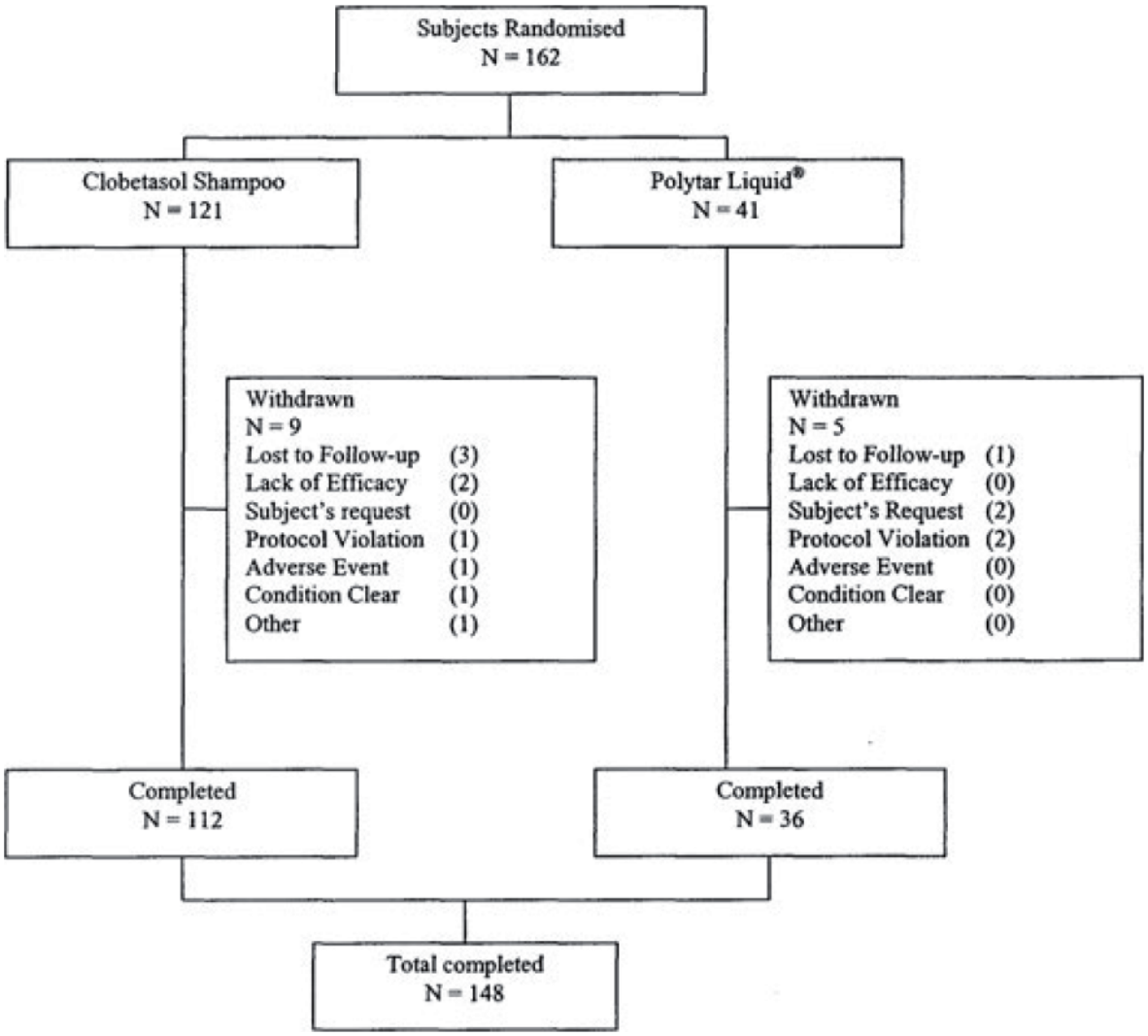
2.7.6.10.2 結果

2.7.6.10.2.1 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 2.7.6-9に示した。本治験では、162例が治験に組み入れられランダム化された。GK664S群に121例、Polytar群に41例が割り当てられ、14例が治験を中止し、148例が治験を完了した。中止した症例の内訳は、GK664S群で9例、Polytar群で5例であった。

図 2.7.6-9 被験者の内訳



総括報告書（5.3.5.1-6）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 2.7.6-157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13.2%（16/121例）、Polytar群で22.0%（9/41例）にみられた。いずれかの投与群で3%以上にみられた重要な逸脱は、「投与開始から24日間未満の治験中止」がGK664S群で7.4%（9/121例）、Polytar群で12.2%（5/41例）、「投与4週後の規定来院不遵守」がGK664S群で5.0%（6/121例）、Polytar群で4.9%（2/41例）、「治験薬投与遵守率が80%未満」がGK664S群で4.1%（5/121例）、Polytar群で7.3%（3/41例）であった。

表 2.7.6-157 治験実施計画書からの逸脱（重要な逸脱）

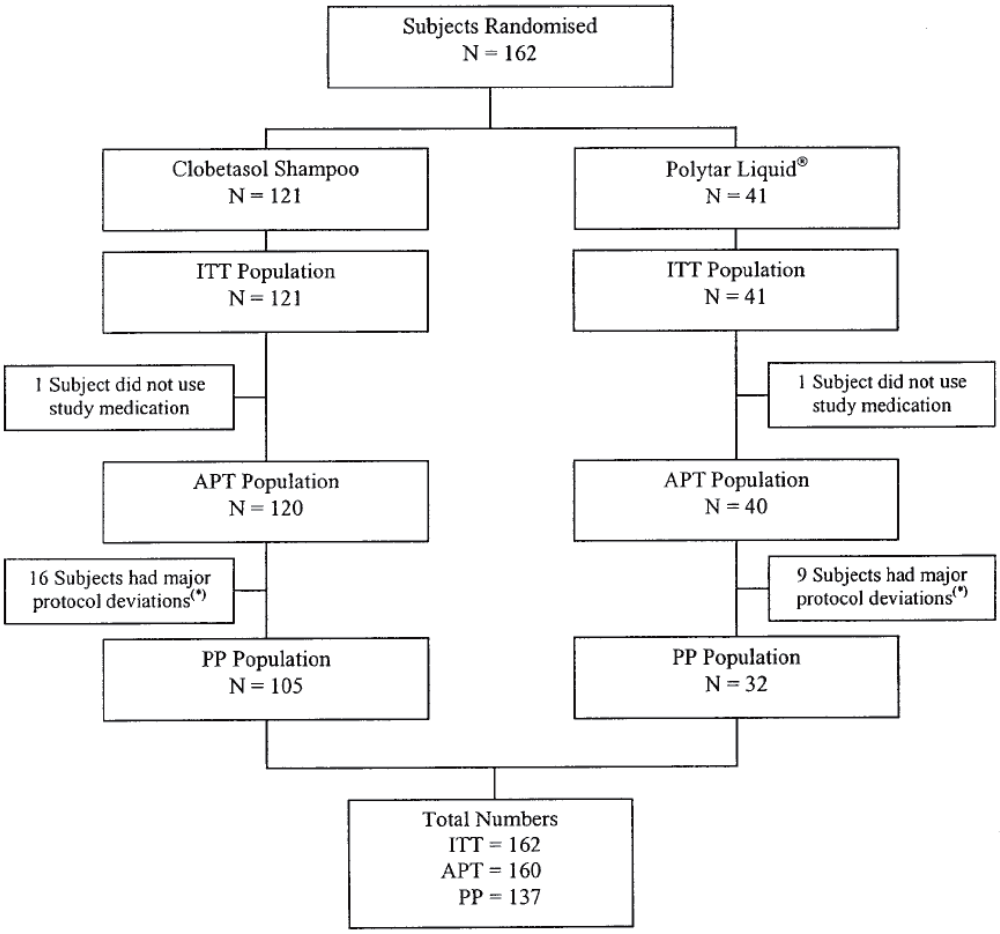
Reason	Clobetasol Shampoo N = 121 N	(%)	Polytar Liquid® N = 41 N	(%)
Major deviations:				
Dropped out less than 24 days from baseline	9	(7.4)	5	(12.2)
Week 4 occurred outside visit window	6	(5.0)	2	(4.9)
<80% Compliant	5	(4.1)	3	(7.3)
Prohibited medication taken during study	2	(1.7)	0	
Subject did not received study medication	1	(0.8)	1	(2.4)
Code broken	1	(0.8)	0	
Topical anti-psoriasis medications used during washout period	1	(0.8)	0	
Total	*16*	*(13.2)*	*9*	*(22.0)*

Note: Subjects could deviate from the protocol for more than one reason
総括報告書（5.3.5.1-6）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図 2.7.6-10に示した。治験に組み入れられた162例の被験者をITTとした。この内、治験薬の投与を受けた160例を安全性解析対象集団とした。また、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた25例（治験薬の投与を受けていない2例を含む）を除外した137例をPPSとした。

図 2.7.6-10 解析したデータセット



(*) includes Subjects who did not use study medication
総括報告書（5.3.5.1-6）Figure 2から引用

2.7.6.10.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITTの人口統計学的特性を表 2.7.6-158に示した。被験者の性別は、男性が53.1%（86/162例）、女性が46.9%（76/162例）であり、GK664S群では女性が、Polytar群では男性が若干多く組み入れられた。年齢（平均±標準偏差）は、GK664S群が46.7 ± 14.9歳、Polytar群が45.4 ± 13.2歳であり、投与群間で違いはみられなかった。人種は、95.1%（154/162例）がWhite/Caucasoidであり、投与群間で違いはみられなかった。

治療開始日の有効性評価項目（TSS、GSS、紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑、そう痒）のスコアを表 2.7.6-159に示した。いずれの評価項目も投与群間で違いはみられなかった。

また、治療開始日の安全性評価項目（毛細血管拡張、皮膚萎縮、灼熱感、眼安全性）及び原疾患の詳細情報（乾癬の罹患期間、再発後の現在の罹患期間、一年に再発する回数）は、投与群間で違いはみられなかった。

表 2.7.6-158 人口統計学的特性（ITT）

			Clobetasol Shampoo N = 121	Polytar Liquid® N = 41
Gender:	Male	N (%)	59 (48.8)	27 (65.9)
	Female	N (%)	62 (51.2)	14 (34.1)
Age (years)		Mean±SD (range)	46.7 ± 14.9 (19 – 96)	45.4 ± 13.2 (20 – 71)
Race:	White/Caucasoid	N (%)	116 (95.9)	38 (92.7)
	Black/Negroid	N (%)	1 (0.8)	2 (4.9)
	Yellow/Mongoloid	N (%)	2 (1.7)	0 (0.0)
	Mixed or Other	N (%)	2 (1.7)	1 (2.4)

SD = standard deviation

総括報告書（5.3.5.1-6）Table 2から引用

表 2.7.6-159 治療開始日の有効性評価項目のスコア

Score of Dermatological Examination at Baseline (ITT Population)	Clobetasol Shampoo Mean ± SD	Polytar Liquid® Mean ± SD
TSS (Scale 0 to 9)	6.1 ± 1.4	6.3 ± 1.2
GSS (Scale 0 to 5)	3.4 ± 0.6	3.5 ± 0.6
Erythema (Scale 0 to 3)	1.9 ± 0.6	1.9 ± 0.6
Plaque thickening (Scale 0 to 3)	2.0 ± 0.7	2.1 ± 0.6
Desquamation (Scale 0 to 3)	2.2 ± 0.6	2.3 ± 0.5
Pruritus (Scale 0 to 3)	1.7 ± 0.9	1.7 ± 0.8

総括報告書（5.3.5.1-6）Table 4から引用

2.7.6.10.2.3 有効性

(1) 主要評価項目

1) TSS（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑の重症度スコアを合計したもの）

PPS及びITTの投与4週後のTSS及び解析結果を表 2.7.6-160～表 2.7.6-163に示した。投与4週後のTSS（平均±標準偏差）は、PPSで、GK664S群が3.1 ± 1.9、Polytar群が5.3 ± 1.9、ITTで、GK664S群が3.2 ± 2.0、Polytar群が5.2 ± 1.9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-1.405、ITTで-1.208であり、あらかじめ計画していた非劣性限界値（1.5）を下回ったため、Polytar群に対するGK664S群の非劣性が検証された。また、投与4週後のPolytar群に対するGK664S群の優越性は、両側検定の結果から、ITT及びPPSで検証された（両解析対象集団ともに$P = 0.0001$）。

表 2.7.6-160 TSS（PPS）

		Treatment Group		
		Clobetasol Shampoo	Polytar Liquid	Total
Baseline	N	105	32	137
	Mean	6.1	6.2	6.1
	SD	1.3	1.2	1.3
	Median	6.0	6.0	6.0
	Minimum	3	4	3
	Maximum	9	9	9
Week 4	N	105	32	137
	Mean	3.1	5.3	3.6
	SD	1.9	1.9	2.1
	Median	3.0	6.0	4.0
	Minimum	0	1	0
	Maximum	8	9	9

総括報告書（5.3.5.1-6）Table 8から引用

表 2.7.6-161 TSSの解析結果（PPS）

Estimate Difference (Clobetasol - Polytar)

Model	Visit	Estimate Difference	Standard Error	95% Confidence Interval	P-value for Treatment Comparison
Without Treatment x Pseudo-Centre Interaction	Week 2	-1.372	0.327	[-2.019; -0.725]	0.0001
	Week 4	-2.066	0.334	[-2.727; -1.405]	0.0001

総括報告書（5.3.5.1-6）Table 9から引用

表 2.7.6-162 TSS（ITT）

		Treatment Group		
		Clobetasol Shampoo	Polytar Liquid	Total
Baseline	N	121	41	162
	Mean	6.1	6.3	6.1
	SD	1.4	1.2	1.4
	Median	6.0	6.0	6.0
	Minimum	2	4	2
	Maximum	9	9	9
Week 4	N	121	41	162
	Mean	3.2	5.2	3.7
	SD	2.0	1.9	2.2
	Median	3.0	6.0	4.0
	Minimum	0	1	0
	Maximum	8	9	9

総括報告書（5.3.5.1-6）Table 11から引用

表 2.7.6-163 TSSの解析結果（ITT）

Estimate Difference (Clobetasol - Polytar)

Model	Visit	Estimate Difference	Standard Error	95% Confidence Interval	P-value for Treatment Comparison
Without Treatment x Pseudo-Centre Interaction	Week 2	-1.346	0.288	[-1.914; -0.777]	0.0001
	Week 4	-1.842	0.321	[-2.475; -1.208]	0.0001

総括報告書（5.3.5.1-6）Table 12から引用

2) GSS

ITT及びPPSの投与4週後のGSS及び解析結果を表 2.7.6-164～表 2.7.6-167に示した。投与4週後のGSS（平均±標準偏差）は、両解析対象集団ともにGK664S群が1.9 ± 1.0、Polytar群が3.0 ± 1.0であった。投与4週後の両群のGSSの差の95%信頼区間の上限値は、PPSで-0.758、ITTで-0.663であり、あらかじめ計画していた非劣性限界値（1.5）を下回ったため、Polytar群に対するGK664S群の非劣性が検証された。また、投与4週後のPolytar群に対するGK664S群の優越性は、両側検定の結果から、ITT及びPPSで検証された（両解析対象集団ともに$P = 0.0001$）。

表 2.7.6-164 GSS（ITT）

		Treatment Group		
		Clobetasol Shampoo	Polytar Liquid	Total
Baseline	N	121	41	162
	Mean	3.4	3.5	3.4
	SD	0.6	0.6	0.6
	Median	3.0	3.0	3.0
	Minimum	3	3	3
	Maximum	5	5	5
Week 4	N	121	41	162
	Mean	1.9	3.0	2.2
	SD	1.0	1.0	1.1
	Median	2.0	3.0	2.0
	Minimum	0	1	0
	Maximum	4	5	5

総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14から引用

表 2.7.6-165 GSSの解析結果（ITT）

Estimate Difference (Clobetasol - Polytar)

Model	Visit	Estimate Difference	Standard Error	95% Confidence Interval	P-value for Treatment Comparison
Without Treatment x Pseudo-Centre Interaction	Week 2	-0.707	0.153	[-1.009; -0.405]	0.0001
	Week 4	-1.010	0.176	[-1.357; -0.663]	0.0001

総括報告書（5.3.5.1-6）Table 15から引用

表 2.7.6-166 GSS（PPS）

		Treatment Group		
		Clobetasol Shampoo	Polytar Liquid	Total
Baseline	N	105	32	137
	Mean	3.4	3.4	3.4
	SD	0.6	0.6	0.6
	Median	3.0	3.0	3.0
	Minimum	3	3	3
	Maximum	5	5	5
Week 4	N	105	32	137
	Mean	1.9	3.0	2.2
	SD	1.0	1.0	1.1
	Median	2.0	3.0	2.0
	Minimum	0	1	0
	Maximum	4	4	4

総括報告書（5.3.5.1-6）Table 17から引用

表 2.7.6-167 GSSの解析結果（PPS）

Estimate Difference (Clobetasol - Polytar)

Model	Visit	Estimate Difference	Standard Error	95% Confidence Interval	P-value for Treatment Comparison
Without Treatment x Pseudo-Centre Interaction	Week 2	-0.751	0.166	[-1.080; -0.422]	0.0001
	Week 4	-1.126	0.186	[-1.494; -0.758]	0.0001

総括報告書（5.3.5.1-6）Table 18から引用

(2) 副次評価項目

1) 乾癬の徴候及び症状（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑、そう痒）

ITTの紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑、そう痒の重症度スコアを表 2.7.6-168に示した。投与4週後の各評価項目は、いずれの投与群でも改善がみられ、Polytar群と比較してGK664S群で統計学的に有意な改善を示した（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑：$P = 0.0001$、そう痒：$P = 0.0002$）。

表 2.7.6-168 乾癬の徴候及び症状（ITT）

Score of Dermatological Examination Mean ± SD		**Clobetasol Shampoo N = 121**	**Polytar Liquid® N = 41**	**P-value**
Erythema (Scale 0 to 3)	*Baseline*	1.9 ± 0.6	1.9 ± 0.6	0.0001
	Week 4	1.2 ± 0.8	1.7 ± 0.7	
Plaque thickening (Scale 0 to 3)	*Baseline*	2.0 ± 0.7	2.1 ± 0.6	0.0001
	Week 4	0.9 ± 0.8	1.6 ± 0.9	
Desquamation (Scale 0 to 3)	*Baseline*	2.2 ± 0.6	2.3 ± 0.5	0.0001
	Week 4	1.1 ± 0.8	1.9 ± 0.8	
Pruritus (Scale 0 to 3)	*Baseline*	1.7 ± 0.9	1.7 ± 0.8	0.0002
	Week 4	0.6 ± 0.8	1.2 ± 0.8	

総括報告書（5.3.5.1-6）Table 20から引用

2) 頭部病変の面積

ITTの投与4週後の頭部病変面積の割合（平均）は、GK664S群で29%、Polytar群で46%であり、統計学的に有意な差を認めた（$P = 0.0007$）。

3) 全般改善度の患者評価

ITTの全般改善度の患者評価を表 2.7.6-169に示した。全般改善度の患者評価をCochran Mantel Haenszel検定した結果、Polytar群と比較してGK664S群は有意に改善していた（投与2週後及び4週後ともに$P < 0.001$）。

表 2.7.6-169 全般改善度の患者評価（ITT）

Scale 1 to 5		Clobetasol Shampoo N = 121	Polytar Liquid® N = 41	P-value
Improvement from Baseline to Week 2	N Mean±SD (range)	115 2.1 ± 1.4 (-1 to 5)	37 0.7 ± 1.1 (-1 to 4)	<0.001
Improvement from Baseline to Week 4	N Mean±SD (range)	119 2.6 ± 1.6 (-1 to 5)	39 0.9 ±1.5 (-1 to 4)	<0.001

総括報告書（5.3.5.1-6）Table 21から引用

2.7.6.10.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬の投与量を表 2.7.6-170に、投与期間を表 2.7.6-171に示した。

表 2.7.6-170 治験薬の投与量

		Treatment Group		
		Clobetasol Shampoo	Polytar Liquid	Total
Adjusted Estimate (*)	N	116	37	153
	Mean	147.8	131.9	144.0
	SD	83.5	134.1	97.9
	Median	131.8	81.9	128.3
	Minimum	0.0	0.0	0.0
	Maximum	361.1	605.5	605.5

* Assumes non-returned tubes were used the in the same way as returned tubes

総括報告書（5.3.5.1-6）Table 22から引用

表 2.7.6-171 治験薬の投与期間

		Treatment Group		
		Clobetasol Shampoo	Polytar Liquid	Total
Treatment Duration (days)	N	119	39	158
	Mean	26.4	26.6	26.4
	SD	5.4	6.4	5.7
	Median	27.0	27.0	27.0
	Minimum	0	12	0
	Maximum	50	51	51

総括報告書（5.3.5.1-6）Table 23から引用

(2) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6-172に、有害事象の一覧を表 2.7.6-173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160例のうち20.0%（32/160例）に36件の有害事象が認められた。GK664S群では22.5%（27/120例）に31件、Polytar群では12.5%（5/40例）に5件の有害事象が認められた。因果関係が否定できない有害事象は6.9%（11/160例）に発現し、GK664S群で8.3%（10/120例）、Polytar群で2.5%（1/40例）に認められた。

