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）

2.7.6 個々の試験のまとめ

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 4
2.7.6 個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1 生物薬剤学試験 14
2.7.6.2 臨床薬物動態試験 14
2.7.6.2.1 健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験（日本人：271-14-001 試験，添付資料番号 5.3.3.1-01）【評価資料】 14
2.7.6.2.2 健康成人を対象とした単回及び反復投与試験（外国人：271-11-202 試験，添付資料番号 5.3.3.1-02）【参考資料】 35
2.7.6.2.3 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及び安全性試験（外国人：MEDI-MM36-206 試験，添付資料番号 5.3.3.2-01）【参考資料】 51
2.7.6.3 臨床薬力学試験 66
2.7.6.4 有効性及び安全性試験 66
2.7.6.4.1 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした基剤対照二重盲検並行群間比較試験（日本人：271-15-001 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】 66
2.7.6.4.2 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした基剤対照二重盲検並行群間比較試験（日本人：271-102-00002 試験，添付資料番号 5.3.5.1-02）【評価資料】 104
2.7.6.4.3 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした基剤対照二重盲検試験（日本人：271-102-00007 試験，添付資料番号 5.3.5.1-03）【評価資料】 132
2.7.6.4.4 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした基剤対照二重盲検試験（日本人：271-102-00008 試験，添付資料番号 5.3.5.1-04）【評価資料】 166
2.7.6.4.5 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（日本人：271-102-00006 試験，添付資料番号 5.3.5.2-02）【評価資料】 197
2.7.6.4.6 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした基剤対照用量漸増，実薬対照単盲検試験（外国人：271-12-204 試験，添付資料番号 5.3.5.1-05）【参考資料】 242
2.7.6.4.7 成人及び小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした基剤対照有効性探索試験（外国人：271-12-205 試験，添付資料番号 5.3.5.1-06）【参考資料】 271
2.7.6.5 その他の臨床試験 313
2.7.6.5.1 健康成人を対象とした光毒性試験（外国人：271-12-212 試験，添付

資料番号 5.3.5.4-01）【評価資料】 313
2.7.6.5.2 健康成人を対象とした光アレルギー性試験（外国人 : 271-12-213 試験，添付資料番号 5.3.5.4-02）【評価資料】 324

略号一覧

略号	定義
AD	Atopic dermatitis　アトピー性皮膚炎
ADL	Activities of daily living　日常生活動作
AE	Adverse event　有害事象
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome　後天性免疫不全症候群
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase (Glutamic-pyruvic transaminase)　アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase (Glutamic-oxaloacetic transaminase)　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	Area under the concentration-time curve　濃度 - 時間曲線下面積
AUC_%Extrap	Percentage of AUC due to extrapolation from t_{last} to infinity [$(AUC_\infty - AUC_t) / AUC_\infty \times 100$]　AUC_∞に対する t_{last} から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積の比率
AUC_t	Area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time t　投与後 0 時間から最終測定可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_t/D	AUC_t normalized by dose　用量あたりの AUC_t
AUC_{xh}	Area under the concentration-time curve from time zero to x hours　投与後 0 時間から x 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{xh}/D	AUC_{xh} normalized by dose　用量あたりの AUC_{xh}
AUC_∞	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity　投与後 0 時間から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_∞/D	AUC_∞ normalized by dose　用量あたりの AUC_∞
AUC_τ	Area under the concentration-time curve during a dosage interval (τ) at steady-state　定常状態時の投与間隔(τ)の濃度 - 時間曲線下面積
BLOQ	Below lower limit of quantification　定量下限未満
BMI	Body mass index　肥満指数
BSA	Body surface area　体表面積
CCL17	Chemokine（C-C motif）ligand 17
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CI	Confidence interval　信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences　国際医学団体協議会
CL/F	Apparent clearance of drug after extravascular administration　血管外投与時の全身クリアランス
CL/F/BW	CL/F normalized in body weight　単位体重あたりの血管外投与時の全身クリアランス
CL_r	Renal clearance of drug　腎クリアランス
CL_r/BW	CL_r normalized in body weight　単位体重あたりの腎クリアランス
CL_{ss}/F	Apparent clearance of drug from plasma at steady-state after extravascular administration
C_{max}	Maximum (peak) concentration of the drug　最高濃度
C_{max}/D	C_{max} normalized by dose　用量あたりの C_{max}
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel　コクラン・マンテル・ヘンツェル
CRO	Contract research organization　医薬品開発受託機関
$C_{ss,max}$	Maximum (peak) steady-state drug concentration during a dosage interval　定常状態における最高濃度
$C_{ss,max}/D$	$C_{ss,max}$ normalized by dose　用量あたりの $C_{ss,max}$
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events　有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variation　変異係数，変動係数

略号	定義
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
EC	Ethics committee　倫理委員会
ECG	Electrocardiogram, Electrocardiography　心電図，心電図検査
ET	Early termination　早期中止
FAS	Full analysis set　最大解析対象集団
$fe_{,xh}$	Fraction of the systemically available drug excreted into the urine to x hours　投与後 0 時間から x 時間までの投与量に対する累積尿中排泄率
FSH	Follicle stimulating hormone　卵胞刺激ホルモン
HBs	Hepatitis B surface　B 型肝炎表面
HCV	Hepatitis C virus　C 型肝炎ウイルス
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act
HIV	Human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウイルス
IGA	Investigator's Global Assessment
IgE	Immunoglobulin E　免疫グロブリン E
IMP	Investigational medicinal product　治験薬
IRB	Institutional review board　治験審査委員会
ITA	Individual typology angle
ITT	Intent-to-treat　治療意図に基づく
IWRS	Interactive web response system　ウェブ自動応答システム
LOCF	Last observation carried forward　最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
LS mean	Least square mean　最小二乗平均
λ_z	Apparent terminal-phase disposition rate constant (first-order)　最終相の消失速度定数
MED	Minimal Erythema Dose　紅斑を引き起こす最小量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　ICH 国際医薬用語集
MM36	OPA-15406
MMRM	Mixed models for repeated measures　混合モデル反復測定法
NC	Not calculated
NE	Not estimable　計算不可
NRS	Numerical Rating Scale
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs　非ステロイド性抗炎症薬
PDE	Phosphodiesterase (inhibitor)　ホジエステラーゼ〔阻害薬〕
PK	Pharmacokinetic　薬物動態
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula　Fridericia 式による補正 QT
$R_{ac}(AUC)$	Accumulation ratio of multiple dose to first dose at regular administration for AUC　反復投与時と初回投与時の AUC の比
$R_{ac}(C_{max})$	Accumulation ratio of multiple dose to first dose at regular administration for C_{max}　反復投与時と初回投与時の C_{max} の比
$R_{n,ac}(AUC_{xh})$	Accumulation ratio of *n*th dose to first dose at regular administration for AUC_{xh}　n 回目投与時と初回投与時の AUC_{xh} の比
$R_{n,ac}(C_{max})$	Accumulation ratio of *n*th dose to first dose at regular administration for C_{max}　n 回目投与時と初回投与時の Cmax の比
$R_{4w,ac}(AUC_{xh})$	Accumulation ratio of Week 4 dose to first dose at regular administration for AUC_{xh}
$R_{4w,ac}(AUC_{xh}/D)$	Accumulation ratio of Week 4 dose to first dose at regular administration for AUC_{xh} by dose

略号	定義
$R_{4w,ac}(C_{max})$	Accumulation ratio of Week 4 dose to first dose at regular administration for C_{max}
$R_{4w,ac}(C_{max}/D)$	Accumulation ratio of Week 4 dose to first dose at regular administration for C_{max} by dose
SAE	Serious adverse event　重篤な有害事象
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine
TEAE	Treatment-emergent adverse event　治験薬投与開始後に発現した有害事象
$t_{1/2,z}$	Terminal-phase elimination half-life　最終相の消失半減期
t_{last}	Time of last measurable (positive) concentration　最終測定可能時間
t_{max}	Time to maximum (peak) concentration　最高濃度到達時間
UV	Ultraviole　紫外線
UVA	Ultraviolet A　紫外線 A 波
UVB	Ultraviolet B　紫外線 B 波
UVC	Ultraviolet C　紫外線 C 波
UVR	Ultraviolet radiation
VAS	Visual Analogue Scale　視覚的アナログ尺度
VRS	Verbal Rating Scale
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal (λ_z) phase after extravascular administration　血管外投与時の最終相の分布容積
$V_z/F/BW$	V_z/F normalized in body weight　単位体重あたりの血管外投与時の最終相の分布容積
WHO	World Health Organization　世界保健機関

2.7.6　個々の試験のまとめ

申請データパッケージに含めた国内と海外で実施した臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に示した。いずれの試験も既に終了し，完全な報告書が存在する。

なお，試験の目的，対象，評価項目を含む本項の記載について，できるだけ試験間で統一した表現としたことから，個々の治験総括報告書の表現と異なる場合がある。また，「治験責任・分担医師」については，「治験責任医師等」と略して記載した。

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	対象	年齢	試験の略名	試験の目的	試験デザイン	用量及び投与方法 ［塗布，特に記載がなければ体表面積と塗布範囲（%）に応じて 1 回量を算出した］	投与期間	被験者数 [a]	試験の進行状況 試験期間
臨床薬物動態試験									
271-14-001 5.3.3.1-01 （日本） （評価資料）	健康成人 男性	20 歳以上 40 歳以下	単回及び反復投与試験	単回及び反復塗布時の安全性， 薬物動態	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	OPA-15406 軟膏 0.3%, 1%, 3%又は基剤（プラセボ） 背部 1000 cm^2 に 1 回 5 g 単回投与及び 1 日 2 回 14 日間反復投与	単回投与：1 日間 反復投与：14 日間	32	完了 2015.01.07 ～ 2015.02.07
271-11-202 5.3.3.1-02 （米国） （参考資料）	健康成人	18 歳以上 64 歳以下	海外単回及び反復投与試験	単回及び反復塗布時の忍容性， 安全性， 薬物動態	単施設 無作為化 二重盲検 基剤対照 用量漸増 連続コホート	1 期単回及び 2 期反復投与：OPA-15406 軟膏 0.1%，0.3%，1%，3%又は基剤（プラセボ） 背部 10 cm^2 に 1 回 0.5 mg，1.5 mg，5 mg 及び 15 mg 1 日 1 回	1 期 ：1 日間 2 期 ：14 日間	1 期 ：32 2 期 ：32	完了 20[redacted] ～ 20[redacted]
MEDI-MM36-206 5.3.3.2-01 （米国，ホンジュラス，パナマ） （参考資料）	小児アトピー性皮膚炎患者	2 歳以上 17 歳以下	小児薬物動態及び安全性試験	最大使用条件下での薬物動態， 安全性	多施設共同 非盲検	OPA-15406 軟膏 1% 1 日 2 回	4 週間	31	完了 2016.10.25 ～ 2017.06.08
有効性及び安全性試験									
271-15-001 5.3.5.1-01 （日本） （評価資料）	成人アトピー性皮膚炎患者	15 歳以上 70 歳以下	成人第 II 相基剤対照二重盲検試験	有効性， 安全性， 薬物動態	多施設共同 無作為化 二重盲検 基剤対照 並行群間比較	OPA-15406 軟膏 0.3%，1%又は基剤（プラセボ） 1 日 2 回	8 週間	200	完了 2016.09.20 ～ 2017.06.27

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	対象	年齢	試験の略名	試験の目的	試験デザイン	用量及び投与方法 特に記載がなければ 塗布	投与期間	被験者数[a]	試験の進行状況 試験期間
271-102-00002 5.3.5.1-02 （日本） （評価資料）	小児アトピー性皮膚炎患者	2 歳以上 14 歳以下	小児第 II 相基剤対照二重盲検試験	安全性, 有効性, 薬物動態	多施設共同 無作為化 二重盲検 基剤対照 並行群間比較	OPA-15406 軟膏 0.3%，1%又は基剤（プラセボ） 1 日 2 回	4 週間	73	完了 2017.01.19 ～ 2017.06.12
271-102-00007 5.3.5.1-03 （日本） （評価資料）	成人アトピー性皮膚炎患者	15 歳以上 70 歳以下	成人第 III 相基剤対照二重盲検試験	有効性, 安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 基剤対照 並行群間比較	OPA-15406 軟膏 1%又は基剤（プラセボ） 1 日 2 回	4 週間	364	完了 2019.03.25 ～ 2019.12.28
271-102-00008 5.3.5.1-04 （日本） （評価資料）	小児アトピー性皮膚炎患者	2 歳以上 14 歳以下	小児第 III 相基剤対照二重盲検試験	有効性, 安全性, 用量反応	多施設共同 無作為化 二重盲検 基剤対照 並行群間比較	OPA-15406 軟膏 0.3%，1%又は基剤（プラセボ） 1 日 2 回	4 週間	251	完了 2019.05.07 ～ 2019.12.13
271-102-00006 5.3.5.2-02 （日本） （評価資料）	成人及び小児アトピー性皮膚炎患者	2 歳以上	長期投与試験	長期投与時の安全性, 有効性	多施設共同 非盲検 非対照	成人：OPA-15406 軟膏 1% 小児：OPA-15406 軟膏 0.3%又は 1% 1 日 2 回	52 週間	366	完了 2019.05.14 ～ 2020.11.11

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	対象	年齢	試験の略名	試験の目的	試験デザイン	用量及び投与方法 特に記載がなければ 塗布	投与期間	被験者数 [a]	試験の進行状況 試験期間
271-12-204 5.3.5.1-05 （米国） （参考資料）	成人アトピー性皮膚炎患者	18 歳以上 65 歳以下	海外成人第 Ib 相試験	Proof-of-concept, 安全性, 忍容性, 薬物動態	多施設共同 Phase 1： 無作為化 二重盲検 基剤対照 複数コホート 用量漸増 Phase 2： 無作為化 単盲検 実薬対照 反復投与	Phase 1： OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，3%又は基剤（プラセボ） 塗布範囲は体表面積の 5%，1 回約 1 g 1 日 2 回 Phase 2： OPA-15406 軟膏 1%，3%又はタクロリムス（プロトピック）軟膏 0.1% 塗布範囲は体表面積の 10%以上 1 日 2 回	Phase 1：4 週間 Phase 2：4 週間	90	完了 2012.08.21 ～ 2013.12.20
271-12-205 5.3.5.1-06 （米国，オーストラリア，ポーランド） （参考資料）	成人及び小児アトピー性皮膚炎患者	10 歳以上 70 歳以下	海外成人及び小児第 II 相基剤対照二重盲検試験	有効性, 安全性, 忍容性, 薬物動態	多施設共同 無作為化 二重盲検 基剤対照 並行群間比較	OPA-15406 軟膏 0.3%，1%又は基剤（プラセボ） 1 日 2 回	8 週間	121	完了 2014.06.20 ～ 2015.01.28

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	対象	年齢	試験の略名	試験の目的	試験デザイン	用量及び投与方法 特に記載がなければ 塗布	投与期間	被験者数[a]	試験の進行状況 試験期間
その他の臨床試験									
271-12-212 5.3.5.4-01 （米国） （評価資料）	健康成人	18 歳以上 64 歳以下	光毒性試験	安全性， 忍容性， 単回塗布の光毒性	単施設 無作為化 評価者盲検 基剤対照	OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，3% 又は 2 種類の基剤（プラセボ） 単回投与 1 回量は各 20 mg	1 日間	40	完了 20[redacted] ～ 20[redacted]
271-12-213 5.3.5.4-02 （米国） （評価資料）	健康成人	18 歳以上 64 歳以下	光アレルギー性試験	安全性， 忍容性， 複数回塗布の光アレルギー性	単施設 無作為化 評価者盲検 基剤対照	OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，3% 又は 2 種類の基剤（プラセボ） 複数回投与 1 回量は 20 mg 及び 2 mg	1 日間 ×7 回 × 2 回（誘導～負荷期 1 回，各翌日）	62	完了 20[redacted] ～ 20[redacted]

[a] 安全性解析対象例数

国内と海外の試験の有害事象について

国内と海外で実施した臨床試験の有害事象の程度，治験薬との関連性について，以下に示した。また，有害事象は治験薬投与後に発現した有害事象について記載している。治験薬投与部位に発現した有害事象であるかどうかは治験責任医師等が判断した。同一被験者に同一の器官別大分類又は事象名（基本語）が 2 回以上発現した場合は，その器官別大分類又は事象名（基本語）で 1 例として集計した。重症度別については，その器官別大分類又は事象名（基本語）の最も高い重症度において 1 例として集計した。

(1) 程度

(a) 国内臨床試験

国内臨床試験では，「軽度」，「中等度」，「高度」の 3 段階で判定された。

- 軽度：不快感を覚えるが，日常生活に支障ない。
- 中等度：日常生活に制限，又は影響がある程度に不快である。
- 高度：仕事や日常生活を行うことができない。

皮膚および皮下組織障害については，CTCAE v4.0 日本語訳 Japan Clinical Oncology Group 版に記載されている CTCAE グレード分類を用いて以下の 5 段階でも評価した。

- Grade 1 軽症; 症状がない，または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
- Grade 2 中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限*
- Grade 3 重症または医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限**
- Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する
- Grade 5 AE による死亡

Grade 説明文中のセミコロン（;）は「または」を意味する。

日常生活動作 Activities of Daily Living（ADL）

*身の回り以外の日常生活動作（instrumental ADL）とは食事の準備，日用品や衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理などをさす。

**身の回りの日常生活動作（self care ADL）とは入浴，着衣・脱衣，食事の摂取，トイレの使用，薬の内服が可能で，寝たきりではない状態をさす。

(b) 海外臨床試験

海外臨床試験では，次の 3 段階又は 5 段階で判定された。

i)　3 段階で判定

271-11-202，271-12-212，271-12-213，MEDI-MM36-206 試験では，「mild」，「moderate」，「severe」の 3 段階で判定された。

ii)　5 段階で判定

271-12-204，271-12-205 試験では，the National Cancer Institute CTCAE (Version 4.0)のグレード分類を用いて「**Grade 1**: Mild」，「**Grade 2**: Moderate」，「**Grade 3:** Severe」，「**Grade 4**: Life-threatening, disabling」，「**Grade 5**: Death」の 5 段階で判定された。

(2)　治験薬との関連性

(a)　国内臨床試験

国内で実施した臨床試験では，治験薬との関連性は「関連性はある（又は関連性は否定できない）」，「関連性はない（又は関連性は否定できる）」の 2 分類で判定された。

(b)　海外臨床試験

海外では，次の 2 分類，4 分類又は 5 分類で治験薬との関連性が判定された。

i)　2 分類で判定

271-12-205，271-12-212，271-12-213 試験では，治験薬との関連性は「related」，「not related」の 2 分類で判定された。

ii)　4 分類で判定

271-11-202，271-12-204 試験では，治験薬との関連性は「related」，「possibly related」，「unlikely related」，「not related」の 4 分類で判定された。「related」，「possibly related」と判定された有害事象を治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）とした。

iii)　5 分類で判定

MEDI-MM36-206 試験では，治験薬との関連性は「definitely related」，「probably related」，「possibly related」，「probably not related」，「not related」の 5 分類で判定された。「definitely related」，「probably related」，「possibly related」と判定された有害事象を治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）とした。

海外の試験の血漿中代謝物濃度について

海外で実施した臨床試験で用いた，血漿中 OPA-15406 代謝物（MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497）濃度定量法のバリデーション結果は，「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」（薬食審査発 0711 第 1 号，平成 25 年 7 月 11 日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の基準を満たしていないため，海外で実施した臨床試験の血漿中代謝物濃度については記載していない。

2.7.6.1　生物薬剤学試験

該当なし。

2.7.6.2　臨床薬物動態試験

2.7.6.2.1　健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験（日本人：271-14-001 試験，添付資料番号 5.3.3.1-01）【評価資料】

2.7.6.2.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	日本人健康成人男性に OPA-15406 軟膏の 0.3%，1%及び 3%製剤 5 g を 1000 cm^2 に単回及び 1 日 2 回，2 週間反復塗布し，日本人における安全性（特に皮膚症状）及び薬物動態を検討する
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，単回及び反復投与
対象	健康成人男性
選択基準	1) 性別：男性 2) 年齢：20 歳以上 40 歳以下（同意取得の時点） 3) BMI｛体重（kg）÷［身長（m）］^{2}｝が 18.5 以上 25.0 未満の者 4) 治験責任医師等により，スクリーニング及び評価期間 1 日目投与前までの検査結果をもとに，健康であると医学的に判断された者
除外基準	1) 背部に皮膚の安全性の評価に影響を及ぼす所見（日焼け，擦り傷，入れ墨等）のある者 2) 薬物（処方薬，市販薬をすべて含む）及び化粧品に対する過敏症のある者（既往も含む）又はドライスキンの者 3) アルコール依存者，薬物依存者又は乱用の経験がある者（スクリーニング検査時のみ） 4) 評価期間1日目の前2週間以内に処方薬又は市販薬を使用した者，又は療法が実施された者 5) 評価期間 1 日目の前 4 ヵ月以内に他の治験薬を使用した者 6) 評価期間 1 日目の前 1 ヵ月以内に 200 mL，3 ヵ月以内に 400 mL，1 年以内に 1,200 mL を超える採血を受けた者（献血など）又は 2 週間以内に成分献血を受けた者 7) 体重が 50 kg 未満の者 8) 収縮期血圧が 140 mmHg 以上，拡張期血圧が 90 mmHg 以上，又は低血圧の臨床症状がみられる者 9) 脈拍数が 100 回/分以上又は 40 回/分以下の者 10) 標準 12 誘導心電図に異常がみられる者

項目	内容
	11) 体温が 37.2°C 以上の者 12) ウイルス検査（HB_S 抗原，HCV 抗体，HIV 抗原抗体）又は梅毒検査（梅毒脂質抗体，梅毒トレポネーマ抗体）で陽性の者（スクリーニング検査時のみ） 13) 評価期間 1 日目から治験薬投与終了後 4 週まで，本人及びパートナーの避妊ができない者 14) 治験期間中に他院への受診予定が判明している者 15) その他，治験責任医師等が対象として不適切と判断した者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** OPA-15406 軟膏 0.3%：[redacted] OPA-15406 軟膏 1%：[redacted] OPA-15406 軟膏 3%：[redacted] **対照薬** プラセボ軟膏：[redacted]
用量及び投与方法	OPA-15406 軟膏の 0.3%，1%及び 3%製剤，並びにプラセボ軟膏を，被験者の背部 1000 cm^2 の範囲に 1 回 5 g 塗布した。単回投与は 1 日 1 回，反復投与は 1 日 2 回（12 時間ごと），2 週間塗布
投与期間	単回投与 1 日間及び反復投与 14 日間
目標被験者数	32 例：0.3%，1%及び 3% OPA-15406 投与群，並びにプラセボ投与群でそれぞれ 8 例
目標被験者数の 設定根拠	米国第 I 相試験（271-11-202 試験）の結果及び一般的な第 I 相試験から，OPA-15406 の薬物動態の検討及び安全性の検討に必要な例数として設定した。
主な併用薬の規定	評価期間 1 日目の 2 週間前から評価期間 19 日目の検査が終了するまで，治験薬以外の薬剤の使用及び療法の実施はすべて禁止した。
評価項目	**薬物動態** 1) OPA-15406 及び代謝物（MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497，MAP-15583 及び MAP-15585）の血漿中及び尿中薬物濃度 2) OPA-15406 及び代謝物の薬物動態パラメータ • 単回投与時：C_{max}, AUC_{∞},AUC_t, AUC_{12h}, t_{max}, λ_z, AUC_%Extrap，$t_{1/2,z}$，CL/F*，CL/F/BW*，V_z/F*，V_z/F/BW*，t_{last}，C_{max}/D，AUC_{∞}/D，AUC_t/D，AUC_{12h}/D • 反復投与 14 日目：C_{max}，AUC_{12h}，t_{max}，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL/F*，CL/F/BW*，V_z/F*，V_z/F/BW*，t_{last}，C_{max}/D，AUC_{12h}/D *：OPA-15406 のみ算出 3) OPA-15406 に対する代謝物の AUC の比 • 単回投与時：AUC_{∞}及び AUC_t

項目	内容
	• 反復投与 14 日目：AUC_{12h} 4) 尿中 OPA-15406 及び代謝物の薬物動態パラメータ • 単回投与時及び反復投与 14 日目： $fe_{,xh}$，CL_r*，CL_r/BW* *：OPA-15406 のみ算出 5) OPA-15406 及び代謝物の累積 • $R_{27,ac}$ (AUC_{12h})，$R_{27,ac}$(C_{max}) 6) OPA-15406 及び代謝物の蓄積性 • 単回投与時の AUC_∞に対する反復投与 14 日目の AUC_{12h} の比 7) OPA-15406 の用量比例性（単回投与:C_{max} 及び AUC_∞, 反復投与 14 日目：C_{max} 及び AUC_{12h}） 安全性 有害事象，身体所見及び自覚症状，バイタルサイン，皮膚症状，標準 12 誘導心電図，臨床検査
解析方法	薬物動態 • OPA-15406 及び代謝物の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により求めた。 • 投与群及び採血時刻ごとに血漿中 OPA-15406 及び代謝物濃度の記述統計量を算出した。 • OPA-15406 の用量比例性は，パワーモデルを用いて単回投与は C_{max} 及び AUC_∞，反復投与 14 日目は C_{max} 及び AUC_{12h} と用量との関係を検討した。すなわち，下記に示す回帰式によって解析を行い，b の推定値と両側 95% CI を求めた。b の推定値について，その両側 95% CI に 1 を含むとき，統計的に用量比例性を示すと判断した。 $\ln Y = a + b \cdot \ln X$ X：用量 Y：パラメータ（単回投与：C_{max} 及び AUC_∞，反復投与 14 日目：C_{max} 及び AUC_{12h}）
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	日本 1 施設
治験期間	2015 年 1 月 7 日～2015 年 2 月 7 日

2.7.6.2.1.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.2.1-1　　治験スケジュール

	スクリーニング（−21～−2 日目）	1 日目								2 日目		3 日目
		投与前	9:00	11:00	12:00	13:00	17:00	19:00	21:00	1:00	9:00	9:00
同意取得	●											
被験者背景	●											
身体所見及び自覚症状	●	●		●		●	●		●		●	●
バイタルサイン	●	●		●		●	●		●		●	●
皮膚症状	●	●		●		●	●		●		●	●
標準 12 誘導心電図	●	●										●
臨床検査	●	●										●
ウイルス・梅毒検査	●											
薬物乱用スクリーニング検査	●											
治験薬投与			●									
薬物濃度測定用採血		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
薬物濃度測定用蓄尿		●	◀――	――	――	――	――	――	――	――	――	――▶
有害事象	◀――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――▶

1) 前日の実施可，1 日目の前日に入院した。

	4 日目			5～9 日目			10 日目			11～12 日目			13 日目			14～16 日目		
	投与前	9:00	21:00	投与前	9:00	21:00	投与前	9:00	21:00	投与前	9:00	21:00	投与前	9:00	21:00	投与前	9:00	21:00
身体所見及び自覚症状	●			●			●			●			●			●		
バイタルサイン	●			●			●			●			●			●		
皮膚症状	●			●			●			●			●			●		
標準 12 誘導心電図	●																	
臨床検査	●																	
治験薬投与		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●
薬物濃度測定用採血							●						●					
有害事象	◀――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――▶

	17 日目								18 日目		19 日目	26～40 日目
	投与前	9:00	11:00	12:00	13:00	17:00	19:00	21:00	1:00	9:00	9:00	
身体所見及び自覚症状	●									●	●	
バイタルサイン	●									●	●	
皮膚症状	●									●	●	
標準 12 誘導心電図											●	
臨床検査											●	
治験薬投与		●										
薬物濃度測定用採血	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	
薬物濃度測定用蓄尿		◀――	――	――	――	――	――	――▶				
有害事象	◀――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――▶

19 日目の検査終了後に退院した。

＜資料番号 5.3.3.1-01：表 9.5.1.1-1＞

2.7.6.2.1.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2.1-2 に示した。0.3%，1%及び 3% OPA-15406 投与群及びプラセボ投与群各 8 例，治験薬を投与した全例が治験を完了した。

表 2.7.6.2.1-2　　被験者の内訳

Subjects		OPA-15406 0.3%	OPA-15406 1%	OPA-15406 3%	OPA-15406 Total	Placebo	Total
Informed consent obtained							68
	Screen failure						36
Randomized		8	8	8	24	8	32
Single administration	IMP not administered	0	0	0	0	0	0
	IMP administered	8	8	8	24	8	32
	Discontinued	0	0	0	0	0	0
Repeated administration	IMP not administered	0	0	0	0	0	0
	IMP administered	8	8	8	24	8	32
	Discontinued	0	0	0	0	0	0
Completed		8	8	8	24	8	32

IMP: Investigational medicinal product

＜資料番号 5.3.3.1-01：表 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2.1-3 に示した。薬物動態及び安全性の解析から除外される症例及びデータはなかった。

表 2.7.6.2.1-3　　解析対象集団の内訳

Analysis set		OPA-15406 0.3 % N (%)[a]	OPA-15406 1 % N (%)[a]	OPA-15406 3 % N (%)[a]	OPA-15406 Total N (%)[a]	Placebo N (%)[a]
Randomized		8	8	8	24	8
Safety analysis set	Excluded	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Included	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)	8 (100.0)
Pharmacokinetic analysis set	Excluded	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	Included	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)	-

[a] = Percentagse calculated vs number of subjects randomized.

- : Not applicable

＜資料番号 5.3.3.1-01：表 11.1-1＞

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.1-4 に示した。薬物動態解析対象集団の被験者背景は各投与群で類似していた。

表 2.7.6.2.1-4　　薬物動態解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

		OPA-15406				Placebo	Total
		0.3%	1%	3%	Total		
Characteristics		(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=24)	(N=8)	(N=32)
Gender (n [%])	Male	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)
Age (years)	n	8	8	8	24	8	32
	Mean	31.9	28.3	30.5	30.2	29.5	30.0
	SD	7.2	7.6	6.7	7.0	6.3	6.8
	Min	20	20	20	20	20	20
	Median	30.5	26.0	29.5	29.5	30.5	29.5
	Max	40	39	39	40	37	40
Height (cm)	n	8	8	8	24	8	32
	Mean	171.78	172.73	170.56	171.69	171.20	171.57
	SD	7.51	4.33	4.16	5.38	4.88	5.19
	Min	156.6	167.8	165.2	156.6	164.2	156.6
	Median	172.00	171.55	170.15	171.50	170.40	170.80
	Max	183.1	179.1	175.4	183.1	180.4	183.1
Body weight (kg)	n	8	8	8	24	8	32
	Mean	66.35	66.61	64.31	65.76	62.20	64.87
	SD	7.40	6.27	6.09	6.41	2.77	5.88
	Min	58.0	57.7	53.4	53.4	59.7	53.4
	Median	64.15	65.50	65.80	64.15	61.25	63.45
	Max	79.6	75.2	70.3	79.6	68.1	79.6
BMI (kg/m^2)	n	8	8	8	24	8	32
	Mean	22.44	22.31	22.09	22.28	21.25	22.02
	SD	1.36	1.89	1.76	1.62	1.16	1.56
	Min	20.4	19.8	19.6	19.6	19.9	19.6
	Median	22.20	22.05	22.55	22.40	20.90	21.70
	Max	24.3	24.9	24.6	24.9	23.8	24.9
Medical history (n [%])	Present	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.1)
	Absent	8 (100.0)	7 (87.5)	8 (100.0)	23 (95.8)	8 (100.0)	31 (96.9)

薬物動態解析対象集団と安全性解析対象集団の集計結果は同じ。

＜資料番号 5.3.3.1-01：表 11.2-1＞

(4) 薬物動態

(a) OPA-15406 薬物動態

i) 血漿中薬物濃度推移

単回塗布時

0.3%（15 mg），1%（50 mg）及び 3%（150 mg）の OPA-15406 を上背部皮膚 1000 cm^2 に単回塗布したときの投与群ごとの平均血漿中 OPA-15406 濃度の推移を図 2.7.6.2.1-1 及び図 2.7.6.2.1-2 に示した。

OPA-15406 塗布後，いずれの投与群も血漿中 OPA-15406 濃度は 4 時間でピークに達した。塗布後 12 時間で被験者の上背部皮膚から薬剤除去後，血漿中 OPA-15406 濃度は 16 時間後には再度少し上昇し，その後緩やかに低下した。

0.3%，1%及び 3% OPA-15406 投与群における塗布後 48 時間の平均血漿中 OPA-15406 濃度は，それぞれ 0.0103，0.111 及び 0.322 ng/mL であった。塗布後 48 時間では，0.3%投与群の 8 例中 7 例で OPA-15406 の濃度は定量下限未満（定量下限値 : 0.0500 ng/mL，以下同様）であったが，1%及び 3%投与群の各投与群 8 例すべての被験者で OPA-15406 が検出された。

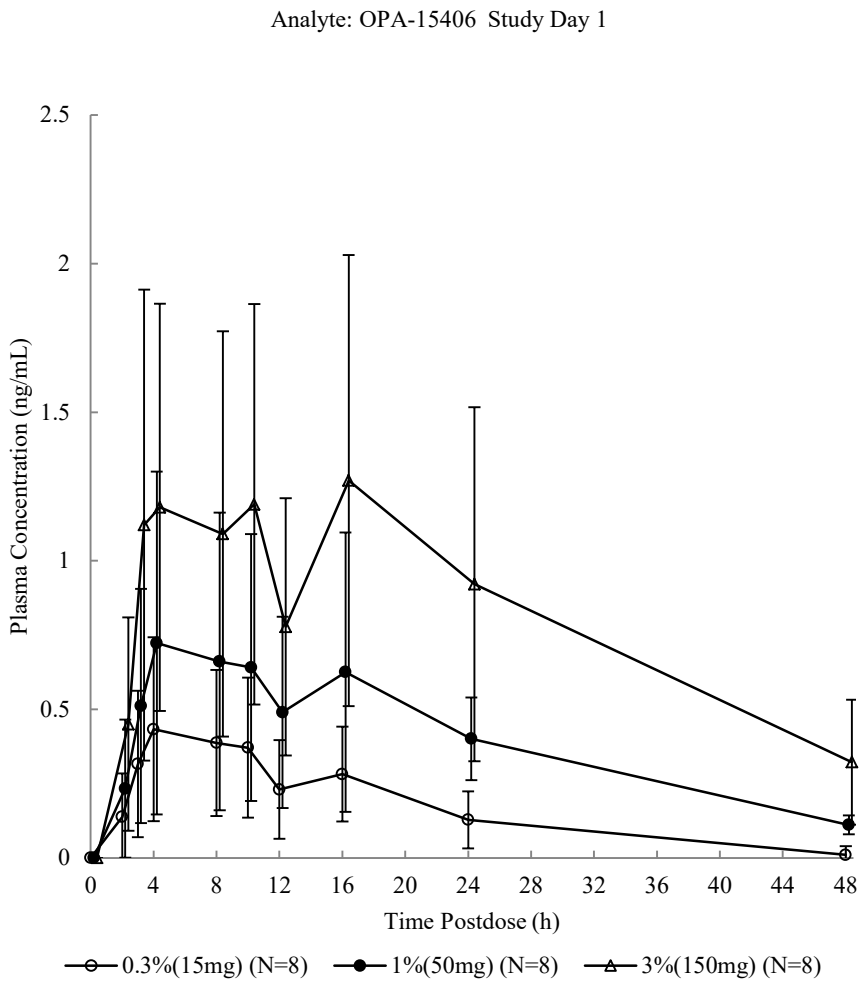


図 2.7.6.2.1-1　　単回塗布時の平均血漿中 OPA-15406 濃度の推移

Plasma concentrations below lower limit of quantification (BLOQ) were considered as zero in descriptive statistics calculation.

BLOQ output as 0 ng/mL in normal plots.

Error bars indicate standard deviation.

＜資料番号 5.3.3.1-01：図 11.5.2.3.1-1 ＞

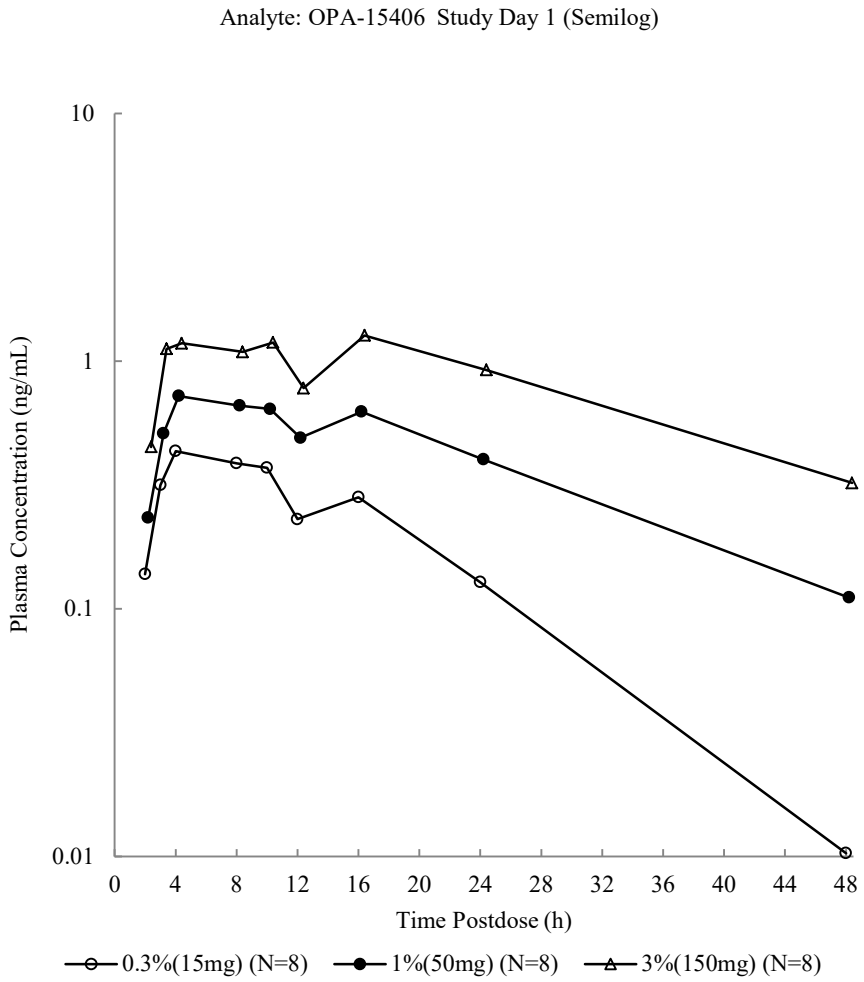


図 2.7.6.2.1-2　　単回塗布時の平均血漿中 OPA-15406 濃度の推移（片対数軸）

Plasma concentrations below lower limit of quantification (BLOQ) were considered as zero in descriptive statistics calculation.

BLOQ output as null in semilogarithmic plots.

＜資料番号 5.3.3.1-01：図 11.5.2.3.1-2 ＞

反復塗布 14 日目

0.3%（15 mg），1%（50 mg）及び 3%（150 mg）の OPA-15406 を上背部皮膚 1000 cm^2 に 1 日 2 回，14 日間反復塗布したときの投与群ごとの平均血漿中 OPA-15406 濃度の推移を図 2.7.6.2.1-3 及び図 2.7.6.2.1-4 に示した。

血漿中 OPA-15406 濃度は，いずれの投与群も OPA-15406 塗布後 4 時間でピークに達した。塗布後 12 時間で被験者の上背部皮膚から薬剤を除去後，血漿中 OPA-15406 濃度は 16 時間後には再度少し上昇し，その後緩やかに低下した。0.3%，1%及び 3% OPA-15406 投与群におけ

る塗布後 48 時間の平均血漿中 OPA-15406 濃度は，それぞれ 0.0795，0.150 及び 0.406 ng/mL であった。0.3%投与群では塗布後 48 時間で 8 例中 4 例が定量下限未満であったが，1%及び 3%投与群ではいずれも 8 例すべての被験者の血漿中から OPA-15406 が検出された。

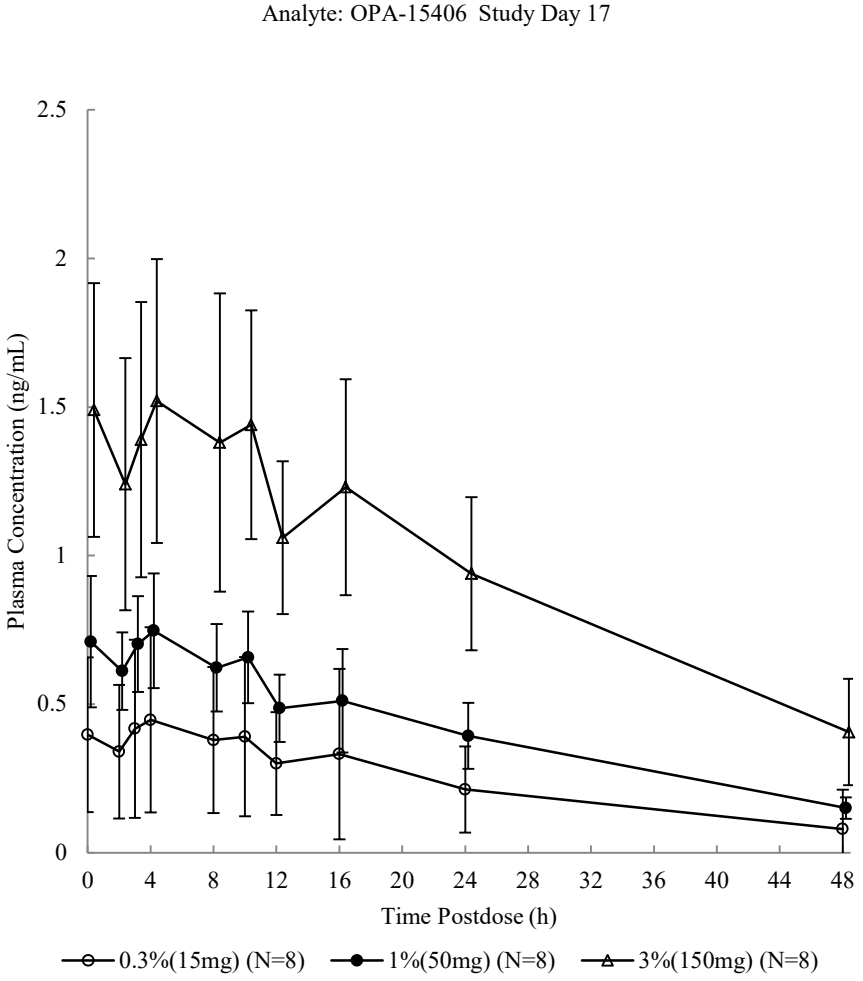


図 2.7.6.2.1-3　　反復塗布時の平均血漿中 OPA-15406 濃度の推移

Plasma concentrations below lower limit of quantification (BLOQ) were considered as zero in descriptive statistics calculation.

BLOQ output as 0 ng/mL in normal plots.

Error bars indicate standard deviation.

＜資料番号 5.3.3.1-01：図 11.5.2.3.1-3 ＞

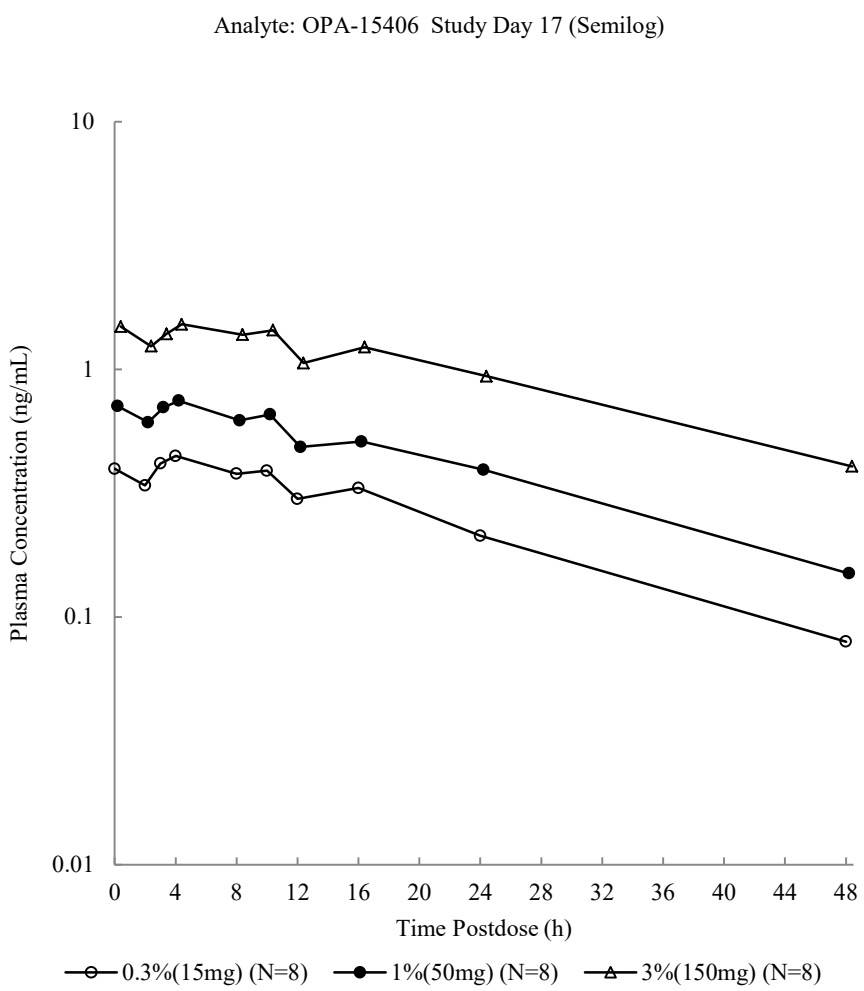


図 2.7.6.2.1-4　　反復塗布時の平均血漿中 OPA-15406 濃度の推移（片対数軸）

Plasma concentrations below lower limit of quantification (BLOQ) were considered as zero in descriptive statistics calculation.

BLOQ output as null in semilogarithmic plots.

＜資料番号 5.3.3.1-01：図 11.5.2.3.1-4 ＞

血漿中 OPA-15406 の平均トラフ濃度（± SD）は，0.3%投与群では Day 10，Day 13 及び Day 17（反復塗布 7 日目，10 日目及び 14 日目）でそれぞれ 0.432 ± 0.173，0.378 ± 0.208 及び 0.397 ± 0.260 ng/mL，1% 投与群ではそれぞれ 0.978 ± 0.301，0.877 ± 0.310 及び 0.710 ± 0.221 ng/mL，3%投与群ではそれぞれ 1.72 ± 0.526，1.68 ± 0.602 及び 1.49 ± 0.427 ng/mL と，いずれの群においてもほぼ一定の値で推移した。これらのことより，血漿中 OPA-15406 濃度はいずれの群でも Day 10（反復塗布 7 日目）ではほぼ定常状態に達していたと考えられた。

ii)　血漿中薬物動態パラメータ

OPA-15406 を単回及び反復塗布して求めた OPA-15406 の薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6.2.1-5 及び表 2.7.6.2.1-6 に要約した。

単回塗布時の OPA-15406 の C_{max}，AUC_{∞}，AUC_t 及び AUC_{12h} は，いずれも用量増加に伴い

増加したが，用量比を下回る増加であった。反復塗布時の OPA-15406 の C_{max} 及び AUC_{12h} はいずれも用量増加に伴い増加したが，用量比を下回る増加であった。

用量比例性について，用量に対する各パラメータの回帰直線の傾き b（95% CI）は，単回塗布時の C_{max} で 0.509（0.1609 - 0.8571）であった。AUC_{∞}は 0.3% OPA-15406 投与群において全例算出されず，用量比例性の検討はできなかった。反復塗布時の用量に対する各パラメータの回帰直線の傾き b（95% CI）は，C_{max} で 0.578（0.3816 - 0.7742），AUC_{12h} で 0.605（0.4254 - 0.7838）であった。これらの傾き b の 95% CI はいずれも 1 を含まなかったことから，用量比例性は認められなかった。

OPA-15406 の累積（反復塗布 27 回，以下同様）について，0.3%～3%投与群の $R_{27,ac}(C_{max})$ の平均値は 1.26～1.52，$R_{27,ac}(AUC_{12h})$の平均値は 1.83～2.50 であり，累積していることが確認された。OPA-15406 の蓄積性について，単回塗布時の AUC_{∞}に対する反復塗布 14 日目の AUC_{12h} の比は，1%及び 3% OPA-15406 投与群において 1 を下回っていた。

単回及び反復塗布時の尿中 OPA-15406 濃度は，すべての採尿期間において定量下限未満（定量下限値：0.200 ng/mL）であった。

表 2.7.6.2.1-5　　単回塗布時の血漿中 OPA-15406 の薬物動態パラメータ

Dose	Study Day	Subject	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{12h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (L/h/kg)
0.3%	1	N	8	0	8	8	8	0	0	0
(15 mg)		Mean	0.508	NC	6.71	3.74	7.88	NC	NC	NC
		SD	0.304	NC	3.88	2.32	4.29	NC	NC	NC
		CV%	59.8	NC	57.9	62.2	54.5	NC	NC	NC
		Geometric Mean	0.402	NC	4.92	2.80	6.86	NC	NC	NC
		Min	0.0631	NC	0.391	0.291	3.00	NC	NC	NC
		Median	0.432	NC	5.91	3.27	8.00	NC	NC	NC
		Max	1.01	NC	12.6	7.19	16.00	NC	NC	NC
1%	1	N	8	4	8	8	8	4	4	4
(50 mg)		Mean	0.838	22.3	18.9	6.42	10.75	14.4	2510	37.1
		SD	0.531	7.04	9.10	4.86	7.32	4.9	1130	15.5
		CV%	63.4	31.6	48.2	75.7	68.1	34.1	44.9	41.9
		Geometric Mean	0.688	21.2	16.8	4.54	8.65	13.8	2350	35.0
		Min	0.248	11.9	7.56	1.13	4.00	9.9	1810	24.1
		Median	0.675	24.9	19.1	5.72	9.00	13.8	2010	32.3
		Max	1.62	27.6	34.0	13.8	24.00	20.2	4190	59.7
3%	1	N	8	3	8	8	8	3	3	3
(150 mg)		Mean	1.61	41.3	39.0	11.2	12.25	17.5	3690	59.2
		SD	0.835	6.42	20.8	6.24	7.87	5.7	537	16.8
		CV%	52.1	15.6	53.4	55.8	64.2	32.9	14.6	28.4
		Geometric Mean	1.30	40.9	32.3	8.68	9.31	16.9	3660	57.6
		Min	0.253	36.4	7.01	1.27	3.00	12.7	3090	44.0
		Median	1.89	38.9	35.5	12.2	16.00	15.8	3860	56.4
		Max	2.59	48.5	63.1	19.5	24.00	23.9	4130	77.3

N: Number of non-missing observations, NC: Not calculated.

＜資料番号 5.3.3.1-01：表 11.5.2.3.1-1＞

表 2.7.6.2.1-6　　反復塗布時の血漿中 OPA-15406 の薬物動態パラメータ

Dose	Study Day	Subject	C_{max} (ng/mL)	AUC_{12h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (L/h/kg)
0.3%	17	N	8	8	8	3	8	8
(15 mg)		Mean	0.506	4.65	4.44	19.3	4370	66.8
		SD	0.348	3.07	5.01	7.5	2440	39.8
		CV%	68.8	66.1	112.9	39.1	55.8	59.6
		Geometric Mean	0.419	3.96	4.90	18.1	3790	57.4
		Min	0.153	1.61	0.00	10.6	1330	20.8
		Median	0.381	3.71	4.12	23.3	4100	57.5
		Max	1.17	11.3	16.00	24.0	9300	150
1%	17	N	8	8	8	8	8	8
(50 mg)		Mean	0.795	7.84	2.81	19.7	6740	103
		SD	0.208	1.78	1.80	5.8	1880	34.7
		CV%	26.1	22.6	64.1	29.7	27.9	33.7
		Geometric Mean	0.768	7.64	3.71	18.9	6540	98.6
		Min	0.433	4.65	0.00	12.9	4970	71.0
		Median	0.834	8.18	3.56	18.1	6120	93.4
		Max	1.04	10.1	4.12	28.6	10800	173
3%	17	N	8	8	8	8	8	8
(150 mg)		Mean	1.65	16.6	5.27	21.0	9720	153
		SD	0.462	4.99	4.77	6.5	2600	47.6
		CV%	28.1	30.2	90.6	31.1	26.7	31.1
		Geometric Mean	1.59	16.0	8.01	20.1	9400	147
		Min	1.09	11.2	0.00	12.8	5710	91.0
		Median	1.70	15.5	6.06	21.4	9680	156
		Max	2.43	26.3	10.00	32.0	13500	231

N: Number of non-missing observations.
＜資料番号 5.3.3.1-01：表 11.5.2.3.1-2＞

(b)　代謝物の薬物動態

i)　血漿中薬物濃度推移

単回塗布時

各投与群で，いずれの血漿中代謝物濃度も，OPA-15406 濃度より低かった。MAP-15484 は，塗布後 8 時間より検出され，24 時間でピークに達し，その後緩やかに低下した。MAP-15485 は塗布後 10～24 時間でピークに達し，その後緩やかに低下した。MAP-15497 は，塗布後 10～24 時間でピークに達し，その後緩やかに低下した。MAP-15583 は，0.3%投与群及び 1%投与群では全例で定量下限未満（定量下限値：0.0500 ng/mL，以下同様）であったが，3%投与群（8 例）では塗布後 10 時間で 1 例，24 時間で 4 例，48 時間で 5 例にそれぞれ検出された。MAP-15585 は，各投与群全例で定量下限未満（定量下限値：0.500 ng/mL，以下同様）であっ

た。

反復塗布時

各投与群で，OPA-15406 代謝物の血漿中濃度はいずれも OPA-15406 の血漿中濃度より低かった。血漿中 MAP-15484 濃度はいずれの投与群も塗布後 0 時間で最も高く，10～24 時間で再び上昇したが，その後緩やかに低下した。MAP-15485 はいずれの投与群も塗布後 0 時間で最も高く，10 時間で再び上昇したが，その後緩やかに低下した。MAP-15497 は，いずれの投与群も塗布後 0 時間で最も高く，10 時間で再び上昇したが，その後緩やかに低下した。MAP-15583 は，0.3%投与群の 8 例中 5 例では定量下限未満であったが，それ以外の被験者では塗布後 0 時間で最も高く，24 時間で再び上昇したが，その後緩やかに低下した。MAP-15585 は，各投与群全例で定量下限未満であった。

検出されたすべての代謝物は，Day 10，Day 13 及び Day 17（反復塗布 7 日目，10 日目及び 14 日目）での平均トラフ濃度は上昇しなかったことから，Day 10（反復塗布 7 日目）には定常状態に達していたと考えられた。

ii)　薬物動態パラメータ

OPA-15406 に対する代謝物の AUC の比率が高い代謝物は MAP-15484，MAP-15485 及び MAP-15497 であり，OPA-15406 に対する比（単回塗布時：AUC_t，反復塗布時：AUC_{12h}）は 0.259～0.670 の範囲であった。これら 3 つの代謝物の薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6.2.1-7，表 2.7.6.2.1-8 に要約した。

(c)　OPA-15406 及び代謝物の尿中排泄率

OPA-15406 及び MAP-15485 の尿中濃度はすべての採尿区間において定量下限未満であり，尿中排泄率は 0%であった。その他代謝物の塗布量に対する尿中排泄率は，0.1%未満であった。

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

0.3%，1%及び 3% OPA-15406 投与群，並びにプラセボ投与群の各 8 例に治験薬をそれぞれ単回投与し，安全性を評価した。単回投与で安全性が確認され，反復投与への移行を認められた被験者に対して，1 日 2 回（12 時間ごと）14 日間の反復投与を実施した（ただし，14 日目は朝 1 回投与のみ）。治験薬の投与を途中で中止した被験者はいなかった。

(b)　有害事象

単回投与及び反復投与のいずれも，0.3%，1%及び 3% OPA-15406 投与群，並びにプラセボ投与群に有害事象は認められなかった。

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

いずれの投与群にも治験薬との関連性が否定できない有害事象は認められなかった。

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

(e) 投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

(f) 臨床検査

i) 治験期間を通しての臨床検査値

各投与群のいずれの検査項目（血液学的検査，生化学的検査，尿検査）でも臨床的に問題となる変化は認められなかった。単回投与及び反復投与ともに，いずれの投与群でも，投与前値に比べ一定の傾向をもって変動する臨床検査項目はなかった。

ii) 個々の臨床的に重要な異常

いずれの投与群でも，臨床検査項目に問題となる異常は観察されなかった。

(g) バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連する他の項目

身体所見及び自覚症状，バイタルサインに各投与群のいずれの被験者でも，有害事象と判定されるような所見は認められなかった。また，各投与群のいずれの被験者でも，治験薬塗布部及びその周囲の皮膚に異常所見は認められなかった。

(h) 心電図検査

各投与群のいずれの被験者でも，標準 12 誘導心電図に有害事象として判定されるような変化は認められなかった。

(6) 結論

日本人の健康成人男性に OPA-15406 軟膏 0.3%，1%及び 3%製剤を，単回及び 1 日 2 回，2 週間反復塗布し，OPA-15406 軟膏の薬物動態及び安全性（特に皮膚症状）を検討した結果，有害事象の発現はなかった。また，身体所見及び自覚症状，バイタルサイン，皮膚症状，標準 12 誘導心電図及び臨床検査で，臨床的に問題となる変動や変化は観察されなかった。

OPA-15406 の C_{max}，AUC は用量増加に伴い増加したが，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。反復塗布 14 日間での各投与群における $R_{27,ac}(C_{max})$及び $R_{27,ac}(AUC_{12h})$ の平均値は 1 よりも大きく，累積が認められた。代謝物のうち，MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497 及び MAP-15583 は，血漿中に検出されたが，MAP-15585 はいずれの採血ポイントでも定量下限未満であった。OPA-15406 に対する AUC の比率が高い代謝物は MAP-15484，

MAP-15485 及び MAP-15497 であり，OPA-15406 に対する比（単回塗布時：AUC_t，反復塗布時：AUC_{12h}）は 0.259～0.670 の範囲であった。尿中排泄率について，OPA-15406 及び MAP-15485 の尿中濃度はすべての採尿区間において定量下限未満であり，その他の代謝物の OPA-15406 塗布量に対する尿中排泄率は，0.1%未満であった。

2.7.6.2.1.4　付録

表 2.7.6.2.1-7　　単回塗布時の血漿中 MAP-15484, MAP-15485 及び MAP-15497 の薬物動態パラメータ

Analyte	Dose	Study Day	Subject	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{12h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
MAP-15484	0.3%	1	N	8	0	8	8	3	0
	(15 mg)		Mean	0.0571	NC	0.701	0.0258	24.00	NC
			SD	0.0849	NC	1.22	0.0728	0.00	NC
			CV%	148.5	NC	173.9	282.8	0.0	NC
			Geometric Mean	0.145	NC	1.50	0.206	24.00	NC
			Min	0	NC	0	0	24.00	NC
			Median	0	NC	0	0	24.00	NC
			Max	0.218	NC	3.37	0.206	24.00	NC
	1%	1	N	8	0	8	8	5	0
	(50 mg)		Mean	0.176	NC	4.15	0.274	20.79	NC
			SD	0.202	NC	5.94	0.526	4.38	NC
			CV%	115.2	NC	143.3	191.9	21.0	NC
			Geometric Mean	0.230	NC	2.56	0.461	20.40	NC
			Min	0	NC	0	0	16.00	NC
			Median	0.113	NC	0.342	0	23.97	NC
			Max	0.500	NC	13.9	1.46	24.00	NC
	3%	1	N	8	0	8	8	7	0
	(150 mg)		Mean	0.298	NC	8.62	0.530	26.28	NC
			SD	0.187	NC	5.26	0.508	10.03	NC
			CV%	62.8	NC	61.0	96.0	38.2	NC
			Geometric Mean	0.305	NC	8.85	0.573	25.00	NC
			Min	0	NC	0	0	16.00	NC
			Median	0.318	NC	9.66	0.380	24.00	NC
			Max	0.560	NC	15.5	1.27	48.00	NC

NC: Not calculated

N: Number of non-missing observations.

表 2.7.6.2.1-7　　単回塗布時の血漿中 MAP-15484, MAP-15485 及び MAP-15497 の薬物動態パラメータ（続き）

Analyte	Dose	Study Day	Subject	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{12h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
MAP-15485	0.3%	1	N	8	1	8	8	7	1
	(15 mg)		Mean	0.152	11.7	3.10	0.887	12.86	15.8
			SD	0.115	NC	3.15	0.790	6.41	NC
			CV%	75.7	NC	101.8	89.1	49.9	NC
			Geometric Mean	0.152	11.7	2.66	0.812	11.37	15.8
			Min	0	NC	0	0	4.00	NC
			Median	0.121	NC	1.64	0.571	10.00	NC
			Max	0.344	NC	9.85	2.18	24.00	NC
	1%	1	N	8	1	8	8	8	1
	(50 mg)		Mean	0.307	15.0	8.80	1.49	19.25	16.2
			SD	0.214	NC	5.85	1.29	5.44	NC
			CV%	69.6	NC	66.5	87.0	28.3	NC
			Geometric Mean	0.247	15.0	6.41	1.11	18.48	16.2
			Min	0.0855	NC	0.704	0	10.00	NC
			Median	0.261	NC	8.84	1.29	20.00	NC
			Max	0.714	NC	19.4	3.27	24.00	NC
	3%	1	N	8	2	8	8	8	2
	(150 mg)		Mean	0.547	45.9	18.6	2.97	20.50	48.8
			SD	0.318	NC	10.4	2.36	6.48	NC
			CV%	58.2	NC	55.7	79.4	31.6	NC
			Geometric Mean	0.443	45.9	15.2	1.90	19.28	44.0
			Min	0.121	45.7	3.91	0.182	10.00	27.8
			Median	0.497	NC	17.4	2.97	24.00	NC
			Max	0.951	46.1	29.8	7.39	24.00	69.8

NC: Not calculated

N: Number of non-missing observations.

表 2.7.6.2.1-7　　単回塗布時の血漿中 MAP-15484, MAP-15485 及び MAP-15497 の薬物動態パラメータ（続き）

Analyte	Dose	Study Day	Subject	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{12h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
MAP-15497	0.3%	1	N	8	0	8	8	7	0
	(15 mg)		Mean	0.194	NC	3.09	1.26	10.00	NC
			SD	0.115	NC	1.89	0.833	3.46	NC
			CV%	59.0	NC	61.0	66.1	34.6	NC
			Geometric Mean	0.206	NC	3.21	1.28	9.38	NC
			Min	0	NC	0	0	4.00	NC
			Median	0.174	NC	2.89	1.06	10.00	NC
			Max	0.347	NC	5.61	2.37	16.00	NC
	1%	1	N	8	2	8	8	8	2
	(50 mg)		Mean	0.455	22.0	12.2	2.46	17.75	24.6
			SD	0.302	NC	7.88	2.12	5.60	NC
			CV%	66.3	NC	64.6	86.2	31.5	NC
			Geometric Mean	0.357	21.4	8.96	1.10	16.94	21.6
			Min	0.105	16.7	1.13	0.0535	10.00	12.8
			Median	0.402	NC	12.8	2.33	16.00	NC
			Max	0.942	27.3	23.2	5.06	24.00	36.5
	3%	1	N	8	2	8	8	8	2
	(150 mg)		Mean	0.632	32.9	21.0	3.82	19.50	31.2
			SD	0.372	NC	12.3	2.44	6.48	NC
			CV%	58.9	NC	58.8	64.0	33.2	NC
			Geometric Mean	0.518	32.5	17.2	2.83	18.33	29.3
			Min	0.131	27.6	4.30	0.394	10.00	20.6
			Median	0.650	NC	20.4	3.85	23.99	NC
			Max	1.30	38.2	42.8	7.89	24.00	41.8

NC: Not calculated

N: Number of non-missing observations.

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 14.1.2.1-4＞

表 2.7.6.2.1-8　　反復塗布時の血漿中 MAP-15484, MAP-15485 及び MAP-15497 の薬物動態パラメータ

Analyte	Dose	Study Day	Subject	C_{max} (ng/mL)	AUC_{12h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
MAP-15484	0.3%	17	N	8	8	5	0
	(15 mg)		Mean	0.145	1.18	7.12	NC
			SD	0.149	1.25	10.17	NC
			CV%	103.0	106.5	142.8	NC
			Geometric Mean	0.209	1.65	7.63	NC
			Min	0	0	0.00	NC
			Median	0.142	0.991	1.87	NC
			Max	0.375	3.35	23.75	NC
	1%	17	N	8	8	8	3
	(50 mg)		Mean	0.268	2.35	4.91	32.8
			SD	0.107	0.844	8.59	7.5
			CV%	39.8	36.0	175.1	22.9
			Geometric Mean	0.252	2.20	5.59	32.3
			Min	0.169	1.07	0.00	27.5
			Median	0.234	2.25	0.94	29.5
			Max	0.491	3.66	23.75	41.4
	3%	17	N	8	8	8	2
	(150 mg)		Mean	0.591	5.39	5.70	33.8
			SD	0.168	1.77	8.51	NC
			CV%	28.4	32.7	149.3	NC
			Geometric Mean	0.569	5.12	8.16	30.8
			Min	0.375	3.23	0.00	19.9
			Median	0.604	5.84	0.94	NC
			Max	0.789	7.46	23.75	47.6

NC: Not calculated

N: Number of non-missing observations.

表 2.7.6.2.1-8　　反復塗布時の血漿中 MAP-15484, MAP-15485 及び MAP-15497 の薬物動態パラメータ（続き）

Analyte	Dose	Study Day	Subject	C_{max} (ng/mL)	AUC_{12h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
MAP-15485	0.3%	17	N	8	8	8	3
	(15 mg)		Mean	0.284	2.62	2.50	33.5
			SD	0.227	2.12	4.63	14.3
			CV%	79.9	80.6	185.2	42.6
			Geometric Mean	0.231	2.15	10.00	31.3
			Min	0.116	1.12	0.00	18.7
			Median	0.196	1.92	0.00	34.6
			Max	0.799	7.48	10.00	47.2
	1%	17	N	8	8	8	6
	(50 mg)		Mean	0.498	4.67	2.50	32.2
			SD	0.129	1.09	4.63	9.9
			CV%	25.9	23.2	185.2	30.7
			Geometric Mean	0.478	4.52	10.00	30.8
			Min	0.228	2.29	0.00	18.3
			Median	0.547	5.13	0.00	31.7
			Max	0.606	5.58	10.00	43.3
	3%	17	N	8	8	8	6
	(150 mg)		Mean	1.14	10.4	1.25	37.9
			SD	0.383	3.30	3.54	18.6
			CV%	33.6	31.9	282.8	49.2
			Geometric Mean	1.08	9.88	10.00	34.6
			Min	0.625	5.96	0.00	17.5
			Median	1.27	11.0	0.00	35.0
			Max	1.57	15.4	10.00	72.3

NC: Not calculated

N: Number of non-missing observations.

表 2.7.6.2.1-8　　反復塗布時の血漿中 MAP-15484, MAP-15485 及び MAP-15497 の薬物動態パラメータ（続き）

Analyte	Dose	Study Day	Subject	C_{max} (ng/mL)	AUC_{12h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
MAP-15497	0.3%	17	N	8	8	8	3
	(15 mg)		Mean	0.262	2.59	4.25	36.2
			SD	0.152	1.45	6.27	22.7
			CV%	58.2	56.1	147.6	62.7
			Geometric Mean	0.227	2.28	10.86	31.9
			Min	0.104	1.12	0.00	18.9
			Median	0.245	2.47	0.00	27.7
			Max	0.574	5.65	16.00	61.8
	1%	17	N	8	8	8	6
	(50 mg)		Mean	0.549	5.36	0.98	33.1
			SD	0.146	1.26	1.52	14.7
			CV%	26.6	23.4	155.1	44.4
			Geometric Mean	0.530	5.22	2.43	30.5
			Min	0.350	3.51	0.00	15.2
			Median	0.579	5.73	0.00	30.6
			Max	0.748	6.63	4.12	58.8
	3%	17	N	8	8	8	6
	(150 mg)		Mean	1.14	10.7	3.02	41.4
			SD	0.516	3.70	4.54	19.3
			CV%	45.4	34.7	150.6	46.6
			Geometric Mean	1.05	10.1	7.44	37.3
			Min	0.607	6.30	0.00	17.2
			Median	0.977	9.95	0.00	40.5
			Max	2.21	17.5	10.00	64.3

NC: Not calculated

N: Number of non-missing observations.

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 14.1.2.1-5＞

2.7.6.2.2　健康成人を対象とした単回及び反復投与試験（外国人：271-11-202 試験，添付資料番号 5.3.3.1-02）【参考資料】

2.7.6.2.2.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	OPA-15406 軟膏の単回及び反復塗布したときの忍容性，安全性及び薬物動態を評価する
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，基剤対照，用量漸増，単回及び反復投与
対象	健康成人
選択基準	4) 18 歳以上 64 歳以下の男性又は妊娠する可能性のない女性 5) BMI が 19.0 以上 32.0 kg/m^2 以下の者 6) 既往歴合併症，身体所見，心電図検査，血液学的検査，生化学的検査，血清学的検査，尿検査の結果をもとに，健康であると医学的に判断された者 7) 治験手順の開始前に文書による同意取得が可能で，治験手順に従うことができると治験責任医師が判断した者 8) 外科的手術により不妊である（精巣又は子宮切除術を受けた）男性及び女性，継続して 12 ヵ月以上閉経している女性（FSH テストで確認），スクリーニング時点より治験薬の最終投与後 90 日間 2 種類の避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意した男性 9) 背部に皮膚科学的問題［皮膚病，皮膚炎，開放創や他の皮膚疾患（いぼ，発疹，アトピー性皮膚炎や炎症）］がなく，修正ドレイズスケールでの全項目（紅斑，浮腫，水疱など）の評価が 0 である者
除外基準	1) 既往歴から臨床的に問題となる異常がある，又はスクリーニング時点の身体所見で治験責任医師又は治験依頼者が被験者のリスクとなる又は薬剤の吸収，分布，代謝，排泄を含む結果の値に影響する可能性があると判断した者。これらには皮膚科学的，心臓，肝臓，腎臓，神経学的，内分泌，胃腸（胆嚢切除を含む），呼吸器，血液学的，免疫学的疾患の既往歴合併症を含む。 2) 皮膚刺激の臨床的評価に影響する可能性のある治療部位の皮膚の損傷，解剖学的異常，色素沈着過剰である者 3) 体毛の濃い者 4) スクリーニング前 1 年以内に薬剤依存又はアルコール依存の既往のある者 5) 肝炎又は AIDS の既往歴合併症がある，又は HBs 抗原，抗 HCV 抗体及び/又は HIV 抗体が陽性である者 6) 薬剤アレルギーの既往のある者

項目	内容
	7) ワセリン又は OPA-15406 軟膏に含まれる成分にアレルギー又は過敏症を持つ又は皮膚の過敏症やアレルギーの既往のある者 8) 接着剤・粘着剤にアレルギーがある又は過敏性を示す者 9) スクリーニング時又は治験施設入所時に尿中アルコール検査及び/又は尿中薬物検査が陽性である者 10) 同意取得時前 30 日以内に他の治験薬を使用した者 11) 大量出血や易出血傾向の既往のある者 12) 血液の提供が困難であった経歴のある者 13) 投与の前 30 日以内に血液又は血漿を提供した者 14) 永住していない者 15) 投与の前 72 時間以内にメチルキサンチン，グレープフルーツ，セビリアオレンジを含む食品又は飲料，及びアルコールを摂取した者 16) 処方薬，市販薬，ハーブ薬，又はビタミンサプリメントを投与の前 14 日以内に，抗生物質を投与の前 30 日以内に使用した者。薬物動態や薬力学的結果に影響がないと治験依頼者が判断した薬剤の投与は例外として許容される。 17) スクリーニング前 30 日以内に肝ミクロソーム酵素を刺激する物質への曝露（殺虫剤や有機溶剤への職業的曝露）を受けた者 18) 治験期間中に治療部位に外用の製品を使用しないことに同意できない者 19) 投与開始前に以下の局所作用性の製剤のウォッシュアウトを実施しなかった又は併用が必要な者 • 局所性の抗真菌薬―4 週間 • 抗炎症薬，副腎皮質ステロイド，局所性の免疫調節薬－2 週間 • レチノイド類―3 ヵ月 20) 投与開始前に以下の全身作用性の製剤のウォッシュアウトを実施しなかった又は併用が必要な者 • 経口副腎皮質ステロイド―2 週間 • 経口レチノイド類―3 ヵ月 • 筋注又は病巣内投与の副腎皮質ステロイド注射―4 週間 21) スクリーニング前 2 ヵ月以内にたばこ製品を使用した又は常習的に二次喫煙に曝露されていた，又は治験施設入所時の検査で尿中コチニン濃度 200 ng/mL 超又は血清コチニン濃度 20 ng/mL 超の者 22) 3 分座って安静にした後の座位の収縮期血圧が 100 mmHg 未満又

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>は 150 mmHg 以上，又は拡張期血圧が 50 mmHg 未満又は 90 mmHg 以上の者
23) 3 分座って安静にした後の座位の脈拍数が 35 bpm 未満又は 100 bpm 超となった者
24) スクリーニング時の QTcF が 450 msec 以上である者
25) 精神疾患の既往又は精神疾患の治療歴のある者
26) 治験責任医師が本治験の対象として不適切と判断した者
27) 新生物又は免疫不全の既往のある者</td></tr>
<tr><td>使用薬剤，
ロット番号</td><td>被験薬 OPA-15406 軟膏 0.1%：[redacted]
OPA-15406 軟膏 0.3%：[redacted]
OPA-15406 軟膏 1%：[redacted]
OPA-15406 軟膏 3%：[redacted]
対照薬 基剤：[redacted]</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>1 期に単回及び 2 期に反復（1 日 1 回 14 日間）でそれぞれ 8 例 4 コホートの漸増投与とした。1 期が全コホート終了してから 2 期を開始した。いずれのコホートでも割付表通りに OPA-15406 軟膏と基剤を背中の右と左に離してそれぞれ 10 cm^2 以内に塗布，半密封に覆って衣類や塗布していない皮膚から保護した。23.5 時間後に拭き取った。治療期間を通して同じ場所に塗布した。
1 例以上が重篤な有害事象を発現，又は 8 例中 3 例以上が CTCAE でグレード 2 以上又は修正ドレイズスケールでグレード 3，かつ治験責任医師及び治験依頼者が治験薬と関連性ありと判定した場合，安全性と忍容性を再評価し，安全でない又は忍容性がないと判断された場合，前の用量を最大耐量とすることとした。
<table>
<tr><th>OPA-15406 Ointment (w/w)</th><th>OPA-15406 Dose</th></tr>
<tr><td>0.1%</td><td>0.5 mg</td></tr>
<tr><td>0.3%</td><td>1.5 mg</td></tr>
<tr><td>1%</td><td>5 mg</td></tr>
<tr><td>3%</td><td>15 mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>1 期 1 日間（23.5 時間）及び 2 期 14 日間</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>1 期 32 例，2 期 32 例（同一被験者参加可能）</td></tr>
<tr><td>目標被験者数の
設定根拠</td><td>コホートあたりの被験者数は他の化合物でのヒト初回投与試験の経験に基づいた。</td></tr>
<tr><td>主な併用薬の規定</td><td>併用禁止薬/療法
治験期間中は治験薬以外のすべての薬剤を禁止とした。処方薬，市販薬，ハーブ薬，又はビタミンサプリメントは投与の前 14 日以内，抗生物質は投与の前 30 日以内は禁止とした。</td></tr>
</table>

項目	内容
	投与開始前の以下の期間及び投与期間中, 以下の全身作用性の製剤を禁止とした。 • 経口副腎皮質ステロイド―2 週間 • 経口レチノイド類―3 ヵ月 • 筋注又は病巣内投与の副腎皮質ステロイド注射―4 週間 投与開始前の以下の期間及び投与期間中, 以下の局所作用性の製剤を禁止とした。 • 局所性の抗真菌薬―4 週間 • 抗炎症薬，副腎皮質ステロイド，局所性の免疫調節薬－2 週間 • レチノイド類―3 ヵ月
評価項目	薬物動態 主要評価項目：単回及び反復投与後の OPA-15406 の以下の薬物動態パラメータ 1 期：C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}24h}$，AUC_t，$t_{1/2,z}$，AUC_∞，CL/F 2 期：$C_{ss,max}$，AUC_τ，$t_{1/2,z}$，CL_{ss}/F 副次的評価項目：単回及び反復投与後の OPA-15406 の以下の薬物動態パラメータ 1 期：AUC_%Extrap，C_{max}/Dose，AUC_t/Dose，AUC_∞/Dose 2 期：t_{max}，$R_{ac}(C_{max})$（1 期投与に対する 2 期投与 14 日目の C_{max} の比），R_{ac}(AUC)（1 期の $AUC_{0\text{-}24h}$ に対する 2 期の AUC_τ の比），$C_{ss,max}$/Dose，AUC_τ/Dose 単回及び反復投与後の代謝物（MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497）の以下の薬物動態パラメータ 1 期：C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}24h}$，AUC_t，$t_{1/2,z}$，AUC_∞， OPC-15406 に対する代謝物の C_{max} の比， OPC-15406 に対する代謝物の AUC_∞の比 2 期：$C_{ss,max}$，t_{max}，AUC_τ，$t_{1/2,z}$， OPC-15406 に対する代謝物の $C_{ss,max}$ の比， OPC-15406 に対する代謝物の AUC_t の比，$R_{ac}(C_{max})$ ，R_{ac}(AUC) 忍容性，安全性 主要評価項目：修正ドレイズスケール，有害事象 副次的評価項目：バイタルサイン，心電図，臨床検査
解析方法	薬物動態 • OPA-15406 の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により求めることとした。 • 用量群及び採血時刻ごとに血漿中 OPA-15406 及び代謝物濃度の

項目	内容
	記述統計量を算出することとした。 安全性 • ベースラインからの変化量の記述統計量を集計した。
治験依頼者	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
治験実施医療機関	米国 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.2.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.2-1 及び表 2.7.6.2.2-2 に示した。

表 2.7.6.2.2-1　　1 期 単回漸増投与の治験スケジュール

Day	Screening	Check-in	Treatment	Discharge/ ET	Follow-up	
	Days -22 to -2	Day -1	Days 1 to 3	Day 4	Day 15 (+ 1) In-clinic Visit	Day 31 (+ 2) Telephone call[a]
Informed consent	X					
Inclusion/exclusion criteria	X	X				
Demographic information	X					
Medical history	X					
Hepatitis and HIV screen	X					
Urine alcohol and drug screen	X	X				
Serum pregnancy test[b]	X	X				
FSH[c]	X					
Trial Residency:						
Check-in		X				
Meals		Dinner and evening snack	Days 1 to 3:　Breakfast, lunch, dinner, and evening snack	Breakfast		
Discharge from clinic				X		
Follow-up in-clinic visit					X	
Follow-up phone call						X
Trial drug administration:						
Trial drug dosing			Day 1:　Single dose of OPA-15406 and vehicle			
Safety and tolerability:						
Record adverse events	<----------Ongoing---------->					

Day	Screening	Check-in	Treatment	Discharge/ ET	Follow-up	
	Days -22 to -2	Day -1	Days 1 to 3	Day 4	Day 15 (+ 1) In-clinic Visit	Day 31 (+ 2) Telephone call[a]
Record concomitant medications	<----------Ongoing---------->					
Height and weight	X	Weight only		Weight only		
Physical examination	X	X		X		
Vital signs[d]	X	X	Day 1: predose and at 2, 8, 12, 24, and 48 hours postdose	72/ET hours postdose	X	
12-lead ECG[e]	X	X	Day 1: predose (in triplicate) and at 2, 8, 12, 24, and 48 hours postdose	72/ET hours postdose	X	
Hematology, serum chemistry, urinalysis	X	X	Day 1: 24 hours postdose	72/ET hours postdose		
Modified Draize Scale			Day 1: predose and 24 hours postdose	X	X	
Pharmacokinetics:						
PK blood samples			Day 1: predose and at 2, 4, 8, 12, 16, 24, and 48 hours postdose	72/ET hours postdose		

ET = early termination; FSH = follicle stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus.

