2.7.6.14.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

(1) 人口統計学的特性

ITTを対象とした人口統計学的特性を表 2.7.6-255（導入フェーズ）及び表 2.7.6-256（維持フェーズ）に示した。

導入フェーズ開始時では、被験者の性別は、男性が42.4%（122/288例）、女性が57.6%（166/288例）であり、年齢（平均±標準偏差）は、50.4 ± 16.1歳であった。人種は、92.0%（265/288例）がCaucasianであった。スキンフォトタイプは、76.0%（219/288例）がタイプII又はタイプIIIであった。

維持フェーズ開始時では、人口統計学的特性に投与群間で違いはみられず、導入フェーズとも違いはみられなかった。

(2) 原疾患の基準値の特性

ITTを対象とした原疾患の特性を表 2.7.6-257（導入フェーズ開始時）及び表 2.7.6-258（維持フェーズ開始時）に示した。

導入フェーズ開始時では、GSSの重症度の割合は中等度が58.3%（168/288例）、高度が41.7%（120/288例）であり、重症度スコアの平均±標準偏差は3.4 ± 0.5であった。紅斑、鱗屑及び浸潤/肥厚の重症度の割合は、いずれの評価項目も90%以上の被験者が中等度又は高度であった。頭皮の病変面積の割合は、「20%から39%」の被験者の割合が36.1%（104/288例）と最も多かった。mPASIの平均±標準偏差は、19.1 ± 10.9であった。そう痒の重症度の割合は、中等度が51.7%（149/288例）と最も多かった。

維持フェーズ開始時では、原疾患の特性に投与群間で違いはみられず、導入フェーズとも違いはみられなかった。

(3) 前治療及び併用薬剤

導入フェーズでは、70.1%（202/288例）の被験者が前治療を実施していた。また、85.1%（245/288例）が併用療法を実施した。

維持フェーズでは、71.9%（156/217例）の被験者が前治療を実施していた。また、87.6%（190/217例）が併用療法を実施した。

前治療及び併用薬剤を使用していた被験者の割合は、導入フェーズ及び維持フェーズで違いはみられなかった。また、維持フェーズでは、投与群間で違いはみられなかった。

表 2.7.6-255 導入フェーズの人口統計学的特性（ITT）

		Clobetasol shampoo N=288
Gender	**Male**	122 (42.4%)
	Female	166 (57.6%)
Age (in Years)	**Mean±sd**	50.4±16.1
	Median	52
	(Min,Max)	(18,84)
Phototype	**I**	16 (5.6%)
	II	119 (41.3%)
	III	100 (34.7%)
	IV	40 (13.9%)
	V	11 (3.8%)
	VI	2 (0.7%)
Race	**Caucasian**	265 (92.0%)
	Black	1 (0.3%)
	Asian	13 (4.5%)
	Hispanic	6 (2.1%)
	Other	3 (1.0%)

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 4から引用

表 2.7.6-256 維持フェーズの人口統計学的特性（ITT）

		Clobetasol shampoo N=106	Vehicle N=111	Total N=217
Gender	**Male**	49 (46.2%)	48 (43.2%)	97 (44.7%)
	Female	57 (53.8%)	63 (56.8%)	120 (55.3%)
Age (in Years)	**Mean±sd**	49.3±15.2	51.5±16.8	50.4±16.1
	Median	49.5	53	51
	(Min,Max)	(19,79)	(18,82)	(18,82)
Phototype	**I**	6 (5.7%)	7 (6.3%)	13 (6.0%)
	II	44 (41.5%)	44 (39.6%)	88 (40.6%)
	III	33 (31.1%)	44 (39.6%)	77 (35.5%)
	IV	17 (16.0%)	14 (12.6%)	31 (14.3%)
	V	5 (4.7%)	2 (1.8%)	7 (3.2%)
	VI	1 (0.9%)	-	1 (0.5%)
Race	**Caucasian**	97 (91.5%)	101 (91.0%)	198 (91.2%)
	Black	1 (0.9%)	-	1 (0.5%)
	Asian	6 (5.7%)	6 (5.4%)	12 (5.5%)
	Hispanic	1 (0.9%)	3 (2.7%)	4 (1.8%)
	Other	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 5から引用

表 2.7.6-257 導入フェーズ開始時の原疾患の特性（ITT）

		Clobetasol shampoo N=288
Global Severity Score	**3: Moderate**	168 (58.3%)
	4: Severe	120 (41.7%)
	Mean±sd	3.4± 0.5
	Median	3.0
	(Min,Max)	(3,4)
Erythema	**1: Mild**	5 (1.7%)
	2: Moderate	136 (47.2%)
	3: Severe	131 (45.5%)
	4: Very Severe	16 (5.6%)
	Mean±sd	2.5± 0.6
	Median	3.0
	(Min,Max)	(1,4)
Scaling	**1: Mild**	2 (0.7%)
	2: Moderate	121 (42.0%)
	3: Severe	143 (49.7%)
	4: Very Severe	22 (7.6%)
	Mean±sd	2.6± 0.6
	Median	3.0
	(Min,Max)	(1,4)
Plaque Thickening	**0: None**	2 (0.7%)
	1: Mild	14 (4.9%)
	2: Moderate	156 (54.2%)
	3: Severe	105 (36.5%)
	4: Very Severe	11 (3.8%)
	Mean±sd	2.4± 0.7
	Median	2.0
	(Min,Max)	(0,4)
Extent of Disease	**1: < 20%**	68 (23.6%)
	2: [20%;39%]	104 (36.1%)
	3: [40%;59%]	48 (16.7%)
	4: [60%; 79%]	41 (14.2%)
	5: [80%; 100%]	27 (9.4%)
	Mean±sd	2.5± 1.3
	Median	2.0
	(Min,Max)	(1,5)
MPASI	**Mean±sd**	19.1± 10.9
	Median	18.0
	(Min,Max)	(5,55)
Pruritus	**0: None**	11 (3.8%)
	1: Mild	60 (20.8%)
	2: Moderate	149 (51.7%)
	3: Severe	68 (23.6%)
	Mean±sd	2.0±0.8
	Median	2.0
	(Min,Max)	(0, 3)

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 6から引用

表 2.7.6-258 維持フェーズ開始時の原疾患の特性（ITT）

		Clobetasol shampoo N=106	Vehicle N=111	Total N=217
Global Severity Score	**3:Moderate**	67 (63.2%)	69 (62.2%)	136 (62.7%)
	4:Severe	39 (36.8%)	42 (37.8%)	81 (37.3%)
	Mean±sd	3.4±0.5	3.4±0.5	3.4±0.5
	Median	3.0	3.0	3.0
	(Min,Max)	(3,4)	(3,4)	(3,4)
Erythema	**1:Mild**	2 (1.9%)	2 (1.8%)	4 (1.8%)
	2:Moderate	53 (50.0%)	55 (49.5%)	108 (49.8%)
	3:Severe	48 (45.3%)	46 (41.4%)	94 (43.3%)
	4:Very Severe	3 (2.8%)	8 (7.2%)	11 (5.1%)
	Mean±sd	2.5±0.6	2.5±0.7	2.5±0.6
	Median	2.0	2.0	2.0
	(Min,Max)	(1,4)	(1,4)	(1,4)
Scaling	**1:Mild**	1 (0.9%)	-	1 (0.5%)
	2:Moderate	50 (47.2%)	46 (41.4%)	96 (44.2%)
	3:Severe	51 (48.1%)	58 (52.3%)	109 (50.2%)
	4:Very Severe	4 (3.8%)	7 (6.3%)	11 (5.1%)
	Mean±sd	2.5±0.6	2.6±0.6	2.6±0.6
	Median	3.0	3.0	3.0
	(Min,Max)	(1,4)	(2,4)	(1,4)
Plaque thickening	**0:None**	2 (1.9%)	-	2 (0.9%)
	1:Mild	7 (6.6%)	5 (4.5%)	12 (5.5%)
	2:Moderate	56 (52.8%)	64 (57.7%)	120 (55.3%)
	3:Severe	37 (34.9%)	39 (35.1%)	76 (35.0%)
	4:Very Severe	4 (3.8%)	3 (2.7%)	7 (3.2%)
	Mean±sd	2.3±0.7	2.4±0.6	2.3±0.7
	Median	2.0	2.0	2.0
	(Min,Max)	(0,4)	(1,4)	(0,4)
Extent of disease	**1: <20%**	27 (25.5%)	27 (24.3%)	54 (24.9%)
	2: [20% ; 39%]	34 (32.1%)	43 (38.7%)	77 (35.5%)
	3: [40% ; 59%]	23 (21.7%)	16 (14.4%)	39 (18.0%)
	4: [60% ; 79%]	13 (12.3%)	16 (14.4%)	29 (13.4%)
	5: [80% ; 100%]	9 (8.5%)	9 (8.1%)	18 (8.3%)
	Mean±sd	2.5±1.2	2.4±1.2	2.4±1.2
	Median	2.0	2.0	2.0
	(Min,Max)	(1,5)	(1,5)	(1,5)
MPASI	**Mean±sd**	18.7±11.5	18.4±10.3	18.6±10.8
	Median	15.5	16.0	16.0
	(Min,Max)	(5,55)	(5,50)	(5,55)
Pruritus	**0:None**	5 (4.7%)	5 (4.5%)	10 (4.6%)
	1:Mild	22 (20.8%)	25 (22.5%)	47 (21.7%)
	2:Moderate	60 (56.6%)	58 (52.3%)	118 (54.4%)
	3:Severe	19 (17.9%)	23 (20.7%)	42 (19.4%)
	Mean±sd	1.9±0.8	1.9±0.8	1.9±0.8
	Median	2.0	2.0	2.0
	(Min,Max)	(0,3)	(0,3)	(0,3)

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 7から引用

2.7.6.14.2.3 有効性

(1) 主要評価項目：維持フェーズ開始から初回再発までの期間

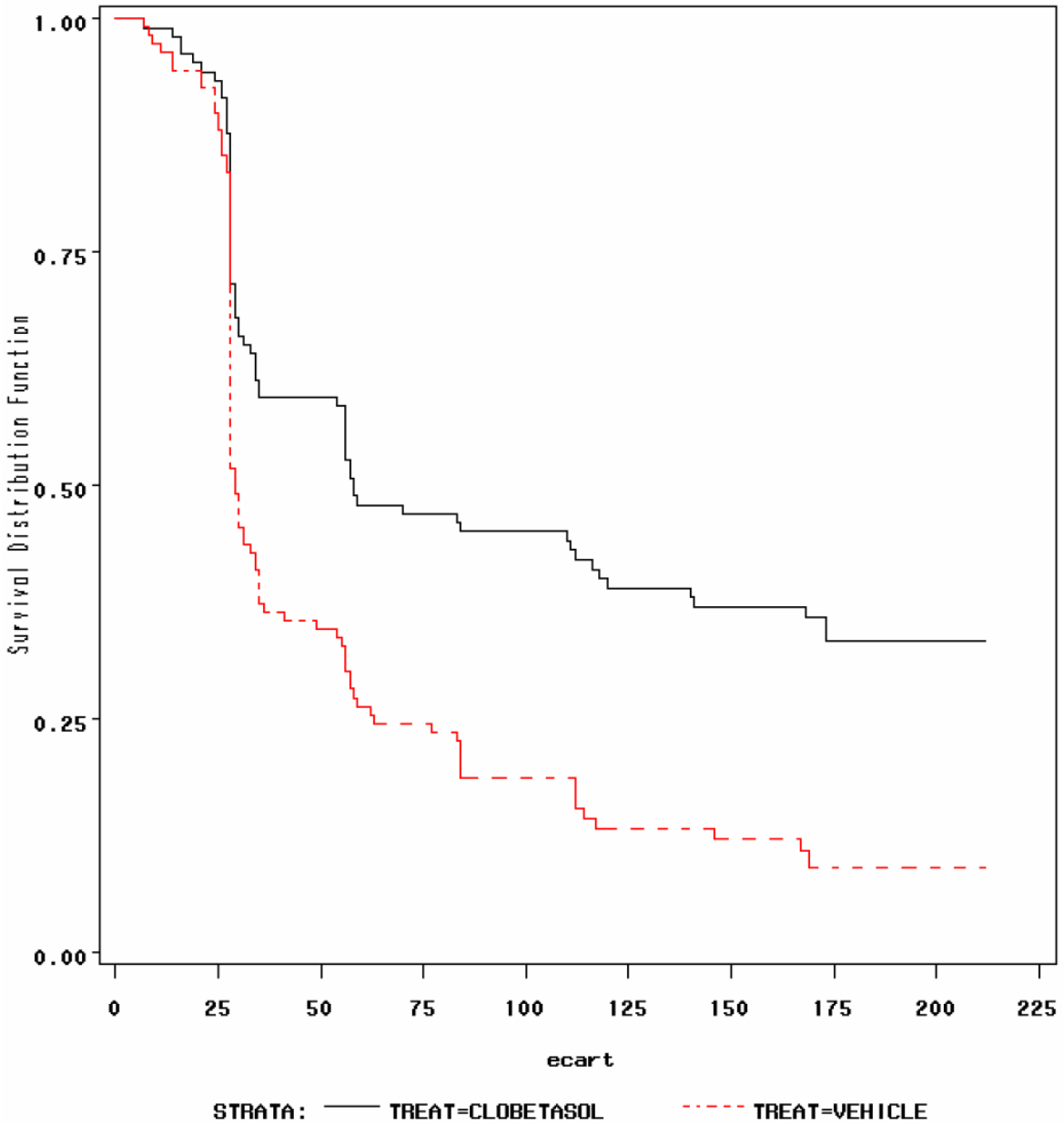
ITTの維持フェーズ開始から初回再発（GSS＞2）までの期間（カプラン・マイヤー曲線）を図 2.7.6-16及び表 2.7.6-259に示した。

