

## 審議結果報告書

令和3年9月7日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] モイゼルト軟膏0.3%、同軟膏1%  
[一般名] ジファミラスト  
[申請者名] 大塚製薬株式会社  
[申請年月日] 令和2年9月28日

### [審議結果]

令和3年8月30日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

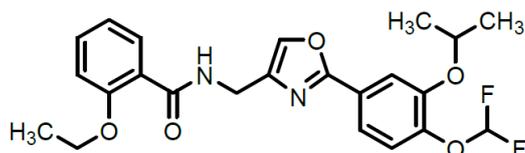
令和3年8月4日

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] モイゼルト軟膏 0.3%、同軟膏 1%  
[一般名] ジファミラスト  
[申請者] 大塚製薬株式会社  
[申請年月日] 令和2年9月28日  
[剤形・含量] 1g中にジファミラスト3mg又は10mgを含有する軟膏  
[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式:  $C_{23}H_{24}F_2N_2O_5$

分子量: 446.44

化学名:

(日本名) *N*-({2-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-4-イル}メチル)-2-エトキシベンズアミド

(英名) *N*-({2-[4-(Difluoromethoxy)-3-(propan-2-yloxy)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}methyl)-2-ethoxybenzamide

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のアトピー性皮膚炎に対する有効性は示され、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

[用法及び用量]

通常、成人には1%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。

通常、小児には0.3%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、1%製剤を1日2回、適量を患部に塗布することができる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和3年6月29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] モイゼルト軟膏 0.3%、同軟膏 1%
- [一般名] ジファミラスト
- [申請者] 大塚製薬株式会社
- [申請年月日] 令和2年9月28日
- [剤形・含量] 1g中にジファミラスト 3mg 又は 10mg 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 1%軟膏を 1日2回、適量を患部に塗布する。  
通常、小児には 0.3%軟膏を 1日2回、適量を患部に塗布する。重症又は効果不十分な場合には、1%軟膏を 1日2回、適量を患部に塗布する。

## [目次]

|  |    |
|--|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....           | 2  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....                  | 2  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....             | 4  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....           | 8  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....                | 12 |
| 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 | 20 |
| 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.....     | 23 |
| 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.....    | 47 |
| 9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....                     | 47 |

## [略語等一覧]

別記のとおり。



表1 原薬の管理戦略の概要

| 原薬に見込まれる CQA                | 管理方法 |
|-----------------------------|------|
| 含量                          |      |
| 性状                          |      |
| 確認試験                        |      |
| 融点                          |      |
| 純度（類縁物質、残留溶媒、変異原性不純物及び強熱残分） |      |
| 水分含量                        |      |
| 粒子径                         |      |
| 結晶形                         |      |
| 光学活性                        |      |
| 微生物限度                       |      |

重要工程として、反応工程及び精製工程が設定されている。また、重要中間体として

及び粗製原薬が管理されている。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV/VIS 及び IR）、融点、純度試験（類縁物質〈LC〉及び残留溶媒〈GC〉）、水分（電量滴定法）、強熱残分及び定量法（LC）が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

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

表2 原薬の主な安定性試験

| 試験名    | 基準ロット         | 温度    | 湿度      | 保存形態                   | 保存期間 |
|--------|---------------|-------|---------|------------------------|------|
| 長期保存試験 | パイロット<br>3ロット | 30±2℃ | 65±5%RH | 二重ポリエチレン袋+<br>ファイバードラム | カ月   |
| 加速試験   | パイロット<br>3ロット | 40±2℃ | 75±5%RH |                        | 6カ月  |

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインを踏まえ、二重ポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムで遮光し30℃以下で保存するとき カ月と設定された。なお、長期保存試験は カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1g中に本薬3mg又は10mgを含有する軟膏である。製剤には、白色ワセリン、流動パラフィン、サラシミツロウ、パラフィン及び炭酸プロピレンが添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、  
、  
、  
、充填、包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。このうち、  
工程、  
工程及び  
工程が重要工程に設定されており、

■工程及び■工程にいずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

製剤について、CQA を特定し、品質リスクアセスメント等に基づき工程パラメータの評価が行われ、管理戦略が構築されている（表 3）。

表 3 製剤の管理戦略の概要

| CQA   | 管理方法 |
|-------|------|
| 含量    | ■    |
| 性状    | ■    |
| 確認試験  | ■    |
| 粘性    | ■    |
| 純度    | ■    |
| 液滴粒子径 | ■    |
| 結晶化度  | ■    |
| 充填量   | ■    |
| 放出性   | ■    |

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（LC 及び UV）、粘度、純度試験（類縁物質〈LC〉）及び定量法（LC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

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

表 4 製剤の主な安定性試験

| 試験名    | 基準ロット            | 温度     | 湿度      | 保存形態                  | 保存期間 |
|--------|------------------|--------|---------|-----------------------|------|
| 長期保存試験 | 実生産スケール<br>3 ロット | 25±2°C | 60±5%RH | アルミニウム<br>チューブ/紙<br>箱 | ■カ月  |
| 加速試験   | 実生産スケール<br>3 ロット | 40±2°C | 75±5%RH |                       | 6 カ月 |

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインを踏まえ、アルミニウムチューブ及び紙箱に包装し室温保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

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

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、PDE4 に対する阻害作用、cAMP 増加作用、サイトカイン産生抑制作用及び皮膚炎改善作用が検討された。副次的薬理試験として、PDE4 以外の酵素及び受容体に対する作用並びに皮膚萎縮に関する影響が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* 試験

##### 3.1.1.1 PDE4 に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-01~05)

4種のPDE4アイソフォーム(PDE4A、PDE4B、PDE4C及びPDE4D)に対する本薬の阻害作用を検討した。本薬はいずれのアイソフォームに対しても阻害作用を示し、IC<sub>50</sub>値はそれぞれ0.08、0.01、0.25及び0.07 µmol/Lであった。

また、10種のPDEアイソザイム(PDE1A、PDE2A、PDE3A、PDE5A、PDE6AB、PDE7B、PDE8A、PDE9A、PDE10A及びPDE11A)に対する阻害作用を検討した。PDE5A及びPDE10Aに対する本薬のIC<sub>50</sub>値はそれぞれ4.79及び1.43 µmol/Lであり、その他のアイソザイムに対する本薬のIC<sub>50</sub>値は10 µmol/L超であった。

##### 3.1.1.2 cAMP 増加作用 (CTD 4.2.1.1-06)

ヒト組織球性リンパ腫由来U937細胞に本薬0.001~10 µmol/Lを添加し、PGE1刺激により誘導される細胞内cAMP濃度を測定した。本薬0.01 µmol/L以上の添加により濃度依存的な細胞内cAMP濃度の増加が認められ、EC<sub>200</sub>値は0.009 µmol/Lであった。

##### 3.1.1.3 サイトカイン産生抑制作用 (CTD 4.2.1.1-07~09)

ヒト末梢血単核細胞に本薬0.0001~10 µmol/Lを添加し、LPS刺激により誘導されるサイトカイン(IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10、GM-CSF、MIP-1α、MIP-1β及びTNF-α)濃度を測定した。本薬はGM-CSF、MIP-1α、MIP-1β及びTNF-αの産生を抑制し、IC<sub>50</sub>値はそれぞれ7.78、>10、9.15及び0.52 µmol/Lであった。一方、本薬はIL-6及びIL-10の産生を促進し、EC<sub>200</sub>値は5.81及び0.18 µmol/Lであった。また、IL-1β及びIL-8の産生に対する本薬の影響は認められなかった。

また、ヒトPBMCに本薬0.003~3 µmol/Lを添加し、抗CD3抗体及び抗CD28抗体の刺激により誘導されるサイトカイン(IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、IL-22、IFN-γ、GM-CSF、RANTES及びTNF-α)濃度を測定した。本薬はすべてのサイトカインの産生を抑制し、IC<sub>50</sub>値はそれぞれ0.35、0.21、0.16、0.58、0.54、0.48、0.07、1.18、0.42及び0.66 µmol/Lであった。

#### 3.1.2 *in vivo* 試験

##### 3.1.2.1 慢性接触過敏症モデルマウスにおける皮膚炎改善作用 (CTD 4.2.1.1-13~15)

慢性接触過敏症モデルマウス<sup>2)</sup>(各群6~8例)に本薬0(基剤)、0.03、0.1、0.3、1及び3%を1日1回28日間反復経皮投与し、耳介厚及び病変部耳介組織中のサイトカイン(MIP-1α、MIP-2、IL-4、IFN-γ及びTNF-α)含有量を評価した。本薬0.03%以上の群で濃度依存的な耳介厚、MIP-1α及びMIP-2の減少が認められた。

また、慢性接触過敏症モデルマウス<sup>3)</sup>(各群6例)に本薬0(基剤)、1及び3%を1日1回29日間反復経皮投与し、右耳介における炎症性細胞数及び血清中IgEを評価した。本薬1%以上の群で基剤群と比較して炎症性細胞の浸潤の抑制及び血清中IgEの減少が認められた。

<sup>2)</sup> 雄性マウスの右耳介表裏に2,4,6-トリニトロ-1-クロロベンゼン1%を2日に1回51日間反復経皮投与し、慢性接触過敏症を誘導した。本薬は2,4,6-トリニトロ-1-クロロベンゼン投与開始24日後から投与された。

<sup>3)</sup> 雄性マウスの右耳介表裏に2,4,6-トリニトロ-1-クロロベンゼン1%を2日に1回53日間反復経皮投与し、慢性接触過敏症を誘導した。本薬は2,4,6-トリニトロ-1-クロロベンゼン投与開始24日後から投与された。

### 3.1.2.2 引っ掻きによる慢性皮膚炎モデルマウスにおける皮膚炎改善作用 (CTD 4.2.1.1-17)

引っ掻きによる慢性皮膚炎モデルマウス<sup>4)</sup> (各群 9 例) に本薬 0 (溶媒<sup>5)</sup>)、1 及び 3% を 1 日 1 回 6 週間反復経皮投与し、皮膚スコア<sup>6)</sup>、引っ掻き回数及び病変部皮膚のサイトカイン (MIP-1 $\alpha$  及び MIP-2) 含有量を評価した。本薬 1% 以上の群で溶媒群と比較して皮膚スコア、MIP-1 $\alpha$  及び MIP-2 の減少が認められた。一方、引っ掻き回数に対する本薬の影響は認められなかった。

### 3.1.2.3 接触過敏症モデルマウスにおける皮膚炎改善作用 (CTD 4.2.1.1-18)

接触過敏症モデルマウス<sup>7)</sup> (各群 10 例) に本薬 0 (基剤) 及び 3% を単回経皮投与し、耳介の浮腫<sup>8)</sup> 及び耳介組織中 IFN- $\gamma$  を評価した。本薬 3% 群で基剤群と比較して耳介の浮腫の軽減及び耳介組織中 IFN- $\gamma$  の減少が認められた。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する作用 (CTD 4.2.1.2-01)

90 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の作用が検討された。本薬 10  $\mu\text{mol/L}$  は、ヒトのアデノシントランスポーターに対して 87.6% の阻害作用を示した。また、ウサギのモノアミントランスポーターに対し 85.5% の阻害作用を示した一方、ヒトのモノアミントランスポーターに対しては 21.5% の阻害作用であった。

本薬によりアデノシントランスポーターが阻害された場合、心血管系、呼吸系及び凝固機能に影響を及ぼす可能性があるが、安全性薬理試験 (3.3 参照) 及び毒性試験 (5.2 参照) において、これらに対する本薬の影響は認められなかった。なお、イヌを用いた安全性薬理試験における無影響量 (30 mg/kg) 及び毒性試験において凝固機能に対する影響が認められなかった用量 (3 mg/kg) を投与したときの  $C_{\text{max}}$  (1,409 及び 443.9 ng/mL) は、本薬の最大臨床推奨用量を投与したときの定常状態における推定  $C_{\text{max}}$  (16.9 ng/mL<sup>9)</sup>) のそれぞれ 83 倍及び 26 倍に相当する。

以上より、申請者は、本薬が臨床においてこれらのトランスポーターに影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

### 3.2.2 皮膚萎縮に関する影響 (CTD 4.2.1.2-02)

雄性マウス (各群 6 例) に本薬 0 (溶媒<sup>5)</sup>)、1 及び 3% を右耳介に 1 日 1 回 1 週間反復経皮投与し、耳介厚の測定及び組織学的評価を行った。本薬による耳介厚への影響は認められず、組織学的変化も認められなかった。

## 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 5 に示す。

<sup>4)</sup> 雄性マウスの右耳介表裏に 2,4,6-トリニトロ-1-クロロベンゼン 1% を週 3 回 16 週間反復経皮投与し、慢性皮膚炎が両耳介に誘導されるまで個別飼育した。

<sup>5)</sup> アセトン及びメタノールの 1 : 1 混液が用いられた。

<sup>6)</sup> 潰瘍、擦創、びらん、小出血、痂皮等の引っ掻きによる損傷を呈する病変部皮膚の面積に基づき皮膚炎の重症度を評価した。

<sup>7)</sup> 雄性マウスの左耳介表裏に 2,4,6-トリニトロ-1-クロロベンゼン 1% を単回経皮投与し、その 7 日後に右耳介表裏に 2,4,6-トリニトロ-1-クロロベンゼン 1% を単回経皮投与して接触過敏症を誘導した。

<sup>8)</sup> 2,4,6-トリニトロ-1-クロロベンゼン投与前と投与 24 時間後の耳介厚の差に基づき評価した。

<sup>9)</sup> 2 歳以上 12 歳未満のアトピー性皮膚炎患者では体表面積の 35% 以上、12 歳以上 17 歳以下のアトピー性皮膚炎患者では体表面積の 25% 以上に本薬 1% を 1 日 2 回 15 日間反復塗布したときの曝露量より算出した。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

| 項目      | 試験系                        | 評価項目・方法等            | 本薬投与量                          | 投与方法            | 所見  | 添付資料 CTD   |
|---------|----------------------------|---------------------|--------------------------------|-----------------|---|------------|
| 中枢神経系   | ラット<br>(雄各群 6 例)           | Irwin 変法            | 30、100、200 mg/kg <sup>a)</sup> | 単回皮下            | 100 mg/kg 以上：軟便<br>200 mg/kg：流涎                         | 4.2.1.3-01 |
| 心血管系    | CHO-K1 細胞<br>(各群 5 標本)     | hERG 電流             | 0.1、1、10 μmol/L                | <i>in vitro</i> | 1 μmol/L 以上：hERG 電流の抑制 (IC <sub>50</sub> 値=2.54 μmol/L) | 4.2.1.3-03 |
|         | モルモット摘出右心室乳頭筋<br>(各群 5 標本) | 活動電位                | 0.2、1、5 μmol/L                 | <i>in vitro</i> | 1 μmol/L 以上：APD の短縮                                     | 4.2.1.3-04 |
| 心血管系呼吸系 | イヌ<br>(雄各群 4 例)            | 血圧、心拍数、心電図、呼吸数、血液ガス | 3、10、30 mg/kg <sup>a)</sup>    | 単回皮下            | 影響なし  | 4.2.1.3-02 |

a) 溶媒としてコーン油が用いられた。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

本薬は cAMP の分解に関わる PDE4 に対する阻害作用を有する。cAMP は外部からの刺激により細胞内で産生されるセカンドメッセンジャーの 1 つであり、プロテインキナーゼ A の活性化を介し、炎症に関連するサイトカインやケモカインの産生を抑制する。

PDE4 は免疫細胞に広く分布しており、アトピー性皮膚炎患者の末梢白血球では PDE 活性が亢進し、細胞内 cAMP 濃度が減少していることが報告されていることから、PDE4 はアトピー性皮膚炎等の慢性炎症性疾患の病態に関与すると考えられている (J Invest Dermatol. 1985; 85: 161-4)。本薬により PDE4 を阻害し、細胞内 cAMP 濃度を増加させることで、細胞の炎症反応を抑制し、アトピー性皮膚炎に対し効果を発揮すると考えられる。

効力を裏付ける試験において、本薬は PDE4 に対する阻害作用及び細胞内 cAMP 濃度の増加作用を示し、慢性炎症性皮膚疾患モデルマウスの皮膚炎を改善させたことから、アトピー性皮膚炎に対して効果を発揮することが期待される。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 3.R.2 安全性薬理試験について

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

呼吸系について、安全性薬理試験において問題となる所見は認められなかった。

中枢神経系について、ラットで軟便及び流涎が認められた。PDE4 の阻害により増加した細胞内 cAMP が腸管窩上の嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子を活性化することで腸管管腔内に水分が分泌され下痢が誘発されること (Am J Respir Cell Mol Biol 2014; 50: 549-58) 並びに耳下腺や顎下腺の細胞内 cAMP が増加することでアミラーゼ及びムチンが増加すること (J Physiol 1976; 260: 351-70、Biochim Biophys Acta 1983; 762: 215-20) が報告されていることから、軟便及び流涎は本薬の PDE4 阻害による影響と考えられる。なお、ラットを用いた安全性薬理試験における軟便の無影響量 (30 mg/kg) より低い用量である 10 mg/kg 及び流涎の無影響量 (100 mg/kg) を投与したときの C<sub>max</sub> (362.3 及び 4,420 ng/mL) は、本薬の最大臨床推奨用量を投与したときの定常状態における推定 C<sub>max</sub> (16.9 ng/mL) の 21 倍及び 262 倍に相当する。

心血管系について、本薬による hERG 電流の抑制が認められた。また、モルモット摘出右心室乳頭筋において本薬による APD の短縮が認められた。細胞内の cAMP 濃度が上昇すると緩徐活性型カリウム

イオンチャンネルを介した電流が増大し APD が短縮することが報告されていることから（日薬理誌 2005; 126: 273-9）、APD の短縮は本薬の PDE4 阻害による影響と考えられる。なお、hERG 電流に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は 2.54 μmol/L (1,134 ng/mL)、APD 短縮に対する本薬の無影響量は 0.2 μmol/L (89.3 ng/mL) であり、本薬の最大臨床推奨用量を投与したときの定常状態における推定 C<sub>max</sub> (16.9 ng/mL) 及び血中タンパク結合率 (99.7%) から算出した血中遊離体濃度の 22,367 倍及び 1,761 倍に相当する。

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

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラットに本薬の非標識体又は [<sup>14</sup>C] 標識体を投与したときの薬物動態を検討した。血漿中本薬濃度の測定には LC/MS/MS 法が用いられ、定量下限値は 0.05 ng/mL であった。本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法が用いられた。各試験に用いられた製剤の基剤はいずれも申請製剤と同様である。

##### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-01)

雌雄ラットに本薬を単回経皮、経口又は静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。雄ラットの正常皮膚及び角質を除去した損傷皮膚に本薬 3 mg/kg を経皮投与したときの生物学的利用率はそれぞれ 21.7%及び 34.7%、雌ラットの正常皮膚に本薬 3 mg/kg を経皮投与したときの生物学的利用率は 30.4%であった。雄ラットの損傷皮膚に本薬 3 mg/kg を経皮投与したときの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は正常皮膚と比較してそれぞれ 2.0 倍及び 1.6 倍高かったことから、角質を欠損した場合に本薬の経皮吸収性が増加することが示唆された。

表 6 ラットに本薬を単回経皮、経口又は静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

| 投与方法  | 皮膚の状態 | 性 | 本薬投与量     | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | 生物学的利用率 <sup>a)</sup><br>(%) |
|-------|-------|---|-----------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 経皮投与  | 正常皮膚  | 雄 | 0.3 mg/kg | 3.0                         | 8                       | 80                              | 9.8                     | 30.0                         |
|       |       |   | 0.9 mg/kg | 8.2                         | 16                      | 235                             | 9.6                     | 29.3                         |
|       |       |   | 3 mg/kg   | 17.8                        | 8                       | 579                             | 17.1                    | 21.7                         |
|       |       |   | 9 mg/kg   | 17.6                        | 28                      | 688                             | 11.0                    | 8.6                          |
|       | 損傷皮膚  | 雌 | 3 mg/kg   | 52.6                        | 8                       | 1,418                           | 8.9                     | 30.4                         |
|       |       |   | 雄         | 3 mg/kg                     | 35.1                    | 8                               | 926                     | 8.6                          |
| 経口投与  |       | 雄 | 3 mg/kg   | 64                          | 6                       | 446                             | 5.1                     | 16.7                         |
| 静脈内投与 |       | 雄 | 0.3 mg/kg | 224                         | —                       | 267                             | 3.7                     | —                            |
|       |       | 雌 | 0.3 mg/kg | 172                         | —                       | 467                             | 6.7                     | —                            |

各時点 3 例の平均値

a) 0.3 mg/kg における静脈内投与後の AUC<sub>0-∞</sub> を用いて算出

##### 4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.2.2-07)

雄ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を 1 日 1 回 21 日間反復経皮投与したときの血液中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表7 21日間反復経皮投与時の血液中薬物動態パラメータ

| 本薬投与量   | 評価時点 | C <sub>max</sub><br>(ng eq./mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-24h</sub><br>(ng eq.·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|---------|------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| 3 mg/kg | 1日目  | 62±8                            | 24±0                    | 985±156                               | —                       |
|         | 21日目 | 234±55                          | 19±12                   | 4,787±1,006                           | 139±11                  |

3例、平均値±標準偏差

## 4.2 分布

### 4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.2-02 及び 4.2.2.3-02)

雌雄ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 3 mg/kg を単回経皮投与し、投与 4、8、24、48、72、96 及び 168 時間後における各組織中<sup>10)</sup>の放射能濃度を検討した。雄ラットでは、各組織中の放射能濃度は、投与 24 時間後に最高値を示した後、経時的に低下した。雌ラットでは、投与部位の皮膚を除いた各組織中において、放射能濃度は投与 8 時間後に最高値を示した後、経時的に低下した。投与部位の皮膚における放射能濃度は、投与 24 時間後に最高値を示した後は、経時的に低下する傾向が認められた。

雄性有色ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 3 mg/kg を単回皮下投与し、投与 1、4、8、24、48、72 及び 168 時間後における各組織中<sup>11)</sup>の放射能濃度を検討した。有色以外の皮膚及び有色皮膚における放射能濃度の C<sub>max</sub> はそれぞれ 625.3 及び 474.6 ng eq./g、t<sub>1/2</sub> はそれぞれ 46.2 及び 50.2 時間であった。また、眼球中放射能濃度は投与 8 時間後に最高値を示し、血漿中放射能濃度よりも低かった。アルビノラット（投与量は同様）及び有色ラットにおける眼球中放射能濃度の t<sub>1/2</sub> はそれぞれ 70.9 及び 74.9 時間であった。したがって、メラニンへの結合性は低いと考えられた。

