

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

アトピー性皮膚炎治療剤
尋常性乾癬治療剤
タピナロフクリーム

処方箋医薬品^注

ブイタマー[®]クリーム1%
VTAMA[®] cream 1%

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	クリーム剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1g中 タピナロフ 10mg
一般名	和名：タピナロフ（JAN） 洋名：Tapinarof（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年6月24日 薬価基準収載年月日：2024年8月15日 販売開始年月日：2024年10月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入元）：日本たばこ産業株式会社 販売元：鳥居薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	鳥居薬品株式会社 お客様相談室 TEL：0120-316-834 FAX：03-3231-6890 医療関係者向けホームページ https://www.torii.co.jp （医療関係者の皆さま）

本IFは、2025年6月作成の添付文書の記載に基づき作成しました。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法，定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7

V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	42
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	42
2. 薬理作用	42
VII. 薬物動態に関する項目	49
1. 血中濃度の推移	49
2. 薬物速度論的パラメータ	58
3. 母集団（ポピュレーション）解析	59
4. 吸収	59
5. 分布	59
6. 代謝	60
7. 排泄	62
8. トランスポーターに関する情報	62
9. 透析等による除去率	62
10. 特定の背景を有する患者	62
11. その他	62
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	63
1. 警告内容とその理由	63
2. 禁忌内容とその理由	63
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	63
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	63
5. 重要な基本的注意とその理由	63
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	63
7. 相互作用	64
8. 副作用	65
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	68
10. 過量投与	68
11. 適用上の注意	68
12. その他の注意	68
IX. 非臨床試験に関する項目	69
1. 薬理試験	69
2. 毒性試験	69

X. 管理的事項に関する項目	75
1. 規制区分	75
2. 有効期間	75
3. 包装状態での貯法	75
4. 取扱い上の注意	75
5. 患者向け資材	75
6. 同一成分・同効薬	75
7. 国際誕生日	75
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	75
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	75
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	75
11. 再審査期間	76
12. 投薬期間制限に関する情報	76
13. 各種コード	76
14. 保険給付上の注意	76
XI. 文献	77
1. 引用文献	77
2. その他の参考文献	77
XII. 参考資料	78
1. 主な外国での発売状況	78
2. 海外における臨床支援情報	79
XIII. 備考	82
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	82
2. その他の関連資料	82

略語表

略語	略語内容
AhR	Aryl hydrocarbon receptor, 芳香族炭化水素受容体
ALP	Alkaline phosphatase, アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase, アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARNT	Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, 芳香族炭化水素受容体核内輸送体
AST	Aspartate aminotransferase, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AU	Arbitrary unit, 任意単位
AUC	Area under the plasma concentration-time curve, 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-last}	Area under the concentration-time curve from time 0 to time after dosing at which the last quantifiable concentration was observed, 投与開始時から濃度が定量下限未満とならなかった最終時点までの AUC
AUC _{0-t}	AUC from the time of dosing to time t, 投与開始時から投与後 t 時間までの AUC
AUC _{0-τ}	AUC from time 0 to the end of the dosing interval, 投与間隔における AUC
AUC _{τ extrapol%}	Percentage of AUC that was due to extrapolation from t _{last} to the end of the dosing interval, 血漿中濃度が定量下限未満とならなかった最終時点から投与間隔時点までの AUC の外挿割合
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, 胆汁酸塩排出ポンプ
C _{ave}	Average observed plasma concentration, 平均血漿中濃度
CI	Confidence interval, 信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CV	Coefficient of variation, 変動係数
C _τ	Concentration at the end of the dosing interval, 投与間隔終了時の濃度
CYP	Cytochrome P450, チトクローム P450
Dermavant 社	Dermavant Sciences GmbH
DNFB	2,4-dinitrofluorobenzene, 2,4-ジニトロフルオロベンゼン
EASI	Eczema Area and Severity Index
FAS	Full analysis set, 最大の解析対象集団
FLG	Filaggrin, フィラグリン

略語	略語内容
FLIM	Fluorescence lifetime imaging, 蛍光寿命イメージング顕微鏡法
FU	Follow-up, フォローアップ
GDH	Glutamate dehydrogenase, グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
GSK	GlaxoSmithKline
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen, B型肝炎表面抗原
HCV	Hepatitis C virus, C型肝炎ウイルス
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293, ヒト胎児腎細胞 293
hERG	Human ether-à-go-go related gene, ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HRNR	Hornerin, ホルネリン
IC ₂₅	25% inhibitory concentration, 25%阻害濃度
IC ₅₀	Half-maximal (50%) inhibitory concentration, 50%阻害濃度
IC ₇₅	75% inhibitory concentration, 75%阻害濃度
IGA	Investigator's Global Assessment
IL	Interleukin, インターロイキン
INV	Involucrin, インボルクリン
ITT	Intent-to-treat, 治療意図の原理による解析 (の集団)
LOCF	Last observation carried forward, 最後に測定された値で欠測値を補完した解析
LS mean	Least square mean, 最小二乗平均値
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion, プロトン/有機カチオン逆輸送担体
Max	Maximum, 最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities, Japanese version, ICH 国際医薬用語集日本語版
MI	Multiple Imputation, 多重補完
Min	Minimum, 最小値
mITT	Modified intention to treat
mRNA	Messenger ribonucleic acid, 伝令リボ核酸
NA	Not applicable, 該当なし
NC	Not calculated, 算出せず
NK	Natural killer, ナチュラルキラー
NQO1	NAD(P)H:quinone dehydrogenase 1
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
NRI	Nonresponder imputation, 欠測値をノンレスポonderとして補完した解析
NRS	Numeric Rating Scale, 数値評価スケール

略語	略語内容
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
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development, 経済協力開発機構
PASI	Psoriasis area and severity index
PCE	Polychromatic erythrocyte, 多染色性赤血球
PDE	Phosphodiesterase, ホスホジエステラーゼ
PDE4	Phosphodiesterase-4, ホスホジエステラーゼ4
PGA	Physician Global Assessment
P-gp	p-glycoprotein ; Multidrug resistance protein, P糖蛋白質 ; 多剤耐性蛋白質
PPS	Per protocol set, 治験実施計画書に適合した集団
PUVA	Psoralen ultraviolet-A
QD	Once a day, 1日1回
QTc	Corrected QT interval, 補正したQT間隔

略語	略語内容
ROS	Reactive oxygen species, 活性酸素種
SCH	Stratum corneum hydration, 角層水分量
SCORAD	Severity Scoring of Atopic Dermatitis
SD	Standard deviation, 標準偏差
SE	Standard error, 標準誤差
SULT	Sulfotransferase, 硫酸転移酵素
TEAE	Treatment-emergent adverse event, 試験治療下で発現した有害事象
TEWL	Transepidermal water loss, 経表皮水分蒸散量
TK	Toxicokinetics, トキシコキネティクス
t_{last}	Time of the last quantifiable concentration, 最終定量可能時間
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度到達時間
T_{reg}	Regulatory T, 制御性 T
$t_{1/2}$	Elimination half-life at the terminal phase, 最終相における消失半減期
UDP	Uridine diphosphate, ウリジン二リン酸
UV	Ultraviolet, 紫外線
UVA	Ultraviolet-A, 紫外線 A 波
WD	Withdrawal, 中止
病変%BSA	Percent of body surface area affected, 病変が占める体表面積の割合

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アトピー性皮膚炎は強い痒みを伴う、慢性、再発性、炎症性皮膚疾患である。アトピー性皮膚炎の治療目標は、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。寛解導入療法として、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るが、治療の主体である外用副腎皮質ステロイドは特有の副作用が認められることがある。その他の外用剤も対象患者、塗布部位もしくは塗布量の制限があり、局所の副作用の発現などに注意が必要とされる¹⁾。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。

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。国内における尋常性乾癬の治療としては、主に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）が用いられているが、局所の副作用の発現などに注意が必要とされる²⁾。アトピー性皮膚炎と同様、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。

ブイタマー®クリーム（以下、本剤）は、日本たばこ産業株式会社が Dermavant 社から国内での開発権を得て開発した、非ステロイド性、低分子の芳香族炭化水素受容体調節薬 [therapeutic AhR modulating agent : TAMA] であり、リガンド依存性転写因子である AhR の活性化を介して、種々の遺伝子発現を調節する。本作用機序に基づき、炎症性サイトカインを低下させ、抗酸化分子の発現を誘導して、アトピー性皮膚炎及び尋常性乾癬における皮膚の炎症を抑制することが示唆されている。さらに、皮膚バリア機能関連蛋白質の発現を誘導して、アトピー性皮膚炎において皮膚バリア機能を改善することが示唆されている。本剤は既存薬とは異なる作用機序を有する、アトピー性皮膚炎及び尋常性乾癬の新規治療薬である。

今般、アトピー性皮膚炎患者及び尋常性乾癬を対象とした臨床試験で、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、「アトピー性皮膚炎」及び「尋常性乾癬」を効能又は効果として、2024年6月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- ・本剤は非ステロイド性、低分子の芳香族炭化水素受容体調節薬である。本剤はリガンド依存的な転写因子である AhR の活性化を介して、炎症性サイトカインの産生を抑制する。また、本剤は Nrf2 経路を活性化させ、抗酸化分子の遺伝子発現を誘導する。さらに、皮膚バリア機能関連分子の遺伝子発現を誘導する。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- ・アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第 III 相比較試験及び継続投与試験（ZBB4-1 試験）での Week 8 の IGA 反応率（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）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、基剤クリームに対する本剤 1% の優越性が示された。アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第 III 相比較試験及び継続投与試験（ZBB4-1 試験）全期間での本剤 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。アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第 III 相長期投与試験（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。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

- ・尋常性乾癬患者を対象とした国内第 III 相比較試験及び継続投与試験（ZBA4-1 試験）での Week 12 の PGA 反応率（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）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、基剤クリームに対する本剤 1% の優越性が示された。ZBA4-1 試験全期間での本剤 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。尋常性乾癬患者を対象とした国内第 III 相長期投与試験（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。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- ・アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第 III 相長期投与試験（ZBB4-2 試験）において、副作用は安全性解析集団 291 例中 179 例（61.5%）に認められた。主な副作用は、適用部位毛包炎が 52 例（17.9%）、適用部位ざ瘡が 47 例（16.2%）、頭痛が 40 例（13.7%）、アトピー性皮膚炎が 24 例（8.2%）、ざ瘡が 21 例（7.2%）、接触皮膚炎が 16 例（5.5%）、適用部位変色が 10 例（3.4%）、適用部位多毛症及び適用部位刺激感が各 8 例（2.7%）であった。尋常性乾癬患者を対象とした国内第 III 相長期投与試験（ZBA4-2 試験）において、副作用は安全性解析集団 305 例中 169 例（55.4%）に認められた。主な副作用は、適用部位毛包炎が 58 例（19.0%）、接触皮膚炎が 44 例（14.4%）、乾癬が 30 例（9.8%）、毛包炎が 17 例（5.6%）、ざ瘡及び適用部位そう痒感が各 12 例（3.9%）、頭痛が 8 例（2.6%）、適用部位ざ瘡が 7 例（2.3%）であった。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ・水中油型のクリーム剤である。（「IV. 1. (4) 製剤の物性」の項参照）
- ・添加剤としてプロピレングリコール、ポリソルベート 80、安息香酸、クエン酸ナトリウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、精製水、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ジブチルヒドロキシトルエン、セトステアリルアルコール、ポリソルベート 60、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ポリオキシエチレン (2) ステアリルエーテル、ポリオキシエチレン (20) ステアリルエーテルを使用した。（「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料, 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル, 参照先
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」（令和6年8月14日 保医発 0814 第7号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

(2025年6月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常 ¹ の医薬品安全性監視活動 ・副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の 収集・確認・分析に基づく，安全対策の検討及 び実行
追加 ² の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・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）
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常 ¹ のリスク最小化活動 ・電子化された添付文書による情報提供・注意喚起
追加 ² のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ブイタマー[®]クリーム 1%

(2) 洋名

VTAMA[®] Cream 1%

(3) 名称の由来

海外における商品名「VTAMA」の表音から命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

タピナロフ (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

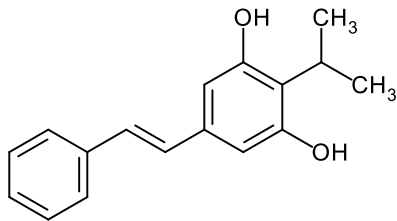
Tapinarof (JAN)

tapinarof (INN)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₇H₁₈O₂

分子量 : 254.32

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発コード : JTE-061

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微褐色の粉末

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

溶媒	タピナロフ 1g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
エタノール (99.5)	1 mL 未満	極めて溶けやすい
ジメチルスルホキシド	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
水	10,000 mL 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

温度 25°C にて、収着 - 脱着等温測定法により評価したとき、相対湿度 0～90%まで変化させた時の質量変化率は、すべての範囲で 0.1% 未満であったことから、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 148.3°C

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 10.0$, $pK_{a2} = 12.5$

(6) 分配係数

$\text{Log } P = 5.1$ (1-オクタノール/リン酸塩緩衝液 pH7.0)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状 (外観), 純度試験 (類縁物質), 水分, 粉末 X 線回折, 定量法

試験区分	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	30°C	75%RH	/	内：ポリエチレン二重袋 外：ポリエチレン容器	60 ヶ月 (継続中)	規格内
加速試験	40°C	75%RH	/	内：ポリエチレン二重袋 外：ポリエチレン容器	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	50°C	制御せず	内：ポリエチレン二重袋 外：ポリエチレン容器	3 ヶ月	規格内
	光	25°C	60%RH	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	総照度：120 万 lx·hr (総近紫外放射エネルギー：200 W·h/m ² 以上)	外観の変化 (規格外), 類縁物質の増加 (規格外), 定量値の低下 (規格外)
			石英ガラスシャーレ (アルミホイルで被覆) (対照として保存)	規格内		

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

クリーム剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ブイタマー®クリーム 1%
性状	白色のクリーム

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

pH : 4.5~4.6

水中油型のクリーム剤

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ブイタマー®クリーム 1%
有効成分（1 g 中）	タピナロフ 10 mg
添加剤	プロピレングリコール，ポリソルベート 80，安息香酸，クエン酸ナトリウム水和物，エデト酸ナトリウム水和物，クエン酸水和物，精製水，中鎖脂肪酸トリグリセリド，ジブチルヒドロキシトルエン，セトステアリンアルコール，ポリソルベート 60，ジエチレングリコールモノエチルエーテル，ポリオキシエチレン (2) ステアリンエーテル，ポリオキシエチレン (20) ステアリンエーテル

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状（外観），pH，純度試験（分解生成物），微生物限度，定量法（含量）

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	測定結果
長期保存試験	25°C/60%RH	15 g アルミラミネートチューブ	12 ヶ月 (継続中)	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内
中間的試験	30°C/65%RH		12 ヶ月	規格内
光安定性試験	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	むき出し*	総照度：120 万 lx・hr 以上 (総近紫外放射エネルギー： 200 W・h/m ² 以上)	外観の変化（規格外）， 分解生成物の増加（規格外） 及び定量値の低下（規格外）
		15 g アルミラミネートチューブ		規格内

*：石英製の蓋付きペトリ皿に入れ，側面をポリ塩化ビニリデンフィルムで被覆

本品の有効期間については，長期保存試験及び加速試験から，「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）に従い，室温で 24 ヶ月とした。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

チューブ：15 g×1
15 g×10

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

チューブ：ポリエチレン，ポリエチレンコポリマー，アルミニウム
封緘シール：ポリエチレン/エチレンビニルアルコール共重合体，アルミニウム
キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- アトピー性皮膚炎
- 尋常性乾癬

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<アトピー性皮膚炎>

通常、成人及び12歳以上の小児には、1日1回、適量を患部に塗布する。

<尋常性乾癬>

通常、成人には、1日1回、適量を患部に塗布する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<アトピー性皮膚炎>

国際共同後期第II相臨床試験の用量設定試験〔203121〕で、12歳以上65歳以下のアトピー性皮膚炎患者に本剤0.5%又は1%を1日1回（QD）又は1日2回（BID）で12週間投与した結果、本剤のいずれの濃度も塗布頻度によらず許容できる安全性プロファイルを示した。IGA反応率はほとんどの評価時点で本剤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。（「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項参照）

国内第III相比較試験及び継続投与試験（ZBB4-1試験）の比較試験で12歳以上のアトピー性皮膚炎患者に本剤1%をQDで8週間投与した結果、主要評価項目であるWeek8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Week8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）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。（「V.5.(4) 検証的試験」の項参照）

ZBB4-1試験（全期間）及び国内第III相長期投与試験（ZBB4-2試験）で12歳以上のアトピー性皮膚炎患者に本剤1%をQDでそれぞれ最長24週間及び52週間投与した結果、タピナロフの血漿中濃度は低いこと及び概ね安全であることが確認された。また、アトピー性皮膚炎治療における本剤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。（「V.5.(4) 検証的試験」，「VII.1.(2)2) アトピー性皮膚炎患者」の項参照）

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。

<尋常性乾癬>

国際共同後期第II相臨床試験の用量設定試験〔203120〕で、尋常性乾癬患者に本剤0.5%又は1%をQD又はBIDで12週間投与した結果、本剤のいずれの濃度も塗布頻度によらず許容できる安全性プロファイルを示した。Week12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。（「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項参照）

国内第III相比較試験及び継続投与試験（ZBA4-1試験）の比較試験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Week12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 スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合（PASI-75 達成率）及び PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合も、基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で有意に高かった。病変%BSA、そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアでも、本剤 1%群での改善が認められた。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

国内第 III 相比較試験及び継続投与試験（ZBA4-1 試験）の継続投与試験及び ZBA4-2 試験で尋常性乾癬患者に本剤 1%を QD でそれぞれ最長 24 週間及び 52 週間投与した結果、タピナロフの血漿中濃度は低いこと及び概ね安全であることが確認された。また、尋常性乾癬治療における本剤 1%の有効性は投与開始後 52 週まで持続することが示された。（「V. 5. (4) 検証的試験」，「VII. 1. (2) 3 尋常性乾癬患者」の項参照）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。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

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

<アトピー性皮膚炎>

7.2 治療開始 8 週間以内に症状の改善が認められない場合は、使用を中止すること。

<尋常性乾癬>

7.3 治療開始 12 週間以内に症状の改善が認められない場合は、使用を中止すること。

(解説)

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

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

< 国内臨床試験／日本人を含む国際共同試験一覧 >

◎：評価資料，○：参考資料

Phase	試験名 [試験番号] (実施国)	対象	試験デザイン	用法・投与期間，例数	評価／ 参考	
第 I 相	皮膚刺激性試験 [200920] (日本)	健康成人 (日本人)	第一部	単純／光パッチテスト ランダム化，評価者盲検，基剤対照	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 例	◎
			第二部	反復投与試験 ランダム化，評価者盲検，基剤対照	被験者の背部に開放条件で適量塗布 BID，7 日間 6 例	
	薬力学的試験 [ZBX5-1] (日本)	アトピー性皮膚炎患者 (日本人)	非盲検，非対照，前後比較	手掌側前腕の標的部位に適量塗布 QD，8 週間 30 例	◎	
後期 第 II 相	用量設定試験 [203120] (米国，カナダ，日本)	尋常性乾癬患者 (日本人を含む)	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	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 例（日本人 36 例）	◎	
	用量設定試験 [203121] (米国，カナダ，日本)	アトピー性皮膚炎患者 (日本人を含む)	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	すべてのアトピー性皮膚炎病変部位（頭皮を除く）に塗布 QD 又は BID，12 週間 247 例（日本人 46 例）	◎	
第 III 相	比較試験及び継続投与試験 [ZBA4-1] (日本)	尋常性乾癬患者 (日本人)	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	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 例	◎	
			継続投与試験 多施設共同，非盲検，非対照	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 例		
	比較試験及び継続投与試験 [ZBB4-1] (日本)	アトピー性皮膚炎患者 (日本人)	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	すべてのアトピー性皮膚炎病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，8 週間 216 例	◎	
			継続投与試験 多施設共同，非盲検，非対照	すべてのアトピー性皮膚炎病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，16 週間 191 例		
	長期投与試験 [ZBA4-2] (日本)	尋常性乾癬患者 (日本人)	多施設共同，非盲検，非対照，長期投与	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 例	◎	
	長期投与試験 [ZBB4-2] (日本)	アトピー性皮膚炎患者 (日本人)	多施設共同，非盲検，非対照，長期投与	すべてのアトピー性皮膚炎病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，52 週間 291 例	◎	

<海外臨床試験一覧>

◎：評価資料，○：参考資料

Phase	試験名 [試験番号] (実施国)	対象	試験デザイン	用法・投与期間，例数	評価/ 参考
第 I 相	皮膚滞留性試験 [201661] 注1) (米国)	健康成人 男性	非ランダム化，非盲検	被験者の左腕及び右腕の前腕手 掌側に塗布 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例	○
	累積皮膚刺激性試験 [DMVT-505-1001] (米国)	健康成人	ランダム化，評価者盲 検，基剤対照，被験者内 比較	被験者の背部に密閉条件で 0.2 mL を塗布 QD，21日間 45例	○
	累積皮膚刺激性試験 [IPS117191] 注2) (米国，ドイツ)	健康成人	多施設共同，ランダム 化，評価者盲検，基剤対 照	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例	○
	接触感作性試験 [DMVT-505-1002] (米国)	健康成人	ランダム化，評価者盲 検，基剤対照，被験者内 比較	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例	○
	光アレルギー性試験 [DMVT-505-1003] (米国)	健康成人	ランダム化，二重盲検， 基剤対照，被験者内比較	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例	○
	光毒性試験 [DMVT-505-1004] (米国)	健康成人	ランダム化，二重盲検， 基剤対照，被験者内比較	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例	○
	薬物動態試験 [201851] (カナダ)	アトピー 性皮膚炎 患者	非ランダム化，非盲検	すべてのアトピー性皮膚炎病変 部位 (頭皮及び眼周囲部を除 く) に塗布 BID，21日間 11例	○
前期 第 II 相	安全性，薬物動態及び 有効性試験 [WBI-1001-101] 注2) (カナダ)	尋常性 乾癬患者	ランダム化，二重盲検， 基剤対照，用量漸増	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，単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例	○
	最大投与試験 [DMVT-505-2002] (米国)	尋常性 乾癬患者	多施設共同，非盲検	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例	○
	安全性及び有効性試験 [WBI-1001-102] 注2) (カナダ)	尋常性 乾癬患者	ランダム化，二重盲検， 基剤対照	すべての乾癬病変部位 (顔面， 頭皮，単径部及び性器部を除 く) に塗布 BID，12週間 (84日間) 61例	○
	安全性，有効性 及び薬物動態試験 [WBI-1001-201] 注2) (カナダ)	アトピー 性皮膚炎 患者	ランダム化，二重盲検， 基剤対照	すべてのアトピー性皮膚炎病変 部位 (顔面，頭皮，単径部及び 性器部を除く) に塗布 BID，28日間 37例	○

Phase	試験名 [試験番号] (実施国)	対象	試験デザイン	用法・投与期間, 例数	評価/ 参考
第 II 相	最大投与試験 [DMVT-505-2104] (米国, カナダ)	アトピー 性皮膚炎 患者	多施設共同, 非盲検	すべてのアトピー性皮膚炎病変 部位に塗布 (頭皮は任意) QD, 27 日間 36 例	○
後期 第 II 相	有効性及び安全性試験 [WBI-1001-202] 注2) (カナダ)	アトピー 性皮膚炎 患者	多施設共同, ランダム 化, 二重盲検, 基剤対照	すべてのアトピー性皮膚炎病変 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 例	○
第 III 相	比較試験 [DMVT-505-3001] (米国, カナダ)	尋常性 乾癬患者	多施設共同, ランダム 化, 二重盲検, 基剤対照	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 例	○
	比較試験 [DMVT-505-3002] (米国, カナダ)	尋常性 乾癬患者	多施設共同, ランダム 化, 二重盲検, 基剤対照	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 例	○
	長期投与試験 [DMVT-505-3003] (米国, カナダ)	尋常性 乾癬患者	多施設共同, 非盲検	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 例	○

注 1) : 一部承認された製剤とは異なる製剤を使用

注 2) : 承認された製剤とは異なる製剤を使用

注意 : 本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を, 用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

国内第 I 相皮膚刺激性試験 (200920 試験, 健康成人対象) ³⁾

第 1 部では, 健康成人 (20 例) を対象として, 本剤を半密閉条件で単回塗布し, 単純パッチテスト及び光パッチテストによって皮膚刺激性を検討した。

単純パッチテストでは, パッチ貼付 48 時間後にパッチを除去して, 30 分後及び 24 時間後 (パッチ貼付から 48.5 時間後及び 72 時間後) に評価者が皮膚刺激性を判定した。その結果, 本剤 0.5% の塗布 48.5 時間後, 20 名中 1 名に軽い紅斑 (±) が認められた。治験実施計画書の規定に基づき, 皮膚刺激性は陰性と判定された。本剤及び基剤クリーム塗布部位並びに空パッチ貼付部位で皮膚刺激性は認められなかった。

光パッチテストでは, パッチ貼付 24 時間後にパッチを除去した後に, 6.0 J/cm² の UVA を照射し, 30 分後に光蕁麻疹を評価した。その結果, 光蕁麻疹及び光毒性反応は認められなかった。

第 2 部では, 健康成人 (6 例) を対象として, 本剤を開放条件で 7 日間反復塗布し, 皮膚刺激性を検討した。反復投与試験では, 本剤 0.5%, 1% 又は基剤クリームを, 1 日 2 回 7 日間塗布した。治験薬塗布 11.5 時間後に薬剤を拭き取り, 30 分後に皮膚刺激性を判定した。また, 治験薬塗布 2 時間後に皮膚の自覚症状を評価した。その結果, 本剤 0.5% 群の 6 名中 2 名 (33%) 及び本剤 1% 群の 6 名中 3 名 (50%) に最大の皮膚反応として軽い紅斑 (±) が認められた。治験実施計画書の規定に基づき, 皮膚刺激性は陰性と判定された。基剤クリーム塗布部位で皮膚刺激性反応は認められなかった。また, 皮膚の自覚症状は認められなかった。

第1部及び第2部いずれも、重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った副作用及び死亡は認められなかった。臨床検査値、血圧、脈拍数、12誘導心電図でも臨床上問題となる変動は認められなかった。

2) QT/QTc 評価試験

前期第II相臨床試験 最大投与試験（尋常性乾癬患者対象，海外臨床試験） [DMVT-505-2002] ⁴⁾

尋常性乾癬の広範囲病変（病変%BSA \geq 20%，ただし、頭皮、手掌、足裏を除く）を有する成人患者を対象に、本剤1%を1日1回29日間塗布した場合のQT間隔に対する作用を検討した。

ホルター心電図モニタリングでタピナロフのQT間隔に対する影響を評価した。測定時点ごとの解析ではタピナロフはQT間隔に臨床的に意味がある影響を及ぼさなかった。タピナロフクリーム塗布後のFridericia法で補正したQT間隔のBaselineからの平均変化量 (Δ QTcF) は、いずれの測定時点においても陰性であり、-7.2ミリ秒（投与1時間後）～-1.1ミリ秒（投与2時間後）であった。90%CIの上限の最高値は投与2時間後の3.90ミリ秒であった。

また、平均 Δ HR（心拍数のBaselineからの平均変化量）の範囲は2.6拍/分（投与3時間後）から5.0拍/分（投与8時間後）であり、PR及びQRS間隔に対する臨床的に意味がある影響は認められなかった。

