

## 審査報告書

令和3年2月2日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] ①コレクチム軟膏 0.5%、②同軟膏 0.25%  
[一般名] デルゴシチニブ  
[申請者] 日本たばこ産業株式会社  
[申請年月日] 令和2年5月29日  
[剤形・含量] 1g中にデルゴシチニブ 5mg 又は 2.5mg を含有する軟膏  
[申請区分] ①医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、②医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児のアトピー性皮膚炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

### [効能又は効果]

アトピー性皮膚炎

(変更なし)

### [用法及び用量]

通常、成人には、0.5%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする。

通常、小児には、0.25%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、0.5%製剤を1日2回塗布することができる。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとするが、体格を考慮すること。

(下線部変更)

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和2年12月23日

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

## 申請品目

- [販売名] コレクチム軟膏 0.5%、同軟膏 0.25%  
[一般名] デルゴシチニブ  
[申請者] 日本たばこ産業株式会社  
[申請年月日] 令和2年5月29日  
[剤形・含量] 1g中にデルゴシチニブ 5mg又は2.5mgを含有する軟膏  
[申請時の効能・効果] アトピー性皮膚炎  
[申請時の用法・用量] 通常、成人には、0.5%を1日2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする。  
通常、小児には、0.25%を1日2回、適量を患部に塗布する。また、症状に応じて0.5%を1日2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする。

(下線部変更)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 ..... 22
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 ..... 22

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

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

「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018」公益社団法人日本皮膚科学会 一般社団法人日本アレルギー学会 アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会 編(日皮会誌 2018; 128: 2431-502)において、アトピー性皮膚炎の基本的な薬物治療は外用療法とされており、保湿剤とともにステロイド外用剤やタクロリムス軟膏が使用されている。ただし、ステロイド外用剤は、皮膚萎縮、毛細血管拡張、ステロイドざ瘡、ステロイド潮紅等の局所における副作用が知られており、顔面、頸部等には、原則ミディアムクラス以下のステロイド外用剤を使用するよう推奨されている。また、タクロリムス軟膏は、灼熱感等の皮膚刺激性が知られており、血中への移行が高くなる可能性のあるびらんや潰瘍面には使用できない等の制約がある。

本薬は、申請者により見出された JAK ファミリーに対する阻害作用を有する薬剤であり、本邦では 2020 年 1 月に「アトピー性皮膚炎」の効能・効果で承認されている。

今般、申請者は、小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内臨床試験において、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、「コレクチム軟膏 0.5%」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請及び「コレクチム軟膏 0.25%」の医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、本薬は、2020 年 12 月現在、海外において承認を取得している国又は地域はない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、本薬 0.25%製剤については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「コレクチム軟膏 0.5%」審査報告書〈令和元年 10 月 10 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「コレクチム軟膏 0.5%」審査報告書〈令和元年 10 月 10 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験で用いられた製剤は、既存の本薬 0.5%製剤及び今回新たに剤形追加に係る医薬品として申請された本薬 0.25%製剤である。0.5%製剤及び 0.25%製剤は同一処方であり、有効成分の含量のみ異なる。また、本申請で提出された臨床試験における本薬未変化体の血漿中濃度の測定法は初回承認時と同一であることから、生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する新たな資料は提出されていない。

なお、臨床試験における本薬未変化体の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析 (LC/MS/MS) 法を用いて測定され、定量下限値は 1 ng/mL であった。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 QBB2-1 <2017 年 5 月~2017 年 10 月>)

2 歳以上 16 歳未満のアトピー性皮膚炎患者 (目標症例数 90 例 : 各群 30 例) を対象に、本薬を反復経皮投与したときの血漿中本薬未変化体濃度が検討された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.25%又は 0.5%を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 4 週間塗布することとされた (試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.1.1 項参照)。

薬物動態について、投与 2 週後及び 4 週後に血漿中に本薬が検出された患者は、本薬 0.5%群の 1 例のみであった。当該患者における投与 2 週後及び 4 週後の血漿中本薬未変化体濃度はそれぞれ 1.53 ng/mL 及び 1.31 ng/mL であり、定量下限値付近であった。

### 6.2.2 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 QBB4-1 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

2 歳以上 16 歳未満のアトピー性皮膚炎患者 (目標症例数 120 例 : 各群 60 例) を対象に、本薬を反復経皮投与したときの血漿中本薬未変化体濃度が検討された。

用法・用量は、検証期ではプラセボ又は本薬 0.25%を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 4 週間塗布することとされた。継続投与期では、検証期でプラセボを塗布された患者 (本薬切替え例) 及び本薬を塗布された患者 (本薬継続例) のそれぞれに対し、本薬 0.25%又は 0.5%を、開始用量として 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 52 週間塗布することとされ、治験担当医師の判断等により 0.25%から 0.5%又は 0.5%から 0.25%への変更も可能とされた (試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.2.1 項参照)。

薬物動態について、検証期及び継続投与期における血漿中から本薬が検出された患者割合及び血漿中本薬未変化体濃度は表 1 及び表 2 のとおりであった。

表 1 本薬経皮投与時の血漿中本薬未変化体濃度 (ng/mL) (検証期)

		投与 2 週後	投与 4 週後	継続投与期切替え前 <sup>b)</sup>
本薬 0.25%群	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	4.9% (3/61)	5.0% (3/60)	16.7% (1/6)
	血漿中本薬未変化体濃度 <sup>a)</sup>	1.07~4.70	1.16~1.55	1.07

a) 血漿中に本薬が検出された患者における血漿中本薬未変化体濃度の範囲

b) 原疾患の悪化により、検証期完了前に継続投与期に切り替えた患者

表 2 本薬経皮投与時の血漿中本薬未変化体濃度 (ng/mL) (継続投与期)

		投与 12 週	投与 24 週	投与 52 週
本薬切替え例	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	16.4% (11/67)	9.1% (6/66)	6.6% (4/61)
	血漿中本薬未変化体濃度 <sup>a)</sup>	1.04~9.29	1.19~4.51	1.24~11.8
本薬継続例	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	7.9% (5/63)	4.9% (3/61)	8.8% (5/57)
	血漿中本薬未変化体濃度 <sup>a)</sup>	1.09~3.44	2.05~5.08	1.02~3.29

継続投与期の開始時点を投与 0 週とした。

a) 血漿中に本薬が検出された患者における血漿中本薬未変化体濃度の範囲

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本薬を小児患者に経皮投与した時の薬物動態について

申請者は、本薬を小児アトピー性皮膚炎患者に経皮投与した時の薬物動態について、以下のように説明した。

小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした本薬の臨床試験において、血漿中に本薬が検出された患者割合は、第 II 相試験では本薬 0.5% 群で 2.9~3.6%、第 III 相試験では検証期で 4.9~5.0% 及び継続投与期で 4.9~16.4% で推移しており、血漿中から本薬が検出された患者割合は低かった。第 III 相試験において、血漿中に本薬が検出された患者における血漿中本薬未変化体濃度（平均値）は 1.4~4.9 ng/mL であり、成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内臨床試験<sup>2)</sup>における血漿中本薬未変化体濃度（平均値）2.2~2.5 ng/mL をやや上回ったが、第 III 相試験で確認された本薬の最大血漿中濃度（11.8 ng/mL）は、成人患者を対象にした国内臨床試験で確認された最大血漿中濃度（13.3 ng/mL）と同程度であった。安全性について、第 III 相試験で血漿中本薬未変化体濃度が一度でも 5 ng/mL を超えた患者 5 例のみに確認された有害事象は、貧血、眼瞼浮腫、足骨折、関節痛及び片頭痛各 1 例であった。また、第 III 相試験で血漿中本薬未変化体濃度が 5 ng/mL を超えた患者 5 例において認められた副作用は伝染性軟属腫 1 例のみであり、全身性の事象は認められなかった。

また、ベースラインのアトピー性皮膚炎の重症度（Investigator's global assessment（以下、「IGA」）スコア 2~4）（表 8）別に血漿中本薬未変化体濃度を確認したところ、IGA スコア 2 の患者に対し、IGA スコア 3 又は 4 の患者で、血漿中に本薬が検出された患者割合及び血漿中本薬未変化体濃度が高い傾向が認められた（表 3 及び表 4）。しかしながら、第 III 相試験の継続投与期で血漿中に本薬が検出された患者における IGA スコア別の有害事象の発現割合は、IGA スコア 2 で 100%（2/2 例）、IGA スコア 3 で 88.9%（16/18 例）、IGA スコア 4 で 72.7%（8/11 例）であり、重症度に応じて有害事象の発現割合が明らかに高くなる傾向は認められなかった。また、重症度別の有害事象の発現状況について、2 例以上に認められた有害事象は、表 5 のとおりであり、重症度別で発現傾向に差異は認められなかった。

表 3 ベースラインの IGA スコア別の本薬反復経皮投与時の血漿中本薬未変化体濃度（ng/mL）（第 III 相試験、検証期）

ベースラインの IGA スコア		投与 2 週後	投与 4 週後
全体	検出された患者割合 （検出例数／測定例数）	4.9% (3/61)	5.0% (3/60)
	血漿中本薬未変化体濃度 <sup>a)</sup>	1.07~4.70	1.16~1.55
2 （軽症）	検出された患者割合 （検出例数／測定例数）	0% (0/13)	0% (0/15)
	血漿中本薬未変化体濃度 <sup>a)</sup>	NC	NC
3 （中等症）	検出された患者割合 （検出例数／測定例数）	3.1% (1/32)	6.3% (2/32)
	血漿中本薬未変化体濃度 <sup>a)</sup>	1.63	1.16~1.50
4 （重症）	検出された患者割合 （検出例数／測定例数）	12.5% (2/16)	7.1% (1/14)
	血漿中本薬未変化体濃度 <sup>a)</sup>	1.07~4.70	1.55

