

## 審議結果報告書

令和6年6月4日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名]      ブイタマーククリーム1%  
[一般名]      タピナロフ  
[申請者名]    日本たばこ産業株式会社  
[申請年月日]   令和5年9月15日

### [審議結果]

令和6年5月31日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

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

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

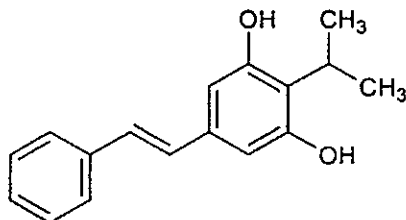
令和6年5月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] ブイタマークリーム1%  
[一般名] タピナロフ  
[申請者] 日本たばこ産業株式会社  
[申請年月日] 令和5年9月15日  
[剤形・含量] 1g中にタピナロフ10mgを含有するクリーム剤  
[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式:  $C_{17}H_{18}O_2$

分子量: 254.32

化学名:

(日本名) 5-[(1E)-2-フェニルエテン-1-イル]-2-(プロパン-2-イル)ベンゼン-1,3-ジオール

(英名) 5-[(1E)-2-Phenylethen-1-yl]-2-(propan-2-yl)benzene-1,3-diol

- [特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審査結果]

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

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

[効能又は効果]

アトピー性皮膚炎  
尋常性乾癬

[用法及び用量]

<アトピー性皮膚炎>

通常、成人及び12歳以上の小児には、1日1回、適量を患部に塗布する。

<尋常性乾癬>

通常、成人には、1日1回、適量を患部に塗布する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 4 月 24 日

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

申請品目

- [販 売 名] ブイタマーククリーム 1%
- [一 般 名] タピナロフ
- [申 請 者] 日本たばこ産業株式会社
- [申請年月日] 令和 5 年 9 月 15 日
- [剤形・含量] 1 g 中にタピナロフ 10 mg を含有するクリーム剤

[申請時の効能・効果]

アトピー性皮膚炎  
尋常性乾癬

[申請時の用法・用量]

1 日 1 回、適量を患部に塗布する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	25
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	58
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	58

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

尋常性乾癬 (PS) は、遺伝的、環境的、免疫学的要因等の複数の原因によって発症する、銀色の鱗屑で覆われた境界明瞭な紅斑を主な所見とする慢性の皮膚疾患であり、乾癬患者の約 90% を占める。PS の病態形成には、炎症性サイトカインである IL-17A、IL-23 及び腫瘍壊死因子  $\alpha$  が関与する (Lancet 2015; 386: 983-94)。PS の治療目標は長期間の病態コントロールによる QOL の向上であり、通常、副腎皮質ステロイドやビタミン D3 の外用療法より治療が開始され、治療効果、重症度等に応じて光線療法や全身療法 (PDE4 阻害剤、レチノイド製剤、免疫抑制剤、生物学的製剤等) が実施されている (Visual Dermatol 2017; 16: 850-1)。外用副腎皮質ステロイドは PS の治療で汎用されているが、皮膚の菲薄化、タキフィラキシー、毛細血管拡張等の局所性副作用や長期使用に伴う副腎皮質機能低下等の全身性副作用の発現に注意が必要である。外用ビタミン D3 は外用副腎皮質ステロイドと比較して、安全性が高いが、効果発現が遅く、症状改善効果も弱い。また、稀に高カルシウム血症の副作用が認められることから、使用量の制限があり、定期的に血中カルシウム濃度をモニターする必要がある。

アトピー性皮膚炎 (AD) は、強い痒みを伴う慢性、再発性の炎症性皮膚疾患であり、病態形成にはアトピー素因やバリア機能の脆弱性等による皮膚の過敏を背景とする複合的な要因が関与する (日皮会誌 2021; 131: 2691-777)。AD の治療目標は、寛解の導入及びその長期に亘る維持とされており、治療の主体は個々の皮疹の重症度に応じた外用副腎皮質ステロイドであるが、ステロイド潮紅、皮膚萎縮等の副作用や、ステロイド忌避により十分な治療効果が得られない例もあること等が問題となる。その他、タクロリムス軟膏は外用副腎皮質ステロイドとは異なる作用機序で炎症を抑制するが、薬剤塗布時に灼熱感等の皮膚刺激性があることから、対象患者や塗布部位が制限される。また、抗炎症作用を主作用としたデルゴシチニブ軟膏やジファミラスト軟膏も用いられている。

タピナロフ (本薬) は、Welichem Biotech 社により開発された芳香族炭化水素受容体 (AhR) 調節薬である。本薬は、AhR の活性化を介した IL-4、IL-17A 等の炎症性サイトカイン産生の抑制作用及び NQO1 の mRNA 発現上昇を介した抗酸化作用により、PS 及び AD に対して治療効果を発揮することが期待される。

申請者は、PS 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験の成績等を基に、今般、本薬の医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、本薬は、2024 年 4 月現在、米国において、PS に係る効能・効果で 2022 年 5 月に承認されているが、AD に係る効能・効果で承認されている国又は地域はない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～微褐色の粉末であり、性状 (外観)、溶解性、吸湿性、融点、解離定数及び分配係数について検討されている。原薬には少なくとも 4 種類の $\blacksquare$ 物 ( $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ ) 及び $\blacksquare$ 種類の $\blacksquare$ 物が認められているが、実生産における製造方法では $\blacksquare$ 物 $\blacksquare$ のみが生成し、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、UV/VIS、IR、NMR ( $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -NMR)、質量分析及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

## 2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED] を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく PAR 等の特定

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	製造方法
[REDACTED]	製造方法
[REDACTED]	製造方法
[REDACTED]	製造方法

重要工程として、 [REDACTED] 工程、 [REDACTED] 工程、並びに [REDACTED] 工程が設定されている。また、重要中間体として [REDACTED] 及び [REDACTED] が管理されている。

## 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質〈HPLC〉）及び定量法（HPLC）が設定されている。

## 2.1.4 原薬の安定性

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

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	30℃	75%RH	ポリエチレン袋（二重） +ポリエチレン容器	60カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これをポリエチレン容器で30℃以下で遮光保存するとき、60カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1g中に原薬10.0mgを含有する水中油型クリーム剤である。製剤には、精製水、クエン酸ナトリウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、中鎖脂肪酸トリグリセリド、プロピレングリコール、 [REDACTED]、 [REDACTED]、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ポリオキシエチレン(2)ステアリルエーテル、ポリソ

ルベート 80、ポリオキシエチレン (20) ステアリルエーテル、安息香酸及びジブチルヒドロキシトルエンが添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、溶解、         ・         、充填・表示、試験・保管からなる工程により製造される。なお、溶解、         ・         及び充填・表示工程に、工程管理項目が設定されている。重要工程として、         ・         工程が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく PAR 等の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
分解生成物	規格及び試験方法
<span style="background-color: black; color: black;">         </span>	製造方法、規格及び試験方法
<span style="background-color: black; color: black;">         </span>	製造方法
pH	規格及び試験方法
微生物学的品質	規格及び試験方法

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC 及び UV/VIS）、pH、純度試験（分解生成物（HPLC））、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤（クリーム）は光に不安定であったものの、アルミラミネートチューブ充填下では光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	アルミラミネート チューブ	<span style="background-color: black; color: black;">         </span> カ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、アルミラミネートチューブに充填し、室温で保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は         カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

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

### 2.R.1 新添加剤について

製剤には、外用又は経皮吸収製剤において使用前例のない新添加剤である                                   
                                 及びジエチレングリコールモノエチルエーテルが使用されている。

### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料より、  
及びジエチレングリコールモノエチルエーテルの規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

### 2.R.1.2 安全性について

機構は、提出された資料より、製剤中の使用濃度で  
及びジエチレングリコールモノエチルエーテルをヒトに経皮投与した際に安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験では、本薬の AhR に対する作用、サイトカイン産生に対する作用、抗酸化作用及び PS 並びに AD モデルマウスにおける作用が検討された。副次的薬理試験では、細胞生存率が検討された。安全性薬理試験では、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* 試験

##### 3.1.1.1 AhR に対する結合及び活性化作用 (CTD 4.2.1.1-3、参考資料 4.2.1.1-2)

蛍光シグナルの変化を指標とした結合評価系及び表面プラズモン共鳴法により、本薬のヒト及びマウス AhR に対する結合様式が検討された。本薬はヒト及びマウス AhR に直接結合することが示唆された。

ヒト末梢血単核細胞を用いて、本薬の AhR 活性化作用が検討された。本薬 (0.01~1 µmol/L) は AhR の活性化の指標である CYP1A1 の mRNA 発現を増加させた。

##### 3.1.1.2 サイトカイン産生に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4)

ヒト末梢血単核細胞を用いて、本薬のサイトカイン産生に対する作用が検討された。本薬 (0.1~10 µmol/L) は濃度依存的に IL-17A 及び IL-4 の産生量を減少させた。

##### 3.1.1.3 抗酸化分子の遺伝子発現に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3)

ヒト末梢血単核細胞を用いて、本薬の抗酸化分子の遺伝子発現に対する作用が検討された。本薬 (0.01~1 µmol/L) は抗酸化分子である NQO1 の mRNA の発現量を増加させた。

#### 3.1.2 *in vivo* 試験

##### 3.1.2.1 PS モデルマウスに対する作用 (CTD 4.2.1.1-9)

雌性マウスの左耳介内に IL-23 溶液を 1 日 1 回 3 日間投与して作成した PS モデルマウスを用いて、本薬の皮膚炎に対する作用が検討された。マウスの左耳介表裏に、本薬 (0.01%、0.1%及び1%エタノール溶液) 又は媒体を 10 µL ずつ、1 日 1 回 3 日間反復経皮投与<sup>1)</sup>した結果、本薬は媒体と比較して耳介腫脹及び耳介皮膚の病理組織学的変化を抑制した。また、耳介において、CYP1A1 及び NQO1 の mRNA の発現量を増加させるとともに、IL-17A の産生量を減少させた。

<sup>1)</sup> IL-23 溶液と同日に投与開始した。



### 3.1.2.2 ADモデルマウスに対する作用 (CTD 4.2.1.1-12)

雌性マウスの左耳介に 0.15% DNFB 溶液を 5 回塗布して作成した AD モデルマウスを用いて、本薬の皮膚炎に対する作用が検討された。マウスの左耳介表裏に、本薬 (0.01%、0.1%及び 1%エタノール溶液) 又は媒体を 10  $\mu$ L ずつ、1 日 1 回 15 日間反復経皮投与<sup>2)</sup>した。その結果、本薬は媒体と比較して耳介腫脹及び耳介皮膚の病理組織学的変化を抑制した。また、耳介において、CYP1A1 及び NQO1 の mRNA の発現量を増加させるとともに、IL-4 の産生量を減少させた。さらに、本薬は皮膚バリア機能が高いほど低値をとる TEWL の増加を抑制した。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 細胞生存率 (CTD 4.2.1.1-4)

ヒト末梢血単核球に本薬を添加し、細胞生存率が評価された。本薬は 3 又は 10  $\mu$ mol/L の濃度で生細胞数を減少させた。この本薬濃度は、海外第 II 相試験 (DMVT-505-2104 試験)<sup>3)</sup>において本薬の臨床最大用量を投与したときの血漿中本薬濃度の  $C_{max}$  の平均値 (2.44 ng/mL) の 313 倍及び 1,042 倍に相当する。

## 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 5 に示す。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量	投与方法	所見	添付資料 CTD
心血管系	HEK293 細胞 (各群 3~5 標本)	hERG 電流	0.12、0.35、1.16、3.47、11.56、34.7 $\mu$ mol/L <sup>a)</sup>	<i>in vitro</i>	IC <sub>50</sub> : 4.02 $\mu$ mol/L	4.2.1.3-2
	モルモット (雌雄各 4 例/群)	血圧、心拍数、心電図	1%、4%、6% <sup>b)</sup>	単回経皮	6%: 軽度の心拍数上昇、PR 間隔及び QT 間隔のごく軽度な短縮	GLP 非適用 4.2.1.3-5
	ミニプタ (雄各 4 例/群)	血圧、心拍数、体温、心電図	1、3、10 mg/kg <sup>c)</sup>	単回静脈内	$\geq 1$ mg/kg: 平均動脈圧の低下 $\geq 3$ mg/kg: 軽度の PR 間隔短縮	4.2.1.3-6
中枢神経系	ラット (雄各 6 例/群)	Irwin 変法	1、3、10 mg/kg <sup>d)</sup>	単回皮下	10 mg/kg: 筋緊張の低下及び異常行動 (左斜頸)	4.2.1.3-3
呼吸系	ラット (雄各 8 例/群)	呼吸数、1 回換気量、分時換気量	1、3、10 mg/kg <sup>d)</sup>	単回皮下	影響なし	4.2.1.3-4

a) 媒体: 0.3% DMSO 溶液

b) 開発初期の臨床試験で用いられた製剤と同一処方の本薬を含む製剤

c) 媒体: 30 w/w% スルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン溶液

d) 媒体: プロピレングリコール

## 3.R 機構における審査の概略

### 3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明した。

PS の病態形成には IL-17A、IL-23 等の炎症性サイトカイン産生異常が、AD の病態形成には IL-4、IL-13 等の炎症性サイトカイン産生異常や皮膚バリア機能の異常がそれぞれ関与する (Front Immunol. 2021; 12: 621956、Int J Mol Sci. 2020; 21: 2867)。

<sup>2)</sup> 0.15% DNFB 溶液と同日に投与開始した。

<sup>3)</sup> 広範囲病変を有する小児の AD 患者を対象に、本薬 1%の安全性及び薬物動態を検討した試験

本薬は AhR に対するアゴニスト作用を有する低分子化合物である。AhR は、皮膚に広く発現しているリガンド依存性転写因子であり、皮膚バリア機能の構築や維持、外的環境因子に対する応答において重要な役割を担っている (J Invest Dermatol 2017; 137: 2110-9, Int J Mol Sci 2019; 20: 5424)。本薬は、*in vitro* 試験並びに PS 及び AD モデルマウスを用いた試験において、AhR 活性化の指標である CYP1A1 の mRNA の発現量を増加させた。また、本薬は、*in vitro* 試験において IL-17A 及び IL-4 の産生量を低下させ、PS モデルマウスにおいて耳介の IL-17A 産生量を、AD モデルマウスにおいて耳介の IL-4 産生量を減少させ、PS 及び AD モデルマウスにおいて耳介腫脹及び耳介皮膚の病理組織学的変化を抑制したことから、抗炎症作用を有することが示唆された。さらに、*in vitro* 試験並びに PS 及び AD モデルマウスを用いた試験において NQO1 の mRNA の発現量を増加させたことから、本薬の抗炎症作用には抗酸化分子の発現誘導作用も寄与することが示唆された。加えて、本薬は、AD モデルマウスにおいて TEWL の増加を抑制したことから、皮膚バリア機能の増強効果が示された。

以上より、本薬は、PS 及び AD に対して効果を発揮することが期待される。

機構は、提出された効力を裏付ける試験の成績を踏まえると、申請者の説明は妥当と判断できることから、薬理的観点から、PS 及び AD に対する本薬の効果は期待できると考える。

### 3.R.2 安全性薬理について

申請者は、本薬の安全性薬理試験の成績について、以下のように説明した。

本薬の心血管系への影響について、*in vitro* 試験では、本薬の hERG チャネルに対する IC<sub>50</sub> 値は 4.02 µmol/L (1.02 µg/mL) と推定された。これは、DMVT-505-2104 試験での血漿中本薬濃度の C<sub>max</sub> の平均値 (2.44 ng/mL) における非結合型本薬濃度<sup>4)</sup> (0.017 ng/mL) の 60,000 倍であった。*In vivo* 試験では、モルモットに本薬 6% を単回経皮投与したとき、心拍数の増加並びに PR 間隔及び QT 間隔の短縮が認められたが、いずれも軽度又はごく軽度であり、安全性上重要ではないと判断した。また、ミニブタに本薬を単回静脈内投与したとき、1 mg/kg 以上の用量で平均動脈圧の可逆的な低下が、3 mg/kg 以上の用量で PR 間隔の可逆的な短縮がそれぞれ認められたが、不整脈は認められなかった。ミニブタに本薬 1 mg/kg を静脈内投与したときの血漿中本薬濃度の推定 C<sub>max</sub> の平均値は 335 ng/mL であり、これは、DMVT-505-2104 試験での血漿中本薬濃度の C<sub>max</sub> の平均値の 137 倍であった。

本薬の中樞神経系への影響について、ラットに本薬を単回皮下投与したとき、10 mg/kg 群で筋緊張の低下及び異常行動 (左斜頸、6 例中 1 例) が認められたが、いずれも関連する神経学的所見を伴わなかったため、生理学的意義は低いと考えた。

呼吸系への影響について、本薬の安全性薬理試験では認められなかった。

以上より、本薬の臨床使用時に非臨床試験で認められた心血管系及び中樞神経系への影響が安全性上問題となる可能性は低く、呼吸系への影響は認められなかったことも踏まえると、本薬の安全性薬理試験成績から、ヒトにおける本薬の安全性に特段の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

ミニブタに静脈内投与した安全性薬理試験において、平均動脈圧の低下が検討した最小用量から認められたものの、臨床用量を超える濃度 (最大 4%) の本薬を用いて実施されたミニブタの反復経皮投与毒

<sup>4)</sup> DMVT-505-2104 試験における血漿中本薬濃度の C<sub>max</sub> の平均値及び *in vitro* ヒト血漿タンパク結合率の平均値 (99.3%) から算出された。

性試験において心血管系への影響は認められていない(5.2 参照)。以上に加えて、提出された安全性薬理試験成績及び申請者の説明を踏まえると、臨床使用時に本薬が心血管系、中枢神経系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低い。その他、安全性薬理試験の成績から本薬の臨床使用における懸念は示唆されていないと判断する。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット及びミニブタに本薬又は本薬の $^{14}\text{C}$ 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。血漿中の本薬及び硫酸抱合体の濃度測定には LC/MS/MS 法が用いられ、定量下限はそれぞれ 0.04~0.5<sup>5)</sup>及び 0.02 ng/mL であった。標識体使用時の放射能の測定には、液体シンチレーションカウンター法又は定量的全身オートラジオグラフィ法が用いられた。単回経皮投与試験には、開発初期の臨床試験で用いられた製剤と同一処方の本薬を含む製剤又は市販予定製剤と同一処方の本薬の $^{14}\text{C}$ 標識体を含む製剤が、反復経皮投与試験には、市販予定製剤と同一処方の本薬を含む製剤がそれぞれ用いられた。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与試験

##### 4.1.1.1 ミニブタ単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-6 及び 9)

雄性ミニブタに本薬 1%を単回経皮投与<sup>6)</sup>したときの本薬の皮膚組織中薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。本薬の曝露量は、真皮下層と比較して表皮及び真皮上層で高値を示した。申請者は、皮膚組織における本薬の $t_{1/2}$ から、本薬は 1 日 1 回投与で皮膚組織中濃度が維持されると考えたと説明している。

表 6 ミニブタに本薬 1%を単回経皮投与したときの本薬の皮膚組織中薬物動態パラメータ

製剤投与量	皮膚組織	例数	$C_{\max}$ (ng/mg)	$t_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mg)	$t_{1/2}$ (h)
1 g/44 cm <sup>2</sup>	表皮及び真皮上層	2	10、8.9	8.0、9.5	244、199	31.2、17.9
	真皮下層	2	0.3、0.2	4.0、20	4.2、4.0	15.9、38.6

個別値

雄性ミニブタに本薬を単回静脈内投与若しくは食後に単回経口投与、又は本薬 1%を単回経皮投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。本薬 1%を経皮投与したとき、血漿中本薬濃度はいずれの時点でも定量下限 (0.5 ng/mL) 未満であった。

表 7 ミニブタに本薬を単回静脈内、経口又は経皮投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

投与方法	本薬投与量	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V (L/kg)	CL (mL/min/kg)	生物学的 利用率 <sup>a)</sup> (%)
静脈内投与	1 mg/kg	2	—	—	963、1,110	0.5、0.4	0.6、0.6	17.3、15.1	—
経口投与	5 mg/kg	2	3.4、5.4	4.0、2.0	47.9、14.3	NC	NC	NC	0.5
経皮投与	10 mg/kg	2	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

個別値、—：該当せず、NC：算出せず

a) (経口投与時の  $AUC_{0-\infty}$  の 2 例の平均値/経口投与量) / (静脈内投与時の  $AUC_{0-\infty}$  の 2 例の平均値/静脈内投与量) × 100

##### 4.1.2 反復投与試験

##### 4.1.2.1 ラット反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-7)

<sup>5)</sup> ミニブタ単回投与試験(4.1.1.1 参照)では 0.5 ng/mL、ラット反復投与試験(4.1.2.1 参照)では 0.1 ng/mL、ミニブタ反復投与試験(4.1.2.2 参照)では 0.04 ng/mL とされた。

<sup>6)</sup> 本薬 1%を製剤として 1 g、曝露時間が 2、4、8、18、24 及び 48 時間となるように 6 カ所の投与部位 (44 cm<sup>2</sup>) にそれぞれ塗布し、全ての皮膚検体を試験終了時に採取することとされた。なお、投与部位 1 カ所あたりの本薬投与量は 10 mg/kg であった。

雌雄ラットに本薬 0.5%、1.5%又は 3%を 13 週間 1 日 1 回反復経皮投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。本薬の薬物動態に明確な性差及び反復投与による明確な蓄積は認められなかった。本薬の代謝物である硫酸抱合体 (4.3.1 参照) の血漿中濃度は、概ね定量下限 (0.02 ng/mL) 未満であった。

表 8 ラットに本薬を 13 週間反復経皮投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量		評価 時点	雄			雌		
濃度 (%)	mg/kg/日		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)
0.5	10	1 日目	0.227	1	1.36	0.258	1	2.09
		29 日目	0.198	1	0.776	0.341	1	2.10
		91 日目	0.317	8	3.72	0.190	2	0.985
1.5	30	1 日目	1.23	2	9.99	0.817	1	8.58
		29 日目	0.595	1	7.40	0.584	8	9.06
		91 日目	1.80	2	7.61	0.470	1	3.71
3	60	1 日目	1.94	2	19.7	1.93	1	22.3
		29 日目	0.799	8	14.8	0.993	8	15.8
		91 日目	1.51	0.5	11.3	0.983	2	10.6

各測定時点の血漿中濃度の平均値 (2 又は 3 例/時点) に基づき算出

#### 4.1.2.2 ミニプタ反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-18)

雌雄ミニプタに本薬 0.5%、1%又は 3%を 39 週間 1 日 2 回反復経皮投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の血漿中薬物動態パラメータ及び皮膚組織中濃度は、それぞれ表 9 及び表 10 のとおりであった。本薬の薬物動態に明確な性差は認められなかった。本薬の皮膚組織中濃度は、真皮下層と比較して表皮及び真皮上層で高値を示した。

表 9 ミニプタに本薬を 39 週間反復経皮投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量		評価 時点	例数	雄			雌		
濃度 (%)	mg/kg/日			C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)
0.5	10	5 週目	4	0.130 (0.114, 0.168)	6.0 (1.0, 13)	1.01 (0.706, 1.44)	0.0995 (0.0517, 0.157)	13 (3.0, 13)	0.511, 0.799 <sup>b)</sup>
		26 週目	4	0.0976 (0.0704, 0.108)	13 (13, 13)	0.743 <sup>c)</sup> (0.650, 0.791)	0.116 (0.0729, 0.186)	9.5 (3.0, 16)	1.26 (0.571, 2.69)
		39 週目	4	0.106 (0.0634, 0.131)	3.0 (3.0, 3.0)	0.810, 0.934 <sup>b)</sup>	0.182 (0.0727, 0.247)	11 (1.0, 11)	1.21 (0.577, 2.59)
1	20	5 週目	4	0.262 (0.165, 0.311)	3.0 (3.0, 6.0)	2.61 (2.33, 2.97)	0.477 (0.267, 0.724)	1.0 (1.0, 3.0)	2.27 (1.62, 2.89)
		26 週目	4	0.911 (0.116, 2.89)	8.5 (1.0, 13)	5.70 (1.11, 15.8)	0.137 (0.115, 0.187)	3.0 (3.0, 3.0)	1.43 (1.02, 2.00)
		39 週目	4	0.224 (0.153, 0.293)	3.0 (3.0, 6.0)	1.65 (1.14, 2.61)	0.267 (0.103, 0.685)	4.5 (1.0, 6.0)	1.84 (0.897, 2.81)
3	60	5 週目	6	0.582 (0.420, 0.875)	3.0 (1.0, 3.0)	6.80 (5.22, 8.75)	0.386 <sup>d)</sup> (0.313, 0.488)	3.0 <sup>d)</sup> (3.0, 13)	4.65 <sup>d)</sup> (3.86, 6.08)
		26 週目	6	0.366 (0.322, 0.429)	13 (3.0, 16)	4.44 (3.51, 5.47)	0.366 <sup>d)</sup> (0.164, 0.605)	3.0 <sup>d)</sup> (1.0, 16)	3.78 <sup>d)</sup> (1.53, 5.97)
		39 週目	6	0.455 (0.384, 0.645)	4.5 (3.0, 13)	4.65 (3.27, 7.21)	0.964 <sup>d)</sup> (0.244, 3.34)	6.0 <sup>d)</sup> (1.0, 13)	5.61 <sup>d)</sup> (2.61, 11.9)

平均値 (最小値, 最大値)

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 2 例の個別値、c) 3 例、d) 5 例

表 10 ミニブタに本薬を 39 週間反復経皮投与したときの本薬の皮膚組織中濃度

本薬投与量		評価 時点	例数	皮膚組織	皮膚組織中濃度 (ng/mg)	
濃度 (%)	mg/kg/日				雄	雌
0.5	10	274 日目	4	表皮及び真皮上層	10.0 (118)	14.5 (184)
				真皮下層	0.110 (116)	0.516 (143)
1	20	274 日目	4	表皮及び真皮上層	57.2 (70.6)	54.4 (103)
				真皮下層	0.667 (134)	0.874 (90.9)
3	60	274 日目	4	表皮及び真皮上層	110 (50.5)	44.3 (71.9) <sup>b)</sup>
				真皮下層	0.367 (82.8)	0.362 (102) <sup>b)</sup>
		302 日目	2	表皮及び真皮上層	75.5, 94.0 <sup>a)</sup>	150, 49.2 <sup>a)</sup>
				真皮下層	0.249, 0.181 <sup>a)</sup>	0.147, 0.161 <sup>a)</sup>

平均値 (変動係数%)

a) 2 例の個別値、b) 3 例

#### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2-2)

P-gp を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体の膜透過性が検討された。その結果、P-gp 阻害剤である GF120918 (2 μmol/L) の存在下で、pH 5.5 及び 7.4 における本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (3 μmol/L) の P<sub>app</sub> A→B (平均値±標準偏差) は、それぞれ 500±47 及び 670±160 nm/秒であった。申請者は、当該結果に加え、陽性対照 (高膜透過性) であるアンブレナビルの [<sup>3</sup>H] 標識体の pH 7.4 における P<sub>app</sub> A→B が 270±35 nm/秒であったことを考慮すると、本薬は高膜透過性であると考えたと説明している。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-4)

雄性有色ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 2 mg/kg を単回皮下投与し、投与 1、3 及び 6 時間後、並びに投与 1、3、10 及び 35 日後における各組織中<sup>7)</sup> の放射能濃度が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織において t<sub>max</sub> は投与 1 時間後であった。投与 1 時間後の放射能濃度が血液の 3 倍以上であった組織は、投与部位以外では、膀胱壁、副腎皮質、小腸壁、肝臓、褐色脂肪及び腎皮質 (それぞれ 9.4、7.6、6.0、5.6、4.6 及び 3.1 倍) であった。大部分の組織において、放射能濃度は投与 3~72 時間後にかけて低下し、投与 35 日後には定量下限 (0.004 μg Eq/g) 未満であった。申請者は、有色皮膚と白色皮膚で放射能濃度に明確な差異は認められなかったことから、本薬及び代謝物がメラニンに特異的に結合する可能性は低いと考えたと説明している。

