タピナロフ

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.5 臨床に関する概括評価

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 4

2.5 臨床に関する概括評価 6

2.5.1 製品開発の根拠 6

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 6

2.5.1.2 尋常性乾癬の概要 6

2.5.1.3 アトピー性皮膚炎の概要 7

2.5.1.4 臨床試験に関する科学的背景及び根拠 8

2.5.1.5 申請医薬品の開発の経緯 9

2.5.1.6 本剤の開発に対する医薬品医療機器総合機構からの助言 15

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 17

2.5.3.1 薬物動態 17

2.5.3.2 皮膚バリア機能に及ぼす影響 18

2.5.3.3 QT 間隔に及ぼす影響 18

2.5.3.4 薬物動態に対する内因性要因 18

2.5.3.5 薬物動態に対する外因性要因 19

2.5.3.6 薬物相互作用 19

2.5.4 有効性の概括評価 20

2.5.4.1 尋常性乾癬 20

2.5.4.2 アトピー性皮膚炎 25

2.5.5 安全性の概括評価 30

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験 30

2.5.5.2 安全性の解析 30

2.5.5.3 全般的な曝露状況 31

2.5.5.4 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 31

2.5.5.5 有害事象 32

2.5.5.6 臨床検査値 37

2.5.5.7 バイタルサイン，心電図 38

2.5.5.8 皮膚安全性 38

2.5.5.9 部分集団解析 38

2.5.5.10 薬物相互作用 38

2.5.5.11 小児患者での使用 38

2.5.5.12 妊娠及び授乳時の使用 39

2.5.5.13 依存性，反跳現象，乱用及び過量投与 39

2.5.5.14 非臨床試験成績から得られた安全性情報に関する考察 39

2.5.5.15 市販後データ 39

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 39
2.5.6.1 治療の背景 39
2.5.6.2 ベネフィット 41
2.5.6.3 リスク 43
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 44
2.5.6.5 補遺 44
2.5.7 参考文献 45

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
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
BCRP	Breast cancer resistance protein，乳癌耐性蛋白
BID	Twice daily，1 日 2 回
BSA	Body surface area，体表面積
BSEP	Bile salt export pump，胆汁酸排出トランスポーター
CI	Confidence interval，信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration，最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CYP	Cytochrome P450，チトクローム P450
Dermavant 社	Dermavant Sciences GmbH
EASI	Eczema Area and Severity Index
EASI-75 達成率	EASI-75 response rate，proportion of subjects with ≥ 75% improvement in EASI score from baseline，EASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合
FAS	Full analysis set，最大の解析対象集団
FLIM	Fluorescence lifetime imaging，蛍光寿命イメージング顕微鏡法
GSK	GlaxoSmithKline
IC_{50}	50% inhibitory concentration，50%阻害濃度
IGA	Investigator's Global Assessment
IGA 反応率	IGA treatment success rate，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
IL	Interleukin，インターロイキン
ITT	Intent-to-treat，治療意図の原理による解析（の集団）
JTE-061	Tapinarof，タピナロフ
M1～M5	Metabolites of JTE-061，JTE-061 の代謝物
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion，プロトン／有機カチオン逆輸送担体
MI	Multiple imputation，多重補完
mITT	Modified intent-to-treat，ITT から一部の被験者を除いた集団
N	Number，例数
NRI	Non-responder imputation，欠測値をノンレスポンダーとして補完した解析
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
NRS	Numeric rating scale，数値評価スケール
OAT	Organic anion transporter，有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide，有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	Observed cases，欠測を補完せず測定された値のみを用いた解析
OCT	Organic cation transporter，有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein，P 糖蛋白質
PADER	Periodic adverse drug experience report，定期的有害事象報告
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PASI-75 達成率	PASI-75 response rate，proportion of subjects with ≥ 75% improvement in PASI score from baseline，PASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合

略号及び用語	定義
PGA	Physician Global Assessment
PGA 反応率	PGA treatment success rate，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
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency，医薬品医療機器総合機構
QD	Once daily，1 日 1 回
QOL	Quality of life，生活の質
SCH	Stratum corneum hydration，角層水分量
SLS	Sodium lauryl sulfate，ラウリル硫酸ナトリウム
TEWL	Transepidermal water loss，経表皮水分蒸散量
TNF	Tumor necrosis factor，腫瘍壊死因子
Welichem 社	Welichem Biotech Inc.
病変%BSA	Percent of body surface area affected，病変が占める体表面積の割合

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

JTE-061（一般的名称：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。リガンドが結合すると，AhR は核内に移行し AhR 核内輸送体（ARNT）とヘテロ二量体を形成する[1]。AhR-ARNT ヘテロ二量体は，DNA との特異的及び非特異的な相互作用を介して，遺伝子転写を調節する。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し，フィラグリン，ホルネリン及びインボルク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がある。

加えて，タピナロフは nuclear factor erythroid 2-related factor 2（Nrf2）の活性化を介した抗酸化作用を有する。Nrf2 は転写因子であり，損傷や炎症で引き起こされる酸化的障害に対する抗酸化蛋白質をコードする遺伝子の発現を調節する。タピナロフは Nrf2 経路を活性化させ，抗酸化酵素の mRNA 発現を上昇させることが示されている[1,2]。

タピナロフは，既存薬とは異なる作用機序を有する，尋常性乾癬及びアトピー性皮膚炎（AD）の新規治療薬となることが期待される。

2.5.1.2 尋常性乾癬の概要

2.5.1.2.1 尋常性乾癬の病態

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]。乾癬患者の約 90%を占める尋常性乾癬の主な所見は，銀色の鱗屑で覆われた，境界の明瞭な紅斑及び紅斑性局面である[4]。尋常性乾癬は表皮角化細胞の過増殖及び分化の変化，表皮及び真皮の炎症性浸潤及び皮膚血管系の変化を特徴とする。皮膚病変では炎症性疾患の発症に主要な役割を果たしている活性化 T 細胞が増加している。尋常性乾癬の病態形成には炎症性サイトカイン［IL-17A，IL-23 及び腫瘍壊死因子アルファ（TNF-α）］が関与している[4]。尋常性乾癬は生活の質（QOL）に対する影響が大きく，現在の治療選択肢に対する満足度も低く[5]，医療費増加や生産性の低下により社会的に経済的な負担にもなっている[6]。

2.5.1.2.2 尋常性乾癬の治療の現状

尋常性乾癬の治療目標は，長期間にわたって病態をコントロールし，著しく低下した QOL を向上させることにある。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いる[7,8]。すなわち，治療段階を下位から，外用療法，光線療法，アプレミラスト／レチノイド，免疫抑制剤（シクロスポリン，メトトレキサート）及び生物学的製剤の 5 段階に分類し，各段階の治療法について，利点と欠点を適切に患者に伝え，その時点での当該患者に対する最も適切で合理的な治療を患者とともに決定する。通常，外用療法より治療を開始し，治療効果や皮疹面積，重症度に応じて全身療法（光線療法，アプレミラスト／レチノイド，免疫抑制剤，生物学的製剤）を実施する。外用療法では，外用副腎皮質ステロイド，外用ビタミン D3 及びこれらの配合剤が使用される。光線療法を含む全身療法で効果不十分かつ皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ

患者，又は既存治療抵抗性の難治性皮疹又は関節症状を有し，QOLが著しく低い患者に対しては，生物学的製剤が用いられる[9]。

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[10]。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[11]。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。

以上より，高い有効性があり，治療期間に制限がなく広範な皮疹への適用が可能で，許容可能な安全性プロファイルを持つ外用剤の開発が望まれている。

2.5.1.2.3 尋常性乾癬に関する疫学的情報

欧米での乾癬の罹患率は 1%～8%程度と推定されており，国によって差がある[12]。国内での乾癬の罹患率は欧米より低く，0.34%～0.44%と報告されている[13,14]。2009 年～2012 年に実施された乾癬患者の疫学調査[15]では，登録患者（9290 名）のうち男性が 67.6%（6281 名），女性が 32.4%（3009 名）であり，男女比は約 2:1 であった。年齢別の分布は，19 歳以下が約 2.5%，20 歳以上 59 歳以下が約 58.5%，60 歳以上が約 39.9%であった。病型は尋常性乾癬が最も多く，85.6%（7840 名）を占めていた。

2.5.1.3 アトピー性皮膚炎の概要

2.5.1.3.1 アトピー性皮膚炎の病態

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 の特徴的な症状及び所見は，そう痒感及び灼熱感，苔癬化及び乾燥症等であり，紅斑性丘疹，小水疱形成，滲出液及び痂皮形成，びらん及び落屑を伴う。AD は多病因性の疾患であり，アトピー素因（体質）とバリア機能の脆弱性等に起因する皮膚の過敏を背景に，様々な病因が AD の病態形成に複合的に関与する[16]。AD では，持続性のある強い痒みによる睡眠不足や皮膚病変という目に見える症状などから，QOL に多大な影響を及ぼす[17,18]。

2.5.1.3.2 アトピー性皮膚炎の治療の現状

AD に対する現在の薬物療法は対症療法であり，確実な診断と重症度の評価の後，患者の皮疹の状態に応じて適切な治療をうまく組み合わせて行うことが重要である。日本皮膚科学会の AD 診療ガイドライン[16]では，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にある，とされている。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。

同ガイドラインにおいて，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，特に長期連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，長期間連用しないこと，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[19]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[16]。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。AD は病因が複雑であるにも関わらず，AD の病態生理に即した薬剤の選択肢が依然乏しい。

したがって，病態生理に即した治療が行えて高い有効性があり，治療期間に制限がなく広範な皮疹への適用が可能で，許容可能な安全性プロファイルを持つ外用剤の開発が望まれている。

2.5.1.3.3 アトピー性皮膚炎に関する疫学的情報

AD は全世界で最もよくみられる慢性疾患の 1 つである。7 歳未満での罹患率は最大で 25%と推定され，AD は小児疾患であると見なされていた。しかしながら，近年の研究で成人での罹患率も 7%～10%程度と，比較的高いことが明らかになっている。生涯にわたる罹患率は多くの国で 15%超と推定されている[20]。

2020 年に実施された厚生労働省の患者調査[21]によると，国内の AD の総患者数は約 125 万人と推定された。そのうち，男性が約 65 万人，女性が約 60 万人と推定され，男女比はほぼ均等であった。年齢別の患者数は，14 歳以下が約 38 万人，15 歳以上 64 歳以下が約 78 万人，65 歳以上が約 9 万人と推定された。

2.5.1.4 臨床試験に関する科学的背景及び根拠

タピナロフは AhR と直接的に結合し，AhR 経路を活性化させることにより，炎症性サイトカイン産生を抑制する。尋常性乾癬の特徴を有するマウス皮膚炎モデルにおいて，タピナロフは耳介腫脹，耳介皮膚の組織学的変化，耳介組織中 IL-17A を抑制し，皮膚での炎症を抑制した。AD の特徴を有するマウス皮膚炎モデルにおいて，タピナロフは耳介腫脹，耳介皮膚の組織学的変

化，耳介組織中 IL-4 を抑制し，皮膚での炎症を抑制した。さらに，経表皮水分蒸散量（TEWL）の上昇を抑制して皮膚バリア機能の改善作用を示した。タピナロフはフィラグリン，ホルネリン及びインボルクリンなどの皮膚バリア機能に関連する蛋白質の mRNA 発現を上昇させることが示されている[1]。加えて，タピナロフは Nrf2 経路を活性化させ，抗酸化酵素の mRNA 発現を上昇させることが示されている[1,2]。

以上より，タピナロフは抗炎症作用に加えて，皮膚バリア機能改善作用や抗酸化作用といった特徴的な作用機序を有する新規の尋常性乾癬及び AD の治療薬となる可能性がある。

2.5.1.5 申請医薬品の開発の経緯

タピナロフは国内で日本たばこ産業株式会社及び鳥居薬品株式会社が，海外で Dermavant Sciences GmbH（Dermavant 社）が尋常性乾癬及び AD の外用剤として開発中である。

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。Welichem 社はタピナロフを含む様々な処方の製剤（処方 A～D）を用いて非臨床試験を実施したが，処方 C のみを臨床試験で使用した。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（処方 E）。[redacted]問題のため，Stiefel 社はさらに製剤処方を改良した（処方 F；市販予定製剤）。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。

国内（国際共同試験を含む）で実施した 8 試験（評価資料）の一覧を表 1 に示した。これらの臨床試験では市販予定製剤（処方 F）を使用した。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表 3 に示した。

現在，国内では 2 歳以上 11 歳以下の日本人 AD 患者を対象とした本剤の開発を継続しており，第 II 相臨床試験を完了し，第 III 相臨床試験を実施中である。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。