NC：算出せず

a) 血漿中に本薬が検出された患者における血漿中本薬未変化体濃度の範囲

<sup>2)</sup> 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした本薬の国内第 II 相試験（QBA2-1）、国内第 III 相試験（QBA4-1）及び長期投与試験（QBA4-2）の併合解析データ

表4 ベースラインの IGA スコア別の本薬反復経皮投与時の  
血漿中本薬未変化体濃度 (ng/mL) (第 III 相試験、継続投与期)

		投与 12 週	投与 24 週	投与 52 週	
本薬 切替え例	全体	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	16.4% (11/67)	9.1% (6/66)	6.6% (4/61)
		血漿中本薬未変化体濃度 <sup>a)</sup>	1.04~9.29	1.19~4.51	1.29~11.8
	2 (軽症)	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	0% (0/15)	0% (0/15)	0% (0/15)
		血漿中本薬未変化体濃度 <sup>a)</sup>	NC	NC	NC
	3 (中等症)	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	20.0% (7/35)	8.6% (3/35)	9.7% (3/31)
		血漿中本薬未変化体濃度 <sup>a)</sup>	1.04~9.29	1.19~4.51	2.20~11.8
	4 (重症)	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	23.5% (4/17)	18.8% (3/16)	6.7% (1/15)
		血漿中本薬未変化体濃度 <sup>a)</sup>	1.51~7.43	1.36~1.88	1.24
本薬継続例	全体	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	7.9% (5/63)	4.9% (3/61)	8.8% (5/57)
		血漿中本薬未変化体濃度 <sup>a)</sup>	1.09~3.44	2.05~5.08	1.02~3.29
	2 (軽症)	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	0% (0/14)	0% (0/14)	15.4% (2/13)
		血漿中本薬未変化体濃度 <sup>a)</sup>	NC	NC	1.65~1.73
	3 (中等症)	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	9.1% (3/33)	3.2% (1/31)	7.1% (2/28)
		血漿中本薬未変化体濃度 <sup>a)</sup>	1.15~1.33	5.08	1.02~3.29
	4 (重症)	検出された患者割合 (検出例数/測定例数)	12.5% (2/16)	12.5% (2/16)	6.3% (1/16)
		血漿中本薬未変化体濃度 <sup>a)</sup>	1.09~3.44	2.05~2.34	1.09

継続投与期の開始時点を投与 0 週とした。

a) 血漿中に本薬が検出された患者における血漿中本薬未変化体濃度の範囲

表5 本薬が検出された患者におけるベースラインの IGA スコア別の  
有害事象 (継続投与期、2 例以上)

	2 (軽症) (2 例)	3 (中等症) (18 例)	4 (重症) (11 例)
全有害事象	100 (2)	88.9 (16)	72.7 (8)
上咽頭炎	0	44.4 (8)	45.5 (5)
インフルエンザ	0	33.3 (6)	45.5 (5)
膿痂疹	0	27.8 (5)	18.2 (2)
胃腸炎	0	16.7 (3)	18.2 (2)
咽頭炎	0	5.6 (1)	18.2 (2)
皮膚真菌感染	0	0	18.2 (2)
腸炎	0	11.1 (2)	0
喘息	0	11.1 (2)	0
上気道感染	0	11.1 (2)	0

MedDRA/J ver.21.0 発現割合% (発現例数)

機構は、第 II 相試験及び第 III 相試験で得られたデータを踏まえると、小児アトピー性皮膚炎患者に本薬 0.25%又は本薬 0.5%を 1 日 2 回反復経皮投与したとき、血漿中から本薬が検出された患者割合は限られていること、及び検出された患者における血漿中本薬未変化体濃度も低かったことを確認した。ただし、本薬の曝露量増加に伴うリスクを防ぐ観点を踏まえた用法・用量及び注意喚起の設定が必要と考える (7.R.5 項参照)。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内臨床試験 2 試験 (表 6) が提出された。

表6 有効性及び安全性に関する国内臨床試験

相	試験名 目的	年齢	デザイン	群 (例数)	期間
II	QBB2-1 用量設定	2歳以上 16歳未満	二重盲検 プラセボ対照	プラセボ群 (35例) 本薬0.25%群 (34例) 本薬0.5%群 (34例)	4週間
III	QBB4-1 検証及び 継続投与	2歳以上 16歳未満	検証期 二重盲検 プラセボ対照	プラセボ群 (68例) 本薬0.25%群 (69例)	4週間
			継続投与期 非盲検	本薬切替え例 (67例) 本薬継続例 (67例)	52週間

提出された臨床試験の有効性評価に用いられた Eczema area and severity index (以下、「EASI」) スコア及び modified EASI (以下、「mEASI」) スコアは表7のとおりである。また、皮疹の全般的評価に用いた IGA スコアは表8のとおりである。

表7 EASI スコア及び mEASI スコア

皮膚症状 スコア	4部位(頭頸部、上肢、体幹及び下肢)について、4項目(皮疹の紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化)ごとに、以下の7段階で評価 0: なし、0.5: なしと軽度の間、1: 軽度、1.5: 軽度と中等度の間、2: 中等度、2.5: 中等度と高度の間、3: 高度
面積スコア	4部位(頭頸部、上肢、体幹及び下肢)について、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹が占める割合を、以下の7段階で評価 0: 病変なし、1: 1~9%、2: 10~29%、3: 30~49%、4: 50~69%、5: 70~89%、6: 90~100%
EASI スコア	各部位のスコア=皮膚症状(紅斑+浸潤/丘疹+掻破痕+苔癬化)スコア×面積スコア×部位係数* *部位係数 2歳以上8歳未満: 頭頸部: 0.2、上肢: 0.2、体幹: 0.3、下肢: 0.3 8歳以上16歳未満: 頭頸部: 0.1、上肢: 0.2、体幹: 0.3、下肢: 0.4 EASIスコア=4部位(頭頸部+上肢+体幹+下肢)合計スコア(スコア範囲0~72点)
mEASI スコア	EASIスコアから頭頸部を除いた3部位(上肢+体幹+下肢)の合計スコア (スコア範囲2歳以上8歳未満: 0~57.6、8歳以上16歳未満: 0~64.8)

表8 IGA スコア

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

## 7.1 第II相試験

### 7.1.1 国内用量設定試験 (CTD 5.3.5.1-1: 試験番号 QBB2-1 <2017年5月~2017年10月>)

2歳以上16歳未満のアトピー性皮膚炎患者(表9)(目標症例数90例:各群30例)を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内21施設で実施された。

表9 主な選択・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ mEASI スコアが 5 以上</li> <li>・ IGA スコアが 2 (軽症) 以上</li> <li>・ 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹 (紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化等) が体表面積の 5%以上 30%未満</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬投与開始前 24 週以内に生物学的製剤 (サイトカイン製剤、抗体医薬品等) を使用</li> <li>・ 治験薬投与開始前 28 日以内に以下の治療を受けた             <ul style="list-style-type: none"> <li>全身作用性のステロイド製剤、ステロイド外用剤 (ストロングスト又はベリーストロング)、</li> <li>全身作用性の免疫抑制剤、生ワクチン、光線療法 (UVB (広域及び狭域)、PUVA 等)、減感作療法</li> </ul> </li> <li>・ 治験薬投与開始前 7 日以内に以下の薬剤を使用             <ul style="list-style-type: none"> <li>タクロリムス軟膏、ステロイド外用剤 (ストロング、メディアム又はウィーク)</li> <li>治験薬塗布部位に対して使用される鎮痛薬、鎮痒薬、消炎作用を有する外用剤 (NSAIDs 等)、</li> <li>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)</li> </ul> </li> </ul> <p>*抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、保湿剤及び保護剤は使用可能</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

無作為に割り付けられた 103 例 (プラセボ群 35 例、本薬 0.25%群 34 例及び 0.5%群 34 例) 全例に治験薬が投与された。治験薬を投与された全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 5 例 (いずれもプラセボ群) で、中止理由の内訳は「原疾患の悪化」及び「有害事象」各 2 例、「被験者の申し出」1 例であった。

有効性について、主要評価項目である最終評価時 (投与 4 週後又は中止時) の mEASI スコア変化率 (FAS) は表 10 のとおりであり、いずれの本薬群もプラセボ群に対して統計学的有意差が認められた (0.25%群  $p < 0.0001$ 、0.5%群  $p < 0.0001$ 、Williams 検定、有意水準片側 2.5%)。

表 10 最終評価時 (投与 4 週後又は中止時) の mEASI スコア変化率 (FAS)

	プラセボ群 (35 例)	本薬 0.25%群 (34 例)	本薬 0.5%群 (34 例)
ベースラインの mEASI スコア (平均値±標準偏差)	11.25±4.68	10.45±4.21	11.11±4.60
最終評価時の mEASI スコア (平均値±標準偏差)	10.58±7.31	5.27±5.28	4.67±4.95
最終評価時の mEASI スコア変化率 (%)	-4.43	-54.86	-61.55
[95%信頼区間]	[-25.90, 17.04]	[-69.35, -40.37]	[-74.23, -48.86]
p 値 <sup>a)</sup>		<0.0001	<0.0001

a) プラセボ群に対する Williams 検定、有意水準片側 2.5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 48.6% (17/35 例)、本薬 0.25%群 38.2% (13/34 例) 及び 0.5%群 38.2% (13/34 例) に、副作用はプラセボ群 5.7% (2/35 例)、本薬 0.25%群 2.9% (1/34 例) 及び 0.5%群 2.9% (1/34 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 11 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 11 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (35 例)	本薬 0.25%群 (34 例)	本薬 0.5%群 (34 例)
全有害事象	48.6 (17)	38.2 (13)	38.2 (13)
鼻咽頭炎	8.6 (3)	17.6 (6)	20.6 (7)
膿疱疹	8.6 (3)	5.9 (2)	2.9 (1)
蕁麻疹	0	5.9 (2)	0
汗疹	5.7 (2)	0 (0)	2.9 (1)
皮膚乳頭腫	5.7 (2)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.19.1 発現割合% (例数)



