

審査報告書

令和 8 年 8 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ブイタマーククリーム 0.5%
[一 般 名] タピナロフ
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 12 月 23 日 ¹⁾
[剤形・含量] 1 g 中にタピナロフ 5 mg を含有するクリーム剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

アトピー性皮膚炎

[用法及び用量]

通常、12 歳未満の小児には、1 日 1 回、適量を患部に塗布する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

¹⁾ 令和 7 年 10 月 10 日に日本たばこ産業株式会社により製造販売承認申請されていたが、本薬が塩野義製薬株式会社に承継されたことから、塩野義製薬株式会社により再申請された。

審査報告（1）

令和 8 年 6 月 2 日

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

申請品目

[販 売 名] ブイタマーククリーム 0.5%
[一 般 名] タピナロフ
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 12 月 23 日¹⁾
[剤形・含量] 1 g 中にタピナロフ 5 mg を含有するクリーム剤

[申請時の効能・効果]

アトピー性皮膚炎

[申請時の用法・用量]

通常、12 歳未満の小児には、1 日 1 回、適量を患部に塗布する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	17
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	18

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

アトピー性皮膚炎（AD）は、強い痒みを伴う慢性、再発性の炎症性皮膚疾患であり、病態形成にはアトピー素因やバリア機能の脆弱性等による皮膚の過敏を背景とする複合的な要因が関与する。AD は一般的に乳幼児・小児期に発症し、一部の患者が成人型に移行すると考えられており、1992 年から 2002 年に本邦で実施された AD 有症率調査に関する報告 14 報に基づく有症率は、乳児で 6～32%、幼児で 5～27%、学童で 5～15%、大学生で 5～9%と報告により幅は認められるものの、全体的には低年齢で高い傾向が認められている（国内診療ガイドライン）。

本邦における小児 AD に対する薬物療法の方針は成人 AD と同様であり、ステロイド外用薬、カルシニューリン阻害薬であるタクロリムス軟膏、JAK 阻害薬であるデルゴシチニブ軟膏、PDE4 阻害薬であるジファミラスト軟膏等の抗炎症外用薬による管理が基本とされている（国内診療ガイドライン）。

タピナロフ（本薬）は、Welichem Biotech 社により創製された芳香族炭化水素受容体（AhR）調節薬であり、AhR の活性化を介した IL-4、IL-17A 等の炎症性サイトカイン産生の抑制作用、並びに Nrf2 の活性化及び NQO1 の mRNA 発現上昇を介した抗酸化作用を示すことで、AD に対する有効性が期待される。本邦において、本薬の 1%製剤が 2024 年 6 月に「アトピー性皮膚炎」の効能・効果で成人及び 12 歳以上の小児に対して²⁾、「尋常性乾癬」の効能・効果で成人に対してそれぞれ承認されている。

今般、申請者は、2 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者を対象とした国内臨床試験において、本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、本薬の 0.5%製剤の医薬品製造販売承認申請を行った。

海外では、2026 年 5 月現在、本薬は 2022 年 5 月に米国で承認されて以降 3 カ国で承認されており、成人及び 2 歳以上の小児の AD に係る効能・効果では米国を含む 2 カ国で承認されている。

なお、本品目は、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日医薬薬審発 0112 第 3 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）に基づき、成人及び 12 歳以上の小児における AD の適応症の審査時（「ブイタマークリーム 1%」審査報告書〈令和 6 年 5 月 16 日〉）に、12 歳未満の小児 AD に対する開発計画を確認済みである³⁾。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量及び剤形追加に係るものであり、品質に関する資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量及び剤形追加に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本薬 1%製剤の承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量及び剤形追加に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬 1%製剤の承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

²⁾ 12 歳以上の小児における皮膚組織及び生理的機能は十分成熟し成人と相違はなく（Facial Plast Surg Clin North Am 2013; 21: 1-6、Br J Dermatol 2014; 171: 978-86 等）、12 歳以上の小児 AD の臨床症状は成人 AD と同様であること等を踏まえ、成人及び 12 歳以上の小児の AD 患者を対象とした開発が実施された。

³⁾ 「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日医薬薬審発 0112 第 3 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）に基づき具体的に確認した試験計画は、2 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者を対象とした臨床試験であったが、XXXXXXXXXXについても、XXXXXXXXXXに機構の対面助言（対面助言番号：P-XXXXXXXXXX）にて確認を行い、現在、2 歳未満の乳幼児 AD 患者を対象とした臨床試験が実施中である。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量及び剤形追加に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し、評価資料として国内第 II 相試験（ZBC2-1 試験）及び国内第 III 相試験（ZBC4-1 試験）の成績が提出された。国内第 II 相試験では本薬 0.5% 製剤（申請製剤）及び既承認の本薬 1% 製剤が、国内第 III 相試験では本薬 0.5% 製剤（申請製剤）が用いられた。本薬 0.5% 製剤は既承認の本薬 1% 製剤と同一処方であり、本薬の配合量のみが異なる。

本薬の血漿中濃度は液体クロマトグラフィータンデム型質量分析により測定され、定量下限は 0.05 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 ZBC2-1 <2021 年 9 月～2022 年 8 月>）

2 歳以上 12 歳未満の AD 患者に本薬を反復経皮投与したときの薬物動態が検討された（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照）。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.5% 又は 1% を病変部位に 1 日 1 回 8 週間適量塗布することとされた。

薬物動態について、本薬投与後の各測定時点で血漿中から本薬が検出された患者の割合及び血漿中本薬濃度は表 1 のとおりであった。いずれの製剤を塗布した場合も血漿中から本薬が検出された患者は限られており、検出された患者においても血漿中本薬濃度は投与期間を通して低値であった。いずれの製剤においても血漿中本薬濃度の分布は、12 歳以上の AD 患者を対象とした臨床試験⁴⁾における本薬 1% 製剤塗布時の血漿中本薬濃度の分布⁵⁾の範囲内であった。

表 1 本薬を反復経皮投与したときの血漿中本薬濃度（ng/mL）

		投与 2 週後	投与 4 週後	投与 8 週後
本薬 0.5% 群	検出された患者の割合 (検出例数/測定例数)	6.7% (2/30)	28.6% (10/35)	18.2% (6/33)
	血漿中本薬濃度 ^{a)}	0.056, 0.098	0.066～0.40	0.054～11
本薬 1% 群	検出された患者の割合 (検出例数/測定例数)	25.8% (8/31)	27.0% (10/37)	29.4% (10/34)
	血漿中本薬濃度 ^{a)}	0.058～0.28	0.056～0.18	0.062～0.49

a) 血漿中に本薬が検出された患者における血漿中本薬濃度の範囲、2 例以下の場合は個別値

6.2.2 国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-2：試験番号 ZBC4-1 <2023 年 8 月～2025 年 3 月>）

2 歳以上 12 歳未満の AD 患者に本薬を反復経皮投与したときの薬物動態が検討された（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2 参照）。

用法・用量は、盲検期ではプラセボ又は本薬 0.5% を病変部位に 1 日 1 回 8 週間適量塗布、延長期では本薬 0.5% を病変部位に 1 日 1 回 52 週間適量塗布することとされた。

薬物動態について、各測定時点で血漿中から本薬が検出された患者の割合及び血漿中本薬濃度は表 2 のとおりであった。血漿中から本薬が検出された患者は限られており、検出された患者においても血漿中本薬濃度は投与期間を通して低く、投与期間の長期化に伴い増加する傾向は認められなかった。血漿

⁴⁾ 国際共同第 II 相臨床試験（203121 試験）の日本人集団及び国内第 III 相臨床試験（ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験）の併合データ

⁵⁾ 定量下限（203121 試験：0.04 ng/mL、ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験：0.05 ng/mL）～20.9 ng/mL

中本薬濃度の分布は、12 歳以上の AD 患者を対象とした臨床試験⁴⁾における本薬 1%製剤塗布時の血漿中本薬濃度の分布⁵⁾の範囲内であった。また、ZBC4-1 試験のデータを用いて、血漿中本薬濃度と、年齢、病変%BSA⁶⁾、治験薬の塗布量並びにベースラインの IGA スコア及び EASI スコアとの関連を検討した結果、いずれも明確な関連性は認められなかった。

