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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

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
GK664Sプラセボ662.064P	第1プラセボ。防腐剤を添加したGK664Sの基剤
GK664Sプラセボ662.066P	第2プラセボ。防腐剤を添加していないGK664Sの基剤
Daivonex solution、Dovonex solution	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
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
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
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
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
全身投与医薬品	全身作用を目的とした医薬品（内服薬、吸入剤、坐剤等）
局所投与医薬品	局所作用を目的とした医薬品（外用剤、貼付剤、点眼剤、点鼻剤等）
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
AUC	Area under the time-concentration curve：血中濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	治験薬投与開始時点から24時間後までのAUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	治験薬投与開始時点から無限大の時間までのAUC
BMI	Body Mass Index：ボディマス指数
C_{max}	Maximal blood concentration：最高血中濃度
C_{min}	Minimum blood concentration：最小血中濃度
DLQI	Dermatology Life Quality Index：皮膚の状態に関するアンケート
DSS	Dermatological Sum Score：皮膚重症度スコアの合計
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
K_{el}	Elimination rate constant：除去速度定数

略号及び用語	省略していない表現／定義
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
MedDRA 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
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）の重症度及び病変範囲をスコア化する評価指標
PT	Preferred 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
$t_{1/2}$	elimination half-life：除去半減期
TSS	Total Severity Score：重症度スコアの合計
t_{max}	Time to peak blood concentration：最高血中濃度到達時間半減期
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
VAS	Visual Analogue Scale：視覚的評価スケール

目次

頁
2.7.6 個々の試験のまとめ 8
2.7.6.1 健康成人男性を対象としたGK664Sの第I相試験（皮膚一次刺激性試験）／RDT.07.SRE.27031（添付資料5.3.3.1-1） 14
2.7.6.1.1 治験方法の概要 14
2.7.6.1.2 結果 17
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取扱い 17
2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 18
2.7.6.1.2.3 皮膚刺激性 19
2.7.6.1.2.4 安全性 20
2.7.6.1.2.5 結論 23
2.7.6.2 健康成人男性を対象としたGK664Sの第I相試験（5日間反復投与安全性試験）／RDT.07.SRE.27032（添付資料5.3.3.1-2） 24
2.7.6.2.1 治験方法の概要 24
2.7.6.2.2 結果 27
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳とその取扱い 27
2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 27
2.7.6.2.2.3 薬物動態 28
2.7.6.2.2.4 安全性 28
2.7.6.2.2.5 結論 31
2.7.6.3 健康成人を対象としたGK664Sプラセボの第I相試験（皮膚累積刺激性試験）／1.GUS.04.SRE.18032（添付資料5.3.3.1-3） 32
2.7.6.3.1 治験方法の概要 32
2.7.6.3.2 結果 35
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳とその取扱い 35
2.7.6.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 36
2.7.6.3.2.3 皮膚刺激性 36
2.7.6.3.2.4 安全性 37
2.7.6.3.2.5 結論 37
2.7.6.4 健康成人男性を対象としたGK664Sの第I相試験（市販薬及びプラセボを対照とした血管収縮活性評価試験）／1.CG.03.SRE.2618（5.3.4.1-1） 38
2.7.6.4.1 治験方法の概要 38
2.7.6.4.2 結果 41
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳 41
2.7.6.4.2.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 41
2.7.6.4.2.3 血管収縮活性の評価 42
2.7.6.4.2.4 安全性 45
2.7.6.4.2.5 結論 45
2.7.6.5 頭部の尋常性乾癬患者を対象としたGK664Sの第III相試験（プラセボ対照試験）／M704101-01（添付資料5.3.5.1-1） 46

2.7.6.5.1 治験方法の概要 46
2.7.6.5.2 結果 51
2.7.6.5.2.1 患者の内訳とその取扱い 51
2.7.6.5.2.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 53
2.7.6.5.2.3 有効性 56
2.7.6.5.2.4 安全性 70
2.7.6.5.2.5 結論 73
2.7.6.6 頭皮乾癬患者を対象としたGK664Sの第II相試験（投与時間の検討）／1.CG.03.SRE.2577（添付資料5.3.5.1-2） 74
2.7.6.6.1 治験方法の概要 74
2.7.6.6.2 結果 80
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳とその取扱い 80
2.7.6.6.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 81
2.7.6.6.2.3 有効性 82
2.7.6.6.2.4 安全性 89
2.7.6.6.2.5 結論 92
2.7.6.7 頭皮乾癬患者を対象としたGK664Sの第II相試験（投与方法及び投与時間の検討）／1.CG.03.SRE.2591（添付資料5.3.5.1-3） 93
2.7.6.7.1 治験方法の概要 93
2.7.6.7.2 結果 98
2.7.6.7.2.1 患者の内訳とその取扱い 98
2.7.6.7.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 102
2.7.6.7.2.3 有効性 104
2.7.6.7.2.4 安全性 112
2.7.6.7.2.5 結論 114
2.7.6.8 頭皮乾癬患者及び頭皮脂漏性皮膚炎患者を対象としたGK664Sの第II相試験（眼安全性及びHPA軸抑制能の評価）／1.CG.03.SRE.2620（添付資料5.3.5.1-4） 115
2.7.6.8.1 治験方法の概要 115
2.7.6.8.2 結果 120
2.7.6.8.2.1 患者の内訳 120
2.7.6.8.2.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 121
2.7.6.8.2.3 有効性 123
2.7.6.8.2.4 安全性 125
2.7.6.8.2.5 結論 131
2.7.6.9 頭皮乾癬患者を対象としたGK664Sの第III相試験（Dovonex/Daivonex対照）／RD.03.SRE.2638（添付資料5.3.5.1-5） 132
2.7.6.9.1 治験方法の概要 132
2.7.6.9.2 結果 137
2.7.6.9.2.1 患者の内訳とその取扱い 137
2.7.6.9.2.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 139
2.7.6.9.2.3 有効性 140

2.7.6.9.2.4 安全性 144
2.7.6.9.2.5 結論 147
2.7.6.10 頭皮乾癬患者を対象としたGK664Sの第III相試験（Polytar Liquid対照）／RD.03.SRE.2648（添付資料5.3.5.1-6） 148
2.7.6.10.1 治験方法の概要 148
2.7.6.10.2 結果 153
2.7.6.10.2.1 患者の内訳とその取扱い 153
2.7.6.10.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 155
2.7.6.10.2.3 有効性 155
2.7.6.10.2.4 安全性 159
2.7.6.10.2.5 結論 162
2.7.6.11 頭皮乾癬患者を対象としたGK664Sの第III相試験（プラセボ及びDermoval gel対照）／RD.03.SRE.2665（添付資料5.3.5.1-7） 163
2.7.6.11.1 治験方法の概要 163
2.7.6.11.2 結果 168
2.7.6.11.2.1 患者の内訳とその取扱い 168
2.7.6.11.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 171
2.7.6.11.2.3 有効性 172
2.7.6.11.2.4 安全性 175
2.7.6.11.2.5 結論 177
2.7.6.12 頭皮乾癬患者を対象としたGK664Sの第III相試験（プラセボ対照）／RD.06.SRE.18076（添付資料5.3.5.1-8） 178
2.7.6.12.1 治験方法の概要 178
2.7.6.12.2 結果 183
2.7.6.12.2.1 患者の内訳とその取扱い 183
2.7.6.12.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 185
2.7.6.12.2.3 有効性 186
2.7.6.12.2.4 安全性 193
2.7.6.12.2.5 結論 196
2.7.6.13 頭皮乾癬患者を対象としたGK664Sの第III相試験（プラセボ対照）／RD.06.SRE.18075（添付資料5.3.5.1-9） 197
2.7.6.13.1 治験方法の概要 197
2.7.6.13.2 結果 202
2.7.6.13.2.1 患者の内訳とその取扱い 202
2.7.6.13.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 204
2.7.6.13.2.3 有効性 205
2.7.6.13.2.4 安全性 212
2.7.6.13.2.5 結論 217
2.7.6.14 頭皮乾癬患者を対象としたGK664Sの第IIIb相試験（維持療法）／RD.03.SRE.29060（添付資料5.3.5.1.-10） 218
2.7.6.14.1 治験方法の概要 218

2.7.6.14.2 結果 228
2.7.6.14.2.1 患者の内訳とその取扱い 228
2.7.6.14.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 230
2.7.6.14.2.3 有効性 234
2.7.6.14.2.4 安全性 248
2.7.6.14.2.5 結論 263
2.7.6.15 青年期の頭皮乾癬患者を対象としたGK664Sの第II相試験（HPA軸抑制能の評価）／RD.06.SRE.18070（添付資料5.3.5.2-1） 264
2.7.6.15.1 治験方法の概要 264
2.7.6.15.2 結果 270
2.7.6.15.2.1 患者の内訳 270
2.7.6.15.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 271
2.7.6.15.2.3 有効性 271
2.7.6.15.2.4 安全性 275
2.7.6.15.2.5 結論 278

2.7.6 個々の試験のまとめ

頭部の尋常性乾癬に対する臨床試験パッケージを表 2.7.6-1に示した。

表 2.7.6-1 頭部の尋常性乾癬に対する臨床試験パッケージ

試験の種類 （資料区分）	試験番号 （実施国）	報告書の 添付場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法	被験者数	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第I相 安全性 （評価）	RDT.07.SRE. 27031 （日本）	5.3.3.1-1 （2.7.6.1）	パッチテスト、光パッチテスト及びオープンテストにより皮膚安全性を検討する。	ランダム化 単盲検 個体内比較試験	【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。 【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。	20例	健康成人男性	単回投与 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 24時間	完了 完全な報告書
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）	5日間反復投与した場合の安全性及び薬物動態を検討する。	プラセボ対照 ランダム化 単盲検 並行群間比較試験	・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。	20例 GK664S・15分：10例 GK664S・30分：5例 プラセボ：5例	健康成人男性	5日間	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1 頭部の尋常性乾癬に対する臨床試験パッケージ （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	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法	被験者数	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第I相 安全性 （参考）	1.GUS.04.SRE. 18032 （米国）	5.3.3.1-3 （2.7.6.3）	反復投与による皮膚累積刺激性及び感作性を評価する。	ランダム化 単盲検 個体内比較 対照薬比較試験	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。	219例 男性：27例 女性：192例	健康成人	誘発相 週3回3週間 ＋ 11日間の休薬 ＋ 惹起相 単回投与	完了 完全な報告書
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）	血管収縮活性を評価し、実薬及びプラセボと比較検討する。	実薬及びプラセボ対照 ランダム化 単盲検 個体内比較 血管収縮評価試験	・GK664S ・Temovate cream ・Temovate Scalp Application ・Diprolene cream ・GK664Sプラセボ 治験薬、約50 μLをそれぞれ、被験者の前腕にチャンバーを用いて単回閉鎖投与した。	12例	健康成人男性	単回投与 予試験：16時間 本試験：15分間	完了 完全な報告書
第III相 有効性 安全性 （評価）	M704101-01 （日本）	5.3.5.1-1 （2.7.6.5）	有効性と安全性を検証する。	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	・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。	157例 GK664S：78例 プラセボ：79例	中等度から高度の頭部の尋常性乾癬患者	4週間	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1 頭部の尋常性乾癬に対する臨床試験パッケージ （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	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法	被験者数	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
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)	異なる投与時間の有効性と安全性を検討する。	実薬及びプラセボ対照 ランダム化 単盲検 並行群間比較試験	・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。	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	頭皮乾癬患者	2週間	完了 完全な報告書
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)	異なる投与方法の有効性及び安全性を検討する。 異なる投与時間の有効性を検討する。	ランダム化 単盲検 並行群間比較 多施設共同試験	・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）。	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	頭皮乾癬患者	3週間	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1 頭部の尋常性乾癬に対する臨床試験パッケージ （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	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法	被験者数	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
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）	眼刺激能及びHPA軸抑制能を評価する。	実薬対照 ランダム化 単盲検 並行群間比較試験	・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 g/週）。投与後は、洗い流さなかった。	【頭部の尋常性乾癬患者】 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	頭皮乾癬患者 頭皮脂漏性皮膚炎患者	4週間	完了 完全な報告書
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）	有効性及び安全性をカルシポトリオールと比較評価する。	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	・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。	151例 GK664S：76例 Dovonex/Daivonex：75例	中等度から高度の頭皮乾癬患者	4週間	完了 完全な報告書
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）	有効性及び安全性をタール混合物と比較評価する。	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	・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）。	162例 GK664S：121例 Polytar Liquid：41例	中等度から高度の頭皮乾癬患者	4週間	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1 頭部の尋常性乾癬に対する臨床試験パッケージ （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	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法	被験者数	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
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)	有効性及び安全性を実薬及びプラセボと比較評価する。	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	・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。	144例 GK664S：63例 Dermoval：61例 プラセボ：20例	中等度から高度の頭皮乾癬患者	4週間	完了 完全な報告書
第III相 有効性 安全性 （参考）	RD.06.SRE. 18076 （米国他）	5.3.5.1-8 (2.7.6.12)	有効性及び安全性をプラセボと比較評価する。 投与終了後の再発を評価する。	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	・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）。	142例 GK664S：95例 プラセボ：47例	中等度から高度の頭皮乾癬患者	4週間	完了 完全な報告書
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)	有効性及び安全性をプラセボと比較評価する。 投与終了後の再発を評価する。	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	・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）。	148例 GK664S：99例 プラセボ：49例	中等度から高度の頭皮乾癬患者	4週間	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1 頭部の尋常性乾癬に対する臨床試験パッケージ （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	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法	被験者数	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
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)	1日1回4週間投与が有効であった被験者を対象に、維持療法の有効性及び安全性をプラセボと比較評価する。	【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	【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）。 【維持フェーズ】 全般重症度が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）。 全般重症度が2を超える場合、導入フェーズと同様の治療を実施した。	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	中等度から高度の頭皮乾癬患者	導入フェーズ 4週間 （全般重症度が0の場合、2週間） 維持フェーズ 24週間	完了 完全な報告書
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)	HPA軸抑制能を評価する。	非盲検 多施設共同試験	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）。	13例	12～17歳の中等度から高度の頭皮乾癬患者	4週間	完了 完全な報告書

2.7.6.1 健康成人男性を対象としたGK664Sの第I相試験（皮膚一次刺激性試験）／RDT.07.SRE.27031（添付資料5.3.3.1-1）

2.7.6.1.1 治験方法の概要

治験標題：GK664Sの健康成人男子を対象としたパッチテスト、光パッチテスト及びオープンテストによる安全性試験

治験責任医師：蓮沼 智子

実施医療機関：北里大学臨床薬理研究所 バイオイアトリックセンター

治験期間：2008年10月[redacted]日（最初の被験者の組み入れ日）
～2008年11月[redacted]日（最後の被験者の終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：GK664S及びGK664Sプラセボの健康成人に対する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により検討することを目的とした。

治験のデザイン：ランダム化、単盲検、個体内比較試験

対象：健康成人男子

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 年齢20歳以上（スクリーニング時）の健康な男子
(2) 本治験について十分な説明を受け、文書により本治験参加に同意したもの
(3) 本治験参加により必要となる制限や不便等を受け入れることができるもの

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する者は、本治験の対象から除外した。

(1) スクリーニング時及び投与開始前の観察・検査で臨床的に有意な異常が認められたもの
(2) Body Mass Index（BMI）が18.5未満又は25.0以上のもの
(3) 薬物アレルギーの既往のあるもの
(4) 光線過敏症の既往のあるもの
(5) 皮膚癌の既往のあるもの
(6) 本治験での評価に影響を及ぼす可能性のある全身疾患を有するもの
(7) 本治験での評価に影響を及ぼす可能性のある被験部位（背部）の皮膚疾患あるいは皮膚症状（日焼けを含む）を有するもの
(8) 本治験での評価に影響を及ぼす可能性のある局所又は全身治療を受けているもの
(9) 以下の治療を受けてから投与開始日まで以下の期間が経っていない、あるいは治験中に併用を必要とするもの

薬剤名	期間
光線過敏性薬剤（ニューキノロン系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬、サイアザイド系利尿薬、ピロキシカム、フルオロウラシル、クロルプロマジン、トルブタミド、グリセオフルビン等）の全身投与	4週
副腎皮質ステロイド、抗炎症薬、免疫調節薬、抗ヒスタミン薬の全身投与	
副腎皮質ステロイド、抗炎症薬、免疫調節薬の被験部位（背部）への局所投与	
化粧品の被験部位（背部）への使用	1日

(10) 投与開始日前6カ月以内に他の治験に参加しているもの

(11) 投与開始日前3カ月以内に輸血をしているもの
(12) 治験責任医師等との会話や協力が困難なもの
(13) 治験責任医師等により本治験の参加に不適当と判断されたもの

目標症例数：20例（登録例数：20例）
＜症例数の設定根拠＞
被験者20例以上で行ったパッチテストの結果は、使用テストの皮膚障害程度とよく一致することが立証されている*。このことから本治験の被験者数を20例と設定した。
*：須貝哲郎. 香粧品の安全性. 香粧品科学 1995;19(臨時増刊):49-56.

治験薬：GK664S、GK664Sプラセボ（以下、プラセボ）、日局精製水、無処置パッチ（空パッチ）

投与方法：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することとした。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）を貼付することとした。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。

前治療：除外基準により、前治療を制限した。

併用療法：治験薬の投与12時間前より治験終了時まで、他の薬剤の使用を禁止した。ただし、医療上やむを得ない理由がある場合は、治験責任医師等の判断に従うこととした。

調査・観察項目：表 2.7.6-2のスケジュールに従い、調査・観察した。

評価基準：表 2.7.6-3のフローチャートに従い、安全性評価を実施した。
(1) 有害事象
(2) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、感染症検査）
(3) 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）
(4) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）
(5) 他の身体所見

解析方法：
(1) 皮膚刺激性
パッチテスト部位（上背傍脊椎部の左側）において、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、本邦のパッチテスト判定基準（表 2.7.6-4）により判定された反応のスコアを用い、各治験薬の皮膚刺激指数を算出した。
光パッチテスト部位（上背傍脊椎部の右側）において、遮蔽したFinn chamberの除去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、本邦の光パッチテスト判定基準（表 2.7.6-5）により判定された反応のスコアについても同様に、各治験薬の皮膚刺激指数を算出した。
オープンテスト部位（上背傍脊椎部の下部）において、投与開始15分後及び30分後、治験薬除去60分後（第2日）及び24時間後（第3日）に、本邦のパッチテスト判定基準により

判定された反応のスコアについても同様に、各治験薬の皮膚刺激指数を算出した。

各被験者、各治験薬及び各投与部位（パッチテスト部位、光パッチテスト部位及びオープンテスト部位）の最も大きいスコアを示した。更にパッチテスト判定基準及び光パッチテスト判定基準による判定での各治験薬の陽性率（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。

$$\text{皮膚刺激指数} = \frac{\text{各被験者の各判定時のスコアのうち最大のスコアの総和} \times 100}{\text{被験者数}}$$

(2) 安全性

1) 有害事象

有害事象の一覧表を作成した。また、必要に応じて治験薬、部位、治験薬との因果関係、有害事象の種類及び重症度等、種々の異なった因子についての層別集計を実施することとした。

2) 臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査値の異常変動の一覧表を作成した。また、臨床検査値及びバイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）の評価に際しては、記述統計により検討した。計量値については、各検査時期の平均値、標準偏差、最小値、最大値を示すとともに、各被験者の経時推移をグラフ化した。

表 2.7.6-2 治験スケジュール

実施時期	スクリーニング[a)]	投与開始日（第1日）	第2日	第3日	第4日又は中止時
説明と同意	○				
被験者背景／既往歴	○				
診察／問診	○	○	○	○	○
身体計測（身長、体重）	○				
心電図（12誘導）	○				
バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）	○	○	○	○	○
被験部位の観察	○	○[b)]	○	○	○
写真撮影（被験部位）[c)]		○	○	○	○
臨床検査（採血／採尿）	○				○
選択基準／除外基準	○	○			
治験薬投与		○			
右パッチ除去／紫外線照射			○		
オープンテスト治験薬除去			○		
左パッチ除去				○	
有害事象の評価		○	○	○	○

a)：投与開始日（第1日）の21日前以降とした。

b)：治験薬投与前に被験部位（背部）に異常がない（適切な評価が可能である）ことを確認した。

c)：治験終了後に評価の妥当性の問題から被験部位の再評価が必要性となった場合に使用することとした。

総括報告書（5.3.3.1-1）表9.1から引用

表 2.7.6-3 評価項目のフローチャート

実施時期			スクリーニング[a)]	投与開始日（第1日）	第2日	第3日	第4日又は中止時
安全性評価	身体所見		○	○	○	○	○
	バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）		○	○	○	○	○
	皮膚刺激性	パッチテスト				○	○
		光パッチテスト			○[b)]	○	○
		オープンテスト		○	○	○	
	臨床検査値		○				○
	有害事象			○	○	○	○

a)：投与開始日（第1日）の21日前以降とした。
b)：貼付部位（上背傍脊椎部）の光蕁麻疹の有無を判定した。
総括報告書（5.3.3.1-1）「9.5.1.1.評価項目のフローチャート」から引用

表 2.7.6-4 パッチテスト判定基準

反応	判定	スコア
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

総括報告書（5.3.3.1-1）「9.5.1.3.1.皮膚刺激性」から引用

表 2.7.6-5 光パッチテスト判定基準

反応	判定
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（小水疱の場合）	(+++)

総括報告書（5.3.3.1-1）「9.5.1.3.1.皮膚刺激性」から引用

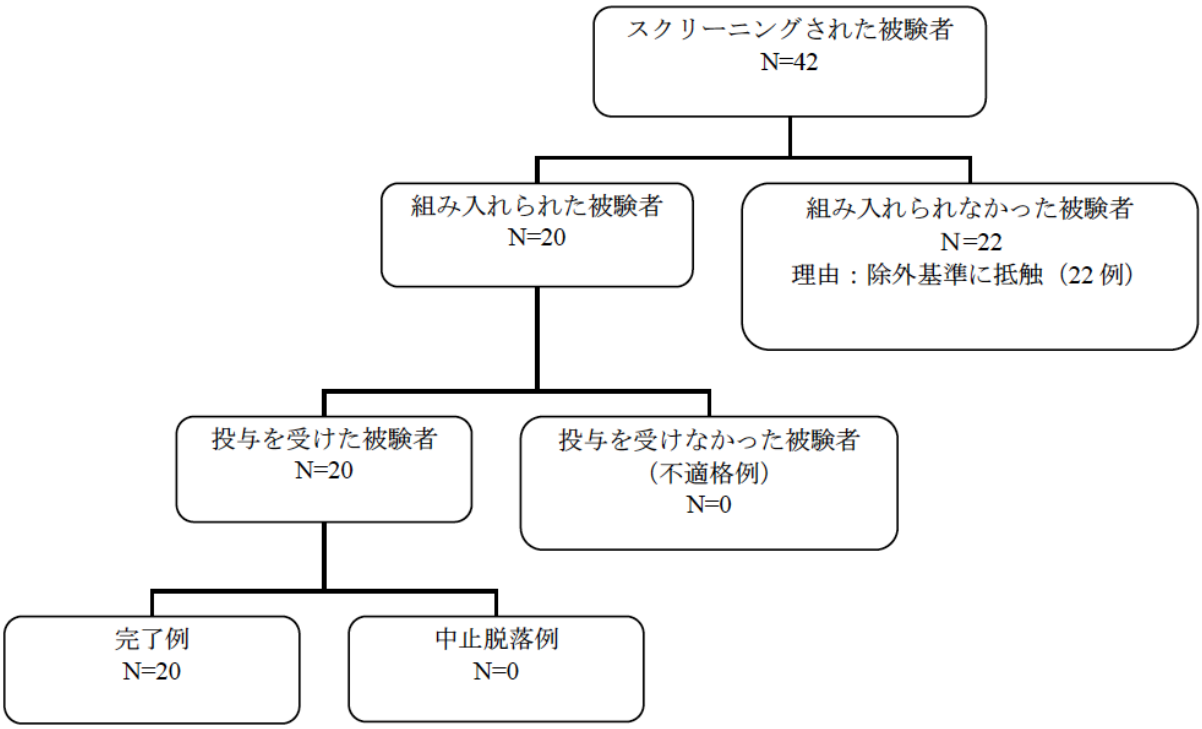
2.7.6.1.2 結果

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-1に示した。被験者に対し、本治験の内容について十分な説明を行い、被験者本人の自由意思による治験参加の同意を文書で得た後、スクリーニングを実施した。スクリーニングの結果から、治験責任医師が本治験への組み入れに適当であると判断した被験者20例が本治験に組み入れられた。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。

図 2.7.6-1 被験者の内訳



総括報告書（5.3.3.1-1）図10.1から引用

(2) 治験実施計画書の逸脱

本治験では、治験実施計画書からの逸脱はなかった。

(3) 解析したデータセット

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。

2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性評価集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-6に示した。

被験者の年齢は20～41歳（平均±標準偏差：27.3 ± 6.5歳）、身長は161.3～181.1 cm（平均±標準偏差：171.75 ± 5.56 cm）、体重は53.2～72.2 kg（平均±標準偏差：62.74 ± 5.34 kg）及びBMIは19.1～23.1（平均±標準偏差：21.25 ± 1.32）であった。

前治療として精製ツベルクリンの皮内注射を受けていた被験者が3例いた。

既往歴として、被験者No.14に治験薬投与前日の頭痛があった。

表 2.7.6-6 被験者の人口統計学的特性

年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI
27.3 ± 6.5 （20～41）	171.75 ± 5.56 （161.3～181.1）	62.74 ± 5.34 （53.2～72.2）	21.25 ± 1.32 （19.1～23.1）

平均±標準偏差（最小値～最大値）

総括報告書（5.3.3.1-1）表11.2から改変

2.7.6.1.2.3 皮膚刺激性

(1) パッチテスト（パッチテスト判定基準による判定）

GK664S 1%水溶液で被験者No.18に「軽い紅斑（±）」が、プラセボ1%水溶液で被験者No.11及び18に「軽い紅斑（±）」が、日局精製水で被験者No.18に「軽い紅斑（±）」が、無処置パッチ（空パッチ）で被験者No.2及び18に「軽い紅斑（±）」が認められた。その他はすべて「反応なし（–）」であった。

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。

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）は、すべて0.0%であった。

(2) 光パッチテスト

1) 光蕁麻疹反応

UVA（Ultraviolet A）照射終了60分後（第2日）に判定した光蕁麻疹反応は、いずれの被験者にも認められなかった。

2) パッチテスト判定基準による判定

GK664S 1%水溶液で、被験者No.2、4、7、9、10、11、14、17及び19に「軽い紅斑（±）」が、被験者No.12、16及び18に「明らかな紅斑（+）」が認められた。プラセボ1%水溶液で、被験者No.1、4、9、10、11、14、17及び19に「軽い紅斑（±）」が、被験者No.12、16及び18に「明らかな紅斑（+）」が認められた。日局精製水で、被験者No.4、16及び18に「軽い紅斑（±）」が認められた。空パッチで、被験者No.3、4、10、12、16及び18に「軽い紅斑（±）」が認められた。その他はすべて「反応なし（–）」であった。

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。

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）は、GK664S 1%水溶液でFinn chamber除去24時間後が15.0%、Finn chamber除去48時間後が5.0%、プラセボ1%水溶液でFinn chamber除去60分後、24時間後、48時間後がいずれも10.0%であった。その他はすべて0.0%であった。

3) 光パッチテスト判定基準による判定

GK664S 1%水溶液で、被験者No.2、4、7、9、10、11、14、17、18及び19に「非照射部位よりわずかに強い反応（±）」が、被験者No.12及び16に「非照射部位より明らかに強い反応（+）」が認められた。プラセボ1%水溶液で、被験者No.1、4、9、10、14、17、18及び19に「非照射部位よりわずかに強い反応（±）」が、被験者No.12及び16に「非照射部位より明らかに強い反応（+）」が認められた。日局精製水で被験者No.4、16及び18に、空パッチで被験者No.3、4、10、16及び18に「非照射部位よりわずかに強い反応（±）」が認められた。その他はすべて「非照射部位の反応と同等又はそれより弱い反応（–）」であった。

各治験薬の陽性率（除去60分後又は24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）は、GK664S 1%水溶液でFinn chamber除去24時間後が10.0%、プラセボ1%水溶液でFinn chamber除去60分後が10.0%、Finn chamber除去24時間後が5.0%であった。その他はすべて0.0%であった。

(3) オープンテスト（光パッチテスト判定基準による判定）

プラセボ原液で、被験者No.12及び19に「軽い紅斑（±）」が認められた。その他はすべて「反応なし（–）」であった。

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。

各治験薬の陽性率（塗布開始15分後、30分後、治験薬除去60分後、24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）は、すべて0.0%であった。

(4) 皮膚刺激性の評価

パッチテストの結果より、GK664S、プラセボ、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。オープンテストの結果からも同様にGK664S及びプラセボの皮膚刺激性が低いことが示された。

光パッチテストでは、光毒麻疹反応はいずれの治験薬にも認められなかった。また、GK664S及びプラセボは日局精製水及び空パッチと比較して光過敏反応が多く認められたが、ほとんどの反応は（±）と判定されたわずかな反応であった。陽性反応（+以上）を示したのは、GK664S及びプラセボともに（+）と判定されたのは10.0%（2/20例）のみであり、反応の頻度が低いことから薬剤性の光毒性反応は考え難い。また、アレルギー反応は浸潤（リンパ球等の細胞成分が血管周囲性に集積して皮膚を盛り上げた状態）を伴い、少なくとも（+ +）以上の反応を認めることから、本治験の2例については、薬剤性の光アレルギー性反応も考え難く、非特異的な刺激反応による可能性が高いと考えられる。

2.7.6.1.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬の投与を受けた全20例を安全性評価の対象とした。

治験薬の投与は単回投与で、投与時間はパッチテストが48時間、光パッチテスト及びオープンテストは24時間とした。全例が計画どおり治験薬の投与を受けた。

本治験では、すべての被験者に同じ被験薬（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として約25.5 µg）。

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の因果関係は、「関連なし」と「関連あり」の2分類とした。

有害事象の集計は、MedDRA ver.11.1を用いて読み替えたSOC（System organ class）及びPT（Preferred term）にて行った。

有害事象の概要を表 2.7.6-7に、SOCによる有害事象を表 2.7.6-8に示した。

安全性評価集団のうち、85.0%（17/20例）の被験者に29件の有害事象が認められた。有害事象のSOCで頻度の高かったものは、「皮膚及び皮下組織障害」と「血管障害」であり、いずれも50.0%（10/20例）に発現した。主な有害事象は、蒼白50.0%（10/20例）、接触性皮膚炎35.0%（7/20例）であった。

治験薬と関連ありの有害事象は、60.0%（12/20例）の被験者に17件認められた。SOCで頻度の高かったものは、「血管障害」の50.0%（10/20例）であり、主な有害事象は、蒼白50.0%（10/20例）であった。

重篤な有害事象や治験中止に至った有害事象は認められなかった。29件の有害事象の重症度は、すべて軽度であった。

表 2.7.6-7 有害事象の概要

	因果関係を問わない	因果関係が「関連あり」
	例数（%）	例数（%）
安全性の評価対象	20	20
有害事象	17（85.0）	12（60.0）
重篤な有害事象	0（0.0）	0（0.0）
死亡	0（0.0）	0（0.0）
治験中止に至った有害事象	0（0.0）	0（0.0）
高度の有害事象	0（0.0）	0（0.0）
皮膚関連の有害事象[a)]	10（50.0）	2（10.0）

a)：SOCが「皮膚及び皮下組織障害」であるもの MedDRA Ver.11.1

総括報告書（5.3.3.1-1）表12.2.1から改変

表 2.7.6-8 SOCによる有害事象

［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）

MedDRA Ver.11.1

総括報告書（5.3.3.1-1）表12.2.2.1及び表12.2.2.3から改変

2) 有害事象の分析

主な有害事象は、SOCで「皮膚及び皮下組織障害」又は「血管障害」であった。このうち、蒼白50.0%（10/20例）、接触性皮膚炎、皮膚剥脱、色素沈着障害それぞれ5.0%（1/20例）は、治験薬投与部位に認められた皮膚反応であり、治験薬との関連ありと判断された。

蒼白は、GK664S 1%水溶液又はGK664S原液の投与部位（パッチテスト部位2件、光パッチテスト部位3件、オープンテスト部位10件、ある有害事象が同一被験者の複数の部位に発現したそれぞれ別にカウント）に認められており、ステロイドの血管収縮作用によるものであると考えられる。

蒼白以外は、プラセボ1%水溶液又はプラセボ原液の投与部位（光パッチテスト部位2件、オープンテスト部位1件）に認められた。発現頻度が低いため原因を特定することは難しいが、可能性として、基剤に含まれる洗浄成分である界面活性剤の皮膚刺激作用が考えられる。

なお、本邦のパッチテスト判定基準（表 2.7.6-4及び表 2.7.6-5）に従い評価されたパッチテスト部位及び光パッチテスト部位の皮膚反応は、有害事象として記録しないこととした。上記の有害事象は「テープ皮膚炎等のパッチテスト判定基準で評価されていない所見」に該当するものとして有害事象として報告された。

上記以外に、接触性皮膚炎が30.0%（6/20例）で認められたが、いずれもテープ貼付によるテープ皮膚炎と判断され、治験薬との関連なしと評価された。

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

本治験では、死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。また、治験の中止に至った有害事象はみられなかった。

(4) 臨床検査

臨床検査値の基準値からの逸脱のうち、被験者No.4のC-反応性蛋白（基準値:≤0.5 mg/dL）陽性（スクリーニング：0.2 →第4日：1.0 →追跡：0.1）と被験者No.19の尿潜血（基準値：–）陽性（スクリーニング：– →第4日：3+ →追跡1：3+ →追跡2：3+）は臨床的に有意であると判断され、それぞれ有害事象、「C-反応性蛋白増加」及び「尿中血陽性」として報告された。いずれも重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

20例中11例（うち1例はスクリーニング時のみ）で平均赤血球ヘモグロビン濃度（基準値：31.6～34.6 g/dL）に基準値からの逸脱が認められたが、いずれも軽微な逸脱で生理的変動の範囲内であり、臨床的に有意ではないと判断された。

トリグリセリド（基準値：32～191 mg/dL）の上昇傾向（平均、スクリーニング：77.4 → 投与後：110.3）が認められた。トリグリセリドは食事や運動による変動が大きく、本治験期間中の入院、拘束による影響が考えられるが、基準値範囲内のわずかな変動であり、臨床的な意義は高くない。

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、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、傾向は認められなかった。

(5) バイタルサイン

いずれの項目でも、バイタルサインの基準値からの逸脱はなかった。被験者No.14の体温（基準値：35.0～37.3℃）の軽度上昇（37.1℃、基準値内）が認められたが、有害事象として報告された「鼻咽頭炎」の一症状と判断された。

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、傾向は認められなかった。

(6) 身体所見

被験者No.11に軽度の掻痒感が認められ、有害事象「そう痒症」として報告された。また、被験者No.14にいずれも軽度の頭痛、咽頭痛及び咽頭発赤が認められ、有害事象「鼻咽頭炎」として報告された。

2.7.6.1.2.5 結論

パッチテスト及びオープンテストの結果より、GK664S及びGK664Sプラセボの皮膚刺激性が低いことが示された。光パッチテストにおいて、GK664S及びGK664Sプラセボで10.0%（2/20例）に弱い光過敏反応が認められた。

治験薬と関連ありの有害事象として蒼白50.0%（10/20例）、接触性皮膚炎、皮膚剥脱、色素沈着障害がそれぞれ5.0%（1/20例）認められたが、いずれも軽度で治験の中止や有害事象に対する治療等の処置を必要とするものはなかった。

以上より、GK664S及びGK664Sプラセボは皮膚刺激性が低く、安全性が高いことが示された。

2.7.6.2 健康成人男性を対象としたGK664Sの第I相試験（5日間反復投与安全性試験）／RDT.07.SRE.27032（添付資料5.3.3.1-2）

2.7.6.2.1 治験方法の概要

治験標題：GK664Sの健康成人男子を対象とした連続投与安全性試験

治験責任医師：蓮沼 智子

治験実施医療機関：北里大学臨床薬理研究所 バイオイアトリックセンター

治験期間：2008年11月[redacted]日（最初の被験者の組み入れ日）
～2008年12月[redacted]日（最後の被験者の終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：健康成人を対象として、GK664Sを5日間連続投与した場合の安全性を、GK664Sプラセボを対照として検討する。また、GK664の薬物動態を検討する。

治験のデザイン：プラセボ対照、ランダム化、単盲検、並行群間比較試験

対象：健康成人男子

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。
(1) 年齢20～35歳（スクリーニング時）の健康な男子
(2) 本治験について十分な説明を受け、文書により本治験参加に同意したもの
(3) 本治験参加により必要となる制限や不便等と受け入れることができるもの

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する者は、本治験の対象から除外した。
(1) スクリーニング時及び投与開始前の観察・検査で、臨床的に有意な異常が認められたもの
(2) BMIが18.5未満又は25.0以上のもの
(3) 薬物アレルギーの既往のあるもの
(4) 本治験での評価に影響を及ぼす可能性のある全身疾患を有するもの
(5) 本治験での評価に影響を及ぼす可能性のある被験部位（頭部）の皮膚疾患あるいは皮膚症状を有するもの
(6) 本治験での評価に影響を及ぼす可能性のある局所又は全身治療を受けているもの
(7) 以下の治療を受けてから投与開始日まで以下の期間の経っていない、あるいは治験中併用を必要とするもの

薬剤名	期間
副腎皮質ステロイド、抗炎症薬、免疫調節薬、抗ヒスタミン薬の全身投与	4週
副腎皮質ステロイド、抗炎症薬、免疫調節薬、抗菌薬、 消毒薬の被験部位（頭部）への局所投与	

(8) 投与開始日前6カ月以内に他の治験に参加しているもの
(9) 投与開始日前3カ月以内に輸血をしているもの
(10) 治験責任医師等との会話や協力が困難なもの
(11) 治験責任医師等により本治験の参加に不適当と判断されたもの

目標症例数：20例（登録例数：20例）

- GK664S 15分投与群：10例（10例）
- GK664S 30分投与群：5例（5例）
- GK664Sプラセボ投与群（プラセボ投与群）：5例（5例）

＜症例数の設定根拠＞

健康な被験者を対象として、安全性及び薬物動態の検討を行うことが可能であると推定される必要最小限の被験者数として、GK664S 15分投与群10例、GK664S 30分投与群5例及び対照群であるプラセボ投与群5例と設定した。

治験薬：GK664S、GK664Sプラセボ（以下、プラセボ）

投与方法：被験者は、ランダムに割り付けられたGK664S又はプラセボのいずれかの治験薬10 mLを1日1回、乾燥した頭皮に投与し、GK664Sは15分後又は30分後、プラセボは15分後に水で洗い流した。投与期間は、投与開始日（第1日）から最終投与日（第5日）の5日間とした。

前治療：除外基準により、前治療を制限した。

併用療法：治験薬の投与12時間前より治験終了時まで、他の薬剤の使用を禁止した。ただし、医療上やむを得ない理由がある場合は、治験責任医師等の判断に従うこととした。

調査・観察項目：表 2.7.6-9のスケジュールに従い、調査・観察した。

評価基準：

(1) 薬物動態：薬物血中濃度、薬物動態パラメータ（算出可能な場合）
(2) 安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、他の身体所見