表 1　国内（国際共同試験を含む）で実施した，市販予定製剤（処方 F）を使用した臨床試験の一覧（評価資料）

試験区分	対象	試験略名 [計画書番号] (治験依頼者)	試験デザイン		投与量・投与方法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
第 I 相	健康成人 (日本人)	皮膚刺激性試験 [200920] (GSK 社)	第 1 部 単純／ 光パッチ テスト	ランダム化 評価者盲検 基剤対照	本剤 0.5%，1%，基剤クリーム 被験者の背部に半密閉条件で各 0.15 mL を塗布 単回塗布，24 時間又は 48 時間	20 名		5.3.3.1-1
			第 2 部 反復投与 試験	ランダム化 評価者盲検 基剤対照	本剤 0.5%，1%，基剤クリーム 被験者の背部に開放条件で適量塗布 BID，7 日間	6 名		
第 I 相	AD 患者 (日本人)	薬力学的試験 [ZBX5-1] (JT 社)	非盲検 非対照 前後比較		本剤 1% 手掌側前腕の標的部位に適量塗布 QD，8 週間	30 名		5.3.4.2-1
後期 第 II 相	尋常性乾癬 患者 (日本人を 含む)	用量設定試験 [203120] (GSK 社)	国際共同 多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照 並行群間		本剤 0.5%，1%，基剤クリーム すべての乾癬病変部位（頭皮を除く）に塗布 QD 又は BID，12 週間	227 名 (日本人 36 名)	0.5% QD：38 名 0.5% BID：38 名 1% QD：38 名 1% BID：38 名 基剤 QD：38 名 基剤 BID：37 名	5.3.5.1-1-A
後期 第 II 相	AD 患者 (日本人を 含む)	用量設定試験 [203121] (GSK 社)	国際共同 多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照 並行群間		本剤 0.5%，1%，基剤クリーム すべての AD 病変部位（頭皮を除く）に塗布 QD 又は BID，12 週間	247 名 (日本人 46 名)	0.5% QD：41 名 0.5% BID：43 名 1% QD：41 名 1% BID：40 名 基剤 QD：40 名 基剤 BID：42 名	5.3.5.1-1-B

表 1　国内（国際共同試験を含む）で実施した，市販予定製剤（処方 F）を使用した臨床試験の一覧（評価資料）（続き）

試験区分	対象	試験略名 [計画書番号] (治験依頼者)	試験デザイン		投与量・投与方法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
第 III 相	尋常性乾癬患者 （日本人）	比較試験及び継続投与試験 [ZBA4-1] (JT 社)	比較試験	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照 並行群間	本剤 1%，基剤クリーム すべての乾癬病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，12 週間	158 名	1%：106 名 基剤：52 名	5.3.5.1-2-A
			継続投与試験	多施設共同 非盲検 非対照	本剤 1% すべての乾癬病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，12 週間	130 名		
第 III 相	AD 患者 （日本人）	比較試験及び継続投与試験 [ZBB4-1] (JT 社)	比較試験	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照 並行群間	本剤 1%，基剤クリーム すべての AD 病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，8 週間	216 名	1%：144 名 基剤：72 名	5.3.5.1-2-B
			継続投与試験	多施設共同 非盲検 非対照	本剤 1% すべての AD 病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，16 週間	191 名		
第 III 相	尋常性乾癬患者 （日本人）	長期投与試験 [ZBA4-2] (JT 社)	多施設共同 非盲検 非対照 長期投与		本剤 1% すべての乾癬病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，52 週間	305 名		5.3.5.2-2-A, 5.3.5.4-1-A[*1]
第 III 相	AD 患者 （日本人）	長期投与試験 [ZBB4-2] (JT 社)	多施設共同 非盲検 非対照 長期投与		本剤 1% すべての AD 病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，52 週間	291 名		5.3.5.2-2-B, 5.3.5.4-1-B[*1]

*1：6 ヵ月（24 週間）投与時のデータ

表 2 海外（国際共同試験を除く）で実施した，市販予定製剤（処方 F）を使用した臨床試験の概要（参考資料）

試験区分	対象	試験略名 ［計画書番号］ （治験依頼者）	試験デザイン	投与量・投与方法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
第 I 相	健康成人 男性	皮膚滞留性試験 ［201661］ （GSK 社）	非ランダム化 非盲検	本剤 1%（処方 E*1 及び F） 被験者の左腕及び右腕の前腕手掌側に処方 E 及び F をそれぞれ塗布 QD，7 日間 基剤クリームは 1 日目のみ単回塗布（FLIM 法の補正のため）	7 名		5.3.3.1-2
第 I 相	健康成人	累積皮膚刺激性試験 ［DMVT-505-1001］ （Dermavant 社）	ランダム化 評価者盲検 基剤対照 被験者内比較	本剤 1%，基剤クリーム，陽性対照（0.2% SLS 溶液），陰性対照（0.9%生理食塩液） 被験者の背部に密閉条件で 0.2 mL を塗布 QD，21 日間	45 名		5.3.3.1-3
第 I 相	健康成人	接触感作性試験 ［DMVT-505-1002］ （Dermavant 社）	ランダム化 評価者盲検 基剤対照 被験者内比較	本剤 1%，基剤クリーム，陰性対照（0.9%生理食塩液） 被験者の背部に半密閉条件で 0.2 mL を塗布 週 3 回（各 48～72 時間），3 週間	240 名		5.3.3.1-4
第 I 相	健康成人	光アレルギー性試験 ［DMVT-505-1003］ （Dermavant 社）	ランダム化 二重盲検 基剤対照 被験者内比較	本剤 1%，基剤クリーム 被験者の背部に半密閉条件で 0.2 mL を塗布 週 2 回（各 24 時間），3 週間	58 名		5.3.3.1-5
第 I 相	健康成人	光毒性試験 ［DMVT-505-1004］ （Dermavant 社）	ランダム化 二重盲検 基剤対照 被験者内比較	本剤 1%，基剤クリーム 被験者の背部に半密閉条件で 0.2 mL を塗布 単回，24 時間	33 名		5.3.3.1-6
第 I 相	AD 患者	薬物動態試験 ［201851］ （GSK 社）	非ランダム化 非盲検	本剤 1%及び 2% すべての AD 病変部位（頭皮及び眼周囲部を除く）に塗布 BID，21 日間	11 名	1%：6 名 2%：5 名	5.3.3.2-1

*1：処方 E は製造中止されている初期の臨床試験用製剤

表 2 海外（国際共同試験を除く）で実施した，市販予定製剤（処方 F）を使用した臨床試験の概要（参考資料）（続き）

試験区分	対象	試験略名 [計画書番号] (治験依頼者)	試験デザイン	投与量・投与方法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
前期第 II 相	尋常性乾癬患者	最大投与試験 [DMVT-505-2002] (Dermavant 社)	多施設共同 非盲検	本剤 1% すべての乾癬病変部位に塗布（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意） QD，29 日間	21 名		5.3.4.2-2
第 II 相	AD 患者	最大投与試験 [DMVT-505-2104] (Dermavant 社)	多施設共同 非盲検	本剤 1% すべての AD 病変部位に塗布（頭皮は任意） QD，27 日間	36 名		5.3.5.2-1-B
第 III 相	尋常性乾癬患者	比較試験 [DMVT-505-3001] (Dermavant 社)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照	本剤 1%，基剤クリーム すべての乾癬病変部位に塗布（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意） QD，12 週間	510 名	1%：340 名 基剤：170 名	5.3.5.1-3-A
第 III 相	尋常性乾癬患者	比較試験 [DMVT-505-3002] (Dermavant 社)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照	本剤 1%，基剤クリーム すべての乾癬病変部位に塗布（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意） QD，12 週間	515 名	1%：343 名 基剤：172 名	5.3.5.1-4-A
第 III 相	尋常性乾癬患者	長期投与試験 [DMVT-505-3003] (Dermavant 社)	多施設共同 非盲検	本剤 1% すべての乾癬病変部位に塗布（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意） QD，40 週間	763 名		5.3.5.2-1-A[*2]

*2：DMVT-505-3003 は DMVT-505-3001 及び DMVT-505-3002 からの延長試験

表 3　海外（国際共同試験を除く）で実施した，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概要（参考資料）

試験区分	対象	試験略名 ［計画書番号］ （治験依頼者）	試験デザイン	投与量・投与方法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
第 I 相	健康成人	累積皮膚刺激性試験 ［IPS117191］ （GSK 社）	多施設共同 ランダム化 評価者盲検 基剤対照	本剤（処方 E[*1]）0.5%，1%及び 2%，基剤クリーム，陽性対照（0.1%又は 2% SLS 溶液），陰性対照（ワセリン軟膏） 被験者の背部に密閉条件で 0.2 mL，又は半密閉条件で 0.15 mL を塗布 QD，21 日間	46 名	密閉：6 名 半密閉：40 名	5.3.5.4-2-A
第 I 相	尋常性乾癬患者	安全性，薬物動態及び有効性試験 ［WBI-1001-101］ （Welichem 社）	ランダム化 二重盲検 基剤対照 用量漸増	本剤（処方 C[*1]）0.5%，1%及び 2%，基剤クリーム 被験者の体の片側（左側又は右側）のすべての乾癬病変部位（顔面，頭皮，鼠径部及び性器部を除く）に本剤を塗布し，基剤クリームを本剤塗布部位の反対側に塗布 QD 又は BID，28 日間	36 名	0.5% QD：6 名 0.5% BID：6 名 1% QD：6 名 1% BID：6 名 2% QD：6 名 2% BID：6 名	5.3.5.4-3-A
前期第 II 相	尋常性乾癬患者	安全性及び有効性試験 ［WBI-1001-102］ （Welichem 社）	ランダム化 二重盲検 基剤対照	本剤（処方 C[*1]）1%，基剤クリーム すべての乾癬病変部位（顔面，頭皮，鼠径部及び性器部を除く）に塗布 BID，12 週間（84 日間）	61 名	1% BID：40 名 基剤 BID：21 名	5.3.5.4-4-A
前期第 II 相	AD 患者	安全性，有効性及び薬物動態試験 ［WBI-1001-201］ （Welichem 社）	ランダム化 二重盲検 基剤対照	本剤（処方 C[*1]）0.5%及び 1%，基剤クリーム すべての AD 病変部位（顔面，頭皮，鼠径部及び性器部を除く）に塗布 BID，28 日間	37 名	0.5% BID：12 名 1% BID：12 名 基剤 BID：13 名	5.3.5.4-3-B
後期第 II 相	AD 患者	有効性及び安全性試験 ［WBI-1001-202］ （Welichem 社）	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照	本剤（処方 C[*1]）0.5%及び 1%，基剤クリーム すべての AD 病変部位（顔面，首，鼠径部及び性器部を含む）に塗布 BID，12 週間（基剤対照期：6 週間，非基剤対照期：6 週間） 基剤群は基剤対照期（6 週間）の終了後に，非基剤対照期で本剤（0.5%又は 1%）を 6 週間塗布	148 名	0.5% BID：50 名 1% BID：47 名 基剤 BID：51 名	5.3.5.4-4-B

*1：処方 C 及び E は製造中止されている初期の臨床試験用製剤

2.5.1.6 本剤の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 PMDA からの主な助言と対応を以下に示す。

(1) 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（P[redacted]，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

相談申込者である GSK 社は，[redacted]について，以下の助言を受けた。

- [redacted]努めること。
- [redacted]については，[redacted]こと。

(2) 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（P[redacted]，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

相談申込者である GSK 社は，[redacted]について，以下の助言を受けた。

- [redacted]すること。
- [redacted]こと。
- [redacted]について，[redacted]であること。
- [redacted]場合は，[redacted]となること。
- [redacted]場合は，[redacted]となること。

(3) 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（P[redacted]，令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

- [redacted]について確認した。相談の結果，[redacted]に合意した。また，[redacted]について，[redacted]との助言を得た。
- [redacted]ついて，[redacted]との助言を得た。また，[redacted]について合意した。

- [redacted]場合には，[redacted]との助言を得た。

(4) 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（P[redacted]，令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

- [redacted]について確認した。相談の結果，[redacted]に合意した。また，[redacted]について，[redacted]との助言を得た。
- [redacted]について，[redacted]との助言を得た。また，[redacted]について合意した。
- [redacted]場合には，[redacted]との助言を得た。

(5) 医薬品[redacted]相談（P[redacted]，令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]について確認した。相談の結果，[redacted]について，[redacted]を踏まえて，[redacted]合意した。

(6) 医薬品[redacted]相談（P[redacted]，令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]について，[redacted]合意した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

臨床データパッケージの評価対象となる臨床試験で使用した製剤と市販予定製剤の品質は，原薬の品質が製造方法に依らず同等であることに加え，製剤の処方及び製造工程が一貫していることから，同等と考えられる。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

タピナロフの薬物動態を評価した結果の概要を以下に示す。結果の詳細は「CTD2.7.2.3.1 項」に示した。

健康成人を対象に，本剤 0.5%，本剤 1%（処方 F），及び基剤クリームを 1 日 2 回 7 日間塗布した第 I 相 皮膚刺激性試験［200920 試験］では，タピナロフの血漿中濃度はいずれの検体でも定量下限未満であった。