有害事象の重症度は、GK664S群の高度のsurgical/med/proc 1例及びheadache 1例を除いてすべて軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が2%以上）は、discomfort skinがGK664S群では5.8%（7/120例）、Polytar群では2.5%（1/40例）に、headacheがGK664S群では3.3%（4/120例）、Polytar群では0%（0/40例）に発現した。その内、因果関係が否定できない有害事象は、discomfort skinがGK664S群では5.0%（6/120例）、Polytar群では2.5%（1/40例）に、headacheがGK664S群では0.8%（1/120例）、Polytar群では0%（0/40例）であった。

表 2.7.6-172 有害事象の概要

	Treatment Group								
	Clobetasol Shampoo (N=120)			Polytar Liquid (N=40)			Total (N=160)		
Subjects with at least one:	#	N	%	#	N	%	#	N	%
Adverse Events	31	27	22.5	5	5	12.5	36	32	20.0
Serious AE	0	0		0	0		0	0	0.0
AE Related to Study Treatment	11	10	8.3	1	1	2.5	12	11	6.9
AE Leading to Withdrawal	3	3	2.5	0	0		3	3	1.9
AE by Severity									
Mild	21	18	15.0	4	4	10.0	25	22	13.8
Moderate	8	8	6.7	1	1	2.5	9	9	5.6
Severe	2	2	1.7	0	0		2	2	1.3
AE by Relationship to Study Treatment									
Unlikely	20	17	14.2	4	4	10.0	24	21	13.1
Possible	6	5	4.2	1	1	2.5	7	6	3.8
Probable	5	5	4.2	0	0		5	5	3.1

総括報告書（5.3.5.1-6）Table 24から引用

表 2.7.6-173 有害事象の一覧

Body System Classification	COSTART Preferred Term	Clobetasol Shampoo (N=120) #	N	%	Polytar Liquid (N=40) #	N	%	Total (N=160) #	N	%
BODY	CHILLS	0	0		1	1	2.5	1	1	0.6
	FLU SYND	2	2	1.7	0	0		2	2	1.3
	HEADACHE	6	4	3.3	0	0		6	4	2.5
	INJURY ACCID	1	1	0.8	0	0		1	1	0.6
	PAIN BACK	1	1	0.8	1	1	2.5	2	2	1.3
	SURGICAL/MED/PROC	1	1	0.8	0	0		1	1	0.6
CV	ANGINA PECTORIS	1	1	0.8	0	0		1	1	0.6
DIG	ABSCESS PERIODONT	1	1	0.8	0	0		1	1	0.6
	GI DIS	0	0		1	1	2.5	1	1	0.6
HAL	ECCHYMOSIS	1	1	0.8	0	0		1	1	0.6
MAN	HYPERCHOLESTEREM	1	1	0.8	0	0		1	1	0.6
NER	DIZZINESS	1	1	0.8	0	0		1	1	0.6
	HYPERTONIA	1	1	0.8	0	0		1	1	0.6
RES	COUGH INC	1	1	0.8	0	0		1	1	0.6
	PHARYNGITIS	2	2	1.7	1	1	2.5	3	3	1.9
SKIN	DISCOMFORT SKIN	7	7	5.8	1	1	2.5	8	8	5.0
	PRURITUS	1	1	0.8	0	0		1	1	0.6
	PSORIASIS	1	1	0.8	0	0		1	1	0.6
	WORSE TREATED DIS	2	2	1.7	0	0		2	2	1.3

= Number of Events, N = Number of Subjects, % = Percent of Subjects
総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.6.2.2から引用

(3) 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「Skin discomfort（皮膚不快感）」が1例認められた。因果関係は否定できなかったが、重症度は軽度であった。また、GK664S群で「Psoriasis（乾癬）」（原疾患の悪化）による中止が2例認められた。

(4) 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、大多数の被験者で毛細血管拡張は認められなかった。毛細血管拡張は、治療開始日ではGK664S群で7例、Polytar群で3例、投与4週後ではGK664S群で6例、Polytar群で3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、大多数の被験者で皮膚萎縮は認められなかった。皮膚萎縮は、治療開始日ではGK664S群で3例、Polytar群で2例、投与4週後ではGK664S群で1例、Polytar群で2例認められた。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、大多数の被験者で灼熱感は認められなかった。灼熱感は、治療開始日ではGK664S群で8例、Polytar群で5例、投与4週後ではGK664S群で7例、Polytar群で1例認められた。灼熱感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。

(5) 血圧（収縮期/拡張期）

治療開始日から投与4週後までの血圧の変化量は、投与群間でわずかに違いがみられたものの、投与4週後の血圧（平均）は、両群で同様の結果であった。

(6) 眼安全性（治験薬投与後の灼熱感、刺激感）

治験薬投与期間中、いずれの投与群でも、大多数の被験者で眼安全性の評価項目（灼熱感、刺激感）は認められず、眼安全性に両群で統計学的な違いは認められなかった。

2.7.6.10.2.5 結論

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した。

PPSの投与4週後のTSSで、GK664SはPolytar Liquidに対して非劣性を示した。また、ITTでも非劣性が検証された。

ITTのTSS及びGSSで、GK664SはPolytar Liquidに対して優越性を示した。また、PPSでも優越性が検証された。

投与4週後の有効性の副次評価項目（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑、そう痒、全般改善度の患者評価、頭部病変の面積）でも、GK664SのPolytar Liquidに対する優越性が検証された。

本治験の条件下では、GK664Sの良好な安全性と忍容性が認められた。

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）

2.7.6.11.1 治験方法の概要

治験標題：Efficacy and safety of clobetasol propionate 0.05% shampoo as compared to its vehicle and clobetasol propionate 0.05% gel (Dermoval gel) in the treatment of subjects with scalp psoriasis（頭皮乾癬患者を対象とした、GK664Sのプラセボ及びDermoval gel対照、有効性安全性試験）

治験責任医師：[redacted] 他、計14名

実施医療機関：フランス、ルーマニア、ドイツにある計14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、GK664Sの1日1回4週間投与の有効性が、市販の外用剤であるDermoval gel（clobetasol propionate 0.05%）に対して非劣性、GK664Sプラセボに対して優越性を示すことを検証するとともに、GK664Sの安全性を確認することを目的とした。

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、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) 妊娠の可能性のある女性の場合は、治験開始前の尿妊娠検査で陰性である患者
(3) 妊娠の可能性のない患者（閉経後、卵管結紮術後、子宮摘出術後、卵巣摘出術後）
(4) 中等度から高度の頭皮乾癬患者（GSSのスコアが3以上である患者）
(5) 原疾患を頭皮面積の15%以上に罹患している患者
(6) 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
(7) 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、4週間のウォッシュアウト期間を経過していない患者
(7) 乾癬の症状を悪化させると考えられる薬剤を使用して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

目標症例数：140例（解析時：144例）
・GK664S投与群（GK664S群）：60例（解析時：63例）
・Dermoval gel投与群（Dermoval群）：60例（解析時：61例）
・GK664Sプラセボ投与群（プラセボ群）：20例（解析時：20例）
＜症例数の設定根拠＞
治験実施計画書でGK664S群とDermoval群のTSSのeffect size Δ/σは0.67（20/30）と見積もった。両群の治療効果の真の差が同一であると仮定すると、95%信頼区間とその上限を用いて、検出力90%で検出するために必要な症例数は両群50例であった。投与4週後までの中止割合を15%と考慮し、目標症例数を両群60例と設定した。また、GK664S群、Dermoval群、プラセボ群の割付比を3:3:1とし、プラセボ群の目標症例数を20例と設定した。

治験薬：GK664S、GK664Sプラセボ、Dermoval gel（clobetasol propionate 0.05%）

投与方法：GK664S及びGK664Sプラセボは、1日1回、乾いた頭皮に15分間投与した後、洗い流した（最大投与量：50 g/週）。Dermoval gelは、1日1回、乾いた頭皮に投与した（最大投与量：50 g/週）。投与期間は4週間とした。

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。

前治療：除外基準により、前治療を制限した。

調査・観察項目：表 2.7.6-174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：GSS（表 2.7.6-175）、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）
2) 副次評価項目：紅斑（表 2.7.6-176）、浸潤/肥厚（表 2.7.6-177）、鱗屑（表 2.7.6-178）、そう痒（表 2.7.6-179）、全般改善度の患者評価（表 2.7.6-180）、頭部病変の面積
(2) 安全性
1) 皮膚安全性：刺激感/灼熱感（表 2.7.6-181）、膿疱/毛包炎（表 2.7.6-182）
2) 有害事象
(3) その他
1) 患者調査

解析方法：本治験は、GK664SのDermoval gelに対する非劣性及びプラセボに対する優越性を示すことを主な目的とした。GK664SのDermoval gelに対する非劣性は、PPS及びITTを対象に、投与群間のTSS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。予想マージンはプラセボとの差の半分以下とした。GK664SのGK664Sプラセボに対する優越性は、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。ITTでは、各評価時のデータが欠測した場合、LOCF（Last observation carried forward）で補完し、PPSでは得られたデータのみを使用して解析した。治療開始日のスコアを共変量として共分散分析し、有効性の主要評価項目を評価した。Cochran Mantel Haenszel検定を用いて、全般改善度を評価した。共分散分析では、治験実施医療機関を層化因子とし、盲検解除前に実施国ごとにデータをプールして解析

した。

表 2.7.6-174 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 female 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 affected	X	X	X
Subject's Global Assessment of Improvement		X	X
Safety			
Stinging / Burning	X	X	X
Pustules/ Folliculitis	X	X	X
Adverse Event		X	X
Other			
Patient survey			X
Photographs in selected centres	X		X
Concomitant Therapy	X	X	X
Exit Form			X
Medication Dispensed	X	X	
Medication Returned		X	X

1: Procedures were to be conducted at Week 4 or earlier if subject terminated prematurely.
総括報告書（5.3.5.1-7）「9.1.1 Study Flow Chart」から引用

表 2.7.6-175 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 with 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 elevated above skin level).
Severe	4	Severe signs or symptoms detected (e.g.; intense redness, profuse shedding and definite plaque thickness are 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 are seen).

総括報告書（5.3.5.1-7）「9.5.1.1.1 Primary Efficacy Variables」から引用

表 2.7.6-176 紅斑の定義

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

総括報告書（5.3.5.1-7）「9.5.1.1.2 Secondary Efficacy Variables」から引用

表 2.7.6-177 浸潤/肥厚の定義

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（5.3.5.1-7）「9.5.1.1.2 Secondary Efficacy Variables」から引用

表 2.7.6-178 鱗屑の定義

None	0	No scale visible on the scalp
Mild	1	Some scales, which may 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（5.3.5.1-7）「9.5.1.1.2 Secondary Efficacy Variables」から引用

表 2.7.6-179 そう痒の定義

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（5.3.5.1-7）「9.5.1.1.2 Secondary Efficacy Variables」から引用

表 2.7.6-180 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（5.3.5.1-7）「9.5.1.1.2 Secondary Efficacy Variables」から引用

表 2.7.6-181 刺激感/灼熱感の定義

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

総括報告書（5.3.5.1-7）「9.5.1.2.1 Cutaneous Safety」から引用

表 2.7.6-182 膿疱/毛包炎の定義

None:	0	None
Mild:	1	Up to 3 pustules
Moderate:	2	Between 4 and 10 pustules
Severe:	3	More than 10 pustules

総括報告書（5.3.5.1-7）「9.5.1.2.1 Cutaneous Safety」から引用

2.7.6.11.2 結果

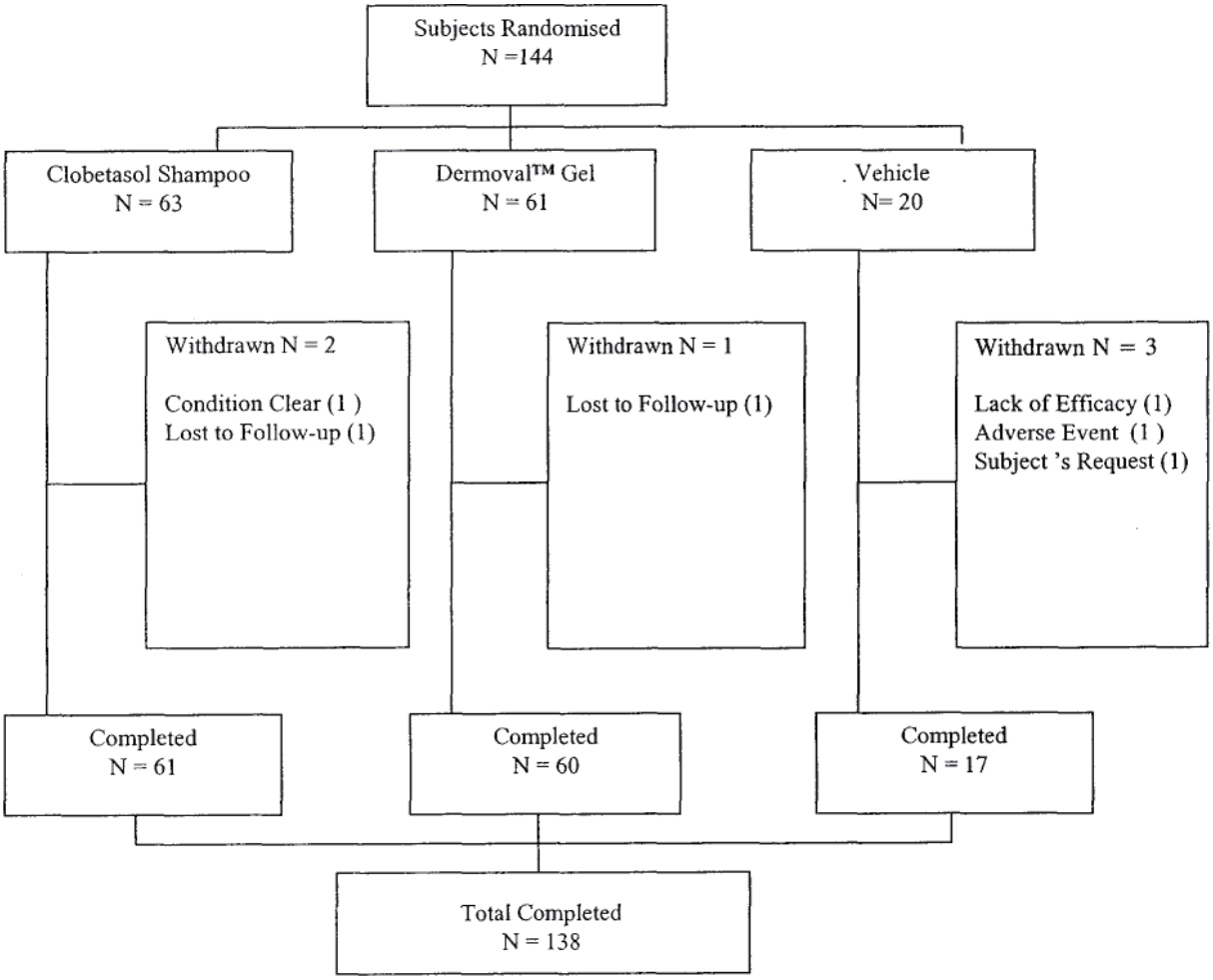
2.7.6.11.2.1 患者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-11に示した。

本治験では144例が治験に組み入れられランダム化された。GK664S群に63例、Dermoval群に61例、プラセボ群に20例が割り当てられ、6例が治験を中止し、138例が治験を完了した。中止した症例の内訳は、GK664S群で2例、Dermoval群で1例、プラセボ群で3例であった。

図 2.7.6-11 被験者の内訳



総括報告書（5.3.5.1-7）Figure I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を表 2.7.6-183に示した。

本治験では、治験実施計画書からの重要な逸脱が、GK664S群で9.5%（6/63例）、Dermoval群で9.8%（6/61例）、プラセボ群で20.0%（4/20例）にみられた。

表 2.7.6-183 治験実施計画書からの逸脱（重要な逸脱）

	Group											
	Clobetasol Shampoo (N=63)			Dermoval Gel (N=61)			Vehicle (N=20)			Total (N=144)		
	#	N	%	#	N	%	#	N	%	#	N	%
Forbidden Concomitant Medication	-	-	-	-	-	-	1	1	5.0	1	1	0.7
Drop-out before Week 4 for AE	-	-	-	-	-	-	1	1	5.0	1	1	0.7
Drop-out before Week 4 for condition clear	1	1	1.6	-	-	-	-	-	-	1	1	0.7
Drop-out before Week 4 for lack of efficacy	-	-	-	-	-	-	1	1	5.0	1	1	0.7
Drop-out before Week 4 at subject request	-	-	-	-	-	-	1	1	5.0	1	1	0.7
Drop-out before Week 4 for lost to follow-up	1	1	1.6	1	1	1.6	-	-	-	2	2	1.4
Time windows not respected at visit 3	3	3	4.8	3	3	4.9	2	2	10.0	8	8	5.6
Compliance < 80%	1	1	1.6	2	2	3.3	-	-	-	3	3	2.1
Interval:last use to last visit > 3 days	1	1	1.6	3	3	4.9	2	2	10.0	6	6	4.2
Total of subjects with at least one major deviation	-	6	9.5	-	6	9.8	-	4	20.0	-	16	11.1
Total of major deviations	7	-	-	9	-	-	8	-	-	24	-	-

N: the number of subjects %: the percentage og subjects #: total number of events

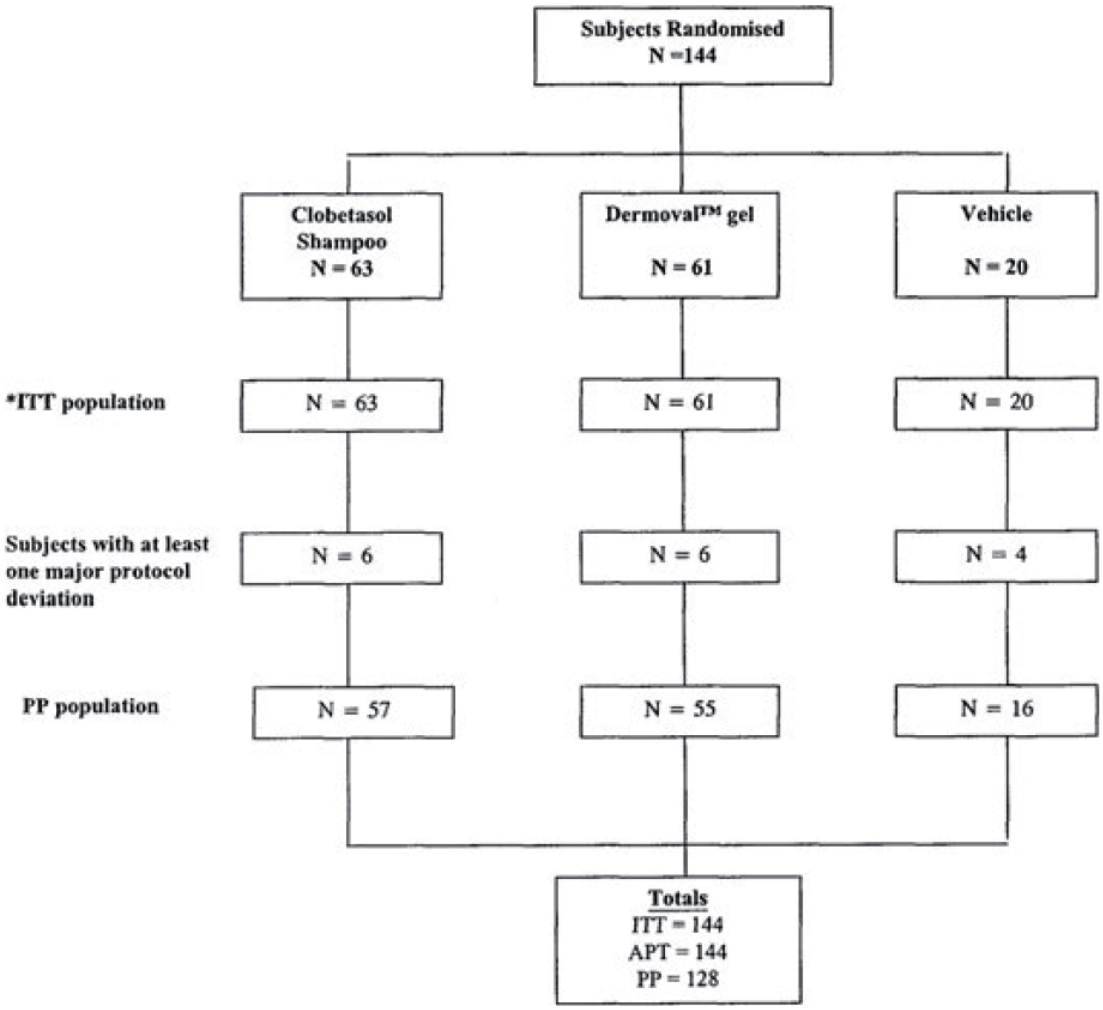
総括報告書（5.3.5.1-7）Section14 Table 1.5から引用

(3) 解析したデータセット

解析したデータセットを図 2.7.6-12に示した。

治験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた144例の被験者をITT及び安全性解析対象集団とした。治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた16例を除外した128例をPPSとした。

図 2.7.6-12 解析したデータセット



* The APT population was the same as the ITT population for this study.