### 4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-03)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びヒトの血清を用いて、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (0.03～3 µg/mL) のタンパク結合を検討した。タンパク結合率の平均値はそれぞれ 99.9%、99.7～99.8%、99.3～99.4%、99.9%、99.6～99.7%及び 99.7%であり、検討した濃度範囲でタンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。

### 4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.2-03 及び 4.2.2.2-05)

雌雄ラット及び雄性イヌに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 3 mg/kg を単回皮下投与し、投与 1、4、8 及び 24 時間後における血球移行性を検討した。血球移行率の平均値は、雄性ラットで 4.1～10.8%、雌性ラットで 1.3～6.1%、雄性イヌ 2.6～5.5%であった。

### 4.2.4 ラットにおける胎盤・胎児移行性 (CTD 4.2.2.3-01)

妊娠ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 3 mg/kg を妊娠 18 日目に単回皮下投与したときの、母動物及び胎児の組織中<sup>12)</sup>の放射能濃度を測定した。胎児の各組織中の放射能濃度は、投与 8 又は 24 時間後に最高値を示した後、経時的に減少した。投与 8 又は 24 時間後に母動物の血液中放射能濃度よりも高値を示した胎児の組織は血液、肺、肝臓及び腎臓であり、それぞれ 1.87～2.15、1.49～1.54、1.59～1.86 及び 1.42～2.69 倍であった。その他の胎児組織（脳及び心臓）における放射能濃度は母動物の血液中放射能濃度の 0.83 倍以下であった。以上より、本薬は皮下投与時に循環血を経由して胎盤を通過し胎児に移行するこ

<sup>10)</sup> 血液、血漿、大脳、小脳、眼球、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、皮膚及び投与部位皮膚

<sup>11)</sup> 血液、血漿、眼球、肺、肝臓、副腎、腎臓、有色皮膚、有色以外の皮膚、骨格筋、白色脂肪、褐色脂肪及び小腸

<sup>12)</sup> 母体では、血液、大脳、小脳、延髄、下垂体、眼球、ハーダー氏腺、顎下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、脾臓、膵臓、皮膚、骨格筋、骨、骨髄、白色脂肪、褐色脂肪、胃、小腸、大腸、卵巣、子宮、乳腺、羊水及び胎盤。胎児では、血液、脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓

とが示された。また、ヒトに本薬を経皮投与した際にも、経皮吸収された本薬が循環血を經由して胎盤を通過し胎児に移行する可能性があると考えられると申請者は説明している（本薬の胎児に及ぼす影響については 5.R.2 参照）。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *In vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-06)

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体の代謝を検討した。代謝物として MAP-15485 (脱 O-エチル体)、MAP-15497 (水酸化体) 等が認められ、MAP-15485 が最も多く認められた。

なお、遺伝子組換えヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP3A5) に、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を添加したとき、CYP3A4 により MAP-15485 が生成し、CYP1A2 により MAP-15497 が生成した。

#### 4.3.2 投与部位皮膚中、尿中及び糞中代謝物 (CTD 4.2.2.4-03 及び 4.2.2.4-04)

雌雄ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 3 mg/kg を単回経皮投与したときの投与部位皮膚中、尿中及び糞中における未変化体及び代謝物の割合を検討した。投与 24 時間後において投与部位皮膚中には未変化体が最も多く (投与部位皮膚の総放射能 (雌/雄) の 90.8/93.1%)、MAP-15484 (脱エテンザミドカルボン酸体、投与部位皮膚の総放射能 (雌/雄) の 0.6/0.3%)、MAP-15485 (投与部位皮膚の総放射能 (雌/雄) の 0.9/1.0%)、MAP-15497 (投与部位皮膚の総放射能 (雌/雄) の 0.8/0.8%) が認められた。投与 48 時間後までの尿中には MAP-15484 が最も多く (尿中放射能 (雌/雄) の 0.8/0.7%) 認められた。投与 48 時間後までの糞中には MAP-15485 が最も多く (糞中放射能 (雌/雄) の 7.7/3.8%) 認められた。

### 4.4 排泄

#### 4.4.1 尿中、糞中、呼気中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-02 及び 4.2.2.2-03)

雌雄ラットの正常皮膚及び雄性ラットの損傷皮膚に本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 3 mg/kg を単回経皮投与したときの投与 168 時間後までの尿中、糞中及び呼気中放射能排泄を検討した。なお、経皮投与した本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体は、投与 24 時間後に除去することとされた。正常皮膚 (雌及び雄、以下同順) では、投与放射能の 63.3%及び 67.5%が投与 24 時間後に除去された本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体から検出され、投与 168 時間後までに、尿中、糞中及び呼気中において、それぞれ投与放射能の 4.9%及び 3.6%、25.0%及び 16.9%、0.4%及び 0.3%が排泄された。損傷皮膚では、投与放射能の 63.7%が投与 24 時間後に除去された本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体から検出され、投与 168 時間後までに尿中、糞中及び呼気中において、それぞれ投与放射能の 4.1%、18.6%及び 0.4%が排泄された。

胆管カニューレ処置を施した雌雄ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 3 mg/kg を単回皮下投与したときの投与 72 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 64.6%及び 71.4%、3.4%及び 6.4%、8.4%及び 6.5%であった。

#### 4.4.2 ラットにおける乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-01)

分娩後 15 又は 16 日目の雌性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 3 mg/kg を単回皮下投与したときの投与 1、2、4、8、12、24、48、72 及び 168 時間後の乳汁中放射能濃度を検討した。乳汁中放射能濃度は投与 12 時間後に最高値 (1,914 ng eq./mL、血液中放射能濃度の 13.7 倍) を示した後、経時的に低下した。以上より、ラットにおいて、本薬は皮下投与後に乳汁中へ移行することが示された。

## 4.5 薬物動態学的相互作用

### 4.5.1 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 5.3.2.2-04)

ヒト肝細胞と本薬 (0.2~20  $\mu\text{mol/L}$ ) をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4) に対する本薬の誘導作用が検討された。その結果、本薬は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を濃度依存的に増加させ、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能を示した。

### 4.5.2 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 5.3.2.2-01 及び 5.3.2.2-02)

ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.3~30  $\mu\text{mol/L}$ ) をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種<sup>13)</sup> (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の酵素活性に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対する阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 1.9、6.0、2.5、2.7、5.4 及び 15.7  $\mu\text{mol/L}$  であった。その他の CYP 分子種に対しては、検討された濃度範囲において阻害作用は認められなかった。

### 4.5.3 トランスポーター基質性及び阻害作用の検討 (CTD 5.3.2.2-05~5.3.2.2-09)

MDR1 及び BCRP 発現 MDCKII 細胞に本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (1、10 及び 30  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加したところ、本薬は BCRP の基質である一方、P-gp の基質ではないことが示された。

OATP1B1 及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞に本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (0.5~10  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加したところ、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

P-gp の輸送を指標として本薬の阻害作用<sup>14)</sup> を検討した結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は 0.80  $\mu\text{mol/L}$  であり、本薬は P-gp に対する阻害作用を示した。

BCRP の輸送を指標として本薬の阻害作用<sup>15)</sup> を検討した結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は 0.22  $\mu\text{mol/L}$  であり、本薬は BCRP に対する阻害作用を示した。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の輸送を指標として本薬の阻害作用<sup>16)</sup> を検討した結果、OATP1B1、OATP1B3、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対し阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 1.84、1.22、6.13、1.44、1.03、1.00 及び 6.43  $\mu\text{mol/L}$  であり、OAT1 に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は 30  $\mu\text{mol/L}$  超であった。

## 4.R 機構における審査の概略

### 4.R.1 本薬の乳汁移行性について

授乳期ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を皮下投与したときに、乳汁中に放射能の移行が認められたことから (4.4.2 参照)、機構は、本薬を授乳婦に使用した際の乳児への影響を説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

授乳期ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 3 mg/kg を単回皮下投与したときの乳汁中放射能の C<sub>max</sub> は血漿中

<sup>13)</sup> 以下が基質として評価された。CYP1A2：フェナセチン、CYP2A6：クマリン、CYP2B6：ブプロピオン、CYP2C8：パクリタキセル、CYP2C9：ジクロフェナク、CYP2C19：S-メフェニトイン、CYP2D6：ブフラロール、CYP2E1：クロルゾキサゾン、CYP3A4：ミダゾラム及びテストステロン

<sup>14)</sup> P-gp：キニジンが基質として評価された。

<sup>15)</sup> BCRP：プラゾシンが基質として評価された

<sup>16)</sup> 以下が基質として評価された。OATP1B1、OATP1B3：エストラジオール-17 $\beta$ -D-グルクロニド、OAT1：アミノ馬尿酸、OAT3：エストロン-3-硫酸、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K：メトホルミン。

放射能の  $C_{max}$  の 13.7 倍であったものの、ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験において本薬 3 mg/kg を反復皮下投与したときに次世代の発育への影響は認められなかった (5.5 参照)。しかしながら、皮下投与された本薬は循環血を經由して乳汁に移行すると考えられることから、ヒトに本薬を経皮投与した際にも、経皮吸収された本薬が循環血を經由して乳汁に移行する可能性があると考えられる。したがって、本薬の添付文書において、ラット皮下投与時に乳汁移行したことを情報提供するとともに、授乳婦に対しては治療上の有益性等を考慮して授乳の継続又は中止を検討するよう注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物試験、局所刺激性試験、皮膚感作性試験、光毒性試験、免疫毒性試験及び不純物毒性試験の成績が提出された。

対照群には経皮投与の場合、白色ワセリン (陰性対照) 又は軟膏基剤 (基剤対照) が投与され、皮下投与の場合、コーン油が投与された。

### 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回皮下投与毒性試験が実施された。(表 8)。概略の致死量は、ラットでは投与可能最大量の 400 mg/kg を超えたが、イヌでは雄で 200 mg/kg 未満、雌で 200~400 mg/kg であることが示された。

表 8 単回投与毒性試験

| 試験系         | 投与経路 | 用量 (mg/kg) | 主な所見  | 概略の致死量 (mg/kg)          | 添付資料 CTD   |
|-------------|------|------------|---|-------------------------|------------|
| 雌雄ラット (SD)  | 皮下   | 0、200、400  | ≥200: 流涎 (雌)、摂餌量・体重の低値<br>400: 流涎・軟便 (雄)、鼻・口周囲の汚れ   | >400                    | 4.2.3.1-01 |
| 雌雄イヌ (ビーグル) | 皮下   | 200、400    | 死亡: 200 (雄 1/1 例)、400 (雌 1/1 例)<br>死亡例所見: 投与部位腫瘍、嘔吐、流涎、排糞量の減少、無便、自発運動低下、側臥位、摂餌量・体重減少、心臓の血栓、胸腺委縮、胃粘膜の暗赤色斑、副腎肥大、皮下組織の被験物質残留、投与部位の暗赤色斑 | <200 (雄)<br>200~400 (雌) | 4.2.3.1-02 |

### 5.2 反復投与毒性試験

ラット (最長 26 週間)、ウサギ (4 週間) 及びミニブタ (最長 39 週間) を用いた反復経皮投与毒性試験、並びにラット (4 週間) 及びイヌ (最長 39 週間) を用いた反復皮下投与毒性試験が実施された (表 9)。反復経皮投与毒性試験において、ラットでは摂餌量減少及び体重増加抑制に起因する体重の低値が観察され、ウサギでは全身状態の悪化と共に死亡も認められた。一方、ミニブタでは高い忍容性が認められた。反復皮下投与毒性試験において、ラット及びイヌでは摂餌量・体重への影響及びその二次的影響と考えられる所見が認められ、さらにラットでは本薬の PDE4 阻害に起因すると考えられる腸管及び腸間膜動脈への影響が、イヌでは嘔吐がそれぞれ認められた。

なお、ラット 26 週間反復経皮投与毒性試験での無毒性量 (本薬 0.3%) 投与時の本薬の曝露量 ( $C_{max}$ : 4.63/16.90 ng/mL <雄/雌> 及び  $AUC_{24h}$ : 92.79/267.0 ng·h/mL <雄/雌>) は、臨床最高用量 (本薬 1% を 1 日 2 回) 投与時の曝露量 ( $C_{max}$ : 16.9 ng/mL 及び  $AUC_{24h}$ : 237 ng·h/mL) と比較して、それぞれ 0.27/1.0 倍 (雄/雌) 及び 0.39/1.1 倍 (雄/雌)、イヌ 39 週間反復皮下投与毒性試験での無毒性量 (3 mg/kg) 投与

時の本薬の曝露量 ( $C_{max}$  : 525.0/362.8 ng/mL 〈雄/雌〉) 及び  $AUC_{24h}$  : 8,444/5,422 ng・h/mL) は、臨床最高用量投与時の曝露量と比較して、それぞれ 31.1/21.5 倍 (雄/雌) 及び 35.6/22.9 倍 (雄/雌)、ミニブタ 39 週間反復経皮投与毒性試験での無毒性量 (3%) 投与時の本薬の曝露量 ( $C_{max}$  : 5.04/3.51 ng/mL 〈雄/雌〉) 及び  $AUC_{24h}$  : 90.24/71.32 ng・h/mL) は、臨床最高用量投与時の曝露量と比較して、それぞれ 0.30/0.21 倍 (雄/雌) 及び 0.38/0.30 倍 (雄/雌) であり、イヌでは比較的広い安全域が示されたものの、ラット及びミニブタでは安全域は狭い可能性が示唆された。

表 9 反復投与毒性試験

| 試験系         | 投与経路 | 投与期間         | 用量  | 主な所見  | 無毒性量                 | 添付資料 CTD   |
|-------------|------|--------------|---|---|----------------------|------------|
| 雌雄ラット (SD)  | 経皮   | 4 週 + 休薬 4 週 | 0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、0.1、0.3、1、3% (雄 : 1.08、3.27、11.02、33.56 mg/kg/日、雌 : 1.25、3.78、12.74、38.56 mg/kg/日に相当) | <p>≥0.3 : 体重低値 (雌)<br/>           ≥1 : 体重低値、摂餌量低値 (雄)<br/>           3 : 摂餌量低値、無機リン・A/G 比低値、ブドウ糖低値 (雄)、β グロブリン高値 (雌)、胸腺・脾臓重量低値</p> <p>回復性 : あり<sup>c)</sup></p>   | 0.3% (雄)<br>0.1% (雌) | 4.2.3.2-01 |
| 雌雄ラット (SD)  | 経皮   | 13 週         | 0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、0.1、0.3、1、3% (雄 : 0.31、0.92、3.08、9.39 mg/kg/日、雌 : 0.38、1.13、3.75、11.47 mg/kg/日に相当)    | 3 : 体重低値、胸腺重量低値   | 1%                   | 4.2.3.2-02 |
| 雌雄ラット (SD)  | 経皮   | 26 週         | 0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、0.3、1、3% (雄 : 0.88、2.95、8.99 mg/kg/日、雌 : 1.07、3.67、11.00 mg/kg/日に相当)                  | ≥1 : 体重低値   | 0.3%                 | 4.2.3.2-03 |
| 雌雄ラット (SD)  | 皮下   | 4 週 + 休薬 4 週 | 0、1、10、100 mg/kg/日  | <p>死亡<sup>d)</sup> : 1 (雄 1/19 例)、100 (雄 1/24 雌 2/24 例)</p> <p>≥10 : 体重低値 (雄)、Hb 低値 (雌)、好中球数高値 (雌)、プロトロンビン時間延長 (雌)、A/G 比・アルブミン濃度・ブドウ糖低値、α2 グロブリン高値、β グロブリン高値 (雌)、胸腺重量低値 (雄)</p> <p>100 : 体重・摂餌量低値、赤血球数・Hb・Ht 低値、血小板数・好中球数高値、プロトロンビン時間延長、APTT 延長 (雌)、無機リン低値、α1 グロブリン・β グロブリン高値、胸腺重量・前立腺重量低値、下垂体・精嚢腺重量低値 (絶対重量のみ)、回腸・盲腸の拡張 (雌)、回腸粘膜の赤色変化 (雌)、回腸壁肥厚 (雌)、胸腺・脾臓の小型化 (雌)、副腎の大型化 (雌)、空腸・回腸周辺組織からの炎症 (雌)、腸間膜動脈の動脈炎 (雌)、尿管周辺組織からの炎症 (雄)、胃のびらん (雌)、脾臓のチモゲン顆粒減少 (雌)、下顎リンパ節傍皮質のリンパ球減少 (雌)、腸間膜リンパ節・胸腺の核崩壊 (雌)、脾臓の白脾髄萎縮 (雄)</p> <p>回復性 : あり</p> | 1 mg/kg/日            | 4.2.3.2-04 |
| 雌雄ウサギ (NZW) | 経皮   | 4 週 + 休薬 4 週 | 0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、0.1、0.3、1、3% (雄 : 0.44、1.33、4.55、13.99 mg/kg/日、雌 : 0.46、1.32、4.67、13.99 mg/kg/日に相当)   | <p>死亡 : 1 (雌 1/6 例)、3 (雄 1/9 例、雌 1/9 例)</p> <p>≥0.3 : 体重・摂餌量低値 (雄)<br/>           ≥1 : 体重・摂餌量低値、プロトロンビン時間延長 (雄)、血小板数高値 (雄)、A/G 比低値 (雄)、α2 グロブリン・コレステロール高値 (雄)、尿潜血反応 (雄)<br/>           3 : Hb・Ht 低値 (雌)、白血球数高値 (雌)、A/G 比低値、アルブミン低値 (雌)、コレステロール高値、尿浸透圧低値 (雄)、副腎重量高値 (雄)、肝臓の灰色斑 (雌)、肝細胞空胞化・壊死、胸腺萎縮、十二指腸のびらん</p>   | 雄 : 0.1%<br>雌 : 0.3% | 4.2.3.2-05 |

|                           |    |                 |   |  |           |            |
|---------------------------|----|-----------------|---|--|-----------|------------|
|                           |    |                 |   | (雄)、顎下腺・頬骨腺・涙腺の腺房細胞肥大(雄)、胃小窩上皮細胞・胃底腺主細胞の肥大(雄)、腎臓のリンパ球浸潤、遠位尿管上皮の空胞化、副腎束状帯細胞の肥大(雄)、心筋細胞の変性・壊死(雌)<br>回復性：あり   |           |            |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル)        | 皮下 | 4週<br>+<br>休薬4週 | 0、3、10、30 mg/kg/日   | ≥10：嘔吐、摂餌量低値、好中球数・血小板数高値(雄)<br>30：排糞少量・無便、粘液便、削瘦、自発運動低下、流涎(雄)、体重減少、好中球数・血小板数高値、無機リン低値、コレステロール高値、胸腺重量低値、胸腺の小型化、骨髓の造血細胞増加、脾臓の白髄萎縮(雄)、食道粘膜びらん・食道腺萎縮(雄)、唾液腺腺房萎縮(雄)、肝臓の肝細胞萎縮・クッパー細胞肥大(雄)、精巣の精細管上皮変性、副腎皮質細胞の脂肪滴減少(雄)、パイエル板萎縮(雌)、胸腺萎縮<br>回復性：あり | 3 mg/kg/日 | 4.2.3.2-06 |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル)        | 皮下 | 13週             | 0、1、3、10 mg/kg/日  | ≥3：嘔吐、体重増加抑制、摂餌量低値(雄)<br>10：削瘦(雄)、体重減少、尿中クレアチニン低値、胸腺重量低値、心臓の菲薄化(雌)、脂肪組織の減少(雄)、胸腺萎縮、脾臓動脈周囲のリンパ鞘の萎縮、副腎束状帯・網状帯の肥大、腸間膜リンパ節の濾胞萎縮(雄)、胃のびらん(雄)、肝細胞萎縮(雌)、心筋線維萎縮(雌)、骨格筋線維萎縮(雌)  | 1 mg/kg/日 | 4.2.3.2-07 |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル)        | 皮下 | 39週             | 0、0.3、1、3 mg/kg/日   | 特段の所見なし  | 3 mg/kg/日 | 4.2.3.2-08 |
| 雌雄<br>ミニプタ<br>(Göttingen) | 経皮 | 4週              | 0 <sup>a)</sup> 、0.3、3% (雄：1.0、9.9 mg/kg/日、雌：1.0、9.6 mg/kg/日に相当)<br>正常皮膚/損傷皮膚               | 特段の所見なし  | 3%        | 4.2.3.2-09 |
| 雌雄<br>ミニプタ<br>(Göttingen) | 経皮 | 13週             | 0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、0.3、1、3% (雄：0.9、3.1、9.2 mg/kg/日、雌：0.9、3.1、9.1 mg/kg/日に相当) | 特段の所見なし  | 3%        | 4.2.3.2-10 |
| 雌雄<br>ミニプタ<br>(Göttingen) | 経皮 | 39週             | 0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、1、3% (雄：2.7、8.1 mg/kg/日、雌：2.8、8.3 mg/kg/日に相当)             | 特段の所見なし  | 3%        | 4.2.3.2-11 |

a) 白色ワセリン

b) 軟膏基剤

c) 本薬 3%群の雄の体重低値は回復せず

d) いずれも溶媒のコーン油に起因する肺塞栓が原因と考えられ、本薬投与との関連性なし

### 5.3 遺伝毒性試験

*in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いた前進突然変異試験、*in vivo* 試験として、ラットを用いた骨髓小核試験が実施された(表10)。いずれの試験においても陰性結果が得られ、本薬が生体内で遺伝毒性を誘発する可能性は低いと判断された。

