モイゼルト軟膏 0.3%
モイゼルト軟膏 1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

大塚製薬株式会社

目次

目次.....2

略号一覧.....4

2.5　臨床に関する概括評価.....5

2.5.1　製品開発の根拠.....5

2.5.1.1　アトピー性皮膚炎の概要.....5

2.5.1.2　アトピー性皮膚炎の治療.....5

2.5.1.2.1　ステロイド外用薬.....6

2.5.1.2.2　カルシニューリン阻害剤.....6

2.5.1.3　OPA-15406 の薬理学的分類.....7

2.5.1.4　開発を支持する科学的根拠.....8

2.5.1.5　臨床試験計画.....8

2.5.1.6　規制当局による助言.....9

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価.....10

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価.....10

2.5.3.1　薬物動態（吸収，分布，代謝及び排泄）.....10

2.5.3.2　内因性要因及び外因性要因の薬物動態への影響.....11

2.5.3.2.1　年齢.....11

2.5.3.2.2　性別.....11

2.5.3.2.3　薬物相互作用.....11

2.5.4　有効性の概括評価.....12

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験.....12

2.5.4.2　有効性評価試験の概要.....13

2.5.4.2.1　試験デザイン.....13

2.5.4.2.2　対象集団.....14

2.5.4.2.3　有効性評価項目.....15

2.5.4.3　有効性評価試験の結果.....15

2.5.4.3.1　試験対象集団.....15

2.5.4.3.2　有効性成績.....18

2.5.4.4　部分集団解析.....20

2.5.4.5　効果の持続性.....20

2.5.5　安全性の概括評価.....20

2.5.5.1　安全性評価対象試験及び安全性評価の概観.....20

2.5.5.1.1 安全性評価に用いた試験 20
2.5.5.1.2 安全性成績の評価 21
2.5.5.2 曝露状況及び被験者集団の特徴 22
2.5.5.2.1 曝露状況 22
2.5.5.2.2 中止例 23
2.5.5.2.3 被験者背景 23
2.5.5.3 有害事象 24
2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象 24
2.5.5.3.2 投与期間，投与用量と有害事象との関連 26
2.5.5.4 死亡 26
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象 26
2.5.5.6 投与中止に至った有害事象 27
2.5.5.7 注目すべき有害事象 28
2.5.5.8 他の安全性評価項目 33
2.5.5.8.1 臨床検査 33
2.5.5.8.2 バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温），体重及び心電図 34
2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下での安全性評価 34
2.5.5.9.1 内因性要因 34
2.5.5.9.2 外因性要因 34
2.5.5.9.3 妊娠及び授乳時の使用 35
2.5.5.9.4 過量投与 35
2.5.5.9.5 薬物乱用 35
2.5.5.9.6 離脱症状及び反跳現象 35
2.5.5.9.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 35
2.5.5.9.8 市販後使用経験 35
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 35
2.5.6.1 治療の背景 35
2.5.6.1.1 疾患又は症状 35
2.5.6.1.2 現行の治療 35
2.5.6.2 ベネフィット 36
2.5.6.3 リスク 38
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 39
2.5.6.5 補遺 39
2.5.7 参考文献 40

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC_{∞}	投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（Area under the concentration-time curve from time zero to infinity）
AUC_{xh}	投与後 0 時間から x 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（Area under the concentration-time curve from time zero to x hours）
BCRP	乳癌耐性蛋白（Breast cancer resistance protein）
cAMP	Cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate　サイクリックアデノシン 3', 5'-一リン酸
CL_{int}	肝固有クリアランス（Intrinsic clearance）
CI	Confidence interval　信頼区間
C_{max}	最高血漿中濃度（Maximum (peak) plasma concentration of the drug）
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events　有害事象共通用語規準
CYP	チトクローム P450（Cytochrome P450）
EASI	Eczema Area and Severity Index
IC_{50}	50%抑制濃度（50% inhibitory concentration）
IGA	Investigator’s Global Assessment
JAK	Janus Kinase　ヤヌスキナーゼ
K_i	阻害定数（Inhibition constant）
K_m	ミカエリス定数（Michaelis constant）
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDR1	多剤耐性タンパク質 1（Multidrug resistance protein 1）
mRNA	メッセンジャーリボ核酸（Messenger ribonucleic acid）
OAT	有機アニオントランスポーター（Organic anion transporter）
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド（Organic anion transporting polypeptide）
OCT	有機カチオントランスポーター（Organic cation transporter）
PBPK	生物学的薬物速度論（Physiologically based pharmacokinetics）
PDE	Phosphodiesterase　ホスホジエステラーゼ
PK	Pharmacokinetic　薬物動態
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
QOL	Quality of Life　生活の質
V_{max}	最高代謝物生成速度（Maximum velocity of the metabolite formation）
VAS	Visual Analogue Scale for itch
VRS	Verbal Rating Scale

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　　製品開発の根拠

2.5.1.1　　アトピー性皮膚炎の概要

(1)　疾患の定義，疫学

アトピー性皮膚炎は，そう痒を伴う湿疹を主病変として増悪・軽快を繰り返す慢性の皮膚炎である[1]。そう痒を伴う左右対称性の湿疹病変（紅斑，丘疹，鱗屑，痂皮，等）を慢性に繰り返すものは，症状の軽重を問わずアトピー性皮膚炎と診断される。痒み，外見の問題，治療の負担などにより，QOL は低下しやすい。患者の多くは，乳幼児・小児期に発症し身体の成長や発達とともに思春期までに寛解する小児アトピー性皮膚炎である。しかしながら，思春期・成人期以降にも症状が遷延する又は発症する成人アトピー性皮膚炎も少なくない[2]。

2017 年に実施された厚生労働省の患者調査によると，国内の受診患者数は約 51 万人で皮膚疾患の中では最も多く，14 歳以下の小児の患者数は約 17 万人であった[3]。また，2000～2002 年の厚生労働科学研究の調査では，生後 4 ヵ月～小学 6 年生の有症率は約 10 人に 1 人であった[1]。

(2)　病因

アトピー性皮膚炎には様々な病因が複合的に関わるが，主な病因は皮膚バリア機能と免疫系の異常である。アトピー性皮膚炎患者は皮膚バリア機能に異常があり，非特異的刺激に対する皮膚の被刺激性が亢進し，抗原感作や炎症を生じやすい状態にある[1]。免疫異常としては，Th1，Th2，Th17，Th22 細胞といった複数の免疫細胞の活性が異常亢進しており，これらの免疫細胞が産生する複数のサイトカインによって，皮膚の炎症を引き起こすことが知られている[4]。また，一部のサイトカインは皮膚バリア機能の異常や痒みの誘発にも関与しており[4]，アトピー性皮膚炎の病態に大きく関与していると考えられる。

2.5.1.2　　アトピー性皮膚炎の治療

日本皮膚科学会が定めるアトピー性皮膚炎の治療アルゴリズムを図 2.5-1 に示した[1]。アトピー性皮膚炎の治療目標は，症状がないか，あっても軽微で，日常生活に支障がなく，薬物療法もあまり必要としない状態に到達し，それを維持することである。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。病変部では，炎症による皮膚バリア機能のさらなる低下，被刺激性の亢進，掻破による刺激などで湿疹がさらに悪化するという悪循環が生じうるため，薬物療法による速やかな寛解導入が特に重要である。

薬物療法では，皮疹の重症度に応じて抗炎症外用薬や内服薬等を選択するが，治療の中心は抗炎症外用薬である。日本皮膚科学会が定める現在のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでは主に，ステロイド外用薬及びカルシニューリン阻害剤を推奨している。しかしながら，これまでの実臨床での使用経験等から，ステロイド外用薬及びカルシニューリン阻害剤には，それぞれ特徴的な副作用があり，塗布部位，使用期間に注意が必要とされている。また，アトピー性皮膚炎治療の

抗炎症外用薬として 2020 年 1 月に製造販売承認されたヤヌスキナーゼ（以下，JAK）阻害剤は，今後の使用経験を踏まえ，治療上の位置づけが確立するものと考えるが，この JAK 阻害剤でも皮膚感染症等の副作用が認められている[5]。加えて，カルシニューリン阻害剤や JAK 阻害剤では，経皮吸収による全身性の影響を考慮して 1 回の塗布量にも上限が設けられている。よって，既存薬でみられるこれらの安全性上の懸念が少ない，新たな治療選択肢が必要と考えられる。

以下では，現在主に使用されているステロイド外用薬及びカルシニューリン阻害剤の特徴及び副作用等を詳述する。

2.5.1.2.1　ステロイド外用薬

ステロイド外用薬は多くの臨床研究で有効性及び安全性が確立されたアトピー性皮膚炎の基本治療薬である。そのランクは，薬効の強さに基づきウィークからストロンゲストまで 5 段階に分類され，個々の皮疹の重症度に応じて適切なランクの薬剤が選択される。さらに，病変の性状や部位により剤型が使い分けられる[1]。

ステロイド外用薬の特徴的な局所的副作用としては，皮膚萎縮，毛細血管拡張，ステロイドざ瘡，ステロイド潮紅，多毛，皮膚萎縮線条，細菌・真菌・ウイルス性皮膚感染症の悪化などがある。特に高い吸収性をもつ顔面や頚部などでは，局所副作用の発現に注意が必要であり，長期間連用しないよう求められている[1]。全身性副作用は内服薬に比べれば軽度だが，広範囲に長期間使用する場合には注意が必要である[6]。また，ステロイド外用薬に対する恐怖心や忌避のある患者又はその家族では，治療アドヒアランスが低下し期待した効果が得られないことがあるため，十分な外用指導が必要とされる[1]。

2.5.1.2.2　カルシニューリン阻害剤

カルシニューリン阻害剤は，細胞内のカルシニューリンを阻害し，ステロイドとは異なる作用機序で炎症を抑制する。本邦では，タクロリムス軟膏のみがアトピー性皮膚炎の適応で製造販売承認されている。ステロイド外用薬の副作用懸念から治療が困難な部位にも使用でき，特に顔面や頚部の皮疹に高い適応のある薬剤である[1]。

一方で，びらん，潰瘍面に塗布すると血中濃度が高くなり，腎障害等の副作用が発現する可能性があるため使用できないことや，移植領域でみられるような全身性副作用が発現する可能性を考慮し 1 回塗布量に上限が設けられているといった，ステロイド外用薬にはない使用上の制約がある[7,8]。ステロイド外用薬の長期使用でみられる皮膚萎縮等は確認されていないが，灼熱感，そう痒，紅斑等の局所副作用や，細菌による皮膚二次感染，ウイルス感染症（カポジ水痘様発疹症，単純ヘルペス，軟属腫など）といった皮膚感染症には留意が必要である[1,7,8]。

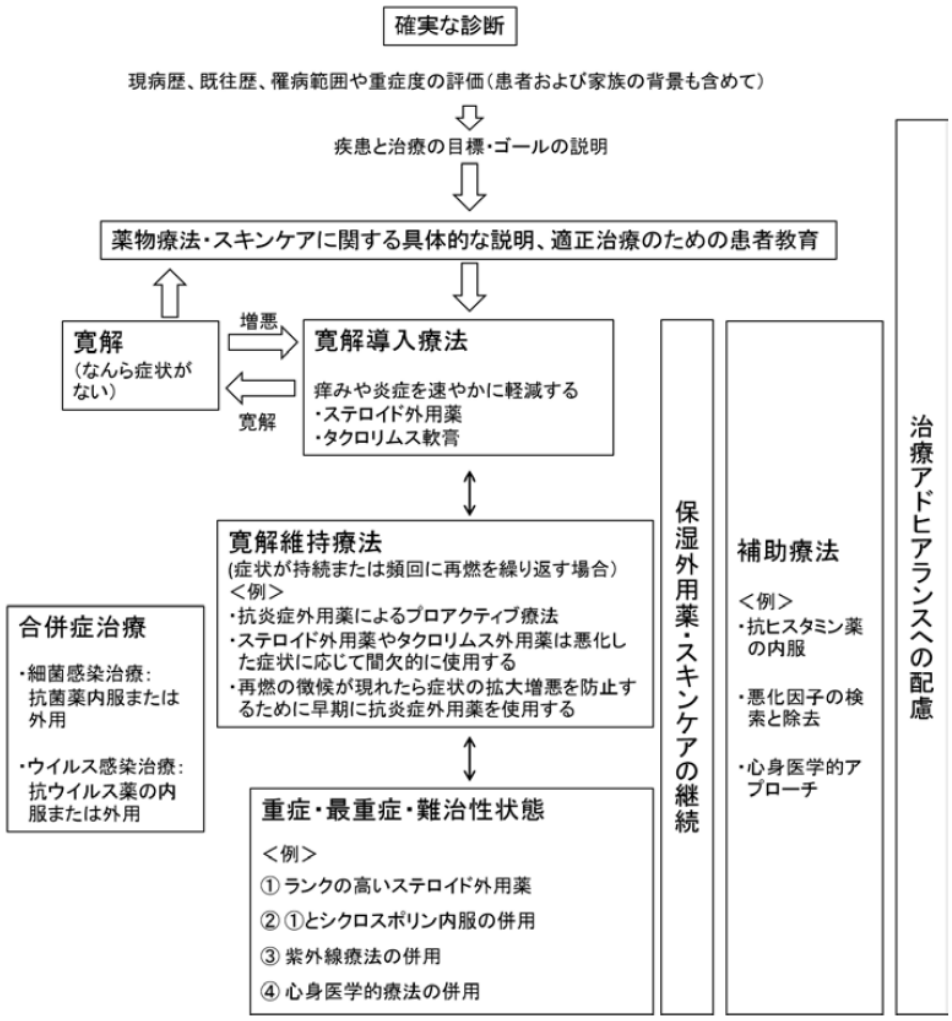


図 2.5-1　　アトピー性皮膚炎の治療アルゴリズム

2.5.1.3　OPA-15406 の薬理学的分類

OPA-15406 は大塚製薬株式会社が合成したホスホジエステラーゼ（以下，PDE）タイプ 4 阻害剤である。

PDE4 は，環状ヌクレオチド分解酵素の PDE ファミリーのアイソザイムの 1 つである。マクロファージ，リンパ球及び好中球などの免疫細胞に存在し，サイクリックアデノシン 3’,5’-一リン酸（以下，cAMP）を加水分解する。cAMP は，セカンドメッセンジャーとして細胞の機能を調節する役割を持ち，免疫細胞では炎症性サイトカイン産生を調節している。