### 4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1 及び 2)

マウス、ラット、ウサギ及びミニブタの血漿を用いて、本薬 (0.02~1 μg/mL) のタンパク結合が検討された。その結果、本薬の各濃度におけるタンパク結合率は、マウス、ラット、ウサギ及びミニブタにおいて、それぞれ 99.5~99.6%<sup>8)</sup>、99.1~99.3%、99.4%及び 99.1~99.2%であり、いずれの動物種においても、検討された濃度範囲で概ね一定であった。

<sup>7)</sup> 大動脈、血液、血漿、大静脈壁、脳、脊髄、ブドウ膜及び網膜、眼球、腎皮質、腎髄質、肝臓、肺、心臓、脾臓、副腎皮質、副腎髄質、眼窩外涙腺、ハーダー腺、眼窩内涙腺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、鼻粘膜、膵臓、松果体、下垂体、唾液腺、胸腺、甲状腺、精巣上体、包皮腺、前立腺、精囊、精巣、骨髄、骨表面、腹部脂肪、褐色脂肪、骨格筋、皮膚、舌、投与部位、盲腸壁、大腸壁、胃壁、小腸壁、並びに膀胱壁

<sup>8)</sup> マウス血漿における本薬 0.02 μg/mL でのタンパク結合率は、非結合形の本薬の濃度が定量下限 (0.1 ng/mL) 未満であったため、算出されていない。

#### 4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.5-2 及び 3)

雄性マウス又は雄性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 2 mg/kg を単回皮下投与し、血球移行性が検討された。その結果、血漿中放射能に対する血液中放射能の比の平均値は、マウスで投与 1~24 時間後までに 0.6~0.7、ラットで投与 1~72 時間後までに 0.7~1.0 であった。申請者は、当該結果から、本薬及び代謝物は主に血漿に分布すると考えると説明している。

#### 4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する皮下投与試験において、胎児の骨格変異の増加が認められたこと (5.5 参照) に加え、PS 患者及び AD 患者の血漿中本薬濃度 (6.2.2 及び 6.2.3 参照) 等を考慮すると、ヒトに本薬を経皮投与したときに、経皮吸収された本薬及び代謝物が血液を介して胎盤を通過し、胎児に移行する可能性があると考えたと説明している。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-1)

マウス、ラット、ウサギ及びミニブタの肝細胞を用いて、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (10 µmol/L) 添加時の代謝物が検討された。その結果、培養 4 時間後に本薬が代謝された割合は、マウス、ラット、ウサギ及びミニブタにおいて、それぞれ 97%、96%、99% 及び 98% であった。代謝物として、マウスでは M1 (酸化及びグルクロン酸抱合体) 及び M2 (グルクロン酸抱合体)、ラットでは M1、M2、M3 (酸化及び硫酸抱合体) 及び M4 (硫酸抱合体)、ウサギ及びミニブタでは M1、M2 及び M3 がそれぞれ認められた。

#### 4.3.2 血漿、尿、糞、胆汁及び肝臓中代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-8)

胆管カニューレ未処置の雄性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 2 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 1、2 及び 6 時間後の血漿中では、M2 (血漿中総放射能に対する割合の平均値はそれぞれ 25.8%、23.0% 及び 12.6%、以下同様)、代謝物 A (構造未同定、それぞれ 19.9%、28.6% 及び 21.3%)、未変化体 (それぞれ 17.2%、2.5% 及び 1.3%) 及び代謝物 B (構造未同定、それぞれ 5% 未満、8.6% 及び 23.5%) が主に認められた。投与 48 時間後までの尿中では、M8 (水和及びグルクロン酸抱合体) 及び M2 (投与放射能に対する割合の平均値は 1.9%<sup>9)</sup>、以下同様)、M1 (1.2%)、並びに構造未同定の複数の代謝物 (5.9%) が主に認められ、投与 72 時間後までの糞中<sup>10)</sup> では、M5 (酸化体、20.5%) 及び未変化体 (18.5%) が主に認められた。投与 1、2 及び 6 時間後の肝臓中では M3 (肝臓中総放射能に対する割合の平均値はそれぞれ 30.9%、40.4% 及び 23.5%) が主に認められた。

胆管カニューレ処置後の雄性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 2 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 48 時間後までの尿中では未変化体 (投与放射能に対する割合の平均値は 1.5%、以下、同様)、M1 (1.2%) 及び構造未同定の複数の代謝物 (5.0%)、投与 24 時間後までの胆汁中では M1 (20.8%) 及び M2 (16.1%)、投与 72 時間後までの糞中では未変化体 (1.2%) が主に認められた。

<sup>9)</sup> M2 及び M8 は共溶出したため、各代謝物の合計を投与放射能に対する割合の平均値として記載した。

<sup>10)</sup> 検討された 3 例のうち 2 例は投与 48 時間後まで、1 例は投与 24~72 時間後までの試料が採取された。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿、糞、呼吸及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-3 及び 5)

雄性ミニブタに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 1% を 10 mg/kg 単回経皮投与したとき、放射能は、投与 10 時間後の投与部位の拭取り及び投与 168 時間後の皮膚組織中から、それぞれ 82.5% 及び 1.3% (投与放射能に対する割合の平均値、以下同様) が回収された。また、放射能の排泄率は、投与 168 時間後までの尿及び糞中でそれぞれ 0.31% 及び 0.22% であった。

胆管カニューレ未処置の雄性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 2 mg/kg を単回皮下投与したときの放射能の排泄率は、投与 168 時間後までの尿及び糞中でそれぞれ 16.9% 及び 75.8%、投与 72 時間後までの呼吸中で 0.09% であった。

胆管カニューレ処置後の雄性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 2 mg/kg を単回皮下投与したときの放射能の排泄率は、投与 72 時間後までの尿、糞及び胆汁中でそれぞれ 20.9%、5.32% 及び 67.3% であった。

以上の結果等から、申請者は、経皮投与したときの本薬の吸収は限定的であり、皮下投与したときに本薬及び代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えると説明している。

### 4.4.2 乳汁中排泄

乳汁中排泄は検討されていない。申請者は、本薬及び代謝物の乳汁中排泄について、以下のように説明している。

ラットを用いた出生前及び出生後発生に関する皮下投与試験 (5.5 参照) において、出生 10 日目の児の血漿中に本薬が検出された。当該結果に加え、幼若ラットにおける代謝酵素の発現の程度 (J Vet Med Sci 2010; 72: 471-9、Biochem Biophys Res Commun 2008; 377: 815-9 等)、ラットにおける本薬の  $t_{1/2}$ <sup>11)</sup> 等を考慮すると、出生 10 日目の児の血漿中に検出された本薬は、胎盤ではなく乳汁を介して母体から移行した可能性が高いと考える。その上で、PS 患者及び AD 患者の血漿中本薬濃度 (6.2.2 及び 6.2.3 参照) 等を考慮すると、ヒトに本薬を経皮投与したときに、経皮吸収された本薬及び代謝物が血液を介して乳汁中に排泄される可能性があると考えられる。

## 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績及び申請者の説明より、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されており、非臨床薬物動態の観点からは、本薬の臨床使用における特段の懸念点はないと判断した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性を評価するために、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物試験、局所刺激性試験、並びにその他の毒性試験 (光毒性試験、溶血性試験及び感作性試験) が実施された。以下に、主な試験の成績を示す。

### 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びウサギを用いた単回投与毒性試験の結果は表 11 のとおりであった。

<sup>11)</sup> 雌雄ラットに本薬 10 mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復皮下投与したときの 14 日目の  $t_{1/2}$  (平均値) は、雄及び雌でそれぞれ 2.3 及び 4.8 時間であった。

表 11 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量	主な所見	概略の致死量	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経皮	8% <sup>a)</sup>	毒性変化なし	>8%	GLP 非適用 4.2.3.1-2
雄ラット (Wistar)	経口	0 <sup>b)</sup> 、10 mg/kg	毒性変化なし	>10 mg/kg	GLP 非適用 4.2.3.1-1
	皮下				
雌雄ウサギ (NZW)	経皮	8% <sup>c)</sup>	毒性変化なし	>8%	GLP 非適用 4.2.3.1-3

a) 480 mg/kg に相当

b) 経口投与：0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース/0.1% Tween 80 溶液、30%ポリエチレングリコール 400 溶液又は 30%スルホプロピルエーテル 7-β-シクロデキストリン溶液  
皮下投与：40%ポリエチレングリコール 400 溶液又は 50%プロピレングリコール溶液

c) 640 mg/kg に相当

## 5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた反復投与毒性試験（2 及び 13 週間）、ラットを用いた反復投与毒性試験（4、13 及び 26 週間）、並びにミニブタを用いた反復投与毒性試験（4、13 及び 39 週間）の結果は表 12 のとおりであった。いずれの試験でも、本薬投与による全身毒性は認められなかったが、ラットを用いた反復皮下投与毒性試験（4 及び 26 週間）の投与部位（皮膚）に、本薬投与に起因する刺激性所見及び慢性皮下炎症反応の二次的変化である肉腫が認められた。



表 12 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経皮	2週間 (1回/日)	0 <sup>a)</sup> 、1%、2%、4% <sup>b)</sup> (投与用量: 0.2 mL/日)	毒性変化なし	4%	4.2.3.2-2
雌雄マウス (CD-1)	経皮	13週間 (1回/日)	0 <sup>a)</sup> 、0.5%、1%、3% <sup>d)</sup> (投与用量: 0.2 mL/日)	毒性変化なし	3%	4.2.3.2-3
雌雄ラット (Wistar)	経皮	13週間 (1回/日)	0 <sup>a)</sup> 、0.5%、1.5%、3% <sup>e)</sup> (投与用量: 2 mL/kg/日)	毒性変化なし	3%	4.2.3.2-7
雌雄ミニプタ (Göttingen)	経皮	4週間 (2回/日)	0 <sup>a)</sup> 、0.5%、1%、3% <sup>f)</sup> (投与用量: 2 g/kg/日)	毒性変化なし	3%	4.2.3.2-15
雌雄ミニプタ (Göttingen)	経皮	13週間 (1~2回/日)	0 <sup>a)</sup> 、0.1%、1% <sup>g)</sup> (投与用量: 1 mL/kg/日) 0 <sup>a)</sup> 、2%、4% <sup>h)</sup> (投与用量: 2 mL/kg/日)	毒性変化なし	4%	4.2.3.2-17
雌雄ミニプタ (Göttingen)	経皮	39週間 (2回/日) + 休業4週間	0 <sup>a)</sup> 、0.5%、1%、3% <sup>f)</sup> (投与用量: 2 g/kg/日)	毒性変化なし	3%	4.2.3.2-18
雌雄ラット (Wistar)	皮下	4週間 (1回/日)	0 <sup>a)</sup> 、1、6、30 mg/kg/日	≥1: 投与部位の刺激性所見 (炎症性細胞浸潤、出血、浮腫等) <sup>j)</sup> 30: 投与部位の刺激性所見 (表皮過形成・潰瘍)	局所毒性: <1 mg/kg/日 全身毒性: 30 mg/kg/日	4.2.3.2-22
雌雄ラット (Wistar)	皮下	26週間 (1回/日) + 休業6週間	0 <sup>a)</sup> 、1、6、30 mg/kg/日	死亡: 30 (雄 1/12例) <sup>k)</sup> ≥6: 投与部位の肉腫 (悪性線維性組織球腫、線維肉腫) <sup>l)</sup> 30: 投与部位の表皮肥厚・潰瘍・壊死	局所毒性: 1 mg/kg/日 全身毒性: 30 mg/kg/日	4.2.3.2-24

- a) 基剤 ( )
- b) 1%、2%及び4%の用量は、それぞれ60~80、110~160、220~330 mg/kg/日に相当
- c) 基剤 (プロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ポリソルベート80、中鎖脂肪酸トリグリセリド、  
、ポリオキシエチレン (2) ステアリルエーテル、ポリオキシエチレン (20) ステアリルエーテル、安息香酸、ジブチルヒドロキシトルエン、精製水、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸/クエン酸水和物、エデト酸ナトリウム水和物)
- d) 0.5%、1%及び3%の用量は、それぞれ28~33、56~65、164~206 mg/kg/日に相当
- e) 0.5%、1.5%及び3%の用量は、それぞれ10、30、60 mg/kg/日に相当
- f) 0.5%、1%及び3%の用量は、それぞれ10、20、60 mg/kg/日に相当
- g) 0.1%及び1%の用量は、それぞれ0.9、9.7 mg/kg/日に相当
- h) 2%及び4%の用量は、それぞれ38.4、76.2 mg/kg/日に相当
- i) 30%スルホブチルエーテル7-β-シクロデキストリン溶液
- j) 対照群でも同様な所見が、本薬投与群よりも低い発現頻度及び程度で認められた。
- k) 悪性線維性組織球腫による死亡と判断された。
- l) 投与部位には刺激性所見 (慢性炎症・毛包萎縮・脱毛・出血) が認められた。これらの所見は対照群を含む全ての投与群で認められた。

### 5.3 遺伝毒性試験

*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた小核試験が実施された (表 13)。いずれの試験結果も陰性であったことから、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 13 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD	
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0 <sup>a)</sup> 、5、15、50、150、500、 1,500、2,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-2
	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた 突然変異試験	L5178Y マウスリン フォーマ細胞	S9- (3時間)	0 <sup>a)</sup> 、20、40、60、100 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-4
			S9+ (3時間)	0 <sup>a)</sup> 、20、40、60、80 µg/mL		
S9- (24時間)	0 <sup>a)</sup> 、5、10、15、20、30 µg/mL					
in vivo	げっ歯類を用いた小 核試験	ラット (SD) 骨髓塗抹標本を評価		0 <sup>b)</sup> 、1、6、30 mg/kg/日 (4週間反復皮下投与)	陰性	4.2.3.3.2-2

a) DMSO

b) 30%スルホブチルエーテル 7-β-シクロデキストリン溶液

## 5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた2年間がん原性試験が実施され、本薬による直接的ながん原性を示唆する所見は認められなかった(表14)。良性扁平上皮乳頭腫(マウスを用いた2年間がん原性試験)、並びに多形性線維肉腫及び線維肉腫(ラットを用いた2年間がん原性試験)が認められたが、申請者は、良性扁平上皮乳頭腫は本薬投与による皮膚に対する刺激作用に伴う二次的な変化であり本薬の直接的な影響ではないと判断し、多形性線維肉腫及び線維肉腫は溶媒対照群と本薬投与群の間で同程度の発現割合であり、いずれも媒体に使用したシクロデキストリンの慢性刺激に起因した変化であると判断した。

表 14 がん原性試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与期間	主な病変	用量 (%)					非発がん量	添付資料 CTD	
				雄 匹	0 <sup>a)</sup> 各60	0 <sup>b)</sup> 各60	0.5 <sup>c)</sup> 各60	1.5 <sup>c)</sup> 各60			3 <sup>c)</sup> 各60
雌雄マウス (CD-1)	経皮	2年間 (1回/日)	腫瘍性病変	雄	0	0	1	2	3	3%	4.2.3.4.1-1
			良性扁平上皮 乳頭腫	雌	0	1	2	3	4		
			非腫瘍性病変	≥0.5%: 投与部位の刺激性所見(炎症性細胞浸潤、びらん・潰瘍、 線維化、表皮過形成、痂皮)、脾臓の髓外造血亢進、骨髓の骨髓 球系/赤芽球系比増加、下顎リンパ節・腸間膜リンパ節の形質細胞 増加							
			特記所見なし <sup>d)</sup>								
雌雄ラット (Wistar)	皮下	2年間 <sup>e)</sup> (1回/日)	腫瘍性病変	雄	0	45	46	44	47	1 mg/kg/日	4.2.3.4.1-2
			多形性線維肉 腫	雌	0	24	24	25	24		
			線維肉腫	雄	0	9	4	7	11		
			雌	0	21	30	22	25			
			非腫瘍性病変	特記所見なし <sup>d)</sup>							

a) 無処置

b) 基剤(プロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ポリソルベート80、中鎖脂肪酸トリグリセリド、  
、ポリオキシエチレン(2)ステアリルエーテル、ポリオキシエチレン(20)ステアリルエーテル、安息香酸、ジブチルヒドロキシルエン、精製水、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸/クエン酸水和物、エドト酸ナトリウム水和物)

c) 0.5%、1.5%及び3%の用量は、雄でそれぞれ22.3、64.6、133.5 mg/kg/日、雌でそれぞれ26.5、74.3、159.7 mg/kg/日に相当

d) 雄動物では、シクロデキストリン媒体投与に関連する投与部位の肉腫発現により、媒体対照群を含む全群の多くの個体が死亡し、投与60週目に終了となった(5.R.1参照)。

e) 生理食塩水

f) 30%スルホブチルエーテル 7-β-シクロデキストリン溶液

g) 媒体対照群及び本薬投与群において、投与部位の刺激性所見(出血、壊死、浮腫等)が認められた。

### 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験が実施された（表 15）。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において変異所見（鼻骨不完全骨化、頭頂骨及び頭頂間骨の過剰縫合線）が認められた。ラット及びウサギでの胚・胎児発生に関する無毒性量（ラット：6.9 mg/kg/日、ウサギ：1 mg/kg/日）における血漿中本薬濃度の AUC<sub>24h</sub> の平均値（ラット：412 ng・h/mL、ウサギ：128 ng・h/mL）は、DMVT-505-2104 試験でヒトに臨床用量を投与したときの血漿中本薬濃度の AUC<sub>24h</sub> の平均値（22.5 ng・h/mL）と比較して、ラットで 18 倍及びウサギで 5.7 倍であった。

表 15 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (Wistar)	皮下	雌：交配 15 日前～妊娠 6 日 (1 回/日) 雄：無処置	0 <sup>a)</sup> 、1、6、30	毒性変化なし	親動物（一般毒性）：30 親動物（生殖能）：30	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット (Wistar)	皮下	妊娠 6～17 日 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、1.2、6.9、34	母動物 毒性変化なし 胎児 34：鼻骨不完全骨化	親動物（一般毒性）：34 胚・胎児発生：6.9	4.2.3.5.2-1
	雌ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 7～19 日 (2 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、0.3、1、3	母動物： 死亡：3 (1/22 例) 3：体重増加量低値 胎児： 3：頭頂骨及び頭頂間骨の過剰縫合線	親動物（一般毒性）：1 胚・胎児発生：1	4.2.3.5.2-3
		皮下 (持続)	妊娠 7～19 日 (24 時間持続投与)	0 <sup>a)</sup> 、1、2、3	母動物： 毒性変化なし 胎児： 毒性変化なし	親動物（一般毒性）：3 胚・胎児発生：3	4.2.3.5.2-4
		皮下	母動物：妊娠 6 日～授乳 20 日 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、1、6、30	母動物： 30：摂餌量低値、体重増加量低値 F1 出生児： ≥6：体重低値、生存率低値	母動物（一般毒性）：6 F1 出生児：1	4.2.3.5.3-1

a) 30%スルホブチルエーテル 7-β-シクロデキストリン溶液

### 5.6 幼若動物試験

幼若ラットを用いた毒性試験が実施された（表 16）。幼若ラットにおいて、腎臓に所見（腎盂拡張、水腎症）が認められた。申請者は、当該所見は腎形成期（生後 15～21 日）に本薬を投与した場合にのみ増加しており、出生時に腎形成が完了している小児に投与しても同様な所見が生じる可能性は低いと説明している。

表 16 幼若ラットを用いた反復皮下投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 <sup>b)</sup> (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar)	皮下	生後 7~77 日 (1 回/日) + 4 週間休薬	0 <sup>b)</sup> 、1/1.5、 10/15、20/30	≥10/15:尿中グルコース・蛋白総排泄量高値、腎盂拡張、 20/30:投与部位の刺激性所見(出血、炎症、壊死)の増 強 回復性:あり(腎盂拡張を除く)	1/1.5	4.2.3.5.4-2
雌雄 ラット (Wistar)	皮下	生後 7~42 日 (1 回/日) 生後 15~21 日 (1 回/日) 生後 32~42 日 (1 回/日) 生後 32~56 日 (1 回/日)	0 <sup>b)</sup> 、20/30	20/30:好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン高値、腎盂 拡張、水腎症  毒性変化なし		4.2.3.5.4-3

a) 各用量の記載 (X/Y) は、生後 7~21 日における用量 (X) 及び生後 22~77 日における用量 (Y) を示す。

b) 30%スルホブチルエーテル 7-β-シクロデキストリン溶液

## 5.7 局所刺激性試験

ウサギを用いた急性皮膚及び眼刺激性試験を実施した結果(表 17)、本薬が急性の局所刺激性を示す可能性は低いと判断された。

表 17 局所刺激性試験

試験の種類	試験方法	判定	添付資料 CTD
ウサギ急性皮膚刺激性試験	本薬 0 <sup>a)</sup> 、8%を 24 時間閉塞貼付	刺激性なし	4.2.3.6-5
ウサギ急性眼刺激性試験	本薬 8%を結膜嚢に 0.1mL 投与	刺激性なし	4.2.3.6-8

a) 無投与

## 5.8 その他の試験

### 5.8.1 光毒性試験

ヘアレスマウスを用いた経皮投与光毒性試験を実施した結果(表 18)、本薬が光毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 18 光毒性試験

試験の種類	試験方法	判定	添付資料 CTD
ヘアレスマウス 光毒性試験	本薬 0 <sup>a)</sup> 、1%、4%、8%を経皮投与後、キセノンランプを単回照射	光毒性なし	4.2.3.6-7

a) 基剤 ( )

### 5.8.2 感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験及びマウスを用いた局所リンパ節試験を実施した結果(表 19)、本薬が皮膚感作性を示す可能性は低いと判断された。

表 19 皮膚感作性試験

試験の種類	試験方法	判定	添付資料 CTD
モルモット皮膚感作性試験	本薬 0 <sup>1)</sup> 、8%を6時間閉塞貼付	感作性なし	4.2.3.6-4
マウス局所リンパ節試験	本薬 0 <sup>1)</sup> 、1%、2%、4%を両耳介に3日間塗布し、塗布3日後に <sup>3</sup> H]-methyl-thymidine を静脈内投与した。静脈内投与5時間後に両耳介のリンパ節を採取し、細胞懸濁液をシンチレーションカウンターで測定した。	感作性なし	4.2.3.6-6

- a) 基剤 ( )
- b) 基剤 ( )

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。

マウスを用いた2年間がん原性試験で認められた適用部位における刺激性所見（炎症性細胞浸潤、びらん・潰瘍等）は、低用量から認められていることから、毒性学的観点からは臨床使用時に長期投与により適用部位に刺激性所見が認められる懸念がある。ヒトでの適用部位における安全性については、7.R.2.4 項で引き続き検討する。適用部位の刺激性所見を除き、提出された資料及び以下の検討より、毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められていない。

### 5.R.1 がん原性について

申請者は、本薬のがん原性について、以下のように説明した。

ラットを用いた2年間がん原性試験において、媒体に使用したシクロデキストリンの刺激性に起因する肉腫発現により、雄動物での評価が早期（60週目）に終了した。一方で、がん原性試験の実施にあたり、全身曝露の観点から皮下以外に適切な投与経路はなく、シクロデキストリンに代わる適切な媒体も見出すことはできなかった。その上で、以下の点を踏まえると、雄性ラットにおいて本薬のがん原性は示唆されておらず、雄性ラットを用いたがん原性試験の追加実施は不要であると考えられる。

- ラットを用いた2年間がん原性試験の雌動物において、本薬投与に起因した前がん病変及び腫瘍性病変は認められず、雄動物においても60週までの評価であるものの本薬投与に起因した前がん病変及び腫瘍性病変は認められなかったこと（5.4 参照）。
- ラットにおける AhR の発現（PLoS One 2014; 9:e115792）及びラット26週間反復皮下投与毒性試験の試験成績に特段の性差は認められていないこと（5.2 参照）。
- ラットを用いた反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において、本薬投与によるホルモン変動に関連する影響（内分泌器官や生殖器官の重量の変動等）は認められなかったこと（5.2 及び 5.5 参照）。

機構は、雄性ラットにおける本薬のがん原性が十分に評価されたとは言えないものの、申請者の説明からは、雄性ラットを用いたがん原性試験の追加実施が必要となるほどの懸念は示されていないと考えられ、雌雄マウス及び雌性ラットでがん原性は示されなかったことも踏まえると、本薬のがん原性について特段の注意喚起は不要と考える。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して評価資料とされた臨床試験では、いずれも市販予定製剤と同一処方の製剤が用いられた。

臨床試験における本薬の血漿中濃度は LC/MS/MS 法を用いて測定され、定量下限は 0.04 又は 0.05 ng/mL<sup>12)</sup> であった。

#### 6.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

##### 6.1.1.1 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1)

ヒト血漿を用いて、本薬 (0.02~1 µg/mL) のタンパク結合が検討された。その結果、本薬の各濃度におけるタンパク結合率は 99.1~99.4% であり、検討された濃度範囲で概ね一定であった。

##### 6.1.1.2 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-1)

ヒト肝細胞を用いて、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (10 µmol/L) の代謝物が検討された。その結果、培養 4 時間後までに本薬が代謝された割合は 99% であった。また、代謝物として、M1 (酸化及びグルクロン酸抱合体)、M2 (グルクロン酸抱合体)、M3 (酸化及び硫酸抱合体) 及び M4 (硫酸抱合体) が認められた。ヒトに特有の代謝物は認められなかった (4.3.1 参照)。

##### 6.1.1.3 *in vitro* における代謝酵素の検討 (CTD 4.2.2.4-4~6)

ヒト肝ミクロソーム又は皮膚ミクロソームと本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (1 µmol/L) を反応させたときの本薬の代謝が検討された。その結果、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝固有クリアランスは 60 µL/min/mg protein であり、皮膚ミクロソームでは代謝されなかった。

ヒト遺伝子組換え CYP 分子種 (1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) と本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (5 µmol/L) を反応させ、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、各 CYP 分子種の代謝固有クリアランスは、CYP1A2 及び 3A4 ではそれぞれ 20 及び 14 µL/min/mg protein であり、他の CYP 分子種ではいずれも 0.21 µL/min/mg protein 以下であった。各 CYP 分子種の寄与率は、CYP1A2 及び 3A4 ではそれぞれ 59% 及び 40% であり、他の CYP 分子種ではいずれも 1% 未満であった。また、CYP1A2 及び 3A4 の肝固有クリアランス<sup>13)</sup> は、それぞれ 20.6 及び 14.4 mL/min/kg と算出された。

ヒト遺伝子組換え UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) 又はヒト肝ミクロソームと本薬 (1 及び 5 µmol/L) を反応させ、本薬の代謝に関与する UGT 分子種が検討された。その結果、本薬 1 及び 5 µmol/L の平均残存率は、UGT1A9 存在下ではそれぞれ 1.2% 及び 2.4% であり、他の UGT 分子種の存在下では 91% 以上であった。ヒト肝ミクロソームにおける本薬 1 及び 5 µmol/L の代謝の阻害率は、UGT1A9 阻害剤 (ニフルム酸、10 µmol/L) の存在下ではそれぞれ 84% 及び 77% であった。また、グルクロン酸抱合に関する本薬 1 及び 5 µmol/L の代謝固有クリアランス

<sup>12)</sup> 国内第 I 相皮膚安全性試験 (200920 試験、6.2.1.1 参照) の第 2 部及び AD 国際共同用量設定試験 (203121 試験、7.1.2 参照) では 0.04 ng/mL、PS 国内第 III 相試験、AD 国内第 III 相試験、PS 国内長期投与試験及び AD 国内長期投与試験 (ZBA4-1 試験、ZBB4-1 試験、ZBA4-2 試験及び ZBB4-2 試験、それぞれ 7.2.1、7.2.2、7.2.3 及び 7.2.4 参照) では 0.05 ng/mL とされた。