表 10 遺伝毒性試験

| 試験の種類    |                   | 試験系                                    | S9 (処置)      | 濃度 (µg/plate 又は µmol/L) 用量 (mg/kg/日)  | 試験成績                              | 添付資料 CTD     |              |
|----------|-------------------|--|--------------|---|-----------------------------------|--------------|--------------|
| in vitro | 細菌を用いた復帰突然変異試験    | ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102 | —            | 0 <sup>a)</sup> 、5、15、50、150 <sup>b)</sup> 、500 <sup>b)</sup> 、1,500 <sup>b)</sup> 、5,000 <sup>b)</sup> (1回目)<br>0 <sup>a)</sup> 、315 <sup>b)</sup> 、630 <sup>b)</sup> 、1,260 <sup>b)</sup> 、2,520 <sup>b)</sup> 、5,040 <sup>b)</sup> (2回目) | 陰性                                | 4.2.3.3.1-01 |              |
|          |                   |  | +            | 0 <sup>a)</sup> 、5、15、50、150、500、1,500 <sup>b)</sup> 、5,000 <sup>b)</sup> (1回目)<br>0 <sup>a)</sup> 、315、630、1260 <sup>b)</sup> 、2,520 <sup>b)</sup> 、5,040 <sup>b)</sup> (2回目)  |                                   |              |              |
|          | ほ乳類細胞を用いた前進突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞 L5178Y Tk <sup>+/+</sup>     | — (3時間)      | 0 <sup>a)</sup> 、20、30、70、100、200 <sup>b)</sup> 、300 <sup>b)</sup> 、700 <sup>b)</sup> 、1,000 <sup>b)</sup>  | 陰性                                | 4.2.3.3.1-02 |              |
|          |                   |  | +            | (3時間)   | 0 <sup>a)</sup> 、1、3、10、30、70、100 |              | 陰性           |
|          |                   |  | — (24時間)     | 0 <sup>a)</sup> 、7、10、20、30、70、85   | 陰性                                |              |              |
|          | in vivo           | ラット小核試験                                | 雄ラット (SD) 骨髄 |   | 0、100、200、400 (皮下、2日間)            | 陰性           | 4.2.3.3.2-01 |

a) DMSO

b) 被験物質の析出あり

#### 5.4 がん原性試験

マウス 104 週間経皮投与がん原性試験及びラット 104 週間経皮投与がん原性試験が実施された (表 11)。マウスでは投与期間中、軽度な摂餌量の高値が認められ、雌の本薬 1% 投与群で生存率の有意な低値が認められた。ラットでは、反復投与毒性試験と同様に摂餌量の低値と体重増加抑制が認められ、投与期間終了時には対照群に比した体重の低値が認められた。マウス、ラット共に本薬投与に起因した腫瘍性病変の増加は認められず、本薬にがん原性はないものと判断されている。

なお、マウスの非発がん量条件下 (本薬 3%) における本薬の曝露量 (C<sub>max</sub> : 95.03/80.83 ng/mL <雄/雌>) 及び AUC<sub>24h</sub> : 1,106/867.6 ng・h/mL <雄/雌>) は、臨床最高用量 (本薬 1% を 1 日 2 回) 投与時の曝露量 (C<sub>max</sub> : 16.9 ng/mL 及び AUC<sub>24h</sub> : 237 ng・h/mL) と比較して、それぞれ 5.6/4.8 倍 (雄/雌) 及び 4.7/3.7 倍 (雄/雌)、ラットの非発がん量条件下 (本薬 3%) における本薬の曝露量 (C<sub>max</sub> : 42.13/115.6 ng/mL <雄/雌>) 及び AUC<sub>24h</sub> : 873/2,419 ng・h/mL <雄/雌>) は、臨床最高用量投与時の曝露量と比較して、それぞれ 2.5/6.8 倍 (雄/雌) 及び 3.7/10.2 倍 (雄/雌) であった。

表 11 がん原性試験

| 試験系         | 投与経路   | 投与期間  | 主な所見            |                 |                 |                 |                   | 非発がん量 (%)       | 添付資料 CTD        |   |              |
|-------------|--------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|---|--------------|
|             |        |       | 主な病変            | 性               | 用量 (%)          |                 |                   |                 |                 |   |              |
| 雌雄マウス (ICR) | 経皮     | 104 週 |                 |                 | 主な病変            | 性               | 用量 (%)            |                 |                 |   |              |
|             |        |       | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>b)</sup> |                 |                 | 0.3 <sup>c)</sup> | 1 <sup>c)</sup> | 3 <sup>c)</sup> |   |              |
|             |        |       | 腫瘍性病変           | 匹数              | 55              | 55              | 55                | 55              | 55              |   |              |
|             |        |       |                 | 雄               | —               | —               | —                 | —               | —               |   |              |
|             |        |       | 雌               | —               | —               | —               | —                 | —               |                 |   |              |
|             |        |       | 非腫瘍性病変          | 雄               | 特記所見なし          |                 |                   |                 |                 |   |              |
| 雌           | 特記所見なし |       |                 |                 |                 |                 |                   |                 |                 |   |              |
| 雌雄ラット (SD)  | 経皮     | 104 週 | 主な病変            | 性               | 用量 (mg/kg)      |                 |                   |                 |                 | 3 | 4.2.3.4.1-02 |
|             |        |       |                 |                 | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>b)</sup> | 0.3 <sup>d)</sup> | 1 <sup>d)</sup> | 3 <sup>d)</sup> |   |              |
|             |        |       | 腫瘍性病変           | 匹数              | 55              | 55              | 55                | 55              | 55              |   |              |
|             |        |       |                 | 雄               | —               | —               | —                 | —               | —               |   |              |
|             |        |       | 雌               | —               | —               | —               | —                 | —               |                 |   |              |
|             |        |       | 非腫瘍性病変          | 雄               | 特記所見なし          |                 |                   |                 |                 |   |              |
| 雌           | 特記所見なし |       |                 |                 |                 |                 |                   |                 |                 |   |              |

a) 無処置対照 (剃毛のみ)

b) 軟膏基剤 (基剤対照)

c) 0.3、1、3%の用量は、雄で 5.17、17.21、51.79 mg/kg/日、雌で 5.66、19.24、56.77 mg/kg/日に相当

d) 0.3、1、3%の用量は、雄で 0.80、2.68、8.20 mg/kg/日、雌で 0.98、3.33、10.20 mg/kg/日に相当

## 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 12）。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生試験において、交尾率・受胎率の低下が認められた。雌動物は休薬により回復性を有する変化であった。また、雄動物のみに本薬を投与した場合においても交尾率・受胎率の低下が認められ、胚の着床前死亡率の高値も認められた。これらの雄動物では精子数、精子運動性、精子形態異常率等に影響が認められた。胚・胎児発生試験において、ラットでは発育遅延及び催奇形性を示唆する所見が認められたほか、着床後死亡率の高値、生存胎児数の低値、胎児体重の低値が認められた。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生試験では、雌雄親動物の生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 10 mg/kg/日であり、当該用量投与時の本薬の曝露量（ $C_{max}$ ：418.3/518.6 ng/mL 〈雄/雌〉）及び  $AUC_{24h}$ ：4,699/7,179 ng・h/mL 〈雄/雌〉）は、臨床最高用量（本薬 1% を 1 日 2 回）投与時の曝露量（ $C_{max}$ ：16.9 ng/mL 及び  $AUC_{24h}$ ：237 ng・h/mL）と比較して、それぞれ 24.8/30.7 倍（雄/雌）及び 19.8/30.3 倍（雄/雌）であった。ラット胚・胎児発生試験では、雌親動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 10 mg/kg/日であり、当該用量投与時の本薬の曝露量（ $C_{max}$ ：518.6 ng/mL 及び  $AUC_{24h}$ ：7,179 ng・h/mL）は、臨床最高用量投与時の曝露量と比較して、それぞれ 30.7 倍及び 30.3 倍であった。ウサギ胚・胎児発生試験では、雌親動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 1 mg/kg/日であり、当該用量投与時の本薬の曝露量（ $C_{max}$ ：35 ng/mL 及び  $AUC_{24h}$ ：700.3 ng・h/mL）は、臨床最高用量投与時の曝露量と比較して、それぞれ 2.1 倍及び 3.0 倍であった。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、雌親動物の生殖能及び出生児に対する無毒性量はいずれも 3 mg/kg/日であり、当該用量投与時の本薬の曝露量（ $C_{max}$ ：149.8 ng/mL 及び  $AUC_{24h}$ ：3,002 ng・h/mL）は、臨床最高用量投与時の曝露量と比較して、それぞれ 8.9 倍及び 12.7 倍であった。

表 12 生殖発生毒性試験

| 試験の種類             | 試験系        | 投与経路 | 投与期間                               | 用量 (mg/kg/日) | 主な所見  | 無毒性量 (mg/kg/日)  | 添付資料 CTD     |
|-------------------|------------|------|------------------------------------|--------------|---|---|--------------|
| 受胎能及び着床までの初期胚発生試験 | 雌雄ラット (SD) | 皮下   | 雄：交配前 2 週～剖検前<br>雌：交配 2 週間前～妊娠 7 日 | 0、1、10、100   | 親動物（雄）：<br>死亡：100 (3/20)<br>≥10：体重増加抑制、摂餌量低値<br>100：一過性の体重減少、自発運動低下、低体温、下痢、創傷、胸腺萎縮、腺胃粘膜の暗赤色斑、精巢上体・精囊腺・前立腺萎縮、精子数低値、精子運動性低下、精子形態異常率の高値、交尾率・受胎率の低下<br><br>親動物（雌）：<br>死亡：100 (4/20)<br>100：体重増加抑制、一過性の体重減少、摂餌量低値、自発運動低下、低体温、腹部膨満、被毛の汚れ、下痢、胸腺萎縮、腺胃粘膜の暗赤色斑、消化管拡張、発情周期不規則、交尾率・受胎率の低値（休薬により回復性あり）<br><br>初期胚：<br>100：雄のみ投与した場合に着床前死亡率高値 | 親動物（雄）<br>一般毒性：1<br>生殖能：10<br><br>親動物（雌）<br>一般毒性：10<br>生殖能：10<br><br>初期胚発生：10 | 4.2.3.5.1-01 |
| 胚・胎児発生試験          | 雌ラット (SD)  | 皮下   | 妊娠 7 日～17 日                        | 0、1、10、100   | 親動物：<br>≥10：体重増加抑制、一過性の体重減少、摂餌量低値<br>100：自発運動低下、臍出血、被毛の汚れ、下痢、腺胃粘膜の暗赤色斑  | 親動物（一般毒性）：1<br>親動物（生殖能）：10<br>胚・胎児発生：10                                       | 4.2.3.5.2-01 |

|                       |            |    |                  |               |   |  |              |
|-----------------------|------------|----|------------------|---------------|---|--|--------------|
|                       |            |    |                  |               | 胎児：<br>100：着床後死亡率高値、生存胎児数低値、胎児体重低値、胸骨分節・中手骨骨化遅延、心室中隔膜性部欠損                 |  |              |
|                       | 雌ウサギ (NZW) | 皮下 | 妊娠 6日～18日        | 0、0.1、0.3、1、3 | 親動物：<br>≥1：体重増加抑制、摂餌量低値、糞量減少<br>3：流産、一過性の体重減少<br><br>胎児：<br>3：腰椎過剰、完全過剰肋骨 | 親動物（一般毒性）：0.3<br>親動物（生殖能）：1<br>胚・胎児発生：1    | 4.2.3.5.2-02 |
| 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験 | 雌ラット (SD)  | 皮下 | 母動物：妊娠 7日～授乳 20日 | 0、0.1、0.3、3   | 親動物：<br>3：体重増加抑制、摂餌量低値<br><br>F1 出生児：<br>特記所見なし                           | 親動物（一般毒性）：0.3<br>親動物（生殖能）：3<br>F1 出生児の発生：3 | 4.2.3.5.3-01 |

## 5.6 幼若動物を用いた試験

幼若ラットを用いた 8 週間反復経皮投与試験及び新生児ラットを用いた 10 週間反復皮下投与試験が実施された（表 13）。成熟動物で認められた所見や程度に大きな差はなく、幼若動物における毒性プロファイルの変化はないと考える。

表 13 幼若動物試験

| 試験系              | 投与経路 | 投与期間            | 用量  | 主な所見   | 無毒性量           | 添付資料 CTD     |
|------------------|------|-----------------|---|--|----------------|--------------|
| 雌雄ラット (SD) 25 日齢 | 経皮   | 8 週間 + 回復 4 週間  | 0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、0.3、1、3%<br>(雄：3.76、12.56、38.52 mg/kg/日<br>雌：4.23、14.32、43.83 mg/kg/日に相当) | 3：摂餌量低値（雌）、握力低下（雌）、胸腺・脾臓重量低値（雌）<br>≥1：体重の低値（雌）<br><br>回復性：あり                             | 雄：3%<br>雌：0.3% | 4.2.3.5.4-01 |
| 雌雄ラット (SD) 4 日齢  | 皮下   | 10 週間 + 回復 4 週間 | 0、1、3、10 mg/kg/日  | 10：摂餌量低値、脳重量（絶対重量）低値 <sup>c)</sup> 体重増加抑制（雄）<br>≥3：体重増加抑制（雌）<br><br>回復性：あり <sup>d)</sup> | 未算出            | 4.2.3.5.4-02 |

a) 溶媒対照（白色ワセリン）

b) 溶媒対照（基剤対照）

c) 低体重に起因するものと考えられ、中枢神経系機能、脳の形態、病理組織学的な所見は認められていない

d) 雄の脳重量低値については残存

## 5.7 局所刺激性試験

ウサギ皮膚一次刺激性試験、苛酷条件保存品のウサギ皮膚一次刺激性試験及びウサギ眼一次刺激性試験が実施された（表 14）。なお、本薬の皮膚刺激性については経皮投与の反復投与毒性試験等でも評価されており、明確な刺激性を示唆する所見は認められていない。

表 14 局所刺激性試験

| 試験系        | 適用局所 | 試験方法  | 判定                 | 添付資料 CTD   |
|------------|------|---|--------------------|------------|
| 雌ウサギ (NZW) | 皮膚   | 本薬 0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、0.1、0.3、1、3%を正常/損傷皮膚に 24 時間閉塞貼付            | 弱い刺激物（一次刺激性指数 0.5） | 4.2.3.6-01 |
|            | 皮膚   | 本薬 0 <sup>b)</sup> 、0.1、0.3、1、3%（苛酷条件（40℃、75%RH、6 カ月）保存したもの）を正常/損傷皮膚に 24 時間閉塞貼付 | 弱い刺激物（一次刺激性指数 0.5） | 4.2.3.6-02 |
|            | 眼    | 本薬 0 <sup>b)</sup> 、0.1、0.3、1、3%を結膜嚢に 0.1mL 投与                                  | 眼一次刺激性なし           | 4.2.3.6-03 |

a) 溶媒対照（白色ワセリン）

b) 軟膏基剤（基剤対照）

## 5.8 その他の毒性試験

### 5.8.1 皮膚感作性試験

モルモットを用いた Maximization 法が実施され（表 15）、陰性の結果が得られた。

表 15 皮膚感作性試験

| 試験の種類          | 試験系              | 試験方法   | 主な所見              | 添付資料 CTD   |
|----------------|------------------|--|-------------------|------------|
| Maximization 法 | 雄モルモット (Hartley) | 本薬 0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、0.1、0.3、1、3%を皮内及び経皮投与して感作し、白色ワセリン又は本薬を皮膚に 24 時間貼付して誘発 | なし<br>感作性は示されなかった | 4.2.3.6-04 |

a) 溶媒対照（白色ワセリン）

b) 軟膏基剤（基剤対照）

### 5.8.2 光毒性試験

細菌を用いた光復帰突然変異試験、BALB/3T3 細胞を用いた光毒性試験、モルモットを用いた光毒性試験及びモルモットを用いた皮膚光感作性試験が実施された（表 16）。いずれの試験でも本薬の光毒性を示唆する所見は認められなかった。

表 16 光毒性試験

| 試験の種類               | 試験系              | 試験方法   | 結果 | 添付資料 CTD   |
|---------------------|------------------|--|----|------------|
| 光復帰突然変異             | Ames             | 本薬 0~5,000 µg/plate で、疑似太陽光を UVA 照射量として TA102 株では 4.8~5.1 J/cm <sup>2</sup> 、その他の株では 0.8~0.85 J/cm <sup>2</sup> となるように照射                     | 陰性 | 4.2.3.6-05 |
| <i>in vitro</i> 光毒性 | 3T3 NRU 法        | 本薬 0~200 µg/mL に 1 時間曝露し、疑似太陽光を UVA 照射量として 5 J/cm <sup>2</sup> となるように照射  | 陰性 | 4.2.3.6-06 |
| <i>in vivo</i> 光毒性  | 雄モルモット (Hartley) | 本薬 0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、0.1、0.3、1、3%を皮膚に塗布し、30 分後に疑似太陽光を UVA 照射量として 10 J/cm <sup>2</sup> となるように照射                               | 陰性 | 4.2.3.6-07 |
| 皮膚光感作性              | 雄モルモット (Hartley) | 本薬 0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、0.1、0.3、1、3%を皮膚に塗布して光感作し、白色ワセリン又は本薬を皮膚に塗布して光誘発、光感作、光誘発時は疑似太陽光を UVA 照射量として 10 J/cm <sup>2</sup> となるように照射 | 陰性 | 4.2.3.6-08 |

a) 溶媒対照（白色ワセリン）

b) 軟膏基剤（基剤対照）

### 5.8.3 免疫毒性試験

本薬の免疫毒性について、ラットを用いた検討が実施され、本薬投与によって T 細胞依存性抗原に対する抗体産生に影響を及ぼさないことが示された（表 17）。

表 17 免疫毒性試験

| 試験の種類               | 試験系                            | 試験方法  | 結果 | 添付資料 CTD     |
|---------------------|--------------------------------|---|----|--------------|
| <i>in vivo</i> 免疫毒性 | 雌雄ラット (SD)<br>溶血斑形成細胞 (PFC) 試験 | 本薬 0、1、3、10 mg/kg/日、4 週間皮下投与、屠殺 4 日前にヒツジ赤血球を静注し、屠殺後に脾臓細胞で PFC 反応を評価 | 陰性 | 4.2.3.7.2-01 |

### 5.8.4 不純物の毒性試験

製剤に含まれる不純物のうち、ICH Q3B (R2) ガイドラインの安全性確認の閾値を超える MAP-15487、MAP-15499 及び OPA-15577 について、不純物を添加した本薬を用いた遺伝毒性評価が実施された。また、2-Ethoxybenzamide（エテンザミド）については、文献情報を基にした評価が実施された（表 18）。なお、イヌ 13 週間皮下投与試験及びミニブタ 13 週間経皮投与試験では MAP-15487、MAP-15499 及び OPA-15577 を添加した原薬が用いられたが、不純物に関連すると考えられる毒性発現又は毒性の増強は認められなかった。エテンザミドについては、がん原性を有することが示されたが、非変異原性の発がん物質であり、十分な安全域が得られることから問題ないことが示されている。

表 18 不純物の毒性試験

| 不純物名                                  | 試験の種類            | 投与量                   | 試験成績              | 添付資料<br>CTD  |
|---------------------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|--------------|
| MAP-15487、MAP-15499、OPA-15577<br>添加原薬 | Ames 試験          | 0～5,000 µg/plate      | 陰性                | 4.2.3.7.6-01 |
|                                       | ラット骨髄小核試験        | 0、100、200、400 mg/kg/日 | 陰性                | 4.2.3.7.6-02 |
| エテンザミド                                | Ames 試験          | 0～10,000 µg/plate     | 陰性                | 4.3-12       |
|                                       | ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験 | 0.6 mg/mL             | 陽性                | 4.3-13       |
|                                       | マウスがん原性試験        | 0%、0.4%、1.2%混餌        | 雄の 1.2%群で肝細胞腫瘍の増加 | 4.3-14       |

## 5.R 機構における審査の概略

本薬の投与に関連する所見として、薬理作用の PDE4 阻害に起因する消化器症状、摂餌量低値、体重低値等が認められ、それらによって二次的に生じたと考えられる栄養状態の悪化・ストレス等に起因する所見も認められた。また、生殖発生毒性試験では、催奇形性や胚・胎児の致死性を示唆する所見が認められたほか、交尾率・受胎率の低下への影響も認められた。なお、遺伝毒性、がん原性、局所刺激性、皮膚感作性、光毒性、免疫毒性は陰性と判断されており、幼若動物を用いた試験では、成熟動物との毒性プロファイルの変化はないものと判断されている。

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 5.R.1 本薬の安全域について

機構は、本薬の反復投与毒性試験で得られた無毒性量における本薬の曝露量が、臨床最高用量（本薬 1%を 1 日 2 回）投与時の曝露量とほぼ同等かそれ以下という結果が得られたことから、動物の毒性として認められた本薬の PDE4 阻害に起因すると考えられる消化器症状の発現や摂餌量の減少、体重の増加抑制が臨床使用時に発現する可能性について、申請者に説明を求め、申請者は、以下のように説明した。

反復投与毒性試験における最小毒性用量における本薬の曝露量（AUC<sub>24h</sub>）は、臨床最高用量投与時の曝露量に比べ、ラット 26 週間経皮投与試験において 3.0～3.2 倍、ウサギ 4 週間経皮投与試験において 2.7～8.5 倍の安全域を有しており、認められた所見についても、器質的変化を伴わない体重増加抑制のみであった。また、臨床試験において胃腸障害に分類される有害事象が認められたものの、いずれも本薬との関連性は否定されており、体重変化に関連する有害事象は認められていないことから、反復投与毒性試験と同様の所見が本薬の臨床使用時に発現する可能性は低いと考える。

機構は、本薬の安全域は決して広くないものの、臨床試験における胃腸障害に分類される有害事象及び体重変化に関連する有害事象の発現状況を踏まえると、本薬投与に起因する消化器症状の発現や体重への影響について、現時点で臨床上大きな問題はないと考える。

### 5.R.2 妊娠可能な女性、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

申請者は、妊娠可能な女性、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、以下のよう

#### ・ 妊娠可能な女性について

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験において、雌動物の不規則な発情周期、交尾率・受胎率の低下、着床前胚の死亡率の高値が認められた。親動物の生殖能及び初期胚発生に対する無毒性

量はいずれも 10 mg/kg/日であり、当該用量投与時の本薬の曝露量は、臨床最高用量（本薬 1%を 1 日 2 回）投与時の曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$ ）と比較して、それぞれ 30.7 倍及び 30.3 倍であり、ヒトの発生毒性に対する安全性の懸念は低いと考える。しかしながら、本薬の安全な使用を徹底するため、添付文書において、妊娠可能な女性に対して、本薬投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うことを注意喚起することが適切と考える。

・ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性について

ラットを用いた胚・胎児発生試験において、発育遅延及び催奇形性（心室中隔膜性部欠損）を示唆する所見が認められたものの、雌親動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 10 mg/kg/日であり、当該用量投与時の本薬の曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$ ）は、臨床最高用量投与時の曝露量と比較して、それぞれ 30.7 倍及び 30.3 倍であった。そのため、出生前の発生毒性に対する安全性の懸念は低いと考える。しかしながら、本薬の安全な使用を徹底するため、添付文書において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して、本薬を投与しないことが望ましい旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、妊娠可能な女性、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への注意喚起について、申請者の説明を了承した。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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

