

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

外用ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤
デルゴシチニブ軟膏

処方箋医薬品^{注)}

コレクチム[®] 軟膏 0.5%
コレクチム[®] 軟膏 0.25%
CORECTIM[®] Ointment 0.5%・0.25%

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤 形	軟膏剤
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	コレクチム軟膏 0.5% : 1g 中 デルゴシチニブ 5mg コレクチム軟膏 0.25% : 1g 中 デルゴシチニブ 2.5mg
一般名	和名：デルゴシチニブ (JAN) 洋名：Delgocitinib (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 コレクチム軟膏 0.5% : 2020年1月23日 コレクチム軟膏 0.25% : 2021年3月23日
	薬価基準収載年月日 コレクチム軟膏 0.5% : 2020年4月22日 コレクチム軟膏 0.25% : 2021年5月26日
	販売開始年月日 コレクチム軟膏 0.5% : 2020年6月24日 コレクチム軟膏 0.25% : 2021年6月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：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、2021年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。
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.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMP の概要.....	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名.....	3
2. 一般名.....	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	3
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質.....	4
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.....	6
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.....	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果.....	9
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9
3. 用法及び用量.....	9

4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	26
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	26
2. 薬理作用	26
VII. 薬物動態に関する項目	30
1. 血中濃度の推移	30
2. 薬物速度論的パラメータ	31
3. 母集団（ポピュレーション）解析	31
4. 吸収	31
5. 分布	32
6. 代謝	32
7. 排泄	34
8. トランスポーターに関する情報	34
9. 透析等による除去率	34
10. 特定の背景を有する患者	34
11. その他	34
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35
1. 警告内容とその理由	35
2. 禁忌内容とその理由	35
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35
5. 重要な基本的注意とその理由	35
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
7. 相互作用	36
8. 副作用	37
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
10. 過量投与	40
11. 適用上の注意	40
12. その他の注意	40
IX. 非臨床試験に関する項目	41
1. 薬理試験	41
2. 毒性試験	41

X. 管理的事項に関する項目	46
1. 規制区分	46
2. 有効期間	46
3. 包装状態での貯法	46
4. 取扱い上の注意	46
5. 患者向け資材	46
6. 同一成分・同効薬	46
7. 国際誕生年月日	46
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	46
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	46
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	46
11. 再審査期間	46
12. 各種コード	47
13. 保険給付上の注意	47
XI. 文献	48
1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	49
XII. 参考資料	50
1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	50
XIII. 備考	51
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	51
2. その他の関連資料	51

略語表

略語	略語内容
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to infinity, 投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the last quantifiable time point, 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血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein, 乳癌耐性蛋白
BSA	Body surface area, 体表面積
CI	Confidence interval, 信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450, チトクローム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide, ジメチルスルホキシド
DNCB	2, 4-dinitrochlorobenzene, 2, 4-ジニトロクロロベンゼン
EASI	Eczema Area and Severity Index
EOT	End of treatment, 最終評価時
FAS	Full analysis set, 最大の解析対象集団
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor, 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293, ヒト胎児腎細胞 293
hERG	Human ether-a-go-go related gene, ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
hOAT	Human organic anion transporter, ヒト有機アニオントランスポーター

略語	略語内容
hOCT	Human organic cation transporter, ヒト有機カチオントランスポーター
IC ₅₀	50% inhibitory concentration, 50%阻害濃度
IFN	Interferon, インターフェロン
IGA	Investigator's Global Assessment
IL	Interleukin, インターロイキン
JAK	Janus kinase, ヤヌスキナーゼ
Ki	Inhibition constant, 阻害定数
LS means	Least squares means, 最小二乗平均値
Mean	平均値
mEASI	modified Eczema Area and Severity Index, 頭頸部を除いた EASI
NK 細胞	Natural killer cell, ナチュラルキラー細胞
NRS	Numeric Rating Scale
OATP	Organic anion transporting polypeptide, 有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	P-glycoprotein, P 糖蛋白質
QOL	Quality of life, 生活の質
RMP	Risk management plan, 医薬品リスク管理計画
SD	Standard deviation, 標準偏差
SE	Standard error, 標準誤差
STAT	Signal transducer and activator of transcription, シグナル伝達性転写因子
Tyk2	Tyrosine kinase 2, チロシンキナーゼ 2
UVA	Ultraviolet-A, 紫外線 A 波

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

コレクチム[®]軟膏（以下、本剤）は、日本たばこ産業株式会社においてヒト JAK1, JAK2, JAK3 及び Tyk2 に対する阻害活性を指標として見出された新規 JAK 阻害剤である。本剤は JAK/STAT 経路を活性化するすべてのサイトカインシグナル伝達を阻害し、各種サイトカイン刺激により誘発される T 細胞, B 細胞, マスト細胞及び単球の活性化を抑制する。また、皮膚バリア機能関連分子の発現低下を抑制し、IL-31 が誘発するそう痒を抑制する。上記薬理作用から、本剤はアトピー性皮膚炎に対して治療効果が期待される。

アトピー性皮膚炎は増悪と軽快を繰り返すそう痒のある湿疹を主病変とする疾患である。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寛解状態への導入及びその長期維持である¹⁾。よって、アトピー性皮膚炎の寛解導入及び寛解維持療法での長期連用が可能で、また、アトピー性皮膚炎の病態形成や進展の要因（皮膚バリア機能の低下、炎症及び痒み）^{1,2)}を抑制する薬剤が求められている。

今般、日本人成人アトピー性皮膚炎患者（以下、成人患者）を対象とした国内臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、成人患者に対する用法及び用量の本剤 0.5%について、2020 年 1 月にアトピー性皮膚炎を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

また、2 歳以上 16 歳未満の日本人アトピー性皮膚炎患者（以下、小児患者）を対象とした国内臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、小児患者に対する用法及び用量の追加として、2021 年 3 月に本剤 0.5%の製造販売承認事項一部変更承認及び本剤 0.25%の製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- ・ 本剤は JAK/STAT 経路を活性化するすべてのサイトカインシグナル伝達を阻害し、各種サイトカイン刺激により誘発される T 細胞, B 細胞, マスト細胞及び単球の活性化を抑制してアトピー性皮膚炎の炎症を抑制する新規作用の外用剤である。また、本剤はサイトカインにより誘発されるフィラグリン等の皮膚バリア機能関連分子の発現低下及び搔破行動（そう痒）を抑制する。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- ・ 成人患者を対象とした第 III 相比較試験及び継続長期試験（QBA4-1 試験）及び小児患者を対象とした第 III 相比較試験及び継続長期投与試験（QBB4-1 試験）において、本剤群はプラセボ群と比べて、アトピー性皮膚炎の重症度評価である mEASI スコア改善率が有意に大きかった。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- ・ QBA4-1 及び QBB4-1 試験において、本剤群はプラセボ群と比べて、痒みの指標である NRS スコア又はそう痒スコア（いずれも日中及び夜間）低下量が有意に大きかった。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- ・ 成人患者を対象とした第 III 相長期試験（QBA4-2 試験）において、副作用は 19.6%（69/352 例）に認められた。主な副作用は、適用部位毛包炎 3.1%（11/352 例）及び適用部位ざ瘡 2.8%（10/352 例）であった。なお、適用部位刺激感は 2.6%（9/352 例）に認められ、皮膚萎縮及び血管拡張は認められなかった。QBB4-1 試験において、本剤 0.25%又は 0.5%を使用した患者における副作用は 9.6%（13/136 例）に認められた。主な副作用は、適用部位毛包炎 2.9%（4/136 例）であった。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- ・ 成人患者を対象とした第 II 相用量設定試験（QBA2-1 試験）、QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験の併合解析データ、及び QBB4-1 試験において、各評価時期で検出された本剤の血漿中濃度から、本剤の塗布による全身曝露は低いことが示された。（「VII. 1. (2). 3) 成人患者を対象とした長期塗布試験, 4) 小児患者を対象とした長期塗布試験」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ・ 油脂性懸濁型軟膏剤である。（「IV. 1. (4) 製剤の物性」の項参照）
- ・ 添加剤として白色ワセリン、パラフィン及びスクワランを使用した。（「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）
- ・ 1FTU (finger tip unit) が約 0.5 g になるように新規設計した 5 g チューブを採用している。（「IV. 12. その他」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	有	・ 医療従事者向け資料：コレクチム [®] 軟膏 0.5%・0.25% 適正使用について（「XIII. 備考」の項参照） ・ 患者／保護者向け資料：コレクチム [®] 軟膏 0.5%・0.25%をお使いになる方へ（「XIII. 備考」の項参照）
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 3 年 5 月 25 日 保医発 0525 第 1 号）（「X. 13. 保険給付上の注意」の項参照）

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

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】
皮膚感染症	悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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 of 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 of 医薬品安全性監視活動 ・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓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 of リスク最小化活動 ・ 添付文書による情報提供
追加 of リスク最小化活動 ・ 小児を対象とした市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資料（コレクチム [®] 軟膏 0.5%・0.25% 適正使用について）の作成と提供 ・ 患者／保護者向け資料（コレクチム [®] 軟膏 0.5%・0.25%をお使いになる方へ）の作成と提供

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

コレクチム[®]軟膏 0.5%

コレクチム[®]軟膏 0.25%

(2) 洋名

CORECTIM[®] Ointment 0.5%

CORECTIM[®] Ointment 0.25%

(3) 名称の由来

免疫 (IMMUNO) をただす (CORRECT)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

デルゴシチニブ (JAN)

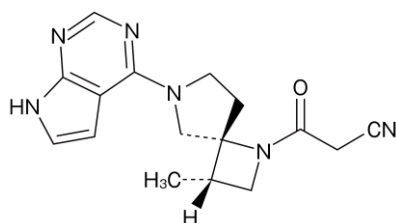
(2) 洋名 (命名法)

Delgocitinib (JAN)

(3) ステム

チロシンキナーゼ阻害薬 : -tinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₆H₁₈N₆O

分子量 : 310.35

5. 化学名 (命名法) 又は本質

3-[(3*S*,4*R*)-3-Methyl-6-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-yl]-3-oxopropanenitrile
(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発コード : JTE-052A

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～微黄赤色の粉末

(2) 溶解性

① 各種溶媒における溶解度

溶媒	デルゴシチニブ 1 g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
ジメチルスルホキシド	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
<i>N</i> -メチルピロリドン	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
水	100 mL 以上 1000 mL 未満	溶けにくい
メタノール	100 mL 以上 1000 mL 未満	溶けにくい
エタノール (99.5)	100 mL 以上 1000 mL 未満	溶けにくい

② 各種 pH 溶液に対する溶解度 (20°C)

溶媒	溶解度	溶解性
pH 4 Britton-Robinson 緩衝液	14.1 mg/mL	やや溶けにくい
pH 5 Britton-Robinson 緩衝液	6.9 mg/mL	溶けにくい
pH 6 Britton-Robinson 緩衝液	3.7 mg/mL	溶けにくい
pH 7 Britton-Robinson 緩衝液	2.9 mg/mL	溶けにくい

Britton-Robinson 緩衝液：0.04 mol/L リン酸，0.04 mol/L 酢酸及び 0.04 mol/L ホウ酸の酸混合液に 0.2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液を加えて，pH を調整した。

(3) 吸湿性

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：187°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 5.6

(6) 分配係数

水相	分配係数 (Log D)
pH 2 Britton-Robinson 緩衝液	-2.6
pH 5 Britton-Robinson 緩衝液	0.2
pH 7 Britton-Robinson 緩衝液	0.6
pH 9 Britton-Robinson 緩衝液	0.7

(7) その他の主な示性値

比旋光度：

$[\alpha]_{D^{20}}$ ：+56.8° (0.2 g, *N,N*-ジメチルホルムアミド，20 mL，100 mm)

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、光学純度等）、水分等

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	25℃	60%RH	暗所	内：ポリエチレン二重袋 外：ポリエチレンボトル	36 ヶ月 (継続中)	規格内	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	内：ポリエチレン二重袋 外：ポリエチレンボトル	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度及び湿度	60℃	制御せず	暗所	褐色ガラス瓶 (開放)	1 ヶ月	規格内
		60℃	制御せず	暗所	褐色ガラス瓶 (気密)	1 ヶ月	規格内
		60℃	75%RH	暗所	褐色ガラス瓶 (開放)	1 ヶ月	規格内
	光	25℃	60%RH	昼光色蛍光 ランプ (D65 蛍光 ランプ) 4000 lx	シャール (ポリ塩化ビニリ デン製フィルムで被覆)	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)	類縁物質の 増加 (規格外), 定量値の低下 (規格内)
					シャール (ポリ塩化ビニリ デン製フィルム及びアル 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

軟膏剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色の軟膏

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

油脂性懸濁型軟膏剤

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

(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），純度試験（分解生成物），定量法（含量）等

<コレクチム軟膏 0.5%>

試験区分	温度	湿度	保存形態	保存期間	測定結果
長期保存試験	25°C	60%RH	アルミニウムチューブ	36 ヶ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH	アルミニウムチューブ	6 ヶ月	規格内
中間的試験	30°C	65%RH	アルミニウムチューブ	12 ヶ月	規格内

本品の有効期間は、安定性試験の結果を「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）に従って外挿した結果から、室温で 24 ヶ月とした。

<コレクチム軟膏 0.25%>

試験区分	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	測定結果
長期保存試験	25°C	60%RH	—	アルミニウムチューブ	24 ヶ月 (継続中)	規格内
加速試験	40°C	75%RH	—	アルミニウムチューブ	6 ヶ月	規格内
中間的試験	30°C	65%RH	—	アルミニウムチューブ	12 ヶ月	規格内
苛酷試験 (光安定性試験)	25°C	60%RH	4,000 lx (D65 ランプ)	ガラス製透明遠沈管*1	総照度：8.7 万 lx·hr まで	規格内
				ガラス製透明遠沈管＋アルミホイル*2	総照度：120 万 lx·hr まで (総近紫外放射エネルギー：200 W·h/m ² 以上)	外観の変化，分解生成物の増加及び定量値の低下 規格内

*1：ガラス製の透明遠沈管に入れポリ塩化ビニリデンフィルムで被覆

*2：ガラス製の透明遠沈管に入れポリ塩化ビニリデンフィルムで被覆後，更にアルミホイルで遮光

本品の有効期間は，安定性試験の結果を「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）に従って外挿した結果から，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

<コレクチム軟膏 0.5%>

チューブ：5 g×10

<コレクチム軟膏 0.25%>

チューブ：5 g×10

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器	キャップ
アルミニウム	ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

本剤 5 g チューブは、1FTU (finger tip unit) が約 0.5 g になるように設計した。ボランティア 5 名を対象に、本剤 5 g チューブを用いて 1FTU を測定した結果、押し出し量は約 0.5 g であった³⁾。

<参考>¹⁾

1FTU = 第 2 指の先端から第 1 関節部への押し出し量



V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アトピー性皮膚炎

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

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

通常、小児には、0.25%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、0.5%製剤を1日2回塗布することができる。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとするが、体格を考慮すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の成人における用法及び用量は、成人患者を対象とした第II相用量設定試験（QBA2-1試験）、成人患者を対象とした第III相比較試験及び継続長期試験（QBA4-1試験）及び成人患者を対象とした第III相長期試験（QBA4-2試験）の成績を基に設定した。

QBA2-1試験では、16歳以上65歳未満のアトピー性皮膚炎患者に本剤（0.25%、0.5%、1%、3%）を1回最大5gで1日2回4週間塗布した際、有効性の主要評価項目であるmEASIスコアにおいて、本剤0.25%以上の群でプラセボ群に対して有意な低下を示した。デルゴシチニブの血漿中濃度はほとんどの被験者で定量下限（1.00 ng/mL）未満であり、デルゴシチニブの全身曝露は低かった。本剤1%以上の群でデルゴシチニブの血漿中濃度が検出された被験者割合は増加したが、本剤3%までの安全性が確認された。これらの有効性、薬物動態及び安全性成績を勘案し、本剤の推奨用量は0.5%が妥当と考えた。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