<sup>13)</sup> 代謝固有クリアランス、ミクロソームのタンパク含有量 (40 mg protein/g liver, Drug Metab Dispos 2011; 39: 864-73)、肝重量 (25.7 g liver/kg, Pharm Res 1993; 10: 1093-5) 等に基づき算出された。

は、それぞれ 144 及び 187  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$  であった。UGT1A9 の肝固有クリアランス<sup>14)</sup>は 170  $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$  と算出された。

ヒト遺伝子組換え SULT 分子種 (1A1、1A3、1B1、1E1 及び 2A1) と本薬 (1 及び 5  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) を反応させ、本薬の代謝に関与する SULT 分子種が検討された。その結果、SULT1A1、1A3 及び 1E1 存在下での本薬の平均残存率は、本薬 1  $\mu\text{mol}/\text{L}$  ではそれぞれ 16%、34%及び 4.5%、本薬 5  $\mu\text{mol}/\text{L}$  ではそれぞれ 24%、44%及び 24%であり、他の SULT 分子種の存在下での本薬の平均残存率は 89%以上であった。また、硫酸抱合に関する本薬 1 及び 5  $\mu\text{mol}/\text{L}$  の代謝固有クリアランスは、それぞれ 9.33 及び 6.94  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$  であった。SULT1A1、1A3 及び 1E1 の肝固有クリアランス<sup>15)</sup> は、いずれも 5.62  $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$  と算出された。

以上より、申請者は、本薬は皮膚では代謝されず、肝臓での代謝には CYP1A2、CYP3A4、UGT1A9、SULT1A1、SULT1A3 及び SULT1E1 が関与すると考えると説明している。

#### 6.1.1.4 ヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.6-4)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>16)</sup> の代謝に対する本薬 (0.0001~0.1  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬 (0.0001~0.1  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) は、CYP2C9 及び 1A2 の基質の代謝をそれぞれ最大 32.1%及び 23.6%阻害し、他の CYP 分子種の基質の代謝に対する阻害率は最大 15.3%であった。また、本薬 (0.0001~0.1  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) は、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、明確な時間依存的阻害作用及び代謝依存的阻害作用を示さなかった<sup>17)</sup>。申請者は、以上の結果に加え、薬物相互作用ガイドラインを踏まえると、臨床使用時に本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えると説明している。

#### 6.1.1.5 ヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.6-2)

ヒト肝細胞を用いて、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現に対する本薬 (0.001~10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) の誘導作用が検討された。その結果、本薬 (0.001~10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) は、CYP1A2 の mRNA 発現に対して溶媒対照の最大 58 倍 (平均値、以下同様)、陽性対照<sup>18)</sup> の最大 130%の誘導作用を示し、 $\text{EC}_{50}$  値及び  $\text{E}_{\text{max}}$  (いずれも最小値~最大値) は、それぞれ 0.086~0.58  $\mu\text{mol}/\text{L}$  及び 48~68 倍であった。また、本薬 (0.001~10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) は、CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 発現に対して溶媒対照のそれぞれ最大 4.9 及び 8.4 倍、陽性対照<sup>19)</sup> のそれぞれ最大 39%及び 27%の誘導作用を示した。申請者は、以上の結果に加え、薬物相互作用

<sup>14)</sup> UGT1A9 以外の UGT 分子種の存在下では本薬の平均残存率が 91%以上であったことから、グルクロン酸抱合に関する本薬 (1 及び 5  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) の代謝固有クリアランス (それぞれ 144 及び 187  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ ) を UGT1A9 の代謝固有クリアランスとみなした上で、代謝固有クリアランスの平均値 (166  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ )、ミクロソームのタンパク含有量 (40  $\text{mg protein}/\text{g liver}$ 、Drug Metab Dispos 2011; 39: 864-73)、肝重量 (25.7  $\text{g liver}/\text{kg}$ 、Pharm Res 1993; 10: 1093-5) 等に基づき算出された。

<sup>15)</sup> SULT1A1、1A3 及び 1E1 の代謝速度に顕著な差異はないと仮定した上で、硫酸抱合に関する本薬 (1 及び 5  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) の代謝固有クリアランス (9.33 及び 6.94  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ ) の平均値 (8.14  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ ) を 3 で除した値 (2.71  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ ) を SULT1A1、1A3 及び 1E1 の各代謝固有クリアランスとみなした。肝固有クリアランスは、当該代謝固有クリアランス (2.71  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ )、サイトゾルのタンパク含有量 (80.7  $\text{mg protein}/\text{g liver}$ 、Drug Metab Dispos 2011; 39: 864-73)、肝重量 (25.7  $\text{g liver}/\text{kg}$ 、Pharm Res 1993; 10: 1093-5) 等に基づき算出された。

<sup>16)</sup> 以下が基質として評価された。CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: エファピレンツ、CYP2C8: アモジアキン、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: (S)-メフェニトイン、CYP2D6: デキストロメトルファン、CYP3A: ミダゾラム及びテストステロン

<sup>17)</sup> ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.0001~0.1  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) を NADPH の存在下及び非存在下で 30 分間ブレインキュベートした後に、CYP 分子種の基質とインキュベートし、CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬 (0.0001~0.1  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) の時間依存的阻害作用及び代謝依存的阻害作用が検討された。

<sup>18)</sup> 陽性対照としてオメプラゾール (50  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) が評価された。

<sup>19)</sup> 以下が陽性対照として評価された。CYP2B6: フェノバルビタール (750  $\mu\text{mol}/\text{L}$ )、CYP3A4: リファンピシン (10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ )

用ガイドラインを踏まえると、臨床使用時に本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A4 の誘導を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えると説明している。

#### 6.1.1.6 トランスポーターを介した輸送に関する検討 (CTD 4.2.2.6-5)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCKII 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP を介した本薬 (0.5 及び 5  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、P-gp 阻害剤 (Valspodar, 10  $\mu\text{mol/L}$ ) の存在下で、非存在下と比較して本薬 (0.5 及び 5  $\mu\text{mol/L}$ ) の efflux ratio に明確な低下は認められなかった。また、BCRP 阻害剤 (Ko143, 1  $\mu\text{mol/L}$ ) の存在下及び非存在下の efflux ratio は、BCRP の典型的な基質であるプラゾンシン (1  $\mu\text{mol/L}$ ) ではそれぞれ 1.28 及び 7.44 であり、本薬 (5  $\mu\text{mol/L}$ ) ではそれぞれ 0.983 及び 1.83 であった。

ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した本薬 (0.5 及び 5  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤 (リファンピシン, 10  $\mu\text{mol/L}$ ) は、本薬 (0.5 及び 5  $\mu\text{mol/L}$ ) の細胞内への取込みに対して明確な阻害作用を示さなかった。

以上より、申請者は、臨床使用時に P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えると説明している。

#### 6.1.1.7 トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6-5)

Caco-2 細胞株及びヒト BCRP を発現させた MDCKII 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP の基質<sup>20)</sup> の輸送に対する本薬 (0.01 及び 0.1  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬 (0.01 及び 0.1  $\mu\text{mol/L}$ ) の存在下で、非存在下と比較して P-gp の基質の efflux ratio に明確な低下は認められなかった。また、BCRP の基質の efflux ratio の、非発現細胞株に対する発現細胞株の比は、本薬 (0.01 及び 0.1  $\mu\text{mol/L}$ ) の存在下でそれぞれ 8.28 及び 4.60 であり、非存在下で 8.02 であった。

ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質<sup>21)</sup> の輸送に対する本薬 (0.01 及び 0.1  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬 (0.01 及び 0.1  $\mu\text{mol/L}$ ) の存在下で、非存在下と比較して、各トランスポーターの基質の非発現細胞株で補正した取込み速度に明確な低下は認められなかった。

ヒト BSEP を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、BSEP の基質 ( [<sup>3</sup>H] 標識したタウロコール酸, 0.4  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送に対する本薬 (0.01 及び 0.1  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬 (0.01 及び 0.1  $\mu\text{mol/L}$ ) の存在下で、非存在下と比較して BSEP の基質の取込み速度の AMP 存在下に対する ATP 存在下の比に明確な低下は認められなかった。

申請者は、以上の結果と薬物相互作用ガイドラインを踏まえると、臨床使用時に本薬による P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K 及び BSEP の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えると説明している。

<sup>20)</sup> 以下が基質として評価された。P-gp : ジゴキシン (10  $\mu\text{mol/L}$ )、BCRP : プラゾンシン (1  $\mu\text{mol/L}$ )

<sup>21)</sup> 以下が基質として評価された。OAT1 : [<sup>3</sup>H] 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (1  $\mu\text{mol/L}$ )、OAT3 : [<sup>3</sup>H] 標識したエストロン-3-硫酸 (0.05  $\mu\text{mol/L}$ )、OCT1 : [<sup>14</sup>C] 標識したテトラエチルアンモニウムブロミド (5  $\mu\text{mol/L}$ )、OATP1B1 及び OATP1B3 : [<sup>3</sup>H] 標識したエストラジオール-17 $\beta$ -グルクロニド (0.05  $\mu\text{mol/L}$ )、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : [<sup>14</sup>C] 標識したメトホルミン (10  $\mu\text{mol/L}$ )



## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 健康成人を対象とした国内臨床試験

#### 6.2.1.1 第Ⅰ相皮膚安全性試験 (CTD 5.3.3.1-1 ; 試験番号 200920 <2015年10月~12月>)

健康成人 (目標症例数 20 例) を対象に、皮膚刺激性、光蕁麻疹、光毒性及び安全性を検討した第 1 部並びに健康成人 (目標症例数 6 例) を対象に、薬物動態、皮膚刺激性、安全性等を検討した第 2 部から構成される本薬の単盲検個体内比較試験が国内 1 施設で実施された。

#### <第 1 部>

用法・用量は、プラセボ (基剤)、本薬 0.5%又は 1% (各 0.15 mL) を含む各パッチ及び空パッチを、背部の左右それぞれ 4 カ所に貼付することとされた。貼付 48 時間後に背部左側のパッチを除去して 30 分及び 24 時間後に皮膚刺激性が検討された。貼付 24 時間後に背部右側のパッチを除去して UV-A 6.0 J/cm<sup>2</sup> が 30 分間照射され、光蕁麻疹が検討された。その後、再度空パッチを貼付して 24 時間後にパッチを除去し、その 30 分及び 24 時間後に光毒性が検討された。

治験薬が投与された 20 例全例が、皮膚刺激性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

皮膚刺激性について、パッチの除去 30 分後に本薬 0.5%を含むパッチの貼付部位で軽い紅斑が 1 例に認められたものの、治験実施計画書の規定<sup>22)</sup> に基づき陰性と判定された。光蕁麻疹及び光毒性は認められなかった。

安全性について、有害事象は 10.0% (2/20 例 ; 接触皮膚炎 2 例) に認められた。副作用、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### <第 2 部>

用法・用量は、プラセボ (基剤)、本薬 0.5%及び 1%を 1 日 2 回背部の 3 カ所に適量 7 日間塗布することとされた。塗布 11 時間 30 分後に治験薬を除去し、その 30 分後に皮膚刺激性が検討された。

治験薬が投与された 6 例全例が薬物動態解析対象集団、皮膚刺激性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬濃度は、いずれの時点でも定量下限 (0.04 ng/mL) 未満であった。

皮膚刺激性について、本薬 0.5%及び 1%の塗布部位で軽い紅斑がそれぞれ 2 及び 3 例で認められたものの、治験実施計画書の規定<sup>22)</sup> に基づき陰性と判定された。

安全性について、有害事象は認められなかった。

### 6.2.2 PS 患者を対象とした臨床試験の併合解析

PS 国内第Ⅲ相試験 (ZBA4-1 試験、7.2.1 参照)<sup>23)</sup> 及び PS 国内長期投与試験 (ZBA4-2 試験、7.2.3 参照) の併合解析<sup>24)</sup> において、本薬投与後の各測定時点で血漿中から定量下限 (0.05 ng/mL) 以上の本薬が検出された被験者の割合及び血漿中本薬濃度は、表 20 のとおりであった。

<sup>22)</sup> - : 反応なし、± : 軽い紅斑、+ : 紅斑、++ : 紅斑及び浮腫、+++ : 紅斑、浮腫及び丘疹又は小水疱、++++ : 大水疱の 6 段階で評価され、「+」以上の場合に陽性と判定することとされた。

<sup>23)</sup> プラセボ群では第 2 部のデータが用いられた。

<sup>24)</sup> PS 患者を対象とした臨床試験のうち、PS 国際共同用量設定試験 (203120 試験、7.1.1 参照) の薬物動態データについては、測定値の再現性が確認できず不採用としたため、併合解析には含まれなかった。

表 20 PS 患者に本薬を反復経皮投与したときの血漿中本薬濃度 (ng/mL)

	Week 4	Week 12	Week 24	Week 52
検出された被験者の割合 (%) (検出例数/測定例数)	12.4 (47/380)	11.2 (43/383)	6.62 (21/317)	1.79 (4/224)
平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>	0.0185±0.0717	0.0213±0.0955	0.0136±0.107	0.00272±0.0232
最大値	0.743	1.07	1.77	0.287

a) 血漿中本薬濃度が定量下限 (0.05 ng/mL) 未満である場合、その定量下限未満の値を 0 として記述統計量が算出された。

また、上記の併合データを用いて、血漿中本薬濃度と、体表面積に占める病変部位の割合 (病変%BSA)<sup>25)</sup> 及びベースラインの PGA スコアとの関連が検討された結果、明確な関連は認められなかった。

以上より、申請者は、PS 患者に本薬 1% を 1 日 1 回反復経皮投与したときの全身曝露量は限定的であり、病変%BSA<sup>25)</sup> 及びベースラインの PGA スコアの差異により全身曝露量が明確に異なる傾向はないと考えると説明している。

### 6.2.3 AD 患者を対象とした臨床試験の併合解析

AD 国際共同用量設定試験 (203121 試験、7.1.2 参照) における本薬 1%QD 群の日本人集団 (7 例)、AD 国内第 III 相試験 (ZBB4-1 試験、7.2.2 参照)<sup>23)</sup> 及び AD 国内長期投与試験 (ZBB4-2 試験、7.2.4 参照) の併合解析において、本薬投与後の各測定時点で血漿中から定量下限 (0.04 又は 0.05 ng/mL<sup>26)</sup>) 以上の本薬が検出された患者の割合及び血漿中本薬濃度は、表 21 のとおりであった。

表 21 AD 患者に本薬を反復経皮投与したときの血漿中本薬濃度 (ng/mL)

	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 24	Week 52
検出された患者の割合 (%) (検出例数/測定例数)	57.1 (4/7)	42.9 (3/7)	28.2 (117/415)	28.3 (116/410)	28.6 (2/7)	17.0 (8/47)	19.0 (70/368)	10.3 (24/234)
平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>	0.0385 ±0.0381	0.0319 ±0.0402	0.106 ±1.04	0.0862 ±0.387	0.0298 ±0.0510	0.0469 ±0.150	0.0366 ±0.166	0.0124 ±0.0499
最大値	0.0864	0.0805	20.9	5.38	0.111	0.781	2.61	0.474

a) 血漿中本薬濃度が定量下限 (0.04 又は 0.05 ng/mL) 未満である場合、その定量下限未満の値を 0 として記述統計量が算出された。

また、上記の併合データを用いて、血漿中本薬濃度と、病変%BSA<sup>27)</sup>、ベースラインの IGA スコア及び年齢との関連が検討された結果、明確な関連は認められなかった。

以上より、申請者は、AD 患者に本薬 1% を 1 日 1 回反復経皮投与したときの全身曝露量は限定的であり、病変%BSA<sup>27)</sup>、ベースラインの IGA スコア及び年齢の差異により全身曝露量が明確に異なる傾向はないと考えると説明している。

### 6.2.4 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与

肝機能障害を有する患者を対象とした本薬の臨床試験は実施されていないが、申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬の肝臓での代謝には主に CYP1A2、CYP3A4、UGT1A9、SULT1A1、SULT1A3 及び SULT1E1 が関与するものの (6.1.1.3 参照)、本薬の臨床使用時に CYP1A2、CYP3A4、UGT1A9、SULT1A1、SULT1A3 及び SULT1E1 を介した薬物相互作用が問題となる可能性は低いと考えること (6.R.1 参照) 等から、肝機能障害を有する患者に対する特段の注意喚起は不要と考える。

<sup>25)</sup> Week 2、8、20 及び 48 の病変%BSA。

<sup>26)</sup> AD 国際共同用量設定試験では 0.04 ng/mL、AD 国内第 III 相試験及び AD 国内長期投与試験では 0.05 ng/mL とされた。

<sup>27)</sup> ベースライン、Week 1、2、4、8、12、20 及び 48 の病変%BSA。

### 6.2.5 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象とした本薬の臨床試験は実施されていないが、申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬及び代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄され（4.4.1 参照）、本薬及び代謝物の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること、及び PS 患者及び AD 患者を対象に本薬 1% を 1 日 1 回反復経皮投与したときの全身曝露量は限定的であることを踏まえると（6.2.2 及び 6.2.3 参照）、腎機能障害が本薬及び代謝物の薬物動態に明確な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

また、PS 患者又は AD 患者に本薬を反復経皮投与したときの腎機能障害の重症度別<sup>28)</sup> の血漿中本薬濃度は、表 22 のとおりであった。加えて、日本人の PS 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験の併合解析<sup>29)</sup> における有害事象の発現割合は、腎機能<sup>28)</sup> が正常な PS 患者、並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する PS 患者でそれぞれ 88.5% (92/104 例)、83.4% (252/302 例) 及び 75.5% (37/49 例)、腎機能<sup>28)</sup> が正常な AD 患者、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する AD 患者でそれぞれ 87.5% (223/255 例)、90.1% (200/222 例)、91.7% (11/12 例) 及び 100% (1/1 例) であった。腎機能の重症度に伴い、血漿中本薬濃度及び有害事象の発現率が明確に増加する傾向は認められなかったことから、腎機能障害を有する患者に対する特段の注意喚起は不要と考える。

表 22 PS 患者又は AD 患者に本薬を反復経皮投与したときの腎機能障害の重症度別の血漿中本薬濃度 (ng/mL)

		PS 患者			AD 患者		
		正常	軽度の腎機能障害	中等度の腎機能障害	正常	軽度の腎機能障害	中等度の腎機能障害
Week 4	例数	94	245	41	211	188	9
	平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>	0.0193±0.0521	0.0171±0.0751	0.0247±0.0891	0.173±1.46	0.0408±0.0860	0
Week 8	例数	—	—	—	207	187	9
	平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>	—	—	—	0.0531±0.224	0.120±0.514	0.0907±0.153
Week 12	例数	86	255	42	—	—	—
	平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>	0.00544±0.0189	0.0243±0.103	0.0359±0.132	—	—	—
Week 16	例数	—	—	—	26	19	2
	平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>	—	—	—	0.0387±0.130	0.0219±0.0551	0.391
Week 24	例数	80	199	38	191	170	7
	平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>	0.0272±0.199	0.00906±0.0472	0.00862±0.0258	0.0458±0.221	0.0275±0.0694	0.00937±0.0248
Week 52	例数	51	147	26	114	116	4
	平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>	0	0.00352±0.0276	0.00351±0.0179	0.0136±0.0490	0.0117±0.0517	0

—：該当せず

a) 血漿中本薬濃度が定量下限 (0.05 ng/mL) 未満である場合、その定量下限未満の値を 0 として記述統計量が算出された。

### 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料、申請者の説明及び以下の検討より、本薬の臨床薬物動態は適切に評価されており、臨床薬物動態の観点からは、本薬の臨床使用における特段の懸念点はないと判断した。

<sup>28)</sup> PS 国内第 III 相試験 (ZBA4-1 試験、7.2.1 参照)、AD 国内第 III 相試験 (ZBB4-1 試験、7.2.2 参照)、PS 国内長期投与試験 (ZBA4-2 試験、7.2.3 参照) 及び AD 国内長期投与試験 (ZBB4-2 試験、7.2.4 参照) に組み入れられた患者について、推算糸球体ろ過量 (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、15 以上 30 未満では重度、15 未満では末期の腎機能障害と分類された。なお、PS 国内第 III 相試験 (ZBA4-1 試験) 及び PS 国内長期投与試験 (ZBA4-2 試験) では、重度以上の腎機能障害を有する患者は組み入れられなかった。また、AD 国内第 III 相試験 (ZBB4-1 試験) 及び AD 国内長期投与試験 (ZBB4-2 試験) では、重度の腎機能障害を有する患者 (1 例) が組み入れられたものの、血漿中本薬濃度のデータは得られず、末期の腎機能障害を有する患者は組み入れられなかった。

<sup>29)</sup> PS 国際共同用量設定試験 (203120 試験、7.1.1 参照) における本薬 1%QD 群の日本人集団、PS 国内第 III 相試験 (ZBA4-1 試験) 及び PS 国内長期投与試験 (ZBA4-2 試験) の 3 試験併合解析、並びに AD 国際共同用量設定試験 (203121 試験、7.1.2 参照) における本薬 1%QD 群の日本人集団、AD 国内第 III 相試験 (ZBB4-1 試験) 及び AD 国内長期投与試験 (ZBB4-2 試験) の 3 試験併合解析

### 6.R.1 薬物相互作用について

申請者は、CYP1A2、CYP3A4、UGT1A9、SULT1A1、SULT1A3 及び SULT1E1 を介した薬物相互作用について、以下のように説明した。

本薬の代謝に対する CYP1A2、CYP3A4、UGT1A9、SULT1A1、SULT1A3 及び SULT1E1 (6.1.1.3 参照) の寄与率は、各代謝酵素の肝固有クリアランス (6.1.1.3 参照) の比から、それぞれ 9%、6%、77%、3%、3%及び 3%と算出された。これら寄与率から、CYP1A2、CYP3A4 又は UGT1A9 が阻害されることにより、血漿中本薬濃度がそれぞれ 1.1、1.1 及び 4.3 倍に上昇すると推定された。しかしながら、日本人の PS 患者及び AD 患者を対象に本薬 1%を 1 日 1 回反復経皮投与したときの血漿中本薬濃度は、大部分の患者で定量下限 (0.04 又は 0.05 ng/mL) 未満であり、投与期間を通じて低かったこと (6.2.2 及び 6.2.3 参照) に加え、PS 国内第 III 相試験 (ZBA4-1 試験、7.2.1 参照)、AD 国内第 III 相試験 (ZBB4-1 試験、7.2.2 参照)、PS 国内長期投与試験 (ZBA4-2 試験、7.2.3 参照) 及び AD 国内長期投与試験 (ZBB4-2 試験、7.2.4 参照) に組み入れられた PS 患者及び AD 患者のうち、各 1 例で UGT1A9 阻害剤が併用投与された結果、血漿中本薬濃度は、AD 患者の投与 8 週間後 (0.06 ng/mL) を除き、いずれの測定時点においても定量下限 (0.05 ng/mL) 未満であったこと等を考慮すると、CYP1A2、CYP3A4 及び UGT1A9 が阻害されることによる血漿中本薬濃度の上昇が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。なお、本薬の代謝に対する SULT1A1、SULT1A3 及び SULT1E1 の寄与率を考慮すると、SULT1A1、SULT1A3 及び SULT1E1 が阻害されることによる血漿中本薬濃度の上昇の程度は、CYP1A2 又は CYP3A4 が阻害された場合と比較して小さいと考える。

以上より、本薬の臨床使用時に CYP1A2、CYP3A4、UGT1A9、SULT1A1、SULT1A3 及び SULT1E1 を介した薬物相互作用が問題となる可能性は低いと、これらの代謝酵素を介した薬物相互作用について特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は妥当であり、現時点で CYP1A2、CYP3A4、UGT1A9、SULT1A1、SULT1A3 及び SULT1E1 を介した薬物相互作用について特段の注意喚起が必要であることを示すデータは得られていない。ただし、本薬の代謝に対する UGT1A9 の寄与率は大きく、臨床試験における UGT1A9 阻害剤の併用例は限られていたことから、引き続き UGT1A9 を介した薬物相互作用に関する情報を収集するとともに、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 23 に示す国内外臨床試験 6 試験の成績が提出された。

表 23 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

相・試験番号	試験デザイン	対象患者・試験期間	群・症例数 <sup>a)</sup>	主要評価項目
II相 PS 用量設定試験 203120	国際共同 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	18歳以上65歳以下のPS患者  12週間	プラセボ QD 群: 38例 (6例) プラセボ BID 群: 37例 (6例) 本薬 0.5%QD 群: 38例 (6例) 本薬 0.5%BID 群: 38例 (6例) 本薬 1%QD 群: 38例 (6例) 本薬 1%BID 群: 38例 (6例)	Week 12のPGA 反応率
II相 AD 用量設定試験 203121	国際共同 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	12歳以上65歳以下のAD患者  12週間	プラセボ QD 群: 40例 (8例) プラセボ BID 群: 42例 (8例) 本薬 0.5%QD 群: 41例 (7例) 本薬 0.5%BID 群: 43例 (9例) 本薬 1%QD 群: 41例 (7例) 本薬 1%BID 群: 40例 (7例)	Week 12のIGA 反応率 -
III相 PS 検証的試験/ 継続投与試験 ZBA4-1	二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較/ 非盲検非対照	成人 PS 患者  検証的パート (第1部) 12週間 継続投与パート (第2部) 12週間	検証的パート (第1部) プラセボ群: 52例 本薬群: 106例 継続投与パート (第2部) 130例	Week 12のPGA 反応率
III相 AD 検証的試験/ 継続投与試験 ZBB4-1	二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較/ 非盲検非対照	12歳以上のAD患者  検証的パート (第1部) 8週間 継続投与パート (第2部) 16週間	検証的パート (第1部) プラセボ群: 72例 本薬群: 144例 継続投与パート (第2部) 191例	Week 8のIGA 反応率
III相 PS 長期投与試験 ZBA4-2	非盲検 非対照	成人 PS 患者  52週間	本薬群: 305例	-
III相 AD 長期投与試験 ZBB4-2	非盲検 非対照	12歳以上のAD患者  52週間	本薬群: 291例	-

a) 括弧内の症例数は国際共同試験における日本人症例数

体表面積に対する病変面積の割合 (病変%BSA) の算出方法 (PS と AD で共通) は、表 24 のとおりである。

表 24 病変%BSA の算出方法 (PS、AD)

<p>病変%BSA: 疾患の影響を受ける皮膚面積の割合          被験者の手掌 (指を含む) の表面面積を総体表面積の約1%とみなす。          手掌より小さい病変部位は、それらの面積を合計する。          全体の病変%BSA: 以下の4部位の病変%BSA の合計          ・頭頸部 (被髪頭部を除く) ・体幹 (腋窩の内側、鼠径部を含む)          ・上肢 (腋窩の外側、手を含む) ・下肢 (臀部、足を含む)</p>
---

PS の有効性評価に用いられた PGA スコアは表 25、PASI スコアは表 26 のとおりである。

表 25 PGA スコア

スコア/グレード	詳細
0 消失	乾癬の所見なし。炎症後の色素沈着が存在することもある。
1 ほぼ消失	肥厚なし。正常からピンク色を呈する。鱗屑はなし、若しくはわずかな限局性の鱗屑のみ。
2 軽症	軽度の肥厚あり。ピンク色から赤色を呈する。細かい鱗屑が大半である。
3 中等症	中等度の肥厚あり。くすんだ赤色若しくは鮮明な赤色を呈する明らかな紅斑あり。中等度の鱗屑。
4 重症	境界が明瞭な重度の肥厚あり。鮮明な赤色若しくは濃い赤色を呈する。重度の粗い鱗屑がほぼすべて、若しくはすべての病変部位を覆う。