表 2 本薬を反復経皮投与したときの血漿中本薬濃度 (ng/mL)

		投与 4 週後	投与 8 週後	投与 32 週後	投与 60 週後
本薬 0.5%群	検出された患者の割合 (検出例数/測定例数)	20.0% (21/105)	13.1% (13/99)	8.4% (8/95)	7.4% (7/94)
	血漿中本薬濃度 ^{b)}	0.050~0.26	0.051~0.28	0.059~0.22	0.052~0.49
プラセボ群 ^{a)}	検出された患者の割合 (検出例数/測定例数)	—	—	6.7% (2/30)	3.6% (1/28)
	血漿中本薬濃度 ^{b)}	—	—	0.083, 0.11	0.44

—：該当なし

a) 延長期では本薬を投与

b) 血漿中に本薬が検出された患者における血漿中本薬濃度の範囲、2 例以下の場合は個別値

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料を踏まえると、本薬の薬物動態は適切に評価されており、薬物動態の観点からは、本薬の臨床使用における特段の懸念点はないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す 2 試験の成績が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

実施地域	試験名 (jRCT 番号)	相	対象患者	群、例数	用法・用量の概略	主要評価項目
国内	ZBC2-1 (jRCT2031210257)	II	2 歳以上 12 歳未満の AD 患者	プラセボ群：40 例 本薬 0.5%群：40 例 本薬 1%群：41 例	プラセボ、本薬 0.5%又は 1%を 1 日 1 回 8 週間適量塗布	8 週時の EASI スコアの 変化率
国内	ZBC4-1 (jRCT2031230139)	III	2 歳以上 12 歳未満の AD 患者	<二重盲検期> プラセボ群：55 例 本薬群：107 例 <延長期> 本薬投与例：151 例	<二重盲検期> プラセボ又は本薬 0.5%を 1 日 1 回 8 週 間適量塗布 <延長期> 本薬 0.5%を 1 日 1 回 52 週間適量塗布	8 週時の EASI-75 達成 割合

提出された臨床試験の有効性評価に用いられた EASI スコア及び IGA スコアの評価方法は、それぞれ表 4 及び表 5 のとおりである。

表 4 EASI スコア

EASI スコア=A+B+C+D	
頭頸部 ^{a)} ：A=(紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア)×面積スコア×0.1 (2~7 歳は×0.2)	
上肢：B=(紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア)×面積スコア×0.2	
体幹：C=(紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア)×面積スコア×0.3	
下肢：D=(紅斑スコア+浸潤/丘疹スコア+掻破痕スコア+苔癬化スコア)×面積スコア×0.4 (2~7 歳は×0.3)	
皮膚所見 スコア	皮膚の紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕及び苔癬化の重症度を以下の 6 段階で評価 0：なし、1：軽度、1.5：軽度～中等度、2：中等度、2.5：中等度～高度、3：高度
面積 スコア	各領域において、アトピー性皮膚炎の影響を受ける皮疹が占める割合を以下の 7 段階で評価 0：病変なし、1：1~9%、2：10~29%、3：30~49%、4：50~69%、5：70~89%、6：90~100%

EASI-75 達成割合：EASI スコアがベースラインから 75%以上改善した患者の割合

a) 被髪頭部を除く

⁶⁾ ベースライン、2 週、4 週、28 週及び 56 週時の病変%BSA

表 5 IGA スコア

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

IGA 反応割合：IGA スコアが 0 又は 1、かつベースラインから 2 段階以上改善した患者の割合

7.1 国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 ZBC2-1 <2021 年 9 月～2022 年 8 月>）

2 歳以上 12 歳未満の AD 患者（表 6）（目標例数 120 例：各群 40 例⁷⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 18 施設で実施された。

表 6 主な選択・除外基準

〈主な選択基準〉 ・ 2 歳以上 12 歳未満 ・ 日本皮膚科学会の診断基準に基づき AD と診断されている ・ IGA スコアが 2、3 又は 4 ・ EASI スコアが 5 以上（被髪頭部を除く） ・ 病変%BSA が 5%以上 30%以下（被髪頭部を除く） 〈主な除外基準〉 ・ 以下の治療を、治験薬投与開始前の該当期間に受けた ・ AD に係る効能・効果で既承認又は AD に有効性を示す可能性がある生物製剤：12 週間又は半減期の 5 倍（いずれか長い期間） ・ 光線治療（被髪頭部への施行は可能）：4 週間 ・ 副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤等の AD に係る効能・効果で既承認又は AD に有効性を示す可能性がある全身性治療：4 週間 ・ 生ワクチンの予防接種：4 週間 ・ 減感作療法：4 週間 ・ ストロングスト及びベリーストロングクラスのステロイド外用薬（被髪頭部への使用は可能）：2 週間 ・ ストロングクラス以下のステロイド外用薬、タクロリムス軟膏、デルゴシチニブ軟膏等の AD に係る効能・効果で既承認又は AD に有効性を示す可能性がある外用薬（被髪頭部への使用は可能）：1 週間

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.5%又は 1%を病変部位⁸⁾に 1 日 1 回 8 週間適量塗布することとされた。

無作為化された 121 例⁹⁾（プラセボ群 40 例、本薬 0.5%群 40 例、本薬 1%群 41 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 21 例（11 例、5 例及び 5 例）であり、中止理由の内訳は「有害事象」9 例（7 例、1 例及び 1 例）、「患者の申し出」8 例（4 例、1 例及び 3 例）、「医師判断」4 例（0 例、3 例及び 1 例）であった。

⁷⁾ 主要評価項目である「8 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率」について、12 歳以上 65 歳以下の AD 患者を対象とした本薬の国際共同第 II 相試験（203121 試験）における EASI スコアの変化率（平均値±標準偏差がプラセボ群 -43.2±41.4%、本薬 0.5%QD 群 -65.1±26.1%、本薬 1%QD 群 -73.6±27.2%）を踏まえ、固定順序法（本薬 1%群とプラセボ群、本薬 0.5%群とプラセボ群の順で評価）により多重性を調整して有意水準片側 2.5%のもとで MMRM を適用する場合、各群 40 例でいずれの本薬用量群においても有意となる確率は 90%以上とシミュレーションにより算出された。

⁸⁾ 被髪頭部を除く。

⁹⁾ ベースラインの IGA スコア（2、3、4）及び年齢（2 歳以上 6 歳以下、7 歳以上 11 歳以下）を割付因子として、プラセボ群、本薬 0.5%群及び本薬 1.0%群に 1：1：1 の割付比で非決定論的に動的割付された。

有効性について、主要評価項目である「8週時のEASIスコアのベースラインからの変化率」は、表7のとおりであり、本薬0.5%群及び本薬1%群のいずれにおいてもプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた。

表7 8週時のEASIスコアのベースラインからの変化率（FAS、OC）

	プラセボ群 (40例)	本薬0.5%群 (40例)	本薬1%群 (41例)
ベースライン時のEASIスコア	11.73±4.71 (40)	11.17±4.05 (40)	11.77±4.56 (41)
8週時のEASIスコア	8.87±7.41 (29)	2.10±3.03 (33)	2.77±3.11 (36)
ベースラインからの変化率(%) ^{a)}	-18.56 [-30.75, -6.37]	-81.29 [-92.66, -69.91]	-77.62 [-88.62, -66.62]
プラセボ群との差 ^{a)}	-	-62.73 [-79.40, -46.05]	-59.06 [-75.48, -42.64]
p値 ^{a) b)}	-	< 0.0001	< 0.0001

平均値±標準偏差（例数）、変化率は最小二乗平均値 [95%信頼区間]、プラセボ群との差は最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]、-：該当なし