[a] 投与後 30 (+ 2)日

[b] 女性被験者のみ

[c] 閉経後の女性被験者のみ

[d] 血圧，心拍数，体温，呼吸数は 3 分以上座って安静にした後に測定することとした。

[e] 12 誘導心電図検査は仰臥位で 10 分以上安静にした後に測定することとした。

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 5.5-1＞

表 2.7.6.2.2-2　　2 期 反復漸増投与の治験スケジュール

Day	Screening[a]	Check-in	Treatment	Discharge/ ET	Follow-up	
	Days -22 to -2	Day -1	Days 1 to 16	Day 17	Day 28 (+ 1) In-clinic Visit[b]	Day 44 (+ 2) Telephone call[b]
Informed consent	X	X				
Inclusion/exclusion criteria	X	X				
Demographic information	X					
Medical history	X					
Hepatitis and HIV screen	X	X[c]				
Urine alcohol and drug screen	X	X				
Serum pregnancy test[d]	X	X				
FSH[e]	X					
Trial Residency:						
Check-in		X				
Meals		Dinner and evening snack	Days 1 to 16: Breakfast, lunch, dinner, and evening snack	Breakfast		
Discharge from clinic				X		
Follow-up in-clinic visit					X	
Follow-up phone call						X
Trial drug administration:						
Trial drug dosing			Days 1 to 14: Once daily doses of OPA-15406 and vehicle			
Safety and tolerability:						
Record adverse events	<----------Ongoing---------->					
Record concomitant medications	<----------Ongoing---------->					
Height and weight	X	Weight only	Day 8: weight only	Weight only		

Day	Screening[a]	Check-in	Treatment	Discharge/ ET	Follow-up	
	Days -22 to -2	Day -1	Days 1 to 16	Day 17	Day 28 (+ 1) In-clinic Visit[b]	Day 44 (+ 2) Telephone call[b]
Physical examination	X	X		X		
Vital signs[f]	X	X	Days 1 to 13: predose Day 14: predose and at 2, 8, 12, 24, and 48 hours post-last dose	72/ET hours post-last dose	X	
12-lead ECG[g]	X	X	Day 1: predose (in triplicate) Day 7: predose Day 14: predose and at 2, 8, 12, 24, and 48 hours post-last dose	72/ET hours post-last dose	X	
Hematology, serum chemistry, urinalysis	X	X	Days 2 and 7: predose Day 15 (24 hours post-last dose)	72/ET hours post-last dose		
Modified Draize Scale			Days 1 to 14: predose Day 15 (24 hours post-last dose)	X	X	
Pharmacokinetics:						
PK blood samples			Days 1, 12, and 13: predose Day 14: predose (last day of dosing) and at 2, 4, 8, 12, 16, 24, and 48 hours post-last dose	72/ET hours post-last dose		

ET = early termination; FSH = follicle stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus.

[a] 1 期に参加せず 2 期から参加する被験者のみ

[b] それぞれ最終投与から in-clinic visit は 14 (+ 1)日，telephone call は 30 (+ 2)日とした。

[c] 1 期から継続して参加する被験者のみ

[d] 女性被験者のみ

[e] 閉経後の女性被験者のみ

[f] 血圧，心拍数，体温，呼吸数は 3 分以上座って安静にした後に測定することとした。

[g] 12 誘導心電図検査は仰臥位で 10 分以上安静にした後に測定することとした。

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 5.5-2＞

2.7.6.2.2.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者及び中止例の内訳を表 2.7.6.2.2-3 及び表 2.7.6.2.2-4 に示した。1 期に登録された被験者は 2 期に登録されてもよいこととしていた。16 例の被験者が 2 期から新たに参加し，その結果 48 例の被験者が本治験で治験薬を 1 回以上投与された。OPA-15406 0.5 mg，1.5 mg，5 mg，15 mg 群ではそれぞれ 7，5，1，3 例が単回及び反復投与を完了し，それぞれ 1，3，7，5 例が単回投与のみに参加し反復投与では別の被験者が治験に参加した。

表 2.7.6.2.2-3　　1 期の被験者及び中止例の内訳

Subjects	OPA-15406 0.5 mg (N = 8) n (%)[a]	OPA-15406 1.5 mg (N = 8) n (%)[a]	OPA-15406 5 mg (N = 8) n (%)[a]	OPA-15406 15 mg (N = 8) n (%)[a]	Total (N = 32) n (%)[a]
Screened	--	--	--	--	76
Randomized	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)
Treated	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)
Completed	8 (100.0)	8 (100.0)	7 (87.5)	8 (100.0)	31 (96.9)
Discontinued	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.1)
Investigator withdrew subject	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.1)
Analyzed for safety	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)

[a]Percentages are based on total number of randomized subjects.

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 8.1.1-1＞

表 2.7.6.2.2-4　　2 期の被験者及び中止例の内訳

Subjects	OPA-15406 0.5 mg (N = 8) n (%)[a]	OPA-15406 1.5 mg (N = 8) n (%)[a]	OPA-15406 5 mg (N = 8) n (%)[a]	OPA-15406 15 mg (N = 8) n (%)[a]	Total (N = 32) n (%)[a]
Screened	--	--	--	--	53
Randomized	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)
Treated	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)
Completed	7 (87.5)	8 (100.0)	6 (75.0)	7 (87.5)	28 (87.5)
Discontinued	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	4 (12.5)
Subject withdrew consent	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (9.4)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (3.1)
Analyzed for safety	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)

[a]Percentages are based on total number of randomized subjects.

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 8.1.2-1＞

(2) 解析したデータセット

安全性解析対象は 1 期，2 期とも各投与群 8 例，計 32 例であった。すべての検体の血漿中 OPA-15406 濃度は定量下限である 0.20 μg/mL 未満であったため薬物動態解析は行わなかった。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.2-5 及び表 2.7.6.2.2-6 に示した。1 期では 32 例中 27 例が男性であった。1 期では白人が多かった。2 期では 32 例中 30 例が男性で，16 例が 1 期から継続して参加し 16 例が新規に参加した。2 期では黒人又はアフリカ系アメリカ人が半数で，残りの多くは白人であった。

表 2.7.6.2.2-5　　1 期の安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

Parameter	Statistic	OPA-15406 0.5 mg (N = 8)	OPA-15406 1.5 mg (N = 8)	OPA-15406 5 mg (N = 8)	OPA-15406 15 mg (N = 8)	Total (N = 32)
Sex						
Male	n (%)	8 (100.0)	8 (100.0)	6 (75.0)	5 (62.5)	27 (84.4)
Female	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	5 (15.6)
Race						
White	n (%)	4 (50.0)	3 (37.5)	6 (75.0)	6 (75.0)	19 (59.4)
Black or African American	n (%)	4 (50.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	9 (28.1)
American Indian or Alaska Native	n (%)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
Asian	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.1)
Other	n (%)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	n (%)	0 (0.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	4 (12.5)
Not Hispanic or Latino	n (%)	8 (100.0)	5 (62.5)	7 (87.5)	8 (100.0)	28 (87.5)
Age (years)	Mean (SD)	34 (8.5)	39 (12.5)	41 (14.1)	44 (14.5)	40 (12.6)
	Range	25 - 44	22 - 56	22 - 57	25 - 64	22 - 64
Weight (kg)	Mean (SD)	90.2 (13.85)	82.2 (10.03)	79.6 (19.91)	76.3 (10.87)	82.1 (14.48)
	Range	73.9 - 112.2	67.9 - 96.5	52.3 - 105.6	65.4 - 96.0	52.3 - 112.2
Height (cm)	Mean (SD)	179 (7.3)	175 (8.4)	171 (13.0)	173 (9.3)	174 (9.7)
	Range	168 - 189	162 - 191	151 - 185	158 - 188	151 - 191
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	28.2 (2.93)	26.8 (2.93)	26.9 (3.59)	25.6 (2.48)	26.9 (3.01)
	Range	23.3 - 31.7	23.8 - 31.4	22.2 - 30.9	22.1 - 29.6	22.1 - 31.7

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 8.2.1-1＞

表 2.7.6.2.2-6　　2 期の安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

Parameter	Statistic	OPA-15406 0.5 mg (N = 8)	OPA-15406 1.5 mg (N = 8)	OPA-15406 5 mg (N = 8)	OPA-15406 15 mg (N = 8)	Total (N = 32)
Sex						
Male	n (%)	8 (100.0)	8 (100.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	30 (93.8)
Female	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (6.3)
Race						
White	n (%)	4 (50.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	13 (40.6)
Black or African American	n (%)	4 (50.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	6 (75.0)	16 (50.0)
Other	n (%)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (9.4)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	n (%)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	4 (12.5)
Not Hispanic or Latino	n (%)	8 (100.0)	6 (75.0)	6 (75.0)	7 (87.5)	27 (84.4)
Unknown	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.1)
Age (years)	Mean (SD)	32.9 (7.7)	40.1 (9.5)	33.6 (11.2)	39.8 (10.7)	36.6 (10.0)
	Range	25 - 44	27 - 56	23 - 51	25 - 52	23 - 56
Weight (kg)	Mean (SD)	91.0 (13.6)	86.0 (10.4)	82.5 (12.4)	85.1 (9.3)	86.1 (11.4)
	Range	74 - 112	68 - 98	67 - 97	74 - 100	67 - 112
Height (cm)	Mean (SD)	178.0 (7.7)	175.4 (8.5)	174.0 (4.2)	180.0 (7.3)	176.8 (7.2)
	Range	168 - 189	162 - 191	167 - 179	167 - 190	162 - 191
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	28.6 (3.1)	27.9 (2.2)	27.2 (3.6)	26.2 (2.0)	27.5 (2.8)
	Range	23 - 32	25 - 31	22 - 32	24 - 30	22 - 32

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 8.2.2-1＞

(4)　薬物動態

血漿中 OPA-15406 濃度はすべての検体で定量下限である 0.20 μg/mL 未満であったため薬物動態解析は行わなかった。

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

1 期では 32 例全例が 1 回治験薬を投与された。2 期では 32 例中 30 例（93.8%）が 14 日間，1 例（OPA-15406 0.5 mg 群）が 9 日間，1 例（OPA-15406 5 mg 群）が 12 日間治験薬を投与された。

(b)　有害事象

1 期及び 2 期の有害事象を治験薬の投与範囲に関連した有害事象及び治験薬の投与範囲に関連しない有害事象別にそれぞれ表 2.7.6.2.2-7，表 2.7.6.2.2-8，表 2.7.6.2.2-9，表 2.7.6.2.2-10 に

示した。1 期 2 期それぞれ治験薬の投与範囲に関連した有害事象と治験薬の投与範囲に関連しない有害事象に分けて集計した。1 期 2 期ともに用量に比例して発現割合が高くなる事象はなかった。重症度はすべて軽度であった（資料番号 5.3.3.1-02 ：CT-1.8.2.3.1，CT-1.8.2.3.2，CT-2.8.2.3.1，CT-2.8.2.3.2 参照）。

表 2.7.6.2.2-7　　1 期の有害事象（治験薬の投与範囲に関連した有害事象）

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	OPA-15406 0.5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 1.5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 15 mg (N = 8) n (%)	Vehicle (N = 32) n (%)	Total (N = 32) n (%)
Total	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (6.3)	5 (15.6)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (6.3)
皮膚および皮下組織障害						
紅斑	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (3.1)	4 (12.5)

MedDRA Version 14.1

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 10.3.1-1＞

表 2.7.6.2.2-8　　1 期の有害事象（治験薬の投与範囲に関連しない有害事象）

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	OPA-15406 0.5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 1.5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 15 mg (N = 8) n (%)	Vehicle (N = 32) n (%)	Total (N = 32) n (%)
Total	1 (12.5)	3 (37.5)	5 (62.5)	2 (25.0)	11 (34.4)	12 (37.5)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位皮膚炎	0 (0.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	0 (0.0)	8 (25.0)	8 (25.0)
適用部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	3 (9.4)	3 (9.4)
神経系障害						
頭痛	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)

MedDRA Version 14.1

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 10.3.1-2＞

表 2.7.6.2.2-9　　2 期の有害事象（治験薬の投与範囲に関連した有害事象）

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	OPA-15406 0.5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 1.5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 15 mg (N = 8) n (%)	Vehicle (N = 32) n (%)	Total (N = 32) n (%)
Total	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	6 (18.8)	7 (21.9)
皮膚および皮下組織障害						
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (6.3)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	5 (15.6)	6 (18.8)

MedDRA Version 14.1
＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 10.3.2-1＞

表 2.7.6.2.2-10　　2 期の有害事象（治験薬の投与範囲に関連しない有害事象）

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	OPA-15406 0.5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 1.5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 15 mg (N = 8) n (%)	Vehicle (N = 32) n (%)	Total (N = 32) n (%)
Total	7 (87.5)	4 (50.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	25 (78.1)	28 (87.5)
胃腸障害						
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.1)
便秘	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位皮膚炎	5 (62.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	16 (50.0)	16 (50.0)
適用部位びらん	6 (75.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	10 (31.3)	13 (40.6)
適用部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (3.1)	1 (3.1)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	5 (15.6)	6 (18.8)
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
神経系障害						
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
腎および尿路障害						
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.1)

MedDRA Version 14.1
＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 10.3.2-2＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

1 期及び 2 期の治験薬の投与範囲に関連した副作用を表 2.7.6.2.2-11 及び表 2.7.6.2.2-12 に示した。1 期 2 期ともに治験薬との関連性が否定されなかったのは治験薬の投与範囲に関連した有害事象のみであった。1 期 2 期ともに用量に比例して発現割合が高くなる事象はなかった。重症度はすべて軽度であった（資料番号 5.3.3.1-02：CT-1.8.3.3.1，CT-2.8.3.3.1）。

表 2.7.6.2.2-11　　1 期の副作用（治験薬の投与範囲に関連した副作用）

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	OPA-15406 0.5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 1.5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 15 mg (N = 8) n (%)	Vehicle (N = 32) n (%)	Total (N = 32) n (%)
Total	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (3.1)	4 (12.5)
皮膚および皮下組織障害						
紅斑	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (3.1)	4 (12.5)

MedDRA Version 14.1
＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 10.4.1-1＞

表 2.7.6.2.2-12　　2 期の副作用（治験薬の投与範囲に関連した副作用）

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	OPA-15406 0.5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 1.5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 5 mg (N = 8) n (%)	OPA-15406 15 mg (N = 8) n (%)	Vehicle (N = 32) n (%)	Total (N = 32) n (%)
Total	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	6 (18.8)	7 (21.9)
皮膚および皮下組織障害						
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (6.3)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	5 (15.6)	6 (18.8)

MedDRA Version 14.1
＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 10.4.2-1＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象は報告されなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

(f)　臨床検査

i)　治験期間を通しての臨床検査値

各投与群のいずれの検査項目（血液学的検査，生化学的検査，尿検査）でも，投与前値に比べて，また群間を比較して臨床的に問題となる変化は認められなかった。

平均値の変化では尿比重が OPA-15406 5 mg 群で治験終了時にわずかに基準値上限を超えていた。

ii)　個々の臨床的に重要な異常

有害事象とされるような異常，治験を中止するような異常はなかった。

1 期の 1 例に CTCAE でグレード 3 以上に分類される好中球数の異常値が OPA-15406 15 mg 投与 24 時間後に認められた。

- ベースライン値：$2.03 \times 10^3/\mu L$（グレード 0）
- 投与 2 日目，投与 24 時間後：$0.98 \times 10^3/\mu L$（グレード 3，0.5～$1.0 \times 10^3/\mu L$ 未満）
- 投与 4 日目，投与 72 時間後：$1.12 \times 10^3/\mu L$（グレード 2）

(g)　バイタルサイン

投与前値に比べて，また群間を比較してバイタルサインに臨床的に問題となる変化は認められなかった。CTCAE でグレード 3 以上に分類されるバイタルサインの異常はなかった。

(h)　心電図検査

投与前値に比べて，またカテゴリー別の比較で心電図検査に臨床的に問題となる変化は認められなかった。各投与群のいずれの被験者でも，12 誘導心電図に有害事象として判定されるような変化，治験を中止するような変化は認められなかった。

(6)　結論

健康成人に OPA-15406 0.5 mg，1.5 mg，5 mg，15 mg を単回及び反復塗布した結果，安全で忍容性は良好であった。

治験薬の投与範囲に関連した有害事象で OPA-15406 のいずれかの群で最も多かったのは単回投与では紅斑で反復投与ではそう痒症であった。これらの有害事象は基剤投与群でも認められ，明らかな用量反応性は認められなかった。

治験薬の投与範囲に関連しない有害事象で OPA-15406 のいずれかの群で最も多かったのはテープ止めした領域又は投与部位の周囲に関連した事象で，単回投与では適用部位皮膚炎，適用部位紅斑，反復投与では適用部位皮膚炎，適用部位びらん，適用部位そう痒感であった。これらの有害事象は基剤投与群でも認められ，明らかな用量反応性は認められなかった。

臨床検査，バイタルサイン，心電図検査，修正ドレイズスケールの評価で単回漸増投与及び反復漸増投与のいずれにおいても臨床的に問題となる変動や変化は観察されなかった。

OPA-15406 の血漿中濃度はいずれのコホートでも定量下限未満であり，治験薬の体内吸収はわずかであると示唆された。

2.7.6.2.3　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及び安全性試験（外国人：MEDI-MM36-206 試験，添付資料番号 5.3.3.2-01）【参考資料】

2.7.6.2.3.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的：2 歳から 17 歳のアトピー性皮膚炎患者を対象に，OPA-15406 軟膏 1%を 1 日 2 回 4 週間, 治療範囲は 2 歳から 11 歳は体表面積の 35%以上（頭皮と静脈採血部位を除く），12 歳から 17 歳は 25%以上（頭皮と静脈採血部位を除く）の最大使用条件下で投与した際の全身曝露の程度（未変化体及び代謝物）を評価する。 副次的目的：2 歳から 17 歳のアトピー性皮膚炎患者を対象に，OPA-15406 軟膏 1%を 1 日 2 回 4 週間投与したときの安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同，非盲検
対象	小児アトピー性皮膚炎患者
選択基準	1) 米国及び現地の法律に則して未成年者の親/保護者又は法定代理人から，治験手順の開始前に文書での同意取得（HIPAA を含む）が可能な者。未成年者からは，米国及び現地の法律に則して，また IRB/IEC の推奨に従ってアセントを得ること。 2) 米国皮膚科学会のアトピー性皮膚炎の診断基準に基づきアトピー性皮膚炎と診断されていること。 3) 被験者本人の手背（掌及び指）1 枚分が体表面積の 1%として罹病範囲が，2 歳から 11 歳は体表面積の 35%以上（頭皮と静脈採血部位を除く），12 歳から 17 歳は 25%以上（頭皮と静脈採血部位を除く）であるとスクリーニング時（V1）及び治験薬投与前（V2）に治験責任医師が診断していること。 4) 同意取得時に 2 歳以上 17 歳以下の男女 5) 治験責任医師の見解として被験者のリスクを増加させる又は本治験の目的に影響があると考えられる臨床的に問題となる臨床検査値異常，併発疾患又は精神状態がなく，（アトピー性皮膚炎を除き）治験責任医師が概して健康であると判断した者 6) 親/保護者又は法定代理人及び被験者が治験薬の投与及び薬物動態採血などの本治験のすべての手順に従い，規定通りに来院する意思があり可能な者 7) 妊娠可能な女性の場合，スクリーニング時及び治験薬投与開始前に妊娠検査を受け陰性である者。本治験では 12 歳以上である又は月経が開始している場合の早い方で，妊娠可能であるとする。女性の場合，スクリーニング時（V1）から最終来院（V6）の 7 日後まで，異性との接触に関して禁欲状態を維持するか，治験実

項目	内容
	施計画書で規定する避妊を実施できる者。生殖能のある男性の場合，治験薬投与前（V2）から最終来院（V6）の 7 日後まで効果的な避妊法を実施できる者。治験責任医師は被験者に禁欲状態の維持又は正しく継続的で効果的な避妊法の選択肢を教育する。 8) スクリーニング時（V1）から治験期間終了（V6）まで，日焼け用ベッド，日焼けランプ又は色素沈着剤を使用しない，過剰な自然太陽光曝露を避けることに同意する者。局所日焼け止めの使用は継続して被験者が使用している場合（29 日以上）かつ併用禁止薬又は併用禁止成分を含まない場合使用してよい。 9) 治験薬投与前（V2）の IGA スコアが 2（軽度）以上の者
除外基準	1) 治験薬又はその成分にアレルギー又は不耐性（過敏症）のある者 2) 妊娠している，治験中に妊娠を予定している又は授乳中である女性 3) 静脈穿刺の実施に困難がある又は静脈採血不良の者 4) 活動性又は急性のウイルス皮膚感染症（単純ヘルペス，帯状疱疹，水痘など）を合併している又は臨床的に感染の徴候があるアトピー性皮膚炎の者 5) 悪性腫瘍（皮膚を含む）の疑い又は診断，又は既往のある者 6) スクリーニング時（V1）前 12 ヵ月以内に再発性の細菌感染症［3 回以上の大きな感染症（入院及び/又は抗生物質静脈投与を要する）があった］の既往がある者 7) 治験責任医師が，臨床的に問題となる以下の既往又は合併があると判断した者 • 心臓疾患（リウマチ熱，心臓弁置換など） • 皮膚疾患（Netherton 症候群，葉状魚鱗癬，全身性紅皮症，皮膚移植片対宿主病などの皮膚バリア不全，など） • 内分泌系疾患（重度又はコントロール不十分な糖尿病など） • 肺疾患 • 神経疾患 • 精神疾患 • 肝臓疾患（HBs 抗原，抗 HCV 抗体など） • 腎臓疾患 • 血液疾患 • 免疫疾患/免疫不全（リンパ腫，AIDS，Wiskott-Aldrich 症候群，肝炎の既往又は合併，HIV 抗体キャリアなど）

項目	内容
	• 他の重大な疾患（全身性真菌感染症など） • 被験者の安全性又は治験の評価に影響を及ぼすと判断される他のコントロール不良な状態（薬物乱用やアルコール乱用など） 8) 臨床的に問題となる 12 誘導心電図の所見［房室ブロック，被験者の性別及び年齢から適切な品質の ECG が得られている場合（4 歳以上）に QRS 延長を示す根拠があるなど］ 9) 本治験参加が被験者の安全性に影響を及ぼすと治験責任医師が判断する臨床検査値の異常。異常値がある場合には適格性判断のため再検査を 1 回実施してもよい。 10) 以下のいずれかに該当する臨床的に問題となる肝機能障害がスクリーニング時（V1）に認められる者。異常値がある場合には適格性判断のため再検査を 1 回実施してもよい。 a) AST が基準値上限の 1.5 倍超 b) ALT が基準値上限の 1.5 倍超 11) 以下の併用禁止薬又は療法を規定の期間に使用した者。治験終了時（V6/Day 29）まで禁止とする。 a) ベースライン（V2/Day 1）前 60 日以内 i) 局所又は経口投与の PDE4 阻害薬（crisaborole）。治験期間中に使用が予定されている場合を含む。 ii) 全身作用性又は局所作用性の他の治験薬。治験期間中に使用が予定されている場合を含む。 b) ベースライン（V2/Day 1）前 28 日以内 i) 全身作用性の免疫抑制/免疫調整剤, 副腎皮質ステロイド, 代謝拮抗薬，レチノイド薬（治験期間中に使用が予定されている場合を含む）。眼内，鼻腔内，吸入副腎皮質ステロイドは治験責任医師が選択した治療範囲の評価に影響がないと判断した場合使用可能。 ii) 光線療法（UVA，ナローバンド UVB，UVB） iii) 新たな日焼け止め，併用禁止成分の入った日焼け止め。治験期間中の使用を禁止とする。 c) ベースライン（V2/Day 1）前 14 日以内 : 局所免疫調整剤，局所副腎皮質ステロイド（1%ヒドロコルチゾンは除く, 除外基準 11) e) に規定）。治験期間中に使用が予定されている場合を含む。 d) ベースライン（V2/Day 1）前 7 日以内 i) 局所投与の抗ヒスタミン薬 ii) 鎮静性抗ヒスタミン剤。治験期間中に使用が予定されて

項目	内容
	いる場合を含む。 iii) 非鎮静性抗ヒスタミン剤。ただし，治験開始前 2 週間以内に用法用量を一定にして使用されている場合は併用薬として許容する。 iv) 局所投与のレチノイド。治験期間中に使用が予定されている場合を含む。 e) ベースライン（V2/Day 1）前 3 日以内:1%ヒドロコルチゾン。治験期間中に使用が予定されている場合を含む。 f) ベースライン（V2/Day 1）前 24 時間以内：局所皮膚軟化剤，閉塞剤，保湿剤，ウェットラップ，コールタール，ブリーチバス。治験期間中に使用が予定されている場合を含む。 12) ベースライン（V2/Day 1）前 60 日以内に他の治験に参加した又は治験期間中に参加を予定している者 13) 治験依頼者，CRO，治験実施施設の被雇用者の子供や親族
使用薬剤, ロット番号	**被験薬** OPA-15406 軟膏 1%：[redacted]
用量及び投与方法	罹病範囲に 1 日 2 回（約 12 時間間隔で）28 日間連続して塗布した（評価日の朝は塗布せずに来院することとした）。頭皮と静脈採血部位は治験薬を塗布しないこととした。塗布量はベースライン時の身長と体重により体表面積を計算し，被験者本人の手背 1 枚分が体表面積の 1%にあたるとして，1 回塗布量を算出した。 $\mathrm{BSA}\ (m^2) = \sqrt{\frac{\mathrm{Ht\ (cm)} \times \mathrm{Wt\ (kg)}}{3600}}$ BSA: 体表面積， Ht: 身長，Wt: 体重 体表面積（m^2） × 罹病範囲（%） × 10 g/m^2 = 1 回塗布量（g） 最大使用条件（治療範囲は拡大するが縮小しない）は最初の 2 週間維持し，Day 15（薬物動態採血後）から Day 28 は治療が必要な範囲のみ塗布した。
投与期間	4 週間
目標被験者数	32 例（16 例：12 歳～17 歳，8 例：6 歳～11 歳，8 例：2 歳～5 歳）
目標被験者数の設定根拠	目標被験者数の設定には統計的手法を用いなかった。32 例は OPA-15406 軟膏 1%を 1 日 2 回 4 週間，2 歳から 17 歳の小児被験者に塗布したときの，薬物動態特性に加えて安全性と忍容性，反応性（有効性）を確認するために設定した。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** ベースライン（V2/Day 1）の 60 日前から Week 4（V6/Day 29）

項目	内容
	• PDE4 阻害薬，全身作用性又は局所作用性の他の治験薬 ベースライン（V2/Day 1）の 28 日前から Week 4（V6/Day 29） • 全身作用性の免疫抑制/免疫調整剤，経口副腎皮質ステロイド，全身作用性の代謝拮抗薬，全身作用性の経口レチノイド薬，光線療法（UVA，ナローバンド UVB，UVB），新たな日焼け止め，併用禁止成分の入った日焼け止め ベースライン（V2/Day 1）の 14 日前から Week 4（V6/Day 29） • 局所免疫調整剤，局所副腎皮質ステロイド（1%ヒドロコルチゾンは除く，以下に規定） ベースライン（V2/Day 1）の 7 日前から Week 4（V6/Day 29） • 局所投与の抗ヒスタミン薬，鎮静性抗ヒスタミン剤，非鎮静性抗ヒスタミン剤（用法用量を一定にして使われている場合は許容する），局所投与のレチノイド ベースライン（V2/Day 1）の 3 日前から Week 4（V6/Day 29） • 1%ヒドロコルチゾン ベースライン（V2/Day 1）の 24 時間前から Week 4（V6/Day 29） • 他の処方薬又は非処方薬の局所皮膚軟化剤，閉塞剤，保湿剤，ブリーチバス，ウェットラップや同様の治療法
評価項目	薬物動態 1 回塗布後（Day 1）及び 1 日 2 回 2 週間塗布後（Day 15，定常状態）の OPA-15406 及び代謝物（MAP-15484， MAP-15497 及び MAP-15485）の血漿中濃度，薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$） 安全性 有害事象，投与部位反応，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図，体重，臨床検査（血液学的検査，生化学的検査，尿検査） 有効性 ベースラインからの平均変化量［IGA，EASI，痒みの VRS，痒みの VAS，痒みの NRS，POEM，SCORAD，罹病範囲（%）］
解析方法	薬物動態 • OPA-15406 及び代謝物（MAP-15484, MAP-15497 及び MAP-15485）の血漿中濃度について，平均値，SD，CV%，中央値，最小値及び最大値を算出した。 • OPA-15406 及び代謝物の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により求めた。
治験依頼者	Medimetriks Pharmaceuticals, Inc.
治験実施医療機関	10 施設（米国，ホンジュラス，パナマ）

項目	内容
治験期間	2016 年 10 月 25 日～2017 年 6 月 8 日

2.7.6.2.3.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.3-1 に示した。

表 2.7.6.2.3-1　　治験スケジュール

Week/Description	**Screening**	**Week 0**	**Week 1**	**Week 2**	**Week 3**	**Week 4**
Visit	**V1**	**V2**	**V3**	**V4**	**V5**	**V6/ET**
Study Day	**-30 to -2**	**Day 1**	**Day 8 (±1)**	**Day 15 (±1)**	**Day 22 (±1)**	**Day 29 (±1)**
Consent/Assent	X					
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X[a]				
Demographics	X					
Height/Weight/BMI and Body Surface Area (BSA) Calculation	X	X[a,j]		X[a,j]		X[j]
Medical History (General, Surgical, Social and Medications)	X					
Targeted Medical History – Atopic Dermatitis	X					
Physical Examination	X	X[a]	X[c]	X[c]	X[c]	X
Fitzpatrick Skin Type Assessment	X					
BSA% Involvement	X	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X
Investigator Global Assessment (IGA)	X	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X
Eczema Area and Severity Index (EASI)	X	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X
Patient Oriented Eczema Measurement (POEM)	X	X[a]	X	X[a]	X	X
Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)	X	X[a]	X	X[a]	X	X
Photography (as applicable)		X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X
Vital Signs	X	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X
12 Lead Electrocardiogram	X	X		X		X
Safety Laboratory Testing (Hematology, Chemistry and Urine Analysis)	X	X[k]				X[k]
Pregnancy Testing – Females of Childbearing Potential only	X[f]	X[a,b]				X[b]
Pharmacokinetic Sampling		X[g]		X[g]		
Verbal Rating Scale (VRS) – Pruritus	X	X[a,h]--------- X[a,i]		X[a]	X	X
Visual Analogue Scale (VAS) – Pruritus	X	X[a,h]--------- X[a,i]		X[a]	X	X
Numerical Rating Scale (NRS) – Pruritus	X	X[a,h]--------- X[a,i]		X[a]	X	X
Actigraphy	X[l]	X[l]----------X[l]				
Registration		X[a]				
Dispensing Study Drug		X[a]	X	X	X	
Training Subject/Parent/guardian (caregiver) (instructions) and Observation of Dose Application		X[a]	X	X	X	
Dosing and Diary Completion		X----------X[e]				
Compliance			X[a]	X[a]	X[a]	X
Concomitant Medications		X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X
Adverse Events and Serious Adverse Events[d]	X	X	X	X	X	X
Application Site Assessments			X[a]	X[a]	X[a]	X

[a] 投与前

[b] 妊娠可能な女性は治験実施施設で尿妊娠検査を実施した。

[c] 皮膚及び前回までに異常所見のあった部位に検査を実施した。
[d] 未回復の有害事象は 1～2 週間間隔（規定外来院）で回復するまで又は事象が消失又は改善/安定するまで，治験責任医師が不要と判断するまで追跡した。
[e] 最後の治験薬は来院前夜に投与した。
[f] 妊娠可能な女性は血清妊娠検査を実施した。
[g] 治験薬投与後 0 時間（投与前），1 時間（±15 分），4 時間（±30 分），8 時間（±1 時間）後に治験実施施設で実施した。
[h] 最初の治験薬の投与 0，2，4，6，8 及び 12 時間後に治験実施施設で評価した。
[i] 投与開始から 1 週間は治験薬の投与前にそれぞれ（約 12 時間ごとに）評価した。
[j] 体重のみ
[k] CBC 及び生化学的検査のみ
[l] Actiwatch を治験薬投与開始約 7 日間前から Day 29 の朝まで毎晩（就寝時から起床まで）装着した。
＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 7＞

2.7.6.2.3.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者及び中止例の内訳を表 2.7.6.2.3-2 に示した。32 例の被験者に治験薬が投与され，28 例が治験を完了した。

表 2.7.6.2.3-2　　被験者及び中止例の内訳

	OPA-15406 1% (N=32)
Number of Subjects Treated	32
Completed Treatment	
Yes	28 (87.5%)
No	4 (12.5%)
Primary Reason for Study Discontinuation	
Adverse Event	1 (3.1%)
Death	0 (0.0%)
Lost to Follow-Up	0 (0.0%)
Non-Compliance with Study Drug	0 (0.0%)
Physician Decision	0 (0.0%)
Progressive Disease	0 (0.0%)
Pregnancy	0 (0.0%)
Protocol Deviation	0 (0.0%)
Withdrawal by Parent/Guardian	3 (9.4%)
Withdrawal by Subject	0 (0.0%)
Other	0 (0.0%)

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 18＞

(2)　解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2.3-3 に示した。治験薬を投与された 32 例全例を有効性解析対象（ITT）とし，投与後の安全性評価が行われた 31 例を安全性解析対象とした。薬物動態の解析は安全性解析対象集団のうち薬物動態データが得られた被験者 31 例を対象とした。

表 2.7.6.2.3-3　　解析対象集団の内訳

	OPA-15406 1%
Number of Subjects Treated	32
Number of Subjects Included in the ITT Population	32 (100.0%)
Number of Subjects Excluded from the ITT Population	0 (0.0%)
Reason for Exclusion from the ITT Population	
No Dose of Study Medication	0 (0.0%)
Number of Subjects Included in the Safety Population	31 (96.9%)
Number of Subjects Excluded from the Safety Population	1 (3.1%)
Reason for Exclusion from the Safety Population	
No Dose of Study Medication	0 (0.0%)
No Post-Baseline Safety Assessment [a]	1 (3.1%)
Number of Subjects in the Safety Population with PK Data	31 (100.0%)

[a] Safety assessments performed at a scheduled or unscheduled visits after the Day 1 visit are considered post-baseline safety assessments.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 19＞

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.3-4 に示した。

表 2.7.6.2.3-4　　安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

	OPA-15406 1% (N=31)
Age (years)	
n	31
Mean	8.0
SD	4.34
Median	8.0
Min. to Max.	2 to 15
2-5 years	9 (29.0%)
6-17 years	22 (71.0%)
2-3 years	7 (22.6%)
4-17 years	24 (77.4%)
2-5 years	9 (29.0%)
6-11 years	15 (48.4%)
12-17 years	7 (22.6%)
Sex	
n	31
Male	15 (48.4%)
Female	16 (51.6%)
Ethnicity	
n	31
Hispanic or Latino	20 (64.5%)
Not Hispanic or Latino	11 (35.5%)
Unknown	0 (0.0%)

	OPA-15406 1% (N=31)
Race	
n	31
White	17 (54.8%)
Black	4 (12.9%)
Asian	1 (3.2%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
American Indian or Alaska Native	2 (6.5%)
Multiple/Other [a]	7 (22.6%)
Investigator Global Assessment (IGA)	
n	32
0 - Clear	0 (0.0%)
1 - Almost Clear	0 (0.0%)
2 - Mild	3 (9.4%)
3 - Moderate	24 (75.0%)
4 - Severe	5 (15.6%)
Fitzpatrick Skin Type	
n	31
I	0 (0.0%)
II	3 (9.7%)
III	11 (35.5%)
IV	12 (38.7%)
V-VI	5 (16.1%)

IGA は有効性解析対象でのデータ

[a] 他の人種については資料番号 5.3.3.2-01 Listing 16.2.4.1.2 参照

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 20，Table 14.1.2.1＞

(4) 薬物動態

最大使用条件下で使用した期間（Day 1 から Day 15）で，OPA-15406 の C_{max} の平均値は Day 1 より Day 15 で低かった（Day 1 :23.1 ng/mL, Day 15 :16.9 ng/mL）。塗布後の t_{max} の平均値は Day 1 及び Day 15 でいずれも約 4 時間であった。OPA-15406 に累積は認められなかった（$AUC_{0\text{-last}}$ Day 1 ： 107 ng·hr/mL，Day 15 ： 86.2 ng·hr/mL）。OPA-15406 の血漿中濃度の記述統計量を表 2.7.6.2.3-5 に，Day 1 及び Day 15 の OPA-15406 の平均血漿中濃度を図 2.7.6.2.3-1 に示した。OPA-15406 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-6 に示した。

表 2.7.6.2.3-5　　OPA-15406 の血漿中濃度の記述統計量

	OPA-15406 1% (N=31)			
	Day 1			
	Pre-Dose	1 Hour Post-Dose	4 Hours Post-Dose	8 Hours Post-Dose
OPA-15406 Concentration (ng/mL)				
n	31	31	31	30
n_{quant}	0	30	31	30
Mean	0.00	14.1	17.8	12.1
SD	0.00	21.6	16.8	11.7
CV%		154	94.7	97.1
Median	0.00	3.94	12.1	9.43
Min. to Max.	0.00 to 0.00	0.00 to 76.8	1.61 to 79.5	1.67 to 59.2

	Day 15			
	Pre-Dose	1 Hour Post-Dose	4 Hours Post-Dose	8 Hours Post-Dose
OPA-15406 Concentration (ng/mL)				
n	29	29	29	29
n_{quant}	29	29	29	29
Mean	5.16	7.77	15.9	9.45
SD	3.53	5.38	22.1	8.10
CV%	68.5	69.2	139	85.7
Median	4.06	5.98	8.28	6.06
Min. to Max.	0.369 to 15.5	0.938 to 24.1	2.07 to 116	1.94 to 31.6

Note: n_{quant} = Number of subjects with quantifiable levels of the analyte detected.

Lower Limit of Quantitation = 0.2 ng/mL

Plasma concentrations below the lower limit of quantification are included as 0 ng/mL in summary statistic computations.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 21＞

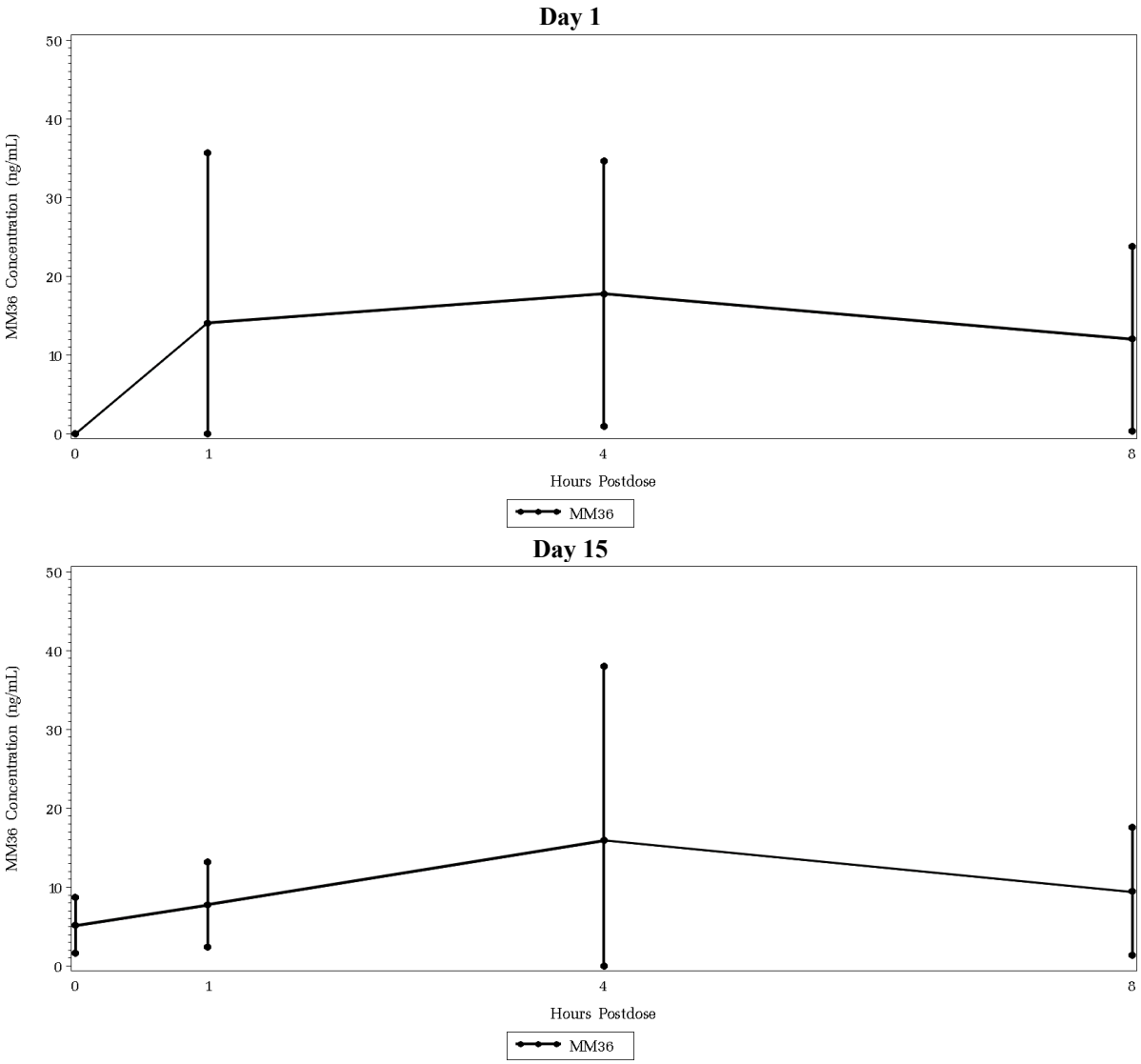


図 2.7.6.2.3-1　　OPA-15406 の平均血漿中濃度（Safety Population with PK Data）

MM36：OPA-15406
Note: Figure represents mean concentrations +/- standard deviations.
Note: Values below the lower limit of quantitation (0.2 ng/mL) were considered as zero.
＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 14.3.0.1.2.1＞

表 2.7.6.2.3-6　　OPA-15406 の薬物動態パラメータ

OPA-15406	OPA-15406 1% (N=31)	
	Day 1	Day 15
C_{max}(ng/mL)		
n	31	29
n_{quant}	31	29
Mean	23.1	16.9
SD	23.4	21.9
Geometric mean	14.3	11.0
CV%	101	129
Median	13.7	8.28
Min. to Max.	1.67 to 79.5	2.76 to 116
T_{max}(hr)		
n	31	29
n_{quant}	31	27
Mean	4.22	3.80
SD	2.02	2.24
Geometric mean	3.64	3.45
CV%	47.8	58.9
Median	4.00	4.00
Min. to Max.	0.967 to 8.87	0.00 to 8.50
$AUC_{0\text{-}last}$(ng·hr/mL)		
n	31	29
n_{quant}	31	29
Mean	107	86.2
SD	94.1	79.6
Geometric mean	72.6	62.7
CV%	88.3	92.3
Median	70.9	48.2
Min. to Max.	7.68 to 376	14.5 to 375

Note: n_{quant} = Number of subjects with quantifiable levels of the analyte detected.

Plasma concentrations below the lower limit of quantification (0.2 ng/mL) are included as 0 ng/mL in parameter calculations.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 22＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

本治験では 32 例の被験者が OPA-15406 軟膏 1%を投与された。そのうち 1 例は投与後の安全性評価がなかったため安全性データセットから除外された。平均曝露期間は 25.1 日間（中央値: 28.0 日，範囲：1 日間～30 日間）で平均投与回数は 41.6 回（中央値：49.0 回，範囲：1 回～61 回）であった。治験薬の平均投与量は 186.91 g（中央値：168.35 g，範囲：25.9～582.8 g）であった（資料番号 5.3.3.2-01：Table 14.3.0.2 参照）。

(b)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.2.3-7 に示した。

発現割合の高かった MedDRA 器官別大分類は，一般・全身障害および投与部位の状態（12.9%），感染症および寄生虫症（9.7%）であった（資料番号 5.3.3.2-01：Table 14.3.1.1.2 参照）。発現した有害事象のうち，適用部位発疹が中等度であったが，その他は軽度であった。2 例以上に発現した有害事象はなかった。

表 2.7.6.2.3-7　　有害事象

System organ class MedDRA preferred term	Severity	OPA-15406 1% (N=31)
Number (%) of Subjects Reporting at Least One TEAE	Mild	6 (19.4%)
	Moderate	1 (3.2%)
	Severe	0
胃腸障害	Mild	1 (3.2%)
	Moderate	0
	Severe	0
嘔吐	Mild	1 (3.2%)
	Moderate	0
	Severe	0
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	3 (9.7%)
	Moderate	1 (3.2%)
	Severe	0
適用部位疼痛	Mild	1 (3.2%)
	Moderate	0
	Severe	0
適用部位発疹	Mild	0
	Moderate	1 (3.2%)
	Severe	0
インフルエンザ様疾患	Mild	1 (3.2%)
	Moderate	0
	Severe	0
発熱	Mild	1 (3.2%)
	Moderate	0
	Severe	0
感染症および寄生虫症	Mild	3 (9.7%)
	Moderate	0
	Severe	0
鼻咽頭炎	Mild	1 (3.2%)
	Moderate	0
	Severe	0
扁桃炎	Mild	1 (3.2%)
	Moderate	0
	Severe	0
上気道感染	Mild	1 (3.2%)
	Moderate	0
	Severe	0
臨床検査	Mild	1 (3.2%)
	Moderate	0
	Severe	0
好酸球数増加	Mild	1 (3.2%)
	Moderate	0
	Severe	0

好酸球数増加の 1 例は治験薬投与前の検査で判断されていた。

MedDRA Version 19.1

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 14.3.1.1.6＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用を表 2.7.6.2.3-8 に示した。

2 例の被験者で治験薬の投与部位にそれぞれ副作用（軽度の適用部位疼痛，中等度の適用部位発疹）が発現した。また，1 例の被験者で軽度の嘔吐が発現した。

表 2.7.6.2.3-8　　副作用

System organ class MedDRA preferred term	OPA-15406 1% (N=31)
Number (%) of Subjects Reporting at Least One Related TEAE	3 (9.7%)
胃腸障害	1 (3.2%)
嘔吐	1 (3.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.5%)
適用部位疼痛	1 (3.2%)
適用部位発疹	1 (3.2%)

MedDRA Version 19.1

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 14.3.1.1.7＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は，適用部位発疹 3.2%（1/31 例）であり（資料番号 5.3.3.2-01：Table 14.3.1.1.3 参照），治験薬との関連性は否定されず，重症度は中等度であった。

(f)　特に注目すべき有害事象

治験薬投与部位に発現した有害事象を表 2.7.6.2.3-9 に示した。

31 例中 2 例の被験者（6.5%）で治験薬投与部位にそれぞれ有害事象（軽度の適用部位疼痛，中等度の適用部位発疹）が発現した。

表 2.7.6.2.3-9　　治験薬投与部位に発現した有害事象

System organ class MedDRA preferred term	OPA-15406 1% (N=31)
Number (%) of Subjects Reporting at Least One Application Site TEAE	2 (6.5%)
Number (%) of Subjects Discontinuing Study Drug Due to a Application Site TEAE	1 (3.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.5%)
適用部位疼痛	1 (3.2%)
適用部位発疹	1 (3.2%)

MedDRA Version 19.1
＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 14.3.1.1.4＞

(g)　臨床検査

i)　治験期間を通しての臨床検査値

ベースラインと比較して Day 29 に血液学的検査及び生化学的検査で臨床的に問題となる変化は認められなかった（資料番号 5.3.3.2-01：Table 14.3.1.3.1，Table 14.3.1.3.2 参照）。

ii)　個々の臨床的に重要な異常

生化学的検査及び血液学的検査でベースライン時に基準値範囲内で，Day 29 に基準値範囲外となった被験者が 10%を超えたのは，いずれも基準値上限超へのシフトで，マグネシウム（17.9%），リン酸（21.4%），カリウム（10.7%），好酸球/白血球比（14.3%），単球/白血球比（14.3%）であった（資料番号 5.3.3.2-01：Table 14.3.1.3.3，Table 14.3.1.3.4 参照）。

(h)　バイタルサイン及び体重

バイタルサイン（体温，呼吸数，心拍数，収縮期血圧，拡張期血圧）及び体重のいずれの時期の値にもベースラインから臨床的に問題となる変化は認められなかった（資料番号 5.3.3.2-01：Table 14.3.1.5 参照）。

(i)　心電図検査

ベースライン時と比較して Day 15 又は Day 29 に心電図パラメータで臨床的に問題となる変化は認められなかった（資料番号 5.3.3.2-01：Table 14.3.1.4 参照）。

(6)　結論

主に中等症から重症の小児アトピー性皮膚炎患者 31 例に OPA-15406 軟膏 1%を最大使用条件下で 1 日 2 回，2 週間塗布した結果，OPA-15406 の吸収は低く，累積は認められなかった。OPA-15406 軟膏 1%を 1 日 2 回 4 週間投与したときの安全性と良好な忍容性が確認された。探索的に検討した有効性結果は，早期に十分な痒みの改善が評価尺度（NRS，VAS，VRS）に共通して認められた。また，痒みに関連した睡眠障害（SCORAD，POEM）と疾患の重症度（EASI，IGA）は改善を示した。

2.7.6.3　臨床薬力学試験

該当なし。

2.7.6.4　有効性及び安全性試験

2.7.6.4.1　成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした基剤対照二重盲検並行群間比較試験（日本人：271-15-001 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】

2.7.6.4.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的:アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏（0.3%又は 1%）を 1 日 2 回，8 週間投与し，治験薬投与 4 週後における IGA の反応率を主要評価項目として，基剤に対する OPA-15406 軟膏の有効性を検討する。 副次的目的：アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏（0.3%又は 1%）を 1 日 2 回，8 週間投与したときの安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，基剤対照，並行群間比較
対象	成人アトピー性皮膚炎患者
選択基準	スクリーニング検査： 1) 性別：男女 2) 入院・外来の別：外来 3) 年齢：15 歳以上 70 歳以下（同意取得時） 4) 被験者本人から文書による同意取得が可能な者とするが, 20 歳未満の者は，被験者本人及び代諾者から文書による同意取得が可能な者 5) Hanifin と Rajka の診断基準で, アトピー性皮膚炎と診断された者 6) アトピー性皮膚炎の病歴が 3 年以上の者 スクリーニング検査及びベースライン検査： 7) 罹病範囲が体表面積の 5%以上 40%以下である者 8) IGA スコアが 2（軽症）又は 3（中等症）である者
除外基準	1) 妊娠又は妊娠している可能性のある者及び授乳中の者，妊娠活動を行っている男性，又は妊娠活動を行っている妊娠可能な女性で本治験中及び治験薬の最終投与から 30 日間 2 種類の避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち 2 種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬又は殺精子剤入りコンドームなど 2) ベースライン検査前の 28 日間で，アトピー性皮膚炎又は接触性皮膚炎の突発的な増悪が認められた者

項目	内容
	3) アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患（ざ瘡，乾癬など）の合併又は既往があり，本治験でアトピー性皮膚炎の評価が適切に行えないと判断された者 4) 活動性ウイルス皮膚感染症（単純ヘルペス，帯状疱疹，水痘など）を合併している又は臨床的に感染の徴候がある者 5) 悪性腫瘍の合併又は 5 年以内の既往のある者。ただし，皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がんは，スクリーニング開始時に治癒していれば登録可とする。 6) 過去 2 年間に，入院又は静脈内抗生物質治療が必要とされる再発性の細菌感染症の既往がある者 7) 治験責任医師等が，安全に治験が実施できない又は有効性の評価に影響を及ぼすと判断した，臨床的に問題となる以下の疾患の既往又は合併のある者 • 心臓疾患（リウマチ熱，心臓弁置換など） • 内分泌系疾患（重度又はコントロール不十分な糖尿病など） • 肺疾患 • 神経疾患 • 精神疾患 • 肝臓疾患（B 型肝炎，C 型肝炎など） • 腎臓疾患 • 血液疾患 • 免疫疾患（リンパ腫，AIDS，Wiskott-Aldrich 症候群，HIV キャリア） • 治験責任医師等が被験者の安全性又は安全性評価に影響を及ぼすと判断したその他の疾患（全身性真菌感染など）又はその他の重度のコントロール不能の症状（薬剤乱用者，アルコール乱用者など） 8) スクリーニング検査時に得られた血液学的検査及び生化学的検査データが，以下のいずれかに該当する者 • 白血球数：≤3,000/μL 又は>14,000/μL • 血小板数：≤100,000/μL • ヘモグロビン：<11 g/dL • クレアチニン：≥2 mg/dL • AST（GOT）：>基準値上限の 1.5 倍

項目	内容
	• ALT（GPT）：>基準値上限の 1.5 倍 • 総ビリルビン：≥2.0 mg/dL • その他，治験責任医師等が臨床的に明らかに異常と判断した臨床検査異常値 9) 治験責任医師等がスクリーニング検査時に得られた心電図パラメータが臨床的に明らかに異常と判断した者（房室ブロック，QRS 間隔の延長 ≥ 120 msec，QTcF ≥ 450 msec など） 10) スクリーニング検査時に得られた血圧及び脈拍数が，以下のいずれかに該当する者 • 18 歳から 70 歳：座位で 3 分以上安静後の血圧で，収縮期血圧が<100 mmHg 又は≥150 mmHg 又は拡張期血圧が<50 mmHg 又は≥90 mmHg，又は脈拍数が<50 bpm 又は>100 bpm • 15 歳から 17 歳：座位で 3 分以上安静後の血圧で，収縮期血圧が<95 mmHg 又は≥140 mmHg，又は拡張期血圧が<50 mmHg 又は≥90 mmHg，又は脈拍数が<50 bpm 又は>100 bpm 11) ベースライン検査 7 日前から 8 週後検査時まで，局所投与のステロイド剤，免疫抑制剤，レチノイド剤，抗ヒスタミン剤の使用を中止できない者。ただし，治験参加のための同意を取得する以前から塗布しており，スクリーニング期間に漸減したうえで中止する場合など，治験責任医師等が必要と判断した場合は，ベースライン検査時までアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでウィーク又はミディアムに分類されるステロイド外用剤は使用可とする。 12) ベースライン検査 28 日前から 8 週後検査時まで，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，生物製剤の使用を中止できない者。ただし，治験責任医師等が罹病範囲の評価に影響しないと判断した場合，ステロイド点眼剤，ステロイド点鼻剤，ステロイド点耳剤又はステロイド吸入剤は使用可とする。 13) ベースライン検査 28 日前から 8 週後検査時まで，UVA 療法，ナローバンド UVB 療法，UVB 療法を中止できない者 14) ベースライン検査 7 日前から 8 週後検査時まで，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使用を中止できない者 15) 薬物（処方薬，市販薬をすべて含む）及び OPA-15406 軟膏の成分に対する過敏症のある者（既往も含む） 16) 治験期間中に併用禁止薬又は併用禁止療法を受ける予定のある

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>者
17) ベースライン検査前 4 ヵ月以内に他の治験薬を使用した者又は治験期間中に他の治験に参加する予定がある者
18) アトピー性皮膚炎の薬剤治療をしたことがない者，又は現在受けているアトピー性皮膚炎治療に満足している者
19) その他，治験責任医師等が対象として不適切と判断した者</td></tr>
<tr><td>使用薬剤，
ロット番号</td><td>被験薬 OPA-15406 軟膏 0.3% : [redacted]
OPA-15406 軟膏 1% : [redacted]
対照薬 OPA-15406 軟膏基剤 : [redacted]</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>OPA-15406 軟膏の 0.3%，1%製剤又は基剤を，1 日 2 回（朝と夜で目安として 12 時間間隔），8 週間投与した。被験者の体表面積（m^2）をスクリーニング検査時の身長及び体重から以下の式で算出し，「体表面積 1%あたりの塗布量（g）」×「塗布範囲（%）」を治験薬の 1 回あたりの塗布量（g）とした。
$$BSA\ (m^2) = \sqrt{\frac{Ht\ (cm) \times Wt\ (kg)}{3600}}$$
BSA: 体表面積，
Ht: 身長，Wt: 体重
体表面積 1%あたりの塗布量（g）
<table>
<tr><td>体表面積 (m^2)</td><td><1.0</td><td>≥1.0 <1.3</td><td>≥1.3 <1.6</td><td>≥1.6 <1.9</td><td>≥1.9</td></tr>
<tr><td>体表面積 1%あたりの塗布量 (g)</td><td>0.1</td><td>0.15</td><td>0.2</td><td>0.25</td><td>0.3</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>8 週間</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>合計 180 例（0.3% OPA-15406 投与群 : 60 例，1% OPA-15406 投与群 : 60 例，基剤投与群 : 60 例）</td></tr>
<tr><td>目標被験者数の
設定根拠</td><td>海外第 II 相試験（271-12-205 試験）の主要評価項目である IGA の 1% OPA-15406 投与群と基剤投与群の反応率は，それぞれ 20.93%，2.70%であった。本治験においても，基剤投与群に対する 1% OPA-15406 投与群の IGA 反応率の差は海外試験と同様の結果が得られると仮定し，有意水準 5%（両側）で症例数を算出すると 1 群 54 例で検出力 80%を上回った。これに中止・脱落例を考慮し，1 群 60 例とした。</td></tr>
<tr><td>主な併用薬の規定</td><td>併用禁止薬/療法
1) ベースライン検査 28 日前から 8 週後検査時まで，以下の薬剤及び療法を禁止とした。
• 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。ただし，治験責任医師等が罹病範囲の評価に影響しないと判断した場合，ステロイド点眼剤，ステロイド点鼻剤，</td></tr>
</table>

項目	内容
	ステロイド点耳剤又はステロイド吸入剤は使用可。 • UVA 療法，ナローバンド UVB 療法，UVB 療法 2) ベースライン検査 7 日前から 8 週後検査時まで, 以下の薬剤を禁止とした。 • 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。ただし，治験参加のための同意を取得する以前から塗布しており, スクリーニング期間に漸減したうえで中止する場合など，治験責任医師等が必要と判断した場合は，ベースライン検査時までアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでウィーク又はミディアムに分類されるステロイド外用剤は使用可。 • 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 3) ベースライン検査後から 8 週後検査時まで, 以下の薬剤を治験薬の塗布範囲に使用することを禁止とした。 • 全ての外用剤（医療用医薬品・市販医薬品・漢方薬・医薬部外品・化粧品等）。ただし，同意取得前から頭頸部に化粧品を使用していた場合は, 化粧品の種類及び使用頻度を変えなければ継続使用可。
評価項目	**有効性** 主要評価項目： 治験薬投与 4 週後における IGA の反応率：IGA スコアが 0 又は 1 で，かつ 2 段階以上改善した症例の割合 副次的評価項目： 1) 治験薬投与 1 週後，8 週後における IGA の反応率 2) 治験薬投与 1 週後，4 週後，8 週後における IGA スコアのベースラインからの変化量 3) 治験薬投与 1 週後，4 週後，8 週後における EASI 合計スコア及び各症状のスコアのベースラインからの変化量 4) 治験薬投与 1 週後，4 週後，8 週後における痒みの VAS のベースラインからの変化量 5) 治験薬投与 7 日後までの痒みの VRS のベースラインからの変化量 6) 治験薬投与 1 週後，4 週後，8 週後における DLQI の合計スコアのベースラインからの変化量 7) 治験薬投与 1 週後，4 週後，8 週後における POEM 合計スコアのベースラインからの変化量

項目	内容
	8) 治験薬投与 1 週後，4 週後，8 週後における罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量 9) IGA 及び VRS の反応までの時間 **薬物動態** • OPA-15406 の血漿中トラフ濃度（治験薬投与 1 週後，4 週後，8 週後の投与前）：全症例 • OPA-15406 の血漿中濃度（治験薬投与 1 日目及び 4 週後の投与前，投与後 2 時間，4 時間及び 8 時間）：特定の施設での実施，目標症例数は各投与群 6 例 • OPA-15406 の薬物動態パラメータ：治験薬投与 1 日目及び 4 週後の C_{max}，C_{max}/Dose，t_{max}，AUC_{0-8h}，AUC_{0-8h}/Dose • OPA-15406 の累積：治験薬投与 4 週後の投与時と治験薬投与 1 日目の投与時の C_{max}，C_{max}/Dose 及び AUC_{0-8h}，AUC_{0-8h}/Dose の比 **安全性** 有害事象，身体所見，バイタルサイン（体重を含む），臨床検査，12 誘導心電図
解析方法	**有効性** 有効性の解析では，IGA スコアが欠測の場合に非改善として扱った。IGA 反応率について，ベースライン IGA（2 又は 3）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。その際, 多重性の問題を考慮し，閉手順の考え方により, まず基剤投与群と 1% OPA-15406 投与群の比較を行い，有意水準両側 0.05 で 1% OPA-15406 投与群の基剤投与群に対する優越性が認められた場合に，基剤投与群と 0.3% OPA-15406 投与群の比較を行った。また，基剤投与群に対する 0.3%，1% OPA-15406 投与群の反応率の差とその両側 95% CI を求めた。ベースラインからの変化量については MMRM 解析を行った。 **薬物動態** • 投与群及び採血時期ごとに血漿中 OPA-15406 トラフ濃度及び，塗布範囲（%）に基づく用量で補正した血漿中 OPA-15406 トラフ濃度の記述統計量を算出した。 • OPA-15406 の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により求め，投与群及び時期ごとに記述統計量を算出した。 • 投与群及び採血時期ごとに血漿中 OPA-15406 の記述統計量を算出した。
治験依頼者	大塚製薬株式会社

項目	内容
治験実施医療機関	日本 14 施設
治験期間	2016 年 9 月 20 日～2017 年 6 月 27 日

2.7.6.4.1.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.4.1-1 に示した。

表 2.7.6.4.1-1　　治験スケジュール

＜観察・検査・評価の実施スケジュール＞

評価	スクリーニング期間（2～30 日間）	評価期間（8 週間）							後観察期間（2 週間）
	スクリーニング検査	ベースライン検査	1 週後検査[a]	2 週後検査[b]	4 週後検査[b]	6 週後検査[b]	8 週後検査[b] 中止時検査[d]	規定外来院	投与終了 2 週後検査[c]
同意取得	○								
選択除外基準確認	○	○							
被験者背景	○								
身体所見	○	○	○	○	○	○	○	○[e]	○
バイタルサイン（体重を含む）	○	○	○	○	○	○	○	○[e]	
12 誘導心電図[f]	○	○[g]			○		○	○[e]	
臨床検査	○	○[g]			○		○	○[e]	
妊娠検査[h]	○	○[g]			○		○	○[e]	
IGA	○	○	○	○	○	○	○		
EASI		○	○	○	○	○	○		
痒みの VAS		○	○	○	○	○	○		
痒みの VRS		○[i] ◀▶	○						
DLQI		○	○	○	○	○	○		
POEM		○	○	○	○	○	○		
罹病範囲	○	○	○	○	○	○	○	○	
塗布範囲		○	○	○	○	○		○	
血漿中薬物濃度測定用採血			○[j]		○[j]		○[k]		
塗布日誌		○[l] ◀					▶ ○		
アトピー性皮膚炎の重症度		○							
治験薬塗布状況			○	○	○	○	○		
治験薬の処方及び返却		○[m]	○[n]	○	○	○	○[o]	○[n]	
有害事象	◀	▶							
併用薬及び併用療法	◀	▶							
パッチテスト[p]		◀	▶						

[a] 許容範囲 ±2 日間

[b] 許容範囲 ±3 日間

[c] 許容範囲±7 日間
[d] 中止時検査は，可能な限り実施することとした。
[e] 必要に応じて実施できることとした。
[f] 可能な限り採血前に実施することとした。
[g] スクリーニング検査時から 7 日以内の場合は実施せず，スクリーニング検査時の値を代用できることとした。
[h] 妊娠の可能性のある女性のみ実施することとした。
[i] ベースライン検査，治験薬初回塗布後 4±2 時間，8±2 時間，12±2 時間（可能な場合），その後，翌日から 1 日 2 回（朝と夜の治験薬塗布前），1 週後検査日の朝（塗布せず）まで（最大 7 日後の朝まで）評価することとした。
[j] 当日は治験薬を塗布せず来院し，採血後に 1 回目の塗布を行うこととした。
[k] 当日は治験薬の塗布を行わないこととした。
[l] ベースライン検査から 8 週後検査（中止時検査）まで毎日記載することとした。
[m] 治験薬処方のみ
[n] 必要に応じて追加処方することとした。
[o] 治験薬返却のみ
[p] 塗布部位に過敏症が疑われる有害事象が発現した場合には，パッチテストを行う旨を口頭で再同意をとり，手順に従ってパッチテストを行うこととした。
＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 治験実施計画書＞

＜血漿中薬物濃度測定用採血のスケジュール＞（特定の施設で実施）

評価	スクリーニング期間（2～30 日間）	評価期間（8 週間）							後観察期間（2 週間）
	スクリーニング検査	ベースライン検査	1 週後検査 [a]	2 週後検査 [b]	4 週後検査 [b]	6 週後検査 [b]	8 週後検査 [b] 中止時検査 [d]	規定外来院	投与終了 2 週後検査 [c]
投与前		○			○[e]				
投与後 2 時間 [f]		○			○				
投与後 4 時間 [f]		○			○				
投与後 8 時間 [f]		○			○				

[a] 許容範囲 ±2 日間

[b] 許容範囲 ± 3 日間

[c] 許容範囲 ± 7 日間

[d] 中止時検査は，可能な限り実施する。

[e] OPA-15406 のトラフ濃度と同じ

[f] 許容範囲 ± 10 分

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 治験実施計画書＞

2.7.6.4.1.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

各投与群の被験者及び中止例の内訳を表 2.7.6.4.1-2 に示した。200 例の被験者が割付けられ，治験薬を投与された。そのうち 72.5%（145/200 例）の被験者が治験を完了した。OPA-15406 軟膏 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，多くが有害事象によるものであった。

表 2.7.6.4.1-2　　被験者及び中止例の内訳

	OPA-15406 0.3% w/w (N=67)		OPA-15406 1% w/w (N=67)		Placebo (N=66)		Total (N=200)	
Number of:	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Screened							223	
Randomized	67	(100.0)	67	(100.0)	66	(100.0)	200	(100.0)
Treated	67	(100.0)	67	(100.0)	66	(100.0)	200	(100.0)
Completed	46	(68.7)	53	(79.1)	46	(69.7)	145	(72.5)
Discontinued	21	(31.3)	14	(20.9)	20	(30.3)	55	(27.5)
Adverse event	15	(22.4)	7	(10.4)	15	(22.7)	37	(18.5)
Death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disease relapse	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lack of efficacy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Physician decision	2	(3.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	4	(2.0)
Pregnancy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Protocol deviation	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Recovery	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Study terminated by sponsor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Technical problem	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Withdrawal by parent/guardian	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Withdrawal by subject	3	(4.5)	4	(6.0)	4	(6.1)	11	(5.5)
Increase in the total treatment area to more than 40% of BSA	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(1.0)
Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Placebo：基剤

[a]Percentages are based on total number of randomized subjects.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4.1-3 に示した。割付けられた全例が治験薬を 1 回以上投与され，安全性及び有効性解析対象は 200 例であった。薬物動態解析対象は治験薬を 1 回以上投与されか

つ 1 点以上の有効な血漿中 OPA-15406 濃度が得られた 192 例であった。

表 2.7.6.4.1-3　　解析対象集団の内訳

	OPA-15406 0.3% w/w (N=67)		OPA-15406 1% w/w (N=67)		Placebo (N=66)		Total (N=200)	
Number of:	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Analyzed for safety[b]	67	(100.0)	67	(100.0)	66	(100.0)	200	(100.0)
Analyzed for efficacy[b]	67	(100.0)	67	(100.0)	66	(100.0)	200	(100.0)
Analyzed for pharmacokinetic[c]	64	(95.5)	62	(92.5)	66	(100.0)	192	(96.0)

Placebo：基剤

[a]Percentages are based on total number of randomized subjects.

[b]Received at least one dose of IMP.

[c]Measured for the plasma concentration at least one time point.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 10.1-1＞

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.1-4 に示した。群間で被験者の特性に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.4.1-4　　有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

Demographic characteristics		OPA-15406 0.3% w/w (N=67)		OPA-15406 1% w/w (N=67)		Placebo (N=66)		Total (N=200)	
		n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Sex	Male	45	(67.2)	42	(62.7)	43	(65.2)	130	(65.0)
	Female	22	(32.8)	25	(37.3)	23	(34.8)	70	(35.0)
Age (years)	N	67		67		66		200	
	Mean	30.2		31.0		31.6		30.9	
	SD	9.0		10.8		10.0		9.9	
	Median	29.0		29.0		29.0		29.0	
	MIN	15.0		18.0		15.0		15.0	
	MAX	50.0		59.0		55.0		59.0	
		n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
IGA[b]	Mild disease	19	(28.4)	19	(28.4)	19	(28.8)	57	(28.5)
	Moderate disease	48	(71.6)	48	(71.6)	47	(71.2)	143	(71.5)
Severity	Mild	5	(7.5)	13	(19.4)	14	(21.2)	32	(16.0)
	Moderate	56	(83.6)	46	(68.7)	43	(65.2)	145	(72.5)
	Severe	6	(9.0)	8	(11.9)	8	(12.1)	22	(11.0)
	Very severe	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.5)
Affected body surface area[c]	≥ 5% to < 10%	5	(7.5)	8	(11.9)	12	(18.2)	25	(12.5)
	≥ 10% to < 30%	51	(76.1)	50	(74.6)	43	(65.2)	144	(72.0)
	≥ 30%	11	(16.4)	9	(13.4)	11	(16.7)	31	(15.5)

Demographic characteristics		OPA-15406 0.3% w/w (N=67)	OPA-15406 1% w/w (N=67)	Placebo (N=66)	Total (N=200)
Years since onset of atopic dermatitis[d]	N	67	67	66	200
	Mean	25.1	24.4	25.2	24.9
	SD	11.0	10.6	9.2	10.3
	Median	25.0	23.0	25.0	25.0
	MIN	5.0	5.0	6.0	5.0
	MAX	48.0	51.0	55.0	55.0
Weight (kg)	N	67	67	66	200
	Mean	62.2	62.5	66.2	63.6
	SD	11.6	11.3	13.8	12.4
	Median	62.2	60.5	63.6	62.0
	MIN	43.0	40.0	45.0	40.0
	MAX	97.1	93.1	109.9	109.9
Height (cm)	N	67	67	66	200
	Mean	166.8	166.0	166.5	166.4
	SD	8.6	8.1	9.2	8.6
	Median	169.0	166.0	168.0	168.0
	MIN	144.0	150.0	142.0	142.0
	MAX	181.0	184.0	184.0	184.0
BMI (kg/m^2)[e]	N	67	67	66	200
	Mean	22.2	22.6	23.8	22.9
	SD	3.0	3.6	4.2	3.7
	Median	21.8	22.5	22.7	22.4
	MIN	16.4	16.0	17.8	16.0
	MAX	31.0	34.4	34.7	34.7

Placebo：基剤，Severity：アトピー性皮膚炎ガイドライン 2008 による重症度のめやす

[a]% is calculated as (n/N) × 100.

[b]IGA is the baseline value.

[c]Affected body surface area is the baseline value.

[d]Year since onset of atopic dermatitis is calculated as treatment start year − atopic dermatitis diagnosis year + 1.

[e]Body mass index (kg/m^2) = weight (kg) / (height (m))^2

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.2-1，Table 11.2-2＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目［IGA の反応率（投与 4 週後）（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）］

IGA の反応率を表 2.7.6.4.1-5 に示した。投与 4 週後の IGA の反応率は，OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より高く，基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 5.78%（95% CI：−5.03 - 16.59, p = 0.3004），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 13.22%（95% CI：1.36 - 25.07, p = 0.0328）であった。

表 2.7.6.4.1-5　　IGA の反応率

		Value				Comparisons		
Trial week	Treatment group	N[a]	n[b]	Responder rate (%)	95% CI[c]	Difference(%)	95% CI[d]	p-value[e]
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	67	1	1.49	(0.04,8.04)	−3.07	(−8.85,2.71)	0.2994
	OPA-15406 1% w/w	67	1	1.49	(0.04,8.04)	−3.07	(−8.85,2.71)	0.2994
	Placebo	66	3	4.55	(0.95,12.71)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	67	7	10.45	(4.30,20.35)	5.89	(−3.00,14.78)	0.2003
	OPA-15406 1% w/w	67	3	4.48	(0.93,12.53)	−0.09	(−7.08,6.89)	0.9789
	Placebo	66	3	4.55	(0.95,12.71)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	67	10	14.93	(7.40,25.74)	5.78	(−5.03,16.59)	0.3004
	OPA-15406 1% w/w	67	15	22.39	(13.11,34.22)	13.22	(1.36,25.07)	0.0328
	Placebo	66	6	9.09	(3.41,18.74)			
Week 6	OPA-15406 0.3% w/w	67	12	17.91	(9.61,29.20)	10.31	(−0.85,21.46)	0.0759
	OPA-15406 1% w/w	67	17	25.37	(15.53,37.49)	17.71	(5.78,29.64)	0.0049
	Placebo	66	5	7.58	(2.51,16.80)			
Week 8	OPA-15406 0.3% w/w	67	15	22.39	(13.11,34.22)	8.72	(−4.23,21.67)	0.1926
	OPA-15406 1% w/w	67	22	32.84	(21.85,45.40)	19.11	(5.45,32.76)	0.0078
	Placebo	66	9	13.64	(6.43,24.31)			

Placebo = 基剤

[a]Subjects without IGA score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria defined as an IGA score of 0 or 1 and at least 2 grade reductions from baseline.

[c]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[d]Confidence interval was calculated using Mantel-Haenszel estimator.

[e]p-value was derived using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by baseline score (2 or 3).