表 26 PASI スコア

スコア	各皮膚所見（紅斑、肥厚、鱗屑）の重症度	各領域（頭頸部、体幹、上肢、下肢）の病変面積*
0	なし	0%
1	軽度	0%超 10%未満
2	中等度	10%以上 30%未満
3	高度	30%以上 50%未満
4	極めて高度	50%以上 70%未満
5		70%以上 90%未満
6		90%以上 100%以下

PASI スコア=A+B+C+D  
 頭頸部（被髪頭部を除く）：（紅斑スコア+肥厚スコア+鱗屑スコア）×頭頸部の病変面積スコア×0.1=A  
 体幹：（紅斑スコア+肥厚スコア+鱗屑スコア）×体幹の病変面積スコア×0.3=B  
 上肢：（紅斑スコア+肥厚スコア+鱗屑スコア）×上肢の病変面積スコア×0.2=C  
 下肢：（紅斑スコア+肥厚スコア+鱗屑スコア）×下肢の病変面積スコア×0.4=D  
 \*：総体表面積に対する割合ではなく、各領域に対する割合

AD の有効性評価に用いられた IGA スコアは表 27、EASI スコアは表 28 のとおりである。

表 27 IGA スコア

スコア/グレード	詳細
0 消失	紅斑あるいは硬結/丘疹形成なし。滲出/痂皮なし。軽微な皮膚変色の残存が認められることがある。
1 ほぼ消失	硬結/丘疹形成はほとんどない。滲出/痂皮なし。ごくわずかな薄いピンク色の紅斑が認められることがある。
2 軽症	硬結/丘疹形成はあるが隆起はほとんど認知できない。滲出/痂皮なし。薄いピンク色の紅斑が認められることがある。
3 中等症	硬結/丘疹形成があり、明らかに認知可能であるが顕著ではない隆起を伴う。明らかに区別可能な暗赤色の紅斑が認められることがある。滲出/痂皮が認められることもある。
4 重症	硬結/丘疹形成あり。顕著な隆起（境界の段差が大きい）、滲出/痂皮を伴う、深紅又は鮮紅色の紅斑が認められることがある。

表 28 EASI スコア

スコア	各皮膚所見（紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕及び苔癬化）の重症度	各領域（頭頸部、体幹、上肢、下肢）の病変面積*
0	なし	0%
1	軽度	0%超 10%未満
2	中等度	10%以上 30%未満
3	高度	30%以上 50%未満
4		50%以上 70%未満
5		70%以上 90%未満
6		90%以上 100%以下

EASI スコア=A+B+C+D  
 頭頸部（被髪頭部を除く）：（紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア）×頭頸部の病変面積スコア×0.1=A  
 体幹：（紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア）×体幹の病変面積スコア×0.3=B  
 上肢：（紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア）×上肢の病変面積スコア×0.2=C  
 下肢：（紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア）×下肢の病変面積スコア×0.4=D  
 \*：総体表面積に対する割合ではなく、各領域に対する割合

## 7.1 第 II 相試験

### 7.1.1 PS 国際共同用量設定試験 (CTD 5.3.5.1-1-A:試験番号 203120 <2015 年 11 月～2016 年 10 月>)

PS 患者（表 29）（目標症例数 228 例<sup>30)</sup>；各群 38 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が日本、米国及びカナダの 40 施設（国内 11 施設）で実施された。

<sup>30)</sup> 228 例（各群 38 例）を無作為割付することで、およそ 204 例（各群 34 例）が主要評価項目の評価完了例となると期待された。各群 34 例のとき、モデルによる主要評価項目の 95%信頼区間の幅が平均 19.3%になるとされた。

表 29 主な選択基準・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上65歳以下</li> <li>・PSと診断されて6カ月以上経過し病状が安定している</li> <li>・病変%BSA(表24)が体表面積の1%以上15%以下(頭皮を除く)</li> <li>・PGAスコアが2、3又は4</li> <li>・体幹又は四肢の近位部分(膝、肘及び関節部位を除く)に3cm×3cm以上の標的プラークがある</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・乾癬病変部位に感染症の兆候がある</li> <li>・前治療に関するベースラインを起点とした禁止開始時期 <ul style="list-style-type: none"> <li>生物学的製剤：12週前又は半減期の5倍前(いずれか長い期間)</li> <li>経口レチノイド：12週前</li> <li>シクロスポリン、インターフェロン、メトトレキサート、他の免疫抑制剤又は免疫調節薬の全身性投与：8週前</li> <li>PUVA療法：8週前</li> <li>全身性の副腎皮質ステロイド又は副腎皮質刺激ホルモン類似体：4週前</li> <li>局所治療(副腎皮質ステロイド、免疫調節剤、ビタミンD誘導体等)：2週前</li> </ul> </li> </ul>
--

用法・用量は、プラセボ(基剤)、本薬0.5%又は1%を1日1回又は2回病変部位<sup>31)</sup>に適量12週間塗布することとされた。

無作為化された227例(プラセボQD群38例、プラセボBID群37例、本薬0.5%QD群38例、本薬0.5%BID群38例、本薬1%QD群38例及び本薬1%BID群38例、以下同順)(日本人は各群6例、合計36例)全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及びITTとされ、ITTからGCP不適合と判定された1施設<sup>32)</sup>の31例を除外したmITT(33例、30例、32例、32例、35例及び34例)が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は52例(13例、11例、3例、6例、9例及び10例)で、中止理由の内訳は「同意撤回」29例(11例、9例、1例、2例、2例及び4例)、「有害事象」16例(1例、0例、1例、3例、6例及び5例)、「追跡不能」4例(1例、1例、0例、1例、1例及び0例)、「不明」3例(0例、1例、1例、0例、0例及び1例)であった。日本人の中止例は8例(プラセボQD群4例、プラセボBID群2例及び本薬1%BID群2例)で、中止理由の内訳は「同意撤回」5例(プラセボQD群3例、プラセボBID群1例及び本薬1%BID群1例)、「有害事象」2例(プラセボQD群及び本薬1%BID群1例)、「追跡不能」1例(プラセボBID群)であった。

有効性について、主要評価項目であるWeek12のPGA反応率(PGAスコアが0又は1、かつベースラインから2段階以上改善した被験者の割合)は表30のとおりであり、記述統計量においてプラセボ各群と比べて本薬各群のPGA反応率は高値を示した。なお、申請者は、モデルによる群間差の推定値(主解析)と実測値に乖離が認められたことから、当該モデルによる推定は妥当でないと考え、本試験結果を踏まえた第III相試験における用法・用量の検討には各群のPGA反応率の実測値を用いたと説明している。

<sup>31)</sup> 被髪頭部を除く。

<sup>32)</sup> 選択基準である「PSと診断されて6カ月以上経過し症状が安定している」ことを確認できる医療記録(カルテ)がなかった。

表 30 Week 12 の PGA 反応率 (mITT、OC<sup>a)</sup>)

		プラセボ QD 群 (33 例)	プラセボ BID 群 (30 例)	本薬 0.5% QD 群 (32 例)	本薬 0.5% BID 群 (32 例)	本薬 1% QD 群 (35 例)	本薬 1% BID 群 (34 例)
PGA 反応率 (%) (該当例数/評価例数)		5.0 (1/20)	10.5 (2/19)	35.7 (10/28)	46.2 (12/26)	56.0 (14/25)	65.2 (15/23)
プラセボ群と他の群間差 <sup>b)</sup> [95%CI] (%)	主解析 <sup>c)</sup>	/	/	0.1 [-0.3, 0.4]	0.9 [-2.5, 4.3]	86.8 [77.3, 96.4]	87.1 [79.2, 95.1]
	事後解析 <sup>d)</sup>	/	/	30.7 [1.6, 55.9]	35.6 [6.3, 60.5]	51.0 [22.2, 73.2]	54.7 [25.9, 76.6]

a) Week 12 の PGA スコアが欠測した被験者のデータを除外し、測定された被験者のみのデータを用いて解析が行われた。

b) 本薬 QD 群-プラセボ QD 群、又は本薬 BID 群-プラセボ BID 群

c) 点推定値及び 95%CI は、統計モデル<sup>33)</sup> を基に算出された。

d) 95%CI は、Exact unconditional method により算出された。

安全性について、有害事象の発現状況の概要は表 31 のとおりであった。

表 31 有害事象の発現状況の概要 (安全性解析対象集団)

	プラセボ QD 群 (38 例)	プラセボ BID 群 (37 例)	本薬 0.5% QD 群 (38 例)	本薬 0.5% BID 群 (38 例)	本薬 1% QD 群 (38 例)	本薬 1% BID 群 (38 例)
全有害事象	26.3 (10)	24.3 (9)	44.7 (17)	57.9 (22)	52.6 (20)	68.4 (26)
全副作用	2.6 (1)	2.7 (1)	21.1 (8)	15.8 (6)	26.3 (10)	26.3 (10)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	7.9 (3)	7.9 (3)	2.6 (1)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に 至った有害事象	2.6 (1)	0	2.6 (1)	10.5 (4)	13.2 (5)	13.2 (5)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象						
毛包炎	0	2.7 (1)	13.2 (5)	10.5 (4)	5.3 (2)	21.1 (8)
接触皮膚炎	0	0	7.9 (3)	2.6 (1)	10.5 (4)	10.5 (4)
頭痛	2.6 (1)	2.7 (1)	2.6 (1)	0	2.6 (1)	10.5 (4)
ざ瘡	0	0	0	2.6 (1)	0	5.3 (2)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	5.3 (2)
適用部位皮膚炎	0	0	0	0	5.3 (2)	2.6 (1)
鼻咽頭炎	5.3 (2)	0	5.3 (2)	10.5 (4)	0	2.6 (1)
汗疹	0	0	2.6 (1)	0	5.3 (2)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	5.3 (2)	0
嘔吐	0	2.7 (1)	0	7.9 (3)	0	0
いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用						
毛包炎	0	2.7 (1)	13.2 (5)	7.9 (3)	5.3 (2)	13.2 (5)
接触皮膚炎	0	0	2.6 (1)	2.6 (1)	7.9 (3)	5.3 (2)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	5.3 (2)
適用部位皮膚炎	0	0	0	0	5.3 (2)	2.6 (1)

MedDRA/J ver.19.1、発現割合% (発現例数)

死亡は認められず、重篤な有害事象は、本薬 0.5%BID 群の 3 例 (心房細動・急性心不全、悪性黒色腫及び脱水各 1 例)、本薬 1%QD 群の 3 例 (冠動脈疾患、溶血性尿毒症症候群及び口蓋垂腫大各 1 例) 及び本薬 1%BID 群の 1 例 (アルコール性膵炎) に認められた。重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ QD 群の 1 例 (乾癬)、本薬 0.5%QD 群の 1 例 (接触皮膚炎)、本薬 0.5%BID 群の 4 例 (そう痒症、顔面痛、乾燥症、嘔吐及び毛包炎各 1 例、重複あり)、本薬 1%QD 群の 5 例 (接触皮膚炎 2 例、蕁麻疹、適用部位皮膚炎及び冠動脈疾患各 1 例) 及び本薬 1%BID 群の 5 例

<sup>33)</sup> ある評価時点  $j$  (Week 1、Week 2、Week 4、Week 8 及び Week 12) における被験者  $i$  の反応達成  $Y_{ij}$  が期待値パラメータ  $\Pi_{ij}$  のベルヌーイ分布に従うと仮定した上で、以下のモデルのパラメータ ( $\beta_0$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$ 、 $k$ 、 $\sigma$ ) を推定することにより、反応率、群間差及びそれらの 95%CI が算出された。

$$\Pi_{ij} = \left( \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 \times D_i + \beta_2 \times F_i + \beta_3 \times D_i \times F_i + \Gamma_i)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 \times D_i + \beta_2 \times F_i + \beta_3 \times D_i \times F_i + \Gamma_i)} \right) \left( \frac{1 - \exp(k \times T_j)}{1 - \exp(k \times M)} \right)$$

ただし、 $\Gamma_i$  は平均 0、分散  $\sigma^2$  の正規分布に従う被験者に対する変量効果とされた。また、 $D_i$  は各被験者における投与濃度 (プラセボ群: 0、本薬 0.5%群: 0.5、本薬 1%群: 1)、 $F_i$  は各被験者における一日の投与回数 (プラセボ及び本薬 QD 群: 1、プラセボ及び本薬 BID 群: 2) 及び  $T_j$  は評価時点  $j$  の日数を表す説明変数とされ、 $M$  は観測された Week 12 の日数の最大値で固定された。



(接触皮膚炎 3 例、間擦疹、適用部位皮膚炎及び咽頭浮腫各 1 例、重複あり) に認められた。このうち投与中止に至った副作用は、本薬 0.5%QD 群の 1 例 (接触皮膚炎)、本薬 0.5%BID 群の 3 例 (そう痒症、顔面痛、嘔吐及び毛包炎各 1 例、重複あり)、本薬 1%QD 群の 4 例 (接触皮膚炎 2 例、蕁麻疹及び適用部位皮膚炎各 1 例) 及び本薬 1%BID 群の 4 例 (接触皮膚炎 2 例、適用部位皮膚炎及び咽頭浮腫各 1 例) であり、転帰は本薬 1%QD 群の 2 例 (蕁麻疹、適用部位皮膚炎) が未回復、本薬 1%BID 群の 1 例 (接触皮膚炎) が不明であった他は回復であった。

日本人集団における安全性について、有害事象の発現状況の概要は表 32 のとおりであった。副作用はプラセボ QD 群及び本薬 0.5%QD 群で単球数減少が各 1 例に認められたのみであった。重篤な有害事象は本薬 0.5%BID 群の 1 例 (心房細動・急性心不全) に認められた。重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ QD 群 1 例 (乾癬) と 1%BID 群 1 例 (接触皮膚炎及び間擦疹) で、治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

表 32 日本人集団における有害事象の発現状況の概要 (安全性解析対象集団)

	プラセボ QD 群 (6 例)	プラセボ BID 群 (6 例)	本薬 0.5% QD 群 (6 例)	本薬 0.5% BID 群 (6 例)	本薬 1% QD 群 (6 例)	本薬 1% BID 群 (6 例)
全有害事象	33.3 (2)	33.3 (2)	50.0 (3)	66.7 (4)	50.0 (3)	66.7 (4)
全副作用	16.7 (1)	0	16.7 (1)	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	16.7 (1)	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に 至った有害事象	16.7 (1)	0	0	0	0	16.7 (1)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象						
汗疹	0	0	16.7 (1)	0	33.3 (2)	0
毛包炎	0	0	0	0	0	33.3 (2)

MedDRA/J ver.19.1、発現割合% (発現例数)

### 7.1.2 AD 国際共同用量設定試験 (CTD 5.3.5.1-1-B: 試験番号 203121 <2015 年 12 月~2017 年 1 月>)

AD 患者 (表 33) (目標症例数 228 例<sup>34)</sup>; 各群 38 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が日本、米国及びカナダの 53 施設 (国内 13 施設) で実施された。

表 33 主な選択基準・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・12 歳以上 65 歳以下</li> <li>・Hanifin and Rajka の基準に基づき AD と診断され、活動性炎症病変を有する</li> <li>・病変%BSA (表 24) が体表面積の 5%以上 35%以下 (頭皮を除く)</li> <li>・IGA スコアが 3 又は 4</li> <li>・3 cm<sup>2</sup>以上の標的病変が少なくとも 1 個ある</li> </ul> <p>&lt;ベースライン前の禁止治療と禁止開始時期&gt;</p> <p>生物学的製剤: 12 週前又は半減期の 5 倍前 (いずれか長い期間)</p> <p>シクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリン、他の免疫抑制剤又は免疫調節薬の全身性投与: 8 週前</p> <p>全身性の副腎皮質ステロイド又は副腎皮質刺激ホルモン類似体: 4 週前</p> <p>局所治療 (副腎皮質ステロイド、カルシニューリン阻害薬又はコールタール): 2 週前</p> <p>局所抗生物質、抗菌クレンジングボディウォッシュ/ソープ、又は希釈次亜塩素酸ナトリウムを使用した bleach baths 療法: 1 週間前</p>
--

用法・用量は、プラセボ (基剤)、本薬 0.5%又は 1%を 1 日 1 回又は 2 回病変部位<sup>31)</sup> に適量 12 週間塗布することとされた。

<sup>34)</sup> 228 例 (各群 38 例) を無作為割付することで、およそ 204 例 (各群 34 例) が主要評価項目の評価完了例となると期待された。各群 34 例のとき、モデルによる主要評価項目の 95%信頼区間の幅が平均 21.5%になるとされた。

無作為化された247例（プラセボ QD 群 40 例、プラセボ BID 群 42 例、本薬 0.5%QD 群 41 例、本薬 0.5%BID 群 43 例、本薬 1%QD 群 41 例及び本薬 1%BID 群 40 例、以下同順）（日本人は 8 例、8 例、7 例、9 例、7 例及び 7 例、合計 46 例）全例に治験薬が投与され、ITT 及び安全性解析対象集団とされ、ITT が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 56 例（15 例、14 例、6 例、12 例、5 例及び 4 例）で、中止理由の内訳は「同意撤回」32 例（11 例、8 例、2 例、5 例、4 例及び 2 例）、「有害事象」14 例（3 例、4 例、1 例、5 例、0 例及び 1 例）、「追跡不能」6 例（1 例、0 例、3 例、2 例、0 例及び 0 例）、「不明」2 例（0 例、1 例、0 例、0 例、1 例及び 0 例）、「疾患関連事象」1 例（0 例、1 例、0 例、0 例、0 例及び 0 例）、「治験実施計画書逸脱」1 例（0 例、0 例、0 例、0 例、0 例及び 1 例）であった。日本人の中止例は 6 例（プラセボ QD 群 4 例、プラセボ BID 群 1 例及び本薬 0.5%BID 群 1 例）で、中止理由の内訳は「同意撤回」5 例（プラセボ QD 群 4 例及びプラセボ BID 群 1 例）、「有害事象」1 例（本薬 0.5%BID 群）であった。

有効性について、主要評価項目である Week 12 の IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1、かつベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合）は表 34 のとおりであった。なお、申請者は、モデルによる群間差の推定値（主解析）と実測値に乖離が認められたことから、当該モデルによる推定は妥当でないと考え、本試験結果を踏まえた第 III 相試験における用法・用量の検討には各群の IGA 反応率の実測値を用いたと説明している。

表 34 Week 12 の IGA 反応率 (ITT、OC<sup>a)</sup>)

	プラセボ QD 群 (40 例)	プラセボ BID 群 (42 例)	本薬 0.5% QD 群 (41 例)	本薬 0.5% BID 群 (43 例)	本薬 1% QD 群 (41 例)	本薬 1% BID 群 (40 例)
IGA 反応率 (%) (該当例数/評価例数)	44.0 (11/25)	35.7 (10/28)	40.0 (14/35)	50.0 (16/32)	51.4 (19/37)	58.3 (21/36)
プラセボ群との群間差 <sup>b)</sup> [95%CI] (%)	主解析 <sup>c)</sup>		15.7 [-2.4, 33.8]	22.4 [-2.0, 46.9]	60.1 [11.6, 108.6]	61.5 [10.6, 112.3]
	事後解析 <sup>d)</sup>		-4.0 [-29.3, 21.6]	14.3 [-11.2, 38.7]	7.4 [-18.3, 32.0]	22.6 [-2.4, 45.5]

a) Week 12 の IGA スコアが欠測した被験者のデータを除外し、測定された被験者のみのデータを用いて解析が行われた。

b) 本薬 QD 群-プラセボ QD 群、又は本薬 BID 群-プラセボ BID 群

c) 点推定値及び 95%CI は、統計モデル<sup>33)</sup>を基に算出された。

d) 95%CI は、Exact unconditional method により算出された。

安全性について、有害事象の発現状況の概要は表 35 のとおりであった。

表 35 有害事象の発現状況の概要 (安全性解析対象集団)

	プラセボ QD 群 (40 例)	プラセボ BID 群 (42 例)	本薬 0.5% QD 群 (41 例)	本薬 0.5% BID 群 (43 例)	本薬 1% QD 群 (41 例)	本薬 1% BID 群 (40 例)
全有害事象	37.5 (15)	45.2 (19)	56.1 (23)	46.5 (20)	53.7 (22)	70.0 (28)
全副作用	5.0 (2)	14.3 (6)	9.8 (4)	18.6 (8)	14.6 (6)	15.0 (6)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	2.5 (1)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に 至った有害事象	5.0 (2)	9.5 (4)	2.4 (1)	11.6 (5)	0	2.5 (1)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象						
毛包炎	0	0	7.3 (3)	7.0 (3)	19.5 (8)	10.0 (4)
上気道感染	2.5 (1)	7.1 (3)	4.9 (2)	7.0 (3)	4.9 (2)	10.0 (4)
頭痛	5.0 (2)	0	7.3 (3)	2.3 (1)	2.4 (1)	10.0 (4)
鼻咽頭炎	7.5 (3)	9.5 (4)	2.4 (1)	9.3 (4)	12.2 (5)	7.5 (3)
アトピー性皮膚炎	12.5 (5)	9.5 (4)	2.4 (1)	7.0 (3)	0	5.0 (2)
ざ瘡	0	2.4 (1)	7.3 (3)	2.3 (1)	0	5.0 (2)
膿痂疹	7.5 (3)	0	0	0	0	2.5 (1)
適用部位疼痛	2.5 (1)	4.8 (2)	0	2.3 (1)	0	2.5 (1)
下痢	0	0	4.9 (2)	0	2.4 (1)	2.5 (1)
気管支炎	0	0	0	4.7 (2)	0	0
いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用						
毛包炎	0	0	4.9 (2)	4.7 (2)	7.3 (3)	5.0 (2)
適用部位疼痛	2.5 (1)	4.8 (2)	0	2.3 (1)	0	2.5 (1)
アトピー性皮膚炎	0	4.8 (2)	0	2.3 (1)	0	0

MedDRA/J ver.19.1、発現割合% (発現例数)

死亡は認められず、重篤な有害事象は、本薬 1%BID 群の 1 例 (不安・注意欠陥多動性障害) に認められた。重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ QD 群の 2 例 (アトピー性皮膚炎 2 例、膿痂疹 1 例、重複あり)、プラセボ BID 群の 4 例 (アトピー性皮膚炎 2 例、適用部位紅斑、適用部位疼痛及び適用部位そう痒感各 1 例、重複あり)、本薬 0.5%QD 群の 1 例 (アトピー性皮膚炎)、本薬 0.5%BID 群の 5 例 (アトピー性皮膚炎 3 例、接触皮膚炎、適用部位浮腫、重複感染、灼熱感及び頭痛各 1 例、重複あり) 及び本薬 1%BID 群の 1 例 (不安・注意欠陥多動性障害) に認められた。このうち投与中止に至った副作用は、プラセボ BID 群の 3 例 (アトピー性皮膚炎、適用部位紅斑、適用部位疼痛及び適用部位そう痒感各 1 例、重複あり) 及び本薬 0.5%BID 群の 3 例 (アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、適用部位浮腫、灼熱感及び頭痛各 1 例、重複あり) に認められ、転帰はプラセボ BID 群の 2 例 (アトピー性皮膚炎及び適用部位疼痛各 1 例) 及び本薬 0.5%BID 群の 2 例 (アトピー性皮膚炎及び頭痛各 1 例) が未回復であった他は回復であった。

日本人集団における安全性について、有害事象の発現状況の概要は表 36 のとおりであった。副作用は、本薬 0.5%QD 群の 1 例 (毛包炎)、本薬 0.5%BID 群の 2 例 (毛包炎、灼熱感、適用部位浮腫、単球数減少、接触皮膚炎各 1 例、重複あり) 及び本薬 1%BID 群の 2 例 (毛包炎及び頭痛各 1 例) に認められた。重篤な有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 0.5%BID 群の 1 例 (適用部位浮腫・灼熱感・接触皮膚炎) に認められ、この事象は副作用とされたが、転帰は回復であった。

表 36 日本人集団における有害事象の発現状況の概要 (安全性解析対象集団)

	プラセボ QD 群 (8 例)	プラセボ BID 群 (8 例)	本薬 0.5% QD 群 (7 例)	本薬 0.5% BID 群 (9 例)	本薬 1% QD 群 (7 例)	本薬 1% BID 群 (7 例)
全有害事象	50.0 (4)	37.5 (3)	71.4 (5)	66.7 (6)	28.6 (2)	71.4 (5)
全副作用	0	0	14.3 (1)	22.2 (2)	0	28.6 (2)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に 至った有害事象	0	0	0	11.1 (1)	0	0
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象						
鼻咽頭炎	25.0 (2)	25.0 (2)	14.3 (1)	22.2 (2)	14.3 (1)	0
毛包炎	0	0	28.6 (2)	11.1 (1)	14.3 (1)	14.3 (1)

MedDRA/J ver.19.1、発現割合 (%) (発現例数)

## 7.2 第 III 相試験

### 7.2.1 PS 国内第 III 相試験 (検証的試験及び継続投与試験) (CTD 5.3.5.1-2-A : 試験番号 ZBA4-1 <2021 年 10 月~2022 年 9 月>)

PS 患者 (表 37) (目標症例数 150 例<sup>35)</sup> : プラセボ群 50 例、本薬群 100 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 (第 1 部) 及び非盲検非対照継続投与試験 (第 2 部) が国内 33 施設で実施された。

表 37 主な選択基準・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上</li> <li>・ PS と診断されて 6 カ月以上経過し病状が安定している</li> <li>・ PGA スコアが 2、3 又は 4 (PGA スコアが 3 の患者を約 80% とする)</li> <li>・ PASI スコア (被髪頭部除く) が 5 以上</li> <li>・ 病変%BSA (表 24) が体表面積の 3% 以上 20% 以下 (被髪頭部を除く)</li> </ul>
<p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重大な皮膚疾患や炎症性疾患を合併</li> <li>・ 急性活動性の細菌性、真菌性又はウイルス性 (例: 単純ヘルペス、帯状疱疹、水痘) 皮膚感染症の 1 週前以内の既往又は合併</li> <li>・ 前治療に関するベースラインを起点とした禁止開始時期 <ul style="list-style-type: none"> <li>生物学的製剤: ウステキヌマブ (遺伝子組換え)、グセルクマブ (遺伝子組換え) は 24 週前、その他は 12 週前又は半減期の 5 倍前 (いずれか長い期間)</li> <li>光線療法: 4 週前 (被髪頭部へは可能)</li> <li>全身性治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>副腎皮質ステロイド (吸入剤を含む)、免疫抑制薬 (シクロスポリン、メトトレキサート等)、レチノイド、PDE4 阻害薬 (アプレミラスト) : 4 週前</li> <li>外用剤 (被髪頭部への使用は可能) <ul style="list-style-type: none"> <li>ストロングスト及びベリーストロング (ビタミン D3 との配合剤を含む) クラスの副腎皮質ステロイド: 2 週前</li> <li>ストロングクラス以下の外用副腎皮質ステロイド、ビタミン D3 : 1 週前</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

本試験は、検証的パートである第 1 部 (12 週間) 及び継続投与パートである第 2 部 (12 週間) で構成された。

用法・用量は、第 1 部ではプラセボ (基剤) 又は本薬 1% を 1 日 1 回病変部位<sup>31)</sup> に適量 12 週間塗布、第 2 部では本薬 1% を 1 日 1 回病変部位<sup>31)</sup> に適量 12 週間塗布することとされた。

無作為化された 158 例 (プラセボ群 52 例、本薬群 106 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。第 1 部における中止例は 26 例 (プラセボ群 8 例、本薬群 18 例) で、中止理由の内訳は「有害事象」19 例 (プラセボ群 4 例、本薬群 15 例)、「被験者の申

<sup>35)</sup> 203120 試験の結果に基づき、Week 12 の PGA 反応率をプラセボ群 10%、本薬群 40% と仮定し、有意水準両側 5% の Fisher の正確検定を用いて、検出力 90% を確保するために必要な被験者数は、プラセボ群と本薬群の被験者数の比を 1 : 2 とした場合、プラセボ群 36 例、本薬群 72 例と算出された。Week 12 までに約 25% の被験者が中止すると仮定し、第 1 部の目標被験者数はプラセボ群 50 例、本薬群 100 例とされた。

