

概要

治験計画番号：271-102-00006 の治験総括報告書概要

治験依頼者名：大塚製薬株式会社

被験薬名：OPA-15406

治験の標題：

アトピー性皮膚炎患者を対象として、成人における 1% OPA-15406 軟膏、小児における 0.3%又は 1% OPA-15406 軟膏を 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験（第 3 相試験）

治験責任医師又は治験調整医師、及び治験実施医療機関：

多施設共同（日本 37 施設）

公表文献：該当せず

治験期間：

最初の被験者の同意取得日：2019 年 5 月 14 日

最後の被験者の最終観察日：2020 年 11 月 11 日

開発のフェーズ：第 3 相

治験の中断：本治験では計画外の中断はなかった

治験の科学的根拠及び妥当性：

本試験に先立ち行われた成人のアトピー性皮膚炎患者を対象とした OPA-15406 軟膏の 0.3%及び 1%製剤を基剤と比較する国内外の第 2 相試験（271-12-205 試験及び 271-15-001 試験）では、1% OPA-15406 投与群の治験薬投与 4 週後における Investigator's Global Assessment (IGA) の反応率（IGA スコアが 0 又は 1 で、かつ 2 段階以上改善した症例の割合）は、基剤投与群と比較し有意な差が認められた。安全性に関する懸念点は認められなかった。また、小児を対象とした 0.3%及び 1% OPA-15406 軟膏を投与した国内第 2 相試験（271-102-00002 試験）では、0.3%及び 1% OPA-15406 投与群の治験薬投与 4 週後における IGA 反応率も同様に基剤投与群を大きく上回った。271-102-00002 試験及び 1% OPA-15406 軟膏を投与した海外第 2 相薬物動態試験（MEDI-MM36-206 試験）では、安全性に特に問題はないと考えられた。

前述の臨床試験結果を踏まえ、検証試験として成人のアトピー性皮膚炎患者（15～70 歳）を対象

とした 1% OPA-15406 軟膏と基剤の有効性を比較する第 3 相試験 (271-102-00007 試験) と小児のアトピー性皮膚炎患者 (2~14 歳) を対象とした 0.3%及び 1% OPA-15406 軟膏と基剤の有効性を比較する第 3 相試験 (271-102-00008 試験) を実施した。アトピー性皮膚炎は増悪, 寛解を繰り返す疾患であり, 本剤は今後, アトピー性皮膚炎患者に対して臨床現場で長期的な使用が想定されることから, 検証試験と並行して, 成人のアトピー性皮膚炎患者 (15~70 歳) には 1% OPA-15406 軟膏, 小児のアトピー性皮膚炎患者 (2~14 歳) には 0.3%又は 1% OPA-15406 軟膏を 1 日 2 回, 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的として本治験を立案し実施した。

目的 :

主目的 : アトピー性皮膚炎患者を対象として, 成人には 1% OPA-15406 軟膏, 小児には 0.3%又は 1% OPA-15406 軟膏を 1 日 2 回, 52 週間塗布したときの安全性を検討する。

副次的目的 : アトピー性皮膚炎患者を対象として, 成人には 1% OPA-15406 軟膏, 小児には 0.3%又は 1% OPA-15406 軟膏を 1 日 2 回, 52 週間塗布したときの有効性を検討する。

治験方法 :

本治験では, アトピー性皮膚炎患者を対象とし, 成人には 1% OPA-15406 軟膏, 小児には 0.3%又は 1% OPA-15406 軟膏を 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する, 多施設共同, 非盲検, 非対照, 長期投与試験である。

本治験は 2~30 日間のスクリーニング期間及び 52 週間の評価期間により構成された。

治験責任又は分担医師は, 20 歳以上の者は被験者本人から, 15 歳以上 20 歳未満の者は被験者本人及び代諾者から, 15 歳未満の者は代諾者から文書による同意を取得した後, スクリーニング検査を実施し, 選択基準に合致し, 除外基準に抵触しない被験者を選択した。