臨床試験における本薬未変化体の血漿中及び尿中濃度は LC/MS/MS 法を用いて測定された。血漿中未変化体濃度の定量下限値は 0.05 ng/mL であり、尿中未変化体濃度の定量下限値は 0.20 ng/mL であった。

### 6.2 臨床薬理試験

#### 6.2.1 第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-01：試験番号 271-14-001 <2015 年 1 月～2015 年 2 月>）

日本人健康成人（目標症例数 32 例：各群 8 例）を対象に、本薬の単回及び反復経皮投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、無作為化単盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 0.3%、1%、3%を 5 g 単回及び 1 日 2 回 2 週間反復投与することとされ、12 時間後に除去することとされた。

本薬を投与された 24 例全例が薬物動態解析対象集団とされ、単回投与時及び反復投与時の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 19 及び 20 のとおりであった。

単回投与時の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び反復投与時の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-12h}$  は、いずれも用量増加に伴い増加したものの、用量比を下回る増加であり、用量比例性は認められなかった。また、本薬未変化体の尿中濃度は定量下限値（0.20 ng/mL）未満であった。

表 19 本薬を単回経皮投与したときの本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

| 本薬投与量 | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>0-12h</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-------|----|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 0.3%  | 8  | 0.508±0.304                 | 8.0 (3.0, 16.0)                       | 3.74±2.32                         | —                       |
| 1%    | 8  | 0.838±0.531                 | 9.0 (4.0, 24.0)                       | 6.42±4.86                         | 14.4±4.9 <sup>b)</sup>  |
| 3%    | 8  | 1.61±0.835                  | 16.0 (3.0, 24.0)                      | 11.2±6.24                         | 17.5±5.7 <sup>c)</sup>  |

平均値±標準偏差、—：未算出

a) 中央値（最小値，最大値）

b) 4 例

c) 3 例

表 20 本薬を反復経皮投与したときの本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

| 本薬投与量 | 測定時点  | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>0-12h</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-------|-------|----|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 0.3%  | 17 日目 | 8  | 0.506±0.348                 | 4.1 (0.0, 16.0)                       | 4.65±3.07                         | 19.3±7.5 <sup>b)</sup>  |
| 1%    | 17 日目 | 8  | 0.795±0.208                 | 3.6 (0.0, 4.1)                        | 7.84±1.78                         | 19.7±5.8                |
| 3%    | 17 日目 | 8  | 1.65±0.462                  | 6.1 (0.0, 10.0)                       | 16.6±4.99                         | 21.0±6.5                |

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値，最大値）

b) 3 例

## 6.2.2 成人第 II 相試験（成人用量設定試験）（CTD 5.3.5.1-01：試験番号 271-15-001 <2016 年 9 月～2017 年 6 月>）

15 歳以上 70 歳以下のアトピー性皮膚炎患者（目標症例数 180 例：各群 60 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実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.3%又は 1%を 1 日 2 回 8 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 参照）。

薬物動態について、投与 1 週後、4 週後及び 8 週後の血漿中トラフ濃度（各時点で検出された例数/検討された例数）は、表 21 のとおりであった。

表 21 本薬反復経皮投与時の血漿中本薬未変化体濃度（ng/mL）

| 本薬投与量 |                          | 投与<br>1 週後       | 投与<br>4 週後       | 投与<br>8 週後       |
|-------|--------------------------|------------------|------------------|------------------|
| 0.3%  | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 96.9%<br>(62/64) | 90.6%<br>(48/53) | 84.8%<br>(39/46) |
|       | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 1.68±1.73        | 1.95±2.55        | 1.72±1.75        |
| 1%    | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 98.4%<br>(63/64) | 98.2%<br>(56/57) | 98.1%<br>(52/53) |
|       | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 4.89±4.67        | 6.07±6.02        | 6.13±9.27        |

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

## 6.2.3 小児第 II 相試験（小児用量設定試験）（CTD 5.3.5.1-02：試験番号 271-102-00002 <2017 年 1 月～2017 年 6 月>）

2 歳以上 14 歳以下のアトピー性皮膚炎患者（目標症例数 60 例：各群 20 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実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.3%又は 1%を 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 7.1.2 参照）。

薬物動態について、投与 1 週後及び 4 週後の血漿中トラフ濃度（各時点で検出された例数/検討された例数）は、表 22 のとおりであった。

表 22 本薬反復経皮投与時の血漿中本薬未変化体濃度 (ng/mL)

| 本薬投与量 |                          | 投与<br>1 週後       | 投与<br>4 週後       |
|-------|--------------------------|------------------|------------------|
| 0.3%  | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 100%<br>(24/24)  | 95.5%<br>(21/22) |
|       | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 1.08±0.95        | 0.99±1.12        |
| 1%    | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 96.0%<br>(24/25) | 100%<br>(24/24)  |
|       | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 2.88±2.54        | 2.31±1.86        |

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

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本薬の経皮投与時の薬物動態について

申請者は、本薬の経皮投与時の薬物動態について、以下のように説明している。

成人第 II 相試験及び小児第 II 相試験において、各測定時点で血漿中に本薬が検出された患者の血漿中本薬未変化体濃度は、表 21 及び 22 のとおりであった。小児患者と比較して成人患者で血漿中本薬濃度がやや高い傾向であったが、小児と成人で安全性上、臨床的に問題となるような違いはなかった (7.R.2.1 参照)。

また、本薬の経皮吸収性は角質を欠損している皮膚の場合に高くなる傾向が認められたことから (4.1.1 参照)、ベースラインのアトピー性皮膚炎の重症度 (Investigator's global assessment (IGA) スコア 2~3) 別に塗布量で補正した血漿中本薬濃度を確認したところ、成人患者においては IGA スコアによらず同程度であった (表 23) が、小児患者においては IGA スコアが高いほど塗布量で補正した血漿中本薬濃度が高い傾向が認められた (表 24)。

IGA スコア別の有害事象の発現割合は、成人においては本薬 1%群の IGA スコア 2 と比べて 3 の集団で全有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、プラセボ群と発現割合が同程度であった (表 53)。小児においては本薬 1%の IGA スコア 3 と比べて 2 の集団で全有害事象の発現割合がやや高い傾向が認められ、またプラセボ群の IGA スコア 3 の集団と比べて高い傾向が認められたものの、本薬 0.3%群の IGA スコア 2 及び 3、本薬 1%の IGA スコア 2 の集団はプラセボ群と発現割合が同程度であった (表 54)。

以上より、アトピー性皮膚炎の重症度に伴う本薬の全身曝露の増加が本薬の安全性に与える影響は小さいと考える。

表 23 本薬反復経皮投与時の塗布量により補正した血漿中本薬未変化体濃度 (ng/mL) (成人第 II 相試験)

| 本薬投与量 | ベースラインの IGA スコア |                          | 投与<br>1 週後       | 投与<br>4 週後       | 投与<br>8 週後       |
|-------|-----------------|--------------------------|------------------|------------------|------------------|
| 0.3%  | 全体              | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 96.9%<br>(62/64) | 90.6%<br>(48/53) | 84.8%<br>(39/46) |
|       |                 | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 0.11±0.09        | 0.12±0.12        | 0.10±0.10        |
|       | 2               | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 100%<br>(19/19)  | 83.3%<br>(15/18) | 81.3%<br>(13/16) |
|       |                 | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 0.09±0.09        | 0.10±0.09        | 0.10±0.06        |
|       | 3               | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 95.6%<br>(43/45) | 94.3%<br>(33/35) | 86.7%<br>(26/30) |
|       |                 | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 0.13±0.09        | 0.13±0.13        | 0.11±0.12        |
| 1%    | 全体              | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 98.4%<br>(63/64) | 98.2%<br>(56/57) | 98.1%<br>(52/53) |
|       |                 | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 0.11±0.09        | 0.14±0.14        | 0.14±0.24        |
|       | 2               | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 94.7%<br>(18/19) | 94.4%<br>(17/18) | 94.1%<br>(16/17) |
|       |                 | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 0.11±0.07        | 0.17±0.14        | 0.17±0.34        |
|       | 3               | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 100%<br>(45/45)  | 100%<br>(39/39)  | 100%<br>(36/36)  |
|       |                 | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 0.11±0.10        | 0.13±0.13        | 0.13±0.18        |

a) 血漿中に本薬が検出された患者における塗布量で補正した血漿中本薬未変化体濃度の平均値±標準偏差

表 24 本薬反復経皮投与時の塗布量により補正した血漿中本薬未変化体濃度 (ng/mL) (小児第 II 相試験)

| 本薬投与量 | ベースラインの IGA スコア |                          | 投与<br>1 週後       | 投与<br>4 週後       |
|-------|-----------------|--------------------------|------------------|------------------|
| 0.3%  | 全体              | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 100%<br>(24/24)  | 95.5%<br>(21/22) |
|       |                 | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 0.19±0.18        | 0.15±0.11        |
|       | 2               | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 100%<br>(4/4)    | 100%<br>(4/4)    |
|       |                 | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 0.11±0.07        | 0.13±0.15        |
|       | 3               | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 100%<br>(20/20)  | 94.4%<br>(17/18) |
|       |                 | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 0.20±0.19        | 0.16±0.10        |
| 1%    | 全体              | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 96.0%<br>(24/25) | 100%<br>(24/24)  |
|       |                 | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 0.21±0.16        | 0.19±0.16        |
|       | 2               | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 100%<br>(5/5)    | 100%<br>(4/4)    |
|       |                 | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 0.11±0.05        | 0.11±0.13        |
|       | 3               | 検出された患者割合<br>(検出例数/測定例数) | 95.0%<br>(19/20) | 100%<br>(20/20)  |
|       |                 | 平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>   | 0.24±0.17        | 0.20±0.17        |

a) 血漿中に本薬が検出された患者における塗布量で補正した血漿中本薬未変化体濃度の平均値±標準偏差

機構は、第 II 相試験において、本薬 0.3 又は 1% を 1 日 2 回反復経皮投与したときに、アトピー性皮膚炎の重症度に伴い全身曝露の増加が認められたものの、検討された用法・用量では、本薬の全身曝露が安全性へ影響を及ぼす可能性は低いと考える。

## 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

有効性及び安全性の評価資料として、表 25 に示す国内臨床試験 5 試験が提出された。

表 25 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

| 相               | 試験番号          | 対象患者           | 試験デザイン                   | 例数  |
|-----------------|---------------|----------------|--------------------------|---|
| II相<br>成人用量設定試験 | 271-15-001    | 15歳以上のAD患者     | 二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | プラセボ群 66例<br>本薬0.3%群 67例<br>本薬1%群 67例                           |
| II相<br>小児用量設定試験 | 271-102-00002 | 2歳以上14歳以下のAD患者 | 二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | プラセボ群 24例<br>本薬0.3%群 24例<br>本薬1%群 25例                           |
| III相<br>成人検証の試験 | 271-102-00007 | 15歳以上のAD患者     | 二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | プラセボ群 182例<br>本薬1%群 182例  |
| III相<br>小児検証の試験 | 271-102-00008 | 2歳以上14歳以下のAD患者 | 二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | プラセボ群 83例<br>本薬0.3%群 83例<br>本薬1%群 85例                           |
| III相<br>長期投与試験  | 271-102-00006 | 2歳以上のAD患者      | 非盲検<br>非対照               | 小児(2~14歳) 200例<br>本薬0.3%開始 144例<br>本薬1%開始 56例<br>成人(15歳以上) 166例 |

提出された臨床試験の有効性評価に用いられた IGA スコアは表 26 のとおりである。また、皮疹の全般的評価に用いられた Eczema area and severity index (以下、「EASI」) スコアは表 27 のとおりである。

表 26 IGA スコア

| 点数 | 重症度      | 症状                                       |
|----|----------|--|
| 0  | 症状なし     | アトピー性皮膚炎の炎症サインが認められない                    |
| 1  | ほとんど症状なし | (認知可能な) 軽微な紅斑、軽微な丘疹/浸潤                   |
| 2  | 軽症       | 軽症の紅斑、軽症の丘疹/浸潤                           |
| 3  | 中等症      | 中等症の紅斑、中等症の丘疹/浸潤                         |
| 4  | 重症・最重症   | 重症の紅斑、重症の丘疹/浸潤又は重症の痂皮形成を伴う丘疹/浸潤で滲出(液)を伴う |

\*IGA 反応割合: IGA スコアが 0 又は 1、かつ 2 段階以上改善した症例の割合

表 27 EASI スコア

|                  |   |
|------------------|---|
| EASI スコア=A+B+C+D |   |
| 頭頸部:             | A=(紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア)×面積スコア×0.1(2~7歳は×0.2)   |
| 上肢:              | B=(紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア)×面積スコア×0.2  |
| 体幹:              | C=(紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア)×面積スコア×0.3  |
| 下肢:              | D=(紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア)×面積スコア×0.4(2~7歳は×0.3)   |
| 皮膚症状スコア          | 皮疹の紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕及び苔癬化の重症度を以下の7段階で評価<br>0:なし、0.5:軽微、1:軽症、1.5:軽症~中等症、2:中等症、2.5:重症、3:最重症          |
| 面積スコア            | 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<br>0:病変なし、1:1~9%、2:10~29%、3:30~49%、4:50~69%、5:70~89%、6:90~100% |

\*EASI75 反応割合: EASI スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合

## 7.1 第 II 相試験

### 7.1.1 成人第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 試験番号 271-15-001 <2016年9月~2017年6月>)

15歳以上70歳以下のアトピー性皮膚炎患者(表28)(目標症例数180例<sup>17)</sup>:プラセボ群、本薬0.3%群及び本薬1%群各60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14施設で実施された。

<sup>17)</sup> 海外第 II 相試験における本薬 1%群とプラセボ群の IGA 反応割合は、それぞれ 20.93%、2.70%であり、同様の結果が得られると仮定した場合、1 群 54 例とすると有意水準両側 5%で検出力が 80%を上回ると算出された。また、中止・脱落例を考慮し 1 群 60 例と設定された。

表 28 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>・15歳以上70歳以下</li> <li>・Hanifin と Rajka のアトピー性皮膚炎診断基準に合致</li> <li>・アトピー性皮膚炎の病歴が3年以上</li> <li>・IGA スコアが2又は3</li> <li>・罹病範囲が体表面積の5%以上40%以下</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ベースライン検査7日前以降に、局所投与のステロイド剤、免疫抑制剤、レチノイド剤、抗ヒスタミン剤を中止できない</li> <li>・ベースライン検査7日前以降に、全身投与の抗ヒスタミン剤、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、スプラタストトシル酸塩を中止できない</li> <li>・ベースライン検査28日前以降に、全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤、代謝拮抗剤、レチノイド剤、生物学的製剤を中止できない</li> <li>・ベースライン検査28日前以降に、光線療法を中止できない</li> </ul> |
|--|

用法・用量は、プラセボ、本薬0.3%又は1%のいずれかを1日2回、適量<sup>18)</sup>を8週間塗布するとされた。

ランダムに割り付けられた200例(プラセボ群66例、本薬0.3%群67例及び1%群67例)全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は55例(プラセボ群20例、本薬0.3%群21例及び1%群14例)で、中止理由の内訳は、「有害事象」37例(プラセボ群15例、本薬0.3%群15例及び1%群7例)、「被験者の申し出」11例(プラセボ群4例、本薬0.3%群3例及び1%群4例)、「医師の判断」4例(本薬0.3%群及び1%群各2例)、「治療範囲の増大(体表面積40%以上)」2例(プラセボ群及び本薬1%群各1例)、「プロトコール逸脱」1例(本薬0.3%群1例)であった。

有効性について、主要評価項目である投与4週後のIGA反応割合(IGAスコアが0又は1かつ2段階以上改善した被験者割合)は表29のとおりであり、本薬1%群のプラセボ群に対する優越性が示された(p=0.03、Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準両側5%)。

表 29 投与4週後のIGA反応割合 (FAS)

|                                | プラセボ群<br>(66例)             | 本薬0.3%群<br>(67例)             | 本薬1%群<br>(67例)                |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| IGA反応割合(反応例数)<br>[95%信頼区間] (%) | 9.09 (6例)<br>[3.41, 18.74] | 14.93 (10例)<br>[7.40, 25.74] | 22.39 (15例)<br>[13.11, 34.22] |
| プラセボ群との群間差<br>[95%信頼区間] (%)    |                            | 5.78<br>[-5.03, 16.59]       | 13.22<br>[1.36, 25.07]        |
| p値 <sup>a)</sup>               |                            | 0.30                         | 0.03                          |

IGAスコアが欠測の場合は非改善とした

a) ベースラインIGA(2又は3)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準両側5%、高用量から順に検定

安全性について、有害事象はプラセボ群40.9%(27/66例)、本薬0.3%群46.3%(31/67例)、1%群29.9%(20/67例)に、副作用はプラセボ群10.6%(7/66例)、本薬0.3%群11.9%(8/67例)、1%群7.5%(5/67例)に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象及び副作用は、表30及び表31のとおりであった。

<sup>18)</sup> 1回塗布量(g) = 体表面積1%あたりの塗布量(下表)(g) × 塗布範囲の割合(%)

|                           |      |            |            |            |      |
|---------------------------|------|------------|------------|------------|------|
| 被験者の体表面積(m <sup>2</sup> ) | <1.0 | ≥1.0, <1.3 | ≥1.3, <1.6 | ≥1.6, <1.9 | ≥1.9 |
| 体表面積1%あたりの塗布量(g)          | 0.1  | 0.15       | 0.2        | 0.25       | 0.3  |

表 30 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

| 有害事象名     | プラセボ群<br>(66 例) | 本薬 0.3%群<br>(67 例) | 本薬 1%群<br>(67 例) |
|-----------|-----------------|--------------------|------------------|
| 全有害事象     | 40.9 (27)       | 46.3 (31)          | 29.9 (20)        |
| アトピー性皮膚炎  | 18.2 (12)       | 16.4 (11)          | 9.0 (6)          |
| ウイルス性上気道炎 | 10.6 (7)        | 10.4 (7)           | 6.0 (4)          |
| そう痒症      | 6.1 (4)         | 7.5 (5)            | 1.5 (1)          |
| インフルエンザ   | 0               | 3.0 (2)            | 1.5 (1)          |

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (発現例数)

表 31 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

| 有害事象名    | プラセボ群<br>(66 例) | 本薬 0.3%群<br>(67 例) | 本薬 1%群<br>(67 例) |
|----------|-----------------|--------------------|------------------|
| 全副作用     | 10.6 (7)        | 11.9 (8)           | 7.5 (5)          |
| アトピー性皮膚炎 | 9.1 (6)         | 7.5 (5)            | 7.5 (5)          |
| そう痒症     | 0               | 3.0 (2)            | 0                |

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (発現例数)

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 22.7% (15/66 例：アトピー性皮膚炎 12 例、そう痒症 4 例〈重複あり〉)、本薬 0.3%群 22.4% (15/67 例：アトピー性皮膚炎 10 例、そう痒症 5 例、適用部位疼痛 1 例〈重複あり〉)、1%群 10.4% (7/67 例：アトピー性皮膚炎 6 例、そう痒症 1 例) に認められた。投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群のアトピー性皮膚炎 6 例、本薬 0.3%群のアトピー性皮膚炎 4 例、そう痒症 2 例及び適用部位疼痛 1 例、並びに本薬 1%群のアトピー性皮膚炎 5 例は副作用とされたが、転帰は全例回復であった。

### 7.1.2 小児第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-02 : 試験番号 271-102-00002 <2017 年 1 月～2017 年 6 月>)

2 歳以上 14 歳以下のアトピー性皮膚炎患者 (表 32) (目標症例数 60 例<sup>19)</sup> 〈うち、2～6 歳 : 8 例以上〉 : プラセボ群、本薬 0.3%群及び本薬 1%群各 20 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 8 施設で実施された。

表 32 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・ 2 歳以上 14 歳以下
- ・ Hanifin と Rajka のアトピー性皮膚炎診断基準に合致
- ・ IGA スコアが 2 又は 3
- ・ 罹病範囲が体表面積の 5%以上 40%以下

<主な除外基準>

- ・ ベースライン検査 7 日前以降に、局所投与のステロイド剤、免疫抑制剤、レチノイド剤、抗ヒスタミン剤を中止できない
- ・ ベースライン検査 7 日前以降に、全身投与の抗ヒスタミン剤、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、スプラタストトシル酸塩の用法・用量を変更せず継続できない
- ・ ベースライン検査 28 日前以降に、全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤、代謝拮抗剤、レチノイド剤、生物製剤を中止できない
- ・ ベースライン検査 28 日前以降に、光線療法を中止できない

用法・用量は、本薬 0.3%、1%又はプラセボを 1 日 2 回、適量<sup>20)</sup> を 4 週間塗布するとされた。

ランダムに割り付けられた 73 例 (プラセボ群 24 例、本薬 0.3%群 24 例及び 1%群 25 例) 全例に治験薬が投与され、有効性及び安全性解析対象集団とされた。中止例は 10 例 (プラセボ群 7 例、本薬 0.3%群 2 例及び 1%群 1 例) で、中止理由の内訳は、「有害事象」6 例 (プラセボ群 4 例、本薬 0.3%群及び 1%群各 1 例)、「保護者の申し出」2 例 (プラセボ群及び本薬 0.3%群各 1 例)、「被験者の申し出」1 例 (プラセボ群)、「有効性の欠如」1 例 (プラセボ群) であった。

有効性について、投与 4 週後の IGA 反応割合は表 33 のとおりであり、いずれの本薬群もプラセボ群に比べ高かった。

<sup>19)</sup> 小児が対象であることから、有効性及び安全性の探索的評価が可能な必要最小例数として各投与群 20 例、合計 60 例とされた。

<sup>20)</sup> 1 回塗布量 (g) = 体表面積 (m<sup>2</sup>) × 塗布範囲の割合 (%) × 10 (g/m<sup>2</sup>)

表 33 投与 4 週後の IGA 反応割合 (FAS)

|  | プラセボ群<br>(24 例)             | 本薬 0.3%群<br>(24 例)           | 本薬 1%群<br>(25 例)              |
|--|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| IGA 反応割合 (反応例数)<br>[95%信頼区間] <sup>a)</sup> (%) | 8.33 (2 例)<br>[1.03, 27.00] | 37.5 (9 例)<br>[18.80, 59.41] | 40.0 (10 例)<br>[21.13, 61.33] |
| プラセボとの群間差<br>[95%信頼区間] <sup>b)</sup> (%)       |                             | 30.39<br>[8.51, 52.27]       | 31.95<br>[9.79, 54.11]        |

a) Clopper-Pearson 法により推定

b) Mantel-Haenszel 法により推定

安全性について、有害事象はプラセボ群 50.0% (12/24 例)、本薬 0.3%群 45.8% (11/24 例)、1%群 56.0% (14/25 例) に認められた。副作用はプラセボ群 20.8% (5/24 例)、本薬 0.3%群 4.2% (1/24 例)、1%群 16.0% (4/25 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は、表 34 及び表 35 のとおりであった。