QBA4-1試験では、16歳以上のアトピー性皮膚炎患者に本剤0.5%を1回最大5gで1日2回4週間塗布した際、主要評価項目に設定した最終評価時のmEASIスコア変化率において、プラセボに対する本剤0.5%の優越性が検証された。また、QBA4-1試験及びQBA4-2試験の成績から、本剤0.5%を最長52週間塗布した際に、塗布期間を通して本剤0.5%の全身曝露は低いこと及び安全性が確認された。（「V. 5. (4) 検証的試験」、「VII. 1. (2). 3) 成人患者を対象とした長期塗布試験」の項参照）

以上のことから、本剤の成人における用法及び用量を「通常、成人には、0.5%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする。」と設定した。

本剤の小児における用法及び用量は、小児患者を対象とした第 II 相臨床試験（QBB2-1 試験）及び小児患者を対象とした第 III 相比較試験及び継続長期投与試験（QBB4-1 試験）の成績を基に設定した。

QBB4-1 試験（比較）では、2 歳以上 16 歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.25%を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 4 週間反復塗布した際、有効性の評価の主要評価項目に設定した EOT の mEASI スコア変化率でプラセボに対する本剤 0.25%の優越性が検証された。

QBB4-1 試験（長期）に移行した被験者で、本剤 0.5%を一度でも使用した被験者は本剤開始群で 76.1%、プラセボ開始群で 85.1%であった。本剤開始群では本剤 0.25%又は 0.5%の長期塗布期間中、mEASI スコアの改善効果は持続した。加えて、プラセボ開始群、プラセボ開始群の 0.5%開始例ともに、本剤の塗布開始後に mEASI スコアの改善が認められ、長期塗布期間中もその効果が持続した。

QBB2-1 試験では、2 歳以上 16 歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.25%及び 0.5%を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回 4 週間反復塗布した際、有効性の主要評価項目である mEASI スコアにおいて、プラセボ群と比べて本剤 0.25%群及び 0.5%群で改善が認められた。本剤 0.5%群の IGA スコア及び顔面及び頸部の IGA スコアの著効割合は、いずれも本剤 0.25%群より高かった。また、Baseline の mEASI スコアが 10 以上の部分集団では、本剤 0.5%群の mEASI スコア改善率は、本剤 0.25%群より大きい傾向が認められた。

以上より、小児患者に対する本剤 0.25%の有効性が確認された。アトピー性皮膚炎は増悪・軽快を繰り返す疾患であり、小児患者では、皮疹の改善が認められない場合や症状に応じて、本剤 0.5%を塗布することの有用性が示唆された。改善効果が認められた後は、本剤 0.25%又は 0.5%を症状に応じて継続塗布することにより改善効果が持続することが確認された。

QBB4-1 試験（長期）で小児患者に本剤 0.25%又は 0.5%を 1 日 2 回最長 56 週間皮膚塗布した際、デルゴシチニブの全身曝露は低いこと及び安全性が確認された。また、本剤の用量別の有害事象及び副作用発現割合に偏りはなく、本剤の用量が増加することにより有害事象及び副作用の発現頻度が増加する傾向は認められなかった。

以上のことから、本剤の小児における用法及び用量を「通常、小児には、0.25%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、0.5%製剤を 1 日 2 回塗布することができる。なお、1 回あたりの塗布量は 5 g までとするが、体格を考慮すること。」と設定した。

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

- 7.1 1 回あたりの塗布量は体表面積の 30%までを目安とすること。
- 7.2 0.5%製剤で治療開始 4 週間以内に症状の改善が認められない場合は、使用を中止すること。
- 7.3 症状が改善した場合には継続投与の必要性について検討し、漫然と長期にわたって使用しないこと。
- 7.4 小児に 0.5%製剤を使用し、症状が改善した場合は、0.25%製剤への変更を検討すること。

（解説）

- 7.1 成人及び小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験では、炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%未満の患者を対象としていたことから、1 回あたりの最大塗布量は、臨床試験の設定に基づき体表面積の 30%までを目安とするように注意喚起する必要があるため設定した。
- 7.2 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。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。
- 7.3 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。
- 7.4 アトピー性皮膚炎の治療は炎症が軽快した場合、すぐに治療を中断するのではなく、医師の判断により投与頻度を変更するなどの工夫を施して抗炎症外用剤を定期的に継続使用する実情が存在する。したがって、本剤 0.5%の塗布により症状が改善した場合には本剤 0.25%への減量を検討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

◎：評価資料，○：参考資料

Phase	試験番号	対象	評価／参考	概要
第 I 相	QBX1-1	日本人健康成人 男性：22 例	◎	皮膚安全性試験 ランダム化，二重盲検，個体内比較，プラセボ及び白色ワセリン対照，陰性対照（無塗布）
第 I 相	QBX1-2	第一部 日本人健康成人 男性：8 例	◎	単回及び反復投与試験 ランダム化，単盲検，プラセボ対照
		第二部 日本人成人 アトピー性 皮膚炎患者：16 例	◎	
		第三部 日本人成人 アトピー性 皮膚炎患者：20 例	◎	
第 II 相	QBA2-1	日本人成人アトピー性 皮膚炎患者：327 例	◎	用量設定試験 多施設共同，ランダム化，評価者盲検，プラセボ対照
第 II 相	QBB2-1	日本人小児アトピー性 皮膚炎患者：103 例	◎	用量設定試験 多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照
第 III 相	QBA4-1	日本人成人アトピー性 皮膚炎患者：158 例	◎	比較試験 多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照
		日本人成人アトピー性 皮膚炎患者：154 例	◎	継続長期試験 多施設共同，非盲検
第 III 相	QBA4-2	日本人成人アトピー性 皮膚炎患者：352 例	◎	長期試験 多施設共同，非盲検
第 III 相	QBB4-1	日本人小児アトピー性 皮膚炎患者：137 例	◎	比較試験 多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照
		日本人小児アトピー性 皮膚炎患者：134 例	◎	継続長期試験 多施設共同，非盲検
前期 第 II 相	LP0133-1180	海外臨床試験 慢性手湿疹患者：91 例	○	多施設共同，ランダム化，二重盲検，vehicle 対照
前期 第 II 相	LP0133-1182	海外臨床試験 inverse 乾癬患者：69 例	○	多施設共同，ランダム化，二重盲検，vehicle 対照
前期 第 II 相	EXP-1222	海外臨床試験 円形脱毛症患者：31 例	○	多施設共同，ランダム化，二重盲検，vehicle 対照
前期 第 II 相	EXP-1377	海外臨床試験 眉の円形脱毛症患者：13 例	○	多施設共同，ランダム化，二重盲検，vehicle 対照

vehicle：溶媒

(2) 臨床薬理試験

第Ⅰ相皮膚安全性試験 (QBX1-1 試験) ^{4,5)}

健康成人男性 (22 例) を対象として、本剤 (0.03%, 0.1%, 0.3%, 1%, 3%) の皮膚に対する安全性を、パッチテスト及び光パッチテストにより検討した。プラセボ、白色ワセリン及び無塗布を対照としたランダム化二重盲検法による個体内比較試験にて実施した。

皮膚刺激性をパッチテストの治験薬除去 60 分後及び 24 時間後に判定した。その結果、本剤 (0.03%, 0.1%, 0.3%, 1%, 3%)、プラセボ、白色ワセリン及び陰性対照 (無塗布) のいずれに対しても全被験者で反応はなく、皮膚刺激指数も 0.0 であった。

光蕁麻疹性を光パッチテストにおける UVA 照射 60 分後に判定した。その結果、本剤 (0.03%, 0.1%, 0.3%, 1%, 3%)、プラセボ、白色ワセリン及び陰性対照 (無塗布) のいずれに対しても全被験者で反応はなく、光蕁麻疹指数も 0.0 であった。

光毒性を Finn Chamber[®]除去 60 分後及び 24 時間後に判定した。その結果、Finn Chamber[®]除去 60 分後に、各治験薬及び陰性対照 (無塗布) のすべてで「+」を示した被験者が 1 例、また、本剤 1% で「+」及び本剤 3% で「±」を示した被験者が 1 例認められた。光毒指数は、本剤 0.03% で 4.5、本剤 0.1% で 4.5、本剤 0.3% で 4.5、本剤 1% で 9.1、本剤 3% で 6.8、プラセボで 4.5、白色ワセリンで 4.5、陰性対照 (無塗布) で 4.5 であり、本剤 (0.03%, 0.1%, 0.3%, 1%, 3%) の光毒性は低いことが確認された。

(3) 用量反応探索試験

1) 成人患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験 (QBA2-1 試験) ^{6,7)}

【 目 的 】 成人アトピー性皮膚炎患者を対象として、プラセボを対照としたランダム化評価者盲検群間比較試験法により、本剤を 1 日 2 回皮膚塗布した際の臨床推奨用量を検討した。タクロリムス群を参照群として、本剤塗布時の有効性及び安全性について臨床的有用性を探索的に検討した。

【試験デザイン】 多施設共同、ランダム化、評価者盲検、プラセボ対照群間比較試験
なお、タクロリムス群は非盲検下で投与する。

【 対 象 】 成人アトピー性皮膚炎患者
本剤 0.25% 群 69 例、0.5% 群 65 例、1% 群 66 例、3% 群 65 例、
プラセボ群 32 例、タクロリムス群 30 例

【主な選択基準】

- ・ 観察開始日及び投与開始日の mEASI スコアがいずれも 10 以上の患者
- ・ 観察開始日及び投与開始日の IGA スコアが 3 (中等症) 以上の患者
- ・ 観察開始日及び投与開始日で、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹の %BSA (全身の総面積に対する炎症を伴う皮疹面積の割合) が 10% 以上 30% 未満である患者

【主な除外基準】

- ・ 投与開始日に治験薬塗布予定部位に活動性の感染症を合併する患者
- ・ 観察開始日又は投与開始日に、カポジ水痘様発疹症、疥癬、評価に影響する可能性のある疾患等を合併する患者
- ・ 投与開始日の前 28 日以内に、全身作用性のステロイドホルモン製剤、ステロイド外用剤 (ストロングスト又はベリーストロング)、全身作用性の免疫抑制剤、生ワクチンを使用した患者
- ・ 投与開始日の前 7 日以内に、タクロリムス水和物軟膏、ステロイド外用剤 (ストロング、ミディアム又はウィーク) 等を使用した患者

【 試 験 方 法 】 本剤 (0.25%, 0.5%, 1%, 3%)、プラセボ又はタクロリムス水和物軟膏 0.1% を 4 週間 1 日 2 回、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位 (頭皮、手掌、足底を除く) に適量を塗布する。なお、1 回あたりの塗布量は最大 5 g とする。

【 評 価 項 目 】 <有効性>

主要評価項目

- ・ 投与開始時を基準とした EOT の mEASI スコア変化率

<安全性>

- ・ 有害事象及び副作用の内容とその発現率
- ・ 臨床検査値及びバイタルサインの推移

<薬物動態>

- ・ デルゴシチニブの血漿中濃度

【 結 果 】

<有効性>

主要評価項目

EOT の mEASI スコア変化率を Williams 検定で検討した結果、EOT の mEASI スコア変化率は本剤 0.25%以上の投与群でプラセボ群に対して有意差が認められ、EOT の mEASI スコアは本剤 0.25%以上の投与群でプラセボ群に対して有意な低下を示した（表 1）。

表 1 EOT の mEASI スコア変化率（FAS）

投与群	記述 統計量	mEASIスコア		変化率（%）		Williams検定
		Baseline	EOT	例数	EOT	p 値
プラセボ	Mean ± SD [95% CI]	14.794 ± 3.995 [13.328, 16.259]	13.356 ± 9.015 [10.050, 16.663]	31	-12.73 ± 47.76 [-30.25, 4.79]	—
本剤0.25%	Mean ± SD [95% CI]	15.610 ± 4.348 [14.566, 16.655]	9.361 ± 8.790 [7.249, 11.473]	69	-41.47 ± 47.16 [-52.80, -30.14]	0.0004*
本剤0.5%	Mean ± SD [95% CI]	14.952 ± 4.367 [13.870, 16.034]	6.333 ± 5.225 [5.038, 7.628]	65	-57.53 ± 34.68 [-66.12, -48.93]	< 0.0001*
本剤1%	Mean ± SD [95% CI]	16.211 ± 4.262 [15.163, 17.258]	7.758 ± 7.408 [5.937, 9.580]	66	-54.06 ± 41.72 [-64.31, -43.80]	< 0.0001*
本剤3%	Mean ± SD [95% CI]	14.903 ± 3.756 [13.972, 15.834]	3.955 ± 3.907 [2.987, 4.923]	65	-73.33 ± 25.36 [-79.61, -67.05]	< 0.0001*
タクロリムス	Mean ± SD [95% CI]	15.347 ± 4.877 [13.526, 17.168]	6.323 ± 7.848 [3.393, 9.254]	30	-62.00 ± 37.77 [-76.11, -47.90]	

* : p < 0.025（片側有意水準）

<安全性>

副作用は、本剤 0.25%群で 4.3%（3/69 例）、本剤 0.5%群で 6.2%（4/65 例）、本剤 1%群で 9.1%（6/66 例）、本剤 3%群で 4.6%（3/65 例）、タクロリムス群で 16.7%（5/30 例）に認められた。本剤が塗布された 265 例（本剤 0.25%、0.5%、1%、3%群の合計）のうち、最も発現頻度が高い副作用は適用部位ご瘡、せつがそれぞれ 1.1%（3/265 例）であった。臨床検査値及びバイタルサインの推移に临床上問題となる変動は認められなかった。

<薬物動態>

デルゴシチニブの血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）が検出された被験者の割合は、本剤 1%以上の投与群で増加したが、いずれの用量でもデルゴシチニブの全身曝露は低かった。また、塗布 2 週時と塗布 4 週時の血漿中濃度の平均値及び推移に明らかな違いは認められなかった（表 2）。

表2 デルゴシチニブの血漿中濃度

投与群	記述統計量	塗布2週時	塗布4週時
本剤0.25%	例数	67	66
	検出例数 (%)	7 (10.4)	8 (12.1)
	平均値 ± 標準偏差	0.175 ± 0.559	0.214 ± 0.630
	最小値, 最大値	0.00, 3.10	0.00, 3.24
本剤0.5%	例数	64	63
	検出例数 (%)	4 (6.3)	5 (7.9)
	平均値 ± 標準偏差	0.206 ± 0.961	0.176 ± 0.649
	最小値, 最大値	0.00, 5.79	0.00, 3.81
本剤1%	例数	64	63
	検出例数 (%)	15 (23.4)	16 (25.4)
	平均値 ± 標準偏差	0.459 ± 0.985	0.665 ± 1.742
	最小値, 最大値	0.00, 4.77	0.00, 11.40
本剤3%	例数	64	63
	検出例数 (%)	33 (51.6)	26 (41.3)
	平均値 ± 標準偏差	1.317 ± 2.207	1.292 ± 2.222
	最小値, 最大値	0.00, 13.00	0.00, 9.76

単位：ng/mL

記述統計量：薬物濃度が定量下限未満 (<1.00 ng/mL) の場合、その定量下限未満の値を 0 として算出
安全性解析対象集団

注意：成人患者に対して承認されている推奨用量は本剤 0.5%である。

2) 小児患者を対象とした第II相臨床試験 (QBB2-1 試験)⁸⁾

【 目 的 】 小児アトピー性皮膚炎患者を対象として、プラセボを対照としたランダム割付二重盲検並行群間比較試験にて本剤の有効性及び安全性を検討した。また、小児アトピー性皮膚炎患者における本剤の臨床推奨用量を探索的に検討した。