初回再発までの期間（中央値）は、GK664S群では58.0日であり、プラセボ群の29.0日と比較して、統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.0001$）。また、初回再発までの期間（平均±標準偏差）は、GK664S群で93.5 ± 6.5日、プラセボ群で56.8 ± 4.7日であった。

PPSでも同様の結果であった。

両群ともに、維持フェーズ4週後に多くの被験者が初回再発した。維持フェーズ24週間を通じて再発がみられなかった被験者は、GK664S群で約30%、プラセボ群で約10%であった。

図 2.7.6-16 維持フェーズ開始から初回再発までの期間（ITT）



総括報告書（5.3.5.1-10）Figure 2から引用

表 2.7.6-259 初回再発までの期間：生存時間関数の比較（ITT）

	Clobetasol shampoo	Vehicle	p-value (1)
Quantile 75%	-	63.0	<.0001
Quantile 50% (Median)	58.0	29.0	
Quantile 25%	28.0	28.0	
Mean ± Stderr	93.5 ± 6.5	56.8 ± 4.7	

p-value is obtained using Log rank statistic test by survival analysis.
Estimated time where 25, 50 and 75% of Subjects have a 1st relapse
総括報告書（5.3.5.1-10）Table 11から引用

(2) 副次評価項目

1) 導入フェーズ

a) GSS

導入フェーズのITTを対象としたGSSを表 2.7.6-260に示した。

GSS（平均±標準偏差）は、導入フェーズ開始時で3.4 ± 0.5、導入フェーズ4週後で1.8 ± 0.9であった。導入フェーズ4週後のGSSが2以下である被験者の割合は、78.1%（225/288例）であった。また、GSSが4（Severe）の被験者の割合は、導入フェーズ開始時で41.7%（120/288例）、導入フェーズ2週後で9.0%（26/288例）、導入フェーズ4週後で3.5%（10/288例）であった。

表 2.7.6-260 導入フェーズのGSS（ITT）

		Clobetasol shampoo N=288
導入フェーズ開始時	**3:Moderate**	168 (58.3%)
	4:Severe	120 (41.7%)
	Mean±sd	3.4±0.5
	Median	3.0
	(Min,Max)	(3,4)
導入フェーズ2週後（LOCF）	**0:Clear**	7 (2.4%)
	1:Very mild	29 (10.1%)
	2:Mild	102 (35.4%)
	3:Moderate	124 (43.1%)
	4:Severe	26 (9.0%)
	Mean±sd	2.5±0.9
	Median	3.0
	(Min,Max)	(0,4)
導入フェーズ4週後（LOCF）	**0:Clear**	22 (7.6%)
	1:Very mild	73 (25.3%)
	2:Mild	130 (45.1%)
	3:Moderate	53 (18.4%)
	4:Severe	10 (3.5%)
	Mean±sd	1.8±0.9
	Median	2.0
	(Min,Max)	(0,4)

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 12から引用

b) そう痒

導入フェーズのITTを対象とした、そう痒の重症度スコアを表 2.7.6-261に示した。

そう痒の重症度スコア（平均±標準偏差）は、導入フェーズ開始時で2.0 ± 0.8、導入フェーズ4週後で0.8 ± 0.7であった。そう痒の重症度スコアが2 (Moderate) 又は3 (Severe) である被験者の割合は、導入フェーズ開始時で75.3%（217/288例）、導入フェーズ4週後で17.0%（49/288例）であった。

表 2.7.6-261 導入フェーズのそう痒（ITT）

		Clobetasol shampoo N=288
導入フェーズ開始時	0:None	11 (3.8%)
	1:Mild	60 (20.8%)
	2:Moderate	149 (51.7%)
	3:Severe	68 (23.6%)
	Mean±sd	2.0±0.8
	Median	2.0
	(Min,Max)	(0,3)
導入フェーズ2週後（LOCF）	0:None	57 (19.8%)
	1:Mild	154 (53.5%)
	2:Moderate	68 (23.6%)
	3:Severe	9 (3.1%)
	Mean±sd	1.1±0.7
	Median	1.0
	(Min,Max)	(0,3)
導入フェーズ4週後（LOCF）	0:None	102 (35.4%)
	1:Mild	137 (47.6%)
	2:Moderate	45 (15.6%)
	3:Severe	4 (1.4%)
	Mean±sd	0.8±0.7
	Median	1.0
	(Min,Max)	(0,3)

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 13から引用

c) 紅斑、鱗屑及び浸潤/肥厚

導入フェーズのITTを対象とした、紅斑、鱗屑及び浸潤/肥厚の重症度スコアを表2.7.6-262に示した。

導入フェーズ開始時及び導入フェーズ4週後の各皮膚所見の重症度スコア（平均±標準偏差）は、紅斑が2.5 ± 0.6から1.3 ± 0.8に、鱗屑が2.6 ± 0.6から1.3 ± 0.8に、浸潤/肥厚が2.4 ± 0.7から1.1 ± 0.8に改善した。

表 2.7.6-262 導入フェーズの紅斑、鱗屑及び浸潤/肥厚（ITT）

		Clobetasol shampoo N=288		
		Erythema	Scaling	Plaque Thickening
導入フェーズ開始時	0:None	-	-	2 (0.7%)
	1:Mild	5 (1.7%)	2 (0.7%)	14 (4.9%)
	2:Moderate	136 (47.2%)	121 (42.0%)	156 (54.2%)
	3:Severe	131 (45.5%)	143 (49.7%)	105 (36.5%)
	4:Very Severe	16 (5.6%)	22 (7.6%)	11 (3.8%)
	Mean±sd	2.5±0.6	2.6±0.6	2.4±0.7
	Median	3.0	3.0	2.0
	(Min,Max)	(1,4)	(1,4)	(0,4)
導入フェーズ2週後（LOCF）	0:None	7 (2.4%)	17 (5.9%)	31 (10.8%)
	1:Mild	114 (39.6%)	101 (35.1%)	108 (37.5%)
	2:Moderate	127 (44.1%)	131 (45.5%)	125 (43.4%)
	3:Severe	38 (13.2%)	31 (10.8%)	20 (6.9%)
	4:Very Severe	1 (0.4%)	8 (2.8%)	4 (1.4%)
	Mean±sd	1.7±0.8	1.7±0.8	1.5±0.8
	Median	2.0	2.0	2.0
	(Min,Max)	(0,4)	(0,4)	(0,4)
導入フェーズ4週後（LOCF）	0:None	35 (12.2%)	41 (14.2%)	68 (23.6%)
	1:Mild	148 (51.4%)	146 (50.7%)	142 (49.3%)
	2:Moderate	89 (30.9%)	88 (30.6%)	67 (23.3%)
	3:Severe	14 (4.9%)	10 (3.5%)	8 (2.8%)
	4:Very Severe	2 (0.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
	Mean±sd	1.3±0.8	1.3±0.8	1.1±0.8
	Median	1.0	1.0	1.0
	(Min,Max)	(0,4)	(0,4)	(0,4)

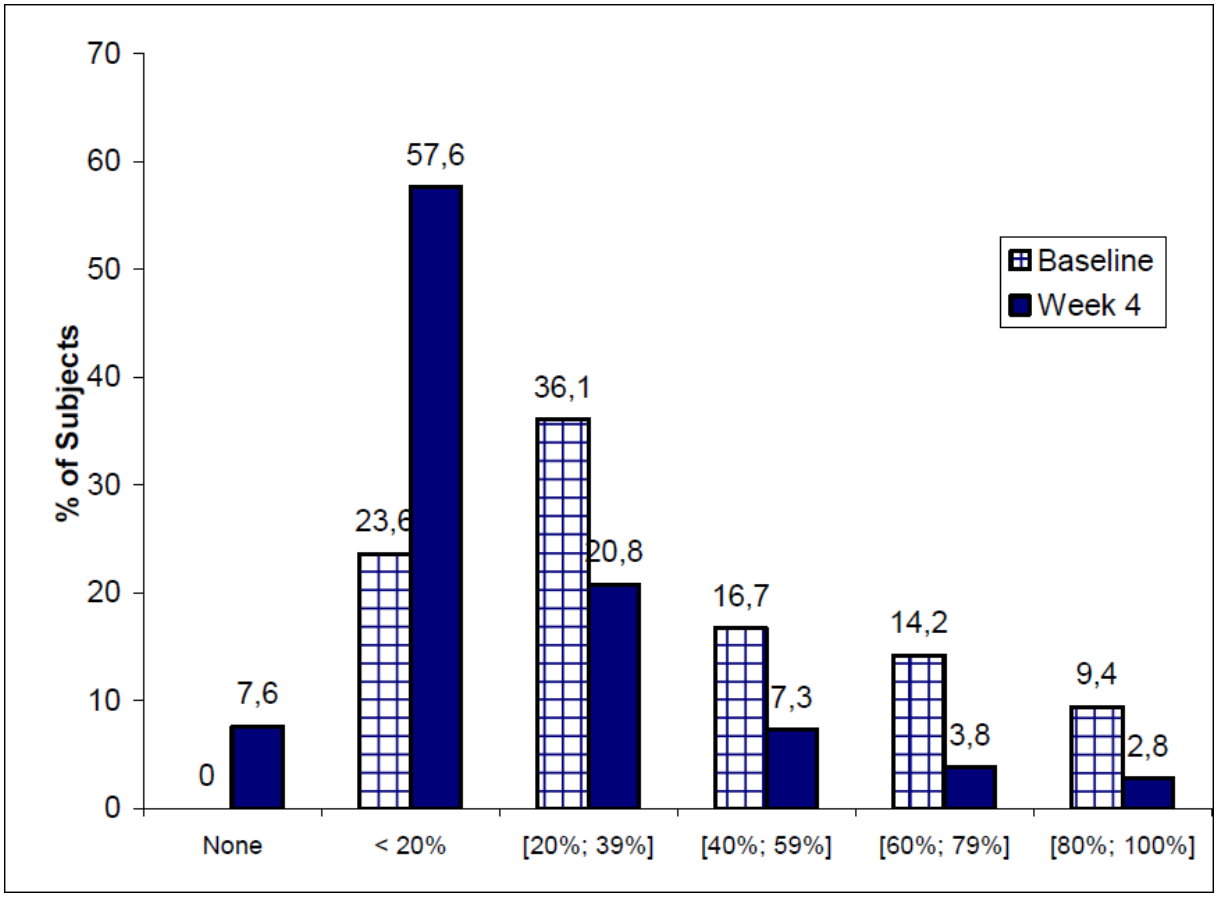
総括報告書（5.3.5.1-10）Table 14から引用

d) 頭皮の病変面積の割合

導入フェーズのITTを対象とした、頭皮病変面積の割合を図 2.7.6-17に示した。

頭皮病変面積割合が20%未満である被験者の割合は、導入フェーズ開始時では23.6%（68/288例）、導入フェーズ4週後では57.6%（166/288例）であった。また、導入フェーズ4週後には、7.6%（22/288例）の被験者が頭皮の病変が消失した。

図 2.7.6-17 導入フェーズの頭皮病変面積の割合（ITT-LOCF解析対象集団）



総括報告書（5.3.5.1-10）Figure 3から引用

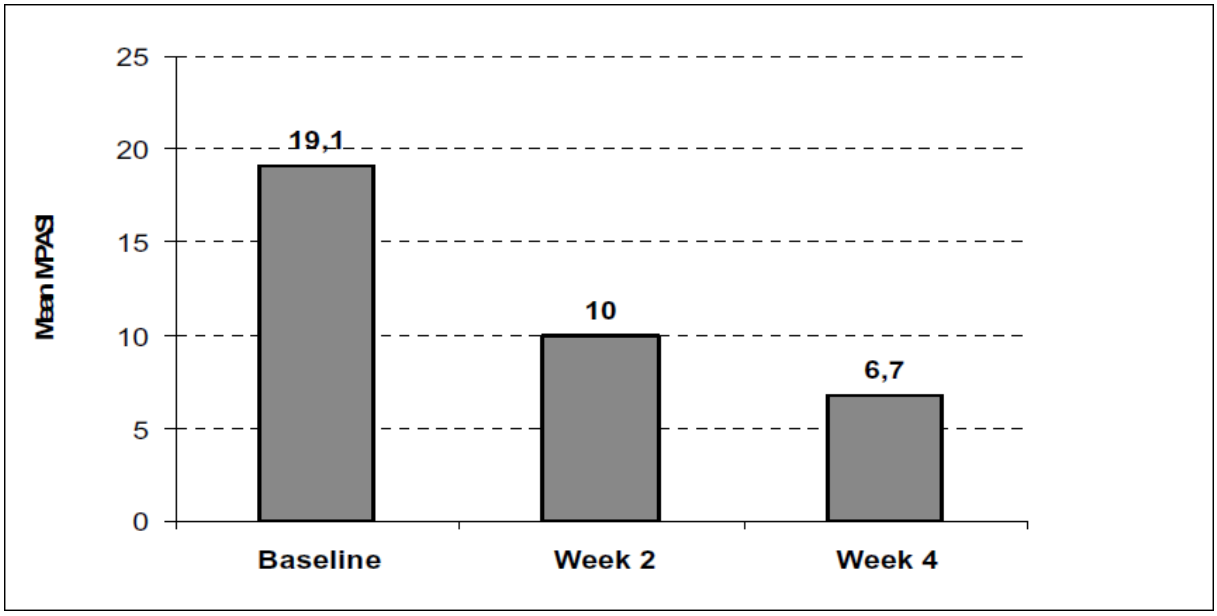
e) mPASI

導入フェーズのITTを対象としたmPASIを図 2.7.6-18に示した。

導入フェーズ開始時及び導入フェーズ4週後のmPASI（平均±標準偏差）は、19.1 ± 10.9から6.7 ± 7.2に改善した。

mPASIが75%以上改善した被験者の割合は、導入フェーズ2週後で24.0%（69/288例）、導入フェーズ4週後で49.7%（143/288例）であった。

図 2.7.6-18 導入フェーズのmPASI（ITT）



総括報告書（5.3.5.1-10）Figure 4から引用

2) 維持フェーズ

a) 初回再発割合

ITTの初回再発の割合を表 2.7.6-263に、再発しなかった被験者の割合の経時推移を図 2.7.6-19に示した。

再発が認められた被験者の割合は、すべてのvisitで、GK664S群で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 2.7.6-263 初回再発の割合（ITT*）