解析方法：

(1) 薬物動態（薬物血中濃度、薬物動態パラメータ）

十分な測定ポイントでの血中GK664濃度が定量限界以上であり、薬物動態パラメータが算出可能な場合は、ノンコンパート解析により算出することとした。投与開始日（第1日）～第2日の血中薬物濃度測定値より、C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$を算出することとした。また、第6日～第7日の血中薬物濃度測定値より、C_{min}、K_{el}、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$を算出することとした。

(2) 安全性（安全性評価集団）

1) 有害事象

有害事象の一覧表を作成した。また、必要に応じて治験薬、部位、治験薬との因果関係、有害事象の種類及び重症度等、種々の異なった因子についての層別集計を実施することとした。

2) 臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査値の異常変動の一覧表を作成した。また、臨床検査値及びバイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）の評価に際しては、記述統計により検討した。計量値については、各検査時期の平均、標準偏差、最小値、最大値を示すとともに、各被験者の経時推移をグラフ化した。

表 2.7.6-9 治験スケジュール

実施時期	スクリーニング[a)]	投与開始日（第1日）	第2日	第3日～第4日	最終投与日（第5日）	第6日	第7日又は中止時
説明と同意	○						
被験者背景/既往歴	○						
診察/問診	○	○	○	○	○	○	○
身体計測（身長、体重）	○						
心電図（12誘導）	○						
バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）	○	○	○	○	○	○	○
被験部位の観察（投与前[b)]）	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査（採血/採尿）	○						○
選択基準/除外基準	○	○					
治験薬投与		○	○	○	○		
被験部位の観察（投与後[c)]）		○	○	○	○		
薬物血中濃度（採血）		○	○		○	○	○
有害事象の評価		○	○	○	○	○	○

a)：投与開始日（第1日）の21日前以降とした。

b)：投与開始前に被験部位（頭部）に異常がない（適切な評価が可能である）ことを確認した。

c)：治験薬投与の15分後又は30分後に水で洗い流してから30分後に行った。

総括報告書（5.3.3.1-2）表9.1から引用

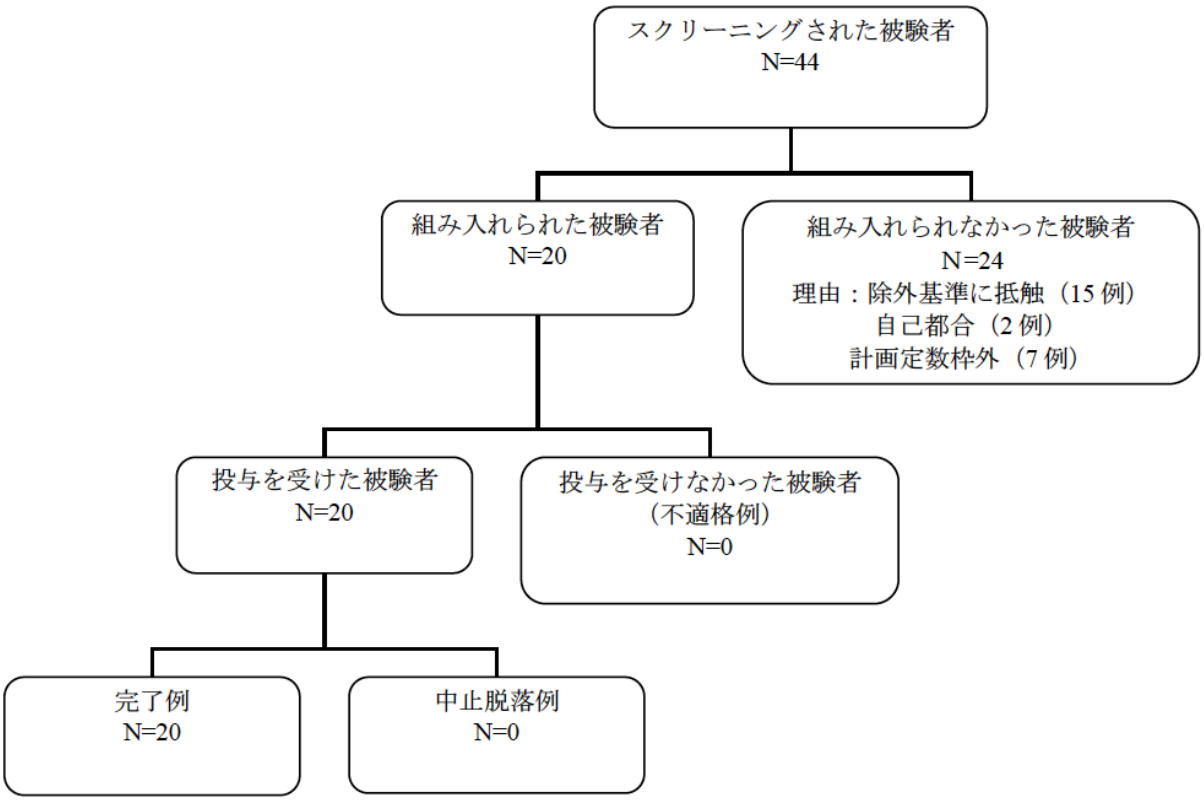
2.7.6.2.2 結果

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-2に示した。被験者に対し、本治験の内容について十分な説明を行い、被験者本人の自由意思による治験参加の同意を文書により得た後、スクリーニングを実施した。スクリーニングの結果より、治験責任医師により本治験への組み入れに適当であると判断された被験者20例が本治験に組み入れられた。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。

図 2.7.6-2 被験者の内訳



総括報告書（5.3.3.1-2）図10.1から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

本治験では、治験実施計画書からの逸脱はなかった。

(3) 解析したデータセット

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薬物血中濃度測定及び安全性評価の対象とした。

2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

治験薬の投与を受けた被験者20例の人口統計学的特性を表 2.7.6-10に示した。

各投与群の被験者背景の平均±標準偏差は、GK664S 15分投与群では、年齢が28.0 ± 4.1歳、身長が170.50 ± 9.33 cm、体重が62.55 ± 5.44 kg、BMIが21.58 ± 1.99であった。GK664S 30分投与群では、

年齢が24.2 ± 2.0歳、身長が170.64 ± 2.92 cm、体重が58.88 ± 4.39 kg、BMIが20.24 ± 1.25であった。プラセボ投与群では、年齢が22.8 ± 2.9歳、身長が167.12 ± 6.17 cm、体重が57.92 ± 4.73 kg、BMIが20.74 ± 1.40であった。

GK664S 15分投与群の年齢の平均がわずかに高めであったが、各投与群間に治験薬の適切な評価に影響する可能性のあるような大きな偏りは、いずれの因子についても認められなかった。

表 2.7.6-10 被験者の人口統計学的特性

	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI
GK664S 15分 投与群（10例）	28.0 ± 4.1 （22～34）	170.50 ± 9.33 （158.5～186.3）	62.55 ± 5.44 （53.4～70.7）	21.58 ± 1.99 （18.9～24.0）
GK664S 30分 投与群（5例）	24.2 ± 2.0 （22～26）	170.64 ± 2.92 （167.5～175.1）	58.88 ± 4.39 （54.3～63.8）	20.24 ± 1.25 （19.1～21.7）
プラセボ 投与群（5例）	22.8 ± 2.9 （20～27）	167.12 ± 6.17 （157.0～172.9）	57.92 ± 4.73 （52.0～62.8）	20.74 ± 1.40 （18.6～22.0）

平均±標準偏差（最小値～最大値）

総括報告書（5.3.3.1-2）表11.2から改変

2.7.6.2.2.3 薬物動態

治験薬の投与を受けた全20例を薬物血中濃度測定の対象とした。

投与開始日（第1日）の治験薬投与前、1、3、6、9、16、24（第2日）時間後、最終投与日（第5日）の治験薬投与前、1、3、6、9、16、24（第6日）、48時間後（第7日）に採取したいずれの被験者の血漿でも、GK664は定量限界（0.2 ng/mL）以下であった。そのため、薬物動態パラメータの算出は不可能であった。

2.7.6.2.2.4 安全性

治験薬の投与を受けた全20例を安全性評価の対象とした。

(1) 治験薬の暴露状況

投与期間は、投与開始日（第1日）から最終投与日（第5日）の5日間とし、すべての被験者が計画通り治験薬の投与を受けた。

被験者は、GK664S又はプラセボのいずれかを1日1回、1回10 mLの投与を受けた（GK664Sの投与を受けた被験者の5日間の累積用量はGK664として25 mg）。

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の因果関係は、「関連なし」と「関連あり」の2分類とした。

有害事象の集計は、MedDRA ver.11.1を用いて読み替えたSOC及びPTにて行った。

有害事象の概要を表 2.7.6-11に、SOCによる有害事象を表 2.7.6-12に示した。

安全性の評価対象（20例）のうち、45.0%（9/20例）の被験者に11件の有害事象が認められた。投与群別では、GK664S 15分投与群が50.0%（5/10例）、GK664S 30分投与群が40.0%（2/5例）、プラセボ投与群が40.0%（2/5例）であった。有害事象のSOCで頻度の高かった

ものは「皮膚及び皮下組織障害」であり、35.0%（7/20例）に8件認められた。主な有害事象は、皮膚剥脱25.0%（5/20例）及び毛包炎10.0%（2/20例）であった。

治験薬と関連ありの有害事象は、35.0%（7/20例）の被験者に8件認められた。投与群別では、GK664S 15分投与群が40.0%（4/10例）5件、GK664S 30分投与群が40.0%（2/5例）2件、プラセボ投与群が20.0%（1/5例）1件であった。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、皮膚剥脱25.0%（5/20例）及び毛包炎10.0%（2/20例）が認められた。

重篤な有害事象や治験中止に至った有害事象は認められなかった。11件の有害事象の重症度は、すべて軽度であった。

表 2.7.6-11 有害事象の概要

	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）
重篤な有害事象	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
死亡	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
治験中止に至った有害事象	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
高度の有害事象	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
皮膚関連の有害事象[a)]	4（40.0）	2（40.0）	1（20.0）	7（35.0）	4（40.0）	2（40.0）	1（20.0）	7（35.0）

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

a)：SOCが「皮膚及び皮下組織障害」であるもの MedDRA Ver.11.1

総括報告書（5.3.3.1-2）表12.2.1から改変

表 2.7.6-12 SOCによる有害事象

［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

MedDRA Ver.11.1

総括報告書（5.3.3.1-2）表12.2.2.1及び表12.2.2.3から改変

2) 有害事象の分析

主な有害事象は、SOCで「皮膚及び皮下組織障害」に分類されるものであり、皮膚剥脱25.0%（5/20例）及び毛包炎10.0%（2/20例）であった。皮膚剥脱及び毛包炎は治験薬

投与部位（頭部）に認められた皮膚反応であり、いずれも治験薬と関連ありと評価された。

皮膚剥脱は、GK664S 15分投与群の30.0%（3/10例）、GK664S 30分投与群の20.0%（1/5例）、プラセボ投与群の20.0%（1/5例）に認められた。これらは第2日から第5日に発現し、軽度の鱗屑として報告されたもので、投与終了後2例を除いて最終観察日までに無処置で消失した。2例は最終観察日に症状が継続しているものの軽快傾向にあり、自然治癒が予想されることから観察終了とした。これらの皮膚剥脱（診断名：鱗屑）は、いずれの投与群にもほぼ同じ頻度で認められており、基剤による脱脂及び洗浄時の摩擦によるものと評価者（日本皮膚科学会認定皮膚科専門医）に判断された。

毛包炎は、GK664S 15分投与群の10.0%（1/10例）、GK664S 30分投与群の20.0%（1/5例）に認められた。これらは第3日又は第4日に発現し、軽度の毛包炎として報告されたもので、最終観察日に症状が継続しているものの軽快傾向にあり、自然治癒が予想されることから観察終了とした。毛包炎は、外用副腎皮質ステロイド剤に一般的に認められる主な副作用の一つであり、局所的な免疫抑制作用による細菌の増殖促進が原因と考えられる。

上記以外に、有害事象として下痢がGK664S 15分投与群の1例に、尿中血陽性がプラセボ投与群の1例に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと評価された。

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

本治験では、死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。また、治験の中止に至った有害事象はみられなかった。

(4) 臨床検査

臨床検査値の基準値からの逸脱のうち、被験者No.2（プラセボ投与群）の尿潜血（基準値：–）陽性（スクリーニング：– →第7日：2+ →追跡：–）の1件は臨床的に有意であると判断され、有害事象「尿中血陽性」として報告された。重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

GK664S 15分投与群の7例（うち1例はスクリーニング時のみ）、GK664S 30分投与群の3例、プラセボ投与群の3例で、平均赤血球ヘモグロビン濃度（基準値：31.6～34.6 g/dL）に基準値からの逸脱が認められたが、いずれも軽微な逸脱で生理的変動の範囲内であり、臨床的に有意ではないと判断された。その他いくつかの項目で、基準値からの逸脱が散見されたが、いずれも軽微な逸脱で生理的変動の範囲内であり、臨床的に有意ではないと判断された。

トリグリセリド（基準値：32～191 mg/dL）の平均値が、いずれの投与群でも増加した。トリグリセリドは食事や運動による変動が大きく、本治験期間中の入院、拘束による影響が考えられるが、基準値範囲内のわずかな変動であり、臨床的な意義は高くない。

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、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、傾向は認められなかった。

(5) バイタルサイン

被験者No.6（GK664S 15分投与群）のスクリーニング検査時の脈拍数（基準値：40～100 /min）

に基準値からのわずかな逸脱が認められた。再検査では同程度ではあるものの基準値範囲内であったことから、本治験への組み入れに問題ないと判断された（スクリーニング：104→再検査：97）。

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、傾向は認められなかった。

(6) 身体所見

被験者No.20（GK664S 15分投与群）に軽度の下痢、軟便が認められ、有害事象として報告された（MedDRA：下痢）。

2.7.6.2.2.5 結論

治験薬と関連ありの有害事象として皮膚剥脱（診断名：鱗屑）がGK664S 15分投与群に30.0%（3/10例）、GK664S 30分投与群に20.0%（1/5例）、プラセボ投与群に20.0%（1/5例）、毛包炎がGK664S 15分投与群に10.0%（1/10例）、GK664S 30分投与群に20.0%（1/5例）認められたが、いずれも軽度で治験の中止や有害事象に対する治療等の処置を必要とするものはなかった。

治験中に採取したいずれの被験者の血漿においても、GK664は定量限界（0.2 ng/mL）以下であった。

以上より、健康成人に対するGK664Sの15分間投与と30分間投与の5日間連続投与の安全性に差はなく、いずれも安全性が高いことが示された。また、GK664Sを5日間連続投与した場合のGK664の血漿中への移行は認められなかった。

2.7.6.3 健康成人を対象としたGK664Sプラセボの第I相試験（皮膚累積刺激性試験）／1.GUS.04.SRE.18032（添付資料5.3.3.1-3）

2.7.6.3.1 治験方法の概要

治験標題：Evaluation of contact irritation and sensitization potential of clobetasol shampoo vehicles following repeated applications to the skin of humans (repeated insult patch study or RIPT)（GK664S基剤のヒトの皮膚への反復貼付による接触刺激性と感作能の評価：繰り返しパッチテスト又は累積刺激及び感作試験）

治験責任医師：[redacted]

実施医療機関：[redacted]（[redacted]）

治験期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発フェーズ：第I相

目的：健康なボランティアの皮膚を対象とし、二種類のGK664Sプラセボを反復貼付した後の刺激性と感作性の誘発を評価する。

治験のデザイン：ランダム化、単盲検、個体内比較、対照薬比較試験

対象：18歳以上の健康な男女

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 年齢18歳以上の健康な男女ボランティア
(2) 投与部位の評価に影響を与えない程度の皮膚の色素沈着を有するスキンフォトタイプや人種のもの
(3) 女性の場合、治験開始前の尿妊娠検査で、検査結果が陰性のもの
(4) 治験の手続きから治験完了まで自らの意思で従うもの
(5) 文書による治験参加への同意が得られるもの

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する者は、本治験の対象から除外した。

(1) 治験結果の解釈を混乱させるような全身性疾患又は皮膚疾患があるもの。アトピー性皮膚炎、湿疹、乾癬があるもの。日常的に喘息治療を必要とするもの又はその他慢性呼吸器系疾患があるもの
(2) 妊娠、授乳中又は治験期間中に妊娠を予定している女性
(3) 治験開始前1週間以内に抗ヒスタミン剤（ヒスマナール（一般名：アステミゾール）は1カ月間）、副腎皮質ステロイド（徐放性のものは3カ月間）、鎮痛剤（アセトアミノフェンは可とする）又は抗炎症薬の投与を受けたもの。治験結果に影響を与える可能性があると治験担当医師が判断する薬剤を、治験期間中に投与する必要があるもの
(4) 治験開始前30日間以内又は治験期間中に他の臨床試験に参加したもの
(5) 治験開始前2週間以内又は治験期間中に、過度の紫外線照射にさらされたもの（例：日光浴、日焼けサロンの使用、光線療法等）
(6) 治験薬の構成成分にアレルギーの既往があるもの
(7) 被験部位に瘢痕、黒子、日焼け、その他の傷跡などがあり、分類の評価に影響を及ぼす可能性のあるもの

(8) 免疫抑制剤を投与しているもの、又は臓器移植を受けたもの
(9) 治験開始前4カ月以内にメトトレキサート又はシクロスポリンの投与を受けたもの

目標症例数：200例（登録例数219例）
＜症例数の設定根拠＞
アメリカ食品医薬品局（FDA）のDermatologic and Dental Drug Productsで推奨されている例数であることから、目標症例数を200例に設定した。

治験薬：GK664Sプラセボ662.064P（防腐剤添加。以下、第1プラセボ）の5%希釈液及び無希釈液、GK664Sプラセボ662.066P（防腐剤未添加。以下、第2プラセボ）の5%希釈液、白色ワセリン

投与方法：以下に示す方法に従って、治験薬を投与した。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。

各治験薬の投与量及び投与方法
被験者の背部の左右どちらかに約0.1 gの第1プラセボ5%希釈液を含む閉鎖パッチを貼付
被験者の背部の左右どちらかに約0.1 gの第2プラセボ5%希釈液を含む閉鎖パッチを貼付
被験者の背部の左右どちらかに約0.02 gの第1プラセボ無希釈液を9 cm四方に開放投与
被験者の背部の左右どちらかに約0.1 gの白色ワセリンを含む閉鎖パッチを貼付

前治療：除外基準により、前治療を制限した。

併用療法：アスピリン、タイレノール、経口避妊薬、ビタミン剤など、あらゆる治療を併用療法として扱った。治験中、併用療法の投与量は変更しないこととした。

調査・観察項目：表 2.7.6-13のスケジュールに従い、調査・観察した。

評価基準：
(1) 誘発相の刺激反応（治験責任医師による5段階評価）

スコア	反応
0	No reaction
1	Mild erythema
2	Intense erythema
3	Intense erythema with edema
4	Intense erythema with edema, vesicles and erosion

(2) 惹起相の感作反応（治験責任医師による5段階評価）

スコア	反応
0	None (no reaction)
1	Mild erythema without edema
2	Erythema with mild edema
3	Erythema with infiltration, raised spreading reaction beyond the borders of the application site, with or without vesiculation
4	Erythema with large vesiculo – bullous reaction

(3) 有害事象

解析方法：皮膚忍容性を検討するために、累積刺激指数（評価された刺激反応スコアの合計）を被験者ごと、治験薬ごとに算出した。個体内分散分析を用いて、各治験薬の累積刺激指数を比較した。陰性対照として白色ワセリンを投与した。

表 2.7.6-13 調査・観察スケジュール

	Wednesday Baseline[1]	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday / Sunday
Induction (Study Phase 1: DAYS 1-22) PROCEDURE/OBSERVATION							
Study Day No :	1	6 13 20	7 14 21	8 15 22	2 9 16	3 10 17	4-5 11-12 18-19
Baseline Evaluations	X						
Medical Screening	X						
Informed Consent	X						
Pregnancy Testing	X						
Patch Removal		X		X		X	
Application Site Evaluation		X		X		X	
Test Material Application	X	X		X[2]		X	
Adverse Events and/or Concomitant Medications	X	X		X		X	
Rest Periods (Study Phase 2: DAYS 23-33) PROCEDURE/OBSERVATION							
Study Day No :		27	28	29	23 30	24[3] 31	25-26 32-33
No Application - Resting Phase Visits Not Required		X	X	X	X	X	X
Challenge (Study Phase 3: DAYS 34-38) PROCEDURE/OBSERVATION							
Study Day No		34	35	36	37	38	
Test Material Application		X					
Patch Removal				X			
Application Site Evaluation				X	X	X[4]	
Adverse Events and/or Concomitant Medications		X[5]		X	X	X	
Pregnancy Testing					X[6]		

[1] Baseline could be separated into two visits within a seven-day period. Pregnancy testing occurred on Day 1.
[2] On Day 22 product was reapplied for make-up application only.
[3] Evaluation of make-up application.
[4] A 96-hour challenge evaluation was required for any subject who developed a reaction of "1" or greater at the 72-hour evaluation.
[5] Adverse Event occurring and/or Concomitant Medications taken during Study Phase 2 were recorded.
[6] Or at discontinuance, if possible.

総括報告書（5.3.3.1-3）「9.1.1 Study flow chart」から引用

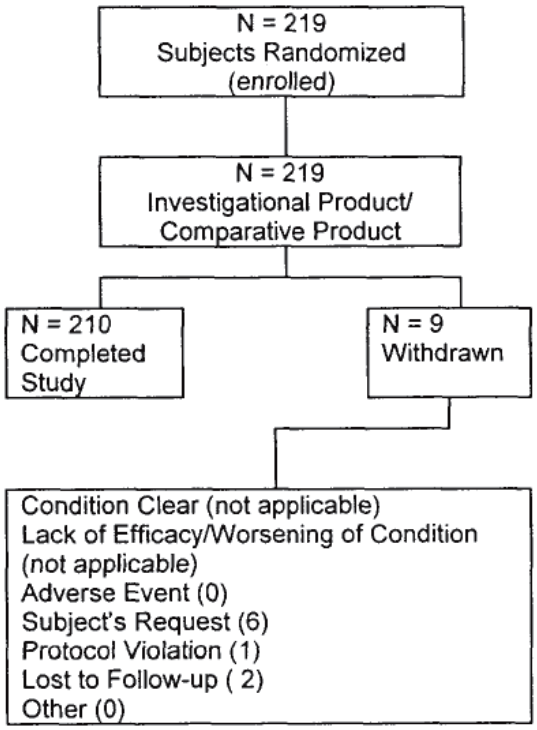
2.7.6.3.2 結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-3に示した。219例（男性：27例、女性：192例）の被験者が登録され、210例が治験を完了した。治験を中止した9例の理由の内訳は、被験者の申し出による中止が6例、追跡不能が2例、治験実施計画書からの違反が1例であった。

図 2.7.6-3 被験者の内訳



総括報告書（5.3.3.1-3）「10.1 Disposition of subjects」から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

2例の被験者（No.126及び196）が、惹起相で投与72時間後皮膚反応が「1」と評価されたが、投与96時間後評価にフォローアップ来院することができなかった。

(3) 解析したデータセット

治験薬の投与を受けた219例の被験者を安全性評価の解析対象集団とした。219例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。211例が惹起相に組み入れられた。1例が治験を中止し、結果として210例で感作性を評価した。

2.7.6.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6-14に示した。

年齢の平均（最小～最大）は46.7（19～74）歳であった。性別の内訳は、男性が12.3%（27/219例）、女性が87.7%（192/219例）で女性が多く組み入れられた。

表 2.7.6-14 被験者の人口統計学的特性（安全性評価集団）

Subject Demographics: Age, Gender, Race		
N = 219		
Age	Mean Min Max	46.7 19 74
Gender Male Female	 n (%) n (%)	 27 (12.3) 192 (87.7)
Race White Black Hispanic Other	 n (%) n (%) n (%) n (%)	 212 (96.8) 2 (0.9) 1 (0.5) 4 (1.8)

総括報告書（5.3.3.1-3）「12.2 Demographics and baseline characteristics」から引用

2.7.6.3.2.3 皮膚刺激性

(1) 累積刺激

誘発相のうち217例で累積刺激を評価した。

第1プラセボ5%希釈液の閉鎖投与では、（9回の評価のうち）最大の刺激反応スコアが0又は1である被験者は93.5%（203/217例）、2（2D及び2Pを含む）である被験者は6.5%（14/217例）であった。第2プラセボ5%希釈液の閉鎖投与では、最大の刺激反応スコアが0又は1である被験者は90.8%（197/217例）、2（2D及び2Pを含む）である被験者は9.7%（21/217例）であった。第1プラセボ無希釈液の開放投与及び白色ワセリンの閉鎖投与では、最大の刺激反応スコアが2以上である被験者はいなかった。

第1プラセボ5%希釈液の閉鎖投与及び第2プラセボ5%希釈液の閉鎖投与の累積刺激指数の平均±標準偏差は、それぞれ0.62 ± 0.62及び0.64 ± 0.70であり、第1プラセボ無希釈液の開放投与（0.00 ± 0.00）及び白色ワセリンの閉鎖投与（0.00 ± 0.05）と比較して、有意に高かった。

(2) 感作能

惹起相のうち210例で感作性を評価した。感作性は、投与72時間後評価又は投与96時間後評価の少なくともいずれかで感作反応スコアが2以上であった場合と定義した。

投与72時間後の感作反応スコアが2以上であった被験者は0%（0/210例）であった。投与72時間後の感作反応スコアが1であった被験者は13.8%（29/210例）であった。その内訳は、第1プラセボ5%希釈液の閉鎖投与が9.5%（20/210例）、第2プラセボ5%希釈液の閉鎖投与が10.5%（22/210例）、第1プラセボ無希釈液の開放投与が0%（0/210例）、白色ワセリンの閉鎖投与が0.5%（1/210例）であった。96時間後の感作反応は27例で評価された。投与方法（閉鎖、開放）にかかわらず、いずれのGK664Sプラセボにも感作性は認められなかった。

2.7.6.3.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬の暴露状況を表 2.7.6-15に示した。

表 2.7.6-15 治験薬の暴露状況

Extent of Exposure to the Test materials

Number of applications*	Number (%) of Subjects	Cumulative Number (%) of Subjects
1	2 (0.9)	2 (0.9)
2	1 (0.5)	3 (1.4)
3	1 (0.5)	4 (1.8)
4	1 (0.5)	5 (2.3)
5	1 (0.5)	6 (2.7)
8	1 (0.5)	7 (3.2)
9	28 (12.8)	35 (16.0)
10	184 (84.0)	219 (100.0)

*Refers to number of applications of both test materials

総括報告書（5.3.3.1-3）「12.5 Extent of exposure」から引用

(2) 有害事象

有害事象の因果関係は、「Definitely unrelated」、「Unlikely」、「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」の5分類とした。

安全性の評価解析対象集団のうち、2.7%（6/219例）の被験者に6件の有害事象が認められた。back pain（No.15）、headache（No.44）、dental work（No.173）、headache（No.176）、back pain（No.191）、allergy（No.212）は、いずれも非重篤かつ治験薬とは「Definitely unrelated」と判断された。

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

本治験では、死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。また、治験の中止に至った有害事象はみられなかった。

2.7.6.3.2.5 結論

本治験条件下では、第1プラセボ（防腐剤添加）5%希釈液及び第2プラセボ（防腐剤未添加）5%希釈液の閉鎖投与による累積刺激が認められたが、第1プラセボ無希釈液の開放投与では累積刺激は認められなかった。また、投与方法（閉鎖、開放）にかかわらず、いずれのGK664Sプラセボにも感作性は認められなかった。

2.7.6.4 健康成人男性を対象としたGK664Sの第I相試験（市販薬及びプラセボを対照とした血管収縮活性評価試験）／1.CG.03.SRE.2618（5.3.4.1-1）

2.7.6.4.1 治験方法の概要

治験標題：Vasoconstriction assay comparing clobetasol shampoo with three commercialised products and its vehicle（三つの市販薬とプラセボを対照としたGK664Sの血管収縮活性の比較）

治験責任医師：[redacted]

実施医療機関：[redacted]

治験期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発フェーズ：第I相

目的：同濃度の同有効成分を含有する二つの製剤（Temovate cream、Temovate scalp application）、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GK664Sプラセボを対照とし、GK664Sの脱色能を評価する。治験薬の投与時間は、約15分と規定した。

治験のデザイン：実薬及びプラセボ対照、ランダム化、単盲検、個体内比較、血管収縮活性評価試験

対象：健康成人男性

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 男性のボランティア
(2) 年齢が25歳から35歳であるもの
(3) 文書による治験参加への同意が得られるもの
(4) 軽度に色素沈着した皮膚（フォトタイプがIからIII）を有するもの
(5) 社会保障制度に登録しているもの
(6) 本試験参加の適格性を確認するための臨床検査を受けたもの
(7) 予試験でもっとも高い視覚的スコアであるもの

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する者は、本治験の対象から除外した。

(1) 本試験での評価に影響を及ぼす可能性がある局所又は全身療法を必要とする合併症や皮膚科領域の疾患を有するもの（非ステロイド性抗炎症薬、副腎皮質ステロイド、血管緊張に作用する薬剤、Syncortyl（デスオキシコルチコステロン酢酸エステル）等）
(2) 治験薬の成分に対するアレルギー歴を有するもの
(3) 1カ月以内に副腎皮質ステロイドの局所又は全身療法を受けたもの
(4) 急性又は慢性の全身性疾患又は障害を有するもの
(5) 被験部位に皮膚科領域の疾患を有するもの
(6) フランスのナショナルデータバンクにおいて過去試験の除外期間中であるもの

目標症例数：12例（予試験に16例が組み入れられ、本試験に12例が登録された）

治験薬：GK664S、Temovate cream、Temovate scalp application、Diprolene cream、GK664Sプラセボ（以下、プラセボ）

投与方法：予試験では、Temovate cream 50 μLを前腕部皮膚にFinn chamberを用いて16時間単回閉鎖貼付した。本試験では、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。

前治療：除外基準により、前治療を制限した。

併用療法：治験薬以外の外用薬の使用は禁止した。治験中、すべての併用療法の投与量は変更しないこととした。

調査・観察項目：表 2.7.6-16のスケジュールに従い、調査・観察した。

評価基準：表 2.7.6-17のフローチャートに従い、評価した。

(1) 血管収縮活性

予試験では治験薬除去2時間後に、本試験では治験薬除去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。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。

1) 主要判定基準：視覚的スコア（6段階）

スコア	反応
0	unmodified skin
0.5	doubtful
1	blanching barely visible
2	clear blanching
3	intense blanching
4	blanching considered to be maximal

2) 副次判定基準：色彩色差測定（パラメーターL*及びa*を考慮）

解析方法：

(1) 血管収縮活性

被験者ごと、治験薬ごとに、比色変数で補正した各パラメータのAUCを算出した。GK664SのAUCと、Temovate cream、Temovate scalp application、Diprolene cream、プラセボ及び非投与部位のAUCを両側検定で比較した（有意水準：0.05）。

表 2.7.6-16 治験スケジュール

STUDY VISITS				
Procedures	**Stoughton Pre-test**		**Test**	
	Day -2*	**Day -1**	**Day 0**	**Day 1**
Medical examination	X			
Informed consent form	X			
Demographic data	X			
Inclusion and exclusion criteria	X			
Previous therapy	X			
Concomitant treatment	X	X	X	X
Adverse Event	X	X	X	X
PRE-TEST				
Application of product	X			
Removal of product (16 hours later)		X		
Visual scoring by 2 evaluators (2 hours after product removal)		X		
TEST				
Check inclusion and exclusion criteria			X	
Application of products			X	
Removal of products (15 minutes later)			X	
Visual scoring by 2 evaluators (4, 6, 8, 10, 12, 14 and 24 hours after products removal)			X	X
Chromametric measurements			X	X
Final report		X**		X

* The pre-test could have been performed during the week preceding the test

** Final report was completed on Day -1 for non test qualified subjects

総括報告書（5.3.4.1-1）「9.1. Overall study design and plan description」から引用

表 2.7.6-17 評価項目のフローチャート

Parameters	**SOUGHTON PRE-TEST**	**TEST**	
VASOCONSTRICTION EVALUATION	**Day -1** H2	**Day 0** H4, H6, H8, H10, H12, H14	**Day 1** H24
Visual scoring (by 2 evaluators):	X	X	X
Chromametric measurements		X	X
SAFETY VARIABLES			
Concomitant treatment	X	X	X
Adverse Event	X	X	X

総括報告書（5.3.4.1-1）「9.5.1. Flow chart of assessed measurements」から引用

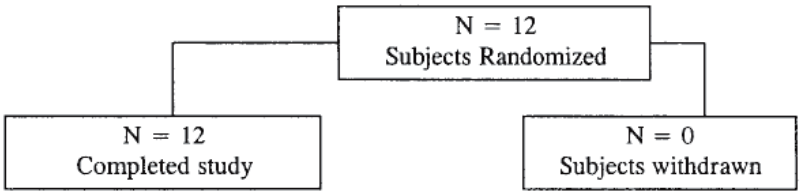
2.7.6.4.2 結果

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-4に示した。本治験では、16例が予試験に参加した。そのうち12例が本試験に登録され、12例全例が治験を完了した。

図 2.7.6-4 被験者の内訳



総括報告書（5.3.4.1-1）Table 1から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

本治験では、治験実施計画書からの重要な逸脱はみられなかった。

(3) 解析したデータセット

本治験では、本試験に組み入れられた12例全例に治験薬が割り付けられた。治験薬の投与を受けた被験者は12例で、このすべての被験者を血管収縮活性の評価対象とした。

2.7.6.4.2.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

予備試験及び本試験の人口統計学的特性を表 2.7.6-18に示した。

No.4及び12の被験者は、それぞれ先天性両側難聴及び僧帽弁閉鎖不全を合併していたが、本治験への組み入れに問題ないと判断された。

表 2.7.6-18 被験者の人口統計学的特性

Characteristics		STOUGHTON PRE-TEST N=16	TEST N=12
Gender Male	n *(%)*	16 *(100)*	12 *(100)*
Age	Mean ± SD Min Max	28.3 ± 2.9 25 35	28.3 ± 3.3 25 35
Race White / Caucasoid	n *(%)*	16 *(100)*	12 *(100)*
Skin phototype I II III	n *(%)* n *(%)* n *(%)*	1 *(6.25)* 4 *(25.0)* 11 *(68.75)*	1 *(8.33)* 3 *(25.0)* 8 *(66.67)*

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 2から引用

2.7.6.4.2.3 血管収縮活性の評価

(1) 予備試験

予試験での視覚的スコアの一覧を表 2.7.6-19に示した。

視覚的スコアの平均±標準偏差は、予試験に組み入れられた16例では1.44 ± 0.73、本試験に組み入れられた12例では1.67 ± 0.62であった。

表 2.7.6-19 予試験の視覚的スコアの一覧

Subjects		Soughton Pre-test Results Visual scoring
N=16	Selected	Mean of both evaluations
/	No	0.5
/	No	1.0
/	No	1.5
/	No	0.0
001	Yes	1.5
002	Yes	1.0
003	Yes	1.0
004	Yes	1.0
005	Yes	2.0
006	Yes	2.0
007	Yes	2.0
008	Yes	1.0
009	Yes	1.5
010	Yes	2.0
011	Yes	2.0
012	Yes	3.0

総括報告書（5.3.4.1-1） Table 3から引用

(2) 本試験

1) 視覚的スコア

治験薬除去4、6、8、10、12、14及び24時間後の視覚的スコア（2名の評価者の平均）及びAUCを表 2.7.6-20に示した。

GK664Sの視覚的スコアのAUCの平均は9.8であり、Temovate creamの22.5及びTemovate scalp applicationの36.9と比較して小さく、Diprolene creamの2.9と比較してわずかに大きく、非投与部位の0.78及びプラセボの0.59と比較して更に大きかった。

2) 色彩色差測定

a) a*パラメータースコア

治験薬除去4、6、8、10、12、14及び24時間後のa*パラメータースコア（ベースラインからの差の平均）及びAUCを表 2.7.6-21に示した。

Temovate cream及びTemovate scalp applicationのa*パラメータースコアのAUCの平均はそれぞれ-27.9及び-30.3であり、視覚的スコアと同様に、強い血管収縮活性を示した。GK664Sの血管収縮活性は、Diprolene creamと同程度であり、非投与部位及びプラセボよりも強かった。

b) L*パラメータースコア

治験薬除去4、6、8、10、12、14及び24時間後のL*パラメータースコア（ベースラインからの差の平均）及びAUCを表 2.7.6-22に示した。

Temovate scalp applicationのL*パラメータースコアのAUCの平均は62.0であり、a*パラメータースコアと同様に、最も強い血管収縮活性を示した。

表 2.7.6-20 視覚的スコア（2名の評価者の平均）及びAUC

Results of vasoconstriction evaluation	Clobetasol propionate 0.05% shampoo	Temovate® cream	Temovate® scalp application	Diprolene® cream	Clobetasol propionate shampoo vehicle	Untreated site
Activity Parameter(s):						
Visual scoring (mean ± SD of 2 evaluators)						
H4	0.31 ± 0.45	0.54 ± 0.72	1.19 ± 0.92	0.06 ± 0.11	0.04 ± 0.10	0.06 ± 0.16
H6	0.31 ± 0.40	0.81 ± 0.75	1.58 ± 0.90	0.04 ± 0.10	0.08 ± 0.22	0.13 ± 0.31
H8	0.48 ± 0.86	1.06 ± 0.92	1.96 ± 1.18	0.15 ± 0.25	0.04 ± 0.10	0.04 ± 0.10
H10	0.52 ± 0.81	1.54 ± 1.08	2.35 ± 1.22	0.17 ± 0.27	0.04 ± 0.10	0.04 ± 0.10
H12	0.50 ± 0.56	1.31 ± 0.86	2.17 ± 1.08	0.13 ± 0.23	0.0 ± 0.0	0.02 ± 0.07
H14	0.48 ± 0.57	1.21 ± 0.87	2.06 ± 1.07	0.15 ± 0.23	0.02 ± 0.07	0.02 ± 0.07
H24	0.46 ± 0.44	0.81 ± 0.56	0.94 ± 0.78	0.17 ± 0.25	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Mean AUC values (H24)	**9.77**	**22.46****	**36.90****	**2.86***	**0.59****	**0.78****