【試験デザイン】 多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験

【 対 象 】 小児アトピー性皮膚炎患者

本剤 0.25%群 34 例, 0.5%群 34 例, プラセボ群 35 例

【主な選択基準】

- ・ 同意取得時まで、日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」に基づき、アトピー性皮膚炎と診断された日本人患者
- ・ 同意取得時の満年齢が2歳以上16歳未満の外来通院が可能な患者
- ・ 観察開始日及び投与開始日の mEASI スコアがいずれも5以上の患者
- ・ 観察開始日及び投与開始日の IGA スコアがいずれも2 (軽症) 以上の患者
- ・ 観察開始日及び投与開始日に、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹の%BSA (全身の総面積に対する炎症を伴う皮疹面積の割合) が体表面積の5%以上30%未満に認められる患者

- 【主な除外基準】**
- ・ 観察開始日又は投与開始日に活動性の感染症を合併する患者
 - ・ 観察開始日又は投与開始日にカポジ水痘様発疹症、疥癬、評価に影響する可能性のある疾患等を合併する患者
 - ・ 投与開始日の前 24 週以内に生物学的製剤（サイトカイン製剤、抗体医薬品等）の投与を受けた患者
 - ・ 投与開始日の前 28 日以内に、全身作用性のステロイドホルモン製剤、ステロイド外用剤（ストロングスト又はベリーストロング）、全身作用性の免疫抑制剤、生ワクチンを使用した患者
 - ・ 投与開始日の前 28 日以内に光線療法（UVB, Narrow-band UVB, PUVA 等）、減感作療法を受けた患者
 - ・ 投与開始日の前 7 日以内に、タクロリムス水和物軟膏、ステロイド外用剤（ストロング、ミディアム又はウィーク）等を使用した患者

【試験方法】 本剤（0.25%、0.5%）又はプラセボを 4 週間 1 日 2 回、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位（頭皮、手掌、足底を除く）に適量を塗布する。なお、1 回あたりの塗布量は最大 5 g、塗布面積は最大で体表面積の 30%とする。

【評価項目】 <有効性>

主要評価項目

- ・ 投与開始日を基準とした EOT の mEASI スコア変化率

<安全性>

- ・ 有害事象及び副作用の内容とその発現率
- ・ 臨床検査値及びバイタルサインの推移

<薬物動態>

- ・ デルゴシチニブの血漿中濃度

【結果】

<有効性>

主要評価項目

EOT の mEASI スコア変化率を Williams 検定で検討した結果、EOT の mEASI スコア変化率は本剤 0.25%以上の投与群でプラセボ群に対して有意差が認められ、EOT の mEASI スコアは本剤 0.25%以上の投与群でプラセボ群に対して有意な低下を示した（表 3）。

表 3 EOT の mEASI スコア変化率（FAS）

投与群	記述統計量	mEASIスコア		変化率（%）		Williams検定
		Baseline	EOT	例数	EOT	p 値
プラセボ	Mean ± SD [95% CI]	11.251 ± 4.675 [9.645, 12.857]	10.577 ± 7.309 [8.066, 13.088]	35	-4.43 ± 62.50 [-25.90, 17.04]	—
本剤0.25%	Mean ± SD [95% CI]	10.454 ± 4.214 [8.984, 11.925]	5.271 ± 5.275 [3.430, 7.111]	34	-54.86 ± 41.53 [-69.35, -40.37]	< 0.0001*
本剤0.5%	Mean ± SD [95% CI]	11.106 ± 4.600 [9.501, 12.711]	4.668 ± 4.974 [2.942, 6.394]	34	-61.55 ± 36.36 [-74.23, -48.86]	< 0.0001*

* : p < 0.025（片側有意水準）

<安全性>

副作用は、プラセボ群で 5.7% (2/35 例)、本剤 0.25%群で 2.9% (1/34 例)、本剤 0.5%群で 2.9% (1/34 例) に認められた。2 例以上に発現した副作用はいずれの投与群でも認められなかった。臨床検査値及びバイタルサインの推移に临床上問題となる変動は認められなかった。

<薬物動態>

デルゴシチニブの血漿中濃度 (定量下限: 1.00 ng/mL) は、本剤 0.5%群で 1 例に検出された。本剤 0.25%群ではデルゴシチニブの血漿中濃度は検出されなかった。いずれの用量でもデルゴシチニブの全身曝露は低かった (表 4)。

表 4 デルゴシチニブの血漿中濃度が検出された被験者数

投与群	記述統計量	塗布2週時	塗布4週時
本剤0.25%	例数	31	34
	≥1.00 ng/mL	0	0
	<1.00 ng/mL	31 (100)	34 (100)
本剤0.5%	例数	28	34
	≥1.00 ng/mL	1 (3.6)	1 (2.9)
	<1.00 ng/mL	27 (96.4)	33 (97.1)

例数 (%)

定量下限: 1.00 ng/mL

安全性解析対象集団

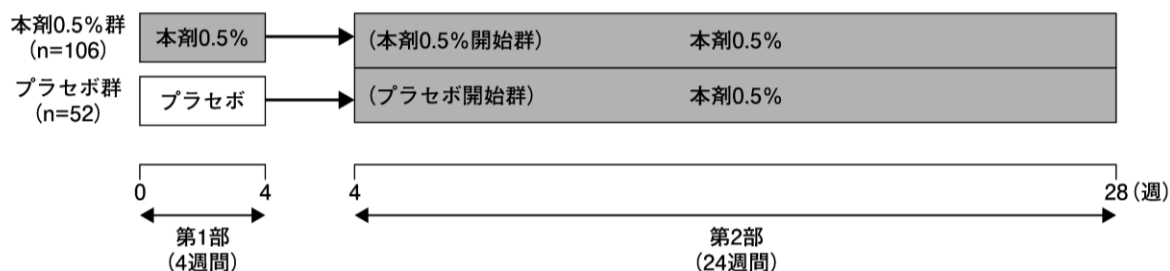
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

(a) 成人患者を対象とした第 III 相比較試験及び継続長期試験 (QBA4-1 試験)⁹⁾

【目的】 成人アトピー性皮膚炎患者を対象として、本剤 0.5%の 4 週間投与時の有効性及び安全性を、プラセボを対照としたランダム化、二重盲検並行群間比較法により検討した。また、比較試験から継続して、本剤 0.5%の 24 週間長期投与時の安全性及び有効性を非盲検、非対照により検討した。

【試験デザイン】 第 1 部: 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較試験
第 2 部: 多施設共同、非盲検、非対照、継続長期試験



本剤 0.5%開始群は、第 1 部を含めた期間 (最長 28 週間) で評価した。

【対象】 成人アトピー性皮膚炎患者

第 1 部: 本剤 0.5%群 106 例, プラセボ群 52 例

第 2 部: 本剤 0.5%開始群 106 例, プラセボ開始群 48 例

- 【主な選択基準】**
- ・ 観察開始日及び投与開始日の mEASI スコアがいずれも 10 以上の患者
 - ・ 観察開始日及び投与開始日の IGA スコアがいずれも 3（中等症）又は 4（重症）の患者
 - ・ 観察開始日及び投与開始日に、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹の%BSA（全身の総面積に対する炎症を伴う皮疹面積の割合）が体表面積の 10%以上 30%未満に認められる患者

- 【主な除外基準】**
- ・ 投与開始日に治験薬塗布予定部位に活動性の感染症を合併する患者
 - ・ 観察開始日又は投与開始日に、カポジ水痘様発疹症、疥癬、評価に影響する治験薬塗布予定部位の皮膚疾患等を合併する患者
 - ・ 投与開始日の前 28 日以内に、全身作用性の副腎皮質ステロイド製剤、ステロイド外用剤（ストロンゲスト又はベリーストロング）、全身作用性の免疫抑制剤、生ワクチンを使用した患者
 - ・ 投与開始日の前 7 日以内に、タクロリムス水和物軟膏、ステロイド外用剤（ストロング、ミディアム又はウィーク）等の薬剤を使用した患者

【試験方法】 第1部：

本剤 0.5%又はプラセボを、4 週間 1 日 2 回、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位（頭皮、手掌、足底を除く）に適量を塗布する。なお、1 回あたりの塗布量は最大 5 g とする。

第2部：

本剤 0.5%を、24 週間（第 1 部からの総投与期間：最長 28 週間）1 日 2 回、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位（頭皮、手掌、足底を除く）に適量を塗布する。なお、1 回あたりの塗布量は最大 5g とする。

【評価項目】 <有効性>

第1部：

主要評価項目

投与開始時を基準とした EOT の mEASI スコア変化率

第1部：

重要な副次評価項目

- ・ 原疾患悪化による脱落までの日数
- ・ EOT の IGA スコアの「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とした著効割合
- ・ NRS スコア（夜間 NRS スコア，日中 NRS スコア）

第2部：

- ・ mEASI スコアの推移

<安全性>

- ・ 有害事象及び副作用の内容とその発現率
- ・ 臨床検査値及びバイタルサインの推移

【 結 果 】

<有効性>

第 1 部：

主要評価項目

EOT の mEASI スコア変化率の最小二乗平均値は、プラセボ群で 1.74%、本剤 0.5%群で-44.29%であり、最小二乗平均値の群間差は-46.02%であった。EOT の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて本剤 0.5%群で有意に大きく、プラセボ群に対する本剤 0.5%群の優越性が検証された（表 5）。

表 5 EOT の mEASI スコア変化率（FAS）

投与群	例数	mEASIスコア		変化率に対する共分散分析		
		Baseline	EOT	EOT	群間差	
		Mean ± SD	Mean ± SD	LS Means [95%CI]	Difference [95%CI]	p値
本剤0.5%群	106	14.173 ± 3.518	8.086 ± 6.475	-44.29 [-51.81, -36.76]	-46.02 [-59.15, -32.90]	< 0.0001*
プラセボ群	52	14.539 ± 3.753	15.319 ± 7.838	1.74 [-9.01, 12.48]		

混合効果モデル

応答変数：EOT の mEASI スコア変化率

固定効果：投与群，共変量：mEASI スコアの Baseline 値，変量効果：施設

*：p < 0.025（片側有意水準）

重要な副次評価項目

原疾患悪化による脱落までの日数

FAS の原疾患悪化による脱落をイベントとした場合の治療継続時間の Kaplan-Meier 曲線を図 1 に示した。「原疾患悪化による中止」又は「原疾患悪化による第 2 部への切替え」が発生した時点イベント（原疾患悪化による脱落）発生日とした。原疾患悪化による中止又は第 2 部への切替えがなかった場合は、塗布 4 週時を打ち切り発生日とした。原疾患悪化以外の理由による中止が生じた場合は、中止日を打ち切り発生日とした。

プラセボ群に原疾患悪化による脱落の多くが投与初期から認められた。原疾患悪化による脱落の累積発現率は、プラセボ群と比べ本剤 0.5%群で低かった。原疾患悪化による脱落をイベントとした場合の治療継続時間の Kaplan-Meier 曲線には、投与群間での違いが認められた（Logrank 検定結果，p < 0.0001）。

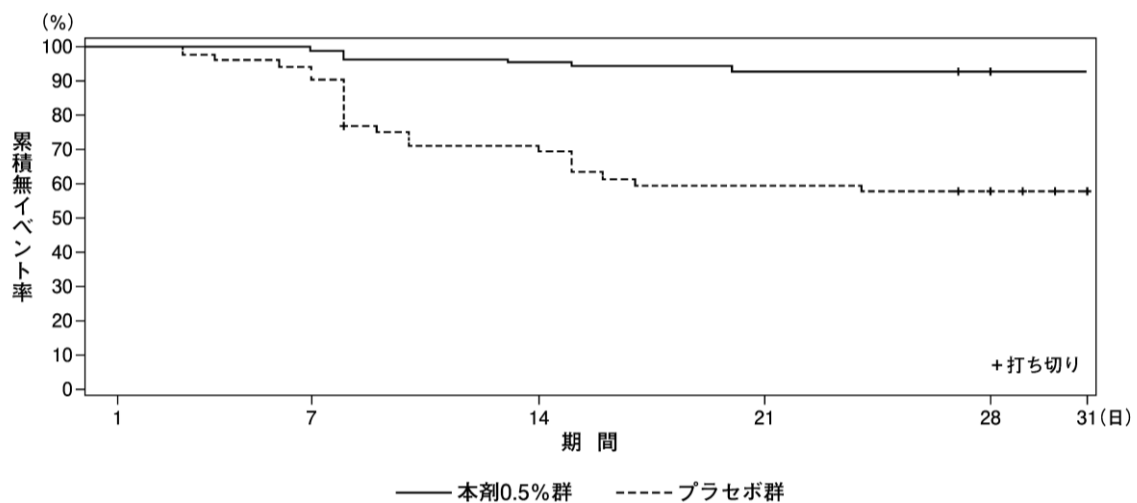


図 1 原疾患悪化による脱落をイベントとした場合の治療継続時間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

EOT の IGA スコアの「0 : 症状なし」又は「1 : ほぼ症状なし」を著効例とした著効割合

FAS の EOT の IGA スコアが 0 又は 1 を示した被験者の割合はプラセボ群で 3.8%、本剤 0.5%群で 10.4%であり、プラセボ群と比べて本剤 0.5%群で高かった (表 6)。

表 6 IGA スコアの著効割合 (FAS)

投与群	項目	塗布1週時	塗布2週時	塗布3週時	塗布4週時	EOT
本剤0.5%群	例数	102	100	97	97	106
	著効例 (%)	2 (2.0)	3 (3.0)	11 (11.3)	11 (11.3)	11 (10.4)
	非著効例 (%)	100 (98.0)	97 (97.0)	86 (88.7)	86 (88.7)	95 (89.6)
プラセボ群	例数	36	30	29	29	52
	著効例 (%)	0	0	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (3.8)
	非著効例 (%)	36 (100.0)	30 (100.0)	27 (93.1)	27 (93.1)	50 (96.2)
Fisher's exact test, p値 (両側)		1.0000	1.0000	0.7308	0.7308	0.2231

* : p < 0.05 (両側有意水準)

NRS スコア (夜間 NRS スコア, 日中 NRS スコア)

起きている間 (日中 NRS スコア) 及び寝ている間 (夜間 NRS スコア) 各々の平均的なそう痒の状態について、NRS スコア (11 段階, 「0 : かゆみなし」 ~ 「10 : 最大のかゆみ」) として 1 日 2 回調査した。

EOT の日中及び夜間 NRS スコア低下量は、プラセボ群と比べて本剤 0.5%群で有意に大きかった。また、FAS の本剤 0.5%群の日中夜間別の NRS スコアは、いずれも塗布 2 日時から低下し、プラセボ群と比べて低値を推移した (表 7)。

表 7 塗布 2 日時及び EOT の NRS スコア変化量 (FAS)

調査時期	項目		日中NRSスコア		夜間 NRS スコア	
	投与群		本剤0.5%群	プラセボ群	本剤0.5%群	プラセボ群
	例数		106	52	106	52
Baseline	NRSスコア	Mean ± SD	5.3 ± 2.1	5.4 ± 2.3	4.6 ± 2.4	4.8 ± 2.4
塗布 2 日時	NRSスコア	Mean ± SD	4.3 ± 2.0	5.6 ± 2.2	3.7 ± 2.3	5.1 ± 2.5
	変化量に対する共分散分析	LS Means [95%CI]	-0.91 [-1.33, -0.48]	0.29 [-0.25, 0.82]	-0.95 [-1.30, -0.61]	0.34 [-0.16, 0.83]
		Difference [95%CI]	-1.19 [-1.75, -0.64]	—	-1.29 [-1.89, -0.69]	—
		p 値	< 0.0001*	—	< 0.0001*	—
EOT	NRSスコア	Mean ± SD	3.9 ± 2.4	5.7 ± 2.4	3.0 ± 2.3	5.4 ± 2.6
	変化量に対する共分散分析	LS Means [95%CI]	-1.35 [-1.92, -0.79]	0.43 [-0.26, 1.12]	-1.60 [-1.97, -1.23]	0.68 [0.15, 1.21]
		Difference [95%CI]	-1.78 [-2.47, -1.10]	—	-2.28 [-2.92, -1.63]	—
		p 値	< 0.0001*	—	< 0.0001*	—

