

ブイタマークリーム 1%に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、
日本たばこ産業株式会社に帰属するものであり、当該製品の適正使用に利用する以外の
営利目的に本資料を利用することはできません。

日本たばこ産業株式会社

タピナロフ

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本たばこ産業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 開発の経緯.....	4
1.5.2.1 非臨床開発の経緯.....	4
1.5.2.2 臨床開発の経緯.....	6
1.5.2.3 開発に対する医薬品医療機器総合機構からの助言	6
1.5.3 承認申請に用いる臨床データパッケージ	6
1.5.3.1 有効性に関する臨床データパッケージ	6
1.5.3.2 安全性に関する臨床データパッケージ	6
1.5.4 本剤の有用性について	6
1.5.5 申請区分, 効能又は効果(案), 用法及び用量(案)	7
1.5.6 タピナロフの小児アトピー性皮膚炎での開発	8
1.5.6.1 タピナロフの小児アトピー性皮膚炎での開発が必要と判断した理由.....	8
1.5.6.2 タピナロフの小児アトピー性皮膚炎での開発経緯と計画の概要	8
1.5.7 参考文献.....	9

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
AD	Atopic dermatitis, アトピー性皮膚炎
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion, 薬物の体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）
AhR	Aryl hydrocarbon receptor, 芳香族炭化水素受容体
ARNT	Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, 芳香族炭化水素受容体核内輸送体
Dermavant 社	Dermavant Sciences GmbH
GSK	GlaxoSmithKline
hERG	Human ether-à-go-go related gene, ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IL	Interleukin, インターロイキン
JTE-061	Tapinarof, タピナロフ
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 医薬品医療機器総合機構
QOL	Quality of life, 生活の質
SD	Sprague Dawley
TK	Toxicokinetic, トキシコキネティクス
Welichem 社	Welichem Biotech Inc.

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

タピナロフは Welichem Biotech Inc. (Welichem 社) が開発コード番号 WBI-1001 として 2007 年に開発を開始した。GlaxoSmithKline (GSK) 社は 2012 年 7 月 31 日にタピナロフの全世界での権利（中国を除く）を取得し、開発コード番号 GSK2894512 としてその開発を継続した。GSK 社の子会社である Stiefel 社は [REDACTED] 製剤処方を改良した。Dermavant Sciences GmbH (Dermavant 社) は 2018 年 8 月 20 日に GSK 社からタピナロフの権利を取得し、開発コード番号 DMVT-505 として開発を継続している。タピナロフクリーム（以下、本剤）1%は、18 歳以上の尋常性乾癬を適応とした外用剤として 2022 年 5 月 23 日に米国で承認された。日本たばこ産業株式会社は 2020 年 1 月 15 日に Dermavant 社から国内での開発権を得て、開発コード番号 JTE-061 として開発を継続している。

天然に存在するスチルベノイドの完全合成品であるタピナロフは、尋常性乾癬及びアトピー性皮膚炎（AD）の既存薬に無い作用機序を有する治療薬として開発されている。タピナロフは非ステロイド性、低分子の芳香族炭化水素受容体（AhR）調節薬であり、細胞質に存在するリガンド依存性転写因子である AhR の活性化を介して治療効果を発揮する。タピナロフは AhR を活性化させることで、インターロイキン（IL）-4 及び IL-17A などの炎症性サイトカインの産生を抑制する作用、フィラグリンなどの皮膚バリア機能に関連する蛋白質の mRNA 発現を上昇させる作用、さらに、nuclear factor erythroid 2-related factor 2（Nrf2）の活性化を介した抗酸化作用を発現する。タピナロフは、既存薬とは異なる作用機序を有する、尋常性乾癬及び AD の新規治療薬となることが期待される。

今般、尋常性乾癬及び AD 患者を対象とした臨床試験において本剤 1%の有効性及び安全性が確認されたことから、予定する効能又は効果を「アトピー性皮膚炎」及び「尋常性乾癬」として、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.2 開発の経緯

タピナロフの開発の経緯を添付資料 1 に示す。

1.5.2.1 非臨床開発の経緯

1.5.2.1.1 品質に関する試験

原薬は、Welichem 社により [REDACTED] を用いて製造された。GSK 社は、原薬の製造方法について、[REDACTED] に統いて [REDACTED] を開発した。日本たばこ産業株式会社が実施した第 III 相臨床試験（ZBA4-1, ZBA4-2, ZBB4-1, ZBB4-2）及び第 I 相臨床試験（ZBX5-1）では、[REDACTED] を用いて製造された原薬が使用された。

原薬の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬品新薬開発促進法第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日 薬審第 422 号）に準拠し、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施した。原薬は、苛酷条件下において光の影響を受けるが、加速試験（40°C/75%RH, 6 カ月）及び長期保存試験（30°C/75%RH, 60 カ月）で安定であった。なお、長期保存試験は継続中である。

製剤の開発の過程では、治験用として 3 種類の製剤処方（処方 C, 処方 E 及び処方 F）を使用した。処方 C 及び処方 E は初期の臨床試験で使用された。両処方は、[REDACTED] 課題を認めたことから、[REDACTED] を [REDACTED] 配合した処方 F を新たに設計した。処方 F は、臨床データパッケージの評価対象となる各臨床試験にて一貫して使用された。医薬品製造販売承認申請を予定している製剤は、処方 F の 1% 製剤である。

製剤（本剤 1%）の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日 薬審第 422 号）に準拠し、長期保存試験（25°C/60%RH），中間的試験（30°C/65%RH），加速試験（40°C/75%RH）及び光安定性試験を実施した。製剤の有効期間は、長期保存試験では ■ カ月，加速試験では 6 カ月まで安定であったことから、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）に従い、室温で 24 カ月と設定した。なお、長期保存試験は継続中である。

1.5.2.1.2 薬理試験

効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験に関して、尋常性乾癬及び AD での有効性に関連する Dermavant 社米国申請資料並びに日本たばこ産業株式会社において新たに実施した *in vitro* 及び *in vivo* 試験により、タピナロフの作用機序及び薬理作用を評価した。さらに、安全性薬理試験として、ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) チャネルアッセイ系を用いた *in vitro* 試験、並びに Sprague Dawley (SD) ラット、Dunkin Hartley モルモット及び Göttingen ミニブタへのそれぞれ皮下、経皮及び静脈内投与による *in vivo* 試験を実施した。

1.5.2.1.3 薬物動態試験

一連の *in vitro* 試験、並びに CD-1 マウス、SD ラット、Wistar Han ラット、New Zealand White ウサギ及び Göttingen ミニブタを用いた *in vivo* 試験により、タピナロフの薬物動態（吸収、分布、代謝、排泄）及び薬物相互作用を評価した。

1.5.2.1.4 毒性試験

SD ラット及び New Zealand White ウサギの単回経皮投与毒性試験、並びに CD-1 マウス及び Wistar Han ラットの最長 13 週間、New Zealand White ウサギの最長 28 日間及び Göttingen ミニブタの最長 39 週間の反復経皮投与毒性試験を含む一連の毒性試験で、タピナロフの安全性を評価した。高曝露条件下における毒性を評価する目的で、タピナロフを用いた Wistar Han ラットの最長 26 週間の反復皮下投与毒性試験を実施した。皮下投与における Wistar Han ラット及び New Zealand White ウサギの胚・胎児発生に関する試験、Wistar Han ラットの受胎能に関する試験、並びに Wistar Han ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験を実施した。幼若 Wistar Han ラットを用いて用量設定試験、10 週間反復投与試験及びタピナロフが腎臓に及ぼす影響を検討する試験を皮下投与により実施した。タピナロフの変異原性及び染色体異常誘発能を細菌及び乳類培養細胞を用いた *in vitro* 試験並びに CD-1 マウス及び Wistar Han ラットを用いた *in vivo* 小核試験で評価した。

タピナロフ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

タピナロフの発がん性を、CD-1マウス経皮投与（処方F）及びWistar Hanラット皮下投与によるがん原性試験で評価した。タピナロフの光毒性、皮膚感作性、眼刺激性及び皮膚刺激性を評価する局所毒性試験を実施した。

1.5.2.2 臨床開発の経緯

国内（国際共同試験を含む）で実施した8試験（評価資料）の一覧をCTD2.5.1.5項の表1に示した。海外（国際共同試験を除く）で実施した16試験（参考資料）のうち、市販予定製剤（処方F）を使用した臨床試験の一覧をCTD2.5.1.5項の表2、初期の臨床試験用製剤（処方C及び処方E）を使用した臨床試験の一覧をCTD2.5.1.5項の表3に示した。

海外では2歳以上17歳以下の尋常性乾癬患者を対象とした第III相臨床試験、及び2歳以上のAD患者を対象とした第III相臨床試験を実施中である。

1.5.2.3 開発に対する医薬品医療機器総合機構からの助言

医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）との治験相談における主な助言と対応は、CTD2.5.1.6項に記載した。

1.5.3 承認申請に用いる臨床データパッケージ

臨床データパッケージ（評価資料・参考資料）をCTD2.5.1.5項の表1、表2及び表3に示した。本申請の評価資料は国内（国際共同試験を含む）で実施した8試験で構成した。有効性及び安全性に関するデータパッケージを以下に記載した。

1.5.3.1 有効性に関する臨床データパッケージ

- 尋常性乾癬

尋常性乾癬患者対象の第II相及び第III相臨床試験の計3試験

- AD

AD患者対象の第II相及び第III相臨床試験の計3試験

1.5.3.2 安全性に関する臨床データパッケージ

CTD2.5.1.5項の表1に評価資料として記載した臨床試験の計8試験

また、海外（国際共同試験を除く）で実施した臨床試験の計16試験を参考資料とした。

1.5.4 本剤の有用性について

本剤の有用性を以下に示す。これらにより、尋常性乾癬及びADに対する既存薬にはない臨床的有用性を有する薬剤として、新たな治療選択肢を提供することができると考える。

1) 新規の作用機序により尋常性乾癬及びADに対して治療効果を示す（CTD2.5.6.2.1項）

2) 寻常性乾癬及びADの皮疹を改善する（CTD2.5.6.2.1.1項）

タピナロフ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

- 3) 尋常性乾癬及びADの痒みを軽減する（CTD2.5.6.2.1.2項）
- 4) 尋常性乾癬患者及びAD患者のQOLを改善する（CTD2.5.6.2.1.3項）
- 5) AD患者の皮膚バリア機能を改善する可能性（CTD2.5.6.2.1.4項）
- 6) 1日1回の塗布で全身の病変を治療可能（CTD2.5.6.2.2項）
- 7) 長期運用が可能（CTD2.5.6.2.3項）

本剤1%は非ステロイド性、低分子のAhR調節薬であり、新規の作用機序により尋常性乾癬及びADに対して治療効果を示す。本剤1%は尋常性乾癬患者及びAD患者の皮疹、痒み及びQOLを改善した。AD患者では本剤1%の皮膚バリア機能の改善作用が示唆された。本剤1%は尋常性乾癬患者及びAD患者の全身の病変を1日1回の塗布で治療可能であり、患者にとって利便性が高い薬剤である。また、本剤1%は長期運用が可能である。

1.5.5 申請区分、効能又は効果（案）、用法及び用量（案）

本剤の一般名、販売名、申請区分、効果又は効能（案）及び用法及び用量（案）は以下のとおりである。

【一般名（JAN）】

タピナロフ（英名：Tapinarof）

【販売名】

ブイタマークリーム1%

【申請区分】

医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

【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歳以上のお子様には、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。

1.5.6 タピナロフの小児アトピー性皮膚炎での開発

1.5.6.1 タピナロフの小児アトピー性皮膚炎での開発が必要と判断した理由

現在、AD の治癒をもたらす治療法はなく、疾患活動性を制御し、再発の頻度及び程度を抑えることが主な治療目標となる。アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021 によると、小児（2 歳以上 12 歳未満）AD 患者（以下、小児患者）に対する治療は成人患者と同様に、外用副腎皮質ステロイドとタクロリムス軟膏等を選択し組み合わせることが基本とされている[1]。しかしながら、ステロイド外用剤長期連用時のステロイド潮紅及び皮膚萎縮等の局所副作用やタクロリムス軟膏による灼熱感等の皮膚刺激性及び発がんリスクといった懸念は、小児患者でも成人患者と同様に存在することから、既存の外用薬のみで小児患者の皮膚炎を十分にコントロールするのは困難な現状にある。したがって、小児患者に対し、これら既存外用薬の懸念点を払拭する新薬の開発が求められている。AD は一般に乳幼児・小児期に発症し、加齢とともにその患者数は減少するものの一部患者は成人型 AD に移行するため、小児期における適切な治療により症状コントロールすることが重要と考えられている[2]。

以上より、タピナロフの小児 AD での開発が必要であると判断した。

1.5.6.2 タピナロフの小児アトピー性皮膚炎での開発経緯と計画の概要

小児患者を対象とした本剤の開発について、令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日に、■ 及び ■ について医薬品 ■ 相談（オーファン以外）（受付番号 P ■ ）を実施した。また、PMDA からの助言を踏まえ、■ を実施した。

その後、令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日に、■ を踏まえ、■ 及び ■ ■ について、医薬品 ■ 相談（オーファン以外）（受付番号 P ■ ）を実施した。現在、PMDA からの助言を踏まえ、■ である。

1.5.7 参考文献

1. 佐伯秀久, 大矢幸弘, 古田淳一, 荒川浩一, 市山進, 勝沼俊雄ほか. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021. 日本皮膚科学会雑誌. 2021; 131(13): 2691-777.
2. 一般社団法人日本アレルギー学会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2015. 協和企画;2015. 第2章 アトピー性皮膚炎の疫学. 11-20.

添付資料1-1. 品質に関する試験

試験項目		作業分担			
品質に関する試験	物理化学的性質及び規格及び試験方法	Welcham GSK Demevant JT			
	安定性試験				
	原素	GSK Demevant			
	試剤	JT			
	20■H197971	GSK			
	20■H243128	GSK			
	20■H248938	GSK			
	in vitro 不純物 復帰突然変異試験 (スクリーニング)	GSK			
	20■H272140	GSK			
	20■H272141	GSK			
	20■H272142	GSK			
	20■H297696	GSK			

添付資料1-2 開発の経緯図（薬理試験）

試験項目	試験内容	マテリアル等	報告書番号	作業分担	
in vitro 薬理試験	BioMAP表漿型アッセイシステムを用いたプロファイル解析	ヒト初代地巣細胞アッセイ	20██H177130	GSK	
	AhRに対する結合作用	マウス及びヒトANR-ARNTヘテロ二量体	20██Q258742	GSK	
	AhR活性作用及び抗酸化作用	ヒト末梢血单核細胞	JTE061-PH-001	JT	
	サイトカイン産生に対する作用	ヒト末梢血单核細胞	JTE061-PH-002	JT	
	サイトカインの過伝子発現に対する作用	ヒト皮膚	20██Q233731_01	GSK	
	抗酸化関連遺伝子の発現に対する作用	ヒト表皮角化細胞	20██Q229880_01	GSK	
	抗酸化遺伝子の発現におけるNrf2及びAhRの寄与（メカニズム解析）	ヒト気管支上皮細胞	20██Q231554_01	GSK	
	皮膚バリア関連遺伝子の発現に対する作用	ヒト初代角化細胞及び再構築ヒト皮	20██Q339920	GSK	
	IL-23誘導皮膚炎に対する作用（導入性乾燥）	マウス	JTE061-PH-004	JT	
	IMQ誘導皮膚炎に対する作用（導入性乾燥）	マウス	20██Q230720_01	GSK	
薬理試験	IMQ誘導皮膚炎に対する作用（導入性乾燥、メカニズム解析）	マウス	20██Q297549	GSK	
	DNFB誘導皮膚炎に対する作用（アトピー性皮膚炎）	マウス	JTE061-PH-003	JT	
	スクリーニング及び化合物プロファイリング (SCP) バキルアッセイ	様々な受容体、トランスポーター、キナーゼ、酵素、イオンチャネルの活性、スクレオチド結合、蛋白質間相互作用、RNA及び細胞毒性を測定する127種類のアッセイ	20██H176987	GSK	
	Enhanced X-screen profiling (eXP) バキル試験	eXP	20██H176990	GSK	
	選択した標的及びバキル	LTA4誘水分解酵素、CB1及びCB2受容体、317種類のキナーゼのバキル、22種類の体内受容体のバキル、及異常細胞増殖アッセイ	20██H177110	GSK	
	選択した標的及びバキル	AHRに対する各種活性アッセイ（メカニズム解析、アンタゴニスト活性、リガンド結合活性及び結合性）、コシベロシングレポジションアッセイ、Th17細胞を用いたIL-17A及びIL-22産生アッセイ、末梢血单核細胞を用いたLTB4アッセイ、17種類のPGE2バキル	20██Q233975_01	GSK	
		20██H163776 Welchem			
		20██H175756 GSK			
	細胞生存率	ヒト末梢血单核細胞、ヒトopen T細胞、ヒトCD4+ T細胞、ヒト表皮角化細胞／生細胞数	20██Q230011_01	GSK	
		20██Q230308_01	GSK		
安全性 基礎試験	中枢神経系 (皮下投与)	ラット	20██H163789	Welchem	
	呼吸器系 (皮下投与)	ラット	20██H163787	Welchem	
	HEK293 (in vitro)	HEK293細胞	20██H163780	Welchem	
	HEK293 (in vitro)	HEK293細胞	20██H170846	GSK	
	心血管系 (経皮投与)	モルモット	20██H163784	Welchem	
	心血管系 (静脈内投与)	ミニブタ	20██H170119	GSK	

★：試験開始日は不明

添付資料1-3. 開発の経緯図（薬物動態試験）

試験項目	試験内容		material等	報告書番号	作業分担
薬物動態	分析	バリデーション	マウス	20■N183358	GSK
			ラット	20■N163799	Welichem
			ラット	08-0167-VRPT-01-AM-01	Welichem
			ラット	08-0167-VRPT-01-AM-02	Welichem
			ラット	20■N168051	GSK
			ラット	20■N183357	GSK
			ラット	20■N218456	GSK
			ラット（未変化体、硫酸抱合体）	521-1833AM2	Dermavant
			ウサギ	20■N163800	Welichem
			ミニブタ	20■N163802	Welichem
			ミニブタ	20■N169750	GSK
			ミニブタ	20■N207562	GSK
			ミニブタ	20■N2366581	GSK
			ミニブタ	20■N251734	GSK
			ミニブタ	20■N286975	GSK
	吸収	in vitro 皮膚透過性	ヒト皮膚	20■N242423	GSK
		受動的膜透過性	MDCKII-MDR1細胞	20■N294348	GSK
		単回・予備in vivo 皮膚薬物動態	ラット	20■N163805	Welichem
	単回	単回・予備in vivo 皮膚薬物動態	ラット	20■N163801	Welichem
		経皮投与薬物動態試験	ミニブタ	20■N239357	GSK
		経皮投与薬物動態試験	ミニブタ	20■N239441	GSK
		トキシコキニティクスと忍容性試験（経口、皮下）	ラット	20■N158999	GSK
		単回・薬物動態試験（経口、静脈内）	ミニブタ	20■N163650	GSK
		単回・薬物動態試験（経口、静脈内、経皮）	ミニブタ	20■N239356	GSK

添付資料1-3. 開発の経緯図（薬物動態試験）

試験項目	試験内容	material等	報告書番号	作業分担
薬物動態 吸收	4日間反復・薬物動態試験（経皮）処方F	マウス	20■N350320	GSK
	14日間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方E	マウス	20■N184562	GSK
	13週間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方F	マウス	20■N241812	GSK
	28週間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方F	マウス	DMVT-505-9001	Dermavant
	7日間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方E	ラット	20■N175734	GSK
	28日間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方A	ラット	20■N163810	Welchem
	13週間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方F	ラット	DMVT-505-9003	Dermavant
	28日間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方A	ウサギ	20■N163815	Welchem
	28日間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方A	ウサギ	20■N163809	Welchem
	7日間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方D	ミニブタ	20■N163449	GSK
	7日間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方E・F	ミニブタ	20■N204716	GSK
	7日間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方E・F	ミニブタ	20■N239358	GSK
	28日間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方B	ミニブタ	20■N163816	Welchem
	28日間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方D	ミニブタ	20■N167695	GSK
	28日間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方F	ミニブタ	20■N221246	GSK
	13週間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方C	ミニブタ	20■N163817	Welchem
	13週間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方E	ミニブタ	20■N172520	GSK
	9ヶ月間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（経皮）処方F	ミニブタ	20■N299302	GSK
	4日間反復・薬物動態試験（皮下）	ラット	20■N315793	GSK
	7日間予備反復毒性試験（皮下）	ラット	20■N160460	GSK
	7日間予備反復毒性試験（皮下）	ラット	20■N163819	Welchem
	7日間反復溶媒換封（皮下）	ラット	20■N164986	GSK
	13週間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（皮下）	ラット	20■N163820	Welchem
	28週間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（皮下）	ラット	20■N254469	GSK
	28週間反復・毒性とトキシコキネティクス試験（皮下）	ラット	DMVT-505-9002	Dermavant

添付資料1-3. 開発の経緯図（薬物動態試験）

試験項目	試験内容	material等	報告書番号	作業分担
薬物動態	分布	血漿蛋白結合性試験 血漿蛋白結合性試験 血漿と皮膚の蛋白結合性試験 QWBA	ラット、ミニブタ、ヒト マウス、ウサギ ミニブタ、ヒト ラット	20■N176703 20■N233123 20■N242613 20■N243602 GSK GSK GSK GSK
	代謝	肝細胞における代謝物プロファイル 肝細胞における代謝物プロファイル 酸化酵素 UGT SULT 肝細胞における代謝物プロファイル <i>in vivo</i> 代謝 <i>in vivo</i> 代謝 <i>in vivo</i> 代謝	ラット、ウサギ、ミニブタ、ヒト マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ、ヒト ヒト ヒト ヒト マウス、ラット、ヒト ヒト マウス ラット	20■N163811 20■N212859 20■N216849 20■N311114 20■N324065 20■N353927 20■N284870 20■N375928 20■N375949 Welchem GSK GSK GSK GSK GSK GSK GSK GSK
		皮下投与時の排泄試験 皮下投与時の排泄試験 皮下投与時の排泄試験 皮下投与時の排泄試験 経皮投与時の排泄試験	マウス マウス ラット ラット ミニブタ	20■N243607 20■N389035 20■N243603 20■N389055 20■N389316 GSK GSK GSK GSK GSK
		CYP誘導試験 スクリーニングと化合物プロファイル評価 皮膚誘導試験 CYP阻害試験 トランスポーター阻害・基質試験	ヒト肝細胞 - ミニブタ ヒト肝ミクロソーム 膜小胞、Caco-2細胞、MDCK細胞、HEK293細胞	20■N228896 20■N176987 20■N239440 DMVT-505-9004 DMVT-505-9005 Dermavant GSK GSK GSK Dermavant Dermavant
		アイソマー変換 アイソマー変換	<i>In vitro</i> 、生体マトリックス、緩衝液 マウス、ラット	20■N361131 20■N342907 GSK GSK

添付資料1-4. 開発の経緯図（毒性試験）

試験項目	試験内容	material等	報告書番号	作業分担
単回投与毒性試験	経口及び皮下	ラット	20■N158999	GSK
	経皮（処方A）	ラット	20■N172052	Welichem
	経皮（処方A）	ウサギ	20■N163814	Welichem
反復投与毒性試験	7日反復、DRF(処方E)	マウス	20■N175645	GSK
	14日反復(処方E)	マウス	20■N184562	GSK
	13週反復(処方F)	マウス	20■N241812	GSK
	7日反復、DRF(処方A)	ラット	20■N172054	Welichem
	7日反復(処方E)	ラット	20■N175734	GSK
	28日反復(処方A)	ラット	20■N163810	Welichem
	13週反復(処方F)	ラット	DMVT-505-9003	Dermavant
	7~14日反復、DRF(処方A)	ウサギ	20■N172055	Welichem
	7日反復、刺激性(処方F)	ウサギ	20■N221820	GSK
	28日反復(処方A)	ウサギ	20■N163815	Welichem
	7日反復、刺激性(処方D)	ミニブタ	20■N163449	GSK
	7日反復、刺激性(処方E, F)	ミニブタ	20■N204716	GSK
	28日反復(処方B)	ミニブタ	20■N163816	Welichem
	28日反復(処方D)	ミニブタ	20■N167695	GSK
	28日反復(処方F)	ミニブタ	20■N221246	GSK
	13週反復(処方C)	ミニブタ	20■N163817	Welichem
	13週反復(処方E)	ミニブタ	20■N172520	GSK
	9ヶ月反復(処方F)	ミニブタ	20■N299302	GSK

添付資料1-4. 開発の経緯図（毒性試験）

試験項目	試験内容	material等	報告書番号	作業分担
反復投与毒性試験	皮下	7日反復	ラット	20[REDACTED]N160460 GSK
		7日反復	ラット	20[REDACTED]N163819 Welchem
		7日反復	ラット	20[REDACTED]N164986 GSK
		28日反復、 遺伝毒性：小核	ラット	20[REDACTED]N166805 GSK
		13週反復	ラット	20[REDACTED]N163820 Welchem
		26週反復	ラット	20[REDACTED]N254469 GSK
遺伝毒性試験	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	[REDACTED]	20[REDACTED]N163822 Welchem
		復帰突然変異試験	[REDACTED]	20[REDACTED]N170816 GSK
		染色体異常試験	[REDACTED]	20[REDACTED]N163824 Welchem
		マウスリンゴーマTK試験	[REDACTED]	20[REDACTED]N173392 GSK
	<i>in vivo</i>	小核試験（腹腔内）	マウス	20[REDACTED]N163826 Welchem
		28日反復 遺伝毒性：小核	ラット	20[REDACTED]N166805 GSK
がん原性試験	経皮	がん原性試験	マウス	DMVT-505-9001 Dermavant
	皮下	がん原性試験	ラット	DMVT-505-9002 Dermavant

添付資料1-4. 開発の経緯図（毒性試験）

試験項目	試験内容	material等	報告書番号	作業分担	
生殖発生毒性試験	雌受胎能及び初期胚発生	ラット	20■N211242	GSK	
	胚・胎児発生	ラット	20■N166695	GSK	
	出生前及び出生後の発生	ラット	20■N368233	GSK	
	幼若動物毒性、DRF	ラット	20■N182130	GSK	
	幼若動物毒性	ラット	20■N211697	GSK	
	幼若動物毒性	ラット	20■N278677	GSK	
	胚・胎児発生、DRF	ウサギ	20■N178148	GSK	
	胚・胎児発生	ウサギ	20■N189059	GSK	
	胚・胎児発生 (持続皮下)	ウサギ	20■N244027	GSK	
局所刺激性試験	<i>in vitro</i>		ミニブタ血液溶血性	20■N162009	GSK
	皮膚刺激性 EpiDerm		20■N178086	GSK	
	皮膚刺激性 EpiDerm		20■N235202	GSK	
	<i>in vivo</i>	皮膚感作性	モルモット	20■N163830	Welchem
		急性皮膚刺激性	ウサギ	20■N163832	Welchem
		局所リンパ節	マウス	20■N175961	GSK
		光毒性	ヘアレス マウス	20■N163834	Welchem
	単回眼刺激	ウサギ	20■N163833	Welchem	

添付資料1-5. 開発の経緯図（臨床試験 効能共通）

試験項目	試験内容	対象	実施地域	試験番号	作業分担	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年	2025年
第I相 臨床試験	皮膚刺激性試験	健康成人 (日本人)	国内	200920	GSK									■										
	累積皮膚刺激性 試験	健康成人 (外国人)	海外	IPS117191	GSK								■											
	皮膚滲留性試験	健康成人男性 (外国人)	海外	201661	GSK								■											
	累積皮膚刺激性 試験	健康成人 (外国人)	海外	DMVT-505- 1001	Dermavant																			
	接触感作性試験	健康成人 (外国人)	海外	DMVT-505- 1002	Dermavant																			
	光アレルギー 性試験	健康成人 (外国人)	海外	DMVT-505- 1003	Dermavant																			
	光毒性試験	健康成人 (外国人)	海外	DMVT-505- 1004	Dermavant																			

添付資料1-6. 開発の経緯図（臨床試験 尋常性乾癬）

試験項目	試験内容	対象	実施地域	試験番号	作業分担	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年	2025年
第I相 臨床試験	安全性、薬物動態 及び有効性試験	尋常性乾癬患者 (外国人)	海外	WBI-1001-101	Welichem	[■]																		
前期第II相 臨床試験	安全性及び 有効性試験	尋常性乾癬患者 (外国人)	海外	WBI-1001-102	Welichem			[■]																
	最大投与試験	尋常性乾癬患者 (外国人)	海外	DMVT-505-2002	Dermavant												[■]							
後期第II相 臨床試験	用量設定試験	尋常性乾癬患者 (日本人及び外国人)	国内及び 海外	203120	GSK								[■]											
第III相 臨床試験	比較試験及び 総統投与試験	尋常性乾癬患者 (日本人)	国内	ZBA4-1	JT													[■]						
	長期投与試験	尋常性乾癬患者 (日本人)	国内	ZBA4-2	JT													[■■■]						
	比較試験	尋常性乾癬患者 (外国人)	海外	DMVT-505-3001	Dermavant												[■■■]							
	比較試験	尋常性乾癬患者 (外国人)	海外	DMVT-505-3002	Dermavant												[■■■]							
	長期投与試験	尋常性乾癬患者 (外国人)	海外	DMVT-505-3003	Dermavant												[■■■]							

添付資料1-7. 開発の経緯図（臨床試験 アトピー性皮膚炎）

試験項目	試験内容	対象	実施地域	試験番号	作業分担	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年	2025年
第I相 臨床試験	薬力学的試験	アトピー性皮膚炎 患者（日本人）	国内	ZBX5-1	JT																			
	薬物動態試験	アトピー性皮膚炎 患者（外国人）	海外	201851	GSK																			
前期第II相 臨床試験	安全性、有効性 及び薬物動態試験	アトピー性皮膚炎 患者（外国人）	海外	WBI-1001- 201	Welichem																			
後期第II相 臨床試験	有効性及び 安全性試験	アトピー性皮膚炎 患者（外国人）	海外	WBI-1001- 202	Welichem																			
	用量設定試験	アトピー性皮膚炎 患者（日本人及び外国人）	国内及び 海外	203121	GSK																			
第III相 臨床試験	比較試験及び 継続投与試験	アトピー性皮膚炎 患者（日本人）	国内	ZBB4-1	JT																			
	長期投与試験	アトピー性皮膚炎 患者（日本人）	国内	ZBB4-2	JT																			
小児																								
試験項目	試験内容	対象	実施地域	試験番号	作業分担	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年	2025年
第II相 臨床試験	最大投与試験	2~17歳のアトピー性皮膚炎患者（外国人）	海外	DMVT-505-2104	Dermavant																			

タピナロフ

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本たばこ産業株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料	3
1.6.1 外国における承認状況.....	3
1.6.2 外国の添付文書.....	3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

JTE-061（以下、本剤）の外国における承認又は申請状況を表 1 に示す。2024 年 4 月現在、本剤は 1 カ国で承認されている。

表 1 外国における承認又は申請状況

国名・地域名	販売名	承認又は申請年月日	剤形・含量	効能又は効果	用法・用量
米国	VTAMA	2022 年 5 月 23 日 (承認)	1%クリーム VTAMA クリーム 1 g 中 に、 tapinarof 10 mg を含有する。	成人の尋常性乾癬の局所治療	1 日 1 回、患部に薄く塗布する。口内、眼及び膣内には投与しないこと。
		20[]年[]月[]日 (申請)		成人及び 2 歳以上の小児に対するアトピー性皮膚炎の局所治療(予定)	1 日 1 回、患部に薄く塗布する。口内、眼及び膣内には投与しないこと。(予定)
カナダ	[]	20[]年[]月[]日 (申請)	1%クリーム [] クリーム 1 g 中 に、 tapinarof 10 mg を含有する。	成人の尋常性乾癬の局所治療(予定)	1 日 1 回、患部に薄く塗布する。頭部、頸部、間擦部を含む、全身に使用してよい。(予定)

1.6.2 外国の添付文書

米国の添付文書を別添 1、翻訳版を別添 2 に示す。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use VTAMA[®] cream safely and effectively. See full prescribing information for VTAMA.

VTAMA (tapinarof) cream, for topical use

Initial U.S. Approval: 2022

INDICATIONS AND USAGE

VTAMA cream, 1% is an-aryl hydrocarbon receptor agonist indicated for the topical treatment of plaque psoriasis in adults. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Apply a thin layer of VTAMA cream to affected areas once daily. (2)
- VTAMA cream is not for oral, ophthalmic, or intravaginal use. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Cream, 1% (3)

Each gram of VTAMA cream contains 10 mg of tapinarof. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence ≥ 1%) in subjects treated with VTAMA cream were folliculitis, nasopharyngitis, contact dermatitis, headache, pruritus, and influenza. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Dermavant Sciences, Inc. at 1-8DERMAVANT or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 5/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VTAMA[®] (tapinarof) cream, 1% is an aryl hydrocarbon receptor agonist indicated for the topical treatment of plaque psoriasis in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Apply a thin layer of VTAMA cream to affected areas once daily.

Wash hands after application, unless VTAMA cream is for treatment of the hands.

