マーデュオックス軟膏
（マキサカルシトール/ベタメタゾン酪酸エステル
プロピオン酸エステル配合剤）

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

中外製薬株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
BBP	Betamethasone 17-butyrate 21-propionate 一般名：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
MCT	Maxacalcitol 一般名：マキサカルシトール
HQC	High quality control：高濃度の QC 試料
LC/MS/MS	Liquid chromatography / mass spectrometry / mass spectrometry：高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
LQC	Low quality control：低濃度の QC 試料
MQC	Medium quality control：中間濃度の QC 試料

目次

頁

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4 付録 5
2.7.1.5 参考文献 5

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

臨床試験に用いた製剤の処方は、承認申請処方と同一である。また、開発中の処方変更はなかったため、生物薬剤学的試験を実施していない。

2.7.1.1.2 分析法の概要

第III相臨床試験では、血漿中のマキサカルシトール（以下、MCT）及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（以下、BBP）濃度を高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析（以下、LC/MS/MS）法により測定した。

2.7.1.1.2.1 分析法のバリデーションの概要

MCT及びBBPの分析法バリデーションの概要を表 2.7.1-1に示した。血漿試料を液–液抽出した後、LC/MS/MSにより血漿中MCT及びBBP濃度を測定した。MCTの定量範囲は10～2000 pg/mL、BBPの定量範囲は50～5000 pg/mLであった。真度、精度、特異性、検量線及び希釈再現性の結果から、信頼性のある分析法であることを確認した。また、各定量物質の保存安定性を検討し、各定量物質の分析までの期間を保証した。

表 2.7.1-1 MCT及びBBPの分析法バリデーション結果（血漿）

試料		血漿	
定量物質		MCT	BBP
検出方法		LC/MS/MS	
定量範囲		10～2000 pg/mL	50～5000 pg/mL
真度（%）	LLOQ (conc.)	–1.2 (10)	–6.6 (50)
	LQC (conc.)	2.5 (20)	–4.1 (100)
	MQC (conc.)	1.3 (100)	–3.0 (500)
	HQC (conc.)	0.2 (1600)	–3.8 (4000)
精度（%）	LLOQ (conc.)	8.5 (10)	4.3 (50)
	LQC (conc.)	6.7 (20)	5.0 (100)
	MQC (conc.)	2.7 (100)	2.9 (500)
	HQC (conc.)	3.9 (1600)	5.8 (4000)
添付資料（報告書番号）		5.3.1.4-1 ([redacted])	

LLOQ：定量下限、LQC：低濃度のQC試料、MQC：中間濃度のQC試料、HQC：高濃度のQC試料

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4 付録

該当なし

2.7.1.5 参考文献

該当なし

マーデュオックス軟膏
（マキサカルシトール/ベタメタゾン酪酸エステル
プロピオン酸エステル配合剤）

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.2　臨床薬理試験

中外製薬株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
M801801	1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
BBP軟膏	M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
MCT軟膏	M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg含有する軟膏剤
BBP	Betamethasone 17-butyrate 21-propionate 一般名：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
MCT	Maxacalcitol 一般名：マキサカルシトール
^{3}H-BBP	トリチウムで標識したBBP
^{3}H-MCT	トリチウムで標識したMCT
BLQ	Below the limit of quantification：定量下限未満
CES	Carboxylesterase：カルボキシエステラーゼ
CYP	Cytochrome P450：チトクロームP450
IC_{50}	Half maximal（50%）inhibitory concentration：50%の阻害濃度
Ki	Inhibition constant：阻害定数

目次

頁
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験 4
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験 6
2.7.2.2.1.1 肝細胞を用いた*in vitro*代謝試験 6
2.7.2.2.1.2 皮膚細胞を用いた*in vitro*代謝試験 6
2.7.2.2.1.3 BBPの代謝に関与する分子種の推定 6
2.7.2.2.1.4 BBPの酵素阻害の検討 7
2.7.2.2.2 尋常性乾癬患者を対象とした第III相検証試験 8
2.7.2.2.2.1 治療期間を通じての血漿中薬物濃度 8
2.7.2.2.2.2 個々の被験者の変化 10
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.2.4 特別な試験 10
2.7.2.5 付録 10
2.7.2.6 参考文献 10

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（以下、BBP）とマキサカルシトール（以下、MCT）の*in vitro*代謝について、ヒト生体試料を用いて試験を実施した。また、BBPについて、過去の承認申請時に実施されていなかった代謝に関与する分子種の検討及び代謝酵素阻害に関する試験を実施した。ヒト生体試料を用いた非臨床試験を表 2.7.2-1に示した。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験

試験項目	試験番号 資料区分	ヒト組織	試験内容	試験濃度	報告書の添付場所
代謝	[redacted] 評価	ヒト肝細胞及び皮膚細胞	*In vitro*代謝	標識体［^{3}H］ MCT：0.25 µmol/L BBP：5 µmol/L	4.2.2.4-1
	[redacted] 評価	肝ミクロソーム	代謝酵素分子種の検討（BBP）	標識体［^{3}H］ BBP：50 µmol/L	4.2.2.4-2
	[redacted] 評価	肝ミクロソーム	*In vitro*酵素阻害（BBP）	非標識体 BBP：0.01、0.1、1及び10 µmol/L	4.2.2.4-3

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要

第III相臨床試験で、全被験者を対象に血漿中BBP濃度及びMCT濃度を測定した。血漿中のBBP及びMCT濃度は、治療開始日、2週後及び4週後（又は中止時）に測定した。臨床試験の概要を表2.7.2-2に示した。

表 2.7.2-2 臨床薬理試験の概要

試験の種類	試験番号 資料区分	対象被験者 症例数（登録）	治験薬の用法・用量 投与期間	測定項目	報告書の添付場所（2.7.6の番号）
第III相	M801801-01 評価	尋常性乾癬患者 本登録：475例 M801801群：166例 BBP軟膏群：153例 MCT軟膏群：156例	1日2回4週間 体幹、上肢、下肢の尋常性乾癬の皮疹に対し、適量単純塗布する。治験薬の使用量は10 g/日以下とする。 M801801群 （朝：M801801プラセボ、夜：M801801） BBP軟膏群 （朝：M801801プラセボ、夜：BBP軟膏） MCT軟膏群 （朝：MCT軟膏、夜：MCT軟膏）	血漿中BBP濃度 血漿中MCT濃度	5.3.5.1-1 （2.7.6.1）

BBP軟膏：M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
MCT軟膏：M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg含有する軟膏剤

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験

2.7.2.2.1.1 肝細胞を用いた*in vitro*代謝試験

報告書番号 [redacted] 4.2.2.4-1］（評価資料）

ヒト肝細胞にトリチウムで標識したMCT（^{3}H-MCT）（最終濃度0.25 µmol/L）を添加し、37℃で0、30、60及び120分反応後の^{3}H-MCTの残存率及び代謝物の生成をBBP（最終濃度5 µmol/L）存在下又は非存在下で比較した。同様にヒト肝細胞にトリチウムで標識したBBP（^{3}H-BBP）（最終濃度5 µmol/L）を添加し、37℃で0、1、2及び4分反応後の^{3}H-BBPの残存率及び代謝物の生成をMCT（最終濃度0.25 µmol/L）存在下又は非存在下で比較した。

ヒト肝細胞によりMCTはわずかに代謝され、反応120分後のMCTの残存率はBBP非存在下で85.0%、存在下で88.2%であり、検出された代謝物の種類及び量は同程度であった。また、ヒト肝細胞によりBBPは速やかに代謝され、反応4分後のBBPの残存率はMCT非存在下で23.3%、存在下で24.7%であり、検出された代謝物の種類及び量は同程度であった。以上のように、ヒト肝細胞を用いた代謝試験においてMCT及びBBPは互いの代謝に影響しなかった。（2.6.4.5.1.1 肝細胞を用いた*in vitro*代謝試験　参照）

2.7.2.2.1.2 皮膚細胞を用いた*in vitro*代謝試験

報告書番号 [redacted] 4.2.2.4-1］（評価資料）

ヒト皮膚細胞（ケラチノサイト）に^{3}H-MCT（最終濃度0.25 µmol/L）を添加し、37℃で0、6、12及び24時間反応後の^{3}H-MCTの残存率及び代謝物の生成をBBP（最終濃度5 µmol/L）存在下又は非存在下で比較した。同様にヒトケラチノサイトに^{3}H-BBP（最終濃度5 µmol/L）を添加し、37℃で0、1、2及び4時間反応後の^{3}H-BBPの残存率及び代謝物の生成をMCT（最終濃度0.25 µmol/L）存在下又は非存在下で比較した。

ヒトケラチノサイトによりMCTは代謝され、反応24時間後のMCTの残存率はBBP非存在下で9.1%、存在下で12.8%であり、検出された代謝物の種類及び量は同程度であった。また、ヒトケラチノサイトによりBBPは代謝され、反応4時間後のBBPの残存率はMCT非存在下で8.5%、存在下で8.3%であり、検出された代謝物の種類及び量は同程度であった。

以上のように、ヒト皮膚細胞を用いた代謝試験においてMCT及びBBPは互いの代謝に影響しなかった。（2.6.4.5.1.2 ヒト皮膚細胞を用いた*in vitro*代謝試験　参照）

2.7.2.2.1.3 BBPの代謝に関与する分子種の推定

報告書番号 [redacted] 4.2.2.4-2］（評価資料）

ヒト肝ミクロソームに、^{3}H-BBPとチトクロームP450（以下、CYP）1A2、2C8、2C9、2C19、2D6又は3A4/5分子種の特異的阻害剤を添加し、37℃で2分間インキュベートした。また、ヒトCYP発現系ミクロソーム（CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9*1、CYP2C9*2、CYP2C19、CYP2D6*1、CYP2E1、CYP3A4及びCYP4A11）及びヒトカルボキシエステラーゼ（以下、CES）発現系（CES1及びCES2）に^{3}H-BBPを添加し、37℃で2分間インキュベートし、BBPの代謝に関与する分子種を評価した。

BBPの代謝には評価したヒトCYPの13分子種の関与は認められず、CESの2分子種の関与もほとんど認められなかった。これらの結果から、BBPの代謝にはヒトCYP及びCES以外の酵素が関与している可能性が示唆された。（2.6.4.5.2 BBPの代謝に関与する分子種の推定　参照）

2.7.2.2.1.4 BBPの酵素阻害の検討

報告書番号 [redacted] 4.2.2.4-3］（評価資料）

ヒト肝ミクロソームにBBP（最終濃度0.01、0.1、1及び10 µmol/L）と主要なCYP分子種であるCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4の典型基質の代謝反応に対するBBPの作用を検討した。また、プレインキュベーション時間依存性があるか否かについても合わせて検討を行った。

プレインキュベーション時間0及び30分におけるCYP2C8に対するBBPの50%の阻害濃度（以下、IC_{50}）値はそれぞれ、2.08及び4.11 µmol/Lであった。その他のすべてのCYP分子種に対するIC_{50}値は10 µmol/L以上であると推定された。また、全CYP分子種において時間依存的な阻害は認められなかった。BBPのCYP2C8に対する阻害様式は競合阻害を示し、阻害定数（以下、Ki）値は0.824 µmol/Lであった。このKi値は臨床投与時のBBP血漿中最高濃度（104.7 pmol/L、54.30 pg/mLから概算）の約7870倍高く、臨床上、阻害作用を示す可能性は低いと考えられた。（2.6.4.5.3.1 BBPの酵素阻害　参照）

2.7.2.2.2 尋常性乾癬患者を対象とした第III相検証試験

［5.3.5.1-1］（評価資料）

尋常性乾癬患者に体幹、上肢及び下肢のすべての皮疹に治験薬を適量単純塗布した。M801801群及びBBP軟膏群は実薬を1日1回（夜）、朝はプラセボを塗布、MCT軟膏群は実薬を1日2回（朝夜）に塗布した。治験薬の使用量は10 g/日以下、来院日の朝（1週後、2週後、4週後又は中止時）は治験薬を塗布しないことを規定した。血漿中BBP濃度及びMCT濃度は、治療開始日、2週後、4週後又は中止時に測定した。

治験薬の投与期間が「4週間超（33日以上）」であった被験者は、いずれの群もみられなかった。

群別の治験薬使用量を表2.7.6-18に示した。治療期間全体の治験薬使用量（平均 ± 標準偏差は、M801801群が111.181 ± 74.304 g、BBP軟膏群が114.259 ± 75.037 g、MCT軟膏群が122.067 ± 72.983 gであった。治療期間の治験薬の投与期間及び使用量は、群間でほぼ同様であった。

定量下限は、血漿中BBP濃度が50 pg/mL、血漿中MCT濃度が10 pg/mLであった。解析時には、定量下限未満（BLQ：below the limit of quantification）は0 pg/mLとした。血漿中BBP濃度及びMCT濃度の要約統計量を表 2.7.2-3に、血漿中MCT濃度の経時推移図を図 2.7.2-1及び図 2.7.2-2に示した。

2.7.2.2.2.1 治療期間を通じての血漿中薬物濃度

(1) 血漿中BBP濃度

M801801群及びBBP軟膏群の血漿中BBP濃度は、M801801群では1例（4週後）のみで検出され、54.30 pg/mLであった。BBP軟膏群では、1例（4週後）のみで検出され、69.62 pg/mLであった。その他の時点は、全被験者でBLQであった。

(2) 血漿中MCT濃度

血漿中MCT濃度は、M801801群では2週後で25/163例、4週後では15/164例で検出された。MCT軟膏群では、2週後で49/148例、4週後では45/147例で検出された。

M801801群の血漿中MCT濃度の平均 ± 標準偏差は、2週後は2.476 ± 6.575 pg/mL、4週後では1.449 ± 4.752 pg/mLであった。MCT軟膏群では、2週後は7.031 ± 11.968 pg/mL、4週後は5.930 ± 11.228 pg/mLであった。血漿中MCT濃度の最大値は、M801801群は43.43 pg/mL、MCT軟膏群は71.85 pg/mLであった。

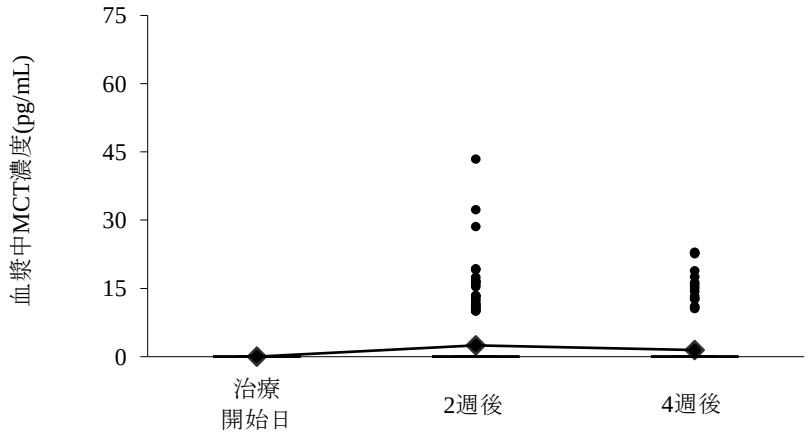
表 2.7.2-3 血漿中BBP濃度及びMCT濃度の要約統計量（安全性解析対象集団）

安全性解析対象集団（M801801 群 166 例、BBP 軟膏群 153 例、MCT 軟膏群 156 例）

項目	群	時点	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	BLQ例数
血漿中	M801801 群	治療開始日	166	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00	166
BBP		2 週後	163	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00	163
濃度		4 週後	164	0.331	4.240	0.00	0.000	54.30	163
(pg/mL)	BBP 軟膏群	治療開始日	151	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00	151
		2 週後	148	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00	148
		4 週後	149	0.467	5.703	0.00	0.000	69.62	148
血漿中	M801801 群	治療開始日	166	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00	166
MCT		2 週後	163	2.476	6.575	0.00	0.000	43.43	138
濃度		4 週後	164	1.449	4.752	0.00	0.000	22.97	149
(pg/mL)	MCT 軟膏群	治療開始日	156	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00	156
		2 週後	148	7.031	11.968	0.00	0.000	71.85	99
		4 週後	147	5.930	11.228	0.00	0.000	69.49	102

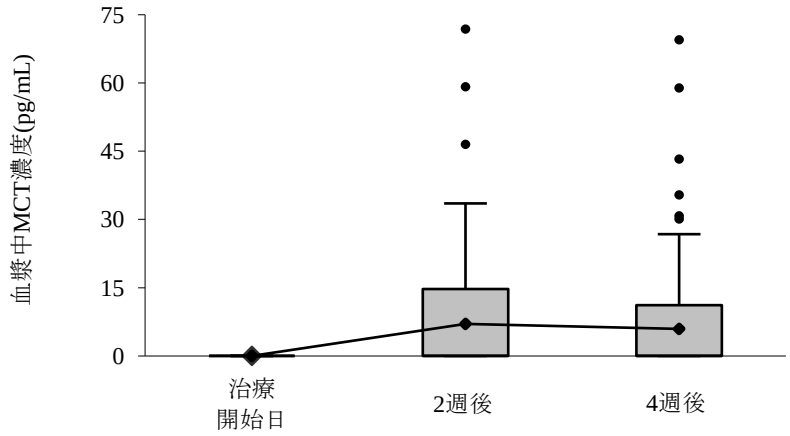
総括報告書（5.3.5.1-1）表14-36-01から引用

図 2.7.2-1 血漿中MCT濃度の経時推移（M801801群）



総括報告書（5.3.5.1-1）図14-36-02-02から引用

図 2.7.2-2 血漿中MCT濃度の経時推移（MCT軟膏群）



総括報告書（5.3.5.1-1）図14-36-02-02から引用

2.7.2.2.2.2 個々の被験者の変化

投与群別に血漿中BBP濃度及びMCT濃度の2週後及び4週後の前後プロット図を作成した（5.3.5.1-1図14-37-01及び図14-37-02）。

すべての投与群で、治験薬投与前後で同一方向へ変動した被験者はみられなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ヒト肝細胞及びヒト皮膚細胞（ケラチノサイト）を用いた*in vitro*代謝試験において、BBP及びMCTは互いの代謝に影響を及ぼさなかった。また、BBPはCYP2C8に対し阻害作用を示したものの、そのKi値は0.824 μmol/Lと臨床投与時のBBP血漿中最高濃度（104.7 pmol/L、54.30 pg/mLから概算）の約7870倍高く、臨床上、阻害作用を示す可能性は低いと考えられた。

第III相臨床試験では、血漿中BBP濃度及びMCT濃度を測定した。その結果、両群の血漿中BBP濃度は同程度、M801801群の血漿中MCT濃度は、MCT軟膏群より低かった。

以上より、本剤を推奨用量で塗布した際のBBP及びMCTの全身曝露量は、臨床的に問題となるものではないと考えた。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

なし

2.7.2.6 参考文献

なし

マーデュオックス軟膏
（マキサカルシトール/ベタメタゾン酪酸エステル
プロピオン酸エステル配合剤）

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.3　臨床的有効性

中外製薬株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
M801801	1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
BBP軟膏	M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
MCT軟膏	M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg含有する軟膏剤
BSA	Body surface area：体表面積に対する皮疹面積の割合（%）
DLQI	Dermatology Life Quality Index
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
hCG	Human chorionic gonadotropin：ヒト絨毛性ゴナドトロピン
IGA	Investigator Global assessment：医師の総合評価
mPASI	modified Psoriasis area and severity index：頭頸部の評価を除いた上肢、下肢、体幹のPASI
PSI	Psoriasis Severity Index
QOL	Quality of life
UVA	Ultraviolet A（wavelength between 320 and 400 nm）：長波長紫外線
UVB	Ultraviolet B（wavelength between 290 and 320 nm）：中波長紫外線

目次

頁

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 第III相試験 4
2.7.3.1.1.1 試験デザイン 4
2.7.3.1.1.2 対象患者 5
2.7.3.1.1.3 対照薬 5
2.7.3.1.1.4 観察期間及び治療期間 5
2.7.3.1.1.5 用法・用量 6
2.7.3.1.2 有効性評価方法 7
2.7.3.1.2.1 評価方法 7
2.7.3.1.2.2 統計解析 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 有効性 12
2.7.3.2.1.1 主要評価項目（4週後のPSI合計スコア） 12
2.7.3.2.1.2 副次評価項目（4週後のmPASI減少率） 13
2.7.3.2.1.3 その他の評価項目 15
2.7.3.2.2 安全性 20
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.3.3.1 試験対象集団 20
2.7.3.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較 20
2.7.3.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異 22
2.7.3.3.1.3 被験者の内訳 22
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較 22
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 23
2.7.3.3.3.1 内因性要因 23
2.7.3.3.3.2 外因性要因 23
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 24
2.7.3.4.1 用法・用量の設定根拠 24
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 24
2.7.3.6 付録 25
2.7.3.7 参考文献 35

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

M801801（以下、本剤）の尋常性乾癬に対する有効性は、表 2.7.3-1に示した第III相臨床試験で評価した。

表 2.7.3-1 臨床試験の概要

試験の種類	試験番号（資料区分）	デザイン	対象被験者 症例数（登録）	用法・用量 投与期間	有効性の主要評価項目
第III相	M801801-01（評価）	二重盲検 ランダム化 実薬対照 並行群間比較 多施設共同	尋常性乾癬患者 ：475例 M801801群：166例 BBP軟膏群：153例 MCT軟膏群：156例	1日2回4週間 体幹、上肢、下肢の尋常性乾癬の皮疹に対し、適量単純塗布する。なお、治験薬の使用量は10 g/日以下とする。 M801801群（朝：M801801 プラセボ、夜：M801801） BBP軟膏群（朝：M801801 プラセボ、夜：BBP軟膏） MCT軟膏群（朝：MCT軟膏、夜：MCT軟膏）	4週後のPSI合計スコア

BBP軟膏：M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤

MCT軟膏：M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg含有する軟膏剤

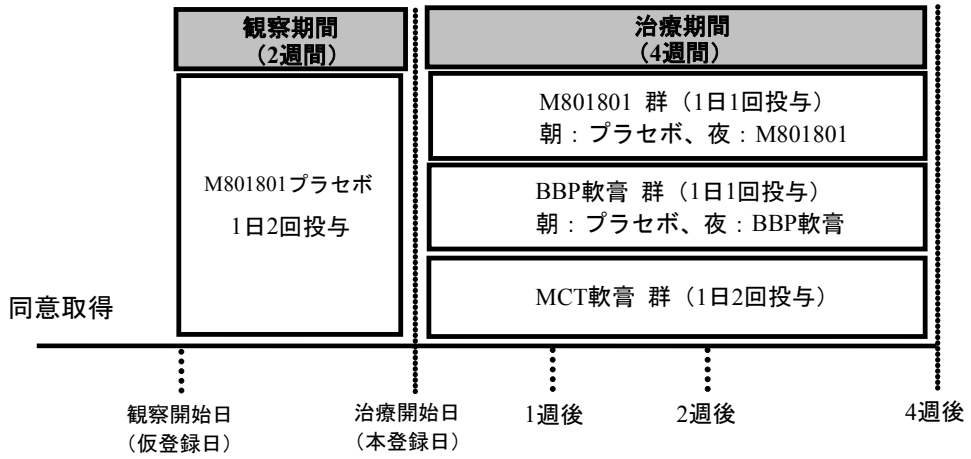
2.7.3.1.1 第III相試験

2.7.3.1.1.1 試験デザイン

第III相臨床試験デザインの概略を図 2.7.3-1に示した。

第III相臨床試験は、尋常性乾癬患者を対象に、本剤のBBP軟膏及びMCT軟膏に対する優越性を検証することを目的に実施した。観察期間（2週間）は、非盲検下でM801801プラセボを塗布し、治療期間（4週間）は、二重盲検下で被験者をM801801群、BBP軟膏群又はMCT軟膏群にランダムに割り付けた。

図 2.7.3-1 第III相臨床試験デザインの概略



2.7.3.1.1.2 対象患者

尋常性乾癬患者を対象とした。

第III相臨床試験の被験者の選択基準を表 2.7.3-2に除外基準を表 2.7.3-17に示した。

全身治療（内服療法、光線療法等）が必要な広範囲の皮疹を有する患者を除外し、外用剤での治療が可能と考えられる患者を選択する目的で、選択基準（1）を規定した。さらに、単剤治療では苦慮する重症度が高い皮疹への治療効果を確認するために、選択基準（2）を満たす皮疹を有する患者を組み入れる計画とした。

表 2.7.3-2 第III相臨床試験の選択基準

選択基準
(1) 観察開始日及び治療開始日に体幹、上肢及び下肢のBody surface area （BSA：体表面積に対する皮疹面積の割合）の合計が20%未満の患者
(2) 観察開始日及び治療開始日に以下のPsoriasis Severity Index （PSI）評価皮疹を有する患者（表 2.7.3-3参照）
1) 皮疹面積が10 cm^2以上である
2) 体幹、上肢、下肢（手首及び足首より先端を除く領域）に存在する
3) PSI合計スコアが15以上であり、かつ各皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）のPSIスコアがいずれも4以上である
(3) 観察開始日及び治療開始日にmodified Psoriasis area and severity index （mPASI）が4.5以上である患者（表 2.7.3-4参照）
(4) 同意取得日の年齢が16歳以上の患者
(5) 外来患者

2.7.3.1.1.3 対照薬

本剤の配合意義は、配合成分であるベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル及びマキサカルシトールを含有する単剤に対して有効性で優越性を示すことと考え、対照薬はベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏及びマキサカルシトール軟膏とした。しかしながら、市販製剤では、外観（色調等）の違いから製剤の識別不能性を完全に確保できないため、M801801と同一基剤のBBP軟膏及びMCT軟膏を用いた。

2.7.3.1.1.4 観察期間及び治療期間

(1) 観察期間（2週間）

観察期間は、活性型ビタミンD_3外用剤及びステロイド外用剤のウォッシュアウト及び治験薬の投与遵守状況の確認を目的として設定した。観察期間にはM801801プラセボを投与し、治験薬投与前の患者背景を統一するとともに、治験薬の投与遵守状況が悪い被験者を除外した。

(2) 治療期間（4週間）

治療期間は以下の理由により4週間とした。

1) ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏の長期投与試験（12週間投与）の改善率[1)]（全般改善度の「かなり軽快」*以上）及びマキサカルシトール軟膏の第III相比

較試験結果等の改善率（全般改善度の「中等度改善」**以上）はともに4週時点で80%以上を示しており（1.13参照）、本剤も4週間で十分な効力を示すと考えた。

* 全般改善度（6段階評価）：治癒、著しく軽快、かなり軽快、やや軽快、不変、悪化

** 全般改善度（6段階評価）：略治、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化

2) very strongクラスのステロイド外用剤では6週間以上の投与で局所副作用の発現率が高くなる可能性が示唆されている[2)]。ステロイドの副作用を減じる観点から、本剤の投与期間は4週間が望ましいと考えた。

3) 本剤と同様、活性型ビタミンD_3誘導体であるカルシポトリオールとvery strongクラスのステロイドであるベタメタゾンジプロピオン酸エステルとの配合剤（Dovobet）の国内・海外で実施された検証試験は4週間投与で評価している[3)]。

2.7.3.1.1.5 用法・用量

(1) 用法

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏の承認用法は1日1回～数回であるが、very strongクラスのステロイドは、1日1回投与と1日2回投与で有効性に大きな違いはないと報告されている[4)]ことから、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏も同様に、1日1回投与と1日2回投与で有効性に大きな違いはないと考えた。また、ステロイドによる副作用を軽減する観点から、ステロイドの投与量を最小限に抑えることが望ましいと考えた。

マキサカルシトール軟膏の承認用法は1日2回であるが、マキサカルシトール軟膏の第II相試験の結果では、1日1回投与でも有効性は認められている（1.13参照）。また、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏とマキサカルシトール軟膏を用いた朝夜交互の併用療法は、マキサカルシトール軟膏の1日2回投与よりも有効性が高いと報告されており[5)]、本剤も同様の有効性を示すと考えた。

以上より、有効性及び安全性の面から、本剤の投与回数を1日1回と設定した。

(2) 用量

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（500 μg/g（0.05%））及びマキサカルシトール（25 μg/g）は各単剤で有効性及び安全性が確認されている既承認の用量である。本剤は各単剤より高い治療効果を期待するものであり、既承認用量の組み合わせが妥当と考えた。また、マキサカルシトール軟膏は、添付文書上で1日の使用量が10 g/日までと制限されている[6)]。そのため、Maxacalcitolをマキサカルシトール軟膏と同濃度で含有するM801801の使用量も10 g/日以下と設定した。

2.7.3.1.2 有効性評価方法

2.7.3.1.2.1 評価方法

(1) 主要評価項目

4週後のPSI合計スコア*

*PSI合計スコア：紅斑PSIスコア ＋ 浸潤/肥厚PSIスコア ＋ 鱗屑PSIスコア

PSIスコアは特定の皮疹に対する治療効果を評価する指標であり、一定の重症度の皮疹に対する治療効果を評価するために有用な指標である。本剤は、薬理作用が異なる効果を示す2成分（ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、マキサカルシトール）の相加効果から、既存の外用治療では十分な効果が得られにくい重症度の高い皮疹への効果が期待され、かつ早期にVD_3外用剤単独で治療可能な状態に移行させることが期待される薬剤である。本剤の有効性を検証するためには、重症度が高い皮疹部位での本剤の有効性を各単剤と比較することが適切と考え、重症度の高い皮疹を特定して評価するPSIスコアを指標とし、尋常性乾癬の特徴的な皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）のPSI合計スコアを主要評価項目とした。また、PSIスコアは尋常性乾癬を対象とした他のビタミンD_3外用剤の臨床試験でも用いられた実績[7)]がある評価方法であることから設定した。

PSI評価皮疹の各皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）は表 2.7.3-3に従って評価した。

表 2.7.3-3 PSIスコア

スコア	紅斑	浸潤/肥厚	鱗屑
0点	なし	なし	なし
1点	┆	┆	┆
2点	ピンク色	軽度の隆起 （健康皮膚を上回る程度の隆起）	軽度の鱗屑 （大部分が細かい鱗屑：皮疹の一部が細かい鱗屑に覆われている）
3点	┆	┆	┆
4点	赤色	中等度の隆起 （丸みのある又は傾斜した境界を持つ隆起）	中等度の鱗屑 （いくつかの粗い鱗屑：皮疹の一部が粗い鱗屑で覆われている）
5点	┆	┆	┆
6点	強い赤色	高度の隆起 （硬く鋭い境界を持つ隆起）	高度の鱗屑 （粗く厚い鱗屑：皮疹の大部分が粗い鱗屑で覆われ、表面がでこぼこしている）
7点	┆	┆	┆
8点	極めて強い赤色	極めて高度な隆起 （極めて硬く鋭い境界を持つ隆起）	極めて高度な鱗屑 （粗く極めて厚い鱗屑：皮疹全体が極めて粗い鱗屑で覆われ、表面がでこぼこしている）

(2) 副次評価項目

4週後のmPASI減少率

$$4週後のmPASI減少率 = \frac{(治療開始日のmPASI - 4週後のmPASI) \times 100}{治療開始日のmPASI}$$

PASIは尋常性乾癬の病変部の皮膚所見の重症度と病変範囲（皮疹面積）から全身の尋常性乾癬の重症度を数値化した評価法である。尋常性乾癬の多くの臨床試験で使用されている評価手法であり[8]、皮膚所見の程度と病変範囲（皮疹面積）を含めて全身の尋常性乾癬の病態を評価するため設定した。なお、本剤はvery strongクラスのステロイドを配合しており、薬剤の吸収性が高い頭頸部への塗布は安全性の面で懸念があること、本剤は軟膏剤であり有毛部位への治療には適さないことから、PASIから頭頸部を除くmPASIを表 2.7.3-4に従い評価した。

表 2.7.3-4 mPASI

スコア	各皮膚所見 （紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）重症度	スコア	病変範囲
0点	なし	0点	0%
1点	軽度	1点	0%<～<10%
2点	中等度	2点	10%≦～<30%
3点	高度	3点	30%≦～<50%
4点	極めて高度	4点	50%≦～<70%
		5点	70%≦～<90%
		6点	90%≦～≦100%