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.1.1-1＞

(b)　副次的評価項目

i)　IGA の反応率（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）

投与 8 週後の IGA の反応率の基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 8.72%（95% CI：−4.23 - 21.67，p = 0.1926），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 19.11%（95% CI：5.45 - 32.76，p = 0.0078）であった（表 2.7.6.4.1-5）。

ii)　IGA スコアのベースラインからの変化量

IGA スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-6 に示した。いずれの時点でも IGA スコアは OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より減少した。

表 2.7.6.4.1-6　　IGA スコアのベースラインからの変化量

			Change from baseline	Comparisons[a]		
Trial week	Treatment group	N[b]	LS Mean (SE)	DIFF.	95% CI	p-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	67	−0.32 (0.07)	−0.18	(−0.37,0.02)	0.0836
	OPA-15406 1% w/w	67	−0.38 (0.07)	−0.24	(−0.43,−0.04)	0.0208
	Placebo	66	−0.14 (0.07)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	63	−0.45 (0.09)	−0.23	(−0.48,0.02)	0.0761
	OPA-15406 1% w/w	64	−0.47 (0.09)	−0.25	(−0.50,0.01)	0.0553
	Placebo	57	−0.22 (0.09)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	57	−0.55 (0.12)	−0.29	(−0.62,0.03)	0.0782
	OPA-15406 1% w/w	58	−0.73 (0.11)	−0.47	(−0.80,−0.14)	0.0050
	Placebo	53	−0.26 (0.12)			
Week 6	OPA-15406 0.3% w/w	49	−0.64 (0.12)	−0.27	(−0.62,0.08)	0.1268
	OPA-15406 1% w/w	54	−0.92 (0.12)	−0.55	(−0.90,−0.21)	0.0020
	Placebo	49	−0.37 (0.13)			
Week 8	OPA-15406 0.3% w/w	47	−0.72 (0.13)	−0.05	(−0.41,0.32)	0.8064
	OPA-15406 1% w/w	53	−1.01 (0.13)	−0.33	(−0.69,0.03)	0.0758
	Placebo	46	−0.68 (0.13)			

DIFF. = Difference; Placebo = 基剤

[a]Least square means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effect of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

[b]The number of subjects with nonmissing assessment at a specific visit.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1.2-1＞

iii)　EASI 合計スコア及び各症状スコアのベースラインからの変化量

EASI 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-7 に示した。いずれの時点でも EASI 合計スコアは OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より大きく減少し，投与 4 週後の時点でベースラインからの変化量の最小二乗平均の基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で−2.17（95% CI：−4.32 - −0.03，p = 0.0470），OPA-15406 軟膏 1%投与群で−3.02（95% CI：−5.15 - −0.88，p = 0.0062）であった。なお，ベースライン時の平均値（SD）は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 9.91（5.29），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 9.38（5.07），基剤投与群で 9.08（5.26）であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.3.1.1 参照）。

また，EASI 各症状スコアはいずれの時点でも OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より減少した（資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.3.2.1，CT-5.3.3.1，CT-5.3.4.1，CT-5.3.5.1 参照）。

表 2.7.6.4.1-7　　EASI 合計スコアのベースラインからの変化量

			Change from baseline	Comparisons[a]		
Trial week	Treatment group	N[b]	LS Mean (SE)	DIFF.	95% CI	p-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	67	−1.94 (0.52)	−2.70	(−4.15,−1.25)	0.0003
	OPA-15406 1% w/w	67	−2.73 (0.52)	−3.49	(−4.94,−2.04)	<.0001

			Change from baseline	Comparisons[a]		
Trial week	Treatment group	N[b]	LS Mean (SE)	DIFF.	95% CI	p-value
	Placebo	66	0.75 (0.52)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	63	−2.20 (0.66)	−2.31	(−4.18,−0.44)	0.0161
	OPA-15406 1% w/w	64	−3.14 (0.65)	−3.25	(−5.12,−1.39)	0.0008
	Placebo	57	0.11 (0.68)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	57	−2.32 (0.75)	−2.17	(−4.32,−0.03)	0.0470
	OPA-15406 1% w/w	58	−3.16 (0.75)	−3.02	(−5.15,−0.88)	0.0062
	Placebo	53	−0.15 (0.77)			
Week 6	OPA-15406 0.3% w/w	49	−2.61 (0.79)	−2.14	(−4.40,0.11)	0.0621
	OPA-15406 1% w/w	54	−3.64 (0.78)	−3.17	(−5.41,−0.94)	0.0061
	Placebo	49	−0.47 (0.81)			
Week 8	OPA-15406 0.3% w/w	47	−2.51 (0.87)	−1.03	(−3.51,1.45)	0.4102
	OPA-15406 1% w/w	53	−3.73 (0.85)	−2.25	(−4.71,0.21)	0.0723
	Placebo	46	−1.48 (0.89)			

DIFF. = Difference; Placebo = 基剤

[a]Least square means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effect of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

[b]The number of subjects with nonmissing assessment at a specific visit.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.2-1＞

iv) 痒みの VAS スコアのベースラインからの変化量

痒みの VAS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-8 に示した。いずれの時点でも痒みの VAS スコアは OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より改善した。なお，ベースライン時の平均値（SD）は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 51.4（24.4），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 51.1（24.2），基剤投与群で 51.7（24.5）であった（資料番号 5.3.5.1-01 :CT-5.4.1 参照）。

表 2.7.6.4.1-8　　痒みの VAS スコアのベースラインからの変化量

			Change from baseline	Comparisons[a]		
Trial week	Treatment group	N[b]	LS Mean (SE)	DIFF.	95% CI	p-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	67	−12.52 (2.62)	−14.60	(−21.93,−7.27)	0.0001
	OPA-15406 1% w/w	67	−14.08 (2.62)	−16.16	(−23.49,−8.83)	<.0001
	Placebo	66	2.07 (2.64)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	63	−9.94 (2.69)	−12.40	(−20.03,−4.76)	0.0016
	OPA-15406 1% w/w	64	−10.75 (2.67)	−13.21	(−20.82,−5.59)	0.0008
	Placebo	57	2.45 (2.79)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	57	−6.76 (3.21)	−7.66	(−16.76,1.44)	0.0986
	OPA-15406 1% w/w	58	−6.28 (3.19)	−7.18	(−16.25,1.90)	0.1204
	Placebo	53	0.90 (3.31)			
Week 6	OPA-15406 0.3% w/w	49	−4.35 (3.32)	−6.24	(−15.60,3.12)	0.1900
	OPA-15406 1% w/w	54	−9.68 (3.24)	−11.57	(−20.83,−2.31)	0.0147
	Placebo	49	1.89 (3.38)			
Week 8	OPA-15406 0.3% w/w	47	−4.46 (3.29)	−1.05	(−10.29,8.20)	0.8232

			Change from baseline	Comparisons[a]		
Trial week	Treatment group	N[b]	LS Mean (SE)	DIFF.	95% CI	p-value
	OPA-15406 1% w/w	53	−9.15 (3.17)	−5.75	(−14.84,3.34)	0.2136
	Placebo	46	−3.41 (3.33)			

DIFF. = Difference; Placebo = 基剤

[a]Least square means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effect of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

[b]The number of subjects with nonmissing assessment at a specific visit.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.3-1＞

v) 痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量

痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-9 に示した。投与 36 時間後以降には痒みの VRS スコアは OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より改善した。なお，ベースライン時の平均値（SD）は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 1.7（0.7），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 1.6（0.8），基剤投与群で 1.7（0.8）であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.7.1 参照）。

表 2.7.6.4.1-9　　痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量

			Change from baseline	Comparisons[a]		
Trial hour	Treatment group	N[b]	LS Mean (SE)	DIFF.	95% CI	p-value
Hour 004	OPA-15406 0.3% w/w	67	−0.51 (0.09)	0.10	(−0.15,0.35)	0.4148
	OPA-15406 1% w/w	67	−0.45 (0.09)	0.17	(−0.08,0.42)	0.1840
	Placebo	66	−0.62 (0.09)			
Hour 008	OPA-15406 0.3% w/w	66	−0.57 (0.09)	0.03	(−0.23,0.28)	0.8402
	OPA-15406 1% w/w	65	−0.52 (0.09)	0.07	(−0.19,0.33)	0.5851
	Placebo	65	−0.59 (0.09)			
Hour 012	OPA-15406 0.3% w/w	63	−0.51 (0.09)	0.02	(−0.24,0.28)	0.8764
	OPA-15406 1% w/w	65	−0.53 (0.09)	0.00	(−0.27,0.26)	0.9813
	Placebo	61	−0.53 (0.09)			
Hour 024	OPA-15406 0.3% w/w	59	−0.48 (0.09)	−0.04	(−0.28,0.20)	0.7418
	OPA-15406 1% w/w	59	−0.39 (0.09)	0.05	(−0.19,0.29)	0.6711
	Placebo	64	−0.44 (0.08)			
Hour 036	OPA-15406 0.3% w/w	66	−0.43 (0.09)	−0.09	(−0.35,0.17)	0.4743
	OPA-15406 1% w/w	66	−0.50 (0.09)	−0.17	(−0.43,0.09)	0.2038
	Placebo	65	−0.33 (0.09)			
Hour 048	OPA-15406 0.3% w/w	66	−0.48 (0.10)	−0.17	(−0.44,0.10)	0.2187
	OPA-15406 1% w/w	56	−0.45 (0.10)	−0.14	(−0.42,0.13)	0.3123
	Placebo	63	−0.31 (0.10)			
Hour 060	OPA-15406 0.3% w/w	67	−0.47 (0.09)	−0.22	(−0.48,0.05)	0.1088
	OPA-15406 1% w/w	65	−0.42 (0.10)	−0.17	(−0.44,0.10)	0.2064
	Placebo	64	−0.25 (0.10)			
Hour 072	OPA-15406 0.3% w/w	60	−0.47 (0.10)	−0.17	(−0.43,0.10)	0.2212
	OPA-15406 1% w/w	55	−0.62 (0.10)	−0.32	(−0.59,−0.05)	0.0215
	Placebo	62	−0.30 (0.10)			

			Change from baseline	Comparisons[a]		
Trial hour	Treatment group	N[b]	LS Mean (SE)	DIFF.	95% CI	p-value
Hour 084	OPA-15406 0.3% w/w	66	−0.44 (0.10)	−0.24	(−0.52,0.04)	0.0965
	OPA-15406 1% w/w	65	−0.55 (0.10)	−0.35	(−0.63,−0.06)	0.0169
	Placebo	64	−0.20 (0.10)			
Hour 096	OPA-15406 0.3% w/w	56	−0.55 (0.10)	−0.26	(−0.53,0.02)	0.0670
	OPA-15406 1% w/w	57	−0.54 (0.10)	−0.25	(−0.53,0.02)	0.0688
	Placebo	61	−0.29 (0.10)			
Hour 108	OPA-15406 0.3% w/w	64	−0.39 (0.10)	−0.26	(−0.54,0.03)	0.0750
	OPA-15406 1% w/w	65	−0.56 (0.10)	−0.43	(−0.71,−0.14)	0.0034
	Placebo	64	−0.13 (0.10)			
Hour 120	OPA-15406 0.3% w/w	58	−0.33 (0.10)	−0.03	(−0.31,0.24)	0.8013
	OPA-15406 1% w/w	55	−0.59 (0.10)	−0.30	(−0.58,−0.03)	0.0298
	Placebo	56	−0.29 (0.10)			
Hour 132	OPA-15406 0.3% w/w	63	−0.51 (0.10)	−0.42	(−0.70,−0.13)	0.0043
	OPA-15406 1% w/w	59	−0.60 (0.10)	−0.50	(−0.79,−0.22)	0.0006
	Placebo	54	−0.09 (0.10)			
Hour 144	OPA-15406 0.3% w/w	52	−0.53 (0.10)	−0.33	(−0.61,−0.05)	0.0213
	OPA-15406 1% w/w	51	−0.52 (0.10)	−0.31	(−0.60,−0.03)	0.0285
	Placebo	51	−0.20 (0.10)			
Hour 156	OPA-15406 0.3% w/w	55	−0.43 (0.10)	−0.37	(−0.67,−0.08)	0.0132
	OPA-15406 1% w/w	54	−0.49 (0.10)	−0.44	(−0.73,−0.14)	0.0042
	Placebo	47	−0.06 (0.11)			
Hour 168	OPA-15406 0.3% w/w	30	−0.51 (0.13)	−0.27	(−0.62,0.08)	0.1353
	OPA-15406 1% w/w	34	−0.63 (0.12)	−0.38	(−0.73,−0.04)	0.0311
	Placebo	34	−0.25 (0.12)			

DIFF. = Difference; Placebo = 基剤

[a]Least square means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effect of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

[b]The number of subjects with nonmissing assessment at a specific visit.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.4-1＞

vi) POEM 合計スコアのベースラインからの変化量

POEM 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-10 に示した。いずれの時点でも POEM 合計スコアは OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より改善した。なお，ベースライン時の平均値（SD）は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 12.8（6.3），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 13.1（5.9），基剤投与群で 11.8（6.2）であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.6.1 参照）。

表 2.7.6.4.1-10　　POEM 合計スコアのベースラインからの変化量

			Change from baseline	Comparisons[a]		
Trial week	Treatment group	N[b]	LS Mean (SE)	DIFF.	95% CI	p-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	67	−2.75 (0.58)	−1.95	(−3.57,−0.33)	0.0186

			Change from baseline	Comparisons[a]		
Trial week	Treatment group	N[b]	LS Mean (SE)	DIFF.	95% CI	p-value
	OPA-15406 1% w/w	67	−4.05 (0.58)	−3.25	(−4.87,−1.63)	0.0001
	Placebo	66	−0.80 (0.58)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	63	−2.69 (0.69)	−2.76	(−4.71,−0.81)	0.0059
	OPA-15406 1% w/w	64	−3.48 (0.69)	−3.55	(−5.50,−1.60)	0.0004
	Placebo	57	0.07 (0.71)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	57	−1.36 (0.77)	−1.35	(−3.52,0.83)	0.2232
	OPA-15406 1% w/w	58	−2.90 (0.76)	−2.88	(−5.05,−0.71)	0.0095
	Placebo	53	−0.02 (0.79)			
Week 6	OPA-15406 0.3% w/w	49	−0.89 (0.81)	−0.14	(−2.41,2.14)	0.9069
	OPA-15406 1% w/w	54	−3.01 (0.79)	−2.25	(−4.51,0.01)	0.0509
	Placebo	49	−0.76 (0.82)			
Week 8	OPA-15406 0.3% w/w	47	−0.82 (0.83)	0.01	(−2.33,2.34)	0.9958
	OPA-15406 1% w/w	53	−2.60 (0.81)	−1.77	(−4.07,0.54)	0.1319
	Placebo	46	−0.83 (0.84)			

DIFF. = Difference; Placebo = 基剤

[a]Least square means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effect of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

[b]The number of subjects with nonmissing assessment at a specific visit.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.6-1＞

vii) 罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量

罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-11 に示した。いずれの時点でも罹病範囲の合計（%）は OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より減少した。なお，ベースライン時の平均値（SD）は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 19.99（7.88），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 19.03（8.54），基剤投与群で 18.81（9.44）であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.5.1 参照）。

表 2.7.6.4.1-11　　罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量

			Change from baseline	Comparisons[a]		
Trial week	Treatment group	N[b]	LS Mean (SE)	DIFF.	95% CI	p-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	67	−2.90 (0.97)	−4.43	(−7.13,−1.73)	0.0014
	OPA-15406 1% w/w	67	−3.19 (0.96)	−4.72	(−7.41,−2.02)	0.0007
	Placebo	66	1.53 (0.97)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	63	−3.82 (1.22)	−3.88	(−7.32,−0.44)	0.0275
	OPA-15406 1% w/w	64	−3.51 (1.21)	−3.56	(−6.99,−0.13)	0.0421
	Placebo	57	0.05 (1.25)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	57	−3.94 (1.44)	−3.62	(−7.69,0.46)	0.0817
	OPA-15406 1% w/w	58	−3.73 (1.43)	−3.41	(−7.48,0.65)	0.0993
	Placebo	53	−0.32 (1.48)			
Week 6	OPA-15406 0.3% w/w	49	−4.44 (1.45)	−3.73	(−7.84,0.38)	0.0748

			Change from baseline	Comparisons[a]		
Trial week	Treatment group	N[b]	LS Mean (SE)	DIFF.	95% CI	p-value
	OPA-15406 1% w/w	54	−5.27 (1.43)	−4.55	(−8.64,−0.47)	0.0291
	Placebo	49	−0.72 (1.48)			
Week 8	OPA-15406 0.3% w/w	47	−4.14 (1.53)	−2.54	(−6.88,1.80)	0.2478
	OPA-15406 1% w/w	53	−6.32 (1.50)	−4.73	(−9.02,−0.43)	0.0315
	Placebo	46	−1.60 (1.56)			

DIFF. = Difference; Placebo = 基剤

[a]Least square means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effect of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

[b]The number of subjects with nonmissing assessment at a specific visit.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.7-1＞

(c) その他の評価項目

i) EASI 75 反応率

EASI 75（EASI スコアが 75%以上改善）反応率を表 2.7.6.4.1-12 に示した。いずれの時点でも EASI 75 反応率は OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より高く，投与 1 週後，4 週後及び 8 週後の EASI 75 反応率の基剤投与群との差は，OPA-15406 軟膏 1%投与群でそれぞれ 10.45%（95% CI :−6.47 - 27.07，p = 0.0070），25.19%（95% CI :8.71 - 41.32，p = 0.0008）及び 23.61%（95% CI：7.17 - 39.91，p = 0.0030）であった。

表 2.7.6.4.1-12　　EASI 75 反応率

		Value				Comparisons		
Trial week	Treatment group	N[a]	n[b]	Responder rate (%)	95% CI[c]	Difference(%)	95% CI[d]	p-value[e]
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	67	5	7.46	(2.47,16.56)	7.46	(−9.45,24.17)	0.0237
	OPA-15406 1% w/w	67	7	10.45	(4.30,20.35)	10.45	(−6.47,27.07)	0.0070
	Placebo	66	0	0.00	(0.00,5.44)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	67	13	19.40	(10.76,30.89)	11.83	(−4.97,28.51)	0.0462
	OPA-15406 1% w/w	67	15	22.39	(13.11,34.22)	14.81	(−1.95,31.38)	0.0169
	Placebo	66	5	7.58	(2.51,16.80)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	67	16	23.88	(14.31,35.86)	11.76	(−4.97,28.51)	0.0779
	OPA-15406 1% w/w	67	25	37.31	(25.80,49.99)	25.19	(8.71,41.32)	0.0008
	Placebo	66	8	12.12	(5.38,22.49)			
Week 6	OPA-15406 0.3% w/w	67	18	26.87	(16.76,39.10)	16.26	(−0.44,32.81)	0.0164
	OPA-15406 1% w/w	67	31	46.27	(34.00,58.88)	35.66	(19.58,51.05)	<.0001
	Placebo	66	7	10.61	(4.37,20.64)			
Week 8	OPA-15406 0.3% w/w	67	20	29.85	(19.28,42.27)	11.67	(−4.97,28.51)	0.1155
	OPA-15406 1% w/w	67	28	41.79	(29.85,54.48)	23.61	(7.17,39.91)	0.0030
	Placebo	66	12	18.18	(9.76,29.61)			

Placebo = 基剤

[a]Subjects without EASI score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria defined as an EASI score of -75 or less at percent change from baseline.
[c]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.
[d]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.
[e]p-value was derived using Chi-squared test.
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.3.2-1＞

ii) EASI 90 反応率

EASI 90（EASI スコアが 90%以上改善）反応率を表 2.7.6.4.1-13 に示した。いずれの時点でも EASI 90 反応率は OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より高く，投与 1 週後，4 週後及び 8 週後の EASI 90 反応率の基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 1%投与群では 1.49%（95% CI：−15.38 - 18.33，p = 0.3191），11.87%（95% CI：−4.97 - 28.51，p = 0.0257）及び 23.77%（95% CI：7.17 - 39.91，p = 0.0005）であった。

表 2.7.6.4.1-13　　EASI 90 反応率

		Value				Comparisons		
Trial week	Treatment group	N[a]	n[b]	Responder rate (%)	95% CI[c]	Difference(%)	95% CI[d]	p-value[e]
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	67	0	0.00	(0.00,5.36)		NE	
	OPA-15406 1% w/w	67	1	1.49	(0.04,8.04)	1.49	(−15.38,18.33)	0.3191
	Placebo	66	0	0.00	(0.00,5.44)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	67	6	8.96	(3.36,18.48)	8.96	(−7.96,25.62)	0.0128
	OPA-15406 1% w/w	67	7	10.45	(4.30,20.35)	10.45	(−6.47,27.07)	0.0070
	Placebo	66	0	0.00	(0.00,5.44)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	67	8	11.94	(5.30,22.18)	7.39	(−9.45,24.17)	0.1216
	OPA-15406 1% w/w	67	11	16.42	(8.49,27.48)	11.87	(−4.97,28.51)	0.0257
	Placebo	66	3	4.55	(0.95,12.71)			
Week 6	OPA-15406 0.3% w/w	67	11	16.42	(8.49,27.48)	13.39	(−3.46,29.95)	0.0093
	OPA-15406 1% w/w	67	17	25.37	(15.53,37.49)	22.34	(5.64,38.50)	0.0002
	Placebo	66	2	3.03	(0.37,10.52)			
Week 8	OPA-15406 0.3% w/w	67	11	16.42	(8.49,27.48)	8.84	(−7.96,25.62)	0.1171
	OPA-15406 1% w/w	67	21	31.34	(20.56,43.84)	23.77	(7.17,39.91)	0.0005
	Placebo	66	5	7.58	(2.51,16.80)			

NE = not estimable; Placebo = 基剤
[a]Subjects without EASI score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.
[b]The number of subjects meeting responder criteria defined as an EASI score of -90 or less at percent change from baseline.
[c]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.
[d]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.
[e]p-value was derived using Chi-squared test.
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.3.3-1＞

iii) EASI 50 反応率

EASI 50（EASI スコアが 50%以上改善）反応率を表 2.7.6.4.1-14 に示した。いずれの時点で

も EASI 50 反応率は OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より高く，投与 1 週後，4 週後及び 8 週後の EASI 50 反応率の基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 1%投与群ではそれぞれ 20.69%（95% CI :4.12 - 37.08，p = 0.0053），29.47%（95% CI :12.86 - 45.49，p = 0.0005）及び 17.30%（95% CI：−0.12 - 34.00，p = 0.0460）であった。

表 2.7.6.4.1-14　　EASI 50 反応率

		Value				Comparisons		
Trial week	Treatment group	N[a]	n[b]	Responder rate (%)	95% CI[c]	Difference(%)	95% CI[d]	p-value[e]
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	67	15	22.39	(13.11,34.22)	8.75	(−7.96,25.62)	0.1894
	OPA-15406 1% w/w	67	23	34.33	(23.15,46.94)	20.69	(4.12,37.08)	0.0053
	Placebo	66	9	13.64	(6.43,24.31)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	67	24	35.82	(24.47,48.47)	14.61	(−1.95,31.38)	0.0622
	OPA-15406 1% w/w	67	34	50.75	(38.24,63.18)	29.53	(13.34,45.51)	0.0004
	Placebo	66	14	21.21	(12.11,33.02)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	67	27	40.30	(28.49,53.00)	14.54	(−1.95,31.38)	0.0748
	OPA-15406 1% w/w	67	37	55.22	(42.58,67.40)	29.47	(12.86,45.49)	0.0005
	Placebo	66	17	25.76	(15.78,38.01)			
Week 6	OPA-15406 0.3% w/w	67	26	38.81	(27.14,51.50)	8.50	(−7.96,25.62)	0.3026
	OPA-15406 1% w/w	67	39	58.21	(45.52,70.15)	27.91	(10.94,44.05)	0.0012
	Placebo	66	20	30.30	(19.59,42.85)			
Week 8	OPA-15406 0.3% w/w	67	31	46.27	(34.00,58.88)	5.36	(−11.73,22.64)	0.5332
	OPA-15406 1% w/w	67	39	58.21	(45.52,70.15)	17.30	(−0.12,34.00)	0.0460
	Placebo	66	27	40.91	(28.95,53.71)			

Placebo = 基剤

[a]Subjects without EASI score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria defined as an EASI score of -50 or less at percent change from baseline.

[c]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[d]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[e]p-value was derived using Chi-squared test.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.3.1-1＞

(5)　薬物動態

(a)　OPA-15406 の血漿中濃度

i)　OPA-15406 の血漿中トラフ濃度

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の OPA-15406 の血漿中濃度（反復塗布 1 週後，4 週後及び 8 週後のトラフ濃度）を図 2.7.6.4.1-1 に示した。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の OPA-15406 の平均血漿中トラフ濃度は，それぞれ 1 週後に 1.74 ng/mL 及び 4.96 ng/mL，4 週後に 1.71 ng/mL 及び 5.22 ng/mL，8 週後に 1.51 ng/mL 及び 5.52 ng/mL であった。

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の塗布範囲（%）に基づく用量で補正した OPA-15406 の平均血漿中濃度（反復塗布 1 週後，4 週後及び 8 週後のトラフ濃度）を図

2.7.6.4.1-2 に示した。各投与群の塗布範囲（%）に基づく用量で補正した OPA-15406 の平均血漿中濃度は反復塗布 1 週後，4 週後及び 8 週後で類似していた。

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の塗布範囲の中央値はそれぞれ 1 週後に 19.0%及び 16.5%，4 週後に 19.0%及び 16.8%，8 週後に 19.5%及び 17.5%であった。

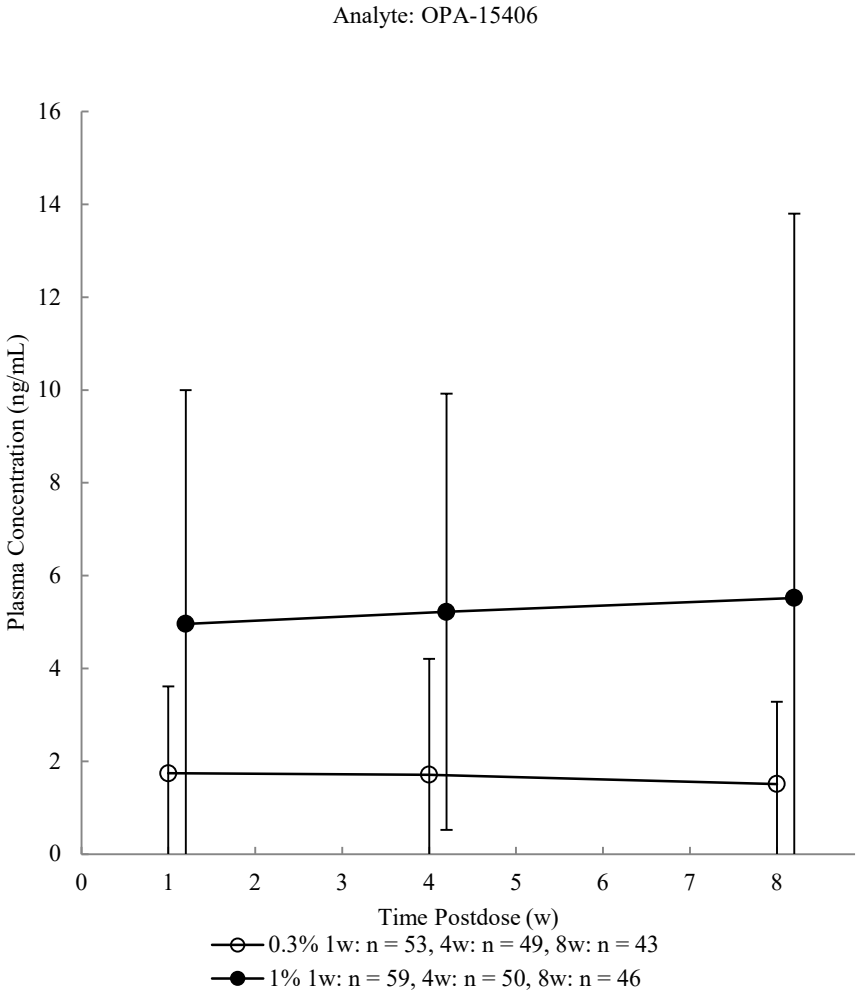


図 2.7.6.4.1-1　　アトピー性皮膚炎患者での OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%反復塗布後の OPA-15406 の平均血漿中トラフ濃度

Error bar indicates standard deviation.

Note: The lower limit of quantification for OPA-15406 was 0.05 ng/mL.

Plasma concentrations below lower limit of quantification (BLOQ) were considered as zero in descriptive statistics calculation.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.5.2.3.1.1-1＞

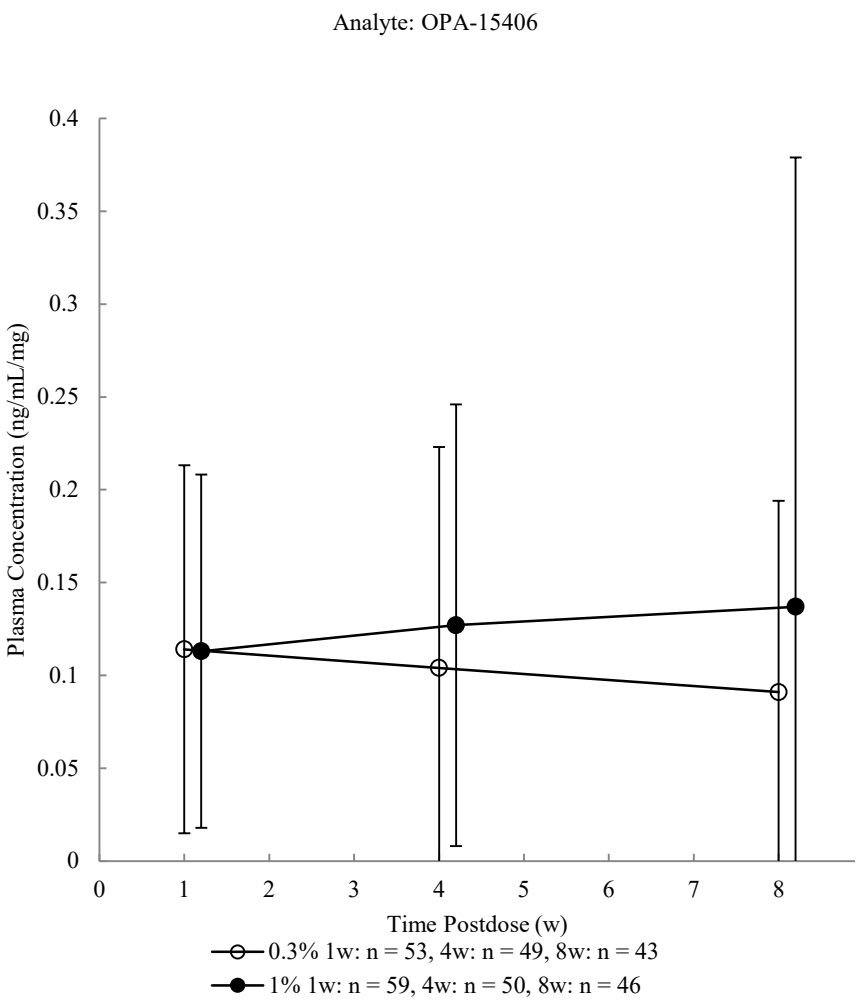


図 2.7.6.4.1-2　　アトピー性皮膚炎患者での OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%反復塗布後の塗布範囲（%）に基づく用量で補正した OPA-15406 の平均血漿中トラフ濃度

Error bar indicates standard deviation.

Note: The lower limit of quantification for OPA-15406 was 0.05 ng/mL.

Plasma concentrations BLOQ were considered as zero in descriptive statistics calculation.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.5.2.3.1.1-2＞

ii)　OPA-15406 の血漿中濃度（薬物動態パラメータ評価グループ）

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の単回塗布後と反復塗布 4 週後の平均血漿中濃度（投与前，投与 2，4 及び 8 時間後）を図 2.7.6.4.1-3 と図 2.7.6.4.1-4 に示した。

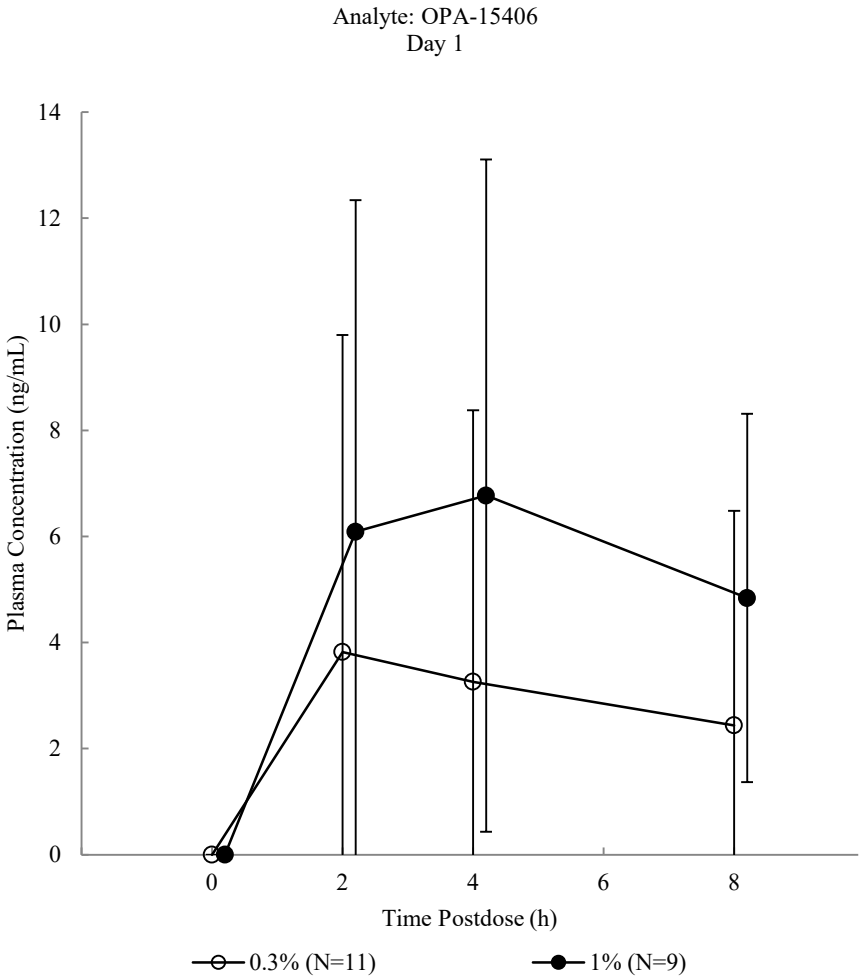


図 2.7.6.4.1-3　　アトピー性皮膚炎患者での OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%単回塗布後の OPA-15406 の平均血漿中濃度（薬物動態パラメータ評価グループ）

Error bar indicates standard deviation.

Note: The lower limit of quantification for OPA-15406 was 0.05 ng/mL.

Plasma concentrations BLOQ were considered as zero in descriptive statistics calculation.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.5.2.3.1.2-1＞

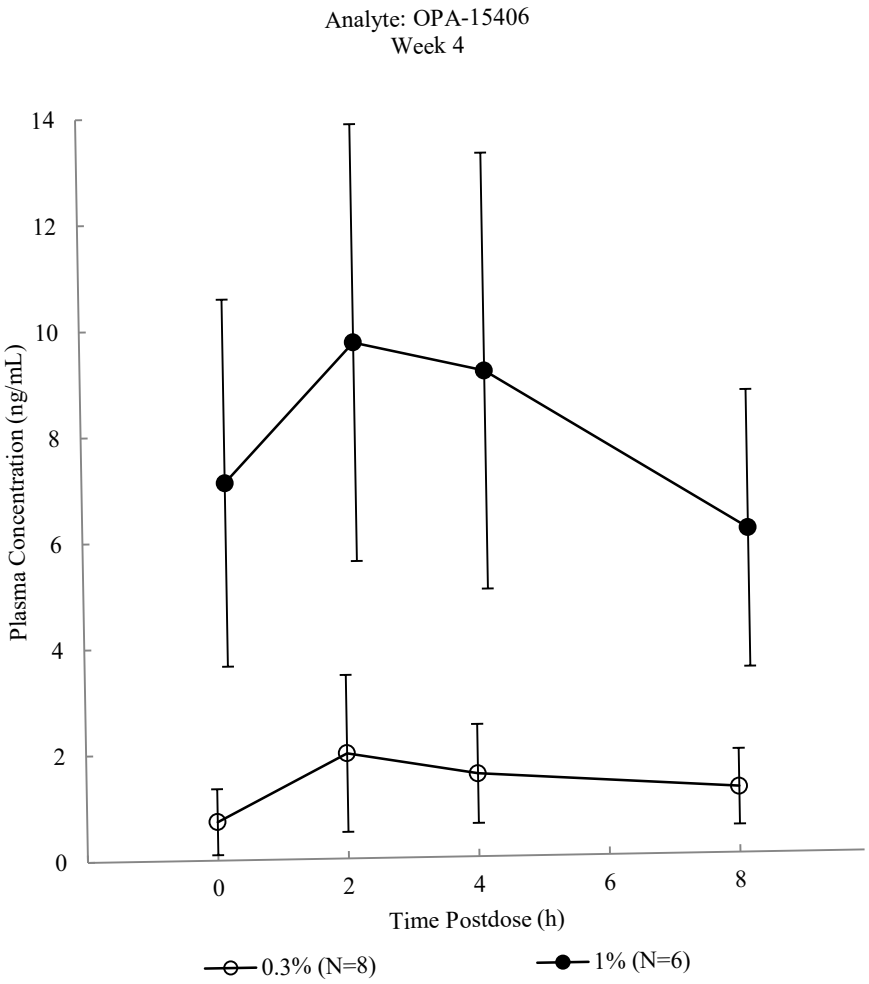


図 2.7.6.4.1-4　　アトピー性皮膚炎患者での OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%反復塗布 4 週後の OPA-15406 の平均血漿中濃度（薬物動態パラメータ評価グループ）

Error bar indicates standard deviation.

Note: The lower limit of quantification for OPA-15406 was 0.05 ng/mL.

Plasma concentrations BLOQ were considered as zero in descriptive statistics calculation.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.5.2.3.1.2-2＞

(b)　OPA-15406 の血漿中薬物動態パラメータ

アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%を単回塗布後及び反復塗布 4 週後の OPA-15406 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.1-15，表 2.7.6.4.1-16，表 2.7.6.4.1-17 及び表 2.7.6.4.1-18 に記載した。

OPA-15406 の累積パラメータを表 2.7.6.4.1-19 及び表 2.7.6.4.1-20 に示した。OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%を反復塗布 4 週後の $R_{4w,ac}$ (C_{max}/Dose) の中央値は 0.907 及び 1.58，$R_{4w,ac}$ (AUC_{8h}/Dose)の中央値は 1.13 及び 1.75 で，反復塗布後に単回塗布後と比較してわずかに累積が認められた。

表 2.7.6.4.1-15　アトピー性皮膚炎患者での OPA-15406 軟膏 0.3%単回塗布後の OPA-15406 の血漿中薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	AUC_{8h} (ng·h/mL)	AUC_{8h}/Dose (ng·h/mL/mg)	t_{max} (h)
N	11	11	11	11	11
Mean	4.01	0.269	22.0	1.49	NA
SD	5.90	0.298	34.7	1.81	NA
CV%	147.4	110.9	157.5	122.0	NA
Geometric mean	1.89	0.185	9.94	0.976	NA
Min	0.424	0.0544	1.96	0.275	1.83
Median	1.78	0.170	9.98	0.952	2.05
Max	19.4	1.10	118	6.70	7.90

N: Number of nonmissing observations; NA = Not applicable.
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.2.3.2-1＞

表 2.7.6.4.1-16　アトピー性皮膚炎患者での OPA-15406 軟膏 0.3%反復塗布 4 週後の OPA-15406 の血漿中薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	AUC_{8h} (ng·h/mL)	AUC_{8h}/Dose (ng·h/mL/mg)	t_{max} (h)
N	8	8	8	8	8
Mean	2.07	0.203	11.6	1.16	NA
SD	1.47	0.132	7.23	0.657	NA
CV%	71.1	64.9	62.3	56.8	NA
Geometric mean	1.51	0.159	8.94	0.940	NA
Min	0.331	0.0424	2.14	0.275	1.83
Median	1.90	0.211	11.3	1.26	1.94
Max	4.54	0.439	21.2	2.04	8.03

N: Number of nonmissing observations; NA = Not applicable.
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.2.3.2-2＞

表 2.7.6.4.1-17　アトピー性皮膚炎患者での OPA-15406 軟膏 1%単回塗布後の OPA-15406 の血漿中薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	AUC_{8h} (ng·h/mL)	AUC_{8h}/Dose (ng·h/mL/mg)	t_{max} (h)
N	9	9	9	9	9
Mean	7.27	0.190	41.6	1.09	NA
SD	6.42	0.146	37.6	0.862	NA
CV%	88.4	76.9	90.2	79.1	NA
Geometric mean	4.55	0.128	25.4	0.716	NA
Min	0.433	0.0131	2.59	0.0783	1.95
Median	5.91	0.193	31.3	1.13	3.83
Max	19.9	0.468	116	2.74	7.87

N: Number of nonmissing observations; NA = Not applicable.
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.2.3.2-3＞

表 2.7.6.4.1-18　アトピー性皮膚炎患者での OPA-15406 軟膏 1%反復塗布 4 週後の OPA-15406 の血漿中薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	AUC_{8h} (ng·h/mL)	AUC_{8h}/Dose (ng·h/mL/mg)	t_{max} (h)
N	6	6	6	6	6
Mean	10.4	0.297	65.2	1.86	NA
SD	3.68	0.108	26.8	0.810	NA
CV%	35.5	36.4	41.0	43.6	NA
Geometric mean	9.69	0.284	59.6	1.75	NA
Min	4.33	0.222	23.7	1.21	0.00
Median	10.6	0.266	66.4	1.58	1.84
Max	15.6	0.511	104	3.47	3.83

N: Number of nonmissing observations; NA = Not applicable.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.2.3.2-4＞

表 2.7.6.4.1-19　アトピー性皮膚炎患者での OPA-15406 軟膏 0.3%反復塗布 4 週後の OPA-15406 の累積パラメータ

	$R_{4w,ac}$ (C_{max})	$R_{4w,ac}$ (C_{max}/Dose)	$R_{4w,ac}$ (AUC_{8h})	$R_{4w,ac}$ (AUC_{8h}/Dose)
N	8	8	8	8
Mean	1.69	1.33	1.77	1.43
SD	1.42	0.730	1.14	0.602
CV%	83.6	54.8	64.6	42.0
Geometric mean	1.35	1.18	1.52	1.33
Min	0.781	0.719	0.943	0.853
Median	0.918	0.907	1.24	1.13
Max	4.83	2.52	4.12	2.38

N: Number of nonmissing observations

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.2.3.2-5＞

表 2.7.6.4.1-20　アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 1%反復塗布 4 週後の OPA-15406 の累積パラメータ

	$R_{4w,ac}$ (C_{max})	$R_{4w,ac}$ (C_{max}/Dose)	$R_{4w,ac}$ (AUC_{8h})	$R_{4w,ac}$ (AUC_{8h}/Dose)
N	6	6	6	6
Mean	4.89	4.86	4.66	4.62
SD	8.46	8.47	7.71	7.73
CV%	172.8	174.4	165.5	167.3
Geometric mean	1.98	1.93	2.07	2.02
Min	0.484	0.484	0.575	0.575
Median	1.68	1.58	1.86	1.75
Max	22.1	22.1	20.3	20.3

N: Number of nonmissing observations

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.2.3.2-6＞

(6) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

200 例の被験者が治験薬を 1 回以上投与され，OPA-15406 軟膏 0.3%，OPA-15406 軟膏 1%，又は基剤を投与された被験者数はそれぞれ 67 例，67 例，66 例であった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 47 例（70.1%），OPA-15406 軟膏 1%投与群では 52 例（77.6%），基剤投与群では 46 例（69.7%）の被験者が 8 週間治験薬を投与された。

(b) 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.4.1-21 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.4.1-24 に示した。

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 46.3%（31/67 例），OPA-15406 軟膏 1%投与群では 29.9%（20/67 例），基剤投与群では 40.9%（27/66 例）の被験者に有害事象が発現した。いずれかの群で 5%以上（4 例以上）の被験者に発現した有害事象は，アトピー性皮膚炎［0.3%投与群で 16.4%（11/67 例），1%投与群で 9.0%（6/67 例），基剤投与群で 18.2%（12/66 例）］，ウイルス性上気道感染［0.3%投与群で 10.4%（7/67 例），1%投与群で 6.0%（4/67 例），基剤投与群で 10.6%（7/66 例）］及びそう痒症［0.3%投与群で 7.5%（5/67 例），1%投与群で 1.5%（1/67 例），基剤投与群で 6.1%（4/66 例）］であった。PDE4 阻害薬の特徴的な有害事象として懸念される下痢は，本治験で OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で各 1 例に発現し，また胃炎は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で 1 例に発現した［いずれも治験薬との関連性はないと判断された（表 2.7.6.4.1-22）］。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で重症度が高度の事象はなかった。

表 2.7.6.4.1-21　有害事象

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPA-15406 0.3% w/w (N=67)		OPA-15406 1% w/w (N=67)		Placebo (N=66)		Total (N=200)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total	31	(46.3)	20	(29.9)	27	(40.9)	78	(39.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.5)
アレルギー性外耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.5)
胃腸障害	2	(3.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	4	(2.0)
腹痛	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
齲歯	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)
下痢	1	(1.5)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.0)
胃炎	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(3.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	3	(1.5)
適用部位疼痛	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
熱感	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
発熱	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)
感染症および寄生虫症	13	(19.4)	6	(9.0)	10	(15.2)	29	(14.5)
蜂巣炎	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
結膜炎	1	(1.5)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.0)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPA-15406 0.3% w/w (N=67)		OPA-15406 1% w/w (N=67)		Placebo (N=66)		Total (N=200)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
膿痂疹性湿疹	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
毛包炎	1	(1.5)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.0)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.5)
ヘルペス眼感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.5)
単純ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.5)
インフルエンザ	2	(3.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	3	(1.5)
爪囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.5)
扁桃炎	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)
ウイルス性上気道感染	7	(10.4)	4	(6.0)	7	(10.6)	18	(9.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(1.0)
前腕骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.5)
引っかき傷	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)
臨床検査	1	(1.5)	2	(3.0)	2	(3.0)	5	(2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)
好酸球数増加	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.5)
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(1.0)
ヘマトクリット減少	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
赤血球数減少	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.5)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.0)
椎間板突出	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)
腎および尿路障害	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.5)	2	(1.0)
蛋白尿	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.5)	2	(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
上気道の炎症	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	16	(23.9)	8	(11.9)	16	(24.2)	40	(20.0)
ざ瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.5)
アトピー性皮膚炎	11	(16.4)	6	(9.0)	12	(18.2)	29	(14.5)
丘疹	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)
そう痒症	5	(7.5)	1	(1.5)	4	(6.1)	10	(5.0)

Placebo = 基剤

MedDRA Version 20.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.2.2.1-1＞

(c) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

すべての副作用を表 2.7.6.4.1-22 に，重症度別副作用を表 2.7.6.4.1-25 に示した。

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 11.9%（8/67 例）, OPA-15406 軟膏 1%投与群では 7.5%（5/67 例），基剤投与群では 10.6%（7/66 例）の被験者に副作用が発現した。いずれかの群で 5%以上

の被験者に発現した副作用はアトピー性皮膚炎［0.3%投与群及び 1%投与群でそれぞれ 7.5%（5/67 例），基剤投与群で 9.1%（6/66 例）］であった。

表 2.7.6.4.1-22　副作用

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPA-15406 0.3% w/w (N=67)		OPA-15406 1% w/w (N=67)		Placebo (N=66)		Total (N=200)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total	8	(11.9)	5	(7.5)	7	(10.6)	20	(10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
適用部位疼痛	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
熱感	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	7	(10.4)	5	(7.5)	7	(10.6)	19	(9.5)
ざ瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.5)
アトピー性皮膚炎	5	(7.5)	5	(7.5)	6	(9.1)	16	(8.0)
そう痒症	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)

Placebo = 基剤

MedDRA Version 20.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.2.2.2-1＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象は報告されなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 22.4%（15/67 例）, OPA-15406 軟膏 1%投与群では 10.4%(7/67 例），基剤投与群では 22.7%（15/66 例）の被験者が有害事象により治験薬の投与を中止した。治験薬の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 14.9%（10/67 例），1%投与群で 9.0%（6/67 例），基剤投与群で 18.2%（12/66 例）］，そう痒症［0.3%投与群で 7.5%（5/67 例），1%投与群で 1.5%（1/67 例），基剤投与群で 6.1%（4/66 例）］，適用部位疼痛［0.3%投与群で 1.5%（1/67 例），1%投与群及び基剤投与群で 0%］であった（資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.3.1.3-1 参照）。

(f)　特に注目すべき有害事象

治験薬投与部位に発現した有害事象を表 2.7.6.4.1-23 に示した。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 25.4%（17/67 例），OPA-15406 軟膏 1%投与群では 10.4%（7/67 例），基剤投与群では 21.2%（14/66 例）の被験者の治験薬投与部位に有害事象が発現した。治験薬投与部位に発現し

た主な有害事象はアトピー性皮膚炎及びそう痒症であった。

表 2.7.6.4.1-23　　治験薬投与部位に発現した有害事象

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPA-15406 0.3% w/w (N=67)		OPA-15406 1% w/w (N=67)		Placebo (N=66)		Total (N=200)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total	17	(25.4)	7	(10.4)	14	(21.2)	38	(19.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
適用部位疼痛	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
熱感	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
感染症および寄生虫症	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
蜂巣炎	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
膿痂疹性湿疹	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	16	(23.9)	7	(10.4)	14	(21.2)	37	(18.5)
ざ瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.5)
アトピー性皮膚炎	11	(16.4)	6	(9.0)	10	(15.2)	27	(13.5)
そう痒症	5	(7.5)	1	(1.5)	4	(6.1)	10	(5.0)

Placebo = 基剤

MedDRA Version 20.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.3.1.4.1.1-1＞

重症度の高い（CTCAE のグレード 3）皮膚および皮下組織障害の有害事象は，アトピー性皮膚炎（0.3%投与群及び基剤投与群で各 1 例），そう痒症（0.3%投与群で 2 例，基剤投与群で 1 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.2.4.3 参照）。

(g)　臨床検査

i)　治験期間を通しての臨床検査値

各投与群のいずれの検査項目（血液学的検査，生化学的検査，尿検査）でも臨床的に問題となる変化は認められなかった。

ii)　個々の臨床的に重要な異常

原疾患に関連した変化はあったが，いずれの検査項目でも臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(h)　バイタルサイン及び体重

各投与群のバイタルサインに臨床的に問題となる変化は認められなかった。

OPA-15406 軟膏 1%投与群で 1 例の被験者に 7%以上の体重減少が，別の 1 例の被験者に 7%以上の体重増加が認められた。基剤投与群で 2 例の被験者に 7%以上の体重減少，別の 2 例の被験者に 7%以上の体重増加が認められた。

(i)　心電図検査

心電図検査の異常に関して有害事象が報告された被験者はなかった。

(7)　結論

投与 4 週後の IGA の反応率は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群に比べて有意に高く，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では基剤投与群より高かったが，統計的な有意差は認められなかった。投与 4 週後の EASI 合計スコアは基剤投与群と比較して OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群でともに改善が認められた。

単回塗布後と反復塗布 4 週後を比較すると OPA-15406 の薬物動態パラメータにわずかに累積がみられた。塗布範囲（%）に基づく用量で補正した OPA-15406 の血漿中トラフ濃度の平均値は投与 1 週後，4 週後及び 8 週後で類似しており，塗布 1 週後以降 8 週間の反復塗布で累積は認められなかった。

本治験で重篤な有害事象は発現しなかった。また，臨床検査，バイタルサイン，心電図に臨床的に問題となる異常は認められなかった。成人アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%を 1 日 2 回 8 週間投与したときの安全性と良好な忍容性が確認された。

2.7.6.4.1.4　付録

表 2.7.6.4.1-24　　重症度別有害事象

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=67) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=67) n (%)	Placebo (N=66) n (%)	Total (N=200) n (%)
Total	Mild	21 (31.3)	13 (19.4)	13 (19.7)	47 (23.5)
	Moderate	14 (20.9)	9 (13.4)	15 (22.7)	38 (19.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	2 (1.0)
	Total	31 (46.3)	20 (29.9)	27 (40.9)	78 (39.0)
耳および迷路障害					
アレルギー性外耳炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
胃腸障害					
腹痛	Mild	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
齲歯	Mild	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
下痢	Mild	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
胃炎	Mild	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態					
適用部位疼痛	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
熱感	Mild	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
発熱	Mild	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.4.1-24　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=67) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=67) n (%)	Placebo (N=66) n (%)	Total (N=200) n (%)
感染症および寄生虫症					
蜂巣炎	Mild	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
結膜炎	Mild	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
膿痂疹性湿疹	Mild	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
毛包炎	Mild	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
胃腸炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
ヘルペス眼感染	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
単純ヘルペス	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
インフルエンザ	Mild	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
	Moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	2 (3.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.5)
爪囲炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
扁桃炎	Mild	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	Mild	7 (10.4)	3 (4.5)	6 (9.1)	16 (8.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	7 (10.4)	4 (6.0)	7 (10.6)	18 (9.0)

表 2.7.6.4.1-24　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=67) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=67) n (%)	Placebo (N=66) n (%)	Total (N=200) n (%)
傷害、中毒および処置合併症					
前腕骨折	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
引っかき傷	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
好酸球数増加	Mild	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
尿中ブドウ糖陽性	Mild	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.0)
ヘマトクリット減少	Mild	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
赤血球数減少	Mild	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.4.1-24　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=67) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=67) n (%)	Placebo (N=66) n (%)	Total (N=200) n (%)
筋骨格系および結合組織障害					
椎間板突出	Mild	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格痛	Mild	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害					
蛋白尿	Mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (1.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
上気道の炎症	Mild	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害					
ざ瘡	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
アトピー性皮膚炎	Mild	4 (6.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	5 (2.5)
	Moderate	7 (10.4)	6 (9.0)	9 (13.6)	22 (11.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	2 (1.0)
	Total	11 (16.4)	6 (9.0)	12 (18.2)	29 (14.5)
丘疹	Mild	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
そう痒症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	5 (7.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	10 (5.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	5 (7.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	10 (5.0)

MedDRA Version 20.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.2.3.3＞

表 2.7.6.4.1-25　　重症度別副作用

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=67) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=67) n (%)	Placebo (N=66) n (%)	Total (N=200) n (%)
Total	Mild	3 (4.5)	0 (0.0)	2 (3.0)	5 (2.5)
	Moderate	6 (9.0)	5 (7.5)	5 (7.6)	16 (8.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	8 (11.9)	5 (7.5)	7 (10.6)	20 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態					
適用部位疼痛	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
熱感	Mild	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害					
ざ瘡	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.5)
アトピー性皮膚炎	Mild	2 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	3 (1.5)
	Moderate	3 (4.5)	5 (7.5)	5 (7.6)	13 (6.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	5 (7.5)	5 (7.5)	6 (9.1)	16 (8.0)
そう痒症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)

MedDRA Version 20.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.3.3.3＞

2.7.6.4.2　小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした基剤対照二重盲検並行群間比較試験（日本人：271-102-00002 試験，添付資料番号 5.3.5.1-02）【評価資料】

2.7.6.4.2.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的：アトピー性皮膚炎の小児患者に 0.3%及び 1% OPA-15406 軟膏を 1 日 2 回，4 週間投与したときの安全性を検討する。 副次的目的：アトピー性皮膚炎の小児患者に 0.3%及び 1% OPA-15406 軟膏を 1 日 2 回，4 週間投与したときの有効性（用量反応）及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，基剤対照，並行群間比較
対象	小児アトピー性皮膚炎患者
選択基準	スクリーニング検査： 1) 性別：男女 2) 入院・外来の別：外来 3) 年齢（同意取得時）：2 歳以上 14 歳以下 4) Hanifin と Rajka の診断基準で，アトピー性皮膚炎と診断された者 5) 本治験の参加に先立って，文書による同意が代諾者より得られた者 スクリーニング検査及びベースライン検査： 6) 罹病範囲が体表面積の 5%以上 40%以下である者 7) IGA が 2（軽症）又は 3（中等症）である者
除外基準	1) ベースライン検査前の 28 日間で，アトピー性皮膚炎又は接触性皮膚炎の突発的な増悪が認められた者 2) アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患（ざ瘡，乾癬，ネザートン症候群，魚鱗癬，移植片対宿主病など）の合併又は既往があり，本治験でアトピー性皮膚炎の評価が適切に行えないと判断された者 3) 活動性ウイルス皮膚感染症（単純ヘルペス，帯状疱疹，水痘など）を合併している又は臨床的に感染している徴候のある者 4) 悪性腫瘍の合併又は既往のある者 5) 入院又は静脈内抗生物質治療が必要とされる再発性の細菌感染症の既往がある者 6) 治験責任医師等が，安全に治験が実施できない又は有効性の評価に影響を及ぼすと判断した，臨床的に問題となる以下の疾患の既往又は合併のある者 • 心臓疾患（リウマチ熱，心臓弁置換など） • 内分泌系疾患（重度又はコントロール不十分な糖尿病など）

項目	内容
	• 肺疾患 • 神経疾患 • 精神疾患 • 肝臓疾患（B 型肝炎，C 型肝炎など） • 腎臓疾患 • 血液疾患 • 免疫疾患（リンパ腫，AIDS，Wiskott-Aldrich 症候群，HIV キャリア） • 治験責任医師等が被験者の安全性又は安全性評価に影響を及ぼすと判断したその他の疾患（全身性真菌感染など）又はその他の重度のコントロール不能の症状（薬剤乱用者，アルコール乱用者など） 7) スクリーニング検査時に得られた臨床検査の結果により，本治験を安全に遂行できないと治験責任医師等が判断した者 8) 治験責任医師等がスクリーニング検査時に得られた心電図パラメータが臨床的に明らかに異常と判断した者（12 誘導心電図検査は，2～6 歳は可能な限り実施する） 9) 治験責任医師等が，スクリーニング検査時に得られた血圧及び脈拍数が臨床的に明らかに異常と判断した者 10) 治験責任医師等が採血の実施に問題があると判断した者 11) ベースライン検査 7 日前から 4 週後検査時まで，局所投与のステロイド剤，免疫抑制剤，レチノイド剤，抗ヒスタミン剤の使用を中止できない者。ただし，スクリーニング期間に漸減したうえで中止する場合は，治験責任医師等の判断で，ベースライン検査 4 日前までは，アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでウィーク又はミディアムに分類されるステロイド外用剤は使用可とする。 12) ベースライン検査 28 日前から 4 週後検査時まで，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，生物製剤の使用を中止できない者。ただし，治験責任医師等が罹病範囲の評価に影響しないと判断した場合，ステロイド点眼剤，ステロイド点鼻剤，ステロイド点耳剤又はステロイド吸入剤は使用可とする。 13) ベースライン検査 28 日前から 4 週後検査時まで，UVA 療法，ナローバンド UVB 療法，UVB 療法を中止できない者 14) ベースライン検査 7 日前から 4 週後検査時まで，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

項目	内容
	タストトシル酸塩の用法用量を変えずに治験継続できない者。ただし，治験責任医師等が罹病範囲の評価に影響しないと判断した場合，点眼剤，点鼻剤及び吸入剤は使用可とする。 15) 薬物（処方薬，市販薬をすべて含む）及び OPA-15406 軟膏の成分（白色ワセリン，流動パラフィン，パラフィン，サラシミツロウ，炭酸プロピレン）に対する過敏症のある者（既往も含む） 16) 治験期間中に併用禁止薬又は併用禁止療法を受ける予定のある者 17) ベースライン検査前 4 ヵ月以内に他の治験薬を使用した者又は治験期間中に他の治験に参加する予定がある者 18) アトピー性皮膚炎の薬剤治療をしたことがない者，又は現在受けているアトピー性皮膚炎治療に満足している者 19) 7～14 歳の女児で，妊娠又は妊娠している可能性のある者，又は妊娠活動を行わないことに同意できない者 20) その他，治験責任医師等が対象として不適切と判断した者
使用薬剤, ロット番号	**被験薬** OPA-15406 軟膏 0.3%：[redacted] OPA-15406 軟膏 1%：[redacted] **対照薬** OPA-15406 軟膏基剤：[redacted]
用量及び投与方法	OPA-15406 軟膏の 0.3%，1%製剤又は基剤を，1 日 2 回 4 週間反復塗布。被験者の体表面積（m^2）をスクリーニング検査時の身長及び体重から以下の式で算出し，「被験者の体表面積（m^2）」×「塗布範囲（%）」×「10 g/ m^2」を治験薬の 1 回あたりの塗布量（g）とした。 $BSA\ (m^2) = \sqrt{\frac{Ht\ (cm) \times Wt\ (kg)}{3600}}$ BSA: 体表面積, Ht: 身長，Wt: 体重
投与期間	4 週間
目標被験者数	合計 60 例（2～6 歳：8 例以上）
目標被験者数の 設定根拠	実施可能性と有効性及び安全性評価が可能な例数として各投与群 20 例，合計 60 例とした。各投与群の IGA の期待改善率を海外第 II 相試験（271-12-205 試験）と同じと仮定すると，1% OPA-15406 投与群，0.3% OPA-15406 投与群及び基剤投与群における期待反応率は，それぞれ，20.93%，14.63%及び 2.7%となった。その時，1%投与群＞ 基剤投与群，0.3%投与群 ＞ 基剤投与群，及び 1%投与群－基剤投与群 ＞10%のそれぞれを検出する確率は，それぞれ，96.2%，88.3%及び 71.5%となった。また，改善率の点推定値が 1%投与群 ＞0.3%投与群 ≥ 基剤投与群となる確率は 60.6%となった。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法**

項目	内容
	1) ベースライン検査 28 日前から 4 週後検査時まで，以下の薬剤及び療法を禁止とした。 a) 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 ただし，治験責任医師等が罹病範囲の評価に影響しないと判断した場合，ステロイド点眼剤，ステロイド点鼻剤，ステロイド点耳剤又はステロイド吸入剤は使用可 b) UVA 療法，ナローバンド UVB 療法，UVB 療法 2) ベースライン検査 7 日前から 4 週後検査時まで，以下の薬剤を禁止とした。 a) 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 ただし，スクリーニング期間に漸減したうえで中止する場合は，治験責任医師等の判断で，ベースライン検査 4 日前までは，アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでウィーク又はミディアムに分類されるステロイド外用剤は使用可 3) ベースライン検査 7 日前から 4 週後検査時まで，以下の薬剤の用量及び使用頻度を変更することを禁止とした。 a) 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 ただし，治験責任医師等が罹病範囲の評価に影響しないと判断した場合，点眼剤，点鼻剤及び吸入剤は使用可 4) ベースライン検査後から 4 週後検査時まで，以下の薬剤を治験薬の塗布範囲に使用することを禁止とした。 a) すべての外用剤（医療用医薬品・市販医薬品・漢方薬・医薬部外品・化粧品等） ただし，同意取得前から頭頸部に化粧品を使用していた場合は，化粧品の種類及び使用頻度を変えなければ継続使用可
評価項目	主要評価項目： 有害事象の発現例数及び発現割合 副次的評価項目： 治験薬投与 4 週後の IGA の反応率，治験薬投与 4 週後のベースラインからの変化量（EASI，痒みの VAS，痒みの VRS，POEM 及び罹病範囲） **薬物動態** OPA-15406 の血漿中濃度（1 及び 4 週後のトラフ濃度） **安全性** 有害事象，身体所見，バイタルサイン（体重を含む），臨床検査，12

項目	内容
	誘導心電図検査（2～6 歳は可能な限り実施）
解析方法	**安全性** 有害事象の発現例数及び発現割合を投与群ごとに算出した。 **有効性** 治験薬投与 4 週後における IGA の反応率について，各投与群の反応率及びその 95% CI を算出した。基剤投与群に対する各投与群の反応率の差及びその 95% CI を算出した。IGA の反応は，IGA が 0（症状無し）又は 1（ほとんど症状無し）で，かつ 2 段階以上改善した症例（有効例）とした。Cochran-Mantel-Haenszel 法に基づき IGA ベースライン重症度で調整した反応率の差とその CI を主たる解析とした。ベースラインからの変化量については MMRM 解析を行った。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	日本 8 施設
治験期間	2017 年 1 月 19 日～2017 年 6 月 12 日

2.7.6.4.2.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.4.2-1 に示した。

表 2.7.6.4.2-1　　治験スケジュール

評価	スクリーニング期間（2～30 日間）	評価期間（4 週間）					後観察期間（2 週間）
	スクリーニング検査	ベースライン検査	1 週後検査[a]（±2 日間）	2 週後検査[b]（±3 日間）	4 週後検査[b]（±3 日間）中止時検査[d]	規定外来院	投与終了 2 週後検査[c]（±7 日間）
同意取得	○						
選択除外基準確認	○	○					
被験者背景	○						
身体所見	○	○	○	○	○	○[e]	○
バイタルサイン（体重を含む）	○	○	○	○	○	○[e]	
12 誘導心電図検査[f]	○				○	○[e]	
臨床検査	○				○	○[e]	
妊娠検査[g]	○				○	○[e]	
IGA	○	○	○	○	○		
EASI		○	○	○	○		
痒みの VAS[h]		○	○	○	○		
痒みの VRS[h]		○[i] ◀▶	○				
POEM		○	○	○	○		
罹病範囲	○	○	○	○	○	○	
塗布範囲		○	○	○		○	
血漿中薬物濃度測定用採血			○[j]		○[k]		
塗布日誌		○[l] ◀	―	―	▶ ○		
アトピー性皮膚炎の重症度		○					
治験薬塗布状況			○	○	○		
治験薬の処方及び返却		○[m]	○[n]	○	○[o]	○[n]	
治験薬塗布		○[p] ◀	―	―	―	▶	
有害事象	◀	―	―	―	―	―	▶

評価	スクリーニング期間 （2～30 日間）	評価期間 （4 週間）					後観察期間 （2 週間）
	スクリーニング検査	ベースライン検査	1 週後検査 [a] （±2 日間）	2 週後検査 [b] （±3 日間）	4 週後検査 [b] （±3 日間） 中止時検査 [d]	規定外来院	投与終了 2 週後検査 [c] （±7 日間）
併用薬及び併用療法	◄―――――――

2.7.6.4.2.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

各投与群の被験者及び中止例の内訳を表 2.7.6.4.2-2 に示した。73 例の被験者が割付けられ，治験薬を投与された。そのうち 86.3%（63/73 例）の被験者が治験を完了した。OPA-15406 軟膏 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，多くが有害事象によるものであった。

表 2.7.6.4.2-2　　被験者及び中止例の内訳

	OPA-15406 0.3% w/w (N = 24)		OPA-15406 1% w/w (N = 25)		Placebo (N = 24)		Total (N = 73)	
Number of:	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Screened							74	
Randomized	24	(100.0)	25	(100.0)	24	(100.0)	73	(100.0)
Treated	24	(100.0)	25	(100.0)	24	(100.0)	73	(100.0)
Completed	22	(91.7)	24	(96.0)	17	(70.8)	63	(86.3)
Discontinued	2	(8.3)	1	(4.0)	7	(29.2)	10	(13.7)
Adverse event	1	(4.2)	1	(4.0)	4	(16.7)	6	(8.2)
Lack of efficacy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(1.4)
Withdrawal by parent/guardian	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(4.2)	2	(2.7)
Withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(1.4)

Placebo = 基剤

[a]Percentages are based on total number of randomized subjects.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4.2-3 に示した。安全性及び有効性解析対象は 73 例であった。薬物動態解析対象は治験薬を 1 回以上投与されかつ 1 点以上の有効な血漿中 OPA-15406 濃度が得られた 69 例であった。

表 2.7.6.4.2-3　　解析対象集団の内訳

	OPA-15406 0.3% w/w (N = 24)		OPA-15406 1% w/w (N = 25)		Placebo (N = 24)		Total (N = 73)	
Number of:	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Analyzed for safety[b]	24	(100.0)	25	(100.0)	24	(100.0)	73	(100.0)
Analyzed for efficacy[b]	24	(100.0)	25	(100.0)	24	(100.0)	73	(100.0)
Analyzed for pharmacokinetic[c]	22	(91.7)	23	(92.0)	24	(100.0)	69	(94.5)

Placebo = 基剤

[a]Percentages are based on total number of randomized subjects.

[b]Received at least one dose of IMP.

[c]Measured for the plasma drug concentrations at least one time point.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 10.1-1＞

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.2-4 に示した。群間で被験者の特性に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.4.2-4　　安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

Demographic characteristics		OPA-15406 0.3% w/w (N = 24)		OPA-15406 1% w/w (N = 25)		Placebo (N = 24)		Total (N = 73)	
		n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Sex	Male	18	(75.0)	15	(60.0)	19	(79.2)	52	(71.2)
	Female	6	(25.0)	10	(40.0)	5	(20.8)	21	(28.8)
Age (years)	N	24		25		24		73	
	Mean	8.5		7.9		8.5		8.3	
	SD	3.8		3.5		3.1		3.4	
	Median	9.0		8.0		9.0		9.0	
	Min	2.0		2.0		2.0		2.0	
	Max	14.0		14.0		14.0		14.0	
		n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
IGA[b]	Mild disease	4	(16.7)	5	(20.0)	3	(12.5)	12	(16.4)
	Moderate disease	20	(83.3)	20	(80.0)	21	(87.5)	61	(83.6)
Severity	Mild	5	(20.8)	3	(12.0)	3	(12.5)	11	(15.1)
	Moderate	17	(70.8)	21	(84.0)	20	(83.3)	58	(79.5)
	Severe	2	(8.3)	1	(4.0)	1	(4.2)	4	(5.5)
	Very severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Affected body surface area[c]	≥ 5% to < 10%	2	(8.3)	6	(24.0)	3	(12.5)	11	(15.1)
	≥ 10% to < 30%	18	(75.0)	17	(68.0)	18	(75.0)	53	(72.6)
	≥ 30%	4	(16.7)	2	(8.0)	3	(12.5)	9	(12.3)
Years since onset of atopic dermatitis[d]	N	24		25		24		73	
	Mean	7.5		7.3		7.2		7.3	
	SD	3.9		3.5		3.3		3.5	
	Median	7.0		7.0		7.0		7.0	
	Min	2.0		2.0		1.0		1.0	
	Max	14.0		13.0		13.0		14.0	
Weight (kg)	N	24		25		24		73	
	Mean	32.4		28.1		30.8		30.4	
	SD	16.2		12.4		13.3		14.0	
	Median	29.5		24.4		27.7		27.1	
	Min	12.0		10.9		10.1		10.1	
	Max	77.0		51.0		60.0		77.0	
Height (cm)	N	24		25		24		73	
	Mean	129.9		125.8		130.1		128.5	
	SD	24.1		24.1		20.6		22.8	
	Median	134.5		128.0		129.0		129.0	
	Min	86.0		83.0		83.0		83.0	

Demographic characteristics		OPA-15406 0.3% w/w (N = 24)	OPA-15406 1% w/w (N = 25)	Placebo (N = 24)	Total (N = 73)
	Max	171.0	172.0	168.0	172.0
BMI (kg/m^2)[e]	N	24	25	24	73
	Mean	18.0	16.9	17.2	17.4
	SD	3.7	2.1	2.5	2.8
	Median	16.6	16.5	16.8	16.6
	Min	14.1	13.5	14.1	13.5
	Max	30.1	21.5	22.3	30.1

Placebo = 基剤，Severity：アトピー性皮膚炎ガイドライン 2016 による重症度のめやす

[a]% is calculated as (n/N) × 100.

[b]IGA is the baseline value.

[c]Affected body surface area is the baseline value.

[d]Years since onset of atopic dermatitis are calculated as treatment start year − Atopic dermatitis diagnosis year + 1.

[e]Body mass index (kg/m^2) = weight (kg)/[height (m)]^2.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.2-1，Table 11.2-2＞

(4) 有効性

(a) IGA の反応率（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）

IGA の反応率を表 2.7.6.4.2-5 に示した。投与 4 週後の IGA の反応率は OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より高く，基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 30.39%（95% CI：8.51 - 52.27，p = 0.0114），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 31.95%（95% CI：9.79 - 54.11，p = 0.0113）であった。

表 2.7.6.4.2-5　　IGA の反応率

		Value				Comparisons		
Trial week	Treatment group	N[a]	n[b]	Responder rate (%)	95% CI[c]	Difference (%)	95% CI[d]	p-value[e]
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	24	1	4.17	(0.11,21.12)	4.28	(-3.83,12.40)	0.3055
	OPA-15406 1% w/w	25	4	16.00	(4.54,36.08)	16.91	(2.19,31.63)	0.0331
	Placebo	24	0	0.00	(0.00,14.25)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	24	8	33.33	(15.63,55.32)	29.49	(9.05,49.93)	0.0104
	OPA-15406 1% w/w	25	8	32.00	(14.95,53.50)	29.79	(9.91,49.66)	0.0071
	Placebo	24	1	4.17	(0.11,21.12)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	24	9	37.50	(18.80,59.41)	30.39	(8.51,52.27)	0.0114
	OPA-15406 1% w/w	25	10	40.00	(21.13,61.33)	31.95	(9.79,54.11)	0.0113
	Placebo	24	2	8.33	(1.03,27.00)			

Placebo = 基剤

[a]Subjects without IGA score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria defined as an IGA score of 0 or 1 and at least 2-grade reductions from baseline.

[c]Confidence interval (CI) was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[d]Confidence interval (CI) was calculated using Mantel-Haenszel estimator.

[e]P-value was derived using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by baseline score (2 or 3).
＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.1.1-1＞

(b) IGA スコアのベースラインからの変化量

IGA スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-6 に示した。いずれの時点でも IGA スコアは OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より減少した。

表 2.7.6.4.2-6　　IGA スコアのベースラインからの変化量

			Change from baseline	Comparisons[b]		
Trial week	Treatment group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	p-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	24	-0.50 (0.14)	-0.40	(-0.80,0.00)	0.0483
	OPA-15406 1% w/w	25	-0.70 (0.14)	-0.60	(-0.99,-0.21)	0.0033
	Placebo	24	-0.10 (0.14)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	24	-1.13 (0.19)	-1.06	(-1.61,-0.52)	0.0002
	OPA-15406 1% w/w	24	-1.04 (0.19)	-0.98	(-1.52,-0.44)	0.0006
	Placebo	21	-0.06 (0.20)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	23	-1.04 (0.22)	-0.92	(-1.55,-0.29)	0.0048
	OPA-15406 1% w/w	24	-1.16 (0.21)	-1.05	(-1.68,-0.42)	0.0014
	Placebo	18	-0.12 (0.23)			

Placebo = 基剤
[a]The number of subjects with nonmissing assessment at a specific visit.
[b]Least square means (adjusted mean), standard error (SE), difference, 95% confidence interval (CI) and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate.
Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.
＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.1.3.1-1＞

(c) EASI 合計スコア及び各症状スコアのベースラインからの変化量

EASI 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-7 に示した。いずれの時点でも EASI 合計スコアは OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より減少し，投与 4 週後の時点でベースラインからの変化量の最小二乗平均の基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で −5.89（95% CI：−9.64 - −2.14，p = 0.0027），OPA-15406 軟膏 1%投与群で−6.07（95% CI：−9.79 - −2.35，p = 0.0019）であった。なお，ベースライン時の平均値（SD）は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 12.07（6.79），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 9.37（5.80），基剤投与群で 10.31（5.92）であった（資料番号 5.3.5.1-02：CT-5.3.1.1 参照）。

また，EASI 各症状スコアはいずれも OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より減少した（資料番号 5.3.5.1-02：CT-5.3.2.1，CT-5.3.3.1，CT-5.3.4.1，CT-5.3.5.1 参照）。

表 2.7.6.4.2-7　　EASI 合計スコアのベースラインからの変化量

			Change from baseline	Comparisons[b]		
Trial week	Treatment group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	p-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	24	-4.61 (0.93)	-4.16	(-6.78,-1.53)	0.0023
	OPA-15406 1% w/w	25	-2.99 (0.91)	-2.54	(-5.12,0.04)	0.0539
	Placebo	24	-0.45 (0.92)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	24	-6.68 (1.10)	-7.34	(-10.50,-4.17)	<.0001
	OPA-15406 1% w/w	24	-5.06 (1.09)	-5.73	(-8.86,-2.59)	0.0005
	Placebo	21	0.66 (1.13)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	23	-5.33 (1.28)	-5.89	(-9.64,-2.14)	0.0027
	OPA-15406 1% w/w	24	-5.52 (1.26)	-6.07	(-9.79,-2.35)	0.0019
	Placebo	18	0.56 (1.36)			

Placebo = 基剤

[a]The number of subjects with nonmissing assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), standard error (SE), difference, 95% confidence interval (CI) and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate.

Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.2-1＞

(d)　痒みの VAS スコアのベースラインからの変化量

痒みの VAS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-8 に示した。いずれの時点でも痒みの VAS スコアは OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より改善した。なお，ベースライン時の平均値（SD）は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 54.8（17.9），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 45.6（29.0），基剤投与群で 46.8（28.9）であった（資料番号 5.3.5.1-02：CT-5.4.1 参照）。

表 2.7.6.4.2-8　　痒みの VAS スコアのベースラインからの変化量

			Change from baseline	Comparisons[b]		
Trial week	Treatment group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	p-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	17	-18.61 (6.50)	-18.95	(-37.44,-0.47)	0.0447
	OPA-15406 1% w/w	17	-12.83 (6.47)	-13.17	(-31.53,5.19)	0.1557
	Placebo	17	0.34 (6.46)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	17	-16.79 (5.94)	-9.83	(-27.06,7.39)	0.2564
	OPA-15406 1% w/w	16	-24.27 (6.01)	-17.32	(-34.55,-0.10)	0.0488
	Placebo	15	-6.95 (6.11)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	16	-18.00 (7.27)	-26.19	(-47.40,-4.98)	0.0167
	OPA-15406 1% w/w	16	-17.21 (7.29)	-25.40	(-46.57,-4.23)	0.0198
	Placebo	14	8.19 (7.58)			

Placebo = 基剤

[a]The number of subjects with nonmissing assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), standard error (SE), difference, 95% confidence interval (CI) and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate.

Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.
＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.3-1＞

(e)　痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量

痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-9 に示した。投与 12 時間後から投与 156 時間後まで痒みの VRS スコアは OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より改善した。投与 168 時間後はデータが得られた例数が少なかった。なお，ベースライン時の平均値（SD）は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 1.7（0.6），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 1.5（0.8），基剤投与群で 1.6（0.9）であった（資料番号 5.3.5.1-02：CT-5.7.1 参照）。

表 2.7.6.4.2-9　　痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量

			Change from baseline	Comparisons[b]		
Trial hour	Treatment group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	p-value
Hour 004	OPA-15406 0.3% w/w	17	-0.35 (0.16)	0.19	(-0.24,0.62)	0.3878
	OPA-15406 1% w/w	17	-0.26 (0.17)	0.28	(-0.15,0.71)	0.2027
	Placebo	17	-0.54 (0.15)			
Hour 008	OPA-15406 0.3% w/w	6	-0.61 (0.26)	0.29	(-0.50,1.09)	0.4683
	OPA-15406 1% w/w	4	-0.41 (0.12)	0.49	(-0.16,1.14)	0.1366
	Placebo	5	-0.90 (0.31)			
Hour 012	OPA-15406 0.3% w/w	15	-0.69 (0.15)	-0.52	(-1.01,-0.04)	0.0331
	OPA-15406 1% w/w	17	-0.56 (0.13)	-0.39	(-0.85,0.08)	0.1070
	Placebo	13	-0.17 (0.20)			
Hour 024	OPA-15406 0.3% w/w	16	-0.64 (0.19)	-0.63	(-1.11,-0.15)	0.0097
	OPA-15406 1% w/w	16	-0.23 (0.12)	-0.22	(-0.61,0.17)	0.2676
	Placebo	17	-0.01 (0.16)			
Hour 036	OPA-15406 0.3% w/w	17	-0.71 (0.17)	-0.69	(-1.17,-0.22)	0.0044
	OPA-15406 1% w/w	17	-0.67 (0.16)	-0.66	(-1.12,-0.20)	0.0052
	Placebo	17	-0.01 (0.17)			
Hour 048	OPA-15406 0.3% w/w	17	-0.53 (0.19)	-0.31	(-0.85,0.22)	0.2519
	OPA-15406 1% w/w	17	-0.32 (0.16)	-0.10	(-0.59,0.39)	0.6825
	Placebo	16	-0.22 (0.19)			
Hour 060	OPA-15406 0.3% w/w	17	-0.71 (0.17)	-0.79	(-1.30,-0.28)	0.0025
	OPA-15406 1% w/w	17	-0.73 (0.18)	-0.81	(-1.33,-0.30)	0.0019
	Placebo	16	0.08 (0.19)			
Hour 072	OPA-15406 0.3% w/w	17	-0.53 (0.19)	-0.48	(-0.95,-0.01)	0.0445
	OPA-15406 1% w/w	17	-0.50 (0.18)	-0.45	(-0.90,0.00)	0.0498
	Placebo	16	-0.05 (0.14)			
Hour 084	OPA-15406 0.3% w/w	17	-0.65 (0.22)	-0.53	(-1.10,0.03)	0.0620
	OPA-15406 1% w/w	17	-0.32 (0.15)	-0.21	(-0.66,0.25)	0.3712
	Placebo	16	-0.11 (0.18)			
Hour 096	OPA-15406 0.3% w/w	17	-0.59 (0.19)	-0.72	(-1.20,-0.25)	0.0030
	OPA-15406 1% w/w	16	-0.46 (0.14)	-0.60	(-1.01,-0.18)	0.0049
	Placebo	16	0.14 (0.15)			
Hour 108	OPA-15406 0.3% w/w	17	-0.71 (0.19)	-0.84	(-1.36,-0.32)	0.0015
	OPA-15406 1% w/w	17	-0.91 (0.16)	-1.04	(-1.52,-0.57)	<.0001
	Placebo	16	0.13 (0.18)			
Hour 120	OPA-15406 0.3% w/w	16	-0.49 (0.20)	-0.56	(-1.12,-0.01)	0.0468
	OPA-15406 1% w/w	16	-0.41 (0.21)	-0.48	(-1.05,0.09)	0.0988
	Placebo	16	0.07 (0.21)			
Hour 132	OPA-15406 0.3% w/w	16	-0.52 (0.24)	-0.88	(-1.47,-0.29)	0.0038
	OPA-15406 1% w/w	16	-0.84 (0.18)	-1.19	(-1.70,-0.68)	<.0001

			Change from baseline	Comparisons[b]		
Trial hour	Treatment group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	p-value
	Placebo	15	0.35 (0.19)			
Hour 144	OPA-15406 0.3% w/w	16	-0.52 (0.24)	-0.53	(-1.10,0.04)	0.0699
	OPA-15406 1% w/w	16	-0.48 (0.24)	-0.49	(-1.06,0.09)	0.0983
	Placebo	14	0.01 (0.16)			
Hour 156	OPA-15406 0.3% w/w	15	-0.83 (0.18)	-1.13	(-1.55,-0.72)	<.0001
	OPA-15406 1% w/w	17	-0.73 (0.19)	-1.03	(-1.47,-0.60)	<.0001
	Placebo	14	0.30 (0.11)			
Hour 168	OPA-15406 0.3% w/w	2	-1.09 (0.24)	-0.67	(-1.30,-0.03)	0.0386
	OPA-15406 1% w/w	2	-0.14 (0.07)	0.29	(-0.15,0.72)	0.1946
	Placebo	4	-0.43 (0.21)			

Placebo = 基剤

[a]The number of subjects with nonmissing assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), standard error (SE), difference, 95% confidence interval (CI) and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate.

Order 1 heterogeneous autoregressive covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.4-1＞

(f) POEM 合計スコアのベースラインからの変化量

POEM 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-10 に示した。いずれの時点でも POEM 合計スコアは OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より改善した。なお，ベースライン時の平均値（SD）は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 11.4（5.2），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 11.2（5.0），基剤投与群で 13.0（7.5）であった（資料番号 5.3.5.1-02：CT-5.6.1 参照）。

表 2.7.6.4.2-10　　POEM 合計スコアのベースラインからの変化量

			Change from baseline	Comparisons[b]		
Trial week	Treatment group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	p-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	24	-4.50 (0.82)	-4.86	(-7.20,-2.53)	<.0001
	OPA-15406 1% w/w	25	-4.94 (0.81)	-5.30	(-7.62,-2.98)	<.0001
	Placebo	24	0.36 (0.83)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	24	-5.67 (0.97)	-6.65	(-9.45,-3.85)	<.0001
	OPA-15406 1% w/w	24	-5.13 (0.96)	-6.11	(-8.89,-3.32)	<.0001
	Placebo	21	0.98 (1.01)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	23	-4.33 (1.16)	-6.59	(-10.00,-3.19)	0.0003
	OPA-15406 1% w/w	24	-4.37 (1.14)	-6.63	(-10.01,-3.25)	0.0002
	Placebo	18	2.26 (1.24)			

Placebo = 基剤

[a]The number of subjects with nonmissing assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), standard error (SE), difference, 95% confidence interval (CI) and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate.

Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.5-1＞

(g)　罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量

罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-11 に示した。いずれの時点でも罹病範囲の合計（%）は OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より減少した。なお，ベースライン時の平均値（SD）は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 21.13（9.56），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 15.96（8.60），基剤投与群で 17.46（8.65）であった（資料番号 5.3.5.1-02：CT-5.5.1 参照）。

表 2.7.6.4.2-11　　罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量

			Change from baseline	Comparisons[b]		
Trial week	Treatment group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	p-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	24	-4.08 (1.66)	-3.66	(-8.32,1.00)	0.1219
	OPA-15406 1% w/w	25	-4.19 (1.62)	-3.77	(-8.33,0.79)	0.1036
	Placebo	24	-0.42 (1.63)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	24	-7.72 (1.88)	-10.09	(-15.48,-4.70)	0.0004
	OPA-15406 1% w/w	24	-6.81 (1.85)	-9.17	(-14.48,-3.86)	0.0010
	Placebo	21	2.37 (1.92)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	23	-6.06 (2.36)	-7.84	(-14.78,-0.90)	0.0274
	OPA-15406 1% w/w	24	-8.21 (2.32)	-9.99	(-16.85,-3.13)	0.0050
	Placebo	18	1.78 (2.53)			

Placebo = 基剤

[a]The number of subjects with nonmissing assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), standard error (SE), difference, 95% confidence interval (CI) and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate.

Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.6-1＞

(h)　EASI 75 反応率

EASI 75 反応率を表 2.7.6.4.2-12 に示した。いずれの時点でも EASI 75 反応率は OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より高く，投与 4 週後の EASI 75 反応率の基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 37.50%（95% CI :7.50 - 62.68，p = 0.0020），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 39.83%（95% CI：13.40 - 63.55，p = 0.0012）であった。

表 2.7.6.4.2-12　　EASI 75 反応率

		Value				Comparisons		
Trial week	Treatment group	N[a]	n[b]	Responder rate (%)	95% CI[c]	Difference (%)	95% CI[c]	p-value[d]
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	24	3	12.50	(2.66,32.36)	8.33	(-21.66,37.26)	0.2963
	OPA-15406 1% w/w	25	7	28.00	(12.07,49.39)	23.83	(-3.50,49.67)	0.0240
	Placebo	24	1	4.17	(0.11,21.12)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	24	11	45.83	(25.55,67.18)	41.67	(11.87,66.09)	0.0009
	OPA-15406 1% w/w	25	10	40.00	(21.13,61.33)	35.83	(9.10,60.16)	0.0027
	Placebo	24	1	4.17	(0.11,21.12)			

		Value				Comparisons		
Trial week	Treatment group	N[a]	n[b]	Responder rate (%)	95% CI[c]	Difference (%)	95% CI[c]	p-value[d]
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	24	10	41.67	(22.11,63.36)	37.50	(7.50,62.68)	0.0020
	OPA-15406 1% w/w	25	11	44.00	(24.40,65.07)	39.83	(13.40,63.55)	0.0012
	Placebo	24	1	4.17	(0.11,21.12)			

Placebo = 基剤

[a]Subjects without EASI score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria defined as an EASI score of -75 or less at percent change from baseline.

[c]Confidence interval (CI) was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[d]P-value was derived using Chi-squared test.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.10.1-2＞

(i) EASI 90 反応率

EASI 90 反応率を表 2.7.6.4.2-13 に示した。いずれの時点でも EASI 90 反応率は OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より高く，投与 4 週後の EASI 90 反応率の基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 41.67%（95% CI :11.87 - 66.09，p = 0.0004），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 32.00%（95% CI：4.85 - 56.72，p = 0.0024）であった。

表 2.7.6.4.2-13　　EASI 90 反応率

		Value				Comparisons		
Trial week	Treatment group	N[a]	n[b]	Responder rate (%)	95% CI[c]	Difference (%)	95% CI[c]	p-value[d]
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	24	2	8.33	(1.03,27.00)	8.33	(-21.66,37.26)	0.1486
	OPA-15406 1% w/w	25	3	12.00	(2.55,31.22)	12.00	(-15.65,38.74)	0.0799
	Placebo	24	0	0.00	(0.00,14.25)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	24	8	33.33	(15.63,55.32)	33.33	(3.18,59.21)	0.0019
	OPA-15406 1% w/w	25	7	28.00	(12.07,49.39)	28.00	(0.65,53.22)	0.0051
	Placebo	24	0	0.00	(0.00,14.25)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	24	10	41.67	(22.11,63.36)	41.67	(11.87,66.09)	0.0004
	OPA-15406 1% w/w	25	8	32.00	(14.95,53.50)	32.00	(4.85,56.72)	0.0024
	Placebo	24	0	0.00	(0.00,14.25)			

Placebo = 基剤

[a]Subjects without EASI score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria defined as an EASI score of -90 or less at percent change from baseline.

[c]Confidence interval (CI) was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[d]P-value was derived using Chi-squared test.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.10.1-3＞

(j) EASI 50 反応率

EASI 50 反応率を表 2.7.6.4.2-14 に示した。いずれの時点でも EASI 50 反応率は OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より高く，投与 4 週後の EASI 50 反応率の基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 37.50%（95% CI :7.50 - 62.68，p = 0.0066），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 47.33%（95% CI：20.41 - 70.04，p = 0.0008）であった。

表 2.7.6.4.2-14　　EASI 50 反応率

		Value				Comparisons		
Trial week	Treatment group	N[a]	n[b]	Responder rate (%)	95% CI[c]	Difference (%)	95% CI[c]	p-value[d]
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	24	11	45.83	(25.55,67.18)	29.17	(-1.09,55.68)	0.0293
	OPA-15406 1% w/w	25	12	48.00	(27.80,68.69)	31.33	(4.83,56.70)	0.0194
	Placebo	24	4	16.67	(4.74,37.38)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	24	14	58.33	(36.64,77.89)	37.50	(7.50,62.68)	0.0079
	OPA-15406 1% w/w	25	16	64.00	(42.52,82.03)	43.17	(15.55,66.68)	0.0023
	Placebo	24	5	20.83	(7.13,42.15)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	24	13	54.17	(32.82,74.45)	37.50	(7.50,62.68)	0.0066
	OPA-15406 1% w/w	25	16	64.00	(42.52,82.03)	47.33	(20.41,70.04)	0.0008
	Placebo	24	4	16.67	(4.74,37.38)			

Placebo = 基剤

[a]Subjects without EASI score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria defined as an EASI score of -50 or less at percent change from baseline.

[c]Confidence interval (CI) was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[d]P-value was derived using Chi-squared test.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.10.1-1＞

(5)　薬物動態

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の OPA-15406 の平均血漿中濃度（反復塗布 1 週後，4 週後のトラフ濃度）を図 2.7.6.4.2-1 に示した。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の OPA-15406 の平均血漿中トラフ濃度は，それぞれ 1 週後に 0.842 ng/mL 及び 2.90 ng/mL，4 週後に 0.946 ng/mL 及び 2.21 ng/mL であった。

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の塗布範囲（%）に基づく用量で補正した OPA-15406 の平均血漿中濃度（反復塗布 1 週後，4 週後のトラフ濃度）を図 2.7.6.4.2-2 に示した。各投与群の塗布範囲（%）に基づく用量で補正した OPA-15406 の平均血漿中トラフ濃度は類似していた。

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の塗布範囲(%)の中央値はそれぞれ 1 週後に 18.0%及び 12.0%，4 週後に 20.0%及び 18.0%であった。

Analyte: OPA-15406

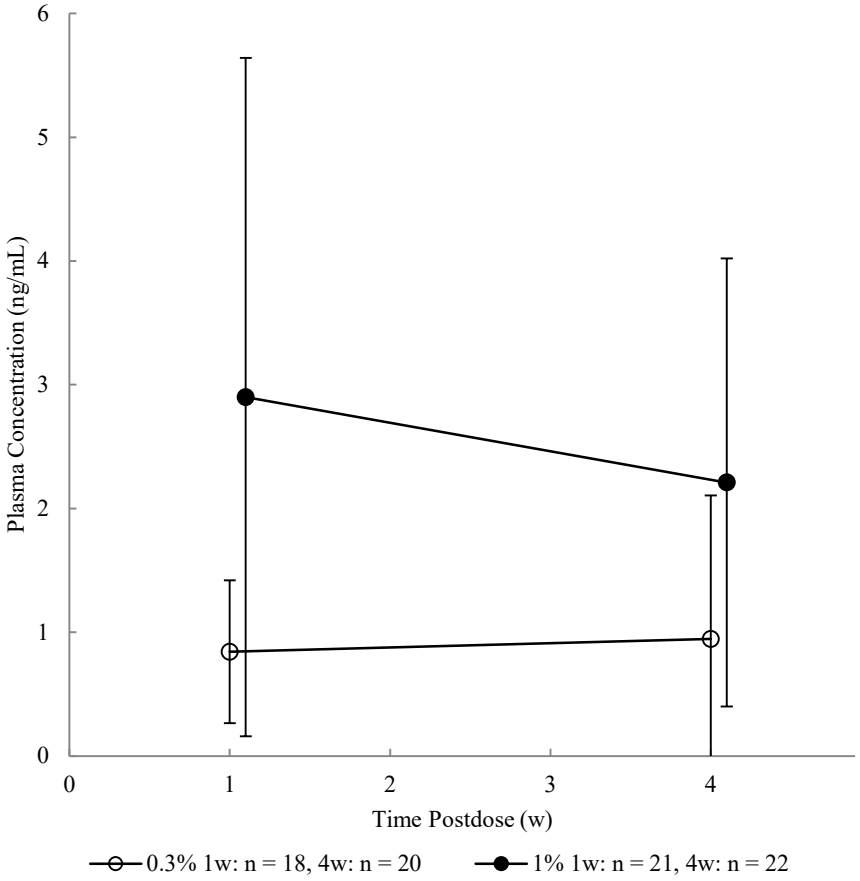


図 2.7.6.4.2-1　　小児アトピー性皮膚炎患者での OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%反復塗布後の OPA-15406 の平均血漿中トラフ濃度

Error bar indicates standard deviation.

Note: The lower limit of quantification for OPA-15406 was 0.05 ng/mL.

Plasma concentrations below lower limit of quantification (BLOQ) were considered as zero in descriptive statistics calculation.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Figure 11.5.2.3.1-1＞

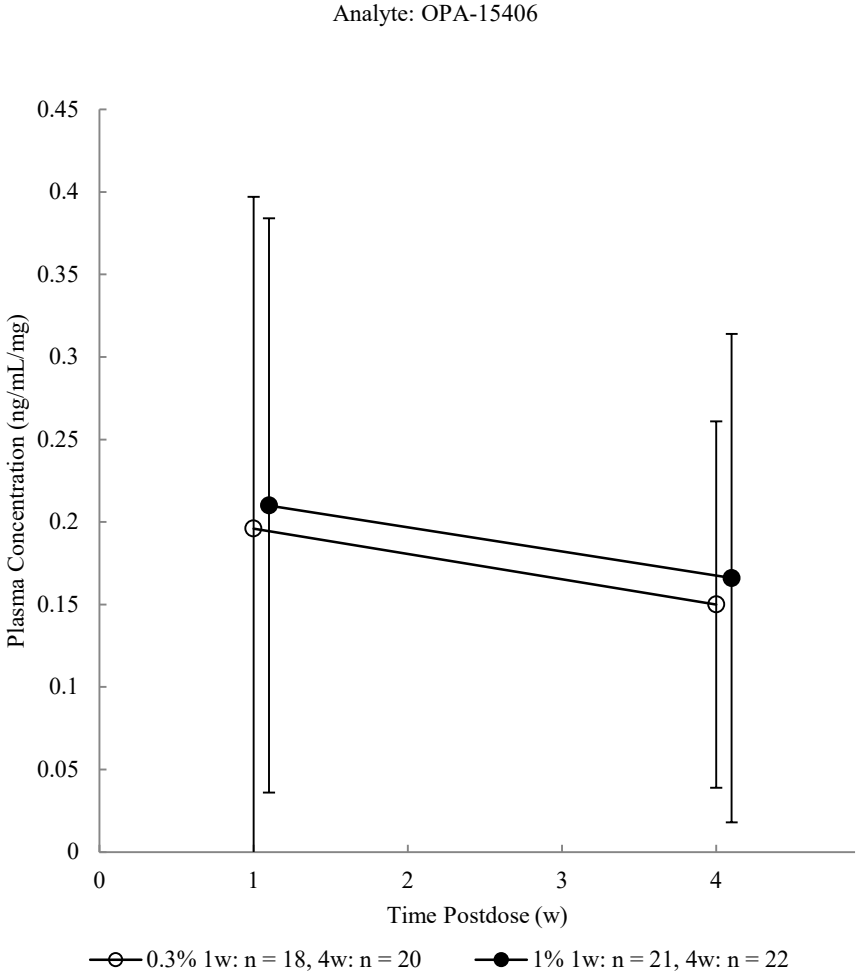


図 2.7.6.4.2-2　　小児アトピー性皮膚炎患者での OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%反復塗布後の塗布範囲（%）に基づく用量で補正した OPA-15406 の平均血漿中トラフ濃度

Error bar indicates standard deviation.

Note: The lower limit of quantification for OPA-15406 was 0.05 ng/mL.

Plasma concentrations below lower limit of quantification (BLOQ) were considered as zero in descriptive statistics calculation.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Figure 11.5.2.3.1-2＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

73 例の被験者が治験薬を 1 回以上投与され，OPA-15406 軟膏 0.3%，OPA-15406 軟膏 1%，又は基剤を投与された被験者数はそれぞれ 24 例，25 例，24 例であった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 22 例（91.7%），OPA-15406 軟膏 1%投与群では 23 例（92.0%），基剤投与群では 18 例（75.0%）の被験者が 4 週間治験薬を投与された。

(b)　有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.4.2-15 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.4.2-18 に示した。

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 45.8%（11/24 例），OPA-15406 軟膏 1%投与群では 56.0%（14/25 例），基剤投与群では 50.0%（12/24 例）の被験者に有害事象が発現した。いずれかの群で 5%以上（2 例以上）の被験者に発現した有害事象は，アトピー性皮膚炎［0.3%投与群で 8.3%（2/24 例），基剤投与群で 16.7%（4/24 例）］，上気道の炎症［1%投与群で 24.0%（6/25 例），基剤投与群で 8.3%（2/24 例）］，インフルエンザ［0.3%投与群で 8.3%（2/24 例）］，ウイルス性上気道感染［基剤投与群で 8.3%（2/24 例）］，血中アルカリホスファターゼ増加［1%投与群で 8.0%（2/25 例）］であった。PDE4 阻害薬の特徴的な有害事象として懸念される下痢は，本治験で OPA-15406 軟膏 0.3%投与群，1%投与群，基剤投与群で各 1 例に発現した（いずれも治験薬との関連性はないと判断された）。いずれの投与群でも重症度が高度の事象はなかった。

表 2.7.6.4.2-15　　有害事象

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPA15406 0.3% w/w (N = 24) n (%)		OPA15406 1% w/w (N = 25) n (%)		Placebo (N = 24) n (%)		Total (N = 73) n (%)	
Total	11	(45.8)	14	(56.0)	12	(50.0)	37	(50.7)
眼障害	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
胃腸障害	2	(8.3)	1	(4.0)	1	(4.2)	4	(5.5)
便秘	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
下痢	1	(4.2)	1	(4.0)	1	(4.2)	3	(4.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
発熱	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
感染症および寄生虫症	5	(20.8)	4	(16.0)	4	(16.7)	13	(17.8)
毛包炎	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(1.4)
膿痂疹	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
インフルエンザ	2	(8.3)	1	(4.0)	0	(0.0)	3	(4.1)
伝染性軟属腫	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
爪囲炎	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
咽頭炎	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
レンサ球菌感染	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(1.4)
上気道感染	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
ウイルス性上気道感染	1	(4.2)	0	(0.0)	2	(8.3)	3	(4.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	2	(8.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
挫傷	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
口腔内損傷	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
臨床検査	0	(0.0)	3	(12.0)	0	(0.0)	3	(4.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	2	(8.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
尿中蛋白陽性	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPA15406 0.3% w/w (N = 24) n (%)		OPA15406 1% w/w (N = 25) n (%)		Placebo (N = 24) n (%)		Total (N = 73) n (%)	
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
関節痛	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
皮膚乳頭腫	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
神経系障害	1	(4.2)	1	(4.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
頭痛	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
起立不耐性	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.2)	6	(24.0)	2	(8.3)	9	(12.3)
上気道の炎症	1	(4.2)	6	(24.0)	2	(8.3)	9	(12.3)
皮膚および皮下組織障害	4	(16.7)	3	(12.0)	6	(25.0)	13	(17.8)
アトピー性皮膚炎	2	(8.3)	1	(4.0)	4	(16.7)	7	(9.6)
逆むけ	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
色素沈着障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(1.4)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(1.4)
丘疹性皮疹	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
皮膚びらん	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)

Placebo = 基剤

MedDRA Version 20.0

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.2.2.1-1＞

(c) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

すべての副作用を表 2.7.6.4.2-16 に，重症度別副作用を表 2.7.6.4.2-19 に示した。

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 4.2%（1/24 例），OPA-15406 軟膏 1%投与群では 16.0%（4/25 例），基剤投与群では 20.8%（5/24 例）の被験者に副作用が発現した。いずれかの群で 5%以上（2 例以上）の被験者に発現した副作用は，アトピー性皮膚炎［基剤投与群で 12.5%（3/24 例）］，血中アルカリホスファターゼ増加［1%投与群で 8.0%（2/25 例）］であった。

表 2.7.6.4.2-16　副作用

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPA15406 0.3% w/w (N = 24) n (%)		OPA15406 1% w/w (N = 25) n (%)		Placebo (N = 24) n (%)		Total (N = 73) n (%)	
Total	1	(4.2)	4	(16.0)	5	(20.8)	10	(13.7)
感染症および寄生虫症	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
毛包炎	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
臨床検査	0	(0.0)	3	(12.0)	0	(0.0)	3	(4.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	2	(8.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
尿中蛋白陽性	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
皮膚および皮下組織障害	1	(4.2)	1	(4.0)	5	(20.8)	7	(9.6)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPA15406 0.3% w/w (N = 24) n (%)		OPA15406 1% w/w (N = 25) n (%)		Placebo (N = 24) n (%)		Total (N = 73) n (%)	
アトピー性皮膚炎	1	(4.2)	1	(4.0)	3	(12.5)	5	(6.8)
色素沈着障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(1.4)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(1.4)

Placebo = 基剤

MedDRA Version 20.0

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.2.2.2-1＞

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象は報告されなかった。

(e) 投与中止に至った有害事象

本治験で治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれもアトピー性皮膚炎であった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 1 例，OPA-15406 軟膏 1%投与群では 1 例，基剤投与群では 4 例の被験者がアトピー性皮膚炎により治験薬の投与を中止した（資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.3.1.3-1 参照）。

(f) 特に注目すべき有害事象

治験薬投与部位に発現した有害事象を表 2.7.6.4.2-17 に示した。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 8.3%（2/24 例），OPA-15406 軟膏 1%投与群では 8.0%（2/25 例），基剤投与群では 25.0%（6/24 例）の被験者に治験薬投与部位に有害事象が発現した。治験薬投与部位に発現した主な有害事象はアトピー性皮膚炎であった。

表 2.7.6.4.2-17　　治験薬投与部位に発現した有害事象

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPA15406 0.3% w/w (N = 24) n (%)		OPA15406 1% w/w (N = 25) n (%)		Placebo (N = 24) n (%)		Total (N = 73) n (%)	
Total	2	(8.3)	2	(8.0)	6	(25.0)	10	(13.7)
感染症および寄生虫症	1	(4.2)	1	(4.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
毛包炎	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
伝染性軟属腫	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
皮膚および皮下組織障害	2	(8.3)	1	(4.0)	6	(25.0)	9	(12.3)
アトピー性皮膚炎	2	(8.3)	1	(4.0)	4	(16.7)	7	(9.6)
色素沈着障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(1.4)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPA15406 0.3% w/w (N = 24) n (%)		OPA15406 1% w/w (N = 25) n (%)		Placebo (N = 24) n (%)		Total (N = 73) n (%)	
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(1.4)

Placebo = 基剤

MedDRA Version 20.0

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.3.1.4.1.1-1＞

重症度の高い（CTCAE のグレード 3）皮膚および皮下組織障害の有害事象は発現しなかった。

(g) 臨床検査

i) 治験期間を通しての臨床検査値

各投与群のいずれの検査項目（血液学的検査，生化学的検査，尿検査）でも臨床的に問題となる変化は認められなかった。

ii) 個々の臨床的に重要な異常

いずれの検査項目でも臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(h) バイタルサイン及び体重

いずれの投与群でも臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(i) 心電図検査

心電図検査の異常に関して有害事象が報告された被験者はなかった。

(7) 結論

投与 4 週後の IGA の反応率は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群ともに基剤投与群に比べて高かった。また，投与 4 週後の EASI 合計スコアは基剤投与群と比較して OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群でともに改善が認められた。

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の塗布範囲（%）に基づく用量で補正した OPA-15406 の平均血漿中濃度（塗布 1 週後，4 週後のトラフ濃度）は類似しており累積は認められなかった。

本治験で，死亡，重篤な有害事象，高度な有害事象の発現はなかった。OPA-15406 軟膏投与群の 2 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。また，臨床検査，バイタルサイン，体重，心電図検査の結果から臨床的に問題となる異常や傾向は認められなかった。小児アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%を 1 日 2 回 4 週間投与したときの安全性と良好な忍容性が確認された。

2.7.6.4.2.4　付録

表 2.7.6.4.2-18　　重症度別有害事象

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=24) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=25) n (%)	Placebo (N=24) n (%)	Total (N=73) n (%)
Total	Mild	10 (41.7)	12 (48.0)	9 (37.5)	31 (42.5)
	Moderate	1 (4.2)	3 (12.0)	4 (16.7)	8 (11.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	11 (45.8)	14 (56.0)	12 (50.0)	37 (50.7)
眼障害					
アレルギー性結膜炎	Mild	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
胃腸障害					
便秘	Mild	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
下痢	Mild	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	2 (2.7)
	Moderate	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (4.2)	1 (4.0)	1 (4.2)	3 (4.1)
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱	Mild	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
感染症および寄生虫症					
毛包炎	Mild	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
胃腸炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.4)
膿痂疹	Mild	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
インフルエンザ	Mild	2 (8.3)	1 (4.0)	0 (0.0)	3 (4.1)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	2 (8.3)	1 (4.0)	0 (0.0)	3 (4.1)

表 2.7.6.4.2-18　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=24) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=25) n (%)	Placebo (N=24) n (%)	Total (N=73) n (%)
伝染性軟属腫	Mild	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
爪囲炎	Mild	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
咽頭炎	Mild	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
レンサ球菌感染	Mild	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
扁桃炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.4)
上気道感染	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
ウイルス性上気道感染	Mild	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (8.3)	3 (4.1)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (8.3)	3 (4.1)
傷害、中毒および処置合併症					
挫傷	Mild	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
口腔内損傷	Mild	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

表 2.7.6.4.2-18　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=24) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=25) n (%)	Placebo (N=24) n (%)	Total (N=73) n (%)
臨床検査					
血中アルカリホスファターゼ増加	Mild	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
尿中蛋白陽性	Mild	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	Mild	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
皮膚乳頭腫	Mild	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
神経系障害					
頭痛	Mild	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
起立不耐性	Mild	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
上気道の炎症	Mild	1 (4.2)	6 (24.0)	2 (8.3)	9 (12.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (4.2)	6 (24.0)	2 (8.3)	9 (12.3)

表 2.7.6.4.2-18　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=24) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=25) n (%)	Placebo (N=24) n (%)	Total (N=73) n (%)
皮膚および皮下組織障害					
アトピー性皮膚炎	Mild	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	2 (2.7)
	Moderate	1 (4.2)	1 (4.0)	3 (12.5)	5 (6.8)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	2 (8.3)	1 (4.0)	4 (16.7)	7 (9.6)
逆むけ	Mild	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
色素沈着障害	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.4)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.4)
そう痒症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.4)
丘疹性皮疹	Mild	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
皮膚びらん	Mild	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
蕁麻疹	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

MedDRA Version 20.0

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.2.3.3＞

表 2.7.6.4.2-19　　重症度別副作用

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=24) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=25) n (%)	Placebo (N=24) n (%)	Total (N=73) n (%)
Total	Mild	1 (4.2)	3 (12.0)	2 (8.3)	6 (8.2)
	Moderate	0 (0.0)	1 (4.0)	3 (12.5)	4 (5.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (4.2)	4 (16.0)	5 (20.8)	10 (13.7)
感染症および寄生虫症					
毛包炎	Mild	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
臨床検査					
血中アルカリホスファターゼ増加	Mild	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
尿中蛋白陽性	Mild	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害					
アトピー性皮膚炎	Mild	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	2 (2.7)
	Moderate	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (8.3)	3 (4.1)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (4.2)	1 (4.0)	3 (12.5)	5 (6.8)
色素沈着障害	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.4)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.4)
そう痒症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.4)

MedDRA Version 20.0

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.3.3.3＞

2.7.6.4.3　成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした基剤対照二重盲検試験（日本人：271-102-00007 試験，添付資料番号 5.3.5.1-03）【評価資料】

2.7.6.4.3.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的：成人のアトピー性皮膚炎患者に治験薬（1% OPA-15406 軟膏又は基剤）を 1 日 2 回，4 週間塗布し，治験薬投与 4 週後における IGA の反応率を主要評価項目として，1% OPA-15406 軟膏の基剤に対する優越性を検証する。 副次的目的：成人のアトピー性皮膚炎患者に治験薬（1% OPA-15406 軟膏又は基剤）を 1 日 2 回，4 週間塗布したときの有効性（副次評価項目）及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，基剤対照，並行群間比較
対象	成人アトピー性皮膚炎患者
選択基準	スクリーニング検査： 1) 性別：男女 2) 入院・外来の別：外来 3) 年齢：15 歳以上 70 歳以下（同意取得時） 4) 被験者本人から文書による同意取得が可能な者とするが，20 歳未満の者は，被験者本人及び代諾者から文書による同意取得が可能な者 5) 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者 6) アトピー性皮膚炎の病歴が 3 年以上の者 スクリーニング検査及びベースライン検査： 7) 罹病範囲（頭皮を除く）が体表面積の 5%以上 40%以下である者 8) IGA スコアが 2 又は 3 である者
除外基準	1) 妊娠又は妊娠している可能性のある者及び授乳中の者，妊娠活動を行っている男性，又は妊娠活動を行っている妊娠可能な女性で本治験中及び治験薬の最終投与から 30 日間 2 種類の避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち 2 種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬又は殺精子剤入りコンドームなど 2) ベースライン検査前の 28 日間で，アトピー性皮膚炎又は接触皮膚炎の急激な増悪が認められた者 3) アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患（ざ瘡，乾癬など）の合併又は既往があり，本治験でアトピー性皮膚炎の評価が適切に行えないと判断された者

項目	内容
	4) 活動性ウイルス性皮膚感染症（単純ヘルペス，帯状疱疹，水痘など）を合併している又は臨床的に感染の徴候がある者 5) 悪性腫瘍の合併又は 5 年以内の既往のある者 6) 過去 2 年間に，入院又は静脈内抗生物質治療が必要とされる再発性の細菌感染症の合併又は既往がある者 7) 治験責任医師等が，安全に治験が実施できない又は薬効評価に影響を及ぼすと判断した，臨床的に問題となる以下の疾患の既往又は合併のある者 • 心臓疾患（リウマチ熱，心臓弁置換など） • 内分泌系疾患（重度又はコントロール不十分な糖尿病など） • 肺疾患 • 神経疾患 • 精神疾患 • 肝臓疾患（B 型肝炎，C 型肝炎のキャリアなど） • 腎臓疾患 • 血液疾患 • 免疫疾患又は免疫不全症（AIDS，Wiskott-Aldrich 症候群，HIV 抗体キャリアなど） • 治験責任医師等が被験者の安全性又は薬効評価に影響を及ぼすと判断したその他の主な疾患（全身性真菌感染など）又はその他の重度のコントロール不良の症状（薬剤乱用者，アルコール乱用者など） 8) スクリーニング検査時に得られた血液学的検査及び生化学的検査データが，以下のいずれかに該当する者 • 白血球数：≤ 3,000/μL 又は> 14,000/μL • 血小板数：≤ 100,000/μL • ヘモグロビン：< 11 g/dL • クレアチニン：≥ 2 mg/dL • AST（GOT）：> 基準値上限の 1.5 倍 • ALT（GPT）：> 基準値上限の 1.5 倍 • 総ビリルビン：≥ 2.0 mg/dL • その他，治験責任医師等が臨床的に明らかに異常と判断した臨床検査異常値 9) 治験責任医師等が，スクリーニング検査時及びベースライン検査

項目	内容
	時に得られた血圧及び脈拍数が臨床的に明らかに異常と判断した者 10) 同意取得 3 ヵ月前から 4 週後検査時（又は中止時検査時）までアレルゲン免疫療法（減感作療法）を中止できない者。ただし同意取得の 3 ヵ月以上前からアレルゲン免疫療法を継続中で，治験責任医師等がアトピー性皮膚炎の症状に変動がみられないと判断した場合，4 週後検査時まで治療（アレルゲンの種類や量，治療頻度など）を変更しなければ継続治療可とする。 11) ベースライン検査 28 日前から 4 週後検査時まで，UVA 療法，ナローバンド UVB 療法，UVB 療法を中止できない者 12) ベースライン検査 28 日前から 4 週後検査時まで，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，生物製剤の使用を中止できない者 13) ベースライン検査 21 日前から 4 週後検査時まで，皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでベリーストロング以上に分類されるステロイド剤の使用（頭皮を除く）を中止できない者 14) ベースライン検査 7 日前から 4 週後検査時まで，皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでストロングに分類されるステロイド剤（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）を中止できない者。ただし，治験責任医師等が罹病範囲の評価に影響しないと判断した場合，ステロイド点眼剤，ステロイド点鼻剤，ステロイド点耳剤，ステロイド吸入剤，抗ヒスタミン点眼剤，抗ヒスタミン点鼻剤，抗ヒスタミン点耳剤，抗ヒスタミン吸入剤は使用可とする。 15) ベースライン検査 4 日前から 4 週後検査時まで，皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでミディアム又はウィークに分類されるステロイド剤の使用（頭皮を除く）を中止できない者 16) ベースライン検査 7 日前から 4 週後検査時まで，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えずに治験継続できない者 17) 医薬品（処方薬，市販薬をすべて含む）及び OPA-15406 軟膏の成分（白色ワセリン，流動パラフィン，パラフィン，サラシミツロウ，炭酸プロピレン）に対する過敏症のある者（既往も含む）

項目	内容
	18) 治験期間中に併用禁止薬又は併用禁止療法を受ける予定のある者 19) 過去に OPA-15406 の治験に参加し，治験薬を投薬されたことがある者 20) ベースライン検査前 4 ヵ月以内に他の治験薬を使用した者又は治験期間中に他の治験に参加する予定がある者 21) アトピー性皮膚炎の薬剤治療をしたことがない者，又は現在受けているアトピー性皮膚炎の治療に満足している者 22) 既存のアトピー性皮膚炎の外用剤による治療で全く反応を示さない者 23) その他，治験責任医師等が対象として不適切と判断した者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** OPA-15406 軟膏 1%：[redacted]，[redacted]，[redacted] **対照薬** OPA-15406 軟膏基剤：[redacted]，[redacted]，[redacted]
用量及び投与方法	1% OPA-15406 軟膏又は基剤を，1 日 2 回（朝と夜で目安として 12 時間間隔），4 週間塗布した。治験薬の 1 回あたりの塗布量（g）は，被験者の体表面積（m^2）を，スクリーニング検査時の身長及び体重から，以下の式で算出し，「被験者の体表面積（m^2）」×「塗布範囲の割合（%）」×「10 g/m^2」とした。 $BSA\ (m^2) = \sqrt{\frac{Ht\ (cm) \times Wt\ (kg)}{3600}}$ BSA：体表面積， Ht：身長，Wt：体重
投与期間	4 週間
目標被験者数	合計 340 例（1% OPA-15406 投与群：170 例，基剤投与群：170 例）
目標被験者数の 設定根拠	国内成人第 II 相試験（271-15-001 試験）の 1% OPA-15406 投与群と基剤投与群の IGA の反応率は，それぞれ 22.4%，9.1%であった。各投与群で同じ IGA の反応率を仮定し，有意水準 5%（両側）で，検出力 90%を確保するには，1 群 167 例が必要となったことから，1 群 170 例とし，合計 340 例を目標症例数とした。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 頭皮については治験薬を塗布しないため，医薬品の使用を制限しない。 1) 同意取得 3 ヵ月前から 4 週後検査時（又は中止時検査時）までアレルゲン免疫療法（減感作療法） 2) ベースライン検査 28 日前から 4 週後検査時（又は中止時検査時）まで UVA 療法，ナローバンド UVB 療法，UVB 療法，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

項目	内容
	3) ベースライン検査 21 日前から 4 週後検査時（又は中止時検査時）まで 皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでベリーストロング以上に分類されるステロイド剤 4) ベースライン検査 7 日前から 4 週後検査時（又は中止時検査時）まで 皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでストロングに分類されるステロイド剤，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，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 5) ベースライン検査 4 日前から 4 週後検査時（又は中止時検査時）まで 皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでミディアム又はウィークに分類されるステロイド剤 6) ベースライン検査時から 4 週後検査時（又は中止時検査時）まで治験薬の塗布範囲に対して，すべての外用剤（医療用医薬品・市販医薬品・漢方薬・医薬部外品・化粧品など） 同意取得前から顔面，頸部に化粧品を使用していた場合は，化粧品の種類及び使用頻度を変えなければ継続使用可
評価項目	**有効性** 主要評価項目： 治験薬投与 4 週後における IGA の反応率：IGA スコアが 0 又は 1 で，かつ 2 段階以上改善した症例の割合 副次的評価項目： 1) 治験薬投与 4 週後における IGA の反応率:IGA スコアが 0 又は 1 に改善した症例の割合 2) 治験薬投与 4 週後における IGA スコアのベースラインからの変化量 3) 治験薬投与 4 週後における EASI 75（EASI スコアが 75%以上改善）, EASI 90（EASI スコアが 90%以上改善）及び EASI 50（EASI スコアが 50%以上改善）の反応率 4) 治験薬投与 4 週後における EASI 合計スコア及び各症状スコアのベースラインからの変化量 5) 治験薬投与 4 週後における痒みの VRS のベースラインからの変化量

項目	内容
	6) 治験薬投与 7 日後までの痒みの VRS のベースラインからの変化量 7) 治験薬投与 4 週後における POEM 合計スコアのベースラインからの変化量 8) 治験薬投与 4 週後における Skindex-16 項目別スコア，スケールスコア［各スケール（症状，感情，機能）に属する項目スコアの平均値］及び全 16 項目の平均スコアのベースラインからの変化量 9) 治験薬投与 4 週後における罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量 **安全性** 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重
解析方法	有効性の解析では，IGA スコアが欠測の場合に非改善として扱った。IGA 反応率について，ベースライン IGA（2 又は 3）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を両側有意水準 5%で行った。基剤投与群に対する 1% OPA-15406 投与群の IGA 反応率の差とその両側 95% CI を求めた。ベースラインからの変化量については MMRM 解析を行った。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	日本 30 施設
治験期間	2019 年 3 月 25 日～2019 年 12 月 28 日

2.7.6.4.3.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.4.3-1 に示した。

表 2.7.6.4.3-1　　治験スケジュール

評価	スクリーニング期間（2～30 日間）		評価期間（4 週間）			
	スクリーニング検査	ベースライン検査	1 週後検査[a]（±2 日間）[b]	2 週後検査[a]（±3 日間）[c]	4 週後検査[a]（±3 日間）[c] 中止時検査[d]	規定外来院
同意取得	○[e]					
選択除外基準確認	○	○				
被験者背景	○					
身体所見	○	○	○	○	○	○[f]
バイタルサイン及び体重	○	○	○	○	○	○[f]
臨床検査	○				○	○[f]
妊娠検査[g]	○	○			○	○[f]
IGA	○	○	○	○	○	○[f]
EASI	○	○	○	○	○	○[f]
痒みの VRS[h]		○[i] ←→	○[i]	○	○	○[f]
POEM		○	○	○	○	○[f]
Skindex-16		○	○	○	○	○[f]
罹病範囲	○	○	○	○	○	○
塗布範囲		○	○	○		○[f]
塗布日誌		○[j] ←			→ ○	
アトピー性皮膚炎の重症度	○	○				
ターゲット部位の写真撮影		○	○	○	○	○[f]
治験薬塗布状況			○	○	○	
治験薬の処方及び返却		○[k]	○[l]	○	○[m]	○[l]
治験薬塗布		○[n] ←	→			
有害事象	←	→				
併用薬及び併用療法	←	→				

評価	スクリーニング期間 （2～30 日間）	評価期間 （4 週間）				
	スクリーニング検査	ベースライン検査	1 週後検査[a] （±2 日間）[b]	2 週後検査[a] （±3 日間）[c]	4 週後検査[a] （±3 日間）[c] 中止時検査[d]	規定外来院
パッチテスト[o]		←	—	—	—	→

[a] 1 週後検査日，2 週後検査日及び 4 週後検査日の基準日は，ベースライン検査日の曜日と同一になる。

[b] 許容範囲 ±2 日間

[c] 許容範囲 ±3 日間

[d] 中止時検査は，可能な限り速やかに実施した。

[e] スクリーニング検査より前に同意を取得した（同日も可）。

[f] 必要に応じて実施した。

[g] 妊娠可能な女性のみ実施した。

[h] 評価時点の過去 24 時間で最も程度が強かった痒みについて評価した。ベースライン検査日以降の規定来院日は，治験責任医師等が被験者に聞き取りを行った。

[i] ベースライン検査日の翌日から 1 週後検査日の前日までは，被験者が，毎日，1 日 1 回，原則としてベースライン検査と同じ時間に評価し，痒み日誌に記載した。ただし，投与 9 日目以降に来院する場合は，投与 8 日目まで痒み日誌に記載することとした。

[j] ベースライン検査日から 4 週後検査日（中止時検査日）まで毎日記載した。

[k] 治験薬処方のみ

[l] 必要に応じて追加処方した。

[m] 治験薬返却のみ

[n] ベースライン検査日のすべての検査が終了した後に院内で塗布を開始した。

[o] 塗布部位に過敏症が疑われる有害事象が発現した場合には，パッチテストを行う旨を口頭で再同意をとり，手順（資料番号 5.3.5.1-03 :16.1.1 「5.5 パッチテストの実施」参照）に従ってパッチテストを行った。

＜資料番号 5.3.5.1-03：16.1.1 表 3.7-1 ＞

2.7.6.4.3.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

各投与群の被験者及び中止例の内訳を表 2.7.6.4.3-2 に示した。364 例の被験者が割付けられ，82.4%（300/364 例）の被験者が治験を完了した。OPA-15406 軟膏 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，多くが被験者による申し出又は有害事象によるものであった。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。

表 2.7.6.4.3-2　　被験者及び中止例の内訳

Number of Subjects	OPA-15406 1% w/w (N = 182)		Vehicle (N = 182)		Total (N = 364)	
	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Screened					414	
Randomized	182	(100.0)	182	(100.0)	364	(100.0)
Treated	182	(100.0)	182	(100.0)	364	(100.0)
Completed	165	(90.7)	135	(74.2)	300	(82.4)
Discontinued	17	(9.3)	47	(25.8)	64	(17.6)
Adverse event	7	(3.8)	21	(11.5)	28	(7.7)
Withdrawal by subject	9	(4.9)	22	(12.1)	31	(8.5)
Physician decision	1	(0.5)	4	(2.2)	5	(1.4)

[a]Percentages are based on total number of randomized subjects.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4.3-3 に示した。割付けられた全例が治験薬を 1 回以上投与され，安全性及び有効性解析対象集団（FAS）は OPA-15406 軟膏 1%投与群，基剤投与群ともに 182 例であった。

表 2.7.6.4.3-3　　解析対象集団の内訳

Number of Subjects	OPA-15406 1% w/w (N = 182)		Vehicle (N = 182)		Total (N = 364)	
	n	(%)[b]	n	(%)[b]	n	(%)[b]
Safety Set[a]	182	(100.0)	182	(100.0)	364	(100.0)
Full Analysis Set[a]	182	(100.0)	182	(100.0)	364	(100.0)

[a]Subjects who have received the IMP at least once.

[b]Percentages are based on total number of randomized subjects.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 10.1-1＞

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

最大解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.3-4 に示した。群間で被験者の特性に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.4.3-4 最大解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

Demographic characteristics		OPA-15406 1% w/w (N = 182)	Vehicle (N = 182)	Total (N = 364)
Age (years)	N	182	182	364
	Mean	31.7	32.1	31.9
	SD	10.9	10.6	10.7
	Median	29.0	30.0	30.0
	Min	17.0	15.0	15.0
	Max	65.0	57.0	65.0
Years since onset of AD	N	182	182	364
	Mean	25.0	24.6	24.8
	SD	11.1	11.3	11.2
	Median	23.5	23.0	23.0
	Min	3.7	5.0	3.7
	Max	58.0	51.0	58.0
Weight (kg)	N	182	182	364
	Mean	61.5	62.4	62.0
	SD	11.5	11.5	11.5
	Median	60.6	61.1	60.8
	Min	41.6	41.5	41.5
	Max	102.0	97.6	102.0
Height (cm)	N	182	182	364
	Mean	164.8	165.4	165.1
	SD	8.5	8.1	8.3
	Median	164.0	165.0	165.0
	Min	145.0	147.0	145.0
	Max	186.0	188.0	188.0
BMI (kg/m^2)[a]	N	182	182	364
	Mean	22.6	22.7	22.7
	SD	3.5	3.2	3.4
	Median	21.9	22.1	22.1
	Min	16.8	16.6	16.6
	Max	37.2	34.0	37.2
Total EASI Score[b]	N	182	182	364
	Mean	10.0	11.3	10.6
	SD	5.0	5.3	5.2
	Median	9.3	11.3	10.1
	Min	1.0	0.5	0.5
	Max	27.8	31.2	31.2
Sex[c]	Male	96 (52.7%)	101 (55.5%)	197 (54.1%)

Demographic characteristics		OPA-15406 1% w/w (N = 182)	Vehicle (N = 182)	Total (N = 364)
	Female	86 (47.3%)	81 (44.5%)	167 (45.9%)
Race[c]	Asian	182 (100.0%)	182 (100.0%)	364 (100.0%)
IGA[c,d]	Mild Disease	27 (14.8%)	26 (14.3%)	53 (14.6%)
	Moderate Disease	155 (85.2%)	156 (85.7%)	311 (85.4%)
Severity of AD[c]	Mild	12 (6.6%)	10 (5.5%)	22 (6.0%)
	Moderate	139 (76.4%)	140 (76.9%)	279 (76.6%)
	Severe	31 (17.0%)	30 (16.5%)	61 (16.8%)
	Very Severe	0 (0.0%)	2 (1.1%)	2 (0.5%)
Affected BSA[c,e]	≥ 5% to < 10%	22 (12.1%)	22 (12.1%)	44 (12.1%)
	≥ 10% to < 30%	135 (74.2%)	125 (68.7%)	260 (71.4%)
	≥ 30%	25 (13.7%)	35 (19.2%)	60 (16.5%)

[a]BMI (kg/m^2) = weight (kg) / (height (m))^2.

[b]Total EASI score is the baseline value.

[c]% is calculated as (n/N) × 100.

[d]IGA is the baseline value.

[e]Affected BSA is the baseline value.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.2-1＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目［IGA 反応率（投与 4 週後）（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）］

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）を表 2.7.6.4.3-5 に示した。投与 4 週後の IGA 反応率は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より統計的に有意に高く，基剤投与群との差は 25.93%（95% CI：17.46 - 34.40，p < 0.0001）であった。OPA-15406 軟膏 1%投与群の IGA 反応率は，投与 1 週後から基剤投与群より高かった。

表 2.7.6.4.3-5　　IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）

		Value				Comparisons		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Diff. (%)	95% CI[d]	p-value[e]
Week 1	OPA-15406 1% w/w	182	20	10.99	6.84,16.46	10.45	5.78,15.12	<0.0001
	Vehicle	182	1	0.55	0.01,3.02			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	182	42	23.08	17.17,29.89	17.09	10.10,24.09	<0.0001
	Vehicle	182	11	6.04	3.06,10.56			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	182	70	38.46	31.36,45.95	25.93	17.46,34.40	<0.0001

		Value				Comparisons		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Diff. (%)	95% CI[d]	p-value[e]
	Vehicle	182	23	12.64	8.18,18.36			

[a]Subjects without IGA score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria defined as an IGA score of 0 or 1 and at least 2-grade reduction from baseline.

[c]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[d]Confidence interval was calculated using Mantel-Haenszel estimator.

[e]p-value was derived using CMH test stratified by baseline score (2 or 3).

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.1.1-1＞

(b) 副次的評価項目

i) IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 に改善）

IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 に改善した被験者の割合）を表 2.7.6.4.3-6 に示した。投与 4 週後の IGA 反応率は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より高く，基剤投与群との差は 31.22%（95% CI：22.34 - 40.09，p < 0.0001）であった。OPA-15406 軟膏 1%投与群の IGA 反応率は，投与 1 週後から基剤投与群より高かった。

表 2.7.6.4.3-6　　IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 に改善）

		Value				Comparisons		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Diff. (%)	95% CI[d]	p-value[e]
Week 1	OPA-15406 1% w/w	182	25	13.74	9.09,19.61	12.59	7.39,17.79	<0.0001
	Vehicle	182	2	1.10	0.13,3.91			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	182	52	28.57	22.13,35.72	20.80	13.22,28.39	<0.0001
	Vehicle	182	14	7.69	4.27,12.57			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	182	85	46.70	39.29,54.23	31.22	22.34,40.09	<0.0001
	Vehicle	182	28	15.38	10.47,21.46			

[a]Subjects without IGA score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria defined as an IGA score of 0 or 1.

[c]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[d]Confidence interval was calculated using Mantel-Haenszel estimator.

[e]p-value was derived using CMH test stratified by baseline score (2 or 3).

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2-1＞

ii) IGA スコアのベースラインからの変化量

IGA スコアのベースラインからの変化量は，資料番号 5.3.5.1-03 の CT-5.3.1 に示した。

iii) EASI 反応率

- EASI 75 反応率

EASI 75 反応率（EASI スコアが 75%以上改善した被験者の割合）を表 2.7.6.4.3-7 に示した。投与 4 週後の EASI 75 反応率は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より高く，基剤投与群との差は 29.65%（95% CI :20.91 - 38.38，p < 0.0001）であった。OPA-15406 軟膏 1%投与群の EASI 75 反応率は，投与 1 週後から基剤投与群より高かった。

表 2.7.6.4.3-7　　EASI 75 反応率

		Value				Comparisons		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Diff. (%)	95% CI[d]	p-value[e]
Week 1	OPA-15406 1% w/w	182	26	14.29	9.55,20.23	10.43	4.63,16.23	0.0006
	Vehicle	182	7	3.85	1.56,7.76			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	182	53	29.12	22.64,36.30	21.40	13.73,29.07	<0.0001
	Vehicle	182	14	7.69	4.27,12.57			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	182	78	42.86	35.56,50.39	29.65	20.91,38.38	<0.0001
	Vehicle	182	24	13.19	8.64,18.98			

[a]Subjects without EASI score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.
[b]The number of subjects meeting responder criteria was defined as decrease of ≥ 75% in total EASI score from baseline.
[c]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.
[d]Confidence interval was calculated using Mantel-Haenszel estimator.
[e]p-value was derived using CMH test stratified by baseline IGA score (2 or 3).
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.1.1-1＞

- EASI 90 反応率

EASI 90 反応率（EASI スコアが 90%以上改善した被験者の割合）を表 2.7.6.4.3-8 に示した。投与 4 週後の EASI 90 反応率は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より高く，基剤投与群との差は 19.21%（95% CI :12.11 - 26.30，p < 0.0001）であった。OPA-15406 軟膏 1%投与群の EASI 90 反応率は，投与 1 週後から基剤投与群より高かった。

表 2.7.6.4.3-8　　EASI 90 反応率

		Value				Comparisons		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Diff. (%)	95% CI[d]	p-value[e]
Week 1	OPA-15406 1% w/w	182	8	4.40	1.92,8.48	3.84	0.67,7.00	0.0187
	Vehicle	182	1	0.55	0.01,3.02			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	182	25	13.74	9.09,19.61	11.52	6.07,16.96	<0.0001

		Value				Comparisons		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Diff. (%)	95% CI[d]	p-value[e]
	Vehicle	182	4	2.20	0.60,5.53			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	182	45	24.73	18.64,31.65	19.21	12.11,26.30	<0.0001
	Vehicle	182	10	5.49	2.67,9.87			

[a]Subjects without EASI score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria was defined as decrease of ≥ 90% in total EASI score from baseline.

[c]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[d]Confidence interval was calculated using Mantel-Haenszel estimator.

[e]p-value was derived using CMH test stratified by baseline IGA score (2 or 3).

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.1.1-2＞

- EASI 50 反応率

  EASI 50 反応率（EASI スコアが 50%以上改善した被験者の割合）を表 2.7.6.4.3-9 に示した。投与 4 週後の EASI 50 反応率は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より高く，基剤投与群との差は 32.36%（95% CI :22.80 - 41.92，p < 0.0001）であった。OPA-15406 軟膏 1%投与群の EASI 50 反応率は，投与 1 週後から基剤投与群より高かった。

表 2.7.6.4.3-9　　EASI 50 反応率

		Value				Comparisons		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Diff. (%)	95% CI[d]	p-value[e]
Week 1	OPA-15406 1% w/w	182	56	30.77	24.15,38.02	18.67	10.46,26.88	<0.0001
	Vehicle	182	22	12.09	7.73,17.73			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	182	87	47.80	40.36,55.32	26.34	16.92,35.77	<0.0001
	Vehicle	182	39	21.43	15.70,28.11			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	182	106	58.24	50.72,65.49	32.36	22.80,41.92	<0.0001
	Vehicle	182	47	25.82	19.63,32.82			

[a]Subjects without EASI score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria was defined as decrease of ≥ 50% in total EASI score from baseline.

[c]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[d]Confidence interval was calculated using Mantel-Haenszel estimator.

[e]p-value was derived using CMH test stratified by baseline IGA score (2 or 3).

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.1.1-3＞

iv) EASI 合計スコア及び各症状スコアのベースラインからの変化量

EASI 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.3-10 に示し，変化率を資料番号 5.3.5.1-03 の Table 11.4.1.2.1.2-2 に示した。EASI 各症状スコアの変化量を表 2.7.6.4.3-11，表 2.7.6.4.3-12，表 2.7.6.4.3-13 及び表 2.7.6.4.3-14 に示し，変化率を資料番号 5.3.5.1-03 の CT-5.4.2.4，CT-5.4.3.4，CT-5.4.4.4，CT-5.4.5.4 に示した。

投与 4 週後の EASI 合計スコアの変化量（変化率）の最小二乗平均は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で−4.17（−49.1），基剤投与群で−0.08（−10.5）であり，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より大きかった。OPA-15406 軟膏 1%投与群の EASI 合計スコアの変化量は，投与 1 週後から基剤投与群より大きかった。

また，投与 4 週後の EASI 各症状スコアでは，紅斑スコアの変化量（変化率）の最小二乗平均は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で−2.54（−47.1），基剤投与群で−0.66（−13.0），浸潤/丘疹スコアは，OPA-15406 軟膏 1%投与群で−2.13（−47.4），基剤投与群で−0.69（−16.9），掻破痕スコアは，OPA-15406 軟膏 1%投与群で−1.71（−47.9），基剤投与群で−0.55（−17.1），苔癬化スコアは，OPA-15406 軟膏 1%投与群で−1.69（−47.7），基剤投与群で−0.40（−13.4）であり，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より大きかった。OPA-15406 軟膏 1%投与群の各症状スコアの変化量（変化率）は，投与 1 週後から基剤投与群より大きかった。

表 2.7.6.4.3-10　EASI 合計スコアのベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 1% w/w	179	-2.99 (0.33)	-2.53	-3.47,-1.60	<0.0001
	Vehicle	180	-0.46 (0.34)			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	173	-3.28 (0.51)	-3.44	-4.88,-2.00	<0.0001
	Vehicle	157	0.17 (0.52)			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	166	-4.17 (0.50)	-4.09	-5.51,-2.67	<0.0001
	Vehicle	134	-0.08 (0.52)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]LS means (adjusted mean), standard error (SE), difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.1.2-1＞

表 2.7.6.4.3-11　EASI 紅斑スコアのベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 1% w/w	179	-1.61 (0.12)	-1.18	-1.52,-0.84	<0.0001
	Vehicle	180	-0.43 (0.12)			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	173	-2.13 (0.16)	-1.73	-2.19,-1.27	<0.0001
	Vehicle	157	-0.40 (0.17)			

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 4	OPA-15406 1% w/w	166	-2.54 (0.18)	-1.88	-2.39,-1.37	<0.0001
	Vehicle	134	-0.66 (0.19)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]LS means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.1.2-3＞

表 2.7.6.4.3-12　EASI 浸潤/丘疹スコアのベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 1% w/w	179	-1.39 (0.12)	-1.00	-1.33,-0.68	<0.0001
	Vehicle	180	-0.38 (0.12)			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	173	-1.66 (0.15)	-1.12	-1.56,-0.69	<0.0001
	Vehicle	157	-0.54 (0.16)			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	166	-2.13 (0.17)	-1.44	-1.93,-0.95	<0.0001
	Vehicle	134	-0.69 (0.18)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]LS means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.1.2-4＞

表 2.7.6.4.3-13　EASI 掻破痕スコアのベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 1% w/w	179	-1.45 (0.12)	-1.14	-1.48,-0.80	<0.0001
	Vehicle	180	-0.32 (0.12)			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	173	-1.54 (0.16)	-1.07	-1.51,-0.62	<0.0001
	Vehicle	157	-0.47 (0.16)			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	166	-1.71 (0.17)	-1.16	-1.65,-0.67	<0.0001
	Vehicle	134	-0.55 (0.18)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]LS means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.1.2-5＞

表 2.7.6.4.3-14　EASI 苔癬化スコアのベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 1% w/w	179	-1.09 (0.10)	-0.81	-1.08,-0.53	<0.0001
	Vehicle	180	-0.29 (0.10)			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	173	-1.33 (0.13)	-0.96	-1.34,-0.58	<0.0001
	Vehicle	157	-0.37 (0.14)			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	166	-1.69 (0.14)	-1.29	-1.70,-0.89	<0.0001
	Vehicle	134	-0.40 (0.15)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]LS means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.1.2-6＞

v)　痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量

- 投与 4 週後までの変化量

痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量（治験薬投与 1，2，4 週後）を表 2.7.6.4.3-15 に示した。

投与 4 週後の痒みの VRS スコアの変化量の最小二乗平均は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で−0.65，基剤投与群で−0.04 であり，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より大きかった。OPA-15406 軟膏 1%投与群の痒みの VRS スコアの変化量は，投与 1 週後から基剤投与群より大きかった。

表 2.7.6.4.3-15　痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量（治験薬投与 1，2，4 週後）

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 1% w/w	179	-0.50 (0.05)	-0.54	-0.67,-0.40	<0.0001
	Vehicle	180	0.04 (0.05)			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	173	-0.53 (0.05)	-0.53	-0.69,-0.38	<0.0001
	Vehicle	157	0.00 (0.06)			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	166	-0.65 (0.06)	-0.61	-0.80,-0.42	<0.0001
	Vehicle	134	-0.04 (0.07)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]LS means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.4-1＞

- 投与 7 日後（Day 8）までの変化量

治験薬投与 1 日後（Day 2）から 7 日後（Day 8）までの痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.3-16 に示した。

Day 7 の痒みの VRS スコアの変化量の最小二乗平均は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で−0.68，基剤投与群で−0.15 であり，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より大きかった。OPA-15406 軟膏 1%投与群の痒みの VRS スコアの変化量は，Day 2 から Day 7 まで，基剤投与群より大きかった。

表 2.7.6.4.3-16　痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量（治験薬投与 7 日後まで）

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Day	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Day 2	OPA-15406 1% w/w	182	-0.51 (0.05)	-0.20	-0.35,-0.04	0.0112
	Vehicle	182	-0.31 (0.05)			
Day 3	OPA-15406 1% w/w	181	-0.62 (0.06)	-0.37	-0.53,-0.22	<0.0001
	Vehicle	182	-0.25 (0.06)			
Day 4	OPA-15406 1% w/w	181	-0.64 (0.06)	-0.48	-0.64,-0.33	<0.0001
	Vehicle	182	-0.16 (0.05)			
Day 5	OPA-15406 1% w/w	180	-0.71 (0.06)	-0.49	-0.66,-0.32	<0.0001
	Vehicle	180	-0.22 (0.06)			
Day 6	OPA-15406 1% w/w	170	-0.65 (0.06)	-0.45	-0.62,-0.27	<0.0001
	Vehicle	164	-0.21 (0.06)			
Day 7	OPA-15406 1% w/w	145	-0.68 (0.06)	-0.53	-0.71,-0.36	<0.0001
	Vehicle	135	-0.15 (0.06)			
Day 8	OPA-15406 1% w/w	24	-0.50 (0.12)	-0.22	-0.57,0.12	0.2021
	Vehicle	23	-0.27 (0.12)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]LS means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.4-2＞

vi)　POEM 合計スコアのベースラインからの変化量

POEM 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.3-17 に示した。

投与 4 週後の POEM 合計スコアの変化量の最小二乗平均は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で−3.23，基剤投与群で 0.70 であり，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より大きかった。OPA-15406 軟膏 1%投与群の POEM 合計スコアの変化量は，投与 1 週後から基剤投与群より大きかった。

表 2.7.6.4.3-17　　POEM 合計スコアのベースラインからの変化量

			Change from Baseline	Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 1% w/w	179	-4.00 (0.33)	-3.37	-4.27,-2.46	<0.0001
	Vehicle	180	-0.63 (0.32)			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	173	-3.90 (0.40)	-3.88	-5.01,-2.75	<0.0001
	Vehicle	157	-0.02 (0.41)			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	166	-3.23 (0.46)	-3.93	-5.25,-2.61	<0.0001
	Vehicle	134	0.70 (0.49)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]LS means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.5-1＞

vii) Skindex-16 項目別スコア，スケールスコア［各スケール（症状，感情，機能）に属する項目スコアの平均値］及び全 16 項目の平均スコアのベースラインからの変化量

- Skindex-16 全 16 項目の平均スコアのベースラインからの変化量

  Skindex-16 全 16 項目の平均スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.3-18 に示した。

  投与 4 週後の Skindex-16 全 16 項目の平均スコアの変化量の最小二乗平均は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で−15.20，基剤投与群で−1.23 であり，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より大きかった。OPA-15406 軟膏 1%投与群の平均スコアの変化量は，投与 1 週後から基剤投与群より大きかった。

- Skindex-16 各スケール（症状，感情，機能）の平均スコアのベースラインからの変化量

  Skindex-16 各スケール（症状，感情，機能）の平均スコアのベースラインからの変化量をそれぞれ，表 2.7.6.4.3-19，表 2.7.6.4.3-20，表 2.7.6.4.3-21 に示した。

  投与 4 週後の Skindex-16 スケールスコアの変化量の最小二乗平均は，OPA-15406 軟膏 1%投与群及び基剤投与群それぞれ，症状スケールでは−14.84 及び 4.21，感情スケールで−24.00 及び−7.94，機能スケールで−3.73 及び 1.78 であり，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より大きかった。OPA-15406 軟膏 1%投与群の各スケールスコアの変化量は，投与 1 週後から基剤投与群より大きかった。

表 2.7.6.4.3-18　　Skindex-16 全 16 項目の平均スコアのベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 1% w/w	179	-13.90 (1.20)	-10.29	-13.62,-6.95	<0.0001
	Vehicle	180	-3.62 (1.20)			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	173	-15.37 (1.42)	-13.54	-17.54,-9.54	<0.0001
	Vehicle	157	-1.83 (1.45)			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	166	-15.20 (1.53)	-13.97	-18.33,-9.60	<0.0001
	Vehicle	134	-1.23 (1.61)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]LS means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.6-1＞

表 2.7.6.4.3-19　　Skindex-16 症状スケールスコアのベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 1% w/w	179	-14.68 (1.63)	-15.82	-20.36,-11.27	<0.0001
	Vehicle	180	1.14 (1.63)			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	173	-14.30 (1.74)	-17.33	-22.24,-12.42	<0.0001
	Vehicle	157	3.04 (1.79)			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	166	-14.84 (1.89)	-19.05	-24.52,-13.58	<0.0001
	Vehicle	134	4.21 (2.04)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]LS means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.6-2＞

表 2.7.6.4.3-20　　Skindex-16 感情スケールスコアのベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 1% w/w	179	-21.10 (1.50)	-11.67	-15.86,-7.49	<0.0001
	Vehicle	180	-9.43 (1.50)			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	173	-23.64 (1.80)	-15.18	-20.23,-10.13	<0.0001
	Vehicle	157	-8.46 (1.84)			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	166	-24.00 (1.90)	-16.06	-21.47,-10.65	<0.0001
	Vehicle	134	-7.94 (1.99)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]LS means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate.

Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.6-3＞

表 2.7.6.4.3-21　　Skindex-16 機能スケールスコアのベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 1% w/w	179	-3.06 (1.08)	-3.75	-6.76,-0.74	0.0147
	Vehicle	180	0.69 (1.08)			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	173	-4.89 (1.14)	-7.41	-10.65,-4.17	<0.0001
	Vehicle	157	2.52 (1.18)			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	166	-3.73 (1.15)	-5.51	-8.84,-2.19	0.0013
	Vehicle	134	1.78 (1.23)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]LS means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate.

Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.6-4＞

viii) 罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量

罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.3-22 に示した。

投与 4 週後の罹病範囲の合計（%）の変化量の最小二乗平均は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で−6.11，基剤投与群で−0.09 であり，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群より大きかった。OPA-15406 軟膏 1%投与群の罹病範囲の合計（%）の変化量は，投与 1 週後から基剤投与群より大きかった。

表 2.7.6.4.3-22　　罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	p-value
Week 1	OPA-15406 1% w/w	179	-3.37 (0.56)	-3.41	-4.98,-1.84	<0.0001
	Vehicle	180	0.04 (0.56)			
Week 2	OPA-15406 1% w/w	173	-3.84 (0.81)	-4.63	-6.92,-2.33	<0.0001
	Vehicle	157	0.79 (0.84)			
Week 4	OPA-15406 1% w/w	166	-6.11 (0.85)	-6.02	-8.45,-3.60	<0.0001
	Vehicle	134	-0.09 (0.89)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]LS means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.3-1＞

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

364 例（各投与群 182 例）の被験者が治験薬を 1 回以上投与された。治験薬の投与期間は，OPA-15406 軟膏 1%投与群では 165 例（90.7%），基剤投与群では 136 例（74.7%）の被験者が 4 週間以上であった。1 回当たりの治験薬の塗布量の平均値は，それぞれ 3.2794 g，3.6887 g であり，OPA-15406 軟膏 1%投与群での OPC-15406 としての総塗布量の平均値は，1.7 g であった。

(b) 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.4.3-23 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.4.3-26 に示した。OPA-15406 軟膏 1%投与群では 17.6%（32/182 例），基剤投与群では 28.0%（51/182 例）の被験者に有害事象が発現した。

OPA-15406 軟膏 1%投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象は，アトピー性皮膚炎［OPA-15406 軟膏 1%投与群で 3.8%（7/182 例），基剤投与群で 12.1%（22/182 例）］のみであった。

重症度は，OPA-15406 軟膏 1%投与群及び基剤投与群で各 1 例に発現したアトピー性皮膚炎が高度であったほかは，いずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.4.3-23　　有害事象

System organ class MedDRA preferred term	OPA15406 1% w/w (N=182) n (%)	Vehicle (N=182) n (%)	Total (N=364) n (%)
Total	32 (17.6)	51 (28.0)	83 (22.8)
眼障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
熱感	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	15 (8.2)	17 (9.3)	32 (8.8)
体部白癬	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
気管支炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
蜂巣炎	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
毛包炎	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
せつ	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
カポジ水痘様発疹	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
上咽頭炎	9 (4.9)	7 (3.8)	16 (4.4)
口腔ヘルペス	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
化膿	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
足部白癬	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.1)
第2度熱傷	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
靭帯損傷	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚擦過傷	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
臨床検査	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
背部痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
皮膚乳頭腫	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
腎および尿路障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
緊張性膀胱	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
月経困難症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
喘息	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	8 (4.4)	30 (16.5)	38 (10.4)
ざ瘡	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (0.8)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	7 (3.8)	22 (12.1)	29 (8.0)
接触皮膚炎	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
過角化	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
肥厚性瘢痕	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚灼熱感	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

MedDRA Version 22.1

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.2.2＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

すべての副作用を表 2.7.6.4.3-24 に，重症度別副作用を表 2.7.6.4.3-27 に示した。OPA-15406 軟膏 1%投与群では 0.5%（1/182 例），基剤投与群では 8.8%（16/182 例）の被験者に副作用が発現した。

OPA-15406 軟膏 1%投与群で発現した副作用は，アトピー性皮膚炎［0.5%（1/182 例）］のみであり，基剤投与群では 6.0%（11/182 例）に発現した。

表 2.7.6.4.3-24　　副作用

System organ class MedDRA preferred term	OPA15406 1% w/w (N=182) n (%)	Vehicle (N=182) n (%)	Total (N=364) n (%)
Total	1 (0.5)	16 (8.8)	17 (4.7)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	14 (7.7)	15 (4.1)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	1 (0.5)	11 (6.0)	12 (3.3)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚灼熱感	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

MedDRA Version 22.1
＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.3.2＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

治験薬の投与期間中には，重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬の投与終了後に，基剤投与群の 1 例で，重篤な有害事象としてアトピー性皮膚炎が報告された。重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.4.3.5 に示した。

(e)　投与中止に至った有害事象

OPA-15406 軟膏 1%投与群では 3.8%（7/182 例），基剤投与群では 11.5%（21/182 例）の被験者が有害事象により治験薬の投与を中止した。

OPA15406 軟膏 1%投与群で治験薬の投与中止に至った有害事象はアトピー性皮膚炎［OPA15406 軟膏 1%投与群で 3.8%（7/182 例），基剤投与群で 9.3%（17/182 例）］であった（資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.6.2 参照）。

(f)　特に注目すべき有害事象

治験薬塗布部位に発現した有害事象を表 2.7.6.4.3-25 に示した。

OPA-15406 軟膏 1%投与群では 4.9%（9/182 例），基剤投与群では 17.0%（31/182 例）の被験者に発現した。OPA-15406 軟膏 1%投与群で 2 例以上に発現した有害事象は，アトピー性皮膚炎［OPA-15406 軟膏 1%投与群で 6 例（3.3%），基剤投与群で 21 例（11.5%）］であった。重症度の高い有害事象は，CTCAE のグレード 3 のアトピー性皮膚炎（1%投与群で 1 例，基剤投与群で 0 例）のみであった。

表 2.7.6.4.3-25　　治験薬塗布部位に発現した有害事象

System organ class MedDRA preferred term	OPA15406 1% w/w (N=182) n (%)	Vehicle (N=182) n (%)	Total (N=364) n (%)
Total	9 (4.9)	31 (17.0)	40 (11.0)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	2 (1.1)	5 (2.7)	7 (1.9)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
毛包炎	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
口腔ヘルペス	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
足部白癬	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚擦過傷	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	6 (3.3)	27 (14.8)	33 (9.1)
ざ瘡	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	6 (3.3)	21 (11.5)	27 (7.4)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚灼熱感	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

MedDRA Version 22.1
＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.9＞

(g)　臨床検査

i)　治験期間を通しての臨床検査値

各投与群のいずれの検査項目（血液学的検査，生化学的検査，尿検査）でも臨床的に問題となる変化は認められなかった。

ii)　個々の臨床的に重要な異常

いずれの検査項目でも臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(h)　バイタルサイン及び体重

各投与群のバイタルサイン及び体重に，臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(6) 結論

投与 4 週後の IGA 反応率は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群に比べて有意に高く，OPA-15406 軟膏 1%の基剤に対する優越性が検証された。また，投与 4 週後の 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と比べて高い反応率が認められた。

有害事象の発現割合は，OPA-15406 軟膏 1%投与群が基剤投与群を上回ることはなく，成人アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 1%を 1 日 2 回 4 週間投与したときの安全性に問題は認められなかった。

2.7.6.4.3.4　付録

表 2.7.6.4.3-26　　重症度別有害事象

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 1% w/w (N=182) n (%)	Vehicle (N=182) n (%)	Total (N=364) n (%)
Total	MILD	26 (14.3)	35 (19.2)	61 (16.8)
	MODERATE	5 (2.7)	15 (8.2)	20 (5.5)
	SEVERE	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
	TOTAL	32 (17.6)	51 (28.0)	83 (22.8)
眼障害				
アレルギー性結膜炎	MILD	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害				
腹痛	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
熱感	MILD	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
倦怠感	MILD	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害				
肝機能異常	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
免疫系障害				
過敏症	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MODERATE	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症				
体部白癬	MILD	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
気管支炎	MILD	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.4.3-26　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 1% w/w (N=182) n (%)	Vehicle (N=182) n (%)	Total (N=364) n (%)
蜂巣炎	MILD	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
ウイルス性結膜炎	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
毛包炎	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
せつ	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
単純ヘルペス	MILD	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
ヘルペスウイルス感染	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
カポジ水痘様発疹	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MODERATE	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
上咽頭炎	MILD	9 (4.9)	7 (3.8)	16 (4.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	9 (4.9)	7 (3.8)	16 (4.4)
口腔ヘルペス	MILD	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
爪囲炎	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
化膿	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

表 2.7.6.4.3-26　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 1% w/w (N=182) n (%)	Vehicle (N=182) n (%)	Total (N=364) n (%)
副鼻腔炎	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
足部白癬	MILD	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症				
第2度熱傷	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
靭帯損傷	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MODERATE	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚擦過傷	MILD	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
臨床検査				
血中ビリルビン増加	MILD	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MODERATE	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	MILD	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
皮膚乳頭腫	MILD	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
腎および尿路障害				
緊張性膀胱	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MODERATE	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.4.3-26　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 1% w/w (N=182) n (%)	Vehicle (N=182) n (%)	Total (N=364) n (%)
生殖系および乳房障害				
月経困難症	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MODERATE	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
喘息	MILD	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
口腔咽頭痛	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	MILD	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (0.8)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (0.8)
ざ瘡様皮膚炎	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MODERATE	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	MILD	4 (2.2)	11 (6.0)	15 (4.1)
	MODERATE	2 (1.1)	10 (5.5)	12 (3.3)
	SEVERE	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
	TOTAL	7 (3.8)	22 (12.1)	29 (8.0)
接触皮膚炎	MILD	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
過角化	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
肥厚性瘢痕	MILD	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
そう痒症	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

表 2.7.6.4.3-26　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 1% w/w (N=182) n (%)	Vehicle (N=182) n (%)	Total (N=364) n (%)
皮膚灼熱感	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

MedDRA Version 22.1
＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.2.3＞

表 2.7.6.4.3-27　　重症度別副作用

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 1% w/w (N=182) n (%)	Vehicle (N=182) n (%)	Total (N=364) n (%)
Total	MILD	1 (0.5)	6 (3.3)	7 (1.9)
	MODERATE	0 (0.0)	10 (5.5)	10 (2.7)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	16 (8.8)	17 (4.7)
免疫系障害				
過敏症	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MODERATE	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症				
毛包炎	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡様皮膚炎	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MODERATE	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	MILD	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.1)
	MODERATE	0 (0.0)	8 (4.4)	8 (2.2)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (0.5)	11 (6.0)	12 (3.3)
接触皮膚炎	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚灼熱感	MILD	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

MedDRA Version 22.1
＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.3.3＞

2.7.6.4.3.5　重篤な有害事象の叙述

Subject [redacted]	**Protocol:** 271-102-00007	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☐ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 4[redacted] years	**Sex:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Treatment

IMP	Treatment Dose	Usage	Start Date (Day)	Stop Date (Day)
Vehicle	0%	Twice daily	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (25)
Vehicle	0%	Once daily (Morning)	[redacted] 20[redacted] (26)	[redacted] 20[redacted] (26)

Adverse Events

Reported Term / 基本語	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Dermatitis atopic aggravated/ アトピー性皮膚炎	No	No	[redacted] 20[redacted] (26)	Ongoing	Related	Moderate	Not applicable	Not Recovered/Resolved

Indication History

Condition	Onset Age or Date	Details
Atopic dermatitis	19[redacted]	Not applicable

Medical History

Reported Term	Onset Date	Ongoing
Depression	[redacted] 20[redacted]	Yes
Neuropathic pain (right arm)	[redacted] 20[redacted]	Yes
Osteoarthritis of cervical spine	[redacted] 20[redacted]	Yes

被験者番号 [redacted] は，アトピー性皮膚炎の 4[redacted] 歳のアジア人非ヒスパニック系又はラテン系女性であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 33）に重篤な有害事象としてアトピー性皮膚炎が発現した。

被験者は同年 [redacted] 月 [redacted] 日に本治験への参加に同意し，同年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に基剤を初回投与され，最終投与及び治験終了日は同年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 26）であった。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 33）に，被験者に重篤な有害事象であるアトピー性皮膚炎が発現した。CIOMS の報告に基づくと，同年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 26）に被験者は治験を完了し，IGA はスコア 4（罹病範囲 32.0%）と評価された。同日，被験者はアトピー性皮膚炎の有害事象（重症度：中等度）を報告した。同年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 33）に，被験者のアトピー性皮膚炎は四肢で悪化し，衣服の摩擦により疼痛が生じ滲出液が出現した。その後，被験者がステロイドの全身投与による治療を必要とし，被験者の日常生活動作及び Quality of life に影響を及ぼしたことから，重篤な有害事象（重症度：高度）と判断した。同年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 35），被験者は発熱（体温 38.0°C），左肘の腫脹，熱感，発赤，疼痛が増強したため救急外来を受診し，左肘の蜂巣炎と診断された。同年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 41），被験者は追跡調査のために来院し，左肘の蜂巣炎（アトピー性皮膚炎による）はわずかに改善したことが確認された。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 26）にアトピー性皮膚炎の有害事象に対してヒドロコルチゾン酪酸エステルクリーム，ビタミン A 油，ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルが併用処方された。補正治療として，酸化亜鉛軟膏とベタメタゾン，クロベタゾールプロピオン酸エステルスカルプローション，プレドニゾロン，ベタメタゾンジプロピオン酸エステル，セフジニルを使用した。重篤な有害事象は被験者が治験を完了した後に発現しており，治験中は基剤を使用していたため，この事象による治験薬の用量変更はされなかった。有害事象（左肘のアトピー性皮膚炎及び蜂巣炎）は同年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 48）に消失した。同年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 53）に蜂巣炎が再発し，被験者は病院で受診した。アトピー性皮膚炎は消失していたため，過敏症が疑われ，パッチテストを実施しようとしたが，被験者はパッチテストを実施することに同意しなかった。

治験責任医師は，当該事象の重症度は高度で治験薬との因果関係ありと判定した。治験依頼者は，当該事象を治験薬との因果関係ありと判定した。被験者に投与された治験薬は基剤であった。

アトピー性皮膚炎の事象に関連するバイタルサイン，心電図及び臨床検査の結果は報告されなかった。

IGA 評価結果は以下のとおりであった:

Assessment Date (Day)	Visit	Score	Numeric Score
[redacted] 20[redacted] (-29)	Screening	Moderate disease	3
[redacted] 20[redacted] (1)	Baseline	Moderate disease	3
[redacted] 20[redacted] (8)	Week 1	Moderate disease	3
[redacted] 20[redacted] (15)	Week 2	Moderate disease	3
[redacted] 20[redacted] (26)	Week 4	Severe disease/very severe disease	4

＜資料番号 5.3.5.1-03：PDATA-11＞

Skindex-16 は以下のとおりであった:

Date (Day)	Skindex-16	
	Items of Skindex-16	Result[a]
[redacted] 20[redacted] (26)	Your skin condition itching	100

Date (Day)	Skindex-16	
	Items of Skindex-16	**Result[a]**
	Your skin condition burning or stinging	50
	Your skin condition hurting	33.3
	Your skin condition being irritated	33.3
	Persistence/reoccurrence	100
	Worry about your skin condition	50
	The appearance of your skin condition	83.3
	Frustration about your skin condition	33.3
	Embarrassment about your skin condition	50
	Being annoyed about your skin condition	66.7
	Feeling depressed about skin condition	16.7
	Effects on your interactions with others	0
	Effects on your desire to be with people	0
	Making it hard to show affection	0
	Effects on your daily activities	0
	Making it hard to work/do what you enjoy	0
	Skindex-16 average scale	38.5
	Symptoms average scale	54.2
	Emotions average scale	57.2
	Functioning average scale	0

[a] All responses were transformed to a linear scale of 100, varying from 0 (never bothered) to 100 (always bothered).