VTAMA cream is not for oral, ophthalmic, or intravaginal use.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Cream, 1%

Each gram of VTAMA cream contains 10 mg of tapinarof in a white to off-white cream.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In two randomized, double-blind, multicenter, vehicle-controlled clinical trials (PSOARING 1 and PSOARING 2), 1025 adults with plaque psoriasis were treated with VTAMA cream or vehicle cream once daily for up to 12 weeks.

Subjects ranged in age from 18 to 75 years, with an overall median age of 51 years. The majority of subjects were white (85%) and male (57%); and 85% were non-Hispanic or Latino.

Table 1 presents adverse reactions that occurred in at least 1% of subjects treated with VTAMA cream, and for which the rate exceeded the rate for vehicle.

Table 1: Adverse Reactions Occurring in ≥1% of the Subjects in the 12-week PSOARING 1 and PSOARING 2 Clinical Trials

Adverse Reaction	VTAMA cream N=683 n (%)	Vehicle cream N=342 n (%)
Folliculitis ^a	140 (20)	3 (1)
Nasopharyngitis ^b	73 (11)	31 (9)
Contact dermatitis ^c	45 (7)	2 (1)
Headache ^d	26 (4)	5 (1)

Pruritus ^e	20 (3)	2 (1)
Influenza ^f	14 (2)	2 (1)

^a Folliculitis includes application site folliculitis and folliculitis

^b Nasopharyngitis includes nasopharyngitis, nasal congestion, pharyngitis, respiratory tract infection (RTI) viral, rhinorrhea, sinus congestion, upper RTI, and viral upper RTI

^c Contact dermatitis includes dermatitis, contact dermatitis, hand dermatitis, and rash

^d Headache includes headache, migraine, and tension headache

^e Pruritus includes application site pruritus, pruritus, generalized pruritus, and genital pruritus

^f Influenza includes influenza and influenza-like illness

Two (0.3%) subjects using VTAMA cream developed urticaria. Adverse reactions leading to treatment discontinuation in >1% of subjects who received VTAMA cream were contact dermatitis (2.9%) and folliculitis (2.8%).

In an open label safety trial (PSOARING 3), 763 subjects were treated for up to an additional 40 weeks after completing PSOARING 1 or PSOARING 2. In addition to the adverse reactions reported in the 12-week PSOARING 1 and PSOARING 2 clinical trials, the following adverse reactions were reported: urticaria (1.0%) and drug eruption (0.7%).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The available data on VTAMA cream use in pregnant women are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, subcutaneous administration of tapinarof to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in no significant adverse effects at doses 268 and 16 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of major birth defects, loss, and other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryofetal development study in rats, tapinarof was administered by subcutaneous injection to pregnant animals at doses of 1.2, 6.9 and 34 mg/kg/day during the period of organogenesis. Tapinarof was not associated with embryofetal lethality or fetal malformations. Tapinarof increased the incidence of skeletal variations (incomplete ossification of nasal bones) at the dose of 34 mg/kg/day (268 times the MRHD based on AUC comparisons).

In an embryofetal development study in rabbits, tapinarof was administered by subcutaneous injection to pregnant animals twice daily at doses of 0.3, 1, and 3 mg/kg/day during the period of organogenesis. Maternal toxicity as evidenced by decreased maternal body weight gain and associated increased post-implantation loss (embryolethality) was observed at 3 mg/kg/day. In addition, fetal skeletal variations were observed at 3 mg/kg/day. Tapinarof was not associated with embryofetal lethality or fetal malformations at doses up to 1 mg/kg/day (16 times the MRHD based on AUC comparison) or fetal malformations at doses up to 3 mg/kg/day (30 times the MRHD based on AUC comparison).

In a second embryofetal development study in rabbits, tapinarof was administered by continuous subcutaneous infusion to pregnant animals at doses of 1, 2 and 3 mg/kg/day during the period of organogenesis. Tapinarof was not associated with embryofetal lethality or fetal malformations at doses up to 3 mg/kg/day (20 times the MRHD based on AUC comparison).

In a prenatal and postnatal development study, tapinarof was administered by subcutaneous injection to pregnant rats at doses of 1, 6 and 30 mg/kg/day beginning on gestation day 6 through lactation day 20. Maternal toxicity associated with decreases in body weight gain and food consumption was noted at 30 mg/kg/day (268 times the MRHD based on AUC comparisons). Tapinarof decreased fetal survival and viability that resulted in reduced litter sizes and decreased fetal weights at doses greater than or equal to 6 mg/kg/day (45 times the MRHD based on AUC comparisons). No tapinarof-related effects on fetal survival and viability were noted at a dose of 1 mg/kg/day (6 times the MRHD based on AUC comparisons). No tapinarof-related effects on postnatal development, neurobehavioral or reproductive performance of offspring were noted at doses up to 30 mg/kg/day (268 times the MRHD based on AUC comparison).

8.2 Lactation

Risk Summary

No data are available regarding the presence of tapinarof in human milk or the effects of tapinarof on the breastfed infant, or on milk production. Tapinarof was detected in rat offspring following subcutaneous administration to pregnant female rats which suggests that tapinarof was transferred into the milk of lactating rats (*see Data*). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VTAMA cream and any potential adverse effects on the breastfed infant from VTAMA cream or from the underlying maternal condition.

Data

In a prenatal and postnatal development study, tapinarof was administered by subcutaneous injection to pregnant rats at doses of 1, 6, and 30 mg/kg/day from gestation day 6 through lactation day 20. Tapinarof was quantifiable in offspring plasma samples on postnatal day 10 at doses of 6 and 30 mg/kg/day, suggesting that tapinarof is present in animal milk.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of VTAMA cream have not been established in pediatric subjects with psoriasis under 18 years of age.

Juvenile Animal Toxicity Data

In a juvenile animal toxicity study, tapinarof was administered by subcutaneous injection to juvenile rats at doses of 1, 10 and 20 mg/kg/day from postnatal day (PND) 7 to 21 and at doses of 1.5, 15, and 30 mg/kg/day from PND 22 to 77. The dose escalation conducted at PND 22 was implemented to maintain consistent systemic exposure across the duration of the dosing period. Renal pelvic dilatation was observed at doses greater than or equal to 15 mg/kg/day (165 times the MRHD based on AUC comparisons). No adverse effects in juvenile animals were noted at 1.5 mg/kg/day (11 times the MRHD based on AUC comparisons).

8.5 Geriatric Use

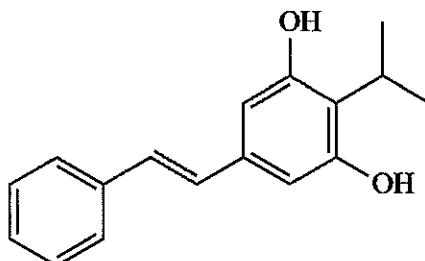
Of the 683 subjects exposed to VTAMA cream in the PSOARING 1 or PSOARING 2 clinical trials, 99 (14.5%) were 65 years of age and older, including 8 (1.2%) subjects who were 75 years of age and older. No overall

differences in efficacy, safety, or tolerability were observed between elderly subjects and younger adult subjects in clinical trials.

11 DESCRIPTION

VTAMA (tapinarof) cream contains tapinarof as the active ingredient. Tapinarof is an aryl hydrocarbon receptor agonist.

Tapinarof is a white to pale brown powder. Chemically, tapinarof is 3, 5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilbene, also known as (E)-2-isopropyl-5-styrylbenzene-1,3-diol, with the empirical formula C₁₇H₁₈O₂, a molecular weight of 254.32, and the following structural formula.



Each gram of VTAMA cream for topical use contains 10 mg of tapinarof in a white to off-white cream. VTAMA cream also contains the following inactive ingredients: benzoic acid, butylated hydroxytoluene, citric acid monohydrate, diethylene glycol monoethyl ether, edetate disodium, emulsifying wax, medium-chain triglycerides, polyoxyl 2 stearyl ether, polyoxyl 20 stearyl ether, polysorbate 80, propylene glycol, purified water, and sodium citrate dihydrate.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tapinarof is an aryl hydrocarbon receptor (AhR) agonist. The specific mechanisms by which VTAMA cream exerts its therapeutic action in psoriasis patients are unknown.

12.2 Pharmacodynamics

Pharmacodynamics of VTAMA cream are unknown.

Cardiac Electrophysiology

At the approved recommended dosage, VTAMA does not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

No accumulation was observed with repeat topical application. Plasma concentration of tapinarof was below the quantifiable limits (BQL) of the assay (lower limit of quantification was 50 pg/mL) in 68% of the pharmacokinetic samples. On Day 1, mean \pm SD values of C_{max} and AUC_{0-last} were 0.90 \pm 1.4 ng/mL and 4.1 \pm 6.3 ng.h/mL, respectively, following a mean daily dose of 5.23 g applied to a mean body surface area involvement of 27.2% (range 21 to 46%) in 21 subjects with moderate to severe plaque psoriasis. On Day 29, the mean \pm SD C_{max} and AUC_{0-last} were 0.12 \pm 0.15 ng/mL and 0.61 \pm 0.65 ng.h/mL, respectively.

Distribution

Human plasma protein binding of tapinarof is approximately 99% *in vitro*.

Elimination

Metabolism

Tapinarof is metabolized in the liver by multiple pathways including oxidation, glucuronidation, and sulfation *in vitro*.

Drug Interaction Studies

In Vitro Studies

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: Tapinarof is not an inhibitor of CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CRP2D6 or CYP3A4/5. Tapinarof is not an inducer of CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4.

Transporter Systems: Tapinarof is not an inhibitor of BCRP, MATE1, MATE-2K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, or P-gp. Tapinarof is not a substrate for BCRP, OATP1B1, OATP1B3, or P-gp.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term carcinogenicity studies were conducted in mice (daily topical administration at doses of 0.5, 1.5 and 3% tapinarof cream) and in rats (subcutaneous administration at doses of 0.1, 0.3, and 1 mg/kg/day tapinarof). No drug-related neoplasms were noted in mice after 98 (females) to 102 (males) weeks of daily topical administration at doses up to 3% tapinarof cream (44 times the MRHD based on AUC comparisons). No drug-related neoplasms were noted in female rats after 83 weeks of daily subcutaneous administration at doses up to 1 mg/kg/day tapinarof (9 times the MRHD based on AUC comparisons).

Tapinarof revealed no evidence of mutagenicity or clastogenicity in an Ames assay, an *in vitro* mammalian chromosomal aberration assay, an *in vitro* mouse lymphoma assay and two *in vivo* micronucleus-assays in mice and rats.

Tapinarof did not impair female fertility at subcutaneous doses up to 30 mg/kg/day (268 times the MRHD based on AUC comparisons).

14 CLINICAL STUDIES

Two multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trials were conducted to evaluate the safety and efficacy of VTAMA cream for the treatment of adults with plaque psoriasis (PSOARING 1 [NCT03956355] and PSOARING 2 [NCT03983980]). These trials were conducted in a total of 1025 subjects randomized 2:1 to VTAMA cream or vehicle cream applied once daily for 12 weeks to any lesion regardless of anatomic location.

Baseline disease severity was graded using the 5-point Physician's Global Assessment (PGA). The majority of subjects had "Moderate" disease (82%), while 10% had "Mild" disease, and 8% had "Severe" disease at baseline. The extent of disease involvement assessed by mean body surface area (BSA), excluding the scalp, palms, and soles, was 8% (range 3 to 20%). Subjects ranged in age from 18 to 75 years, with a median age of 51 years. Overall, 57% of the subjects were male and 85% were White.

The primary efficacy endpoint in both studies was the proportion of subjects who achieved treatment success, defined as a PGA score of "Clear" (0) or "Almost Clear" (1) and at least a 2-grade improvement from baseline. Efficacy results from the two trials are summarized in Table 2.

Table 2: Clinical Response at Week 12 in PSOARING 1 and PSOARING 2 in Adults with Plaque Psoriasis (Intent-to-Treat; Multiple Imputation)

Clinical Response	PSOARING 1		PSOARING 2	
	VTAMA cream N=340	Vehicle cream N=170	VTAMA cream N=343	Vehicle cream N=172
PGA Treatment Success ^a	36%	6%	40%	6%
Difference (95% CI)	29% (22%, 36%)		34% (27%, 41%)	

^a Treatment success was defined as a PGA score of “Clear” or “Almost Clear” and at least a 2-grade improvement from baseline.

Following 12 weeks of treatment, 73 subjects randomized to VTAMA achieved complete disease clearance (PGA 0) and had VTAMA withdrawn. These subjects were followed for up to 40 additional weeks with a median time to first worsening (PGA ≥ 2 [“Mild”]) of 114 days (95% CI: 85, 142).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

VTAMA (tapinarof) cream, 1% is a white to off-white cream. Each gram of VTAMA cream contains 10 mg of tapinarof. It is supplied in the following size:

60 g laminated tubes: NDC 81672-5051-1

Storage and Handling:

- Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F) with excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F).
- Do not freeze.
- Protect from exposure to excessive heat.
- Keep out of reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Administration Instructions

- Apply VTAMA cream once daily to psoriasis skin lesions only and avoid unaffected areas of skin.
- Wash hands after application unless VTAMA cream is for treatment of the hands.
- Advise patients that VTAMA cream is for external use only.

Marketed by:

Dermavant Sciences Inc., 3780 Kilroy Airport Way, Long Beach, CA 90806

VTAMA is a registered trademark of Dermavant Sciences, GmbH or its affiliates.

U.S. Patents: www.dermavant.com/patents

PATIENT INFORMATION
VTAMA® (Vee-TAM-uh)
(tapinarof)
cream, for topical use

Important information: VTAMA cream is for use on the skin (topical use) only. Do not use VTAMA cream in your eyes, mouth, or vagina.

What is VTAMA cream?

VTAMA cream is a prescription medicine used on the skin (topical) to treat plaque psoriasis in adults.

It is not known if VTAMA cream is safe and effective in children with psoriasis under 18 years of age.

Before using VTAMA cream, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if VTAMA cream will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if VTAMA cream passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with VTAMA cream.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I use VTAMA cream?

- Use VTAMA cream exactly as your healthcare provider tells you to use it.

Apply a thin layer of VTAMA cream only to your psoriasis skin lesions 1 time a day. Avoid applying VTAMA cream to unaffected areas of your skin.

- Wash your hands after applying VTAMA cream unless you are using it to treat your hands.
- If someone else applies VTAMA cream for you, they should wash their hands after application.

What are the possible side effects of VTAMA cream?

The most common side effects of VTAMA cream include:

- | | |
|---|------------|
| • red raised bumps around the hair pores (folliculitis) | • headache |
| • pain or swelling in the nose and throat (nasopharyngitis) | • itching |
| • skin rash or irritation including itching and redness,
peeling, burning, or stinging | • flu |

These are not all the possible side effects of VTAMA cream.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store VTAMA cream?

- Store VTAMA cream at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Do not freeze VTAMA cream.
- Protect VTAMA cream from exposure to excessive heat.
- Keep VTAMA cream and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of VTAMA cream.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use VTAMA cream for a condition for which it was not prescribed. Do not give VTAMA cream to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about VTAMA cream that is written for health professionals.

What are the ingredients in VTAMA cream?

Active ingredient: tapinarof

Inactive ingredients: benzoic acid, butylated hydroxytoluene, citric acid monohydrate, diethylene glycol monoethyl ether, edetate disodium, emulsifying wax, medium-chain triglycerides, polyoxyl 2 stearyl ether, polyoxyl 20 stearyl ether, polysorbate 80, propylene glycol, purified water, and sodium citrate dihydrate.

Marketed by: Dermavant Sciences Inc., 3780 Kilroy Airport Way, Long Beach, CA 90806

For more information, go to www.VTAMA.com or call 1-8DERMAVANT

U.S. Patents: www.dermavant.com/patents

VTAMA is a registered trademark of Dermavant Sciences, GmbH or its affiliates.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Issued: 5/2022

処方情報の重要事項

これらの重要な事項には、本剤を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。本剤の処方情報の全文を参照のこと。

VTAMA (tapinarof) 外用クリーム

米国初回承認：2022年

-----効能・効果-----

VTAMA クリーム 1%は、成人の尋常性乾癬の局所治療を適応とする芳香族炭化水素受容体アゴニストである（1 章）。

-----用法・用量-----

- VTAMA クリームを 1 日 1 回、患部に薄く塗布する（2 章）。
- VTAMA クリームは、口内、眼及び膣内には投与しないこと（2 章）。

-----剤形及び含量-----

1%クリーム（3 章）

VTAMA クリーム 1 g 中に、tapinarof 10 mg を含有する（3 章）。

-----禁忌-----

なし（4 章）

-----副作用-----

VTAMA クリームを塗布した被験者で発現頻度の高い副作用（発現頻度 1%以上）は、毛包炎、上咽頭炎、接触皮膚炎、頭痛、そう痒症及びインフルエンザであった（6.1 項）。

副作用が疑われる場合は、Dermavant Sciences, Inc. (1-8DERMAVANT) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に報告すること。

患者に伝えるべき情報及び FDA から承認された患者向け添付文書は 17 章を参照のこと。

改訂：2022 年 5 月

処方情報全文：目次*

1 効能・効果	3
2 用法・用量	3
3 剤形及び含量	3
4 禁忌	3
6 副作用	3
6.1 臨床試験成績	3
8 特別な集団への投与	4
8.1 妊婦	4
8.2 授乳婦	5
8.4 小児における使用	6
8.5 高齢者における使用	6
11 性状	6
12 薬効薬理	6
12.1 作用機序	6
12.2 薬力学	7
12.3 薬物動態	7
13 非臨床毒性試験	7
13.1 がん原性、変異原性、受胎能の低下	7
14 臨床成績	8
16 供給形態／貯法及び取り扱い	9
17 患者に伝えるべき情報	9

*処方情報全文から省略した項目又は下位項目は含まれていない。

処方情報全文

1 効能・効果

VTAMA[®] (tapinarof) クリーム 1%は、成人の尋常性乾癬の局所治療を適応とする芳香族炭化水素受容体アゴニストである。

2 用法・用量

VTAMA クリームを 1 日 1 回、患部に薄く塗布する。

VTAMA クリームを手の治療に用いる場合を除き、塗布後は手を洗うこと。

VTAMA クリームは、口内、眼及び膣内には投与しないこと。

3 剤形及び含量

1%クリーム

白色～微黄白色の VTAMA クリーム 1 g 中に、tapinarof 10 mg を含有する。

4 禁忌

なし

6 副作用

6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率は、他剤の臨床試験における副作用発現率と直接比較することはできず、実際の医療現場における発現率を反映していない可能性がある。

ランダム化、二重盲検、多施設共同、基剤対照臨床試験の 2 試験（PSOARING 1 試験及び PSOARING 2 試験）では、成人尋常性乾癬患者 1025 名が VTAMA クリーム又は基剤クリームを 1 日 1 回最大 12 週間塗布された。

被験者は 18～75 歳で、全体での年齢の中央値は 51 歳であった。被験者の大多数は白人（85%）、男性（57%）であった。85%が非ヒスパック系又はラテン系であった。

VTAMA クリームを塗布された被験者の少なくとも 1%以上に認められ、基剤クリーム群の発現率を上回った副作用を表 1 に示す。

表 1 12 週間の臨床試験（PSOARING 1 試験及び PSOARING 2 試験）で被験者の 1%以上に認められた副作用

副作用	VTAMA クリーム N=683 n (%)	基剤クリーム N=342 n (%)
毛包炎 ^a	140 (20)	3 (1)
上咽頭炎 ^b	73 (11)	31 (9)
接触皮膚炎 ^c	45 (7)	2 (1)
頭痛 ^d	26 (4)	5 (1)
そう痒症 ^e	20 (3)	2 (1)
インフルエンザ ^f	14 (2)	2 (1)

a 毛包炎は、適用部位毛包炎及び毛包炎を含む。

b 上咽頭炎は、上咽頭炎、鼻閉、咽頭炎、ウイルス性気道感染（RTI）、鼻漏、副鼻腔うつ血、上 RTI 及びウイルス性上 RTI を含む。

c 接触皮膚炎は、皮膚炎、接触皮膚炎、手皮膚炎及び発疹を含む。

d 頭痛は、頭痛、片頭痛及び緊張性頭痛を含む。

e そう痒症は、適用部位そう痒感、そう痒症、全身性そう痒症及び陰部そう痒症を含む。

f インフルエンザは、インフルエンザ及びインフルエンザ様疾患を含む。

VTAMA クリームを使用した 2 名 (0.3%) に蕁麻疹が認められた。VTAMA クリームを塗布された被験者の 1%超で塗布中止に至った副作用は、接触皮膚炎 (2.9%) 及び毛包炎 (2.8%) であった。

非盲検安全性試験（PSOARING 3 試験）では、763 名が PSOARING 1 試験又は PSOARING 2 試験の完了後さらに最大 40 週間塗布された。12 週間の臨床試験（PSOARING 1 試験及び PSOARING 2 試験）で報告された副作用に加え、以下の副作用が報告された：蕁麻疹 (1.0%) 及び癰瘍 (0.7%)。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

リスクの概要

本剤に関連する重大な先天異常、流産、又はその他の母体もしくは胎児の有害転帰のリスクを評価するために利用できる妊婦に対する VTAMA クリームの使用に関するデータは不十分である。動物を用いた生殖試験では、器官形成期に妊娠ラット及びウサギに tapinarof を皮下投与したこと、それぞれ最大推奨臨床用量 (MRHD) の 268 倍及び 16 倍の用量で重大な有害作用は認められなかった（「データ」参照）。

適応患者集団における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠には、重大な先天異常、流産及びその他の有害転帰の背景リスクがある。米国的一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4% 及び 15%～20% である。

データ

動物データ

ラット胚・胎児発生に関する試験では、tapinarof を 1.2, 6.9 及び 34 mg/kg/day の用量で妊娠ラットに器官形成期に皮下投与した。tapinarof 投与では、胚胎児死亡及び胎児奇形は認められなかった。tapinarof 投与により、34 mg/kg/day 群（AUC の比較に基づく MRHD の 268 倍）で骨格変異（鼻骨不完全骨化）の増加が認められた。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、tapinarof を 0.3, 1 及び 3 mg/kg/day の用量で妊娠ウサギに器官形成期に 1 日 2 回皮下投与した。母動物毒性として、母動物の体重増加量の減少及びそれに伴う着床後死亡（胎児死亡）の増加が 3 mg/kg/day 群で認められた。さらに、胎児骨格変異が 3 mg/kg/day 群で認められた。tapinarof 投与では、1 mg/kg/day（AUC の比較に基づく MRHD の 16 倍）までの用量で胚胎児死亡及び胎児奇形は認められず、3 mg/kg/day（AUC の比較に基づく MRHD の 30 倍）までの用量で胎児奇形は認められなかった。

もう 1 試験のウサギ胚・胎児発生に関する試験では、tapinarof を 1, 2 及び 3 mg/kg/day の用量で妊娠ウサギに器官形成期に持続皮下投与した。tapinarof 投与では、3 mg/kg/day（AUC の比較に基づく MRHD の 20 倍）までの用量で胚胎児死亡及び胎児奇形は認められなかった。

出生前及び出生後の発生に関する試験では、tapinarof を 1, 6 及び 30 mg/kg/day の用量で妊娠ラットに妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで皮下投与した。母動物毒性として、体重増加量及び摂餌量の減少が 30 mg/kg/day 群（AUC の比較に基づく MRHD の 268 倍）で認められた。tapinarof 投与により、6 mg/kg/day（AUC の比較に基づく MRHD の 45 倍）以上の用量で胎児生存率及び生存能力の低下が認められ、その結果として、出生児数及び胎児体重が低値を示した。1 mg/kg/day 群（AUC の比較に基づく MRHD の 6 倍）では、胎児生存率及び生存能力に被験物質に関連する影響は認められなかった。30 mg/kg/day（AUC の比較に基づく MRHD の 268 倍）までの用量で出生児の出生後の発生、神経行動学的機能及び生殖能に被験物質に関連する影響は認められなかった。

8.2 授乳婦

リスクの概要

tapinarof のヒト母乳中への移行、乳児への影響及び母乳產生に対する影響に関するデータは得られていない。tapinarof は、妊娠雌ラットへの皮下投与後に出生児ラットで検出されたことから、授乳期ラットの乳汁中に移行したことが示唆される（「データ」参照）。動物の乳汁中に移行する薬剤は、ヒト母乳中にも移行する可能性が高い。授乳婦では、VTAMA クリームの臨床的必要性及び VTAMA クリーム又は母体の基礎状態による授乳児に対する潜在的な有害作用と併せて、授乳による成長及び健康上の利益を考慮する必要がある。

データ

出生前及び出生後の発生に関する試験では、tapinarof を 1, 6 及び 30 mg/kg/day の用量で妊娠ラットに妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで皮下投与した。6 及び 30 mg/kg/day 群では、生後 10 日目の出生児の血漿検体で tapinarof が定量可能であり、tapinarof が動物の乳汁中に移行することが示唆された。

8.4 小児における使用

18 歳未満の小児乾癬患者に対する VTAMA クリームの安全性及び有効性は確立されていない。

幼若動物における毒性データ

幼若動物を用いた毒性試験では、tapinarof を 1, 10 及び 20 mg/kg/day の用量で生後 7~21 日目、1.5, 15 及び 30 mg/kg/day の用量で生後 22~77 日目に幼若ラットに皮下投与した。投与期間全体を通して一貫した全身曝露量を維持するために、生後 22 日目に用量増量を行った。15 mg/kg/day (AUC の比較に基づく MRHD の 165 倍) 以上の用量で腎孟拡張が認められた。1.5 mg/kg/day 群 (AUC の比較に基づく MRHD の 11 倍) では幼若動物に有害作用は認められなかった。

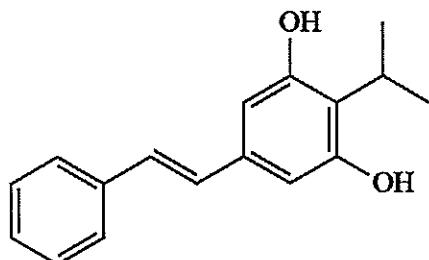
8.5 高齢者における使用

PSOARING 1 試験又は PSOARING 2 試験で VTAMA クリームを塗布された 683 名のうち、99 名 (14.5%) が 65 歳以上であり、このうち 8 名 (1.2%) が 75 歳以上であった。臨床試験では、有効性、安全性及び忍容性に高齢被験者と非高齢成人被験者の間で全体的に差は認められなかった。

11 性状

VTAMA (tapinarof) クリームは、有効成分として tapinarof を含有する。tapinarof は芳香族炭化水素受容体アゴニストである。

tapinarof は白色～淡褐色の粉末である。tapinarof の化学名は 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilbene (別称 : (E)-2-isopropyl-5-styrylbenzene-1,3-diol)、組成式は C₁₇H₁₈O₂、分子量は 254.32、構造式は以下のとおりである。



白色～微黄白色の VTAMA クリーム 1 g 中に、tapinarof 10 mg を含有する。VTAMA クリームは、添加物として安息香酸、ジブチルヒドロキシトルエン、クエン酸水和物、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、エデト酸ナトリウム水和物、乳化ワックス、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ステアレス-2 (ポリオキシエチレンステアリルエーテル-2)、ステアレス-20 (ポリオキシエチレンステアリルエーテル-20)、ポリソルベート 80、プロピレングリコール、精製水及びクエン酸ナトリウム二水和物を含有する。

12 薬効薬理

12.1 作用機序

tapinarof は芳香族炭化水素受容体 (AhR) アゴニストである。VTAMA クリームが乾癬患者で治

療作用を発揮する具体的な機序は不明である。

12.2 薬力学

VTAMA クリームの薬力学は不明である。

心臓電気生理

既承認の推奨用量では、VTAMA クリームは臨床的に意義のある QTc 間隔延長を誘発しない。

12.3 薬物動態

吸收

反復局所塗布による蓄積は認められなかった。tapinarof の血漿中濃度は、薬物動態用検体の 68% で測定法の定量下限未満 (BQL) (定量下限 : 50 pg/mL) であった。中等度から重度の尋常性乾癬患者 21 名で体表面積に占める平均面積が 27.2% (範囲 : 21%~46%) の病変部に対して平均 1 日量 5.23 g を塗布したときの 1 日目の C_{max} 及び AUC_{0-last} の平均値±SD は、それぞれ 0.90 ± 1.4 ng/mL 及び 4.1 ± 6.3 ng.h/mL であった。29 日目の C_{max} 及び AUC_{0-last} の平均値±SD は、それぞれ 0.12 ± 0.15 ng/mL 及び 0.61 ± 0.65 ng.h/mL であった。

分布

tapinarof の *in vitro* ヒト血漿蛋白結合率は約 99% である。

消失

代謝

tapinarof は、*in vitro* では酸化、グルクロロン酸抱合及び硫酸抱合を含め複数の経路を介して肝臓で代謝される。

薬物相互作用試験

In Vitro 試験

チトクローム P450 (CYP) 酵素 : tapinarof は、CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CRP2D6 及び CYP3A4/5 に対して阻害作用を示さず、CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さない。

トランスポーターシステム : tapinarof は、BCRP, MATE1, MATE-2K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 及び P-gp に対して阻害作用を示さず、BCRP, OATP1B1, OATP1B3 及び P-gp の基質でない。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能の低下

マウス (0.5%, 1.5% 及び 3% の用量の tapinarof クリームの連日局所塗布) 及びラット (0.1, 0.3

及び 1 mg/kg/day の用量の tapinarof の皮下投与) を用いた長期がん原性試験を実施した。マウスでは、3% (AUC の比較に基づく MRHD の 44 倍) までの用量で tapinarof クリームを 98 週間 (雌)～102 週間 (雄) 連日局所塗布したところ、被験物質に関連する腫瘍は認められなかった。雌ラットでは、1 mg/kg/day (AUC の比較に基づく MRHD の 9 倍) までの用量で 83 週間連日皮下投与したところ、被験物質に関連する腫瘍は認められなかった。

tapinarof は、Ames 試験、哺乳類培養細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験、*in vitro* マウスリンフォーマ試験、並びにマウス及びラットを用いる 2 つの *in vivo* 小核試験で変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかった。

tapinarof は、30 mg/kg/day (AUC の比較に基づく MRHD の 268 倍) までの用量の皮下投与で雌受胎能を低下させなかった。

14 臨床成績

2 試験の多施設共同、ランダム化、二重盲検、基剤対照試験を実施し、成人尋常性乾癬患者の治療における VTAMA クリームの安全性及び有効性を評価した (PSOARING 1 試験 [NCT03956355] 及び PSOARING 2 試験 [NCT03983980])。これらの試験では合計 1025 名の被験者を 2 : 1 の割合でランダム化し、解剖学的部位を問わず病変部に VTAMA クリーム又は基剤クリームを 1 日 1 回 12 週間塗布した。

ベースラインの疾患重症度を 5 段階評価の Physician's Global Assessment (PGA) でグレード判定した。ベースライン時は、大多数の被験者の疾患の重症度が「中等度」(82%) であり、「軽度」は 10%，「重度」は 8% であった。頭皮、手掌及び足底を除き、平均体表面積 (BSA) で評価する病変が占める割合は、8% (範囲：3%～20%) であった。被験者は 18～75 歳で、年齢の中央値は 51 歳であった。全体として、被験者の 57% が男性、85% が白人であった。

いずれの試験も有効性の主要評価項目は、治療成功の被験者の割合とした。治療成功は、PGA スコアがベースラインから少なくとも 2 段階以上改善し、かつ PGA スコアが 0 「消失」又は 1 「ほぼ消失」であることと定義した。2 試験の有効性の結果を表 2 に要約する。

表 2 成人尋常性乾癬患者を対象とした PSOARING 1 試験及び PSOARING 2 試験の 12 週目の臨床効果 (Intent-to-Treat ; 多重代入法)

臨床効果	PSOARING 1 試験		PSOARING 2 試験	
	VTAMA クリーム N=340	基剤クリーム N=170	VTAMA クリーム N=343	基剤クリーム N=172
PGA 治療成功 ^a	36%	6%	40%	6%
差 (95% CI)	29% (22%, 36%)		34% (27%, 41%)	

^a 治療成功は、PGA スコアがベースラインから少なくとも 2 段階以上改善し、かつ PGA スコアが「消失」又は「ほぼ消失」であることと定義した。

12 週間の投与後、VTAMA クリーム群の 73 名で病変が完全に消失し (PGA スコア 0)、VTAMA クリームの投与を中止した。これらの被験者についてさらに 40 週間追跡調査を行ったところ、初

回悪化（PGA スコア 2 [「軽度」] 以上）までの期間の中央値は 114 日（95% CI : 85～142 日）であった。

16 供給形態／貯法及び取り扱い

VTAMA (tapinarof) クリーム 1%は白色～微黄白色のクリームである。VTAMA クリーム 1 g 中に、 tapinarof 10 mg を含有する。以下の包装サイズで供給される。

60 g 入りラミネートチューブ：NDC 81672-5051-1

保管及び取り扱い：

- 20°C～25°C (68°F～77°F) で保管し、 15°C～30°C (59°F～86°F) の範囲内の変動は許容される。
- 凍結しないこと。
- 過度の熱を避けて保管すること。
- 子どもの手の届かない所に保管すること。

17 患者に伝えるべき情報

FDA から承認された患者向け添付文書（患者向け情報）を読むよう患者に指導すること。

塗布方法

- 乾癬の皮膚病変のみに VTAMA クリームを 1 日 1 回塗布し、患部以外の皮膚には塗布しないこと。
- VTAMA クリームを手の治療に用いる場合を除き、塗布後は手を洗うこと。
- VTAMA クリームは外用のみに使用するよう患者に指導すること。