死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2 例（膿痂疹及び接触皮膚炎各 1 例）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

## 7.2 第 III 相試験

### 7.2.1 国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-2：試験番号 QBB4-1 <20■年■月～20■年■月>）

2 歳以上 16 歳未満のアトピー性皮膚炎患者（表 12）（目標症例数 120 例：各群 60 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 23 施設で実施された。

表 12 主な選択・除外基準

<p>【検証期：投与開始～4 週後】</p> <p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ mEASI スコアが 5 以上</li> <li>・ IGA スコアが 2（軽症）以上、4（重症）以下</li> <li>・ 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹（紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化等）が体表面積の 5%以上 30%未満</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬投与開始前 24 週以内に生物学的製剤（サイトカイン製剤、抗体医薬品等）を使用</li> <li>・ 治験薬投与開始前 28 日以内に以下の治療を受けた             <ul style="list-style-type: none"> <li>全身作用性のステロイド製剤、ステロイド外用剤（ストロングスト又はベリーストロング）、</li> <li>全身作用性の免疫抑制剤、生ワクチン、光線療法（UVB（広域及び狭域）、PUVA 等）、減感作療法</li> </ul> </li> <li>・ 治験薬投与開始前 7 日以内に以下の薬剤を使用             <ul style="list-style-type: none"> <li>タクロリムス軟膏、ステロイド外用剤（ストロング、ミディアム又はウィーク）</li> <li>治験薬塗布部位に対して使用される鎮痛薬、鎮痒薬、消炎作用を有する外用剤（NSAIDs 等）、</li> <li>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）</li> <li>*抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、保湿剤及び保護剤は使用可能</li> </ul> </li> </ul> <p>【継続投与期：投与 5 週～56 週後】</p> <p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ IGA スコアが 4（重症）以下</li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

用法・用量は、プラセボ又は本薬 0.25%を 1 日 2 回、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位（頭皮、手掌、足底は除く）に適量を 4 週間塗布することとされた（検証期）。投与 4 週後時点で表 12 の基準を満たす患者は継続投与期に移行し、継続投与期では本薬 0.25%又は 0.5%を 1 日 2 回 52 週間（検証期を含め 56 週間）塗布することとされた（表 13）。なお、最大塗布量は 1 回 5 g（1 日量 10 g）とされた。

表 13 継続投与期の用法・用量

<p>開始時：本薬 0.25%。ただし、mEASI スコアが 10 以上の場合は本薬 0.5%で開始</p> <p>増量：本薬 0.25%使用中に IGA スコアが 2（軽症）以上かつ効果が不十分と治験担当医師が判断した場合は 0.5%へ変更可能</p> <p>減量：本薬 0.5%使用中に原疾患の症状及び安全性等を考慮し、治験担当医師の判断で本薬 0.25%へ変更可能</p> <p>休薬：EASI 皮膚症状スコア（表 7）が 0 の部位は治験薬塗布部位から除くことが可能。</p> <p>頭皮以外のすべての治験薬塗布部位の EASI 皮膚症状スコアが 0 の場合は、休薬が可能</p> <p>休薬後の再開：皮疹が再燃した場合、本薬 0.25%投与を再開</p> <p>レスキュー：頭皮以外の部位で、原疾患の悪化により、治験担当医師が必要と判断した場合、必要最小限の薬（ステロイド外用剤又はタクロリムス軟膏）の使用が可能</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

無作為に割り付けられた 137 例（プラセボ群 68 例及び本薬 0.25%群 69 例）全例に治験薬が投与された。治験薬を投与された全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例はプラセボ群の 1 例（対象として不適切）であった。

継続投与期へは、検証期を終了した 110 例（プラセボ群 48 例及び本薬 0.25%群 62 例）のうち、本薬 0.25%群の 1 例（被験者の申し出）を除いた 109 例と、検証期に原疾患が悪化し継続投与期へ切り替えた 26 例（プラセボ群 19 例、本薬 0.25%群 7 例）の合計 135 例（プラセボ群 67 例及び本薬 0.25%群 68 例）

が移行した。135 例のうち 1 例（追跡不能のため評価が 1 回も実施されなかった）を除外した 134 例（プラセボ群からの移行例（以下、「本薬切替え例」）67 例及び本薬群からの移行例（以下、「本薬継続例」）67 例）が、安全性及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 17 例（本薬切替え例 6 例、本薬継続例 11 例）であり、中止理由の内訳は「原疾患の悪化」8 例（本薬切替え例 3 例及び本薬継続例 5 例）、「被験者の申し出」7 例（本薬切替え例 3 例及び本薬継続例 4 例）、「有害事象」及び「追跡不能」各 1 例（いずれも本薬継続例）であった。

有効性について、検証期の主要評価項目である最終評価時（投与 4 週後又は中止時）の mEASI スコア変化率は表 14 のとおりであり、本薬 0.25%群のプラセボ群に対する優越性が示された（ $p < 0.0001$ 、線形混合効果モデルに基づく共分散分析、有意水準片側 2.5%）。

表 14 最終評価時（投与 4 週後又は中止時）の mEASI スコア変化率（検証期：FAS）

	プラセボ群 (68 例)	本薬 0.25%群 (69 例)
ベースラインの mEASI スコア (平均値±標準偏差)	10.57±4.16	10.68±4.29
最終評価時の mEASI スコア (平均値±標準偏差)	10.74±6.39	5.92±5.33
最終評価時の mEASI 変化率 (最小二乗平均値) [95%信頼区間] (%) <sup>a)</sup>	10.90 [-86.86, 108.65]	-39.35 [-139.47, 60.77]
mEASI 変化率の群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間] (%) <sup>a)</sup>	-50.24 [-68.29, -32.19]	
p 値 <sup>a)</sup>	<0.0001	

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

安全性について、検証期（4 週間）において、有害事象はプラセボ群 30.9%（21/68 例）及び本薬 0.25%群 43.5%（30/69 例）に、副作用はプラセボ群 1.5%（1/68 例）及び本薬 0.25%群 5.8%（4/69 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 15 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は本薬 0.25%群の適用部位毛包炎 3 例のみであった。また、死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

表 15 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（検証期）

	プラセボ群 (68 例)	本薬 0.25%群 (69 例)
全有害事象	30.9 (21)	43.5 (30)
上咽頭炎	10.3 (7)	15.9 (11)
適用部位毛包炎	0	4.3 (3)
インフルエンザ	1.5 (1)	4.3 (3)
筋足動物刺傷	1.5 (1)	2.9 (2)
発熱	2.9 (2)	1.4 (1)
上気道感染	2.9 (2)	1.4 (1)
結膜炎	2.9 (2)	0
損傷	2.9 (2)	0

MedDRA/J ver.21.0 発現割合%（発現例数）

継続投与期（5～56 週）において、有害事象は本薬切替え例 80.6%（54/67 例）及び本薬継続例 91.0%（61/67 例）に認められ、全体で 5.0%以上に認められた有害事象は表 16 のとおりであった。副作用は本薬切替え例 10.4%（7/67 例）及び本薬継続例 9.0%（6/67 例）に認められ、全体で 2.0%以上に認められた副作用は適用部位毛包炎 3.0%（4/134 例：本薬切替え例 1 例、本薬継続例 3 例）のみであった。

表 16 全体で 5.0%以上に認められた有害事象（継続投与期）

	本薬切替え例 (67 例)	本薬継続例 (67 例)	全体 (134 例)
全有害事象	80.6 (54)	91.0 (61)	85.8 (115)
上咽頭炎	35.8 (24)	46.3 (31)	41.0 (55)
インフルエンザ	31.3 (21)	22.4 (15)	26.9 (36)
膿痂疹	9.0 (6)	17.9 (12)	13.4 (18)
胃腸炎	4.5 (3)	13.4 (9)	9.0 (12)
上気道感染	9.0 (6)	7.5 (5)	8.2 (11)
アレルギー性結膜炎	10.4 (7)	6.0 (4)	8.2 (11)
皮膚真菌感染	7.5 (5)	7.5 (5)	7.5 (10)
皮膚乳頭腫	10.4 (7)	3.0 (2)	6.7 (9)
節足動物刺傷	3.0 (2)	9.0 (6)	6.0 (8)
伝染性軟属腫	4.5 (3)	7.5 (5)	6.0 (8)
咽頭炎	7.5 (5)	4.5 (3)	6.0 (8)
適用部位毛包炎	4.5 (3)	6.0 (4)	5.2 (7)
創傷	4.5 (3)	6.0 (4)	5.2 (7)
汗疹	6.0 (4)	4.5 (3)	5.2 (7)
アレルギー性鼻炎	6.0 (4)	4.5 (3)	5.2 (7)

MedDRA/J ver.21.0 発現割合% (発現例数)

継続投与期において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬切替え例で 1 例（過剰菌）、本薬継続例で 5 例（細菌性リンパ節炎、アナフィラキシーショック、カボジ水痘様発疹、単径ヘルニア及び胃腸炎各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定され、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、本薬継続例 1 例（適用部位ざ瘡）に認められ副作用とされたが、重症度は軽度で、転帰は軽快であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.4 の検討結果から、2 歳以上の小児アトピー性皮膚炎患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

#### 7.R.1.1 検証期の主要評価項目について

申請者は、第 III 相試験の検証期の有効性について、以下のように説明した。

検証期は、成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした本薬の国内第 III 相試験（QBA4-1 試験）と同様の試験デザインとした。主要評価項目には、アトピー性皮膚炎の指標として国内外で広く使用されている EASI スコアから、塗布が難しい毛髪部の頭頸部スコアを除いた mEASI スコア（表 7）を用い、投与 4 週後の変化率をプラセボ群と比較した。最終評価時（投与 4 週後又は中止時）の mEASI スコア変化率は表 14 のとおりであり、本薬 0.25%群のプラセボ群に対する優越性が示された（ $p < 0.0001$ 、線形混合効果モデルに基づく共分散分析、有意水準片側 2.5%）。また、PPS<sup>3)</sup> を対象に感度分析を行った結果は表 17 のとおりであり、主解析と同様の結果であった。