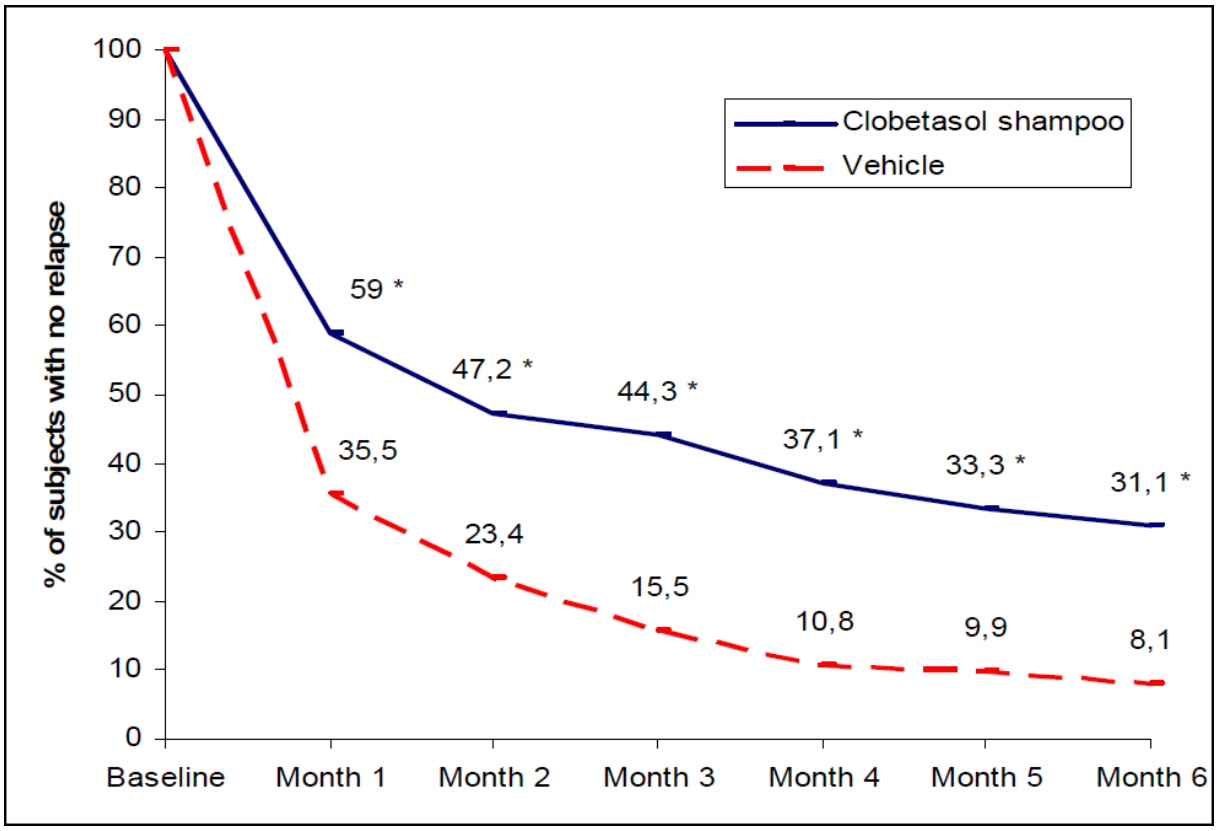
		Clobetasol shampoo	Vehicle	p-value(1)
維持フェーズ開始時	**N**	106 (100.0%)	111 (100.0%)	NA
	No relapse	106 (100.0%)	111 (100.0%)	
維持フェーズ4週後	**N**	105 (100.0%)	110 (100.0%)	<.001
	No relapse	62 (59.0%)	39 (35.5%)	
	Relapse	43 (41.0%)	71 (64.5%)	
維持フェーズ8週後	**N**	106 (100.0%)	111 (100.0%)	<.001
	No relapse	50 (47.2%)	26 (23.4%)	
	Relapse	56 (52.8%)	85 (76.6%)	
維持フェーズ12週後	**N**	106 (100.0%)	110 (100.0%)	<.001
	No relapse	47 (44.3%)	17 (15.5%)	
	Relapse	59 (55.7%)	93 (84.5%)	
維持フェーズ16週後	**N**	105 (100.0%)	111 (100.0%)	<.001
	No relapse	39 (37.1%)	12 (10.8%)	
	Relapse	66 (62.9%)	99 (89.2%)	
維持フェーズ20週後	**N**	105 (100.0%)	111 (100.0%)	<.001
	No relapse	35 (33.3%)	11 (9.9%)	
	Relapse	70 (66.7%)	100 (90.1%)	
維持フェーズ24週後	**N**	106 (100.0%)	111 (100.0%)	<.001
	No relapse	33 (31.1%)	9 (8.1%)	
	Relapse	73 (68.9%)	102 (91.9%)	

(1) Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by analysis-center

(*) Subjects who prematurely discontinued before the time of 1st relapse were considered as Relapse at following visit

総括報告書（5.3.5.1-10）Table15から引用

図 2.7.6-19 再発しなかった被験者の割合の経時推移（ITT#）



* p< .001 at all timepoints
# Subjects who prematurely discontinued before the time of 1st relapse were considered as Relapse at following visit
総括報告書（5.3.5.1-10）Figure 5から引用

b) 再発回数

ITTの再発回数を表 2.7.6-264に示した。

維持フェーズの間（24週間）、再発回数が0回又は1回の被験者の割合は、GK664S群では57.5%（61/106例）であり、プラセボ群の30.6%（34/111例）と比較して、統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$）。

表 2.7.6-264 再発回数（ITT*）

	Clobetasol shampoo N=106	Vehicle N=111	p-value(1)
0: Zero Relapse	33 (31.1%)	9 (8.1%)	0.001
1: One Relapse	28 (26.4%)	25 (22.5%)	
2: Two Relapses	10 (9.4%)	28 (25.2%)	
3: Three Relapses	8 (7.5%)	20 (18.0%)	
4: Two consecutive Relapses	27 (25.5%)	29 (26.1%)	

(1) Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by analysis-center
(*) Subjects who prematurely discontinued before the time of 1st relapse are considered as Relapse at following visit
総括報告書（5.3.5.1-10）Table 16から引用

c) 初回再発時の有効性評価項目

ITTを対象とした、初回再発時の有効性評価項目を表 2.7.6-265に示した。

初回再発時の各有効性評価項目の重症度は、GK664S群及びプラセボ群ともに、中等度である被験者の割合が最も多く、GSSが83.8%（57/68例）及び89.7%（87/97例）、そう痒が51.5%（35/68例）及び52.6%（51/97例）、紅斑が57.4%（39/68例）及び54.6%（53/97例）、鱗屑が57.4%（39/68例）及び64.9%（63/97例）、浸潤/肥厚が64.7%（44/68例）及び67.0%（65/97例）であった。

初回再発時の頭皮病変面積割合が20%未満である被験者の割合は、GK664S群では44.1%（30/68例）、プラセボ群では28.9%（28/97例）であった。

初回再発時のmPASI（平均±標準偏差）は、GK664S群で11.9 ± 7.5、プラセボ群で13.5 ± 8.3であった。

表 2.7.6-265 初回再発時の有効性評価項目（ITT）

		Clobetasol shampoo N=68	Vehicle N=97
GSS	3:Moderate	57 (83.8%)	87 (89.7%)
	4:Severe	11 (16.2%)	10 (10.3%)
	Mean±sd	3.2±0.4	3.1±0.3
	Median	3.0	3.0
	(Min,Max)	(3,4)	(3,4)
Erythema	0:None	1 (1.5%)	-
	1:Mild	9 (13.2%)	13 (13.4%)
	2:Moderate	39 (57.4%)	53 (54.6%)
	3:Severe	17 (25.0%)	30 (30.9%)
	4:Very Severe	2 (2.9%)	1 (1.0%)
	Mean±sd	2.1±0.7	2.2±0.7
	Median	2.0	2.0
	(Min,Max)	(0,4)	(1,4)
Scaling	1:Mild	3 (4.4%)	4 (4.1%)
	2:Moderate	39 (57.4%)	63 (64.9%)
	3:Severe	24 (35.3%)	29 (29.9%)
	4:Very Severe	2 (2.9%)	1 (1.0%)
	Mean±sd	2.4±0.6	2.3±0.6
	Median	2.0	2.0
	(Min,Max)	(1,4)	(1,4)
Plaque thickening	0:None	1 (1.5%)	2 (2.1%)
	1:Mild	12 (17.6%)	14 (14.4%)
	2:Moderate	44 (64.7%)	65 (67.0%)
	3:Severe	11 (16.2%)	14 (14.4%)
	4:Very Severe	-	2 (2.1%)
	Mean±sd	2.0±0.6	2.0±0.7
	Median	2.0	2.0
	(Min,Max)	(0,3)	(0,4)
Extent of the disease	1: <20%	30 (44.1%)	28 (28.9%)
	2: [20% ; 39%]	27 (39.7%)	49 (50.5%)
	3: [40% ; 59%]	7 (10.3%)	9 (9.3%)
	4: [60% ; 79%]	2 (2.9%)	9 (9.3%)
	5: [80% ; 100%]	2 (2.9%)	2 (2.1%)
	Mean±sd	1.8±1.0	2.1±1.0
	Median	2.0	2.0
	(Min,Max)	(1,5)	(1,5)
MPASI	Mean±sd	11.9±7.5	13.5±8.3
	Median	12.0	12.0
	(Min,Max)	(2,50)	(4,50)
Pruritus	0:None	9 (13.2%)	7 (7.2%)
	1:Mild	20 (29.4%)	26 (26.8%)
	2:Moderate	35 (51.5%)	51 (52.6%)
	3:Severe	4 (5.9%)	13 (13.4%)
	Mean±sd	1.5±0.8	1.7±0.8
	Median	2.0	2.0
	(Min,Max)	(0,3)	(0,3)

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 17から引用

(3) その他の評価項目

1) DLQI

導入フェーズのDLQIを表 2.7.6-266に示した。DLQI（平均±標準偏差）は、導入フェーズ開始時で7.0 ± 4.9、導入フェーズ4週後で3.2 ± 3.2であった。DLQIが6から30 (Moderate、Very large又はExtremely large effect）である被験者の割合は、導入フェーズ開始時で54.4%（154/283例）、導入フェーズ4週後で18.3%（49/268例）であった。

導入フェーズのDLQIの下位尺度を表 2.7.6-267に示した。DLQIの下位尺度「Daily activities」が0から1（No effect）である被験者の割合は、導入フェーズ開始時で54.8%（155/283例）、導入フェーズ4週後で85.8%（230/268例）であった。また、DLQIの下位尺度「Symptoms and feelings」が0から1（No effect）である被験者の割合は、導入フェーズ開始時で14.5%（41/283例）、導入フェーズ4週後で61.2%（164/268例）であった。

表 2.7.6-266 導入フェーズのDLQI（観察データ）

	Clobetasol shampoo	
	Baseline N=283	**Endpoint N=268**
0-1: No effect at all on patient's life	22 (7.8%)	94 (35.1%)
2-5: Small effect on patient's life	107 (37.8%)	125 (46.6%)
6-10: Moderate effect on patient's life	99 (35.0%)	40 (14.9%)
11-20: Very large effect on patient's life	49 (17.3%)	9 (3.4%)
21-30: Extremely large effect on patient's life	6 (2.1%)	-
Mean±sd	7.0±4.9	3.2±3.2
Median	6.0	2.0
(Min,Max)	(0,27)	(0,17)

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 18から引用

表 2.7.6-267 導入フェーズのDLQIの下位尺度（観察データ）

		Clobetasol shampoo	
		Baseline N=283	**Endpoint N=268**
Daily activities	**0-1: No effect at all on patient's life**	155 (54.8%)	230 (85.8%)
	1-5: Small effect on patient's life	124 (43.8%)	38 (14.2%)
	5-10: Moderate effect on patient's life	4 (1.4%)	-
Leisure	**0-1: No effect at all on patient's life**	235 (83.0%)	255 (95.1%)
	1-5: Small effect on patient's life	44 (15.5%)	13 (4.9%)
	5-10: Moderate effect on patient's life	4 (1.4%)	-
Personal relationships	**0-1: No effect at all on patient's life**	244 (86.2%)	251 (93.7%)
	1-5: Small effect on patient's life	36 (12.7%)	17 (6.3%)
	5-10: Moderate effect on patient's life	3 (1.1%)	-
Symptoms and feelings	**0-1: No effect at all on patient's life**	41 (14.5%)	164 (61.2%)
	1-5: Small effect on patient's life	215 (76.0%)	103 (38.4%)
	5-10: Moderate effect on patient's life	27 (9.5%)	1 (0.4%)
Treatment	**0-1: No effect at all on patient's life**	248 (87.6%)	251 (93.7%)
	1-5: Small effect on patient's life	35 (12.4%)	17 (6.3%)
Work and school	**0-1: No effect at all on patient's life**	259 (91.5%)	263 (98.1%)
	1-5: Small effect on patient's life	24 (8.5%)	5 (1.9%)

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 19から引用

2) 導入フェーズ終了時の被験者満足度アンケート

導入フェーズ終了時の被験者満足度アンケートを表 2.7.6-268及び表 2.7.6-269に示した。導入フェーズでは、被験者の92.8%（246/265例）が本治験薬の使い心地がよい、91.7%（243/265例）が本治療を日常生活に取り入れやすい、86.4%（229/265例）が副作用に悩まないと回答した。また、被験者の80.6%（200/248例）が前治療と比較して本治療を好む、86.5%（225/260例）が本治験薬をもう一度使用したいと回答した。