尋常性乾癬患者を対象に，本剤 1%（処方 F）を 1 日 1 回 29 日間塗布した前期第 II 相 最大投与試験［DMVT-505-2002 試験］では，タピナロフの最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値は Day 1 で 898.33 pg/mL，Day 29 で 116.09 pg/mL であり，局所塗布後のタピナロフの皮膚から循環血中への移行はわずかであることが確認された。また，塗布の継続に伴うタピナロフの血漿中濃度の低下が認められた。

AD 患者を対象に，本剤 1%（処方 F）を 1 日 1 回 27 日間塗布した第 II 相 最大投与試験［DMVT-505-2104 試験］では，タピナロフの C_{max} の平均値は Day 1 で 2440 pg/mL であり，AD 患者でも局所塗布後のタピナロフの皮膚から循環血中への移行はわずかであることが確認された。

処方 F を用い，日本人の尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験［ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験］，尋常性乾癬患者を対象に海外で実施した第 III 相臨床試験［DMVT-505-3001 試験及び DMVT-505-3002 試験］及び日本人の AD 患者を対象とした第 III 相臨床試験［ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験］のいずれの試験でも，ほとんどの被験者でタピナロフの血漿中濃度は定量下限未満であった。日本人の AD 患者を対象とした第 III 相臨床試験では，塗布の継続に伴うタピナロフの血漿中濃度の低下が認められた。日本人の尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験では，タピナロフの血漿中濃度は投与期間を通じて AD 患者より低かった。

いずれの臨床試験でも，反復塗布後のタピナロフの蓄積は認められなかった。多くの試験で本剤の塗布の継続に伴うタピナロフの血漿中濃度の低下が認められた。塗布の継続による病変の改善及び皮膚バリア機能の回復に伴い，循環血中に到達するタピナロフの量が減少した可能性が考えられた。

AD 患者を対象に本剤 1%又は 2%（処方 F）を 21 日間塗布（Day 1 から Day 20 に 1 日 2 回，Day 21 に 1 回塗布）した薬物動態試験［201851 試験］では，タピナロフは血漿中では主に未変化体で存在し，血漿中には唯一の代謝物として硫酸抱合体（M4）がわずかに検出された。尿にはタピナロフの未変化体，酸化体（M5），グルクロン酸抱合体（M2）又は硫酸抱合体（M4），酸化+グルクロン酸抱合体（M1）又は酸化+硫酸抱合体（M3）が検出された。皮膚にはタピナロフの未変化体のみが検出された。尋常性乾癬患者を対象とした最大投与試験［DMVT-505-2002 試験］及び AD 患者を対象とした最大投与試験［DMVT-505-2104 試験］のいずれの試験でも，血漿中に硫

酸抱合体（M4）は検出されなかった。皮膚塗布後に循環血中へ移行したタピナロフは，未変化体及び代謝物として，糞便中及び尿中に排泄されると考えられた。

2.5.3.2 皮膚バリア機能に及ぼす影響

AD 患者に本剤 1%を 8 週間塗布した場合（ZBX5-1 試験），標的病変部位の角層水分量（SCH）及び TEWL に改善が認められた（「CTD2.7.2.3.3.1 項」参照）。非臨床試験のマウス AD 様皮膚炎モデルを用いた評価でも，タピナロフは皮膚の炎症を抑制し，TEWL の増加を抑制した（「CTD2.6.2.2.2.1（4）項」参照）。以上の結果から，本剤 1%は皮膚バリア機能を改善することが示唆された。

2.5.3.3 QT 間隔に及ぼす影響

本剤の QT 間隔に対する影響は，尋常性乾癬の広範囲病変を有する成人患者を対象として実施した DMVT-505-2002 試験（最大投与試験）で評価した。本剤 1%を塗布した場合に QT 間隔の延長は認められなかった。非臨床試験の結果も踏まえ，本剤が QT 間隔を延長する可能性は低いと考えられた（「CTD2.7.2.3.3.2 項」参照）。

2.5.3.4 薬物動態に対する内因性要因

内因性要因［年齢，性別，病変が占める体表面積の割合（病変%BSA），有効性 Baseline 値，人種等］がタピナロフの薬物動態に及ぼす影響を検討するため，日本人の尋常性乾癬患者を対象とした ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験の併合データ，並びに AD 患者を対象とした用量設定試験［203121 試験］の日本人のデータ，日本人の AD 患者を対象とした ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験の併合データを用いて，部分集団解析を実施した（「CTD2.7.2.3.4 項」参照）。

日本人の尋常性乾癬患者，AD 患者ともに，局所塗布後のタピナロフの皮膚から循環血中への移行はわずかであることが確認された。年齢，性別，病変%BSA，有効性 Baseline 値（尋常性乾癬患者：PGA スコア，AD 患者：IGA スコア）によるタピナロフの血漿中濃度に対する影響は認められなかった。タピナロフの血漿中濃度は AD 患者に比較して尋常性乾癬患者の方が低い傾向が認められた。

尋常性乾癬患者を対象に海外で実施した第 III 相臨床試験［DMVT-505-3001 試験及び DMVT-505-3002 試験］でも，人種，年齢，性別によるタピナロフの血漿中濃度に対する影響は認められなかった。

非臨床試験で，腎排泄の寄与は投与量の 2 割未満であることが確認された。被験者の組み入れにクレアチニン値の基準を設定しなかった第 III 相臨床試験でもタピナロフの血漿中濃度は低かった。また，広範囲病変を有する尋常性乾癬患者及び AD 患者を対象とした最大投与試験（DMVT-505-2002 試験及び DMVT-505-2104 試験）では，タピナロフの血漿中濃度が低いことに加え，主代謝物と考えられている硫酸抱合体（M4）は血漿中に検出されなかった（「CTD2.7.2.3.4.7 項」参照）。以上の結果から，本剤は腎機能や肝機能が低下した患者でも使用可能と考えられた。

2.5.3.5 薬物動態に対する外因性要因

薬物動態に影響を及ぼす外因性要因を検討する臨床試験は実施しなかった。

2.5.3.6 薬物相互作用

薬物相互作用に関する評価結果の概要を以下に示す。結果の詳細は「CTD2.7.2.3.6 項」に示した。

タピナロフはヒト肝細胞で薬理作用である AhR の活性化を介した CYP の誘導作用を示した。しかしながら，臨床試験で確認されたタピナロフの血漿中濃度が低いことを考慮すると，臨床的に問題となる作用ではないと考えられた。タピナロフのヒト CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する IC_{50} 値は> 100 nmol/L であり，臨床的に問題となる濃度ではなかった。また，タピナロフはこれらの酵素に対して時間依存的な阻害も引き起こさなかった。タピナロフは，P 糖蛋白質（P-gp），胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP），有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3，有機カチオントランスポーター（OCT）1，OCT2，プロトン／有機カチオン逆輸送担体（MATE）1 又は MATE2-K の阻害剤ではなかった。タピナロフは，乳癌耐性蛋白（BCRP）に対して，検討に用いた最高濃度（100 nmol/L）で 48.8%の阻害を示したものの，臨床試験で確認されたタピナロフの血漿中濃度が低いことから，臨床的に問題となる阻害作用ではなかった。臨床試験で確認されたタピナロフの血漿中濃度は低く，タピナロフが全身曝露を介して CYP の誘導，若しくは CYP 又はトランスポーターの阻害により，薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと判断された。

肝細胞でのタピナロフの酸化的代謝には主に CYP1A2 及び CYP3A4 が関与し，一部 CYP2C9, CYP2C19 及び CYP2D6 が寄与することが確認された。タピナロフの代謝には複数の CYP が関与することに加え，グルクロン酸抱合及び硫酸抱合も重要な役割を果たしていることが確認された。また，タピナロフは，肝外酵素によっても代謝され，肝外代謝には主に CYP1A1 が関与し，一部 CYP1B1 が寄与することが確認された。タピナロフの代謝には多くの代謝酵素が関与することから，特定の代謝酵素が阻害を受けても臨床的に問題となるタピナロフの血漿中濃度の上昇が起こる可能性は低いと考えている。タピナロフは，P-gp，BCRP，OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではなかった。他の薬剤と併用された場合に，タピナロフの薬物動態が大きな影響を受ける可能性は低いと考えられた。

本剤は有効成分が循環血中に到達して治療効果を発揮する薬剤ではないこと，非臨床 *in vitro* 試験でタピナロフが CYP 及びトランスポーターの誘導又は阻害作用を示した濃度に対して臨床試験で確認された本剤塗布後のタピナロフの血漿中濃度が低いことから，経口薬など他の投与経路から投与される薬剤と併用可能であると考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 尋常性乾癬

2.5.4.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

尋常性乾癬における有効性評価の対象とした臨床試験の概要を表 4 に示した。

尋常性乾癬患者での本剤の有効性の評価は，国際共同後期第 II 相臨床試験の用量設定試験［203120］（以下，203120 試験），国内第 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），及び国内第 III 相臨床試験の長期投与試験［ZBA4-2］（以下，ZBA4-2 試験）の合計 3 試験を用いた（評価資料）。

203120 試験はランダム化，二重盲検，基剤対照試験であり，本剤 0.5%，1%又は基剤クリームを 1 日 1 回（QD）又は 1 日 2 回（BID）投与した。ZBA4-1 試験の比較試験［以下，ZBA4-1 試験（比較）］はランダム化，二重盲検，基剤対照試験であり，本剤 1%又は基剤クリームを QD 投与した。ZBA4-1 試験（比較）に続く継続投与試験［以下，ZBA4-1 試験（継続投与）］は非盲検試験であり，本剤 1%を QD 投与した。ZBA4-2 試験は非盲検試験であり，本剤 1%を QD 投与した。

治験薬の投与期間は 203120 試験では 12 週間とした。ZBA4-1 試験（比較）は 12 週間，ZBA4-1 試験（継続投与）は 12 週間とし，ZBA4-1 試験の全期間［以下，ZBA4-1 試験（全期間）］での本剤 1%の投与期間を最長 24 週間とした。ZBA4-2 試験では 52 週間とした。

いずれの試験でも頭皮若しくは被髪頭部を除くすべての乾癬病変部位に治験薬を適量塗布した。

いずれの試験でも有効性の評価に影響を及ぼす可能性がある治療を禁止した。ただし，ZBA4-1 試験（継続投与）及び ZBA4-2 試験では，病変の改善が認められない場合，治験担当医師の判断でレスキュー治療を可能とした。乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を示す可能性がある治療（例：生物学的製剤，光線治療，全身性治療，外用治療）をレスキュー治療とした。

表 4 尋常性乾癬における有効性評価の対象とした臨床試験の概要

治験の相 試験名	試験デザイン	投与方法及び投与量	投与期間	投与被験者数
国際共同 後期第 II 相 用量設定試験 ［203120］	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照	本剤 0.5%，1%又は基剤クリームを すべての乾癬病変部位 （頭皮を除く）に QD 又は BID 適量塗布	12 週間	227 名 （日本人 36 名）
国内第 III 相 比較試験 及び 継続投与試験 ［ZBA4-1］	【比較試験】 多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照	本剤 1%又は基剤クリームを すべての乾癬病変部位 （被髪頭部を除く）に QD 適量塗布	12 週間	158 名
	【継続投与試験】 多施設共同 非盲検 非対照	本剤 1%をすべての乾癬病変部位 （被髪頭部を除く）に QD 適量塗布	12 週間	130 名
国内第 III 相 長期投与試験 ［ZBA4-2］	多施設共同 非盲検 非対照	本剤 1%をすべての乾癬病変部位 （被髪頭部を除く）に QD 適量塗布	52 週間	305 名

2.5.4.1.2 対象となる患者集団

203120 試験では 18 歳以上 65 歳以下の患者（日本人を含む）を対象とした。ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験では，18 歳以上の日本人患者を対象とした。

Physician Global Assessment（PGA）スコアは，いずれの試験でも 2（軽症），3（中等症）又は 4（重症）の患者を対象とした。ただし，ZBA4-1 試験では PGA スコアが 3（中等症）の患者を主な対象（約 80%）とした。

PASI スコアは，ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験では 5 以上の患者を対象とした。203120 試験では PASI スコアの基準を設定しなかった。

病変%BSA は，203120 試験では 1%以上 15%以下の患者，ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験では 3%以上 20%以下の患者を対象とした。

いずれの試験でも前治療による有効性の評価への影響を最小限にするために，前治療のウォッシュアウト期間を設定した。光線治療及び全身性治療は遅くとも Week 0 の 4 週前までに，ストロンゲスト及びベリーストロング（ビタミン D3 との配合剤を含む）クラスの外用副腎皮質ステロイドは Week 0 の 2 週前までに中止することとした。その他の外用治療は 203120 試験では Week 0 の 2 週前までに，ZBA4-1 試験では Week 0 の 1 週前までに中止することとしたが，ZBA4-2 試験では Week 0 の前日まで使用可能とした。