タピナロフの血漿中濃度QTc解析の結果、本試験で認められたタピナロフの血漿中濃度の範囲内で臨床的に意味のあるQT間隔に対する作用は認められなかった。4,680 pg/mLのタピナロフの血漿中濃度の範囲まで10ミリ秒を超える Δ QTcFは認められなかった。

治験薬と関連したTEAEは、21例中毛包炎4例（19.0%）、頭痛2例（9.5%）、疲労及びそう痒症が各1例（4.8%）認められた。重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った副作用及び死亡は認められなかった。

3) 薬力学的試験

国内第I相臨床試験（ZBX5-1試験，アトピー性皮膚炎患者対象）⁵⁾

アトピー性皮膚炎患者（30例）を対象として、本剤1%を1日1回、8週間投与した場合の皮膚バリア機能に及ぼす影響を検討した。

Week 8の標的的病変部位におけるSCH及びTEWLのBaselineからの変化量は、SCHでは2.826 AU（95%CI：0.091～5.561 AU）であり、Baselineと比べて有意に増加し（ $p = 0.0433$ ）、TEWLでは-8.03 g/m²/hr（95%CI：-11.23～-4.83 g/m²/hr）であり、Baselineと比べて有意に減少した（ $p < 0.0001$ ）。

死亡及び副作用は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

1) 国際共同後期第II相用量設定試験（203121試験，アトピー性皮膚炎患者対象）⁶⁾

【 目 的 】 主要目的

- ・ アトピー性皮膚炎患者を対象として、本剤の薬剤濃度（0.5%及び1%）及び塗布頻度（QD又はBID）と有効性反応の関係を検討する。

副次目的

- ・ アトピー性皮膚炎患者を対象として、本剤の有効性を評価する。
- ・ アトピー性皮膚炎患者を対象として、本剤の安全性と忍容性を評価する。

【試験デザイン】 多施設共同、ランダム化、二重盲検、基剤対照、6群、並行群間、用量設定試験

【 対 象 】 アトピー性皮膚炎患者

- ・ 本剤 1%BID群40例、1%QD群41例、0.5%BID群43例、0.5%QD群41例
- ・ 基剤群 BID群42例、QD群40例

【主な選択基準】

- ・ 同意取得時点で12歳以上65歳以下の男女
- ・ Hanifin and Rajkaの基準に基づきアトピー性皮膚炎と判断され、活動性炎症病変を有する患者

- ・ スクリーニング時及び **Baseline** の病変%BSA が 5%以上 35%以下（頭皮を除く）の患者
- ・ **Baseline** の IGA スコアが 3（中等症）又は 4（重症）の患者
- ・ スクリーニング時及び **Baseline** に 3 cm²以上の標的病変が少なくとも 1 個ある患者（手，足，ないし性器にあってはならない）
- ・ 女性の場合は，妊娠中又は授乳中ではない患者。妊娠の可能性がない患者。妊娠可能な女性の場合は有効な避妊法を取ることを。

【主な除外基準】

- ・ 治験担当医師の判断により，**Baseline** の前 4 週以内にアトピー性皮膚炎の経過が不安定（自然に改善，又は急速に悪化）であった患者
- ・ 免疫不全（例：リンパ腫，後天性免疫不全症候群，ウィスコット・オルドリック症候群）の既往又は合併，若しくは **Baseline** の前 5 年以内の悪性疾患の既往がある患者
- ・ **Baseline** の前 4 週以内に抗生物質，抗ウイルス薬，抗寄生虫薬，抗原虫薬，又は抗真菌薬による全身性治療が必要な慢性ないし急性感染症に罹患した患者
- ・ 活動性の急性細菌性，真菌性，又はウイルス性（例：単純ヘルペス，带状疱疹，水痘）皮膚感染症の **Baseline** の前 1 週以内の既往，若しくは **Baseline** での合併がある患者
- ・ 試験の評価に影響を与える恐れがあると治験担当医師が判断する，他の併発皮膚疾患（例：ネザートン症候群のような全身性紅皮症，又は乾癬），色素沈着，ないし広範な瘢痕を有する患者
- ・ 手又は足だけにアトピー性皮膚炎病変があり，顔面あるいは皴皸などの他の古典的部位の既往歴を伴わない患者
- ・ 他のタイプの湿疹を有する患者
- ・ 被験者の治験完了を妨げる可能性があるとして治験担当医師が判断する，重篤な疾患，医学的，身体的又は精神的疾患の既往又は合併がある患者
- ・ 治験薬の賦形剤に対する既知の過敏症がある患者
- ・ 肝疾患の合併又は慢性既往歴，既知の肝胆道系異常（ジルベール症候群，無症候性胆石を除く）を有する患者及び HBs 抗原陽性，又はスクリーニング前 3 ヶ月以内に HCV 抗体が陽性の患者
- ・ ALT が基準値上限の 2 倍以上の患者，又は ALP 及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者（直接ビリルビン分画が 35%未満であれば，総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者も組み入れ可）
- ・ QTc が 450 ミリ秒（脚ブロックの場合は 480 ミリ秒）以上の患者
- ・ 被験者のアトピー性皮膚炎に影響を及ぼしうると治験担当医師が判断する，紫外線療法，自然又は人工的な紫外線照射源（例：光線療法，日焼けベッド）への長期曝露が，**Baseline** の前 4 週以内に行われた又は予定されている患者
- ・ 表 1 に示す治療を **Baseline** 前の washout 期間に受けた患者
- ・ 過去に本剤の治験に参加した患者

表 1 Baseline 前の washout 期間の禁止治療 (203121 試験)

治療	Baselineを起点とした 禁止開始時期
生物学的製剤	12週前又は半減期の5倍前 (いずれか長い期間)
シクロスポリン, メトトレキサート, アザチオプリン, 又は他の全身性の免疫抑制剤ないし免疫調節薬	8週前
全身性の副腎皮質ステロイド又は副腎皮質刺激ホルモン 類似体	4週前
予防接種, 鎮静作用のある抗ヒスタミン剤 (鎮静作用のない抗ヒスタミン剤は許容)	2週前
局所治療 副腎皮質ステロイド, カルシニューリン阻害薬, 又は コルタール	2週前
局所抗生物質, 抗菌クレンジングボディウォッシュ/ソ ープ, 又は希釈次亜塩素酸ナトリウムを使用したbleach baths療法	1週前

【試験方法】 本剤 (0.5%, 1%) 又は基剤を 12 週間 1 日 1 回又は 1 日 2 回, すべてのアトピー性皮膚炎病変部位 (頭皮を除く) に塗布する。

【評価項目】 <有効性>

主要評価項目

- ・ Week 12 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)

<安全性>

- ・ 有害事象及び重篤な有害事象
- ・ バイタルサイン, 12 誘導心電図, 臨床検査値
- ・ 局所忍容性評価 (治験薬塗布部位での刺激性評価)

【結果】

<有効性>

主要評価項目

Week 12 の IGA 反応率

Week 12 の IGA 反応率は, 基剤 QD 群で 44%, 0.5%QD 群で 40%, 1%QD 群で 51%, 基剤 BID 群で 36%, 0.5%BID 群で 50%, 1%BID 群で 58%であった (OC 法)。本剤群のうち, Week 12 の IGA 反応率が基剤群と比較して高かった群は 1%QD, 0.5%BID, 1%BID の 3 群であった。Week 12 の IGA 反応率は, 塗布頻度 (QD 又は BID) に関わらず, 0.5%群と比較して 1%群で高かった (表 2)。

日本人部分集団の Week 12 の IGA 反応率は, 基剤 QD 群で 50%, 0.5%QD 群で 29%, 1%QD 群で 86%, 基剤 BID 群で 57%, 0.5%BID 群で 38%, 1%BID 群で 57%であった (OC 法) (表 3)。

表2 各来院日のIGA反応率（203121試験, ITT, OC）

Visit	記述統計量	本剤群				基剤群	
		1% BID (N = 40)	1% QD (N = 41)	0.5% BID (N = 43)	0.5% QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)
Week 1	例数	38	41	39	37	38	32
	IGA反応例数(%)	2 (5)	2 (5)	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)
	95% CI(%)	0.6, 17.7	0.6, 16.5	0.0, 9.0	0.1, 14.2	0.1, 13.8	0.1, 16.2
	基剤群との IGA反応率の差 %(95% CI)	2.6 (-20.9, 25.9)	1.8 (-21.2, 24.5)	-2.6 (-24.5, 19.5)	-0.4 (-23.7, 23.1)		
Week 2	例数	39	39	39	39	33	32
	IGA反応例数(%)	7 (18)	7 (18)	4 (10)	5 (13)	5 (15)	3 (9)
	95% CI(%)	7.5, 33.5	7.5, 33.5	2.9, 24.2	4.3, 27.4	5.1, 31.9	2.0, 25.0
	基剤群との IGA反応率の差 %(95% CI)	2.8 (-20.4, 25.8)	8.6 (-14.8, 31.2)	-4.9 (-27.8, 18.4)	3.4 (-19.7, 26.4)		
Week 4	例数	38	39	38	39	30	32
	IGA反応例数(%)	12 (32)	15 (38)	10 (26)	9 (23)	6 (20)	3 (9)
	95% CI(%)	17.5, 48.7	23.4, 55.4	13.4, 43.1	11.1, 39.3	7.7, 38.6	2.0, 25.0
	基剤群との IGA反応率の差 %(95% CI)	11.6 (-12.3, 34.5)	29.1 (5.6, 49.9)	6.3 (-17.5, 29.5)	13.7 (-9.8, 36.0)		
Week 8	例数	36	37	34	38	29	27
	IGA反応例数(%)	15 (42)	20 (54)	13 (38)	16 (42)	8 (28)	5 (19)
	95% CI(%)	25.5, 59.2	36.9, 70.5	22.2, 56.4	26.3, 59.2	12.7, 47.2	6.3, 38.1
	基剤群との IGA反応率の差 %(95% CI)	14.1 (-10.6, 37.1)	35.5 (11.1, 56.8)	10.6 (-14.1, 34.6)	23.6 (-0.9, 46.3)		
Week 12	例数	36	37	32	35	28	25
	IGA反応例数(%)	21 (58)	19 (51)	16 (50)	14 (40)	10 (36)	11 (44)
	95% CI(%)	40.8, 74.5	34.4, 68.1	31.9, 68.1	23.9, 57.9	18.6, 55.9	24.4, 65.1
	基剤群との IGA反応率の差 %(95% CI)	22.6 (-2.4, 45.5)	7.4 (-18.3, 32.0)	14.3 (-11.2, 38.7)	-4.0 (-29.3, 21.6)		
FU1/ Week 14	例数	34	35	31	33	27	25
	IGA反応例数(%)	15 (44)	15 (43)	16 (52)	12 (36)	7 (26)	9 (36)
	95% CI(%)	27.2, 62.1	26.3, 60.6	33.1, 69.8	20.4, 54.9	11.1, 46.3	18.0, 57.5
	基剤群との IGA反応率の差 %(95% CI)	18.2 (-6.9, 42.0)	6.9 (-18.9, 32.0)	25.7 (-0.1, 49.2)	0.4 (-25.6, 25.6)		
FU2/ Week 16	例数	34	36	31	35	27	25
	IGA反応例数(%)	12 (35)	13 (36)	12 (39)	14 (40)	8 (30)	7 (28)
	95% CI(%)	19.7, 53.5	20.8, 53.8	21.8, 57.8	23.9, 57.9	13.8, 50.2	12.1, 49.4
	基剤群との IGA反応率の差 %(95% CI)	5.7 (-19.2, 30.4)	8.1 (-17.4, 32.9)	9.1 (-16.7, 33.9)	12.0 (-13.9, 36.8)		
Early WD	例数	3	4	7	3	11	11
	IGA反応例数(%)	1 (33)	0	1 (14)	1 (33)	0	1 (9)
	95% CI(%)	0.8, 90.6	0.0, 60.2	0.4, 57.9	0.8, 90.6	0.0, 28.5	0.2, 41.3
	基剤群との IGA反応率の差 %(95% CI)	33.3 (-31.9, 90.6)	-9.1 (-62.4, 47.8)	14.3 (-32.2, 57.9)	24.2 (-40.3, 80.9)		

IGA反応例：Week 12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
 基剤群とのPGA反応率の差は本剤1%BID群-基剤BID群、本剤0.5%BID群-基剤BID群、本剤1%QD群-基剤QD群、本剤0.5%QD群-
 基剤QD群で求めた。

表 3 日本人部分集団の Week 12 の IGA 反応率 (203121 試験, ITT, OC)

記述統計量	本剤群				基剤群	
	1%BID (N = 7)	1%QD (N = 7)	0.5%BID (N = 9)	0.5%QD (N = 7)	BID (N = 8)	QD (N = 8)
例数	7	7	8	7	7	4
IGA反応例数(%)	4 (57)	6 (86)	3 (38)	2 (29)	4 (57)	2 (50)
95%CI(%)	18.4, 90.1	42.1, 99.6	8.5, 75.5	3.7, 71.0	18.4, 90.1	6.8, 93.2
基剤群との IGA反応率の差 %(95%CI)	0.0 (-53.9, 53.9)	35.7 (-25.9, 83.7)	-19.6 (-65.5, 33.7)	-21.4 (-74.1, 39.8)		

IGA反応例：Week 12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
基剤群とのPGA反応率の差は本剤1%BID群-基剤BID群，本剤0.5%BID群-基剤BID群，本剤1%QD群-基剤QD群，本剤0.5%QD群-基剤QD群で求めた。

<安全性>

TEAE

治験薬と関連した TEAE は、基剤 QD 群で 40 例中 2 例（5%）、0.5%QD 群で 41 例中 4 例（10%）、1%QD 群で 41 例中 6 例（15%）、基剤 BID 群で 42 例中 6 例（14%）、0.5%BID 群で 43 例中 8 例（19%）、1%BID 群で 40 例中 6 例（15%）、合計で 247 例中 32 例（13%）に認められ、いずれの薬剤濃度、塗布頻度の本剤群でも、基剤群と比較して高かった。本剤群で最も発現頻度の高かった事象は毛包炎（0.5%QD 群で 5%、1%QD 群で 7%、0.5%BID 群で 5%、1%BID 群で 5%）であった。

本治験で死亡及び治験薬に関連した重篤な TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は本剤群でアトピー性皮膚炎 4 例、接触皮膚炎、適用部位浮腫、重複感染、灼熱感、頭痛、不安、注意欠陥多動性障害が各 1 例で、基剤群でアトピー性皮膚炎 4 例、適用部位紅斑、適用部位疼痛、適用部位そう痒感、膿痂疹が各 1 例であった。

日本人部分集団で、治験薬と関連した TEAE は、0.5%QD 群で 7 例中 1 例（14%）、0.5%BID 群で 9 例中 2 例（22%）、1%BID 群で 7 例中 2 例（29%）、合計で 46 例中 5 例（11%）に認められた。

日本人部分集団で死亡及び治験薬に関連した重篤な TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は本剤群で適用部位浮腫、灼熱感、接触皮膚炎が各 1 例であった。

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図

本剤群の 6 例で肝機能検査値の上昇（ALT/AST が基準値上限の 2 倍超）が認められたが、塗布を中止することなくすべて回復した。その他の臨床検査値で、臨床上問題となる変動は認められなかった。

バイタルサインで臨床上問題となる変動は認められなかった。

治験期間中に 49 例の被験者に 12 誘導心電図の異常所見が認められた。異常所見の発現頻度は本剤群 165 例中 35 例（0.5%QD 群 8 例、1%QD 群 10 例、0.5%BID 群 5 例、1%BID 群 12 例）と基剤群 82 例中 14 例（基剤 QD 群 9 例、基剤 BID 群 5 例）で同程度であった。

局所忍容性評価

本剤群の局所忍容性スコアに、本剤の薬剤濃度（0.5%及び 1%）及び塗布頻度（QD 又は BID）による明らかな違いは認められなかった。

2) 国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（203120 試験，尋常性乾癬患者対象）⁷⁾

【 目 的 】 主要目的

- ・ 尋常性乾癬患者を対象として，本剤の薬剤濃度（0.5%及び1%）及び塗布頻度（QD又はBID）と有効性反応の関係を検討する。

副次目的

- ・ 尋常性乾癬患者を対象として，本剤の有効性を評価する。
- ・ 尋常性乾癬患者を対象として，本剤の安全性と忍容性を評価する。

【試験デザイン】 多施設共同，ランダム化，二重盲検，基剤対照，6群，並行群間，用量設定試験

【 対 象 】 尋常性乾癬患者

- ・ 本剤 1%BID群 38例，1%QD群 38例，0.5%BID群 38例，0.5%QD群 38例
- ・ 基剤 BID群 37例，QD群 38例

【主な選択基準】

- ・ 同意取得時点で尋常性乾癬と診断されて6ヵ月以上経過し，病状が安定している18歳以上65歳以下の男女
- ・ スクリーニング時及びBaselineの病変%BSAが体表面積の1%以上15%以下（頭皮を除く）の患者
- ・ BaselineのPGAスコアが2（軽症），3（中等症）又は4（重症）の患者
- ・ スクリーニング時及びBaselineに，体幹又は四肢の近位部分（膝，肘及び間擦部位を除く）に3cm×3cm以上の標的プラークがある患者
- ・ 女性の場合は，妊娠中又は授乳中ではない患者。妊娠の可能性がない患者。妊娠可能な女性の場合は有効な避妊法を取ること。

【主な除外基準】

- ・ 乾癬病変部位に感染症の兆候がある患者
- ・ 被験者の治験完了を妨げる可能性があるとして治験担当医師が判断する，重篤な疾患，医学的，身体的又は精神的疾患の既往又は合併がある患者
- ・ 治験への参加が好ましくないと治験担当医師が判断する，治験薬の賦形剤又は他の薬剤に対する既知の過敏症又は他のアレルギーがある患者
- ・ 肝疾患の合併又は慢性既往歴，既知の肝胆道系異常（ジルベール症候群，無症候性胆石を除く）を有する患者及びHBs抗原陽性，又はスクリーニング前3ヵ月以内にHCV抗体が陽性の患者
- ・ ALTが基準値上限の2倍以上の患者，又はALP及び総ビリルビンが基準値上限の1.5倍を超える患者（直接ビリルビン分画が35%未満であれば，総ビリルビンが基準値上限の1.5倍を超える患者も組み入れ可）
- ・ QTcが450ミリ秒（脚ブロックの場合は480ミリ秒）以上の患者
- ・ 被験者の尋常性乾癬に影響を及ぼしうると治験担当医師が判断する，紫外線療法，自然又は人工的な紫外線照射源（例：光線療法，日焼けベッド）への長期曝露が，Baselineの前4週以内に行われた又は予定されている患者
- ・ 表4に示す治療をBaseline前のwashout期間に受けた患者
- ・ 過去に本剤の治験に参加した患者

表 4 Baseline 前の washout 期間の禁止治療 (203120 試験)

治療	Baselineを起点とした禁止開始時期
生物学的製剤	12週前又は半減期の5倍前 (いずれか長い期間)
経口レチノイド	12週前
シクロスポリン, インターフェロン, メトトレキサート, 他の免疫抑制剤ないし免疫調節薬の全身性投与, 又はPUVA治療	8週前
全身性の副腎皮質ステロイド又は副腎皮質刺激ホルモン類似体	4週前
予防接種	2週前
乾癬を悪化させる可能性があることが既知の薬剤 (12週を超えて一定用量を受けている場合を除く) β遮断薬 (プロプラノロール等), リチウム, ヨウ化物, アンジオテンシン変換酵素阻害薬及びインドメタシン等	2週前
局所治療 副腎皮質ステロイド, 免疫調節剤, アントラリン (ジスラノール), ビタミンD誘導体, レチノイド, 又は コールタール	2週前

【試験方法】 本剤 (0.5%, 1%) 又は基剤を 12 週間 1 日 1 回又は 1 日 2 回, すべての乾癬病変部位 (頭皮を除く) に塗布する。

【評価項目】 <有効性>

主要評価項目

- ・ 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)

<安全性>

- ・ 有害事象及び重篤な有害事象
- ・ バイタルサイン, 12 誘導心電図, 臨床検査値
- ・ 局所忍容性評価 (治験薬塗布部位での刺激性評価)

【結果】

<有効性>

主要評価項目

Week 12 の PGA 反応率

Week 12 の PGA 反応率は, 基剤 QD 群で 5%, 0.5%QD 群で 36%, 1%QD 群で 56%, 基剤 BID 群で 11%, 0.5%BID 群で 46%, 1%BID 群で 65%であった (OC 法)。Week 12 の PGA 反応率は, 基剤群と比較して本剤群で明らかに高く, また, 0.5%群と比較して 1%群で高かった (表 5)。

日本人部分集団の Week 12 の PGA 反応率は, 基剤 QD 群で 0%, 0.5%QD 群で 33%, 1%QD 群で 67%, 基剤 BID 群で 0%, 0.5%BID 群で 50%, 1%BID 群で 100%であった (OC 法) (表 6)。

表 5 各来院日の PGA 反応率 (203120 試験, mITT, OC)

Visit	記述統計量	本剤群				基剤群	
		1%BID (N = 34)	1%QD (N = 35)	0.5%BID (N = 32)	0.5%QD (N = 32)	BID (N = 30)	QD (N = 33)
Week 1	例数	32	35	31	32	28	32
	PGA反応例数(%)	0	0	1 (3)	0	1 (4)	0
	95%CI(%)	0.0, 10.9	0.0, 10.0	0.1, 16.7	0.0, 10.9	0.1, 18.3	0.0, 10.9
	基剤群との PGA反応率の差 %(95%CI)	-3.6 (-28.8, 21.9)	NA	-0.3 (-25.4, 25.1)	NA	/	/
Week 2	例数	32	33	30	32	24	30
	PGA反応例数(%)	3 (9)	3 (9)	3 (10)	2 (6)	0	0
	95%CI(%)	2.0, 25.0	1.9, 24.3	2.1, 26.5	0.8, 20.8	0.0, 14.2	0.0, 11.6
	基剤群との PGA反応率の差 %(95%CI)	9.4 (-17.5, 35.3)	9.1 (-15.4, 33.3)	10.0 (-17.1, 36.1)	6.3 (-19.3, 31.0)	/	/
Week 4	例数	28	31	29	32	22	26
	PGA反応例数(%)	4 (14)	6 (19)	5 (17)	4 (13)	1 (5)	0
	95%CI(%)	4.0, 32.7	7.5, 37.5	5.8, 35.8	3.5, 29.0	0.1, 22.8	0.0, 13.2
	基剤群との PGA反応率の差 %(95%CI)	9.7 (-18.2, 36.7)	19.4 (-6.9, 43.6)	12.7 (-15.1, 38.9)	12.5 (-13.6, 37.4)	/	/
Week 8	例数	26	27	27	32	20	20
	PGA反応例数(%)	11 (42)	10 (37)	9 (33)	13 (41)	0	0
	95%CI(%)	23.4, 63.1	19.4, 57.6	16.5, 54.0	23.7, 59.4	0.0, 16.8	0.0, 16.8
	基剤群との PGA反応率の差 %(95%CI)	42.3 (13.8, 66.0)	37.0 (8.7, 61.3)	33.3 (4.8, 58.2)	40.6 (12.8, 63.9)	/	/
Week 12	例数	23	25	26	28	19	20
	PGA反応例数(%)	15 (65)	14 (56)	12 (46)	10 (36)	2 (11)	1 (5)
	95%CI(%)	42.7, 83.6	34.9, 75.6	26.6, 66.6	18.6, 55.9	1.3, 33.1	0.1, 24.9
	基剤群との PGA反応率の差 %(95%CI)	54.7 (25.9, 76.6)	51.0 (22.2, 73.2)	35.6 (6.3, 60.5)	30.7 (1.6, 55.9)	/	/
FU1/ Week 14	例数	23	26	24	27	19	19
	PGA反応例数(%)	13 (57)	16 (62)	7 (29)	10 (37)	1 (5)	0
	95%CI(%)	34.5, 76.8	40.6, 79.8	12.6, 51.1	19.4, 57.6	0.1, 26.0	0.0, 17.6
	基剤群との PGA反応率の差 %(95%CI)	51.3 (22.0, 74.0)	61.5 (34.6, 81.0)	23.9 (-6.1, 51.0)	37.0 (7.8, 61.6)	/	/
FU2/ Week 16	例数	24	26	26	28	19	19
	PGA反応例数(%)	14 (58)	14 (54)	9 (35)	10 (36)	1 (5)	0
	95%CI(%)	36.6, 77.9	33.4, 73.4	17.2, 55.7	18.6, 55.9	0.1, 26.0	0.0, 17.6
	基剤群との PGA反応率の差 %(95%CI)	53.1 (24.7, 75.6)	53.8 (25.8, 75.5)	29.4 (-0.3, 55.0)	35.7 (6.5, 60.2)	/	/
Early WD	例数	10	7	4	2	10	9
	PGA反応例数(%)	1 (10)	3 (43)	1 (25)	0	0	0
	95%CI(%)	0.3, 44.5	9.9, 81.6	0.6, 80.6	0.0, 84.2	0.0, 30.8	0.0, 33.6
	基剤群との PGA反応率の差 %(95%CI)	10.0 (-36.9, 53.9)	42.9 (-6.3, 81.6)	25.0 (-35.7, 80.6)	NA	/	/

PGA反応例：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
 基剤群とのPGA反応率の差は本剤1%BID群-基剤BID群, 本剤0.5%BID群-基剤BID群, 本剤1%QD群-基剤QD群, 本剤0.5%QD群-
 基剤QD群で求めた。

表 6 日本人部分集団の Week 12 の PGA 反応率 (203120 試験, mITT, OC)

記述統計量	本剤群				基剤群	
	1%BID (N = 6)	1%QD (N = 6)	0.5%BID (N = 6)	0.5%QD (N = 6)	BID (N = 6)	QD (N = 6)
例数	4	6	6	6	4	2
PGA反応例数(%)	4 (100)	4 (67)	3 (50)	2 (33)	0	0
95%CI(%)	39.8, 100.0	22.3, 95.7	11.8, 88.2	4.3, 77.7	0.0, 60.2	0.0, 84.2
基剤群との PGA反応率の差 %(95%CI)	100.0 (-26.1, 100.0)	66.7 (-23.7, 98.7)	50.0 (-16.8, 93.2)	33.3 (-53.4, 90.6)		

<安全性>

TEAE

治験薬と関連した TEAE は、基剤 QD 群で 38 例中 1 例 (3%)、基剤 BID 群で 37 例中 1 例 (3%)、0.5%QD 群で 38 例中 8 例 (21%)、1%QD 群で 38 例中 10 例 (26%)、0.5%BID 群で 38 例中 6 例 (16%)、1%BID 群で 38 例中 10 例 (26%)、合計で 227 例中 36 例 (16%) に認められた。治験薬と関連した TEAE の発現頻度は、いずれの薬剤濃度、塗布頻度の本剤群でも、基剤群と比較して高かった。治験薬と関連した TEAE のうち、本剤群で最も発現頻度の高かった事象は毛包炎 (0.5%QD 群で 13%、1%QD 群で 5%、0.5%BID 群で 8%、1%BID 群で 13%) であり、次いで接触皮膚炎 (0.5%QD 群で 3%、1%QD 群で 8%、0.5%BID 群で 3%、1%BID 群で 5%) であった。