し出」7例(プラセボ群4例、本薬群3例)であった。第2部には130例(プラセボ群44例、本薬群86例)が移行した。第2部における中止例は14例(プラセボ/本薬群6例、本薬継続群8例)で、中止理由の内訳は「有害事象」13例(プラセボ/本薬群6例、本薬継続群7例)、「被験者の申し出」1例(本薬継続群)であった。

有効性について、主要評価項目である Week 12 の PGA 反応率 (PGA スコアが 0 又は 1、かつベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合) は表 38 のとおりであり、本薬のプラセボに対する優越性が検証された ( $p=0.0035$ 、CMH 検定、有意水準両側 5%)。

表 38 Week 12 の PGA 反応率 (FAS、多重代入法<sup>a)</sup>)

	プラセボ群 (52例)	本薬群 (106例)	群間差 [95%CI] <sup>b)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
PGA 反応率 (%)	2.5	20.1	18.1 [8.3, 27.9]	0.0035
PGA 反応例数/評価例数	1/43	16/84		

a) 各群の PGA 反応率、群間差、95%CI 及び p 値は、PGA スコアの欠測値を多重代入法で補完し 100 組のデータセットを作成した上で、Rubin's rule を用いて算出された。PGA 反応例数は、補完していない観測された値。

b) ベースラインの PGA スコア (2、3、4) を層別因子とした MH 推定量により算出

c) ベースラインの PGA スコア (2、3、4) を層別因子とした CMH 検定、有意水準両側 5%

第1部における安全性について、有害事象はプラセボ群の 42.3% (22/52 例)、本薬群の 62.3% (66/106 例) に、副作用はプラセボ群の 11.5% (6/52 例)、本薬群の 35.8% (38/106 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は表 39 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、接触皮膚炎 (プラセボ群 0 例、本薬群 11 例)、適用部位毛包炎 (プラセボ群 0 例、本薬群 9 例)、毛包炎 (プラセボ群 0 例、本薬群 7 例)、適用部位刺激感 (プラセボ群 1 例、本薬群 5 例) 及び乾癬 (プラセボ群 5 例、本薬群 2 例) であった。

表 39 第1部においていずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (52例)	本薬群 (106例)		プラセボ群 (52例)	本薬群 (106例)
全有害事象	42.3 (22)	62.3 (66)	せつ	0	3.8 (4)
接触皮膚炎	0	12.3 (13)	頭痛	0	3.8 (4)
毛包炎	0	11.3 (12)	COVID-19	3.8 (2)	2.8 (3)
適用部位毛包炎	0	10.4 (11)	皮膚炎	0	2.8 (3)
乾癬	15.4 (8)	6.6 (7)	皮脂欠乏性湿疹	0	2.8 (3)
適用部位刺激感	1.9 (1)	4.7 (5)			

MedDRA/J ver.24.0、発現割合% (発現例数)

第1部において、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 7.7% (4/52 例：乾癬 4 例) 及び本薬群の 14.2% (15/106 例：乾癬及び接触皮膚炎各 6 例、適用部位刺激感 2 例、適用部位ざ瘡、皮膚炎及び適用部位そう痒感各 1 例、重複あり) に認められた。このうち投与中止に至った副作用は、プラセボ群の 2 例 (乾癬 2 例) 及び本薬群の 10 例 (接触皮膚炎 6 例、適用部位刺激感及び乾癬各 2 例、適用部位ざ瘡及び適用部位そう痒感各 1 例、重複あり) に認められ、転帰は本薬群の適用部位刺激感 1 件を除き未回復であった。

全期間 (第1部及び第2部) における本薬投与時の安全性 (プラセボ/本薬群では第1部 (プラセボ塗布時) に発現した有害事象は除外) について、有害事象はプラセボ/本薬群の 50.0% (22/44 例)、本薬継続群の 77.4% (82/106 例) に、副作用はプラセボ/本薬群の 27.3% (12/44 例)、本薬継続群の 50.9% (54/106 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は表 40、副作用は表 41 のとおりであった。

表 40 全期間においていずれかの群で2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ/本薬群 <sup>a)</sup> (44例)	本薬継続群 (106例)		プラセボ/本薬群 <sup>a)</sup> (44例)	本薬継続群 (106例)
全有害事象	50.0 (22)	77.4 (82)	適用部位腫脹	2.3 (1)	0.9 (1)
接触皮膚炎	18.2 (8)	17.0 (18)	発熱	2.3 (1)	0.9 (1)
適用部位毛包炎	11.4 (5)	16.0 (17)	上咽頭炎	2.3 (1)	0.9 (1)
毛包炎	0	15.1 (16)	足部白癬	2.3 (1)	0.9 (1)
乾癬	6.8 (3)	10.4 (11)	尿中蛋白陽性	2.3 (1)	0.9 (1)
適用部位刺激感	0	5.7 (6)	そう痒症	2.3 (1)	0.9 (1)
適用部位湿疹	0	4.7 (5)	ウイルス性胃腸炎	2.3 (1)	0
皮膚炎	0	4.7 (5)	単純ヘルペス	2.3 (1)	0
皮脂欠乏性湿疹	6.8 (3)	3.8 (4)	白癬感染	2.3 (1)	0
COVID-19	0	3.8 (4)	筋足動物咬傷	2.3 (1)	0
せつ	0	3.8 (4)	尿潜血陽性	2.3 (1)	0
頭痛	0	3.8 (4)	椎間板障害	2.3 (1)	0
皮膚乳頭腫	0	3.8 (4)	腎機能障害	2.3 (1)	0
ざ瘡	2.3 (1)	2.8 (3)	紅斑	2.3 (1)	0
湿疹	0	2.8 (3)	手皮膚炎	2.3 (1)	0
汗疹	2.3 (1)	1.9 (2)	そう痒性皮膚疹	2.3 (1)	0

MedDRA/J ver.24.0、発現割合% (発現例数)

a) 第1部 (プラセボ塗布時) に発現した有害事象は除外

表 41 全期間においていずれかの群で2%以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	プラセボ/本薬群 <sup>a)</sup> (44例)	本薬継続群 (106例)		プラセボ/本薬群 <sup>a)</sup> (44例)	本薬継続群 (106例)
全副作用	27.3 (12)	50.9 (54)	乾癬	4.5 (2)	4.7 (5)
適用部位毛包炎	11.4 (5)	14.2 (15)	適用部位腫脹	2.3 (1)	0.9 (1)
接触皮膚炎	11.4 (5)	13.2 (14)	皮脂欠乏性湿疹	2.3 (1)	0
毛包炎	0	7.5 (8)	紅斑	2.3 (1)	0
適用部位刺激感	0	5.7 (6)	そう痒症	2.3 (1)	0

MedDRA/J ver.24.0、発現割合% (発現例数)

a) 第1部 (プラセボ塗布時) に発現した有害事象は除外

死亡及び重篤な有害事象は、全期間において認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象 (第1部で発現した事象を除く) は、プラセボ/本薬群の5例 (接触皮膚炎3例、乾癬、そう痒症、紅斑、発熱、適用部位腫脹及び皮脂欠乏性湿疹各1例、重複あり) 及び本薬継続群の7例 (接触皮膚炎4例、皮膚炎2例、適用部位そう痒感、苔癬様角化症及び皮脂欠乏性湿疹各1例、重複あり) に認められた。このうち投与中止に至った副作用は、プラセボ/本薬群の5例 (接触皮膚炎3例、そう痒症、紅斑、適用部位腫脹、皮脂欠乏性湿疹及び乾癬各1例、重複あり) 及び本薬継続群の5例 (接触皮膚炎4例、皮膚炎2例、適用部位そう痒感1例、重複あり) に認められ、転帰はプラセボ/本薬群及び本薬継続群の接触皮膚炎各1件を除き未回復であった。また、プラセボ/本薬群の1例で第1部のプラセボ投与時に発現した副作用 (乾癬) により第2部に本薬の投与を中止した (転帰: 回復)。

## 7.2.2 AD 国内第 III 相試験 (検証的試験及び継続投与試験) (CTD 5.3.5.1-2-B: 試験番号 ZBB4-1 <2021年9月~2022年9月>)

AD 患者 (表 42) (目標症例数 210 例<sup>36)</sup>: プラセボ群 70 例、本薬群 140 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 (第1部) 及び非盲検非対照継続試験 (第2部) が国内 40 施設で実施された。

<sup>36)</sup> 203121 試験の結果に基づき、Week 8 の IGA 反応率をプラセボ群 20%、本薬群 45% と仮定し、有意水準両側 5% の Fisher の正確検定を用いて、検出力 90% を確保するために必要な被験者数は、プラセボ群と本薬群の被験者数の比を 1:2 とした場合、プラセボ群 60 例、本薬群 120 例と算出された。Week 8 までに約 15% の被験者が中止すると仮定し、第1部の目標被験者数はプラセボ群 70 例、本薬群 140 例とされた。

表 42 主な選択基準・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・12歳以上</li> <li>・日本皮膚科学会の基準に基づきADと診断</li> <li>・病変%BSA(表24)が体表面積の5%以上30%以下(被髪頭部を除く)</li> <li>・IGAスコアが3又は4(IGAスコアが3の患者を80%以上とする)</li> <li>・EASIスコア(被髪頭部を除く)が10以上</li> </ul> <p>&lt;ベースライン前の禁止治療と禁止開始時期&gt;</p> <p>生物学的製剤:12週前又は半減期の5倍前(いずれか長い期間)</p> <p>光線療法:4週前(被髪頭部へは可能)</p> <p>全身性治療</p> <p>副腎皮質ステロイド(吸入剤を含む)、免疫抑制薬(シクロスポリン等):4週前</p> <p>減感作療法:4週前</p> <p>ストロングスト及びベリーストロングクラスの外用副腎皮質ステロイド(被髪頭部への使用は可能):2週前</p> <p>ストロングクラス以下の外用副腎皮質ステロイド、タクロリムス軟膏、デルゴシチニブ軟膏:1週前</p>
--

本試験は、検証的パートである第1部(8週間)及び継続投与パートである第2部(16週間)で構成された。

用法・用量は、第1部ではプラセボ(基剤)又は本薬1%を1日1回病変部位<sup>3)</sup>に適量8週間塗布、第2部では本薬1%を1日1回病変部位<sup>3)</sup>に適量16週間塗布することとされた。

無作為化された216例(プラセボ群72例、本薬群144例)のうち、プラセボ群の2例(治験薬投与後のIGAスコアのデータなし1例、重複登録1例)を除外した214例(プラセボ群70例、本薬群144例)がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。また、無作為化例から治験薬が塗布されなかったプラセボ群の1例を除いた215例(プラセボ群71例、本薬群144例)が安全性解析対象集団とされた。第1部における中止例は25例(プラセボ群16例、本薬群9例)で、中止理由の内訳は「有害事象」18例(プラセボ群9例、本薬群9例)、「被験者の申し出」7例(プラセボ群7例)であった。第2部には191例(プラセボ群56例、本薬群135例)が移行した。第2部における中止例は15例(プラセボ/本薬群6例、本薬継続群9例)で、中止理由の内訳は「有害事象」6例(プラセボ/本薬群2例、本薬継続群4例)、「被験者の申し出」8例(プラセボ/本薬群3例、本薬継続群5例)、「医師の判断」1例(プラセボ/本薬群)であった。

有効性について、主要評価項目であるWeek8のIGA反応率(IGAスコアが0又は1、かつベースラインから2段階以上改善した被験者の割合)は表43のとおりであり、本薬のプラセボに対する優越性が検証された( $p=0.0007$ 、CMH検定、有意水準両側5%)。

表 43 Week 8 の IGA 反応率 (FAS、多重代入法<sup>a)</sup>)

	プラセボ群 (70例)	本薬群 (144例)	群間差 [95%CI] <sup>b)</sup>	p値 <sup>c)</sup>
IGA 反応率 (%)	2.2	20.2	18.0 [10.0, 25.9]	0.0007
IGA 反応例数/評価例数	1/54	27/134		

a) 各群のIGA反応率、群間差、95%CI及びp値は、IGAスコアの欠測値を多重代入法で補完し100組のデータセットを作成した上で、Rubin's ruleを用いて算出された。IGA反応例数は、補完していない観測された値。

b) ベースラインのIGAスコア(3、4)を層別因子としたMH推定量により算出

c) ベースラインのIGAスコア(3、4)を層別因子としたCMH検定、有意水準両側5%

第1部における安全性について、有害事象はプラセボ群の42.3%(30/71例)及び本薬群の65.3%(94/144例)に、副作用はプラセボ群の16.9%(12/71例)及び本薬群の38.2%(55/144例)に認められた。いずれかの群で2%以上に認められた有害事象は表44、いずれかの群で2%以上に認められた副作用は表45のとおりであった。

表 44 第 1 部においていずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (71 例)	本薬群 (144 例)		プラセボ群 (71 例)	本薬群 (144 例)
全有害事象	42.3 (30)	65.3 (94)	ざ瘡	0	2.8 (4)
頭痛	1.4 (1)	16.0 (23)	毛包炎	1.4 (1)	2.8 (4)
適用部位毛包炎	0	11.8 (17)	皮膚乳頭腫	0	2.8 (4)
適用部位ざ瘡	2.8 (2)	7.6 (11)	ALT 増加	1.4 (1)	2.1 (3)
上咽頭炎	2.8 (2)	5.6 (8)	適用部位疼痛	1.4 (1)	2.1 (3)
アトピー性皮膚炎	15.5 (11)	4.9 (7)	COVID-19	1.4 (1)	2.1 (3)
上腹部痛	0	3.5 (5)	肝機能検査値上昇	0	2.1 (3)
接触皮膚炎	2.8 (2)	3.5 (5)	適用部位刺激感	2.8 (2)	1.4 (2)

MedDRA/J ver.24.0、発現割合% (発現例数)

表 45 第 1 部においていずれかの群で 2%以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (71 例)	本薬群 (144 例)		プラセボ群 (71 例)	本薬群 (144 例)
全副作用	16.9 (12)	38.2 (55)	ざ瘡	0	2.1 (3)
頭痛	1.4 (1)	11.8 (17)	アトピー性皮膚炎	5.6 (4)	1.4 (2)
適用部位毛包炎	0	11.8 (17)	適用部位刺激感	2.8 (2)	1.4 (2)
適用部位ざ瘡	1.4 (1)	6.9 (10)	接触皮膚炎	2.8 (2)	1.4 (2)
適用部位疼痛	1.4 (1)	2.1 (3)			

MedDRA/J ver.24.0、発現割合% (発現例数)

第 1 部において、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 12.7% (9/71 例：アトピー性皮膚炎 7 例、接触皮膚炎 2 例、適用部位乾燥及び適用部位刺激感各 1 例、重複あり) 及び本薬群の 6.3% (9/144 例：アトピー性皮膚炎 5 例、嘔吐及び頭痛各 2 例、回転性めまい、腹部不快感、下痢、適用部位疼痛、関節炎及び接触皮膚炎各 1 例、重複あり) に認められた。このうち投与中止に至った副作用は、プラセボ群の 6 例 (アトピー性皮膚炎 4 例、接触皮膚炎 2 例、適用部位乾燥及び適用部位刺激感各 1 例、重複あり) 及び本薬群の 5 例 (頭痛及び嘔吐各 2 例、腹部不快感、回転性めまい、下痢、適用部位疼痛、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎及び関節炎各 1 例、重複あり) に認められ、転帰はプラセボ群の接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、適用部位乾燥及び適用部位刺激感各 1 件並びに本薬群の頭痛及び嘔吐各 2 件、回転性めまい、下痢及び関節炎各 1 件を除き、未回復であった。

全期間 (第 1 部及び第 2 部) における本薬投与時の安全性 (プラセボ/本薬群では第 1 部 (プラセボ塗布時) に発現した有害事象は除外) について、有害事象はプラセボ/本薬群の 69.1% (38/55 例)、本薬継続群の 84.0% (121/144 例) に、副作用はプラセボ/本薬群の 34.5% (19/55 例)、本薬継続群の 47.9% (69/144 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は表 46、副作用は表 47 のとおりであった。



表 46 全期間においていずれかの群で2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ/本薬群 <sup>a)</sup> (55例)	本薬継続群 (144例)		プラセボ/本薬群 <sup>a)</sup> (55例)	本薬継続群 (144例)
全有害事象	69.1 (38)	84.0 (121)	適用部位変色	0	2.8 (4)
頭痛	12.7 (7)	20.1 (29)	背部痛	7.3 (4)	2.8 (4)
適用部位毛包炎	14.5 (8)	17.4 (25)	せつ	0	2.8 (4)
ざ瘡	7.3 (4)	13.2 (19)	適用部位疼痛	1.8 (1)	2.1 (3)
適用部位ざ瘡	9.1 (5)	11.8 (17)	アレルギー性結膜炎	1.8 (1)	2.1 (3)
アトピー性皮膚炎	7.3 (4)	9.7 (14)	胃腸炎	1.8 (1)	2.1 (3)
発熱	9.1 (5)	6.9 (10)	肝機能検査値上昇	1.8 (1)	2.1 (3)
COVID-19	9.1 (5)	6.3 (9)	ALT増加	0	2.1 (3)
毛包炎	5.5 (3)	6.3 (9)	喘息	0	2.1 (3)
上咽頭炎	1.8 (1)	6.3 (9)	結膜炎	0	2.1 (3)
皮膚乳頭腫	0	4.9 (7)	下痢	0	2.1 (3)
接触皮膚炎	5.5 (3)	4.2 (6)	悪心	0	2.1 (3)
上腹部痛	1.8 (1)	3.5 (5)	腹部不快感	3.6 (2)	1.4 (2)
皮膚嚢腫	0	3.5 (5)	痔粒腫	5.5 (3)	0.7 (1)
過角化	3.6 (2)	3.5 (5)	単純ヘルペス	3.6 (2)	0.7 (1)
腹痛	1.8 (1)	2.8 (4)			

MedDRA/J ver.24.0、発現割合% (発現例数)

a) 第1部 (プラセボ塗布時) に発現した有害事象は除外

表 47 全期間においていずれかの群で2%以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	プラセボ/本薬群 <sup>a)</sup> (55例)	本薬継続群 (144例)		プラセボ/本薬群 <sup>a)</sup> (55例)	本薬継続群 (144例)
全副作用	34.5 (19)	47.9 (69)	毛包炎	3.6 (2)	4.2 (6)
適用部位毛包炎	14.5 (8)	16.0 (23)	アトピー性皮膚炎	1.8 (1)	3.5 (5)
頭痛	5.5 (3)	13.2 (19)	適用部位変色	0	2.8 (4)
適用部位ざ瘡	5.5 (3)	9.7 (14)	接触皮膚炎	3.6 (2)	2.1 (3)
ざ瘡	0	5.6 (8)	適用部位疼痛	0	2.1 (3)

MedDRA/J ver.24.0、発現割合% (発現例数)

a) 第1部 (プラセボ塗布時) に発現した有害事象は除外

全期間において、死亡は認められず、重篤な有害事象はプラセボ/本薬群の2例 (急性膵炎及び智歯抜歯各1例) 及び本薬継続群の3例 (唾液腺結石、前腕骨折・関節脱臼及び眼瞼内反各1例) に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象 (第1部で投与中止に至った事象を除く) は、プラセボ/本薬群の2例 (毛包炎2例、アトピー性皮膚炎1例、重複あり) 及び本薬継続群の4例 (AST増加、ALT増加、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎及び皮膚乾燥各1例、重複あり) に認められ、いずれの事象も副作用とされ、転帰はプラセボ/本薬群の毛包炎1件並びに本薬継続群のAST増加、接触皮膚炎及び皮膚乾燥各1件では回復又は軽快、その他は未回復であった。

### 7.2.3 PS 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-2-A、5.3.5.4-1-A : 試験番号 ZBA4-2 <2021年9月~2023年5月>)

PS患者 (表48) (目標症例数300例<sup>37)</sup>) を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内57施設で実施された。

<sup>37)</sup> ICH E1 ガイドラインに基づき、PS患者を対象とした2つの第III相試験 (本試験及びZBA4-1試験) の合計で、少なくとも300例が24週間投与を完了する例数として設定された。本試験では、Week 24までの中止率を最大20%と仮定すると、少なくとも240例が24週間投与を完了する見込みとされた (ZBA4-1試験では、少なくとも60例が24週間投与を完了する見込みとされた)。また、本試験でのWeek 52までの中止率を最大40%と仮定すると、少なくとも180例が52週間投与を完了する見込みとされた。

表 48 主な選択基準・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上</li> <li>・PSと診断されて6カ月以上経過し病状が安定している</li> <li>・病変%BSA(表24)が体表面積の3%以上20%以下(被髪頭部を除く)</li> <li>・PGAスコアが2、3又は4</li> <li>・PASIスコア(被髪頭部を除く)が5以上</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重大な皮膚疾患や炎症性疾患を合併</li> <li>・急性活動性の細菌性、真菌性又はウイルス性(例:単純ヘルペス、帯状疱疹、水痘)皮膚感染症の1週間以内の既往又は合併</li> <li>・前治療に関するベースラインを起点とした禁止開始時期 <ul style="list-style-type: none"> <li>生物学的製剤:ウステキヌマブ(遺伝子組換え)、グセルクマブ(遺伝子組換え)は24週前、その他は12週前又は半減期の5倍前(いずれか長い期間)</li> <li>光線療法:4週前(被髪頭部へは可能)</li> <li>全身性治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>副腎皮質ステロイド(吸入剤を含む)、免疫抑制薬(シクロスポリン、メトトレキサート等)、レチノイド、PDE4阻害薬(アプレミラスト):4週前</li> <li>外用剤(被髪頭部への使用は可能) <ul style="list-style-type: none"> <li>ストロングスト及びベリーストロング(ビタミンD3との配合剤を含む)クラスの副腎皮質ステロイド:2週前</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
--

用法・用量は、本薬1%を1日1回病変部位<sup>31)</sup>に適量52週間塗布することとされた。

治験薬が投与された305例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち有効性に関する評価未実施の1例を除外した304例が有効性解析対象集団とされた。中止例は77例で、中止理由の内訳は「有害事象」57例、「被験者の申し出」15例、「対象として不適切」及び「追跡不能」各2例、「医師判断」1例であった。

安全性について、有害事象は90.8%(277/305例)に、副作用は55.4%(169/305例)に認められた。2%以上に認められた有害事象及び副作用は表49のとおりであった。

表 49 2%以上に認められた有害事象及び副作用(安全性解析対象集団)

	本薬群(305例)			本薬群(305例)	
	有害事象	副作用		有害事象	副作用
全事象	90.8(277)	55.4(169)	上咽頭炎	5.2(16)	0
適用部位毛包炎	19.3(59)	19.0(58)	背部痛	3.9(12)	0.3(1)
接触皮膚炎	18.7(57)	14.4(44)	皮脂欠乏性湿疹	3.6(11)	0.3(1)
乾癬	15.1(46)	9.8(30)	皮膚炎	3.3(10)	1.3(4)
COVID-19	14.1(43)	0	そう痒症	3.3(10)	1.3(4)
毛包炎	13.1(40)	5.6(17)	適用部位ざ瘡	3.0(9)	2.3(7)
発熱	11.5(35)	0	皮脂欠乏症	3.0(9)	1.6(5)
ざ瘡	10.2(31)	3.9(12)	せつ	3.0(9)	0.3(1)
頭痛	8.5(26)	2.6(8)	皮膚囊腫	3.0(9)	0
湿疹	7.2(22)	1.0(3)	腹部不快感	2.6(8)	0
適用部位そう痒感	5.6(17)	3.9(12)	過角化	2.6(8)	0
皮膚乳頭腫	5.6(17)	0	関節痛	2.0(6)	0.3(1)
足部白癬	5.6(17)	0	汗疹	2.0(6)	0

MedDRA/J ver.24.0、発現割合%(発現例数)

死亡は認められず、重篤な有害事象は3.0%(9/305例:心筋梗塞、尿管結石症・意識消失、肺の悪性新生物、腎損傷・肋骨骨折、心室壁運動低下・肥大型心筋症、接触皮膚炎、鎖骨骨折、急性腹症、脳振盪)に認められ、このうち副作用は1例(接触皮膚炎)に認められたが、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は18.7%(57/305例)に認められ、1%以上に認められた有害事象は、接触皮膚炎8.9%(27例)、乾癬3.9%(12例)であった。投与中止に至った副作用は15.1%(46/305例)に認められ、1%以上に認められた副作用は接触皮膚炎8.9%(27例)、乾癬2.6%(8例)で、転帰は回復16例、軽快5例、未回復27例(重複あり)であった。

## 7.2.4 AD 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-B、5.3.5.4-1-B : 試験番号 ZBB4-2 <2021 年 9 月～2023 年 2 月>)

AD 患者 (表 50) (目標症例数 270 例<sup>38)</sup>) を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 47 施設で実施された。

表 50 主な選択基準・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12 歳以上</li> <li>・ 日本皮膚科学会の基準に基づき AD と診断</li> <li>・ 病変%BSA (表 24) が体表面積の 5%以上 30%以下 (被髪頭部を除く)</li> <li>・ IGA スコアが 2、3 又は 4</li> <li>・ EASI スコア (被髪頭部を除く) が 5 以上</li> </ul> <p>&lt;ベースライン前の禁止治療と禁止開始時期&gt;</p> <p>生物学的製剤 : 12 週間又は半減期の 5 倍前 (いずれか長い期間)</p> <p>光線療法 : 4 週間 (被髪頭部へは可能)</p> <p>全身性治療</p> <p>副腎皮質ステロイド (吸入剤を含む)、免疫抑制薬 (シクロスポリン等) : 4 週間前</p> <p>減感作療法 : 4 週間前</p> <p>ストロングスト及びベリーストロングクラスの外用副腎皮質ステロイド (被髪頭部への使用は可能) : 2 週間前</p>
--

用法・用量は、本薬 1%を 1 日 1 回病変部位<sup>31)</sup> に適量 52 週間塗布することとされた。

治験薬が投与された 291 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち有効性に関する評価未実施の 1 例を除外した 290 例が有効性解析対象集団とされた。中止例は 54 例で、中止理由の内訳は「有害事象」40 例、「被験者の申し出」10 例、「追跡不能」2 例、「対象として不適切」及び「医師判断」各 1 例であった。

安全性について、有害事象は 94.8% (276/291 例) に、副作用は 61.5% (179/291 例) に認められた。2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 51 のとおりであった。

表 51 2%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (291 例)			本薬群 (291 例)	
	有害事象	副作用		有害事象	副作用
全事象	94.8 (276)	61.5 (179)	稗粒腫	3.4 (10)	0.3 (1)
頭痛	22.7 (66)	13.7 (40)	腹痛	3.1 (9)	0.3 (1)
ざ瘡	21.6 (63)	7.2 (21)	関節痛	3.1 (9)	0
適用部位毛包炎	21.6 (63)	17.9 (52)	節足動物刺傷	3.1 (9)	0
適用部位ざ瘡	19.9 (58)	16.2 (47)	喘息	3.1 (9)	0
アトピー性皮膚炎	19.2 (56)	8.2 (24)	背部痛	3.1 (9)	0
COVID-19	16.8 (49)	0	適用部位多毛症	2.7 (8)	2.7 (8)
発熱	16.2 (47)	0	適用部位刺激感	2.7 (8)	2.7 (8)
上咽頭炎	9.6 (28)	0	結膜炎	2.7 (8)	0.3 (1)
毛包炎	9.3 (27)	1.4 (4)	ワクチン接種合併症	2.7 (8)	0
接触皮膚炎	8.9 (26)	5.5 (16)	過角化	2.4 (7)	0.3 (1)
皮膚乳頭腫	8.6 (25)	0.7 (2)	倦怠感	2.4 (7)	0.7 (2)
上腹部痛	4.8 (14)	0.7 (2)	足部白癬	2.4 (7)	0
せつ	4.1 (12)	0.3 (1)	咳嗽	2.1 (6)	0
適用部位変色	3.8 (11)	3.4 (10)	皮膚囊腫	2.1 (6)	0
齲歯	3.8 (11)	0	高血圧	2.1 (6)	0
アレルギー性結膜炎	3.4 (10)	0	悪心	2.1 (6)	1.0 (3)
胃腸炎	3.4 (10)	0.3 (1)	口腔ヘルペス	2.1 (6)	0