＜mPASI算出式＞

mPASI=A＋B＋C

体幹：（紅斑スコア＋浸潤/肥厚スコア＋鱗屑スコア）×病変範囲スコア×0.3＝A

上肢：（紅斑スコア＋浸潤/肥厚スコア＋鱗屑スコア）×病変範囲スコア×0.2＝B

下肢：（紅斑スコア＋浸潤/肥厚スコア＋鱗屑スコア）×病変範囲スコア×0.4＝C

(3) その他の評価項目

主要・副次評価項目以外の観点から有効性を確認するために、下記の評価項目を設定した。

1) 各評価日のPSI合計スコア
2) 各評価日の各皮膚所見のPSIスコア
3) 各評価日のPSIスコア（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）が（2、2、2）以下になった被験者の割合

ステロイド外用剤及び活性型ビタミンD_3外用剤の併用療法から活性型ビタミンD_3外用剤単剤への切り替え、又はステロイド外用剤の投与量減少の目安は、「肥厚が平坦となり紅斑がピンク色となる」[9]、「局面状皮疹の浸潤が減じ、平坦化して落屑も消失し、色調が赤色からピンク色になる」[10]である。これらの臨床研究の文献及び医学専門家の意見

を参考にすると、配合剤から活性型ビタミンD_3外用剤への治療の切り替えの目安は、PSIスコア（紅斑、肥厚/浸潤、鱗屑）ではおおよそ（2、2、2）となる。治療の切り替えの目安に達した患者の割合を評価日ごとに把握するために設定した。

4) 各評価日のmPASI減少率
5) 各評価日のmPASI 50達成率（mPASIが50%以上改善した被験者の割合）
6) 各評価日のmPASI 75達成率（mPASIが75%以上改善した被験者の割合）

欧州のガイドライン（Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis）では、PASI 50%及びPASI 75%の改善が臨床的に意義のある改善率と認識されていることを参考に設定した[11)]。

7) 各評価日の医師の総合評価（Investigator Global assessment ：IGA）が「なし」又は「軽微」と判定された被験者の割合：treatment successの割合

医師の総合評価（IGA）は、尋常性乾癬の皮疹部の紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑の特徴から患者の全病巣の重症度を評価する指標であり、欧州のガイドラインではPASIとともに尋常性乾癬の評価法として推奨されている指標である[11)]。特に尋常性乾癬の治療では、IGAが「なし」又は「軽微」になることは、「treament success」として臨床的意義が高いと認識されていることを参考に設定した[11)]。

本試験では、表 2.7.3-5に従い「なし」、「軽微」、「軽度」、「中等度」、「高度」の5段階で評価した。

表 2.7.3-5 医師の総合評価（IGA）

重症度	定義
なし	紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑はなし。
軽微	全体の臨床像は薄いピンクがかった紅斑を伴う状態である。
軽度	全体の臨床像は薄赤色の紅斑、境界不明瞭なわずかな浸潤/肥厚、細かい鱗屑が主体である。
中等度	全体の臨床像は赤色の紅斑、境界明瞭な浸潤/肥厚、粗い鱗屑が主体である。
高度	全体の臨床像は暗赤色の紅斑、境界明瞭で顕著に隆起した浸潤/肥厚、粗く厚い鱗屑が主体である。

8) 4週後のDermatology Life Quality Index （DLQI）

DLQIは、皮膚疾患のためのQuality of life（QOL）の尺度である。様々な皮膚疾患のQOL評価として用いられているため、DLQI[12)]を評価した（表 2.7.3-19参照）。

9) 各評価日のBSA

尋常性乾癬の病変範囲（皮疹面積）の推移を確認するため、設定した。

2.7.3.1.2.2 統計解析

(1) 解析対象集団

最大の解析対象集団（Full analysis set（FAS））を主たる解析対象集団とした。FASは、割付された症例のうち、以下のいずれかに該当する症例を除いた集団とした。

- 尋常性乾癬ではないことが判明した症例
- 割付後に1度も治験薬を投与していない症例
- 割付後の有効性に関する評価データが1つもない症例

(2) 主要評価項目「4週後のPSI合計スコア」の解析

FASを対象に以下の解析を行った。

投与群別に治療開始日と4週後のPSI合計スコア、4週後のPSI合計スコアの変化量の要約統計量を算出した。

各評価時期（治療開始日、1週後、2週後及び4週後）のPSI合計スコアを応答変数とし、評価時期間の相関構造をUnstructuredと仮定した混合効果モデル（式1）を用い、反復測定分散分析を行った。本試験はランダム化比較試験であるため、治療開始日のPSI合計スコアに関して、投与群間で同一の平均及び標準偏差を持つと仮定できる。したがって、治療開始日のPSI合計スコアは投与群間で併合した。

式1　治療開始日のPSI合計スコアを併合した混合効果モデル

$y_{ijk} = \mu + (Group \times Visit)_{ij} + \varepsilon_{ijk}$

ここで

y_{ijk} ；i群、Visit j、症例kのPSI合計スコア

μ ；切片

$(Group \times Visit)_{ij}$ ；群iとVisitjの交互作用*1、Visit2の場合$(Group \times Visit)_{ij}$ は群間で共通とする*2

ε_{ijk} ；変量誤差

*1 実際には群i、Visitjにおける平均（$Group \times Visit$の各セルの平均）とμの差分であるが、便宜上、交互作用という用語を用いている。

*2 Visit2では、すべての群の固定効果が等しいとする。

4週後のPSI合計スコアについて、投与群別の最小二乗平均、標準誤差及び最小二乗平均の95%信頼区間及びP値を算出した。更に、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均、標準誤差及び差の最小二乗平均の95%信頼区間及びP値を算出した。2つの比較がいずれも両側有意水準5%で有意となった場合のみ、各単剤に対する本剤の優越性が検証されたと判断した。

(3) 副次評価項目「4週後のmPASI減少率」の解析

FASを対象に以下の解析を行った。

投与群別に治療開始日と4週後のmPASI、4週後のmPASI変化量及び4週後のmPASI減少率の要約統計量を算出した。

各評価時期（1週後、2週後及び4週後）のmPASI減少率を応答変数とし、評価時期、投与

群及び評価時期×投与群の交互作用を固定効果、治療開始日のmPASIを共変量、評価時期間の相関構造をUnstructuredと仮定した混合効果モデル（式2）を用い、反復測定分散分析を行った。

4週後のmPASI減少率について、投与群別の最小二乗平均、標準誤差及び最小二乗平均の95%信頼区間及びP値を算出した。更に、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均、標準誤差及び差の最小二乗平均の95%信頼区間及びP値を算出した。

多重性を調整するために、主要評価項目である「4週後のPSI合計スコア」に対して、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群の2つの比較がともに有意であった場合のみ、「4週後のmPASI減少率」に基づく群間比較を実施する計画としていた。

式2　mPASI減少率に対する混合効果モデル

$y_{ijk} = \mu + Group_i + Visit_j + (Group \times Visit)_{ij} + BaselinemPASI_{ik} + \varepsilon_{ijk}$

ここで

y_{ijk} ；i群、Visit j、症例kのmPASI減少率

μ；切片

$Group_i$；群iの固定効果

$Visit_j$ ；Visit jの固定効果

$(Group \times Visit)_{ij}$ ；群iとVisitjの交互作用

$BaselinemPASI_{ik}$ ；i群、症例kのベースラインmPASI

ε_{ijk} ；変量誤差

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 有効性

2.7.3.2.1.1 主要評価項目（4週後のPSI合計スコア）

PSI合計スコアの要約統計量及びPSI合計スコアの経時推移を表 2.7.3-6及び表 2.7.3-7に示した。

4週後の各群の欠測例数は、M801801群で2例、BBP軟膏群で4例、MCT軟膏群で7例であり、MCT軟膏群で多かった。

本試験では、各評価時期のPSI合計スコアを応答変数とし、評価時期間の相関構造をUnstructuredと仮定した混合効果モデルを用い、反復測定分散分析を行った。本試験はランダム化試験であるため、治療開始日のPSI合計スコアに関して、投与群間で同一の平均及び標準偏差を持つと仮定し、治療群間のPSI合計スコアは投与群間で併合した。

4週後のPSI合計スコアで、M801801群とBBP軟膏群との差の最小二乗平均は–2.8829、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は–3.3694であり、いずれも有意（$P < 0.001$）であったことから、本剤の各単剤に対する優越性が検証された。また、M801801群のPSI合計スコアは、投与1週後より経時的に減少し、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して大きく改善した。

表 2.7.3-6 PSI合計スコアの要約統計量（FAS）

	M801801群 （n=166）	BBP軟膏群 （n=153）	MCT軟膏群 （n=156）
治療開始日			
平均 ± 標準偏差	17.7 ± 2.4	17.7 ± 2.4	17.8 ± 2.3
中央値（最小値、最大値）	18（15、24）	17（15、24）	17（15、24）
欠測例数	0	0	0
1週後			
平均 ± 標準偏差	10.7 ± 4.7	12.7 ± 4.2	13.8 ± 4.1
中央値（最小値、最大値）	11（0、24）	13（2、24）	14（5、24）
欠測例数	0	0	0
2週後			
平均 ± 標準偏差	7.2 ± 4.3	9.7 ± 4.9	11.0 ± 4.8
中央値（最小値、最大値）	7（0、22）	9（1、20）	11（1、24）
欠測例数	2	4	5
4週後			
平均 ± 標準偏差	4.6 ± 4.0	7.4 ± 5.4	7.9 ± 5.0
中央値（最小値、最大値）	3（0、21）	7（0、20）	7（0、23）
欠測例数	2	4	7

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-08-01-01から改変

表 2.7.3-7 PSI合計スコアの経時推移（FAS）

	M801801群 （n=166）	BBP軟膏群 （n=153）	MCT軟膏群 （n=156）
治療開始日			
最小二乗平均 ± 標準誤差	17.7284 ± 0.1079	17.7284 ± 0.1079	17.7284 ± 0.1079
差の最小二乗平均	—	—	—
95%信頼区間	—	—	—
*P*値	—	—	—
1週後			
最小二乗平均 ± 標準誤差	10.7039 ± 0.3096	12.7528 ± 0.3213	13.6857 ± 0.3185
差の最小二乗平均	—	-2.0489	-2.9817
95%信頼区間	—	-2.8845 ~ -1.2134	-3.8131 ~ -2.1504
*P*値	—	<0.001	<0.001
2週後			
最小二乗平均 ± 標準誤差	7.1719 ± 0.3415	9.7174 ± 0.3556	11.0188 ± 0.3527
差の最小二乗平均	—	-2.5455	-3.8469
95%信頼区間	—	-3.4827 ~ -1.6082	-4.7799 ~ -2.9138
*P*値	—	<0.001	<0.001
4週後			
最小二乗平均 ± 標準誤差	4.5298 ± 0.3627	7.4127 ± 0.3788	7.8992 ± 0.3766
差の最小二乗平均	—	-2.8829	-3.3694
95%信頼区間	—	-3.8949 ~ -1.8709	-4.3782 ~ -2.3606
*P*値	—	<0.001	<0.001

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-08-01-02、表14-08-01-03から改変

2.7.3.2.1.2 副次評価項目（4週後のmPASI減少率）

mPASI減少率の要約統計量及びmPASI減少率の経緯推移を表 2.7.3-8及び表 2.7.3-9に示した。

本試験では、各評価時期のmPASI減少率を応答変数とし、評価時期、投与群及び評価時期×投与群の交互作用を固定効果、治療開始日のmPASIを共変量、評価時期間の相関構造をUnstructuredと仮定した混合効果モデルを用い、反復測定分散分析を行った。

4週後のmPASI減少率で、M801801群とBBP軟膏群との差の最小二乗平均は15.8241、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は19.5853であり、いずれも有意（*P* <0.001）であったことから、本剤の各単剤に対する優越性が検証できた。また、M801801群のmPASI減少率は、投与1週後より経時的に増加し、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して大きく改善した。

表 2.7.3-8 mPASI減少率の要約統計量（FAS）

	M801801群 （n=166）	BBP軟膏群 （n=153）	MCT軟膏群 （n=156）
1週後			
平均 ± 標準偏差（%）	33.98 ± 21.12	24.18 ± 23.11	15.11 ± 24.33
中央値（最小値、最大値）	32.52（-17.4、86.3）	23.08（-83.3、77.3）	14.77（-150.0、59.6）
欠測例数	0	0	0
2週後			
平均 ± 標準偏差（%）	51.76 ± 21.16	37.59 ± 25.88	28.20 ± 25.14
中央値（最小値、最大値）	53.73（0.0、93.4）	38.10（-38.2、91.1）	29.09（-69.7、81.0）
欠測例数	1	4	5
4週後			
平均 ± 標準偏差（%）	63.64 ± 27.94	48.42 ± 29.14	45.73 ± 26.96
中央値（最小値、最大値）	66.67（-173.3、100.0）	51.90（-69.7、94.7）	48.08（-79.6、92.9）
欠測例数	1	4	7

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-10-01-01から改変

表 2.7.3-9 mPASI減少率の経時推移（FAS）

	M801801群 （n=166）	BBP軟膏群 （n=153）	MCT軟膏群 （n=156）
1週後			
最小二乗平均 ± 標準誤差	33.9536 ± 1.7745	24.2204 ± 1.8485	15.1270 ± 1.8303
差の最小二乗平均	—	9.7332	18.8266
95%信頼区間	—	4.6974 ~ 14.7690	13.8169 ~ 23.8363
*P*値	—	<0.001	<0.001
2週後			
最小二乗平均 ± 標準誤差	51.8360 ± 2.0110	37.0047 ± 2.1029	26.5733 ± 2.0846
差の最小二乗平均	—	14.8313	25.2627
95%信頼区間	—	9.1111 ~ 20.5516	19.5687 ~ 30.9566
*P*値	—	<0.001	<0.001
4週後			
最小二乗平均 ± 標準誤差	63.7071 ± 2.2854	47.8830 ± 2.3947	44.1218 ± 2.3804
差の最小二乗平均	—	15.8241	19.5853
95%信頼区間	—	9.3164 ~ 22.3318	13.0984 ~ 26.0721
*P*値	—	<0.001	<0.001

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-10-01-02、表14-10-01-03から改変

2.7.3.2.1.3 その他の評価項目

その他の評価項目のうち、本項では以下の7項目について記載した。なお、各評価日のPSI合計スコア及び各評価日のmPASIの減少率は、主要評価項目及び副次評価項目に含まれる。

その他の評価項目に対する解析は副次的、探索的であるため、検定の際の複数項目間及び群間の多重性の調整は行わず、有意水準は一律両側5%とした。

(1) 各評価日のPSIスコア（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）が（2、2、2）以下の症例の割合

各評価日のPSIスコア（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）が（2、2、2）以下の症例の割合を表 2.7.3-10に示した。投与群別に各評価日のPSIスコア（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）が（2、2、2）以下の症例の割合を算出し、各評価日の割合に対して、ロジスティック回帰を用い、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群を比較した。

4週後のBBP軟膏群及びMCT軟膏群に対するM801801群のオッズ比（その95%信頼区間）は、それぞれ2.5275（1.6025~3.9865）、3.5045（2.2134~5.5489）であり、M801801群のPSIスコア（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）が（2、2、2）以下の症例の割合は、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して高かった（$P < 0.001$）。

表 2.7.3-10 PSIスコア（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）が（2、2、2）以下の症例の割合（FAS）

時点	群	（2、2、2）以下 例数(%)	それ以外 例数(%)	計	オッズ比	信頼区間	*P* 値
治療開始日	BBP 軟膏群	0 (0.0)	153 (100.0)	153	Reference	-	-
	M801801 群	0 (0.0)	166 (100.0)	166	-	-	-
	MCT 軟膏群	0 (0.0)	156 (100.0)	156	Reference	-	-
	M801801 群	0 (0.0)	166 (100.0)	166	-	-	-
1 週後	BBP 軟膏群	8 (5.2)	145 (94.8)	153	Reference	-	-
	M801801 群	23 (13.9)	143 (86.1)	166	2.9154	1.2624~6.7328	0.012
	MCT 軟膏群	6 (3.8)	150 (96.2)	156	Reference	-	-
	M801801 群	23 (13.9)	143 (86.1)	166	4.0207	1.5909~10.1617	0.003
2 週後	BBP 軟膏群	36 (23.5)	117 (76.5)	153	Reference	-	-
	M801801 群	61 (36.7)	105 (63.3)	166	1.8881	1.1579~3.0788	0.011
	MCT 軟膏群	21 (13.5)	135 (86.5)	156	Reference	-	-
	M801801 群	61 (36.7)	105 (63.3)	166	3.7346	2.1383~6.5226	<0.001
4 週後	BBP 軟膏群	70 (45.8)	83 (54.2)	153	Reference	-	-
	M801801 群	113 (68.1)	53 (31.9)	166	2.5275	1.6025~3.9865	<0.001
	MCT 軟膏群	59 (37.8)	97 (62.2)	156	Reference	-	-
	M801801 群	113 (68.1)	53 (31.9)	166	3.5045	2.2134~5.5489	<0.001

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-12-02から改変

(2) 各評価日のmPASI50達成率（mPASIが50%以上改善した被験者の割合）

各評価日のmPASI50達成率を表 2.7.3-11に示した。

投与群別に各評価時期のmPASI50達成率を算出し、(1) と同様にロジスティック回帰を用い、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群を比較した。

4週後のBBP軟膏群及びMCT軟膏群に対するM801801群のオッズ比（その95%信頼区間）は、それぞれ3.0737（1.8993~4.9742）、4.2471（2.6266~6.8675）であり、M801801群のmPASI50を達成した症例の割合は、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して高かった。（$P < 0.001$）。

表 2.7.3-11 mPASI50達成率（FAS）

時点	群	mPASI50 達成 例数(%)	mPASI50 未達成 例数(%)	計	オッズ比	信頼区間	*P* 値
治療開始日	BBP 軟膏群	-	-	0	Reference	-	-
	M801801 群	-	-	0	-	-	-
	MCT 軟膏群	-	-	0	Reference	-	-
	M801801 群	-	-	0	-	-	-
1 週後	BBP 軟膏群	23 (15.0)	130 (85.0)	153	Reference	-	-
	M801801 群	37 (22.3)	129 (77.7)	166	1.6212	0.9126~2.8799	0.099
	MCT 軟膏群	11 (7.1)	145 (92.9)	156	Reference	-	-
	M801801 群	37 (22.3)	129 (77.7)	166	3.7803	1.8518~7.7170	<0.001
2 週後	BBP 軟膏群	52 (34.0)	101 (66.0)	153	Reference	-	-
	M801801 群	97 (58.4)	69 (41.6)	166	2.7305	1.7321~4.3045	<0.001
	MCT 軟膏群	35 (22.4)	121 (77.6)	156	Reference	-	-
	M801801 群	97 (58.4)	69 (41.6)	166	4.86	2.9875~7.9062	<0.001
4 週後	BBP 軟膏群	80 (52.3)	73 (47.7)	153	Reference	-	-
	M801801 群	128 (77.1)	38 (22.9)	166	3.0737	1.8993~4.9742	<0.001
	MCT 軟膏群	69 (44.2)	87 (55.8)	156	Reference	-	-
	M801801 群	128 (77.1)	38 (22.9)	166	4.2471	2.6266~6.8675	<0.001

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-13-02から改変

(3) 各評価日のmPASI75達成率（mPASIが75%以上改善した被験者の割合）

各評価日のmPASI75達成率を表 2.7.3-12に示した。

投与群別に各評価時期のmPASI75達成率を算出し、(1) と同様にロジスティック回帰を用い、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群を比較した。

4週後のBBP軟膏群及びMCT軟膏群に対するM801801群のオッズ比（その95%信頼区間）は、それぞれ2.1995（1.3536~3.5740）、3.5462（2.0909~6.0147）であり、M801801群のmPASI75を達成した症例の割合は、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して高かった（BBP軟膏群：$P = 0.001$、MCT軟膏群：$P < 0.001$）。

表 2.7.3-12 mPASI75達成率（FAS）

時点	群	mPASI75 達成 例数(%)	mPASI75 未達成 例数(%)	計	オッズ比	信頼区間	*P* 値
治療開始日	BBP 軟膏群	-	-	0	Reference	-	-
	M801801 群	-	-	0	-	-	-
	MCT 軟膏群	-	-	0	Reference	-	-
	M801801 群	-	-	0	-	-	-
1 週後	BBP 軟膏群	2 (1.3)	151 (98.7)	153	Reference	-	-
	M801801 群	5 (3.0)	161 (97.0)	166	2.3447	0.4482~12.2675	0.313
	MCT 軟膏群	0 (0.0)	156 (100.0)	156	Reference	-	-
	M801801 群	5 (3.0)	161 (97.0)	166	-	-	-
2 週後	BBP 軟膏群	13 (8.5)	140 (91.5)	153	Reference	-	-
	M801801 群	25 (15.1)	141 (84.9)	166	1.9094	0.9389~3.8831	0.074
	MCT 軟膏群	3 (1.9)	153 (98.1)	156	Reference	-	-
	M801801 群	25 (15.1)	141 (84.9)	166	9.0412	2.6715~30.5982	<0.001
4 週後	BBP 軟膏群	36 (23.5)	117 (76.5)	153	Reference	-	-
	M801801 群	67 (40.4)	99 (59.6)	166	2.1995	1.3536~3.5740	0.001
	MCT 軟膏群	25 (16.0)	131 (84.0)	156	Reference	-	-
	M801801 群	67 (40.4)	99 (59.6)	166	3.5462	2.0909~6.0147	<0.001

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-14-02から改変

(4) 各評価日の医師の総合評価（IGA）が「なし」又は「軽微」と判断された被験者の割合：treatment successの割合

各評価日の医師の総合評価（IGA）が「なし」又は「軽微」と判断された被験者の割合を表 2.7.3-13に示した。投与群別に各評価日のIGAが「なし」又は「軽微」と判断された被験者の割合を算出し、（1）と同様にロジスティック回帰を用い、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群を比較した。

4週後のBBP軟膏群及びMCT軟膏群に対するM801801群のオッズ比（その95%信頼区間）は、それぞれ2.326（1.4678~3.6861）、2.7137（1.7019~4.3272）であり、M801801群のtreatment successの割合は、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して高かった（$P < 0.001$）。

表 2.7.3-13 医師の総合評価（IGA）が「なし」又は「軽微」と判断された被験者の割合（FAS）

時点	群	treatment success 例数(%)	treatment failure 例数(%)	計	オッズ比	信頼区間	*P* 値
治療開始日	BBP 軟膏群	0 (0.0)	153 (100.0)	153	Reference	-	-
	M801801 群	0 (0.0)	166 (100.0)	166	-	-	-
	MCT 軟膏群	0 (0.0)	156 (100.0)	156	Reference	-	-
	M801801 群	0 (0.0)	166 (100.0)	166	-	-	-
1 週後	BBP 軟膏群	11 (7.2)	142 (92.8)	153	Reference	-	-
	M801801 群	21 (12.7)	145 (87.3)	166	1.8696	0.8697~4.0190	0.109
	MCT 軟膏群	3 (1.9)	153 (98.1)	156	Reference	-	-
	M801801 群	21 (12.7)	145 (87.3)	166	7.3859	2.1570~25.2900	0.001
2 週後	BBP 軟膏群	27 (17.6)	126 (82.4)	153	Reference	-	-
	M801801 群	52 (31.3)	114 (68.7)	166	2.1287	1.2536~3.6145	0.005
	MCT 軟膏群	15 (9.6)	141 (90.4)	156	Reference	-	-
	M801801 群	52 (31.3)	114 (68.7)	166	4.2873	2.2944~8.0115	<0.001
4 週後	BBP 軟膏群	46 (30.1)	107 (69.9)	153	Reference	-	-
	M801801 群	83 (50.0)	83 (50.0)	166	2.326	1.4678~3.6861	<0.001
	MCT 軟膏群	42 (26.9)	114 (73.1)	156	Reference	-	-
	M801801 群	83 (50.0)	83 (50.0)	166	2.7137	1.7019~4.3272	<0.001

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-15-02から改変

(5) 4週後のDLQI

4週後のDLQIを表 2.7.3-14に示した。

DLQIの総合得点について、主要評価項目に対する主要な解析と同様に解析した。4週後のM801801群のDLQIは、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して大きく改善した（$P < 0.001$）。

表 2.7.3-14 4週後のDLQI（最小二乗平均 ± 標準誤差）（FAS）

	M801801群 （n=166）	BBP軟膏群 （n=153）	MCT軟膏群 （n=156）
治療開始日	3.8526 ± 0.1696	3.8526 ± 0.1696	3.8526 ± 0.1696
4週後	1.4326 ± 0.1791	2.2970 ± 0.1868	2.3474 ± 0.1874
4週後の差の最小二乗平均	—	-0.8644	-0.9148
95%信頼区間	—	-1.3291 ~ -0.3998	-1.3803 ~ -0.4494
*P*値	—	<0.001	<0.001

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-16-02、表14-16-03から改変

(6) 各評価日のBSA

各評価日のBSAについて、主要評価項目に対する主要な解析と同様に解析した。

4週後のM801801群のBSAは、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して大きく改善した（BBP軟膏群：$P = 0.011$、MCT軟膏群：$P<0.001$）（5.3.5.1-1表14-17-01～表14-17-03及び図14-17-04～図14-17-05）。

(7) 各評価日の各皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）のPSIスコア

投与群別に各皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）のPSIスコアについて、主要評価項目の主要な解析と同様に解析した。PSI紅斑スコア（5.3.5.1-1表14-11-01-01～表14-11-01-03及び図14-11-01-04～図14-11-01-05）、PSI浸潤/肥厚スコア（5.3.5.1-1表14-11-02-01～表14-11-02-03及び図14-11-02-04～図14-11-02-05）及びPSI鱗屑スコア（5.3.5.1-1表14-11-03-01～表14-11-03-03及び図14-11-03-04～図14-11-03-05）とも同様の経時推移を示し、4週後のM801801群のスコアは、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して大きく改善した（$P < 0.001$）。

2.7.3.2.2 安全性

死亡はみられなかった。その他の重篤な有害事象は、M801801群で胸骨骨折及び肝損傷が1例発現したが、治験薬との因果関係は否定された。本試験では、高カルシウム血症及び治験薬の投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象として定義したが、高カルシウム血症は発現しなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は4例発現し、その内訳は、BBP軟膏群のそう痒症、MCT軟膏群の血中カルシウム増加、腎機能障害及び接触性皮膚炎であった。

比較的よく見られる有害事象（いずれかの投与群で2%以上）は、鼻咽頭炎及び血中コルチゾール減少であった。鼻咽頭炎は、M801801群で4.2%（7/166例）、BBP軟膏群で2.0%（3/153例）、MCT軟膏群で3.8%（6/156例）発現した。血中コルチゾール減少は、M801801群で3.6%（6/166例）、BBP軟膏群で1.3%（2/153例）、MCT軟膏群で2.6%（4/156例）発現した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較

FASの人口統計学的及び他の基準値の特性を、表 2.7.3-15に示した。

治験薬を投与されたすべての患者がFASに組み入れられた。治療開始日のPSI合計スコア（平均±標準偏差）は、M801801群が17.7 ± 2.4、BBP軟膏群が17.7 ± 2.4、MCT軟膏群が17.8 ± 2.3、治療開始日のBSA（平均 ± 標準偏差）は、M801801群が9.2 ± 5.4、BBP軟膏群が9.7 ± 5.6、MCT軟膏群が10.1 ± 5.4であり、いずれの群も評価に適した皮疹を有する患者が組み入れられ、群間で差はみられなかった。性別は、M801801群で男性が78.3%（130/166例）、女性が21.7%（36/166例）、BBP軟膏群で77.8%（119/153例）、22.2%（34/153例）、MCT軟膏群で76.9%（120/156例）、23.1%（36/156例）であり、いずれの群も男性が多く組み入れられた。年齢（平均±標準偏差）は、M801801群で 53.0 ± 14.8歳、BBP軟膏群で54.9 ± 14.8歳、MCT軟膏群で56.4 ± 13.2歳であり、いずれの群も50歳以上の割合が半数以上であった。尋常性乾癬の罹患期間は、いずれの群も10年未満が多かった。治療開始日のIGAは、いずれの群も約70%が中等度であった。

その他の項目でも、群間で分布に違いはみられなかった。

表 2.7.3-15 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		M801801 群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群
		例数(%)	例数(%)	例数(%)
FAS		166	153	156
年齢	16 歳以上 20 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	20 歳以上 30 歳未満	7 (4.2)	5 (3.3)	0 (0.0)
	30 歳以上 40 歳未満	26 (15.7)	21 (13.7)	20 (12.8)
	40 歳以上 50 歳未満	41 (24.7)	34 (22.2)	32 (20.5)
	50 歳以上 60 歳未満	29 (17.5)	31 (20.3)	34 (21.8)
	60 歳以上 70 歳未満	35 (21.1)	34 (22.2)	47 (30.1)
	70 歳以上 80 歳未満	26 (15.7)	21 (13.7)	17 (10.9)
	80 歳以上	2 (1.2)	7 (4.6)	6 (3.8)
	平均 ± 標準偏差	53.0 ± 14.8	54.9 ± 14.8	56.4 ± 13.2
性別	男性	130(78.3)	119(77.8)	120 (76.9)
	女性	36 (21.7)	34 (22.2)	36 (23.1)
体重	50kg 未満	9 (5.4)	10 (6.5)	8 (5.1)
	50kg 以上 60kg 未満	31 (18.7)	32 (20.9)	35 (22.4)
	60kg 以上 70kg 未満	43 (25.9)	40 (26.1)	53 (34.0)
	70kg 以上 80kg 未満	44 (26.5)	38 (24.8)	28 (17.9)
	80kg 以上	39 (23.5)	33 (21.6)	32 (20.5)
尋常性乾癬の罹患期間	不明	2 (1.2)	7 (4.6)	4 (2.6)
	10 年未満	71 (42.8)	58 (37.9)	59 (37.8)
	10 年以上 20 年未満	58 (34.9)	54 (35.3)	53 (34.0)
	20 年以上 30 年未満	23 (13.9)	24 (15.7)	27 (17.3)
	30 年以上	12 (7.2)	10 (6.5)	13 (8.3)
PSI 評価皮疹の部位*	体幹（胸部、腹部、背部、腰部）	42 (25.3)	42 (27.5)	33 (21.2)
	上肢（上腕、肘伸側、肘屈側、前腕）	25 (15.1)	26 (17.0)	26 (16.7)
	下肢（大腿、膝伸側、膝屈側、下腿、臀部）	100(60.2)	85 (55.6)	97 (62.2)
治療開始日の PSI スコア合計	15 以下	44 (26.5)	32 (20.9)	23 (14.7)
	16 以上 19 以下	87 (52.4)	81 (52.9)	102 (65.4)
	20 以上	35 (21.1)	40 (26.1)	31 (19.9)
	平均 ± 標準偏差	17.7 ± 2.4	17.7 ± 2.4	17.8 ± 2.3
	最小値、最大値	15、24	15、24	15、24
治療開始日の BSA 合計	3%未満（軽症）	17 (10.2)	14 (9.2)	8 (5.1)
	3%以上 10%未満（中等症）	84 (50.6)	68 (44.4)	73 (46.8)
	10%以上（重症）	65 (39.2)	71 (46.4)	75 (48.1)
	平均 ± 標準偏差	9.17 ± 5.43	9.67 ± 5.62	10.14 ±5.43
	最小値、最大値	0.6、19.5	0.9、19.0	1.1、19.5
治療開始日の mPASI	7 未満	36 (21.7)	39 (25.5)	32 (20.5)
	7 以上 12 未満	70 (42.2)	60 (39.2)	71 (45.5)
	12 以上	60 (36.1)	54 (35.3)	53 (34.0)
	平均 ± 標準偏差	10.44 ± 4.29	10.69 ± 4.32	10.60 ± 4.03
治療開始日の IGA	軽度	40 (24.1)	34 (22.2)	26 (16.7)
	中等度	112 (67.5)	103 (67.3)	115 (73.7)
	高度	14 (8.4)	16 (10.5)	15 (9.6)