死亡及び治験薬に関連した重篤な TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は本剤群で接触皮膚炎 6 例、適用部位皮膚炎 2 例、間擦疹、そう痒症、蕁麻疹、顔面痛、乾燥症、冠動脈疾患、嘔吐、毛包炎、咽頭浮腫が各 1 例で、基剤群で乾癬 1 例であった。

日本人部分集団で、治験薬と関連した TEAE は基剤 QD 群で 6 例中 1 例 (17%)、0.5%QD 群で 6 例中 1 例 (17%)、合計で 36 例中 2 例 (6%) に認められた。

死亡及び治験薬に関連した重篤な TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は本剤群で接触皮膚炎、間擦疹が各 1 例で、基剤群で乾癬 1 例であった。

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図で临床上問題となる変動は認められなかった。

局所忍容性評価

本剤群の局所忍容性スコアに、本剤の薬剤濃度 (0.5%及び 1%) 及び塗布頻度 (QD 又は BID) による明らかな違いは認められなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第 III 相比較試験及び継続投与試験 (ZBB4-1 試験, アトピー性皮膚炎患者対象)⁸⁾

【 目 的 】 第 1 部では、アトピー性皮膚炎患者に本剤 1% を 8 週間投与した場合の有効性及び安全性を基剤クリームと比較して評価する。

第 1 部と第 2 部を通して、アトピー性皮膚炎患者に本剤 1% を最長 24 週間投与した場合の安全性、有効性及び薬物動態を評価する。

【試験デザイン】 第 1 部：多施設共同、ランダム化、二重盲検、基剤対照、並行群間試験

第 2 部：多施設共同、非盲検、非対照試験

【 対 象 】 アトピー性皮膚炎患者

第 1 部 :

- ・ 治験薬塗布被験者数 : 1%群 144 例, 基剤群 72 例
- ・ 有効性解析対象集団 (FAS) : 1%群 144 例, 基剤群 70 例
- ・ 有効性解析対象集団 (PPS) : 1%群 126 例, 基剤群 50 例
- ・ 安全性解析対象集団 : 1%群 144 例, 基剤群 71 例

全期間 (第 1 部及び第 2 部) :

- ・ 被験薬 (本剤 1%) 塗布被験者数 : 1% - 1%群 144 例, 基剤 - 1%群 56 例
- ・ 安全性解析対象集団 : 1% - 1%群 144 例, 基剤 - 1%群 55 例
- ・ 有効性解析対象集団 : 1% - 1%群 144 例, 基剤 - 1%群 55 例
- ・ 薬物動態解析対象集団 : 1% - 1%群 144 例, 基剤 - 1%群 54 例

【主な選択基準】

- ・ 同意取得時点で 12 歳以上の外来通院が可能な日本人患者
- ・ 同意取得時までに日本皮膚科学会の基準に基づきアトピー性皮膚炎と診断された患者
- ・ 事前検査日及び治験薬投与開始日 (Week 0) の IGA スコアが 3 (中等症) *, 又は 4 (重症) の患者
*IGA スコアが 3 の患者を主な対象 (80%以上) とする。
- ・ 事前検査日及び Week 0 の EASI スコア (被髪頭部を除く) が 10 以上の患者
- ・ 事前検査日及び Week 0 の病変%BSA が 5%以上 30%以下 (被髪頭部を除く) の患者

【主な除外基準】

- ・ 試験の評価に影響を与える恐れがあると治験責任医師又は治験分担医師が判断する, 重大な皮膚疾患や炎症性疾患の合併がある患者
- ・ 急性活動性の細菌性, 真菌性又はウイルス性 (例: 単純ヘルペス, 帯状疱疹, 水痘) 皮膚感染症の Week 0 の前 1 週以内の既往, 若しくは Week 0 で合併がある患者
- ・ 表 7 に示す治療を Week 0 前の該当期間に受けた患者
- ・ 脳, 肝, 腎, 循環器系, 呼吸器系, 消化器系, 血液系, 内分泌系, 代謝系及び精神系等に重篤な合併症を有する患者
- ・ 悪性腫瘍の合併又は事前検査日の前 5 年以内の既往がある患者
- ・ 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠可能な女性の場合, 事前検査日における妊娠検査が陰性でなかった患者。妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性の場合, 治験期間中 (女性は同意取得時から最終観察終了まで, 男性は Week 0 から最終観察終了まで) に禁欲すること, 又は性交渉を行う場合に適切な避妊法を取ることに同意が得られなかった患者
- ・ 過去に本剤 (旧処方製剤及び基剤クリームを含む) の投与を受けた患者

表 7 Week 0 前の禁止治療（ZBB4-1 試験）

治療	Week 0を起点とした 禁止開始時期
アトピー性皮膚炎に適応を有する又はアトピー性皮膚炎に有効性を示す可能性がある生物学的製剤	12週前又は半減期の5倍前 (いずれか長い期間)
国内未承認薬及び他の治験薬／試験薬 国内未承認医療機器及び治験機器／試験機器	12週前又は半減期の5倍前 (いずれか長い期間)
光線治療（被髪頭部への施行は可能）	4週前
アトピー性皮膚炎に適応を有する又はアトピー性皮膚炎に有効性を示す可能性がある全身性治療 例：副腎皮質ステロイド（吸入剤を含む）、免疫抑制薬（シクロスポリン等） 注：抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬（ケミカルメディエーター遊離抑制薬等）は使用可能、ただし事前検査日以降は投与量及び投与頻度を変更しない	4週前
生ワクチンの予防接種	4週前
減感作療法	4週前
ストロングスト及びベリーストロングクラスの外用副腎皮質ステロイド（被髪頭部への使用は可能）	2週前
アトピー性皮膚炎に適応を有する又はアトピー性皮膚炎に有効性を示す可能性がある外用治療（被髪頭部への使用は可能） 例：ストロングクラス以下の外用副腎皮質ステロイド、タクロリムス軟膏、デルゴシチニブ軟膏 注：保湿剤／保護剤（ヘパリン類似物質、尿素製剤、ワセリン、亜鉛華軟膏等）、外用抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬は使用可能	1週前

【試験方法】 第1部：

本剤 1%又は基剤を 8 週間 1 日 1 回、すべてのアトピー性皮膚炎病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布する。

第2部：

本剤 1%を 16 週間 1 日 1 回、すべてのアトピー性皮膚炎病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布する。

【解析対象】 第1部：

FAS を主たる解析対象集団とし、補足的解析として PPS での解析も実施した。

- ・ FAS：第1部で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
- ・ PPS：治験実施計画に適合し、第1部の治験薬の塗布率が75%以上で、Week 8（又は Week 8 に相当する中止時観察日）の IGA スコアの評価を受けた被験者から構成される集団

全期間（第1部及び第2部）：

被験薬（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した。

【 評 価 項 目 】 <有効性>

第 1 部 :

主要評価項目

Week 8 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)

重要な副次評価項目

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)

全期間 (第 1 部及び第 2 部) :

- ・ 各来院日の IGA 反応率
- ・ 各来院日の EASI-75 達成率

<安全性>

第 1 部 :

- ・ 有害事象及び副作用
- ・ 臨床検査値及びバイタルサイン

全期間 (第 1 部及び第 2 部) :

- ・ 有害事象及び副作用
- ・ 臨床検査値及びバイタルサイン

【 結 果 】

<有効性>

第 1 部 :

主要評価項目

Week 8 の IGA 反応率

FAS の主解析, 感度分析, 及び PPS の補足的解析の結果を表 8 に示した。

Week 8 の IGA 反応率 (FAS での MI) は, 本剤 1%群で 20.24%, 基剤群で 2.24%であり, 2 群間の差 (本剤 1%群 - 基剤群) 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%), 基剤に対する本剤 1%の優越性が示された。感度分析 (FAS での NRI) や補足的解析 (PPS での OC) でも同様の結果が得られた。

表 8 Week 8 の IGA 反応率 (ZBB4-1 試験, 第 1 部)

解析対象集団 (解析手法)	記述統計量	本剤1%群 FAS : 144例 PPS : 126例	基剤群 FAS : 70例 PPS : 50例
FAS, MI (主解析)	例数	144	70
	IGA反応率(%)	20.24	2.24
	基剤群とのIGA反応率の差 [95%CI] (Sato)	18.0 [10.0, 25.9]	
	p値*1	0.0007	
FAS, NRI (感度分析)	例数	144	70
	IGA反応例数(%)	27 (18.8)	1 (1.4)
	基剤群とのIGA反応率の差 [95%CI](Sato)	17.3 [10.3, 24.2]	
	p値*2	0.0004	
PPS, OC (補足的解析)	例数	125	50
	IGA反応例数(%)	27 (21.6)	1 (2.0)
	基剤群とのIGA反応率の差 [95%CI](Sato)	19.3 [11.2, 27.5]	
	p値*3	0.0015	

IGA反応率： 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反応例： 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

1%クリーム群のPPS採用126例中1例はWeek 8の有効性データを除外

*1: MIによる欠測補完を行ったデータセットに対するBaselineのPGAスコアを層別因子としたCMH test, 有意水準両側5%

*2: NRIによる欠測補完を行ったデータセットに対するBaselineのPGAスコアを層別因子としたCMH test, 有意水準両側5%

*3: OCのデータセットに対するBaselineのPGAスコアを層別因子としたCMH test, 有意水準両側5%

重要な副次評価項目

Week 8 の EASI-75 達成率

FAS の主解析, 感度分析, 及び PPS の補足的解析の結果を表 9 に示した。

Week 8 の EASI-75 達成率 (FAS での MI) は, 本剤 1%群で 40.3%, 基剤群で 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%)。感度分析 (FAS での NRI) や補足的解析 (PPS での OC) でも同様の結果が得られた。

表 9 Week 8 の EASI-75 達成率 (ZBB4-1 試験, 第 1 部)

解析対象集団 (解析手法)	記述統計量	本剤1%群 FAS : 144例 PPS : 126例	基剤群 FAS : 70例 PPS : 50例
FAS, MI (主解析)	例数	144	70
	EASI-75達成例数(%)	58 (40.3)	3 (4.3)
	基剤群とのEASI-75達成率の差 [95% CI](Exact) p値*1	36.0 [25.5, 45.3] < 0.0001	
FAS, NRI (感度分析)	例数	144	70
	EASI-75達成例数(%)	57 (39.6)	3 (4.3)
	基剤群とのEASI-75達成率の差 [95% CI](Exact) p値*2	35.3 [24.6, 44.5] < 0.0001	
PPS, OC (補足的解析)	例数	125	50
	EASI-75達成例数(%)	56 (44.8)	2 (4.0)
	基剤群とのEASI-75達成率の差 [95% CI](Exact) p値*3	40.8 [28.2, 50.9] < 0.0001	

EASI-75達成率：EASIスコアがBaselineから75%以上改善した被験者の割合

EASI-75達成例：EASIスコアがBaselineから75%以上改善した被験者

1%クリーム群のPPS採用126例中1例はWeek 8の有効性データを除外

*1: MIによる欠測補完を行ったデータセットに対するFisher's exact test, 有意水準両側5%

*2: NRIによる欠測補完を行ったデータセットに対するFisher's exact test, 有意水準両側5%

*3: OCのデータセットに対するFisher's exact test, 有意水準両側5%

全期間 (第 1 部及び第 2 部) :

各来院日の IGA 反応率

各来院日の IGA 反応率は Week 4 で 7.0%, Week 12 で 31.0%, Week 24 で 46.2%であり, 経時的な上昇が認められた (表 10)。

表 10 各来院日の IGA 反応率 (ZBB4-1 試験, 全期間)

Visit	1% - 1% 群 (N = 144)			基剤 - 1% 群 (N = 55)		
	例数	IGA反応例数 (%)	[IGA反応率の95% CI] (Exact)	例数	IGA反応例数 (%)	[IGA反応率の95% CI] (Exact)
Week 2	134	2 (1.5)	[0.2, 5.3]	53	0	[0.0, 6.7]
Week 4	129	9 (7.0)	[3.2, 12.8]	52	0	[0.0, 6.8]
Week 8	134	27 (20.1)	[13.7, 27.9]	54	1 (1.9)	[0.0, 9.9]
Week 12	129	40 (31.0)	[23.2, 39.7]	52	7 (13.5)	[5.6, 25.8]
Week 16	124	53 (42.7)	[33.9, 51.9]	49	14 (28.6)	[16.6, 43.3]
Week 20	123	57 (46.3)	[37.3, 55.6]	49	15 (30.6)	[18.3, 45.4]
Week 24	119	55 (46.2)	[37.0, 55.6]	45	21 (46.7)	[31.7, 62.1]

基剤 - 1% 群では, 本剤1%をWeek 8に投与開始した。

IGA反応率：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反応例：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

各来院日の EASI-75 達成率

各来院日の EASI-75 達成率は Week 4 で 22.5%, Week 12 で 53.5%, Week 24 で 69.7%であり, 経時的な上昇が認められた (表 11)。

表 11 各来院日の EASI-75 達成率 (ZBB4-1 試験, 全期間)

Visit	1% - 1% 群 (N = 144)			基剤 - 1% 群 (N = 55)		
	例数	EASI-75 達成 例数 (%)	[EASI-75 達成率の 95% CI] (Exact)	例数	EASI-75 達成 例数 (%)	[EASI-75 達成率の 95% CI] (Exact)
Week 2	134	9 (6.7)	[3.1, 12.4]	53	0	[0.0, 6.7]
Week 4	129	29 (22.5)	[15.6, 30.7]	52	1 (1.9)	[0.0, 10.3]
Week 8	134	57 (42.5)	[34.0, 51.4]	54	3 (5.6)	[1.2, 15.4]
Week 12	129	69 (53.5)	[44.5, 62.3]	52	20 (38.5)	[25.3, 53.0]
Week 16	124	75 (60.5)	[51.3, 69.1]	49	24 (49.0)	[34.4, 63.7]
Week 20	123	76 (61.8)	[52.6, 70.4]	49	24 (49.0)	[34.4, 63.7]
Week 24	119	83 (69.7)	[60.7, 77.8]	45	30 (66.7)	[51.0, 80.0]

基剤 - 1% 群では、本剤 1% を Week 8 に投与開始した。

EASI-75 達成率：EASI スコアが Baseline から 75% 以上改善した被験者の割合

EASI-75 達成例：EASI スコアが Baseline から 75% 以上改善した被験者

<安全性>

副作用

第 1 部：

副作用は本剤 1% 群で 144 例中 55 例 (38.2%) に、基剤群で 71 例中 12 例 (16.9%) に認められた。主な副作用は、本剤 1% 群で、適用部位毛包炎及び頭痛が各 17 例 (11.8%)、適用部位ざ瘡が 10 例 (6.9%)、適用部位疼痛及びざ瘡が各 3 例 (2.1%) であり、基剤群では、アトピー性皮膚炎が 4 例 (5.6%)、適用部位刺激感及び接触皮膚炎が各 2 例 (2.8%) であった。

重篤な副作用は認められず、投与中止に至った副作用は、本剤 1% 群で嘔吐及び頭痛が各 2 件、回転性めまい、腹部不快感、下痢、適用部位疼痛、関節炎、アトピー性皮膚炎及び接触皮膚炎が各 1 件、基剤クリーム群でアトピー性皮膚炎が 4 件、接触皮膚炎が 2 件、適用部位乾燥及び適用部位刺激感が各 1 件認められた。死亡は認められなかった。

全期間 (第 1 部及び第 2 部)：

副作用は 199 例中 88 例 (44.2%) に認められた。主な副作用は、適用部位毛包炎が 31 例 (15.6%)、頭痛が 22 例 (11.1%)、適用部位ざ瘡が 17 例 (8.5%)、毛包炎及びざ瘡が 8 例 (4.0%)、アトピー性皮膚炎が 6 例 (3.0%)、接触皮膚炎が 5 例 (2.5%)、適用部位変色が 4 例 (2.0%) であった。

重篤な副作用は認められず、投与中止に至った副作用 (本剤 1% の塗布期間に発現し、投与中止に至った副作用) は、アトピー性皮膚炎が 3 件、嘔吐、毛包炎、頭痛及び接触皮膚炎が各 2 件、回転性めまい、腹部不快感、下痢、適用部位疼痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、関節炎及び皮膚乾燥が各 1 件であった。死亡は認められなかった。

臨床検査値

血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査定性値の推移に、臨床上問題となる変動は認められなかった。

バイタルサイン

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。

国内第 III 相比較試験及び継続投与試験（ZBA4-1 試験，尋常性乾癬患者対象）⁹⁾

【 目 的 】 第 1 部では，尋常性乾癬患者に本剤 1%を 12 週間投与した場合の有効性及び安全性を基剤クリームと比較して評価する。

第 1 部と第 2 部を通して，尋常性乾癬患者に本剤 1%を最長 24 週間投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価する。

【試験デザイン】 第 1 部：多施設共同，ランダム化，二重盲検，基剤対照，並行群間試験
第 2 部：多施設共同，非盲検，非対照試験

【 対 象 】 尋常性乾癬患者

第 1 部：

- ・ 治験薬投与被験者数：1%群 106 例，基剤群 52 例
- ・ 有効性解析対象集団（FAS）：1%群 106 例，基剤群 52 例
- ・ 有効性解析対象集団（PPS）：1%群 72 例，基剤群 40 例
- ・ 安全性解析対象集団：1%群 106 例，基剤群 52 例

全期間（第 1 部及び第 2 部）：

- ・ 被験薬（本剤）投与被験者数：1%－1%群 106 例，基剤－1%群 44 例
- ・ 安全性解析対象集団：1%－1%群 106 例，基剤－1%群 44 例
- ・ 有効性解析対象集団：1%－1%群 106 例，基剤－1%群 44 例
- ・ 薬物動態解析対象集団：1%－1%群 106 例，基剤－1%群 43 例

【主な選択基準】

- ・ 同意取得時点で 18 歳以上の外来通院が可能な日本人患者
- ・ 同意取得時点で，尋常性乾癬と臨床的に診断されて 6 ヶ月以上経過し，かつ病状が安定している患者
- ・ 事前検査日及び治験薬投与開始日（Week 0）の PGA スコアが 2（軽症），3（中等症）*，又は 4（重症）の患者
*PGA スコアが 3 の患者を主な対象（約 80%）とする
- ・ 事前検査日及び Week 0 の PASI スコア（被髪頭部を除く）が 5 以上の患者
- ・ 事前検査日及び Week 0 の病変%BSA が 3%以上 20%以下（被髪頭部を除く）の患者

【主な除外基準】

- ・ 尋常性乾癬以外の乾癬を合併する患者
- ・ 試験の評価に影響を与える恐れがあると治験責任医師又は治験分担医師が判断する，重大な皮膚疾患や炎症性疾患の合併がある患者
- ・ 急性活動性の細菌性，真菌性又はウイルス性（例：単純ヘルペス，帯状疱疹，水痘）皮膚感染症の Week 0 の前 1 週以内の既往，若しくは Week 0 で合併がある患者
- ・ 表 12 に示す治療を Week 0 前の該当期間に受けた患者
- ・ 脳，肝，腎，循環器系，呼吸器系，消化器系，血液系，内分泌系，代謝系及び精神系等に重篤な合併症を有する患者
- ・ 悪性腫瘍の合併又は事前検査日の前 5 年以内の既往がある患者
- ・ 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠可能な女性の場合，事前検査日における妊娠検査が陰性でなかった患者。妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性の場合，治験期間中（女性は同意取得時から最終観察終了まで，男性は Week 0 から最終観察終了まで）に禁欲すること，又は性交渉を行う場合に適切な避妊法を取ることに同意が得られなかった患者
- ・ 過去に本剤（旧処方製剤及び基剤クリームを含む）の投与を受けた患者

表 12 Week 0 前の禁止治療 (ZBA4-1 試験)

治療	Baselineを起点とした 禁止開始時期
生物学的製剤 抗IL-12/23p40抗体 (ウステキヌマブ), 抗IL-23p19 抗体 (グセルクマブ等)	24週前
上記以外の乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を示す可能性のある生物学的製剤	12週前又は半減期の5倍前 (いずれか長い期間)
国内未承認薬及び他の治験薬/試験薬 国内未承認医療機器及び治験機器/試験機器	12週前又は半減期の5倍前 (いずれか長い期間)
光線治療 (被髪頭部への施行は可能)	4週前
乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を示す可能性が ある全身性治療 例: 副腎皮質ステロイド (吸入剤を含む), 免疫抑制 薬 (シクロスポリン, メトトレキサート等), レ チノイド, PDE4阻害薬 (アプレミラスト) 注: 抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬 (ケミカル メディエーター遊離抑制薬等) は使用可能, た だし事前検査日以降は投与量及び投与頻度を変 更しない	4週前
生ワクチンの予防接種	4週前
ストロング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 (被髪頭部への使用は可能)	2週前
乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を示す可能性が ある外用治療 (被髪頭部への使用は可能) 例: ストロングクラス以下の外用副腎皮質ステロイ ド, ビタミンD3 注: 保湿剤/保護剤 (ヘパリン類似物質, 尿素製 剤, ワセリン, 亜鉛華軟膏等), 外用抗ヒスタ ミン薬及び抗アレルギー薬は使用可能	1週前

【試験方法】 第1部:

本剤 1%又は基剤を 12 週間 1 日 1 回, すべての乾癬病変部位 (被髪頭部を除く) に適量塗布する。

第2部:

本剤 1%を 12 週間 1 日 1 回, すべての乾癬病変部位 (被髪頭部を除く) に適量塗布する。

【解析対象】 第1部:

FAS を主たる解析対象集団とし, 補足的解析として PPS での解析も実施した。

- ・ FAS: 第1部で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
- ・ PPS: 治験実施計画に適合し, 第1部の治験薬の塗布率が 75%以上で, Week 12 (又は Week 12 に相当する中止時観察日) の PGA スコアの評価を受けた被験者から構成される集団

全期間 (第1部及び第2部):

被験薬 (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した。

【 評 価 項 目 】 <有効性>

第 1 部 :

主要評価項目

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)

重要な副次評価項目

- ・ 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)
- ・ Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合

全期間 (第 1 部及び第 2 部) :

- ・ 各来院日の PGA 反応率
- ・ 各来院日の PASI-75 達成率

<安全性>

第 1 部 :

- ・ 有害事象及び副作用
- ・ 臨床検査値及びバイタルサイン

全期間 (第 1 部及び第 2 部) :

- ・ 有害事象及び副作用
- ・ 臨床検査値及びバイタルサイン

【 結 果 】

<有効性>

第 1 部 :

主要評価項目

Week 12 の PGA 反応率

FAS の主解析, 感度分析, 及び PPS の補足的解析の結果を表 13 に示した。

Week 12 の PGA 反応率 (FAS での MI) は, 本剤 1%群で 20.06%, 基剤群で 2.50%であり, 2 群間の差 (1%群-基剤群) は 18.1% (95%CI : 8.3%~27.9%) であった。Week 12 の PGA 反応率は 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。感度分析 (FAS での NRI 及び OC) や補足的解析 (PPS) でも同様の結果が得られた。

表 13 Week 12 の PGA 反応率 (ZBA4-1 試験, 第 1 部)

解析対象集団 (解析手法)	記述統計量	本剤1%群 FAS : 106例 PPS : 72例	基剤群 FAS : 52例 PPS : 40例
FAS, MI (主解析)	例数	106	52
	PGA反応率(%)	20.06	2.50
	基剤群とのPGA反応率の差 [95%CI] (Sato) p値 ^{*1}	18.1 [8.3, 27.9] 0.0035	
FAS, NRI (感度分析)	例数	106	52
	PGA反応例数(%)	16 (15.1)	1 (1.9)
	基剤群とのPGA反応率の差 [95%CI] (Sato) p値 ^{*2}	13.6 [5.8, 21.5] 0.0096	
FAS, OC (感度分析)	例数	84	43
	PGA反応例数(%)	16 (19.0)	1 (2.3)
	基剤群とのPGA反応率の差 [95%CI] (Sato) p値 ^{*3}	17.1 [7.5, 26.6] 0.0071	
PPS, OC (補足的解析)	例数	72	40
	PGA反応例数(%)	12 (16.7)	1 (2.5)
	基剤群とのPGA反応率の差 [95%CI] (Sato) p値 ^{*3}	14.5 [4.6, 24.4] 0.0208	

PGA反応率 : 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反応例 : 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

*1: MIによる欠測補完を行ったデータセットに対するBaselineのPGAスコアを層別因子としたCMH test, 有意水準両側5%

*2: NRIによる欠測補完を行ったデータセットに対するBaselineのPGAスコアを層別因子としたCMH test, 有意水準両側5%

*3: OCのデータセットに対するBaselineのPGAスコアを層別因子としたCMH test, 有意水準両側5%

重要な副次評価項目

Week 12 の PASI-75%達成率

FAS の主解析, 感度分析, 及び PPS の補足的解析の結果を表 14 に示した。

Week 12 の PASI-75 達成率 (FAS での MI) は, 本剤 1%群で 37.7%, 基剤群で 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%)。感度分析 (FAS での NRI 及び OC) や補足的解析 (PPS) でも同様の結果が得られた。

表 14 Week 12 の PASI-75 達成率 (ZBA4-1 試験, 第 1 部)

解析対象集団 (解析手法)	記述統計量	本剤1%群 FAS : 106例 PPS : 72例	基剤群 FAS : 52例 PPS : 40例
FAS, MI (主解析)	例数	106	52
	PASI-75達成例数(%)	40 (37.7)	2 (3.8)
	基剤群とのPASI-75達成率の差 [95%CI] (Exact) p値 ^{*1}	33.9 [21.3, 44.5] < 0.0001	
FAS, NRI (感度分析)	例数	106	52
	PASI-75達成例数(%)	35 (33.0)	2 (3.8)
	基剤群とのPASI-75達成率の差 [95%CI] (Exact) p値 ^{*2}	29.2 [17.0, 39.8] < 0.0001	
FAS, OC (感度分析)	例数	83	43
	PASI-75達成例数(%)	35 (42.2)	2 (4.7)
	基剤群とのPASI-75達成の差 [95%CI] (Exact) p値 ^{*3}	37.5 [23.0, 49.9] < 0.0001	
PPS, OC (補足的解析)	例数	71	40
	PASI-75達成例数(%)	30 (42.3)	2 (5.0)
	基剤群とのPASI-75達成率の差 [95%CI] (Exact) p値 ^{*3}	37.3 [20.6, 50.5] < 0.0001	

PASI-75達成率 : PASIスコアがBaselineから75%以上改善した被験者の割合

PASI-75達成例 : PASIスコアがBaselineから75%以上改善した被験者

PPSの本剤1%群72名のうち, 1名はWeek 12のPASIスコアが欠測

^{*1}: MIによる欠測補完を行ったデータセットに対するFisher's exact test, 有意水準両側5%

^{*2}: NRIによる欠測補完を行ったデータセットに対する Fisher's exact test, 有意水準両側5%

^{*3}: OCのデータセットに対するFisher's exact test, 有意水準両側5%

Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合

FAS の主解析, 感度分析, 及び PPS の補足的解析の結果を表 15 に示した。

Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合 (FAS での MI) は, 本剤 1%群で 30.2%, 基剤群で 1.9% であり, 2 群間の差は 28.3% (95%CI : 17.1%~38.3%) であった。Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合は本剤 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%)。感度分析 (FAS での NRI 及び OC) や補足的解析 (PPS) でも同様の結果が得られた。

表 15 Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合 (ZBA4-1 試験, 第 1 部)