2.5.4.1.3 有効性の解析結果

2.5.4.1.3.1 解析対象集団

203120 試験では，ランダム化割付された被験者の集団［Intent-to-treat 集団（ITT）］から 1 施設 31 名の被験者を除いた集団［Modified ITT（mITT）］を用いて有効性を解析した。

ZBA4-1 試験（比較）では，治験薬が投与された後，PGA スコアの評価を少なくとも 1 回受けた被験者から構成される集団を Full analysis set（FAS）と定義し，主たる解析対象集団とした。

ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験では，本剤 1%が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者から構成される集団を有効性解析対象集団と定義し，有効性を解析した。

主な人口統計学的特性及び基準値特性を以下にまとめた。

被験者背景及び有効性評価の Baseline 値の各項目に，いずれの試験でも投与群間で有効性評価を行う上で問題となる偏りは認められなかった。なお，ZBA4-1 試験（比較）では，Week 0 の PGA スコア（2，3 又は 4）を因子として動的割付を実施した。

203120 試験ではすべての被験者が 65 歳以下であった。ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験では 65 歳未満の被験者が約 6 割～8 割で，65 歳以上の被験者が約 2 割～4 割であった。いずれの試験でも男性が多く，その割合は約 7 割～8 割であった。尋常性乾癬の平均罹病期間は 12.5 年～16.8 年であった。

Baseline の PGA スコアは，203120 試験及び ZBA4-1 試験では 3（中等症）の被験者が約 8 割であった。ZBA4-2 試験では 2（軽症）の被験者が 28.9%，3（中等症）の被験者が 64.5%，4（重症）の被験者が 6.6%であった。Baseline の平均 PASI スコアは，203120 試験で 8.81，ZBA4-1 試験で 10.54～11.06，及び ZBA4-2 試験で 9.61 であった。Baseline の平均病変%BSA は，203120 試験で

6.95%，ZBA4-1 試験で 11.7%～12.2%，及び ZBA4-2 試験で 11.8%であった。Baseline の平均そう痒 NRS スコアは，203120 試験で 5.2，ZBA4-1 試験で 3.48～3.87，及び ZBA4-2 試験で 4.6 であった。

ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験では 9 割超の被験者が尋常性乾癬の前治療薬を使用していた。外用副腎皮質ステロイド（外用ビタミン D3 との配合剤を含む）の使用が最も多く，ZBA4-1 試験（比較）で 86.7%の被験者，ZBA4-2 試験で 94.7%の被験者が使用していた。

試験対象集団の人口統計学的特性は，市販後に使用が予想される患者集団との明らかな差異はないと考えられた。

2.5.4.1.3.2 PGA

PGA[22-24]は被験者の乾癬の現状／重症度を評価するための臨床的ツールで，全般的疾患重症度の 5 段階の形態学的評価である。紅斑，肥厚及び鱗屑の臨床的特徴を指標とする。PGA スコアが高いほど疾患の重症度は高い。203120 試験及び ZBA4-1 試験（比較）では，Week 12 の 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）を，有効性の主要評価項目とした。

PGA スコアを用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.A.3.2.1 項」に記載した。

203120 試験での Week 12 の PGA 反応率［mITT，欠測を補完せず測定された値のみを用いた解析（Observed cases，OC）］は，本剤 1%群で 56%，基剤クリーム群で 5%であり，2 群間の差（本剤 1%群－基剤クリーム群）は 51.0%（95% CI：22.2%～73.2%）であった。

ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の PGA 反応率［FAS，多重補完（Multiple imputation，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（本剤 1%群－基剤クリーム群）は 18.1%（95% CI：8.3%～27.9%）であった。Week 12 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 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。

ZBA4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群での PGA 反応率は，Week 4 で 4.3%，Week 12 で 19.0%，Week 24 で 58.4%であった。ZBA4-2 試験での PGA 反応率は，Week 4 で 5.0%，Week 12 で 30.0%，Week 24 で 51.3%，Week 36 で 51.5%，Week 52 で 56.3%であった。PGA 反応率は両試験共に Week 24 まで経時的に上昇し，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。

2.5.4.1.3.3 PASI

PASI[23,24]は乾癬の重症度を評価するために広く用いられている臨床的ツールであり，各皮膚所見［紅斑（発赤），肥厚（プラーク厚）及び鱗屑］の全般的重症度，並びに各領域［頭頸部（被髪頭部を除く），体幹，上肢及び下肢］の病変面積の程度を考慮に入れる。スコアが高いほど疾患の重症度は高い。ZBA4-1 試験（比較）では，Week 12 の 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）を，有効性の重要な副次評価項目とした。

PASI スコアを用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.A.3.2.2 項」に記載した。

203120 試験での Week 12 の PASI-75 達成率（mITT，OC）は，本剤 1%群で 56%，基剤クリーム

群で 5%であり，2 群間の差（本剤 1%群－基剤クリーム群）は 51.0%（95% CI：22.2%～73.2%）であった。

ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の PASI-75 達成率（FAS，MI）は，本剤 1%群で 37.7%，基剤クリーム群で 3.8%であり，2 群間の差は 33.9%（95% CI：21.3%～44.5%）であった。Week 12 の PASI-75 達成率は本剤 1%群で有意に高かった（$p < 0.0001$，MI による欠測補完を行った最初の 1 つのデータセットに対する Fisher's exact test，有意水準両側 5%）。また，ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の PASI スコアは，いずれの皮膚所見別スコア並びに領域別スコアも基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

ZBA4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群での PASI-75 達成率は，Week 4 で 18.5%，Week 12 で 42.2%，Week 24 で 80.5%であった。ZBA4-2 試験での PASI-75 達成率は，Week 4 で 16.3%，Week 12 で 50.4%，Week 24 で 77.5%，Week 36 で 80.6%，Week 52 で 79.9%であった。PASI-75 達成率は両試験共に Week 24 まで経時的に上昇し，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し，また，いずれの皮膚所見（紅斑，肥厚及び鱗屑）並びにいずれの領域（頭頸部，体幹，上肢及び下肢）でも有効であることが示された。

2.5.4.1.3.4 病変%BSA

病変%BSA を用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.A.3.2.3 項」に記載した。

203120 試験及び ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の病変%BSA は，基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験での病変%BSA は，Week 24 まで経時的に低下し，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%は尋常性乾癬の病変面積を縮小することが示された。

2.5.4.1.3.5 そう痒 NRS

過去 24 時間における最も強い痒みをそう痒 NRS で評価した。そう痒 NRS は，想像しうる最悪の痒みを 10，痒みなしを 0 とした 11 段階のスコアとした[25,26]。

そう痒 NRS スコアを用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.A.3.2.4 項」に記載した。

203120 試験及び ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアは，基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験でのそう痒 NRS スコアは，Week 24 まで経時的に低下し，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%は尋常性乾癬の痒みを軽減することが示された。

2.5.4.1.3.6 Skindex-16

乾癬が被験者の QOL に及ぼす影響を評価するため，ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験で「Skindex-16 日本語版」[27]を使用した。

Skindex-16 を用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.A.3.2.5 項」に記載した。

ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアは，基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験での Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアは，Week 24 まで経時的に低下し，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%は尋常性乾癬患者の QOL を改善することが示された。

2.5.4.1.3.7 部分集団解析

因子（性別，年齢，PGA スコアの Baseline 値など）ごとに PGA 反応率及び PASI-75 達成率の部分集団解析を実施した（「CTD2.7.3.A.3.3 項」参照）。

部分集団の因子によってはカテゴリ間の被験者数に偏りがあるものの，ほとんどの部分集団で Week 12 の PGA 反応率及び PASI-75 達成率は基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった。各因子による有効性評価への明らかな影響は認められなかった。

2.5.4.1.4 推奨する用法及び用量

203120 試験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 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 週間及び最長 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。

2.5.4.1.5 効果の持続，耐薬性

ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験で，PGA 反応率及び PASI-75 達成率は Week 24 まで経時的に上昇し，ZBA4-2 試験ではその後同程度の値を推移した。病変%BSA，そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアでも改善が認められ，その改善効果は Week 52 まで持続した。

以上より，尋常性乾癬治療における本剤 1%の有効性は長期連用時でも持続することが示された。

2.5.4.2 アトピー性皮膚炎

2.5.4.2.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

ADにおける有効性評価の対象とした臨床試験の概要を表 5に示した。

AD患者での本剤の有効性の評価は，国際共同後期第II相臨床試験の用量設定試験［203121］（以下，203121試験），国内第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），及び国内第III相臨床試験の長期投与試験［ZBB4-2］（以下，ZBB4-2試験）の合計3試験を用いた（評価資料）。

203121試験はランダム化，二重盲検，基剤対照試験であり，本剤0.5%，1%又は基剤クリームをQD又はBID投与した。ZBB4-1試験の比較試験［以下，ZBB4-1試験（比較）］はランダム化，二重盲検，基剤対照試験であり，本剤1%又は基剤クリームをQD投与した。ZBB4-1試験（比較）に続く継続投与試験［以下，ZBB4-1試験（継続投与）］は非盲検試験であり，本剤1%をQD投与した。ZBB4-2試験は非盲検試験であり，本剤1%をQD投与した。

治験薬の投与期間は203121試験では12週間とした。ZBB4-1試験（比較）は8週間，ZBB4-1試験（継続投与）は16週間とし，ZBB4-1試験の全期間［以下，ZBB4-1試験（全期間）］での本剤1%の投与期間を最長24週間とした。ZBB4-2試験では52週間とした。

いずれの試験でも頭皮若しくは被髪頭部を除くすべてのAD病変部位に治験薬を適量塗布した。

いずれの試験でも有効性の評価に影響を及ぼす可能性がある治療を禁止した。ただし，ZBB4-1試験（継続投与）及びZBB4-2試験では，病変の改善が認められない場合，治験担当医師の判断でレスキュー治療を可能とした。ADに適応を有する又はADに有効性を示す可能性がある治療（例：生物学的製剤，光線治療，全身性治療，外用治療）をレスキュー治療とした。

表 5　ADにおける有効性評価の対象とした臨床試験の概要

治験の相 試験名	試験デザイン	投与方法及び投与量	投与期間	投与被験者数
国際共同 後期第II相 用量設定試験 ［203121］	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照	本剤0.5%，1%又は基剤クリームを すべてのAD病変部位 （頭皮を除く）に QD又はBID適量塗布	12週間	247名 （日本人46名）
国内第III相 比較試験 及び 継続投与試験 ［ZBB4-1］	【比較試験】 多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照	本剤1%又は基剤クリームを すべてのAD病変部位 （被髪頭部を除く）に QD適量塗布	8週間	216名
	【継続投与試験】 多施設共同 非盲検 非対照	本剤1%をすべてのAD病変部位 （被髪頭部を除く）にQD適量塗布	16週間	191名
国内第III相 長期投与試験 ［ZBB4-2］	多施設共同 非盲検 非対照	本剤1%をすべてのAD病変部位 （被髪頭部を除く）にQD適量塗布	52週間	291名

2.5.4.2.2 対象となる患者集団

203121 試験では Hanifin と Rajka の基準[28]に基づき AD と診断された 12 歳以上 65 歳以下の患者（日本人を含む）を対象とした。ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験では，日本皮膚科学会の基準[16]に基づき AD と診断された 12 歳以上の日本人患者を対象とした。

203121 試験及び ZBB4-1 試験では，Investigator's Global Assessment（IGA）スコアが 3（中等症）又は 4（重症）の患者を対象とした。ただし，ZBB4-1 試験では IGA スコアが 3（中等症）の患者を主な対象（80%以上）とした。ZBB4-2 試験では，より広い重症度の患者集団で本剤 1%の長期投与時の評価を実施することとし，IGA スコアが 2（軽症），3（中等症）又は 4（重症）の患者を対象とした。

Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアは，ZBB4-1 試験では 10 以上の患者，ZBB4-2 試験では 5 以上の患者を対象とした。203121 試験では EASI スコアの基準を設定しなかった。

病変%BSA は，203121 試験では 5%以上 35%以下の患者，ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験では 5%以上 30%以下の患者を対象とした。

いずれの試験でも前治療による有効性の評価への影響を最小限にするために，前治療のウォッシュアウト期間を設定した。光線治療及び全身性治療は遅くとも Week 0 の 4 週前までに，ストロンゲスト及びベリーストロングクラスの外用副腎皮質ステロイドは Week 0 の 2 週前までに中止することとした。その他の外用治療は 203121 試験では Week 0 の 2 週前までに，ZBB4-1 試験では Week 0 の 1 週前までに中止することとしたが，ZBB4-2 試験では Week 0 の前日まで使用可能とした。

2.5.4.2.3 有効性の解析結果

2.5.4.2.3.1 解析対象集団

203121 試験では，ランダム化割付された被験者の集団（ITT）を主たる解析対象集団とした。

ZBB4-1 試験（比較）では，治験薬が投与された後，IGA スコアの評価を少なくとも 1 回受けた被験者から構成される集団を FAS と定義し，主たる解析対象集団とした。

ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験では，本剤 1%が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者から構成される集団を有効性解析対象集団と定義し，有効性を解析した。

主な人口統計学的特性及び基準値特性を以下にまとめた。

被験者背景及び有効性評価の Baseline 値の各項目に，いずれの試験でも投与群間で有効性評価を行う上で問題となる偏りは認められなかった。なお，ZBB4-1 試験（比較）では，同意取得時の年齢区分（12 歳以上 17 歳以下，18 歳以上）及び Week 0 の IGA スコア（3 又は 4）を因子として動的割付を実施した。

203121 試験では 12 歳以上 17 歳以下の被験者が約 3 割で，18 歳以上の被験者が約 7 割であった。ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験では 12 歳以上 17 歳以下の被験者が約 1 割で，18 歳以上の被験者が約 9 割であった。65 歳以上の被験者は ZBB4-1 試験で 1 名，ZBB4-2 試験で 6 名であった。203121 試験では男女比はほぼ均等であった。ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験では男性がやや多く，ZBB4-1 試験では約 7 割，ZBB4-2 試験では約 6 割の被験者が男性であった。AD の平均罹病期間

は 17.7 年～21.1 年であった。

Baseline の IGA スコアは，203121 試験及び ZBB4-1 試験では 3（中等症）の被験者が約 9 割であった。ZBB4-2 試験では 2（軽症）の被験者が 32.1%，3（中等症）の被験者が 65.9%，4（重症）の被験者が 2.1%であった。Baseline の平均 EASI スコアは，203121 試験で 11.25，ZBB4-1 試験で 14.974～15.861，及び ZBB4-2 試験で 11.242 であった。Baseline の平均病変%BSA は，203121 試験で 16.91%，ZBB4-1 試験で 20.9%～21.4%，及び ZBB4-2 試験で 19.8%であった。Baseline の平均そう痒 NRS スコアは，203121 試験で 5.5，ZBB4-1 試験で 4.65～5.11，及び ZBB4-2 試験で 5.3 であった。

ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験では 9 割超の被験者が AD の前治療薬を使用していた。外用副腎皮質ステロイドの使用が最も多く，ZBB4-1 試験（比較）で 88.8%の被験者，ZBB4-2 試験で 95.5%の被験者が使用していた。次いでデルゴシチニブ軟膏の使用が多く，ZBB4-1 試験（比較）で 21.5%の被験者，ZBB4-2 試験で 30.0%の被験者が使用していた。

試験対象集団の人口統計学的特性は，市販後に使用が予想される患者集団との明らかな差異はないと考えられた。

2.5.4.2.3.2 IGA

IGA[29,30]は被験者の AD の現状／重症度を評価するための臨床的ツールで，全般的疾患重症度の 5 段階の形態学的評価である。紅斑，浸潤，丘疹形成，滲出及び痂皮の臨床的特徴を指標とする。IGA スコアが高いほど疾患の重症度は高い。203121 試験では Week 12，ZBB4-1 試験（比較）では Week 8 での，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）を，有効性の主要評価項目とした。

IGA スコアを用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.B.3.2.1 項」に記載した。

203121 試験での Week 8 の IGA 反応率［ITT，欠測値をノンレスポンダーとして補完した解析（Non-responder imputation，NRI）］は，本剤 1%群で 49%，基剤クリーム群で 13%であり，2 群間の差（本剤 1%群－基剤クリーム群）は 36.3%（95% CI：15.7%～55.7%）であった。

ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の IGA 反応率（FAS，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 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（全期間）の本剤 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。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 まで経時的に上昇し，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。

2.5.4.2.3.3 EASI

EASI[29-32]は AD の重症度を評価するために広く用いられている臨床的ツールであり，各皮膚所見（紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕及び苔癬化）の全般的重症度，並びに各領域［頭頸部（被髪頭部

を除く），体幹，上肢及び下肢］の病変面積の程度を考慮に入れる。スコアが高いほど疾患の重症度は高い。ZBB4-1 試験（比較）では，Week 8 の 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）を，有効性の重要な副次評価項目とした。

EASI スコアを用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.B.3.2.2 項」に記載した。

203121 試験での Week 8 の EASI-75 達成率（ITT，NRI）は，本剤 1%群で 51%，基剤クリーム群で 18%であり，2 群間の差（本剤 1%群－基剤クリーム群）は 33.7%（95% CI：13.2%～53.5%）であった。

ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の EASI-75 達成率（FAS，MI）は，本剤 1%群で 40.3%，基剤クリーム群で 4.3%であり，2 群間の差は 36.0%（95% CI：25.5%～45.3%）であった。Week 8 の EASI-75 達成率は本剤 1%群で有意に高かった（$p < 0.0001$，MI による欠測補完を行った最初の 1 つのデータセットに対する Fisher's exact test，有意水準両側 5%）。また，ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の EASI スコアは，いずれの皮膚所見別スコア並びに領域別スコアも基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

ZBB4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群での EASI-75 達成率は，Week 8 で 42.5%，Week 16 で 60.5%，Week 24 で 69.7%であった。ZBB4-2 試験での EASI-75 達成率は，Week 8 で 38.8%，Week 16 で 53.3%，Week 24 で 63.7%，Week 36 で 69.5%，Week 52 で 76.6%であった。EASI-75 達成率は両試験共に Week 24 まで経時的に上昇し，ZBB4-2 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 AD の全般的重症度を改善し，また，いずれの皮膚所見（紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕及び苔癬化）並びにいずれの領域（頭頸部，体幹，上肢及び下肢）でも有効であることが示された。

2.5.4.2.3.4 病変%BSA

病変%BSA を用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.B.3.2.3 項」に記載した。

203121 試験及び ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の病変%BSA は，基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験で病変%BSA は Week 24 まで経時的に低下し，ZBB4-2 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 AD の病変面積を縮小することが示された。

2.5.4.2.3.5 そう痒 NRS

過去 24 時間における最も強い痒みをそう痒 NRS で評価した。そう痒 NRS は，想像しうる最悪の痒みを 10，痒みなしを 0 とした 11 段階のスコアとした[26]。

そう痒 NRS スコアを用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.B.3.2.4 項」に記載した。

ZBB4-1 試験（比較）での本剤 1%群のそう痒 NRS スコアは Day 2 から低下し，基剤クリーム群のそう痒 NRS スコアと比べて低値を推移した。

203121 試験及び ZBB4-1 試験（比較）で，Week 8 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階又は 4 段階以上改善した被験者の割合は，基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった。

ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験でのそう痒 NRS スコアは，Week 8 まで経時的に低下し，その後同程度の値を推移した。

以上より，本剤 1%は AD の痒みを速やかに軽減することが示された。

2.5.4.2.3.6 Skindex-16

AD が被験者の QOL に及ぼす影響を評価するため，ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験で「Skindex-16 日本語版」[27]を使用した。

Skindex-16 を用いた評価結果の詳細は「CTD2.7.3.B.3.2.5 項」に記載した。

ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアは，基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアは，ZBB4-1 試験（全期間）では Week 24 まで，ZBB4-2 試験では Week 52 まで，低下傾向が認められた。

以上より，本剤 1%は AD 患者の QOL を改善することが示された。

2.5.4.2.3.7 部分集団解析

因子（性別，年齢，IGA スコアの Baseline 値など）ごとに IGA 反応率及び EASI-75 達成率の部分集団解析を実施した（「CTD2.7.3.B.3.3 項」参照）。

部分集団の因子によってはカテゴリ間の被験者数に偏りがあるものの，ほとんどの部分集団で Week 8 の IGA 反応率及び EASI-75 達成率は基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった。各因子による有効性評価への明らかな影響は認められなかった。

2.5.4.2.4 推奨する用法及び用量

203121 試験で 12 歳以上 65 歳以下の AD 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。IGA 反応率はほとんどの評価時点で本剤 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 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%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。

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 週間及び最長 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。

2.5.4.2.5 効果の持続，耐薬性

ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験で IGA 反応率は Week 24 まで経時的に上昇し，ZBB4-2 試験ではその後も上昇傾向が認められた。ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験で EASI-75 達成率は Week 24 まで経時的に上昇し，ZBB4-2 試験ではその後同程度の値を推移した。病変%BSA，そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアでも改善が認められ，その改善効果は Week 52 まで持続した。

以上より，AD 治療における本剤 1%の有効性は長期連用時でも持続することが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

本剤の安全性評価の対象とした臨床試験は，国内（国際共同試験を含む）で実施した 8 試験とした（評価資料）。これらの臨床試験の概要を表 6 に示した。

安全性評価の対象とした 8 試験のうち，後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験の 6 試験を本剤の臨床的安全性の主要な評価対象とした。尋常性乾癬患者での本剤の安全性の評価は，国際共同後期第 II 相臨床試験の用量設定試験［203120］（以下，203120 試験），国内第 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），及び国内第 III 相臨床試験の長期投与試験［ZBA4-2］（以下，ZBA4-2 試験）の 3 試験を用いた。AD 患者での本剤の安全性の評価は，国際共同後期第 II 相臨床試験の用量設定試験［203121］（以下，203121 試験），国内第 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），及び国内第 III 相臨床試験の長期投与試験［ZBB4-2］（以下，ZBB4-2 試験）の 3 試験を用いた。

表 6 安全性評価の対象とした臨床試験の一覧（評価資料）

試験区分	対象	計画書番号	試験略名
第 I 相	健康成人	200920	皮膚刺激性試験
第 I 相	AD 患者	ZBX5-1	薬力学的試験
後期第 II 相（国際共同試験）	尋常性乾癬患者	203120	用量設定試験
後期第 II 相（国際共同試験）	AD 患者	203121	用量設定試験
第 III 相	尋常性乾癬患者	ZBA4-1	比較試験及び継続投与試験
第 III 相	AD 患者	ZBB4-1	比較試験及び継続投与試験
第 III 相	尋常性乾癬患者	ZBA4-2	長期投与試験
第 III 相	AD 患者	ZBB4-2	長期投与試験

2.5.5.2 安全性の解析

2.5.5.2.1 解析対象集団

臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験では，治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者から構成される集団を安全性解析対象集団とした。ただし，ZBA4-1 試験及び ZBB4-1 試験の全期間を通した安全性の評価では，本剤 1%が少なくとも 1 回投与された被験者から構成される集団を

安全性解析対象集団とした。

2.5.5.2.2 安全性併合解析

臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験のデータを用いて併合解析を実施した。各併合データに含む試験の一覧を表 7 に示した。なお，国際共同試験の後期第 II 相臨床試験［203120, 203121］については，日本人被験者のデータのみを抽出し，併合解析に用いた。

表 7 各併合データに含む試験の一覧

計画書番号	併合データ					
	尋常性乾癬 3 試験併合	AD 3 試験併合	全 6 試験併合	尋常性乾癬国内 2 試験併合	AD 国内 2 試験併合	国内 4 試験併合
203120	X		X			
ZBA4-1	X		X	X		X
ZBA4-2	X		X	X		X
203121		X	X			
ZBB4-1		X	X		X	X
ZBB4-2		X	X		X	X

2.5.5.3 全般的な曝露状況

国際共同試験の後期第 II 相臨床試験［203120, 203121］では，治験薬の投与期間は 12 週間とした。203120 試験では，本剤 1% QD 群の 38 名のうち，日本人被験者は 6 名であった。203121 試験では，本剤 1% QD 群の 41 名のうち，日本人被験者は 7 名であった。いずれの試験でもすべての日本人被験者が 12 週間の投与を完了した。

第 III 相臨床試験の比較試験での治験薬の投与期間は，ZBA4-1 試験（比較）で 12 週間，ZBB4-1 試験（比較）で 8 週間とした。各試験の本剤 1%群と基剤クリーム群の間で，治験薬の曝露期間及び治験薬の塗布量に特筆すべき違いは認められなかった。

ZBA4-1 試験及び ZBB4-1 試験の全期間での本剤 1%の投与期間は最長 24 週間とした。ZBA4-2 試験及び ZBB4-2 試験での本剤 1%の投与期間は 52 週間とした。本剤 1%の塗布期間が 162 日（24 週相当）以上の被験者は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 313 名，AD 国内 2 試験併合で 354 名，国内 4 試験併合で 667 名であった。本剤 1%の 1 日あたりの塗布量の平均値は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 2.35 g，AD 国内 2 試験併合で 3.57 g，国内 4 試験併合で 2.99 g であった。

2.5.5.4 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

尋常性乾癬 3 試験併合では 70.5%の被験者，AD 3 試験併合では 64.4%の被験者が男性であった。平均年齢は尋常性乾癬 3 試験併合で 53.8 歳，AD 3 試験併合で 34.3 歳であった。尋常性乾癬 3 試験併合では 18 歳以上 64 歳以下の被験者が 75.7%，65 歳以上の被験者が 24.3%であった。AD 3 試験併合では 18 歳未満の被験者が 9.9%，18 歳以上 64 歳以下の被験者が 88.7%，65 歳以上の被験者が 1.4%であった。各疾患（尋常性乾癬及び AD）の平均罹病期間は尋常性乾癬 3 試験併合で 12.75 年，AD 3 試験併合で 19.54 年であった。