*評価部位が2カ所以上チェックされている場合は重複集計
表2.7.6-9、表2.7.6-10、表2.7.6-11及び表2.7.6-14から改変

2.7.3.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異

本邦の皮膚科を受診した尋常性乾癬患者を対象とした調査では、男性患者は女性患者の約2倍と報告されており[13)]、日本皮膚科学会が2007年から2008年に実施した皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査[14)]では、51歳以上90歳以下の患者の割合は67.4%（2,011/2,985例）と報告されている。

第III相臨床試験の患者の性別は、試験全体で男性が77.7%（369/475例）、女性が22.3%（106/475例）であった。50歳以上の患者が全体の60.8%（289/475例）を占めた。上記文献の報告と同様に、第III相臨床試験の被験者は男性が多く、50歳以上が多く組み入れられたことから、市販後に本剤を使用する患者集団との差異はないものと考える。

2.7.3.3.1.3 被験者の内訳

第III相臨床試験では、ランダム化した475例（M801801群：166例、BPP群：153例、MCT群：156例）に治験薬が投与された。その内、14例が治験を中止し、461例が治験を完了した。

治験途中に中止された被験者の内訳は、M801801群が2例、BPP軟膏群が4例、MCT軟膏群が8例であった。中止症例の内訳を表 2.7.3-16に示した。

表 2.7.3-16 中止症例の内訳

	M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群	計
	例数	例数	例数	例数
ランダム化	166	153	156	475
投与例	166	153	156	475
完了例	164	149	148	461
中止例	2	4	8	14
治療開始日以降の臨床検査値が中止基準に該当した。	1	1	2	4
有害事象により、治験の継続が困難となった。	0	1	1	2
原疾患の悪化により、治験を中止すべきと判断した。	0	1	3	4
選択基準違反又は除外基準に抵触することが判明した。	1	1	0	2
被験者（被験者が未成年の場合には代諾者を含む）から治験中止の申し出があった。	0	0	1	1
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験を中止すべきであると判断した。	0	0	1	1

表2.7.6-6から改変

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較

本剤の開発で実施された試験は、第III相臨床試験のみのため、該当しない。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

主要評価項目のPSI合計スコア及び副次評価項目のmPASI減少率に対して、以下の内因性要因及び外因性要因別に解析した。その結果、いずれの要因も結果への影響はなかった。

2.7.3.3.3.1 内因性要因

(1) 性別

男女別のPSI合計スコア及びmPASI減少率合計スコア表 2.7.3-20及び表 2.7.3-21に示した。

PSI合計スコア及びmPASI減少率について、M801801群との群間差は、BBP軟膏群、MCT軟膏群とも、女性の方がやや大きかった。しかし、M801801群は、一貫してBBP軟膏群又はMCT軟膏群よりも改善が大きかった。

(2) 年齢

年齢別のPSI合計スコア及びmPASI減少率を表 2.7.3-22及び表 2.7.3-23に示した。

年齢は、45歳未満/45歳以上55歳未満/55歳以上65歳未満/65歳以上の4つのカテゴリに分類した。PSI合計スコア及びmPASI減少率とも、年齢によらず同様の経時推移を示した。

(3) 治療開始日のIGA

治療開始日のIGA別のPSI合計スコア及びmPASI減少率を表 2.7.3-24及び表 2.7.3-25に示した。

PSI合計スコアは、治療開始日のIGAが重症になるにつれ、治療開始日のスコアは高かった。治療開始日のIGAの重症度に関わらず、M801801群のPSI合計スコアは、一貫してBBP軟膏群又はMCT軟膏群よりも改善が大きかった。mPASI減少率は、治療開始日のIGAが軽度と高度の部分集団で、1週後のM801801群とBBP軟膏群の点推定値が逆転していた。これは、例数が少ないことによるばらつきの範囲と考えられる（軽度；M801801群40例、BBP軟膏群34例、高度；M801801群14例、BBP軟膏群16例）。したがって、PSI合計スコア同様、M801801群のmPASI減少率は、一貫してBBP軟膏群又はMCT軟膏群よりも改善が大きかった。

(4) 評価部位（主要評価項目のみ）

評価部位別のPSI合計スコア（部分集団解析「評価部位」）を表 2.7.3-26に示した。 評価部位によらず同様の経時推移を示した。

2.7.3.3.3.2 外因性要因

第III相臨床試験の主な併用薬剤（いずれかの群で10%以上で使用）を表 2.7.3-18に示した。

併用薬剤ごとの被験者数は、最も多いもので約20%と少ないことから、外因性要因の検討は行わなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は、「通常、1日1回、適量を患部に塗布する。」とした。

2.7.3.4.1 用法・用量の設定根拠

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏及びマキサカルシトール軟膏の承認用法を踏まえてM801801の用法を設定し、第III相臨床試験を実施した（2.7.3.1.1.5 用法・用量　参照）。第III相臨床試験の結果、本剤の1日1回塗布で主要評価項目（4週後のPSI合計スコア）並びに副次評価項目（4週後のmPASI減少率）ともに、BBP軟膏及びMCT軟膏に対する優越性が検証され、本剤の1日1回投与で尋常性乾癬に対する十分な有効性が得られることが示された。したがって、本剤の用法を1日1回適量塗布することは妥当と考える。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本剤を用いた治療は4週間と想定しているため、長期間投与時の効果の持続及び耐薬性は検討していない。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-17 第III相臨床試験の除外基準

除外基準
(1) 以下の既往がある患者 1) 重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状） 2) ビタミンD、ビタミンD誘導体又はステロイドに対するアレルギー 3) 局所投与医薬品に対する皮膚過敏症（接触皮膚炎等） (2) 以下の合併がある患者 1) 肝、腎、心、肺等に入院を必要とする程の高度な障害 2) 体幹、上肢及び下肢の尋常性乾癬の皮疹に併発する皮膚疾患 3) アジソン病又はクッシング症候群 (3) 観察期間中にすべてのPSI評価皮疹でPSI合計スコアが5以上減少した患者 (4) 治療開始日に医師の総合評価（IGA）が「なし」若しくは「軽微」と判断された患者 (5) 本治験に一度参加した患者 (6) 治療開始日前4カ月（120日）以内に他の治験に参加した患者 (7) 治療開始日より前に以下の乾癬又は関節リウマチの適応を有する生物学的製剤を使用した患者 1) インフリキシマブ、アダリムマブ：治療開始日前3カ月（90日）以内 2) ウステキヌマブ：治療開始日前4カ月（120日）以内 3) その他、関節リウマチの適応を有する生物学的製剤：治療開始日前3カ月（90日）以内又は当該薬剤の消失半減期の5倍の期間以内のいずれか長いほう (8) 治療開始日前4週間（28日）以内に以下の治療を受けた患者 1) 体幹、上肢、下肢の尋常性乾癬の皮疹に対する光線療法（PUVA、UVA、UVB、narrow-band UVB、エキシマライト・レーザー等）を受けた患者 2) 以下の全身投与医薬品（吸入薬、坐薬含む） a) ビタミンD誘導体 b) レチノイド c) カルシウム代謝に影響を及ぼす薬剤 d) 免疫系に影響を及ぼす薬剤 e) その他、乾癬の適応を有する薬剤又は乾癬の治療目的で用いられる薬剤（抗アレルギー薬・抗ヒスタミン薬は除く） (9) 治療開始日前2週間（14日）以内に以下の医薬品を使用した患者 1) ビタミンD誘導体の局所投与医薬品 2) 体幹、上肢及び下肢の尋常性乾癬の皮疹に対する治験薬以外のすべての外用薬 3) 副腎皮質ステロイドの局所投与医薬品 ただし、以下の外用薬の使用は可とした。 a) 被髪頭部の尋常性乾癬の皮疹：strong以下のステロイド外用薬 b) 被髪頭部の尋常性乾癬の皮疹、尋常性乾癬の皮疹以外の皮膚病変：medium以下のステロイド外用薬 (10) 治療開始日前3カ月（90日）以内に乾癬を悪化させる薬剤（リチウム製剤、β受容体遮断薬、抗マラリア薬（クロロキン））の用法・用量を変更した患者（治療開始日以降も同一の用法・

用量から変更不可）
(11) 観察開始日に実施した臨床検査値が以下のいずれかの基準に該当する患者
1) 補正カルシウム値>基準値上限
2) 血清クレアチニン値≥1.5 mg/dL
3) 血清コルチゾール<基準値下限
4) 血清カリウム≥5.5mEq/L
(12) 観察期間（観察開始日の夜から治療開始日の前日の夜まで）の朝用又は夜用いずれかの治験薬投与遵守率が70.0%未満（小数点第2位以下切り捨て）の患者
(13) 患者が女性の場合、妊婦、授乳中の患者、治験期間中に医師の指導にもとづく適切な方法で避妊を行う意思のない患者、観察開始日に実施した妊娠検査（血清hCG）の結果が基準値上限を超える患者
(14) その他、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として不適格と判断する患者

表 2.7.3-18 主な併用薬剤（いずれかの投与群で10%以上）一覧

		M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群	合計
	投与理由	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
FAS		166	153	156	475
併用薬あり	原疾患	132 (79.5)	129 (84.3)	117 (75.0)	378 (79.6)
	合併症	87 (52.4)	74 (48.4)	84 (53.8)	245 (51.6)
	有害事象	27 (16.3)	17 (11.1)	27 (17.3)	71 (14.9)
	その他	25 (15.1)	23 (15.0)	27 (17.3)	75 (15.8)
併用薬剤名詳細〈MT 協議会医薬品コード：一般名漢字〉：使用区分					
ヒドロコルチゾン酪酸エステル：外	原疾患	41 (24.7)	33 (21.6)	25 (16.0)	99 (20.8)
	合併症	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
	有害事象	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (0.6)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル：外	原疾患	35 (21.1)	33 (21.6)	24 (15.4)	92 (19.4)
	合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
	有害事象	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.6)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
デキサメタゾンプロピオン酸エステル：外	原疾患	31 (18.7)	31 (20.3)	22 (14.1)	84 (17.7)
	合併症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	有害事象	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エピナスチン塩酸塩：内	原疾患	23 (13.9)	28 (18.3)	28 (17.9)	79 (16.6)
	合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
	有害事象	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (1.9)	5 (1.1)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩：外	原疾患	21 (12.7)	20 (13.1)	19 (12.2)	60 (12.6)
	合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アムロジピンベシル酸塩：内	原疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合併症	12 (7.2)	20 (13.1)	17 (10.9)	49 (10.3)
	有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
オロパタジン塩酸塩：内	原疾患	13 (7.8)	16 (10.5)	14 (9.0)	43 (9.1)
	合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.4)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-06から改変

表 2.7.3-19 DLQI

ここ1週間で、皮膚の状態があなたの生活にどのくらい影響を与えましたか		
1	ここ1週間、皮膚にかゆみや痛み（ひりひり、ぴりぴり、ずきずきするような）を感じましたか。	1（非常に)、2（かなり)、3（少し)、4（全くない)
2	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、恥ずかしく思ったり、まわりの人の目が気になったりすることがありましたか。	1（非常に)、2（かなり)、3（少し)、4（全くない)
3	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、買い物や家事､家の仕事をするのに支障がありましたか。	0（この質問は私にあてはまらない)、 1（非常に)、2（かなり)、3（少し)、4（全くない)
4	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、服装に影響がありましたか。	0（この質問は私にあてはまらない)、 1（非常に)、2（かなり)、3（少し)、4（全くない)
5	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、人付き合いや自由時間の過ごし方に影響がありましたか。	0（この質問は私にあてはまらない)、 1（非常に)、2（かなり)、3（少し)、4（全くない)
6	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、スポーツをするのに支障がありましたか。	0（この質問は私にあてはまらない)、 1（非常に)、2（かなり)、3（少し)、4（全くない)
7	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強がまったくできないことがありましたか。 “いいえ”と答えた方のみにお伺いいたします。 ここ1週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強の効率が落ちるようなことがありましたか。	0（この質問は私にあてはまらない) 1（はい)、2（いいえ) ↓ “いいえ”と答えた場合は後半の質問に答える 1（かなり)、2（少し)、3（全くない)
8	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、夫（あるいは妻)、恋人、親しい友人、身内や親戚の人たちとの関係がうまくいかないことがありましたか。	0（この質問は私にあてはまらない)、 1（非常に)、2（かなり)、3（少し)、4（全くない)
9	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、性生活に支障がありましたか。	0（この質問は私にあてはまらない)、 1（非常に)、2（かなり)、3（少し)、4（全くない)
10	ここ1週間、皮膚の治療や手入れのために、たとえば家が散らかったり、治療や手入れに時間がかかりすぎるなどの問題がありましたか。	0（この質問は私にあてはまらない)、 1（非常に)、2（かなり)、3（少し)、4（全くない)

表 2.7.3-20 男女別のPSI合計スコア（最小二乗平均 ± 標準誤差）（FAS）

		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
男	例数	130	119	120
	治療開始日	17.7995 ± 0.1237	17.7995 ± 0.1237	17.7995 ± 0.1237
	1週後	11.1558 ± 0.3454	12.9399 ± 0.3596	13.6158 ± 0.3582
	2週後	7.5681 ± 0.3835	9.9101 ± 0.4009	10.9338 ± 0.3993
	4週後	4.8632 ± 0.4124	7.5363 ± 0.4327	7.8868 ± 0.4319
	4週後の差の最小二乗平均	—	-2.6731	-3.0236
	95%信頼区間	—	-3.8299 ~ -1.5163	-4.1792 ~ -1.8679
	*P*値	—	<0.001	<0.001
女	例数	36	34	36
	治療開始日	17.4811 ± 0.2187	17.4811 ± 0.2187	17.4811 ± 0.2187
	1週後	9.0867 ± 0.6811	12.0984 ± 0.6991	13.9037 ± 0.6811
	2週後	5.7592 ± 0.7446	9.0457 ± 0.7651	11.2891 ± 0.7481
	4週後	3.3579 ± 0.7628	6.9990 ± 0.7843	7.9140 ± 0.7693
	4週後の差の最小二乗平均	—	-3.6411	-4.5560
	95%信頼区間	—	-5.7652 ~ -1.5170	-6.6582 ~ -2.4538
	*P*値	—	0.001	<0.001

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-23-01-02及び表14-23-01-03から改変

表 2.7.3-21 男女別のmPASI減少率（最小二乗平均 ± 標準誤差）（FAS）

		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
男	例数	130	119	120
	1週後	31.8604 ± 1.9320	23.0184 ± 2.0195	16.2874 ± 2.0109
	2週後	49.8798 ± 2.2174	35.5380 ± 2.3261	27.6238 ± 2.3162
	4週後	61.6194 ± 2.6503	46.2341 ± 2.7850	44.8940 ± 2.7807
	4週後の差の最小二乗平均	—	15.3853	16.7254
	95%信頼区間	—	7.8229 ~ 22.9476	9.1689 ~ 24.2819
	*P*値	—	<0.001	<0.001
女	例数	36	34	36
	1週後	40.9725 ± 4.1769	28.5082 ± 4.2810	11.6644 ± 4.1674
	2週後	58.3561 ± 4.7098	42.2980 ± 4.8533	23.3367 ± 4.7427
	4週後	70.7203 ± 4.3129	53.5358 ± 4.4557	42.2743 ± 4.3673
	4週後の差の最小二乗平均	—	17.1845	28.4460
	95%信頼区間	—	4.8132 ~ 29.5558	16.1868 ~ 40.7051
	*P*値	—	0.007	<0.001

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-24-01-02及び表14-24-01-03から改変

表 2.7.3-22 年齢別のPSI合計スコア（最小二乗平均 ± 標準誤差）（FAS）

		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
45歳未満	例数	55	45	34
	治療開始日	17.6269 ± 0.1981	17.6269 ± 0.1981	17.6269 ± 0.1981
	1週後	10.1214 ± 0.5836	12.1337 ± 0.6391	14.2149 ± 0.7274
	2週後	6.9012 ± 0.5776	9.2340 ± 0.6316	11.1848 ± 0.7199
	4週後	4.1695 ± 0.6303	7.0989 ± 0.6885	8.0377 ± 0.7861
	4週後の差の最小二乗平均	—	-2.9294	-3.8682
	95%信頼区間	—	-4.7131 ~ -1.1457	-5.8033 ~ -1.9330
	*P*値	—	0.001	<0.001
45歳以上55歳未満	例数	32	33	36
	治療開始日	17.8515 ± 0.2419	17.8515 ± 0.2419	17.8515 ± 0.2419
	1週後	10.2610 ± 0.7425	12.7572 ± 0.7323	13.2406 ± 0.7043
	2週後	6.7045 ± 0.8435	9.2969 ± 0.8274	10.8178 ± 0.7981
	4週後	3.6912 ± 0.7781	6.0885 ± 0.7597	7.3593 ± 0.7352
	4週後の差の最小二乗平均	—	-2.3973	-3.6681
	95%信頼区間	—	-4.4988 ~ -0.2958	-5.7348 ~ -1.6014
	*P*値	—	0.026	0.001
55歳以上65歳未満	例数	38	33	38
	治療開始日	17.6789 ± 0.2283	17.6789 ± 0.2283	17.6789 ± 0.2283
	1週後	10.7231 ± 0.5864	12.5766 ± 0.6263	13.4341 ± 0.5864
	2週後	7.3572 ± 0.7067	9.3896 ± 0.7643	10.3074 ± 0.7131
	4週後	4.7478 ± 0.7271	7.3568 ± 0.7929	7.4701 ± 0.7396
	4週後の差の最小二乗平均	—	-2.6090	-2.7223
	95%信頼区間	—	-4.7378 ~ -0.4803	-4.7743 ~ -0.6703
	*P*値	—	0.017	0.010
65歳以上	例数	41	42	48
	治療開始日	17.7786 ± 0.2046	17.7786 ± 0.2046	17.7786 ± 0.2046
	1週後	11.6592 ± 0.5926	13.5981 ± 0.5862	13.9344 ± 0.5520
	2週後	7.5887 ± 0.6812	10.8831 ± 0.6794	11.7083 ± 0.6372
	4週後	5.2278 ± 0.7812	8.9885 ± 0.7831	8.7019 ± 0.7341
	4週後の差の最小二乗平均	—	-3.7607	-3.4741
	95%信頼区間	—	-5.9269 ~ -1.5945	-5.5721 ~ -1.3761
	*P*値	—	0.001	0.001

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-23-02-02及び表14-23-02-03から改変

表 2.7.3-23 年齢別のmPASI減少率（最小二乗平均 ± 標準誤差）（FAS）

		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
45歳未満	例数	55	45	34
	1週後	36.2416 ± 2.8274	28.8575 ± 3.1283	18.1249 ± 3.6031
	2週後	52.0323 ± 2.9146	40.3933 ± 3.2138	33.8476 ± 3.7013
	4週後	64.7254 ± 3.2674	52.2524 ± 3.5933	50.6314 ± 4.1375
	4週後の差の最小二乗平均	—	12.4729	14.0939
	95%信頼区間	—	2.8667 ~ 22.0791	3.6595 ~ 24.5283
	*P*値	—	0.011	0.009
45歳以上55歳未満	例数	32	33	36
	1週後	31.6003 ± 3.1544	26.1007 ± 3.1165	16.6890 ± 2.9748
	2週後	50.2184 ± 4.0533	41.5410 ± 3.9994	26.6288 ± 3.8494
	4週後	63.8472 ± 3.9142	55.0965 ± 3.8628	46.8946 ± 3.7279
	4週後の差の最小二乗平均	—	8.7507	16.9525
	95%信頼区間	—	-2.1766 ~ 19.6779	6.2299 ~ 27.6752
	*P*値	—	0.115	0.002
55歳以上65歳未満	例数	38	33	38
	1週後	33.4019 ± 3.7862	18.1110 ± 4.0684	15.8739 ± 3.7862
	2週後	51.8143 ± 4.2659	32.6799 ± 4.6448	26.8402 ± 4.3160
	4週後	63.5577 ± 4.4074	42.6401 ± 4.8174	44.7794 ± 4.4905
	4週後の差の最小二乗平均	—	20.9176	18.7783
	95%信頼区間	—	7.9491 ~ 33.8861	6.2826 ~ 31.2741
	*P*値	—	0.002	0.004
65歳以上	例数	41	42	48
	1週後	33.4067 ± 4.3040	22.1594 ± 4.2393	11.2980 ± 3.9621
	2週後	52.9453 ± 5.0847	32.7308 ± 5.0463	20.4169 ± 4.7135
	4週後	62.4518 ± 6.5364	40.9066 ± 6.5218	35.0525 ± 6.1091
	4週後の差の最小二乗平均	—	21.5452	27.3993
	95%信頼区間	—	3.1884 ~ 39.9020	9.6171 ~ 45.1815
	*P*値	—	0.022	0.003

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-24-02-02及び表14-24-02-03から改変

表 2.7.3-24 治療開始日のIGA別のPSI合計スコア（最小二乗平均 ± 標準誤差）（FAS）

		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
軽度	例数	40	34	26
	治療開始日	16.9000 ± 0.1894	16.9000 ± 0.1894	16.9000 ± 0.1894
	1週後	10.3475 ± 0.6028	10.6596 ± 0.6521	13.1028 ± 0.7431
	2週後	6.2986 ± 0.6883	7.4126 ± 0.7460	9.8835 ± 0.8473
	4週後	3.8972 ± 0.6232	4.6328 ± 0.6765	6.3294 ± 0.7669
	4週後の差の最小二乗平均	—	-0.7356	-2.4322
	95%信頼区間	—	-2.5584 ~ 1.0871	-4.3913 ~ -0.4732
	*P*値	—	0.425	0.016
中等度	例数	112	103	115
	治療開始日	17.6182 ± 0.1218	17.6182 ± 0.1218	17.6182 ± 0.1218
	1週後	10.4045 ± 0.3639	13.1427 ± 0.3781	13.4261 ± 0.3596
	2週後	7.1202 ± 0.4009	10.2497 ± 0.4176	10.8555 ± 0.3971
	4週後	4.4249 ± 0.4401	8.1942 ± 0.4596	7.9345 ± 0.4373
	4週後の差の最小二乗平均	—	-3.7692	-3.5096
	95%信頼区間	—	-4.9988 ~ -2.5397	-4.7071 ~ -2.3121
	*P*値	—	<0.001	<0.001
高度	例数	14	16	15
	治療開始日	20.3778 ± 0.3669	20.3778 ± 0.3669	20.3778 ± 0.3669
	1週後	13.4629 ± 1.2986	14.8510 ± 1.2182	17.1269 ± 1.2564
	2週後	9.5657 ± 1.3868	11.1557 ± 1.3102	14.6932 ± 1.3703
	4週後	6.7685 ± 1.4916	8.2282 ± 1.4264	10.7564 ± 1.5295
	4週後の差の最小二乗平均	—	-1.4597	-3.9879
	95%信頼区間	—	-5.6504 ~ 2.7310	-8.3206 ~ 0.3448
	*P*値	—	0.485	0.070

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-23-03-02及び表14-23-03-03から改変

表 2.7.3-25 治療開始日のIGA別のmPASI減少率（最小二乗平均 ± 標準誤差）（FAS）

		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
軽度	例数	40	34	26
	1週後	29.8132 ± 3.2424	33.6091 ± 3.4912	17.1333 ± 4.0062
	2週後	53.0424 ± 3.7226	46.5319 ± 4.0413	31.8333 ± 4.6039
	4週後	65.7087 ± 3.8100	62.3979 ± 4.1491	50.2303 ± 4.7125
	4週後の差の最小二乗平均	—	3.3108	15.4784
	95%信頼区間	—	-7.8973 ~ 14.5189	3.3961 ~ 27.5607
	*P*値	—	0.559	0.013
中等度	例数	112	103	115
	1週後	36.6197 ± 2.0877	20.6835 ± 2.1788	16.2530 ± 2.0625
	2週後	52.2676 ± 2.4566	33.8058 ± 2.5685	27.6241 ± 2.4345
	4週後	63.9364 ± 2.8826	43.2896 ± 3.0168	44.9371 ± 2.8656
	4週後の差の最小二乗平均	—	20.6468	18.9993
	95%信頼区間	—	12.4365 ~ 28.8571	10.9987 ~ 27.0000
	*P*値	—	<0.001	<0.001
高度	例数	14	16	15
	1週後	25.2494 ± 8.2043	26.6734 ± 7.7519	2.4159 ± 7.8665
	2週後	45.6222 ± 7.7768	36.6839 ± 7.3955	8.1469 ± 7.5658
	4週後	56.8579 ± 7.8387	45.8912 ± 7.5015	25.9622 ± 7.8282
	4週後の差の最小二乗平均	—	10.9668	30.8957
	95%信頼区間	—	-12.0061 ~ 33.9397	7.9332 ~ 53.8582
	*P*値	—	0.331	0.011

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-24-03-02及び表14-24-03-03から改変

表 2.7.3-26 評価部位別のPSI合計スコア（最小二乗平均 ± 標準誤差）（FAS）

		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
体幹	例数	42	42	33
	治療開始日	17.8889 ± 0.2277	17.8889 ± 0.2277	17.8889 ± 0.2277
	1週後	9.2401 ± 0.6687	11.7758 ± 0.6687	13.5253 ± 0.7512
	2週後	5.4758 ± 0.7051	8.2070 ± 0.7077	10.7881 ± 0.8004
	4週後	3.4653 ± 0.6929	5.8174 ± 0.6974	7.7795 ± 0.7969
	4週後の差の最小二乗平均	—	-2.3522	-4.3143
	95%信頼区間	—	-4.2838 ~ -0.4205	-6.3911 ~ -2.2374
	*P*値	—	0.017	<0.001
上肢	例数	25	26	26
	治療開始日	17.2987 ± 0.2528	17.2987 ± 0.2528	17.2987 ± 0.2528
	1週後	10.1956 ± 0.8133	12.0608 ± 0.7980	13.6358 ± 0.7980
	2週後	6.8582 ± 0.9132	9.6230 ± 0.8886	10.9558 ± 0.8886
	4週後	4.1563 ± 0.9679	7.1378 ± 0.9349	8.1516 ± 0.9349
	4週後の差の最小二乗平均	—	-2.9815	-3.9953
	95%信頼区間	—	-5.6693 ~ -0.2938	-6.6831 ~ -1.3076
	*P*値	—	0.030	0.004
下肢	例数	100	85	97
	治療開始日	17.7695 ± 0.1390	17.7695 ± 0.1390	17.7695 ± 0.1390
	1週後	11.4488 ± 0.3724	13.4420 ± 0.3991	13.7685 ± 0.3772
	2週後	7.9694 ± 0.4168	10.5021 ± 0.4502	11.1243 ± 0.4240
	4週後	5.0511 ± 0.4632	8.3045 ± 0.5035	7.8830 ± 0.4734
	4週後の差の最小二乗平均	—	-3.2534	-2.8319
	95%信頼区間	—	-4.5611 ~ -1.9457	-4.0952 ~ -1.5686
	*P*値	—	<0.001	<0.001

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-23-04-02及び表14-23-04-03から改変

2.7.3.7 参考文献

1) 久木田淳，石橋康正，原田昭太郎，新村眞人，島雄周平，武田克之．0.05% Betamethasone butyrate propionate（TO-186）外用剤の長期投与試験－局所的および全身的影響ならびに臨床効果の検討－．臨床医薬. 1990; 6: 1919-1930.
2) 梅澤慶紀．世界標準の治療指針 乾癬の治療．日皮会誌. 2006; 116: 1721-1738.
3) Dovobet®(calcipotriol,0.005%, and betamethasone)ointment Statistical Review, Application Number: 21-852.
4) Lagos BR, Maibach HI. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. Br J Dermatol. 1998; 139: 763-766.
5) 高橋英俊，辻ひとみ，飯塚一．尋常性乾癬に対するマキサカルシトール軟膏単独と酪酸プロピオン酸ベタメタゾン軟膏との併用療法の比較検討．診療と新薬. 2007; 44: 960-965.
6) オキサロール®軟膏25 μg/g、オキサロール®ローション25 μg/g添付文書. 第13版. マルホ株式会社. 2012.
7) Barker JN, Ashton RE, Marks R, Harris RI, Berth-Jones J. Topical maxacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris:a placebo-controlled, double-blind, dose-finding study with active comparator. Br J Dermatol. 1999; 141: 274-278.
8) Taclonex®(betamethasone and calcipotriene)scalp suspension Statistical Review, Application Number: NDA22-185.
9) 段野貴一郎，植西敏浩，杉江伸夫，北村真人，桂知加子，青木良憲他．Sequential therapyを応用した尋常性乾癬に対するマキサカルシトール25 μg/g軟膏とステロイド軟膏の併用療法の有用性．新薬と臨牀．J New Rem&Clin. 2006; 55: 34-45
10) 窪田泰夫，森上徹也，勝浦純子，松岡由恵，中井浩三，横井郁美他．尋常性乾癬におけるマキサカルシトール軟膏とステロイド軟膏によるtopical sequential therapy: QOL評価を加えて．臨皮. 2006; 60: 1178-1185.
11) EMEA. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis 2004; 1-18.
12) Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index(DLQI)：a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994; 19: 210-216.
13) 飯塚一．乾癬の病態とその治療指針．乾癬治療. 2008; 15: 2-6.
14) 古江増隆，山﨑雙次，神保孝一，土田哲也，天谷雅行，田中俊宏他．本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査．日皮会誌. 2009; 119: 1795-1809.