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量、治験参加者を変量効果とし、相関構造に無構造を仮定したMMRMにより算出

b) 有意水準両側5%、固定順序法（本薬1%群とプラセボ群、本薬0.5%群とプラセボ群の順で評価）による多重性調整

安全性について、有害事象はプラセボ群で57.5%（23/40例）、本薬0.5%群で55.0%（22/40例）、本薬1%群で58.5%（24/41例）に、副作用はプラセボ群で25.0%（10/40例）、本薬0.5%群で15.0%（6/40例）、本薬1%群で17.1%（7/41例）に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象及び副作用は、それぞれ表8及び表9のとおりであった。

表8 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (40例)	本薬0.5%群 (40例)	本薬1%群 (41例)
胃腸炎	5.0 (2)	5.0 (2)	12.2 (5)
上咽頭炎	2.5 (1)	2.5 (1)	9.8 (4)
適用部位刺激感	12.5 (5)	5.0 (2)	7.3 (3)
頭痛	0	2.5 (1)	7.3 (3)
発熱	2.5 (1)	0	7.3 (3)
上気道の炎症	2.5 (1)	0	7.3 (3)
口腔ヘルペス	0	0	4.9 (2)
接触皮膚炎	7.5 (3)	0	2.4 (1)
COVID-19	5.0 (2)	5.0 (2)	0
鼻炎	5.0 (2)	2.5 (1)	0
アトピー性皮膚炎	15.0 (6)	0	0

MedDRA/J ver.24.0 発現割合%（発現例数）

表9 いずれかの群で2例以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

有害事象名	プラセボ群 (40例)	本薬0.5%群 (40例)	本薬1%群 (41例)
適用部位刺激感	12.5 (5)	5.0 (2)	7.3 (3)
頭痛	0	2.5 (1)	4.9 (2)
接触皮膚炎	5.0 (2)	0	2.4 (1)
アトピー性皮膚炎	10.0 (4)	0	0

MedDRA/J ver.24.0 発現割合%（発現例数）

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬0.5%群で1例（喘息）に認められたものの、副作用とはされなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で17.5%（7/40例：アトピー性皮膚炎5例、接触皮膚炎2例、適用部位刺激感1例〈重複あり〉）、本薬0.5%群で1例（適用部位刺激感）、本薬1%群で1例（肝機能検査値上昇）に認められ、プラセボ群のアトピー性皮膚炎1例を除きいずれも副作用とされ、副作用の転帰は、プラセボ群の4例（アトピー性皮膚炎4例）が未回復であった他はいずれも回復であった。

7.2 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 ZBC4-1 <2023 年 8 月～2025 年 3 月>)

2 歳以上 12 歳未満の AD 患者 (表 6) (目標参加者数 150 例: プラセボ群 50 例、本薬群 100 例¹⁰⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 27 施設で実施された。

本試験は、検証的パートである二重盲検期 (8 週間) 及び継続投与パートである延長期 (52 週間) から構成された。

用法・用量は、二重盲検期ではプラセボ又は本薬 0.5% を病変部位⁸⁾ に 1 日 1 回 8 週間適量塗布、延長期では本薬 0.5% を病変部位⁸⁾ に 1 日 1 回 52 週間適量塗布することとされた。

無作為化された 162 例¹¹⁾ (プラセボ群 55 例、本薬群 107 例) 全例に治験薬が投与され、FAS 及び二重盲検期における安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は 11 例 (プラセボ群 8 例、本薬群 3 例) であり、中止理由の内訳は「有害事象」10 例 (プラセボ群 8 例、本薬群 2 例)、「治験実施計画書からの逸脱」1 例 (本薬群) であった。二重盲検期を完了した 132 例 (プラセボ群 30 例、本薬群 102 例) 及び二重盲検期の 4～8 週時に AD 悪化により二重盲検期の継続が困難と判断された 19 例 (プラセボ群 17 例、本薬群 2 例) が延長期に移行し、151 例 (プラセボ群 47 例、本薬群 104 例) 全例に本薬が投与され、全期間 (二重盲検期及び延長期) における安全性解析対象集団とされた。延長期における中止例は、8 例 (プラセボ/本薬群 3 例、本薬継続群 5 例) であり、中止理由の内訳は「患者の申し出」6 例 (プラセボ/本薬群 3 例、本薬継続群 3 例)、「有害事象」2 例 (本薬継続群 2 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「8 週時の EASI-75 達成割合」は表 10 のとおりであり、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。

表 10 8 週時の EASI-75 達成割合 (FAS、多重代入法^{a)})

	プラセボ群 (55 例)	本薬群 (107 例)
EASI-75 達成例数/評価例数 ^{b)}	6/30	54/100
EASI-75 達成割合 (%)	12.6	52.6
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	40.0 [26.3, 53.7]	
p 値 ^{d)}	< 0.0001	

a) ベースライン以降における EASI スコアの欠測値を多重代入法で補完し Rubin's rule を用いて算出

b) OC

c) ベースラインの IGA スコア (2、3 以上) を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量により算出

d) ベースラインの IGA スコア (2、3 以上) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出、有意水準両側 5%

二重盲検期における安全性について、有害事象はプラセボ群で 74.5% (41/55 例)、本薬群で 72.9% (78/107 例) に、副作用はプラセボ群で 3.6% (2/55 例)、本薬群で 6.5% (7/107 例) に認められた。いずれかの群で 5.0% 以上に認められた有害事象は表 11 のとおりであり、いずれかの群で 5.0% 以上の副作用は認められなかった。

¹⁰⁾ 主要評価項目である「8 週時の EASI-75 達成割合」について、国内第 II 相試験 (ZBC2-1 試験) での 8 週時の EASI-75 達成割合の結果に基づき、プラセボ群及び本薬群の EASI-75 達成割合をそれぞれ 15.0% 及び 60.0% と仮定すると、有意水準両側 5% のもとで Fisher の正確検定を適用する場合に、検出力 90% を確保するための必要参加者数はプラセボ群 21 例、本薬群 42 例と算出された。その上で、継続投与パート (延長期) において本薬の長期安全性を適切に評価するための必要参加者数を考慮するために、60 週時までの中止率を最大 30% とし、少なくとも 100 例が 52 週間の本薬の投与を完了するとして、目標参加者数をプラセボ群 50 例、本薬群 100 例とされた。

¹¹⁾ ベースラインの IGA スコア (2、3、4) 及び年齢 (2 歳以上 6 歳以下、7 歳以上 11 歳以下) を割付因子として、プラセボ群及び本薬群に 1 : 2 の割付比で非決定論的に動的割付された。

表 11 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象（二重盲検期、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (55 例)	本薬群 (107 例)
上咽頭炎	25.5 (14)	36.4 (39)
インフルエンザ	10.9 (6)	14.0 (15)
アトピー性皮膚炎	43.6 (24)	5.6 (6)
接触皮膚炎	5.5 (3)	0.9 (1)

MedDRA/J ver.26.0 発現割合%（発現例数）

二重盲検期において、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 14.5%（8/55 例：アトピー性皮膚炎 7 例、ばら色粒糠疹 1 例）、本薬群で 1.9%（2/107 例：アトピー性皮膚炎 2 例）に認められ、このうちプラセボ群及び本薬群のアトピー性皮膚炎各 1 例は副作用とされ、副作用の転帰は、プラセボ群のアトピー性皮膚炎 1 例は未回復、本薬群のアトピー性皮膚炎 1 例は回復であった。

全期間（二重盲検期及び延長期）における本薬投与時の安全性¹²⁾について、有害事象はプラセボ/本薬群で 100%（47/47 例）、本薬継続群で 96.3%（103/107 例）に、副作用はプラセボ/本薬群で 6.4%（3/47 例）、本薬継続群で 17.8%（19/107 例）に認められた。いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象は表 12 のとおりであり、いずれかの群で 5.0%以上に認められた副作用は、適用部位毛包炎（プラセボ/本薬群 2.1%（1/47 例）、本薬継続群 5.6%（6/107 例））及びざ瘡（本薬継続群 5.6%（6/107 例））であった。