混合効果モデル

応答変数 : NRSスコア変化量

固定効果 : 投与群, 共変量 : NRSスコアのBaseline値, 変量効果 : 施設

* : p < 0.025 (片側有意水準)

第2部：

第2部継続長期投与試験に移行した症例は154例であった。プラセボ開始群では、プラセボ塗布終了後かつ本剤0.5%の塗布開始前のmEASIスコア（平均値 ± 標準偏差）は 14.5 ± 7.3 であった。本剤0.5%の塗布開始後、mEASIスコアは経時的に低下し、塗布8週時で 7.6 ± 7.8 であった。その後、同程度の値で推移し、塗布24週時で 5.5 ± 5.3 であった。本剤0.5%開始群では、塗布開始時のmEASIスコア（平均値 ± 標準偏差）は 14.2 ± 3.5 であった。本剤0.5%の塗布開始後、mEASIスコアは経時的に低下し、塗布4週時で 7.4 ± 5.7 であった。その後、同程度の値で推移し、塗布28週時で 6.3 ± 5.9 であった。本剤0.5%の長期塗布期間中、mEASIスコアの改善効果は減弱することなく持続した。

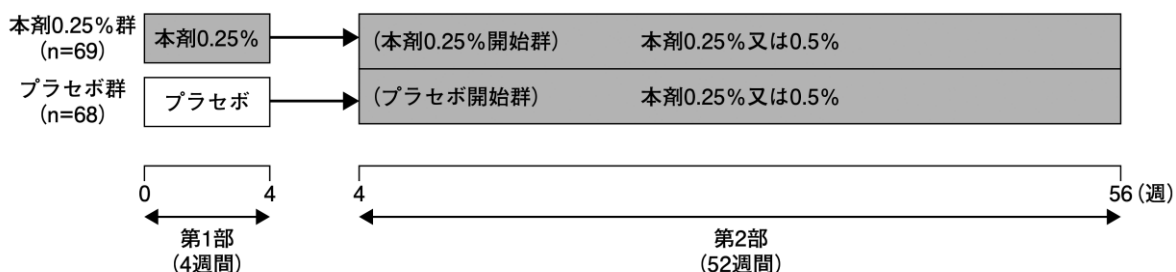
<安全性>

副作用は、プラセボ開始群で4.2% (2/48例)、本剤0.5%開始群で6.6% (7/106例)、合計で5.8% (9/154例)に認められた。主な副作用は、カポジ水痘様発疹1.9% (3/154例)であった。本試験で死亡及び重篤な副作用は認められなかった。また、副作用の発現時期に偏りは認められず、長期投与により発現率が増加した副作用はなかった。臨床検査値及びバイタルサインの推移に臨床上的問題となる変動は認められなかった。

(b) 小児患者を対象とした第III相比較試験及び継続長期試験（QBB4-1試験）¹⁰⁾

【目的】 小児アトピー性皮膚炎患者を対象として、本剤の4週間投与時の有効性及び安全性を、プラセボを対照としたランダム化、二重盲検並行群間比較法により検討した。また、比較試験から継続して、本剤の52週間長期投与時の安全性及び有効性を非盲検、非対照により検討した。

【試験デザイン】 第1部：多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験
第2部：多施設共同、非盲検、非対照、継続長期試験



本剤0.25%開始群は、第1部を含めた期間（最長56週間）で評価した。

【対象】 小児アトピー性皮膚炎患者
第1部：本剤0.25%群69例、プラセボ群68例
第2部：本剤0.25%開始群67例、プラセボ開始群67例

【主な選択基準】 第1部：

- ・ 同意取得時まで、日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」に基づき、アトピー性皮膚炎と診断された日本人患者
- ・ 同意取得時の満年齢が2歳以上16歳未満の外来通院が可能な患者
- ・ 観察開始日及び投与開始日のmEASIスコアがいずれも5以上の患者
- ・ 観察開始日及び投与開始日のIGAスコアがいずれも2（軽症）以上4（重症）以下の患者
- ・ 観察開始日及び投与開始日に、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹の%BSA（全身の総面積に対する炎症を伴う皮疹面積の割合）が体表面積の5%以上30%未満に認められる患者

第2部：

- ・ 塗布4週時又は第2部切替え前観察のIGAスコアが4（重症）以下の患者

【主な除外基準】 第1部：

- ・ 投与開始日に治験薬塗布予定部位に活動性の感染症を合併する患者
- ・ 観察開始日又は投与開始日に、カポジ水痘様発疹症、疥癬、評価に影響する治験薬塗布予定部位の皮膚疾患等を合併する患者
- ・ 投与開始日の前24週以内に生物学的製剤（サイトカイン製剤、抗体医薬品）の投与を受けた患者
- ・ 投与開始日の前28日以内に、全身作用性の副腎皮質ステロイド製剤、ステロイド外用剤（ストロンゲスト又はベリーストロング）、全身作用性の免疫抑制剤、生ワクチンを使用した患者
- ・ 投与開始日の前28日以内に光線療法（UVB、Narrow-band UVB、PUVA等）、減感作療法を受けた患者
- ・ 投与開始日の前7日以内に、タクロリムス水和物軟膏、ステロイド外用剤（ストロング、ミディアム又はウィーク）等の薬剤を使用した患者

【試験方法】 第1部：

本剤0.25%又はプラセボを、4週間1日2回、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位（頭皮、手掌、足底を除く）に適量を塗布する。なお、1回あたりの塗布量は最大5gとする。

第2部：

本剤0.25%又は0.5%を、52週間（第1部からの総投与期間：最長56週間）1日2回、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位（頭皮を除く）に適量を塗布する。なお、1回あたりの塗布量は最大5gとする。

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

【 評 価 項 目 】 <有効性>

第1部：

主要評価項目

投与開始時を基準とした EOT の mEASI スコア変化率

重要な副次評価項目

- ・ 各測定日及び EOT の IGA スコアが投与開始日から 2 段階以上改善かつ「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とした投与群別の著効割合
- ・ 各測定日及び EOT のそう痒スコア（日中夜間別）の変化量

第2部：

mEASI スコアの推移

<安全性>

- ・ 有害事象及び副作用の内容とその発現率
- ・ 臨床検査値及びバイタルサインの記述統計量

【 結 果 】

<有効性>

第1部：

主要評価項目

EOT の mEASI スコア変化率の最小二乗平均値は、プラセボ群で 10.90%、本剤 0.25%群で-39.35%であり、最小二乗平均値の群間差は-50.24%であった。EOT の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて本剤 0.25%群で有意に大きく、プラセボ群に対する本剤 0.25%群の優越性が検証された（表 8）。

表 8 EOT の mEASI スコア変化率（FAS）

投与群	例数	mEASIスコア		変化率に対する共分散分析		
		Baseline	EOT	EOT	群間差	
		Mean ± SD	Mean ± SD	LS Means [95%CI]	Difference [95%CI]	p値
本剤0.25%群	69	10.684 ± 4.294	5.922 ± 5.332	-39.35 [-139.47, 60.77]	-50.24 [-68.29, -32.19]	< 0.0001*
プラセボ群	68	10.567 ± 4.164	10.741 ± 6.394	10.90 [-86.86, 108.65]		

混合効果モデル

応答変数：EOT の mEASI スコア変化率

固定効果：投与群，共変量：mEASI スコアの Baseline 値，変量効果：施設

*：p < 0.025（片側有意水準）

重要な副次評価項目

IGA スコアの著効割合（著効：IGA スコアが Baseline から 2 段階以上改善かつ 0 又は 1）

IGA スコアが Baseline から 2 段階以上改善かつ 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）を示した被験者を著効例とした。FAS の IGA スコアの著効割合を表 9 に示した。

FAS の EOT の IGA スコアの著効割合は、プラセボ群で 0.0%、本剤 0.25%群で 4.3%であり、プラセボ群と比べて本剤 0.25%群で高かった。

表 9 IGA スコアの著効割合 (FAS)

投与群	項目	塗布1週時	塗布2週時	塗布3週時	塗布4週時	EOT
本剤0.25%群	例数	66	63	61	61	69
	著効例 (%)	0	0	2 (3.3)	3 (4.9)	3 (4.3)
	非著効例 (%)	66 (100.0)	63 (100.0)	59 (96.7)	58 (95.1)	66 (95.7)
プラセボ群	例数	61	53	48	47	68
	著効例 (%)	0	0	0	0	0
	非著効例 (%)	61 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)	47 (100.0)	68 (100.0)
Fisher's exact test, p値 (両側)		—	—	0.5025	0.2557	0.2445

* : p < 0.05 (両側有意水準)

そう痒スコア (夜間そう痒スコア, 日中そう痒スコア) 変化量

起きている間 (日中そう痒スコア) 及び寝ている間 (夜間そう痒スコア) 各々の平均的なそう痒程度を 5 段階 (スコア範囲 : 0~4) で評価し, 1 日 2 回調査した。

EOT の日中及び夜間そう痒スコア低下量は, プラセボ群と比べて本剤 0.25%群で有意に大きかった (表 10)。また, FAS の本剤 0.25%群の日中夜間別のそう痒スコアは, いずれも塗布 2 日時から低下し, プラセボ群と比べて低値を推移した。

表 10 EOT のそう痒スコア変化量 (FAS)

調査時期	項目		日中そう痒スコア		夜間そう痒スコア	
	投与群		本剤0.25%群	プラセボ群	本剤0.25%群	プラセボ群
	例数		69	68	69	68
Baseline	そう痒スコア	Mean ± SD	2.3 ± 0.7	2.3 ± 0.7	1.8 ± 0.7	1.8 ± 0.7
EOT	そう痒スコア	Mean ± SD	1.8 ± 0.9	2.4 ± 0.8	1.5 ± 0.8	2.0 ± 0.8
	変化量に対する 共分散分析	LS Means [95%CI]	-0.5 [-0.7, -0.3]	0.1 [-0.1, 0.3]	-0.3 [-0.5, -0.1]	0.2 [0.0, 0.3]
		Difference [95%CI]	-0.6 [-0.8, -0.3]	—	-0.5 [-0.7, -0.2]	—
		p 値	< 0.0001*	—	0.0005*	—

混合効果モデル

応答変数 : そう痒スコア変化量

固定効果 : 投与群, 共変量 : そう痒スコアのBaseline値, 変量効果 : 施設

* : p < 0.025 (片側有意水準)

第 2 部 :

第 2 部継続長期投与試験に移行した症例は 134 名であり, 本剤 0.5%を一度でも使用した症例は本剤 0.25% 開始群 (比較試験で本剤 0.25%を塗布した群) で 76.1%, プラセボ開始群 (比較試験でプラセボを塗布した群) で 85.1%であった。プラセボ開始群の mEASI スコア (平均値 ± 標準偏差) は, 塗布開始時 10.9 ± 6.3, 塗布 8 週時で 5.2 ± 5.0, 塗布 24 週時で 5.5 ± 6.1, 塗布 52 週時で 4.5 ± 6.4 であり, 本剤の塗布開始後に mEASI スコアの改善が認められ, 長期塗布期間中もその効果が持続した。本剤 0.25%開始群の mEASI スコア (平均値 ± 標準偏差) は, 塗布開始時 10.8 ± 4.3, 塗布 4 週時で 5.4 ± 4.7, 塗布 28 週時で 4.5 ± 4.4, 塗布 56 週時で 3.9 ± 4.4 であり, 本剤 0.25%又は 0.5%の長期塗布期間中, mEASI スコアの改善効果は持続した。また, プラセボ開始群の 0.5%開始例 (プラセボ開始群のうち, 第 2 部継続長期試験において本剤 0.5%から塗布を開始した症例) の mEASI スコア (平均値 ± 標準偏差) ^{注)} は, 塗布開始時 16.4 ± 4.7, 塗布 8 週時で 7.4 ± 6.4, 塗布 24 週時で 6.6 ± 6.3, 塗布 52 週時で 5.6 ± 7.4 であった。

注) : 本剤 0.5%から投与量を変更した後 (休薬含む) の測定データは不採用とした。

<安全性>

第1部：

副作用は、プラセボ群で1.5% (1/68例)、本剤0.25%群で5.8% (4/69例)に認められた。主な副作用は、本剤0.25%群で適用部位毛包炎が4.3% (3/69例)であった。本試験で死亡及び重篤な副作用は認められなかった。臨床検査値及びバイタルサインの推移に临床上問題となる変動は認められなかった。

第1部及び第2部 (本剤0.25%又は0.5%投与時)：

副作用は、プラセボ開始群で10.4% (7/67例)、本剤開始群で8.7% (6/69例)、合計で9.6% (13/136例)に認められた。主な副作用は、適用部位毛包炎が2.9% (4/136例)であった。本試験で死亡及び重篤な副作用は認められなかった。臨床検査値及びバイタルサインの推移に临床上問題となる変動は認められなかった。

2) 安全性試験

成人患者を対象とした第III相長期試験 (QBA4-2試験)¹¹⁾

【目的】 成人アトピー性皮膚炎患者を対象として、本剤0.5%の52週間長期投与時の安全性及び有効性を非盲検、非対照により検討した。

【試験デザイン】 多施設共同、非盲検、非対照、長期試験

【対象】 軽症、中等症又は重症の成人アトピー性皮膚炎患者 (352例)

【主な選択基準】 ・ 観察開始日及び投与開始日のIGAスコアがいずれも2 (軽症) 以上4 (重症) 以下の患者

・ 観察開始日及び投与開始日に、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹の%BSA (全身の総面積に対する炎症を伴う皮疹面積の割合) が5%以上30%未満に認められる患者

【主な除外基準】 ・ 投与開始日に治験薬塗布予定部位に活動性の感染症を合併する患者

・ 観察開始日又は投与開始日に、カポジ水痘様発疹症、疥癬、評価に影響する治験薬塗布予定部位の皮膚疾患等を合併する患者

・ 投与開始日の前28日以内に、全身作用性の副腎皮質ステロイド製剤、全身作用性の免疫抑制剤、生ワクチンを使用した患者

・ 投与開始日の前14日以内に、ストロンゲスト又はベリーストロングのステロイド外用剤を使用した患者

【試験方法】 本剤0.5%を、52週間1日2回、乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位 (頭皮を除く) に適量を塗布する。なお、1回あたりの塗布量は最大5gとする。

【評価項目】 <有効性>

・ mEASIスコア等

<安全性>

・ 有害事象及び副作用の内容とその発現率

・ 臨床検査値及びバイタルサイン

【結果】

<有効性>

mEASIスコアの推移

mEASIスコアは、本剤0.5%の塗布開始後、Baseline値の8.785から経時的に低下し、塗布4週時で6.272であった。その後、同程度の値を推移し、塗布28週時で5.916、塗布52週時で5.817であった。mEASIスコア変化率は、塗布4週時で-23.44%、塗布28週時で-28.26%、塗布52週時で-30.76%であった (表11)。