アトピー性皮膚炎患者の末梢血白血球では，PDE 活性が亢進し，細胞内 cAMP 濃度が低下していることが知られている [9]。また, PDE 阻害剤により, アトピー性皮膚炎患者の末梢血単核球の IgE 合成が阻害されたとの報告がある [10]。これらの試験から，PDE 阻害剤は細胞内 cAMP 濃度を上昇させ，サイトカイン及び化学伝達物質の産生を抑制することで細胞活性を抑制し，抗炎症作用を発揮すると考えられている。このような作用を有する PDE 阻害剤の中でも，特にタイプ 4 阻害剤は，アトピー性皮膚炎を含む炎症性疾患の治療に有用と考えられている [11,12]。

2.5.1.4　開発を支持する科学的根拠

アトピー性皮膚炎の治療目標である寛解導入・寛解維持のための薬物療法には，主に抗炎症外用薬が用いられるが，既存薬では十分な皮疹改善効果が得られない患者が存在することから，既存薬とは異なる作用機序の治療薬が必要と考えた。また，増悪と寛解を慢性的に繰り返すアトピー性皮膚炎の治療では，皮疹を速やかに改善するとともに，長期にわたって症状をコントロールする必要があるため，良好な治療アドヒアランスが求められる。一般に，副作用や煩雑な治療法は治療アドヒアランス低下の要因とされるが[1]，既存薬にはいくつかの特徴的な副作用が報告されており，副作用リスクによって，塗布部位，投与期間，1 回の塗布量に制約が設けられている。そのため，患者によっては罹患部位や症状に応じて複数の外用薬を使い分けることとなり，治療が煩雑になる可能性も考えられる。よって，アトピー性皮膚炎の症状を改善するだけでなく，安全性に優れ使用上の制約が少ない，長期間使用可能な治療薬が必要と考えた。

OPA-15406 は一連の非臨床試験（資料番号 2.4 参照）で，*in vitro* では細胞内 cAMP 濃度増加作用及び炎症性サイトカイン産生抑制作用を示し，*in vivo* では慢性アレルギー性炎症を特徴とするマウス慢性接触過敏症モデル及びマウスの引っ掻きによる慢性皮膚炎モデルそれぞれの皮膚症状を改善した。局所刺激性試験では，OPA-15406 軟膏は白色ワセリンと同等の弱い刺激物であり，感作性，光毒性及び光感作性は示さなかった。また，反復経皮投与毒性及び経皮がん原性試験では，局所毒性及びがん原性はみられなかった。

以上より，OPA-15406 軟膏は PDE4 阻害という既存の抗炎症薬と異なる作用機序によるアトピー性皮膚炎の新たな治療選択肢になりうると考え，開発を開始した。

2.5.1.5　臨床試験計画

OPA-15406 軟膏で実施した臨床試験一覧を表 2.5-1 に示した。

OPA-15406 軟膏の臨床開発は海外で開始した。海外では，健康成人対象の単回及び反復投与試験（271-11-202）で，3%製剤までの安全性に問題はないことを確認した後，成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした Proof of Concept 試験（271-12-204）で，0.3%，1%及び 3%製剤の有効性及び安全性を検討した。この結果に基づき，0.3%及び 1%製剤を候補用量とし，成人及び小児アトピー性皮膚炎患者対象の用量設定試験（271-12-205）を実施し，1%製剤の有効性及び安全性を確認した。また，その他の安全性評価試験として，健康成人を対象とした光毒性試験（271-12-212）及び光アレルギー性試験（271-12-213）で，光毒性及び光アレルギー性の懸念がないことを確認した。さらに，小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした最大使用条件下での PK 安全性試験（MEDI-MM36-206）を実施し，1%製剤の薬物動態を確認するとともに，安全性に問題がないことを確認した。

国内では，健康成人対象の単回及び反復投与試験（271-14-001）で，3%製剤までの安全性に問題がないことを確認した後，成人及び小児のアトピー性皮膚炎患者それぞれを対象に試験を実施した。成人アトピー性皮膚炎患者では，0.3%及び 1%製剤を候補用量として第 II 相用量設定試験（271-15-001）を実施し，有効性が示された 1%製剤を用いて第 III 相検証試験（271-102-00007）を実施した。小児アトピー性皮膚炎患者では，0.3%及び 1%製剤を候補用量として第 II 相用量設定試験（271-102-00002）を実施し，有効性が示唆された両方の製剤を用いて第 III 相検証試験（271-

102-00008）を実施した。さらに，OPA-15406 軟膏の長期間投与を想定し，成人及び小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期投与試験（271-102-00006）では，第 III 相検証試験と同様に成人は 1%製剤，小児は 0.3%及び 1%製剤を用い，52 週投与時の安全性及び有効性を評価中である。

表 2.5-1　　OPA-15406 軟膏の臨床試験の一覧

	相	試験の種類 試験番号	対象	治験薬
海外	I	単回・反復投与試験 271-11-202	健康成人	OPA-15406 軟膏 0.1%，0.3%，1%，3%，基剤
	I	光毒性試験 271-12-212	健康成人	OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，3%，2 種類の基剤
	I	光アレルギー性試験 271-12-213	健康成人	OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，3%，2 種類の基剤
	Ib	Proof of Concept 試験 271-12-204	成人アトピー性皮膚炎患者	Phase 1：OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，3%，基剤 Phase 2：OPA-15406 軟膏 1%，3%，カルシニューリン阻害薬（タクロリムス軟膏）0.1%
	II	PK 安全性試験 MEDI-MM36-206	小児アトピー性皮膚炎患者	OPA-15406 軟膏 1%
	II	用量設定試験 271-12-205	成人及び小児アトピー性皮膚炎患者	OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，基剤
国内	I	単回・反復投与試験 271-14-001	健康成人男性	OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，3%，基剤
	II	用量設定試験 271-15-001	成人アトピー性皮膚炎患者	OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，基剤
	II	用量設定試験 271-102-00002	小児アトピー性皮膚炎患者	OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，基剤
	III	検証試験 271-102-00007	成人アトピー性皮膚炎患者	OPA-15406 軟膏 1%，基剤
	III	検証試験 271-102-00008	小児アトピー性皮膚炎患者	OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，基剤
	III	長期投与試験 271-102-00006	成人及び小児アトピー性皮膚炎患者	成人：OPA-15406 軟膏 1% 小児：OPA-15406 軟膏 0.3%，1%

2.5.1.6　規制当局による助言

医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）との相談記録は 1.13.2 に添付した。

[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号 [redacted]）で[redacted]及び[redacted]について助言を受け，以下の試験を実施した。

- 成人第 II 相基剤対照二重盲検試験（271-15-001），小児第 II 相基剤対照二重盲検試験（271-102-00002）

[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号 [redacted]）で[redacted]及び[redacted]について助言を受け，以下の試験を実施した。なお，長期投与試験は，当該相談での議論を踏まえて試験計画を変更し，[redacted]相談（[redacted]号）で，変更内容に関する PMDA の合意を得た。

- 成人第 III 相基剤対照二重盲検並行群間比較試験（271-102-00007），小児第 III 相基剤対照二重盲検並行群間比較試験（271-102-00008），長期投与試験（271-102-00006）

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

第 II 相臨床試験用製剤の製造までは原薬結晶形として A 形結晶を使用したが，第 III 相臨床試験用製剤の製造以降は B 形結晶を使用した。また，市販予定製剤の製造は，第 III 相臨床試験用製剤と製造場所及び製造スケールは異なるが，製造方法は同じであり，臨床試験用製剤から市販予定製剤まで製剤処方に変更はない。2.3.P.2.3 (4)に示すように，0.3%製剤及び 1%製剤の第 II 相臨床試験用製剤と第 III 相臨床試験用製剤間及び第 III 相臨床試験用製剤と市販予定製剤間の放出同等性について検証し，いずれについても同等であることが確認された。したがって，原薬結晶形の変更及び製造場所並びに製造スケールの変更は製剤の放出性に影響を与えないと考えられた。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理に関する概括評価では，OPA-15406 を一般名の「ジファミラスト」と表記する。

2.5.3.1　薬物動態（吸収，分布，代謝及び排泄）

日本人健康成人男性にジファミラスト軟膏（以下，本剤）0.3%，1%及び 3%製剤 5 g（即ちジファミラストとして 15 mg，50 mg，150 mg）を上背部皮膚 1,000 cm^2 に単回及び 1 日 2 回，14 日間反復塗布し，薬物動態を検討した（271-14-001 試験）。本剤 0.3%，1%及び 3%反復塗布時における血漿中ジファミラストの C_{max} 及び AUC_{12h} の平均値は，それぞれ 0.506，0.795，1.65 ng/mL 及び 4.65，7.84，16.6 ng·h/mL で，用量比を下回る増加を示した。また，血漿中ジファミラスト濃度は反復塗布 7 日で定常状態に達し，単回塗布後に対する反復塗布 14 日後の C_{max} 及び AUC_{12h} の比の平均値は，それぞれ 1.26～1.52 及び 1.83～2.50 であった（2.7.2.2.2.1，2.7.2.3.1.1 参照）。

日本人成人アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.3%，1%を体表面積の 6.0%～33.5%の範囲（ジファミラストとして 5.1～67.5 mg）で 1 日 2 回，4 週間反復塗布後の血漿中ジファミラストの C_{max} 及び AUC_{8h} 平均値は，0.3%群において 2.07 ng/mL 及び 11.6 ng·h/mL，1%群において 10.4 ng/mL 及び 65.2 ng·h/mL であった。本剤 4 週間反復塗布後の単回塗布後に対する用量補正した血漿中ジファミラストの C_{max} 及び AUC_{8h} の比の中央値は，0.3%群において 0.907，1.13，1%群において 1.58，1.75 であった（271-15-001 試験）（2.7.2.2.3.2，2.7.2.3.1.1 参照）。本剤 0.3%，1%を 1 日 2 回塗布したときの塗布 1 週後，4 週後及び 8 週後の用量補正したジファミラストの平均血漿中トラフ濃度は類似していた（2.7.2.2.3.2 参照）。

健康成人及び成人アトピー性皮膚炎患者ともに，ジファミラストは反復塗布 7 日には定常状態に達すると考えられ，反復塗布によるジファミラストの累積が認められた（271-14-001 試験，271-15-001 試験）（2.7.2.2.3.2，2.7.2.3.1.1 参照）。

日本人小児アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.3%，1%を 1 日 2 回，4 週間反復塗布したときの塗布 1 週後，4 週後の用量補正したジファミラストの平均血漿中トラフ濃度は類似しており，塗布 1 週以降 4 週間の反復塗布で累積しないことが示された（271-102-00002 試験）（2.7.2.2.3.4 参照）。

ジファミラストのヒト血清におけるたん白結合率は，30～3000 ng/mL の濃度範囲で 99.7%であり，高いたん白結合率を示した（2.7.2.2.1.1，2.7.2.3.1.2 参照）。

ジファミラストの薬物代謝酵素は主に CYP1A2 及び CYP3A4 が関与し，CYP3A4 により MAP-15485 へ，CYP1A2 によって MAP-15497 へ代謝される（2.7.2.2.1.2 参照）。日本人健康成人対象薬物動態試験（271-14-001）の反復塗布時において，測定対象総化合物 AUC に対する各代謝物の比で 10%を超えた代謝物は MAP-15484，MAP-15485 及び MAP-15497 の 3 つであり，ヒトにおける主要代謝物であると考えられた（2.7.2.3.1.3 参照）。

日本人健康成人対象薬物動態試験（271-14-001）での単回及び反復塗布時の尿中ジファミラスト及び MAP-15485 濃度は，すべての採尿区間において定量下限未満（定量下限値：0.200 ng/mL）であり，その他代謝物のジファミラストの塗布量に対する尿中排泄率は，0.1%未満であった（2.7.2.2.2.1，2.7.2.3.1.4 参照）。また，271-14-001 試験の血漿及び尿中試料を用いた代謝物検索の結果，尿中ではジファミラストは検出されず，尿中で最も多く検出されたのは MAP-15497 のグルクロン酸抱合体であったことより，ジファミラストは主に肝臓で消失すると考えられた（2.7.2.3.1.3 参照）。

2.5.3.2　内因性要因及び外因性要因の薬物動態への影響

2.5.3.2.1　年齢

日本人成人（15～70 歳）及び小児（2～14 歳）アトピー性皮膚炎患者の塗布量で補正したジファミラストの平均血漿中トラフ濃度を比較した結果，成人に比較し小児で 1.3～1.9 倍高かった。この結果は，小児では成人に比べ体格が小さいこと，また小児の方が皮膚の角質層を含む表皮が成人に比べ薄いことが要因として推察された（2.7.2.3.2.1 参照）。なお，日本人成人アトピー性皮膚炎患者対象の試験（271-15-001）では，65 歳以上の高齢者は試験に登録されなかった。

2.5.3.2.2　性別

日本人成人（15～70 歳）及び小児（2～14 歳）アトピー性皮膚炎患者の塗布量で補正した平均血漿中ジファミラストのトラフ濃度を性別で比較した結果，成人及び小児ともに性別で類似していた（2.7.2.3.2.2 参照）。

2.5.3.2.3　薬物相互作用

2.5.3.2.3.1　本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響

CYP 阻害についての in vitro ヒト試験の結果，ジファミラストはヒトの CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 を可逆的に阻害し，K_i 値は 1.284～8.833 μmol/L であった。最も強い阻害作用を示す分子種は CYP2C8 で K_i 値は 1.284 μmol/L であり，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（薬生薬審発 0723 第 4 号 平成 30 年 7 月 23 日）（以下，薬物相互作用ガイドライン）に基づいて薬物相互作用の可能性を検討した結果，外国人小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした最大使用条件下での薬物動態試験（MEDI-MM36-206）で得られた平均 C_{max}（23.1 ng/mL，約 0.05 μmol/L）時点においても，酵素阻害に関する薬物相互作用の可能性は低いと判断した（2.7.2.2.1.3，2.7.2.3.3.1 参照）。

CYP 誘導について，ジファミラスト及びその代謝物の CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量に及ぼす影響について凍結ヒト肝細胞を用いて評価した結果，ジファミラスト及び MAP-

15497 は CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能，MAP-15485 は CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導能を示した。CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加の割合は，いずれの CYP においても代謝物よりジファミラストで最も高かった（2.7.2.2.1.4 参照）。ジファミラストの CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 誘導について薬物相互作用ガイドラインに基づいて検討した結果，酵素誘導に関する薬物相互作用の可能性は低いと判断した（2.7.2.3.3.1 参照）。