評価期間では, 被験者に治験薬を 52 週間塗布した。成人には 1% OPA-15406 軟膏を 1 日 2 回 (朝と夜で目安として 12 時間間隔) 塗布した。小児には 0.3%製剤を開始用量として 1 日 2 回 (朝と夜で目安として 12 時間間隔) 塗布した。ただし, 個々の被験者の状態 (例 : 皮疹の重症度, 罹病面積など) を考慮して, 治験責任又は分担医師が必要と判断した場合には 1%製剤を開始用量とした。

各被験者の治験期間は, 被験者本人又は代諾者からの同意取得日から 52 週後検査日又は中止時検査日までとした。52 週後検査又は中止時検査を実施しなかった被験者においては, 治験責任又は分担医師が中止を判断した日までとした。有害事象の追跡調査の期間は含まなかった。

被験者数 :

スクリーニングされた被験者 : 成人 174 例, 小児 207 例

治験薬が投与された被験者 : 成人 166 例, 小児 200 例 (小児の開始用量別では, 0.3%製剤 144 例, 1%製剤 56 例)

診断及び主要な選択基準 :

- 1) 年齢 : 2 歳以上 (同意取得時)

- 2) 20歳以上の者は被験者本人から文書による同意取得が可能な者、15歳以上20歳未満の者は被験者本人及び代諾者から文書による同意取得が可能な者、15歳未満の者は代諾者から文書による同意取得が可能な者
- 3) 日本皮膚科学会の診断基準〔治験実施計画書付録1(16.1.1)〕で、アトピー性皮膚炎と診断された者
- 4) スクリーニング検査時及びベースライン検査時の罹病範囲(頭皮除く)が体表面積の5%以上である者
- 5) スクリーニング検査時及びベースライン検査時のIGAが2以上である者

被験薬、用法及び用量、剤形、投与方法、ロット番号：

被験薬名：OPA-15406

用法、用量及び投与方法：

- 成人：1%OPA-15406軟膏を1日2回(朝と夜で目安として12時間間隔)、52週間塗布した。すべての皮膚症状が消失した場合、治験責任又は分担医師の判断により休薬できることとした。皮膚症状が再燃した場合は、塗布を再開することとした。
- 小児：0.3%製剤を開始用量として1日2回(朝と夜で目安として12時間間隔)、52週間塗布した。ただし、治験責任又は分担医師が個々の被験者の状態(例：皮疹の重症度、罹病面積など)を考慮して、必要と判断した場合には1%を開始用量とした。

また、0.3%製剤を1ヵ月以上(許容範囲21日以上)塗布して皮膚症状の改善が認められない場合は、1%製剤を使用できることとした。皮膚症状の改善が認められ、1%製剤が不要と判断された場合は、0.3%製剤へ減量してもよいこととした。

すべての皮膚症状が消失した場合、治験責任又は分担医師の判断により休薬できることとした。塗布を継続する場合は0.3%製剤を用いることとした。皮膚症状が再燃した場合は、塗布を再開することとした。

治験薬の1回あたりの塗布量は、被験者の体表面積(m²)を、各検査時の身長及び体重から、以下の式で算出し、「被験者の体表面積(m²)」×「塗布範囲の割合(%)」×「10g/m²」とした。

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Ht (cm) \times Wt (kg)}{3600}}$$

BSA: 体表面積, Ht: 身長, Wt: 体重

剤形：0.3%及び1%軟膏 (OPA-15406 原薬をそれぞれ0.3%及び1%含む)

ロット番号：

0.3% OPA-15406 軟膏：109803, 109804, 109805, 109806, 112808, 112809, 112811

1% OPA-15406 軟膏：109889, 109925, 109928, 109929, 109930, 112787, 112788, 112789, 112805, 112806, 112807

対照薬、用法及び用量、剤形、投与方法、ロット番号：該当せず

投与期間：52 週間

観察，検査又は評価項目：

安全性：有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重

有効性：IGA, Eczema Area and Severity Index (EASI) , Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) , 罹病範囲，血清総免疫グロブリン E (IgE) 値，血清 Thymus and activation-regulated chemokine (TARC)/Chemokine (C-C motif) ligand 17 (CCL17) 値