<sup>3)</sup> FAS のうち、最終評価時までの治験薬の塗布率が 75%未満、又は主要評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が最終評価時まで認められた患者を除いた 131 例（プラセボ群 66 例、本薬 0.25%群 65 例）

表 17 最終評価時（投与 4 週後又は中止時）の mEASI スコア変化率（第 III 相試験、検証期、PPS：感度分析）

	プラセボ群 (66 例)	本薬 0.25%群 (65 例)
ベースラインの mEASI スコア (平均値±標準偏差)	10.65±4.18	10.79±4.40
最終評価時の mEASI スコア (平均値±標準偏差)	10.93±6.40	5.96±5.43
最終評価時の mEASI 変化率 (最小二乗平均値) [95%信頼区間] (%) <sup>a)</sup>	12.12 [-86.07, 110.31]	-39.65 [-138.57, -59.27]
mEASI 変化率の群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%信頼区間] (%) <sup>a)</sup>	-51.77 [-70.47, -33.08]	
p 値 <sup>a)</sup>	<0.0001	

a) 最終評価時の mEASI スコア変化率を応答変数、投与群を固定効果、mEASI スコアのベースライン値を共変量、施設を変量効果とした混合効果モデルに基づく共分散分析、有意水準片側 2.5%

機構は、検証期の主要評価項目である最終評価時（投与 4 週後又は中止時）の mEASI スコア変化率について、本薬 0.25%群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから、本薬の有効性は示されたと考える。また、PPS を対象とした感度分析においても主解析と同様の結果であったことを確認した。

### 7.R.1.2 検証期の主な副次評価項目について

機構は、第 III 相試験の検証期の主な副次評価項目の結果は表 18 のとおりであり、本薬 0.25%群ではプラセボ群に比べ改善傾向が認められたことを確認した。

表 18 主な副次評価項目の結果（第 III 相試験、検証期、FAS）

		プラセボ群 (68 例)	本薬 0.25%群 (69 例)
最終評価時の IGA スコア著効 <sup>a)</sup> 割合% (例数)		0% (0 例)	4.3% (3 例)
原疾患悪化による脱落割合% (例数)		27.9% (19 例)	10.1% (7 例)
そう痒スコア <sup>b)</sup>	日中	ベースライン (平均値±標準偏差)	2.3±0.7
		最終評価時 (平均値±標準偏差)	2.4±0.8
	夜間	ベースライン (平均値±標準偏差)	1.8±0.7
		最終評価時 (平均値±標準偏差)	2.0±0.8

a) 著効：IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善かつ 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）

b) そう痒感について 5 段階で患者日誌に記載

日中（起きている間）

4：いてもたってもいられないかゆみ、3：かなりかゆくて、人前でもかく、2：時に手がゆき、軽くかく、1：時にむずむずするが、かく程ではない、0：ほとんどかゆみを感じない

夜間（寝ている間）

4：かゆくてほとんど眠れない、3：かゆくて目がさめる、2：かけば眠れる、1：かかなくても眠れる、0：ほとんどかゆみを感じない

### 7.R.1.3 検証期の部分集団別の有効性について

#### 7.R.1.3.1 患者背景別の有効性について

第 III 相試験の検証期における患者背景別の最終評価時（投与 4 週後又は中止時）の mEASI スコア変化率は表 19 のとおりであった。

表 19 患者背景別の最終評価時（投与 4 週後又は中止時）の mEASI スコア変化率（第 III 相試験、検証期、FAS）

		プラセボ群 (68 例)	本薬 0.25%群 (69 例)
年齢	2 歳以上 7 歳未満	29.06 [-173.60, 231.72] (27 例)	-34.54 [-244.96, 175.88] (26 例)
	7 歳以上 12 歳未満	-2.81 [-154.98, 149.37] (25 例)	-38.24 [-186.45, 109.96] (28 例)
	12 歳以上 16 歳未満	8.42 [-18.71, 35.56] (16 例)	-53.59 [-81.62, -25.56] (15 例)
性	男性	10.69 [-107.02, 128.40] (31 例)	-46.14 [-200.21, 107.92] (39 例)
	女性	8.56 [-79.49, 96.61] (37 例)	-33.22 [-100.63, 34.20] (30 例)
ベースラインの mEASI スコア	5 以上 10 未満	15.12 [-4.09, 34.34] (37 例)	-48.70 [-68.75, -28.66] (34 例)
	10 以上	2.34 [-110.63, 115.31] (31 例)	-34.80 [-162.65, 93.06] (35 例)
ベースラインの IGA スコア	2 (軽症)	0.17 [-27.73, 24.07] (16 例)	-81.77 [-105.68, -57.87] (16 例)
	3 (中等症)	7.96 [-229.72, 245.63] (38 例)	-18.23 [-254.18, -217.72] (37 例)
	4 (重症)	31.94 [-523.21, 587.09] (14 例)	-44.91 [-480.52, -390.70] (16 例)
前治療の外用剤の種類	ステロイド外用剤	13.59 [-64.31, 91.48] (58 例)	-37.95 [-119.33, 43.43] (61 例)
	タクロリムス軟膏	31.86 [-2.76, 66.47] (8 例)	-46.10 [-71.38, -20.82] (15 例)

最小二乗平均値 [95%信頼区間] (例数)

最終評価時の mEASI スコア変化率を応答変数、投与群を固定効果、mEASI スコアのベースライン値を共変量、施設を変量効果とした混合効果モデルに基づく共分散分析

機構は、年齢別の最終評価時（投与4週後又は中止時）のmEASIスコア変化率は、いずれの年齢層においても本薬0.25%群ではプラセボ群に比べ改善傾向が認められたことを確認した。また、その他の集団においても本薬0.25%群ではプラセボ群に比べ改善傾向が認められたことを確認した。

#### 7.R.1.3.3 部位別の有効性について

第III相試験の検証期における部位（頭頸部、上肢、体幹及び下肢）別の最終評価時（投与4週後又は中止時）EASIスコア変化率は表20のとおりであった。機構は、いずれの部位においても本薬0.25%群ではプラセボ群に比べ改善傾向が認められたことを確認した。

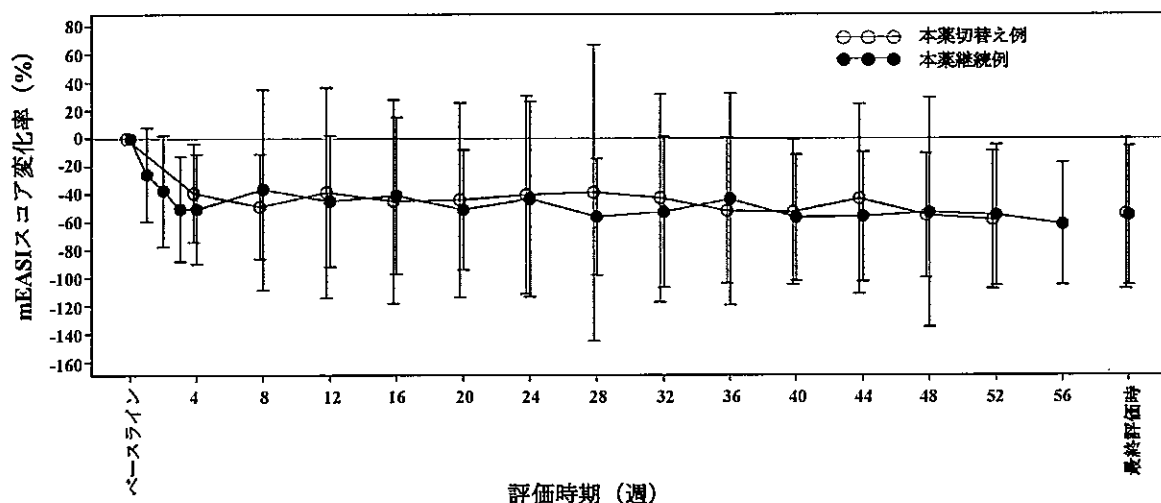
表20 部位別の最終評価時（投与4週後又は中止時）のEASIスコア変化率（第III相試験、検証期、FAS）

		プラセボ群 (68例)	本薬0.25%群 (69例)
頭頸部	最終評価時のEASI変化率（最小二乗平均値） [95%信頼区間] (%) <sup>a)</sup>	14.07 [-7.98, 36.13]	-32.16 [-53.86, -10.46]
	EASI変化率の群間差（本薬群-プラセボ群） [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-46.24 [-77.20, -15.27]	
上肢	最終評価時のEASI変化率（最小二乗平均値） [95%信頼区間] (%) <sup>a)</sup>	7.74 [-71.65, 87.12]	-38.37 [-117.17, 40.43]
	EASI変化率の群間差（本薬群-プラセボ群） [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-46.11 [-68.47, -23.76]	
体幹	最終評価時のEASI変化率（最小二乗平均値） [95%信頼区間] (%) <sup>a)</sup>	43.44 [7.79, 79.09]	-50.02 [-86.21, -13.82]
	EASI変化率の群間差（本薬群-プラセボ群） [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-93.46 [-144.27, -42.64]	
下肢	最終評価時のEASI変化率（最小二乗平均値） [95%信頼区間] (%) <sup>a)</sup>	13.04 [-90.36, 116.44]	-28.06 [-133.59, 77.48]
	EASI変化率の群間差（本薬群-プラセボ群） [95%信頼区間] (%) <sup>a)</sup>	-41.10 [-64.14, -18.05]	

a) 各部位のEASIスコアは「(紅斑+浸潤/丘疹+搔破痕+苔癬化)スコア×面積スコア」で算出(各部位の係数は乗じていない)