表 12 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象（全期間、安全性解析対象集団）

	プラセボ/本薬群 ^{a)} (47 例)	本薬継続群 (107 例)		プラセボ/本薬群 ^{a)} (47 例)	本薬継続群 (107 例)
上咽頭炎	57.4 (27)	72.0 (77)	下痢	6.4 (3)	7.5 (8)
インフルエンザ	23.4 (11)	43.9 (47)	アレルギー性鼻炎	6.4 (3)	7.5 (8)
アトピー性皮膚炎	8.5 (4)	20.6 (22)	アレルギー性結膜炎	4.3 (2)	7.5 (8)
胃腸炎	10.6 (5)	15.9 (17)	皮膚擦過傷	4.3 (2)	7.5 (8)
皮膚乳頭腫	19.1 (9)	15.0 (16)	レンサ球菌感染	4.3 (2)	7.5 (8)
発熱	6.4 (3)	15.0 (16)	嘔吐	2.1 (1)	7.5 (8)
ざ瘡	4.3 (2)	13.1 (14)	接触皮膚炎	6.4 (3)	6.5 (7)
喘息	12.8 (6)	11.2 (12)	創傷	0	6.5 (7)
節足動物刺傷	10.6 (5)	11.2 (12)	COVID-19	10.6 (5)	5.6 (6)
毛包炎	2.1 (1)	11.2 (12)	膿疱疹	6.4 (3)	5.6 (6)
適用部位毛包炎	6.4 (3)	9.3 (10)	適用部位ざ瘡	4.3 (2)	5.6 (6)
伝染性軟属腫	12.8 (6)	8.4 (9)	中耳炎	4.3 (2)	5.6 (6)
麦粒腫	10.6 (5)	8.4 (9)	副鼻腔炎	2.1 (1)	5.6 (6)
手足口病	4.3 (2)	8.4 (9)	気管支炎	12.8 (6)	4.7 (5)
腹痛	2.1 (1)	8.4 (9)	汗疹	12.8 (6)	3.7 (4)
咳嗽	2.1 (1)	8.4 (9)	眼瞼炎	6.4 (3)	2.8 (3)
上気道の炎症	12.8 (6)	7.5 (8)			

MedDRA/J ver.26.0 発現割合%（発現例数）

a) 二重盲検期（プラセボ投与時）に発現した有害事象は除く

全期間（二重盲検期及び延長期）において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象¹²⁾は、本薬継続群の 1 例（脛骨骨折）に認められ、副作用とは判断されなかった。投与中止に至った有害事象¹²⁾は、本薬継続群 3.7%（4/107 例：アトピー性皮膚炎 4 例、膿疱疹性湿疹 1 例〈重複あり〉）に認められ、このうちアトピー性皮膚炎 2 例は副作用とされ、うち 1 例の転帰は未回復であった。

7.R 機構における審査の概略

¹²⁾ プラセボ/本薬群では二重盲検期（プラセボ投与時）に発現した有害事象は除く。

7.R.1 有効性について

申請者は、2歳以上12歳未満のAD患者を対象とした国内第III相試験（ZBC4-1試験）の試験計画及び主な結果について、以下のように説明している。

成人及び12歳以上の小児のAD患者を対象とした国内第III相試験（ZBB4-1試験）では、医師が皮膚病変を全般的に評価するIGAスコアを評価指標として用いて、主要評価項目は「8週時のIGA反応割合」として本薬の有効性を検討した。一方、ZBC4-1試験の計画にあたっては、ZBB4-1試験で用いたIGAスコアと比較し少ない症例数で当該試験の統計学的な質を保つことが可能¹³⁾な評価指標として、AD治療薬の検証的試験での使用実績があり、皮膚病変の重症度、面積等が評価されるEASIスコアを用いることとした。また、主要な評価期間はZBB4-1試験と同様に8週間とすることとし、臨床的に意義のある一定以上の改善を検証する観点から、主要評価項目は「8週時のEASI-75達成割合」と設定した。その他の規定については、ZBB4-1試験と同様に設定した。

上記の計画として実施したZBC4-1試験の主要評価項目である「8週時のEASI-75達成割合」は表10のとおりであり、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。

ZBC4-1試験のその他の主な有効性評価項目の結果は表13のとおりであり、いずれの評価項目についても、8週時（二重盲検期）にプラセボ群と比較して本薬群で改善が大きい傾向が認められ、60週時（延長期）まで改善傾向が維持された。

表13 主な有効性評価項目の結果（ZBC4-1試験、FAS、OC）

評価項目	8週時（二重盲検期）		60週時（延長期）	
	プラセボ群 (55例)	本薬群 (107例)	プラセボ/本薬群 (47例)	本薬継続群 (107例)
EASI-75達成割合（%）	20.0（6/30）	54.0（54/100）	82.8（24/29）	80.2（77/96）
IGA反応割合（%）	3.3（1/30）	24.0（24/100）	62.1（18/29）	56.3（54/96）
EASIスコアのベースラインからの変化率（%）	-33.6±50.8（30）	-67.9±29.0（100）	-87.8±19.8（29）	-85.3±20.2（96）
病変%BSAのベースラインからの変化量	-3.6±9.5（30）	-10.2±7.9（100）	-13.8±7.5（29）	-14.9±7.0（96）
最大そう痒スコア ^{a)} 週平均値のベースラインからの変化量	-0.03±0.79（30）	-0.97±0.96（99）	-1.4±0.9（29）	-1.6±1.0（96）

達成割合%（達成例数/評価例数）、変化率又は変化量は平均値±標準偏差（評価例数）

a) 患者又は保護者が、日中及び夜間の最も強い痒みの程度を、それぞれ0「ほとんど痒みを感じない」～4「いてもたってもいられない痒み（日中）／痒くてほとんど眠れない（夜間）」の5段階で毎日評価したときの、各測定日の日中及び夜間のスコアのいずれか大きいスコア

また、これらの主要評価項目及び副次評価項目の結果について、12歳以上のAD患者を対象として実施されたZBB4-1試験の対象と同様の重症度（IGAスコア3又は4）の集団における解析結果¹⁴⁾は表14のとおりであり、試験間の比較には限界があるものの、ZBB4-1試験における有効性の結果¹⁵⁾（「ブイタマークリーム1%」審査報告書〈令和6年5月16日〉）と明らかな差異は認められず、長期投与時の有効性についても、ZBC4-1試験の延長期の結果（表13）は、同様の重症度（IGAスコア2、3又は4）

¹³⁾ ZBC4-1試験の主要評価項目を「8週時のIGA反応割合」とした場合、プラセボに対する本薬0.5%製剤の優越性を検証するための目標参加者数は384例（本薬群256例、プラセボ群128例）と算出された一方で、主要評価項目を「8週時のEASI達成割合」とした場合には、優越性の検証に加えて本薬長期投与時の安全性評価に対する必要参加者数も考慮した目標参加者数は150例（本薬群100例、プラセボ群50例）と算出された（7.2参照）。

¹⁴⁾ ADに伴う痒みの評価についてはZBC4-1試験とZBB4-1試験及びZBB4-2試験で評価指標が異なるため（ZBC4-1試験：そう痒スコア、ZBB4-1試験及びZBB4-2試験：そう痒NRSスコア）提示せず。

¹⁵⁾ 8週時における各項目の達成割合%（例数）又は変化率/変化量の平均値±標準偏差（例数）（対象集団はFAS、欠測処理はOC）：
①EASI-75達成割合…プラセボ群5.6%（3/54例）、本薬1%群42.5%（57/134例）、②IGA反応割合…プラセボ群1.9%（1/54例）、本薬1%群20.1%（27/134例）、③EASIスコアのベースラインからの変化率（%）…プラセボ群-13.3±41.2（54例）、本薬1%群-61.6±30.2（134例）、④病変%BSAのベースラインからの変化量…プラセボ群0.2±9.4（54例）、本薬1%群-7.3±10.0（134例）

の患者を対象に実施された 12 歳以上の AD 患者対象の本薬 1%製剤の国内長期投与試験 (ZBB4-2 試験) の結果¹⁶⁾と明らかな差異は認められなかった。これらの結果を踏まえ、12 歳未満の AD 患者への本薬 0.5%製剤使用時においても、12 歳以上の AD 患者への本薬 1%製剤使用時と同程度の皮疹の改善効果が期待できると考える。