総括報告書（5.3.5.1-7）Figure IIから引用

2.7.6.11.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITTの人口統計学的特性を表 2.7.6-184に示した。被験者の性別は、男性が47.2%（68/144例）、女性が52.8%（76/144例）であった。年齢（平均±標準偏差）は、GK664S群が43.9 ± 15.5歳、Dermoval群が50.6 ± 16.1歳、プラセボ群が47.5 ± 15.4歳であり、投与群間で違いはみられなかった。人種は、99.3%（143/144例）がWhite/Caucasoidであり、投与群間で違いはみられなかった。

治療開始日の評価項目（TSS、GSS、紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑、そう痒、頭部病変の面積、刺激感/灼熱感、膿疱/毛包炎）のスコアを表 2.7.6-185に示した。いずれの評価項目も投与群間で違いはみられなかった。

原疾患の罹患歴（平均±標準偏差）は、GK664S群で10.9 ± 10.1年、Dermoval群で9.5 ± 9.7年、プラセボ群で11.3 ± 9.1年であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。原疾患に対する前治療は、GK664S群で81.0%（51/63例）、Dermoval群で78.7%（48/61例）、プラセボ群で75.0%（15/20例）の被験者が使用していた。併用薬剤は、GK664S群で60.3%（38/63例）、Dermoval群で60.7%（37/61例）、プラセボ群で60.0%（12/20例）の被験者が使用しており、主な薬剤は、「salicylic acid preparations」、「progestogens and estrogens」、「angiotensin-converting enzyme」、「corticosteroids, moderately potent」などであった。合併症は、GK664S群で92.1%（58/63例）、Dermoval群で95.1%（55/61例）、プラセボ群で95.0%（19/20例）の被験者が有しており、体部尋常性乾癬がもっとも多かった。

表 2.7.6-184 人口統計学的特性（ITT）

	Clobetasol Shampoo N = 63	Dermoval™ gel N = 61	Vehicle N = 20
Age - Mean±SD (range)	43.9 ± 15.5 (18 – 74)	50.6 ± 16.1 (23 – 78)	47.5 ± 15.4 (23 - 77)
Gender : Male - n (%)	35 (55.6)	23 (37.7)	10 (50.0)
Female - n (%)	28 (44.4)	38 (62.3)	10 (50.0)
Race: White/Caucasoid - n (%)	63 (100)	60 (98.4)	20 (100)
Black/Negroid - n (%)	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)

総括報告書（5.3.5.1-7）Table Iから引用

表 2.7.6-185 治療開始日の評価項目のスコア（ITT）

Scores of Dermatological Examination at Baseline (Mean ± SD)	Clobetasol Shampoo N = 63	Dermoval™ Gel N = 61	Vehicle N = 20
Total Severity Score (Scale 0 to 9)	5.51 ± 1.46	5.51 ± 1.70	5.59 ± 1.29
Global Severity Score (Scale 0 to 5)	3.54 ± 0.62	3.46 ± 0.59	3.65 ± 0.59
Erythema (Scale 0 to 3)	1.95 ± 0.59	1.93 ± 0.64	2.04 ± 0.56
Plaque thickening (Scale 0 to 3)	1.72 ± 0.55	1.69 ± 0.67	1.66 ± 0.59
Desquamation (Scale 0 to 3)	1.84 ± 0.57	1.89 ± 0.58	1.89 ± 0.43
Pruritus (Scale 0 to 3)	1.83 ± 0.87	1.61 ± 0.80	1.65 ± 0.88
Scalp Surface Area involved (%)	51.65 ± 20.58	50.57 ± 20.27	59.25 ± 21.54
Stinging/burning (Scale 0 to 3)	0.17 ± 0.49	0.25 ± 0.57	0.35 ± 0.75
Pustules/folliculitis (Scale 0 to 3)	0.06 ± 0.40	0	0

総括報告書（5.3.5.1-7）Table IIから引用

2.7.6.11.2.3 有効性

(1) 主要評価項目

PPSのTSSを表 2.7.6-186に示した。PPSの投与4週後のTSS（平均±標準偏差）は、GK664S群が1.8 ± 1.7、Dermoval群が1.1 ± 1.3であった。治療開始日のスコアを共変量として共分散分析した結果、投与4週後のGK664S群及びDermoval群のTSSの差の95%信頼区間の上限値は1.29であり、あらかじめ計画していた非劣性限界値（1.5）を下回ったため、Dermoval群に対するGK664S群の非劣性が検証された。

ITTのTSSを表 2.7.6-187に示した。ITTの投与4週後のTSS（平均 ± 標準偏差）は、GK664S群が2.0 ± 1.9、プラセボ群が2.9 ± 2.0であり、両側検定の結果から、プラセボ群に対するGK664S群の優越性が検証された（$P = 0.016$）。

ITTのGSSを表 2.7.6-188に示した。ITTの投与4週後のGSS（平均 ± 標準偏差）は、GK664S群が1.7 ± 1.3、Dermoval群が1.1 ± 1.0、プラセボ群が2.4 ± 1.2であり、両側検定の結果から、プラセボ群に対するGK664S群の優越性が検証された（$P = 0.012$）。

表 2.7.6-186 TSS（PPS）

	Group			
	Clobetasol Shampoo	Dermoval Gel	Vehicle	Total
Baseline				
N	57	55	16	128
Mean	5.5	5.6	5.8	5.6
SD	1.5	1.6	1.1	1.5
Minimum	2.0	2.3	3.5	2.0
Median	6.0	5.8	6.0	6.0
Maximum	9.0	9.0	8.0	9.0
Week 4				
N	57	55	16	128
Mean	1.8	1.1	2.4	1.6
SD	1.7	1.3	1.6	1.6
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	1.5	0.5	2.4	1.0
Maximum	6.5	5.0	5.3	6.5

Estimate Difference (Clobetasol-Comparator)

ANCOVA : Model	Visit	Comparison	Estim. Diff.	SE	95% CI	P value
without inter. Treat.XCentre	Week 4	Clobetasol vs Dermoval	0.77	0.26	[0.25;1.29]	0.004

総括報告書（5.3.5.1-7）Table Vから引用

表 2.7.6-187 TSS（ITT）

	Group			
	Clobetasol Shampoo	Dermoval Gel	Vehicle	Total
Baseline				
N	63	61	20	144
Mean	5.5	5.5	5.6	5.5
SD	1.5	1.7	1.3	1.5
Minimum	2.0	1.5	3.0	1.5
Median	6.0	5.8	5.9	5.9
Maximum	9.0	9.0	8.0	9.0
Week 4				
N	63	61	20	144
Mean	2.0	1.2	2.9	1.8
SD	1.9	1.6	2.0	1.9
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	1.5	0.5	2.6	1.0
Maximum	6.5	8.3	8.0	8.3

Estimate Difference (Clobetasol-Comparator)

ANCOVA : Model	Visit	Comparison	Estim. Diff.	SE	95% CI	P value
without inter. Treat.XCentre	Week 4	Clobetasol vs Dermoval	0.79	0.28	[0.24;1.34]	0.005
		Clobetasol vs Vehicle	-0.97	0.40	[-1.76;-0.18]	0.016

総括報告書（5.3.5.1-7）Table VIから引用

表 2.7.6-188 GSS（ITT）

Group

	Clobetasol Shampoo	Dermoval Gel	Vehicle	Total
Baseline				
N	63	61	20	144
Mean	3.5	3.5	3.7	3.5
SD	0.6	0.6	0.6	0.6
Minimum	3.0	3.0	3.0	3.0
Median	3.0	3.0	4.0	3.0
Maximum	5.0	5.0	5.0	5.0
Week 4				
N	63	61	20	144
Mean	1.7	1.1	2.4	1.5
SD	1.3	1.0	1.2	1.2
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	2.0	1.0	2.5	1.0
Maximum	5.0	4.0	4.0	5.0

Estimate Difference (Clobetasol-Comparator)

ANCOVA : Model	Visit	Comparison	Estim. Diff.	SE	95% CI	P value
without inter. Treat.XCentre	Week 4	Clobetasol vs Dermoval	0.55	0.18	[0.21;0.90]	0.002
		Clobetasol vs Vehicle	-0.64	0.25	[-1.14;-0.14]	0.012

総括報告書（5.3.5.1-7）Table VIIから引用

(2) 副次評価項目

ITTの紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑、そう痒の重症度スコアを表 2.7.6-189に示した。投与4週後の各評価項目は、プラセボ群と比較してGK664S群で統計学的に有意な差を示した（$P \leq 0.05$）。

ITTの全般改善度の患者評価を表 2.7.6-190に示した。全般改善度の患者評価は、プラセボ

群と比較してGK664S群で統計学的に有意な差を示した（$P < 0.05$）。投与4週後に「75%以上改善した」と評価した被験者の割合は、GK664S群で76.2%（48/63例）、Dermoval群で83.6%（51/61例）、プラセボ群で50.0%（10/20例）であった。

ITTの頭部病変の面積割合を表 2.7.6-191に示した。ITTの投与4週後の頭部病変の面積割合（平均 ± 標準偏差）は、GK664S群24.8 ± 22.7%が、Dermoval群が17.0 ± 22.7%、プラセボ群が38.8 ± 23.9%であり、プラセボ群と比較してGK664S群で統計学的に有意な差を示した（$P < 0.05$）。

表 2.7.6-189 乾癬の徴候及び症状（ITT）

Psoriasis signs/symptoms scores (Scale: 0-3)	Clobetasol Shampoo N = 63	Dermoval™ gel N = 61	Vehicle N = 20
Erythema (mean ±SD)			
Baseline	1.9 ±0.6	1.9 ±0.6	2.0 ±0.6
Week 4	0.8 ±0.7	0.5 ±0.6	1.1 ±0.7
Desquamation (mean ±SD)			
Baseline	1.8 ±0.6	1.9 ±0.6	1.9 ±0.4
Week 4	0.6 ±0.7	0.4 ±0.6	0.9 ±0.7
Plaque thickening (mean ±SD)			
Baseline	1.7 ±0.6	1.7 ±0.7	1.7 ±0.6
Week 4	0.6 ±0.6	0.3 ±0.5	0.9 ±0.8
Pruritus (mean ±SD)			
Baseline	1.8 ±0.9	1.6 ±0.8	1.7 ±0.9
Week 4	0.4 ±0.8	0.2 ±0.5	1.0 ±1.2

総括報告書（5.3.5.1-7）Table VIIIから引用

表 2.7.6-190 患者による全般改善度評価（ITT）

Improvement at Week 4 N (%)	Clobetasol Shampoo N = 63	Dermoval™ gel N =61	Vehicle N =20
Worse	0	0	2(10.0%)
No change	3(4.8%)	2(3.3%)	2(10.0%)
Minimal improvement	4(6.5%)	1(1.7%)	4(20.0%)
Moderate improvement	7(11.3%)	6(10.0%)	2(10.0%)
Marked improved	19(30.6%)	7(11.7%)	3(15.0%)
Almost clear	18(29.0%)	22(36.7%)	5(25.0%)
Clear	11(17.7%)	22(36.7%)	2(10.0%)

総括報告書（5.3.5.1-7）Table IXから引用

表 2.7.6-191 頭皮乾癬の病変面積の割合（ITT）

Scalp Surface Area (%) (mean ±SD)	Clobetasol Shampoo N = 63	Dermoval™ gel N =61	Vehicle N =20
Baseline	51.7±20.6	50.6±20.3	59.3±21.5
Week 2	39.6±22.1	35.0±22.8	48.8±23.3
Week 4	24.8±22.7	17.0±22.7	38.8±23.9

総括報告書（5.3.5.1-7）Table Xから引用

2.7.6.11.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬の投与量を表 2.7.6-192に示した。

治験薬の投与期間（平均±標準偏差）は、GK664S群で27.26 ± 2.16日、Dermoval群で27.43 ± 2.37日、プラセボ群で25.45 ± 5.48日であった。

表 2.7.6-192 治験薬の投与量

	Group		
	Clobetasol Shampoo (N=63)	Dermoval Gel (N=61)	Vehicle (N=20)
Number of returned tubes	124 (98.4%)	708 (96.7%)	38 (95.0%)
Minimum estimate (1)			
N	63.00	61.00	20.00
Mean	179.41	156.01	167.51
SD	61.59	71.10	56.12
Minimum	0.00	0.00	46.10
Median	205.50	168.90	175.70
Maximum	240.70	232.60	239.50
Adjusted estimate (2)			
N	63.00	61.00	20.00
Mean	180.06	157.77	182.45
SD	60.32	71.63	48.85
Minimum	0.00	0.00	46.10
Median	205.50	172.10	187.85
Maximum	240.70	232.60	239.50
Maximum estimate (3)			
N	63.00	61.00	20.00
Mean	183.16	163.88	185.21
SD	54.93	62.90	49.88
Minimum	40.80	18.30	46.10
Median	205.50	172.10	200.80
Maximum	240.70	232.60	239.50

(1): assumes all non-returned tubes not used.
(2): assumes non-returned tubes were used in the same way as returned tubes.
(3): assume all non-returned tubes were completely used.
総括報告書（5.3.5.1-7）Table XIから引用

(2) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6-193に、有害事象の一覧を表 2.7.6-194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144例のうち5.6%(8/144例)に9件の有害事象が認められた。GK664S群では6.3%（4/63例）に4件、Dermoval群では3.3%（2/61例）に3件、プラセボ群では10.0%（2/20例）に2件の有害事象が認められた。因果関係が否定できない有害事象は3.5%（5/144例）に発現し、GK664S群でacne及びalopeciaが1例ずつ、Dermoval群でacneが1例、プラセボ群でfacial oedema及びpruritusが1例ずつ認められた。

有害事象の重症度は、プラセボ群で中等度のfacial oedema及びpruritusが1例ずつ発現し、治験薬との因果関係は否定できなかった。GK664S群及びDermoval群の有害事象は、いずれも軽度であった。

表 2.7.6-193 有害事象の概要

SUBJECTS WITH AT LEAST :	Group											
	Clobetasol (N=63)			Dermoval (N=61)			Vehicle (N=20)			Total (N=144)		
	#	N	%	#	N	%	#	N	%	#	N	%
one AE	4	4	6.3	3	2	3.3	2	2	10.0	9	8	5.6
one serious AE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
one AE related to study drug	2	2	3.2	1	1	1.6	2	2	10.0	5	5	3.5
one AE by relationship to study drug :												
Unlikely	2	2	3.2	2	2	3.3	-	-	-	4	4	2.8
Possible	1	1	1.6	1	1	1.6	1	1	5.0	3	3	2.1
Probable	1	1	1.6	-	-	-	1	1	5.0	2	2	1.4
one AE leading to withdrawal	-	-	-	-	-	-	1	1	5.0	1	1	0.7
one AE by severity :												
Mild	4	4	6.3	3	2	3.3	-	-	-	7	6	4.2
Moderate	-	-	-	-	-	-	2	2	10.0	2	2	1.4

N: the number of subjects, %: the percentage of subjects, #: total number of events
総括報告書（5.3.5.1-7）Table XIIから引用

表 2.7.6-194 有害事象の一覧

BODY SYSTEM / COSTART	Group											
	Clobetasol Shampoo (N=63)			Dermoval Gel (N=61)			Vehicle (N=20)			Total (N=144)		
	#	N	%	#	N	%	#	N	%	#	N	%
BODY												
EDEMA FACE	-	-	-	-	-	-	1	1	5.0	1	1	0.7
HEADACHE	1	1	1.6	1	1	1.6	-	-	-	2	2	1.4
DIG												
DIARRHEA	1	1	1.6	-	-	-	-	-	-	1	1	0.7
SKIN												
ACNE	1	1	1.6	1	1	1.6	-	-	-	2	2	1.4
ALOPECIA	1	1	1.6	-	-	-	-	-	-	1	1	0.7
ERYTHEMA	-	-	-	1	1	1.6	-	-	-	1	1	0.7
PRURITUS	-	-	-	-	-	-	1	1	5.0	1	1	0.7

N: the number of subjects, %: the percentage of subjects, #: total number of events
総括報告書（5.3.5.1-7）Table XIVから引用

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

本試験では、死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

その他、有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者は、プラセボ群で「Oedema（浮腫）」が1例認められた。因果関係は否定できなかったが、重症度は中等度であり、適切な処置により回復した。

(4) パッチテスト

本治験では、パッチテストは、possibly relatedの「Oedema（浮腫）」が発現した被験者（#31）で2回実施した。1回目のパッチテストでは、無希釈のGK664Sプラセボを被験者の背部に投与した結果、陽性であった。また、2回目のパッチテストでは、希釈したGK664Sプラセボ及びその各構成成分を被験者の背中に投与した結果、陰性であった。この被験者は、サリチル酸外用剤に対して同様の反応が、タザロテン外用剤に対して刺激反応が生じた経歴があったが、副腎皮質ステロイド外用剤では、このような反応が起きたことはなかった。治験責任医師は、これらの反応は被験者特有のものであり、1回目のパッチテストの結果は局所刺激反応によるものであると判断した。治験薬との因果関係は確認されなかった。

(5) 皮膚安全性

刺激感/灼熱感のスコアは、プラセボ群と比較してGK664S群で統計学的に有意に低かった（$P < 0.05$）。膿疱/毛包炎は、いずれの投与群でも統計学的な有意差は認められなかった。

(6) その他の評価項目（患者調査）

Dermoval群と比較してGK664S群では、「治験薬投与後にいやな臭いが残る」と答えた被験者が少なかった。

フランスでの経済的評価では、Dermoval gelと比較してGK664Sの総医療費は、社会的な観点からは同程度であり、被験者の観点からはより安価であり、健康保険業者の観点からはより高価であることが示された。ドイツでは、Dermoval gelと比較してGK664Sの取得価額がより安いため、三つのどの観点からもより安価であることが示された。

2.7.6.11.2.5 結論

PPSの投与4週後のTSSで、GK664SはDermoval gelに対して非劣性を示した。また、ITTでも非劣性が検証された。

ITTのTSS及びGSSで、GK664Sはプラセボに対して優越性を示した。

因果関係が否定できない副作用の発現例数は、投与群間で同程度であった。有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者が、プラセボ群で1例みられた。死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

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）

2.7.6.12.1 治験方法の概要

治験標題: A randomized, double-blind, parallel group evaluation of clobetasol propionate shampoo, 0.05% versus its vehicle - An efficacy and safety study in subjects with scalp psoriasis.（頭皮乾癬患者を対象とした、GK664Sのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、有効性安全性評価試験）

治験責任医師：[redacted] 他、計13名

実施医療機関：米国及びカナダにある計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：第III相

目的：12歳以上の中等度から高度の頭皮乾癬患者を対象として、GK664Sの有効性及び安全性をGK664Sプラセボと比較することを、本治験の主要な目的とした。治験薬は、1日1回使用し、その投与期間は4週間とした（症状が消失した場合、投与期間は短くなる）。投与期間終了後、2週間のフォローアップ期間を設定し、投与終了後の頭皮乾癬の再発を評価した。

治験のデザイン：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

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
(2) 妊娠の可能性のある女性の場合は、治験開始前の尿妊娠検査で陰性である患者（未月経、子宮摘出術後、卵巣摘出術後、卵管結紮術後、閉経後2年が経過した女性は、妊娠の可能性のないものとする）
(3) 中等度から高度の頭皮乾癬患者（GSSのスコアが3以上である患者）
(4) 文書による治験参加への同意が得られ、必要な場合は、親又は後見人からも文書同意が得られる患者
(5) 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のができる患者

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) 既往歴又は合併症が、患者の安全性や試験結果に影響を与える又は治験の参加に影響を及ぼすと治験責任医師が判断した患者
(2) 妊娠の可能性のある女性で、避妊（禁欲、埋込型避妊具、注射型避妊薬、経口避妊薬、子宮内避妊具、パートナーの精管切除）を実行しない患者
(3) 治験中に頭皮乾癬に対して全身療法又はその他の併用療法を必要とする患者（体部の乾癬に対する皮膚軟化薬、コールタール、サリチル酸、ビタミンD誘導体、タザロテンの局所療法は可とする）
(4) 治験薬の成分にアレルギーの既往歴を有する患者
(5) 治験開始前の1カ月以内に生物医学的な試験に参加した患者
(6) 妊娠中、授乳中又は妊娠を計画している女性患者
(7) 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
レチノイドの全身療法（イソトレチノイン、アシトレチン等）	16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、シクロスポリン、ミコフェノレート等）	8週間
PUVA療法	6週間
副腎皮質ステロイドの全身療法	4週間
頭皮に対する副腎皮質ステロイドの外用剤	2週間
体部に対する副腎皮質ステロイドの外用剤	
頭皮に対する乾癬治療の外用剤（ビタミンD誘導体、タザロテン、サリチル酸、コールタール、アンスラリン）	
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）（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（日光浴、日焼けサロンを含む）

目標症例数：132例（解析時：142例）
・GK664S投与群（GK664S群）：88例（解析時：95例）
・GK664Sプラセボ投与群（プラセボ群）：44例（解析時：47例）
＜症例数の設定根拠＞
GK664S群とプラセボ群の有効率をそれぞれ60%及び20%と見積り、検出力90%、有意水準5%と仮定すると、十分な安全性評価を行い、有効率の差を両側検定で検出するために必要な症例数は、GK664S群が80例、プラセボ群が40例であった。中止割合を10%と考慮し、目標症例数をGK664S群が88例、プラセボ群が44例と設定した。

治験薬：GK664S、GK664Sプラセボ

投与方法：GK664S及びGK664Sプラセボは、1日1回、乾いた頭皮に15分間投与した後、泡立ててすすいだ（最大：約120 g/2週間）。投与期間は4週間、フォローアップ期間は2週間とした。

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 2.7.6-195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：GSSの有効率（投与4週後のスコアが「0：Clear」又は「1：Minimal」である被験者の割合）
2) 副次評価項目：GSS（表 2.7.6-196）、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）、紅斑（表 2.7.6-197）、浸潤/肥厚（表 2.7.6-198）、鱗屑（表 2.7.6-199）、そう痒（表 2.7.6-200）の各重症度スコア、全般改善度（表 2.7.6-201）の医師評価及び

患者評価、頭皮の病変面積の割合

(2) 安全性：有害事象

解析方法：ITTを有効性の主要な解析対象集団とした。GSSの有効率は、治験実施医療機関を層化因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて、有意水準5%、両側検定で解析した。主要評価項目の有効性を支持するために、他の評価時点でのGSSの有効率や、その他の副次評価項目を解析した。治験実施医療機関を層化因子としたリジット変換を用いたCochran-Mantel-Haenszel検定を使用して、GSS、浸潤/肥厚、紅斑、鱗屑、そう痒の各重症度スコア、全般改善度の医師評価及び患者評価を解析した。頭皮の病変面積の割合は、治験実施医療機関及び投与群を層化因子とし、治療開始日のスコアを共変量として共分散分析した。いずれの投与群も治療開始日からの最小二乗平均の変化量を用いて、治療効果を評価した。

表 2.7.6-195 調査・観察スケジュール

	Baseline (Visit 1)	Week 2 (Visit 2)	Week 4[1] (Visit 3/ End of Treatment)	Week 6[2] (Visit 4/ End of Follow-up)
Informed consent	X			
Demographics	X			
Inclusion/exclusion criteria	X			
Urine pregnancy test (UPT)	X		X[3]	
Disease characteristics	X			
Medical history	X			
Efficacy evaluations[4]	X	X	X	X
Global assessments		X	X	
Medication dispensed	X	X		
Medication collected		X	X	
Concomitant therapy	X	X	X	X
Adverse events	X	X	X	X
Exit form				X

1: If condition cleard before Week 4, subject was allowed by the Investigator to enter the follow-up phase earlier.