表 2.7.6-268 導入フェーズ終了時の被験者満足度アンケート（観察データ）

The treatment leaves your hair manageable (easy to comb, not electric…) **N = 264**	Strongly agree	109 (41.3%)
	Agree	126 (47.7%)
	Disagree	28 (10.6%)
	Strongly disagree	1 (0.4%)
The treatment lathers and cleans hair as well as regular shampoo **N = 265**	Strongly agree	139 (52.5%)
	Agree	113 (42.6%)
	Disagree	13 (4.9%)
The treatment gives a good look to your hair after use **N = 264**	Strongly agree	81 (30.7%)
	Agree	157 (59.5%)
	Disagree	24 (9.1%)
	Strongly disagree	2 (0.8%)
The treatment makes your hair pleasant to touch **N = 264**	Strongly agree	90 (34.1%)
	Agree	153 (58.0%)
	Disagree	20 (7.6%)
	Strongly disagree	1 (0.4%)
The treatment does not dry out hair **N = 265**	Strongly agree	94 (35.5%)
	Agree	136 (51.3%)
	Disagree	29 (10.9%)
	Strongly disagree	6 (2.3%)
The treatment is pleasant to use **N = 265**	Strongly agree	82 (30.9%)
	Agree	164 (61.9%)
	Disagree	17 (6.4%)
	Strongly disagree	2 (0.8%)
The study treatment is easy to incorporate in your daily routine **N = 265**	Strongly agree	99 (37.4%)
	Agree	144 (54.3%)
	Disagree	20 (7.5%)
	Strongly disagree	2 (0.8%)
How bothered were you by the treatment side effects? **N = 265**	Not bothered at all	229 (86.4%)
	Bothered somewhat	26 (9.8%)
	Bothered	8 (3.0%)
	Bothered a great deal	2 (0.8%)
How satisfied are you with the treatment effectiveness? **N = 265**	Very satisfied	100 (37.7%)
	Satisfied	84 (31.7%)
	Somewhat satisfied	55 (20.8%)
	Not satisfied	26 (9.8%)
How do you feel about yourself, since starting your treatment? **N = 264**	Much better	83 (31.4%)
	A lot better	69 (26.1%)
	A little better	105 (39.8%)
	Worst	7 (2.7%)
OVERALL, ARE YOU SATISFIED WITH THE TREATMENT? **N = 265**	Very satisfied	93 (35.1%)
	Satisfied	90 (34.0%)
	Somewhat satisfied	60 (22.6%)
	Not satisfied	22 (8.3%)

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 20から引用

表 2.7.6-269 導入フェーズ終了時の被験者満足度アンケートー前治療との比較（観察データ）

Have you use any other medication to treat your scalp psoriasis in the past? **N = 262**	Yes	237 (90.5%)
	No	25 (9.5%)
Steroids **N = 265**	Yes	112 (42.3%)
	No	153 (57.7%)
Vitamin D derivatives **N = 265**	Yes	38 (14.3%)
	No	227 (85.7%)
Tar shampoo **N = 265**	Yes	181 (68.3%)
	No	84 (31.7%)
Anthralin **N = 265**	Yes	4 (1.5%)
	No	261 (98.5%)
Salicylic Acid **N = 265**	Yes	67 (25.3%)
	No	198 (74.7%)
Other **N = 265**	Yes	66 (24.9%)
	No	199 (75.1%)
Overall, how satisfied were you with these previous treatments? **N = 249**	Very satisfied	27 (10.8%)
	Satisfied	86 (34.5%)
	Dissatisfied	116 (46.6%)
	Very dissatisfied	20 (8.0%)
Compared to these medications you used in the past, this study treatment is: **N = 248**	Much better	142 (57.3%)
	Slightly better	58 (23.4%)
	Same	28 (11.3%)
	Slightly worse	18 (7.3%)
	Much worse	2 (0.8%)
Finally, would you like to use the study treatment again? **N= 260**	Yes	225 (86.5%)
	No	35 (13.5%)

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 21から引用

3) 維持フェーズ終了時の被験者満足度アンケート

維持フェーズの最終評価時の患者満足度を表 2.7.6-270に示した。

維持フェーズでは、GK664S群の84.8%（78/92例）及びプラセボ群の84.9%（79/93例）が副作用に悩まない、GK664S群の92.4%（85/92例）及びプラセボ群の84.9%（79/93例）が1日1回の初期治療と1週間に2回の維持療法を日常生活に取り入れやすいと回答した。

また、GK664S群の73.6%（67/91例）及びプラセボ群の60.4%（55/91例）が再発を避けるための本治療に満足する、GK664S群の68.5%（61/89例）及びプラセボ群の65.4%（53/81例）が再発を避けるためなら本治療を6カ月間～1年間続けてもいいと回答した。

表 2.7.6-270 維持フェーズ終了時の被験者満足度アンケート（観察データ）

		Clobetasol shampoo	Vehicle	p-value(1)
The treatment regimen (initial daily treatment followed by a twice weekly application) is easy to incorporate in your daily routine.	N	92 (100.0%)	93 (100.0%)	0.130
	Strongly agree	45 (48.9%)	38 (40.9%)	
	Agree	40 (43.5%)	41 (44.1%)	
	Disagree	6 (6.5%)	14 (15.1%)	
	Strongly disagree	1 (1.1%)	-	
How bothered were you by the treatment side effects?	N	92 (100.0%)	93 (100.0%)	0.976
	Not bothered at all	78 (84.8%)	79 (84.9%)	
	Bothered somewhat	10 (10.9%)	10 (10.8%)	
	Bothered	3 (3.3%)	3 (3.2%)	
	Bothered a great deal	1 (1.1%)	1 (1.1%)	
How satisfied are you with the treatment effectiveness?	N	92 (100.0%)	93 (100.0%)	0.308
	Very satisfied	29 (31.5%)	23 (24.7%)	
	Satisfied	28 (30.4%)	31 (33.3%)	
	Somewhat satisfied	21 (22.8%)	24 (25.8%)	
	Not satisfied	14 (15.2%)	15 (16.1%)	
How do you feel about yourself, since starting your treatment?	N	90 (100.0%)	90 (100.0%)	0.086
	Much better	25 (27.8%)	19 (21.1%)	
	A lot better	28 (31.1%)	26 (28.9%)	
	A little better	31 (34.4%)	37 (41.1%)	
	Worst	6 (6.7%)	8 (8.9%)	
Overall, how satisfied were you with the treatment to avoid symptom reoccurring?	N	91 (100.0%)	91 (100.0%)	0.016
	Very satisfied	24 (26.4%)	17 (18.7%)	
	Satisfied	43 (47.3%)	38 (41.8%)	
	Somewhat satisfied	16 (17.6%)	20 (22.0%)	
	Not satisfied	8 (8.8%)	16 (17.6%)	
Would you say that this regiment (initial daily followed by a twice weekly application) is enough to get your scalp psoriasis under control?	N	92 (100.0%)	92 (100.0%)	0.001
	Yes	55 (59.8%)	34 (37.0%)	
	No	37 (40.2%)	58 (63.0%)	
How long would you be willing to maintain this treatment to avoid symptom reoccuring?	N	89 (100.0%)	81 (100.0%)	0.240
	1 month	14 (15.7%)	21 (25.9%)	
	3 months	14 (15.7%)	7 (8.6%)	
	6 months	12 (13.5%)	14 (17.3%)	
	1 year	49 (55.1%)	39 (48.1%)	
Would you prefer a twice weekly treatment for a long period (mke in this study) instead of daily treatment only when symptoms reoccur?	N	89 (100.0%)	91 (100.0%)	0.017
	Yes	60 (67.4%)	46 (50.5%)	
	No	21 (23.6%)	32 (35.2%)	
	No opinion	8 (9.0%)	13 (14.3%)	
Finally, would you like to continue treating your scalp psoriasis the same way?	N	91 (100.0%)	91 (100.0%)	0.018
	Yes	67 (73.6%)	52 (57.1%)	
	No	24 (26.4%)	39 (42.9%)	

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 22から引用

2.7.6.14.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

維持フェーズに移行した被験者の、GK664Sの投与期間を表 2.7.6-271に、投与日数を表 2.7.6-272に、投与量を表 2.7.6-273に示した。

GK664Sの投与期間（平均±標準偏差）は、GK664S群で167 ± 49.7日、プラセボ群で152 ± 51.3日であり、GK664Sの投与日数（平均±標準偏差）は、GK664S群で80.5 ± 21.5日、プラセボ群で60.3 ± 24.6日であった。

GK664Sの投与量（平均±標準偏差）は、GK664S群で517.6 ± 234.1 mL、プラセボ群で332.8 ± 185.0 mLであり、1日あたりの投与量（平均）は、GK664S群で6.43 mL、プラセボ群で5.52 mLであった。

表 2.7.6-271 GK664Sの投与期間（安全性解析対象集団）

	Clobetasol shampoo	Vehicle	Total
N	106	111	217
Mean±sd	167±49.7	152±51.3	159±51
Median	194	181	189
(Min,Max)	(58,251)	(36,238)	(36,251)

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 23から引用

表 2.7.6-272 GK664Sの投与日数（安全性解析対象集団）

	Clobetasol shampoo	Vehicle	Total
N	106	111	217
Mean±sd	80.5±21.5	60.3±24.6	70.2±25.2
Median	76	56	71
(Min,Max)	(36,136)	(13,113)	(13,136)

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 24から引用

表 2.7.6-273 GK664Sの投与量（安全性解析対象集団）

		Clobetasol shampoo	Vehicle
Subject		106	110
Weight estimate	**Mean±sd**	517.6±234.1	332.8±185.0
	Median	507.7	304.5
	(Min,Max)	(84.8,1256)	(26.2,938.4)

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 25から引用

(2) 有害事象

有害事象の因果関係は、「Definitely unrelated」、「Unlikely」、「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」の5分類とした。「Possible」、「Probable」及び「Definitely related」の有害事象を因果関係が否定できない事象とした。症例報告書に記載された有害事象は、MedDRA 8.1を用いてPT及びSOCに読み替えた。なお、各症状はPT及びSOCを用いて集計、解析した。

1) 導入フェーズ

導入フェーズの有害事象の発現状況を表 2.7.6-274に、器官別・症状別の有害事象の集計を表 2.7.6-275に示した。

導入フェーズでは、安全性を評価した288例のうち14.6%（42/288例）に58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2.1%（6/288例）に認められ、skin Burning sensationが1.4%（4/288例）、skin discomfortが0.7%（2/288例）、hair colour changesが0.3%（1/288例）の被験者に発現した。中等度のskin Burning sensationの1例及びskin discomfortの2例を除き、その他の因果関係が否定できない有害事象の重症度は軽度であった。

比較的よくみられる有害事象（発現率2%以上）としてnasopharyngitisが4.2%（12/288例）認められたが、いずれも重症度は軽度であり、因果関係は否定された。

高度の有害事象として、influenza、pneumonia、tendon injury、intervertebral disc protrusion、aortic aneurysm ruptureがそれぞれ1例認められたが、いずれも因果関係が否定された。その他の有害事象は、いずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.6-274 導入フェーズの有害事象の発現状況

	Clobetasol shampoo N=288		
	n events	n subj.*	% subj.
All AEs	58	42	14.6
Related AES	7	6	2.1
All Dermatologic AES	11	9	3.1
Related Dermatologic AES	7	6	2.1
All Serious AES	3	3	1.0
Deaths	1	1	0.3
All AEs Leading to Discontinuation	1	1	0.3

Related = possibly, probably or definitely related

* Subjects with at least one event.

Numbers in columns cannot be added because a given Subject may have reported more than one AE.

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 26から引用

表 2.7.6-275 導入フェーズの器官別・症状別の有害事象の集計

	Total (N=288)			
	All Adverse Events		Related Adverse Events	
	n subj.*	% subj.	n subj.*	% subj.
ANY ADVERSE EVENT	42	14.6	6	2.1
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	1	0.3	0	0
vertigo	1	0.3	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	6	2.1	0	0
diarrhoea	2	0.7	0	0
gastritis	1	0.3	0	0
gastroenteritis	2	0.7	0	0
gastrooesophageal reflux disease	1	0.3	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2	0.7	0	0
fatigue	1	0.3	0	0
influenza like illness	1	0.3	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	24	8.3	0	0
gastroenteritis viral	1	0.3	0	0
influenza	2	0.7	0	0
lice infestation	1	0.3	0	0
nasopharyngitis	12	4.2	0	0
pneumonia	1	0.3	0	0
rhinitis	1	0.3	0	0
sinusitis	2	0.7	0	0
upper respiratory tract infection	3	1.0	0	0
urinary tract infection	1	0.3	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1	0.3	0	0
tendon injury	1	0.3	0	0
INVESTIGATIONS	1	0.3	0	0
electrocardiogram abnormal	1	0.3	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1	0.3	0	0
hypercholesterolaemia	1	0.3	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	7	2.4	0	0
back pain	1	0.3	0	0
intervertebral disc protrusion	1	0.3	0	0
metatarsalgia	1	0.3	0	0
myalgia	1	0.3	0	0
neck pain	2	0.7	0	0
tendonitis	1	0.3	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2	0.7	0	0
dizziness	1	0.3	0	0
migraine	1	0.3	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1	0.3	0	0
pharyngolaryngeal pain	1	0.3	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	9	3.1	6	2.1
alopecia	1	0.3	0	0
dermatitis	1	0.3	0	0
dermatitis contact	1	0.3	0	0
hair colour changes	1	0.3	1	0.3
psoriasis	1	0.3	0	0
skin Burning sensation	4	1.4	4	1.4
skin discomfort	2	0.7	2	0.7
VASCULAR DISORDERS	1	0.3	0	0
aortic aneurysm rupture	1	0.3	0	0