製造販売元：

Dermavant Sciences Inc., 3780 Kilroy Airport Way, Long Beach, CA 90806

VTAMA は Dermavant Sciences, GmbH 又はその関連会社の登録商標です。

米国特許：www.dermavant.com/patents

患者向け情報
VTAMA® (Vee-TAM-uh)
(tapinarof)
外用クリーム

重要な情報： VTAMA クリームは皮膚（外用）のみにご使用ください。 VTAMA クリームを目、口、膣には使用しないでください。

VTAMA クリームとは？

VTAMA クリームは、成人の尋常性乾癬の治療を目的として皮膚（外用）に使用される処方せん医薬品です。

VTAMA クリームを 18 歳未満の小児乾癬患者に使用した場合の安全性と有効性についてはわかつていません。

VTAMA クリームをご使用になる前に、次のことを含め、あなたの健康状態についてすべて医師・薬剤師にお伝えください。

- ・妊娠中の方又はこれから妊娠する予定の方。 VTAMA クリームがお腹の中の胎児に悪影響を及ぼすかどうかはわかつていません。
- ・授乳中の方又はこれから授乳する予定の方。 VTAMA クリームが母乳中に移行するかどうかはわかつていません。 VTAMA クリームの使用中に乳児に授乳するための最善の方法については、医師・薬剤師にご相談ください。

処方せん医薬品、一般用医薬品、ビタミン剤、ハーブサプリメントなど、あなたが現在服用しているすべてのお薬について医師・薬剤師にお伝えください。

VTAMA クリームはどのように使用したらよいですか？

- ・ VTAMA クリームは、医師・薬剤師から指示されたとおりにご使用ください。
- ・ VTAMA クリームは、乾癬の皮膚病変にのみ、1 日 1 回、薄く塗ってください。皮膚の患部以外の場所に VTAMA クリームを塗らないようにしてください。
- ・ 手の治療に使用している場合を除き、VTAMA クリームを塗った後は手を洗ってください。
- ・ VTAMA クリームを誰かに塗ってもらった場合は、塗ってくれた方も塗った後に手を洗ってください。

VTAMA クリームではどのような副作用が起こる可能性がありますか？

VTAMA クリームの主な副作用は以下のとおりです。

- | | |
|------------------------------------|------|
| ・毛穴の周囲が赤く腫れて盛り上がること（毛包炎） | ・頭痛 |
| ・鼻や喉の痛みや腫れ（上咽頭炎） | ・かゆみ |
| ・かゆみや赤み、剥離、灼熱感、刺すような痛みなど、皮疹や皮膚の刺激感 | ・風邪 |

VTAMA クリームで起こる可能性のある副作用はこれですべてではありません。

副作用に関する医学的助言は担当医師にご連絡ください。副作用について FDA (1-800-FDA-1088) までご報告いただいてもかまいません。

VTAMA クリームはどのように保管したらよいですか？

- VTAMA クリームは、68°F～77°F (20°C～25°C) の室温で保管してください。
- VTAMA クリームを凍結させないでください。
- VTAMA クリームは、過度の熱を避けて保管してください。
- VTAMA クリームを含め、すべてのお薬は子どもの手の届かない所に保管してください。

VTAMA クリームの安全かつ有効な使用に関する一般的な情報

お薬は、患者向け情報の冊子に記載されていない目的で処方されることがあります。VTAMA クリームは、処方された目的とは異なる病気に対しては使用しないでください。たとえあなたと同じ症状のある方であっても、VTAMA クリームを他の人にあげないでください。その人に悪影響を及ぼすかもしれません。医療従事者向けに作成された VTAMA クリームの情報をお求めの場合は、担当薬剤師又は医師・薬剤師にお尋ねください。

VTAMA クリームの成分は何ですか？

有効成分 : tapinarof

添加剤 : 安息香酸、ジブチルヒドロキシトルエン、クエン酸水和物、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、エデト酸ナトリウム水和物、乳化ワックス、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ステアレス-2 (ポリオキシエチレンステアリルエーテル-2)、ステアレス-20 (ポリオキシエチレンステアリルエーテル-20)、ポリソルベート 80、プロピレングリコール、精製水、クエン酸ナトリウム二水和物

製造販売元 : Dermavant Sciences Inc., 3780 Kilroy Airport Way, Long Beach, CA 90806

さらに詳しい情報については、www.VTAMA.com をご覧いただくな、1-8DERMAVANT にお電話ください。

米国特許 : www.dermavant.com/patents

VTAMA は Dermavant Sciences, GmbH 又はその関連会社の登録商標です。

この患者向け情報は米国食品医薬品局の承認を得ています。発行日 : 2022 年 5 月

タピナロフ

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.7 同種同効品一覧表

日本たばこ産業株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表	3
--------------------	---

1.7 同種同効品一覧表

JTE-061（以下、本剤）の効能又は効果は「アトピー性皮膚炎」及び「尋常性乾癬」を予定している。本剤及び「アトピー性皮膚炎」又は「尋常性乾癬」の効能又は効果を有する同種同効品（単剤の外皮用剤のうち、直近で承認された2品目ずつ）の一覧を表1に示す。

表 1 同種同効品一覧表

販売名	ブイタマークリーム 1%	コレクチム軟膏 0.5% コレクチム軟膏 0.25%	モイゼルト軟膏 0.3% モイゼルト軟膏 1%	ポンアルファハイ軟膏 20 µg/g, ポンアルファハイローション 20 µg/g	オキサロール軟膏 25 µg/g, オキサロールローション 25 µg/g
一般的名称	タピナロフ (Tapinarof)	デルゴシチニブ (Delgocitinib)	ジファミラスト (Difamilast)	タカルシトール水和物 (Tacalcitol Hydrate)	マキサカルシトール (Maxacalcitol)
会社名	日本たばこ産業株式会社	日本たばこ産業株式会社	大塚製薬株式会社	岩城製薬株式会社	マルホ株式会社
効能又は効果	アトピー性皮膚炎, 尋常性乾癬	アトピー性皮膚炎	アトピー性皮膚炎	尋常性乾癬	尋常性乾癬, 魚鱗癬群, 掌蹠角化症, 掌蹠膿疱症
添付文書改訂日	—	2023年1月	2023年12月	2023年7月	2023年4月

外用ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤
デルゴシチニブ軟膏処方箋医薬品^注

コレクチム[®] 軟膏 0.5%

コレクチム[®] 軟膏 0.25%

CORECTIM[®] Ointment 0.5% · 0.25%

貯法：室温保存

**有効期間：36箇月（軟膏0.5%・0.25%）

注）注意一医師等の処方箋により使用すること

	軟膏 0.5%	軟膏 0.25%
承認番号	30200AMX00046000	30300AMX00243000
販売開始	2020年6月	2021年6月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	コレクチム [®] 軟膏0.5%	コレクチム [®] 軟膏0.25%
有効成分 (1g中)	デルゴシチニブ5mg	デルゴシチニブ2.5mg
添加剤	白色ワセリン、パラフィン、スクワラン	

3.2 製剤の性状

販売名	コレクチム [®] 軟膏0.5%	コレクチム [®] 軟膏0.25%
性状	白色の軟膏	

4. 効能又は効果

アトピー性皮膚炎

6. 用法及び用量

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

通常、小児には、0.25%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。

症状に応じて、0.5%製剤を1日2回塗布することができる。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとするが、体格を考慮すること。

7. 用法及び用量に関する注意

7.1 1回あたりの塗布量は体表面積の30%までを目安とすること。

7.2 0.5%製剤で治療開始4週間以内に症状の改善が認められない場合は、使用を中止すること。

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

7.4 小児に0.5%製剤を使用し、症状が改善した場合は、0.25%製剤への変更を検討すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴のある患者

9.1.1 皮膚感染症を伴う患者

皮膚感染部位を避けて使用すること。なお、やむを得ず使用する場合には、あらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行う、若しくはこれらとの併用を考慮すること。

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。動物実験（ラット、経口投与）で、胎児に移行することが報告されている¹⁾。また、動物実験（ラット及びウサギ、経口投与）で、本剤の最大臨床用量における曝露量（AUC）の231倍及び528倍の曝露量で胚・胎児死亡率の増加が報告されている²⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット、経口投与）で、乳汁中に移行することが報告されている³⁾。

**9.7 小児等

低出生体重児、新生児及び6カ月未満の乳児を対象に、有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
** 感染症及び寄生虫症	適用部位毛包炎（2.4%）、ヘルペス性状湿疹	口腔ヘルペス、単純ヘルペス、帯状疱疹、膿瘍
皮膚及び皮下組織障害		接触皮膚炎
一般・全身障害及び投与部位の状態	適用部位ざ瘡（2.0%）、適用部位刺激感、適用部位紅斑	適用部位そう痒感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 粘膜、潰瘍、明らかに局面を形成しているびらん等への塗布は避けること。

14.1.2 万一、眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いた2年間経口投与がん原性試験において、胸腺腫（10mg/kg/日以上）及び皮下の脂肪腫（3mg/kg/日以上）が認められた。ラットに3及び10mg/kg/日を反復経口投与したときのデルゴシチニブの曝露量（AUC）は、最大臨床用量における曝露量の84倍及び309倍であった⁴⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 16歳以上のアトピー性皮膚炎患者

16歳以上のアトピー性皮膚炎患者に本剤0.5%を1回最大5g、1日2回反復塗布し、デルゴシチニブの血漿中濃度を測定した（定量下限：1.0ng/mL）。デルゴシチニブの血漿中濃度が検出された患者割合は、塗布4週時では11.9%（59/494例）、塗布12週時では15.8%（65/411例）、塗布28週時では14.2%（54/380例）、塗布52週時では11.5%（30/262例）であった。最大値は、塗布4週時は10.8ng/mL、塗布12週時は13.1ng/mL、塗布28週時は13.3ng/mL、塗布52週時では7.3ng/mLであった⁵⁾。

16.1.2 2歳以上16歳未満のアトピー性皮膚炎患者

2歳以上16歳未満のアトピー性皮膚炎患者に本剤を1回最大5g、1日2回反復塗布し、デルゴシチニブの血漿中濃度を測定した（定量下限：1.0ng/mL）。本剤0.25%を塗布した場合、デルゴシチニブの血漿中濃度が検出された患者割合は、塗布2週時では4.9%（3/61例）、塗布4週時では5.0%（3/60例）であった。最大値は、塗布2週時は4.7ng/mL、塗布4週時は1.6ng/mLであった。また、本剤0.25%又は0.5%の長期塗布期間中、デルゴシチニブの血漿中濃度が検出された患者割合は、塗布12週時は16.4%（11/67例）、塗布28週時は4.9%（3/61例）、塗布56週時は8.8%（5/57例）であった。最大値は、塗布52週時の11.8ng/mLであった⁶⁾。

**16.1.3 6ヵ月以上2歳未満のアトピー性皮膚炎患者

6ヵ月以上2歳未満のアトピー性皮膚炎患者に本剤を1回最大2.5g、1日2回反復塗布し、デルゴシチニブの血漿中濃度を測定した（定量下限：1.0ng/mL）。デルゴシチニブの血漿中濃度が検出された患者割合は、塗布4週時では31.8%（7/22例）、塗布28週時では22.7%（5/22例）、塗布52週時では4.8%（1/21例）であった。最大値は、塗布4週時は2.1ng/mL、塗布28週時では7.3ng/mL、塗布52週時では1.8ng/mLであった⁷⁾。

16.3 分布

デルゴシチニブのヒト血漿中蛋白結合率は21.8~29.1%であった（in vitro）¹⁾。

16.4 代謝

デルゴシチニブは、ヒト皮膚ミクロソーム及びヒト肝細胞では代謝されなかった。デルゴシチニブは、ヒト肝ミクロソームにおいてわずかに代謝され、主にCYP3A4が寄与する（in vitro）⁸⁾。

16.5 排泄

ラットに¹⁴C標識したデルゴシチニブを静脈内投与したとき、投与168時間後までに投与放射能の65.4%が尿中に排泄され、30.9%が糞中に排泄された。また、イスに¹⁴C標識したデルゴシチニブを静脈内投与したとき、

投与168時間後までに投与放射能の68.6%が尿中に排泄され、27.5%が糞中に排泄された³⁾。

16.7 薬物相互作用

デルゴシチニブは、P-gp、OAT3及びOCT2の基質である (*in vitro*)⁹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第Ⅲ相比較試験及び継続長期試験 (QBA4-1試験) ¹⁰⁾

中等症～重症¹¹⁾の16歳以上のアトピー性皮膚炎患者158例を対象に、本剤0.5%又はプラセボを1日2回、1回最大5gを4週間反復塗布した。その後、継続可能な症例では本剤0.5%を1日2回、1回最大5gを24週間反復塗布した¹²⁾。主要評価項目である塗布4週時(最終評価時)のmodified Eczema Area and Severity Index (mEASI) スコア¹³⁾変化率は、表1のとおりであった。

注1) mEASIスコア10以上、Investigator's Global Assessment (IGA) スコア3(中等症)又は4(重症)、炎症を伴う皮疹の%BSA(全身の総面積に対する炎症を伴う皮疹面積の割合)10%以上30%未満

注2) 経口ステロイド製剤、タクロリムス水和物軟膏、経口シクロスボリン製剤、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤、光線療法は併用禁止とした(4週以降、ステロイド外用剤は、必要な場合に限り使用可能とした)。密封法及び重層法は用いられていなかった。

注3) EASIスコアから頭頸部のスコアを除いたもの

表1 第Ⅲ相比較試験におけるmEASIスコア変化率

	mEASIスコア		mEASIスコア 変化率 [95%信頼区間] p値 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間] p値 ^{b)}
	塗布 開始時	塗布 4週時		
本剤群 (106例)	14.2±3.5	8.1±6.5	-44.3% [-51.8%, -36.8%]	-46.0% [-59.1%, -32.9%]
プラセボ群 (52例)	14.5±3.8	15.3±7.8	1.7% [-9.0%, 12.5%]	<0.0001

平均値±標準偏差

a) ベースライン値を共变量、施設を変量効果とする混合効果モデルを用いた共分散分析

本剤0.5%を使用した患者における副作用発現頻度は、5.8% (9/154例)であった。主な副作用は、カボジ水痘様発疹1.9% (3/154例) であった。

17.1.2 第Ⅳ相長期試験 (QBA4-2試験) ¹¹⁾

軽症～重症¹⁴⁾の16歳以上のアトピー性皮膚炎患者352例を対象に、本剤0.5%を1日2回、1回最大5gを52週間反復塗布した¹⁵⁾。

mEASIスコア(平均値±標準偏差)は、塗布開始時8.8±4.9、塗布4週時6.3±5.1、塗布28週時5.9±5.9、塗布52週時5.8±6.5であった。

副作用発現頻度は、19.6% (69/352例) であった。主な副作用は、適用部位毛包炎3.1% (11/352例)、適用部位ざ瘡2.8% (10/352例)、適用部位刺激感2.6% (9/352例)、適用部位紅斑2.0% (7/352例) であった。

注4) IGAスコア2(軽症)以上4(重症)以下、炎症を伴う皮疹の%BSA 5%以上30%未満

注5) 経口ステロイド製剤、タクロリムス水和物軟膏、経口シクロスボリン製剤、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤、光線療法は併用禁止とした。ステロイド外用剤は、必要な場合に限り使用可能とした。密封法及び重層法は用いられていなかった。

17.1.3 第Ⅲ相比較試験及び継続長期試験 (QBB4-1試験)⁶⁾

軽症～重症¹⁶⁾の2歳以上16歳未満のアトピー性皮膚炎患者137例を対象に、本剤0.25%又はプラセボを1日2回、1回最大5gを4週間反復塗布した。主要評価項目である塗布4週時(最終評価時)のmEASIスコア変化率は、表2のとおりであった。その後、継続可能な症例では本剤0.25%又は0.5%を1日2回、1回最大5gを52週間反復塗布した¹⁷⁾ (注8)。本剤0.5%を一度でも使用した被験者は、本剤開始群(比較試験で本剤0.25%を塗布した群)で76.1%、プラセボ開始群(比較試験でプラセボを塗布した群)で85.1%であった。本剤開始群では本剤0.25%又は0.5%の長期塗布期間中、mEASIスコアの改善効果は持続した。加えて、プラセボ開始群では本剤0.25%開始例及び0.5%開始例とともに、本剤の塗布開始後にmEASIスコアの改善が認められ、長期塗布期間中もその効果が持続した。

注6) mEASIスコア5以上、IGAスコア2(軽症)以上4(重症)以下、炎症を伴う皮疹の%BSA 5%以上30%未満

注7) 経口ステロイド製剤、タクロリムス水和物軟膏、経口シクロスボリン製剤、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤、光線療法は併用禁止とした(4週以降、ステロイド外用剤及びタクロリムス水和物軟膏は、必要な場合に限り使用可能とした)。密封法及び重層法は用いられていなかった。

注8) 本剤0.25%で継続塗布を開始した。ただし、mEASIスコアが10以上の場合は本剤0.5%で継続塗布を開始した。本剤0.25%の使用時に、IGAスコアが2(軽症)以上かつ本剤0.25%の効果が不十分と治験担当医師が判断した場合、本剤0.5%への変更を可能とした。本剤0.5%の使用時に、症状及び安全性等を考慮の上、治験担当医師の判断で本剤0.25%への変更を可能とした。

表2 第Ⅲ相比較試験(小児)におけるmEASIスコア変化率

	mEASIスコア		mEASIスコア 変化率 [95%信頼区間] p値 ^{b)}	群間差 [95%信頼区間] p値 ^{b)}
	塗布 開始時	塗布 4週時		
本剤群 (69例)	10.7±4.3	5.9±5.3	-39.3% [-139.5%, 60.8%]	-50.2% [-68.3%, -32.2%]
プラセボ群 (68例)	10.6±4.2	10.7±6.4	10.9% [-86.9%, 108.7%]	<0.0001

平均値±標準偏差

b) ベースライン値を共変量、施設を変量効果とする混合効果モデルを用いた共分散分析

本剤0.25%又は0.5%を使用した患者における副作用発現頻度は、9.6% (13/136例) であった。主な副作用は、適用部位毛包炎2.9% (4/136例) であった。

** 17.1.4 第Ⅲ相長期試験 (QBB4-2試験) ⁷⁾

軽症～重症¹⁷⁾の6ヶ月以上2歳未満のアトピー性皮膚炎患者22例を対象に、本剤0.25%又は0.5%を1日2回、1回最大2.5gを52週間反復塗布した¹⁸⁾ (注10) (注11)。

mEASIスコア(平均値±標準偏差)は、塗布開始時10.1±5.4、塗布4週時2.6±3.0、塗布28週時1.7±2.3、塗布52週時1.7±2.0であった。副作用は認められなかった。

注9) mEASIスコア5以上、IGAスコア2(軽症)以上4(重症)以下、炎症を伴う皮疹の%BSA 5%以上30%未満

注10) 経口ステロイド製剤、タクロリムス水和物軟膏、経口シクロスボリン製剤、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤、光線療法は併用禁止とした(ステロイド外用剤は、必要な場合に限り使用可能とした)。密封法及び重層法は用いられていなかった。

注11) 本剤0.25%で塗布を開始した。ただし、mEASIスコアが10以上の場合は本剤0.5%で塗布を開始した。本剤0.25%の使用時に、IGAスコアが2(軽症)以上かつ本剤0.25%の効果が不十分と治験担当医師が判断した場合、本剤0.5%への変更を可能とした。本剤0.5%の使用時に、症状及び安全性等を考慮の上、治験担当医師の判断で本剤0.25%への変更を可能とした。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デルゴシチニブは、ヤヌスキナーゼファミリー (JAK1, JAK2, JAK3及びTyk2) のすべてのキナーゼ活性を阻害することにより、種々のサイトカインシグナル伝達を阻害する。本作用機序に基づき、サイトカインにより誘発される免疫細胞及び炎症細胞の活性化を抑制して皮膚の炎症を抑制する。また、サイトカインにより誘発される搔破行動(そうばく)を抑制する¹²⁾。

18.2 JAKに対する作用

JAKファミリーのキナーゼ活性を、アデノシン三リン酸と競合して阻害した。

18.3 サイトカインシグナル伝達に対する作用 (*in vitro*)

ヒト細胞において、サイトカインにより誘発されるSTATリン酸化を阻害した。

18.4 免疫細胞及び炎症細胞に対する作用 (*in vitro*)

サイトカインにより誘発されるヒトT細胞及びB細胞の増殖を抑制した。また、サイトカインにより誘発されるヒトマスト細胞及び単球の炎症性サイトカインの産生を抑制した。

18.5 ラット皮膚炎モデルにおける作用 (*in vivo*)

アトピー性皮膚炎モデルラットにおいて、皮膚の炎症を抑制した。

18.6 マウス搔破行動に対する作用 (*in vivo*)

マウスにおいて、IL-31により誘発される搔破行動を抑制した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：デルゴシチニブ (Delgocitinib)

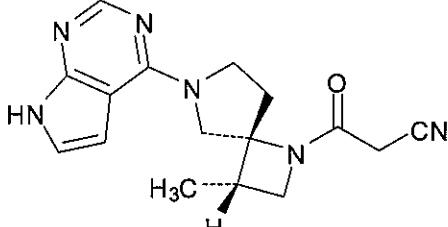
化学名：3-[{(3S,4R)-3-Methyl-6-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-yl}-3-oxopropanenitrile

分子式：C₁₆H₁₈N₆O

分子量：310.35

性状：白色～微黄赤色の粉末。ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドンに溶けやすく、水、メタノール又はエタノール(99.5%)に溶けにくい。

化学構造式：



分配係数：Log D=0.6 (pH7)

21. 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。

*22. 包装

〈コレクチム*軟膏0.5%〉

5g [10本]

10g [10本]

〈コレクチム*軟膏0.25%〉

5g [10本]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：薬物動態試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.4.4）
[COR-001]
- 2) 社内資料：生殖発生毒性試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.6）
[COR-002]
- 3) 社内資料：薬物動態試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.4.6）
[COR-003]
- 4) 社内資料：がん原性試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.5）
[COR-004]
- 5) 社内資料：第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験併合解析（2020年1月23日承認、
CTD 2.7.2.3）
[COR-005]
- 6) 社内資料：第Ⅲ相比較及び継続長期臨床試験（QBB4-1試験）（2021年
3月23日承認、CTD 2.7.6.3）
[COR-030]
- **7) 社内資料：第Ⅳ相長期臨床試験（QBB4-2試験）
[COR-039]
- 8) 社内資料：薬物動態試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.4.5）
[COR-006]
- 9) 社内資料：薬物動態試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.4.7）
[COR-007]
- 10) 社内資料：第Ⅲ相比較及び継続長期臨床試験（QBA4-1試験）（2020
年1月23日承認、CTD 2.7.6.6）
[COR-008]
- 11) 社内資料：第Ⅲ相長期臨床試験（QBA4-2試験）（2020年1月23日承認、
CTD 2.7.6.7）
[COR-009]
- 12) 社内資料：薬効薬理試験（2020年1月23日承認、CTD 2.4.2.1）
[COR-010]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社 お客様相談室

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1

TEL 0120-316-834

FAX 03-3231-6890

日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬情報部

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-4-1

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

JT 日本たばこ産業株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

26.2 販売元

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

貯法：室温保存
有効期間：30箇月
処方箋医薬品^(注)
注)注意—医師等の処方箋により使用すること

アトピー性皮膚炎治療剤
ジファミラスト軟膏

モイゼルト[®]軟膏0.3% モイゼルト[®]軟膏1%

Moizerto[®] ointment 0.3% · 1%

軟膏0.3%	軟膏1%
承認番号 30300AMX00436	30300AMX00437
販売開始 2022年6月	

SD158A2B04

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
モイゼルト 軟膏0.3%	1g中 ジファミラスト3mg	白色ワセリン、流動パラ フィン、サラシミツロウ、 パラフィン、炭酸プロピ レン
モイゼルト 軟膏1%	1g中 ジファミラスト10mg	

3.2 製剤の性状

本剤は白色の軟膏である。

4. 効能又は効果

アトピー性皮膚炎

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関する注意

- 7.1 塗布量は、皮疹の面積0.1m²あたり1gを目安とすること。
- 7.2 1%製剤で治療開始4週間以内に症状の改善が認められない場合は、使用を中止すること。
- 7.3 症状が改善した場合には継続投与の必要性について検討し、漫然と長期にわたって使用しないこと。
- 7.4 小児に1%製剤を使用し、症状が改善した場合は、0.3%製剤への変更を検討すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 皮膚感染症を伴う患者

皮膚感染部位を避けて使用すること。なお、やむを得ず使用する場合には、あらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行う、若しくはこれらとの併用を考慮すること。

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。動物実験(雌ラット：皮下)において、臨床曝露量の263倍の曝露で、胚・胎児の死亡率高値及び胎児の心室中隔膜性部欠損が報告されている¹⁾。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(雌ラット：皮下)において、乳汁中への移行(乳汁中濃度は血液中濃度の約14倍)が報告されている²⁾。

*9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は生後3箇月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
* 皮膚	適用部位色素沈着障 害(1.1%)、適用部 位毛包炎、そう痒症	適用部位膿瘍、 適用部位ざ瘡、接 触皮膚炎	適用部位紅斑、 適用部位刺激感、 腫脹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 粘膜、潰瘍、明らかに局面を形成しているびらん等への塗布は避けること。

14.1.2 万が一、眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験(雄ラット：皮下)において、臨床曝露量の116倍の曝露で、精巣上体・精嚢腺・前立腺萎縮、精子数低値、精子運動性低下、精子形態異常率の高値、未処置雌との交配において交尾率・受胎率の低下及び着床前死亡率の高値が報告されている¹⁾。

15.2.2 動物実験(雌ラット：皮下)において、臨床曝露量の263倍の曝露で、交尾率・受胎率の低値が報告されている¹⁾。

16. 薬物動態

*16.1 血中濃度

健康成人に本剤0.3%(¹⁾、1%及び3%(²⁾)5gを上背部皮膚1,000cm²に1日2回14日間反復塗布した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図16-1及び表16-1に示す。本剤0.3%、1%及び3%は、いずれも反復塗布7日目に定常状態に達した³⁾。

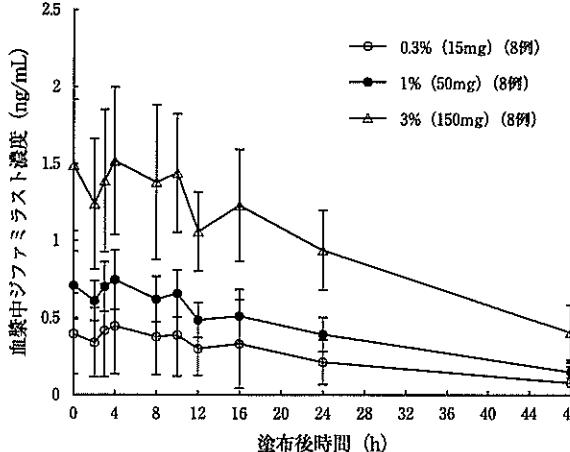


図16-1 健康成人における本剤0.3%、1%及び3%反復塗布時の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

表16-1 本剤0.3%、1%及び3%反復塗布時の薬物動態パラメータ

	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng · h/mL)	t _{1/2,z} (h)
本剤0.3%	4.12 (0.00~16.00)	0.506±0.348	4.65±3.07	19.3±7.5 ^{a)}
本剤1%	3.56 (0.00~4.12)	0.795±0.208	7.84±1.78	19.7±5.8
本剤3%	6.06 (0.00~10.00)	1.65±0.462	16.6±4.99	21.0±6.5

(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(最小値~最大値)、8例)

a)3例

<アトピー性皮膚炎患者(成人)>

アトピー性皮膚炎患者(15歳以上)に本剤0.3%及び1%を1日2回8週間反復塗布した時の平均血漿中トラフ濃度は、それぞれ1週後で1.68ng/mL及び4.89ng/mL、4週後で1.95ng/mL及び6.07ng/mL、8週後で1.72ng/mL及び6.13ng/mLであった。また、薬物動態パラメータを表16-2に示す。

本剤0.3%及び1%の塗布範囲(%)に基づく用量で補正したジファミラストの平均血漿中トラフ濃度は本剤の1日2回反復塗布1週後、4週後、8週後で類似していた⁴⁾。

表16-2 本剤0.3%及び1%単回及び反復塗布後の薬物動態パラメータ

	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-8h} (ng · h/mL)
本剤0.3%				
単回塗布	11	2.05 (1.83~7.90)	4.01±5.90	22.0±34.7
反復塗布 4週後	8	1.94 (1.83~8.03)	2.07±1.47	11.6±7.23
本剤1%				
単回塗布	9	3.83 (1.95~7.87)	7.27±6.42	41.6±37.6
反復塗布 4週後	6	1.84 (0.00~3.83)	10.4±3.68	65.2±26.8

(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(最小値~最大値))

<アトピー性皮膚炎患者(小児)>

アトピー性皮膚炎患者(2歳~14歳)に本剤0.3%及び1%を1日2回反復塗布した時の平均血漿中トラフ濃度は、それぞれ1週後で1.08ng/mL及び2.88ng/mL、4週後で0.99ng/mL及び2.31ng/mLであった。

本剤0.3%及び1%の塗布範囲(%)に基づく用量で補正したジファミラストの平均血漿中トラフ濃度は、本剤の1日2回反復塗布1週後、4週後で類似していた⁵⁾。

<アトピー性皮膚炎患者(3箇月~1歳の乳幼児)>

アトピー性皮膚炎患者(3箇月~1歳)に本剤0.3%(36例)及び1%(23例)を1日2回、4週間反復塗布した時の塗布後4時間の平均血漿中濃度⁶⁾は、それぞれ7.15ng/mL及び12.7ng/mLであった⁶⁾。
#2023年1月25日データカットオフ時点で得られたデータを用いた集計結果

16.3 分布

ヒト血清蛋白結合率は99.7%であった⁷⁾(*in vitro*、超遠心分離法、0.03~3μg/mL)。

16.4 代謝

ジファミラストは、ヒト肝ミクロソームチトクロームP450の分子種のうち、主にCYP1A2及びCYP3A4により代謝される⁸⁾(*in vitro*)。

16.7 薬物相互作用

ジファミラストは、乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である⁹⁾(*in vitro*)。

注)本剤の承認された成人における用量は、本剤1%を患部に適量塗布である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(成人)

アトピー性皮膚炎患者¹⁰⁾364例(15~70歳)を対象に本剤1%又は基剤を1日2回、4週間塗布した¹¹⁾。主要評価項目である投与4週後のIGA反応割合は、表17-1のとおりであり、本剤群は基剤群に比べ有意に高かった($p<0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

表17-1 投与4週後のIGA反応割合

	基剤群 (182例)	本剤1%群 (182例)
IGA 反応割合 ^{a)}	反応率(%) [95%信頼区間] P値 ^{b)}	12.64 [8.18, 18.36] -

a)IGAスコアが0又は1で、かつ2段階以上改善した患者の割合。IGAスコアが欠測の場合は非改善として扱った。

b)ベースラインIGAスコア(2又は3)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

副作用発現頻度は182例中1例(0.5%)であり、副作用はアトピー性皮膚炎であった¹⁰⁾。

注1)Investigator's Global Assessment(IGA)スコアが2(軽症)又は3(中等症)、罹病範囲(頭皮を除く)が体表面積の5%以上40%以下

注2)アトピー性皮膚炎に対する治療は併用禁止、密封法及び重層法は検討していない。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(小児)

アトピー性皮膚炎患者¹¹⁾251例(2~14歳)を対象に、本剤(0.3%又は1%)又は基剤を1日2回、4週間塗布した¹²⁾。主要評価項目である投与4週後のIGA反応割合は、表17-2のとおりであり、本剤群は基剤群に比べいずれも有意に高かった(0.3%群 $p=0.0005$ 、1%群 $p<0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

表17-2 投与4週後のIGA反応割合

	基剤群 (83例)	本剤0.3%群 (83例)	本剤1%群 (85例)
IGA 反応割合 ^{a)}	反応率(%) [95%信頼区間] P値 ^{b)}	18.07 [10.48, 28.05] -	44.58 [33.66, 55.90] p=0.0005

a)IGAスコアが0又は1で、かつ2段階以上改善した患者の割合。IGAスコアが欠測の場合は非改善として扱った。

b)ベースラインIGAスコア(2又は3)及び年齢(2~6、7~14)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定。IGAについては閉手順により多重性を調整した。

副作用発現頻度は、本剤0.3%群で83例中5例(6.0%)、本剤1%群で85例中3例(3.5%)であった。副作用は、本剤0.3%群では瞼瞼疹2例(2.4%)、毛包炎1例(1.2%)、肝機能検査異常1例(1.2%)及びアトピー性皮膚炎1例(1.2%)、本剤1%群で毛包炎1例(1.2%)、アトピー性皮膚炎1例(1.2%)及び色素沈着障害1例(1.2%)であった¹¹⁾。

注1)Investigator's Global Assessment(IGA)スコアが2(軽症)又は3(中等症)、罹病範囲(頭皮を除く)が体表面積の5%以上40%以下

注2)アトピー性皮膚炎に対する治療は併用禁止、密封法及び重層法は検討していない。

17.1.3 国内長期投与試験

アトピー性皮膚炎患者¹¹⁾366例(15~70歳:166例、2~14歳:200例)を対象に、本剤(成人は1%、小児は0.3%又は1%)を1日2回、52週間塗布¹²⁾した。投与52週後のIGA反応割合¹³⁾は成人で34.94%(58/166例)であり、小児(全体)では52.50%(105/200例)であった。