MedDRA/J ver.24.0、発現割合% (発現例数)

<sup>38)</sup> ICH E1 ガイドラインに基づき、AD 患者を対象とした 2 つの第 III 相試験 (ZBB4-2 試験及び ZBB4-1 試験) の合計で、少なくとも 300 例が 24 週間投与を完了する例数として設定された。ZBB4-2 試験では、Week 24 までの中止率を最大 20%と仮定すると、少なくとも 210 例が 24 週間投与を完了する見込みとされた (ZBB4-1 試験では、少なくとも 90 例が 24 週間投与を完了する見込みとされた)。また、ZBB4-2 試験での Week 52 までの中止率を最大 40%と仮定すると、少なくとも 160 例が 52 週間投与を完了する見込みとされた。

死亡は認められず、重篤な有害事象は 5.2% (15/291 例：COVID-19、心筋炎、視神経炎、大腸ポリープ、無力症、精液瘤、感染性脊椎炎、虫垂炎、メラノサイト性母斑、尿管結石症、急性肝炎、顔面骨折、血栓性脳梗塞、子宮頸部上皮異形成、アトピー性皮膚炎各 1 例) に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 13.7% (40/291 例) に認められ、1%以上に認められた有害事象は、アトピー性皮膚炎 4.1% (12 例)、接触皮膚炎 2.4% (7 例) 及び頭痛 1.4% (4 例) であった。投与中止に至った副作用は 10.0% (29/291 例) に認められ、1%以上に認められた副作用は、アトピー性皮膚炎 3.1% (9 例)、接触皮膚炎 2.4% (7 例) 及び頭痛 1.4% (4 例) で、転帰は回復 7 例、軽快 3 例、未回復 20 例 (重複あり) であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討より、PS 及び AD に対する本薬の臨床的に意義のある有効性は示されたと考える。

#### 7.R.1.1 PS に対する有効性について

申請者は、PS 対象の国内第 III 相試験 (ZBA4-1 試験) の試験デザイン並びに ZBA4-1 試験及び国内長期投与試験 (ZBA4-2 試験) の結果について、以下のように説明した。

ZBA4-1 試験では、病変の重症度が PGA スコア (表 25) で 2 (軽症)、3 (中等症) 又は 4 (重症) の患者を対象としていたが、プラセボとの差を検証する観点から PGA スコアが 3 (中等症) の患者が約 80%となるよう組み入れた。また、第 II 相試験 (203120 試験) では、選択基準に PASI スコア (表 26) を規定していなかったが、ZBA4-1 試験では一定以上の症状がある患者を組み入れるために PASI スコアが 5 以上の患者を対象とした。病変が体表面積に占める割合 (病変%BSA) については、203120 試験では 1%以上 15%以下と設定していたが、市販後に想定される投与対象を考慮し、ZBA4-1 試験では 3%以上 20%以下と設定した。主要評価項目は、臨床試験での使用実績があり、全般的な疾患重症度を評価する PGA スコア (J Dermatolog Treat 2015; 26: 23-31) を用い、203120 試験と同様に「Week 12 の PGA 反応率 (IGA スコアが 0 又は 1、かつベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合)」とした。

ZBA4-1 試験の結果、主要評価項目である Week 12 の PGA 反応率 (FAS、多重代入法) は表 38 のとおりであり、本薬のプラセボに対する優越性が検証された ( $p=0.0035$ , CMH 検定、有意水準両側 5%)。また、感度分析 (FAS、NRI) 及び補足的解析 (PPS、OC) の結果は表 52 のとおりであり、主解析と同様であった。

表 52 Week 12 の PGA 反応率 (ZBA4-1 試験：感度分析、補足的解析)

解析対象集団 解析手法		プラセボ群 (52 例)	本薬群 (106 例)	群間差 [95%CI] <sup>b)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
感度分析 FAS、NRI <sup>a)</sup>	PGA 反応率 (%)	1.9	15.1	13.6 [5.8, 21.5]	0.0096
	PGA 反応例数/評価例数	1/52	16/106		
感度分析 FAS、OC <sup>a)</sup>	PGA 反応率 (%)	2.3	19.0	17.1 [7.5, 26.6]	0.0071
	PGA 反応例数/評価例数	1/43	16/84		
補足的解析 PPS、OC <sup>a)</sup>	PGA 反応率 (%)	2.5	16.7	14.5 [4.6, 24.4]	0.0208
	PGA 反応例数/評価例数	1/40	12/72		

a) NRI では欠測値をノンレスポnderとして補完して解析、OC では欠測値を除外して解析

b) ベースラインの PGA スコア (2、3、4) を層別因子とした MH 推定量により算出

c) ベースラインの PGA スコア (2、3、4) を層別因子とした CMH 検定

また、Week 12 及び Week 24 における主な副次評価項目の結果は、表 53 のとおりであった。Week 12 において、いずれの評価項目でもプラセボ群と比較して本薬群で改善する傾向が認められた。Week 24 においては、いずれの評価項目でも Week 12 に比べてプラセボ/本薬群及び本薬継続群で改善する傾向が認められた。

表 53 主な副次評価項目の結果 (ZBA4-1 試験、有効性解析対象集団、OC)

評価項目	Week 12		Week 24	
	プラセボ群 (43 例)	本薬群 (84 例)	プラセボ/本薬群 (37 例)	本薬継続群 (77 例)
PGA 反応率 (%) (反応例数) [95%CI]	2.3 (1) [0.1, 12.3]	19.0 (16) [11.3, 29.1]	45.9 (17) [29.5, 63.1]	58.4 (45) [46.6, 69.6]
PASI-75 達成率 (%) (達成例数) [95%CI]	4.7 (2) [0.6, 15.8]	42.2 (35) <sup>b)</sup> [31.4, 53.5]	64.9 (24) [47.5, 79.8]	80.5 (62) [69.9, 88.7]
病変%BSA のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	3.5±9.1	-3.6±6.7	-4.9±8.2	-8.4±7.8
そう痒 NRS <sup>a)</sup> スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	0.39±2.62	-1.04±2.50	-1.33±2.98	-2.48±2.72

a) 過去 24 時間における最も強い痒みを 11 段階のスコアで評価 (想像しうる最悪の痒み; 10、痒みなし; 0)

b) 評価例数 83 例

ZBA4-1 試験の患者背景別の Week 12 の PGA 反応率 (FAS、OC) は表 54 のとおりであり、概ね背景によらず本薬群はプラセボ群よりも高い傾向が認められたが、「ベースラインの PGA スコア 2」及び罹病期間が「10 年以下」の集団では本薬群とプラセボ群の差が明確でなかった。「ベースラインの PGA スコア 2」の集団で PGA 反応例が認められなかったことについては、症例数が少ないことに加え、PGA 反応率の定義を踏まえると当該集団では「病変が完全に消失 (PGA スコア 0) した場合」のみが PGA 反応に該当することが影響したと考えられる。罹病期間が「5 年未満」及び「5 年以上 10 年以下」の集団で本薬群の PGA 反応率が低かったことについては、「5 年未満」の集団では症例数が少ないことが影響した可能性があるが、「5 年以上 10 年以下」の集団も含めて明確な理由は特定できなかった。しかしながら、PGA 反応率と同様に他の臨床試験でも広く用いられている PASI-75 達成率では、「ベースラインの PGA スコア 2」及び罹病期間が「10 年以下」の集団いずれにおいても、本薬群はプラセボ群よりも高い傾向が認められており、本薬の有効性が示唆された (表 55)。

表 54 患者背景別の Week 12 の PGA 反応率 (ZBA4-1 試験、FAS、OC)

患者背景		プラセボ群 (43 例)	本薬群 (84 例)	群間差 [95%CI] <sup>a)</sup>	
年齢	65 歳未満	0 (0/25)	19.7 (13/66)	19.7 [1.7, 31.8]	
	65 歳以上	5.6 (1/18)	16.7 (3/18)	11.1 [-13.1, 36.0]	
性	男性	2.5 (1/40)	17.5 (11/63)	15.0 [1.8, 27.0]	
	女性	0 (0/3)	23.8 (5/21)	23.8 [-45.0, 49.6]	
ベースラインの PGA スコア	2 (軽症)	0 (0/7)	0 (0/14)	NA	
	3 (中等症)	2.9 (1/34)	20.9 (14/67)	18.0 [2.0, 30.3]	
	4 (重症)	0 (0/2)	66.7 (2/3)	66.7 [-36.0, 99.2]	
ベースラインの PASI スコア	10 未満	4.5 (1/22)	21.4 (9/42)	16.9 [-3.5, 33.5]	
	10 以上	0 (0/21)	16.7 (7/42)	16.7 [-1.2, 31.4]	
罹病期間	5 年未満	0 (0/2)	8.3 (2/24)	8.3 [-71.5, 30.8]	
	5 年以上 10 年以下	6.3 (1/16)	5.9 (1/17)	-0.4 [-25.0, 22.9]	
	10 年超	0 (0/25)	30.2 (13/43)	30.2 [12.1, 46.1]	
前治療の 外用剤の種類	ステロイド外用剤	有	2.9 (1/35)	19.4 (14/72)	16.6 [1.2, 28.3]
		無	0 (0/8)	16.7 (2/12)	16.7 [-22.7, 49.4]
	ビタミン D 軟膏	有	2.9 (1/35)	18.8 (12/64)	15.9 [0.8, 28.3]
		無	0 (0/8)	20.0 (4/20)	20.0 [-18.5, 43.7]

PGA 反応率% (反応例数/評価例数)、NA: 該当なし

a) 95%CI は、Exact unconditional method により算出された。

表 55 患者背景別の Week 12 の PASI-75 達成率 (ZBA4-1 試験、FAS、OC)

患者背景		プラセボ群 (43例)	本薬群 (83例)	群間差 [95%CI] <sup>a)</sup>
ベースラインの PGA スコア	2 (軽症)	0 (0/7)	64.3 (9/14)	64.3 [16.2, 87.2]
	3 (中等症)	5.9 (2/34)	36.4 (24/66) <sup>b)</sup>	30.5 [12.9, 44.4]
	4 (重症)	0 (0/2)	66.7 (2/3)	66.7 [-36.0, 99.2]
罹病期間	5年未満	0 (0/2)	41.7 (10/24)	41.7 [-39.1, 66.8]
	5年以上10年以下	6.3 (1/16)	31.3 (5/16) <sup>b)</sup>	25.0 [-3.7, 52.9]
	10年超	4.0 (1/25)	46.5 (20/43)	42.5 [21.0, 59.2]

PASI-75 達成率% (反応例数/評価例数)

a) 95%CI は、Exact unconditional method により算出された。

b) 1例は解析対象とならなかったため除外された。

長期投与時の有効性について、ZBA4-2 試験における PGA 反応率の推移は図 1 のとおりであり、Week 12 は 30.0%、Week 24 には 51.3%に上昇し、Week 24 以降も Week 52 まで低下することなく推移した。

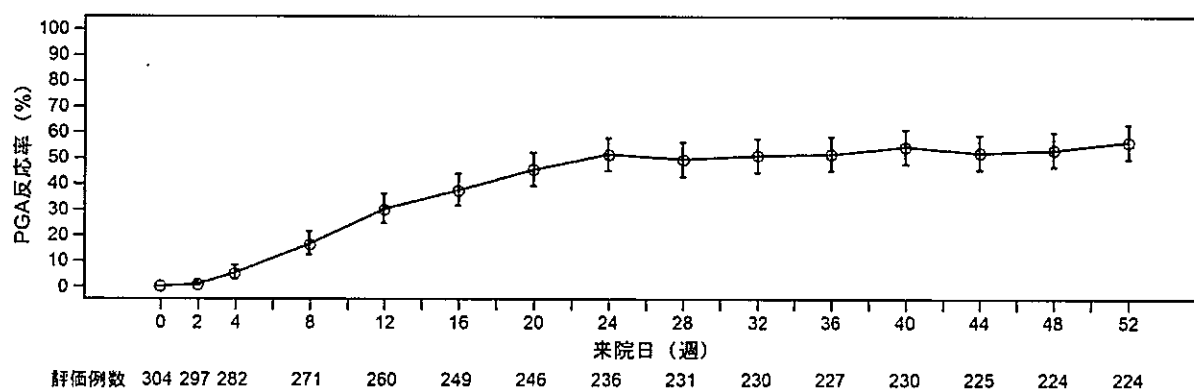


図 1 PGA 反応率の推移 (ZBA4-2 試験: 有効性解析対象集団、点推定値及び 95%CI)

以上より、ZBA4-1 試験において本薬の有効性は検証され、副次評価項目の結果や患者背景別の有効性に問題となる傾向はなく、ZBA4-2 試験において長期投与時の有効性も確認できたことから、PS に対する本薬の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

ZBA4-1 試験の試験デザインに関する申請者の説明を踏まえると、主要評価項目も含め ZBA4-1 試験のデザインは妥当であり、ZBA4-1 試験において本薬の有効性は検証され、副次評価項目においても主要評価項目の結果を支持する結果が得られたことから、PS に対する本薬の意義のある有効性は示されたと判断できる。患者背景別の検討の結果、主要評価項目では一部の集団で本薬群の有効性が低い傾向が認められたが、申請者の説明にもあるように、少数例の検討には限界があり、副次評価項目の結果も踏まえれば、いずれの集団においても本薬の有効性は期待できると判断することが妥当である。また、ZBA4-2 試験において PGA 反応率が低下する傾向はなく本薬の長期投与下でも維持されていたことから、実臨床での PS 治療において本薬が臨床的意義のある有効性を示すことが期待できる。

#### 7.R.1.2 AD に対する有効性について

申請者は、AD 対象の第 III 相試験 (ZBB4-1 試験) 及び長期投与試験 (ZBB4-2 試験) の試験デザイン及び主な結果について、以下のように説明した。

AD は小児期から発症するが、12 歳以上の小児における皮膚組織及び生理的機能は十分成熟し成人と相違はなく (Facial Plast Surg Clin North Am 2013; 21: 1-6、Br J Dermatol 2014; 171: 978-86 等)、12 歳以上

18歳未満の患者の臨床症状は18歳以上の成人と同様であること、反復経皮投与毒性試験ではヒトの12～16歳に相当する週齢又は月齢の動物（ラット：7～9週齢、ミニブタ：3～5カ月齢）を用いたが、特筆すべき所見は認められなかったこと（表12）を踏まえ、第II相試験（203121試験）では12歳以上の小児及び成人のAD患者を対象とした。その結果、203121試験で本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、ZBB4-1試験では、203121試験と同様に12歳以上の小児及び成人のAD患者を対象とした。ZBB4-1試験では、病変の重症度（表27）は、プラセボとの差を検証する観点からIGAスコア3（中等症）又は4（重症）の患者を対象とし、3の患者を主な対象（80%以上）としたが、ZBB4-2試験では、市販後の投与対象となる比較的軽症のIGAスコア2（軽症）の患者も含めた。また、EASIスコア（表28）についても、ZBB4-1試験では比較的スコアが高い10以上の患者を対象とし、ZBB4-2試験では市販後の投与対象を想定し5以上の患者を対象とした。病変が体表面積に占める割合（病変%BSA）については、下限は5%以上、上限は外用剤のみで治療すること（免疫調節薬や生物学的製剤は併用禁止）を考慮し30%以下と設定とした。ZBB4-1試験の主要評価項目は、臨床試験での使用実績があり、全般的な疾患重症度を評価するIGAスコア（PLoS One 2011; 6: e17520, J Am Acad Dermatol. 2016; 75: 906-17）を用い、有効性の検証は12週より早期の8週で可能と考え、「Week 8のIGA反応率（IGAスコアが0又は1、かつベースラインから2段階以上改善した被験者の割合）」とした。

ZBB4-1試験の結果、主要評価項目であるWeek 8のIGA反応率（FAS、多重代入法）は表43のとおりであり、本薬のプラセボに対する優越性が検証された（ $p=0.0007$ 、CMH検定、有意水準両側5%）。また、感度分析（FAS、NRI）及び補足的解析（PPS、OC）の結果は表56のとおりであり、主解析と同様であった。

表56 Week 8のIGA反応率（ZBB4-1試験：第I部 感度分析、補足的解析）

解析対象集団 解析手法		プラセボ群 (70例)	本薬群 (144例)	群間差 [95%CI] <sup>b)</sup>	p値 <sup>c)</sup>
感度分析 FAS、NRI <sup>a)</sup>	IGA反応率(%)	1.4	18.8	17.3 [10.3, 24.2]	0.0004 <sup>a)</sup>
	IGA反応例数/評価例数	1/70	27/144		
補足的解析 PPS、OC <sup>a)</sup>	IGA反応率(%)	2.0	21.6	19.3 [11.2, 27.5]	0.0015 <sup>a)</sup>
	IGA反応例数/評価例数	1/50	27/125		

a) NRIでは欠測値をノンレスポンドーとして補完して解析、OCでは欠測値を除外して解析

b) ベースラインのIGAスコア（3、4）を層別因子としたMH推定量により算出

c) ベースラインのIGAスコア（3、4）を層別因子としたCMH検定

Week 8及びWeek 24における主な副次評価項目の結果は、表57のとおりであった。Week 8ではいずれの評価項目も本薬群でプラセボ群より改善する傾向が認められた。Week 24の本薬継続群では、そう痒NRSスコアはWeek 8と同程度であったが、その他の評価項目はWeek 8と比較して改善する傾向が認められた。Week 24のプラセボ/本薬群では、いずれの評価項目もWeek 8に比べ改善し、IGA反応率及びEASI-75達成率は本薬継続群と同程度であった。

表57 主な副次評価項目の結果（ZBB4-1試験、有効性解析対象集団、OC）

評価項目	Week 8		Week 24	
	プラセボ群 (54例)	本薬群 (134例)	プラセボ/本薬群 (45例)	本薬継続群 (119例)
IGA反応率(%) (例数) [95%CI]	1.9 (1) [0.0, 9.9]	20.1 (27) [13.7, 27.9]	46.7 (21) [31.7, 62.1]	46.2 (55) [37.0, 55.6]
EASI-75達成率(%) (例数) [95%CI]	5.6 (3) [1.2, 15.4]	42.5 (57) [34.0, 51.4]	66.7 (30) [51.0, 80.0]	69.7 (83) [60.7, 77.8]
病変%BSAのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	0.2±9.4	-7.3±10.0	-11.2±11.6	-14.7±9.5
そう痒NRS <sup>a)</sup> スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	0.02±2.25	-2.79±2.11	-1.53±2.81 <sup>b)</sup>	-2.61±2.50

a) 過去24時間における最も強い痒みを11段階のスコアで評価（想像しうる最悪の痒み；10、痒みなし；0）

b) 評価例数47例

ZBB4-1 試験 (第 1 部) の患者背景別の Week 8 の IGA 反応率 (FAS、OC) は表 58 のとおりであり、概ね本薬群でプラセボ群よりも高い傾向が認められた。「12 歳以上 18 歳未満」及び「ベースラインの IGA スコア 4」の部分集団では他の集団に比べて本薬群の IGA 反応率が低かったが、いずれも被験者数が限られたことがその一因と考えた。一方で、IGA 反応率と同様に広く臨床試験で用いられている EASI-75 達成率では、いずれの集団においても本薬群はプラセボ群よりも高い傾向が認められた (表 59)。

表 58 患者背景別の Week 8 の IGA 反応率 (ZBB4-1 試験、FAS、OC)

患者背景		プラセボ群 (54 例)	本薬群 (134 例)	群間差 (%) [95%CI] <sup>a)</sup>	
年齢	12 歳以上 18 歳未満	0 (0/7)	7.1 (1/14)	7.1 [-33.6, 34.2]	
	18 歳以上	2.1 (1/47)	21.7 (26/120)	19.5 [7.6, 28.6]	
性	男性	0 (0/33)	19.2 (19/99)	19.2 [1.8, 28.6]	
	女性	4.8 (1/21)	22.9 (8/35)	18.1 [-3.4, 36.3]	
ベースラインの IGA スコア	3 (中等症)	2.0 (1/49)	22.0 (27/123)	19.9 [8.8, 29.0]	
	4 (重症)	0 (0/5)	0 (0/11)	NA	
ベースラインの EASI スコア	15 未満	0 (0/26)	21.4 (15/70)	21.4 [2.2, 32.9]	
	15 以上	3.6 (1/28)	18.8 (12/64)	15.2 [-1.7, 27.8]	
罹病期間	5 年未満	0 (0/13)	29.0 (9/31)	29.0 [-2.1, 48.0]	
	5 年以上 10 年以下	0 (0/3)	16.7 (3/18)	16.7 [-50.8, 45.3]	
	10 年超	2.6 (1/38)	17.6 (15/85)	15.0 [0.5, 25.4]	
前治療の 外用剤の種類	ステロイド外用剤	有	2.0 (1/51)	20.5 (24/117)	18.6 [7.0, 27.5]
		無	0 (0/3)	17.6 (3/17)	17.6 [-48.2, 45.8]
	タクロリムス軟膏	有	0 (0/11)	22.7 (5/22)	22.7 [-6.8, 45.4]
		無	2.3 (1/43)	19.6 (22/112)	17.3 [2.6, 26.5]
	デルゴシチニブ軟膏	有	0 (0/8)	12.1 (4/33)	12.1 [-26.0, 29.2]
		無	2.2 (1/46)	22.8 (23/101)	20.6 [7.8, 30.4]

IGA 反応率% (反応例数/評価例数)、NA: 該当なし

a) 95%CI は、Exact unconditional method により算出された。

表 59 患者背景別の Week 8 の EASI-75 達成率 (ZBB4-1 試験、FAS、OC)

患者背景		プラセボ群 (54 例)	本薬群 (134 例)	群間差 [95%CI] <sup>a)</sup>
年齢	12 歳以上 18 歳未満	0 (0/7)	42.9 (6/14)	42.9 [-5.7, 71.1]
	18 歳以上	6.4 (3/47)	42.5 (51/120)	36.1 [22.1, 47.1]
ベースラインの IGA スコア	3 (中等症)	4.1 (2/49)	42.3 (52/123)	38.2 [25.2, 48.4]
	4 (重症)	20.0 (1/5)	45.5 (5/11)	25.5 [-32.1, 65.2]

PASI-75 達成率% (反応例数/評価例数)

a) 95%CI は、Exact unconditional method により算出された。

長期投与時の有効性について、ZBB4-2 試験における IGA 反応率の推移は図 2 のとおりであり、Week 8 には 16.4%、Week 16 には 28.1%となり、以降も緩徐に上昇し Week 52 では 41.3%であった。

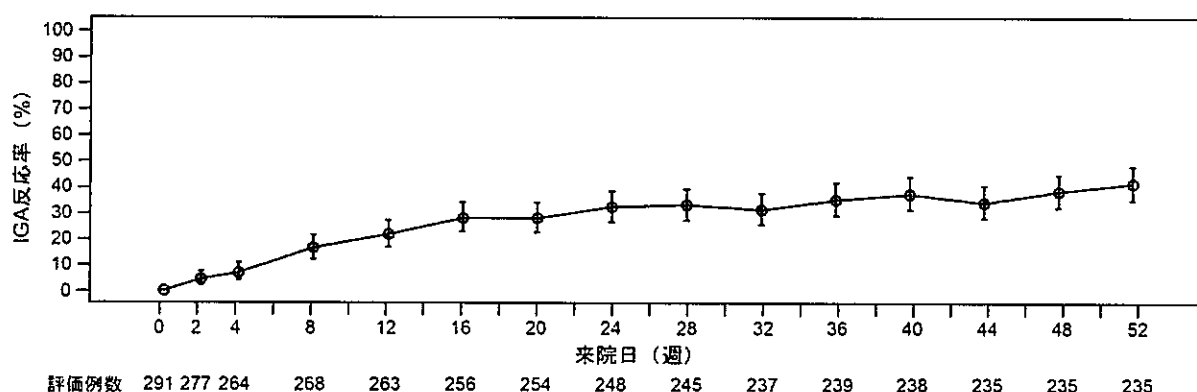


図 2 IGA 反応率の推移 (ZBB4-2 試験: 有効性解析対象集団、点推定値及び 95%CI)



以上より、ZBB4-1 試験において本薬の有効性は検証され、副次評価項目の結果や患者背景別の有効性に問題となる傾向はなく、ZBB4-2 試験において長期投与時の有効性も確認できたことから、12 歳以上の AD に対する本薬の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験の試験デザインに関する申請者の説明を踏まえると、主要評価項目も含め ZBA4-1 試験のデザインは妥当であり、ZBB4-1 試験において本薬の有効性は検証され、副次評価項目においても主要評価項目の結果を支持する結果が得られたことから、本薬の意義のある有効性は示されたと判断できる。また、患者背景別の検討の結果、主要評価項目では一部の集団で本薬群の有効性が他の集団に比べて低い傾向が認められたが、申請者の説明にもあるように、少数例の検討には限界があり、副次評価項目の結果も踏まえれば、いずれの集団においても本薬の有効性は期待できると判断することが妥当である。また、ZBB4-2 試験において IGA 反応率が低下する傾向はなく本薬の長期投与下でも維持されていたことから、実臨床での AD 治療において本薬が臨床的意義のある有効性を示すことが期待できる。

## 7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.5 の検討より、PS 及び AD に対する本薬の安全性は、認められた有効性を踏まえると、臨床的に許容可能と考える。ただし、12 歳以上 18 歳未満の AD 患者での適用部位における安全性や既存治療との併用時の安全性等については、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

### 7.R.2.1 プラセボと比較した安全性について

申請者は、プラセボと比較した本薬の安全性について、以下のように説明した。

PS の第 III 相試験 (ZBA4-1 試験) 及び AD の第 III 相試験 (ZBB4-1 試験) の第 1 部における有害事象の発現状況の概要は表 60 のとおりであった。いずれの試験においても、プラセボ群と比較して本薬群では有害事象及び副作用の発現割合が高かったが、重篤な有害事象及び重症度が高度の有害事象は認められず、本薬の忍容性に大きな問題はなかった。

表 60 ZBA4-1 試験 (第 1 部) 及び ZBB4-1 試験 (第 1 部) の有害事象の発現状況の概要 (安全性解析対象集団)

	ZBA4-1 試験 (PS)		ZBB4-1 試験 (AD)	
	プラセボ群 (52 例)	本薬群 (106 例)	プラセボ群 (71 例)	本薬群 (144 例)
全有害事象	42.3 (22)	62.3 (66)	42.3 (30)	65.3 (94)
全副作用	11.5 (6)	35.8 (38)	16.9 (12)	38.2 (55)
重篤な有害事象	0	0	0	0
重症度が高度の有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	7.7 (4)	14.2 (15)	12.7 (9)	6.3 (9)
適用部位に発現した事象	21.2 (11)	43.4 (46)	28.2 (20)	36.8 (53)

発現割合% (発現例数)

機構は、PS 及び AD のいずれの試験においても、プラセボ群と比較して本薬群で有害事象及び副作用の発現割合が高かったが、重篤な有害事象及び重症度が高度の有害事象は発現していないことから、本薬の安全性に大きな問題は認められていないと考える。ただし、適用部位に発現した有害事象が比較的多く認められていることから、適用部位の安全性については、7.R.2.4 で別途検討する。

## 7.R.2.2 患者背景別の安全性について

申請者は、患者背景別の安全性について、以下のように説明した。

PS の第 III 相試験 (ZBA4-1 試験) 及び AD の第 III 相試験 (ZBB4-1 試験) の第 1 部における患者背景別の有害事象の発現割合は、それぞれ表 61 及び表 62 のとおりであり、本薬群の有害事象の発現割合が特定の部分集団で明らかに高くなる傾向は認められなかった。