尋常性乾癬患者を対象とした 3 試験では，いずれの試験でも Baseline の PGA スコアが 2（軽症），3（中等症）又は 4（重症）の被験者を組み入れた。AD 患者を対象とした 3 試験のうち，203121 試験及び ZBB4-1 試験では Baseline の IGA スコアが 3（中等症）又は 4（重症）の被験者，ZBB4-2 試験では 2（軽症），3（中等症）又は 4（重症）の被験者を組み入れた。

いずれの併合データでも約 95%の被験者が各疾患（尋常性乾癬及び AD）に対する前治療薬を使用していた。外用副腎皮質ステロイド（尋常性乾癬 3 試験併合では外用ビタミン D3 との配合剤を含む）の使用が最も多く，尋常性乾癬 3 試験併合で 92.0%の被験者，AD 3 試験併合では 92.2%の被験者が使用していた。

臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験の人口統計学的特性は，市販後に使用が予想される各疾患（尋常性乾癬及び AD）の患者集団との明らかな差異はないと考えられた。

2.5.5.5 有害事象

2.5.5.5.1 有害事象の概観

併合データ（尋常性乾癬 3 試験併合，AD 3 試験併合及び全 6 試験併合）での有害事象の要約を表 8 に示した。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は尋常性乾癬 3 試験併合で 2.0%（9/461 名），AD 3 試験併合で 4.0%（20/497 名）に認められ，そのうち 1 名で接触皮膚炎が重篤な副作用と判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は尋常性乾癬 3 試験併合で 18.2%（84/461 名），AD 3 試験併合で 11.1%（55/497 名）に認められた。治験薬の投与中止に至った副作用は尋常性乾癬 3 試験併合で 14.3%（66/461 名），AD 3 試験併合で 8.0%（40/497 名）に認められた。

有害事象は尋常性乾癬 3 試験併合で 83.3%（384/461 名），AD 3 試験併合で 87.9%（437/497 名）に認められた。高度と判定された有害事象は尋常性乾癬 3 試験併合で 1.5%（7/461 名），AD 3 試験併合で 2.4%（12/497 名）に認められた。副作用は尋常性乾癬 3 試験併合で 51.0%（235/461 名），AD 3 試験併合で 53.7%（267/497 名）に認められた。

表 8 有害事象の要約（併合データ）

項目	尋常性乾癬 3 試験併合 (N = 461)	AD 3 試験併合 (N = 497)	全 6 試験併合 (N = 958)
有害事象	384 (83.3)	437 (87.9)	821 (85.7)
高度な有害事象	7 (1.5)	12 (2.4)	19 (2.0)
副作用	235 (51.0)	267 (53.7)	502 (52.4)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	9 (2.0)	20 (4.0)	29 (3.0)
重篤な副作用	1 (0.2)	0	1 (0.1)
有害事象による中止	84 (18.2)	55 (11.1)	139 (14.5)
副作用による中止	66 (14.3)	40 (8.0)	106 (11.1)

例数（%）
Source: CTD2.7.4 表 11

2.5.5.5.2 有害事象の発現傾向

2.5.5.5.2.1 比較的頻度の高い有害事象

尋常性乾癬3試験併合(461名)で5%以上に発現した有害事象は,接触皮膚炎が18.0%(83名),適用部位毛包炎が17.6%(81名),乾癬が13.0%(60名),毛包炎が12.1%(56名),COVID-19が10.2%(47名),発熱が8.0%(37名),ざ瘡が7.6%(35名),頭痛が6.5%(30名),湿疹が5.4%(25名)であった。

AD3試験併合(497名)で5%以上に発現した有害事象は,頭痛が20.5%(102名),適用部位毛包炎が19.3%(96名),ざ瘡が17.3%(86名),適用部位ざ瘡が16.1%(80名),アトピー性皮膚炎が14.9%(74名),COVID-19が12.7%(63名),発熱が12.5%(62名),毛包炎が8.0%(40名),上咽頭炎が7.8%(39名),接触皮膚炎が7.2%(36名),皮膚乳頭腫が6.4%(32名)であった。

尋常性乾癬3試験併合(461名)で2%以上に発現した副作用は,適用部位毛包炎が16.9%(78名),接触皮膚炎が13.7%(63名),乾癬が8.0%(37名),毛包炎が5.4%(25名),適用部位そう痒感が3.0%(14名),ざ瘡が2.6%(12名),適用部位刺激感が2.2%(10名),頭痛が2.0%(9名)であった。

AD3試験併合(497名)で2%以上に発現した副作用は,適用部位毛包炎が16.7%(83名),適用部位ざ瘡が12.9%(64名),頭痛が12.5%(62名),アトピー性皮膚炎が6.0%(30名),ざ瘡が5.8%(29名),接触皮膚炎が4.2%(21名),適用部位変色が2.8%(14名),毛包炎が2.4%(12名),適用部位刺激感が2.0%(10名)であった。

2.5.5.5.2.2 対照薬との比較

基剤クリームを対照薬とした203120試験,203121試験,ZBA4-1試験(比較)及びZBB4-1試験(比較)の結果の要約を以下に示した。

(1) 尋常性乾癬患者を対象とした後期第II相臨床試験(203120試験)

有害事象の発現頻度は基剤クリーム群(基剤BID群,基剤QD群)と比較して本剤群(1% BID群,1%QD群,0.5%BID群,0.5%QD群)で高かった。本剤群で最も発現頻度の高い有害事象は毛包炎であり,次いで接触皮膚炎であった。

(2) AD患者を対象とした後期第II相臨床試験(203121試験)

有害事象の発現頻度は基剤クリーム群(基剤BID群,基剤QD群)と比較して本剤群(1% BID群,1%QD群,0.5%BID群,0.5%QD群)で高い傾向が認められた。本剤群で最も発現頻度の高い有害事象は毛包炎であった。

(3) 尋常性乾癬患者を対象とした第III相臨床試験[ZBA4-1試験(比較)]

本剤1%群で5%以上に発現した有害事象は,接触皮膚炎が13名(12.3%),毛包炎が12名(11.3%),適用部位毛包炎が11名(10.4%),乾癬が7名(6.6%)であった。基剤クリーム群で5%以上に発現した有害事象は乾癬が8名(15.4%)であった。

本剤1%群で2%以上に発現した副作用は，接触皮膚炎が11名（10.4%），適用部位毛包炎が9名（8.5%），毛包炎が7名（6.6%），適用部位刺激感が5名（4.7%）であった。基剤クリーム群で2%以上に発現した副作用は乾癬が5名（9.6%）であった。

(4) AD患者を対象とした第III相臨床試験［ZBB4-1試験（比較）］

本剤1%群で5%以上に発現した有害事象は，頭痛が23名（16.0%），適用部位毛包炎が17名（11.8%），適用部位ざ瘡が11名（7.6%），上咽頭炎が8名（5.6%）であった。基剤クリーム群で5%以上に発現した有害事象はアトピー性皮膚炎が11名（15.5%）であった。

本剤1%群で2%以上に発現した副作用は，適用部位毛包炎及び頭痛が各17名（11.8%），適用部位ざ瘡が10名（6.9%），ざ瘡及び適用部位疼痛が各3名（2.1%）であった。基剤クリーム群で2%以上に発現した副作用は，アトピー性皮膚炎が4名（5.6%），適用部位刺激感及び接触皮膚炎が各2名（2.8%）であった。

2.5.5.5.2.3 有害事象の重症度

尋常性乾癬3試験併合（461名）で高度の有害事象は1.5%（7名）に認められ，その内訳は心筋梗塞，心室壁運動低下，肥大型心筋症，脳振盪，肋骨骨折，肺の悪性新生物，腎損傷，接触皮膚炎及び苔癬様角化症が各1名であった。そのうち，接触皮膚炎は副作用と判断された。

AD3試験併合（497名）で高度の有害事象は2.4%（12名）に認められ，その内訳はアトピー性皮膚炎が3名，心筋炎，急性膵炎，虫垂炎，顔面骨骨折，視神経炎，血栓性脳梗塞，子宮頚部上皮異形成，精液瘤及び中毒性皮疹が各1名であった。そのうち，アトピー性皮膚炎及び中毒性皮疹の各1名で副作用と判断された。

有害事象及び副作用の多くは軽度又は中等度であった。

2.5.5.5.2.4 治験薬塗布部位に発現した有害事象

尋常性乾癬3試験併合（461名）で，治験薬塗布部位に発現した有害事象は57.9%（267名）に認められた。治験薬塗布部位に5%以上で発現した有害事象は，適用部位毛包炎が17.6%（81名），接触皮膚炎が13.9%（64名），乾癬が12.1%（56名）であった。

AD3試験併合（497名）で，治験薬塗布部位に発現した有害事象は60.8%（302名）に認められた。治験薬塗布部位に5%以上で発現した有害事象は，適用部位毛包炎が19.3%（96名），適用部位ざ瘡が16.1%（80名），アトピー性皮膚炎が13.9%（69名），接触皮膚炎が5.0%（25名）であった。

尋常性乾癬3試験併合（461名）で，治験薬塗布部位に発現した副作用は46.0%（212名）に認められた。治験薬塗布部位に2%以上で発現した副作用は，適用部位毛包炎が16.9%（78名），接触皮膚炎が13.0%（60名），乾癬が8.0%（37名），適用部位そう痒感が3.0%（14名），適用部位刺激感及び毛包炎がそれぞれ2.2%（10名）であった。

AD 3試験併合（497名）で，治験薬塗布部位に発現した副作用は45.3%（225名）に認められた。治験薬塗布部位に2%以上で発現した副作用は，適用部位毛包炎が16.7%（83名），適用部位ざ瘡が12.9%（64名），アトピー性皮膚炎が5.8%（29名），接触皮膚炎が4.2%（21名），適用

部位変色及びざ瘡がそれぞれ2.8%（14名），適用部位刺激感が2.0%（10名）であった。

国内4試験併合で治験薬塗布部位に有害事象が発現した被験者（568名）のうち，頭頸部に47.2%（268名），体幹に57.4%（326名），上肢に49.1%（279名），下肢に69.4%（394名）で有害事象が認められた。領域別（頭頸部，体幹，上肢，下肢）の有害事象の発現率に明らかな違いは認められなかった。

2.5.5.5.2.5 有害事象の発現時期

全期間で2%以上に発現した有害事象のうち，Week 12以降に発現率が明らかに上昇した有害事象は認められなかった。全期間で1%以上に発現した副作用のうち，Week 12以降に発現率が明らかに上昇した副作用は認められなかった。

2.5.5.5.3 死亡

安全性評価の対象とした8試験で死亡は認められなかった。

安全性評価の参考とした臨床試験では，海外第III相臨床試験の長期投与試験（DMVT-505-3003試験）で，心血管疾患を合併していた被験者1名が心筋梗塞で死亡した。本事象と本剤1%との因果関係は否定された。

2.5.5.5.4 その他の重篤な有害事象

安全性評価の対象とした8試験での重篤な有害事象は，尋常性乾癬3試験併合で2.0%（9/461名），AD 3試験併合で4.0%（20/497名）に認められた。なお，ZBA4-1試験，200920試験及びZBX5-1試験では重篤な有害事象は認められなかった。

全6試験併合で2名以上に発現した重篤な有害事象は，尿管結石症（2名）であった。重篤な副作用は，接触皮膚炎がZBA4-2試験で1名に認められた。

安全性評価の参考とした臨床試験では重篤な副作用は認められなかった。

2.5.5.5.5 投与中止に至った有害事象

尋常性乾癬3試験併合（461名）で1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，接触皮膚炎が8.7%（40名），乾癬が4.1%（19名），皮膚炎が1.3%（6名），適用部位そう痒感が1.1%（5名）であった。AD 3試験併合（497名）で1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎が3.8%（19名），接触皮膚炎が1.8%（9名），頭痛が1.2%（6名）であった。

尋常性乾癬3試験併合（461名）で1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った副作用は，接触皮膚炎が8.7%（40名），乾癬が2.4%（11名），適用部位そう痒感及び皮膚炎がそれぞれ1.1%（5名）であった。AD 3試験併合（497名）で1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った副作用は，アトピー性皮膚炎が2.4%（12名），接触皮膚炎が1.8%（9名），頭痛が1.2%（6名）であった。

2.5.5.5.6 症候群別有害事象の解析

臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験では，毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象が多く認められた。これらの有害事象について，国内 4 試験併合データ，尋常性乾癬国内 2 試験併合データ及び AD 国内 2 試験併合データを用いて分析した結果を次項以降に示した。