表 11 mEASI スコアの推移（有効性解析対象集団）

評価時期	mEASI スコア					変化率 (%)				mEASI スコア改善率		
	例数	Mean	SD	95%CI	p 値	例数	Mean	SD	95%CI	例数	50%以上 例数 (%)	75%以上 例数 (%)
Baseline	348	8.785	4.925	8.266, 9.304	—	346	0.00	0.00	—, —	—	—	—
塗布 4 週時	330	6.272	5.131	5.717, 6.828	< 0.0001*	324	-23.44	50.96	-29.01, -17.87	330	104 (31.5)	36 (10.9)
塗布 28 週時	282	5.916	5.872	5.228, 6.605	< 0.0001*	278	-28.26	66.40	-36.10, -20.42	282	135 (47.9)	71 (25.2)
塗布 52 週時	262	5.817	6.467	5.031, 6.604	< 0.0001*	258	-30.76	82.25	-40.84, -20.68	262	136 (51.9)	72 (27.5)
EOT	352	7.515	8.032	6.673, 8.358	0.0010*	346	-12.83	89.51	-22.30, -3.37	352	152 (43.2)	81 (23.0)

対応のある t 検定, * : p < 0.05 (両側有意水準)

mEASI スコア改善率 : Baseline の mEASI スコアが欠測又は 0 の被験者は改善率 50%未満の被験者として取り扱った。

<安全性>

副作用は 19.6% (69/352 例) に認められた。主な副作用は、適用部位毛包炎が 3.1% (11/352 例)、適用部位ざ瘡が 2.8% (10/352 例)、適用部位刺激感が 2.6% (9/352 例)、適用部位紅斑が 2.0% (7/352 例) であった。本試験で死亡は認められなかった。重篤な副作用としてカボジ水痘様発疹が 0.3% (1/352 例) に認められた。長期投与により発現率が増加した副作用はなかった。また、臨床検査値及びバイタルサインの推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

適用部位刺激感が発現した被験者は、塗布 0 週時～塗布 1 週時に 5 例、塗布 1 週時～塗布 2 週時に 2 例、塗布 2 週時～塗布 4 週時に 1 例、塗布 4 週時～塗布 24 週時に 0 例、塗布 24 週時～塗布 36 週時に 1 例、塗布 36 週時～塗布 52 週時に 0 例であり、投与初期に発現する傾向が認められた。

(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（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（間歇投与等における本剤未投与期間を含む）

なお、悪性腫瘍の発現状況について確認するため、投与継続例については、本剤投与開始から最長 3 年後まで追跡調査を行う。

【 目 標 症 例 数 】 安全性解析対象症例数として 3,000 例

うち、小児（2 歳以上 16 歳未満）300 例以上

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

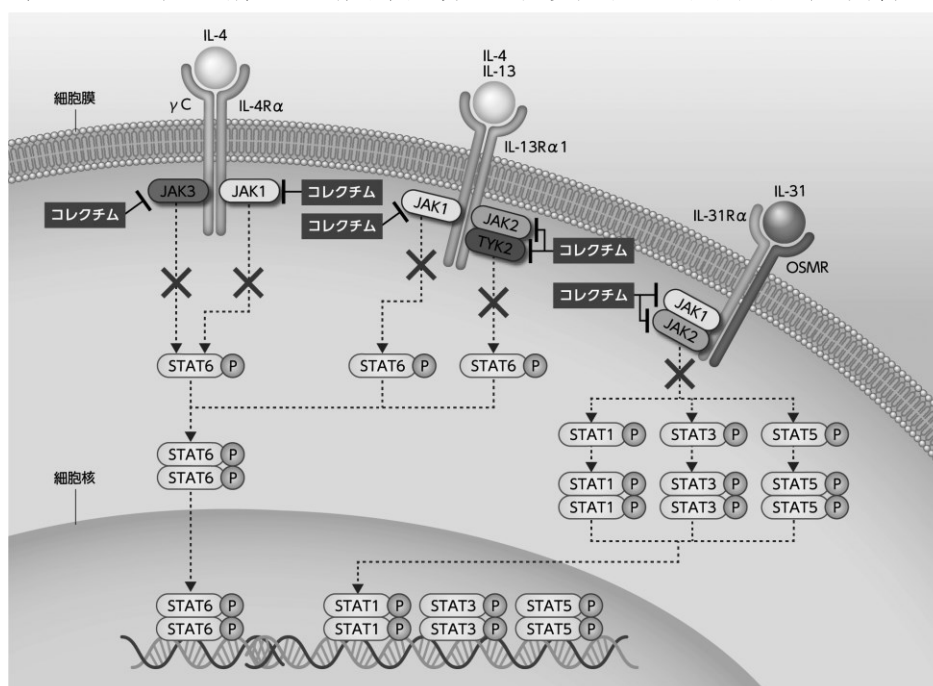
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

JAK 阻害剤：バリシチニブ，トファシチニブクエン酸塩，ルキソリチニブリン酸塩，
ペフィシチニブ臭化水素酸塩，ウパダシチニブ水和物，フィルゴチニブマレイン酸塩
注意：関連のある化合物の効能・効果等は，最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹²⁾

デルゴシチニブは，JAK ファミリー（JAK1，JAK2，JAK3 及び Tyk2）のすべてのキナーゼ活性を阻害することにより，種々のサイトカインシグナル伝達を阻害する。本作用機序に基づき，サイトカインにより誘発される免疫細胞及び炎症細胞の活性化を抑制して皮膚の炎症を抑制する。また，サイトカインにより誘発されるフィラグリリン等の皮膚バリア機能関連分子の発現低下及び搔破行動（そう痒）を抑制する。



監修：梶島 健治先生（京都大学大学院医学研究科 皮膚科学 教授）

図 1 デルゴシチニブ作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹³⁾

1) JAK に対する作用 (*in vitro*)

JAK ファミリー（JAK1，JAK2，JAK3 及び Tyk2）のキナーゼ活性に対するデルゴシチニブの阻害様式及び阻害作用を検討した。酵素源として組換えヒト JAK1，JAK2，JAK3 及び Tyk2 精製酵素（キナーゼドメイン）を用い，基質として合成ペプチド基質及び $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ を用いた。その結果，デルゴシチニブは JAK1，JAK2，JAK3 及び Tyk2 を阻害し（表 1），その阻害様式はいずれの酵素においても ATP 競合阻害であった。

表 1 JAK ファミリーのキナーゼ活性に対するデルゴシチニブの阻害作用

酵素	Ki 値 (nmol/L)	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
JAK1	2.08 ± 0.32	2.80 ± 0.61
JAK2	1.71 ± 0.05	2.64 ± 0.22
JAK3	5.45 ± 0.33	12.5 ± 0.3
Tyk2	13.9 ± 1.1	57.8 ± 9.4

Mean ± SE (n = 3)

2) サイトカインシグナル伝達に対する作用 (*in vitro*)

サイトカインシグナル伝達に対するデルゴシチニブの阻害作用を検討した。各種サイトカイン (IL-2, IL-6, IL-23, IFN- α 及び GM-CSF) を用い、ヒト末梢血単核球にサイトカインを添加することによって生成される細胞内リン酸化 STAT をシグナル伝達の指標とした。その結果、デルゴシチニブは IL-2, IL-6, IL-23, IFN- α 及び GM-CSF により誘導される STAT のリン酸化を阻害し (表 2), JAK ファミリーのキナーゼが関与するすべてのサイトカインシグナル伝達を阻害することが示唆された。

表 2 各種サイトカインシグナル伝達に対するデルゴシチニブの阻害作用

刺激	関与する JAK	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
IL-2	JAK1 / JAK3	39.6 ± 9.0
IL-6	JAK1 / JAK2	32.5 ± 14.5
IL-23	JAK2 / Tyk2	84.3 ± 11.3
IFN- α	JAK1 / Tyk2	18.1 ± 2.6
GM-CSF	JAK2 / JAK2	304 ± 22

Mean ± SE (n = 3)

3) 免疫細胞及び炎症細胞に対する作用 (*in vitro*)

サイトカインにより誘発される免疫細胞及び炎症細胞の活性化に対するデルゴシチニブの作用を検討した。各種サイトカイン (IL-2, IL-21, IL-4 及び GM-CSF) を用い、T 細胞 (ヒト, ラット及びマウス), B 細胞 (ヒト), マスト細胞 (ヒト) 及び単球 (ヒト) にサイトカインを添加することによって生じる炎症性サイトカイン産生又は細胞増殖を指標とした。その結果、デルゴシチニブは各種サイトカインにより誘発される T 細胞, B 細胞, マスト細胞及び単球の炎症性サイトカイン産生及び細胞増殖を抑制した (表 3)。一方、サイトカイン刺激に依存しない細胞の活性化に対するデルゴシチニブの作用について、線維芽細胞 (ヒト) の増殖を指標に検討したところ、デルゴシチニブの IC₅₀ 値は 10,000 nmol/L より大きかった (表 3)。以上より、デルゴシチニブはサイトカインによる細胞応答のみを抑制し、サイトカインにより誘発される免疫細胞及び炎症細胞の活性化を幅広く抑制することが示唆された。

表 3 免疫細胞及び炎症細胞に対するデルゴシチニブの作用

細胞	種	刺激	指標	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
T 細胞	ヒト	IL-2	細胞増殖	8.9 ± 3.6
	ラット	IL-2	細胞増殖	15.3 ± 5.4
	マウス	IL-2	細胞増殖	10.9 ± 1.5
B 細胞	ヒト	IL-21	細胞増殖	49.2 ± 5.6
マスト細胞	ヒト	IL-4	IL-13 産生	135 ± 24
単球	ヒト	GM-CSF	TNF- α 産生	277 ± 146
線維芽細胞	ヒト	なし	細胞増殖	> 10,000

Mean ± SE (n = 3), 線維芽細胞のみ n = 1

4) 角化細胞に対する作用 (*in vitro*)

サイトカインにより誘発される角化細胞の皮膚バリア機能関連分子の発現低下に対するデルゴシチニブの作用を検討した。ヒト表皮角化細胞を IL-4 及び IL-13 で刺激し、皮膚バリア機能関連分子 (フィラグリン及びロリクリン) mRNA の発現を測定した。その結果、デルゴシチニブは添加濃度の増加に応じて、IL-4 及び IL-13 刺激によるフィラグリン及びロリクリン mRNA の発現低下を抑制した (図 2)。対照物質として用いたプレドニゾロンは、フィラグリン及びロリクリン mRNA の発現低下を抑制しなかった。以上より、デルゴシチニブは角化細胞において、サイトカイン刺激による皮膚バリア機能関連分子の発現低下を抑制することが確認された。

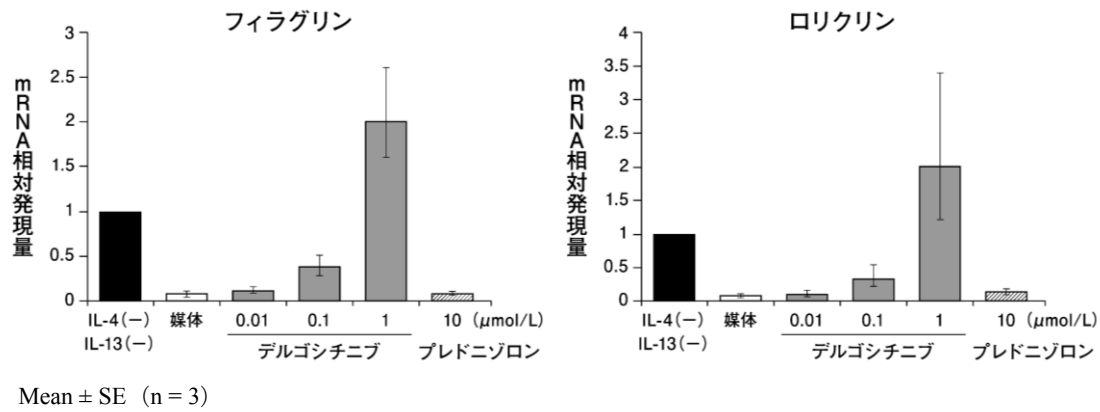
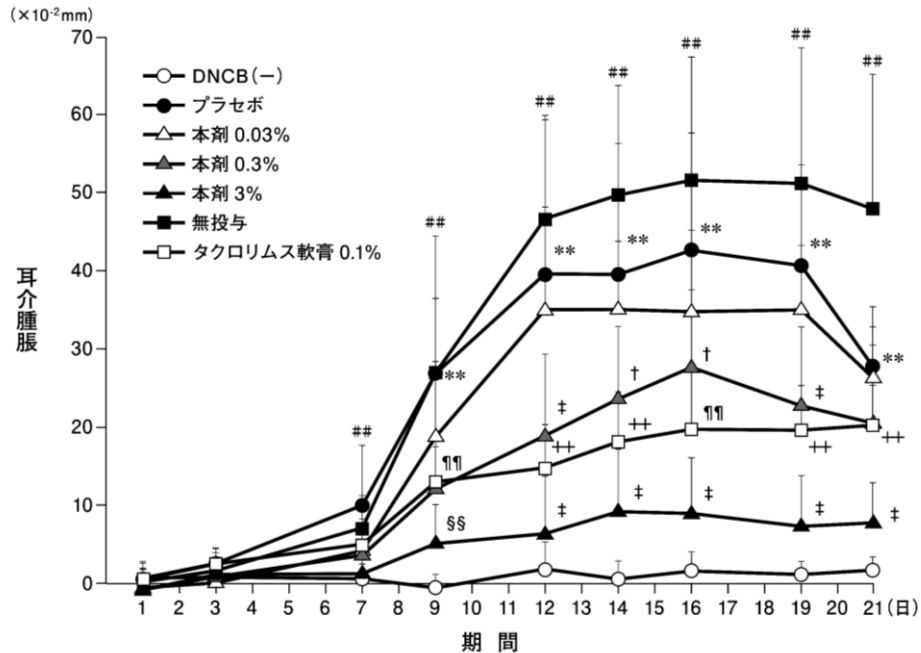


図 2 角化細胞のバリア機能関連分子発現低下に対するデルゴシチニブの作用

5) ラット皮膚炎モデルにおける作用 (in vivo)

アトピー性皮膚炎の特徴を有する DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルにおいて、本剤を反復経皮投与した際の皮膚炎症に対する作用を検討した。ラットの両耳介表裏に、0.5% DNCB を 1 日目より週 3 回、計 9 回塗布して皮膚炎を惹起した。本剤 (0.03%, 0.3% 及び 3%), プラセボ又はタクロリムス軟膏 0.1% を左耳介の表裏に 1 日目から 1 日 1 回、21 日間反復経皮投与し、経日的に左耳介厚を測定した。その結果、本剤は耳介腫脹を濃度の増加に応じて抑制し、その作用は 0.3% 以上の濃度でプラセボ群に対し有意であった (図 3)。また、左耳介皮膚の病理組織学的変化 (表皮肥厚、表皮の細胞間浮腫及び真皮の炎症性細胞浸潤) を濃度の増加に応じて抑制した (図 4)。対照物質として用いたタクロリムス軟膏 0.1% は耳介腫脹及び皮膚の病理組織学的変化を抑制した。以上より、ラット皮膚炎モデルにおいて、本剤は 0.3% 以上の濃度で皮膚の炎症を抑制することが確認された。



Mean + SD (n = 9, 本剤 0.03% 群 Day 21 : n = 8)

以下の検定を閉手順で実施した。

1. DNCB (-) 群 vs. 無投与群, ##: $p < 0.01$ (Aspin-Welch t-test)
2. 無投与群 vs. タクロリムス軟膏 0.1% 群, †††: $p < 0.01$ (Student's t-test), ††: $p < 0.01$ (Aspin-Welch t-test)
3. DNCB (-) 群 vs. プラセボ群, **: $p < 0.01$ (Aspin-Welch t-test)
4. プラセボ群 vs. 本剤群, †, ‡: $p < 0.05$, $p < 0.01$ (Dunnett's test), §§: $p < 0.01$ (Steel test)