表 34 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

| 有害事象名      | プラセボ群<br>(24 例) | 本薬 0.3%群<br>(24 例) | 本薬 1%群<br>(25 例) |
|------------|-----------------|--------------------|------------------|
| 全有害事象      | 50.0 (12)       | 45.8 (11)          | 56.0 (14)        |
| 上気道の炎症     | 8.3 (2)         | 4.2 (1)            | 24 (6)           |
| 血中 ALP 増加  | 0               | 0                  | 8.0 (2)          |
| アトピー性皮膚炎   | 16.7 (4)        | 8.3 (2)            | 4.0 (1)          |
| インフルエンザ    | 0               | 8.3 (2)            | 4.0 (1)          |
| ウイルス性上気道感染 | 8.3 (2)         | 4.2 (1)            | 0                |

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (発現例数)

表 35 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

| 有害事象名     | プラセボ群<br>(24 例) | 本薬 0.3%群<br>(24 例) | 本薬 1%群<br>(25 例) |
|-----------|-----------------|--------------------|------------------|
| 全副作用      | 20.8 (5)        | 4.2 (1)            | 16.0 (4)         |
| 血中 ALP 増加 | 0               | 0                  | 8.0 (2)          |
| アトピー性皮膚炎  | 12.5 (3)        | 4.2 (1)            | 4.0 (1)          |

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (発現例数)

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 4 例 (アトピー性皮膚炎 4 例)、本薬 0.3%群 1 例 (アトピー性皮膚炎)、1%群 1 例 (アトピー性皮膚炎) に認められた。投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群のアトピー性皮膚炎 3 例及び本薬 1%群のアトピー性皮膚炎 1 例は副作用とされ、転帰はプラセボ群の 1 例が未回復であった以外は回復であった。

## 7.2 第 III 相試験

### 7.2.1 成人第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-03 : 試験番号 271-102-00007 <2019 年 3 月~2019 年 12 月>)

15 歳以上 70 歳以下のアトピー性皮膚炎患者 (表 36) (目標症例数 340 例<sup>21)</sup> : プラセボ群及び本薬 1%群各 170 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 30 施設で実施された。

<sup>21)</sup> 成人第 II 相試験における本薬 1%群及びプラセボ群の IGA 反応割合は、それぞれ 22.4%及び 9.1%であり、同様の結果が得られると仮定した場合、1 群 167 例とすると有意水準両側 5%で検出力が 90%を上回ると算出された。また、中止・脱落例を考慮し 1 群 170 例と設定された。

表 36 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>・15歳以上70歳以下</li> <li>・日本皮膚科学会のアトピー性皮膚炎診断基準に合致</li> <li>・アトピー性皮膚炎の病歴が3年以上</li> <li>・IGAスコアが2又は3</li> <li>・罹病範囲が体表面積の5%以上40%以下</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ベースライン検査21日前以降に、ベリーストロング以上のステロイド外用剤（頭皮を除く）を中止できない</li> <li>・ベースライン検査7日前以降に、ストロングのステロイド外用剤（頭皮を除く）、局所投与の免疫抑制剤、レチノイド剤、抗ヒスタミン剤、非ステロイド性抗炎症剤（頭皮を除く）を中止できない</li> <li>・ベースライン検査4日前以降に、ミディアム又はウィークのステロイド外用剤（頭皮を除く）を中止できない</li> <li>・ベースライン検査7日前以降に、全身投与の抗ヒスタミン剤、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、スプラタストトシル酸塩の用法・用量を変更せず継続できない</li> <li>・ベースライン検査28日前以降に、全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤、代謝拮抗剤、レチノイド剤、生物製剤を中止できない</li> <li>・ベースライン検査28日前以降に、光線療法を中止できない</li> </ul> |
|--|

用法・用量は、プラセボ又は本薬1%を1日2回、適量<sup>20)</sup>を4週間塗布するとされた。

ランダムに割り付けられた364例（プラセボ群及び本薬1%群各182例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は64例（プラセボ群47例及び本薬1%群17例）で、中止理由の内訳は、「被験者の申し出」31例（プラセボ群22例及び本薬1%群9例）、「有害事象」28例（プラセボ群21例及び本薬1%群7例）、「医師の判断」5例（プラセボ群4例及び本薬1%群1例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与4週後のIGA反応割合は表37のとおりであり、本薬1%群のプラセボ群に対する優越性が示された（ $p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準両側5%）。

表 37 投与4週後のIGA反応割合

|                                   | プラセボ群<br>(182例)              | 本薬1%群<br>(182例)               |
|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| IGA反応割合(反応例数)<br>[95%信頼区間] (%)    | 12.64 (23例)<br>[8.18, 18.36] | 38.46 (70例)<br>[31.36, 45.95] |
| 群間差(本薬1%群-プラセボ群)<br>[95%信頼区間] (%) | 25.93<br>[17.46, 34.40]      |                               |
| p値 <sup>a)</sup>                  | <0.0001                      |                               |

IGAスコアが欠測の場合は非改善とした

a) ベースラインIGA(2又は3)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準両側5%

安全性について、有害事象はプラセボ群28.0% (51/182例) 及び本薬1%群17.6% (32/182例) に、副作用はプラセボ群8.8% (16/182例) 及び本薬1%群0.5% (1/182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38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アトピー性皮膚炎のみ（プラセボ群6.0% (11/182例) 及び本薬1%群0.5% (1/182例)）であった。

表 38 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象

| 有害事象名    | プラセボ群 (182例) | 本薬1%群 (182例) |
|----------|--------------|--------------|
| 全有害事象    | 28.0 (51)    | 17.6 (32)    |
| 上咽頭炎     | 3.8 (7)      | 4.9 (9)      |
| アトピー性皮膚炎 | 12.1 (22)    | 3.8 (7)      |
| 単純ヘルペス   | 1.1 (2)      | 0.5 (1)      |
| 蜂巣炎      | 3.8 (2)      | 0            |
| ざ瘡       | 1.6 (3)      | 0            |
| 毛包炎      | 1.1 (2)      | 0            |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合% (発現例数)

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群11.5% (21/182例)：アトピー性皮膚炎17例、過敏症、単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、ざ瘡様皮膚炎、

接触性皮膚炎及び皮膚灼熱感各 1 例（重複あり））及び本薬 1% 群 3.8%（7/182 例：アトピー性皮膚炎 7 例）に認められた。投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群のアトピー性皮膚炎 8 例、過敏症、ざ瘡様皮膚炎及び接触性皮膚炎及び皮膚灼熱感各 1 例、並びに本薬 1% 群のアトピー性皮膚炎 1 例は副作用とされ、転帰はプラセボ群のアトピー性皮膚炎及び過敏症各 1 例が回復であった以外は未回復であった。

## 7.2.2 小児第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-04：試験番号 271-102-00008 <2019 年 5 月～2019 年 12 月>）

2 歳以上 14 歳以下のアトピー性皮膚炎患者（表 39）（目標症例数 240 例<sup>22)</sup>）：プラセボ群、本薬 0.3% 群及び本薬 1% 群各 80 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 30 施設で実施された。

表 39 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>・ 2 歳以上 14 歳以下</li> <li>・ 日本皮膚科学会のアトピー性皮膚炎診断基準に合致</li> <li>・ IGA スコアが 2 又は 3</li> <li>・ 罹病範囲（頭皮を除く）が体表面積の 5%以上 40%以下</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ベースライン検査 21 日前以降に、ベリーストロング以上のステロイド外用剤（頭皮を除く）を中止できない</li> <li>・ ベースライン検査 7 日前以降に、ストロングのステロイド外用剤（頭皮を除く）、皮膚以外への局所投与のすべてのステロイド剤、局所投与の免疫抑制剤、レチノイド剤、抗ヒスタミン剤、非ステロイド性抗炎症剤の使用（頭皮を除く）を中止できない</li> <li>・ ベースライン検査 4 日前以降に、ミディウム又はウィークのステロイド外用剤（頭皮を除く）を中止できない</li> <li>・ ベースライン検査 7 日前以降に、全身投与の抗ヒスタミン剤、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、スプラタストトシル酸塩の用法・用量を変更せず継続できない</li> <li>・ 同意取得 3 カ月前以降に、アレルギー免疫療法（減感作療法）を中止できない</li> <li>・ ベースライン検査 28 日前以降に、全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤、代謝拮抗剤、レチノイド剤、生物学的製剤を中止できない</li> <li>・ ベースライン検査 28 日前以降に、光線療法を中止できない</li> </ul> |
|--|

用法・用量は、本薬 0.3%、1% 又はプラセボを 1 日 2 回、適量<sup>20)</sup> を 4 週間塗布するとされた。

ランダムに割り付けられた 251 例（プラセボ群 83 例、本薬 0.3% 群 83 例、1% 群 85 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 41 例（プラセボ群 25 例、本薬 0.3% 群 7 例及び 1% 群 9 例）で、中止理由の内訳は、「保護者の申し出」19 例（プラセボ群 11 例、本薬 0.3% 群 4 例及び 1% 群 4 例）、「有効性の欠如」10 例（プラセボ群 8 例、本薬 0.3% 群 1 例、1% 群 1 例）、「有害事象」8 例（プラセボ群 5 例、本薬 0.3% 群 1 例及び 1% 群 2 例）、「被験者の申し出」3 例（本薬 0.3% 群 1 例及び 1% 群 2 例）、医師の判断 1 例（プラセボ群）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 4 週後の IGA 反応割合は表 40 のとおりであり、いずれの本薬群もプラセボ群に対する優越性が示された（本薬 0.3% 群  $p=0.0005$ 、1% 群  $p<0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 5%）。

<sup>22)</sup> IGA 反応割合を本薬 1% 投与群で 36%、プラセボ群で 12% と仮定した場合、1 群 72 例とすると有意水準両側 5% で検出力が 90% を上回ると算出された。また、探索的に行う年齢区分の検討も考慮し、1 群 80 例、合計 240 例と設定された。

表 40 投与 4 週後の IGA 反応割合 (FAS)

|                                  | プラセボ群<br>(83 例)                | 本薬 0.3%群<br>(83 例)             | 本薬 1%群<br>(85 例)               |
|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| IGA 反応割合 (反応例数)<br>[95%信頼区間] (%) | 18.07 (15 例)<br>[10.48, 28.05] | 44.58 (37 例)<br>[33.66, 55.90] | 47.06 (40 例)<br>[36.13, 58.19] |
| プラセボ群との群間差<br>[95%信頼区間] (%)      |                                | 24.65<br>[11.27, 38.04]        | 28.70<br>[14.96, 42.45]        |
| p 値 <sup>a)</sup>                |                                | 0.0005                         | <0.0001                        |

IGA スコアが欠測の場合は非改善とした

a) ベースライン IGA (2 又は 3) 及び年齢 (「2~6 歳」又は「7~4 歳」) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 5%、高用量から順に検定

安全性について、有害事象はプラセボ群 33.7% (28/83 例)、本薬 0.3%群 32.5% (27/83 例)、1%群 34.1% (29/85 例) に、副作用はプラセボ群 4.8% (4/83 例)、本薬 0.3%群 6.0% (5/83 例)、1%群 3.5% (3/85 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 41、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は表 42 のとおりであった。

表 41 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

| 有害事象名    | プラセボ群<br>(83 例) | 本薬 0.3%群<br>(83 例) | 本薬 1%群<br>(85 例) |
|----------|-----------------|--------------------|------------------|
| 全有害事象    | 33.7 (28)       | 32.5 (27)          | 34.1 (29)        |
| 上咽頭炎     | 3.6 (3)         | 6.0 (5)            | 8.2 (7)          |
| アトピー性皮膚炎 | 4.8 (4)         | 2.4 (2)            | 3.5 (3)          |
| 節足動物咬傷   | 0               | 2.4 (2)            | 3.5 (3)          |
| 皮膚擦過傷    | 1.2 (1)         | 0                  | 3.5 (3)          |
| 膿痂疹      | 6.0 (5)         | 7.2 (6)            | 2.4 (2)          |
| 胃腸炎      | 1.2 (1)         | 2.4 (2)            | 2.4 (2)          |
| 毛包炎      | 0               | 2.4 (2)            | 2.4 (2)          |
| 伝染性軟属腫   | 0               | 0                  | 2.4 (2)          |
| インフルエンザ  | 2.4 (2)         | 0                  | 1.2 (1)          |
| 上気道感染    | 2.4 (2)         | 0                  | 0                |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合% (発現例数)

表 42 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

| 有害事象名    | プラセボ群<br>(83 例) | 本薬 0.3%群<br>(83 例) | 本薬 1%群<br>(85 例) |
|----------|-----------------|--------------------|------------------|
| 全副作用     | 4.8 (4)         | 6.0 (5)            | 3.5 (3)          |
| アトピー性皮膚炎 | 3.6 (3)         | 1.2 (1)            | 1.2 (1)          |
| 膿痂疹      | 0               | 2.4 (2)            | 0                |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合% (発現例数)

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.0% (5/83 例：アトピー性皮膚炎 4 例、薬疹 1 例)、本薬 0.3%群 1.2% (1/83 例：アトピー性皮膚炎 1 例) 及び 1%群 2.4% (2/85 例：アトピー性皮膚炎 2 例) に認められた。投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群のアトピー性皮膚炎 3 例及び本薬 1%群のアトピー性皮膚炎 1 例は副作用とされ、転帰はいずれも未回復であった。

### 7.2.3 長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-01 : 試験番号 271-102-00006 <2019 年 5 月~2020 年 11 月>)

2 歳以上のアトピー性皮膚炎患者 (表 43) (目標症例数 330 例 : 15 歳以上 150 例、14 歳以下 180 例 (うち、2~6 歳及び 7~14 歳各 80 例以上)) を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 37 施設で実施された。

表 43 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>・2歳以上</li> <li>・日本皮膚科学会のアトピー性皮膚炎診断基準に合致</li> <li>・IGA スコアが2以上</li> <li>・罹病範囲（頭皮を除く）が体表面積の5%以上</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ベースライン検査 21 日前以降に、ベリーストロング以上のステロイド外用剤（頭皮を除く）を中止できない</li> <li>・ベースライン検査 7 日前以降に、ストロングのステロイド外用剤（頭皮を除く）、皮膚以外への局所投与のすべてのステロイド剤、局所投与の免疫抑制剤の使用（頭皮を除く）を中止できない</li> <li>・ベースライン検査 4 日前以降に、ミディアム又はウィークのステロイド外用剤（頭皮を除く）を中止できない</li> <li>・ベースライン検査 28 日前以降に、全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤、代謝拮抗剤を中止できない</li> <li>・15 歳以上はベースライン検査 28 日前以降に、14 歳以下はベースライン検査以降に、光線療法を中止できない</li> </ul> |
|--|

用法・用量は、15 歳以上（成人）では、本薬 1%を 1 日 2 回、適量<sup>20)</sup>を 52 週間塗布するとされた。なお、すべての皮膚症状が消失した場合は治験担当医師の判断により休薬でき、皮膚症状が再燃した場合は塗布を再開するとされた。14 歳以下（小児）では、本薬 0.3%を 1 日 2 回、適量<sup>20)</sup>を 52 週間塗布するとされた。ただし、治験担当医師が皮疹の重症度や罹病範囲等を考慮し、必要と判断した場合には、治験開始時から本薬 1%を塗布することが可能とされた。また、本薬 0.3%を 1 カ月以上塗布しても症状の改善がみられない場合には本薬 1%を塗布することが可能とされたが、症状の改善がみられ本薬 1%が不要と判断された場合は、0.3%製剤へ減量可能とされた。すべての皮膚症状が消失した場合は治験担当医師の判断により休薬でき、塗布を継続する場合は本薬 0.3%を用いるとされ、皮膚症状が再燃した場合には、塗布を再開するとされた。

試験に組み入れられた 366 例（成人 166 例、小児 200 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 64 例（成人：42 例、小児：22 例）で、中止理由の内訳は、「有害事象」20 例（成人 13 例、小児 7 例）、「被験者の申し出」20 例（成人 17 例及び小児 3 例）、「保護者の申し出」7 例（小児 7 例）、「医師の判断」4 例（成人 2 例及び小児 2 例）、「追跡不能」3 例（成人 2 例及び小児 1 例）、「有効性の欠如」3 例（成人：2 例、小児 1 例）、「その他」7 例（成人 6 例及び小児 1 例）であった。

有効性について、最終評価時の IGA 反応割合は表 44 のとおりであった。

表 44 最終評価時の IGA 反応割合（FAS）

|  | 成人                                 |  | 小児                                |                                    |
|--|------------------------------------|--|-----------------------------------|------------------------------------|
|  | 本薬 1%<br>(166 例)                   | 本薬 0.3%開始例<br>(144 例)                            | 本薬 1%開始例<br>(56 例)                | 小児全例<br>(200 例)                    |
| IGA 反応割合<br>(反応例数/解析対象例数)<br>[95%信頼区間] (%) | 22.9<br>(38/166 例)<br>[16.7, 30.0] | 33.6<br>(48/143 <sup>a)</sup> 例)<br>[25.9, 41.9] | 32.1<br>(18/56 例)<br>[20.3, 46.0] | 33.2<br>(66/199 例)<br>[26.7, 40.2] |

a) 治験薬投与後の有効性データがない 1 例は含まない

安全性について、有害事象は、成人 72.3%（120/166 例）、小児 89.0%（178/200 例）に、副作用は、成人 8.4%（14/166 例）、小児 8.0%（16/200 例）に認められた。いずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象は表 45、いずれかの集団で 2 例以上に認められた副作用は表 46 のとおりであった。

表 45 いずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象

| 有害事象名     | 成人               | 小児                    |                    |                 |
|-----------|------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|
|           | 本薬 1%<br>(166 例) | 本薬 0.3%開始例<br>(144 例) | 本薬 1%開始例<br>(56 例) | 小児全例<br>(200 例) |
| 全有害事象     | 72.3 (120)       | 91.0 (131)            | 83.9 (47)          | 89.0 (178)      |
| アトピー性皮膚炎  | 21.1 (35)        | 20.8 (30)             | 30.4 (17)          | 23.5 (47)       |
| 上咽頭炎      | 14.5 (24)        | 32.6 (47)             | 30.4 (17)          | 32.0 (64)       |
| 毛包炎       | 6.0 (10)         | 6.3 (9)               | 8.9 (5)            | 7.0 (14)        |
| 蕁麻疹       | 4.8 (8)          | 9.7 (14)              | 5.4 (3)            | 8.5 (17)        |
| インフルエンザ   | 3.0 (5)          | 14.6 (21)             | 7.1 (4)            | 12.5 (25)       |
| アレルギー性結膜炎 | 3.0 (5)          | 9.7 (14)              | 12.5 (7)           | 10.5 (21)       |
| 胃腸炎       | 3.0 (5)          | 7.6 (11)              | 10.7 (6)           | 8.5 (17)        |
| 接触皮膚炎     | 3.0 (5)          | 6.3 (9)               | 5.4 (3)            | 6.0 (12)        |
| 皮膚乳頭腫     | 2.4 (4)          | 4.9 (7)               | 5.4 (3)            | 5.0 (10)        |
| 膿痂疹       | 1.2 (2)          | 18.1 (26)             | 8.9 (5)            | 15.5 (31)       |
| 気管支炎      | 0.6 (1)          | 6.3 (9)               | 5.4 (3)            | 6.0 (12)        |
| 咽頭炎       | 0                | 4.2 (6)               | 7.1 (4)            | 5.0 (10)        |
| 伝染性軟属腫    | 0                | 4.9 (7)               | 5.4 (3)            | 5.0 (10)        |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合% (発現例数)

表 46 いずれかの集団で 2 例以上に認められた副作用

| 有害事象名    | 成人               | 小児                    |                    |                 |
|----------|------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|
|          | 本薬 1%<br>(166 例) | 本薬 0.3%開始例<br>(144 例) | 本薬 1%開始例<br>(56 例) | 小児全例<br>(200 例) |
| 全副作用     | 8.4 (14)         | 5.6 (8)               | 14.3 (8)           | 8.0 (16)        |
| アトピー性皮膚炎 | 1.8 (3)          | 1.4 (2)               | 3.6 (2)            | 2.0 (4)         |
| ざ瘡       | 1.2 (2)          | 0                     | 0                  | 0               |
| 色素沈着障害   | 0.6 (1)          | 2.1 (3)               | 1.8 (1)            | 2.0 (4)         |
| 毛包炎      | 0.6 (1)          | 0.7 (1)               | 1.8 (1)            | 1.0 (2)         |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、成人 1.2% (2/166 例：裂孔原性網膜剥離及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫各 1 例)、小児 0.5% (1/200 例：細菌性肺炎) に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は成人 7.8% (13/166 例：アトピー性皮膚炎 3 例、接触皮膚炎及びそう痒症各 2 例、倦怠感、睡眠障害、炎症後色素沈着変化、紅斑、皮膚灼熱感及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫各 1 例)、小児 3.5% (7/200 例：アトピー性皮膚炎 5 例、アレルギー性そう痒症及び接触皮膚炎各 1 例) に認められた。投与中止に至った有害事象のうち、成人のアトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、そう痒症、紅斑及び皮膚灼熱感各 1 例、並びに小児のアトピー性皮膚炎 2 例、アレルギー性そう痒症及び接触皮膚炎各 1 例は副作用とされ、転帰は成人の紅斑と小児のアトピー性皮膚炎及び接触性皮膚炎各 1 例が未回復であった以外は回復であった。

## 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、アトピー性皮膚炎に対する本薬の有効性は示されたと考える。

#### 7.R.1.1 第 III 相試験の主要評価項目について

申請者は、成人及び小児の第 III 相試験における主要評価項目の設定根拠と結果について、以下のよう

に説明した。  
IGA は、アトピー性皮膚炎患者の全身の皮膚症状に対する全般的重症度を評価する尺度で、アトピー性皮膚炎の重症度評価の指標として国内外で広く使用されている。本薬の有効性評価では、臨床的意義のある改善を「IGA が 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善」と定義し、改善した被験者割合を IGA 反応割合と