2.5.5.5.6.1 毛包炎に関連する有害事象

毛包炎に関連する有害事象（適用部位毛包炎，毛包炎，毛孔性角化症，毛包性湿疹）は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 27.0%（123/455 名），AD 国内 2 試験併合で 25.1%（123/490 名）に認められた。毛包炎に関連する副作用は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 21.8%（99/455 名），AD 国内 2 試験併合で 19.4%（95/490 名）に認められた。毛包炎に関連する有害事象のうち，約 8 割が副作用と判断された。

毛包炎に関連する有害事象のうち，約 8 割が治験薬塗布部位での発現であった。治験薬塗布部位に発現した毛包炎に関連する有害事象は，下肢での発現が比較的多かった。

毛包炎に関連する有害事象は Week 12 までに比較的多く認められた。初発までの時間の中央値は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 43.0 日，AD 国内 2 試験併合で 45.0 日であった。

毛包炎に関連する有害事象のうち，約 7 割が軽度であった。高度な事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った毛包炎に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 0.7%（3/455 名），AD 国内 2 試験併合で 0.8%（4/490 名）に認められた。

毛包炎に関連する有害事象に対して約 7 割で治療（主に外用抗菌薬による治療）が実施された。

2.5.5.5.6.2 ざ瘡に関連する有害事象

ざ瘡に関連する有害事象（ざ瘡，適用部位ざ瘡，ざ瘡様皮膚炎，膿疱性ざ瘡）は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 9.9%（45/455 名），AD 国内 2 試験併合で 30.4%（149/490 名）に認められた。ざ瘡に関連する副作用は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 4.6%（21/455 名），AD 国内 2 試験併合で 17.6%（86/490 名）に認められた。ざ瘡に関連する有害事象のうち，約 6 割が副作用と判断された。ざ瘡に関連する有害事象及び副作用は，尋常性乾癬国内 2 試験併合と比較して AD 国内 2 試験併合で多く認められた。

ざ瘡に関連する有害事象のうち，約 6 割が治験薬塗布部位での発現であった。治験薬塗布部位に発現したざ瘡に関連する有害事象は，頭頸部での発現が比較的多かった。

ざ瘡に関連する有害事象の発現時期に明らかな偏りは認められなかった。初発までの時間の中央値は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 137.0 日，AD 国内 2 試験併合で 86.0 日であった。

ざ瘡に関連する有害事象のうち，約 7 割が軽度であった。高度な事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至ったざ瘡に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 0.7%（3/455 名），AD 国内 2 試験併合で 0.8%（4/490 名）に認められた。

ざ瘡に関連する有害事象に対して約 8 割で治療（主に外用抗菌薬による治療）が実施された。

2.5.5.5.6.3 頭痛に関連する有害事象

頭痛に関連する有害事象（頭痛，片頭痛，緊張性頭痛）は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 7.3%（33/455 名），AD 国内 2 試験併合で 21.4%（105/490 名）に認められた。頭痛に関連する副作用は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 2.2%（10/455 名），AD 国内 2 試験併合で 12.9%（63/490 名）に認められた。頭痛に関連する有害事象のうち，約 5 割が副作用と判断された。頭痛に関連する有害事象及び副作用は，尋常性乾癬国内 2 試験併合と比較して AD 国内 2 試験併合で多く認められた。

頭痛に関連する有害事象は Week 12 までに多く認められた。初発までの時間の中央値は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 3.0 日，AD 国内 2 試験併合で 2.0 日であった。

頭痛に関連する有害事象のうち，約 7 割が軽度であった。高度な事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った頭痛に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 0.2%（1/455 名），AD 国内 2 試験併合で 1.2%（6/490 名）に認められた。

頭痛に関連する有害事象に対して約 6 割で治療（主に非ステロイド性抗炎症薬又はアセトアミノフェンによる治療）が実施された。

頭痛に関連する有害事象の転帰は「回復」がほとんどであった。最長持続期間の中央値は，尋常性乾癬国内 2 試験併合及び AD 国内 2 試験併合でそれぞれ 3.0 日であった。

2.5.5.5.6.4 接触皮膚炎に関連する有害事象

接触皮膚炎に関連する有害事象（接触皮膚炎，皮膚炎，適用部位皮膚炎）は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 20.9%（95/455 名），AD 国内 2 試験併合で 7.8%（38/490 名）に認められた。接触皮膚炎に関連する副作用は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 14.5%（66/455 名），AD 国内 2 試験併合で 4.7%（23/490 名）に認められた。接触皮膚炎に関連する有害事象のうち，約 7 割が副作用と判断された。接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用は，AD 国内 2 試験併合と比較して尋常性乾癬国内 2 試験併合で多く認められた。

接触皮膚炎に関連する有害事象のうち，約 7 割が治験薬塗布部位での発現であった。治験薬塗布部位に発現した接触皮膚炎の発現部位（領域別）に明らかな傾向は認められなかった。

接触皮膚炎に関連する有害事象は Week 12 までに比較的多く認められた。初発までの時間の中央値は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 57.0 日，AD 国内 2 試験併合で 56.0 日であった。

接触皮膚炎に関連する有害事象のうち，約 6 割が中等度であった。高度な事象が 1 名に認められた。

治験薬の投与中止に至った接触皮膚炎に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 9.2%（42/455 名），AD 国内 2 試験併合で 2.0%（10/490 名）に認められた。

接触皮膚炎に関連する有害事象に対して約 8 割で治療（主に外用副腎皮質ステロイドによる治療）が実施された。

2.5.5.6 臨床検査値

国内 4 試験併合，尋常性乾癬国内 2 試験併合及び AD 国内 2 試験併合で，血液学的検査値，血液生化学的検査値及び尿検査値の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.7 バイタルサイン，心電図

国内 4 試験併合，尋常性乾癬国内 2 試験併合及び AD 国内 2 試験併合で，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

後期第 II 相臨床試験［203120，203121］の 12 誘導心電図で異常所見は散見されたが，その発現頻度に本剤群と基剤クリーム群で明らかな違いは認められなかった。健康成人を対象とした 200920 試験の 12 誘導心電図で臨床的に重要と考えられる異常は認められなかった。なお，尋常性乾癬患者を対象とした DMVT-505-2002 試験（最大投与試験）で，本剤 1%を塗布した場合に QT 間隔の延長は認められなかった（「2.5.3.3 項」参照）。

2.5.5.8 皮膚安全性

後期第 II 相臨床試験［203120，203121］では，本剤の局所忍容性に濃度（0.5%及び 1%）及び塗布頻度（QD 及び BID）による明らかな違いは認められなかった。

200920 試験では，健康成人を対象として単純パッチテスト及び光パッチテストを実施した。本剤 0.5%，本剤 1%及び基剤クリームのいずれも皮膚刺激性は陰性と判定された。光毒麻疹及び光毒性反応は認められなかった。

2.5.5.9 部分集団解析

2.5.5.9.1 内因性要因

内因性要因（性別，年齢，罹病期間，Baseline の病変%BSA，Baseline の PGA／IGA，タピナロフの血漿中濃度）が本剤 1%の安全性に及ぼす影響を検討するため，部分集団解析を実施した（「CTD2.7.4.5.1 項」参照）。各部分集団で有害事象の発現率に臨床的に重要と考えられる違いは認められなかった。

2.5.5.9.2 外因性要因

外因性要因として，レスキュー薬の使用有無が本剤 1%の安全性に及ぼす影響を検討するため，部分集団解析を実施した（「CTD2.7.4.5.2 項」参照）。レスキュー薬の使用有無で有害事象の発現率に臨床的に重要と考えられる違いは認められなかった。

2.5.5.10 薬物相互作用

薬物相互作用を検討するための臨床試験は実施していない。

2.5.5.11 小児患者での使用

海外で実施した第 II 相臨床試験の最大投与試験［DMVT-505-2104］では，2 歳以上 17 歳以下の AD 患者を対象とした。

現在，国内では 2 歳以上 11 歳以下の日本人 AD 患者を対象とした本剤の開発を実施中である。第 II 相臨床試験を完了し，第 III 相臨床試験を実施中である。また，海外では 2 歳以上 17 歳以下の尋常性乾癬患者及び 2 歳以上の AD 患者を対象とした本剤の開発を実施中である。

2.5.5.12 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中及び授乳中の被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

安全性評価の対象とした 8 試験では，妊娠中又は授乳中の患者は臨床試験に組み入れないこととした。また，妊娠する可能性のある患者に対しては，同意取得時の説明を行い，治験期間中の適切な避妊を指導した。

安全性評価の参考とした臨床試験で，これまでに 5 名の被験者及び被験者のパートナー1 名の妊娠が報告された（いずれも Dermavant 社が実施した尋常性乾癬患者対象の第 III 相臨床試験）。計 6 名のうち 5 名が本剤群，1 名が基剤クリーム群であった。6 名のうち，4 名は健康な子供を出産し，1 名は選択的流産に至り，1 名は追跡不能となった。

2.5.5.13 依存性，反跳現象，乱用及び過量投与

これまでに依存性，反跳現象，乱用，過量投与の報告はない。

2.5.5.14 非臨床試験成績から得られた安全性情報に関する考察

非臨床試験成績から得られた安全性情報に関する考察は「CTD2.4.5.4 項」に記載した。

2.5.5.15 市販後データ

本剤 1%は 18 歳以上の尋常性乾癬を適応とした外用薬として 2022 年 5 月 23 日に米国で承認された。本剤の市販後使用経験による安全性評価のデータとして，定期的有害事象報告（PADER）を「CTD5.3.6-1，5.3.6-2，5.3.6-3，5.3.6-4，5.3.6-5，5.3.6-6，5.3.6-7 項」に添付した。PADER の最新版（作成日：2024 年 3 月 7 日，対象期間：2023 年 11 月 20 日～2024 年 2 月 18 日）までに，未知の重篤な有害事象として急性汎発性発疹性膿疱症が 1 名に認められた。本事象と本剤 1%との因果関係は不明である。その他，重篤な副作用の報告はなく，市販後に新たな安全性の懸念は認められていない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 尋常性乾癬

2.5.6.1.1.1 疾患又は症状

尋常性乾癬の病態の詳細は「2.5.1.2.1 項」に示した。

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]。主な所見は，銀色の鱗屑で覆われた，境界の明瞭な紅斑及び紅斑性局面である[4]。尋常性乾癬は QOL に対する影響が大きく，現在の治療選択肢に対する満足度も低く[5]，医療費増加や生産性の低下により社会的に経済的な負担にもなっている[6]。

2.5.6.1.1.2 現行の治療

尋常性乾癬の主な治療の詳細は「2.5.1.2.2 項」に示した。

尋常性乾癬の治療目標は，長期間にわたって病態をコントロールし，著しく低下したQOLを向上させることにある。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[7,8]，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[10]。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[11]。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。

以上より，高い有効性があり，治療期間に制限がなく広範な皮疹への適用が可能で，許容可能な安全性プロファイルを持つ外用剤の開発が望まれている。

2.5.6.1.2 アトピー性皮膚炎

2.5.6.1.2.1 疾患又は症状

ADの病態の詳細は「2.5.1.3.1 項」に示した。

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の特徴的な症状及び所見は，そう痒感及び灼熱感，苔癬化及び乾燥症等であり，紅斑性丘疹，小水疱形成，滲出液及び痂皮形成，びらん及び落屑を伴う[16]。ADでは，持続性のある強い痒みによる睡眠不足や皮膚病変という目に見える症状などから，QOLに多大な影響を及ぼす[17,18]。

2.5.6.1.2.2 現行の治療

ADの主な治療の詳細は「2.5.1.3.2 項」に示した。

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[16]。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。

治療の主体である外用副腎皮質ステロイドは，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ことがある。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，長期間連用しないこと，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[19]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[16]。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。ADは病因が複雑であるにも関わらず，ADの病態生理に即した薬剤の選択肢が依然乏しい。

以上より，病態生理に即した治療が行えて高い有効性があり，治療期間に制限がなく広範な皮

疹への適用が可能で，許容可能な安全性プロファイルを持つ外用剤の開発が望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 新規の作用機序により尋常性乾癬及びアトピー性皮膚炎に対して治療効果を示す

本剤は抗炎症作用に加えて，皮膚バリア機能改善作用や抗酸化作用といった特徴的な作用機序を有する新規の尋常性乾癬及びADの治療薬となる可能性がある。

2.5.6.2.1.1 尋常性乾癬及びアトピー性皮膚炎の皮疹を改善する

尋常性乾癬患者を対象としたZBA4-1試験（比較）で，本剤1%の有効性を尋常性乾癬の全般的重症度の指標であるPGAスコアを用いて評価した。主要評価項目であるWeek 12の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。Week 12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。Week 12のPASI-75達成率も本剤1%群で有意に高く，また，いずれの皮膚所見（紅斑，肥厚及び鱗屑）並びにいずれの領域（頭頸部，体幹，上肢及び下肢）でも本剤1%は有効であった。本剤1%は尋常性乾癬の病変面積も縮小した。