* Subjects with at least one event.
Numbers in columns cannot be added because a given Subject may have reported more than one AE.
A Subject was counted once per SOC and once per preferred term even if one occurrence of an event was reported within a SOC or preferred term.
総括報告書（5.3.5.1-10）「14.3.2. Adverse Events」 Table 23及び24から改変

2) 維持フェーズ

維持フェーズの有害事象の発現状況を表 2.7.6-276に、器官別・症状別の有害事象の集計を表 2.7.6-277に、比較的よくみられる有害事象（発現率2%以上）を表 2.7.6-278に、重症度別・症状別の因果関係が否定できない有害事象の集計を表 2.7.6-279に示した。

維持フェーズでは、安全性を評価した217例のうち44.2%（96/217例）に154件の有害事象が認められた。GK664S群では43.4%（46/106例）に57件、プラセボ群では45.0%（50/111例）に97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、5.1%（11/217例）の被験者に発現し、投与群ごとの発現割合は、GK664S群で4.7%（5/106例）、プラセボ群で5.4%（6/111例）であった。因果関係が否定できない有害事象として、GK664S群では高度の「Asthma（喘息）」、軽度の「Eczema（湿疹）」、「Headache（頭痛）」、「Hypotrichosis（貧毛症）」、「Tinea versicolour（癜風）」がそれぞれ0.9%（1/106例）ずつ、プラセボ群では中等度の「Erythema（紅斑）」、「Otitis externa（外耳炎）」、「Skin discomfort（皮膚不快感）」、軽度の「Hypotrichosis（貧毛症）」、「Blood cortisol increased（血中コルチゾール増加）」、「Skin burning sensation（皮膚灼熱感）」がそれぞれ0.9%（1/111例）の被験者に認められた。

もっともよく見られた有害事象は「Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）」であり、GK664S群で9.4%（10/106例）、プラセボ群で9.0%（10/111例）に認められた。ついで多く見られたのは、GK664S群で「Upper respiratory tract infection（上気道感染）」が3.8%（4/106例）、プラセボ群で「Gastroenteritis（胃腸炎）」が5.4%（6/111例）であった。これらの有害事象の治験薬との因果関係は否定された。

高度の有害事象は、GK664S群で「prostate cancer（前立腺癌）」、「renal cell carcinoma stage unspecified（腎細胞癌、病期不明）」、「asthma（喘息）」、「hysterectomy（子宮摘出）」がそれぞれ0.9%（1/106例）、プラセボ群で「headache（頭痛）」が1.8%（2/111例）、「post-traumatic pain（外傷後疼痛）」、「upper limb fracture（上肢骨折）」がそれぞれ0.9%（1/111例）の被験者に認められた。GK664S群の「Asthma（喘息）」1例を除いて、他の高度の有害事象は、治験薬との因果関係が否定された。GK664S群の「Asthma（喘息）」1例は、治験薬との因果関係が否定できなかったものの、適切な処置により回復した（2.7.6.14.2.4 (3)3)参照）。その他の有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。

表 2.7.6-276 維持フェーズの有害事象の発現状況

	Clobetasol shampoo (N=106)			Vehicle (N=111)		
	n events	n subj.*	% subj.	n events	n subj.*	% subj.
All AEs	57	46	43.4	97	50	45.0
Related AES	5	5	4.7	6	6	5.4
All Dermatologic AES	8	7	6.6	10	10	9.0
Related Dermatologic AES	3	3	2.8	4	4	3.6
All Serious AES	2	2	1.9	6	5	4.5
All AEs Leading to Discontinuation	2	2	1.9	4	4	3.6

Related = possibly, probably or definitely related

* Subjects with at least one event.

Numbers in columns cannot be added because a given Subject may have reported more than one AE.

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 27から改変

表 2.7.6-277 維持フェーズの器官別・症状別の有害事象の集計

	All Adverse Events				Related Adverse Events			
	Clobetasol (N=106)		Vehicle (N=111)		Clobetasol (N=106)		Vehicle (N=111)	
	n subj.*	% subj.	n subj.*	% subj.	n subj.*	% subj.	n subj.*	% subj.
ANY ADVERSE EVENT	46	43.4	50	45.0	5	4.7	6	5.4
CARDIAC DISORDERS	2	1.9	1	0.9	0	0	0	0
cardiac flutter	1	0.9	0	0	0	0	0	0
tachycardia	1	0.9	0	0	0	0	0	0
angina pectoris	0	0	1	0.9	0	0	0	0
ENDOCRINE DISORDERS	1	0.9	0	0	0	0	0	0
hypothyroidism	1	0.9	0	0	0	0	0	0
EYE DISORDERS	1	0.9	0	0	0	0	0	0
conjunctivitis	1	0.9	0	0	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	3	2.8	14	12.6	0	0	0	0
gastroenteritis	2	1.9	6	5.4	0	0	0	0
gastrooesophageal reflux disease	1	0.9	0	0	0	0	0	0
abdominal hernia	0	0	1	0.9	0	0	0	0
abdominal pain	0	0	1	0.9	0	0	0	0
colitis ulcerative	0	0	1	0.9	0	0	0	0
dyspepsia	0	0	1	0.9	0	0	0	0
gastritis	0	0	1	0.9	0	0	0	0
inguinal hernia	0	0	1	0.9	0	0	0	0
nausea	0	0	4	3.6	0	0	0	0
toothache	0	0	1	0.9	0	0	0	0
vomiting	0	0	1	0.9	0	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1	0.9	3	2.7	0	0	0	0
influenza like illness	1	0.9	0	0	0	0	0	0
malaise	0	0	1	0.9	0	0	0	0
oedema peripheral	0	0	1	0.9	0	0	0	0
pyrexia	0	0	1	0.9	0	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	21	19.8	26	23.4	0	0	1	0.9
bronchitis	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
cystitis	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
gastroenteritis viral	1	0.9	0	0	0	0	0	0
influenza	1	0.9	5	4.5	0	0	0	0
nasopharyngitis	10	9.4	10	9.0	0	0	0	0
pneumonia	1	0.9	2	1.8	0	0	0	0
upper respiratory tract infection	4	3.8	4	3.6	0	0	0	0
urinary tract infection	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
viral upper respiratory tract infection	1	0.9	0	0	0	0	0	0
chronic sinusitis	0	0	1	0.9	0	0	0	0
otitis externa	0	0	1	0.9	0	0	1	0.9
otitis media	0	0	2	1.8	0	0	0	0
sinusitis	0	0	1	0.9	0	0	0	0
streptococcal infection	0	0	1	0.9	0	0	0	0
vaginal infection	0	0	1	0.9	0	0	0	0

* Subjects with at least one event.

Numbers in columns cannot be added because a given Subject may have reported more than one AE.

A Subject was counted once per SOC and once per preferred term even if one occurrence of an event was reported within a SOC or preferred term.

総括報告書（5.3.5.1-10）「14.7.3. Adverse Events」 Table 62及び63から改変

表 2.7.6-277 維持フェーズの器官別・症状別の有害事象の集計 （続き）

	All Adverse Events				Related Adverse Events			
	Clobetasol (N=106)		Vehicle (N=111)		Clobetasol (N=106)		Vehicle (N=111)	
	n subj.*	% subj.	n subj.*	% subj.	n subj.*	% subj.	n subj.*	% subj.
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	3	2.8	3	2.7	0	0	0	0
back injury	1	0.9	0	0	0	0	0	0
foot fracture	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
foreign body in eye	1	0.9	0	0	0	0	0	0
muscle strain	0	0	1	0.9	0	0	0	0
post-traumatic pain	0	0	1	0.9	0	0	0	0
upper limb fracture	0	0	1	0.9	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	2	1.9	5	4.5	0	0	0	0
back pain	1	0.9	0	0	0	0	0	0
psoriatic arthropathy	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
arthralgia	0	0	1	0.9	0	0	0	0
musculoskeletal pain	0	0	1	0.9	0	0	0	0
pain in extremity	0	0	2	1.8	0	0	0	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	3	2.8	2	1.8	0	0	0	0
basal cell carcinoma	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
prostate cancer	1	0.9	0	0	0	0	0	0
renal cell carcinoma stage unspecified	1	0.9	0	0	0	0	0	0
breast cancer	0	0	1	0.9	0	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	3	2.8	6	5.4	1	0.9	0	0
headache	2	1.9	4	3.6	1	0.9	0	0
transient ischaemic attack	1	0.9	0	0	0	0	0	0
dizziness	0	0	1	0.9	0	0	0	0
syncope	0	0	1	0.9	0	0	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	1	0.9	2	1.8	0	0	0	0
urinary incontinence	1	0.9	0	0	0	0	0	0
haematuria	0	0	1	0.9	0	0	0	0
renal failure	0	0	1	0.9	0	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	4	3.8	3	2.7	1	0.9	0	0
asthma	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0
pharyngolaryngeal pain	3	2.8	0	0	0	0	0	0
respiratory tract congestion	1	0.9	0	0	0	0	0	0
cough	0	0	1	0.9	0	0	0	0
nasal congestion	0	0	2	1.8	0	0	0	0

* Subjects with at least one event.

Numbers in columns cannot be added because a given Subject may have reported more than one AE.

A Subject was counted once per SOC and once per preferred term even if one occurrence of an event was reported within a SOC or preferred term.

総括報告書（5.3.5.1-10）「14.7.3. Adverse Events」 Table 62及び63から改変

表 2.7.6-277 維持フェーズの器官別・症状別の有害事象の集計 （続き）

	All Adverse Events				Related Adverse Events			
	Clobetasol (N=106)		Vehicle (N=111)		Clobetasol (N=106)		Vehicle (N=111)	
	n subj.*	% subj.	n subj.*	% subj.	n subj.*	% subj.	n subj.*	% subj.
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	6	5.7	9	8.1	3	2.8	4	3.6
eczema	1	0.9	1	0.9	1	0.9	0	0
folliculitis	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
hypotrichosis	1	0.9	1	0.9	1	0.9	1	0.9
Pruritus	1	0.9	0	0	0	0	0	0
psoriasis	1	0.9	0	0	0	0	0	0
skin Burning sensation	1	0.9	1	0.9	0	0	1	0.9
tinea versicolour	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0
dermal cyst	0	0	1	0.9	0	0	0	0
ecchymosis	0	0	2	1.8	0	0	0	0
Erythema	0	0	1	0.9	0	0	1	0.9
skin discomfort	0	0	1	0.9	0	0	1	0.9
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
hysterectomy	1	0.9	0	0	0	0	0	0
dental prosthesis placement	0	0	1	0.9	0	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
hypertension	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	0	0	1	0.9	0	0	1	0.9
blood cortisol increased	0	0	1	0.9	0	0	1	0.9
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0	0	1	0.9	0	0	0	0
hypercholesterolaemia	0	0	1	0.9	0	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	0	0	2	1.8	0	0	0	0
benign prostatic hyperplasia	0	0	1	0.9	0	0	0	0
vulvovaginal dryness	0	0	1	0.9	0	0	0	0

* Subjects with at least one event.

Numbers in columns cannot be added because a given Subject may have reported more than one AE.

A Subject was counted once per SOC and once per preferred term even if one occurrence of an event was reported within a SOC or preferred term.

総括報告書（5.3.5.1-10）「14.7.3. Adverse Events」 Table 62及び63から改変

表 2.7.6-278 維持フェーズの比較的よくみられる有害事象（発現率2%以上）

	Clobetasol (N=106)		Vehicle (N=111)	
	n subj.*	% subj.	n subj.*	% subj.
Gastroenteritis	2	1.9	6	5.4
Headache	2	1.9	4	3.6
Influenza	1	0.9	5	4.5
Nasopharyngitis	10	9.4	10	9.0
Pharyngolaryngeal pain	3	2.8	0	0
Upper respiratory tract infection	4	3.8	4	3.6
Nausea	0	0	4	3.6

* Subjects with at least one event.

Numbers in columns cannot be added because a given Subject may have reported more than one AE.