トランスポーター阻害について，ヒトトランスポーター発現細胞を用いて評価した結果，ジファミラストは MDR1，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K に対し，MAP-15484 は OATP1B1，OATP1B3，OAT1 及び OAT3 に対し，MAP-15485 は MDR1，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT3，OCT1 及び MATE1 に対し，MAP-15497 は MDR1，BCRP，OATP1B3，MATE1 及び MATE2-K に対し阻害能を示し，ジファミラストの BCRP に対する阻害能が最も強かった（2.7.2.2.1.6 参照）。

各トランスポーターに対する IC_{50} 値，及び外国人小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした最大使用条件下での薬物動態試験（MEDI-MM36-206）で得られた単回塗布後のジファミラストの平均 C_{max} を指標として，薬物相互作用ガイドラインを基に臨床上でのトランスポーター阻害能について検討した結果，ジファミラスト及び主要代謝物が臨床上でトランスポーターを阻害する可能性は低いと判断した（2.7.2.3.3.3 参照）。

2.5.3.2.3.2　他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響

ジファミラストの代謝には，主に CYP3A4 と CYP1A2 が関与しており，ジファミラスト代謝の in vitro キネティックパラメータ（K_m 及び V_{max}）から算出した肝固有クリアランス（CL_{int}）より求めた寄与率は，CYP3A4 で 64%，CYP1A2 で 35%であった（表 2.7.2.3.3.2-1 参照）。CYP3A4 及び CYP1A2 阻害剤併用によるジファミラストへの薬物動態への影響を検討するため，ジファミラストの PBPK モデル（使用ソフトウエア：SimCYP version 16）を構築した。構築した PBPK モデルを使って各分子種の強力な阻害剤（CYP3A4：ケトコナゾール，CYP1A2：フルボキサミン）とジファミラストを併用した時の，ジファミラストの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，ケトコナゾール（200 mg を 1 日 2 回，経口投与）及びフルボキサミン（50 mg を 1 日 1 回，経口投与）との併用で，ジファミラストの C_{max} は非併用時に比較しそれぞれ 1.3 倍，1.1 倍に増加，AUC_{∞}はそれぞれ 1.9 倍，1.2 倍に増加すると予測された。いずれの CYP 阻害剤併用時でもジファミラストの体内曝露上昇は 2 倍以内であり，臨床上安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.3.2 参照）。

ジファミラストは BCRP の基質であるが，ジファミラストの投与経路は経皮であり塗布後の血漿中濃度も低いことから，BCRP 阻害による血漿中ジファミラスト濃度の変動が，ジファミラストの安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性は低いと判断した（2.7.2.2.1.5，2.7.2.3.3.3 参照）。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験

有効性の概括評価では，表 2.5.4.1-1 に示す成人及び小児のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内 5 試験（評価資料）に基づいて有効性を評価した。海外成人第 Ib 相試験及び海外成人及び小

児第 II 相試験は参考資料とし，詳細は 2.7.3 に示した。

表 2.5.4.1-1　　有効性評価試験一覧

評価/参考資料番号	試験略名（試験番号）	年齢	用量	投与期間	有効性解析対象例数
国内で実施した試験					
評価資料 5.3.5.1-01	成人第 II 相試験	15 歳以上 70 歳以下	0.3% 1%	8 週間	OPA-15406 軟膏 0.3%投与群：67 例 OPA-15406 軟膏 1%投与群：67 例 基剤投与群：66 例
評価資料 5.3.5.1-02	小児第 II 相試験	2 歳以上 14 歳以下	0.3% 1%	4 週間	OPA-15406 軟膏 0.3%投与群：24 例 OPA-15406 軟膏 1%投与群：25 例 基剤投与群：24 例
評価資料 5.3.5.1-03	成人第 III 相試験	15 歳以上 70 歳以下	1%	4 週間	OPA-15406 軟膏 1%投与群：182 例 基剤投与群：182 例
評価資料 5.3.5.1-04	小児第 III 相試験	2 歳以上 14 歳以下	0.3% 1%	4 週間	OPA-15406 軟膏 0.3%投与群：83 例 OPA-15406 軟膏 1%投与群：85 例 基剤投与群：83 例
評価資料 5.3.5.2-02	長期試験	2 歳以上（成人：15 歳以上 小児：2～14 歳）	成人：1% 小児：0.3% 又は 1%	52 週間	成人：166 例 小児：200 例 （0.3%開始集団[a]：144 例，1%開始集団[b]：56 例）
参考資料 5.3.5.1-05	海外成人第 Ib 相試験	18 歳以上 65 歳以下	0.3% 1% 3%	4 週間	OPA-15406 軟膏 0.3%投与群：15 例 OPA-15406 軟膏 1%投与群：22 例 OPA-15406 軟膏 3%投与群：23 例 基剤投与群：15 例 実薬対照群（タクロリムス軟膏）：15 例
参考資料 5.3.5.1-06	海外成人及び小児第 II 相試験	10 歳以上 70 歳以下（成人：18 歳以上 小児：17 歳以下）	0.3% 1%	8 週間	成人： OPA-15406 軟膏 0.3%投与群：34 例 OPA-15406 軟膏 1%投与群：34 例 基剤投与群：29 例 小児： OPA-15406 軟膏 0.3%投与群：7 例 OPA-15406 軟膏 1%投与群：9 例 基剤投与群：8 例

[a] OPA-15406 軟膏 0.3%で治療を開始した小児
[b] OPA-15406 軟膏 1%で治療を開始した小児

2.5.4.2　有効性評価試験の概要

2.5.4.2.1　試験デザイン

国内試験では，成人は 15 歳以上，小児は 2 歳以上 14 歳以下を対象とした。

(1)　成人

成人第 II 相試験では，治験薬の投与期間は 8 週間とし，被験者を OPA-15406 軟膏 0.3%投与群（以下，0.3%投与群），OPA-15406 軟膏 1%投与群（以下，1%投与群）又は基剤投与群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為に割付けた。

成人第 III 相試験は，治験薬の投与期間以外は成人第 II 相試験とほぼ同じ試験デザインとした。

治験薬の投与期間は 4 週間とし，被験者を 1%投与群又は基剤投与群に 1 :1 の割合で無作為に割付けた。

(2) 小児

小児第 II 相試験では，治験薬の投与期間は 4 週間とし，被験者を 0.3%投与群，1%投与群又は基剤投与群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為に割付けた。

小児第 III 相試験は，小児第 II 相試験とほぼ同じデザインとした。治験薬の投与期間は 4 週間とし，被験者を 0.3%投与群，1%投与群又は基剤投与群のいずれかに 1：1：1 となるように無作為に割付けた。なお，2～6 歳の被験者と 7～14 歳の被験者の比率が 1 :1 となるよう組み入れた。

(3) 長期

長期試験では，治験薬の投与期間は 52 週間（非盲検，非対照）とし，成人には OPA-15406 軟膏 1%を投与した。すべての皮膚症状が消失した場合，治験責任又は分担医師の判断により休薬することとし，皮膚症状が再燃した場合は，塗布を再開した。小児の開始用量は 0.3%としたが，治験責任又は分担医師が個々の被験者の状態（例：皮疹の重症度，罹病面積など）を考慮して，必要と判断した場合には 1%を開始用量とした。皮膚症状の改善が認められ，1%製剤が不要と判断された場合は，0.3%製剤へ減量してもよいこととした。すべての皮膚症状が消失した場合，治験責任又は分担医師の判断により休薬可能とし，皮膚症状が再燃した場合は，塗布を再開した。皮膚症状が消失した後も塗布を継続する場合は 0.3%製剤を用いることとした。また，保湿剤・保護剤の併用を可とした。更に，重症・最重症患者や罹病部位が全身の広範囲に認められる患者では各皮疹の重症度に応じた他剤との併用治療も行われることから，治験薬の投与開始後に症状が悪化した場合には，必要に応じて他剤によるレスキュー治療も可能とし，より実臨床に近い環境で OPA-15406 軟膏の有効性及び安全性評価を行えるよう考慮した。

2.5.4.2.2 対象集団

重要な選択・除外基準を表 2.7.3.3.1.1-1 に示した。

成人第 II 相試験及び小児第 II 相試験は，Hanifin と Rajka の診断基準，成人第 III 相試験，小児第 III 相試験及び長期試験は，日本皮膚科学会の診断基準でアトピー性皮膚炎と診断された患者を対象とした。

長期試験以外では，皮疹改善効果を OPA-15406 軟膏の有効性を適切に評価できる患者集団として，IGA が 2（軽症）又は 3（中等症），かつ罹病範囲が体表面積の 5%以上 40%以下であるアトピー性皮膚炎患者を対象とした。一般に，重症又は最重症の患者では経口剤などによる併用治療が必要となることから，外用薬による単独治療で管理が可能な患者を対象とすることが OPA-15046 軟膏の評価に適した集団と考え設定した。

一方，長期試験では，OPA-15406 軟膏が実臨床でより幅広い層の患者に使用されることを想定し，対象とする IGA は 4（重症/最重症）を含む 2（軽症）以上，罹病範囲は 5%以上として上限を設定しなかった。なお，本試験では重症/最重症の患者も対象に含めたことから，生物学的製剤の併用や症状の悪化などにより治療上やむをえない場合には，必要最小限の外用剤（ステロイド，タクロリムス軟膏）の使用を可能とした。

2.5.4.2.3　有効性評価項目

主な有効性評価項目を表 2.7.3.1.3-1 に示した。いずれの試験も，IGA を有効性の主要な評価尺度とし，国内成人第 II 相試験，国内成人第 III 相及び国内小児第 III 相試験では主要評価項目とした。IGA はアトピー性皮膚炎患者の全身の症状に対する全般的重症度を評価する尺度であり，米国では FDA が推奨するアトピー性皮膚炎の治験の主要評価項目である [13]。OPA-15406 軟膏の有効性評価では，臨床的意義のある改善を「IGA が 0 又は 1 でかつ 2 段階以上改善」と定義し，評価した。

また，主な副次評価として，EASI による評価も行った。EASI は，アトピー性皮膚炎の臨床試験アウトカムを標準化するための国際的グループである Harmonising Outcome Measures for Eczema（HOME）によって推奨されており，日本皮膚科学会が策定したアトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018[1]（以下，アトピー性皮膚炎診療ガイドライン）でも，臨床研究，臨床試験で用いることが推奨されている。EASI 合計スコアがベースラインから 75%以上改善，90%以上改善及び 50%以上改善した被験者の割合を，それぞれ EASI 75 反応率，EASI 90 反応率及び EASI 50 反応率として評価した。また，EASI 合計スコアのベースラインからの変化量も評価した。

痒みはアトピー性皮膚炎の重要な指標であり，痒みによって引き起こされた掻破はさらなる皮膚炎の悪化を導く [1]。痒みの改善は臨床的に重要な意味があるため，痒みの VRS 及び VAS を用いた評価を行った。

このほか，罹病範囲，POEM，Skindex-16 による評価も行った。

主要な評価時期は投与 4 週後とした。アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでは，4 週間程度外用治療を行っても皮疹改善が認められない場合には，皮膚科専門医による診療が推奨されていることから，当該期間が外用薬の皮疹改善効果の評価に適すると考えた。

2.5.4.3　有効性評価試験の結果

2.5.4.3.1　試験対象集団

2.5.4.3.1.1　被験者の内訳

(1)　成人

成人第 II 相試験で，有効性解析対象は 0.3%投与群，1%投与群及び基剤投与群それぞれ 67 例，67 例及び 66 例であった。0.3%投与群，1%投与群及び基剤投与群の中止率はそれぞれ 31.3%（21/67 例），20.9%（14/67 例）及び 30.3%（20/66 例）で，1%投与群の中止率は 0.3%投与群及び基剤投与群より低かった。中止理由の多くは有害事象によるものであった。

成人第 III 相試験で，有効性解析対象は 1%投与群 182 例及び基剤投与群 182 例であった。1%投与群及び基剤投与群の中止率はそれぞれ 9.3%（17/182 例）及び 25.8%（47/182 例）で，1%投与群の中止率は，基剤投与群より低かった。中止理由の多くは被験者の同意撤回又は有害事象によるものであった。

いずれの試験でも，1%投与群は基剤投与群よりも中止率が低く，中止理由の多くはアトピー性皮膚炎に関連したものであった。

(2) 小児

小児第 II 相試験で，有効性解析対象は 0.3%投与群，1%投与群及び基剤投与群それぞれ 24 例，25 例及び 24 例であった。0.3%投与群，1%投与群及び基剤投与群の中止率はそれぞれ 8.3%（2/24 例），4.0%（1/25 例）及び 29.2%（7/24 例）で，0.3%投与群及び 1%投与群の中止率は，基剤投与群より低かった。中止理由の多くは有害事象によるものであった。

小児第 III 相試験で，有効性解析対象は 0.3%投与群，1%投与群及び基剤投与群それぞれ 83 例，85 例，83 例であった。0.3%投与群，1%投与群及び基剤投与群の中止率はそれぞれ 8.4%（7/83 例），10.6%（9/85 例）及び 30.1%（25/83 例）で，0.3%投与群及び 1%投与群は基剤投与群より中止率は低かった。中止理由の多くは親/保護者の同意撤回又は有効性の欠如によるものであった。

いずれの試験でも，0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群よりも中止率が低く，中止理由の多くはアトピー性皮膚炎に関連したものであった。

(3) 長期

長期試験では，有効性解析対象は成人 166 例，小児 200 例（0.3%開始集団 144 例，1%開始集団 56 例）であった。小児で開始用量を 1%とした理由としては，「皮疹の重症度が高く，0.3%では十分な効果が期待されないため」が最も多かった。0.3%開始集団の 50.7%は「0.3%製剤を継続して，効果不十分又は症状の悪化が認められた」という理由で 1%製剤に切り替えた。

成人の中止率は 25.3%（42/166 例）で，最も多い中止理由は被験者による同意撤回であった。小児の中止率は 11.0%（22/200 例）で，最も多い中止理由は有害事象であった。

2.5.4.3.1.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

(1) 成人

成人第 II 相試験では，年齢の中央値は 29.0 歳，性別は男性の割合が 65.0%で女性より多かった。ベースライン時の IGA スコアは，3（中等症）の被験者の割合が 71.5%で，2（軽症）の 28.5%より多く，アトピー性皮膚炎の重症度は，中等症の被験者の割合が 72.5%で軽症（16.0%），重症（11.0%）及び最重症（0.5%）より多かった。罹病範囲は 10%から 30%未満の被験者の割合が 72.0%で，多くを占めた。