総括報告書（5.3.4.1-1）「2. SYNOPSIS」から引用

表 2.7.6-21 a*パラメータースコア（ベースラインからの差の平均）及びAUC

Results of vasoconstriction evaluation	Clobetasol propionate 0.05% shampoo	Temovate® cream	Temovate® scalp application	Diprolene® cream	Clobetasol propionate shampoo vehicle	Untreated site
Activity Parameter(s):						
Chromametric measurements						
a* parameter scores (mean difference from baseline ± SD)						
H4	0.03 ± 1.34	-0.22 ± 1.61	-0.57 ± 1.36	0.33 ± 1.14	0.43 ± 0.78	0.63 ± 1.05
H6	-0.78 ± 1.12	-1.39 ± 1.23	-1.70 ± 0.93	-0.49 ± 0.96	-0.09 ± 0.60	-0.1 ± 0.93
H8	-0.29 ± 1.61	-1.13 ± 1.61	-1.32 ± 1.24	0.17 ± 1.53	0.48 ± 0.91	0.71 ± 1.26
H10	-0.38 ± 1.3	-1.34 ± 1.39	-1.50 ± 1.35	0.29 ± 1.35	0.74 ± 0.86	0.74 ± 1.23
H12	-0.57 ± 1.18	-1.63 ± 0.95	-1.59 ± 1.19	-0.03 ± 1.02	0.45 ± 0.82	0.63 ± 1.20
H14	-0.67 ± 1.74	-1.69 ± 1.20	-1.72 ± 0.98	-0.42 ± 1.45	0.22 ± 1.06	0.38 ± 1.13
H24	-1.67 ± 0.85	-1.23 ± 0.66	-1.20 ± 0.89	-0.84 ± 1.13	-0.29 ± 0.58	-0.1 ± 0.61
Mean AUC values (H24)	**-16.28**	**-27.87***	**-30.28***	**-5.75**	**4.37****	**7.74****
	* p <0.05 versus Clobetasol propionate shampoo, 0.05% ** p <0.01 versus Clobetasol propionate shampoo, 0.05%					

総括報告書（5.3.4.1-1）「2. SYNOPSIS」から引用

表 2.7.6-22 L*パラメータースコア（ベースラインからの差の平均）及びAUC

Results of vasoconstriction evaluation	Clobetasol propionate 0.05% shampoo	Temovate® cream	Temovate® scalp application	Diprolene® cream	Clobetasol propionate shampoo vehicle	Untreated site
Chromametric measurements						
L* parameter scores (mean difference from baseline ± SD)						
H4	0.72 ± 1.62	0.69 ± 2.04	2.02 ± 2.02	-0.07 ± 1.25	0.35 ± 1.57	-0.02 ± 0.81
H6	1.05 ± 1.63	1.41 ± 1.76	2.67 ± 2.12	0.40 ± 1.19	0.49 ± 1.36	0.25 ± 1.33
H8	1.30 ± 1.77	2.02 ± 1.91	3.15 ± 2.04	0.65 ± 1.21	0.64 ± 1.60	0.55 ± 1.33
H10	1.17 ± 1.38	2.24 ± 1.82	3.32 ± 1.93	0.55 ± 1.16	0.36 ± 1.40	0.26 ± 1.03
H12	1.47 ± 1.18	2.45 ± 1.70	3.26 ± 1.71	0.85 ± 0.95	0.68 ± 1.40	0.67 ± 0.86
H14	1.44 ± 1.79	2.37 ± 1.63	3.52 ± 1.85	1.12 ± 1.15	0.68 ± 1.42	0.82 ± 1.30
H24	0.36 ± 1.82	0.47 ± 2.40	1.94 ± 1.69	0.08 ± 1.42	-0.44 ± 1.99	0.04 ± 1.28
Mean AUC values (H24)	**22.64**	**34.92**	**61.97****	**11.78**	**7.32**	**8.54**
	** p<0.01% versus Clobetasol propionate shampoo, 0.05%					

総括報告書（5.3.4.1-1）「2. SYNOPSIS」から引用

2.7.6.4.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

予試験では16例全例の被験者に対して、Temovate cream 50 μLを16時間投与した。本試験では12例全例の被験者に対して、各治験薬50 μL及び無処置パッチ（空パッチ）を15分間投与した。

(2) 有害事象

有害事象の因果関係は、「Definitely unrelated」、「Unlikely」、「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」の5分類とした。

本治験では、有害事象rhinitis（No.10）1件のみが認められた。本有害事象は、本試験の治験薬投与日（Day0）で発現し、重症度は軽度であった。当該被験者は、本有害事象に対してDolipraneを1錠服用したが、治験終了まで症状は続いた。治験薬との因果関係は「Unlikely」と判断された。

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

本治験では、死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。また、治験の中止に至った有害事象はみられなかった。

2.7.6.4.2.5 結論

本治験条件下では、GK664Sの血管収縮活性は、プラセボよりも著しく強く、（ステロイドランクがI群のstrongestである）Temovate cream及びTemovate scalp applicationよりも弱かった。また、GK664Sの血管収縮活性は、（ステロイドランクがII群のvery strongである）Diprolene creamよりもわずかに強かったが、同程度であると考えた。本治験の結果から、GK664Sは強いステロイド活性を有するものと考えた。

2.7.6.5 頭部の尋常性乾癬患者を対象としたGK664Sの第III相試験（プラセボ対照試験）／M704101-01（添付資料5.3.5.1-1）

2.7.6.5.1 治験方法の概要

治験標題: GK664S短時間接触療法による頭部の尋常性乾癬に対する第III相試験　－プラセボ対照試験－

治験責任医師：浅沼 廣幸 他、計29名

治験実施施設：医療法人社団 廣仁会 浅沼皮膚科医院 他、計29施設

治験実施期間：2015年3月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2015年7月[redacted]日（最終の被験者の規定来院日）

開発フェーズ：第III相

目的：頭部に尋常性乾癬の皮疹を有する患者を対象に、GK664Sの有効性と安全性をGK664Sプラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験により検証した。

治験のデザイン：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

対象：尋常性乾癬患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 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の割合が30%以上の患者
(2) 治療開始日のPsoriasis Scalp Severity Index（PSSI）皮疹重症度合計スコアが6以上の患者
(3) 治療開始日のGlobal Severity Score（GSS）が「中等度」以上の患者
(4) 同意取得日の年齢が16歳以上の患者

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

(1) 以下の既往がある患者
  1) 重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状）
  2) 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
    *：厚生省薬務局安全課長通知：「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」薬安第80号、「有害事象共通用語基準v4.0日本語訳JCOG版」CTCAE Ver4.0を参考に判断した。
  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
     Psoralen plus ultraviolet A（PUVA）、UVA、UVB（Ultraviolet B）、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*
        *副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、グリチルリチン製剤、免疫調整薬、抗悪性腫瘍薬、インターフェロン製剤
     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く
(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）は除く
  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
(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

目標症例数：152例（解析時：157例）

- GK664S群：76例（78例）
- GK664Sプラセボ群（プラセボ群）：76例（79例）

ガルデルマ社が米国で実施したGK664SとGK664Sプラセボを比較した2試験のデータを再解析した。その結果から、GK664SとGK664Sプラセボの4週後におけるPSSI 75達成率を40%と15%と見積もり、2項分布の正規近似によって、有意水準両側0.05、検出力90%で有意差が得られるためには、15%の脱落を考慮して、一群あたり76例で計152例必要とした。

治験薬：GK664S（製造番号：0101）、GK664Sプラセボ（製造番号：0101）

投与方法：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した。

前治療：除外基準(5)～(11)により、前治療等を制限した。

併用療法：治療開始日の診察時から4週後又は中止来院日の診察時まで、以下の薬剤の使用及び療法の併用を禁止した。

(1) 乾癬又は関節リウマチの適応を有する生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ等）
(2) 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
(3) 以下の全身投与医薬品（吸入剤、坐剤を含む）
1) ビタミンD誘導体
2) レチノイド
3) 免疫系に影響を及ぼす薬剤*
*副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、グリチルリチン製剤、免疫調整薬、抗悪性腫瘍薬、インターフェロン製剤
4) その他、乾癬の適応を有する薬剤又は乾癬の治療目的に用いられる薬剤*
*ただし、抗アレルギー薬・抗ヒスタミン薬を除く
(4) 頭部に対する治験薬以外のすべての局所投与医薬品
(5) 頭部に対する医薬品に分類されるシャンプー
(6) 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
*有害事象（頭部以外の尋常性乾癬の悪化）を含む
(7) 他の開発中の薬剤、医療機器

調査・観察項目：表 2.7.6-23のスケジュールに従い、調査・観察した。

(1) 被験者背景の調査
(2) 前治療薬、併用薬、併用療法、併用施術の調査
(3) 皮膚所見：PSSIの皮疹重症度（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）、全身の表面積に対する頭部の尋常性乾癬の病変面積、GSS
(4) Dermatology Life Quality Index（DLQI）*
*：頭部の尋常性乾癬にモディファイしたもの
(5) 利便性患者評価
(6) Numerical Rating Scale（NRS）（そう痒）
(7) 治験薬の使用状況
(8) 写真撮影
(9) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿定性妊娠検査）
(10) 有害事象の調査

評価基準：

(1) 有効性
1) 主要評価項目
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）

$$4週後PSSIスコア減少率= \frac{（治療開始日のPSSIスコア– 4週後のPSSIスコア）\times 100}{治療開始日のPSSIスコア}$$

2) 副次評価項目
   a) 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
   b) 4週後のPSSIスコア
   c) 4週後のPSSIスコア減少率
   d) 4週後のNRS
   e) 4週後のDLQIスコア変化量
3) その他の評価項目
   a) 4週後のPSSI皮疹重症度合計スコア
   b) 4週後の頭部の尋常性乾癬の病変面積
   c) 各評価日のPSSI 50達成率（PSSIスコアが50%以上改善した被験者の割合）
   d) 各評価日のPSSI 75達成率（PSSIスコアが75%以上改善した被験者の割合）

(2) 利便性評価（利便性患者評価）

(3) 安全性
1) 有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値異常変動）
2) 臨床検査値の投与前後の比較

解析方法：

(1) 有効性（主要評価項目：4週後のPSSI 75達成率）

主要評価項目の解析では、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。副次的な解析として、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。

(2) 利便性評価（利便性患者評価）

質問別に治療開始日及び4週後又は中止来院日の回答の頻度と割合を算出した。

(3) 安全性
1) 有害事象

治験依頼者は、治験責任医師又は治験分担医師が有害事象の報告に用いた用語を「Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition（MedDRA/J）Ver.17.1」のSOC及びPTに読み替えた。

治験薬投与後に認められた有害事象について、因果関係別、投与群別に、有害事象、重症度ごとの有害事象、重要な有害事象、重篤な有害事象の発現例数、発現率及び発現件数を求めた。また、因果関係別、投与群別に、SOC、PTごとの発現例数及び発現率を求めた。重症度別にも同様に行った。

2) 臨床検査値
   a) 治験期間を通しての臨床検査値
      各臨床検査項目、投与群、時点ごとに要約統計量を求めた。
   b) 個々の被験者の変化
      各臨床検査項目、投与群ごとに、前後プロット又はシフトテーブルを作成した。

表 2.7.6-23 スケジュール

		治療開始日	1週後	2週後	4週後（中止来院日）
基準日		1	8	15	29（中止日）
許容日		－	6～10	12～18	26～32（中止日+3日）
同意取得		○[a]			
被験者背景の調査		○[b]			
併用薬剤・併用療法の調査		→	→	→	→
DLQI[c]		○			○
利便性患者評価[c]		○			○
NRS（そう痒）[c]		○	○	○	○
皮膚所見（PSSIスコア、GSS）		○[b]	○	○	○
症例登録		登録			
写真撮影（頭部の代表的な重症度の皮疹）[d]		○	○	○	○
臨床検査	血液学的検査	○			○
	血液生化学的検査	○			○
	妊娠検査（尿定性）[e]	○			
治験薬の投与[f]		→	→	（4週間）→	→
有害事象の調査		→	→	→	→
患者日誌、治験薬使用状況の確認			○	○	○

a：治験のための観察・検査を実施する前に被験者本人から文書による同意を取得した（被験者が未成年者の場合、その代諾者からも文書による同意を取得することとした。治療開始日と同意取得日は同日も可とした）。同意取得日から治療開始日まで30日を超えた場合は、文書による同意を再度取得することとした。

b：登録前に実施した。

c：記入前に、治験責任医師又は治験分担医師は皮膚所見評価結果を被験者に伝えてはならないこととした。また、治験責任医師又は治験分担医師は記入に立ち会ってはならないこととした。

d：治療開始日に頭部の尋常性乾癬の最も代表的な重症度の皮疹（その被験者の皮膚所見の評価を最も表している皮疹）を撮影し、治療開始日以降、同じ皮疹を撮影した。

e：女性を対象に実施し、陰性であることを確認してから登録を実施した。ただし、妊娠が確実に不可能と判断された女性（別の医学的理由を伴わずに12カ月以上無月経の女性（閉経）、子宮を全摘出した女性等）は除くこととした。

f：1週後又は2週後の来院時にPSSIスコア=0と判断された場合は、以後の治験薬の投与を中止することとした。治験薬投与以外の事項（来院、評価等の観察・検査項目）は継続することとした。なお、1週後又は2週後の来院日でPSSIスコア=0となり治験薬の投与を中止した被験者において皮疹が再燃した場合は、規定来院外で被験者来院の上、治験責任医師又は治験分担医師がPSSIスコア≠0と判断した場合に治験薬の投与再開を可とした。また、4週後来院日の許容範囲及び中止日（中止を判断した時点）以降は治験薬を投与しないこととした。

総括報告書（5.3.5.1-1）表9-2から引用

2.7.6.5.2 結果

2.7.6.5.2.1 患者の内訳とその取扱い

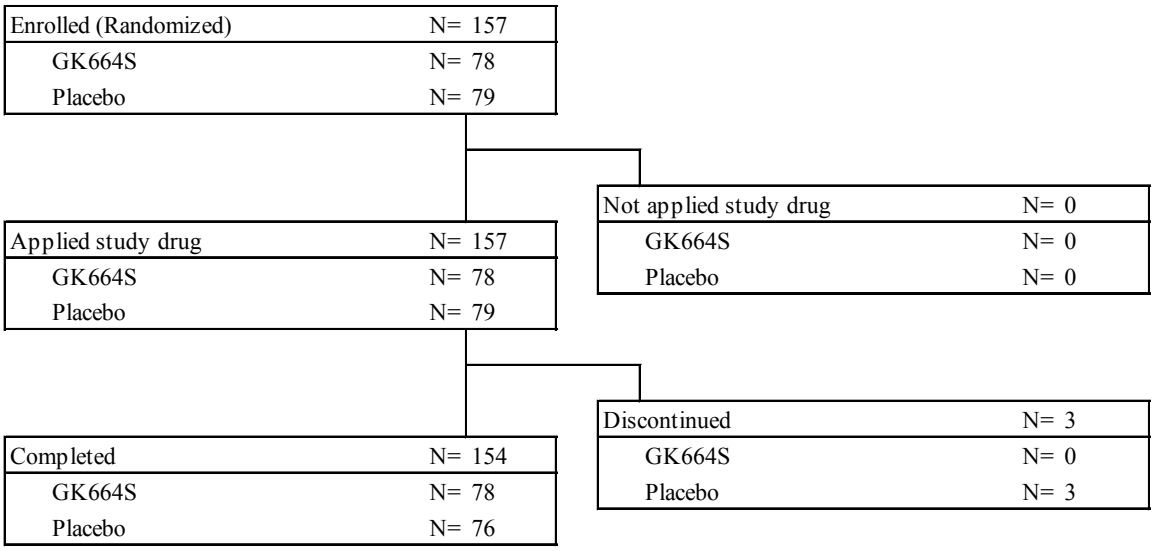
(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-5に、中止理由の内訳を表 2.7.6-24に示した。

本治験では、治験参加に同意した患者のうち、157例が治験に組み入れられた。治験に組み入れられた全157例がランダム化され、治験薬を投与された。治験薬の投与を完了した被験者は154例で、GK664S群で78例、GK664Sプラセボ群（プラセボ群）で76例であった。

治験を中止した3例の内訳は、プラセボ群の3例であり、「被験者から治験中止の申し出があった」2例と「対象疾患の悪化により、治験を中止すべきと判断した」1例であった。

図 2.7.6-5 被験者の内訳



総括報告書（5.3.5.1-1）図10-1から引用

表 2.7.6-24 中止理由の内訳

	GK664S	Placebo	Overall
	N	N	N
Applied study drug	78	79	157
Completed	78	76	154
Discontinued	0	3	3
Adverse event	0	0	0
Discovery of a violation of inclusion or exclusion criteria	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Worsening of scalp psoriasis	0	1	1
The subject (or guardian when the subject is a minor) withdraws from the study	0	2	2
The subject fails to visit and therefore cannot continue the study	0	0	0
The sponsor discovers major protocol deviations	0	0	0
The sponsor discontinues the study	0	0	0
At the discretion of investigator or subinvestigator	0	0	0

総括報告書（5.3.5.1-1）表10-1から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱の有無と内訳を表 2.7.6-25に示した。

ランダム化された157例のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱は4例に認められた。「治療方法や用量が不適切であった被験者」は1例であり、投与遵守率が70%未満の被験者であった。また、併用制限薬剤を使用した被験者が1例認められた。その他の重要な逸脱は、「検体回収手順の不備により再検査実施」の2例であった。

表 2.7.6-25 治験実施計画書からの重要な逸脱の有無と内訳

			GK664S	Placebo
Enrolled (Randomized)		N	78	79
Major Deviation	No	N (%)	77 (98.7)	76 (96.2)
	Yes	N (%)	1 (1.3)	3 (3.8)
	a. Subjects who were enrolled in the study despite failure to meet inclusion criteria	N [E]	0[0]	0[0]
	b. Subjects who met the withdrawal criteria during the study but were not withdrawn	N [E]	0[0]	0[0]
	c. Subjects with inappropriate dosage or administration	N [E]	0[0]	1[1]
	d. Subjects who received prohibited concomitant therapy	N [E]	0[0]	1[1]
	e. Others	N [E]	1[1]	1[1]

総括報告書（5.3.5.1-1）表10-2から引用

(3) 解析したデータセット

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。

PPSから除外された5例はすべてプラセボ群であり、その内訳は、「最終投与日が12日目より前の症例」が3例、「割付後に併用制限薬剤の新規投与又は用法・用量の変更を行った症例」が1例、「割り付けられた治験薬の投与遵守率が70.0%未満の症例」が1例であった（表2.7.6-26）。

表 2.7.6-26 PPS除外及びその内訳

		GK664S	Placebo	Overall
		N (%)	N (%)	N (%)
FAS		78	79	157
PPS	Included	78 (100.0)	74 (93.7)	152 (96.8)
	Excluded	0	5 (6.3)	5 (3.2)
Reason for excluded				
Subjects found not to conform to any of (1) to (3) in "4.2 Inclusion Criteria" of the protocol after enrollment		0	0	0
Subjects found meet any of (2)2), (3) to (11) in "4.3 Exclusion Criteria" of the protocol after enrollment		0	0	0
Subjects undergoing prohibited concomitant therapies in "9.6.2 Prohibited Concomitant Therapy" and "9.6.3 Prohibited Operation" of the protocol		0	0	0
Subjects change a dosage or administration of limited therapies in "9.6.4 Limited Therapy" of the protocol		0	1	1
Subjects who study drug compliance less than 70.0% of the allocated study drug		0	1	1
Subjects who discontinue before Day 12 (the lower limit of the time window for the Week 2 visit)		0	3	3
Subjects with other significant protocol violations		0	0	0

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-1から引用

2.7.6.5.2.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

FASでの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-27及び表 2.7.6-28に示した。

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、19歳から79歳までの患者が組み入れられた。性別の内訳は、GK664S群では男性が69.2%、女性が30.8%、プラセボ群では男性が74.7%、女性が25.3%であった。また、乾癬の罹患期間の平均はGK664S群で158カ月（13年2カ月）、プラセボ群で151カ月（12年7カ月）であり、両群ともに120カ月（10年）以上罹患している患者が6割程度組み入れられていた（GK664S群：57.7%、プラセボ群：55.7%）。

頭部の尋常性乾癬に対する外用剤の前治療では、ステロイドはGK664S群で82.1%、プラセボ群で81.0%の患者が使用し、ビタミンD_3はGK664S群で29.5%、プラセボ群で30.4%の患者が使用していた。

治療開始日のPSSIスコアの平均は、GK664S群で32.92、プラセボ群で33.63であった。

治療開始日のNRSの平均は、GK664S群で5.0、プラセボ群では4.7であった。

治療開始日のPSSI皮疹重症度合計スコアの平均は、GK664S群で7.89、プラセボ群で8.03であった。

治療開始日の紅斑、浸潤/肥厚及び鱗屑の重症度スコアの平均は、GK664S群で2.78、2.50及び2.61、プラセボ群で2.80、2.58及び2.65であった。

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の割合の平均は、GK664S群で62.8%、プラセボ群で65.8%であった。

治療開始日のGSSは、GK664S群及びプラセボ群でそれぞれ、中等度が57.7%及び50.6%、重度が35.9%及び46.8%、極めて重度が6.4%及び2.5%の割合で、患者が組み入れられた。

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 2.7.6-27 人口統計学的及び他の基準値の特性（例数、割合）（FAS）

Characteristic	Category	GK664S	Placebo
		N (%)	N (%)
FAS		78	79
Gender	Male	54 (69.2)	59 (74.7)
	Female	24 (30.8)	20 (25.3)
Age (years)	>= 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
Duration of psoriasis (months)	< 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)
	Unknown	0	0
Itching due to scalp psoriasis (before the start day)	No	3 (3.8)	3 (3.8)
	Yes	75 (96.2)	76 (96.2)
Usage of prior topical agent for scalp psoriasis	No	5 (6.4)	9 (11.4)
	Yes	73 (93.6)	70 (88.6)
Usage of prior topical agent (Steroid) for scalp psoriasis	No	14 (17.9)	15 (19.0)
	Yes	64 (82.1)	64 (81.0)
Usage of prior topical agent (Vitamin D3) for scalp psoriasis	No	55 (70.5)	55 (69.6)
	Yes	23 (29.5)	24 (30.4)
PSSI score at baseline	>= 18 and < 27	28 (35.9)	28 (35.4)
	>= 27 and < 36	24 (30.8)	18 (22.8)
	>= 36 and < 45	10 (12.8)	18 (22.8)
	>= 45 and < 54	8 (10.3)	10 (12.7)
	>= 54 and < 63	6 (7.7)	3 (3.8)
	>= 63	2 (2.6)	2 (2.5)
Total severity scale of PSSI at baseline	>= 6 and < 8	43 (55.1)	30 (38.0)
	>= 8 and < 10	22 (28.2)	39 (49.4)
	>= 10 and < 12	12 (15.4)	9 (11.4)
	12	1 (1.3)	1 (1.3)
Scalp surface area (%) at baseline	>= 30 and < 50	31 (39.7)	25 (31.6)
	>= 50 and < 70	17 (21.8)	26 (32.9)
	>= 70 and < 90	21 (26.9)	19 (24.1)
	>= 90	9 (11.5)	9 (11.4)
Erythema severity scale of PSSI at baseline	0	0	0
	0.5 or 1	0	0
	1.5 or 2	15 (19.2)	14 (17.7)
	2.5 or 3	50 (64.1)	51 (64.6)
	3.5 or 4	13 (16.7)	14 (17.7)
Thickness severity scale of PSSI at baseline	0	0	0
	0.5 or 1	2 (2.6)	1 (1.3)
	1.5 or 2	31 (39.7)	28 (35.4)
	2.5 or 3	36 (46.2)	40 (50.6)
	3.5 or 4	9 (11.5)	10 (12.7)
Scaling severity scale of PSSI at baseline	0	0	0
	0.5 or 1	2 (2.6)	1 (1.3)
	1.5 or 2	25 (32.1)	23 (29.1)
	2.5 or 3	35 (44.9)	43 (54.4)
	3.5 or 4	16 (20.5)	12 (15.2)
GSS at baseline	Moderate	45 (57.7)	40 (50.6)
	Severe	28 (35.9)	37 (46.8)
	Very severe	5 (6.4)	2 (2.5)
DLQI score at baseline	0 - 1	9 (11.5)	9 (11.4)
	2 - 5	34 (43.6)	35 (44.3)
	6 - 10	28 (35.9)	25 (31.6)
	11 - 20	7 (9.0)	9 (11.4)
	21 - 30	0	1 (1.3)

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-2から引用

表 2.7.6-28 人口統計学的及び他の基準値の特性（要約統計量）（FAS）

Characteristic	Statistics	GK664S	Placebo
FAS		78	79
Age (years)	N	78	79
	Mean	49.2	50.2
	SD	13.1	13.8
	Min	19	24
	Median	49.0	47.0
	Max	75	79
Duration of psoriasis (months)	N	78	79
	Mean	157.5	150.8
	SD	117.0	113.2
	Min	1	2
	Median	123.0	136.6
	Max	495	568
PSSI score at baseline	N	78	79
	Mean	32.92	33.63
	SD	12.81	11.40
	Min	18.0	18.0
	Median	28.25	30.00
	Max	72.0	66.0
Total severity scale of PSSI at baseline	N	78	79
	Mean	7.89	8.03
	SD	1.61	1.47
	Min	6.0	6.0
	Median	7.50	8.00
	Max	12.0	12.0
Scalp surface area (%) at baseline	N	78	79
	Mean	62.8	65.8
	SD	23.6	21.2
	Min	31	31
	Median	56.0	67.0
	Max	100	100
Erythema severity scale of PSSI at baseline	N	78	79
	Mean	2.78	2.80
	SD	0.58	0.52
	Min	1.5	2.0
	Median	3.00	3.00
	Max	4.0	4.0
Thickness severity scale of PSSI at baseline	N	78	79
	Mean	2.50	2.58
	SD	0.71	0.70
	Min	1.0	1.0
	Median	2.50	3.00
	Max	4.0	4.0
Scaling severity scale of PSSI at baseline	N	78	79
	Mean	2.61	2.65
	SD	0.71	0.62
	Min	1.0	1.0
	Median	2.50	2.50
	Max	4.0	4.0
NRS at baseline	N	78	79
	Mean	5.0	4.7
	SD	2.6	2.7
	Min	0	0
	Median	5.0	5.0
	Max	10	10
DLQI score at baseline	N	78	79
	Mean	5.6	5.9
	SD	3.5	4.3
	Min	0	0
	Median	5.0	5.0
	Max	15	22

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-3から引用

2.7.6.5.2.3 有効性

(1) 主要評価項目（4週後のPSSI 75達成率）

FASでのPSSI 75達成率を表 2.7.6-29に、その群間比較を表 2.7.6-30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。投与2週後でも同様の結果であった（$P = 0.019$）。

PPSでも同様の結果であった（総括報告書（5.3.5.1-1） Table 14-06-02-01及びTable 14-06-02-02）。

また、FASでの投与4週後のPSSI 75達成率は、「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）（総括報告書（5.3.5.1-1） Table 14-09-01～Table 14-09-03）。

表 2.7.6-29 PSSI 75達成率（WOCF）（例数、割合）（FAS）

Visit			GK664S	Placebo
			N (%)	N (%)
FAS			78	79
Week 1	PSSI75	Success	4 (5.1)	1 (1.3)
		Failure	74 (94.9)	78 (98.7)
	Number of imputed /observed values	Imputed	0	0
		Observed	78 (100.0)	79 (100.0)
Week 2	PSSI75	Success	11 (14.1)	2 (2.5)
		Failure	67 (85.9)	77 (97.5)
	Number of imputed /observed values	Imputed	0	3 (3.8)
		Observed	78 (100.0)	76 (96.2)
Week 4	PSSI75	Success	23 (29.5)	6 (7.6)
		Failure	55 (70.5)	73 (92.4)
	Number of imputed /observed values	Imputed	0	3 (3.8)
		Observed	78 (100.0)	76 (96.2)

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-6から引用

表 2.7.6-30 PSSI 75達成率の群間比較（WOCF）（FAS）

FAS(GK664S N=78, Placebo N=79)

		Difference of Success ratio (GK664S-Placebo)					
		Point	95%CI			Continuity-adjusted	
Group	Visit	estimate	Lower	Upper	d.f.	chi-square	p value [a)]
GK664S vs. Placebo	Week 1	3.9	-1.6	9.3	1	0.8529	0.3557
	Week 2	11.6	3.1	20.0	1	5.4794	0.0192
	Week 4	21.9	10.2	33.6	1	11.0795	0.0009

a) Continuity-adjusted chi-square test

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-7から引用

(2) 副次評価項目

1) 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

FASでのGSSを表 2.7.6-31に示した。また、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表 2.7.6-32に、その群間比較を表 2.7.6-33に示した。

投与4週後の治療成功割合は、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が認められなかった（$P = 0.058$、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。

表 2.7.6-31 GSS（例数、割合）（FAS）

Visit	GSS	GK664S	Placebo
		N (%)	N (%)
FAS		78	79
Baseline	N	78	79
	Clear	0	0
	Minimal	0	0
	Mild	0	0
	Moderate	45 (57.7)	40 (50.6)
	Severe	28 (35.9)	37 (46.8)
	Very severe	5 (6.4)	2 (2.5)
Week 1	N	78	79
	Clear	0	0
	Minimal	1 (1.3)	0
	Mild	14 (17.9)	8 (10.1)
	Moderate	41 (52.6)	38 (48.1)
	Severe	20 (25.6)	30 (38.0)
	Very severe	2 (2.6)	3 (3.8)
Week 2	N	78	76
	Clear	0	0
	Minimal	4 (5.1)	0
	Mild	23 (29.5)	10 (13.2)
	Moderate	36 (46.2)	40 (52.6)
	Severe	15 (19.2)	24 (31.6)
	Very severe	0	2 (2.6)
Week 4	N	78	76
	Clear	1 (1.3)	1 (1.3)
	Minimal	8 (10.3)	1 (1.3)
	Mild	33 (42.3)	15 (19.7)
	Moderate	26 (33.3)	36 (47.4)
	Severe	10 (12.8)	22 (28.9)
	Very severe	0	1 (1.3)

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-8から引用

表 2.7.6-32 治療成功（WOCF）（例数、割合）（FAS）

Visit			GK664S	Placebo
			N (%)	N (%)
FAS			78	79
Week 1	Success / Failure of GSS [a)]	Success	1 (1.3)	0
		Failure	77 (98.7)	79 (100.0)
	Number of imputed /observed values	Imputed	0	0
		Observed	78 (100.0)	79 (100.0)
Week 2	Success / Failure of GSS [a)]	Success	4 (5.1)	0
		Failure	74 (94.9)	79 (100.0)
	Number of imputed /observed values	Imputed	0	3 (3.8)
		Observed	78 (100.0)	76 (96.2)
Week 4	Success / Failure of GSS [a)]	Success	9 (11.5)	2 (2.5)
		Failure	69 (88.5)	77 (97.5)
	Number of imputed /observed values	Imputed	0	3 (3.8)
		Observed	78 (100.0)	76 (96.2)

a) Success is defined as the subject having "Clear" or "Minimal" in the GSS.
総括報告書（5.3.5.1-1）表11-9から引用

表 2.7.6-33 治療成功割合の群間比較（WOCF）（FAS）

FAS(GK664S N=78, Placebo N=79)

		Difference of Success ratio (GK664S-Placebo)					
		Point	95%CI			Continuity-adjusted	
Group	Visit	estimate	Lower	Upper	d.f.	chi-square	p value [a)]
GK664S vs. Placebo	Week 1	1.3	-1.2	3.8	1	0.0000	0.9949
	Week 2	5.1	0.2	10.0	1	2.3483	0.1254
	Week 4	9.0	1.1	16.9	1	3.6021	0.0577

a) Continuity-adjusted chi-square test
総括報告書（5.3.5.1-1）表11-10から引用

2) 4週後のPSSIスコア

FASでのPSSIスコア及び治療開始日からの変化量を表 2.7.6-34に示した。また、PSSIスコアの最小二乗平均を表 2.7.6-35に、その群間比較を表 2.7.6-36に示した。

投与4週後のPSSIスコアの最小二乗平均は、GK664S群では16.2709、プラセボ群では25.1462であった。投与群間の差（GK664S群－プラセボ群）は-8.8753、その95%信頼区間は-12.5483～-5.2023であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$、反復測定分散分析）。投与1週後及び投与2週後でも同様の結果であった（$P = 0.003$及び$P < 0.001$）。

表 2.7.6-34 PSSIスコア及び治療開始日からの変化量（要約統計量）（FAS）

FAS(GK664S N=78, Placebo N=79)

Parameter	Group	Visit	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
PSSI score	GK664S	Baseline	78	32.92	12.81	18.0	22.50	28.25	42.00	72.0
		Week 1	78	24.99	12.01	2.0	16.50	23.25	33.00	54.0
		Week 2	78	19.83	12.67	1.0	10.50	17.00	26.00	57.0
		Week 4	78	16.04	13.30	0.0	6.00	13.50	22.00	60.0
	Placebo	Baseline	79	33.63	11.40	18.0	24.00	30.00	40.00	66.0
		Week 1	79	29.59	12.90	3.0	19.50	28.00	37.50	66.0
		Week 2	76	27.08	13.21	3.0	18.00	24.00	34.00	66.0
		Week 4	76	25.34	14.43	0.0	16.00	22.50	33.50	66.0
PSSI score (Change)	GK664S	Week 1	78	-7.92	9.03	-42.5	-12.00	-6.00	-1.50	13.5
		Week 2	78	-13.09	10.70	-46.0	-19.50	-10.50	-6.00	7.0
		Week 4	78	-16.87	12.76	-52.0	-23.00	-15.75	-9.00	16.0
	Placebo	Week 1	79	-4.04	8.64	-26.5	-9.00	-3.00	0.00	20.5
		Week 2	76	-6.91	9.45	-32.5	-12.00	-6.75	-1.50	28.0
		Week 4	76	-8.64	11.88	-39.0	-16.50	-8.00	-1.75	28.0

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-11から引用

表 2.7.6-35 PSSIスコアの最小二乗平均（FAS）

FAS(GK664S N=78, Placebo N=79)

			95%CI			
Group	Visit	LS Mean	Lower	Upper	SE	d.f.
GK664S	Baseline	33.2771	31.3721	35.1821	0.9644	156
	Week 1	25.2687	22.9009	27.6365	1.2009	204
	Week 2	20.0837	17.5586	22.6088	1.2803	195
	Week 4	16.2709	13.4288	19.1131	1.4404	181
Placebo	Baseline	33.2771	31.3721	35.1821	0.9644	156
	Week 1	29.3233	26.9649	31.6817	1.1961	203
	Week 2	26.8215	24.2941	29.3490	1.2816	198
	Week 4	25.1462	22.2923	28.0002	1.4465	183

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-12から引用

表 2.7.6-36 PSSIスコアの群間比較（FAS）

FAS(GK664S N=78, Placebo N=79)

			95%CI					
Group	Visit	LS Mean	Lower	Upper	SE	d.f.	t value	p value
GK664S vs. Placebo	Week 1	-4.0546	-6.7052	-1.4041	1.3418	155	-3.02	0.0029
	Week 2	-6.7378	-9.7676	-3.7081	1.5337	155	-4.39	<.0001
	Week 4	-8.8753	-12.5483	-5.2023	1.8593	154	-4.77	<.0001

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-13から引用

3) 4週後のPSSIスコア減少率

FASでのPSSIスコアの減少率を表 2.7.6-37に示した。また、PSSIスコアの減少率の最小二乗平均を表 2.7.6-38に、その群間比較を表 2.7.6-39に示した。

投与4週後のPSSIスコア減少率の最小二乗平均は、GK664S群では52.3021%、プラセボ群では23.7012%であった。投与群間の差（GK664S群－プラセボ群）は28.6008%、その95%信頼区間は17.2369%～39.9648%であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$、反復測定分散分析）。投与1週後及び投与2週後でも同様の結果であった

（$P = 0.006$及び$P < 0.001$）。

表 2.7.6-37 PSSIスコア減少率（要約統計量）（FAS）

FAS(GK664S N=78, Placebo N=79)										
Parameter	Group	Visit	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
PSSI score	GK664S	Baseline	78	32.92	12.81	18.0	22.50	28.25	42.00	72.0
		Week 1	78	24.99	12.01	2.0	16.50	23.25	33.00	54.0
		Week 2	78	19.83	12.67	1.0	10.50	17.00	26.00	57.0
		Week 4	78	16.04	13.30	0.0	6.00	13.50	22.00	60.0
	Placebo	Baseline	79	33.63	11.40	18.0	24.00	30.00	40.00	66.0
		Week 1	79	29.59	12.90	3.0	19.50	28.00	37.50	66.0
		Week 2	76	27.08	13.21	3.0	18.00	24.00	34.00	66.0
		Week 4	76	25.34	14.43	0.0	16.00	22.50	33.50	66.0
PSSI score (% Reduction) [a)]	GK664S	Week 1	78	23.16	24.61	-56.3	4.55	20.71	35.71	92.9
		Week 2	78	40.06	27.90	-14.0	18.75	39.72	58.33	95.2
		Week 4	78	52.22	33.37	-66.7	33.33	55.84	78.79	100.0
	Placebo	Week 1	79	11.09	30.11	-105.1	0.00	8.33	28.57	87.5
		Week 2	76	20.14	32.04	-143.6	4.77	22.65	37.84	87.5
		Week 4	76	25.03	37.53	-143.6	5.05	27.22	47.62	100.0

a) PSSI score (% Reduction) = (Baseline PSSI - PSSI at the post-baseline visit) / Baseline PSSI x 100
総括報告書（5.3.5.1-1）表11-14から引用

表 2.7.6-38 PSSIスコア減少率の最小二乗平均（FAS）

FAS(GK664S N=78, Placebo N=79)						
			95%CI			
Group	Visit	LS Mean	Lower	Upper	SE	d.f.
GK664S	Week 1	23.2369	17.0869	29.3869	3.1132	154
	Week 2	40.1364	33.3374	46.9354	3.4410	150
	Week 4	52.3021	44.2828	60.3213	4.0585	150
Placebo	Week 1	11.0459	4.9366	17.1551	3.0925	154
	Week 2	18.8365	12.0333	25.6398	3.4437	153
	Week 4	23.7012	15.6516	31.7509	4.0746	153

Analyzed using a repeated measures ANCOVA model with fixed effects for group, visit, visit by group interaction, and baseline PSSI score as covariate.
総括報告書（5.3.5.1-1）表11-15から引用

表 2.7.6-39 PSSIスコア減少率の群間比較（FAS）

FAS(GK664S N=78, Placebo N=79)								
			95%CI					
Group	Visit	LS Mean	Lower	Upper	SE	d.f.	t value	p value
GK664S vs. Placebo	Week 1	12.1910	3.5206	20.8614	4.3890	154	2.78	0.0062
	Week 2	21.2999	11.6798	30.9199	4.8691	152	4.37	<.0001
	Week 4	28.6008	17.2369	39.9648	5.7517	152	4.97	<.0001

Analyzed using a repeated measures ANCOVA model with fixed effects for group, visit, visit by group interaction, and baseline PSSI score as covariate.
総括報告書（5.3.5.1-1）表11-16から引用

4) 4週後のNRS

FASでのNRS及び治療開始日からの変化量を表 2.7.6-40に示した。また、NRSの最小二乗平均を表 2.7.6-41に、その群間比較を表 2.7.6-42に示した。

投与4週後のNRSの最小二乗平均は、GK664S群では2.3943、プラセボ群では4.0269であった。投与群間の差（GK664S群－プラセボ群）は-1.6326、その95%信頼区間は-2.2501～-1.0152であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$、反復測定分散分析）。投与1週後及び投与2週後でも同様の結果であった（ともに$P < 0.001$）。

表 2.7.6-40 NRS及び治療開始日からの変化量（要約統計量）（FAS）

FAS(GK664S N=78, Placebo N=79)