マーデュオックス軟膏
（マキサカルシトール/ベタメタゾン酪酸エステル
プロピオン酸エステル配合剤）

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.4　臨床的安全性

中外製薬株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
M801801	1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
BBP軟膏	M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
MCT軟膏	M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25μg含有する軟膏剤
ALB	Albumin：アルブミン
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
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CPK	Creatine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
CREA	Creatinine：クレアチニン
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスペプチターゼ
Hb	Hemoglobin：ヘモグロビン（量）
hCG	Human chorionic gonadotropin：ヒト絨毛性ゴナドトロピン
Ht	Hematocrit：ヘマトクリット（値）
IGA	Investigator Global assessment：医師の総合評価
IP	Inorganic phosphate：無機リン
LDH	Lactic acid dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition： ICH 国際医薬用語集日本語版
mPASI	modified Psoriasis area and severity index： 頭頸部の評価を除いた上肢、下肢、体幹のPASI
Plt	Platelet：血小板
PSI	Psoriasis Severity Index
PT	Preferred term：基本語
PUVA	Psoralen plus ultraviolet A
RBC	Red blood cell：赤血球（数）
SOC	System organ class：器官別大分類
T-Bil	Total-bilirubin：総ビリルビン
UN	Blood Urea nitrogen：尿素窒素
UVA	Ultraviolet A（wavelength between 320 and 400 nm）：長波長紫外線
UVB	Ultraviolet B（wavelength between 290 and 320 nm）：中波長紫外線
WBC	White blood cell：白血球（数）

目次

頁
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への暴露 4
2.7.4.1.1 総合的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性を評価した臨床試験 4
2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目 5
2.7.4.1.2 全般的な暴露状況 6
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 8
2.7.4.2 有害事象 8
2.7.4.2.1 有害事象の解析 8
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 8
2.7.4.2.1.2 死亡 22
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 22
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 22
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 23
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 26
2.7.4.3 臨床検査値の評価 26
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 27
2.7.4.4.1 バイタルサイン 27
2.7.4.4.2 心電図 27
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 27
2.7.4.5.1 内因性要因 27
2.7.4.5.2 外因性要因 38
2.7.4.5.3 薬物相互作用 38
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 38
2.7.4.5.5 長期投与 38
2.7.4.5.6 過量投与 38
2.7.4.5.7 薬物乱用 38
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 38
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 38
2.7.4.6 市販後データ 38
2.7.4.7 付録 39
2.7.4.8 参考文献 49

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への暴露

2.7.4.1.1 総合的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性を評価した臨床試験

本剤の安全性を評価した臨床試験の概要を表 2.7.4-1に示した。

安全性を評価した臨床試験は、国内で実施した尋常性乾癬患者を対象とした第III相臨床試験の1試験である。本剤を1日1回4週間、尋常性乾癬患者へ投与した時の有効性及び安全性を検討することを目的に第III相臨床試験を実施した。なお、血漿中薬物濃度の結果は2.7.2で叙述した。

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験

試験の種類	試験番号（資料区分）	デザイン	対象被験者 登録症例数	治験薬の用法・用量 及び投与期間	安全性の 評価項目
第III相	M801801-01 （評価）	二重盲検 ランダム化 実薬対照 並行群間比較 多施設共同	尋常性乾癬患者： 計475例 M801801群：166例 BBP軟膏群：153例 MCT軟膏群：156例	1日2回4週間 体幹、上肢、下肢の尋常性乾癬の皮疹に対し、適量単純塗布する。なお、治験薬の使用量は10 g/日以下とする。 M801801群（朝：M801801 プラセボ、夜：M801801） BBP軟膏群（朝：M801801 プラセボ、夜：BBP軟膏） MCT軟膏群（朝：MCT軟膏、夜：MCT軟膏）	有害事象 臨床検査 （血液学的検査、血液生化学的検査、カルシウム代謝検査、副腎皮質機能検査） 血漿中薬物濃度

BBP軟膏：M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤

MCT軟膏：M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg含有する軟膏剤

2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目

第III相臨床試験の安全性の評価項目は、有害事象（自覚症状・他覚所見、臨床検査値異常変動）臨床検査値の経時推移及び血漿中薬物濃度とした。有効性評価への影響の排除及び被験者の安全性確保の配慮から、表 2.7.4-16に示す除外基準を設定し、臨床試験の対象から除外した。安全性解析対象集団は、治験薬が一度でも投与され、安全性に関する評価が一度でも実施された症例とした。

(1) 有害事象

治験責任医師又は治験分担医師は、患者の来院時に自覚症状及び他覚所見を収集した。臨床検査値は、治験責任医師又は治験分担医師が、治験薬投与前値と比較して異常変動と判定した場合、有害事象とした。有害事象の治験薬との因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2分類（表 2.7.4-2）、有害事象の重症度は、「軽度」、「中等度」、「高度」の3段階（表 2.7.4-3）で評価した。有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition （MedDRA/J、Ver.16.0）を用いて、器官別大分類（System organ class：SOC）及び基本語（Preferred term：PT）ごとに集計した。

表 2.7.4-2 有害事象の因果関係の定義

区分	定義
否定できる	有害事象と治験薬投与との時間的関係から、因果関係がありそうにないと考えられる。あるいは、他の要因によって、観察された事象を説明することができる。
否定できない	有害事象と治験薬投与との時間的関係から、因果関係が推定され、かつ他の要因によって、観察された事象を説明することができない。

表 2.7.4-3 有害事象の重症度の定義

分類	定義
軽　度	日常生活に支障をきたさない程度のもの
中等度	日常生活に支障をきたすもの
高　度	日常生活を送れなくなったもの

(2) 臨床検査

血液学的検査及び血液生化学的検査は、観察開始日、治療開始日、4週後又は中止来院日に実施した。カルシウム代謝検査及び副腎皮質機能検査（血清コルチゾール値）は、観察開始日、治療開始日、2週後、4週後又は中止来院日に実施した。なお、血清コルチゾール値は日内変動を受けやすい検査項目であるため、2週後、4週後又は中止来院日は、可能な限り、治療開始日と同一の時間帯（治療開始日の採血時間 ± 1時間）に採血することとした。また、治療開始日の補正カルシウム値が、基準値上限 < 治療開始日の補正カルシウム値 < 11.1 mg/dL（中止基準）に該当した場合、1週後にカルシウム代謝検査を実施した。

全身性への副作用として、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏は副腎皮質機能へ[1)]、マキサカルシトール軟膏は血清カルシウム値へ影響を及ぼす[2)]ことが知られていることから、一般的な臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）に加え、カルシウム代謝検査及び副腎皮質機能検査を実施した。

2.7.4.1.2 全般的な暴露状況

第III相臨床試験では、治験に組み入れられた475例全例に治験薬が投与され、安全性評価を実施したため、安全性の解析は475例を対象に実施した。

治療期間における治験薬の投与期間を表 2.7.4-4に、治験薬の使用量を表 2.7.4-5に示した。

治験薬を4週間投与された患者は、M801801群で84.9%（141/166例）、BBP軟膏群で78.4%（120/153例）、MCT軟膏群で77.6%（121/156例）であり、本治験の規定である「4週間」を超えて（33日以上）投与された患者は、いずれの群もみられなかった。治療期間の治験薬の使用量（平均）は、M801801群で111.181 g、BBP軟膏群で114.259 g、MCT軟膏群で122.067 gであり、朝及び夜の治験薬の使用量は群間でほぼ同様であった。また、M801801群及びBBP軟膏群は1日1回投与のため、M801801及びBBP軟膏としての使用量（平均）は、それぞれ58.834 g、61.118 gであった。M801801群では、マキサカルシトールとして1日平均使用量が250 μg/日を超えた患者は認められなかった。なお、治験薬使用量は、使用済み治験薬をすべて回収した症例を対象に集計した。

表 2.7.4-4 治療期間における治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）

治験薬の投与期間(日)*		M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象集団		166	153	156
1 週間未満	（1 日以上 6 日以下）	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)
1 週間以上~2 週間未満	（7 日以上 13 日以下）	0 (0.0)	3 (2.0)	4 (2.6)
2 週間以上~3 週間未満	（14 日以上 20 日以下）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
3 週間以上~4 週間未満	（21 日以上 27 日以下）	24 (14.5)	29 (19.0)	27 (17.3)
4 週間	（28 日以上 32 日以下）	141 (84.9)	120 (78.4)	121 (77.6)
4 週間以上	（33 日以上）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*治験薬の投与期間 = 最終投与日 - 初回投与日 +1
表2.7.6-17から引用

表 2.7.4-5 治療期間における治験薬の使用量（安全性解析対象集団）

使用済み治験薬を全て回収した症例（M801801 群 165 例、BBP 軟膏群 152 例、MCT 軟膏群 153 例）

群	時点	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
M801801 群	2 週後朝	165	25.659	18.354	0.74	19.580	67.17
	2 週後夜	165	29.869	20.340	2.69	25.850	76.87
	4 週後／中止日朝	165	26.689	18.591	0.00	21.820	69.48
	4 週後／中止日夜	165	28.965	19.545	0.00	22.640	76.79
	2 週後合計	165	55.528	38.395	3.43	45.430	144.04
	4 週後／中止日合計	165	55.654	37.913	0.00	43.810	146.27
	治療期間合計	165	111.181	74.304	6.97	89.170	277.82
BBP 軟膏群	2 週後朝	152	26.278	17.651	0.79	21.975	69.16
	2 週後夜	152	30.639	20.765	1.24	26.590	76.77
	4 週後／中止日朝	152	26.863	18.564	0.00	23.770	76.59
	4 週後／中止日夜	152	30.479	20.630	0.00	27.775	76.38
	2 週後合計	152	56.917	37.983	2.03	48.670	145.57
	4 週後／中止日合計	152	57.341	38.628	0.00	53.245	152.97
	治療期間合計	152	114.259	75.037	5.17	103.385	285.27
MCT 軟膏群	2 週後朝	153	29.403	18.486	1.48	25.900	78.05
	2 週後夜	153	34.499	20.821	2.02	33.570	78.26
	4 週後／中止日朝	153	27.600	18.120	0.00	24.060	73.39
	4 週後／中止日夜	153	30.566	19.708	0.00	26.260	78.39
	2 週後合計	153	63.902	38.871	3.50	59.250	156.31
	4 週後／中止日合計	153	58.166	37.507	0.00	50.860	148.44
	治療期間合計	153	122.067	72.983	11.02	115.440	282.57

表2.7.6-18から引用

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

第III相臨床試験の安全性解析対象集団は、FASと同じ集団であった。FASの人口統計学的特性及びその他の特性は、2.7.3.3.1.1 表2.7.3-15に示した。

(1) 人口統計学的特性

性別は、M801801群で男性が78.3%（130/166例）、女性が21.7%（36/166例）、BBP軟膏群で77.8%（119/153例）、22.2%（34/153例）、MCT軟膏群で76.9%（120/156例）、23.1%（36/156例）であり、いずれの群も男性が多く組み入れられた。年齢（平均 ± 標準偏差）は、M801801群で 53.0 ± 14.8歳、BBP軟膏群で54.9 ± 14.8歳、MCT軟膏群で56.4 ± 13.2歳であり、いずれの群も50歳以上の割合が半数以上であった。いずれの群も60%以上が合併症を有し、最も多いのは高血圧であった（表 2.7.4-17）。

(2) 尋常性乾癬に関する特性

尋常性乾癬の罹患期間は、いずれの群も10年未満が多かった。いずれの群も尋常性乾癬のそう痒が「あり」の患者は90%以上、80%以上の患者が尋常性乾癬の治療を目的に観察開始日までステロイド又はVD_3を使用していた。Psoriasis Severity Index（PSI）評価部位は約60%が下肢で、下腿が最も多かった。

治療開始日のPSI合計スコアは、M801801群が17.7 ± 2.4、BBP 軟膏群が17.7 ± 2.4、MCT軟膏群が17.8 ± 2.3であった。治療開始日のPSI合計スコアは、いずれの群も16以上19以下、治療開始日のmodified Psoriasis area and severity index （mPASI）は、7以上12未満（moderate）の患者が多く組み入れられた。治療開始日のInvestigator Global assessment（IGA）は、いずれの群も約70%が中等度であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

第III相臨床試験では、いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象を比較的よく見られる有害事象と定義した。比較的よく見られる有害事象を表 2.7.4-6に示した。

比較的よく見られる有害事象は、鼻咽頭炎及び血中コルチゾール減少であった。鼻咽頭炎は、M801801群で4.2%（7/166例）、BBP軟膏群で2.0%（3/153例）、MCT軟膏群で3.8%（6/156例）にみられ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。血中コルチゾール減少は、M801801群で3.6%（6/166例）、BBP軟膏群で1.3%（2/153例）、MCT軟膏群で2.6%（4/156例）発現した。その内、M801801群で2.4%（4/166例）、BBP軟膏群で1.3%（2/153例）、MCT軟膏群で1.3%（2/156例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれも重症度は軽度であり、無治療で軽快又は回復した。

表 2.7.4-6 比較的よく見られる（いずれかの投与群で2%以上）有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.16.0

［PT の発現率が 2%以上］	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
安全性解析対象集団	166	153	156	166	153	156
［感染症および寄生虫症］						
鼻咽頭炎	7（4.2）	3（2.0）	6（3.8）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
［臨床検査］						
血中コルチゾール減少	6（3.6）	2（1.3）	4（2.6）	4（2.4）	2（1.3）	2（1.3）

表2.7.6-21から引用

重症度別の有害事象、発現部位別の有害事象並びに補正カルシウム値又は血清コルチゾール値と関連した有害事象を分析した。

(1) 重症度別の有害事象

SOC、PT、重症度ごとの有害事象を表 2.7.4-7に示した。

高度の有害事象は、M801801群で胸骨骨折が0.6%（1/166例）発現したが、治験薬との因果関係は否定された。中等度の有害事象は、M801801群で頭位性回転性めまいが0.6%（1/166例）、BBP軟膏群でそう痒症が0.7%（1/153例）、MCT軟膏群で皮脂欠乏性湿疹及び接触性皮膚炎がそれぞれ0.6%（1/156例）発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-7 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/JVer.16.0

		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数 (%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33 (19.9)	25 (16.3)	34(21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
［耳および迷路障害］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6-22から引用

表 2.7.4-7 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

［SOC］		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33 (19.9)	25 (16.3)	34 (21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
［眼障害］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［胃腸障害］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	3 (1.8)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クローン病	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6-22から引用

表 2.7.4-7 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33 (19.9)	25 (16.3)	34 (21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
［一般・全身障害および投与部位の状態］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
適用部位そう痒感	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
末梢性浮腫	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
［肝胆道系障害］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.2)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
肝機能異常	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
肝損傷	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［感染症および寄生虫症］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	14 (8.4)	7 (4.6)	9 (5.8)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)
体部白癬	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
毛包炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
単純ヘルペス	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	7 (4.2)	3 (2.0)	6 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6-22から引用

表 2.7.4-7 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33 (19.9)	25 (16.3)	34 (21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
［感染症および寄生虫症］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	14 (8.4)	7 (4.6)	9 (5.8)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)
歯周炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹性湿疹	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位毛包炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［傷害、中毒および処置合併症］	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.2)	1 (0.7)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第２度熱傷	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6-22から引用

表 2.7.4-7 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33 (19.9)	25 (16.3)	34 (21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
［傷害、中毒および処置合併症］	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.2)	1 (0.7)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上顎炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸骨骨折	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱損傷	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［臨床検査］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	10 (6.0)	6 (3.9)	7 (4.5)	7 (4.2)	4 (2.6)	5 (3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
血中カルシウム増加	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中コルチゾール減少	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	6 (3.6)	2 (1.3)	4 (2.6)	4 (2.4)	2 (1.3)	2 (1.3)

表2.7.6-22から引用

表 2.7.4-7 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33 (19.9)	25 (16.3)	34 (21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
［臨床検査］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	10 (6.0)	6 (3.9)	7 (4.5)	7 (4.2)	4 (2.6)	5 (3.2)
血中クレアチニン増加	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン減少	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
血中リン増加	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
［筋骨格系および結合組織障害］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋膜炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6-22から引用

表 2.7.4-7 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33 (19.9)	25 (16.3)	34 (21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
［筋骨格系および結合組織障害］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨壊死	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［神経系障害］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［腎および尿路障害］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［生殖系および乳房障害］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性化乳房	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6-22から引用

表 2.7.4-7 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33 (19.9)	25 (16.3)	34 (21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［皮膚および皮下組織障害］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	4 (2.4)	4 (2.6)	9 (5.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
ざ瘡	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
皮膚乾燥	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6-22から引用

表 2.7.4-7 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

［SOC］ PT		因果関係を問わない M801801群 例数(%)	因果関係を問わない BBP軟膏群 例数(%)	因果関係を問わない MCT軟膏群 例数(%)	因果関係が否定できない M801801群 例数(%)	因果関係が否定できない BBP軟膏群 例数(%)	因果関係が否定できない MCT軟膏群 例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33 (19.9)	25 (16.3)	34 (21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
［皮膚および皮下組織障害］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	4 (2.4)	4 (2.6)	9 (5.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
全身性そう痒症	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［血管障害］	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6-22から引用

(2) 発現部位別の有害事象

いずれかの症例で治験薬投与部位もしくは投与部位を含む局所（投与部位）に発現した有害事象を表 2.7.4-8に示した。M801801群では、適用部位そう痒感及び適用部位毛包炎がそれぞれ0.6%（1/166例）発現し、適用部位毛包炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。BBP軟膏群では、末梢性浮腫、体部白癬及び接触性皮膚炎がそれぞれ0.7%（1/153例）発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。MCT軟膏群では、皮脂欠乏性湿疹及び全身性そう痒症がそれぞれ1.3%（2/156例）、適用部位そう痒感及び接触性皮膚炎がそれぞれ0.6%（1/156例）発現し、適用部位そう痒感及び接触性皮膚炎は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の重症度はすべて軽度であり、無治療又は治療で回復した。

表 2.7.4-8 SOC、PT、発現部位ごとの有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.16.0

〔いずれかの症例で、投与部位、もしくは投与部位を含む局所に発現した有害事象のみを対象〕 〔SOC〕			因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
			M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
	PT		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団			166	153	156	166	153	156
［一般・全身障害および投与部位の状態］								
	適用部位そう痒感	投与部位	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
		投与部位以外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	投与部位	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
		投与部位以外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［感染症および寄生虫症］								
	体部白癬	投与部位	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
		投与部位以外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	適用部位毛包炎	投与部位	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
		投与部位以外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［皮膚および皮下組織障害］								
	接触性皮膚炎	投与部位	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
		投与部位以外	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮脂欠乏性湿疹	投与部位	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		投与部位以外	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身性そう痒症	投与部位	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		投与部位以外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

投与部位：投与部位、もしくは投与部位を含む局所に発現した有害事象
表 2.7.6-23 から引用

(3) 補正カルシウム値又は血清コルチゾール値と関連した有害事象

補正カルシウム値と関連した有害事象として血中カルシウム増加及び高カルシウム血症、血清コルチゾール値と関連した有害事象として血中コルチゾール減少を定義し、これらの有害事象を表 2.7.4-9に、補正カルシウム値及び血清コルチゾール値の経時推移を図 2.7.4-1～図 2.7.4-3及び図 2.7.4-4～図 2.7.4-6に示した。

高カルシウム血症は発現しなかった。血中カルシウム増加は、M801801群で0.6%（1/166例）、MCT軟膏群で0.6%（1/156例）発現した。M801801群の1例は、治験薬投与2週後に補正カルシウム値が基準値上限（10.0 mg/dL）を超える値（10.3 mg/dL）を示したが、治験薬の投与は継続し、4週後（9.8 mg/dL）には基準値範囲内に戻った。MCT軟膏群の1例は、治験薬投与2週後に、中止基準（11.1 mg/dL）を超える値（11.4 mg/dL）を示し、治験薬の投与を中止したが、無治療で回復した。血中カルシウム増加を発現した患者の血漿中MCT濃度は、いずれも定量下限（10 pg/mL）未満であった。なお、治験薬の投与を中止したMCT軟膏群の1例は、治験薬の1日平均使用量が本治験の規定である10 g/日を超えていた。

血中コルチゾール減少は、M801801群で3.6%（6/166例）、BBP軟膏群で1.3%（2/153例）、MCT軟膏群で2.6%（4/156例）に発現した。この内、M801801群で2.4%（4/166例）、BBP軟膏群で1.3%（2/153例）、MCT軟膏群で1.3%（2/156例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれも重症度は軽度であり、無治療で軽快又は回復した。また、血中コルチゾール減少がみられた患者の血漿中BBP濃度は、いずれも定量下限（50 pg/mL）未満であった。

表 2.7.4-9 補正カルシウム値又は血清コルチゾール値と関連した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.16.0

投与群	被験者識別コード	有害事象発現日	有害事象*（PT）	検査時期	検査日	補正カルシウム値 (mg/dL)		血清コルチゾール値 (mg/dL)		血漿中 BBP 濃度 (pg/mL)	血漿中 MCT 濃度 (pg/mL)
M801801 群(n=166)	OA-[redacted]	投与18日目＊	血中カルシウム増加	治療開始日	2013/10/8	9.1		6.8		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/10/25	10.3	H	9.8		BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/11/6	9.8		8.1		BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与15日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/8/7	9		8.7		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/8/21	9.1		3	L	BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/9/4	9.1		4.4	L	BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与開始前6日目＊	全身性そう痒症	治療開始日	2013/8/6	8.8		9		BLQ	BLQ
		投与1日目＊	適用部位疼痛	2 週後	2013/8/22	9.1		0.9	L	BLQ	19.33
		投与17日目＊	血中コルチゾール減少	4 週後／中止日	2013/9/3	8.6		5.5		BLQ	10.56
	OA-[redacted]	投与15日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2014/1/7	9.1		3.9	L	BLQ	BLQ
				2 週後	2014/1/21	9.1		2.9	L	BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2014/2/4	9.2		6.2		BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与26日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/11/08	8.8		6.7		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/11/19	9.0		12.1		BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/12/03	9.7		0.9	L	BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与開始前2日目＊	適用部位そう痒感	治療開始日	2013/07/26	9.1		5.6		BLQ	BLQ
		投与6日目＊	鼻咽頭炎	2 週後	2013/08/09	9.9		2.4	L	BLQ	BLQ
		投与15日目＊	血中コルチゾール減少	4 週後／中止日	2013/08/23	9.8		2.8	L	BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与15日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/08/09	9.2		6.4		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/08/23	9.7		3.0	L	BLQ	28.60
				4 週後／中止日	2013/09/06	9.8		7.3		BLQ	22.80

*補正カルシウム値と関連した有害事象は、血中カルシウム増加（PT コード 10005396）及び高カルシウム血症（PT コード 10020583）

血清コルチゾール値と関連した有害事象は、血中コルチゾール減少（PT コード 10005457）

表2.7.6-24から引用

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-9 補正カルシウム値又は血清コルチゾール値と関連した有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

投与群	被験者識別コード	有害事象発現日	有害事象*（PT）	検査時期	検査日	補正カルシウム値 (mg/dL)		血清コルチゾール値 (mg/dL)		血漿中 BBP 濃度 (pg/mL)	血漿中 MCT 濃度 (pg/mL)
BBP 軟膏群(n=153)	OA-[redacted]	投与30日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/08/20	9.1		7.7		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/09/04	9.4		5.8		BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/09/18	9.2		2.6	L	BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与29日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/09/19	8.1	L	10.5		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/10/03	8.8		10.4		BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/10/17	8.4		3.6	L	BLQ	BLQ
MCT 軟膏群(n=156)	OA-[redacted]	投与開始前9日目＊	適用部位浮腫	治療開始日	2013/10/07	8.7		3.2	L	BLQ	BLQ
		投与開始前9日目＊	乾癬	2 週後	2013/10/21	9.6		2.1	L	BLQ	BLQ
		投与15日目＊	血中コルチゾール減少	4 週後／中止日	2013/11/05	9.2		1.8	L	BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与31日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/10/28	9.7		8.8		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/11/11	9.5		7.2		BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/11/27	9.3		3.2	L	BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与15日目＊	血中カルシウム増加	治療開始日	2013/09/20	9.0		9.4		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/10/04	11.4	H	9.3		BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/10/08	11.6	H	11.4		BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与9日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/12/17	9.5		11.1		BLQ	BLQ
		投与1日目＊	適用部位そう痒感	4 週後／中止日	2013/12/25	9.2		1.3	L	BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与15日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/08/23	8.3		6.1		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/09/06	8.4		3.3	L	BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/09/20	8.2		8.7		BLQ	BLQ

*補正カルシウム値と関連した有害事象は、血中カルシウム増加（PT コード 10005396）及び高カルシウム血症（PT コード 10020583）
血清コルチゾール値と関連した有害事象は、血中コルチゾール減少（PT コード 10005457）
表 2.7.6-24 から引用

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.4.2.1.2 死亡

死亡はみられなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.4-10に示した。

重篤な有害事象は、M801801群で胸骨骨折及び肝損傷が1例発現したが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の詳細は、2.7.6.1.2.4(4)で叙述した。

表 2.7.4-10 重篤な有害事象を発現した被験者一覧（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.16.0

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象(PT)	発現日*(日目)	持続期間**(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
M801801群 (n=166)	OA-[redacted]	男	46	胸骨骨折	10	10	否定できる	高度	重篤	投与量変更せず	軽快
				そう痒症	17	13	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快
				肝損傷	10	31	否定できる	軽度	重篤	投与量変更せず	回復
				擦過傷	10	10	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

*発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

**持続期間は、発現日を 1 日目として、転帰確認日までの日数を算出

表 2.7.6-25 から引用

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

第III相臨床試験では、高カルシウム血症及び治験薬の投与中止に至った有害事象を重要な有害事象として定義したが、高カルシウム血症は発現しなかった。治験薬の投与中止に至った被験者一覧を表 2.7.4-11に示した。重要な有害事象の詳細は、2.7.6.1.2.4(5)で叙述した。

表 2.7.4-11 治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者一覧（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.16.0

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象(PT)	発現日*(日目)	持続期間**(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
BBP 軟膏群 (n=153)	OA-[redacted]	男	84	そう痒症	5	29	否定できる	中等度	非重篤	投与中止	軽快
				末梢性浮腫	5	29	否定できない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
MCT 軟膏群 (n=156)	OA-[redacted]	女	66	血中カルシウム増加	15	15	否定できない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	OA-[redacted]	男	59	腎機能障害	1	11	否定できる	軽度	非重篤	投与中止	回復
	OA-[redacted]	女	45	接触性皮膚炎	5	5	否定できない	軽度	非重篤	投与中止	回復

*発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

**持続期間は、発現日を 1 日目として、転帰確認日までの日数を算出

表 2.7.6-26 から引用

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

第III相臨床試験のSOC、PTごとの有害事象の発現頻度を表 2.7.4-12に示した。いずれかの群で5%以上発現したSOCは「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。SOC別に有害事象を解析した結果、各単剤と比較して、本剤に安全性上問題となるような特記すべき所見はみられなかった。

(1) SOC別の有害事象の解析

1) 感染症および寄生虫症

SOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、M801801群で8.4%（14/166例）、BBP軟膏群で4.6%（7/153例）、MCT軟膏群で5.8%（9/156例）であった。その内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、M801801群で適用部位毛包炎が0.6%（1/166例）、BBP軟膏群で体部白癬が0.7%（1/153例）、MCT軟膏群で毛包炎が0.6%（1/156例）であった。いずれも重症度は軽度であり、治療で回復した。

2) 臨床検査

SOCが「臨床検査」の有害事象の発現頻度は、M801801群で6.0%（10/166例）、BBP軟膏群で3.9%（6/153例）、MCT軟膏群で4.5%（7/156例）であった。その内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、M801801群で血中コルチゾール減少が2.4%（4/166例）、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加及び白血球数減少がそれぞれ0.6%（1/166例）、BBP軟膏群で血中コルチゾール減少が1.3%（2/153例）、血中リン減少及び血中ビリルビン増加がそれぞれ0.7%（1/153例）、MCT軟膏群で血中コルチゾール減少が1.3%（2/156例）、血中カルシウム増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中リン増加がそれぞれ0.6%（1/156例）であった。いずれも重症度は軽度であり、無治療で回復した。

3) 皮膚および皮下組織障害

SOCが「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度は、M801801群で2.4%（4/166例）、BBP軟膏群で3.3%（5/153例）、MCT軟膏群で7.1%（11/156例）であった。その内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は接触性皮膚炎であり、BBP軟膏群及びMCT軟膏群でそれぞれ0.7%（1/153例）、0.6%（1/156例）にみられた。いずれも重症度は軽度であり、無治療又は治療で回復した。

(2) PT別の有害事象の解析

比較的よく見られる（いずれかの投与群で2%以上）有害事象のPT別の結果は、2.7.4.2.1.1で叙述した。

表 2.7.4-12 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.16.0

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	166	153	156	166	153	156
有害事象発現	35 (21.1)	26(17.0)	36(23.1)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
［耳および迷路障害］	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［眼障害］	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［胃腸障害］	3 (1.8)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クローン病	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［一般・全身障害および投与部位の状態］	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
適用部位そう痒感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
［肝胆道系障害］	2 (1.2)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
肝損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［感染症および寄生虫症］	14 (8.4)	7 (4.6)	9 (5.8)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)
鼻咽頭炎	7 (4.2)	3 (2.0)	6 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
体部白癬	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
適用部位毛包炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［傷害、中毒および処置合併症］	3 (1.8)	1 (0.7)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第２度熱傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上顆炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6-20から引用

表 2.7.4-12 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	166	153	156	166	153	156
有害事象発現	35 (21.1)	26(17.0)	36(23.1)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
［傷害、中毒および処置合併症］	3 (1.8)	1 (0.7)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［臨床検査］	10 (6.0)	6 (3.9)	7 (4.5)	7 (4.2)	4 (2.6)	5 (3.2)
血中コルチゾール減少	6 (3.6)	2 (1.3)	4 (2.6)	4 (2.4)	2 (1.3)	2 (1.3)
血中カルシウム増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中リン減少	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中尿素増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［筋骨格系および結合組織障害］	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［神経系障害］	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［腎および尿路障害］	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［生殖系および乳房障害］	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性化乳房	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［皮膚および皮下組織障害］	4 (2.4)	5 (3.3)	11 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
乾癬	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6-20から引用

表 2.7.4-12 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	166	153	156	166	153	156
有害事象発現	35 (21.1)	26(17.0)	36(23.1)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
［皮膚および皮下組織障害］	4 (2.4)	5 (3.3)	11 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
そう痒症	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
［血管障害］	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6-20から引用

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

第III相臨床試験でみられた重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の詳細は、2.7.6.1.2.4で叙述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

第III相臨床試験では、表 2.7.4-13に示した臨床検査を実施し、治験責任医師又は治験分担医師が異常変動と判断したものを有害事象として集計した。

治験薬投与前後の臨床検査値の経時推移図は、5.3.5.1-1図14-34-02-01～図14-34-02-21に示した。

いずれの群も、治験薬投与前後で平均が大きく変動した検査項目はみられなかった。補正カルシウム値又は血清コルチゾール値に関連した有害事象の詳細は、2.7.4.2.1.1 (3)で叙述した。

表 2.7.4-13 臨床検査項目

検査項目	内容
血液学的検査	RBC、Hb、Ht、WBC、Plt
血液生化学的検査	AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP、UN、CREA、CPK、LDH、T-Bil、Na、K、Cl
カルシウム代謝検査	Ca、補正Ca*、IP、ALB
副腎皮質機能検査	血清コルチゾール

*血清アルブミン値<4 g/dLの場合：Payneの補正式を用いて血清カルシウム値を補正する。

【Payneの補正式】補正カルシウム値=実測血清カルシウム値+（4–血清アルブミン値）

血清アルブミン値≥4 g/dLの場合：補正カルシウム値=実測血清カルシウム値

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

第III相臨床試験ではバイタルサインを測定していないため、データは得られていない。

2.7.4.4.2 心電図

第III相臨床試験では心電図を測定していないため、データは得られていない。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因は、性別及び年齢とした。

(1) 性別

性別別のSOC、PTごとの有害事象一覧を表 2.7.4-14に示した。

性別別の有害事象の発現頻度は、男性では、M801801群、BBP軟膏群、MCT軟膏群でそれぞれ21.5%（28/130例）、16.0%（19/119例）、20.8%（25/120例）、女性では、それぞれ19.4%（7/36例）、20.6%（7/34例）、30.6%（11/36例）であった。その内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、男性では、M801801群、BBP軟膏群、MCT軟膏群でそれぞれ6.2%（8/130例）、5.9%（7/119例）、4.2%（5/120例）、女性では、それぞれ2.8%（1/36例）、2.9%（1/34例）、8.3%（3/36例）であった。

いずれの群も、性別間で有害事象の症状及び発現頻度は、ほぼ同様であった。

表 2.7.4-14 性別別のSOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.16.0

		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	性別	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	男性	130	119	120	130	119	120
	女性	36	34	36	36	34	36
有害事象発現	男性	28 (21.5)	19 (16.0)	25 (20.8)	8 (6.2)	7 (5.9)	5 (4.2)
	女性	7 (19.4)	7 (20.6)	11 (30.6)	1 (2.8)	1 (2.9)	3 (8.3)
[耳および迷路障害]	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[眼障害]	男性	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-14 性別別のSOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

［SOC］		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	性別	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	男性	130	119	120	130	119	120
	女性	36	34	36	36	34	36
有害事象発現	男性	28 (21.5)	19 (16.0)	25 (20.8)	8 (6.2)	7 (5.9)	5 (4.2)
	女性	7 (19.4)	7 (20.6)	11 (30.6)	1 (2.8)	1 (2.9)	3 (8.3)
[胃腸障害]	男性	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	2 (5.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クローン病	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	男性	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	男性	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
適用部位そう痒感	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
末梢性浮腫	男性	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[肝胆道系障害]	男性	1 (0.8)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	男性	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝損傷	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[感染症および寄生虫症]	男性	12 (9.2)	4 (3.4)	5 (4.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
	女性	2 (5.6)	3 (8.8)	4 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	男性	6 (4.6)	1 (0.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	2 (5.9)	3 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	男性	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体部白癬	男性	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位毛包炎	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-14 性別別のSOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