成人第 III 相試験では，年齢の中央値は 30.0 歳，性別は男性が 54.1%，女性が 45.9%であった。ベースライン時の IGA スコアは，3（中等症）の被験者の割合が 85.4%で，2（軽症）の 14.6%より多く，アトピー性皮膚炎の重症度は，中等症の被験者の割合が 76.6%で軽症（6.0%），重症（16.8%）及び最重症（0.5%）より多かった。罹病範囲は 10%から 30%未満の被験者の割合が 71.4%で，多くを占めた。

両試験に登録された被験者の特性に，大きな違いは認められなかった。また，各試験の群間でも大きな違いはなかった。

(2) 小児

小児第 II 相試験では，年齢の中央値は 9.0 歳，性別は男性の割合が 71.2%で女性より多かった。

ベースライン時の IGA スコアは，3（中等症）の被験者の割合が 83.6%で，2（軽症）の 16.4%より多く，アトピー性皮膚炎の重症度は，中等症の被験者の割合が 79.5%で軽症（15.1%），重症（5.5%）及び最重症（0.0%）より多かった。罹病範囲は 10%から 30%未満の被験者の割合が 72.6%で，多くを占めた。

小児第 III 相試験では，年齢の中央値は 7.0 歳，性別は男性が 53.8%，女性は 46.2%であった。ベースライン時の IGA スコアは，3（中等症）の被験者の割合が 84.5%で，2（軽症）の 15.5%より多く，アトピー性皮膚炎の重症度は，中等症の被験者の割合が 67.7%で軽症（10.0%），重症（22.3%）及び最重症（0.0%）より多かった。罹病範囲は 10%から 30%未満の被験者の割合が 61.0%で，多くを占めた。

両試験に登録された被験者の特性に，大きな違いは認められなかった。また，各試験の群間でも大きな違いはなかった。

(3) 長期

長期試験では，成人の年齢の中央値は 33.0 歳，小児は 7.0 歳，性別は成人では男性の割合が 60.8%で女性より多く，小児では男性が 59.5%で女性より多かった。ベースライン時の IGA スコアは，成人では 3（中等症）の被験者の割合が 61.4%で，2（軽症）の 30.7%及び 4（重症/最重症）の 7.8%より多く，小児では 3（中等症）の被験者の割合が 54.0%で，2（軽症）の 39.0%及び 4（重症/最重症）の 7.0%より多かった。アトピー性皮膚炎の重症度は，成人では中等症の被験者の割合が 54.8%で軽症（10.2%），重症（27.1%）及び最重症（7.8%）より多く，小児では中等症の被験者の割合が 49.5%で軽症（15.5%），重症（26.0%）及び最重症（9.0%）より多かった。EASI 合計スコアの平均値は，成人では 16.7，小児では 12.6 であった。罹病範囲は，成人では 5%から 10%未満が 7.2%，10%から 20%未満が 21.7%，20%から 40%未満が 37.3%，40%以上が 33.7%であり，小児ではそれぞれ 12.0%，28.5%，27.5%，32.0%であった。

小児の開始用量別では，被験者の年齢の中央値は 0.3%開始集団では 6.0 歳，1%開始集団では 8.0 歳，性別は 0.3%開始集団では男性が 56.3%で女性より多く，1%開始集団では男性が 67.9%で女性より多かった。ベースライン時の IGA スコアは，0.3%開始集団は 3（中等症）の被験者の割合が 47.2%で，2（軽症）の 45.8%及び 4（重症/最重症）の 6.9%より多かった。1%開始集団は 3（中等症）の被験者の割合が 71.4%で，2（軽症）の 21.4%及び 4（重症/最重症）の 7.1%より多かった。アトピー性皮膚炎の重症度は，0.3%開始集団は中等症の被験者の割合が 47.2%で軽症（20.8%），重症（21.5%）及び最重症（10.4%）より多く，1%開始集団は中等症の被験者の割合が 55.4%で軽症（1.8%），重症（37.5%）及び最重症（5.4%）より多かった。EASI 合計スコアの平均値は，0.3%開始集団では 11.7，1%開始集団では 15.0 であった。

成人及び小児を対象とした第 II，第 III 相試験と比べ，長期試験の被験者は IGA スコア及びアトピー性皮膚炎の重症度が高く，罹病範囲も大きかった。小児の開始用量別では，0.3%開始集団と比べ 1%開始集団で IGA スコア及び EASI 合計スコアが高い被験者が多かった。

2.5.4.3.2　有効性成績

2.5.4.3.2.1　アトピー性皮膚炎の皮疹改善効果（主要有効性評価項目及び主な副次有効性評価項目）

(1)　成人

- IGA 反応率

有効性の主要評価項目である投与 4 週後の IGA 反応率（IGA が 0 又は 1 かつ 2 段階以上の改善）は，成人第 II 相試験で，0.3%投与群が 14.93%，1%投与群が 22.39%，基剤投与群が 9.09%であり，1%投与群で基剤投与群との差に，統計学的な有意差が認められた［基剤との差（95% CI, p 値），0.3%投与群：5.78（−5.03 - 16.59，p = 0.3004），1%投与群：13.22（1.36 - 25.07，p = 0.0328）］。成人第 III 相試験では，1%投与群が 38.46%，基剤投与群が 12.64%であり，基剤投与群との差に，統計学的な有意差が認められ，基剤に対する優越性が検証された［基剤との差（95% CI，p 値），1%投与群：25.93（17.46 - 34.40，p < 0.0001）］。また，1%投与群の IGA 反応率は投与 1 週後から基剤投与群を上回った。

- EASI 反応率（EASI 75/EASI 90/EASI 50）及び EASI 合計スコアの変化量

成人第 II 相試験及び成人第 III 相試験とも，投与 4 週後の EASI 反応率（EASI 75/EASI 90/EASI 50）及び EASI 合計スコア変化量は，OPA-15406 投与群で基剤投与群を上回った。また，各症状（紅斑，浸潤/丘疹，掻破痕，苔癬化）スコアの変化量においても，OPA-15406 投与群で基剤投与群を上回った（2.7.3.3.2.2 参照）。

成人第 II 相試験及び成人第 III 相試験とも，1%投与群の IGA 反応率が基剤を上回り，EASI 反応率及び EASI 合計スコアの変化量でも同様の傾向が認められたことから，OPA-15406 軟膏 1%が成人アトピー性皮膚炎患者の皮疹の改善に有効であることが示された。また，OPA-15406 軟膏 1%は，投与 1 週後の早期から皮疹を改善する効果が認められた。

(2)　小児

- IGA 反応率

投与 4 週後の IGA 反応率（IGA が 0 又は 1 かつ 2 段階以上の改善）は，小児第 II 相試験で，0.3%投与群が 37.50%，1%投与群が 40.00%，基剤投与群が 8.33%であり，0.3%投与群及び 1%投与群で基剤群に比べて高かった。［基剤との差（95% CI，p 値），0.3%投与群：30.39（8.51 - 52.27，p = 0.0114），1%投与群:31.95（9.79 - 54.11，p = 0.0113）］。小児第 III 相試験では，0.3%投与群が 44.58%，1%投与群が 47.06%，基剤投与群が 18.07%であり，0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群との差に，統計学的な有意差が認められ，両群とも基剤に対する優越性が検証された［基剤との差（95% CI，p 値），0.3%投与群 : 24.65%（11.27 - 38.04，p = 0.0005），1%投与群 : 28.70%（14.96 - 42.45，p < 0.0001）］。また，0.3%投与群及び 1%投与群の IGA 投与反応率は投与 1 週後から基剤投与群を上回った。

- EASI 反応率（EASI 75/EASI 90/EASI 50）及び EASI 合計スコアの変化量

小児第 II 相試験及び小児第 III 相試験とも，投与 4 週後の EASI 反応率（EASI 75/EASI 90/EASI 50）及び EASI 合計スコア変化量は，OPA-15406 投与群で基剤投与群を上回った。また，各症状

（紅斑，浸潤/丘疹，掻破痕，苔癬化）スコアの変化量においても，OPA-15406 投与群で基剤群を上回った（2.7.3.3.2.2 参照）。

小児第 II 相試験及び小児第 III 相試験とも，0.3%投与群及び 1%投与群の IGA 反応率が基剤を上回り，EASI 反応率及び EASI 合計スコアの変化量でも同様の傾向が認められたことから，OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%が，小児アトピー性皮膚炎患者の皮疹の改善に有効であることが確認された。また，OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%は，投与 1 週後の早期から皮疹を改善する効果が認められた。

2.5.4.3.2.2　その他の有効性評価

(1)　成人

- 痒み（VAS，VRS）

成人第 II 相試験の痒みの VAS スコア及び成人第 II 相試験及び第 III 相試験の VRS スコアは，投与 1 週後から投与 4 週後のいずれの時点でも 1%投与群で基剤投与群より減少した。また，VRS スコアは，投与 7 日後までの評価でも，1%投与群で基剤投与群より減少していた。

よって，OPA-15406 軟膏 1%は，成人アトピー性皮膚炎患者の痒みを改善することが示された。

- 罹病範囲

罹病範囲（%）は，成人第 II 相試験及び第 III 相試験ともに，投与 1 週後から投与 4 週後のいずれの時点でも，1%投与群で基剤投与群よりも減少した。

よって，OPA-15406 軟膏 1%が，成人アトピー性皮膚炎の罹病範囲を縮小することが示された。

- 患者自身の評価（POEM，Skindex-16）

POEM スコアは，成人第 II 相試験及び成人第 III 相試験ともに，投与 1 週後から投与 4 週後のいずれの時点でも，1%投与群で基剤投与群よりも減少した。

Skindex-16 平均スコア及び各スケール（症状，感情，機能）スコアの平均値は，成人第 III 相試験で，投与 1 週後から投与 4 週後のいずれの時点でも，1%投与群で基剤投与群よりも減少した。

よって，患者自身の評価においても，OPA-15406 軟膏による症状改善と QOL 改善が確認された。

(2)　小児

- 痒み（VAS，VRS）

小児第 II 相試験の痒みの VAS スコア及び小児第 II 相試験及び第 III 相試験の VRS スコアは，投与 1 週後から投与 4 週後のいずれの時点でも，0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群より減少した。また，VRS スコアは，投与 7 日後までの評価でも，0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群より減少していた。

よって，OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%は，小児アトピー性皮膚炎患者の痒みを改善することが示された。

- 罹病範囲

罹病範囲（%）は，小児第 II 相試験及び第 III 相試験ともに，投与 1 週後から投与 4 週後のいずれの時点でも，0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群よりも減少した。

よって，OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%が，小児アトピー性皮膚炎の罹病範囲を縮小することが示された。

- 患者自身の評価（POEM）

POEM スコアは，小児第 II 相試験及び小児第 III 相試験ともに，投与 1 週後から投与 4 週後のいずれの時点でも，0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群よりも減少した。

よって，患者自身の評価においても，OPA-15406 軟膏による症状改善が確認された。

2.5.4.4　部分集団解析

(1)　成人

成人第 III 相試験で，投与 4 週後の IGA 反応率及び EASI 75 反応率に関する部分集団（年齢，性別，アトピー性皮膚炎の重症度，ベースラインの IGA スコア，ベースラインの EASI スコア，ベースラインの罹病範囲）の解析を行った（2.7.3.3.3 参照）。

いずれの部分集団においても，OPA-15406 軟膏 1%の IGA 反応率及び EASI 75 反応率は基剤を上回り，各部分集団における有効性評価への影響は認められなかった。

(2)　小児

小児第 III 相試験で，投与 4 週後の IGA 反応率及び EASI 75 反応率に関する部分集団（年齢，性別，アトピー性皮膚炎の重症度，ベースラインの IGA スコア，ベースラインの EASI スコア，ベースラインの罹病範囲）の解析を行った（2.7.3.3.3 参照）。

いずれの部分集団においても，OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%の IGA 反応率及び EASI 75 反応率は基剤を上回り，各部分集団における有効性評価への影響は認められなかった。

2.5.4.5　効果の持続性

長期試験では，成人及び小児ともに，IGA 及び EASI の反応率の低下は投与 52 週まで認められなかった。また，EASI 合計スコア，EASI 各症状スコア，POEM 及び罹病範囲は投与後に減少し，投与 52 週後まで増加することはなかった（2.7.3.5 参照）。よって，OPA-15406 軟膏の効果は，長期投与時にも減弱することなく持続することが認められた。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価対象試験及び安全性評価の概観

2.5.5.1.1　安全性評価に用いた試験

安全性の概括評価では主に，成人及び小児のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内の 5 試験に基づいて評価した。アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外の 3 試験は，国内試験成績を補完する目的で，重要な安全性情報（死亡，その他の重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，特別な患者集団及び状況下の安全性）を示した。

国内試験では，成人は 15 歳以上，小児は 2 歳以上 14 歳以下を対象とした。海外試験では，成人は 18 歳以上，小児は 2 歳以上 17 歳以下を対象とした。

表 2.5.5.1-1　　安全性評価試験一覧

評価/参考資料番号	試験略名（試験番号）	年齢	用量	投与期間	安全性解析対象例数
国内で実施した試験					
評価資料 5.3.5.1-01	成人第 II 相試験（271-15-001）	15 歳以上 70 歳以下	0.3% 1%	8 週間	OPA-15406 軟膏 0.3%投与群：67 例 OPA-15406 軟膏 1%投与群：67 例 基剤投与群：66 例
評価資料 5.3.5.1-02	小児第 II 相試験（271-102-00002）	2 歳以上 14 歳以下	0.3% 1%	4 週間	OPA-15406 軟膏 0.3%投与群：24 例 OPA-15406 軟膏 1%投与群：25 例 基剤投与群：24 例
評価資料 5.3.5.1-03	成人第 III 相試験（271-102-00007）	15 歳以上 70 歳以下	1%	4 週間	OPA-15406 軟膏 1%投与群：182 例 基剤投与群：182 例
評価資料 5.3.5.1-04	小児第 III 相試験（271-102-00008）	2 歳以上 14 歳以下	0.3% 1%	4 週間	OPA-15406 軟膏 0.3%投与群：83 例 OPA-15406 軟膏 1%投与群：85 例 基剤投与群：83 例
評価資料 5.3.5.2-02	長期試験（271-102-00006）	2 歳以上（成人：15 歳以上 小児：2～14 歳）	成人：1% 小児：0.3% 又は 1%	52 週間	成人：166 例 小児：200 例 （0.3%開始集団[a]：144 例，1%開始集団[b]：56 例）
海外で実施した試験					
参考資料 5.3.3.2-01	海外小児第 II 相最大使用条件下 PK 安全性試験（MEDI-MM36-206）	2 歳以上 17 歳以下	1%	4 週間	31 例
参考資料 5.3.5.1-05	海外成人第 Ib 相試験（271-12-204）	18 歳以上 65 歳以下	0.3% 1% 3%	4 週間	OPA-15406 軟膏 0.3%投与群：15 例 OPA-15406 軟膏 1%投与群：22 例 OPA-15406 軟膏 3%投与群：23 例 基剤投与群：15 例 実薬対照群（タクロリムス軟膏）:15 例
参考資料 5.3.5.1-06	海外成人及び小児第 II 相試験（271-12-205）	10 歳以上 70 歳以下（成人：18 歳以上 小児：10～17 歳）	0.3% 1%	8 週間	成人： OPA-15406 軟膏 0.3%投与群：34 例 OPA-15406 軟膏 1%投与群：34 例 基剤投与群：29 例 小児： OPA-15406 軟膏 0.3%投与群：7 例 OPA-15406 軟膏 1%投与群：9 例 基剤投与群：8 例