解析対象集団 (解析手法)	記述統計量	本剤1%群 FAS : 106例 PPS : 72例	基剤群 FAS : 52例 PPS : 40例
FAS, MI (主解析)	例数	106	52
	PGAスコア0又は1の被験者数(%)	32 (30.2)	1 (1.9)
	基剤群とのPGAスコア0又は1の被験者の割合の差 [95%CI](Exact) p値*1	28.3 [17.1, 38.3] < 0.0001	
FAS, NRI (感度分析)	例数	106	52
	PGAスコア0又は1の被験者数(%)	24 (22.6)	1 (1.9)
	基剤群とのPGAスコア0又は1の被験者の割合の差 [95%CI](Exact) p値*2	20.7 [9.6, 30.3] 0.0004	
FAS, OC (感度分析)	例数	84	43
	PGAスコア0又は1の被験者数(%)	24 (28.6)	1 (2.3)
	基剤群とのPGAスコア0又は1の被験者の割合の差 [95%CI](Exact) p値*3	26.2 [11.8, 37.5] 0.0003	
PPS, OC (補足的解析)	例数	72	40
	PGAスコア0又は1の被験者数(%)	20 (27.8)	1 (2.5)
	基剤群とのPGAスコア0又は1の被験者の割合の差 [95%CI](Exact) p値*3	25.3 [10.7, 37.5] 0.0007	

*1: MIによる欠測補完を行ったデータセットに対するFisher's exact test, 有意水準両側5%

*2: NRIによる欠測補完を行ったデータセットに対するFisher's exact test, 有意水準両側5%

*3: OCのデータセットに対するFisher's exact test, 有意水準両側5%

全期間 (第 1 部及び第 2 部) :

各来院日の PGA 反応率

各来院日の PGA 反応率は Week 4 で 4.3%, Week 12 で 19.0%, Week 24 で 58.4%であり, 経時的な上昇が認められた (表 16)。

表 16 各来院日の PGA 反応率 (ZBA4-1 試験, 全期間)

Visit	1% - 1% 群 (N = 106)			基剤 - 1% 群 (N = 44)		
	例数	PGA反応例数 (%)	[PGA反応率の95% CI] (Exact)	例数	PGA反応例数 (%)	[PGA反応率の95% CI] (Exact)
Week 2	101	0	[0.0, 3.6]	43	0	[0.0, 8.2]
Week 4	92	4 (4.3)	[1.2, 10.8]	41	0	[0.0, 8.6]
Week 8	87	12 (13.8)	[7.3, 22.9]	44	0	[0.0, 8.0]
Week 12	84	16 (19.0)	[11.3, 29.1]	43	1 (2.3)	[0.1, 12.3]
Week 16	77	29 (37.7)	[26.9, 49.4]	43	6 (14.0)	[5.3, 27.9]
Week 20	77	38 (49.4)	[37.8, 61.0]	40	8 (20.0)	[9.1, 35.6]
Week 24	77	45 (58.4)	[46.6, 69.6]	37	17 (45.9)	[29.5, 63.1]

基剤-1%群では, 本剤1%をWeek 12に投与開始した。

PGA反応率: 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反応例: 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

各来院日の PASI-75 達成率

各来院日の PASI-75 達成率は Week 4 で 18.5%, Week 12 で 42.2%, Week 24 で 80.5%であり, 経時的な上昇が認められた (表 17)。

表 17 各来院日の PASI-75 達成率 (ZBA4-1 試験, 全期間)

Visit	1% - 1% 群 (N = 106)			基剤 - 1% 群 (N = 44)		
	例数	PASI-75 達成例数 (%)	[PASI-75 達成率の 95% CI] (Exact)	例数	PASI-75 達成例数 (%)	[PASI-75 達成率の 95% CI] (Exact)
Week 2	101	2 (2.0)	[0.2, 7.0]	43	0	[0.0, 8.2]
Week 4	92	17 (18.5)	[11.1, 27.9]	41	0	[0.0, 8.6]
Week 8	86	30 (34.9)	[24.9, 45.9]	44	1 (2.3)	[0.1, 12.0]
Week 12	83	35 (42.2)	[31.4, 53.5]	43	2 (4.7)	[0.6, 15.8]
Week 16	77	49 (63.6)	[51.9, 74.3]	43	10 (23.3)	[11.8, 38.6]
Week 20	77	57 (74.0)	[62.8, 83.4]	40	19 (47.5)	[31.5, 63.9]
Week 24	77	62 (80.5)	[69.9, 88.7]	37	24 (64.9)	[47.5, 79.8]

基剤 - 1% 群では, 本剤 1% を Week 12 に投与開始した。

PASI-75 達成率: PASI スコアが Baseline から 75% 以上改善した被験者の割合

PASI-75 達成例: PASI スコアが Baseline から 75% 以上改善した被験者

<安全性>

副作用

第 1 部:

副作用は本剤 1% 群で 106 例中 38 例 (35.8%), 基剤群で 52 例中 6 例 (11.5%) に認められた。主な副作用は, 本剤 1% 群で, 接触皮膚炎が 11 例 (10.4%), 適用部位毛包炎が 9 例 (8.5%), 毛包炎が 7 例 (6.6%), 適用部位刺激感が 5 例 (4.7%) であり, 基剤群では乾癬が 5 例 (9.6%) であった。

重篤な副作用は認められず, 投与中止に至った副作用は, 本剤 1% 群で接触皮膚炎が 6 件, 乾癬及び適用部位刺激感が各 2 件, 適用部位ざ瘡及び適用部位そう痒感が各 1 件, 基剤群で乾癬が 2 例に 2 件認められた。死亡は認められなかった。

全期間 (第 1 部及び第 2 部):

副作用は 150 例中 66 例 (44.0%) に認められた。主な副作用は, 適用部位毛包炎が 20 例 (13.3%), 接触皮膚炎が 19 例 (12.7%), 毛包炎が 8 例 (5.3%), 乾癬が 7 例 (4.7%), 適用部位刺激感が 6 例 (4.0%) であった。

重篤な副作用は認められず, 投与中止に至った副作用 (本剤 1% の塗布期間に発現し, 投与中止に至った副作用) は, 接触皮膚炎が 13 件, 乾癬が 3 件, 適用部位刺激感, 適用部位そう痒感及び皮膚炎が各 2 件, 適用部位ざ瘡, 適用部位腫脹, 皮脂欠乏性湿疹, 紅斑及びそう痒症が各 1 件であった。死亡は認められなかった。

臨床検査値

血液学的検査値, 血液生化学的検査値及び尿検査定性値の推移に, 臨床上問題となる変動は認められなかった。

バイタルサイン

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。

2) 安全性試験

国内第 III 相長期投与試験（ZBB4-2 試験、アトピー性皮膚炎患者対象）¹⁰⁾

【 目 的 】 アトピー性皮膚炎患者に本剤 1%を最長 52 週間投与した場合の安全性、有効性及び薬物動態を評価する。

【試験デザイン】 多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験

【 対 象 】 アトピー性皮膚炎患者

- ・ 有効性解析対象集団：290 例
- ・ 安全性解析対象集団：291 例
- ・ 薬物動態解析対象集団：290 例

【主な選択基準】

- ・ 同意取得時点で 12 歳以上の外来通院が可能な日本人患者
- ・ 同意取得時までに日本皮膚科学会の基準に基づきアトピー性皮膚炎と診断された患者
- ・ 事前検査日及び治験薬投与開始日（Week 0）の IGA スコアが 2（軽症）、3（中等症）、又は 4（重症）の患者
- ・ 事前検査日及び Week 0 の EASI スコア（被髪頭部を除く）が 5 以上の患者
- ・ 事前検査日及び Week 0 の病変%BSA が 5%以上 30%以下（被髪頭部を除く）の患者

【主な除外基準】

- ・ 試験の評価に影響を与える恐れがあると治験責任医師又は治験分担医師が判断する、重大な皮膚疾患や炎症性疾患の合併がある患者
- ・ 急性活動性の、細菌性、真菌性又はウイルス性（例：単純ヘルペス、帯状疱疹、水痘）皮膚感染症の Week 0 の前 1 週以内の既往、若しくは Week 0 で合併がある患者
- ・ 表 18 に示す治療を Week 0 前の該当期間に受けた患者
- ・ 脳、肝、腎、循環器系、呼吸器系、消化器系、血液系、内分泌系、代謝系及び精神系等に重篤な合併症を有する患者
- ・ 悪性腫瘍の合併又は事前検査日の前 5 年以内の既往がある患者
- ・ 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠可能な女性の場合、事前検査日における妊娠検査が陰性でなかった患者。妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性の場合、治験期間中（女性は同意取得時から最終観察終了まで、男性は Week 0 から最終観察終了まで）に禁欲すること、又は性交渉を行う場合に適切な避妊法を取ることに同意が得られなかった患者
- ・ 過去に本剤（旧処方製剤及び基剤クリームを含む）の投与を受けた患者

表 18 Week 0 前の禁止治療 (ZBB4-2 試験)

治療	Week 0を起点とした 禁止開始時期
アトピー性皮膚炎に適応を有する又はアトピー性皮膚炎に有効性を示す可能性がある生物学的製剤	12週前又は半減期の5倍前 (いずれか長い期間)
国内未承認薬及び他の治験薬／試験薬 国内未承認医療機器及び治験機器／試験機器	12週前又は半減期の5倍前 (いずれか長い期間)
光線治療 (被髪頭部への施行は可能)	4週前
アトピー性皮膚炎に適応を有する又はアトピー性皮膚炎に有効性を示す可能性がある全身性治療 例：副腎皮質ステロイド (吸入剤を含む) , 免疫抑制薬 (シクロスポリン等) 注：抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬 (ケミカルメディエーター遊離抑制薬等) は使用可能, ただし事前検査日以降は投与量及び投与頻度を変更しない	4週前
生ワクチンの予防接種	4週前
減感作療法	4週前
ストロング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 (被髪頭部への使用は可能)	2週前

【試験方法】 本剤 1% を 52 週間 1 日 1 回, すべてのアトピー性皮膚炎病変部位 (被髪頭部を除く) に適量塗布する。

【評価項目】 <有効性>

- ・ 各来院日の 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)
- ・ 各来院日の 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)

<安全性>

- ・ 有害事象及び副作用
- ・ 臨床検査値及びバイタルサイン

【結果】

<有効性>

各来院日の IGA 反応率

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% であり, Week 24 まで経時的に上昇し, その後も上昇傾向が認められた (表 19)。

表 19 各来院日の IGA 反応率 (ZBB4-2 試験, 有効性解析対象集団)

Visit	例数 (N = 290)	IGA反応例数(%)	IGA反応率の95%CI (Exact)
Week 2	277	12 (4.3)	[2.3, 7.4]
Week 4	264	18 (6.8)	[4.1, 10.6]
Week 8	268	44 (16.4)	[12.2, 21.4]
Week 12	263	57 (21.7)	[16.8, 27.1]
Week 16	256	72 (28.1)	[22.7, 34.1]
Week 20	254	71 (28.0)	[22.5, 33.9]
Week 24	248	80 (32.3)	[26.5, 38.5]
Week 28	245	81 (33.1)	[27.2, 39.3]
Week 32	237	74 (31.2)	[25.4, 37.5]
Week 36	239	84 (35.1)	[29.1, 41.6]
Week 40	238	89 (37.4)	[31.2, 43.9]
Week 44	235	80 (34.0)	[28.0, 40.5]
Week 48	235	90 (38.3)	[32.1, 44.8]
Week 52	235	97 (41.3)	[34.9, 47.9]

IGA反応例：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
 IGA反応率：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

各来院日の EASI-75 達成率

EASI-75 達成率は Week 8 で 38.8%、Week 16 で 53.3%、Week 24 で 63.7%、Week 52 で 76.6% であり、Week 24 まで経時的に上昇し、その後同程度の値を推移した（表 20）。

表 20 各来院日の EASI-75 達成率 (ZBB4-2 試験, 有効性解析対象集団)

Visit	例数 (N = 290)	EASI-75達成例数(%)	EASI-75達成率の95%CI (Exact)
Week 2	277	33 (11.9)	[8.3, 16.3]
Week 4	264	62 (23.5)	[18.5, 29.1]
Week 8	268	104 (38.8)	[32.9, 44.9]
Week 12	262	123 (46.9)	[40.8, 53.2]
Week 16	255	136 (53.3)	[47.0, 59.6]
Week 20	254	150 (59.1)	[52.7, 65.2]
Week 24	248	158 (63.7)	[57.4, 69.7]
Week 28	245	167 (68.2)	[61.9, 73.9]
Week 32	237	163 (68.8)	[62.5, 74.6]
Week 36	239	166 (69.5)	[63.2, 75.2]
Week 40	238	166 (69.7)	[63.5, 75.5]
Week 44	235	166 (70.6)	[64.4, 76.4]
Week 48	235	180 (76.6)	[70.7, 81.9]
Week 52	235	180 (76.6)	[70.7, 81.9]

EASI-75達成例：EASIスコアがBaselineから75%以上改善した被験者
 EASI-75達成率：EASIスコアがBaselineから75%以上改善した被験者の割合

<安全性>

副作用

安全性解析対象集団 291 例中、副作用は 179 例 (61.5%) に認められた。主な副作用は、適用部位毛包炎が 52 例 (17.9%)、頭痛が 40 例 (13.7%)、アトピー性皮膚炎が 24 例 (8.2%)、ざ瘡が 21 例 (7.2%)、接触皮膚炎が 16 例 (5.5%)、適用部位変色が 10 例 (3.4%)、適用部位多毛症及び適用部位刺激感が各 8 例 (2.7%) であった。

重篤な副作用は認められず、主な投与中止に至った副作用は、アトピー性皮膚炎が 9 件、接触皮膚炎が 7 件、頭痛が 4 件、適用部位変色及び色素沈着障害が各 3 件であった。死亡は認められなかった。

臨床検査値

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。

バイタルサイン

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。

国内第 III 相長期投与試験（ZBA4-2 試験，尋常性乾癬患者対象）¹¹⁾

【 目 的 】 尋常性乾癬患者に本剤 1% を最長 52 週間投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価する。

【試験デザイン】 多施設共同，非盲検，非対照，長期投与試験

【 対 象 】 尋常性乾癬患者

- ・ 有効性解析対象集団：304 例
- ・ 安全性解析対象集団：305 例
- ・ 薬物動態解析対象集団：304 例

【主な選択基準】

- ・ 同意取得時点で 18 歳以上の外来通院が可能な日本人患者
- ・ 同意取得時点で，尋常性乾癬と臨床的に診断されて 6 ヶ月以上経過し，かつ病状が安定している患者
- ・ 事前検査日及び治験薬投与開始日（Week 0）の PGA スコアが 2（軽症），3（中等症），又は 4（重症）の患者
- ・ 事前検査日及び Week 0 の PASI スコア（被髪頭部を除く）が 5 以上の患者
- ・ 事前検査日及び Week 0 の病変%BSA が 3% 以上 20% 以下（被髪頭部を除く）の患者

【主な除外基準】

- ・ 尋常性乾癬以外の乾癬を合併する患者
- ・ 試験の評価に影響を与える恐れがあると治験責任医師又は治験分担医師が判断する，重大な皮膚疾患や炎症性疾患の合併がある患者
- ・ 急性活動性の，細菌性，真菌性又はウイルス性（例：単純ヘルペス，帯状疱疹，水痘）皮膚感染症の Week 0 の前 1 週以内の既往，若しくは Week 0 で合併がある患者
- ・ 表 21 に示す治療を Week 0 前の該当期間に受けた患者
- ・ 脳，肝，腎，循環器系，呼吸器系，消化器系，血液系，内分泌系，代謝系及び精神系等に重篤な合併症を有する患者
- ・ 悪性腫瘍の合併又は事前検査日の前 5 年以内の既往がある患者
- ・ 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠可能な女性の場合，事前検査日における妊娠検査が陰性でなかった患者。妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性の場合，治験期間中（女性は同意取得時から最終観察終了まで，男性は Week 0 から最終観察終了まで）に禁欲すること，又は性交渉を行う場合に適切な避妊法を取ることに同意が得られなかった患者
- ・ 過去に本剤（旧処方製剤及び基剤クリームを含む）の投与を受けた患者

表 21 Week 0 前の禁止治療 (ZBA4-2 試験)

治療	Week 0を起点とした 禁止開始時期
生物学的製剤	
抗IL-12/23p40抗体 (ウステキヌマブ) , 抗IL-23p19 抗体 (グセルクマブ等)	24週前
上記以外の乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を 示す可能性がある生物学的製剤	12週前又は半減期の5倍前 (いずれか長い期間)
国内未承認薬及び他の治験薬/試験薬 国内未承認医療機器及び治験機器/試験機器	12週前又は半減期の5倍前 (いずれか長い期間)
光線治療 (被髪頭部への施行は可能)	4週前
乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を示す可能性が ある全身性治療 例: 副腎皮質ステロイド (吸入剤を含む) , 免疫抑制 薬 (シクロスポリン, メトトレキサート等) , レ チノイド, PDE4阻害薬 (アプレミラスト) 注: 抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬 (ケミカル メディエーター遊離抑制薬等) は使用可能, た だし事前検査日以降は投与量及び投与頻度を変 更しない	4週前
生ワクチンの予防接種	4週前
ストロングスト及びベリーストロング (ビタミンD3と の配合剤を含む) クラスの外用副腎皮質ステロイド (被髪頭部への使用は可能)	2週前

【 試験方法 】 本剤 1% を 52 週間 1 日 1 回, すべての乾癬病変部位 (被髪頭部を除く) に適量塗布する。

【 評価項目 】 <有効性>

- ・ 各来院日の PGA スコアが 0 又は 1 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)
- ・ 各来院日の 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)

<安全性>

- ・ 有害事象及び副作用
- ・ 臨床検査値及びバイタルサイン

【 結果 】

<有効性>

各来院日の PGA 反応率

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% であり, Week 24 まで経時的に上昇し, その後同程度の値を推移した (表 22)。

表 22 各来院日の PGA 反応率 (ZBA4-2 試験, 有効性解析対象集団)

Visit	例数 (N = 304)	PGA反応例数 (%)	PGA反応率の95%CI (Exact)
Week 2	297	2 (0.7)	[0.1, 2.4]
Week 4	282	14 (5.0)	[2.7, 8.2]
Week 8	271	44 (16.2)	[12.1, 21.2]
Week 12	260	78 (30.0)	[24.5, 36.0]
Week 16	249	93 (37.3)	[31.3, 43.7]
Week 20	246	112 (45.5)	[39.2, 52.0]
Week 24	236	121 (51.3)	[44.7, 57.8]
Week 28	231	114 (49.4)	[42.7, 56.0]
Week 32	230	117 (50.9)	[44.2, 57.5]
Week 36	227	117 (51.5)	[44.8, 58.2]
Week 40	230	125 (54.3)	[47.7, 60.9]
Week 44	225	117 (52.0)	[45.3, 58.7]
Week 48	224	119 (53.1)	[46.4, 59.8]
Week 52	224	126 (56.3)	[49.5, 62.8]

PGA反応率: 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反応例: 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

各来院日の PASI-75 達成率

PASI-75達成率はWeek 4で16.3%, Week 12で50.4%, Week 24で77.5%, Week 52で79.9%であり, Week 24まで経時的に上昇し, その後同程度の値を推移した (表 23)。

表 23 各来院日の PASI-75 達成率 (ZBA4-2 試験, 有効性解析対象集団)

Visit	例数 (N = 304)	PASI-75達成例数 (%)	PASI-75達成率の95%CI (Exact)
Week 2	297	8 (2.7)	[1.2, 5.2]
Week 4	282	46 (16.3)	[12.2, 21.2]
Week 8	271	92 (33.9)	[28.3, 39.9]
Week 12	260	131 (50.4)	[44.1, 56.6]
Week 16	249	156 (62.7)	[56.3, 68.7]
Week 20	246	174 (70.7)	[64.6, 76.3]
Week 24	236	183 (77.5)	[71.7, 82.7]
Week 28	231	177 (76.6)	[70.6, 81.9]
Week 32	230	180 (78.3)	[72.4, 83.4]
Week 36	227	183 (80.6)	[74.9, 85.5]
Week 40	230	188 (81.7)	[76.1, 86.5]
Week 44	225	180 (80.0)	[74.2, 85.0]
Week 48	224	181 (80.8)	[75.0, 85.7]
Week 52	224	179 (79.9)	[74.1, 85.0]

PASI-75達成率: PASIスコアがBaselineから75%以上改善した被験者の割合
 PASI-75達成例: PASIスコアがBaselineから75%以上改善した被験者

<安全性>

副作用

安全性解析対象集団 305 例中, 副作用は 169 例 (55.4%) に認められた。主な副作用は, 適用部位毛包炎が 58 例 (19.0%), 接触皮膚炎が 44 例 (14.4%), 乾癬が 30 例 (9.8%), 毛包炎が 17 例 (5.6%), ざ瘡及び適用部位そう痒感が各 12 例 (3.9%), 頭痛が 8 例 (2.6%), 適用部位ざ瘡が 7 例 (2.3%) であった。

重篤な副作用は接触皮膚炎が 1 例に 1 件認められ, 主な投与中止に至った副作用は, 接触皮膚炎が 28 件, 乾癬が 8 件, 適用部位そう痒感が 4 件, 適用部位毛包炎, ざ瘡, 皮膚炎が各 3 件であった。死亡は認められなかった。

臨床検査値

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。

バイタルサイン

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。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査（アトピー性皮膚炎）（実施予定）

【 目 的 】アトピー性皮膚炎患者を対象に，日常診療下における本剤の安全性，有効性等を検討する。

【 観 察 期 間 】6 ヶ月（間歇使用等における本剤未使用期間を含む）

【 目 標 症 例 数 】登録目標症例数として 1,800 例

うち，12 歳以上 18 歳未満 180 例以上

一般使用成績調査（尋常性乾癬）（実施予定）

【 目 的 】尋常性乾癬患者を対象に，日常診療下における本剤の安全性，有効性等を検討する。

【 観 察 期 間 】6 ヶ月（間歇使用等における本剤未使用期間を含む）

【 目 標 症 例 数 】登録目標症例数として 1,800 例

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当なし

VI.薬効薬理に関する項目

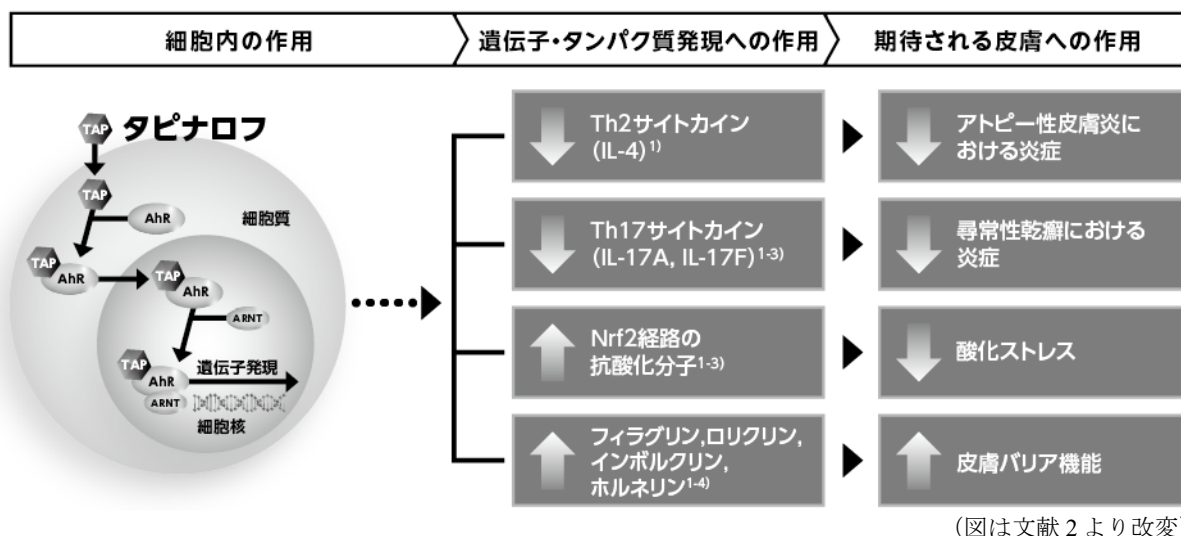
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{5,12)}

タピナロフは、リガンド依存的な転写因子である AhR を活性化することにより、種々の遺伝子発現を調節する。本作用機序に基づき、炎症性サイトカインを低下させ、抗酸化分子の発現を誘導して、アトピー性皮膚炎及び尋常性乾癬における皮膚の炎症を抑制するとともに、皮膚バリア機能を改善する（図1）。



AhR : aryl hydrocarbon receptor (芳香族炭化水素受容体), ARNT : AhR nuclear translocator (AhR 核内輸送体), Nrf2 : nuclear factor erythroid 2-related factor 2

1) 社内資料：薬理試験（2024年6月24日承認, CTD2.4.2.1）

2) Bissonnette R, et al.: J Am Acad Dermatol. 2021; 84: 1059-67. (利益相反：本論文は Dermavant Sciences, Inc の支援により執筆された。著者には Dermavant Sciences, Inc の社員, Dermavant Sciences, Inc より資金提供を受けている者が含まれる。)

3) Smith SH, et al.: J Invest Dermatol. 2017; 137: 2110-9.