して評価した。評価時期は、成人及び小児の第 II 相試験の結果から、IGA 反応割合により有効性を評価するための十分な期間として投与 4 週後と設定した。

成人及び小児の第 III 相試験において、主要評価項目である投与 4 週後の IGA 反応割合は、成人は表 37、小児は表 40 のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。

機構は、成人及び小児の第 III 相試験の主要評価項目を投与 4 週後の IGA 反応割合と設定したことは問題ないとする。両試験において本薬群のプラセボ群に対する優越性が示されたことを確認した。

### 7.R.1.2 第 III 相試験の主な副次評価項目について

成人及び小児の第 III 相試験の投与 4 週後の主な副次評価項目の結果は、表 47 のとおりであった。

表 47 投与 4 週後の主な副次評価項目の結果（成人第 III 相試験及び小児第 III 相試験、FAS）

| 評価項目  | 成人                            |                                | 小児                             |                                |                                |
|---|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|   | プラセボ群<br>(182 例)              | 本薬 1%群<br>(182 例)              | プラセボ群<br>(83 例)                | 本薬 0.3%群<br>(83 例)             | 本薬 1%群<br>(85 例)               |
| EASI75 反応割合 (%)<br>(反応例数)<br>[95%信頼区間]      | 13.2<br>(24 例)<br>[8.6, 19.0] | 42.9<br>(78 例)<br>[35.6, 50.4] | 18.1<br>(15 例)<br>[10.5, 28.0] | 43.4<br>(36 例)<br>[32.5, 54.7] | 57.6<br>(49 例)<br>[46.4, 68.3] |
| ベースラインからの<br>EASI スコア変化量<br>(解析例数)          | 0.1±7.7<br>(180 例)            | -4.0±5.8<br>(180 例)            | 0.4±7.9<br>(81 例)              | -5.0±7.8<br>(83 例)             | -6.1±6.5<br>(85 例)             |
| ベースラインからの<br>痒み VRS <sup>a)</sup><br>(解析例数) | 0.0±0.9<br>(180 例)            | -0.6±0.9<br>(180 例)            | -0.2±0.9<br>(40 例)             | -0.8±0.8<br>(42 例)             | -0.6±1.0<br>(43 例)             |

平均値±標準偏差、LOCF (Last Observation Carried Forward) にて補完

a) 被験者（小児第 III 相試験では 7 歳以上が対象）自身が痒みの程度を 0~3（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度）で評価

機構は、いずれの項目についても本薬群でプラセボ群に比べ改善傾向であることを確認した。

### 7.R.1.3 第 III 相試験の患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

成人及び小児の第 III 相試験の患者背景別の投与 4 週後の IGA 反応割合は、成人は表 48、小児は表 49 のとおりであった。前治療の種類別の部分集団において、タクロリムス軟膏の単独使用例は成人及び小児第 III 相試験のいずれにおいても非常に少数であったことから、評価には限界があると考えた。その他の集団では、本薬群はプラセボ群より IGA 反応割合は高かった。

表 48 患者背景別の投与 4 週後の IGA 反応割合 (成人第 III 相試験、FAS)

| 患者背景                |                        | プラセボ群<br>(182 例) | 本薬 1% 群<br>(182 例) | 群間差<br>[95%信頼区間]    |
|---------------------|------------------------|------------------|--------------------|---------------------|
| 年齢                  | 15 歳以上 20 歳未満          | 0 (0/12)         | 45.5 (5/11)        | 45.6 [16.3, 75.0]   |
|                     | 20 歳以上 30 歳未満          | 13.3 (10/75)     | 43.4 (36/83)       | 29.8 [16.7, 42.9]   |
|                     | 30 歳以上 45 歳未満          | 7.7 (5/65)       | 32.3 (20/62)       | 25.6 [12.5, 38.8]   |
|                     | 45 歳以上 60 歳以下          | 26.7 (8/30)      | 34.6 (9/26)        | 6.9 [-17.4, 31.3]   |
| 性                   | 男性                     | 11.9 (12/101)    | 35.4 (34/96)       | 24.2 [12.9, 35.5]   |
|                     | 女性                     | 13.6 (11/81)     | 41.9 (36/86)       | 28.0 [15.2, 40.7]   |
| ベースラインの<br>IGA スコア  | 2 (軽症)                 | 3.9 (1/26)       | 14.8 (4/27)        | 11.0 [-4.3, 26.3]   |
|                     | 3 (中等症)                | 14.1 (22/156)    | 42.6 (66/155)      | 28.5 [19.0, 38.0]   |
| ベースラインの<br>EASI スコア | 15 未満                  | 15.7 (22/140)    | 42.8 (65/152)      | 27.0 [17.3, 36.8]   |
|                     | 15 以上                  | 2.4 (1/42)       | 16.7 (5/30)        | 14.2 [0.1, 28.4]    |
| ベースラインの<br>罹病範囲     | 20%未満                  | 16.3 (16/98)     | 51.5 (52/102)      | 35.3 [23.5, 47.0]   |
|                     | 20%以上                  | 8.3 (7/84)       | 22.2 (18/81)       | 13.9 [3.0, 24.7]    |
| 罹病期間                | 10 年未満                 | 14.3 (3/21)      | 50.0 (8/16)        | 35.3 [6.4, 64.2]    |
|                     | 10 年以上 20 年未満          | 4.8 (2/42)       | 43.2 (16/37)       | 38.4 [21.2, 55.5]   |
|                     | 20 年以上 30 年未満          | 16.1 (9/56)      | 36.2 (25/69)       | 22.0 [7.5, 36.6]    |
|                     | 30 年以上 40 年未満          | 5.0 (2/40)       | 35.1 (13/37)       | 31.1 [14.3, 47.8]   |
|                     | 40 年以上                 | 30.4 (7/23)      | 34.8 (8/23)        | 1.6 [-26.8, 30.0]   |
| 前治療の種類              | ステロイド外用剤 <sup>a)</sup> | 13.7 (16/117)    | 41.4 (55/133)      | 28.0 [17.7, 38.3]   |
|                     | タクロリムス軟膏 <sup>b)</sup> | 50.0 (1/2)       | 25.0 (1/4)         | -40.0 [-95.4, 15.4] |
|                     | ステロイド外用剤及び<br>タクロリムス軟膏 | 6.67 (3/45)      | 20.0 (6/30)        | 13.5 [-2.4, 29.4]   |

IGA 反応割合% (反応例数/評価例数)

- a) タクロリムス軟膏との併用例は含まない  
b) ステロイド外用剤との併用例は含まない

表 49 患者背景別の投与 4 週後の IGA 反応割合 (小児第 III 相試験、FAS)

| 患者背景                |                        | プラセボ群<br>(83 例) | 本薬 0.3% 群<br>(83 例) | 本薬 1% 群<br>(85 例) | プラセボ群との群間差<br>[95%信頼区間] |                      |
|---------------------|------------------------|-----------------|---------------------|-------------------|-------------------------|----------------------|
|                     |                        |                 |                     |                   | 本薬 0.3% 群               | 本薬 1% 群              |
| 年齢                  | 2-6 歳                  | 16.7 (7/42)     | 46.3 (19/41)        | 42.9 (18/42)      | 27.3<br>[8.5, 46.0]     | 26.8<br>[7.2, 46.3]  |
|                     | 7-14 歳                 | 19.5 (8/41)     | 42.9 (18/42)        | 51.2 (22/43)      | 22.1<br>[3.0, 41.2]     | 30.6<br>[11.3, 49.9] |
| 性                   | 男性                     | 16.3 (8/49)     | 44.7 (17/38)        | 43.8 (21/48)      | 29.1<br>[11.1, 47.2]    | 27.6<br>[9.8, 45.4]  |
|                     | 女性                     | 20.6 (7/34)     | 44.4 (20/45)        | 51.4 (19/37)      | 21.5<br>[1.1, 41.9]     | 32.8<br>[10.7, 54.8] |
| ベースラインの<br>IGA スコア  | 2 (軽症)                 | 16.7 (2/12)     | 53.9 (7/13)         | 28.6 (4/14)       | 27.7<br>[-4.6, 60.0]    | 9.7<br>[-26.3, 45.7] |
|                     | 3 (中等症)                | 18.3 (13/71)    | 42.9 (30/70)        | 50.7 (36/71)      | 24.1<br>[9.5, 38.8]     | 32.0<br>[17.3, 46.7] |
| ベースラインの<br>EASI スコア | 15 未満                  | 22.2 (14/63)    | 46.0 (29/63)        | 54.7 (35/64)      | 21.7<br>[5.8, 37.5]     | 32.5<br>[16.2, 48.8] |
|                     | 15 以上                  | 5.0 (1/20)      | 40.0 (8/20)         | 23.8 (5/21)       | 34.2<br>[11.0, 57.5]    | 18.9<br>[-1.7, 39.5] |
| ベースラインの<br>罹病範囲     | 20%未満                  | 26.3 (10/38)    | 45.7 (21/46)        | 63.6 (28/44)      | 18.9<br>[-0.6, 38.4]    | 39.5<br>[18.8, 60.2] |
|                     | 20%以上                  | 11.1 (5/45)     | 43.2 (16/37)        | 29.3 (12/41)      | 29.9<br>[11.0, 48.8]    | 16.9<br>[0.0, 33.8]  |
| 前治療の<br>種類          | ステロイド外用剤 <sup>a)</sup> | 19.4 (13/67)    | 47.8 (37/83)        | 48.5 (33/68)      | 25.6<br>[10.4, 40.8]    | 28.7<br>[13.2, 44.1] |
|                     | タクロリムス軟膏 <sup>b)</sup> | 50.0 (1/2)      | —                   | 33.3 (1/3)        | NE                      | NE                   |
|                     | ステロイド外用剤及び<br>タクロリムス軟膏 | 0 (0/9)         | 30.0 (3/10)         | 22.2 (2/9)        | 29.3<br>[0.6, 58.1]     | 40.9<br>[-2.1, 83.9] |

IGA 反応割合% (反応例数/評価例数)、—: 該当なし、NE: Not Estimable

- a) タクロリムス軟膏との併用例は含まない  
b) ステロイド外用剤との併用例は含まない

機構は、症例数が限られている部分集団では評価に限界があることに留意する必要があるものの、本薬群はプラセボ群と比較して概ね改善傾向が認められていることを確認した。

#### 7.R.1.4 長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明している。  
長期投与試験の各評価時点の IGA 反応割合は、表 50 のとおりであった。

表 50 IGA 反応割合（長期投与試験、FAS）

| 評価時期  | 成人               | 小児                           |                    |                 |
|-------|------------------|------------------------------|--------------------|-----------------|
|       | 本薬 1%<br>(166 例) | 本薬 0.3%開始例<br>(144 例)        | 本薬 1%開始例<br>(56 例) | 小児全例<br>(200 例) |
| 4 週   | 3.8 (6/158)      | 11.4 (16/141)                | 14.6 (8/55)        | 12.2 (24/196)   |
| 12 週  | 7.5 (11/147)     | 16.8 (23/137)                | 15.1 (8/53)        | 16.3 (31/190)   |
| 24 週  | 16.5 (22/133)    | 21.7 (28/129)                | 17.3 (9/52)        | 20.4 (37/181)   |
| 36 週  | 25.0 (32/128)    | 18.8 (24/128)                | 19.6 (10/51)       | 19.0 (34/179)   |
| 48 週  | 23.8 (30/126)    | 23.6 (30/127)                | 23.5 (12/51)       | 23.6 (42/178)   |
| 52 週  | 28.5 (35/123)    | 34.9 (44/126)                | 33.3 (17/51)       | 34.5 (61/177)   |
| 最終評価時 | 22.9 (38/166)    | 33.6 (48/143 <sup>a)</sup> ) | 32.1 (18/56)       | 33.2 (66/199)   |

IGA 反応割合%（反応例数/評価例数）

a) 治験薬投与後の有効性データがない 1 例は含まない

長期投与試験では、投与 4 週後の IGA 反応割合は成人及び小児ともに第 III 相試験（表 37 及び表 40）に比べ低かった。この理由として、長期投与試験では、第 III 相試験で対象外とされた IGA スコア 4 の患者や、罹病範囲が体表面積の 40% 超の患者の組入れが可能であり、症状が重い患者が多く登録された（IGA スコア 4：成人 7.8%〈13/166 例〉及び小児 7.0%〈14/200 例〉、罹病範囲が体表面積の 40% 超：成人 33.7%〈56/166 例〉及び小児 32.0%〈64/200 例〉）ことが影響したと考えられる。

成人及び小児ともに、IGA 反応割合は、投与 4 週後以降も投与期間とともに概ね増加しており、本薬の長期投与時の有効性に問題はないと考える。

機構は、長期投与試験の結果から、成人及び小児のいずれにおいても、本薬の投与が継続された症例において、有効性が低下する傾向はないことを確認した。

#### 7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.6 の結果から、アトピー性皮膚炎に対する本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 プラセボと比較した安全性について

申請者は、プラセボと比較した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 相試験と第 III 相試験の有害事象について、成人と小児のそれぞれで併合し検討した（成人併合データは表 51 及び小児併合データは表 52）。

表 51 有害事象の発現状況（成人併合データ）

| 有害事象名                    | プラセボ群<br>(248 例) | 本薬 0.3%群<br>(67 例) | 本薬 1%群<br>(249 例) |
|--------------------------|------------------|--------------------|-------------------|
| 全有害事象                    | 31.5 (78)        | 46.3 (31)          | 20.9 (52)         |
| 全副作用                     | 9.3 (23)         | 11.9 (8)           | 2.4 (6)           |
| 重篤な有害事象                  | 0                | 0                  | 0                 |
| 投与中止に至った有害事象             | 14.5 (36)        | 22.4 (15)          | 5.6 (14)          |
| いずれかの群で発現割合が 2.0%以上の有害事象 |                  |                    |                   |
| アトピー性皮膚炎                 | 13.7 (34)        | 16.4 (11)          | 5.2 (13)          |
| 上咽頭炎                     | 5.6 (14)         | 10.4 (7)           | 5.2 (13)          |
| そう痒症                     | 2.0 (5)          | 7.5 (5)            | 0.4 (1)           |
| インフルエンザ                  | 0                | 3.0 (2)            | 0.4 (1)           |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合%（発現例数）

表 52 有害事象の発現状況（小児併合データ）

| 有害事象名                    | プラセボ群<br>(107 例) | 本薬 0.3%群<br>(107 例) | 本薬 1%群<br>(110 例) |
|--------------------------|------------------|---------------------|-------------------|
| 全有害事象                    | 37.4 (40)        | 35.5 (38)           | 39.1 (43)         |
| 全副作用                     | 6.8 (22)         | 5.6 (6)             | 6.4 (7)           |
| 重篤な有害事象                  | 0                | 0                   | 0                 |
| 投与中止に至った有害事象             | 8.4 (9)          | 1.9 (2)             | 2.7 (3)           |
| いずれかの群で発現割合が 2.0%以上の有害事象 |                  |                     |                   |
| 上気道の炎症                   | 1.9 (2)          | 1.9 (2)             | 6.4 (7)           |
| 上咽頭炎                     | 4.7 (5)          | 5.6 (6)             | 6.4 (7)           |
| アレルギー性皮膚炎                | 7.5 (8)          | 3.7 (4)             | 3.6 (4)           |
| 膿痂疹                      | 4.7 (5)          | 5.6 (6)             | 2.7 (3)           |
| 節足動物咬傷                   | 0                | 1.9 (2)             | 2.7 (3)           |
| 皮膚擦過傷                    | 0.9 (1)          | 0                   | 2.7 (3)           |
| 伝染性軟属腫                   | 0                | 0                   | 2.7 (3)           |
| 毛包炎                      | 0                | 2.8 (3)             | 1.8 (2)           |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合%（発現例数）

いずれの併合データにおいても死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。成人併合データでは、本薬 0.3%群はプラセボ群に比べ副作用や投与中止に至った有害事象が多い傾向が認められたが、第 II 相試験（8 週間）と第 III 相試験（4 週間）の投与期間の違い（成人では本薬 0.3%群は第 II 相試験のみ）や、本薬 0.3%群では効果不十分による原疾患のアトピー性皮膚炎の悪化に関連した有害事象が多く認められたことが要因と考えられた（表 7.1.1-3）。なお、第 II 相試験では、本薬 0.3%群とプラセボ群で有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。また、本薬 1%群はプラセボ群に比べて問題となる傾向は認められなかった。小児併合データでは、本薬 0.3%群及び 1%群のいずれもプラセボ群に比べ臨床的に問題となるような大きな違いは認められなかった。

機構は、成人併合データ及び小児併合データにおいて、本薬群の安全性がプラセボ群に比べ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。長期投与時の安全性は 7.R.2.3 で、塗布部位における安全性は 7.R.2.4 で、皮膚感染症は 7.R.2.5 で別途検討する。

### 7.R.2.2 患者背景別の安全性について

申請者は、患者背景別の安全性について、以下のように説明している。

患者背景別の有害事象の発現割合について、成人併合データは表 53、小児併合データは表 54 のとおりであった。小児併合データにおいて、ベースラインの IGA スコアが 2 の集団では、有害事象の発現割合が本薬 1%群でやや高い傾向が認められたものの、本薬 1%群で認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、また特定の有害事象の発現割合が高い傾向は認められないことから、临床上問題はな

いと考える。その他は、症例数が少なく評価が困難な集団があるものの、特定の集団で有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 53 患者背景別の有害事象の発現割合（成人併合データ）

|                  |                        | プラセボ群 (248 例) | 本薬 0.3%群 (67 例) | 本薬 1%群 (249 例) |
|------------------|------------------------|---------------|-----------------|----------------|
| 年齢               | 15 歳以上 20 歳未満          | 43.8 (7/16)   | 22.2 (2/9)      | 18.8 (3/16)    |
|                  | 20 歳以上 30 歳未満          | 25.7 (27/105) | 50.0 (13/26)    | 20.2 (23/114)  |
|                  | 30 歳以上 45 歳未満          | 32.2 (28/87)  | 56.0 (14/25)    | 20.0 (17/85)   |
|                  | 45 歳以上 60 歳以下          | 40.0 (16/40)  | 28.6 (2/7)      | 28.1 (9/32)    |
|                  | 60 歳超                  | —             | —               | 0 (0/2)        |
| 性                | 男性                     | 28.5 (41/144) | 44.4 (20/45)    | 23.9 (33/138)  |
|                  | 女性                     | 35.6 (37/104) | 50.0 (11/22)    | 17.1 (19/111)  |
| ベースラインの IGA スコア  | 2 (軽症)                 | 24.4 (11/45)  | 36.8 (7/19)     | 17.4 (8/46)    |
|                  | 3 (中等症)                | 33.0 (67/203) | 50.0 (24/48)    | 21.7 (44/203)  |
| ベースラインの EASI スコア | 15 未満                  | 30.1 (59/196) | 43.6 (24/55)    | 20.4 (43/211)  |
|                  | 15 以上                  | 36.5 (19/52)  | 58.3 (7/12)     | 23.7 (9/38)    |
| ベースラインの罹病範囲      | 20%未満                  | 29.7 (41/138) | 35.1 (13/37)    | 19.4 (27/139)  |
|                  | 20%以上                  | 33.6 (37/110) | 60.0 (18/30)    | 22.7 (25/110)  |
| 罹病期間             | 10 年未満                 | 25.0 (6/24)   | 66.7 (4/6)      | 26.1 (6/23)    |
|                  | 10 年以上 20 年未満          | 31.6 (18/57)  | 26.7 (4/15)     | 18.9 (10/53)   |
|                  | 20 年以上 30 年未満          | 30.6 (26/85)  | 47.8 (11/23)    | 21.5 (20/93)   |
|                  | 30 年以上 40 年未満          | 34.0 (18/53)  | 64.3 (9/14)     | 17.3 (9/52)    |
|                  | 40 年以上                 | 34.5 (10/29)  | 33.3 (3/9)      | 25.0 (7/28)    |
| 前治療の種類           | ステロイド外用剤 <sup>a)</sup> | 31.3 (47/150) | 45.0 (18/40)    | 16.2 (27/167)  |
|                  | タクロリムス軟膏 <sup>b)</sup> | 40.0 (2/5)    | 33.3 (1/3)      | 33.3 (2/6)     |
|                  | ステロイド外用剤及びタクロリムス軟膏     | 36.9 (24/65)  | 61.5 (8/13)     | 31.9 (15/47)   |

発現割合%（発現例数/評価例数）、—：該当なし

a) タクロリムス軟膏との併用例は含まない

b) ステロイド外用剤との併用例は含まない

表 54 患者背景別の有害事象の発現割合（小児併合データ）

|                  |                        | プラセボ群 (107 例) | 本薬 0.3%群 (107 例) | 本薬 1%群 (110 例) |
|------------------|------------------------|---------------|------------------|----------------|
| 年齢               | 2～6 歳                  | 40.8 (20/49)  | 39.6 (19/48)     | 44.0 (22/50)   |
|                  | 7～14 歳                 | 34.5 (20/58)  | 32.2 (19/59)     | 35.0 (21/60)   |
| 性                | 男性                     | 33.8 (23/68)  | 35.7 (20/56)     | 39.7 (25/63)   |
|                  | 女性                     | 43.6 (17/39)  | 35.3 (18/51)     | 38.3 (18/47)   |
| ベースラインの IGA スコア  | 2 (軽症)                 | 40.0 (6/15)   | 35.3 (6/17)      | 52.6% (10/19)  |
|                  | 3 (中等症)                | 37.0 (34/92)  | 35.6 (32/90)     | 36.3% (33/91)  |
| ベースラインの EASI スコア | 15 未満                  | 37.8 (31/82)  | 35.0 (28/80)     | 41.9% (36/86)  |
|                  | 15 以上                  | 36.0 (9/25)   | 37.0 (10/27)     | 29.2% (7/24)   |
| ベースラインの罹病範囲      | 20%未満                  | 31.5 (17/54)  | 28.1 (16/57)     | 41.9 (26/62)   |
|                  | 20%以上                  | 43.4 (23/53)  | 44.0 (22/50)     | 35.4 (17/48)   |
| 前治療の種類           | ステロイド外用剤 <sup>a)</sup> | 34.1 (28/82)  | 36.9 (31/84)     | 35.4% (29/82)  |
|                  | タクロリムス軟膏 <sup>b)</sup> | 50.0 (1/2)    | 0                | 25.0 (1/4)     |
|                  | ステロイド外用剤及びタクロリムス軟膏     | 53.3 (8/15)   | 31.3 (5/16)      | 57.1 (8/14)    |

