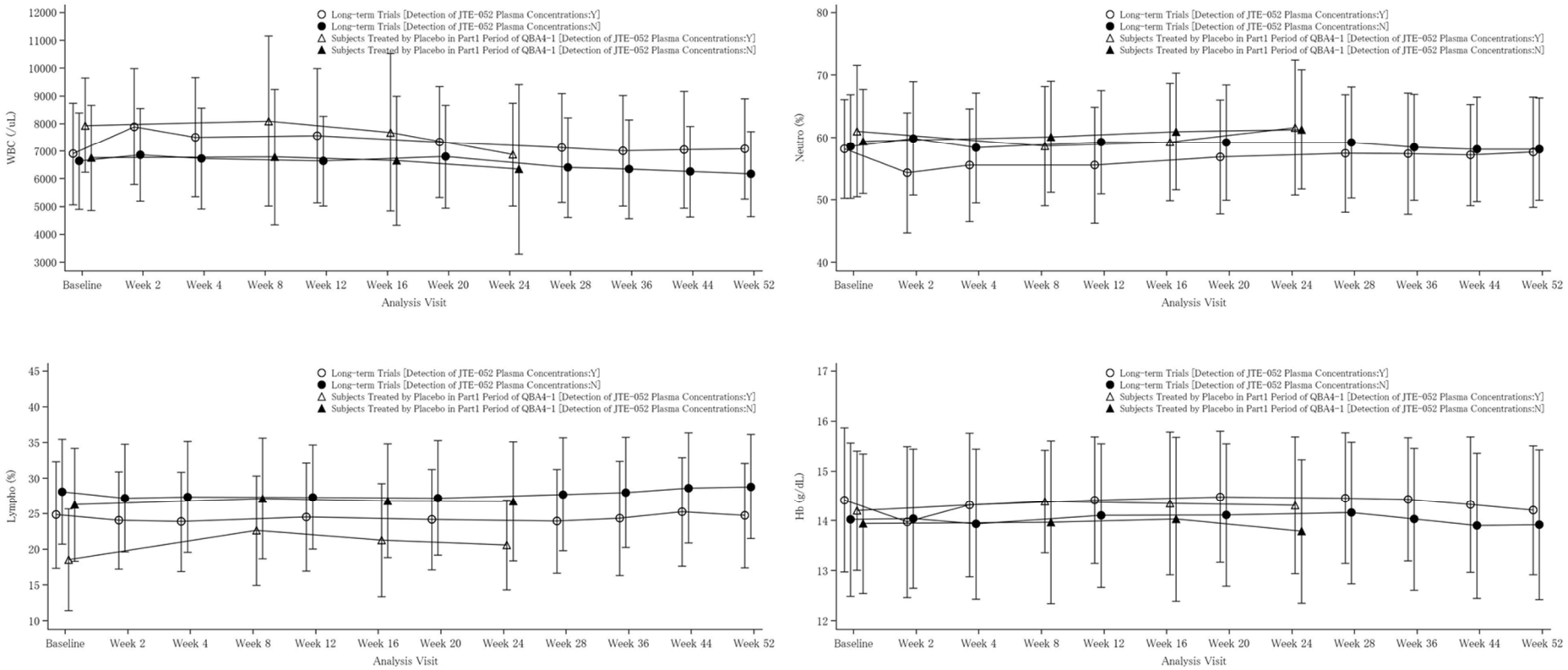


図 3　デルゴシチニブの血漿中濃度の検出状況別の白血球数，好中球（%），リンパ球（%）及びヘモグロビン量の推移（長期投与）

平均値±標準偏差
基準値：白血球数 3300～9000 /μL，好中球（%）40.0%～75.0%，リンパ球（%）18.0%～49.0%，ヘモグロビン量 男性 13.5～17.5 g/dL，女性 11.5～15.0 g/dL
○ QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群及び QBA4-2 試験の本剤 0.5%群で，投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者
● QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群及び QBA4-2 試験の本剤 0.5%群で，投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者
△ QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群で，本剤 0.5%の投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度でも検出された被験者
▲ QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群で，本剤 0.5%の投与期間中にデルゴシチニブの血漿中濃度が一度も検出されなかった被験者
Source：CTD5.3.5.3-2 Figure 24-2