副作用発現頻度は、成人で166例中14例(8.4%)、小児で200例中16例(8.0%)であった。主な副作用は、成人ではアトピー性皮膚炎3例(1.8%)及びざ瘡2例(1.2%)、小児でアトピー性皮膚炎4例(2.0%)、色素沈着障害4例(2.0%)及び毛包炎2例(1.0%)であった¹²⁾。

注1)Investigator's Global Assessment(IGA)スコアが2(軽症)~4(重症/最重症)、罹病範囲(頭皮を除く)が体表面積の5%以上

注2)ステロイド外用剤、タクロリムス水和物軟膏は必要な場合のみ併用可。全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤は併用禁止。JAK阻害薬、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤、光線療法は併用例がなく、密封法及び重層法は検討していない。

注3)治験薬投与後IGAが反応(IGAスコアが0又は1で、かつ2段階以上改善)した患者の割合

*17.1.4 国内臨床試験(3箇月～1歳の乳幼児)

アトピー性皮膚炎患者^{注1)}41例(3箇月～1歳)を対象に本剤0.3%を1日2回塗布した^{注2)}。主要評価項目である本剤0.3%を4週間塗布後のIGA反応割合^{注3)}は56.10%(23/41例)であった。4週後以降は本剤0.3%又は1%を1日2回塗布した。データカットオフ時点^{注4)}におけるIGA反応割合は、63.41%(26/41例)であった。副作用は認められなかった⁶⁾。

注1)Investigator's Global Assessment(IGA)スコアが2(軽症)又は3(中等症)、罹病範囲(頭皮を除く)が体表面積の5%以上40%以下

注2)アトピー性皮膚炎に対する治療は併用禁止、密封法及び重層法は検討していない。

注3)IGAスコアが0又は1で、かつ2段階以上改善した患者の割合

注4)2023年1月25日データカットオフ時点で塗布期間は最短8週間、最長32週間、平均135.7日

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ジファミラストはホスホジエステラーゼ(PDE)4の活性を阻害する。PDE4は多くの免疫細胞に存在し、cAMPを特異的に分解する働きを持つ。本作用機序に基づき、炎症細胞の細胞内cAMP濃度を高め種々のサイトカイン及びケモカインの産生を制御することにより皮膚の炎症を抑制する。

18.2 PDE4阻害作用

PDE4(PDE4A、PDE4B、PDE4C及びPDE4D)に対して阻害作用を示し、特にPDE4Bを強く阻害した($IC_{50}=0.0112\mu\text{mol/L}$)¹³⁾(*in vitro*)。

18.3 サイトカイン産生に対する作用

ヒト末梢血単核球において、リボボリサッカライド刺激によるTNF- α 、GM-CSF、MIP-1 α 及びMIP-1 β の産生を抑制し、IL-6及びIL-10の産生を促進した。また、抗CD3抗体と抗CD28抗体の共刺激によるTNF- α 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、IL-22、IFN- γ 、GM-CSF及びRANTESの産生を抑制した¹⁴⁾(*in vitro*)。

18.4 アレルギー性慢性皮膚炎に対する作用

ハプテン反復塗布により誘導されるマウスのアレルギー性慢性皮膚炎モデルにおいて、ジファミラスト軟膏の4週間塗布により濃度依存的に皮膚の肥厚を改善し、病変局所への炎症性細胞の浸潤を抑制した¹⁵⁾。

18.5 引っ搔きによる慢性皮膚炎に対する作用

マウスの引っ搔きによる慢性皮膚炎モデルにおいて、ジファミラストの6週間塗布により皮膚症状の改善が認められた¹⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ジファミラスト(Difamilast(JAN))

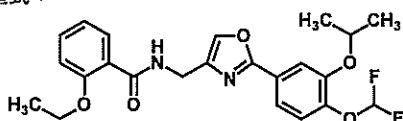
化学名：*N*-(2-[4-(Difluoromethoxy)-3-(propan-2-yloxy)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl)methyl)-2-ethoxybenzamide

分子式： $C_{23}H_{24}F_2N_2O_5$

分子量：446.44

性状：白色(ほとんど白色を含む)の結晶又は結晶性の粉末である。N-メチルピロリドンに極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。結晶多形が認められる。

化学構造式：



融点：80～84°C

20. 取扱い上の注意

光を避けて保存すること。

21. 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。

22. 包装

〈マイゼルト軟膏0.3%〉

チューブ：10g×10本

〈マイゼルト軟膏1%〉

チューブ：10g×10本

*23. 主要文献

- 1) 社内資料：毒性試験(2021年9月27日承認、CTD2.6.6)
- 2) 社内資料：ラット乳汁移行性試験(2021年9月27日承認、CTD2.6.4.6)
- 3) 社内資料：健常成人対象国内単回及び反復投与試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) 社内資料：成人アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅱ相試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4)
- 5) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅱ相試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4)
- 6) 社内資料：2歳未満の乳幼児アトピー性皮膚炎患者対象国内長期投与試験
- 7) 社内資料：*In vitro*血清タンパク結合試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2)
- 8) 社内資料：CYP同定試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2)
- 9) 社内資料：トランスポーター基質認識性試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2)
- 10) 社内資料：成人アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅲ相試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4)
- 11) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅲ相試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4)
- 12) 社内資料：成人及び小児アトピー性皮膚炎患者対象国内長期投与試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4)
- 13) 社内資料：ホスホジエステラーゼ阻害作用(2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 14) 社内資料：サイトカイン産生に対する作用(2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 15) 社内資料：マウス慢性接触過敏症に対する作用(2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 16) 社内資料：マウスの心理的ストレスによる慢性特発性皮膚炎に対する作用(2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 大塚製薬株式会社
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

ボンアルファ®ハイ軟膏 20μg/g

日本薬局方 タカルシトールローション

ボンアルファ®ハイローション 20μg/g

Bonalfa® High Ointment 20μg/g

Bonalfa® High Lotion 20μg/g

貯法：室温保存
有効期間：3年

劇薬
処方箋医薬品注)

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	軟膏	ローション
承認番号	21400AMZ00525	21800AMZ10239
販売開始	2002年10月	2006年6月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ボンアルファハイ 軟膏20μg/g	ボンアルファハイ ローション20μg/g
名称	日局 タカルシトール水和物	
有効成分 含量 (1g中)	20.87μg (タカルシトールとして20μg; 0.002%)	
添加剤	白色ワセリン、流動パラフィン、その他1成分	トコフェロール、ステアリルアルコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、モノステアリン酸グリセリン、プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クエン酸ナトリウム、キサンタンガム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、その他6成分

3.2 製剤の性状

販売名	ボンアルファハイ 軟膏20μg/g	ボンアルファハイ ローション20μg/g
剤形	軟膏	ローション
pH	—	7.0~8.0
色調・性状	白色~微黄色・無臭・軟膏	白色・乳剤性ローション

4. 効能又は効果

尋常性乾癬

6. 用法及び用量

通常1日1回適量を患部に塗布する。

7. 用法及び用量に関する注意

7.1 1日の使用量は本剤として10gまでとする。ただし、他のタカルシトール水和物外用剤と併用する場合には、1日の投与量はタカルシトールとして200μgまでとする。

7.2 本剤は、通常、投与後6週目までに効果が認められており、治療にあたっては経過を十分に観察し、症状の改善がみられない場合には、使用を中止すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は活性型ビタミンD₃製剤であり、血清カルシウム値が上昇する可能性がある。また、高カルシウム血症

に伴い、腎機能が低下する可能性があるので、以下のような場合には、血清カルシウムや尿中カルシウム及び腎機能(クレアチニン、BUN等)の検査を定期的(使用開始2~4週後に1回、その後は医師の判断により必要に応じて適宜)に行い、これらの検査値に異常が認められた場合には使用を中止し経過を観察すること。

- 皮疹が広範囲にある等の理由により、本剤を1日に10g近く使用する場合や皮疹重症度が高く、皮膚のバリア機能が低下して本剤の経皮吸収が増加する可能性のある患者に使用する場合
- 腎機能が低下している患者に使用する場合
- 本剤との相互作用が懸念される薬剤を投与している患者に使用する場合や本剤の使用開始前にシクロスボリンによる治療が行われた患者に使用する場合

[9.2、10.2、11.1.1、13.1 参照]

8.2 本剤の密封療法(ODT)における安全性は確立していない。皮膚刺激があらわれやすく、単純塗布に比べて皮膚からの吸収が助長され、全身性の副作用が発現しやすくなる可能性がある。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。[8.1 参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

使用が過度にならないよう注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サイアザイド系利尿剤 [8.1 参照]	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	サイアザイド系利尿剤は尿中カルシウムの排泄を減少させ、血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム含有製剤 乳酸カルシウム 水和物 沈降炭酸カルシウム等 [8.1 参照]	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	本剤は腸管でのカルシウム吸収を促進させる。
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール カルシポトリオール マキサカルシトール等 [8.1 参照]	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	相加作用
シクロスボリン [8.1 参照]	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	シクロスボリンによる腎機能の低下により、血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カルシウム血症(頻度不明)

高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状(倦怠感、食欲不振等)があらわれることがある。異常が認められた場合には、使用を中止し、血清カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。[8.1、13.1、13.2 参照]

11.2 その他の副作用

頻度 種類	1%以上	1%未満	頻度不明
精神神経系			頭痛
皮膚	刺激感、そう痒、ヒリヒリ感、発赤	腫脹、色素沈着、接触皮膚炎	
肝臓		ALT上昇	AST上昇、LDH上昇、ALP上昇
電解質	尿中カルシウム上昇	血清カルシウム上昇、血清リンの低下	
内分泌	intact PTH低下		
腎臓		尿たん白陽性、血清クレアチニン上昇	
血液			白血球の增多

13. 過量投与

13.1 症状

本剤を1日10g(タカルシトールとして200μg/日)を超えて塗布することにより高カルシウム血症があらわれる可能性がある。高カルシウム血症の主な症状は倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹部膨満感、腹

痛、頭痛、めまい、筋肉痛、筋力低下等である。[8.1、

11.1.1 参照]

13.2 処置

直ちに使用を中止すること。血清カルシウム、尿中カルシウム等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。[11.1.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 使用時

- (1) 眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。
- (2) 本剤に触れた手で表皮の欠損個所に触れないよう注意すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人男子

健康成人男子に軟膏(8~24μg/g)をタカルシトールとして120、160及び200μg/日を単回及び5日間反復塗布したとき(単回18例、反復6例)、血清中の未変化体濃度はすべて定量限界^{注1)}未満であった¹⁾。

16.1.2 尋常性乾癬患者

尋常性乾癬患者に軟膏(20μg/g)をタカルシトールとして140及び200μg/日を28日間反復塗布したとき、7例中5例及び7例中4例で塗布後4時間に血清中に未変化体が検出されたが、いずれの投与量も塗布後24時間で定量限界^{注2)}値または定量限界^{注2)}未満であった²⁾。

尋常性乾癬患者に軟膏(20μg/g)又はローション(20μg/g)をタカルシトールとして200μg/日、8日間反復塗布し、両剤の血中移行性について比較検討を行った。ローションでは、8例中1例で塗布後12時間の血清中に未変化体が検出され、軟膏では、7例中4例で塗布後4時間に、あるいは塗布後4及び12時間に検出された。なお、塗布開始日及び塗布8日目における塗布後24時間の血清中未変化体濃度はローション及び軟膏ともに定量限界^{注3)}未満であった³⁾。

注1)定量限界: タカルシトールとして血清中25pg/mL

注2)定量限界: タカルシトールとして血清中15pg/mL

注3)定量限界: タカルシトール水和物として血清中15pg/mL

16.2 吸收

16.2.1 本剤は、既に臨床で使用されているポンアルファ軟膏2μg/g、ポンアルファローション2μg/gの有効成分であるタカルシトール水和物のみが10倍增量された高濃度製剤であり、基剤等の処方については変更されていない。タカルシトール水和物の濃度を変えた軟膏製剤を調製し、ラットにおける吸収及び代謝について検討した結果、軟膏中のタカルシトール水和物濃度に依存的な薬物動態パラメータが得られた。このことより、本剤の吸収以降の体内動態(分布、代謝及び排泄)は、ポンアルファ軟膏2μg/gのそれと同様であると考えられた。[16.3、16.4、16.5.3 参照]

16.2.2 ラットに主薬を³H標識した軟膏を経皮投与したとき、血漿中放射能濃度は塗布開始後2時間で最高値に達し、経時的に減少した⁴⁾。

また、ラットに主薬を³H標識した軟膏(タカルシトール水和物として2~40μg/g)を経皮投与したとき、未変化体の最高血漿中濃度(C_{max})及び血漿中濃度・時間曲線下面積(AUC)は製剤中濃度に依存して増加した⁵⁾。

16.3 分布

ラットに主薬を³H標識した軟膏を経皮投与(24時間塗布)したとき、投与部位の皮膚中に未変化体が高濃度に認められた。また、肝臓、小腸組織に比較的高い放射能濃度が認められた⁴⁾。[16.2.1 参照]

16.4 代謝

ラット及びイヌに³H標識したタカルシトール水和物を皮下投与、又はラットに主薬を³H標識した軟膏を経皮投与(24時間塗布)したとき、血漿中には未変化体及び代謝物 $1\alpha,24(R),25-(OH)_3D_3$ が認められた^{4),6),7)}。また、ラットに主薬を³H標識した軟膏(タカルシトール水和物として2~40 μg/g)を経皮投与したとき、各製剤間で代謝に差異はみられなかった⁵⁾。[16.2.1 参照]

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男子

健康成人男子に軟膏(8~24 μg/g)をタカルシトールとして120、160及び200 μg/日を単回及び5日間反復塗布したとき(単回18例、反復6例)、尿中の未変化体濃度はすべて定量限界^{注4)}未満であった¹⁾。

16.5.2 尋常性乾癬患者

尋常性乾癬患者に軟膏(20 μg/g)をタカルシトールとして140及び200 μg/日を28日間反復塗布したとき、尿中未変化体濃度はすべて定量限界^{注5)}未満であった²⁾。

16.5.3 非臨床試験

ラット及びイヌに³H標識したタカルシトール水和物を皮下投与したとき、それぞれ10日及び11日までに約15%は尿中に、約80%は糞中に排泄された^{6),7)}。

また、ラットに主薬を³H標識した軟膏を単回(24時間塗布)及び7日間反復経皮投与したとき、それぞれ単回塗布後11日及び最終塗布終了後6日までの尿糞中への排泄は約30%であり、皮下投与と同様に糞中排泄が主であった⁴⁾。[16.2.1 参照]

注4)定量限界: タカルシトールとして尿中25pg/mL

注5)定量限界: タカルシトールとして尿中20pg/mL

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(二重盲検左右比較試験)

ポンアルファ軟膏2 μg/gを4週間投与しても十分な効果が得られなかつた尋常性乾癬の難治性皮疹を対象に、34施設で実施したポンアルファ軟膏2 μg/gとポンアルファハイ軟膏20 μg/gの比較試験において、全般改善度が「かなり軽快」以上を有効とした場合の有効率は86.4%(51例/59例)であった⁸⁾。

本試験における安全性解析対象59例中、局所性副作用、全身性副作用及び本剤との関連性が否定できない臨床検査値の異常変動は認められなかつた。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(ステロイド外用剤難治部位に対する臨床試験)

ステロイド外用剤を3週間投与しても十分な効果が得られなかつた尋常性乾癬の難治性皮疹を対象に31施設で実施したステロイド難治部位に対する臨床試験において、有効率は88.9%(48例/54例)であった⁹⁾。本試験における安全性解析対象80例中、局所性副作用は3例(3.8%)5件で認められ、その内訳はそう痒及び刺激感各2件、発赤1件であった。全身性副作用の発現は認められなかつた。また、本剤との関連性が否定できない臨床検査値の異常変動は尿たん白陽性1例(1.3%)1件であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(難治性乾癬皮疹に対するローション(20 μg/g)比較試験)

他の外用療法を4週間実施しても十分な効果が得られなかつた尋常性乾癬の難治性皮疹あるいは、過去の治療歴、皮疹の程度等から尋常性乾癬の難治性皮疹と判断された皮疹を対象に、30施設で実施したポンアルファハイローション20 μg/gとポンアルファハイ軟膏20 μg/gとの比較試験において、全般改善度が「かなり軽快」以上を有効とした場合の有効率はそれぞれ71.9%(41例/57例)及び73.0%(46例/63例)であり、両剤の有効性は同程度であった¹⁰⁾。

安全性については、ローション(20 μg/g)は安全性解析対象68例中、局所性副作用は6例(8.8%)7件で認められ、その内訳は刺激感及びヒリヒリ感各2件、そう痒、発赤及び色素沈着各1件であった。一方、軟膏(20 μg/g)は安全性解析対象70例中、局所性副作用は5例(7.1%)6件で認められ、その内訳はヒリヒリ感4件、そう痒及び発赤各1件であった。両剤とも局所性副作用を除く副作用及び副作用とされた臨床検査値の変動はなかつた。

17.1.4 国内一般臨床試験

治療歴、皮疹の程度等から尋常性乾癬の非難治性皮疹と判断された皮疹を対象に9施設で実施したポンアルファハイ軟膏20 μg/g一般臨床試験において、有効率は91.2%(62例/68例)であった¹¹⁾。

本試験における安全性解析対象72例中、副作用は認められなかつた。また、本剤との関連性が否定できない臨床検査値の異常変動は、無機リン低下1例(1.4%)1件であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

表皮細胞の $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ に特異的なたん白受容体(レセプター)を介し、皮膚における抗炎症作用、表皮細胞に対する増殖抑制作用・分化誘導作用により効果を発揮する。

18.2 皮膚における抗炎症作用

培養ヒト表皮細胞を用いた検討において、タカルシトールは炎症性サイトカインであるIL-8の産生を濃度依存的に抑制した¹²⁾。TPA(12-O-テトラデカノイルフォルボール-13-アセテート)塗布により炎症を惹起したヘアレスマウス皮膚において、タカルシトールはミエロペルオキシダーゼ(MPO)活性を指標とした好中球浸潤を抑制した¹³⁾。軟膏(タカルシトールとして20 μg/g)も同様の作用を示した¹⁴⁾。

ヘアレスマウスにおいて、軟膏(タカルシトールとして20 μg/g)は、TPA塗布により惹起される皮膚の炎症性変化を有意に改善した¹⁴⁾。

18.3 表皮細胞に対する増殖抑制作用

マウス培養表皮細胞及び正常あるいは乾癬病巣部由来のヒト培養表皮細胞において、タカルシトールはDNA合成及び細胞増殖を抑制した^{15),16)}。

TPA塗布により細胞増殖を刺激したヘアレスマウス表皮において、タカルシトールは細胞増殖の指標であるオルニチンデカルボキシラーゼ(ODC)活性を抑制した。軟膏(タカルシトールとして20 μg/g)も同様の作用を示した¹⁴⁾。

なお、ODC活性の抑制作用において軟膏とローションは同等であった¹⁷⁾。

また、乾癬患者にポンアルファ軟膏2 μg/gを4週間塗布することにより、DNA合成及び細胞分裂が抑制され、S期細胞が減少し、表皮細胞の増殖が抑制された¹⁸⁾。

18.4 表皮細胞に対する分化誘導作用

マウス培養表皮細胞において、タカルシトールは角化に必要な細胞内不溶性膜(コーニファイドエンベロップ)の形成を促進し、トランスクルタミナーゼ(TGase)活性を上昇させた¹⁵⁾。

正常ヒト培養表皮細胞において、タカルシトールは細胞内不溶性膜の前駆たん白質インボルクリンの合成を促進した¹⁹⁾。

ヘアレスマウスの表皮において、軟膏(タカルシトールとして20 µg/g)はTGase活性を上昇させた¹⁴⁾。

また、ボンアルファ軟膏2 µg/gを塗布後の乾癬患者病巣部皮膚の電子顕微鏡所見において、角質層のケラチンパターンの形成及びケラトヒヤリンを有する顆粒層の形成など角化を正常化する傾向が認められた²⁰⁾。

18.5 表皮細胞の1 α ,25-(OH)₂D₃に特異的なたん白受容体(レセプター)に対する親和性

マウス及び正常ヒト表皮細胞中のレセプターに対して、タカルシトールは強い親和性を示した^{15),16)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

タカルシトール水和物(Tacalcitol Hydrate)

化学名

(1S,3R,5Z,7E,24R)-9,10-Secoccholesta-5,7,10(19)-triene-1,3,24-triol monohydrate

分子式

C₂₇H₄₄O₃ · H₂O

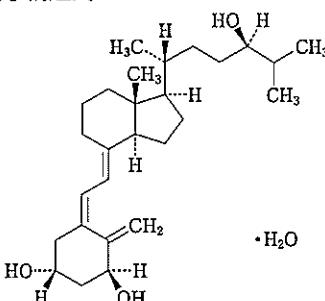
分子量

434.65

性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。光によって分解する。

化学構造式



融点

約100°C

20. 取扱い上の注意

〈ローション〉

プラスチック容器入り包装において、外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈ボンアルファハイ軟膏20 µg/g〉

10g×1、10g×10(アルミチューブ入り)

〈ボンアルファハイローション20 µg/g〉

10g×1、10g×10(プラスチック容器入り)

23. 主要文献

- 1) 社内報告: 安全性確認試験(健康成人). 2001.(2002年7月5日承認、申請資料概要へ.3.(1)、へ.3.(2)、ト.1.(2)、ト.1.(3))
- 2) 高濃度TV-02軟膏乾癬研究会: 西日本皮膚科. 2002; 64(2): 237-52.

3) 社内報告: 薬物動態(尋常性乾癬患者). 2005.

4) 太田知裕ほか: 薬物動態. 1990; 5(1): 39-52.

5) 社内報告: 血中濃度推移(ラット). 2002.(2002年7月5日承認、申請資料概要へ.2.(1))

6) 太田知裕ほか: 薬物動態. 1990; 5(1): 3-23.

7) 太田知裕ほか: 薬物動態. 1990; 5(1): 63-9.

8) 高濃度TV-02軟膏乾癬研究会: 西日本皮膚科. 2002; 64(1): 105-19.

9) 高濃度TV-02軟膏乾癬研究会: Eur J Dermatol. 2002; 12(6): 553-7.

10) 高濃度TV-02ローション乾癬研究会: 西日本皮膚科. 2006; 68(4): 426-44.

11) 社内報告: 一般臨床試験(尋常性乾癬患者). 2007.

12) 社内報告: IL-8産生に対する作用(正常ヒト表皮細胞). 1999.(2002年7月5日承認、申請資料概要ホ.1.(2).1))

13) 社内報告: 抗炎症作用(TPA塗布ヘアレスマウス). 2000.(2002年7月5日承認、申請資料概要ホ.1.(2).1))

14) Sato H, et al.: J Dermatol. 2003; 30(7): 510-24.

15) Matsunaga T, et al.: J Dermatol. 1990; 17(3): 135-42.

16) Matsumoto K, et al.: J Dermatol. 1990; 17(2): 97-103.

17) 社内報告: 表皮細胞増殖抑制作用(TPA塗布ヘアレスマウス). 2003.

18) 川原 繁ほか: 日本皮膚科学会雑誌. 1989; 99(13): 1407-8.

19) Kobayashi T, et al.: J Dermatol. 1990; 17(11): 707-9.

20) 上田恵一ほか: 皮膚科紀要. 1989; 84(3): 341-58.

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

岩城製薬株式会社 マーケティング部 学術グループ
〒103-8434 東京都中央区日本橋本町4-8-2
TEL 03-6626-6251 FAX 03-6626-6261

* 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



岩城製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町4-8-2

尋常性乾癬等 角化症治療剤

マキサカルシトール 製剤

オキサロール[®] 軟膏 25 $\mu\text{g}/\text{g}$

Oxarol[®]Ointment

劇葉
処方箋医薬品注

貯 法：室温保存
有効期間：軟膏 36箇月
ローション 24箇月

オキサロール[®]ローション 25 $\mu\text{g}/\text{g}$

Oxarol[®]Lotion

	軟膏	ローション
承認番号	21800AMX10386000	21900AMX00607000
販売開始	2001年10月	2007年6月

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オキサロール 軟膏25 $\mu\text{g}/\text{g}$	オキサロール ローション25 $\mu\text{g}/\text{g}$
有効成分	1g中 マキサカルシトール 25 μg	
添加剤	無水エタノール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、白色ワセリン	無水エタノール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、モノステアリン酸バチル、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン、ジブチルヒドロキシトルエン、L-アルギニン、1,3-ブチレングリコール、カルボキシビニルポリマー、ジイソプロパノールアミン

3.2 製剤の性状

販売名	オキサロール 軟膏25 $\mu\text{g}/\text{g}$	オキサロール ローション25 $\mu\text{g}/\text{g}$
性状	白色半透明の軟膏剤	白色のローション剤

4. 効能・効果

尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症

6. 用法・用量

通常1日2回適量を患部に塗擦する。なお、症状により適宜回数を減じる。

7. 用法・用量に関する注意

7.1 1日の使用量はマキサカルシトールとして250 μg (マキサカルシトール外用製剤として10g)までとする。

7.2 本剤は、通常、使用後6週目までに効果が認められており、治療にあたっては経過を十分に観察し、症状の改善がみられない場合には、漫然と使用を継続しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は活性型ビタミンD₃誘導体製剤であり、血中カルシウム値が上昇する可能性がある。また、高カルシウム血症に伴い、急性腎障害の報告があるため、本剤の使用に際しては、血中カルシウム値及び腎機能(血中クレアチニン、BUN等)の検査を定期的(開始2~4週後に1回、その後は適宜)に行うこと。なお、正常域を超えた場合には減量又は使用を中止すること。
[9.1.1、9.2、11.1.1、11.1.2参照]

8.2 皮疹が広範囲にある場合や、皮疹重症度が高く、皮膚のバリア機能が低下して本剤の経皮吸収が増加する可能性のある患者では、高カルシウム血症が発現しやすく、急性腎障害に至る可能性もあるため、本剤を少量から使用開始し、観察を十分に行い、血中カルシウム値及び腎機能の検査を定期的に行うこと。
[9.1.1、9.2、11.1.1、11.1.2参照]

8.3 本剤の密封療法(ODT)における安全性は確立していない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者
本剤の使用によりさらに血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。
[8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。
[8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。動物実験(ラット)では胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。周産期及び授乳期の静脈内投与試験(ラット)において、1.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与で出生児に体重増加抑制がみられた。また、分娩後哺乳中のラットに静脈内投与したとき、乳汁中への移行を示唆する報告がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

使用が過度にならないように注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

*10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール カルシポトリオール等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
*PTH製剤 テリバラチド アバロバラチド酢酸塩		
カルシウム製剤 乳酸カルシウム水和物 炭酸カルシウム等		本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カルシウム血症(頻度不明)

高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状(口渴、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等)があらわれることがある。異常が認められた場合には使用を中止し、血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。[8.1、8.2、9.1.1、9.2参照]

11.1.2 急性腎障害(頻度不明)

血中カルシウム増加を伴った急性腎障害があらわれることがあるので、血中カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、8.2、9.1.1、9.2参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明
皮膚	そう痒、皮膚刺激、紅斑、皮膚剥脱	発疹、湿疹、接触皮膚炎、水疱、腫脹、疼痛、毛包炎、色素沈着、びらん、浮腫、熱感	
腎臓		尿中蛋白陽性、血中クレアチニン增加、増殖性糸球体腎炎	尿路結石、BUN增加
代謝	血中カルシウム增加	血中リソーム增加、Al-P増加、CK増加、尿中ブドウ糖陽性、血中アルブミン減少、血中カリウム減少	
消化器		口渴、食欲不振、びらん性胃炎	
肝臓		γ -GTP 増加、AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン增加、尿中ウロビリン陽性	
血液		白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少	
筋・骨格系		背部痛	

13. 過量投与

13.1 症状

高カルシウム血症が発現する可能性がある。高カルシウム血症の主な症状は、口渴、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹部膨満感、腹痛、頭痛、めまい、筋肉痛、筋力低下等である。[14.1参照]

13.2 処置

直ちに使用を中止すること。血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

誤用(内服等)防止のため、薬剤の保管に十分注意されること。特に、小児の手のとどかない所に保管されること。万一、誤って内服した場合には、高カルシウム血症等の全身性の副作用があらわれることがあるので、医療機関を受診するなど、適切な処置を受けるよう指導すること。[13.1参照]

14.2 薬剤使用時の注意

14.2.1 使用部位

(1)本剤は患部にのみ使用し、正常皮膚部位には使用しないこと。

(2)皮膚以外の部位(眼、粘膜)には使用しないこと。

14.2.2 使用時

本剤に触れた手で傷口等に触れないように注意すること。

14.2.3 使用後

本剤塗擦後は手をよく洗うこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 光苛酷試験において、本剤は紫外線(太陽光線を含む)により分解された。

15.2.2 がん原性試験においてラット(F344/DuCrj)に1日1回24カ月間経皮投与した結果、副腎において褐色細胞腫の発生頻度が増加した。一部、副腎被膜への浸潤を示す例が認められたが、副腎近隣組織への浸潤や遠隔転移を示すものはなかった。また、マウスでは1日1回18カ月間経皮投与で発がん性は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 専常性乾癬患者126例にマキサカルシートール軟膏(マキサカルシートールとして25μg/g)1回適量(7gまで)を1日2回26週間塗擦したところ^{注1}、24例に血清中マキサカルシートール(50.4~744.0pg/mL)を検出したが、他は検出限界(50pg/mL)以下であった¹。

16.1.2 専常性乾癬患者4例にマキサカルシートール軟膏(マキサカルシートールとして50μg/g^{注2})4gを1日1回3日間塗擦したところ、得られたパラメータは次のとおりであった²(外国人データ)。

表 薬物動態学的パラメータ

	t _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC (pg · h/mL)	t _{1/2} (h)
1日目	3.0	591 ± 285	4177 ± 2369.1	3.9
3日目	3.5	475 ± 188	2452 ± 1218	2.2

平均±標準偏差

16.2 吸収

健康成人男子12例に同一被験者の左前腕内側部にマキサカルシートール軟膏及びマキサカルシートールローションを塗布(38mg)し、塗布8時間後(定常状態)における角質内薬物濃度を測定した。その結果、軟膏及びローションの角質内薬物濃度は、それぞれ11.1±3.4μg/g及び11.2±3.1μg/gであった³。

16.4 代謝

ラット腎ミトコンドリアを用いた代謝試験⁴において、マキサカルシートールは活性型ビタミンD₃の代謝酵素であるCYP24により代謝されると考えられた(*in vitro*)。ヒトP450発現系を用いた代謝試験⁵において、マキサカルシートールはCYP3A4によって代謝された(*in vitro*)。

16.5 排泄

尋常性乾癬患者4例に^{[3]H}マキサカルシートールを用いた試験⁶では、塗擦6時間後に拭き取った軟膏中に42.6%の放射能が検出され、また、塗擦168時間までに排泄された放射能は、尿中に投与量の15.2%、糞中に11.4%であった。血清中には未変化体及びO-脱アルキル体が認められたが、尿及び糞中には未変化体は認められなかった(外国人データ)。

注1)本剤の1日最大使用量は10gである。

注2)本剤の承認規格は25μg/g軟膏である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(尋常性乾癬)

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験(軟膏の左右比較試験)

尋常性乾癬患者79例を対象にマキサカルシートール軟膏を1日2回適量(片側の1回最高量1g)^{注1}、8週間連日外用した左右比較試験⁷において有効性が認められた。

安全性解析対象例75例において、局所性の副作用は4例(5.3%)に5件認められた。副作用の内訳は、そう痒3件(4.0%)、刺激感、発赤各1件(1.3%)であった。全身性の副作用は2例(2.7%)に γ -GTP上昇が認められた。

中等度以上改善率

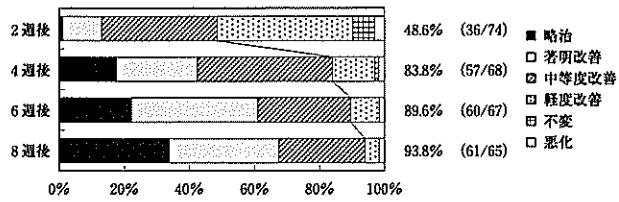


図 第Ⅲ相左右比較試験全般改善度推移

17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験(軟膏の長期外用試験、長期外用継続試験)

尋常性乾癬患者128例を対象にマキサカルシートール軟膏を1日2回(1回も可)、適量(1回最高量7g)^{注2}、26週間連日外用した長期外用試験⁸において、外用開始後から速やかな治療効果を認め、長期間その効果が維持されたことより、有用性が認められた。

安全性解析対象例127例において、局所性の副作用は16例(12.6%)に18件認められた。主な副作用は、刺激感、そう痒各5件(3.9%)、鱗屑、発赤各2件(1.6%)等であった。全身性の副作用は14例(11.0%)に18件認められた。主な副作用は、血清カルシウム上昇7件(5.5%)、 γ -GTP上昇3件(2.4%)、ALT上昇2件(1.6%)等であった。

また、長期外用試験完了例で離続同意が得られた46例を対象に、長期外用試験終了後さらに26週間連日外用した長期外用離続試験⁷においても、効果の継続が確認された。

安全性解析対象例46例において、局所性の副作用は3例(6.5%)に5件認められた。副作用の内訳は、鱗屑が2件(4.3%)、そう痒、発赤、刺激感が各1件(2.2%)であった。全身性の副作用は9例(19.6%)に11件認められた。主な副作用は、血清カルシウム上昇4件(8.7%)、骨型ALP上昇2件(4.3%)等であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験(ローションの剤形追加時)