2: Procedures should have been conducted at Week 6 or at the time of discontinuation if the subject terminated prematurely.

3: The UPT was done at Week 4 or at the time of discontinuation if the subject discontinued prematurely.

4: Efficacy evaluations included measurement of global severity, erythema, scaling, plaque thickening, pruritus, and % scalp surface area of involvement.

総括報告書（5.3.5.1-8）Table 2から引用

表 2.7.6-196 GSSの定義

0	Clear	Plaque thickening = none (no elevation or thickening over normal skin) Scaling = none (no evidence of scaling) Erythema = ± (hyperpigmentation or residual red coloration)
1	Minimal	Plaque thickening = ± (possible but difficult to ascertain whether there is a slight elevation above normal skin level) Scaling = ± (residual surface dryness and scaling) Erythema = up to mild (up to light red or pink coloration)
2	Mild	Plaque thickening = slight (slight but definite elevation) Scaling = fine (fine scales partially or mostly covering lesions) Erythema = up to moderate (up to definite red coloration)
3	Moderate	Plaque thickening = moderate (moderate elevation with rounded or sloped edges) Scaling = coarser (most lesions at least partially covered) Erythema = moderate (definite red coloration)
4	Severe	Plaque thickening = marked (marked elevation typically with hard or sharp edges) Scaling = coarse (non-tenacious scale predominates, covering most or all of the lesions) Erythema = severe (very bright red coloration)
5	Very severe	Plaque thickening = very marked (very marked elevation typically with hard sharp edges) Scaling = very coarse (thick tenacious scale covers most or all of the lesions) Erythema = very severe (extreme red coloration; deep red coloration)

総括報告書（5.3.5.1-8）「9.5.2.1 Success Rate vs. Failure rate」から引用

表 2.7.6-197 紅斑の定義

0	None	No erythema
1	Mild	Slight pinkness present
2	Moderate	Definite redness; easily recognized
3	Severe	Intense redness

総括報告書（5.3.5.1-8）「9.5.3.2 Erythema」から引用

表 2.7.6-198 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（5.3.5.1-8）「9.5.3.4 Plaque Thickening」から引用

表 2.7.6-199 鱗屑の定義

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

総括報告書（5.3.5.1-8）「9.5.3.3 Scaling」から引用

表 2.7.6-200 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 has caused pronounced discomfort; night rest interrupted. Excoriation of the skin from scratching may be present

総括報告書（5.3.5.1-8）「9.5.3.5 Pruritus」から引用

表 2.7.6-201 全般改善度の定義

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

患者評価にも全般改善度スコアを使用した。

総括報告書（5.3.5.1-8）「9.5.3.7 Global Assessment of Improvement (As Per Investigator)」から引用

2.7.6.12.2 結果

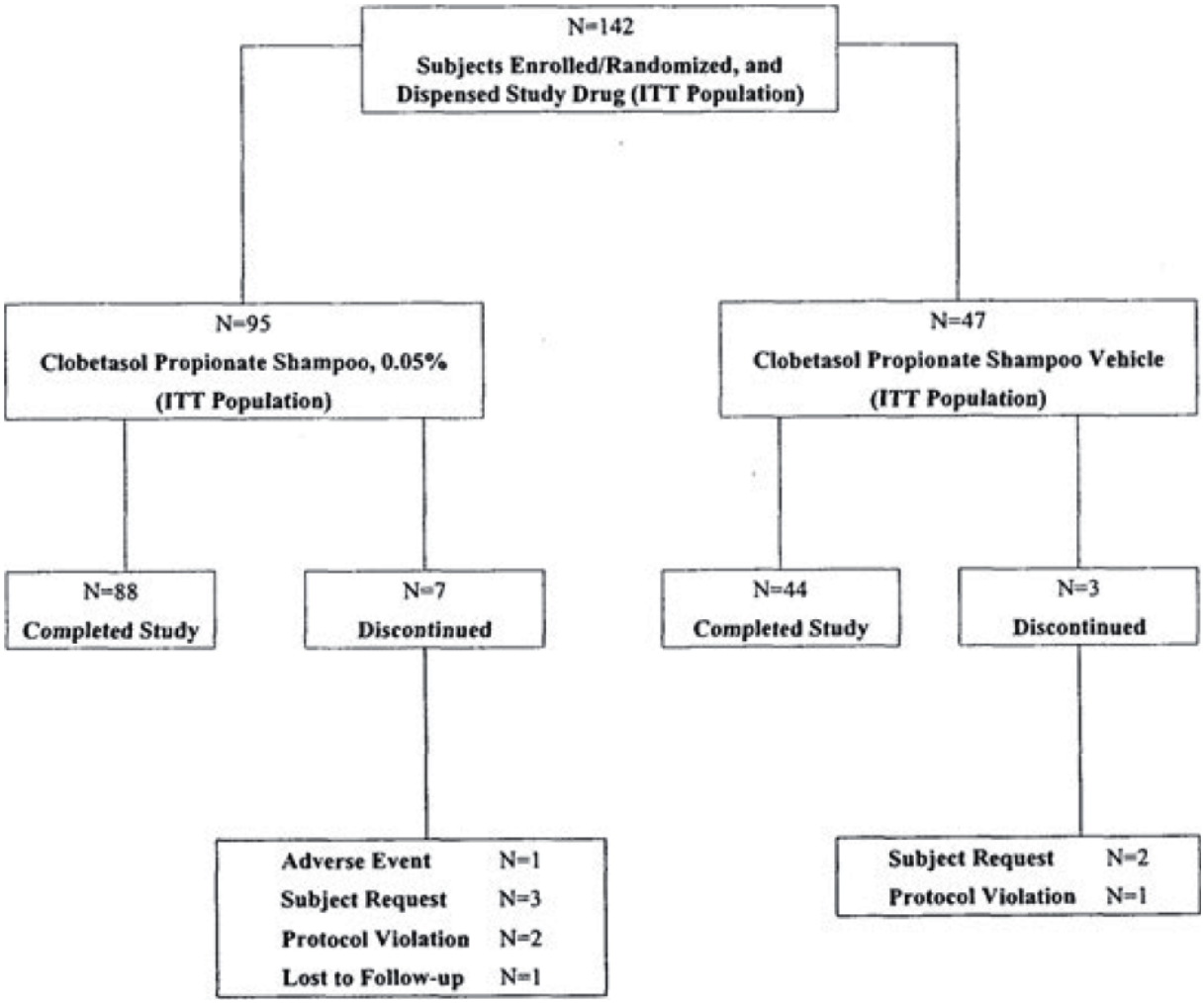
2.7.6.12.2.1 患者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-13に示した。

本治験では、142例が治験に組み入れられランダム化された。GK664S群に95例、プラセボ群に47例が割り当てられ、10例が治験を中止し、132例が治験を完了した。中止した症例の内訳は、GK664S群で7例、プラセボ群で3例であった。

図 2.7.6-13 被験者の内訳



総括報告書（5.3.5.1-8）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重要な逸脱を表 2.7.6-202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11.6%（11/95例）、プラセボ群で10.6%（5/47例）にみられた。もっとも多かった重要な逸脱は、「併用禁止薬剤の使用」であった。重要な逸脱の内容及び発現割合に、投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6-202 治験実施計画書からの逸脱（重要な逸脱）

Major Protocol Violation	Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=95)		Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=47)		Total (N=142)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Did not meet inclusion/exclusion criteria	2	(2.1)	1	(2.1)	3	(2.1)
Discontinued from study due to protocol violation per Investigator's judgment	1	(1.1)	0	(0)	1	(0.7)
Missed 2 or more visits including the Week 4 visit	2	(2.1)	0	(0)	2	(1.4)
Missed doses for 5 or more consecutive days	1	(1.1)	2	(4.3)	3	(2.1)
No post-baseline data	1	(1.1)	1	(2.1)	2	(1.4)
Received prohibited concomitant medication	4	(4.2)	1	(2.1)	5	(3.5)
Total	11	(11.6)	5	(10.6)	16	(11.3)

総括報告書（5.3.5.1-8）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 2.7.6-203に示した。

治験に組み入れられランダム化された142例の被験者をITTとした。また、ランダム化後に治験薬の投与を受けずに中止した被験者1例を除いた141例を安全性解析対象集団とした。治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた16例をITTから除外した126例をPPSとした。

表 2.7.6-203 解析したデータセット

Disposition	Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=95)		Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=47)		Total (N=142)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Enrolled	95	(100)	47	(100)	142	(100)
Randomized	95	(100)	47	(100)	142	(100)
ITT population	95	(100)	47	(100)	142	(100)
PP population	84	(88.4)	42	(89.4)	126	(88.7)
Safety population	94	(98.9)	47	(100)	141	(99.3)
Completed study	88	(92.6)	44	(93.6)	132	(93.0)
Discontinued	7	(7.4)	3	(6.4)	10	(7.0)
Adverse event	1	(1.1)	0	(0)	1	(0.7)
Subject request	3	(3.2)	2	(4.3)	5	(3.5)
Protocol violation	2	(2.1)	1	(2.1)	3	(2.1)
Lost to follow-up	1	(1.1)	0	(0)	1	(0.7)

ITT = intent to treat; PP = per-protocol.

総括報告書（5.3.5.1-8）Table 6から引用

2.7.6.12.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITTの人口統計学的特性を表 2.7.6-204に、スキンフォトタイプを表 2.7.6-205に示した。

被験者の性別は、男性が42.3%（60/142例）、女性が57.7%（82/142例）であった。年齢（平均±標準偏差）は、GK664S群が45.1 ± 15.3歳、プラセボ群が45.1 ± 15.7歳であり、投与群間で違いはみられなかった。人種は、92.3%（131/142例）がCaucasianであり、投与群間で違いはみられなかった。スキンフォトタイプは、投与群間でその分布に違いはみられなかった。

原疾患に対する前治療は、GK664S群で88.4%（84/95例）、プラセボ群で87.2%（41/47例）の被験者が実施していた。併用薬剤は、GK664S群で76.8%（73/95例）、プラセボ群で74.5%（35/47例）の被験者が使用していた。前治療及び併用薬剤を使用していた被験者の割合は、投与群間で違いはみられなかった。

表 2.7.6-204 人口統計学的特性（ITT）

Demographic Parameter	Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05%		Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle		Total (N=142)		p-value[1]
Gender, n (%)							
Male	38	(40.0)	22	(46.8)	60	(42.3)	
Female	57	(60.0)	25	(53.2)	82	(57.7)	
Total	95	(100)	47	(100)	142	(100)	0.419
Race, n (%)							
Caucasian	88	(92.6)	43	(91.5)	131	(92.3)	
Black	2	(2.1)	1	(2.1)	3	(2.1)	
Hispanic	4	(4.2)	3	(6.4)	7	(4.9)	
Other	1	(1.1)	0	(0)	1	(0.7)	
Total	95	(100)	47	(100)	142	(100)	0.863
Age (years)							
N	95		47		142		0.887
Mean	45.1		45.1		45.1		
SD	15.28		15.71		15.37		
Minimum	13		15		13		
Median	44.0		43.0		44.0		
Maximum	81		81		81		
Age ranges (years), n (%)							
12 to 17	2 (2.1)		2 (4.3)		4 (2.8)		
18 to 64	82 (86.3)		39 (83.0)		121 (85.2)		0.807
≥65	11 (11.6)		6 (12.8)		17 (12.0)		

1: The p-values for categorical variables were based on the Cochran-Mantel-Haenszel general association statistic, adjusted for center. The p-values for continuous variables were based on a 2-way analysis of variance model with terms for treatment and center.

SD = standard deviation.

総括報告書（5.3.5.1-8）Table 8から引用

表 2.7.6-205 スキンフォトタイプ（ITT）

Demographic Parameter	Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=95)		Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=47)		Total (N=142)		p-value[1]
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Skin Phototype							
I	8	(8.4)	3	(6.4)	11	(7.7)	
II	21	(22.1)	9	(19.1)	30	(21.1)	
III	38	(40.0)	17	(36.2)	55	(38.7)	
IV	23	(24.2)	17	(36.2)	40	(28.2)	0.540
V	4	(4.2)	0	(0)	4	(2.8)	
VI	1	(1.1)	1	(2.1)	2	(1.4)	
Total	95	(100)	47	(100)	142	(100)	

1: The p-values for categorical variables were based on the Cochran-Mantel-Haenszel general association statistic, adjusted for center. The p-values for continuous variables were based on a 2-way analysis of variance model with terms for treatment and center.
SD = standard deviation.
総括報告書（5.3.5.1-8）Table 9から引用

2.7.6.12.2.3 有効性

(1) 主要評価項目

ITTのGSSの有効率を表 2.7.6-206に示した。

投与4週後のGSSの有効率は、GK664S群で42.1%（40/95例）、プラセボ群で2.1%（1/47例）であり、統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$）。

表 2.7.6-206 GSSの有効率（ITT）

Success Rate[1] Time Point	Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=95)			Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=47)			p-value[2]
	N	n	(%)	N	n	(%)	
Baseline	95	0	(0)	47	0	(0)	
Week 2	93	17	(18.3)	46	3	(6.5)	0.081
Week 4	91	40	(44.0)	45	1	(2.2)	<0.001
Week 4 Endpoint[3] (LOCF)	**95**	**40**	**(42.1)**	**47**	**1**	**(2.1)**	**<0.001**
Week 6 (follow-up)	88	21	(23.9)	44	2	(4.5)	0.003

1: Success was defined as a subject with a global severity score of 0 (clear) or 1 (minimal).
2: The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel test, controlling for center.
3: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period, including Baseline if there were no post-baseline data available.
ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; N = total number of subjects evaluable at the specific time point; n = number of subjects with success.
総括報告書（5.3.5.1-8）Table 10から引用

(2) 副次評価項目

1) GSS

ITTのGSSを表 2.7.6-207に示した。

治療開始日のGSSは、両群ともmoderateの被験者が最も多く、GK664S群で73.7%（70/95例）、プラセボ群で68.1%（32/47例）であった。投与4週後のGK664S群のGSSは、プラセボ群と比較して、統計学的に有意に低かった（$P < 0.001$）。

表 2.7.6-207 GSS（ITT）

Global Severity Score (Full-Scaled)	Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05%		Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle		p-value[1]
	n	(%)	n	(%)	
Baseline					
Moderate	70	(73.7)	32	(68.1)	
Severe	20	(21.1)	10	(21.3)	
Very severe	5	(5.3)	5	(10.6)	
Total	95	(100)	47	(100)	0.486
Week 4 Endpoint[2] (LOCF)					
Clear	10	(10.5)	0	(0)	
Minimal	30	(31.6)	1	(2.1)	
Mild	28	(29.5)	6	(12.8)	
Moderate	19	(20.0)	29	(61.7)	
Severe	7	(7.4)	10	(21.3)	
Very severe	1	(1.1)	1	(2.1)	
Total	95	(100)	47	(100)	<0.001

1: The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel row mean difference statistic, RIDIT transformed score, controlling for center.

2: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period, including Baseline if no post-baseline data were available.

ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward.

総括報告書（5.3.5.1-8）Table 11から引用

2) TSS

ITTのTSSを表 2.7.6-208に示した。

治療開始日のTSS（平均±標準偏差）は、GK664S群で6.5 ± 1.06、プラセボ群で6.7 ± 1.22であり、投与4週後のTSS（平均±標準偏差）は、GK664S群で3.3 ± 2.22、プラセボ群で5.5 ± 1.90であった。治療開始日から投与4週後のTSSの変化量の差の最小二乗平均（95%信頼区間）は–2.1（-2.8、-1.4）であり、GK664S群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善していた（$P < 0.001$）。

表 2.7.6-208 TSS（ITT）

Total Severity Score (TSS)		**Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=95)**	**Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=47)**
Baseline	*Mean*	6.5	6.7
	(SD)	(1.06)	(1.22)
	p-value[1]	0.464	
Week 4 Endpoint[2] (LOCF)	*Mean*	3.3	5.5
	(SD)	(2.22)	(1.90)
Change from Baseline (Week 4 Endpoint)	*LS Mean*	-3.2	-1.1
	(SE)[1]	(0.20)	(0.28)
	p-value[1]	<0.001	
	LS Mean Difference[1]	-2.1	
	95% CI lower, upper[1]	-2.8, -1.4	

1: Baseline LS means, p-values, and 95% CIs were based on an ANOVA model including treatment and center. Post-Baseline LS mean changes, p-values, and 95% CIs of mean change were based on an ANCOVA model including Baseline, treatment, and center.

2: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period, including Baseline if there were no post-baseline data available.

ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; SD = standard deviation; SE = standard error; LS = least square; CI = confidence interval; ANOVA = analysis of variance; ANCOVA = analysis of covariance.

総括報告書（5.3.5.1-8）Table 12から引用

3) 紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚

ITTの紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚の重症度スコアを表 2.7.6-209に示した。

治療開始日では、いずれの評価項目も、両群に統計学的な違いみられなかった（紅斑：$P = 0.686$、鱗屑：$P = 0.302$、浸潤/肥厚：$P = 0.237$）。

投与4週後にスコアが「0：None」又は「1：Mild」と判定された被験者の割合は、紅斑ではGK664S群で68.4%（65/95例）、プラセボ群で34.0%（16/47例）であった。同様に、鱗屑では65.3%（62/95例）及び19.1%（9/47例）、浸潤/肥厚では80.0%（76/95例）及び36.2%（17/47例）であった。投与4週後のGK664S群の紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚の重症度スコアは、いずれの評価項目もプラセボ群と比較して、統計学的に有意に低かった（いずれの評価項目でも$P < 0.001$）。

表 2.7.6-209 紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚の重症度スコア（ITT）

			Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05%	Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle	p-value[1]
Erythema Severity	*Baseline*				
	Mild	*n (%)*	5 (5.3)	3 (6.4)	
	Moderate	*n (%)*	67 (70.5)	34 (72.3)	
	Severe	*n (%)*	23 (24.2)	10 (21.3)	
	Total	*N (%)*	95 (100)	47 (100)	0.686
	Week 4 Endpoint[2]				
	None	*n (%)*	17 (17.9)	3 (6.4)	
	Mild	*n (%)*	48 (50.5)	13 (27.7)	
	Moderate	*n (%)*	26 (27.4)	25 (53.2)	
	Severe	*n (%)*	4 (4.2)	6 (12.8)	
	Total	*N (%)*	95 (100)	47 (100)	<0.001
Scaling Severity	*Baseline*				
	Mild	*n (%)*	3 (3.2)	2 (4.3)	
	Moderate	*n (%)*	56 (58.9)	22 (46.8)	
	Severe	*n (%)*	36 (37.9)	23 (48.9)	
	Total	*N (%)*	95 (100)	47 (100)	0.302
	Week 4 Endpoint[2]				
	None	*n (%)*	21 (22.1)	0 (0)	
	Mild	*n (%)*	41 (43.2)	9 (19.1)	
	Moderate	*n (%)*	25 (26.3)	25 (53.2)	
	Severe	*n (%)*	8 (8.4)	13 (27.7)	
	Total	*N (%)*	95 (100)	47 (100)	<0.001
Plaque Thickening Severity	*Baseline*				
	Mild	*n (%)*	15 (15.8)	7 (14.9)	
	Moderate	*n (%)*	65 (68.4)	29 (61.7)	
	Severe	*n (%)*	15 (15.8)	11 (23.4)	
	Total	*N (%)*	95 (100)	47 (100)	0.237
	Week 4 Endpoint[2]				
	None	*n (%)*	35 (36.8)	5 (10.6)	
	Mild	*n (%)*	41 (43.2)	12 (25.5)	
	Moderate	*n (%)*	14 (14.7)	23 (48.9)	
	Severe	*n (%)*	5 (5.3)	7 (14.9)	
	Total	*N (%)*	95 (100)	47 (100)	<0.001

1: The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel row mean difference statistic, RIDIT transformed score, controlling for center.