2.7.4.5.2 外因性要因

QBA4-1 試験（比較）及び QBA2-1 試験では，本剤塗布期間中のステロイド外用剤の使用を禁止した。一方，QBA4-1 試験（長期）及び QBA4-2 試験では，本剤の長期塗布期間中のステロイド外用剤の使用は原則禁止としていたが，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。そのことから，原疾患悪化によるステロイド外用剤の使用状況が本剤の安全性に及ぼす影響を検討するため，長期投与併合での部分集団解析を実施した。

長期投与併合での原疾患悪化により「ステロイド外用剤を一度でも使用した被験者（使用あり）」及び「ステロイド外用剤を一度も使用しなかった被験者（使用なし）」を部分集団として，原疾患悪化によるステロイド外用剤の使用状況別での有害事象（いずれかの部分集団で発現割合が 1%以上）及び副作用を表 39 及び表 40 に，それぞれ示した。

原疾患悪化によりステロイド外用剤を一度でも使用した被験者集団で，有害事象は 74.0%（213/288 名），副作用は 16.7%（48/288 名）であった。ステロイド外用剤を一度も使用しなかった被験者集団で，有害事象は 62.4%（136/218 名），副作用は 13.8%（30/218 名）であった。原疾患悪化による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。ステロイド外用剤を一度も使用しなかった被験者集団に比べて，原疾患悪化によりステロイド外用剤を一度でも使用した被験者集団で発現頻度が顕著に増加した有害事象及び副作用はなかった。

なお，ステロイドざ瘡（医師記載名）と治験担当医師により判断された有害事象（PT 名：ざ瘡）が 1 名に認められた。有害事象として，ざ瘡及び適用部位ざ瘡は，原疾患悪化によりステロイド外用剤を一度でも使用した被験者集団でそれぞれ 4.5%（13/288 名）及び 4.9%（14/288 名），ステロイド外用剤を一度も使用しなかった被験者集団でそれぞれ 4.1%（9/218 名）及び 0.9%（2/218 名）であった。副作用として，ざ瘡及び適用部位ざ瘡は，原疾患悪化によりステロイド外用剤を一度でも使用した被験者集団で 0.0%及び 3.5%（10/288 名），ステロイド外用剤を一度も使用しなかった被験者集団で 0.0%及び 0.5%（1/218 名）であった。