[a] OPA-15406 軟膏 0.3%で治療を開始した小児

[b] OPA-15406 軟膏 1%で治療を開始した小児

2.5.5.1.2　　安全性成績の評価

有害事象は，試験デザインが類似している第 II 相試験と第 III 相試験を成人と小児別に併合（以下，成人併合及び小児併合）し，評価した。有害事象以外の安全性評価項目については，試験別に評価した。

長期試験では，有害事象を含む安全性を成人，小児ごとに評価した。小児では，開始用量別

（0.3%又は 1%製剤）の安全性も評価した。

2.5.5.2　曝露状況及び被験者集団の特徴

2.5.5.2.1　曝露状況

(1)　成人

成人第 II 相試験では，治験薬を 8 週間以上投与された被験者の割合は，0.3%投与群で 70.1%（47/67 例），1%投与群で 79.1%（53/67 例），基剤投与群で 69.7%（46/66 例）であった。1 回あたりの治験薬の塗布量（平均± 標準偏差）は，0.3%投与群で 4.5454 ± 2.3294 g，1%投与群で 3.8515 ± 2.1129 g，基剤投与群で 4.8108 ± 2.7332 g であった。OPA-15406 投与群での OPA-15406 としての総曝露量（平均± 標準偏差）は，0.3%投与群で 1.19 ± 0.8 g，1%投与群で 3.49 ± 2.26 g であった（表 2.7.4.7-1 参照）。

成人第 III 相試験では，治験薬を 4 週間以上投与された被験者の割合は，1%投与群で 90.7%（165/182 例），基剤投与群で 74.7%（136/182 例）であった。1 回あたりの治験薬の塗布量（平均± 標準偏差）は, 1%投与群で 3.2794 ± 1.6785 g, 基剤投与群で 3.6887 ± 2.0542 g であった。OPA-15406 投与群での OPA-15406 としての総曝露量（平均± 標準偏差）は，1%投与群で 1.7 ± 0.94 g であった（表 2.7.4.7-1 参照）。

(2)　小児

小児第 II 相試験では，治験薬を 4 週間以上投与された被験者の割合は，0.3%投与群で 91.7%（22/24 例），1%投与群で 96.0%（24/25 例），基剤投与群で 75.0%（18/24 例）であった。1 回あたりの治験薬の塗布量（平均 ± 標準偏差）は，0.3%投与群で 2.335 ± 1.1784 g，1%投与群で 1.643 ± 0.9792 g，基剤投与群で 2.1058 ± 1.3611 g であった。OPA-15406 投与群での OPA-15406 としての総曝露量（平均± 標準偏差）は，0.3%投与群 0.36 ± 0.19 g で，1%投与群で 0.9 ± 0.57 g であった（表 2.7.4.7-2 参照）。

小児第 III 相試験では，治験薬を 4 週間以上投与された被験者の割合は，0.3%投与群で 91.6%（76/83 例），1%投与群で 89.4%（76/85 例），基剤投与群で 69.9%（58/83 例）であった。1 回あたりの治験薬の塗布量（平均± 標準偏差）は，0.3%投与群で 2.0674 ± 1.1777 g，1%投与群で 2.1249 ± 1.4221 g，基剤投与群で 2.2531 ± 1.3607 g であった。OPA-15406 投与群での OPA-15406 としての総曝露量（平均 ± 標準偏差）は，0.3%投与群で 0.33 ± 0.19 g，1%投与群で 1.1 ± 0.8 g であった（表 2.7.4.7-2 参照）。

(3)　長期

長期試験で治験薬を 52 週間投与された被験者の割合は，成人で 51.2%（85/166 例），小児で 63.5%（127/200 例）であった。

成人で 1 回あたりの治験薬の塗布量（平均± 標準偏差）は，3.7497 ± 2.8983 g であった。OPA-15406 としての総曝露量（平均 ± 標準偏差）は，18.54 ± 18.13 g であった（表 2.7.4.7-45 参照）。

小児で 1 回あたりの治験薬の塗布量（平均± 標準偏差）は，2.3479 ± 1.9839 g であった。OPA-15406 としての総曝露量は，9.99 ± 10.34 g であった（表 2.7.4.7-45 参照）。

2.5.5.2.2　　中止例

(1)　成人

成人併合で，中止率は 0.3%投与群 31.3%（21/67 例），1%投与群 12.4%（31/249 例），基剤投与群 27.0%（67/248 例）であった。主な中止理由は，有害事象［0.3%投与群 22.4%（15/67 例），1%投与群 5.6%（14/249 例），基剤投与群 14.5%（36/248 例）］，被験者による同意の撤回［0.3%投与群 4.5%（3/67 例），1%投与群 5.2%（13/249 例），基剤投与群 10.5%（26/248 例）］であった（表 2.7.4.1.2.1-1 参照）。

(2)　小児

小児併合で，中止率は 0.3%投与群 8.4%（9/107 例），1%投与群 9.1%（10/110 例），基剤投与群 29.9%（32/107 例）であった。主な中止理由はいずれの投与群でも親/代諾者の同意撤回［0.3%投与群 4.7%（5/107 例），1%投与群 3.6%（4/110 例），基剤投与群 11.2%（12/107 例）］であった。有害事象による中止率は 0.3%投与群 1.9%（2/107 例），1%投与群 2.7%（3/110 例），基剤投与群 8.4%（9/107 例）であった（表 2.7.4.1.2.1-2 参照）。

(3)　長期

長期試験の中止率は，成人で 25.3%（42/166 例），小児は 11.0%（22/200 例）であった。成人の主な中止理由は被験者による同意の撤回 10.2%（17/166 例）で，有害事象による中止率は 7.8%（13/166 例）であった。小児の主な中止理由は有害事象 3.5%（7/200 例），親/代諾者による同意撤回 3.5%（7/200 例）であった（表 2.7.4.1.2.1-3 参照）。

2.5.5.2.3　　被験者背景

(1)　成人

成人併合では，全体で男性が 58.0%，女性が 42.0%であった。同時取得時の年齢の中央値（範囲）は 29.0（15.0～65.0）歳であり，アトピー性皮膚炎の重症度は中等症が 75.2%（424/564 例）で多かった（表 2.7.4.7-3 参照）。

(2)　小児

小児併合では，全体で男性が 57.7%，女性が 42.3%であった。同時取得時の年齢の中央値（範囲）は 7.0（2.0～14.0）歳，アトピー性皮膚炎の重症度は中等症が 70.4%（228/324 例）で多かった（表 2.7.4.7-4 参照）。

(3)　長期

長期試験は，成人では男性が 60.8%，女性が 39.2%であり，同時取得時の年齢の中央値（範囲）は 33.0（15.0～71.0）歳，アトピー性皮膚炎の重症度は中等症が 54.8%（91/166 例），重症が 27.1%（45/166 例）で多かった。

小児では男性が 59.5%，女性が 40.5%であり，同時取得時の年齢の中央値（範囲）は 7.0（2.0～14.0）歳，アトピー性皮膚炎の重症度は中等症が 49.5%（99/200 例），重症が 26.0%（52/200 例）

で多かった。

小児の開始用量別では，0.3%開始集団では男性が 56.3%，女性が 43.8%であり，同時取得時の年齢の中央値（範囲）は 6.0（2.0～14.0）歳，アトピー性皮膚炎の重症度は中等症が 47.2%（68/144 例），重症が 21.5%（31/144 例）で多かった。1%開始集団では男性が 67.9%，女性が 32.1%であり，同時取得時の年齢の中央値（範囲）は 8.0（2.0～14.0）歳，アトピー性皮膚炎の重症度は中等症が 55.4%（31/56 例），重症が 37.5%（21/56 例）で多かった（表 2.7.4.7-46 参照）。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象

(1) 成人

成人併合での有害事象の発現割合は，0.3%投与群 46.3%（31/67 例），1%投与群 20.9%（52/249 例），基剤投与群 31.5%（78/248 例）であり，1%投与群での発現割合は基剤投与群と比較して低かった。重症度別の有害事象の発現割合は，0.3%投与群で軽度 25.4%（17/67 例），中等度 20.9%（14/67 例），高度 0.0%（0/67 例），1%投与群で軽度 14.9%（37/249 例），中等度 5.6%（14/249 例），高度 0.4%（1/249 例），基剤投与群で軽度 18.1%（45/248 例），中等度 12.1%（30/248 例），高度 1.2%（3/248 例）であり，いずれの投与群でも有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

有害事象の発現割合が高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」，「皮膚および皮下組織障害」であった。

OPA-15406 のいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象は，インフルエンザ［0.3%投与群 3.0%（2/67 例），1%投与群 0.4%（1/249 例），基剤投与群 0%（0/248 例）］，上咽頭炎［0.3%投与群 10.4%（7/67 例），1%投与群 5.2%（13/249 例），基剤投与群 5.6%（14/248 例）］，アトピー性皮膚炎［0.3%投与群 16.4%（11/67 例），1%投与群 5.2%（13/249 例），基剤投与群 13.7%（34/248 例）］及びそう痒症［0.3%投与群 7.5%（5/67 例），1%投与群 0.4%（1/249 例），基剤投与群 2.0%（5/248 例）］であった。

副作用は 0.3%投与群 11.9%（8/67 例），1%投与群 2.4%（6/249 例），基剤投与群 9.3%（23/248 例）に発現し，重症度はいずれも軽度又は中等度であった。OPA-15406 のいずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用はアトピー性皮膚炎及びそう痒症であった。

(2) 小児

小児併合での有害事象の発現割合は，0.3%投与群 35.5%（38/107 例），1%投与群 39.1%（43/110 例），基剤投与群 37.4%（40/107 例）であり，0.3%投与群，1%投与群とも有害事象の発現割合は基剤投与群と同程度であった。重症度別の有害事象の発現割合は，0.3%投与群で軽度 30.8%（33/107 例），中等度 3.7%（4/107 例），高度 0.9%（1/107 例），1%投与群で軽度 31.8%（35/110 例），中等度 7.3%（8/110 例），高度 0%（0/110 例），基剤投与群で軽度 27.1%（29/107 例），中等度 10.3%（11/107 例），高度 0%（0/107 例）であり，いずれの投与群でも有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

有害事象の発現割合が高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」，「呼吸器、胸郭お

よび縦隔障害」，「傷害、中毒および処置合併症」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。

OPA-15406 のいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎［0.3%投与群 5.6%（6/107 例），1%投与群 6.4%（7/110 例），基剤投与群 4.7%（5/107 例）］，伝染性軟属腫［0.3%投与群 0%（0/107 例），1%投与群 2.7%（3/110 例），基剤投与群 0%（0/107 例）］，膿痂疹［0.3%投与群 5.6%（6/107 例），1%投与群 2.7%（3/110 例），基剤投与群 4.7%（5/107 例）］，上気道の炎症[0.3%投与群 1.9%（2/107 例）, 1%投与群 6.4%（7/110 例）, 基剤投与群 1.9%（2/107 例）]，節足動物咬傷［0.3%投与群 1.9%（2/107 例），1%投与群 2.7%（3/110 例），基剤投与群 0%（0/107 例）］，及びアトピー性皮膚炎［0.3%投与群 3.7%（4/107 例），1%投与群 3.6%（4/110 例），基剤投与群 7.5%（8/107 例）］であった。

副作用は 0.3%投与群 5.6%（6/107 例），1%投与群 6.4%（7/110 例），基剤投与群 8.4%（9/107 例）に発現した。OPA-15406 のいずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用はなかった。重症度別では，高度のアトピー性皮膚炎が 0.3%投与群 1 例に発現し，他は軽度又は中等度であった。

(3) 長期

成人では有害事象は 72.3%（120/166 例）に発現し，重症度別の有害事象の発現割合は軽度 54.2%（90/166 例），中等度 16.3%（27/166 例），高度 1.8%（3/166 例）であり，多くは軽度又は中等度であった。小児では有害事象は 89.0%（178/200 例）に発現し，重症度別の有害事象の発現割合は軽度 67.0%（134/200 例），中等度 22.0%（44/200 例），高度 0.0%（0/200 例）であり，いずれも軽度又は中等度であった。

有害事象の発現割合が高かった器官別大分類は「眼障害」，「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「感染症および寄生虫症」，「傷害、中毒および処置合併症」，「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）」，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」，及び「皮膚および皮下組織障害」であった。

成人で 2%以上に発現した有害事象は, 成人でアレルギー性結膜炎 3.0%（5/166 例）, 齲歯 3.0%（5/166 例），歯痛 2.4%（4/166 例），毛包炎 6.0%（10/166 例），胃腸炎 3.0%（5/166 例），単純ヘルペス 3.0%（5/166 例），インフルエンザ 3.0%（5/166 例），上咽頭炎 14.5%（24/166 例），口腔ヘルペス 2.4%（4/166 例），爪囲炎 4.2%（7/166 例），扁桃炎 4.2%（7/166 例），創傷 2.4%（4/166 例），皮膚乳頭腫 2.4%（4/166 例），ざ瘡 4.8%（8/166 例），アトピー性皮膚炎 21.1%（35/166 例），接触皮膚炎 3.0%（5/166 例），そう痒症 2.4%（4/166 例），蕁麻疹 4.8%（8/166 例）であった。2%以上に発現した副作用はなかった。

