コムクロシャンプー0.05%

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

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
CD06627	クロベタゾールプロピオン酸エステルの重水素体
CD1680	ガルデルマ社が合成したステロイド骨格を有する化合物
GK664	クロベタゾールプロピオン酸エステル
GK664S	1 g中に有効成分としてクロベタゾールプロピオン酸エステルを0.05%含有するシャンプー剤
HPLC-ACPI-MS/MS	High performance liquid chromatography coupled with APCI-tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・APCI-タンデム質量分析
HPLC-ESI-MS/MS	High performance liquid chromatography coupled with ESI-tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・ESI-タンデム質量分析
HPLC-TIS-MS/MS	High performance liquid chromatography coupled with TIS-tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・TIS-タンデム質量分析
QC試料	Quality control試料：分析法の信頼性を評価するために用いる分析対象物質を添加した既知濃度の試料

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
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2 バイオアベイラビリティを評価した臨床試験の概要 4
2.7.1.1.3 生体試料中濃度分析法の概要 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 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

GK664S（以下、本剤）は、有効成分としてクロベタゾールプロピオン酸エステル（以下、GK664）を0.05%含有するシャンプータイプの外用剤として開発された。

国内の市販予定製剤及び治験用製剤は、いずれも外国の市販製剤（Clobex Shampoo）と同じものである。

なお、外国では、開発途中で製剤処方が変更された。第II相試験の3試験（1試験は脂漏性皮膚炎患者対象）では防腐剤ありの処方が使用されたが、それ以外の9試験では防腐剤なしの処方が使用された（表 2.7.1-1）。また、市販製剤は防腐剤なしの処方である。

表 2.7.1-1 外国試験で使用された治験用製剤の処方

処方No	処方	試験の種類	試験番号
662.064	防腐剤あり*	第II相	1.CG.03.SRE.2577 1.CG.03.SRE.2591 1.CG.03.SRE.2578（脂漏性皮膚炎患者対象）
662.066	防腐剤なし	*In vitro*（ヒト皮膚透過性試験）	1.CG.03.SRE.4651
		第I相	1.CG.03.SRE.2618
		第II相	1.CG.03.SRE.2620 RD.06.SRE.18070
		第III相	RD.03.SRE.2638 RD.03.SRE.2648 RD.03.SRE.2665 RD.06.SRE.18075 RD.06.SRE.18076

*：防腐剤0.1%含有

この製剤処方の変更は軽微であり、臨床第III相の5試験の処方と市販製剤の処方が同じであることから、両処方の生物学的同等性試験は実施していない。

なお、接触刺激性及び感作性に関する安全性評価試験（1.GUS.04.SRE.18032）では、両処方を検討した結果、いずれの処方もわずかな累積刺激性を認めたが、感作性を認めなかった（2.7.6.3）。

更に、処方662.064（防腐剤あり）を用いた臨床試験（1.CG.03.SRE.2577）及び処方662.066（防腐剤なし）を用いた3試験（RD.06.SRE.18070・18075、1.CG.03.SRE.2620）で、薬物動態を検討した結果、いずれの試験でも血漿中未変化濃度は、定量下限付近又はそれ未満であった（2.7.2.2.2）。

したがって、処方の違いは皮膚安全性及び全身暴露に影響しないと考えた。

2.7.1.1.2 バイオアベイラビリティを評価した臨床試験の概要

国内の健康成人及び外国の患者で、本剤塗布後の薬物動態（血漿中未変化体濃度）を検討した。試験概要は、2.7.2.1.2に示した。

2.7.1.1.3 生体試料中濃度分析法の概要

*In vitro*ヒト皮膚透過性試験の各試料中GK664濃度及び臨床試験におけるヒト血漿中GK664濃度を測定するために、それぞれの生体試料中濃度分析法を開発し、バリデートした。

(1) *In vitro*ヒト皮膚透過性試験の試料中GK664濃度測定法

試料（レセプター液、表皮、真皮及び皮膚表面の残存製剤）に内標準物質としてCD1680を添加した後、ジエチルエーテルを用いた液-液抽出法でGK664を抽出し、HPLC-APCI-MS/MSで測定した。

本分析法は、5～250 ng/mLの濃度範囲でバリデートされ、定量下限は5 ng/mLであった（試験報告書1.CG.03.VAL.4248：5.3.1.4-1）。濃度が250 ng/mLを超えた試料については、それぞれのマトリックスで希釈して測定した。GK664及びCD1680の保持時間に夾雑ピークはなく、選択性が確認された。5～250 ng/mLの濃度範囲で直線性が認められ、相関係数は0.99871以上であった。GK664の平均回収率は約91%であった。また、再現性については、20、60及び250 ng/mLでの精度及び真度はそれぞれ10%以内及び-8.6～6.9%であった。また、希釈したQC試料（1000 ng/mL）の精度及び真度はそれぞれ3.8%以内及び-12～-10%であった。試料の前処理及び冷凍（-14°C以下）保存条件下1カ月間におけるGK664の安定性が確認された。

(2) ヒト血漿中GK664濃度測定法

血漿試料に内標準物質として酪酸クロベタゾンを添加した後、酢酸エチルを用いた液-液抽出法でGK664を抽出し、HPLC-TIS-MS/MSで測定した。

本分析法は、0.2～5 ng/mLの濃度範囲でバリデートされ、定量下限及び検出限界はそれぞれ0.2及び0.1 ng/mLであった（試験報告書1.CG.03.VAL.4288：5.3.1.4-2）。GK664及び酪酸クロベタゾンの保持時間に夾雑ピークがなく、選択性が確認された。0.2～5 ng/mLの濃度範囲で直線性が認められ、相関係数は0.99943以上であった。GK664の平均回収率は約65%であった。また、再現性については、0.5、1及び5 ng/mLでの精度及び真度はそれぞれ7.1%以内及び-9.1～-5.0%であった。試料の前処理中及び冷凍（-16°C以下）保存条件下の10週間におけるGK664の安定性が確認された。

また、国内臨床試験における血漿中GK664濃度は、血漿試料に内標準物質としてCD06627を添加した後、固相抽出法でGK664を抽出し、HPLC-ESI-MS/MSで測定した。上記の分析法と同様に、GK664及びCD06627の保持時間に夾雑ピークはなく、選択性が確認された。0.2～5 ng/mLの濃度範囲で直線性が認められ、相関係数は0.9926以上であった。GK664の平均回収率は約61%であった。再現性については、0.2、0.4、2.0及び4.5 ng/mLでの精度及び真度はそれぞれ10.6%以内及び-2.6～8.6%であった（試験報告書RDS.03.VRE.34201：5.3.1.4-3）。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

健康成人及び患者で、本剤の薬物動態を検討した試験結果の要約は、2.7.2.2.2に記載した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の薬物動態を検討した試験結果から、本剤の全身暴露は低く、全身性の安全性に影響はないと考えた（2.7.2.3）。

2.7.1.4 参考文献

なし

コムクロシャンプー0.05%

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

マルホ株式会社

略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
GK664	クロベタゾールプロピオン酸エステル
GK664S	有効成分としてGK664を0.05%含有するシャンプー剤
Daivonex scalp solution、Dovonex/Daivonex	有効成分としてカルシポトリオールを0.005%含有する外用液剤
Dermoval gel、Temovate gel	有効成分としてクロベタゾールプロピオン酸エステルを0.05%含有するゲル剤
Diprolene cream	有効成分としてベタメタゾンジプロピオン酸エステルを0.05%含有するクリーム剤
Temovate cream	有効成分としてクロベタゾールプロピオン酸エステルを0.05%含有するクリーム剤
Temovate scalp application	有効成分としてクロベタゾールプロピオン酸エステルを0.05%含有する外用液剤
Polytar liquid	有効成分としてタール混合物を1%含有するシャンプー剤
AUC	Area under the time-visual score curve：時間-視覚的スコア曲線下面積
BLQ	Below the lower limit of quantification：定量下限未満
HPLC-APCI-MS/MS	High performance liquid chromatography coupled with APCI-tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・APCI-タンデム質量分析

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の概要 4
2.7.2.1.2 臨床薬理試験及び薬力学的試験の概要 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験 9
2.7.2.2.1.1 *In vitro*ヒト皮膚透過性試験（4651試験）（5.3.2.3-1） 9
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 10
2.7.2.2.2.1 国内で実施した第I相臨床試験（27032試験）（5.3.3.1-2） 10
2.7.2.2.2.2 外国で実施した第II相臨床試験 10
2.7.2.2.2.3 外国で実施した第III相臨床試験（18075試験）（5.3.5.1-9） 11
2.7.2.2.3 薬力学的試験 11
2.7.2.2.3.1 外国で実施した第I相臨床試験（2618試験）（5.3.4.1-1） 11
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.2.4 特別な試験 12
2.7.2.4.1 皮膚刺激性 12
2.7.2.4.1.1 国内で実施した第I相臨床試験（27031試験）（5.3.3.1-1） 12
2.7.2.4.1.2 海外で実施した第I相臨床試験（18032試験）（5.3.3.1-3） 13
2.7.2.4.2 皮膚安全性 13
2.7.2.4.2.1 灼熱感 13
2.7.2.4.2.2 皮膚萎縮 14
2.7.2.4.2.3 毛細血管拡張 14
2.7.2.4.2.4 膿疱/毛包炎、ざ瘡 14
2.7.2.4.3 眼安全性 14
2.7.2.4.4 HPA軸抑制能（血清中コルチゾール濃度） 15
2.7.2.5 付録 16
2.7.2.6 参考文献 18

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の概要

GK664S（以下、本剤）のヒト皮膚透過性を検討するため、外国で実施したヒト生体試料を用いた非臨床試験（1.CG.03.SRE.4651、以下、4651試験）を参考として記載した。4651試験の概要を表 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の概要

試験の種類（資料区分）	試験番号（実施国）	報告書の添付場所	試験の概要
吸収（参考）	1.CG.03.SRE.4651（フランス）	5.3.2.3-1	ヒト皮膚組織にGK664Sを15分間又は16時間塗布後、GK664の皮膚透過性を評価した。 更に、ヒト皮膚組織にGK664S及び市販のTemovate Scalpをそれぞれ16時間塗布した後、GK664の皮膚透過性を比較した。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験及び薬力学的試験の概要

国内で実施した健康成人男性を対象とした二つの第I相臨床試験（RDT.07.SRE.27031及びRDT.07.SRE.27032、以下、27031試験及び27032試験）を本剤の臨床薬理試験の評価資料とした。27031試験では、本剤の皮膚安全性をパッチテスト、光パッチテスト及びオープンテストで評価した。27032試験では、本剤を5日間反復投与した場合の安全性及び薬物動態を評価した。

また、外国で実施した健康成人又は患者を対象とした臨床試験（11試験）を参考資料とした。患者を対象とした第II相臨床試験（1.CG.03.SRE.2577、1.CG.03.SRE.2620及びRD.06.SRE.18070、以下、2577試験、2620試験及び18070試験）及び第III相臨床試験（RD.06.SRE.18075、以下、18075試験）では、血漿中GK664濃度を測定した。健康成人男性を対象とした第I相臨床試験では、1.GUS.04.SRE.18032（以下、18032試験）でプラセボの皮膚刺激性（累積刺激性）及び皮膚感作性を評価し、1.CG.03.SRE.2618（以下、2618試験）で本剤の血管収縮活性を評価した。その他、患者を対象とした第II相臨床試験及び第III相臨床試験の6試験で皮膚安全性を、3試験で眼安全性を、2試験でHPA軸抑制能を検討した。頭皮乾癬患者を対象とした第IIIb相臨床試験（RD.03.SRE.29060、以下、29060試験）では、24週間の維持療法を実施し、再発時の皮膚安全性及び最終評価時のHPA軸活性を検討した。

これら臨床薬理試験及び薬力学的試験のデータパッケージを構成する評価資料2試験及び参考資料11試験の概要を表 2.7.2-2に示した。また、各試験の詳細は、2.7.6に記載した。

表 2.7.2-2 臨床薬理試験及び薬力学的試験の概要

試験の種類 （資料区分）	試験番号 （実施国）	報告書の 添付場所	対象 被験者数	治験薬の投与方法 投与期間	臨床薬理試験の 評価項目
第I相 安全性 （評価）	RDT.07.SRE. 27031 （日本）	5.3.3.1-1 （2.7.6.1）	健康成人男性：20例	【パッチテスト及び光パッチテスト】 ・GK664S 1%水溶液 ・GK664Sプラセボ1%水溶液 ・日局精製水 ・無処置パッチ（空パッチ） 治験薬、約50 μLをそれぞれ、被験者の上背傍脊椎部にチャンバーを用いて単回閉鎖投与した。 パッチテスト：48時間、光パッチテスト：24時間 【オープンテスト】 ・GK664S原液 ・GK664Sプラセボ原液 治験薬、約50 μLをそれぞれ、被験者の上背傍脊椎部（直径2 cm）に単回開放投与した。 24時間	皮膚刺激性（パッチテスト、光パッチテスト、オープンテスト）
第I相 安全性 薬物動態 （評価）	RDT.07.SRE. 27032 （日本）	5.3.3.1-2 （2.7.6.2）	健康成人男性：20例 GK664S・15分：10例 GK664S・30分：5例 プラセボ：5例	・GK664S ・GK664Sプラセボ 治験薬10 mLを1日1回、乾燥した頭皮に反復投与した。 GK664Sは15分後又は30分後、GK664Sプラセボは15分後に水で洗い流した。 5日間	血漿中GK664濃度 薬物動態パラメータ
第I相 安全性 （参考）	1.GUS.04.SRE. 18032 （米国）	5.3.3.1-3 （2.7.6.3）	健康成人：219例 男性：27例 女性：192例	A：防腐剤添加GK664Sプラセボ5%希釈溶液：約0.1 g B：防腐剤無添加GK664Sプラセボ5%希釈溶液：約0.1 g C：防腐剤添加GK664Sプラセボ原液：約0.02 g D：白色ワセリン：約0.1 g 被験者の背部の左右どちらかに、治験薬A、B、Dは約0.1 gを閉鎖で、治験薬Cは約0.02 gを開放で、48時間投与した。 誘発相：週3回3週間＋11日間の休薬＋惹起相：単回投与	皮膚刺激性（累積刺激性） 皮膚感作性

表 2.7.2-2 臨床薬理試験及び薬力学的試験の概要 （続き）

試験の種類 （資料区分）	試験番号 （実施国）	報告書の 添付場所	対象 被験者数	治験薬の投与方法 投与期間	臨床薬理試験の 評価項目
第I相 安全性 （参考）	1.CG.03.SRE. 2618 （フランス）	5.3.4.1-1 （2.7.6.4）	健康成人男性：12例	・GK664S ・Temovate cream ・Temovate Scalp Application ・Diprolene cream ・GK664Sプラセボ 治験薬、約50 µLをそれぞれ、比色測定により設定した前腕部皮膚にFinn chamberを用いて15分間単回閉鎖貼付した。	血管収縮活性（視覚的スコア、色彩色差測定）
第II相 有効性 安全性 薬物動態 （参考）	1.CG.03.SRE. 2577 （フランス）	5.3.5.1-2 （2.7.6.6）	頭皮乾癬患者：60例 GK664S・10分：12例 GK664S・5分：12例 GK664S・2.5分：12例 プラセボ・10分：12例 Dermoval：12例	・GK664S ・GK664Sプラセボ 治験薬5 mL/回（短い髪）又は10 mL/回（長い髪）を1日1回、濡れた髪に規定時間投与し、洗い流した。 ・Dermoval gel 治験薬を病変部位にある乾いた髪に1日1回投与した。投与後は洗い流さなかった。 2週間	血漿中GK664濃度 皮膚安全性（灼熱感）
第II相 有効性 安全性 （参考）	1.CG.03.SRE. 2591 （フランス）	5.3.5.1-3 （2.7.6.7）	頭皮乾癬患者：59例 GK664S・濡れた髪・10分：15例 GK664S・乾いた髪・10分：14例 GK664S・乾いた髪・15分：15例 Daivonex・乾いた髪：15例	・GK664S 治験薬5 mL/回（短い髪）又は10 mL/回（長い髪）を1日1回、髪に規定時間投与し、洗い流した。 ・Daivonex scalp solution 治験薬を1日2回、乾いた髪に投与した（最大60 mL/週）。 3週間	皮膚安全性（灼熱感）

表 2.7.2-2 臨床薬理試験及び薬力学的試験の概要 （続き）

試験の種類 （資料区分）	試験番号 （実施国）	報告書の 添付場所	対象 被験者数	治験薬の投与方法 投与期間	臨床薬理試験の 評価項目
第II相 安全性 （参考）	1.CG.03.SRE. 2620 （フランス）	5.3.5.1-4 (2.7.6.8)	頭皮乾癬患者：26例 GK664S：14例 Dermoval/Temovate：12例 頭皮脂漏性皮膚炎患者：26例 GK664S：13例 Dermoval/Temovate：13例	・GK664S 頭部の尋常性乾癬には、治験薬を1日1回、乾いた髪に15分間投与し、洗い流した（最大70 mL/週）。 頭皮脂漏性皮膚炎には、治験薬を週に2回、乾いた髪に15分間投与し、洗い流した（最大20 mL/週）。 ・Dermoval/Temovate gel 治験薬を1日1回、乾いた髪に投与した（最大40 mL/週）。投与後は、洗い流さなかった。 4週間	血漿中GK664濃度 眼安全性 HPA軸抑制能 皮膚安全性（皮膚萎縮、毛細血管拡張）
第III相 有効性 安全性 （参考）	RD.03.SRE. 2638 （フランス他）	5.3.5.1-5 (2.7.6.9)	中等度から高度の頭皮乾癬患者：151例 GK664S：76例 Dovonex/Daivonex：75例	・GK664S 治験薬を1日1回、乾いた頭皮に15分間投与し、洗い流した（100 g/週）。 ・Dovonex/Daivonex 治験薬を1日2回、頭皮に投与した（60 mL/週）。投与後は洗い流さなかった。 4週間	皮膚安全性（皮膚萎縮、毛細血管拡張、灼熱感） 眼安全性
第III相 有効性 安全性 （参考）	RD.03.SRE. 2648 （英国）	5.3.5.1-6 (2.7.6.10)	中等度から高度の頭皮乾癬患者：162例 GK664S：121例 Polytar Liquid：41例	・GK664S 治験薬を1日1回、乾いた頭皮に15分間投与し、洗い流した（最大50 g/週）。 ・Polytar liquid 治験薬を週に2回、濡れた頭皮に投与し、洗い流した（最大150 mL/週）。 4週間	皮膚安全性（毛細血管拡張、皮膚萎縮、灼熱感） 眼安全性

表 2.7.2-2 臨床薬理試験及び薬力学的試験の概要 （続き）

試験の種類 （資料区分）	試験番号 （実施国）	報告書の 添付場所	対象 被験者数	治験薬の投与方法 投与期間	臨床薬理試験の 評価項目
第III相 有効性 安全性 （参考）	RD.03.SRE. 2665 （フランス他）	5.3.5.1-7 (2.7.6.11)	中等度から高度の頭皮乾癬患者：144例 GK664S：63例 Dermoval：61例 プラセボ：20例	・GK664S ・GK664Sプラセボ 治験薬を1日1回、乾いた頭皮に15分間投与し、洗い流した（最大50 g/週）。 ・Dermoval gel 治験薬を1日1回、乾いた頭皮に投与した（最大50 g/週）。投与後は洗い流さなかった。 4週間	皮膚安全性（刺激感/灼熱感、膿疱/毛包炎）
第III相 有効性 安全性 薬物動態 （参考）	RD.06.SRE. 18075 （米国）	5.3.5.1-9 (2.7.6.13)	中等度から高度の頭皮乾癬患者：148例 GK664S：99例 プラセボ：49例	・GK664S ・GK664Sプラセボ 治験薬を1日1回、乾いた髪に15分間投与し、泡立ててすすいだ（最大：約120 g/2週間）。 4週間	血漿中GK664濃度
第IIIb相 有効性 安全性 （参考）	RD.03.SRE. 29060 （カナダ）	5.3.5.1-10 (2.7.6.14)	中等度から高度の頭皮乾癬患者 導入フェーズ：288例 維持フェーズ：217例 GK664S：106例 プラセボ：111例	【導入フェーズ】 GK664Sを1日1回、乾いた頭皮に15分間投与し、泡立ててすすいだ（約240 g/4週間、最大50 g/週）。 4週間（GSSが0の場合、2週間） 【維持フェーズ】 GSSが2以下の場合、GK664S又はGK664Sプラセボを1週間に2回（3日間空ける）、乾いた頭皮に15分間投与し、泡立ててすすいだ（約120 g/4週間、最大50 g/週）。 GSSが2を超える場合、導入フェーズと同様の治療を実施した。 24週間	皮膚安全性（灼熱感、皮膚萎縮、毛細血管拡張） HPA軸活性
第II相 有効性 安全性 （参考）	RD.06.SRE. 18070 （米国）	5.3.5.2-1 (2.7.6.15)	12～17歳の中等度から高度の頭皮乾癬患者：13例	GK664Sを1日1回、乾いた頭皮に15分間投与し、泡立ててすすいだ（最大：約120 g/2週間）。 4週間	血漿中GK664濃度 HPA軸抑制能

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 *In vitro*ヒト皮膚透過性試験（4651試験）（5.3.2.3-1）

ヒト皮膚組織に本剤を15分間塗布した際のGK664の皮膚透過性を評価した。同様に、本剤及びTemovate Scalp（有効成分としてGK664を0.05%含有するローション剤）を16時間塗布した際のGK664の皮膚透過性を評価し、製剤の違い及び塗布時間の影響を調べた。

真皮側がレセプター液と接するように、ヒト皮膚組織を拡散セルに装着し（透過面積：1 cm^2）、レセプター液を撹拌して37℃に保持した。拡散セル中の皮膚表面に各製剤10 mg（GK664として5 μg）を塗布し、所定時間後の表皮（角層を含む）、真皮及びレセプター液中GK664量を測定した。各試料中GK664量はバリデートされたHPLC-APCI-MS/MS法により定量した（2.7.1.1.3）。

本剤を15分間塗布後に洗浄除去した場合、表皮（角質層を含む）で定量可能であったのは12例中1例のみで、その表皮中GK664量は塗布量の0.1%であった。更に、真皮ではすべての試料で定量下限未満であり、レセプター液中では1例のみが定量可能であったが、レセプター液中GK664量としては塗布量の0.03%とわずかであった。一方、本剤又はTemovate Scalpを16時間塗布した際の表皮（角質層を含む）中GK664濃度はほとんどの試料で定量可能であり、表皮中GK664量としてそれぞれ塗布量の19%及び7.2%であった。また、真皮及びレセプター液中のGK664濃度はすべて定量下限未満であった。

これらの結果を表 2.7.2-3に要約した。

表 2.7.2-3 *In vitro*ヒト皮膚透過性試験の結果

被験製剤	GK664S		Temovate Scalp
塗布時間	15分間	16時間	16時間
塗布量（実測値）（GK664量としてμg/cm^2）	4.42 ± 0.08	4.59 ± 0.14	4.55 ± 0.14
皮膚表面の残存量及び上部セル洗浄液中の量（μg） ［塗布量に対する割合］	3.82 ± 0.27 87%	2.54 ± 0.29 55%	2.99 ± 0.32** 66%**
表皮:E＋角質層: S（E+S）（μg） ［塗布量に対する割合］	0.002* 0.1%	0.81 ± 0.25 19%	0.32 ± 0.05 7.2%
真皮:D（μg） ［塗布量に対する割合］	BLQ NA	BLQ NA	BLQ NA
皮膚合計量（1）：E+S+D（μg） ［塗布量に対する割合］	0.002* 0.1%	0.81 ± 0.25 19%	0.32 ± 0.05 7.2%
レセプター液中累積量（0-16 h）+下部セル洗浄液（2）（μg） ［塗布量に対する割合］	0.001* 0.03%	BLQ NA	BLQ NA
皮膚合計量+レセプター層の累積量：（1）＋（2）（μg） ［塗布量に対する割合］	0.004 ± 0.003 0.1%	0.81 ± 0.25 19%	0.32 ± 0.05 7.2%
マスバランス（μg） ［塗布量に対する割合］	3.83 ± 0.27 87%	3.35 ± 0.20 73%	3.32 ± 0.31 73%

Mean ± SEM、n=12

*：12例のうち11例がBLQ（<5 ng/mL）、BLQの値を0として平均値を算出

**：n=11

BLQ：定量下限未満、NA：Not applicable（適応せず）

5.3.2.3-1のTable Bから改変

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

血漿中GK664濃度を測定した国内で実施した第I相臨床試験（27032試験）並びに外国で実施した第II相臨床試験（2577試験、2620試験及び18070試験）及び第III相臨床試験（18075試験）の結果の要約を記述した。これら5試験の概要は、表 2.7.2-2及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-1に示した。

2.7.2.2.2.1 国内で実施した第I相臨床試験（27032試験）（5.3.3.1-2）

健康成人男性を対象とし、本剤を5日間連続投与した場合の安全性及び薬物動態を検討することを目的に、プラセボ対照、ランダム化、単盲検、並行群間比較試験を実施した。本剤及びGK664Sプラセボ（以下、プラセボ）は、1日1回、1回10 mLを乾燥した頭皮に、15分間（GK664S、プラセボ）又は30分間（GK664S）投与した後、水で洗い流した。投与期間は、5日間とした。

治験薬の投与を受けた被験者は20例で、このすべての被験者を血漿中薬物濃度測定及び安全性評価の対象とした。なお、治験薬の投与を受けた20例すべてが治験を完了した。

投与開始日（1日目：投与前、1、3、6、9、16及び24時間後）、最終投与日（5日目：投与前、1、3、6、9、16、24及び48時間後）に採取したいずれの被験者の血漿（300サンプル）でも、血漿中GK664濃度は定量下限（0.2 ng/mL）未満であった。そのため、薬物動態パラメータの算出は不可能であった。

2.7.2.2.2.2 外国で実施した第II相臨床試験

2.7.2.2.2.2.1 2577試験（5.3.5.1-2）

頭皮乾癬患者を対象とし、三つの異なる投与時間（2.5、5及び10分間）での本剤の有効性及び忍容性を評価することを目的に、Dermoval gel（有効成分としてGK664を0.05%含有するゲル剤）対照、プラセボ対照、ランダム化、単盲検、並行群間比較試験を実施した。本剤は、5 mL（短い髪）又は10 mL（長い髪）を1日1回、濡れた髪に2.5、5又は10分間投与した後、洗い流した。Dermoval gelは、1日1回、乾いた髪に投与した（投与後は洗い流さない）。プラセボは、5 mL（短い髪）又は10 mL（長い髪）を1日1回、濡れた髪に10分間投与した後、洗い流した。治験薬は2週間投与し、その後2週間のフォローアップ期間を設けた。

60例が治験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。なお、すべての被験者が治験を完了した。血漿サンプルは、投与1週後、2週後、4週後に採取した（179サンプル）。血漿中GK664濃度は、Dermoval gelを投与した投与1週後の被験者1例でのみ定量され（0.36 ng/mL）、その他はすべて定量下限（0.2 ng/mL）未満であった。