総括報告書（5.3.5.1-10） Table 28から改変

表 2.7.6-279 維持フェーズの重症度別・症状別の因果関係が否定できない有害事象の集計

	Clobetasol (N=106)		Vehicle (N=111)	
	Mild	Severe	Mild	Moderate
SUBJECT WITH AE	**4 (3.8%)**	**1 (0.9%)**	**3 (2.7%)**	**3 (2.7%)**
Headache	1 (0.9%)	0	0	0
Asthma	0	1 (0.9%)	0	0
Eczema	1 (0.9%)	0	0	0
Hypotrichosis	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0
Tinea versicolour	1 (0.9%)	0	0	0
Erythema	0	0	0	1 (0.9%)
Skin Burning sensation	0	0	1 (0.9%)	0
Skin discomfort	0	0	0	1 (0.9%)
Otitis externa	0	0	0	1 (0.9%)
Blood cortisol increased	0	0	1 (0.9%)	0

Subjects with at least one event.
Numbers in columns cannot be added because a given Subject may have reported more than one AE.
総括報告書（5.3.5.1-10）Table 31から改変

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

1) 死亡

本治験では、導入フェーズで「Aortic aneurysm rupture（大動脈瘤破裂）」が1例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。なお、維持フェーズでは、死亡例はみられなかった。

死亡例の詳細を以下に記載した。

【患者番号077：Aortic aneurysm rupture（大動脈瘤破裂）（医師記載名：RUPTURED AORTIC ANEURYSM）】

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
－	077 (Caucasian)	男性	5[redacted]	Aortic aneurysm rupture	17	－	Unlikely	高度	重篤	中止	死亡

投与期間	[redacted]～不明
治療歴	頭皮乾癬、高血圧、高コレステロール血症
併用薬	イルベサルタン、アトルバスタチン
死因	大動脈瘤の破裂
経過・処置	1日目：治験薬（Clobetasol）投与開始。 17日目：大動脈瘤破裂により死亡。

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）

2) その他の重篤な有害事象

a) 導入フェーズ

導入フェーズでは、その他の重篤な有害事象として「Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）」、「Pneumonia（肺炎）」が1例ずつ認められたが、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

導入フェーズの重篤な有害事象発現例の詳細を以下に記載した。

【患者番号019：Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）（医師記載名：HERNIATED DISK AGGRAVATION）】

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
－	019 (Caucasian)	女性	2[redacted]	Intervertebral disc protrusion	不明	不明	Definitely unrelated	高度	重篤	－	回復
投与期間	[redacted]～[redacted]										
治療歴	頭皮乾癬、体部乾癬、椎間板ヘルニア										
併用薬	モメタゾンフランカルボン酸エステル										
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（Clobetasol）投与開始。 28日目：治験薬の投与を中断。 29日目：被験者が、治験の継続を望まないことを治験責任医師に電話連絡。 78日目：被験者が終了来院。高度の椎間板ヘルニアの悪化により入院していたことを説明。被験者が詳細な情報提供を拒否したため、これ以上の情報を入手できなかった。 2007年初頭：後遺症なく回復したと判断。										

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060：Pneumonia（肺炎）（医師記載名：PNEUMONIA）】

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
－	060 (Caucasian)	男性	7[redacted]	Pneumonia	21	10	Unlikely	高度	重篤	－	回復
投与期間	[redacted]～[redacted]										
治療歴	頭皮乾癬、体部乾癬、高血圧、糖尿病、ヘルニア、不眠症、痛風										
併用薬	アロプリノール、ラミプリル、オキサゼパム、ゾピクロン、アセチルサリチル酸										
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（Clobetasol）投与開始。 21日目：高度の肺炎により入院。入院中の治療は以下のとおり。 －セフロキシム、アジスロマイシン、セフォタキシム、グルコン酸第一鉄、コレスチラミン、生理食塩液 30日目：後遺症なく回復し、退院。										

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）

b) 維持フェーズ

維持フェーズでは、その他の重篤な有害事象として、GK664S群では「Prostate cancer（前立腺癌）」、「Renal neoplasm（腎新生物）」が1例ずつ、プラセボ群では「Renal failure（腎不全）」、「Upper limb fracture（上肢骨折）」、「Syncope（失神）」、「Abdominal hernia（腹部ヘルニア）」、「Breast cancer（乳癌）」が1例ずつ認められたが、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

維持フェーズの重篤な有害事象発現例の詳細を以下に記載した。

【患者番号228：Prostate cancer（前立腺癌）（医師記載名：PROSTATE CANCER）】

投与群	患者番号 (人種)	性別	年齢 (歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
GK664S	228 (Caucasian)	男性	5[redacted]	Prostate cancer	27	8	Unlikely	高度	重篤	－	回復

投与期間	[redacted]～[redacted]
治療歴	頭皮乾癬、酒さ、不安発作、アレルギー、腸の問題
併用薬	ミノサイクリン、メトロニダゾール、パロキセチン塩酸塩水和物、フルチカゾン、メサラジン
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（Clobetasol）投与開始。 15日目：被験者はランダム化され、GK664S群に割り当てられた。 27日目：前立腺癌に伴う前立腺摘除のため入院。術前のPSA（prostate specific antigen：前立腺特異抗原）の値は5.7、グリソンスコアは10段階中の7であった。腫瘍は右葉中央側部、右葉前立腺突、左葉前立腺突に局在し、病期分類はT2a（腫瘍の浸潤が1葉の50%以下）であった。左葉神経温存前立腺摘除術を実施したが、合併症や余病は発現しなかった。入院中の治療は以下のとおり。 －麻酔薬、アセトアミノフェン・コデイン合剤、シプロフロキサシン、アセチルサリチル酸、モルヒネ、シルデナフィル 32日目：退院。 34日目：後遺症なく回復したと判断。

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293：Renal neoplasm（腎新生物）（医師記載名：MALIGNANT TUMOR OF LEFT KIDNEY）】

投与群	患者番号 (人種)	性別	年齢 (歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
GK664S	293 (Caucasian)	女性	7[redacted]	Renal neoplasm	215	－	Unlikely	高度	重篤	中止	未回復
投与期間	[redacted]～不明										
治療歴	頭皮乾癬、体部乾癬、骨減少症、高コレステロール血症										
併用薬	ロスバスタチン、カルシウムサプリメント、アセチルサリチル酸、カルシポトリオール										
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（Clobetasol）投与開始。 40日目：被験者はランダム化され、GK664S群に割り当てられた。 215日目：左腎の悪性腫瘍を診断される。 235日目：左腎摘除のため入院。左腎摘除に伴って低酸素症が発現。胸郭に肺血管紋理増加がみられ、肺炎と肺塞栓症に伴って非心臓性の肺水腫が認められた。血清中のアルブミンは非常に低値を示した。誤嚥性肺炎の所見は認められなかった。ドレナージにより改善。両足の腫脹を伴う末梢性浮腫が発現し、右大腿のわずかな不快感及び左手の腫脹をみられた。両足にラ音と捻髪音が認められた。 251日目：治験中止。肺炎予防のため抗生物質を、酸素飽和度を調整するため酸素とアルブミンを投与した。 254日目：退院。 280日目：未回復。経過観察中。										

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021：Renal failure（腎不全）（医師記載名：RENAL FAILURE）】

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	021 (Caucasian)	男性	6[redacted]	Renal failure	90	4	Unlikely	軽度	重篤	－	回復
投与期間	[redacted]～[redacted]										
治療歴	頭皮乾癬、体部乾癬、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、胃逆流、甲状腺機能低下症、潰瘍性大腸炎										
併用薬	バサルタン、フロセミド、メトラゾン、ビソプロロールフマル酸塩、アムロジピン、クロニジン、一硝酸イソソルビド、アトルバスタチン、インスリン、パントプラゾール、レボチロキシンナトリウム										
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（Clobetasol）投与開始。 15日目：被験者はランダム化され、プラセボ群に割り当てられた。 91日目：入院。軽度の腎不全と診断。塩化ナトリウムを治療薬として処方。結腸内視鏡検査により潰瘍性大腸炎の再燃が確認された。 93日目：後遺症なく回復し、退院。										

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073：Upper limb fracture（上肢骨折）（医師記載名：RIGHT ELBOW FRACTURE)】

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	073 (Caucasian)	女性	6[redacted]	Upper limb fracture	61	－	Unlikely	高度	重篤	中止	未回復
投与期間	[redacted]～[redacted]										
治療歴	頭皮乾癬、体部乾癬、糖尿病、高血圧、高脂血症、糖尿病性ニューロパチー、痛風										
前治療	タール、カルシポトリオール水和物／ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合剤、プレガバリン										
併用薬	メトホルミン、ガバペンチン、ラミプリル、アロプリノール、アトルバスタチン、カルシポトリオール、カルシポトリオール水和物／ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合剤										
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（Clobetasol）投与開始。 29日目：被験者はランダム化され、プラセボ群に割り当てられた。 61日目：氷上で事故に遭い、外傷に伴って入院。高度の右肘骨折と診断。顔面には多発性斑状出血が認められた。 62日目：開放骨折に対する外科的整復。治療は以下のとおり。 －アセトアミノフェン、塩酸ヒドロモルホン、セファゾリンナトリウム 65日目：退院。 91日目：本事象により、治験を中止。										

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101：Syncope（失神）（医師記載名：SYNCOPE)】

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	101 (Caucasian)	男性	8[redacted]	Syncope	167	7	Unlikely	中等度	重篤	－	回復
				Syncope	189	3	Unlikely	中等度	重篤	－	回復
投与期間	[redacted]～[redacted]										
治療歴	頭皮乾癬、糖尿病、高血圧、高脂血症、消化性潰瘍疾患、不整脈										
併用薬	ラニチジン、ロサルタンカリウム、アムロジピン、メトプロロール、アスピリン、シンバスタチン、ジゴキシン、インスリンリスプロ、ヒトインスリン										
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（Clobetasol）投与開始。 29日目：被験者はランダム化され、プラセボ群に割り当てられた。 167日目：インシュリンの大量摂取により中等度の失神が発現し、入院。特に治療なく一週間以内に退院。治験薬は、継続。 173日目：後遺症なく回復。 189日目：インシュリン投与により中等度の失神が再発現し、入院。血糖値は、1.9 mmol/Lまで低下していた。治験薬は、継続。 191日目：後遺症なく回復し、退院。										

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119：Abdominal hernia（腹部ヘルニア）（医師記載名：PERIABDOMINAL HERNIA）】

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	119 (Caucasian)	男性	6[redacted]	Abdominal hernia	66	6	Definitely unrelated	中等度	重篤	－	回復
投与期間	[redacted]～[redacted]										
治療歴	頭皮乾癬、慢性椎間板痛、胃食道逆流、ペニシリンアレルギー										
併用薬	アセトアミノフェン・コデイン合剤、アセトアミノフェン、ラニチジン										
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（Clobetasol）投与開始。 29日目：被験者はランダム化され、プラセボ群に割り当てられた。 66日目：腹部周辺が痛み、中等度の腹部ヘルニアと診断された。同日入院。治験薬は、継続。入院中の治療は以下のとおり。 －ペチジン塩酸塩、ジメンヒドリナート、メトロニダゾール、シプロフロキサシン 69日目：退院。 71日目：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309：Breast cancer（乳癌）（医師記載名：BREAST CANCER）】

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	309 (Hispanic)	女性	4[redacted]	Breast cancer	148	－	Unlikely	中等度	重篤	中止	未回復
投与期間	[redacted]～[redacted]										
治療歴	頭皮乾癬、体部乾癬										
併用薬	なし										
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの										
経過・処置	1日目：治験薬（Clobetasol）投与開始。 32日目：被験者はランダム化され、プラセボ群に割り当てられた。 148日目：乳癌と診断。乳癌の家族歴あり。同日、維持療法から1日1回投与に変更。 154日目：本事象により、治験中止。 157日目：乳房切除のため入院。（これ以上の情報は得られなかった）										

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）

3) 他の重要な有害事象

有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者は、導入フェーズでは1例、維持フェーズでは6例（GK664S群の2例及びプラセボ群の4例）が認められた。

導入フェーズでは、高度の「Aortic aneurysm rupture（大動脈瘤破裂）」が1例発現した。「Aortic aneurysm rupture（大動脈瘤破裂）」による死亡は、治験薬との因果関係は否定された。

維持フェーズでは、GK664S群では高度の「Asthma（喘息）」及び「Renal neoplasm（腎新生物）」が1例ずつに発現し、プラセボ群では高度の「Upper limb fracture（上肢骨折）」が1例、中等度の「Psoriatic arthropathy（乾癬性関節症）」及び「Breast cancer（乳癌）」が1例ずつ、軽度の「Basal cell carcinoma（基底細胞癌）」が1例に発現した。GK664S群の「Asthma（喘息）」は、治験薬との因果関係が否定できなかったが、適切な処置（プレドニゾン、アルブテロール硫酸塩・イプラトロピウム臭化物、セフロキシム）により回復した。また、「Renal neoplasm（腎新生物）」は、治験薬との因果関係が否定された。プラセボ群の治験薬の投与を中止した有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

(4) 臨床検査

GK664Sの長期投与の影響を評価するために、維持フェーズの最終評価時に血清中コルチゾール濃度を測定し（閾値：5 μg/dL）、HPA軸活性を評価した（表 2.7.6-280）。

血清中コルチゾール濃度は、プラセボ群の1例のみが低値（4.9 μg/dL）を示した。当該被験者の最終評価時の投与方法は、1日1回であった。治験責任医師は、当該被験者のフォローアップ検査は不要と判断した。その他の被験者の血清中コルチゾール濃度は、すべて正常値であった。

表 2.7.6-280 維持フェーズの最終評価時のHPA軸活性

	Clobetasol shampoo	Vehicle	p-value(1)
N	93 (100.0%)	94 (100.0%)	0.317
Success(≥ 5mcg/dl)	93 (100.0%)	93 (98.9%)	
Failure(<5mcg/dl)	-	1 (1.1%)	

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 34から引用

(5) 皮膚安全性（灼熱感、皮膚萎縮、毛細血管拡張）

導入フェーズ中の灼熱感、皮膚萎縮、毛細血管拡張の最大スコアを表 2.7.6-281に示した。

スコアが0「None」の被験者の割合は、灼熱感が86.7%（248/286例）、皮膚萎縮が99.3%（284/286例）、毛細血管拡張が99.0%（283/286例）であった。また、いずれの項目も、スコアが3「Severe」である被験者はいなかった。

表 2.7.6-281 導入フェーズの灼熱感、皮膚萎縮、毛細血管拡張（導入フェーズ中の最大スコア）

	Clobetasol shampoo N=286		
	Burning	Skin Atrophy	Telangiactasia
0:None	248 (86.7%)	284 (99.3%)	283 (99.0%)
1:Mild	30 (10.5%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)
2:Moderate	8 (2.8%)	-	-
3 :Severe	-	-	-

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 35から引用

維持フェーズ開始時から初回再発時までの灼熱感、皮膚萎縮、毛細血管拡張の最大スコアを表 2.7.6-282に示した。

維持フェーズ開始時から初回再発時までの皮膚忍容性は、両投与群で同程度であった。GK664S群及びプラセボ群のスコアが0「None」の被験者の割合は、灼熱感が89.6%（95/106例）及び88.2%（97/110例）、皮膚萎縮が100%（106/106例）及び100%（110/110例）、毛細血管拡張が98.1%（104/106例）及び99.1%（109/110例）であった。