図 3 ラット DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルにおける耳介腫脹に対する本剤の作用

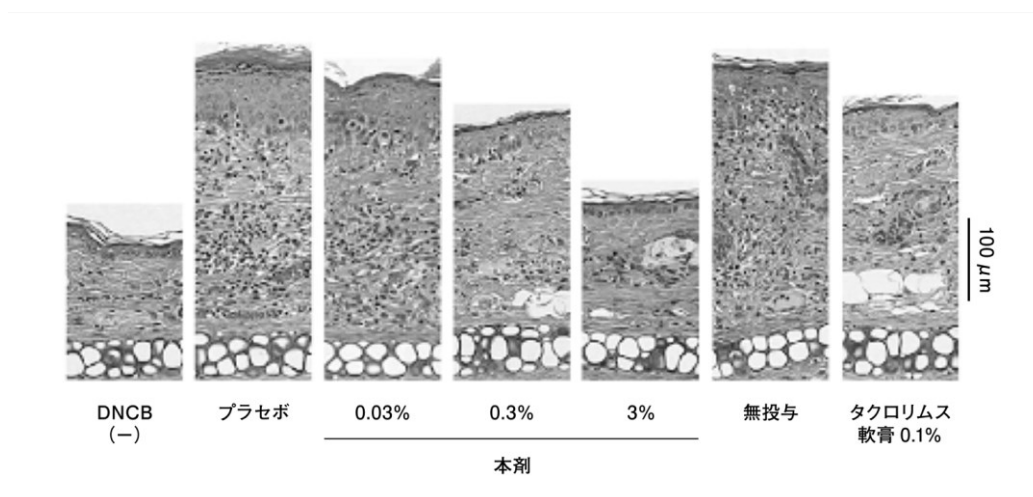
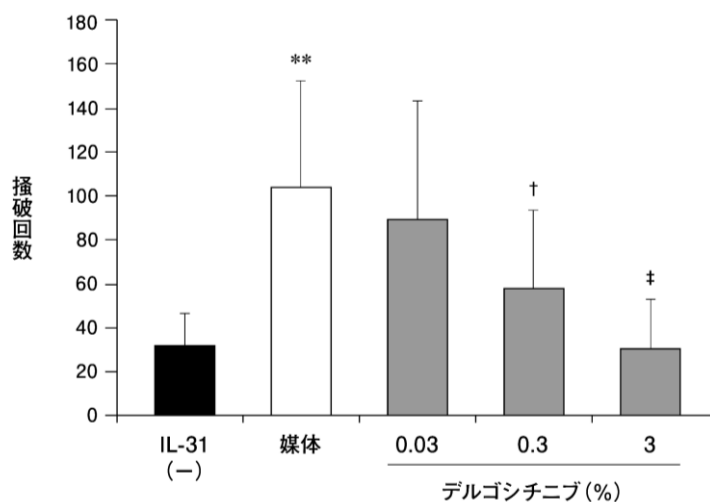


図4 ラット DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルにおける病理組織学的変化に対する本剤の作用
(代表例の顕微鏡写真)

6) マウス搔破行動に対する作用 (in vivo)

マウスを用いて、IL-31 誘発の搔破行動に対するデルゴシチニブの単回経皮投与による作用を検討した。マウスの右頬部皮内に IL-31 を単回投与して搔破行動を誘発し、IL-31 投与直後から 1 時間後までの搔破回数を測定した。IL-31 を投与する 15 分前に、5% DMSO/95%アセトンに溶解したデルゴシチニブ(0.03%、0.3%及び 3%) 又は媒体を右頬部に単回経皮投与した。その結果、デルゴシチニブは IL-31 投与により増加する搔破回数を濃度依存的に減少させ、その作用は 0.3%以上の濃度で媒体群に対し有意であった(図 5)。以上より、デルゴシチニブは 0.3%以上の濃度でマウスにおける IL-31 誘発の搔破行動を抑制することが確認された。



Mean + SD (n = 16)

以下の検定を閉手順で行った。

** : $p < 0.01$ vs. IL-31 (-) 群 (Aspin-Welch t-test)

† : $p < 0.025$, ‡ : $p < 0.005$ vs. 媒体群 (Shirley-Williams test)

図5 マウス IL-31 誘発搔破行動に対するデルゴシチニブの作用

(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) 単回塗布試験^{5, 14)}

第 I 相単回及び反復投与試験 (QBX1-2 試験) で成人アトピー性皮膚炎患者を対象に本剤 1%又は 3%を 5 g (デルゴシチニブとして 50 mg 又は 150 mg) で 24 時間単回塗布した場合、本剤 1%群 (6 例) でのデルゴシチニブの血漿中濃度はいずれの被験者でも定量下限 (1.00 ng/mL) 未満であったが、本剤 3%群 (5 例) では 1 例の被験者でデルゴシチニブの血漿中濃度が検出された (C_{max} : 7.42 ng/mL)。また、健康成人男性 (6 例) に本剤 3%を 5 g (デルゴシチニブとして 150 mg), 24 時間単回塗布した場合、デルゴシチニブの血漿中濃度は全被験者で定量下限未満であった。

2) 反復塗布試験^{5, 14)}

第 I 相単回及び反復投与試験 (QBX1-2 試験) で成人アトピー性皮膚炎患者を対象に本剤 1%又は 3%を 1 回 5 g (デルゴシチニブとして 50 mg 又は 150 mg) で 1 日 2 回 7 日間反復塗布した場合、本剤 1%群 (8 例) では 2 例の被験者でデルゴシチニブの血漿中濃度が定量下限 (1.00 ng/mL) 付近で散発的に検出された。本剤 3%群 (7 例) では全被験者でデルゴシチニブの血漿中濃度が検出され、投与 7 日目 1 回目塗布後のデルゴシチニブの C_{max} は 2.89 ng/mL であった。塗布間隔での AUC_{tau} は 25.2 ng·hr/mL であった。投与 1 日目初回塗布後の C_{max} (3.75 ng/mL) 及び AUC_{tau} (30.4 ng·hr/mL) と投与 7 日目 1 回目塗布後の C_{max} 及び AUC_{tau} を用いて算出した蓄積率はそれぞれ 0.797 及び 0.868 であったことから、反復塗布による蓄積はないことが確認された。

3) 成人患者を対象とした長期塗布試験¹⁵⁾

16 歳以上のアトピー性皮膚炎患者に本剤 0.5%を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回長期間塗布した場合の各評価時期におけるデルゴシチニブの血漿中濃度の検出割合及びデルゴシチニブの血漿中濃度の記述統計量を表 1 に示す。各評価時期でのデルゴシチニブの血漿中濃度 (定量下限 : 1.00 ng/mL) が検出された被験者の割合は 11.5~15.9%であり、投与期間を通してデルゴシチニブの全身曝露は低かった。

表 1 本剤 0.5%長期塗布時のデルゴシチニブの血漿中濃度

	塗布 2 週時	塗布 4 週時	塗布 8 週時	塗布 12 週時	塗布 24 週時	塗布 28 週時	塗布 52 週時
例数	170	494	48	411	44	380	262
検出例数	22	59	7	65	7	54	30
検出割合	12.9%	11.9%	14.6%	15.8%	15.9%	14.2%	11.5%
平均値 ± 標準偏差	0.304 ± 0.942	0.296 ± 0.984	0.444 ± 1.721	0.383 ± 1.240	0.307 ± 0.775	0.337 ± 1.164	0.256 ± 0.900
最小値, 最大値	0.00, 5.79	0.00, 10.80	0.00, 11.40	0.00, 13.10	0.00, 3.49	0.00, 13.30	0.00, 7.33

QBA2-1試験, QBA4-1試験及びQBA4-2試験の併合解析

単位 : ng/mL

記述統計量 : 薬物濃度が定量下限 (1.00 ng/mL) 未満の場合, その定量下限未満の値を0として算出

4) 小児患者を対象とした長期塗布試験¹⁰⁾

2 歳以上 16 歳未満のアトピー性皮膚炎患者に本剤を 1 回最大 5 g で 1 日 2 回長期間塗布した場合の各評価時期におけるデルゴシチニブの血漿中濃度の検出割合及びデルゴシチニブの血漿中濃度の記述統計量を表 2 に示す。各評価時期でのデルゴシチニブの血漿中濃度 (定量下限 : 1.00 ng/mL) が検出された被験者の割合は 4.9~16.4%, 最大値は塗布 52 週時の 11.8 ng/mL であり、投与期間を通してデルゴシチニブの全身曝露は低かった。

表 2 本剤 0.25%又は 0.5%長期塗布時のデルゴシチニブの血漿中濃度

使用薬剤	本剤 0.25%		本剤 0.25%又は 0.5%		
	塗布 2 週時	塗布 4 週時	塗布 12 週時	塗布 28 週時	塗布 56 週時
評価時期					
例数	61	60	67	61	57
検出例数	3	3	11	3	5
検出割合	4.9%	5.0%	16.4%	4.9%	8.8%
平均値 ± 標準偏差	0.121 ± 0.645	0.070 ± 0.311	0.555 ± 1.672	0.155 ± 0.753	0.154 ± 0.558
最小値, 最大値	0.00, 4.70	0.00, 1.55	0.00, 9.29	0.00, 5.08	0.00, 3.29

塗布2, 4, 28, 56週時はQBB4-1試験（第2部継続長期投与試験）の本剤0.25%開始群, 塗布12週時はQBB4-1試験（第2部継続長期投与試験）のプラセボ開始群

単位: ng/mL

記述統計量: 薬物濃度が定量下限 (1.00 ng/mL) 未満の場合, その定量下限未満の値を0として算出

(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

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考: ラット, ミニブタ>

本剤3%をラット背部正常皮膚及び損傷皮膚に約 10 mg/kg の用量で経皮投与した際のバイオアベイラビリティは, それぞれ 2.6%及び 5.4%であった。また, ¹⁴C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット正常皮膚及び損傷皮膚に約 10 mg/kg の用量で経皮投与した際の尿及び糞への総排泄率より算出された経皮吸収率は, それぞれ 1.43%と 6.31%であった。本剤 3%を雌雄ミニブタ背部皮膚に 12 mg/kg の用量で 1 日 1 回, 1 ヶ月間反復経皮投与した毒性試験において, 投与 1 日目のデルゴシチニブの血漿中濃度は, 雌の 1 例を除き, すべての測定時点において定量下限 (0.5 ng/mL) 未満であり, 経皮投与した際のバイオアベイラビリティは算出できず, 吸収量は極めて少ないことが示唆された^{16, 17)}。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

¹⁴C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量でラットに経口投与したとき、投与後 0.5 時間における大脳及び小脳の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1/10 以下であった¹⁸⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

¹⁴C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で妊娠 18 日目のラットに経口投与すると、放射能は胎盤を通過し胎児組織へも分布したが、胎児全身への放射能の分布は 0.03%以下と低かった¹⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

¹⁴C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で授乳 12 日目のラットに経口投与したとき、乳汁中放射能の AUC_{0-inf} は母動物血漿中放射能の AUC_{0-inf} の 2.59 倍であった。¹⁴C-デルゴシチニブ由来の放射能は乳汁に移行後、血漿中放射能濃度とほぼ同様の推移で低下した¹⁷⁾。

(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

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

デルゴシチニブのヒト血漿蛋白結合率は、21.8～29.1%であった¹⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁹⁾

デルゴシチニブはアゼチジン環の側鎖部分が酸化を受け M1 へ、ピロロピリミジン環が酸化を受け M2 又は M3 へ、スピロ環が酸化を受け M4 へと代謝される。また、デルゴシチニブはグルクロン酸抱合され M5 へと代謝される (図 1)。

デルゴシチニブを 50 mg/日の用量で健康成人男性に 14 日間反復経口投与した際、血漿中の主な成分はデルゴシチニブであり、代謝物として M1, M3, M4 及び M5 が認められたが、いずれもデルゴシチニブの曝露量の 2%未満であった。また、デルゴシチニブ, M1, M3, M4 及び M5 の尿中排泄率は投与量のそれぞれ 69.1%, 1.2%, 1.2%, 1.5%及び 1.0%で、尿中でも主成分はデルゴシチニブであり、代謝物はわずかだった。

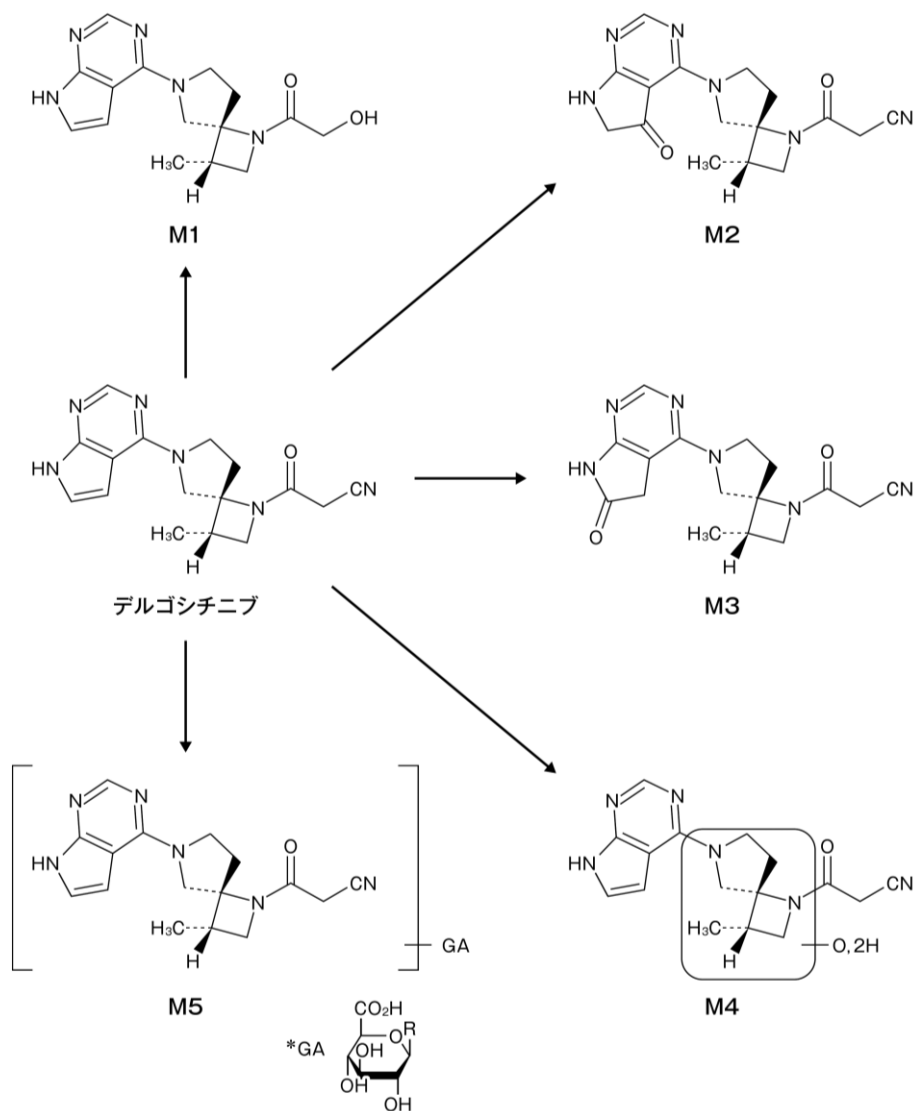


図1 デルゴシチニブの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率¹⁹⁾

デルゴシチニブは、ヒト皮膚マイクロソームでは代謝されなかった。また、デルゴシチニブはヒト肝マイクロソームでわずかに代謝され、その酸化的代謝には主に CYP3A4 が寄与すると考えられた。