＜資料番号 5.3.5.1-03：PDATA-17＞

2.7.6.4.4　小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした基剤対照二重盲検試験（日本人：271-102-00008 試験，添付資料番号 5.3.5.1-04）【評価資料】

2.7.6.4.4.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的：小児のアトピー性皮膚炎患者に治験薬（0.3%，1% OPA-15406 軟膏又は基剤）を 1 日 2 回，4 週間塗布し，治験薬投与 4 週後における IGA の反応率を主要評価項目として, 0.3%及び 1% OPA-15406 軟膏の基剤に対する優越性を検証する。 副次的目的：小児のアトピー性皮膚炎患者に治験薬（0.3%，1% OPA-15406 軟膏又は基剤）を 1 日 2 回，4 週間塗布したときの有効性（副次評価項目）及び安全性を検討するとともに，用量反応関係を確認する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，基剤対照，並行群間比較
対象	小児アトピー性皮膚炎患者
選択基準	スクリーニング検査： 1) 性別：男女 2) 入院・外来の別：外来 3) 年齢：2 歳以上 14 歳以下（同意取得時） 4) 代諾者から文書による同意取得が可能な者 5) 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者 スクリーニング検査及びベースライン検査： 6) 罹病範囲（頭皮を除く）が体表面積の 5%以上 40%以下である者 7) IGA スコアが 2 又は 3 である者
除外基準	1) 7～14 歳の女児で，妊娠又は妊娠している可能性のある者，又は本治験中及び治験薬の最終投与から 30 日間妊娠活動を行わないことに代諾者が同意できない者 2) ベースライン検査前の 28 日間で，アトピー性皮膚炎又は接触皮膚炎の急激な増悪が認められた者 3) アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患（ざ瘡，乾癬など）の合併又は既往があり，本治験でアトピー性皮膚炎の評価が適切に行えないと判断された者 4) 活動性ウイルス性皮膚感染症（単純ヘルペス，帯状疱疹，水痘など）を合併している又は臨床的に感染の徴候がある者 5) 悪性腫瘍の合併又は既往のある者 6) 過去 2 年間に，入院又は静脈内抗生物質治療が必要とされる再発性の細菌感染症の合併又は既往がある者 7) 治験責任医師等が，安全に治験が実施できない又は薬効評価に影

項目	内容
	響を及ぼすと判断した，臨床的に問題となる以下の疾患の既往又は合併のある者 • 心臓疾患（リウマチ熱，心臓弁置換など） • 内分泌系疾患（重度又はコントロール不十分な糖尿病など） • 肺疾患 • 神経疾患 • 精神疾患 • 肝臓疾患（B 型肝炎，C 型肝炎のキャリアなど） • 腎臓疾患 • 血液疾患 • 免疫疾患又は免疫不全症（AIDS，Wiskott-Aldrich 症候群，HIV 抗体キャリアなど） • 治験責任医師等が被験者の安全性又は薬効評価に影響を及ぼすと判断したその他の主な疾患（全身性真菌感染など）又はその他の重度のコントロール不良の症状（薬剤乱用者，アルコール乱用者など） 8) スクリーニング検査時に得られた臨床検査の結果により，本治験を安全に遂行できないと治験責任医師等が判断した者 9) 治験責任医師等が，スクリーニング検査時及びベースライン検査時に得られた血圧及び脈拍数が臨床的に明らかに異常と判断した者 10) 治験責任医師等が採血を実施できないと判断した者 11) 同意取得 3 ヵ月前から 4 週後検査時（又は中止時検査時）までアレルゲン免疫療法（減感作療法）を中止できない者。ただし同意取得の 3 ヵ月以上前からアレルゲン免疫療法を継続中で，治験責任医師等がアトピー性皮膚炎の症状に変動がみられないと判断した場合，4 週後検査時まで治療（アレルゲンの種類や量，治療頻度など）を変更しなければ継続治療可とする。 12) ベースライン検査 28 日前から 4 週後検査時まで，UVA 療法，ナローバンド UVB 療法，UVB 療法を中止できない者 13) ベースライン検査 28 日前から 4 週後検査時まで，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，生物製剤の使用を中止できない者 14) ベースライン検査 21 日前から 4 週後検査時まで，皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでベリーストロング以上

項目	内容
	に分類されるステロイド剤の使用（頭皮を除く）を中止できない者 15) ベースライン検査 7 日前から 4 週後検査時まで，皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでストロングに分類されるステロイド剤（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）を中止できない者。ただし，治験責任医師等が罹病範囲の評価に影響しないと判断した場合，ステロイド点眼剤，ステロイド点鼻剤，ステロイド点耳剤，ステロイド吸入剤，抗ヒスタミン点眼剤，抗ヒスタミン点鼻剤，抗ヒスタミン点耳剤，抗ヒスタミン吸入剤は使用可とする。 16) ベースライン検査 4 日前から 4 週後検査時まで，皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでミディアム又はウィークに分類されるステロイド剤の使用（頭皮を除く）を中止できない者 17) ベースライン検査 7 日前から 4 週後検査時まで，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えずに治験継続できない者 18) 医薬品（処方薬，市販薬をすべて含む）及び OPA-15406 軟膏の成分（白色ワセリン，流動パラフィン，パラフィン，サラシミツロウ，炭酸プロピレン）に対する過敏症のある者（既往も含む） 19) 治験期間中に併用禁止薬又は併用禁止療法を受ける予定のある者 20) 過去に OPA-15406 の治験に参加し，治験薬を投薬されたことがある者 21) ベースライン検査前 4 ヵ月以内に他の治験薬を使用した者又は治験期間中に他の治験に参加する予定がある者 22) アトピー性皮膚炎の薬剤治療をしたことがない者，又は現在受けているアトピー性皮膚炎の治療に満足している者 23) 既存のアトピー性皮膚炎の外用剤による治療で全く反応を示さない者 24) その他，治験責任医師等が対象として不適切と判断した者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** OPA-15406 軟膏 0.3%：[redacted] OPA-15406 軟膏 1%：[redacted] **対照薬** OPA-15406 軟膏基剤：[redacted]

項目	内容
用量及び投与方法	0.3%　及び 1% OPA-15406 軟膏又は基剤を，1 日 2 回（朝と夜を目安として 12 時間間隔），4 週間塗布した。治験薬の 1 回あたりの塗布量（g）は，被験者の体表面積（m^2）を，スクリーニング検査時の身長及び体重から，以下の式で算出し，「被験者の体表面積（m^2）」×「塗布範囲の割合（%）」×「10 g/m^2」とした。 $BSA\ (m^2) = \sqrt{\frac{Ht\ (cm) \times Wt\ (kg)}{3600}}$ BSA：体表面積， Ht：身長，Wt：体重
投与期間	4 週間
目標被験者数	合計 240 例（0.3% OPA-15406 投与群：80 例，1% OPA-15406 投与群：80 例，基剤投与群：80 例）（「2～6 歳」と「7～14 歳」の組入れ比率は 1:1）
目標被験者数の設定根拠	閉手順において，はじめに比較される 1% OPA-15406 投与群と基剤投与群の比較での検出力が 90%確保できる例数を目標症例数とすることとした。国内小児第 II 相試験（271-102-00002 試験）の 0.3%及び 1% OPA-15406 投与群と基剤投与群の IGA 反応率は，それぞれ 37.5%（9/24 例），40.0%（10/25 例），8.3%（2/24 例）であったが，国内小児第 II 相試験の症例数が少数例であることや，主要評価項目の特性による試験結果の頑健性を保守的に考慮するため，1% OPA-15406 投与群の反応例を 1 例少なく，また基剤投与群の反応例を 1 例多いとして，IGA 反応率が 1% OPA-15406 投与群で 36%，基剤投与群で 12%と仮定したとき，両側有意水準 5%で検出力を 90%確保するには，1 群 72 例が必要となったが，探索的に行う年齢区分の検討も考慮し，1 群 80 例，合計 240 例を目標症例数とした。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 頭皮については治験薬を塗布しないため，医薬品の使用を制限しない。 1) 同意取得 3 ヵ月前から 4 週後検査時（又は中止時検査時）までアレルゲン免疫療法（減感作療法） 2) ベースライン検査 28 日前から 4 週後検査時（又は中止時検査時）まで UVA 療法，ナローバンド UVB 療法，UVB 療法，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 3) ベースライン検査 21 日前から 4 週後検査時（又は中止時検査時）まで 皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでベリーストロング以上に分類されるステロイド剤 4) ベースライン検査 7 日前から 4 週後検査時（又は中止時検査時）

項目	内容
	まで 皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでストロングに分類されるステロイド剤，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，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 5) ベースライン検査 4 日前から 4 週後検査時（又は中止時検査時）まで 皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでミディアム又はウィークに分類されるステロイド剤 6) ベースライン検査時から 4 週後検査時（又は中止時検査時）まで 治験薬の塗布範囲に対して，すべての外用剤（医療用医薬品・市販医薬品・漢方薬・医薬部外品・化粧品など） 同意取得前から顔面，頸部に化粧品を使用していた場合は，化粧品の種類及び使用頻度を変えなければ継続使用可
評価項目	**有効性** 主要評価項目： 治験薬投与 4 週後における IGA 反応率：IGA スコアが 0 又は 1 で，かつ 2 段階以上改善した症例の割合 副次的評価項目： 1) 治験薬投与 4 週後における IGA 反応率:IGA スコアが 0 又は 1 に改善した症例の割合 2) 治験薬投与 4 週後における IGA スコアのベースラインからの変化量 3) 治験薬投与 4 週後における EASI 75（EASI スコアが 75%以上改善）, EASI 90（EASI スコアが 90%以上改善）及び EASI 50（EASI スコアが 50%以上改善）の反応率 4) 治験薬投与 4 週後における EASI 合計スコア及び各症状スコアのベースラインからの変化量 5) 治験薬投与 4 週後における痒みの VRS のベースラインからの変化量 6) 治験薬投与 7 日後までの痒みの VRS のベースラインからの変化量 7) 治験薬投与 4 週後における POEM 合計スコアのベースラインからの変化量 8) 治験薬投与 4 週後における罹病範囲の合計（%）のベースライン

項目	内容
	からの変化量 **安全性** 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重
解析方法	主要評価項目の IGA 反応率では，IGA スコアが欠測の場合に非改善として扱った。IGA 反応率について，ベースライン IGA（2 又は 3）及び年齢（「2～6 歳」又は「7～14 歳」）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。その際，多重性の問題を考慮し，閉手順の考え方により，まず基剤投与群と 1% OPA-15406 投与群の比較を行い，両側有意水準 5%で 1% OPA-15406 投与群の基剤投与群に対する優越性が認められた場合に，基剤投与群と 0.3% OPA-15406 投与群の比較を行った。また，基剤投与群に対する 0.3%，1% OPA-15406 投与群の IGA 反応率の差とその両側 95% CI を求めた。ベースラインからの変化量については MMRM 解析を行った。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	日本 30 施設
治験期間	2019 年 5 月 7 日～2019 年 12 月 13 日

2.7.6.4.4.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.4.4-1 に示した。

表 2.7.6.4.4-1　　治験スケジュール

評価	スクリーニング期間（2～30 日間）	評価期間（4 週間）				
	スクリーニング検査	ベースライン検査	1 週後検査[a]（±2 日間）[b]	2 週後検査[a]（±3 日間）[c]	4 週後検査[a]（±3 日間）[c] 中止時検査[d]	規定外来院
同意取得	○[e]					
選択除外基準確認	○	○				
被験者背景	○					
身体所見	○	○	○	○	○	○[f]
バイタルサイン及び体重	○	○	○	○	○	○[f]
臨床検査	○				○	○[f]
妊娠検査[g]	○	○			○	○[f]
IGA	○	○	○	○	○	○[f]
EASI	○	○	○	○	○	○[f]
痒みの VRS[h]		○[i] ←→	○[i]	○	○	○[f]
POEM		○	○	○	○	○[f]
罹病範囲	○	○	○	○	○	○
塗布範囲		○	○	○		○[f]
塗布日誌		○[j] ←			→ ○	
アトピー性皮膚炎の重症度	○	○				
ターゲット部位の写真撮影		○	○	○	○	○[f]
治験薬塗布状況			○	○	○	
治験薬の処方及び返却		○[k]	○[l]	○	○[m]	○[l]
治験薬塗布		○[n] ←	→			
有害事象	←				→	
併用薬及び併用療法	←				→	
パッチテスト[o]		←			→	

[a] 1 週後検査日，2 週後検査日及び 4 週後検査日の基準日は，ベースライン検査日の曜日と同一になる。
[b] 許容範囲 ±2 日間
[c] 許容範囲 ±3 日間
[d] 中止時検査は，可能な限り速やかに実施した。
[e] スクリーニング検査より前に同意を取得した（同日も可）。
[f] 必要に応じて実施した。
[g] 7 歳～14 歳の女児のみ実施した。
[h] 7 歳～14 歳（同意取得時）のみ実施した。評価時点の過去 24 時間で最も程度が強かった痒みについて評価した。ベースライン検査日以降の規定来院日は，治験責任医師等が被験者に聞き取りを行った。
[i] ベースライン検査日の翌日から 1 週後検査日の前日までは，被験者が，毎日，1 日 1 回，原則としてベースライン検査と同じ時間に評価し，痒み日誌に記載した。ただし，投与 9 日目以降に来院する場合は，投与 8 日目まで痒み日誌に記載することとした。
[j] ベースライン検査日から 4 週後検査日（中止時検査日）まで毎日記載した。
[k] 治験薬処方のみ
[l] 必要に応じて追加処方した。
[m] 治験薬返却のみ
[n] ベースライン検査日のすべての検査が終了した後に院内で塗布を開始した。
[o] 塗布部位に過敏症が疑われる有害事象が発現した場合には，パッチテストを行う旨を口頭で再同意をとり，手順（資料番号 5.3.5.1-04：16.1.1「5.5 パッチテストの実施」参照）に従ってパッチテストを行った。
＜資料番号 5.3.5.1-04：16.1.1 表 3.7-1 ＞

2.7.6.4.4.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

各投与群の被験者及び中止例の内訳を表 2.7.6.4.4-2 に示した。251 例（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）の被験者が割付けられ，全例が治験薬を投与された。このうち，83.7%（210/251 例）の被験者が治験を完了し，16.3%（41/251 例）が治験を中止した。OPA-15406 軟膏 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，最も多い中止理由は，親/代諾者による中止の申し出であり，次いで，有効性の欠如，有害事象が多かった。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。

表 2.7.6.4.4-2　　被験者及び中止例の内訳

Number of Subjects	OPA-15406 0.3% w/w (N = 83)		OPA-15406 1% w/w (N = 85)		Vehicle (N = 83)		Total (N = 251)	
	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Screened							262	
Randomized	83	(100.0)	85	(100.0)	83	(100.0)	251	(100.0)
Treated	83	(100.0)	85	(100.0)	83	(100.0)	251	(100.0)
Completed	76	(91.6)	76	(89.4)	58	(69.9)	210	(83.7)
Discontinued	7	(8.4)	9	(10.6)	25	(30.1)	41	(16.3)
Adverse event	1	(1.2)	2	(2.4)	5	(6.0)	8	(3.2)
Withdrawal by subject	1	(1.2)	2	(2.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
Withdrawal by parent/guardian	4	(4.8)	4	(4.7)	11	(13.3)	19	(7.6)
Physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.4)
Lack of efficacy	1	(1.2)	1	(1.2)	8	(9.6)	10	(4.0)

[a]Percentages are based on total number of randomized subjects.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4.4-3 に示した。割付けられた全例が治験薬を 1 回以上投与され，安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団（FAS）は，いずれも 251 例（OPA-15406 軟膏 0.3%投与群 83 例，1%投与群 85 例，基剤投与群 83 例）であった。

表 2.7.6.4.4-3　　解析対象集団の内訳

Number of Subjects	OPA-15406 0.3% w/w (N = 83)		OPA-15406 1% w/w (N = 85)		Vehicle (N = 83)		Total (N = 251)	
	n	(%)[b]	n	(%)[b]	n	(%)[b]	n	(%)[b]
Safety Set[a]	83	(100.0)	85	(100.0)	83	(100.0)	251	(100.0)
Full Analysis Set[a]	83	(100.0)	85	(100.0)	83	(100.0)	251	(100.0)

[a]Subjects who have received the IMP at least once.

[b]Percentages are based on total number of randomized subjects.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 10.1-1＞

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

最大解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.4-4 に示した。群間で被験者の特性に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.4.4-4　　最大解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

Demographic characteristics		OPA-15406 0.3% w/w (N = 83)	OPA-15406 1% w/w (N = 85)	Vehicle (N = 83)	Total (N = 251)
Age (years)	N	83	85	83	251
	Mean	7.1	7.2	7.1	7.1
	SD	3.3	3.2	2.8	3.1
	Median	7.0	7.0	6.0	7.0
	Min	2.0	2.0	2.0	2.0
	Max	13.0	14.0	13.0	14.0
Years since onset of atopic dermatitis	N	83	85	83	251
	Mean	5.0	5.1	5.5	5.2
	SD	3.2	3.0	2.8	3.0
	Median	4.0	4.4	5.0	4.8
	Min	0.7	0.6	0.8	0.6
	Max	13.0	14.0	12.8	14.0
Weight (kg)	N	83	85	83	251
	Mean	25.7	25.7	24.6	25.3
	SD	11.8	12.5	9.7	11.4
	Median	23.3	22.8	21.9	22.4
	Min	10.5	11.6	12.2	10.5
	Max	57.0	70.3	55.7	70.3
Height (cm)	N	83	85	83	251
	Mean	120.8	121.2	120.3	120.8
	SD	21.2	20.7	17.4	19.8
	Median	119.0	122.0	118.0	120.0
	Min	81.0	81.0	89.0	81.0
	Max	162.0	171.0	161.0	171.0

Demographic characteristics		OPA-15406 0.3% w/w (N = 83)	OPA-15406 1% w/w (N = 85)	Vehicle (N = 83)	Total (N = 251)
BMI (kg/m^2)[a]	N	83	85	83	251
	Mean	16.6	16.5	16.3	16.5
	SD	2.5	2.6	2.0	2.4
	Median	16.0	15.8	15.8	15.8
	Min	13.1	12.7	13.0	12.7
	Max	25.3	24.0	23.1	25.3
Total EASI Score[b]	N	83	85	83	251
	Mean	10.8	11.6	11.3	11.3
	SD	5.5	5.5	5.9	5.6
	Median	9.9	11.3	10.4	10.4
	Min	2.0	2.0	2.2	2.0
	Max	25.4	25.6	26.5	26.5
Sex[c]	Male	38 (45.8%)	48 (56.5%)	49 (59.0%)	135 (53.8%)
	Female	45 (54.2%)	37 (43.5%)	34 (41.0%)	116 (46.2%)
Race[c]	Asian	83 (100%)	85 (100%)	83 (100%)	251 (100%)
IGA[c,d]	Mild Disease	13 (15.7%)	14 (16.5%)	12 (14.5%)	39 (15.5%)
	Moderate Disease	70 (84.3%)	71 (83.5%)	71 (85.5%)	212 (84.5%)
Severity of Atopic Dermatitis[c]	Mild	8 (9.6%)	9 (10.6%)	8 (9.6%)	25 (10.0%)
	Moderate	58 (69.9%)	57 (67.1%)	55 (66.3%)	170 (67.7%)
	Severe	17 (20.5%)	19 (22.4%)	20 (24.1%)	56 (22.3%)
	Very Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Affected Body Surface Area[c,e]	≥ 5% to < 10%	12 (14.5%)	11 (12.9%)	13 (15.7%)	36 (14.3%)
	≥ 10% to < 30%	53 (63.9%)	54 (63.5%)	46 (55.4%)	153 (61.0%)
	≥ 30%	18 (21.7%)	20 (23.5%)	24 (28.9%)	62 (24.7%)

[a]BMI (kg/m^2) = weight (kg) / (height (m))^2.

[b]Total EASI score is the baseline value.

[c]% is calculated as (n/N) × 100.

[d]IGA is the baseline value.

[e]Affected body surface area is the baseline value.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.2-1＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目［IGA 反応率（投与 4 週後）（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）］

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）を表 2.7.6.4.4-5 に示した。投与 4 週後の IGA 反応率は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与

群より有意に高く，基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 24.65%（95% CI：11.27 - 38.04，p = 0.0005），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 28.70%（95% CI：14.96 - 42.45，p < 0.0001）であった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の IGA 反応率は，投与 1 週後から基剤投与群より高かった。

表 2.7.6.4.4-5　　IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）

		Value				Comparisons		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Diff. (%)	95% CI[d]	p-value[e]
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	83	15	18.07	(10.48,28.05)	14.51	(5.04,23.98)	0.0029
	OPA-15406 1% w/w	85	14	16.47	(9.31,26.09)	12.23	(3.26,21.21)	0.0089
	Vehicle	83	3	3.61	(0.75,10.20)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	83	24	28.92	(19.48,39.91)	17.76	(6.01,29.52)	0.0043
	OPA-15406 1% w/w	85	32	37.65	(27.36,48.82)	27.93	(15.71,40.16)	<0.0001
	Vehicle	83	9	10.84	(5.08,19.59)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	83	37	44.58	(33.66,55.90)	24.65	(11.27,38.04)	0.0005
	OPA-15406 1% w/w	85	40	47.06	(36.13,58.19)	28.70	(14.96,42.45)	<0.0001
	Vehicle	83	15	18.07	(10.48,28.05)			

[a]Subjects without IGA score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria defined as an IGA score of 0 or 1 and at least 2-grade reduction from baseline.

[c]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[d]Confidence interval was calculated using Mantel-Haenszel estimator.

[e]p-value was derived using CMH test stratified by baseline score (2 or 3) and age (< 7 or ≥ 7).

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.1.1-1＞

(b)　副次的評価項目

i)　IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 に改善）

IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 に改善した被験者の割合）を表 2.7.6.4.4-6 に示した。投与 4 週後の IGA 反応率は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群より高く，基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 25.39%（95% CI：11.69 - 39.08, p = 0.0005），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 34.52%（95% CI：21.01 - 48.04，p < 0.0001）であった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の IGA 反応率は，投与 1 週後から基剤投与群より高かった。

表 2.7.6.4.4-6　　IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 に改善）

		Value				Comparisons		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Diff. (%)	95% CI[d]	p-value[e]
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	83	22	26.51	(17.42,37.34)	20.53	(10.24,30.81)	0.0002
	OPA-15406 1% w/w	85	25	29.41	(20.02,40.29)	23.42	(13.20,33.64)	<0.0001
	Vehicle	83	4	4.82	(1.33,11.88)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	83	30	36.14	(25.88,47.43)	17.82	(5.13,30.52)	0.0075
	OPA-15406 1% w/w	85	43	50.59	(39.52,61.61)	31.83	(19.02,44.65)	<0.0001
	Vehicle	83	14	16.87	(9.54,26.68)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	83	40	48.19	(37.08,59.44)	25.39	(11.69,39.08)	0.0005
	OPA-15406 1% w/w	85	49	57.65	(46.45,68.30)	34.52	(21.01,48.04)	<0.0001
	Vehicle	83	18	21.69	(13.39,32.09)			

[a]Subjects without IGA score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria defined as an IGA score of 0 or 1.

[c]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[d]Confidence interval was calculated using Mantel-Haenszel estimator.

[e]P-value was derived using CMH test stratified by baseline score (2 or 3) and age (< 7 or ≥ 7).

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.2-1＞

ii)　IGA スコアのベースラインからの変化量

IGA スコアのベースラインからの変化量は，資料番号 5.3.5.1-04 の CT-5.3.1 に示した。

iii)　EASI 反応率

- EASI 75 反応率

  EASI 75 反応率（EASI スコアが 75%以上改善した被験者の割合）を表 2.7.6.4.4-7 に示した。投与 4 週後の EASI 75 反応率は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群より高く，基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 23.90%（95% CI：10.55 - 37.25，p = 0.0007），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 38.89%（95% CI：25.53 - 52.25，p < 0.0001）であった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の EASI 75 反応率は，投与 1 週後から基剤投与群より高かった。

表 2.7.6.4.4-7　　EASI 75 反応率

		Value				Comparisons		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Diff. (%)	95% CI[d]	p-value[e]
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	83	24	28.92	(19.48,39.91)	24.43	(13.82,35.05)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	85	28	32.94	(23.13,43.98)	28.95	(18.00,39.90)	<0.0001
	Vehicle	83	3	3.61	(0.75,10.20)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	83	32	38.55	(28.07,49.88)	25.65	(13.13,38.17)	0.0001
	OPA-15406 1% w/w	85	46	54.12	(42.96,64.98)	41.99	(29.20,54.78)	<0.0001
	Vehicle	83	10	12.05	(5.93,21.04)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	83	36	43.37	(32.53,54.71)	23.90	(10.55,37.25)	0.0007
	OPA-15406 1% w/w	85	49	57.65	(46.45,68.30)	38.89	(25.53,52.25)	<0.0001
	Vehicle	83	15	18.07	(10.48,28.05)			

[a]Subjects without EASI score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.
[b]The number of subjects meeting responder criteria was defined as decrease of ≥ 75% in total EASI score from baseline.
[c]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.
[d]Confidence interval was calculated using Mantel-Haenszel estimator.
[e]p-value was derived using CMH test stratified by baseline IGA score (2 or 3) and age (< 7 or ≥ 7).
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.1.1-1＞

- EASI 90 反応率

  EASI 90 反応率（EASI スコアが 90%以上改善した被験者の割合）を表 2.7.6.4.4-8 に示した。投与 4 週後の EASI 90 反応率は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群より高く，基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 23.71%（95% CI：12.74 - 34.69，p < 0.0001），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 33.08%（95% CI：21.00 - 45.17，p < 0.0001）であった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の EASI 90 反応率は，投与 1 週後から基剤投与群より高かった。

表 2.7.6.4.4-8　　EASI 90 反応率

		Value				Comparisons		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Diff. (%)	95% CI[d]	p-value[e]
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	83	7	8.43	(3.46, 16.61)	7.13	(0.43,13.84)	0.0340
	OPA-15406 1% w/w	85	5	5.88	(1.94,13.20)	4.26	(-1.35,9.88)	0.1356
	Vehicle	83	1	1.20	(0.03,6.53)			
Week 2	OPA-15406	83	13	15.66	(8.61,25.29)	9.99	(1.08,18.90)	0.0324

		Value				Comparisons		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Diff. (%)	95% CI[d]	p-value[e]
	0.3% w/w							
	OPA-15406 1% w/w	85	24	28.24	(19.00,39.04)	23.54	(12.73,34.36)	<0.0001
	Vehicle	83	4	4.82	(1.33,11.88)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	83	27	32.53	(22.65,43.70)	23.71	(12.74,34.69)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	85	35	41.18	(30.61,52.38)	33.08	(21.00,45.17)	<0.0001
	Vehicle	83	6	7.23	(2.70,15.07)			

[a]Subjects without EASI score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria was defined as decrease of ≥ 90% in total EASI score from baseline.

[c]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[d]Confidence interval was calculated using Mantel-Haenszel estimator.

[e]p-value was derived using CMH test stratified by baseline IGA score (2 or 3) and age (< 7 or ≥ 7).

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.1.1-2＞

- EASI 50 反応率

  EASI 50 反応率（EASI スコアが 50%以上改善した被験者の割合）を表 2.7.6.4.4-9 に示した。投与 4 週後の EASI 50 反応率は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群より高く，基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 37.53%（95% CI :23.46 - 51.60，p < 0.0001），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 36.23%（95% CI：22.05 - 50.41，p < 0.0001）であった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の EASI 50 反応率は，投与 1 週後から基剤投与群より高かった。

表 2.7.6.4.4-9　　EASI 50 反応率

		Value				Comparisons		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Diff. (%)	95% CI[d]	p-value[e]
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	83	50	60.24	(48.90,70.83)	35.30	(21.08,49.51)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	85	56	65.88	(54.80,75.82)	40.63	(26.80,54.46)	<0.0001
	Vehicle	83	20	24.10	(15.38,34.73)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	83	54	65.06	(53.81,75.20)	38.59	(24.65,52.53)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	85	61	71.76	(60.96,81.00)	45.31	(31.85,58.78)	<0.0001
	Vehicle	83	21	25.30	(16.39,36.04)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	83	58	69.88	(58.82,79.47)	37.53	(23.46,51.60)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	85	58	68.24	(57.24,77.92)	36.23	(22.05,50.41)	<0.0001

		Value				Comparisons		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Diff. (%)	95% CI[d]	p-value[e]
	Vehicle	83	26	31.33	(21.59,42.44)			

[a]Subjects without EASI score at a visit were treated as nonresponders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria was defined as decrease of ≥ 50% in total EASI score from baseline.

[c]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[d]Confidence interval was calculated using Mantel-Haenszel estimator.

[e]p-value was derived using CMH test stratified by baseline IGA score (2 or 3) and age (< 7 or ≥ 7).

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.1.1-3＞

iv)　EASI 合計スコア及び各症状スコアのベースラインからの変化量

EASI 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.4-10 に示し，変化率を資料番号 5.3.5.1-04 の Table 11.4.1.2.1.2-2 に示した。EASI 各症状スコアの変化量を表 2.7.6.4.4-11，表 2.7.6.4.4-12，表 2.7.6.4.4-13 及び表 2.7.6.4.4-14 に示し，変化率を資料番号 5.3.5.1-04 の CT-5.4.2.4，CT-5.4.3.4，CT-5.4.4.4 及び CT-5.4.5.4 に示した。

投与 4 週後の EASI 合計スコアの変化量（変化率）の最小二乗平均は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で−4.97（−43.8%），OPA-15406 軟膏 1%投与群で−6.07（−62.6%），基剤投与群で 0.35（−1.5%）であり，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群より大きかった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の EASI 合計スコアの変化量及び変化率は，投与 1 週後から基剤投与群より大きかった。

また，投与 4 週後の EASI 各症状スコアでは，紅斑スコアの変化量（変化率）の最小二乗平均は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で−2.57（−50.4%），OPA-15406 軟膏 1%投与群で−3.10（−58.6%），基剤投与群で−0.67（−14.4%），浸潤/丘疹スコアは，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で−2.17（−47.1%），OPA-15406 軟膏 1%投与群で−2.55（−56.9%），基剤投与群で−0.55（−12.0%），掻破痕スコアは，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で−2.27（−51.3%），OPA-15406 軟膏 1%投与群で−2.62（−61.2%），基剤投与群で−0.60（−18.5%），苔癬化スコアは，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で−1.97（−50.2%），OPA-15406 軟膏 1%投与群で−2.31（−61.3%），基剤投与群で−0.42（−11.2%）であり，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群より大きかった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の各症状スコアの変化量（変化率）は，投与 1 週後から基剤投与群より大きかった。

表 2.7.6.4.4-10　　EASI 合計スコアのベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	83	-5.18 (0.59)	-5.78	(-7.43,-4.12)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	85	-5.27 (0.58)	-5.87	(-7.52,-4.23)	<0.0001
	Vehicle	81	0.60 (0.60)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	82	-5.28 (0.72)	-5.70	(-7.77,-3.64)	<0.0001

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
	OPA-15406 1% w/w	81	-6.29 (0.72)	-6.72	(-8.78,-4.66)	<0.0001
	Vehicle	70	0.43 (0.76)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	77	-4.97 (0.84)	-5.32	(-7.75,-2.89)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	77	-6.07 (0.84)	-6.42	(-8.85,-3.99)	<0.0001
	Vehicle	59	0.35 (0.90)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), standard error (SE), difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.1.2-1＞

表 2.7.6.4.4-11　EASI 紅斑スコアのベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	83	-2.07 (0.19)	-1.61	(-2.13,-1.08)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	85	-2.19 (0.19)	-1.72	(-2.24,-1.19)	<0.0001
	Vehicle	81	-0.47 (0.19)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	82	-2.32 (0.23)	-1.79	(-2.44,-1.14)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	81	-2.89 (0.23)	-2.37	(-3.02,-1.71)	<0.0001
	Vehicle	70	-0.53 (0.24)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	77	-2.57 (0.26)	-1.90	(-2.67,-1.13)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	77	-3.10 (0.26)	-2.43	(-3.20,-1.66)	<0.0001
	Vehicle	59	-0.67 (0.28)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.1.2-3＞

表 2.7.6.4.4-12　EASI 浸潤/丘疹スコアのベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	83	-1.94 (0.18)	-1.67	(-2.18,-1.17)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	85	-1.92 (0.18)	-1.66	(-2.16,-1.16)	<0.0001
	Vehicle	81	-0.26 (0.18)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	82	-2.11 (0.22)	-1.63	(-2.26,-1.01)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	81	-2.52 (0.22)	-2.05	(-2.67,-1.42)	<0.0001
	Vehicle	70	-0.48 (0.23)			

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	77	-2.17 (0.26)	-1.62	(-2.38,-0.87)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	77	-2.55 (0.26)	-2.00	(-2.76,-1.25)	<0.0001
	Vehicle	59	-0.55 (0.28)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.1.2-4＞

表 2.7.6.4.4-13　EASI 掻破痕スコアのベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	83	-2.10 (0.18)	-1.72	(-2.24,-1.21)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	85	-2.17 (0.18)	-1.80	(-2.31,-1.28)	<0.0001
	Vehicle	81	-0.37 (0.19)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	82	-2.23 (0.22)	-1.72	(-2.36,-1.09)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	81	-2.62 (0.22)	-2.12	(-2.75,-1.49)	<0.0001
	Vehicle	70	-0.50 (0.23)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	77	-2.27 (0.26)	-1.66	(-2.42,-0.91)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	77	-2.62 (0.26)	-2.02	(-2.77,-1.26)	<0.0001
	Vehicle	59	-0.60 (0.28)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.1.2-5＞

表 2.7.6.4.4-14　EASI 苔癬化スコアのベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	83	-1.77 (0.16)	-1.47	(-1.93,-1.01)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	85	-1.61 (0.16)	-1.31	(-1.77,-0.85)	<0.0001
	Vehicle	81	-0.30 (0.17)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	82	-1.89 (0.19)	-1.51	(-2.07,-0.96)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	81	-2.21 (0.19)	-1.83	(-2.39,-1.28)	<0.0001
	Vehicle	70	-0.38 (0.20)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	77	-1.97 (0.23)	-1.55	(-2.21,-0.89)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	77	-2.31 (0.23)	-1.89	(-2.55,-1.22)	<0.0001

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	P-value
	Vehicle	59	-0.42 (0.25)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.1.2-6＞

v) 痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量

痒みの VRS スコアは，7～14 歳の被験者で評価した。

- 投与 4 週後までの変化量

  痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量（投与 4 週後まで）を表 2.7.6.4.4-15 に示した。

  投与 4 週後の痒みの VRS スコアの変化量の最小二乗平均は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で−0.80，OPA-15406 軟膏 1%投与群で−0.68，基剤投与群で−0.33 であり，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群より大きかった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の痒みの VRS スコアの変化量は，投与 1 週後から基剤投与群より大きかった。

表 2.7.6.4.4-15　痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量（投与 4 週後まで）

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	p-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	42	-0.59 (0.10)	-0.45	(-0.73,-0.17)	0.0020
	OPA-15406 1% w/w	43	-0.54 (0.10)	-0.40	(-0.68,-0.12)	0.0050
	Vehicle	40	-0.14 (0.10)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	42	-0.68 (0.12)	-0.50	(-0.84,-0.16)	0.0045
	OPA-15406 1% w/w	42	-0.70 (0.12)	-0.52	(-0.86,-0.18)	0.0031
	Vehicle	37	-0.19 (0.12)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	38	-0.80 (0.12)	-0.47	(-0.83,-0.12)	0.0098
	OPA-15406 1% w/w	41	-0.68 (0.12)	-0.35	(-0.71,0.00)	0.0479
	Vehicle	33	-0.33 (0.13)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.4-1＞

- 投与 7 日後（Day 8）までの変化量

痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量［投与 7 日後（Day 8）まで］を表 2.7.6.4.4-16 に示した。

Day 7 の痒みの VRS スコアの変化量の最小二乗平均は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で−0.74，OPA-15406 軟膏 1%投与群で−0.78，基剤投与群で−0.34 であり，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群より大きかった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の痒みの VRS スコアの変化量は，Day 3 以降 Day 8 まで，基剤投与群より大きかった。

表 2.7.6.4.4-16　　痒みの VRS スコアのベースラインからの変化量（投与 7 日後まで）

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Day	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	p-value
Day 2	OPA-15406 0.3% w/w	42	-0.31 (0.11)	0.12	(-0.19,0.43)	0.4536
	OPA-15406 1% w/w	43	-0.58 (0.11)	-0.15	(-0.46,0.16)	0.3391
	Vehicle	40	-0.43 (0.11)			
Day 3	OPA-15406 0.3% w/w	42	-0.47 (0.11)	-0.22	(-0.54,0.09)	0.1677
	OPA-15406 1% w/w	43	-0.74 (0.11)	-0.49	(-0.80,-0.17)	0.0026
	Vehicle	40	-0.25 (0.11)			
Day 4	OPA-15406 0.3% w/w	42	-0.62 (0.12)	-0.32	(-0.66,0.03)	0.0692
	OPA-15406 1% w/w	43	-0.58 (0.12)	-0.28	(-0.61,0.06)	0.1086
	Vehicle	40	-0.30 (0.12)			
Day 5	OPA-15406 0.3% w/w	42	-0.64 (0.12)	-0.45	(-0.79,-0.12)	0.0078
	OPA-15406 1% w/w	43	-0.76 (0.12)	-0.58	(-0.91,-0.25)	0.0007
	Vehicle	39	-0.19 (0.12)			
Day 6	OPA-15406 0.3% w/w	39	-0.74 (0.12)	-0.46	(-0.81,-0.10)	0.0116
	OPA-15406 1% w/w	42	-0.77 (0.12)	-0.49	(-0.84,-0.14)	0.0067
	Vehicle	35	-0.28 (0.13)			
Day 7	OPA-15406 0.3% w/w	36	-0.74 (0.12)	-0.40	(-0.75,-0.04)	0.0281
	OPA-15406 1% w/w	40	-0.78 (0.12)	-0.44	(-0.78,-0.09)	0.0140
	Vehicle	32	-0.34 (0.13)			
Day 8	OPA-15406 0.3% w/w	6	-0.69 (0.27)	-1.42	(-2.35,-0.49)	0.0046
	OPA-15406 1% w/w	5	-1.09 (0.29)	-1.82	(-2.78,-0.86)	0.0007
	Vehicle	3	0.73 (0.36)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.4-2＞

vi)　POEM 合計スコアのベースラインからの変化量

POEM 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.4-17 に示した。

投与 4 週後の POEM 合計スコアの変化量の最小二乗平均は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で

−3.54，OPA-15406 軟膏 1%投与群で−3.98，基剤投与群で−0.21 であり，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群より大きかった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の POEM 合計スコアの変化量は，投与 1 週後から基剤投与群より大きかった。

表 2.7.6.4.4-17　　POEM 合計スコアのベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	p-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	83	-3.71 (0.43)	-2.97	(-4.19,-1.75)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	85	-3.70 (0.43)	-2.96	(-4.16,-1.76)	<0.0001
	Vehicle	81	-0.74 (0.44)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	82	-3.96 (0.55)	-3.59	(-5.15,-2.03)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	81	-4.37 (0.54)	-4.00	(-5.55,-2.45)	<0.0001
	Vehicle	70	-0.37 (0.57)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	77	-3.54 (0.59)	-3.33	(-5.05,-1.60)	0.0002
	OPA-15406 1% w/w	77	-3.98 (0.59)	-3.77	(-5.49,-2.05)	<0.0001
	Vehicle	59	-0.21 (0.64)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.5-1＞

vii)　罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量

罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.4-18 に示した。

投与 4 週後の罹病範囲の合計（%）の変化量の最小二乗平均は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で−8.37，OPA-15406 軟膏 1%投与群で−10.99，基剤投与群で 0.72 であり，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群より大きかった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群の罹病範囲の合計（%）の変化量は，投与 1 週後から基剤投与群より大きかった。

表 2.7.6.4.4-18　　罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	p-value
Week 1	OPA-15406 0.3% w/w	83	-7.56 (1.20)	-10.79	(-14.17, -7.42)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	85	-6.92 (1.19)	-10.16	(-13.51,-6.81)	<0.0001
	Vehicle	81	3.24 (1.22)			
Week 2	OPA-15406 0.3% w/w	82	-8.72 (1.47)	-11.47	(-15.66,-7.28)	<0.0001
	OPA-15406 1% w/w	81	-9.37 (1.46)	-12.12	(-16.29,-7.94)	<0.0001
	Vehicle	70	2.75 (1.53)			
Week 4	OPA-15406 0.3% w/w	77	-8.37 (1.52)	-9.10	(-13.50,-4.69)	<0.0001

		Change from Baseline		Comparisons[b]		
Trial Week	Treatment Group	N[a]	LS Mean (SE)	Diff.	95% CI	p-value
	OPA-15406 1% w/w	77	-10.99 (1.52)	-11.71	(-16.11,-7.31)	<0.0001
	Vehicle	59	0.72 (1.63)			

[a]The number of subjects with both nonmissing baseline and postbaseline assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), SE, difference, 95% CI and p-values are derived from mixed model with fixed effects of treatment, visit, and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject is used.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.3-1＞

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を資料番号 5.3.5.1-04 の Table 12.1-1，Table 12.1-2 に示した。251 例（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）の被験者が治験薬を 1 回以上投与された。治験薬を 4 週間以上投与された被験者は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 76 例（91.6%），OPA-15406 軟膏 1%投与群では 76 例（89.4%），基剤投与群では 58 例（69.9%）であった。1 回当たりの治験薬の塗布量の平均値は，それぞれ 2.0674 g, 2.1249 g, 2.2531 g であり，OPA-15406 軟膏投与群での OPA-15406 としての総塗布量の平均値は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 0.33 g，OPA-15406 軟膏 1%投与群では 1.1 g であった。

(b) 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.4.4-19 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.4.4-22 に示した。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 32.5%（27/83 例），OPA-15406 軟膏 1%投与群では 34.1%（29/85 例），基剤投与群では 33.7%（28/83 例）の被験者に有害事象が発現した。

OPA-15406 軟膏投与群のいずれかで 5%以上の被験者に発現した有害事象は，上咽頭炎［0.3%投与群で 6.0%（5/83 例），1%投与群で 8.2%（7/85 例），基剤投与群で 3.6%（3/83 例）］，膿痂疹［0.3%投与群で 7.2%（6/83 例），1%投与群で 2.4%（2/85 例），基剤投与群で 6.0%（5/83 例）］であった。

重症度は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群のアトピー性皮膚炎 1 例が高度であったほかは，いずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.4.4-19　　有害事象

System organ class MedDRA preferred term	OPA15406 0.3% w/w (N=83) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=85) n (%)	Vehicle (N=83) n (%)	Total (N=251) n (%)
Total	27 (32.5)	29 (34.1)	28 (33.7)	84 (33.5)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.2)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
アフタ性潰瘍	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.8)
発熱	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.8)
感染症および寄生虫症	17 (20.5)	16 (18.8)	15 (18.1)	48 (19.1)
アデノウイルス感染	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
結膜炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
毛包炎	2 (2.4)	2 (2.4)	0 (0.0)	4 (1.6)
胃腸炎	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (2.0)
手足口病	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ヘルパンギーナ	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
膿痂疹	6 (7.2)	2 (2.4)	5 (6.0)	13 (5.2)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.2)
伝染性軟属腫	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
上咽頭炎	5 (6.0)	7 (8.2)	3 (3.6)	15 (6.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
急性中耳炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
細菌性副鼻腔炎	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (0.8)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.4)	7 (8.2)	1 (1.2)	10 (4.0)
節足動物咬傷	2 (2.4)	3 (3.5)	0 (0.0)	5 (2.0)
脳振盪	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (1.2)	4 (1.6)
創傷	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (3.6)	6 (2.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
血圧異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
A型インフルエンザウイルス検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
肝機能検査異常	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝機能検査値上昇	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
関節痛	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (1.2)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
上気道の炎症	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	5 (6.0)	6 (7.1)	5 (6.0)	16 (6.4)
皮膚炎	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
アトピー性皮膚炎	2 (2.4)	3 (3.5)	4 (4.8)	9 (3.6)
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
汗疹	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
色素沈着障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
発疹	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 22.1

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.2.2.3＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

すべての副作用を表 2.7.6.4.4-20 に，重症度別副作用を表 2.7.6.4.4-23 に示した。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 6.0%（5/83 例），OPA-15406 軟膏 1%投与群では 3.5%（3/85 例），基剤投与群では 4.8%（4/83 例）の被験者に副作用が発現した。

OPA-15406 軟膏投与群のいずれかで 2 例以上の被験者に発現した副作用は，膿痂疹［0.3%投与群で 2.4%（2/83 例），1%投与群で 0 例，基剤投与群で 0 例］であった。

表 2.7.6.4.4-20　　副作用

System organ class MedDRA preferred term	OPA15406 0.3% w/w (N=83) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=85) n (%)	Vehicle (N=83) n (%)	Total (N=251) n (%)
Total	5 (6.0)	3 (3.5)	4 (4.8)	12 (4.8)
感染症および寄生虫症	3 (3.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	4 (1.6)
毛包炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
膿痂疹	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
臨床検査	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
肝機能検査異常	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (3.6)	6 (2.4)
アトピー性皮膚炎	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.6)	5 (2.0)
色素沈着障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 22.1
＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.3.2.3＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

本治験では，治験薬投与後には重篤な有害事象は報告されなかった。スクリーニング期間中に重篤な有害事象として気管支喘息を発現した被験者（[redacted]）は，スクリーンフェイラーとなった。

(e)　投与中止に至った有害事象

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 1.2%（1/83 例），OPA-15406 軟膏 1%投与群では 2.4%（2/85 例），基剤投与群では 6.0%（5/83 例）の被験者が有害事象により治験薬の投与を中止した。

治験薬の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 1.2%（1/83 例），1%投与群で 2.4%（2/85 例），基剤投与群で 4.8%（4/83 例）］，薬疹［基剤投与群で 1.2%（1/83 例）］であった（資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.6.2.3 参照）。

(f)　特に注目すべき有害事象

治験薬塗布部位に発現した有害事象を表 2.7.6.4.4-21 に示した。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 13.3%（11/83 例），OPA-15406 軟膏 1%投与群では 9.4%（8/85 例），基剤投与群では 10.8%（9/83 例）の被験者に発現した。主な有害事象はアトピー性皮膚炎［0.3%投与群で 2.4%（2/83 例），1%投与群で 3 例 3.5%（3/85 例），基剤投与群で 4.8%（4/83 例）］及び膿痂疹［0.3%投与群で 5 例（6.0%），1%投与群で 0 例，基剤投与群で 2 例（2.4%）］であった。

器官別大分類が「皮膚および皮下組織障害」で重症度の高い有害事象は，CTCAE のグレード 3 のアトピー性皮膚炎（0.3%投与群で 1 例，1%投与群で 0 例，基剤投与群で 1 例）であった（資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.2.4.3 参照）。

表 2.7.6.4.4-21　　治験薬塗布部位に発現した有害事象

System organ class MedDRA preferred term	OPA15406 0.3% w/w (N=83) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=85) n (%)	Vehicle (N=83) n (%)	Total (N=251) n (%)
Total	11 (13.3)	8 (9.4)	9 (10.8)	28 (11.2)
感染症および寄生虫症	7 (8.4)	2 (2.4)	4 (4.8)	13 (5.2)
毛包炎	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.2)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
手足口病	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
膿痂疹	5 (6.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	7 (2.8)
伝染性軟属腫	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
節足動物咬傷	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.6)	5 (5.9)	5 (6.0)	13 (5.2)
アトピー性皮膚炎	2 (2.4)	3 (3.5)	4 (4.8)	9 (3.6)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
汗疹	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
色素沈着障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
発疹	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 22.1
＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.9.1.3＞

(g)　臨床検査

i)　治験期間を通しての臨床検査値

各投与群のいずれの検査項目（血液学的検査，生化学的検査，尿検査）でも臨床的に問題となる変化は認められなかった。

ii)　個々の臨床的に重要な異常

いずれの検査項目でも臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(h)　バイタルサイン及び体重

各投与群のバイタルサイン及び体重に，臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(6) 結論

投与 4 週後の IGA 反応率は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群でともに基剤投与群と比べて有意に高く，OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%の基剤に対する優越性が検証された。また，投与 4 週後の EASI 反応率（EASI 75，EASI 90，EASI 50）でも，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群でともに基剤投与群と比べて高い反応率が認められた。

有害事象の発現割合には，各 OPA-15406 軟膏投与群と基剤投与群で大きな違いはなく，小児アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%を 1 日 2 回 4 週間投与したときの安全性に問題は認められなかった。また，OPA-15406 軟膏 1%投与群と OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

2.7.6.4.4.4　付録

表 2.7.6.4.4-22　　重症度別有害事象

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=83) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=85) n (%)	Vehicle (N=83) n (%)	Total (N=251) n (%)
Total	MILD	23 (27.7)	24 (28.2)	21 (25.3)	68 (27.1)
	MODERATE	3 (3.6)	5 (5.9)	7 (8.4)	15 (6.0)
	SEVERE	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	TOTAL	27 (32.5)	29 (34.1)	28 (33.7)	84 (33.5)
胃腸障害					
腹痛	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
アフタ性潰瘍	MILD	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
齲歯	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱	MILD	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.8)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.8)
感染症および寄生虫症					
アデノウイルス感染	MILD	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
結膜炎	MILD	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
膀胱炎	MILD	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
毛包炎	MILD	2 (2.4)	2 (2.4)	0 (0.0)	4 (1.6)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	2 (2.4)	2 (2.4)	0 (0.0)	4 (1.6)
胃腸炎	MILD	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (1.2)
	MODERATE	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (2.0)
手足口病	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MODERATE	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ヘルパンギーナ	MILD	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
膿痂疹	MILD	4 (4.8)	2 (2.4)	5 (6.0)	11 (4.4)
	MODERATE	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	6 (7.2)	2 (2.4)	5 (6.0)	13 (5.2)

表 2.7.6.4.4-22　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=83) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=85) n (%)	Vehicle (N=83) n (%)	Total (N=251) n (%)
インフルエンザ	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (0.8)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.2)
伝染性軟属腫	MILD	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
上咽頭炎	MILD	5 (6.0)	7 (8.2)	2 (2.4)	14 (5.6)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	5 (6.0)	7 (8.2)	3 (3.6)	15 (6.0)
中耳炎	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
急性中耳炎	MILD	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
爪囲炎	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
細菌性副鼻腔炎	MILD	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
扁桃炎	MILD	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
上気道感染	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (0.8)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (0.8)
水痘	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症					
節足動物咬傷	MILD	2 (2.4)	3 (3.5)	0 (0.0)	5 (2.0)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	2 (2.4)	3 (3.5)	0 (0.0)	5 (2.0)
脳振盪	MILD	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚擦過傷	MILD	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (1.2)	4 (1.6)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (1.2)	4 (1.6)
創傷	MILD	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.4.4-22　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=83) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=85) n (%)	Vehicle (N=83) n (%)	Total (N=251) n (%)
臨床検査					
血中乳酸脱水素酵素増加	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
血圧異常	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
好酸球数増加	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
A型インフルエンザウイルス検査陽性	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
肝機能検査異常	MILD	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝機能検査値上昇	MILD	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿中蛋白陽性	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MODERATE	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	MILD	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
皮膚乳頭腫	MILD	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
喘息	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
上気道の炎症	MILD	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)

表 2.7.6.4.4-22　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=83) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=85) n (%)	Vehicle (N=83) n (%)	Total (N=251) n (%)
皮膚および皮下組織障害					
皮膚炎	MILD	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
アトピー性皮膚炎	MILD	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
	MODERATE	0 (0.0)	2 (2.4)	4 (4.8)	6 (2.4)
	SEVERE	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	TOTAL	2 (2.4)	3 (3.5)	4 (4.8)	9 (3.6)
おむつ皮膚炎	MILD	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
薬疹	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
汗疹	MILD	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
色素沈着障害	MILD	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
発疹	MILD	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
蕁麻疹	MILD	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 22.1

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.2.3.3＞

表 2.7.6.4.4-23　　重症度別副作用

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=83) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=85) n (%)	Vehicle (N=83) n (%)	Total (N=251) n (%)
Total	MILD	3 (3.6)	2 (2.4)	1 (1.2)	6 (2.4)
	MODERATE	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.6)	5 (2.0)
	SEVERE	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	TOTAL	5 (6.0)	3 (3.5)	4 (4.8)	12 (4.8)
感染症および寄生虫症					
毛包炎	MILD	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
膿痂疹	MILD	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
臨床検査					
血中乳酸脱水素酵素増加	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
好酸球数増加	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)
肝機能検査異常	MILD	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害					
アトピー性皮膚炎	MILD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MODERATE	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (3.6)	4 (1.6)
	SEVERE	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	TOTAL	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.6)	5 (2.0)
色素沈着障害	MILD	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
	MODERATE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SEVERE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 22.1

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.3.3.3＞

2.7.6.4.5　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（日本人：271-102-00006 試験，添付資料番号 5.3.5.2-02）【評価資料】

2.7.6.4.5.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的：アトピー性皮膚炎患者を対象として，成人には 1% OPA-15406 軟膏，小児には 0.3%又は 1% OPA-15406 軟膏を 1 日 2 回，52 週間塗布したときの安全性を検討する。 副次的目的：アトピー性皮膚炎患者を対象として，成人には 1% OPA-15406 軟膏, 小児には 0.3%又は 1% OPA-15406 軟膏を 1 日 2 回, 52 週間塗布したときの有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照，長期投与
対象	成人及び小児アトピー性皮膚炎患者
選択基準	スクリーニング検査： 1)　性別：男女 2)　入院・外来の別：外来 3)　年齢：2 歳以上（同意取得時） 4)　20 歳以上の者は被験者本人から文書による同意取得が可能な者, 15 歳以上 20 歳未満の者は被験者本人及び代諾者から文書による同意取得が可能な者, 15 歳未満の者は代諾者から文書による同意取得が可能な者 5)　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者 スクリーニング検査及びベースライン検査： 6)　罹病範囲（頭皮除く）が体表面積の 5%以上である者 7)　IGA が 2 以上である者
除外基準	1)　（7～14 歳の女児） 妊娠又は妊娠している可能性のある者，又は本治験中及び治験薬の最終投与から 30 日間妊娠活動を行わないことに代諾者が同意できない者 （15 歳以上の被験者） 妊娠又は妊娠している可能性のある者及び授乳中の者，妊娠活動を行っている男性，又は妊娠活動を行っている妊娠可能な女性で本治験中及び治験薬の最終投与から 30 日間 2 種類の避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち 2 種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬又は殺精子剤入りコンドームなど 2)　ベースライン検査前の 28 日間で，アトピー性皮膚炎又は接触皮

項目	内容
	膚炎の急激な増悪が認められた者 3) アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患（ざ瘡，乾癬など）の合併又は既往があり，本治験でアトピー性皮膚炎の評価が適切に行えないと判断された者 4) 活動性ウイルス皮膚感染症（単純ヘルペス，帯状疱疹，水痘など）を合併している又は臨床的に感染の徴候がある者 5) 悪性腫瘍の合併又は 5 年以内の既往のある者 6) 過去 2 年間に，入院又は静脈内抗生物質治療が必要とされる再発性の細菌感染症の既往がある者 7) 治験責任医師等が，安全に治験が実施できない又は薬効評価に影響を及ぼすと判断した，臨床的に問題となる以下の疾患の既往又は合併のある者 • 心臓疾患（リウマチ熱，心臓弁置換など） • 内分泌系疾患（重度又はコントロール不十分な糖尿病など） • 肺疾患 • 神経疾患 • 精神疾患 • 肝臓疾患（B 型肝炎，C 型肝炎のキャリアなど） • 腎臓疾患 • 血液疾患 • 免疫疾患（AIDS，Wiskott-Aldrich 症候群，HIV キャリアなど） • 治験責任医師等が被験者の安全性又は薬効評価に影響を及ぼすと判断したその他の疾患（全身性真菌感染など）又はその他の重度のコントロール不良の症状（薬剤乱用者，アルコール乱用者など） 8) スクリーニング検査時に得られた臨床検査の結果により，本治験を安全に遂行できないと治験責任医師等師が判断した者 9) 治験責任医師等が，スクリーニング検査時及びベースライン検査時に得られた血圧及び脈拍数が臨床的に明らかに異常と判断した者 10) 治験責任医師等が採血の実施に問題があると判断した者 11) ベースライン検査 28 日前からベースライン検査時まで，UVA 療法，ナローバンド UVB 療法，UVB 療法，生物製剤の使用を中止できない者 12) ベースライン検査時から 52 週後検査時まで，UVA 療法，ナロー

項目	内容
	バンドUVB療法，UVB療法を中止できない者（小児のみ） 13) ベースライン検査28日前から52週後検査時まで，全身投与のステロイド剤，免疫抑制剤，代謝拮抗剤の使用を中止できない者 14) ベースライン検査21日前から52週後検査時まで，アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでベリーストロング以上に分類される局所投与のステロイド剤の使用を中止できない者 15) ベースライン検査7日前から52週後検査時まで，アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでストロングに分類される皮膚局所投与のステロイド剤,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）を中止できない者。ただし，治験責任医師等が罹病範囲の評価に影響しないと判断した場合，ステロイド点眼剤，ステロイド点鼻剤，ステロイド点耳剤，ステロイド吸入剤，免疫抑制剤は使用可とする。 16) ベースライン検査4日前から52週後検査時まで，アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでミディアム又はウィークに分類される局所投与のステロイド剤を中止できない者 17) 医薬品（処方薬，市販薬をすべて含む）及びOPA-15406軟膏の成分（白色ワセリン，流動パラフィン，パラフィン，サラシミツロウ，炭酸プロピレン）に対する過敏症のある者（既往も含む） 18) 治験期間中に併用禁止薬又は併用禁止療法を受ける予定のある者 19) 過去にOPA-15406の治験に参加し，治験薬を投薬されたことがある者 20) ベースライン検査前4ヵ月以内に他の治験薬を使用した者又は治験期間中に他の治験に参加する予定がある者 21) アトピー性皮膚炎の薬剤治療をしたことがない者，又は現在受けているアトピー性皮膚炎の治療に満足している者 22) 既存のアトピー性皮膚炎の外用治療で全く反応を示さない者 23) その他，治験責任医師等が対象として不適切と判断した者
使用薬剤, ロット番号	**被験薬** OPA-15406 軟膏 0.3% : [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] OPA-15406 軟膏 1% : [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

項目	内容
用量及び投与方法	【成人】1% OPA-15406 軟膏を 1 日 2 回（朝と夜で目安として 12 時間間隔），52 週間塗布した。すべての皮膚症状が消失した場合，治験責任医師等の判断により休薬することができることとした。皮膚症状が再燃した場合は，塗布を再開することとした。 【小児】0.3%製剤を開始用量として 1 日 2 回（朝と夜で目安として 12 時間間隔），52 週間塗布した。ただし，治験責任医師等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。 また，0.3%製剤を 1 ヵ月以上（許容範囲 21 日以上）塗布して皮膚症状の改善がみられない場合は，1%製剤を使用することができることとした。皮膚症状の改善がみられ，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，治験責任医師等の判断により休薬することができることとした。塗布を継続する場合は 0.3%製剤を用いることとした。皮膚症状が再燃した場合は，塗布を再開することとした。 治験薬の 1 回あたりの塗布量は，被験者の体表面積（m^2）を，各検査時の身長及び体重から，以下の式で算出し，「被験者の体表面積（m^2）」×「塗布範囲の割合（%）」×「10 g/m^2」とした。 $BSA\ (m^2) = \sqrt{\frac{Ht\ (cm) \times Wt\ (kg)}{3600}}$ BSA：体表面積， Ht：身長，Wt：体重
投与期間	52 週間
目標被験者数	330 例［成人：150 例，小児：180 例（2～6 歳，7～14 歳ともに 80 例以上）］
目標被験者数の設定根拠	成人及び小児で，各 150 例登録することにより，各 100 例で 1 年（52 週）の観察を完了できると判断した。しかしながら，小児は低年齢（2～6 歳）及び高年齢（7～14 歳）において安全性を評価するため，180 例（2～6 歳，7～14 歳ともに 80 例以上）を登録することとした。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 頭皮については治験薬を塗布しないため，医薬品の使用を制限しない。 1) ベースライン検査 28 日前からベースライン検査時まで UVA 療法，ナローバンド UVB 療法，UVB 療法（成人のみ），生物製剤 2) ベースライン検査 28 日前から 52 週後検査時（又は中止時検査時）まで

項目	内容
	UVA 療法，ナローバンド UVB 療法，UVB 療法（小児のみ），全身投与のステロイド剤，免疫抑制剤，代謝拮抗剤 3) ベースライン検査 21 日前から 52 週後検査時（又は中止時検査時）まで アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでベリーストロング以上に分類される局所投与のステロイド剤 4) ベースライン検査 7 日前から 52 週後検査時（又は中止時検査時）まで アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでストロングに分類される皮膚局所投与のステロイド剤。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 5) ベースライン検査 4 日前から 52 週後検査時（又は中止時検査時）まで アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでミディアム又はウィークに分類される局所投与のステロイド剤
評価項目	**安全性** 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重 **有効性** 1) IGA の反応率（IGA スコアが 0 又は 1 で，かつ 2 段階以上改善した症例の割合） 2) IGA が反応（IGA スコアが 0 又は 1 で，かつ 2 段階以上改善）するまでの期間 3) EASI 90（EASI スコアが 90%以上改善），EASI 75（EASI スコアが 75%以上改善）及び EASI 50（EASI スコアが 50%以上改善）の反応率 4) IGA スコアのベースラインからの変化量 5) EASI 合計スコア及び各症状スコアについてのベースラインからの変化量 6) POEM の合計スコアのベースラインからの変化量 7) 罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量 8) 血清総 IgE 値のベースラインからの変化量 9) 血清 TARC/CCL17 値のベースラインからの変化量
解析方法	**安全性** 治験薬投与開始後に発現した有害事象及び副作用の発現割合（例数）を集計した。 **有効性** •IGA の反応例：IGA が 0 又は 1 で，かつ 2 段階以上改善した症例

項目	内容
	治験薬投与後に一度でも IGA が反応した症例の例数と割合を求めた。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	日本 37 施設
治験期間	2019 年 5 月 14 日～2020 年 11 月 11 日

2.7.6.4.5.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.4.5-1 に示した。

表 2.7.6.4.5-1　　治験スケジュール

評価	スクリーニング期間（2～30 日間）	評価期間（52 週間）					
	スクリーニング検査	ベースライン検査	2 週後検査	4, 8, 12, 16, 20, 28, 32, 36, 40, 44, 48 週後検査	24 週後検査	52 週後検査 中止時検査[a]	規定外来院
許容範囲	—	—	±3 日間	±7 日間			—
同意取得	○[b]						
選択除外基準確認	○	○					
被験者背景	○						
身体所見	○	○	○	○	○	○	○[c]
バイタルサイン，身長，体重	○	○	○	○	○	○	○[c]
臨床検査	○[d]	○[e]			○	○	○[c]
妊娠検査[f]	○	○		○	○	○	○[c]
IGA	○	○	○	○	○	○	○[c]
EASI	○	○	○	○	○	○	○[c]
POEM		○	○	○	○	○	○[c]
罹病範囲	○	○	○	○	○	○	○
塗布範囲		○	○	○	○		○[c]
塗布日誌		○[g] ←				→	
アトピー性皮膚炎の重症度	○	○					
治験薬塗布状況			○	○	○	○	
治験薬の処方及び返却		○[h]	○[i]	○	○	○[j]	○[i]
治験薬の塗布		○[k] ←				→	
有害事象	←						→
併用薬及び併用療法	←						→
パッチテスト[l]		←					→

[a] 中止時検査は，可能な限り実施することとした。

[b] スクリーニング検査より前に同意を取得した（同日も可）。

[c] 必要に応じて実施できることとした。

[d] 総 IgE 値，血清 TARC/CCL17 値以外を測定した。

[e] 総 IgE 値，血清 TARC/CCL17 値のみ測定した。

[f] 7～14 歳の女児，15～19 歳の女性及び 20 歳以上の妊娠可能な女性のみ実施した。

[g] ベースライン検査日から 52 週後検査日（中止時検査日）まで毎日記載した。
[h] 治験薬処方のみ
[i] 必要に応じて追加処方した。
[j] 治験薬返却のみ
[k] ベースライン検査日のすべての検査が終了した後に院内で塗布を開始した。
[l] 塗布部位に過敏症が疑われる有害事象が発現した場合には，パッチテストを行う旨を口頭で再同意をとり，手順（資料番号 5.3.5.2-02：16.1.1「5.5 パッチテストの実施」参照）に従ってパッチテストを行った。

＜資料番号 5.3.5.2-02：16.1.1 表 3.7-1 ＞

2.7.6.4.5.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者及び中止例の内訳を表 2.7.6.4.5-2 に示した。成人（15 歳以上）は 166 例，小児（2～14 歳）は 200 例，計 366 例の被験者に治験薬が投与された。小児の開始用量別では，0.3%製剤が 144 例，1%製剤が 56 例であった。

成人の中止率は 25.3%（42/166 例）で，主な中止理由は被験者の同意撤回及び有害事象であった。小児の中止率は 11.0%（22/200 例）で，主な中止理由は被験者又は親/代諾者の同意撤回及び有害事象であった。

表 2.7.6.4.5-2　　被験者及び中止例の内訳

	Adult[a]		Pediatric[b]					
	OPA15406 1% w/w (N = 166)		OPA15406 0.3% w/w (N = 144)		OPA15406 1% w/w (N = 56)		Total (N = 200)	
Number of:	n	(%)[c]	n	(%)[c]	n	(%)[c]	n	(%)[c]
Screened	174						207	
Treated	166	(100.0)	144	(100.0)	56	(100.0)	200	(100.0)
Completed	124	(74.7)	127	(88.2)	51	(91.1)	178	(89.0)
Discontinued	42	(25.3)	17	(11.8)	5	(8.9)	22	(11.0)
Adverse event	13	(7.8)	5	(3.5)	2	(3.6)	7	(3.5)
Withdrawal by subject	17	(10.2)	2	(1.4)	1	(1.8)	3	(1.5)
Withdrawal by parent/guardian	0	(0.0)	7	(4.9)	0	(0.0)	7	(3.5)
Withdrawal by legal representative	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Physician decision	2	(1.2)	1	(0.7)	1	(1.8)	2	(1.0)
Death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lost to follow-up	2	(1.2)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pregnancy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Study terminated by sponsor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lack of efficacy	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
Protocol deviation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	6	(3.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)

[a] Adults comprise subjects 15 years of age or older.

[b] In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

[c] Percentages are based on total number of treated subjects.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4.5-3 に示した。安全性及び有効性解析対象集団（FAS）は，成人 166 例，小児 200 例の計 366 例であった。小児の開始用量別では，0.3%製剤が 144 例（0.3%開始集団），1%製剤が 56 例（1%開始集団）であった。開始用量で 1%製剤を選択した理由で最も

多かったのは，「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 78.6%であった。また，開始用量が 0.3%製剤であった小児 144 例のうち，98 例（68.1%）が治験薬の投与開始後に 1%製剤に増量された。増量理由で最も多かったのは，「0.3%製剤を継続して，効果不十分又は症状の悪化がみられたため」が 50.7%であった（資料番号 5.3.5.2-02：表 10.1-2 参照）。

表 2.7.6.4.5-3　　解析対象集団の内訳

	Adult[a]		Pediatric[b]					
	OPA15406 1% w/w (N = 166)		OPA15406 0.3% w/w (N = 144)		OPA15406 1% w/w (N = 56)		Total (N = 200)	
Number of Subjects:	n	(%)[c]	n	(%)[c]	n	(%)[c]	n	(%)[c]
Safety set[d]	166	(100.0)	144	(100.0)	56	(100.0)	200	(100.0)
Full analysis set[d]	166	(100.0)	144	(100.0)	56	(100.0)	200	(100.0)

[a] Adults comprise subjects 15 years of age or older.

[b] In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

[c] Percentages are based on total number of treated subjects.

[d] Subjects who have received the IMP at least once.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 11.1-1＞

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.5-4 に示した。

表 2.7.6.4.5-4　　安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

Demographic Characteristics		Adult[a]	Pediatric[b]		
		OPA15406 1% w/w (N = 166)	OPA15406 0.3% w/w (N = 144)	OPA15406 1% w/w (N = 56)	Total (N = 200)
Age (years)	N	166	144	56	200
	Mean	33.7	7.1	8.3	7.4
	SD	11.3	3.5	3.5	3.5
	Median	33.0	6.0	8.0	7.0
	Min	15.0	2.0	2.0	2.0
	Max	71.0	14.0	14.0	14.0
Years since onset of atopic dermatitis	N	166	144	56	200
	Mean	24.7	5.4	7.3	5.9
	SD	13.5	3.2	3.8	3.5
	Median	24.0	5.0	8.0	5.2
	Min	0.7	0.5	1.2	0.5
	Max	62.0	13.0	14.0	14.0
Weight (kg)	N	166	144	56	200
	Mean	63.2	26.3	30.6	27.5
	SD	11.7	13.0	13.4	13.2
	Median	62.9	21.4	31.0	24.4
	Min	41.3	10.7	11.2	10.7
	Max	96.8	60.2	66.5	66.5
Height (cm)	N	166	144	56	200
	Mean	165.4	120.9	128.9	123.2
	SD	8.4	23.1	23.2	23.3
	Median	165.0	117.0	129.0	121.0
	Min	145.0	80.0	86.0	80.0
	Max	190.0	168.0	164.0	168.0
BMI (kg/m^2)[c]	N	166	144	56	200
	Mean	23.0	16.8	17.4	17.0
	SD	3.5	2.4	2.7	2.5
	Median	22.4	16.2	16.9	16.2
	Min	16.1	13.0	13.5	13.0
	Max	35.5	24.7	26.6	26.6
Total EASI score[d]	N	166	144	56	200
	Mean	16.7	11.7	15.0	12.6
	SD	10.6	10.2	9.5	10.1
	Median	13.8	8.9	12.5	9.9
	Min	1.6	1.2	3.6	1.2
	Max	46.4	59.2	37.6	59.2
Demographic Characteristics		n (%)[e]	n (%)[e]	n (%)[e]	n (%)[e]
Sex	Male	101 (60.8)	81 (56.3)	38 (67.9)	119 (59.5)
	Female	65 (39.2)	63 (43.8)	18 (32.1)	81 (40.5)
Race	Asian	166 (100.0)	144 (100.0)	56 (100.0)	200 (100.0)

Demographic Characteristics		Adult[a]	Pediatric[b]		
		OPA15406 1% w/w (N = 166)	OPA15406 0.3% w/w (N = 144)	OPA15406 1% w/w (N = 56)	Total (N = 200)
IGA[f]	Mild disease	51 (30.7)	66 (45.8)	12 (21.4)	78 (39.0)
	Moderate disease	102 (61.4)	68 (47.2)	40 (71.4)	108 (54.0)
	Severe disease/Very severe disease	13 (7.8)	10 (6.9)	4 (7.1)	14 (7.0)
Severity of atopic dermatitis	Mild	17 (10.2)	30 (20.8)	1 (1.8)	31 (15.5)
	Moderate	91 (54.8)	68 (47.2)	31 (55.4)	99 (49.5)
	Severe	45 (27.1)	31 (21.5)	21 (37.5)	52 (26.0)
	Very severe	13 (7.8)	15 (10.4)	3 (5.4)	18 (9.0)
Affected body surface area[g]	>=5% to <10%	12 (7.2)	20 (13.9)	4 (7.1)	24 (12.0)
	>=10% to <20%	36 (21.7)	37 (25.7)	20 (35.7)	57 (28.5)
	>=20% to <40%	62 (37.3)	40 (27.8)	15 (26.8)	55 (27.5)
	>=40%	56 (33.7)	47 (32.6)	17 (30.4)	64 (32.0)

[a] Adults comprise subjects 15 years of age or older.

[b] In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

[c] Body Mass Index (kg/m^2) = Weight (kg) / (Height (m))^2.

[d] Total EASI score is the baseline value.

[e] % is calculated as (n/N) × 100.

[f] IGA is the baseline value.

[g] Affected body surface area is the baseline value.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 11.2-1＞

(4) 有効性

(a) IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）

i) 全期間の反応率

治験薬投与後の全期間に一度でも IGA が反応した被験者の割合を全期間の IGA 反応率として資料番号 5.3.5.2-02 の CT-5.1.1 に示した。全期間の IGA 反応率は，成人で 34.94%（58/166 例），小児で 52.50%（105/200 例）であり，小児の開始用量別では，0.3%開始集団で 52.78%（76/144 例），1%開始集団で 51.79%（29/56 例）であった。

ii) 各評価時期の累積反応率

治験薬投与後から各評価時期までに一度でも IGA が反応した被験者の割合を IGA 累積反応率として表 2.7.6.4.5-5 に示した。投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の IGA 累積反応率は，成人では 3.61%（6/166 例），9.64%（16/166 例），18.67%（31/166 例），29.52%（49/166 例）及び 34.94%（58/166 例）であった。小児では 15.50%（31/200 例），27.50%（55/200 例），38.50%（77/200 例），42.50%（85/200 例）及び 52.50%（105/200 例）であり，開始用量別では，0.3%開始集団で 15.97%（23/144 例），28.47%（41/144 例），37.50%（54/144 例），

41.67%（60/144 例）及び 52.78%（76/144 例）, 1%開始集団で 14.29%（8/56 例）, 25.00%（14/56 例）, 41.07%（23/56 例）, 44.64%（25/56 例）及び 51.79%（29/56 例）であった。

表 2.7.6.4.5-5　　各評価時期の IGA 累積反応率

	Adult[a]	Pediatric[b]		
	OPA15406 1% w/w (N[c] = 166)	OPA15406 0.3% w/w (N[c] = 144)	OPA15406 1% w/w (N[c] = 56)	Total (N[c] = 200)
	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]
4W	3.61% 6 [1.34, 7.70]	15.97% 23 [10.40, 23.00]	14.29% 8 [6.38, 26.22]	15.50% 31 [10.78, 21.27]
12W	9.64% 16 [5.61, 15.18]	28.47% 41 [21.27, 36.58]	25.00% 14 [14.39, 38.37]	27.50% 55 [21.44, 34.24]
24W	18.67% 31 [13.06, 25.45]	37.50% 54 [29.58, 45.95]	41.07% 23 [28.10, 55.02]	38.50% 77 [31.72, 45.62]
36W	29.52% 49 [22.70, 37.08]	41.67% 60 [33.52, 50.17]	44.64% 25 [31.34, 58.53]	42.50% 85 [35.56, 49.67]
52W	34.94% 58 [27.71, 42.71]	52.78% 76 [44.29, 61.15]	51.79% 29 [38.03, 65.34]	52.50% 105 [45.34, 59.59]

[a] Adults comprise subjects 15 years of age or older.

[b] In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

[c] The number of subjects with IGA score at the baseline.

[d] The number of subjects meeting responder criteria defined as an IGA score of 0 or 1 and at least 2-grade reduction from baseline. Subjects with a response at any specific visit were each counted as responder from the visit onward.

[e] Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 11.4.1.1.1-1＞

iii)　各評価時期の反応率

各評価時期に IGA が反応した被験者の割合を IGA 反応率として資料番号 5.3.5.2-02 の CT-5.1.2 に示した。投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の IGA 反応率は，成人では 3.80%（6/158 例），7.48%（11/147 例），16.54%（22/133 例），25.00%（32/128 例）及び 28.46%（35/123 例）であった。小児では 12.24%（24/196 例），16.32%（31/190 例），20.44%（37/181 例），18.99%（34/179 例）及び 34.46%（61/177 例）であり，開始用量別では，0.3%開始集団で 11.35%（16/141 例），16.79%（23/137 例），21.71%（28/129 例），18.75%（24/128 例）及び 34.92%（44/126 例），1%開始集団で 14.55%（8/55 例），15.09%（8/53 例），17.31%（9/52 例），19.61%（10/51 例）及び 33.33%（17/51 例）であった。

(b)　IGA が反応（IGA が 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）するまでの期間

IGA が反応するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4.5-1 に, Kaplan-Meier 法による IGA 反応率を表 2.7.6.4.5-6 に示した。

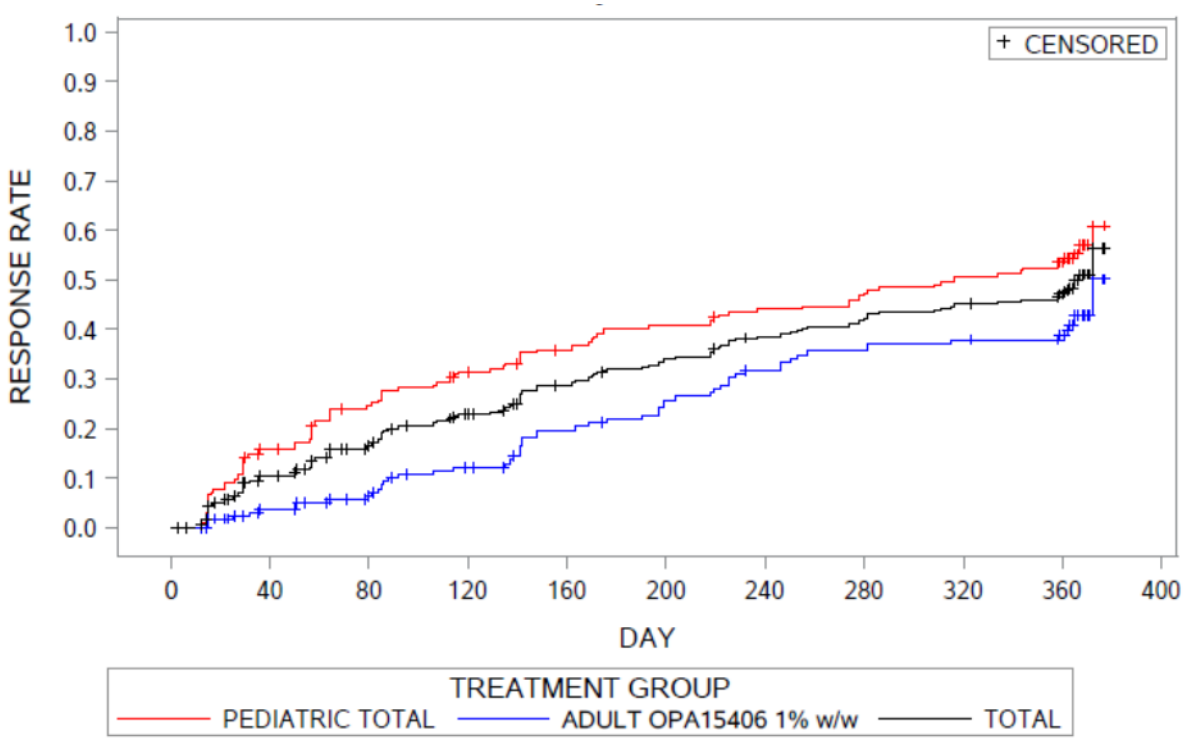


図 2.7.6.4.5-1　　IGA が反応するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線

＜資料番号 5.3.5.2-02：図 11.4.1.1.1-1＞

表 2.7.6.4.5-6　　Kaplan-Meier 法による IGA 反応率

		Baseline	4W	12W	24W	36W	52W
Pediatric Total	At Risk	199	176	141	115	101	48
	Responder		14.21%	27.79%	37.47%	44.07%	55.18%
	Rate[b]						
	[95% CI[b]]		[10.04, 19.92]	[22.04, 34.67]	[31.04, 44.75]	[37.33, 51.46]	[48.07, 62.57]
Adult OPA15406 1% w/w [a]	At Risk	166	152	129	106	86	52
	Responder		2.49%	8.62%	21.20%	34.87%	42.99%
	Rate[b]						
	[95% CI[b]]		[0.94, 6.50]	[5.09, 14.40]	[15.31, 28.95]	[27.52, 43.53]	[34.88, 52.11]
Total	At Risk	365	328	270	221	187	100
	Responder		8.97%	19.33%	30.28%	39.90%	49.91%
	Rate[b]						
	[95% CI[b]]		[6.43, 12.45]	[15.54, 23.90]	[25.65, 35.53]	[34.81, 45.44]	[44.43, 55.67]

[a] Adults comprise subjects 15 years of age or older.

[b] Response rate and confidence interval were calculated by the Kaplan-Meier method.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 11.4.1.1.1-2＞

(c) IGA スコアのベースラインからの変化量

IGA スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.5-7 に示した。投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の IGA スコア変化量の平均値は，成人では−0.5，−0.6，−0.8，−1.0 及び−1.2 であった。小児では，−0.7，−0.8，−0.9，−0.9 及び−1.2 であり，開始用量別では，0.3%開始集団で−0.7，−0.8，−0.9，−0.9 及び−1.2，1%開始集団で−0.7，−0.7，−0.9，−0.9 及び−1.0 であった。

表 2.7.6.4.5-7　　IGA スコアのベースラインからの変化量

	Adult			Pediatric								
	OPA15406 1% w/w			OPA15406 0.3% w/w			OPA15406 1% w/w			Total		
			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline
	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)
Baseline	166	2.8 (0.6)		144	2.6 (0.6)		56	2.9 (0.5)		200	2.7 (0.6)	
4W	158	2.3 (0.7)	-0.5 (0.7)	141	1.9 (0.9)	-0.7 (0.8)	55	2.1 (0.8)	-0.7 (0.8)	196	2.0 (0.9)	-0.7 (0.8)
12W	147	2.2 (0.8)	-0.6 (0.8)	137	1.8 (0.9)	-0.8 (0.8)	53	2.2 (0.8)	-0.7 (0.8)	190	1.9 (0.9)	-0.8 (0.8)
24W	133	1.9 (0.8)	-0.8 (0.8)	129	1.7 (0.9)	-0.9 (0.9)	52	2.0 (0.8)	-0.9 (0.8)	181	1.8 (0.9)	-0.9 (0.8)
36W	128	1.7 (0.8)	-1.0 (0.8)	128	1.7 (0.7)	-0.9 (0.8)	51	2.0 (0.9)	-0.9 (0.9)	179	1.8 (0.8)	-0.9 (0.8)
52W	123	1.6 (0.8)	-1.2 (0.8)	126	1.4 (0.9)	-1.2 (0.8)	51	1.8 (0.9)	-1.0 (0.9)	177	1.5 (0.9)	-1.2 (0.8)

[a] The number of subjects with non-missing assessment at a specific visit.

Note: In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

Note: Adults comprise subjects 15 years of age or older.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 11.4.1.1.2-1＞

(d) EASI 反応率

i) EASI 75

- 全期間の反応率

治験薬投与後の全期間に一度でも EASI スコアが 75%以上改善した被験者の割合を全期間の EASI 75 反応率として資料番号 5.3.5.2-02 の CT-5.2.1 に示した。全期間の EASI 75 反応率は，成人で 55.42%（92/166 例），小児で 73.50%（147/200 例）であり，小児の開始用量別では，0.3%開始集団で 77.08%（111/144 例），1%開始集団で 64.29%（36/56 例）であった。

- 各評価時期の累積反応率

治験薬投与後から各評価時期までに一度でも EASI スコアが 75%以上改善した被験者の割合を EASI 75 累積反応率として表 2.7.6.4.5-8 に示した。投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の EASI 75 累積反応率は，成人では 9.64%（16/166 例），18.67%（31/166 例），33.13%（55/166 例），45.78%（76/166 例）及び 55.42%（92/166 例）であった。小児では 32.00%（64/200 例），47.00%（94/200 例），60.50%（121/200 例），66.50%（133/200 例）及び 73.50%（147/200 例）であり，開始用量別では，0.3%開始集団で 36.11%（52/144 例），52.08%（75/144 例），64.58%（93/144 例），70.83%（102/144 例）及び 77.08%（111/144 例），1%開始集団で 21.43%（12/56 例），33.93%（19/56 例），50.00%（28/56 例），55.36%（31/56 例）及び 64.29%（36/56 例）であった。

表 2.7.6.4.5-8　　各評価時期の EASI 75 累積反応率

	Adult[a]	Pediatric[b]		
	OPA15406 1% w/w (N[c] = 166)	OPA15406 0.3% w/w (N[c] = 144)	OPA15406 1% w/w (N [c] = 56)	Total (N[c] = 200)
	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]
4W	9.64% 16 [5.61, 15.18]	36.11% 52 [28.28, 44.53]	21.43% 12 [11.59, 34.44]	32.00% 64 [25.60, 38.95]
12W	18.67% 31 [13.06, 25.45]	52.08% 75 [43.61, 60.47]	33.93% 19 [21.81, 47.81]	47.00% 94 [39.92, 54.17]
24W	33.13% 55 [26.03, 40.85]	64.58% 93 [56.19, 72.37]	50.00% 28 [36.34, 63.66]	60.50% 121 [53.36, 67.32]
36W	45.78% 76 [38.04, 53.68]	70.83% 102 [62.68, 78.10]	55.36% 31 [41.47, 68.66]	66.50% 133 [59.50, 73.00]
52W	55.42% 92 [47.52, 63.13]	77.08% 111 [69.35, 83.67]	64.29% 36 [50.36, 76.64]	73.50% 147 [66.81, 79.48]

[a] Adults comprise subjects 15 years of age or older.

[b] In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

[c] The number of subjects with EASI score at the baseline.

[d] The number of subjects meeting responder criteria was defined as decrease of >=75% in total EASI score from baseline. Subjects with a response at any specific visit were each counted as responder from the visit onward.