表 2.7.6-282 初回再発時の灼熱感、皮膚萎縮、毛細血管拡張（維持フェーズ開始時から初回再発時までの最大スコア）

		Clobetasol shampoo N=106	Vehicle N=110	p-value(1)
Burning	0:None	95 (89.6%)	97 (88.2%)	0.728
	1:Mild	9 (8.5%)	11 (10.0%)	
	2:Moderate	2 (1.9%)	2 (1.8%)	
	Mean±sd	0.1±0.4	0.1±0.4	
	Median	0.0	0.0	
	(Min,Max)	(0,2)	(0,2)	
Skin Atrophy	0:None	106 (100.0%)	110 (100.0%)	-
	Mean±sd	0.0±0.0	0.0±0.0	
	Median	0.0	0.0	
	(Min,Max)	(0,0)	(0,0)	
Telangiectasia	0:None	104 (98.1%)	109 (99.1%)	0.467
	1:Mild	2 (1.9%)	1 (0.9%)	
	Mean±sd	0.0±0.1	0.0±0.1	
	Median	0.0	0.0	
	(Min,Max)	(0,1)	(0,1)	

(1) Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by pseudo-center

総括報告書（5.3.5.1-10）Table 36から引用

2.7.6.14.2.5 結論

導入フェーズの結果、中等度から高度の頭皮乾癬患者にGK664Sを1日1回投与したときの有効性及び安全性が確認された。また、維持フェーズの結果、4週間の導入フェーズの治療が有効であった被験者に、GK664Sを週に2回投与することで、良好に維持されることが示された。

以上の結果から、GK664Sの週2回投与は、頭皮の乾癬に対して、良好な有効性を維持し、非常に高い安全性を明示した。更に、被験者の大多数が、GK664Sとその維持療法に満足していた。

2.7.6.15 青年期の頭皮乾癬患者を対象としたGK664Sの第II相試験（HPA軸抑制能の評価）／RD.06.SRE.18070（添付資料5.3.5.2-1）

2.7.6.15.1 治験方法の概要

治験標題：HPA axis suppression potential of clobetasol propionate shampoo, 0.05% - an open-label study in adolescents with scalp psoriasis.（GK664SのHPA軸抑制能：青年期の頭部乾癬患者を対象としたオープン試験）

治験責任医師：[redacted] 他、計4名

実施医療機関：米国にある計4の施設（被験者が組み入れられなかった1施設を含む）

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

開発フェーズ：第II相

目的：12歳から17歳の中等度から高度の頭皮乾癬患者を対象とし、GK664SのHPA軸抑制能を評価する。

治験のデザイン：非盲検、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歳から17歳の男女
(2) 女性の場合は、治験開始前の尿妊娠検査で陰性である患者（月経前の女性は除く）
(3) 中等度から高度の頭皮乾癬患者（GSSのスコアが3以上）で、スクリーニングvisit及び治験薬投与開始時（ベースラインvisit）に原疾患が25%以上の頭皮に罹患している患者
(4) 正常なHPA軸機能を有する患者（午前7:30から8:30の血清中コルチゾール濃度が7 μg/dL以上あり、コシントロピン刺激後に18 μg/dL以上あること）
(5) 身体検査で健康であることが確認された患者
(6) 文書による治験参加への同意が得られ、親又は後見人からも文書同意が得られた患者
(7) 治験実施計画書に規定された内容について、自発的に協力することができる患者

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) 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、レチノイドの局所療法は可とする）
(3) 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

(4) 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
頭皮への局所療法	副腎皮質ステロイド 抗乾癬剤（ビタミンD誘導体、タザロテン、サリチル酸、アントラリン、コールタールを含む）	2週間
体部への局所療法	副腎皮質ステロイド	2週間
全身療法	レチノイド剤（イソトレチノイン、アシトレチン等）	16週間
	免疫抑制剤（アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、タクロリムス、シクロスポリン等）	8週間
	PUVA療法	6週間
	副腎皮質ステロイド その他コルチゾール濃度又はHPA軸に影響を与えることが知られている薬剤	4週間

(5) 免疫無防備状態の患者
(6) 妊娠中、授乳中又は妊娠を計画している女性患者（月経前の女性は除く）
(7) 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）を実行しない女性患者（月経前の女性は除く）
(8) （テトラコサクチドを含む）治験薬の成分にアレルギー又は過敏症の既往歴を有する患者
(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30日以内に献血又は血液検査を行った患者
(11) 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）
(12) スクリーニング時の血液検査又は尿検査で臨床的に重大な異常が認められた患者

目標症例数：12例（解析時：13例）
目標症例数は正式には算出せず設定した。

治験薬：GK664S

投与方法：治験薬は1日1回、乾いた頭皮に15分間投与した後、泡立ててすすいだ。治験薬は、4週間投与し、その後2週間のフォローアップ期間を設けた。

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。除外基準で規定したすべての薬剤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 2.7.6-283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) GSS
2) 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）
3) 紅斑、浸潤/肥厚、そう痒及び鱗屑の各重症度スコア
4) 頭皮の病変面積割合
5) 頭皮の治癒面積割合

(2) 安全性

1) 主要評価項目：GK664SのHPA軸抑制能

2) 副次評価項目：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、血漿中クロベタゾール濃度

解析方法：

(1) 有効性

安全性解析対象集団を対象に、治療開始日以降の各visitで、GSS（表 2.7.6-284）、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、鱗屑、浸潤/肥厚及びそう痒の各重症度スコア（表 2.7.6-285）、頭皮の病変面積割合及び頭皮の治癒面積割合を評価し、評価時期ごとに要約統計量を算出した。TSS（紅斑、鱗屑及び浸潤/肥厚の重症度スコアを合計したもの）、GSS、頭皮の病変面積割合及び頭皮の治癒面積割合について、治験薬投与開始時の値と以降の各visitの値とを対応のあるt検定で解析し、95%信頼区間を算出した。両側検定を用いて、有意水準5%として比較した。

(2) 安全性

安全性解析対象集団を対象に、スクリーニングvisit、投与4週後及び（可能な限り）フォローアップ期間終了時に、HPA軸抑制発生率を算出した。HPA軸抑制は、血清中コルチゾール濃度がコシントロピン刺激前に7 μg/dL未満又はコシントロピン刺激後に18 μg/dL未満であることと定義した。評価時期ごとに、刺激前後の血清中コルチゾール濃度及びその変化量を対応のあるt検定で解析し、変化量の95%信頼区間を算出した。その他の安全性評価項目は、要約統計量を算出した。

表 2.7.6-283 調査・観察スケジュール

	Screening[1] (Visit 1)	Baseline (Visit 2)	Week 2 (Visit 3)	Week 4[2] (Visit 4/End of Treatment	Week 6[3] (Visit 5/End of follow-up
Informed consent	X				
Demographics	X				
Inclusion/exclusion criteria	X	X Checking			
Urine pregnancy test (UPT)	X			X	
Physical examination, medical history, previous therapy	X				
Routine laboratory tests	X			X	
Serum cortisol levels[4]	X[5]			X[6]	
Cosyntropin (Cortrosyn®) IV injection	X			X[6]	
Post-stimulation cortisol levels[7]	X[5]			X[6]	
Vital signs	X			X[6]	
Plasma clobetasol levels				X[8]	
% scalp surface area of involvement	X	X	X	X	X
% scalp surface area treated		X	X	X	
Disease measurements[9]	X	X	X	X	X
Medication dispensed		X	X		
Medication collected			X	X	
Concomitant therapies	X	X	X	X	X
Adverse events	X	X	X	X	X
Exit case report form (CRF)					X

1 Screening visit must have been within 5 days before starting study. Results of Screening must have been available before Baseline.

2 Procedures to be conducted at Week 4 or earlier if subject discontinues prematurely. If premature discontinuation, the exit CRF must also have been completed.

3 Procedures to be conducted at Week 6 or earlier if subject discontinued prematurely between Week 4 and Week 6.

4 Levels were drawn between 7:30 and 8:30 a.m.

5 Screening pre-stimulation serum cortisol levels must have been at least 7 mcg/dL and post-stimulation serum cortisol levels must have been at least 18 mcg/dL to qualify for study entry.

6 Any subject with a pre-stimulation cortisol level below 7 mcg/dL or post-stimulation cortisol level below 18 mcg/dL was to be re-tested weekly until normal cortisol levels were obtained (both pre-stimulation serum cortisol level of at least 7 mcg/dL and post-stimulation serum cortisol level of at least 18 mcg/dL)

7 Post-stimulation serum cortisol levels obtained 60 minutes after cosyntropin (Cortrosyn) injection.

8 Blood sample for clobetasol assay was collected with the pre-stimulation cortisol sample.

9 Disease measurements included global severity, erythema, scaling, plaque thickening, and pruritus.

総括報告書（5.3.5.2-1）Table 2から引用

表 2.7.6-284 GSS

Score	Category	Category Description
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（5.3.5.2-1）「9.5.4.3 Global Severity」から引用

表 2.7.6-285 紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚及びそう痒の各重症度スコア

Erythema	Abnormal redness of the skin	
0	None	No erythema
1	Mild	Slight pinkness present
2	Moderate	Definite redness; easily recognized
3	Severe	Intense redness
Scaling	Scales attached to the scalp	
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
Plaque thickening	A thickening or elevation of a circumscribed lesion or plaque	
0	None	No plaque thickening
1	Mild	Slight thickening
2	Moderate	Definite but not solid thickening
3	Severe	Marked, solid thickening
Pruritus	An itching sensation	
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（5.3.5.2-1）「9.5.4.1 Tptal Severity Score (TSS)」から引用

2.7.6.15.2 結果

2.7.6.15.2.1 患者の内訳

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6-286に示した。患者本人から治験参加の同意を文書で得た後、スクリーニングを実施した。スクリーニングの結果、13例が組み入れられ、全例に治験薬が投与された。治験薬を投与された全例が治験を完了した。

表 2.7.6-286 被験者の内訳

Disposition	Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=13)	
	n	(%)
Enrolled	13	(100)
ITT population	13	(100)
PP population	12	(92.3)
Safety population	13	(100)
Completed study	13	(100)
Discontinued	0	(0)

ITT = intent-to-treat; PP = per-protocol.
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 6から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

本治験では、治験実施計画書からの重要な逸脱が1例認められた。治療方法や用量が不適切であった症例であり、当該症例はPPSから除外された。

(3) 解析したデータセット

治験薬の投与を受けた被験者は13例で、このすべての被験者を安全性解析対象集団及びITTとした。治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた1例を除外した12例をPPSとした。

2.7.6.15.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6-287に示した。

被験者の性別は、男性が23.1%（3/13例）、女性が76.9%（10/13例）であった。年齢（平均±標準偏差）は、14.2 ± 1.9歳であった。

また、被験者の76.9%（10/13例）がCaucasianであり、スキンフォトタイプは、タイプIIIが46.2%（6/13）と他のスキンフォトタイプと比較して多かった。

表 2.7.6-287 被験者の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographic Parameter		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=13)
Gender		
Male	*n (%)*	3 (23.1)
Female	*n (%)*	10 (76.9)
Total	*N (%)*	13 (100)
Race, n (%)		
Caucasian	*n (%)*	10 (76.9)
Black	*n (%)*	1 (7.7)
Hispanic	*n (%)*	2 (15.4)
Total	*N (%)*	13 (100)
Age (years)		
N		13
Mean		14.2
SD		1.91
Minimum		12
Median		14.0
Maximum		17
Age categories (years)		
12	*n (%)*	4 (30.8)
13	*n (%)*	1 (7.7)
14	*n (%)*	3 (23.1)
15	*n (%)*	1 (7.7)
16	*n (%)*	2 (15.4)
17	*n (%)*	2 (15.4)

Baseline Characteristic		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=13)
Skin Phototype		
II	*n (%)*	3 (23.1)
III	*n (%)*	6 (46.2)
IV	*n (%)*	2 (15.4)
V	*n (%)*	2 (15.4)
Total	*N (%)*	13 (100)

SD = standard deviation.

総括報告書（5.3.5.2-1）Table 7及びTable 8から引用

2.7.6.15.2.3 有効性

治験薬の投与を受けた13例全例を有効性の解析対象集団とした。

(1) GSS

GSSを表 2.7.6-288に示した。投与4週後の治療開始日からのGSSの変化量（平均±標準偏差）は-1.6 ± 0.9であり、GSSは統計学的に有意に減少した（$P < 0.001$）。また、投与2及び6週後でも同様の結果が得られた（$P \leq 0.009$）。フォローアップ期間中、7.7%（1/13例）の被験者が無病であった。PPSでも同様の試験結果が得られた。

表 2.7.6-288 GSS

Global Severity Score		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=13)
Baseline		
Mild (Grade=2)	*n (%)*	1 (7.7)
Moderate (Grade=3)	*n (%)*	11 (84.6)
Severe (Grade=4)	*n (%)*	1 (7.7)
Total	*N (%)*	13 (100)
Week 4 Endpoint[2] (LOCF)		
Clear (Grade=0)	*n (%)*	2 (15.4)
Minimal (Grade=1)	*n (%)*	6 (46.2)
Mild (Grade=2)	*n (%)*	3 (23.1)
Moderate (Grade=3)	*n (%)*	2 (15.4)
Total	*N (%)*	13 (100)
	Mean change	-1.6
	(SD)	(0.87)
	p-value[1]	<0.001
	95% CI, lower, upper	-2.088, -1.143

1: The p-value was based on the paired t-test and 95% CI was calculated by mean change ± 1.96 (SE).
2: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period; Baseline was to be carried forward if there were no post-baseline data available.
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14から引用

(2) TSS

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）を表 2.7.6-289に示した。

投与4週後の治療開始日からのTSSの変化量（平均±標準偏差）は-3.3 ± 1.9であり、TSSは統計学的に有意に減少した（$P < 0.001$）。また、投与2及び6週後でも同様の結果が得られた（$P \leq 0.022$）。

表 2.7.6-289 TSS（紅斑、鱗屑及び浸潤/肥厚重症度スコアの合計）

Total Severity Score (TSS)		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=13)
Baseline	*Mean*	6.0
	(SD)	(1.15)
Week 4 Endpoint[1] (LOCF)	*Mean*	2.7
	(SD)	(1.84)
Change from Baseline	*Mean*	−3.3
(Week 4 Endpoint[1])	*(SD)*	(1.89)
	p-value[2]	<0.001
	95% CI upper,lower	−4.334, −2.281