表 39 原疾患悪化によるステロイド外用剤の使用状況別での有害事象（いずれかの部分集団で1%以上）

有害事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）	
原疾患悪化によるステロイド外用剤の使用状況	使用あり	使用なし
被験者数	288	218
合計	213 (74.0)	136 (62.4)
血液およびリンパ系障害	5 (1.7)	0
リンパ節炎	3 (1.0)	0
眼障害	8 (2.8)	5 (2.3)
アレルギー性結膜炎	7 (2.4)	4 (1.8)
胃腸障害	26 (9.0)	21 (9.6)
齲歯	5 (1.7)	6 (2.8)
下痢	5 (1.7)	2 (0.9)
口内炎	0	3 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (12.5)	15 (6.9)
適用部位ざ瘡	14 (4.9)	2 (0.9)
適用部位紅斑	5 (1.7)	2 (0.9)
適用部位刺激感	4 (1.4)	5 (2.3)
適用部位そう痒感	3 (1.0)	0
適用部位蕁麻疹	4 (1.4)	2 (0.9)
発熱	3 (1.0)	4 (1.8)
免疫系障害	7 (2.4)	5 (2.3)
季節性アレルギー	5 (1.7)	5 (2.3)
感染症および寄生虫症	153 (53.1)	99 (45.4)
適用部位蜂巣炎	3 (1.0)	3 (1.4)
適用部位毛包炎	14 (4.9)	4 (1.8)
結膜炎	3 (1.0)	1 (0.5)
毛包炎	7 (2.4)	5 (2.3)
胃腸炎	8 (2.8)	4 (1.8)
単純ヘルペス	10 (3.5)	5 (2.3)
帯状疱疹	4 (1.4)	3 (1.4)
麦粒腫	5 (1.7)	4 (1.8)
膿痂疹	6 (2.1)	2 (0.9)
インフルエンザ	9 (3.1)	8 (3.7)
カポジ水痘様発疹	9 (3.1)	8 (3.7)
上咽頭炎	83 (28.8)	48 (22.0)
口腔ヘルペス	6 (2.1)	4 (1.8)
外耳炎	7 (2.4)	2 (0.9)
爪囲炎	7 (2.4)	4 (1.8)
咽頭炎	5 (1.7)	2 (0.9)
足部白癬	2 (0.7)	4 (1.8)
扁桃炎	4 (1.4)	1 (0.5)
上気道感染	3 (1.0)	2 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	21 (7.3)	16 (7.3)
挫傷	4 (1.4)	2 (0.9)
足骨折	0	3 (1.4)
損傷	4 (1.4)	0
靭帯捻挫	4 (1.4)	3 (1.4)
皮膚擦過傷	4 (1.4)	2 (0.9)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 8-1 抜粋

（次ページに続く）

表 39　原疾患悪化によるステロイド外用剤の使用状況別での有害事象（いずれかの部分集団で1%以上）（続き）

有害事象名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）	
原疾患悪化によるステロイド外用剤の使用状況	使用あり	使用なし
被験者数	**288**	**218**
合計	213 (74.0)	136 (62.4)
筋骨格系および結合組織障害	9 (3.1)	8 (3.7)
背部痛	2 (0.7)	4 (1.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (2.4)	4 (1.8)
皮膚乳頭腫	4 (1.4)	2 (0.9)
神経系障害	17 (5.9)	2 (0.9)
頭痛	6 (2.1)	1 (0.5)
傾眠	9 (3.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (2.8)	6 (2.8)
喘息	2 (0.7)	3 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	58 (20.1)	34 (15.6)
ざ瘡	13 (4.5)	9 (4.1)
接触皮膚炎	15 (5.2)	8 (3.7)
異汗性湿疹	5 (1.7)	3 (1.4)
湿疹	6 (2.1)	4 (1.8)
汗疹	5 (1.7)	1 (0.5)
蕁麻疹	4 (1.4)	4 (1.8)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 8-1 抜粋

表 40 原疾患悪化によるステロイド外用剤の使用状況別での副作用

副作用名 SOC／PT（MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合（N = 506）	
原疾患悪化によるステロイド外用剤の使用状況	使用あり	使用なし
被験者数	**288**	**218**
合計	48 (16.7)	30 (13.8)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	0
リンパ節症	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (8.3)	8 (3.7)
適用部位ざ瘡	10 (3.5)	1 (0.5)
適用部位湿疹	0	1 (0.5)
適用部位びらん	1 (0.3)	0
適用部位紅斑	5 (1.7)	2 (0.9)
適用部位硬結	1 (0.3)	0
適用部位刺激感	4 (1.4)	5 (2.3)
適用部位腫瘤	1 (0.3)	0
適用部位疼痛	0	1 (0.5)
適用部位そう痒感	3 (1.0)	0
適用部位発疹	1 (0.3)	0
適用部位腫脹	0	1 (0.5)
適用部位蕁麻疹	1 (0.3)	0
適用部位熱感	2 (0.7)	0
薬剤逆説反応	1 (0.3)	0
免疫系障害	2 (0.7)	0
過敏症	1 (0.3)	0
季節性アレルギー	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	25 (8.7)	15 (6.9)
適用部位蜂巣炎	2 (0.7)	0
適用部位毛包炎	8 (2.8)	4 (1.8)
体部白癬	1 (0.3)	0
結膜炎	1 (0.3)	0
涙嚢炎	1 (0.3)	0
膿痂疹性湿疹	1 (0.3)	0
せつ	1 (0.3)	1 (0.5)
単純ヘルペス	1 (0.3)	2 (0.9)
帯状疱疹	1 (0.3)	2 (0.9)
麦粒腫	1 (0.3)	1 (0.5)
膿痂疹	2 (0.7)	0
カポジ水痘様発疹	4 (1.4)	4 (1.8)
眼部単純ヘルペス	1 (0.3)	0
口腔ヘルペス	2 (0.7)	2 (0.9)
臨床検査	2 (0.7)	2 (0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0
尿中血陽性	0	1 (0.5)
好酸球数増加	0	1 (0.5)
血小板凝集	1 (0.3)	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 8-2