尋常性乾燥患者を対象にローション又は軟膏を1日2回適量(ローション又は軟膏として1日10gまで)、8週間塗擦した比較臨床試験⁸における全般改善度は次のとおりであった。

ローション群の安全性解析対象例86例において、副作用は10例(11.6%)に15件認められた。主な副作用は、投与部位刺激感3件、皮膚剥脱3件、湿疹2件等であった。

表 全般改善度(「中等度改善」以上又は「略治」)

	被毛頭部(%)	体幹部、上肢又は下肢(%)
ローション	95.2%(79/83)	89.2%(74/83)
軟膏(対照)	98.8%(79/80)	96.3%(77/80)

〈魚鱗症群、掌蹠角化症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相臨床試験(軟膏の一般臨床試験)

魚鱗症群患者21例、掌蹠角化症患者29例を対象にマキサカルシトル軟膏を1日2回(1回も可)、適量(1回最高量7g)⁹、8週間連日外用した一般臨床試験⁹における全般改善度は、「著明改善」以上の部位数が魚鱗症群61.9%(13/21例)、掌蹠角化症28.6%(8/28例)であり、「中等度改善」以上の部位数が魚鱗症群81.0%(17/21例)、掌蹠角化症67.9%(19/28例)であった。

局所性の副作用は、魚鱗症群患者では安全性解析対象例21例において1例(4.8%)に2件認められ、副作用の内訳はそう痒、発赤が各1件(4.8%)であった。掌蹠角化症患者では安全性解析対象例29例において5例(17.2%)に8件認められ、主な副作用はそう痒3件(10.3%)、刺激感2件(6.9%)等であった。全身性の副作用は、魚鱗症群患者では2例(9.5%)に3件認められ、副作用の内訳はAST上昇、血清アルブミン低下、尿蛋白陽性が各1件(4.8%)であった。掌蹠角化症患者では1例(3.4%)に2件認められ、副作用の内訳はウロビリノゲン陽性、尿蛋白陽性が各1件(3.4%)であった。

〈掌蹠膿疱症〉

17.1.5 国内第Ⅲ相臨床試験(軟膏の比較臨床試験)

中等症以上の掌蹠膿疱症患者を対象に1日2回、適量(軟膏として1日10gまで)、8週間塗擦した比較臨床試験¹⁰において、軟膏投与群(94例)の最終評価時の皮膚所見合計スコア変化量は-3.7であり、プラセボ投与群(93例)の-1.9に比し、有意なスコアの低下が認められた($p<0.0001$)。安全性解析対象例188例において、副作用は軟膏投与群では95例中11例(11.6%)に認められた。軟膏投与群の中止に至った重要な副作用は適用部位腫脹、適用部位刺激感各1件(1.1%)であった。

(注)本剤の1日最大使用量は10gである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ビタミンD受容体に結合し、表皮角化細胞に対する分化誘導作用や異常増殖抑制作用、IL-6の分泌抑制作用を示すことにより、尋常性乾燥に対して有効性を発揮する^{11~15}。

18.2 受容体親和性

マキサカルシトルは、ヒト表皮角化細胞のビタミンD受容体に対して親和性を示した¹⁶(*in vitro*)。また、ヒト・ビタミンD結合蛋白との親和性はカルシトリオールよりも低く¹⁷、表皮角化細胞の細胞核内により多く移行することが認められた¹⁸(*in vitro*)。

18.3 表皮角化細胞に対する増殖抑制作用

マキサカルシトルは、ヒト表皮角化細胞の増殖を抑制した¹¹(*in vitro*)。さらに、尋常性乾燥患者の皮膚を用いた器官培養系においても、表皮角化細胞の増殖を抑制し、表皮肥厚を改善した¹²(*in vitro*)。また、尋常性乾燥患者への外用により表皮におけるDNA合成ならびに核分裂を低下させ、細胞増殖の異常亢進を抑制することが示唆された¹³。

18.4 表皮角化細胞に対する分化誘導作用

マキサカルシトルは、表皮角化細胞の分化マーカーであるインボルクリンmRNAの発現を促進した¹⁴(*in vitro*)。また、尋常性乾燥患者への外用により、有棘層より上位で発現する分化型ケラチンを増加させるとともに表皮細胞分化マーカーであるロリクリンの発現を誘導した¹³。

18.5 サイトカイン、リンパ球等に対する作用

マキサカルシトルは、IL-1 α 刺激によるヒト表皮角化細胞のIL-6の分泌を濃度依存的に抑制し、サクシニル・コンカナバリンAで刺激したマウスの脾臓リンパ球の増殖を濃度依存的に抑制した¹⁵(*in vitro*)。また、尋常性乾燥患者への外用により多形核白血球やTリンパ球等の炎症細胞の浸潤を減少させた¹³。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：マキサカルシトル(Maxacalcitol) (JAN)

化 学 名：(+)-(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-20-(3-Hydroxy-3-methylbutyloxy)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-triene-1,3-diol

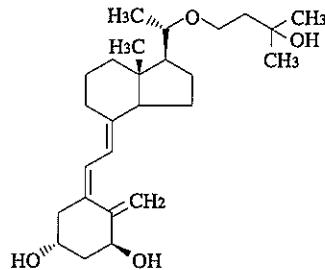
分 子 式： $C_{26}H_{42}O_4$

分 子 量：418.61

性 状：白色の結晶性の粉末である。

メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5%)に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。

化学構造式：



22. 包装

〈オキサロール軟膏〉

チューブ：10g×1、10g×10

〈オキサロールローション〉

ボトル：10g×1、10g×10

23. 主要文献

1) 社内資料：尋常性乾燥患者における血清中薬物濃度[11111111-2430]

2) 社内資料：尋常性乾燥患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験 [11111111-2421]

3) Umemura K., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2008; 46(6): 289-294[11111111-2453]

4) 社内資料：薬物相互作用試験(*in vitro*) [11111111-2423]

5) OCT 軟膏研究会：医学のあゆみ 2000; 194(11): 887-904 [11111111-2410]

6) 社内資料：尋常性乾燥患者を対象とした長期外用試験[11111111-2422]

7) 社内資料：尋常性乾燥患者を対象とした長期外用離続試験 [11111111-2424]

8) 中川秀己ら：臨床皮膚科 2007; 61(10): 771-779[11111111-2448]

9) 社内資料：角化異常症患者を対象とした第Ⅲ相一般臨床試験 [11111111-2419]

10) 社内資料：掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2008年11月25日承認、CTD.2.7.6.(3)) [11111111-2455]

11) 社内資料：薬理作用試験(ケラチノサイトの増殖抑制) [11111111-2425]

12) Kondo S., et al. : Arch. Dermatol. Res. 2000; 292(11): 550-555[11111111-2418]

13) 社内資料：尋常性乾燥患者を対象とした臨床薬理試験[11111111-2426]

14) 社内資料：薬理作用試験(ケラチノサイトの分化促進) [11111111-2416]

15) Komine M., et al. : Arch. Dermatol. Res. 1999; 291(9): 500-505[11111111-2417]

16) 社内資料：薬理作用試験(ビタミンD受容体に対する親和性) [11111111-2428]

17) 社内資料：薬理作用試験(ビタミンD結合蛋白に対する結合能) [11111111-2427]

18) 社内資料：薬理作用試験(ケラチノサイト核内への移行) [11111111-2429]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

マルホ株式会社 製品情報センター

〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1

TEL : 0120-12-2834

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

 **maruho** マルホ株式会社

大阪市北区中津1-5-22

④登録商標

E01
0000204010

タピナロフ

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

日本たばこ産業株式会社

目次

1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠	3
1.8.1.1 効能又は効果（案）	3
1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠	3
1.8.1.3 効能又は効果（案）に関する結論	5
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠	5
1.8.2.1 用法・用量（案）	5
1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠	5
1.8.2.3 用法及び用量に関する注意（案）及びその設定根拠	7
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠	7
1.8.3.1 禁忌（案）及びその設定根拠	7
1.8.3.2 特定の背景を有する患者に関する注意	8
1.8.4 その他の副作用（案）及びその設定根拠	9
1.8.5 適用上の注意（案）及びその設定根拠	9
1.8.6 参考文献	10

1.8 添付文書（案）

別添資料 1 に添付文書（案）を示した。

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果

アトピー性皮膚炎

尋常性乾癬

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

タピナロフクリーム（以下、本剤）1%の予定する効能又は効果は、アトピー性皮膚炎（AD）及び尋常性乾癬である。タピナロフは非ステロイド性、低分子の芳香族炭化水素受容体（AhR）調節薬であり、細胞質に存在するリガンド依存性転写因子である AhR の活性化を介して治療効果を発揮する。タピナロフは AhR を活性化させることで、インターロイキン（IL）-4 及び IL-17A などの炎症性サイトカインの産生を抑制する作用、フィラグリンなどの皮膚バリア機能に関連する蛋白質の mRNA 発現を上昇させる作用、さらに、nuclear factor erythroid 2-related factor 2（Nrf2）の活性化を介した抗酸化作用を発現する。タピナロフは、既存薬とは異なる作用機序を有する、AD 及び尋常性乾癬の新規治療薬となることが期待される。

1.8.1.2.1 アトピー性皮膚炎

AD は強い痒みを伴う、慢性、再発性、炎症性皮膚疾患である。AD の治療目標は、症状が認められない、あるいは症状があっても軽微であり、かつ、日常生活に支障がない長期に亘る寛解状態への導入及びその維持である[1]。AD の診断治療アルゴリズムでは寛解導入療法として、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などが用いられ、その後寛解維持療法へ移行する治療手順となっている。

日本皮膚科学会の AD 診療ガイドライン[1]において、治療の主体である外用副腎皮質ステロイドの選択は「個々の皮疹の重症度」により決定され、範囲は狭くとも高度な皮疹には十分に強力な外用療法が選択されるが、範囲は広くとも軽度の皮疹には強力な外用療法は必要としない、とされている。一方、特に長期運用ではステロイド潮紅及び皮膚萎縮等の特有の副作用が認められるほかに、ステロイド内服薬と同様の副腎機能抑制などの副作用を発現するといった誤解からステロイド忌避が生じ、十分な治療効果が得られないだけでなく重症化する例もある。顔面や頸部などへの使用については、他の部位と比べて薬剤吸収率が高く、特に投与局所における副作用の発現に注意を要することから、長期間運用しないこと、また原則としてミディアムクラス以下の外用副腎皮質ステロイドを使用することが推奨されている。

タクロリムス軟膏は外用副腎皮質ステロイドとは異なった作用機序で炎症を抑制し、副作用の懸念から外用副腎皮質ステロイドでは治療が困難であった AD の皮疹に対しても高い有効性を期待でき、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て高い適応のある薬剤として位置づけられている。ただし、タクロリムス軟膏は薬剤塗布時に灼熱感等の皮膚刺激性があり、

安全性上の懸念から使用ガイダンス[2]により、対象患者や塗布部位は制限されている。

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といった様々な病因が複合的に関与する[1]。現状の治療においては、外用副腎皮質ステロイド及びタクロリムス軟膏に加え、2020 年に発売されたデルゴシチニブ軟膏や 2022 年に発売されたジファミラスト軟膏も抗炎症作用を主作用とした薬剤である。疾患背景である低下した皮膚バリア機能を回復させ、恒常性を維持させるためには、保湿外用剤の使用や入浴・洗浄といったスキンケアに留まるのが現状である。

以下に、AD 患者を対象とした本剤の第 III 相臨床試験の成績を概括する。

第 III 相臨床試験の比較試験及び継続投与試験 [ZBB4-1] （以下、ZBB4-1 試験）で、AD 患者に本剤 1%または基剤クリームを 1 日 1 回 8 週間塗布した結果、有効性の主要評価項目である Week 8 の Investigator's Global Assessment (IGA) スコアが 0 (消失) 又は 1 (ほぼ消失) で、かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合 (IGA 反応率) [FAS, 多重補完 (Multiple imputation, MI)] は、本剤 1%群で 20.24%，基剤クリーム群で 2.24% であり、2 群間の差は 18.0% (95% CI : 10.0%～25.9%) であった。Week 8 の IGA 反応率は本剤 1%群で有意に高く [$p = 0.0007$, MI による欠測補完を行ったデータセットに対する Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, 有意水準両側 5%]，基剤クリームに対する本剤 1%の優越性が示された。

ZBB4-1 試験では比較試験の後、8 週から 24 週まではすべての群で本剤 1%を塗布した。本剤 1% - 1%群での IGA 反応率は、Week 8 で 20.1%，Week 16 で 42.7%，Week 24 で 46.2% であった。AD 患者に本剤 1%を 1 日 1 回 52 週間塗布した第 III 相臨床試験の長期投与試験 [ZBB4-2] （以下、ZBB4-2 試験）での IGA 反応率は、Week 8 で 16.4%，Week 16 で 28.1%，Week 24 で 32.3%，Week 36 で 35.1%，Week 52 で 41.3% であった。IGA 反応率は両試験共に Week 24 まで経時に上昇し、ZBB4-2 試験ではその後も上昇傾向が認められた。以上より、本剤 1%は AD の全般的重症度を改善することが示された。また、ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験で本剤 1%を QD でそれぞれ最長 24 週間及び 52 週間投与した結果、タピナロフの血漿中濃度は低いこと及び概ね安全であることが確認された。

1.8.1.2.2 尋常性乾癬

尋常性乾癬は、遺伝的、環境的及び免疫学的要因など複数の原因によって発症する慢性の皮膚疾患である[3]。国内における尋常性乾癬の治療は、ピラミッド計画に則った治療が実施されており[4,5]、通常、外用療法より治療を開始する。

外用療法において、外用副腎皮質ステロイド（外用ビタミン D3 の配合剤を含む）が汎用されているが、皮膚の菲薄化、タキフィラキシー、毛細血管拡張などの局所副作用や、漫然とした長期使用に伴う副腎皮質機能の低下等の全身性の副作用の発現にも注意が必要とされる[6]。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とされるが、稀に高カルシウム血症が認められるため、1 日又は 1 週間の使用量制限が設けられている上、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[7]。また、外用副腎皮質ステロイドと比較すると、効果発現が遅く、症状改善効果も弱い。

以下に、尋常性乾癬患者を対象とした本剤の第III相臨床試験の成績を概括する。

第III相臨床試験の比較試験及び継続投与試験[ZBA4-1]（以下、ZBA4-1試験）で、尋常性乾癬患者に本剤1%または基剤クリームを1日1回12週間塗布した結果、有効性の主要評価項目であるWeek12のPhysician Global Assessment(PGA)スコアが0(消失)又は1(ほぼ消失)で、かつBaselineから2段階以上改善した被験者の割合(PGA反応率)[FAS, MI]は、本剤1%群で20.06%，基剤クリーム群で2.50%であり、2群間の差は18.1%(95%CI:8.3%~27.9%)であった。Week12のPGA反応率は本剤1%群で有意に高く(p=0.0035, MIによる欠測補完を行ったデータセットに対するCMH test, 有意水準両側5%)，基剤クリームに対する本剤1%の優越性が示された。

ZBA4-1試験では比較試験の後、12週から24週まではすべての群で本剤1%を塗布した。本剤1%-1%群でのPGA反応率は、Week4で4.3%，Week12で19.0%，Week24で58.4%であった。尋常性乾癬患者に本剤1%を1日1回52週間塗布した第III相臨床試験の長期投与試験[ZBA4-2]（以下、ZBA4-2試験）でのPGA反応率は、Week4で5.0%，Week12で30.0%，Week24で51.3%，Week36で51.5%，Week52で56.3%であった。PGA反応率は両試験共にWeek24まで経時に上昇し、ZBA4-2試験ではその後同程度の値を推移した。以上より、本剤1%は尋常性乾癬の全般的重症度を改善することが示された。また、ZBA4-1試験（全期間）及びZBA4-2試験で本剤1%をQDでそれぞれ最長24週間及び52週間投与した結果、タピナロフの血漿中濃度は低いこと及び概ね安全であることが確認された。

1.8.1.3 効能又は効果（案）に関する結論

以上のことから、本剤はAD及び尋常性乾癬に対する既存薬にはない臨床的有用性を有する薬剤として新たな治療選択肢の一つになると考え、効能及び効果を「アトピー性皮膚炎」及び「尋常性乾癬」とした。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

6. 用法及び用量

＜アトピー性皮膚炎＞

通常、成人及び12歳以上のおこなには、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。

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

1.8.2.2.1 AD

国際共同後期第II相臨床試験の用量設定試験[203121]で12歳以上65歳以下のAD患者に本剤0.5%又は1%を1日1回(QD)又は1日2回(BID)で12週間投与した結果、本剤のいずれの濃度も塗布頻度によらず許容できる安全性プロファイルを示した。IGA反応率はほとんどの評価

時点での本剤 0.5%群と比較して本剤 1%群で高かった。IGA 反応率の上昇は本剤 0.5%群と比較して本剤 1%群で速やかであった。一方、本剤 QD 群と本剤 BID 群で IGA 反応率は同程度であった。以上より、本剤の濃度は 1%，塗布頻度は QD が妥当と考えられた。

ZBB4-1 試験（比較）で 12 歳以上の AD 患者に本剤 1%を QD で 8 週間投与した結果、主要評価項目である Week 8 の IGA 反応率は基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で有意に高く、基剤クリームに対する本剤 1%の優越性が示された。重要な副次評価項目である Week 8 の Eczema Area and Severity Index (EASI) スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合 (EASI-75 達成率) も基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で有意に高かった。病変が占める体表面積の割合 (病変%BSA)， そう痒の数値評価スケール (そう痒 NRS) スコア及び Skindex-16 スコアでも、本剤 1%群での改善が認められた。

ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験で 12 歳以上の AD 患者に本剤 1%を QD でそれぞれ最長 24 週間及び 52 週間投与した結果、タピナロフの血漿中濃度は低いこと及び概ね安全であることが確認された。また、AD 治療における本剤 1%の有効性は投与開始後 52 週まで持続することが示された。

以上の結果、本剤 1%の AD に対する推奨用法を「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。」とした。

1.8.2.2.2 尋常性乾癬

国際共同後期第 II 相臨床試験の用量設定試験 [203120] で尋常性乾癬患者に本剤 0.5%又は 1%を QD 又は BID で 12 週間投与した結果、本剤のいずれの濃度も塗布頻度によらず許容できる安全性プロファイルを示した。Week 12 の PGA 反応率は本剤 0.5%群と比較して本剤 1%群で高かった。一方、本剤 QD 群と本剤 BID 群で PGA 反応率は同程度であった。以上より、本剤の濃度は 1%，塗布頻度は QD が妥当と考えられた。

ZBA4-1 試験（比較）で尋常性乾癬患者に本剤 1%を QD で 12 週間投与した結果、主要評価項目である Week 12 の PGA 反応率は基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で有意に高く、基剤クリームに対する本剤 1%の優越性が示された。重要な副次評価項目である Week 12 の Psoriasis Area and Severity Index (PASI) スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合 (PASI-75 達成率) 及び PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合も、基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で有意に高かった。病変%BSA， そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアでも、本剤 1%群での改善が認められた。

ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験で尋常性乾癬患者に本剤 1%を QD でそれぞれ最長 24 週間及び 52 週間投与した結果、タピナロフの血漿中濃度は低いこと及び概ね安全であることが確認された。また、尋常性乾癬治療における本剤 1%の有効性は投与開始後 52 週まで持続することが示された。

以上の結果、本剤 1%の尋常性乾癬に対する推奨用法を「通常、成人には、1 日 1 回、適量を患部に塗布する。」とした。

1.8.2.3 用法及び用量に関する注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.3.1 用法及び用量に関する注意（案）

7. 用法及び用量に関する注意

<効能共通>

7.1 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>

7.2 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>

7.3 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。

1.8.2.3.2 用法及び用量に関する注意（案）の設定根拠

一般的に、医薬品を一定期間使用しても症状が改善しない場合は、該当医薬品の使用を中止する必要がある。したがって、本剤も同様に一定期間使用しても症状が改善しない場合は、本剤の使用を中止するよう注意喚起する必要があるため設定した。

また、症状が改善し、本剤の投与が必要なくなった場合は、漫然と使用しないよう注意喚起する必要があるため設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 禁忌（案）及びその設定根拠

1.8.3.1.1 禁忌（案）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.3.1.2 禁忌（案）の設定根拠

医薬品の一般的な注意事項として設定した。

1.8.3.2 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.3.2.1 合併症・既往歴等のある患者（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 皮膚感染症を伴う患者</p> <p>皮膚感染部位を避けて使用すること。なお、やむを得ず使用する場合には、あらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行うこと、又はこれらとの併用を行うことを考慮すること。</p>	本剤が炎症性サイトカインの産生を抑制する作用を有する薬剤であること及び他剤の添付文書を参考に設定した。

1.8.3.2.2 妊婦（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
<p>9.5 妊婦</p> <p>妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。動物実験（ラット、皮下投与）で、臨床曝露量の 108 倍の曝露量で胎児体重の低値及び胎児骨格変異（鼻骨不完全骨化）の増加が報告されている。動物実験（ウサギ、皮下投与）で、臨床曝露量の 11 倍の曝露量で母動物の体重増加量の減少が認められ、胎児死亡及び胎児骨格変異（頭頂骨及び頭頂間骨の過剰縫合線）の軽度な増加が報告されている。</p>	妊娠を対象とした臨床試験を実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。また、非臨床試験成績に基づき、本剤投与に際して情報提供が必要と考えられる、安全性に関連する情報を記載した。

1.8.3.2.3 授乳婦（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
<p>9.6 授乳婦</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット、皮下投与）で、乳汁中に移行することが報告されている。</p>	授乳婦を対象とした臨床試験を実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

1.8.3.2.4 小児等（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
<p>9.7 小児等</p> <p>＜アトピー性皮膚炎＞</p> <p>12 歳未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</p> <p>＜尋常性乾癬＞</p> <p>小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</p>	AD では 12 歳未満の小児、尋常性乾癬では小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験を実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

1.8.4 その他の副作用（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
11.2 その他の副作用 感染症及び寄生虫症 5%以上：適用部位毛包炎（17.0%） 1～5%未満：毛包炎 神経系障害 5%以上：頭痛 胃腸障害 1%未満：上腹部痛、恶心 皮膚及び皮下組織障害 5%以上：接触皮膚炎 1～5%未満：ざ瘡、乾癬、アトピー性皮膚炎 1%未満：皮膚炎、毛孔性角化症、そう痒症、皮脂欠乏症、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、色素沈着障害 一般・全身障害及び投与部位の状態 5%以上：適用部位ざ瘡 1～5%未満：適用部位刺激感、適用部位そう痒感、適用部位変色、適用部位多毛症、適用部位湿疹 1%未満：適用部位疼痛、適用部位腫脹	AD 及び尋常性乾癬患者を対象に国内で実施した第 III 相臨床試験（ZBB4-1, ZBB4-2, ZBA4-1 及び ZBA4-2 試験）の安全性解析集団の本剤投与群を用いた併合解析結果に基づき、発現率 0.5%以上の副作用を記載した。

1.8.5 適用上の注意（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
14.適用上の注意 粘膜、潰瘍、明らかに局面を形成しているびらん等への塗布は避けること。 万一、眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。	本剤が粘膜、潰瘍、明らかに局面を形成しているびらん等へ使用される場合には、臨床試験で得られた結果よりも全身曝露が高くなることが推察されることから設定した。 本剤は皮膚に塗布することを目的とした製剤であることから設定した。

1.8.6 参考文献

1. 佐伯秀久, 大矢幸弘, 古田淳一, 荒川浩一, 市山進, 勝沼俊雄ほか. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021. 日本皮膚科学会雑誌. 2021; 131(13): 2691-777.
2. FK506 軟膏研究会. アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏 0.1%及び 0.03%の使用ガイド. 臨床皮膚科. 2003; 57(13):1217-34.
3. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009 Jul 30;361(5):496-509.
4. 飯塚一. 乾癬治療のピラミッド計画. Visual Dermatology. 2015; 14(7):774-7.
5. 飯塚一. 乾癬治療のピラミッド計画 2017. Visual Dermatology. 2017; 16(9):850-1.
6. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J, et al. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. Int J Endocrinol. 2012; 2012:561018.
7. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2009 Apr; 60(4):643-59.

20XX年XX月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

872699

アトピー性皮膚炎治療剤・尋常性乾癬治療剤
タピナロフクリーム

処方箋医薬品^(注)

ブイタマークリーム 1%

VTAMA cream 1%

貯法：室温保存

有効期間：24箇月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

2 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3 組成・性状

3.1 組成

販売名	ブイタマークリーム 1%
有効成分（1g 中）	タピナロフ 10 mg
添加剤	プロピレングリコール、ポリソルベート 80、安息香酸、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、精製水、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ジブチルヒドロキシトルエン、セトステアリルアルコール、ポリソルベート 60、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及びポリオキシエチレン(20)ステアリルエーテル

3.2 製剤の性状

販売名	ブイタマークリーム 1%
性状	白色のクリーム

4 効能又は効果

- アトピー性皮膚炎
- 尋常性乾癬

6 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。

7 用法及び用量に関する注意

<効能共通>

7.1 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>

7.2 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>

7.3 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。

9 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 皮膚感染症を伴う患者

皮膚感染部位を避けて使用すること。なお、やむを得ず使用する場合には、あらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行うこと、又はこれらとの併用を行うことを考慮すること。

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。動物実験（ラット、皮下投与）で、臨床曝露量の 108 倍の曝露量で胎児体重の低値及び胎児骨格変異（鼻骨不完全骨化）の増加が報告されている¹⁾²⁾。動物実験（ウサギ、皮下投与）で、臨床曝露量の 11 倍の曝露量で母動物の体重増加量の減少が認められ、胎児死亡及び胎児骨格変異（頭頂骨及び頭頂間骨の過剰縫合線）の軽度な増加が報告されている¹⁾²⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット、皮下投与）で、乳汁中に移行することが報告されている¹⁾。

9.7 小児等

<アトピー性皮膚炎>

12 歳未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<尋常性乾癬>

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症	適用部位毛包炎(17.0%)	毛包炎	
神経系障害	頭痛		
胃腸障害			上腹部痛、悪心
皮膚及び皮下組織障害	接触皮膚炎	ざ瘡、乾癬、アトピー性皮膚炎	皮膚炎、毛孔性角化症、そう痒症、皮脂欠乏症、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、色素沈着障害
一般・全身障害及び投与部位の状態	適用部位ざ瘡	適用部位刺激感、適用部位そう痒感、適用部位変色、適用部位多毛症、適用部位湿疹	適用部位疼痛、適用部位腫脹

14 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 粘膜、潰瘍、明らかに局面を形成しているびらん等への塗布は避けること。

14.1.2 万一、眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。

16 薬物動態

16.1 血中濃度

<アトピー性皮膚炎>

12歳以上のアトピー性皮膚炎患者に本剤1%を1日1回反復塗布し、タピナロフの血漿中濃度を測定した^{a)}(定量下限:ZBB4-1試験及びZBB4-2試験は50.0 pg/mL, 203121試験は40.0 pg/mL)。タピナロフの血漿中濃度が測定可能であった患者割合は、塗布4週時では28.2% (117/415例)、塗布8週時では28.3% (116/410例)、塗布24週時では19.0% (70/368例)、塗布52週時では10.3% (24/234例)であった。血漿中濃度の最大値は、塗布4週時では20900 pg/mL、塗布8週時では5380 pg/mL、塗布24週時では2610 pg/mL、塗布52週時では474 pg/mLであった³⁾。

a) 第II相臨床試験(203121試験)の日本人集団及び第III相臨床試験(ZBB4-1試験, ZBB4-2試験)の併合解析結果

<尋常性乾癬>

18歳以上の尋常性乾癬患者に本剤1%を1日1回反復塗布し、タピナロフの血漿中濃度を測定した^{b)}(定量下限:50.0 pg/mL)。タピナロフの血漿中濃度が測定可能であった患者割合は、塗布4週時では12.4% (47/380例)、塗布12週時では11.2% (43/383例)、塗布24週時では6.6% (21/317例)、塗布52週時では1.8% (4/224例)であった。血漿中濃度の最大値は、塗布4週時では743 pg/mL、

塗布 12 週時では 1070 pg/mL、塗布 24 週時では 1770 pg/mL、塗布 52 週時では 287 pg/mL であった³⁾。

b) 第 III 相臨床試験（ZBA4-1 試験、ZBA4-2 試験）の併合解析結果

16.3 分布

タピナロフのヒト血漿中蛋白結合率は 99.1～99.4% であった (*in vitro*)⁴⁾⁵⁾。

16.4 代謝

タピナロフは、ヒト皮膚ミクロソームでは代謝されなかった。タピナロフの肝代謝には、CYP1A2 及び CYP3A4 による酸化、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A9 によるグルクロン酸抱合及び硫酸転移酵素（SULT）1A1、SULT1A3 及び SULT1E1 による硫酸抱合が寄与する (*in vitro*)⁵⁾⁶⁾。

16.5 排泄

ミニブタに ¹⁴C 標識したタピナロフ 1%を 10 mg/kg 単回経皮投与したとき、投与 10 時間後の投与部位の拭き取り及び投与 168 時間後の皮膚組織中から、投与放射能のそれぞれ 82.5% 及び 1.3% が回収された。また、投与 168 時間後までの尿及び糞中に、投与放射能のそれぞれ 0.31% 及び 0.22% が排泄された⁵⁾⁷⁾。

ラットに ¹⁴C 標識したタピナロフ 2 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 72 時間後までの尿、糞及び胆汁中に、投与放射能のそれぞれ 20.9%、5.32% 及び 67.3% が排泄された⁵⁾⁷⁾。

17 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<アトピー性皮膚炎>

17.1.1 第 III 相比較試験及び継続投与試験（ZBB4-1 試験）⁸⁾

中等症又は重症^{注1)} の 12 歳以上のアトピー性皮膚炎患者 216 例を対象に、本剤又は基剤を 1 日 1 回、8 週間反復塗布した^{注2)}。主要評価項目である塗布 8 週時の Investigator's Global Assessment (IGA) 反応率^{注3)} は、表 1 のとおりであった。その後、継続可能な症例では本剤を 1 日 1 回、16 週間反復塗布した。いずれの投与群でも、本剤の塗布開始後、IGA スコアの経時的な改善傾向が認められ、IGA 反応率の経時的な上昇が認められた。

注 1) IGA スコアが 3 (中等症) 又は 4 (重症)、Eczema Area and Severity Index (EASI) スコア (被髪頭部を除く) が 10 以上、病変%BSA (病変が占める体表面積の割合) が 5% 以上 30% 以下 (被髪頭部を除く)

注 2) アトピー性皮膚炎に対する治療は併用禁止とした (ただし、8 週以降は必要な場合に限り併用可能とした)。

注 3) IGA スコアが 0 (消失) 又は 1 (ほぼ消失) で、かつベースラインから 2 段階以上改善した患者の割合

表 1 塗布 8 週時の IGA 反応率

	本剤群 (144 例)	基剤群 (70 例)	群間差 (%) [95%信頼区間] p 値 ^{a)}
IGA 反応率 平均値 (%)	20.24	2.24	18.0 [10.0, 25.9] 0.0007

a) 多重補完による欠測補完を行ったデータセットに対し、ベースライン値を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤を使用した患者における副作用発現割合は、44.2% (88/199 例) であった。主な副作用は、適用部位毛包炎 15.6% (31/199 例)、頭痛 11.1% (22/199 例)、適用部位ざ瘡 8.5% (17/199 例)、毛包炎及びざ瘡がそれぞれ 4.0% (8/199 例) 及びアトピー性皮膚炎 3.0% (6/199 例) であった。

17.1.2 第 III 相長期投与試験 (ZBB4-2 試験)⁹⁾

軽症～重症^{注4)} の 12 歳以上のアトピー性皮膚炎患者 291 例を対象に、本剤を 1 日 1 回、52 週間反復塗布した^{注5)}。有効性解析対象 290 例において、IGA 反応率は、塗布 52 週時 41.3% (97/235 例) であった。

副作用発現割合は、61.5% (179/291 例) であった。主な副作用は、適用部位毛包炎 17.9% (52/291 例)、適用部位ざ瘡 16.2% (47/291 例)、頭痛 13.7% (40/291 例)、アトピー性皮膚炎 8.2% (24/291 例)、ざ瘡 7.2% (21/291 例) 及び接触皮膚炎 5.5% (16/291 例) であった。

注 4) IGA スコアが 2 (軽症) 以上 4 (重症) 以下、EASI スコア（被髪頭部を除く）が 5 以上、病変%BSA が 5%以上 30%以下（被髪頭部を除く）

注 5) アトピー性皮膚炎に対する治療は併用禁止とした（ただし、必要な場合に限り併用可能とした）。

<尋常性乾癬>

17.1.3 第 III 相比較試験及び継続投与試験 (ZBA4-1 試験)¹⁰⁾

軽症～重症^{注6)} の 18 歳以上の尋常性乾癬患者 158 例を対象に、本剤又は基剤を 1 日 1 回、12 週間反復塗布した^{注7)}。主要評価項目である塗布 12 週時の Physician Global Assessment (PGA) 反応率^{注8)} は、表 2 のとおりであった。その後、継続可能な症例では本剤を 1 日 1 回、12 週間反復塗布した。いずれの投与群でも、本剤の塗布開始後、PGA スコアの経時的な改善傾向が認められ、PGA 反応率の経時的な上昇が認められた。