［SOC］		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	性別	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	男性	130	119	120	130	119	120
	女性	36	34	36	36	34	36
有害事象発現	男性	28 (21.5)	19 (16.0)	25 (20.8)	8 (6.2)	7 (5.9)	5 (4.2)
	女性	7 (19.4)	7 (20.6)	11 (30.6)	1 (2.8)	1 (2.9)	3 (8.3)
単純ヘルペス	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	男性	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	男性	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹性湿疹	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[傷害、中毒および処置合併症]	男性	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	男性	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第２度熱傷	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上顆炎	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靱帯捻挫	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸骨骨折	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱損傷	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-14 性別別のSOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	性別	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	男性	130	119	120	130	119	120
	女性	36	34	36	36	34	36
有害事象発現	男性	28 (21.5)	19 (16.0)	25 (20.8)	8 (6.2)	7 (5.9)	5 (4.2)
	女性	7 (19.4)	7 (20.6)	11 (30.6)	1 (2.8)	1 (2.9)	3 (8.3)
[臨床検査]	男性	10 (7.7)	5 (4.2)	6 (5.0)	7 (5.4)	3 (2.5)	4 (3.3)
	女性	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.8)
血中コルチゾール減少	男性	6 (4.6)	1 (0.8)	4 (3.3)	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (1.7)
	女性	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
血中カルシウム増加	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
血中リン減少	男性	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	男性	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン増加	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	男性	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[筋骨格系および結合組織障害]	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋膜炎	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨壊死	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-14 性別別のSOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	性別	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	男性	130	119	120	130	119	120
	女性	36	34	36	36	34	36
有害事象発現	男性	28 (21.5)	19 (16.0)	25 (20.8)	8 (6.2)	7 (5.9)	5 (4.2)
	女性	7 (19.4)	7 (20.6)	11 (30.6)	1 (2.8)	1 (2.9)	3 (8.3)
[神経系障害]	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[腎および尿路障害]	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[生殖系および乳房障害]	男性	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性化乳房	男性	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	男性	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	男性	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[皮膚および皮下組織障害]	男性	3 (2.3)	4 (3.4)	8 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	1 (2.9)	3 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
乾癬	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	男性	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
皮脂欠乏性湿疹	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	男性	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	男性	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	男性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-14 性別別のSOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

［SOC］		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	性別	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	男性	130	119	120	130	119	120
	女性	36	34	36	36	34	36
有害事象発現	男性	28 (21.5)	19 (16.0)	25 (20.8)	8 (6.2)	7 (5.9)	5 (4.2)
	女性	7 (19.4)	7 (20.6)	11 (30.6)	1 (2.8)	1 (2.9)	3 (8.3)
[皮膚および皮下組織障害]	男性	3 (2.3)	4 (3.4)	8 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	1 (2.9)	3 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
皮膚嚢腫	男性	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[血管障害]	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	女性	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(2) 年齢

年齢区分は、65歳未満及び65歳以上とした。

年齢別のSOC、PTごとの有害事象一覧を表 2.7.4-15に示した。

年齢別の有害事象の発現頻度は、65歳未満では、M801801群、BBP軟膏群、MCT軟膏群でそれぞれ24.8%（31/125例）、17.1%（19/111例）、25.9%（28/108例）、65歳以上では、それぞれ9.8%（4/41例）、16.7%（7/42例）、16.7%（8/48例）であった。その内、治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は、65歳未満では、M801801群、BBP軟膏群、MCT軟膏群でそれぞれ6.4%（8/125例）、4.5%（5/111例）、6.5%（7/108例）、65歳以上では、それぞれ2.4%（1/41例）、7.1%（3/42例）、2.1%（1/48例）であった。

いずれの群も、年齢区分間で有害事象の症状及び発現頻度は、ほぼ同様であった。

表 2.7.4-15 年齢別のSOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.16.0

		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	年齢	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	125	111	108	125	111	108
	65 歳以上	41	42	48	41	42	48
有害事象発現	65 歳未満	31 (24.8)	19 (17.1)	28 (25.9)	8 (6.4)	5 (4.5)	7 (6.5)
	65 歳以上	4 (9.8)	7 (16.7)	8 (16.7)	1 (2.4)	3 (7.1)	1 (2.1)
[耳および迷路障害]	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[眼障害]	65 歳未満	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[胃腸障害]	65 歳未満	3 (2.4)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クローン病	65 歳未満	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	65 歳以上	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)

表 2.7.4-15 年齢別のSOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

［SOC］		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	年齢	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	125	111	108	125	111	108
	65 歳以上	41	42	48	41	42	48
有害事象発現	65 歳未満	31 (24.8)	19 (17.1)	28 (25.9)	8 (6.4)	5 (4.5)	7 (6.5)
	65 歳以上	4 (9.8)	7 (16.7)	8 (16.7)	1 (2.4)	3 (7.1)	1 (2.1)
[肝胆道系障害]	65 歳未満	2 (1.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	65 歳未満	1 (0.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝損傷	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[感染症および寄生虫症]	65 歳未満	13 (10.4)	6 (5.4)	8 (7.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
	65 歳以上	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	65 歳未満	6 (4.8)	3 (2.7)	5 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	65 歳未満	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体部白癬	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
適用部位毛包炎	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	65 歳未満	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	65 歳未満	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	65 歳未満	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹性湿疹	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-15 年齢別のSOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

［SOC］		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	年齢	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	125	111	108	125	111	108
	65 歳以上	41	42	48	41	42	48
有害事象発現	65 歳未満	31 (24.8)	19 (17.1)	28 (25.9)	8 (6.4)	5 (4.5)	7 (6.5)
	65 歳以上	4 (9.8)	7 (16.7)	8 (16.7)	1 (2.4)	3 (7.1)	1 (2.1)
[傷害、中毒および処置合併症]	65 歳未満	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	65 歳未満	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第２度熱傷	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上顎炎	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靱帯捻挫	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸骨骨折	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱損傷	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[臨床検査]	65 歳未満	9 (7.2)	6 (5.4)	6 (5.6)	6 (4.8)	4 (3.6)	4 (3.7)
	65 歳以上	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.1)
血中コルチゾール減少	65 歳未満	5 (4.0)	2 (1.8)	4 (3.7)	3 (2.4)	2 (1.8)	2 (1.9)
	65 歳以上	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム増加	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
血中リン減少	65 歳未満	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	65 歳未満	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-15 年齢別のSOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

［SOC］		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	年齢	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	125	111	108	125	111	108
	65 歳以上	41	42	48	41	42	48
有害事象発現	65 歳未満	31 (24.8)	19 (17.1)	28 (25.9)	8 (6.4)	5 (4.5)	7 (6.5)
	65 歳以上	4 (9.8)	7 (16.7)	8 (16.7)	1 (2.4)	3 (7.1)	1 (2.1)
[臨床検査]	65 歳未満	9 (7.2)	6 (5.4)	6 (5.6)	6 (4.8)	4 (3.6)	4 (3.7)
	65 歳以上	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.1)
白血球数減少	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン増加	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	65 歳未満	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[筋骨格系および結合組織障害]	65 歳未満	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋膜炎	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨壊死	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[神経系障害]	65 歳未満	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	65 歳未満	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[腎および尿路障害]	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-15 年齢別のSOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	年齢	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	125	111	108	125	111	108
	65 歳以上	41	42	48	41	42	48
有害事象発現	65 歳未満	31 (24.8)	19 (17.1)	28 (25.9)	8 (6.4)	5 (4.5)	7 (6.5)
	65 歳以上	4 (9.8)	7 (16.7)	8 (16.7)	1 (2.4)	3 (7.1)	1 (2.1)
[生殖系および乳房障害]	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性化乳房	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	65 歳未満	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	65 歳未満	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[皮膚および皮下組織障害]	65 歳未満	4 (3.2)	3 (2.7)	7 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	65 歳以上	0 (0.0)	2 (4.8)	4 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
乾癬	65 歳未満	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	65 歳以上	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	65 歳未満	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	65 歳未満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	65 歳未満	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[血管障害]	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	65 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 歳以上	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

2.7.4.5.2 外因性要因

第III相臨床試験では、被髪頭部の尋常性乾癬にはstrongクラス以下のステロイド外用剤、顔面頚部の尋常性乾癬及び尋常性乾癬の皮疹以外の皮膚病変にはmediumクラス以下のステロイド外用剤の使用を可とした。いずれの群も約80%の患者が尋常性乾癬に対して併用薬剤を使用していた。また、いずれの群も約50%の患者が合併症に、約15%の患者が有害事象に対して併用薬剤を使用していた。しかしながら、併用薬剤ごとの患者数は、最も多いもので約20%と少なかったため（2.7.3.6 表2.7.3-18）、集計は行わなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル及びマキサカルシトールは、いずれも臨床現場で広く使用されている医薬品成分であること、第Ⅲ相臨床試験の結果から、本剤と併用薬剤との薬物相互作用を疑わせる事象はみられなかったことから、薬物相互作用に関する検討は実施しなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

第III相臨床試験では、除外基準に「妊婦、授乳中の患者、治験期間中に医師の指導にもとづく適切な方法で避妊を行う意思のない患者、観察開始日に実施した妊娠検査（血清hCG）の結果が基準値上限を超える患者」を規定し、妊婦及び授乳婦は除外した。

治験期間中に妊娠した患者は認められなかったため、妊婦及び授乳婦に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.5 長期投与

第III相臨床試験では、投与期間を4週間と規定したため、長期投与（間歇投与を含む）のデータは得られていない。

2.7.4.5.6 過量投与

第III相臨床試験では、M801801群でマキサカルシトールとして1日平均使用量が250 μg/日を超えた患者は認められなかった。

2.7.4.5.7 薬物乱用

薬物乱用時の兆候及び症状に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル及びマキサカルシトールで注意喚起されていないことから、第III相臨床試験では自動車運転及び機械操作に対する影響は検討していないが、精神障害の有害事象は発現しなかった。

2.7.4.6 市販後データ

本剤と同一基剤、組成の製剤は、いずれの国でも市販されていないため、市販後データはない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-16 第III相臨床試験の除外基準

除外基準
(1) 以下の既往がある患者 1) 重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状） 2) ビタミンD、ビタミンD誘導体又はステロイドに対するアレルギー 3) 局所投与医薬品に対する皮膚過敏症（接触皮膚炎等） (2) 以下の合併がある患者 1) 肝、腎、心、肺等に入院を必要とする程の高度な障害 2) 体幹、上肢及び下肢の尋常性乾癬の皮疹に併発する皮膚疾患 3) アジソン病又はクッシング症候群 (3) 観察期間中にすべてのPSI評価皮疹でPSI合計スコアが5以上減少した患者 (4) 治療開始日に医師の総合評価（IGA）が「なし」若しくは「軽微」と判断された患者 (5) 本治験に一度参加した患者 (6) 治療開始日前4カ月（120日）以内に他の治験に参加した患者 (7) 治療開始日より前に以下の乾癬又は関節リウマチの適応を有する生物学的製剤を使用した患者 1) インフリキシマブ、アダリムマブ：治療開始日前3カ月（90日）以内 2) ウステキヌマブ：治療開始日前4カ月（120日）以内 3) その他、関節リウマチの適応を有する生物学的製剤：治療開始日前3カ月（90日）以内又は当該薬剤の消失半減期の5倍の期間以内のいずれか長いほう (8) 治療開始日前4週間（28日）以内に以下の治療を受けた患者 1) 体幹、上肢、下肢の尋常性乾癬の皮疹に対する光線療法 PUVA、UVA、UVB、narrow-band UVB、エキシマライト・レーザー等 2) 以下の全身投与医薬品（吸入薬、坐薬含む） a) ビタミンD誘導体 b) レチノイド c) カルシウム代謝に影響を及ぼす薬剤 d) 免疫系に影響を及ぼす薬剤 e) その他、乾癬の適応を有する薬剤又は乾癬の治療目的で用いられる薬剤（抗アレルギー薬・抗ヒスタミン薬は除く） (9) 治療開始日前2週間（14日）以内に以下の医薬品を使用した患者 1) ビタミンD誘導体の局所投与医薬品 2) 体幹、上肢及び下肢の尋常性乾癬の皮疹に対する治験薬以外のすべての外用薬 3) 副腎皮質ステロイドの局所投与医薬品。ただし、以下の外用薬の使用は可とした。 a) 被髪頭部の尋常性乾癬の皮疹：strong以下のステロイド外用薬 b) 顔面頸部の尋常性乾癬の皮疹、尋常性乾癬の皮疹以外の皮膚病変：medium以下のステロイド外用薬 (10) 治療開始日前3カ月（90日）以内に乾癬を悪化させる薬剤（リチウム製剤、β受容体遮断薬、抗マラリア薬（クロロキン））の用法・用量を変更した患者 （治療開始日以降も同一の用法・用量から変更不可）

表 2.7.4-16 第III相臨床試験の除外基準 （続き）

除外基準
(11) 観察開始日に実施した臨床検査値が以下のいずれかの基準に該当する患者 1) 補正カルシウム値>基準値上限 2) 血清クレアチニン値≥1.5 mg/dL 3) 血清コルチゾール<基準値下限 4) 血清カリウム≥5.5mEq/L
(12) 観察期間（観察開始日の夜から治療開始日の前日の夜まで）の朝用又は夜用いずれかの治験薬投与遵守率が70.0%未満（小数点第2位以下切り捨て）の患者
(13) 患者が女性の場合、妊婦、授乳中の患者、治験期間中に医師の指導にもとづく適切な方法で避妊を行う意思のない患者、観察開始日に実施した妊娠検査（血清hCG）の結果が基準値上限を超える患者
(14) その他、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として不適格と判断する患者

表 2.7.4-17 合併症一覧（FAS）

	M801801 群	BBP 軟膏 群	MCT 軟膏 群	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
FAS	166	153	156	475
合併症あり	115(69.3)	99 (64.7)	106(67.9)	320(67.4)
合併症名〈MedDRA/J Ver.16.0：PT〉				
高血圧	41 (24.7)	41 (26.8)	51 (32.7)	133(28.0)
糖尿病	11 (6.6)	14 (9.2)	15 (9.6)	40 (8.4)
高脂血症	16 (9.6)	14 (9.2)	9 (5.8)	39 (8.2)
高尿酸血症	12 (7.2)	16 (10.5)	8 (5.1)	36 (7.6)
脂質異常症	8 (4.8)	12 (7.8)	13 (8.3)	33 (6.9)
脂肪肝	9 (5.4)	7 (4.6)	8 (5.1)	24 (5.1)
季節性アレルギー	10 (6.0)	8 (5.2)	4 (2.6)	22 (4.6)
胃食道逆流性疾患	4 (2.4)	7 (4.6)	8 (5.1)	19 (4.0)
不眠症	4 (2.4)	11 (7.2)	4 (2.6)	19 (4.0)
胃炎	6 (3.6)	5 (3.3)	7 (4.5)	18 (3.8)
肝機能異常	7 (4.2)	8 (5.2)	3 (1.9)	18 (3.8)
白内障	3 (1.8)	7 (4.6)	7 (4.5)	17 (3.6)
アレルギー性鼻炎	6 (3.6)	7 (4.6)	4 (2.6)	17 (3.6)
足部白癬	2 (1.2)	6 (3.9)	9 (5.8)	17 (3.6)
背部痛	4 (2.4)	5 (3.3)	7 (4.5)	16 (3.4)
便秘	4 (2.4)	4 (2.6)	8 (5.1)	16 (3.4)
高コレステロール血症	6 (3.6)	3 (2.0)	7 (4.5)	16 (3.4)
良性前立腺肥大症	6 (3.6)	6 (3.9)	1 (0.6)	13 (2.7)
変形性関節症	3 (1.8)	5 (3.3)	5 (3.2)	13 (2.7)
湿疹	5 (3.0)	4 (2.6)	3 (1.9)	12 (2.5)
緑内障	2 (1.2)	5 (3.3)	5 (3.2)	12 (2.5)
狭心症	2 (1.2)	5 (3.3)	4 (2.6)	11 (2.3)
痛風	4 (2.4)	1 (0.7)	6 (3.8)	11 (2.3)
爪真菌症	5 (3.0)	3 (2.0)	3 (1.9)	11 (2.3)

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-05から引用

表 2.7.4-17 合併症一覧（FAS）（続き）

	M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
FAS	166	153	156	475
合併症あり	115(69.3)	99 (64.7)	106(67.9)	320(67.4)
合併症名〈MedDRA/J Ver.16.0：PT〉				
眼乾燥	4 (2.4)	3 (2.0)	3 (1.9)	10 (2.1)
２型糖尿病	1 (0.6)	5 (3.3)	4 (2.6)	10 (2.1)
喘息	4 (2.4)	3 (2.0)	2 (1.3)	9 (1.9)
脳梗塞	3 (1.8)	3 (2.0)	1 (0.6)	7 (1.5)
皮脂欠乏性湿疹	5 (3.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	7 (1.5)
脂漏性皮膚炎	3 (1.8)	2 (1.3)	2 (1.3)	7 (1.5)
皮膚乳頭腫	2 (1.2)	5 (3.3)	0 (0.0)	7 (1.5)
慢性Ｃ型肝炎	2 (1.2)	4 (2.6)	0 (0.0)	6 (1.3)
アレルギー性結膜炎	1 (0.6)	4 (2.6)	1 (0.6)	6 (1.3)
緊張性膀胱	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (1.9)	6 (1.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.6)	3 (2.0)	2 (1.3)	6 (1.3)
肥満	2 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.3)	6 (1.3)
骨粗鬆症	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.9)	6 (1.3)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (1.3)
アルコール性肝疾患	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (1.1)
関節痛	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (2.6)	5 (1.1)
筋肉痛	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (1.9)	5 (1.1)
睡眠時無呼吸症候群	2 (1.2)	2 (1.3)	1 (0.6)	5 (1.1)
変形性脊椎症	2 (1.2)	1 (0.7)	2 (1.3)	5 (1.1)
椎間板突出	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (2.6)	5 (1.1)
筋骨格硬直	0 (0.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.1)
眼精疲労	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (0.8)
胆石症	1 (0.6)	3 (2.0)	0 (0.0)	4 (0.8)
慢性副鼻腔炎	3 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (0.8)
齲歯	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (0.8)
うつ病	3 (1.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.8)
胃潰瘍	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (0.8)
過敏性腸症候群	2 (1.2)	2 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.8)
片頭痛	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.6)	4 (0.8)
股部白癬	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.6)	4 (0.8)
大腸ポリープ	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.9)	4 (0.8)
末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.6)	4 (0.8)
金属アレルギー	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (0.8)
貧血	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (0.6)
不整脈	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (0.6)
心房細動	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (0.6)
皮膚嚢腫	2 (1.2)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.6)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (0.6)
月経困難症	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (0.6)
てんかん	2 (1.2)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.6)

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-05から引用

表 2.7.4-17 合併症一覧（FAS）（続き）

	M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
FAS	166	153	156	475
合併症あり	115(69.3)	99 (64.7)	106(67.9)	320(67.4)
合併症名〈MedDRA/J Ver.16.0：PT〉				
胃ポリープ	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (0.6)
頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (0.6)
過角化	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	3 (0.6)
メニエール病	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.6)
心筋梗塞	2 (1.2)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.6)
爪カンジダ症	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (0.6)
末梢性ニューロパチー	2 (1.2)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.6)
不安障害	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (0.6)
皮脂欠乏症	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (0.6)
腎機能障害	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (0.6)
ざ瘡	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.4)
アクロコルドン	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
円形脱毛症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.4)
バセドウ病	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.4)
心不全	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.4)
浮動性めまい	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
十二指腸潰瘍	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.4)
肝嚢胞	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.4)
アルコール性肝炎	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.4)
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.4)
鼻茸	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
鼻咽頭炎	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
高眼圧症	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.4)
関節周囲炎	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.4)
歯周炎	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.4)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.4)
乾癬性関節症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.4)
腎嚢胞	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.4)
関節リウマチ	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.4)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.4)
皮膚びらん	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
腱炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.4)
硝子体浮遊物	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.4)

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-05から引用

表 2.7.4-17 合併症一覧（FAS）（続き）

	M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
FAS	166	153	156	475
合併症あり	115(69.3)	99 (64.7)	106(67.9)	320(67.4)
合併症名〈MedDRA/J Ver.16.0：PT〉				
上気道の炎症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.4)
白癬感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.4)
動脈瘤	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
閉塞隅角緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
冠動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
石綿肺症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心房粗動	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
房室ブロック	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
バレット食道	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
膀胱癌	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
体部白癬	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
気管支炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
右脚ブロック	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿路結石	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
カンジダ症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性心不全	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
心肥大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
頚腕症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
口唇炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性肝炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
潰瘍性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
角膜びらん	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
膀胱炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
感音性難聴	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
アルツハイマー型認知症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
腸憩室	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
口内乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
気分変調性障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
脳室上衣細胞腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-05から引用

表 2.7.4-17 合併症一覧（FAS）（続き）

	M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
FAS	166	153	156	475
合併症あり	115(69.3)	99 (64.7)	106(67.9)	320(67.4)
合併症名〈MedDRA/J Ver.16.0：PT〉				
乳腺線維腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
毛包炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
食物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
せつ	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
萎縮性胃炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性糸球体腎炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
耐糖能障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Ｂ型肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
Ｃ型肝炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
高プロラクチン血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
ビタミン欠乏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
特発性血小板減少性紫斑病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
間擦疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鉄欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
関節拘縮	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
ケロイド瘢痕	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
単麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
心筋炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
近視	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
爪変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
視神経萎縮	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
外耳炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
膵仮性嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
パニック障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
爪囲炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
頻尿	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
赤血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-05から引用

表 2.7.4-17 合併症一覧（FAS）（続き）

	M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
FAS	166	153	156	475
合併症あり	115(69.3)	99 (64.7)	106(67.9)	320(67.4)
合併症名〈MedDRA/J Ver.16.0：PT〉				
炎症後色素沈着変化	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
点状角膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
紫斑	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
老人性紫斑	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
網膜剥離	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
統合失調症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
脂漏性角化症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
顎下腺腫大	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
緊張性頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血栓性静脈炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
甲状腺嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
慢性甲状腺炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
斜頚	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
２１トリソミー	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
静脈瘤	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝炎ウイルスキャリアー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
ビタミンＢ１２欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
尋常性白斑	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
胸郭出口症候群	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
左室肥大	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
黄斑円孔	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
冠動脈ステント挿入	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
粉砕骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
非アルコール性脂肪性肝炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
血小板非減少性紫斑病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
手皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
甲状腺腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
骨格損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
突発難聴	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)

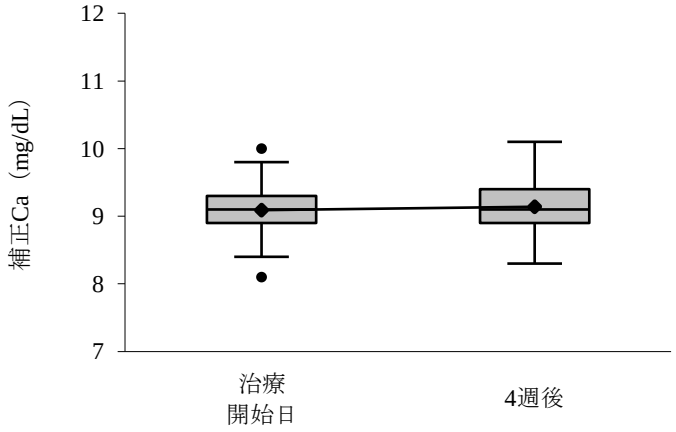
総括報告書（5.3.5.1-1）表14-05から引用

表 2.7.4-17 合併症一覧（FAS）（続き）

	M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
FAS	166	153	156	475
合併症あり	115(69.3)	99 (64.7)	106(67.9)	320(67.4)
合併症名〈MedDRA/J Ver.16.0：PT〉				
ビタミンＢ群欠乏	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
適応障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
糖尿病性腎症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
動脈閉塞性疾患	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
びまん性汎細気管支炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
動脈硬化性網膜症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
加齢黄斑変性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
正常眼圧緑内障	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
膵神経内分泌腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
皮膚腫瘤	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ＨＴＬＶ－１キャリアー	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性色素性紫斑	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
半月板損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)

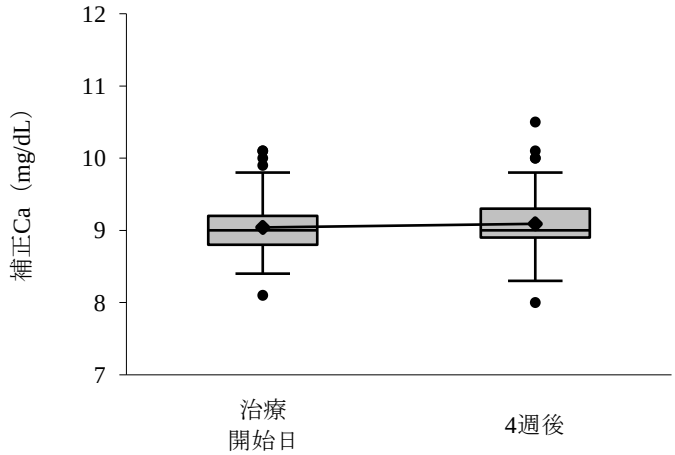
総括報告書（5.3.5.1-1）表14-05から引用

図 2.7.4-1　補正カルシウム値の経時推移（安全性解析対象集団、M801801群）



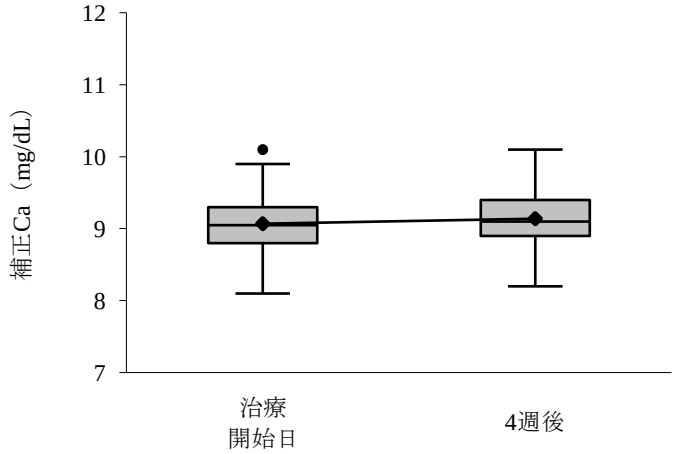
総括報告書（5.3.5.1-1）図14-34-02-18から引用

図 2.7.4-2 補正カルシウム値の経時推移（安全性解析対象集団、BBP軟膏群）



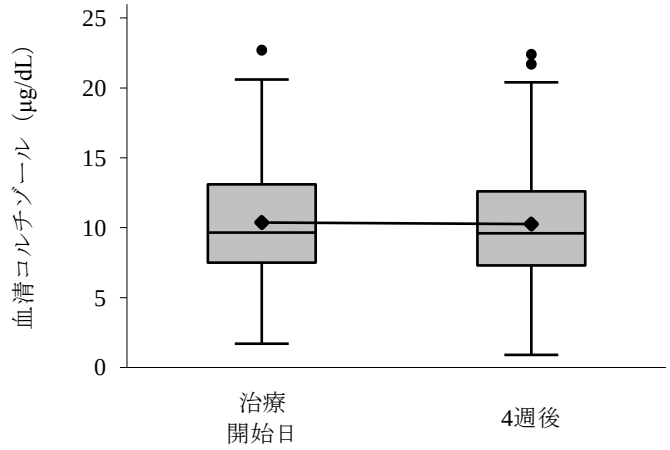
総括報告書（5.3.5.1-1）図14-34-02-18から引用

図 2.7.4-3 補正カルシウム値の経時推移（安全性解析対象集団、MCT軟膏群）



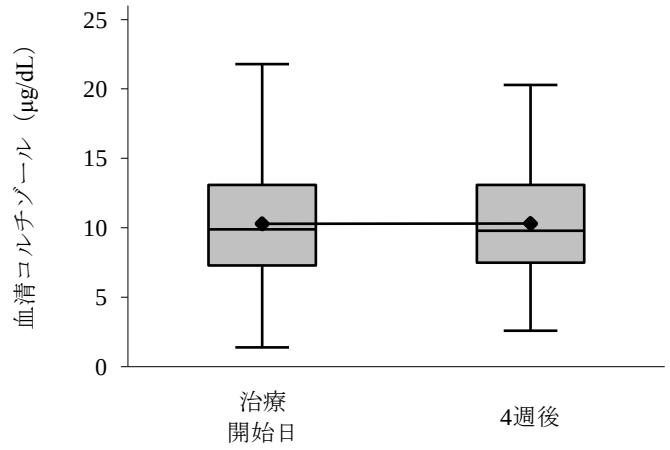
総括報告書（5.3.5.1-1）図14-34-02-18から引用

図 2.7.4-4 血清コルチゾール値の経時推移（安全性解析対象集団、M801801群）



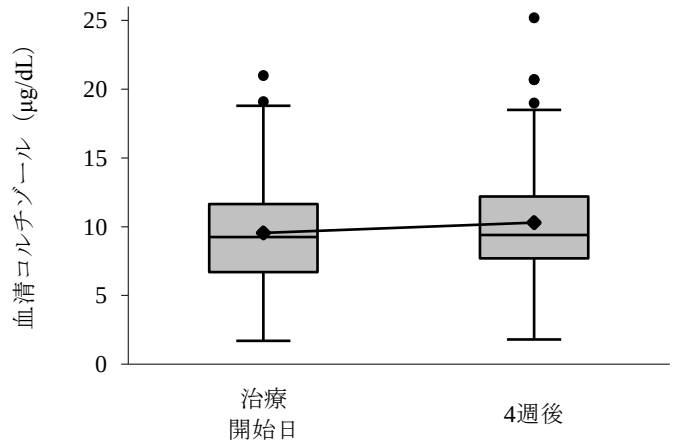
総括報告書（5.3.5.1-1）図14-34-02-21から引用

図 2.7.4-5 血清コルチゾール値の経時推移（安全性解析対象集団、BBP軟膏群）



総括報告書（5.3.5.1-1）図14-34-02-21から引用

図 2.7.4-6血清コルチゾール値の経時推移（安全性解析対象集団、MCT軟膏群）



総括報告書（5.3.5.1-1）図14-34-02-21から引用

2.7.4.8 参考文献

1) アンテベート®軟膏0.05%、アンテベート®クリーム0.05%、アンテベート®ローション0.05% インタビューフォーム. 第4版. 鳥居薬品株式会社. 2012.
2) オキサロール®軟膏25 μg/g、オキサロール®ローション25 μg/g　インタビューフォーム. 第12版. マルホ株式会社. 2012.