ヒト肝マイクロソームを用いた *in vitro* CYP 阻害試験において、デルゴシチニブは CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4/5 の酵素活性を阻害せず、IC₅₀ 値は 30 μmol/L より大きかった。また、いずれの CYP 分子種についても時間依存的阻害を示さなかった。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* CYP 誘導試験において、デルゴシチニブは CYP1A2, 2B6 及び 3A4 を誘導しなかった。

(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

健康成人男性にデルゴシチニブを 1~100 mg の用量で単回経口投与した際、デルゴシチニブの尿中排泄率は 70.8~80.9%であった。また、成人アトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤 1%又は 3%を 5 g (デルゴシチニブとして 50 mg 又は 150 mg)、24 時間単回塗布した際のデルゴシチニブの尿中排泄率は 0.3823%及び 0.4058%であった。また、健康成人男性に本剤 3%を 5 g (デルゴシチニブとして 150 mg)、24 時間単回塗布した際のデルゴシチニブの尿中排泄率は 0.01558%であった¹⁴⁾。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro トランスポーター試験において、デルゴシチニブは P-gp, hOAT3 及び hOCT2 の基質であり、BCRP 及び hOAT1 の基質ではないと考えられた。デルゴシチニブは、P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 及び hOCT2 に対して阻害作用を示さず、IC₅₀ 値は 30 µmol/L より大きかった。一方で、hOAT1 及び hOAT3 に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 1.59 及び 6.38 µmol/L であった²⁰⁾。

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. 治療に関する項目」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、若しくはこれらとの併用を考慮すること。

（解説）

本剤は免疫機能に影響を及ぼす薬剤であり、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，経口投与）で、胎児に移行することが報告されている。また、動物実験（ラット及びウサギ，経口投与）で、本剤の最大臨床用量における曝露量（AUC）の 231 倍及び 528 倍の曝露量で胚・胎児死亡率の増加が報告されている。

（解説）

承認時までには妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の使用経験はなく、安全性は確立されていないため、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。

薬物動態試験において、¹⁴C-デルゴシチニブ（用量：1 mg/kg）を妊娠ラットに経口投与した結果、投与後 48 時間における胎児の肺、肝臓、消化管、全身、腎臓、皮膚、血液及び脳の放射能濃度は母動物における血漿中放射能濃度の 1.00～2.00 倍であった。その他の組織では、放射能濃度は検出限界未満であった。

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（用量：3, 10, 30 及び 100 mg/kg/日）あるいはラットにおける胚・胎児発生に関する試験（用量：3, 10 及び 30 mg/kg/日）において、胚・胎児死亡率の増加が 10 mg/kg（本剤の最大臨床用量（AUC）における曝露量の 231 倍）以上で認められた。また、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（用量：1, 3 及び 10 mg/kg/日）において胚・胎児死亡率の増加が 10 mg/kg（本剤の最大臨床用量（AUC）における曝露量の 528 倍）で認められた。

(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，経口投与）で、乳汁中に移行することが報告されている。

（解説）

承認時までには授乳婦に対する本剤の使用経験はなく、安全性は確立されていないため、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。

薬物動態試験において、¹⁴C-デルゴシチニブ（用量：1 mg/kg）をラットに経口投与した結果、乳汁中放射能の AUC_{0-inf} は母動物血漿中放射能の AUC_{0-inf} の 2.59 倍であった。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児，新生児，乳児及び 2 歳未満の幼児を対象に、有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（解説）

2 歳未満の乳幼児等を対象とした臨床試験成績はなく、2 歳未満の乳幼児等の患者に対する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

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

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

	1%以上	1%未満
感染症及び寄生虫症	適用部位毛包炎（2.5%）、カポジ水痘様発疹	口腔ヘルペス、単純ヘルペス、帯状疱疹、膿痂疹
皮膚及び皮下組織障害		接触皮膚炎
一般・全身障害及び投与部位の状態	適用部位ざ瘡（2.0%）、適用部位刺激感、適用部位紅斑	適用部位そう痒感

副作用発現頻度一覧表（16歳以上）

	第III相比較試験及び継続長期試験 (QBA4-1試験)			第III相長期 試験 (QBA4-2試験)	合計
	プラセボ 開始群	本剤0.5% 開始群	合計		
安全性解析対象症例数	48	106	154	352	506
副作用発現症例数（発現率）	2 (4.2)	7 (6.6)	9 (5.8)	69 (19.6)	78 (15.4)
副作用名	副作用発現例数（発現率）				
感染症および寄生虫症		6 (5.7)	6 (3.9)	34 (9.7)	40 (7.9)
適用部位毛包炎		1 (0.9)	1 (0.6)	11 (3.1)	12 (2.4)
カボジ水痘様発疹		3 (2.8)	3 (1.9)	5 (1.4)	8 (1.6)
口腔ヘルペス				4 (1.1)	4 (0.8)
単純ヘルペス		1 (0.9)	1 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.6)
帯状疱疹				3 (0.9)	3 (0.6)
せつ				2 (0.6)	2 (0.4)
麦粒腫		1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.4)
膿痂疹				2 (0.6)	2 (0.4)
適用部位蜂巣炎				2 (0.6)	2 (0.4)
体部白癬				1 (0.3)	1 (0.2)
結膜炎				1 (0.3)	1 (0.2)
涙嚢炎				1 (0.3)	1 (0.2)
膿痂疹性湿疹				1 (0.3)	1 (0.2)
眼部単純ヘルペス				1 (0.3)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害				1 (0.3)	1 (0.2)
リンパ節症				1 (0.3)	1 (0.2)
免疫系障害				2 (0.6)	2 (0.4)
過敏症				1 (0.3)	1 (0.2)
季節性アレルギー				1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.1)	1 (0.9)	2 (1.3)	10 (2.8)	12 (2.4)
接触皮膚炎				6 (1.7)	6 (1.2)
蕁麻疹	1 (2.1)		1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.4)
皮膚炎				1 (0.3)	1 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎		1 (0.9)	1 (0.6)		1 (0.2)
湿疹				1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚刺激				1 (0.3)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.9)	1 (0.6)	31 (8.8)	32 (6.3)
適用部位ざ瘡		1 (0.9)	1 (0.6)	10 (2.8)	11 (2.2)
適用部位刺激感				9 (2.6)	9 (1.8)
適用部位紅斑				7 (2.0)	7 (1.4)
適用部位そう痒感				3 (0.9)	3 (0.6)
適用部位熱感				2 (0.6)	2 (0.4)
適用部位疼痛				1 (0.3)	1 (0.2)
適用部位発疹		1 (0.9)	1 (0.6)		1 (0.2)
薬剤逆説反応		1 (0.9)	1 (0.6)		1 (0.2)
適用部位湿疹				1 (0.3)	1 (0.2)
適用部位蕁麻疹				1 (0.3)	1 (0.2)
適用部位腫脹				1 (0.3)	1 (0.2)
適用部位腫瘤				1 (0.3)	1 (0.2)
適用部位硬結				1 (0.3)	1 (0.2)
適用部位びらん				1 (0.3)	1 (0.2)
臨床検査	1 (2.1)	1 (0.9)	2 (1.3)	2 (0.6)	4 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (0.9)	1 (0.6)		1 (0.2)
好酸球数増加	1 (2.1)		1 (0.6)		1 (0.2)
尿中血陽性				1 (0.3)	1 (0.2)
血小板凝集				1 (0.3)	1 (0.2)

(MedDRA/J Ver. 21.0)

副作用発現頻度一覧表（2歳以上16歳未満）

	第II相臨床試験 (QBB2-1試験)			第III相比較試験及び 継続長期試験 (QBB4-1試験)			合計
	本剤0.25% 群	本剤0.5% 群	合計	プラセボ 開始群	本剤0.25% 開始群	合計	
安全性解析対象症例数	34	34	68	67	69	136	204
副作用発現症例数（発現率）	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	7 (10.4)	6 (8.7)	13 (9.6)	15 (7.3)
副作用名	副作用発現例数（発現率）						
感染症および寄生虫症	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	5 (7.5)	4 (5.8)	9 (6.6)	11 (5.4)
適用部位毛包炎				1 (1.5)	3 (4.3)	4 (2.9)	4 (2.0)
毛包炎				1 (1.5)		1 (0.7)	1 (0.5)
伝染性軟属腫				2 (3.0)		2 (1.5)	2 (1.0)
口腔ヘルペス					1 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.5)
単純ヘルペス					1 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚感染					1 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.5)
膿痂疹	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	1 (1.5)		1 (0.7)	3 (1.5)
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 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚乳頭腫					1 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				2 (3.0)	2 (2.9)	4 (2.9)	4 (2.0)
適用部位ざ瘡					2 (2.9)	2 (1.5)	2 (1.0)
適用部位刺激感				1 (1.5)		1 (0.7)	1 (0.5)
適用部位蕁麻疹				1 (1.5)		1 (0.7)	1 (0.5)

(MedDRA/J Ver. 21.0)

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

該当資料なし

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

(解説)

非臨床試験成績に基づき，本剤投与に際して情報提供が必要と考えられる安全性に関連する情報を記載した。（「IX. 2. (4) がん原性試験」の項参照）

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²¹⁾

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	3, 10, 30 mg/kg (単回経口投与)	中枢神経系への影響を示唆する所見なし (10, 30 mg/kg : 血管弛緩に基づく皮膚の赤色化)
心血管系	hERG チャネル 発現 HEK293 細胞	3, 10, 30 µmol/L (<i>in vitro</i>)	3 µmol/L : 影響なし 10, 30 µmol/L : hERG チャネル電流を 4.7%及び 10.4% 阻害
	イヌ	0.3, 1, 3 mg/kg (単回経口投与)	0.3, 1 mg/kg : 血圧, 心拍数及び心電図に影響なし 3 mg/kg : 血圧低下傾向及び心拍数増加, 心電図に影響 なし
	ラット	3, 10, 30 mg/kg (単回経口投与)	3, 10 mg/kg : 血圧及び心拍数に影響なし 30 mg/kg : 血圧低下及び心拍数増加
	ラット摘出胸部 大動脈	1, 3, 10, 30 µmol/L (<i>in vitro</i>)	フェニレフリン及び塩化カリウム惹起収縮に対する濃 度依存的な弛緩作用
	ラット摘出心臓	3, 30 µmol/L (<i>in vitro</i>)	心拍数及び心収縮力に影響なし
呼吸系	イヌ	0.3, 1, 3 mg/kg (単回経口投与)	呼吸数及び血液ガスに影響なし
胃腸管系	ラット	3, 10, 30 mg/kg (単回経口投与)	3, 10 mg/kg : 影響なし 30 mg/kg : 胃腸管内輸送能を抑制
腎/泌尿器系	ラット	3, 10, 30 mg/kg (単回経口投与)	3, 10 mg/kg : 尿量及び尿中電解質排泄量に影響なし 30 mg/kg : 尿中カリウムイオン排泄量の増加

(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²²⁾

動物種	投与 経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
マウス	経口	100, 300, 1000	1000	≥ 100 mg/kg : 皮膚赤色化, 自発運動低下, 閉眼 ≥ 300 mg/kg : 体温低下, 下腹部の被毛汚染, 腹臥位 1000 mg/kg : 死亡
ラット	経口	37.5, 75, 150, 300	300	≥ 37.5 mg/kg : 皮膚赤色化 ≥ 150 mg/kg : 自発運動低下 300 mg/kg : 死亡
イヌ	経口	0.3, 1, 3, 10	> 10	死亡例なし ≥ 3 mg/kg : 耳介及び可視粘膜赤色化 10 mg/kg : 眼瞼腫張, 瞬膜露出, 下痢及び粘液便

(2) 反復投与毒性試験²³⁾

動物種	投与期間 ／投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ミニブタ	1 ヶ月間 ／経皮	1.2, 4, 12 (本剤 0.3, 1, 3%)	> 12	本剤 3% (デルゴシチニブとして 12 mg/kg) まで全身又は臓器毒性 (皮膚を含む) を示唆する変化は認められなかった。
ミニブタ	9 ヶ月間 ／経皮	4, 12, 20 (本剤 1, 3, 5%)	> 20	本剤 5% (デルゴシチニブとして 20 mg/kg) まで全身又は臓器毒性 (皮膚を含む) を示唆する変化は認められなかった。
ラット	2 週間 ／経口	3, 10, 30	> 30	デルゴシチニブの薬理作用に起因した変化 (白血球数減少, リンパ組織の萎縮性変化, 網状赤血球比率の減少等) が 3 mg/kg 以上で認められた。 30 mg/kg まで全身又は臓器毒性を示唆する変化は認められなかった。
ラット	3 ヶ月間 ／経口	3, 10, 30	> 30	デルゴシチニブの薬理作用に起因した変化 (白血球数減少, リンパ組織の萎縮性変化, 赤血球系パラメータの減少等) が 3 mg/kg 以上で認められたが, いずれも回復性のある変化であった。 30 mg/kg まで全身又は臓器毒性を示唆する変化は認められなかった。
ラット	6 ヶ月間 ／経口	3, 10, 30	雄 : 3 雌 : 10	デルゴシチニブの薬理作用に起因した変化 (白血球数減少, リンパ組織の萎縮性変化, 赤血球系パラメータの減少等) が 3 mg/kg 以上で認められた。 体重増加抑制及び摂餌効率の減少が雄の 10 mg/kg 以上で, 前胃境界縁の上皮細胞の変性が雄の 10 mg/kg 以上及び雌の 30 mg/kg で, 腺胃のびらんが雄の 30 mg/kg で認められた。
イヌ	2 週間 ／経口	0.3, 1, 3	> 3	デルゴシチニブの薬理作用に起因した変化 (リンパ組織の萎縮性変化, 赤血球系パラメータの減少等) が 1 mg/kg 以上で認められた。 3 mg/kg まで全身又は臓器毒性を示唆する変化は認められなかった。
イヌ	3 ヶ月間 ／経口	0.3, 1, 3	> 3	デルゴシチニブの薬理作用に起因した変化 (リンパ組織の萎縮性変化, 好酸球数減少, 赤血球系パラメータの減少等) が 1 mg/kg 以上で認められたが, いずれも回復性のある変化であった。 血液及び血液生化学検査において炎症又は感染を示唆する変化が投与及び回復期間中に 1 mg/kg 以上で認められた。これらはデルゴシチニブの薬理作用に基づく免疫抑制に関連する変化と考えられた。 3 mg/kg まで全身又は臓器毒性を示唆する変化は認められなかった。
イヌ	9 ヶ月間 ／経口	0.1, 0.6, 3.0/1.5 ^{注1)}	0.6	デルゴシチニブの薬理作用に起因した変化 (白血球数減少, 赤血球系パラメータの減少等) が 0.1 mg/kg 以上で認められたが, いずれも回復性のある変化であった。 3.0/1.5 mg/kg では, デルゴシチニブの薬理作用の過剰発現に基づく免疫抑制の結果, ニキビダニ症及び回腸炎が認められたが, これらは休薬及び獣医学的治療により回復又は回復傾向の認められる変化であった。

注 1) 重篤なニキビダニ症が認められたため, 投与 24 週に 3.0 mg/kg から 1.5 mg/kg へと用量を減量したが, 改善が認められず, 投与 26 週以降休薬し, 13 週間の回復性を検討した。

(3) 遺伝毒性試験²⁴⁾

1) *in vitro* 遺伝毒性試験

細菌 (*S. typhimurium* 及び *E. coli*) を用いる復帰突然変異試験において、デルゴシチニブは復帰変異原性を示さなかった。

ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において、染色体の数的異常 (倍数体) の有意な増加が、S9 mix 非存在下 3 時間処理の 125 µg/mL 以上及び S9 mix 非存在下 24 時間処理の 50 µg/mL 以上の用量で認められたが、構造異常の誘発は認められなかった。