表 14 ベースライン時の IGA スコア 3 又は 4 の集団における
8 週時の主な有効性評価項目の結果 (ZBC4-1 試験、FAS、OC)

評価項目	プラセボ群 (36 例)	本薬群 (67 例)
EASI-75 達成割合 (%)	20.0 (3/15)	55.7 (34/61)
IGA 反応割合 (%)	0 (0/15)	29.5 (18/61)
EASI スコアのベースラインからの変化率 (%)	-32.3±55.3 (15)	-69.6±24.2 (61)
病変%BSA のベースラインからの変化量	-4.0±10.4 (15)	-10.9±8.0 (61)

達成割合% (達成例数/評価例数)、変化率又は変化量は平均値±標準偏差 (評価例数)

ZBC4-1 試験における主な患者背景別の「8 週時の EASI-75 達成割合」は表 15 のとおりであり、一部の集団については例数が限られており評価に限界があるものの、いずれの部分集団においても全体集団の結果 (表 13) と概ね同様の傾向が認められ、特定の集団において本薬の有効性が明らかに減弱する傾向は認められなかった。なお、前治療薬の有無別の有効性について、前治療薬なしの集団では 8 週時の EASI-75 達成割合が群間で差異のない結果であったが、当該集団の例数は非常に限られており、また、8 週時の EASI スコア変化率や IGA 反応割合については当該集団でもプラセボ群と比較し本薬群でより大きい改善傾向が認められ¹⁷⁾、本薬継続群の 12 週以降の EASI-75 達成割合の推移については前治療歴なしの集団が前治療歴ありの集団を下回る傾向は認められなかった¹⁸⁾。これらを踏まえると、患者背景の違いによらず、12 歳未満の AD 患者に対する本薬 0.5%製剤の有効性は期待できると考える。

表 15 患者背景別の 8 週時の EASI-75 達成割合 (ZBC4-1 試験、FAS、OC)

患者背景		プラセボ群 (55 例)	本薬群 (107 例)
性別	男性	18.8 (3/16)	61.5 (32/52)
	女性	21.4 (3/14)	45.8 (22/48)
年齢	2 歳以上 7 歳未満	27.3 (3/11)	56.5 (26/46)
	7 歳以上 12 歳未満	15.8 (3/19)	51.9 (28/54)
ベースラインの EASI スコア	中央値 (10.2) 未満	22.2 (4/18)	49.0 (25/51)
	中央値 (10.2) 以上	16.7 (2/12)	59.2 (29/49)
ベースラインの IGA スコア	2 (軽症)	20.0 (3/15)	51.3 (20/39)
	3 (中等症) 又は 4 (重症)	20.0 (3/15)	55.7 (34/61)
ベースラインの 病変%BSA	中央値 (17%) 未満	10.5 (2/19)	45.5 (20/44)
	中央値 (17%) 以上	36.4 (4/11)	60.7 (34/56)
前治療薬	あり	16.0 (4/25)	55.4 (51/92)
	なし	40.0 (2/5)	37.5 (3/8)

EASI-75 達成割合% (達成例数/評価例数)

- ¹⁶⁾ 52 週時における各項目の達成割合% (例数) 又は変化率/変化量の平均値±標準偏差 (例数) (対象集団は FAS、欠測処理は OC) :
①EASI-75 達成割合…本薬 1%群 76.6% (180/235 例)、②IGA 反応割合…本薬 1%群 41.3% (97/235 例)、③EASI スコアのベースラインからの変化率 (%) …本薬 1%群 -81.0±34.4 (235 例)、④病変%BSA のベースラインからの変化量…本薬 1%群 -15.0±9.1 (235 例)
- ¹⁷⁾ 前治療薬なしの部分集団における 8 週時の各項目の変化率の平均値±標準偏差 (例数) 又は達成割合% (例数) (対象集団は FAS、欠測処理は OC) : ①EASI スコアのベースラインからの変化率 (%) …プラセボ群 -52.0±45.1 (5 例)、本薬群 -61.4±30.1 (8 例)、②IGA 反応割合…プラセボ群 20.0% (1/5 例)、本薬群 37.5% (3/8 例)
- ¹⁸⁾ ①前治療薬なしの部分集団における EASI-75 達成割合% (例数) の推移 (対象集団は FAS、欠測処理は OC) : 12 週時 87.5% (7/8 例)、36 週時 100% (8/8 例)、60 週時 100% (8/8 例)、②前治療歴のある部分集団での EASI-75 達成割合% (例数) の推移 (対象集団は FAS、欠測処理は OC) : 12 週時 64.9% (61/94 例)、36 週時 71.1% (64/90 例)、60 週時 78.4% (69/88 例)

以上より、ZBC4-1 試験において本薬の有効性は検証され、副次評価項目及び患者背景別の結果に問題となる傾向は認められなかったことから、12 歳未満の小児 AD 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

12 歳未満の小児 AD 患者を対象とした ZBC4-1 試験の試験計画に関する申請者の説明を踏まえると、当該試験の主要評価項目を「8 週時の EASI-75 達成割合」としたことは理解でき、当該主要評価項目の結果に加え、12 歳以上の AD 患者を対象とした ZBB4-1 試験において主要評価項目とされた「8 週時の IGA 反応割合」やその他の副次評価項目の結果等も含めて、12 歳未満の小児 AD 患者に対する本薬 0.5% 製剤の有効性を総合的に評価した。その結果、ZBC4-1 試験の主要評価項目についてプラセボに対する本薬の優越性が検証されたこと、「8 週時の IGA 反応割合」等の主な副次評価項目についても主要評価項目の結果を支持する結果が得られていること、患者背景の違いによらず本薬の有効性が期待できる結果が得られていること等に加え、12 歳未満の AD 患者における本薬 0.5% 製剤使用時と 12 歳以上の AD 患者における本薬 1% 製剤使用時の有効性の比較に関する申請者の説明も踏まえ、12 歳未満の小児 AD 患者に対する本薬の意義のある有効性は示されたと判断できる。

7.R.2 安全性について

機構は、提出された資料及び 7.R.2.1～7.R.2.4 の検討より、12 歳未満の小児 AD 患者における本薬 0.5% 製剤使用時の安全性プロファイルについて、成人及び 12 歳以上の小児の AD 患者における本薬 1% 製剤使用時の安全性プロファイルと比較し、現時点で新たな懸念は認められていないと考える。本薬 1% 製剤で現在実施されている安全対策を本薬 0.5% 製剤でも実施することで、12 歳未満の小児 AD 患者における本薬の安全性は管理可能と考える。

7.R.2.1 安全性の概要について

申請者は、12 歳未満の小児 AD 患者における本薬 0.5% 製剤の安全性の概要について、以下のように説明している。

12 歳未満の AD 患者を対象とした国内第 II 相試験（ZBC2-1 試験）及び国内第 III 相試験（ZBC4-1 試験）の二重盲検期のデータを併合した安全性成績（2 試験併合データ）における安全性の概要は表 16 のとおりであり、プラセボ群と本薬各群との間で臨床上問題となるような差異は認められなかった。

また、患者背景の異なる試験間の比較には限界があるものの、12 歳以上の AD 患者を対象とした国内第 III 相試験（ZBB4-1 試験〈第 1 部〉）（「ブイタマークリーム 1%」審査報告書〈令和 6 年 5 月 16 日〉）の本薬 1% 群と比較し 2 試験併合データの本薬各群で明らかに発現割合の高い項目は認められず（表 16）、本薬長期投与時の安全性の概要（表 17）についても、ZBC4-1 試験（全期間）において、12 歳以上の AD 患者を対象とした国内長期投与試験（ZBB4-2 試験）（「ブイタマークリーム 1%」審査報告書〈令和 6 年 5 月 16 日〉）の結果と比較し臨床上問題となるような差異は認められなかった。

表 16 安全性の概要 (2 試験併合データ及び ZBB4-1 試験、安全性解析対象集団)