2.7.2.2.2.2.2 2620試験（5.3.5.1-4）

頭皮乾癬患者又は頭皮脂漏性皮膚炎患者を対象とし、本剤の眼刺激能及びHPA軸抑制能を評価することを目的に、Dermoval/Temovate gel（有効成分としてGK664を0.05%含有するゲル剤）対照、ランダム化、単盲検、並行群間比較試験を実施した。頭皮乾癬患者では、本剤は、70 mL/週を最大投与量として、1日1回、乾いた髪に15分間投与した後、洗い流した。Dermoval/Temovate gelは、40 g/週を、1日1回、乾いた髪に投与した（投与後は洗い流さない）。頭皮脂漏性皮膚炎患者では、本剤は、20 mL/週を最大投与量として、1週間に2回、乾いた髪に15分間投与した後、洗い流した。Dermoval/Temovate gelは、40 g/週を、1日1回、乾いた髪に投与した（投与後は洗い流さない）。投与期間は、4週間とした。

52例（頭皮脂漏性皮膚炎患者が26例、頭皮乾癬患者が26例）が治験に組み入れられ、全例に治験薬が投与された。血漿サンプルは、投与4週後に45例の被験者から採取した。血漿中GK664濃度は、すべてのサンプルで検出下限（0.1 ng/mL）未満であった。

2.7.2.2.2.2.3 18070試験（5.3.5.2-1）

12歳から17歳の中等度から高度の頭皮乾癬患者を対象とし、本剤のHPA軸抑制能を評価することを目的に、非盲検、多施設共同試験を実施した。治験薬は1日1回、乾いた頭皮に15分間投与した後、泡立ててすすいだ。本剤は、4週間投与し、その後2週間のフォローアップ期間を設けた。

13例が治験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。なお、すべての被験者が治験を完了した。血漿サンプルは、投与4週後に採取した（13サンプル）。血漿中GK664濃度は、すべてのサンプルで定量下限（0.2 ng/mL）未満であった。

2.7.2.2.2.3 外国で実施した第III相臨床試験（18075試験）（5.3.5.1-9）

12歳以上の中等度から高度の頭皮乾癬患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性を評価することを目的に、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験を実施した。本剤及びプラセボは、1日1回、乾いた頭皮に15分間投与した後、泡立ててすすいだ（最大：約120 g/2週間）。投与期間は4週間、フォローアップ期間は2週間とした。

148例が治験に組み入れられランダム化された。ランダム化後に治験薬の投与を受けずに中止した被験者2例を除いた146例（GK664S群：98例、プラセボ群：48例）を安全性解析対象集団とした。血漿サンプルは、投与4週後に採取した（126サンプル）。血漿中GK664濃度は、本剤を投与した1例でのみ検出され（0.426 ng/mL）、その他、血漿量不足の2サンプルを除いて、すべて定量下限（0.2 ng/mL）未満であった。

2.7.2.2.3 薬力学的試験

2.7.2.2.3.1 外国で実施した第I相臨床試験（2618試験）（5.3.4.1-1）

健康成人男性を対象とし、本剤と同濃度の同有効成分を含有する二つの製剤（Temovate cream及びTemovate scalp application）、本剤と同濃度のジプロピオン酸ベタメタゾンを有効成分とする製剤（Diprolene cream）及びプラセボを対照として、本剤の血管収縮活性を評価することを目的に、ランダム化、単盲検、個体内比較試験を実施した。

各治験薬をぞれぞれ50 μL、比色測定により設定した前腕部皮膚にFinn chamberを用いて15分間単回閉鎖貼付した。

12例が治験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。なお、すべての被験者が治験を完了した。

治験薬除去4、6、8、10、12、14及び24時間後に、各治験薬投与部位及び非投与部位の血管収縮活性を評価した。血管収縮活性は、視覚的スコア（0、0.5、1、2、3、4の6段階）を用いて判定した。また、ベースラインとして治験薬投与前に色彩色差測定した。

治験薬除去後24時間までの視覚的スコアのAUCの平均は、Temovate cream群（22.5）、Temovate scalp application群（36.9）と比較して、本剤塗布群（9.8）では統計学的に有意に小さかったことから、本剤の血管収縮活性は、Temovate cream及びTemovate scalp applicationより低いことが示された。また、Diprolene cream群及びプラセボ群の視覚的スコアのAUCの平均は、2.9及び0.6であり、本剤の血管収縮活性はプラセボより高く、Diprolene creamよりわずかに高かった。色彩色差測定でも視覚的スコアと同様の結果が得られた（表2.7.6-21及び表2.7.6-22）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤及びTemovate Scalpの*in vitro*ヒト皮膚透過性を検討した結果、GK664の真皮及びレセプター液への移行はごくわずかであり、本剤を塗布15分後に除去した場合の表皮への移行は、本剤及びTemovate Scalpを16時間塗布した場合よりも少なかった。

国内で実施した健康成人男性を対象とした第I相臨床試験（27032試験）では、いずれの被験者及びいずれの採血時点でも、血漿中GK664濃度は定量下限（0.2 ng/mL）未満であった。また、外国で実施した第II相臨床試験（2577試験、2620試験及び18070試験）及び第III相臨床試験（18075試験）でも、ほとんどの被験者で血漿中GK664濃度は定量下限（0.2 ng/mL）未満であった。

外国で実施した健康成人男性を対象とした薬力学的試験の結果から、本剤の血管収縮活性は、Diprolene creamよりもわずかに高いが、Temovate cream及びTemovate scalp applicationより低いことが示された。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 皮膚刺激性

2.7.2.4.1.1 国内で実施した第I相臨床試験（27031試験）（5.3.3.1-1）

健康成人男性を対象とし、本剤及びプラセボの皮膚刺激性をパッチテスト、光パッチテスト、オープンテストにより検討することを目的に、ランダム化、単盲検、個体内比較試験を実施した。

パッチテスト及び光パッチテストでは、GK664S 1%水溶液、プラセボ1%水溶液及び日局精製水のそれぞれ約50 µLを被験者の上背傍脊椎部にFinn chamberを用いて単回閉鎖貼付した。更に、パッチ自体の皮膚に対する影響を評価する目的で、無処置パッチ（空パッチ）を貼付した。貼付時間は、パッチテストは48時間、光パッチテストは24時間とした。オープンテストでは、GK664S原液及びプラセボ原液をそれぞれ約50 µL、綿棒を用いて被験者の上背傍脊椎部に直径2 cmに単回開放投与することとした。オープンテストの投与時間は24時間とした。

治験薬の投与を受けた被験者は20例で、このすべての被験者を安全性評価の対象とした。なお、治験薬の投与を受けた20例すべてが治験を完了した。

(1) パッチテスト（表 2.7.2-4）

治験薬除去60分後（第3日）、24時間後（第4日）及び48時間後（第4日に+以上の陽性反応があり第5日に追加判定を行った場合）に、パッチテスト部位（上背傍脊椎部の左側）の皮膚刺激性を反応スコアにより算出した。

パッチテストでの皮膚刺激指数は、GK664S 1%水溶液が2.5、プラセボ1%水溶液が5.0、日局精製水が2.5、空パッチが5.0であった。また、パッチテスト判定基準による各治験薬の陽性率（+以上の反応を示した被験者の割合）は、いずれも0%（0/20例）であった。GK664S 1%水溶液、プラセボ1%水溶液、日局精製水及び空パッチの皮膚刺激性に差は認められず、GK664S及びプラセボの皮膚刺激性が低いことが示された。

(2) 光パッチテスト（表 2.7.2-5及び表 2.7.2-6）

UVA（Ultraviolet A）照射終了60分後（第2日）に判定した各治験薬の光毒麻疹反応は、いずれの被験者にも認められなかった。

Finn chamber除去60分後（第3日）、24時間後（第4日）及び48時間後（第4日に+以上の陽性反応があり第5日に追加判定を行った場合）に、光パッチテスト部位（上背傍脊椎部の右側）の皮膚刺激性及び光過敏反応を反応スコアにより算出した。

パッチテスト判定基準による皮膚刺激指数は、GK664S 1%水溶液が37.5、プラセボ1%水

溶液が35.0、日局精製水が7.5、空パッチが15.0であった。また、パッチテスト判定基準による各治験薬の陽性率は、GK664S 1%水溶液でFinn chamber除去24時間後が15.0%（3/20例）、除去48時間後が5.0%（1/20例）、プラセボ1%水溶液で除去60分後、24時間後、48時間後がいずれも10.0%（2/20例）であった。日局精製水及び空パッチの陽性率は、いずれも0%（0/20例）であった。

光パッチテスト判定基準による各治験薬の陽性率は、GK664S 1%水溶液でFinn chamber除去24時間後が10.0%（2/20例）、プラセボ1%水溶液で除去60分後が10.0%（2/20例）、除去24時間後が5.0%（1/20例）であった。日局精製水及び空パッチの陽性率は、いずれも0%（0/20例）であった。陽性反応（+以上の反応）を示したのは、GK664S 1%水溶液及びプラセボ1%水溶液に「+」と判定された2例のみであった。この内1例の被験者では、日局精製水及び空パッチでも「非照射部位よりわずかに強い反応（±）」がみられており、GK664S 1%水溶液及びプラセボ1%水溶液でみられた「+」の反応は、非特異的な刺激反応がやや強く発現した可能性が高いと考えた。

(3) オープンテスト（表 2.7.2-7）

オープンテストでの皮膚刺激指数は、GK664S原液が0.0、プラセボ原液が5.0であった。また、パッチテスト判定基準による各治験薬の陽性率は、いずれも0%（0/20例）であった。GK664S原液及びプラセボ原液の皮膚刺激性に差は認められず、いずれの皮膚刺激性も低かった。

2.7.2.4.1.2 海外で実施した第I相臨床試験（18032試験）（5.3.3.1-3）

健康成人を対象とし、本剤プラセボの反復貼付による皮膚累積刺激性及び感作性の誘発を評価することを目的にランダム化、単盲検、個体内比較、対照薬比較試験を実施した。

被験者の背部の左右どちらかに各治験薬を投与した。プラセボ5%希釈液、防腐剤添加プラセボ5%希釈液及び白色ワセリンは、それぞれ約0.1 gを含む閉鎖パッチを貼付した。防腐剤添加プラセボ無希釈液は、約0.02 gを9 cm四方に開放投与した。誘発相では、1回48時間貼付を週3回3週間繰り返した。惹起相/再惹起相では、48時間貼付した。投与期間は23日間とした。

治験薬の投与を受けた219例の被験者が誘発相に組み入れられ、217例で累積刺激指数を算出した。プラセボ5%希釈液及び防腐剤添加プラセボ5%希釈液の累積刺激指数の平均（SD）は、0.64（0.70）及び0.62（0.62）であり、防腐剤添加プラセボ無希釈液の0.00（0.00）及び白色ワセリンの0.00（0.05）と比較して、有意に高かった。211例が惹起相に組み入れられ、治験を中止した1例を除く210例で感作性を評価した。いずれの治験薬でも感作性は認められなかった。

2.7.2.4.2 皮膚安全性

海外で実施した第II相及び第III相臨床試験の9試験（2577試験、2591試験、2620試験、18070試験、2638試験、2648試験、2665試験、18076試験及び18075試験）（5.3.5.3-2安全性に関する統合解析）並びに第IIIb相臨床試験（29060試験）を対象に皮膚局所の安全性を検討した。一部の試験では、灼熱感、皮膚萎縮、毛細血管拡張、膿疱/毛包炎をそれぞれスコア化して評価した（表 2.7.2-8）。

2.7.2.4.2.1 灼熱感

灼熱感と関連する有害事象としてCOSTART termのdiscomfort skin及びdermatitisを検討した。海外で実施した第II相及び第III相臨床試験の9試験で、因果関係が否定できないdiscomfort skinは、

GK664S群で4.5%（25/558例）、プラセボ群で12.6%（16/127例）、Dermoval gel群で8.2%（7/85例）、Daivonex scalp solution群で1.1%（1/90例）、Polytar liquid群で2.5%（1/40例）であった。因果関係が否定できないdermatitisは、GK664S群、プラセボ群、Dermoval gel群及びPolytar liquid群では認められず、Daivonex scalp solution群で10.0%（9/90例）の被験者に発現した。

2577試験、2591試験、2638試験、2648試験及び2665試験で灼熱感をスコア化して評価した結果、GK664S群で22.2%（75/338例）、プラセボ群で34.4%（11/32例）、Dermoval gel群で23.3%（17/73例）、Daivonex scalp solution群で36.3%（33/91例）、Polytar liquid群で17.5%（7/40例）の被験者で灼熱感が発現した。また、GK664S群では、治験薬投与後に発現した灼熱感は、高度の1例を除いて、すべて軽度又は中等度であった。

29060試験で灼熱感をスコア化して評価した結果、導入フェーズで86.7%（248/286例）、維持フェーズのGK664S群で89.6%（95/106例）の被験者で灼熱感は認められなかった。

2.7.2.4.2.2 皮膚萎縮

海外で実施した第II相及び第III相臨床試験の9試験では、有害事象として皮膚萎縮は発現しなかった（0/900例）。

2620試験（GK664S群：27例）で超音波検査を実施したが、皮膚萎縮は認められなかった。

2638試験（GK664S群：76例）及び2648試験（GK664S群：120例）で皮膚萎縮をスコア化して評価した結果、196例中1例で投与2週後及び4週後に軽度の皮膚萎縮が発現した。

29060試験で皮膚萎縮をスコア化して評価した結果、導入フェーズで99.3%（284/286例）、維持フェーズのGK664S群で100%（106/106例）の被験者で皮膚萎縮は認められなかった。

2.7.2.4.2.3 毛細血管拡張

海外で実施した第II相及び第III相臨床試験の9試験では、有害事象として毛細血管拡張は発現しなかった（0/900例）。

2620試験（GK664S群：27例）で毛細血管拡張をスコア化して評価した結果、皮膚萎縮は発現しなかった。

2638試験（GK664S群：76例）及び2648試験（GK664S群：120例）で毛細血管拡張をスコア化して評価した結果、196例中2例で投与2週後及び4週後に軽度の毛細血管拡張が発現した。

29060試験で毛細血管拡張をスコア化して評価した結果、導入フェーズのGK664S群で99.0%（283/286例）、維持フェーズで98.1%（104/106例）の被験者で毛細血管拡張は認められなかった。

2.7.2.4.2.4 膿疱/毛包炎、ざ瘡

海外で実施した第II相及び第III相臨床試験の9試験では、GK664S群の有害事象としてfolliculitisが0.4%（2/558例）、acneが0.4%（2/558例）の被験者に発現した。

2665試験（GK664S群：63例）で膿疱/毛包炎をスコア化して評価した結果、治療開始日では軽度及び高度の膿疱/毛包炎が63例中1例ずつに、投与2週後では軽度の膿疱/毛包炎が62例中3例に、投与4週後では軽度の膿疱/毛包炎が61例中1例に認められた。

2.7.2.4.3 眼安全性

海外で実施した第II相及び第III相臨床試験の9試験では、GK664S群の有害事象としてbilateral ocular tight sensationが0.2%（1/558例）、eye irritation/conjunctivitisが0.2%（1/558例）の被験者に発現

した。いずれの有害事象も因果関係が否定できないものの、その重症度は軽度であった。

2638試験（GK664S群：76例）及び2648試験（GK664S群：120例）で眼安全性（刺痛感/灼熱感）をスコア化して評価した結果、治療開始日に9.2%（18/196例）、投与2週後に4.7%（9/190例）、投与4週後に3.7%（7/187例）の被験者に眼の刺痛感/灼熱感が認められたが、治験薬の投与を中止するものではなかった。

2620試験（GK664S群：27例）で眼安全性（刺痛感/灼熱感）をスコア化して評価した結果、眼の刺痛感/灼熱感は発現しなかった。また、細隙灯顕微鏡を用いた眼科検診を実施した結果、局所結膜充血、結膜浮腫、目脂、角膜浮腫の所見は認められなかった。濾胞/小乳頭状突起はすべての被験者が10未満であり、乳頭状突起はすべての被験者で認められなかった。また、角膜の斑点は4～10個の1例を除いてすべての被験者で0～3個であった。これらは臨床的に意義のある変化ではなく、眼安全性に問題はないと判定された。視力検査、眼圧検査では、治験薬の投与による変化はみられなかった。

2.7.2.4.4 HPA軸抑制能（血清中コルチゾール濃度）

海外で実施した第II相臨床試験（2620試験及び18070試験）では、コシントロピン刺激前後に血清中コルチゾール濃度を測定し、HPA軸抑制能を算出して評価した。2620試験（GK664S群：27例）では、「刺激前の血清中コルチゾール濃度が10 μg/dL未満」かつ「刺激前後の変化量が8 μg/dL未満」の場合、18070試験（13例）では「刺激前の血清中コルチゾール濃度が7 μg/dL未満」又は「刺激後のの血清中コルチゾール濃度が18 μg/dL未満」の場合を、HPA軸抑制と定義した。どちらの試験でも、本剤の4週間反復投与によりHPA軸が抑制された被験者はみられなかった。

海外で実施した第IIIb相臨床試験（29060試験）では、本剤の長期投与の影響を評価するために、維持フェーズの最終評価時に血清中コルチゾール濃度を測定し、HPA軸活性を評価した。プラセボ群の94例中1例のみで血清中コルチゾール濃度が低値（4.9 μg/dL）を示した。GK664S群は、93例全例で正常値（5 μg/dL以上）を示した。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-4 皮膚刺激性（パッチテスト）

	GK664S 1%水溶液	プラセボ1%水溶液	日局精製水	空パッチ
治験薬除去60分後	–：20例 陽性率：0%（0/20例）	–：19例、±：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：20例 陽性率：0%（0/20例）	–：19例、±：1例 陽性率：0%（0/20例）
治験薬除去24時間後	–：19例、±：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：19例、±：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：19例、±：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：19例、±：1例 陽性率：0%（0/20例）
治験薬除去48時間後	–：2例、±：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：2例、±：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：2例、±：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：2例、±：1例 陽性率：0%（0/20例）
追跡	–：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：1例 陽性率：0%（0/20例）
皮膚刺激指数	2.5	5.0	2.5	5.0

反応スコア（パッチテスト判定基準）：反応なし（–）0、軽い紅斑（±）0.5、明らかな紅斑（+）1.0、浸潤ないし浮腫を伴う紅斑（++）2.0、紅斑＋浸潤＋丘疹～小水疱（+++）3.0、大水疱（++++）4.0
陽性率：+以上の判定をされた被験者数／被験者数（20）
皮膚刺激指数：各被験者の各判定時の最大スコアの総和×100／被験者数（20）
5.3.3.1-1のTable 3-4-1-1～Table 3-4-1-4から改変

表 2.7.2-5 皮膚刺激性（光パッチテスト）

	GK664S 1%水溶液	プラセボ1%水溶液	日局精製水	空パッチ
Finn chamber除去60分後	–：19例、±：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：14例、±：4例、+：2例 陽性率：10.0%（2/20例）	–：18例、±：2例 陽性率：0%（0/20例）	–：17例、±：3例 陽性率：0%（0/20例）
Finn chamber除去24時間後	–：8例、±：9例、+：3例 陽性率：15.0%（3/20例）	–：10例、±：8例、+：2例 陽性率：10.0%（2/20例）	–：18例、±：2例 陽性率：0%（0/20例）	–：17例、±：3例 陽性率：0%（0/20例）
Finn chamber除去48時間後	±：2例、+：1例 陽性率：5.0%（1/20例）	±：1例、+：2例 陽性率：10.0%（2/20例）	–：2例、±：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：1例、±：2例 陽性率：0%（0/20例）
追跡	–：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：1例 陽性率：0%（0/20例）
皮膚刺激指数	37.5	35.0	7.5	15.0

反応スコア（パッチテスト判定基準）：反応なし（–）0、軽い紅斑（±）0.5、明らかな紅斑（+）1.0、浸潤ないし浮腫を伴う紅斑（++）2.0、紅斑＋浸潤＋丘疹～小水疱（+++）3.0、大水疱（++++）4.0
陽性率：+以上の判定をされた被験者数／被験者数（20）
皮膚刺激指数：各被験者の各判定時の最大スコアの総和×100／被験者数（20）
5.3.3.1-1のTable 3-4-3-1～Table 3-4-3-4から改変

表 2.7.2-6 光過敏反応（光パッチテスト）

	GK664S 1%水溶液	プラセボ1%水溶液	日局精製水	空パッチ
Finn chamber除去60分後	–：19例、±：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：15例、±：3例、+：2例 陽性率：10.0%（2/20例）	–：18例、±：2例 陽性率：0%（0/20例）	–：16例、±：4例 陽性率：0%（0/20例）
Finn chamber除去24時間後	–：8例、±：10例、+：2例 陽性率：10.0%（2/20例）	–：10例、±：9例、+：1例 陽性率：5.0%（1/20例）	–：19例、±：1例 陽性率：0%（0/20例）	–：18例、±：2例 陽性率：0%（0/20例）

反応スコア（光パッチテスト判定基準）：非照射部位の反応と同等又はそれより弱い反応（–）、非照射部位よりわずかに強い反応（±）、非照射部位より明らかに強い反応（+）、非照射部位より著しく強い反応（++）、非照射部位より極端に強い反応（+++）
陽性率：+以上の判定をされた被験者数／被験者数（20）
5.3.3.1-1のTable 3-4-4-1～Table 3-4-4-4から改変

表 2.7.2-7 皮膚刺激性（オープンテスト）

	GK664S原液	プラセボ原液
塗布15分後	－：20例 陽性率：0%（0/20例）	－：20例 陽性率：0%（0/20例）
塗布30分後	－：20例 陽性率：0%（0/20例）	－：20例 陽性率：0%（0/20例）
治験薬 除去60分後	－：20例 陽性率：0%（0/20例）	－：20例 陽性率：0%（0/20例）
治験薬 除去24時間後	－：20例 陽性率：0%（0/20例）	－：18例、±：2例 陽性率：0%（0/20例）
皮膚刺激指数	0.0	5.0

反応スコア（パッチテスト判定基準）：反応なし（–）0、軽い紅斑（±）0.5、明らかな紅斑（+）1.0、浸潤ないし浮腫を伴う紅斑（++）2.0、紅斑＋浸潤＋丘疹～小水疱（+++）3.0、大水疱（++++）4.0
陽性率：+以上の判定をされた被験者数／被験者数（20）
皮膚刺激指数：各被験者の各判定時の最大スコアの総和×100／被験者数（20）
5.3.3.1-1のTable 3-4-5-1～Table 3-4-5-2から改変

表 2.7.2-8 皮膚安全性の評価スコア

対象試験	2577試験*、2591試験*、2638試験、2648試験、2665試験、29060試験	2638試験、2648試験、29060試験	2620試験**、2638試験、2648試験、29060試験	2665試験
スコア	灼熱感	皮膚萎縮	毛細血管拡張	膿疱/毛包炎
0: None	刺痛感や灼熱感はない	皮膚萎縮の徴候はない	毛細血管拡張はない	膿疱はない
1: Mild	わずかな温感や刺痛感はあるが、不快感はない	かろうじて認識できる程度に透明度が増加し、わずかに皮膚が光沢を帯びる	少数の小さく赤い微細血管（直径0.1 mm以下）の出現に特徴づけられる、わずかな毛細血管拡張	膿疱の数が1～3個
2: Moderate	明確な温感や刺痛感があり、やや不快感がある	光沢を帯びた皮膚は菲薄化し、血管は透明化しているが、脆弱性の増加は認められない	いくつかの微細血管及び/又は少数の大血管（直径0.2 mm以上）の出現に特徴づけられる明白な毛細血管拡張	膿疱の数が4～10個
3: Severe	熱感や刺痛感があり、明確に不快である	紫斑、びらん、毛細血管拡張及び透明化を伴う皮膚の菲薄化によって脆弱性が増加し、深部の小血管でも気付くことができる	多数の微細血管及び/又は大血管の出現に特徴づけられる重度の毛細血管拡張	膿疱の数が11個以上

*：2577試験及び2591試験では、0、0.5、1、1.5、2、2.5、3の7段階で評価した。
**：2620試験では、0、0.5、1、1.5、2、2.5、3の7段階で評価した。

表 2.7.2-9 眼安全性の評価スコア

スコア	定義
0: None	刺痛感や灼熱感はない
1: Mild	刺痛感や灼熱感はあるが、苦痛ではない
2: Moderate	苦痛だが、日常生活に支障をきたさない
3: Severe	非常に苦痛で、日常生活に支障をきたす

2.7.2.6 参考文献

なし

コムクロシャンプー0.05%

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

マルホ株式会社

略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
GK664	クロベタゾールプロピオン酸エステル
GK664S	有効成分としてGK664を0.05%含有するシャンプー剤
GK664Sプラセボ	GK664Sの基剤
Dovonex、Daivonex	有効成分としてカルシポトリオールを0.005%含有する外用液剤
Dermoval	有効成分としてクロベタゾールプロピオン酸エステルを0.05%含有するゲル剤
Polytar liquid	有効成分としてタール混合物を1%含有するシャンプー剤
頭部	顔面を除いた被髪頭部。毛髪の有無にかかわらず、本来、髪が生える範囲
DLQI	Dermatology Life Quality Index：皮膚の状態に関するアンケート
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
GSS	Global Severity Score：全般重症度
HPA軸	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis：視床下部－下垂体－副腎系
ITT	Intention-to-treat：投与群に割り当てられたすべての被験者
LOCF	Last observation carried forward : 投与終了時の値が得られていない被験者について、最終観察時点での測定値で代用する方法
PASI	Psoriasis Area and Severity Index：乾癬病変の皮膚所見（紅斑、浸潤／肥厚、鱗屑）の重症度及び病変範囲をスコア化する評価指標
NRS	Numerical Rating Scale：数値的評価スケール
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index : 乾癬病変の皮膚所見（紅斑、浸潤／肥厚、鱗屑）の重症度及び頭皮の病変範囲をスコア化する評価指標
PSSI皮疹重症度合計スコア	PSSI皮疹重症度合計スコア=紅斑スコア+浸潤/肥厚スコア+鱗屑スコア
TSS	Total Severity Score：重症度スコアの合計
VAS	Visual Analogue Scale：視覚的評価スケール
WOCF	Worst observation carried forward：観測された値の中で最も治療効果が悪いとされる値を代入する方法

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 臨床試験のデザイン 8
2.7.3.1.2 対象患者の選択 8
2.7.3.1.3 治療方法 9
2.7.3.1.4 有効性の評価項目 9
2.7.3.1.5 統計解析方法 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1 国内で実施した第III相臨床試験（M704101-01試験）（5.3.5.1-1） 11
2.7.3.2.2 外国で実施した第II相臨床試験 12
2.7.3.2.2.1 2577試験（5.3.5.1-2） 12
2.7.3.2.2.2 2591試験（5.3.5.1-3） 13
2.7.3.2.3 外国で実施した第III相臨床試験 15
2.7.3.2.3.1 2638試験（5.3.5.1-5） 15
2.7.3.2.3.2 2648試験（5.3.5.1-6） 17
2.7.3.2.3.3 2665試験（5.3.5.1-7） 19
2.7.3.2.3.4 18076試験（5.3.5.1-8） 20
2.7.3.2.3.5 18075試験（5.3.5.1-9） 21
2.7.3.2.4 外国で実施した第IIIb相臨床試験（29060試験）（5.3.5.1-10） 22
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.3.3.1 試験対象集団 25
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 25
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 28
2.7.3.3.1.3 中止例の内訳 28
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較 29
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 32
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 32
2.7.3.4.1 推奨用法・用量の設定根拠 32
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 32
2.7.3.6 付録 33
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

GK664S（以下、本剤）の頭部の尋常性乾癬に対する有効性は、国内で実施した頭部の尋常性乾癬患者を対象とした第III相臨床試験（以下、M704101-01試験）で評価した。