注 6) PGA スコアが 2 (軽症) 以上 4 (重症) 以下、PASI (Psoriasis Area and Severity Index) スコア（被髪頭部を除く）が 5 以上、病変%BSA が 3%以上 20%以下（被髪頭部を除く）

注 7) 乾癬に対する治療は併用禁止とした（ただし、12 週以降は必要な場合に限り併用可能とした）。

注 8) PGA スコアが 0 (消失) 又は 1 (ほぼ消失) で、かつベースラインから 2 段階以上改善した患者の割合

表 2 塗布 12 週時の PGA 反応率

	本剤群 (106 例)	基剤群 (52 例)	群間差 (%) [95%信頼区間] p 値 ^{b)}
PGA 反応率 平均値 (%)	20.06	2.50	18.1 [8.3, 27.9] 0.0035

b) 多重補完による欠測補完を行ったデータセットに対し、ベースライン値を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤を使用した患者における副作用発現割合は、44.0% (66/150 例) であった。主な副作用は、適用部位毛包炎 13.3% (20/150 例)、接触皮膚炎 12.7% (19/150 例)、毛包炎 5.3% (8/150 例)、乾癬 4.7% (7/150 例) 及び適用部位刺激感 4.0% (6/150 例) であった。

17.1.4 第 III 相長期投与試験 (ZBA4-2 試験)¹¹⁾

軽症～重症^{注9)} の 18 歳以上の尋常性乾癬患者 305 例を対象に、本剤を 1 日 1 回、52 週間反復塗布した^{注10)}。有効性解析対象 304 例において、PGA 反応率は塗布 52 週時 56.3% (126/224 例) であった。

副作用発現割合は、55.4% (169/305 例) であった。主な副作用は、適用部位毛包炎 19.0% (58/305 例)、接触皮膚炎 14.4% (44/305 例)、乾癬 9.8% (30/305 例) 及び毛包炎 5.6% (17/305 例) であった。

注 9) PGA スコアが 2 (軽症) 以上 4 (重症) 以下、PASI スコア（被髪頭部を除く）が 5 以上、病変%BSA が 3%以上 20%以下（被髪頭部を除く）

注 10) 乾癬に対する治療は併用禁止とした（ただし、必要な場合に限り併用可能とした）。

18 薬効薬理

18.1 作用機序

タピナロフは、リガンド依存的な転写因子である芳香族炭化水素受容体 (AhR) を活性化することにより、種々の遺伝子発現を調節する。本作用機序に基づき、炎症性サイトカインを低下させ、抗酸化分子の発現を誘導して、皮膚の炎症を抑制するとともに、皮膚バリア機能を改善する¹²⁾。

18.2 AhR に対する作用

ヒト末梢血単核細胞において、AhR の活性化の指標である CYP1A1 の遺伝子発現を誘導した (*in vitro*)。

18.3 サイトカイン産生に対する作用

ヒト末梢血単核細胞において、T 細胞刺激により誘発されるサイトカイン (IL-4 及び IL-17A) の産生を抑制した (*in vitro*)。

18.4 抗酸化作用

ヒト末梢血単核細胞において、抗酸化作用の指標である NAD(P)H:quinone dehydrogenase 1 (NQO1) の遺伝子発現を誘導した (*in vitro*)。

18.5 皮膚炎に対する作用

アトピー性皮膚炎モデルマウスにおいて、IL-4 を低下させ、NQO1 の遺伝子発現を誘導し、皮膚の炎症を抑制した。乾癬モデルマウスにおいて、IL-17A を低下させ、NQO1 の遺伝子発現を誘導し、皮膚の炎症を抑制した。

18.6 皮膚バリア機能に対する作用

アトピー性皮膚炎モデルマウスにおいて、皮膚バリア機能の低下を示唆する経皮水分蒸散量 (TEWL) の増加を抑制した。

19 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：タピナロフ (Tapinarof)

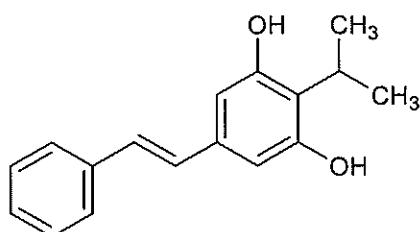
化学名：5-[(1E)-2-Phenylethen-1-yl]-2-(propan-2-yl)benzene-1,3-diol

分子式：C₁₇H₁₈O₂

分子量：254.32

性状：白色～微褐色の粉末。エタノール (99.5) に極めて溶けやすく、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



分配係数：Log P = 5.1 (1-オクタノール／リン酸塩緩衝液 pH 7.0)

21 承認条件

22 包装

15 g [1 本]

23 主要文献

- 1) 社内資料：生殖発生毒性試験（202X年X月X日承認, CTD2.6.6.6） [VTM-001]
- 2) 社内資料：生殖発生毒性試験（202X年X月X日承認, CTD2.6.6.9） [VTM-002]
- 3) 社内資料：第II相及び第III相臨床試験併合解析（202X年X月X日承認, CTD2.7.2.3） [VTM-003]
- 4) 社内資料：薬物動態試験（202X年X月X日承認, CTD2.6.4.4） [VTM-004]
- 5) 社内資料：薬物動態試験（202X年X月X日承認, CTD2.6.4.9） [VTM-005]
- 6) 社内資料：薬物動態試験（202X年X月X日承認, CTD2.6.4.5） [VTM-006]
- 7) 社内資料：薬物動態試験（202X年X月X日承認, CTD2.6.4.6） [VTM-007]
- 8) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした第III相比較及び継続投与臨床試験（ZBB4-1試験）（202X年X月X日承認, CTD2.7.6.21） [VTM-008]
- 9) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした第III相長期投与臨床試験（ZBB4-2試験）（202X年X月X日承認, CTD2.7.6.23） [VTM-009]
- 10) 社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした第III相比較及び継続投与臨床試験（ZBA4-1試験）（202X年X月X日承認, CTD2.7.6.12） [VTM-010]
- 11) 社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした第III相長期投与臨床試験（ZBA4-2試験）（202X年X月X日承認, CTD2.7.6.16） [VTM-011]
- 12) 社内資料：薬理試験（202X年X月X日承認, CTD2.4.2.1） [VTM-012]

24 文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1
TEL 0120-316-834
FAX 03-3231-6890

日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬情報部
〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-4-1

25 保険給付上の注意

26 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入元）

日本たばこ産業株式会社

26.2 販売元

鳥居薬品株式会社

タピナロフ

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.9 一般的の名称に係る文書

日本たばこ産業株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書	3
1.9.1 JAN	3
1.9.2 INN.....	3
1.9.3 添付資料.....	3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

JTE-061（以下、本剤）の医薬品一般的名称（JAN）は、「医薬品の一般的名称について（令和4年10月20日 薬生薬審発1020第1号）」により通知された。

（日本名）：タピナロフ

（英 名）：Tapinarof

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

1.9.2 INN

本剤の国際一般名称（INN）は、tapinarofとして「Recommended-INN: List 78 p.555, WHO Drug Information, Vol.31, No.3, 2017」に掲載されている。

1.9.3 添付資料

- (1) 医薬品の一般的名称について（令和4年10月20日 薬生薬審発1020第1号）
- (2) Recommended-INN: List 78, WHO Drug Information, Vol.31, No.3, 2017

薬生薬審発 1020 第 1 号
令和 4 年 10 月 20 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://jpdb.nih.go.jp/jan/Default.aspx>
(別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。)

別添

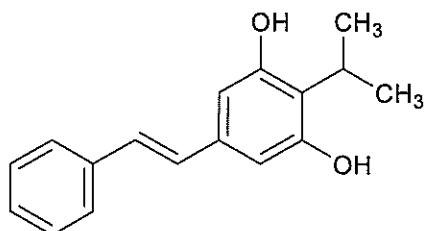
(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 304-1-B2

JAN(日本名) : タピナロフ

JAN(英名) : Tapinarof



C₁₇H₁₈O₂

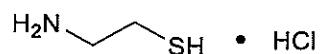
5-[(1E)-2-フェニルエテン-1-イル]-2-(プロパン-2-イル)ベンゼン-1,3-ジオール

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

登録番号 304-1-B4

JAN(日本名) : システアミン塩酸塩

JAN(英名) : Cysteamine Hydrochloride



2-アミノエタンチオール一塩酸塩

2-Aminoethanethiol monohydrochloride

※ JAN以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 78

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 78

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, 60, 3 (résolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 78

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [Act. Of. Mund. Salud, 1955, 60, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: Recommended INN	<i>Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula</i>
DCI Recommandée	<i>Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée</i>
DCI Recomendada	<i>Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada</i>

acoziborolum

acoziborole

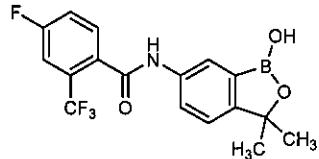
4-fluoro-N-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2,1-benzoxaborol-6-yl)-2-(trifluoromethyl)benzamide

acoziborole

4-fluoro-N-(1-hydroxy-3,3-diméthyl-1,3-dihydro-2,1-benzoxaborol-6-yl)-2-(trifluorométhyl)benzamide

acoziborol

4-fluoro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2,1-benzoxaborol-6-il)-2-(trifluorometil)benzamida

 $C_{17}H_{14}BF_4NO_3$ **acrizanibum**

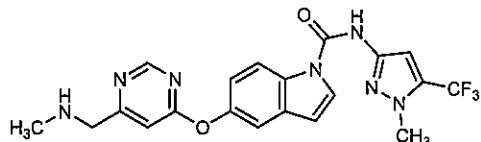
acrizanib

5-((6-[(methylamino)methyl]pyrimidin-4-yl)oxy)-N-[1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-1*H*-indole-1-carboxamide

acrizanib

5-((6-[(méthylamino)méthyl]pyrimidin-4-yl)oxy)-N-[1-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-1*H*-indole-1-carboxamide

acrizanib

5-((6-[(metilamino)metil]pirimidin-4-il)oxi)-N-[1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il]-1*H*-indol-1-carboxamida $C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$ 

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SHDMHHWVROA TGKGLEWVSG 50
 IGTAGDTYPP DSVKGRFTIS RENAKNSLYL QMNSLRACDT AVYYCARDRY 100
 SPYGHYYGMD VNGQGTIVTV SSASTKGSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL 150
 VKDYFPEPVIT VSNHNSGALTIS GVHTFPAVLQ SSGILXSLSSV VTFVPSSSLGT 200
 QTYICNVNHHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGP5VELFPP 250
 KPRDTLYIITR EPEPVTCVVVU VSHEDEPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
 YNSTYRKVSV LTVLHQDWLN GKEYRKCKVS KALPAPIEKY ISKARGQPRE 350
 PQVYTLPPFSR EEMTKNQVSL TCLVKGFPD DIAWEWESNG QEPNNYKTE 400
 PVLDSDGSFF LYSKLTVDRS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP 450
 GK 452

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIGMTQSPST LSASVGDERTV ITCRASQSIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYK 50
 ASSLESQVPS RFSGSGSSGE ETLTTSIQLP DDFATYYCKQ YADYWTFGQQ 100
 TKVEIKRTVA APSPVIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNEYF PREAKVQNKVD 150
 NALOSGNSOE SVTEQDSKDS TYSLSSSTTL SKADYEKKHV YACEVTHQGL 200
 SSVPTKSFNR GEC 213

Post-translational modifications
 Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H (C23-C104) 22°-95° 149°-205° 266°-326° 372°-430°
 22°-95° 149°-205° 266°-326° 372°-430°
 Intra-L (C23-C104) 23°-88° 133°-193°
 23°-88° 133°-193°
 Inter-H-L (h 5-Cl 126) 225°-213° 225°-213°
 Inter-H-H (h 11, h 14) 231-231° 234-234°

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84,4;
 302, 302°
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

tapinarofum
tapinarof

5-[(1*E*)-2-phenylethen-1-yl]-2-(propan-2-yl)benzene-1,3-diol

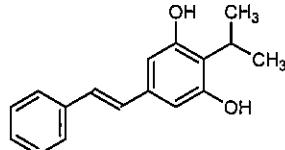
tapinarof

5-[(1*E*)-2-phényléthén-1-yl]-2-(propan-2-yl)benzène-1,3-diol

tapinarof

5-[(1*E*)-2-fenileten-1-il]-2-(propan-2-il)benceno-1,3-diol

C₁₇H₁₈O₂



teprasiranum
teprasiran

guanylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-adenosine duplex with 2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')

タピナロフ

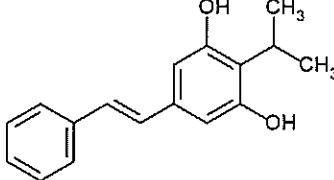
第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本たばこ産業株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	5-[(1E)-2-フェニルエthen-1-イル]-2-(プロパン-2-イル)ベンゼン-1,3-ジオール 5-[(1E)-2-Phenylethen-1-yl]-2-(propan-2-yl)benzene-1,3-diol [別名：タピナロフ (Tapinarof)]																								
構造式・化学式																									
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歳以上のお子様には、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。																								
劇薬等の指定																									
市販名及び有効成分・分量	原体：タピナロフ 製剤：ブイタマークリーム 1% (1g 中、タピナロフを 10 mg 含有)																								
毒性	<p>単回投与毒性（急性毒性） ラット（雄）を対象とした経口及び皮下投与試験において、死亡例は認められず、最大非致死量（Observed Maximum Nonlethal Dose）は、$\geq 10 \text{ mg/kg}$ であった。 ラット（雌雄）及びウサギ（雌雄）を対象とした経皮投与試験において、死亡例は認められず、最大非致死量（Observed Maximum Nonlethal Dose）は、それぞれ$\geq 480 \text{ mg/kg}$ 及び$\geq 640 \text{ mg/kg}$ であった。</p> <p>反復投与毒性（亜急性及び慢性毒性）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス（雌雄）</td> <td>14日間</td> <td>経皮</td> <td>タピナロフクリーム 0%, 1%, 2%, 4% (約0, 60~80, 110~160, 220~330 mg/kg)</td> <td>タピナロフクリーム 4% (220~330 mg/kg)</td> <td>死亡、一般状態の異常、皮膚刺激性、体重又は摂餌量に対する影響、臨床検査値の変化、臓器重量の変化、剖検所見及び病理組織所見は認められなかった。</td> </tr> <tr> <td>マウス（雌雄）</td> <td>13週間</td> <td>経皮</td> <td>タピナロフクリーム 0%, 0.5%, 1%, 3% [0/0, 28/33, 56/65, 164/206 mg/kg (雄/雌)]</td> <td>タピナロフクリーム 3% [164/206 mg/kg (雄/雌)]</td> <td>皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかった。</td> </tr> <tr> <td>ラット（雌雄）</td> <td>13週間</td> <td>経皮</td> <td>タピナロフクリーム 0%, 0.5%, 1.5%, 3% (0, 10, 30, 60 mg/kg)</td> <td>タピナロフクリーム 3% (60 mg/kg)</td> <td>早期の死亡、一般状態変化、眼科学的検査所見、臨床検査値、剖検所見、臓器重量及び病理組織所見の変化は認められなかった。タピナロフクリーム 0%群を含め、軽度の皮膚刺激性が認められた。</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	マウス（雌雄）	14日間	経皮	タピナロフクリーム 0%, 1%, 2%, 4% (約0, 60~80, 110~160, 220~330 mg/kg)	タピナロフクリーム 4% (220~330 mg/kg)	死亡、一般状態の異常、皮膚刺激性、体重又は摂餌量に対する影響、臨床検査値の変化、臓器重量の変化、剖検所見及び病理組織所見は認められなかった。	マウス（雌雄）	13週間	経皮	タピナロフクリーム 0%, 0.5%, 1%, 3% [0/0, 28/33, 56/65, 164/206 mg/kg (雄/雌)]	タピナロフクリーム 3% [164/206 mg/kg (雄/雌)]	皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかった。	ラット（雌雄）	13週間	経皮	タピナロフクリーム 0%, 0.5%, 1.5%, 3% (0, 10, 30, 60 mg/kg)	タピナロフクリーム 3% (60 mg/kg)	早期の死亡、一般状態変化、眼科学的検査所見、臨床検査値、剖検所見、臓器重量及び病理組織所見の変化は認められなかった。タピナロフクリーム 0%群を含め、軽度の皮膚刺激性が認められた。
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																				
マウス（雌雄）	14日間	経皮	タピナロフクリーム 0%, 1%, 2%, 4% (約0, 60~80, 110~160, 220~330 mg/kg)	タピナロフクリーム 4% (220~330 mg/kg)	死亡、一般状態の異常、皮膚刺激性、体重又は摂餌量に対する影響、臨床検査値の変化、臓器重量の変化、剖検所見及び病理組織所見は認められなかった。																				
マウス（雌雄）	13週間	経皮	タピナロフクリーム 0%, 0.5%, 1%, 3% [0/0, 28/33, 56/65, 164/206 mg/kg (雄/雌)]	タピナロフクリーム 3% [164/206 mg/kg (雄/雌)]	皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかった。																				
ラット（雌雄）	13週間	経皮	タピナロフクリーム 0%, 0.5%, 1.5%, 3% (0, 10, 30, 60 mg/kg)	タピナロフクリーム 3% (60 mg/kg)	早期の死亡、一般状態変化、眼科学的検査所見、臨床検査値、剖検所見、臓器重量及び病理組織所見の変化は認められなかった。タピナロフクリーム 0%群を含め、軽度の皮膚刺激性が認められた。																				

反復投与毒性（亜急性及び慢性毒性）（続き）					
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
毒性（続き）	ラット (雌雄)	28日間	皮下 0, 1, 6, 30 mg/kg	30 mg/kg (全身毒性に関する NOAEL)	全身毒性は認められなかつた。 30 mg/kg：投与部位に滲出物を伴う表皮過形成、表皮の潰瘍、真皮の炎症性細胞浸潤（混合細胞型）
	ラット (雌雄)	26週間 (回復期間：6週間)	皮下 0, 1, 6, 30 mg/kg	30 mg/kg* (全身毒性に関する NOAEL)	全身毒性は認められなかつた。 30 mg/kg：投与部位に壞死、鉛質沈着、表皮肥厚、表皮潰瘍
	ミニ ブタ (雌雄)	28日間	経皮 タピナロフクリーム 0%, 0.5%, 1%, 3% (0, 10, 20, 60 mg/kg)	タピナロフクリーム 3% (60 mg/kg)	皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかつた。
	ミニ ブタ (雌雄)	13週間	経皮 タピナロフクリーム 0%, 0.1%, 1%, 2%, 4% (0, 0.9, 9.7, 38.4, 76.2 mg/kg)	タピナロフクリーム 4% (76.2 mg/kg)	皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかつた。
	ミニ ブタ (雌雄)	9ヵ月 (回復期間：1ヵ月間)	経皮 タピナロフクリーム 0%, 0.5%, 1%, 3% (0, 10, 20, 60 mg/kg)	タピナロフクリーム 3% (60 mg/kg)	皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかつた。

* : 30 mg/kg 群の投与部位に認められた病理組織所見（タピナロフ投与に関連した壞死、鉛質沈着、表皮肥厚及び／又は潰瘍）の頻度及び程度、並びに 6 mg/kg 以上の群で肉腫発生及び白血球数の高値が認められたことに基づき、局所毒性に関する NOAEL は 1 mg/kg と判断された。しかし、タピナロフ投与に関連する全身性の毒性所見は認められなかつたため、本試験では、全身毒性に関する NOAEL は 30 mg/kg と判断された。

	<p>主要な国内臨床試験</p> <p>尋常性乾癬 (ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験)</p> <p>副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現率 : 51.6% (235/455 名)</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th><th>発現率</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>適用部位毛包炎</td><td>17.1%</td></tr> <tr> <td>接触皮膚炎</td><td>13.8%</td></tr> <tr> <td>乾癬</td><td>8.1%</td></tr> <tr> <td>毛包炎</td><td>5.5%</td></tr> <tr> <td>適用部位そゝ痒感</td><td>3.1%</td></tr> <tr> <td>ざ瘡</td><td>2.6%</td></tr> <tr> <td></td><td>等</td></tr> </tbody> </table> <p>アトピー性皮膚炎 (ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験)</p> <p>副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現率 : 54.5% (267/490 名)</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th><th>発現率</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>適用部位毛包炎</td><td>16.9%</td></tr> <tr> <td>適用部位ざ瘡</td><td>13.1%</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>12.7%</td></tr> <tr> <td>アトピー性皮膚炎</td><td>6.1%</td></tr> <tr> <td>ざ瘡</td><td>5.9%</td></tr> <tr> <td>接触皮膚炎</td><td>4.3%</td></tr> <tr> <td></td><td>等</td></tr> </tbody> </table>	副作用の種類	発現率	適用部位毛包炎	17.1%	接触皮膚炎	13.8%	乾癬	8.1%	毛包炎	5.5%	適用部位そゝ痒感	3.1%	ざ瘡	2.6%		等	副作用の種類	発現率	適用部位毛包炎	16.9%	適用部位ざ瘡	13.1%	頭痛	12.7%	アトピー性皮膚炎	6.1%	ざ瘡	5.9%	接触皮膚炎	4.3%		等
副作用の種類	発現率																																
適用部位毛包炎	17.1%																																
接触皮膚炎	13.8%																																
乾癬	8.1%																																
毛包炎	5.5%																																
適用部位そゝ痒感	3.1%																																
ざ瘡	2.6%																																
	等																																
副作用の種類	発現率																																
適用部位毛包炎	16.9%																																
適用部位ざ瘡	13.1%																																
頭痛	12.7%																																
アトピー性皮膚炎	6.1%																																
ざ瘡	5.9%																																
接触皮膚炎	4.3%																																
	等																																
会社	日本たばこ産業株式会社 製剤 : 輸入																																

タピナロフ

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.12 添付資料一覧

日本たばこ産業株式会社

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
3.1 第3部（モジュール3）目次					
3.1	該当資料なし	—	—	—	評価
3.2 データ又は報告書					
3.2.S 原薬					
3.2.S.1 一般情報					
3.2.S.1.1 名称					
3.2.S.1.1	名称（タピナロフ, [REDACTED]）	—	—	—	評価
3.2.S.1.2 構造					
3.2.S.1.2	構造（タピナロフ, [REDACTED]）	—	—	—	評価
3.2.S.1.3 一般特性					
3.2.S.1.3	一般特性（タピナロフ, [REDACTED]）	—	—	—	評価
3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1 製造業者					
3.2.S.2.1	製造業者（タピナロフ, [REDACTED]）	—	—	—	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール					
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール (タピナロフ, [REDACTED])	—	—	—	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理					
3.2.S.2.3	原材料の管理 (タピナロフ, [REDACTED])	—	—	—	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理					
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理 (タピナロフ, [REDACTED])	—	—	—	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価					
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価 (タピナロフ, [REDACTED])	—	—	—	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯					
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯 (タピナロフ, [REDACTED])	—	—	—	評価
3.2.S.3 特性					
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明					
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明 (タピナロフ, [REDACTED])	—	—	—	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.3.2 不純物					
3.2.S.3.2	不純物（タピナロフ、[REDACTED]）	—	—	—	評価
3.2.S.3.2-1	20[NI97971-[REDACTED]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> (screening study)]	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
3.2.S.3.2-2	20[N243128-[REDACTED]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> (screening study)]	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
3.2.S.3.2-3	20[N248938-[REDACTED]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> (screening study)]	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
3.2.S.3.2-4	20[N272140-[REDACTED]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> (screening study)]	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
3.2.S.3.2-5	20[N272141-[REDACTED]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> (screening study)]	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
3.2.S.3.2-6	20[N272142-[REDACTED]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> (screening study)]	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
3.2.S.3.2-7	20[N297696-[REDACTED]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> (screening study)]	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.4 原葉の管理					
3.2.S.4.1 規格及び試験方法					
3.2.S.4.1	規格及び試験方法 (タピナロフ, [REDACTED])	—	—	—	評価
3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法)					
3.2.S.4.2	試験方法 (分析方法) (タピナロフ, [REDACTED])	—	—	—	評価
3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション					
3.2.S.4.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション (タピナロフ, [REDACTED])	—	—	—	評価
3.2.S.4.4 ロット分析					
3.2.S.4.4	ロット分析 (タピナロフ, [REDACTED])	—	—	—	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性					
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性 (タピナロフ, [REDACTED])	—	—	—	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
3.2.S.5	標準品又は標準物質 (タピナロフ, [REDACTED])	—	—	—	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系					
3.2.S.6	容器及び施栓系 (タピナロフ, [REDACTED])	—	—	—	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.7 安定性					
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論					
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論 (タピナロフ, [REDACTED])	—	—	—	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施					
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (タピナロフ, [REDACTED] [REDACTED])	—	—	—	評価
3.2.S.7.3 安定性データ					
3.2.S.7.3	安定性データ (タピナロフ, [REDACTED])	—	—	—	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P 製剤					
3.2.P.1 製剤及び処方					
3.2.P.1	製剤及び処方 (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯					
3.2.P.2	製剤開発の経緯 (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価
3.2.P.3 製造					
3.2.P.3.1 製造者					
3.2.P.3.1	製造者 (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価
3.2.P.3.2 製造処方					
3.2.P.3.2	製造処方 (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール					
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理					
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理 (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価					
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（タピナロフクリーム1%， クリーム剤）	—	—	—	評価
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.1 規格及び試験方法					
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（タピナロフクリーム1%， クリーム剤）	—	—	—	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）					
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（タピナロフクリーム1%， クリーム剤）	—	—	—	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション					
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（タピナロフクリーム1%， クリーム剤）	—	—	—	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性					
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（タピナロフクリーム1%， クリーム剤）	—	—	—	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤					
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（タピナロフクリーム1%， クリーム剤）	—	—	—	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤					
3.2.P.4.6	新規添加剤（タピナロフクリーム1%， クリーム剤）	—	—	—	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1 規格及び試験方法					
3.2.P.5.1	規格及び試験方法 (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価
3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法)					
3.2.P.5.2	試験方法 (分析方法) (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価
3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション					
3.2.P.5.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価
3.2.P.5.4 ロット分析					
3.2.P.5.4	ロット分析 (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性					
3.2.P.5.5	不純物の特性 (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性					
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性 (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質					
3.2.P.6	標準品又は標準物質 (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.7 容器及び施栓系					
3.2.P.7	容器及び施栓系 (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論					
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論 (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施					
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価
3.2.P.8.3 安定性データ					
3.2.P.8.3	安定性データ (タピナロフクリーム1%, クリーム剤)	—	—	—	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
3.2.A その他					
3.2.A.1 製造施設及び設備					
3.2.A.1	該当資料なし				
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価					
3.2.A.2	該当資料なし				
3.2.A.3 添加剤					
3.2.A.3	添加剤（タピナロフクリーム1%，クリーム剤）	—	—	—	評価
3.2.R 各種の要求資料					
3.2.R	該当資料なし				