4) Vu YH, et al.: Int J Mol Sci. 2020; 21: 9412. (利益相反：著者には日本たばこ産業株式会社より資金提供を受けている者が含まれる。)

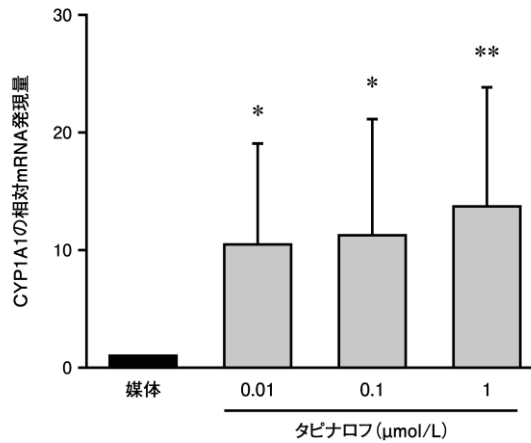
監修：九州大学病院 皮膚科・油症ダイオキシンセンター研究診療センター 准教授 辻学先生

図1 タピナロフの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{12,13)}

1) AhR に対する作用 (in vitro)

AhR に対するタピナロフの結合を AhR-ARNT ヘテロ二量体を用いて評価した。蛍光シグナルによる結合試験及び表面プラズモン共鳴法による速度論的試験により、タピナロフはヒト及びマウス AhR に直接結合し、また、競合試験においてタピナロフは、既知の AhR リガンドである 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) とは異なる部位又はポケットに結合することが示唆された。さらに、タピナロフはヒト末梢血単核細胞において、AhR の活性化の指標である CYP1A1 の mRNA 発現を誘導した（図2）。



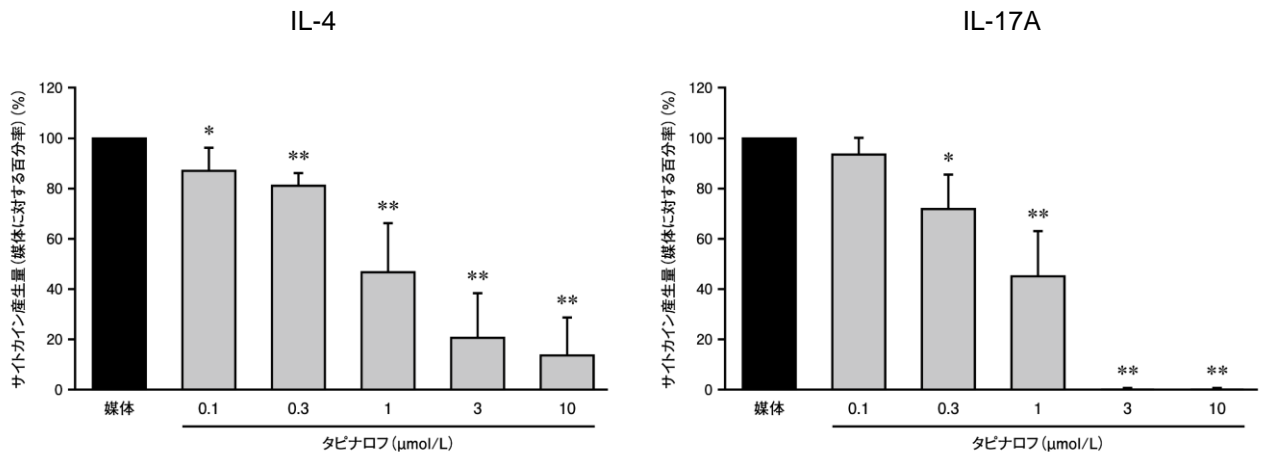
Mean + SD (n = 4)

* : p < 0.025, ** : p < 0.005 vs. 媒体 (Shirley-Williams test)

図2 ヒト末梢血単核細胞におけるCYP1A1のmRNA発現に対するタピナロフの作用

2) サイトカイン産生に対する作用 (in vitro)

ヒト末梢血単核細胞をT細胞刺激剤である phytohemagglutinin (PHA) 及び phorbol myristate acetate (PMA) で処理し, Th2 サイトカイン (IL-4) 及び Th17 サイトカイン (IL-17A) の産生に対するタピナロフの作用を評価した。タピナロフは刺激された末梢血単核細胞からの IL-4 及び IL-17A 産生を用量依存的に抑制した (図3)。また, タピナロフは Th17 誘導条件下で培養したヒト皮膚において, IL-17A の mRNA 発現を有意に抑制した。



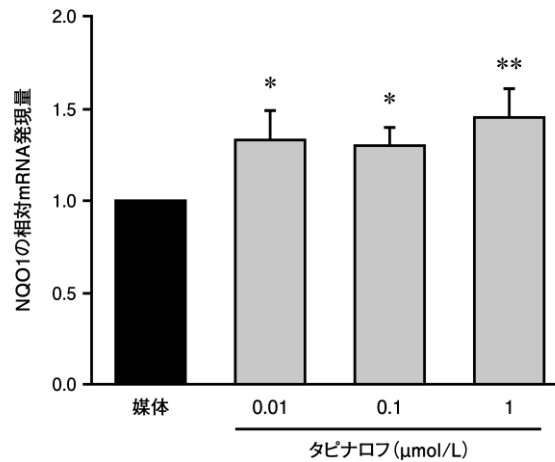
Mean + SD (n = 4)

* : p < 0.025, ** : p < 0.005 vs. 媒体 (Shirley-Williams test)

図3 ヒト末梢血単核細胞におけるIL-4及びIL-17A産生に対するタピナロフの作用

3) 抗酸化作用 (*in vitro*)

ヒト末梢血単核細胞において、タピナロフは抗酸化分子である NQO1 の mRNA 発現を誘導した (図 4)。また、ヒト初代角化細胞及びヒト不死化角化細胞株を用いて、酸化ストレスに対するタピナロフの抑制作用を活性酸素種 (ROS) 産生及び抗酸化分子の mRNA 発現を指標に評価した。タピナロフは、アゾビス化合物 [2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride ; AAPH] により誘導される ROS 産生を抑制し、また、抗酸化分子 [ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1, HMOX1) 及び NQO1] の mRNA 発現を誘導した。



Mean + SD (n = 4)

* : p < 0.025, ** : p < 0.005 vs. 媒体 (Shirley-Williams test)

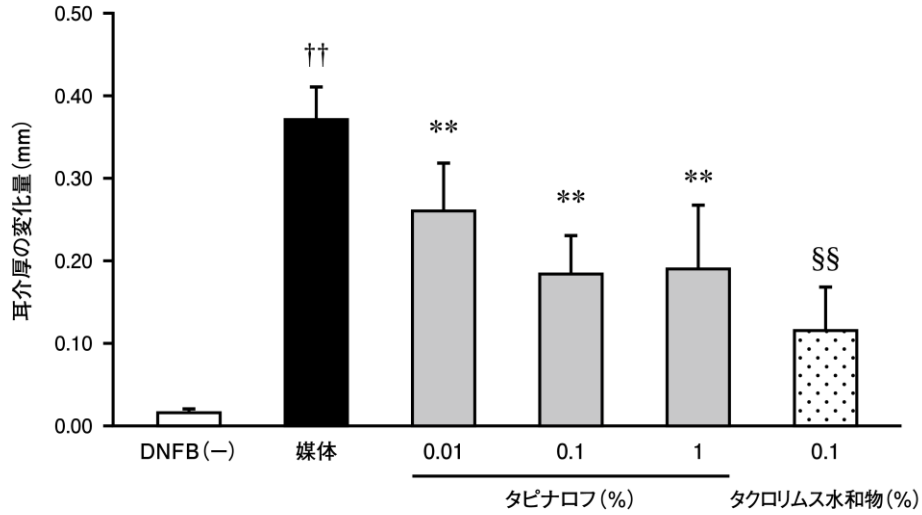
図 4 ヒト末梢血単核細胞における NQO1 の mRNA 発現に対するタピナロフの作用

4) 皮膚バリアに対する作用 (*in vitro*)

ヒト初代角化細胞及び再構築ヒト表皮モデルを用いて、皮膚バリア機能に対するタピナロフの作用を皮膚バリア機能関連分子の mRNA 発現を指標に評価した。タピナロフはヒト初代角化細胞において FLG, HRNR 及び INV, 再構築ヒト表皮モデルにおいて HRNR 及び INV の mRNA 発現をそれぞれ誘導した。

5) マウス DNFB 誘発皮膚炎に対する作用 (アトピー性皮膚炎, *in vivo*)

マウス 2,4-ジニトロフルオロベンゼン (DNFB) 誘発皮膚炎モデルを用いて、タピナロフを反復経皮投与した際の皮膚炎に対する作用を評価した。タピナロフは耳介腫脹及び耳介の病理組織学的変化 (真皮への炎症性細胞浸潤, 表皮肥厚及び痂皮形成) を抑制した (図 5, 6)。また、耳介において、タピナロフは CYP1A1 及び NQO1 の mRNA 発現を誘導し, IL-4 量を減少させた (図 7)。さらに、タピナロフは耳介において、TEWL の増加を抑制した (図 8)。



Mean + SD (n = 10)

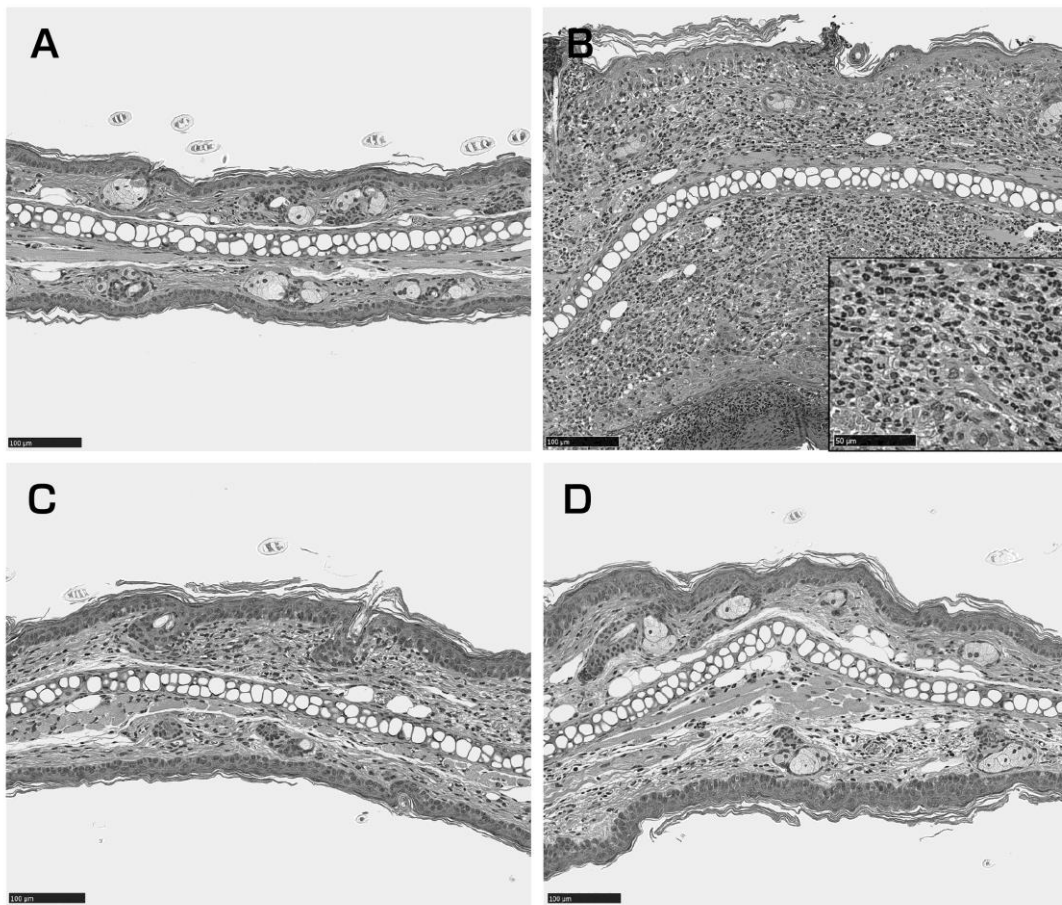
統計解析を閉手順により実施した。

††: $p < 0.01$; DNFB(-) vs. 媒体 (Aspin-Welch's *t*-test)

§§: $p < 0.01$; 媒体 vs. タクロリムス水和物 0.1% (Student's *t*-test)

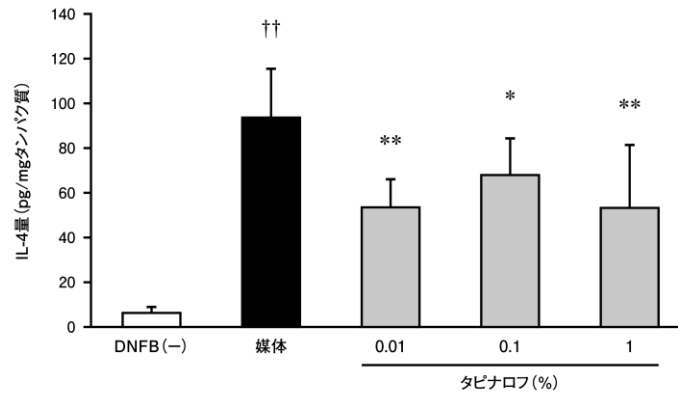
** : $p < 0.01$; 媒体 vs. タピナロフ 0.01%, 0.1% and 1% (Dunnett's test)

図5 マウス DNFB 誘発皮膚炎モデルにおける耳介腫脹に対するタピナロフの作用



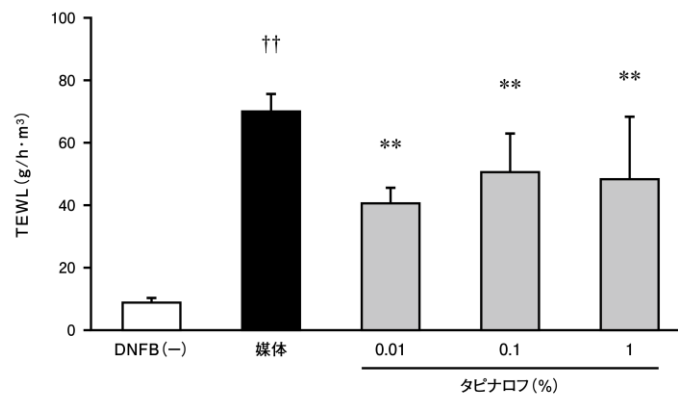
A: DNFB(-), B: 媒体, C: タピナロフ 1%, D: タクロリムス水和物 0.1%
ヘマトキシリン・エオジン染色, Bar = 100 μm (B 内拡大図: Bar = 50 μm)

図6 マウス DNFB 誘発皮膚炎モデルにおける病理組織学的変化に対するタピナロフの作用
(代表例の顕微鏡写真)



Mean + SD (n = 10)
 統計解析を閉手順により実施した。
 †† : p < 0.01; DNFB(-) vs. 媒体 (Aspin-Welch's t-test)
 * : p < 0.05; ** : p < 0.01; 媒体 vs. タピナロフ 0.01%, 0.1% and 1% (Dunnett's test)

図7 マウス DNFB 誘発皮膚炎モデルにおける耳介中 IL-4 量に対するタピナロフの作用

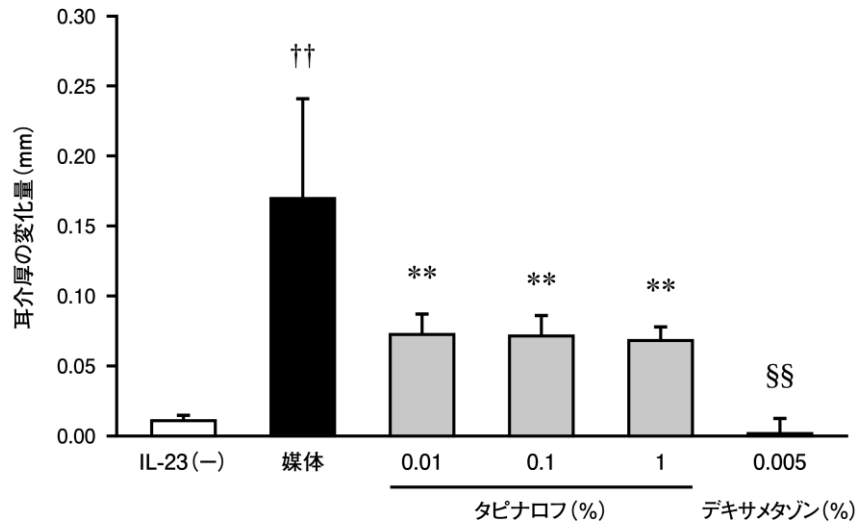


Mean + SD (n = 10)
 統計解析を閉手順により実施した。
 †† : p < 0.01; DNFB(-) vs. 媒体 (Aspin-Welch's t-test)
 ** : p < 0.01; 媒体 vs. タピナロフ 0.01%, 0.1% and 1% (Steel test)

図8 マウス DNFB 誘発皮膚炎モデルにおける TEWL に対するタピナロフの作用

6) マウス IL-23 誘発皮膚炎に対する作用 (尋常性乾癬, *in vivo*)

マウス IL-23 誘発皮膚炎モデルを用いて、タピナロフを反復経皮投与した際の皮膚炎に対する作用を評価した。タピナロフは耳介腫脹及び耳介の病理組織学的変化 (真皮への炎症性細胞浸潤, 表皮肥厚及び痂皮形成) を抑制した (図 9, 10)。また, 耳介において, タピナロフは CYP1A1 及び NQO1 の mRNA 発現を誘導し, IL-17A 量を減少させた (図 11)。



Mean + SD (n = 10)

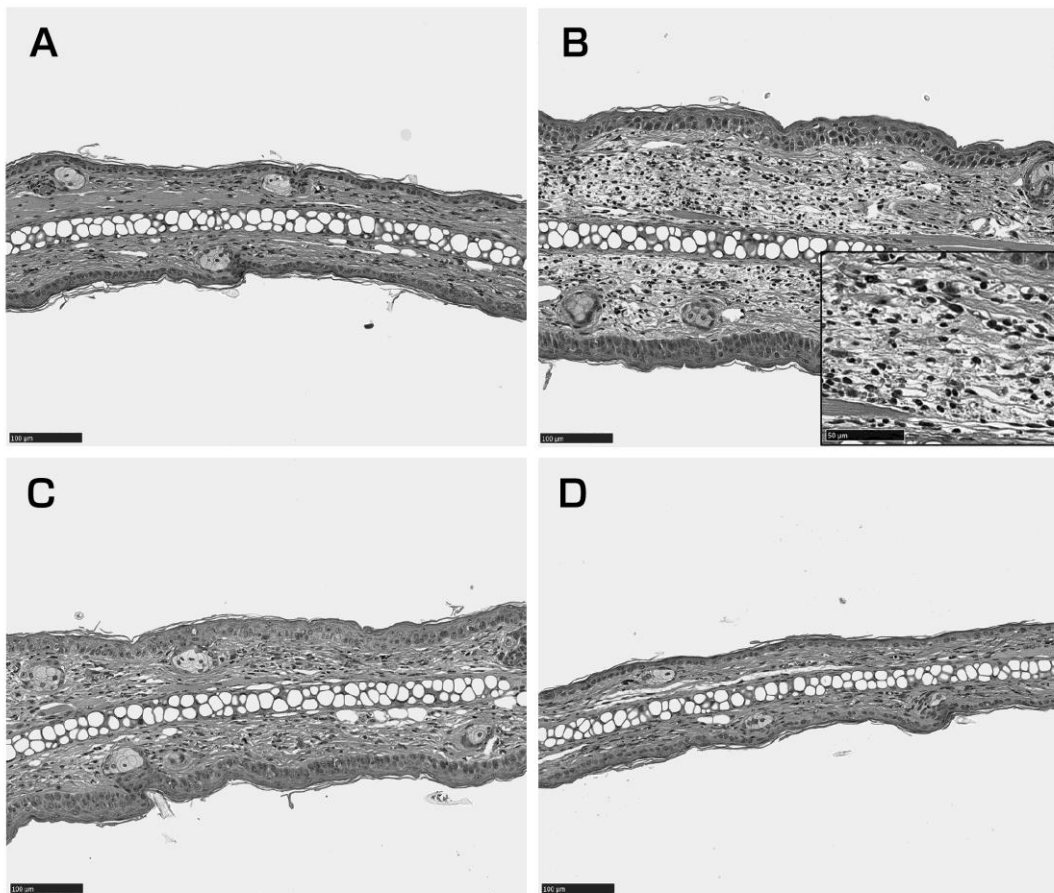
統計解析を閉手順により実施した。

††: p < 0.01; IL-23(-) vs. 媒体 (Aspin-Welch's t-test)

§§: p < 0.01; 媒体 vs. デキサメタゾン 0.005% (Aspin-Welch's t-test)

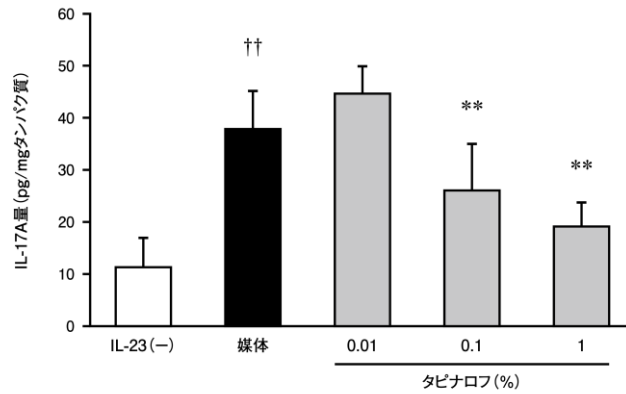
** : p < 0.01; 媒体 vs. タピナロフ 0.01%, 0.1% and 1% (Steel test)

図9 マウス IL-23 誘発皮膚炎モデルにおける耳介腫脹に対するタピナロフの作用



A: IL-23(-), B: 媒体, C: タピナロフ1%, D: デキサメタゾン0.005%
 ヘマトキシリン・エオジン染色, Bar = 100 μm (B内拡大図: Bar = 50 μm)

図10 マウスIL-23誘発皮膚炎モデルにおける病理組織学的変化に対するタピナロフの作用
 (代表例の顕微鏡写真)



Mean + SD (n = 10)

統計解析を閉手順により実施した。

†† : p < 0.01 ; IL-23(-) vs. 媒体 (Student's *t*-test)

** : p < 0.01 ; 媒体 vs. タピナロフ 0.1% and 1% (Dunnett's test)

図 11 マウス IL-23 誘発皮膚炎モデルにおける耳介中 IL-17A 量に対するタピナロフの作用

7) マウス IMQ 誘発皮膚炎に対する作用 (尋常性乾癬, メカニズム解析, *in vivo*)

マウスイミキモド (IMQ) 誘発皮膚炎モデルを用いて, タピナロフを反復経皮投与した際の皮膚炎に対する作用を評価した。タピナロフは, 表皮肥厚を抑制し, 皮膚のサイトカイン (IL-17A, IL-17F, IL-19, IL-22 及び IL-23A) の遺伝子発現を抑制した。また, AhR 欠損マウスを用いて, タピナロフの作用メカニズムを解析した。AhR 発現対照マウスにおいて, タピナロフはイミキモドにより誘発される皮膚炎 (表皮肥厚, サイトカイン発現) を抑制した。一方, タピナロフによるこれらの作用は, AhR 欠損マウスでは認められず, AhR を介した作用であることが示唆された。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照

VII.薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康被験者¹⁴⁾

①第Ⅰ相臨床試験 累積皮膚刺激性試験（健康成人対象，海外臨床試験） [IPS117191]

被験者の背部に6つのパッチを1組として無作為に割り付け，1日1回，21日間貼付した。各組のパッチの内訳は本剤0.5%，1%又は2%，基剤クリーム，陽性対照（sodium lauryl sulfate 溶液）並びに陰性対照（ワセリン軟膏）とした。

治験薬塗布開始日をDay 1とした。Day 11（±2 days）及びDay 22に，タピナロフのトラフ血漿中濃度を測定した。タピナロフの血漿中濃度を測定した89検体のうち，タピナロフの血漿中濃度の定量値が得られたのは5検体のみであり，94%の検体が定量下限未満（<200 pg/mL）であった。タピナロフの血漿中濃度の平均値はDay 11で7.5 pg/mL，Day 22で245.4 pg/mLであり，いずれの観察日でもタピナロフの血漿中濃度は低かった。

②第Ⅰ相臨床試験 皮膚滞留性試験（健康成人対象，海外臨床試験） [201661]

本剤1%を被験者の右腕又は左腕の前腕手掌側部位の各2カ所に，1日1回7日間反復塗布し，タピナロフの皮膚内濃度を測定したところ，Day 9まで定量下限（0.5 ng/mL）を超える濃度が観察された。しかしながら，Day 10以降のタピナロフの皮膚内濃度はいずれの皮膚検体でも定量下限未満であった（表1）。タピナロフの皮膚滞留性は認められなかった。

表1 タピナロフの皮膚内濃度（201661，薬物動態生検解析対象集団）

皮膚検体の回収	例数	定量下限未満例数	本剤皮膚内濃度 (ng/g) Mean ± SD [Min - Max]
Day 8	6	1	172.4886 ± 112.9966 [0.000 - 346.558]
Day 9	2	1	20.9375 ± 29.61010 [0.000 - 41.875]
Day 10	2	2	0
Day 11	2	2	0
Day 12	2	2	0
Day 13	2	2	0
Day 14	2	2	0

皮膚検体のホモジネートを調製し，皮膚内濃度の測定に供した。

薬物濃度が定量下限未満（<0.5 ng/mL）である場合，その定量下限未満の値を0として取り扱い，記述統計量を算出した。

Day 12の被験者はDay 9，Day 13の被験者はDay 10，Day 14の被験者はDay 11と同一の被験者

③日本人を対象とした第Ⅰ相臨床試験 皮膚刺激性試験（健康成人対象） [200920]

本試験の第2部では，本剤0.5%及び1%，並びに基剤クリームを1日2回7日間，開放条件で反復塗布した。Day 1及びDay 7では1回目の塗布前，塗布2時間後及び4時間後に，血漿中濃度測定用に採血した。また，Day 3及びDay 5は1回目の塗布前に血漿中濃度測定用に採血した。6名の男性が本試験の第2部に参加し，全員が試験を終了した。タピナロフの血漿中濃度はすべての被験者のすべての検体で定量下限未満（<40 pg/mL）であった。

2) アトピー性皮膚炎患者¹⁴⁾

①前期第 II 相臨床試験 安全性、有効性及び薬物動態試験（アトピー性皮膚炎患者対象、海外臨床試験）
[WBI-1001-201]

アトピー性皮膚炎患者を対象に、基剤クリームを対照としたランダム化二重盲検法で、本剤を塗布した場合の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を検討した。

本試験にはアトピー性皮膚炎患者 37 名（男性 8 名、女性 29 名）が参加し、基剤群に 13 名、本剤 0.5%群に 12 名、本剤 1%群に 12 名が割り当てられた。治験薬は 1 日 2 回、28 日間塗布された。

タピナロフの薬物動態パラメータを表 2 に示した。タピナロフの血漿中濃度測定用に、塗布開始日 (Day 0) , Day 7, Day 14, Day 21 及び Day 28 の塗布前 (1 回目塗布前) にそれぞれ検体を採取した。加えて、Day 0 及び Day 28 は塗布 1, 2, 4, 6 及び 8 時間後にも検体を採取した。タピナロフの血漿中濃度はいずれの用量でも低かった。本剤 0.5%又は 1%を塗布した被験者から採取された血漿 349 検体のうち、定量下限以上 (≥ 100 pg/mL) の血漿中濃度を示したものは 35 検体 (10%) であった (0.5%群 : 16 検体, 1%群 : 19 検体)。定量下限以上の血漿中濃度を示した検体は、Day 0 では 34/144 検体 (23.6%) , Day 28 では 1/138 検体 (0.72%) であった。タピナロフの血漿中濃度は Day 0 に比較して Day 28 に低下した。反復投与による蓄積は認められなかった。用量と血漿中濃度の間に相関は認められなかった。

表 2 Day 0 及び Day 28 のタピナロフの薬物動態パラメータ (WBI-1001-201, 薬物動態解析対象集団)

用量	記述 統計量	C _{max} (pg/mL)		t _{max} (h)		AUC ₀₋₈ (pg·h/mL)	
		Day 0	Day 28	Day 0	Day 28	Day 0	Day 28
0.5% 1 日 2 回 (N = 12)	Mean ± SD	800 ± 1,690	0	NC	NA	1,730 ± 3,820	0
	Min - Max	0 - 5,970	0 - 0	1 - 4	NA	0 - 13,440	0 - 0
1% 1 日 2 回 (N = 12)	Mean ± SD	460 ± 930	40 ± 130	NC	NC	1,220 ± 2,410	60 ± 190
	Min - Max	0 - 3,320	0 - 440	1 - 2	2 - 2	0 - 8,610	0 - 660

薬物濃度が定量下限未満 (< 100 pg/mL) である場合、その定量下限未満の値を 0 として取り扱い、記述統計量を算出した。

②第 I 相臨床試験 薬物動態試験（アトピー性皮膚炎患者対象、海外臨床試験） [201851]

アトピー性皮膚炎患者（病変%BSA が 15%～35%）を対象に、本剤を塗布した場合の薬物動態、安全性及び臨床的効果を検討した。

本試験にはアトピー性皮膚炎患者 11 名が参加し、本剤 1%群に 6 名（男性 3 名、女性 3 名）、本剤 2%群に 5 名（男性 5 名、女性 0 名）が割り当てられた。治験薬は Day 1 から Day 20 に 1 日 2 回、Day 21 に 1 回塗布された。