マーデュオックス軟膏
（マキサカルシトール/ベタメタゾン酪酸エステル
プロピオン酸エステル配合剤）

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.5　参考文献

中外製薬株式会社

目次

頁
2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

2.7　臨床概要　における参考文献の掲載先を以下に示した。

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法：該当なし

2.7.2　臨床薬理試験：該当なし

2.7.3　臨床的有効性：2.7.3.7 参考文献

2.7.4　臨床的安全性：2.7.4.8 参考文献

マーデュオックス軟膏
（マキサカルシトール/ベタメタゾン酪酸エステル
プロピオン酸エステル配合剤）

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.6　個々の試験のまとめ

中外製薬株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
M801801	1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
BBP軟膏	M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
MCT軟膏	M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg含有する軟膏剤
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BSA	Body surface area：体表面積に対する皮疹面積の割合（%）
DLQI	Dermatology Life Quality Index
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
hCG	Human chorionic gonadotropin：ヒト絨毛性ゴナドトロピン
IGA	Investigator Global assessment：医師の総合評価
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition： ICH 国際医薬用語集日本語版
mPASI	modified Psoriasis area and severity index： 頭頸部の評価を除いた上肢、下肢、体幹のPASI
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
PSI	Psoriasis Severity Index
PT	Preferred term：基本語
PUVA	Psoralen plus ultraviolet A
SOC	System organ class：器官別大分類
UVA	Ultraviolet A（wavelength between 320 and 400 nm）：長波長紫外線
UVB	Ultraviolet B（wavelength between 290 and 320 nm）：中波長紫外線

目次

頁
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 M801801の尋常性乾癬に対する第III相臨床試験 5
2.7.6.1.1 治験方法の概要 5
2.7.6.1.2 結果 12
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取扱い 12
2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 14
2.7.6.1.2.3 有効性 20
2.7.6.1.2.4 安全性 27
2.7.6.1.2.5 結論 46

2.7.6 個々の試験のまとめ

尋常性乾癬に対する臨床試験パッケージを表 2.7.6-1に示した。

表 2.7.6-1尋常性乾癬に対する臨床試験パッケージ

試験の種類	試験番号（資料区分）	試験の目的	デザイン	被験者数	治験薬の用法・用量 投与期間	試験期間	報告書の添付場所
第III相	M801801-01（評価）	尋常性乾癬患者に対する有効性及び安全性の検討	二重盲検ランダム化実薬対照並行群間多施設共同	尋常性乾癬患者 仮登録：550例 本登録：475例 M801801群：166例 BBP軟膏群：153例 MCT軟膏群：156例	1日2回4週間 体幹、上肢、下肢の尋常性乾癬の皮疹に対し、適量単純塗布する。なお、治験薬の使用量は10 g/日以下とする。 M801801群 （朝：M801801プラセボ、夜：M801801） BBP軟膏群 （朝：M801801プラセボ、夜：BBP軟膏） MCT軟膏群 （朝：MCT軟膏、夜：MCT軟膏）	2013.06~ 2014.02	5.3.5.1-1

BBP軟膏：M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤

MCT軟膏：M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg含有する軟膏剤

2.7.6.1 M801801の尋常性乾癬に対する第III相臨床試験

［5.3.5.1-1］（評価資料）

2.7.6.1.1 治験方法の概要

治験の表題：M801801の尋常性乾癬に対する第III相臨床試験

治験責任医師：髙河　慎介他、計71名

治験実施医療機関：医療法人　新青会　川口工業総合病院他、計70施設

治験期間：2013年6月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2014年2月[redacted]日（最終の被験者の規定来院日）

開発フェーズ：第III相

目的：尋常性乾癬患者を対象に、BBP軟膏及びMCT軟膏を対照としてM801801の有効性及び安全性を二重盲検並行群間比較試験により検討する。

治験のデザイン：二重盲検、ランダム化、実薬対照、並行群間、多施設共同

対象：尋常性乾癬患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 観察開始日及び治療開始日に体幹、上肢及び下肢のBSA（体表面積に対する皮疹面積の割合）の合計が20%未満の患者
(2) 観察開始日及び治療開始日に以下のPSI評価皮疹を有する患者
  1) 皮疹面積が10 cm^2以上である
  2) 体幹、上肢、下肢（手首及び足首より先端を除く領域）に存在する
  3) PSI合計スコアが15以上であり、かつ各皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）のPSIスコアがいずれも4以上である
(3) 観察開始日及び治療開始日にmPASIが4.5以上である患者
(4) 16歳以上（同意取得時の年齢）
(5) 外来患者

除外基準：以下の基準のいずれかに該当する患者は、本治験の対象から除外した。

(1) 以下の既往がある患者
  1) 重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状）
  2) ビタミンD、ビタミンD誘導体又はステロイドに対するアレルギー
  3) 局所投与医薬品に対する皮膚過敏症（接触皮膚炎等）
(2) 以下の合併がある患者
  1) 肝、腎、心、肺等に入院を必要とする程の高度な障害
  2) 体幹、上肢及び下肢の尋常性乾癬の皮疹に併発する皮膚疾患
  3) アジソン病又はクッシング症候群
(3) 観察期間中にすべてのPSI評価皮疹でPSI合計スコアが5以上減少した患者
(4) 治療開始日に医師の総合評価（IGA）が「なし」若しくは「軽微」と判断された患者
(5) 本治験に一度参加した患者
(6) 治療開始日前4カ月（120日）以内に他の治験に参加した患者

(7) 治療開始日より前に以下の乾癬又は関節リウマチの適応を有する生物学的製剤を使用した患者
  1) インフリキシマブ、アダリムマブ：治療開始日前3カ月（90日）以内
  2) ウステキヌマブ：治療開始日前4カ月（120日）以内
  3) その他、関節リウマチの適応を有する生物学的製剤：治療開始日前3カ月（90日）以内又は当該薬剤の消失半減期の5倍の期間以内のいずれか長いほう
(8) 治療開始日前4週間（28日）以内に以下の治療を受けた患者
  1) 体幹、上肢、下肢の尋常性乾癬の皮疹に対する光線療法（PUVA、UVA、UVB、narrow-band UVB、エキシマライト・レーザー等）
  2) 以下の全身投与医薬品（吸入薬、坐薬含む）
    a) ビタミンD誘導体
    b) レチノイド
    c) カルシウム代謝に影響を及ぼす薬剤
    d) 免疫系に影響を及ぼす薬剤
    e) その他、乾癬の適応を有する薬剤又は乾癬の治療目的で用いられる薬剤（抗アレルギー薬・抗ヒスタミン薬は除く）
(9) 治療開始日前2週間（14日）以内に以下の医薬品を使用した患者
  1) ビタミンD誘導体の局所投与医薬品
  2) 体幹、上肢及び下肢の尋常性乾癬の皮疹に対する治験薬以外のすべての外用薬
  3) 副腎皮質ステロイドの局所投与医薬品
    ただし、以下の外用薬の使用は可とした。
    a) 被髪頭部の尋常性乾癬の皮疹：strong以下のステロイド外用薬
    b) 顔面頸部の尋常性乾癬の皮疹、尋常性乾癬の皮疹以外の皮膚病変：medium以下のステロイド外用薬
(10) 治療開始日前3カ月（90日）以内に乾癬を悪化させる薬剤（リチウム製剤、β受容体遮断薬、抗マラリア薬（クロロキン））の用法・用量を変更した患者（治療開始日以降も同一の用法・用量から変更不可）
(11) 観察開始日に実施した臨床検査値が以下のいずれかの基準に該当する患者
  1) 補正カルシウム値>基準値上限
  2) 血清クレアチニン値≥1.5 mg/dL
  3) 血清コルチゾール<基準値下限
  4) 血清カリウム≥5.5mEq/L
(12) 観察期間（観察開始日の夜から治療開始日の前日の夜まで）の朝用又は夜用いずれかの治験薬投与遵守率が70.0%未満（小数点第2位以下切り捨て）の患者
(13) 患者が女性の場合、妊婦、授乳中の患者、治験期間中に医師の指導にもとづく適切な方法で避妊を行う意思のない患者、観察開始日に実施した妊娠検査（血清hCG）の結果が基準値上限を超える患者
(14) その他、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として不適格と判断する患者

目標症例数：450例（M801801群：150例、BBP軟膏群：150例、MCT軟膏群：150例）
＜症例数の設定根拠＞

本試験の目的は、BBP軟膏に対するM801801（以下、本剤）の優越性及びMCT軟膏に対する本剤の優越性の両方を検証することである。そこで、試験全体の検出力を80%に保持するために、検定1回あたりの検出力を90%とした。PSI変化量の差を1.7、その標準偏差を4.5の仮定の下、検出力90%、有意水準両側5%として、二標本t検定を適用した場合の必要症例数は149例となった。そこで、本試験の必要症例数を3群で450例（150例 × 3群）と設定した。

＜PSI変化量の差の設定根拠＞

各単剤と本剤との差を、MCT軟膏とBBP軟膏の併用療法（MCTとBBPの朝夕塗り分け）と、MCT軟膏の単独療法を比較した左右比較試験を基に検討した。参考とした試験では、MCT軟膏とBBP軟膏の併用療法（朝；MCT軟膏、夕；BBP軟膏）とMCT軟膏単独療法の有効性を、紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑の各皮膚所見（0から4の5段階評価）を基に検討していた。なお、参考とした試験は各皮膚所見の推移図が掲載されているのみであったため、推移図から開始時と4週後の値を読み取った。推移図から読み取った投与前及び4週時点における各皮膚所見のスコアを表 2.7.6-2に示した。

併用療法と単独療法の紅斑、浸潤・肥厚及び鱗屑の合計スコアの差は1.0であった。参考とした試験の皮膚所見スコアは0から4の5段階であり、第III相臨床試験のPSIスコア（0から8の9段階）の半分のスケールであった。そこで、PSIとして考えるために、2倍した2.0をMCT軟膏＋BBP軟膏の併用療法とMCT軟膏の差とした。

表 2.7.6-2 MCT軟膏とBBP軟膏の併用療法における皮膚所見スコア

投与群	評価時期	皮膚所見スコア			開始時との差			
		紅斑	浸潤・肥厚	鱗屑	紅斑	浸潤・肥厚	鱗屑	計
併用療法	開始時	2.8	2.4	2.4	-	-	-	-
	4週後	1.2	0.6	0.8	1.6	1.8	1.6	5.0
単独療法	開始時	2.8	2.4	2.4	-	-	-	-
	4週後	1.7	1.0	0.9	1.1	1.4	1.5	4.0

MCT軟膏＋BBP軟膏の併用療法とBBP軟膏の差は、参照可能な文献がなかったため、MCTの類薬であるカルシポトリオールとBBPと同じクラスのステロイドであるベタメタゾンジプロピオン酸エステルの配合剤（Daivobet）の臨床試験を参考に推定した。参考とした試験と本試験は、デザイン及びエンドポイントが異なるものの、Daivobetの臨床試験から、ビタミンD_3とステロイドとの4週後の薬効の差を検討した。ステロイド（ベタメタゾンジプロピオン酸エステル）のPASI減少率は57.2%、ビタミンD_3（カルシポトリオール）のPASI減少率は46.1%であり（表 2.7.6-3）、ビタミンD_3のPASI減少率はステロイドのPASI減少率の約85%（57.2×0.85=48.62≒46.1）であった。そこで、ステロイドの薬効を1とした時、ビタミンD_3の薬効は85%に相当すると推察し、MCT軟膏＋BBP軟膏の併用療法とBBP軟膏の差をMCT軟膏＋BBP軟膏の併用療法とMCT軟膏の差2.0の85%と考え、PSI変化量の差を1.7（=2.0×0.85）と仮定した。

以上より、本剤と各単剤とのPSI変化量の差を、より保守的な1.7と見積もることとした。

表 2.7.6-3 Daivobetの臨床試験におけるPASI減少率

薬剤	Daivobet	Betamethasone dipropionate	Calcipotriol	Vehicle
n	490	476	480	157
Mean	71.3%	57.2%	46.1%	22.7%

PSI変化量の差の標準偏差は、文献から情報が得られなかったため、開発中の[redacted]製剤[redacted]の[redacted]を参考に見積もった（表 2.7.6-4）。[redacted]週後の標準偏差が[redacted][redacted]週後の標準偏差が[redacted]であったことから、薬剤の違いを考慮し、やや保守的に4.5を本試験での各単剤と本剤とのPSI変化量の差の標準偏差と仮定した。

表 2.7.6-4 [redacted]

	n	[redacted]
[redacted]	Mean SD	
[redacted]	Mean SD	
[redacted]	Mean SD	

前治療：除外基準(7)～(10)に該当する患者を除外した。

治験薬：観察期間用治験薬：M801801プラセボ
治療期間用治験薬：M801801、BBP軟膏、MCT軟膏、M801801プラセボ

用量及び投与方法：

(1) 観察期間（2週間）
M801801プラセボを1日2回（朝、夜）、治験薬塗布部位の皮疹に対し、適量単純塗布した。なお、治療開始日来院の朝は治験薬を塗布しなかった。

(2) 治療期間（4週間）
治療期間用治験薬を1日2回（朝、夜）、治験薬塗布部位の皮疹に対し、適量単純塗布した。なお、1週後、2週後、4週後又は中止来院日の朝は治験薬を塗布しなかった（ただし、朝に治験薬を塗布した後に治験責任医師又は治験分担医師により治験中止が判断され、当日中に中止来院日となった場合は除いた）。

投与群	使用薬剤	
	朝	夜
M801801 群	M801801 プラセボ	M801801
BBP 軟膏群	M801801 プラセボ	BBP 軟膏
MCT 軟膏群	MCT 軟膏	MCT 軟膏

併用禁止薬剤・併用禁止療法：

観察開始日の診察時から治療開始4週後又は中止来院日の診察時まで、以下の薬剤の服用及び療法の併用は禁止した。

(1) すべての剤型のビタミンD誘導体

(2) 体幹、上肢及び下肢の尋常性乾癬の皮疹に対する治験薬以外のすべての外用薬
(3) 副腎皮質ステロイドの局所投与医薬品
ただし、以下の外用薬の使用は可とした。
1) 被髪頭部の尋常性乾癬の皮疹：strong以下のステロイド外用薬
2) 顔面頸部の尋常性乾癬の皮疹、尋常性乾癬の皮疹以外の皮膚病変：medium以下のステロイド外用薬
(4) 体幹、上肢、下肢の尋常性乾癬の皮疹に対する光線療法（PUVA、UVA、UVB、narrow-band UVB、エキシマライト・レーザー等）
(5) 以下の全身投与医薬品（吸入剤、坐剤を含む）
1) 乾癬又は関節リウマチの適応を有する生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ等）
2) レチノイド
3) カルシウム代謝に影響を及ぼす薬剤
4) 免疫系に影響を及ぼす薬剤
5) その他、乾癬の適応を有する薬剤又は乾癬の治療目的に用いられる薬剤（抗アレルギー薬・抗ヒスタミン薬は除く）
(6) 乾癬を悪化させるリチウム製剤、β受容体遮断薬、抗マラリア薬（クロロキン）の新規開始及び用法・用量の変更
(7) 他の開発中の薬剤、医療機器

調査・観察項目：表 2.7.6-5のスケジュールに従い、調査・観察を行った。
(1) 被験者背景：原疾患（診断名、発症時期、そう痒の有無）、診療区分、同意取得日、身長、体重、生年月日、性別、既往歴、合併症
(2) 併用薬剤、併用療法
(3) 皮膚所見：PSI、BSA、mPASI、IGA
(4) DLQI
(5) 写真撮影
(6) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、カルシウム代謝検査、副腎皮質機能検査
(7) 妊娠検査（妊娠可能な女性を対象に実施）
(8) 血漿中薬物濃度測定
(9) 有害事象：内容、重篤度、重症度、発現日、処置（有害事象に対する処置、治験薬の処置）、転帰、転帰日（転帰確認日）、治験薬との因果関係
(10) 治験薬の投与遵守状況

評価基準：
(1) 有効性
1) 主要評価項目：4週後のPSI合計スコア
2) 副次評価項目：4週後のmPASI減少率
3) その他の主な評価項目
a) 各評価日のPSI合計スコア
b) 各評価日の各皮膚所見のPSIスコア
c) 各評価日のPSIスコア（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）が（2、2、2）以下の被験者の割合

d) 各評価日のmPASI減少率
e) 各評価日のmPASI50達成率
f) 各評価日のmPASI75達成率
g) 各評価日の医師の総合評価（IGA）が「なし」又は「軽微」と判定された被験者の割合
h) 4週後のDLQI
i) 各評価日のBSA

(2) 安全性
1) 有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値異常変動）
2) 臨床検査値の経時推移
3) 血漿中薬物濃度

解析方法：

(1) 有効性（FAS）
1) 主要評価項目：4週後のPSI合計スコア

投与群別に各評価時期（治療開始日、1週後、2週後及び4週後）のPSI合計スコア及び治療開始日からのPSI合計スコアの変化量の要約統計量（四分位数を含む）を算出した。各評価時期のPSI合計スコアを応答変数とし、評価時期間の相関構造をUnstructuredと仮定した混合効果モデルを用い、反復測定分散分析を行った。4週後のPSI合計スコアは、投与群別の最小二乗平均、標準誤差及び最小二乗平均の95%信頼区間を算出した。更に、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均、標準誤差及び差の最小二乗平均の95%信頼区間及びP値を算出した。

2) 副次評価項目：4週後のmPASI減少率

投与群別に、各評価時期のmPASI、治療開始日からの変化量及び変化率の要約統計量（四分位数を含む）を算出した。各評価時期のmPASI減少率を応答変数とし、評価時期、投与群及び評価時期×投与群の交互作用を固定効果、治療開始日のmPASIを共変量、評価時期間の相関構造をUnstructuredと仮定した混合効果モデルを用い、反復測定分散分析を行った。4週後のmPASI減少率は、投与群別の最小二乗平均、標準誤差及び最小二乗平均の95%信頼区間を算出した。更に、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均、標準誤差及び差の最小二乗平均の95%信頼区間及びP値を算出した。

(2) 安全性（安全性解析対象集団）

因果関係別、投与群別に、有害事象、重症度ごとの有害事象、重要な有害事象、重篤な有害事象の発現例数、発現率及び発現件数を求めた。MedDRA/Jを用いて、因果関係別、投与群別にSOC、PTごとの発現例数及び発現率を求めた。重症度別も同様に求めた。

臨床検査値は、投与群、評価時期ごとに各検査項目の要約統計量を求めた。また、投与群ごとに、各検査項目の前後プロット（又はシフトテーブル）を作成した。

なお、補正カルシウム又は血清コルチゾール値、及びそれらに関連した有害事象発現症例については、血漿中薬物濃度及び治験薬使用量と関連した検討を行った。

表 2.7.6-5 調査・観察スケジュール

		観察 開始日	治療 開始日	1週後	2週後	4週後 (中止来院日)
基準日		-14	1	8	15	29 (中止日)
許容日		-21～-14	－	6～10	12～18	26～32 (中止日+3日)
同意取得		○[a]				
被験者背景の調査		○[b]	○[b]			
併用薬剤・併用療法の確認		→	→	→	→	→
皮膚所見（PSI、BSA、mPASI、IGA）		○[b]	○[b]	○	○	○
症例登録		仮登録	本登録			
DLQI			○			○
写真撮影[c]（PSI評価皮疹）		○	○	○	○	○
臨床検査	血液学的検査	○[d]	○			○
	血液生化学的検査	○[d]	○			○
	カルシウム代謝検査	○[d]	○	△[e]	○	○
	副腎皮質機能検査	○[d]	○		○	○
	妊娠検査（血清hCG）[f]	○[d]				
血漿中薬物濃度測定			○		○	○
観察期間用治験薬の投与[g]		→(2週間)→				
治療期間用治験薬の投与[g]			→	→	→(4週間)→	→
有害事象の調査		→	→	→	→	→
治験薬投与状況の確認			○	○	○	○

a 治験のための調査・観察を実施する前に被験者本人から文書による同意を取得した（被験者が未成年者の場合、その代諾者からも文書による同意を取得した。観察開始日と同意取得日は同日も可とした)。
同意取得日から観察開始日まで1カ月（30日）を超えた場合は、文書による同意を再度取得した。

b 仮登録前及び本登録前に実施した。

c 観察開始日は1～3カ所のPSI評価皮疹を撮影し、治療開始日以降は1カ所選択されたPSI評価皮疹を撮影した。

d 本登録までに結果を確認した。

e 基準値上限<治療開始日の補正カルシウム値<11.1 mg/dLであった場合は、必須とした。

f 女性を対象に実施した。ただし、妊娠が確実に不可能と判断された女性（別の医学的理由を伴わずに12カ月以上無月経の女性（閉経)、子宮を全摘出した女性等）を除いた。

g 治験薬投与開始以降の来院日は治験薬を塗布させず被験者を来院させ、皮膚所見を評価した。

2.7.6.1.2 結果

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取扱い

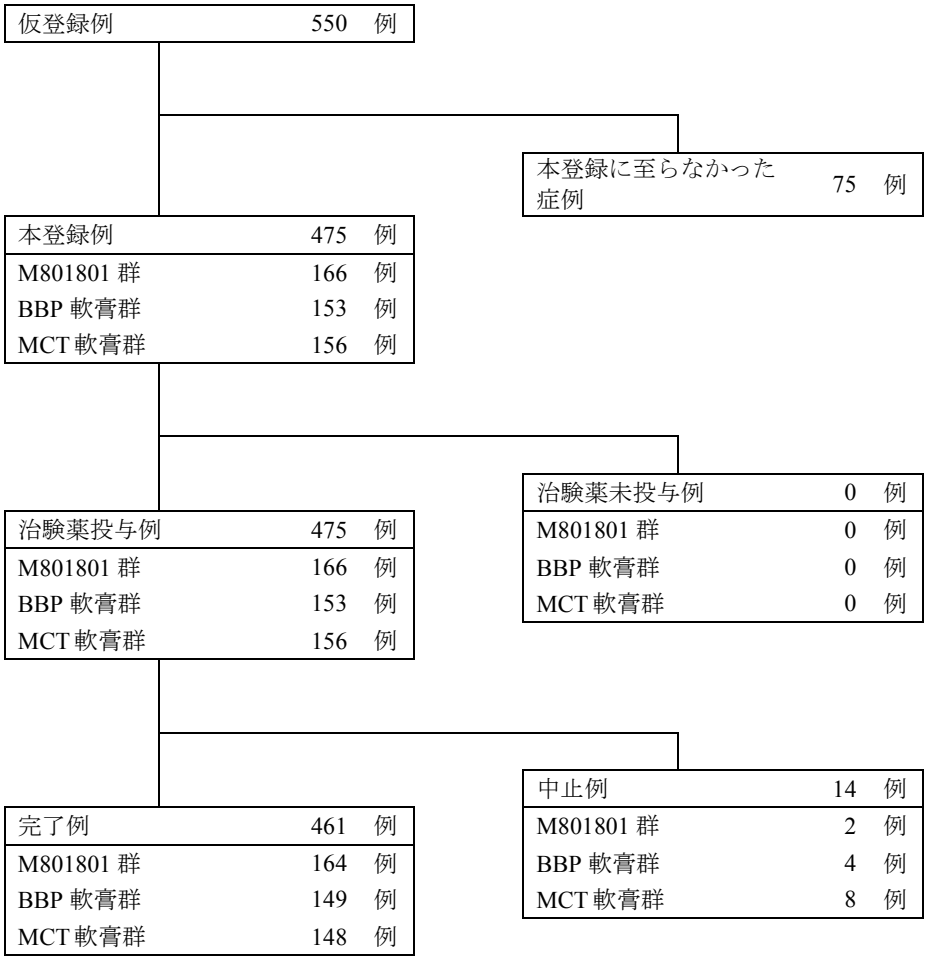
(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-1に、本登録後の中止症例の有無とその内訳を表 2.7.6-6に示した。

治験参加に同意した患者のうち、550例が仮登録された。本登録した475例に治験薬が割り付けられ、全例に治験薬が投与された。試験を完了した被験者は461例で、その内訳は、M801801群で164例、BBP軟膏群で149例、MCT軟膏群で148例であった。

治験を中止した14例の内訳は、M801801群が2例、BBP軟膏群が4例、MCT軟膏群が8例であり、MCT軟膏群で中止した症例が多かった。MCT軟膏群で最も多かった中止理由は「原疾患の悪化により治験を中止すべきと判断した（3例）」であった。

図 2.7.6-1 被験者の内訳



総括報告書（5.3.5.1-1）図10-1から引用

表 2.7.6-6 本登録後の中止症例の有無とその内訳

		M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群	計
		例数	例数	例数	例数
本登録例		166	153	156	475
完了例		164	149	148	461
中止		2	4	8	14
	mPASI が 0 となった。	0	0	0	0
	治療開始日以降の臨床検査値が中止基準に該当した。	1	1	2	4
	被験者の安全性を損なう恐れがあると判断した。	0	0	0	0
	有害事象により、治験の継続が困難となった。	0	1	1	2
	被験者の妊娠が判明した。	0	0	0	0
	原疾患の悪化により、治験を中止すべきと判断した。	0	1	3	4
	選択基準違反又は除外基準に抵触することが判明した。	1	1	0	2
	被験者（被験者が未成年の場合には代諾者を含む）から治験中止の申し出があった。	0	0	1	1
	被験者が来院できないことで治験の継続が不可能となった。	0	0	0	0
	治験依頼者により治験が中止された。	0	0	0	0
	治験依頼者が、GCP 不遵守あるいは重大又は継続した治験実施計画書からの逸脱と判断した。	0	0	0	0
	その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験を中止すべきであると判断した。	0	0	1	1

総括報告書（5.3.5.1-1）表10-1から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

本登録後の治験実施計画書から重要な逸脱の有無とその内訳を表 2.7.6-7に示した。

治験実施計画書からの重要な逸脱は、2.1%（10/475例）であった。その内訳は、「d：併用禁止薬を使用したあるいは併用禁止療法を受けた被験者」が8例、「a：組入基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた被験者」が5例、「c：治療方法や用量が不適切であった被験者」が1例であった。

逸脱の内容及び発現頻度は、群間でほぼ同様であった。

表 2.7.6-7 治験実施計画書からの重要な逸脱の有無と内訳

〔本登録症例の逸脱〕			M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群	計
本登録		例数	166	153	156	475
逸脱	なし	例数 (%)	161(97.0)	150(98.0)	154(98.7)	465(97.9)
	あり	例数 (%)	5(3.0)	3(2.0)	2(1.3)	10(2.1)
	a	例数 [件数]	4 [4]	1 [1]	0 [0]	5 [5]
	b	例数 [件数]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
	c	例数 [件数]	0 [0]	0 [0]	1 [1]	1 [1]
	d	例数 [件数]	4 [4]	3 [3]	1 [1]	8 [8]
	e	例数 [件数]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]

［逸脱理由］
a. 組入基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた被験者
b. 治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった被験者
c. 治療方法や用量が不適切であった被験者
d. 併用禁止薬を使用したあるいは併用禁止療法を受けた被験者
e. その他
総括報告書（5.3.5.1-1）表10-2から引用

(3) 解析したデータセット

有効性解析対象集団（FAS）の内訳を表 2.7.6-8に示した。

本登録された475例（M801801群：166例、BBP軟膏群：153例、MCT軟膏群：156例）すべてが、FAS対象となった。PPSは453例（M801801群：157例、BBP軟膏群：148例、MCT軟膏群：148例）が対象となった。

表 2.7.6-8 有効性解析対象集団（FAS）の内訳

		M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群	計
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
本登録例		166	153	156	475
FAS	対象	166(100.0)	153(100.0)	156(100.0)	475(100.0)
	除外	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
除外理由					
尋常性乾癬ではないことが判明した症例		0	0	0	0
割付後に 1 度も治験薬を投与していない症例		0	0	0	0
割付後の有効性に関する評価データが 1 つもない症例		0	0	0	0

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-1から引用

2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FASの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-9に、要約統計量を表 2.7.6-10に示した。すべての項目で、群間に分布の違いはみられなかった。

PPSも同様の結果であった（5.3.5.1-1表14-04-02-01及び表14-04-02-02）。

(1) 人口統計学的特性

性別は、M801801群で男性が78.3%（130/166例）、女性が21.7%（36/166例）、BBP軟膏群で77.8%（119/153例）、22.2%（34/153例）、MCT軟膏群で76.9%（120/156例）、23.1%（36/156例）であり、いずれの群も男性が多く組み入れられた。年齢（平均±標準偏差）は、M801801群で53.0±14.8歳、BBP軟膏群で54.9±14.8歳、MCT軟膏群で56.4±13.2歳であり、いずれの群も50歳以上の割合が半数以上であった。

(2) 尋常性乾癬に関する特性

尋常性乾癬の罹患期間は、いずれの群も10年未満が多かった。いずれの群も、尋常性乾癬のそう痒が「あり」の患者は90%以上、80%以上の患者が尋常性乾癬の治療を目的に、観察開始日までステロイド又はVD_3を使用していた。PSI評価部位は約60%が下肢で、下腿が最も多かった。

治療開始日のPSI合計スコアは、いずれの群も16以上19以下、治療開始日のmPASIは、7以上12未満（moderate）の患者が多く組み入れられた。治療開始日のIGAは、いずれの群も約70%が中等度であった。

表 2.7.6-9 人口統計学的及び他の基準値の特性（例数、割合）（FAS）

		M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群
		例数(%)	例数(%)	例数(%)
FAS		166	153	156
年齢	16 歳以上 20 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	20 歳以上 30 歳未満	7 (4.2)	5 (3.3)	0 (0.0)
	30 歳以上 40 歳未満	26 (15.7)	21 (13.7)	20 (12.8)
	40 歳以上 50 歳未満	41 (24.7)	34 (22.2)	32 (20.5)
	50 歳以上 60 歳未満	29 (17.5)	31 (20.3)	34 (21.8)
	60 歳以上 70 歳未満	35 (21.1)	34 (22.2)	47 (30.1)
	70 歳以上 80 歳未満	26 (15.7)	21 (13.7)	17 (10.9)
	80 歳以上	2 (1.2)	7 (4.6)	6 (3.8)
性別	男性	130 (78.3)	119 (77.8)	120 (76.9)
	女性	36 (21.7)	34 (22.2)	36 (23.1)
体重	50kg 未満	9 (5.4)	10 (6.5)	8 (5.1)
	50kg 以上 60kg 未満	31 (18.7)	32 (20.9)	35 (22.4)
	60kg 以上 70kg 未満	43 (25.9)	40 (26.1)	53 (34.0)
	70kg 以上 80kg 未満	44 (26.5)	38 (24.8)	28 (17.9)
	80kg 以上	39 (23.5)	33 (21.6)	32 (20.5)
尋常性乾癬の罹患期間	不明	2 (1.2)	7 (4.6)	4 (2.6)
	10 年未満	71 (42.8)	58 (37.9)	59 (37.8)
	10 年以上 20 年未満	58 (34.9)	54 (35.3)	53 (34.0)
	20 年以上 30 年未満	23 (13.9)	24 (15.7)	27 (17.3)
	30 年以上	12 (7.2)	10 (6.5)	13 (8.3)
尋常性乾癬による	なし	10 (6.0)	9 (5.9)	8 (5.1)
そう痒の有無	あり	156 (94.0)	144 (94.1)	148 (94.9)

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-2から引用

表 2.7.6-9 人口統計学的及び他の基準値の特性（例数、割合）（FAS）（続き）

		M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群
		例数(%)	例数(%)	例数(%)
FAS		166	153	156
尋常性乾癬に対する前治療の有無	なし	20 (12.0)	18 (11.8)	21 (13.5)
	あり	146 (88.0)	135 (88.2)	135 (86.5)
観察開始日までに使用している体幹、上肢又は下肢の乾癬治療を目的としたステロイドの有無	なし	28 (16.9)	33 (21.6)	40 (25.6)
	あり	138(83.1)	120 (78.4)	116 (74.4)
観察開始日までに使用している体幹、上肢又は下肢の乾癬治療を目的とした VD_3 の有無	なし	64 (38.6)	61 (39.9)	61 (39.1)
	あり	102(61.4)	92 (60.1)	95 (60.9)
観察開始日までに使用している体幹、上肢又は下肢の乾癬治療を目的としたステロイド又は VD_3 の有無	なし	22 (13.3)	22 (14.4)	26 (16.7)
	あり	144(86.7)	131 (85.6)	130 (83.3)
PSI 評価皮疹の部位*	体幹（胸部、腹部、背部、腰部）	42 (25.3)	42 (27.5)	33 (21.2)
	上肢（上腕、肘伸側、肘屈側、前腕）	25 (15.1)	26 (17.0)	26 (16.7)
	下肢（大腿、膝伸側、膝屈側、下腿、臀部）	100(60.2)	85 (55.6)	97 (62.2)
PSI 評価皮疹の部位詳細*	体幹（胸部）	5 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
	体幹（腹部）	2 (1.2)	4 (2.6)	7 (4.5)
	体幹（背部）	29 (17.5)	27 (17.6)	15 (9.6)
	体幹（腰部）	6 (3.6)	11 (7.2)	9 (5.8)
	上肢（上腕）	6 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上肢（肘伸側）	17 (10.2)	23 (15.0)	21 (13.5)
	上肢（肘屈側）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	上肢（前腕）	3 (1.8)	3 (2.0)	6 (3.8)
	下肢（大腿）	10 (6.0)	11 (7.2)	11 (7.1)
	下肢（膝伸側）	22 (13.3)	21 (13.7)	19 (12.2)
	下肢（膝屈側）	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.6)
	下肢（下腿）	59 (35.5)	40 (26.1)	50 (32.1)
	下肢（臀部）	9 (5.4)	13 (8.5)	16 (10.3)
治療開始日の PSI スコア紅斑	4	8 (4.8)	8 (5.2)	5 (3.2)
	5	41 (24.7)	33 (21.6)	33 (21.2)
	6	62 (37.3)	57 (37.3)	58 (37.2)
	7	38 (22.9)	36 (23.5)	40 (25.6)
	8	17 (10.2)	19 (12.4)	20 (12.8)
治療開始日の PSI スコア浸潤/肥厚	4	3 (1.8)	3 (2.0)	3 (1.9)
	5	49 (29.5)	50 (32.7)	46 (29.5)
	6	71 (42.8)	56 (36.6)	71 (45.5)
	7	31 (18.7)	35 (22.9)	21 (13.5)
	8	12 (7.2)	9 (5.9)	15 (9.6)