1: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period; Baseline was to be carried forward if there were no post-baseline data available.
2: The p-value was based on a paired t-test, and the 95% CI was calculated by mean change ± 1.96 (SE).
LOCF = last observation carried forward; SD = standard deviation; SE = standard error; CI = confidence interval.
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 15から引用

(3) 紅斑、浸潤/肥厚、そう痒及び鱗屑の各重症度スコア

紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚及びそう痒の重症度スコアを表 2.7.6-290及び表 2.7.6-291に示した。

紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚及びそう痒の重症度スコアは、治療開始日ではModerateの割合が多かったが、投与4週後ではNone及びMildの割合が増加した。

表 2.7.6-290 紅斑、鱗屑及び浸潤/肥厚の重症度スコア

			Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=13)
Erythema Severity	***Baseline***		
	Mild	*n (%)*	1 (7.7)
	Moderate	*n (%)*	11 (84.6)
	Severe	*n (%)*	1 (7.7)
	Total	*N (%)*	13 (100)
	Week 4 Endpoint[1]		
	None	*n (%)*	4 (30.8)
	Mild	*n (%)*	6 (46.2)
	Moderate	*n (%)*	3 (23.1)
	Total	*N (%)*	13 (100)
Scaling Severity	***Baseline***		
	Mild	*n (%)*	1 (7.7)
	Moderate	*n (%)*	11 (84.6)
	Severe	*n (%)*	1 (7.7)
	Total	*N (%)*	13 (100)
	Week 4 Endpoint[1]		
	None	*n (%)*	2 (15.4)
	Mild	*n (%)*	7 (53.8)
	Moderate	*n (%)*	4 (30.8)
	Total	*N (%)*	13 (100)
Plaque Thickening Severity	***Baseline***		
	Mild	*n (%)*	2 (15.4)
	Moderate	*n (%)*	9 (69.2)
	Severe	*n (%)*	2 (15.4)
	Total	*N (%)*	13 (100)
	Week 4 Endpoint[1]		
	None	*n (%)*	7 (53.8)
	Mild	*n (%)*	4 (30.8)
	Moderate	*n (%)*	2 (15.4)
	Total	*N (%)*	13 (100)

1: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period; Baseline was to be carried forward if there were no post-baseline data available.
N = total number of subjects (Safety) in the group; n = number of subjects with erythema, scaling, or plaque thickening.
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 16から引用

表 2.7.6-291 そう痒の重症度スコア

			Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=13)
Pruritus Severity	***Baseline***		
	Mild	*n (%)*	3 (23.1)
	Moderate	*n (%)*	8 (61.5)
	Severe	*n (%)*	2 (15.4)
	Total	*N (%)*	13 (100)
	Week 4 Endpoint[1]		
	None	*n (%)*	4 (30.8)
	Mild	*n (%)*	9 (69.2)
	Total	*N (%)*	13 (100)

1: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period; Baseline was to be carried forward if there were no post-baseline data available.
N = total number of subjects (Safety) in the group; n = number of subjects with pruritus.
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 17から引用

(4) 頭皮の病変面積割合

頭皮の病変面積割合を表 2.7.6-292に示した。

投与4週後の治療開始日からの頭皮の病変面積割合の変化量（平均±標準偏差）は-16.8 ± 13.4%であり、統計学的に有意に減少した（$P < 0.001$）。また、投与2及び6週後でも同様の結果が得られた（$P \leq 0.008$）。

表 2.7.6-292 乾癬の病変面積割合

% Scalp Surface Area of Involvement		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=13)
Baseline	*Mean*	42.0
	(SD)	(21.59)
Week 4 Endpoint[1] (LOCF)	*Mean*	25.2
	(SD)	(26.85)
Change from Baseline (Week 4 Endpoint)	*Mean*	−16.8
	(SD)	(13.37)
	p-value[2]	<0.001
	95% CI lower, upper	−24.11, −9.580

1: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period; Baseline was to be carried forward if there were no post-baseline data available.
2: The p-value was based on a paired t-test, and the 95% CI was calculated by mean change ± 1.96 (SE).
LOCF = last observation carried forward; SD = standard deviation; SE = standard error; CI = confidence interval.
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 18から引用

(5) 頭皮乾癬の治癒面積割合

頭皮乾癬の治癒面積割合を表 2.7.6-293に示した。

投与4週後の治療開始日からの頭皮の治癒面積割合の変化量（平均±標準偏差）は-2.2 ± 6.7%であり、統計学的に有意な減少は認められなかった（$P = 0.272$）。

表 2.7.6-293 乾癬の治癒面積割合

% Scalp Surface Area Treated		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% (N=13)
Baseline	*Mean*	42.0
	(SD)	(21.59)
Week 4 Endpoint[1] (LOCF)	*Mean*	39.8
	(SD)	(17.56)
Change from Baseline (Week 4 Endpoint)	*Mean*	−2.2
	(SD)	(6.74)
	p-value[2]	0.272
	95% CI lower, upper	−5.820, 1.512

1: Endpoint = the last observation recorded for a subject during the treatment period; Baseline was to be carried forward if there were no post-baseline data available.
2: The p-value was based on a paired t-test, and the 95% CI was calculated by mean change ± 1.96 (SE).
LOCF = last observation carried forward; SD = standard deviation; SE = standard error; CI = confidence interval.
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 19から引用

2.7.6.15.2.4 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 2.7.6-294に示した。治験薬の投与期間（平均±標準偏差）は28.8 ± 3.4日、1週間あたりの治験薬の投与量（平均±標準偏差）は22.7 ± 17.2 gであった。

表 2.7.6-294 治験薬の投与期間及び投与量（安全性解析対象集団）

		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05%
Treatment duration (days)[1]	*N*	13
	Mean	28.8
	(SD)	3.36
	Minimum	23
	Median	29.0
	Maximum	36
15 to 28	*n (%)*	6 (46.2)
29 to 35	*n (%)*	6 (46.2)
>35	*n (%)*	1 (7.7)
Total	*n (%)*	13 (100)
Study duration (days)[2]	*N*	13
	Mean	45.1
	(SD)	3.90
	Minimum	41
	Median	43.0
	Maximum	52
36 to 42	*n (%)*	4 (30.8)
43 to 49	*n (%)*	6 (46.2)
>49	*n (%)*	3 (23.1)
Total	*n (%)*	13 (100)
Total medication usage (g)[3]	*N*	13
	Mean	92.09
	(SD)	68.107
	Minimum	4.2
	Median	72.10
	Maximum	219.9
Weekly medication usage (g/week)[4]	*N*	13
	Mean	22.72
	(SD)	17.218
	Minimum	1.1
	Median	14.00
	Maximum	55.0
<40	*n (%)*	10 (76.9)
40 to 50	*n (%)*	2 (15.4)
51 to 59	*n (%)*	1 (7.7)
Total	*n (%)*	13 (100)

1: Treatment duration = date of last dose – date of first dose + 1. If date of last use was not available, date of last treatment visit date was used in calculation. 2: Study duration = date of last visit – date of first dose +1. This includes the 2-week follow-up. 3: Based on the weight of the medication used. 4: Weekly medication usage = total medication usage/treatment duration (days) × 7.
SD = standard deviation.
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10から引用

(2) 主要評価項目：HPA軸抑制能

スクリーニングvisit及び投与4週後の血清中コルチゾール濃度及びその変化量を表 2.7.6-295に、投与4週後の患者ごとの血清中コルチゾール濃度を図 2.7.6-20に示した。

スクリーニングvisitと比較して投与4週後では、コシントロピン刺激前及び刺激後の血清中コルチゾール濃度は、いずれもわずかに上昇したが、統計学的に有意な変化ではなかった（$P = 0.266$、$P = 0.852$）。

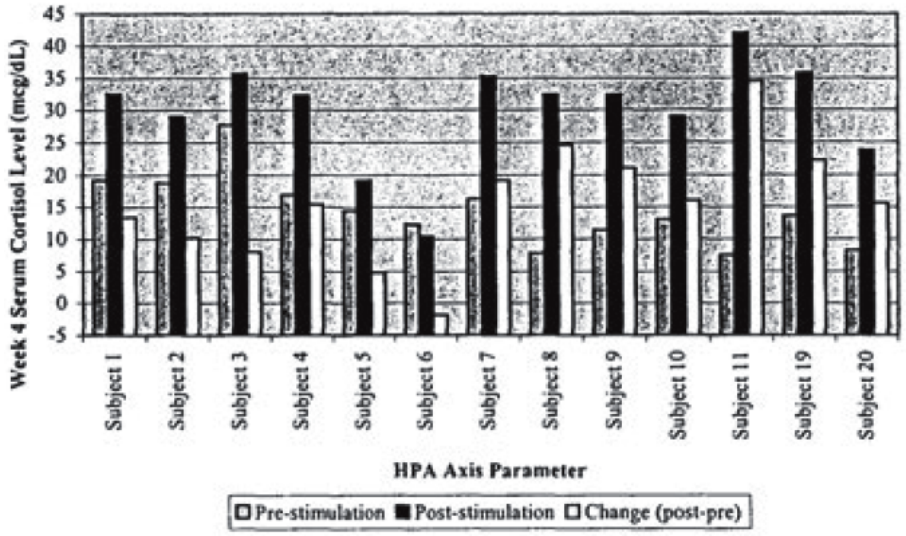
HPA軸抑制が、投与4週後に1例認められたが、検査過誤によるものであった。当該被験者の再測定の結果は正常値であり、GK664Sの投与によりHPA軸が抑制された被験者はいなかった。

表 2.7.6-295 HPA軸抑制能（血清中コルチゾール濃度）（安全性解析対象集団）

	Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05%
HPA axis suppression at Week 4	
Number of subjects (Safety), N	13
Number of subjects with suppression, n (%)*	1 (7.7)
Serum cortisol levels	
Pre-stimulation (mcg/dL)	
Screening	
N	13
Mean (SD)	12.57 (3.778)
min-max	7.4 to 19.6
Week 4	
N	13
Mean (SD)	14.38 (5.586)
min-max	7.5 to 27.7
Change (mcg/dL) (Week 4- Baseline)	
N	13
Mean (SD)	1.82 (5.616)
min-max	−8.2 to 12.9
p-value (within group)[1]	0.266
95% CI lower, upper[1]	-1.238, 4.868
Post-stimulation (mcg/dL)	
Screening	
N	13
Mean (SD)	29.57 (4.659)
min-max	24.1 to 39.3
Week 4	
N	13
Mean (SD)	29.98 (8.191)
min-max	10.4 to 42.0
Change (mcg/dL) (Week 4- Baseline)	
N	13
Mean (SD)	0.42 (7.833)
min-max	−18.4 to 8.8
p-value (within group)[1]	0.852
95% CI lower, upper[1]	-3.843, 4.674
Change (post-pre) (mcg/dL)	
Screening	
N	13
Mean (SD)	17.00 (5.526)
min-max	7.1 to 28.1
Week 4	
N	13
Mean (SD)	15.60 (9.310)
min-max	−1.9 to 34.5
Change (mcg/dL) (Week 4- Baseline)	
N	13
Mean (SD)	−1.40 (8.594)
min-max	−13.8 to 12.3
p-value (within group)[1]	0.568
95% CI lower, upper[1]	-6.072, 3.272

1: The p-values were based on the paired t- test and 95% CI was calculated by Mean change +/- 1.96*SE.
*: Due to lab error for subject 006 at Week 4.
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 11から引用

図 2.7.6-20 HPA軸抑制能（血清中コルチゾール濃度）（安全性解析対象集団）



総括報告書（5.3.5.2-1）Fig 1から引用

(3) 有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6-296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、安全性を評価した対象集団のうち23.1%（3/13例）に、7件の有害事象が認められた。いずれの有害事象も、皮膚以外に発現しており、治験薬との因果関係は否定された。また、高度の有害事象は発現しなかった。

治験責任医師は被験者に、本治験薬の投与により発現が予想される有害事象（皮膚萎縮、末梢血管拡張、ざ瘡）を説明し、刺痛及び灼熱感がないかどうかを質問した。本治験では皮膚萎縮、末梢血管拡張、ざ瘡、刺痛及び灼熱感は認められなかった。

表 2.7.6-296 有害事象の発現状況

		Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05%[1] (N=13)
Subjects who had any AE	*n* (%)	3 (23.1)
Dermatologic	*n* (%)	0 (0)
Non-dermatologic	*n* (%)	3 (23.1)
Subjects with AE related[2] to study drug	*n* (%)	0 (0)
Dermatologic	*n* (%)	0 (0)
Non-dermatologic	*n* (%)	0 (0)
Subjects with SAE	*n* (%)	0 (0)
Dermatologic	*n* (%)	0 (0)
Non-dermatologic	*n* (%)	0 (0)
Subjects with AE leading to discontinuation	*n* (%)	0 (0)
Dermatologic	*n* (%)	0 (0)
Non-dermatologic	*n* (%)	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（5.3.5.2-1）Table 12から引用

(4) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

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

(5) 臨床検査、バイタルサイン

臨床検査及びバイタルサインに関連する有害事象は認められなかった。

(6) 血漿中クロベタゾール濃度

血漿中クロベタゾール濃度は、全サンプルで定量下限（0.20 ng/mL）未満であった。

2.7.6.15.2.5 結論

本治験の結果から、GK664SによるHPA軸抑制は認められなかった（投与4週後に1例のEPA軸抑制が認められたが、検査過誤によるものであった。当該被験者の再測定の結果は正常値であった）。

GK664Sは、12歳から17歳の中等度から高度の頭皮乾癬患者に対して、暴露量を最小限にする便利な短時間接触療法であり、安全性及び良好な忍容性が示された。