小児で 2%以上に発現した有害事象は，アレルギー性結膜炎 10.5%（21/200 例），腹痛 2.0%（4/200 例），齲歯 3.0%（6/200 例），下痢 2.0%（4/200 例），嘔吐 2.5%（5/200 例），発熱 2.5%（5/200 例），β 溶血性レンサ球菌感染 2.5%（5/200 例），気管支炎 6.0%（12/200 例），毛包炎 7.0%（14/200 例），胃腸炎 8.5%（17/200 例），麦粒腫 2.5%（5/200 例），膿痂疹 15.5%（31/200 例），インフルエンザ 12.5%（25/200 例），伝染性軟属腫 5.0%（10/200 例），上咽頭炎 32.0%（64/200 例），中耳炎 2.0%（4/200 例），爪囲炎 4.0%（8/200 例），咽頭炎 5.0%（10/200 例），レンサ球菌感染 2.5%（5/200 例），節足動物咬傷 2.0%（4/200 例），節足動物刺傷 3.5%（7/200 例），皮膚擦過傷 4.0%（8/200 例），皮膚乳頭腫 5.0%（10/200 例），亀頭包皮炎 2.5%（5/200 例），アレルギー性鼻炎 2.5%（5/200 例），上気道の炎症 3.5%（7/200 例），ざ瘡 4.5%（9/200

例），アレルギー性皮膚炎 2.0%（4/200 例），アトピー性皮膚炎 23.5%（47/200 例），接触皮膚炎 6.0%（12/200 例），湿疹 2.0%（4/200 例），色素沈着障害 3.5%（7/200 例），発疹 2.0%（4/200 例），蕁麻疹 8.5%（17/200 例）であった。2%以上に発現した副作用はアトピー性皮膚炎 2.0%（4/200 例），色素沈着障害 2.0%（4/200 例）であった。

2.5.5.3.2　投与期間，投与用量と有害事象との関連

2.5.5.3.2.1　投与期間

長期試験における発現時期別の有害事象の発現割合は，成人では，投与開始から 4 週まで 25.9%，4 週超 12 週まで 19.2%，12 週超 24 週まで 17.1%，24 週超 36 週まで 9.0%，36 週超 52 週まで 8.5%，52 週超 0%であり，小児では，それぞれ 40.0%，28.9%，14.2%，5.4%，2.2%，0%であった。成人及び小児ともに，投与 4 週以降に新たに発現した有害事象の発現割合は 5%未満と高くなく，投与 4 週後までと比べ発現割合が明らかに増加する傾向は認められなかった。よって，投与期間が長くなることにより安全性の懸念が高まることはなく，長期（52 週間）投与時の安全性が確認された（2.7.4.2.1.1 (5)参照）。

2.5.5.3.2.2　投与用量

(1)　成人

成人併合では，0.3%投与群と 1%投与群で，有害事象の発現傾向に大きな違いは認められなかった。

(2)　小児

小児併合では，0.3%投与群と 1%投与群で，有害事象の発現傾向に大きな違いは認められなかった。

(3)　長期

長期試験の小児では，開始用量別の有害事象を集計した。0.3%開始集団，1%開始集団でそれぞれ 91.0%，83.9%の有害事象が発現した。開始用量別で有害事象の発現傾向に大きな違いは認められなかった（表 2.7.4.7-47 参照）。

2.5.5.4　死亡

国内外のすべての試験において，死亡例は認められなかった。

2.5.5.5　その他の重篤な有害事象

(1)　成人

成人第 II 相試験では，重篤な有害事象は認められなかった。

成人第 III 相試験では，基剤投与群の 1 例で投与終了後に重篤な有害事象（アトピー性皮膚炎）が報告され，治験薬との関連性が否定されなかった（2.7.4.2.1.3 (1)参照）。

(2) 小児

小児第 II 相試験及び小児第 III 相試験では，重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 長期

長期試験で認められた重篤な有害事象は，成人では裂孔原性網膜剥離及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が各 1 例，小児では細菌性肺炎が 1 例であった。いずれも治験薬との関連性は否定された（2.7.4.2.1.3 (3)参照）。

(4) 海外

海外第 Ib 相試験では，1%投与群で胆石症 4.5%（1/22 例），海外第 II 相試験では 0.3%群で，多発性硬化症 2.4%（1/41 例），肝機能検査異常 2.4%（1/41 例），1%群でうつ病 2.3%（1/43 例），ジアルジア症 2.3%（1/43 例）が重篤な有害事象として認められ，海外小児 PK 試験では認められなかった。いずれも治験薬との関連性は否定された（2.7.4.2.1.3 (4)参照）。

2.5.5.6 投与中止に至った有害事象

(1) 成人

成人併合では，投与中止に至った有害事象の発現割合は 0.3%投与群 22.4%（15/67 例），1%投与群 5.6%（14/249 例），基剤投与群 14.5%（36/248 例）であった。

OPA-15406 のいずれかの群で 2%以上に認められた投与中止に至った有害事象はアトピー性皮膚炎［0.3%投与群 14.9%（10/67 例），1%投与群 5.2%（13/249），基剤投与群 11.7%（29/248 例）］，そう痒症［0.3%投与群 7.5%（5/67 例），1%投与群 0.4%（1/249 例），基剤投与群 1.6%（4/248 例）］であった（2.7.4.2.1.4 (1)参照）。

(2) 小児

小児併合では，投与中止に至った有害事象の発現割合は 0.3%投与群 1.9%（2/107 例），1%投与群 2.7%（3/110 例），基剤投与群 8.4%（9/107 例）であった。

OPA-15406 のいずれかの群で 2%以上に認められた投与中止に至った有害事象はアトピー性皮膚炎［0.3%投与群で 1.9%（2/107 例），1%投与群で 2.7%（3/110 例），基剤投与群で 7.5%（8/107 例）］であった（2.7.4.2.1.4 (2)参照）。

(3) 長期

長期試験で投与中止に至った有害事象の発現割合は成人で 7.8%（13/166 例），小児で 3.5%（7/200 例）であった。

2%以上で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，成人では認められず，小児ではアトピー性皮膚炎 2.5%（5/200 例）であった。

休薬に至った有害事象の発現割合は，成人で 21.7%（36/166 例），小児で 29.5%（59/200 例）であった。2%以上に発現した休薬に至った有害事象の発現割合は成人ではアトピー性皮膚炎 18.1%（30/166 例），小児では膿痂疹 4.5%（9/200 例），アトピー性皮膚炎 18.0%（36/200 例）

であった（2.7.4.2.1.4 (3)参照）。

(4)　海外

海外第 Ib 相試験では，3%投与群で，過敏症 4.3%（1/23 例）により治験薬の投与が中止された。

海外第 II 相試験では，0.3%投与群の 9.8%（4/41 例），1%投与群の 4.7%（2/43 例），基剤投与群の 18.9%（7/37 例）の被験者で有害事象により治験薬の投与が中止された。いずれかの群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象はアトピー性皮膚炎［1%投与群で 4.7%（2/43 例），基剤投与群で 8.1%（3/37 例）］であった（2.7.4.2.1.4 (4)参照）。

海外小児 PK 試験では，1 例が適用部位発疹の発現により治験薬の投与を中止した（2.7.4.2.1.4 (4)参照）。

2.5.5.7　　注目すべき有害事象

本剤が皮膚へ塗布する外用剤であることから，器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象及び「治験薬塗布部位に発現した有害事象」を注目すべき有害事象として評価した。また，PDE4 阻害剤の作用機序によると考えられる有害事象を評価するために，「感染症および寄生虫症」，「免疫系障害」，「胃腸障害」（以上，器官別大分類），「頭痛関連事象（頭痛，緊張性頭痛，片頭痛）」，「体重減少／増加」（以上，基本語）に分類される有害事象を評価した。既存の PDE4 阻害剤では副作用として下痢，悪心，頭痛が 5%以上に報告されている [14]。

「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象及び治験薬塗布部位の有害事象の発現割合は，OPA-15406 軟膏の推奨用量（成人 1%，小児 0.3%又は 1%）投与群では基剤投与群と同様又はより低かった。また，PDE4 阻害剤の作用機序から考えられる有害事象の多くは，治験薬との関連は否定された。

(1)　皮膚及び皮下組織障害

(a)　成人

成人併合では「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象の発現割合は 0.3%投与群 23.9%（16/67 例），1%投与群 6.4%（16/249 例），基剤投与群 18.5%（46/248 例）であった。OPA-15406 のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は，アトピー性皮膚炎［0.3%投与群 16.4%（11/67 例），1%投与群 5.2%（13/249 例），基剤投与群 13.7%（34/248 例）］，そう痒症［0.3%投与群 7.5%（5/67 例），1%投与群 0.4%（1/249 例），基剤投与群 2.0%（5/248 例）］であった。重症度が高度の有害事象は，アトピー性皮膚炎［1%投与群 0.4%（1/249 例），基剤投与群 1.2%（3/248 例）］であった。

「皮膚および皮下組織障害」に分類される副作用の発現割合は 0.3%投与群 10.4%（7/67 例），1%投与群 2.4%（6/249 例），基剤投与群 8.5%（21/248 例）であった。OPA-15406 のいずれかの群で 2%以上に認められた副作用はアトピー性皮膚炎［0.3%投与群 7.5%（5/67 例），1%投与群 2.4%（6/249 例），基剤投与群 6.9%（17/248 例）］，そう痒症［0.3%投与群 3.0%（2/67 例），1%投与群 0.0%（0/249 例），基剤投与群 0.0%（0/248 例）］であった。重症度が高度の副作用は認められなかった。

CTCAE の Grade 3 に該当する「皮膚および皮下組織障害」は，0.3%投与群のそう痒症 2 例及びアトピー性皮膚炎 2 例，基剤投与群のそう痒症 1 例及びアトピー性皮膚炎 1 例であり，いずれも治験薬との関連性は否定された。Grade 4 以上の有害事象及び副作用は認められなかった（2.7.4.2.1.5 (1) (a)参照）。

(b)　小児

小児併合では「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象の発現割合は 0.3%投与群 8.4%（9/107 例），1%投与群 8.2%（9/110 例），基剤投与群 10.3%（11/107 例）であった。OPA-15406 のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は，アトピー性皮膚炎［0.3%投与群 3.7%（4/107 例），1%投与群 3.6%（4/110 例），基剤投与群 7.5%（8/107 例）］であった。重症度が高度の有害事象は，0.3%投与群で発現したアトピー性皮膚炎の 1 例であった。

「皮膚および皮下組織障害」に分類される副作用の発現割合は，0.3%投与群 1.9%（2/107 例），1%投与群 2.7%（3/110 例），基剤投与群 7.5%（8/107 例）であった。OPA-15406 のいずれかの群で 2%以上に発現した副作用はなかった。重症度が高度の副作用は，0.3%投与群で発現したアトピー性皮膚炎の 1 例であった。

CTCAE の Grade 3 に該当する「皮膚および皮下組織障害」は，0.3%投与群及び基剤投与群のアトピー性皮膚炎各 1 例であり，0.3%投与群のアトピー性皮膚炎 1 例は治験薬との関連性ありと判断され，基剤投与群のアトピー性皮膚炎 1 例の関連性は否定された（2.7.4.2.1.5 (1) (b)参照）。Grade 4 以上の有害事象及び副作用は認められなかった。

(c)　長期

長期試験では「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象は，成人 39.8%（66/166 例），小児 50.0%（100/200 例）に発現した。成人で 2%以上に認められた有害事象は，ざ瘡 4.8%（8/166 例），アトピー性皮膚炎 21.1%（35/166 例），接触皮膚炎 3.0%（5/166 例），そう痒症 2.4%（4/166 例），蕁麻疹 4.8%（8/166 例）であった。小児で 2%以上に認められた有害事象は，ざ瘡 4.5%（9/200 例），アレルギー性皮膚炎 2.0%（4/200 例），アトピー性皮膚炎 23.5%（47/200 例），接触皮膚炎 6.0%（12/200 例），湿疹 2.0%（4/200 例），色素沈着障害 3.5%（7/200 例），発疹 2.0%（4/200 例），及び蕁麻疹 8.5%（17/200 例）であった。重症度別で高度に分類されたのは，成人ではそう痒症 0.6%（1/166 例）であり，小児では認められなかった。

「皮膚および皮下組織障害」に分類される副作用は，成人で 7.2%（12/166 例），小児で 5.5%（11/200 例）に発現した。2%以上に発現した副作用は，成人では認められず，小児ではアトピー性皮膚炎 2.0%（4/200 例），色素沈着障害 2.0%（4/200 例）が認められた。重症度が高度の副作用は，成人で発現したそう痒症 1 例であった。

CTCAE の Grade 3 に該当する「皮膚および皮下組織障害」は，成人ではアトピー性皮膚炎 4 例が認められ，小児では認められなかった。いずれも治験薬との関連性はなかった。Grade 4 以上の有害事象及び副作用は認められなかった。

長期試験に特有の有害事象の発現は認められなかった（2.7.4.2.1.5 (1) (c)参照）。

(2) 治験薬塗布部位に発現した有害事象

(a) 成人

成人併合では，治験薬塗布部位に発現した有害事象は，0.3%投与群 25.4%（17/67 例），1%投与群 6.4%（16/249 例），基剤投与群 18.1%（45/248 例）であった。OPA-15406 のいずれかの群で 2%以上に認められた治験薬塗布部位に発現した有害事象は，アトピー性皮膚炎［0.3%投与群 16.4%（11/67 例），1%投与群 4.8%（12/249 例），基剤投与群 12.5%（31/248 例）］，そう痒症［0.3%投与群 7.5%（5/67 例），1%投与群 0.4%（1/249 例），基剤投与群 2.0%（5/248 例）］であった。

治験薬塗布部位に発現した副作用は，0.3%投与群 11.9%（8/67 例），1%投与群 2.4%（6/249 例），基剤投与群 9.3%（23/248 例）であった。OPA-15406 のいずれかの群で 2%以上にみられた副作用は，アトピー性皮膚炎［0.3%投与群 7.5%（5/67 例），1%投与群 2.4%（6/249 例），基剤投与群 6.9%（17/248 例）］，そう痒症［0.3%投与群 3.0%（2/67 例），1%投与群 0.0%（0/249 例），基剤投与群 0%（0/248 例）］であった（2.7.4.2.1.5 (2) (a)参照）。