表 61 ZBA4-1 試験 (第 1 部) の患者背景別の有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

患者背景		プラセボ群 (52 例)	本薬群 (106 例)	
年齢	65 歳未満	37.9 (11/29)	61.0 (50/82)	
	65 歳以上	47.8 (11/23)	66.7 (16/24)	
性	男性	41.3 (19/46)	59.5 (47/79)	
	女性	50.0 (3/6)	70.4 (19/27)	
ベースラインの PGA スコア	2 (軽症)	57.1 (4/7)	35.3 (6/17)	
	3 (中等症)	38.1 (16/42)	66.7 (56/84)	
	4 (重症)	66.7 (2/3)	80.0 (4/5)	
ベースラインの PASI スコア	10 未満	40.0 (10/25)	62.5 (35/56)	
	10 以上	44.4 (12/27)	62.0 (31/50)	
罹病期間	5 年未満	0 (0/2)	55.2 (16/29)	
	5 年以上 10 年以下	45.5 (10/22)	66.7 (16/24)	
	10 年超	42.9 (12/28)	64.2 (34/53)	
前治療の 外用剤の種類	ステロイド外用剤	有	45.5 (20/44)	65.6 (61/93)
		無	25.0 (2/8)	38.5 (5/13)
	ビタミン D 軟膏	有	42.9 (18/42)	65.4 (53/81)
		無	40.0 (4/10)	52.0 (13/25)

発現割合% (発現例数/評価例数)

表 62 ZBB4-1 試験 (第 1 部) の患者背景別の有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

患者背景		プラセボ群 (71 例)	本薬群 (144 例)	
年齢	12 歳以上 18 歳未満	28.6 (2/7)	53.3 (8/15)	
	18 歳以上	43.8 (28/64)	66.7 (86/129)	
性	男性	47.8 (22/46)	68.6 (72/105)	
	女性	32.0 (8/25)	56.4 (22/39)	
ベースラインの IGA スコア	3 (中等症)	41.5 (27/65)	63.6 (84/132)	
	4 (重症)	50.0 (3/6)	83.3 (10/12)	
ベースラインの EASI スコア	15 未満	39.4 (13/33)	64.5 (49/76)	
	15 以上	44.7 (17/38)	66.2 (45/68)	
罹病期間	5 年未満	23.5 (4/17)	76.5 (26/34)	
	5 年以上 10 年以下	40.4 (2/5)	60.0 (12/20)	
	10 年超	49.0 (24/49)	62.2 (56/90)	
前治療の 外用剤の種類	ステロイド外用剤	有	42.4 (38/66)	64.8 (81/125)
		無	40.0 (2/5)	68.4 (13/19)
	タクロリムス軟膏	有	50.0 (10/20)	68.2 (15/22)
		無	39.2 (20/51)	64.8 (79/122)
	デルゴシチニブ軟膏	有	58.3 (7/12)	58.8 (20/34)
		無	39.0 (23/59)	67.3 (74/110)

発現割合% (発現例数/評価例数)

機構は、以下のように考える。

患者背景別の有害事象の発現割合は、ベースラインの PGA スコア (ZBA4-1 試験) と、IGA スコア (ZBB4-1 試験) が 4 の集団では他の集団に比べて高い傾向が認められたが、いずれの試験でも当該集団において重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象も ZBA4-1 試験で 1 例 (乾癬)、ZBB4-1 試験で 1 例 (アトピー性皮膚炎) であり、原疾患の悪化によるもののみであったことを踏まえると、現時点で重症度が高い患者における安全性について特段の注意喚起は不要と判断した。ただし、臨床試験における症例数は限られているため、重症度が高い患者における安全性について、製造販売後調査等で情報収集することが適切と判断する。その他の集団では本薬群の有害事象の発現割合が高くなる傾向はなく、本薬の安全性が問題となるような特定の集団は認められていないと判断できる。

### 7.R.2.3 長期投与時の安全性について

申請者は、長期投与時の安全性について、以下のように説明した。

長期投与時の安全性について、PS では国際共同第 II 相試験 (203120 試験) の日本人集団、第 III 相試験 (ZBA4-1 試験) の全期間及び長期投与試験 (ZBA4-2 試験) の 3 試験の併合解析、AD では国際共同第 II 相試験 (203121 試験) の日本人集団、第 III 相試験 (ZBB4-1 試験) の全期間及び長期投与試験 (ZBB4-2 試験) の 3 試験の併合解析 (いずれも本薬投与例) に基づいて検討した。PS 及び AD の併合解析における時期別の有害事象の発現状況は、それぞれ表 63 及び表 64 のとおりであった。PS 及び AD のいずれの試験においても、Week 12 以降に一定期間あたりの有害事象の発現割合が明らかに上昇する傾向は認められず、本薬の長期投与に伴いリスクが増加する懸念はないと考える。

表 63 時期別の有害事象の発現状況 (PS 3 試験併合解析)

有害事象名	Week 0~12 (461 例)	Week 13~24 (401 例)	Week 25~36 (322 例)	Week 37~48 (235 例)	Week 49~ (231 例)	全期間 (461 例)
有害事象	59.0 (272)	51.4 (206)	37.3 (120)	45.5 (107)	15.2 (35)	83.3 (384)
副作用	36.9 (170)	20.4 (82)	9.9 (32)	8.9 (21)	3.5 (8)	51.0 (235)
重篤な有害事象	0.7 (3)	0.5 (2)	1.2 (4)	0.4 (1)	0	2.0 (9)
重症度が高度の有害事象	0.2 (1)	0.5 (2)	0.9 (3)	0.4 (1)	0	1.5 (7)
投与中止に至った有害事象	12.4 (57)	6.2 (25)	0.9 (3)	0.9 (2)	0	18.2 (84)
全期間で 10%以上認められた有害事象						
接触皮膚炎	11.5 (53)	7.2 (29)	1.9 (6)	2.6 (6)	1.3 (3)	18.0 (83)
適用部位毛包炎	11.3 (52)	6.0 (24)	2.8 (9)	3.4 (8)	0.4 (1)	17.6 (81)
乾癬	8.7 (40)	3.5 (14)	1.6 (5)	2.1 (5)	0.9 (2)	13.0 (60)
毛包炎	5.6 (26)	4.5 (18)	4.0 (13)	2.1 (5)	0.4 (1)	12.1 (56)
COVID-19	1.5 (7)	2.0 (8)	3.1 (10)	7.7 (18)	2.2 (5)	10.2 (47)

MedDRA/J ver.24.0、発現割合% (発現例数)

表 64 時期別の有害事象の発現状況 (AD 3 試験併合解析)

有害事象名	Week 0~12 (497 例)	Week 13~24 (465 例)	Week 25~36 (380 例)	Week 37~48 (244 例)	Week 49~ (238 例)	全期間 (497 例)
有害事象	70.8 (352)	56.1 (261)	43.2 (164)	42.6 (104)	17.6 (42)	87.9 (437)
副作用	39.2 (195)	20.0 (93)	11.8 (45)	11.5 (28)	3.4 (8)	53.7 (267)
重篤な有害事象	2.0 (10)	0.9 (4)	1.1 (4)	0.8 (2)	0	4.0 (20)
重症度が高度の有害事象	1.4 (7)	0.4 (2)	0.5 (2)	0.4 (1)	0	2.4 (12)
投与中止に至った有害事象	8.7 (43)	1.9 (9)	1.3 (5)	0	0	11.1 (55)
全期間で 10%以上認められた有害事象						
頭痛	16.7 (83)	4.1 (19)	3.2 (12)	2.0 (5)	0.8 (2)	20.5 (102)
適用部位毛包炎	11.9 (59)	5.2 (24)	3.9 (15)	3.7 (9)	1.3 (3)	19.3 (96)
ざ瘡	4.4 (22)	8.0 (37)	5.3 (20)	6.1 (15)	1.3 (3)	17.3 (86)
適用部位ざ瘡	7.8 (39)	7.1 (33)	3.4 (13)	2.0 (5)	1.7 (4)	16.1 (80)
アトピー性皮膚炎	8.5 (42)	7.1 (33)	1.8 (7)	1.6 (4)	0.4 (1)	14.9 (74)
COVID-19	2.8 (14)	3.9 (18)	5.0 (19)	4.9 (12)	0	12.7 (63)
発熱	4.8 (24)	6.0 (28)	2.1 (8)	2.0 (5)	1.7 (4)	12.5 (62)

MedDRA/J ver.24.0、発現割合% (発現例数)

機構は、PS 及び AD のいずれの臨床試験においても本薬の投与期間の長期化に伴い一定期間あたりの有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていないこと、長期投与時にのみ特徴的な事象が発現するような傾向も示されていないことから、本薬の安全性に長期投与時に特化した問題はなく、現時点で長期間の投与に関する特段の注意喚起は不要と考える。

### 7.R.2.4 適用部位における安全性について

申請者は、本薬の適用部位における安全性について、以下のように説明した。

PS を対象とした ZBA4-1 試験 (全期間) 及び ZBA4-2 試験、並びに AD を対象とした ZBB4-1 試験 (全期間) 及び ZBB4-2 試験において、本薬投与例で適用部位に発現した有害事象は表 65 のとおりであ

た。いずれの試験でも適用部位毛包炎が最も多く認められた。毛包炎は、海外で実施された臨床試験においても基剤群に比較して本薬群で多く認められており、多くの症例では膿疱を伴わない小さな丘疹を呈し、毛包炎部位の培養では細菌、酵母及び真菌は陰性で、非感染性毛包炎の可能性及び形態学的な観察から毛孔性角化症との関連性が示唆されている (Dermatol Ther (Heidelb) 2023; 13: 2443-60)。本薬群において認められた毛包炎は、毛包角化の促進とそれに続く毛孔閉塞が生じた軽度から中等度の非感染性丘疹である可能性や、本薬の皮膚バリア関連分子の発現を上昇させる作用が毛包炎の発現に関連している可能性が考えられる (J Invest Dermatol 2017; 137: 2110-9)。なお、ZBA4-1 試験及び ZBB4-1 試験におけるプラセボ群の毛包炎の発現頻度は低いことから (表 39 及び表 44)、製剤の特性による影響ではないと考える。投与中止に至った適用部位毛包炎は、ZBA4-2 試験の 3 例 (1.0%) 及び ZBB4-2 試験の 1 例 (0.3%) のみであり、いずれの試験でも重症度が高度の適用部位毛包炎は認められず、約 7 割は軽度であり、毛包炎は臨床的に大きな問題とはならないと考える。

適用部位に発現した毛包炎以外の有害事象について、重症度が高度の事象は、ZBA4-1 試験では苔癬様角化症 1 例、ZBA4-2 試験では接触皮膚炎 1 例、ZBB4-2 試験ではアトピー性皮膚炎 2 例及び中毒性皮膚 1 例であり、本薬の忍容性は許容可能と考える。

表 65 適用部位に発現した有害事象 (安全性解析対象集団、本薬投与例)

有害事象名	PS		AD	
	ZBA4-1 試験 (150 例)	ZBA4-2 試験 (305 例)	ZBB4-1 試験 (199 例)	ZBB4-2 試験 (291 例)
全適用部位有害事象	53.3 (80)	61.3 (187)	50.8 (101)	68.7 (200)
いずれかの試験で 2%以上認められた有害事象				
適用部位毛包炎	14.7 (22)	19.3 (59)	16.6 (33)	21.6 (63)
毛包炎	2.0 (3)	3.3 (10)	3.0 (6)	2.1 (6)
接触皮膚炎	13.3 (20)	14.4 (44)	3.0 (6)	6.5 (19)
適用部位ざ瘡	0.7 (1)	3.0 (9)	11.1 (22)	19.9 (58)
適用部位変色	0	1.0 (3)	2.0 (4)	3.8 (11)
適用部位湿疹	3.3 (5)	1.6 (5)	0.5 (1)	1.0 (3)
適用部位多毛症	0.7 (1)	0.3 (1)	0.5 (1)	2.7 (8)
適用部位刺激感	4.0 (6)	1.6 (5)	1.0 (2)	2.7 (8)
適用部位疼痛	0	1.0 (3)	2.0 (4)	0.3 (1)
適用部位そう痒感	1.3 (2)	5.6 (17)	0.5 (1)	1.7 (5)
ざ瘡	0	1.3 (4)	3.0 (6)	4.1 (12)
皮脂欠乏症	0.7 (1)	2.0 (6)	0	0.3 (1)
皮脂欠乏性湿疹	3.3 (5)	1.6 (5)	0	0
皮膚炎	2.0 (3)	2.0 (6)	0	0.3 (1)
湿疹	2.0 (3)	2.3 (7)	0	0
稗粒腫	0	0.3 (1)	2.0 (4)	1.4 (4)
そう痒症	1.3 (2)	2.0 (6)	0	0.3 (1)
皮膚乳頭腫	0	1.3 (4)	1.5 (3)	2.7 (8)
乾癬	8.7 (13)	14.1 (43)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	8.5 (17)	17.9 (52)

MedDRA/J ver.24.0、発現割合% (発現例数)

また、本薬は AhR を介して皮膚バリア関連分子の発現を上昇させる作用を有することから (J Invest Dermatol 2017; 137: 2110-9)、皮膚感染症を伴う患者に対して本薬を使用した場合でも、皮膚感染症を助長するとは考えにくい。

以上より、皮膚感染症を伴う場合を含め、毛包炎等の適用部位における安全性について、添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

プラセボ群と比較して本薬群では適用部位毛包炎、毛包炎及び接触皮膚炎の発現割合が高く（表 31、表 35、表 39 及び表 44）、長期投与時においても、適用部位毛包炎又は毛包炎は PS と AD のいずれでも約 2 割の被験者に認められた。その他、PS を対象とした臨床試験では接触皮膚炎が 1 割超の被験者に認められ（表 65）、AD を対象とした臨床試験では尋常性ざ瘡（ざ瘡及び適用部位ざ瘡）が比較的多く認められた（表 44、表 46 及び表 51）。毛包炎は本薬による毛包角化の促進や毛孔閉塞が影響している可能性があるとの申請者の考察は、比較的若年の被験者が多い AD を対象とした臨床試験において、尋常性ざ瘡が多く認められたこととも整合すると考える。臨床試験で認められた毛包炎及び接触皮膚炎の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、本薬の適用部位の忍容性は本薬の有用性を大きく損なわないと考えるものの、多くが投与を継続できたとはいえ、投与中止に至った毛包炎も認められており、適用部位の皮膚の状態には注意する必要がある。毛包炎、接触皮膚炎及び尋常性ざ瘡等の適用部位に認められる副作用については、医療従事者及び患者に対し、資材等で十分に情報提供することが適切である。また、AD には小児患者が多いのに対し臨床試験に組み入れられた小児の被験者数は限られており、臨床試験では投与中止に至った有害事象も認められていることから、製造販売後調査等で情報収集して、本薬のリスクベネフィットバランスが成人と同等であるのか検討することが適切である。

なお、皮膚感染症を伴う場合については、臨床試験では感染部位への本薬の投与は行われていないため、本薬の有効性及び安全性への影響が不明であるが、本薬の作用機序を踏まえれば、現時点では皮膚感染部位を避けて使用することや適切な抗菌剤等による治療を行うこと等の一般的な注意喚起を添付文書で行うことが適切である。

#### 7.R.2.5 海外における市販後の安全性情報

申請者は、海外における本薬の市販後の安全性情報について、以下のように説明した。

本薬は、成人の PS に対し、米国において 2022 年 5 月に承認されて以降（国際誕生日：2022 年 5 月 23 日）、PADER の最新版（作成日：2024 年 3 月 7 日、対象期間：2023 年 11 月 20 日～2024 年 2 月 18 日）までの曝露量は █████ 人年と推定された。未知の重篤な有害事象として急性汎発性発疹性膿疱症が 1 例報告されたが、本事象と本薬との関連性は不明である。その他、重篤な副作用の報告はなく、市販後に新たな安全性の懸念は認められていない。

機構は、現時点までの海外における本薬の市販後の安全性情報から、新たに対応が必要となるような情報は集積されていないと判断した。

#### 7.R.3 他の治療薬又は治療法との併用時の有効性及び安全性について

申請者は、他の治療薬又は治療法との併用時の有効性と安全性について、以下のように説明した。

PS を対象とした第 III 相試験（ZBA4-1 試験）の第 2 部及び長期投与試験（ZBA4-2 試験）、並びに AD を対象とした第 III 相試験（ZBB4-1 試験）の第 2 部及び長期投与試験（ZBB4-2 試験）では、病変の改善が認められない場合には、治験担当医師の判断でレスキュー治療（生物学的製剤、光線療法、全身性治療、外用治療等）を可能とした。

PS を対象とした ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験において、レスキュー治療が実施された被験者は 23.5%（107/455 例）であり、外用副腎皮質ステロイド（外用ビタミン D3 との配合剤を含む）は 96 例、外用ビタミン D3（外用副腎皮質ステロイドとの配合剤を含む）は 34 例、免疫抑制薬等は 20 例、生物学的製剤は 1 例で使用された。また、光線療法は 4 例で実施された。

有効性について、ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験におけるレスキュー治療実施の有無別並びに主なレスキュー治療であった外用剤（外用副腎皮質ステロイド及び外用ビタミン D3）使用の有無別の PGA 反応率は表 66 のとおりであった。レスキュー治療実施や各外用剤使用「有」の集団では、「無」の集団と比較して PGA 反応率が低い傾向が認められたが、ZBA4-2 試験の Week 52 ではレスキュー治療実施や各外用剤使用「有」の集団でも一定の有効性が認められた。

表 66 レスキュー治療実施の有無別の PGA 反応率（ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験、有効性解析対象集団、OC）

		ZBA4-1 試験		ZBA4-2 試験	
		Week 24 の PGA 反応率			Week 52 の PGA 反応率
		プラセボ/本薬群 (37 例)	本薬継続群 (77 例)	本薬群 (224 例)	
レスキュー治療	有	20.0 (1/5)	20.0 (1/5)	46.3 (25/54)	
	無	50.0 (16/32)	61.1 (44/72)	59.4 (101/170)	
外用副腎皮質ステロイド	有	0.0 (0/3)	20.0 (1/5)	43.8 (21/48)	
	無	50.0 (17/34)	61.1 (44/72)	59.7 (105/176)	
外用ビタミン D3	有	0.0 (0/3)	0.0 (0/1)	25.0 (4/16)	
	無	50.0 (17/34)	59.2 (45/76)	58.7 (122/208)	

PGA 反応率% (反応例数/評価例数)

安全性について、レスキュー治療実施の有無別及び外用剤使用の有無別の有害事象の発現状況は表 67 のとおりであった。レスキュー治療実施「有」の集団では、「無」の集団と比較して乾癬及び接触皮膚炎の発現割合が高い傾向が認められた。乾癬については、原疾患である PS の改善が認められない場合にレスキュー治療が実施されたため、レスキュー治療実施「有」の集団で発現割合が高かったものとする。接触皮膚炎については、レスキュー薬の使用時期と有害事象の発現時期の前後関係を検討したところ、外用副腎皮質ステロイドの使用「有」で接触皮膚炎が発現した 28 例のうち、外用副腎皮質ステロイド使用開始後に接触皮膚炎が発現した被験者は 15 例（「有」96 例の 15.6%）であり、外用副腎皮質ステロイド使用「無」の集団での発現割合 15.3% (55/359 例) と同程度であった。

表 67 レスキュー治療実施の有無別の有害事象の発現状況（ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験併合）

	レスキュー治療		外用副腎皮質ステロイド		外用ビタミン D3	
	有 (107 例)	無 (348 例)	有 (96 例)	無 (359 例)	有 (34 例)	無 (421 例)
有害事象	91.6 (98)	81.3 (283)	91.7 (88)	81.6 (293)	94.1 (32)	82.9 (349 例)
レスキュー治療有又は無のいずれかの集団で 10%以上認められた有害事象						
乾癬	39.3 (42)	5.2 (18)	40.6 (39)	5.8 (21)	50.0 (17)	10.2 (43)
接触皮膚炎	29.0 (31)	14.9 (52)	29.2 (28)	15.3 (55)	17.6 (6)	18.3 (77)
適用部位毛包炎	15.0 (16)	18.7 (65)	12.5 (12)	19.2 (69)	11.8 (4)	18.3 (77)
毛包炎	6.5 (7)	14.1 (49)	6.3 (6)	13.9 (50)	5.9 (2)	12.8 (54)
COVID-19	6.5 (7)	11.5 (40)	7.3 (7)	11.1 (40)	14.7 (5)	10.0 (42)

MedDRA/J ver.24.0、発現割合% (発現例数)

AD を対象とした ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験において、レスキュー治療が実施された被験者は 27.8% (136/490 例) であり、外用副腎皮質ステロイドは 131 例、タクロリムス軟膏は 16 例、デルゴシチニブ軟膏は 11 例、免疫抑制薬等は 9 例、生物学的製剤は 2 例で使用された。

有効性について、ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験におけるレスキュー治療実施の有無別並びに主なレスキュー治療であった外用剤（外用副腎皮質ステロイド、タクロリムス軟膏及びデルゴシチニブ軟膏）使用の有無別の IGA 反応率は表 68 のとおりであった。レスキュー治療実施や各外用剤使用「有」の一部の集団では、「無」の集団と比較して IGA 反応率が低い傾向が認められたが、ZBB4-2 試験の Week 52 ではレスキュー治療実施や各外用剤使用「有」の集団でも一定の有効性が認められた。

表 68 レスキュー治療実施の有無別の IGA 反応率 (ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験、有効性解析対象集団、OC)

		ZBB4-1 試験		ZBB4-2 試験	
		Week 24 の IGA 反応率			Week 52 の IGA 反応率
		プラセボ/本薬群 (45 例)	本薬継続群 (119 例)	本薬群 (235 例)	
レスキュー治療	有	50.0 (2/4)	21.4 (3/14)	32.1 (26/81)	
	無	46.3 (19/41)	49.5 (52/105)	46.1 (71/154)	
外用副腎皮質ステロイド	有	50.0 (2/4)	21.4 (3/14)	30.3 (23/76)	
	無	46.3 (19/41)	49.5 (52/105)	46.5 (74/159)	
タクロリムス軟膏	有	0	0	20.0 (2/10)	
	無	46.7 (21/45)	46.2 (55/119)	42.2 (95/225)	
デルゴシチニブ軟膏	有	0	0.0 (0/1)	33.3 (2/6)	
	無	46.7 (21/45)	46.6 (55/118)	41.5 (95/229)	

IGA 反応率% (反応例数/評価例数)

安全性について、レスキュー治療実施の有無別及び外用剤使用の有無別の有害事象の発現状況は表 69 のとおりであった。レスキュー治療実施「有」の集団では、「無」の集団と比較してアトピー性皮膚炎及び適用部位毛包炎の発現割合が 10%以上高い傾向が認められた。アトピー性皮膚炎については、原疾患である AD の改善が認められない場合にレスキュー治療が実施されたため、レスキュー治療実施「有」の集団で発現割合が高かったものとする。適用部位毛包炎については、レスキュー薬の使用時期と有害事象の発現時期の前後関係を検討したところ、レスキュー治療実施「有」で適用部位毛包炎が発現した被験者のうち、レスキュー治療開始後に適用部位毛包炎が発現した被験者は外用副腎皮質ステロイドの使用「有」で 20 例（「有」131 例の 15.3%）、タクロリムス軟膏の使用「有」で 3 例（「有」16 例の 18.8%）、デルゴシチニブ軟膏の使用「有」で 3 例（「有」11 例の 27.3%）であり、各レスキュー治療実施「無」の集団での発現割合（16.1～19.2%）と大きな違いはなかった。

表 69 レスキュー治療実施の有無別の有害事象の発現状況 (ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験併合)

	レスキュー治療		外用副腎皮質ステロイド		タクロリムス軟膏		デルゴシチニブ軟膏	
	有 (136 例)	無 (354 例)	有 (131 例)	無 (359 例)	有 (16 例)	無 (474 例)	有 (11 例)	無 (479 例)
有害事象	96.3 (131)	85.9 (304)	96.2 (126)	86.1 (309)	100.0 (16)	88.4 (419)	90.9 (10)	88.7 (425)
レスキュー治療有又は無のいずれかの集団で 10%以上に認められた有害事象								
アトピー性皮膚炎	44.9 (61)	3.7 (13)	45.0 (59)	4.2 (15)	31.3 (5)	14.6 (69)	27.3 (3)	14.8 (71)
適用部位毛包炎	28.7 (39)	16.1 (57)	28.2 (37)	16.4 (59)	31.3 (5)	19.2 (91)	54.5 (6)	18.8 (90)
頭痛	24.3 (33)	19.5 (69)	23.7 (31)	19.8 (71)	12.5 (2)	21.1 (100)	18.2 (2)	20.9 (100)
COVID-19	16.9 (23)	11.3 (40)	14.5 (19)	12.3 (44)	25.0 (4)	12.4 (59)	18.2 (2)	12.7 (61)
発熱	16.9 (23)	11.0 (39)	17.6 (23)	10.9 (39)	12.5 (2)	12.7 (60)	18.2 (2)	12.5 (60)
ざ瘡	15.4 (21)	18.4 (65)	15.3 (20)	18.4 (66)	6.3 (1)	17.9 (85)	9.1 (1)	17.7 (85)
接触皮膚炎	13.2 (18)	4.8 (17)	13.0 (17)	5.0 (18)	12.5 (2)	7.0 (33)	27.3 (3)	6.7 (32)
適用部位ざ瘡	12.5 (17)	17.8 (63)	13.0 (17)	17.5 (63)	6.3 (1)	16.7 (79)	9.1 (1)	16.5 (79)

MedDRA/J ver.24.0、発現割合% (発現例数)

本薬と既存の外用剤との重層塗布について、本薬は既存の外用剤と作用機序が異なるため、本薬の塗布部位に既存の外用剤を併用した場合、皮疹改善作用が増強する可能性がある。塗布部位に各薬剤の副作用が発現する可能性はあるが、それぞれ管理することで安全性の確保は可能と考える。したがって、本薬と既存の外用剤の併用は、重層塗布も含めて制限する必要はないと考える。

外用剤以外のレスキュー治療について、PS 及び AD のいずれの臨床試験でも実施例は非常に限られていたが、本薬の全身曝露は低く（6.2 参照）、全身作用を示す可能性は低いことから、全身投与のステロイド剤、免疫抑制薬、生物学的製剤等と本薬を併用しても安全性等へ影響する懸念は低いと考える。光線療法については、本薬はマウスを用いた光毒性試験で光毒性を示さず（表 18）、海外第 I 相光毒性試験

(DMVT-505-1004 試験)<sup>39)</sup>でも光毒性を示した被験者は認められなかったことから、光線療法と本薬との併用により安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より、本薬と PS 又は AD に対する他の治療との併用について、何らかの制限や注意喚起をする必要はないと考える。ただし、臨床試験における併用時のデータは限られていることから、製造販売後調査等において、他の治療との併用時（既存の外用剤との重層塗布を含む）の安全性について情報収集する。

機構は、以下のように考える。

有効性について、本薬と他の治療薬又は治療法との併用時の上乗せ効果を検討した試験成績はなく、PS 及び AD を対象としたそれぞれの第 III 相試験においてレスキュー治療実施「無」の集団とレスキュー治療実施「有」の集団との比較は、原疾患が比較的改善しやすい集団と改善しにくい集団での比較になることから、本薬と他の治療を併用した場合の上乗せ効果の検討には適さない。したがって、今回の開発で既存治療と本薬の併用による明確な上乗せ効果は示されてはいないものの、本薬の作用機序や、レスキュー治療が多く実施された長期投与試験において得られた有効性の成績を踏まえると、他の治療との併用が本薬の有効性を損なうとは考え難い。