Parameter	Group	Visit	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
NRS	GK664S	Baseline	78	5.0	2.6	0	3.0	5.0	7.0	10
		Week 1	78	3.7	2.4	0	2.0	3.0	6.0	9
		Week 2	78	3.2	2.3	0	2.0	3.0	5.0	9
		Week 4	78	2.5	2.3	0	1.0	2.0	3.0	9
	Placebo	Baseline	79	4.7	2.7	0	2.0	5.0	7.0	10
		Week 1	79	4.4	2.5	0	2.0	5.0	7.0	10
		Week 2	76	4.2	2.6	0	2.0	4.0	6.5	10
		Week 4	76	3.9	2.6	0	2.0	3.0	5.5	10
NRS (Change)	GK664S	Week 1	78	-1.3	1.6	-6	-2.0	-1.0	0.0	2
		Week 2	78	-1.8	1.9	-8	-3.0	-2.0	-1.0	2
		Week 4	78	-2.5	2.4	-9	-4.0	-2.0	-1.0	2
	Placebo	Week 1	79	-0.3	1.2	-4	-1.0	0.0	0.0	4
		Week 2	76	-0.5	1.6	-4	-1.0	-0.5	0.0	5
		Week 4	76	-0.9	2.0	-6	-2.0	-1.0	0.0	4

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-17から引用

表 2.7.6-41 NRSの最小二乗平均（FAS）

FAS(GK664S N=78, Placebo N=79)

			95%CI			
Group	Visit	LS Mean	Lower	Upper	SE	d.f.
GK664S	Baseline	4.8662	4.4499	5.2826	0.2108	156
	Week 1	3.6409	3.2058	4.0761	0.2207	207
	Week 2	3.0589	2.5994	3.5184	0.2331	202
	Week 4	2.3943	1.8945	2.8940	0.2533	187
Placebo	Baseline	4.8662	4.4499	5.2826	0.2108	156
	Week 1	4.5317	4.0978	4.9656	0.2201	207
	Week 2	4.3838	3.9238	4.8439	0.2333	204
	Week 4	4.0269	3.5250	4.5288	0.2544	189

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-18から引用

表 2.7.6-42 NRSの群間比較（FAS）

FAS(GK664S N=78, Placebo N=79)

			95%CI					
Group	Visit	LS Mean	Lower	Upper	SE	d.f.	t value	p value
GK664S vs. Placebo	Week 1	-0.8908	-1.3103	-0.4713	0.2124	155	-4.19	<.0001
	Week 2	-1.3250	-1.8262	-0.8237	0.2537	152	-5.22	<.0001
	Week 4	-1.6326	-2.2501	-1.0152	0.3125	152	-5.22	<.0001

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-19から引用

5) 4週後のDLQIスコア変化量

FASでのDLQIスコア及び治療開始日からの変化量を表 2.7.6-43に、治療開始日及び投与4週後のシフトテーブルを表 2.7.6-44に示した。

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。

DLQIスコアのカテゴリが1段階以上改善した被験者は、GK664S群では60.3%（47/78例）及び32.9%（26/79例）であった。

表 2.7.6-43 DLQIスコア及び治療開始日からの変化量（要約統計量）（FAS）

FAS(GK664S N=78, Placebo N=79)

Parameter	Group	Visit	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
DLQI score	GK664S	Baseline	78	5.6	3.5	0	3.0	5.0	8.0	15
		Week 4 / Withdrawal	78	2.3	2.5	0	1.0	1.0	3.0	12
	Placebo	Baseline	79	5.9	4.3	0	2.0	5.0	8.0	22
		Week 4 / Withdrawal	79	5.1	5.0	0	2.0	4.0	7.0	24
DLQI score	GK664S	Week 4 / Withdrawal	78	-3.3	3.0	-13	-5.0	-3.0	-1.0	3
(Change)	Placebo	Week 4 / Withdrawal	79	-0.8	3.8	-15	-2.0	0.0	1.0	15
Symptoms	GK664S	Baseline	78	2.7	1.5	0	2.0	3.0	4.0	6
and feelings		Week 4 / Withdrawal	78	1.2	1.1	0	0.0	1.0	2.0	4
	Placebo	Baseline	79	2.8	1.5	0	2.0	3.0	4.0	6
		Week 4 / Withdrawal	79	2.2	1.5	0	1.0	2.0	3.0	6
Symptoms and feelings	GK664S	Week 4 / Withdrawal	78	-1.5	1.3	-5	-2.0	-2.0	-1.0	2
(Change)	Placebo	Week 4 / Withdrawal	79	-0.7	1.3	-4	-1.0	-1.0	0.0	2
Daily activities	GK664S	Baseline	78	1.2	1.2	0	0.0	1.0	2.0	6
		Week 4 / Withdrawal	78	0.5	0.8	0	0.0	0.0	1.0	3
	Placebo	Baseline	79	1.2	1.2	0	0.0	1.0	2.0	5
		Week 4 / Withdrawal	79	1.2	1.3	0	0.0	1.0	2.0	5
Daily activities	GK664S	Week 4 / Withdrawal	78	-0.7	1.3	-6	-1.0	-1.0	0.0	2
(Change)	Placebo	Week 4 / Withdrawal	79	-0.0	1.2	-3	-1.0	0.0	1.0	4
Leisure	GK664S	Baseline	78	0.5	0.7	0	0.0	0.0	1.0	3
		Week 4 / Withdrawal	78	0.1	0.4	0	0.0	0.0	0.0	3
	Placebo	Baseline	79	0.7	1.1	0	0.0	0.0	1.0	6
		Week 4 / Withdrawal	79	0.6	1.1	0	0.0	0.0	1.0	6
Leisure	GK664S	Week 4 / Withdrawal	78	-0.4	0.7	-2	-1.0	0.0	0.0	1
(Change)	Placebo	Week 4 / Withdrawal	79	-0.1	1.1	-3	0.0	0.0	0.0	6
Work and School	GK664S	Baseline	78	0.4	0.6	0	0.0	0.0	1.0	3
		Week 4 / Withdrawal	78	0.2	0.5	0	0.0	0.0	0.0	3
	Placebo	Baseline	79	0.4	0.6	0	0.0	0.0	1.0	3
		Week 4 / Withdrawal	79	0.3	0.7	0	0.0	0.0	0.0	3
Work and School	GK664S	Week 4 / Withdrawal	78	-0.2	0.5	-2	0.0	0.0	0.0	1
(Change)	Placebo	Week 4 / Withdrawal	79	-0.1	0.7	-2	0.0	0.0	0.0	3
Personal relationships	GK664S	Baseline	78	0.2	0.5	0	0.0	0.0	0.0	2
		Week 4 / Withdrawal	78	0.1	0.3	0	0.0	0.0	0.0	2
	Placebo	Baseline	79	0.3	0.8	0	0.0	0.0	0.0	4
		Week 4 / Withdrawal	79	0.3	0.9	0	0.0	0.0	0.0	5
Personal relationships	GK664S	Week 4 / Withdrawal	78	-0.2	0.4	-2	0.0	0.0	0.0	0
(Change)	Placebo	Week 4 / Withdrawal	79	-0.0	0.5	-2	0.0	0.0	0.0	2
Treatment	GK664S	Baseline	78	0.6	0.7	0	0.0	0.0	1.0	3
		Week 4 / Withdrawal	78	0.3	0.5	0	0.0	0.0	1.0	2
	Placebo	Baseline	79	0.5	0.7	0	0.0	0.0	1.0	2
		Week 4 / Withdrawal	79	0.6	0.8	0	0.0	0.0	1.0	3
Treatment	GK664S	Week 4 / Withdrawal	78	-0.3	0.8	-3	-1.0	0.0	0.0	1
(Change)	Placebo	Week 4 / Withdrawal	79	0.1	0.8	-2	0.0	0.0	0.0	3

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-20から引用

表 2.7.6-44 DLQIスコアのシフトテーブル（FAS）

(N)

FAS(GK664S N=78, Placebo N=79)									
Parameter	Group	Visit		Week 4 / Withdrawal					
				0 - 1	2 - 5	6 - 10	11 - 20	21 - 30	Overall
DLQI score	GK664S	Baseline	0 - 1	8	1	-	-	-	9
			2 - 5	19	13	2	-	-	34
			6 - 10	12	10	6	-	-	28
			11 - 20	2	1	3	1	-	7
			21 - 30	-	-	-	-	-	-
			Overall	41	25	11	1	-	78
	Placebo	Baseline	0 - 1	6	2	1	-	-	9
			2 - 5	9	19	6	1	-	35
			6 - 10	4	7	9	4	1	25
			11 - 20	-	3	3	3	-	9
			21 - 30	-	-	-	-	1	1
			Overall	19	31	19	8	2	79

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-21から引用

(3) その他の評価項目（総括報告書（5.3.5.1-1）11.4.1.3）

1) 4週後のPSSI皮疹重症度合計スコア

投与4週後のPSSI皮疹重症度合計スコアの最小二乗平均は、GK664S群では4.2847、プラセボ群では6.0104であった。投与群間の差（GK664S群－プラセボ群）は-1.7257、その95%信頼区間は-2.4316～-1.0197であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$、反復測定分散分析）。投与1週後及び投与2週後でも同様の結果であった（$P = 0.006$及び$P < 0.001$）。

2) 4週後の頭部の尋常性乾癬の病変面積

投与4週後の頭部の尋常性乾癬の病変面積割合の最小二乗平均は、GK664S群では48.8047%、プラセボ群では61.2119%であった。投与群間の差（GK664S群－プラセボ群）は-12.4072%、その95%信頼区間は-18.1473%～-6.6671%であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$、反復測定分散分析）。投与1週後及び投与2週後でも同様の結果であった（$P = 0.025$及び$P = 0.001$）。

3) 各評価日のPSSI 50達成率

投与4週後のPSSI 50達成率は、GK664S群では57.7%（45/78例）、プラセボ群では22.8%（18/79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34.9%、その95%信頼区間は20.6%～49.3%であった。

4) 4週後の各皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）の重症度スコア

投与4週後の紅斑、浸潤/肥厚及び鱗屑の重症度スコアの最小二乗平均は、GK664S群では1.6827、1.3193及び1.2743、プラセボ群では2.1319、1.9279及び1.9581であった。投与群間の差（GK664S群－プラセボ群）はそれぞれ、-0.4491、-0.6087及び-0.6838、その95%信頼区間は-0.6905～-0.2077、-0.8614～-0.3559及び-0.9573～-0.4102であり、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）。

5) 治験薬投与中止の影響

FASでのPSSIスコア=0による治験薬投与中止があった被験者を対象に、治験薬投与中

止の影響を検討することとしていたが、該当する被験者はいなかった。

(4) 部分集団における結果の比較（総括報告書（5.3.5.1-1）11.4.2.8）

主要評価項目（4週後のPSSI 75達成率）に対して、以下の内因性要因及び外因性要因別に解析し、全体での結果（GK664S群で29.5%、プラセボ群で7.6%）と比較した。

1) 内因性要因

a) 性別

GK664S群及びプラセボ群の投与4週後のPSSI 75達成率は、性別が「男性」では25.9%（14/54例）及び6.8%（4/59例）、「女性」では37.5%（9/24例）及び10.0%（2/20例）であり、全体での結果と類似していた。

b) 年齢

GK664S群及びプラセボ群の投与4週後のPSSI 75達成率は、年齢が「16歳以上40歳未満」では47.4%（9/19例）及び0%（0/19例）、「40歳以上60歳未満」では31.0%（13/42例）及び5.4%（2/37例）であった。「60歳以上」では5.9%（1/17例）及び17.4%（4/23例）であり、GK664S群では全体の結果と比較して低かった。

c) 治療開始日のPSSIスコア

GK664S群及びプラセボ群の投与4週後のPSSI 75達成率は、治療開始日のPSSIスコアが「18以上27未満」では39.3%（11/28例）及び10.7%（3/28例）、「27以上36未満」では25.0%（6/24例）及び5.6%（1/18例）、「36以上」では23.1%（6/26例）及び6.1%（2/33例）であり、全体での結果と類似していた。

d) 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（%）

GK664S群及びプラセボ群の投与4週後のPSSI 75達成率は、治療開始日の頭部の尋常性乾癬の病変面積の割合が「30%以上50%未満」では32.3%（10/31例）及び0%（0/25例）、「50%以上70%未満」では23.5%（4/17例）及び19.2%（5/26例）、「70%以上」では30.0%（9/30例）及び3.6%（1/28例）であり、全体での結果と類似していた。

e) 治療開始日のGSS

GK664S群及びプラセボ群の投与4週後のPSSI 75達成率は、治療開始日のGSSが「中等度」では40.0%（18/45例）及び10.0%（4/40例）、「重度又は極めて重度」では15.2%（5/33例）及び5.1%（2/39例）であり、全体での結果と類似していた。

2) 外因性要因

a) 頭部の尋常性乾癬に対する局所投与前治療薬剤（ステロイド）の有無

GK664S群及びプラセボ群の投与4週後のPSSI 75達成率は、ステロイドの前治療が「あり」では31.3%（20/64例）及び6.3%（4/64例）、「なし」では21.4%（3/14例）及び13.3%（2/15例）であり、全体での結果と類似していた。

b) 頭部の尋常性乾癬に対する局所投与前治療薬剤（ビタミンD_3）の有無

GK664S群及びプラセボ群の投与4週後のPSSI 75達成率は、ビタミンD_3の前治療が「あり」では17.4%（4/23例）及び4.2%（1/24例）、「なし」では34.5%（19/55例）及び9.1%（5/55例）であり、全体での結果と類似していた。

c) 併用薬剤

本試験の主な併用薬剤（いずれかの投与群、投与理由で10%以上の被験者が使用）を表 2.7.6-45に示した。併用薬剤ごとの被験者数は最大で40%に満たないことから、外因性要因として検討は行わなかった。

表 2.7.6-45 主な併用薬剤一覧（いずれかの投与群、投与理由で10%以上）

FAS		GK664S群 78例	プラセボ群 79例
	投与理由	例数（%）	例数（%）
併用薬剤あり	原疾患	69 (88.5)	69 (87.3)
	合併症	32 (41.0)	37 (46.8)
	有害事象	4 (5.1)	7 (8.9)
	その他	12 (15.4)	15 (19.0)
併用薬剤名詳細：MT協議会医薬品名データファイル（一般名：漢字）			
マキサカルシトール	原疾患	31 (39.7)	31 (39.2)
	合併症	0	0
	有害事象	0	1 (1.3)
デキサメタゾンプロピオン酸エステル	原疾患	18 (23.1)	22 (27.8)
	合併症	0	0
	有害事象	0	0
ヒドロコルチゾン酪酸エステル	原疾患	15 (19.2)	11 (13.9)
	合併症	0	1 (1.3)
	有害事象	0	0
オロパタジン塩酸塩	原疾患	14 (17.9)	13 (16.5)
	合併症	0	0
	有害事象	0	0
ヘパリン類似物質	原疾患	12 (15.4)	15 (19.0)
	合併症	1 (1.3)	1 (1.3)
	有害事象	0	1 (1.3)
デキサメタゾン吉草酸エステル	原疾患	12 (15.4)	14 (17.7)
	合併症	0	0
	有害事象	0	0
エピナスチン塩酸塩	原疾患	12 (15.4)	12 (15.2)
	合併症	0	0
	有害事象	0	0
カルシポトリオール	原疾患	11 (14.1)	5 (6.3)
	合併症	0	0
	有害事象	1 (1.3)	1 (1.3)
ベタメタゾン吉草酸エステル	原疾患	7 (9.0)	9 (11.4)
	合併症	0	0
	有害事象	0	0

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14-04-05から改変

(5) 利便性患者評価

治療開始日に頭皮乾癬に使っていたぬり薬について、投与4週後又は中止来院日にシャンプータイプの治験薬について利便性患者評価を行った（表 2.7.6-46）。

1) 頭皮乾癬に使っていたぬり薬について

治療開始日の3カ月以内に頭皮乾癬にぬり薬を使用した被験者の割合は、91.1%（143/157例）であった。治療開始日の3カ月以内に頭皮乾癬に一番よく使用したぬり薬を「ローション剤」と回答した被験者の割合は、94.4%（135/143例）であった。

以下の質問に「全くそう思う」又は「少しそう思う」と回答した被験者の割合は、次のとおりであった。

- 『そのぬり薬は、頭皮乾癬にぬりやすかった』74.1%（106/143例）
- 『そのぬり薬は、頭皮乾癬のすべての患部に容易にぬることができた』63.6%（91/143例）
- 『そのぬり薬を使うことは、日常生活に容易に取り入れることができた』67.8%（97/143例）
- 『そのぬり薬は、全体として快適に使えた』58.7%（84/143例）
- 『医師の指示通りに、そのぬり薬を頭皮乾癬にぬれないことがよくあった』33.6%（48/143例）
- 『これまでの質問をふまえて、そのぬり薬について、満足している』53.8%（77/143例）
- 『これまでの質問をふまえて、そのぬり薬を今後も使いたい』61.5%（88/143例）

2) シャンプータイプの治験薬について

シャンプータイプの治験薬を塗布した後に15分間待っていた主な場所は、79.6%（125/157例）の被験者が「浴室以外」であった。また、シャンプータイプの治験薬を塗布したのは、主に「夜」が87.3%（137/157例）であった。

以下の質問に「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、次のとおりであった。

- 『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、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）

表 2.7.6-46 利便性患者評価

対象薬剤の使いやすさ	GK664S 78例	既存薬 143例
対象薬剤は、頭皮乾癬にぬりやすかった。		
全くそう思う	27 (34.6%)	60 (42.0%)
少しそう思う	31 (39.7%)	46 (32.2%)
どちらとも言えない	8 (10.3%)	18 (12.6%)
あまりそうは思わない	11 (14.1%)	15 (10.5%)
全くそうは思わない	1 (1.3%)	4 (2.8%)
対象薬剤は、頭皮乾癬のすべての患部に容易にぬることができた。		
全くそう思う	24 (30.8%)	54 (37.8%)
少しそう思う	31 (39.7%)	37 (25.9%)
どちらとも言えない	10 (12.8%)	19 (13.3%)
あまりそうは思わない	12 (15.4%)	26 (18.2%)
全くそうは思わない	1 (1.3%)	7 (4.9%)
GK664Sは、15分待つことは許容できた。		
全くそう思う	42 (53.8%)	－
少しそう思う	23 (29.5%)	－
どちらとも言えない	4 (5.1%)	－
あまりそうは思わない	9 (11.5%)	－
全くそうは思わない	0	－
対象薬剤のせいで、服や寝具が汚れることはなかった。		
全くそう思う	51 (65.4%)	58 (40.6%)
少しそう思う	12 (15.4%)	27 (18.9%)
どちらとも言えない	3 (3.8%)	22 (15.4%)
あまりそうは思わない	6 (7.7%)	24 (16.8%)
全くそうは思わない	6 (7.7%)	12 (8.4%)
対象薬剤を使うことは、日常生活に容易に取り入れることができた。		
全くそう思う	40 (51.3%)	61 (42.7%)
少しそう思う	29 (37.2%)	36 (25.2%)
どちらとも言えない	5 (6.4%)	24 (16.8%)
あまりそうは思わない	3 (3.8%)	20 (14.0%)
全くそうは思わない	1 (1.3%)	2 (1.4%)

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-40及び表11-41から改変

表 2.7.6-46 利便性患者評価 （続き）

対象薬剤の使い心地	GK664S 78例	既存薬 143例
GK664Sは、通常のシャンプーと同じように汚れを落とせた。		
全くそう思う	31 (39.7%)	－
少しそう思う	21 (26.9%)	－
どちらとも言えない	22 (28.2%)	－
あまりそうは思わない	4 (5.1%)	－
全くそうは思わない	0	－
対象薬剤をぬった後、髪の見た目（ベトベト、パサパサ等）は気にならなかった。		
全くそう思う	50 (64.1%)	51 (35.7%)
少しそう思う	13 (16.7%)	39 (27.3%)
どちらとも言えない	9 (11.5%)	12 (8.4%)
あまりそうは思わない	1 (1.3%)	29 (20.3%)
全くそうは思わない	4 (5.1%)	11 (7.7%)
私にはあてはまらない	1 (1.3%)	1 (0.7%)
対象薬剤のおかげで、髪を管理（手入れ、セット）しやすくなった。		
全くそう思う	11 (14.1%)	8 (5.6%)
少しそう思う	11 (14.1%)	12 (8.4%)
どちらとも言えない	37 (47.4%)	42 (29.4%)
あまりそうは思わない	10 (12.8%)	32 (22.4%)
全くそうは思わない	5 (6.4%)	39 (27.3%)
私にはあてはまらない	4 (5.1%)	10 (7.0%)
対象薬剤のおかげで、フケが減った。		
全くそう思う	23 (29.5%)	22 (15.4%)
少しそう思う	24 (30.8%)	56 (39.2%)
どちらとも言えない	16 (20.5%)	28 (19.6%)
あまりそうは思わない	6 (7.7%)	24 (16.8%)
全くそうは思わない	9 (11.5%)	13 (9.1%)
対象薬剤をぬった後、嫌な匂いはしなかった。		
全くそう思う	43 (55.1%)	74 (51.7%)
少しそう思う	22 (28.2%)	28 (19.6%)
どちらとも言えない	8 (10.3%)	19 (13.3%)
あまりそうは思わない	3 (3.8%)	13 (9.1%)
全くそうは思わない	2 (2.6%)	9 (6.3%)
対象薬剤は、全体として快適に使えた。		
全くそう思う	31 (39.7%)	40 (28.0%)
少しそう思う	32 (41.0%)	44 (30.8%)
どちらとも言えない	12 (15.4%)	43 (30.1%)
あまりそうは思わない	3 (3.8%)	12 (8.4%)
全くそうは思わない	0	4 (2.8%)

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-40及び表11-41から改変

表 2.7.6-46 利便性患者評価 （続き）

対象薬剤の使用頻度	GK664S 78例	既存薬 143例
医師の指示通りに、対象薬剤を頭皮乾癬にぬれないことがよくあった。		
全くそう思う	0	10 (7.0%)
少しそう思う	8 (10.3%)	38 (26.6%)
どちらとも言えない	1 (1.3%)	19 (13.3%)
あまりそうは思わない	11 (14.1%)	29 (20.3%)
全くそうは思わない	58 (74.4%)	47 (32.9%)
GK664Sであれば、医師の指導通りに今後も続けられそうだ。		
全くそう思う	40 (51.3%)	－
少しそう思う	27 (34.6%)	－
どちらとも言えない	9 (11.5%)	－
あまりそうは思わない	1 (1.3%)	－
全くそうは思わない	1 (1.3%)	－
対象薬剤の全体的な感想	GK664S 78例	既存薬 143例
これまでの質問をふまえて、対象薬剤について、満足している。		
全くそう思う	27 (34.6%)	30 (21.0%)
少しそう思う	32 (41.0%)	47 (32.9%)
どちらとも言えない	10 (12.8%)	38 (26.6%)
あまりそうは思わない	4 (5.1%)	22 (15.4%)
全くそうは思わない	5 (6.4%)	6 (4.2%)
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。		
全くそう思う	23 (29.5%)	－
少しそう思う	18 (23.1%)	－
どちらとも言えない	20 (25.6%)	－
あまりそうは思わない	5 (6.4%)	－
全くそうは思わない	7 (9.0%)	－
私にはあてはまらない	5 (6.4%)	－
これまでの質問をふまえて、対象薬剤を今後も使いたい。		
全くそう思う	34 (43.6%)	35 (24.5%)
少しそう思う	21 (26.9%)	53 (37.1%)
どちらとも言えない	16 (20.5%)	35 (24.5%)
あまりそうは思わない	3 (3.8%)	16 (11.2%)
全くそうは思わない	4 (5.1%)	4 (2.8%)

総括報告書（5.3.5.1-1）表11-40及び表11-41から改変

2.7.6.5.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬の投与期間（表 2.7.6-47）が15日未満である例数は、GK664S群で0%（0/78例）、プラセボ群で5.1%（4/79例）であった。

一回あたりの治験薬の使用量（数式 2.7.6-1）を表 2.7.6-48に示した。一回あたりの治験薬の使用量の平均（SD）は、GK664S群で5.6163（2.0588）g、プラセボ群で5.6777（2.1308）gであり、投与群間で大きな差は認められなかった。

表 2.7.6-47 治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）

		GK664S N (%)	Placebo N (%)
Safety Analysis Set		78	79
Duration of Study Treatment (days) [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) Duration of Study Treatment = Date of last administration of the study drug − Date of first administration of the study drug + 1

総括報告書（5.3.5.1-1）表12-1から引用

数式 2.7.6-1 一回あたりの治験薬の使用量

$$\text{1回当たりの治験薬の使用量（g）} = \frac{\text{（治験薬1本あたりの標準重量×秤量本数）} - \text{回収した治験薬の重量}}{\text{治験薬の投与期間} - \text{（初回投与日から最終投与日までの「ぬらなかった」又は「未記載」の回数）}}$$

総括報告書（5.3.5.1-1）数式12-1から引用

表 2.7.6-48 一回あたりの治験薬の投与量（要約統計量）（安全性解析対象集団）

Safety Analysis Set(GK664S N=78, Placebo N=79)							
Parameter	Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Study Drug Usage per Dose (g)	GK664S	77	5.6163	2.0588	1.774	5.7119	11.613
	Placebo	78	5.6777	2.1308	1.297	5.8349	11.795

総括報告書（5.3.5.1-1）表12-2から引用

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2分類とした。有害事象の発現状況を表 2.7.6-49に、SOC、PTごとの有害事象の集計を表 2.7.6-50に示した。

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。プラセボ群の治験薬との因果関係が否定できない有害事象として、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、適用部位刺激感は処置なしで、皮膚炎は適切な処置（アンテベート軟膏0.05%）により回復した。鼻咽頭炎などを含むSOC「感染症および寄生虫症」の因果関係を問わない有害事象が、両群で4例ずつに発現したが、すべて治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6-49 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	All AEs [a)]				Drug-Related AEs [a)]			
	GK664S		Placebo		GK664S		Placebo	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
Safety Analysis Set	78	-	79	-	78	-	79	-
Adverse events	6 (7.7)	9	16 (20.3)	18	0	0	2 (2.5)	2
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	1 (1.3)	2	0	0	0	0	0	0
Mild	6 (7.7)	7	16 (20.3)	18	0	0	2 (2.5)	2
Serious Adverse events	0	0	0	0	0	0	0	0
Significant Adverse events	0	0	0	0	0	0	0	0

a) Subjects who had any adverse events was counted as one subject for each severity.

総括報告書（5.3.5.1-1）表12-3から引用

表 2.7.6-50 SOC・PTごとの有害事象の集計（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.17.1

	All AEs		Drug-Related AEs	
	GK664S	Placebo	GK664S	Placebo
［SOC］				
PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Analysis Set	78	79	78	79
Adverse events	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

総括報告書（5.3.5.1-1）表12-4から引用

2) 比較的よくみられる有害事象

本治験では、いずれかの投与群で発現例数が2例以上の有害事象を比較的よくみられる有害事象とした。比較的よくみられる有害事象を投与群別に表 2.7.6-51に示した。

比較的よくみられる因果関係を問わない有害事象は、GK664S群及びプラセボ群で、乾癬が2.6%（2/78例）及び5.1%（4/79例）、鼻咽頭炎が2.6%（2/78例）及び3.8%（3/79例）の被験者に認められた。6例で発現した乾癬は、いずれも治験薬塗布部位以外の乾癬の悪化であった。適用部位びらんは、GK664S群では認められず、プラセボ群での発現割合は2.5%（2/79例）であった。

比較的よくみられる因果関係が否定できない有害事象は、認められなかった。

表 2.7.6-51 比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で発現例数2例以上）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.17.1

	All AEs		Drug-Related AEs	
	GK664S	Placebo	GK664S	Placebo
［SOC］				
PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Analysis Set	78	79	78	79
Adverse events				
[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

総括報告書（5.3.5.1-1）表12-5から引用

3) 有害事象の分析

治験薬投与部位に発現した有害事象は、GK664S群では認められず、プラセボ群では、適用部位びらんが2例、適用部位刺激感が1例認められた。適用部位びらんの症状名は、それぞれ「びらん（頭皮）」及び「擦過傷（頭）」であり、いずれも原疾患の悪化に関連するもので治験薬との因果関係は否定された。

有害事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。中等度の有害事象は、GK664S群で1例（乾癬、そう痒症）にみられ、プラセボ群では認められなかった。この乾癬及びそう痒症の治験薬との因果関係は否定され、適切な処置（サトウザルベ軟膏20%、アレロック錠5、セレスタミン配合錠、アンテベート軟膏0.05%、ネリゾナ軟膏0.1%、エキザルベ、プロペト）により回復した。

投与群全体で、年齢及び性別による有害事象の発現頻度に対する明確な影響は認められなかった。

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では、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。

(4) 臨床検査

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。

2.7.6.5.2.5 結論

本治験の結果より、主要評価項目では投与群間で統計学的に有意な差が認められ、GK664Sの頭部の尋常性乾癬に対する有効性が検証された。安全性の面では、発生した有害事象はいずれも軽度又は中等度、かつ可逆的であり、GK664Sの安全性に臨床上大きな問題はないと考えた。

2.7.6.6 頭皮乾癬患者を対象としたGK664Sの第II相試験（投与時間の検討）／1.CG.03.SRE.2577（添付資料5.3.5.1-2）

2.7.6.6.1 治験方法の概要

治験標題：Evaluation of efficacy and tolerance of a shampoo containing clobetasol propionate 0.05% after different short contact application times in scalp psoriasis.（頭皮乾癬患者を対象とした投与時間（短時間）の違いによるGK664Sの有効性及び忍容性の評価）

治験責任医師：[redacted]

治験実施医療機関：[redacted]

治験期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発フェーズ：前期第II相

目的：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GK664Sの有効性及び忍容性を、Dermoval gel及びGK664Sプラセボを対照として評価する。

治験のデザイン：実薬及びプラセボ対照、ランダム化、単盲検、並行群間比較試験

対象：頭皮乾癬患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 年齢18歳から65歳の男女で、女性の場合は妊娠・出産の可能性がない患者（すなわち、経口避妊薬、子宮内避妊具、コンドーム、禁欲、閉経後、子宮摘出術又は卵巣摘出術、卵管結紮術）
(2) 一定の頭皮乾癬の症状を有する患者（紅斑、髪に付着した鱗屑、頭皮に付着した鱗屑、浸潤/肥厚スコアの合計が2以上）
(3) 社会保障制度に登録している患者
(4) 本治験参加の適格性を確認するための臨床検査を受けた患者
(5) 本治験の参加に伴う不便を受け入れることができる患者
(6) 文書による治験参加への同意が得られる患者

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

(1) 妊娠中又は授乳中の女性
(2) 投与開始日前2週間以内及び治験期間中に乾癬の局所療法を受ける患者
(3) 治験開始前3週間以内に乾癬の全身療法を受けた患者（レチノイドの場合は3カ月間）
(4) 石綿状癬のような高度の鱗屑を伴った頭皮乾癬患者
(5) ヒト免疫不全ウイルス又はB型/C型肝炎の検査結果が陽性である患者
(6) 治験薬の成分に対するアレルギー歴を有する患者
(7) 局所又は全身療法を必要とする基礎疾患又は他の皮膚疾患を有する患者
(8) 頭皮に細菌性、真菌性、ウイルス性又は他の感染性の病変を有する患者
(9) 治験開始前1カ月以内に生物医学的な試験に参加した患者
(10) 日常生活が不規則で本治験の参加に適さない患者（例：薬物依存、過剰な飲酒、夜型の生活など）
(11) 糖尿病を有する患者

(12) 以下の薬剤を使用してウォッシュアウト期間を経過していない患者

	薬剤	期間
局所療法	副腎皮質ステロイド	4週間
	その他の抗炎症薬	2週間
全身療法	デポステロイド（ケナコルト：トリアムシノロンアセトニド）	12週間
	短期間（4週間未満）作用性の副腎皮質ステロイド、又はその類似薬（テトラコサクチド）	4週間
	コルチゾールレベル又はHPA（視床下部－下垂体－副腎系）軸に影響を与えるすべての薬剤	4週間

目標症例数：60例（解析時：60例）

- GK664Sプラセボ群（プラセボ群）：12例（解析時：12例）
- GK664S 2.5 min群（2.5 min群）：12例（解析時：12例）
- GK664S 5 min群（5 min群）：12例（解析時：12例）
- GK664S 10 min群（10 min群）：12例（解析時：12例）
- Dermoval群（Dermoval群）：12例（解析時：12例）

＜症例数の設定根拠＞

中等症から重症の頭皮乾癬患者を対象にTemovate scalp applicationとそのプラセボとを比較した公表論文*では、検出力80%、有意水準5%、両側検定で解析した結果、治療2週後の総合改善度は各群10例で評価可能であることが示唆された。評価可能な症例数として50例を確保できるように、目標症例数は各群12例、試験全体で60例と設定した。

*：Olsen EA, Cram DL, Ellis CN et al. A double-blind, vehicle-controlled study of clobetasol propionate 0.05% (Temovate) scalp application in the treatment of moderate to severe scalp psoriasis. J Am Acad Dermatol 1991;24:443-447.

治験薬：GK664S、GK664Sプラセボ（プラセボ）、Dermoval gel

投与方法：GK664Sは、5 mL（短い髪）又は10 ml（長い髪）を濡れた髪に2.5、5又は10分間投与した後、洗い流した。プラセボは、5 mL（短い髪）又は10 ml（長い髪）を濡れた髪に10分間投与した後、洗い流した。Dermoval gelは、乾いた髪に投与した（投与後は洗い流さない）。治験薬は、1日1回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。

前治療：除外基準により、前治療を制限した。

併用療法：頭皮乾癬に対して治験薬以外の外用薬を併用しないこととした。治験中、すべての併用療法の投与量は変更しないこととした。

調査・観察項目：表 2.7.6-52のスケジュールに従い、調査・観察した。

評価基準：

(1) 有効性
  1) 主要評価項目：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
  2) 副次評価項目：各重症度スコア、そう痒、全般改善度

(2) 安全性
  1) 皮膚安全性（灼熱感）

2) 血漿中クロベタゾール濃度
3) 有害事象

(3) 患者アンケート

解析方法：

(1) 有効性

以下の項目について、Mann Whitneyの両側検定を用いて、有意水準5%として、GK664Sの各投与群及びDermoval群とプラセボ群とを比較した。

1) 主要評価項目

投与群ごと、visitごとに重症度合計スコア（紅斑、鱗屑（髪及び頭皮に付着したもの）、浸潤/肥厚の各重症度スコアを合計したもの）及びその変化率の要約統計量（平均、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を算出した。

2) 副次評価項目

a) 重症度スコア

頭皮を四分割し、部位ごとに各皮膚所見（紅斑、鱗屑（髪及び頭皮に付着したもの）、浸潤/肥厚）の重症度（表 2.7.6-53～表 2.7.6-55）を評価し、投与群ごと、visitごとに紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚の各重症度スコアの例数と割合を算出した。

b) そう痒

原疾患のそう痒をVAS（Visual Analogue Scale、0～10 cm）で評価し、投与群ごと、visitごとにVASの要約統計量（平均、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を算出した。

c) 全般改善度

全般改善度（表 2.7.6-56）を評価し、投与群ごと、visitごとに各スコアの例数と割合を算出した。

(2) 安全性

1) 有害事象

投与群ごとに有害事象の発現状況を集計した。

2) 皮膚刺激性（灼熱感）

灼熱感（表 2.7.6-57）を評価し、投与群ごと、visitごとに要約統計量（平均、標準偏差、最小値及び最大値）及び各スコアの例数と割合を算出した。

3) 血漿中GK664濃度

各評価時に血漿中GK664濃度を測定した。

表 2.7.6-52 調査・観察スケジュール

STUDY VISITS					
Procedures	**Screening**	**Baseline**	**Week 1**	**Week 2**	**Week 4**
Signature of informed consent	X				
Demographics, inclusion and non-inclusion criteria	X	X			
Concomitant Therapy	X	X	X	X	X
HIV / Hepatitis B/C Serology	X				
Physical examination	X				
Efficacy evaluation		X	X	X	X
Safety evaluation		X	X	X	X
Recording of Adverse Events			X	X	X
Blood samples			X	X	X
Acceptability questionnaire				X	
Product dispensation		D	R*	R*	
Final Report					X

* Or in case of premature termination of the study

総括報告書（5.3.5.1-2）「9.1 Overall study design and plan description」から引用

表 2.7.6-53 重症度スコア（紅斑）

Erythema:		Abnormal redness of the skin.
0	None:	No erythema.
0.5		
1	Mild:	Slight pinkness present.
1.5		
2	Moderate:	Definite redness easily recognized.
2.5		
3	Severe:	Intense redness.

総括報告書（5.3.5.1-2）「9.5.1.1 Efficacy measurements」から引用

表 2.7.6-54 重症度スコア（鱗屑）

Loose desquamation:		Squamae in the hair.
0	None:	No dandruff visible in the hair.
0.5		
1	Mild:	Some dandruff, which may often be fine, in the hair.
1.5		
2	Moderate:	Numerous flakes of dandruff present in the hair.
2.5		
3	Severe:	Presence of very numerous flakes of dandruff, which are usually large, in the hair.
Adherent desquamation:		Squamae attached to the scalp.
0	None:	No squamae visible on the scalp.
0.5		
1	Mild:	Some squamae, which may often be fine, on the scalp.
1.5		
2	Moderate:	Numerous flakes of desquamation present on the scalp.
2.5		
3	Severe:	Presence of very numerous flakes of desquamation, usually large, on the scalp.

総括報告書（5.3.5.1-2）「9.5.1.1 Efficacy measurements」から引用

表 2.7.6-55 重症度スコア（浸潤/肥厚）

Plaque thickening:		A thickening or elevation of a circumscribed lesion or plaque.
0	None:	No plaque thickening.
0.5		
1	Mild:	Slight thickening.
1.5		
2	Moderate:	Definite but not florid thickening.
2.5		
3	Severe:	Marked, solid thickening.

総括報告書（5.3.5.1-2）「9.5.1.1 Efficacy measurements」から引用

表 2.7.6-56 全般改善度の定義

Global Improvement:		Investigator's Global Assessment of Improvement from baseline
5	Clear:	100% Clear (All signs and symptoms of disease have resolved)
4	Almost Clear:	90-99% Improvement (Only minimal residual signs and symptoms remain)
3	Marked Improvement:	75-89% Improvement (Majority of the signs and symptoms have resolved)
2	Moderate Improvement:	50-74% Improvement (Significant improvement, but many signs and symptoms remain)
1	Minimal Improvement:	25-49% Improvement (Slight overall improvement, but not clinically significant)
0	No Change:	0-24% Improvement (Overall severity similar to baseline)
-1	Worse:	Worse (Worse than baseline)

総括報告書（5.3.5.1-2）「9.5.1.1 Efficacy measurements」から引用

表 2.7.6-57 灼熱感の定義

Burning:		Prickling pain sensation
0	None:	No stinging/burning.
0.5		
1	Mild:	Slight warm/stinging sensation; not really bothersome.
1.5		
2	Moderate:	Definite warm/stinging sensation that is somewhat bothersome.
2.5		
3	Severe:	Hot/stinging sensation that has caused definite discomfort.