#### 7.R.1.4 長期投与時の有効性について

第III相試験における本薬投与時（本薬切替え例は継続投与期、本薬継続例は検証期+継続投与期）のmEASIスコアの変化率の推移は図1のとおりであった。mEASIスコア変化率は本薬切替え例と本薬継続例のいずれも投与4週後まで低下し、その後は概ね同程度で推移し、効果が減弱する傾向はなかった。また、本薬の最終投与時（本薬切替え例：投与52週後又は中止時、本薬継続例：投与56週後又は中止時）のmEASIスコア変化率（平均値±標準偏差）は、本薬切替え例（67例）で $-53.69 \pm 53.73\%$ 、本薬継続例（67例）で $-54.89 \pm 49.78\%$ であった。



本薬切替え例のベースライン値：検証期のプラセボ投与4週後又は継続投与期の本薬投与開始前観察のデータ（52週）  
 本薬継続例のベースライン値：検証期の本薬投与開始日のデータ（56週）

評価時期（週）	ベースライン	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	最終評価時
本薬切替え例（例数）	67	67	66	66	66	65	64	64	62	61	61	61	61	61	-	67
本薬継続例（例数）	67	65	67	65	65	64	63	60	59	59	57	57	57	57	53	67

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

## 7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.6の結果から、2歳以上の小児アトピー性皮膚炎患者に対する本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、塗布部位における皮膚感染症の発現については注意が必要であり、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

### 7.R.2.1 臨床試験の安全性の概要

申請者は、本薬投与時の安全性について、以下のように説明した。

第II相試験及び第III相試験における有害事象の概要は、表21のとおりであった。

表21 有害事象の概要

	第II相試験			第III相試験		
	プラセボ群 (35例)	本薬0.25%群 (34例)	本薬0.5%群 (34例)	検証期		継続投与期
				プラセボ群 (68例)	本薬0.25%群 (69例)	本薬0.25又は 0.5%投与例 (134例)
有害事象	48.6 (17)	38.2 (13)	38.2 (13)	30.9 (21)	43.5 (30)	85.8 (115)
副作用	5.7 (2)	2.9 (1)	2.9 (1)	1.5 (1)	5.8 (4)	9.7 (13)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	4.5 (6)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	5.7 (2)	0	0	0	0	0.7 (1)
中止に至った副作用	5.7 (2)	0	0	0	0	0.7 (1)

発現割合%（発現例数）

第II相試験における有害事象（表11）では、鼻咽頭炎が本薬各群で多く認められたものの、いずれも軽度であり、因果関係は否定された。本薬各群で認められた副作用は、本薬0.25%群及び0.5%群の膿痂疹各1例のみであり、いずれも軽度であった。本薬各群で、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

第 III 相試験の検証期（4 週間）における有害事象は、プラセボ群と比較して本薬 0.25%群で発現割合がやや高いものの、原疾患の悪化により投与開始 4 週後よりも前に継続投与期に移行した患者が本薬 0.25%群（7/69 例）に比べプラセボ群（19/68 例）が多い（治験薬の投与期間がプラセボ群より本薬群で長い傾向である）ことが影響した可能性がある。個別の事象では、上咽頭炎及び適用部位毛包炎がプラセボ群と比較して本薬群で 3 例以上多く認められたが（表 15）、いずれも軽度であった。本薬 0.25%群で高度な有害事象は認められず、中等度の有害事象は便秘、胃腸炎及び節足動物刺傷各 1 例で、その他の有害事象はすべて軽度であった。副作用はプラセボ群 1.5%（1/68 例）及び本薬 0.25%群 5.8%（4/69 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は本薬 0.25%群の適用部位毛包炎 3 例のみであった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

第 III 相試験の継続投与期（5～56 週）における有害事象は本薬切替え例 80.6%（54/67 例）及び本薬継続例 91.0%（61/67 例）に、副作用は本薬切替え例 10.4%（7/67 例）及び本薬継続例 9.0%（6/67 例）に認められた（表 16）。全体で 2.0%以上に認められた副作用は適用部位毛包炎 3.0%（4/134 例：本薬切替え例 1 例、本薬継続例 3 例）のみであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬切替え例で 1 例（過剰歯）、本薬継続例で 5 例（細菌性リンパ節炎、アナフィラキシーショック、カポジ水痘様発疹、単径ヘルニア及び胃腸炎各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定され、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、本薬継続例 1 例（適用部位ざ瘡）に認められ副作用とされたが、重症度は軽度で、転帰は軽快であった。

機構は、本薬群はプラセボ群と比べ、鼻咽頭炎及び上咽頭炎の発現割合がやや多かったものの、これらの有害事象が発現した患者では血漿中に本薬が検出されておらず、また、治験薬との因果関係はいずれも否定されていることから、本薬投与と上気道感染との関連性を示唆するものではないと考える。また、これらの有害事象の重症度はいずれも軽度であり、その他の有害事象についても、臨床的に大きな問題となる傾向は認められないことを確認した。なお、塗布部位における安全性については 7.R.2.4 項で、皮膚感染症については 7.R.2.5 項で別途検討する。

### 7.R.2.2 部分集団別の安全性について

申請者は、部分集団別の安全性について、以下のように説明している。

年齢別の安全性について、第 II 相試験及び第 III 相試験の年齢別の有害事象の発現割合は表 22 のとおりであり、年齢層による明らかな違いは認められなかった。

表 22 年齢別の有害事象の発現割合

	第 II 相試験			第 III 相試験		
	プラセボ群 (35 例)	本薬 0.25%群 (34 例)	本薬 0.5%群 (34 例)	検証期		継続投与期
				プラセボ群 (68 例)	本薬 0.25%群 (69 例)	本薬 0.25 又は 0.5%投与例 (134 例)
2 歳以上 7 歳未満	50.0 (6/12)	58.3 (7/12)	50.0 (6/12)	44.4 (12/27)	57.7 (15/26)	90.4 (47/52)
7 歳以上 12 歳未満	36.4 (4/11)	21.4 (3/14)	30.8 (4/13)	32.0 (8/25)	32.1 (9/28)	82.7 (43/52)
12 歳以上 16 歳未満	58.3 (7/12)	37.5 (3/8)	33.3 (3/9)	6.3 (1/16)	40.0 (6/15)	83.3 (25/30)

発現割合%（発現例数/例数）

第 III 相の継続投与期では、アトピー性皮膚炎の悪化時に、必要な場合にはステロイド外用剤とタクロリムス軟膏がレスキュー薬として使用可能であったことから、レスキュー薬使用の有無別の有害事象の発現状況について検討した（表 23）。レスキュー薬を使用した割合は 53.7%（72/134 例）であり、この

うちステロイド外用剤の使用が 100% (72/72 例)、タクロリムス軟膏の使用が 11.1% (8/72 例) であった。

ステロイド外用剤の使用の有無では、使用例で皮膚乳頭腫及び創傷がやや多く認められた。皮膚乳頭腫について、ステロイド外用剤の使用例で発現した皮膚乳頭腫の内訳は足底疣贅 4 例、尋常性疣贅 3 例及びウイルス性疣贅 1 例であった。尋常性疣贅は、小児が好発年齢であり（尋常性疣贅診療ガイドライン 2019 日本皮膚科学会雑誌 2019;129:1265-92）、一般的な罹患頻度と大きな乖離はないと推察される。また、皮膚乳頭腫が発現した 9 例（レスキュー薬未使用例 1 例、ステロイド外用剤使用例 8 例）のうち、ステロイド外用剤使用時に発現したのは 2 例（いずれも本薬塗布部位以外に発現）で、7 例はステロイド外用剤未使用時に発現しており、ステロイド外用剤の使用が直接影響した可能性は低い。創傷については、いずれも治験薬との因果関係は関連なしとされ、発現部位が治験薬塗布部位であったのは 7 例中 2 例であり、ステロイド外用剤の使用が影響した可能性は低い。その他の有害事象について、臨床的に問題となるような傾向は認められなかった。

タクロリムス軟膏については、使用例が限られ、また全例がステロイド外用剤も使用していたため、評価は困難であった。

表 23 レスキュー薬（ステロイド外用剤・タクロリムス軟膏）使用の有無別の発現割合が 5%以上の有害事象（第 III 相試験、継続投与期）

	レスキュー薬未使用例 (62 例)	レスキュー薬使用例 (72 例)	
		ステロイド外用剤 (72 例)	タクロリムス軟膏 (8 例)
全有害事象	83.9 (52)	87.5 (63)	100 (8)
上咽頭炎	46.8 (29)	36.1 (26)	75.0 (6)
インフルエンザ	25.8 (16)	27.8 (20)	62.5 (5)
膿痂疹	11.3 (7)	15.3 (11)	12.5 (1)
胃腸炎	11.3 (7)	6.9 (5)	25.0 (2)
上気道感染	8.1 (5)	8.3 (6)	0
アレルギー性結膜炎	4.8 (3)	11.1 (8)	37.5 (3)
皮膚真菌感染	8.1 (5)	6.9 (5)	37.5 (3)
皮膚乳頭腫	1.6 (1)	11.1 (8)	0
節足動物刺傷	9.7 (6)	2.8 (2)	0
伝染性軟属腫	8.1 (5)	4.2 (3)	0
咽頭炎	6.5 (4)	5.6 (4)	12.5 (1)
適用部位毛包炎	3.2 (2)	6.9 (5)	12.5 (1)
創傷	0	9.7 (7)	12.5 (1)
汗疹	6.5 (4)	4.2 (3)	0
アレルギー性鼻炎	3.2 (2)	6.9 (5)	0

MedDRA/J ver.21.0 発現割合% (発現例数)