（次ページに続く）

表 40　原疾患悪化によるステロイド外用剤の使用状況別での副作用（続き）

副作用名 SOC／PT （MedDRA/J V.21.0）	長期投与併合 （N = 506）	
原疾患悪化によるステロイド外用剤の使用状況	使用あり	使用なし
被験者数	288	218
合計	48 (16.7)	30 (13.8)
皮膚および皮下組織障害	6 (2.1)	6 (2.8)
皮膚炎	1 (0.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3)	0
接触皮膚炎	3 (1.0)	3 (1.4)
湿疹	1 (0.3)	0
皮膚刺激	0	1 (0.5)
蕁麻疹	0	2 (0.9)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 8-2

2.7.4.5.3 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。

2.7.4.5.4 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。完了した小児第 II 相臨床試験［QBB2-1］での安全性の評価結果を以下に示す。

発現頻度順の有害事象発現例数（いずれかの投与群で 2 名以上）を表 41 に示した。

有害事象はプラセボ群で 35 名中 17 名（48.6%），本剤 0.25%群で 34 名中 13 名（38.2%），本剤 0.5%群で 34 名中 13 名（38.2%）に認められた。

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 6 名（17.6%），膿痂疹，蕁麻疹がそれぞれ 2 名（5.9%）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 7 名（20.6%）であった。プラセボ群で 2 名以上発現した有害事象は，鼻咽頭炎，膿痂疹がそれぞれ 3 名（8.6%），汗疹，皮膚乳頭腫がそれぞれ 2 名（5.7%）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。

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。また，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温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。

以上の結果，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。

表 41 発現頻度順の有害事象（QBB2-1，いずれかの投与群で 2 名以上）

有害事象名 PT （MedDRA/J V.19.1）	プラセボ （N = 35）	本剤		
		0.25% （N = 34）	0.5% （N = 34）	合計 （N = 68）
合計	17 (48.6)	13 (38.2)	13 (38.2)	26 (38.2)
鼻咽頭炎	3 (8.6)	6 (17.6)	7 (20.6)	13 (19.1)
膿痂疹	3 (8.6)	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (4.4)
蕁麻疹	0	2 (5.9)	0	2 (2.9)
汗疹	2 (5.7)	0	1 (2.9)	1 (1.5)
皮膚乳頭腫	2 (5.7)	0	0	0

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.8-24 抜粋

2.7.4.5.5 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。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。妊娠のために治験を中止した 2 名について，以下に記載した。

自然流産（女性，3[redacted] 歳，本剤 0.5%群）

治験の同意取得時に妊娠の希望はなく，治験責任医師より避妊指導を受けていた。観察開始日及び投与開始日の妊娠検査はともに陰性であった。

Day 20 に治験実施医療機関へ来院し，妊娠検査を実施し，陽性反応が認められた。そのため，治験責任医師は「妊娠の可能性あり」と判断し，治験を中止した。その後，出血したため，他院専門医（産婦人科）を受診し，「妊娠の確定と切迫流産の可能性あり」と診断された。その後，他院専門医（産婦人科）を受診し，自然流産（処置なし）と診断された。