対象試験 (観察期間)	2 試験併合データ (8 週間)			<参考>ZBB4-1 試験 (第 1 部) (8 週間)	
対象年齢	2 歳以上 12 歳未満			12 歳以上	
投与群 (例数)	プラセボ群 (95 例)	本薬 0.5%群 (147 例)	本薬 1%群 (41 例)	プラセボ群 (71 例)	本薬 1%群 (144 例)
有害事象	67.4 (64)	68.0 (100)	58.5 (24)	42.3 (30)	65.3 (94)
副作用	12.6 (12)	8.8 (13)	17.1 (7)	16.9 (12)	38.2 (55)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0.7 (1)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	15.8 (15)	2.0 (3)	2.4 (1)	12.7 (9)	6.3 (9)
適用部位に発現した有害事象 発現割合% (例数)	45.3 (43)	16.3 (24)	9.8 (4)	28.2 (20)	36.8 (53)

表 17 安全性の概要 (ZBC4-1 試験及び ZBB4-2 試験、安全性解析対象集団)

対象試験 (観察期間)	ZBC4-1 試験 (60 週間)	<参考>ZBB4-2 試験 (52 週間)
対象年齢	2 歳以上 12 歳未満	12 歳以上
対象症例 (例数)	本薬 0.5%投与例 (154 例)	本薬 1%投与例 (291 例)
有害事象	97.4 (150)	94.8 (276)
副作用	14.3 (22)	61.5 (179)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0.6 (1)	5.2 (15)
投与中止に至った有害事象	2.6 (4)	13.7 (40)
適用部位に発現した有害事象	51.9 (80)	68.7 (200)

発現割合% (例数)、プラセボ投与時に発現した有害事象は除く

以上より、12 歳未満の小児 AD 患者への本薬 0.5%製剤の使用において、12 歳以上の AD 患者における本薬 1%製剤使用時の安全性と比較し新たな懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

12 歳未満の AD 患者を対象とした 2 試験併合データにおける有害事象の発現状況について、プラセボ群と比較して本薬各群で臨床的に問題となるような傾向は認められていない。また、試験間の比較には限界はあるものの、12 歳以上の AD 患者を対象とした臨床試験における安全性と比較して、12 歳未満の AD 患者を対象とした臨床試験で临床上問題となるような差異は認められていないとの申請者の説明は理解でき、12 歳未満の小児 AD 患者に本薬 0.5%製剤を使用するにあたり、安全性に関する新たな問題は認められていないと考える。なお、本薬の適用部位における安全性については、7.R.2.2 で引き続き検討する。

7.R.2.2 適用部位における安全性について

申請者は、12 歳以上の AD 患者を対象とした本薬の臨床試験において高頻度で認められた「適用部位に発現した有害事象」について、12 歳未満の小児 AD 患者における発現状況を以下のように説明している。

2 試験併合データにおける適用部位に発現した有害事象の発現状況は表 18 のとおりであり、プラセボ群と本薬各群で临床上問題となるような差異は認められなかった。また、患者背景の異なる試験間の比較には限界があるものの、ZBB4-1 試験 (第 1 部) の本薬 1%群と比較し 2 試験併合データの本薬各群で明らかに発現割合の高い事象は認められなかった。

表 18 適用部位に発現した有害事象の発現状況（2 試験併合データ及び ZBB4-1 試験、安全性解析対象集団）

対象試験 (観察期間)	2 試験併合データ (8 週間)			<参考>ZBB4-1 試験 (第 1 部) (8 週間)	
対象年齢	2 歳以上 12 歳未満			12 歳以上	
投与群 (例数)	プラセボ群 (95 例)	本薬 0.5%群 (147 例)	本薬 1%群 (41 例)	プラセボ群 (71 例)	本薬 1%群 (144 例)
適用部位に発現した有害事象 ^{a)}	45.3 (43)	16.3 (24)	9.8 (4)	28.2 (20)	36.8 (53)
適用部位刺激感	5.3 (5)	2.0 (3)	7.3 (3)	2.8 (2)	1.4 (2)
適用部位疼痛	0	0.7 (1)	2.4 (1)	1.4 (1)	2.1 (3)
接触皮膚炎	3.2 (3)	0	2.4 (1)	2.8 (2)	2.1 (3)
アトピー性皮膚炎	31.6 (30)	4.1 (6)	0	15.5 (11)	4.9 (7)
適用部位毛包炎	0	2.7 (4)	0	0	11.8 (17)
適用部位びらん	1.1 (1)	1.4 (2)	0	1.4 (1)	0
水痘	0	1.4 (2)	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0.7 (1)	0	0	1.4 (2)
適用部位ざ瘡	0	0	0	2.8 (2)	7.6 (11)
毛包炎	0	0	0	0	1.4 (2)
ざ瘡	0	0	0	0	1.4 (2)

MedDRA/J ver.26.0 発現割合% (例数)、

a) 主な事象の内訳は、適用部位で 2 例以上に認められた PT を提示

本薬長期投与時の適用部位における安全性（表 19）について、ZBB4-2 試験の結果と比較して ZBC4-1 試験（全期間）で伝染性軟属腫、汗疹、膿疱疹、手足口病、水痘、節足動物刺傷の発現割合が高い傾向が認められたものの、いずれも一般的に小児で多く認められる事象であり、膿疱疹の 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されている。その他の事象については、患者背景の異なる試験間の比較には限界があるものの、ZBB4-2 試験の結果と比較して ZBC4-1 試験（全期間）で明らかに発現割合の高い事象は認められなかった。

表 19 適用部位に発現した有害事象の発現状況（ZBC4-1 試験及び ZBB4-2 試験、安全性解析対象集団）

対象試験 (観察期間)	ZBC4-1 試験 (60 週間)	<参考>ZBB4-2 試験 (52 週間)
対象年齢	2 歳以上 12 歳未満	12 歳以上
対象例 (例数)	本薬 0.5%投与例 (154 例)	本薬 1%投与例 (291 例)
適用部位に発現した有害事象 ^{a)}	51.9 (80)	68.7 (200)
アトピー性皮膚炎	16.9 (26)	17.9 (52)
適用部位毛包炎	8.4 (13)	21.6 (63)
伝染性軟属腫	5.8 (9)	0
適用部位ざ瘡	5.2 (8)	19.9 (58)
汗疹	3.9 (6)	0.7 (2)
毛包炎	3.2 (5)	2.1 (6)
膿疱疹	3.2 (5)	0
ざ瘡	3.2 (5)	4.1 (12)
手足口病	2.6 (4)	0
水痘	2.6 (4)	0
節足動物刺傷	2.6 (4)	0.7 (2)
接触皮膚炎	1.9 (3)	6.5 (19)
皮膚乳頭腫	1.3 (2)	2.7 (8)
適用部位刺激感	0.6 (1)	2.7 (8)
適用部位変色	0	3.8 (11)
適用部位多毛症	0	2.7 (8)

MedDRA/J ver.26.0 発現割合% (例数)、プラセボ投与時に発現した有害事象は除く

a) 主な事象の内訳は、適用部位でいずれかの投与群で 2%以上に認められた PT を提示

以上より、適用部位における安全性について、12 歳以上の AD 患者への本薬 1%製剤の使用時と比較し、12 歳未満の小児 AD 患者への本薬 0.5%製剤の使用に新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の適用部位における安全性について、12歳未満のAD患者を対象とした2試験併合データにおいてプラセボ群と比較して本薬各群で臨床的に問題となるような傾向は認められておらず、本薬各群で重篤な有害事象は認められていない。また、試験間の比較には限界はあるものの、12歳以上のAD患者を対象とした臨床試験における適用部位の安全性と比較して、12歳未満のAD患者を対象とした臨床試験で临床上問題となるような差異は認められていないとの申請者の説明は理解できる。したがって、添付文書での注意喚起等、本薬1%製剤で実施されている安全対策を本薬0.5%製剤でも実施することで、12歳未満の小児AD患者においても適用部位の安全性は管理可能と考える。