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.3 参考文献				
3.3-1	Allergic contact dermatitis from cetyl alcohol.	Aakhus AE, et al.	Dermatitis. 2011 Jan-Feb;22(1):56-7.	参考
3.3-2	<i>In vivo</i> and <i>in vitro</i> toxicity of carbitol.	Berté F, et al.	Boll Chim Farm. 1986 Nov;125(11):401-3.	参考
3.3-3	The addition of non-ionic surface-active agents of the polyoxyethylene type to the diet of the hamster, the mouse and the dog.	Brush MK, et al.	J Nutr. 1957 Aug 10;62(4):601-19.	参考
3.3-4	Final report on the safety assessment of cetearyl alcohol, cetyl alcohol, isostearyl alcohol, myristyl alcohol, and behenyl alcohol.	Cosmetic Ingredient Review.	J Am Coll Toxicol. 1988;7(3):359-413.	参考
3.3-5	Safety assessment of polysorbates as used in cosmetics; Re-review for panel review. Panel meeting date: March 16-17, 2015.	Cosmetic Ingredient Review.	—	参考
3.3-6	Role of polyoxyethylene sorbitan monostearate in skin carcinogenesis in mice.	Della Porta G, et al.	J Natl Cancer Inst. 1960 Sep;25:607-25.	参考
3.3-7	Teratology study of Tween 60 in rats.	Ema M, et al.	Drug Chem Toxicol. 1988;11:249-60.	参考
3.3-8	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Alcohols, C16-18. Acute Toxicity: oral. 001 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/16007/7/3/2 (参照日: 2023年6月21日)	参考
3.3-9	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Alcohols, C16-18. Acute Toxicity: oral. 002 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/16007/7/3/2/?documentUUID=5d43117c-f40b-4e23-ae95-372d528f36b8 (参照日: 2023年6月21日)	参考
3.3-10	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Octadecan-1-ol. Acute Toxicity: oral. 001 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15937/7/3/2/?documentUUID=8113b60d-282f-43f9-b9bc-5fac36e6f74c (参照日: 2023年6月21日)	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.3-11	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Octadecan-1-ol. Acute toxicity: oral. 002 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15937/7/3/2/?documentUUID=e69e12aa-b5bc-440b-bc38-4fe703989116 (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-12	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Hexadecan-1-ol. Acute Toxicity: oral. 001 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15942/7/3/2/?documentUUID=d3803480-f632-47db-a4c3-08b3f39a6f82 (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-13	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Hexadecan-1-ol. Acute toxicity: oral. 004 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15942/7/3/2/?documentUUID=a4d4dc34-6898-4599-9333-9522dfb5c95 (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-14	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Alcohols, C16-18. Acute toxicity: inhalation. 001 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/16007/7/3/3 (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-15	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Alcohols, C16-18. Acute Toxicity: dermal. 001 Key: Experiment result	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/16007/7/3/4 (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-16	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Octadecan-1-ol. Repeated dose toxicity: oral. 019 Weight of evidence: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15937/7/6/2/?documentUUID=fc3397d5-61a2-419e-9334-e9cdc882e1d6 (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-17	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Octadecan-1-ol. Repeated dose toxicity: oral. 018 Weight of evidence: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15937/7/6/2/?documentUUID=4b37f5d9-ab6b-4186-9327-c774e99b0811 (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-18	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Octadecan-1-ol. Repeated dose toxicity: oral. 015 Supporting: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15937/7/6/2/?documentUUID=cc0f5bbf-5295-438d-b9c4-2dfec4e3120c (参照日 : 2023年6月21日)	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.3-19	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Hexadecan-1-ol. Repeated dose toxicity: oral. 017 Weight of evidence: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15942/7/6/2/?documentUUID=c28f5daf-29a0-4cca-9f0d-869b20d6a256 (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-20	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Hexadecan-1-ol. Repeated dose toxicity: oral. 001 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15942/7/6/2 (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-21	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Hexadecan-1-ol. Repeated dose toxicity: oral. 011 Supporting: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15942/7/6/2/?documentUUID=17c5d2a5-64fd-4adc-b2bb-6c138e8491 (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-22	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Octadecan-1-ol. Genetic toxicity: <i>in vitro</i> . 005 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15937/7/7/2/?documentUUID=3b461809-8d63-4992-af35-656e82960e59 (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-23	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Octadecan-1-ol. Genetic toxicity: <i>in vitro</i> . 019 Supporting: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15937/7/7/2/?documentUUID=688a000c-1581-4589-aa9d-addf8dc9cc84 (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-24	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Octadecan-1-ol. Genetic toxicity: <i>in vivo</i> . 003 Weight of evidence: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15937/7/7/3/?documentUUID=3edfce05-f4d9-4d4c-a06b-4a5924c33498 (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-25	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Hexadecan-1-ol. Genetic toxicity: <i>in vitro</i> . 001 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15942/7/7/2/?documentUUID=906acaf6-da9d-465e-8cb1-5a56de1c1ddc (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-26	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Hexadecan-1-ol. Toxicity to reproduction. 023 Supporting: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15942/7/7/2/?documentUUID=49fa6017-2a92-4d11-9e00-4e070339df14 (参照日：2023年6月21日)	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.3-27	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Octadecan-1-ol. Toxicity to reproduction. 002 Weight of evidence: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15937/7/9/2/?documentUUID=054dd9a9-333f-4919-949b-ac667604a4be (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-28	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Octadecan-1-ol. Developmental toxicity / teratogenicity. 001 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15937/7/9/3 (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-29	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Alcohols, C16-18. Skin irritation / corrosion. 001 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16007/7/4/2 (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-30	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Alcohols, C16-18. Skin irritation / corrosion. 002 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/16007/7/4/2/?documentUUID=8961b1e8-b41d-4977-87f7-4674bc4e8f8c (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-31	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Octadecan-1-ol. Skin irritation / corrosion. 001 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15937/7/4/2 (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-32	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Hexadecan-1-ol. Skin irritation / corrosion. 001 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15942/7/4/2 (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-33	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Alcohols, C16-18. Eye irritation. 001 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/16007/7/4/3 (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-34	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Alcohols, C16-18. Eye irritation. 002 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/16007/7/4/3/?documentUUID=b794e0ff-6d78-487a-b9b3-8edf85c97a38 (参照日 : 2023年6月21日)	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.3-35	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Octadecan-1-ol. Eye irritation. 001 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15937/7/4/3 (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-36	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Hexadecan-1-ol. Eye irritation. 001 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15942/7/4/3 (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-37	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Octadecan-1-ol. Skin sensitisation. 001 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15937/7/5/2 (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-38	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Hexadecan-1-ol. Skin sensitisation. 020 Weight of evidence: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15942/7/5/2/?documentUUID=6858ee3f-b7ed-4fbe-9249-b001522dc2a1 (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-39	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Hexadecan-1-ol. Skin sensitisation. 016 Supporting: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15942/7/5/2/?documentUUID=a65e35ad-980d-40c4-a776-3e737d68f48f (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-40	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation (REACH). Docosan-1-ol. Developmental toxicity / teratogenicity. 001 Key: Experiment result.	European Chemicals Agency.	https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14378/7/9/3 (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-41	Reports of the scientific committee for food (thirty-third series).	European Commission.	Office for official publications of the European Communities, 1995.	参考
3.3-42	Reports of the scientific committee for food (thirty-fourth series); 1995. Opinions of the scientific committee for food on polyoxyethylene (20) sorbitan mono-oleate (polysorbate 80), expressed on 17 September 1993: p25.	European Commission.	—	参考
3.3-43	Scientific Opinion on the evaluation of the substances currently on the list in the annex to Commission Directive 96/3/EC as acceptable previous cargoes for edible fats and oils – Part III of III.	European Food Safety Authority.	EFSA Journal 2012;10(12):2984.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.3-44	Commission implement regulation (EU) No 872/2012 of 1 October 2012 adopting the list of flavouring substances provided for by regulation (EC) No 2232/96 of the European Parliament and of the council, introducing it in annex I to regulation (EC) No 1334/2008 of the European Parliament and of the council and repealing commission regulation (EC) No 1565/2000 and commission decision 1999/217/EC; Octadecan-1-ol. Hexadecan-1-ol.	European Union.	Official Journal of the European Union. L267, 2012 October 2. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32012R0872 (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-45	Inventory of food contact substances listed in 21 CFR. Cetostearyl alcohol.	FDA Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN).	https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=IndirectAdditives&id=CETOSTEARYLALCOHOL (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-46	Substances added to food (formerly EAFUS). Stearyl alcohol.	FDA Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN).	https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=FoodSubstances&id=STEARYLALCOHOL (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-47	Substances added to food (formerly EAFUS). Cetyl alcohol.	FDA Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN).	https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=FoodSubstances&id=CETYLALCOHOL (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-48	Inventory of food contact substances listed in 21 CFR. Cetyl alcohol.	FDA Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN).	https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=IndirectAdditives&id=CETYLALCOHOL (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-49	Stearyl alcohol. GRN Number 70.	FDA Generally Recognized as Safe - GRAS Notices.	https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices&id=70 (参照日：2023年6月21日)	参考
3.3-50	Chronic oral toxicities of four stearic acid emulsifiers.	Fitzhugh OG, et al.	Toxicol Appl Pharmacol. 1959 May; 1(3):315-31.	参考
3.3-51	Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption; Polysorbate 60.	Food and Drug Administration, HHS.	Fed Regist. 1999 Oct 28;64(208):57974-6.	参考
3.3-52	Combined effect of various surfactants on gastric carcinogenesis in treated with N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine.	Fukushima S, et al.	Gan. 1974 Aug;65(4):371-6.	参考
3.3-53	Gattefosse. TRANSCUTOL P and TRANSCUTOL HP—Regulatory, tox and safety overview. Last update: January 31st, 2022.	Gattefosse	—	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.3-54	Lack of efficacy of polysorbate 60 in the treatment of male pattern baldness.	Groveman HD, et al.	Arch Intern Med. 1985 Aug;145(8):1454-8.	参考
3.3-55	Safety evaluation of cosmetic raw materials.	Guillot JP, et al.	J Soc Cosmet Chem. 1977;28:377-93.	参考
3.3-56	Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test.	Hardin BD, et al.	Teratog Carcinog Mutagen. 1987;7:29-48.	参考
3.3-57	The toxicity of behenyl alcohol. II. Reproduction studies in rats and rabbits.	Iglesias G, et al.	Regul Toxicol Pharmacol 2002 Aug;36(1):80-5.	参考
3.3-58	Studies of <i>in vitro</i> cell transformation and mutagenicity by surfactants and other compounds.	Inoue K, et al.	Food Cosmet Toxicol. 1980 Jun;18(3):289-96.	参考
3.3-59	Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food: environmental health criteria 70.	International Programme on Chemical Safety (IPCS).	Geneva; World Health Organization; 1987.	参考
3.3-60	The micronucleus test as part of a short-term mutagenicity test program for the prediction of carcinogenicity evaluated by 143 agents tested.	Jenssen D, et al.	Mutat Res. 1980 Mar;75(2):191-202.	参考
3.3-61	Evaluation of certain food additives and contaminants: forty-nine report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives.	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.	World Health Organization; 1999. WHO technical report series 884.	参考
3.3-62	Screening of environmental chemical mutagens by the Rec-assay system with <i>Bacillus Subtilis</i> .	Kada T, et al.	Chemical mutagens: Principles and methods for their detection. 1980;6: 149-173.	参考
3.3-63	Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan.	Kawachi T, et al.	IARC Sci Publ. 1980;27:323-30.	参考
3.3-64	Sugar alcohols. XXVIII. Toxicologic, pharmacodynamic and clinical observations on TWEEN 80.	Krantz JC Jr, et al.	Bull Sch Med Univ Md. 1951 Apr;36(2):48-56.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.3-65	Sugar alcohols; pharmacodynamic studies of polyoxyalkylene derivatives of hexitol anhydride partial fatty acid esters.	Krantz JC, et al.	J Pharmacol Exp Ther. 1948 Jun;93(2):188-95.	参考
3.3-66	Contact urticaria to a corticosteroid cream: polysorbate 60.	Maibach H, et al.	Contact Dermatitis. 1977 Dec;3(6):350-1.	参考
3.3-67	The absorption of orally administered emulsified lipid in normal children and in children with steatorrhea.	May CD, et al.	J Clin Invest. 1948 Mar;27(2):226-30.	参考
3.3-68	An embryotoxicity study of the fungicide tridemorph and its commercial formulation Calixin.	Merkle J, et al.	Teratology. 1984 Apr;29(2):259-69.	参考
3.3-69	Dermatitic effect of nonionic surfactants I: Gross, microscopic, and metabolic changes in rabbit skin treated with nonionic surface-active agents.	Mezei M, et al.	J Pharm Sci. 1966 Jun;55(6):584-90.	参考
3.3-70	Observations on the chronic toxicities of propylene glycol, ethylene glycol, diethylene glycol, ethylene glycol monoethyl-ether, and diethylene glycol mono-ethyl-ether.	Morris HJ, et al.	J Pharmacol Exp Therap. 1942;74:266-73.	参考
3.3-71	Toxicology and carcinogenesis studies of polysorbate 80 (CAS No. 9005-65-6) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies).	National Toxicology Program (NTP).	Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1992 Jan;415:1-225.	参考
3.3-72	SIDS initial assessment profile. Long chain alcohols. SIAM 22. 2006 Apr 18-21.	OECD.	—	参考
3.3-73	SIDS initial assessment report for SIAM 22. TOME 1: SIAR. Long chain alcohols. 2006 Apr 18-21.	OECD.	—	参考
3.3-74	SIDS initial assessment report for SIAM 22. TOME 2: SIDS dossiers. Long chain alcohols. 2006 Apr 18-21.	OECD.	—	参考
3.3-75	SIDS Final Assessment Report for SIAM 1 and SIAM 3: 1-Octadecanol. 2002 Aug.	OECD.	—	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.3-76	SIDS initial assessment profile. Diethylene glycol ethers category. SIAM 21. 2005 Oct 18-20.	OECD.	https://hpvchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=c87d7269-8922-46bf-9d9e-36c103bee93b (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-77	Concomitant allergic reaction to cetyl alcohol and crotamiton.	Oiso N, et al.	Contact Dermatitis. 2003 Nov;49(5):261.	参考
3.3-78	Nutritional studies on rats on diets containing high levels of partial ester emulsifiers IV. Mortality and post-mortem pathology; general conclusions.	Oser BL, et al.	J Nutr. 1957 Feb 10;61(2):235-52.	参考
3.3-79	Nutritional studies on rats on diets containing high levels of partial ester emulsifiers II. Reproduction and lactation.	Oser BL, et al.	J Nutr. 1956 Dec 10;60(4):489-505.	参考
3.3-80	Short-term feeding studies in infants and children with certain surface-active agents used in food technology: absence of evidence of toxic effects.	Preston E 3rd, et al.	J Clin Nutr. 1953 Nov-Dec;1(7):539-50.	参考
3.3-81	Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results.	Prival MJ, et al.	Mutat Res. 1991 Aug;260(4):321-9.	参考
3.3-82	Evaluation of human skin irritation by carboxylic acids, alcohols, esters and aldehydes, with nitrocellulose-replica method and closed patch testing.	Sato A, et al.	Contact Dermatitis. 1996 Jan;34(1):12-6.	参考
3.3-83	Opinion on diethylene glycol monooethyl ether (DEGEE), adopted 19 December 2006. SCCP/1044/06.	Scientific Committee on Consumer Products (SCCP).	—	参考
3.3-84	Assay of 4CMB, 4HMB and BC by the micronucleus test-subcutaneous administration.	Scott K, et al.	Mutat Res. 1982 Jan-Feb;100(1-4):365-71.	参考
3.3-85	Bei CF1- und CFW-Mausen der Swiss-Gruppe, hervorgerufen durch Tween 60.	Setala K, et al.	Acta Path Microbiol. 1962;155:27.	参考
3.3-86	Studies of the action of polyoxyethylene sorbitan monostearate (tween 60) in skin carcinogenesis in the mouse.	Shubik P, et al.	Acta Unio Int Contra Cancrum. 1959;15(1):232-41.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.3-87	Summary of toxicological data-A 2 year study of diethylene glycol monoethyl ether in rats.	Smyth HF, et al.	Food Cosmet Toxicol. 1964;2:641-2.	参考
3.3-88	The effect of emulsifying agents (tween 60 and span 60) on the gastrointestinal tract.	Steigmann F, et al.	Am J Dig Dis. 1953 Dec;20(12):380-4.	参考
3.3-89	A review of the nonclinical safety of Transcutol®, a highly purified form of diethylene glycol monoethyl ether (DEGEE) used as a pharmaceutical excipient.	Sullivan DW, et al.	Food Chem Toxicol. 2014 Oct;72:40-50.	参考
3.3-90	Carcinogenic effect of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine with various kinds of surfactant in the glandular stomach of rats.	Takahashi M, et al.	Gan. 1973 Jun;64(3):211-8.	参考
3.3-91	Committee for veterinary medicinal products. Cetostearyl alcohol. Summary report.	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.	EMEA/MRL/448/98-FINAL 1998.	参考
3.3-92	Allergic contact dermatitis from dichlorobenzyl alcohol in a patient with multiple contact allergies.	Thormann H, et al.	Contact Dermatitis. 2009 May;60(5):295-6.	参考
3.3-93	Contact dermatitis from fatty alcohols.	Tosti A, et al.	Contact Dermatitis. 1996 Nov;35(5):287-9.	参考
3.3-94	Supporting information for low-priority substance 1-octadecanol (CASRN 112-92-5). Final designation. 2020 Feb.	U. S. Environmental Protection Agency.	—	参考
3.3-95	Inactive ingredient search for approved drug products. POLYSORBATE 60.	U.S. Food and Drug Administration.	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/lig/index.cfm?event=BasicSearch.page (参照日 : 2023年6月21日)	参考
3.3-96	The effect of feeding large amounts of emulsifiers polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate (tween 60) and sorbitan monostearate (span 60) to humans.	Waldstein SS, et al.	Am J Dig Dis. 1954 Jul;21(7):181-5.	参考
3.3-97	Allergic contact dermatitis from stearyl alcohol in Efudix cream.	Yesudian PD, et al.	Contact Dermatitis. 2001 Nov;45(5):313-4.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.3-98	添加物評価書 ポリソルベート類（ポリソルベート20, 60, 65, 80）. 2007年6月.	食品安全委員会.	—	参考
3.3-99	化粧品関連物質の突然変異原性.	森田和良ほか.	J Soc Cosmet Chem Japan. 1981;15:243-53.	参考
3.3-100	厚生労働省による指定添加物の変異原性評価データシート.	山田雅巳ほか.	Bull Natl Inst Health Sci. 2018;136:76-107.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.1 第4部（モジュール4）目次					
4.1	該当資料なし				
4.2 試験報告書					
4.2.1 薬理試験					
4.2.1.1 効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	20[REDACTED]N177130_Profiling of GSK2894512, a Candidate for the Treatment of Psoriasis and Atopic Dermatitis, in a BioMAP™ Phenotypic Assay System	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED] [REDACTED]他	海外	参考
4.2.1.1-2	20[REDACTED]N258742_Direct Binding of GSK2894512 to AhR	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	参考
4.2.1.1-3	JTE061-PH-001_Aryl Hydrocarbon Receptor Activating and Antioxidant Effects of JTE-061 in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	評価
4.2.1.1-4	JTE061-PH-002_Effect of JTE-061 on Cytokine Production in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	評価
4.2.1.1-5	20[REDACTED]N233731_01_GSK2894512A Mediated Inhibition of IL17a Cytokine Response in Ex Vivo Human Skin	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Stiefel, a GSK company	海外	参考
4.2.1.1-6	20[REDACTED]N229880_01_The Effect of GSK2894512 on the Expression of Antioxidant Genes and Production of Reactive Oxygen Species in Human Primary and HaCaT Immortalized Keratinocytes	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline Research and Development	海外	参考
4.2.1.1-7	20[REDACTED]N231554_01_Mechanism of Action Studies with GSK2894512 in Normal Human Bronchial Epithelial Cells: Gene Expression following Nrf2 or AhR siRNA Transfection, Nanostring RNA Quantification, and Glutachione Determination	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline Research and Development	海外	参考

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1-8	20■N330920_BARRIER Gene Expression in Human Keratinocytes and Reconstructed Human Epidermis Utilizing GSK2894512A	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	GlaxoSmithKline Research and Development	海外	参考
4.2.1.1-9	JTE061-PH-004_Effect of JTE-061 on Interleukin-23-Induced Dermatitis in Mice	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	評価
4.2.1.1-10	20■N230720_01_Topical Efficacy of GSK2894512A in a Mouse Model of Psoriasis	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	Centre de Recherche GSK France	海外	参考
4.2.1.1-11	20■N297549_Topical Efficacy of GSK2894512A on Imiquimod Induced Psoriasis in AhR Deficient Mice	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	Centre de Recherche GSK France	海外	参考
4.2.1.1-12	JTE061-PH-003_Effect of JTE-061 on DNFB-Induced Dermatitis in Mice	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.2 副次的薬理試験					
4.2.1.2-1	20■N176987_Profiling Report for GSK2894512, a Candidate for Treating Psoriasis and Atopic Dermatitis, in GSK's Screening and Profiling Assays	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	GlaxoSmithKline他	海外	参考
4.2.1.2-2	20■N176990_Enhanced X-Screen Profiling Report for GSK2894512, a Candidate for the Treatment of Psoriasis and Atopic Dermatitis	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	GlaxoSmithKline他	海外	参考
4.2.1.2-3	20■N177110_Profiling of GSK2894512, a Candidate for the Treatment of Psoriasis and Atopic Dermatitis, in Selected Assays and Assay Panels	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	GlaxoSmithKline他	海外	参考
4.2.1.2-4	20■N233675_01_Profiling of GSK2894512, a Candidate for the Treatment of Psoriasis and Atopic Dermatitis, in Selected Assays and Assay Panels	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	GlaxoSmithKline他	海外	参考
4.2.1.2-5	20■N163776_Effects of WBI-1001 on Production of Cytokines in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	Welichem Biotech, Inc.	海外	参考
4.2.1.2-6	20■N175756_The Effect of GSK2894512 on Cytokine Production, Cell Death, and Th17 Polarization of Human Pan and CD4 ⁺ T-Cells Cultured <i>In Vitro</i>	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.1.2-7	20■N230011_01_The Effect of GSK2894512 on the Th2 Polarization of Human CD4 ⁺ T Cells and on IL-8 Release from TLR2-Stimulated Keratinocytes	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	GlaxoSmithKline Research and Development	海外	参考
4.2.1.2-8	20■N230308_01_The Role of GSK2894512 in Mediating Cell Cycle Arrest and Inducing Apoptosis	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	Stiefel, a GSK company	海外	参考

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.3 安全性薬理試験					
4.2.1.3-1	20[REDACTED]N163780_Study of WDSFF8-02-AF in the hERG Inhibition Assay Using HEK293 Transfected Cells	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	参考
4.2.1.3-2	20[REDACTED]N170846_GSK2894512A: Effect on hERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK-293 Cells	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline Research & Development Limited, Ware	海外	評価
4.2.1.3-3	20[REDACTED]N163789_Central Nervous System Safety Pharmacology Evaluation of WBI-1001 following Subcutaneous Injection Administration to Rats	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]他	海外	評価
4.2.1.3-4	20[REDACTED]N163787_Respiratory Safety Pharmacology Evaluation Using Head-Out Plethysmography of WBI-1001 following Subcutaneous Injection to Rats	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]他	海外	評価
4.2.1.3-5	20[REDACTED]N163784_An Examination of the Cardiovascular Effects of Topical WBI-1001 on Telemeterized Guinea Pigs	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	参考
4.2.1.3-6	20[REDACTED]N170119_GSK2894512A: Acute Effects on Cardiovascular Function following Intravenous Administration in the Conscious Male Minipig (GLP)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]他	海外	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験					
4.2.1.4	該当資料なし				

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2 薬物動態試験					
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1-1	20■N183358_Validation of a Method for the Determination of GSK2894512 in Ascorbic Acid Treated Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.1-2	20■N163799_Development and Validation of a Liquid Chromatography / Tandem Mass Spectrometry (LC/MS/MS) Assay for Quantitation of WBI-1001 in Rat Plasma	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	[REDACTED]	海外	参考
4.2.2.1-3	08-0167-VRPT-01_Validation of a Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry Assay Method for the Determination of WBI-1001 in Rat Plasma	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	[REDACTED]	海外	参考
4.2.2.1-4	08-0167-VRPT-01-AM-02_Validation of a Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry Assay Method for the Determination of WBI-1001 in Rat Plasma - Final Report Amendment Six Month Long-Term Stability	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	[REDACTED]	海外	参考
4.2.2.1-5	20■N168051_The Validation of a Method for the Determination of GSK2894512 (range 0.1 to 250 ng/mL) in Rat Plasma using HPLC-MS/MS	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	GlaxoSmithKline	海外	評価
4.2.2.1-6	20■N183357_Validation of a Method for the Determination of GSK2894512 in Ascorbic Acid Treated Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.1-7	20■N218456_Validation of a Method for the Determination of GSK2894512 in Ascorbic Acid Treated Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.1-8	521-1833 AM2_Validation of a Method for the Determination of Tapinarof and Tapinarof Sulfate in Rat Plasma by LC-MS/MS	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.1-9	20■N163800_Development and Validation of a Liquid Chromatography / Tandem Mass Spectrometry (LC/MS/MS) Assay for Quantitation of WBI-1001 in Rabbit Plasma	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	[REDACTED]	海外	参考

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1-10	20[N163802]_Validation of a Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry Assay Method for the Determination of WBI-1001 in Minipig Plasma	20[年][月][日] ～ 20[年][月][日]	[REDACTED]	海外	参考
4.2.2.1-11	20[N169750]_The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GSK2894512 (range 0.1 to 250 ng/mL) in Mini pig Plasma using HPLC-MS/MS	20[年][月][日] ～ 20[年][月][日]	GlaxoSmithKline	海外	評価
4.2.2.1-12	20[N207562]_Validation of a Method for the Determination of GSK2894512 in Ascorbic Acid Treated Minipig Plasma by HPLC with MS/MS Detection	20[年][月][日] ～ 20[年][月][日]	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.1-13	20[N236581]_Validation of a Method for the Determination of GSK2894512 in Ascorbic Acid Treated Minipig Plasma by HPLC with MS/MS Detection	20[年][月][日] ～ 20[年][月][日]	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.1-14	20[N251734]_Validation of a Method for the Determination of GSK2894512 in Ascorbic Acid Treated Minipig Plasma by HPLC with MS/MS Detection	20[年][月][日] ～ 20[年][月][日]	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.1-15	20[N286975]_Validation of a Method for the Determination of GSK2894512 in Ascorbic Acid Treated Minipig Plasma by HPLC with MS/MS Detection	20[年][月][日] ～ 20[年][月][日]	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.1-16	20[N179037]_Validation of a Method for the Determination of GSK2894512 in Ascorbic Acid Treated Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection	20[年][月][日] ～ 20[年][月][日]	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.1-17	20[N260571]_Validation of a Method for the Determination of GSK2894512 in Ascorbic Acid Treated Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection	20[年][月][日] ～ 20[年][月][日]	[REDACTED]	海外	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.2 吸収					
4.2.2.2-1	20[REDACTED]N242423_In Vitro Skin Penetration and Distribution of GSK2894512A Cream Formulations on ex vivo Human Abdominal Skin	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Stiefel, a GSK company	海外	評価
4.2.2.2-2	20[REDACTED]N294348_An In Vitro Investigation of the Passive Membrane Permeability of [¹⁴ C]GSK2894512E in MDCKII-MDR1 Cells	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.2.2-3	20[REDACTED]N163801_LC/MS/MS Quantitation of WBI-1001 in Rat Plasma in Support of Pilot Rat Dermatopharmacokinetic Study	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]他	海外	参考
4.2.2.2-4	20[REDACTED]N163805_Pilot In-Vivo Dermatopharmacokinetic Evaluation of WBI-1001 in Sprague-Dawley Rats following A Single Topical Application	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	参考
4.2.2.2-5	20[REDACTED]N239357_A Study to Investigate the Pharmacokinetics of GSK2894512A in the Skin of Male Göttingen Minipigs	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Stiefel, a GSK company	海外	参考
4.2.2.2-6	20[REDACTED]N239441_A Study to Investigate the Pharmacokinetics of GSK2894512A in the Skin of Male Göttingen Minipigs following a Topical Administration	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Stiefel, a GSK company	海外	参考
4.2.2.2-7	20[REDACTED]N158999_GSK2894512A: Single-Dose Oral and Subcutaneous Toxicokinetic and Tolerability Study in Rats (4.2.3.1-1参照)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline	海外	評価
4.2.2.2-8	20[REDACTED]N163550_GSK2894512A: Single-Dose Intravenous and Oral Gavage Crossover Pharmacokinetic Study in Minipigs	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline	海外	評価
4.2.2.2-9	20[REDACTED]N239356_A Study to Investigate the Pharmacokinetics of GSK2894512A in Male Göttingen Minipigs following Oral, Intravenous and Topical Administration	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Stiefel, a GSK company	海外	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.2-10	20[N]N350320_Plasma Concentration of GSK2894512 and its Cis Isomer (████████) and Gene Engagement following Dermal Administration of GSK2894512A to Male CD-1 Mice	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.2.2-11	20[N]N184562_GSK2894512A: A 14-Day Dermal Toxicity Study in Mice (4.2.3.2-2参照)	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[██████████] 他	海外	評価
4.2.2.2-12	20[N]N241812_GSK2894512A: A 13-Week Dermal Toxicity Study in Mice (4.2.3.2-3参照)	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[██████████] 他	海外	評価
4.2.2.2-13	DMVT-505-9001_GSK2894512A: A 2-Year Dermal Carcinogenicity Study in the Mouse (4.2.3.4.1-I参照)	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[██████████] 他	海外	評価
4.2.2.2-14	20[N]N175734_GSK2894512A: 7-Day Dermal Toxicity Study in Rats (4.2.3.2-5参照)	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.2.2-15	20[N]N163810_28-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study of WBI-1001 in Sprague-Dawley Rats (4.2.3.2-6参照)	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[██████████]	海外	参考
4.2.2.2-16	DMVT-505-9003_A 13-week Dermal Toxicity Study of DMVT-505 (Tapinarof) in Rats (4.2.3.2-7参照)	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[██████████] 他	海外	評価
4.2.2.2-17	20[N]N163809_Quantitation of WBI-1001 in Dosing Samples and Rabbit Plasma in Support of a 28-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study in New Zealand Albino Rabbits	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[██████████] 他	海外	参考
4.2.2.2-18	20[N]N163815_28-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study of WBI-1001 in New Zealand Albino Rabbits (4.2.3.2-10参照)	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[██████████]	海外	参考

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.2-19	20[N]N163449_GSK2894512A: 7-Day Dermal Toxicity and Irritation Study in Minipigs (4.2.3.2-11参照)	20[]年[]月[]日 ～ 20[]年[]月[]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.2.2-20	20[N]N204716_GSK2894512A: 7-Day Dermal Irritation Toxicity Study in Minipigs (4.2.3.2-12参照)	20[]年[]月[]日 ～ 20[]年[]月[]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.2.2-21	20[N]N239358_Quantitative Analysis of GSK2894512A in Skin Samples following Repeat Topical Dosing on Male Göttingen Minipigs	20[]年[]月[]日 ～ 20[]年[]月[]日	Stiefel, a GSK company	海外	参考
4.2.2.2-22	20[N]N163816_WBI-1001: A 28-Day Dermal Toxicity Study followed by a 14-Day Recovery Period in the Göttingen Minipig (4.2.3.2-13参照)	20[]年[]月[]日 ～ 20[]年[]月[]日	[]	海外	参考
4.2.2.2-23	20[N]N167695_GSK2894512A: Toxicity Study by Dermal Administration to Göttingen Minipigs for 28 Days (4.2.3.2-14参照)	20[]年[]月[]日 ～ 20[]年[]月[]日	[]他	海外	参考
4.2.2.2-24	20[N]N221246_GSK2894512A: A 28-day Dermal Toxicity Study in Göttingen Minipigs (4.2.3.2-15参照)	20[]年[]月[]日 ～ 20[]年[]月[]日	[]他	海外	評価
4.2.2.2-25	20[N]N163817_13-Week Dermal Toxicity and Toxicokinetic Study with WBI-1001 in Minipigs with a 4-Week Recovery (4.2.3.2-16参照)	20[]年[]月[]日 ～ 20[]年[]月[]日	[]	海外	参考
4.2.2.2-26	20[N]N172520_GSK2894512A: A 13-Week Dermal Toxicity Study in Göttingen Minipigs (4.2.3.2-17参照)	20[]年[]月[]日 ～ 20[]年[]月[]日	[]他	海外	評価
4.2.2.2-27	20[N]N299302_GSK2894512A: Toxicity Study by Dermal Administration to Göttingen Minipigs for 9 Months followed by a 1-Month Off-Dose Period (4.2.3.2-18参照)	20[]年[]月[]日 ～ 20[]年[]月[]日	[]他	海外	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.2-28	20[REDACTED]N315793_A Plasma and Skin Collection Study following 4 Days of Subcutaneous Administration of GSK2894512A at Nominal Doses of 1, 6 or 20 mg/kg/day to Male Crl:WI (Han) Rats	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.2.2-29	20[REDACTED]N163819_7-Day Subcutaneous Injection Dose Range Finding-Study with WBI-1001 in Rats (4.2.3.2-20参照)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]他	海外	参考
4.2.2.2-30	20[REDACTED]N160460_GSK2894512A:7-Day Subcutaneous Dose Range Toxicity Study in Rats (4.2.3.2-19参照)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.2.2-31	20[REDACTED]N164986_GSK2894512A: 7-Day Subcutaneous Vehicle Investigative Study in Rats (4.2.3.2-21参照)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline Inc.	海外	参考
4.2.2.2-32	20[REDACTED]N163820_13-Week Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with WBI-1001 in Rats with a 4-Week Recovery Phase (4.2.3.2-23参照)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	参考
4.2.2.2-33	20[REDACTED]N254469_GSK2894512A: A Once Daily 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study in Rats followed by a 6-Week Off-Dose Period (4.2.3.2-24参照)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]他	海外	評価
4.2.2.2-34	DMVT-505-9002_GSK2894512A: A 2-Year Carcinogenicity Study by Subcutaneous Injection in the Wistar-Han Rat (4.2.3.4.1-2参照)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]他	海外	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.3 分布					
4.2.2.3-1	20[REDACTED]N176703_A Study to Investigate the <i>In Vitro</i> Protein Binding of GSK2894512 in Pooled Rat, Minipig, and Human Plasma using Equilibrium Dialysis	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.3-2	20[REDACTED]N233123_A Study to Investigate the <i>In Vitro</i> Plasma Protein Binding of GSK2894512 in Mouse and Rabbit	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.3-3	20[REDACTED]N242613_ <i>In Vitro</i> Protein Binding of GSK2894512A in Human and Minipig Skin Homogenate and Human Plasma	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Stiefel, a GSK company	海外	参考
4.2.2.3-4	20[REDACTED]N243602_[¹⁴ C]GSK2894512: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution Study in the Rat after Single Subcutaneous Dosing (2 mg/kg)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.4 代謝					
4.2.2.4-1	20[REDACTED]N212859_An In Vitro Study to Investigate the Metabolism of [¹⁴ C]GSK2894512 in Human, Minipig, Rabbit, Rat and Mouse Hepatocytes	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline	海外	評価
4.2.2.4-2	20[REDACTED]N353927_An In Vitro Investigation of the Hepatic Metabolism of [¹⁴ C]GSK2894512 in the Human, Crl:W1 (Han) and Crl:ICR (CD-I) Mouse	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline	海外	評価
4.2.2.4-3	20[REDACTED]N163811_Metabolite Profiling of WBI-1001 in Human Liver Microsomes and Cryopreserved Hepatocytes from Rat, Rabbit, Gottingen Minipig and Human	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	参考
4.2.2.4-4	20[REDACTED]N216849_An In Vitro Investigation into the Human Oxidative Enzymology of [¹⁴ C]GSK2894512	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline	海外	評価
4.2.2.4-5	20[REDACTED]N311114_Determination of the Human Uridine Glucuronosyl Transferase (UGT) Isoforms Involved in the Metabolism of GSK2894512	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.4-6	20[REDACTED]N324065_Determination of the Human Sulfotransferase (SULT) Isoforms Involved in the Metabolism of GSK2894512	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.4-7	20[REDACTED]N375928_Metabolism of GSK2894512 in Male Mice following a Single Subcutaneous Administration of [¹⁴ C]GSK2894512 at a Target Dose Level of 2 mg freebase/kg	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline	海外	評価
4.2.2.4-8	20[REDACTED]N375949_Metabolism of GSK2894512 in Male Rats following a Single Subcutaneous Administration of [¹⁴ C]GSK2894512 at a Target Dose Level of 2 mg freebase/kg	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline	海外	評価
4.2.2.4-9	20[REDACTED]N284870_A Preliminary Investigation of the Metabolites of GSK2894512 in Human Plasma, Urine and Skin Biopsies following Topical Administration of GSK2894512 to Adult Subjects with Atopic Dermatitis (5.3.3.2-1参照)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline	海外	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.5 排泄					
4.2.2.5-1	20[REDACTED]N243607_[¹⁴ C]GSK2894512: Excretion Study in the Mouse after Single Subcutaneous Dosing (2 mg/kg)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.5-2	20[REDACTED]N389035_The Excretion of Radioactivity following a Single Subcutaneous Administration of [¹⁴ C]-GSK2894512 free base to the CD-1 Mouse	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.5-3	20[REDACTED]N243603_[¹⁴ C]GSK2894512: Excretion Study in the Rat after Single Subcutaneous Dosing (2 mg/kg)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.5-4	20[REDACTED]N389055_Excretion of Radioactivity following Subcutaneous Administration of [¹⁴ C]GSK2894512 free base to the Rat (2 mg/kg)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.5-5	20[REDACTED]N389316_Excretion of Radioactivity following Dermal Administration of [¹⁴ C]GSK2894512 free base to the Mini-pig (10 mg/kg)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)					
4.2.2.6-1	20[REDACTED]N176987_Profiling Report for GSK2894512, a Candidate for Treating Psoriasis and Atopic Dermatitis, in GSK's Screening and Profiling Assays (4.2.1.2-1参照)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline他	海外	参考
4.2.2.6-2	20[REDACTED]N228896_An In Vitro Evaluation of the Effect of GSK2894512 on mRNA Levels of Cytochrome P450 Genes in Cultured Human Hepatocytes	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline	海外	評価
4.2.2.6-3	20[REDACTED]N239440_Evaluation of Cyp1a1 Expression in GSK2894512A PK Study in Minipig	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	Stiefel, a GSK company	海外	参考
4.2.2.6-4	DMVT-505-9004_In Vitro Evaluation of DMVT-505 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.6-5	DMVT-505-9005_DMVT-505:Transporter Inhibitor and Substrate Potential	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験					
4.2.2.7-1	20[REDACTED]N361131_An Investigation into the Potential Isomeric Interconversion of GSK2894512 and [REDACTED] in In Vitro Matrices and Buffers	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.2.7-2	20[REDACTED]N342907_Evaluation for the Presence of [REDACTED] in Pooled GSK2894512 Samples from Toxicology Studies 20097894 ([REDACTED]) and 20097892 ([REDACTED])	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	GlaxoSmithKline	海外	参考