本治験薬は外用剤であり薬剤の体内吸収量が少ないと予想され，母子に与える影響が少ないと考えられたこと，また被験者は数回流産経験があり，流産しやすい傾向が見られたことから，治験薬との因果関係はなしと判断された。

稽留流産（女性，3[redacted] 歳，タクロリムス群）

治験の同意取得時に妊娠の希望はなく，治験責任医師より避妊指導を受けていた。観察開始日及び投与開始日の妊娠検査はともに陰性であった。

Day 7 に吐き気があったため，被験者自ら市販の妊娠検査キットで検査したところ，陽性反応を確認した。同日，治験実施医療機関に来院し，治験医師が妊娠検査を実施し，再度陽性反応が認

められた。そのため，治験責任医師は「妊娠の可能性あり」と判断し，治験を中止した。翌日に他院専門医（産婦人科）が妊娠の確定診断を行った。その後，他院専門医（産婦人科）受診し，稽留流産（手術等の処置なし）と診断された。

本治験薬は外用剤であり，薬剤投与期間は 1 週間と短期であったため，薬剤の体内吸収量が少なく，母子に及ぼす影響はないと推測されたため，治験薬との因果関係はなしと判断された。

2.7.4.5.6 過量投与

これまでに本剤の過量投与に関する報告はない。

2.7.4.5.7 薬物乱用

これまでに本剤の薬物依存性の報告はない。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

これまでに本剤による離脱症状や反跳症状は報告されていない。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する報告はない。

2.7.4.5.10 海外における臨床試験成績

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，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［LP0133-1180，LP0133-1182，EXP-1222，EXP-1377］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。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は国内外を問わず未承認の薬剤であることから，市販後のデータはない。