(b) 小児

小児併合では，治験薬塗布部位に発現した有害事象は，0.3%投与群 12.1%（13/107 例），1%投与群 9.1%（10/110 例），基剤投与群 14.0%（15/107 例）であった。OPA-15406 のいずれかの群で 2%以上に認められた治験薬塗布部位に発現した有害事象は，アトピー性皮膚炎［0.3%投与群 3.7%（4/107 例），1%投与群 3.6%（4/110 例），基剤投与群 7.5%（8/107 例）］，膿痂疹［0.3%投与群 4.7%（5/107 例），1%投与群 0.0%（0/110 例），基剤投与群 1.9%（2/107 例）］，毛包炎［0.3%投与群 2.8%（3/107 例），1%投与群 0.9%（1/110 例），基剤投与群 0.0%（0/107 例）］であった。

治験薬塗布部位に発現した副作用は，0.3%投与群 4.7%（5/107 例），1%投与群 3.6%（4/110 例），基剤投与群 7.5%（8/107 例）であった。OPA-15406 のいずれかの群で 2%以上に認められた副作用はなかった（2.7.4.2.1.5 (2) (b)参照）。

(c) 長期

長期試験で治験薬塗布部位に発現した有害事象は，成人では 39.2%（65/166 例），小児では 52.0%（104/200 例）であった。

成人で 2%以上に認められた治験薬塗布部位に発現した有害事象は，毛包炎 4.2%（7/166 例），アトピー性皮膚炎 20.5%（34/166 例），蕁麻疹 4.2%（7/166 例）であった。副作用は 7.8%（13/166 例）に発現し，2%以上に認められた副作用はなかった。

小児で 2%以上に認められた治験薬塗布部位に発現した有害事象は，毛包炎 4.5%（9/200 例），膿痂疹 11.5%（23/200 例），伝染性軟属腫 4.5%（9/200 例），皮膚擦過傷 2.5%（5/200 例），アトピー性皮膚炎 23.5%（47/200 例），接触皮膚炎 3.0%（6/200 例），色素沈着障害 3.5%（7/200 例），蕁麻疹 6.5%（13/200 例）であった。副作用は 7.5%（15/200 例）に発現し，2%以上に認められた副作用はアトピー性皮膚炎 2.0%（4/200 例），色素沈着障害 2.0%（4/200 例）であった。

長期試験に特有の治験薬塗布部位に発現した有害事象の発現は認められなかった（2.7.4.2.1.5 (2) (c)参照）。

(3) 感染症及び寄生虫症

(a) 成人

成人併合では，「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象の発現割合は，0.3%投与群 19.4%（13/67 例），1%投与群 8.4%（21/249 例），基剤投与群 10.9%（27/248 例）であった。

OPA-15406 のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は，上咽頭炎［0.3%投与群 10.4%（7/67 例），1%投与群 5.2%（13/249），基剤投与群 5.6%（14/248 例）］及びインフルエンザ［0.3%投与群 3.0%（2/67 例），1%投与群 0.4%（1/249 例），基剤投与群 0.0%（0/248 例）］であった。

「感染症および寄生虫症」に分類される副作用は，基剤投与群 1 例で認められた。OPA-15406 のいずれかの群で認められた副作用はなかった（2.7.4.2.1.5 (3) (a)参照）。

(b) 小児

小児併合では，「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象の発現割合は，0.3%投与群 20.6%（22/107 例），1%投与群 18.2%（20/110 例），基剤投与群 17.8%（19/107 例）であった。

OPA-15406 のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は，上咽頭炎［0.3%投与群 5.6%（6/107 例），1%投与群 6.4%（7/110 例），基剤投与群 4.7%（5/107 例）］，伝染性軟属腫［0.3%投与群 0.0%（0/107 例），1%投与群 2.7%（3/110 例），基剤投与群 0.0%（0/107 例）］，膿痂疹［0.3%投与群 5.6%（6/107 例），1%投与群 2.7%（3/110 例），基剤投与群 4.7%（5/107 例）］，毛包炎［0.3%投与群 2.8%（3/107 例），1%投与群 1.8%（2/110 例），基剤投与群 0.0%（0/107 例）］であった。

「感染症および寄生虫症」に分類される副作用は，0.3%投与群 3.7%（4/107 例）及び 1%投与群 0.9%（1/110 例）で認められ，基剤投与群では認められなかった。OPA-15406 のいずれかの群で 2%以上に認められた副作用はなかった（2.7.4.2.1.5 (3) (b)参照）。

(c) 長期

長期試験で「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は，成人で 43.4%（72/166 例），小児で 75.0%（150/200 例）に発現した。

成人で 2%以上に認められた有害事象は，毛包炎 6.0%（10/166 例），胃腸炎 3.0%（5/166 例），単純ヘルペス 3.0%（5/166 例），インフルエンザ 3.0%（5/166 例），上咽頭炎 14.5%（24/166 例），口腔ヘルペス 2.4%（4/166 例），爪囲炎 4.2%（7/166 例），及び扁桃炎 2.4%（4/166 例）であった。

小児で 2%以上に認められた有害事象は，β 溶血性レンサ球菌感染 2.5%（5/200 例），気管支炎 6.0%（12/200 例），毛包炎 7.0%（14/200 例），胃腸炎 8.5%（17/200 例），麦粒腫 2.5%（5/200 例），膿痂疹 15.5%（31/200 例），インフルエンザ 12.5%（25/200 例），伝染性軟属腫 5.0%（10/200 例），上咽頭炎 32.0%（64/200 例），中耳炎 2.0%（4/200 例），爪囲炎 4.0%（8/200 例），咽頭

炎 5.0%（10/200 例），レンサ球菌感染 2.5%（5/200 例），上気道感染 2.0%（4/200 例）であった。

「感染症および寄生虫症」に分類される副作用は成人で 1 例，小児で 4 例に発現した。2%以上に発現した副作用はなかった（2.7.4.2.1.5 (3) (c)参照）。

(4) 免疫系障害

(a) 成人

成人併合では，「免疫系障害」に分類される有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.5 (4) (a)参照）。

(b) 小児

小児併合では，「免疫系障害」に分類される有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.5 (4) (b)参照）。

(c) 長期

長期試験で「免疫系障害」に分類される有害事象は，成人では認められず，小児では食物アレルギー及び季節性アレルギーが各 2 例，アナフィラキシー反応が 1 例に認められ，いずれも重症度は軽度又は中等度で，治験薬との関連性は否定された（2.7.4.2.1.5 (4) (c)参照）。

(5) 胃腸障害

(a) 成人

成人併合では，「胃腸障害」に分類される有害事象は，0.3%投与群では下痢及び腹痛各 1.5%（1/67 例），1%投与群では胃炎，下痢及び齲歯各 0.4%（1/249 例），基剤投与群では腹痛 0.4%（1/248 例）であった。いずれも治験薬との関連性は否定された（2.7.4.2.1.5 (5) (a), 表 2.7.4.7-11 参照）。

(b) 小児

小児併合では，「胃腸障害」に分類される有害事象は，0.3%投与群では下痢及び便秘各 0.9%（1/107 例），1%投与群ではアフタ性潰瘍及び下痢の各 0.9%（1/110 例），基剤投与群では下痢，腹痛及び齲歯の各 0.9%（1/107 例）であった。いずれも治験薬との関連性は否定された（2.7.4.2.1.5 (5) (b)，表 2.7.4.7-13 参照）。

(c) 長期

長期試験で「胃腸障害」に分類される有害事象は，成人 9.6%（16/166 例），小児 14.0%（28/200 例）に発現した。

成人では 2%以上に認められた有害事象は齲歯 3.0%（5/166 例），及び歯痛 2.4%（4/166 例），小児で 2%以上に認められた有害事象は腹痛 2.0%（4/200 例），齲歯 3.0%（6/200 例），下痢 2.0%（4/200 例），及び嘔吐 2.5%（5/200 例）であり，いずれも治験薬との関連性は否定された

（2.7.4.2.1.5 (5) (c)，表 2.7.4.7-51 参照）。

(6) 頭痛関連事象

(a) 成人

成人併合では，頭痛関連事象は認められなかった（2.7.4.2.1.5 (6) (a)参照）。

(b) 小児

小児併合では，頭痛関連事象は 0.3%投与群に認められた頭痛 0.9%（1/107 例）のみであり，治験薬との関連は否定された。重症度が高度の有害事象はなかった（2.7.4.2.1.5 (6) (b)参照）。

(c) 長期

長期試験で頭痛関連事象は，成人では認められなかった。小児では，頭痛 1.0%（2/200 例）がみられ，治験薬との関連は否定された。重症度が高度の有害事象はなかった（2.7.4.2.1.5 (6) (c)参照）。

(7) 体重減少又は増加

(a) 成人

成人併合では，体重減少又は増加は認められなかった（2.7.4.2.1.5 (7) (a)参照）。

(b) 小児

小児併合では，体重減少又は増加は認められなかった（2.7.4.2.1.5 (7) (b)参照）。

(c) 長期

長期試験では，有害事象として体重減少及び増加は認められなかった（2.7.4.2.1.5 (7) (c)参照）。

2.5.5.8 他の安全性評価項目

2.5.5.8.1 臨床検査

(1) 成人

成人第 II 相試験及び成人第 III 相試験では，いずれの臨床試験においても，臨床的に問題となる平均値の変化や個々の被験者での変動は認められなかった（2.7.4.3.1 (1)参照）。

(2) 小児

小児第 II 相試験及び小児第 III 相試験では，いずれの臨床試験においても，臨床的に問題となる平均値の変化や個々の被験者での変動は認められなかった（2.7.4.3.1 (2)参照）。

(3) 長期

長期試験では，臨床的に問題となる平均値の変化や個々の被験者での変動は認められなかった

（2.7.4.3.1 (3)参照）。

2.5.5.8.2　バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温），体重及び心電図

(1)　成人

成人第 II 相試験及び成人第 III 相試験で，バイタルサイン，体重又は心電図検査で臨床上問題となる変化は認められなかった（2.7.4.4，2.7.4.4.2 参照）。

(2)　小児

小児第 II 相試験及び小児第 III 相試験で，バイタルサイン，体重又は心電図検査で臨床上問題となる変化は認められなかった（2.7.4.4，2.7.4.4.2 参照）。

(3)　長期

長期試験では，バイタルサイン及び体重で，安全性上問題となる変化は認められなかった（2.7.4.4，2.7.4.4.2 参照）。

2.5.5.9　特別な患者集団及び状況下での安全性評価

2.5.5.9.1　内因性要因

内因性要因として，年齢（小児の低年齢層と高年齢層），性別，又はベースライン時の罹病範囲を評価した。

(1)　成人

成人併合で発現した有害事象を，性別，又はベースライン時の罹病範囲で部分集団解析し，各因子の影響を検討したところ，有害事象の発現割合の明らかな違いは認められなかった（2.7.4.5.1.1 参照）。

(2)　小児

小児併合で発現した有害事象を，年齢（2～6 歳，7～14 歳），性別，又はベースライン時の罹病範囲で部分集団解析し，各因子の影響を検討したところ，有害事象の発現割合が明らかに高くなる因子は認められなかった（2.7.4.5.1.2 参照）。

(3)　長期

長期試験で発現した有害事象を，性別，年齢（小児の 2～6 歳，7～14 歳）で部分集団解析し，各因子の影響を検討したところ，有害事象の発現割合が明らかに高くなる因子は認められなかった（2.7.4.5.1 参照）。

2.5.5.9.2　外因性要因

長期試験では，治験薬投与後の抗炎症外用薬（ステロイド外用薬，タクロリムス軟膏）の使用有無による有害事象の発現状況を評価した。これらの薬剤の使用有無により，有害事象の発現割合の明らかな違いはみられなかった（2.7.4.5.2 参照）。

2.5.5.9.3　　妊娠及び授乳時の使用

妊婦，授乳婦を対象とする試験は実施していない。

海外第 II 相試験では，1 例（2[redacted] 歳）で妊娠が 1%投与群で認められた。被験者は正常な経膣分娩で正常な満期児を出産し，新生児の疾患，合併症，奇形，及び異常は認められなかった（2.7.4.5.4 参照）。

妊婦への使用の安全性は確立されておらず，妊娠中の OPA-15406 軟膏の投与は推奨されない。また，ヒトの乳汁中に移行するかは不明である。授乳中は，治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与されるべきであると考える。

2.5.5.9.4　　過量投与

国内外の臨床試験を通じて過量投与の報告はなかった（2.7.4.5.5 参照）。

2.5.5.9.5　　薬物乱用

国内外の臨床試験を通じて，依存性を示唆する兆候は認められなかった（2.7.4.5.6 参照）。

2.5.5.9.6　　離脱症状及び反跳現象

国内外の臨床試験を通じて，離脱症状及び反跳現象の兆候は認められなかった（2.7.4.5.7 参照）。

2.5.5.9.7　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内，海外共に，機械操作に対する影響又は精神機能の障害の観察を目的とした試験は実施していない。また，国内及び海外の試験で運転能力，機械操作能力，集中力の低下を示唆するデータは報告されていない（2.7.4.5.8 参照）。

2.5.5.9.8　　市販後使用経験

OPA-15406 軟膏は国内外で未承認であり，市販後データはない。

2.5.6　　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　　治療の背景

2.5.6.1.1　　疾患又は症状

アトピー性皮膚炎は，そう痒を伴う湿疹を主病変として増悪・軽快を繰り返す慢性の皮膚炎である[1]。痒み，外見の問題，治療の負担などにより，QOL は低下しやすい。国内の受診患者数は約 51 万人で，皮膚疾患の中で最も多い[3]。

2.5.6.1.2　　現行の治療

アトピー性皮膚炎の治療目標は，症状がないか，あっても軽微で，日常生活に支障がなく，薬物療法もあまり必要としない状態に到達し，それを維持することである。重症度や患者背景に応じて，薬物療法，スキンケア及び悪化因子対策という 3 つの基本治療を適切に組み合わせる。病変部では，炎症による皮膚バリア機能のさらなる低下等で症状が悪化するという悪循環が生じう

るため，薬物療法による速やかな寛解導入が特に重要である[1]。

薬物療法の中心は抗炎症外用薬であり，本邦ではステロイド外用薬やカルシニューリン阻害剤が主に使用されるが，十分な効果が得られない患者も存在するため，既存薬とは異なる作用機序の治療薬が必要である。また，増悪と寛解を慢性的に繰り返すアトピー性皮膚炎の治療成功のためには高い治療アドヒアランスが求められるが，既存薬では特有の副作用等による治療アドヒアランスの低下が懸念される。そのため，既存薬と異なる作用機序でアトピー性皮膚炎の症状を改善し，安全性に優れた治療薬が必要と考えられる。