レスキュー薬としてステロイド外用剤とタクロリムス軟膏の両方を一度でも使用した患者は、それぞれ「使用例」として集計

機構は、年齢別の有害事象の発現割合について、いずれの年齢層においても本薬各群がプラセボ群に比べて高くなる傾向はないことを確認した。

レスキュー薬について、タクロリムス軟膏は使用例が少なく十分な検討が困難であったが、ステロイド外用剤の使用については、申請者の説明も踏まえると大きな懸念はないと考える。

その他に、ベースラインの重症度、前治療薬の種類、罹病期間の影響等についても検討したが、特定の集団で有害事象の発現状況が問題となる傾向はないことを確認した。

### 7.R.2.3 長期投与時の安全性について

申請者は、本薬の長期投与時の安全性について、以下のように説明した。



第 III 相試験において、投与時期別の有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、皮膚真菌感染の発現割合がやや増加する傾向が認められた。皮膚真菌感染を認めた 10 例の詳細（複数回発現及び重複あり）は、本薬 0.5%塗布部位が 9 例 15 件、本薬 0.25%塗布部位が 1 例 1 件及び治験薬塗布部位以外が 5 例 8 件であり、重症度はいずれも軽度であった。なお、皮膚真菌感染を認めた 10 例は、ベースラインの IGA スコアがいずれも 4 であった。皮疹が重度の場合は皮膚バリア機能や皮膚免疫活性が低下することにより真菌を含む皮膚感染を発現しやすく、また、掻破等により皮膚状態が悪化したことが原因と考えられ、いずれの皮膚真菌感染も治験薬との因果関係は関連なしと判断されており、本薬の投与期間との関連性は低いと考える。その他に、投与期間により有害事象の発現状況に問題となる傾向は認められなかった。

表 24 投与時期別<sup>a)</sup>の有害事象の発現状況（第 III 相試験）

	1~12週 (136例)	13~24週 (133例)	25~36週 (128例)	37週~56週 (119例)	全期間 (136例)
有害事象	66.2 (90)	53.4 (71)	45.3 (58)	63.0 (75)	84.6 (115)
副作用	5.9 (8)	2.3 (3)	0	2.5 (3)	9.6 (13)
重篤な有害事象	1.5 (2)	0	1.6 (2)	1.7 (2)	4.4 (6)
投与中止に至った有害事象	0.7 (1)	0	0	0	0.7 (1)
全期間で5.0%以上に認められた有害事象					
上咽頭炎	25.7 (35)	15.0 (20)	20.3 (26)	23.5 (28)	40.4 (55)
インフルエンザ	20.6 (28)	3.8 (5)	1.6 (2)	1.7 (2)	26.5 (36)
膿痂疹	0.7 (1)	3.8 (5)	6.3 (8)	5.0 (6)	13.2 (18)
胃腸炎	1.5 (2)	3.8 (5)	3.1 (4)	2.5 (3)	8.8 (12)
上気道感染	2.9 (4)	1.5 (2)	2.3 (3)	5.0 (6)	8.1 (11)
アレルギー性結膜炎	1.5 (2)	5.3 (7)	0.8 (1)	2.5 (3)	8.1 (11)
皮膚真菌感染	0	0.8 (1)	3.9 (5)	5.9 (7)	7.4 (10)
皮膚乳頭腫	2.9 (4)	1.5 (2)	0.8 (1)	2.5 (3)	6.6 (9)
節足動物刺傷	1.5 (2)	1.5 (2)	1.6 (2)	3.4 (4)	5.9 (8)
伝染性軟属腫	0.7 (1)	2.3 (3)	1.6 (2)	3.4 (4)	5.9 (8)
咽頭炎	2.9 (4)	0.8 (1)	2.3 (3)	0.8 (1)	5.9 (8)
適用部位毛包炎	2.9 (4)	0	0.8 (1)	1.7 (2)	5.1 (7)
創傷	0.7 (1)	3.0 (4)	0	1.7 (2)	5.1 (7)
汗疹	0.7 (1)	0.8 (1)	1.6 (2)	2.5 (3)	5.1 (7)
アレルギー性鼻炎	0.7 (1)	3.0 (4)	0.8 (1)	1.7 (2)	5.1 (7)

MedDRA/J ver.21.0 発現割合% (発現例数)

a) 本薬投与開始時点を 0 週とした (本薬切替え例は継続投与期開始時、本薬継続例は検証期開始時)

継続投与期では本薬 0.25%に加え、0.5%も使用可能とされていたことから (表 13)、用量 (濃度) の影響についても検討した。0.25%のみを使用した患者は本薬切替え例 14.9% (10/67 例) 及び本薬継続例 23.9% (16/67 例)、0.5%のみを使用した患者は本薬切替え例 37.3% (25/67 例)、0.25%及び 0.5%を使用した患者は本薬切替え例 47.8% (32/67 例) 及び本薬継続例 76.1% (51/67 例) であった。本薬 0.25%の平均塗布日数 (使用例数) は、本薬切替え例が 199.8 日 (42 例)、本薬継続例が 179.6 日 (67 例)、0.5%製剤の平均塗布日数 (使用例数) は本薬切替え例が 277.8 日 (57 例)、本薬継続例で 268.9 日 (51 例) であった。有害事象の発現時用量別の発現割合は 0.25%投与時が 71.6% (78/109 例) 及び 0.5%投与時が 75.0% (81/108 例)、「感染症および寄生虫症 (SOC)」の発現割合は 0.25%投与時が 62.4% (68/109 例) 及び 0.5%投与時が 63.0% (68/108 例) であり、0.5%投与時に有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。低年齢 (2 歳以上 7 歳未満) の集団においても、有害事象の発現割合は 0.25%投与時が 81.4% (35/43 例) 及び 0.5%投与時が 81.4% (35/43 例)、「感染症および寄生虫症 (SOC)」の発現割合は 0.25%投与時が 76.7% (33/43 例) 及び 0.5%投与時が 72.1% (31/43 例) であり、0.25%投与時と 0.5%投与時で異なる傾向は認められなかった。本薬 0.5%は合計 108 例で使用され、0.25%に減量した症例は 17 例であったが、有害事象により減量したのは 1 例 (適用部位刺激感) のみであった。

機構は、本薬の投与期間及び用量（濃度）と有害事象の発現状況に問題となるような傾向はないものの、皮疹の重症度が高く本薬 0.5%の使用が必要となるような状態では、皮膚真菌感染等の感染症に注意が必要と考える（7.R.2.5 項参照）。

#### 7.R.2.4 塗布部位における安全性

申請者は、本薬の塗布部位における安全性について、以下のように説明した。

第 II 相試験及び第 III 相試験における治験薬塗布部位に発現した有害事象は表 25 のとおりであった。第 II 相試験において、いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬塗布部位に発現した有害事象は膿痂疹のみであり、重症度はいずれも軽度であった。

第 III 相試験の検証期において、いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬塗布部位に発現した有害事象は、0.25%群で認められた適用部位毛包炎及び節足動物刺傷であり、重症度は節足動物刺傷 1 例が中等度の他は軽度であった。

第 III 相試験の継続投与期で治験薬塗布部位に発現した有害事象のうち 5%以上で認められた事象は、膿痂疹、適用部位毛包炎及び皮膚真菌感染であった。本薬塗布部位に認められた有害事象の中では感染症が比較的多いが、重症度は膿痂疹 2 例が中等度の他は軽度であった。また、皮膚刺激に関連する有害事象は軽度の適用部位刺激感 1 例のみであり、本薬の忍容性は良好であった。

表 25 いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬塗布部位の有害事象

有害事象名 SOC/PT	第 II 相試験			第 III 相試験		
	プラセボ群 (35 例)	0.25%群 (34 例)	0.5%群 (34 例)	検証期		継続投与期
				プラセボ群 (68 例)	0.25%群 (69 例)	本薬 0.25 又は 0.5%投与例 (134 例)
治験薬塗布部位全事象	20.0 (7)	5.9 (2)	8.8 (3)	2.9 (2)	11.6 (8)	36.6 (49)
投与部位の状態						
適用部位ざ瘡	0	0	0	0	1.4 (1)	3.0 (4)
適用部位びらん	0	0	0	0	0	2.2 (3)
適用部位蕁麻疹	0	0	0	0	0	1.5 (2)
感染症および寄生虫症						
膿痂疹	8.6 (3)	2.9 (1)	2.9 (1)	1.5 (1)	0	11.2 (15)
適用部位毛包炎	0	0	0	0	4.3 (3)	5.2 (7)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	6.7 (9)
伝染性軟属腫	0	0	0	0	0	4.5 (6)
水痘	0	0	0	0	0	3.7 (5)
皮膚感染	0	0	0	0	0	1.5 (2)
傷害、中毒および処置合併症						
節足動物刺傷	0	0	0	1.5 (1)	2.9 (2)	1.5 (2)
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	2.2 (3)
創傷	0	0	0	0	0	1.5 (2)
皮膚および皮下組織障害						
汗疹	2.9 (1)	0	0	0	0	2.2 (3)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1.5 (2)

第 II 相試験：MedDRA/J ver.19.1、第 III 相試験：MedDRA/J ver.21.0 発現割合%（発現例数）

機構は、本薬塗布部位において重篤な有害事象は認められず、刺激性も問題となる傾向はなかったことから、本薬の塗布部位における安全性は許容可能と考える。なお、塗布部位に認められた有害事象の中で比較的多く認められた皮膚感染症については別途検討する（7.R.2.5 項参照）。

#### 7.R.2.5 皮膚感染症について

申請者は、皮膚感染症について、以下のように説明した。

皮膚感染症については MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に分類される事象のうち、皮膚に関連する事象を抽出して検討した（表 26）。第 II 相試験において、複数例に認められた皮膚感染症の有害事象は膿痂疹のみであり、本薬群で感染症が多い傾向は認められなかった。第 III 相試験の検証期において、本薬群で複数例に認められた皮膚感染症の有害事象は、適用部位毛包炎（3 例）のみであった。第 III 相試験の継続投与期（134 例）において、5%以上に認められた皮膚感染症の有害事象は、膿痂疹 13.4%（18 例）、皮膚真菌感染 7.5%（10 例）、伝染性軟属腫 6.0%（8 例）及び適用部位毛包炎 5.2%（7 例）であった。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した。