M704101-01試験の治験薬の用法及び用量は、外国で実施した頭皮乾癬患者を対象とした第II相臨床試験（1.CG.03.SRE.2577及び1.CG.03.SRE.2591、以下、2577試験及び2591試験）並びに第III相臨床試験（RD.03.SRE.2638、RD.03.SRE.2648、RD.03.SRE.2665、RD.06.SRE.18076及びRD.06.SRE.18075、以下、2638試験、2648試験、2665試験、18076試験及び18075試験）を参考に設定した。また、外国で実施した頭皮乾癬患者を対象として維持療法を検討した第IIIb相試験（RD.03.SRE.29060、以下、29060試験）を参考として記載することとした。

これら、有効性の臨床データパッケージを構成する評価資料1試験及び参考資料8試験の概要を表 2.7.3-1に示した。また、各試験の詳細は2.7.6に記載した。

表 2.7.3-1 有効性評価試験の概要

試験の種類 （資料区分）	試験番号 （実施国）	報告書の 添付場所	試験デザイン	対象 被験者数	治験薬の投与方法 投与期間	有効性の 主要評価項目
第III相 （評価）	M704101-01 （日本）	5.3.5.1-1 (2.7.6.5)	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間 優越性 検証試験 多施設共同試験	中等度から高度の頭部の尋常性乾癬患者：157例 GK664S：78例 プラセボ：79例	・GK664S ・GK664Sプラセボ 乾燥した頭部に患部を中心に適量を1日1回投与し、15分後に水又はお湯で泡立てて洗い流した。 4週間	4週後のPSSI 75達成率（PSSIスコア減少率が75%以上の被験者の割合）
第II相 （参考）	1.CG.03.SRE.2577 （フランス）	5.3.5.1-2 (2.7.6.6)	実薬対照 プラセボ対照 ランダム化 単盲検 並行群間比較試験	頭皮乾癬患者：60例 GK664S・10分：12例 GK664S・5分：12例 GK664S・2.5分：12例 プラセボ・10分：12例 Dermoval：12例	・GK664S ・GK664Sプラセボ 治験薬5 mL/回（短い髪）又は10 mL/回（長い髪）を1日1回、濡れた髪に規定時間投与し、洗い流した。 ・Dermoval gel 治験薬を病変部位にある乾いた髪に1日1回投与した。投与後は洗い流さなかった。 2週間	紅斑、鱗屑（髪及び頭皮に付着したもの）及び浸潤/肥厚の重症度合計スコア
第II相 （参考）	1.CG.03.SRE.2591 （フランス）	5.3.5.1-3 (2.7.6.7)	ランダム化 単盲検 並行群間比較 多施設共同試験	頭皮乾癬患者：59例 GK664S・濡れた髪・10分：15例 GK664S・乾いた髪・10分：14例 GK664S・乾いた髪・15分：15例 Daivonex・乾いた髪：15例	・GK664S 治験薬5 mL/回（短い髪）又は10 mL/回（長い髪）を1日1回、髪に規定時間投与し、洗い流した。 ・Daivonex scalp solution 治験薬を1日2回、乾いた髪に投与した（最大60 mL/週）。 3週間	紅斑、鱗屑（髪及び頭皮に付着したもの）及び浸潤/肥厚の重症度合計スコア

表 2.7.3-1 有効性評価試験の概要 （続き）

試験の種類 （資料区分）	試験番号 （実施国）	報告書の 添付場所	試験デザイン	対象 被験者数	治験薬の投与方法 投与期間	有効性の 主要評価項目
第III相 （参考）	RD.03.SRE. 2638 （フランス他）	5.3.5.1-5 (2.7.6.9)	実薬対照 ランダム化 単盲検 並行群間比較 多施設共同試験	中等度から高度の頭皮乾癬患者：151例 GK664S：76例 Dovonex/Daivonex：75例	・GK664S 治験薬を1日1回、乾いた頭皮に15分間投与し、洗い流した（100 g/週）。 ・Dovonex/Daivonex 治験薬を1日2回、乾いた頭皮に投与した（60 mL/週）。投与後は洗い流さなかった。 4週間	TSS（Total Severity Score；紅斑、鱗屑及び浸潤/肥厚の重症度スコアを合計したもの） GSS（Global Severity Score；全般重症度）
第III相 （参考）	RD.03.SRE. 2648 （英国）	5.3.5.1-6 (2.7.6.10)	実薬対照 ランダム化 単盲検 並行群間比較 多施設共同試験	中等度から高度の頭皮乾癬患者：162例 GK664S：121例 Polytar Liquid：41例	・GK664S 治験薬を1日1回、乾いた頭皮に15分間投与し、洗い流した（最大50 g/週）。 ・Polytar liquid 治験薬を週に2回、濡れた頭皮に投与し、洗い流した（最大150 mL/週）。 4週間	TSS GSS
第III相 （参考）	RD.03.SRE. 2665 （フランス他）	5.3.5.1-7 (2.7.6.11)	実薬対照 プラセボ対照 ランダム化 単盲検 並行群間比較 多施設共同試験	中等度から高度の頭皮乾癬患者：144例 GK664S：63例 Dermoval：61例 プラセボ：20例	・GK664S ・GK664Sプラセボ 治験薬を1日1回、乾いた頭皮に15分間投与し、洗い流した（最大50 g/週）。 ・Dermoval gel 治験薬を1日1回、乾いた頭皮に投与した（最大50 g/週）。投与後は洗い流さなかった。 4週間	TSS GSS

表 2.7.3-1 有効性評価試験の概要 （続き）

試験の種類 （資料区分）	試験番号 （実施国）	報告書の 添付場所	試験デザイン	対象 被験者数	治験薬の投与方法 投与期間	有効性の 主要評価項目
第III相 （参考）	RD.06.SRE. 18076 （米国他）	5.3.5.1-8 (2.7.6.12)	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	中等度から高度の頭皮乾癬患者：142例 GK664S：95例 プラセボ：47例	・GK664S ・GK664Sプラセボ 治験薬を1日1回、乾いた頭皮に15分間投与し、泡立ててすすいだ（最大：約120 g/2週間）。 4週間	GSSの有効率 （投与4週後のスコアが「0：Clear」又は「1：Minimal」である被験者の割合）
第III相 （参考）	RD.06.SRE. 18075 （米国）	5.3.5.1-9 (2.7.6.13)	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	中等度から高度の頭皮乾癬患者：148例 GK664S：99例 プラセボ：49例	・GK664S ・GK664Sプラセボ 治験薬を1日1回、乾いた髪に15分間投与し、泡立ててすすいだ（最大：約120 g/2週間）。 4週間	GSSの有効率
第IIIb相 （参考）	RD.03.SRE. 29060 （カナダ）	5.3.5.1-10 (2.7.6.14)	【導入フェーズ】 非盲検 多施設共同試験 【維持フェーズ】 プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	中等度から高度の頭皮乾癬患者 導入フェーズ：288例 維持フェーズ：217例 GK664S：106例 プラセボ：111例	【導入フェーズ】 GK664Sを1日1回、乾いた頭皮に15分間投与し、泡立ててすすいだ（約240 g/4週間、最大50 g/週）。 4週間（GSSが0の場合、2週間） 【維持フェーズ】 GSSが2以下の場合、GK664S又はGK664Sプラセボを1週間に2回（3日間空ける）、乾いた頭皮に15分間投与し、泡立ててすすいだ（約120 g/4週間、最大50 g/週）。 GSSが2を超える場合、導入フェーズと同様の治療を実施した。 24週間	維持フェーズ開始から初回再発（GSSが2を超える）までの期間

2.7.3.1.1 臨床試験のデザイン

M704101-01試験、18076試験及び18075試験は、いずれもプラセボを対照として、ランダム化、二重盲検、並行群間、多施設共同試験として実施した。2638試験、2648試験及び2665試験は、いずれも実薬を対照（2665試験ではプラセボも対照）として、ランダム化、単盲検、並行群間比較、多施設共同試験として実施した。

本剤は、シャンプータイプの外用剤かつ短時間接触療法という既存のステロイド外用剤とは異なる用法であることから、特に頭部に広範囲の皮疹を有する患者の治療導入期に使用される薬剤として期待される。本剤と同様の剤型を有する外用剤はないことから、M704101-01試験では、プラセボを対照として本剤の有効性を確認できるものと考えた。

2.7.3.1.2 対象患者の選択

M704101-01試験及び外国で実施した第III相臨床試験（2638試験、2648試験、2665試験、18076試験及び18075試験）の対象患者に関する主な選択基準を表 2.7.3-2に示した。その他の選択基準及び除外基準は、2.7.6に記載した。

M704101-01試験では、対象患者の年齢は、患者への安全性の配慮及び十分な判断能力を持つ患者を選択するために16歳以上と設定した。年齢の上限は設定しなかった。重症度に関する選択基準は、評価に適した重症度を各皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）の中等度のスコアの合計として「Psoriasis Scalp Severity Index（PSSI）皮疹重症度合計スコアが6以上」と設定した。また、評価に適した重症度（中等度以上に相当）として「Global Severity Score（GSS、全般重症度）が中等度以上」を設定した。病変面積に関する選択基準は、評価に適した広範囲に皮疹を有する患者として「頭部面積に対する頭部の尋常性乾癬の病変面積の割合が30%以上」を設定した。

18076試験及び18075試験で組み入れられた患者の治療開始日の頭皮乾癬の病変面積割合及びGSSを表 2.7.3-3に示した。これら2試験では、病変面積に関する選択基準は設定されていなかったが、治療開始日の頭皮乾癬の病変面積割合の平均は、両試験とも30～40%程度であったことから、「病変面積の割合が30%以上」と「GSSが中等度以上」は概ね相関しているものと考えた。

表 2.7.3-2 対象患者に関する選択基準

試験番号	M704101-01試験	2638試験	2648試験	2665試験	18076試験	18075試験
年齢	16歳以上	12歳以上*	18歳以上		12歳以上	
重症度に関する選択基準	PSSI皮疹重症度合計スコアが6以上	—	—	—	—	—
	GSSが「中等度」以上					
病変面積に関する選択基準	病変面積の割合が30%以上	病変面積が2 cm^2以上	病変面積の割合が15%以上		—	—

*フランスのみ12歳以上18歳未満

表 2.7.3-3 治療開始日の頭皮乾癬の病変面積割合及びGSS

試験番号		18076試験		18075試験	
投与群（例数）		GK664S群（95例）	プラセボ群（47例）	GK664S群（99例）	プラセボ群（49例）
治療開始日の頭皮乾癬の病変面積割合の平均（SD）		39.1（26.4）%	42.8（28.6）%	35.1（23.4）%	31.4（23.4）%
治療開始日のGSS	中等度	70例	32例	76例	35例
	重度	20例	10例	20例	13例
	極めて重度	5例	5例	3例	1例

表2.7.6-207、表2.7.6-212、表2.7.6-229及び表2.7.6-234から引用、一部改変

2.7.3.1.3 治療方法

M704101-01試験及び外国で実施した第III相臨床試験（2638試験、2648試験、2665試験、18076試験及び18075試験）での本剤の用法、用量及び投与方法を表 2.7.3-4に示した。

外国で実施した第III相臨床試験では、投与期間を4週間として有効性及び安全性を評価しており、Clobex Shampooの投与期間は4週間までに限定されている[1)2)]。M704101-01試験でも投与期間は4週間で、本剤の有効性及び安全性の評価が可能と考えた。

外国で実施した第II相臨床試験（2577試験及び2591試験）でGK664Sの投与方法を検討した結果、2.5分、5分、10分、15分の投与時間の中では15分間の投与がもっとも有効であると考えられ、15分間の投与で安全性に問題のないことが確認された。また、Clobex Shampooの投与時間も15分であることから[1)2)]、M704101-01試験でも本剤の投与時間を15分と設定した。詳細は2.7.3.4.1 に記載した。

GK664Sは、外国で承認されているClobex Shampooと同一製剤であることから、Clobex Shampooの用法・用量[1)2)]を参考に、M704101-01試験では本剤の投与方法を「乾燥した頭部に患部を中心に適量を1日1回塗布し、15分後に水又はお湯で泡立てて洗い流す」と設定した。

米国では視床下部－下垂体－副腎系の機能への影響を考慮して、投与量は最大50 mL/週と規定されている。また、欧州では頭皮乾癬に投与するのに十分な量として1回7.5 mLが規定されている。そのため、M704101-01試験では、治験薬の1回当たりの使用量7.5 mLに相当する量を、500円玉程度の大きさで最大3回広げて手掌に出した量までとする目安を患者資材（治験薬の使用方法説明文書）で規定し、患者に使用方法を指導した。

表 2.7.3-4 GK664Sの用法、用量及び投与方法

試験番号	M704101-01試験	2638試験	2648試験	2665試験	18076試験	18075試験
用法用量	1日1回、4週間（最大の目安：7.5 mL/回）	1日1回、4週間 100 g/週	1日1回、4週間 最大50 g/週	1日1回、4週間 最大50 g/週	1日1回、4週間 最大120 g/2週間	1日1回、4週間 最大120 g/2週間
投与方法	乾燥した頭部に患部を中心に投与し、15分後に水又はお湯で泡立てて洗い流す。	乾いた頭皮に15分間投与し、洗い流す。	乾いた頭皮に15分間投与し、洗い流す。	乾いた頭皮に15分間投与し、洗い流す。	乾いた頭皮に15分間投与し、泡立ててすすぐ。	乾いた髪に15分間投与し、泡立ててすすぐ。

2.7.3.1.4 有効性の評価項目

M704101-01試験及び外国で実施した第III相臨床試験（2638試験、2648試験、2665試験、18076

試験及び18075試験）の有効性の評価項目を表 2.7.3-5に示した。

M704101-01試験では、尋常性乾癬の主な症状である紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑の各皮膚所見を独立して評価するとともに、病変範囲も評価可能であるPSSIスコア[3)]を用いた。尋常性乾癬の評価方法として汎用されているPsoriasis Area and Severity Index（PASI）は、全身を評価するのに対して、PSSIスコアは頭部のみを評価する方法である。欧州の尋常性乾癬治療薬開発のためのガイドライン[4)]では、全身の尋常性乾癬の評価尺度であるPASIについて、PASI 75（PASIスコア減少率が75%）は臨床的意義のある改善だと記載されている。M704101-01試験では、頭部のみを評価する尺度であるPSSIスコアを用いるため、「4週後のPSSI 75達成率（PSSIスコア減少率が75%以上の被験者の割合）」を主要評価項目に設定し、本剤の臨床的意義を検証した。18076試験及び18075試験では、「4週後のGSSがClear又はMinimalと判定（治療成功）された被験者の割合」を主要評価項目としているが、PSSI 75達成とGSSでの治療成功との関係を検討した結果、4週後にGSSの治療成功を達成した被験者の多くはPSSI 75を達成していた。以上より、M704101-01試験の主要評価項目を4週後のPSSI 75達成率とすることは妥当と考えた。

M704101-01試験では、主要評価項目以外の観点から有効性を副次的に確認するために、海外で実施した第III相臨床試験で評価項目に用いた「4週後のGSSが「消失」又は「ほぼ消失」と判定（治療成功）された被験者の割合」を副次評価項目に設定した。また、尋常性乾癬では、患者を悩ませる症状の一つとしてそう痒が挙げられる[5)]ため、頭部の尋常性乾癬のそう痒を評価するために、Numerical Rating Scale（NRS）を設定した。さらに、皮膚疾患特異的なQuality of Life（QOL）尺度であるDermatology Life Quality Index（DLQI）[6)7)8)]を設定した。

表 2.7.3-5 有効性の評価項目

有効性評価項目	M704101-01 試験	2638 試験	2648 試験	2665 試験	18076 試験	18075 試験
4週後のPSSI 75達成率	◎	－	－	－	－	－
4週後のGSSが「消失（Clear）」又は「ほぼ消失（Minimal）」と判定された被験者の割合	○	－	－	－	◎	◎
GSS	□	◎	◎	◎	○	○
4週後のPSSIスコア	○	－	－	－	－	－
4週後のPSSIスコア減少率	○	－	－	－	－	－
4週後のNRS、そう痒の重症度	○	○	○	○	○	○
4週後のDLQIスコア変化量	○	－	－	－	－	－
4週後のPSSI皮疹重症度合計スコア、TSS	△	◎	◎	◎	○	○
皮疹重症度（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）	□	○	○	○	○	○
4週後の病変面積	△	○	○	○	○	○
各評価日のPSSI 50達成率	△	－	－	－	－	－
各評価日のPSSI 75達成率	△	－	－	－	－	－
全般改善度	－	○	○	○	○	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：その他の評価項目、□：調査項目

2.7.3.1.5 統計解析方法

(1) M704101-01試験

主要評価項目である「4週後のPSSI 75達成率」の解析では、有意水準を両側5%、信頼係数を両側95%とした。最大の解析対象集団（FAS）を対象に投与群別に達成率を算出し、連

続修正を伴ったピアソンのカイ二乗検定を行った。また、投与群間の差の推定値と信頼区間を算出した。また、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）を対象に同様の解析を行った。

副次評価項目である「4週後のGSSが「消失」又は「ほぼ消失」と判定（治療成功）された被験者の割合」の解析では、有意水準を両側5%、信頼係数を両側95%とした。FASを対象に投与群別に割合を算出し、連続修正を伴ったピアソンのカイ二乗検定を行った。また、投与群間の差について、推定値及び信頼区間を算出した。

(2) 2638試験、2648試験及び2665試験

有効性評価のための解析対象集団は、投与群に割り当てられたすべての被験者（ITT）及びPPSとした。本剤の非劣性は、PPSを対象に、投与群間のTotal Severity Score（TSS）の差を1.5とした95%信頼区間によるアプローチによって検証した。更に、本剤の優越性は、ITTを対象に、有意水準5%でTSSとGSSを両側検定して検証した。また、治療開始日のスコアを共変量、治験実施医療機関及び投与群を因子として共分散分析し、有効性を評価した。

(3) 18076試験及び18075試験

有効性のための主要な解析対象集団は、ITTとした。主要評価項目である「4週後のGSSがClear又はMinimalと判定（治療成功）された被験者の割合」の解析では、治験実施医療機関を層化因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて、有意水準を両側5%、信頼係数を両側95%とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

M704101-01試験並びに外国で実施した第II相臨床試験（2577試験及び2591試験）、第III相臨床試験（2638試験、2648試験、2665試験、18076試験及び18075試験）及び第IIIb相臨床試験（29060試験）の概要を表 2.7.3-1及び表 2.7.6-1に示した。本項では、これら9試験の結果の要約を2.7.3.2.1 ～ 2.7.3.2.4 に記述した。

2.7.3.2.1 国内で実施した第III相臨床試験（M704101-01試験）（5.3.5.1-1）

頭部に尋常性乾癬の皮疹を有する患者を対象に、本剤の有効性と安全性を検証するため、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、優越性検証試験を実施した。本剤及びプラセボは、乾燥した頭部に患部を中心に適量を1日1回塗布し、15分後に水又はお湯で泡立てて洗い流した。投与期間は4週間とした。

ランダム化されたすべての被験者である157例（GK664S群：78例、プラセボ群：79例）がFASの対象となった。PPSは152例（GK664S群：78例、プラセボ群：74例）が対象となった。安全性解析対象集団は、GK664S群が78例、プラセボ群が79例であった。

有効性の結果を表 2.7.3-6に示した。主要評価項目である投与4週後のPSSI 75達成率は、GK664S群では29.5%（23/78例）、プラセボ群では7.6%（6/79例）であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$、連続修正を伴ったピアソンのカイ二乗検定）。「治療開始日のGSS」、「性別」、「治療開始日のPSSIスコア」を層別因子とした解析でも、主要な解析と同様の結果であった（いずれも$P < 0.001$、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。副次評価項目である投与4週後のGSSが「消失」又は「ほぼ消失」と判定された被験者の割合は、GK664S群では11.5%（9/78例）、プラセボ群では2.5%（2/79例）であり、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（$P = 0.058$、連続修正を伴ったピアソンのカイ二乗検定）。投与群間の差（GK664S群－プラセボ群）は9.0%、そ

の95%信頼区間は1.1%～16.9%であった。投与4週後のPSSIスコア、投与4週後のPSSIスコア減少率、投与4週後のNRSはいずれも、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（いずれも$P < 0.001$、反復測定分散分析）。治療開始日及び投与4週後のDLQIスコアの平均（SD）は、GK664S群では5.6（3.5）及び2.3（2.5）、プラセボ群では、5.9（4.3）及び5.1（5.0）であった。

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、GK664S群で7.7%（6/78例）、プラセボ群で20.3%（16/79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は、GK664S群では認められず、プラセボ群では2.5%（2/79例）の被験者に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象として、プラセボ群で軽度の適用部位刺激感と軽度の皮膚炎が1例ずつ認められたが、処置なし又は適切な処置により回復した。高度の有害事象はなく、すべて中等度又は軽度であった。中等度の有害事象は、GK664S群で1例（乾癬、そう痒症）にみられたが、治験薬との因果関係は否定され、適切な処置により回復した。比較的よくみられる（いずれかの投与群で発現例数が2例以上）因果関係が否定できない有害事象は、認められなかった。死亡又はその他の重篤な有害事象並びに他の重要な有害事象は発現しなかった。臨床検査値では、各項目とも治験薬投与後に平均が大きく変動した項目は認められず、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認められなかったため、治験薬によるこれらへの影響はないと考える。

表 2.7.3-6 有効性評価項目の結果（FAS）（M704101-01試験）

有効性評価項目（FAS）	GK664S群（78例）	プラセボ群（79例）	群間差（95%信頼区間）	*P*値
4週後のPSSI 75達成率	29.5%	7.6%	21.9%（10.2%～33.6%）	＜0.001 [a)]
4週後の治療成功割合（GSS）	11.5%	2.5%	9.0%（1.1%～16.9%）	0.058 [a)]
4週後のPSSIスコア[b)]	16.3	25.1	-8.9（-12.5～-5.2）	＜0.001 [c)]
4週後のPSSIスコア減少率[b)]	52.3%	23.7%	28.6%（17.2%～40.0%）	＜0.001 [c)]
4週後のNRS [b)]	2.39	4.03	-1.63（-2.25～-1.02）	＜0.001 [c)]
4週後のDLQIスコア変化量[d)]	-3.3（3.0）	-0.8（3.8）	—	—

a)連続修正を伴ったピアソンのカイ二乗検定、b)最小二乗平均、c)反復測定分散分析、d)治療開始日からの変化量の平均（SD）
表2.7.6-29、表2.7.6-30、表2.7.6-32、表2.7.6-33、表2.7.6-35、表2.7.6-36、表2.7.6-38、表2.7.6-39、表2.7.6-41～表2.7.6-43から引用、一部改変

2.7.3.2.2 外国で実施した第II相臨床試験

2.7.3.2.2.1 2577試験（5.3.5.1-2）

頭皮乾癬患者を対象とし、三つの異なる投与時間（2.5、5及び10分間）での本剤の有効性及び忍容性を評価するために、Dermoval gel対照、プラセボ対照、ランダム化、単盲検、並行群間比較試験を実施した。治験薬の投与方法を表 2.7.3-7に示した。治験薬は2週間投与し、その後2週間のフォローアップ期間を設けた。

表 2.7.3-7 治験薬の投与方法（2577試験）

薬剤	投与方法	投与群名
GK664S	5 mL（短い髪）又は10 ml（長い髪）を1日1回、濡れた髪に2.5、5又は10分間投与した後、洗い流した。	2.5 min群、5 min群、10 min群
Dermoval gel	1日1回、乾いた髪に投与した（投与後は洗い流さない）。	Dermoval群
GK664Sプラセボ	5 mL（短い髪）又は10 ml（長い髪）を1日1回、濡れた髪に10分間投与した後、洗い流した。	プラセボ群

60例が治験に組み入れられた。各群12例、合計60例が治験薬の投与を受け、すべての被験者が治験を完了した。有効性の主要評価項目は、ランダム化された60例のITTを対象に解析した。副次評価項目は、PPSを対象に解析した。なお、PPSの投与4週後（フォローアップ）の評価は、治験実施計画書からの重要な逸脱を認めた1例を除く59例を対象とした。安全性の解析は、ITTを対象とした。

ITTでの各評価時の紅斑、鱗屑（髪及び頭皮に付着した）及び浸潤/肥厚の重症度合計スコアを表 2.7.3-8に示した。投与2週後の重症度合計スコアの平均（SD）は、2.5 min群で1.35（1.27）、5 min群で2.20（2.55）、10 min群で0.99（1.53）、Dermoval群で0.29（0.35）であり、プラセボ群の3.92（2.15）と比較して、投与群間に有意な差が認められた（$P = 0.008$、$P = 0.037$、$P = 0.001$、$P < 0.001$）。

安全性を評価した対象集団のうち35.0%（21/60例）の被験者に有害事象が認められた。因果関係が否定できない有害事象は、5 min群では認められず、2.5 min群では25.0%（3/12例）、10 min群では16.7%（2/12例）、Dermoval群では58.3%（7/12例）、プラセボ群では33.3%（4/12例）の被験者に認められた。死亡例及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった。プラセボ群で重篤な有害事象「Amygdalotomy（扁桃体破壊）」が1例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.3-8 各評価時の重症度合計スコア（ITT）（2577試験）

Visit	2.5 min群	5 min群	10 min群	Dermoval群	プラセボ群
治療開始日	12例 5.84（2.64） ［2.5～11.0］ $P = 0.118$	12例 4.70（2.88） ［1.9～10.0］ $P = 0.862$	12例 4.79（1.86） ［3.0～7.8］ $P = 0.563$	12例 5.09（1.95） ［2.5～9.0］ $P = 0.370$	12例 4.34（2.23） ［1.5～8.9］ —
投与1週後	12例 2.60（1.71） ［1.0～6.9］ $P = 0.141$	12例 2.53（2.20） ［0.0～6.8］ $P = 0.184$	12例 1.44（1.83） ［0.0～6.5］ $P = 0.009$	12例 1.30（0.82） ［0.0～2.8］ $P = 0.005$	12例 3.77（2.12） ［0.4～7.8］ —
投与2週後	12例 1.35（1.27） ［0.0～4.1］ $P = 0.008$	12例 2.20（2.55） ［0.0～8.1］ $P = 0.037$	12例 0.99（1.53） ［0.0～5.0］ $P = 0.001$	12例 0.29（0.35） ［0.0～1.0］ $P < 0.001$	12例 3.92（2.15） ［0.3～7.8］ —
投与4週後	12例 4.28（1.95） ［1.1～8.3］ $P = 0.902$	12例 3.79（2.55） ［0.1～9.0］ $P = 0.356$	12例 3.02（2.60） ［0.3～7.3］ $P = 0.175$	12例 1.89（1.77） ［0.1～6.8］ $P = 0.007$	11例 4.23（1.93） ［0.8～8.5］ —

例数、平均（SD）、［最小値～最大値］、*P*値（プラセボ群に対するマン・ホイットニーの両側検定）
表2.7.6-61から引用、一部改変

2.7.3.2.2.2 2591試験（5.3.5.1-3）

頭皮乾癬患者を対象とし、二つの異なる投与方法（濡れた又は乾いた髪に投与）でのGK664Sの有効性及び忍容性を評価するために、ランダム化、単盲検、並行群間比較、多施設共同試験を実施した。治験薬の投与方法を表 2.7.3-9に示した。治験薬は3週間投与し、その後3週間のフォローアップ期間を設けた。

表 2.7.3-9 治験薬の投与方法（2591試験）

薬剤	投与方法	投与群名
GK664S	5 mL（短い髪）又は10 ml（長い髪）を1日1回、濡れた髪に10分間、乾いた髪に10又は15分間投与した後、洗い流した。	Dry HairにGK664Sを15分投与群（DH 15 min群）
		Dry HairにGK664Sを10分投与群（DH 10 min群）
		Wet HairにGK664Sを10分投与群（WH 10 min群）
Daivonex scalp solution	最大60 mL/週を1日2回、乾いた髪に投与した。	Daivonex scalp solution投与群（Daivonex群）