12歳以上のAD患者を対象としたZBB4-1試験（比較）で，本剤1%の有効性をADの全般的重症度の指標であるIGAスコアを用いて評価した。主要評価項目であるWeek 8のIGA反応率（FAS，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。Week 8のEASI-75達成率も本剤1%群で有意に高く，また，いずれの皮膚所見（紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕及び苔癬化）並びにいずれの領域（頭頸部，体幹，上肢及び下肢）でも本剤1%は有効であった。本剤1%はADの病変面積も縮小した。

以上より，本剤1%は尋常性乾癬及びADの皮疹を改善することが示された。

2.5.6.2.1.2 尋常性乾癬及びアトピー性皮膚炎の痒みを軽減する

尋常性乾癬患者を対象としたZBA4-1試験（比較）で，Week 12の1週間平均そう痒NRSスコアは，基剤クリーム群と比較して本剤1%群で低下した。

12歳以上のAD患者を対象としたZBB4-1試験（比較）で，Week 8の1週間平均そう痒NRSスコアがBaselineから3段階又は4段階以上改善した被験者の割合は，基剤クリーム群と比較して本剤1%群で高かった。また，本剤1%群のそう痒NRSスコアはDay 2から低下し，本剤1%の速やかな抗そう痒作用が認められた。

以上より，本剤1%は尋常性乾癬及びADの痒みを軽減することが示された。

2.5.6.2.1.3 尋常性乾癬患者及びアトピー性皮膚炎患者のQOLを改善する

尋常性乾癬患者を対象としたZBA4-1試験（比較）で，Week 12のSkindex-16総合スコア及び各スケール・スコアは，基剤クリーム群と比較して本剤1%群で低下した。

12歳以上のAD患者を対象としたZBB4-1試験（比較）で，Week 8のSkindex-16総合スコア及び各スケール・スコアは，基剤クリーム群と比較して本剤1%群で低下した。

以上より，本剤1%は尋常性乾癬患者及びAD患者のQOLを改善することが示された。

2.5.6.2.1.4 アトピー性皮膚炎患者の皮膚バリア機能を改善する可能性

AD患者に本剤1%を8週間投与した場合（ZBX5-1試験），標的病変部位のSCH及びTEWLに改善が認められた。非臨床試験のマウスAD様皮膚炎モデルを用いた評価でも，タピナロフは皮膚の炎症を抑制し，TEWLの増加を抑制した。

以上より，本剤1%はAD患者の皮膚バリア機能を改善することが示唆された。

2.5.6.2.2 1日1回の塗布で全身の病変を治療可能

尋常性乾癬及びADに対する既存の外用剤の多くは1日2回の塗布が必要であるが，本剤1%は1日1回の塗布で治療効果が確認された。本剤1%は既存の外用剤より少ない塗布頻度での治療が可能であることから，患者の治療アドヒアランスの向上が期待できる。

尋常性乾癬における有効性評価の対象とした3試験［203120，ZBA4-1，ZBA4-2］及びADにおける有効性評価の対象とした3試験［203121，ZBB4-1，ZBB4-2］では，頭皮若しくは被髪頭部を除くすべての病変部位に治験薬を適量塗布した。いずれの試験でも本剤1%は疾患の全般的重症度を改善し，病変面積を縮小した。ZBA4-1試験（比較）のPASIスコア及びZBB4-1試験（比較）でのEASIスコアは，いずれの領域別（頭頸部，体幹，上肢及び下肢）スコアでも本剤1%による改善が認められた。

顔面や頸部では薬剤吸収率が高いため，外用副腎皮質ステロイドによる局所副作用の発現には特に注意が必要とされている[16]。本剤1%を用いた第III相臨床試験（国内4試験併合）では，領域別（頭頸部，体幹，上肢，下肢）の有害事象の発現率に明らかな違いはなく，顔面や頸部の塗布部位で有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかった。

以上より，本剤1%は1日1回の塗布で尋常性乾癬患者及びAD患者の全身の病変を治療可能であり，患者にとって利便性が高い薬剤であると考えられる。

2.5.6.2.3 長期連用が可能

安全性評価の対象とした試験で死亡は認められなかった。有害事象は尋常性乾癬3試験併合で83.3%（384/461名），AD3試験併合で87.9%（437/497名）に認められた。副作用は尋常性乾癬3試験併合で51.0%（235/461名），AD 3試験併合で53.7%（267/497名）に認められた。重篤な副作用は，接触皮膚炎がZBA4-2試験で1名に認められた。副作用の多くは軽度又は中等度であった。Week 12以降に発現率が明らかに上昇した副作用は認められなかった。

尋常性乾癬3試験併合（461名）で5%以上に発現した副作用は，適用部位毛包炎が16.9%（78名），接触皮膚炎が13.7%（63名），乾癬が8.0%（37名），毛包炎が5.4%（25名）であった。尋常性乾癬3試験併合（461名）で1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，接触皮膚炎が8.7%（40名），乾癬が4.1%（19名），皮膚炎が1.3%（6名），適用部位そう痒感が1.1%（5名）であった。

AD 3 試験併合（497 名）で 5%以上に発現した副作用は，適用部位毛包炎が 16.7%（83 名），適用部位ざ瘡が 12.9%（64 名），頭痛が 12.5%（62 名），アトピー性皮膚炎が 6.0%（30 名），ざ瘡が 5.8%（29 名）であった。AD 3 試験併合（497 名）で 1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎が 3.8%（19 名），接触皮膚炎が 1.8%（9 名），頭痛が 1.2%（6 名）であった。

臨床検査値及びバイタルサインの推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

尋常性乾癬患者及び AD 患者に本剤 1%を QD で最長 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。

尋常性乾癬患者を対象とした ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験で，PGA 反応率及び PASI-75 達成率は Week 24 まで経時的に上昇し，ZBA4-2 試験ではその後同程度の値を推移した。12 歳以上の AD 患者を対象とした ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験で，IGA 反応率は Week 24 まで経時的に上昇し，ZBB4-2 試験ではその後も上昇傾向が認められた。ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験で EASI-75 達成率は Week 24 まで経時的に上昇し，ZBB4-2 試験ではその後同程度の値を推移した。いずれの試験でも病変%BSA，そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアの改善が認められ，その改善効果は Week 52 まで持続した。よって，尋常性乾癬及び AD の治療における本剤 1%の有効性は，長期連用時でも持続することが示された。

以上より，本剤 1%は尋常性乾癬患者及び AD 患者で長期連用が可能と考えられる。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 特有の副作用が発現する可能性

本剤 1%を用いた試験では，毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象が多く認められた（「2.5.5.5.6 項」参照）。各有害事象の分析結果の要約を以下に示した。

- 毛包炎に関連する有害事象（適用部位毛包炎，毛包炎，毛孔性角化症，毛包性湿疹）は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 27.0%（123/455 名），AD 国内 2 試験併合で 25.1%（123/490 名）に認められ，そのうち約 8 割が副作用と判断された。約 8 割が治験薬塗布部位での発現であり，下肢での発現が比較的多かった。約 7 割が軽度であり，高度な事象は認められなかった。約 7 割で治療（主に外用抗菌薬による治療）が実施された。
- ざ瘡に関連する有害事象（ざ瘡，適用部位ざ瘡，ざ瘡様皮膚炎，膿疱性ざ瘡）は，AD 患者での発現が多く，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 9.9%（45/455 名），AD 国内 2 試験併合で 30.4%（149/490 名）に認められ，そのうち約 6 割が副作用と判断された。約 6 割が治験薬塗布部位での発現であり，頭頸部での発現が比較的多かった。約 7 割が軽度であり，高度な事象は認められなかった。約 8 割で治療（主に外用抗菌薬による治療）が実施された。
- 頭痛に関連する有害事象（頭痛，片頭痛，緊張性頭痛）は，AD 患者での発現が多く，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 7.3%（33/455 名），AD 国内 2 試験併合で 21.4%（105/490 名）に認められ，そのうち約 5 割が副作用と判断された。約 7 割が軽度であり，高度な事象は認められなかった。約 6 割で治療（主に非ステロイド性抗炎症薬又はアセトアミノフェンによる治療）が実施された。初発までの時間の中央値は 2.0 日，最長持続期間の中央値は 3.0 日であり（国内 4 試験併合），本剤 1%の投与開始後の早い時期に発現し，速やかに消失する傾向が認めら

れた。

- 接触皮膚炎に関連する有害事象（接触皮膚炎，皮膚炎，適用部位皮膚炎）は，尋常性乾癬患者での発現が多く，尋常性乾癬国内2試験併合で20.9%（95/455名），AD国内2試験併合で7.8%（38/490名）に認められ，そのうち約7割が副作用と判断された。約7割が治験薬塗布部位での発現であり，発現領域に明らかな傾向は認められなかった。約6割が中等度であり，高度な事象が1名に認められた。約8割で治療（主に外用副腎皮質ステロイドによる治療）が実施された。

これらの有害事象が発現した場合には，本剤の使用中止や症状に応じて治療を施すなど，適切な処置を行うことでリスク管理は可能と考えられる。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

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%は長期連用が可能である。

毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する副作用が発現する可能性はあるものの，適切な処置を行うことでリスク管理は可能である。

以上より，本剤1%を用いた治療で得られるベネフィットはリスクを上回り，本剤1%は尋常性乾癬及びADに対する新たな治療選択肢になると考えられた。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

1. Smith SH, Jayawickreme C, Rickard DJ, Nicodeme E, Bui T, Simmons C, et al. Tapinarof Is a Natural AhR Agonist that Resolves Skin Inflammation in Mice and Humans. J Invest Dermatol. 2017 Oct;137(10):2110-9.

2. Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. Int J Mol Sci. 2019 Oct 31;20(21):5424.

3. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009 Jul 30;361(5):496-509.

4. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet. 2015 Sep 5;386(9997):983-94.

5. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. Arch Dermatol. 2001 Mar;137(3):280-4.

6. Bickers DR, Lim HW, Margolis D, Weinstock MA, Goodman C, Faulkner E, et al, 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. J Am Acad Dermatol. 2006 Sep;55(3):490-500.

7. 飯塚一. 乾癬治療のピラミッド計画. Visual Dermatology. 2015;14(7):774-7.

8. 飯塚一. 乾癬治療のピラミッド計画 2017. Visual Dermatology. 2017;16(9):850-1.

9. 佐伯秀久，馬渕智生，朝比奈昭彦，安部正敏，五十嵐敦之，今福信一ほか. 乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022 年版）. 日本皮膚科学会雑誌. 2022;132(10):2271-96.

10. 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.

11. マルホ株式会社. 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 添付文書 第 2 版.

12. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated ComorbidiTy (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol. 2013 Feb;133(2):377-85.

13. Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015 Jan 14;5(1):e006450.

14. 照井正，中川秀己，江藤隆史，小澤明. 健康保険組合レセプト情報を利用した乾癬の実態調査. 臨床医薬 2014;30:279-85.

15. Ito T, Takahashi H, Kawada A, Iizuka H, Nakagawa H; Japanese Society For Psoriasis Research. Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research. J Dermatol. 2018 Mar;45(3):293-301.

16. 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.

17. Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Manuel JC. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. Pediatr Dermatol 2005 May-Jun;22(3):192-9.

18. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. Int J Clin Pract. 2006 Aug;60(8):984-92.

19. 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%の使用ガイダンス. 臨床皮膚科. 2003;57(13):1217-34.

20. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. Nat Rev Dis Primers. 2018 Jun 21;4(1):1.

21. 厚生労働省. 令和 2 年患者調査. 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）

22. Langley RGB, Feldman SR, Nyirady J, van de Kerkhof P, Papavassilis C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. J Dermatolog Treat. 2015 Feb;26(1):23-31.

23. Bożek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. Adv Clin Exp Med. 2017 Aug;26(5):851-6.

24. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. 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. J Am Acad Dermatol. 2012 Mar;66(3):369-75.

25. Kimball AB, Naegeli AN, Edson-Heredia E, Lin CY, Gaich C, Nikaï E, et al. Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2016 Jul;175(1):157-62.

26. Ständer S, Augustin M, Reich A, Blome C, Ebata T, Phan NQ, et al; International Forum for the Study of Itch Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. 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. Acta Derm Venereol. 2013 Sep 4;93(5):509-14.

27. 檜垣祐子. Skindex-16 日本語版. メディカル・プロフェショナル・リレーションズ株式会社.

28. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Dermato-Venereologica Supplementum. 1980;92:44-7.

29. Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. PLoS One. 2011 Apr 13;6(4):e17520.

30. Hill MK, Kheirandish Pishkenari A, Braunberger TL, Armstrong AW, Dunnick CA. Recent trends in disease severity and quality of life instruments for patients with atopic dermatitis: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2016 Nov;75(5):906-17.

31. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol. 2001 Feb;10(1):11-8.

32. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al; HOME initiative collaborators. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. J Allergy Clin Immunol. 2014 Oct;134(4):800-7.