2.7.4.7 付録

付表 1　臨床的安全性の主要な評価として用いた臨床試験［QBA2-1，QBA4-1，QBA4-2］の被験者背景（安全性解析対象集団）

項目（単位）		QBA2-1							QBA4-1（比較）			QBA4-1（長期）			QBA4-2
		プラセボ	本剤 0.25%	本剤 0.5%	本剤 1%	本剤 3%	タクロリムス	合計	プラセボ	本剤 0.5%	合計	プラセボ開始*1	0.5% 開始*2	合計	本剤 0.5%
FAS（例数）		32	69	65	66	65	30	327	52	106	158	48	106	154	352
年齢（歳）	Mean ± SD	31.6 ± 9.5	31.5 ± 10.5	29.5 ± 9.2	28.6 ± 8.7	32.3 ± 10.6	33.1 ± 11.6	30.8 ± 10.0	32.3 ± 11.2	31.4 ± 9.6	31.7 ± 10.1	32.2 ± 11.2	31.4 ± 9.6	31.6 ± 10.1	33.0 ± 11.1
年齢（歳）	16≦，＜20	3 (9.4)	6 (8.7)	7 (10.8)	11 (16.7)	4 (6.2)	1 (3.3)	32 (9.8)	2 (3.8)	9 (8.5)	11 (7.0)	2 (4.2)	9 (8.5)	11 (7.1)	20 (5.7)
	20≦，＜30	11 (34.4)	26 (37.7)	29 (44.6)	25 (37.9)	27 (41.5)	13 (43.3)	131 (40.1)	22 (42.3)	44 (41.5)	66 (41.8)	21 (43.8)	44 (41.5)	65 (42.2)	151 (42.9)
	30≦，＜40	14 (43.8)	29 (42.0)	22 (33.8)	26 (39.4)	21 (32.3)	13 (43.3)	125 (38.2)	22 (42.3)	43 (40.6)	65 (41.1)	20 (41.7)	43 (40.6)	63 (40.9)	114 (32.4)
	40≦, <65	4 (12.5)	8 (11.6)	7 (10.8)	4 (6.1)	13 (20.0)	3 (10.0)	39 (11.9)	5 (9.6)	10 (9.4)	15 (9.5)	4 (8.3)	10 (9.4)	14 (9.1)	65 (18.5)
	≧65	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)	1 (2.1)	0	1 (0.6)	2 (0.6)
性別	男性	19 (59.4)	48 (69.6)	39 (60.0)	48 (72.7)	42 (64.6)	14 (46.7)	210 (64.2)	34 (65.4)	64 (60.4)	98 (62.0)	31 (64.6)	64 (60.4)	95 (61.7)	223 (63.4)
	女性	13 (40.6)	21 (30.4)	26 (40.0)	18 (27.3)	23 (35.4)	16 (53.3)	117 (35.8)	18 (34.6)	42 (39.6)	60 (38.0)	17 (35.4)	42 (39.6)	59 (38.3)	129 (36.6)
身長（cm）	Mean ± SD	166.90 ± 7.60	167.29 ± 7.93	165.74 ± 8.41	166.23 ± 7.96	165.88 ± 8.64	164.15 ± 7.79	166.16 ± 8.12	164.80 ± 7.42	164.44 ± 8.73	164.56 ± 8.30	164.25 ± 7.10	164.44 ± 8.73	164.38 ± 8.23	165.76 ± 8.75
体重（kg）	Mean ± SD	63.95 ± 12.49	66.84 ± 15.56	64.64 ± 14.09	62.42 ± 12.23	62.88 ± 12.54	64.11 ± 17.35	64.19 ± 13.94	63.47 ± 11.02	62.29 ± 11.83	62.68 ± 11.55	62.70 ± 10.50	62.29 ± 11.83	62.42 ± 11.40	63.06 ± 12.98
BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	22.89 ± 3.93	23.81 ± 4.81	23.40 ± 3.88	22.50 ± 3.60	22.77 ± 3.76	23.75 ± 6.16	23.16 ± 4.27	23.30 ± 3.19	22.94 ± 3.47	23.06 ± 3.38	23.18 ± 3.15	22.94 ± 3.47	23.02 ± 3.36	22.86 ± 3.87
AD 罹病期間（年）	Mean ± SD	25.2 ± 8.9	23.4 ± 10.9	20.9 ± 11.4	20.8 ± 9.7	25.2 ± 9.6	23.0 ± 10.7	22.9 ± 10.4	24.8 ± 11.1	24.7 ± 9.7	24.8 ± 10.2	24.8 ± 11.4	24.7 ± 9.7	24.8 ± 10.3	23.9 ± 12.2
TARC（pg/mL）	N	31	69	65	66	65	30	326	52	106	158	48	106	154	352
	Mean ± SD	2923.2 ± 5426.7	2402.9 ± 3512.6	2396.6 ± 4488.4	2381.0 ± 2901.0	2705.1 ± 4045.8	5376.7 ± 19901.2	2780.6 ± 7087.4	1224.1 ± 1249.5	1387.5 ± 1678.0	1333.7 ± 1548.0	1127.3 ± 1141.2	1387. 5 ± 1678.0	1306.4 ± 1532.0	1264.6 ± 2204.8
血清総 IgE（IU/mL）	N	31	67	64	64	65	30	321	52	106	158	48	106	154	352
	Mean ± SD	3914.7 ± 5228.5	3183.5 ± 4714.9	3201.6 ± 4408.6	3766.2 ± 4825.1	3977.3 ± 5010.6	1527.6 ± 2744.9	3379.9 ± 4661.3	3269.5 ± 5151.3	4012.7 ± 5165.9	3768.1 ± 5156.6	2912.4 ± 4836.5	4012.7 ± 5165.9	3669.7 ± 5075.5	3076.6 ± 4902.1