[e] Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 11.4.1.2.1.1-1＞

- 各評価時期の反応率

各評価時期に EASI スコアが 75%以上改善した被験者の割合を EASI 75 反応率として資料番

号 5.3.5.2-02 の CT-5.2.2 に示した。投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の EASI 75 反応率は，成人では 9.49%（15/158 例），15.65%（23/147 例），26.32%（35/133 例），41.41%（53/128 例）及び 47.15%（58/123 例）であった。小児では 24.49%（48/196 例），30.53%（58/190 例），35.91%（65/181 例），32.96%（59/179 例）及び 46.33%（82/177 例）であり，開始用量別では，0.3%開始集団で 26.24%（37/141 例），31.39%（43/137 例），37.98%（49/129 例），35.16%（45/128 例）及び 50.00%（63/126 例），1%開始集団で 20.00%（11/55 例），28.30%（15/53 例），30.77%（16/52 例），27.45%（14/51 例）及び 37.25%（19/51 例）であった。

ii) EASI 90

- 全期間の反応率

治験薬投与後の全期間に一度でも EASI スコアが 90%以上改善した被験者の割合を全期間の EASI 90 反応率として資料番号 5.3.5.2-02 の CT-5.3.1 に示した。全期間の EASI 90 反応率は，成人で 26.51%（44/166 例），小児で 52.00%（104/200 例）であり，小児の開始用量別では，0.3%開始集団で 55.56%（80/144 例），1%開始集団で 42.86%（24/56 例）であった。

- 各評価時期の累積反応率

治験薬投与後から各評価時期までに一度でも EASI スコアが 90%以上改善した被験者の割合を EASI 90 累積反応率として表 2.7.6.4.5-9 に示した。投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の EASI 90 累積反応率は，成人では 3.61%（6/166 例），7.23%（12/166 例），16.27%（27/166 例），21.69%（36/166 例）及び 26.51%（44/166 例）であった。小児では 12.50%（25/200 例），24.50%（49/200 例），37.50%（75/200 例），44.00%（88/200 例）及び 52.00%（104/200 例）であり，開始用量別では，0.3%開始集団で 15.28%（22/144 例），27.08%（39/144 例），40.97%（59/144 例），46.53%（67/144 例）及び 55.56%（80/144 例），1%開始集団で 5.36%（3/56 例），17.86%（10/56 例），28.57%（16/56 例），37.50%（21/56 例）及び 42.86%（24/56 例）であった。

表 2.7.6.4.5-9　　各評価時期の EASI 90 累積反応率

	Adult[a]	Pediatric[b]		
	OPA15406 1% w/w (N[c] = 166)	OPA15406 0.3% w/w (N[c] = 144)	OPA15406 1% w/w (N[c] = 56)	Total (N[c] = 200)
	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]
4W	3.61% 6 [1.34, 7.70]	15.28% 22 [9.83, 22.21]	5.36% 3 [1.12, 14.87]	12.50% 25 [8.26, 17.90]
12W	7.23% 12 [3.79, 12.29]	27.08% 39 [20.02, 35.11]	17.86% 10 [8.91, 30.40]	24.50% 49 [18.71 ,31.06]
24W	16.27% 27 [11.00, 22.78]	40.97% 59 [32.86, 49.47]	28.57% 16 [17.30, 42.21]	37.50% 75 [30.77, 44.61]

	Adult[a]	Pediatric[b]		
	OPA15406 1% w/w (N[c] = 166)	OPA15406 0.3% w/w (N[c] = 144)	OPA15406 1% w/w (N[c] = 56)	Total (N[c] = 200)
	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]
36W	21.69% 36 [15.68, 28.74]	46.53% 67 [38.18, 55.02]	37.50% 21 [24.92, 51.45]	44.00% 88 [37.01, 51.17]
52W	26.51% 44 [19.97, 33.90]	55.56% 80 [47.05, 63.83]	42.86% 24 [29.71, 56.78]	52.00% 104 [44.84, 59.10]

[a] Adults comprise subjects 15 years of age or older.

[b] In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

[c] The number of subjects with EASI score at the baseline.

[d] The number of subjects meeting responder criteria was defined as decrease of >=90% in total EASI score from baseline. Subjects with a response at any specific visit were each counted as responder from the visit onward.

[e] Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 11.4.1.2.1.2-1＞

- 各評価時期の反応率

各評価時期に EASI スコアが 90%以上改善した被験者の割合を EASI 90 反応率として資料番号 5.3.5.2-02 の CT-5.3.2 に示した。投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の EASI 90 反応率は，成人では 3.80%（6/158 例），4.08%（6/147 例），11.28%（15/133 例），10.94%（14/128 例）及び 20.33%（25/123 例）であった。小児では 8.16%（16/196 例），13.16%（25/190 例），17.68%（32/181 例），14.53%（26/179 例）及び 29.94%（53/177 例）であり，開始用量別では，0.3%開始集団で 9.93%（14/141 例），13.14%（18/137 例），21.71%（28/129 例），14.84%（19/128 例）及び 34.13%（43/126 例），1%開始集団で 3.64%（2/55 例），13.21%（7/53 例），7.69%（4/52 例），13.73%（7/51 例）及び 19.61%（10/51 例）であった。

iii) EASI 50

- 全期間の反応率

治験薬投与後の全期間に一度でも EASI スコアが 50%以上改善した被験者の割合を全期間の EASI 50 反応率として資料番号 5.3.5.2-02 の CT-5.4.1 に示した。全期間の EASI 50 反応率は，成人で 77.11%（128/166 例），小児で 88.00%（176/200 例）であり，小児の開始用量別では，0.3%開始集団で 87.50%（126/144 例），1%開始集団で 89.29%（50/56 例）であった。

- 各評価時期の累積反応率

治験薬投与後から各評価時期までに一度でも EASI スコアが 50%以上改善した被験者の割合を EASI 50 累積反応率として表 2.7.6.4.5-10 に示した。投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の EASI 50 累積反応率は，成人では 31.33%（52/166 例），48.19%（80/166 例），64.46%（107/166 例），72.89%（121/166 例）及び 77.11%（128/166 例）であった。小児では

57.50%（115/200 例），75.00%（150/200 例），83.00%（166/200 例），86.50%（173/200 例）及び 88.00%（176/200 例）であり，開始用量別では，0.3%開始集団で 59.03%（85/144 例），76.39%（110/144 例），81.94%（118/144 例），86.11 %（124/144 例）及び 87.50%（126/144 例），1%開始集団で 53.57%（30/56 例），71.43%（40/56 例），85.71%（48/56 例），87.50%（49/56 例）及び 89.29%（50/56 例）であった。

表 2.7.6.4.5-10　　各評価時期の EASI 50 累積反応率

	Adult[a]	Pediatric[b]		
	OPA15406 1% w/w (N[c] = 166)	OPA15406 0.3% w/w (N[c] = 144)	OPA15406 1% w/w (N[c] = 56)	Total (N[c] = 200)
	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]	Responder Rate n[d] [95% CI[e]]
4W	31.33% 52 [24.36, 38.97]	59.03% 85 [50.53, 67.14]	53.57% 30 [39.74, 67.01]	57.50% 115 [50.33, 64.44]
12W	48.19% 80 [40.38, 56.07]	76.39% 110 [68.60, 83.06]	71.43% 40 [57.79, 82.70]	75.00% 150 [68.40, 80.84]
24W	64.46% 107 [56.67, 71.72]	81.94% 118 [74.67, 87.85]	85.71% 48 [73.78, 93.62]	83.00% 166 [77.06, 87.93]
36W	72.89% 121 [65.46, 79.49]	86.11% 124 [79.37, 91.31]	87.50% 49 [75.93, 94.82]	86.50% 173 [80.97, 90.91]
52W	77.11% 128 [69.96, 83.26]	87.50% 126 [80.97, 92.42]	89.29% 50 [78.12, 95.97]	88.00% 176 [82.67, 92.16]

[a] Adults comprise subjects 15 years of age or older.

[b] In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

[c] The number of subjects with EASI score at the baseline.

[d] The number of subjects meeting responder criteria was defined as decrease of >=50% in total EASI score from baseline. Subjects with a response at any specific visit were each counted as responder from the visit onward.

[e] Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 11.4.1.2.1.3-1＞

- 各評価時期の反応率

各評価時期に EASI スコアが 50%以上改善した被験者の割合を EASI 50 反応率として資料番号 5.3.5.2-02 の CT-5.4.2 に示した。投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の EASI 50 反応率は，成人では 27.22%（43/158 例），40.82%（60/147 例），58.65%（78/133 例），68.75%（88/128 例）及び 74.80%（92/123 例）であった。小児では 48.47%（95/196 例），53.16%（101/190 例），56.35%（102/181 例），63.13%（113/179 例）及び 72.88%（129/177 例）であり，開始用量別では，0.3%開始集団で 48.23%（68/141 例），55.47%（76/137 例），53.49%（69/129

例），64.06%（82/128 例）及び 76.19%（96/126 例），1%開始集団で 49.09%（27/55 例），47.17%（25/53 例），63.46%（33/52 例），60.78%（31/51 例）及び 64.71%（33/51 例）であった。

(e) EASI 合計スコア及び各症状スコアのベースラインからの変化量

i) EASI 合計スコア

EASI 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.5-11 に示し，変化率を資料番号 5.3.5.2-02 の表 11.4.1.2.2.1-2 に示した。投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の EASI 合計スコアのベースラインからの変化量（変化率）の平均値は，成人では−4.16（−21.34%），−5.44（−31.30%），−7.54（−45.17%），−9.11（−54.72%）及び−9.96（−59.59%）であった。小児では−4.88（−37.27%），−5.10（−37.31%），−6.04（−44.65%），−6.66（−50.23%）及び−7.84（−61.19%）であり，開始用量別では，0.3%開始集団で−4.50（−37.07%），−4.81（−38.98%），−5.55（−42.88%），−6.32（−51.17%）及び−7.75（−65.54%），1%開始集団で−5.85（−37.78%），−5.85（−33.00%），−7.24（−49.04%），−7.53（−47.87%）及び−8.05（−50.44%）であった。

表 2.7.6.4.5-11　　EASI 合計スコアのベースラインからの変化量

	Adult			Pediatric								
	OPA15406 1% w/w			OPA15406 0.3% w/w			OPA15406 1% w/w			Total		
			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline
	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)
Baseline	166	16.74 (10.56)		144	11.72 (10.23)		56	15.02 (9.51)		200	12.65 (10.12)	
4W	158	12.46 (9.91)	-4.16 (7.32)	141	7.39 (9.37)	-4.50 (7.32)	55	9.33 (7.73)	-5.85 (6.19)	196	7.94 (8.96)	-4.88 (7.03)
12W	147	10.88 (9.48)	-5.44 (8.09)	137	6.50 (8.53)	-4.81 (7.82)	53	9.54 (8.48)	-5.85 (7.81)	190	7.35 (8.60)	-5.10 (7.81)
24W	133	8.60 (8.72)	-7.54 (8.63)	129	5.86 (7.37)	-5.55 (7.54)	52	7.82 (7.72)	-7.24 (7.53)	181	6.42 (7.50)	-6.04 (7.55)
36W	128	7.31 (7.50)	-9.11 (8.42)	128	5.04 (6.03)	-6.32 (7.78)	51	7.72 (7.20)	-7.53 (7.73)	179	5.80 (6.47)	-6.66 (7.77)
52W	123	6.10 (6.97)	-9.96 (8.45)	126	3.73 (5.40)	-7.75 (9.13)	51	7.19 (7.43)	-8.05 (8.81)	177	4.72 (6.23)	-7.84 (9.01)

[a] The number of subjects with non-missing assessment at a specific visit.

Note: In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

Note: Adults comprise subjects 15 years of age or older.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 11.4.1.2.2.1-1＞

ii)　EASI 各症状スコア

EASI 各症状スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.5-12～表 2.7.6.4.5-15 に示し，変化率を資料番号 5.3.5.2-02 の CT-5.6.4，CT-5.6.6，CT-5.6.8 及び CT-5.6.10 に示した。

投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の EASI 紅斑スコアのベースラインからの変化量（変化率）の平均値は，成人では−1.38（−20.68%），−1.81（−29.79%），−2.48（−40.03%），−2.86（−42.39%）及び−3.15（−53.19%）であった。小児では−1.46（−32.52%），−1.50（−32.04%），−1.80（−41.40%），−1.99（−43.06%）及び−2.47（−54.17%）であり，開始用量別では，0.3%開始集団で−1.35（−33.80%），−1.35（−32.02%），−1.56（−40.12%），−1.77（−41.51%）及び−2.45（−58.61%），1%開始集団で−1.75（−29.38%），−1.91（−32.08%），−2.41（−44.38%），−2.56（−46.77%）及び−2.51（−43.71%）であった。

投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の EASI 浸潤/丘疹スコアのベースラインからの変化量（変化率）の平均値は，成人では−1.28（−22.38%），−1.68（−28.63%），−2.29（−40.82%），−2.71（−49.17%）及び−2.87（−50.55%）であった。小児では−1.47（−31.24%），−1.67（−36.13%），−2.04（−45.19%），−2.12（−47.07%）及び−2.45（−56.16%）であり，開始用量別では，0.3%開始集団で−1.47（−32.78%），−1.69（−39.73%），−1.98（−46.93%），−2.04（−47.99%）及び−2.48（−59.86%），1%開始集団で−1.46（−27.38%），−1.61（−27.06%），−2.21（−40.99%），−2.32（−44.81%）及び−2.36（−47.19%）であった。

投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の EASI 掻破痕スコアのベースラインからの変化量（変化率）の平均値は，成人では−1.13（−15.34%），−1.47（−22.88%），−1.95（−36.87%），−2.40（−45.87%）及び−2.55（−46.71%）であった。小児では−1.59（−36.35%），−1.85（−43.70%），−2.15（−48.00%），−2.32（−52.89%）及び−2.52（−59.72%）であり，開始用量別では，0.3%開始集団で−1.51（−35.87%），−1.91（−46.77%），−2.10（−49.48%），−2.36（−57.13%）及び−2.59（−64.63%），1%開始集団で−1.79（−37.53%），−1.68（−36.10%），−2.28（−44.48%），−2.21（−42.74%）及び−2.35（−48.07%）であった。

投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の EASI 苔癬化スコアのベースラインからの変化量（変化率）の平均値は，成人では−0.78（−23.51%），−0.91（−21.16%），−1.22（−28.29%），−1.54（−36.07%）及び−1.79（−45.28%）であった。小児では−1.24（−32.17%），−1.55（−38.23%），−1.81（−48.39%），−1.94（−55.81%）及び−2.07（−59.07%）であり，開始用量別では，0.3%開始集団で−1.07（−29.79%），−1.36（−36.66%），−1.61（−47.98%），−1.75（−57.03%）及び−1.94（−62.33%），1%開始集団で−1.68（−37.27%），−2.02（−41.58%），−2.32（−49.23%），−2.39（−53.30%）及び−2.40（−52.41%）であった。

表 2.7.6.4.5-12　EASI 紅斑スコアのベースラインからの変化量

	Adult			Pediatric								
	OPA15406 1% w/w			OPA15406 0.3% w/w			OPA15406 1% w/w			Total		
			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline
	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)
Baseline	166	6.09 (1.95)		144	4.27 (2.23)		56	5.54 (1.76)		200	4.63 (2.18)	
4W	158	4.70 (2.21)	-1.38 (1.85)	141	2.96 (2.34)	-1.35 (2.31)	55	3.78 (1.86)	-1.75 (1.87)	196	3.19 (2.24)	-1.46 (2.20)
12W	147	4.24 (2.11)	-1.81 (1.83)	137	2.83 (2.03)	-1.35 (2.30)	53	3.67 (2.12)	-1.91 (2.06)	190	3.07 (2.09)	-1.50 (2.25)
24W	133	3.53 (2.05)	-2.48 (1.92)	129	2.64 (2.19)	-1.56 (2.54)	52	3.12 (1.95)	-2.41 (1.81)	181	2.78 (2.13)	-1.80 (2.38)
36W	128	3.18 (1.92)	-2.86 (1.98)	128	2.46 (1.92)	-1.77 (2.32)	51	3.02 (2.08)	-2.56 (1.91)	179	2.62 (1.98)	-1.99 (2.23)
52W	123	2.80 (1.92)	-3.15 (1.93)	126	1.80 (1.69)	-2.45 (2.40)	51	3.07 (2.10)	-2.51 (2.18)	177	2.16 (1.90)	-2.47 (2.33)

[a] The number of subjects with non-missing assessment at a specific visit.

Note: In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

Note: Adults comprise subjects 15 years of age or older.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 11.4.1.2.2.2-1＞

表 2.7.6.4.5-13　EASI 浸潤/丘疹スコアのベースラインからの変化量

	Adult			Pediatric								
	OPA15406 1% w/w			OPA15406 0.3% w/w			OPA15406 1% w/w			Total		
			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline
	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)
Baseline	166	5.52 (2.12)		144	4.42 (2.29)		56	5.11 (1.98)		200	4.61 (2.23)	
4W	158	4.23 (2.34)	-1.28 (1.89)	141	2.98 (2.37)	-1.47 (1.94)	55	3.74 (2.09)	-1.46 (1.83)	196	3.19 (2.32)	-1.47 (1.91)
12W	147	3.76 (2.23)	-1.68 (2.03)	137	2.61 (2.27)	-1.69 (2.02)	53	3.63 (2.28)	-1.61 (2.05)	190	2.89 (2.31)	-1.67 (2.03)
24W	133	3.09 (2.02)	-2.29 (2.05)	129	2.33 (2.18)	-1.98 (2.10)	52	2.98 (1.90)	-2.21 (1.80)	181	2.52 (2.12)	-2.04 (2.01)
36W	128	2.71 (1.96)	-2.71 (2.15)	128	2.25 (2.07)	-2.04 (1.93)	51	2.91 (2.19)	-2.32 (1.97)	179	2.44 (2.12)	-2.12 (1.94)
52W	123	2.50 (2.02)	-2.87 (2.28)	126	1.83 (1.78)	-2.48 (1.97)	51	2.87 (1.97)	-2.36 (1.81)	177	2.13 (1.89)	-2.45 (1.92)

[a] The number of subjects with non-missing assessment at a specific visit.

Note: In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

Note: Adults comprise subjects 15 years of age or older.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 11.4.1.2.2.2-2＞

表 2.7.6.4.5-14　EASI 掻破痕スコアのベースラインからの変化量

	Adult			Pediatric								
	OPA15406 1% w/w			OPA15406 0.3% w/w			OPA15406 1% w/w			Total		
			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline
	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)
Baseline	166	4.72 (2.36)		144	4.00 (2.59)		56	4.83 (1.95)		200	4.24 (2.45)	
4W	158	3.62 (2.40)	-1.13 (2.14)	141	2.53 (2.46)	-1.51 (2.20)	55	3.07 (1.95)	-1.79 (1.91)	196	2.68 (2.33)	-1.59 (2.12)
12W	147	3.19 (2.15)	-1.47 (2.11)	137	2.02 (2.11)	-1.91 (2.22)	53	3.21 (2.38)	-1.68 (2.36)	190	2.35 (2.25)	-1.85 (2.26)
24W	133	2.64 (2.12)	-1.95 (2.21)	129	1.88 (1.89)	-2.10 (2.16)	52	2.63 (1.88)	-2.28 (2.00)	181	2.09 (1.91)	-2.15 (2.11)
36W	128	2.22 (2.03)	-2.40 (2.48)	128	1.56 (1.71)	-2.36 (2.20)	51	2.73 (2.07)	-2.21 (2.24)	179	1.89 (1.89)	-2.32 (2.20)
52W	123	2.03 (1.90)	-2.55 (2.33)	126	1.38 (1.64)	-2.59 (2.25)	51	2.58 (2.14)	-2.35 (2.04)	177	1.73 (1.87)	-2.52 (2.19)

[a] The number of subjects with non-missing assessment at a specific visit.

Note: In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

Note: Adults comprise subjects 15 years of age or older.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 11.4.1.2.2.2-3＞

表 2.7.6.4.5-15　EASI 苔癬化スコアのベースラインからの変化量

	Adult			Pediatric								
	OPA15406 1% w/w			OPA15406 0.3% w/w			OPA15406 1% w/w			Total		
			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline
	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)
Baseline	166	3.94 (2.64)		144	3.31 (2.78)		56	4.78 (2.08)		200	3.72 (2.68)	
4W	158	3.16 (2.44)	-0.78 (1.34)	141	2.28 (2.37)	-1.07 (1.89)	55	3.11 (2.01)	-1.68 (1.78)	196	2.52 (2.30)	-1.24 (1.87)
12W	147	2.99 (2.21)	-0.91 (1.78)	137	1.85 (2.05)	-1.36 (1.95)	53	2.77 (2.09)	-2.02 (1.93)	190	2.11 (2.09)	-1.55 (1.97)
24W	133	2.56 (2.23)	-1.22 (2.20)	129	1.65 (1.94)	-1.61 (2.12)	52	2.43 (1.87)	-2.32 (1.72)	181	1.87 (1.95)	-1.81 (2.03)

	Adult			Pediatric								
	OPA15406 1% w/w			OPA15406 0.3% w/w			OPA15406 1% w/w			Total		
			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline
	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)
36W	128	2.29 (2.03)	-1.54 (2.26)	128	1.45 (1.79)	-1.75 (2.08)	51	2.39 (2.03)	-2.39 (2.32)	179	1.72 (1.90)	-1.94 (2.17)
52W	123	1.93 (2.00)	-1.79 (2.21)	126	1.31 (1.71)	-1.94 (2.11)	51	2.38 (2.14)	-2.40 (2.20)	177	1.62 (1.90)	-2.07 (2.14)

[a] The number of subjects with non-missing assessment at a specific visit.

Note: In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

Note: Adults comprise subjects 15 years of age or older.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 11.4.1.2.2.2-4＞

(f)　POEM 合計スコアのベースラインからの変化量

POEM 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.5-16 に示した。投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の POEM 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は，成人で−1.7，−2.2，−3.3，−4.2 及び−4.0 であった。小児では−2.6，−2.9，−4.0，−4.1 及び−4.4 であり，開始用量別では，0.3%開始集団で−2.3，−3.2，−3.7，−4.1 及び−4.7，1%開始集団で−3.2，−2.2，−4.5，−4.2 及び−3.6 であった。

表 2.7.6.4.5-16　　POEM 合計スコアのベースラインからの変化量

	Adult			Pediatric								
	OPA15406 1% w/w			OPA15406 0.3% w/w			OPA15406 1% w/w			Total		
			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline
	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)
Baseline	166	13.4 (7.0)		144	10.3 (5.9)		56	11.7 (5.4)		200	10.7 (5.8)	
4W	158	11.6 (7.5)	-1.7 (5.8)	141	8.0 (6.8)	-2.3 (5.7)	55	8.5 (6.8)	-3.2 (5.2)	196	8.2 (6.8)	-2.6 (5.5)
12W	147	10.7 (7.1)	-2.2 (6.8)	137	7.0 (5.8)	-3.2 (5.1)	53	9.4 (6.2)	-2.2 (6.0)	190	7.6 (6.0)	-2.9 (5.4)
24W	133	9.4 (7.0)	-3.3 (6.9)	129	6.4 (6.0)	-3.7 (6.2)	52	7.1 (5.4)	-4.5 (5.3)	181	6.6 (5.8)	-4.0 (5.9)
36W	128	8.7 (6.4)	-4.2 (6.2)	128	6.0 (5.4)	-4.1 (6.3)	51	7.4 (5.4)	-4.2 (7.2)	179	6.4 (5.4)	-4.1 (6.5)
52W	123	8.8 (7.2)	-4.0 (6.9)	126	5.4 (5.4)	-4.7 (6.4)	51	8.1 (5.9)	-3.6 (7.1)	177	6.2 (5.6)	-4.4 (6.6)

[a] The number of subjects with non-missing assessment at a specific visit.

Note: In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

Note: Adults comprise subjects 15 years of age or older.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 11.4.1.4-1＞

(g) 罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量

罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.5-17 に示した。投与 4 週後，12 週後，24 週後，36 週後及び 52 週後の罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量の平均値は，成人で−4.26%，−6.81%，−10.31%，−13.28%及び−15.59%であった。小児では−8.35%，−7.89%，−8.45%，−7.82%及び−15.50%であり，開始用量別では，0.3%開始集団で−9.20%，−8.18%，−8.75%，−8.37%及び−17.40%，1%開始集団で−6.20%，−7.16%，−7.71%，−6.45%及び−10.85%であった。

表 2.7.6.4.5-17　　罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量

	Adult			Pediatric								
	OPA15406 1% w/w			OPA15406 0.3% w/w			OPA15406 1% w/w			Total		
			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline			Change From Baseline
	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)	N[a]	Mean (SD)	Mean (SD)
Baseline	166	35.45 (22.39)		144	32.70 (23.17)		56	33.29 (24.76)		200	32.86 (23.56)	
4W	158	30.77 (22.91)	-4.26 (14.23)	141	23.73 (23.88)	-9.20 (17.20)	55	27.45 (25.82)	-6.20 (11.40)	196	24.78 (24.43)	-8.35 (15.82)
12W	147	27.34 (23.02)	-6.81 (17.30)	137	23.71 (24.17)	-8.18 (17.72)	53	26.96 (27.01)	-7.16 (17.20)	190	24.62 (24.97)	-7.89 (17.54)
24W	133	23.71 (22.43)	-10.31 (19.89)	129	23.02 (24.54)	-8.75 (18.01)	52	25.36 (28.30)	-7.71 (17.51)	181	23.69 (25.62)	-8.45 (17.82)
36W	128	21.39 (20.93)	-13.28 (18.76)	128	23.43 (26.49)	-8.37 (18.05)	51	27.00 (28.64)	-6.45 (16.55)	179	24.44 (27.09)	-7.82 (17.61)
52W	123	18.00 (20.19)	-15.59 (18.19)	125	14.15 (19.02)	-17.40 (22.20)	51	22.60 (26.23)	-10.85 (20.11)	176	16.60 (21.63)	-15.50 (21.76)

[a] The number of subjects with non-missing assessment at a specific visit.

Note: In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

Note: Adults comprise subjects 15 years of age or older.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 11.4.1.3-1＞

(h) 血清総 IgE 値のベースラインからの変化量

血清総 IgE 値のベースラインからの変化量は，資料番号 5.3.5.2-02 の CT-5.9 に示した。

(i) 血清 TARC/CCL17 値のベースラインからの変化量

血清 TARC/CCL17 値のベースラインからの変化量は，資料番号 5.3.5.2-02 の CT-5.10 に示し

た。

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

366 例（成人 166 例，小児 200 例）の被験者が治験薬を 1 回以上投与された。治験薬を 52 週間投与された被験者は 212 例（57.9%）［成人 85 例（51.2%），小児 127 例（63.5%）］であった。成人は全例が 1%製剤を投与され，小児の開始用量別では 144 例が 0.3%製剤，56 例が 1%製剤であった。休薬を除く治験薬の投与日数の平均値は，成人では 274.5 日，小児では 313.2 日であった。治験薬の総塗布量の平均値は，成人では 1853.95 g，小児では 1332.83 g であった。1 回あたりの塗布量の平均値は，成人では 3.7497 g，小児では 2.3479 g であった。OPA-15406 としての総塗布量の平均値は，成人では 18.54 g，小児では 9.99 g であった。

(b) 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.4.5-18 に，重症度別有害事象を資料番号 5.3.5.2-02 の CT-8.2.3.1 に示した。有害事象の発現割合は，成人では 72.3%（120/166 例），小児では 89.0%（178/200 例）であり，小児の開始用量別では，0.3%開始集団で 91.0%（131/144 例），1%開始集団で 83.9%（47/56 例）であった。

成人で 5%以上の被験者に発現した有害事象は，アトピー性皮膚炎 21.1%（35/166 例），上咽頭炎 14.5%（24/166 例），毛包炎 6.0%（10/166 例）であった。小児で 5%以上の被験者に発現した有害事象は，上咽頭炎 32.0%（64/200 例），アトピー性皮膚炎 23.5%（47/200 例），膿痂疹 15.5%（31/200 例），インフルエンザ 12.5%（25/200 例），アレルギー性結膜炎 10.5%（21/200 例），胃腸炎 8.5%（17/200 例），蕁麻疹 8.5%（17/200 例），毛包炎 7.0%（14/200 例），気管支炎 6.0%（12/200 例），接触皮膚炎 6.0%（12/200 例），伝染性軟属腫 5.0%（10/200 例），咽頭炎 5.0%（10/200 例），皮膚乳頭腫 5.0%（10/200 例）であった。

重症度は，成人で発現した裂孔原性網膜剥離，びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫及びそう痒症（各 1 例）が高度であったほかは，いずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.4.5-18　　有害事象

	Adult[a]		Pediatric[b]					
	OPA15406 1% w/w (N=166)		OPA15406 0.3% w/w (N=144)		OPA15406 1% w/w (N=56)		Total (N=200)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[c]	120	(72.3)	131	(91.0)	47	(83.9)	178	(89.0)
胃腸障害	16	(9.6)	21	(14.6)	7	(12.5)	28	(14.0)
アフタ性潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
胃炎	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
下痢	1	(0.6)	2	(1.4)	2	(3.6)	4	(2.0)
過敏性腸症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

	Adult[a]		Pediatric[b]					
	OPA15406 1% w/w (N=166)		OPA15406 0.3% w/w (N=144)		OPA15406 1% w/w (N=56)		Total (N=200)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口角口唇炎	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
口唇炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
口内炎	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
歯痛	4	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
小腸炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上腹部痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
舌炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
腸炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
軟便	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
排便回数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
腹痛	1	(0.6)	4	(2.8)	0	(0.0)	4	(2.0)
便秘	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)	3	(1.5)
嘔吐	0	(0.0)	4	(2.8)	1	(1.8)	5	(2.5)
齲歯	5	(3.0)	4	(2.8)	2	(3.6)	6	(3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(2.4)	7	(4.9)	3	(5.4)	10	(5.0)
倦怠感	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腫瘤	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
適用部位そう痒感	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
適用部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)	2	(1.0)
投与部位そう痒感	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
発熱	1	(0.6)	5	(3.5)	0	(0.0)	5	(2.5)
疲労	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.8)	2	(1.0)
外科および内科処置	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
抜歯	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	72	(43.4)	113	(78.5)	37	(66.1)	150	(75.0)
ＲＳウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
せつ	3	(1.8)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
アデノウイルス感染	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
アデノウイルス結膜炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
インフルエンザ	5	(3.0)	21	(14.6)	4	(7.1)	25	(12.5)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
ウイルス性喉頭炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
カポジ水痘様発疹	1	(0.6)	2	(1.4)	1	(1.8)	3	(1.5)
コロナウイルス感染	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
シラミ寄生	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
ヘリコバクター感染	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘルパンギーナ	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
マラセチア感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
レンサ球菌感染	0	(0.0)	4	(2.8)	1	(1.8)	5	(2.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
β溶血性レンサ球菌感染	0	(0.0)	4	(2.8)	1	(1.8)	5	(2.5)
胃腸炎	5	(3.0)	11	(7.6)	6	(10.7)	17	(8.5)
咽頭炎	0	(0.0)	6	(4.2)	4	(7.1)	10	(5.0)

	Adult[a]		Pediatric[b]					
	OPA15406 1% w/w (N=166)		OPA15406 0.3% w/w (N=144)		OPA15406 1% w/w (N=56)		Total (N=200)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
咽頭扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
外陰部腟カンジダ症	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外耳炎	3	(1.8)	2	(1.4)	1	(1.8)	3	(1.5)
感染	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
感染性クループ	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
感染性腸炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染性皮膚嚢腫	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	1	(0.6)	9	(6.3)	3	(5.4)	12	(6.0)
急性中耳炎	2	(1.2)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
急性副鼻腔炎	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
結膜炎	2	(1.2)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
口腔ヘルペス	4	(2.4)	2	(1.4)	1	(1.8)	3	(1.5)
喉頭炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
細菌感染	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
細菌性肺炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
細菌性膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
歯感染	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
耳下腺炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
手足口病	1	(0.6)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
上咽頭炎	24	(14.5)	47	(32.6)	17	(30.4)	64	(32.0)
上気道感染	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(3.6)	4	(2.0)
真菌性爪囲炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
水痘	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
声門下喉頭炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
大腸菌性胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
単純ヘルペス	5	(3.0)	1	(0.7)	2	(3.6)	3	(1.5)
中耳炎	1	(0.6)	4	(2.8)	0	(0.0)	4	(2.0)
爪囲炎	7	(4.2)	6	(4.2)	2	(3.6)	8	(4.0)
伝染性軟属腫	0	(0.0)	7	(4.9)	3	(5.4)	10	(5.0)
突発性発疹	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.8)	2	(1.0)
膿皮症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膿痂疹	2	(1.2)	26	(18.1)	5	(8.9)	31	(15.5)
膿疱	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白癬感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
麦粒腫	3	(1.8)	3	(2.1)	2	(3.6)	5	(2.5)
皮膚カンジダ	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚感染	1	(0.6)	1	(0.7)	1	(1.8)	2	(1.0)
皮膚細菌感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
鼻炎	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)	3	(1.5)
副鼻腔炎	1	(0.6)	2	(1.4)	1	(1.8)	3	(1.5)
蜂巣炎	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
毛包炎	10	(6.0)	9	(6.3)	5	(8.9)	14	(7.0)

	Adult[a]		Pediatric[b]					
	OPA15406 1% w/w (N=166)		OPA15406 0.3% w/w (N=144)		OPA15406 1% w/w (N=56)		Total (N=200)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
扁桃炎	4	(2.4)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
肝胆道系障害	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	12	(7.2)	16	(11.1)	10	(17.9)	26	(13.0)
アレルギー性結膜炎	5	(3.0)	14	(9.7)	7	(12.5)	21	(10.5)
ドライアイ	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
眼瞼そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
眼瞼炎	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(3.6)	3	(1.5)
眼瞼湿疹	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
視力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
硝子体浮遊物	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
閃輝暗点	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
潰瘍性角膜炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
裂孔原性網膜剥離	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
霰粒腫	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.2)	5	(3.5)	2	(3.6)	7	(3.5)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
関節周囲炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
関節痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
頚部痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
尾骨痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
腱鞘炎	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
リンパ節症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
血管障害	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血栓性静脈瘤	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(1.8)	16	(11.1)	3	(5.4)	19	(9.5)
アレルギー性鼻炎	2	(1.2)	4	(2.8)	1	(1.8)	5	(2.5)
口腔咽頭痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
小児喘息	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
上気道の炎症	0	(0.0)	7	(4.9)	0	(0.0)	7	(3.5)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
鼻粘膜びらん	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
鼻漏	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
喘息	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(3.6)	3	(1.5)
耳および迷路障害	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
突発性難聴	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	17	(10.2)	26	(18.1)	9	(16.1)	35	(17.5)
外傷後頚部症候群	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
挫傷	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(1.8)	3	(1.5)
歯肉損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)

	Adult[a]		Pediatric[b]					
	OPA15406 1% w/w (N=166)		OPA15406 0.3% w/w (N=144)		OPA15406 1% w/w (N=56)		Total (N=200)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
手骨折	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
節足動物刺傷	1	(0.6)	5	(3.5)	2	(3.6)	7	(3.5)
節足動物咬傷	1	(0.6)	4	(2.8)	0	(0.0)	4	(2.0)
創傷	4	(2.4)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
足骨折	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
損傷	1	(0.6)	1	(0.7)	1	(1.8)	2	(1.0)
凍傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
凍瘡	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
肉離れ	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
熱傷	2	(1.2)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
熱中症	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脳振盪	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
剥離骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮下血腫	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(3.6)	3	(1.5)
皮膚擦過傷	3	(1.8)	6	(4.2)	2	(3.6)	8	(4.0)
皮膚裂傷	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
靭帯捻挫	2	(1.2)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
心臓障害	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
動悸	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻脈	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	4	(2.4)	3	(2.1)	2	(3.6)	5	(2.5)
感覚鈍麻	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
頚腕症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.8)	2	(1.0)
味覚障害	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
橈骨神経麻痺	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(0.6)	5	(3.5)	1	(1.8)	6	(3.0)
陰嚢湿疹	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
陰部そう痒症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
亀頭包皮炎	0	(0.0)	4	(2.8)	1	(1.8)	5	(2.5)
精神障害	5	(3.0)	3	(2.1)	0	(0.0)	3	(1.5)
遺尿	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
睡眠時驚愕	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
睡眠障害	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注意欠陥多動性障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
不眠症	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮様嚢腫	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
代謝および栄養障害	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱水	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	66	(39.8)	71	(49.3)	29	(51.8)	100	(50.0)
おむつ皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
ざ瘡	8	(4.8)	5	(3.5)	4	(7.1)	9	(4.5)

	Adult[a]		Pediatric[b]					
	OPA15406 1% w/w (N=166)		OPA15406 0.3% w/w (N=144)		OPA15406 1% w/w (N=56)		Total (N=200)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
そう痒症	4	(2.4)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
アトピー性皮膚炎	35	(21.1)	30	(20.8)	17	(30.4)	47	(23.5)
アレルギー性そう痒症	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	4	(2.8)	0	(0.0)	4	(2.0)
異汗性湿疹	1	(0.6)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
円形脱毛症	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
炎症後色素沈着変化	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過角化	2	(1.2)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
過剰肉芽組織	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
汗疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)	2	(1.0)
丘疹	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
血管浮腫	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口囲皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
紅斑	1	(0.6)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
脂肪織炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.8)	2	(1.0)
湿疹	0	(0.0)	3	(2.1)	1	(1.8)	4	(2.0)
小水疱性皮疹	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
掌蹠角皮症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
色素沈着障害	3	(1.8)	6	(4.2)	1	(1.8)	7	(3.5)
神経皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
接触皮膚炎	5	(3.0)	9	(6.3)	3	(5.4)	12	(6.0)
多形紅斑	2	(1.2)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
日光皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
発疹	0	(0.0)	4	(2.8)	0	(0.0)	4	(2.0)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
皮膚びらん	1	(0.6)	1	(0.7)	1	(1.8)	2	(1.0)
皮膚炎	1	(0.6)	2	(1.4)	1	(1.8)	3	(1.5)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
皮膚灼熱感	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚色素過剰	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚嚢腫	2	(1.2)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
稗粒腫	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
毛孔性角化症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
薬疹	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嵌入爪	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(3.6)	2	(1.0)
痒疹	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
蕁麻疹	8	(4.8)	14	(9.7)	3	(5.4)	17	(8.5)
免疫系障害	0	(0.0)	3	(2.1)	2	(3.6)	5	(2.5)
アナフィラキシー反応	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
季節性アレルギー	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
食物アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)	2	(1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4	(2.4)	7	(4.9)	3	(5.4)	10	(5.0)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

	Adult[a]		Pediatric[b]					
	OPA15406 1% w/w (N=166)		OPA15406 0.3% w/w (N=144)		OPA15406 1% w/w (N=56)		Total (N=200)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アクロコルドン	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚乳頭腫	4	(2.4)	7	(4.9)	3	(5.4)	10	(5.0)
臨床検査	3	(1.8)	2	(1.4)	1	(1.8)	3	(1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
血中ビリルビン増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中蛋白陽性	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)

[a] Adults comprise subjects 15 years of age or older.

[b] In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

[c] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Note: Adverse events coded in MedDRA 22.1. Treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event that started after trial drug treatment.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 12.2.2.1-1＞

(c) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

すべての副作用を表 2.7.6.4.5-19 に，重症度別副作用を資料番号 5.3.5.2-02 の CT-8.3.3.1 に示した。副作用の発現割合は，成人では 8.4%（14/166 例），小児では 8.0%（16/200 例）であり，小児の開始用量別では，0.3%開始集団で 5.6%（8/144 例），1%開始集団で 14.3%（8/56 例）であった。

成人で 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），ざ瘡 1.2%（2/166 例）であった。小児で 2 例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），毛包炎 1.0%（2/200 例）であった。

表 2.7.6.4.5-19　副作用

	Adult[a]		Pediatric[b]					
	OPA15406 1% w/w (N=166)		OPA15406 0.3% w/w (N=144)		OPA15406 1% w/w (N=56)		Total (N=200)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[c]	14	(8.4)	8	(5.6)	8	(14.3)	16	(8.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
適用部位そう痒感	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
適用部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
感染症および寄生虫症	1	(0.6)	1	(0.7)	3	(5.4)	4	(2.0)
カポジ水痘様発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
白癬感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
毛包炎	1	(0.6)	1	(0.7)	1	(1.8)	2	(1.0)

	Adult[a]		Pediatric[b]					
	OPA15406 1% w/w (N=166)		OPA15406 0.3% w/w (N=144)		OPA15406 1% w/w (N=56)		Total (N=200)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	12	(7.2)	7	(4.9)	4	(7.1)	11	(5.5)
ざ瘡	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
アトピー性皮膚炎	3	(1.8)	2	(1.4)	2	(3.6)	4	(2.0)
アレルギー性そう痒症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
炎症後色素沈着変化	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管浮腫	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
紅斑	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
色素沈着障害	1	(0.6)	3	(2.1)	1	(1.8)	4	(2.0)
接触皮膚炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
皮膚灼熱感	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚色素過剰	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)

[a] Adults comprise subjects 15 years of age or older.

[b] In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

[c] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Note: Adverse events coded in MedDRA 22.1. Treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event that started after trial drug treatment.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 12.2.2.2-1＞

(d) 発現時期別有害事象

初回発現時期別の有害事象を資料番号 5.3.5.2-02 の CT-8.1.4.1 に示した。

初回発現時期別の有害事象の発現割合は，成人では，4 週以内が 25.9%（43/166 例），4 週超 12 週以内が 19.2%（30/156 例），12 週超 24 週以内が 17.1%（24/140 例），24 週超 36 週以内が 9.0%（12/134 例），36 週超 52 週以内が 8.5%（11/129 例）であり，小児では，4 週以内が 40.0%（80/200 例），4 週超 12 週以内が 28.9%（57/197 例），12 週超 24 週以内が 14.2%（27/190 例），24 週超 36 週以内が 5.4%（10/184 例），36 週超 52 週以内が 2.2%（4/179 例）であった。成人，小児ともに投与 4 週以内が最も高く，それ以降に新規の有害事象の発現が増加する傾向はなかった。

(e) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.4.5.4 に示した。

重篤な有害事象は，成人で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，小児で細菌性肺炎が 1 例に発現した。いずれも治験薬との関連性は否定された。

(f)　治験薬の投与中止に至った有害事象

成人で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 7.8%（13/166 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎［1.8%（3/166 例）］，そう痒症及び接触皮膚炎［各 1.2%（2/166 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 0.6%（1/166 例）］であった。

小児で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 3.5%（7/200 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎［2.5%（5/200 例）］，アレルギー性そう痒症及び接触皮膚炎［各 0.5%（1/200 例）］であった（資料番号 5.3.5.2-02：表 12.3.1.3-1 参照）。

(g)　治験薬の休薬に至った有害事象

成人で治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は 21.7%（36/166 例）であった。このうち 2 例以上の被験者に発現した有害事象は，アトピー性皮膚炎［18.1%（30/166 例）］及びざ瘡［1.2%（2/166 例）］であった。

小児で治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は 29.5%（59/200 例）であった。このうち 2 例以上の被験者に発現した有害事象は，アトピー性皮膚炎［18.0%（36/200 例）］，膿痂疹［4.5%（9/200 例）］，毛包炎及びカポジ水痘様発疹［各 1.5%（3/200 例）］，水痘及び色素沈着障害［各 1.0%（2/200 例）］であった（資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.8.2.1 参照）。

(h)　治験薬の減量に至った有害事象

小児で 1%製剤から 0.3%製剤への減量に至った有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.7.2.1 参照）。

(i)　特に注目すべき有害事象

治験薬塗布部位に発現した有害事象を表 2.7.6.4.5-20 に示した。

成人では 39.2%（65/166 例）の被験者で治験薬塗布部位に有害事象が発現した。5%以上の被験者に発現した有害事象は，アトピー性皮膚炎［20.5%（34/166 例）］であった。副作用の発現割合は，7.8%（13/166 例）であった。2 例以上の被験者に発現した副作用は，アトピー性皮膚炎［1.8%（3/166 例）］，ざ瘡［1.2%（2/166 例）］であった。

小児では 52.0%（104/200 例）の被験者で治験薬塗布部位に有害事象が発現した。小児の開始用量別では，0.3%開始集団で 50.7%（73/144 例），1%開始集団で 55.4%（31/56 例）であった。5%以上の被験者に発現した有害事象は，アトピー性皮膚炎［23.5%（47/200 例）］，膿痂疹［11.5%（23/200 例）］，蕁麻疹［6.5%（13/200 例）］であった。副作用の発現割合は，7.5%（15/200 例）であった。小児の開始用量別では，0.3%製剤で 4.9%（7/144 例），1%製剤で 14.3%（8/56 例）であった。2 例以上の被験者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）］，毛包炎［1.0%（2/200 例）］であった。

皮膚および皮下組織障害に分類される有害事象のうち，重症度の高い（CTCAE のグレード 3 以上）有害事象は，小児では認められず，成人ではアトピー性皮膚炎［2.4%（4/166 例）］がグ

レード 3 であった。いずれの被験者も治験薬を休薬した。

表 2.7.6.4.5-20　　治験薬塗布部位に発現した有害事象

	Adult[a]		Pediatric[b]					
	OPA15406 1% w/w (N=166)		OPA15406 0.3% w/w (N=144)		OPA15406 1% w/w (N=56)		Total (N=200)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[c]	65	(39.2)	73	(50.7)	31	(55.4)	104	(52.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.2)	1	(0.7)	2	(3.6)	3	(1.5)
腫瘤	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
適用部位そう痒感	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
適用部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)	2	(1.0)
投与部位そう痒感	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
感染症および寄生虫症	14	(8.4)	40	(27.8)	13	(23.2)	53	(26.5)
せつ	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
カポジ水痘様発疹	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(1.8)	3	(1.5)
レンサ球菌感染	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
感染性皮膚嚢腫	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
耳下腺炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
手足口病	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
真菌性爪囲炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
水痘	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
単純ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(3.6)	3	(1.5)
爪囲炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
伝染性軟属腫	0	(0.0)	6	(4.2)	3	(5.4)	9	(4.5)
突発性発疹	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
膿痂疹	1	(0.6)	20	(13.9)	3	(5.4)	23	(11.5)
膿疱	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白癬感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
皮膚細菌感染	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
蜂巣炎	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
毛包炎	7	(4.2)	6	(4.2)	3	(5.4)	9	(4.5)
眼障害	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼瞼湿疹	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
血管障害	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血栓性静脈瘤	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.8)	4	(2.8)	1	(1.8)	5	(2.5)
節足動物刺傷	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
節足動物咬傷	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
熱傷	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	1	(0.6)	4	(2.8)	1	(1.8)	5	(2.5)
神経系障害	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頚腕症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

	Adult[a]		Pediatric[b]					
	OPA15406 1% w/w (N=166)		OPA15406 0.3% w/w (N=144)		OPA15406 1% w/w (N=56)		Total (N=200)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	52	(31.3)	49	(34.0)	26	(46.4)	75	(37.5)
ざ瘡	3	(1.8)	0	(0.0)	2	(3.6)	2	(1.0)
そう痒症	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
アトピー性皮膚炎	34	(20.5)	30	(20.8)	17	(30.4)	47	(23.5)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
異汗性湿疹	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
炎症後色素沈着変化	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
汗疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)	2	(1.0)
丘疹	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
紅斑	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
湿疹	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
小水疱性皮疹	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
色素沈着障害	2	(1.2)	6	(4.2)	1	(1.8)	7	(3.5)
神経皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
接触皮膚炎	3	(1.8)	4	(2.8)	2	(3.6)	6	(3.0)
多形紅斑	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)	3	(1.5)
皮膚びらん	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚灼熱感	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚色素過剰	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
毛孔性角化症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.5)
薬疹	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
痒疹	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
蕁麻疹	7	(4.2)	11	(7.6)	2	(3.6)	13	(6.5)
免疫系障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
アナフィラキシー反応	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.6)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)
皮膚乳頭腫	1	(0.6)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)

[a] Adults comprise subjects 15 years of age or older.

[b] In pediatric subjects, the 0.3% or 1% formulation of OPA-15406 ointment was administered as the starting dose but changes were permitted for subsequent treatment.

[c] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Note: Adverse events coded in MedDRA 22.1. Treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event that started after trial drug treatment.

＜資料番号 5.3.5.2-02：表 12.3.1.6.1.2-1＞

(j) 臨床検査

i) 治験期間を通しての臨床検査値

いずれの検査項目（血液学的検査，生化学的検査，尿検査）でも臨床的に問題となる変化は

認められなかった。

ii)　個々の臨床的に重要な異常

いずれの検査項目でも臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(k)　バイタルサイン及び体重

バイタルサイン及び体重では，臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(6)　結論

成人及び小児いずれも，IGA 及び EASI の改善が認められ，投与 52 週後まで IGA 反応率及び EASI 反応率の低下は認められなかった。IGA スコア, EASI 合計スコア及び各症状スコア, POEM 合計スコア及び罹病範囲の合計（%）はベースラインから減少し，減少効果は投与 52 週後まで持続した。以上のことから，OPA-15406 軟膏の 52 週間投与時の有効性が確認された。

有害事象は，成人及び小児いずれも投与 4 週以内に多く発現した。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，特徴的な有害事象は認められなかった。臨床検査及びバイタルサインでは，臨床的に問題となる変化は認められなかった。以上のことから，OPA-15406 軟膏の 52 週間投与での安全性上の問題はみられなかった。

2.7.6.4.5.4　重篤な有害事象の叙述

(1)　裂孔原性網膜剥離

Subject 271-102-00006-[redacted]	**Protocol:** 271-102-00006	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☐ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 4[redacted] years	**Sex:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Treatment

IMP	Treatment Dose	Usage	Start Date (Day)	Stop Date (Day)
OPA-15406	1%	Twice daily	[redacted] 20[redacted] (Day 1)	[redacted] 20[redacted] (Day 361)

Adverse Events

Reported Term / Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Rhegmatogenous retinal detachment (right eye)/ 裂孔原性網膜剥離	Yes	No	[redacted] 20[redacted] (Day 110)	[redacted] 20[redacted] (Day 125)	Not related	Severe	Drug interrupted	Recovered/ Resolved
Worsening of atopic dermatitis/ アトピー性皮膚炎	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 134)	[redacted] 20[redacted] (Day 197)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved

Indication History

Condition	Onset Age or Date
Dermatitis atopic	19[redacted]

Medical History

Reported Term	Ongoing
Acne vulgaris	Yes
Conjunctivitis allergic	Yes
Rhinitis allergic	Yes

被験者番号 [redacted] は，アトピー性皮膚炎を有する 4[redacted] 歳の男性で，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 110 日目）に重篤な有害事象である裂孔原性網膜剥離（右眼）を発現した。被験者はアレルギー性結膜炎を合併しており，網膜剥離，白内障（両眼），眼内レンズ挿入（両眼）及び網膜剥離手術（左眼）の既往歴を有していた。また，網膜剥離の家族歴があった。

被験者が当該事象の発現時に併用していた薬剤は，ビラスチン（内服），白色ワセリン（外用）及びヘパリン類似物質（外用）であった。

CIOMS 報告書に基づく当該事象の詳細は以下のとおりである。

被験者は同年 [redacted] 月 [redacted] 日に本治験への参加に同意し，同年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 1 日目）に 1% OPA-15406 軟膏の 1 日 2 回塗布を開始した。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 106 日目），被験者は投与開始 16 週後の検査のため来院した。アトピー性皮膚炎の症状は治まり，有害事象も認められていなかった。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 110 日目）9 時頃，被験者はパソコンの画面を見ているときに目に違和感を認め，午後に他院眼科を受診した。被験者は他院で網膜剥離（右眼）と診断され，他院（大学病院）を紹介された。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 118 日目），被験者は紹介された他院（大学病院）に入院した。裂孔原性網膜剥離（右眼）の治療のため，硝子体切除術を実施された。1% OPA-15406 軟膏の塗布は中断された。なお，1% OPA-15406 軟膏の顔面への塗布はなかった。被験者は術前にリドカイン塩酸塩（点眼）及びメピバカイン塩酸塩（眼，注射）を投与された。また，術後にフラジオマイシン硫酸塩・メチルプレドニゾロン（眼軟膏）及びオフロキサシン（眼軟膏）を投与された。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日，ブロムフェナクナトリウム水和物（点眼），ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩（点眼），セフカペンピボキシル塩酸塩水和物（内服）300 mg/日及びモキシフロキサシン塩酸塩（点眼）を開始した。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日，セフカペンピボキシル塩酸塩水和物の投与を終了した。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者は退院した。治験責任又は分担医師は転帰を回復と判断した。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 130 日目），被験者は 1% OPA-15406 軟膏の塗布を夜から再開した。ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩及びモキシフロキサシン塩酸塩は翌年 [redacted] 月 [redacted] 日まで，ブロムフェナクナトリウム水和物は翌年 [redacted] 月 [redacted] 日まで継続した。

治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定した。また，当該事象が治験薬の投与開始 3 ヵ月以上後に発現していること並びに発現時期，投与経路，薬理学的作用及び既往歴を考慮し，治験薬と当該事象の関連性は否定できると判断した。治験依頼者は，生物学的妥当性に欠けることから，治験薬と当該事象の関連性は否定できると判断した。また，被験者のリスク因子（網膜剥離の既往）によるものと考えた。

(2) 細菌性肺炎

Subject 271-102-00006-[redacted]	**Protocol:** 271-102-00006	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☐ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: [redacted] years	**Sex:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Treatment

IMP	Treatment Dose	Usage	Start Date (Day)	Stop Date (Day)
OPA-15406	0.3%	Twice daily	[redacted] 20[redacted] (Day 1)	[redacted] 20[redacted] (Day 225)
	1%	Twice daily	[redacted] 20[redacted] (Day 225)	[redacted] 20[redacted] (Day 306)
	0.3%	Twice daily	[redacted] 20[redacted] (Day 306)	[redacted] 20[redacted] (Day 369)

Adverse Events

Reported Term / Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Common cold / 上咽頭炎	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 18)	[redacted] 20[redacted] (Day 30)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Eruption (left hip) / 発疹	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 23)	[redacted] 20[redacted] (Day 33)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Glossitis / 舌炎	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 26)	[redacted] 20[redacted] (Day 28)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Varicella / 水痘	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 35)	[redacted] 20[redacted] (Day 41)	Not related	Mild	Drug interrupted	Recovered/ Resolved
Common cold / 上咽頭炎	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 73)	[redacted] 20[redacted] (Day 98)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Abrasion (legs) / 皮膚擦過傷	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 80)	[redacted] 20[redacted] (Day 98)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Bacterial pneumonia / 細菌性肺炎	Yes	No	[redacted] 20[redacted] (Day 100)	[redacted] 20[redacted] (Day 106)	Not related	Moderate	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Influenza A virus infection / インフルエンザ	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 141)	[redacted] 20[redacted] (Day 145)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved

Acute enterocolius / 腸炎	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 168)	[redacted] 20[redacted] (Day 176)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Common cold / 上咽頭炎	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 224)	[redacted] 20[redacted] (Day 231)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Soft stool / 軟便	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 241)	[redacted] 20[redacted] (Day 247)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Common cold / 上咽頭炎	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 263)	[redacted] 20[redacted] (Day 269)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Skin pigmentation (leg, body) / 色素沈着障害	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 294)	[redacted] 20[redacted] (Day 369)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Skin rash due to insect bites (both arms) / 節足動物咬傷	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 301)	[redacted] 20[redacted] (Day 334)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved

Indication History

Condition	Onset Age or Date
Dermatitis atopic	20[redacted]

Medical History

Reported Term	Ongoing
Bronchial asthma	Yes
Food allergy (peanut)	Yes

被験者番号 [redacted] は，アトピー性皮膚炎を有する [redacted] 歳の男児で，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 100 日目）に重篤な有害事象である細菌性肺炎を発現した。

被験者は同年 [redacted] 月 [redacted] 日に本治験への参加に同意し，同年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 1 日目）に 0.3% OPA-15406 軟膏の 1 日 2 回塗布を開始した。

被験者が当該事象の発現時に併用していた薬剤は，プロカテロール塩酸塩水和物（吸入），モンテルカストナトリウム（内服），トラニラスト（内服），エバスチン（内服），ブデソニド（吸入），クロモグリク酸ナトリウム（吸入），ツロブテロール（テープ），ヘパリン類似物質（スプレー），クロベタゾン酪酸エステル（ローション），酸化亜鉛（軟膏）であった。被験者は，同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 日まで上気道炎を発現していた。

CIOMS 報告書に基づく当該事象の詳細は以下のとおりである。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 99 日目），被験者に発熱が発現し，19 時 18 分には体温が 39.8°C であった。20 時には右腹部痛を認め，被験者は他院を受診した。腹部 X 線検査で異常は認められず，被験者は解熱剤（使用せず）のみの処方を受け帰宅した。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 100 日目），8 時 45 分に被験者は治験実施医療機関を受診した。発熱が継続しており，血液検査で炎症反応が高く（白血球数 $22.1 \times 10^3/mm^3$，C 反応性蛋白 8.6 mg/dL），アデノウイルス陰性であった。紹介先の他院で被験者は細菌性肺炎と診断され，入院した（白血球数 155 × 100/mL，C 反応性蛋白 12.35 mg/dL）。治験薬の投与は継続した。他院では発熱時にアセトアミノフェン（坐剤）160 mg/回を投与された。また，アンピシリンナトリウム（静注）1800 mg/日，耐性乳酸菌（内服）0.51 g/日，カルボシステイン（内服）0.9 g/日及びアンブロキソール塩酸塩（内服）0.9 g/日の投与が開始された。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 102 日目），アンピシリンナトリウム（静注）から，アモキシシリン水和物（内服）600 mg/日の投与に切り替えた。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 103 日目），被験者は退院した。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 106 日目），アモキシシリン水和物及び耐性乳酸菌の投与が終了した。治験責任又は分担医師は転帰を回復と判断した。原因菌は不明。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 108 日目），アンブロキソール塩酸塩の投与が終了した。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 109 日目），カルボシステインの投与が終了した。

治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，治験薬との関連性は否定できると判断した。治験依頼者は，治験薬の薬理学的メカニズムを基に当該事象を説明できないことから，当該事象の治験薬との関連性は否定できると判断した。

(3) びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫

Subject 271-102-0006-[redacted]	**Protocol:** 271-102-00006	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☒ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 4[redacted] years	**Sex:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Treatment

IMP	Treatment Dose	Usage	Start Date (Day)	Stop Date (Day)
OPA-15406	1%	Twice daily	[redacted] 20[redacted] (Day 1)	[redacted] 20[redacted] (Day 354)

Adverse Events

Reported Term / Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Verruca vulgaris / 皮膚乳頭腫	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 15)	[redacted] 20[redacted] (Day 36)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Verruca vulgaris / 皮膚乳頭腫	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 242)	[redacted] 20[redacted] (Day 248)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Folliculitis malassezian / マラセチア感染	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 248)	[redacted] 20[redacted] (Day 302)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Tonsillitis / 扁桃炎	No	No	[redacted]20[redacted] (Day 305)	[redacted] 20[redacted] (Day 344)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered Resolved
Radial nerve palsy (left) / 橈骨神経麻痺	No	No	[redacted] 20[redacted] (Day 325)	Ongoing	Not related	Mild	Dose not changed	Recovering/ Resolving
Diffuse large B-cell lymphoma / びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	Yes	Yes	[redacted] 20[redacted] (Day 353)	Ongoing	Not related	Severe	Drug withdrawn	Not recovered/ Not resolved

Indication History

Condition	Onset Age or Date
Dermatitis atopic	19[redacted]

Medical History

Reported Term	Ongoing
Follicleitis malassezia	Yes

被験者番号 [redacted] は，アトピー性皮膚炎を有する 4[redacted] 歳の男性で，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 353 日目）に重篤な有害事象であるびまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫を発現した。

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本治験への参加に同意し，同年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 1 日目）に 1% OPA-15406 軟膏の 1 日 2 回塗布を開始した。

被験者が当該事象の発現時に併用していた薬剤は，フェキソフェナジン塩酸塩（内服），モメタゾンフランカルボン酸エステル（クリーム），ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（ローション），及びアセトアミノフェン（内服）であった。

CIOMS 報告書に基づく当該事象の詳細は以下のとおりである。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 305 日目），被験者に扁桃炎が発現し，近医の耳鼻科を受診した。セフジトレンピボキシル 300 mg/日（同年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日，内服），メシル酸ガレノキサシン水和物 400 mg/日（同年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日，内服），アセトアミノフェン 300 mg/回（同年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日は 1 日 3 回，同年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 月 [redacted] 日は頓用，内服），アズレンスルホン酸ナトリウム水和物 4 mg/日（同年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日，含嗽），及びトラネキサム酸 750 mg/日（同年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日，内服）にて加療していたが，リンパ節の腫れが改善しないため再診時に他院を紹介された。

同年日付不明，紹介先の他院で検査（造影コンピュータ断層撮影検査，細胞診）を実施した結果，同年 [redacted] 月 [redacted] 日に悪性リンパ腫と診断された。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与開始 354 日目），被験者から治験実施医療機関に連絡があり，悪性リンパ腫であることが判明したことから，治験担当医師は治験薬の投与中止を判断し，被験者は同日の夕方から使用中止した。他の併用薬は継続した。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者は治験実施医療機関の血液内科を受診した。他院紹介状及び扁桃生検標本よりびまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫が疑われた。同日の白血球数は $3.8 \times 10^3/mm^3$，血小板数は $314 \times 10^3/mm^3$，好中球数は 2090 /μL，リンパ球数は 1178 /μL，乳酸脱水素酵素（LDH）は 225 U/L であった。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者は治験の中止時検査を受けた。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者は治験実施医療機関の耳鼻科を受診し，扁桃生検を受けた。生検後の疼痛のため，ロキソプロフェンナトリウム水和物（内服）が処方された。喉頭ファイバーを実施した結果，右扁桃以外に腫瘤は認められなかった。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日の白血球数は $4.4 \times 10^3/mm^3$，血小板数は $261 \times 10^3/mm^3$，好中球数は 2750 /μL，リンパ球数は 1232 /μL，LDH は 208 U/L であった。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者は治験実施医療機関に入院した。入院時検査で，Performance Status は 0，新型コロナウイルスは陰性であった。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 日に R-CHOP 療法［リツキシマブ（遺伝子組換え），シクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩，プレドニゾン］にて治療を開始した（1 クール目）。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日，頸部リンパ節の縮小を認めた。右扁桃腫大のグレードが II から I に改善し，白苔は消失していた。同日の白血球数は $4.7 \times 10^3/mm^3$，血小板数は $278 \times 10^3/mm^3$，好中球数は 3760 /μL，リンパ球数は 776 /μL，LDH は 154 U/L であった。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者は退院した。

同年[redacted]月[redacted]日，被験者はフィルグラスチム（遺伝子組換え）を投与された。血液検査（生化学・血液）では生化学検査値に異常はなく，白血球数は減少傾向であった。

同年[redacted]月[redacted]日，症状は改善傾向であった。被験者の治療として，同日にR-CHOP療法の2クール目，同年[redacted]月[redacted]日に3クール目が予定されていた。

当該事象の転帰は未回復であったが，臨床的に病態が安定したため治験責任又は分担医師は追跡調査を終了した。

治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，治験薬との関連性は否定できると判断した。治験依頼者は，当該事象は重篤及び医学的に重要であり，本剤の既知のプロファイルから当該事象の治験薬との関連性は否定できる（偶発的な事象）と判断した。

2.7.6.4.6　成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした基剤対照用量漸増，実薬対照単盲検試験（外国人：271-12-204 試験，添付資料番号 5.3.5.1-05）【参考資料】

2.7.6.4.6.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的：アトピー性皮膚炎患者での OPA-15406 の安全性，忍容性，薬物動態を用量漸増で検討する。 副次的目的：アトピー性皮膚炎患者での OPA-15406 の有効性を用量漸増で基剤と比較する。
試験デザイン	Phase 1：多施設共同，無作為化，二重盲検，基剤対照，複数コホート，用量漸増 Phase 2：多施設共同，無作為化，単盲検，実薬対照
対象	成人アトピー性皮膚炎患者
選択基準	1) 治験手順の開始前に文書による同意取得が可能で，治験手順に従うことができると治験責任医師が判断した者 2) 18 歳以上 65 歳以下の男女 3) Hanifin と Rajka の診断基準で，アトピー性皮膚炎と診断された者 4) アトピー性皮膚炎の罹病歴が 3 年以上あり，医学的に診断された後にスクリーニング時点で 12 ヵ月以上経過している者。又は 3 年以上の罹病歴を自ら申告し，治験責任医師がスクリーニング時点でアトピー性皮膚炎と診断した記録がある者 5) スクリーニング時点及びベースライン時点で顔，頚部，頭部を除く罹病範囲が Phase 1 は体表面積の 5%以上，Phase 2 は 10%以上である者 6) スクリーニング時点及びベースライン時点で選択した治療範囲の IGA が 2（軽症）又は 3（中等症）である者 7) スクリーニング時点及びベースライン時点で VAS スコア（0 は痒みなし 100 は最悪の痒み）が，100 mm のうち 35 mm 以上の者 8) スクリーニング時点及びベースライン時点で EASI スコアが 8 以上の者 9) スクリーニング時点で臨床検査値が以下の範囲の者 • 白血球数が 3,000/μL 以上 14,000/μL（14×10^9/L）未満 • 血小板数が 100,000/μL（100×10^9/L）超 • クレアチニンが 1.5 mg/dL（132.6 μmol/L）以下 • AST 及び ALT が基準範囲上限の 1.5 倍以下 • ヘモグロビンが 9 g/dL 超 • 総ビリルビンが 2.0 mg/dL 以下

項目	内容
	10) 適切な1回以上の標準的な治療（例えば，局所性ステロイド，UVA，ナローバンドUVB，UVB）で一部効果があったが十分ではなかった（以前に記録されている又はスクリーニング時に詳細な病歴を被験者が報告した）と治験責任医師が判断した者
除外基準	1) 妊娠中又は授乳中である女性 2) 性的活動を行っている男性，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，治験期間中及び治験薬の最終投与から30日間2種類の避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち2種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬，埋込式避妊具，コンドーム，又は殺精子剤スポンジ 3) 接触皮膚炎又はアトピー性皮膚炎に対する全身作用性又は局所作用性の治療［例えば，シクロスポリン，副腎皮質ステロイド，メトトレキサート，経口レチノイド類，ミコフェノール酸モフェチル，チオグアニン，ヒドロキシウレア，シロリムス，タクロリムス（プロトピック），ピメクロリムス（Elidel®），アザチオプリン］をスクリーニング前30日以内に実施した者 4) その他の制限事項に規定する光線療法（UVA，ナローバンドUVB，UVB）をスクリーニング前30日以内に実施した者 5) 本治験の投与開始前30日以内に他の治験薬又は治験中の医療機器を使用した者 6) ベースライン検査前7日以内に経口又は局所性の抗ヒスタミン薬を使用した者 7) 禁止薬剤に規定する局所性又は経口の，薬剤，非処方製品を，治療期間に使用しないことに同意しない者 8) 治験期間中に太陽光曝露を制限すること及び日焼け用ベッド，日焼けランプ，UV療法を避けることに同意できない者 9) 臨床検査又は12誘導心電図検査で臨床的に問題となる異常があった者 10) アトピー性皮膚炎関連以外で身体所見に臨床的に問題となる異常があった者 11) スクリーニング前30日以内に，接触皮膚炎又はアトピー性皮膚炎の急激な増悪が認められた者 12) 高度な及び/又はコントロール不良の糖尿病の者 13) 全身性の真菌感染症を合併している者 14) 急性活動性ウイルス皮膚感染症（単純ヘルペス，帯状疱疹，水痘など）を合併している及び/又は臨床的に感染しているアトピー性

項目	内容
	皮膚炎の者 15) 悪性腫瘍の合併又は既往のある者（治癒している基底細胞癌又は扁平上皮癌を除く） 16) アトピー性皮膚炎以外の合併症・既往症/症状（ざ瘡，乾癬など）が治験薬投与部位にあり，本治験の評価が適切に行えないと判断された者 17) 治験責任医師が臨床的に問題となると判断した心臓, 内分泌, 肺, 神経，肝臓，腎臓，血液学的，免疫学的，又は他の重大な疾患，又は他の重症でコントロール不良の状態で，本治験で健康上の危険をもたらす可能性がある又は本治験の評価に影響する可能性がある既往のある者 18) 細菌感染を繰り返した［過去 2 年間に 3 回以上大きな感染症（入院及び/又は抗生物質静脈投与を要する）があった］既往のある者 19) 先天性又は後天性免疫不全又は免疫障害（リンパ腫，AIDS，Wiskott-Aldrich 症候群など）の既往又は合併のある者 20) 肝炎又は AIDS の既往又は合併がある，又は HBs 抗原，抗 HCV 抗体及び/又は HIV 抗体が陽性である者 21) リウマチ熱又は心臓弁置換の既往がある者 22) 薬物乱用又はアルコール乱用の既往がある者 23) OPA-15406 軟膏又はタクロリムス軟膏の成分に対する過敏症のある者 24) タクロリムス軟膏又はピメクロリムスクリーム（Elidel）が臨床的に効果不十分又は無効であると報告されている者
使用薬剤, ロット番号	**被験薬** Phase 1 OPA-15406 軟膏 0.3% : [redacted] OPA-15406 軟膏 1% : [redacted] OPA-15406 軟膏 3% : [redacted] Phase 2 OPA-15406 軟膏 1% : [redacted] OPA-15406 軟膏 3% : [redacted] **対照薬** Phase 1 基剤 : [redacted], [redacted] Phase 2 タクロリムス軟膏 0.1% : [redacted]
用量及び投与方法	Phase 1 では二重盲検で OPA-15406 軟膏（0.3%，1%及び 3%）又は基剤を, 体表面積の 5%相当範囲に約 1 g（0.3%軟膏で 3 mg, 1%軟膏で 10 mg, 3%軟膏で 30 mg），選択した治療範囲に 1 日 2 回約 12 時間の間隔を開けて 28 日間連続して塗布した。アトピー性皮膚炎の病変が改善しても選択した治療範囲に塗布した。頭部，頚部，顔は除外した。

項目	内容
	$$\mathrm{BSA}\ (m^2) = \sqrt{\frac{Ht\ (cm) \times Wt\ (kg)}{3600}}$$ BSA: 体表面積, Ht: 身長，Wt: 体重 Phase 2 では Phase 1 での最大耐量及び次に高い用量の OPA-15406 軟膏と実薬対照（タクロリムス）を体表面積の 10%以上の病変部に 1 日 2 回約 12 時間の間隔を開けて 28 日間連続して, 病変が改善しても選択した治療範囲に塗布した。タクロリムス軟膏は 1 日 2 回添付文書に従って塗布した。
投与期間	Phase 1：28 日間，Phase 2：28 日間
目標被験者数	Phase 1：60 例；各コホート 20 例（実薬 15 例，基剤 5 例）3 コホート Phase 2：32 例；実薬各 8 例 2 用量，タクロリムス軟膏 16 例
目標被験者数の設定根拠	Phase 1（無作為化二重盲検）：15 例の被験者の場合，少なくとも 1 例に有害事象（真の発現率が 20%の時）が発現する確率は 96%となる。真の有害事象の発現率が 10%の場合，15 例のうち少なくとも 1 例に有害事象が発現する確率は 80%であった。 Phase 2（無作為化単盲検）:Phase 1 で選択した 2 用量について各用量 8 例の被験者を追加し，Phase 1 と合算すると有効性評価例数は各用量 23 例の被験者となり，基剤は 15 例となる。OPA-15406 が選択した用量で効果があるか評価する目的で，選択した 2 用量の Phase 1 と Phase 2 の被験者を合わせて計 46 例と基剤を投与された計 15 例の被験者を主な評価項目では比較した。この時，両側有意水準を 0.15，4 週後の IGA 反応率を基剤は 7%以下, OPA-15406 は少なくとも 40%と仮定すると, Fisher の正確性検定でこの 33%の差を検出する確率は 86%となった。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 1) スクリーニング時 30 日前から治療期間中 経口及び局所作用性の処方薬及び非処方薬をアトピー性皮膚炎治療のために使用すること ただし，処方薬及び非処方薬の皮膚軟化剤は使用可 2) ベースライン時の 7 日前から Day 29 まで 経口及び局所作用性の抗ヒスタミン薬，強力な及び中程度の CYP1A2 及び CYP3A4 の阻害薬及び誘導薬（経口避妊薬は除く），グレープフルーツ，グレープフルーツ製品，セビリアオレンジ，セビリアオレンジジュース 3) 光線療法（UVA，ナローバンド UVB，UVB）
評価項目	有効性 主な評価項目：投与 4 週後の IGA の反応率（IGA スコアが 0 又は 1）

項目	内容
	その他の評価項目： Phase 1： • 投与 2 週後及び 4 週後の IGA スコアのベースラインからの変化量 • 投与 2 週後の IGA の反応率 • 投与 2 週後及び 4 週後の痒みの VAS • 投与 2 週後及び 4 週後の EASI • 投与 2 週後及び 4 週後の Hanifin スコアのベースラインからの変化量 • 投与 2 週後及び 4 週後の EASI の下位スコアである各症状のスコアのベースラインからの変化量 Phase 2： • 投与 2 週後及び 4 週後の IGA スコアのベースラインからの変化量 • 投与 2 週後及び 4 週後の痒みの VAS • 投与 2 週後及び 4 週後の EASI • 投与 2 週後及び 4 週後の Hanifin スコアのベースラインからの変化量 • 投与 2 週後及び 4 週後の EASI の下位スコアである各症状のスコアのベースラインからの変化量 • 投与 2 週後及び 4 週後の IGA スコアのベースラインからの変化量のタクロリムス 0.1%軟膏と OPA-15406 軟膏の比較 薬物動態 OPA-15406 及び代謝物（代謝物はクリアランスを除く） 投与 1 日目：C_{max}，$AUC_{0\text{-}12h}$，t_{max} 投与 28 日目：$C_{ss,max}$，AUC_{τ}，t_{max}，CL_{ss}/F 安全性 有害事象，重篤な有害事象，修正ドレイズスケール，身体所見，バイタルサイン，臨床検査，心電図検査
解析方法	薬物動態： • OPA-15406 及び代謝物（MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497）の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により求めた。 • 投与群及び投与日ごとに血漿中 OPA-15406 濃度及び代謝物濃度と PK パラメータの記述統計量を算出した。

項目	内容
	• OPA-15406 の CL/F は，体重で補正した CL/F を算出した。 有効性： 同じ用量の OPA-15406 軟膏を投与された Phase 1 と Phase 2 の被験者を合算して，また，Phase 1 の 3 コホートの基剤投与群の被験者を合算して有効性解析を行った。LOCF データセットを用いて，投与 4 週後を主な有効性評価項目として解析を実施した。IGA 反応率（スコアが 0 又は 1）は Fisher の正確性検定を用いて基剤及びタクロリムスと反応率を比較した。
治験依頼者	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
治験実施医療機関	米国 13 施設
治験期間	2012 年 8 月 21 日～2013 年 12 月 20 日

2.7.6.4.6.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.4.6-1 に示した。

表 2.7.6.4.6-1　　Phase 1 及び Phase 2 の治験スケジュール

Assessment	Screening Days -14 to -1	Baseline Day 1	Day 2	Week 1 (Day 7[a])	Week 2 (Day 14)	Week 3 (Day 21[a])	Week 4 (Day 28)/ ET	Day 29	Follow-Up Phone Call (30 days [a] post last dose)
Informed consent	X								
Review inclusion/exclusion criteria	X	X							
Demography	X								
Medical history	X								
Dermatologic history	X								
Physical examination	X[b]	X[b]		X	X[c,d]	X[c,d]	X[b,d]		
Define selected treatment area(s)	X	X							
Vital signs[e]	X	X[d]		X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		
ECG predose[f]	X	X					X		
ECG postdose hours 2 and 4[f]		X							
Clinical laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis)	X	X[d]		X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		
Pregnancy test (females only)	X[g]	X[d,h]					X[d,h]		
Drug/alcohol screen	X	X[d]							
Hepatitis and HIV screen	X								
Adverse events	X----------								----X
Record concomitant medications	X	X----------							----X
VAS scale for pruritus	X	X[d]		X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		
IGA	X	X[d]		X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		
Modified Draize Scale		X[d]		X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		
EASI	X	X[d]		X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		
Hanifin Score	X	X[d]		X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		
Individual Signs Score	X	X[d]		X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		
Register subject in IVRS		X							

Assessment	Screening Days -14 to -1	Baseline Day 1	Day 2	Week 1 (Day 7[a])	Week 2 (Day 14)	Week 3 (Day 21[a])	Week 4 (Day 28)/ ET	Day 29	Follow-Up Phone Call (30 days [a] post last dose)
Dispense IMP to subject			X	X	X	X			
IMP return/accountability assessment				X	X	X	X		
IMP dosing		X----------							X
PK sampling		X[i]	X[j]		X[k]		X[i]	X[j]	
Photography[l]		X		X	X	X	X		

ET = early termination; HIV = human immunodeficiency virus.

[a] + 2 days.

[b] スクリーニング時は身長と体重，Day 1 は体重，Phase 2 のみ投与 4 週後（Day 28）は体重を含む。

[c] 皮膚とその他の範囲の前回の異常所見による簡易身体所見

[d] 投与前

[e] 血圧，心拍，体温，呼吸数は 3 分以上座って安静にした後測定することとした。

[f] Day 1 及び Day 28 投与前，Day 1 の投与後 2，4 時間後（PK 採血前）の 12 誘導心電図検査は臥位で 10 分以上安静にした後に測定することとした。

[g] 血清妊娠検査

[h] 尿妊娠検査

[i] Day 1 と Day 28，薬物動態解析用の血液検体採取は 1 日 2 回の最初の投与前及び 1 日 2 回の最初の投与 2，3，4，8，12 時間後とした（Phase 2 の Day 1 と Day 28 の投与 3，12 時間後を除く）。

[j] Day 2 と Day 29，薬物動態解析用の血液検体採取は 1 日 2 回の最初の投与（前日：Day 1 と Day 28）の約 24 時間後とした。

[k] Day 14，トラフ（投与前）の血液検体を採取した。

[l] 選択された施設で同意した被験者にのみ Phase 2 で選択した治療範囲で実施することとした。

＜資料番号 5.3.5.1-05：16.1.1 Table 3.7-1＞

2.7.6.4.6.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

各投与群の被験者及び中止例の内訳を表 2.7.6.4.6-2 に示した。

Phase 1 には 60 例，Phase 2 には 30 例，合計 90 例の被験者が本治験に登録された。被験者はいずれか 1 つの Phase 及びコホートにのみ参加した。Phase 1 では OPA-15406 軟膏 0.3%，1%及び 3%製剤及び基剤に各 15 例，Phase 2 では OPA-15406 軟膏 1%及び 3%製剤，タクロリムス軟膏にそれぞれ 7 例，8 例，15 例が登録された。86 例（95.6%）の被験者が本治験の 4 週間の評価を完了し，4 例（4.4%）の被験者が治験を中止した。OPA-15406 軟膏 3%を投与された 1 例は投与 2 日目の後に追跡不能となり，投与後の有効性データが得られなかった。

表 2.7.6.4.6-2　　被験者及び中止例の内訳

Number of Subjects	Vehicle (N = 15) n (%)[b]	OPA-15406 0.3% (N = 15) n (%)[b]	OPA-15406 1% (N = 22) n (%)[b]	OPA-15406 3% (N = 23) n (%)[b]	Tacrolimus (N = 15) n (%)[b]	Total[a] (N = 90) n (%)[b]
Screening	-	-	-	-	-	146
Enrolled	15 (100.0)	15 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)	15 (100.0)	90 (100.0)
Treated	15 (100.0)	15 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)	15 (100.0)	90 (100.0)
Completed	15 (100.0)	15 (100.0)	21 (95.5)	21 (91.3)	14 (93.3)	86 (95.6)
Discontinued	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (8.7)	1 (6.7)	4 (4.4)
Lost to follow-up	-	-	-	1 (4.3)	-	-
Adverse event	-	-	-	1 (4.3)	1 (6.7)	-
Subject withdrew consent	-	-	1 (4.5)	-	-	-

n = number of subjects; N = number of subjects who received at least one dose.

[a]For subjects screened in phase 1 and phase 2.