59例が治験に組み入れられた。DH 15 min群で15例、DH 10 min群で14例、WH 10 min群で15例、Daivonex群で15例が治験薬の投与を受けた。11例が治験を中止し、48例が治験を完了した。有効性の主要評価項目は、ITT（ランダム化された59例）を対象に解析した。副次評価項目は、PPS（治療開始日が57例、投与1週後が51例、投与2週後が49例、投与3週後が50例、投与6週後が46例）を対象に解析した。安全性の解析は、ランダム化された59例を対象に解析した。

ITTでの重症度合計スコアを表 2.7.3-10に示した。すべての投与群で、治療開始日と比較して投与3週後の重症度合計スコア（平均）は減少した。投与3週後の重症度合計スコアでは、DH 15 min群はDaivonex群と比較して有意に低く（$P = 0.029$）、WH 10 min群はDaivonex群と比較して有意ではないものの低かった（$P = 0.051$）。

安全性を評価した対象集団のうち11.9%（7/59例）の被験者に有害事象が認められた。因果関係が否定できない有害事象は、DH 15 min群及びWH 10 min群では認められず、DH 10 min群では7.1%（1/14例）、Daivonex群では20.0%（3/15例）の被験者に認められた。本治験では死亡例は認められず、DH 15 min群で重篤な有害事象「Meniscus injury（半月板損傷）」が1例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験の中止に至った有害事象は、Daivonex群に2例みられた。「Pruritus（そう痒症）」は紅斑に伴って治験を中止し、「Skin burning sensation（皮膚灼熱感）」は早期に治験を中止した。治験薬との因果関係はどちらも「Possible」と判断された。

表 2.7.3-10 各評価時の重症度合計スコア（ITT）（2591試験）

Visit	DH 15 min群 （15例）	DH 10 min群 （14例）	WH 10 min群 （15例）	Daivonex群 （15例）
治療開始日	6.4（2.3） 5.0［4.0～10.8］	6.6（1.8） 6.0［4.5～10.4］	7.1（1.9） 7.0［4.4～11.0］	6.5（1.8） 6.0［4.0～10.1］
投与3週後	2.1（2.0） 1.9［0.0～7.5］	2.8（2.4） 2.5［0.0～9.0］	2.1（1.8） 2.0［0.0～5.6］	3.7（2.0） 4.0［0.0～7.0］

平均（SD）、中央値［最小値～最大値］

Visit	Two sided Mann-Whitney test				
	DH 15 min群 － WH 10 min群	DH 10 min群 － WH 10 min群	Daivonex群 － WH 10 min群	DH 15 min群 － Daivonex群	DH 10 min群 － Daivonex群
治療開始日	$P = 0.339$	$P = 0.484$	$P = 0.340$	$P = 0.739$	$P = 0.710$
投与3週後	$P = 0.755$	$P = 0.570$	$P = 0.051$	$P = 0.029$	$P = 0.169$

*P*値（マン・ホイットニーの両側検定）

表2.7.6-83から引用、一部改変

2.7.3.2.3 外国で実施した第III相臨床試験

2.7.3.2.3.1 2638試験（5.3.5.1-5）

中等度から高度の頭皮乾癬患者を対象とし、市販の外用剤であるDovonex/Daivonex（calcipotriol solution 0.005%、以下、calcipotriol）を対照に、本剤の有効性（非劣性又は優越性）及び安全性を比較評価するために、実薬対照、ランダム化、単盲検、並行群間比較、多施設共同試験を実施した。本剤は、1日1回、乾いた頭皮に15分間投与した後、洗い流した（投与量：100 g/週）。calcipotriolは、1日2回、乾いた頭皮に投与した（投与量：60 mL/週）。投与期間は4週間とした。

151例が治験に組み入れられランダム化された。GK664S群に76例、Calcipotriol群に75例が割り当てられ、14例が治験を中止し、137例が治験を完了した。治験薬の投与を受けた151例の被験者をITTとした。治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた23例を除外した128例をPPSとした。安全性解析対象集団は、治験薬の投与を受けた151例の被験者とした。

TSSの解析結果を表 2.7.3-11に示した。PPSの投与4週後のTSSの平均（SD）は、GK664S群が1.64（1.49）、Calcipotriol群が1.94（1.35）であり、治療開始日のスコアを共変量に、治験実施医療機関及び投与群を因子とした共分散分析モデルで求めた推定群間差は-0.24であった。その95%信頼区間の上限値は0.18であり、あらかじめ計画していた非劣性限界値（1.5）を下回ったため、Calcipotriol群に対するGK664S群の非劣性が検証された。ITTの投与4週後のTSSの平均（SD）は、GK664S群が1.76（1.57）、Calcipotriol群が2.36（1.64）であり、両側検定の結果から、Calcipotriol群に対するGK664S群の優越性が検証された（$P = 0.028$）。

GSSの解析結果を表 2.7.3-12に示した。PPSの投与4週後のGSSの平均（SD）は、GK664S群が1.42（1.09）、Calcipotriol群が1.74（1.17）であり、治療開始日のスコアを共変量に、治験実施医療機関及び投与群を因子とした共分散分析モデルで求めた推定群間差は-0.27であった。その95%信頼区間の上限値は0.06であり、あらかじめ計画していた非劣性限界値（1.5）を下回ったため、Calcipotriol群に対するGK664S群の非劣性が検証された。ITTの投与4週後のGSSの平均（SD）は、GK664S群が1.55（1.20）、Calcipotriol群が2.03（1.31）であり、両側検定の結果から、Calcipotriol群に対するGK664S群の優越性が検証された（$P = 0.016$）。

安全性を評価した対象集団のうち20.5%（31/151例）の被験者に有害事象が認められた。因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、GK664S群の1.3%（1/76例）と比較して、Calcipotriol群では22.7%（17/75例）と高かった。本治験では、死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。その他、有害事象のため治験薬の投与を中止した患者は、GK664S群ではみられず、Calcipotriol群で「Skin irritation（皮膚刺激）」、「Psoriasis（乾癬）」、「Erythema（紅斑）」が2例ずつ、「Skin exfoliation（皮膚剥脱）」、「Pruritus（そう痒症）」、「Dermatitis（皮膚炎）」が1例ずつ認められた。

表 2.7.3-11 TSS（2638試験）

解析対象集団	Visit	GK664S群	Calcipotriol群	推定差* （95%信頼区間）	*P*値
PPS	治療開始日	67例 4.82（1.97） 4.50［1.25～9.00］	61例 4.99（1.53） 4.50［2.75～9.00］	－	－
	投与4週後	67例 1.64（1.49） 1.50［0.00～7.50］	61例 1.94（1.35） 1.75［0.00～6.50］	-0.24 （-0.66～0.18）	0.267
ITT	治療開始日	76例 4.86（1.95） 4.50［1.25～9.00］	75例 4.95（1.49） 4.75［2.25～9.00］	－	－
	投与4週後	76例 1.76（1.57） 1.50［0.00～7.50］	75例 2.36（1.64） 2.00［0.00～6.50］	-0.51 （-0.97～-0.05）	0.028

例数、平均（SD）、中央値［最小値～最大値］
*：GK664S群とCalcipotriol群との差は、治療開始日のスコアを共変量に、治験実施医療機関及び投与群を因子とした共分散分析モデルで求めた。
表2.7.6-134及び表2.7.6-135から引用、一部改変

表 2.7.3-12 GSS（2638試験）

解析対象集団	Visit	GK664S群	Calcipotriol群	推定差* （95%信頼区間）	*P*値
PPS	治療開始日	67例 3.42（0.55） 3.00［3.00～5.00］	61例 3.51（0.62） 3.00［3.00～5.00］	－	－
	投与4週後	67例 1.42（1.09） 1.00［0.00～4.00］	61例 1.74（1.17） 2.00［0.00～5.00］	-0.27 （-0.59～0.06）	0.114
ITT	治療開始日	76例 3.49（0.60） 3.00［3.00～5.00］	75例 3.51（0.60） 3.00［3.00～5.00］	－	－
	投与4週後	76例 1.55（1.20） 1.00［0.00～5.00］	75例 2.03（1.31） 2.00［0.00～5.00］	-0.43 （-0.78～-0.08）	0.016

例数、平均（SD）、中央値［最小値～最大値］
*：GK664S群とCalcipotriol群との差は、治療開始日のスコアを共変量に、治験実施医療機関及び投与群を因子とした共分散分析モデルで求めた。
表2.7.6-136及び表2.7.6-137から引用、一部改変

2.7.3.2.3.2 2648試験（5.3.5.1-6）

中等度から高度の頭皮乾癬患者を対象として、市販の外用剤であるPolytar Liquid（以下、Polytar）を対照に、本剤の有効性及び安全性を比較評価するために、実薬対照、ランダム化、単盲検、並行群間比較、多施設共同試験を実施した。本剤は、1日1回、乾いた頭皮に15分間投与した後、洗い流した（最大投与量：50 g/週）。Polytarは、1週間に2回、濡れた頭皮に投与した（最大投与量：150 mL/週）。投与期間は4週間とした。

162例が治験に組み入れられランダム化された。GK664S群に121例、Polytar群に41例が割り当てられ、14例が治験を中止し、148例が治験を完了した。治験に組み入れられた162例の被験者をITTとした。この内、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた25例（治験薬の投与を受けていない2例を含む）を除外した137例をPPSとした。また、治験薬の投与を受けた160例を安全性解析対象集団とした。

TSSの解析結果を表 2.7.3-13に示した。PPSの投与4週後のTSSの平均（SD）は、GK664S群が3.1（1.9）、Polytar群が5.3（1.9）であり、治療開始日のスコアを共変量に、治験実施医療機関及び投与群を因子とした共分散分析モデルで求めた推定群間差は-2.07であった。その95%信頼区間の上限値は-1.41であり、あらかじめ計画していた非劣性限界値（1.5）を下回ったため、Polytar群に対するGK664S群の非劣性が検証された。ITTの投与4週後のTSSの平均（SD）は、GK664S群が3.2（2.0）、Polytar群が5.2（1.9）であり、両側検定の結果から、Polytar群に対するGK664S群の優越性が検証された（$P < 0.001$）。

GSSの解析結果を表 2.7.3-14に示した。PPSの投与4週後のGSSの平均（SD）は、GK664S群が1.9（1.0）、Polytar群が3.0（1.0）であり、治療開始日のスコアを共変量に、治験実施医療機関及び投与群を因子とした共分散分析モデルで求めた推定群間差は-1.13であった。その95%信頼区間の上限値は-0.76であり、あらかじめ計画していた非劣性限界値（1.5）を下回ったため、Polytar群に対するGK664S群の非劣性が検証された。ITTの投与4週後のGSSの平均（SD）は、GK664S群が1.9（1.0）、Polytar群が3.0（1.0）であり、両側検定の結果から、投与4週後のPolytar群に対するGK664S群の優越性が検証された（$P < 0.001$）。

安全性を評価した対象集団のうち20.0%（32/160例）の被験者に有害事象が認められた。因果関係が否定できない有害事象は、GK664S群で8.3%（10/120例）、Polytar群で2.5%（1/40例）の被験者に認められた。有害事象の重症度は、GK664S群の高度のsurgical/med/proc 1例及びheadache 1例を除いてすべて軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。因果関係が否定できない比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が2%以上）は、discomfort skinがGK664S群では5.0%（6/120例）、Polytar群では2.5%（1/40例）の被験者に認められた。本試験では、死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。その他、有害事象のため治験薬の投与を中止した患者は、GK664S群で因果関係が否定できない「Skin discomfort（皮膚不快感）」が1例認められたが、重症度は軽度であり、適切な処置により回復した。また、GK664S群で原疾患の悪化による中止が2例認められた。

表 2.7.3-13 TSS（2648試験）

解析対象集団	Visit	GK664S群	Polytar群	推定差* （95%信頼区間）	*P*値
PPS	治療開始日	105例 6.1（1.3） 6.0［3～9］	32例 6.2（1.2） 6.0［4～9］	―	―
	投与4週後	105例 3.1（1.9） 3.0［0～8］	32例 5.3（1.9） 6.0［1～9］	-2.07 （-2.73～-1.41）	＜0.001
ITT	治療開始日	121例 6.1（1.4） 6.0［2～9］	41例 6.3（1.2） 6.0［4～9］	―	―
	投与4週後	121例 3.2（2.0） 3.0［0～8］	41例 5.2（1.9） 6.0［1～9］	-1.84 （-2.48～-1.21）	＜0.001

例数、平均（SD）、中央値［最小値～最大値］
*：GK664S群とPolytar群との差は、治療開始日のスコアを共変量に、治験実施医療機関及び投与群を因子とした共分散分析モデルで求めた。
表2.7.6-160～表2.7.6-163から引用、一部改変

表 2.7.3-14 GSS（2648試験）

解析対象集団	Visit	GK664S群	Polytar群	推定差* （95%信頼区間）	*P*値
PPS	治療開始日	105例 3.4（0.6） 3.0［3～5］	32例 3.4（0.6） 3.0［3～5］	―	―
	投与4週後	105例 1.9（1.0） 2.0［0～4］	32例 3.0（1.0） 3.0［1～4］	-1.13 （-1.49～-0.76）	＜0.001
ITT	治療開始日	121例 3.4（0.6） 3.0［3～5］	41例 3.5（0.6） 3.0［3～5］	―	―
	投与4週後	121例 1.9（1.0） 2.0［0～4］	41例 3.0（1.0） 3.0［1～5］	-1.01 （-1.36～-0.66）	＜0.001

例数、平均（SD）、中央値［最小値～最大値］
*：GK664S群とPolytar群との差は、治療開始日のスコアを共変量に、治験実施医療機関及び投与群を因子とした共分散分析モデルで求めた。
表2.7.6-164～表2.7.6-167から引用、一部改変

2.7.3.2.3.3 2665試験（5.3.5.1-7）

中等度から高度の頭皮乾癬患者を対象として、本剤の1日1回4週間投与の有効性が、市販の外用剤であるDermoval gel（clobetasol propionate 0.05%、以下、Dermoval）に対して非劣性、プラセボに対して優越性を示すことを検証するとともに、本剤の安全性を確認することを目的とした。治験のデザインは、実薬及びプラセボ対照、ランダム化、単盲検、並行群間比較、多施設共同試験とした。本剤及びプラセボは、1日1回、乾いた頭皮に15分間投与した後、洗い流した（最大投与量：50 g/週）。Dermovalは、1日1回、乾いた頭皮に投与した（最大投与量：50 g/週）。投与期間は4週間とした。

144例が治験に組み入れられランダム化された。GK664S群に63例、Dermoval群に61例、プラセボ群に20例が割り当てられ、6例が治験を中止し、138例が治験を完了した。治験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた144例の被験者をITTとした。治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた16例を除外した128例をPPSとした。また、安全性解析対象集団は、治験薬の投与を受けた144例とした。

PPSのTSSを表 2.7.3-15に示した。PPSの投与4週後のTSSの平均（SD）は、GK664S群が1.8（1.7）、Dermoval群が1.1（1.3）であり、治療開始日のスコアを共変量に、治験実施医療機関及び投与群を因子とした共分散分析モデルで求めた推定群間差は0.77であった。その95%信頼区間の上限値は1.29であり、あらかじめ計画していた非劣性限界値（1.5）を下回ったため、Dermoval群に対するGK664S群の非劣性が検証された。

ITTのTSSを表 2.7.3-16に示した。ITTの投与4週後のTSSの平均（SD）は、GK664S群が2.0（1.9）、プラセボ群が2.9（2.0）であり、両側検定の結果から、プラセボ群に対するGK664S群の優越性が検証された（$P = 0.016$）。

ITTのGSSを表 2.7.3-17に示した。ITTの投与4週後のGSSの平均（SD）は、GK664S群が1.7（1.3）、プラセボ群が2.4（1.2）であり、両側検定の結果から、プラセボ群に対するGK664S群の優越性が検証された（$P = 0.012$）。

安全性を評価した対象集団のうち5.6%（8/144例）の被験者に有害事象が認められた。因果関係が否定できない有害事象は、GK664S群でacne及びalopeciaが1例ずつ、Dermoval群でacneが1例、プラセボ群でfacial oedema及びpruritusが1例ずつ認められた。本試験では、死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。その他、有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者は、プラセボ群で因果関係が否定できない「Oedema（浮腫）」が1例認められたが、重症度は中等度であり、適切な処置により回復した。

表 2.7.3-15 TSS（PPS）（2665試験）

Visit	GK664S群 （57例）	Dermoval群 （55例）	プラセボ群 （16例）	推定差* （95%信頼区間）	*P*値
治療開始日	5.5（1.5） 6.0［2.0～9.0］	5.6（1.6） 5.8［2.3～9.0］	5.8（1.1） 6.0［3.5～8.0］	—	—
投与4週後	1.8（1.7） 1.5［0.0～6.5］	1.1（1.3） 0.5［0.0～5.0］	2.4（1.6） 2.4［0.0～5.3］	0.77 （0.25～1.29）	0.004

平均（SD）、中央値［最小値～最大値］

*：GK664S群とDermoval群との差は、治療開始日のスコアを共変量に、治験実施医療機関及び投与群を因子とした共分散分析モデルで求めた。

表2.7.6-186から引用、一部改変

表 2.7.3-16 TSS（ITT）（2665試験）

Visit	GK664S群 （63例）	Dermoval群 （61例）	プラセボ群 （20例）	推定差* （95%信頼区間）	*P*値
治療開始日	5.5（1.5） 6.0［2.0～9.0］	5.5（1.7） 5.8［1.5～9.0］	5.6（1.3） 5.9［3.0～8.0］	—	—
投与4週後	2.0（1.9） 1.5［0.0～6.5］	1.2（1.6） 0.5［0.0～8.3］	2.9（2.0） 2.6［0.0～8.0］	-0.97 （-1.76～-0.18）	0.016

平均（SD）、中央値［最小値～最大値］
*：GK664S群とプラセボ群との差は、治療開始日のスコアを共変量に、治験実施医療機関及び投与群を因子とした共分散分析モデルで求めた。
表2.7.6-187から引用、一部改変

表 2.7.3-17 GSS（ITT）（2665試験）

Visit	GK664S群 （63例）	Dermoval群 （61例）	プラセボ群 （20例）	推定差* （95%信頼区間）	*P*値
治療開始日	3.5（0.6） 3.0［3.0～5.0］	3.5（0.6） 3.0［3.0～5.0］	3.7（0.6） 4.0［3.0～5.0］	—	—
投与4週後	1.7（1.3） 2.0［0.0～5.0］	1.1（1.0） 1.0［0.0～4.0］	2.4（1.2） 2.5［0.0～4.0］	-0.64 （-1.14～-0.14）	0.012

平均（SD）、中央値［最小値～最大値］
*：GK664S群とプラセボ群との差は、治療開始日のスコアを共変量に、治験実施医療機関及び投与群を因子とした共分散分析モデルで求めた。
表2.7.6-188から引用、一部改変

2.7.3.2.3.4 18076試験（5.3.5.1-8）

12歳以上の中等度から高度の頭皮乾癬患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価するために、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験を実施した。本剤及びプラセボは、1日1回、乾いた頭皮に15分間投与した後、泡立ててすすいだ（最大：約120 g/2週間）。投与期間は4週間、フォローアップ期間は2週間とした。

142例が治験に組み入れられランダム化された。GK664S群に95例、プラセボ群に47例が割り当てられ、10例が治験を中止し、132例が治験を完了した。治験に組み入れられランダム化された142例の被験者をITTとした。治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた16例をITTから除外した126例をPPSとした。また、ランダム化後に治験薬の投与を受けずに中止した被験者1例を除いた141例を安全性解析対象集団とした。

ITTのGSSの有効率（投与4週後のスコアが「0：Clear」又は「1：Minimal」である被験者の割合）を表 2.7.3-18に示した。投与4週後のGSSの有効率は、GK664S群で42.1%（40/95例）、プラセボ群で2.1%（1/47例）であり、統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

投与期間終了後、2週間のフォローアップ期間を設定し、投与終了後の頭皮乾癬の再発を評価したが、「有効」と評価された後に治験薬投与前よりも悪化した被験者は確認されなかった。

安全性を評価した対象集団のうち36.9%（52/141例）の被験者に有害事象が認められた。因果関係が否定できない有害事象は、GK664S群でdiscomfort skinが10.6%（10/94例）、pruritus、irritant dermatitis、skin dry及びconjunctivitisが1.1%（1/94例）ずつ、プラセボ群でdiscomfort skinが17.0%（8/47例）、pruritusが6.4%（3/47例）、irritant dermatitis及びskin dryが2.1%（1/47例）ずつ認められた。高

度の有害事象は、GK664S群でheadache、tooth dis、injury accid、herpes zosterが1例ずつ、プラセボ群でpruritusが1例みられたが、pruritusを除いて、治験薬との因果関係は否定された。皮膚萎縮、毛細血管拡張、ざ瘡は、いずれの被験者でもみられなかった。本試験では、死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。その他、有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者は、GK664S群で中等度の「Urticaria（蕁麻疹）」が1例認められたが、治験薬との因果関係は否定され、適切な処置により回復した。

表 2.7.3-18 GSSの有効率（ITT）（18076試験）

Visit	GK664S群（95例）	プラセボ群（47例）	P値 a)
治療開始日	0%（0/95例）	0%（0/47例）	－
治験薬投与2週後	18.3%（17/93例）	6.5%（3/46例）	0.081
治験薬投与4週後	44.0%（40/91例）	2.2%（1/45例）	< 0.001
治験薬投与4週後（LOCF） b)	42.1%（40/95例）	2.1%（1/47例）	< 0.001
治験薬投与6週後（フォローアップ）	23.9%（21/88例）	4.5%（2/44例）	0.003

a)：治験実施医療機関を層化因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて、有意水準を両側5%、信頼係数を両側95%とした。
b)：投与終了時の値が得られていない被験者について、最終観察時点での測定値で代用した。
表2.7.6-206から引用、一部改変

2.7.3.2.3.5 18075試験（5.3.5.1-9）

12歳以上の中等度から高度の頭皮乾癬患者を対象として、GK664Sの有効性及び安全性を評価するために、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験を実施した。本剤及びプラセボは、1日1回、乾いた頭皮に15分間投与した後、泡立ててすすいだ（最大：約120 g/2週間）。投与期間は4週間、フォローアップ期間は2週間とした。

148例が治験に組み入れられランダム化された。GK664S群に99例、プラセボ群に49例が割り当てられ、12例が治験を中止し、136例が治験を完了した。治験に組み入れられランダム化された148例の被験者をITTとし、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた14例を除外した134例をPPSとした。また、ランダム化後に治験薬の投与を受けずに中止した被験者2例をITTから除いた146例を安全性解析対象集団とした。

ITTのGSSの有効率（投与4週後のスコアが「0 : Clear」又は「1 : Minimal」である被験者の割合）を表 2.7.3-19に示した。投与4週後のGSSの有効率は、GK664S群で28.3%（28/99例）、プラセボ群で10.2%（5/49例）であり、統計学的に有意な差が認められた（$P = 0.012$、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

投与期間終了後、2週間のフォローアップ期間を設定し、投与終了後の頭皮乾癬の再発を評価したが、「有効」と評価された後に治験薬投与前よりも悪化した被験者は確認されなかった。

安全性を評価した対象集団のうち37.7%（55/146例）の被験者に有害事象が認められた。因果関係が否定できない有害事象は、GK664S群では7.1%（7/98例）、プラセボ群では14.6%（7/48例）の被験者に発現した。有害事象の発現割合は投与群間で同程度であったが、因果関係が否定できない有害事象の割合はGK664S群と比較してプラセボ群で高かった。有害事象の重症度は、高度の有害事象がGK664S群で3.1%（3/98例）、プラセボ群で14.6%（7/48例）の被験者に認められた。その他の有害事象は、いずれも軽度又は中等度であった。本試験では、死亡はみられなかった。その

他の重篤な有害事象として、プラセボ群で「Asthma（喘息）」及び「Body temperature increased（体温上昇）」が1例ずつ認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者は、GK664S群では高度の「Asthma（喘息）」が1例に、中等度の「Skin oedema（皮膚浮腫）」、「Urticaria（蕁麻疹）」及び「Arthralgia（関節痛）」が1例に発現し、プラセボ群では中等度の「Skin irritation（皮膚刺激）」、「Pruritus（そう痒症）」、「Erythema（紅斑）」、「Skin exfoliation（皮膚剥脱）」及び「Pain of skin（皮膚疼痛）」が1例に発現した。これらの有害事象はすべて、適切な処置により回復した。また、「Asthma（喘息）」の重症度は高度であったが、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.3-19 GSSの有効率（ITT）（18075試験）

Visit	GK664S群（99例）	プラセボ群（49例）	P値 a)
治療開始日	0%（0/99例）	0%（0/49例）	－
治験薬投与2週後	8.1%（8/99例）	8.3%（4/48例）	0.987
治験薬投与4週後	30.3%（27/89例）	11.1%（5/45例）	0.013
治験薬投与4週後（LOCF） b)	28.3%（28/99例）	10.2%（5/49例）	0.012
治験薬投与6週後（フォローアップ）	19.6%（18/92例）	13.3%（6/45例）	0.382

a)：治験実施医療機関を層化因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて、有意水準を両側5%、信頼係数を両側95%とした。
b)：投与終了時の値が得られていない被験者について、最終観察時点での測定値で代用した。
表2.7.6-228から引用、一部改変

2.7.3.2.4 外国で実施した第IIIb相臨床試験（29060試験）（5.3.5.1-10）

頭皮乾癬患者を対象として、本剤を週に2回投与したときの維持効果を評価するために、導入フェーズ（非盲検、多施設共同試験）及び維持フェーズ（プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験）を実施した。

導入フェーズでは、本剤を、1日1回4週間、乾いた頭皮に15分間投与した後、泡立ててすすいだ（最大：約240 g/4週間）。導入フェーズ4週後にGSSが3以上の被験者は、フェーズ移行せず、治験を中止することとした。導入フェーズ2週後にGSSが0及び導入フェーズ4週後にGSSが2以下の被験者は、維持フェーズに移行した。維持フェーズでは、ランダムに割り当てられた本剤又はプラセボを、1週間に2回（3日おき）、乾いた頭皮に15分間投与した後、泡立ててすすいだ（最大：約120 g/4週間）。その後、4週ごとに来院し、GSSが3以上の場合は導入フェーズと同様の治療に切り替え、GSSが2以下の場合は維持フェーズの治療を維持した（又は導入フェーズの治療から切り替えた）。2回連続でGSSが3以上の被験者は、治験を中止することとした。維持フェーズの投与期間は最大24週間とした。

導入フェーズでは、288例が治験に組み入れられ、17例が治験を中止し、271例が治験を完了した。導入フェーズを完了した271例の内、225例が維持フェーズへの移行に適した被験者であったが、8例は同意を撤回した。導入フェーズでは、治験に組み入れられた288例の被験者をITT及び安全性解析対象集団とした。維持フェーズでは217例が治験に組み入れられ、ランダム化された。GK664S群に106例、プラセボ群に111例が割り当てられ、45例が治験を中止し、172例が治験を完了した。中止した症例の内訳は、GK664S群で16例、プラセボ群で29例であった。維持フェーズでは、ランダム化された217例の被験者をITTとし、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた

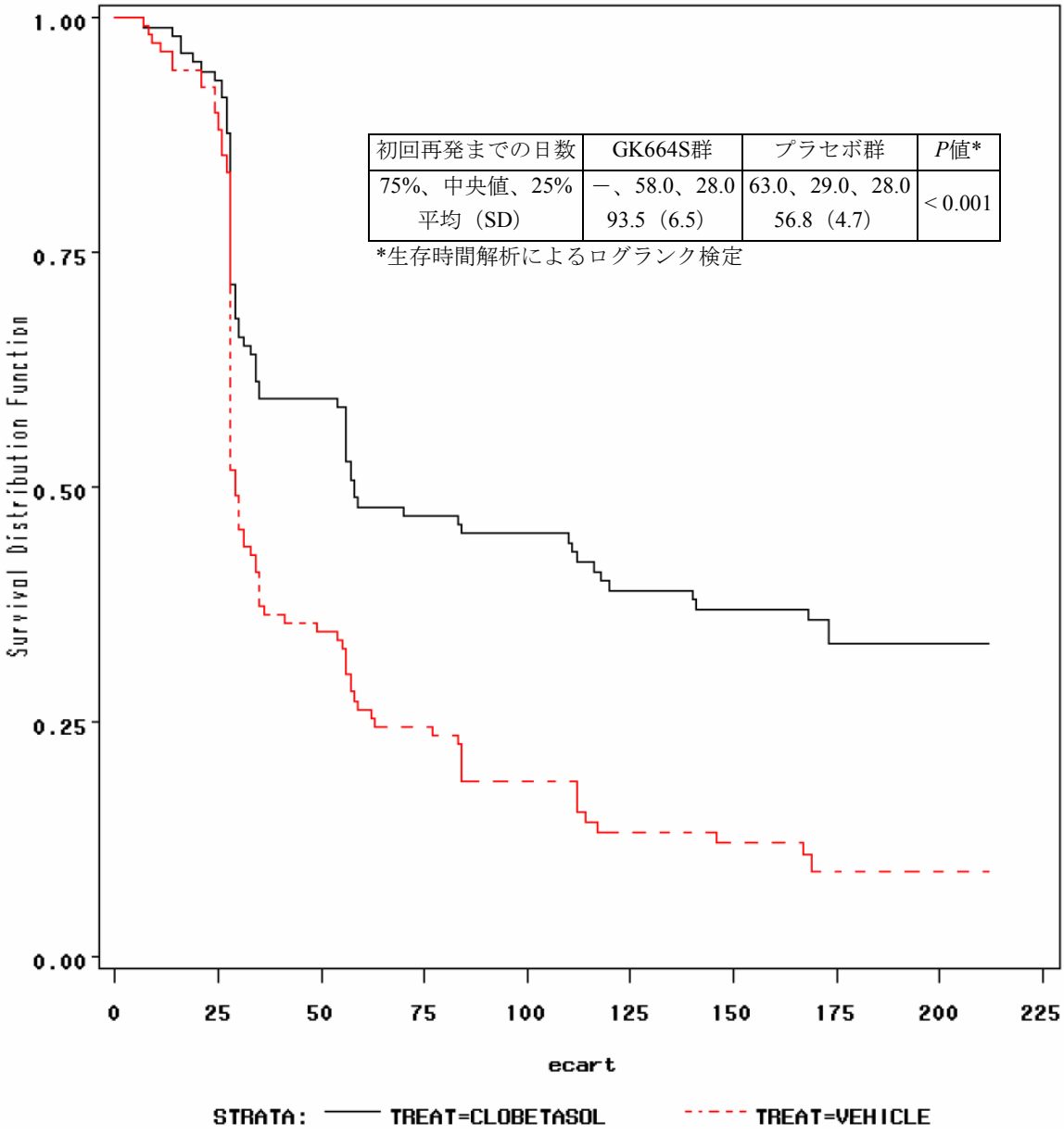
10例を除外した207例をPPSとした。また、安全性解析対象集団は、ランダム化された217例とした。

ITTの維持フェーズ開始から初回再発（GSS＞2）までの期間（カプラン・マイヤー曲線）を図2.7.3-1に示した。初回再発までの日数の中央値は、GK664S群では58日であり、プラセボ群の29日と比較して、統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$、生存時間解析によるログランク検定）。また、初回再発までの日数の平均（SD）は、GK664S群で93.5（6.5）日、プラセボ群で56.8（4.7）日であった。両群ともに、維持フェーズ4週後に多くの被験者が初回再発した。維持フェーズ24週間を通じて再発がみられなかった被験者は、GK664S群で約30%、プラセボ群で約10%であった。

導入フェーズでは、安全性を評価した288例のうち14.6%（42/288例）の被験者に有害事象が認められた。因果関係が否定できない有害事象は2.1%（6/288例）に認められ、skin Burning sensationが1.4%（4/288例）、skin discomfortが0.7%（2/288例）、hair colour changesが0.3%（1/288例）の被験者に発現した。中等度のskin Burning sensationの1例及びskin discomfortの2例を除き、その他の因果関係が否定できない有害事象の重症度は軽度であった。死亡例として「Aortic aneurysm rupture（大動脈瘤破裂）」が1例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象として「Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）」、「Pneumonia（肺炎）」が1例ずつ認められたが、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

維持フェーズでは、安全性を評価した217例のうち44.2%（96/217例）の被験者に有害事象が認められた。因果関係が否定できない有害事象は、GK664S群では高度のAsthma、軽度のEczema、Headache、Hypotrichosis、Tinea versicolourがそれぞれ0.9%（1/106例）ずつ、プラセボ群では中等度のErythema、Otitis externa、Skin discomfort、軽度のHypotrichosis、Blood cortisol increased、Skin burning sensationがそれぞれ0.9%（1/111例）の被験者に認められた。高度の有害事象は、GK664S群でprostate cancer、renal cell carcinoma stage unspecified、asthma、hysterectomyがそれぞれ0.9%（1/106例）、プラセボ群でheadacheが1.8%（2/111例）、post-traumatic pain、upper limb fractureがそれぞれ0.9%（1/111例）の被験者に認められたが、GK664S群のAsthmaを除いて、他の高度の有害事象は、治験薬との因果関係が否定された。その他の有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。維持フェーズでは、死亡例はみられなかった。その他の重篤な有害事象として、GK664S群では「Prostate cancer（前立腺癌）」、「Renal neoplasm（腎新生物）」が1例ずつ、プラセボ群では「Renal failure（腎不全）」、「Upper limb fracture（上肢骨折）」、「Syncope（失神）」、「Abdominal hernia（腹部ヘルニア）」、「Breast cancer（乳癌）」が1例ずつ認められたが、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者は、GK664S群では高度の「Asthma（喘息）」及び「Renal neoplasm（腎新生物）」が1例ずつに発現し、プラセボ群では高度の「Upper limb fracture（上肢骨折）」が1例、中等度の「Psoriatic arthropathy（乾癬性関節症）」及び「Breast cancer（乳癌）」が1例ずつ、軽度の「Basal cell carcinoma（基底細胞癌）」が1例に発現した。GK664S群の「Asthma（喘息）」は、治験薬との因果関係が否定できなかったが、適切な処置（プレドニゾン、アルブテロール硫酸塩・イプラトロピウム臭化物、セフロキシム）により回復した。また、「Renal neoplasm（腎新生物）」は、治験薬との因果関係が否定された。プラセボ群の治験薬の投与を中止した有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

図 2.7.3-1 初回再発までの日数（生存時間解析）（ITT）



初回再発までの日数	GK664S群	プラセボ群	*P*値*
75%、中央値、25% 平均（SD）	ー、58.0、28.0 93.5（6.5）	63.0、29.0、28.0 56.8（4.7）	< 0.001

*生存時間解析によるログランク検定

図2.7.6-16及び表2.7.6-259から引用、一部改変

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

M704101-01試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-20に示した。

いずれの背景因子でも、投与群間で評価に影響を及ぼすと考えられる偏りは認められなかった。

表 2.7.3-20 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（M704101-01試験）

FAS		GK664S 78例	プラセボ 79例
性別	男性	69.2%（54/78例）	74.7%（59/79例）
	女性	30.8%（24/78例）	25.3%（20/79例）
治療開始日のGSS	中等度	57.7%（45/78例）	50.6%（40/79例）
	重度	35.9%（28/78例）	46.8%（37/79例）
	極めて重度	6.4%（5/78例）	2.5%（2/79例）
年齢（歳）	平均（SD） 中央値［最小－最大］	49.2（13.1） 49.0［19－75］	50.2（13.8） 47.0［24－79］
尋常性乾癬の罹患期間（カ月）	平均（SD） 中央値［最小－最大］	157.5（117.0） 123.0［1－495］	150.8（113.2） 136.6［2－568］
治療開始日のPSSIスコア	平均（SD） 中央値［最小－最大］	32.92（12.81） 28.25［18.0－72.0］	33.63（11.40） 30.00［18.0－66.0］
治療開始日のPSSI皮疹重症度合計スコア	平均（SD） 中央値［最小－最大］	7.89（1.61） 7.50［6.0－12.0］	8.03（1.47） 8.00［6.0－12.0］
治療開始日の頭部面積に対する頭部の尋常性乾癬の病変面積（%）	平均（SD） 中央値［最小－最大］	62.8（23.6） 56.0［31－100］	65.8（21.2） 67.0［31－100］
治療開始日のPSSI皮疹重症度スコア 紅斑	平均（SD） 中央値［最小－最大］	2.78（0.58） 3.00［1.5－4.0］	2.80（0.52） 3.00［2.0－4.0］
治療開始日のPSSI皮疹重症度スコア 浸潤/肥厚	平均（SD） 中央値［最小－最大］	2.50（0.71） 2.50［1.0－4.0］	2.58（0.70） 3.00［1.0－4.0］
治療開始日のPSSI皮疹重症度スコア 鱗屑	平均（SD） 中央値［最小－最大］	2.61（0.71） 2.50［1.0－4.0］	2.65（0.62） 2.50［1.0－4.0］
治療開始日のNRS	平均（SD） 中央値［最小－最大］	5.0（2.6） 5.0［0－10］	4.7（2.7） 5.0［0－10］
治療開始日のDLQIスコア	平均（SD） 中央値［最小－最大］	5.6（3.5） 5.0［0－15］	5.9（4.3） 5.0［0－22］

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-2及び表11-3から引用、一部改変

海外で実施した第III相試験（2638試験、2648試験、2665試験、18076試験及び18075試験）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-21～表 2.7.3-25に示した。

年齢の平均と範囲は、試験間及び投与群間で違いはみられなかった。2648試験及び2665試験には、18歳以上の患者のみが組み入れられた。2638試験、18076試験及び18075試験には、青年期の患者が組み入れられた。また、すべての試験で65歳以上の高齢者が組み入れられた。

性別の男女比は、多くの試験間及び投与群間で同様であり、女性の方がやや多かった。しかしながら、2648試験のPolytar群では男性の割合が65.9%であり、2665試験のDermoval群では女性の割合が62.3%であった。

人種は、いずれの試験及び投与群でも、大部分がCaucasianであった（85.9%～100%）。18075試験及び18076試験では、少人数ではあるがHispanicが組み入れられた（7.4%及び4.9%）。

治療開始日のGSSは、試験間及び投与群間で違いはみられなかった。

GK664S群の治療開始日のTSS（0～9）の平均（SD）は、2638試験で4.86（1.95）とやや低く、18075試験及び18076試験では6.53（1.09）及び6.54（1.06）とやや高かった。いずれの試験でも、GK664S群とプラセボ群に違いはみられなかった。

表 2.7.3-21 年齢（ITT）（外国で実施した第III相臨床試験）

例数 平均（SD） ［最小－最大］	2638試験	2648試験	2665試験	18076試験	18075試験
GK664S群	76例 44.9（16.8）歳 ［10－82］	121例 46.7（14.9）歳 ［19－96］	63例 43.9（15.5）歳 ［18－74］	95例 45.1（15.3）歳 ［13－81］	99例 47.1（16.3）歳 ［13－82］
実薬群	Calcipotriol群 75例 45.7（17.4）歳 ［16－89］	Polytar群 41例 45.4（13.2）歳 ［20－71］	Dermoval群 61例 50.6（16.1）歳 ［23－78］	－	－
プラセボ群	－	－	20例 47.5（15.4）歳 ［23－77］	47例 45.1（15.7）歳 ［15－81］	49例 46.4（18.4）歳 ［14－79］
合計	151例 45.3（17.1）歳 ［10－89］	162例 46.4（14.5）歳 ［19－96］	144例 47.2（15.9）歳 ［18－78］	142例 45.1（15.4）歳 ［13－81］	148例 46.9（17.0）歳 ［13－82］

表2.7.6-132、表2.7.6-158、表2.7.6-184、表2.7.6-204、表2.7.6-226及びGalderma S.A.による参考集計から引用、一部改変

表 2.7.3-22 性別（ITT）（外国で実施した第III相臨床試験）

男性 女性	2638試験	2648試験	2665試験	18076試験	18075試験
GK664S群	48.7%（37/76例） 51.3%（39/76例）	48.8%（59/121例） 51.2%（62/121例）	55.6%（35/63例） 44.4%（28/63例）	40.0%（38/95例） 60.0%（57/95例）	46.5%（46/99例） 53.5%（53/99例）
実薬群	Calcipotriol群 45.3%（34/75例） 54.7%（41/75例）	Polytar群 65.9%（27/41例） 34.1%（14/41例）	Dermoval群 37.7%（23/61例） 62.3%（38/61例）	－	－
プラセボ群	－	－	50.0%（10/20例） 50.0%（10/20例）	46.8%（22/47例） 53.2%（25/47例）	40.8%（20/49例） 59.2%（29/49例）
合計	47.0%（71/151例） 53.0%（80/151例）	53.1%（86/162例） 46.9%（76/162例）	47.2%（68/144例） 52.8%（76/144例）	42.3%（60/142例） 57.7%（82/142例）	44.6%（66/148例） 55.4%（82/148例）

表2.7.6-132、表2.7.6-158、表2.7.6-184、表2.7.6-204及び表2.7.6-226から引用、一部改変

表 2.7.3-23 人種（ITT）（外国で実施した第III相臨床試験）

White/Caucasoid Black/Negroid Yellow/Mongoloid Mixed or Other Hispanic	2638試験	2648試験	2665試験	18076試験	18075試験
GK664S群	98.7%（75/76例） 1.3%（1/76例） 0%（0/76例） 0%（0/76例） 0%（0/76例）	95.9%（116/121例） 0.8%（1/121例） 1.7%（2/121例） 1.7%（2/121例） 0%（0/121例）	100%（63/63例） 0%（0/63例） 0%（0/63例） 0%（0/63例） 0%（0/63例）	92.6%（88/95例） 2.1%（2/95例） 0%（0/95例） 1.1%（1/95例） 4.2%（4/95例）	85.9%（85/99例） 3.0%（3/99例） 2.0%（2/99例） 1.0%（1/99例） 8.1%（8/99例）
実薬群	Calcipotriol群 98.7%（74/75例） 1.3%（1/75例） 0%（0/75例） 0%（0/75例） 0%（0/75例）	Polytar群 92.7%（38/41例） 4.9%（2/41例） 0%（0/41例） 2.4%（1/41例） 0%（0/41例）	Dermoval群 98.4%（60/61例） 1.6%（1/61例） 0%（0/61例） 0%（0/61例） 0%（0/61例）	—	—
プラセボ群	—	—	100%（20/20例） 0%（0/20例） 0%（0/20例） 0%（0/20例） 0%（0/20例）	91.5%（43/47例） 2.1%（1/47例） 0%（0/47例） 0%（0/47例） 6.4%（3/47例）	91.8%（45/49例） 2.0%（1/49例） 0%（0/49例） 0%（0/49例） 6.1%（3/49例）
合計	98.7%（149/151例） 1.3%（2/151例） 0%（0/151例） 0%（0/151例） 0%（0/151例）	95.1%（154/162例） 1.9%（3/162例） 1.2%（2/162例） 1.9%（3/162例） 0%（0/162例）	99.3%（143/144例） 0.7%（1/144例） 0%（0/144例） 0%（0/144例） 0%（0/144例）	92.3%（131/142例） 2.1%（3/142例） 0%（0/142例） 0.7%（1/142例） 4.9%（7/142例）	87.8%（130/148例） 2.7%（4/148例） 1.4%（2/148例） 0.7%（1/148例） 7.4%（11/148例）

表2.7.6-132、表2.7.6-158、表2.7.6-184、表2.7.6-204及び表2.7.6-226から引用、一部改変

表 2.7.3-24 治療開始日のGSS（ITT）（外国で実施した第III相臨床試験）

例数 平均（SD） ［最小－最大］	2638試験	2648試験	2665試験	18076試験	18075試験
GK664S群	76例 3.49（0.60） ［3－5］	121例 3.41（0.60） ［3－5］	63例 3.54（0.62） ［3－5］	95例 3.32（0.57） ［3－5］	99例 3.26（0.51） ［3－5］
実薬群	Calcipotriol群 75例 3.51（0.60） ［3－5］	Polytar群 41例 3.51（0.64） ［3－5］	Dermoval群 61例 3.46（0.59） ［3－5］	—	—
プラセボ群	—	—	20例 3.65（0.59） ［3－5］	47例 3.43（0.68） ［3－5］	49例 3.31（0.51） ［3－5］
合計	151例 3.5（0.60） ［3－5］	162例 3.44（0.61） ［3－5］	144例 3.52（0.60） ［3－5］	142例 3.35（0.61） ［3－5］	148例 3.28（0.51） ［3－5］

5.3.5.3-1（有効性に関する統合解析）Table EFF2.1.1～Table EFF2.1.5及びGalderma S.A.による参考集計から引用、一部改変

表 2.7.3-25 治療開始日のTSS（ITT）（外国で実施した第III相臨床試験）

例数 平均（SD） ［最小－最大］	2638試験	2648試験	2665試験	18076試験	18075試験
GK664S群	76例 4.86（1.95） ［1.3－9.0］	121例 6.07（1.41） ［2.0－9.0］	63例 5.51（1.46） ［2.0－9.0］	95例 6.54（1.06） ［4.0－9.0］	99例 6.53（1.09） ［4.0－9.0］
実薬群	Calcipotriol群 75例 4.95（1.49） ［2.3－9.0］	Polytar群 41例 6.27（1.25） ［4.0－9.0］	Dermoval群 61例 5.51（1.70） ［1.5－9.0］	－	－
プラセボ群	－	－	20例 5.59（1.29） ［3.0－8.0］	47例 6.68（1.22） ［5.0－9.0］	49例 6.53（1.19） ［4.0－9.0］
合計	151例 4.90（1.73） ［1.3－9.0］	162例 6.12（1.37） ［2.0－9.0］	144例 5.52（1.54） ［1.5－9.0］	142例 6.58（1.11） ［4.0－9.0］	148例 6.53（1.12） ［4.0－9.0］

5.3.5.3-1（有効性に関する統合解析）Table EFF4.1.1～Table EFF4.1.5及びGalderma S.A.による参考集計から引用、一部改変

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

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[9)]によると、乾癬患者の男女比は、2.58：1であった。また、乾癬の受診患者は幅広い年齢層にまたがっており、ピークは56～60歳（13.7%、409/2985例）であり、患者の89.4%（2669/2985例）が31～80歳に分布していた。M704101-01試験で組み入れられた患者の男女比は、GK664S群では2.25：1であり、プラセボ群では2.95：1であった。年齢の平均（SD）はGK664S群で49.2（13.1）歳、プラセボ群で50.2（13.8）歳であり、被験者の94.9%（149/157例）が30～79歳に分布していた。

日本乾癬学会が2002年から2008年に実施した乾癬患者調査[10)]によると、乾癬患者の重症度の分布は、軽度が51.6%、中等度が38.5%、重度が9.9%であった。一方、M704101-01試験では、有効性を適切に評価するために、「治療開始日のPSSI皮疹重症度合計スコアが6以上の患者」及び「治療開始日のGSSが「中等度」以上の患者」の選択基準を設定したため、乾癬患者調査と比較して重症度の高い患者が組み入れられた。そのため、市販後に使用が予想される患者集団よりも重症度の高い患者に対して有効性及び安全性が確認された。

以上より、臨床現場で本剤の使用が予想される頭部の尋常性乾癬の患者集団に対して、本剤は有効性を示す薬剤であると考える。

2.7.3.3.1.3 中止例の内訳

M704101-01試験、2638試験、2648試験、2665試験、18076試験及び18075試験の中止例の割合を表 2.7.3-26に示した。

各試験のGK664S群の中止例の割合は0～8.1%であり、試験間、投与群間で違いはみられなかった。

表 2.7.3-26 中止例の割合（第III相臨床試験）

	M704101-01試験	2638試験	2648試験	2665試験	18076試験	18075試験
GK664S群	0%（0/78例）	3.9%（3/76例）	7.4%（9/121例）	3.2%（2/63例）	7.4%（7/95例）	8.1%（8/99例）
実薬群	－	Calcipotriol群 14.7%（11/75例）	Polytar群 12.2%（5/41例）	Dermoval群 1.6%（1/61例）	－	－
プラセボ群	3.8%（3/79例）	－	－	15.0%（3/20例）	6.4%（3/47例）	8.2%（4/49例）
合計	1.9%（3/157例）	9.3%（14/151例）	8.6%（14/162例）	4.2%（6/144例）	7.0%（10/142例）	8.1%（12/148例）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較

(1) 国内で実施した第III相臨床試験（M704101-01試験）

M704101-01試験の主要評価項目、投与4週後のPSSI 75達成率を表 2.7.3-27に示した。投与4週後のPSSI 75達成率は、GK664S群では29.5%（23/78例）、プラセボ群では7.6%（6/79例）であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$、連続修正を伴ったピアソンのカイ二乗検定）。投与群間の差（GK664S群－プラセボ群）は21.9%、その95%信頼区間は10.2%～33.6%であった。

表 2.7.3-27 投与4週後のPSSI 75達成率（FAS）（M704101-01試験）

GK664S群	プラセボ群	群間差（95%信頼区間）	*P*値*
29.5%（23/78例）	7.6%（6/79例）	21.9%（10.2%～33.6%）	$P < 0.001$

*連続修正を伴ったピアソンのカイ二乗検定

表2.7.6-29及び表2.7.6-30から引用、一部改変

(2) 外国で実施した第III相臨床試験（2638試験、2648試験、2665試験、18076試験及び18075試験）（5.3.5.3-1（有効性に関する統合解析）から引用、一部改変）

1) 投与4週後のGSSが「0：Clear（None）」又は「1：Minimal（Very Mild）」と判定（治療成功）された被験者の割合

外国で実施した第III相臨床試験での投与4週後のGSSの治療成功割合を表 2.7.3-28に示した。GK664S群及びプラセボ群の投与4週後の治療成功割合は、2665試験では49.2%（31/63例）及び20.0%（4/20例）、18076試験では42.1%（40/95例）及び2.1%（1/47例）、18075試験では28.3%（28/99例）及び10.2%（5/49例）であり、統計学的に有意な差が認められた（$P = 0.008$、$P < 0.001$及び$P = 0.012$、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

表 2.7.3-28 投与4週後のGSSの治療成功割合（ITT）（外国で実施した第III相臨床試験）

ITT [a)]	2638試験	2648試験	2665試験	18076試験	18075試験
(1)：GK664S群	53.9%（41/76例）	34.7%（42/121例）	49.2%（31/63例）	42.1%（40/95例）	28.3%（28/99例）
(2)：実薬群	Calcipotriol群 40.0%（30/75例）	Polytar群 9.8%（4/41例）	Dermoval群 73.8%（45/61例）	－	－
(3)：プラセボ群	－	－	20.0%（4/20例）	2.1%（1/47例）	10.2%（5/49例）
群間差 （95%信頼区間）	(1)－(2) 13.9% （-3.1%～31.0%）	(1)－(2) 25.0% （10.9%～39.0%）	(1)－(2) -24.6% （-42.7%～6.4%）	(1)－(3) 40.0% （27.6%～52.3%）	(1)－(3) 18.1% （4.3%～31.9%）
*P*値 [b)]	(1)－(2) 0.072	(1)－(2) 0.002	(1)－(3) 0.008	(1)－(3) ＜0.001	(1)－(3) 0.012

a)投与終了時の値が得られていない被験者については、最終観察時点での測定値で代用した。b)治験実施医療機関を層化因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて、有意水準を両側5%、信頼係数を両側95%とした。

2) 投与4週後のGSS

外国で実施した第III相臨床試験での治療開始日から投与4週後のGSSの変化量の最小二乗平均を表 2.7.3-29に示した。

2638試験、2648試験及び2665試験では、PPSの治療開始日から投与4週後のGSSの変化量の最小二乗平均のGK664S群と実薬群（Calcipotriol群、Polytar群及びDermoval群）との群間差は、-0.27、-1.13及び0.55であった。その95%信頼区間の上限値はそれぞれ0.06、-0.76及び0.90であり、あらかじめ計画していた非劣性限界値（1.5）を下回ったため、実薬群（Calcipotriol群、Polytar群及びDermoval群）に対するGK664S群の非劣性が検証された。

ITTの治療開始日から投与4週後のGSSの変化量の最小二乗平均（標準誤差）は、GK664S群及びプラセボ群でそれぞれ、2665試験では-1.85（0.125）及び-1.21（0.220）、18076試験では-1.44（0.099）及び-0.30（0.137）、18075試験では-1.09（0.096）及び-0.56（0.134）であり、検定の結果、プラセボ群に対するGK664S群の優越性が検証された（$P = 0.012$、$P < 0.001$及び$P = 0.001$）。

表 2.7.3-29 治療開始日から投与4週後のGSSの変化量（最小二乗平均）（外国で実施した第III相臨床試験）

解析対象集団		2638試験	2648試験	2665試験	18076試験	18075試験
PPS	(1)：GK664S群 [b)]	67例 -2.03（0.122）	105例 -1.53（0.090）	57例 -1.90（0.124）	84例 -1.57（0.107）	88例 -1.15（0.102）
	(2)：実薬群 [b)]	Calcipotriol群 61例 -1.76（0.128）	Polytar群 32例 -0.40（0.163）	Dermoval群 55例 -2.45（0.127）	—	—
	(3)：プラセボ群 [b)]	—	—	16例 -1.42（0.235）	42例 -0.33（0.143）	42例 -0.60（0.145）
	群間差 （95%信頼区間）	(1)－(2) -0.27 （-0.59～0.06）	(1)－(2) -1.13 （-1.49～-0.76）	(1)－(2) 0.55 （0.21～0.90）	(1)－(3) -1.23 （-1.58～-0.89）	(1)－(3) -0.54 （-0.89～-0.20）
	*P*値	(1)－(2) 0.114	(1)－(2) ＜0.001	(1)－(3) 0.074	(1)－(3) ＜0.001	(1)－(3) 0.002
ITT [a)]	(1)：GK664S群 [b)]	76例 -1.92（0.133）	121例 -1.49（0.088）	63例 -1.85（0.125）	95例 -1.44（0.099）	99例 -1.09（0.096）
	(2)：実薬群 [b)]	Calcipotriol群 75例 -1.49（0.135）	Polytar群 41例 -0.48（0.152）	Dermoval群 61例 -2.40（0.127）	—	—
	(3)：プラセボ群 [b)]	—	—	20例 -1.21（0.220）	47例 -0.30（0.137）	49例 -0.56（0.134）
	群間差 （95%信頼区間）	(1)－(2) -0.43 （-0.78～-0.08）	(1)－(2) -1.01 （-1.36～-0.66）	(1)－(2) 0.55 （0.21～0.90）	(1)－(3) -1.14 （-1.47～-0.81）	(1)－(3) -0.53 （-0.85～-0.21）
	*P*値	(1)－(2) 0.016	(1)－(2) ＜0.001	(1)－(3) 0.012	(1)－(3) ＜0.001	(1)－(3) 0.001

a)投与終了時の値が得られていない被験者については、最終観察時点での測定値で代用した。

b)例数、治療開始日から投与4週後のGSSの変化量の最小二乗平均（標準誤差）

変化量の最小二乗平均、P値、95%信頼区間は、ベースライン値、投与群、治験実施医療機関を考慮した共分散分析モデルに基づいて算出した。

3) 投与4週後のTSS

外国で実施した第III相臨床試験での治療開始日から投与4週後のTSSの変化量の最小二乗平均を表 2.7.3-30に示した。

2638試験、2648試験及び2665試験では、PPSの治療開始日から投与4週後のTSSの変化量の最小二乗平均のGK664S群と実薬群（Calcipotriol群、Polytar群及びDermoval群）との群間差は、-0.24、-2.07及び0.77であった。その95%信頼区間の上限値はそれぞれ0.18、-1.41及び1.29であり、あらかじめ計画していた非劣性限界値（1.5）を下回ったため、実薬群（Calcipotriol群、Polytar群及びDermoval群）に対するGK664S群の非劣性が検証された。