*評価部位が2カ所以上チェックされている場合は重複集計

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-2から引用

表 2.7.6-9 人口統計学的及び他の基準値の特性（例数、割合）（FAS）（続き）

		M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群
		例数(%)	例数(%)	例数(%)
FAS		166	153	156
治療開始日の PSI スコア	4	22 (13.3)	19 (12.4)	22 (14.1)
鱗屑	5	58 (34.9)	57 (37.3)	54 (34.6)
	6	59 (35.5)	52 (34.0)	56 (35.9)
	7	22 (13.3)	21 (13.7)	16 (10.3)
	8	5 (3.0)	4 (2.6)	8 (5.1)
治療開始日の PSI スコア	15 以下	44 (26.5)	32 (20.9)	23 (14.7)
合計	16 以上 19 以下	87 (52.4)	81 (52.9)	102 (65.4)
	20 以上	35 (21.1)	40 (26.1)	31 (19.9)
治療開始日の BSA	1%未満	40 (24.1)	32 (20.9)	24 (15.4)
体幹	1%以上 2%未満	30 (18.1)	34 (22.2)	32 (20.5)
	2%以上 5%未満	53 (31.9)	41 (26.8)	49 (31.4)
	5%以上	43 (25.9)	46 (30.1)	51 (32.7)
治療開始日の BSA	1%未満	41 (24.7)	38 (24.8)	30 (19.2)
上肢	1%以上 1.5%未満	38 (22.9)	38 (24.8)	38 (24.4)
	1.5%以上 2.5%未満	45 (27.1)	38 (24.8)	47 (30.1)
	2.5%以上	42 (25.3)	39 (25.5)	41 (26.3)
治療開始日の BSA	2%未満	37 (22.3)	22 (14.4)	22 (14.1)
下肢	2%以上 4%未満	43 (25.9)	41 (26.8)	44 (28.2)
	4%以上 6%未満	32 (19.3)	36 (23.5)	31 (19.9)
	6%以上	54 (32.5)	54 (35.3)	59 (37.8)
治療開始日の BSA	3%未満（軽症）	17 (10.2)	14 (9.2)	8 (5.1)
合計	3%以上 10%未満（中等症）	84 (50.6)	68 (44.4)	73 (46.8)
	10%以上（重症）	65 (39.2)	71 (46.4)	75 (48.1)
治療開始日の mPASI の	0	17 (10.2)	15 (9.8)	7 (4.5)
皮膚所見・体幹	1	15 (9.0)	18 (11.8)	30 (19.2)
紅斑	2	41 (24.7)	38 (24.8)	44 (28.2)
	3	71 (42.8)	64 (41.8)	50 (32.1)
	4	22 (13.3)	18 (11.8)	25 (16.0)
治療開始日の mPASI の	0	21 (12.7)	17 (11.1)	15 (9.6)
皮膚所見・体幹	1	16 (9.6)	19 (12.4)	24 (15.4)
浸潤/肥厚	2	46 (27.7)	49 (32.0)	47 (30.1)
	3	72 (43.4)	56 (36.6)	59 (37.8)
	4	11 (6.6)	12 (7.8)	11 (7.1)
治療開始日の mPASI の	0	20 (12.0)	16 (10.5)	16 (10.3)
皮膚所見・体幹	1	20 (12.0)	22 (14.4)	33 (21.2)
鱗屑	2	72 (43.4)	59 (38.6)	53 (34.0)
	3	48 (28.9)	51 (33.3)	46 (29.5)
	4	6 (3.6)	5 (3.3)	8 (5.1)
治療開始日の mPASI の	6 未満	38 (22.9)	41 (26.8)	48 (30.8)
皮膚所見・体幹	6 以上 9 未満	74 (44.6)	62 (40.5)	57 (36.5)
合計	9 以上	54 (32.5)	50 (32.7)	51 (32.7)

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-2から引用

表 2.7.6-9 人口統計学的及び他の基準値の特性（例数、割合）（FAS）（続き）

		M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群
		例数(%)	例数(%)	例数(%)
FAS		166	153	156
治療開始日の mPASI の	0	11 (6.6)	8 (5.2)	8 (5.1)
皮膚所見・上肢	1	20 (12.0)	19 (12.4)	22 (14.1)
紅斑	2	53 (31.9)	50 (32.7)	57 (36.5)
	3	66 (39.8)	61 (39.9)	55 (35.3)
	4	16 (9.6)	15 (9.8)	14 (9.0)
治療開始日の mPASI の	0	13 (7.8)	9 (5.9)	9 (5.8)
皮膚所見・上肢	1	17 (10.2)	21 (13.7)	17 (10.9)
浸潤/肥厚	2	61 (36.7)	49 (32.0)	65 (41.7)
	3	63 (38.0)	62 (40.5)	53 (34.0)
	4	12 (7.2)	12 (7.8)	12 (7.7)
治療開始日の mPASI の	0	14 (8.4)	9 (5.9)	9 (5.8)
皮膚所見・上肢	1	22 (13.3)	30 (19.6)	24 (15.4)
鱗屑	2	72 (43.4)	60 (39.2)	79 (50.6)
	3	48 (28.9)	53 (34.6)	37 (23.7)
	4	10 (6.0)	1 (0.7)	7 (4.5)
治療開始日の mPASI の	6 未満	43 (25.9)	38 (24.8)	37 (23.7)
皮膚所見・上肢	6 以上 9 未満	67 (40.4)	67 (43.8)	87 (55.8)
合計	9 以上	56 (33.7)	48 (31.4)	32 (20.5)
治療開始日の mPASI の	0	3 (1.8)	2 (1.3)	1 (0.6)
皮膚所見・下肢	1	8 (4.8)	5 (3.3)	6 (3.8)
紅斑	2	40 (24.1)	35 (22.9)	29 (18.6)
	3	81 (48.8)	82 (53.6)	94 (60.3)
	4	34 (20.5)	29 (19.0)	26 (16.7)
治療開始日の mPASI の	0	3 (1.8)	2 (1.3)	1 (0.6)
皮膚所見・下肢	1	8 (4.8)	6 (3.9)	5 (3.2)
浸潤/肥厚	2	44 (26.5)	40 (26.1)	50 (32.1)
	3	89 (53.6)	81 (52.9)	79 (50.6)
	4	22 (13.3)	24 (15.7)	21 (13.5)
治療開始日の mPASI の	0	4 (2.4)	2 (1.3)	2 (1.3)
皮膚所見・下肢	1	11 (6.6)	11 (7.2)	15 (9.6)
鱗屑	2	64 (38.6)	51 (33.3)	64 (41.0)
	3	74 (44.6)	77 (50.3)	65 (41.7)
	4	13 (7.8)	12 (7.8)	10 (6.4)
治療開始日の mPASI の	6 未満	15 (9.0)	12 (7.8)	13 (8.3)
皮膚所見・下肢	6 以上 9 未満	67 (40.4)	61 (39.9)	69 (44.2)
合計	9 以上	84 (50.6)	80 (52.3)	74 (47.4)
治療開始日の mPASI	7 未満（mild）	36 (21.7)	39 (25.5)	32 (20.5)
	7 以上 12 未満（moderate）	70 (42.2)	60 (39.2)	71 (45.5)
	12 以上（severe）	60 (36.1)	54 (35.3)	53 (34.0)
治療開始日の IGA	軽度	40 (24.1)	34 (22.2)	26 (16.7)
	中等度	112(67.5)	103 (67.3)	115 (73.7)
	高度	14 (8.4)	16 (10.5)	15 (9.6)

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-2から引用

表 2.7.6-10 人口統計学的及び他の基準値の特性（要約統計量）（FAS）

		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
FAS		166	153	156
年齢	例数	166	153	156
(歳)	平均	53.0	54.9	56.4
	標準偏差	14.8	14.8	13.2
	最小値	21	23	31
	中央値	52.0	54.0	57.0
	最大値	81	89	87
身長	例数	166	153	156
(cm)	平均	166.93	166.07	165.05
	標準偏差	8.35	8.11	8.76
	最小値	146.0	142.8	146.0
	中央値	167.45	166.80	166.00
	最大値	184.0	183.0	187.0
体重	例数	166	153	156
(kg)	平均	69.94	69.17	68.33
	標準偏差	13.22	13.76	13.75
	最小値	44.0	41.7	42.0
	中央値	69.50	68.00	66.00
	最大値	112.0	125.0	123.0
治療開始日の BSA　体幹	例数	166	153	156
(%)	平均	3.08	3.15	3.40
	標準偏差	3.13	2.97	2.90
	最小値	0.0	0.0	0.0
	中央値	2.00	2.00	2.50
	最大値	13.0	13.0	12.0
治療開始日の BSA　上肢	例数	166	153	156
(%)	平均	1.71	1.74	1.91
	標準偏差	1.24	1.33	1.47
	最小値	0.0	0.0	0.0
	中央値	1.50	1.50	2.00
	最大値	5.0	6.0	10.0
治療開始日の BSA　下肢	例数	166	153	156
(%)	平均	4.38	4.78	4.83
	標準偏差	3.22	3.26	3.11
	最小値	0.0	0.0	0.0
	中央値	4.00	4.00	4.65
	最大値	15.0	16.0	14.0
治療開始日の BSA　合計	例数	166	153	156
(%)	平均	9.17	9.67	10.14
	標準偏差	5.43	5.62	5.43
	最小値	0.6	0.9	1.1
	中央値	8.00	9.00	9.00
	最大値	19.5	19.0	19.5

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-3から引用

2.7.6.1.2.3 有効性

(1) 主要評価項目（4週後のPSI合計スコア）

1) データの要約

本試験では、各評価時期のPSI合計スコアを応答変数とし、評価時期間の相関構造をUnstructuredと仮定した混合効果モデルを用い、反復測定分散分析を行った。本試験はランダム化試験であったため、治療開始日のPSI合計スコアに関して、投与群間で同一の平均及び標準偏差を持つと仮定し、治療開始日のPSI合計スコアは投与群間で併合した。

投与群別に各評価時期（治療開始日、1週後、2週後及び4週後）のPSI合計スコア及び治療開始日からの変化量の要約統計量（四分位数を含む）を算出した（表 2.7.6-11）。また、PSI合計スコア（平均±標準偏差）の経時推移図を作成した（5.3.5.1-1図14-08-01-05）。

表 2.7.6-11 PSI合計スコアの要約統計量（FAS）

FAS（M801801 群 166 例、BBP 軟膏群 153 例、MCT 軟膏群 156 例）

群	時点	例数	平均	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	欠測例数
M801801 群	治療開始日	166	17.7	2.4	15	15.0	18.0	19.0	24	0
	1 週後	166	10.7	4.7	0	7.0	11.0	14.0	24	0
	2 週後	164	7.2	4.3	0	4.0	7.0	9.0	22	2
	4 週後	164	4.6	4.0	0	2.0	3.0	6.0	21	2
BBP 軟膏群	治療開始日	153	17.7	2.4	15	16.0	17.0	20.0	24	0
	1 週後	153	12.7	4.2	2	10.0	13.0	16.0	24	0
	2 週後	149	9.7	4.9	1	6.0	9.0	13.0	20	4
	4 週後	149	7.4	5.4	0	3.0	7.0	11.0	20	4
MCT 軟膏群	治療開始日	156	17.8	2.3	15	16.0	17.0	19.0	24	0
	1 週後	156	13.8	4.1	5	11.0	14.0	16.0	24	0
	2 週後	151	11.0	4.8	1	7.0	11.0	14.0	24	5
	4 週後	149	7.9	5.0	0	4.0	7.0	11.0	23	7

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-5から引用

2) 群間比較

各投与群、各評価時期のPSI合計スコアの最小二乗平均を表 2.7.6-12に、群間比較の結果を表 2.7.6-13に、PSI合計スコア（最小二乗平均±標準誤差）の経時推移図を図 2.7.6-2に示した。

4週後のPSI合計スコアの群間比較では、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は–2.8829、–3.3694であり、いずれも統計学的で有意であった（$P < 0.001$）。

PPSも同様の結果であった（5.3.5.1-1表14-08-02-01～表14-08-02-03及び図14-08-02-04～図14-08-02-05）。

表 2.7.6-12 PSI合計スコアの最小二乗平均（FAS）

FAS（M801801 群 166 例、BBP 軟膏群 153 例、MCT 軟膏群 156 例）

群	時点	最小二乗平均 推定量	標準誤差	95%CI 下限	95%CI 上限	自由度
M801801 群	治療開始日	17.7284	0.1079	17.5165	17.9404	474
	1 週後	10.7039	0.3096	10.0957	11.3121	533
	2 週後	7.1719	0.3415	6.5009	7.8429	507
	4 週後	4.5298	0.3627	3.8171	5.2425	484
BBP 軟膏群	治療開始日	17.7284	0.1079	17.5165	17.9404	474
	1 週後	12.7528	0.3213	12.1217	13.3840	531
	2 週後	9.7174	0.3556	9.0187	10.4160	508
	4 週後	7.4127	0.3788	6.6684	8.1570	487
MCT 軟膏群	治療開始日	17.7284	0.1079	17.5165	17.9404	474
	1 週後	13.6857	0.3185	13.0600	14.3113	532
	2 週後	11.0188	0.3527	10.3258	11.7117	510
	4 週後	7.8992	0.3766	7.1593	8.6391	491

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-6から引用

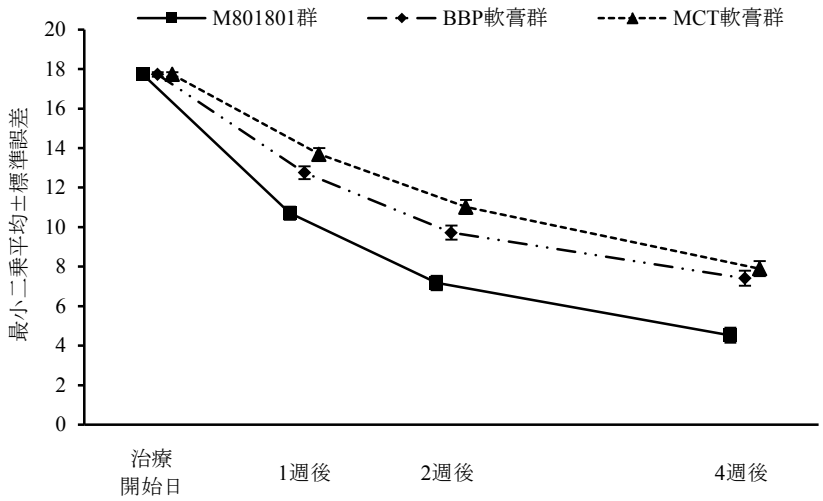
表 2.7.6-13 PSI合計スコアの群間比較（FAS）

FAS（M801801 群 166 例、BBP 軟膏群 153 例、MCT 軟膏群 156 例）

群	時点	最小二乗平均 推定値	95%CI 下限	95%CI 上限	標準誤差	自由度	t 値	p 値
M801801 群	1 週後	-2.0489	-2.8845	-1.2134	0.4252	472	-4.82	<.001
vs.	2 週後	-2.5455	-3.4827	-1.6082	0.4770	466	-5.34	<.001
BBP 軟膏群	4 週後	-2.8829	-3.8949	-1.8709	0.5150	462	-5.60	<.001
M801801 群	1 週後	-2.9817	-3.8131	-2.1504	0.4231	472	-7.05	<.001
vs.	2 週後	-3.8469	-4.7799	-2.9138	0.4748	466	-8.10	<.001
MCT 軟膏群	4 週後	-3.3694	-4.3782	-2.3606	0.5133	464	-6.56	<.001

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-7から引用

図 2.7.6-2 PSI合計スコア（最小二乗平均 ± 標準誤差）の経時推移図（FAS）



総括報告書（5.3.5.1-1）図11-1から引用

(2) 副次評価項目（4週後のmPASI減少率）

1) データの要約

投与群別に、各評価時期のmPASI、治療開始日からの変化量及び変化率の要約統計量（四文位数を含む）を算出した（表 2.7.6-14）。また、mPASI減少率（平均±標準偏差）の経時推移図を作成した（5.3.5.1-1表14-10-01-05）。

表 2.7.6-14 mPASIの要約統計量（FAS）

FAS（M801801 群 166 例、BBP 軟膏群 153 例、MCT 軟膏群 156 例）

項目	群	時点	例数	平均	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	欠測例数
生値	M801801 群	治療開始日	166	10.44	4.29	4.5	7.00	9.75	13.60	22.2	0
		1 週後	166	6.85	3.73	1.2	4.40	6.00	9.00	22.6	0
		2 週後	165	5.02	3.28	0.6	2.70	4.20	6.30	19.8	1
		4 週後	165	3.74	3.11	0.0	1.60	2.90	4.60	19.8	1
	BBP 軟膏群	治療開始日	153	10.69	4.32	4.5	6.90	9.90	14.40	21.6	0
		1 週後	153	8.24	4.40	1.6	4.90	7.40	10.80	26.4	0
		2 週後	149	6.83	4.13	0.4	3.70	6.20	9.00	21.0	4
		4 週後	149	5.71	4.29	0.4	2.70	4.50	7.40	25.8	4
	MCT 軟膏群	治療開始日	156	10.60	4.03	4.5	7.40	9.85	13.55	21.6	0
		1 週後	156	9.05	4.69	2.3	5.80	8.10	11.10	36.0	0
		2 週後	151	7.60	4.30	1.2	4.60	6.50	9.60	25.8	5
		4 週後	149	5.76	4.02	0.4	3.00	4.80	7.20	27.3	7
変化量	M801801 群	1 週後	166	-3.59	2.78	-12.8	-5.20	-3.05	-1.50	1.2	0
		2 週後	165	-5.39	3.21	-15.9	-6.80	-4.60	-3.20	0.0	1
		4 週後	165	-6.68	3.78	-17.0	-9.20	-6.30	-4.00	10.4	1
	BBP 軟膏群	1 週後	153	-2.46	2.81	-15.3	-3.90	-2.20	-0.70	12.0	0
		2 週後	149	-3.89	3.19	-17.1	-5.50	-3.60	-2.00	5.8	4
		4 週後	149	-5.01	3.75	-17.1	-6.80	-4.40	-3.00	10.6	4
	MCT 軟膏群	1 週後	156	-1.55	3.16	-10.9	-2.85	-1.20	0.00	21.6	0
		2 週後	151	-2.87	3.10	-12.9	-4.50	-2.80	-1.10	10.6	5
		4 週後	149	-4.68	3.50	-14.4	-6.50	-4.20	-2.60	12.1	7
減少率 (%)	M801801 群	1 週後	166	33.98	21.12	-17.4	19.23	32.52	48.15	86.3	0
		2 週後	165	51.76	21.16	0.0	36.88	53.73	66.67	93.4	1
		4 週後	165	63.64	27.94	-173.3	51.54	66.67	82.22	100.0	1
	BBP 軟膏群	1 週後	153	24.18	23.11	-83.3	7.23	23.08	37.50	77.3	0
		2 週後	149	37.59	25.88	-38.2	20.59	38.10	55.56	91.1	4
		4 週後	149	48.42	29.14	-69.7	30.19	51.90	73.24	94.7	4
	MCT 軟膏群	1 週後	156	15.11	24.33	-150.0	0.00	14.77	29.48	59.6	0
		2 週後	151	28.20	25.14	-69.7	9.09	29.09	44.19	81.0	5
		4 週後	149	45.73	26.96	-79.6	27.96	48.08	63.58	92.9	7

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-8から引用

2) 群間比較

各評価時期のmPASI減少率を応答変数とし、評価時期、投与群及び評価時期×投与群の交互作用を固定効果、治療開始日のmPASIを共変量、評価時期間の相関構造をUnstructuredと仮定した混合モデルを用い、反復測定分散分析を行った。各投与群、各評価時期の

mPASI減少率の最小二乗平均を表 2.7.6-15に、群間比較の結果を表 2.7.6-16に、mPASI減少率（最小二乗平均±標準誤差）の経時推移図を図 2.7.6-3に示した。

4週後のmPASI減少率において、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は15.8241、19.5853であり、いずれも統計学的に有意であった（$P < 0.001$）。

PPSも同様の結果であった（5.3.5.1-1表14-10-02-01～表14-10-02-03及び図14-10-02-04～図14-10-02-05）。

表 2.7.6-15 mPASI減少率の最小二乗平均（FAS）

FAS（M801801 群 166 例、BBP 軟膏群 153 例、MCT 軟膏群 156 例）

群	時点	最小二乗平均 推定量	標準誤差	95%CI		自由度
				下限	上限	
M801801 群	1 週後	33.9536	1.7745	30.4667	37.4405	471
	2 週後	51.8360	2.0110	47.8829	55.7891	411
	4 週後	63.7071	2.2854	59.2145	68.1997	408
BBP 軟膏群	1 週後	24.2204	1.8485	20.5880	27.8527	471
	2 週後	37.0047	2.1029	32.8711	41.1383	416
	4 週後	47.8830	2.3947	43.1757	52.5903	413
MCT 軟膏群	1 週後	15.1270	1.8303	11.5303	18.7236	471
	2 週後	26.5733	2.0846	22.4756	30.6711	417
	4 週後	44.1218	2.3804	39.4428	48.8009	416

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-9から引用

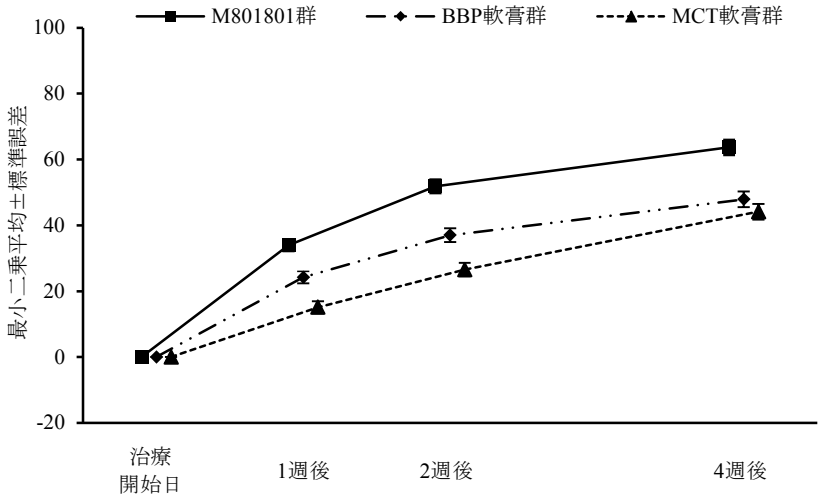
表 2.7.6-16 mPASI減少率の群間比較（FAS）

FAS（M801801 群 166 例、BBP 軟膏群 153 例、MCT 軟膏群 156 例）

群	時点	最小二乗平均 推定値	95%CI		標準誤差	自由度	t 値	p 値
			下限	上限				
M801801 群	1 週後	9.7332	4.6974	14.7690	2.5627	471	3.80	<.001
vs.	2 週後	14.8313	9.1111	20.5516	2.9100	414	5.10	<.001
BBP 軟膏群	4 週後	15.8241	9.3164	22.3318	3.3105	410	4.78	<.001
M801801 群	1 週後	18.8266	13.8169	23.8363	2.5494	471	7.38	<.001
vs.	2 週後	25.2627	19.5687	30.9566	2.8966	414	8.72	<.001
MCT 軟膏群	4 週後	19.5853	13.0984	26.0721	3.3000	412	5.94	<.001

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-10から引用

図 2.7.6-3 mPASI減少率（最小二乗平均 ± 標準誤差）の経時推移図（FAS）



総括報告書（5.3.5.1-1）図11-2から引用

(3) その他の評価項目

1) 各評価日のPSI合計スコア

主要評価項目に対する主要な解析と同様に最小二乗平均を推定し、群間比較を行った（5.3.5.1-1表14-08-01-01～表14-08-01-03及び図14-08-01-04～図14-08-01-05）。

M801801群とBBP軟膏群との差の最小二乗平均は、1週後が–2.0489、2週後が–2.5455、4週後が–2.8829、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は、1週後が–2.9817、2週後が–3.8469、4週後が–3.3694であった。M801801群のPSI合計スコアは、投与1週後より減少し、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して大きく改善した。

2) 各評価日の各皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）のPSIスコア

主要評価項目に対する主要な解析と同様に最小二乗平均を推定し、群間比較を行った。

PSI紅斑スコア（5.3.5.1-1 表 14-11-01-01 ～ 表 14-11-01-03 及び図 14-11-01-04 ～ 図 14-11-01-05）、PSI浸潤/肥厚スコア（5.3.5.1-1 表 14-11-02-01 ～ 表 14-11-02-03 及び図 14-11-02-04～図14-11-02-05）、PSI鱗屑スコア（5.3.5.1-1表14-11-03-01～表14-11-03-03及び図14-11-03-04～図14-11-03-05）とも同様の経時推移を示し、4週後のM801801群のスコアは、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して大きく改善した（$P < 0.001$）。

3) 各評価日のPSIスコア（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）が（2、2、2）以下の症例の割合

投与群別に各評価日のPSIスコア（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）が（2、2、2）以下の症例の割合を算出し、ロジスティック回帰を用い、BBP軟膏群及びMCT軟膏群に対するM801801群のオッズ比、その95%信頼区間及びP値を算出した（5.3.5.1-1表14-12-01及び表14-12-02）。

PSIスコアが（2、2、2）以下の割合は、1週後でM801801群が13.9%（23/166例）、BBP軟膏群が5.2%（8/153例）、MCT軟膏群が3.8%（6/156例）であった。2週後は36.7%（61/166例）、23.5%（36/153例）、13.5%（21/156例）、4週後は68.1%（113/166例）、45.8%（70/153例）、37.8%（59/156例）であった。

4週後のBBP軟膏群及びMCT軟膏群に対するM801801群のオッズ比（その95%信頼区間）は、それぞれ2.5275（1.6025~3.9865）、3.5045（2.2134~5.5489）であり、M801801群は、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して、（2、2、2）以下の症例の割合が高かった（$P < 0.001$）。

4) 各評価日のmPASI減少率

副次評価項目に対する解析と同様に最小二乗平均を推定し、群間比較を行った（5.3.5.1-1表14-10-01-01～表14-10-01-03及び図14-10-01-04～図14-10-01-05）。

M801801群とBBP軟膏群との差の最小二乗平均は、1週後が9.7332、2週後が14.8313、4週後が15.8241、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は、1週後が18.8266、2週後が25.2627、4週後が19.5853であった。

M801801群のmPASI減少率は、投与1週後より経時的に増加し、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して大きく改善した。

5) 各評価日のmPASI50達成率（mPASIが50%以上改善した被験者の割合）

投与群別に各評価時期のmPASI50達成率を算出し、2.7.6.1.2.3 (3)3)と同様に解析した（5.3.5.1-1表14-13-01及び表14-13-02）。

1週後のmPASI50達成率は、M801801群が22.3%（37/166例）、BBP軟膏群が15.0%（23/153例）、MCT軟膏群で7.1%（11/156例）であった。2週後は58.4%（97/166例）、34.0%（52/153例）、22.4%（35/156例）、4週後は77.1%（128/166例）、52.3%（80/153例）、44.2%（69/156例）であった。

4週後のBBP軟膏群及びMCT軟膏群に対するM801801群のオッズ比（その95%信頼区間）は、それぞれ3.0737（1.8993~4.9742）、4.2471（2.6266~6.8675）であり、M801801群のmPASI50を達成した症例の割合は、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して高かった（$P < 0.001$）。

6) 各評価日のmPASI75達成率（mPASIが75%以上改善した被験者の割合）

投与群別に各評価時期のmPASI75達成率を算出し、2.7.6.1.2.3 (3)3)と同様に解析した（5.3.5.1-1表14-14-01及び表14-14-02）。

1週後のmPASI75達成率は、M801801群が3.0%（5/166例）、BBP軟膏群が1.3%（2/153例）、MCT軟膏群は0例であった。2週後は15.1%（25/166例）、8.5%（13/153例）、1.9%（3/156例）、4週後は40.4%（67/166例）、23.5%（36/153例）、16.0%（25/156例）であった。

4週後のBBP軟膏群及びMCT軟膏群に対するM801801群のオッズ比（その95%信頼区間）は、それぞれ2.1995（1.3536~3.5740）、3.5462（2.0909~6.0147）であり、M801801群のmPASI75達成した症例の割合は、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して高かった（BBP軟膏群：$P = 0.001$、MCT軟膏群：$P < 0.001$）。

7) 各評価日の医師の総合評価（IGA）が「なし」又は「軽微」と判断された被験者の割合：treatment successの割合

投与群別に各評価日のIGAが「なし」又は「軽微」と判断された被験者の割合を算出し、2.7.6.1.2.3 (3)3)と同様に解析した（5.3.5.1-1表14-15-01及び表14-15-02）。

1週後のtreatment successの割合は、M801801群が12.7%（21/166例）、BBP軟膏群が7.2%（11/153例）、MCT軟膏群が1.9%（3/156例）であった。2週後は31.3%（52/166例）、17.6%（27/153例）、9.6%（15/156例）、4週後は50.0%（83/166例）、30.1%（46/153例）、26.9%（42/156例）であった。

4週後のBBP軟膏群及びMCT軟膏群に対するM801801群のオッズ比（その95%信頼区間）は、それぞれ2.326（1.4678~3.6861）、2.7137（1.7019~4.3272）であり、M801801群のtreatment successの割合は、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して高かった（$P < 0.001$）。

8) 4週後のDLQI

DLQIの総合得点と6つの下位尺度に、主要評価項目に対する主要な解析と同様に解析した（5.3.5.1-1表14-16-01～表14-16-03及び図14-16-04～図14-16-05）。

4週後のM801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は、それぞれ–0.8644、–0.9148であり、M801801群のDLQIは、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して大きく改善した（$P < 0.001$）。

9) 各評価日のBSA

主要評価項目に対する主要な解析と同様に解析した（5.3.5.1-1表14-17-01～表14-17-03及び図14-17-04～図14-17-05）。

M801801群とBBP軟膏群との差の最小二乗平均は、1週後が–0.2698、2週後が–0.5740、4週後が–1.2437であった。M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は、1週後が–0.8441、2週後が–1.5753、4週後が–2.2347であった。4週後のM801801群のBSAは、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して大きく改善した（BBP軟膏群：$P = 0.011$、MCT軟膏群：$P < 0.001$）。

10) mPASIの構成要素

mPASIの構成要素（部位ごとBSA（%及びスコア）、部位ごと皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑スコア及び合計）、部位ごとBSAスコア×皮膚所見合計）について、投与群別、評価時期ごとに集計した（5.3.5.1-1表14-18）。

いずれの構成要素も、mPASI全体と同様の結果であった。

2.7.6.1.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬が割付けられた475例（M801801群：166例、BBP軟膏群：153例、MCT軟膏群：156例）を安全性解析対象集団とした。治療期間における治験薬の投与期間を表 2.7.6-17に、治験薬使用量を表 2.7.6-18に示した。