評価基準：

安全性：有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重

有効性：IGA の反応率 (IGA が 0 又は 1 で，かつ 2 段階以上改善した症例の割合) ， IGA が反応 (IGA が 0 又は 1 で，かつ 2 段階以上改善) するまでの期間，EASI 90 (EASI 90%以上改善) ，EASI 75 (EASI 75%以上改善) 及び EASI 50 (EASI 50%以上改善) の反応率，IGA スコアのベースラインからの変化量，EASI の合計スコア及び EASI の各症状/部位のスコアについてのベースラインからの変化量，POEM の合計スコアのベースラインからの変化量，罹病範囲の合計 (%) のベースラインからの変化量，血清総 IgE 値のベースラインからの変化量，血清 TARC/CCL17 値のベースラインからの変化量

統計手法：

被験者数の設定根拠：成人及び小児で，各 150 例登録することにより，各 100 例で 1 年 (52 週) の観察を完了できると判断した。しかしながら，小児は低年齢 (2~6 歳) 及び高年齢 (7~14 歳) において安全性を評価するため，180 例 (2~6 歳，7~14 歳ともに 80 例以上) を登録することとした。

解析対象：

- 安全性解析対象集団 (SS)：治験薬を 1 回以上投与された被験者
- 最大解析対象集団 (FAS)：治験薬を 1 回以上投与された被験者

有効性：

- IGA の反応例：IGA が 0 又は 1 で，かつ 2 段階以上改善した症例：
治験薬投与後に一度でも IGA が反応した症例の例数と割合を求めた。また，観察された症例 (OC) データを用いて，各評価時期での IGA の反応例数及び割合を求めた。最終時 (52週時 LOCF) の IGA の反応例についても同様に集計した。
- IGA が反応 (IGA が 0 又は 1 で，かつ 2 段階以上改善) するまでの期間：
最初に IGA が反応するまでの期間について要約した。
- EASI 90, EASI 75, EASI 50 の反応率：
OC データを用いて，各評価時期の反応した例数及び割合を求めた。
- IGA スコア，EASI の合計スコア，EASI の各症状/部位のスコア，POEM の合計スコア，罹病範囲 (%) の合計，血清総 IgE 値及び血清 TARC/CCL17 値のベースラインからの変化量：

Until the information herein is released by Otsuka to the public domain, the contents of this document are Otsuka confidential information and should not be duplicated or re-distributed without prior written consent of Otsuka.

OC データを用いて、各評価項目の各評価時期の実測値及びベースラインからの変化量について、記述統計量を求めた。

安全性：治験薬投与開始後に発現した有害事象及び副作用の発現割合（例数）を集計した。

結果の要約：

被験者の内訳、人口統計学的特性、及び被験者背景：本治験では 381 例 [成人（15 歳以上）174 例、小児（2～14 歳）207 例] の被験者がスクリーニング検査を受け、適格と判断された 366 例（成人 166 例、小児 200 例）に治験薬が投与された。小児の開始用量別では、0.3%製剤が 144 例、1%製剤が 56 例であった。成人及び小児の中止例の割合は、それぞれ 25.3%（42/166 例）及び 11.0%（22/200 例）であった。