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3 毒性試験					
4.2.3.1 単回投与毒性試験					
4.2.3.1-1	20[■]N158999_GSK2894512A: Single-Dose Oral and Subcutaneous Toxicokinetic and Tolerability Study in Rats	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.3.1-2	20[■]N172052_Acute Dermal Toxicity Study of WBI-1001 in Sprague-Dawley Rats followed by a 14-day Observation Period	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[■■■■■]	海外	参考
4.2.3.1-3	20[■]N163814_Acute Dermal Toxicity Study of WBI-1001 in New Zealand Albino Rabbits followed by a 14-Day Observation Period	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[■■■■■]	海外	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	20[■]N175645_GSK2894512A: 7-Day Dose Range-Finding Dermal Irritation and Toxicity Study in Mice	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.3.2-2	20[■]N184562_GSK2894512A: A 14-Day Dermal Toxicity Study in Mice	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[■■■■■] 他	海外	評価
4.2.3.2-3	20[■]N241812_GSK2894512A: A 13-Week Dermal Toxicity Study in Mice	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[■■■■■] 他	海外	評価
4.2.3.2-4	20[■]N172054_7-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Range Finding Study of WBI-1001 in Sprague-Dawley Rats	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[■■■■■]	海外	参考
4.2.3.2-5	20[■]N175734_GSK2894512A: 7-Day Dermal Toxicity Study in Rats	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.2-6	20[N]N163810_28-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study of WBI-1001 in Sprague-Dawley Rats	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	参考
4.2.3.2-7	DMVT-505-9003_A 13-week Dermal Toxicity Study of DMVT-505 (Tapinarof) in Rats	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED] [REDACTED]他	海外	評価
4.2.3.2-8	20[N]N172055_7-day Repeated Dose Dermal Toxicity Range Finding Study of WBI-1001 in New Zealand Albino Rabbits	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	参考
4.2.3.2-9	20[N]N221820_GSK2894512A: 7-Day Dermal Irritation and Toxicokinetic Study in Rabbits	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.3.2-10	20[N]N163815_28-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study of WBI-1001 in New Zealand Albino Rabbits	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED]	海外	参考
4.2.3.2-11	20[N]N163449_GSK2894512A: 7-Day Dermal Toxicity and Irritation Study in Minipigs	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.3.2-12	20[N]N204716_GSK2894512A: 7-Day Dermal Irritation Toxicity Study in Minipigs	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.3.2-13	20[N]N163816_WBI-1001: A 28-Day Dermal Toxicity Study followed by a 14-Day Recovery Period in the Göttingen Minipig	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED] [REDACTED]他	海外	参考
4.2.3.2-14	20[N]N167695_GSK2894512A: Toxicity Study by Dermal Administration to Göttingen Minipigs for 28 Days	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[REDACTED] [REDACTED]他	海外	参考

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.2-15	20[N221246_GSK2894512A: A 28-day Dermal Toxicity Study in Göttingen Minipigs	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[■] [■]他	海外	評価
4.2.3.2-16	20[N163817_13-Week Dermal Toxicity and Toxicokinetic Study with WBI-1001 in Minipigs with a 4-Week Recovery	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[■]	海外	参考
4.2.3.2-17	20[N172520_GSK2894512A: A 13-Week Dermal Toxicity Study in Göttingen Minipigs	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[■] [■]他	海外	評価
4.2.3.2-18	20[N299302_GSK2894512A: Toxicity Study by Dermal Administration to Göttingen Minipigs for 9 Months followed by a 1-Month Off-Dose Period	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[■] [■]他	海外	評価
4.2.3.2-19	20[N160460_GSK2894512A: 7-Day Subcutaneous Dose Range Toxicity Study in Rats	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.3.2-20	20[N163819_7-Day Subcutaneous Injection Dose Range Finding-Study with WBI-1001 in Rats	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[■] [■]他	海外	参考
4.2.3.2-21	20[N164986_GSK2894512A: 7-Day Subcutaneous Vehicle Investigative Study in Rats	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.3.2-22	20[N166805_GSK2894512A: 4-Week Subcutaneous Toxicity Study and Bone Marrow Micronucleus Assay in Rats	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline Inc, Durham (NC 27709)他	海外	評価
4.2.3.2-23	20[N163820_13-Week Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with WBI-1001 in Rats with a 4-Week Recovery Phase	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[■]	海外	参考
4.2.3.2-24	20[N254469_GSK2894512A: A Once Daily 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study in Rats followed by a 6-Week Off-Dose Period	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[■] [■]他	海外	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.3 遺伝毒性試験					
4.2.3.3.1 In Vitro 試験					
4.2.3.3.1-1	20 [] N163822_Bacterial Reverse Mutation Test of WBI-1001	20 [] 年 [] 月 [] 日 ～ 20 [] 年 [] 月 [] 日	[]	海外	参考
4.2.3.3.1-2	20 [] N170816_GSK2894512A: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i>	20 [] 年 [] 月 [] 日 ～ 20 [] 年 [] 月 [] 日	[]	海外	評価
4.2.3.3.1-3	20 [] N163824_Chromosome Aberration Test of WBI-1001 in Cultured Chinese Hamster Ovary Cells	20 [] 年 [] 月 [] 日 ～ 20 [] 年 [] 月 [] 日	[]	海外	参考
4.2.3.3.1-4	20 [] N173392_GSK2894512A: <i>In Vitro</i> Mutation Assay with L5178Y Mouse Lymphoma Cells at the TK Locus	20 [] 年 [] 月 [] 日 ～ 20 [] 年 [] 月 [] 日	[]	海外	評価
4.2.3.3.2 In Vivo 試験					
4.2.3.3.2-1	20 [] N163826_In Vivo Mouse Micronucleus Test of WBI-1001	20 [] 年 [] 月 [] 日 ～ 20 [] 年 [] 月 [] 日	[] 他	海外	参考
4.2.3.3.2-2	20 [] N166805_GSK2894512A: 4-Week Subcutaneous Toxicity Study and Bone Marrow Micronucleus Assay in Rats (4.2.3.2-22参照)	20 [] 年 [] 月 [] 日 ～ 20 [] 年 [] 月 [] 日	GlaxoSmithKline Inc, Durham (NC 27709)他	海外	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.4 がん原性試験					
4.2.3.4.1 長期がん原性試験					
4.2.3.4.1-1	DMVT-505-9001_GSK2894512A: A 2-Year Dermal Carcinogenicity Study in the Mouse	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	[REDACTED] [REDACTED]他	海外	評価
4.2.3.4.1-2	DMVT-505-9002_GSK2894512A: A 2-Year Carcinogenicity Study by Subcutaneous Injection in the Wistar-Han Rat	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	[REDACTED] [REDACTED]他	海外	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験					
4.2.3.4.2	該当資料なし				
4.2.3.4.3 その他の試験					
4.2.3.4.3	該当資料なし				
4.2.3.5 生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
4.2.3.5.1-1	20■N211242_GSK2894512A: Subcutaneous Female Fertility and Early Embryonic Development Study in Rats	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	[REDACTED] [REDACTED]他	海外	評価

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験					
4.2.3.5.2-1	20[N166695_GSK2894512A: Subcutaneous Embryo-Fetal Development Study in Rats	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline LLC, King of Prussia他	海外	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験					
4.2.3.5.3-1	20[N368233_GSK2894512A: Subcutaneous Pre- and Postnatal Development Study in Rats	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[■]他	海外	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験					
4.2.3.5.4-1	20[N182130_GSK2894512: Subcutaneous Juvenile Tolerability/Dose Range Study in the CRL:WI(Han) Rat	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[■]他	海外	参考
4.2.3.5.4-2	20[N211697_GSK2894512A: Subcutaneous Juvenile Toxicity Study in Rats	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	[■]他	海外	評価
4.2.3.5.4-3	20[N278677_GSK2894512A: Subcutaneous Juvenile Investigative Study in the Rat	20[■]年[■]月[■]日 ～ 20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.6 局所刺激性試験					
4.2.3.6-1	20 [REDACTED] N162009_GSK2894512A: Study of the Potential for <i>In Vitro</i> Hemolysis in Minipig Blood with Vehicles Containing SBE beta-Cyclodextrin, Propylene Glycol, and Polyethylene Glycol (PEG400)	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ～ 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	GlaxoSmithKline	海外	参考
4.2.3.6-2	20 [REDACTED] N178086_Irritation potential (ET-50) of Project Spring Formulations, Round 1	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ～ 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	Stiefel, a GSK company Center for Skin Biology	海外	参考
4.2.3.6-3	20 [REDACTED] N235202_Irritation potential (ET-50) of Project Spring Formulations, Round 4	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ～ 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	Stiefel, a GSK company Center for Skin Biology	海外	参考
4.2.3.6-4	20 [REDACTED] N163830_Skin Sensitization Study in Guinea Pigs (Buehler Test Method) of WBI-1001	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ～ 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	[REDACTED]	海外	参考
4.2.3.6-5	20 [REDACTED] N163832_Acute Dermal Irritation/Corrosion Test on Rabbits of WBI -1001	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ～ 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	[REDACTED]	海外	参考
4.2.3.6-6	20 [REDACTED] N175961_GSK2894512A (as 1, 2 and 4% creams): Local Lymph Node Assay in the Mouse	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ～ 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	[REDACTED]	海外	評価
4.2.3.6-7	20 [REDACTED] N163834_Topical Phototoxicity Screening Test in Hairless mice	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ～ 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	[REDACTED] [REDACTED] 他	海外	参考
4.2.3.6-8	20 [REDACTED] N163833_Acute Eye Irritation/Corrosion Test on Rabbits of WBI-1001	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ～ 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	[REDACTED]	海外	参考

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.7 その他の毒性試験					
4.2.3.7.1 抗原性試験					
4.2.3.7.1	該当資料なし				
4.2.3.7.2 免疫毒性試験					
4.2.3.7.2	該当資料なし				
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験					
4.2.3.7.3	該当資料なし				
4.2.3.7.4 依存性試験					
4.2.3.7.4	該当資料なし				
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験					
4.2.3.7.5	該当資料なし				
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験					
4.2.3.7.6	該当資料なし				
4.2.3.7.7 その他の試験					
4.2.3.7.7	該当資料なし				

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3 参考文献				
4.3-1	Oxidative stress and antioxidant strategies in dermatology.	Baek J, et al.	Redox Rep. 2016 Jul;21(4):164-9.	参考
4.3-2	Injection-site malignant fibrous histiocytomas in a pegvisomant carcinogenicity study in SD rat.	Bartholomew PM, et al.	Toxicol Pathol. 2014 Oct;42(7):1082-91.	参考
4.3-3	The utility of the minipig as an animal model in regulatory toxicology.	Bode G, et al.	J Pharmacol Toxicol Methods. 2010 Nov-Dec; 62(3):196-220.	参考
4.3-4	Major role of the IL17/23 axis in psoriasis supports the development of new targeted therapies.	Bugaut H, et al.	Front Immunol. 2021 Feb 25;12:621956.	参考
4.3-5	Atopic dermatitis and filaggrin.	Cabanillas B, et al.	Curr Opin Immunol. 2016 Oct;42:1-8.	参考
4.3-6	Developmental toxicity of the kidney.	Cappon GD, et al.	In: Kapp RW, Yyl L, editors. Reproductive Toxicology, Target Organ Series, 3rd edition. New York:Informa Healthcare, 2010; 193-204.	参考
4.3-7	Influence of litter size on the postnatal growth of rat pups: Is there a rationale for litter-size standardization in toxicity studies?	Chahoud I, et al.	Environ Res. 2009 Nov; 109(8):1021-7.	参考
4.3-8	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B, et al.	Pharm Res. 1993;10:1093-5.	参考
4.3-9	Urinary system.	Frazier KS, et al.	In: Sahota PS, Popp JA, Hardisty JF, Gopinath C, editors. Toxicologic Pathology: Nonclinical Safety Assessment. CRC Press, 2013; 421-84.	参考
4.3-10	Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum?	Guttman-Yassky E, et al.	Curr Opin Immunol. 2017 Oct;48:68-73.	参考
4.3-11	Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies.	Hawkes JE, et al.	J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep;140(3):645-653.	参考
4.3-12	JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review.	Huang LH, et al.	Front Immunol. 2022 Dec 8;13:1068260.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-13	Spontaneous ophthalmic lesions in young Swiss mice.	Hubert MF, et al.	Lab Anim Sci. 1999;49(3):232-40.	参考
4.3-14	Epidermal barrier in atopic dermatitis.	Kim BE, et al.	Allergy Asthma Immunol Res. 2012 Jan;4(1):12-6.	参考
4.3-15	Comprehensive screening for a complete set of Japanese-population-specific filaggrin gene mutations.	Kono M, et al.	Allergy. 2014 Apr;69(4):537-40.	参考
4.3-16	Percutaneous absorption in man: <i>in vitro</i> - <i>in vivo</i> correlation.	Lehman PA, et al.	Skin Pharmacol Physiol. 2011; 24(4):224-30.	参考
4.3-17	Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD).	Luke DR, et al.	J Pharm Sci. 2010 Aug;99(8):3291-301.	参考
4.3-18	Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury.	Mittal M, et al.	Antioxid Redox Signal. 2014 Mar 1;20(7):1126-67.	参考
4.3-19	Efficacy and safety of dupilumab in patients with erythrodermic atopic dermatitis: a post hoc analysis of 6 randomized clinical trials.	Paller AS, et al.	JAMA Dermatol. 2023 Mar 1;159(3):255-66.	参考
4.3-20	Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development.	Redfern WS, et al.	Cardiovasc Res. 2003 Apr 1; 58(1):32-45.	参考
4.3-21	Relationship between fetal weight and litter size in rats: application to reproductive toxicology studies.	Romero A, et al.	Repro Toxicol. 1992; 6(5):453-6.	参考
4.3-22	The aryl hydrocarbon receptor: an environmental sensor integrating immune responses in health and disease.	Rothhammer V, et al.	Nat Rev Immunol. 2019 Mar;19(3):184-97.	参考
4.3-23	Immunopathology and immunotherapy of inflammatory skin diseases.	Song A, et al.	Immune Netw. 2022 Feb 14;22(1):e7.	参考
4.3-24	Cyclodextrins.	Stella VJ.	Toxicol Pathol. 2008; 36:30-42	参考
4.3-25	Pharmacokinetic implications of stereoselective changes in plasma-protein binding: warfarin/sulfinpyrazone.	Toon S, et al.	J Pharmacol Sci. 1984 Nov; 73(11):1671-3.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-26	Validation of a rapid equilibrium dialysis approach for the measurement of plasma protein binding.	Waters NJ, et al.	J Pharmacol Sci. 2008 Oct; 97(10):4586-95.	参考
4.3-27	Modern therapies in atopic dermatitis: biologics and small molecule drugs.	Worm M, et al.	J Dtsch Dermatol Ges. 2020 Oct;18(10):1085-92.	参考
4.3-28	Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis.	Yang G, et al.	Int J Mol Sci. 2020 Apr 20;21(8):2867.	参考
4.3-29	Species comparison of anatomical and functional renal development.	Zoetis T, et al.	Birth Defects Res. (Part B). 2003; 68:111-20.	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.1 第5部（モジュール5）目次						
5.1	該当資料なし					
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	—	評価	—
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアヘイバビリティ（BA）試験報告書						
5.3.1.1	該当資料なし					
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
5.3.1.2	該当資料なし					
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書						
5.3.1.3	該当資料なし					

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	07-0049-VPRT-01_Validation of a Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry Assay Method for the Determination of WBI-1001 in Human Plasma	20[■]年[■]月[■]日 ～20[■]年[■]月[■]日	[■■■]	海外	参考	—
5.3.1.4-2	20[■]N183118_The Validation of a Method for the Determination of GSK2894512 in 50/50 Human Plasma/20mM Ascorbic Acid Aqueous Solution (v/v) (range 0.1 to 100 ng/mL, corresponding to 0.2 to 200 ng/mL in untreated plasma) using UHPLC-MS/MS	20[■]年[■]月[■]日 ～20[■]年[■]月[■]日	[■■■]	海外	参考	—
5.3.1.4-3	20[■]N184001_Determination of the Stability of GSK2894512 in 50/50 Human Plasma/20 mM Ascorbic acid aqueous solution (v/v) (range 0.1 to 100 ng/mL, corresponding to 0.2 to 200 ng/mL in untreated plasma) after Storage at Nominal -20°C and -80°C for 3, 6 and 12 Months	20[■]年[■]月[■]日 ～20[■]年[■]月[■]日	[■■■]	海外	参考	—
5.3.1.4-4	20[■]N242183_Validation of a Method for the Determination of GSK2894512 in Ascorbic Acid Treated Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	20[■]年[■]月[■]日 ～20[■]年[■]月[■]日	[■■■]	海外	評価	—
5.3.1.4-5	521-1834 VAR_Validation of a Method for the Determination of Tapinarof and Tapinarof Sulfate in Human Plasma by LC-MS/MS	20[■]年[■]月[■]日 ～20[■]年[■]月[■]日	[■■■]	海外	参考	—
5.3.1.4-6	CB200946_Validation for the Determination of JTE-061 in Human Plasma by High- Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	20[■]年[■]月[■]日 ～20[■]年[■]月[■]日	[■■■]	国内	評価	—
5.3.1.4-7	20[■]N221060_The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GSK2894512 (range 0.5 to 1000 ng/mL) in Human Skin Homogenate using UHPLC-MS/MS	20[■]年[■]月[■]日 ～20[■]年[■]月[■]日	GlaxoSmithKline	海外	参考	—

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
5.3.2.1	該当資料なし					
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
5.3.2.2	該当資料なし					
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
5.3.2.3	該当資料なし					

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.3.3 臨床薬物動態(PK) 試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	Skin Irritation Study of GSK2894512 Cream -An Evaluator-Blinded Study to Evaluate the Skin Irritation of GSK2894512 Cream and Placebo following Single Application by Simple-Patch Test and Photo-Patch Test, and Repeat Application under non-occlusive condition in Healthy Japanese Subjects- [200920]	2015年10月27日 ～2015年12月2日	[REDACTED]	国内	評価	無
5.3.3.1-2	Skin residency study of topically applied GSK2894512 cream in healthy volunteers [201661]	2015年7月7日 ～2015年9月24日	[REDACTED]	海外	参考	無
5.3.3.1-3	A 21-Day, Randomized, Controlled Study to Evaluate the Skin Irritation Potential of Tapinarof Cream 1% in Healthy Subjects Using a Cumulative Irritant Patch Test Design [DMVT-505-1001]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	参考	無
5.3.3.1-4	A Randomized, Controlled Study to Evaluate the Sensitization Potential of Tapinarof Cream 1% in Healthy Subjects Using a Repeat Insult Patch Test Design [DMVT-505-1002]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	参考	無
5.3.3.1-5	A 6-Week, Randomized Study to Evaluate the Potential of Tapinarof Cream 1% to Induce a Photoallergic Skin Reaction in Healthy Subjects, Using a Controlled Photopatch Test Design [DMVT-505-1003]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	参考	無
5.3.3.1-6	A 4-Day, Randomized Study to Evaluate the Potential of Tapinarof Cream 1% to Induce a Phototoxicity Skin Reaction in Healthy Subjects, Using a Controlled Photopatch Test Design [DMVT-505-1004]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2-1	A Pharmacokinetic Study for Systemic Exposure of Twice Daily Topically Applied GSK2894512 Cream in Subjects with Atopic Dermatitis [201851]	2015年5月28日 ～2015年10月27日	[REDACTED]	海外	参考	無

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.3	該当資料なし					
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4	該当資料なし					
5.3.3.5 ポヒュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5	該当資料なし					
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.1	該当資料なし					
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.2-1	JTE-061クリーム 薬力学的試験 —アトピー性皮膚炎患者を対象としたJTE-061クリームの 薬力学的作用の検討— [ZBX5-1]	2022年4月19日 ～2022年11月29日	[REDACTED]	国内	評価	有
5.3.4.2-2	Open-Label Maximal Use Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Tapinarof Cream, 1% in Adults with Extensive Plaque Psoriasis [DMVT-505-2002]	2019年7月23日 ～2020年1月9日	[REDACTED] 他5施設	海外	参考	無

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 尋常性乾癬						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1-A	A Randomized, Blinded, Vehicle-Controlled, Dose-Finding Study of GSK2894512 Cream for the Treatment of Plaque Psoriasis [203120]	2015年11月23日～2016年10月5日	[REDACTED] 他39施設	国内／海外	評価	有
5.3.5.1-2-A	JTE-061クリーム 第III相臨床試験 —尋常性乾癬患者を対象とした基剤クリーム対照比較試験（第一部）及び維続投与試験（第二部）— [ZBA4-1]	2021年10月1日～2022年9月6日	[REDACTED] 他32施設	国内	評価	有
5.3.5.1-3-A	A Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tapinarof for the Treatment of Plaque Psoriasis in Adults [DMVT-505-3001]	2019年4月25日～2020年5月26日	[REDACTED] 他47施設	海外	参考	無
5.3.5.1-4-A	A Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tapinarof for the Treatment of Plaque Psoriasis in Adults [DMVT-505-3002]	2019年5月30日～2020年5月13日	[REDACTED] 他49施設	海外	参考	無
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1-A	A Long-Term, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tapinarof Cream, 1% for the Treatment of Plaque Psoriasis in Adults [DMVT-505-3003]	2019年8月13日～2021年4月5日	[REDACTED] 他97施設	海外	参考	無
5.3.5.2-2-A	JTE-061クリーム 第III相臨床試験 —尋常性乾癬患者を対象とした52週間長期投与試験— [ZBA4-2]	2021年9月22日～2023年5月11日	[REDACTED] 他56施設	国内	評価	有

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1-A	併合解析報告書（中間集計）	—	—	国内	評価	有
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書						
5.3.5.4-1-A	JTE-061クリーム 第III相臨床試験 —尋常性乾癬患者を対象とした52週間長期投与試験—（24週間投与時の成績）[ZBA4-2]	2021年9月22日 ～2022年10月28日	[REDACTED] 他56施設	国内	評価	有
5.3.5.4-2-A	An Evaluator-blinded Study to Evaluate the Cumulative Irritation Potential of Topically Applied GSK2894512 Cream in Healthy Subjects [IPS117191]	2013年10月30日 ～2014年7月2日	[REDACTED] 他1施設	海外	参考	無
5.3.5.4-3-A	A Randomized, Double-Blind Phase 1 Study to Evaluate Topically Applied WBI-1001 Cream in Patients with Psoriasis [WBI-1001-101]	2007年7月26日 ～2008年2月15日	[REDACTED]	海外	参考	無
5.3.5.4-4-A	A Double-blinded, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Topically Applied 1.0% WBI-1001 Cream for 12 Weeks, In the Treatment of Mild to Moderate Plaque Psoriasis [WBI-1001-102]	2010年2月9日 ～2010年8月6日	[REDACTED]	海外	参考	無

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 アトピー性皮膚炎						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1-B	A Randomized, Blinded, Vehicle-Controlled, Dose-Finding Study of GSK2894512 Cream for the Treatment of Atopic Dermatitis [203121]	2015年12月15日～2017年1月12日	[REDACTED] 他52施設	国内／海外	評価	有
5.3.5.1-2-B	JTE-061クリーム 第III相臨床試験 —アトピー性皮膚炎患者を対象とした基剤クリーム対照比較試験（第1部）及び継続投与試験（第2部）— [ZBB4-1]	2021年9月8日～2022年9月2日	[REDACTED] 他39施設	国内	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1-B	Open-Label Maximal Use Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Tapinarof Cream, 1% in Pediatric Subjects with Extensive Atopic Dermatitis [DMVT-505-2104]	2021年10月29日～2022年8月24日	[REDACTED] 他8施設	海外	参考	無
5.3.5.2-2-B	JTE-061クリーム 第III相臨床試験 —アトピー性皮膚炎患者を対象とした52週間長期投与試験— [ZBB4-2]	2021年9月21日～2023年2月28日	[REDACTED] 他46施設	国内	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1-B	併合解析報告書（中間集計）（5.3.5.3-1-A参照）	—	—	国内	評価	有
5.3.5.3-2-B	併合解析報告書（5.3.5.3-4-A参照）	—	—	国内	評価	有

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書						
5.3.5.4-1-B	JTE-061クリーム 第III相臨床試験 —アトピー性皮膚炎患者を対象とした52週間長期投与試験—（24 週間投与時の成績）[ZBB4-2]	2021年9月21日 ～2022年8月16日	[REDACTED] 他46施設	国内	評価	有
5.3.5.4-2-B	An Evaluator-blinded Study to Evaluate the Cumulative Irritation Potential of Topically Applied GSK2894512 Cream in Healthy Subjects [IPS117191] (5.3.5.4-2-A参照)	2013年10月30日 ～2014年7月2日	[REDACTED] 他1施設	海外	参考	無
5.3.5.4-3-B	A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Phase IIa Study to Evaluate Topically Applied WBI-1001 Cream in Patients with Atopic Dermatitis [WBI-1001-201]	2008年3月18日 ～2008年6月12日	[REDACTED]	海外	参考	無
5.3.5.4-4-B	A 12-Week Efficacy Evaluation of WBI-1001 Cream in Patients with Atopic Dermatitis: A Multicentered, Double-Blinded Study (6-Week Placebo-Controlled Phase followed by a 6-Week Non-Placebo- Controlled Phase) [WBI-1001-202]	2009年11月25日 ～2010年10月5日	[REDACTED] 他4施設	海外	参考	無

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	1st Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report for VTAMA [®] (tapinarof) cream, 1%	2022年5月23日 ～2022年8月21日	—	海外	参考	無
5.3.6-2	2nd Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report for VTAMA [®] (tapinarof) cream, 1%	2022年8月22日 ～2022年11月20日	—	海外	参考	無
5.3.6-3	3rd Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report for VTAMA [®] (tapinarof) cream, 1%	2022年11月21日 ～2023年2月19日	—	海外	参考	無
5.3.6-4	4th Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report for VTAMA [®] (tapinarof) cream, 1%	2023年2月20日 ～2023年5月21日	—	海外	参考	無
5.3.6-5	5th Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report for VTAMA [®] (tapinarof) cream, 1%	2023年5月22日 ～2023年8月20日	—	海外	参考	無
5.3.6-6	6th Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report for VTAMA [®] (tapinarof) cream, 1%	2023年8月21日 ～2023年11月19日	—	海外	参考	無
5.3.6-7	7th Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report for VTAMA [®] (tapinarof) cream, 1%	2023年11月20日 ～2024年2月18日	—	海外	参考	無

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.3.7.1 症例一覧表						
5.3.7.1	該当資料なし					
5.3.7.2 副作用一覧表						
5.3.7.2	副作用一覧表	—	—	—	評価	—
5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表						
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	—	—	—	評価	—
5.3.7.4 臨床検査値異常変動一覧表						
5.3.7.4	臨床検査値異常値一覧表	—	—	—	評価	—

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4 参考文献				
5.4-1	American Academy of Dermatology Association, Society for Investigative Dermatology. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology.	Bickers DR, et al.	J Am Acad Dermatol. 2006 Sep;55(3):490-500.	参考
5.4-2	Efficacy and safety of topical WBI-1001 in patients with mild to severe atopic dermatitis: results from a 12-week, multicentre, randomized, placebo-controlled double-blind trial.	Bissonnette R, et al.	Br J Dermatol. 2012 Apr;166(4):853-60.	参考
5.4-3	Efficacy and safety of topical WBI-1001 in patients with mild to moderate psoriasis: results from a randomized double-blind placebo-controlled, phase II trial.	Bissonnette R, et al.	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Dec;26(12):1516-21.	参考
5.4-4	Efficacy and safety of topical WBI-1001 in the treatment of atopic dermatitis: results from a phase 2A, randomized, placebo-controlled clinical trial.	Bissonnette R, et al.	Arch Dermatol. 2010 Apr;146(4):446-9.	参考
5.4-5	Psoriasis.	Boehncke WH, et al.	Lancet. 2015 Sep 5;386(9997):983-94.	参考
5.4-6	The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment.	Bożek A, et al.	Adv Clin Exp Med. 2017 Aug;26(5):851-6.	参考
5.4-7	The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society.	Carroll CL, et al.	Pediatr Dermatol 2005 May-Jun;22(3):192-9.	参考
5.4-8	アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏0.1%及び0.03%の使用ガイドンス.	FK506 軟膏研究会.	臨床皮膚科. 2003;57(13):1217-34.	参考
5.4-9	IND104601 Advice.	Food and Drug Administration.	2020 May 7.	参考
5.4-10	Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis.	Furue M, et al.	Int J Mol Sci. 2019 Oct 31;20(21):5424.	参考
5.4-11	A phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: Secondary efficacy and patient-reported outcomes.	Gold LS, et al.	J Am Acad Dermatol. 2021 Mar;84(3):624-31.	参考
5.4-12	Diagnostic features of atopic dermatitis.	Hanifin JM, et al.	Acta Dermato-Venereologica Supplementum. 1980;92:44-7.	参考
5.4-13	The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group.	Hanifin JM, et al.	Exp Dermatol. 2001 Feb;10(1):11-8.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-14	Recent trends in disease severity and quality of life instruments for patients with atopic dermatitis: A systematic review.	Hill MK, et al.	J Am Acad Dermatol. 2016 Nov;75(5):906-17.	参考
5.4-15	Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research	Ito T, et al.	J Dermatol. 2018 Mar;45(3):293-301.	参考
5.4-16	Tapinarof Cream 1% for Extensive Plaque Psoriasis: A Maximal Use Trial on Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics.	Jett JE, et al.	Am J Clin Dermatol. 2022 Jan;23(1):83-91.	参考
5.4-17	Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.	Kimball AB, et al.	Br J Dermatol. 2016 Jul;175(1):157-62.	参考
5.4-18	The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey.	Krueger G, et al.	Arch Dermatol. 2001 Mar;137(3):280-4.	参考
5.4-19	Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database.	Kubota K, et al.	BMJ Open. 2015 Jan 14;5(1):e006450.	参考
5.4-20	The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials.	Langley RGB, et al.	J Dermatolog Treat. 2015 Feb;26(1):23-31.	参考
5.4-21	Phase 3 Trials of Tapinarof Cream for Plaque Psoriasis.	Lebwohl MG, et al.	N Engl J Med. 2021 Dec; 385(24):2219-29.	参考
5.4-22	Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis.	Lee HJ, et al.	Allergy Asthma Immunol Res. 2014 Jul;6(4):276-87.	参考
5.4-23	An update of the defensive barrier function of skin.	Lee SH, et al.	Yonsei Med J. 2006 Jun 30;47(3):293-306.	参考
5.4-24	Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema.	Lewis-Jones S.	Int J Clin Pract. 2006 Aug;60(8):984-92.	参考
5.4-25	Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies.	Menter A, et al.	J Am Acad Dermatol. 2009 Apr; 60(4):643-59.	参考
5.4-26	Psoriasis.	Nestle FO, et al.	N Engl J Med. 2009 Jul 30;361(5):496-509.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-27	Efficacy and patient-reported outcomes from a phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of adolescents and adults with atopic dermatitis.	Paller AS, et al.	J Am Acad Dermatol. 2021 Mar;84(3):632-8.	参考
5.4-28	Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence.	Parisi R, et al.	J Invest Dermatol. 2013 Feb;133(2):377-85.	参考
5.4-29	A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis.	Peppers J, et al.	J Am Acad Dermatol. 2019 Jan;80(1):89-98.	参考
5.4-30	Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010.	Rehal B, et al.	PLoS One. 2011 Apr 13;6(4):e17520.	参考
5.4-31	Phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of plaque psoriasis.	Robbins K, et al.	J Am Acad Dermatol. 2019 Mar;80(3):714-21.	参考
5.4-32	Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis.	Robinson A, et al.	J Am Acad Dermatol. 2012 Mar;66(3):369-75.	参考
5.4-33	The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials.	Schmitt J, et al.	J Allergy Clin Immunol. 2014 Oct;134(4):800-7.	参考
5.4-34	Tapinarof Is a Natural AhR Agonist that Resolves Skin Inflammation in Mice and Humans.	Smith SH, et al.	J Invest Dermatol. 2017 Oct;137(10):2110-9.	参考
5.4-35	Pruritus assessment in clinical trials: consensus recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials.	Ständer S, et al.	Acta Derm Venereol. 2013 Sep 4;93(5):509-14.	参考
5.4-36	One-year safety and efficacy of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: Results from the PSOARING 3 trial.	Strober B, et al.	J Am Acad Dermatol. 2022 Oct;87(4):800-6.	参考
5.4-37	Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis.	Uva L, et al.	Int J Endocrinol. 2012;2012:561018.	参考
5.4-38	Atopic dermatitis.	Weidinger S, et al.	Nat Rev Dis Primers. 2018 Jun 21;4(1):1.	参考
5.4-39	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2015	一般社団法人日本アレルギー学会	協和企画;2015. 第2章 アトピー性皮膚炎の疫学. 11-20.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-40	乾癬治療のピラミッド計画.	飯塚一.	Visual Dermatology. 2015;14(7):774-7.	参考
5.4-41	乾癬治療のピラミッド計画2017.	飯塚一.	Visual Dermatology. 2017;16(9):850-1.	参考
5.4-42	令和2年患者調査.	厚生労働省.	確定数 全国編 報告書第37表 総患者数、性・年齢階級（5歳）×傷病小分類別 https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002481 (参照日：2023年7月14日)	参考
5.4-43	乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス（2022年版）.	佐伯秀久ほか.	日本皮膚科学会雑誌. 2022;132(10):2271-96.	参考
5.4-44	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021.	佐伯秀久ほか.	日本皮膚科学会雑誌. 2021;131(13):2691-777.	参考
5.4-45	健康保険組合レセプト情報を用いた乾癬の実態調査.	照井正ほか.	臨床医薬 2014;30:279-85.	参考
5.4-46	Skindex-16 日本語版.	檜垣祐子.	メディカル・プロフェショナル・リレーションズ株式会社.	参考
5.4-47	オキサロール軟膏25 µg/g, オキサロールローション25 µg/g	マルホ株式会社.	添付文書 第2版.	参考