例数（%），ただし記述統計量は除く。
年齢，性別，身長，体重，BMI，アトピー性皮膚炎（AD）の罹病期間及び TARC は観察開始日の値。血清総 IgE は QBA2-1 試験では観察開始日，QBA4-1 及び QBA4-2 試験では投与開始日の値。
*1：QBA4-1 試験（比較）のプラセボ群 52 名のうち，48 名が QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群となった。
*2：QBA4-1 試験（比較）の本剤 0.5%群 106 名の全被験者が，QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群となった。
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 1-1

付表 2　第 III 相臨床試験での既往歴，合併症及び前治療（安全性解析対象集団）

項目（単位）		QBA4-1（比較）			QBA4-1（長期）			QBA4-2
		プラセボ	本剤 0.5%	合計	プラセボ開始[*1]	0.5%開始[*2]	合計	本剤 0.5%
FAS（例数）		52	106	158	48	106	154	352
既往歴	有	7 (13.5)	20 (18.9)	27 (17.1)	6 (12.5)	20 (18.9)	26 (16.9)	74 (21.0)
	無	45 (86.5)	86 (81.1)	131 (82.9)	42 (87.5)	86 (81.1)	128 (83.1)	278 (79.0)
合併症	有	33 (63.5)	71 (67.0)	104 (65.8)	31 (64.6)	71 (67.0)	102 (66.2)	259 (73.6)
	無	19 (36.5)	35 (33.0)	54 (34.2)	17 (35.4)	35 (33.0)	52 (33.8)	93 (26.4)
前治療[a]	有	48 (92.3)	96 (90.6)	144 (91.1)	44 (91.7)	96 (90.6)	140 (90.9)	330 (93.8)
	無	4 (7.7)	10 (9.4)	14 (8.9)	4 (8.3)	10 (9.4)	14 (9.1)	22 (6.3)
「前治療：有」の内訳（重複あり，（%）は「前治療：有」の被験者を分母として算出）								
ステロイド内服薬		1 (2.1)	2 (2.1)	3 (2.1)	1 (2.3)	2 (2.1)	3 (2.1)	4 (1.2)
シクロスポリン		0	1 (1.0)	1 (0.7)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	0
ステロイド外用剤		46 (95.8)	93 (96.9)	139 (96.5)	42 (95.5)	93 (96.9)	135 (96.4)	318 (96.4)
ランク	ストロンゲスト	6 (12.5)	12 (12.5)	18 (12.5)	6 (13.6)	12 (12.5)	18 (12.9)	31 (9.4)
	ベリーストロング	29 (60.4)	57 (59.4)	86 (59.7)	25 (56.8)	57 (59.4)	82 (58.6)	196 (59.4)
	ストロング	22 (45.8)	41 (42.7)	63 (43.8)	20 (45.5)	41 (42.7)	61 (43.6)	179 (54.2)
	ミディアム	21 (43.8)	58 (60.4)	79 (54.9)	20 (45.5)	58 (60.4)	78 (55.7)	152 (46.1)
	ウィーク	1 (2.1)	0	1 (0.7)	1 (2.3)	0	1 (0.7)	12 (3.6)
タクロリムス軟膏		13 (27.1)	23 (24.0)	36 (25.0)	11 (25.0)	23 (24.0)	34 (24.3)	123 (37.3)
その他薬剤		2 (4.2)	5 (5.2)	7 (4.9)	2 (4.5)	5 (5.2)	7 (5.0)	8 (2.4)
療法		3 (6.3)	6 (6.3)	9 (6.3)	3 (6.8)	6 (6.3)	9 (6.4)	8 (2.4)

例数（%）
a：治験開始前（観察開始日前 28 日以内）のアトピー性皮膚炎に対する治療
*1：QBA4-1 試験（比較）のプラセボ群 52 名のうち，48 名が QBA4-1 試験（長期）のプラセボ開始群となった。
*2：QBA4-1 試験（比較）の本剤 0.5%群 106 名の全被験者が，QBA4-1 試験（長期）の本剤 0.5%開始群となった。
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-3 及び表 11-4，5.3.5.2-1 表 11-1