本剤 1%群 6 名の Baseline の病変%BSA は $20.0 \pm 6.42\%$ 、年齢は 38.0 ± 15.66 歳、本剤 2%群 5 名の Baseline の病変%BSA は $24.0 \pm 6.44\%$ 、年齢は 31.6 ± 10.55 歳であった（平均値 ± 標準偏差）。

タピナロフの薬物動態パラメータを表 3 に示した。本剤 1%及び 2%のいずれの用量でも塗布後のタピナロフの血漿中濃度は低く、Day 1 の C_{max} の平均値は本剤 1%群で 1,233 pg/mL、本剤 2%群で 2,516 pg/mL であった。タピナロフの血漿中濃度は、Day 1 に対して Day 21 で低下し、反復投与後の蓄積は認められなかった。t_{max} の中央値は、Day 1 が 2～3 時間、Day 21 が 1～4 時間であった。消失相のデータが不十分であったため、いずれの被験者でも t_{1/2} は得られなかった。ばらつきは大きいものの、タピナロフの血漿中濃度は、本剤 2%群の方が本剤 1%群よりも概ね高かった。

本剤を塗布した被験者の血漿、尿及び皮膚検体を用いて代謝物を分析した。血漿及び尿は、プールした検体を調製してから分析した。皮膚は、採取した検体毎に分析した。タピナロフの循環血中への移行がわずかなため、代謝物の分析は定性的に実施した。血漿にはタピナロフの未変化体及び硫酸抱合体 (M4) が検出された。M4 は本剤 2%群の Day 21 の血漿にのみ検出された。尿には未変化体、酸化 + グルクロン酸抱合体 (M1)、グルクロン酸抱合体 (M2)、酸化 + 硫酸抱合体 (M3)、硫酸抱合体 (M4)、酸化体 (M5) が、皮膚には未変化体が検出された。本剤 2%群の被験者の Day 21 の皮膚検体、並びに本剤 1%群及び 2%群双方の Day 21 の尿検体にキノン (GSK3802030) が低濃度で検出された。キノンは体内で代謝過程を経て形成されるものではなく、検体調製中の紫外線曝露の結果として形成された光分解物質と考えられた。

表 3 Day 1 及び Day 21 でのタピナロフの薬物動態パラメータ (201851, 薬物動態解析対象集団)

薬物動態パラメータ		1% 1日2回 (N=6)		2% 1日2回 (N=5)	
		Day 1	Day 21	Day 1	Day 21
C _{max} (pg/mL)	例数	6	6	5	2
	Mean ± SD	1,233 ± 1,411	150 ± 107	2,516 ± 3,777	299 ± 63.0
	Median (Min - Max)	789 (198 - 3,960)	119 (67.0 - 362)	845 (579 - 9,250)	299 (254 - 343)
t _{max} (h)	例数	6	6	5	2
	Median (Min - Max)	2.97 (2.0 - 4.1)	0.97 (0.0 - 1.0)	2.00 (2.0 - 24.2)	4.00 (4.0 - 4.0)
AUC _{0-τ} (pg·h/mL)	例数	5	3	4	2
	Mean ± SD	5,606 ± 5,206	789 ± 75.0	17,201 ± 24,360	1,781 ± 533
	Median (Min - Max)	4,951 (1,327 - 14,361)	809 (705 - 852)	7,600 (575 - 53,030)	1,781 (1,404 - 2,159)
AUC ₀₋₂₄ (pg·h/mL)	例数	4	3	4	1
	Mean ± SD	10,516 ± 9,585	1,448 ± 167	23,396 ± 26,354	2,154
	Median (Min - Max)	7,065 (3,289 - 24,644)	1,542 (1,255 - 1,547)	13,351 (5,533 - 61,352)	2,154 (2,154 - 2,154)
C _τ (pg/mL)	例数	4	6	2	2
	Mean ± SD	148 ± 120	94.0 ± 29.0	406 ± 509	167 ± 36.0
	Median (Min - Max)	110 (51.0 - 320)	98.0 (42.0 - 126)	406 (46.0 - 766)	167 (141 - 192)

③第Ⅱ相臨床試験 最大投与試験 (アトピー性皮膚炎患者対象, 海外臨床試験) [DMVT-505-2104]

広範囲病変 (頭皮を除く病変%BSAが, 12歳から17歳は≥25%, 2歳から11歳は≥35%) を有する2歳から17歳のアトピー性皮膚炎患者を対象に, 本剤1%を1日1回27日間塗布した場合の安全性及び忍容性, 薬物動態, 並びにアトピー性皮膚炎に対する有効性を検討した。

治験薬を塗布された36名の被験者 (男性24名, 女性12名) 全員が薬物動態の解析対象となった。全年齢区分合計36名でのBaselineの病変%BSAは42.78 ± 15.127%, 年齢は8.9 ± 4.85歳であった (ともに平均値 ± 標準偏差)。治験薬塗布開始日 (Day 1) には塗布1, 3, 5時間後に, Day 28には治験薬の最終塗布の24時間後に, 薬物濃度測定用の検体を採取した。Day 1 (塗布1, 3, 5時間後の合計) では10/101 (9.9%) の検体で, Day 28では22/29 (75.9%) の検体でタピナロフの血漿中濃度が定量下限未満 (< 50 pg/mL) であった。タピナロフの硫酸抱合体 (M4) の血漿中濃度は, いずれの検体でも定量下限未満 (< 10 pg/mL) であった。

Day 1でのタピナロフの薬物動態パラメータを表4に示した。全年齢区分合計でのDay 1のタピナロフのC_{max}の平均値は2,440 pg/mLであった。タピナロフのC_{max}及びAUC_{0.5}は低年齢の被験者の方が高い傾向が認められたが, 総じてタピナロフの血漿中濃度は低かった。

タピナロフの血漿中濃度のばらつきが大きいこともあり, タピナロフの血漿中濃度と病変%BSA及びタピナロフ1日当たり塗布量に明らかな相関関係は認められなかった。

表 4 Day 1 のタピナロフの薬物動態パラメータ (DMVT-505-2104, 薬物動態解析対象集団)

薬物動態パラメータ		2-6 years (N = 12)	7-11 years (N = 12)	12-17 years (N = 12)	Total (N = 36)
C _{max} (pg/mL)	例数	12	11	12	35
	Mean ± SD (CV%)	3,830 ± 5,860 (153)	2,220 ± 2,510 (113)	1,250 ± 1,770 (141)	2,440 ± 3,900 (159)
	Median (Min - Max)	1,790 (119 - 20,900)	1,020 (383 - 8,190)	555 (0 - 5,080)	942 (0 - 20,900)
t _{max} (h)	例数	12	11	11	34
	Median (Min - Max)	2.90 (1.00 - 4.70)	2.00 (1.00 - 3.30)	3.00 (1.00 - 5.00)	2.90 (1.00 - 5.00)
AUC ₀₋₅ (pg·h/mL)	例数	12	11	11	34
	Mean ± SD (CV%)	5,520 ± 6,180 (112)	5,240 ± 5,910 (113)	3,250 ± 4,790 (148)	4,690 ± 5,600 (119)
	Median (Min - Max)	4,150 (394 - 23,500)	2,680 (740 - 17,400)	1,350 (177 - 15,200)	2,770 (177 - 23,500)

欠測値の補完は行わなかった。薬物濃度が定量下限未満 (< 50 pg/mL) である場合、その定量下限未満の値を 0 として取り扱い、記述統計量を算出した。

④後期第 II 相臨床試験 用量設定試験 (アトピー性皮膚炎患者対象, 日本人を含む国際共同試験) [203121]

アトピー性皮膚炎患者 (頭皮を除く病変%BSA が 5%~35%) を対象に、基剤クリームを対照としたランダム化二重盲検法で本剤の安全性及び有効性を評価した。併せてタピナロフの薬物動態を評価した。

被験者は、本剤 (0.5% 及び 1%) 又は基剤クリームを、1 日 1 回 (QD) 又は 1 日 2 回 (BID) で 12 週間塗布した。被験者は、本剤 1% BID 群, 1% QD 群, 0.5% BID 群, 0.5% QD 群の 4 群, 基剤 BID 群, 基剤 QD 群の 2 群の合計 6 群のうちのいずれかの群に割り付けられた。タピナロフの薬物動態評価のため、Week 1, 2, 4, 8 及び 12 の来院時に一回ずつ各被験者から合計 5 回採血を行った。本剤塗布後の経過時間ごとに (1 時間後から 3 時間後, 3 時間後から 6 時間後, 6 時間後から 12 時間後) 本剤の血漿中濃度の記述統計量を算出した。

6 群合計 247 名の被験者 (男性 126 名, 女性 121 名) が本試験に参加した。本剤が塗布された被験者から得られた 753 の血漿検体うち, 348 の血漿検体が定量下限以上 (≥ 40 pg/mL) の血漿中濃度を示した。1% QD 群のタピナロフの血漿中濃度の記述統計量を表 5 に示した。タピナロフの血漿中濃度は、本剤の投与期間を通して概ね低かった。

表 5 タピナロフの血漿中濃度の記述統計量 (203121, 1% QD 群, 安全性解析対象集団)

投与量	Visit	塗布後の経過時間	例数	Mean ± SD	Median (Min - Max)
1% 1 日 1 回 (N = 41)	Week 1	1-3 h	11	176.48 ± 153.925	86.40 (42.2 - 433.0)
		3-6 h	4	122.08 ± 74.189	111.40 (59.5 - 206.0)
		6-12 h	10	147.09 ± 102.061	109.20 (54.1 - 374.0)
	Week 2	1-3 h	9	124.80 ± 93.025	96.20 (46.9 - 319.0)
		3-6 h	4	251.90 ± 252.292	168.95 (66.7 - 603.0)
		6-12 h	5	157.14 ± 75.431	137.00 (80.5 - 256.0)
	Week 4	1-3 h	5	65.26 ± 35.624	50.90 (40.6 - 127.0)
		3-6 h	2	66.95	66.95 (65.1 - 68.8)
		6-12 h	7	169.76 ± 108.172	155.00 (50.6 - 358.0)
	Week 8	1-3 h	4	124.15 ± 108.505	91.60 (41.4 - 272.0)
		3-6 h	1	84.10	84.10 (84.1 - 84.1)
		6-12 h	6	311.05 ± 446.549	82.95 (56.3 - 1,180.0)
	Week 12	1-3 h	3	77.50 ± 30.421	69.90 (51.6 - 111.0)
		3-6 h	2	323.50	323.50 (164.0 - 483.0)
		6-12 h	7	319.00 ± 537.279	90.80 (41.8 - 1,510.0)

単位 : pg/mL

⑤日本人を対象とした第Ⅲ相臨床試験 比較試験及び継続投与試験（アトピー性皮膚炎患者対象） [ZBB4-1]

本試験は第 1 部、第 2 部より構成された。アトピー性皮膚炎患者（被髪頭部を除く病変%BSA が 5%～30%）を対象に、第 1 部では基剤クリームを対照としたランダム化二重盲検法で本剤 1%を 8 週間塗布した場合の有効性及び安全性を評価した。加えて、第 1 部と第 2 部を通して、アトピー性皮膚炎患者に本剤 1%を最長 24 週間塗布した場合の安全性、有効性及び薬物動態を評価した。

タピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 6 に、タピナロフの血漿中濃度の記述統計量を表 7 に、それぞれ示した。

解析に用いた投与群の名称は以下の通りとした。

- ・1%－1%群：第 1 部で本剤 1%群に割り付けられた被験者
- ・基剤－1%群：第 1 部で基剤群に割り付けられた被験者

1%－1%群の本剤の血漿中濃度は、いずれの時点でも約 7 割の被験者で定量下限未満であった。基剤－1%群のタピナロフの血漿中濃度は、約 8 割の被験者で定量下限未満であった（< 50 pg/mL）。

タピナロフの血漿中濃度は、本剤 1%の投与期間を通して低く、経時的な低下傾向が認められた。

表 6 タピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（ZBB4-1, 薬物動態解析対象集団）

投与群	1%－1%群 (N = 144)			基剤－1%群 (N = 54)
	Week 4	Week 8	Week 24	Week 24
例数	133	134	119	47
≥ 50 pg/mL	43 (32.3)	39 (29.1)	27 (22.7)	8 (17.0)
< 50 pg/mL	90 (67.7)	95 (70.9)	92 (77.3)	39 (83.0)

例数 (%)

定量下限：50 pg/mL

表 7 タピナロフの血漿中濃度の記述統計量（ZBB4-1, 薬物動態解析対象集団）

投与群	1%－1%群 (N = 144)			基剤－1%群 (N = 54)
	Week 4	Week 8	Week 24	Week 24
例数	133	134	119	47
Mean ± SD	86.37 ± 267.3	71.72 ± 270.5	29.19 ± 77.89	46.88 ± 149.9
Min - Max	0.00 - 2,070	0.00 - 2,830	0.00 - 661	0.00 - 781

単位：pg/mL

薬物濃度が定量下限未満（< 50 pg/mL）である場合、その定量下限未満の値を 0 として取り扱い、記述統計量を算出した。

⑥日本人を対象とした第Ⅲ相臨床試験 長期投与試験（アトピー性皮膚炎患者対象） [ZBB4-2]

アトピー性皮膚炎患者（被髪頭部を除く病変%BSA が 5%～30%）を対象に、本剤 1%を最長 52 週間塗布した場合の安全性、有効性及び薬物動態を評価した。

タピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 8 に、タピナロフの血漿中濃度の記述統計量を表 9 に、それぞれ示した。

タピナロフの血漿中濃度は、いずれの時点でも 7 割超の被験者で定量下限未満であった（< 50 pg/mL）。

タピナロフの血漿中濃度は、投与期間を通して低く、経時的な低下傾向が認められた。

表 8 タピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計 (ZBB4-2, 薬物動態解析対象集団)

投与群	タピナロフの血漿中濃度	Week 4	Week 8	Week 24	Week 52
本剤 1% 群 (N = 290)	例数	275	269	249	234
	≥ 50 pg/mL	73 (26.5)	76 (28.3)	43 (17.3)	24 (10.3)
	< 50 pg/mL	202 (73.5)	193 (71.7)	206 (82.7)	210 (89.7)

例数 (%)

定量下限 : 50 pg/mL

表 9 タピナロフの血漿中濃度の記述統計量 (ZBB4-2, 薬物動態解析対象集団)

投与群	項目	Week 4	Week 8	Week 24	Week 52
本剤 1% 群 (N = 290)	例数	275	269	249	234
	Mean ± SD	118.6 ± 1,266	91.34 ± 433.1	40.18 ± 194.7	12.38 ± 49.91
	Min - Max	0.00 - 20,900	0.00 - 5,380	0.00 - 2,610	0.00 - 474

単位 : pg/mL

薬物濃度が定量下限未満 (< 50 pg/mL) である場合, その定量下限未満の値を 0 として取り扱い, 記述統計量を算出した。

3) 尋常性乾癬患者¹⁴⁾

①第 I 相臨床試験 安全性, 薬物動態及び有効性試験 (尋常性乾癬患者対象, 海外臨床試験) [WBI-1001-101]

本試験には尋常性乾癬患者 36 名 (男性 23 名, 女性 13 名) が参加した。被験者は, 本剤 0.5% を 1 日 1 回又は 1 日 2 回, 本剤 1% を 1 日 1 回又は 1 日 2 回, 本剤 2% を 1 日 1 回又は 1 日 2 回塗布する 6 群にそれぞれ 6 名ずつランダムに割り付けられた。本剤を体の片側の病変部位に, 基剤クリームを反対側の体の病変部位に 28 日間塗布した [片側当たり BSA (体表面積) の 0.5% ~ 3%]。

タピナロフの薬物動態パラメータを表 10 に示した。塗布開始日 (Day 0) 及び塗布開始 28 日後 (Day 28) は塗布 1, 2, 4, 6 及び 8 時間後に検体を採取し, また, Day 7, Day 14, Day 21 及び Day 28 の塗布前 (1 日 2 回塗布の場合は 1 回目塗布前) にそれぞれ検体を採取し, タピナロフの血漿中濃度を測定した。タピナロフの血漿中濃度はいずれの用量でも低かった。得られた 526 の血漿検体のうち, 定量下限以上 (≥ 100 pg/mL) のタピナロフの血漿中濃度が検出されたのは 47 検体 (8.9%) のみであった。タピナロフの血漿中濃度は Day 0 に比較して Day 28 に低下した。定量下限以上の血漿中濃度を示した検体は, Day 0 では 40/179 検体 (22.3%), Day 28 では 5/204 検体 (2.5%) であった。血漿中濃度には, 被験者間の大きなばらつきが認められたが, 血漿中濃度が定量下限以上であった検体の割合は用量に応じて増加する傾向があった。定量下限以上の血漿中濃度を示した検体の数は, 0.5% 1 日 1 回投与時に 2 名の被験者から 3 検体, 1% 1 日 1 回投与時に 3 名の被験者から 5 検体, 1% 1 日 2 回投与時に 3 名の被験者から 7 検体, 2% 1 日 1 回投与時に 6 名の被験者から 21 検体, 2% 1 日 2 回投与時に 4 名の被験者から 11 検体であった。全被験者 36 名のうち 9 名で Day 1 に最終相の消失半減期 ($t_{1/2}$) が算出され, その範囲は 1.29 ~ 6.03 時間であった。反復投与による蓄積は認められなかった。血漿中濃度は, 概ね用量に応じて増加したが, 投与頻度 (1 日 1 回と 1 日 2 回) と血漿中濃度の間に相関は認められなかった。

表10 Day 0及びDay 28でのタピナロフの薬物動態パラメータ (WBI-1001-101, 薬物動態解析対象集団)

用量	記述 統計量	C _{max} (pg/mL)		t _{max} (h)		AUC ₀₋₈ (pg·h/mL)	
		Day 0	Day 28	Day 0	Day 28	Day 0	Day 28
0.5% 1日1回 (N = 6)	Mean ± SD Min - Max	150 ± 230 0 - 490	0 0 - 0	NC 1 - 2	NA NA	250 ± 450 0 - 1,110	0 0 - 0
0.5% 1日2回 (N = 6)	Mean ± SD Min - Max	0 0 - 0	0 0 - 0	NA NA	NA NA	0 0 - 0	0 0 - 0
1% 1日1回 (N = 6)	Mean ± SD Min - Max	150 ± 170 0 - 320	0 0 - 0	NC 2 - 4	NA NA	360 ± 420 0 - 940	0 0 - 0
1% 1日2回 (N = 6)	Mean ± SD Min - Max	140 ± 240 0 - 580	0 0 - 0	NC 2 - 4	NA NA	650 ± 1,390 0 - 3,460	0 0 - 0
2% 1日1回 (N = 6)	Mean ± SD Min - Max	1,650 ± 1,960 140 - 5,490	90 ± 150 0 - 340	NC 1 - 4	NC 2 - 6	3,480 ± 2,630 480 - 6,920	180 ± 290 0 - 680
2% 1日2回 (N = 6)	Mean ± SD Min - Max	1,380 ± 2,950 0 - 7,360	200 ± 280* ¹ 0 - 670* ¹	NC 1 - 2	NC 0 - 1* ¹	2,050 ± 4,270 0 - 10,700	180 ± 290* ¹ 0 - 670* ¹

*1 : N = 5

薬物濃度が定量下限未満 (< 100 pg/mL) である場合, その定量下限未満の値を 0 として取り扱い, 記述統計量を算出した。

②前期第II相臨床試験 最大投与試験 (尋常性乾癬患者対象, 海外臨床試験) [DMVT-505-2002]

尋常性乾癬の広範囲病変 (病変%BSA ≥ 20%, ただし, 頭皮, 手掌, 足裏を除く) を有する成人患者を対象に, 本剤 1% を 1 日 1 回 29 日間塗布した。

治験薬を塗布された 21 名の被験者 (男性 13 名, 女性 8 名) 全員が薬物動態の解析対象となった。この 21 名での Baseline の病変%BSA は 27.20 ± 7.481%, 年齢は 51.8 ± 13.91 歳であった (ともに平均値 ± 標準偏差)。

21 名のタピナロフの血漿中濃度は低く, 284/418 (68%) の検体は定量下限未満 (< 50 pg/mL) であった。

Day 1 の投与 5 時間後以降, 並びに Day 15 及び Day 29 のすべての採血時点で 50% 以上の検体が定量下限未満であった。タピナロフの硫酸抱合体 (M4) の血漿中濃度は, いずれの時点でも定量下限未満 (< 10 pg/mL) であった。

タピナロフの血漿中濃度は Day 1 に最高値を示し, 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) の中央値は投与 3.1 時間後であった。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, タピナロフの血漿中濃度は低いうえ, 治験薬の塗布継続に伴い低下した。Day 29 のタピナロフの血漿中濃度は, Day 1 と比較して約 1/10 であった。21 名中 2 名の被験者で Day 1 に t_{1/2} が算出され, その値は 5.9 時間及び 6.9 時間であった (表 11)。また, 個々の被験者のタピナロフの塗布面積と血漿中濃度の推移を見たところ, 血漿中濃度と塗布面積の間に関連性は認められなかった。

表 11 Day 1 及び Day 29 でのタピナロフの薬物動態パラメータ
(DMVT-505-2002, 薬物動態解析対象集団)

薬物動態パラメータ*1		Day 1	Day 29*2
C _{max} (pg/mL)	例数	21	19
	Mean ± SD (CV%)	898.33 ± 1,448.084 (161.20)	116.09 ± 148.424 (127.85)
	Median (Min - Max)	181.00 (0.0 - 4,680.0)	59.40 (0.0 - 467.0)
t _{max} (h)	例数	18	11
	Median (Min - Max)	3.10 (1.1 - 23.8)	3.17 (1.1 - 12.2)
t _{last} (h)	例数	18	11
	Median (Min - Max)	8.04 (1.2 - 24.2)	5.13 (2.2 - 24.1)
AUC _{0-last} (pg·h/mL)	例数	17	11
	Mean ± SD (CV%)	4,066.80 ± 6,331.249 (155.68)	608.59 ± 645.910 (106.13)
	Median (Min - Max)	2,095.17 (26.8 - 22,113.1)	278.80 (29.7 - 1,994.3)
AUC _{0-τ} (pg·h/mL)	例数	4	1
	Mean ± SD (CV%)	8,037.29 ± 6,204.935 (77.20)	1,985.54 (NC)
	Median (Min - Max)	6,399.30 (2,619.4 - 16,731.1)	1,985.54 (1,985.5 - 1,985.5)
AUC _{τ ex-trap%} (%)	例数	4	1
	Mean ± SD (CV%)	6.19 ± 8.081 (130.64)	0.00 (NC)
	Median (Min - Max)	3.87 (0.0 - 17.0)	0.00 (0.0 - 0.0)
t _{1/2} (h)	例数	2	0
	Median (Min - Max)	6.41 (5.9 - 6.9)	NC

*1: 欠測値の補完は行わなかった。AUCは、投与後最低3時点の血漿中濃度から算出した。t_{1/2}は、C_{max}後の定量が可能であった連続して低下する3時点以上の血漿中濃度を用いて推定した最終相における消失速度定数から算出した。調整後 R²値が>0.7の場合、t_{1/2}を算出した。

*2: Day 30 (Visit 7)での採血が規定の期間外に実施された1名の被験者は、解析から除外した。定量可能な用量が得られる前の時点の定量下限未満の値 (< 50 pg/mL)は0として取り扱った。定量可能な用量が得られた後の時点の定量下限未満の値は、その後の時点で、定量下限を上回る値が続いた場合、その定量下限未満の値を欠測値とした。t_{max}の後に2つの連続した定量下限未満の値が発生した場合、後続の値は欠測値とした。

③第III相臨床試験 比較試験（尋常性乾癬患者対象、海外臨床試験） [DMVT-505-3001]

本試験では、被験者は本剤1%群あるいは基剤群に2:1の割合でランダムに割り当てられ、治験薬を1日1回12週間塗布された。Week 12の塗布終了時には、被験者は非盲検、長期投与試験 (DMVT-505-3003試験)に移行して、本剤1%をさらに40週間塗布するか、あるいは長期投与試験に参加せず約4週間後のフォローアップ (Week 16)で試験を完了するかを選択した。

Week 4及びWeek 12の治験薬塗布前に採血し、タピナロフの血漿中濃度を測定した。薬物動態解析対象集団の本剤1%群のWeek 4とWeek 12のタピナロフの血漿中濃度を表12に示した。本剤1%群96名のうち、Week 4及びWeek 12でタピナロフの血漿中濃度が定量下限未満 (< 50 pg/mL)の被験者の割合は、それぞれ93%及び96%であった。タピナロフの血漿中濃度は塗布期間を通して低かった。

表 12 タピナロフの血漿中濃度 (DMVT-505-3001, 薬物動態解析対象集団)

記述統計量	本剤 1%群 (N = 96)	
	Week 4	Week 12
例数	89	76
Mean ± SD	8.64 ± 37.326	9.91 ± 51.516
Median (Min - Max)	0.00 (0.0 - 256.0)	0.00 (0.0 - 357.0)

単位: pg/mL

薬物濃度が定量下限未満 (< 50 pg/mL)である場合、その定量下限未満の値を0として取り扱い、記述統計量を算出した。

④第 III 相臨床試験 比較試験（尋常性乾癬患者対象，海外臨床試験） [DMVT-505-3002]

本試験では，被験者は本剤 1%群あるいは基剤群に 2：1 の割合でランダムに割り当てられ，治験薬を 1 日 1 回 12 週間塗布された。Week 12 の塗布終了時には，被験者は非盲検，長期投与試験（DMVT-505-3003 試験）に移行して，本剤 1%をさらに 40 週間塗布するか，あるいは長期投与試験に参加せず約 4 週間後のフォローアップ（Week 16）で試験を完了するかを選択した。

Week 4 及び Week 12 の治験薬塗布前に採血し，タピナロフの血漿中濃度を測定した。薬物動態解析対象集団の本剤 1%群の Week 4 と Week 12 のタピナロフの血漿中濃度を表 13 に示した。本剤 1%群 120 名のうち，Week 4 及び Week 12 のいずれでも，タピナロフの血漿中濃度は 98%を上回る被験者で定量下限未満 (< 50 pg/mL) であった。タピナロフの血漿中濃度は塗布期間を通して低かった。

表 13 タピナロフの血漿中濃度（DMVT-505-3002，薬物動態解析対象集団）

記述統計量	本剤 1%群 (N = 120)	
	Week 4	Week 12
例数	119	111
Mean ± SD	2.36 ± 21.217	4.59 ± 40.545
Median (Min - Max)	0.00 (0.0 - 225.0)	0.00 (0.0 - 418.0)

単位：pg/mL

薬物濃度が定量下限未満 (< 50 pg/mL) である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。

⑤日本人を対象とした第 III 相臨床試験 比較試験及び継続投与試験（尋常性乾癬患者対象） [ZBA4-1]

本試験は第 1 部，第 2 部より構成された。尋常性乾癬患者（被髪頭部を除く病変%BSA が 3%～20%）を対象に，第 1 部では基剤クリームを対照としたランダム化二重盲検法で本剤 1%を 12 週間塗布した場合の有効性及び安全性を評価した。加えて，第 1 部と第 2 部を通して，尋常性乾癬患者に本剤 1%を最長 24 週間塗布した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。

タピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 14 に，タピナロフの血漿中濃度の記述統計量を表 15 に，それぞれ示した。