2: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period, including Baseline if there were no post-baseline data available.

ITT = intent-to-treat; N = total number of subjects (ITT) in the group; n = number of subjects with erythema, scaling, or plaque thickening.

総括報告書（5.3.5.1-8）Table 13から引用

4) そう痒

ITTのそう痒の重症度スコアを表 2.7.6-210に示した。

治療開始日にそう痒の重症度スコアが「0：None」又は「1：Mild」と判定された被験者の割合は、GK664S群で29.5%（28/95例）、プラセボ群で14.9%（7/47例）であった。治療開始日のGK664S群のそう痒の重症度スコアは、プラセボ群と比較して、統計学的に有意に低かった（$P = 0.031$）。

投与4週後にそう痒の重症度スコアが「0：None」又は「1：Mild」と判定された被験者の割合は、GK664S群で85.3%（81/95例）、プラセボ群で48.9%（23/47例）であった。投与4週後のGK664S群のそう痒の重症度スコアは、プラセボ群と比較して、統計学的に有意に低かった（$P < 0.001$）。

表 2.7.6-210 そう痒の重症度スコア（ITT）

			Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05%	Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle	p-value[1]
Pruritus	***Baseline***				
	None	*n (%)*	3 (3.2)	0 (0)	
	Mild	*n (%)*	25 (26.3)	7 (14.9)	
	Moderate	*n (%)*	46 (48.4)	24 (51.1)	
	Severe	*n (%)*	21 (22.1)	16 (34.0)	
	Total	*N (%)*	95 (100)	47 (100)	0.031
	Week 4 Endpoint[2]				
	None	*n (%)*	43 (45.3)	6 (12.8)	
	Mild	*n (%)*	38 (40.0)	17 (36.2)	
	Moderate	*n (%)*	9 (9.5)	15 (31.9)	
	Severe	*n (%)*	5 (5.3)	9 (19.1)	
	Total	*N (%)*	95 (100)	47 (100)	<0.001

1: The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel row mean difference statistic, RIDIT transformed score, controlling for center.

2: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period, including Baseline if there were no post-baseline data available.

ITT = intent-to-treat; N = total number of subjects (ITT) in the group; n = number of subjects with pruritus.

総括報告書（5.3.5.1-8）Table 14から引用

5) 全般改善度の医師評価及び患者評価

ITTの全般改善度の医師評価及び患者評価を表 2.7.6-211に示した。

投与4週後に全般改善度の医師評価が「Marked Improvement」以上の改善であった被験者の割合は、GK664S群で60.2%（56/93例）、プラセボ群で10.9%（5/46例）であった。GK664S群の全般改善度の医師評価は、プラセボ群と比較して、統計学的に有意な差がみられた（$P < 0.001$）。患者評価でも同様の結果であった。

表 2.7.6-211 全般改善度の医師評価及び患者評価（ITT）

Global Improvement at Week 4 Endpoint (LOCF)[1]		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05%	Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle	p-value[2]
As Per the Investigator				
Clear	*n (%)*	9 (9.7)	0 (0)	
Almost Clear	*n (%)*	23 (24.7)	1 (2.2)	
Marked Improvement	*n (%)*	24 (25.8)	4 (8.7)	
Moderate Improvement	*n (%)*	18 (19.4)	4 (8.7)	
Minimal Improvement	*n (%)*	7 (7.5)	16 (34.8)	
No Change	*n (%)*	12 (12.9)	17 (37.0)	
Worse	*n (%)*	0 (0)	4 (8.7)	
Total	*N (%)*	93 (100)	46 (100)	<0.001
As Per the Subject				
Clear	*n (%)*	4 (4.3)	0 (0)	
Almost Clear	*n (%)*	24 (25.8)	1 (2.2)	
Marked Improvement	*n (%)*	25 (26.9)	8 (17.4)	
Moderate Improvement	*n (%)*	19 (20.4)	9 (19.6)	
Minimal Improvement	*n (%)*	13 (14.0)	9 (19.6)	
No Change	*n (%)*	6 (6.5)	14 (30.4)	
Worse	*n (%)*	2 (2.2)	5 (10.9)	
Total	*N(%)*	93 (100)	46 (100)	<0.001

1: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period, including Baseline if there were no post-baseline data available.

2: The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel row mean difference statistic, RIDIT transformed score, controlling for center.

ITT = intent-to-treat; N = total number of subjects evaluable for global improvement at Week 4 Endpoint (LOCF) in each group; n = number of subjects with the respective global improvement score.

総括報告書（5.3.5.1-8）Table 15から引用

6) 頭皮の病変面積の割合

ITTの頭皮の病変面積の割合を表 2.7.6-212に示した。

治療開始日の頭皮の病変面積の割合（平均±標準偏差）は、GK664S群で39.1 ± 26.39、プラセボ群で42.8 ± 28.62であり、投与4週後の頭皮の病変面積の割合（平均±標準偏差）は、GK664S群で21.1 ± 23.69、プラセボ群で40.1 ± 26.45であった。治療開始日から投与4週後の頭皮の病変面積の割合の変化量の差の最小二乗平均（95%信頼区間）は-16.0（-21.9、-10.2）であり、GK664S群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善していた（$P < 0.001$）。

表 2.7.6-212 頭皮の病変面積の割合（ITT）

% Scalp Surface Area of Involvement		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=95)	Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=47)
Baseline	*Mean (SD)*	39.1 (26.39)	42.8 (28.62)
Week 4 Endpoint[1] (LOCF)	*Mean (SD)*	21.1 (23.69)	40.1 (26.45)
Change from Baseline (Week 4 Endpoint)	LS Mean (SE)[2]	-17.1 (1.75)	-1.0 (2.42)
	p-value[2]	<0.001	
	LS Mean Difference[2]	-16.0	
	95% CI lower, upper[2]	-21.9, -10.2	

1: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period, including Baseline if there were no post-baseline data available.

2: Baseline LS means, p-values, and 95% CIs were based on an ANOVA model including treatment and center. Post-Baseline LS mean changes, p-values, and 95% CIs of mean change were based on an ANCOVA model including Baseline, treatment, and center.

ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; SD = standard deviation; SE = standard error; LS = least square; CI = confidence interval; ANOVA = analysis of variance; ANCOVA = analysis of covariance.

総括報告書（5.3.5.1-8）Table 16から引用

2.7.6.12.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬の投与期間及び投与量を表 2.7.6-213に示した。

治験薬の投与期間（平均±標準偏差）は、GK664S群で27.4 ± 4.50日、プラセボ群で27.0 ± 5.75日であった。治験薬の総投与量（平均±標準偏差）は、GK664S群で129.75 ± 54.345 g、プラセボ群で135.99 ± 54.776 gであった。一週間ごとの治験薬の投与量（平均±標準偏差）は、GK664S群で32.73 ± 13.104 g、プラセボ群で34.94 ± 13.508 gであった。投与群間で治験薬の暴露状況に、違いはみられなかった。

表 2.7.6-213 治験薬の投与期間及び投与量（ITT）

		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05%	Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle
Treatment duration (days)[1]	*N*	95	47
	Mean	27.4	27.0
	(SD)	4.50	5.75
	Minimum	1	2
	Median	28.0	28.0
	Maximum	33	35
1 to 7	*n (%)*	2 (2.1)	2 (4.3)
8 to 14	*n (%)*	1 (1.1)	1 (2.1)
15 to 28	*n (%)*	60 (63.2)	28 (59.6)
>28	*n (%)*	32 (33.7)	16 (34.0)
Total medication usage (g)	*N*	95	46
	Mean	129.75	135.99
	(SD)	54.345	54.776
	Minimum	0.0	25.4
	Median	136.90	132.10
	Maximum	229.3	234.1
Weekly medication usage (g)[2]	*N*	95	46
	Mean	32.73	34.94
	(SD)	13.104	13.508
	Minimum	0.0	12.6
	Median	34.40	33.90
	Maximum	58.2	61.2

1: Treatment duration = date of last use – date of first use + 1. If date of last use was not available, date of last treatment visit date was used in calculation.

2: Weekly medication usage = total medication usage/treatment duration (days) × 7.

SD = standard deviation.

総括報告書（5.3.5.1-8）Table 18から引用

(2) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6-214に、有害事象の一覧を表 2.7.6-215に、因果関係が否定できない有害事象の一覧を表 2.7.6-216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141例のうち36.9%（52/141例）に64件の有害事象が認められた。GK664S群では38.3%（36/94例）に45件、プラセボ群では34.0%（16/47例）に19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16.3%（23/141例）に発現し、GK664S群でdiscomfort skinが10.6%（10/94例）、pruritus、irritant dermatitis、skin dry及びconjunctivitisが1.1%（1/94例）ずつ、プラセボ群でdiscomfort skinが17.0%（8/47例）、pruritusが6.4%（3/47例）、irritant dermatitis及びskin dryが2.1%（1/47例）ずつ認められた。高度の有害事象は、GK664S群でheadache、tooth dis、injury accid、herpes zosterが1例ずつ、プラセボ群でpruritusが1例みられたが、pruritusを除いて、治験薬との因果関係は否定された。皮膚萎縮、毛細血管拡張、ざ瘡は、いずれの被験者でもみられなかった。

表 2.7.6-214 有害事象の概要

		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05%[1] (N=94)	Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle[1] (N=47)
Subjects who had any AE	*n (%)*	36 (38.3)	16 (34.0)
Dermatologic	*n (%)*	17 (18.1)	13 (27.7)
Non-dermatologic	*n (%)*	21 (22.3)	3 (6.4)
Subjects with AE related[2] to study drug	*n (%)*	13 (13.8)	10 (21.3)
Dermatologic	*n (%)*	12 (12.8)	10 (21.3)
Non-dermatologic	*n (%)*	1 (1.1)	0 (0)
Subjects with SAE	*n (%)*	0 (0)	0 (0)
Dermatologic	*n (%)*	0 (0)	0 (0)
Non-dermatologic	*n (%)*	0 (0)	0 (0)
Subjects with AE leading to discontinuation	*n (%)*	1 (1.1)	0 (0)
Dermatologic	*n (%)*	1 (1.1)	0 (0)
Non-dermatologic	*n (%)*	0 (0)	0 (0)

1: Subjects could have been counted twice in dermatologic and non-dermatologic categories for having more than 1 AE.
2: Related = possibly, probably, or definitely related.
総括報告書（5.3.5.1-8）Table 19から引用

表 2.7.6-215 有害事象の一覧

Body System/Costart Term*	Clobetasol Shampoo (N=94)	Vehicle Shampoo (N=47)
Total Number of AE(s)	45	19
Total Number of Subjects with AE(s)^	36 (38.3%)	16 (34.0%)
SKIN AND APPENDAGES	17 (18.1%)	13 (27.7%)
DISCOMFORT SKIN	10 (10.6%)	8 (17.0%)
SKIN DRY	2 (2.1%)	2 (4.3%)
URTICARIA	2 (2.1%)	0 (0.0%)
HERPES ZOSTER	1 (1.1%)	0 (0.0%)
ECZEMA	1 (1.1%)	0 (0.0%)
IRRITANT DERMATITIS	1 (1.1%)	1 (2.1%)
PRURITUS	1 (1.1%)	3 (6.4%)
PSORIASIS	0 (0.0%)	2 (4.3%)
BODY AS A WHOLE	9 (9.6%)	2 (4.3%)
INJURY ACCID	3 (3.2%)	0 (0.0%)
HEADACHE	2 (2.1%)	0 (0.0%)
FLU SYND	2 (2.1%)	1 (2.1%)
SURGICAL/MED/PROC	1 (1.1%)	0 (0.0%)
PAIN	1 (1.1%)	0 (0.0%)
INFECT	1 (1.1%)	0 (0.0%)
ASTHENIA	1 (1.1%)	1 (2.1%)
DIGESTIVE SYSTEM	6 (6.4%)	0 (0.0%)
GASTROENTERITIS	3 (3.2%)	0 (0.0%)
COLITIS	1 (1.1%)	0 (0.0%)
TOOTH DIS	1 (1.1%)	0 (0.0%)
DYSPEPSIA	1 (1.1%)	0 (0.0%)
RESPIRATORY SYSTEM	5 (5.3%)	1 (2.1%)
COUGH INC	1 (1.1%)	0 (0.0%)
ASTHMA	1 (1.1%)	0 (0.0%)
SINUSITIS	1 (1.1%)	0 (0.0%)
RHINITIS	1 (1.1%)	0 (0.0%)
PHARYNGITIS	1 (1.1%)	1 (2.1%)
HEMIC AND LYMPHATIC SYSTEM	1 (1.1%)	0 (0.0%)
ECCHYMOSIS	1 (1.1%)	0 (0.0%)
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDER	1 (1.1%)	0 (0.0%)
HYPERLIPEM	1 (1.1%)	0 (0.0%)
SPECIAL SENSES	1 (1.1%)	0 (0.0%)
CONJUNCTIVITIS	1 (1.1%)	0 (0.0%)

* A subject was counted once per body system even if more than one occurrences of the event was experienced within the body system. A subject was counted once per COSTART term even if more than one occurrences of the event was experienced within the COSTART term. A subject was counted once even if the subject experienced more than one occurrences of the event during the study.

総括報告書（5.3.5.1-8）Section14 Table SAF3から引用

表 2.7.6-216 因果関係が否定できない有害事象の一覧

Body System/Costart Term*	Clobetasol Shampoo (N=94)	Vehicle Shampoo (N=47)
Total Number of AE(s)	14	13
Total Number of Subjects with AE(s)*	13 (13.8%)	10 (21.3%)
SKIN AND APPENDAGES	12 (12.8%)	10 (21.3%)
DISCOMFORT SKIN	10 (10.6%)	8 (17.0%)
PRURITUS	1 (1.1%)	3 (6.4%)
IRRITANT DERMATITIS	1 (1.1%)	1 (2.1%)
SKIN DRY	1 (1.1%)	1 (2.1%)
SPECIAL SENSES	1 (1.1%)	0 (0.0%)
CONJUNCTIVITIS	1 (1.1%)	0 (0.0%)

* A subject was counted once per body system even if more than one occurrences of the event was experienced within the body system. A subject was counted once per COSTART term even if more than one occurrences of the event was experienced within the COSTART term. A subject was counted once even if the subject experienced more than one occurrences of the event during the study.

総括報告書（5.3.5.1-8）Section14 Table SAF4.1から引用

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

本試験では、死亡及び重篤な有害事象、妊娠症例はみられなかった。

その他、有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者は、GK664S群で中等度の「Urticaria（蕁麻疹）」が1例認められた。治験薬との因果関係は否定され、適切な処置により回復した。

2.7.6.12.2.5 結論

中等度から高度の頭皮乾癬患者を対象として、GK664Sを1日1回4週間投与した結果、プラセボと比較して、主評価項目及び副次評価項目ともに、有意に効果があるという解析結果が一貫して示された。更に、GK664S群の約半数の被験者は、投与4週後にみられた治療効果が2週間のフォローアップ期間の後にも認められた。リバウンド（有効と評価された後、治験薬投与前よりも悪化）は確認されなかった。

中等度から高度の頭皮乾癬患者に対するGK664Sの短時間接触療法（15分間）は、簡便で、安全で、忍容性も良好でああることが確認された。

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）

2.7.6.13.1 治験方法の概要

治験標題: A randomized, double-blind, parallel group evaluation of clobetasol propionate shampoo, 0.05% versus its vehicle - an efficacy and safety study in subjects with scalp psoriasis（頭皮乾癬患者を対象とした、GK664Sのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、有効性安全性評価試験）

治験責任医師：[redacted] 他、計12名

実施医療機関：米国にある計12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：12歳以上の中等度から高度の頭皮乾癬患者を対象として、GK664Sの有効性及び安全性をGK664Sプラセボと比較することを、本治験の主要な目的とした。治験薬は、1日1回使用し、その投与期間は4週間とした（症状が消失した場合、投与期間は短くなる）。投与期間終了後、2週間のフォローアップ期間を設定し、投与終了後の頭皮乾癬の再発を評価した。

治験のデザイン：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

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
(2) 妊娠の可能性のある女性の場合は、治験開始前の尿妊娠検査で陰性である患者（未月経、子宮摘出術後、卵巣摘出術後、卵管結紮術後、閉経後2年が経過した女性は、妊娠の可能性のないものとする）
(3) 中等度から高度の頭皮乾癬患者（GSSのスコアが3以上である患者）
(4) 文書による治験参加への同意が得られ、必要な場合は、親又は後見人からも文書同意が得られる患者
(5) 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のができる患者

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) 既往歴又は合併症が、患者の安全性や試験結果に影響を与える又は治験の参加に影響を及ぼすと治験責任医師が判断した患者
(2) 妊娠の可能性のある女性で、避妊（禁欲、埋込型避妊具、注射型避妊薬、経口避妊薬、子宮内避妊具、パートナーの精管切除）を実行しない患者
(3) 治験中に頭皮乾癬に対して全身療法又はその他の併用療法を必要とする患者（体部の乾癬に対する皮膚軟化薬、コールタール、サリチル酸、ビタミンD誘導体、タザロテンの局所療法は可とする）
(4) 治験薬の成分にアレルギーの既往歴を有する患者
(5) 治験開始前の1カ月以内に生物医学的な試験に参加した患者
(6) 妊娠中、授乳中又は妊娠を計画している女性患者
(7) 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
レチノイドの全身療法（イソトレチノイン、アシトレチン等）	16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、シクロスポリン、ミコフェノレート等）	8週間
PUVA療法	6週間
副腎皮質ステロイドの全身療法	4週間
頭皮に対する副腎皮質ステロイドの外用剤	2週間
体部に対する副腎皮質ステロイドの外用剤	
頭皮に対する乾癬治療の外用剤（ビタミンD誘導体、タザロテン、サリチル酸、コールタール）	
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）（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（日光浴、日焼けサロンを含む）

目標症例数：132例（解析時：148例）
・GK664S投与群（GK664S群）：88例（解析時：99例）
・GK664Sプラセボ投与群（プラセボ群）：44例（解析時：49例）
＜症例数の設定根拠＞
GK664S群とプラセボ群の有効率をそれぞれ60%及び20%と見積り、検出力90%、有意水準5%と仮定すると、十分な安全性評価を行い、有効率の差を両側検定で検出するために必要な症例数は、GK664S群が80例、プラセボ群が40例であった。中止割合を10%と考慮し、目標症例数をGK664S群が88例、プラセボ群が44例と設定した。

治験薬：GK664S、GK664Sプラセボ

投与方法：GK664S及びGK664Sプラセボは、1日1回、乾いた頭皮に15分間投与した後、泡立ててすすいだ（最大：約120 g/2週間）。投与期間は4週間、フォローアップ期間は2週間とした。

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 2.7.6-217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：GSSの有効率（投与4週後のスコアが「0：Clear」又は「1：Minimal」である被験者の割合）
2) 副次評価項目：GSS（表 2.7.6-218）、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）、紅斑（表 2.7.6-219）、浸潤/肥厚（表 2.7.6-220）、鱗屑（表 2.7.6-221）、そう痒（表 2.7.6-222）の各重症度スコア、全般改善度（表 2.7.6-223）の医師評価及び

患者評価、頭皮の病変面積の割合

(2) 安全性

1) 有害事象

2) 臨床検査値

3) 投与4週後の血漿中clobetasol濃度

解析方法：ITTを有効性の主要な解析対象集団とした。GSSの有効率は、治験実施医療機関を層化因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて、有意水準5%、両側検定で解析した。主要評価項目の有効性を支持するために、他の評価時点でのGSSの有効率や、その他の副次評価項目を解析した。治験実施医療機関を層化因子としたリジット変換を用いたCochran-Mantel-Haenszel検定を使用して、GSS、浸潤/肥厚、紅斑、鱗屑、そう痒の重症度スコア、全般改善度の医師評価及び患者評価を解析した。頭皮の病変面積の割合は、治験実施医療機関及び投与群を層化因子とし、治療開始日のスコアを共変量として共分散分析した。いずれの投与群も治療開始日からの最小二乗平均の変化量を用いて、治療効果を評価した。

表 2.7.6-217 調査・観察スケジュール

	Baseline (Visit 1)	Week 2 (Visit 2)	Week 4[1] (Visit 3/ End of Treatment)	Week 6[2] (Visit 4/ End of Follow-up)
Informed consent	X			
Demographics	X			
Inclusion/exclusion criteria	X			
Urine pregnancy test (UPT)	X		X[3]	
Disease characteristics	X			
Medical history	X			
Routine laboratory testing[4]	X	X	X	X
Efficacy evaluations[5]	X	X	X	X
Global assessments		X	X	
Medication dispensed	X	X		
Medication collected		X	X	
Concomitant therapy	X	X	X	X
Adverse events	X	X	X	X
Plasma clobetasol levels			X[3]	
Exit form				X

1: If condition cleared before Week 4, subject was allowed by the Investigator to enter the follow-up phase earlier.