総括報告書（5.3.5.1-2）「9.5.1.1 Efficacy measurements」から引用

2.7.6.6.2 結果

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

60例が本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。

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱を表 2.7.6-58に示した。本治験では、治験実施計画書からの重要な逸脱として、来院スケジュールの不遵守が1例に認められた。

表 2.7.6-58 治験実施計画書からの逸脱

Reason	Clobetasol shampoo vehicle 10 min N = 12 n (%)	Clobetasol shampoo 2.5 min N = 12 n (%)	Clobetasol shampoo 5 min N = 12 n (%)	Clobetasol shampoo 10 min N = 12 n (%)	Dermoval™ Gel N = 12 n (%)	Total N = 60 n (%)
Major deviations						
Adherence to schedule	1 (8.3)					1 (1.7)
Minor deviations						
Exclusion criteria	1 (8.3)		2 (16.7)	1 (8.3)		4 (6.7)
Total score	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)			3 (5.0)
Blood sampling timing	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	5 (41.6)	1 (8.3)	9 (15)
Treatment interruption				1 (8.3)	1 (8.3)	2 (3.3)
Interfering therapy				1 (8.3)		1(1.7)
Others	2 (16.7)		2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	7 (11.7)

N.B. Subjects could deviate for more than one reason as described above.
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 1から引用

(3) 解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6-59に示した。有効性の主要評価項目は、ランダム化された60例のITT（Intention-to-treat）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。

表 2.7.6-59 解析したデータセット

Analysis	Clobetasol shampoo vehicle 10 min N = 12 n (%)	Clobetasol shampoo 2.5 min N = 12 n (%)	Clobetasol shampoo 5 min N = 12 n (%)	Clobetasol shampoo 10 min N = 12 n (%)	Dermoval™ gel N = 12 n (%)	Total N = 12 n (%)
Intention-to-Treat	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	60 (100)
Per-Protocol						
Week 1	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	60 (100)
Week 2	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	60 (100)
Week 4	11 (91.6)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	59 (98.3)

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 2から引用

2.7.6.6.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

患者の人口統計学的特性を表 2.7.6-60に示した。

各群の年齢（平均）は30.3～34.2歳であり、投与群間に違いは認められなかった。性別は男性が38.3%（23/60例）、女性が61.7%（37/60例）であり、Dermoval群でのみ男性が多く組み入れられた。人種の内訳は、10 min群の1例（Mongoloid）を除いて、Caucasoidであった。

表 2.7.6-60 患者の人口統計学的特性

Demographics	**Clobetasol shampoo vehicle 10 min N = 12**	**Clobetasol shampoo 2.5 min N = 12**	**Clobetasol shampoo 5 min N = 12**	**Clobetasol shampoo 10 min N = 12**	**Dermo-val™ gel N = 12**	**Total N = 60**
Age						
Mean ± SD	30.9 ± 9.1	34.2 ± 13.5	30.3 ± 9.3	30.3 ± 12.2	31.6 ± 8.9	31.5 ± 10.5
Min	19	21	24	21	22	19
Max	45	63	57	56	50	63
Gender						
Male n (%)	5 (41.7)	2 (16.7)	4 (33.3)	5 (41.7)	7 (58.3)	23 (38.3)
Female n (%)	7 (58.3)	10 (83.3)	8 (66.7)	7 (58.3)	5 (41.7)	37 (61.7)
Race						
White / Caucasoid n (%)	11 (91.7)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	59 (98.3)
Yellow / Mongoloid n (%)	1 (8.3)					1 (1.7)
Skin Phototype						
I					1 (8.3)	1 (1.7)
II	2 (16.7)	4 (33.3)	3 (25.0)	6 (50.0)	3 (25.0)	18 (30.0)
III	6 (50.0)	7 (58.3)	5 (41.7)	4 (33.3)	3 (25.0)	25 (41.7)
IV	4 (33.3)	1 (8.3)	4 (33.3)	2 (16.7)	5 (41.7)	16 (26.7)

Age was calculated at baseline by assuming 362.25 days in a year.

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 4から引用

2.7.6.6.2.3 有効性

(1) 主要評価項目（重症度合計スコア）

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2.7.6-61に、各評価時の治療開始日からの重症度合計スコアの変化率を表 2.7.6-62に示した。

重症度合計スコアの治療開始日から投与1週後の変化率（平均）は、2.5 min群、5 min群、10 min群、Dermoval群のいずれの群も、プラセボ群と比較して、有意に改善していた。

重症度合計スコアの治療開始日から投与2週後の変化率（平均）は、2.5 min群、5 min群、10 min群、Dermoval群でそれぞれ、-75.7%、-56.0%、-78.3%、-94.1%であり、プラセボ群の-8.4%と比較して、有意に改善していた。

また、重症度合計スコアの治療開始日から投与4週後（フォローアップ）の変化率（平均）は、10 min群及びDermoval群で、プラセボ群と比較して有意に改善していた。

表 2.7.6-61 各評価時の重症度合計スコア

Treatment	Visit	N	Mean	SD	SEM	MIN	MAX	p-value *
CLOBETASOL Vehicle 10 min (N=12)	Baseline	12	4.34	2.23	0.64	1.5	8.9	
	Week 1	12	3.77	2.12	0.61	0.4	7.8	
	Week 2	12	3.92	2.15	0.62	0.3	7.8	
	Week 4	11	4.23	1.93	0.58	0.8	8.5	
CLOBETASOL 2.5 min (N=12)	Baseline	12	5.84	2.64	0.76	2.5	11.0	0.1183
	Week 1	12	2.60	1.71	0.49	1.0	6.9	0.1405
	Week 2	12	1.35	1.27	0.37	0.0	4.1	0.0078
	Week 4	12	4.28	1.95	0.56	1.1	8.3	0.9019
CLOBETASOL 5 min (N=12)	Baseline	12	4.70	2.88	0.83	1.9	10.0	0.8623
	Week 1	12	2.53	2.20	0.63	0.0	6.8	0.1839
	Week 2	12	2.20	2.55	0.73	0.0	8.1	0.0374
	Week 4	12	3.79	2.55	0.74	0.1	9.0	0.3556
CLOBETASOL 10 min (N=12)	Baseline	12	4.79	1.86	0.54	3.0	7.8	0.5629
	Week 1	12	1.44	1.83	0.53	0.0	6.5	0.0093
	Week 2	12	0.99	1.53	0.44	0.0	5.0	0.0014
	Week 4	12	3.02	2.60	0.75	0.3	7.3	0.1754
DERMOVAL Gel (N=12)	Baseline	12	5.09	1.95	0.56	2.5	9.0	0.3697
	Week 1	12	1.30	0.82	0.24	0.0	2.8	0.0046
	Week 2	12	0.29	0.35	0.10	0.0	1.0	0.0001
	Week 4	12	1.89	1.77	0.51	0.1	6.8	0.0074

*p-value for comparison versus vehicle by Mann-Whitney two-sided test.

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 7から引用

表 2.7.6-62 各評価時の治療開始日からの重症度合計スコアの変化率

Treatment	Visit	N	Mean	SD	SEM	MIN	MAX	p-value *
CLOBETASOL Vehicle 10 min (N=12)	Week 1	12	-7.13	54.83	15.83	-83.3	133.3	
	Week 2	12	-8.41	38.57	11.14	-88.9	47.1	
	Week 4	11	-1.57	37.76	11.38	-50.0	82.4	
CLOBETASOL 2.5 min (N=12)	Week 1	12	-52.53	22.39	6.46	-83.3	-16.7	0.0079
	Week 2	12	-75.66	19.85	5.73	-100.0	-33.3	0.0003
	Week 4	12	-20.49	33.59	9.70	-79.5	50.0	0.2815
CLOBETASOL 5 min (N=12)	Week 1	12	-46.67	32.30	9.33	-100.0	0.0	0.0225
	Week 2	12	-55.97	39.08	11.28	-100.0	0.0	0.0165
	Week 4	12	-6.85	60.90	17.58	-97.5	137.5	0.7119
CLOBETASOL 10 min (N=12)	Week 1	12	-72.21	28.75	8.30	-100.0	-3.7	0.0020
	Week 2	12	-78.27	31.22	9.01	-100.0	-19.2	0.0007
	Week 4	12	-41.41	35.31	10.19	-96.4	0.0	0.0453
DERMOVAL Gel (N=12)	Week 1	12	-70.48	21.44	6.19	-100.0	-40.0	0.0007
	Week 2	12	-94.09	8.87	2.56	-100.0	-69.2	0.0001
	Week 4	12	-64.58	22.28	6.43	-97.7	-25.0	0.0002

*p-value for comparison versus vehicle by Mann-Whitney two-sided test.
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 8から引用

(2) 副次評価項目

1) 重症度スコア

各評価時の重症度スコアを表 2.7.6-63～表 2.7.6-66に示した。

表 2.7.6-63 各評価時の重症度スコア（紅斑）

Treatment	Visit	N	Mean	SD	SEM	MIN	MAX	p-value *
CLOBETASOL Vehicle 10 min (N=12)	Baseline	12	0.78	0.64	0.18	0.0	2.0	
	Week 1	12	0.79	0.79	0.23	0.0	2.0	
	Week 2	12	0.89	0.71	0.20	0.0	2.0	
	Week 4	11	0.97	0.78	0.24	0.0	2.0	
CLOBETASOL 2.5 min (N=12)	Baseline	12	1.09	0.82	0.24	0.0	2.5	0.3669
	Week 1	12	0.69	0.69	0.20	0.0	2.0	0.8603
	Week 2	12	0.28	0.39	0.11	0.0	1.0	0.0243
	Week 4	12	0.81	0.69	0.20	0.0	2.0	0.7808
CLOBETASOL 5 min (N=12)	Baseline	12	0.86	0.81	0.23	0.0	2.0	0.9534
	Week 1	12	0.46	0.68	0.20	0.0	2.3	0.2800
	Week 2	12	0.39	0.64	0.19	0.0	1.9	0.0872
	Week 4	12	0.70	0.66	0.19	0.0	1.9	0.4558
CLOBETASOL 10 min (N=12)	Baseline	12	1.02	0.59	0.17	0.0	2.0	0.3360
	Week 1	12	0.17	0.40	0.12	0.0	1.4	0.0234
	Week 2	12	0.10	0.23	0.07	0.0	0.8	0.0041
	Week 4	12	0.72	0.77	0.22	0.0	1.9	0.4711
DERMOVAL Gel (N=12)	Baseline	12	1.20	0.75	0.22	0.0	2.5	0.1533
	Week 1	12	0.35	0.42	0.12	0.0	1.1	0.2470
	Week 2	12	0.11	0.21	0.06	0.0	0.5	0.0049
	Week 4	12	0.52	0.58	0.17	0.0	2.0	0.2135

Score: 0 = None, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe.

*p-value for comparison versus vehicle by Mann-Whitney two-sided test.

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 9から引用

表 2.7.6-64 各評価時の重症度スコア（髪に付着した鱗屑）

Treatment	Visit	N	Mean	SD	SEM	MIN	MAX	p-value *
CLOBETASOL Vehicle 10 min (N=12)	Baseline	12	1.58	0.66	0.19	0.5	2.5	
	Week 1	12	1.19	0.74	0.21	0.0	2.4	
	Week 2	12	1.26	0.70	0.20	0.3	2.1	
	Week 4	11	1.47	0.84	0.25	0.0	2.5	
CLOBETASOL 2.5 min (N=12)	Baseline	12	1.93	0.42	0.12	1.4	2.8	0.2221
	Week 1	12	0.66	0.44	0.13	0.0	1.3	0.0822
	Week 2	12	0.48	0.38	0.11	0.0	1.3	0.0048
	Week 4	12	1.78	0.62	0.18	0.6	2.5	0.5159
CLOBETASOL 5 min (N=12)	Baseline	12	1.40	0.66	0.19	0.0	2.1	0.4863
	Week 1	12	0.70	0.66	0.19	0.0	1.8	0.1099
	Week 2	12	0.66	0.69	0.20	0.0	2.0	0.0394
	Week 4	12	1.44	0.99	0.28	0.0	3.0	0.9507
CLOBETASOL 10 min (N=12)	Baseline	12	1.63	0.86	0.25	0.0	2.8	0.9767
	Week 1	12	0.80	0.84	0.24	0.0	2.4	0.2021
	Week 2	12	0.44	0.57	0.16	0.0	1.9	0.0039
	Week 4	12	1.13	0.89	0.26	0.0	2.5	0.4035
DERMOVAL Gel (N=12)	Baseline	12	1.48	0.74	0.21	0.4	2.5	0.7276
	Week 1	12	0.69	0.50	0.14	0.0	1.5	0.0987
	Week 2	12	0.18	0.22	0.06	0.0	0.5	0.0001
	Week 4	12	0.70	0.45	0.13	0.1	1.8	0.0206

Score: 0 = None, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe.

*p-value for comparison versus vehicle by Mann-Whitney two-sided test.

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 10から引用

表 2.7.6-65 各評価時の重症度スコア（頭皮に付着した鱗屑）

Treatment	Visit	N	Mean	SD	SEM	MIN	MAX	p-value *
CLOBETASOL Vehicle 10 min (N=12)	Baseline	12	1.33	1.12	0.32	0.0	2.9	
	Week 1	12	1.24	0.83	0.24	0.0	2.5	
	Week 2	12	1.07	0.86	0.25	0.0	2.4	
	Week 4	11	1.20	0.67	0.20	0.0	2.0	
CLOBETASOL 2.5 min (N=12)	Baseline	12	1.65	0.93	0.27	0.0	3.0	0.6213
	Week 1	12	0.71	0.65	0.19	0.0	2.3	0.0812
	Week 2	12	0.33	0.45	0.13	0.0	1.4	0.0184
	Week 4	12	1.20	0.79	0.23	0.1	2.5	0.9019
CLOBETASOL 5 min (N=12)	Baseline	12	1.42	1.18	0.34	0.0	3.0	0.7714
	Week 1	12	0.73	0.96	0.28	0.0	3.0	0.1012
	Week 2	12	0.59	0.93	0.27	0.0	2.6	0.1157
	Week 4	12	1.00	0.94	0.27	0.1	3.0	0.4219
CLOBETASOL 10 min (N=12)	Baseline	12	1.43	0.71	0.20	0.5	2.5	0.7934
	Week 1	12	0.32	0.61	0.18	0.0	2.1	0.0096
	Week 2	12	0.28	0.62	0.18	0.0	1.9	0.0068
	Week 4	12	0.79	0.76	0.22	0.0	2.0	0.2162
DERMOVAL Gel (N=12)	Baseline	12	1.50	0.76	0.22	0.0	2.8	0.8618
	Week 1	12	0.17	0.23	0.07	0.0	0.8	0.0022
	Week 2	12	0.00	0.00	0.00	0.0	0.0	0.0001
	Week 4	12	0.51	0.69	0.20	0.0	2.0	0.0371

Score: 0 = None, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe.

*p-value for comparison versus vehicle by Mann-Whitney two-sided test.

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 11から引用

表 2.7.6-66 各評価時の重症度スコア（浸潤/肥厚）

Treatment	Visit	N	Mean	SD	SEM	MIN	MAX	p-value *
CLOBETASOL Vehicle 10 min (N=12)	Baseline	12	0.65	0.69	0.20	0.0	1.8	
	Week 1	12	0.55	0.64	0.18	0.0	1.8	
	Week 2	12	0.70	0.62	0.18	0.0	1.8	
	Week 4	11	0.59	0.68	0.21	0.0	2.0	
CLOBETASOL 2.5 min (N=12)	Baseline	12	1.18	0.94	0.27	0.0	3.0	0.1299
	Week 1	12	0.55	0.69	0.20	0.0	2.0	0.7901
	Week 2	12	0.26	0.43	0.12	0.0	1.1	0.1067
	Week 4	12	0.49	0.57	0.17	0.0	1.9	0.8501
CLOBETASOL 5 min (N=12)	Baseline	12	1.02	1.08	0.31	0.0	3.0	0.4287
	Week 1	12	0.65	0.88	0.26	0.0	2.5	1.0000
	Week 2	12	0.56	0.84	0.24	0.0	2.3	0.3621
	Week 4	12	0.66	1.01	0.29	0.0	3.0	0.9497
CLOBETASOL 10 min (N=12)	Baseline	12	0.72	0.66	0.19	0.0	2.0	0.6386
	Week 1	12	0.15	0.34	0.10	0.0	1.1	0.0471
	Week 2	12	0.17	0.40	0.12	0.0	1.3	0.0202
	Week 4	12	0.39	0.53	0.15	0.0	1.5	0.6580
DERMOVAL Gel (N=12)	Baseline	12	0.92	0.69	0.20	0.0	2.0	0.2773
	Week 1	12	0.09	0.22	0.06	0.0	0.8	0.0233
	Week 2	12	0.00	0.00	0.00	0.0	0.0	0.0011
	Week 4	12	0.16	0.31	0.09	0.0	1.0	0.0839

Score: 0 = None, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe.

*p-value for comparison versus vehicle by Mann-Whitney two-sided test.

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 12から引用

2) そう痒

各評価時のそう痒（VAS値）を表 2.7.6-67に示した。

治療期間中、プラセボ群を含めたすべての投与群で、VAS値（平均）が減少した。投与2週後のVAS値（平均）では、プラセボ群と比較してDermoval群のみが有意に改善した。

表 2.7.6-67 各評価時のそう痒（VAS値）

Treatment	Visit	N	Mean	SD	SEM	MIN	MAX	p-value *
CLOBETASOL Vehicle 10 min (N=12)	Baseline	12	4.12	2.92	0.84	0.0	9.6	
	Week 1	12	2.82	2.47	0.71	0.0	7.3	
	Week 2	12	2.66	2.64	0.76	0.0	7.1	
	Week 4	11	2.50	2.56	0.77	0.0	8.3	
CLOBETASOL 2.5 min (N=12)	Baseline	12	6.00	1.90	0.55	3.1	9.5	0.1055
	Week 1	12	1.99	2.24	0.65	0.0	6.3	0.5604
	Week 2	12	1.39	1.96	0.57	0.0	5.9	0.1336
	Week 4	12	4.53	2.44	0.71	0.0	7.7	0.0523
CLOBETASOL 5 min (N=12)	Baseline	12	4.34	3.42	0.99	0.0	9.8	1.0000
	Week 1	12	1.25	2.31	0.67	0.0	6.5	0.0722
	Week 2	12	1.13	1.62	0.47	0.0	4.8	0.0880
	Week 4	12	3.46	3.54	1.02	0.0	8.4	0.6885
CLOBETASOL 10 min (N=12)	Baseline	12	2.83	2.20	0.63	0.0	6.6	0.2470
	Week 1	12	1.59	2.54	0.73	0.0	7.6	0.1774
	Week 2	12	0.95	1.45	0.42	0.0	4.6	0.0539
	Week 4	12	2.83	2.60	0.75	0.0	6.5	0.7812
DERMOVAL Gel (N=12)	Baseline	12	3.56	3.57	1.03	0.0	8.6	0.7039
	Week 1	12	1.48	2.82	0.81	0.0	9.2	0.1056
	Week 2	12	0.08	0.16	0.05	0.0	0.5	0.0006
	Week 4	12	0.92	1.13	0.33	0.0	3.0	0.0778

Scale from 0 to 10 cm.
*p-value for comparison versus vehicle by Mann-Whitney two-sided test.
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 13から引用

3) 全般改善度

投与2週後の全般改善度を表 2.7.6-68に示した。

投与2週後の全般改善度が「Clear」である割合は、プラセボ群で0%（0/12例）、2.5 min群で25%（3/12例）、5 min群で33%（4/12例）、10 min群で75%（9/12例）、Dermoval群で83%（10/12例）であった。Dermoval群では、100%（12/12例）が投与2週後の全般改善度が「Clear」又は「Alomost Clear」であった。

表 2.7.6-68 投与2週後の全般改善度

Treatment	No change n (%)	Minimal Improvement n (%)	Moderate Improvement n (%)	Marked Improvement n (%)	Almost Clear n (%)	Clear n (%)
Clobetasol Vehicle 10 min N = 12	6 (50.0)	3 (25.0)	2 (16.7)	0	1 (8.3)	0
Clobetasol 2.5 min N = 12	0	1 (8)	1 (8)	2 (17)	5 (42)	3 (25)
Clobetasol 5 min N = 12	2 (17)	1 (8)	4 (33)	0	1 (8)	4 (33)
Clobetasol 10 min N = 12	2 (17)	1 (8)	0	0	0	9 (75)
Dermoval gel N = 12	0	0	0	0	2 (17)	10 (83)

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14から引用

(3) 患者アンケート

有効性と忍容性に関するアンケートを実施した結果、多数の被験者が、既存の治療薬よりも本治験薬が有効であると回答した。GK664Sを使用した投与群では、83～100%の被験者が有効であると回答した。多くの被験者が、美容面や髪の状態に対して満足していると回答した。また、被験者の1/3が、シャンプーのすすぎやすさに満足できないと回答した。更に、投与時間として10分は、患者にとって長すぎるという印象であった。

2.7.6.6.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬の投与量を表 2.7.6-69に示した。

最終日に治験薬を投与しなかった被験者が、10 min群及びDermoval群に1例ずつ認められた。治験薬の使用量は、GK664Sを使用した投与群では、10 min群が最も多かった。

表 2.7.6-69 治験薬の投与量

Treatment	Subjects	Number of tubes	Returned Tubes		Minimum estimate (1)		Adjusted estimate (2)		Maximum estimate (3)	
	N	N	N	%	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
CLOBETASOL Vehicle 10 min	12	36	33	92	116.0	57.81	121.6	50.98	141.0	51.88
CLOBETASOL 2.5 min	12	36	36	100	134.9	45.14	134.9	45.14	134.9	45.14
CLOBETASOL 5 min	12	36	34	94	139.3	61.70	147.9	66.27	156.0	63.54
CLOBETASOL 10 min	12	36	35	97	148.9	81.44	148.9	81.44	157.3	69.55
DERMOVAL Gel	12	48	48	100	56.60	22.27	56.60	22.27	56.60	22.27

(1) Assumes all non-returned tubes were not used, (2) Assumes non-returned tubes were used in the same way as returned tubes, (3) Assumes all non-returned tubes were completely used

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 6から引用

(2) 有害事象

有害事象の因果関係は、「Definitely unrelated」、「Unlikely」、「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」の5分類とした。「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」の有害事象を因果関係が否定できない事象とした。有害事象は、COSTARTを用いて読み替えて集計した。

有害事象の発現状況を表 2.7.6-70に、重症度別の有害事象を表 2.7.6-71に、器官分類別の有害事象を表 2.7.6-72に示した。

安全性を評価した60例の被験者のうち35.0%(21/60例)に、40件の有害事象が認められた。26.7%（16／60例）25件の有害事象が、burningやprickling sensation（すなわち、皮膚不快感）のような皮膚科学に関連する有害事象であった。この内、10 min群及びDermoval群に1例ずつ発現したfolliculitisは因果関係が否定できず、Dermoval群に1例発現したtelangiectasia及びプラセボ群に1例発現したtight sensations on scalp psoriatic plaquesは因果関係が否定された。

主な有害事象としてburningが、プラセボ群で16.7%（2/12例）、2.5 min群で8.3%（1/12例）、5 min群で0%（0/12例）、10 min群で16.7%（2/12例）、Dermoval群で33.3%（4/12例）に発現した。

全身性及び皮膚科学に関連しない局所性の有害事象は、20.0%（12/60例）の被験者に15件認められた。これらの有害事象と治験薬との因果関係は否定された。

有害事象の重症度は、プラセボ群で1例発現したamygdalectomyが中等度と判定されたが、その他の有害事象はすべて軽度と判定された。

表 2.7.6-70 有害事象の発現状況

	Clobetasol shampoo vehicle 10 min N = 12		**Clobetasol shampoo 2.5 min N = 12**		**Clobetasol shampoo 5 min N = 12**		**Clobetasol shampoo 10 min N = 12**		**Dermoval gel N = 12**	
	Event n	Subject n (%)	Event n	Subject n (%)	Event n	Subject n (%)	Event n	Subject n (%)	Event n	Subject n (%)
Related[1]										
Dermatologic	4	4 (33.3)	5	3 (25)	-	-	4	2 (16.6)	10	7 (58.3)
Nondermatologic	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Not Related										
Dermatologic	1	1 (8.3)	-	-	-	-	-	-	1	1 (8.3)
Nondermatologic	3	3 (25)	5	2 (16.6)	2	2 (16.6)	2	2 (16.6)	3	3 (25)

1：Related = possibly, probably, or definitely related

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 16から引用

表 2.7.6-71 重症度別の有害事象

Severity	CLOBETASOL Vehicle 10 min		CLOBETASOL 2.5 min		CLOBETASOL 5 min		CLOBETASOL 10 min		DERMOVAL Gel	
	Nb of AE	Nb of subjects	Nb of AE	Nb of subjects	Nb of AE	Nb of subjects	Nb of AE	Nb of subjects	Nb of AE	Nb of subjects
Mild	7	4	10	4	2	2	6	4	14	7
Moderate	1	1	.	.	.	.	.	.	.	.
Total	8	4	10	4	2	2	6	4	14	7

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 17から引用

表 2.7.6-72 器官分類別の有害事象

Body sy	Costart term	CLOBETASOL Vehicle 10 min		CLOBETASOL 2.5 min		CLOBETASOL 5 min		CLOBETASOL 10 min		DERMOVAL Gel	
		Nb of AE	Nb of subjects	Nb of AE	Nb of subjects	Nb of AE	Nb of subjects	Nb of AE	Nb of subjects	Nb of AE	Nb of subjects
BODY	HEADACHE	1	1	5	2	.	.	.	.	1	1
	PAIN ABDO	.	.	.	.	.	.	1	1	.	.
	SURGICAL/MED/PROC	1	1	.	.	.	.	.	.	.	.
	Total	2	2	5	2	.	.	1	1	1	1
CV	Total	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1
	VASC DIS	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1
DIG	TOOTH DIS	.	.	.	.	.	.	1	1	.	.
	Total	.	.	.	.	.	.	1	1	.	.
MS	TENDON DIS	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1
	Total	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1
NER	INSOMNIA	1	1	.	.	.	.	.	.	.	.
	Total	1	1	.	.	.	.	.	.	.	.
RES	PHARYNGITIS	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1
	Total	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1
SKIN	DISCOMFORT SKIN	5	4	5	3	.	.	2	2	8	7
	EDEMA SKIN	.	.	.	.	.	.	1	1	.	.
	INFECT SKIN	.	.	.	.	.	.	1	1	2	2
	Total	5	4	5	3	.	.	4	2	10	7
UG	Total	.	.	.	.	2	2	.	.	.	.
	VAGINITIS	.	.	.	.	1	1	.	.	.	.
	VULVOVAGINITIS	.	.	.	.	1	1	.	.	.	.

BODY : Body as a whole、CV : Cardiovascular、DIG : Digestive system、MS : Metabolic and nutritional disorders、NER : Nervous system、RES : Respiratory system、SKIN : Skin and appendages、UG : Urogenital system
総括報告書（5.3.5.1-2）14.4.1から引用

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

本治験では、死亡例及び治験の中止に至った有害事象はみられなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群に1例（患者番号：41）みられた。「Amygdalotomy（扁桃体破壊）」は、治験薬投与2週間以内に発現し、手術による入院が必要とされるものであった。治験薬との因果関係は「Unlikely」と判断された。治験薬の投与は中止せず、治験を継続した。

(4) 皮膚刺激性（灼熱感）

いずれの投与群でも、ごくわずかな灼熱感（スコア平均：0～0.54）が認められた。

中等度（スコア2）以上の灼熱感は、Dermoval群では治療開始日で1例、10 min群では治療開始日及び投与4週後で1例ずつ、5 min群では治療開始日及び投与1週後で1例ずつ、プラセボ群では治療開始日で2例、投与1週後で1例が認められた。2.5 min群では、中等度以上の灼熱感は認められなかった。

(5) 血漿中クロベタゾール濃度

血漿中クロベタゾール濃度（定量限界：0.2 ng/mL）は、投与1週後のDermoval群でのみ1例検出された（0.36 ng/mL）。

2.7.6.6.2.5 結論

頭部尋常性患者を対象にGK664Sの有効性を検討した結果、いずれの投与時間（2.5、5又は10分間）でも、投与2週後にDermoval gelと同等の有効性を示した。また、2週間のフォローアップ期間を経過した投与4週後では、投与時間を10分間としたGK664SはDermoval gelと同等の有効性を示した。局所安全性は、良好であった。死亡例及び治験の中止に至った有害事象は、みられなかった。プラセボの投与により、中等度の重篤な有害事象「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。その他の有害事象の重症度は、すべて軽度であった。

2.7.6.7 頭皮乾癬患者を対象としたGK664Sの第II相試験（投与方法及び投与時間の検討）／1.CG.03.SRE.2591（添付資料5.3.5.1-3）

2.7.6.7.1 治験方法の概要

治験標題：Parallel group comparison of a 3-week treatment with clobetasol propionate 0.05% shampoo following different application patterns - a pilot study in patient with scalp psoriasis.（GK664Sを異なる投与方法で3週間投与した場合の並行群間比較試験：頭皮乾癬患者を対象としたパイロット試験）

治験責任医師：[redacted] 他、計13名

実施医療機関：フランスにある計13の施設

治験期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発フェーズ：前期第II相

目的: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。更に、乾いた髪に最適な投与時間を選択すること及び、GK664Sと対照薬（Daivonex scalp solution）の有効性を比較することを目的とする。

治験のデザイン：ランダム化、単盲検、並行群間比較、多施設共同試験

対象：頭皮乾癬患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 年齢18歳から70歳の男女
(2) 女性の場合は、妊娠・出産の可能性がない患者（すなわち、経口避妊薬、子宮内避妊具、コンドーム、禁欲、閉経後、子宮摘出術又は卵巣摘出術、卵管結紮術）
(3) 一定の頭皮乾癬の症状を有する患者（紅斑、頭皮に付着した鱗屑、浸潤/肥厚スコアが1以上ずつ）。原疾患が4 cm^2以上の頭皮に罹患している患者
(4) 社会保障制度に登録している患者
(5) 本治験参加の適格性を確認するための臨床検査を受けた患者
(6) 本治験の参加に伴う不便を受け入れることができる患者
(7) 文書による治験参加への同意が得られる患者

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

(1) 妊娠中、授乳中又は治験開始前2カ月以内に妊娠を計画している患者
(2) 石綿状癬のような高度の鱗屑を伴った頭皮乾癬患者
(3) 治験薬の成分に対するアレルギー歴を有する患者
(4) 治験薬の評価に影響を与えるような局所又は全身療法を必要とする基礎疾患又は他の皮膚疾患を有する患者
(5) 治験開始前1カ月以内に生物医学的な試験に参加した患者
(6) 日常生活が不規則で本治験の参加に適さない患者（例：薬物依存、過剰な飲酒、過度又は長時間の日光暴露を受ける患者など）
(7) 糖尿病を有する患者
(8) カルシウム代謝障害を有する患者
(9) 以下の薬剤を使用してウォッシュアウト期間を経過していない患者

	薬剤	期間
局所療法	副腎皮質ステロイド、 Daivonexスカルプローション又はゲル	4週間
	PUVA療法	3週間
	他の抗炎症剤、タール剤、サリチル酸ワセリン	2週間
全身療法	メトトレキサート、シクロスポリン	16週間
	デポステロイド（ケナコルト）	12週間
	短期間（4週間未満）作用性の副腎皮質ステロイド、 又はその類似薬（テトラコサクチド）	12週間

(10) その他、治験期間中に局所又は全身療法を実施する予定のある患者

目標症例数：60例（解析時：59例）

・Dry HairにGK664Sを15分投与群（DH 15 min群）：15例（解析時：15例）
・Dry HairにGK664Sを10分投与群（DH 10 min群）：15例（解析時：14例）
・Wet HairにGK664Sを10分投与群（WH 10 min群）：15例（解析時：15例）
・Daivonex scalp solution投与群（Daivonex群）：15例（解析時：15例）

＜症例数の設定根拠＞

中等症から重症の頭皮乾癬患者を対象にTemovate scalp applicationとそのプラセボとを比較した公表論文*では、検出力80%、有意水準5%、両側検定で解析した結果、治療2週後の総合改善度は各群10例で評価可能であることが示唆された。本治験はパイロット試験であり、目標症例数は各群15例と設定した。

*：Olsen EA, Cram DL, Ellis CN et al. A double-blind, vehicle-controlled study of clobetasol propionate 0.05% (Temovate) scalp application in the treatment of moderate to severe scalp psoriasis. J Am Acad Dermatol 1991;24:443-447.

治験薬：GK664S、Daivonex scalp solution

投与方法：GK664Sは、5又は10 ml（短い髪又は長い髪）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。Daivonex scalp solutionは、最大60 mL/週を1日2回、乾いた髪に投与した。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。

前治療：除外基準により、前治療を制限した。

併用療法：治験中、すべての併用療法の投与量は変更しないこととした。

調査・観察項目：表 2.7.6-73のスケジュールに従い、調査・観察した。

評価基準：

(1) 有効性
  1) 主要評価項目：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
  2) 副次評価項目：重症度スコア、そう痒、全般改善度
(2) 安全性
  1) 有害事象
  2) 皮膚安全性（灼熱感）
(3) 患者アンケート

解析方法：

(1) 有効性

重症度スコア及びそう痒について、Mann Whitneyの両側検定を用いて、有意水準5%として、GK664Sの各投与群とDaivonex群とを比較した。

1) 主要評価項目：重症度合計スコア

投与群ごと、評価時期ごとに重症度合計スコア（紅斑、鱗屑（髪及び頭皮に付着したもの）、浸潤/肥厚の各重症度スコアを合計したもの）及びその減少率の要約統計量（平均、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を算出した。

2) 副次評価項目

a) 重症度スコア：各皮膚所見（紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚）の重症度（表 2.7.6-74～表 2.7.6-77）を評価し、投与群ごと、visitごとに紅斑、鱗屑（髪及び頭皮に付着したもの）、浸潤/肥厚の各重症度スコアの要約統計量（平均、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を算出した。

b) そう痒：原疾患のそう痒をVAS（0～10 cm）で評価し、投与群ごと、visitごとにVASの要約統計量（平均、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を算出した。

c) 全般改善度：全般改善度（表 2.7.6-77）を評価し、投与群ごと、visitごとに各スコアの例数と割合を算出した。

(2) 安全性

1) 有害事象

投与群ごとに有害事象の発現状況を集計した。

2) 灼熱感

灼熱感（表 2.7.6-78）を評価し、投与群ごと、visitごとに要約統計量（平均、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を算出した。Kruskal-Wallisの両側検定を用いて、投与群を比較した。

表 2.7.6-73 調査・観察スケジュール

STUDY VISITS					
Procedures	**Baseline***	**Week 1**	**Week 2**	**Week 3**	**Week 6**
Signature of informed consent	X				
Demographics, inclusion and exclusion criteria	X				
Urinary pregnancy test	X				X
Concomitant Therapy	X	X	X	X	X
Efficacy evaluation	X	X	X	X	X
Safety evaluation	X	X	X	X	X
Recording of Adverse Events		X	X	X	X
Acceptability questionnaire				X	
Product dispensation	Dispensed	Returned**	Returned**	Returned	
Final Report		X**	X**	X**	X

*Baseline = Day 0; Day 1 = First full day of treatment. **In case of premature termination of the study.
総括報告書（5.3.5.1-3）Table Iから引用

表 2.7.6-74 重症度スコア（紅斑）

Erythema:	Abnormal redness of the skin.	
0	None:	No erythema.
0.5		
1	Mild:	Slight pink color of the skin.
1.5		
2	Moderate:	Definite redness easily recognized.
2.5		
3	Severe:	Intense redness.

総括報告書（5.3.5.1-3）「9.5.1.1.1 Erythema」から引用

表 2.7.6-75 重症度スコア（鱗屑）

Loose desquamation:	Squamae in the hair.	
0	None:	No visible dandruff in the hair.
0.5		
1	Mild:	Some dandruff, often fine, in the hair.
1.5		
2	Moderate:	Numerous flakes of dandruff in the hair.
2.5		
3	Severe:	Presence of very numerous flakes of dandruff, usually large, in the hair.
Adherent desquamation:	Squamae attached to the scalp.	
0	None:	No squamae visible on the scalp.
0.5		
1	Mild:	Some squamae, often fine, on the scalp.
1.5		
2	Moderate:	Numerous flakes of desquamation present on the scalp.
2.5		
3	Severe:	Presence of very numerous flakes of desquamation, usually large, on the scalp.

総括報告書（5.3.5.1-3）「9.5.1.1.2 Desquamation」から引用

表 2.7.6-76 重症度スコア（浸潤/肥厚）

Plaque thickening: a thickening or elevation of a circumscribed lesion or plaque.		
0	None:	No plaque thickening.
0.5		
1	Mild:	Slight thickening.
1.5		
2	Moderate:	Definite but not florid thickening
2.5		
3	Severe:	Marked, solid thickening.

総括報告書（5.3.5.1-3）「9.5.1.1.3 Plaque thickening」から引用

表 2.7.6-77 全般改善度の定義

Global Improvement: Investigators's Global Assessment of Improvement from baseline	
5 Clear:	100% Cleared (All signs and symptoms of disease have resolved)
4 Almost Clear:	90-99% Improvement (Only minimal residual signs and symptoms remain)
3 Marked Improvement:	75-89% Improvement (Majority of the signs and symptoms have resolved)
2 Moderate Improvement:	50-74% Improvement (Significant improvement, but many signs and symptoms remain)
1 Minimal Improvement:	25-49% Improvement (Slight overall improvement, but not clinically significant)
0 No Change:	0-24% Improvement (Overall severity similar to baseline)
-1 Worse:	Worse (Worse than baseline)

総括報告書（5.3.5.1-3）「9.5.1.1.5 Global improvement」から引用

表 2.7.6-78 灼熱感の定義

Burning:	Prickling pain sensation	
0	None:	No stinging / burning.
0.5		
1	Mild:	Slight warmness / stinging sensation; not really bothersome.
1.5		
2	Moderate:	Definite warmness / stinging sensation, somewhat bothersome.
2.5		
3	Severe:	Heat / stinging sensation that caused definite discomfort.