[b]Percentages are based on the total number of enrolled subjects.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4.6-3 に示した。割付けられた全例が治験薬を 1 回以上投与され，安全性及び有効性解析対象は 90 例であった。

薬物動態は適切なデータが得られた被験者を解析対象とした。Phase 1 の投与 1 日目は 33 例，投与 28 日目は 38 例，Phase 2 の投与 1 日目は 14 例，投与 28 日目は 11 例であった。

表 2.7.6.4.6-3　　解析対象集団の内訳

Number of Subjects	Vehicle (N = 15) n (%)[b]	OPA-15406 0.3% (N = 15) n (%)[b]	OPA-15406 1% (N = 22) n (%)[b]	OPA-15406 3% (N = 23) n (%)[b]	Tacrolimus (N = 15) n (%)[b]	Total[a] (N = 90) n (%)[b]
Analyzed for safety[c]	15 (100.0)	15 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)	15 (100.0)	90 (100.0)

n = number of subjects; N = number of subjects who received at least one dose.

[a]For subjects screened in phase 1 and phase 2.

[b]Percentages are based on the total number of enrolled subjects.

[c]Received at least one dose of the trial treatments during the trial.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 10.1-1＞

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.6-4 に示した。女性被験者が多く，白人，次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人が多かった。平均年齢は 38.1 歳，BMI の平均値は 30.9 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.4.6-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性

Demographic Characteristics	Statistic	Vehicle (N = 15)	OPA-15406 0.3% (N = 15)	OPA-15406 1% (N = 22)	OPA-15406 3% (N = 23)	Tacrolimus (N = 15)	Total (N = 90)
Sex							
Male	n (%)	5 (33.3)	1 (6.7)	7 (31.8)	9 (39.1)	5 (33.3)	27 (30.0)
Female	n (%)	10 (66.7)	14 (93.3)	15 (68.2)	14 (60.9)	10 (66.7)	63 (70.0)
Age (years)	Mean (SD)	36.6 (15.2)	44.1 (14.5)	36.0 (14.7)	35.0 (12.6)	41.3 (13.0)	38.1 (14.1)
	Range	18.0 – 63.0	20.0 – 65.0	19.0 – 65.0	18.0 – 61.0	18.0 – 64.0	18.0 – 65.0
Race							
White	n (%)	12 (80.0)	9 (60.0)	17 (77.3)	12 (52.2)	7 (46.7)	57 (63.3)
Black or African American	n (%)	3 (20.0)	6 (40.0)	4 (18.2)	11 (47.8)	8 (53.3)	32 (35.6)
Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Ethnicity							
Hispanic or Latino	n (%)	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (13.3)	6 (6.7)
Not Hispanic or Latino	n (%)	14 (93.3)	13 (86.7)	21 (95.5)	23 (100.0)	13 (86.7)	84 (93.3)
IGA	Mean (SD)	2.9 (0.3)	2.7 (0.5)	2.7 (0.5)	2.8 (0.4)	2.8 (0.4)	-
	Range	2 – 3	2 – 3	2 – 3	2 – 3	2 – 3	-
Weight (kg)	Mean (SD)	77.5 (10.3)	84.5 (22.0)	84.2 (22.2)	94.7 (32.8)	92.6 (20.9)	87.2 (24.1)
	Range	59.9 – 90.7	55.8 – 124.3	51.7 – 136.0	55.3 – 205.5	62.0 – 147.9	51.7 – 205.5
Height (cm)	Mean (SD)	169.7 (7.6)	164.2 (7.9)	168.1 (9.1)	168.5 (11.0)	168.5 (11.4)	167.9 (9.6)
	Range	157.0 – 183.0	152.0 – 180.0	152.0 – 190.0	147.0 – 195.0	149.0 – 183.0	147.0 -195.0
Body mass index (kg/m^2)[a]	Mean (SD)	27.0 (3.9)	31.5 (8.7)	29.5 (5.9)	33.1 (10.3)	32.8 (7.6)	30.9 (7.9)
	Range	21.8 – 35.3	22.3 – 46.8	21.0 – 43.4	21.5 – 65.6	23.9 – 51.8	21.0 – 65.6

IGA はベースラインの値

n = number of subjects; N = number of subjects who received at least one dose; SD = standard deviation.

[a]Body mass index (kg/m^2) = weight (kg)/(height [m])^2

·＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.2-1，CT-5.2.1.2，CT-5.2.2.2＞

(4) 有効性

(a) 主な評価項目

i) IGA の反応率（投与 4 週後）（IGA スコアが 0 又は 1 に改善）

投与 4 週後の IGA の反応率（IGA スコアが 0 又は 1 に改善）を表 2.7.6.4.6-5 に示した。投与 4 週後の IGA の反応率は，OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より高く，基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 26.7%（95% CI :−7.1 - 60.4, p = 0.2635）, OPA-15406 軟膏 1%投与群で 37.0%（95% CI：6.9 - 67.1，p = 0.0448）であった。

表 2.7.6.4.6-5　　IGA の反応率（IGA スコアが 0 又は 1 に改善）

Trial Week	Treatment Group	Value				Comparisons		
		N	n	Success Rate (%)	95% CI[a]	Difference (%)	95% CI[a]	P-value[b]
Week 4	Vehicle	15	4	26.7	(4.3, 49.0)	-	-	-
	OPA-15406 0.3%	15	8	53.3	(28.1, 78.6)	26.7	(−7.1, 60.4)	0.2635
	OPA-15406 1%	22	14	63.6	(43.5, 83.7)	37.0	(6.9, 67.1)	0.0448
	OPA-15406 3%	22	7	31.8	(12.4, 51.3)	5.2	(−24.5, 34.8)	1.0000

CI = confidence interval; n = number of subjects meeting responder criteria; N = number of subjects who received at least one dose and were included in the last observation carried forward dataset.

[a]Confidence interval was calculated using Wald confidence limits.

[b]P-value was derived using Fisher's exact test.

Note: OPA-15406 0.3% and the vehicle were applied topically to 5% of the body surface area during phase 1. OPA-15406 1% and OPA-15406 3% were applied to 5% of the body surface area during phase 1 and to at least 10% of the body surface area during phase 2.

Trial week is mapped trial week.

·＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.1.1-1＞

投与 4 週後の IGA の反応率（IGA スコアが 0 又は 1 に改善）はタクロリムス軟膏投与群で 53.3%（8/15 例，95% CI：28.1 - 78.6）であった（資料番号 5.3.5.1-05：CT-5.1.2.2 参照）。

ii) IGA の反応率（投与 4 週後）（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）

投与 4 週後の IGA の反応率（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）を表 2.7.6.4.6-6 に示した。投与 4 週後の IGA の反応率は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群より高く，基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 26.7%（95% CI：−5.7 - 59.0，p = 0.2451），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 39.1%（95% CI：10.2 - 67.9，p = 0.0409）であった。

表 2.7.6.4.6-6　　IGA の反応率（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）

Trial Week	Treatment Group	Value				Comparisons		
		N	n	Success Rate (%)	95% CI[a]	Difference (%)	95% CI[a]	P-value[b]
Week 4	Vehicle	15	3	20.0	(0.0, 40.2)	-	-	-
	OPA-15406 0.3%	15	7	46.7	(21.4, 71.9)	26.7	(−5.7, 59.0)	0.2451
	OPA-15406 1%	22	13	59.1	(38.5, 79.6)	39.1	(10.2, 67.9)	0.0409
	OPA-15406 3%	22	4	18.2	(2.1, 34.3)	−1.8	(−27.7, 24.1)	1.000

CI = confidence interval; n = number of subjects meeting responder criteria; N = number of subjects who received at least one dose and were included in the last observation carried forward dataset.

[a]Confidence interval was calculated using Wald confidence limits.

[b]P-value was derived using Fisher's exact test.

Note: OPA-15406 0.3% and the vehicle were applied topically to 5% of the body surface area during phase 1. OPA-15406 1% and OPA-15406 3% were applied to 5% of the body surface area during phase 1 and to at least 10% of the body surface area during phase 2.

Trial week is mapped trial week.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.1.1-1＞

投与 4 週後の IGA の反応率（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）はタクロリムス軟膏投与群で 33.3%（5/15 例，95% CI：9.5 - 57.2）であった（資料番号 5.3.5.1-05：CT-5.1.2.2 参照）。

(b)　その他の評価項目

i)　IGA スコアのベースラインからの変化量

投与 4 週後の IGA スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.6-7 に示した。IGA スコアは，OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より改善した。

表 2.7.6.4.6-7　　IGA スコアのベースラインからの変化量

Trial Week	Treatment Group	N	Change From Baseline	Comparisons		
			LS Mean (SE)	Difference[a]	95% CI[a]	P-value[a]
Week 4	OPA-15406 0.3%	15	−1.3 (0.3)	−0.8	(−1.5, 0.0)	0.0553
	Vehicle	15	−0.6 (0.3)	-	-	-
	OPA-15406 1%	22	−1.6 (0.2)	−0.9	(−1.5, −0.2)	0.0119
	Vehicle	15	−0.7 (0.2)	-	-	-
	OPA-15406 3%	22	−0.8 (0.2)	−0.1	(−0.7, 0.6)	0.7921
	Vehicle	15	−0.7 (0.2)	-	-	-

CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects who received at least one dose and were included in the last observation carried forward dataset; SE = standard error.

[a]Derived from analysis of variances model with treatment as factors for comparison at baseline, or derived from analysis of covariances model with treatment as factor and baseline value as covariate for the comparison at other visits.

Note: The OPA-15406 0.3% and the vehicle were applied topically to 5% of the body surface area during phase 1. OPA-15406 1% and OPA-15406 3% were applied to 5% of the body surface area during phase 1 and to at least 10% of

the body surface area during phase 2.
Trial week is mapped trial week.
·＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.1-1＞

ii)　EASI の合計スコアのベースラインからの変化量

投与 4 週後の EASI の合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.6-8 に示した。EASI 合計スコアは OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で基剤投与群より改善し，投与 4 週後の時点でベースラインからの変化量の最小二乗平均の基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で−0.7（95% CI：−4.2 - 2.8，p = 0.6783），OPA-15406 軟膏 1%投与群で−3.0（95% CI :−6.6 - 0.6, p = 0.0970）であった。なお, ベースライン時の平均値（SD）は, OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 11.5（2.7），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 13.8（7.8），OPA-15406 軟膏 3%投与群で 16.2（9.6），基剤投与群で 13.2（4.1）であった（資料番号 5.3.5.1-05：CT-5.4.1.2 参照）。

表 2.7.6.4.6-8　　EASI の合計スコアのベースラインからの変化量

Trial Week	Treatment Group	N	Change From Baseline	Comparisons		
			LS Mean (SE)	Difference[a]	95% CI[a]	P-value[a]
Week 4	OPA-15406 0.3%	15	−5.9 (1.2)	−0.7	(−4.2, 2.8)	0.6783
	Vehicle	15	−5.1 (1.2)	-	-	-
	OPA-15406 1%	22	−8.8 (1.1)	−3.0	(−6.6, 0.6)	0.0970
	Vehicle	15	−5.8 (1.4)	-	-	-
	OPA-15406 3%	22	−6.0 (0.9)	−0.0	(−2.9, 2.9)	0.9955
	Vehicle	15	−5.9 (1.1)	-	-	-

CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects who received at least one dose and were included in the last observation carried forward dataset; SE = standard error.
[a]Derived from analysis of variances model with treatment as factors for comparison at baseline, or derived from analysis of covariances model with treatment as factor and baseline value as covariate for the comparison at other visits.
Note: The OPA-15406 0.3% and the vehicle were applied topically to 5% of the body surface area during phase 1. OPA-15406 1% and OPA-15406 3% were applied to 5% of the body surface area during phase 1 and to at least 10% of the body surface area during phase 2.
Trial week is mapped trial week.
·＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.3-1＞

iii)　痒みの VAS スコアのベースラインからの変化量

投与 4 週後の痒みの VAS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.6-9 に示した。痒みの VAS スコアは OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より改善した。なお，ベースライン時の平均値（SD）は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 74.1（14.4），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 71.2（13.6），OPA-15406 軟膏 3%投与群で 82.1（15.9），基剤投与群で 73.3（16.1）であった（資料番号 5.3.5.1-05：CT-5.3.1.2 参照）。

表 2.7.6.4.6-9　　痒みの VAS スコアのベースラインからの変化量

Trial Week	Treatment Group	N	Change From Baseline	Comparisons		
			LS Mean (SE)	Difference[a]	95% CI[a]	P-value[a]
Week 4	OPA-15406 0.3%	15	−40.3 (6.2)	−3.2	(−21.2, 14.7)	0.7149
	Vehicle	15	−37.1 (6.2)	-	-	-
	OPA-15406 1%	22	−45.8 (4.9)	−9.9	(−25.6, 5.7)	0.2047
	Vehicle	15	−35.8 (5.9)	-	-	-
	OPA-15406 3%	22	−42.4 (6.7)	−3.2	(−25.1, 18.7)	0.7679
	Vehicle	15	−39.2 (8.2)	-	-	-

CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects who received at least one dose and were included in the last observation carried forward dataset; SE = standard error.

[a]Derived from analysis of variances model with treatment as factors for comparison at baseline, or derived from analysis of covariances model with treatment as factor and baseline value as covariate for the comparison at other visits.

Note: The OPA-15406 0.3% and the vehicle were applied topically to 5% of the body surface area during phase 1. OPA-15406 1% and OPA-15406 3% were applied to 5% of the body surface area during phase 1 and to at least 10% of the body surface area during phase 2.

Trial week is mapped trial week.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.2-1＞

(5)　薬物動態

Phase 1 及び Phase 2 で各投与群に割付けられた被験者数及びノンコンパートメント解析の対象とした被験者数を表 2.7.6.4.6-10 に示した。

表 2.7.6.4.6-10　　割付けられた被験者数及びノンコンパートメント解析の対象とした被験者数

Phase	Treatment Group	n (Randomized)	n (Day 1)	n (Day 28)
1	0.3%	15	6	10
	1%	15	14	14
	3%	15	13	14
2	1%	7	6	5
	3%	8	8	6

n = number of subjects.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.5.2.2-1＞

(a)　血漿中 OPA-15406 濃度推移

成人アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 0.3%，1%及び 3%を塗布したときの OPA-15406 の平均血漿中濃度（SD）の推移を図 2.7.6.4.6-1 に示した。Phase 1 ではすべての被験者が 1 g（治療を受けた体表面積は 5%）の軟膏を，Phase 2 では個別の量の軟膏を 10%から 66%の体表面積に

対して体表面積 5%ごとに 1 g 投与された。

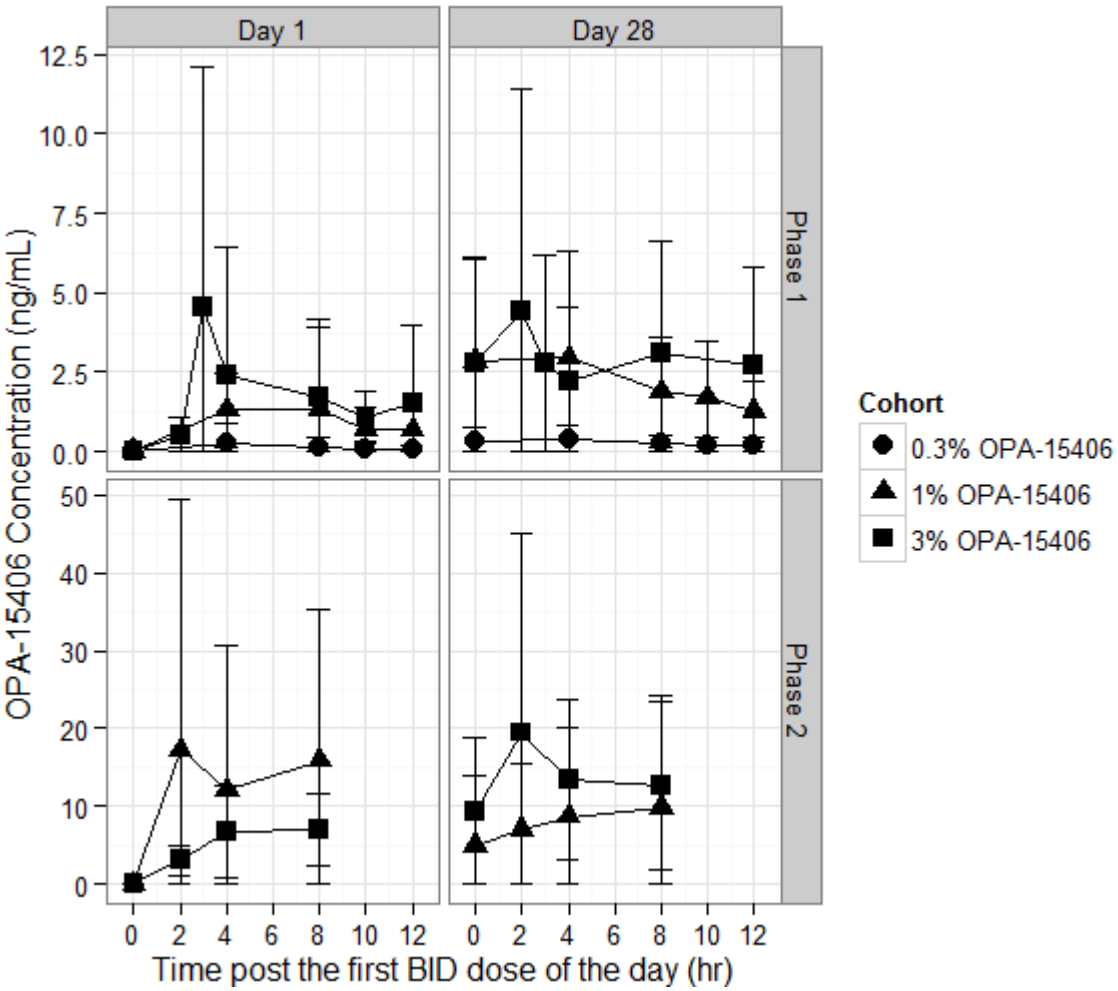


図 2.7.6.4.6-1　　成人アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 0.3%，1%及び 3%を塗布したときの OPA-15406 の平均血漿中濃度（SD）の推移（Phase 1 は全被験者 1 g，Phase 2 は個別の量）

BID = twice daily.

Note: Lower limit of quantitation for OPA-15406 was 0.200 ng/mL.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Figure 11.5.2.3-1＞

(b)　薬物動態パラメータ

成人アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 0.3%, 1%及び 3%を塗布したときの OPA-15406 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.6-11 に示した。OPA-15406 の全身曝露は低かった。OPA-15406 の C_{max} 及び AUC は，ばらつきが大きく用量比例性を示さなかった。

表 2.7.6.4.6-11　　成人アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 0.3%，1%及び 3%を塗布したときの OPA-15406 薬物動態パラメータの平均値（SD）

Phase	Day	PK Parameter	Unit	OPA-15406 0.3%	OPA-15406 1%	OPA-15406 3%
1	1	C_{max}	ng/mL	0.686 (0.799)	2.15 (2.65)	3.83 (4.78)
		AUC_{0-12h}	ng*h/mL	9.4 (7.59)	14.0 (10.3)	22.5 (21.2)
		t_{max}	h	4.04 (0.145)	6.10 (2.72)	7.27 (3.65)
	28	C_{max}	ng/mL	0.624 (0.453)	3.69 (3.51)	5.75 (7.47)
		AUC_{0-12h}	ng*h/mL	6.77 (4.91)	23.2 (15.8)	42.4 (36.3)
		t_{max}	h	4.38 (3.97)	2.80 (2.86)	4.82 (4.54)
		CL/F	L/h/kg	7.60 (4.58)	10.3 (9.01)	49.5 (128)
2	1	C_{max}	ng/mL	NA	30.9 (33.7)	8.14 (5.96)
		AUC_{0-8h}	ng*h/mL	NA	121 (142)	36.1 (28.0)
		t_{max}	h	NA	4.97 (2.43)	5.73 (2.48)
	28	C_{max}	ng/mL	NA	12.9 (15.1)	22.3 (25.2)
		AUC_{0-8h}	ng*h/mL	NA	73.5 (90.0)	115 (104)
		t_{max}	h	NA	5.94 (2.75)	5.75 (2.59)
2[a]	1	C_{max}_N	ng/mL	NA	5.26 (6.20)	1.56 (0.878)
		AUC_{0-8h}_N	ng*h/mL	NA	17.9 (14.6)	7.65 (4.10)
	28	C_{max}_N	ng/mL	NA	2.14 (1.90)	4.71 (6.39)
		AUC_{0-8h}_N	ng*h/mL	NA	11.2 (9.94)	23.1 (25.3)

AUC_{0-8h} = area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours postdose; AUC_{0-12h} = area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours postdose; CL/F = apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration; C_{max} = the peak (maximal) concentration of drug; PK = pharmacokinetic; NA = not applicable (in phase 2, OPA-15406 0.3% was not administered); t_{max} = time of peak concentration.

[a]C_{max}_N and AUC_{0-8h}_N for phase 2 represent C_{max} and AUC_{0-8h} normalized by amount of OPA-15406 ointment administered.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.5.2.4-1＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬ごとに体表面積に対する塗布範囲（%）を表 2.7.6.4.6-12 に，治験薬の曝露状況を日数で表 2.7.6.4.6-13 に示した。

Phase 1 では 60 例すべての被験者が体表面積の 5%に治験薬を投与された。Phase 2 では 30 例中 18 例が体表面積の 10%以上 20%未満に，次いで 4 例が 20%以上 30%未満，残り 8 例は 30%以上から 60%以上（最大は 66%）に治験薬を投与された。

表 2.7.6.4.6-12　　塗布範囲（%）

Trial Phase	BSA Treated	Vehicle n (%)	OPA-15406 0.3% n (%)	OPA-15406 1% n (%)	OPA-15406 3% n (%)	Tacrolimus n (%)
Phase 1	5% to < 10%	15 (100.0)	15 (100.0)	15 (68.2)	15 (65.2)	0 (0.0)
Phase 2	≥ 10% to < 20%	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (22.7)	3 (13.0)	10 (66.7)
	≥ 20% to < 30%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	3 (20.0)
	≥ 30% to < 40%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.0)	2 (13.3)
	≥ 40% to < 50%	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 50% to < 60%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
	≥ 60%	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

BSA = body surface area; n = number of subjects.
＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 12.1-1＞

90 例中 60 例が OPA-15406 軟膏 0.3%，1%及び 3%を Phase 1 又は Phase 2 に，15 例は基剤を Phase 1 に，15 例はタクロリムスを Phase 2 にそれぞれ 1 回以上投与された。90 例中 65 例（72.2%）は Phase 1 及び Phase 2 で 28 日間治験薬を投与された。

表 2.7.6.4.6-13　　治験薬の曝露状況

Days of Exposure	Vehicle (N = 15) n (%)[a]	OPA-15406 0.3% (N = 15) n (%)[a]	OPA-15406 1% (N = 22) n (%)[a]	OPA-15406 3% (N = 23) n (%)[a]	Tacrolimus (N = 15) n (%)[a]	Total (N = 90) n (%)[a]
2 Days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
10 Days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.1)
23 Days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
26 Days	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
27 Days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
28 Days	12 (80.0)	13 (86.7)	16 (72.7)	14 (60.9)	10 (66.7)	65 (72.2)
29 Days	2 (13.3)	2 (13.3)	6 (27.3)	6 (26.1)	4 (26.7)	20 (22.2)
Any exposure	15 (100.0)	15 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)	15 (100.0)	90 (100.0)

n = number of subjects; N = number of subjects who received at least one dose.
[a]Percentages are calculated as ([n/N] × 100).
＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 12.1-2＞

(b)　有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.4.6-14 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.4.6-18 に示した。

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 33.3%（5/15 例），OPA-15406 軟膏 1%投与群では 22.7%（5/22 例），OPA-15406 軟膏 3%投与群では 26.1%（6/23 例），基剤投与群では 26.7%（4/15 例），タクロリムス軟膏投与群では 20.0%（3/15 例）の被験者に有害事象が発現した。いずれかの群で 5%以上かつ 2 例以上の被験者に発現した有害事象は，胸部不快感［1%投与群で 9.1%（2/22 例）］，上気道感染［0.3%投与群で 13.3%（2/15 例），タクロリムス軟膏投与群で 6.7%

（1/15 例）］，尿路感染［0.3%投与群で 13.3%（2/15 例），3%投与群で 4.3%（1/23 例），基剤投与群で 6.7%（1/15 例）］であった。

表 2.7.6.4.6-14　　有害事象

System organ class MedDRA preferred term	OPA15406 0.3% (N=15) n (%)	OPA15406 1% (N=22) n (%)	OPA15406 3% (N=23) n (%)	VEHICLE (N=15) n (%)	TACROLIMUS (N=15) n (%)	Total (N=90) n (%)
Total	5 (33.3)	5 (22.7)	6 (26.1)	4 (26.7)	3 (20.0)	23 (25.6)
胃腸障害						
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
下痢	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
適用部位浮腫	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
適用部位疼痛	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
胸部不快感	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
嚢胞	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
疼痛	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
発熱	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
肝胆道系障害						
胆石症	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
免疫系障害						
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
感染症および寄生虫症						
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
副鼻腔炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
上気道感染	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (3.3)
尿路感染	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	4 (4.4)
細菌性膣炎	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症						
切開部位痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.1)
サンバーン	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
代謝および栄養障害						
脱水	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
神経系障害						
頭痛	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
錯感覚	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害						
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.1)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (2.2)
血管障害						
高血圧	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

MedDRA Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-8.2.2＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

すべての副作用を表 2.7.6.4.6-15 に，重症度別副作用を表 2.7.6.4.6-19 に示した。いずれの投与群でも 5%以上かつ 2 例以上の被験者に発現した副作用はなかった。

表 2.7.6.4.6-15　　副作用

System organ class MedDRA preferred term	OPA15406 0.3% (N=15) n (%)	OPA15406 1% (N=22) n (%)	OPA15406 3% (N=23) n (%)	VEHICLE (N=15) n (%)	TACROLIMUS (N=15) n (%)	Total (N=90) n (%)
Total	1 (6.7)	2 (9.1)	4 (17.4)	0 (0.0)	1 (6.7)	8 (8.9)
胃腸障害						
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位浮腫	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
適用部位疼痛	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
免疫系障害						
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
感染症および寄生虫症						
副鼻腔炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害						
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.1)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

MedDRA Version 16.0
＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-8.3.2＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4.6-16 に示した。また，死亡以外の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.4.6-17 に示した。

重篤な有害事象は 1 例に発現し，OPA-15406 軟膏 1%投与群で胆石症 4.5%（1/22 例）であった。治験薬との関連性は否定された。

表 2.7.6.4.6-16　　重篤な有害事象

System organ class MedDRA preferred term	OPA15406 0.3% (N=15) n (%)	OPA15406 1% (N=22) n (%)	OPA15406 3% (N=23) n (%)	VEHICLE (N=15) n (%)	TACROLIMUS (N=15) n (%)	Total (N=90) n (%)
Total	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
肝胆道系障害						
胆石症	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

MedDRA Version 16.0
＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-8.5.2＞

表 2.7.6.4.6-17　　重篤な有害事象一覧表

CENTER/ SUBJECT ID	AGE/SEX/ RACE	AE(MEDDRA PT[a]/ VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START/ END	TREATMENT GROUP	STUDY DAY[b]	STUDY DRUG CAUSALITY	SERIOUS[c]	TOXICITY GRADE	ACTION REGARDING STUDY DRUG	OUTCOME
[redacted]	2[redacted]/F/ WHITE	胆石症 (AB) / GALLSTONES	肝胆道系障害	20[redacted] 10:00(HM)/ CONTINUING	OPA-15406 1%	16	NOT RELATED	Y(4)	GRADE 2	DRUG INTERRUPTED	UNKNOWN

Toxicity Grade: The National Cancer Institute CTCAE (Version 4.0)のグレード分類, Grade 1: Mild, Grade 2: Moderate, Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, disabling, Grade 5: Death

[a]Letters in parentheses after the MeDDRA term indicate it is counted in these subsets of treatment-emergent adverse events:

A=All, B=Serious, C=Potentially drug-related, D=Serious and potentially drug-related, E=Study medication discontinuation, F=Death.

[b]Study day = AE onset date - study drug start date + 1.

[c]Numbers in parentheses indicate the serious criteria met:

1=Death, 2=Life-threatening condition, 3=Persistent or significant disability/incapacity, 4=Hospitalization, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Medically significant condition.

MedDRA Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-9.2，16.1.1 Section 5.1＞

(e) 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例に発現し，OPA-15406 軟膏 3%投与群で過敏症（グレード 2）4.3%（1/23 例），タクロリムス軟膏投与群でアレルギー性皮膚炎（グレード 2）6.7%（1/15 例）であった（資料番号 5.3.5.1-05 : CT-8.6.2, CT-8.6.3 参照）。いずれも治験薬との関連性は否定できないとされた。

(f) 特に注目すべき有害事象

ALT 又は AST が基準範囲上限の 3 倍以上増加かつ総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍以上増加に該当した被験者を Hy's Law が疑われるとしていたが，該当した被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.1-05：CT-9.4 参照）。

(g) 臨床検査

i) 治験期間を通しての臨床検査値

各投与群のいずれの検査項目（血液学的検査，生化学的検査，尿検査）でも臨床的に問題となる変化は認められなかった。

ii) 個々の臨床的に重要な異常

臨床検査の異常に関して報告された有害事象は発現しなかった。

(h) バイタルサイン及び体重

胆石症が発現した 1 例を除き，バイタルサインの異常に関して有害事象が報告された被験者はなかった。投与後の体重の値が得られた被験者数は少なかったが大きく体重が変動した被験者はいなかった。

(i) 心電図検査

心電図検査の異常に関して有害事象が報告された被験者はなかった。

(j) 修正ドレイズスケール

トレーニングを受けた評価者が盲検下で易刺激性と毒性（浮腫形成，紅斑，痂皮形成）を評価した。いずれの群でもベースラインからの平均変化量の増加は認められなかった。4 例に紅斑スコアのベースラインからの 1 段階増加（著名な変化）が認められた。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 2 例（それぞれ投与 4 週後，投与 3 週後），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 1 例（投与 2 週後），OPA-15406 軟膏 3%投与群で 1 例（投与 3 週後及び 4 週後）に認められた。

(7) 結論

成人アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，3%を 28 日間 1 日 2 回投与したときの安全性と良好な忍容性が確認された。

OPA-15406 の全身曝露は低かった。OPA-15406 の C_{max} 及び AUC は，ばらつきが大きく用量

比例性を示さなかった。

投与 4 週後の IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 に改善，IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群に比べて有意に高く，0.3%投与群では基剤投与群より高かったが，統計的に有意差は認められなかった。投与 4 週後の EASI 合計スコアは OPA-15406 軟膏 0.3%投与群及び 1%投与群で改善を示した。

2.7.6.4.6.4　付録

表 2.7.6.4.6-18　　重症度別有害事象

	OPA15406 0.3% (N=15)						OPA15406 1% (N=22)					
System organ class MedDRA preferred term	GRADE 1 n (%)	GRADE 2 n (%)	GRADE 3 n (%)	GRADE 4 n (%)	GRADE 5 n (%)	TOTAL n (%)	GRADE 1 n (%)	GRADE 2 n (%)	GRADE 3 n (%)	GRADE 4 n (%)	GRADE 5 n (%)	TOTAL n (%)
胃腸障害												
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
適用部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
適用部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
適用部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
疼痛	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害												
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
免疫系障害												
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性膣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
傷害、中毒および処置合併症												
切開部位痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サンバーン	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害												
頭痛	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害												
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4.6-18　　重症度別有害事象（続き）

	OPA 15406 3% (N=23)						VEHICLE (N=15)					
System organ class MedDRA preferred term	GRADE 1 n (%)	GRADE 2 n (%)	GRADE 3 n (%)	GRADE 4 n (%)	GRADE 5 n (%)	TOTAL n (%)	GRADE 1 n (%)	GRADE 2 n (%)	GRADE 3 n (%)	GRADE 4 n (%)	GRADE 5 n (%)	TOTAL n (%)
胃腸障害												
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態												
適用部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位疼痛	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害												
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害												
過敏症	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
真菌感染	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
細菌性膣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症												
切開部位痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害												
頭痛	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害												
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)

表 2.7.6.4.6-18　　重症度別有害事象（続き）

	TACROLIMUS (N=15)						Total (N=90)					
System organ class MedDRA preferred term	GRADE 1 n (%)	GRADE 2 n (%)	GRADE 3 n (%)	GRADE 4 n (%)	GRADE 5 n (%)	TOTAL n (%)	GRADE 1 n (%)	GRADE 2 n (%)	GRADE 3 n (%)	GRADE 4 n (%)	GRADE 5 n (%)	TOTAL n (%)
胃腸障害												
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態												
適用部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
適用部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
適用部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
肝胆道系障害												
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
免疫系障害												
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
感染症および寄生虫症												
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
上気道感染	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)
細菌性膣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症												
切開部位痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
肉離れ	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
神経系障害												
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害												
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)

Toxicity Grade: The National Cancer Institute CTCAE (Version 4.0)のグレード分類, Grade 1: Mild, Grade 2: Moderate, Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, disabling, Grade 5: Death
MedDRA Version 16.0
＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-8.2.3，16.1.1 Section 5.1＞

表 2.7.6.4.6-19　　重症度別副作用

	OPA15406 0.3% (N=15)						OPA15406 1% (N=22)					
System organ class MedDRA preferred term	GRADE 1 n (%)	GRADE 2 n (%)	GRADE 3 n (%)	GRADE 4 n (%)	GRADE 5 n (%)	TOTAL n (%)	GRADE 1 n (%)	GRADE 2 n (%)	GRADE 3 n (%)	GRADE 4 n (%)	GRADE 5 n (%)	TOTAL n (%)
胃腸障害												
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
適用部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
適用部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
免疫系障害												
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
副鼻腔炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害												
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	OPA15406 3% (N=23)						VEHICLE (N=15)					
System organ class MedDRA preferred term	GRADE 1 n (%)	GRADE 2 n (%)	GRADE 3 n (%)	GRADE 4 n (%)	GRADE 5 n (%)	TOTAL n (%)	GRADE 1 n (%)	GRADE 2 n (%)	GRADE 3 n (%)	GRADE 4 n (%)	GRADE 5 n (%)	TOTAL n (%)
胃腸障害												
口内乾燥	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
適用部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位疼痛	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害												
過敏症	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害												
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4.6-19　　重症度別副作用（続き）

System organ class MedDRA preferred term	TACROLIMUS (N=15)						Total (N=90)					
	GRADE 1 n (%)	GRADE 2 n (%)	GRADE 3 n (%)	GRADE 4 n (%)	GRADE 5 n (%)	TOTAL n (%)	GRADE 1 n (%)	GRADE 2 n (%)	GRADE 3 n (%)	GRADE 4 n (%)	GRADE 5 n (%)	TOTAL n (%)
胃腸障害												
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態												
適用部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
適用部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
免疫系障害												
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
感染症および寄生虫症												
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害												
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Toxicity Grade: The National Cancer Institute CTCAE (Version 4.0)のグレード分類, Grade 1: Mild, Grade 2: Moderate, Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, disabling, Grade 5: Death

MedDRA Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-8.3.3，16.1.1 Section 5.1＞

2.7.6.4.7　成人及び小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした基剤対照有効性探索試験（外国人：271-12-205 試験，添付資料番号 5.3.5.1-06）【参考資料】

2.7.6.4.7.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的：アトピー性皮膚炎患者（軽症から中等症）に OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%を 1 日 2 回投与したときの有効性を基剤と比較する。 副次的目的:アトピー性皮膚炎患者の OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%を 1 日 2 回投与したときの安全性及び忍容性を基剤と比較する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，基剤対照，並行群間比較
対象	成人及び小児アトピー性皮膚炎患者
選択基準	1) 治験手順の開始前に, 現地の法律に則って該当する場合には親/保護者又は法定代理人から，文書による同意取得が可能で，治験手順に従うことができると治験責任医師が判断した者。さらに，被験者本人がいつでも治験を中止してよいことを理解しスクリーニング時に同意した者。すべての同意の手順は治験実施施設の IRB/IEC と現地の規制要件に従っていること。未成年者の登録には被験者の親又は保護者の同意取得が必要である。被験者が本治験開始前 4 週間以内又は治験中に 18 歳（又は現地の法律又は規制で成年）になった場合, 被験者より同意を得なければならない。 2) 10 歳以上 70 歳以下の男女 3) Hanifin と Rajka の診断基準で, アトピー性皮膚炎と診断された者 4) アトピー性皮膚炎の罹病歴が 3 年以上ある者。又は 3 年の罹病歴を自ら申告し治験責任医師がスクリーニング時点でアトピー性皮膚炎と診断した記録がある者 5) スクリーニング時点及びベースライン時点で顔，頚部，頭部を除く罹病範囲が体表面積の 5%以上 40%以下である者。ベースラインより後に 40%超に悪化した被験者は本治験参加を中止する。 6) スクリーニング時点及びベースライン時点で選択した治療範囲の IGA が 2（軽症）又は 3（中等症）である者 7) IGA が 2（軽症）又は 3（中等症）である少なくとも 1 ヵ所の測定可能な標的病変がある者 8) 治験期間中，選択した標的病変の写真撮影に同意する者 9) 適切な 1 回以上の標準的な治療（例えば, 局所性ステロイド, UVA, ナローバンド UVB，UVB）で効果があったが十分ではなかった（以前に記録されている又はスクリーニング時に詳細な病歴を被験者が報告した）と治験責任医師が判断した者，又は以前に反応した治療が使えない者

項目	内容
除外基準	1) 妊娠中又は授乳中である女性 2) 性的活動を行っている男性，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，治験期間中及び治験薬の最終投与から 8 週間，2 種類の避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち 2 種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，持続性注射式避妊薬，子宮内避妊器具，経口避妊薬，殺精子剤入りペッサリー 3) ベースライン検査前 28 日以内に，アトピー性皮膚炎の急激な増悪とみなすことができる接触皮膚炎又はアトピー性皮膚炎の急激な増悪が認められた者 4) アトピー性皮膚炎以外の疾患/状態（ざ瘡，乾癬など）の合併又は既往が選択した治療範囲にあり，本治験でアトピー性皮膚炎の評価が適切に行えないと判断された者 5) 急性活動性ウイルス皮膚感染症（単純ヘルペス，帯状疱疹，水痘など）を合併している及び/又は臨床的に感染しているアトピー性皮膚炎の者 6) 悪性腫瘍の合併又は 5 年以内の既往のある者（治癒している基底細胞癌又は扁平上皮癌を除く） 7) 細菌感染を繰り返した［過去 2 年間に 3 回以上大きな感染症（入院及び/又は抗生物質静脈投与を要する）があった］既往のある者 8) 治験責任医師が臨床的に問題となると判断した心臓（リウマチ熱又は心臓弁置換など），内分泌（高度な又はコントロール不良の糖尿病など），肺，神経，精神，肝臓（HBs 抗原，抗 HCV 抗体など），腎臓，血液学的，免疫学的/免疫障害（リンパ腫，AIDS，Wiskott-Aldrich 症候群，肝炎又は AIDS の合併，HIV 抗体のキャリアなど）の，又は他の重大な疾患（全身性の真菌感染症など），又は他の重症でコントロール不良の状態（薬剤乱用又はアルコール乱用など）で，本治験で健康上の危険をもたらす可能性がある，又は本治験の評価に影響する可能性がある，既往又は身体所見のある者 9) 臨床検査データが，以下のいずれかに該当する者 • 白血球数：≤3,000/μL 又は>14,000/μL • 血小板数：≤100,000/μL • ヘモグロビン：<11 g/dL • クレアチニン：≥2 mg/dL • AST：>基準値上限の 1.5 倍

項目	内容
	• ALT：>基準値上限の 1.5 倍 • 総ビリルビン：≥2.0 mg/dL • その他, 治験責任医師が臨床的に問題となる異常と判断した臨床検査異常値 10) 臨床的に問題となる 12 誘導心電図の異常（房室ブロック，120 msec 超の QRS 延長，QTcF が 450 msec 以上など）のある者 11) 以下に該当する又は臨床的に問題となる血圧又は心拍数を示す者： • 18 歳以上 70 歳以下：3 分以上座って安静にした後の収縮期血圧が 100 mmHg 未満又は 150 mmHg 以上及び/又は拡張期血圧が 50 mmHg 未満又は 90 mmHg 以上及び/又は脈拍数が 50 bpm 未満又は 100 bpm 超 • 17 歳以下:3 分以上座って安静にした後の収縮期血圧が 95 mmHg 未満又は 140 mmHg 以上及び/又は拡張期血圧が 50 mmHg 未満又は 90 mmHg 以上及び/又は脈拍数が 50 bpm 未満又は 100 bpm 超 12) 全身作用性の，免疫抑制薬/免疫調節薬，副腎皮質ステロイド，代謝拮抗薬，又はレチノイド薬をベースライン検査前 28 日以内に使用した又は治験期間中に使用が予定されている者。眼球内，鼻腔内及び吸入の副腎皮質ステロイドは罹病範囲の評価に影響がないと治験責任医師が判断する場合は使用可能。 13) 局所作用性の免疫調節薬，WHO のグループ I～VII 副腎皮質ステロイド又はレチノイド類を体（首よりも下）にベースライン検査前 7 日以内に使用した又は治験期間中に使用が予定されている者。low-potency の局所作用性副腎皮質ステロイドは投与部位の評価に影響がないと治験責任医師が判断する場合は使用可能。 14) 光線療法（UVA，ナローバンド UVB，UVB）をベースライン検査前 28 日以内に実施した者，又は治療期間中に太陽光曝露を制限すること及び日焼け用ベッド，日焼けランプ，UV 療法を避けることに同意できない者 15) ベースライン検査前 7 日以内に全身作用性又は局所作用性の抗ヒスタミン薬を使用した又は治験期間中に使用が予定されている者。眼球内，鼻腔内及び局所作用性の抗ヒスタミン薬は投与部位の評価に影響がないと治験責任医師が判断する場合は使用可能。 16) ベースライン検査前 60 日以内にアトピー性皮膚炎治療のための全身作用性又は局所作用性の治験薬を使用した又は治験期間中

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>に使用が予定されている者
17) ベースライン検査前 60 日以内に他の介入又は非介入の臨床研究又は臨床試験に参加した又は治験期間中に参加が予定されている者
18) 除外基準 12，13，15 で例外として許容される薬剤を除き，ベースライン検査前 7 日以内に全身作用性又は局所作用性の処方薬及び/又は非処方薬･製品をアトピー性皮膚炎治療のために首よりも下に使わないことに同意しない者又は，治験期間中に使用が予定されている者
19) OPA-15406 軟膏の成分に対する過敏症のある者
20) アトピー性皮膚炎に対して処方薬で治療されたことがない者又は現在の治療に満足している者
21) 治験依頼者，CRO，治験実施施設の被雇用者，親族</td></tr>
<tr><td>使用薬剤，
ロット番号</td><td>被験薬 OPA-15406 軟膏 0.3% : [redacted]
OPA-15406 軟膏 1% : [redacted]
対照薬 基剤 : [redacted]</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>OPA-15406 軟膏又は基剤を，体表面積の 5%～40%相当範囲をベースライン時に選択して，その後悪化した場合には最大 40%まで追加して，選択した治療範囲に 1 日 2 回約 12 時間の間隔を開けて 55（± 2）日間連続して塗布した（投与 8 週目来院の前日の夕方投与で終了とした）。頭部，頚部，顔は治療範囲から除外した。被験者の手の平 1 枚分が体表面積の 1%にあたるとして，手の平 1 枚分（1%）に塗布する軟膏の量は被験者本人の体表面積によることとした。被験者の身長と体重により体表面積の平均値は異なるが年齢範囲により以下の平均（50 パーセンタイル）の値を用いた。
• 10 歳の男女の体表面積は 1.1 m^2
• 12 歳の男女の体表面積は 1.3 m^2
• 14 歳の男女の体表面積は 1.5 m^2
• 16 歳の男女の体表面積は 1.6～1.7 m^2
• 17～70 歳の男性の体表面積は 1.8～1.9 m^2
• 17～70 歳の女性の体表面積は 1.6～1.8 m^2

被験者ごとの体表面積 1%に塗布する量を以下の表から決めた。
<table>
<tr><th>Subject’s Overall BSA (m^2)</th><th>Grams to cover 1% BSA</th></tr>
<tr><td>≥ 0.7 < 1.0</td><td>0.10</td></tr>
<tr><td>≥ 1.0 < 1.3</td><td>0.15</td></tr>
<tr><td>≥ 1.3 < 1.6</td><td>0.20</td></tr>
<tr><td>≥ 1.6 < 1.9</td><td>0.25</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

項目	内容
	≥ 1.9 < 2.3 : 0.30 ≥ 2.3 < 2.8 : 0.35
投与期間	8 週間
目標被験者数	120 例（40 例 × 3 群，OPA-15406 0.3%，1%軟膏及び基剤）
目標被験者数の設定根拠	アトピー性皮膚炎患者を対象として先行して実施した海外第 Ib 相試験（271-12-204 試験）での基剤投与群，0.3%及び 1% OPA-15406 投与群の IGA 反応率から，OPA-15406 の IGA 反応率を 0.53 とした。中止例又は欠測値となる症例を 10%と想定し，各投与群 40 例の被験者数で，有意水準両側 0.05 で 0.3%又は 1%の OPA-15406 軟膏と基剤とを比較した際の検出力は 83%となった。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 1) スクリーニング時の 60 日前から投与 8 週目来院まで • 経口又は局所作用性の治験薬をアトピー性皮膚炎治療のために使用すること。 • 非介入試験に参加すること。 2) ベースライン時の 28 日前から投与 8 週目来院まで • 全身作用性の免疫抑制薬又は経口副腎皮質ステロイド • 全身作用性の代謝拮抗薬 • 全身作用性の経口レチノイド薬 • 光線療法（UVA，ナローバンド UVB，UVB） 3) ベースライン時の 7 日前から投与 8 週目来院まで • 局所作用性の免疫調節薬，WHO のグループ I～VII の局所作用性の副腎皮質ステロイド（首よりも下），局所作用性のレチノイド類（首よりも下），全身作用性又は局所作用性の抗ヒスタミン薬（局所：首よりも下） • 全身作用性又は局所作用性の他の処方薬及び非処方薬，治験薬以外の薬剤を（局所：首よりも下），アトピー性皮膚炎治療のために使用すること。 • 非薬剤性の処方薬，非処方薬である皮膚軟化剤，ブリーチバス療法を治療範囲に又は治療範囲に隣接して使用すること。
評価項目	有効性 主要評価項目：投与 4 週後の IGA 反応率（IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 段階以上改善）の OPA-15406 の複数濃度と基剤との比較 副次的評価項目：投与 4 週後 IGA スコアのベースラインからの変化量 その他の評価項目

項目	内容
	全体的な評価： • 投与 8 週後の IGA 反応率の OPA-15406 の複数濃度と基剤との比較 • 投与 4 週後及び投与 8 週後の EASI 合計スコア • 投与 4 週後及び投与 8 週後の痒みの VAS スコア • 投与 4 週後及び投与 8 週後の罹病範囲の合計（%）及び標的病変サイズ • 投与 4 週後及び投与 8 週後の DLQI スコア又は CDLQI スコア • 投与 4 週後及び投与 8 週後の TARC/CCL17 レベル 標的病変部位の評価： • 標的病変部位の投与 4 週後及び投与 8 週後の IGA 反応率 • 投与 4 週後及び投与 8 週後の修正 EASI スコア 薬物動態（副次的研究） • OPA-15406 の血漿中濃度（投与 1 日目，投与 4 週後）及び血漿中トラフ濃度（ベースラインから投与 8 週後まで） • OPA-15406 の薬物動態パラメータ：投与 1 日目及び投与 4 週後の C_{max}，AUC_{0-8h}，t_{max} • OPA-15406 の用量と薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{0-8h}）の関係 • 代謝物の血漿中濃度 安全性 8 週間を通しての，有害事象，重篤な有害事象，身体的及び皮膚科学的所見，バイタルサイン，臨床検査，心電図検査
解析方法	有効性の解析では，IGA スコアが欠測の場合に非改善として扱った。IGA 反応率について，OPA-15406 と基剤との比較には地域と年齢（18 歳未満，18 歳以上）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。その際，多重性の問題を考慮し，閉手順の考え方により，まず基剤投与群と 1% OPA-15406 投与群の比較を行い，有意水準両側 0.05 で 1% OPA-15406 投与群の基剤投与群に対する優越性が認められた場合に，基剤投与群と 0.3% OPA-15406 投与群の比較を行った。ベースラインからの変化量については MMRM 解析を行った。 薬物動態 • OPA-15406 軟膏投与群及び採血時期ごとに血漿中 OPA-15406 及び代謝物濃度（MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497）の記述統計量を算出した。

項目	内容
	• OPA-15406 の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により求めた。 • OPA-15406 の用量と薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{0-8h}）の関係を検討するために，OPA-15406 の用量を下記の 2 つの方法で推定した。 1) 塗布範囲（%）に基づく用量：用量（mg） ＝ 塗布範囲（%） × 体表面積 1%あたりの 1 回分塗布量（g） × 製剤濃度（0.3%又は 1%）× 1000 2) 2 週間間隔の来院（ベースライン，投与 2 週後，4 週後，6 週後）の治験薬チューブ重量の差に基づく用量：用量（mg） ＝ （2 週間間隔の来院の治験薬チューブ重量の差(g)/2 週間の投与回数）× 製剤濃度（0.3 又は 1%） × 1000
治験依頼者	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
治験実施医療機関	30 施設（米国，オーストラリア，ポーランド）
治験期間	2014 年 6 月 20 日～2015 年 1 月 28 日

2.7.6.4.7.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.4.7-1 及び表 2.7.6.4.7-2 に示した。

表 2.7.6.4.7-1　　治験スケジュール

Assessment	Screening Days-30 to -2	Baseline Day 1	Week 1 (Day 7[a])	Week 2 (Day 14[a])	Week 4 (Day 28[a])	Week 6 (Day 42[a])	Week 8 (Day 56[a])/ ET	Unscheduled
Informed consent/assent[b]	X							
Review inclusion/exclusion criteria	X	X[e]						
Register subject in IWRS	X							
Register Randomization in IWRS		X[e]						
Register visits in IWRS			X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X	X[c]
Demography	X							
Medical/Dermatological/Tobacco use history	X							
Full physical examination including Fitzpatrick Skin Type Assessment	X[d]	X[e]					X	
Abbreviated physical examination			X[e,f]	X[e,f]	X[e,f]	X[e,f]		X[c]
Weight	X	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X	X[c]
Height	X				X[e]		X	
Vitals Signs[g]	X	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X	X[c]
Identify all selected treatment area(s): overall % BSA to be treated and 1 target lesion	X							
Define Baseline selected treatment area(s): overall % BSA to be treated and 1 target lesion		X[e]						
Assess selected treatment area(s) and 1 target area for any changes (BSA% and target lesion in cm)			X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X	X[c]
Photography of the target lesion		X[e]			X[e]		X	X[c]
Electrocardiogram[h]	X	X[e]			X[e]		X	X[c]

Assessment	Screening Days-30 to -2	Baseline Day 1	Week 1 (Day 7[a])	Week 2 (Day 14[a])	Week 4 (Day 28[a])	Week 6 (Day 42[a])	Week 8 (Day 56[a])/ ET	Unscheduled
Clinical laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis)	X	X[e]			X[e]		X	X[c]
Pregnancy test (women of childbearing potential only)	X[i]	X[e,j]			X[e,j]		X[j]	X[c]
TARC/CCL17		X[e]			X[e]		X	
Subject-assessed pruritus VAS (Overall)		X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X	X[c]
Subject-assessed DLQI or CDLQI (Overall)		X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X	X[c]
IGA (Overall and Targeted)	X	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X	X[c]
EASI (Overall)		X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X	X[c]
Modified EASI (Targeted)		X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X	X[c]
Study Medication Dispensing		X		X	X	X		X[c]
Study Medication Dosing		X	X	X	X	X[k]		X[c]
Study Medication accountability assessment			X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[k]	X[c]
Study Medication return			X[l]	X[l]	X	X	X[k]	X[c]
Record Adverse Events[m]	X----------						----------X	X[c]
Record concomitant medications	X----------						----------X	X[c]
Patch testing[n]								X

ET = Early Termination; IWRS = Interactive Web Response System.

[a] Weeks 1 及び 2 の許容範囲は+2 日間，Weeks 4～8 の許容範囲は± 2 日間。許容範囲を使ってもその後の来院はベースラインから計算し，調整は行わないこととした。

[b] 現地の法律に則して該当する場合には親/保護者又は法定代理人から，治験手順の開始前に同意取得が必要である。被験者が本治験開始前 4 週間以内又は治験中に 18 歳（又は現地の法律又は規制で成年）になった場合，被験者より同意を得なければならないこととした。

[c] 医学的に必要な場合には規定外来院を実施することとした。被験者ごとの来院を IWRS システムに記録することとした。評価が必要な項目は規定外来院の主旨（治験薬の追加，アトピー性皮膚炎の悪化の評価）により治験責任医師が判断することとした。

[d] フィッツパトリック皮膚分類はスクリーニング時にのみ実施した。

[e] 投与前。薬物動態の副次的研究に参加しない被験者は，午後に治験施設に来院する場合，来院前に治験薬を投与するかもしれないが，可能な限り投与前に評価を行うこととした。薬物動態の副次的研究に参加する場合，必ず time 0 の薬物動態採血の後で投与することとした。

[f] 皮膚とその他の範囲の前回の異常所見による簡易身体所見

[g] 血圧，心拍，体温，呼吸数は 3 分以上座って安静にした後測定することとした。

[h] 12 誘導心電図検査は仰臥位で 10 分以上安静にした後に測定することとした。

[i] 血清妊娠検査

[j] 尿妊娠検査は Day 1，Week 4 及び Week 8/ET，また必要なときに行うこととした。陽性であった場合不適格とした。スクリーニング時の検体が Day 1 の前 72 時間以内に採取されていたら，Day 1 は実施しなくてもよいこととした。

[k] 治験薬の最終投与は Week 8（Day 55 ± 2 日間）の前日の 2 回目とすることとした。Week 8 に治験薬を返却するがその日は治験薬を使用しないこととした。

[l] 治験薬のキットは Week 1 に治験薬管理のため返却し再び払い出すが，Week 2 来院まで返却したとはしないこととした。

[m] Week 8 の来院時点で未回復の治験薬との関連ありとされた有害事象は規定外来院を要することとした。治験責任医師の指示で電話か面接とし，最終来院から 7 日から 14 日おきに，回復するか治験責任医師が回復しないだろうと評価して記録するまでとした。

[n] 治験薬による皮膚感作又は過敏性と疑われる有害事象があった症例ではパッチテストの実施を考慮することとした。パッチテストを実施する場合，別の同意を被験者より得ることとし，CRO 及び治験依頼者に連絡することとした。パッチテストは治験中止時又は最終来院までに完了することとした。

＜資料番号 5.3.5.1-06：16.1.1 Table 3.7-1＞

表 2.7.6.4.7-2　　血漿中薬物濃度測定のスケジュール

Assessment	Baseline (Day 1)[a]	Week 1[a]	Week 2[a]	Week 4[a]	Week 6[a]	Week 8/ET[a]
Informed consent/assent[b]	X					
PK Sampling　0, 2, 4, and 8 hour	X[c]			X[c]		
PK Sampling　0 hour		X[d]	X[d]		X[d]	
PK Sampling　24 and 26 hour						X[e]
Study Medication Administration Time Documentation	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]

[a] Weeks 1 及び 2 の許容範囲は+2 日間，Weeks 4，6，8 の許容範囲は± 2 日間。許容範囲を使ってもその後の来院はベースラインから計算し，調整は行わないこととした。薬物動態採血は時刻通りに実施し 30 分以上の逸脱は報告することとした。治療範囲からの薬物動態検体の採取は行わず別のところから行うこととした。

[b] 薬物動態の副次的研究に参加する場合，現地の法律に則して該当する場合には親/保護者又は法定代理人から，治験手順の開始前に別の同意取得が必要である。被験者が本治験開始前 4 週間以内又は治験中に 18 歳（又は現地の法律又は規制で成年）になった場合，被験者より同意を得なければならないこととした。

[c] Day 1 及び Week 4 の薬物動態採血は 1 日 2 回投与の前（time 0），1 回目の投与 2，4，8 時間後に実施した。time 0 は前日の 1 回目投与の約 24 時間後とした。

[d] Week 1，Week 2，Week 6 の薬物動態採血は time 0，前日の 1 回目投与の約 24 時間後とした。

[e] Week 8 の薬物動態採血は前日の 1 回目投与の約 24，26 時間後とした。その日は投与を行わないこととした。

[f] 薬物動態採血の前日 2 回及び当日最初の投与時刻を正確に記録することとした。Week 8 の来院日は治験薬の投与は行わないこととした。

＜資料番号 5.3.5.1-06：16.1.1 Table 3.7-2＞

2.7.6.4.7.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

各投与群の被験者及び中止例の内訳を表 2.7.6.4.7-3 に示した。121 例の被験者が割付けられ，94 例（77.7%）の被験者が本治験を完了した。18 歳未満では 24 例中 4 例（16.7%），18 歳以上では 97 例中 23 例（23.7%）の被験者が本治験を中止した。用量別では OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 41 例中 10 例（24.4%），1%投与群では 43 例中 8 例（18.6%），基剤投与群では 37 例中 9 例（24.3%）の被験者が本治験を中止した。中止の理由は有害事象と被験者による同意の撤回が多かった。

表 2.7.6.4.7-3　　被験者及び中止例の内訳

Subjects	Age < 18 years old				Age ≥ 18 years old				Total			
	OPA-15406				OPA-15406				OPA-15406			
	0.3% N=7 n (%)[a]	1% N=9 n (%)[a]	Vehicle N=8 n (%)[a]	Total N=24 n (%)[a]	0.3% N=34 n (%)[a]	1% N=34 n (%)[a]	Vehicle N=29 n (%)[a]	Total N=97 n (%)[a]	0.3% N=41 n (%)[a]	1% N=43 n (%)[a]	Vehicle N=37 n (%)[a]	Total N=121 n (%)[a]
Screened	-	-	-	36	-	-	-	159	-	-	-	195
Randomized	7 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)	34 (100.0)	34 (100.0)	29 (100.0)	97 (100.0)	41 (100.0)	43 (100.0)	37 (100.0)	121 (100.0)
Treated	7 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)	34 (100.0)	34 (100.0)	29 (100.0)	97 (100.0)	41 (100.0)	43 (100.0)	37 (100.0)	121 (100.0)
Completed	6 (85.7)	7 (77.8)	7 (87.5)	20 (83.3)	25 (73.5)	28 (82.4)	21 (72.4)	74 (76.3)	31 (75.6)	35 (81.4)	28 (75.7)	94 (77.7)
Discontinued	1 (14.3)	2 (22.2)	1 (12.5)	4 (16.7)	9 (26.5)	6 (17.6)	8 (27.6)	23 (23.7)	10 (24.4)	8 (18.6)	9 (24.3)	27 (22.3)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (1.7)
Adverse Events	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (8.3)	3 (8.8)	2 (5.9)	6 (20.7)	11 (11.3)	4 (9.8)	2 (4.7)	7 (18.9)	13 (10.7)
Sponsor Discontinued Study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Met (Protocol Specified) Withdrawal Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
Subject Was Withdrawn From Participation By The Investigator	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Withdrew Consent To Participate	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (4.2)	6 (17.6)	2 (5.9)	1 (3.4)	9 (9.3)	6 (14.6)	3 (7.0)	1 (2.7)	10 (8.3)
Protocol Deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)

[a]Percentages are based on total number of randomized subjects.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4.7-4 に示した。割付けられた全例が治験薬を 1 回以上投与され，安全性及び有効性解析対象は 121 例であった。

薬物動態解析対象は薬物動態の副次的研究に参加した 9 例全例であった。

表 2.7.6.4.7-4　　解析対象集団の内訳

Subjects	Age < 18 years old				Age ≥ 18 years old				Total			
	OPA-15406				OPA-15406				OPA-15406			
	0.3% N=7 n (%)[a]	1% N=9 n (%)[a]	Vehicle N=8 n (%)[a]	Total N=24 n (%)[a]	0.3% N=34 n (%)[a]	1% N=34 n (%)[a]	Vehicle N=29 n (%)[a]	Total N=97 n (%)[a]	0.3% N=41 n (%)[a]	1% N=43 n (%)[a]	Vehicle N=37 n (%)[a]	Total N=121 n (%)[a]
Analyzed for safety[b]	7 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)	34 (100.0)	34 (100.0)	29 (100.0)	97 (100.0)	41 (100.0)	43 (100.0)	37 (100.0)	121 (100.0)
Analyzed for efficacy[c]	7 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)	34 (100.0)	34 (100.0)	29 (100.0)	97 (100.0)	41 (100.0)	43 (100.0)	37 (100.0)	121 (100.0)

[a]Percentages are based on total number of randomized subjects.

[b]Received at least one dose of IMP.

[c]Randomized and received at least one dose of IMP.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 10.1-1＞

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性及び有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.7-5 及び表 2.7.6.4.7-6 に示した。

女性被験者（59.5%）が多く，また白人（67.8%）次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人（24.8%）が多かった。これらの特徴は群間，年齢グループ間で違いはなかった。全体の平均年齢は 34.3 歳，BMI の平均値は 26.2 kg/m^2 であった。年齢，BMI は群間で違いはなかった。

18 歳未満の平均年齢は 13.7 歳，BMI の平均値は 22.3 kg/m^2，18 歳以上の平均年齢は 39.4 歳，BMI の平均値は 27.1 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.4.7-5　安全性及び有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性－性別，人種，民族，フィッツパトリック皮膚分類，国

Demographic Characteristics	Age < 18 years old				Age ≥ 18 years old				Total			
	OPA-15406		Vehicle	Total	OPA-15406		Vehicle	Total	OPA-15406		Vehicle	Total
	0.3% N=7 n (%)[a]	1% N=9 n (%)[a]	N=8 n (%)[a]	N=24 n (%)[a]	0.3% N=34 n (%)[a]	1% N=34 n (%)[a]	N=29 n (%)[a]	N=97 n (%)[a]	0.3% N=41 n (%)[a]	1% N=43 n (%)[a]	N=37 n (%)[a]	N=121 n (%)[a]
Sex												
Male	3 (42.9)	4 (44.4)	4 (50.0)	11 (45.8)	11 (32.4)	17 (50.0)	10 (34.5)	38 (39.2)	14 (34.1)	21 (48.8)	14 (37.8)	49 (40.5)
Female	4 (57.1)	5 (55.6)	4 (50.0)	13 (54.2)	23 (67.6)	17 (50.0)	19 (65.5)	59 (60.8)	27 (65.9)	22 (51.2)	23 (62.2)	72 (59.5)
Race												
White	3 (42.9)	6 (66.7)	4 (50.0)	13 (54.2)	21 (61.8)	24 (70.6)	24 (82.8)	69 (71.1)	24 (58.5)	30 (69.8)	28 (75.7)	82 (67.8)
Black or African American	2 (28.6)	3 (33.3)	2 (25.0)	7 (29.2)	12 (35.3)	8 (23.5)	3 (10.3)	23 (23.7)	14 (34.1)	11 (25.6)	5 (13.5)	30 (24.8)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (6.9)	4 (4.1)	1 (2.4)	1 (2.3)	2 (5.4)	4 (3.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (25.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (5.4)	3 (2.5)
Other	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Ethnicity												
Hispanic or Latino	2 (28.6)	3 (33.3)	2 (25.0)	7 (29.2)	2 (5.9)	4 (11.8)	5 (17.2)	11 (11.3)	4 (9.8)	7 (16.3)	7 (18.9)	18 (14.9)

Demographic Characteristics	Age < 18 years old				Age ≥ 18 years old				Total			
	OPA-15406		Vehicle	Total	OPA-15406		Vehicle	Total	OPA-15406		Vehicle	Total
	0.3% N=7 n (%)[a]	1% N=9 n (%)[a]	N=8 n (%)[a]	N=24 n (%)[a]	0.3% N=34 n (%)[a]	1% N=34 n (%)[a]	N=29 n (%)[a]	N=97 n (%)[a]	0.3% N=41 n (%)[a]	1% N=43 n (%)[a]	N=37 n (%)[a]	N=121 n (%)[a]
Not Hispanic or Latino	5 (71.4)	6 (66.7)	6 (75.0)	17 (70.8)	32 (94.1)	30 (88.2)	24 (82.8)	86 (88.7)	37 (90.2)	36 (83.7)	30 (81.1)	103 (85.1)
IGA												
Mean (SD)	2.6 (0.5)	2.6 (0.5)	3.0 (0.0)	-	2.7 (0.5)	2.7 (0.4)	2.7 (0.5)	-	2.7 (0.5)	2.7 (0.5)	2.7 (0.5)	-
Range	2 – 3	2 – 3	3 – 3	-	2 – 3	2 – 3	2 – 3	-	2 – 3	2 – 3	2 – 3	-
Body surface area treated												
≥ 5% to < 10%	2 (28.6)	6 (66.7)	2 (25.0)	10 (41.7)	14 (41.2)	14 (41.2)	11 (37.9)	39 (40.2)	16 (39.0)	20 (46.5)	13 (35.1)	49 (40.5)
≥ 10% to < 20%	2 (28.6)	2 (22.2)	2 (25.0)	6 (25.0)	10 (29.4)	11 (32.4)	13 (44.8)	34 (35.1)	12 (29.3)	13 (30.2)	15 (40.5)	40 (33.1)
≥ 20% to < 30%	2 (28.6)	0 (0.0)	3 (37.5)	5 (20.8)	5 (14.7)	7 (20.6)	2 (6.9)	14 (14.4)	7 (17.1)	7 (16.3)	5 (13.5)	19 (15.7)
≥ 30% to ≤ 40%	1 (14.3)	1 (11.1)	1 (12.5)	3 (12.5)	5 (14.7)	2 (5.9)	3 (10.3)	10 (10.3)	6 (14.6)	3 (7.0)	4 (10.8)	13 (10.7)
Fitzpatrick Skin Type												
I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	3 (10.3)	6 (6.2)	3 (7.3)	0 (0.0)	3 (8.1)	6 (5.0)
II	1 (14.3)	2 (22.2)	1 (12.5)	4 (16.7)	7 (20.6)	6 (17.6)	5 (17.2)	18 (18.6)	8 (19.5)	8 (18.6)	6 (16.2)	22 (18.2)
III	4 (57.1)	2 (22.2)	3 (37.5)	9 (37.5)	4 (11.8)	11 (32.4)	9 (31.0)	24 (24.7)	8 (19.5)	13 (30.2)	12 (32.4)	33 (27.3)
IV	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (12.5)	3 (12.5)	9 (26.5)	7 (20.6)	7 (24.1)	23 (23.7)	9 (22.0)	9 (20.9)	8 (21.6)	26 (21.5)
V-VI	2 (28.6)	3 (33.3)	3 (37.5)	8 (33.3)	11 (32.4)	10 (29.4)	5 (17.2)	26 (26.8)	13 (31.7)	13 (30.2)	8 (21.6)	34 (28.1)

Demographic Characteristics	Age < 18 years old				Age ≥ 18 years old				Total			
	OPA-15406		Vehicle	Total	OPA-15406		Vehicle	Total	OPA-15406		Vehicle	Total
	0.3% N=7 n (%)[a]	1% N=9 n (%)[a]	N=8 n (%)[a]	N=24 n (%)[a]	0.3% N=34 n (%)[a]	1% N=34 n (%)[a]	N=29 n (%)[a]	N=97 n (%)[a]	0.3% N=41 n (%)[a]	1% N=43 n (%)[a]	N=37 n (%)[a]	N=121 n (%)[a]
Country												
United States	5 (71.4)	6 (66.7)	6 (75.0)	17 (70.8)	24 (70.6)	24 (70.6)	20 (69.0)	68 (70.1)	29 (70.7)	30 (69.8)	26 (70.3)	85 (70.2)
Australia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (23.5)	8 (23.5)	8 (27.6)	24 (24.7)	8 (19.5)	8 (18.6)	8 (21.6)	24 (19.8)
Poland	2 (28.6)	3 (33.3)	2 (25.0)	7 (29.2)	2 (5.9)	2 (5.9)	1 (3.4)	5 (5.2)	4 (9.8)	5 (11.6)	3 (8.1)	12 (9.9)

IGA 及び罹病範囲はベースラインの値。

[a]Percentages are calculated as ([n/N] × 100).

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 11.2.1-2，CT-3.3，CT-5.2.1.1，CT-5.16.1.1＞

表 2.7.6.4.7-6　　安全性及び有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性－年齢，体重，身長，BMI

Demographic Characteristics	Age Group	Statistic	OPA-15406 0.3%	OPA-15406 1%	Vehicle	Total
Age (years)	Age <18 years	N	7	9	8	24
		Mean	14.6	14.0	12.6	13.7
		SD	2.3	2.4	2.6	2.5
		Min	10.0	10.0	10.0	10.0
		Max	16.0	16.0	16.0	16.0
	Age ≥18 years	N	34	34	29	97
		Mean	40.9	39.4	37.6	39.4
		SD	12.5	14.4	13.1	13.3
		Min	18.0	20.0	18.0	18.0
		Max	59.0	67.0	64.0	67.0
	Total	N	41	43	37	121
		Mean	36.4	34.1	32.2	34.3
		SD	15.2	16.5	15.6	15.8
		Min	10.0	10.0	10.0	10.0
		Max	59.0	67.0	64.0	67.0
Weight (kg)	Age <18 years	N	7	9	8	24
		Mean	67.8	51.6	56.2	57.8
		SD	25.0	11.2	28.6	22.4
		Min	40.5	33.6	25.0	25.0
		Max	105.0	65.4	110.7	110.7
	Age ≥18 years	N	34	34	29	97
		Mean	78.2	78.6	74.0	77.1
		SD	19.4	15.4	17.7	17.5
		Min	49.0	52.3	49.0	49.0
		Max	128.0	121.5	130.5	130.5
	Total	N	41	43	37	121
		Mean	76.4	72.9	70.1	73.3
		SD	20.5	18.3	21.4	20.0
		Min	40.5	33.6	25.0	25.0
		Max	128.0	121.5	130.5	130.5
Height (cm)	Age <18 years	N	7	9	8	24
		Mean	163.7	156.2	155.6	158.2
		SD	16.2	11.3	17.1	14.7
		Min	142.0	136.0	127.0	127.0
		Max	189.0	171.0	175.0	189.0
	Age ≥18 years	N	34	34	29	97
		Mean	168.6	170.4	166.1	168.5
		SD	9.7	9.4	8.8	9.4
		Min	150.0	155.0	151.0	150.0
		Max	193.0	188.0	184.0	193.0
	Total	N	41	43	37	121

Demographic Characteristics	Age Group	Statistic	OPA-15406 0.3%	OPA-15406 1%	Vehicle	Total
		Mean	167.8	167.4	163.8	166.4
		SD	11.0	11.3	11.7	11.3
		Min	142.0	136.0	127.0	127.0
		Max	193.0	188.0	184.0	193.0
BMI[a] (kg/m^2)	Age <18 years	N	7	9	8	24
		Mean	24.6	21.0	21.8	22.3
		SD	5.0	3.5	7.0	5.3
		Min	19.3	15.6	14.8	14.8
		Max	33.0	27.2	36.1	36.1
	Age ≥18 years	N	34	34	29	97
		Mean	27.5	27.1	26.7	27.1
		SD	6.5	5.3	5.5	5.8
		Min	19.8	19.2	19.4	19.2
		Max	46.7	42.7	43.6	46.7
	Total	N	41	43	37	121
		Mean	27.0	25.9	25.7	26.2
		SD	6.3	5.5	6.1	6.0
		Min	19.3	15.6	14.8	14.8
		Max	46.7	42.7	43.6	46.7

[a]BMI (kg/m^2) = Weight (kg)/(Height [m])^2

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 11.2.1-1＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目［IGA の反応率（投与 4 週後）（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）］

IGA の反応率を表 2.7.6.4.7-7 に示した。投与 4 週後の IGA の反応率は，OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より高く，基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 11.93%（95% CI：−0.08 - 23.95, p = 0.0690），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 18.23%（95% CI：4.99 - 31.46, p = 0.0165）であった。

表 2.7.6.4.7-7　　IGA の反応率

Week	Treatment	Value				Comparisons		
		N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Difference (%)	95% CI[d]	P-value[e]
Week 1	OPA-15406 0.3%	41	2	4.88	(0.60, 16.53)	4.88	(−1.72, 11.47)	0.1915
	OPA-15406 1%	43	2	4.65	(0.57, 15.81)	4.65	(−1.64, 10.95)	0.1915
	Vehicle	37	0	0.00	(0.00, 9.49)			
Week 2	OPA-15406 0.3%	41	1	2.44	(0.06, 12.86)	−0.26	(−7.31, 6.78)	1.0000
	OPA-15406 1%	43	6	13.95	(5.30, 27.93)	11.25	(−0.35, 22.85)	0.0811
	Vehicle	37	1	2.70	(0.07, 14.16)			

Week	Treatment	Value				Comparisons		
		N[a]	n[b]	Responder Rate (%)	95% CI[c]	Difference (%)	95% CI[d]	P-value[e]
Week 4	OPA-15406 0.3%	41	6	14.63	(5.57, 29.17)	11.93	(−0.08, 23.95)	0.0690
	OPA-15406 1%	43	9	20.93	(10.04, 36.04)	18.23	(4.99, 31.46)	0.0165
	Vehicle	37	1	2.70	(0.07, 14.16)			
Week 6	OPA-15406 0.3%	41	9	21.95	(10.56, 37.61)	13.84	(−1.58, 29.27)	0.1023
	OPA-15406 1%	43	7	16.28	(6.81, 30.70)	8.17	(−5.94, 22.28)	0.2898
	Vehicle	37	3	8.11	(1.70, 21.91)			
Week 8	OPA-15406 0.3%	41	7	17.07	(7.15, 32.06)	6.26	(−8.99, 21.52)	0.4173
	OPA-15406 1%	43	7	16.28	(6.81, 30.70)	5.47	(−9.43, 20.36)	0.4895
	Vehicle	37	4	10.81	(3.03, 25.42)			

[a]Subjects without IGA score at a visit were treated as non-responders for that specific visit.

[b]The number of subjects meeting responder criteria defined as an IGA score of 0 or 1 and at least 2-grade reduction from baseline.

[c]Confidence interval was calculated using Clopper-Pearson exact confidence limits.

[d]Confidence interval was calculated using Wald confidence limits.

[e]P-value was derived using CMH test stratified by age group (< 18 or ≥ 18) and region.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 11.4.1.1.1-1＞

(b) 副次的評価項目

i) IGA スコアのベースラインからの変化量

IGA スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.7-8 に示した。いずれの時点でも IGA スコアは，OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より改善した。

表 2.7.6.4.7-8　　IGA スコアのベースラインからの変化量

			Change from Baseline	Comparisions[b]		
Week	Treatment	n[a]	LS Means (SE)	Difference	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 0.3%	38	−0.15 (0.12)	−0.21	(−0.49, 0.08)	0.1562
	OPA-15406 1%	41	−0.35 (0.11)	−0.41	(−0.69, −0.13)	0.0049
	Vehicle	36	0.06 (0.12)			
Week 2	OPA-15406 0.3%	39	−0.34 (0.13)	−0.25	(−0.57, 0.07)	0.1209
	OPA-15406 1%	41	−0.54 (0.12)	−0.45	(−0.76, −0.14)	0.0053
	Vehicle	32	−0.09 (0.13)			
Week 4	OPA-15406 0.3%	35	−0.56 (0.14)	−0.47	(−0.84, −0.10)	0.0128
	OPA-15406 1%	40	−0.55 (0.13)	−0.46	(−0.81, −0.10)	0.0134
	Vehicle	29	−0.09 (0.15)			
Week 6	OPA-15406 0.3%	32	−0.52 (0.17)	−0.12	(−0.57, 0.33)	0.5937
	OPA-15406 1%	35	−0.66 (0.16)	−0.26	(−0.70, 0.19)	0.2500
	Vehicle	27	−0.40 (0.18)			
Week 8	OPA-15406 0.3%	31	−0.58 (0.17)	−0.18	(−0.64, 0.27)	0.4269
	OPA-15406 1%	35	−0.60 (0.16)	−0.20	(−0.64, 0.25)	0.3816

			Change from Baseline	Comparisions[b]		
Week	Treatment	n[a]	LS Means (SE)	Difference	95% CI	P-value
	Vehicle	28	−0.40 (0.18)			

SE = Standard error.

[a]The number of subjects with non-missing assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), standard error (SE), difference, 95% CI, and p-values were derived from mixed model with fixed effects of treatment, region, visit, age group (< 18 or ≥ 18), and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject was used.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 11.4.1.2.1-1＞

(c) その他の評価項目

i) IGA の反応率（投与 8 週後）（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）

投与 8 週後の IGA の反応率は，OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より高かった。基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 6.26%（95% CI：−8.99 - 21.52，p = 0.4173），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 5.47%（95% CI：−9.43 - 20.36，p = 0.4895）であった（表 2.7.6.4.7-7）。

ii) EASI 合計スコアのベースラインからの変化量

EASI 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.7-9 に示した。いずれの時点でも EASI 合計スコアは OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より改善し，投与 4 週後及び 8 週後の時点でベースラインからの変化量の最小二乗平均の基剤投与群との差は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で−1.11（95% CI：−3.33 - 1.11，p = 0.3213）及び−1.03（95% CI：−3.43 - 1.37，p = 0.3960），OPA-15406 軟膏 1%投与群で−2.09（95% CI：−4.27 - 0.08，p = 0.0594）及び−1.90（95% CI：−4.26 - 0.46，p = 0.1135）であった。なお，ベースライン時の平均値（SD）は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 9.79（5.67），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 9.18（5.00），基剤投与群で 9.62（4.88）であった（資料番号 5.3.5.1-06：CT-5.3.1 参照）。

表 2.7.6.4.7-9　　EASI 合計スコアのベースラインからの変化量

			Change from Baseline	Comparisions[b]		
Week	Treatment	n[a]	LS Means (SE)	Difference	95% CI	P-value
Week 4	OPA-15406 0.3%	35	−2.21 (0.85)	−1.11	(−3.33, 1.11)	0.3213
	OPA-15406 1%	40	−3.19 (0.80)	−2.09	(−4.27, 0.08)	0.0594
	Vehicle	29	−1.10 (0.90)			
Week 8	OPA-15406 0.3%	31	−2.60 (0.90)	−1.03	(−3.43, 1.37)	0.3960
	OPA-15406 1%	35	−3.47 (0.86)	−1.90	(−4.26, 0.46)	0.1135
	Vehicle	28	−1.57 (0.95)			

SE = Standard error.