ITTの治療開始日から投与4週後のTSSの変化量の最小二乗平均（標準誤差）は、GK664S群及びプラセボ群でそれぞれ、2665試験では-3.54（0.199）及び-2.57（0.349）、18076試験では-3.22（0.203）及び-1.14（0.282）、18075試験では-2.83（0.190）及び-1.63（0.266）であり、検定の結果、プラセボ群に対するGK664S群の優越性が検証された（$P = 0.016$、$P < 0.001$及び$P < 0.001$）。

表 2.7.3-30 治療開始日から投与4週後のTSSの変化量（最小二乗平均）（外国で実施した第III相臨床試験）

解析対象集団		2638試験	2648試験	2665試験	18076試験	18075試験
PPS	(1)：GK664S群 b)	67例 -3.22（0.156）	105例 -3.00（0.161）	57例 -3.70（0.186）	84例 -3.48（0.216）	88例 -2.92（0.196）
	(2)：実薬群 b)	Calcipotriol群 61例 -2.99（0.165）	Polytar群 32例 -0.93（0.293）	Dermoval群 55例 -4.46（0.190）	—	—
	(3)：プラセボ群 b)	—	—	16例 -3.00（0.351）	42例 -1.21（0.292）	42例 -1.77（0.279）
	群間差 （95%信頼区間）	(1)－(2) -0.24 （-0.66～0.18）	(1)－(2) -2.07 （-2.73～-1.41）	(1)－(2) 0.77 （0.25～1.29）	(1)－(3) -2.27 （-2.98～-1.56）	(1)－(3) -1.15 （-1.82～-0.48）
	*P*値	(1)－(2) 0.267	(1)－(2) ＜0.001	(1)－(3) 0.078	(1)－(3) ＜0.001	(1)－(3) ＜0.001
ITT a)	(1)：GK664S群 b)	76例 -3.10（0.173）	121例 -2.87（0.161）	63例 -3.54（0.199）	95例 -3.22（0.203）	99例 -2.83（0.190）
	(2)：実薬群 b)	Calcipotriol群 75例 -2.59（0.177）	Polytar群 41例 -1.03（0.277）	Dermoval群 61例 -4.33（0.203）	—	—
	(3)：プラセボ群 b)	—	—	20例 -2.57（0.349）	47例 -1.14（0.282）	49例 -1.63（0.266）
	群間差 （95%信頼区間）	(1)－(2) -0.51 （-0.97～-0.05）	(1)－(2) -1.84 （-2.48～-1.21）	(1)－(2) 0.79 （0.24～1.34）	(1)－(3) -2.08 （-2.76～-1.40）	(1)－(3) -1.20 （-1.83～-0.57）
	*P*値	(1)－(2) 0.028	(1)－(2) ＜0.001	(1)－(3) 0.016	(1)－(3) ＜0.001	(1)－(3) ＜0.001

a)投与終了時の値が得られていない被験者については、最終観察時点での測定値で代用した。
b)例数、治療開始日から投与4週後のTSSの変化量の最小二乗平均（標準誤差）
変化量の最小二乗平均、P値、95%信頼区間は、ベースライン値、投与群、治験実施医療機関を考慮した共分散分析モデルに基づいて算出した。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

M704101-01試験の主要評価項目（4週後のPSSI 75達成率）に対して、内因性要因（性別、年齢、治療開始日のPSSIスコア、治療開始日の頭部面積に対する頭部の尋常性乾癬の病変面積（%）、治療開始日のGSS）及び外因性要因（頭部の尋常性乾癬に対する局所投与前治療ステロイドの有無、頭部の尋常性乾癬に対する局所投与前治療ビタミンD_3の有無）別に解析した（2.7.6.5.2.3 (4)）。

内因性要因及び外因性要因別に4週後のPSSI 75達成率を解析した結果、「60歳以上」のGK664S群は5.9%（1/17例）であり、全体の結果と比較して低かった。その他の部分集団では、全体の結果と類似していた。

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、乾燥した頭部に患部を中心に適量を塗布し、約15分後に水又は湯で泡立て、洗い流す。」とした。

2.7.3.4.1 推奨用法・用量の設定根拠

外国で実施した第II相臨床試験（2577試験及び2591試験）で、本剤の投与方法を検討した（2.7.3.2.2.1 及び2.7.3.2.2.2 ）。2577試験では、本剤を濡れた髪に投与した結果、10分間投与した群では投与1週後から有効性を示し、Dermoval gelを乾いた髪に投与した群と同程度の有効性を示した。2591試験では、本剤を乾いた髪に投与した結果、最大で15分間の投与が許容されることを示した。また、本剤を濡れた髪に10分間投与した群及び乾いた髪に15分間投与した群ではいずれも有効性が確認された。本剤の投与期間は、3週間では有効性が定常状態に達していないと考え、4週間とした。局所安全性は、両試験のいずれの投与方法でも違いはみられなかった。以上の結果から、外国で実施した第III相臨床試験（2638試験、2648試験、2665試験、18076試験及び18075試験）の本剤の投与方法は、「乾いた髪（頭皮）に1日1回4週間、1回15分間投与して洗い流す（泡立ててすすぐ）」こととし、その試験結果から良好な有効性及び安全性が確認された。

日本では、本剤は頭部に広範囲の皮疹を有する患者の治療導入期に使用される薬剤として期待されることから、M704101-01試験でも、本剤の投与方法を「乾燥した頭部に患部を中心に適量を1日1回（4週間）塗布し、15分後に水又はお湯で泡立てて洗い流す。」と設定し、有効性及び安全性を評価した。M704101-01試験の結果から、主要評価項目（4週後のPSSI 75達成率）で、GK664S群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから、本剤の1日1回（15分間接触療法）4週間投与は、頭部の尋常性乾癬に対して十分に有効であることが示された。

したがって、本剤の推奨用法・用量を「通常、1日1回、乾燥した頭部に患部を中心に適量を塗布し、約15分後に水又は湯で泡立て、洗い流す。」と設定することは妥当であると考える。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

M704101-01試験では、strongestのステロイドを長期間連続使用することで副腎抑制などのステロイド関連有害事象が発現する潜在的リスクが予想されたため、4週間を超える投与期間を設定しなかった。日本人を対象とした長期投与時の効果の持続及び耐薬性は検討していないことから、添付文書にて注意喚起する予定である。

外国で実施した第II相試験（1.CG.03.SRE.2620（5.3.5.1-4）及びRD.06.SRE.18070（5.3.5.2-1））では、成人（20～56歳）及び青年期（12～17歳）の患者に本剤を4週間投与したが、本剤による視床下部－下垂体－副腎系（HPA軸）抑制は認められなかった。また、外国で実施した第III相試験（18076

試験及び18075試験）では、投与期間終了後、2週間のフォローアップ期間を設定し、投与終了後の頭皮乾癬の再発を評価したが、「有効」と評価された後に治験薬投与前よりも悪化した被験者は確認されなかった。

外国で実施した第IIIb相試験（29060試験）では、本剤の1日1回4週間投与が有効であった被験者に、本剤を週に2回投与することでその有効性が維持されることが示された。最大24週間の維持療法の結果、GK664S群で、因果関係が否定できない有害事象として高度のAsthma、軽度のEczema、Headache、Hypotrichosis、Tinea versicolourがそれぞれ0.9%（1/106例）ずつ発現したが、高度のAsthmaは適切な処置により回復しており、本剤の安全性は良好であると考えた。

2.7.3.6 付録

M704101-01試験では、有効性評価とは別に利便性評価を実施した。本剤の用法・用量は、塗布15分後に薬剤を洗い流すという新たな外用療法（短時間接触療法）である。そこで、本剤の臨床的意義を検討するため、患者自身が行う評価項目を設定し、本剤の使用感や治療満足度等を調査した。また、外国で実施した第III相臨床試験及び第IIIb相臨床試験で実施した患者アンケートについても記載した。

(1) 利便性患者評価（表 2.7.3-31）

M704101-01試験では、利便性患者評価の設問に「全くそう思う」又は「少しそう思う」と回答したGK664S群の被験者の割合は、「GK664Sについて、満足している」が75.6%（59/78例）、「GK664Sについて、ここ3カ月以内に頭皮乾癬に一番よく使用していた「ぬり薬」よりも満足している」が56.2%（41/73例）、「GK664Sを今後も使いたい」が70.5%（55/78例）であった。

(2) 美容認容性に関するアンケート（表 2.7.3-32）

外国で実施した第III相臨床試験（2648試験及び2665試験）では、「全体的に、GK664Sの使用感はよい」との設問に対して、90.5%（153/169例）の被験者が、「Strongly Agree」又は「Agree」と回答した。

(3) 患者満足度アンケート（表 2.7.6-268及び表 2.7.6-269）

外国で実施した第IIIb相臨床試験（29060試験）では、導入フェーズ終了時に「全体的に、GK664Sに満足しているか？」との設問に対して、被験者の35.1%（93/265例）が「Very satisfied」、34.0%（90/265例）が「Satisfied」、22.6%（60/265例）が「Somewhat satisfied」、8.3%（22/265例）が「Not satisfied」と回答した。

また、「前治療と比較してGK664Sはどうであったか？」との設問に対して、80.6%（200/248例）の被験者が「Much better」又は「Slightly better」と回答した。更に86.5%（225/260例）の被験者が「本治験薬をもう一度使用したい」と回答した。

表 2.7.3-31 利便性患者評価（GK664S）（M704101-01試験）

利便性患者評価*	全くそう思う及び少しそう思う
GK664Sは、頭皮乾癬にぬりやすかった。	74.4%（58/78例）
GK664Sは、頭皮乾癬のすべての患部に容易にぬることができた。	70.5%（55/78例）
GK664Sは、15分待つことは許容できた。	83.3%（65/78例）
GK664Sのせいで、服や寝具が汚れることはなかった。	80.8%（63/78例）
GK664Sを使うことは、日常生活に容易に取り入れることができた。	88.5%（69/78例）
GK664Sは、通常のシャンプーと同じように汚れを落とせた。	66.7%（52/78例）
GK664Sを洗い流し髪を乾燥させた後、髪の見た目（ベトベト、パサパサ等）は気にならなかった。	81.8%（63/77例）
GK664Sのおかげで、髪を管理（手入れ、セット）しやすくなった。	29.7%（22/74例）
GK664Sのおかげで、フケが減った。	60.3%（47/78例）
GK664Sをぬっているときや洗い流した後に、嫌な匂いはしなかった。	83.3%（65/78例）
GK664Sは、全体として快適に使えた。	80.8%（63/78例）
医師の指示通りに、GK664Sを頭皮乾癬にぬれないことがよくあった。	10.3%（ 8/78例）
GK664Sであれば、医師の指導通りに今後も続けられそうだ。	85.9%（67/78例）
これまでの質問をふまえて、GK664Sについて、満足している。	75.6%（59/78例）
これまでの質問をふまえて、GK664Sについて、ここ3カ月以内に頭皮乾癬に一番よく使用していた「ぬり薬」よりも満足している。	56.2%（41/73例）
これまでの質問をふまえて、GK664Sを今後も使いたい。	70.5%（55/78例）

*：「全くそう思う」、「少しそう思う」、「どちらとも言えない」、「あまりそうは思わない」、「全くそうは思わない」の5項目で評価した。

表 2.7.3-32 美容認容性に関するアンケート（GK664S）（2648試験及び2665試験）

美容認容性に関するアンケート*	Strongly Agree又はAgree		
	2648試験	2665試験	合計
全体的に、GK664Sの使用感はよい。	92.7%（102/110例）	86.4%（51/59例）	90.5%（153/169例）
GK664Sは、塗布しやすい。	91.8%（101/110例）	91.5%（54/59例）	91.7%（155/169例）
GK664Sは、ぬりのばしやすい。	79.1%（87/110例）	89.8%（53/59例）	82.8%（140/169例）
GK664Sは、手触りがよい。	79.1%（87/110例）	89.7%（52/58例）	82.7%（139/168例）
GK664Sは、外見がよい。	65.7%（71/108例）	86.2%（50/58例）	72.9%（121/166例）
GK664Sは、髪（頭皮）の余分な油分を減らす。	47.2%（50/106例）	44.6%（25/56例）	46.3%（75/162例）
GK664Sは、髪を乾燥させる。	20.4%（22/108例）	－	20.4%（22/108例）
GK664Sは、髪を油っぽくする。	－	7.0%（4/57例）	7.0%（4/57例）
GK664Sをぬった後、嫌な匂いが残る。	3.6%（4/110例）	5.2%（3/58例）	4.2%（7/168例）
GK664Sは、頭皮を刺激する。	9.2%（10/109例）	5.1%（3/59例）	7.7%（13/168例）
GK664Sは、髪（頭皮）のかゆみを改善する。	69.7%（76/109例）	70.2%（40/57例）	69.9%（116/166例）
GK664Sは、髪を取り扱いにくくする。	8.3%（9/109例）	6.9%（4/58例）	7.8%（13/167例）
頭皮乾癬を治療するためにGK664Sを使い続けたい。	80.7%（88/109例）	－	80.7%（88/109例）

*：「Strongly Agree」、「Agree」、「Indifferent」、「Do not agree」、「Strongly disagree」の5項目で評価した。

2.7.3.7 参考文献

1) CLOBEX (clobetasol propionate) Shampoo, 0.05%. Label. Galderma. 30/11/2012.
2) Etrivex 500 micrograms/g shampoo. Summary of Product Characteristics. Galderma. 28/11/2011.
3) Thaçi D, Daiber W, Boehncke WH, Kaufmann R. Calcipotriol solution for the treatment of scalp psoriasis: evaluation of efficacy, safety and acceptance in 3,396 patients. Dermatology 2001; 203: 153-156.
4) EMEA. Guidline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. 2004: 1-18.
5) van de Kerkhof PC, de Hoop D, de Korte J, Kuipers MV. Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management. Dermatology 1998; 197: 326-334.
6) Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index(DLQI) : a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 210-216.
7) 福原俊一, 鈴鴨よしみ, 髙橋奈津子, 中村元信, 宮地良樹. 皮膚疾患のQOL評価 : DLQI, Skindex29日本語版マニュアル. 東京: 照林社; 2004.
8) Bronsard V, Paul C, Prey S, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al. What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24 Suppl 2: 17-22.
9) 古江増隆, 山崎雙次, 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.
10) Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H. 2002～2008年の日本乾癬学会に登録された乾癬患者の分析. J Dermatol 2011; 38: 1125-1129.

コムクロシャンプー0.05%

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

マルホ株式会社

略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
GK664	クロベタゾールプロピオン酸エステル
GK664S	有効成分としてGK664を0.05%含有するシャンプー剤
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Asparate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Dovonex、Daivonex	有効成分としてカルシポトリオールを0.005%含有する外用液剤
Dermoval、Temovate	有効成分としてクロベタゾールプロピオン酸エステルを0.05%含有するゲル剤
Polytar Liquid	有効成分としてタール混合物を1%含有するシャンプー剤
DSUR	Development Safety Update Report：治験安全性最新報告
GSS	Global Severity Score：全般重症度スコア
HPA軸	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis：視床下部－下垂体－副腎系
ITT	Intention-to-treat：投与群に割り当てられたすべての被験者
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：乾癬病変の皮膚所見（紅斑、浸潤／肥厚、鱗屑）の重症度及び頭皮の病変範囲をスコア化する評価指標
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report : 定期的ベネフィット・リスク評価報告
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee：ファーマコビジランス・リスク・アセスメント委員会
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
PT	Preffered Term：基本語
PUVA	Psoralen plus ultraviolet A：光感受性を増強させるソラレンとUVAを組み合わせた光化学療法
SOC	System Organ Class：器官別大分類
COSTART	Coding Symbol for Thesaurus of Adverse Reaction Terms：FDAの副作用用語集
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
2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.2.1 国内試験 12
2.7.4.1.2.2 外国で実施した試験 13
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 13
2.7.4.1.3.1 国内試験 13
2.7.4.1.3.2 外国で実施した試験 14
2.7.4.2 有害事象 15
2.7.4.2.1 有害事象の解析 15
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 15
2.7.4.2.1.2 死亡 17
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 17
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 18
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 20
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 23
2.7.4.3 臨床検査値の評価 23
2.7.4.3.1 国内試験 23
2.7.4.3.2 外国で実施した試験 25
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 25
2.7.4.4.1 バイタルサイン 25
2.7.4.4.2 心電図 25
2.7.4.4.3 皮膚刺激性 25
2.7.4.4.4 皮膚安全性 25
2.7.4.4.5 眼の安全性 25
2.7.4.4.6 HPA軸抑制能（血清中コルチゾール濃度） 25
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 26
2.7.4.5.1 内因性要因 26
2.7.4.5.1.1 国内試験 26
2.7.4.5.1.2 外国で実施した試験 26
2.7.4.5.2 外因性要因 26
2.7.4.5.3 薬物相互作用 27
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 27
2.7.4.5.5 過量投与 27
2.7.4.5.6 薬物乱用 27
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 27
2.7.4.5.8 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 27
2.7.4.6 市販後データ 27

2.7.4.7 付録 29
2.7.4.8 参考文献 35

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

(1) 安全性評価の対象とした臨床試験

GK664S0.05%（以下、GK664S又は本剤）の安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.4-2に示した。

国内で実施した患者又は健康成人を対象とした臨床試験（3試験）を本剤の安全性の評価資料とした。その内訳は、日本人の頭部尋常性乾癬患者を対象とした第III相臨床試験（以下、M704101-01試験）及び健康成人男性を対象とした二つの第I相臨床試験（RDT.07.SRE.27031及びRDT.07.SRE.27032、以下、27031試験及び27032試験）である。M704101-01試験では、GK664S短時間接触療法の安全性を評価した。27031試験では、GK664Sの安全性をパッチテスト及び光パッチテストで評価し、27032試験ではGK664S反復投与時の安全性を評価した。

外国で実施した患者を対象とした臨床試験（10試験）を本剤の安全性の参考資料とした。本剤の長期投与時の安全性は、カナダで実施した第III相臨床試験（RD.03.SRE.29060、以下、29060試験）の結果を参考とした。残りの9試験は併合解析した結果を参考とした。その内訳は、欧州で実施した第II相臨床試験（1.CG.03.SRE.2577、1.CG.03.SRE.2591及び1.CG.03.SRE.2620、以下、2577試験、2591試験及び2620試験）、米国で実施した第II相臨床試験（RD.06.SRE.18070、以下、18070試験）、欧州で実施した第III相臨床試験（RD.03.SRE.2638、RD.03.SRE.2648及びRD.03.SRE.2665、以下、2638試験、2648試験及び2665試験）及び米国他で実施した第III相臨床試験（RD.06.SRE.18076及びRD.06.SRE.18075、以下、18076試験及び18075試験）である。各試験の詳細は、2.7.6に示した。

(2) 安全性評価の方法

安全性を評価した臨床試験の概要及び各試験の検査・観察項目を表 2.7.4-2に示した。

M704101-01試験では、被験者の安全性を確保するために、表 2.7.4-15に示した除外基準を設定し、臨床試験の対象から除外した。

1) 有害事象

すべての臨床試験で、有害事象を評価した。各試験の有害事象の重症度は、「軽度」、「中等度」及び「高度」又は「重度」の3段階で評価した（表 2.7.4-1）。

M704101-01試験では、有害事象の治験薬との因果関係を「否定できる」、「否定できない」の2分類で評価した。有害事象は、MedDRA/J（Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition : ICH 国際医薬用語集日本語版）（Ver.17.1）を用いて、SOC（System Organ Class：器官別大分類）、PT（Preffered Term：基本語）別に集計した。

27031試験及び27032試験では、有害事象の治験薬との因果関係を「関連なし」、「関連あり」の2分類で評価した。有害事象は、MedDRA/J（Ver.11.1）を用いて、SOC、PT別に集計した。

29060試験では、有害事象の治験薬との因果関係を「Definitely unrelated」、「Unlikely」、「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」の5段階で評価し、「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」と判定された有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Drug-Related Adverse Events）」と定義した。有害事象は、MedDRA（Ver.8.1）

を用いて、SOC、PT別に集計した。ただし、第I相臨床試験を除く外国試験は、DSUR#2（2015年4月18日）作成時にMedDRA（Ver.17.1）へ読み替えられた。そのため、本章では、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象をMedDRA/J（Ver.17.1）へ読み替えて表記した。

外国9試験では、有害事象の治験薬との因果関係を「Definitely unrelated」、「Unlikely」、「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」の5段階で評価し、「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」と判定された有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Drug-Related Adverse Events）」と定義した。有害事象は、COSTART（Coding Symbol for Thesaurus of Adverse Reaction Terms）を用いてBody System、COSTART Term別に集計した。本章では、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は、29060試験と同じ理由で、MedDRA/J（Ver.17.1）へ読み替えて表記した。

表 2.7.4-1 試験ごとの有害事象の重症度分類

	軽度	中等度	重度/高度
M704101-01	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
27031試験 27032試験	軽度 症状や徴候を認めるが、容易に耐えられる	中等度 日常生活に支障をきたす程度の苦痛	重度 仕事又は日常生活を送ることが不可能
29060	軽度 症状や徴候を認めるが、容易に耐えられる （Awareness of sign or symptom, but easily tolerated）	中等度 日常生活に支障をきたす程度の苦痛 （Discomfort, enough to cause interference with usual activity）	高度 仕事又は日常生活を送ることが不可能 （Incapacitating with inability to work or perform usual activity）
外国9試験	軽度 症状や徴候を認めるが、容易に耐えられる （Awareness of sign or symptom, but easily tolerated）	中等度 日常生活に支障をきたす程度の苦痛 （Discomfort, enough to cause interference with usual activity）	高度 仕事又は日常生活を送ることが不可能 （Incapacitating with inability to work or perform usual activity）

2) 皮膚刺激性

27031試験では、パッチテスト、光パッチテスト、オープンテストを実施し、皮膚刺激性を評価した。

パッチテスト及びオープンテストの各治験薬の皮膚刺激指数は、国内のパッチテスト判定基準（表 2.7.6-4）で判定された反応のスコアを用いて算出した。光パッチテストの各治験薬の皮膚刺激指数は、国内のパッチテスト判定基準で判定された反応のスコアを用いて算出した。さらに、パッチテスト判定基準による各治験薬の陽性率（除去60分後、24時間後又は48時間後の各時点において+以上の反応を示した被験者の割合）を算出した。光パッチテストでは、光パッチテスト判定基準（表 2.7.6-5）による各治験薬の陽性率も算出した。

3) 皮膚安全性

一部の外国試験では、皮膚局所の安全性を評価するため、各評価日に、灼熱感、皮膚

萎縮、毛細血管拡張、膿疱/毛包炎をそれぞれ4段階でスコア化し、評価した。また、その他の外国試験では、各評価日に皮膚萎縮、毛細血管拡張、膿疱/毛嚢炎の所見が認められた場合には、治験担当医師に有害事象として報告するよう指導した。

4) 眼の安全性

本剤はシャンプータイプの外用剤のため、眼に入った時の安全性を評価する目的で2638試験、2648試験及び2620試験では各評価日に刺痛感／灼熱感をそれぞれ4段階でスコア化し、評価した。2620試験では、細隙灯による眼科検診を行い、眼の安全性を評価した。

5) HPA軸抑制能（血清中コルチゾール濃度）

本剤はクロベタゾールプロピオン酸エステルを有効成分とするステロイド外用剤のため、HPA軸（視床下部－下垂体－副腎系）抑制能を評価する目的で、2620試験及び18070試験で、コシントロピンによる刺激前後の血清中コルチゾール濃度を測定した。

表 2.7.4-2 安全性を評価した臨床試験の概要

試験の種類	試験番号 資料区分 実施国	デザイン	対象被験者 症例数（登録）	治験薬の用法・用量 投与期間	安全性の評価項目	報告書の添付場所
第I相	RDT.07.SRE.27031 （評価） 日本	ランダム化 単盲検 個体内比較	健康成人男性 20例	【パッチテスト及び光パッチテスト】 GK664S 1%水溶液、GK664Sプラセボ1%水溶液、日局精製水、無処置パッチ 治験薬、約50 µLをそれぞれ単回閉鎖投与した。 投与時間 パッチテスト：48時間 光パッチテスト：24時間 【オープンテスト】 GK664S及びプラセボ原液をそれぞれ約50 µL、単回解放投与した。 投与時間：24時間	皮膚刺激性（パッチテスト、光パッチテスト、オープンテスト） 有害事象 臨床検査値 バイタルサイン	5.3.3.1-1 (2.7.6.1)
第I相	RDT.07.SRE.27032 （評価） 日本	プラセボ対照 ランダム化 単盲検 並行群間比較	健康成人男性 20例 GK664S 15分：10例 30分：5例 プラセボ：5例	GK664S又はGK664Sプラセボのいずれかを1日1回10 mL、乾燥した頭皮に反復投与した。GK664Sは15分後又は30分後、GK664Sプラセボは15分後に洗い流した。 投与期間：5日間	有害事象 臨床検査値 バイタルサイン	5.3.3.1-2 (2.7.6.2)
第III相	M704101-01 （評価） 日本	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同	頭部尋常性乾癬患者（中等度以上） 157例 GK664S：78例 プラセボ：79例	GK664S又はプラセボのいずれかを1日1回、乾燥した頭部に患部を中心に適量投与し、15分後に水又はお湯で泡立てて洗い流した。 投与期間：4週間	有害事象 臨床検査値	5.3.5.1-1 (2.7.6.5)
第II相	1.CG.03.SRE.2577 （参考） フランス	実薬及びプラセボ対照 ランダム化 単盲検 並行群間比較	頭皮乾癬患者 60例 GK664S：2.5分、5分、10分投与群：各12例 プラセボ：12例 Dermoval gel：12例	GK664S又はプラセボ：5 mL/回（短い髪）又は10 mL/回（長い髪）を1日1回、濡れた髪に2.5分間、5分間又は10分間投与した後、洗い流した。 Dermoval gel：病変部位の乾いた髪に1日1回投与し、洗い流さなかった。 投与期間：2週間	有害事象 皮膚安全性（灼熱感）	5.3.5.1-2 (2.7.6.6)