2: Procedures should have been conducted at Week 6 or at the time of discontinuation if the subject terminated prematurely.

3: UPT and plasma clobetasol levels were done at Week 4 or at the time of discontinuation if the subject discontinued prematurely.

4: Routine laboratory testing included hematology, serum chemistry, and urinalysis.

5: Efficacy evaluations included measurement of global severity, erythema, scaling, plaque thickening, pruritus, and scalp surface area of involvement.

総括報告書（5.3.5.1-9）Table 2から引用

表 2.7.6-218 GSSの定義

0	Clear	Plaque thickening = none (no elevation or thickening over normal skin) Scaling = none (no evidence of scaling) Erythema = ± (hyperpigmentation or residual red coloration)
1	Minimal	Plaque thickening = ± (possible but difficult to ascertain whether there is a slight elevation above normal skin level) Scaling = ± (residual surface dryness and scaling) Erythema = up to mild (up to light red or pink coloration)
2	Mild	Plaque thickening = slight (slight but definite elevation) Scaling = fine (fine scales partially or mostly covering lesions) Erythema = up to moderate (up to definite red coloration)
3	Moderate	Plaque thickening = moderate (moderate elevation with rounded or sloped edges) Scaling = coarser (most lesions at least partially covered) Erythema = moderate (definite red coloration)
4	Severe	Plaque thickening = marked (marked elevation typically with hard or sharp edges) Scaling = coarse (non-tenacious scale predominates, covering most or all of the lesions) Erythema = severe (very bright red coloration)
5	Very severe	Plaque thickening = very marked (very marked elevation typically with hard sharp edges) Scaling = very coarse (thick tenacious scale covers most or all of the lesions) Erythema = very severe (extreme red coloration; deep red coloration)

総括報告書（5.3.5.1-9）「9.5.2.1 Success Rate vs. Failure rate」から引用

表 2.7.6-219 紅斑の定義

0	None	No erythema
1	Mild	Slight pinkness present
2	Moderate	Definite redness; easily recognized
3	Severe	Intense redness

総括報告書（5.3.5.1-9）「9.5.3.2 Erythema」から引用

表 2.7.6-220 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（5.3.5.1-9）「9.5.3.4 Plaque Thickening」から引用

表 2.7.6-221 鱗屑の定義

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

総括報告書（5.3.5.1-9）「9.5.3.3 Scaling」から引用

表 2.7.6-222 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 has caused pronounced discomfort; night rest interrupted. Excoriation of the skin from scratching may be present

総括報告書（5.3.5.1-9）「9.5.3.5 Pruritus」から引用

表 2.7.6-223 全般改善度の定義

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

患者評価にも全般改善度スコアを使用した。

総括報告書（5.3.5.1-9）「9.5.3.7 Global Assessment of Improvement (As Per Investigator)」から引用

2.7.6.13.2 結果

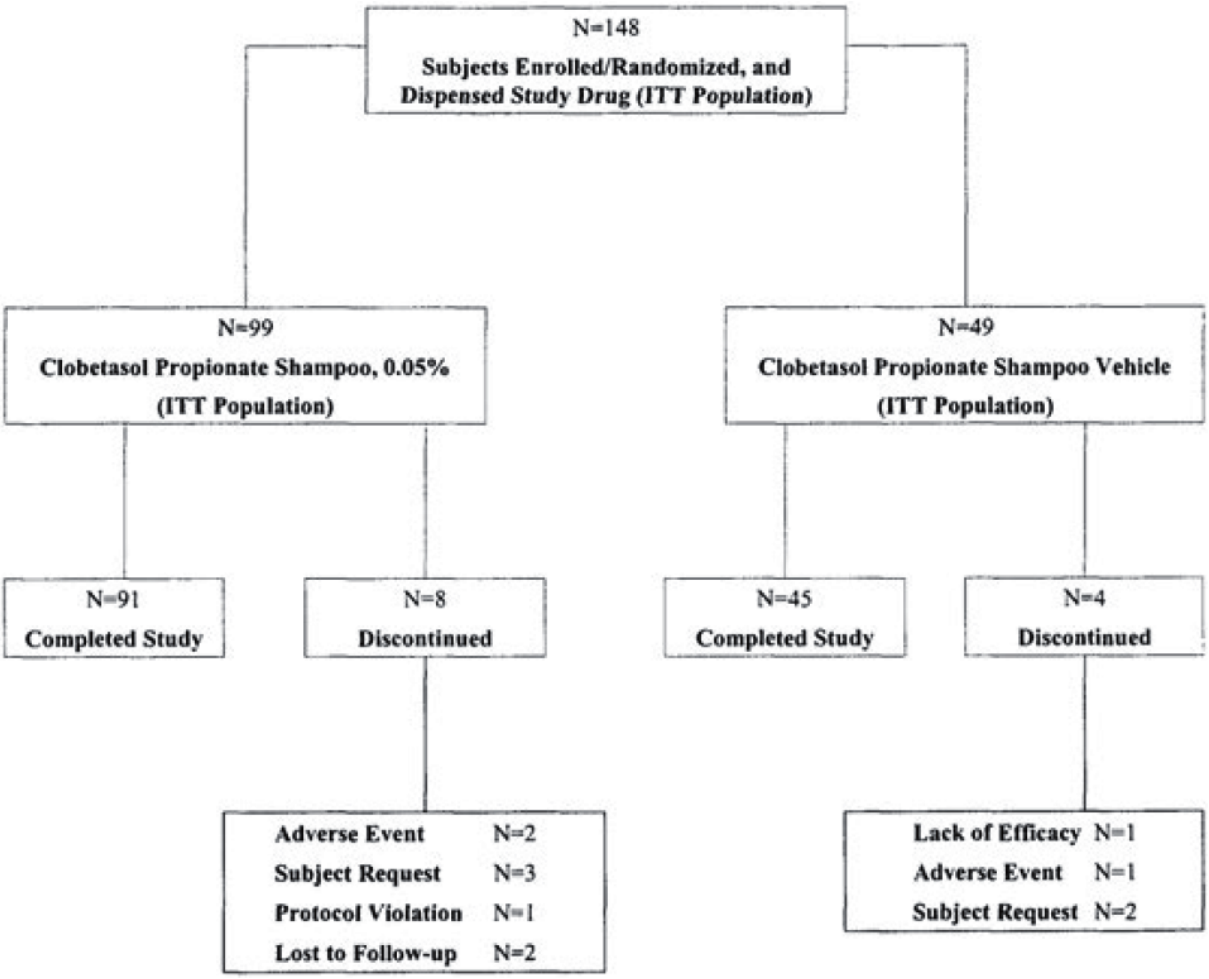
2.7.6.13.2.1 患者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-14に示した。

本治験では、148例が治験に組み入れられランダム化された。GK664S群に99例、プラセボ群に49例が割り当てられ、12例が治験を中止し、136例が治験を完了した。中止した症例の内訳は、GK664S群で8例、プラセボ群で4例であった。

図 2.7.6-14 被験者の内訳



総括報告書（5.3.5.1-9）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重要な逸脱を表 2.7.6-224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8.1%（8/99例）、プラセボ群で12.2%（6/49例）にみられた。もっとも多かった重要な逸脱は、「投与4週後を含む2回以上の不来院」であった。重要な逸脱の内容及び発現割合に、投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6-224 治験実施計画書からの逸脱（重要な逸脱）

Major Protocol Violation	Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=99)		Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=49)		Total (N=148)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Missed 2 or more visits including the Week 4 visit	6	(6.1)	1	(2.0)	7	(4.7)
No post-baseline data	0	(0)	2	(4.1)	2	(1.4)
Received prohibited concomitant medication	2	(2.0)	3	(6.1)	5	(3.4)
Total	8	(8.1)	6	(12.2)	14	(9.5)

総括報告書（5.3.5.1-9）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 2.7.6-225に示した。

治験に組み入れられランダム化された148例の被験者をITTとし、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた14例を除外した134例をPPSとした。また、ランダム化後に治験薬の投与を受けずに中止した被験者2例をITTから除いた146例を安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6-225 解析したデータセット

Disposition	Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=99)		Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=49)		Total (N=148)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Enrolled	99	(100)	49	(100)	148	(100)
Randomized	99	(100)	49	(100)	148	(100)
ITT population	99	(100)	49	(100)	148	(100)
PP population	91	(91.9)	43	(87.8)	134	(90.5)
Safety population	98	(99.0)	48	(98.0)	146	(98.6)
Completed study	91	(91.9)	45	(91.8)	136	(91.9)
Discontinued	8	(8.1)	4	(8.2)	12	(8.1)
Lack of efficacy	0	(0)	1	(2.0)	1	(0.7)
Adverse event	2	(2.0)	1	(2.0)	3	(2.0)
Subject request	3	(3.0)	2	(4.1)	5	(3.4)
Protocol violation	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.7)
Lost to follow-up	2	(2.0)	0	(0)	2	(1.4)

ITT – intent-to-treat; PP = per-protocol.

総括報告書（5.3.5.1-9）Table 6から引用

2.7.6.13.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITTの人口統計学的特性を表 2.7.6-226に、スキンフォトタイプを表 2.7.6-227に示した。

被験者の性別は、男性が44.6%（66/148例）、女性が55.4%（82/148例）であった。年齢（平均±標準偏差）は、GK664S群が47.1 ± 16.3歳、プラセボ群が46.4 ± 18.4歳であり、投与群間で違いはみられなかった。人種は、87.8%（130/148例）がCaucasianであり、投与群間で違いはみられなかった。スキンフォトタイプは、投与群間でその分布に違いはみられなかった。

頭皮乾癬に対する前治療は、GK664S群で81.8%（81/99例）、プラセボ群で83.7%（41/49例）の被験者が実施していた。また、頭部以外の部位に対する前治療は、GK664S群で11.1%（11/99例）、プラセボ群で20.4%（10/49例）の被験者が実施していた。併用薬剤は、GK664S群で71.7%（71/99例）、プラセボ群で73.5%（36/49例）の被験者が使用していた。前治療及び併用薬剤を使用していた被験者の割合は、投与群間で違いはみられなかった。

表 2.7.6-226 人口統計学的特性（ITT）

Demographic Parameter	Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=99)		Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=49)		Total (N=148)		p-value[1]
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Gender							
Male	46	(46.5)	20	(40.8)	66	(44.6)	0.482
Female	53	(53.5)	29	(59.2)	82	(55.4)	
Race							
Caucasian	85	(85.9)	45	(91.8)	130	(87.8)	0.736
Black	3	(3.0)	1	(2.0)	4	(2.7)	
Asian	2	(2.0)	0	(0)	2	(1.4)	
Hispanic	8	(8.1)	3	(6.1)	11	(7.4)	
Other	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.7)	
Age							
Mean	47.1		46.4		46.9		0.801
SD	16.3		18.4		17.0		
Minimum	13		14		13		
Median	47.0		47.0		47.0		
Maximum	82		79		82		
Age ranges (years), n (%)							
12 to 17 years	3 (3.0)		3 (6.1)		6 (4.1)		0.631
18 to 64 years	80 (80.8)		37 (75.5)		117 (79.1)		
≥65 years	16 (16.2)		9 (18.4)		25 (16.9)		

1: The p-values for categorical variables were based on the Cochran-Mantel-Haenszel general association statistic, adjusted for center. The p-values for continuous variables were based on a 2-way analysis of variance model with terms for treatment and center.

SD = standard deviation.

総括報告書（5.3.5.1-9）Table 8から引用

表 2.7.6-227 スキンフォトタイプ（ITT）

Demographic Parameter	Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=99)		Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=49)		Total (N=148)		p-value[1]
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Skin Phototype							
I	8	(8.1)	5	(10.2)	13	(8.8)	
II	32	(32.3)	15	(30.6)	47	(31.8)	
III	38	(38.4)	18	(36.7)	56	(37.8)	
IV	13	(13.1)	10	(20.4)	23	(15.5)	0.588
V	4	(4.0)	0	(0)	4	(2.7)	
VI	4	(4.0)	1	(2.0)	5	(3.4)	
Total	99	(100)	49	(100)	148	(100)	

1: The p-values for categorical variables were based on the Cochran-Mantel-Haenszel general association statistic, adjusted for center. The p-values for continuous variables were based on a 2-way analysis of variance model with terms for treatment and center.
SD = standard deviation.
総括報告書（5.3.5.1-9）Table 9から引用

2.7.6.13.2.3 有効性

(1) 主要評価項目

ITTのGSSの有効率を表 2.7.6-228に示した。

投与4週後のGSSの有効率は、GK664S群で28.3%（28/99例）、プラセボ群で10.2%（5/49例）であり、統計学的に有意な差が認められた（$P = 0.012$）。

投与4週後から投与6週後（フォローアップ2週後）までGSSの「有効」を維持した被験者は、GK664S群で16例、プラセボ群で3例であり、リバウンド（有効と評価された後、治験薬投与前よりも悪化）は確認されなかった。

表 2.7.6-228 GSSの有効率（ITT）

Success Rate[1] Time Point	Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=99)			Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=49)			p-value[2]
	N	n	(%)	N	n	(%)	
Baseline	99	0	(0)	49	0	(0)	
Week 2	99	8	(8.1)	48	4	(8.3)	0.987
Week 4	89	27	(30.3)	45	5	(11.1)	0.013
Week 4 Endpoint[3] (LOCF)	**99**	**28**	**(28.3)**	**49**	**5**	**(10.2)**	**0.012**
Week 6 (follow-up)	92	18	(19.6)	45	6	(13.3)	0.382

1: Success was defined as a subject with a global severity score of 0 (clear) or 1 (minimal).
2: The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel test, controlling for center.
3: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period, including Baseline if no post-baseline data were available.
ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; N = total number of subjects evaluable at the specific time point; n = number of subjects with success.
総括報告書（5.3.5.1-9）Table 10から引用

(2) 副次評価項目

1) GSS

ITTのGSSを表 2.7.6-229に示した。

治療開始日のGSSは、両群ともModerateの被験者が最も多く、GK664S群で76.8%（76/99例）、プラセボ群で71.4%（35/49例）であった。投与4週後のGK664S群のGSSは、プラセボ群と比較して、統計学的に有意に低かった（$P = 0.005$）。

表 2.7.6-229 GSS（ITT）

Global Severity Score (Full-Scale)	Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=99)		Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=49)		p-value[1]
	n	(%)	n	(%)	
Baseline					
Moderate	76	(76.8)	35	(71.4)	
Severe	20	(20.2)	13	(26.5)	
Very severe	3	(3.0)	1	(2.0)	
Total	99	(100)	49	(100)	0.455
Week 4 Endpoint[2] (LOCF)					
Clear	7	(7.1)	1	(2.0)	
Minimal	21	(21.2)	4	(8.2)	
Mild	31	(31.3)	11	(22.4)	
Moderate	33	(33.3)	28	(57.1)	
Severe	7	(7.1)	4	(8.2)	
Very severe	0	(0)	1	(2.0)	
Total	99	(100)	49	(100)	0.005

1: The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel row mean difference statistic, RIDIT transformed score, controlling for center.

2: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period, including Baseline if no post-baseline data were available.

ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; N = total number of subjects evaluable at the specific time point.

総括報告書（5.3.5.1-9）Table 11から引用

2) TSS

ITTのTSSを表 2.7.6-230に示した。

治療開始日のTSS（平均±標準偏差）は、GK664S群で6.5 ± 1.09、プラセボ群で6.5 ± 1.19であり、投与4週後のTSS（平均±標準偏差）は、GK664S群で3.6 ± 2.19、プラセボ群で4.8 ± 1.85であった。治療開始日から投与4週後のTSSの変化量の差の最小二乗平均（95%信頼区間）は-1.2（-1.8、-0.6）であり、GK664S群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善していた（$P < 0.001$）。

表 2.7.6-230 TSS（ITT）

Total Severity Score (TSS)		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=99)	Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=49)
Baseline	*Mean*	6.5	6.5
	(SD)	(1.09)	(1.19)
	p-value[1]	0.974	
Week 4 Endpoint[2] (LOCF)	*Mean*	3.6	4.8
	(SD)	(2.19)	(1.85)
Change from Baseline (Week 4 Endpoint)	*LS Mean*	-2.8	-1.6
	(SE)[1]	(0.19)	(0.27)
	p-value[1]	<0.001	
	LS Mean Difference[1]	-1.2	
	95% CI lower, upper[1]	-1.8, -0.6	

1: Baseline LS means, p-values, and 95% CIs were based on an ANOVA model including treatment and center. Post-Baseline LS mean changes, p-values, and 95% CIs of mean change were based on an ANCOVA model including Baseline, treatment, and center.

2: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period, including Baseline if no post-baseline data were available.

ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; SD = standard deviation; SE = standard error; CI = confidence interval; LS = least square.

総括報告書（5.3.5.1-9）Table 12から引用

3) 紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚

ITTの紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚の重症度スコアを表 2.7.6-231に示した。

治療開始日では、いずれの評価項目も、両群に統計学的な違いみられなかった（紅斑：$P = 0.766$、鱗屑：$P = 0.516$、浸潤/肥厚：$P = 0.872$）。

投与4週後にスコアが「0：None」又は「1：Mild」と判定された被験者の割合は、紅斑ではGK664S群で62.6%（62/99例）、プラセボ群で40.8%（20/49例）であった。同様に、鱗屑では58.6%（58/99例）及び34.7%（17/49例）、浸潤/肥厚では69.7%（69/99例）及び53.1%（26/49例）であった。投与4週後のGK664S群の紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚の重症度スコアは、いずれの評価項目もプラセボ群と比較して、統計学的に有意に低かった（紅斑：$P = 0.005$、鱗屑：$P = 0.012$、浸潤/肥厚：$P = 0.006$）。

表 2.7.6-231 紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚の重症度スコア（ITT）

			Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=99)	Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=49)	p-value[1]
Erythema Severity	***Baseline***				
	Mild	*n (%)*	3 (3.0)	1 (2.0)	0.766
	Moderate	*n (%)*	69 (69.7)	34 (69.4)	
	Severe	*n (%)*	27 (27.3)	14 (28.6)	
	Week 4 Endpoint[2]				
	None	*n (%)*	12 (12.1)	1 (2.0)	0.005
	Mild	*n (%)*	50 (50.5)	19 (38.8)	
	Moderate	*n (%)*	31 (31.3)	23 (46.9)	
	Severe	*n (%)*	6 (6.1)	6 (12.2)	
Scaling Severity	***Baseline***				
	Mild	*n (%)*	1 (1.0)	0 (0)	0.516
	Moderate	*n (%)*	59 (59.6)	32 (65.3)	
	Severe	*n (%)*	39 (39.4)	17 (34.7)	
	Week 4 Endpoint[2]				
	None	*n (%)*	15 (15.2)	2 (4.1)	0.012
	Mild	*n (%)*	43 (43.4)	15 (30.6)	
	Moderate	*n (%)*	33 (33.3)	26 (53.1)	
	Severe	*n (%)*	8 (8.1)	6 (12.2)	
Plaque Thickening Severity	***Baseline***				
	None	*n (%)*	0 (0)	2 (4.1)	0.872
	Mild	*n (%)*	22 (22.2)	6 (12.2)	
	Moderate	*n (%)*	65 (65.7)	35 (71.4)	
	Severe	*n (%)*	12 (12.1)	6 (12.2)	
	Week 4 Endpoint[2]				
	None	*n (%)*	34 (34.3)	5 (10.2)	0.006
	Mild	*n (%)*	35 (35.4)	21 (42.9)	
	Moderate	*n (%)*	27 (27.3)	21 (42.9)	
	Severe	*n (%)*	3 (3.0)	2 (4.1)	

1: The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel row mean difference statistic, RIDIT transformed score, controlling for center.

2: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period, including Baseline if no post-baseline data.

ITT = intent-to-treat; N = total number of subjects (ITT) in the group; n = number of subjects with erythema, scaling, or plaque thickening.

総括報告書（5.3.5.1-9）Table 13から引用

4) そう痒

ITTのそう痒の重症度スコアを表 2.7.6-232に示した。

治療開始日にそう痒の重症度スコアが「0：None」又は「1：Mild」と判定された被験者の割合は、GK664S群で19.2%（19/99例）、プラセボ群で18.4%（9/49例）であった。治療開始日のGK664S群のそう痒の重症度スコアは、プラセボ群と比較して、統計学的に有意な違いはみられなかった（$P = 0.926$）。

投与4週後にそう痒の重症度スコアが「0：None」又は「1：Mild」と判定された被験者の割合は、GK664S群で75.8%（75/99例）、プラセボ群で55.1%（27/49例）であった。投与4週後のGK664S群のそう痒の重症度スコアは、プラセボ群と比較して、統計学的に有意に低かった（$P = 0.001$）。

表 2.7.6-232 そう痒の重症度（ITT）

			Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=99)	Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=49)	p-value[1]
Pruritus	***Baseline***				
	None	*n (%)*	2 (2.0)	0 (0)	0.926
	Mild	*n (%)*	17 (17.2)	9 (18.4)	
	Moderate	*n (%)*	57 (57.6)	29 (59.2)	
	Severe	*n (%)*	23 (23.2)	11 (22.4)	
	Week 4 Endpoint[2]				
	None	*n (%)*	41 (41.4)	8 (16.3)	0.001
	Mild	*n (%)*	34 (34.3)	19 (38.8)	
	Moderate	*n (%)*	17 (17.2)	14 (28.6)	
	Severe	*n (%)*	7 (7.1)	8 (16.3)	

1: The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel row mean difference statistic, RIDIT transformed score, controlling for center.