2.5.6.2　ベネフィット

OPA-15406 軟膏の主要なベネフィットは，成人及び小児のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第 III 相試験及び長期試験の有効性，並びにアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内試験の安全性の併合解析結果（成人併合，小児併合）及び長期試験の安全性に基づき，以下の 3 点である。

(1)　既存薬と異なる作用機序を有し，アトピー性皮膚炎の主症状を改善する

OPA-15406 は新規の PDE4 阻害剤であり，細胞内 cAMP 濃度を増加させ，炎症性サイトカイン産生を抑制することで抗炎症作用及び皮膚炎の改善効果を示すと考えられ，既存の抗炎症外用薬と異なる作用機序によって，アトピー性皮膚炎の新たな治療選択肢になることが期待される。

成人及び小児のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第 III 相試験で OPA-15406 軟膏を 1 日 2 回投与したところ，投与 1 週後の早期から，アトピー性皮膚炎の全身的な皮疹重症度及び特徴的な皮膚症状（紅斑，苔癬化，掻破痕，浸潤・丘疹）が改善し，罹病範囲は減少した。また，皮疹改善とともに，痒みなどの自覚症状や QOL も改善した。よって，OPA-15406 軟膏は，成人及び小児のアトピー性皮膚炎の主症状を投与開始早期から改善する薬剤であることが示された。詳細は以下に記載した。

- 成人第 III 相試験で，全身的な皮疹重症度の改善を IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善した被験者の割合）で評価した結果，投与 4 週後の IGA 反応率は OPA-15406 軟膏 1%群で 38.46%，基剤投与群で 12.64%，群間差は 25.93（95% CI：17.46 - 34.40，$p < 0.0001$）であり，基剤投与群に対する OPA-15406 軟膏 1%群の優越性が検証された。アトピー性皮膚炎の特徴的な皮膚症状（紅斑，浸潤及び丘疹，掻破痕，苔癬化）及びその皮疹面積から評価する EASI 反応率（EASI 75，EASI 90，EASI 50）でも，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より高い改善率を認め，皮膚症状（紅斑，浸潤及び丘疹，掻破痕，苔癬化）ごとの評価でも改善を認めた。OPA-15406 軟膏 1%投与群でのこれらの皮疹改善効果は，投与 1 週後から認められた。
- 小児第 III 相試験での投与 4 週後の IGA 反応率は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 44.58%，1%投与群で 47.06%，基剤投与群で 18.07%であり，0.3%投与群及び 1%投与群の基剤投与群との群間差は，それぞれ，24.65%（11.27 - 38.04，$p = 0.0005$），28.70%（14.96 - 42.45，$p < 0.0001$）であったことから，基剤投与群に対する OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の優越性が検証された。EASI 反応率（EASI 75，EASI 90，EASI 50）でも，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群より高い改善率を認め，皮膚症状（紅斑，浸潤及び丘疹，掻破痕，苔癬化）ごとの評価でも改善を認めた。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群

及び 1%投与群でのこれらの皮疹改善効果は，投与 1 週後から認められた。

- 成人第 III 相試験及び小児第 III 相試験では，OPA-15406 軟膏の投与 1 週後から，罹病範囲が減少した。
- 成人第 III 相試験で痒みの VRS を評価した結果，OPA-15406 軟膏の投与 1 週以内から，痒みが改善した。小児第 III 相試験では, 7 歳以上の被験者で VRS を評価した結果, OPA-15406 軟膏の投与 1 週以内から，痒みが改善した。
- 成人第 III 相試験では，OPA-15406 軟膏の投与 1 週後から患者 QOL 及び自覚症状が改善し，小児第 III 相試験でも患者の自覚症状は改善した。

(2) 既存の抗炎症外用薬に特有の副作用懸念が少ない

OPA-15406 軟膏の臨床試験では, 既存の抗炎症外用薬で報告されている特徴的な副作用の発現は少なかった。また，OPA-15406 軟膏の推奨用量（成人 : 1%，小児 : 0.3%又は 1%）を投与したときの有害事象及び副作用の発現割合は，基剤投与群と同程度又は基剤投与群よりも低く，身体の特定の部位で多く発現する副作用や臨床上大きな問題となるような副作用は認められなかった。よって，OPA-15406 軟膏は，既存薬で認められる副作用の懸念が少ない薬剤であることが示された。詳細は以下に記載した。

- ステロイド外用薬の特徴的な局所副作用である皮膚委縮，毛細血管拡張，潮紅，多毛などは，いずれの試験でも報告されなかった。
- カルシニューリン阻害剤の特徴的な局所副作用である灼熱感，そう痒，紅斑等と同様の副作用として，成人併合の 0.3%投与群では適用部位疼痛，熱感，そう痒症が，長期試験の成人では適用部位そう痒感，そう痒症，紅斑，接触皮膚炎，皮膚灼熱感が，小児（開始用量 1%）ではそう痒症，接触皮膚炎が発現したが，いずれも発現例数は 1 例又は 2 例と少なかった。
- 成人併合及び小児併合の OPA-15406 軟膏の推奨用量投与群の有害事象の発現割合は，基剤投与群と同程度又は基剤投与群より低かった。主な副作用（成人併合，小児併合及び長期試験の OPA-15406 軟膏の推奨用量投与群のいずれかで 2%以上に発現）は，アトピー性皮膚炎及び色素沈着障害であった。また，OPA-15406 軟膏投与群で重篤な副作用は認められず，重症度が高度の副作用は，小児併合の 0.3%投与群で発現したアトピー性皮膚炎（1 例）及び長期試験の成人で発現したそう痒症（1 例）のみであった。その他，OPA-15406 軟膏投与群で特に多く発現する副作用も認められなかった。

(3) 長期間使用できる

長期投与時の有効性及び安全性は，長期試験で評価した。長期試験では，長期投与による有害事象の発現割合の明らかな増加や, 臨床上大きく問題となるような全身性又は塗布部位の副作用は認められなかった。また, 投与 52 週後まで皮疹改善効果の減弱はみられなかった。よって, OPA-15406 軟膏は，慢性疾患であるアトピー性皮膚炎に対して，長期間使用可能な薬剤であることが示された。詳細は以下に記載した。

- 発現時期別の有害事象の発現割合は，成人では投与 4 週まで 25.9%（43/166 例），4～12 週

まで 19.2%（30/156 例），12～24 週まで 17.1%（24/140 例），24～36 週まで 9.0%（12/134 例），36～52 週まで 8.5%（11/129 例）であり，小児では 40.0%（80/200 例），28.9%（57/197 例），14.2%（27/190 例），5.4%（10/184 例），2.2%（4/179 例）であった。投与 4 週までと比べ 4 週以降に発現割合が明らかに増加する有害事象はなく，安全性上問題となる特徴的な有害事象は認められなかった。また，重篤な有害事象が投与 12～24 週までに 2 例（成人 1 例で裂孔原性網膜剥離，小児 1 例で細菌性肺炎），投与 36～52 週までに 1 例（成人 1 例でびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）発現したが，いずれも治験薬との関連は否定された。

- 副作用の発現割合は，成人で 8.4%（14/166 例），小児で 8.0%（16/200 例）であった。成人又は小児のいずれかで 2%以上の被験者に認められた副作用は，アトピー性皮膚炎［成人 1.8%（3/166 例），小児 2.0%（4/200 例）］及び色素沈着障害［成人 0.6%（1/166 例），小児 2.0%（4/200 例）］であった。死亡又は重篤な副作用はみられなかった。
- 投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後，52 週後時点の IGA 反応率は，成人で 3.80%（6/158 例），7.48%（11/147 例），16.54%（22/133 例），25.00%（32/128 例），28.46%（35/123 例），小児で 12.24%（24/196 例），16.32%（31/190 例），20.44%（37/181 例），18.99%（34/179 例），34.46%（61/177 例）であり，長期投与による反応率の低下は認められなかった。EASI 反応率でも低下は認められず，投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後，52 週後の EASI75 反応率は，成人で 9.49%（15/158 例），15.65%（23/147 例），26.32%（35/133 例），41.41%（53/128 例），47.15%（58/123 例），小児で 24.49%（48/196 例），30.53%（58/190 例），35.91%（65/181 例），32.96%（59/179 例），46.33%（82/177 例）であった。また，EASI 合計スコア，EASI 各症状スコア，POEM 及び罹病範囲でも，長期投与による効果の減弱は認められなかった。

2.5.6.3　リスク

安全性の併合解析結果及び長期試験の安全性成績に基づき，OPA-15406 軟膏の主要なリスクとしては，塗布部位に発現する副作用が考えられる。

(1)　塗布部位に発現する副作用のリスク

成人併合，小児併合及び長期試験の OPA-15406 軟膏投与群では，副作用のほとんどは塗布部位に発現しており，重症度が高度な副作用も塗布部位に発現していた。これらの副作用の多くは基剤投与群でも発現しており，OPA-15406 軟膏特有の副作用とは考えられないものの，OPA-15406 軟膏は外用剤であることから，実臨床で本剤の塗布部位に何らかの副作用が発現するリスクはあると考える。詳細は以下に記載した。

- 成人併合の 1%投与群で発現した塗布部位の副作用は，アトピー性皮膚炎（1%投与群:6/249 例，基剤投与群 17/248 例）であり，長期試験の成人（166 例）で 2 例以上に発現した塗布部位の副作用は，アトピー性皮膚炎（3 例）及びざ瘡（2 例）であった。
- 小児併合の 0.3%投与群及び 1%投与群いずれかで 2 例以上に発現した塗布部位の副作用は，膿痂疹（0.3%投与群で 2/107 例，1%投与群で 0 例，基剤投与群で 0 例），毛包炎（0.3%投

与群で 2/107 例，1%投与群で 1/110 例，基剤投与群で 0 例）及びアトピー性皮膚炎（0.3%投与群で 2/107 例，1%投与群で 2/110 例，基剤投与群で 6/107 例）であった。長期試験の小児（200 例）で 2 例以上に発現した塗布部位の副作用は，毛包炎（2/200 例），アトピー性皮膚炎（4/200 例），色素沈着障害（4/200 例）であった。

- 塗布部位に発現した重症度が高度な副作用は，アトピー性皮膚炎（小児第 III 相試験の 0.3%投与群 1 例）及びそう痒症（長期試験の成人 1 例）であった。

塗布部位に副作用が発現した場合は，OPA-15406 軟膏の使用中止や適切な処置を行うことで管理可能と考えた。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

OPA-15406 軟膏は，PDE4 阻害作用を有する新規作用機序の外用薬であり，アトピー性皮膚炎の皮疹を早期から改善し，痒みや QOL も改善した。皮疹改善効果は，52 週間の長期投与でも減弱することなく継続して認められた。また，既存薬でみられるような特徴的な副作用の懸念も少なく，長期間使用した際の安全性にも特段の問題は示されなかった。

主要なリスクとして，塗布部位に副作用が発現するリスクがあるが，OPA-15406 投与群での有害事象の発現割合は，基剤投与群と同程度又は基剤投与群より低く，いずれも臨床上で問題となる重大なものではない。副作用発現時には OPA-15406 軟膏の使用中止や適切な処置を行うことで管理可能であり，十分に許容されるものと考える。

したがって，OPA-15406 軟膏を用いた治療で得られるベネフィットはリスクを十分に上回ると考えられ，OPA-15406 軟膏はアトピー性皮膚炎治療の新たな選択肢の 1 つになると考えた。

2.5.6.5　補遺

なし

2.5.7　参考文献

[1] 加藤 則人，大矢 幸弘，池田 政憲，海老原 全，片山 一朗，佐伯 秀久 ほか．アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018．日本皮膚科学会雑誌．2018；128（12）：2431-502．（資料番号 5.4-01）

[2] 種井 良二．2 高齢者のアトピー性皮膚炎．アレルギー．2015；64（7）：918-25．（資料番号 5.4-02）

[3] 平成 29 年（2017）患者調査の概要［Internet］．東京：厚生労働省；[2020 年 7 月 6 日接続]. 接続先：https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html.（資料番号 5.4-03）

[4] 水谷 仁．2 アトピー性皮膚炎の発症と増悪に関連する要因．In：塩原 哲夫 編．アトピー性皮膚炎治療のためのステロイド外用薬パーフェクトブック．東京：南山堂；2015．p.78-87．（資料番号 5.4-04）

[5] コレクチム軟膏 0.5% 医薬品インタビューフォーム．日本たばこ産業株式会社．2020 年 6 月．（資料番号 5.4-05）

[6] 松元 美香，大谷 道輝．1 アトピー性皮膚炎治療における薬学管理の実践．In：塩原 哲夫 編．アトピー性皮膚炎治療のためのステロイド外用薬パーフェクトブック．東京：南山堂；2015．p.180-7．（資料番号 5.4-06）

[7] プロトピック軟膏 0.1% 医薬品インタビューフォーム．マルホ株式会社．2018 年 7 月．（資料番号 5.4-07）

[8] プロトピック軟膏 0.03%小児用 医薬品インタビューフォーム．マルホ株式会社．2018 年 7 月．（資料番号 5.4-08）

[9] Hanifin JM, Butler JM, Chan SC. Immunopharmacology of the atopic diseases. J Invest Dermatol. 1985;85 (1 Suppl): 161s-4s.（資料番号 5.4-09）

[10] Cooper KD, Kang K, Chan SC, Hanifin JM. Phosphodiesterase inhibition by Ro 20-1724 reduces hyper-IgE synthesis by Atopic Dermatitis Cells in Vitro. J Invest Dermatol. 1985;84:477-82.（資料番号 5.4-10）

[11] Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. Front Pharmacol. 2018;9(1048):1-21.（資料番号 5.4-11）

[12] Yang H, Wang J, Zhang X, Zhang Y, Qin ZL, Wang H, et al. Application of Topical Phosphodiesterase 4 Inhibitors in Mild to Moderate Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2019;155(5):585-93.（資料番号 5.4-12）

[13] Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, et al. A Systematic Review of Investigator Global Assessment (IGA) in Atopic Dermatitis (AD) Trials: Many Options, No Standards. J Am Acad Dermatol. 2016;74(2):288-94.（資料番号 5.4-13）

[14] オテズラ錠（Apremilast）10 mg，20 mg，30 mg 添付文書．アムジェン株式会社．2020 年 7 月．（資料番号 5.4-14）