治験薬を投与された被験者全体では男性（男児）が多かった（成人 60.8%、小児 59.5%）。平均年齢は、成人では 33.7 歳（範囲は 15.0～71.0 歳）、小児では 7.4 歳（範囲は 2.0～14.0 歳）であり、小児の開始用量別では、0.3%製剤で 7.1 歳（範囲は 2.0～14.0 歳）、1%製剤で 8.3 歳（範囲は 2.0～14.0 歳）であった。アトピー性皮膚炎の罹病期間の平均は、成人では 24.7 年、小児では 5.9 年（開始用量別では、0.3%製剤で 5.4 年、1%製剤で 7.3 年、以下同順）であった。ベースラインの IGA スコア別での被験者の割合は、成人では 2（軽症）が 30.7%、3（中等症）が 61.4%、4（重症/最重症）が 7.8%であり、小児では、2（軽症）が 39.0%、3（中等症）が 54.0%、4（重症/最重症）が 7.0%であった。小児の開始用量別では、0.3%製剤で 2（軽症）が 45.8%、3（中等症）が 47.2%、4（重症/最重症）が 6.9%であり、1%製剤で 2（軽症）が 21.4%、3（中等症）が 71.4%、4（重症/最重症）が 7.1%であった。アトピー性皮膚炎の重症度別の被験者の割合は、成人では軽症が 10.2%、中等症が 54.8%、重症が 27.1%、最重症が 7.8%であり、小児では軽症が 15.5%、中等症が 49.5%、重症が 26.0%、最重症が 9.0%であった。小児の開始用量別では、0.3%製剤で軽症が 20.8%、中等症が 47.2%、重症が 21.5%、最重症が 10.4%であり、1%製剤で軽症が 1.8%、中等症が 55.4%、重症が 37.5%、最重症が 5.4%であった。ベースラインの EASI 合計スコアの平均値は、成人で 16.7、小児で 12.6（11.7、15.0）であった。多くの被験者のベースラインの罹病範囲の合計は 20%以上 [20%以上 40%未満が成人で 37.3%、小児で 27.5%（27.8%、26.8%）、40%以上が成人で 33.7%、小児で 32.0%（32.6%、30.4%）] であった。

有効性の結果：

- 投与 52 週後までに一度でも IGA が反応した被験者の割合は、成人で 34.94%（58/166 例）、小児で 52.50%（105/200 例） [開始用量別では、0.3%製剤で 52.78%（76/144 例）、1%製剤で 51.79%（29/56 例）、以下同順] であった。各評価時期までに一度でも IGA が反応した被験者の割合（累積 IGA 反応率）は、成人では投与 4 週後で 3.61%（6/166 例）、投与 12 週後で 9.64%（16/166 例）、投与 24 週後で 18.67%（31/166 例）、投与 36 週後で 29.52%（49/166 例）、投与 52 週後で 34.94%（58/166 例）、小児では投与 4 週後で 15.50%（31/200 例） [15.97%（23/144 例）、14.29%（8/56 例）]、投与 12 週後で 27.50%（55/200 例） [28.47%（41/144 例）、25.00%（14/56 例）]、投与 24 週後で 38.50%（77/200 例） [37.50%（54/144 例）、41.07%（23/56 例）]、投与 36 週後で 42.50%（85/200 例） [41.67%（60/144

例) , 44.64% (25/56 例)] , 投与 52 週後で 52.50% (105/200 例) [52.78% (76/144 例) , 51.79% (29/56 例)] であった。各評価時期の IGA 反応率は, 成人では投与 4 週後で 3.80% (6/158 例) , 投与 12 週後で 7.48% (11/147 例) , 投与 24 週後で 16.54% (22/133 例) , 投与 36 週後で 25.00% (32/128 例) , 投与 52 週後で 28.46% (35/123 例) , 小児では投与 4 週後で 12.24% (24/196 例) [11.35% (16/141 例) , 14.55% (8/55 例)] , 投与 12 週後で 16.32% (31/190 例) [16.79% (23/137 例) , 15.09% (8/53 例)] , 投与 24 週後で 20.44% (37/181 例) [21.71% (28/129 例) , 17.31% (9/52 例)] , 投与 36 週後で 18.99% (34/179 例) [18.75% (24/128 例) , 19.61% (10/51 例)] , 投与 52 週後で 34.46% (61/177 例) [34.92% (44/126 例) , 33.33% (17/51 例)] であり, 成人及び小児ともに投与 52 週後まで IGA 反応率の低下は認められなかった。