7.R.2.3 年齢区分別の安全性について

申請者は、年齢区分別の安全性について、以下のように説明している。

2試験併合データ及びZBC4-1試験（全期間）における年齢区分別の安全性の概要は、それぞれ表20及び表21のとおりであった。2試験併合データ（二重盲検期）及びZBC4-1試験（全期間）ともに、7歳未満と比較して7歳以上で副作用の発現割合が高い傾向が認められたものの、12歳以上のAD患者への本薬1%製剤投与時の副作用の発現割合（表16、表17）は下回っており、また、個々の副作用の発現状況については7歳以上と7歳未満で明らかな差異は認められなかった。また、副作用の他は、年齢区分によって各項目の発現状況に明らかな差異は認められなかった。

以上より、年齢区分により安全性の違いはないと考える。

表20 年齢区分別の安全性の概要（2試験併合データ、二重盲検期、安全性解析対象集団）

年齢区分 投与群 (例数)	7歳未満			7歳以上		
	プラセボ群 (40例)	本薬0.5%群 (67例)	本薬1%群 (20例)	プラセボ群 (55例)	本薬0.5%群 (80例)	本薬1%群 (21例)
有害事象	82.5 (33)	70.1 (47)	55.0 (11)	56.4 (31)	66.3 (53)	61.9 (13)
副作用	15.0 (6)	3.0 (2)	0	10.9 (6)	13.8 (11)	33.3 (7)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	1.3 (1)	0
投与中止に至った有害事象	27.5 (11)	3.0 (2)	0	7.3 (4)	1.3 (1)	4.8 (1)
適用部位に発現した有害事象	57.5 (23)	14.9 (10)	0	36.4 (20)	17.5 (14)	19.0 (4)

発現割合% (例数)

表21 年齢区分別の安全性の概要（ZBC4-1試験、全期間、安全性解析対象集団）

年齢区分 (例数)	7歳未満 (69例)	7歳以上 (85例)
有害事象	100 (69)	95.3 (81)
副作用	5.8 (4)	21.2 (18)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	1.2 (1)
投与中止に至った有害事象	2.9 (2)	2.4 (2)
適用部位に発現した有害事象	50.7 (35)	52.9 (45)

発現割合% (例数)、プラセボ投与時に発現した有害事象は除く

機構は、現在までに得られている試験成績からは、特定の年齢層における明らかな安全性の懸念は認められていないと考える。

7.R.2.4 製造販売後の安全性情報

申請者は、本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

最新の新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（調査単位期間：2025年5月23日～2025年11月22日）における安全性情報について、本薬の製造販売承認から調査単位期間終了日までに認められた重

篤な副作用・感染症（国外の症例を除く）は、接触皮膚炎 8 例、適用部位蜂巣炎、多形紅斑及び発熱各 2 例、蜂巣炎、皮膚囊腫、皮膚炎、紅斑、皮膚疼痛、皮膚潰瘍、皮膚出血、全身性接触皮膚炎、適用部位紅斑、疼痛、適用部位腫脹及び医療機器使用部位熱傷各 1 例であり、臨床試験における副作用の発現状況と大きく異なる傾向は認められず、製造販売後に本薬の新たな安全性の懸念は認められなかった。

機構は、本薬の製造販売後の安全性情報に関する申請者の説明を踏まえ、現時点で当該情報を基に新たな注意喚起等を行う必要はないと判断した。

7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本薬 0.5%製剤の効能・効果及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内第 III 相試験（ZBC4-1 試験）において 12 歳未満の小児 AD 患者に対する本薬の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性については臨床上問題となる懸念点は認められなかった（7.R.2 参照）。また、試験間での比較ではあるものの、ZBC4-1 試験における本薬 0.5%製剤の有効性の結果は、12 歳以上の AD 患者を対象とした ZBB4-1 試験における本薬 1%製剤の有効性の結果と同程度であり（7.R.1 参照）、安全性についても、12 歳以上の AD 患者における本薬 1%製剤使用時と比較し 12 歳未満の小児 AD 患者への本薬 0.5%製剤使用時に新たな安全性の懸念は認められなかった（7.R.2 参照）。以上より、本薬 0.5%製剤の効能・効果を本薬 1%製剤と同様に「アトピー性皮膚炎」とすることは妥当と考える。

本邦における小児 AD に対する薬物療法方針は成人 AD と同様であり、外用薬による管理が基本とされている（国内診療ガイドライン）。AD の病態形成には皮膚バリア機能低下による抗原の侵入や炎症の惹起等の様々な病因が複合的に関与するが、12 歳未満の小児 AD に対する既承認の外用薬（ステロイド外用薬、カルシニューリン阻害薬であるタクロリムス軟膏、JAK 阻害薬であるデルゴシチニブ軟膏、PDE4 阻害薬であるジファミラスト軟膏）はいずれも抗炎症作用が主作用である一方で、本薬は抗炎症作用に加えて抗酸化作用、皮膚バリア機能改善作用等も有することから、12 歳未満の小児 AD 患者における新たな治療選択肢になると考える。

機構は、以下のように考える。

12 歳未満の AD 患者を対象とした ZBC4-1 試験の結果から、本薬 0.5%製剤の意義のある有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性についても大きな問題は認められなかった（7.R.2 参照）。また、12 歳未満の AD 患者における本薬 0.5%製剤使用時と 12 歳以上の AD 患者における本薬 1%製剤使用時の有効性及び安全性の比較に関する申請者の説明等も踏まえ、12 歳未満の AD 治療における本薬 0.5%製剤の位置付けは、12 歳以上の AD 治療における本薬 1%製剤の位置付けと同様であり、本薬 0.5%製剤は 12 歳未満の小児の AD 治療における外用療法の選択肢の 1 つになると考える。

以上より、本薬 0.5%製剤の効能・効果を承認申請のとおり、本薬 1%製剤と同様に「アトピー性皮膚炎」とすることは妥当と考える。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本薬 0.5%製剤の用法・用量について、以下のように説明している。

12 歳未満の AD 患者を対象に、本薬 0.5%又は 1%の 1 日 1 回適量塗布時の有効性及び安全性を検討した第 II 相試験（ZBC2-1 試験）において、主要評価項目とされた「8 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率」で本薬各群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められ（表 7）、有効性及び

安全性について 2 用量間で明らかな違いは認められなかった。この結果を踏まえて、第 III 相試験 (ZBC4-1 試験) では用法・用量をより低濃度である本薬 0.5% を 1 日 1 回適量塗布と設定し、本薬の有効性は示され (7.R.1 参照)、安全性についても管理可能であった (7.R.2 参照)。

以上を踏まえ、本薬 0.5% 製剤の申請用法・用量は、ZBC4-1 試験に準じて、通常、12 歳未満の小児には、1 日 1 回、適量を患部に塗布することとした。

なお、ZBC4-1 試験における以下の結果や、本薬 0.5% 製剤の 1 日あたりの塗布量や病変%BSA に応じて血漿中本薬濃度が高くなる傾向は認められていないこと (6.2.2 参照) 等を踏まえ、本薬 1% 製剤と同様に、本薬 0.5% 製剤の 1 回の塗布量及び塗布面積の制限を設ける必要はないと考える。

- ZBC4-1 試験では、12 歳以上の AD 患者を対象とした臨床試験と同様に、1 日あたりの最大塗布量を規定せずに試験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認されている。ZBC4-1 試験の選択基準としては、外用剤のみで治療が可能な病状を考慮して病変%BSA が 5% 以上 30% 以下の患者を対象としたが (表 6)、新たに生じた病変を含むすべての病変部位 (被髪頭部を除く) に治験薬を塗布することとしたため、ZBC4-1 試験 (全期間) における最大塗布面積は体表面積の 70.0%、1 日あたりの最大塗布量は 7.0 g と推定された。
- ZBC4-1 試験 (全期間) における塗布面積及び 1 日あたりの塗布量の区分別の安全性の概要は表 22 のとおりであった。病変%BSA の区分別の安全性については、部分集団間で明らかな差異は認められなかった。1 日あたりの塗布量の区分別の安全性については、中央値 (1.41 g) 未満の集団と比較し中央値 (1.41 g) 以上の集団において副作用及び適用部位に発現した有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、以下の点も踏まえ、塗布面積及び塗布量が安全性に及ぼす影響は限定的であると考えられた。
 - 1 日あたりの塗布量が中央値 (1.41 g) 以上の集団で認められた副作用は、ざ瘡及び毛包炎に関連する事象であったが、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、投与中止に至った患者は認められなかったこと
 - 1 日あたりの塗布量が中央値 (1.41 g) 未満の集団と比較し中央値 (1.41 g) 以上の集団で多く認められた適用部位に発現した有害事象は、ざ瘡及び毛包炎に関連する事象、伝染性軟属腫並びに汗疹であったが、適用部位に発現した副作用は重症度がいずれも軽度又は中等度であり、投与中止に至った患者は認められず、適用部位に発現した個々の副作用の発現状況については塗布量による明らかな差異は認められなかったこと