2: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period; Baseline was to be carried forward if no post-Baseline data were available.

ITT = intent-to-treat; N = total number of subjects (ITT) in the group; n = number of subjects with pruritus.

総括報告書（5.3.5.1-9）Table 14から引用

5) 全般改善度の医師評価及び患者評価

ITTの全般改善度の医師評価及び患者評価を表 2.7.6-233に示した。

投与4週後に全般改善度の医師評価が「Marked Improvement」以上の改善であった被験者の割合は、GK664S群で46.4%（45/97例）、プラセボ群で14.9%（7/47例）であった。GK664S群の全般改善度の医師評価は、プラセボ群と比較して、統計学的に有意な差がみられた（$P < 0.001$）。患者評価でも同様の結果であった。

表 2.7.6-233 全般改善度の医師評価及び患者評価（ITT）

Global Improvement at Week 4 Endpoint (LOCF)[1]		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05%	Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle	p-value[2]
As Per the Investigator				
N		97 (100)	47 (100)	<0.001
Clear	*n (%)*	7 (7.2)	1 (2.1)	
Almost Clear	*n (%)*	19 (19.6)	3 (6.4)	
Marked Improvement	*n (%)*	19 (19.6)	3 (6.4)	
Moderate Improvement	*n (%)*	17 (17.5)	12 (25.5)	
Minimal Improvement	*n (%)*	18 (18.6)	19 (40.4)	
No Change	*n (%)*	12 (12.4)	6 (12.8)	
Worse	*n (%)*	5 (5.2)	3 (6.4)	
As Per the Subject				
N		97	47	<0.001
Clear	*n (%)*	5 (5.2)	1 (2.1)	
Almost Clear	*n (%)*	20 (20.6)	2 (4.3)	
Marked Improvement	*n (%)*	20 (20.6)	2 (4.3)	
Moderate Improvement	*n (%)*	17 (17.5)	13 (27.7)	
Minimal Improvement	*n (%)*	20 (20.6)	16 (34.0)	
No Change	*n (%)*	13 (13.4)	8 (17.0)	
Worse	*n (%)*	2 (2.1)	5 (10.6)	

1: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period; Baseline was to be carried forward if no post-Baseline data were available.

2: The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel row mean difference statistic, RIDIT transformed score, controlling for center.

ITT = intent-to-treat; N = total number of subjects evaluable for global improvement at Week 4 Endpoint (LOCF) in each group; n = number of subjects with the respective global improvement score.

総括報告書（5.3.5.1-9）Table 15から引用

6) 頭部の病変面積の割合

ITTの頭皮の病変面積の割合を表 2.7.6-234に示した。

治療開始日の頭皮の病変面積の割合（平均±標準偏差）は、GK664S群で35.09 ± 23.429、プラセボ群で31.41 ± 23.438であり、投与4週後の頭皮の病変面積の割合（平均±標準偏差）は、GK664S群で21.28 ± 21.793、プラセボ群で27.90 ± 23.618であった。治療開始日から投与4週後の頭皮の病変面積の割合の変化量の差の最小二乗平均（95%信頼区間）は-9.28（-14.46、-4.09）であり、GK664S群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善していた（$P < 0.001$）。

表 2.7.6-234 頭部の病変面積の割合（ITT）

% Scalp Surface Area of Involvement		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=99)	Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle (N=49)
Baseline	*Mean (SD)*	35.09 (23.429)	31.41 (23.438)
Week 4 Endpoint[1] (LOCF)	*Mean (SD)*	21.28 (21.793)	27.90 (23.618)
Change from Baseline (Week 4 Endpoint)	*LS Mean (SE)*[2]	-12.90 (1.546)	-3.62 (2.181)
	p-value[2]	<0.001	
	LS Mean Difference[2]	-9.28	
	95% CI lower, upper[2]	-14.46, -4.09	

1: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period, including Baseline if no post-baseline data were available.

2: Baseline LS means, p-values, and 95% CIs were based on an ANOVA model including treatment and center. Post-Baseline LS mean changes, p-values, and 95% CIs of mean change were based on an ANCOVA model including Baseline, treatment, and center.

ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; SD = standard deviation; SE = standard error; CI = confidence interval.

総括報告書（5.3.5.1-9）Table 16から引用

2.7.6.13.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬の投与期間及び投与量を表 2.7.6-235に示した。

治験薬の投与期間（平均±標準偏差）は、GK664S群で27.3 ± 5.15日、プラセボ群で28.0 ± 6.66日であった。治験薬の総投与量（平均±標準偏差）は、GK664S群で136.95 ± 61.187 g、プラセボ群で127.88 ± 59.708 gであった。一週間ごとの治験薬の投与量（平均±標準偏差）は、GK664S群で34.50 ± 14.380 g、プラセボ群で31.72 ± 14.248 gであった。投与群間で治験薬の暴露状況に、違いはみられなかった。

表 2.7.6-235 治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）

		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05%	Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle
Treatment duration (days)[1]	*N*	99	49
	Mean	27.3	28.0
	(SD)	5.15	6.66
	Minimum	1	1
	Median	28.0	28.0
	Maximum	36	52
1 to 7	*n (%)*	2 (2.0)	2 (4.1)
8 to 14	*n (%)*	2 (2.0)	0 (0)
15 to 28	*n (%)*	56 (56.6)	28 (57.1)
>28	*n (%)*	39 (39.4)	19 (38.8)
Total medication usage (g)	*N*	98	49
	Mean	136.95	127.88
	(SD)	61.187	59.708
	Minimum	0.0	0.0
	Median	133.15	125.40
	Maximum	240.3	224.5
Weekly medication usage (g)[2]	*N*	98	49
	Mean	34.50	31.72
	(SD)	14.380	14.248
	Minimum	0.0	0.0
	Median	34.15	31.10
	Maximum	60.5	56.1

1: Treatment duration = date of last use – date of first use + 1. If date of last use was not available, date of last treatment visit date was used in calculation.
2: Weekly medication usage = total medication usage/treatment duration (days) × 7.
SD = standard deviation.
総括報告書（5.3.5.1-9）Table 18から引用

(2) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6-236に、有害事象の一覧を表 2.7.6-237に、因果関係が否定できない有害事象の一覧を表 2.7.6-238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146例のうち37.7%（55/146例）に89件の有害事象が認められた。GK664S群では37.8%（37/98例）に49件、プラセボ群では37.5%（18/48例）に40件の有害事象が認められた。

有害事象の重症度は、高度の有害事象がGK664S群で3.1%（3/98例）、プラセボ群で14.6%（7/48例）の被験者に認められた。その他の有害事象は、いずれも軽度又は中等度であった。

因果関係が否定できない有害事象は、GK664S群では7.1%（7/98例）、プラセボ群では14.6%（7/48例）の被験者に発現した。皮膚関連の因果関係が否定できない有害事象は、skin discomfort、urticaria、pruritus、skin edema、desquamation、erythema、contact dermatitis、irritant dermatitisであり、GK664S群では6.1%（6/98例）、プラセボ群では14.6%（7/48例）に発現した。

有害事象の発現割合は投与群間で同程度であったが、因果関係が否定できない有害事象の割合はGK664S群と比較してプラセボ群で高かった。

最も多く発現した有害事象はpharyngitisであり、GK664S群で6.1%（6/98例）、プラセボ群で6.3%（3/48例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6-236 有害事象の概要

		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05%[1] (N=98)	Clobetasol Propionate Shampoo Vehicle[1] (N=48)
Subjects who had any AE	*n (%)*	37 (37.8)	18 (37.5)
Dermatologic	*n (%)*	7 (7.1)	10 (20.8)
Non-dermatologic	*n (%)*	31 (31.6)	14 (29.2)
Subjects with AE related[2] to study drug	*n (%)*	7 (7.1)	7 (14.6)
Dermatologic	*n (%)*	6 (6.1)	7 (14.6)
Non-dermatologic	*n (%)*	2 (2.0)	1 (2.1)
Subjects with SAE	*n (%)*	0 (0)	2 (4.2)
Dermatologic	*n (%)*	0 (0)	0 (0)
Non-dermatologic	*n (%)*	0 (0)	2 (4.2)
Subjects with AE leading to discontinuation	*n (%)*	2 (2.0)	1 (2.1)
Dermatologic	*n (%)*	1 (1.0)	1 (2.1)
Non-dermatologic	*n (%)*	2 (2.0)	0 (0)

1: Subjects could have been counted twice in dermatologic and non-dermatologic categories for having more than 1 AE.
2: Related = possibly, probably, or definitely related.
総括報告書（5.3.5.1-9）Table 19から引用

表 2.7.6-237 有害事象の一覧

Body System/Costart Term*	Clobetasol Shampoo (N=98)	Vehicle Shampoo (N=48)
Total Number of AE(s)	49	40
Total Number of Subjects with AE(s)^	37 (37.8%)	18 (37.5%)
RESPIRATORY SYSTEM	9 (9.2%)	5 (10.4%)
PHARYNGITIS	6 (6.1%)	3 (6.3%)
BRONCHITIS	2 (2.0%)	2 (4.2%)
ASTHMA	1 (1.0%)	0 (0.0%)
SINUSITIS	0 (0.0%)	1 (2.1%)
BODY AS A WHOLE	8 (8.2%)	7 (14.6%)
INJURY ACCID	4 (4.1%)	3 (6.3%)
PAIN	2 (2.0%)	1 (2.1%)
FLU SYND	1 (1.0%)	2 (4.2%)
SURGICAL/MED/PROC	1 (1.0%)	0 (0.0%)
HEADACHE	1 (1.0%)	0 (0.0%)
LAB TEST ABNORM	0 (0.0%)	1 (2.1%)
FEVER	0 (0.0%)	1 (2.1%)
INFECT	0 (0.0%)	1 (2.1%)
SKIN AND APPENDAGES	7 (7.1%)	10 (20.8%)
DISCOMFORT SKIN	4 (4.1%)	4 (8.3%)
URTICARIA	1 (1.0%)	0 (0.0%)
PRURITUS	1 (1.0%)	5 (10.4%)
NEOPL SKIN	1 (1.0%)	0 (0.0%)
EDEMA SKIN	1 (1.0%)	0 (0.0%)
PSORIASIS	1 (1.0%)	0 (0.0%)
DERMATITIS	0 (0.0%)	1 (2.1%)
DERM CONTACT	0 (0.0%)	1 (2.1%)
DESQUAMATION	0 (0.0%)	1 (2.1%)
IRRITANT DERMATITIS	0 (0.0%)	1 (2.1%)
ERYTHEMA	0 (0.0%)	1 (2.1%)
UROGENITAL SYSTEM	7 (7.1%)	1 (2.1%)
HEMATURIA	4 (4.1%)	0 (0.0%)
INFECT URIN TRACT	1 (1.0%)	1 (2.1%)
GLYCOSURIA	1 (1.0%)	0 (0.0%)
URIN TRACT DIS	1 (1.0%)	0 (0.0%)
DIGESTIVE SYSTEM	4 (4.1%)	4 (8.3%)
TOOTH DIS	4 (4.1%)	0 (0.0%)
CHOLELITH	1 (1.0%)	0 (0.0%)
DIARRHEA	0 (0.0%)	1 (2.1%)
NAUSEA	0 (0.0%)	2 (4.2%)
CONSTIP	0 (0.0%)	1 (2.1%)
MUSCULOSKELETAL SYSTEM	3 (3.1%)	1 (2.1%)
MYALGIA	1 (1.0%)	0 (0.0%)
ARTHRITIS	1 (1.0%)	1 (2.1%)
ARTHRALGIA	1 (1.0%)	0 (0.0%)
HEMIC AND LYMPHATIC SYSTEM	2 (2.0%)	0 (0.0%)
THROMBOCYTOPENIA	1 (1.0%)	0 (0.0%)
WBC ABNORM	1 (1.0%)	0 (0.0%)
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDER	2 (2.0%)	1 (2.1%)
HYPERGLYCEM	1 (1.0%)	0 (0.0%)
EDEMA PERIPH	1 (1.0%)	0 (0.0%)
SGPT INC	0 (0.0%)	1 (2.1%)
SGOT INC	0 (0.0%)	1 (2.1%)
CARDIOVASCULAR SYSTEM	1 (1.0%)	0 (0.0%)
HYPERTENS	1 (1.0%)	0 (0.0%)
NERVOUS SYSTEM	1 (1.0%)	1 (2.1%)
DIZZINESS	1 (1.0%)	1 (2.1%)
SPECIAL SENSES	1 (1.0%)	1 (2.1%)
OTITIS EXT	1 (1.0%)	0 (0.0%)
OTITIS MED	0 (0.0%)	1 (2.1%)

* A subject was counted once per body system even if more than one occurrences of the event was experienced within the body system. A subject was counted once per COSTART term even if more than one occurrences of the event was experienced within the COSTART term. A subject was counted once even if the subject experienced more than one occurrences of the event during the study.

総括報告書（5.3.5.1-9）Section14 Table SAF3から引用

表 2.7.6-238 因果関係が否定できない有害事象の一覧

Body System/Costart Term*	Clobetasol Shampoo (N=98)	Vehicle Shampoo (N=48)
Total Number of AE(s)	9	13
Total Number of Subjects with AE(s)^	7 (7.1%)	7 (14.6%)
SKIN AND APPENDAGES	6 (6.1%)	7 (14.6%)
DISCOMFORT SKIN	4 (4.1%)	4 (8.3%)
URTICARIA	1 (1.0%)	0 (0.0%)
PRURITUS	1 (1.0%)	3 (6.3%)
EDEMA SKIN	1 (1.0%)	0 (0.0%)
DESQUAMATION	0 (0.0%)	1 (2.1%)
ERYTHEMA	0 (0.0%)	1 (2.1%)
DERM CONTACT	0 (0.0%)	1 (2.1%)
IRRITANT DERMATITIS	0 (0.0%)	1 (2.1%)
MUSCULOSKELETAL SYSTEM	1 (1.0%)	0 (0.0%)
ARTHRALGIA	1 (1.0%)	0 (0.0%)
NERVOUS SYSTEM	1 (1.0%)	0 (0.0%)
DIZZINESS	1 (1.0%)	0 (0.0%)
BODY AS A WHOLE	0 (0.0%)	1 (2.1%)
LAB TEST ABNORM	0 (0.0%)	1 (2.1%)

* A subject was counted once per body system even if more than one occurrences of the event was experienced within the body system. A subject was counted once per COSTART term even if more than one occurrences of the event was experienced within the COSTART term. A subject was counted once even if the subject experienced more than one occurrences of the event during the study.

総括報告書（5.3.5.1-9）Section14 Table SAF4.1から引用

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

本試験では、死亡はみられなかった。

その他の重篤な有害事象として、プラセボ群で「Asthma（喘息）」及び「Body temperature increased（体温上昇）」が1例ずつ認められた。

【患者番号002：Asthma（喘息）（医師記載名：ASTHMATIC BRONCHITIS）】

投与群	患者番号(人種)	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
プラセボ	002 (Caucasian)	女性	5[redacted]	Asthma	21	17	Unlikely	高度	重篤	変更せず	回復

投与期間	[redacted]～[redacted]
既往歴	なし
合併症	頻脈、体部乾癬、関節炎、喘息発作、閉経後
併用薬	アテノロール、イブプロフェン
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1日目：治験薬投与開始。 21日目：気管支炎を発現し入院。治療は以下のとおり。 －フルチカゾン、サルブタモール、レボフロキサシン 35日目：治験薬投与終了。 37日目：気管支炎は、後遺症なく回復。

a：MedDRA 17.1

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

【患者番号083：Body temperature increased（体温上昇）（医師記載名：ELEVATED TEMPERATURE）】

投与群	患者番号(人種)	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
プラセボ	083 (Caucasian)	女性	6[redacted]	Body temperature increased	37	25	Unlikely	中等度	重篤	変更せず	未回復

投与期間	[redacted]～[redacted]
既往歴	卵管結紮
合併症	糖尿病、高血圧、自動車事故の後遺症による背部及び臀部の慢性疼痛、高コレステロール血症、閉経後
併用薬	シンバスタチン、ピオグリタゾン、グリメピリド、トランドラプリル、ヒドロコドン、イブプロフェン、アスピリン、セファレキシン、セファゾリン、ドクサート、水酸化マグネシウム、ビサコジル、ヒドロコドン／アセトアミノフェン、メトカルバモール、塩化ナトリウム、メペリジン、プロメタジン、乳酸リンゲル液、リドカイン、酸素、フェンタニル、ミダゾラム、プロポフォール、ロクロニウム臭化物、ネオスチグミンメチル硫酸塩、モルヒネ硫酸塩、ジフェンヒドラミン、セボフルラン、グリコピロレート
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1日目：治験薬投与開始。 28日目：治験薬投与終了。 37日目：外来手術の後、発熱を発現し、入院。治療は以下のとおり。 －アセトアミノフェン 61日目：治験実施計画書からの重要な逸脱（併用禁止薬イブプロフェンの使用）のため治験中止。発熱は未回復のまま、治験を中止した。

a：MedDRA 17.1

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

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

(4) 臨床検査

13例の被験者で臨床的に意味のある臨床検査所見がみられ、有害事象として判断されたが、治験薬との因果関係が「Possible」と判断された有害事象は、プラセボ群の1例（クレアチニン増加）のみであった。GK664S群では、「血尿」が4例、「尿路感染」が2例、「血小板数減少」、「白血球数増加」、「高血糖」、「糖尿」が1例ずつ認められた。プラセボ群では、「ALT増加」、「AST増加」、「クレアチニン増加」、「尿路感染」が1例ずつ認められた。「ALT増加」と「AST増加」は同一被験者であった。

「白血球数減少」は認められなかった。GK664S群の6例及びプラセボ群の5例で、血清ブドウ糖のランダムな上昇がみられた。その他の検査項目で臨床的に意味のある臨床検査所見や有害事象は見られなかった。

(5) 血漿中薬物濃度

126検体を採取して分析した結果、血漿中クロベタゾール濃度は、GK664S群の1例でのみ検出され（0.426 ng/mL）、その他はすべて定量下限（< 0.20 ng/mL）未満であった（解析に必要な血漿量が確保できなかった2検体を除く）。

2.7.6.13.2.5 結論

中等度から高度の頭皮乾癬患者を対象として、GK664Sを1日1回4週間投与した結果、プラセボと比較して、主評価項目及び副次評価項目ともに、有意に効果があるという解析結果が示された。更に、投与4週後から投与6週後（フォローアップ2週後）までGSSの「有効」を維持した被験者の割合は、GK664S群で16.2%（16/99例）、プラセボ群で6.1%（3/49例）であった。また、リバウンド（有効と評価された後、治験薬投与前よりも悪化）は確認されなかった。

中等度から高度の頭皮乾癬患者に対するGK664Sの全身暴露を最小限にした短時間接触療法は、安全で、忍容性も良好でああることが確認された。

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）

2.7.6.14.1 治験方法の概要

治験標題：Comparison of the maintenance effect of Clobex shampoo 0.05% used twice weekly vs. Vehicle on scalp psoriasis in Subjects who successfully responded to a 4-week daily course of Clobex shampoo 0.05%.（GK664Sを1日1回4週間投与により有効を示した頭皮乾癬患者を対象とした、GK664S又はプラセボを週に2回投与したときの維持効果の比較）

治験責任医師：[redacted] 他、計12名

実施医療機関：カナダにある計12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IIIb相

目的：頭皮乾癬患者を対象として、GK664Sを週に2回投与したときの維持効果を評価することを目的とした。

治験のデザイン：

(1) 導入フェーズ：非盲検、多施設共同試験
(2) 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

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) 妊娠の可能性のある女性の場合は、治験開始前の尿妊娠検査で陰性である患者（未月経、子宮摘出術後、卵巣摘出術後、卵管結紮術後、閉経後の女性は、妊娠の可能性のないものとする）。また、治験期間中に効果の高い避妊（経口避妊薬、子宮内避妊具、注射型及びパッチ型避妊薬、禁欲、パートナーの精管切除）を実施する予定であること。
(3) 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のができる患者
(4) 文書による治験参加への同意が得られる患者
(5) 以下の頭皮乾癬を有するもの
    1) 導入フェーズ：GSSが3又は4
    2) 維持フェーズ：以下のa)又はb)
        a) 導入フェーズ投与の2週間後にGSSが0
        b) 導入フェーズ投与の4週間後にGSSが0、1又は2