表 26 皮膚感染症の有害事象

有害事象名 SOC/PT	第 II 相試験			第 III 相試験		
	プラセボ群 (35 例)	0.25%群 (34 例)	0.5%群 (34 例)	検証期		継続投与期 本薬 0.25 又は 0.5%投与例 (134 例)
				プラセボ群 (68 例)	0.25%群 (69 例)	
皮膚感染症全事象	11.4 (4)	8.8 (3)	2.9 (1)	1.5 (1)	10.1 (7)	39.6 (53)
膿痂疹	8.6 (3)	5.9 (2)	2.9 (1)	1.5 (1)	0	13.4 (18)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	7.5 (10)
伝染性軟属腫	0	0	0	0	0	6.0 (8)
適用部位毛包炎	0	0	0	0	4.3 (3)	5.2 (7)
麦粒腫	2.9 (1)	0	0	0	1.4 (1)	4.5 (6)
毛包炎	0	2.9 (1)	0	0	0	3.7 (5)
水痘	0	0	0	0	0	3.7 (5)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1.4 (1)	2.2 (3)
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1.5 (2)
爪囲炎	0	0	0	0	0	1.5 (2)
皮膚感染	0	0	0	0	0	1.5 (2)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0.7 (1)
ヘルペス眼感染	0	0	0	0	0	0.7 (1)
帯状疱疹	0	0	0	0	1.4 (1)	0.7 (1)
カボジ水痘様発疹	0	0	0	0	0	0.7 (1)
シラミ寄生	0	0	0	0	1.4 (1)	0.7 (1)
膿皮症	0	0	0	0	0	0.7 (1)
皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	0.7 (1)
足部白癬	0	0	0	0	0	0.7 (1)

第 II 相試験：MedDRA/J ver.19.1、第 III 相試験：MedDRA/J ver.21.0 発現割合%（発現例数）

また、ヘルペス感染に関連する有害事象は、第 II 相試験では認められず、第 III 相試験の検証期では本薬 0.25%群 2.9%（2/69 例：口腔ヘルペス及び帯状疱疹各 1 例）に、継続投与期では本薬投与例 8.2%（11/134 例）に認められた（表 27）。

表 27 ヘルペス感染に関連した有害事象（第 III 相試験、継続投与期）

有害事象名 SOC/PT	本薬 0.25 又は 0.5%投与例 (134 例)
ヘルペス感染に関連した全事象	8.2 (11)
水痘	3.7 (5)
口腔ヘルペス	2.2 (3)
単純ヘルペス	1.5 (2)
ヘルペス眼感染	0.7 (1)
帯状疱疹	0.7 (1)
カボジ水痘様発疹	0.7 (1)

MedDRA/J ver. 21.0 発現割合%（例数）

小児において、ヘルペス感染に関連する有害事象が成人に比べて多く発現する傾向は認められなかった（「コレクチム軟膏 0.5%審査報告書」令和元年 10 月 10 日）。

機構は、本薬の皮膚感染症の発現リスクについて、適切に対応することで、現時点では臨床的に大きな問題となる傾向はないことを確認し、小児においても成人と同様に、本薬を皮膚感染部位には塗布しないこと、また塗布部位の皮膚感染の発現に注意することが重要と考える。

#### 7.R.2.6 市販後の安全性情報について

申請者は、本薬の市販後の安全性情報について、以下のように説明した。

2020年10月20日までに本薬（0.5%製剤）は131,447箱（1箱10本入）出荷されている。市販直後調査の中間集計（2020年6月24日～2020年10月20日）において報告された副作用は、臨床試験で認められた副作用と同様であり、安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。重篤な副作用は、カポジ水痘様発疹、皮膚感染、アトピー性皮膚炎（増悪）、接触皮膚炎及び帯状疱疹が各1件報告され、接触皮膚炎の転帰は不明であるが、その他の事象の転帰は軽快又は回復であった。

機構は、市販後の安全性情報から、現時点で、新たな措置が必要となるような安全性の問題は生じていないことを確認した。

#### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

アトピー性皮膚炎は乳児期又は幼児期から発症し、小児期に寛解する又は寛解することなく再発を繰り返す、症状が成人まで持続する特徴的な湿疹病変が慢性的にみられる。アトピー性皮膚炎の悪化因子や皮疹分布は、年齢により若干異なるものの、成人と小児で大きな違いはない。アトピー性皮膚炎の治療目標は、症状が認められない又は症状があっても軽微であり、かつ、日常生活に支障がない寛解状態への導入及びその長期維持である。最重症・難治性状態を除いた小児アトピー性皮膚炎患者に対しては、成人患者同様、ステロイド外用剤やタクロリムス軟膏による外用剤を適切に選択し組み合わせることが基本とされている。

ステロイド外用剤はアトピー性皮膚炎治療の中心となる外用療法であり、個々の皮疹の重症度に応じて適切なランクを選択し、病変の性状、部位により剤形を使い分けて使用することが推奨されているが、長期連用ではステロイド潮紅及び皮膚萎縮等の副作用が問題となる。

タクロリムス軟膏は、ステロイド外用剤では治療が困難なアトピー性皮膚炎の皮疹、特に顔面及び頸部の皮疹に対し有用な薬剤として位置付けられているが、潰瘍や明らかに局面を形成しているびらん部位、高度の腎障害又は高カリウム血症のある患者等は禁忌とされており、ステロイド外用剤にはない使用上の制約がある。また、灼熱感等の皮膚刺激性が知られている。

本薬はJAK阻害剤であり、ステロイドやタクロリムスとは異なる作用機序を有する。臨床試験において、本薬の有効性が示され、長期投与においても安全性に問題はないことが確認されたことから、小児のアトピー性皮膚炎に対する新たな治療選択肢の一つになると考える。

機構は、本薬の有効性（7.R.1項参照）及び安全性（7.R.2項参照）を踏まえると、本薬は小児アトピー性皮膚炎に対する外用療法として、新たな治療選択肢になると考える。

#### 7.R.4 効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明した。

軽症から重症の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相試験の検証期において有効性が検証され、安全性に問題は認められず、第 III 相試験の継続投与期において、長期投与時の有効性及び安全性にも問題は認められなかった。

以上より、本薬の効能・効果を小児に対しても成人と同様に「アトピー性皮膚炎」とすることは妥当と考えた。

機構は、軽症から重症までの小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内臨床試験の成績から、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能と考えられること（7.R.2 項参照）から、本薬の効能・効果を小児においても「アトピー性皮膚炎」とすることは妥当と考える。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。

第 II 相試験において、mEASI スコアはプラセボ群と比べて本薬 0.25%群及び 0.5%群のいずれも改善が認められ（表 10）、安全性に問題はなかった（表 11）。本薬 0.25%群及び 0.5%群では mEASI スコア改善割合に明確な用量反応性は認められなかったこと、免疫抑制作用を有するタクロリムス軟膏では小児では成人よりも低濃度が使用されていること等から、小児アトピー性皮膚炎患者に対する本薬の通常用量は 0.25%とすることが妥当と考えた。また、第 II 相試験の最終評価時の IGA スコア著効（IGA スコアが 0 又は 1）割合は、本薬 0.25%群 26.5%（9/34 例）、0.5%群 41.2%（14/34 例）であり、症状が重い場合や 0.25%では効果が不十分な場合には、0.5%を使用することが有用と考えた。以上より、第 III 相試験の検証期の本薬群は 0.25%を 1 日 2 回、継続投与期は症状が重い場合や 0.25%で効果不十分な場合には 0.5%を使用可能とした（表 13）。

第 III 相試験の結果、本薬 0.25%及び 0.5%の有効性（7.R.1 参照）と安全性（7.R.2 参照）が確認されたことから、本薬の用法・用量を第 III 相試験に準じて設定することは問題ないとする。

なお、アトピー性皮膚炎では炎症が軽快して一見正常に見える皮膚も、組織学的には炎症細胞が残存しており、再び炎症を引き起こしやすい状態にあることから、治療は中断せず継続すべきとする。本薬 0.5%により症状が改善した場合には 0.25%への減量を検討するよう添付文書において注意喚起する。

1 回あたりの塗布量の上限については、以下のように考える。小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験は、成人と同様に炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%未満の患者を対象としており、1 回に体表面積の 30%程度まで塗布できることが望ましいと考える。小児においても、特に年齢が高い集団では成人と同等の体格の患者もいることから、1 回あたりの最大塗布量は成人と同様に 5g とした。一方、低年齢や体表面積が小さい患者には、塗布量の目安（成人の手のひら 2 枚分の面積に該当する炎症部位に対し約 0.5g）を指導することで、皮疹面積に応じた適正量の塗布は可能と考えた。以上のことから、本薬の 1 回あたりの塗布量の上限を体表面積によらず 5g と設定した。

機構は、以下のように考える。

第 III 相試験の結果、本薬 0.25%及び 0.5%の有効性（7.R.1 項参照）と安全性（7.R.2 項参照）が確認されたことから、小児アトピー性皮膚炎患者に対する本薬の用法・用量を第 III 相試験の用法・用量に準じ、通常は 0.25%を 1 日 2 回塗布すること、症状が重い場合や 0.25%で効果が不十分な場合に、症状に応じて 0.5%を使用することは妥当である。ただし、一定期間使用しても効果が認められない場合には投