表 22 塗布面積/塗布量の区分別の安全性の概要 (ZBC4-1 試験、全期間、安全性解析対象集団)

	本薬 0.5% 投与例 (154 例)		本薬 0.5% 投与例 (154 例)	
	ベースラインの病変%BSA の区分別		1 日あたりの塗布量 (g) の区分別	
	中央値 (17%) 未満 (73 例)	中央値 (17%) 以上 (81 例)	中央値 (1.41 g) 未満 (77 例)	中央値 (1.41 g) 以上 (77 例)
有害事象	98.6 (72)	96.3 (78)	98.7 (76)	96.1 (74)
副作用	12.3 (9)	16.0 (13)	9.1 (7)	19.5 (15)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	1.4 (1)	0	1.3 (1)	0
投与中止に至った有害事象	1.4 (1)	3.7 (3)	1.3 (1)	3.9 (3)
適用部位に発現した有害事象	46.6 (34)	56.8 (46)	40.3 (31)	63.6 (49)

発現割合% (例数)、プラセボ投与時に発現した有害事象は除く

機構は、以下のように考える。

12 歳未満の AD 患者を対象とした ZBC2-1 試験において、EASI スコアはプラセボ群と比較して本薬 0.5% 群及び 1% 群のいずれも改善が認められ (表 7)、安全性は臨床的に大きな問題はなく (表 8)、本

薬 0.5%及び 1%では有効性及び安全性ともに用量反応関係は認められていないこと等を踏まえ、12 歳未満の AD 患者を対象とした第 III 相試験における本薬の用法・用量を、本薬 0.5% 1 日 1 回適量塗布としたことは妥当である。その上で、12 歳未満の AD 患者を対象とした ZBC4-1 試験から、本薬 0.5% 1 日 1 回適量塗布の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性が確認されたことから（7.R.2 参照）、本薬 0.5%製剤の用法・用量を承認申請のとおり「通常、12 歳未満の小児には、1 日 1 回、適量を患部に塗布する。」とすることは妥当である。

1 回あたりの塗布量の上限については、ZBC4-1 試験において、塗布面積及び塗布量が安全性に及ぼす影響は限定的であったとの申請者の説明や、本薬 0.5%製剤の最大塗布面積は体表面積の 70%程度、1 日あたりの最大塗布量は 7g 程度と推測されたが、安全性に大きな問題は認められなかったこと、本薬 0.5%製剤の 1 日あたりの塗布量と血漿中本薬濃度に相関は認められなかったこと等を踏まえると、本薬 0.5%製剤の塗布面積や塗布量の増加に伴いリスクが上昇する懸念は小さく、単位面積あたりの適量を塗布する限り、1 回の塗布量及び塗布面積の上限を規定する必要はないとの申請者の説明は理解できる。ただし、本薬 1%製剤と同様に、臨床試験における 1 回の塗布面積が体表面積の 30%を超える患者への本薬 0.5%製剤塗布時の情報は限られていることから、本薬 0.5%製剤の塗布量と安全性について製造販売後調査等で情報収集し、当該患者でもベネフィット・リスクバランスが維持されることを確認することが適切である。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、現在実施中の成人及び 12 歳以上の小児の AD 患者を対象とした一般使用成績調査（「ブイタマークリーム 1%」審査報告書〈令和 6 年 5 月 16 日〉）の対象に 12 歳未満の小児 AD 患者も含め、日常診療下における本薬投与時の適用部位の皮膚症状（毛包炎、接触皮膚炎、ざ瘡等）や既存治療との併用時の情報等を収集することを計画している。

機構は、以下のように考える。

申請者の方針は妥当であり、特に既存治療との併用時の情報については、本薬 0.5%製剤の臨床試験でも本薬 1%製剤の臨床試験と同様に、他の治療薬又は治療法との併用時の有効性及び安全性は検討されていないことから、現在実施中の一般使用成績調査において、12 歳未満の AD 患者でも他の治療法との併用がベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼさないか検討することは重要である。また、本薬の塗布量と安全性（7.R.4 参照）等についても引き続き情報収集することは適切である。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の12歳未満の小児アトピー性皮膚炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、今回追加する0.5%製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は12歳未満の小児アトピー性皮膚炎における治療選択肢の1つとして、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 8 月 4 日

申請品目

〔販 売 名〕	ブイタマーククリーム 0.5%
〔一 般 名〕	タピナロフ
〔申 請 者〕	塩野義製薬株式会社
〔申請年月日〕	令和 7 年 12 月 23 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に記載した機構の判断は、いずれも専門委員から支持された。

1.2 臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 用法・用量について」に記載した機構の判断は、いずれも専門委員から支持された。

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

〔効能・効果〕

アトピー性皮膚炎

〔用法・用量〕

通常、12 歳未満の小児には、1 日 1 回、適量を患部に塗布する。

1.3 製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 23 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 24 及び表 25 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を引き続き実施することが適切と判断した。

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

（変更なし）

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 一般使用成績調査（アトピー性皮膚炎） ・ 一般使用成績調査（尋常性乾癬）	・ なし

（変更なし）

表 25 AD 患者を対象とした一般使用成績調査計画（案）

目的	AD 患者を対象に、日常診療下における本薬の安全性、有効性等を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	初めて本薬を使用する AD 患者
目標症例数	1,800 例（うち、12 歳以上 18 歳未満 180 例以上）（登録症例として）
観察期間	6 カ月
主な調査項目	・ 患者背景（年齢、性、IGA スコア、罹病期間等） ・ 既往歴、合併症 ・ 前治療薬、前治療法 ・ 本薬使用状況（総使用量、使用頻度、使用開始日、使用終了日、使用部位、体表面積の 30%を超えての使用の有無、観察期間終了時の本薬使用状況等） ・ 併用薬、併用療法 ・ 有害事象（発現日、発現部位（皮膚事象のみ）、重篤性、処置、転帰、因果関係等） ・ 有効性（IGA スコア、全般改善度）

（変更なし）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は本薬 1%製剤の残余期間（令和 16 年 6 月 23 日まで）と設定する。

[効能・効果]

アトピー性皮膚炎

[用法・用量]

通常、12 歳未満の小児には、1 日 1 回、適量を患部に塗布する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
AhR	Aryl hydrocarbon receptor	芳香族炭化水素受容体
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EASI	Eczema Area and Severity Index	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IGA	Investigator's global assessment	—
IL	Interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NQO1	NAD(P)H:quinone dehydrogenase 1	NAD(P)H デヒドロゲナーゼ (キノン) 1
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2	核因子赤血球由来 2 様因子 2
NRS	Numeric rating scale	数値評価スケール
OC	Observed cases	実観測値による解析
PDE4	Phosphodiesterase 4	ホスホジエステラーゼ 4
PT	Preferred Term in the Medical Dictionary for Regulatory Activities	MedDRA/J 基本語
QD	Quaque die	1 日 1 回
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン	—	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2024 公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会 編
病変%BSA	Percent of body surface area affected	病変が占める体表面積の割合
本薬	—	タピナロフ
本薬 0.5% 製剤	—	1 g 中にタピナロフ 5 mg を含有するクリーム剤 (ブイタマークリーム 0.5%)
本薬 1% 製剤	—	1 g 中にタピナロフ 10 mg を含有するクリーム剤 (ブイタマークリーム 1%)