以上より、デルゴシチニブはヒト末梢血リンパ球に対して染色体の倍数体誘発能を有すると判断した。無影響量のデルゴシチニブ濃度 25 µg/mL は、臨床推定曝露量 (C_{max} : 0.858 ng/mL) の約 29,000 倍であった。

2) *in vivo* 遺伝毒性試験

ラット骨髓細胞を用いる *in vivo* 染色体異常試験 (用量: 37.5, 75, 150 及び 300 mg/kg) において、デルゴシチニブは 150 mg/kg まで染色体異常誘発作用を示さなかった。なお、300 mg/kg では死亡例が多数認められたことから、評価対象から除外した。150 mg/kg 投与時のデルゴシチニブの C_{max} は、13.725 µg/mL であり、臨床推定曝露量 (C_{max} : 0.858 ng/mL) の約 16,000 倍であった。

ヘアレスマウスを用いる経皮投与皮膚小核試験において、本剤 5% 及びデルゴシチニブの 5% 溶液 (媒体: エタノール・水・アセトン混液) のいずれも、皮膚細胞に対して小核誘発作用を示さなかった。なお、デルゴシチニブの最高皮膚中濃度は 65.40 µg/g tissue (デルゴシチニブ 5% 溶液塗布時) であり、*in vitro* 染色体異常試験で倍数体が認められた処理用量 (50 µg/mL) を上回っていた。

(4) がん原性試験²⁵⁾

本剤のマウス 2 年間反復経皮投与がん原性試験 [用量: 本剤 1%, 3% 及び 5% (デルゴシチニブとしての用量: 約 6, 18 及び 30 mg/kg/日)] では、デルゴシチニブ投与に起因する腫瘍性変化の発生は認められなかった。

ラット 2 年間反復経口投与がん原性試験 (用量: 3, 10 及び 30 mg/kg/日) では、デルゴシチニブ投与に関連した腫瘍性変化として、胸腺腫/過形成が雌の 10 mg/kg 以上で、精巣のライディッヒ細胞腫/過形成が雄の 10 mg/kg 以上で、膵臓の腺房細胞腺腫/過形成及び皮下の脂肪腫が雄の 3 mg/kg 以上で認められた。胸腺腫/過形成は、JAK 阻害剤を含めた他の免疫抑制剤のがん原性試験でも報告されており、デルゴシチニブの薬理作用に関連するものと考えられ、臨床推定曝露量 (AUC_{0-24} : 13.9 ng·hr/mL) に対し、84 倍の広い安全域が得られている。精巣のライディッヒ細胞腫/過形成は、デルゴシチニブの薬理作用に関連したプロラクチンのシグナル伝達の低下に起因した変化であり、げっ歯類に特異的な変化と考えられた。膵臓の腺房細胞腺腫/過形成は、血中コレシストキニンの増加を介した変化であり、げっ歯類に特異的な変化と考えられた。皮下の脂肪腫は、デルゴシチニブの薬理作用に関連したホルモン又はサイトカインのシグナル伝達阻害による脂肪細胞の増殖亢進や、糖・脂質系への影響との関連性が考えられた。マウス 2 年間反復経皮投与がん原性試験や、イヌ及びミニブタの慢性毒性試験でも、同様の所見は認められなかったことから、本所見はラットに特異的な変化と考えられた。なお、本薬 3 及び 10 mg/kg 投与時の曝露量 (AUC) は、臨床推定曝露量に対し、それぞれ 86 倍/84 倍 (雄/雌) 及び 322 倍/309 倍 (雄/雌) であった。

(5) 生殖発生毒性試験²⁶⁾

1) 雄性ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

デルゴシチニブ (用量: 3, 10 及び 30 mg/kg/日) を雄性ラットに交配前 14 日間と交配期間を通して剖検前日まで約 6 週間反復経口投与した。30 mg/kg まで毒性学的意義のある一般毒性所見は認められず、交尾所要日数、交尾率及び受胎率、着床数、着床前胚死亡率、着床後胚死亡率及び生存胎児数にデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。雄動物の一般毒性、雄の生殖能及び初期胚の発生に関する無毒性量は、いずれも 30 mg/kg 以上と判断した。

2) 雌性ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

デルゴシチニブ（用量：3, 10, 30 及び 100 mg/kg/日）を雌性ラットに交配前 14 日間と交配期間を通して妊娠 7 日まで約 4 週間反復経口投与した。雌動物では 100 mg/kg で体重増加抑制、摂餌量減少、妊娠黄体数及び着床数の減少並びに受胎率の低下が認められた。初期胚については、10 mg/kg 以上で着床後胚死亡率の増加が認められた。雌動物の一般毒性及び生殖能に関する無毒性量は 30 mg/kg、初期胚の発生に関する無毒性量は 3 mg/kg と判断した。

3) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

デルゴシチニブ（用量：3, 10 及び 30 mg/kg/日）を雌性ラットに妊娠 7 日から妊娠 17 日にかけて反復経口投与した。母動物では 30 mg/kg で一過性の軽度な体重増加抑制が認められた。胚・胎児については、10 mg/kg 以上で胎児体重の減少及び骨格変異の増加、30 mg/kg では着床後胚・胎児死亡率の増加傾向、胸腺の頸部残留の増加及び胸骨の骨化遅延が認められた。催奇形作用は認められなかった。母動物の一般毒性に関する無毒性量は 30 mg/kg 以上、胚・胎児発生に関する無毒性量は 3 mg/kg と判断した。

4) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

デルゴシチニブ（用量：1, 3 及び 10 mg/kg/日）を雌性ウサギに妊娠 6 日から妊娠 18 日にかけて反復経口投与した。母動物ではデルゴシチニブ投与の影響はなかった。胚・胎児については、10 mg/kg で着床後胚・胎児死亡率の増加及び胎児体重の減少傾向がみられた。催奇形作用は認められなかった。母動物の一般毒性に関する無毒性量は 10 mg/kg 以上、胚・胎児発生に関する無毒性量は 3 mg/kg と判断した。

5) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

デルゴシチニブ（用量：3, 10 及び 30 mg/kg/日）を雌性ラットに妊娠 7 日から分娩後 20 日にかけて約 5 週間反復経口投与した。母動物では、30 mg/kg で哺育期間中の摂餌量の減少、妊娠期間の延長、出生率の低下、出生児数の減少及び死産児数の増加がみられた。出生児では、30 mg/kg で生存率の低下及び出生後早期における発育抑制が認められたが、行動及び生殖能にデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。母動物の一般毒性及び生殖機能並びに出生児の生存性及び発育における無毒性量は 10 mg/kg、出生児の行動発達及び生殖能における無毒性量は 30 mg/kg 以上と判断した。

6) 幼若ミニブタ 1 ヶ月間反復経皮投与毒性予備試験

本剤 3%（デルゴシチニブとしての用量：12 mg/kg）を幼若ミニブタ（生後 30 日齢）に単回経皮投与し、その後、本剤 5%（デルゴシチニブとしての用量：20 mg/kg）を 1 ヶ月間反復経皮投与し、一般状態及び皮膚の観察、体重測定、血液学及び血液生化学的検査並びに投与部皮膚の病理組織学的検査を行った。その結果、本剤投与の影響は認められなかった。無毒性量は、軟膏製剤中のデルゴシチニブ濃度として 5% 以上と判断した。

7) 幼若ラット 10 週間反復経口投与毒性試験及び 12 週間回復性試験

デルゴシチニブ（用量：3, 10 及び 30 mg/kg/日）を幼若ラット（21 日齢）に 10 週間反復経口投与した。白血球数減少、リンパ組織の萎縮性変化及び赤血球パラメータの減少等のデルゴシチニブの薬理作用に起因した変化が 3 mg/kg から認められたが、30 mg/kg まで全身又は臓器毒性を示唆する変化は認められなかった。本試験で認められた変化はすべて回復性が認められた。無毒性量は 30 mg/kg 以上と判断した。また、30 mg/kg まで雌雄の性成熟時期及び雌の性周期に影響は認められなかった。6 週間の回復期間終了後、雌雄それぞれ無処置ラットと交配させた結果、雌雄とも生殖毒性は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験²⁷⁾

1) ウサギ皮膚一次刺激性試験

本剤 3% 及びプラセボのウサギの皮膚に対する一次刺激性を検討した。本剤 3% 及びプラセボともに、塗布後 24 時間の健常皮膚でごく軽度～明らかな紅斑が、損傷皮膚でごく軽度の紅斑が認められたが、これらの皮膚反応は塗布後 72 時間までに消失又は減弱した。よって、本剤 3% 及びプラセボは、いずれもウサギ皮膚に対して弱い刺激性を有すると判断した。本剤の主な基剤である白色ワセリンはウサギでは皮膚刺激性があることが報告されており、本試験で認められた刺激性変化はウサギ特有の反応であると考えられた。

2) ミニブタ皮膚一次刺激性試験

本剤 1%及び 3%並びにプラセボのミニブタの皮膚に対する一次刺激性を検討した。いずれの投与検体も、投与の影響は認められなかった。よって、本剤及びプラセボは、ミニブタ皮膚に対して刺激性はないと判断した。

3) 眼一次刺激性試験

本剤 1%及び 3%並びにプラセボの眼一次刺激性を、*in vitro* ウシ摘出角膜を用いて検討した。その結果、本剤及びプラセボの眼一次刺激性は認められなかった。

4) モルモット皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験

本剤 0.3%、1%及び 3%並びにプラセボの皮膚感作性及び皮膚光感作性をモルモットの皮膚を用いて検討した。その結果、本剤及びプラセボは、いずれも皮膚感作性及び皮膚光感作性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験²⁸⁾

① モルモット単回経皮投与光毒性試験

本剤 0.3%、1%及び 3%並びにプラセボをモルモットに単回経皮投与後、紫外線を照射した。その結果、光毒性を示唆する所見は認められなかった。

② マウス単回経口投与光毒性試験

デルゴシチニブ（用量：25、50 及び 100 mg/kg）をマウスに単回経口投与し、紫外線を照射した。その結果、光毒性を示唆する所見は認められなかった。

2) 免疫毒性試験²⁹⁾

デルゴシチニブ（用量：3、10 及び 30 mg/kg/日）をラットに 1 ヶ月間反復経口投与した。3 mg/kg から、T 細胞依存性抗体産生能の抑制、末梢血のすべてのリンパ球サブセット並びに胸腺中の未熟及び成熟胸腺細胞数の減少が認められた。これらはデルゴシチニブの薬理作用に起因した変化と考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：コレクチム[®]軟膏 0.5%，コレクチム[®]軟膏 0.25%
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：デルゴシチニブ

2. 有効期間

有効期間：24 箇月（軟膏 0.5%・0.25%）

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

コレクチム[®]軟膏 0.5%・0.25%をお使いになる方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）：

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2020 年 1 月 23 日（日本）

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
コレクチム [®] 軟膏 0.5%	2020 年 1 月 23 日	30200AMX00046000	2020 年 4 月 22 日	2020 年 6 月 24 日
コレクチム [®] 軟膏 0.25%	2021 年 3 月 23 日	30300AMX00243000	2021 年 5 月 26 日	2021 年 6 月 21 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

小児の用法及び用量を追加（2021 年 3 月 23 日付承認）

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

8 年間：2020 年 1 月 23 日～2028 年 1 月 22 日

12. 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
コレクチム [®] 軟膏 0.5%	2699714M1029	2699714M1029	127842201	622784201
コレクチム [®] 軟膏 0.25%	2699714M2025	2699714M2025	128616801	622861601

13. 保険給付上の注意

本製剤の用法及び用量に関連する注意において「1 回あたりの塗布量は体表面積の 30%までを目安とすること。」「0.5%製剤で治療開始 4 週間以内に症状の改善が認められない場合は、使用を中止すること。」及び「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

本製剤の用法及び用量において「通常、小児には、0.25%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布する。」とされており、用法及び用量に関連する注意において「小児に 0.5%製剤を使用し、症状が改善した場合は、0.25%製剤への変更を検討すること。」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 3 年 5 月 25 日付 保医発 0525 第 1 号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 加藤 則人 他 : アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018.
日本皮膚科学会雑誌 128(12) : 2431-2502, 2018 [COR-011]
- 2) Kabashima K. : New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity.
J Dermatol Sci. 70(1) : 3-11, 2013 (PMID : 23473856) [COR-012]
- 3) 社内資料 : コレクチム軟膏 5 g アルミチューブ形状と押し出し量に関する検討 [COR-013]
- 4) 社内資料 : 第 I 相皮膚安全性試験 (QBX1-1 試験)
(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.6.3) [COR-014]
- 5) Nakagawa H. *et al.* : Phase I studies to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of JTE-052 (a novel Janus kinase inhibitor) ointment in Japanese healthy volunteers and patients with atopic dermatitis.
J Dermatol. 45 (6) : 701-709, 2018 (PMID : 29665062) [COR-015]
- 6) 社内資料 : 第 II 相用量設定試験 (QBA2-1 試験)
(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.6.5) [COR-016]
- 7) Nakagawa H. *et al.* : Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study.
Br. J Dermatol. 178 (2) : 424-432, 2018 (PMID : 28960254) [COR-017]
- 8) 社内資料 : 第 II 相臨床試験 (QBB2-1 試験)
(2021 年 3 月 23 日承認, CTD 2.7.6.2) [COR-032]
- 9) 社内資料 : 第 III 相比較及び継続長期臨床試験 (QBA4-1 試験)
(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.6.6) [COR-008]
- 10) 社内資料 : 第 III 相比較及び継続長期臨床試験 (QBB4-1 試験)
(2021 年 3 月 23 日承認, CTD 2.7.6.3) [COR-030]
- 11) 社内資料 : 第 III 相長期臨床試験 (QBA4-2 試験)
(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.6.7) [COR-009]
- 12) 社内資料 : 薬効薬理試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.4.2.1) [COR-010]
- 13) 社内資料 : 効力を裏付ける試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.2.2) [COR-018]
- 14) 社内資料 : 第 I 相単回及び反復投与試験 (QBX1-2 試験)
(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.6.4) [COR-019]
- 15) 社内資料 : 第 II 相及び第 III 相臨床試験併合解析
(2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.7.2.3) [COR-005]
- 16) 社内資料 : 薬物動態試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.4.3) [COR-020]
- 17) 社内資料 : 薬物動態試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.4.6) [COR-003]
- 18) 社内資料 : 薬物動態試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.4.4) [COR-001]
- 19) 社内資料 : 薬物動態試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.4.5) [COR-006]
- 20) 社内資料 : 薬物動態試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.4.7) [COR-007]
- 21) 社内資料 : 安全性薬理試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.2.4) [COR-021]
- 22) 社内資料 : 単回投与毒性試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.6.2) [COR-022]
- 23) 社内資料 : 反復投与毒性試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.6.3) [COR-023]
- 24) 社内資料 : 遺伝毒性試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.6.4) [COR-024]
- 25) 社内資料 : がん原性試験 (2020 年 1 月 23 日承認, CTD 2.6.6.5) [COR-004]

26) 社内資料	: 生殖発生毒性試験 (2020年1月23日承認, CTD 2.6.6.6)	[COR-002]
27) 社内資料	: 局所刺激性試験 (2020年1月23日承認, CTD 2.6.6.7)	[COR-025]
28) 社内資料	: 光毒性試験 (2020年1月23日承認, CTD 2.6.6.8)	[COR-026]
29) 社内資料	: 免疫毒性試験 (2020年1月23日承認, CTD 2.6.6.8)	[COR-027]

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

海外では発売されていない（2021年5月時点）。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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