総括報告書（5.3.5.1-3）「9.5.1.3.1 Cutaneous safety」から引用

2.7.6.7.2 結果

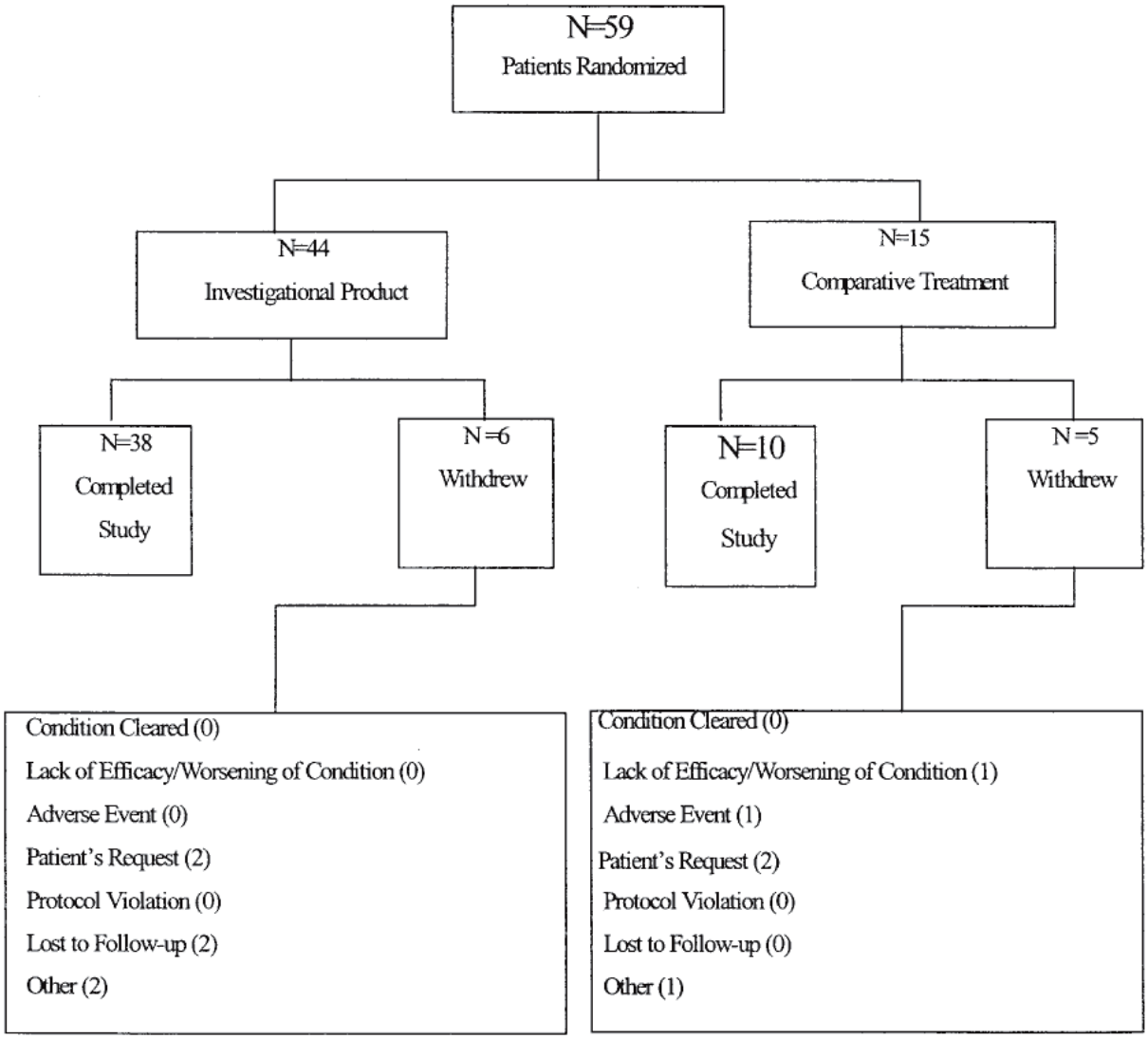
2.7.6.7.2.1 患者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-6に、中止症例の内訳を表 2.7.6-79に示した。

本治験には59例が治験に組み入れられランダム化された。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。中止した症例の内訳は、DH 15 min群で3例、DH 10 min群で3例、Daivonex群で5例であった。

図 2.7.6-6 被験者の内訳



総括報告書（5.3.5.1-3）Table IIIから引用

表 2.7.6-79 中止症例の内訳

Reasons for Withdrawal	Clobetasol 15mn on dry hair		Clobetasol 10mn on dry hair		Clobetasol 10mn on wet hair		Daivonex		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Normal study completion	12	80.0	11	78.6	15	100.0	10	66.7	48	81.4
Lack of efficacy / Worsening of condition	-	-	-	-	-	-	1	6.7	1	1.7
Adverse event	-	-	-	-	-	-	1	6.7	1	1.7
Subject's request	1	6.7	1	7.1	-	-	2	13.3	4	6.8
Lost to follow-up	1	6.7	1	7.1	-	-	-	-	2	3.4
Other	1	6.7	1	7.1	-	-	1	6.7	3	5.1
Total	15	100.0	14	100.0	15	100.0	15	100.0	59	100.0

総括報告書（5.3.5.1-3）Table IVから引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書から逸脱した被験者の一覧を表 2.7.6-80に示した。

本治験では、治験実施計画書からの重要な逸脱として、禁止されている併用療法を受けた被験者が2例認められた。

表 2.7.6-80 治験実施計画書から逸脱した被験者の一覧

Subject No.	Centre	Treatment group	Description of deviation
9	5040	Daivonex	Less than three applications a week
17	5060	Clobetasol 10mn on wet hair	Visit window not respected for Week 1
18	5060	Daivonex	Visit window not respected for Week 1
27	5035	Clobetasol 15mn on dry hair	Visit window not respected for Week 2
29	5064	Clobetasol 15mn on dry hair	Major inclusion deviations Corticosteroids treatment (class II, II, IV) Visit window not respected for Week 3
30	5064	Daivonex	Major inclusion deviations Corticosteroids treatment (class I) Corticosteroids treatment (class II, II, IV) Visit window not respected for Week 2
32	5064	Clobetasol 10mn on dry hair	Visit window not respected for Weeks 1 and 2
33	5065	Clobetasol 10mn on dry hair	Visit window not respected for Week 6
34	5065	Clobetasol 10mn on wet hair	Visit window not respected for Weeks 2 and 6
49	5058	Clobetasol 10mn on wet hair	Visit window not respected for Weeks 1 and 2
58	5038	Clobetasol 15mn on dry hair	Visit window not respected for Weeks 1 - 2 and 3
60	5038	Daivonex	Corticosteroids treatment (class II, II, IV)
62	5038	Clobetasol 10mn on wet hair	Corticosteroids treatment (class II, II, IV)

総括報告書（5.3.5.1-3）Table Vから引用

(3) 解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6-81に示した。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。

表 2.7.6-81 解析したデータセット

Datasets analyzed	Clobetasol 15mn on dry hair		Clobetasol 10mn on dry hair		Clobetasol 10mn on wet hair		Daivonex		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Safety population										
yes	15	100.0	14	100.0	15	100.0	15	100.0	59	100.0
ITT population										
yes	15	100.0	14	100.0	15	100.0	15	100.0	59	100.0
Baseline PP population										
yes	14	93.3	14	100.0	15	100.0	14	93.3	57	96.6
no	1	6.7	-	-	-	-	1	6.7	2	3.4
Week 1 PP population										
yes	13*	86.7	12	85.7	13	86.7	13	86.7	51	86.4
no	2	13.3	2	14.3	2	13.3	2	13.3	8	13.6
Week 2 PP population										
yes	11	73.3	12	85.7	13	86.7	13**	86.7	49	83.1
no	4	26.7	2	14.3	2	13.3	2	13.3	10	16.9
Week 3 PP population										
yes	12	80.0	12	85.7	15	100.0	11	73.3	50	84.7
no	3	20.0	2	14.3	-	-	4	26.7	9	15.3
Week 6 PP population										
yes	12	80.0	10	71.4	14	93.3	10	66.7	46	78.0
no	3	20.0	4	28.6	1	6.7	5	33.3	13	22.0

* Patient 41 was included in the PP population at Week 1 with not documented efficacy variables,
** Patient 65 was included in the PP population at Week 2 with not documented efficacy variables.
総括報告書（5.3.5.1-3）Table VIから引用

2.7.6.7.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6-82に示した。各群の年齢（平均）は37.9～47.9歳であり、投与群間に大きな違いは認められなかった。性別は男性が57.6%（34/59例）、女性が42.4%（25/59例）であり、Daivonex群でのみ女性が多く組み入れられた。人種はCaucasoidが93.2%（55/59例）であり、スキンフォトタイプはタイプIIが49.2%（29/59例）、タイプIIIが30.5%（18/59例）であった。また、髪の長さは長い髪が35.6%（21/59例）、短い髪が64.4%（38/59例）であった。

表 2.7.6-82 被験者の人口統計学的特性

Sex	Clobetasol 15mn on dry hair		Clobetasol 10mn on dry hair		Clobetasol 10mn on wet hair		Daivonex		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
male	9	60.0	7	50.0	11	73.3	7	46.7	34	57.6
female	6	40.0	7	50.0	4	26.7	8	53.3	25	42.4
Total	15	100.0	14	100.0	15	100.0	15	100.0	59	100.0

Race	Clobetasol 15mn on dry hair		Clobetasol 10mn on dry hair		Clobetasol 10mn on wet hair		Daivonex		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
White/Caucasoid	13	86.7	14	100.0	14	93.3	14	93.3	55	93.2
Black/Negroid	-	-	-	-	-	-	1	6.7	1	1.7
Yellow/Mongloid	-	-	-	-	1	6.7	-	-	1	1.7
Other or Mixed	2	13.3	-	-	-	-	-	-	2	3.4
Total	15	100.0	14	100.0	15	100.0	15	100.0	59	100.0

Age (years)	Clobetasol 15mn on dry hair	Clobetasol 10mn on dry hair	Clobetasol 10mn on wet hair	Daivonex	Total
N	15.0	14.0	15.0	15.0	59.0
Mean	38.7	37.9	42.3	47.9	41.8
SD	16.1	11.5	12.8	9.4	13.0
Minimum	18.0	20.0	20.0	31.0	18.0
Median	35.0	34.5	44.0	48.0	43.0
Maximum	69.0	61.0	64.0	65.0	69.0

総括報告書（5.3.5.1-3）Table VIIから引用

表 2.7.6-82 被験者の人口統計学的特性 （続き）

Skin Phototype	Clobetasol 15mn on dry hair		Clobetasol 10mn on dry hair		Clobetasol 10mn on wet hair		Daivonex		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
I	-	-	-	-	1	6.7	-	-	1	1.7
II	6	40.0	7	50.0	7	46.7	9	60.0	29	49.2
III	5	33.3	5	35.7	4	26.7	4	26.7	18	30.5
IV	4	26.7	2	14.3	3	20.0	2	13.3	11	18.6
Total	15	100.0	14	100.0	15	100.0	15	100.0	59	100.0

Hair	Clobetasol 15mn on dry hair		Clobetasol 10mn on dry hair		Clobetasol 10mn on wet hair		Daivonex		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Long hair	7	46.7	6	42.9	4	26.7	4	26.7	21	35.6
Short hair	8	53.3	8	57.1	11	73.3	11	73.3	38	64.4
Total	15	100.0	14	100.0	15	100.0	15	100.0	59	100.0

総括報告書（5.3.5.1-3）Table VIIから引用

2.7.6.7.2.3 有効性

(1) 主要評価項目（重症度合計スコア）

各評価時の紅斑、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を表 2.7.6-83に、各評価時の治療開始日からの重症度合計スコアの変化率を表 2.7.6-84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。しかしながら、重症度合計スコアの治療開始日から投与3週後の減少率（平均）では、Daivonex群と比較してGK664Sを使用した三つの投与群で高かった。

投与3週後の重症度合計スコアでは、Daivonex群と比較してDH 15 min群で有意に低かった（$P = 0.029$）。また、重症度合計スコアの治療開始日から投与3週後の減少率では、Daivonex群と比較してWH 10 min群で有意に高かった（$P = 0.031$）。更に、WH 10 min群はDaivonex群と比較して、投与3週後の重症度合計スコアが有意ではないものの低かった（$P = 0.051$）。

表 2.7.6-83 各評価時の重症度合計スコア（ITT）

Total score - ITT population		Clobetasol 15mn on dry hair	Clobetasol 10mn on dry hair	Clobetasol 10mn on wet hair	Daivonex	Total
Baseline	N	15.0	14.0	15.0	15.0	59.0
	Mean	6.4	6.6	7.1	6.5	6.7
	SD	2.3	1.8	1.9	1.8	1.9
	Minimum	4.0	4.5	4.4	4.0	4.0
	Median	5.0	6.0	7.0	6.0	6.3
	Maximum	10.8	10.4	11.0	10.1	11.0
End point	N	15.0	14.0	15.0	15.0	59.0
	Mean	2.1	2.8	2.1	3.7	2.7
	SD	2.0	2.4	1.8	2.0	2.1
	Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	1.9	2.5	2.0	4.0	2.4
	Maximum	7.5	9.0	5.6	7.0	9.0

Total score - ITT population	Two sided Mann-Whitney test (p-value)				
	Clobe15 dry - Clobe10 wet	Clobe10 dry - Clobe10 wet	Daivonex - Clobe10 wet	Clobe15 dry - Daivonex	Clobe10 dry - Daivonex
Baseline	0.339	0.484	0.340	0.739	0.710
End point	0.755	0.570	0.051	0.029	0.169

総括報告書（5.3.5.1-3）Table XVIから引用

表 2.7.6-84 重症度合計スコアの減少率（ITT）

Percentage of variation - ITT population		Clobetasol 15mn on dry hair	Clobetasol 10mn on dry hair	Clobetasol 10mn on wet hair	Daivonex	Total
End point	N	15.0	14.0	15.0	15.0	59.0
	Mean	63.7	55.5	68.6	41.8	57.4
	SD	32.6	33.9	26.3	34.8	32.8
	Minimum	0.0	0.0	18.9	-40.0	-40.0
	Median	67.8	56.4	75.0	42.9	58.3
	Maximum	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Percentage of variation - ITT population	Two sided Mann-Whitney test (p-value)				
	Clobe15 dry - Clobe10 wet	Clobe10 dry - Clobe10 wet	Daivonex - Clobe10 wet	Clobe15 dry - Daivonex	Clobe10 dry - Daivonex
End point	0.709	0.359	0.031	0.089	0.359

総括報告書（5.3.5.1-3）Table XVIIIから引用

(2) 副次評価項目

1) 紅斑、髪に付着した鱗屑、頭皮に付着した鱗屑及び浸潤/肥厚の重症度スコア

各評価時の紅斑、髪に付着した鱗屑、頭皮に付着した鱗屑及び浸潤/肥厚の重症度合計スコアを表 2.7.6-85～表 2.7.6-88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週後の各重症度スコア（平均）は減少した。投与3週後の各重症度スコアは、Daivonex群と比較してGK664Sを使用した三つの投与群で低かった。

DH 15 min群はDaivonex群と比較して、投与3週後の紅斑、頭皮に付着した鱗屑及び浸潤/肥厚の重症度スコアが有意に低かった（$P = 0.046$、$P = 0.040$及び$P = 0.048$）。WH 10 min群はDaivonex群と比較して、投与3週後の頭皮に付着した鱗屑の重症度スコアが有意に低く（$P = 0.018$）、浸潤/肥厚の重症度スコアは有意ではないものの低かった（$P = 0.051$）。

表 2.7.6-85 重症度スコア（紅斑）（ITT）

Erythema - ITT population		Clobetasol 15mn on dry hair	Clobetasol 10mn on dry hair	Clobetasol 10mn on wet hair	Daivonex	Total
Baseline	N	15.0	14.0	15.0	15.0	59.0
	Mean	1.6	1.7	1.8	1.7	1.7
	SD	0.6	0.6	0.6	0.5	0.6
	Minimum	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Median	1.5	1.5	2.0	1.6	1.5
	Maximum	2.8	2.8	2.8	2.5	2.8
End point	N	15.0	14.0	15.0	15.0	59.0
	Mean	0.6	0.8	0.6	1.0	0.8
	SD	0.5	0.6	0.6	0.5	0.6
	Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.5	0.7	0.5	1.0	0.8
	Maximum	2.0	2.3	2.0	2.0	2.3

Erythema - ITT population	Two sided Mann-Whitney test (p-value)				
	Clobe15 dry - Clobe10 wet	Clobe10 dry - Clobe10 wet	Daivonex - Clobe10 wet	Clobe15 dry - Daivonex	Clobe10 dry - Daivonex
Baseline	0.358	0.708	0.514	0.630	1.000
End point	0.817	0.320	0.056	0.046	0.363

総括報告書（5.3.5.1-3）Table XXから引用

表 2.7.6-86 重症度スコア（髪に付着した鱗屑）（ITT）

Loose desquamation - ITT population		Clobetasol 15mn on dry hair	Clobetasol 10mn on dry hair	Clobetasol 10mn on wet hair	Daivonex	Total
Baseline	N	15.0	14.0	15.0	15.0	59.0
	Mean	1.4	1.4	1.6	1.4	1.5
	SD	0.8	0.6	0.6	0.7	0.7
	Minimum	0.0	0.5	0.5	0.0	0.0
	Median	1.5	1.4	1.5	1.5	1.5
	Maximum	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
End point	N	15.0	14.0	15.0	15.0	59.0
	Mean	0.4	0.5	0.5	0.8	0.6
	SD	0.4	0.6	0.4	0.7	0.6
	Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.4	0.4	0.5	1.0	0.5
	Maximum	1.5	2.0	1.5	2.5	2.5

Loose desquamation ITT population	Two sided Mann-Whitney test (p-value)				
	Clobe15 dry - Clobe10 wet	Clobe10 dry - Clobe10 wet	Daivonex - Clobe10 wet	Clobe15 dry - Daivonex	Clobe10 dry - Daivonex
Baseline	0.615	0.465	0.658	0.966	0.877
End point	0.473	0.722	0.224	0.135	0.279

総括報告書（5.3.5.1-3）Table XXIから引用

表 2.7.6-87 重症度スコア（頭皮に付着した鱗屑）（ITT）

Adherent desquamation - ITT population		Clobetasol 15mn on dry hair	Clobetasol 10mn on dry hair	Clobetasol 10mn on wet hair	Daivonex	Total
Baseline	N	15.0	14.0	15.0	15.0	59.0
	Mean	1.8	1.8	2.1	1.8	1.9
	SD	0.7	0.7	0.5	0.5	0.6
	Minimum	1.0	1.0	1.3	1.0	1.0
	Median	1.5	1.5	2.0	2.0	2.0
	Maximum	3.0	3.0	2.9	2.8	3.0
End point	N	15.0	14.0	15.0	15.0	59.0
	Mean	0.6	0.8	0.6	1.1	0.7
	SD	0.6	0.8	0.6	0.6	0.7
	Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.5	0.6	0.5	1.1	0.8
	Maximum	2.0	3.0	2.0	2.0	3.0

Adherent desquamation - ITT population	Two sided Mann-Whitney test (p-value)				
	Clobe15 dry - Clobe10 wet	Clobe10 dry - Clobe10 wet	Daivonex - Clobe10 wet	Clobe15 dry - Daivonex	Clobe10 dry - Daivonex
Baseline	0.202	0.199	0.220	0.722	0.739
End point	0.915	0.506	0.018	0.040	0.130

総括報告書（5.3.5.1-3）Table XXIIから引用

表 2.7.6-88 重症度スコア（浸潤/肥厚）（ITT）

Plaque thickening - ITT population		Clobetasol 15mn on dry hair	Clobetasol 10mn on dry hair	Clobetasol 10mn on wet hair	Daivonex	Total
Baseline	N	15.0	14.0	15.0	15.0	59.0
	Mean	1.6	1.7	1.7	1.6	1.6
	SD	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
	Minimum	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Median	1.5	1.6	1.5	1.5	1.5
	Maximum	2.8	2.5	2.9	2.5	2.9
End point	N	15.0	14.0	15.0	15.0	59.0
	Mean	0.4	0.6	0.4	0.8	0.6
	SD	0.6	0.7	0.5	0.6	0.6
	Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.3	0.4	0.3	0.6	0.5
	Maximum	2.0	2.5	1.4	2.0	2.5

Plaque thickening ITT population	Two sided Mann-Whitney test (p-value)				
	Clobe15 dry - Clobe10 wet	Clobe10 dry - Clobe10 wet	Daivonex - Clobe10 wet	Clobe15 dry - Daivonex	Clobe10 dry - Daivonex
Baseline	0.503	0.912	0.541	0.916	0.463
End point	0.914	0.437	0.051	0.048	0.273

総括報告書（5.3.5.1-3）Table XXIIIから引用

2) そう痒

各評価時のそう痒（VAS値）を表 2.7.6-89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VAS値（平均）は減少した。投与3週後のVAS値（平均）は、Daivonex群及びDH 10 min群と比較して、DH 15 min群及びWH 10 min群で小さかったが、有意な差はみられなかった。

表 2.7.6-89 そう痒（VAS値）（ITT）

Itching - ITT population		Clobetasol 15mn on dry hair	Clobetasol 10mn on dry hair	Clobetasol 10mn on wet hair	Daivonex	Total
Baseline	N	15.0	14.0	15.0	15.0	59.0
	Mean	43.7	50.2	47.1	31.3	43.0
	SD	31.1	29.8	29.7	24.2	29.0
	Minimum	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0
	Median	43.0	47.0	48.0	28.0	42.0
	Maximum	98.0	95.0	88.0	71.0	98.0
End point	N	15.0	14.0	15.0	15.0	59.0
	Mean	7.7	17.4	8.5	17.3	12.6
	SD	11.1	24.0	9.7	24.4	18.6
	Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	3.0	5.0	6.0	6.0	5.0
	Maximum	30.0	76.0	29.0	81.0	81.0

Itching - ITT population	Two sided Mann-Whitney test (p-value)				
	Clobe15 dry - Clobe10 wet	Clobe10 dry - Clobe10 wet	Daivonex - Clobe10 wet	Clobe15 dry - Daivonex	Clobe10 dry - Daivonex
Baseline	0.724	0.777	0.125	0.221	0.073
End point	0.612	0.455	0.615	0.281	0.826

総括報告書（5.3.5.1-3）Table XXVから引用

3) 全般改善度

投与3週後の全般改善度を表 2.7.6-90に示した。

投与3週後の全般改善度が3以上である割合は、DH 15 min群が71.4%（10/14例）、DH 10 min群が46.2%（6/13例）、WH 10 min群が66.7%（10/15例）であり、Daivonex群の26.7%（4/15例）より大きかった。投与3週後の全般改善度が「5：Clear」である割合は、DH 15 min群で21.4%（3/14例）であり、DH 10 min群の7.7%（1/13例）、WH 10 min群の6.7%（1/15例）、Daivonex群の6.7%（1/15例）と比較して大きかった。

投与3週後の全般改善度は、Daivonex群と比較して、DH 15 min群及びWH 10 min群では有意に大きかったが（$P = 0.019$及び$P = 0.023$）、DH 10 min群では有意な差はみられなかった（$P = 0.118$）。また、投与3週後の全般改善度は、乾いた髪に投与した群（DH 15 min群及びDH 10 min群）と濡れた髪に投与した群（WH 10 min群）との間に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6-90 全般改善度（ITT）

End point - ITT population	Clobetasol 15mn on dry hair		Clobetasol 10mn on dry hair		Clobetasol 10mn on wet hair		Daivonex		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
-1	-	-	-	-	-	-	1	6.7	1	1.8
0	1	7.1	1	7.7	-	-	2	13.3	4	7.0
1	1	7.1	1	7.7	3	20.0	3	20.0	8	14.0
2	2	14.3	5	38.5	2	13.3	5	33.3	14	24.6
3	5	35.7	2	15.4	3	20.0	3	20.0	13	22.8
4	2	14.3	3	23.1	6	40.0	-	-	11	19.3
5	3	21.4	1	7.7	1	6.7	1	6.7	6	10.5
Total	14	100.0	13	100.0	15	100.0	15	100.0	57	100.0

-1=Worse 0=No change 1=Minimal improvment 2=Moderate improvment
3=Marked improvment 4=Almost clear 5=Clear

Global improvment ITT population	Two sided Mann-Whitney test (p-value)				
	Clobe15 dry - Clobe10 wet	Clobe10 dry - Clobe10 wet	Daivonex - Clobe10 wet	Clobe15 dry - Daivonex	Clobe10 dry - Daivonex
End point	0.911	0.462	0.023	0.019	0.118

総括報告書（5.3.5.1-3）Table XXIVから引用

2.7.6.7.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬の投与量を表 2.7.6-91に、治験薬の投与期間を表 2.7.6-92に示した。

DH 10 min群の治験薬の使用量は、DH 15 min群及びWH 10 min群と比較して少なかった。

治験薬の投与期間（平均）は、DH 15 min群で21.3日、DH 10 min群で21.0日、WH 10 min群で22.8日、Daivonex群で20.0日であり、投与群間で差はないものと考えた。

表 2.7.6-91 治験薬の投与量

Treatment compliance		Clobetasol* 10mn on dry hair	Clobetasol* 10mn on wet hair	Clobetasol* 15mn on dry hair	Daivonex**	Total
Adjusted amount used (1) :	N	13	15	13	14	55
	Mean	144.5	195.2	198.8	53.7	148.0
	SD	85.6	89.8	131.9	35.1	106.9
	Minimum	0.0	67.6	0.0	0.0	0.0
	Median	145.9	160.2	205.6	56.1	120.0
	Maximum	270.6	340.0	373.2	110.5	373.2
Minimum amount used (2) :	N	14	15	15	15	59
	Mean	132.6	159.6	161.4	44.3	124.3
	SD	91.9	71.9	135.8	34.4	101.1
	Minimum	0.0	50.7	0.0	0.0	0.0
	Median	140.2	149.0	143.8	53.3	105.4
	Maximum	270.6	280.5	373.2	110.5	373.2
Maximum amount used (3) :	N	14	15	15	15	59
	Mean	189.8	212.9	268.0	64.3	183.6
	SD	97.9	93.1	102.6	37.6	113.5
	Minimum	21.6	105.0	99.5	0.0	0.0
	Median	182.1	190.0	277.8	62.3	150.7
	Maximum	400.0	385.0	400.0	120.0	400.0

(1) Assumes non-returned tubes were used the same way as returned tubes, (2) Assumes non-returned tubes were not used, (3) Assumes non-returned tubes were completely used.

* maximum possible amount to use = 400 g; ** maximum possible amount to use = 120 g

総括報告書（5.3.5.1-3）Table XVから引用

表 2.7.6-92 治験薬の投与期間

Treatment duration		Clobetasol 10mn on dry hair	Clobetasol 10mn on wet hair	Clobetasol 15mn on dry hair	Daivonex	Total
Total duration (days)	N	14	15	15	15	59
	Mean	21.0	22.8	21.3	20.0	21.3
	SD	5.9	1.2	6.3	4.3	4.8
	Minimum	1.0	21.0	1.0	8.0	1.0
	Median	22.0	22.0	22.0	22.0	22.0
	Maximum	25.0	25.0	29.0	24.0	29.0

総括報告書（5.3.5.1-3）Table LVIIIから引用

(2) 有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6-93に示した。有害事象の因果関係は、「Definitely unrelated」、「Unlikely」、「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」の5分類とした。「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」の有害事象を因果関係が否定できない事象とした。有害事象は、COSTARTを用いて読み替えて集計した。

安全性を評価した対象集団のうち11.9%（7/59例）に、12件の有害事象が認められた。投与群別の有害事象の発現割合は、DH 15 min群が6.7%（1/15例）、DH 10 min群が7.1%（1/14例）、WH 10 min群が6.7%（1/15例）、Daivonex群が26.7%（4/15例）であった。

重篤な有害事象である「Meniscus injury（半月板損傷）」1件を除いて、すべて皮膚科学関連の有害事象であった。この11件の皮膚科学関連有害事象のうち9件が、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

重症の有害事象は、DH 15 min群に「Meniscus injury（半月板損傷）」が1件、Daivonex群にpruritusが1件みられた。

表 2.7.6-93 有害事象の発現状況

	Clobetasol			Daivonex
	15 min dry N=15	10 min dry N=14	10 min wet N=15	N=15
Number (%) of patients with at least one adverse event (serious or not)	1 (6.7%)*	1 (7.1%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)
Number of adverse events (SAE included)	1*	1	1	9
Number (%) of patients with at least one treatment-related** adverse event	0	1 (7.1%)	0	3 (20.0%)
Number of treatment-related** adverse events	0	1	0	8
Number (%) of patients with at least one adverse event leading to treatment discontinuation	0	0	0	2 (13.3%)
Number (%) of patients with at least one treatment-related adverse event leading to treatment discontinuation	0	0	0	2 (13.3%)

* SAE, ** Related = possibly, probably, or definitely related

総括報告書（5.3.5.1-3）Table XXXIから引用

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

本治験では、死亡例はみられなかった。

他の重篤な有害事象は、DH 15 min群に1例（患者番号：58）みられた。「Meniscus injury（半月板損傷）」は治験に組み入れられた3日後に発現したが、治験薬を未使用であったため因果関係は「Definitely unrelated」と判断された。本事象は、後遺症なく回復し、治験薬に対する処置はなかった。

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。

(4) 灼熱感

各評価時の灼熱感を表 2.7.6-94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又は6週後に、灼熱感のない（スコア0）被験者の割合が増加した。いずれの評価時も、投与群間に灼熱感の有意な差はみられなかった。

表 2.7.6-94 各評価時の灼熱感

Burning Time Point : Intensity Score	Clobetasol 15 min on dry hair N	%	Clobetasol 10 min on dry hair N	%	Clobetasol 10 min on wet hair N	%	Daivonex™ N	%	Total N	%
Baseline : 0	11	73.3	6	42.9	11	73.3	10	66.7	38	64.4
Baseline : 0.5-2.5	4	26.7	8	57.1	4	26.7	5	33.3	21	35.6
Week 1 : 0	9	64.3	9	69.2	13	86.7	7	46.7	38	66.7
Week 1 : 0.5-2.5	5	35.7	4	30.8	2	13.4	8	53.3	19	33.3
Week 2 : 0	11	78.6	10	76.9	15	100	9	64.3	45	80.4
Week 2 : 0.5-1.5	3	21.4	3	23.1	-	-	5	35.7	11	19.6
Week 3 : 0	13	92.9	11	91.7	15	100	8	72.7	47	90.7
Week 3 : 0.5-1.5	1	7.1	1	8.3	-	-	3	17.2	4	9.3
Week 6 : 0	11	91.7	8	72.7	15	100	9	90	43	89.6
Week 6 : 0.5-1.5	1	8.3	3	27.3	-	-	1	10	5	11.4

Burning - Safety population	Two sided Kruskal-Wallis test (p-value)
Baseline	0.506
Week 1	0.112
Week 2	0.103
Week 3	0.145
Week 6	0.157

総括報告書（5.3.5.1-3）Table XXXIIから引用

2.7.6.7.2.5 結論

本治験の結果から、GK664Sを乾いた髪に15分間投与又は濡れた髪に10分間投与した場合、対照薬（Daivonex）と比較して、頭皮乾癬に対して有意な治療効果を有することが示された。GK664Sを乾いた髪に15分間投与又は濡れた髪に10分間投与した場合、その治療効果に有意な差はみられなかった。

また、本治験の条件下では、良好な忍容性が認められた。

2.7.6.8 頭皮乾癬患者及び頭皮脂漏性皮膚炎患者を対象としたGK664Sの第II相試験（眼安全性及びHPA軸抑制能の評価）／1.CG.03.SRE.2620（添付資料5.3.5.1-4）

2.7.6.8.1 治験方法の概要

治験標題：Ocular safety and HPA axis suppression potential of Clobetasol Propionate shampoo 0.05% - A study on both Scalp Psoriasis and Scalp Seborrheic Dermatitis Subjects.（GK664Sの眼安全性及びHPA軸抑制能：頭皮乾癬患者及び頭皮脂漏性皮膚炎患者を対象とした試験）

治験責任医師：[redacted]

実施医療機関：[redacted]

治験期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発フェーズ：第II相

目的：頭皮乾癬患者又は頭皮脂漏性皮膚炎患者を対象とし、GK664Sの眼刺激能及びHPA軸抑制能を、市販のステロイド外用薬であるDelmoval/Temovate gelを対照薬として評価する。

治験のデザイン：実薬対照、ランダム化、単盲検、並行群間比較試験

対象：頭皮乾癬患者又は頭皮脂漏性皮膚炎患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 年齢18歳以上の男女
(2) 頭皮乾癬（紅斑、頭皮に付着した鱗屑、浸潤/肥厚の各皮膚重症度スコアが1以上あること）と診断された患者又は頭皮脂漏性皮膚炎（紅斑、髪に付着した鱗屑、頭皮に付着した鱗屑の各皮膚重症度スコアが1以上あること）と診断された患者。また、組み入れ時に、頭皮表面積の25%以上が罹患しており、皮膚重症度スコアの合計（DSS）が3以上ある患者
(3) 正常なHPA軸機能を有する患者（午前8時の血清中コルチゾール濃度が10 μg/dL以上あり、コシントロピン刺激60分後のコルチゾール濃度が8 μg/dL以上増加すること）
(4) 女性の場合は、治験開始前の妊娠検査で陰性である患者（閉経後、子宮摘出術又は卵巣摘出術後は除く）
(5) 文書による治験参加への同意が得られた患者
(6) 治験実施計画書に規定された内容について、自発的に協力することができる患者
(7) 社会保障制度に登録している患者

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

(1) 眼安全性の評価に影響を与えるような眼関連の前治療又は既往歴（結膜疾患、眼ヘルペス、角膜炎、白内障などの角膜疾患、眼科手術、眼瞼又は眼瞼縁疾患、緑内障又は高眼圧症）を有する患者
(2) コンタクトレンズを使用している患者
(3) 頭皮乾癬又は頭皮脂漏性皮膚炎の正確な評価に影響を与えるような合併症又は皮膚科学関連疾患を併発している患者
(4) 頭皮に一次感染又は微小なびらんを有する患者
(5) 組み入れ時のヒト免疫不全ウイルス又はB型/C型肝炎検査で陽性である患者
(6) （テトラコサクチドを含む）治験薬の成分に過敏症（喘息又はアレルギー）の既往歴を有す

る患者

(7) 妊娠中、授乳中又は治験期間中にに妊娠を計画している女性患者

(8) 慢性アルコール中毒又は薬物乱用の既往歴を有する患者

(9) 局所又は全身療法が必要な基礎疾患を有する患者。また、以下の薬剤を使用してウォッシュアウト期間を経過していない患者

薬剤	期間
短期間（4週間未満）作用性の副腎皮質ステロイド（全身療法）	12週間
その他コルチゾール濃度又はHPA軸に影響を与えることが知られている薬剤	4週間
ステロイド外用薬	2週間
アドレナリン	
スルファミド	
抗うつ薬	
眼科用治療薬（局所療法）	1週間
局所療法（頭皮のみ）及び全身療法の乾癬治療薬（ビタミンD類似物質、局所レチノイド、コールタール、ジスラノール、サリチル酸製剤等）	2週間
局所療法（頭皮のみ）及び全身療法の脂漏性皮膚炎治療薬、 全身療法のビタミン剤（ビタミンB_6、ビタミンH）	

(10) 局所又は全身のステロイド療法に有害反応の既往歴を有する患者

(11) 治験中に頭皮乾癬又は頭皮脂漏性皮膚炎に対してその他の併用薬を必要とする患者

(12) 組み入れ時の血液検査又は尿検査で臨床的に重要な異常が認められた患者

(13) 肝、腎、内分泌（例：糖尿病）、筋骨格、免疫系、神経系の重要な疾患又は著しい身体障害を合併している患者。また、高血圧に罹患している患者

(14) 睡眠が不規則である患者又は夜勤に従事している患者

(15) 治験開始前3カ月以内に献血又は血液検査（約200 mL）を受けた患者

目標症例数：52例（解析時：52例）

・頭皮脂漏性皮膚炎：26例（26例）

－GK664S投与群（GK664S群）：（13例）

－Dermoval/Temovate gel投与群（Dermoval群）：（13例）

・頭皮乾癬：26例（26例）

－GK664S投与群（GK664S群）：（14例）

－Dermoval/Temovate gel投与群（Dermoval群）：（12例）

＜症例数の設定根拠＞

症例数は、血清中コルチゾールのデータをもとに決定した。Clobetasol lotionのHPA軸抑制能を評価した過去の試験結果*、**から、刺激前後の血清中コルチゾール濃度の標準偏差を7.5 μg/dL、刺激前後の変化量の標準偏差を5.5 μg/dLと推定した。対象疾患ごと、治験薬ごとに12例、検出力80%、有意水準5%で両側検定した結果、6.2 μg/dLの刺激前後の血清中コルチゾール濃度、又は4.6 μg/dLの刺激前後の変化量を検出した。中止例を考慮して、症例数は52例（対象疾患ごとに26例）と設定した。

*：An adrenal suppression study of clobetasol propionate lotion, 0.05% as compared to temovate emollient cream, 0.05% in subjects with atopic dermatitis. Internal Report study reference 1.GUS.04.SRE.18009.

**：An adrenal suppression study of clobetasol propionate lotion, 0.05% as compared to temovate emollient cream, 0.05% in subjects with plaque-type psoriasis. Internal Report study reference CR.U9708.

治験薬：GK664S、Dermoval/Temovate gel

投与方法：

(1) 頭皮乾癬患者

GK664S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）。

(2) 頭皮脂漏性皮膚炎患者

GK664S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）。

前治療：除外基準により、前治療を制限した。

併用療法：頭皮乾癬に対して治験薬以外の外用薬を併用しないこととした。治験中、すべての併用療法の投与量は変更しないこととした。

調査・観察項目：表 2.7.6-95のスケジュールに従い、調査・観察した。

評価基準：

(1) 主要評価項目

1) 眼安全性：眼圧、細隙灯顕微鏡検査を用いた眼科検査
2) HPA軸機能：コシントロピン刺激前後の血清中コルチゾール濃度

(2) 副次評価項目

1) 眼安全性：眼の自覚症状、視力
2) その他の安全性
   a) 皮膚重症度スコアの合計（DSS）
      i) 頭皮乾癬：紅斑（表 2.7.6-96）、頭皮に付着した鱗屑（表 2.7.6-97）及び浸潤/肥厚（表 2.7.6-98）の皮膚重症度スコアの合計
      ii) 頭皮脂漏性皮膚炎：紅斑、髪に付着した鱗屑及び頭皮に付着した鱗屑（表 2.7.6-97）の皮膚重症度スコアの合計
   b) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
   c) 血漿中クロベタゾール濃度
3) 皮膚安全性：皮膚萎縮、毛細血管拡張
4) 有害事象

解析方法：

Visitごとに共分散分析により血清中コルチゾール濃度を解析した。治療開始日の値を共変量、治験薬及び対象疾患を因子とした。刺激前の血清中コルチゾール濃度、刺激後の血清中コルチゾール濃度及び刺激後の血清中コルチゾール濃度の増加量は別々に解析し、治療開始日の各値を共変量とした。このモデルを用いて、治験薬群間の最小二乗平均を比較した。対象疾患による投与方法の違いの関連度関数を検討する場合は、交互作用項（対象疾患による治療法）を別途追加することとした。

眼忍容性は、対象疾患を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定及びリジット変換を用いて解析した。分散分析であるRow Mean Scores Differ統計量（ANOVA）を用いた。すべての解析は、

両側検定を用いて、有意水準5%として実施した。

表 2.7.6-95 調査・観察スケジュール

Procedures	Inclusion[1]	Evaluations - Study Weeks				
	Week -2	Baseline	1	2	3	4[6]
Informed Consent	X					
Demographics	X					
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X Checking				
Physical examination, Medical history	X					
Blood pressure measurements	X					X[8]
Pregnancy test[9]	X					X
Routine Blood and Urine sampling	X[7]					X
Serum cortisol levels obtained[4]	X[2]	X	X	X	X	X[5]
Cosyntropin (Synacthene®) injections[4]	X	X	X	X	X	X
Post-stimulation cortisol levels[3, 4]	X[2]	X	X	X	X	X
Clobetasol Plasma levels						X[10]
Ophthalmological exam by slit lamp examination	X	X	X	X	X	X
Visual acuity	X	X	X	X	X	X
Intraocular pressure	X	X	X	X	X	X
% Scalp surface involvement	X	X	X	X	X	X
Total Dermatological Sum Score	X	X	X	X	X	X
Skin safety evaluation		X		X		X
Medication dispensed		X	X	X	X	
Medication collected			X	X	X	X
Concomitant therapy	X	X	X	X	X	X
Adverse events		X	X	X	X	X
Final case report form						X

1: Inclusion visit within 14 days prior to starting study. Results of Inclusion were available before Baseline.
2: Inclusion serum cortisol levels had to be at least 10 µg/dL to qualify to study entry. Post-stimulation increase in cortisol levels had to be at least 8 µg/dL to qualify to study entry.
3: Post-stimulation serum cortisol levels obtained 60 minutes after Cosyntropin (Synacthene) injection.
4: Testing done prior to treatment.
5: Any Subject with a HPA axis suppression defined as pre-stimulation cortisol level below 10 µg/dL and post-stimulation increase in cortisol levels below 8 µg/dL at the end of the treatment was re-tested weekly until normal cortisol levels were obtained (pre-stimulation cortisol level of at least 10 µg/dL or increase of 8 µg/dL).
6: Procedures were conducted at Week 4 or earlier if Subject terminated prematurely.
7: Human Immunodeficiency Virus / Hepatitis B/C only at Inclusion visit.
8: According to amendment n°1.
9: Pregnancy test was performed by dosage of serum β-HCG.
10: The last application of product occurred at the study site, 3 hours (± 1 hour) before collecting blood for Clobetasol level assay.
総括報告書（5.3.5.1-4）「9.1.1 Study Flow Chart」から引用

表 2.7.6-96 皮膚重症度スコア（紅斑）

Erythema:	Abnormal redness of the skin.	
0	None:	No erythema.
0.5		
1	Mild:	Slight pinkness present.
1.5		
2	Moderate:	Definite redness easily recognized.
2.5		
3	Severe:	Intense redness.