安全性について、PS 及び AD いずれも、レスキュー治療は原疾患の改善が認められない場合に実施されたことを踏まえると、「無」の集団と比較してレスキュー治療実施「有」の集団で乾癬又はアトピー性皮膚炎の有害事象の発現割合が高かったことには合理性がある。また、PS では接触皮膚炎、AD では適用部位毛包炎の発現割合が、レスキュー治療実施「有」の集団で高い傾向が認められたが、レスキュー治療実施後に発現した接触皮膚炎又は適用部位毛包炎の発現割合は、レスキュー治療実施「無」の集団における発現割合と大きな違いは認められなかった。以上を踏まえると、本薬と既存の外用剤との併用が原因で安全性が損なわれる傾向は認められていないことから、それら併用を制限する必要はない。また、本薬と外用剤以外の PS 又は AD に対する既存の治療法との併用について、本薬は皮疹部位に塗布しても全身曝露が低く、全身に作用する既存治療との相互作用の懸念は低いこと、光毒性は示されていないことを踏まえると、本薬と併用する各治療法の注意事項をそれぞれ遵守すれば、安全性上の問題が生じる可能性は低いため、いずれも本薬との併用を制限する必要はない。なお、本薬と既存の外用剤との重層塗布を禁止する必要はないとの考察は妥当と考えるが、臨床試験では実施されていないため、併用時の安全性に関する情報はないことから、現時点で積極的には推奨できない。

以上より、本薬と既存の治療法との併用を制限する必要はないが、想定される併用療法の中で、臨床試験において本薬と外用剤以外の治療法を併用した情報は非常に限られており、また、本薬と他の外用剤の重層塗布の情報はないことから、申請者が説明しているように、他の治療法との併用時（他の外用剤との重層塗布を含む）の安全性について、製造販売後調査等で情報収集することが適切と判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

PS について、ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験は成人の PS 患者を対象とし、本薬の有効性が示され（7.R.1.1 参照）、本薬の忍容性に大きな問題は認められなかった（7.R.2 参照）。外用副腎皮質ステロイドは優れた有効性を示すものの、副作用（皮膚の菲薄化、タキフィラキシー、毛細血管拡張等の局所副

<sup>39)</sup> 外国人健康成人 33 例を対象に、プラセボ（基剤）及び本薬 1% を塗布し、16 J/cm<sup>2</sup> の UV-A を照射し、その後最小紅斑線量の 0.5 倍の UV-A/UV-B を照射して、皮膚反応を評価した。



作用や長期使用に伴う副腎皮質機能の低下等の全身性作用)の発現を回避するために長期間の連用は推奨されない。また、外用ビタミン D3 は稀に高カルシウム血症が認められるため、使用量制限が設けられていることに加え、定期的に血中カルシウム濃度をモニターする必要がある。本薬は、AhR の活性化により既存の外用剤と異なる作用機序で有効性を示し、長期投与が可能であり、定期的な血液検査も不要であることから、PS の治療において、既存の外用剤の課題を解消する新たな治療選択肢となると考える。

AD について、ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験は 12 歳以上の AD 患者を対象とし、本薬の有効性が示され (7.R.1.2 参照)、本薬の忍容性に大きな問題は認められなかった (7.R.2 参照)。アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021 (日皮会誌 2021; 131: 2691-777) の診断治療アルゴリズムでは、痒みや炎症を速やかに軽減するために、外用副腎皮質ステロイド、タクロリムス軟膏、デルゴシチニブ軟膏等が用いられ、その後、維持療法へ移行するとされている。治療の主体である外用副腎皮質ステロイドは、長期間の連用では潮紅や皮膚萎縮等の特有の副作用が認められることから、個々の皮疹の重症度により適切なランクを選択する (高度の皮疹には強力なランクを用いるが、軽度の皮疹には強力なランクは必要としない) とされている。また、顔面や頸部は他の部位と比べ薬剤吸収率が高いことから特に副作用の発現に注意し、長期間の連用はしないこと、原則としてミディウムクラス以下を使用することが推奨されている。タクロリムス軟膏は、ステロイドとは異なる作用機序で炎症を抑制し、薬剤の吸収性の観点から特に顔面及び頸部の皮疹に対し高い適応のある薬剤として位置付けられているが、薬剤塗布時に灼熱感等の皮膚刺激性がある。また、AD の病態形成には皮膚バリア機能低下による抗原の侵入や炎症の惹起等の様々な病因が複合的に関与するが (日皮会誌 2021; 131: 2691-777)、近年承認されたデルゴシチニブ軟膏及びジファミラスト軟膏も含め、既存の外用剤はいずれも抗炎症作用を主作用とした薬剤である。本薬は、AhR 活性化により、抗炎症作用の他、皮膚バリア機能の改善作用や抗酸化作用も有し、長期投与が可能であることから、既存薬の課題を解消する新たな治療選択肢になると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は、既存薬とは異なる作用機序を有しており、実施された臨床試験で臨床的に意義のある有効性が確認され (7.R.1 参照)、安全性は許容可能であること (7.R.2 参照) を踏まえると、既存の外用剤と本薬の有効性及び安全性を直接比較した試験成績はなく、既存の外用剤と比較した効果の大きさは不明であるものの、PS 及び AD に対する外用療法の新しい治療選択肢となり得る。

#### 7.R.5 効能・効果について

機構は、PS 患者を対象とした臨床試験及び AD 患者を対象とした臨床試験の結果から、本薬の PS 及び AD に対する有効性がそれぞれ示され (7.R.1 参照)、安全性についても大きな問題は認められなかったこと (7.R.2 参照) を踏まえると、本薬の効能・効果を承認申請のとおり「尋常性乾癬」及び「アトピー性皮膚炎」とすることは妥当と考える。

#### 7.R.6 用法・用量について

##### 7.R.6.1 PS 及び AD に対する本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。

PS について、国際共同用量設定試験 (203120 試験) のモデルを用いた主解析の結果と実測値に乖離が認められたことからモデルを用いた主解析の結果は妥当ではないと判断し、実測値による有効性の検討

を行うこととした(7.1.1 参照)。成人の PS 患者を対象に本薬 0.5%又は 1%を 1 日 1 回又は 2 回塗布で 12 週間投与した結果、Week 12 の PGA 反応率の実測値は本薬 0.5%群と比較して本薬 1%群で高く、投与回数は 1 日 1 回と 2 回で同程度であった(表 30)。安全性については、いずれの濃度も塗布回数によらず良好な安全性プロファイルを示した(7.1.1 参照)。以上より、成人の PS 患者を対象とした第 III 相試験(ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験)における本薬の用法・用量を、本薬 1%を 1 日 1 回塗布と設定した。ZBA4-1 試験において、主要評価項目である Week 12 の PGA 反応率についてプラセボに対する本薬の優越性が示され、副次評価項目についても主要評価項目の結果を支持する結果が得られ、ZBA4-2 試験において長期投与時にも有効性が維持されることが確認された(7.R.1.1 参照)。また、安全性についても、ZBA4-1 試験において本薬の忍容性に大きな問題はなく、ZBA4-2 試験において本薬の長期投与時の安全性に問題はなかった(7.R.2.1 及び 7.R.2.3 参照)。以上の点を踏まえ、PS に対する本薬の用法・用量について、申請時は「1 日 1 回、適量を患部に塗布する。」としたが、ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験は成人を対象とした試験であることを踏まえて変更し、「通常、成人には 1 日 1 回、適量を患部に塗布する。」を提案する。

AD について、国際共同用量設定試験(203121 試験)のモデルを用いた主解析の結果と実測値に乖離が認められたことからモデルを用いた主解析の結果は妥当ではないと判断し、実測値による有効性の検討を行うこととした(7.1.2 参照)。12 歳以上 65 歳以下の AD 患者を対象に、本薬 0.5%又は 1%を 1 日 1 回又は 2 回塗布で 12 週間投与した結果、Week 12 の IGA 反応率の実測値は本薬 0.5%BID 群、本薬 1%QD 群及び本薬 1%BID 群でプラセボ群と比較して高い傾向が認められた(表 34)。安全性については、いずれの濃度も塗布回数によらず良好な安全性プロファイルを示した(7.1.2 参照)。以上より、12 歳以上の AD 患者を対象とした第 III 相試験で検討する本薬の用法・用量を、アドヒアランス(塗布回数)を考慮し本薬 1%を 1 日 1 回塗布と設定した。ZBB4-1 試験において、主要評価項目である Week 8 の IGA 反応率についてプラセボに対する本薬の優越性が示され、副次評価項目についても主要評価項目の結果を支持する結果が得られ、ZBB4-2 試験において長期投与時にも有効性が維持されることが確認された(7.R.1.2 参照)。また、安全性についても、ZBB4-1 試験において本薬の忍容性に大きな問題はなく、ZBB4-2 試験において本薬の長期投与時の安全性に問題はなかった(7.R.2.1 及び 7.R.2.3 参照)。以上の点を踏まえ、AD に対する本薬 1%の用法・用量について、申請時は「1 日 1 回、適量を患部に塗布する。」としたが、ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験は 12 歳以上の AD 患者を対象とした試験であることを踏まえて、成人と 12 歳以上の小児に対し推奨されることが明確となるよう、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 日 1 回、適量を患部に塗布する。」を提案する。

機構は、以下のように考える。

PS について、国際共同用量設定試験(203120 試験)において、有効性は本薬 0.5%と比較して本薬 1%で高く、1 日 1 回と比較して 1 日 2 回の方がやや高い傾向が認められ、Week 12 の PGA 反応率は本薬 1%BID 群が最も高かった(表 30)。一方で、有害事象の発現割合については、用量及び投与回数が多い方が高い傾向が認められた(表 31)。以上の結果を踏まえると、リスクベネフィットバランスや患者のアドヒアランスを総合的に考慮し、第 III 相試験における本薬の用法・用量を本薬 1%を 1 日 1 回塗布としたことは妥当である。その上で、ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験の結果から、本薬 1% 1 日 1 回塗布の有効性が示され(7.R.1.1 参照)、安全性が確認されたこと(7.R.2.1 及び 7.R.2 参照)、臨床試験の対象患者は成人であったことから、PS に対する本薬の用法・用量を申請者が提案した「通常、成人には 1 日 1 回、適量を患部に塗布する。」とすることが妥当である。

AD について、国際共同用量設定試験 (203121 試験) において、有効性は本薬 0.5% と比較して本薬 1% で高く、1 日 1 回と比較して 1 日 2 回の方がやや高い傾向が認められ、Week 12 の IGA 反応率は本薬 1% BID 群が最も高かった (表 34)。一方で、有害事象の発現割合については、本薬 1% BID 群が最も高かったが、本薬 0.5% QD 群と本薬 1% QD 群では同程度であった (表 35)。以上の結果を踏まえると、リスクベネフィットバランスや患者のアドヒアランスを総合的に考慮し、第 III 相試験における本薬の用法・用量を本薬 1% を 1 日 1 回塗布としたことは妥当である。その上で、ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験から、本薬 1% 1 日 1 回塗布の有効性が示され (7.R.1.2 参照)、安全性が確認されたこと (7.R.2.1 及び 7.R.2)、臨床試験の対象患者は 12 歳以上であったことから、AD に対する本薬の用法・用量を申請者が提案した「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 日 1 回、適量を患部に塗布する。」とすることが妥当である。

### 7.R.6.2 本薬の 1 回塗布量上限について

機構は、本薬の 1 回塗布量の上限及び塗布面積 (対表面積に対する病変面積の割合) について、臨床試験のデザイン等を踏まえて添付文書等で注意喚起する必要がないか説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

国内臨床試験の病変%BSA に関する選択基準については、外用剤のみで治療が可能な病状を考慮し、PS を対象とした ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験では体表面積の 3% 以上 20% 以下、AD を対象とした ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験では体表面積の 5% 以上 30% 以下とした。塗布量は、いずれの試験でも、病変部位に適量を塗布することとし、1 日あたりの最大投与量は規定しなかったが、新たに生じた病変を含む全ての病変部位に試験薬を塗布することとしていたため、PS の試験では最大で体表面積の 84%、AD の試験では最大で体表面積の 77% に塗布されたと推定され、1 日あたりの最大塗布量<sup>40)</sup> はそれぞれ 21 g 及び 19.25 g と推定された。PS 及び AD それぞれの併合解析における、塗布面積別 (ベースラインの病変%BSA が中央値未満/以上) 及び 1 日あたりの塗布量別 (中央値未満/以上) の有害事象の発現割合は表 70 のとおりであり、PS と AD のいずれについても、塗布面積及び塗布量と有害事象の発現割合に関連性は認められなかった。国内外の臨床試験のうち本薬を最も広範囲に塗布した試験は AD 患者を対象とした海外第 II 相試験 (DMVT-505-2104 試験) で、当該試験の病変%BSA の平均値±標準偏差 (最小値, 最大値) は 42.8±15.1 (26.0, 90.0) % であったが、本薬の血漿中濃度と病変%BSA に相関は認められず、本薬の安全性及び忍容性が確認されている。塗布面積が体表面積の 9 割を超えた場合でも、本薬の血漿中濃度や有害事象及び副作用の発現率が上昇する可能性は低いと考える。

以上より、1 回塗布量及び 1 回の塗布面積に制限を設ける必要はないと考える。

表 70 塗布面積/塗布量別の有害事象の発現割合 (疾患別 2 試験併合解析)

PS : ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験の併合解析 (455 例)		AD : ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験の併合解析 (490 例)	
ベースラインの病変%BSA 別			
中央値 11% (平均±標準偏差 : 12.1±6.3%)		中央値 21% (平均±標準偏差 : 20.4±7.4%)	
11.0%未満 (209 例)	11.0%以上 (245 例)	21.0%未満 (241 例)	21.0%以上 (248 例)
84.2% (176 例)	83.7% (205 例)	85.9% (207 例)	91.5% (227 例)
1 日あたりの塗布量 <sup>a)</sup> 別			
中央値 1.85 g (平均±標準偏差 : 2.35±1.84 g)		中央値 3.05 g (平均±標準偏差 : 3.57±2.29 g)	
1.85 g 未満 (227 例)	1.85 g 以上 (227 例)	3.05 g 未満 (244 例)	3.05 g 以上 (245 例)
86.8% (197 例)	81.1% (184 例)	88.9% (217 例)	88.6% (217 例)

a) 総塗布量及び曝露期間に基づき算出した

<sup>40)</sup> 塗布面積及び塗布量の目安 (成人の手掌 (指を含む) 2 枚分の面積 (体表面積の約 2%) に相当する病変部位に対して約 0.5 g) から推定

機構は、以下のように考える。

PS 患者を対象とした臨床試験（ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験）及び AD 患者を対象とした臨床試験（ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験）において、塗布面積及び塗布量が中央値未満の集団と中央値以上の集団で有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかったこと、本薬の最大塗布面積は体表面積の 80% 程度、1 日当たりの最大塗布量は 20 g 程度と推測されるが安全性に大きな問題はなかったこと、本薬の血漿中濃度と病変%BSA に相関は認められなかったことを踏まえると、本薬の塗布面積や塗布量の増加に伴いリスクが増加する懸念は小さく、単位面積当たりの適量を塗布する限り、1 回の塗布量及び塗布面積の上限を規定する必要はない。したがって、本薬の適切な塗布方法（一定面積あたりの適切な塗布量<sup>40)</sup>）については、患者向け資材等で具体的に情報提供する必要がある。また、臨床試験において検討された「1 回の塗布面積が体表面積の 30% を超える被験者」は限られているため、本薬の塗布量と安全性について、製造販売後調査等で情報収集し、当該患者でもリスクベネフィットバランスが維持されることを確認することが適切と判断する。

#### 7.R.7 12 歳未満の小児の AD に対する開発について

申請者は、12 歳未満の小児 AD 患者を対象とした本薬の開発を行っており、現在、2 歳以上 11 歳以下の AD 患者を対象とした臨床試験を実施中である。また、2 歳未満の AD 患者を対象とした本薬の開発を検討中である。

機構は、以下のように考える。

12 歳未満の小児における AD の罹患状況を踏まえると、12 歳未満の小児患者に対する本薬の開発は必要であり非常に重要と判断する。また、2 歳未満の AD 患者に対する本薬の開発についても、その必要性及び妥当性に応じて速やかに行うことが適切である。

12 歳未満の小児の AD に対する本薬の開発計画は、機構の対面助言（対面助言番号：P6423 及び P7328）において確認済みであることから、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け 医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき確認されたものと判断する。

#### 7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 71 及び表 72 のような一般使用成績調査を計画している。

表 71 PS 患者を対象とした一般使用成績調査計画（案）

目的	PS 患者を対象に、日常診療下における本薬の安全性、有効性等を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	初めて本薬を使用する PS 患者
目標症例数	1,800 例（登録症例として）
観察期間	6 カ月
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（年齢、性、PGA スコア、罹病期間等）</li> <li>・既往歴、合併症</li> <li>・前治療薬、前治療法</li> <li>・本薬使用状況（総使用量、使用頻度、使用開始日、使用終了日、使用部位、観察期間終了時の本薬使用状況等）</li> <li>・併用薬、併用療法</li> <li>・有害事象（発現日、発現部位（皮膚事象のみ）、重篤性、処置、転帰、因果関係等）</li> <li>・有効性（PGA スコア、全般改善度）</li> </ul>

表 72 AD 患者を対象とした一般使用成績調査計画 (案)

目的	AD 患者を対象に、日常診療下における本薬の安全性、有効性等を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	初めて本薬を使用する AD 患者
目標症例数	1,800 例 (12 歳以上 18 歳未満 180 例以上) (登録症例として)
観察期間	6 カ月
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景 (年齢、性、IGA スコア、罹病期間等)</li> <li>・ 既往歴、合併症</li> <li>・ 前治療薬、前治療法</li> <li>・ 本薬使用状況 (総使用量、使用頻度、使用開始日、使用終了日、使用部位、観察期間終了時の本薬使用状況等)</li> <li>・ 併用薬、併用療法</li> <li>・ 有害事象 (発現日、発現部位 (皮膚事象のみ)、重篤性、処置、転帰、因果関係等)</li> <li>・ 有効性 (IGA スコア、全般改善度)</li> </ul>

機構は、特に 12 歳以上 18 歳未満の AD 患者の適用部位における安全性 (7.R.2.4 参照)、他の治療法との併用時 (他の外用剤との重層塗布を含む) の安全性 (7.R.3 参照) については製造販売後においても引き続き検討し、それら要因が本薬のリスクベネフィットバランスに影響を及ぼしていないのか検討する必要があると考える。また、比較的重症な患者における安全性 (7.R.2.2 参照) 及び本薬の塗布量と安全性 (7.R.6.2 参照) についても情報収集することが適切と考える。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

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

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和6年5月16日

### 申請品目

[販売名]            ブイタマークリーム1%  
[一般名]            タピナロフ  
[申請者]            日本たばこ産業株式会社  
[申請年月日]        令和5年9月15日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 審査内容

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

### 1.1 有効性について

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

### 1.2 安全性について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。他に、以下のような意見も出された。

- 接触皮膚炎及び毛包炎について、国内臨床試験において認められた有害事象の重症度は接触皮膚炎の1例を除きいずれも軽度又は中等度であり、接触皮膚炎では約6割の被験者が、毛包炎ではほとんどの被験者が、休薬、減量又は処方変更なしで本薬の投与を継続できたものの、いずれも発現割合が比較的高いことから、医療従事者向け資材等を用いて適切に情報提供及び注意喚起をする必要があると考える。

機構は、以上を踏まえ、接触皮膚炎及び毛包炎の発現状況について、医療従事者向け資材等を用いて適切に情報提供及び注意喚起をするよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

### 1.3 他の治療薬又は治療法との併用時の有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.3 他の治療薬又は治療法との併用時の有効性及び安全性について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.4 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.5 効能・効果について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、効能・効果を承認申請時の申請者案と同じく以下のとおり設定することが適切と判断した。

[効能・効果]

アトピー性皮膚炎

尋常性乾癬

#### 1.5 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、用法・用量を以下のとおりとし、用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[用法・用量]

<アトピー性皮膚炎>

通常、成人及び12歳以上の小児には、1日1回、適量を患部に塗布する。

<尋常性乾癬>

通常、成人には、1日1回、適量を患部に塗布する。

[用法・用量に関連する注意]

<効能共通>

症状が改善した場合には継続投与の必要性について検討し、漫然と長期にわたって使用しないこと。

<アトピー性皮膚炎>

治療開始8週間以内に症状の改善が認められない場合は、使用を中止すること。

<尋常性乾癬>

治療開始12週間以内に症状の改善が認められない場合は、使用を中止すること。

#### 1.6 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本薬のリスク管理計画(案)について、表73に示す安全性検討事項を設定すること、及び表74に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、表75及び表76に示す一般使用成績調査の計画方針は妥当と判断した。

表 73 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 適用部位の皮膚症状（毛包炎、接触皮膚炎、ざ瘡等）	・ なし	・ 既存治療との併用
有効性に関する検討事項		
なし		

表 74 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査</li> <li>・ 一般使用成績調査（PS）</li> <li>・ 一般使用成績調査（AD）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供</li> </ul>

表 75 PS 患者を対象とした一般使用成績調査計画（案）

目的	PS 患者を対象に、日常診療下における本薬の安全性、有効性等を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	初めて本薬を使用する PS 患者
目標症例数	1,800 例（登録症例として）
観察期間	6 カ月
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（年齢、性、PGA スコア、罹病期間等）</li> <li>・ 既往歴、合併症</li> <li>・ 前治療薬、前治療法</li> <li>・ 本薬使用状況（総使用量、使用頻度、使用開始日、使用終了日、使用部位、体表面積の 30% を超えての使用の有無、観察期間終了時の本薬使用状況等）</li> <li>・ 併用薬、併用療法</li> <li>・ 有害事象（発現日、発現部位（皮膚事象のみ）、重篤性、処置、転帰、因果関係等）</li> <li>・ 有効性（PGA スコア、全般改善度）</li> </ul>

表 76 AD 患者を対象とした一般使用成績調査計画（案）

目的	AD 患者を対象に、日常診療下における本薬の安全性、有効性等を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	初めて本薬を使用する AD 患者
目標症例数	1,800 例（12 歳以上 18 歳未満 180 例以上）（登録症例として）
観察期間	6 カ月
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（年齢、性、IGA スコア、罹病期間等）</li> <li>・ 既往歴、合併症</li> <li>・ 前治療薬、前治療法</li> <li>・ 本薬使用状況（総使用量、使用頻度、使用開始日、使用終了日、使用部位、体表面積の 30% を超えての使用の有無、観察期間終了時の本薬使用状況等）</li> <li>・ 併用薬、併用療法</li> <li>・ 有害事象（発現日、発現部位（皮膚事象のみ）、重篤性、処置、転帰、因果関係等）</li> <li>・ 有効性（IGA スコア、全般改善度）</li> </ul>

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。



頁	行	修正前	修正後
27	表 28	各領域（頭頸部；被髪頭部を除く、体幹、上肢、下肢）の病変面積*	各領域（頭頸部、体幹、上肢、下肢）の病変面積*
32	表 35	適用部位疼痛 プラセボ BID 群 2.4 (1)	適用部位疼痛 プラセボ BID 群 4.8 (2)
34	35	いずれかの群で2例以上に認められた有害事象	いずれかの群で2%以上に認められた有害事象
35	表 40	上咽頭炎	鼻咽頭炎
35	表 40	白癬乾癬	白癬感染
36	表 42	光線治療：4週前	光線療法：4週前（被髪頭部へは可能）
39	19	回復 14例	回復 16例
40	表 50	光線治療：4週前	光線療法：4週前（被髪頭部へは可能）
40	表 51	結膜炎 副作用 0	結膜炎 副作用 0.3 (1)
41	1	重篤な有害事象は5.0%	重篤な有害事象は5.2%
43	表 55	本薬群 (84例)	本薬群 (83例)
43	表 55	ベースラインのPGAスコア 3 (中等症) 本薬群 36.4 (24/66)	ベースラインのPGAスコア 3 (中等症) 本薬群 36.4 (24/66) <sup>h</sup>
43	表 55	罹病期間 5年以上10年以下 本薬群 31.3 (5/16) <sup>h</sup>	罹病期間 5年以上10年以下 本薬群 31.3 (5/16) <sup>h</sup>
43	10	図1 PGA反応率の推移 (ZBA4-2 試験：有効性解析対象集団、点推定値±95%CI)	図1 PGA反応率の推移 (ZBA4-2 試験：有効性解析対象集団、点推定値及び95%CI)
57	20	機構は、12歳未満の小児におけるADの罹患状況を踏まえると、12歳未満の小児患者に対する本薬の開発は必要であり非常に重要と判断する。また、2歳未満のAD患者に対する本薬の開発についても、その必要性及び妥当性に応じて速やかに行うことが適切と考える。	機構は、以下のように考える。 12歳未満の小児におけるADの罹患状況を踏まえると、12歳未満の小児患者に対する本薬の開発は必要であり非常に重要と判断する。また、2歳未満のAD患者に対する本薬の開発についても、その必要性及び妥当性に応じて速やかに行うことが適切である。 12歳未満の小児のADに対する本薬の開発計画は、機構の対面助言（対面助言番号：P6423及びP7328）において確認済みであることから、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和6年1月12日付け 医薬薬審発0112第3号）に基づき確認されたものと判断する。

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

#### [効能・効果]

アトピー性皮膚炎

尋常性乾癬

#### [用法・用量]

<アトピー性皮膚炎>

通常、成人及び12歳以上の小児には、1日1回、適量を患部に塗布する。

<尋常性乾癬>

通常、成人には、1日1回、適量を患部に塗布する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
AhR	Aryl hydrocarbon receptor	芳香族炭化水素受容体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMP	Adenosine monophosphate	アデノシンリン酸
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC <sub>24h</sub>	The area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to 24 hours postdose	投与開始時から投与 24 時間後までの濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>last</sub>	The area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to the last quantifiable time point	投与開始時から定量可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	Bis in die	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
Caco-2 細胞	—	ヒト結腸癌由来細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNFB	2,4-dinitrofluorobenzene	2,4-ジニトロフルオロベンゼン
EASI	Eczema area and severity index	—
EC <sub>50</sub>	50% Effective concentration	50%効果濃度
efflux ratio	—	吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
E <sub>max</sub>	Maximum effect	最大効果
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cells	ヒト胎児腎臓由来 293 細胞
hERG チャネル	Human ether-à-go-go-related gene channel	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical	医薬品規制調和国際会議

	Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	
ICH E1 ガイドライン	—	致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（平成 7 年 5 月 24 日付け 薬審第 592 号）
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号）
IGA	Investigator's global assessment	—
IL	Interleukin	インターロイキン
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent-to-treat	—
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MDCKII 細胞	Mardin-Darby canine kidney II cells	イヌ腎臓尿管上皮由来 II 細胞
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MH	Mantel-Haenszel	—
mITT	Modified intent-to-treat	—
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NQO1	NAD(P)H:quinone dehydrogenase 1	NAD(P)H デヒドロゲナーゼ（キノン）1
NRI	Non-responder imputation	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	Observed case	—
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
$P_{app A \rightarrow B}$	Apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜（Apical）側から側底膜（Basolateral）側への見かけの透過係数
PAR	Proven Acceptable Range	立証された許容範囲
PASI	Psoriasis area and severity index	—
PDE4	Phosphodiesterase-4	ホスホジエステラーゼ 4
PGA	Physician's Global Assessment	—
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PPS	Per protocol set	—
PS	Plaque psoriasis	尋常性乾癬
PUVA	Psoralen ultraviolet-A	—
QD	Quaque die	1 日 1 回
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
TEWL	Transepidermal water loss	経皮水分蒸散量
$t_{max}$	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間

UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
UV-A	Ultraviolet A	紫外線 A 波
UV-B	Ultraviolet B	紫外線 B 波
V	Volume of distribution	分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	タピナロフ
薬物相互作用ガイドライン	—	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」(平成 30 年 7 月 23 日付け 薬生薬審発 0723 第 4 号)