発現割合%（発現例数/評価例数）

a) タクロリムス軟膏との併用例は含まない

b) ステロイド外用剤との併用例は含まない

長期投与試験では、ステロイド外用剤及びタクロリムス軟膏の併用が可能とされ、7 割以上の患者で併用されていた。長期投与試験における、ステロイド外用剤又はタクロリムス軟膏の併用の有無別の有害事象の発現状況は表 55 のとおりであった。

表 55 ステロイド外用剤又はタクロリムス軟膏の併用の有無別の有害事象発現状況（長期投与試験）

| 有害事象名                  | 成人           |             | 小児           |             |
|------------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
|                        | 併用あり (125 例) | 併用なし (41 例) | 併用あり (150 例) | 併用なし (50 例) |
| 全有害事象                  | 75.2 (94)    | 63.4 (26)   | 94.0 (141)   | 74.0 (37)   |
| 全副作用                   | 8.8 (11)     | 7.3 (3)     | 8.0 (12)     | 8.0 (4)     |
| 重篤な有害事象                | 1.6 (2)      | 0           | 0.7 (1)      | 0           |
| 投与中止に至った有害事象           | 8.0 (10)     | 7.3 (3)     | 3.3 (5)      | 4.0 (2)     |
| いずれかの集団で発現割合が5%以上の有害事象 |              |             |              |             |
| アトピー性皮膚炎               | 27.2 (34)    | 2.4 (1)     | 29.3 (44)    | 6.0 (3)     |
| 上咽頭炎                   | 15.2 (19)    | 12.2 (5)    | 34.7 (52)    | 24.0 (12)   |
| ざ瘡                     | 6.4 (8)      | 0           | 4.0 (6)      | 6.0 (3)     |
| 毛包炎                    | 4.8 (6)      | 9.8 (4)     | 8.0 (12)     | 4.0 (2)     |
| 蕁麻疹                    | 4.0 (5)      | 7.3 (3)     | 6.7 (10)     | 14.0 (7)    |
| アレルギー性結膜炎              | 4.0 (5)      | 0           | 12.7 (19)    | 4.0 (2)     |
| 接触性皮膚炎                 | 4.0 (5)      | 0           | 6.7 (10)     | 4.0 (2)     |
| 胃腸炎                    | 3.2 (4)      | 2.4 (1)     | 10.7 (16)    | 2.0 (1)     |
| 皮膚乳頭腫                  | 3.2 (4)      | 0           | 5.3 (8)      | 4.0 (2)     |
| インフルエンザ                | 2.4 (3)      | 4.9 (2)     | 14.0 (21)    | 8.0 (4)     |
| 膿痂疹                    | 0.8 (1)      | 2.4 (1)     | 19.3 (29)    | 4.0 (2)     |
| 皮膚擦過傷                  | 0            | 7.3 (3)     | 4.7 (7)      | 2.0 (1)     |
| 気管支炎                   | 0            | 2.4 (1)     | 6.0 (9)      | 6.0 (3)     |
| 咽頭炎                    | 0            | 0           | 5.3 (8)      | 4.0 (2)     |
| 伝染性軟属腫                 | 0            | 0           | 4.0 (6)      | 8.0 (4)     |
| 便秘                     | 0            | 0           | 0            | 6.0 (3)     |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合% (発現例数)

ステロイド外用剤又はタクロリムス軟膏の併用ありの集団では、併用なしの集団と比べ有害事象の発現割合が高かったが、発現割合の差が10%以上の事象は成人ではアトピー性皮膚炎、小児ではアトピー性皮膚炎と膿痂疹であり、併用ありの集団の方がアトピー性皮膚炎の状態が悪いことや、当該事象の発現に対して治療薬として併用されたことが原因と考えられる。

機構は、患者背景別の安全性について、ステロイド外用剤又はタクロリムス軟膏の併用ありの集団では、併用なしの集団に比べアトピー性皮膚炎の状態が悪いため、アトピー性皮膚炎等の有害事象の発現割合が高くなったとの申請者の説明は理解できると考える。その他、一部の集団は症例数が少なく評価が困難であることに留意する必要があるが、特定の集団で問題となるような傾向は認められ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。

長期投与試験における時期別の有害事象の発現状況について、成人は表 56、小児は表 57 のとおりであり、長期投与により有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。

表 56 時期別の有害事象の発現状況（長期投与試験：成人）

| 有害事象名                | 0~4 週<br>(166 例) | 4~12 週<br>(156 例) | 12~24 週<br>(140 例) | 24~36 週<br>(134 例) | 36~52 週<br>(129 例) | 全期間<br>(166 例) |
|----------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|
| 有害事象                 | 25.9 (43)        | 30.1 (47)         | 37.9 (53)          | 26.1 (35)          | 31.0 (40)          | 72.3 (120)     |
| 副作用                  | 4.8 (8)          | 1.9 (3)           | 1.4 (2)            | 0.7 (1)            | 0                  | 8.4 (14)       |
| 重篤な有害事象              | 0                | 0                 | 0.7 (1)            | 0                  | 0.8 (1)            | 1.2 (2)        |
| 投与中止に至った有害事象         | 4.8 (8)          | 1.9 (3)           | 0.7 (1)            | 0                  | 0.8 (1)            | 7.8 (13)       |
| 全期間で5.0%以上に認められた有害事象 |                  |                   |                    |                    |                    |                |
| アトピー性皮膚炎             | 8.4 (14)         | 9.6 (15)          | 7.1 (10)           | 2.2 (3)            | 2.3 (3)            | 21.1 (35)      |
| 上咽頭炎                 | 3.0 (5)          | 3.8 (6)           | 10.0 (14)          | 3.0 (4)            | 2.3 (3)            | 14.5 (24)      |
| 毛包炎                  | 0.6 (1)          | 1.3 (2)           | 2.9 (4)            | 1.5 (2)            | 1.6 (2)            | 6.0 (10)       |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合% (発現例数)

表 57 時期別の有害事象の発現状況（長期投与試験：小児）

| 有害事象名                | 0～4週<br>(200例) | 4～12週<br>(197例) | 12～24週<br>(190例) | 24～36週<br>(184例) | 36～52週<br>(179例) | 全期間<br>(200例) |
|----------------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|---------------|
| 有害事象                 | 40.0 (80)      | 50.8 (100)      | 58.4 (111)       | 46.7 (86)        | 46.9 (84)        | 89.0 (178)    |
| 副作用                  | 3.5 (7)        | 2.5 (5)         | 1.1 (2)          | 0                | 1.1 (2)          | 8.0 (16)      |
| 重篤な有害事象              | 0              | 0               | 0.5 (1)          | 0                | 0                | 0.5 (1)       |
| 投与中止に至った有害事象         | 1.5 (3)        | 0.5 (1)         | 1.6 (3)          | 0                | 0                | 3.5 (7)       |
| 全期間で5.0%以上に認められた有害事象 |                |                 |                  |                  |                  |               |
| 上咽頭炎                 | 8.0 (16)       | 12.2 (24)       | 12.6 (24)        | 6.5 (12)         | 11.2 (20)        | 32.0 (64)     |
| アトピー性皮膚炎             | 5.5 (11)       | 10.7 (21)       | 8.9 (17)         | 4.3 (8)          | 2.8 (5)          | 23.5 (47)     |
| 膿痂疹                  | 2.5 (5)        | 4.6 (9)         | 3.2 (6)          | 2.2 (4)          | 7.3 (13)         | 15.5 (31)     |
| インフルエンザ              | 0              | 3.0 (6)         | 8.4 (16)         | 2.2 (4)          | 0                | 12.5 (25)     |
| アレルギー性結膜炎            | 0              | 0.5 (1)         | 2.1 (4)          | 6.0 (11)         | 3.4 (6)          | 10.5 (21)     |
| 胃腸炎                  | 0.5 (1)        | 3.0 (6)         | 3.7 (7)          | 1.6 (3)          | 0.6 (1)          | 8.5 (17)      |
| 蕁麻疹                  | 2.5 (5)        | 1.0 (2)         | 3.7 (7)          | 2.7 (5)          | 1.1 (2)          | 8.5 (17)      |
| 毛包炎                  | 2.5 (5)        | 2.0 (4)         | 2.1 (4)          | 0.5 (1)          | 1.1 (2)          | 7.0 (14)      |
| 気管支炎                 | 2.5 (5)        | 2.0 (4)         | 2.1 (4)          | 0.5 (1)          | 1.1 (2)          | 6.0 (12)      |
| 接触性皮膚炎               | 0.5 (1)        | 1.0 (2)         | 1.1 (2)          | 3.3 (6)          | 1.1 (2)          | 6.0 (12)      |
| 伝染性軟属腫               | 1.5 (3)        | 0.5 (1)         | 1.6 (3)          | 1.6 (3)          | 0.6 (1)          | 5.0 (10)      |
| 咽頭炎                  | 1.0 (2)        | 3.0 (6)         | 0.5 (1)          | 0                | 0.6 (1)          | 5.0 (10)      |
| 皮膚乳頭腫                | 0              | 1.0 (2)         | 0                | 3.3 (6)          | 1.7 (3)          | 5.0 (10)      |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合%（発現例数）

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

#### 7.R.2.4 塗布部位における安全性

申請者は、本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相と第III相試験の併合データにおける治験薬塗布部位に発現した有害事象の発現割合について、成人併合データは表58、小児併合データは表59のとおりであった。成人併合データにおいて、治験薬塗布部位に発現した有害事象の発現割合が本薬0.3%群でやや高い傾向が認められたが（7.R.2.1参照）、本薬1%群で問題となる傾向は認められなかった。また、小児併合データにおいて、本薬各群とプラセボ群で治験薬塗布部位に発現した有害事象に問題となる差異は認められなかった。

表 58 いずれかの群で2.0%以上に認められた治験薬塗布部位に発現した有害事象（成人併合データ）

| 有害事象名    | プラセボ群 (248例) | 本薬0.3%群 (67例) | 本薬1%群 (249例) |
|----------|--------------|---------------|--------------|
| 全有害事象    | 18.1 (45)    | 25.4 (17)     | 6.4 (16)     |
| アトピー性皮膚炎 | 12.5 (31)    | 16.4 (11)     | 4.8 (12)     |
| そう痒症     | 2.0 (5)      | 7.5 (5)       | 0.4 (1)      |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合%（発現例数）

表 59 いずれかの群で2.0%以上に認められた治験薬塗布部位に発現した有害事象（小児併合データ）

| 有害事象名    | プラセボ群 (107例) | 本薬0.3%群 (107例) | 本薬1%群 (110例) |
|----------|--------------|----------------|--------------|
| 全有害事象    | 14.0 (15)    | 12.1 (13)      | 9.1 (10)     |
| アトピー性皮膚炎 | 7.5 (8)      | 3.7 (4)        | 3.6 (4)      |
| 毛包炎      | 0            | 2.8 (3)        | 0.9 (1)      |
| 膿痂疹      | 1.9 (2)      | 4.7 (5)        | 0            |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合%（発現例数）

長期投与試験における成人又は小児のいずれかで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の発現割合は表60のとおりであった。成人において、副作用は7.8%（13/166例）に認められ、2例以上に発現した副作用は、アトピー性皮膚炎1.8%（3/166例）及びざ瘡1.2%（2/166例）であった。小児において、副作用は0.3%開始例4.9%（7/144例）、1%開始例14.3%（8/56例）及び小児全体では7.5%（15/200例）に認められ、小児全体で2例以上に発現した副作用は、色素沈着障害2.0%（4/200例）、アトピー性皮膚炎2.0%（4/200例）及び毛包炎1.0%（2/200例）であった。

表 60 成人又は小児のいずれかで 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（長期投与試験）

| 有害事象名     | 成人               |                       | 小児                 |                 |
|-----------|------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|
|           | 本薬 1%<br>(166 例) | 本薬 0.3%開始例<br>(144 例) | 本薬 1%開始例<br>(56 例) | 小児全例<br>(200 例) |
| 全有害事象     | 39.2 (65)        | 50.7 (73)             | 55.4 (31)          | 52.0 (104)      |
| アトピー性皮膚炎  | 20.5 (34)        | 20.8 (30)             | 30.4 (17)          | 23.5 (47)       |
| 蕁麻疹       | 4.2 (7)          | 7.6 (11)              | 3.6 (2)            | 6.5 (13)        |
| 毛包炎       | 4.2 (7)          | 4.2 (6)               | 5.4 (3)            | 4.5 (9)         |
| ざ瘡        | 1.8 (3)          | 0                     | 3.6 (2)            | 1.0 (2)         |
| そう痒症      | 1.8 (3)          | 0                     | 1.8 (1)            | 0.5 (1)         |
| 接触皮膚炎     | 1.8 (3)          | 2.8 (4)               | 3.6 (2)            | 3.0 (6)         |
| 色素沈着障害    | 1.2 (2)          | 4.2 (6)               | 1.8 (1)            | 3.5 (7)         |
| 膿痂疹       | 0.6 (1)          | 13.9 (20)             | 5.4 (3)            | 11.5 (23)       |
| 皮膚擦過傷     | 0.6 (1)          | 2.8 (4)               | 1.8 (1)            | 2.5 (5)         |
| 皮膚乳頭腫     | 0.6 (1)          | 1.4 (2)               | 0                  | 1.0 (2)         |
| 伝染性軟属腫    | 0                | 4.2 (6)               | 5.4 (3)            | 4.5 (9)         |
| 発疹        | 0                | 2.1 (3)               | 0                  | 1.5 (3)         |
| 単純ヘルペス    | 0                | 0.7 (1)               | 3.6 (2)            | 1.5 (3)         |
| カボジ水痘様発疹  | 0                | 1.4 (2)               | 1.8 (1)            | 1.5 (3)         |
| 適用部位疼痛    | 0                | 0                     | 3.6 (2)            | 1.0 (2)         |
| 汗疹        | 0                | 0                     | 3.6 (2)            | 1.0 (2)         |
| せつ        | 0                | 1.4 (2)               | 0                  | 1.0 (2)         |
| 手足口病      | 0                | 1.4 (2)               | 0                  | 1.0 (2)         |
| アレルギー性皮膚炎 | 0                | 1.4 (2)               | 0                  | 1.0 (2)         |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合%（発現例数）

長期投与試験において、治験薬塗布部位に高度な有害事象は認められず、本薬の塗布部位における安全性は許容可能と考える。

機構は、本薬群とプラセボ群で治験薬塗布部位の有害事象の発現状況に臨床的問題となる違いは認められないこと、長期投与試験においても本薬塗布部位に高度な有害事象は認められなかったことから、本薬の塗布部位における安全性は許容可能と考える。

#### 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ている。

本薬は細胞内の PDE4 を阻害することにより、炎症時において免疫系細胞の活性化を抑制する。ヒト PBMC を用いた非臨床薬理試験では IL-2 及び IFN- $\gamma$  の産生抑制が認められていることから（3.1.1.3 参照）、Th1 細胞の活性化に対して抑制作用を示す可能性が考えられる。皮膚におけるバリア機能のうち、Th1 細胞は細胞性免疫により免疫バリアの役割を果たすことから本薬投与により皮膚感染症を引き起こし易くする可能性がある。

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 PT を抽出して検討した。皮膚感染症関連事象は、第 II 相試験及び第 III 相試験の成人併合データは表 61、小児併合データは表 62、長期投与試験は表 63 のとおりであった。

表 61 皮膚感染症関連事象（成人併合データ）

| 有害事象名    | プラセボ群 (248 例) | 本薬 0.3%群 (67 例) | 本薬 1%群 (249 例) |
|----------|---------------|-----------------|----------------|
| 全有害事象    | 4.0 (10)      | 4.5 (3)         | 2.0 (5)        |
| 毛包炎      | 0.8 (2)       | 1.5 (1)         | 0.4 (1)        |
| 単純ヘルペス   | 1.2 (3)       | 0               | 0.4 (1)        |
| カポジ水痘様発疹 | 0             | 0               | 0.4 (1)        |
| 足部白癬     | 0             | 0               | 0.4 (1)        |
| 体部白癬     | 0             | 0               | 0.4 (1)        |
| 蜂巣炎      | 0.8 (2)       | 1.5 (1)         | 0              |
| 膿痂疹性発疹   | 0             | 1.5 (1)         | 0              |
| 爪囲炎      | 0.8 (2)       | 0               | 0              |
| せつ       | 0.4 (1)       | 0               | 0              |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合% (発現例数)

表 62 皮膚感染症関連事象（小児併合データ）

| 有害事象名  | プラセボ群 (107 例) | 本薬 0.3%群 (107 例) | 本薬 1%群 (110 例) |
|--------|---------------|------------------|----------------|
| 全有害事象  | 6.5 (7)       | 9.3 (10)         | 7.3 (8)        |
| 伝染性軟属腫 | 0             | 0                | 2.7 (3)        |
| 膿痂疹    | 4.7 (5)       | 5.6 (6)          | 2.7 (3)        |
| 毛包炎    | 0 (0)         | 2.8 (3)          | 1.8 (2)        |
| 爪囲炎    | 0.9 (1)       | 0.9 (1)          | 0              |
| 手足口病   | 0             | 0.9 (1)          | 0              |
| 水痘     | 0.9 (1)       | 0                | 0              |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合% (発現例数)

表 63 皮膚感染症関連事象（長期投与試験）

| 有害事象名    | 成人            |                    | 小児              |              |
|----------|---------------|--------------------|-----------------|--------------|
|          | 本薬 1% (166 例) | 本薬 0.3%開始例 (144 例) | 本薬 1%開始例 (56 例) | 小児全例 (200 例) |
| 全有害事象    | 21.7 (36)     | 36.1 (52)          | 33.9 (19)       | 35.5 (71)    |
| 毛包炎      | 6.0 (10)      | 6.3 (9)            | 8.9 (5)         | 7.0 (14)     |
| 爪囲炎      | 4.2 (7)       | 4.2 (6)            | 3.6 (2)         | 4.0 (8)      |
| 単純ヘルペス   | 3.0 (5)       | 0.7 (1)            | 3.6 (2)         | 1.5 (3)      |
| せつ       | 1.8 (3)       | 1.4 (2)            | 0               | 1.0 (2)      |
| 蜂巣炎      | 1.8 (3)       | 0                  | 0               | 0            |
| 膿痂疹      | 1.2 (2)       | 18.1 (26)          | 8.9 (5)         | 15.5 (31)    |
| カポジ水痘様発疹 | 0.6 (1)       | 1.4 (2)            | 1.8 (1)         | 1.5 (3)      |
| 皮膚感染     | 0.6 (1)       | 0.7 (1)            | 1.8 (1)         | 1.0 (2)      |
| 手足口病     | 0.6 (1)       | 1.4 (2)            | 0               | 1.0 (2)      |
| マラセチア感染  | 0.6 (1)       | 0                  | 1.8 (1)         | 0.5 (1)      |
| 皮膚細菌感染   | 0.6 (1)       | 0                  | 1.8 (1)         | 0.5 (1)      |
| 真菌性爪囲炎   | 0.6 (1)       | 0                  | 0               | 0            |
| 感染性皮膚嚢腫  | 0.6 (1)       | 0                  | 0               | 0            |
| 膿疱       | 0.6 (1)       | 0                  | 0               | 0            |
| 膿皮症      | 0.6 (1)       | 0                  | 0               | 0            |
| 皮膚カンジダ   | 0.6 (1)       | 0                  | 0               | 0            |
| 伝染性軟属腫   | 0             | 4.9 (7)            | 5.4 (3)         | 5.0 (10)     |
| 水痘       | 0             | 1.4 (2)            | 0               | 1.0 (2)      |
| 白癬感染     | 0             | 0                  | 1.8 (1)         | 0.5 (1)      |
| 帯状疱疹     | 0             | 0.7 (1)            | 0               | 0.5 (1)      |

MedDRA/J ver.22.1 発現割合% (発現例数)

皮膚感染症の副作用について、成人併合データでは認められず、小児併合データではプラセボ群では認められず、0.3%群 3.7% (4/107 例：毛嚢炎及び膿痂疹各 2 例) 及び 1%群 0.9% (1/110 例：毛嚢炎) に認められた。長期投与試験では皮膚感染症の副作用は、成人本薬 1%群 0.6% (1/166 例：毛包炎)、小児 0.3%開始例 0.7% (1/144 例：毛包炎) 及び小児 1%開始例 5.4% (3/56 例：毛包炎、カポジ水痘様発疹及び白癬感染各 1 例) に認められた。

いずれの臨床試験においても、重症度が高度な皮膚感染症関連事象は認められておらず、本薬の投与によって重大な皮膚感染症が発現するリスクは高くないと考える。

本薬の臨床試験では皮膚感染症部位への本薬塗布は制限しておらず、感染症所見の認められた部位に対する治験薬塗布の有無を情報収集していないが、皮膚感染症の有害事象が塗布部位に発現しても本薬を継続塗布していた可能性がある被験者でもその後の事象の悪化等は認められていないことから、皮膚感染症部位へ本薬を塗布しても安全性上の懸念が増加する可能性は低いと考えられた。

以上より、皮膚感染症を伴う患者に対する本薬の使用について、注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、皮膚感染症の発現割合はプラセボと比較して明らかに高い傾向はないこと、長期投与時に皮膚感染症の発現が増加する傾向はないこと、重篤な事象や高度な事象は認められなかったことを確認した。しかしながら、本薬は免疫抑制作用を有することから皮膚感染症のリスクが想定され、臨床試験において、発現割合は高くはないものの皮膚感染症の副作用が認められている。また、臨床試験では、活動性ウイルス性皮膚感染症を合併している患者やアトピー性皮膚炎に対する評価が適切に行えない皮膚疾患を有する患者は除外されていたこと、皮膚感染部位に本薬を投与した場合の安全性は情報収集されておらず不明であることから、本薬を皮膚感染部位に投与した場合の安全性は確認されていない。したがって、皮膚感染部位への使用を可能な限り避ける旨を添付文書で注意喚起するとともに、皮膚感染症の発現状況について、製造販売後も引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.2.6 悪性腫瘍について

本薬と同様の PDE4 阻害薬であるアプレミラストでは、尋常性乾癬患者等を対象とした臨床試験で悪性腫瘍が報告されており、医薬品リスク管理計画（RMP）では悪性腫瘍が重要な潜在的リスクとされている（「オテズラ錠 10 mg 他 2 品目審査報告書」〈平成 28 年 3 月 24 日〉）。申請者は、本薬の悪性腫瘍の発現リスクについて、以下のように説明している。