総括報告書（5.3.5.1-4）「9.5.1.3 Other Safety Measurements」から引用

表 2.7.6-97 皮膚重症度スコア（鱗屑）

Loose desquamation: Squamae in the hair.

0	None	No dandruff visible in the hair.
0.5		
1	Mild	Some dandruff, which may often be fine, in the hair.
1.5		
2	Moderate	Numerous flakes of dandruff present in the hair.
2.5		
3	Severe	Presence of very numerous flakes of dandruff, which are usually large, in the hair.

Adherent desquamation: Squamae attached to the scalp.

0	None	No squamae visible on the scalp.
0.5		
1	Mild	Some squamae, which may often be fine, on the scalp.
1.5		
2	Moderate	Numerous flakes of desquamation present on the scalp.
2.5		
3	Severe	Presence of very numerous flakes of desquamation, usually large, on the scalp.

総括報告書（5.3.5.1-4）「9.5.1.3 Other Safety Measurements」から引用

表 2.7.6-98 皮膚重症度スコア（浸潤/肥厚）

Plaque thickening: a thickening or elevation of a circumscribed lesion or plaque.

0	None	No plaque thickening.
0.5		
1	Mild	Slight thickening.
1.5		
2	Moderate	Definite but not florid thickening.
2.5		
3	Severe	Marked, solid thickening

総括報告書（5.3.5.1-4）「9.5.1.3 Other Safety Measurements」から引用

2.7.6.8.2 結果

2.7.6.8.2.1 患者の内訳

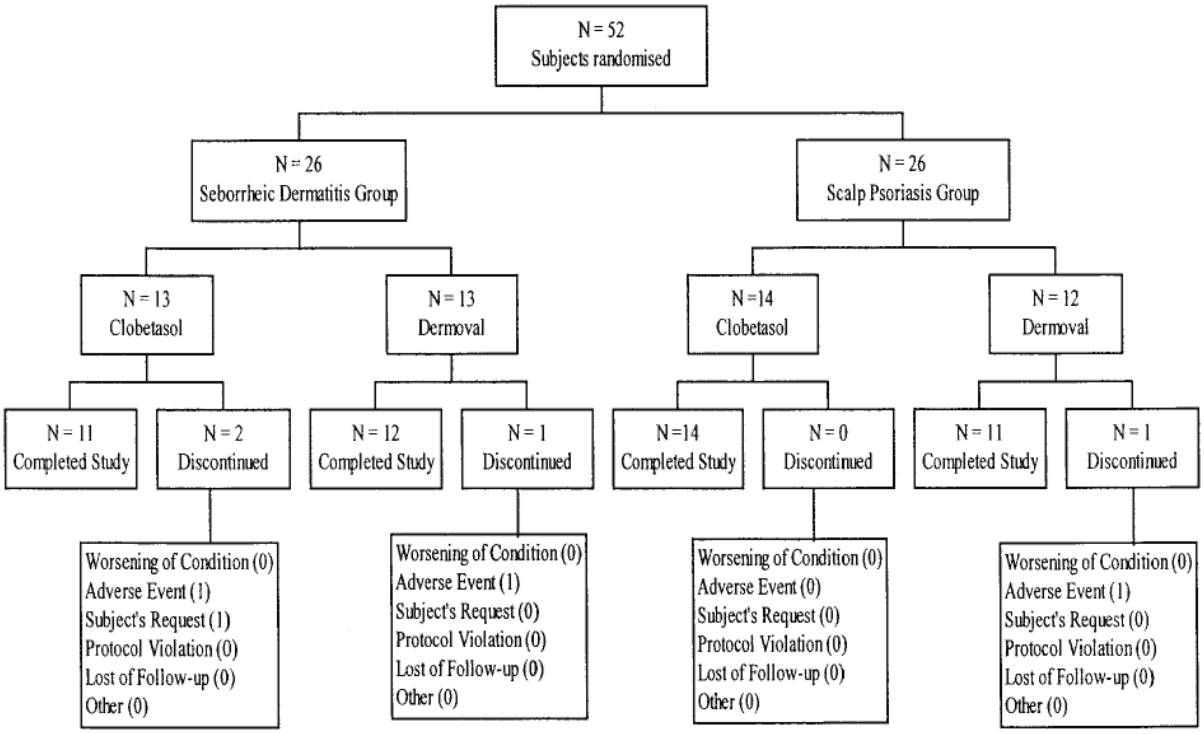
(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-7に示した。

患者本人から治験参加の同意を文書で得た後、スクリーニングを実施した。スクリーニングの結果、52例（頭皮脂漏性皮膚炎患者が26例、頭皮乾癬患者が26例）が組み入れられ、全例に治験薬が投与された。

治験を中止した被験者は、頭皮脂漏性皮膚炎患者ではGK664S群が2例、Dermoval群が1例であり、頭皮乾癬患者ではDermoval群が1例であった。中止理由は、有害事象によるものが3例、被験者都合によるものが1例であった。

図 2.7.6-7 被験者の内訳



総括報告書（5.3.5.1-4）Table 1から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

本治験では、治験実施計画書からの重要な逸脱はみられなかった。

(3) 解析したデータセット

治験薬の投与を受けた被験者は52例で、このすべての被験者を安全性の評価対象とした。

2.7.6.8.2.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6-99に、原疾患の特性を表 2.7.6-100に示した。

治療開始日の被験者の年齢、性別、人種及びスキンフォトタイプは、頭皮脂漏性皮膚炎患者及び頭皮乾癬患者で違いはみられなかった。しかしながら、頭皮乾癬患者の病変面積割合は、Dermoval群と比較してGK664S群で大きかった。

表 2.7.6-99 被験者の人口統計学的特性

SCALP SEBORRHEIC DERMATITIS				
		Investigational product: Clobetasol shampoo (N=13)	**Comparator product: Dermoval® / Temovate® gel (N=13)**	**Total (N=26)**
Age	Mean ± SD	33.2 ± 10.6	31.6 ± 10.8	32.4 ± 10.5
	Min	20	20	20
	Max	55	56	56
Gender				
Male	n (%)	8 (*61.5*)	5 (*38.5*)	13 (*50*)
Female	n (%)	5 (*38.5*)	8 (*61.5*)	13 (*50*)
Race				
White/ caucasoid	n (%)	13 (*100*)	13 (*100*)	26 (*100*)
Skin Phototype				
I	n (%)	1 (*7.7*)	0 (0)	1 (*3.8*)
II	n (%)	7 (*53.8*)	11 (*84.6*)	18 (*69.2*)
III	n (%)	5 (*38.5*)	2 (*15.4*)	7 (*27.0*)
SCALP PSORIASIS				
		Investigational product: Clobetasol shampoo (N=14)	**Comparator product: Dermoval® / Temovate® gel (N=12)**	**Total (N=26)**
Age	Mean ± SD	37.9 ± 8.8	30.0 ± 10.4	34.3 ± 10.2
	Min	26	18	18
	Max	56	48	56
Gender				
Male	n (%)	11 (*78.6*)	4 (*33.3*)	15 (*57.7*)
Female	n (%)	3 (*21.4*)	8 (*66.7*)	11 (*42.3*)
Race				
White/ caucasoid	n (%)	14 (*100*)	12 (*100*)	26 (*100*)
Skin Phototype				
I	n (%)	1 (*7.1*)	1 (8.3)	2 (*7.7*)
II	n (%)	7 (*50*)	5 (41.7)	12 (*46.1*)
III	n (%)	6 (*42.9*)	6 (*50*)	12 (*46.1*)

総括報告書（5.3.5.1-4）Table 2から引用

表 2.7.6-100 原疾患の特性

Pathology	Treatment	N	Total Dermatological Sum Score (Mean ± SD)	Surface Area (%) (Mean ± SD)
Scalp seborrheic dermatitis	Clobetasol	13	5.36 ± 1.23	81.5 ± 13.3
	Dermoval	13	4.71 ± 1.40	73.1 ± 21.5
Psoriasis	Clobetasol	14	5.80 ± 1.49	73.2 ± 28.1
	Dermoval	12	4.66 ± 0.94	53.3 ± 21.4

Pathology	Scalp Seborrheic Dermatitis N=26		Scalp Psoriasis N=26	
Products (N)	Clobetasol N=13	Dermoval N=13	Clobetasol N=14	Dermoval N=12
Onset date of the disease:				
1970 – 1974 (n)	0	1	0	1
1975 – 1980 (n)	1	1	2	0
1981 – 1985 (n)	1	0	2	5
1986 – 1990 (n)	4	4	2	3
1991 – 1995 (n)	5	4	4	3
1996 – 1999 (n)	1	1	3	0
Other:				
1956 (n)	0	0	1	0
1962 (n)	1	0	0	0
unknown (n)	0	2	0	0
Mean duration of current episode (months):				
≤ 1 (n)	5	5	6	4
≥2 and < 5 (n)	3	2	4	1
≥5 and < 12 (n)	0	1	1	1
≥ 12 (n)	1	1	1	4
Unknown (n)	4	4	2	2

(n) = number of subjects
総括報告書（5.3.5.1-4）Table 3から引用

2.7.6.8.2.3 有効性

(1) DSS（皮膚重症度合計スコア）

頭皮脂漏性皮膚炎のDSS（紅斑、髪に付着した鱗屑及び頭皮に付着した鱗屑の皮膚重症度スコアの合計）を表 2.7.6-101に、治療開始日及び投与4週後のDSSの治験薬群間比較を表 2.7.6-102に示した。

頭皮脂漏性皮膚炎のDSS（平均）は、GK664S群では49.5%、Dermoval群では72.7%減少した。投与4週後の頭皮脂漏性皮膚炎のDSSは、GK664S群と比較してDermoval群で有意に低かった（$P = 0.0181$）。これらの改善効果の違いは、治験薬の投与スケジュール（GK664S群：2回/週、Dermoval群：7回/週）に関連しているものと考えた。

表 2.7.6-101 DSS（頭皮脂漏性皮膚炎）

Treatment	Day	N	Mean	SD	SEM	Min	Max
Clobetasol	Week 0 Baseline	13	5.615	1.055	0.293	3.50	7.00
	End point	13	2.837	1.402	0.389	0.63	5.00
Dermoval	Week 0 Baseline	13	5.067	1.562	0.433	3.25	8.00
	End point	13	1.385	1.180	0.327	0.00	4.50

総括報告書（5.3.5.1-4）Table 18から引用

表 2.7.6-102 治療開始日及び投与4週後のDSS解析：LSmeansを用いた比較（頭皮脂漏性皮膚炎）

Visit: Week 0 Baseline

Contrast	Clobetasol lsmean	Dermoval lsmean	Lsmeans difference	Standard error	T statistic	p-value	Significant result
Clobetasol - Dermoval	5.62	5.07	0.55	0.52	1.05	0.3049	.

Visit: End point

Contrast	Clobetasol lsmean	Dermoval lsmean	Lsmeans difference	Standard error	T statistic	p-value	Significant result
Clobetasol - Dermoval	2.73	1.49	1.24	0.49	2.55	0.0181	Yes

Statistical significance was tested at the 5% level

総括報告書（5.3.5.1-4）Table 19から引用

頭皮乾癬のDSS（紅斑、頭皮に付着した鱗屑及び浸潤/肥厚の皮膚重症度スコアの合計）を表 2.7.6-103に、治療開始日及び投与4週後のDSSの治験薬群間比較を表 2.7.6-104に示した。

頭皮乾癬のDSS（平均）は、GK664S群では69.9%、Dermoval群では76.0%減少した。投与4週後の頭皮乾癬のDSSは、GK664S群とDermoval群に有意差は認められなかった（$P = 0.3258$）。

表 2.7.6-103 DSS（頭皮乾癬）

Treatment	Day	N	Mean	SD	SEM	Min	Max
Clobetasol	Week 0 Baseline	14	5.839	1.444	0.386	3.25	8.00
	End point	14	1.759	1.545	0.413	0.00	4.75
Dermoval	Week 0 Baseline	12	4.990	0.970	0.280	3.38	6.25
	End point	12	1.198	0.928	0.268	0.25	3.25

総括報告書（5.3.5.1-4）Table 20から引用

表 2.7.6-104 治療開始日及び投与4週後のDSS解析：LSmeansを用いた比較（頭皮乾癬）

Visit: Week 0 Baseline

Contrast	Clobetasol lsmean	Dermoval lsmean	Lsmeans difference	Standard error	T statistic	p-value	Significant result
Clobetasol - Dermoval	5.84	4.99	0.85	0.49	1.73	0.0967	.

Visit: End point

Contrast	Clobetasol lsmean	Dermoval lsmean	Lsmeans difference	Standard error	T statistic	p-value	Significant result
Clobetasol - Dermoval	1.76	1.20	0.56	0.55	1.00	0.3258	.

Statistical significance was tested at the 5% level

総括報告書（5.3.5.1-4）Table 21から引用

(2) 頭皮病変の面積

頭皮脂漏性皮膚炎の病変面積割合を表 2.7.6-105に示した。

投与4週後の頭皮脂漏性皮膚炎の病変面積割合（平均）は、治療開始日と比較して、GK664S群では21.7%、Dermoval群では34.5%減少した。

表 2.7.6-105 病変面積割合（頭皮脂漏性皮膚炎）

Treatment	Day	N	Mean	SD	SEM	Min	Max
Clobetasol	Week 0 Baseline	13	81.5	13.3	3.7	50	100
	End point	13	63.8	24.8	6.9	5	90
Dermoval	Week 0 Baseline	13	76.9	15.9	4.4	40	100
	End point	13	50.4	32.6	9.0	0	90

総括報告書（5.3.5.1-4）Table 22から引用

頭皮乾癬の病変面積割合を表 2.7.6-106に示した。

投与4週後の頭皮乾癬の病変面積割合（平均）は、治療開始日と比較して、GK664S群では47.8%、Dermoval群では37.2%減少した。

表 2.7.6-106 病変面積割合（頭皮乾癬）

Treatment	Day	N	Mean	SD	SEM	Min	Max
Clobetasol	Week 0 Baseline	14	73.2	28.6	7.6	25	100
	End point	14	38.2	35.6	9.5	0	100
Dermoval	Week 0 Baseline	12	54.6	20.4	5.9	25	80
	End point	12	34.3	19.9	5.7	2	50

総括報告書（5.3.5.1-4）Table 23から引用

2.7.6.8.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露量

治験薬投与量の推定値を表 2.7.6-107に、1週間の平均治験薬投与量を表 2.7.6-108に示した。

表 2.7.6-107 治験薬投与量の推定値

SCALP SEBORRHEIC DERMATITIS GROUP

Treatment	Subjects	Number of tubes	Returned Tubes		Minimum estimate (g) (1)		Adjusted estimate (g) (2)		Maximum estimate (g) (3)	
	N	N	N	%	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Clobetasol	13	104	101	97	63.32	19.37	65.53	20.20	65.69	20.29
Dermoval	13	104	104	100	120.37	27.77	120.37	27.77	120.37	27.77

SCALP PSORIASIS GROUP

Treatment	Subjects	Number of tubes	Returned Tubes		Minimum estimate (g) (1)		Adjusted estimate (g) (2)		Maximum estimate (g) (3)	
	N	N	N	%	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Clobetasol	14	392	385	98	254.75	15.15	259.42	13.73	259.87	13.55
Dermoval	12	96	94	98	109.19	37.93	112.10	38.85	112.53	39.18

(1) Assumes all non-returned tubes/vials were not used
(2) Assumes non-returned tubes/vials were used in the same way as returned tubes
(3) Assumes all non-returned tubes/vials were completely used
N = number of subjects having returned one tube/vial at least.
総括報告書（5.3.5.1-4）Table 4から引用

表 2.7.6-108 治験薬の暴露状況

Diseases	**Scalp seborrheic dermatitis group N=26**		**Scalp psoriasis group N=26**	
Products	Clobetasol shampoo N=13	Dermoval® / Temovate® gel N=13	Clobetasol shampoo N=14	Dermoval® / Temovate® gel N=12
Average Dose (g) per week of treatment	16.4	30.1	65	28

総括報告書（5.3.5.1-4）Table 5から引用

(2) 眼安全性

頭皮脂漏性皮膚炎患者の眼圧を表 2.7.6-109に、投与4週後の眼忍容性を表 2.7.6-110に示した。

治療開始日及び投与4週後の頭皮脂漏性皮膚炎患者の眼圧（平均）は、GK664S群及びDermoval群ともに、臨床的に重要な変化はみられなかった。また、投与4週後に眼忍容性を評価した被験者全例で、忍容性は許容できると判断された。

表 2.7.6-109 眼圧（頭皮脂漏性皮膚炎）

Treatment	Day	N	MEAN	SD	SEM	Min	Max
Clobetasol	Week 0 Baseline	13	13.62	2.40	0.67	10.5	18.5
	End point	13	13.42	1.77	0.49	12.0	18.0
Dermoval	Week 0 Baseline	13	13.73	2.88	0.80	10.0	20.5
	End point	13	13.42	1.62	0.45	12.0	16.5

総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12から引用

表 2.7.6-110 投与4週後の眼忍容性（頭皮脂漏性皮膚炎）

Treatment	Acceptable	
	N	%
Clobetasol	11	100.0
Dermoval	12	100.0

総括報告書（5.3.5.1-4）Table 13から引用

頭皮乾癬患者の眼圧を表 2.7.6-111に、投与4週後の眼忍容性を表 2.7.6-112に示した。

治療開始日及び投与4週後の頭皮乾癬患者の眼圧（平均）は、GK664S群及びDermoval群ともに、臨床的に重要な変化はみられなかった。また、投与4週後に眼忍容性を評価した被験者全例で、忍容性は許容できると判断された。

表 2.7.6-111 眼圧（頭皮乾癬）

Treatment	Day	N	MEAN	SD	SEM	Min	Max
Clobetasol	Week 0 Baseline	14	13.79	1.74	0.47	11.5	17.5
	End point	14	13.36	1.59	0.42	12.0	16.0
Dermoval	Week 0 Baseline	12	13.92	1.78	0.51	12.0	17.5
	End point	12	13.29	1.51	0.44	12.0	17.0

総括報告書（5.3.5.1-4）Table 14から引用

表 2.7.6-112 投与4週後の眼忍容性（頭皮乾癬）

Treatment	Acceptable	
	N	%
Clobetasol	14	100.0
Dermoval	11	100.0

総括報告書（5.3.5.1-4）Table 15から引用

(3) HPA抑制能（血清中コルチゾール濃度）

頭皮脂漏性皮膚炎患者の刺激前及び刺激後の血清中コルチゾール濃度を表 2.7.6-113に、治療開始日及び投与4週後の血清中コルチゾール濃度の治験薬群間比較を表 2.7.6-114に、頭皮乾癬患者の刺激前及び刺激後の血清中コルチゾール濃度を表 2.7.6-115に、治療開始日及び投与4週後の血清中コルチゾール濃度の治験薬群間比較を表 2.7.6-116に示した。

いずれの対象疾患、いずれの治験薬、いずれの評価時点でもHPA抑制能は認められなかった。また、刺激後の血清中コルチゾール濃度の増加量は、治験薬群間で有意差はみられなかった。

表 2.7.6-113 HPA軸機能：刺激前及び刺激後の血清中コルチゾール濃度（頭皮脂漏性皮膚炎）

Treatment	Day		N	Mean	SD	SEM	Min	Max
Clobetasol	Week 0 Baseline	Pre-stimulation	13	18.48	4.21	1.17	11.0	26.6
		Post-Stimulation (T60)	13	30.38	5.16	1.43	22.0	38.5
		Increase	13	11.90	3.12	0.87	5.0	16.1
	End point	Pre-stimulation	13	18.90	3.69	1.02	13.3	24.7
		Post-Stimulation (T60)	13	32.03	4.40	1.22	23.8	38.3
		Increase	13	13.13	4.89	1.36	6.6	21.4
Dermoval	Week 0 Baseline	Pre-stimulation	13	21.86	7.29	2.02	14.9	40.0
		Post-Stimulation (T60)	13	34.46	7.94	2.20	24.1	52.4
		Increase	13	12.60	4.62	1.28	5.2	19.9
	End point	Pre-stimulation	13	21.12	8.73	2.42	13.3	45.1
		Post-Stimulation (T60)	13	33.59	8.02	2.22	25.7	55.9
		Increase	13	12.47	2.97	0.82	8.8	19.7

Cortisol level (µg/dL)
総括報告書（5.3.5.1-4）Table 8から引用

表 2.7.6-114 治療開始日及び投与4週後のHPA軸解析：LSmeansを用いた比較（頭皮脂漏性皮膚炎）

Visit: Week 0 Baseline

Contrast	Time	Clobetasol lsmean	Dermoval lsmean	Lsmeans difference	Standard error	p-value
Clobetasol - Dermoval	Pre-stimulation	18.48	21.86	-3.38	2.33	0.161
	Post-stimulation	30.38	34.46	-4.08	2.63	0.1338
	Difference Post/Pre stimulation	11.90	12.60	-0.70	1.55	0.6548

Visit: End point

Contrast	Time	Clobetasol lsmean	Dermoval lsmean	Lsmeans difference	Standard error	p-value
Clobetasol - Dermoval	Pre-stimulation	20.43	19.59	0.84	1.66	0.6204
	Post-stimulation	33.41	32.22	1.19	1.94	0.5466
	Difference Post/Pre stimulation	13.13	12.47	0.66	1.63	0.6879

Clobetasol = Clobetasol propionate shampoo, 0.05%
Dermoval = Dermoval/Temovate gel, 0.05%
Statistical significance was tested at the 5% level
総括報告書（5.3.5.1-4）Table 9から引用

表 2.7.6-115 HPA軸機能：刺激前及び刺激後の血清中コルチゾール濃度（頭皮乾癬）

Treatment	Day		N	Mean	SD	SEM	Min	Max
Clobetasol	Week 0 Baseline	Pre-stimulation	14	21.30	7.35	1.96	12.9	36.1
		Post-Stimulation (T60)	14	33.33	9.02	2.41	25.1	50.5
		Increase	14	12.03	5.04	1.35	2.4	21.1
	End point	Pre-stimulation	14	23.53	10.65	2.85	10.6	49.6
		Post-Stimulation (T60)	14	33.91	10.70	2.86	23.4	63.8
		Increase	14	10.38	3.61	0.96	4.2	15.8
Dermoval	Week 0 Baseline	Pre-stimulation	12	22.36	7.69	2.22	10.0	35.4
		Post-Stimulation (T60)	12	33.25	6.58	1.90	23.0	44.8
		Increase	12	10.89	5.59	1.61	0.3	20.2
	End point	Pre-stimulation	12	22.24	7.44	2.15	6.9	32.6
		Post-Stimulation (T60)	12	31.46	8.01	2.31	18.2	45.1
		Increase	12	9.22	5.24	1.51	3.2	21.8

総括報告書（5.3.5.1-4）Table 10から引用

表 2.7.6-116 治療開始日及び投与4週後のHPA軸解析：LSmeansを用いた比較（頭皮乾癬）

Visit: Week 0 Baseline

Contrast	Time	Clobetasol lsmean	Dermoval lsmean	Lsmeans difference	Standard error	p-value
Clobetasol - Dermoval	Pre-stimulation	21.30	22.36	-1.06	2.95	0.7233
	Post-stimulation	33.33	33.25	0.08	3.14	0.9803
	Difference Post/Pre stimulation	12.03	10.89	1.14	2.08	0.5903

Visit: End point

Contrast	Time	Clobetasol lsmean	Dermoval lsmean	Lsmeans difference	Standard error	p-value
Clobetasol - Dermoval	Pre-stimulation	24.01	21.68	2.32	2.30	0.3239
	Post-stimulation	33.87	31.50	2.38	2.45	0.342
	Difference Post/Pre stimulation	10.20	9.42	0.78	1.64	0.6381

Clobetasol = Clobetasol propionate shampoo, 0.05%
Dermoval = Dermoval/Temovate gel, 0.05%
Statistical significance was tested at the 5% level
総括報告書（5.3.5.1-4）Table 11から引用

(4) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6-117に示した。対象疾患ごと、治験薬ごとの有害事象一覧を表2.7.6-118に示した。有害事象の因果関係は、「Definitely unrelated」、「Unlikely」、「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」の5分類とした。「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」の有害事象を因果関係が否定できない事象とした。有害事象は、COSTARTを用いて読み替えて集計した。

本治験では、安全性を評価した52例のうち25.0%（13/52例）に14件の有害事象が認められた。GK664S群では22.2%（6/27例）に7件、Dermoval群では28.0%（7/25例）に7件の有害事象が認められた。有害事象の重症度は、Dermoval群の中等度のfever 1例及び高度のsurgical/med/proc 1例を除いてすべて軽度であった。

因果関係が否定できない有害事象は、頭皮脂漏性皮膚炎患者ではDermoval群でinfect skin 1例、頭皮乾癬患者ではGK664S群でinfect skin 1例、Dermoval群でacne 1例が認められた。

表 2.7.6-117 有害事象の概要

Disease	Adverse events	Clobetasol propionate shampoo			Dermoval® / Temovate® gel		
		Adverse events	Subjects		Adverse events	Subjects	
		n	N	%	n	N	%
Scalp seborrheic dermatitis	Dermatological	0	0	0	1	1	7.7
	Non dermatological	6	5	38.5	2	2	15.4
	Related[1]	0	0	0	1	1	7.7
Scalp psoriasis	Dermatological	1	1	7.1	1	1	8.3
	Non dermatological	0	0	0	3	3	25
	Related[1]	1	1	7.1	1	1	8.3
Combined diseases	Dermatological	1	1	3.7	2	2	8.0
	Non dermatological	6	5	18.5	5	5	20.0
	Related[1]	1	1	3.7	2	2	8

1: Related = possibly, probably, or definitely related
n = number of adverse events; N = number of subjects.
総括報告書（5.3.5.1-4）Table 16から引用

表 2.7.6-118 対象疾患ごと、治験薬ごとの有害事象一覧

【SCALP SEBORRHEIC DERMATITIS GROUP】

Subject Number	Diagnostic (COSTART term)	Severity	Nature of the Event	Outcome	Relation to Study Drug	Study Discontinuation
CLOBETASOL PROPIONATE SHAMPOO						
1	Rectal Hemorrhage	Mild	Systemic	Resolved	Unlikely	Yes
2	Headache	Mild	Systemic	Resolved	Unlikely	No
5	Uro-Genital Disorder	Mild	Systemic	Resolved	Unlikely	No
18	Headache	Mild	Systemic	Resolved	Unlikely	No
23	Headache	Mild	Systemic	Resolved	Unlikely	No
23	Headache	Mild	Systemic	Resolved	Unlikely	No
DERMOVAL® / TEMOVATE® GEL						
19	Infect skin	Mild	Local	Resolved	Probable	No
20	Fever	Moderate	Systemic	Resolved	Unlikely	Yes
25	thrombocytopenia	Mild	Systemic	Resolved	Unlikely	No

【SCALP PSORIASIS GROUP】

Subject Number	Diagnostic (COSTART term)	Severity	Nature of the Event	Outcome	Relation to Study Drug	Study Discontinuation
CLOBETASOL PROPIONATE SHAMPOO						
32	Infect skin	Mild	Local	Resolved	Possible	No
DERMOVAL® / TEMOVATE® GEL						
31	Headache	Mild	Systemic	Resolved	Unlikely	No
36	Acne	Mild	Local	Resolved	Possible	No
48	Dysmenorrhea	Mild	Systemic	Resolved	Unlikely	No
49	Surgical/med/proc	Severe	Systemic	Resolved	Unlikely	Yes

総括報告書（5.3.5.1-4）Table 17から引用

(5) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

本試験では、死亡はみられなかった。他の重篤な有害事象として、頭皮乾癬患者のDermoval群の1例（患者番号49、女性、3[redacted]歳）で「Appendicectomy（虫垂切除）」の必要が生じ、投与2週後に治験薬の投与を中止した。当該有害事象は、入院により重症度が高度と判定されたが、発現から3週間後に完全に回復した。

その他、有害事象のため治験薬の投与を中止した患者は、頭皮脂漏性皮膚炎患者のGK664S群で「Rectal haemorrhage（直腸出血）」1例、Dermoval群で「Pyrexia（発熱）」1例が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、症状は回復した。

(6) 臨床検査、皮膚忍容性、バイタルサイン、身体所見及びその他の所見

治験に組み入れられたすべての被験者で、皮膚及び眼に対する忍容性が認められた。また、治験期間中に臨床的に問題となるような臨床検査値、血圧の変動は認められなかった。また、身体所見、その他の所見に関する治験責任医師からの特別な報告はなかった。

(7) 皮膚安全性（毛細血管拡張、皮膚萎縮）

治験に組み入れられたすべての被験者で、毛細血管拡張及び皮膚萎縮はみられなかった。

(8) 血漿中クロベタゾール濃度

被験者のうち45例では、血漿中プロピオン酸クロベタゾールが検出されなかった。

2.7.6.8.2.5 結論

本治験の条件下では、GK664Sは、頭皮乾癬患者又は頭皮脂漏性皮膚炎患者に対して、眼刺激能及びHPA軸抑制能を示さなかった。眼、皮膚及び全身に対する忍容性は、いずれも良好であった。

2.7.6.9 頭皮乾癬患者を対象としたGK664Sの第III相試験（Dovonex/Daivonex対照）／RD.03.SRE.2638（添付資料5.3.5.1-5）

2.7.6.9.1 治験方法の概要

治験標題：Parallel group comparison of 4-week treatment with clobetasol 17-propionate 0.05% shampoo versus calcipotriol solution 0.005% (Dovonex/Daivonex) an efficacy and safety study in subjects with scalp psoriasis（頭皮乾癬患者を対象とした、GK664SのDovonex/Daivonex対照並行群間有効性安全性試験）

治験責任医師：[redacted] 他、計15名（フランスの1施設では、被験者の組み入れがなかった）

実施医療機関：フランス、ドイツ、ベルギー、オランダ、スペイン、ポルトガル、イタリアにある計15の施設（フランスの1施設では、被験者の組み入れがなかった）

治験期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発フェーズ：第III相

目的：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Dovonex/Daivonexを対照に、GK664Sの有効性（非劣性又は優越性）及び安全性を比較評価することを目的とした。

治験のデザイン：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

対象：中等度から高度の頭皮乾癬患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 年齢12歳以上の男女（フランスのみ18歳未満）
(2) 女性の場合は、治験開始前及び治験終了時の尿妊娠検査で陰性である患者（閉経後、子宮摘出術又は卵巣摘出術後、卵管結紮術後、月経前の女性は除く）
(3) 中等度から高度の頭皮乾癬患者（GSS（全般重症度）が3以上）
(4) 原疾患が2 cm^2以上の頭皮に罹患している患者
(5) 治験期間中、指示に従う能力があり、すべてのvisitに来院できそうな患者
(6) 文書による治験参加への同意が得られた患者（未成年の場合、後見人からも文書同意が得られた患者）

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

(1) 妊娠中、授乳中又は治験期間中に妊娠を計画している患者
(2) 健康状態又は精神状態が、治験参加に伴って患者を危険にさらす、試験結果に影響を与える可能性がある、治験参加に影響を与えると治験責任医師が判断した患者
(3) 原疾患が極めて重度であり、治験期間中に全身療法又は他の併用療法を必要とする患者
(4) 治験薬の成分に対するアレルギー歴を有する患者
(5) 治験開始前1カ月以内に生物医学的な試験に参加した患者
(6) 以下の薬剤を使用してウォッシュアウト期間を経過していない患者、又は治験期間中に以下の薬剤を併用する可能性がある患者

薬剤	期間
副腎皮質ステロイドの全身療法	4週間
免疫抑制剤の全身療法（イムラン、メトトレキサート、タクロリムス、PUVA、他）	
レチノイドの全身療法（アキュテイン、ソリアタン等）	
カルシウム恒常性の全身療法	
副腎皮質ステロイドの外用剤（頭皮だけでなく他の身体部位も不可とする）	2週間
乾癬治療の外用剤（ビタミンD誘導体、タゾロテン、コールタール）（頭皮だけでなく他の身体部位も不可とする）	
その他、乾癬の症状を悪化させると考えられる薬剤（β遮断薬、リチウム製剤、抗マラリア薬、非ステロイド性抗炎症薬）	

(7) 免疫無防備状態の患者
(8) 局所又は全身のステロイド療法に有害反応の既往歴を有する患者
(9) 治験開始前2週間以内に日光を長時間浴びた患者（日光浴、日焼けサロンなどを含む）、又は治験期間中に日焼けを計画している患者

目標症例数：120例（解析時：151例）
・GK664S投与群（GK664S群）：60例（解析時：76例）
・Dovonex/Daivonex投与群（Calcipotriol群）：60例（解析時：75例）
＜症例数の設定根拠＞
TSS（Total Severity Score）のeffect size Δ/σは0.67と見積もった。また、GSSも同様であると考えた。投与群間の治療効果の真の差が20%（TSSで1.5点）と仮定すると、両側検定で有意水準5%、検出力90%で検出するために必要な症例数は各群50例であった。投与4週後までの中止割合を15%と考慮し、目標症例数を120例（各群60例）と設定した。

治験薬：GK664S、Dovonex/Daivonex（Calcipotriol 0.005% solution）

投与方法：GK664S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）。Dovonex/Daivonex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。

前治療：除外基準により、前治療を制限した。

併用療法：頭皮乾癬に対して治験薬以外の外用薬を併用しないこととした。治験中、すべての併用療法の投与量は変更しないこととした。

調査・観察項目：表 2.7.6-119のスケジュールに従い、調査・観察した。

評価基準：
(1) 有効性
1) 主要評価項目：TSS（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（表 2.7.6-120）
2) 副次評価項目：紅斑（表 2.7.6-121）、鱗屑（表 2.7.6-122）、浸潤/肥厚（表 2.7.6-123）、そう痒（表 2.7.6-124）、頭皮病変の面積、全般改善度（医師評価、患者評価）（表 2.7.6-125）
(2) 安全性
1) 皮膚安全性：皮膚萎縮（表 2.7.6-126）、毛細血管拡張（表 2.7.6-127）、灼熱感（表 2.7.6-128）

2) 眼安全性（表 2.7.6-129）：灼熱感、刺激感
3) その他の安全性：血圧、有害事象

解析方法：有効性評価の主要な評価日は投与4週後とし、ITT及びPPSを有効性評価の対象とした。GK664Sの非劣性は、PPSを対象に、投与群間の重症度合計スコアの差を1.5（治療開始日のスコアの約20%）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、GK664S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。Cochran Mantel Haenszel検定を用いて、全般改善度と局所忍容性を評価した。

表 2.7.6-119 調査・観察スケジュール

Procedures	***Evaluations - Study Weeks***		
	Baseline	**Week 2**	**Week 4**
Informed Consent	X		
Demographics	X		
Physical Examination, Medical History	X		
Inclusion/Exclusion Criteria	X		
Urine Pregnancy Test	X		X
Disease Evaluation	X	X	X
Scalp surface area	X	X	X
Blood pressure	X		X
Efficacy and safety measurements	X	X	X
Dosing[1]	X	X	X
Medication Dispensed	X	X	
Medication Collected		X	X
Concomitant Therapy	X	X	X
Adverse Events		X	X
Exit Form			X[2]

1 Drug amounts not to exceed 60 mL per week for Dovonex/Daivonex
2 Week 4 procedured were conducted earlier if subject terminated early
総括報告書（5.3.5.1-5）Table 1から引用

表 2.7.6-120 GSSの定義

None	0	No clinical signs or symptoms detected.
Very mild	1	Only very slight signs or symptoms detected (e.g., very fine scaling or slight erythema).
Mild	2	Slight signs or symptoms detected (e.g., mild erythema and scaling, eventually associated to some barely detectable plaque elevation).
Moderate	3	Moderate, clearly detectable signs or symptoms (e.g., definite redness with obvious scaling on a plaque that often was elevated above skin level).
Severe	4	Severe signs or symptoms detected (e.g., intense redness, profuse shedding and definite plaque thickness were most often all present).
Very Severe	5	Very severe signs or symptoms detected (e.g., maximum erythema with heavy scale production. On highly elevated plaque; in some acute phases; Pustules were seen).