- 投与 52 週後までに一度でも EASI スコアが 75%以上改善した被験者の割合は, 成人で 55.42% (92/166 例) , 小児で 73.50% (147/200 例) [77.08% (111/144 例) , 64.29% (36/56 例)] であった。各評価時期までに一度でも EASI スコアが 75%以上改善した被験者の割合 (累積 EASI 75 の反応率) は, 成人では投与 4 週後で 9.64% (16/166 例) , 投与 12 週後で 18.67% (31/166 例) , 投与 24 週後で 33.13% (55/166 例) , 投与 36 週後で 45.78% (76/166 例) , 投与 52 週後で 55.42% (92/166 例) , 小児では投与 4 週後で 32.00% (64/200 例) [36.11% (52/144 例) , 21.43% (12/56 例)] , 投与 12 週後で 47.00% (94/200 例) [52.08% (75/144 例) , 33.93% (19/56 例)] , 投与 24 週後で 60.50% (121/200 例) [64.58% (93/144 例) , 50.00% (28/56 例)] , 投与 36 週後で 66.50% (133/200 例) [70.83% (102/144 例) , 55.36% (31/56 例)] , 投与 52 週後で 73.50% (147/200 例) [77.08% (111/144 例) , 64.29% (36/56 例)] であった。各評価時期の EASI 75 の反応率は, 成人では投与 4 週後で 9.49% (15/158 例) , 投与 12 週後で 15.65% (23/147 例) , 投与 24 週後で 26.32% (35/133 例) , 投与 36 週後で 41.41% (53/128 例) , 投与 52 週後で 47.15% (58/123 例) , 小児では投与 4 週間後で 24.49% (48/196 例) [26.24% (37/141 例) , 20.00% (11/55 例)] , 投与 12 週後で 30.53% (58/190 例) [31.39% (43/137 例) , 28.30% (15/53 例)] , 投与 24 週後で 35.91% (65/181 例) [37.98% (49/129 例) , 30.77% (16/52 例)] , 投与 36 週後で 32.96% (59/179 例) [35.16% (45/128 例) , 27.45% (14/51 例)] , 投与 52 週後で 46.33% (82/177 例) [50.00% (63/126 例) , 37.25% (19/51 例)] であり, 成人及び小児ともに投与 52 週後まで EASI 反応率の低下は認められなかった。
- 成人及び小児ともに, 治験薬投与後から罹病範囲の縮小が認められた。POEM の合計スコアは, 治験薬投与後から減少し, 投与 52 週後のベースラインからの変化量の平均値は成人で-4.0, 小児で-4.4 であり, 成人及び小児ともに投与 52 週後においても減少が認められた。

安全性の結果：

- アトピー性皮膚炎患者に対して, 成人には 1% OPA-15406 軟膏, 小児には 0.3%又は 1% OPA-15406 軟膏を 52 週間投与したときの安全性に大きな問題はなかった。投与期間の延長に伴い, 有害事象の発現割合の明らかな増加や, 臨床上大きく問題となるような全身性又は塗布部位の副作用は認められなかった。小児の開始用量が 0.3%製剤と 1%製剤の被験者

で、安全性に大きな違いは認められなかった。小児の低年齢と高年齢で、有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