治験薬を本試験の規定である「4週間」を超えて（33日以上）投与された被験者は、いずれの群もみられなかった。「4週間（28日以上32日以下）」投与された被験者の割合は、M801801群が84.9%（141/166例）、BBP軟膏群が78.4%（120/153例）、MCT軟膏群が77.6%（121/156例）であった。治療期間の治験薬使用量（平均 ± 標準偏差）は、M801801群が111.181 ± 74.304 g、BBP軟膏群が114.259 ± 75.037 g、MCT軟膏群が122.067 ± 72.983 gであり、朝及び夜治験薬使用量は群間でほぼ同様であった。なお、治験薬使用量は、使用済み治験薬をすべて回収した症例を対象に集計した。

表 2.7.6-17 治療期間における治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）

治験薬の投与期間(日)*		M801801 群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象集団		166	153	156
1 週間未満	（1 日以上 6 日以下）	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)
1 週間以上~2 週間未満	（7 日以上 13 日以下）	0 (0.0)	3 (2.0)	4 (2.6)
2 週間以上~3 週間未満	（14 日以上 20 日以下）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
3 週間以上~4 週間未満	（21 日以上 27 日以下）	24 (14.5)	29 (19.0)	27 (17.3)
4 週間	（28 日以上 32 日以下）	141 (84.9)	120 (78.4)	121 (77.6)
4 週間以上	（33 日以上）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*治験薬の投与期間 = 最終投与日 - 初回投与日 +1
総括報告書（5.3.5.1-1）表12-1から引用

表 2.7.6-18 治療期間における治験薬使用量（安全性解析対象集団）

使用済み治験薬を全て回収した症例（M801801 群 165 例、BBP 軟膏群 152 例、MCT 軟膏群 153 例）

群	時点	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
M801801 群	2 週後朝	165	25.659	18.354	0.74	19.580	67.17
	2 週後夜	165	29.869	20.340	2.69	25.850	76.87
	4 週後／中止日朝	165	26.689	18.591	0.00	21.820	69.48
	4 週後／中止日夜	165	28.965	19.545	0.00	22.640	76.79
	2 週後合計	165	55.528	38.395	3.43	45.430	144.04
	4 週後／中止日合計	165	55.654	37.913	0.00	43.810	146.27
	治療期間合計	165	111.181	74.304	6.97	89.170	277.82
BBP 軟膏群	2 週後朝	152	26.278	17.651	0.79	21.975	69.16
	2 週後夜	152	30.639	20.765	1.24	26.590	76.77
	4 週後／中止日朝	152	26.863	18.564	0.00	23.770	76.59
	4 週後／中止日夜	152	30.479	20.630	0.00	27.775	76.38
	2 週後合計	152	56.917	37.983	2.03	48.670	145.57
	4 週後／中止日合計	152	57.341	38.628	0.00	53.245	152.97
	治療期間合計	152	114.259	75.037	5.17	103.385	285.27
MCT 軟膏群	2 週後朝	153	29.403	18.486	1.48	25.900	78.05
	2 週後夜	153	34.499	20.821	2.02	33.570	78.26
	4 週後／中止日朝	153	27.600	18.120	0.00	24.060	73.39
	4 週後／中止日夜	153	30.566	19.708	0.00	26.260	78.39
	2 週後合計	153	63.902	38.871	3.50	59.250	156.31
	4 週後／中止日合計	153	58.166	37.507	0.00	50.860	148.44
	治療期間合計	153	122.067	72.983	11.02	115.440	282.57

総括報告書（5.3.5.1-1）表12-2から引用

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2分類とした。有害事象の発現状況を表 2.7.6-19に、SOC、PTごとの有害事象を表 2.7.6-20に示した。

有害事象の発現頻度は、M801801群が21.1%（35/166例）、BBP軟膏群が17.0%（26/153例）、MCT軟膏群が23.1%（36/156例）であった。この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、M801801群が5.4%（9/166例）、BBP軟膏群が5.2%（8/153例）、MCT軟膏群が5.1%（8/156例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は群間で同様であり、重症度はいずれも軽度であった。「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」の有害事象が多く発現したが、M801801群の適用部位毛包炎、BBP軟膏群の体部白癬及び接触性皮膚炎、MCT軟膏群の毛包炎及び接触性皮膚炎を除き、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6-19 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	M801801 群		BBP 軟膏群		MCT 軟膏群		M801801 群		BBP 軟膏群		MCT 軟膏群	
	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
安全性解析対象集団	166		153		156		166		153		156	
有害事象発現	35(21.1)	48	26(17.0)	28	36(23.1)	40	9(5.4)	9	8(5.2)	8	8(5.1)	8
軽度	34(20.5)	46	26(17.0)	27	35(22.4)	38	9(5.4)	9	8(5.2)	8	8(5.1)	8
中等度	1 (0.6)	1	1 (0.7)	1	2 (1.3)	2	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
高度	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
重篤な有害事象	1 (0.6)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
重要な有害事象	0 (0.0)	0	1 (0.7)	1	3 (1.9)	3	0(0.0)	0	0(0.0)	0	2(1.3)	2

総括報告書（5.3.5.1-1）表12-3から引用

表 2.7.6-20 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/JVer.16.0

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	M801801 群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群	M801801 群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群
PT	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	166	153	156	166	153	156
有害事象発現	35(21.1)	26(17.0)	36(23.1)	9(5.4)	8(5.2)	8(5.1)
[耳および迷路障害]	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[眼障害]	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[胃腸障害]	3 (1.8)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クローン病	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
適用部位そう痒感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
[肝胆道系障害]	2 (1.2)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
肝損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

総括報告書（5.3.5.1-1）表12-4から引用

表 2.7.6-20 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.16.0

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	166	153	156	166	153	156
有害事象発現	35(21.1)	26(17.0)	36(23.1)	9(5.4)	8(5.2)	8(5.1)
[感染症および寄生虫症]	14 (8.4)	7 (4.6)	9 (5.8)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)
鼻咽頭炎	7 (4.2)	3 (2.0)	6 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
体部白癬	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
適用部位毛包炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[傷害、中毒および処置合併症]	3 (1.8)	1 (0.7)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第２度熱傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上顆炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[臨床検査]	10 (6.0)	6 (3.9)	7 (4.5)	7 (4.2)	4 (2.6)	5 (3.2)
血中コルチゾール減少	6 (3.6)	2 (1.3)	4 (2.6)	4 (2.4)	2 (1.3)	2 (1.3)
血中カルシウム増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中リン減少	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中尿素増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

総括報告書（5.3.5.1-1）表12-4から引用

表 2.7.6-20 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.16.0

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	166	153	156	166	153	156
有害事象発現	35(21.1)	26(17.0)	36(23.1)	9(5.4)	8(5.2)	8(5.1)
[筋骨格系および結合組織障害]	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[神経系障害]	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[腎および尿路障害]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[生殖系および乳房障害]	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性化乳房	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[皮膚および皮下組織障害]	4 (2.4)	5 (3.3)	11 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
乾癬	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[血管障害]	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

総括報告書（5.3.5.1-1）表12-4から引用

2) 比較的よく見られる有害事象

本試験では、いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象を比較的よく見られる有害事象と定義した。比較的よく見られる有害事象を表 2.7.6-21に示した。

比較的よく見られる有害事象は、鼻咽頭炎及び血中コルチゾール減少であった。鼻咽頭炎は、M801801群で4.2%（7/166例）、BBP軟膏群で2.0%（3/153例）、MCT軟膏群で3.8%（6/156例）発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。血中コルチゾール

減少は、M801801群で3.6%（6/166例）、BBP軟膏群で1.3%（2/153例）、MCT軟膏群で2.6%（4/156例）発現した。この内、M801801群で2.4%（4/166例）、BBP軟膏群で1.3%（2/153例）、MCT軟膏群で1.3%（2/156例）で、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれも重症度は軽度であり、無治療で軽快又は回復した。

表 2.7.6-21 比較的よく見られる（いずれかの投与群で2%以上）有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.16.0

〔PT の発現率が 2%以上〕	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	166	153	156	166	153	156
[感染症および寄生虫症]						
鼻咽頭炎	7 (4.2)	3 (2.0)	6 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[臨床検査]						
血中コルチゾール減少	6 (3.6)	2 (1.3)	4 (2.6)	4 (2.4)	2 (1.3)	2 (1.3)

総括報告書（5.3.5.1-1）表12-5から引用

3) 有害事象の分析

a) 重症度別の有害事象

SOC、PT、重症度ごとの有害事象を表 2.7.6-22に示した。

高度の有害事象は、M801801群で胸骨骨折が1例発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

中等度の有害事象は、M801801群で頭位性回転性めまいが1例、BBP軟膏群でそう痒症が1例、MCT軟膏群で接触性皮膚炎及び皮脂欠乏性湿疹が各1例発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6-22 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.16.0

［SOC］ PT		因果関係を問わない M801801群 例数(%)	因果関係を問わない BBP軟膏群 例数(%)	因果関係を問わない MCT軟膏群 例数(%)	因果関係が否定できない M801801群 例数(%)	因果関係が否定できない BBP軟膏群 例数(%)	因果関係が否定できない MCT軟膏群 例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33(19.9)	25(16.3)	34(21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
[耳および迷路障害]	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[眼障害]	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[胃腸障害]	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	3 (1.8)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クローン病	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-30-03から引用

表 2.7.6-22 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.16.0

［SOC］		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33(19.9)	25(16.3)	34(21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
適用部位そう痒感	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
末梢性浮腫	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
[肝胆道系障害]	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.2)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
肝機能異常	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
肝損傷	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[感染症および寄生虫症]	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	14(8.4)	7 (4.6)	9 (5.8)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)
体部白癬	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
毛包炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
単純ヘルペス	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	7 (4.2)	3 (2.0)	6 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-30-03から引用

表 2.7.6-22 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.16.0

		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33(19.9)	25(16.3)	34(21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
歯周炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹性湿疹	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位毛包炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[傷害、中毒および処置合併症]	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.2)	1 (0.7)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第２度熱傷	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上顆炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-30-03から引用

表 2.7.6-22 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.16.0

［SOC］ PT		因果関係を問わない M801801群 例数(%)	因果関係を問わない BBP軟膏群 例数(%)	因果関係を問わない MCT軟膏群 例数(%)	因果関係が否定できない M801801群 例数(%)	因果関係が否定できない BBP軟膏群 例数(%)	因果関係が否定できない MCT軟膏群 例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33(19.9)	25(16.3)	34(21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
靱帯捻挫	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸骨骨折	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱損傷	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[臨床検査]	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	10(6.0)	6 (3.9)	7 (4.5)	7 (4.2)	4 (2.6)	5 (3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
血中カルシウム増加	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中コルチゾール減少	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	6 (3.6)	2 (1.3)	4 (2.6)	4 (2.4)	2 (1.3)	2 (1.3)
血中クレアチニン増加	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-30-03から引用

表 2.7.6-22 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.16.0

		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33(19.9)	25(16.3)	34(21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
肝機能検査異常	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン減少	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
血中リン増加	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
[筋骨格系および結合組織障害]	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋膜炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨壊死	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[神経系障害]	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-30-03から引用

表 2.7.6-22 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.16.0

		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33(19.9)	25(16.3)	34(21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
緊張性頭痛	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[腎および尿路障害]	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[生殖系および乳房障害]	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性化乳房	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[皮膚および皮下組織障害]	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	4 (2.4)	4 (2.6)	9 (5.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
ざ瘡	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
皮膚乾燥	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-30-03から引用

表 2.7.6-22 SOC、PT、重症度ごとの有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.16.0

［SOC］ PT		因果関係を問わない M801801群 例数(%)	因果関係を問わない BBP軟膏群 例数(%)	因果関係を問わない MCT軟膏群 例数(%)	因果関係が否定できない M801801群 例数(%)	因果関係が否定できない BBP軟膏群 例数(%)	因果関係が否定できない MCT軟膏群 例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
有害事象発現	高度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	33(19.9)	25(16.3)	34(21.8)	9 (5.4)	8 (5.2)	8 (5.1)
湿疹	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[血管障害]	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-30-03から引用

b) 発現部位別の有害事象

治験薬投与部位又は治験薬投与部位を含む局所（投与部位）に発現した有害事象のSOC、PTごとの一覧を表 2.7.6-23に示した。

M801801群では、適用部位そう痒感及び適用部位毛包炎が各1例発現し、適用部位毛包炎は、治験薬との因果関係が否定されなかった。BBP軟膏群では、末梢性浮腫、体部白癬及び接触性皮膚炎が各1例発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。MCT軟膏群では、皮脂欠乏性湿疹及び全身性そう痒症が各2例、適用部位そう痒感及び接触性皮膚炎が各1例発現し、適用部位そう痒感及び接触性皮膚炎は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の重症度はいずれも軽度であり、治療又は無治療で回復した。

表 2.7.6-23 SOC、PT、発現部位ごとの有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.16.0

〔いずれかの症例で、投与部位、もしくは投与部位を含む局所に発現した有害事象のみを対象〕［SOC］ PT		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団		166	153	156	166	153	156
[一般・全身障害および投与部位の状態]							
適用部位そう痒感	投与部位	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0(0.0)	1 (0.6)
	投与部位以外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	投与部位	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(0.7)	0 (0.0)
	投与部位以外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0 (0.0)
[感染症および寄生虫症]							
体部白癬	投与部位	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(0.7)	0 (0.0)
	投与部位以外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0 (0.0)
適用部位毛包炎	投与部位	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0(0.0)	0 (0.0)
	投与部位以外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0 (0.0)
[皮膚および皮下組織障害]							
接触性皮膚炎	投与部位	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	1(0.7)	1 (0.6)
	投与部位以外	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0(0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	投与部位	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0(0.0)	0 (0.0)
	投与部位以外	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	投与部位	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0(0.0)	0 (0.0)
	投与部位以外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0 (0.0)

投与部位：投与部位、もしくは投与部位を含む局所に発現した有害事象
総括報告書（5.3.5.1-1）表14-30-02から引用

c) 補正カルシウム値又は血清コルチゾール値と関連した有害事象

本試験では、補正カルシウム値と関連した有害事象として高カルシウム血症及び血中カルシウム増加、血清コルチゾール値と関連した有害事象として血中コルチゾール減少を定義した。補正カルシウム値又は血清コルチゾール値と関連した有害事象を表2.7.6-24に示した。

高カルシウム血症は発現しなかった。血中カルシウム増加がM801801群及びMCT軟膏群で各1例発現し、MCT軟膏群の1例は治験薬の投与を中止した。いずれも重症度は軽度であり、無治療で回復した。また、血中カルシウム増加が発現した患者の血漿中MCT濃度は、いずれも定量下限（10 pg/mL）未満であった。

血中コルチゾール減少は、M801801群で3.6%（6/166例）、BBP軟膏群で1.3%（2/153例）、MCT軟膏群で2.6%（4/156例）発現した。この内、M801801群（4例）、BBP軟膏群（2例）及びMCT軟膏群（2例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれも重症度は軽度であり、無治療で軽快又は回復した。また、血中コルチゾール減少が発現した患者の血漿中BBP濃度は、いずれも定量下限（50 pg/mL）未満であった。

表 2.7.6-24 補正カルシウム値又は血清コルチゾール値と関連した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.16.0

投与群	被験者識別コード	有害事象発現日	有害事象*（PT）	検査時期	検査日	補正カルシウム値(mg/dL)		血清コルチゾール値(mg/dL)		血漿中BBP濃度(pg/mL)	血漿中MCT濃度(pg/mL)
M801801 群(n=166)	OA-[redacted]	投与18日目＊	血中カルシウム増加	治療開始日	2013/10/8	9.1		6.8		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/10/25	10.3	H	9.8		BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/11/6	9.8		8.1		BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与15日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/8/7	9		8.7		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/8/21	9.1		3	L	BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/9/4	9.1		4.4	L	BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与開始前6日目＊	全身性そう痒症	治療開始日	2013/8/6	8.8		9		BLQ	BLQ
		投与1日目＊	適用部位疼痛	2 週後	2013/8/22	9.1		0.9	L	BLQ	19.33
		投与17日目＊	血中コルチゾール減少	4 週後／中止日	2013/9/3	8.6		5.5		BLQ	10.56
	OA-[redacted]	投与15日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2014/1/7	9.1		3.9	L	BLQ	BLQ
				2 週後	2014/1/21	9.1		2.9	L	BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2014/2/4	9.2		6.2		BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与26日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/11/08	8.8		6.7		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/11/19	9.0		12.1		BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/12/03	9.7		0.9	L	BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与開始前2日目＊	適用部位そう痒感	治療開始日	2013/07/26	9.1		5.6		BLQ	BLQ
		投与6日目＊	鼻咽頭炎	2 週後	2013/08/09	9.9		2.4	L	BLQ	BLQ
		投与15日目＊	血中コルチゾール減少	4 週後／中止日	2013/08/23	9.8		2.8	L	BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与15日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/08/09	9.2		6.4		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/08/23	9.7		3.0	L	BLQ	28.60
				4 週後／中止日	2013/09/06	9.8		7.3		BLQ	22.80

*補正カルシウム値と関連した有害事象は、血中カルシウム増加（PT コード 10005396）及び高カルシウム血症（PT コード 10020583）

血清コルチゾール値と関連した有害事象は、血中コルチゾール減少（PT コード 10005457）

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-31から引用

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-24 補正カルシウム値又は血清コルチゾール値と関連した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.16.0

投与群	被験者識別コード	有害事象発現日	有害事象*（PT）	検査時期	検査日	補正カルシウム値 (mg/dL)		血清コルチゾール値 (mg/dL)		血漿中 BBP 濃度 (pg/mL)	血漿中 MCT 濃度 (pg/mL)
BBP 軟膏群(n=153)	OA-[redacted]	投与30日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/08/20	9.1		7.7		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/09/04	9.4		5.8		BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/09/18	9.2		2.6	L	BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与29日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/09/19	8.1	L	10.5		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/10/03	8.8		10.4		BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/10/17	8.4		3.6	L	BLQ	BLQ
MCT 軟膏群(n=156)	OA-[redacted]	投与開始前9日目＊	適用部位浮腫	治療開始日	2013/10/07	8.7		3.2	L	BLQ	BLQ
		投与開始前9日目＊	乾癬	2 週後	2013/10/21	9.6		2.1	L	BLQ	BLQ
		投与15日目＊	血中コルチゾール減少	4 週後／中止日	2013/11/05	9.2		1.8	L	BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与31日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/10/28	9.7		8.8		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/11/11	9.5		7.2		BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/11/27	9.3		3.2	L	BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与15日目＊	血中カルシウム増加	治療開始日	2013/09/20	9.0		9.4		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/10/04	11.4	H	9.3		BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/10/08	11.6	H	11.4		BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与9日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/12/17	9.5		11.1		BLQ	BLQ
		投与1日目＊	適用部位そう痒感	4 週後／中止日	2013/12/25	9.2		1.3	L	BLQ	BLQ
	OA-[redacted]	投与15日目＊	血中コルチゾール減少	治療開始日	2013/08/23	8.3		6.1		BLQ	BLQ
				2 週後	2013/09/06	8.4		3.3	L	BLQ	BLQ
				4 週後／中止日	2013/09/20	8.2		8.7		BLQ	BLQ

*補正カルシウム値と関連した有害事象は、血中カルシウム増加（PT コード 10005396）及び高カルシウム血症（PT コード 10020583）

血清コルチゾール値と関連した有害事象は、血中コルチゾール減少（PT コード 10005457）

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-31から引用

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

(3) 死亡

死亡はみられなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.6-25に示した。

重篤な有害事象は、M801801群で胸骨骨折及び肝損傷が1例発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。以下に詳細を叙述した。

表 2.7.6-25重篤な有害事象を発現した被験者一覧（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.16.0

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象(PT)	発現日*(日目)	持続期間**(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
M801801 群 (n=166)	OA-[redacted]	男	46	胸骨骨折	10	10	否定できる	高度	重篤	投与量変更せず	軽快
				そう痒症	17	13	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快
				肝損傷	10	31	否定できる	軽度	重篤	投与量変更せず	回復
				擦過傷	10	10	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

*発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

**持続期間は、発現日を 1 日目として、転帰確認日までの日数を算出

総括報告書（5.3.5.1-1）表12-6から引用

1) 胸骨骨折、肝損傷

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
M801801群	OA-[redacted]	男	46	胸骨骨折	10	10	否定できる	高度	重篤	変更せず	軽快
				肝損傷	10	31	否定できる	高度	重篤	変更せず	回復
投与期間	観察期間用治験薬：[redacted]～[redacted]、治療期間用治験薬：[redacted]～[redacted]										
既往歴	なし										
合併症	湿疹										
併用薬[d]	なし										
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの										
経過・処置	[redacted]（1日目）：治療期間用治験薬投与開始 [redacted]（10日目）：自損事故により他院へ救急搬送された。安静治療を要するためHCUに入院した。飛び出してきた子供を避けるための事故であり、眩暈、ふらつき等はなかった。入院時CT施行。胸骨骨折を認めた。バストバンド装着。 鎮痛のためフェンタニル、ペンタゾシン、ラクテックを投与開始、セレコックス内服開始、保存的加療となった。痛みは徐々に改善した。 下肢に擦過症があり、経過観察となった。 肝損傷が疑われ、肝胆道系酵素の上昇を認めたため、造影CT施行。肝前区域に115×65 mmの境界不明瞭な造影不良域を認め、肝挫傷（Ib型）と診断された。その後、肝逸脱酵素は改善傾向を示した。 ガスター、ムコスタ内服開始。MS冷湿布外用開始。 [redacted]（12日目）：腹部エコーを施行。 Ib型の肝挫傷と診断された。治療の必要なく経										

	過観察となった。 [redacted]（13日目）：心臓挫傷の疑いのため心エコー施行するも、問題なかった。 [redacted]（13日目）：下肢静脈エコー施行。右ひらめ筋に4 mmほどの血栓あり、明らかな可動性なし。 [redacted]（15日目）：造影CT施行。挫傷領域は100×25 mm程度に縮小。門脈損傷、仮性動脈瘤の所見なく、腹水の出現も認められなかった。その他臓器障害の出現なし。 [redacted]（19日目）：全身状態良好。肝逸脱酵素もAST：42、ALT：186まで改善したため、症状軽快にて退院となった。胸骨骨折については軽快のため追跡の必要なし。肝損傷については、今後、仮性動脈瘤の形成リスクがあるため、他院にてCTによるフォローを投与40日目＊に予定。 [redacted]（29日目）：治験終了。 [redacted]（40日目）：フォロー検査実施。採血では肝機能はほぼ正常化し、明らかな異常所見はなし。腹部CTでは、肝挫傷域の痕跡を認めるのみで治癒傾向との診断を得た。
治験責任医師の見解	子供の飛び出しを避けるために事故にあったので、治験薬との因果関係は否定できる。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	胸骨骨折は明確な原因があり、運転中にふらつき等がなかったことがわかっているため、治験薬との因果関係は否定できる。 肝損傷は交通事故に伴うものであり、治験薬との因果関係は否定できる。

a : MedDRA/J Ver.16.0 (PT)、b : 投与開始日を1日目として起算（日目）、c : 発現日から転帰確認日までの日数（日）、d : 有害事象発現までに使用されていた薬剤

(5) 他の重要な有害事象

本試験では、高カルシウム血症及び治験薬の投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象と定義した。他の重要な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.6-26に示した。

高カルシウム血症は発現しなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、BBP軟膏群でそう痒症が1例、MCT軟膏群で血中カルシウム増加、腎機能障害及び接触性皮膚炎が各1例発現した。MCT軟膏群の血中カルシウム増加及び接触性皮膚炎は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも重症度は軽度であり、無治療又は治療で回復した。

以下に詳細を叙述した。

表 2.7.6-26 他の重要な有害事象が発現した被験者一覧（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.16.0

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象（PT）	発現日*(日目)	持続期間**(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
BBP 軟膏群 (n=153)	OA-[redacted]	男	84	そう痒症	5	29	否定できる	中等度	非重篤	投与中止	軽快
				末梢性浮腫	5	29	否定できない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
MCT 軟膏群 (n=156)	OA-[redacted]	女	66	血中カルシウム増加	15	15	否定できない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	OA-[redacted]	男	59	腎機能障害	1	11	否定できる	軽度	非重篤	投与中止	回復
	OA-[redacted]	女	45	接触性皮膚炎	5	5	否定できない	軽度	非重篤	投与中止	回復

*発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

**持続期間は、発現日を 1 日目として、転帰確認日までの日数を算出

総括報告書（5.3.5.1-1）表12-7から引用

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

1) そう痒症（OA-[redacted]、BBP軟膏群、84歳、男性）
そう痒症に対し、アンテベートローション（1日1回、適量）が投与され、治験中止日以降も継続して使用された。そう痒症は、発現日から29日目（治験薬投与中止26日目）に軽快した。

2) 血中カルシウム値増加（OA-[redacted]、MCT軟膏群、66歳、女性）
発現日から15日目（治験薬投与中止11日目）に無治療で回復した。

3) 腎機能障害（OA-[redacted]、MCT軟膏群、59歳、男性）
発現日から11日目（治験薬投与中止7日目）に無治療で回復した。

4) 接触性皮膚炎（OA-[redacted]、MCT軟膏群、45歳、女性）
接触性皮膚炎に対し、ネリゾナ軟膏（1日2回、適量）及びクラリチン錠（1日1回、1日10 mg）が4日間投与された。接触性皮膚炎は、発現日から5日目（治験薬投与中止3日目）に回復した。

(6) 臨床検査
治験薬投与前後の要約統計量の比較、経時推移図及び前後プロット図から、治験薬の影響を検討した。要約統計量を5.3.5.1-1表14-34-01、箱ひげ図を図14-34-02-01～図14-34-02-21、散布図を図14-35-01～図14-35-21に示した。

1) 血液学的検査
いずれの群も治験薬投与前後で平均値が変動した項目はなく、個々の患者でも変化はみられなかった。また、重篤な有害事象及び重要な有害事象に該当する臨床検査値の異常変動はみられなかった。

2) 血液生化学的検査
いずれの群も治験薬投与前後で平均値が変動した項目はなく、個々の患者でも変化はみられなかった。また、重篤な有害事象及び重要な有害事象に該当する臨床検査値の異常変動は発現しなかった。

3) カルシウム代謝検査
いずれの群も治験薬投与前後で平均値が変動した項目はなかった。重篤な有害事象は発現しなかったが、その他の重要な有害事象として、血中カルシウム増加がM801801群及びMCT軟膏群で各1例発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度は軽度であり、無治療で回復した。

4) 副腎皮質機能検査
いずれの群も治験薬投与前後で平均値が変動した項目はなかった。重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。血中コルチゾール減少がM801801群で6例、BBP軟膏群で2例、MCT軟膏群で4例発現した。この内、M801801群（4例）、BBP軟膏（2例）、MCT軟膏群（2例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれも重症度

は軽度であり、無治療で軽快又は回復した。

(7) 血漿中薬物濃度

投与群、評価時期別の血漿中BBP濃度及びMCT濃度を5.3.5.1-1表14-36-01に示した。

血漿中BBP濃度及び血漿中MCT濃度の箱ひげ図を作成し、経時推移を確認した（5.3.5.1-1図14-36-02-01～図14-36-02-02）。また、被験者ごとの血漿中薬物濃度データを5.3.7.1-1表16-02-05-02に示した。なお、血漿中BBP濃度及びMCT濃度の定量下限は、それぞれ50 pg/mL、10 pg/mLであり、定量下限未満（BLQ）は0 pg/mLとして集計した。

M801801群及びBBP軟膏群の血漿中BBP濃度は、M801801群で1例（54.30 pg/mL、4週後）、BBP軟膏群で1例（69.62 pg/mL、4週後）検出され、その他はすべてBLQであった。

血漿中MCT濃度は、2週後にはM801801群で163例中25例、MCT軟膏群で148例中49例、4週後にはそれぞれ164例中15例、147例中45例検出され、その他はすべてBLQであった。血漿中MCT濃度の最大値は、M801801群が43.43 pg/mL（2週後）、MCT軟膏群が71.85 pg/mL（2週後）であった。M801801群の血漿中BBP濃度及びMCT濃度は、各単剤群（BBP軟膏群及びMCT軟膏群）と比較して同程度もしくは低かったことから、配合による有効成分の吸収に変化はなかったと考える。

2.7.6.1.2.5 結論

(1) 有効性の結果

FAS475例（M801801群：166例、BBP軟膏群：153例、MCT軟膏群：156例）を有効性解析対象集団とした。被験者背景のいずれの項目も、群間で分布に違いはみられず、いずれの群も治験薬の投与遵守状況は良好であった。

4週後のPSI合計スコア（主要評価項目）において、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は、それぞれ–2.8829、–3.3694であり、ともに統計学的に有意であった（$P < 0.001$）。4週後のmPASI減少率（副次評価項目）において、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は、それぞれ15.8241、19.5853であり、ともに統計学的に有意であった（$P < 0.001$）。PPSも同様の結果であった。その他の評価項目でも、一貫してM801801群はBBP軟膏群及びMCT軟膏群よりも改善が大きかった。

以上より、M801801のBBP軟膏及びMCT軟膏に対する優越性が検証された。

(2) 安全性の結果

475例（M801801群：166例、BBP軟膏群：153例、MCT軟膏群：156例）を安全性解析対象集団とした。

有害事象の発現頻度は、M801801群が21.1%（35/166例）、BBP軟膏群が17.0%（26/153例）、MCT軟膏群が23.1%（36/156例）であった。この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、M801801群が5.4%（9/166例）、BBP軟膏群が5.2%（8/153例）、MCT軟膏群が5.1%（8/156例）であった。

比較的よく見られる（いずれかの投与群で2%以上）有害事象は、鼻咽頭炎及び血中コルチゾール減少であった。鼻咽頭炎は、M801801群で4.2%（7/166例）、BBP軟膏群で2.0%（3/153例）、MCT軟膏群で3.8%（6/156例）発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。血中コルチゾール減少は、M801801群で3.6%（6/166例）、BBP軟膏群で1.3%（2/153例）、

MCT軟膏群で2.6%（4/156例）発現した。この内、M801801群で2.4%（4/166例）、BBP軟膏群で1.3%（2/153例）、MCT軟膏群で1.3%（2/156例）で、治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡はみられなかった。その他の重篤な有害事象は、M801801群で胸骨骨折及び肝損傷が1例発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本治験では、高カルシウム血症及び治験薬の投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象と定義した。高カルシウム血症は発現しなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、BBP軟膏群でそう痒症が1例、MCT軟膏群で血中カルシウム増加、腎機能障害及び接触性皮膚炎が各1例発現した。MCT軟膏群の血中カルシウム増加及び接触性皮膚炎は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも重症度は軽度であり、無治療又は治療で回復した。

その他の臨床検査値は、治験薬投与前後に変動した項目はみられず、個々の症例でも、多数の症例が同一方向に変動した項目はみられなかった。

M801801群及びBBP軟膏群の血漿中BBP濃度は、M801801群で1例（54.30 pg/mL、4週後）、BBP軟膏群で1例（69.62 pg/mL、4週後）検出され、その他はすべてBLQ（50 pg/mL未満）であった。血漿中MCT濃度は、2週後にはM801801群で163例中25例、MCT軟膏群で148例中49例、4週後にはそれぞれ164例中15例、147例中45例検出され、その他はすべてBLQ（10 pg/mL未満）であった。血漿中MCT濃度の最大値は、M801801群が43.43 pg/mL（2週後）、MCT軟膏群が71.85 pg/mL（2週後）であった。M801801群の血漿中BBP濃度及びMCT濃度は、各単剤群（BBP軟膏群及びMCT軟膏群）と比較して、同程度もしくは低かったことから、配合による有効成分の吸収に変化はなかったと考える。

以上より、M801801は、BBP軟膏及びMCT軟膏と同様に安全な薬剤であると考えた。

(3) 結論

有効性の主要評価項目及び副次評価項目で、各単剤に対する本剤の優越性が検証された。また、本剤は、各単剤と同様に安全な薬剤であると考えた。