[a]The number of subjects with non-missing assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), standard error (SE), difference, 95% CI, and p-value were derived from mixed model

with fixed effects of treatment, region, visit, age group (< 18 or ≥ 18), and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject was used.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 11.4.1.3.2-1＞

iii) 痒みの VAS スコアのベースラインからの変化量

痒みの VAS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.7-10 に示した。いずれの時点でも痒みの VAS スコアは OPA-15406 軟膏投与群で基剤投与群より改善した。なお，ベースライン時の平均値（SD）は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 60.6（26.6），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 63.7（20.3），基剤投与群で 60.7（25.5）であった（資料番号 5.3.5.1-06 :CT-5.4.1 参照）。

表 2.7.6.4.7-10　痒みの VAS スコアのベースラインからの変化量

			Change from Baseline	Comparisons[b]		
Week	Treatment	n[a]	LS Means (SE)	Difference	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 0.3%	38	−9.02 (3.91)	−8.78	(−18.07, 0.52)	0.0639
	OPA-15406 1%	41	−17.58 (3.70)	−17.33	(−26.47, −8.18)	0.0003
	Vehicle	36	−0.25 (3.95)			
Week 2	OPA-15406 0.3%	39	−8.94 (4.27)	−2.84	(−13.45, 7.77)	0.5970
	OPA-15406 1%	41	−21.14 (4.08)	−15.03	(−25.50, −4.56)	0.0053
	Vehicle	33	−6.11 (4.41)			
Week 4	OPA-15406 0.3%	35	−6.27 (4.67)	−1.40	(−13.50, 10.70)	0.8196
	OPA-15406 1%	40	−16.71 (4.40)	−11.83	(−23.69, 0.02)	0.0503
	Vehicle	29	−4.87 (4.96)			
Week 8	OPA-15406 0.3%	31	−10.98 (5.12)	−3.68	(−17.22, 9.85)	0.5902
	OPA-15406 1%	35	−20.71 (4.85)	−13.42	(−26.73, −0.11)	0.0482
	Vehicle	28	−7.30 (5.44)			

SE = Standard error.
[a]The number of subjects with non-missing assessment at a specific visit.
[b]Least square means (adjusted mean), standard error (SE), difference, 95% CI, and p-value were derived from mixed model with fixed effects of treatment, region, visit, age group (< 18 or ≥ 18), and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate. Unstructured covariance structure for observations within a subject were used.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 11.4.1.3.3-1＞

iv) 罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量

罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.7-11 に示した。罹病範囲の合計（%）は，OPA-15406 軟膏 1%投与群で投与 4 週後まで，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で投与 2 週後まで基剤投与群より減少した。なお，ベースライン時の平均値（SD）は，OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で 14.78（9.74），OPA-15406 軟膏 1%投与群で 13.00（8.63），基剤投与群で 15.34（9.30）であった（資料番号 5.3.5.1-06：CT-5.5.1 参照）。

表 2.7.6.4.7-11　　罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量

			Change from Baseline	Comparisions[b]		
Week	Treatment	n[a]	LS Means (SE)	Difference	95% CI	P-value
Week 1	OPA-15406 0.3%	38	−1.10 (0.65)	−0.73	(−2.24, 0.78)	0.3382
	OPA-15406 1%	41	−1.45 (0.61)	−1.07	(−2.57, 0.42)	0.1579
	Vehicle	36	−0.37 (0.67)			
Week 2	OPA-15406 0.3%	39	−1.28 (1.14)	−2.25	(−5.39, 0.89)	0.1588
	OPA-15406 1%	41	−2.17 (1.10)	−3.14	(−6.24, −0.03)	0.0480
	Vehicle	32	0.97 (1.23)			
Week 4	OPA-15406 0.3%	35	−0.83 (1.33)	0.30	(−3.47, 4.06)	0.8759
	OPA-15406 1%	40	−2.18 (1.26)	−1.05	(−4.74, 2.65)	0.5736
	Vehicle	29	−1.13 (1.45)			
Week 8	OPA-15406 0.3%	31	−1.94 (1.21)	1.49	(−1.92, 4.91)	0.3830
	OPA-15406 1%	35	−2.73 (1.16)	0.70	(−2.67, 4.08)	0.6779
	Vehicle	28	−3.43 (1.31)			

SE = Standard error.

[a]The number of subjects with non-missing assessment at a specific visit.

[b]Least square means (adjusted mean), standard error (SE), difference, 95% CI, and p-values were derived from mixed model with fixed effects of treatment, region, visit, age group (< 18 or ≥ 18), and interaction of treatment by visit as terms, baseline score as a covariate.　Unstructured covariance structure for observations within a subject was used.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 11.4.1.3.4-1＞

(5)　薬物動態

9 例が薬物動態の副次的研究に参加し，そのうち 5 例は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群，4 例は OPA-15406 軟膏 1%投与群の被験者であった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群の 1 例の被験者では塗布 1 日目にいずれの時点でも定量下限未満であった。

ベースライン時点の罹病範囲は OPA-15406 軟膏 0.3%投与群の被験者で 5%から 33%，OPA-15406 軟膏 1%投与群の被験者で 5%から 8%であった。

(a)　血漿中 OPA-15406 濃度推移

アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%を 1 日 2 回塗布したときの投与 1 日目及び投与 28 日目（投与 4 週後）の血漿中 OPA-15406 濃度の平均値（SD）推移を図 2.7.6.4.7-1 に示した。

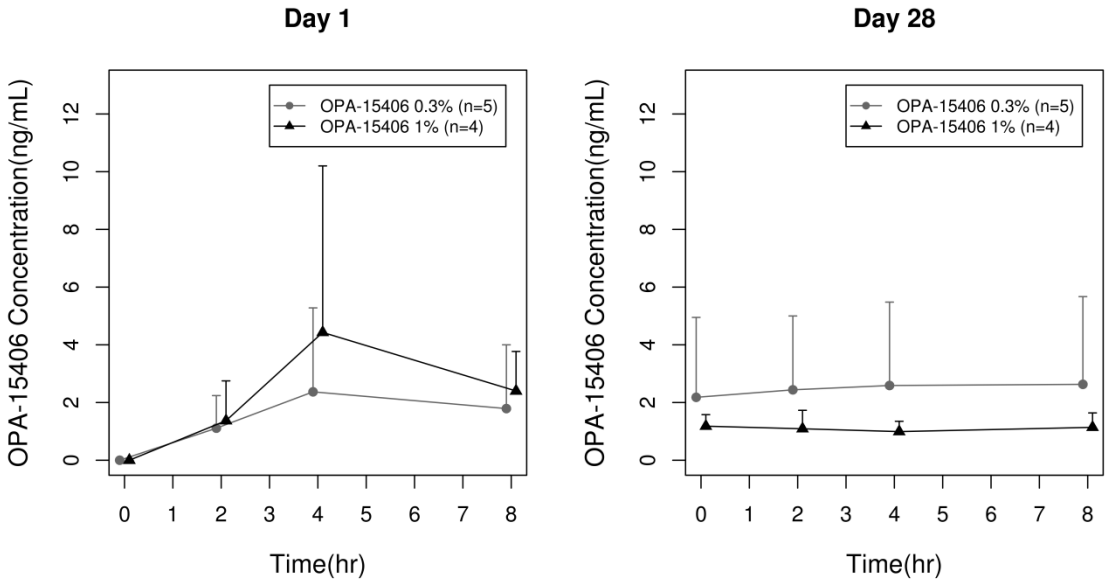


図 2.7.6.4.7-1　　アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%を 1 日 2 回塗布したときの投与 1 日目（左）及び投与 28 日目（右）の血漿中 OPA-15406 濃度の平均値（SD）推移

Lower limit of quantification of OPA-15406 is 0.2 ng/mL.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Figure 11.5.2.4.1-1＞

(b)　薬物動態パラメータ

アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%を 1 日 2 回塗布したときの OPA-15406 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.7-12 に示した。

表 2.7.6.4.7-12　　アトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%を 1 日 2 回塗布したときの OPA-15406 薬物動態パラメータの平均値（SD）

	PK Parameter[a]	0.3% w/w (n = 5)[b]	1% w/w (n = 4)
Day 1	C_{max} (ng/mL)	3.18 (2.79)	4.74 (5.51)
	t_{max} (h)[c]	4.01 [2.00, 4.07]	4.06 [4.00, 7.50]
	$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng•h/mL)	16.0 (13.6)	20.7 (22.5)
Week 4 (Day 28)	C_{max} (ng/mL)	2.94 (2.98)	1.38 (0.554)
	t_{max} (h)[c]	4.15 [0, 8.00]	4.98 [0, 8.00]
	$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng•h/mL)	20.1 (22.3)	8.58 (3.35)

w/w = weight to weight.
[a]PK parameter were determined within the 8 hour sampling time.
[b]n=4 for the 0.3% w/w treatment arm on Day 1.
[c]Median [minimum-maximum].
＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 11.5.2.5-1＞

(c)　用量と薬物動態パラメータの関係

2 つの方法で推定した OPA-15406 の用量［塗布範囲（%）に基づく用量，治験薬チューブ重量に基づく用量］と OPA-15406 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}8h}$ との間に明らかな関係は認められなかった。

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

121 例すべての被験者が治験薬を 1 回以上投与され安全性評価対象とされた。

投与群ごとの，ベースライン時の罹病範囲を表 2.7.6.4.7-13 に，治験薬の曝露状況を表 2.7.6.4.7-14 に示した。

OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，又は基剤を，ベースライン時に選択した体表面積の 5%から 40%に，約 12 時間間隔で 55 日間（± 2 日間）連続して塗布した。

いずれの群でもベースライン時の罹病範囲は体表面積の 20%未満が多かった。

121 例中 84 例が OPA-15406 軟膏（0.3%又は 1%）に，37 例が基剤に曝露された。全体では 67.8%（82/121 例）が 8 週間治験薬を投与された。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 65.9%（27/41 例），1%投与群では 69.8%（30/43 例），基剤投与群では 67.6%（25/37 例）が 8 週間治験薬を投与された。

表 2.7.6.4.7-13　　ベースライン時の罹病範囲

Body Surface Area Treated	Range	OPA-15406 0.3% n (%)	OPA-15406 1% n (%)	Vehicle n (%)	Total n (%)
Age < 18 years	N	7	9	8	24
	≥ 5% to < 10%	2 (28.6)	6 (66.7)	2 (25.0)	10 (41.7)
	≥ 10% to < 20%	2 (28.6)	2 (22.2)	2 (25.0)	6 (25.0)
	≥ 20% to < 30%	2 (28.6)	0 (0.0)	3 (37.5)	5 (20.8)
	≥ 30% to ≤ 40%	1 (14.3)	1 (11.1)	1 (12.5)	3 (12.5)
Age ≥ 18 years	N	34	34	29	97
	≥ 5% to < 10%	14 (41.2)	14 (41.2)	11 (37.9)	39 (40.2)
	≥ 10% to < 20%	10 (29.4)	11 (32.4)	13 (44.8)	34 (35.1)
	≥ 20% to < 30%	5 (14.7)	7 (20.6)	2 (6.9)	14 (14.4)
	≥ 30% to ≤ 40%	5 (14.7)	2 (5.9)	3 (10.3)	10 (10.3)
Total	N	41	43	37	121
	≥ 5% to < 10%	16 (39.0)	20 (46.5)	13 (35.1)	49 (40.5)
	≥ 10% to < 20%	12 (29.3)	13 (30.2)	15 (40.5)	40 (33.1)
	≥ 20% to < 30%	7 (17.1)	7 (16.3)	5 (13.5)	19 (15.7)
	≥ 30% to ≤ 40%	6 (14.6)	3 (7.0)	4 (10.8)	13 (10.7)

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 12.1-1＞

表 2.7.6.4.7-14　　治験薬の曝露状況

Weeks of Exposure	OPA-15406 0.3% (N=41) n (%)[a]	OPA-15406 1% (N=43) n (%)[a]	Vehicle (N=37) n (%)[a]	Total (N=121) n (%)[a]
1 Week	3 (7.3)	1 (2.3)	3 (8.1)	7 (5.8)
2 Weeks	1 (2.4)	1 (2.3)	5 (13.5)	7 (5.8)
3 Weeks	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
4 Weeks	3 (7.3)	4 (9.3)	1 (2.7)	8 (6.6)
5 Weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6 Weeks	3 (7.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	4 (3.3)
7 Weeks	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
8 Weeks	27 (65.9)	30 (69.8)	25 (67.6)	82 (67.8)
9 Weeks	3 (7.3)	4 (9.3)	3 (8.1)	10 (8.3)
10 Weeks	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Any Exposure	41 (100.0)	43 (100.0)	37 (100.0)	121 (100.0)

[a]Percentages are calculated as ([n/N] × 100).

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 12.1-2＞

(b)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.4.7-15 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.4.7-20 に示した。

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群では 58.5%（24/41 例），1%投与群では 41.9%（18/43 例），基剤投与群では 54.1%（20/37 例）の被験者に有害事象が発現した。OPA-15406 のいずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象は，アトピー性皮膚炎［0.3%投与群で 26.8%（11/41 例），1%投与群で 16.3%（7/43 例），基剤投与群で 21.6%（8/37 例）］，鼻咽頭炎［0.3%投与群で 7.3%（3/41 例），1%投与群で 2.3%（1/43 例），基剤投与群で 8.1%（3/37 例）］，そう痒症［0.3%投与群で 7.3%（3/41 例），1%投与群で 0.0%（0/43 例），基剤投与群で 2.7%（1/37 例）］，上気道感染［0.3%投与群で 7.3%（3/41 例），1%投与群で 2.3%（1/43 例），基剤投与群で 0.0%（0/37 例）］，頭痛［0.3%投与群で 4.9%（2/41 例），1%投与群で 7.0%（3/43 例），基剤投与群で 0.0%（0/37 例）］であった。

表 2.7.6.4.7-15　有害事象

System organ class MedDRA preferred term	OPA15406 0.3% w/w (N=41) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=43) n (%)	Placebo (N=37) n (%)	Total (N=121) n (%)
Total	24 (58.5)	18 (41.9)	20 (54.1)	62 (51.2)
胃腸障害	1 (2.4)	4 (9.3)	5 (13.5)	10 (8.3)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
上腹部痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
齲歯	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
下痢	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (1.7)
口腔内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
歯痛	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (5.4)	3 (2.5)
嘔吐	0 (0.0)	2 (4.7)	1 (2.7)	3 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (5.4)	3 (2.5)
適用部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
適用部位疼痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
免疫系障害	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
季節性アレルギー	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	9 (22.0)	7 (16.3)	5 (13.5)	21 (17.4)
気管支炎	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
蜂巣炎	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (1.7)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
ジアルジア症	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
膿痂疹	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (1.7)
クレブシエラ感染	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
下気道感染	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
鼻咽頭炎	3 (7.3)	1 (2.3)	3 (8.1)	7 (5.8)
口腔カンジダ症	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
歯感染	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
上気道感染	3 (7.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	4 (3.3)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.4)	1 (2.3)	2 (5.4)	4 (3.3)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (1.7)
熱傷	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
臨床検査	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
肝機能検査異常	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
高血糖	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
2型糖尿病	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.7)
背部痛	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
腱炎	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 2.7.6.4.7-15　有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	OPA15406 0.3% w/w (N=41) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=43) n (%)	Placebo (N=37) n (%)	Total (N=121) n (%)
神経系障害	3 (7.3)	3 (7.0)	0 (0.0)	6 (5.0)
頭痛	2 (4.9)	3 (7.0)	0 (0.0)	5 (4.1)
多発性硬化症	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
精神障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
うつ病	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血尿	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
蛋白尿	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (1.7)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	12 (29.3)	8 (18.6)	11 (29.7)	31 (25.6)
黒色表皮腫	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
アトピー性皮膚炎	11 (26.8)	7 (16.3)	8 (21.6)	26 (21.5)
紅斑	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (1.7)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
炎症後色素沈着変化	1 (2.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.7)
そう痒症	3 (7.3)	0 (0.0)	1 (2.7)	4 (3.3)
小水疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)

MedDRA Version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-06：CT-8.2.2.3＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用を表 2.7.6.4.7-16 に，重症度別副作用を表 2.7.6.4.7-21 に示した。

121 例のうち 11 例の被験者（9.1%）に治験薬との関連性が否定できない有害事象が発現した。

OPA-15406 のいずれかの群で 5%以上の被験者に発現した副作用は，アトピー性皮膚炎［0.3%投与群で 7.3%（3/41 例），1%投与群で 0.0%（0/43 例），基剤投与群で 8.1%（3/37 例）］であった。

表 2.7.6.4.7-16　副作用

System organ class MedDRA preferred term	OPA15406 0.3% w/w (N=41) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=43) n (%)	Placebo (N=37) n (%)	Total (N=121) n (%)
Total	5 (12.2)	1 (2.3)	5 (13.5)	11 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (1.7)
適用部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
適用部位疼痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	4 (9.8)	0 (0.0)	3 (8.1)	7 (5.8)
アトピー性皮膚炎	3 (7.3)	0 (0.0)	3 (8.1)	6 (5.0)
紅斑	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
そう痒症	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

MedDRA Version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-06：CT-8.3.2.3＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4.7-17 に示した。また，死亡以外の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.4.7-18 に示した。4 例の被験者に重篤な有害事象が発現し，いずれも因果関係は否定された。

表 2.7.6.4.7-17　重篤な有害事象

System organ class MedDRA preferred term	OPA15406 0.3% w/w (N=41) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=43) n (%)	Placebo (N=37) n (%)	Total (N=121) n (%)
Total	2 (4.9)	2 (4.7)	0 (0.0)	4 (3.3)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
ジアルジア症	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
臨床検査	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
肝機能検査異常	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
神経系障害	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
多発性硬化症	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
精神障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
うつ病	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)

MedDRA Version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-06：CT-8.5.2.3＞

表 2.7.6.4.7-18　　重篤な有害事象一覧表

SITE/ SUBJECT ID	AGE/SEX/ RACE	AE(MEDDRA PT[a]/ VERBATIM TERM (AE#))	SYSTEM ORGAN CLASS	START/ END	TREATMENT GROUP	STUDY DAY[b]	STUDY DRUG CAUSALITY	SERIOUS[c]	TOXICITY GRADE	ACTION REGARDING STUDY DRUG	OUTCOME	LOCATION
[redacted]/	1[redacted]/	*うつ病 / WORSENING OF DEPRESSION	精神障害	20[redacted]/ 20[redacted]	OPA15406 1% w/w	15	NOT RELATED	Y(4)	4	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	
[redacted]/	3[redacted]/	*多発性硬化症 / MULTIPLE SCLEROSIS	神経系障害	20[redacted]/ ONGOING	OPA15406 0.3% w/w	6	NOT RELATED	Y(4)	2	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	
[redacted]/	2[redacted]/	脾破裂 / RUPTURED SPLEEN	傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/ 20[redacted]	OPA15406 1% w/w	-12	NOT RELATED	Y(4)	4	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	
[redacted]/	3[redacted]/	*ジアルジア症 / GIARDIA	感染症および寄生虫症	20[redacted]/ 20[redacted]	OPA15406 1% w/w	25	NOT RELATED	Y(6)	3	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	
[redacted]/	5[redacted]/	*肝機能検査異常 / ABNORMAL LFTS	臨床検査	20[redacted] 09:00/ 20[redacted]	OPA15406 0.3% w/w	57	NOT RELATED	Y(6)	2	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	

Toxicity Grade: The National Cancer Institute CTCAE (Version 4.0)のグレード分類, Grade 1: Mild, Grade 2: Moderate, Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, disabling, Grade 5: Death

[a]Asterisk before the MedDRA term indicate it is counted in these subsets of treatment-emergent adverse events.

[b]Study day = AE onset date - study drug start date + 1.

[c]Numbers in parentheses indicate the serious criteria met:

1=Death, 2=Life-threatening condition, 3=Persistent or significant disability/incapacity, 4=Hospitalization, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Medically significant condition.

MedDRA Version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-06：CT-9.2＞

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.4.7-19 に示した。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（OPA-15406 軟膏 1%投与群で 2/43 例，4.7%；基剤投与群で 3/37 例，8.1%）であった。

表 2.7.6.4.7-19　　投与中止に至った有害事象

System organ class MedDRA preferred term	OPA15406 0.3% (N=41) n (%)	OPA15406 1% (N=43) n (%)	Vehicle (N=37) n (%)	Total (N=121) n (%)
Total	4 (9.8)	3 (7.0)	7 (18.9)	14 (11.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
適用部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.7)
蜂巣炎	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
ジアルジア症	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
神経系障害	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
多発性硬化症	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.9)	2 (4.7)	5 (13.5)	9 (7.4)
アトピー性皮膚炎	1 (2.4)	2 (4.7)	3 (8.1)	6 (5.0)
紅斑	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
そう痒症	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (1.7)

MedDRA Version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 12.3.1.3-1＞

(f)　特に注目すべき有害事象

OPA-15406 軟膏 0.3%投与群の 1 例が投与 8 週後に治験実施計画書で規定していた Hy's Law の可能性がある臨床検査値異常［ALT 又は AST が基準値上限（又はスリーニング時）の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限（又はスリーニング時）の 2 倍以上］に該当した。総ビリルビンはスクリーニング時の 3 倍を超えていたが基準値はわずかに超えていて（1.3 mg/dL，基準値：0.2～1.2 mg/dL）基準値上限の 2 倍未満であった。

(g)　臨床検査

i)　治験期間を通しての臨床検査値

各投与群のいずれの検査項目（血液学的検査，生化学的検査，尿検査）でも臨床的に問題となる変化は認められなかった。

ii)　個々の臨床的に重要な異常

CTCAE でグレード 3 に該当する臨床検査値異常が OPA-15406 軟膏 0.3%投与群の 3 例に報告された。それぞれ，投与 8 週後の AST 上昇（195 U/L，基準範囲は 9～34 U/L，ベースラインは 15 U/L）, 投与 4 週後の血糖値上昇（310 mg/dL，基準範囲は 70～100 mg/dL，ベースラインは 142 mg/dL，投与 8 週後は 243 mg/dL），投与 8 週後の ALT 及び AST 上昇（ALT : 645 U/L，基準範囲は 6～34 U/L，ベースラインは 24 U/L，AST :592 U/L，基準範囲は 9～34 U/L，ベースラインは 26 U/L）であった。

(h)　バイタルサイン及び体重

バイタルサインの異常に関して有害事象が報告された被験者はなかった。

OPA-15406 軟膏 1%投与群では 1 例（投与 1，2，6 週後）に 7%以上の体重減少が，別の 1 例に 7%以上の体重増加（投与 4 週後）が認められた。基剤投与群で 2 例（それぞれ投与 6 週後，投与 8 週後）に 7%以上の体重増加が認められた。

(i)　心電図検査

心電図検査の異常に関して有害事象が報告された被験者はなかった。

(7)　結論

10 歳以上 70 歳以下のアトピー性皮膚炎患者に OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%を 1 日 2 回 8 週間投与したときの安全性と良好な忍容性が確認された。

投与 4 週後の IGA の反応率（IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 段階以上改善）は OPA-15406 軟膏 1%投与群で基剤投与群と比較して統計的に有意に高かった。OPA-15406 軟膏 0.3%投与群で基剤投与群と比較して高かったものの統計的に有意な差はなかった。投与 8 週後の IGA の反応率は OPA-15406 軟膏 1%投与群及び 0.3%投与群で改善を示した。投与 4 週後及び 8 週後において EASI 合計スコアは OPA-15406 軟膏投与群で改善を示した。

OPA-15406 軟膏 0.3%及び 1%を 1 回及び 1 日 2 回 4 週間塗布したときの OPA-15406 の全身曝露は比較的低かった。限られた例数での結果から，OPA-15406 の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$）と用量との間に明らかな関係は認められなかった。

2.7.6.4.7.4　付録

表 2.7.6.4.7-20　重症度別有害事象

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=41) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=43) n (%)	Placebo (N=37) n (%)	Total (N=121) n (%)
Total	GRADE 1	13 (31.7)	11 (25.6)	15 (40.5)	39 (32.2)
	GRADE 2	13 (31.7)	6 (14.0)	5 (13.5)	24 (19.8)
	GRADE 3	5 (12.2)	1 (2.3)	3 (8.1)	9 (7.4)
	GRADE 4	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	24 (58.5)	18 (41.9)	20 (54.1)	62 (51.2)
胃腸障害					
腹部不快感	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
上腹部痛	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
齲歯	GRADE 1	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
下痢	GRADE 1	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (1.7)
口腔内出血	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)

表 2.7.6.4.7-20　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=41) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=43) n (%)	Placebo (N=37) n (%)	Total (N=121) n (%)
歯痛	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (1.7)
	GRADE 2	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (5.4)	3 (2.5)
嘔吐	GRADE 1	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.7)	2 (1.7)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	2 (4.7)	1 (2.7)	3 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態					
適用部位刺激感	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
適用部位疼痛	GRADE 1	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
硬結	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
免疫系障害					
季節性アレルギー	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症					
気管支炎	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 2.7.6.4.7-20　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=41) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=43) n (%)	Placebo (N=37) n (%)	Total (N=121) n (%)
蜂巣炎	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
	GRADE 3	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (1.7)
毛包炎	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
ジアルジア症	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
帯状疱疹	GRADE 1	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
膿痂疹	GRADE 1	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (1.7)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (1.7)
クレブシエラ感染	GRADE 1	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
下気道感染	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 2.7.6.4.7-20　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=41) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=43) n (%)	Placebo (N=37) n (%)	Total (N=121) n (%)
鼻咽頭炎	GRADE 1	1 (2.4)	1 (2.3)	3 (8.1)	5 (4.1)
	GRADE 2	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	3 (7.3)	1 (2.3)	3 (8.1)	7 (5.8)
口腔カンジダ症	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
レンサ球菌性咽頭炎	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
副鼻腔炎	GRADE 1	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
ブドウ球菌感染	GRADE 1	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
歯感染	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
上気道感染	GRADE 1	3 (7.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	4 (3.3)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	3 (7.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	4 (3.3)

表 2.7.6.4.7-20　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=41) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=43) n (%)	Placebo (N=37) n (%)	Total (N=121) n (%)
外陰腟真菌感染	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症					
擦過傷	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (1.7)
熱傷	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
歯牙破折	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
臨床検査					
肝機能検査異常	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
代謝および栄養障害					
高血糖	GRADE 1	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
2型糖尿病	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 2.7.6.4.7-20　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=41) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=43) n (%)	Placebo (N=37) n (%)	Total (N=121) n (%)
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	GRADE 1	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
腱炎	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
神経系障害					
頭痛	GRADE 1	1 (2.4)	2 (4.7)	0 (0.0)	3 (2.5)
	GRADE 2	1 (2.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.7)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	2 (4.9)	3 (7.0)	0 (0.0)	5 (4.1)
多発性硬化症	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
精神障害					
うつ病	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
腎および尿路障害					
血尿	GRADE 1	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
蛋白尿	GRADE 1	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 2.7.6.4.7-20　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=41) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=43) n (%)	Placebo (N=37) n (%)	Total (N=121) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
口腔咽頭痛	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	GRADE 1	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害					
黒色表皮腫	GRADE 1	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
アトピー性皮膚炎	GRADE 1	6 (14.6)	4 (9.3)	3 (8.1)	13 (10.7)
	GRADE 2	4 (9.8)	3 (7.0)	3 (8.1)	10 (8.3)
	GRADE 3	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (5.4)	3 (2.5)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	11 (26.8)	7 (16.3)	8 (21.6)	26 (21.5)
紅斑	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
	GRADE 2	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (1.7)
丘疹	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
炎症後色素沈着変化	GRADE 1	1 (2.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.7)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.7)

表 2.7.6.4.7-20　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=41) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=43) n (%)	Placebo (N=37) n (%)	Total (N=121) n (%)
そう痒症	GRADE 1	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (1.7)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	3 (7.3)	0 (0.0)	1 (2.7)	4 (3.3)
小水疱性皮疹	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)

Toxicity Grade: The National Cancer Institute CTCAE (Version 4.0)のグレード分類，Grade 1: Mild，Grade 2: Moderate，Grade 3: Severe，Grade 4: Life-threatening, disabling，Grade 5: Death

MedDRA Version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-06：CT-8.2.3.3＞

表 2.7.6.4.7-21　重症度別副作用

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=41) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=43) n (%)	Placebo (N=37) n (%)	Total (N=121) n (%)
Total	GRADE 1	1 (2.4)	0 (0.0)	4 (10.8)	5 (4.1)
	GRADE 2	4 (9.8)	1 (2.3)	1 (2.7)	6 (5.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	5 (12.2)	1 (2.3)	5 (13.5)	11 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態					
適用部位刺激感	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
適用部位疼痛	GRADE 1	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 2.7.6.4.7-21　重症度別副作用（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 0.3% w/w (N=41) n (%)	OPA15406 1% w/w (N=43) n (%)	Placebo (N=37) n (%)	Total (N=121) n (%)
感染症および寄生虫症					
外陰腟真菌感染	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症					
擦過傷	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
	GRADE 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害					
アトピー性皮膚炎	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (1.7)
	GRADE 2	3 (7.3)	0 (0.0)	1 (2.7)	4 (3.3)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	3 (7.3)	0 (0.0)	3 (8.1)	6 (5.0)
紅斑	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
そう痒症	GRADE 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 2	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	GRADE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GRADE 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TOTAL	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

Toxicity Grade: The National Cancer Institute CTCAE (Version 4.0)のグレード分類，Grade 1: Mild，Grade 2: Moderate，Grade 3: Severe，Grade 4: Life-threatening, disabling，Grade 5: Death

MedDRA Version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-06：CT-8.3.3.3＞

2.7.6.5　その他の臨床試験

2.7.6.5.1　健康成人を対象とした光毒性試験（外国人：271-12-212 試験，添付資料番号 5.3.5.4-01）【評価資料】

2.7.6.5.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	OPA-15406 軟膏の 0.3%，1%及び 3%製剤並びに対応する 2 種類の基剤の光毒性を評価する
試験デザイン	単施設，無作為化，評価者盲検，基剤対照，単回投与
対象	健康成人
選択基準	1) 18 歳以上 64 歳以下の男性又は女性 2) BMI が 19 以上 32 kg/m^2 以下の者 3) 既往歴合併症，皮膚科学的身体所見，血液学的検査，生化学的検査，尿検査の結果をもとに，健康であると医学的に判断された者 4) 治験手順の開始前に文書による同意取得が可能で，治験手順に従うことができると治験責任医師が判断した者 5) 背部に皮膚科学的問題［例）皮膚病，皮膚炎，開放創や他の皮膚疾患（いぼ，発疹，アトピー性皮膚炎や炎症など）］がなく，修正ドレイズスケールでの全項目（紅斑，浮腫，水疱など）の評価が 0 である者 6) フィッツパトリック皮膚分類が I～III の者 7) 反射率色彩計で測定した ITA 値が 28° 以上の者 8) 太陽光曝露，日焼けランプ及び局所作用性の薬剤（市販薬及び処方薬）を治験部位では避けることに合意する者 9) 太陽光曝露の 1 日分相当である UV 照射を反復的に受けることに合意する者
除外基準	1) 性的活動を行っている男性，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日間 2 種類の避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち 2 種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬，埋込式避妊具，コンドーム，又は殺精子剤スポンジ 2) 妊娠中又は授乳中である女性 3) 治験責任医師又は治験依頼者が被験者のリスクとなる又は薬剤の吸収，分布，代謝，排泄を含む結果の値に影響する可能性があると判断する既往歴合併症（皮膚科学，心臓，肝臓，腎臓，神経系，内分泌系，胃腸系，呼吸器系，血液学系及び免疫学的疾患を

項目	内容
	含む），又はスクリーニング時点の皮膚科学的身体所見で臨床的に問題となる異常がある者 4) 皮膚刺激の臨床的評価に影響する可能性のある皮膚の損傷，解剖学的異常又は色素沈着過剰が治療部位にある者 5) 全身作用性の免疫抑制薬/免疫調節薬，副腎皮質ステロイド，代謝拮抗薬，又は併用禁止薬に規定する薬剤を Day 1 の前 28 日以内に使用した又は治験期間中に使用が予定されている者。眼球内，鼻腔内及び吸入の副腎皮質ステロイドは投与部位の評価に影響がないと治験責任医師が判断する場合は使用可能 6) 局所作用性の免疫調節薬又は副腎皮質ステロイドを Day 1 の前 7 日以内に使用した又は治験期間中に使用が予定されている者 7) Day 1 の前 28 日以内に光線療法（UVA，ナローバンド UVB，UVB）を受けた者又は治療期間中に太陽光曝露を制限すること及び日焼け用ベッド，日焼けランプ，UV 療法を避けることに合意できない者 8) Day 1 の前 14 日以内に皮膚刺激性の局所作用性の製剤や色素沈着剤（自己日焼け剤）を使用した又は治験期間中に使用する者 9) Day 1 の前 14 日以内に UV 照射への反応に影響する可能性がある全身作用性又は局所作用性の薬剤を使用した又は治験期間中に使用が予定されている者 10) スクリーニング前 7 日以内に経口又は局所作用性の抗ヒスタミン薬を使用した者 11) レチノイド類，光線力学的治療の光増感剤又は抗真菌薬を使用した者 12) Day 1 の前 24 時間以内に併用禁止薬に規定される抗ヒスタミン薬，鎮痛薬及び NSAIDs（心血管性の疾患の予防としてのアスピリン 81 mg/日以下は許容された）を使用した者 13) 体毛の濃い者 14) 光過敏性の疾患又は化粧品や外用製品への光過敏性の既往のある者 15) 登録前 28 日以内に背中に赤い日焼け又は過度の黒い日焼けのある者 16) スクリーニング前 1 年以内に薬剤依存，アルコール依存，又は乱用の既往のある者 17) 全身作用性又は局所作用性の製品で光毒性又は光アレルギーが疑われる既往がある者 18) 薬剤アレルギーの既往のある者

項目	内容
	19) ワセリン又は OPA-15406 軟膏に含まれる成分にアレルギー又は過敏症を持つ又は皮膚の過敏症やアレルギーの既往のある者 20) 接着剤・粘着剤にアレルギーがある又は過敏性を示す者 21) スクリーニング時又は治験施設入所時に呼気中アルコール検査及び/又は尿中薬物検査（アンフェタミン，バルビツール酸，コカイン，メサドン，オピオイド，フェンシクリジン）が陽性である者 22) 同意取得時前 30 日以内に他の治験薬を使用した者 23) 治験開始前 4 週間以内に刺激や過敏性のパッチテストに参加した又は UV 曝露を受けた者 24) 永住していない者 25) 治験期間中に治療部位に外用剤を使用しないことに合意できない者 26) 治験期間中に水浴，水泳，過剰に汗をかく活動をやめることに合意できない者 27) 以下に該当する臨床的に問題となる血圧又は心拍数を示す者：3 分以上座って安静にした後の収縮期血圧が 100 mmHg 未満又は 150 mmHg 以上及び/又は拡張期血圧が 50 mmHg 未満又は 90 mmHg 以上及び/又は脈拍数が 50 bpm 未満又は 100 bpm 超 28) 治験責任医師が本治験の対象として不適切と判断した者 29) 新生物又は免疫不全の既往のある者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** OPA-15406 軟膏 0.3%：[redacted] OPA-15406 軟膏 1%：[redacted] OPA-15406 軟膏 3%：[redacted] **対照薬** 基剤 A（0.3%及び 1%軟膏に対応）：[redacted] 基剤 B（3%軟膏に対応）：[redacted]
用量及び投与方法	OPA-15406 軟膏の 0.3%，1%及び 3%製剤，並びに基剤 A 及び基剤 B を 12 枚のアルミニウム製ディスクが低アレルギー性で高い粘着力のテープに貼付されている製品であるフィンチャンバー®を用いて投与した。非盲検投与者は割付けどおりに 12 のうち 10 のチャンバーに約 20 mg の治験薬をそれぞれ入れ，2 つは比較のため空として被験者の背中の左側に貼付した。24 時間 ± 2 時間おいた後に取り除いて拭き取った。
投与期間	1 日間
目標被験者数	完了例として 30 例
目標被験者数の 設定根拠	被験者数は光毒性試験の業界標準に基づいた。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法**

項目	内容
	1) Day 1 の 28 日前から治験期間を通して以下の全身作用性の薬剤と療法 経口投与の免疫抑制薬/免疫調節薬，経口・筋注・病巣内投与の副腎皮質ステロイド（眼球内，鼻腔内，吸入は治験部位の評価に影響がないと治験責任医師が判断した場合は使用可能），経口投与の代謝拮抗薬, レチノイド薬, 光線療法（UVA, ナローバンド UVB, UVB），セントジョーンズワート，アミオダロン，ジルチアゼム，ヒドロキシクロロキン, コールタール, エナラプリル, ダプソン,5-フルオロウラシル，過酸化ベンゾイル，ダカルバジン，プソラレン類，キニジン，シンバスタチン，トレチノイン，バルサルタン，ロサルタン，ワルファリン，メトプロロール 2) Day 1 の 14 日前から治験期間を通して以下の製品 局所作用性の免疫調節薬，WHO のグループ I～VII の局所作用性の副腎皮質ステロイド，局所作用性レチノイド薬，皮膚刺激性の局所作用性の製剤及び/又は色素沈着剤（自己日焼け剤），UV 照射への反応に影響する可能性がある全身作用性又は局所作用性の薬剤 3) Day 1 の 7 日前から治験期間を通して以下の製品 局所作用性の副腎皮質ステロイド，利尿薬，血糖降下薬，抗生物質，神経遮断薬 4) Day 1 の 24 時間前から治験期間を通して以下の製品 経口及び局所作用性の抗ヒスタミン薬，鎮痛薬及び NSAIDs 5) 治験期間を通して以下の製品 レチノイド類，抗真菌薬，光線力学的治療前の光増感剤
評価項目	光毒性：皮膚反応（修正ドレイズスケール） 安全性:バイタルサインの臨床的に問題となる変化，有害事象の発現割合，重篤な有害事象の発現割合
解析方法	連続データは記述統計量で，カテゴリー変数は頻度で示した。欠測値は補完しなかった。
治験依頼者	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
治験実施医療機関	米国 1 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.5.1.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.5.1-1 に示した。150 ワットのキセノンアークソーラーシミュレータに, UVC, 可視光及び赤外線をブロックするフィルターを用いて 290～400 nm の太陽光をシミュ

レートする UVR とした。MED，Erythema Grading Scale（資料番号 5.3.5.4-01：16.1.1 Appendix 3 参照）でグレード 2 の輪郭がはっきりした紅斑を引き起こす被験者ごとの最小量の UVR を決定し，各投与部位及び非投与の治験範囲の 2 つのうち一方にのみ MED の半分の UVR と 10 J/cm^2 の UVA を照射した。評価部位は照射後 1 時間以内，24 ± 4 時間，48 ± 4 時間に修正ドレイズスケールを用いて評価した。

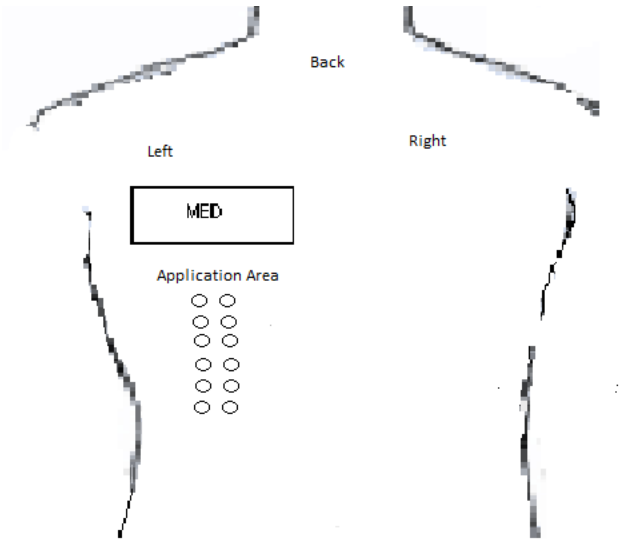


図 2.7.6.5.1-1　　紅斑を引き起こす最小量決定，治療期の塗布・貼付部位

MED：紅斑を引き起こす最小量（minimal erythema dose）
＜資料番号 5.3.5.4-01：Figure 9.1-1＞

表 2.7.6.5.1-1　　治験スケジュール

Evaluation	Screening Days -30 to -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5/ET
Informed Consent	X					
Review inclusion/exclusion criteria	X	X				
Demographics	X					
Medical and Dermatological History	X					
Vital signs, seated	X		X[a]	X		
Height and weight	X					
Safety Labs (hematology, serum chemistry, urinalysis)	X					
Targeted Dermatological Physical Examination[b]	X					
Urine pregnancy (females only)	X	X[a]				
Urine drug screen and alcohol breathalyzer	X	X[a]				
MED Irradiation		X				
MED Determination			X			
OPA-15406 and Vehicle Application			X[c]	X[c]		
Irradiation (UVB and UVA)				X[d]		
Evaluate skin reactions		X	X	X	X	X
Photography[e]			X	X	X	X
Adverse events	X	X	X	X	X	X[f]
Record concomitant medications	X----------X					
Patch testing (if applicable)						X[g]

[a] 投与前

[b] フィッツパトリック皮膚分類と ITA 値評価を含む。
[c] 治験施設でフィンチャンバーの 12 ディスクのうち 10 ディスクに治験薬を入れた。アルミニウム製ディスクには OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，3%製剤，基剤 A 又は基剤 B のうち 1 種類を入れ，2 ディスクはコントロールとして空とした。Day 2 はフィンチャンバーに治験薬 20 mg ずつを入れ，Day 3 は UV 照射部位に治験薬 2 mg を直接塗布した。
[d] MED の半分の UVR と 10 J/cm^2 の UVA を照射した。
[e] 選択した治療範囲が UV 照射に強い反応，修正ドレイズスケールで紅斑グレード 4 及び/又は浮腫スコア 2 以上，を示した場合にのみ実施することとした。
[f] 最終来院時に未回復の治験薬との関連ありとされた有害事象は規定外来院を要することとした。治験責任医師の指示で電話か面接とし，最終来院から 7 日から 14 日おきに，回復するか治験責任医師が回復しないだろうと評価して記録するまでとした。
[g] 治験薬による皮膚感作又は過敏性と疑われる有害事象があった被験者では実施を考慮することとした。パッチテストを実施する場合，別の同意を被験者より得ることとし，CRO 及び治験依頼者に連絡することとした。
＜資料番号 5.3.5.4-01：16.1.1 Table 3.7-1＞

2.7.6.5.1.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.1-2 に示した。

40 例の被験者が登録され，全例が本治験を完了した。

表 2.7.6.5.1-2　　被験者の内訳

Number (%) of Subjects	Total (N = 40) n (%)[a]
Screened (n)	74
Enrolled	40 (100.0)
Treated	40 (100.0)
Completed	40 (100.0)
Discontinued	0 (0.0)
Included in safety dataset[b]	40 (100.0)
Included in evaluable dataset[c]	34 (85.0)

[a]Percentages are based on the total number of enrolled subjects.

[b]Received at least 1 application of OPA-15406.

[c]Received at least 1 application of OPA-15406 and did not fail inclusion/exclusion.

Note: Subjects received all 6 treatments on the back (OPA-15406 0.3% with Vehicle A, OPA-15406 1% with Vehicle A, OPA-15406 3% with Vehicle B, Vehicle A, Vehicle B, and control).

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

40 例の被験者が登録され，全例が治験薬を 1 回以上投与され，安全性解析対象とされた。そのうち 6 例は除外基準に抵触（尿中薬物検査陽性 4 例，併用禁止薬使用 2 例）していたため評価可能な解析対象集団から除外し，評価可能な解析対象は 34 例であった（表 2.7.6.5.1-2）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5.1-3 に示した。被験者の多くは白人で，性別は男性が 40 例中 22 例（55%）とやや多かった。平均年齢は 41.6 歳，BMI の平均値は 25.8 kg/m^2 であった。フィッツパトリック皮膚分類は多くが II 又は III であった。ITA 値はいずれの被験者も 28.7°以上で，平均値は 46.9°であった。

表 2.7.6.5.1-3　　安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

Parameter	Statistic	Total (N = 40)
Age (years)	Mean (SD)	41.6 (11.5)
	Range	19.0 - 61.0

Parameter	Statistic	Total (N = 40)
Weight (kg)	Mean (SD)	74.3 (11.3)
	Range	52.6 - 101.6
Height (cm)	Mean (SD)	169.8 (8.0)
	Range	155.0 - 187.0
BMI (kg/m^2)[a]	Mean (SD)	25.8 (3.7)
	Range	19.0 - 32.0
Sex		
Male	n (%)[b]	22 (55.0)
Female	n (%)[b]	18 (45.0)
Race		
Caucasian	n (%)[b]	40 (100.0)
Ethnicity		
Not Hispanic/Latino	n (%)[b]	40 (100.0)
Fitzpatrick Skin Type		
I	n (%)[b]	3 (7.5)
II	n (%)[b]	20 (50.0)
III	n (%)[b]	17 (42.5)
ITA Value (°)	Mean (SD)	46.9 (8.1)
	Range	28.7 - 64.7

[a]Body mass index (kg/m^2) = weight (kg) / height (m) ^{2}.

[b]Percentage is calculated as (n/N) × 100.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 11.2-1＞

(4) 光毒性

皮膚反応［修正ドレイズスケール（資料番号 5.3.5.4-01 :16.1.1 Appendix 5 参照）］の評価可能な解析対象集団での解析結果を記載した。トレーニングを受けた盲検評価者が易刺激性と毒性（「浮腫形成」及び「紅斑及び痂皮形成」）を 0（「浮腫なし」，「紅斑なし」），1［「わずかな浮腫（かろうじて認知できる）」，「わずかな紅斑（かろうじて認知できる）」］，2［「軽度の浮腫（膨らんで輪郭がはっきりしている）」，「輪郭のはっきりした紅斑」］，3［「中等度の浮腫（約 1 mm 隆起）」，「中等度から高度の紅斑」］，4［「重度の浮腫」，「重度の紅斑（ビートレッド）から紅斑の程度は判定できない痂皮形成」］の 5 段階で評価した。

OPA-15406 軟膏（0.3%，1%，3%）又は基剤（基剤 A 及び基剤 B）の投与部位での「浮腫形成」，「紅斑及び痂皮形成」のベースラインからの平均変化量は UV 照射後に 0.0 であった。非投与の治験範囲で「紅斑及び痂皮形成」が UV 照射後ベースラインからの平均変化量は 0.1 であった（資料番号 5.3.5.4-01：CT-6.1.2 参照）。

OPA-15406 軟膏 0.3%，OPA-15406 軟膏 1%及び基剤 B の投与部位に「紅斑及び痂皮形成」の明らかなスコアの増加があった被験者はいなかった。OPA-15406 軟膏 3% UV 照射の治験範囲に 1 例（1/34，2.9%），Day 4 に UV 照射後「わずかな紅斑（かろうじて認知できる），グレード 1」が発現した。Day 5 には紅斑は消失していた。また，基剤 A の UV 照射の治験範囲に 1 例（1/34，2.9%），Day 3 の UV 照射後わずかな刺激を伴い「輪郭のはっきりした紅斑，グレード

2」が発現した。Day 3，Day 4 に基剤 A 両治験範囲の紅斑は消失していた。

2 例以上に明らかなスコアの増加があったのは非投与の治験範囲の UV 照射後のみであった。いずれの被験者でも「中等度から高度の紅斑，グレード 3」以上の紅斑の発現はなかった。

「浮腫形成」又は「紅斑及び痂皮形成」に関連した有害事象は発現しなかった。

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

安全性解析対象とされた 40 例の被験者全例が規定された治験薬の投与を 100%完了した。Day 1 は各被験者の MED を決定し，Day 2 に治験薬を投与した。Day 2 は，治験薬は OPA-15406 軟膏 0.3%，1%及び 3%と基剤 A 及び基剤 B 各 20 mg をフィンチャンバー12 のうち 10 にそれぞれ入れ，2 つは比較のため空として，被験者の背中の左側に貼付した。24 時間 ± 2 時間おいた後に取り除いて拭き取った。

(b) 有害事象

投与範囲について報告された有害事象は発現しなかった。2 例以上に発現した有害事象はなかった。

有害事象を表 2.7.6.5.1-4 に示した。

表 2.7.6.5.1-4　　有害事象

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 (N=40) n (%)
Total	Mild	0 (0.0)
	Moderate	1 (2.5)
	Severe	2 (5.0)
	Total	3 (7.5)
胃腸障害		
下痢	Mild	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)
	Severe	1 (2.5)
	Total	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	Mild	0 (0.0)
	Moderate	1 (2.5)
	Severe	0 (0.0)
	Total	1 (2.5)
頚部痛	Mild	0 (0.0)
	Moderate	1 (2.5)
	Severe	0 (0.0)
	Total	1 (2.5)
神経系障害		
頭痛	Mild	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)
	Severe	1 (2.5)
	Total	1 (2.5)

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

治験薬との関連性が否定できないとされた有害事象は発現しなかった。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

(f)　臨床検査

臨床検査はスクリーニング時点のみ実施したので本項は該当しない。

(g)　バイタルサイン

臨床的に問題となる平均値の変化は認められなかった。有害事象として報告されたバイタルサインの変化はなかった。

(h)　心電図検査

心電図検査は実施しなかったので本項は該当しない。

(6)　結論

健康成人に OPA-15406 軟膏 0.3%, 1%及び 3%を 24 時間投与したときの安全性と良好な忍容性が確認された。本治験の結果から，傷のない健康な皮膚では，OPA-15406 軟膏 0.3%，1%及び 3%を塗布したときに，単回 UV 照射又は可視光への曝露に伴う光毒性反応は懸念されなかった。

2.7.6.5.2　健康成人を対象とした光アレルギー性試験（外国人：271-12-213 試験，添付資料番号 5.3.5.4-02）【評価資料】

2.7.6.5.2.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	OPA-15406 軟膏の 0.3%，1%及び 3%製剤並びに対応する 2 種類の基剤の光アレルギー性を評価する
試験デザイン	単施設，無作為化，評価者盲検，基剤対照，複数回投与
対象	健康成人
選択基準	1) 18 歳以上 64 歳以下の男性又は女性 2) BMI が 19 以上 32 kg/m^2 以下の者 3) 既往歴合併症，皮膚科学的身体所見，血液学的検査，生化学的検査，尿検査の結果をもとに，健康であると医学的に判断された者 4) 治験手順の開始前に文書による同意取得が可能で，治験手順に従うことができると治験責任医師が判断した者 5) 背部に皮膚科学的問題［例）皮膚病，皮膚炎，開放創や他の皮膚疾患（いぼ，発疹，アトピー性皮膚炎や炎症など）］がなく，修正ドレイズスケールでの全項目（紅斑，浮腫，水疱など）の評価が 0 である者 6) フィッツパトリック皮膚分類が I～III の者 7) 反射率色彩計で測定した ITA 値が 28° 以上の者 8) 太陽光曝露，日焼けランプ及び局所作用性の薬剤（市販薬及び処方薬）を治験部位では避けることに合意する者 9) 太陽光曝露の 1 日分相当である UV 照射を反復的に受けることに合意する者
除外基準	1) 性的活動を行っている男性，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日間 2 種類の避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち 2 種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬，埋込式避妊具，コンドーム，又は殺精子剤スポンジ 2) 妊娠中又は授乳中である女性 3) 治験責任医師又は治験依頼者が被験者のリスクとなる又は薬剤の吸収，分布，代謝，排泄を含む結果の値に影響する可能性があると判断する既往歴合併症（皮膚科学，心臓，肝臓，腎臓，神経系，内分泌系，胃腸系，呼吸器系，血液学系及び免疫学的疾患を含む），又はスクリーニング時点の皮膚科学的身体所見で臨床的に問題となる異常がある者

項目	内容
	4) 皮膚刺激の臨床的評価に影響する可能性のある皮膚の損傷，解剖学的異常又は色素沈着過剰が治療部位にある者 5) 全身作用性の免疫抑制薬/免疫調節薬，副腎皮質ステロイド，代謝拮抗薬，又は併用禁止薬に規定する薬剤を誘導期 Day 1 の前 28 日以内に使用した又は治験期間中に使用が予定されている者。眼球内，鼻腔内及び吸入の副腎皮質ステロイドは投与部位の評価に影響がないと治験責任医師が判断する場合は使用可能 6) 局所作用性の免疫調節薬，WHO のグループ I～VII の副腎皮質ステロイド又はレチノイド類を誘導期 Day 1 の前 14 日以内に身体に使用した又は治験期間中に使用が予定されている者 7) 誘導期Day 1の前28日以内に光線療法（UVA, ナローバンド UVB, UVB）を受けた者又は治療期間中に太陽光曝露を制限すること及び日焼け用ベッド，日焼けランプ，UV 療法を避けることに合意できない者 8) 誘導期 Day 1 の前 14 日以内に皮膚刺激性の局所作用性の製剤や色素沈着剤（自己日焼け剤）を使用した又は治験期間中に使用する者 9) 誘導期 Day 1 の前 14 日以内に UV 照射への反応に影響する可能性がある全身作用性又は局所作用性の薬剤を使用した又は治験期間中に使用が予定されている者 10) スクリーニング前7日以内に経口又は局所作用性の抗ヒスタミン薬を使用した者 11) レチノイド類，光線力学的治療の光増感剤又は抗真菌薬を使用した者 12) 誘導期 Day 1 の前 24 時間以内に併用禁止薬に規定される抗ヒスタミン薬，鎮痛薬及び NSAIDs（心血管性の疾患の予防としてのアスピリン 81 mg/日以下は許容された）を使用した者 13) 体毛の濃い者 14) 光過敏性の疾患又は化粧品や外用製品への光過敏性の既往のある者 15) 登録前 28 日以内に背中に赤い日焼け又は過度の黒い日焼けのある者 16) スクリーニング前 1 年以内に薬剤依存，アルコール依存，又は乱用の既往のある者 17) 全身作用性又は局所作用性の製品で光毒性又は光アレルギーが疑われる既往がある者 18) 薬剤アレルギーの既往のある者

項目	内容
	19) ワセリン又は OPA-15406 軟膏に含まれる成分にアレルギー又は過敏症を持つ又は皮膚の過敏症やアレルギーの既往のある者 20) 接着剤・粘着剤にアレルギーがある又は過敏性を示す者 21) スクリーニング時又は治験施設入所時に呼気中アルコール検査及び/又は尿中薬物検査（アンフェタミン，バルビツール酸，コカイン，メサドン，オピオイド，フェンシクリジン）が陽性である者 22) 同意取得時前 30 日以内に他の治験薬を使用した者 23) 治験開始前 4 週間以内に刺激や過敏性のパッチテストに参加した又は UV 曝露を受けた者 24) 永住していない者 25) 治験期間中に治療部位に外用剤を使用しないことに合意できない者 26) 治験期間中に水浴，水泳，過剰に汗をかく活動をやめることに合意できない者 27) 以下に該当する臨床的に問題となる血圧又は心拍数を示す者：3 分以上座って安静にした後の収縮期血圧が 100 mmHg 未満又は 150 mmHg 以上及び/又は拡張期血圧が 50 mmHg 未満又は 90 mmHg 以上及び/又は脈拍数が 50 bpm 未満又は 100 bpm 超 28) 治験責任医師が本治験の対象として不適切と判断した者 29) 新生物又は免疫不全の既往のある者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** OPA-15406 軟膏 0.3%：[redacted] OPA-15406 軟膏 1%：[redacted] OPA-15406 軟膏 3%：[redacted] **対照薬** 基剤 A（0.3%及び 1%軟膏に対応）：[redacted] 基剤 B（3%軟膏に対応）：[redacted]
用量及び投与方法	OPA-15406 軟膏の 0.3%，1%及び 3%製剤，並びに基剤 A 及び基剤 B を 12 枚のアルミニウム製ディスクが低アレルギー性のテープに貼付されている製品であるフィンチャンバー®を用いて投与した。非盲検投与者は割付けどおりに 12 のうち 10 のディスクに約 20 mg の治験薬をそれぞれ入れ，2 つは比較のため空として，被験者の背中に，誘導期は左側に Day 2，4，8，11，15，18 に，負荷期は右側に Day 1 に貼付し，24 時間 ± 2 時間おいた。誘導期は Day 3，5，9，12，16，19 に，負荷期は Day 2 にテープを取り除き，拭き取って貼付部位の評価が終わった後，少量（約 2 mg）の治験薬を UV 照射のために塗布した。
投与期間	1 日間 ×7 回（誘導期 6 回，負荷期 1 回）
目標被験者数	完了例として 50 例

項目	内容
目標被験者数の 設定根拠	被験者数は光アレルギー性試験の業界標準に基づいた。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 1) 誘導期 Day 1 の 28 日前から治験期間を通して以下の全身作用性の薬剤と療法 経口投与の免疫抑制薬/免疫調節薬，経口・筋注・病巣内投与の副腎皮質ステロイド（眼球内，鼻腔内，吸入は治験部位の評価に影響がないと治験責任医師が判断した場合は使用可能），経口投与の代謝拮抗薬, レチノイド薬, 光線療法（UVA, ナローバンド UVB, UVB），セントジョーンズワート，アミオダロン，ジルチアゼム，ヒドロキシクロロキン，コールタール，エナラプリル，ダプソン，5-フルオロウラシル，過酸化ベンゾイル，ダカルバジン，プソラレン類，キニジン，シンバスタチン，トレチノイン，バルサルタン，ロサルタン，ワルファリン，メトプロロール 2) 誘導期 Day 1 の 14 日前から治験期間を通して 局所作用性の免疫調節薬，WHO のグループ I～VII の局所作用性の副腎皮質ステロイド，局所作用性レチノイド薬，皮膚刺激性の局所作用性の製剤及び/又は色素沈着剤（自己日焼け剤），UV 照射への反応に影響する可能性がある全身作用性又は局所作用性の薬剤 3) 誘導期 Day 1 の 7 日前から治験期間を通して 局所作用性の副腎皮質ステロイド，利尿薬，血糖降下薬，抗生物質，神経遮断薬 4) 誘導期 Day 1 の 24 時間前から治験期間を通して 経口及び局所作用性の抗ヒスタミン薬，鎮痛薬及び NSAIDs 5) 治験期間を通して レチノイド類，抗真菌薬，光線力学的治療前の光増感剤
評価項目	光アレルギー性：皮膚反応（修正ドレイズスケール） 安全性:バイタルサインの臨床的に問題となる変化，有害事象の発現割合，重篤な有害事象の発現割合
解析方法	連続データは記述統計量で，カテゴリー変数は頻度及び割合で示した。欠測値は補完しなかった。修正ドレイズスケールはベースラインからの変化量を被験者ごとにリストし，治療群と時点で集計した。
治験依頼者	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
治験実施医療機関	米国 1 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.5.2.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.5.2-1 及び表 2.7.6.5.2-2 に示した。3 週間の誘導期，9～14 日の休薬非照射期，5 日間の負荷期とした。150 ワットのキセノンアークソーラーシミュレータに，UVC，可視光及び赤外線をブロックするフィルターを用いて，290～400 nm の太陽光をシミュレートする UVR とした。MED，Erythema Grading Scale（資料番号 5.3.5.4-02：16.1.1 Appendix 3 参照）でグレード 2 の輪郭のはっきりした紅斑を引き起こす被験者ごとの最小量の UVR を決定し，各投与部位及び非投与の治験範囲の 2 つのうち一方にのみ MED の半分の UVR と 10 J/cm^2 の UVA を照射した。すべての評価部位は治験薬投与・照射の前と照射後 1 時間以内に修正ドレイズスケールを用いて評価した。各期の治験薬の塗布・貼付部位を図 2.7.6.5.2-1 に示した。

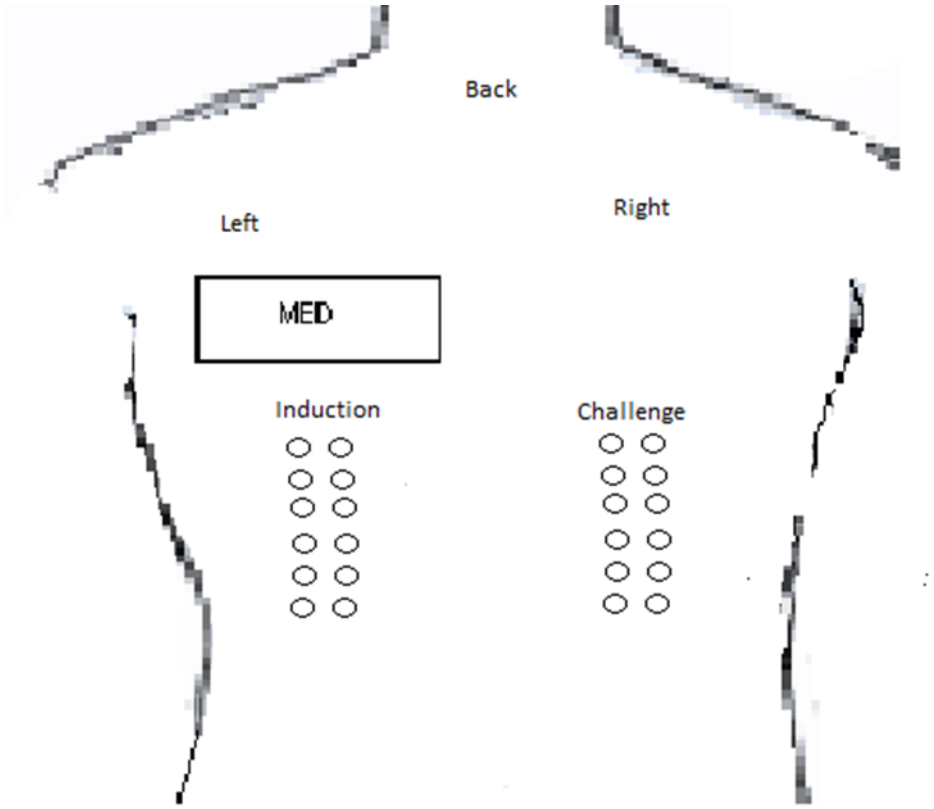


図 2.7.6.5.2-1　　紅斑を引き起こす最小量決定，誘導期，負荷期の塗布・貼付部位

MED：紅斑を引き起こす最小量（minimal erythema dose）
Induction：誘導期，Challenge：負荷期
＜資料番号 5.3.5.4-02：Figure 9.1-1＞

表 2.7.6.5.2-1　　治験スケジュール スクリーニング期及び誘導期

Induction Phase Day														
Evaluation	**Screening Days −30 to −1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**8**	**9**	**11**	**12**	**15**	**16**	**18**	**19**
Informed Consent	X													
Review inclusion/exclusion criteria	X	X												
Demographics	X													
Medical and Dermatological History	X													
Vital signs, seated	X	X	X[a]											X[a]
Height and weight	X													
Safety Labs (hematology, serum chemistry, urinalysis)	X													
Targeted Dermatological Physical Examination[b]	X													
Urine pregnancy	X	X												
Urine drug screen and alcohol breathalyzer	X	X												
MED Irradiation[c]	X	X												
MED Determination[c]	X	X	X											
Randomization[d]			X											
IMP application and control using Finn Chamber[e]			X		X		X		X		X		X	
IMP application (2 mg) directly to sites to be irradiated				X		X		X		X		X		X
Irradiation[f]				X		X		X		X		X		X

Induction Phase Day														
Evaluation	**Screening Days −30 to −1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**8**	**9**	**11**	**12**	**15**	**16**	**18**	**19**
Evaluate application sites[g]			X	X		X		X		X		X		X
Photography[h], if required				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events	X----------X[i]													
Record concomitant medications	X----------X													
Patch testing (if applicable)[j]	X----------X[j]													

[a] 投与前

[b] フィッツパトリック皮膚分類と ITA 値評価を含む

[c] MED の照射と決定はスクリーニング時又は誘導期 Day 1 とした。スクリーニング時に照射した場合，被験者は翌日（24 ± 2 時間）に MED を決めるため来院することとした。誘導期 Day 1 に照射した場合，誘導期 Day 2 に MED を決めるため来院することとした。MED の決定は治験薬投与前に実施した。

[d] 修正ドレイズスケールを使った投与前評価の前，MED 決定後，誘導期 Day 2 に割付けを行った。

[e] 誘導期 Day 2，4，8，11，15，18 に治験施設でフィンチャンバーの 12 ディスクのうち 10 ディスクに治験薬を入れた。アルミニウム製ディスクには OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，3%製剤，基剤 A 又は基剤 B のうち 1 種類を入れ，2 ディスクはコントロールとして空とした。フィンチャンバーに治験薬 20 mg ずつを入れた。誘導期 Day 3，5，9，12，16，19 に UV 照射部位に治験薬 2 mg を直接塗布した。

[f] 10 J/cm^2 の UVA と MED の半分の UVR を照射した。

[g] 誘導期 Day 2（ベースライン），3，5，9，12，16，19 に修正ドレイズスケールで盲検下での治験部位での皮膚反応を治験薬投与・照射の前と照射後に評価した。誘導期 Day 1 は MED の照射に先立って治験部位を評価して適格性を再確認した。治験部位は非照射日に再評価し何らかの反応があれば有害事象として報告することとした。

[h] 選択した治療範囲が強い反応，修正ドレイズスケールで紅斑グレード 4 及び/又は浮腫スコア 2 以上を示した場合にのみ実施した。

[i] 最終来院時に未回復の治験薬との関連ありとされた有害事象は規定外来院を要することとした。治験責任医師の指示で電話か来院とし，最終来院から 7～14 日ごとに，回復するか治験責任医師が回復しないだろうと評価して記録するまでとした。

[j] 治験薬による皮膚感作又は過敏性と疑われる有害事象があった被験者では実施を考慮することとした。パッチテストを実施する場合，別の同意を被験者より得ることとし，CRO 及び治験依頼者に連絡することとした。

＜資料番号 5.3.5.4-02：16.1.1 Table 3.7-1＞

表 2.7.6.5.2-2　　治験スケジュール 負荷期

Evaluation	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5/ET	Follow-up
Vital signs, seated	X[a]				X	
Urine pregnancy	X[a]					
IMP application and control using Finn Chamber[b]	X					
IMP application (2 mg) directly to sites to be irradiated		X				
Irradiation (UVR and UVA) to one-half of 1 MED[c]		X				
Evaluate application sites[d]	X[d]	X[d]		X	X	
Photography[e]		X		X	X	
Adverse Events follow-up	X----------X					X[f]
Record concomitant medications	X----------X					
Patch testing (if applicable)						X[g]

[a] 投与前

[b] 負荷期 Day 1 に治験施設でフィンチャンバーの 12 ディスクのうち 10 ディスクに治験薬を入れた。アルミニウム製ディスクには OPA-15406 軟膏 0.3%，1%，3%製剤，基剤 A 又は基剤 B のうち 1 種類を入れ，2 ディスクはコントロールとして空とした。フィンチャンバーに治験薬 20 mg ずつを入れた。負荷期 Day 2 に UV 照射部位に治験薬 2 mg を直接塗布した。

[c] 10 J/cm^2 の UVA と MED の半分の UVR を照射した。

[d] 負荷期 Day 1，2，4，5/ET に修正ドレイズスケールで盲検下での治験部位での皮膚反応を評価した。負荷期 Day 1 は治験薬投与に先立って治験部位を評価することとした。負荷期 Day 2 には，照射の前と後に治験部位を評価することとした。

[e] 選択した治療範囲が UV 照射に強い反応，修正ドレイズスケールで紅斑グレード 4 及び/又は浮腫スコア 2 以上を示した場合にのみ実施した。

[f] 最終来院時に未回復の治験薬との関連ありとされた有害事象は規定外来院を要することとした。治験責任医師の指示で電話か来院とし，最終来院から 7～14 日ごとに，回復するか治験責任医師が回復しないだろうと評価して記録するまでとした。

[g] 治験薬による皮膚感作又は過敏性と疑われる有害事象があった被験者では実施を考慮することとした。パッチテストを実施する場合，別の同意を被験者より得ることとし，CRO 及び治験依頼者に連絡することとした。

＜資料番号 5.3.5.4-02：16.1.1 Table 3.7-2＞

2.7.6.5.2.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者及び中止例の内訳を表 2.7.6.5.2-3 に示した。

62 例の被験者が登録され全例が治験薬を 1 回以上投与された。そのうち 57 例が治験を完了し，5 例が治験を中止した。中止理由は 1 例は肺炎の有害事象のため，4 例は同意の撤回であった。

表 2.7.6.5.2-3　　被験者及び中止例の内訳

Number (%) of Subjects	Total (N = 62) n (%)[a]
Screened (n)	110
Enrolled	62 (100.0)
Treated	62 (100.0)
Completed	57 (91.9)
Discontinued	5 (8.1)
Adverse event	1 (1.6)
Subject withdrew consent	4 (6.5)
Analyzed for safety[b]	62 (100.0)
Analyzed for evaluability[c]	60 (96.8)

[a]Percentages are based on the total number of enrolled subjects.

[b]Received at least 1 application of OPA-15406.

[c]Received at least 1 application of OPA-15406 and did not fail inclusion/exclusion criteria or take prohibited concomitant medications.

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

登録された 62 例全例の被験者が治験薬を 1 回以上投与され，安全性解析対象とされた。そのうち 2 例は治験期間中に併用禁止薬を使用したことから 60 例が評価可能な解析対象とされた。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

登録された 62 例の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5.2-4 に示した。被験者の多くは白人で，半数は男性，半数は女性であった。平均年齢は 36.7 歳，BMI の平均値は 25.4 kg/m^2 であった。フィッツパトリック皮膚分類は多くが II 又は III であった。ITA 値はいずれの被験者も 29.2°以上で，平均値は 47.7°であった。

表 2.7.6.5.2-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性

Parameter	Statistic	Total (N = 62) n (%)
Age (years)	Mean (SD)	36.7 (13.6)

Parameter	Statistic	Total (N = 62) n (%)
	Range	18.0 - 59.0
Weight (kg)	Mean (SD)	71.7 (13.7)
	Range	45.8 - 102.0
Height (cm)	Mean (SD)	167.5 (9.2)
	Range	150.0 - 187.0
BMI (kg/m^2)[a]	Mean (SD)	25.4 (3.6)
	Range	19.0 - 32.0
Sex		
Male	n (%)[b]	31 (50.0)
Female	n (%)[b]	31 (50.0)
Race		
Caucasian	n (%)[b]	60 (96.8)
Black/African American	n (%)[b]	1 (1.6)
Hispanic	n (%)[b]	1 (1.6)
Ethnicity		
Hispanic/Latino	n (%)[b]	1 (1.6)
Not Hispanic/Latino	n (%)[b]	61 (98.4)
Fitzpatrick Skin Type		
I	n (%)[b]	5 (8.1)
II	n (%)[b]	30 (48.4)
III	n (%)[b]	27 (43.5)
ITA Value (°)	Mean (SD)	47.7 (10.9)
	Range	29.2 - 82.5

[a]Body mass index (kg/m^2) = weight (kg) / height $(m)^2$.

[b]Percentage is calculated as (n/N) × 100.

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 11.2-1＞

(4) 光アレルギー性

皮膚反応［修正ドレイズスケール（資料番号 5.3.5.4-02：16.1.1 Appendix 5 参照）］の評価可能な解析対象集団での解析結果を記載した。トレーニングを受けた盲検評価者が易刺激性の程度と毒性（「浮腫形成」及び「紅斑及び痂皮形成」）を 0（「浮腫なし」，「紅斑なし」），1［「わずかな浮腫（かろうじて認知できる）」，「わずかな紅斑（かろうじて認知できる）」］，2［「軽度の浮腫（膨らんで輪郭がはっきりしている）」，「輪郭のはっきりした紅斑」］，3［「中等度の浮腫（約 1 mm 隆起）」，「中等度から高度の紅斑」］，4［「重度の浮腫」，「重度の紅斑（ビートレッド）から紅斑の程度は判定できない痂皮形成」］の 5 段階で評価した。

評価可能な解析対象集団で，誘導期及び負荷期ともに，OPA-15406 軟膏（0.3%，1%，3%）及び基剤（基剤 A 及び基剤 B）の投与後又は非投与のいずれの評価部位でもベースラインからの平均変化量が 0.1 を超えた時点はなかった。非投与の治験範囲で「紅斑及び痂皮形成」の 2 時点でベースラインからの平均変化量が 0.1 となった［誘導期 3 日目 UV 照射後時点（UV 照射

部位及び UV 非照射部位）及び負荷期 2 日目の UV 照射後時点（UV 照射部位）］（資料番号 5.3.5.4-02：CT-6.1.2.1，CT-6.1.2.2 参照）。

ベースラインから著明に（1 グレード以上）増加した「浮腫形成」が 2 例以上の被験者に報告された評価部位はなかった（資料番号 5.3.5.4-02：CT-6.2.2.1，CT-6.2.2.2 参照）。2 例以上に報告されたベースラインから著明に（1 グレード以上）増加した「紅斑及び痂皮形成」の発現割合を評価時点ごと評価部位ごとに，表 2.7.6.5.2-5 に示した。UV 照射後 UV 照射部位で「紅斑及び痂皮形成」の著明な（1 グレード以上）増加が OPA-15406 軟膏（0.3%，1%，3%）投与部位に発現した被験者の割合は，誘導期及び負荷期ともに非投与の部位に発現した被験者の割合より低いか同じであった。

表 2.7.6.5.2-5　　2 例以上に報告された修正ドレイズスケールでベースラインから著明に（1 グレード以上）増加した「紅斑及び痂皮形成」の発現割合（評価可能な解析対象集団）

Visit	Timepoint	UVR Assignment	Treatment	Ne	n (%)
Induction Phase					
Day 3	Prior to irradiation	Non-UVR	3% OPA-15406	60	2 (3.3)
			Vehicle A	60	3 (5.0)
		UVR	0.3% OPA-15406	60	2 (3.3)
			Untreated	60	4 (6.7)
	After irradiation	Non-UVR	Untreated	60	6 (10.0)
		UVR	Untreated	60	10 (16.7)
Day 4	Prior to irradiation	UVR	Untreated	59	2 (3.4)
Day 5	After irradiation	Non-UVR	Untreated	59	2 (3.4)
		UVR	Untreated	59	2 (3.4)
			Vehicle A	59	3 (5.1)
Day 9	After irradiation	UVR	Untreated	59	3 (5.1)
			Vehicle B	59	2 (3.4)
Day 12	After irradiation	Non-UVR	Untreated	57	2 (3.5)
Day 15	Prior to irradiation	UVR	0.3% OPA-15406	57	2 (3.5)
			Untreated	57	2 (3.5)
			Vehicle A	57	2 (3.5)
			Vehicle B	57	2 (3.5)
Day 16	Prior to irradiation	Non-UVR	3% OPA-15406	57	2 (3.5)
		UVR	Untreated	57	3 (5.3)
			Vehicle B	57	2 (3.5)
	After irradiation	Non-UVR	Untreated	56	3 (5.4)
		UVR	0.3% OPA-15406	56	2 (3.6)
			Untreated	56	2 (3.6)
			Vehicle B	56	4 (7.1)

Visit	Timepoint	UVR Assignment	Treatment	Ne	n (%)
Day 18	Prior to irradiation	UVR	Untreated	56	3 (5.4)
			Vehicle A	56	2 (3.6)
			Vehicle B	56	2 (3.6)
Day 19	Prior to irradiation	Non-UVR	Untreated	56	2 (3.6)
		UVR	Vehicle A	56	3 (5.4)
	After irradiation	Non-UVR	3% OPA-15406	56	2 (3.6)
			Untreated	56	3 (5.4)
		UVR	0.3% OPA-15406	56	2 (3.6)
			Untreated	56	5 (8.9)
			Vehicle A	56	2 (3.6)
			Vehicle B	56	2 (3.6)
Challenge Phase					
Day 2	After irradiation	Non-UVR	0.3% OPA-15406	56	2 (3.6)
			Untreated	56	4 (7.1)
		UVR	Untreated	56	6 (10.7)
			Vehicle A	56	2 (3.6)

n = number of subjects with a notable change; Ne = total number of subjects with at least 1 postbaseline numeric result.

Note: Notable change was defined as an increase of 1 or higher from the baseline in the difference of Modified Draize Scale data.

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 12.5.5.1-1＞

個々の被験者の修正ドレイズスケール結果の著明な上昇に，時間的関係，UV 照射の前後，UV 照射の有無に関して明らかな傾向は認められなかった。「紅斑及び痂皮形成」の発現割合が高かったのは誘導期 3 日目非投与の治験範囲で UV 照射後に 60 例中 10 例（16.7%，UV 照射部位），6 例（10.0%，UV 非照射部位），及び負荷期 2 日目の UV 照射後，非投与の治験範囲で 56 例中 6 例（10.7%，UV 照射部位）であった。

「浮腫形成」に関連した有害事象はなく，「紅斑及び痂皮形成」に関連した中等度の有害事象が 1 例に発現した。紅斑は誘導期 15 日目に発現し負荷期 4 日目（17 日後）に消失し治験薬との関連ありと判定された。誘導期 15 日目の UV 照射前に被験者は「中等度から高度の紅斑，グレード 3」の紅斑を，非投与の治験範囲及び基剤 A，基剤 B，OPA-15406 軟膏 0.3%の投与範囲のいずれも UV 照射の治験範囲に発現した。誘導期 16 日目の UV 照射前及び UV 照射後に UV 照射の非投与の治験範囲，基剤 A 及び OPA-15406 軟膏 0.3%の投与範囲で「輪郭のはっきりした紅斑，グレード 2」の紅斑が発現し，基剤 B の UV 照射の治験範囲では，UV 照射前は「わずかな紅斑（かろうじて認知できる），グレード 1」の，UV 照射後は「輪郭のはっきりした紅斑，グレード 2」の紅斑が発現した。誘導期 19 日目の UV 照射前に，紅斑は 4 つの治験範囲すべてで「わずかな紅斑（かろうじて認知できる），グレード 1」に改善した。負荷期 1 日目には紅斑はなかったが，負荷期 2 日目には UV 照射前に基剤 B の UV 非照射の治験範囲に「わずかな紅斑（かろうじて認知できる），グレード 1」が，UV 照射後に OPA-15406 軟膏 0.3%の UV 非照射の治験範囲及び基剤 A の UV 照射の治験範囲に発現した。負荷期 4 日目及び 5 日目には紅斑は消失していた。

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

62 例すべての被験者は治験薬を 1 回以上投与された。そのうち 60 例（96.8%）が評価可能な解析対象とされた。

20 mg 及び 2 mg の OPA-15406 軟膏 0.3%，1%及び 3%並びに基剤 A 及び基剤 B を，各 7 回塗布された（20 mg：誘導期 2，4，8，11，15，18 日目及び負荷期 1 日目，2 mg：各翌日）。62 例のうち，57 例（91.9%）の被験者が 14 日間治験薬を投与された。1 例（1.6%）の被験者が 12 日間，1 例（1.6%）が 10 日間，2 例（3.2%）が 6 日間，1 例（1.6%）が 2 日間治験薬を投与された（資料番号 5.3.5.4-02：CT-7.1 参照）。

(b)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.5.2-6 に示した。62 例中 7 例（11.3%）に有害事象が発現した。2 例以上に発現した事象はなかった。

ざ瘡，悪心及び嘔吐（以上は同一の被験者），腹痛及び肺炎（同一の被験者），そう痒症，口腔咽頭痛，頭痛，収縮期血圧上昇，紅斑が各 1 例に発現した。

重症度は，紅斑は中等度，腹痛，肺炎及び頭痛は高度，他の事象は軽度と判断された。紅斑のみが投与部位に発現し，治験薬との関連性が否定できないと判断された。治験終了時にはすべての事象が回復/消失した。

表 2.7.6.5.2-6　　有害事象

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 (N=62) n (%)
Total	Mild	4 (6.5)
	Moderate	1 (1.6)
	Severe	2 (3.2)
	Total	7 (11.3)
胃腸障害		
腹痛	Mild	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)
	Severe	1 (1.6)
	Total	1 (1.6)
悪心	Mild	1 (1.6)
	Moderate	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)
	Total	1 (1.6)
嘔吐	Mild	1 (1.6)
	Moderate	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)
	Total	1 (1.6)
感染症および寄生虫症		
肺炎	Mild	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)
	Severe	1 (1.6)
	Total	1 (1.6)
臨床検査		
収縮期血圧上昇	Mild	1 (1.6)
	Moderate	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)
	Total	1 (1.6)
神経系障害		
頭痛	Mild	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)
	Severe	1 (1.6)
	Total	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
口腔咽頭痛	Mild	1 (1.6)
	Moderate	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)
	Total	1 (1.6)

表 2.7.6.5.2-6　　有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 (N=62) n (%)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	Mild	1 (1.6)
	Moderate	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)
	Total	1 (1.6)
紅斑	Mild	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.6)
	Severe	0 (0.0)
	Total	1 (1.6)
そう痒症	Mild	1 (1.6)
	Moderate	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)
	Total	1 (1.6)

MedDRA Version 17.0
＜資料番号 5.3.5.4-02：CT-8.2.3.1＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用を表 2.7.6.5.2-7 に示した。1 例に紅斑が投与部位に発現し治療薬との関連性が否定できないと判断された。重症度は中等度で，治験薬の中止や減量はなく，治験終了時には回復/消失した。

表 2.7.6.5.2-7　　副作用

System organ class MedDRA preferred term	Group:	OPA15406 (N=62) n (%)
Total	Mild	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.6)
	Severe	0 (0.0)
	Total	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害		
紅斑	Mild	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.6)
	Severe	0 (0.0)
	Total	1 (1.6)

MedDRA Version 17.0
＜資料番号 5.3.5.4-02：CT-8.3.3.1＞

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象は報告されなかった。

(e) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は肺炎の 1 例（1.6%）であった。重症度は高度であった（資料番号 5.3.5.4-02：CT-8.6.3.1 参照）。

(f) 臨床検査

臨床検査はスクリーニング時点のみ実施したので本項は該当しない。

(g) バイタルサイン

臨床的に問題となるベースラインからの変化はなかった。

(h) 心電図検査

心電図検査は実施しなかったので本項は該当しない。

(6) 結論

健康成人に OPA-15406 軟膏 0.3%，1%及び 3%を局所複数回塗布したときの安全性と良好な忍容性が確認された。

本治験の結果から，OPA-15406 軟膏 0.3%，1%及び 3%を傷のない健康な皮膚での局所複数回塗布したときに，UV 照射又は可視光への曝露に伴う光アレルギー性は懸念されなかった。