解析に用いた投与群の名称は以下の通りとした。

- ・ 1%－1%群：第 1 部で本剤 1%群に割り付けられた被験者
- ・ 基剤－1%群：第 1 部で基剤群に割り付けられた被験者

1%－1%群のタピナロフの血漿中濃度は，いずれの時点でも 8 割以上の被験者で定量下限未満であった。

基剤－1%群のタピナロフの血漿中濃度は，約 9 割の被験者で定量下限未満であった (< 50 pg/mL)。

タピナロフの血漿中濃度は本剤 1%の投与期間を通して低かった。

表 14 タピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（ZBA4-1，薬物動態解析対象集団）

投与群	1%－1%群 (N = 106)			基剤－1%群 (N = 43)
	Week 4	Week 12	Week 24	Week 24
評価時期	Week 4	Week 12	Week 24	Week 24
例数	92	87	77	37
≥ 50 pg/mL	11 (12.0)	14 (16.1)	11 (14.3)	3 (8.1)
< 50 pg/mL	81 (88.0)	73 (83.9)	66 (85.7)	34 (91.9)

例数 (%)

定量下限：50 pg/mL

表 15 タピナロフの血漿中濃度の記述統計量（ZBA4-1, 薬物動態解析対象集団）

投与群	1% - 1%群 (N = 106)			基剤 - 1%群 (N = 43)
	Week 4	Week 12	Week 24	Week 24
評価時期	Week 4	Week 12	Week 24	Week 24
例数	92	87	77	37
Mean ± SD	19.90 ± 70.37	33.93 ± 122.2	37.50 ± 206.4	11.19 ± 42.58
Min - Max	0.00 - 508	0.00 - 776	0.00 - 1,770	0.00 - 225

単位：pg/mL

薬物濃度が定量下限未満 (< 50 pg/mL) である場合、その定量下限未満の値を 0 として取り扱い、記述統計量を算出した。

⑥日本人を対象とした第 III 相臨床試験 長期投与試験（尋常性乾癬患者対象） [ZBA4-2]

尋常性乾癬患者（被髪頭部を除く病変%BSA が 3%～20%）を対象に、本剤 1% を最長 52 週間塗布した場合の安全性、有効性及び薬物動態を評価した。

薬物動態解析対象集団のタピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 16 に、タピナロフの血漿中濃度の記述統計量を表 17 に、それぞれ示した。

タピナロフの血漿中濃度は、いずれの時点でも約 9 割の被験者で定量下限未満であった (< 50 pg/mL)。

タピナロフの血漿中濃度は、投与期間を通して低かった。

表 16 タピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（ZBA4-2, 薬物動態解析対象集団）

投与群	タピナロフの 血漿中濃度	Week 4	Week 12	Week 24	Week 52
本剤 1% 群 (N = 304)	例数	288	259	240	224
	≥ 50 pg/mL	36 (12.5)	26 (10.0)	10 (4.2)	4 (1.8)
	< 50 pg/mL	252 (87.5)	233 (90.0)	230 (95.8)	220 (98.2)

例数 (%)

定量下限：50 pg/mL

表 17 タピナロフの血漿中濃度の記述統計量（ZBA4-2, 薬物動態解析対象集団）

投与群	項目	Week 4	Week 12	Week 24	Week 52
本剤 1% 群 (N = 304)	例数	288	259	240	224
	Mean ± SD	18.04 ± 72.22	18.52 ± 90.56	5.922 ± 35.52	2.718 ± 23.18
	Min - Max	0.00 - 743	0.00 - 1,070	0.00 - 368	0.00 - 287

単位：pg/mL

薬物濃度が定量下限未満 (< 50 pg/mL) である場合、その定量下限未満の値を 0 として取り扱い、記述統計量を算出した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

健康成人を対象に、本剤 0.5% 又は 1%、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（< 40 pg/mL）であった。広範囲病変（病変%BSA \geq 20%、ただし、頭皮、手掌、足裏を除く）を有する尋常性乾癬患者を対象に、本剤 1% を 1 日 1 回塗布した前期第 II 相最大投与試験（DMVT-505-2002 試験）では、タピナロフの C_{max} の平均値は Day 1 で 898.33 pg/mL、Day 29 で 116.09 pg/mL であり、タピナロフの血漿中濃度は低かった。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、Day 1 に対して Day 29 ではタピナロフの血漿中濃度は 1/10 程度まで低下した。

広範囲病変（頭皮を除く病変%BSA が、12 歳から 17 歳は \geq 25%、2 歳から 11 歳は \geq 35%）を有するアトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤 1% を 1 日 1 回塗布した第 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 2,440 pg/mL であった。広範囲病変を有するアトピー性皮膚炎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。

塗布の継続に伴うタピナロフの血漿中濃度の低下は、尋常性乾癬患者を対象とした WBI-1001-101 試験（本剤 0.5%、1% 又は 2% 1 日 1 回又は 2 回 4 週間塗布）、アトピー性皮膚炎患者を対象とした WBI-1001-201 試験（本剤 0.5% 又は 1% 1 日 2 回 4 週間塗布）及び 201851 試験（本剤 1% 又は 2% 1 日 2 回 3 週間塗布）で認められている。いずれの試験でも塗布の継続に伴い、タピナロフの血漿中濃度は低下した。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。

日本人の尋常性乾癬患者及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相臨床試験（ZBA4-1 試験、ZBA4-2 試験、ZBB4-1 試験、ZBB4-2 試験）では、7~9 割の被験者でタピナロフの血漿中濃度は定量下限未満（< 50 pg/mL）であった。日本人を対象とした臨床試験でも、タピナロフの血漿中濃度は低く、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った。日本人のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相臨床試験でも塗布の継続に伴い、タピナロフの血漿中濃度の平均値は低下した。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アトピー性皮膚炎患者よりもさらに低かった¹⁵⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

妊娠雌性ラット (F₀) に、0 (媒体対照), 1, 6 又は 30 mg/kg/day のタピナロフを妊娠 6 日から哺育 20 日まで皮下投与したところ、6 及び 30 mg/kg/day では出生後 10 日にタピナロフの血漿中濃度が検出された F₁ 児の割合がそれぞれ 18 例中 2 例及び 12 例中 6 例であり (6 mg/kg/day で 0.326~0.506 ng/mL, 30 mg/kg/day で 0.301~0.985 ng/mL), タピナロフが母乳に移行することが確認された¹⁶⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) その他の組織

該当資料なし

<参考：ラット>

雄性有色ラットに [¹⁴C]-タピナロフを名目用量の 2 mg/kg で単回皮下投与し、放射能分布を検討した。放射能は速やかに広く全身に分布し、いずれの組織でも投与後 1 時間 (初回屠殺時点) までに放射能濃度が定量可能となった。放射能濃度が相対的に高かった組織は、投与部位皮膚、膀胱壁、副腎皮質、小腸壁、肝臓、褐色脂肪及び腎皮質であった。放射能濃度が相対的に低かった組織は、皮膚 (非投与部位)、包皮腺、大腸壁及び骨表面であった。大部分の組織の t_{max} は投与後 1 時間であった。放射能濃度は概して投与後 3 時間から 72 時間後にかけて低下したが、投与後 72 時間でも放射能はすべての組織で定量可能であった。組織/全血比の比較において、ほとんどの組織では、 [¹⁴C]-タピナロフ及びその代謝物の濃度が全血中濃度よりも高値を示した¹⁷⁾。

2) 皮膚貯留性

健康被験者を対象に、本剤 1% を 1 日 1 回 7 日間反復塗布した場合、皮膚中の薬物濃度は塗布終了 2 日後まで認められた¹⁵⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

タピナロフを 20~1,000 ng/mL の範囲で血漿に添加した時の蛋白結合率は 99.1%~99.4% であった。

タピナロフを 300~3,000 ng/mL の範囲で皮膚ホモジネートに添加した時の蛋白結合率は、平均すると 92.7% であった。タピナロフの濃度が高い方が皮膚ホモジネート蛋白結合率は低かった¹⁵⁾。

6. 代謝

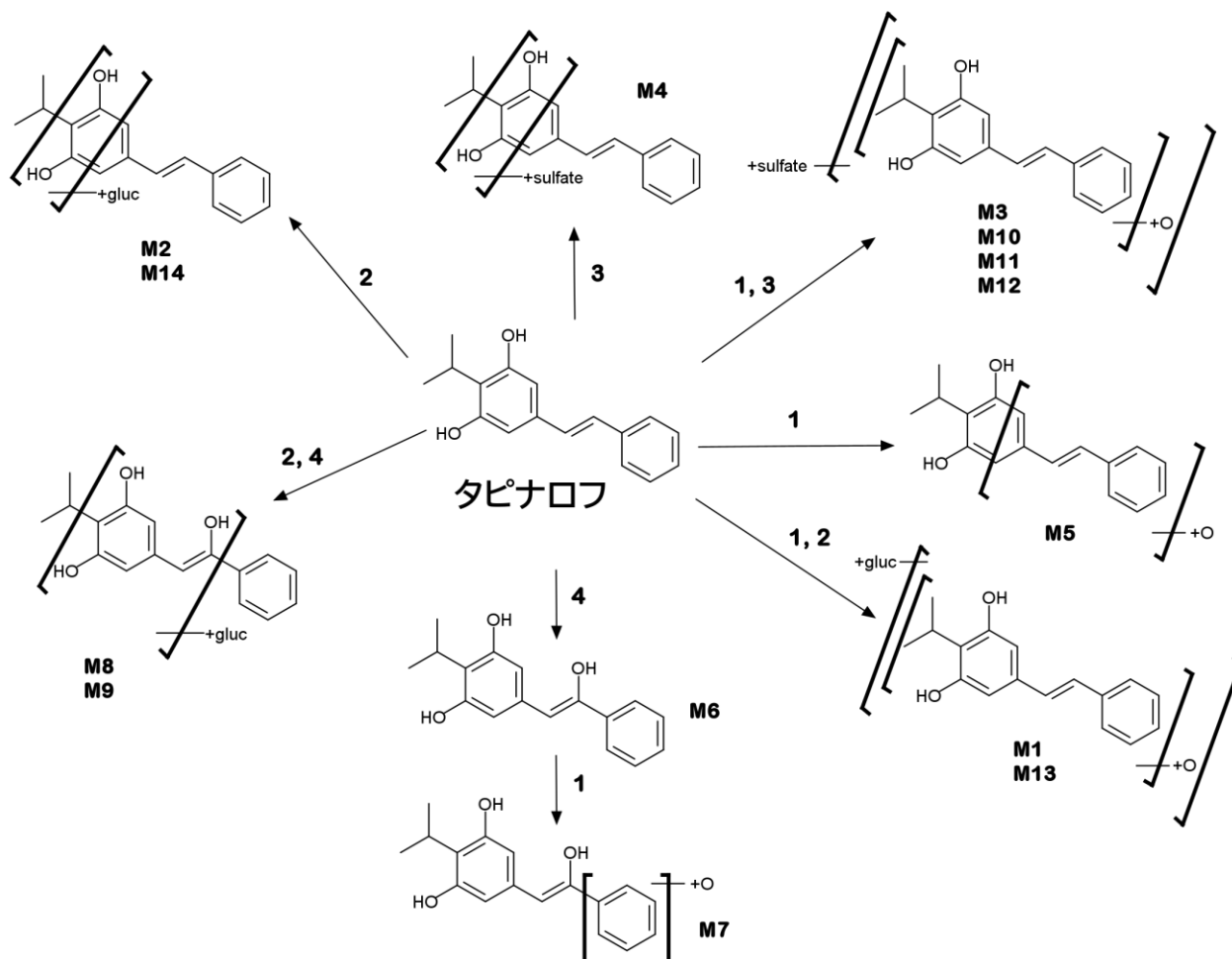
(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁵⁾

タピナロフの推定代謝経路を図 1 に示した。

タピナロフの代謝を、凍結保存肝細胞 (マウス, ラット, ウサギ, ミニブタ及びヒト) 及び肝ミクロソーム (ヒトのみ) を用いた *in vitro* 試験で検討した。タピナロフはすべての種で代謝を受け、代謝は主としてグルクロン酸抱合又は硫酸抱合単独, あるいはグルクロン酸抱合又は硫酸抱合と酸化の組合せであった。非臨床動物とヒトの代謝プロファイルは同様であった。ヒト肝細胞を用いた代謝試験で認められたタピナロフの代謝物はいずれも非臨床動物の少なくとも 1 種で認められており、ヒト特有の代謝物は認められなかった (¹⁴C で標識したタピナロフを使用)。

アトピー性皮膚炎患者を対象に本剤 1% 又は 2% 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 201851 試験の血漿, 尿及び皮膚検体を用いて、代謝物を分析した。血漿及び尿は、プールした検体を調製してから分析した。皮膚は、採取した検体毎に分析した。タピナロフの循環血中への移行がわずかであるため、各検体の代謝物の分析は定性的に実施した。血漿にはタピナロフの未変化体及び硫酸抱合体 (M4) のみが検出された。M4 は本剤 2% 塗布時の Day 21 の血漿にのみ検出された。尿にはタピナロフの未変化体, 酸化+グルクロン酸抱合体 (M1), グルクロン酸抱合体 (M2), 酸化+硫酸抱合体 (M3), 硫酸抱合体 (M4), 酸化体 (M5) 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に本剤 1% を 1 日 1 回 29 日間塗布した最大投与試験 (DMVT-505-2002) , アトピー性皮膚炎患者を対象に本剤 1% を 1 日 1 回 27 日間塗布した最大投与試験 (DMVT-505-2104) 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 (定量下限 : 10 pg/mL)。



動物試験でのみ認められた代謝物を含む。数字は代謝反応 (1 = 酸化 ; 2 = グルクロン酸抱合 ; 3 = 硫酸抱合 ; 4 = 水和)

図 1 タピナロフの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率¹⁵⁾

ヒト肝臓ミクロソーム及び皮膚ミクロソームでのタピナロフの酸化的代謝に関与するヒト CYP 分子種を検討した。タピナロフの代謝には主に CYP1A2 及び CYP3A4 が関与し, CYP2C9, CYP2C19 及び CYP2D6 の寄与はわずかであった。タピナロフは, 肝外酵素でも代謝され, 主に CYP1A1 が関与し, CYP1B1 の寄与はわずかであった (14C で標識したタピナロフを使用)。

タピナロフのグルクロン酸抱合に寄与するヒト UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 分子種を検討したところ, 主に UGT1A9 が関与することが示された。

タピナロフの硫酸抱合に寄与するヒト硫酸転移酵素 (SULT) の分子種を検討したところ, SULT1A1, SULT1A3 及び SULT1E1 が主に関与することが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

¹⁴Cで標識したタピナロフをマウス及びラットに皮下投与したところ、投与放射能の約76%が糞中に、約14%が尿中に排泄された。胆管カニューレションラットでは投与放射能の73%が胆汁中に排泄された。したがって、非経口投与後の主排泄経路は、胆汁排泄を介した糞中排泄であると考えられた。

アトピー性皮膚炎患者を対象に本剤を塗布したところ（201851 試験）、血漿に硫酸抱合体（M4）が、尿に酸化体、グルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体、酸化 + グルクロン酸抱合体又は酸化 + 硫酸抱合体が検出された。

以上より、皮膚塗布後に循環血中へ移行したタピナロフは速やかに消失し、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。

尋常性乾癬患者を対象に本剤1%を1日1回塗布した最大投与試験（DMVT-505-2002）では、塗布開始日に21名中2名の被験者で $t_{1/2}$ が算出され、その値は5.90時間及び6.90時間であった。本剤を0.5%、1%又は2%の用量で1日1回又は1日2回塗布したWBI-1001-101試験では、塗布開始日に36名中9名の被験者で $t_{1/2}$ が算出され、その範囲は1.29～6.03時間であった。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験では、消失相のデータが不十分であったため、 $t_{1/2}$ は算出できなかった。

本剤を塗布しても循環血中への移行はわずかなため、マスバランス試験は実施していない。しかしながら、実施した非臨床試験及び臨床試験の結果を踏まえるとタピナロフの薬物動態特性の把握は十分に行えたと考えている¹⁵⁾。

8. トランスポーターに関する情報

タピナロフのヒトトランスポーターBSEP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用、並びに P-gp, BCRP, OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用及び基質性を評価する *in vitro* 試験を実施した。タピナロフは BCRP を阻害 [検討した最高濃度 (100 nmol/L) での阻害率は最大 48.8%] したが、この濃度は臨床で認められている C_{max} (2.44 ng/mL) から求められたタピナロフの遊離型 (非結合型) 濃度の約 1,000 倍の濃度である。P-gp, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 又は MATE2-K に対してタピナロフは阻害作用を示さなかった。またタピナロフは P-gp, BCRP, OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないことが示された¹⁷⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

医薬品における一般的な注意事項であり、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者においては、重篤な過敏症の症状が発現するおそれがあることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 皮膚感染症を伴う患者

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

（解説）

本剤は炎症性サイトカインの産生を抑制する作用を有する薬剤であり、皮膚感染症が増悪する可能性があることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

（解説）

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

（解説）

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

<アトピー性皮膚炎>

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

<尋常性乾癬>

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（解説）

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

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

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

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験における副作用一覧

安全性解析対象例数	945
副作用発現例数(%)	502 (53.1)

副作用名	尋常性乾癬試験併合*1 (n = 455)		アトピー性皮膚炎試験併合*2 (n = 490)		尋常性乾癬・アトピー性皮膚炎試験併合 (n = 945)	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
合計	235	51.6	267	54.5	502	53.1
感染症および寄生虫症	104	22.9	98	20.0	202	21.4
適用部位毛包炎	78	17.1	83	16.9	161	17.0
毛包炎	25	5.5	12	2.4	37	3.9
せつ	2	0.4	1	0.2	3	0.3
胃腸炎			2	0.4	2	0.2
適用部位感染	1	0.2	1	0.2	2	0.2
膿疱性ざ瘡	1	0.2			1	0.1
結膜炎			1	0.2	1	0.1
膿痂疹	1	0.2			1	0.1
外耳炎			1	0.2	1	0.1
膿皮症			1	0.2	1	0.1
適用部位膿疱			1	0.2	1	0.1
皮膚カンジダ	1	0.2			1	0.1
適用部位膿瘍	1	0.2			1	0.1
ヘルペス眼感染			1	0.2	1	0.1
適用部位蜂巣炎	1	0.2			1	0.1
カンジダ感染	1	0.2			1	0.1

副作用名	尋常性乾癬試験併合*1 (n = 455)		アトピー性皮膚炎試験 併合*2 (n = 490)		尋常性乾癬・アトピー 性皮膚炎試験併合 (n = 945)	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	0.2	5	1.0	6	0.6
皮膚乳頭腫			4	0.8	4	0.4
脂漏性角化症	1	0.2			1	0.1
汗腺腫瘍			1	0.2	1	0.1
血液およびリンパ系障害	1	0.2			1	0.1
貧血	1	0.2			1	0.1
神経系障害	10	2.2	63	12.9	73	7.7
頭痛	9	2.0	62	12.7	71	7.5
片頭痛	1	0.2			1	0.1
緊張性頭痛			1	0.2	1	0.1
平衡障害			1	0.2	1	0.1
眼障害	3	0.7	1	0.2	4	0.4
眼瞼炎	1	0.2			1	0.1
アレルギー性結膜炎	1	0.2			1	0.1
眼脂			1	0.2	1	0.1
眼充血	1	0.2			1	0.1
眼瞼腫脹	1	0.2			1	0.1
耳および迷路障害	1	0.2	1	0.2	2	0.2
回転性めまい			1	0.2	1	0.1
外耳痛	1	0.2			1	0.1
血管障害			1	0.2	1	0.1
血管拡張			1	0.2	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1	0.2	1	0.1
口腔咽頭痛			1	0.2	1	0.1
胃腸障害	1	0.2	15	3.1	16	1.7
上腹部痛			5	1.0	5	0.5
悪心			5	1.0	5	0.5
嘔吐			3	0.6	3	0.3
腹部不快感			1	0.2	1	0.1
腹部膨満	1	0.2			1	0.1
腹痛			1	0.2	1	0.1
下痢			1	0.2	1	0.1
胃腸障害			1	0.2	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	127	27.9	93	19.0	220	23.3
接触皮膚炎	63	13.8	21	4.3	84	8.9
ざ瘡	12	2.6	29	5.9	41	4.3
乾癬	37	8.1			37	3.9
アトピー性皮膚炎			30	6.1	30	3.2
皮膚炎	6	1.3	1	0.2	7	0.7
毛孔性角化症	3	0.7	4	0.8	7	0.7
そう痒症	5	1.1	1	0.2	6	0.6
皮脂欠乏症	6	1.3			6	0.6
ざ瘡様皮膚炎	1	0.2	4	0.8	5	0.5
湿疹	5	1.1			5	0.5
色素沈着障害	1	0.2	4	0.8	5	0.5
紅斑	3	0.7			3	0.3
皮膚乾燥			2	0.4	2	0.2
皮脂欠乏性湿疹	2	0.4			2	0.2
稗粒腫	1	0.2	1	0.2	2	0.2
発疹	2	0.4			2	0.2
中毒性皮疹	1	0.2	1	0.2	2	0.2
毛孔拡大腫			2	0.4	2	0.2
皮膚アミロイドーシス			1	0.2	1	0.1
アレルギー性皮膚炎	1	0.2			1	0.1
全身性剥脱性皮膚炎			1	0.2	1	0.1

副作用名	尋常性乾癬試験併合*1 (n = 455)		アトピー性皮膚炎試験 併合*2 (n = 490)		尋常性乾癬・アトピー 性皮膚炎試験併合 (n = 945)	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
乾癬性紅皮症	1	0.2			1	0.1
過角化			1	0.2	1	0.1
爪の障害	1	0.2			1	0.1
痒疹	1	0.2			1	0.1
膿疱性乾癬	1	0.2			1	0.1
斑状丘疹状皮疹			1	0.2	1	0.1
丘疹性皮疹			1	0.2	1	0.1
蕁麻疹	1	0.2			1	0.1
爪色素沈着			1	0.2	1	0.1
苔癬様角化症			1	0.2	1	0.1
機械性蕁麻疹	1	0.2			1	0.1
毛包性湿疹			1	0.2	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	1	0.2	3	0.6	4	0.4
関節痛	1	0.2	1	0.2	2	0.2
背部痛	1	0.2	1	0.2	2	0.2
関節炎			1	0.2	1	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	58	12.7	113	23.1	171	18.1
適用部位ざ瘡	8	1.8	64	13.1	72	7.6
適用部位刺激感	10	2.2	10	2.0	20	2.1
適用部位そう痒感	14	3.1	6	1.2	20	2.1
適用部位変色	3	0.7	14	2.9	17	1.8
適用部位多毛症	2	0.4	9	1.8	11	1.2
適用部位湿疹	7	1.5	2	0.4	9	1.0
適用部位疼痛	3	0.7	4	0.8	7	0.7
適用部位腫脹	2	0.4	4	0.8	6	0.6
倦怠感	1	0.2	3	0.6	4	0.4
適用部位乾燥	1	0.2	3	0.6	4	0.4
適用部位丘疹	3	0.7	1	0.2	4	0.4
適用部位不快感	1	0.2	2	0.4	3	0.3
適用部位皮膚炎	1	0.2	1	0.2	2	0.2
適用部位紅斑	1	0.2	1	0.2	2	0.2
適用部位浮腫	2	0.4			2	0.2
胸痛	1	0.2	1	0.2	2	0.2
悪寒	1	0.2	1	0.2	2	0.2
顔面腫脹	1	0.2	1	0.2	2	0.2
適用部位潰瘍			1	0.2	1	0.1
無力症			1	0.2	1	0.1
浮腫	1	0.2			1	0.1
疼痛	1	0.2			1	0.1
適用部位小水疱	1	0.2			1	0.1
末梢腫脹	1	0.2			1	0.1
適用部位蕁麻疹	1	0.2			1	0.1
臨床検査	5	1.1	7	1.4	12	1.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	1	0.2	1	0.2	2	0.2
アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ増加	1	0.2	1	0.2	2	0.2
血中ブドウ糖増加	2	0.4			2	0.2
肝機能検査値上昇			2	0.4	2	0.2
血中コレステロール増加	1	0.2			1	0.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	0.2	1	0.1
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2			1	0.1
血中尿酸増加			1	0.2	1	0.1
低比重リポ蛋白増加	1	0.2			1	0.1
血小板数減少	1	0.2			1	0.1
白血球数減少	1	0.2			1	0.1

副作用名	尋常性乾癬試験併合*1 (n = 455)		アトピー性皮膚炎試験 併合*2 (n = 490)		尋常性乾癬・アトピー 性皮膚炎試験併合 (n = 945)	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
白血球数増加			1	0.2	1	0.1
肝酵素異常			1	0.2	1	0.1
傷害, 中毒および処置合併症	1	0.2			1	0.1
引っかき傷	1	0.2			1	0.1

*1: 承認時までの ZBA4-1 試験の本剤投与群, ZBA4-2 試験を併合。

*2: 承認時までの ZBB4-1 試験の本剤投与群, ZBB4-2 試験を併合。

(MedDRA/J Ver. 24.0)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

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

14.1.2 万一, 眼に入った場合は, 直ちに水で洗い流すこと。

(解説)

14.1.1 本剤が粘膜, 潰瘍, 明らかに局面を形成しているびらん等へ使用される場合には, 臨床試験で得られた結果よりも全身曝露が高くなることが推察されることから設定した。

14.1.2 本剤は皮膚に塗布することを目的とした製剤であることから設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験¹⁸⁾

試験項目	試験系*	投与用量又は濃度	結果
中枢神経系	ラット (SD)	1, 3, 10 mg/kg (単回皮下投与)	10 mg/kg の用量で認められた筋緊張の低下及び異常行動(左斜頸)を除いて、中枢神経系に及ぼす影響は認められなかった。
呼吸系	ラット (SD)	1, 3, 10 mg/kg (単回皮下投与)	1回換気量、呼吸数及び分時換気量に影響なし。
心血管系	hERG チャンネル 発現 HEK293 細胞	0.03, 0.09, 0.29, 0.88, 2.94, 8.83 µg/mL (<i>in vitro</i>)	タピナロフは hERG チャンネルテール電流を濃度依存的に阻害した。阻害作用の IC ₂₅ , IC ₅₀ 及び IC ₇₅ 値はそれぞれ 0.44, 1.02 及び 2.38 µg/mL と推定された。
	ミニブタ (Göttingen)	1, 3, 10 mg/kg (単回静脈内投与)	1 mg/kg 以上の用量で平均動脈圧の可逆的な低下が認められた。また、3 mg/kg 以上の用量で PR 間隔の可逆的な短縮が認められた。心拍数、脈圧、QA 間隔、体温、QRS 幅、QT 間隔、QTc に対する影響、並びに心電図の波形異常及び不整脈は認められなかった。

*SD : Sprague Dawley

(3) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁹⁾

動物種*	投与経路	投与量又は投与濃度	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
ラット (WH)	経口皮下	0, 10 mg/kg	> 10	10 mg/kg : 忍容性は良好であった。
ラット (SD)	経皮	8% (480 mg/kg)	> 480	480 mg/kg : 投与部位に軽度かつ一過性の皮膚刺激性が認められた。
ウサギ (NZW)	経皮	8% (640 mg/kg)	> 640	640 mg/kg : 投与部位に軽度かつ一過性の皮膚刺激性が認められた。