アプレミラストは免疫作用に影響を及ぼすことで悪性腫瘍が発現する可能性は否定できないものの、臨床試験で報告された悪性腫瘍の発現割合はプラセボ群と同程度であり、対象疾患である乾癬における悪性腫瘍の罹患率を超えるものではないと考えられる。

本薬については、国内臨床試験 5 試験（成人第 II 相試験、小児第 II 相試験、成人第 III 相試験、小児第 III 相試験及び長期投与試験）において、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」は 9 件認められ、このうち 8 件は「良性皮膚新生物」であった。長期投与試験において、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）1 例が認められたが、本薬との因果関係は否定されている。一般に DLBCL では PDE4B の発現が亢進しており、その活性を阻害することで cAMP の作用を介してアポトーシスが誘導されるとの報告もあり、PDE4 阻害剤である本薬が DLBCL を引き起こす可能性は低いと考えられる。

機構は、本薬の臨床試験で DLBCL 1 例が認められたものの、本薬との因果関係は否定されており、経口剤を含む PDE4 阻害剤の情報も踏まえると、現時点では本薬による悪性腫瘍の発現リスクは大きくないと考える。

#### 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ている。

アトピー性皮膚炎の基本治療は、薬物療法、スキンケア及び悪化因子対策であり、重症度や患者背景に応じてこれらを適切に組み合わせる。薬物療法では、重症度や患者背景に応じて抗炎症外用剤や内服薬等を選択するが、治療の中心は抗炎症外用剤である。「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）では、主に、ステロイド外用薬及びカルシニューリン阻害剤が推奨されている。しかしながら、これらの薬剤には、それぞれ特徴的な副作用があり、塗布部位や使用期間に注意が必要とされている。また、2020年1月に製造販売承認された外用ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤であるデルゴシチニブ軟膏は、今後の使用経験を踏まえ、治療上の位置付けが確立するものと考ええるが、皮膚感染症等の副作用が認められている。

本薬は PDE4 阻害剤であり、既存の外用剤とは異なる作用機序を有する新規外用剤である。臨床試験において、本薬の有効性が示され、安全性に特段の問題はなかったことから、本薬はアトピー性皮膚炎に対する新たな治療選択肢と考える。

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

#### 7.R.4 効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

日常診療下で本薬の使用が予想される主な患者集団は、他の外用剤と同様に、アトピー性皮膚炎患者全般と考えられる。第 III 相試験では軽症から中等症（IGA スコア 2 又は 3）の患者を、長期投与試験では軽症から重症/最重症（IGA スコア 2~4）の患者を対象とした。第 III 相試験及び長期投与試験において、重症度別で有効性及び安全性に問題となるような差異は認められなかった（7.R.1.3 及び 7.R.2.2 参照）。以上より、本薬の申請効能・効果を「アトピー性皮膚炎」とすることは妥当と考えた。

機構は、第 III 相試験及び長期投与試験の試験において、本薬の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性も許容可能であったこと（7.R.2 参照）から、本薬の効能・効果を承認申請どおり「アトピー性皮膚炎」とすることは可能と考える。

#### 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ている。

##### ・成人について

成人アトピー性皮膚炎患者の用法・用量について、成人第 II 相試験で、本薬 0.3% 又は 1% を 1 日 2 回塗布した結果、主要評価項目である投与 4 週後の IGA 反応割合は、本薬 1% 群でプラセボ群に対し統計学的有意差がみられ、その他の項目でも同様に有効性が認められた。一方、本薬 0.3% 群では、IGA 反応割合でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められず、その他の評価項目でも本薬 1% の有効性を上回るものではなかった。安全性評価では、本薬 0.3% 群及び 1% 群において、いずれも特に安全性上の問題はなかった（7.1.1 参照）。したがって、成人第 II 相試験での有効性及び安全性の結果から、成人の推奨用量は 1% が妥当と判断した。成人第 III 相試験及び長期投与試験では、本薬 1% を 1 日 2 回塗布とし、本薬の有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）が確認された。

以上より、成人アトピー性皮膚炎患者の本薬の用法・用量は、本薬 1% を 1 日 2 回塗布するとした。

・小児について

小児アトピー性皮膚炎患者の用法・用量について、小児第Ⅱ相試験（271-102-00002）で、本薬 0.3%又は 1%を 1 日 2 回塗布した結果、主要評価項目である投与 4 週後の IGA 反応割合は、本薬 0.3%群及び 1%群はいずれもプラセボ群に対し統計学的有意差がみられ、本薬 0.3%群及び 1%群で同程度の有効性が認められた。安全性評価では、本薬 0.3%群及び 1%群において、いずれも特に安全性上の問題はなかった（7.1.2 参照）。したがって、小児の推奨用量は本薬 0.3%と 1%のいずれも選択できる可能性が示唆されたことから、小児第Ⅲ相試験でも本薬 0.3%又は 1%を 1 日 2 回塗布の 2 群を設定した。その結果、いずれの本薬群も有効性が確認され、EASI75 反応割合及び EASI 変化量は本薬 1%群が 0.3%群の効果を上回っていた（7.R.1 参照）。安全性は本薬 0.3%群と 1%群で明らかな違いはなかった（7.R.2 参照）。長期投与試験では、通常を開始用量は本薬 0.3%とするが、治験担当医師が皮疹の重症度や罹病範囲等から必要と判断した場合には本薬 1%で開始すること、及び 0.3%で効果不十分な場合に 1%に変更することを可能とした。その結果、本薬 0.3%開始例は 72.0%（144/200 例）、1%開始例は 28.0%（56/200 例）であった。0.3%開始例のうち 68.1%（98/144 例）が 1%に変更し、IGA 反応割合は、変更時点の 4.11%（3/73 例）から変更後 4 週は 11.94%（8/67 例）、最終評価時は 20.55%（15/73 例）となった。安全性について、本薬 1%から 0.3%への減量に至った有害事象は認められなかった。

以上より、小児アトピー性皮膚炎患者での本薬の用法及び用量は、通常、本薬 0.3%を 1 日 2 回塗布し、重症な場合や効果不十分な場合には、1%を塗布するとした。

・最大投与量について

臨床試験では罹病範囲 1m<sup>2</sup>あたり 10g を 1 日 2 回塗布とし、1 回あたりの最大投与量は規定しなかった。罹病範囲（塗布面積）は、第Ⅲ相検証試験では成人及び小児のいずれも体表面積の 5%以上 40%以下の患者を対象としたが、長期投与試験では体表面積の 5%以上の患者を対象とし上限は設定しなかった。その結果、長期投与試験において、成人では、ベースラインの体表面積に対する罹病範囲は平均値 35.5%（中央値 29.5%、最小-最大 5.0 - 96.0%）で、1 回あたりの塗布量は平均値 3.7g（中央値 3.0g、最大 14.4g）であった。1 回あたりの塗布量の増加に伴って有害事象の発現割合や重症度が高くなる傾向はみられず（表 64）、本薬を全身に塗布した場合でも安全性上の懸念は低いと考える。

表 64 長期投与試験の成人患者における平均 1 回投与量別の有害事象の発現状況

|      |     | 本薬の平均 1 回投与量      |                         |                 | 成人全例<br>(166 例) |
|------|-----|-------------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
|      |     | 5 g 以下<br>(120 例) | 5 g 超 10 g 以下<br>(39 例) | 10 g 超<br>(7 例) |                 |
| 有害事象 |     | 75.0 (90)         | 61.5 (24)               | 85.7 (6)        | 72.3 (120)      |
| 重症度  | 軽度  | 56.7 (68)         | 48.7 (19)               | 42.9 (3)        | 54.2 (90)       |
|      | 中等度 | 15.8 (19)         | 12.8 (5)                | 42.9 (3)        | 16.3 (27)       |
|      | 高度  | 2.5 (3)           | 0                       | 0               | 1.8 (3)         |

発現割合%（発現例数）

小児では、ベースラインの体表面積に対する罹病範囲は全体で平均 32.9%（中央値 27.3%、最小-最大 5.0-98.0%）、低年齢層（2～6 歳）で平均 34.4%（中央値 28.8%、最小-最大 7.5-94.0%）であった。また、本薬の 1 回あたりの塗布量は小児全体で平均 2.3g（中央値 1.8 g、最大 11.9 g）、低年齢層で平均 2.0 g（中央値 1.6 g、最大 7.1g）であった。小児においても、1 回あたりの塗布量の増加に伴って有害事象の

発現割合や重症度が高くなる傾向はみられず（表 65）、小児に本薬を全身に塗布した場合でも、体格の小さい低年齢層を含めて安全性上の懸念は低いと考えられた。

表 65 長期投与試験の小児患者における平均 1 回投与量別の有害事象の発現状況

| 有害事象 |     | 本薬の平均 1 回投与量    |               |                |              |                |             | 2~6 歳<br>(96 例) | 小児全例<br>(200 例) |
|------|-----|-----------------|---------------|----------------|--------------|----------------|-------------|-----------------|-----------------|
|      |     | 5 g 以下          |               | 5 g 超 10 g 以下  |              | 10 g 超         |             |                 |                 |
|      |     | 2~6 歳<br>(91 例) | 全例<br>(180 例) | 2~6 歳<br>(5 例) | 全例<br>(18 例) | 2~6 歳<br>(0 例) | 全例<br>(2 例) |                 |                 |
| 有害事象 |     | 95.6 (87)       | 89.4 (161)    | 80.0 (4)       | 83.3 (15)    | -              | 100 (2)     | 94.8 (91)       | 89.0 (178)      |
| 重症度  | 軽度  | 65.9 (60)       | 69.4 (125)    | 40.0 (2)       | 50.0 (9)     | -              | 0           | 64.6 (62)       | 67.0 (134)      |
|      | 中等度 | 29.7 (27)       | 20.0 (36)     | 40.0 (2)       | 33.3 (6)     | -              | 100 (2)     | 30.2 (29)       | 22.0 (44)       |
|      | 高度  | 0               | 0             | 0              | 0            | -              | 0           | 0               | 0               |

発現割合%（発現例数）、-：未算出

ただし、日常診療下では本薬を必要以上に投与しないよう、最大投与量を＜用法・用量に関連する注意＞の項で注意喚起することが適切と考える。最大投与量について、長期投与試験で被験者の 8 割以上でベースラインの罹病範囲が 60%未満であったことから、成人、小児を問わずアトピー性皮膚炎患者に対し最大で体表面積の約 60%程度に塗布可能な投与量であれば、日常診療下でも十分に本薬の治療対象となる患者及び治療範囲を網羅できると判断した。一般に成人の標準体表面積（170 cm、63 kg）を 1.73 m<sup>2</sup>とした場合の 60%程度に相当する面積は約 1 m<sup>2</sup>であり、その範囲に必要な本薬の投与量は 10 g 程度となる。また、小児においても高年齢で成人と同程度の体格である患者の場合、本薬の必要最大量は成人と同程度になると考えられる。以上から、アトピー性皮膚炎患者に対する本薬の 1 回投与量は 10 g を上限の目安として注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

成人及び小児のアトピー性皮膚炎に対する本薬の用法・用量を第 III 相試験及び長期投与試験の用法・用量に準じ、成人では本薬 1%を、小児では 0.3%を 1 日 2 回塗布すること、小児では症状に応じて 1%の使用も可能とすることは問題ない。

最大投与量については、臨床試験において、1 回 10 g 超が塗布された症例数は限られていることに留意する必要があるものの、本薬の塗布量増加に伴い有害事象が増加する傾向はなかった。申請者は、成人の標準体表面積と長期投与試験の 8 割の被験者の罹病範囲が 60%未満であったことを理由に、1 回投与量の上限の目安を 10 g とすると説明している。しかしながら、機構は、長期投与試験には、罹病範囲が 90%超又は 1 回塗布量が 10 g 超の症例が含まれており、臨床現場では 1 回 10 g 超の塗布が必要となる患者がいると想定され、臨床試験の 8 割の患者の罹病範囲を最大投与量の設定根拠とすることは適切とは判断できない。一方で、低年齢の小児等で体表面積が 1 m<sup>2</sup>未満の場合には、全身に塗布しても 10 g は必要ないことから、この点からも最大投与量を 10 g とする合理性は乏しい。したがって、最大投与量を罹病範囲や体格によらず一律に 10 g と規定するのではなく、本薬の適切な塗布量について、臨床試験で規定されていた 1 m<sup>2</sup>あたり 10 g を目安とするよう添付文書の＜用法・用量に関連する注意＞の項で注意喚起することが妥当と考える。

また、本薬 1%を 4 週間投与しても皮疹の改善が認められない場合には投与を中止すること、一方で症状が改善した場合には継続投与の必要性を検討し、小児で 1%を使用している場合には 0.3%に変更することや、漫然と長期使用しないよう添付文書の＜用法・用量に関連する注意＞の項で注意喚起する必要がある。

以上を踏まえ、用法・用量を以下のように整備し、＜用法・用量に関連する注意＞の項で1回の塗布量の目安や継続投与の判断等について注意喚起することが適切と考える。

#### 【用法・用量】

通常、成人には1%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。

通常、小児には0.3%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、1%製剤を1日2回、適量を患部に塗布することができる。

#### 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ている。

第Ⅲ相試験では、アトピー性皮膚炎に対する治療は併用禁止としていたが、長期投与試験では、症状の悪化等により治療上やむを得ない場合には、ステロイド外用剤やタクロリムス軟膏、生物学的製剤等の併用も可能とした。一方で、全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤、代謝拮抗剤は併用禁止とした。

本薬とステロイド外用剤又はタクロリムス軟膏の併用時の安全性(7.R.2.2参照)に問題となるような傾向は認められなかった。長期投与試験実施中にデルゴシチニブ軟膏が承認されたが、当該試験で使用した被験者はなかった。また、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体であるデュピルマブ(遺伝子組換え)が投与された被験者や光線療法が併用された被験者もなかった。

本薬とデュピルマブ(遺伝子組換え)、全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤又は代謝拮抗剤の併用について、相互作用の懸念はなく、併用による安全性等への影響は大きくないと考える。また、光線療法については、海外で健康成人を対象に実施した光毒性試験(271-12-212)及び光アレルギー試験(271-12-213)では、光毒性反応又は光アレルギー性は認められず、安全性の懸念はなかった。

以上より、本薬とアトピー性皮膚炎に対する他の治療との併用について、何らかの制限や注意喚起をする必要はないと考える。ただし、臨床試験における併用時のデータは限られていることから、製造販売後調査等において、他の治療との併用時の安全性について情報収集する。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明も踏まえると、本薬と既存のアトピー性皮膚炎に対する治療との併用について、併用する治療法の個々の注意事項を遵守することで、現時点では制限する必要はない。また、製造販売後調査等において、他の治療との併用時の安全性について情報収集するとの申請者の説明は妥当である。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

他のアトピー性皮膚炎治療薬との併用について、これまでの臨床試験における併用経験は限られており、安全性に関する情報は十分に得られていない。特に他のアトピー性皮膚炎治療薬と併用した際に皮膚感染症を発現、悪化させる可能性が否定できず、評価のための情報が不足しているため、アトピー性皮膚炎治療薬併用時の皮膚感染症をRMPにおける安全性検討事項の重要な不足情報として設定する。

本剤処方の患者情報、皮膚感染症関連の傷病名及び治療薬の情報が把握できる医療情報データベースを用いて製造販売後データベース調査を実施する、情報収集の手法等の詳細については検討中である。

機構は、他のアトピー性皮膚炎治療薬との併用時に限らず皮膚感染症について情報収集し、併用の有無及び併用する治療法の影響について検討できる計画とすることが適切と考える。

## **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**

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。

### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-03、CTD 5.3.5.1-04、CTD 5.3.5.2-02）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## **9. 審査報告（1）作成時における総合評価**

提出された資料から、本品目のアトピー性皮膚炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はアトピー性皮膚炎における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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8月4日

### 申請品目

[販売名] モイゼルト軟膏 0.3%、同軟膏 1%  
[一般名] ジファミラスト  
[申請者] 大塚製薬株式会社  
[申請年月日] 令和2年9月28日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 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 効能・効果について

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

以上より、機構は、【効能・効果】を承認申請のとおり「アトピー性皮膚炎」とすることを了承した。

#### 1.3 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。また、専門委員から、以下の意見が出された。

- ・ 塗布する面積あたりの投与量の表記が臨床現場では一般的ではないため、臨床現場で分かりやすいように、資材等を用いて具体的に情報提供することが望ましい。
- ・ 密封療法や他剤との重層療法について、臨床試験で検討されておらず、有効性及び安全性は不明であるものの、臨床現場では用いられる方法であることから、何らかの注意喚起をする必要がないか検討することが望ましい。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、以下のように考える。

- ・ 塗布する皮疹の面積あたりの適切な投与量について、医師や患者が容易に理解できるよう資材等で情報提供することが適切と考える。
- ・ 臨床試験で密封療法や他剤との重層療法の治療法実施の適否を判断できる試験成績はない。一方、安全性の観点からは、これらの治療法の併用を制限する根拠もないことから、現時点では、一律に禁止する必要まではないと考える。したがって、密封療法や他剤との重層療法について、添付文書の臨床成績の項で、臨床試験で使用時の安全性及び有効性は検討されていない旨を情報提供することが適切と考える。

機構は、申請者に以上の点を対応するよう求め、申請者は適切に対応する旨回答した。また、【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1%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。

通常、小児には0.3%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、1%製剤を1日2回、適量を患部に塗布することができる。

#### 〈用法及び用量に関連する注意〉

1. 塗布量は、皮疹の面積0.1 m<sup>2</sup>あたり1gを目安とすること。
2. 1%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1%製剤を使用し、症状が改善した場合は、0.3%製剤への変更を検討すること。

### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

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

以上より、機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表66に示す安全性検討事項を設定すること、表67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が適切と判断した。

表66 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<br>・胚・胎児毒性 | ・該当なし   |
| 有効性に関する検討事項 |                  |         |
| ・該当なし       |                  |         |

表67 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動   | 追加のリスク最小化活動   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・製造販売後データベース調査 [皮膚感染症]</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>・患者向け資材の作成と提供</li> </ul> |

### 1.5 2歳未満の小児開発について

申請者は、2歳未満の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を計画中である。

機構は、2歳未満の小児におけるアトピー性皮膚炎の罹患状況等を踏まえると、2歳未満の小児患者に対する本薬の開発の必要性はあり、2歳未満の小児患者を対象とした臨床試験を実施する申請者の開発方針は妥当であると判断する。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

### [効能・効果]

アトピー性皮膚炎

### [用法・用量]

通常、成人には1%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。

通常、小児には0.3%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、1%製剤を1日2回、適量を患部に塗布することができる。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

| 略語                  | 英語  | 日本語   |
|---------------------|---|---|
| A/G                 | Albumin/globulin  | アルブミン/グロブリン   |
| ALP                 | Alkaline phosphatase  | アルカリホスファターゼ   |
| APTT                | Activated partial thromboplastin time   | 活性化部分トロンボプラスチン時間  |
| AUC                 | Area under the plasma concentration-versus-time curve   | 血漿中濃度－時間曲線下面積   |
| BCRP                | Breast cancer resistance protein  | 乳癌耐性タンパク質   |
| C <sub>max</sub>    | Maximum concentration   | 最高濃度  |
| CQA                 | Critical quality attribute  | 重要品質特性  |
| CTD                 | Common technical document   | コモン・テクニカル・ドキュメント  |
| CYP                 | Cytochrome P450   | シトクロム P450  |
| DMSO                | Dimethylsulfoxide   | ジメチルスルホキシド  |
| EASI                | Eczema Area and Severity Index  | －   |
| F1                  | First filial generation   | 交配第一世代  |
| FAS                 | Full analysis set   | 最大の解析対象集団   |
| GC                  | Gas chromatography  | ガスクロマトグラフィー   |
| GCP                 | Good clinical practice  | 医薬品の臨床試験の実施の基準  |
| Hb                  | Hemoglobin  | ヘモグロビン  |
| HEK293 細胞           | Human embryonic kidney cell line 293  | ヒト胎児腎細胞由来 HEK293 細胞   |
| Ht                  | Hematocrit  | ヘマトクリット   |
| IC <sub>50</sub>    | Half maximal inhibitory concentration   | 50%阻害濃度   |
| ICH                 | International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use | 医薬品規制調和国际会議   |
| ICH Q1E ガイドライン      | －   | 「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号）                            |
| ICH Q3B (R2) ガイドライン | －   | 『「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」の改定について』（平成 18 年 7 月 3 日付け 薬食審査発第 0703004 号） |
| IGA                 | Investigator's global assessment  | －   |
| IR                  | Infrared absorption spectrum  | 赤外吸収スペクトル   |
| JAK                 | Janus kinase  | ヤヌスキナーゼ   |
| LC                  | Liquid chromatography   | 液体クロマトグラフィー   |
| LC/MS/MS            | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry  | 液体クロマトグラフィータンデム型質量分析  |
| MATE                | Multidrug and toxin extrusion   | 多剤排出輸送体   |
| MDCK 細胞             | Martin-Darby canine kidney cell   | イヌ腎臓尿細管上皮由来 MDCK 細胞   |
| MDR                 | Multidrug resistance  | 多剤耐性  |
| 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   |
| MS                  | Mass spectrum   | 質量スペクトル   |
| NC                  | Not calculated  | 算出不能  |
| NMR                 | Nuclear magnetic resonance spectrum   | 核磁気共鳴スペクトル  |

|           |  |                    |
|-----------|--|--------------------|
| NZW       | New Zealand White  | －                  |
| OAT       | Organic anion transporter  | 有機アニオントランスポーター     |
| OATP      | Organic anion transporting polypeptide                                 | 有機アニオン輸送ポリペプチド     |
| OCT       | Organic cation transporter   | 有機カチオントランスポーター     |
| PDE       | Phosphodiesterase  | ホスホジエステラーゼ         |
| PFC       | Plaque forming cell  | 溶血斑形成細胞            |
| P-gp      | P-glycoprotein   | P-糖タンパク質           |
| 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         |
| QTPP      | Quality target product profile   | 目標製品品質プロファイル       |
| SD        | Sprague Dawley   | －                  |
| SOC       | System organ class in the medical dictionary for regulatory activities | MedDRA/J 器官別大分類    |
| $t_{1/2}$ | Elimination half-life  | 消失半減期              |
| $t_{max}$ | Time to reach maximum concentration                                    | 最高濃度到達時間           |
| UVA       | Ultraviolet A  | 紫外線 A 波            |
| UV/VIS    | Ultraviolet-visible absorption spectrum                                | 紫外可視吸収スペクトル        |
| 機構        | －  | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 日局        | －  | 日本薬局方              |
| 本薬        | －  | ジファミラスト            |