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) 全身療法を必要とする患者
(2) 治験薬の成分にアレルギーの既往歴を有する患者
(3) 妊娠中、授乳中又は妊娠を計画している女性患者
(4) 治験開始前の30日以内に他の治験薬や医療機器の調査研究に参加した患者
(5) 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/療法	期間
生物学的製剤療法の全身療法（アレファセプト、エファリズマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ等）	12週間
生物学的製剤を除く乾癬治療の全身療法（アシトレチン、イソトレチノイン、メトトレキサート、シクロスポリン、副腎皮質ステロイド、ヒドロキシカルバミド、アザチオプリン等）	4週間
PUVA療法	
頭皮に対する副腎皮質ステロイドの外用剤	2週間
頭皮に対するその他の乾癬治療の外用剤（ビタミンD誘導体、レチノイド、サリチル酸、尿素、コールタール、アンスラリン等）	
乾癬の症状を悪化させると考えられる全身療法の薬剤（リチウム製剤、β遮断薬、抗マラリア薬、ACE阻害薬等）（ただし、6カ月以上の投与で悪化が認められず、症状が一定している場合は除く）	

(6) 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
(7) 治験期間中に過度の日光暴露を予定している患者（日光浴、日焼けサロンを含む）
(8) 添付文書及び治験薬概要書の注意事項、警告、禁忌に該当するリスクを有する患者
(9) 患者の状態が、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

目標症例数：
(1) 導入フェーズ：300例（解析時：288例）
(2) 維持フェーズ：200例（解析時：217例）
・GK664S投与群（GK664S群）：100例（解析時：106例）
・GK664Sプラセボ投与群（プラセボ群）：100例（解析時：111例）

＜症例数の設定根拠＞
維持フェーズの目標症例数は、200例（各群100例）と設定した。本治験は探索的な性質の試験であるため、目標症例数は統計学的には算出しなかった。しかしながら、導入フェーズの目標症例数は、過去の試験（5.3.5.1-4、5.3.5.1.-6、5.3.5.1-8）の情報から、GK664S群での投与4週後のGSSを参考にした。70%以上の被験者でGSSが0～2であったことから、本治験でも約70%の被験者が維持フェーズに組み入れられるものと推察した。また、中止割合を10%と想定した結果、導入フェーズの目標症例数は、300例と設定した。

治験薬：GK664S、GK664Sプラセボ

治験方法：導入フェーズでは、GK664Sを、1日1回4週間、乾いた頭皮に15分間投与した後、泡立ててすすいだ（最大：約240 g/4週間）。導入フェーズ4週後にGSSが3以上の被験者は、フェーズ移行せず、治験を中止することとした。導入フェーズ2週後にGSSが0及び導入フェーズ4週後にGSSが2以下の被験者は、維持フェーズに移行した。維持フェーズでは、ランダムに割り当てられたGK664S又はGK664Sプラセボを、1週間に2回（3日おき）、乾いた頭皮に15分間投与した後、泡立ててすすいだ（最大：約120 g/4週間）。その後、4週ごとに来院し、GSSが3以上の場合は導入フェーズと同様の治療に切り替え、GSSが2以下の場合は維持フェーズの治療を維持した（又は導入フェーズの治療から切り替えた）。2回連続でGSSが3以上の被験者は、治験を中止することとした。維持フェーズの投与期間は最大24週間とした。

前治療：除外基準により前治療を制限した。

併用療法：除外基準及び治験実施計画書で規定した併用禁止療法により併用療法を制限した。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 2.7.6-239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：維持フェーズ開始から初回再発（GSS＞2）までの期間
2) 副次評価項目：GSS（表 2.7.6-240）、そう痒（表 2.7.6-241）、紅斑（表 2.7.6-242）、鱗屑（表 2.7.6-243）及び浸潤/肥厚（表 2.7.6-244）、再発割合、再発回数、初回再発時のそう痒、紅斑、鱗屑及び浸潤/肥厚
3) 探索的な評価項目：投与開始時から導入フェーズ終了時までのmPASI*の変化割合、初回再発時のmPASI*、初回再発時の頭皮の病変面積の割合（表 2.7.6-245）

*mPASI：（紅斑、鱗屑及び浸潤/肥厚の重症度スコアの合計）×頭皮の病変面積の割合のスコア

(2) 安全性

有害事象、灼熱感（表 2.7.6-246）、皮膚萎縮（表 2.7.6-247）及び毛細血管拡張（表 2.7.6-248）、最終評価時のHPA軸活性、初回再発時の灼熱感、皮膚萎縮及び毛細血管拡張

(3) その他

投与開始時及び導入フェーズ終了時のDLQI（表 2.7.6-249）、導入フェーズ終了時の被験者満足度アンケート（表 2.7.6-250）、維持フェーズ終了時の被験者満足度アンケート（表 2.7.6-251）

解析方法：GK664SとGK664Sプラセボの維持療法の有効性を比較することを主要な目的とした。維持フェーズ開始から初回再発までの期間は、ITTを対象に、生存率分析（SASからのLIFETESTプロシジャ）を用いて両群間の差異を解析した。また、頑健性を確認するために、PPSを対象に同様の解析を行った。その他のカテゴリカルな順序変数及び連続変数は、ITTを対象に、両投与群の平均値の差によるリジット変換後に擬似治験実施医療機関によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel統計量を用いて解析した（両側検定、有意水準は0.05）。治験実施医療機関のリクルートが不十分であった場合、擬似治験実施医療機関を用意することとした。解析対象集団の定義及び治験実施医療機関のプーリングは、データベース・ロック前に盲検下で実施した。導入フェーズでは、すべての評価測定項目は、要約統計量により示した。

表 2.7.6-239 調査・観察スケジュール

Procedures	Initial Phase			Maintenance Phase							
	Study Baseline	Week 2[a] (±2 days)	Week 4[c] (±3 days)	Maintenance Baseline	4 weeks (±5 days)	8 weeks (±5 days)	12 weeks (± 5 days)	16 weeks (±5 days)	20 weeks (±5 days)	24 weeks /Early termination	Follow up visit (26 weeks)[a]
Informed Consent	X										
Demographics/Medical History	X										
Previous therapies	X										
Inclusion/Exclusion criteria	X										
Pregnancy Test (All female of childbearing potential)	X		X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X	
Global Severity Score assessment	X	X	X	X	X	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X	
Efficacy assesments	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Randomisation				X							
Local Tolerability assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Subject Quality of Life (DLQI) questionnaire	X	X	X								
Serum cortisol level										X	X
Subject's satisfaction assessment			X							X	
Hair follicle collection*	X	X	X								
Photographs*	X		X	X	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X	
Concomitant Therapy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Adverse Events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Study Treatment dispensed	X	X		X	X	X	X	X	X		
Study Treatment returned and compliance assessment		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Exit Form			X[d]							X[f]	

a. Subjects with a GSS = 0 were to start the maintenance regimen, week 2 = maintenance baseline
b. Urinary Pregnancy Test had to be conducted if female Subjects of Childbearing potential had not had a menstrual within the preceding 4 weeks.
c. Eligible Subjects had to start the maintenance regimen, week 4 = maintenance baseline
d. Only Subjects with a GSS > 2
e. Only for Subjects who had their 1st relapse
f. Subjects with GSS > 2 at 2 consecutive visits were to be withdrawn from the study.
g. Only for Subjects who had a cortisol serum value < 5 mcg/dl
*: Only at selected centers and optional for Subjects
総括報告書（5.3.5.1-10）「9.1.1. Study Flow Chart」から引用

表 2.7.6-240 GSSの定義

Category	Score	Category Description
Clear	0	No clinical signs or symptoms detected (hyperpigmentation or residual red coloration may be present).
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 is elevated above skin level).
Severe	4	Severe signs or symptoms detected (e.g., intense redness, profuse shedding and definite plaque thickness are 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 may be present).

総括報告書（5.3.5.1-10）「9.5.1.1 Efficacy assessments」から引用

表 2.7.6-241 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（5.3.5.1-10）「9.5.1.1 Efficacy assessments」から引用

表 2.7.6-242 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
Very severe	4	Extreme red (deep red) coloration

総括報告書（5.3.5.1-10）「9.5.1.1 Efficacy assessments」から引用

表 2.7.6-243 鱗屑の定義

Scaling	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
Very severe	4	Thick, tenacious scales, covering most or all lesions

総括報告書（5.3.5.1-10）「9.5.1.1 Efficacy assessments」から引用

表 2.7.6-244 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
Very severe	4	Very marked elevation, typically with hard sharp edges

総括報告書（5.3.5.1-10）「9.5.1.1 Efficacy assessments」から引用

表 2.7.6-245 頭皮の病変面積の割合の定義

	Score
None	0
<20%	1
20-39%	2
40-59%	3
60-79%	4
80-100%	5

総括報告書（5.3.5.1-10）「9.5.1.1 Efficacy assessments」から引用

表 2.7.6-246 灼熱感の定義

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

総括報告書（5.3.5.1-10）「9.5.1.2 Safety assessments」から引用

表 2.7.6-247 皮膚萎縮の定義

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

総括報告書（5.3.5.1-10）「9.5.1.2 Safety assessments」から引用

表 2.7.6-248 毛細血管拡張の定義

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

総括報告書（5.3.5.1-10）「9.5.1.2 Safety assessments」から引用

表 2.7.6-249 DLQI

1.	Over the last week, how **itchy**, **sore**, **painful** or **stinging** has your skin been?	Very much A lot A little Not at all	
2.	Over the last week, how **embarrassed** or **self conscious** have you been because of your skin?	Very much A lot A little Not at all	
3.	Over the last week, how much has your skin interfered with you going **shopping** or looking after your **home** or **garden?**	Very much A lot A little Not at all	Not relevant
4.	Over the last week, how much has your skin influenced the **clothes** you wear?	Very much A lot A little Not at all	Not relevant
5.	Over the last week, how much has your skin affected any **social** or **leisure** activities?	Very much A lot A little Not at all	Not relevant
6.	Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any **sport**?	Very much A lot A little Not at all	Not relevant
7.	Over the last week, has your skin prevented you from **working** or **studying**?	yes no	Not relevant
	If "No", over the last week how much has your skin been a problem at **work** or **studying**?	A lot A little Not at all	
8.	Over the last week, how much has your skin created problems with your **partner** or any of your **close friends** or **relatives**?	Very much A lot A little Not at all	Not relevant
9.	Over the last week, how much has your skin caused any **sexual difficulties**?	Very much A lot A little Not at all	Not relevant
10.	Over the last week, how much of a problem has the **treatment** for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time?	Very much A lot A little Not at all	Not relevant

総括報告書（5.3.5.1-10）「9.5.2.1 Dermatology Life Quality Index Questionnaires」から引用

表 2.7.6-250 導入フェーズ終了時の被験者満足度アンケート

1. The study treatment is easy to incorporate in your daily routine

[ ]1 Strongly agree
[ ]2 Agree
[ ]3 Disagree
[ ]4 Strongly disagree

2. The treatment leaves your hair manageable (easy to comb, not electric…)

[ ]1 Strongly agree
[ ]2 Agree
[ ]3 Disagree
[ ]4 Strongly disagree

3. The treatment is pleasant to use

[ ]1 Strongly agree
[ ]2 Agree
[ ]3 Disagree
[ ]4 Strongly disagree

4. The treatment lathers and cleans hair as well as regular shampoo

[ ]1 Strongly agree
[ ]2 Agree
[ ]3 Disagree
[ ]4 Strongly disagree

5. The treatment does not dry out hair

[ ]1 Strongly agree
[ ]2 Agree
[ ]3 Disagree
[ ]4 Strongly disagree

6. The treatment gives a good look to your hair after use

[ ]1 Strongly agree
[ ]2 Agree
[ ]3 Disagree
[ ]4 Strongly disagree

7. The treatment makes your hair pleasant to touch

[ ]1 Strongly agree
[ ]2 Agree
[ ]3 Disagree
[ ]4 Strongly disagree

8. How bothered were you by the treatment side effects?

[ ]1 Not bothered at all
[ ]2 Bothered somewhat
[ ]3 Bothered
[ ]4 Bothered a great deal

総括報告書（5.3.5.1-10）「9.5.2.2 Subject's satisfaction questionnaires」から引用

表 2.7.6-250 導入フェーズ終了時の被験者満足度アンケート （続き）

9. How satisfied are you with the treatment effectiveness?

[ ]1 Very satisfied
[ ]2 Satisfied
[ ]3 Somewhat satisfied
[ ]4 Not satisfied

10. How do you feel about yourself, since starting your treatment?

[ ]1 Much better
[ ]2 A lot better
[ ]3 A little better

11. Overall, are you satisfied with the treatment?

[ ]1 Very satisfied
[ ]2 Satisfied
[ ]3 Somewhat satisfied
[ ]4 Not satisfied

12. Have you use any other medication to treat your scalp psoriasis in the past?

[ ]1 Yes
[ ]2 No

12.1 If yes, which ones (multiple choices possible):

[ ]1 Steroids
[ ]2 Vitamin D derivatives
[ ]3 Tar shampoo
[ ]4 Anthralin
[ ]5 Salicylic acid
[ ]6 Other

12.2 Overall, how satisfied were you with these previous treatments?

[ ]1 Very satisfied
[ ]2 Satisfied
[ ]3 Dissatisfied
[ ]4 Very dissatisfied

12.3 Compared to these medications you used in the past, this study treatment is:

[ ]1 Much better
[ ]2 Slightly better
[ ]3 Same
[ ]4 Slightly worst
[ ]5 Much worst

13. Finally, would you like to use the study treatment again?

[ ]1 Yes
[ ]2 No

総括報告書（5.3.5.1-10）「9.5.2.2 Subject's satisfaction questionnaires」から引用

表 2.7.6-251 維持フェーズ終了時の被験者満足度アンケート

1. The treatment regimen (initial daily treatment followed by a twice weekly application) is easy to incorporate in your daily routine

[ ]1 Strongly agree
[ ]2 Agree
[ ]3 Disagree
[ ]4 Strongly disagree

2. How bothered were you by the treatment side effects?

[ ]1 Not bothered at all
[ ]2 Bothered somewhat
[ ]3 Bothered
[ ]4 Bothered a great deal

3. How satisfied are you with the treatment effectiveness?

[ ]1 Very satisfied
[ ]2 Satisfied
[ ]3 Somewhat satisfied
[ ]4 Not satisfied

4. Would you say that this treatment regimen (initial daily treatment followed by a twice weekly application) is enough to get your scalp psoriasis under control?

[ ]1 Yes
[ ]2 No

5. How do you feel about yourself, since starting your treatment?

[ ]1 Much better
[ ]2 A lot better
[ ]3 A little better
[ ]4 Worst

6. Overall, how satisfied were you with the treatment regimen you have been using?

[ ]1 Very satisfied
[ ]2 Satisfied
[ ]3 Somewhat satisfied
[ ]4 Not satisfied

7. Finally, would you like to continue treating your scalp psoriasis the same way?

[ ]1 Yes
[ ]2 No

8. How long would you be willing to maintain this treatment to avoid symptom reoccuring?

[ ]1 1 month
[ ]2 3 month
[ ]3 6 month
[ ]4 1 year

9. Would you prefer a twice weekly treatment for a long period (like in this study) over daily treatment only when symptoms reoccur?

[ ]1 Yes
[ ]2 No
[ ]3 No opinion

総括報告書（5.3.5.1-10）「9.5.2.2 Subject's satisfaction questionnaires」から引用

2.7.6.14.2 結果

2.7.6.14.2.1 患者の内訳とその取扱い

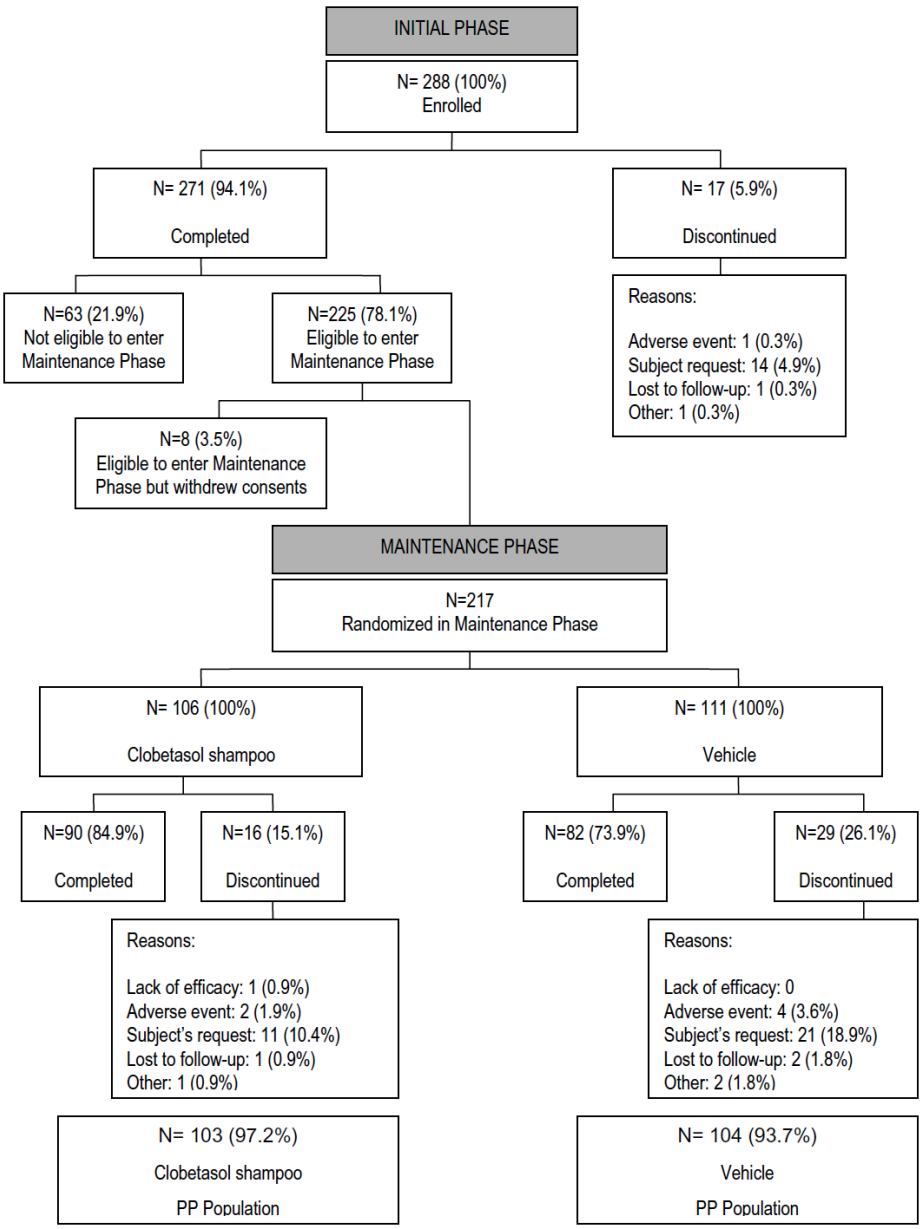
(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-15に示した。

導入フェーズでは、288例が治験に組み入れられ、17例が治験を中止し、271例が治験を完了した。導入フェーズを完了した271例の内、225例が維持フェーズへの移行に適した被験者であったが、8例は同意を撤回した。

維持フェーズでは217例が治験に組み入れられ、ランダム化された。GK664S群に106例、プラセボ群に111例が割り当てられ、45例が治験を中止し、172例が治験を完了した。中止した症例の内訳は、GK664S群で16例、プラセボ群で29例であった。

図 2.7.6-15 被験者の内訳



総括報告書（5.3.5.1-10）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重要な逸脱を表 2.7.6-252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2.8%（3/106）例、プラセボ群で6.3%（7/111例）にみられた。もっとも多かった重要な逸脱は、「服薬順守の違反」であった。

表 2.7.6-252 治験実施計画書からの逸脱（重要な逸脱）

	Clobetasol shampoo	Vehicle	Total
Subject with at least one major deviation	3 (2.8%)	7 (6.3%)	10 (4.6%)
Compliance violation	2 (1.9%)	3 (2.7%)	5 (2.3%)
Exclusion/inclusion criteria violation	-	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Forbidden concomitant treatments	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Patient disposition	-	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Randomisation error	-	1 (0.9%)	1 (0.5%)

A Subject may have several major protocol deviations -
Numbers in columns cannot be added because a given Subject may have reported more than one deviation.
総括報告書（5.3.5.1-10）Table1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 2.7.6-253（導入フェーズ）及び表 2.7.6-254（維持フェーズ）に示した。

導入フェーズでは、治験に組み入れられた288例の被験者をITT及び安全性解析対象集団とした。

維持フェーズでは、ランダム化された217例の被験者をITT及び安全性解析対象集団とし、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた10例を除外した207例をPPSとした。

表 2.7.6-253 解析したデータセット（導入フェーズ）

	Total
Intent-To-Treat population	288 (100%)
Safety population	288 (100%)

Denominator is the number of Subjects in the Intent-To-Treat population.
総括報告書（5.3.5.1-10）Table 2から引用

表 2.7.6-254 解析したデータセット（維持フェーズ）

	Clobetasol shampoo	Vehicle	Total
Intent to treat population	106 (100%)	111 (100%)	217 (100%)
Per protocol population*	103 (97.2%)	104 (93.7%)	207 (95.4%)
Safety population*	106 (100%)	111 (100%)	217 (100%)

* Denominator is the number of Subjects in the Intent To Treat population.
総括報告書（5.3.5.1-10）Table 3から引用