与を中止すること、症状が改善した場合には継続投与の必要性を検討し、特に 0.5%を漫然と長期使用しないよう添付文書上で注意喚起することが適切である。

1 回あたりの塗布量の上限については、以下のように考える。第 II 相試験及び第 III 相試験の対象患者は、皮疹（本薬の塗布面積）が体表面積の 30%までとされ、第 III 相試験において投与された 1 回あたりの平均塗布量（最大値）は表 28 のとおりであった。体表面積が成人とは大きく異なる「2 歳以上 7 歳未満」又は「体表面積 0.88 m<sup>2</sup>未満」の集団では、本薬 0.25%使用時に治験担当医師の指示を超えた塗布量で投与された 1 例<sup>4)</sup>を除くと、1 回あたりの平均塗布量の最大値は 3.0 g であった。体格の小さな小児に対し成人の最大塗布量である 5 g を長期塗布した成績はなく、本薬の曝露量増加に伴うリスクを防ぐ観点から、小児における 1 回あたりの最大塗布量は、臨床試験の設定に基づき体表面積の 30%までを目安とするよう注意喚起することが適切と考える。

本薬の最終的な用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて判断する。

表 28 本薬の 1 回あたりの平均塗布量の最大値 (g) (第 III 相試験)

		本薬の使用製剤	
		0.25%	0.5%
年齢	2 歳以上 7 歳未満 (53 例)	4.4 <sup>a)</sup>	2.8
	7 歳以上 12 歳未満 (52 例)	4.2	4.1
	12 歳以上 16 歳未満 (31 例)	4.0	3.9
体表面積	0.88 m <sup>2</sup> 未満 (54 例)	4.4 <sup>a)</sup>	2.8
	0.88 m <sup>2</sup> 以上 1.33 m <sup>2</sup> 未満 (57 例)	4.2	4.1
	1.33 m <sup>2</sup> 以上 (25 例)	4.0	3.5

1 回あたりの平均塗布量は、総塗布量/総塗布回数で算出

a) 治験担当医師の指示を超えて 4.4 g が投与された 1 例 (3 歳、体表面積 0.53 m<sup>2</sup>) を除いた場合、1 回あたりの平均塗布量の最大値は 3.0 g

#### 7.R.6 他の治療との併用について

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

本薬の臨床試験では保湿剤の使用は可能としており、特に問題は認められなかった。外用薬については、第 III 相試験の継続投与期では必要な場合にステロイド外用剤及びタクロリムス軟膏を本薬の塗布部位以外には使用可能としており、安全性に大きな問題はなかった (7.R.2.2 項参照)。全身療法や光線療法等は併用禁止としており、併用した試験成績はない。

本薬については、公益社団法人日本皮膚科学会から「デルゴシチニブ軟膏 (コレクチム軟膏 0.5%) 安全使用マニュアル」 (日皮会誌 2020; 130: 1581-8) が公開され、他の治療との併用について以下のような記載がある。

- ・ ステロイド外用剤との併用は可能だが、患者の状態や部位に応じて使い分け、併用の必要性を慎重に判断すること。
- ・ タクロリムス軟膏と併用した場合の安全性に関するデータはない<sup>5)</sup> ため、個々の患者の状態を踏まえ、部位により使い分ける等、慎重に判断することが望まれ、両剤を同一部位に併用する場合には、該当部位を慎重に観察する必要がある。
- ・ 本薬と全身療法薬 (シクロスポリン、デュピルマブ) を併用した臨床試験成績はない。本薬の作用機序を考えると免疫抑制作用が強く現れる可能性があるため、個々の患者の状態を踏まえ、慎重に判断することが望ましい。

<sup>4)</sup> 3 歳 (体表面積 0.53m<sup>2</sup>)。検証期の投与開始時点では、IGA スコア 3、炎症を伴う皮疹の%BSA は 29%であった。投与開始 7 日目に原疾患が悪化 (IGA スコア 4、炎症を伴う皮疹の%BSA は 50%) し、治験担当医師の指示を超えた量 (平均 4.4g/回) が投与されていた。

<sup>5)</sup> 成人のアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験では、タクロリムス軟膏との併用は禁止していた

- ・ 本薬と光線療法を併用した試験成績はない。本薬が有する免疫抑制作用を踏まえると、光線療法と本薬を併用する場合には、皮膚腫瘍発生のリスクが高まる可能性を考慮し、患者の皮膚の状態を注意深く観察する必要がある。

小児アトピー性皮膚炎においても、成人と同様に、個々の患者の状態を踏まえ、慎重に判断する必要があると考える。他の治療との併用を含め本薬の適切な使用方法については、医療従事者及び患者向け資料を作成し、情報提供する。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績及び申請者の説明も踏まえると、医師が個々の患者の状態を踏まえ、外用剤は病変部位や炎症の程度等により使い分けること、全身療法や光線療法はそれぞれ治療法の注意事項も遵守することで、小児においても本薬と他の治療法の併用を制限する必要はない。なお、小児アトピー性皮膚炎は皮膚科医以外に小児科医等が診療することが想定されることから、本薬の適切な使用方法について、医療従事者及び患者又は家族に対し、資料等により適切に情報提供する必要がある。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。

現在、成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした一般使用成績調査を準備中であり、小児（2歳以上16歳未満）患者も当該調査の対象に含めることとする（表29）。

表29 一般使用成績調査計画骨子（案）

目的	アトピー性皮膚炎患者を対象に、日常診療下における本薬の安全性、有効性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	アトピー性皮膚炎の患者
目標症例数	3,000例（このうち、2歳以上16歳未満の小児300例以上）
観察期間	6カ月間（6カ月を超えて本薬が継続投与された患者は最長3年間）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（年齢、性別、罹病期間、重症度、合併症、既往歴等）</li> <li>・ 本薬投与状況（投与期間、投与量）</li> <li>・ 前治療薬及び併用薬（前治療薬及び併用薬の有無、薬剤名、投与経路等）</li> <li>・ 有効性</li> <li>・ 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等）</li> </ul>

機構は、申請者の計画に特段の問題はないと考える。

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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

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

以上

## 審査報告 (2)

令和3年2月1日

### 申請品目

[販売名] コレクチム軟膏 0.5%、同軟膏 0.25%  
[一般名] デルゴシチニブ  
[申請者] 日本たばこ産業株式会社  
[申請年月日] 令和2年5月29日

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性及び安全性について

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

#### 1.2 用法・用量について

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

なお、2020年12月にアトピー性皮膚炎に対し経口JAK阻害薬であるバリシチニブが承認されたことから、機構は、本薬との併用に関する注意喚起等の必要性を申請者に求め、申請者は以下のように説明した。

本薬は、経口JAK阻害薬との併用は想定されるものの、本薬の全身曝露は極めて限定的であり、現時点では添付文書において経口JAK阻害薬との併用に関する注意喚起は不要と考える。ただし、本薬と経口JAK阻害薬との併用経験はない旨を資材で情報提供するとともに、使用成績調査において、経口JAK阻害薬を含めた併用薬の情報を収集し、得られた情報を踏まえて追加の安全対策の必要性を検討する。

機構は申請者の回答を了承し、専門協議における議論等を踏まえ、【用法・用量】及び添付文書の〈用法・用量に関連する注意〉を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、申請者より適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

#### 【用法・用量】

通常、成人には、0.5%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする。

通常、小児には、0.25%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、0.5%製剤を1日2回塗布することができる。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとするが、体格を考慮すること。



(下線部追加)

<用法・用量に関連する注意>

1. 1回あたりの塗布量は体表面積の30%までを目安とすること。
2. 0.5%製剤で治療開始4週間以内に症状の改善が認められない場合は、使用を中止すること。
3. 症状が改善した場合には継続投与の必要性について検討し、漫然と長期にわたって使用しないこと。
4. 小児に0.5%製剤を使用し、症状が改善した場合は、0.25%製剤への変更を検討すること。

(下線部追加)

### 1.3 医薬品リスク管理計画(案)について

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

- ・ 使用実態下では、臨床試験における用量(体表面積の30%以下)を超える使用やびらん、潰瘍面への塗布等により、全身的な有害事象が出現する可能性がある。本薬の使用量やびらん等への塗布状況について、製造販売後調査で情報収集することが適切と考える。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項(表30)の変更は現時点では不要とすること、表31に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表32に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表30 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表31 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査<成人> ・ 市販直後調査<小児> ・ 一般使用成績調査	・ 市販直後調査による情報提供<成人> ・ 市販直後調査による情報提供<小児> ・ 医療従事者向け資材の作成と提供 ・ 患者/保護者向け資材の作成と提供

表32 一般使用成績調査計画骨子(案)

目的	アトピー性皮膚炎患者を対象に、日常診療下における本薬の安全性、有効性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	アトピー性皮膚炎の患者
目標症例数	3,000例(このうち、2歳以上16歳未満の小児300例以上)
観察期間	6カ月間(6カ月を超えて本薬が継続投与された患者は最長3年間)
主な調査項目	・ 患者背景(年齢、性別、罹病期間、重症度、合併症、既往歴等) ・ 本薬投与状況(投与期間、投与量、投与部位(びらんや潰瘍面への塗布の有無)) ・ 前治療薬及び併用薬(前治療薬及び併用薬の有無、薬剤名、投与経路等) ・ 有効性 ・ 有害事象(発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等)

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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2）に対してGCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。0.25%製剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和10年1月22日まで）とする。

### [効能・効果]

アトピー性皮膚炎

(変更なし)

### [用法・用量]

通常、成人には、0.5%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする。

通常、小児には、0.25%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、0.5%製剤を1日2回塗布することができる。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとするが、体格を考慮すること。

(下線部変更)

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-versus-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EASI	Eczema Area and Severity Index	－
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IGA	Investigator's Global Assessment	－
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
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
NC	Not calculated	算出不能
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term in the Medical Dictionary for Regulatory Activities	MedDRA/J 基本語
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/J 器官別大分類
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
第 II 相試験	－	アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内用量設定試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 QBB2-1)
第 III 相試験	－	アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 QBB4-1)
タクロリムス	－	タクロリムス水和物
デュピルマブ	－	デュピルマブ (遺伝子組換え)
副作用	－	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本薬	－	デルゴシチニブ