総括報告書（5.3.5.1-5）「9.5.1.1 Efficacy Measurements」から引用

表 2.7.6-121 紅斑の定義

Erythema	*Abnormal redness of the skin*	
None	0	No erythema
Mild	1	Slight pinkness present
Moderate	2	Definite redness, easily recognized
Severe	3	Intense redness

総括報告書（5.3.5.1-5）「9.5.1.1 Efficacy Measurements」から引用

表 2.7.6-122 鱗屑の定義

Adherent desquamation	*Scales attached to the scalp*	
None	0	No scale visible on the scalp
Mild	1	Some scales, which could often be fine, on the scalp
Moderate	2	Numerous flakes of desquamation present on the scalp
Severe	3	Presence of very numerous flakes of desquamation, usually large, on the scalp

総括報告書（5.3.5.1-5）「9.5.1.1 Efficacy Measurements」から引用

表 2.7.6-123 浸潤/肥厚の定義

Plaque thickening	*A thickening or elevation of a circumscribed lesion or plaque*	
None	0	No plaque thickening
Mild	1	Slight thickening
Moderate	2	Definite but not solid thickening
Severe	3	Marked, solid thickening

総括報告書（5.3.5.1-5）「9.5.1.1 Efficacy Measurements」から引用

表 2.7.6-124 そう痒の定義

Pruritus	*An itching sensation*	
None	0	No itching
Mild	1	Slight itching, not really bothersome
Moderate	2	Definite itching that is somewhat bothersome; without loss of sleep
Severe	3	Intense itching that has caused pronounced discomfort; night rest interrupted. Excoriations of the skin from scratching may be present

総括報告書（5.3.5.1-5）「9.5.1.1 Efficacy Measurements」から引用

表 2.7.6-125 全般改善度の定義

Global Improvement		*Global Assessment of Improvement from baseline*
Worse	-1	Worse than baseline
No change	0	Overall severity similar to baseline
Minimal improvement	1	Slight overall improvement, but not clinically significant (about 25% improvement from baseline)
Moderate improvement	2	Significant improvement, but many signs and symptoms remain (about 50% improvement from baseline)
Marked improvement	3	Majority of the signs and symptoms have resolved (about 75% improvement from baseline)
Almost cleared	4	Nearly all signs and symptoms cleared (about 90% improvement from Baseline). Only minimal residual signs and symptoms remain
Cleared	5	All signs and symptoms of disease have resolved (100% from baseline)

総括報告書（5.3.5.1-5）「9.5.1.1 Efficacy Measurements」から引用

表 2.7.6-126 皮膚萎縮の定義

0	None:	No atrophy signs detectable
1	Mild:	Slightly shiny skin with barely noticeable increased transparency
2	Moderate:	The shiny skin is thinned and vessels are transparent. No signs of increased fragility are detectable
3	Severe:	Increased fragility of thinned skin with purpura, erosions, telangiectasia and transparency; even small and deeper vessels are detectable

総括報告書（5.3.5.1-5）「9.5.1.2.1 Local safety Measurement」から引用

表 2.7.6-127 毛細血管拡張の定義

0	None:	No telangiectasis
1	Mild:	Slight telangiectasis characterized by appearance of a few fine, small red vessels (0.1 mm or less in diameter)
2	Moderate:	Pronounced telangiectasis characterized by appearance of several fine vessels and/or a few large vessels (0.2 mm or greater in diameter)
3	Severe:	Severe telangiectasis characterized by appearance of many fine vessels and/or large vessels

総括報告書（5.3.5.1-5）「9.5.1.2.1 Local safety Measurement」から引用

表 2.7.6-128 灼熱感の定義

0	None:	No stinging/burning.
1	Mild:	Slight warm/stinging sensation; not really bothersome.
2	Moderate:	Definite warm/stinging sensation that is somewhat bothersome.
3	Severe:	Hot/stinging sensation that has caused definite discomfort.

総括報告書（5.3.5.1-5）「9.5.1.2.1 Local safety Measurement」から引用

表 2.7.6-129 眼安全性の定義

0	None:	No burning/stinging
1	Mild:	Present but not distressing
2	Moderate:	Distressing but not interfering with daily life
3	Severe:	Very distressing and interfering with daily life

総括報告書（5.3.5.1-5）「9.5.1.2.2 Ocular safety Measurement」から引用

2.7.6.9.2 結果

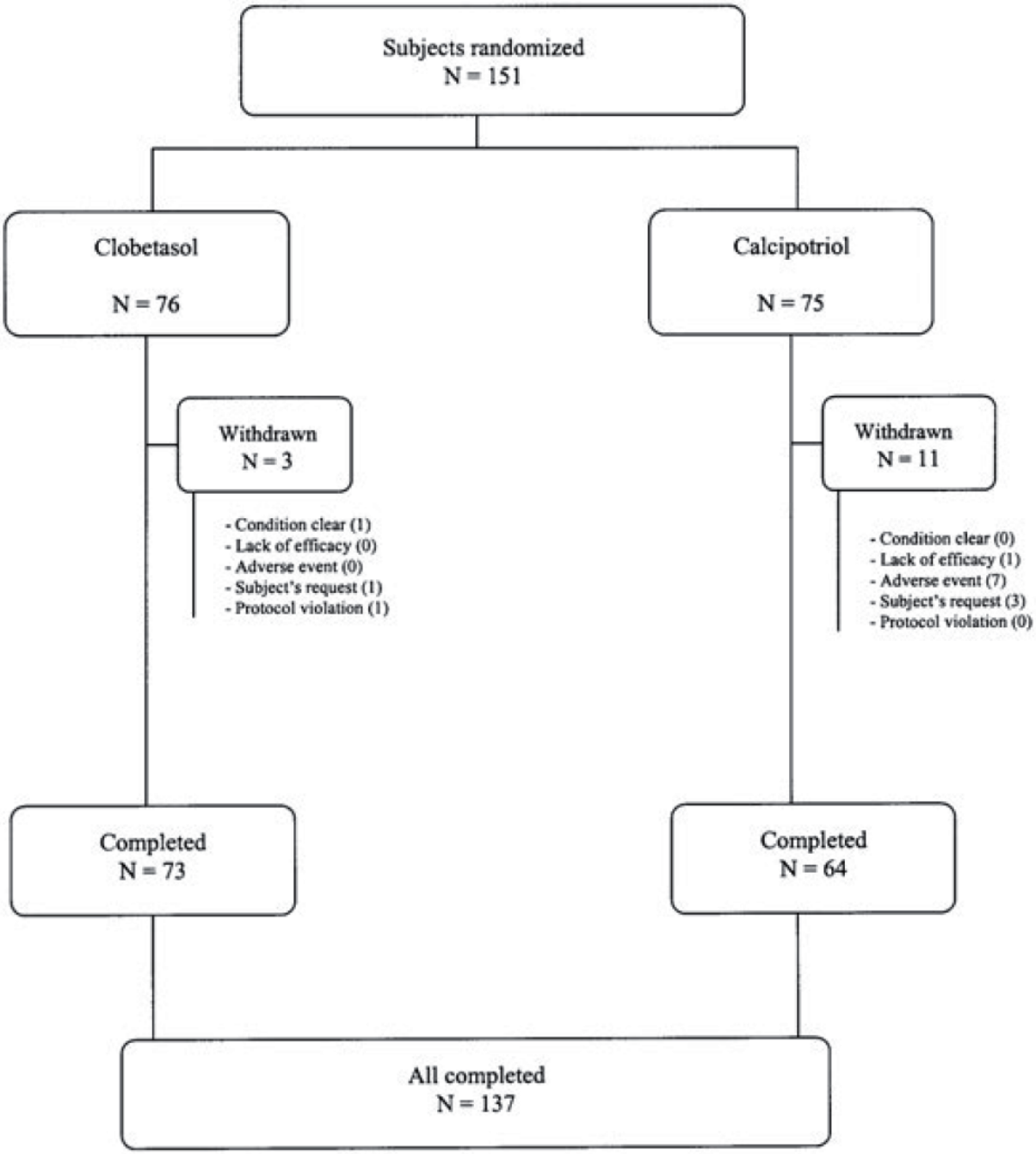
2.7.6.9.2.1 患者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-8に示した。

本治験では、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。中止した症例の内訳は、GK664S群で3例、Calcipotriol群で11例であった。

図 2.7.6-8 被験者の内訳



総括報告書（5.3.5.1-5）Figure 1から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱例数及び割合を表 2.7.6-130に示した。

本治験では、治験実施計画書からの重要な逸脱として、GK664S群で11.8%（9/76例）、Calcipotriol群で18.7%（14/75例）にみられた。比較的よくみられた重要な逸脱は、「有害事象による治験中止（24日未満）」がGK664S群で0%（0/76例）、Calcipotriol群で9.3%（7/75例）、「規定来院不遵守」がGK664S群で6.6%（5/76例）、Calcipotriol群で4.0%（3/75例）であった。

表 2.7.6-130 治験実施計画書からの逸脱（重要な逸脱）

	Group								
	Clobetasol (N=76)			Calcipotriol (N=75)			Total (N=151)		
	#	N	%	#	N	%	#	N	%
Age < 18 years*	1	1	1.3	-	-	-	1	1	0.7
Drop-out for AE (<24 days)	-	-	-	7	7	9.3	7	7	4.6
Drop-out for condition clear	1	1	1.3	-	-	-	1	1	0.7
Drop-out for lack of efficacy	-	-	-	1	1	1.3	1	1	0.7
Drop-out at subject request	1	1	1.3	3	3	4.0	4	4	2.6
Time windows not respected	5	5	6.6	3	3	4.0	8	8	5.3
Compliance < 80%	1	1	1.3	-	-	-	1	1	0.7
Interval:Last use to last visit>2 days	2	2	2.6	1	1	1.3	3	3	2.0
Total of subjects with at least one major deviation	-	9	11.8	-	14	18.7	-	23	15.2
Total of major deviations	11	-	-	15	-	-	26	-	-

*: allowed only in France, N: the number of subjects, %: the percentage of subjects, #: total number of events

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 7から引用

(3) 解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6-131に示した。

治験薬の投与を受けた被験者は151例で、このすべての被験者を安全性解析対象集団及び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。

表 2.7.6-131 解析したデータセット

	Group					
	Clobetasol (N=76)		Calcipotriol (N=75)		Total (N=151)	
	N	%	N	%	N	%
Eligible	76	100.0	75	100.0	151	100.0
Intention-to-treat (ITT)	76	100.0	75	100.0	151	100.0
Major deviators	9	11.8	14	18.7	23	15.2
Per protocol (PP)	67	88.2	61	81.3	128	84.8
Safety	76	100.0	75	100.0	151	100.0

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 8から引用

2.7.6.9.2.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

ITTの人口統計学的特性を表 2.7.6-132に示した。被験者の性別は、男性が47.0%（71/151例）、女性が53.0%（80/151例）であった。年齢（平均±標準偏差）は、45.3 ± 17.1歳であり、人種は、98.7%（149/151例）がWhiteであった。これら人口統計学的特性に、投与群間で違いはみられなかった。

治療開始日のTSS、GSS、紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚、そう痒、頭皮病変の面積を表 2.7.6-133に示した。いずれの項目も、投与群間に違いはみられなかった。また、治療開始日の皮膚萎縮、毛細血管拡張、灼熱感、眼安全性の評価も投与群間に違いはみられなかった。

表 2.7.6-132 人口統計学的特性（ITT）

DEMOGRAPHICS - AGE, GENDER, RACE			
		Clobetasol group (N = 76)	Calcipotriol group (N = 75)
Age	Mean (SD) Min Max	44.86 ±16.82 10.00 82.00	45.67 ±17.42 16.00 89.00
Gender Male Female	 N (%) N (%)	 37 (48.7%) 39 (51.3%)	 34 (45.3%) 41 (54.7%)
Race White Black	 N (%) N (%)	 75 (98.7%) 1 (1.3%)	 74 (98.7%) 1 (1.3%)

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 3から引用

表 2.7.6-133 有効性評価のための治療開始日の皮膚観察スコア

Score of dermatological examination at baseline	Clobetasol group (Mean ±SD)	Calcipotriol group (Mean ±SD)
Total severity score (Scale 0-9)	4.86 ±1.95	4.95 ±1.49
Global severity score (Scale 0-5)	3.49 ±0.60	3.51 ±0.60
Erythema (Scale 0-3)	1.60 ±0.78	1.60 ±0.65
Adherent desquamation (Scale 0-3)	1.74 ±0.70	1.81 ±0.60
Plaque thickening (Scale 0-3)	1.51 ±0.81	1.53 ±0.68
Pruritus (Scale 0-3)	1.91 ±0.94	1.83 ±0.89
Scalp surface area (%)	46.24 ±27.54	43.95 ±27.97

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 4から引用

2.7.6.9.2.3 有効性

(1) 主要評価項目

1) TSS（紅斑、鱗屑及び浸潤/肥厚の重症度スコアを合計したもの）

PPSのTSSを表 2.7.6-134に、ITTのTSSを表 2.7.6-135に示した。

治療開始日のTSS（平均±標準偏差）は、PPSで、GK664S群が4.82 ± 1.97、Calcipotriol群が4.99 ± 1.53、ITTで、GK664S群が4.86 ± 1.95、Calcipotriol群が4.95 ± 1.49であった。

投与4週後のTSS（平均±標準偏差）は、PPSで、GK664S群が1.64 ± 1.49、Calcipotriol群が1.94 ± 1.35、ITTで、GK664S群が1.76 ± 1.57、Calcipotriol群が2.36 ± 1.64であった。

投与4週後の両群のTSSの差の95%信頼区間の上限値は、PPSで0.18、ITTで-0.05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。

また、投与4週後のCalcipotriol群に対するGK664S群の優越性は、PPSでは検証されなかったが（P＝0.267）、ITT解析対象集団では検証された（P＝0.028）。更に、GK664S群はCalcipotriol群と比較して、早期に有効性が確認された。

2) GSS

PPSのGSSを表 2.7.6-136に、ITTのGSSを表 2.7.6-137に示した。

治療開始日のGSS（平均±標準偏差）は、PPSで、GK664S群が3.42 ± 0.55、Calcipotriol群が3.51 ± 0.62、ITTで、GK664S群が3.49 ± 0.60、Calcipotriol群が3.51± 0.60であった。

投与4週後のGSS（平均±標準偏差）は、PPSで、GK664S群が1.42 ± 1.09、Calcipotriol群が1.74 ± 1.17、ITTで、GK664S群が1.55 ± 1.20、Calcipotriol群が2.03± 1.31であった。

また、投与4週後のCalcipotriol群に対するGK664S群の優越性は、PPSでは検証されなかったが（P＝0.114）、ITT解析対象集団では検証された（P＝0.016）。更に、GK664S群はCalcipotriol群と比較して、早期に有効性が確認された。

表 2.7.6-134 TSS（PPS）

	Group		
	Clobetasol	Calcipotriol	Total
Baseline			
N	67.00	61.00	128.00
Mean	**4.82**	**4.99**	**4.90**
SD	1.97	1.53	1.77
Minimum	1.25	2.75	1.25
Median	4.50	4.50	4.50
Maximum	9.00	9.00	9.00
Day 14			
N	67.00	61.00	128.00
Mean	**2.30**	**3.02**	**2.64**
SD	1.47	1.46	1.50
Minimum	0.00	0.50	0.00
Median	2.00	3.00	2.50
Maximum	7.50	7.00	7.50
Day 28			
N	67.00	61.00	128.00
Mean	**1.64**	**1.94**	**1.78**
SD	1.49	1.35	1.43
Minimum	0.00	0.00	0.00
Median	1.50	1.75	1.50
Maximum	7.50	6.50	7.50

Estimate Difference (Clobetasol-Calcipotriol)

Analysis of covariance : Model	Visit	Estimate Difference	Standard error	95% Confidence Interval	P-value for Treatment comparison
without interaction TreatmentXCentre	Day 14	-0.61	0.19	[-0.99;-0.24]	0.002
	Day 28	-0.24	0.21	[-0.66;0.18]	0.267

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 9から引用

表 2.7.6-135 TSS（ITT）

	Group		
	Clobetasol	Calcipotriol	Total
Baseline			
N	76.00	75.00	151.00
Mean	**4.86**	**4.95**	**4.90**
SD	1.95	1.49	1.73
Minimum	1.25	2.25	1.25
Median	4.50	4.75	4.50
Maximum	9.00	9.00	9.00
Day 14			
N	76.00	75.00	151.00
Mean	**2.41**	**3.25**	**2.83**
SD	1.58	1.50	1.59
Minimum	0.00	0.50	0.00
Median	2.00	3.00	2.75
Maximum	7.50	7.00	7.50
Day 28			
N	76.00	75.00	151.00
Mean	**1.76**	**2.36**	**2.06**
SD	1.57	1.64	1.62
Minimum	0.00	0.00	0.00
Median	1.50	2.00	1.75
Maximum	7.50	6.50	7.50

Estimate Difference (Clobetasol-Calcipotriol)

Analysis of covariance : Model	Visit	Estimate Difference	Standard error	95% Confidence Interval	P-value for Treatment comparison
without interaction TreatmentXCentre	Day 14	-0.75	0.19	[-1.13;-0.36]	<0.001
	Day 28	-0.51	0.23	[-0.97;-0.05]	0.028

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 10から引用

表 2.7.6-136 GSS（PPS）

	Group		
	Clobetasol	Calcipotriol	Total
Baseline			
N	67.00	61.00	128.00
Mean	**3.42**	**3.51**	**3.46**
SD	0.55	0.62	0.59
Minimum	3.00	3.00	3.00
Median	3.00	3.00	3.00
Maximum	5.00	5.00	5.00
Day 14			
N	67.00	61.00	128.00
Mean	**1.82**	**2.41**	**2.10**
SD	0.94	0.94	0.98
Minimum	0.00	1.00	0.00
Median	2.00	2.00	2.00
Maximum	4.00	5.00	5.00
Day 28			
N	67.00	61.00	128.00
Mean	**1.42**	**1.74**	**1.57**
SD	1.09	1.17	1.13
Minimum	0.00	0.00	0.00
Median	1.00	2.00	1.00
Maximum	4.00	5.00	5.00

Estimate Difference (Clobetasol-Calcipotriol)

Analysis of covariance : Model	Visit	Estimate Difference	Standard error	95% Confidence Interval	P-value for Treatment comparison
without interaction TreatmentXCentre	Day 14	-0.52	0.14	[-0.79;-0.25]	<0.001
	Day 28	-0.27	0.17	[-0.59;0.06]	0.114

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 11から引用

表 2.7.6-137 GSS（ITT）

	Group		
	Clobetasol	Calcipotriol	Total
Baseline			
N	76.00	75.00	151.00
Mean	**3.49**	**3.51**	**3.50**
SD	0.60	0.60	0.60
Minimum	3.00	3.00	3.00
Median	3.00	3.00	3.00
Maximum	5.00	5.00	5.00
Day 14			
N	76.00	75.00	151.00
Mean	**1.89**	**2.60**	**2.25**
SD	1.05	1.00	1.08
Minimum	0.00	1.00	0.00
Median	2.00	3.00	2.00
Maximum	5.00	5.00	5.00
Day 28			
N	76.00	75.00	151.00
Mean	**1.55**	**2.03**	**1.79**
SD	1.20	1.31	1.28
Minimum	0.00	0.00	0.00
Median	1.00	2.00	2.00
Maximum	5.00	5.00	5.00

Estimate Difference (Clobetasol-Calcipotriol)

Analysis of covariance : Model	Visit	Estimate Difference	Standard error	95% Confidence Interval	P-value for Treatment comparison
without interaction TreatmentXCentre	Day 14	-0.67	0.15	[-0.96;-0.38]	<0.001
	Day 28	-0.43	0.18	[-0.78;-0.08]	0.016

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 12から引用

(2) 副次評価項目

1) 乾癬の徴候及び症状（紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚、そう痒）

ITTの紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚、そう痒の重症度スコアを表 2.7.6-138に示した。投与4週後の乾癬の徴候及び症状は、いずれの投与群でも改善がみられ、Calcipotriol群と比較してGK664S群でより強い改善がみられた。また、PPSでも同様の結果であった。

2) 病変面積

ITTの頭皮病変面積は、治療期間を通していずれの投与群でも縮小していき、その縮小割合は、Calcipotriol群と比較してGK664S群で有意に高かった（投与4週後で$P = 0.022$、投与2週後で$P = 0.028$）。また、PPSでは有意差がなかったものの、いずれの投与群でも縮小傾向がみられた。

3) 全般改善度

ITTの全般改善度の医師評価を表 2.7.6-139に、患者評価を表 2.7.6-140に示した。投与4週後の全般改善度の医師評価で「Almost clear」又は「Clear」である被験者の割合は、GK664S群で50.0%（38/76例）、Calcipotriol群で28.4%（21/74例）であった。全般改善度の医師評価をCochran Mantel Haenszel検定した結果、Calcipotriol群と比較してGK664S群は有意に改善していた（投与4週後で$P = 0.003$、投与2週後で$P < 0.001$）。また、全般改善度の患者評価は医師評価と同様の結果であった。

表 2.7.6-138 乾癬の徴候及び症状（ITT）

Psoriasis signs/symptoms scores (Scale 0-3)	Clobetasol group (Mean ±SD)	Calcipotriol group (Mean ±SD)
Erythema		
Baseline	1.60 ±0.78	1.60 ±0.65
D28	0.63 ±0.57	0.99 ±0.68
Plaque thickening		
Baseline	1.51 ±0.81	1.53 ±0.68
D28	0.50 ±0.60	0.58 ±0.58
Adherent desquamation		
Baseline	1.74 ±0.70	1.81 ±0.60
D28	0.64 ±0.64	0.80 ±0.65
Pruritus		
Baseline	1.91 ±0.94	1.83 ±0.89
D28	0.55 ±0.82	0.89 ±1.03

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 13から引用

表 2.7.6-139 医師評価による全般改善度（ITT）

Improvement at D28	Clobetasol group (N, %)	Calcipotriol group (N, %)
Markedly improved	11 (14.5%)	18 (24.3%)
Almost clear	25 (32.9%)	14 (18.9%)
Clear	13 (17.1%)	7 (9.5%)

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 14から引用

表 2.7.6-140 患者評価による全般改善度（ITT）

Improvement at D28	Clobetasol group N (%)	Calcipotriol group N (%)
Markedly improved	13 (17.1%)	18 (24.3%)
Almost clear	21 (27.6%)	15 (20.3%)
Clear	15 (19.7%)	8 (10.8%)

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 15から引用

2.7.6.9.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬の投与量を表 2.7.6-141に、投与期間を表 2.7.6-142に示した。

表 2.7.6-141 治験薬の投与量

	Clobetasol group	Calcipotriol group
Adjusted amount used (1) in gr		
N	76	75
Mean	249.54	110.96
SD	98.29	70.25

(1) assumes non-returned tubes were used the same way as returned tubes

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 16から引用

表 2.7.6-142 治験薬の投与期間

Treatment duration (days)	Group		
	Clobetasol	Calcipotriol	Total
N	76.00	75.00	151.00
Mean	27.20	24.96	26.09
SD	4.39	7.89	6.45
Minimum	2.00	0.00	0.00
Median	27.00	27.00	27.00
Maximum	32.00	32.00	32.00

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 17から引用

(2) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6-143に、有害事象の一覧を表 2.7.6-144に、有害事象の表示を表 2.7.6-145に示した。有害事象の因果関係は、「Definitely unrelated」、「Unlikely」、「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」の5分類とした。「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」の有害事象を因果関係が否定できない事象とした。有害事象は、COSTARTを用いて読み替えて集計した。

本治験では、安全性を評価した151例のうち20.5%（31/151例）に41件の有害事象が認められた。GK664S群では10.5%（8/76例）に8件、Calcipotriol群では30.7%（23/75例）に33件の有害事象が認められた。その内、因果関係が否定できない有害事象は18例に発現し、GK664S群ではfolliculitisが1.3%（1/76例）、Calcipotriol群ではdermatitisが12.0%（9/75例）、erythemaが5.3%（4/75例）、desquamationが2.7%（2/75例）、eczemaが2.7%（2/75例）、react aggravが1.3%（1/75例）、nail disが1.3%（1/75例）、pruritusが1.3%（1/75例）認められた。

有害事象の重症度は、Calcipotriol群の高度のderm contact 1例、erythema 1例、pruritus 1例を除いてすべて軽度又は中等度であった。

有害事象の大部分はCalcipotriol群でみられ、有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者はCalcipotriol群のみで認められた。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22.7%（17/75例）と高かった。

表 2.7.6-143 有害事象の概要

SUBJECT WITH AT LEAST :	Group								
	Clobetasol (N=76)			Calcipotriol (N=75)			Total (N=151)		
	#	N	%	#	N	%	#	N	%
one AE	8	8	10.5	33	23	30.7	41	31	20.5
one serious AE	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
one AE related to study drug	1	1	1.3	23	17	22.7	24	18	11.9
one AE leading to withdrawal	-	-	-	13	8*	10.7	13	8	5.3
one AE by severity :									
Mild	7	7	9.2	18	13	17.3	25	20	13.2
Moderate	1	1	1.3	11	7	9.3	12	8	5.3
Severe	-	-	-	4	3	4.0	4	3	2.0
One AE by relationship to study drug :									
Unlikely	7	7	9.2	10	8	10.7	17	15	9.9
Possible	1	1	1.3	9	9	12.0	10	10	6.6
Probable	-	-	-	14	8	10.7	14	8	5.3

*One subject (subject 92, centre 5169) was reported “Premature discontinuation at subject’s request” by the investigator; thus only 7 subjects were reported as “Premature discontinuation for adverse events”

#: number of AE

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 18から引用

表 2.7.6-144 有害事象の一覧

BODY SYSTEM / COSTART	Group								
	Clobetasol (N=76)			Calcipotriol (N=75)			Total (N=151)		
	#	N	%	#	N	%	#	N	%
BODY									
FLU SYND	1	1	1.3	2	1	1.3	3	2	1.3
REACT AGGRAV	-	-	-	3	3	4.0	3	3	2.0
DIG									
GASTROENTERITIS	2	2	2.6	-	-	-	2	2	1.3
TOOTH DIS	-	-	-	1	1	1.3	1	1	0.7
RES									
PHARYNGITIS	1	1	1.3	3	3	4.0	4	4	2.6
SKIN									
ALOPECIA	1	1	1.3	-	-	-	1	1	0.7
DERM CONTACT	-	-	-	1	1	1.3	1	1	0.7
DERMATITIS	-	-	-	11	9	12.0	11	9	6.0
DESQUAMATION	-	-	-	2	2	2.7	2	2	1.3
ECZEMA	-	-	-	2	2	2.7	2	2	1.3
ERYTHEMA	-	-	-	5	4	5.3	5	4	2.6
FOLLICULITIS	2	2	2.6	-	-	-	2	2	1.3
HYPERTROPHY SKIN	1	1	1.3	-	-	-	1	1	0.7
NAIL DIS	-	-	-	1	1	1.3	1	1	0.7
PRURITUS	-	-	-	1	1	1.3	1	1	0.7
UG									
CYSTITIS	-	-	-	1	1	1.3	1	1	0.7

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 59から引用

表 2.7.6-145 有害事象の表示

Display of AEs	Clobetasol group	Calcipotriol group
Number (%) of AEs	8 (19.5%)	33 (80.5%)
Number (%) of subjects with at least one AE	8 (10.5%)	23 (30.7%)
Number (%)of AEs drug related	1 (4.2%)	23 (95.8%)
Number (%) of subjects with at least one AE drug related	1 (1.3%)	17 (22.7%)
Number (%) of AEs drug related		
Possibly	1 (10%)	9 (90%)
Probably	-	14 (100%)
Number of AES of severe intensity	-	4 (100%)
Number of AEs leading to withdrawal	-	13 (100%)
Number (%) of subjects with AEs occurring in the most important classification system of body system (N,%)		
Skin disorders		
Folliculitis	2 (2.6%)	-
Dermatitis	-	9 (12%)
Erythema	-	4 (5.3%)
Digestive disorders		
Gastroenteritis	2 (2.6%)	-
Body as a whole disorders		
Reaction aggravated	-	3 (4%)
Respiratory disorders		
Pharyngitis	1 (1.3%)	3 (4%)

総括報告書（5.3.5.1-5）Table 20から引用

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

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。

(4) バイタルサイン

本試験では、臨床上問題となるバイタルサインの変動はみられなかった。

(5) 皮膚安全性（毛細血管拡張、皮膚萎縮、灼熱感）

1) 毛細血管拡張

治験薬投与期間中、いずれの投与群でも、大多数の被験者は頭皮の縁、顔面、頚部に

毛細血管拡張は認められなかった。毛細血管拡張（頭皮の縁）は、治療開始日ではGK664S群で4例、Calcipotriol群で3例、投与4週後ではGK664S群で2例、Calcipotriol群で2例認められた。毛細血管拡張の発現割合及び重症度は、両群で統計学的な違いは認められなかった。

2) 皮膚萎縮

治験薬投与期間中、いずれの投与群でも、大多数の被験者は頭皮の縁、顔面、頚部に皮膚萎縮は認められなかった。いずれの投与群でも、皮膚萎縮（頭皮の縁）は、新たに発現しなかった。皮膚萎縮の発現割合及び重症度は、両群で統計学的な違いは認められなかった。

3) 灼熱感

治験薬投与期間中、いずれの投与群でも、大多数の被験者は頭皮、顔面、頚部に灼熱感は認められなかった。灼熱感（頭皮）は、治療開始日ではGK664S群で6例、Calcipotriol群で5例、投与4週後ではGK664S群で4例、Calcipotriol群で3例認められた。

(6) 眼安全性（治験薬投与後の灼熱感、刺激感）

いずれの投与群も眼安全性は同様であり、両群で統計学的な違いは認められなかった。

2.7.6.9.2.5 結論

中等度から高度の頭皮乾癬患者を対象としたGK664S（1日1回4週間投与）の有効性は、Calcipotriol（1日2回4週間投与）と比較して、非劣性を示した。また、ITTでは、GK664SのCalcipotriolに対する優越性が示された。

安全性では、有害事象の大部分がCalcipotriol群でみられた。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22.7%（17/75例）と高かった。皮膚安全性（毛細血管拡張、皮膚萎縮、灼熱感）、血圧及び眼安全性は、両群で同様であり、統計学的な違いは認められなかった。

以上より、本治験の結果から、GK664Sの全身及び局所に対する良好な忍容性が確認された。

2.7.6.10 頭皮乾癬患者を対象としたGK664Sの第III相試験（Polytar Liquid対照）／RD.03.SRE.2648（添付資料5.3.5.1-6）

2.7.6.10.1 治験方法の概要

治験標題: The safety and efficacy of Clobetasol propionate 0.05% shampoo compared to Polytar Liquid in the treatment of scalp psoriasis（頭皮乾癬患者を対象とした、GK664SのPolytar Liquid対照有効性安全性試験）

治験責任医師：[redacted] 他、計22名

実施医療機関：英国にある計22の施設

治験期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発フェーズ：第III相

目的: 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を対照に、GK664Sの有効性及び安全性を比較評価することを目的とした。

治験のデザイン：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

対象：中等度から高度の頭皮乾癬患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 年齢18歳以上の男女
(2) 女性の場合は、治験開始前の尿妊娠検査で陰性である患者。又は閉経後、子宮摘出術後、卵巣摘出術後、卵管結紮術後などで妊娠の可能性のない患者
(3) 中等度から高度の頭皮乾癬患者（GSSのスコアが3以上）
(4) 原疾患を頭皮面積の15%以上に罹患している患者
(5) 治験期間中、指示に従う能力があり、すべてのvisitに来院できそうな患者
(6) 文書による治験参加への同意が得られた患者

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

(1) 妊娠中、授乳中又は治験期間中に妊娠を計画している患者
(2) 健康状態又は精神状態が、治験参加に伴って患者を危険にさらす、試験結果に影響を与える可能性がある、治験参加に影響を与えると治験責任医師が判断した患者
(3) 治験薬の成分に対するアレルギー歴を有する患者
(4) 治験開始前1カ月以内に生物医学的な試験に参加した患者
(5) 頭皮に乾癬治療の外用剤（副腎皮質ステロイドの外用剤、コールタール、ビタミンD誘導体、タザロテン等）を使用して2週間のウォッシュアウト期間を経過していない患者
(6) 乾癬の全身療法を受け、以下のウォッシュアウト期間を経過していない患者

療法	期間
副腎皮質ステロイドの全身療法	4週間
免疫抑制剤の全身療法 （アザチオプリン、メトトレキサート、タクロリムス、PUVA、他）	
レチノイドの全身療法（アシトレチン、イソトレチノイン等）	
カルシウム恒常性の全身療法	

(7) 乾癬の症状を悪化させると考えられる薬剤（リチウム製剤、β遮断薬、抗マラリア薬、非ステロイド性抗炎症薬）を使用して、2週間のウォッシュアウト期間を経過していない患者（ただし、6カ月以上の投与で症状が一定している場合は除く）
(8) 免疫無防備状態の患者
(9) 局所又は全身のステロイド療法に有害反応の既往歴を有する患者
(10) 治験開始前2週間以内に日光を長時間浴びた患者、又は治験期間中に日焼け（日光浴、日焼けサロンを含む）を計画している患者
(11) 頭髪のない患者

目標症例数：160例（解析時：162例）
・GK664S投与群（GK664S群）：120例（解析時：121例）
・Polytar Liquid投与群（Polytar群）：40例（解析時：41例）
＜症例数の設定根拠＞
治験実施計画書でTSSのeffect size Δ/σは0.67と見積もった。また、GSSも同様であると考えた。投与群間の治療効果の真の差が20%（TSSで1.5点）と仮定すると、両側検定で有意水準5%、検出力90%で検出するために必要な症例数はGK664S群が100例、Polytar群が33例であった。投与4週後までの中止割合を15%と考慮し、目標症例数を160例（GK664S群が120例、Polytar群が40例）と設定した。

治験薬：GK664S、Polytar Liquid（Tar blend 1% shampoo）

投与方法：GK664S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 Liquid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。

前治療：除外基準により、前治療を制限した。

併用療法：頭皮乾癬に対して治験薬以外の外用薬を併用しないこととした。治験中、すべての併用療法の投与量は変更しないこととした。

調査・観察項目：表 2.7.6-146のスケジュールに従い、調査・観察した。

評価基準：
(1) 有効性
1) 主要評価項目：TSS（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（表 2.7.6-147）
2) 副次評価項目：紅斑（表 2.7.6-148）、浸潤/肥厚（表 2.7.6-149）、鱗屑（表 2.7.6-150）、そう痒（表 2.7.6-151）、全般改善度の患者評価（表 2.7.6-152）、頭部病変の面積
(2) 安全性
1) 皮膚安全性：毛細血管拡張（表 2.7.6-153）、皮膚萎縮（表 2.7.6-154）、灼熱感（表 2.7.6-155）
2) その他の安全性：血圧、眼安全性（表 2.7.6-156）、有害事象、併用療法

解析方法：本治験は、Polytar Liquidを対照としたGK664Sの非劣性・優越性を検証することを目的とした。有効性評価の主要な評価日は、ITTでは最終来院日、PPSでは投与4週後とし、ITT及びPPSを有効性評価の対象とした。GK664Sの非劣性は、PPSを対象に、投与群間の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。GK664S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。Cochran Mantel Haenszel検定を用いて、全般改善度と局所忍容性を評価した。

表 2.7.6-146 調査・観察スケジュール

Procedures	Baseline (Day 0)	Week 2 (Day 14±2)	Week 4[1] (Day 28±4)
Informed consent	X		
Demographics	X		
Medical history	X		
Previous therapy	X		
Inclusion/exclusion criteria	X		
Urine pregnancy test (for females of childbearing potential)	X		X
Efficacy			
Global Severity Score	X	X	X
Erythema	X	X	X
Plaque thickening	X	X	X
Desquamation	X	X	X
Pruritus	X	X	X
Scalp surface area involved	X	X	X
Global improvement by Subject		X	X
Safety			
Telangiectasis	X	X	X
Skin atrophy	X	X	X
Burning	X	X	X
Other			
Ocular safety evaluation	X	X	X
Blood pressure	X		X
Cosmetic Acceptability Questionnaire			X
Adverse events		X	X
Diary Card [2]			X
Concomitant therapy	X	X	X
Exit Form			X
Medication dispensed	X	X	
Medication returned		X	X

1: Procedures were conducted at Week 4, or earlier if subject terminated prematurely.
2: Diary Card was given to the Subject at baseline verified by the monitor and collected in a sealed envelope at the end of the study by the monitor.
総括報告書（5.3.5.1-6）「9.1.1 Study Flow Chart」から引用

表 2.7.6-147 GSSの定義

0	= None	No clinical signs or symptoms detected
1	= Very mild	Only very slight signs or symptoms detected
2	= Mild	Slight signs or symptoms detected
3	= Moderate	Moderate, clearly detectable signs or symptoms
4	= Severe	Severe signs or symptoms detected
5	= Very severe	Very severe signs or symptoms detected

総括報告書（5.3.5.1-6）「9.5.1.1.1 Primary Efficacy Variables」から引用

表 2.7.6-148 紅斑の定義

0	= None	No detectable erythema, skin of normal colour
1	= Mild	Slight pinkness present
2	= Moderate	Definite redness, easily recognised
3	= Severe	Intense redness

総括報告書（5.3.5.1-6）「9.5.1.1.2 Secondary Efficacy Variables」から引用

表 2.7.6-149 浸潤/肥厚の定義

0	= None	No plaque thickening
1	= Mild	Slight thickening
2	= Moderate	Definite but not solid thickening
3	= Severe	Marked, solid thickening

総括報告書（5.3.5.1-6）「9.5.1.1.2 Secondary Efficacy Variables」から引用

表 2.7.6-150 鱗屑の定義

0	= None	No scales visible on the scalp
1	= Mild	Some scales, which may often have been fine, on the scalp
2	= Moderate	Numerous flakes of desquamation present on the scalp
3	= Severe	Presence of very numerous flakes of desquamation, usually large, on the scalp

総括報告書（5.3.5.1-6）「9.5.1.1.2 Secondary Efficacy Variables」から引用

表 2.7.6-151 そう痒の定義

0	= None	No itching
1	= Mild	Slight itching, not really bothersome
2	= Moderate	Definite itching that is somewhat bothersome; without loss of sleep
3	= Severe	Intense itching that caused pronounced discomfort, night rest interrupted. Excoriations of the skin from scratching may be present

総括報告書（5.3.5.1-6）「9.5.1.1.2 Secondary Efficacy Variables」から引用

表 2.7.6-152 全般改善度の定義

5	= Clear
4	= Almost clear
3	= Marked improvement
2	= Moderate improvement
1	= Minimal improvement
0	= No change
-1	= Worse

総括報告書（5.3.5.1-6）「9.5.1.1.2 Secondary Efficacy Variables」から引用

表 2.7.6-153 毛細血管拡張の定義

0	= None	No telangiectasis
1	= Mild	Slight telangiectasis characterised by the appearance of a few, fine, small, red vessels (≤0.1 mm in diameter)
2	= Moderate	Pronounced telangiectasis characterised by the appearance of several fine vessels and/or a few large vessels (≥0.2 mm in diameter)
3	= Severe	Severe telangiectasis characterised by the appearance of many fine vessels and/or large vessels

総括報告書（5.3.5.1-6）「9.5.1.2 Safety Measurements」から引用

表 2.7.6-154 皮膚萎縮の定義

0	= None	No atrophy signs detectable
1	= Mild	Slight shiny skin with barely noticeable increased transparency
2	= Moderate	The shiny skin is thinned and vessels are transparent. No signs of increased fragility are detectable
3	= Severe	Increased fragility of thinned skin with purpura, erosions, telangiectasia and increased transparency, even small and deeper vessels are detectable

総括報告書（5.3.5.1-6）「9.5.1.2 Safety Measurements」から引用

表 2.7.6-155 灼熱感の定義

0	= None	No stinging/burning
1	= Mild	Slight warm/stinging sensation; not really bothersome
2	= Moderate	Definite warm/stinging sensation that is somewhat bothersome
3	= Severe	Hot/stinging sensation that has caused definite discomfort

総括報告書（5.3.5.1-6）「9.5.1.2 Safety Measurements」から引用

表 2.7.6-156 眼安全性の定義

0	= None	No stinging/burning
1	= Mild	Present but not distressing
2	= Moderate	Distressing but not interfering with daily life
3	= Severe	Very distressing and interfering with daily life

総括報告書（5.3.5.1-6）「9.5.1.2 Safety Measurements」から引用