付表 3　国内臨床試験での他の重要な有害事象一覧（重篤な有害事象を除く）

第 II 相臨床試験，用量設定試験［QBA2-1］

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）	発現部位*
[redacted]（男/34 歳）	本剤 0.25%	接触性皮膚炎	4	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	9	A
[redacted]（男/48 歳）	本剤 0.5%	適用部位刺激感	5	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	11	A
[redacted]（男/35 歳）	本剤 1%	カポジ水痘様発疹	13	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	14	A
[redacted]（男/23 歳）	タクロリムス	適用部位刺激感	1	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	2	A

*：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
MedDRA/J V.18.0
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.5-22

第 III 相臨床試験，比較試験及び継続長期投与試験［QBA4-1］

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）	発現部位*
[redacted]（男/32 歳）	0.5% 開始	血中乳酸脱水素酵素増加	141	中等度	関連あり	投与中止	無	回復	85	B
		薬剤逆説反応	113	中等度	関連あり	投与中止	有	軽快	--	A

*：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
MedDRA/J V.19.1
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-37

第 III 相臨床試験，長期投与試験［QBA4-2］

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）	発現部位*
[redacted]（女/58 歳）	本剤 0.5%	接触皮膚炎	8	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	12	A
[redacted]（女/21 歳）	本剤 0.5%	過敏症	59	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	8	A
[redacted]（女/25 歳）	本剤 0.5%	適用部位刺激感	11	軽度	関連あり	投与中止	無	軽快	--	A
		適用部位湿疹	11	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	3	A
		適用部位紅斑	11	軽度	関連あり	投与中止	無	軽快	--	A
[redacted]（女/25 歳）	本剤 0.5%	蕁麻疹	17	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	44	A, B
[redacted]（女/48 歳）	本剤 0.5%	皮膚刺激	52	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	22	A, B
[redacted]（男/27 歳）	本剤 0.5%	適用部位刺激感	5	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	14	A
[redacted]（女/39 歳）	本剤 0.5%	接触皮膚炎	18	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	65	A, B
[redacted]（女/29 歳）	本剤 0.5%	接触皮膚炎	21	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	14	A
[redacted]（女/43 歳）	本剤 0.5%	皮膚色素脱失	50	軽度	関連なし	投与中止	無	未回復	--	A
[redacted]（男/48 歳）	本剤 0.5%	喘息	234	軽度	関連なし	投与中止	有	軽快	--	B
[redacted]（女/59 歳）	本剤 0.5%	接触皮膚炎	16	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	17	A
[redacted]（男/19 歳）	本剤 0.5%	接触皮膚炎	99	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	91	A
[redacted]（女/48 歳）	本剤 0.5%	適用部位刺激感	6	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	10	A
[redacted]（男/35 歳）	本剤 0.5%	喘息	19	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	22	B

*：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
MedDRA/J V.19.1
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.7-15

デルゴシチニブ

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.5 参考文献

日本たばこ産業株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

1. 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）

2. 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）

3. 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）

4. 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）

5. 檜垣祐子. Skindex-16 日本語版. メディカル・プロフェショナル・リレーションズ株式会社; 2002. （CTD5.4-26）

6. 厚生労働省. 平成 26 年患者調査（傷病分類編）.（CTD5.4-21）

7. 一般社団法人日本アレルギー学会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2015. 協和企画; 2015. 第 2 章アトピー性皮膚炎の疫学; p.11-20.（CTD5.4-27）

8. 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）

9. 玉置邦彦, 佐伯秀久, 門野岳史, 佐藤伸一，八田尚人，長谷川稔ほか. 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. 日本皮膚科学会雑誌. 2006; 116(1): 27-39.（CTD5.4-28）

10. 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）