- 有害事象の発現割合は、成人 72.3% (120/166 例)、小児 89.0% (178/200 例) であり、小児の開始用量別では、0.3%製剤で 91.0% (131/144 例)、1%製剤で 83.9% (45/56 例) であった。副作用の発現割合は、成人 8.4% (14/166 例)、小児 8.0% (16/200 例) であり、小児の開始用量別では、0.3%製剤で 5.6% (8/144 例)、1%製剤で 14.3% (8/56 例) であった。
- 5%以上の被験者に発現した有害事象は、成人ではアトピー性皮膚炎 [21.1% (35/166 例)]、上咽頭炎 [14.5% (24/166 例)]、毛包炎 [6.0% (10/166 例)]、小児では上咽頭炎 [32.0% (64/200 例)、開始用量別では、0.3%製剤で 32.6% (47/144 例)、1%製剤で 30.4% (17/56 例)、以下同順]、アトピー性皮膚炎 [23.5% (47/200 例)、20.8% (30/144 例)、30.4% (17/56 例)]、膿痂疹 [15.5% (31/200 例)、18.1% (26/144 例)、8.9% (5/56 例)]、インフルエンザ [12.5% (25/200 例)、14.6% (21/144 例)、7.1% (4/56 例)]、アレルギー性結膜炎 [10.5% (21/200 例)、9.7% (14/144 例)、12.5% (7/56 例)]、胃腸炎 [8.5% (17/200 例)、7.6% (11/144 例)、10.7% (6/56 例)]、蕁麻疹 [8.5% (17/200 例)、9.7% (14/144 例)、5.4% (3/56 例)]、毛包炎 [7.0% (14/200 例)、6.3% (9/144 例)、8.9% (5/56 例)]、気管支炎 [6.0% (12/200 例)、6.3% (9/144 例)、5.4% (3/56 例)]、接触皮膚炎 [6.0% (12/200 例)、6.3% (9/144 例)、5.4% (3/56 例)]、伝染性軟属腫 [5.0% (10/200 例)、4.9% (7/144 例)、5.4% (3/56 例)]、咽頭炎 [5.0% (10/200 例)、4.2% (6/144 例)、7.1% (4/56 例)]、皮膚乳頭腫 [5.0% (10/200 例)、4.9% (7/144 例)、5.4% (3/56 例)] であった。2 例以上の被験者に発現した副作用は、成人でアトピー性皮膚炎 [1.8% (3/166 例)]、ざ瘡 [1.2% (2/166 例)] であり、小児で色素沈着障害 [2.0% (4/200 例)、2.1% (3/144 例)、1.8% (1/56 例)]、アトピー性皮膚炎 [2.0% (4/200 例)、1.4% (2/144 例)、3.6% (2/56 例)]、毛包炎 [1.0% (2/200 例)、0.7% (1/144 例)、1.8% (1/56 例)] であった。
- 本治験で死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は全体で 3 例発現し、成人で裂孔原性網膜剥離及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が各 1 例 (0.6%)、小児 (開始用量 0.3% 製剤) で細菌性肺炎が 1 例 (0.5%) であった。いずれも治験薬との関連性は否定された。
- 有害事象の発現に関して、各有害事象の初回発現割合は、成人、小児ともに 4 週以内が最も高く、4 週以内で成人 25.9% (43/166 例)、小児 40.0% (80/200 例)、4 週超 12 週以内で成人 19.2% (30/156 例)、小児 28.9% (57/197 例)、12 週超 24 週以内で成人 17.1% (24/140 例)、小児 14.2% (27/190 例)、24 週超 36 週以内で成人 9.0% (12/134 例)、小児 5.4% (10/184 例)、36 週超 52 週以内で成人 8.5% (11/129 例)、小児 2.2% (4/179 例) であった。また、各時期別の全有害事象の発現割合は、4 週以内で成人 25.9% (43/166 例)、小児 40.0% (80/200 例)、4 週超 12 週以内で成人 40.4% (63/156 例)、小児 61.9% (122/197 例)、12 週超 24 週以内で成人 45.7% (64/140 例)、小児 67.4% (128/190 例)、24 週超 36 週以内で成人 41.8% (56/134 例)、小児 60.3% (111/184 例)、36 週超 52 週以内で成人 45.7% (59/129 例)、小児 65.9% (118/179 例) であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、成人では 7.8% (13/166 例)、小児では

3.5% (7/200 例) であった。小児の開始用量別では、0.3%製剤で 3.5% (5/144 例) , 1%製剤で 3.6% (2/56 例) であった。

- 治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、成人では 21.7% (36/166 例) , 小児では 29.5% (59/200 例) であった。小児の開始用量別では、0.3%製剤で 27.8% (40/144 例) , 1%製剤で 33.9% (19/56 例) であった。小児で 1%製剤から 0.3%製剤への減量に至った有害事象は認められなかった。
- 臨床検査, バイタルサイン及び体重で, 安全性上問題となる変化は認められなかった。

結論 :

アトピー性皮膚炎患者に対して, 成人には 1% OPA-15406 軟膏, 小児には 0.3%又は 1% OPA-15406 軟膏を 52 週間投与したときの安全性に大きな問題はなく, 忍容性は良好であった。また, 52 週間投与したときの IGA 及び EASI に基づく皮疹改善効果等の OPA-15406 軟膏による有効性が認められた。