*WH : Wistar Han, SD : Sprague Dawley, NZW : New Zealand White

(2) 反復投与毒性試験²⁰⁾

動物種*	投与期間 / 投与経路	投与濃度及び / 又は投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見
マウス (CD-1)	7日間 / 経皮	0%, 1%, 2%, 4% (0.2g/マウス)	> 4%	1%以上の群で、全白血球数、リンパ球数、大型非染色細胞数及び肝重量の増加が認められた。4%群では、ごく軽度の紅斑、赤血球系パラメータ、総ビリルビン濃度、AST 活性、GDH 活性、尿素濃度及びトリグリセリド濃度の増加並びにナトリウム及びクロール濃度の減少が認められた。いずれの用量でも、上記変化に関連する病理組織学的所見は認められなかった。

動物種*	投与期間 ／投与 経路	投与濃度 及び／又は 投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/ day)	主な所見
マウス (CD-1)	14日間 ／経皮	0%, 1%, 2%, 4% (約0, 60~ 80, 110~160, 220~330)	>220~ 330	いずれの用量でも、タピナロフ投与に関連した皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかった。
マウス (CD-1)	13週間 ／経皮	0%, 0.5%, 1%, 3% (0/0, 28/33, 56/65, 164/206[雄/雌])	>164/206	いずれの用量でも、タピナロフ投与に関連した皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかった。
ラット (SD)	7日間 ／経皮	0%, 1%, 4%, 8% (0, 60, 240, 480)	>480	いずれの用量でも、タピナロフ投与に関連した皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかった。
ラット (WH)	7日間 ／経皮	0%, 1%, 2%, 4% (0, 10, 20, 40)	>40	1%以上の群で、血清トリグリセリド濃度が増加した。4%群で、ごく軽度の副腎束状帯のびまん性肥大が認められた。
ラット (SD)	28日間 ／経皮	0%, 1%, 4%, 8% (0, 60, 240, 480)	240	4%以上の群で、投与部位の軽度な皮膚反応（乾燥、紅斑、過角化及びひび割れ）が認められた。8%群で、肝重量増加及び肝細胞内の脂肪空胞の増加が認められた。
ラット (WH)	13週間 ／経皮	0%, 0.5%, 1.5%, 3% (0, 10, 30, 60)	>60	いずれの用量でも、タピナロフ投与に関連した皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかった。
ウサギ (NZW)	7~14日間 ／経皮	0%, 1%, 4%, 8% (0, 80, 320, 640)	320	4%以上の群で、投与部位皮膚に軽度の発赤が認められ、8%群では、皮膚のひび割れも認められた。8%群で、肝臓の肥大、脆弱、小葉構造の明瞭化、白色線条が認められ、また、ALT活性の増加が認められた。
ウサギ (DB)	7日間 ／経皮	0%, 0.5%, 1%, 3% (2 g/kg)	>3%	0.5%以上の群で、投与部位皮膚に真皮浮腫、表皮過形成及び表皮過角化が認められた。1%以上の群で、投与部位皮膚の乾燥及び剥離が認められた。
ウサギ (NZW)	28日間 ／経皮	0%, 1%, 3%, 4%, 6% (0, 80, 225, 320, 480)	80	3%以上の群で、投与部位の皮膚反応（紅斑、浮腫、過角化、ひび割れ、皮膚の乾燥及び弾性低下）、肝臓の多巣性壊死、胆管増生、線維化、肝細胞肥大、再生が認められた。6%群では、全身毒性を示唆する所見（体重増加量の顕著な減少、血小板数の増加、高脂血症、ALT活性、総ビリルビン濃度及び肝重量の増加、門脈周囲における肝細胞のアポトーシスや壊死を伴う肝細胞の肥大、局所的な胆管増生など）が認められた。
ミニブタ (Göttingen)	7日間 ／経皮	0%, 1%, 2%, 4% (0, 20, 40, 80)	>80	いずれの用量でも、タピナロフ投与に関連した皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかった。
ミニブタ (Göttingen)	7日間 ／経皮	0%, 2%	<2%	本試験では3種類の処方を用いて検討を行った。いずれの処方でも2%群で、投与部位にごく軽度の表皮肥厚／過形成を伴う真皮浮腫が認められた。1つの処方（臨床製剤と異なる処方）の2%群で、投与時に血管周囲の炎症性細胞浸潤が認められた。

動物種*	投与期間 ／投与 経路	投与濃度 及び／又は 投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/ day)	主な所見
ミニブタ (Göttingen)	28日間 ／経皮	0%, 1.5%, 3%, 6% (0, 23, 44, 87)	>87	3%以上の群で、投与部位にごく軽度の紅斑が認められた。6%群では、投与部位の発赤及び鱗屑も認められた。これらはいずれも回復性が認められた。
ミニブタ (Göttingen)	28日間 ／経皮	0%, 1%, 2%, 4% (0, 17/9, 36/18, 74/37) (投与14あるいは15日目に投与用量を減量)	>74/37	いずれの用量でも、タピナロフ投与に関連した皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかった。
ミニブタ (Göttingen)	28日間 ／経皮	0%, 0.5%, 1%, 3% BID (0, 10, 20, 60)	>60	いずれの用量でも、タピナロフ投与に関連した皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかった。
ミニブタ (Göttingen)	13週間 ／経皮	0%, 1%, 2%, 4% BID (0, 18~28, 36 ~56, 72~94)	>72~94	いずれの用量でも、タピナロフ投与に関連した皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかった。
ミニブタ (Göttingen)	13週間 ／経皮	0%, 0.1%, 1% QD ; 2%, 4% BID (0, 0.9, 9.7, 38.4, 76.2)	>76.2	いずれの用量でも、タピナロフ投与に関連した皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかった。
ミニブタ (Göttingen)	9ヵ月 ／経皮	0%, 0.5%, 1%, 3% BID (0, 10, 20, 60)	>60	いずれの用量でも、タピナロフ投与に関連した皮膚刺激性及び全身毒性は認められなかった。
ラット (WH)	7日間 ／皮下	0, 3, 10, 30	<3	3 mg/kg以上の群で、投与部位における炎症及び関連する所見（白血球数及び血小板数の増加、アルブミンの低下など）が認められた。また、投与部位の真皮／皮下組織における細菌感染も認められた。また、小葉辺縁部の肝細胞のごく軽度の微小空胞化並びにGDH活性、AST活性、ALT活性及びアルカリホスファターゼ活性の増加が認められた。 30 mg/kg群で、胸腺のごく軽度の細胞密度低下が認められた。
ラット (SD)	7日間 ／皮下	0, 200, 500, 1,000	<200	200 mg/kg以上の群で、投与部位の皮膚所見（びらん／痂皮、筋緊張低下、浮腫、紅斑、ひび割れなど）及び炎症を示唆する所見（好中球数及びグロブリンの増加、アルブミン及びアルブミン／グロブリン比の減少、赤血球系パラメータ及び網状赤血球数の減少など）並びに肝重量の増加が認められた。200 mg/kg群では、小葉辺縁部の肝細胞空胞化も認められた。
ラット (WH)	7日間 ／皮下	0, 30	<30	本試験では4種類の媒体を用いて検討を行った。いずれの媒体でも30 mg/kg群で、ごく軽度の胸腺皮質のリンパ球密度低下が認められた。一部の媒体では30 mg/kg群で、肝重量の増加、真皮／皮下出血及び浮腫、皮筋の壊死、皮下組織中マクロファージのヘモジデリン沈着、真皮及び皮下組織における細胞外空胞形成、皮下組織における組織球性炎症性細胞浸潤、腎近位尿細管の空胞化の発現頻度及び程度の増加も認められた。

動物種*	投与期間 ／投与 経路	投与濃度 及び／又は 投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/ day)	主な所見
ラット (WH)	28日間 ／皮下	0, 1, 6, 30	>30 (全身 毒性に 関する無 毒性量)	1 mg/kg 以上の群で、投与部位の皮下組織において炎症性細胞浸潤及び出血／浮腫が認められた。6 mg/kg 以上の群で、白血球数及び網状赤血球数の増加並びにヘモグロビン濃度及び好酸球数の減少が認められた。30 mg/kg 群では、表皮過形成、表皮の潰瘍、真皮の炎症性細胞浸潤なども認められた。
ラット (SD)	13週間 ／皮下	0, 3, 10, 40	3 (全身 毒性に 関する無 毒性量)	3 mg/kg 以上の群で、投与部位に皮膚所見（痂皮、びらん／潰瘍、慢性炎症、皮下組織の壊死など）が認められ、また、好酸球の減少が認められた。40 mg/kg 群では、投与部位の状態の悪化に基づく死亡もしくは切迫解剖例が認められた。その他、赤血球系パラメータの減少、網状赤血球及び好中球数の増加、アルブミン濃度及びアルブミン／グロブリン比の減少、コレステロール濃度の増加が認められた。これらの血液学的検査及び血液生化学的検査における変化は、いずれも回復性が認められた。
ラット (WH)	26週間 ／皮下	0, 1, 6, 30	>30 (全身 毒性に 関する無 毒性量)	1 mg/kg 以上の群で、投与部位に皮膚所見（慢性炎症、潰瘍、壊死など）が認められた。回復期間に、30 mg/kg 群の1例で、投与部位及び皮下組織に、投与部位の炎症の二次的変化と考えられる悪性線維性組織球腫の発現に起因した死亡が認められた。6 mg/kg 群の1例でも、投与部位の炎症の二次的変化と考えられる線維肉腫が認められた。 6 mg/kg 以上の群で、血液学的及び血液生化学的パラメータの変動（好中球数、単球数、リンパ球数、総白血球数及び網状赤血球数の増加、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少並びに／又はトリグリセリド濃度の増加）及びイムノフェノタイピングのパラメータの変動〔総 T 細胞、Th 細胞、細胞傷害性 T 細胞、Treg 細胞及び B 細胞の増加並びに／又は刺激後の Th17 細胞の減少〕が認められた。 投与部位の慢性炎症及びそれに伴う二次的変化を除き、いずれも回復性が認められた。

*SD : Sprague Dawley, WH : Wistar Han, NZW : New Zealand White, DB : Dutch Belted

(3) 遺伝毒性試験²¹⁾

1) *in vitro* 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験及びマウスリンフォーマ試験において、変異原性及び染色体構造異常誘発能は認められなかった。

2) *in vivo* 遺伝毒性試験

ラット4週間皮下投与毒性試験及び骨髄小核試験において、雄性 Wistar Han ラットに0, 1, 6及び30 mg/kg の用量でタピナロフを28日間皮下投与した結果、*in vivo* 染色体構造異常誘発作用は認められなかった。

(4) がん原性試験²²⁾

マウスの2年間経皮投与がん原性試験：

雌雄 CD-1 マウスに0%, 0.5%, 1.5%及び3%のタピナロフクリーム（臨床製剤と同じ処方）を1日1回、最長101週間経皮投与した結果、いずれの用量でも、タピナロフに関連する直接的ながん原性は認められなかった。タピナロフクリーム投与により良性扁平上皮乳頭腫の頻度が、1.5%以上の群の雄及び3%群の雌で増加した。良性扁平上皮乳頭腫の発生は、基剤及びタピナロフ投与による皮膚刺激性に起因する二次的な変化であり、タピナロフの直接的ながん原性によるものでないと判断された。

ラットの2年間皮下投与がん原性試験：

雌雄 Wistar Han ラットに0（生理食塩水対照），0（媒体対照；30% Captisol®），0.1, 0.3 又は 1 mg/kg の用量でタピナロフを1日1回皮下投与（雄で最長60週間，雌で最長83週間）した結果，がん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験¹⁶⁾

1) 雌ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験

雌 Wistar Han ラットに0, 1, 6 及び 30 mg/kg の用量でタピナロフを交配開始前の15日間，無処置雄ラットとの交配期間中（最長14日間），妊娠6日まで1日1回皮下投与した。雌ラット及びその胎児は妊娠20日に安楽殺した。その結果，タピナロフ投与に関連した投与部位反応が1 mg/kg 以上で認められたが，いずれの用量でもタピナロフ投与に関連した交尾，受胎能及びその他の生殖パラメータへの影響は認められなかった。ラットの雌受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は最高用量の30 mg/kg であった。

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

妊娠 Wistar Han ラットに0, 1.2, 6.9 及び 34 mg/kg の用量でタピナロフを妊娠6～17日に1日1回皮下投与した。その結果，いずれの用量でもタピナロフ投与に関連した奇形は認められず，タピナロフは催奇形性を有さないと考えられたが，発生毒性として統計学的に有意な平均胎児体重の低値及び胎児における骨格変異（鼻骨不完全骨化）の頻度増加が34 mg/kg で認められた。ラットにおける胚・胎児発生に対する無毒性量は6.9 mg/kg であった。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

妊娠 New Zealand White ウサギに0, 0.3, 1 及び 3 mg/kg の用量でタピナロフを妊娠7～19日に1日2回皮下投与した。その結果，3 mg/kg の母動物1例は9日間連続で餌をほとんど食べず，体重減少が認められたため，人道的理由で妊娠20日に安楽死させた（母動物毒性を示唆する変化）。着床後死亡（胎児死亡）及び胎児骨格変異（頭頂骨及び頭頂間骨の過剰縫合線）の増加が，3 mg/kg で認められた。本試験条件下でのウサギにおける胚・胎児発生に対する無毒性量は1 mg/kg であった。

別の試験では，0, 1, 2 及び 3 mg/kg の用量でタピナロフを妊娠 New Zealand White ウサギの妊娠7～19日に24時間皮下に持続投与した。その結果，いずれの用量でも母動物毒性を示唆する明らかな変化は認められず，胚胎児死亡率，胎児の発育及び形態に対する影響も認められなかった。本試験条件下でのウサギにおける胚・胎児発生に対する無毒性量は3 mg/kg であった。

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験

妊娠 F₀雌ラットに0, 1, 6 又は 30 mg/kg の用量でタピナロフを妊娠6日から哺育20日まで1日1回皮下投与した。その結果，タピナロフ投与に関連する一般状態所見として，いずれの用量でも妊娠及び哺育期間中に投与部位の痂皮形成が用量依存的に増加し，それに付随して背部に疎毛が認められた。30 mg/kg の F₀雌で，妊娠／哺育期間中に母動物毒性を示唆する変化（体重増加量及び摂餌量の減少）が認められた。F₀雌では，いずれの用量でも妊娠期間，分娩及び哺育に対する影響が認められなかったが，F₁児では6 mg/kg 以上で生存率及び生存能力にタピナロフ投与に関連した低下が認められ，その結果として出生児数及び生後1週の出生児体重が低値を示したが，生後2週以降にこれらの低値は認められなかった。F₁児の腎臓の形態及び成熟度に対する影響は認められなかった。6 mg/kg 以上の F₁児で認められた上述の体重への影響を除き，いずれの用量でも F₁児の身体的発育及び機能発達（体重，性成熟，神経行動機能，生殖能等）及び F₂児の生存性，身体的発育及び機能発達に対してタピナロフ投与に関連する影響はみられなかった。タピナロフのラットの出生前及び出生後の発生に対する無毒性量は1 mg/kg であった。6 mg/kg 以上では出生後10日にタピナロフの血漿中濃度が検出された F₁児の割合がそれぞれ18例中2例及び12例中6例であり，タピナロフが乳汁中に移行することが確認された。

5) 幼若動物を用いた試験

雌雄の幼若ラットに0, 1/1.5, 10/15及び20/30 mg/kgの用量でタピナロフを生後7~77日（最初に記載されている用量を生後7~21日に投与し、次に記載されている用量を生後22~77日に投与）に皮下投与した後、4週間の休薬期間を設けた。その結果、10/15 mg/kg以上の雌雄において、腎盂拡張がみられ、雄では可逆的な尿中グルコース及び蛋白総排泄量の高値を伴った。休薬期間終了後も数例で腎盂拡張が認められた。幼若ラットにおける無毒性量は1/1.5 mg/kgであった。

幼若動物毒性試験で認められた腎盂拡張を検討するため、雌雄ラットに0, 20及び30 mg/kgの用量でタピナロフを生後7~56日の様々な時期に皮下投与した。その結果、タピナロフ投与に関連する病理組織所見として、ごく軽度~中等度の腎盂拡張又は水腎症の頻度増加（最大58%）が認められ、肉眼所見である腎陥凹巣と一致した。20/30 mg/kgでは、媒体対照群と比較して、体重及び体重増加量が軽度の低値を示し、タピナロフ投与に関連した変化と考えた。タピナロフを生後15~21日及び生後7~42日に投与したとき、タピナロフ投与に関連する変化が認められ、それに付随して尿中の腎障害バイオマーカーである好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリンが高値を示した。タピナロフを生後32日以降に投与開始したとき（生後32~42及び生後32~56日）、腎盂拡張/水腎症の頻度は媒体対照群と同程度であった。生後32~42日又は生後32~56日にタピナロフ投与に関連した変化が認められなかったことから、感受期は生後32日より前、特に生後15~21日（ラットで腎尿細管の解剖学的成熟及び腎発生が生じる時期）であった。

(6) 局所刺激性試験²³⁾

1) モルモットの皮膚感作性試験

雄モルモットを用いて、8%タピナロフクリーム（臨床製剤とは異なる処方）の皮膚感作性試験を、ビューラー法により実施し、惹起24及び48時間後の皮膚反応を評価した。その結果、タピナロフには皮膚感作性は認められなかった。

2) ウサギの皮膚刺激性試験

雌 New Zealand White ウサギの背部を剃毛し、損傷皮膚部位/健常皮膚部位及び対照皮膚部位に区分けし、8%タピナロフクリーム（臨床製剤とは異なる処方）（0.5 mL/部位）を24時間閉塞貼付した。OECDの化学物質の試験に関するガイドライン（TG404）に基づいて皮膚を評価した。その結果、皮膚反応は損傷皮膚部位及び健常皮膚部位の両方で無視できる程度であり、タピナロフクリームの刺激性は低いと考えられた。

3) マウスの局所リンパ節試験

雌 CBA/CaCrI マウスを用いて、1%, 2%及び4%のタピナロフクリーム（臨床製剤とは異なる処方）の感作性を評価した。陽性対照物質（ α -ヘキシルシンナムアルデヒド）、媒体対照物質、0%, 1%, 2%及び4%のタピナロフクリームを耳介背部へ投与し、1, 2及び3日目に1日1回経皮投与した。投与6日にマウスに20 μ Ciの 3 H]-メチルチミジンを静脈内投与しリンパ節への 3 H]-メチルチミジン取り込みから、皮膚感作性を評価した。その結果、タピナロフには皮膚感作性は認められなかった。

4) ウサギの眼刺激性試験

雌 New Zealand White ウサギの片眼の結膜嚢に8%のタピナロフクリーム（臨床製剤とは異なる処方）0.1 mLを投与した。その結果、8%のタピナロフクリームにはほとんど眼刺激性はない（practically nonirritating）と考えられた。

(7) その他の特殊毒性²³⁾

1) マウスの光毒性試験

CrI:SKH1-hrヘアレスマウスに0%, 1%, 4%及び8%のタピナロフクリーム（臨床製剤とは異なる処方）を単回経皮投与し、キセノンランプ照射（擬似太陽光）した時の一次刺激性及び光毒性を評価した。その結果、いずれの用量でも強い一次刺激性を示唆する皮膚反応はなく、光毒性を示唆する皮膚反応も認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ブイタマー®クリーム 1%

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：タピナロフ

2. 有効期間

有効期間：24 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：＜アトピー性皮膚炎＞

デルゴシチニブ，バリシチニブ，ウパダシチニブ水和物，アプロシチニブ，タクロリムス水和物，ジファミラスト

＜尋常性乾癬＞

タカルシトール，マキサカルシトール，カルシポトリオール

7. 国際誕生年月日

2022 年 5 月 23 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ブイタマー® クリーム 1%	2024 年 6 月 24 日	30600AMX00148000	2024 年 8 月 15 日	2024 年 10 月 29 日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

<アトピー性皮膚炎>

10年間：2024年6月24日～2034年6月23日

<尋常性乾癬>

8年間：2024年6月24日～2032年6月23日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付，平成18年厚生労働省告示第107号一部改正）に基づき，令和7年8月末日までは，1回14日分を限度とされています。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ブイタマー® クリーム1%	2699717N1028	2699717N1028	129698301	622969801

14. 保険給付上の注意

- ①本製剤を「アトピー性皮膚炎」に用いる場合は，用法及び用量に関連する注意において「症状が改善した場合には継続投与の必要性について検討し，漫然と長期にわたって使用しないこと。」及び「治療開始8週間以内に症状の改善が認められない場合は，使用を中止すること。」とされているので，使用に当たっては十分留意すること。
- ②本製剤を「尋常性乾癬」に用いる場合は，用法及び用量に関連する注意において「症状が改善した場合には継続投与の必要性について検討し，漫然と長期にわたって使用しないこと。」及び「治療開始12週間以内に症状の改善が認められない場合は，使用を中止すること。」とされているので，使用に当たっては十分留意すること。

（令和6年8月14日付保医発0814第7号）

XI.文献

1. 引用文献

- 1) 佐伯秀久 他 : アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2024.
日本皮膚科学会雑誌 134(11): 2741-2843, 2024 [VTM-030]
- 2) Nestle FO.*et al.* : Psoriasis. N Engl J Med. 2009 Jul;361(5): 496-509.
(PMID : 19641206) [VTM-014]
- 3) 社内資料 : 健康成人を対象とした第 I 相皮膚刺激性臨床試験 (200920 試験)
(2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.7.6.2) [VTM-015]
- 4) 社内資料 : 尋常性乾癬患者を対象とした海外前期第 II 相最大投与試験
(DMVT-505-2002 試験)
(2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.7.6.10) [VTM-016]
- 5) 社内資料 : アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 I 相薬力学的臨床試験 (ZBX5-1 試験)
(2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.7.6.9) [VTM-017]
- 6) 社内資料 : アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第 II 相用量設定臨床試験 (日本人を
含む国際共同試験) (203121 試験)
(2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.7.6.20) [VTM-018]
- 7) 社内資料 : 尋常性乾癬患者を対象とした後期第 II 相用量設定臨床試験 (日本人を含む国
際共同試験) (203120 試験)
(2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.7.6.11) [VTM-019]
- 8) 社内資料 : アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相比較及び継続投与臨床試験
(ZBB4-1 試験) (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.7.6.21) [VTM-008]
- 9) 社内資料 : 尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相比較及び継続投与臨床試験
(ZBA4-1 試験) (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.7.6.12) [VTM-010]
- 10) 社内資料 : アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相長期投与臨床試験
(ZBB4-2 試験) (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.7.6.23) [VTM-009]
- 11) 社内資料 : 尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相長期投与臨床試験
(ZBA4-2 試験) (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.7.6.16) [VTM-011]
- 12) 社内資料 : 薬理試験 (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.4.2.1) [VTM-012]
- 13) 社内資料 : 効力を裏付ける試験 (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.6.2.2) [VTM-020]
- 14) 社内資料 : 薬物動態試験 (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.7.2.2) [VTM-021]
- 15) 社内資料 : 薬物動態試験 (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.7.2.3) [VTM-022]
- 16) 社内資料 : 生殖発生毒性試験 (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.6.6.6) [VTM-001]
- 17) 社内資料 : 薬物動態試験 (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.6.4.1) [VTM-023]
- 18) 社内資料 : 安全性薬理試験 (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.6.2.4) [VTM-024]
- 19) 社内資料 : 単回投与毒性試験 (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.6.6.2) [VTM-025]
- 20) 社内資料 : 反復投与毒性試験 (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.6.6.3) [VTM-026]
- 21) 社内資料 : 遺伝毒性試験 (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.6.6.4) [VTM-027]
- 22) 社内資料 : がん原性試験 (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.6.6.5) [VTM-028]
- 23) 社内資料 : 局所刺激性試験 (2024 年 6 月 24 日承認, CTD2.6.6.7) [VTM-029]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2024年10月現在、米国及び中国の2ヵ国で、承認を取得している。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

3. 組成・性状	
3.1 組成	
販売名	ブイタマー®クリーム 1%
有効成分 (1g 中)	タピナロフ 10 mg
3.2 製剤の性状	
販売名	ブイタマー®クリーム 1%
性状	白色のクリーム
4. 効能又は効果	
○アトピー性皮膚炎	
○尋常性乾癬	
6. 用法及び用量	
＜アトピー性皮膚炎＞	
通常、成人及び12歳以上の小児には、1日1回、適量を患部に塗布する。	
＜尋常性乾癬＞	
通常、成人には、1日1回、適量を患部に塗布する。	

外国での承認状況 (2024年10月時点)

国名	米国
販売名	VTAMA®
会社名	Dermavant 社
発売年	2022年
剤形	クリーム剤
含量	1g 中 タピナロフ 10 mg
効能又は効果	成人における尋常性乾癬の局所治療
用法及び用量	1日1回、患部に薄く塗布する。

その他、外国での承認状況は、下記の通りである。(2024年10月時点)

国名	中国
販売名	Symbiox®

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が承認を取得している。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」, 「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

米国の添付文書（改訂：2022年5月）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

Data

Animal Data

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

In an embryofetal development study in rabbits, tapinarof was administered by subcutaneous injection to pregnant animals twice daily at doses of 0.3, 1, and 3 mg/kg/day during the period of organogenesis. Maternal toxicity as evidenced by decreased maternal body weight gain and associated increased post-implantation loss (embryo lethality) was observed at 3 mg/kg/day. In addition, fetal skeletal variations were observed at 3 mg/kg/day. Tapinarof was not associated with embryofetal lethality or fetal malformations at doses up to 1 mg/kg/day (16 times the MRHD based on AUC comparison) or fetal malformations at doses up to 3 mg/kg/day (30 times the MRHD based on AUC comparison). In a second embryofetal development study in rabbits, tapinarof was administered by continuous subcutaneous infusion to pregnant animals at doses of 1, 2 and 3 mg/kg/day during the period of organogenesis.

Tapinarof was not associated with embryofetal lethality or fetal malformations at doses up to 3 mg/kg/day (20 times the MRHD based on AUC comparison). In a prenatal and postnatal development study, tapinarof was administered by subcutaneous injection to pregnant rats at doses of 1, 6 and 30 mg/kg/day beginning on gestation day 6 through lactation day 20. Maternal toxicity associated with decreases in body weight gain and food consumption was noted at 30 mg/kg/day (268 times the MRHD based on AUC comparisons). Tapinarof decreased fetal survival and viability that resulted in reduced litter sizes and decreased fetal weights at doses greater than or equal to 6 mg/kg/day (45 times the MRHD based on AUC comparisons). No tapinarof-related effects on fetal survival and viability were noted at a dose of 1 mg/kg/day (6 times the MRHD based on AUC comparisons). No tapinarof-related effects on postnatal development, neurobehavioral or reproductive performance of offspring were noted at doses up to 30 mg/kg/day (268 times the MRHD based on AUC comparison).

8.2 Lactation

Risk Summary

No data are available regarding the presence of tapinarof in human milk or the effects of tapinarof on the breastfed infant, or on milk production. Tapinarof was detected in rat offspring following subcutaneous administration to pregnant female rats which suggests that tapinarof was transferred into the milk of lactating rats (see Data). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VTAMA cream and any potential adverse effects on the breastfed infant from VTAMA cream or from the underlying maternal condition.

Data

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

(2) 小児に関する海外情報（米国）

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

<アトピー性皮膚炎>

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

<尋常性乾癬>

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書（改訂：2022年5月）

8.4 Pediatric Use

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

Juvenile Animal Toxicity Data

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

XIII.備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報
該当資料なし

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ：
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> より検索