表 2.7.4-2 安全性を評価した臨床試験の概要 （続き）

試験の種類	試験番号 資料区分 実施国	デザイン	対象被験者 症例数（登録）	治験薬の用法・用量 投与期間	安全性の評価項目	報告書の添付場所
第II相	1.CG.03.SRE.2591 （参考） フランス	ランダム化 単盲検 並行群間比較 多施設共同	頭皮乾癬患者 59例 GK664S： 10分(wet)：15例 10分(dry)：14例 15分(dry)：15例 Daivonex：15例	GK664S：5 mL/回（短い髪）又は10 mL/回（長い髪）を1日1回、濡れた髪に10分間、乾いた髪に10分間又は15分間投与し、洗い流した。 Daivonex scalp solution：1日2回、乾いた髪に投与した（最大：60 mL/週）。 投与期間：3週間	有害事象 皮膚安全性（灼熱感）	5.3.5.1-3 (2.7.6.7)
第II相	1.CG.03.SRE.2620 （参考） フランス	実薬対照 ランダム化 単盲検 並行群間比較	頭皮乾癬患者 26例 GK664S：14例 Dermoval/Temovate：12例	GK664S：1日1回、乾いた髪に15分間投与し、洗い流した（最大：70 mL/週）。 Dermoval/Temovate gel：1日1回、乾いた髪に投与し、投与後は洗い流さなかった（最大：40 g/週）。 投与期間：4週間	眼安全性 HPA軸抑制能 有害事象 臨床検査値 皮膚安全性（毛細血管拡張、皮膚萎縮）	5.3.5.1-4 (2.7.6.8)
第III相	RD.03.SRE.2638 （参考） フランス他	実薬対照 ランダム化 単盲検 並行群間比較 多施設共同	頭皮乾癬患者（中等度～高度） 151例 GK664S：76例 Dovonex/Daivonex：75例	GK664S：1日1回、乾いた頭皮に15分間投与し洗い流した（最大：100 g/週）。 Dovonex/Daivonex：1日2回、乾いた頭皮に投与し、洗い流さなかった（最大：60 mL/週）。 投与期間：4週間	皮膚安全性（毛細血管拡張、皮膚萎縮、灼熱感） 眼安全性 有害事象 血圧	5.3.5.1-5 (2.7.6.9)
第III相	RD.03.SRE.2648 （参考） 英国	実薬対照 ランダム化 単盲検 並行群間比較 多施設共同	頭皮乾癬患者（中等度～高度） 162例 GK664S：121例 Polytar Liquid：41例	GK664S：1日1回、乾いた髪に15分間投与し、洗い流した（最大：50 g/週）。 Polytar Liquid：週に2回、濡れた髪に投与し、洗い流した（最大：150 mL/週）。 投与期間：4週間	皮膚安全性（毛細血管拡張、皮膚萎縮、灼熱感） 眼安全性 有害事象 血圧	5.3.5.1-6 (2.7.6.10)
第III相	RD.03.SRE.2665 （参考） フランス他	実薬及びプラセボ対照 ランダム化 単盲検 並行群間比較 多施設共同	頭皮乾癬患者（中等度～高度） 144例 GK664S：63例 プラセボ：20例 Dermoval gel：61例	GK664S又はプラセボ：1日1回、乾いた髪に15分間投与し、洗い流した（最大：50 g/週）。 Dermoval gel：1日1回、乾いた髪に投与し、洗い流さなかった（最大：50 g/週）。 投与期間：4週間	皮膚安全性（刺激感/灼熱感、膿疱/毛包炎） 有害事象	5.3.5.1-7 (2.7.6.11)

表 2.7.4-2 安全性を評価した臨床試験の概要 （続き）

試験の種類	試験番号 資料区分 実施国	デザイン	対象被験者 症例数（登録）	治験薬の用法・用量 投与期間	安全性の評価項目	報告書の添付場所
第III相	RD.06.SRE.18076 （参考） 米国他	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同	頭皮乾癬患者（中等度～高度） 142例 GK664S：95例 プラセボ：47例	GK664S又はプラセボ：1日1回、乾いた髪に15分間投与し、泡立ててすすいだ（最大：約120 g/2週間）。 投与期間：4週間	有害事象	5.3.5.1-8 (2.7.6.12)
第III相	RD.06.SRE.18075 （参考） 米国	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較 多施設共同	頭皮乾癬患者（中等度～高度） 148例 GK664S：99例 プラセボ：49例	GK664S又はプラセボ：1日1回、乾いた髪に15分間投与し、泡立ててすすいだ（最大：約120 g/2週間）。 投与期間：4週間	有害事象 臨床検査値	5.3.5.1-9 (2.7.6.13)
第IIIb相	RD.03.SRE.29060 （参考） カナダ	導入フェーズ 非盲検 多施設共同 維持フェーズ プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同	頭皮乾癬患者（中等度～高度） 導入フェーズ：288例 維持フェーズ：217例 GK664S：106例 プラセボ：111例	【導入フェーズ】 GK664Sを1日1回、乾いた頭皮に15分間投与し、泡立ててすすいだ。（約240 g/4週間、最大50 g/週） 投与期間：4週間 【維持フェーズ】 全般重症度スコア≦2の場合：GK664S又はプラセボのいずれかを1週間に2回、乾いた頭皮に15分間投与し、泡立ててすすいだ。（約120 g/4週間、最大50 g/週） 全般重症度スコア>2の場合：導入フェーズと同様の治療を実施した。 投与期間：最大24週間	有害事象 皮膚安全性（皮膚萎縮、毛細血管拡張、灼熱感）	5.3.5.1-10 (2.7.6.14)
第II相	RD.06.SRE.18070 （参考） 米国	非盲検 多施設共同	12～17歳の頭皮乾癬患者（中等度～高度） 13例	GK664Sを1日1回乾いた髪に15分間投与し、泡立ててすすいだ（最大：約120 g/2週間）。 投与期間：4週間	HPA軸抑制能 有害事象 臨床検査値 バイタルサイン	5.3.5.2-1 (2.7.6.15)

(3) 安全性評価の解析

本剤の安全性を評価する国内3試験（M704101-01試験、27031試験及び27032試験）は、対象及び投与方法が異なるため、併合解析は行わなかった。

M704101-01試験の安全性解析対象集団は、治験薬を割り付けられた患者のうち、「割付後に一度も治験薬を投与していない患者」及び「割付後の安全性に関するデータが一つもない患者」を除く患者とした。

27031試験及び27032試験の安全性評価集団は、治験に組み入れられた被験者のうち、「治験薬を1度も投与していない被験者」を除く被験者とした。

29060試験の安全性解析対象集団は、治験に組み入れられた患者のうち、「治験薬を1度も投与していない患者」を除く患者とした。

外国9試験のSafety populationは、各試験の安全性解析対象集団を併合した。各試験の安全性解析対象集団は、2.7.6に示した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国内試験

(1) M704101-01試験

安全性解析対象集団157例（GK664S群：78例、プラセボ群：79例）における治験薬の投与期間を表 2.7.4-3に、治験薬の使用量を表 2.7.4-4に示した。

治験薬の投与期間及び投与量は、GK664S群及びプラセボ群で大きな差はみられなかった。本剤を29日以上投与された患者23例の投与期間は、29日が最も多く、最大は32日であった。本剤を投与された患者のうち、18.2%（14/77例）では1回あたりの投与量が7.5 gを超えていた。

表 2.7.4-3 治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）

		GK664S 例数(%)	プラセボ 例数(%)
安全性解析対象集団		78	79
治験薬の投与期間（日）[a)]	1 - 7	0	3 (3.8)
	8 - 14	0	1 (1.3)
	15 - 28	55 (70.5)	55 (69.6)
	≥ 29	23 (29.5)	20 (25.3)

a) 治験薬の投与期間=最終投与日−初回投与日+1
表2.7.6-47から改変

表 2.7.4-4 治験薬の投与量（安全性解析対象集団）

安全性解析対象集団(GK664S N=78, プラセボ N=79)

	投与群	期間	例数	平均	SD	最小値	中央値	最大値
治験薬の投与量（g）	GK664S	治療開始日～2 週後	77	73.118	28.633	22.93	71.380	142.80
		2 週後～4 週後	78	81.753	33.068	26.73	76.195	211.20
		全治療期間	77	154.893	57.608	49.66	154.350	336.79
	プラセボ	治療開始日～2 週後	79	72.280	31.965	14.87	71.960	167.64
		2 週後～4 週後	74	83.457	31.824	21.10	85.725	188.86
		全治療期間	78	151.076	63.875	14.87	156.685	342.05
1 回当たりの投与量（g）	GK664S		77	5.6163	2.0588	1.774	5.7119	11.613
	プラセボ		78	5.6777	2.1308	1.297	5.8349	11.795

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14-15-01及び表2.7.6-48から改変

(2) 27031試験及び27032試験

27031試験では、治験薬を投与された20例を安全性評価集団とした。27032試験では、治験薬を投与された20例（GK664S 15分投与群10例、GK664S 30分投与群5例、プラセボ群5例）を安全性評価集団とした。

27031試験では、治験薬の投与時間は、すべての被験者でパッチテストが48時間、光パッチテスト及びオープンテストが24時間であった。すべての被験者に同じ治験薬（GK664S、プラセボ）及び対照薬（日局精製水、無処置パッチ（空パッチ））を投与した。パッチテスト及び光パッチテストでは、GK664S 1%水溶液、プラセボ1%水溶液及び日局精製水をそれぞれ約50 µL投与した。オープンテストでは、GK664S原液及びプラセボ原液をそれぞれ約50 µL投与した。被験者あたりの総投与量は、GK664に換算して約25.5 µgであった。

27032試験では、治験薬の投与期間はすべての被験者で投与開始日から最終投与日の5日間であり、GK664S又はプラセボを1日1回10 mLを投与した。GK664Sを投与された被験者の5日間の累積用量はGK664に換算して約25 mgであった。

2.7.4.1.2.2 外国で実施した試験

(1) 29060試験

導入フェーズでは、治験に組み入れられた288例をITT及び安全性解析対象集団とした。維持フェーズでは、ランダム化された217例（GK664S群：106例、プラセボ群：111例）をITT及び安全性解析対象集団とした。

導入フェーズ及び維持フェーズを通じたGK664Sの投与期間を表 2.7.6-271に、投与量を表2.7.6-273に示した。

GK664Sの投与期間の平均（SD）は、GK664S群が167（49.7）日、プラセボ群が152（51.3）日であった。投与量の平均（SD）は、GK664S群が517.6（234.1）mL、プラセボ群が332.8（185.0）mLであり、1日当たりの投与量の平均は、GK664S群が6.43 mL、プラセボ群が5.52 mLであった。

(2) 外国9試験

外国9試験では、900例（GK664S群：558例、プラセボ群：127例）がSafety populationに採用された（5.3.5.3-2 Table ISS 1）。

治験薬の投与期間を5.3.5.3-2 Table ISS 3に、使用量を5.3.5.3-2 Table ISS 4.1に示した。

治験薬の投与期間の平均（SD）は、GK664S群が26.6（6.01）日、プラセボ群が26.4（6.47）日であった。治験薬の投与量の平均（SD）は、GK664S群が164.45（82.506）g、プラセボ群が138.10（58.220）gであり、1週間あたりの治験薬の使用量の平均（SD）は、GK664S群が43.98（22.517）g、プラセボ群が37.59（16.610）gであった。

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

2.7.4.1.3.1 国内試験

(1) M704101-01試験

安全解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4-5に示した。人口統計学的特性及び頭部尋常性乾癬に関する特性ともに、投与群間で大きな違いは認められなかった。

1) 人口統計学的特性

性別は、GK664S群では男性が69.2%（54/78例）、女性が30.8%（24/78例）、プラセボ群では男性が74.7%（59/79例）、女性が25.3%（20/79例）であり、いずれの群も男性が多かった。年齢の平均（SD）は、GK664S群で49.2（13.1）歳、プラセボ群で50.2（13.8）歳であり、年齢の分布に群間で大きな偏りはみられなかった。

2) 頭部尋常性乾癬に関する特性

頭部尋常性乾癬の罹患期間の平均（SD）は、GK664S群が157.5（117.0）カ月、プラセボ群が150.8（113.2）カ月であり、いずれの投与群も120カ月以上の長期間罹患している患者が多かった。

表 2.7.4-5 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		GK664S	プラセボ
		例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団		78	79
性別	男性	54 (69.2)	59 (74.7)
	女性	24 (30.8)	20 (25.3)
年齢（歳）	≥16 and < 20	1 (1.3)	0
	≥20 and < 30	3 (3.8)	4 (5.1)
	≥30 and < 40	15 (19.2)	15 (19.0)
	≥40 and < 50	20 (25.6)	22 (27.8)
	≥50 and < 60	22 (28.2)	15 (19.0)
	≥60 and < 70	11 (14.1)	16 (20.3)
	≥70 and < 80	6 (7.7)	7 (8.9)
	≥80	0	0
	≥16 and < 18	0	0
	≥18 and < 65	63 (80.8)	63 (79.7)
	≥65	15 (19.2)	16 (20.3)
	例数	78	79
	平均	49.2	50.2
	SD	13.1	13.8
	最小値	19	24
	中央値	49.0	47.0
	最大値	75	79
尋常性乾癬の罹患期間（月）	< 120	33 (42.3)	35 (44.3)
	≥120 and < 240	28 (35.9)	28 (35.4)
	≥240 and < 360	11 (14.1)	10 (12.7)
	≥360	6 (7.7)	6 (7.6)
	不明	0	0
	例数	78	79
	平均	157.5	150.8
	SD	117.0	113.2
	最小値	1	2
	中央値	123.0	136.6
	最大値	495	568

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14-13-01及び表14-13-02から改変

2.7.4.1.3.2 外国で実施した試験

(1) 29060試験

安全性解析対象集団の導入フェーズの人口統計学的特性を表 2.7.6-255に、頭部尋常性乾癬の特性を表 2.7.6-257に示し、維持フェーズの人口統計学的特性を表 2.7.6-256に、頭部尋常性乾癬の特性を表 2.7.6-258に示した。

導入フェーズでは、男性が42.4%（122/288例）、女性が57.6%（166/288例）、年齢の平均（SD）は50.4（16.1）歳であり、大半が白人（92.0%、265/288例）であった。導入フェーズ開始時の頭部尋常性乾癬の特性は、GSS（Global Severity Score）の重症度スコアの平均（SD）が3.4（0.5）であり、頭皮の病変面積の割合は、「20%から39%」の被験者が36.1%（104/288例）と最も多かった。mPASI（modified Psoriasis Area and Severity Index）の平均（SD）は、19.1

（10.9）であった。そう痒の重症度の割合は、中等度が51.7%（149/288例）と最も多かった。

維持フェーズでは、人口統計学的特性及び頭部尋常性乾癬の特性に投与群間の違いはみられず、導入フェーズと同様であった。

(2) 外国9試験

Safety populationの人口統計学的特性を5.3.5.3-2 Table ISS 5.1に示した。

性別は、GK664S群では、男性が47.7%（266/558例）、女性が52.3%（292/558例）、プラセボ群では、男性が44.9%（57/127例）、女性が55.1%（70/127例）であり、いずれの投与群も女性が多かった。年齢の平均（SD）は、GK664S群が43.4（16.07）歳、プラセボ群が44.8（16.74）歳であり、人種はGK664S群の94.3%（526/558例）、プラセボ群の92.9%（118/127例）が白人であった。人口統計学的特性は、GK664S群とプラセボ群で同様であった。

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 比較的よくみられる有害事象

(1) 国内試験

1) M704101-01試験

比較的よくみられる有害事象は、いずれかの投与群で発現例数2例以上の有害事象と定義した。M704101-01試験で比較的よくみられた有害事象の発現状況を表 2.7.4-6に示した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象は、GK664S群で7.7%（6/78例）、プラセボ群で20.3%（16/79例）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、GK664S群では認められず、プラセボ群では2.5%（2/79例）に発現した。

この内、比較的よくみられた有害事象は、GK664S群では鼻咽頭炎及び乾癬が各2.6%（2/78例）であり、プラセボ群では乾癬が5.1%（4/79例）、鼻咽頭炎が3.8%（3/79例）及び適用部位びらんが2.5%（2/79例）であった。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-6 比較的よくみられる（いずれかの群で発現例数2例以上）有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.17.1

［SOC］ PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	GK664S	プラセボ	GK664S	プラセボ
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	78	79	78	79
有害事象				
［一般・全身障害および投与部位の状態］				
適用部位びらん	0	2 (2.5)	0	0
[感染症および寄生虫症]				
鼻咽頭炎	2 (2.6)	3 (3.8)	0	0
[皮膚および皮下組織障害]				
乾癬	2 (2.6)	4 (5.1)	0	0

表2.7.6-51から改変

2) 27031試験及び27032試験

これら2試験では、比較的よくみられる有害事象を定義しなかった。

27031試験では、20例中17例で有害事象がみられた。この内、治験薬と関連ありの有害事象は12例であり、最も多く発現した有害事象は、蒼白10例であった。

27032試験では、20例中9例で有害事象がみられた。この内、治験薬と関連ありの有害事象は7例であり、投与群別ではGK664S 15分投与群が10例中4例、GK664S 30分投与群が5例中2例、プラセボ群が5例中1例であった。治験薬と関連ありの有害事象のSOCはすべて「皮膚及び皮下組織障害」であり、主な有害事象は、皮膚剥脱5例（GK664S 15分投与群：3例、GK664S 30分投与群及びプラセボ群：各1例）、毛包炎2例（GK664S 15分投与群及びGK664S 30分投与群：各1例）であった。

(2) 外国で実施した試験

1) 29060試験

a) 導入フェーズ

導入フェーズの有害事象の発現状況を表 2.7.6-274に示した。比較的よくみられる有害事象は、発現割合が2%以上の有害事象とした。

治験薬との因果関係を問わない有害事象は14.6%（42/288例）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は2.1%（6/288例）に発現した。

比較的よくみられる有害事象としてNasopharyngitisが4.2%（12/288例）に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

b) 維持フェーズ

維持フェーズの有害事象の発現状況を表 2.7.6-276に示した。比較的よくみられる有害事象は、維持フェーズ中にいずれかの投与群で発現割合が2%以上の有害事象とし、その発現状況を表 2.7.6-278に示した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象はGK664S群で43.4%（46/106例）、プラセボ群で45.0%（50/111例）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、GK664S群で4.7%（5/106例）、プラセボ群で5.4%（6/111例）に発現した。

比較的よくみられた有害事象は、GK664S群ではNasopharyngitisが9.4%（10/106例）、Upper respiratory tract infectionが3.8%（4/106例）及びPharyngolaryngeal painが2.8%（3/106例）であり、プラセボ群ではNasopharyngitisが9.0%（10/111例）、Gastroenteritisが5.4%（6/111例）、Influenzaが4.5%（5/111例）、Headache、Upper respiratory tract infection及びNauseaが各3.6%（4/111例）であった。比較的よくみられた有害事象はいずれも、治験薬との因果関係が否定された。

2) 外国9試験

有害事象の発現状況を5.3.5.3-2 Table 13に、その内訳を5.3.5.3-2 Table ISS 9及び5.3.5.3-2 Table ISS 10-1に示した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象は、GK664S群で23.1%（129/558例）、プラセボ群で31.5%（40/127例）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、GK664S群で7.2%（40/558例）、プラセボ群で18.1%（23/127例）に発現した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、発現割合が0.5%以上の比較的発

現割合の高い皮膚局所の有害事象は、GK664S群ではDiscomfort skinが4.5%（25/558例）、Pruritusが0.5%（3/558例）であり、皮膚局所以外の有害事象は、いずれも0.2%以下であった。

(3) 有害事象の分析（M704101-01試験）

1) 重症度別の有害事象

M704101-01試験では、重症度が高度の有害事象はみられなかった。中等度の有害事象は、GK664S群の1例にみられたそう痒症及び乾癬であり、治験薬との因果関係は否定された。その他の有害事象はいずれも軽度であった。

2) 治験薬投与部位に発現した有害事象

治験薬投与部位に発現した有害事象は、プラセボ群でみられた適用部位びらん2例及び適用部位刺激感1例であった。

2.7.4.2.1.2 死亡

(1) 国内試験

国内試験では、死亡はみられなかった。

(2) 外国で実施した試験

29060試験のGK664S投与期間（導入フェーズ）に、1例で大動脈瘤破裂による死亡がみられたが、治験薬との因果関係はUnlikelyと判断された（表 2.7.4-7）。

表 2.7.4-7 死亡した患者の叙述（29060試験）

投与群	患者番号（人種）	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
GK664S	077（白人種）	男	5[redacted]	大動脈瘤破裂	17	―	Unlikely	高度	重篤	投与中止	死亡

治療歴	高血圧症、高コレステロール血症
併用薬・併用療法	イルベサルタン、アトルバスタチン
重篤理由	死亡
経過・処置	1日目：治験薬（GK664S）投与開始（1日1回、最終投与日は不明） 17日目：大動脈瘤破裂により死亡
治験責任医師の見解	腹部大動脈瘤破裂は重篤、治験薬との因果関係はおそらく関連なしとした。

2.7.6.14から引用

a：MedDRA/J Ver 17.1

b：治験薬投与開始日を1日目として算出（日目）

c：発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日目）

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 国内試験

国内試験では、重篤な有害事象はみられなかった。

(2) 外国で実施した試験

その他の重篤な有害事象を表 2.7.4-8に示した。

29060試験では、導入フェーズに2例2件、維持フェーズにGK664S群で2例2件、プラセボ群で5例6件の重篤な有害事象がみられた。その他の外国試験では、GK664S群で1例1件、プラセボ群で3例3件の重篤な有害事象がみられた。

表 2.7.4-8 その他の重篤な有害事象（外国試験）

投与群	患者番号（人種）	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
29060試験：導入フェーズ											
GK664S	019（白人種）	女	2[redacted]	椎間板突出	不明	不明	Definitely unrelated	高度	重篤	－	回復
	060（白人種）	男	7[redacted]	肺炎	21	10	Unlikely	高度	重篤	－	回復
29060試験：維持フェーズ											
GK664S	228（白人種）	男	5[redacted]	前立腺癌	27	8	Unlikely	高度	重篤	－	回復
	293（白人種）	女	7[redacted]	腎新生物	215	－	Unlikely	高度	重篤	投与中止	未回復
プラセボ	021（白人種）	男	6[redacted]	腎不全	90	4	Unlikely	軽度	重篤	－	回復
	073（白人種）	女	6[redacted]	上肢骨折	61	－	Unlikely	高度	重篤	投与中止	未回復
	101（白人種）	男	8[redacted]	失神	167	7	Unlikely	中等度	重篤	－	回復
				失神	189	3	Unlikely	中等度	重篤	－	回復
	119（白人種）	男	6[redacted]	腹部ヘルニア	66	6	Definitely unrelated	中等度	重篤	－	回復
	309（ヒスパニック）	女	4[redacted]	乳癌	148	－	Unlikely	中等度	重篤	投与中止	未回復
2577試験											
プラセボ	41（白人種）	女	2[redacted]	扁桃体破壊	11	2	Unlikely	中等度	重篤	－	回復
2591試験											
GK664S	58（白人種）	男	3[redacted]	半月板損傷	0	1	Definitely unrelated	高度	重篤	－	回復
18075試験											
プラセボ	083（白人種）	女	6[redacted]	体温上昇	37	25	Unlikely	中等度	重篤	変更せず	未回復
	002（白人種）	女	5[redacted]	喘息	21	17	Unlikely	高度	重篤	変更せず	回復

a：MedDA/J Ver.17.1

b：治験薬投与開始日を1日目として算出（日目）

c：発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日目）

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

(1) 国内試験

M704101-01試験では、治験薬の投与中止、減量、休薬を必要とした有害事象を、重要な有害事象と定義したが、該当する有害事象はみられなかった。

27031試験及び27032試験では、重要な有害事象を定義しなかった。治験中止に至った有害事象はみられなかった。

(2) 外国で実施した試験

治験の中止に至った有害事象を重要な有害事象とした。外国試験でみられたその他の重要な有害事象を表 2.7.4-9に示した。

29060試験では、導入フェーズに1例1件、維持フェーズにGK664S群で2例2件、プラセボ群で4例4件の重要な有害事象がみられた。導入フェーズの1例（大動脈瘤破裂）は、死亡に至った有害事象として2.7.4.2.1.2 (2)で詳述した。その他の外国試験では、GK664S群で6例8件、プラセボ群で2例6件の重要な有害事象がみられた。

表 2.7.4-9 重要な有害事象（外国試験）

投与群	患者番号（人種）	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
29060試験：導入フェーズ											
GK664S	077（白人種）	男	5[redacted]	大動脈瘤破裂	17	－	Unlikely	高度	重篤	投与中止	死亡
29060試験：維持フェーズ											
GK664S	136（白人種）	女	6[redacted]	喘息	93	15	Possible	高度	非重篤	投与中止	回復
	293（白人種）	女	7[redacted]	腎新生物	215	－	Unlikely	高度	重篤	投与中止	未回復
プラセボ	073（白人種）	女	6[redacted]	上肢骨折	61	－	Unlikely	高度	重篤	投与中止	未回復
	134（白人種）	女	7[redacted]	基底細胞癌	113	－	Unlikely	軽度	非重篤	投与中止	未回復
	167（白人種）	男	4[redacted]	乾癬性関節症	74	－	Unlikely	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	309（ヒスパニック）	女	4[redacted]	乳癌	148	－	Unlikely	中等度	重篤	投与中止	未回復
2648試験											
GK664S	35（白人種）	女	3[redacted]	皮膚不快感	6	－	Probable	軽度	非重篤	投与中止	未回復
	44（白人種）	男	4[redacted]	乾癬[d]	不明	－	Unlikely	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	101（白人種）	男	5[redacted]	乾癬[d]	2	33	Possible	中等度	非重篤	投与中断（4 日間）	回復
2665試験											
プラセボ	31（白人種）	女	5[redacted]	浮腫	13	3	Possible	中等度	非重篤	投与中止	回復

a：MedDRA/J Ver17.1

b：治験薬投与開始日を1日目として算出（日目）

c：発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日目）

d：原疾患の悪化

表 2.7.4-9 重要な有害事象（外国試験） （続き）

投与群	患者番号（人種）	性別	年齢(歳)	有害事象	発現日[a]	持続期間[b]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
18075試験											
GK664S	79（白人種）	女	3[redacted]	皮膚浮腫	8	8	Probable	中等度	非重篤	投与中止	回復
				蕁麻疹	8	8	Probable	中等度	非重篤	投与中止	回復
				関節痛	12	4	Probable	中等度	非重篤	投与中止	回復
	40（白人種）	男	4[redacted]	喘息	12	5	Unlikely	高度	非重篤	投与中止	回復
プラセボ	124（白人種）	女	5[redacted]	皮膚刺激	1	13	Definitely related	中等度	非重篤	投与中止	回復
				そう痒症	1	13	Definitely related	中等度	非重篤	投与中止	回復
				紅斑	1	13	Definitely related	中等度	非重篤	投与中止	回復
				皮膚剥脱	1	13	Definitely related	中等度	非重篤	投与中止	回復
				皮膚疼痛	1	13	Definitely related	中等度	非重篤	投与中止	回復
18076試験											
GK664S	612（白人種）	女	1[redacted]	蕁麻疹	22	13	Unlikely	中等度	非重篤	投与中止	回復

a：MedDRA/J Ver17.1
b：治験薬投与開始日を1日目として算出
c：発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日目）

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類による有害事象

(1) 国内試験

1) M704101-01試験

SOC、PTごとの有害事象を表 2.7.4-10に示した。

GK664S群で2例以上にみられた比較的発現割合の高いSOCは、「感染症および寄生虫症」5.1%（4/78例）及び「皮膚および皮下組織障害」2.6%（2/78例）であった。プラセボ群で2例以上にみられた比較的発現割合の高いSOCは、「皮膚および皮下組織障害」8.9%（7/79例）、「感染症および寄生虫症」5.1%（4/79例）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」3.8%（3/79例）であった。

GK664S群で比較的発現割合が高かった「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」について、以下で詳述する。

a) 感染症および寄生虫症

いずれの投与群も、鼻咽頭炎の発現割合が最も高かった（GK664S群：2.6%（2/78例）、プラセボ群：3.8%（3/79例））。その他にはGK664S群で帯状疱疹及び副鼻腔炎が

各1例、プラセボ群で胃腸炎が1例にみられた。「感染症および寄生虫症」の有害事象はいずれも、治験薬との因果関係が否定された。

b) 皮膚および皮下組織障害

いずれの投与群も、乾癬の発現割合が最も高かった（GK664S群：2.6%（2/78例）、プラセボ群：5.1%（4/79例））。いずれも治験薬塗布部位以外の乾癬の悪化であった。「皮膚および皮下組織障害」のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群の皮膚炎1例のみであった。

表 2.7.4-10 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.17.1

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	GK664S	プラセボ	GK664S	プラセボ
［SOC］ PT	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	78	79	78	79
全有害事象	6 (7.7)	16 (20.3)	0	2 (2.5)
［眼障害］	0	1 (1.3)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.3)	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	0	3 (3.8)	0	1 (1.3)
適用部位刺激感	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
適用部位びらん	0	2 (2.5)	0	0
[感染症および寄生虫症]	4 (5.1)	4 (5.1)	0	0
胃腸炎	0	1 (1.3)	0	0
帯状疱疹	1 (1.3)	0	0	0
鼻咽頭炎	2 (2.6)	3 (3.8)	0	0
副鼻腔炎	1 (1.3)	0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
引っかき傷	1 (1.3)	0	0	0
皮膚擦過傷	0	1 (1.3)	0	0
[臨床検査]	0	1 (1.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.3)	0	0
[代謝および栄養障害]	0	1 (1.3)	0	0
痛風	0	1 (1.3)	0	0
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1 (1.3)	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (1.3)	0	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	2 (2.6)	7 (8.9)	0	1 (1.3)
皮膚炎	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
皮膚乾燥	0	1 (1.3)	0	0
そう痒症	1 (1.3)	0	0	0
乾癬	2 (2.6)	4 (5.1)	0	0
皮脂欠乏症	0	1 (1.3)	0	0

表2.7.6-50から引用

2) 27031試験及び27032試験

27031試験のSOC、PTごとの有害事象を表 2.7.4-11に、27032試験のSOC、PTごとの有害事象を表 2.7.4-12に示した。

27031試験で最も多くみられたSOCは「皮膚及び皮下組織障害」及び「血管障害」各20例中10例であった。

27032試験のGK664S投与群で最も多くみられたSOCは「皮膚及び皮下組織障害」20例中6例（15分投与群：4/10例、30分投与群：2/5例）であった。

27031試験及び27032試験のGK664S投与群で最も多くみられた「皮膚及び皮下組織障害」並びに27031試験で最も多くみられた「血管障害」について、以下に叙述した。

a) 皮膚及び皮下組織障害

27031試験では、接触性皮膚炎（7/20例）が最も多くみられたが、1例を除いて治験薬とは関連なしと判断された。

27032試験では、GK664S 15分投与群の皮膚剥脱（3/10例）が最も多くみられ、GK664S 30分投与群及びプラセボ群では各1例にみられた。いずれも治験薬との関連はありと判断された。

b) 血管障害

27031試験では、蒼白（10/20例）が最も多くみられ、いずれも治験薬との関連はありと判断された。

表 2.7.4-11 27031試験のSOC、PTごとの有害事象

MedDRA Ver.11.1

［SOC］	因果関係を問わない	因果関係が「関連あり」
PT	例数（%）	例数（%）
安全性の評価対象	20	20
有害事象	17（85.0）	12（60.0）
［感染症及び寄生虫症］	1（5.0）	0（0.0）
鼻咽頭炎	1（5.0）	0（0.0）
［臨床検査］	2（10.0）	0（0.0）
C-反応性蛋白増加	1（5.0）	0（0.0）
尿中血陽性	1（5.0）	0（0.0）
［皮膚及び皮下組織障害］	10（50.0）	2（10.0）
接触性皮膚炎	7（35.0）	1（5.0）
皮膚描記症	1（5.0）	0（0.0）
毛包炎	1（5.0）	0（0.0）
そう痒症	1（5.0）	0（0.0）
皮膚剥脱	1（5.0）	1（5.0）
色素沈着障害	1（5.0）	1（5.0）
［血管障害］	10（50.0）	10（50.0）
蒼白	10（50.0）	10（50.0）

表2.7.6-8から引用

表 2.7.4-12 27032試験のSOC、PTごとの有害事象

MedDRA Ver.11.1

［SOC］ PT	因果関係を問わない				因果関係が「関連あり」			
	15分	30分	プラセボ	合計	15分	30分	プラセボ	合計
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
安全性の評価対象	10	5	5	20	10	5	5	20
有害事象	5（50.0）	2（40.0）	2（40.0）	9（45.0）	4（40.0）	2（40.0）	1（20.0）	7（35.0）
［胃腸障害］	1（10.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（5.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
下痢	1（10.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（5.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
［臨床検査］	0（0.0）	0（0.0）	1（20.0）	1（5.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
尿中血陽性	0（0.0）	0（0.0）	1（20.0）	1（5.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
［皮膚及び皮下組織障害］	4（40.0）	2（40.0）	1（20.0）	7（35.0）	4（40.0）	2（40.0）	1（20.0）	7（35.0）
毛包炎	1（10.0）	1（20.0）	0（0.0）	2（10.0）	1（10.0）	1（20.0）	0（0.0）	2（10.0）
皮膚剥脱	3（30.0）	1（20.0）	1（20.0）	5（25.0）	3（30.0）	1（20.0）	1（20.0）	5（25.0）

15分：GK664S 15分投与群、30分：GK664S 30分投与群、プラセボ：GK664Sプラセボ投与群
表2.7.6-12から引用

(2) 外国で実施した試験

1) 29060試験

導入フェーズのSOC、PTごとの有害事象を表 2.7.6-275に、維持フェーズのSOC、PTごとの有害事象を表2.7.6-277に示した。

導入フェーズで最も発現割合が高いSOCは、「INFECTIONS AND INFESTATIONS」8.3%（24/288例）であった。

維持フェーズで最も発現割合が高いSOCは、GK664S群及びプラセボ群いずれも「INFECTIONS AND INFESTATIONS」（GK664S群：19.8%（21/106例）、プラセボ群： 23.4%（26/111例））であった。

2) 外国9試験

Body System、COSTART Termごとの有害事象を5.3.5.3-2 Table ISS 9に示した。

GK664S群で有害事象の発現割合が高いBody Systemは、「SKIN AND APPENDAGES」8.8%（49/558例）、「BODY AS A WHOLE」5.9%（33/558例）、「RESPIRATORY SYSTEM」3.6%（20/558例）、「DIGESTIVE SYSTEM」2.9%（16/558例）であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

外国試験でみられた死亡及びその他の重篤な有害事象は、2.7.4.2.1.2 (2)及び2.7.4.2.1.3 (2)で叙述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 国内試験

M704101-01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定したものを有害事象とした。

27031試験及び27032試験では、表 2.7.4-14に示した臨床検査を実施した。治験責任医師等は、臨床検査値の基準値からの逸脱が認められた場合は、治験薬との因果関係の有無に関わらず、その逸脱が臨床的に有意であるか否かを判断した。臨床的に有意であると判断された臨床検査値の

基準値からの逸脱は、「臨床的に重要な臨床検査値異常の解釈に関するフローチャート」を基に、有害事象もしくは既往歴として判断した。

(1) M704101-01試験

M704101-01試験では、比較的よくみられた有害事象のうち、SOCが「臨床検査」に該当する有害事象はみられなかった。

また、血液学的検査及び血液生化学的検査の項目ごとに、治験薬投与前後の平均の変動を評価した結果、治験薬投与後に平均が大きく変動した項目はみられなかった。個々の患者でも、多数の症例が同一方向に変動した項目は認められず、安全性上問題となる変動はみられなかった。

(2) 27031試験及び27032試験

27031試験では、SOCが「臨床検査」に該当する有害事象は、C-反応性蛋白増加及び尿中血陽性各1例のみであった。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の項目ごとに、治験薬投与前後の平均の変動を評価した。その結果、トリグリセリドの上昇傾向が認められたが、基準値範囲内のわずかな変動であり臨床的意義は低いと考える。個々の被験者では、11例で平均赤血球ヘモグロビン濃度の基準値からの逸脱がみられたが、いずれも生理学的変動の範囲内の軽微な逸脱であり臨床的に有意ではないと判断された。その他いずれの項目でも、臨床的に問題となるような変動又は傾向は認められず、個々の被験者でも、臨床的に問題となるような変動又は傾向は認められなかった。

27032試験では、SOCが「臨床検査」に該当する有害事象は、プラセボ群でみられた尿中血陽性1例のみであった。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の項目ごとに、治験薬投与前後の平均の変動を評価した。その結果、トリグリセリドの上昇傾向が認められたが、基準値範囲内のわずかな変動であり臨床的意義は低いと考える。個々の被験者では、GK664S 15分投与群の7例、GK664S 30分投与群の3例、プラセボ群の3例で、平均赤血球ヘモグロビン濃度の基準値からの逸脱がみられたが、いずれも生理学的変動の範囲内の軽微な逸脱であり臨床的に有意ではないと判断された。その他いずれの項目でも、臨床的に問題となるような変動又は傾向は認められず、個々の被験者でも、臨床的に問題となるような変動又は傾向は認められなかった。

表 2.7.4-13 臨床検査項目（M704101-01試験）

検査	項目
血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数
血液生化学的検査	AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP、UN、CREA、CPK、LDH、T-Bil、Na、K、Cl

表 2.7.4-14 臨床検査項目（27031試験及び27032試験）

検査	項目
血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分類、血小板数、網赤血球数、MCV、MCH、MCHC
血液生化学的検査	AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP、BUN、クレアチニン、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、トリグリセリド、総コレステロール、HDLコレステロール、尿酸、CRP、血糖（空腹時）、Na、K、Cl、Ca
尿検査	定性（タンパク、糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、pH、潜血、ケトン体）

2.7.4.3.2 外国で実施した試験

29060試験は、臨床検査を実施しなかった。その他の外国試験では、2620試験、18070試験及び18075試験で、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を実施した。

これら3試験において、GK664S群では、治験責任医師が臨床的に有意と判断した異常値はみられなかった。プラセボ群では、18075試験の1例にクレアチニン増加がみられ、治験薬との因果関係は「Possible」と判断されたが、重症度は軽度であった。

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

(1) 国内試験

M704101-01試験では、バイタルサインを測定しなかった。

27031試験及び27032試験では、体温、血圧及び脈拍数を測定した。27031試験では、いずれの項目も基準値からの逸脱はみられなかった。27032試験では、GK664S 15分投与群の1例で、スクリーニング時の脈拍数に基準値からのわずかな逸脱がみられたが、再検査では基準値内であったことから、本治験への組み入れは問題ないと判断された。

(2) 外国で実施した試験

29060試験では、バイタルサインを測定しなかった。

その他の外国試験では、2620試験、18070試験、2638試験及び2648試験で血圧を測定したが、GK664S群では臨床的に有意と考えられる血圧の変化はみられなかった（2.7.6.8.2.4 (6)、2.7.6.15.2.4 (5)、2.7.6.9.2.4 (4)、2.7.6.10.2.4 (5)）。

2.7.4.4.2 心電図

心電図はすべての試験で測定しなかった。

2.7.4.4.3 皮膚刺激性

皮膚刺激性の詳細は、2.7.2.4.1 皮膚刺激性に示した。

2.7.4.4.4 皮膚安全性

皮膚安全性の詳細は、2.7.2.4.2 皮膚安全性に示した。

2.7.4.4.5 眼の安全性

眼の安全性の詳細は、2.7.2.4.3 眼安全性に示した。

2.7.4.4.6 HPA軸抑制能（血清中コルチゾール濃度）

HPA軸抑制能の詳細は、2.7.2.4.4 HPA軸抑制能（血清中コルチゾール濃度）に示した。

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

2.7.4.5.1.1 国内試験

M704101-01試験では、内因性要因として、性別及び年齢層ごとの有害事象の発現割合を比較した。その結果、有害事象の発現割合に影響を及ぼす内因性要因はみられなかった。

(1) 性別

性別ごとの有害事象発現状況を表 2.7.4-16に示した。

性別ごとの有害事象の発現割合は、GK664S群では男性が7.4%（4/54例）、女性が8.3%（2/24例）であり、性別による違いはみられなかった。プラセボ群では、それぞれ18.6%（11/59例）、25.0%（5/20例）であり、女性の発現割合が高かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群の男性1例に皮膚炎、女性1例に適用部位刺激感がみられたのみであった。

(2) 年齢層

年齢層ごとの有害事象発現状況を表 2.7.4-17に示した。年齢は、65歳未満、65歳以上の2つに区分した。

年齢層ごとの有害事象の発現割合は、GK664S群では65歳未満が7.9%（5/63例）、65歳以上が6.7%（1/15例）であり、ほぼ同様であった。プラセボ群では、それぞれ23.8%（15/63例）、6.3%（1/16例）であり、65歳未満での発現割合が高かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群の65歳未満1例に適用部位刺激感、65歳以上1例に皮膚炎がみられたのみであった。

2.7.4.5.1.2 外国で実施した試験

29060試験では、内因性要因の影響を検討しなかった。

外国9試験では、内因性要因として、性別及び年齢層ごとの有害事象発現割合を比較した。

(1) 性別

性別ごとの有害事象発現状況を5.3.5.3-2 Table ISS 25に示した。

性別ごとの有害事象の発現割合は、GS664S群では男性が19.2%（51/266例）、女性が26.7%（78/292例）であり、女性で高かった。プラセボ群では、それぞれ24.6%（14/57例）、37.1%（26/70例）でありGK664S群と同様に女性の発現割合が高かった。治験薬との因果関係が関連ありの有害事象でも同様の傾向を認めた。

(2) 年齢層

年齢層ごとの有害事象発現状況を5.3.5.3-2 Table ISS 26に示した。

年齢層ごとの有害事象の発現割合は、GK664S群では、10歳～17歳が20.0%（4/20例）、18歳～64歳が23.9%（113/472例）、65歳以上が18.2%（12/66例）と年齢層による違いはみられなかった。プラセボ群では、それぞれ40.0%（2/5例）、27.9%（29/104例）、50.0%（9/18例）であり、65歳以上で発現割合が高かったが、有意と考えられるほどの違いはみられなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

国内試験及び外国試験のいずれも外因性要因の影響を検討しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用に関する非臨床及び臨床試験は実施しなかった。

なお、本剤の臨床試験では、薬物相互作用を疑わせる有害事象はみられなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施しなかった。

なお、本剤投与群で、妊娠した患者はみられず、妊婦及び授乳婦に対して使用した際の安全性に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の臨床試験では、各治験実施計画書で規定した投与量を超えた被験者はみられず、過量投与時の安全性に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用に関する臨床試験は実施しなかった。

なお、本剤を投与した患者で、薬物乱用を疑わせる事象はみられなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する臨床試験は実施しなかった。

なお、本剤を投与した患者で、治験薬投与期間中に離脱症状及び反跳現象を疑わせる有害事象はみられなかった。更に、治験薬投与終了後に経過観察期間を設定した試験（2577試験、2591試験、18070試験、18075試験、18076試験）でも、離脱症状及び反跳現象を疑わせる有害事象はみられなかった。

2.7.4.5.8 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

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に関する影響は検討していないが、本剤の臨床試験では、精神障害の有害事象はみられなかった。

2.7.4.6 市販後データ

本剤の最新の安全性情報は、Periodic Safety Update Report（PSUR）/ Periodic Benefit Risk Evaluation Report（PBRER）（2016年4月20日付）（5.3.6-1）で評価されている。調査対象期間は、2013年3月1日～2016年2月28日であった。

本剤と同じ有効成分を含むクロベタゾールプロピオン酸エステル0.05%含有製剤は、2016年2月28日時点で、60カ国で尋常性乾癬の適応を取得しており、シャンプー剤、スプレー剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤及び軟膏剤の剤型がある。

クロベタゾールプロピオン酸エステル0.05%含有製剤の患者への曝露状況は、全集積で推定8504119例に、調査対象期間で推定3023801例であった。この内、シャンプー剤の患者への曝露状況は、全集積で推定5854430例に、調査対象期間で推定2467644例であった。

調査対象期間に報告されたクロベタゾールプロピオン酸エステル0.05%含有製剤の事象は166例481件であった。この内、7例で未知重篤の事象が発現しており、7例中2例がシャンプー剤を投与した患者であった。未知重篤の事象が発現した7例のいずれも、クロベタゾールプロピオン酸エス

テル0.05%含有製剤以外の被疑薬や患者素因の影響も考えられ、関連性を明確に示唆する情報ではなかった。これらの個別の情報は、本剤の安全性プロファイルに影響を与えるものではなかった。

また、2015年10月5日～8日に開催された欧州のPharmacovigilance Risk Assessment Committee（PRAC）によるPSURのレビューの結果、PRACは「クロベタゾールプロピオン酸エステルの各製造販売業者は次回PSURで、壊死性筋膜炎、糖尿病及び糖尿病コントロール不良、カポジ肉腫、骨壊死を新規シグナルとするか考えるべきである、また、クッシング症候群、視床下部・下垂体・副腎皮質系抑制（HPA抑制）、白内障、緑内障を含む眼障害、免疫抑制及び日和見感染、成長遅延、重篤な皮膚障害を特に注目して議論すべきである」と結論付けた。これを受け、ガルデルマ社内でClinical Overview（5.3.6-2）を実施、重要な特定されたリスクとして「クッシング症候群、視床下部・下垂体・副腎皮質系抑制」、「過敏症」、「白内障、緑内障を含む眼障害」、「毛細血管拡張」、「免疫抑制及び日和見感染」、「皮膚萎縮及び色素沈着変化」、「急激な投与中止による皮膚症状のリバウンド現象」及び「成長遅延」を、重要な潜在的リスクとして「適応外使用」、「長期乱用」、「糖尿病及び糖尿病コントロール不良」、「毛細血管拡張以外の血管障害」及び「頭蓋内圧亢進」を設定し、企業中核データシート及び欧州の医薬品リスク管理計画の改訂検討に至っている。上述のPSUR/PBRER（2016年4月20日付）にも本Clinical Overviewの結果が反映されている。

上記の情報によるクロベタゾールプロピオン酸エステル0.05%含有製剤のベネフィット・リスクバランスに影響はないと考える。なお、国内の医薬品リスク管理計画書は、Clinical Overviewに基づき作成している。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-15 除外基準（M704101-01試験）

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) 副腎皮質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) 重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不適当と考えられる合併症 2) 頭部に併発する尋常性乾癬以外の炎症性皮膚疾患、感染性皮膚疾患 (3) 本治験に参加したことがある患者 (4) 治療開始日前120日以内に他の治験又は製造販売後臨床試験（あらゆる領域を含む）に参加していた患者（ただし、治験薬又は製造販売後臨床試験薬が投与されなかった者を除く） (5) 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90日以内 2) ウステキヌマブ：治療開始日前120日以内 3) その他、乾癬もしくは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期間 (6) 治療開始日前28日以内に以下の治療を受けた患者 1) 頭部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) 免疫系に影響を及ぼす薬剤 d) 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（ただし、抗アレルギー薬・抗ヒスタミン薬を除いた） (7) 治療開始日前14日以内に以下の医薬品を使用した患者 1) 頭部に対するすべての局所投与医薬品（ただし、保湿薬・保護剤（白色ワセリン、尿素軟膏、ヘパリン類似物質等）は除いた） 2) 頭部に対する医薬品に分類されるシャンプー 3) 尋常性乾癬に対するvery strongクラス以上の副腎皮質ステロイドの局所投与医薬品 (8) 治療開始日前7日以内に頭部の毛染め、脱色、パーマ、縮毛矯正等の施術を受けた患者 (9) 治療開始日前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

表 2.7.4-15 除外基準（M704101-01試験） （続き）

除外基準
(10) 治療開始日前14日以内に以下の全身投与医薬品（吸入薬、坐薬含む）の用法・用量を変更した患者 1) 抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬（H1受容体拮抗薬） 2) ヒスタミン加γグロブリン製剤 3) 抗ヒスタミン成分を含有する感冒薬 4) その他抗アレルギー作用又は抗そう痒作用を有する薬剤 (11) 治療開始日前14日以内に尋常性乾癬に対するstrongクラス以下の副腎皮質ステロイドの局所投与医薬品の用法用量を変更した患者 (12) 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、治療開始日に実施した妊娠検査（尿定性）の結果が陽性の患者 (13) 入院患者 (14) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適格と判断する患者

表 2.7.4-16 性別ごとの有害事象発現状況（M704101-01試験）

MedDRA/J Ver.17.1

［SOC］ PT	性別	因果関係を問わない GK664S 例数(%)	因果関係を問わない プラセボ 例数(%)	因果関係を否定できない GK664S 例数(%)	因果関係を否定できない プラセボ 例数(%)
安全性解析対象集団	男性	54	59	54	59
	女性	24	20	24	20
有害事象発現	男性	4 (7.4)	11 (18.6)	0	1 (1.7)
	女性	2 (8.3)	5 (25.0)	0	1 (5.0)
［眼障害］	男性	0	0	0	0
	女性	0	1 (5.0)	0	0
アレルギー性結膜炎	男性	0	0	0	0
	女性	0	1 (5.0)	0	0
［一般・全身障害および投与部位の状態］	男性	0	1 (1.7)	0	0
	女性	0	2 (10.0)	0	1 (5.0)
適用部位刺激感	男性	0	0	0	0
	女性	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
適用部位びらん	男性	0	1 (1.7)	0	0
	女性	0	1 (5.0)	0	0
［感染症および寄生虫症］	男性	4 (7.4)	3 (5.1)	0	0
	女性	0	1 (5.0)	0	0
胃腸炎	男性	0	0	0	0
	女性	0	1 (5.0)	0	0
帯状疱疹	男性	1 (1.9)	0	0	0
	女性	0	0	0	0
鼻咽頭炎	男性	2 (3.7)	3 (5.1)	0	0
	女性	0	0	0	0
副鼻腔炎	男性	1 (1.9)	0	0	0
	女性	0	0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	男性	0	1 (1.7)	0	0
	女性	1 (4.2)	0	0	0
引っかき傷	男性	0	0	0	0
	女性	1 (4.2)	0	0	0
皮膚擦過傷	男性	0	1 (1.7)	0	0
	女性	0	0	0	0
[臨床検査]	男性	0	1 (1.7)	0	0
	女性	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	男性	0	1 (1.7)	0	0
	女性	0	0	0	0
[代謝および栄養障害]	男性	0	1 (1.7)	0	0
	女性	0	0	0	0
痛風	男性	0	1 (1.7)	0	0
	女性	0	0	0	0

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14-22-02-02から引用

表 2.7.4-16 性別ごとの有害事象発現状況（M704101-01試験） （続き）

MedDRA/J Ver.17.1

［SOC］ PT	性別	因果関係を問わない GK664S 例数(%)	因果関係を問わない プラセボ 例数(%)	因果関係を否定できない GK664S 例数(%)	因果関係を否定できない プラセボ 例数(%)
安全性解析対象集団	男性	54	59	54	59
	女性	24	20	24	20
有害事象発現	男性	4 (7.4)	11 (18.6)	0	1 (1.7)
	女性	2 (8.3)	5 (25.0)	0	1 (5.0)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	男性	0	0	0	0
	女性	1 (4.2)	0	0	0
皮膚乳頭腫	男性	0	0	0	0
	女性	1 (4.2)	0	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	男性	0	6 (10.2)	0	1 (1.7)
	女性	2 (8.3)	1 (5.0)	0	0
皮膚炎	男性	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
	女性	0	0	0	0
皮膚乾燥	男性	0	0	0	0
	女性	0	1 (5.0)	0	0
そう痒症	男性	0	0	0	0
	女性	1 (4.2)	0	0	0
乾癬	男性	0	4 (6.8)	0	0
	女性	2 (8.3)	0	0	0
皮脂欠乏症	男性	0	1 (1.7)	0	0
	女性	0	0	0	0

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14-22-02-02から引用

表 2.7.4-17 年齢層ごとの有害事象発現状況（M704101-01試験）

MedDRA/J Ver.17.1

［SOC］ PT	年齢(歳)	因果関係を問わない GK664S 例数(%)	因果関係を問わない プラセボ 例数(%)	因果関係が否定できない GK664S 例数(%)	因果関係が否定できない プラセボ 例数(%)
安全性解析対象集団	< 65	63	63	63	63
	≥ 65	15	16	15	16
有害事象発現	< 65	5 (7.9)	15 (23.8)	0	1 (1.6)
	≥ 65	1 (6.7)	1 (6.3)	0	1 (6.3)
［眼障害］	< 65	0	1 (1.6)	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	< 65	0	1 (1.6)	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
［一般・全身障害および投与部位の状態］	< 65	0	3 (4.8)	0	1 (1.6)
	≥ 65	0	0	0	0
適用部位刺激感	< 65	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)
	≥ 65	0	0	0	0
適用部位びらん	< 65	0	2 (3.2)	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
［感染症および寄生虫症］	< 65	3 (4.8)	4 (6.3)	0	0
	≥ 65	1 (6.7)	0	0	0
胃腸炎	< 65	0	1 (1.6)	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
帯状疱疹	< 65	1 (1.6)	0	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
鼻咽頭炎	< 65	1 (1.6)	3 (4.8)	0	0
	≥ 65	1 (6.7)	0	0	0
副鼻腔炎	< 65	1 (1.6)	0	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	< 65	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
引っかき傷	< 65	1 (1.6)	0	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
皮膚擦過傷	< 65	0	1 (1.6)	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
[臨床検査]	< 65	0	1 (1.6)	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	< 65	0	1 (1.6)	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
[代謝および栄養障害]	< 65	0	1 (1.6)	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
痛風	< 65	0	1 (1.6)	0	0
	≥ 65	0	0	0	0

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14-22-01-02から引用

表 2.7.4-17 年齢層ごとの有害事象発現状況（M704101-01試験） （続き）

MedDRA/J Ver.17.1

［SOC］ PT	年齢(歳)	因果関係を問わない GK664S 例数(%)	因果関係を問わない プラセボ 例数(%)	因果関係が否定できない GK664S 例数(%)	因果関係が否定できない プラセボ 例数(%)
安全性解析対象集団	< 65	63	63	63	63
	≥ 65	15	16	15	16
有害事象発現	< 65	5 (7.9)	15 (23.8)	0	1 (1.6)
	≥ 65	1 (6.7)	1 (6.3)	0	1 (6.3)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	< 65	1 (1.6)	0	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	< 65	1 (1.6)	0	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	< 65	2 (3.2)	6 (9.5)	0	0
	≥ 65	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
皮膚炎	< 65	0	0	0	0
	≥ 65	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
皮膚乾燥	< 65	0	1 (1.6)	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
そう痒症	< 65	1 (1.6)	0	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
乾癬	< 65	2 (3.2)	4 (6.3)	0	0
	≥ 65	0	0	0	0
皮脂欠乏症	< 65	0	1 (1.6)	0	0
	≥ 65	0	0	0	0

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14-22-01-02から引用

2.7.4.8 参考文献

なし

コムクロシャンプー0.05%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.5 参考文献

マルホ株式会社

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：2.7.1.4 参考文献

2.7.2 臨床薬理試験：2.7.2.6 参考文献

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