デルゴシチニブ

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.6 個々の試験のまとめ

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 5

2.7.6 個々の試験のまとめ 8

2.7.6.1 臨床試験一覧表 8

2.7.6.2 第I相臨床試験 単回及び反復経口投与試験［NBX1-1］ 11

2.7.6.2.1 治験実施計画の概要 11

2.7.6.2.2 統計及び解析手法 15

2.7.6.2.3 被験者の内訳 16

2.7.6.2.4 安全性の評価（第1部，単回投与試験） 17

2.7.6.2.5 安全性の評価（第2部，反復投与試験） 20

2.7.6.2.6 薬物動態の評価（第1部，単回投与試験） 23

2.7.6.2.7 薬物動態の評価（第2部，反復投与試験） 25

2.7.6.2.8 考察と全般的結論 27

2.7.6.3 第I相臨床試験 皮膚安全性試験［QBX1-1］ 29

2.7.6.3.1 治験実施計画の概要 29

2.7.6.3.2 統計及び解析手法 33

2.7.6.3.3 被験者の内訳 35

2.7.6.3.4 皮膚安全性の評価 36

2.7.6.3.5 安全性の評価 38

2.7.6.3.6 考察と全般的結論 39

2.7.6.3.7 公表文献 40

2.7.6.4 第I相臨床試験 単回及び反復投与試験［QBX1-2］ 41

2.7.6.4.1 治験実施計画の概要 41

2.7.6.4.2 統計及び解析手法 46

2.7.6.4.3 被験者の内訳 48

2.7.6.4.4 安全性の評価（第1部，健康成人男性，単回塗布試験） 51

2.7.6.4.5 安全性の評価（第2部，アトピー性皮膚炎患者，単回塗布試験） 52

2.7.6.4.6 安全性の評価（第3部，アトピー性皮膚炎患者，反復塗布試験） 55

2.7.6.4.7 薬物動態の評価（第1部，健康成人男性，単回塗布試験） 57

2.7.6.4.8 薬物動態の評価（第2部，アトピー性皮膚炎患者，単回塗布試験） 58

2.7.6.4.9 薬物動態の評価（第3部，アトピー性皮膚炎患者，反復塗布試験） 59

2.7.6.4.10 皮膚炎の調査（第3部，アトピー性皮膚炎患者，反復塗布試験） 61

2.7.6.4.11 考察と全般的結論 62

2.7.6.4.12 公表文献 62

2.7.6.5 第II相臨床試験 用量設定試験［QBA2-1］ 63

2.7.6.5.1 治験実施計画の概要 63

2.7.6.5.2 統計及び解析手法 67

2.7.6.5.3 被験者の内訳 70
2.7.6.5.4 有効性の評価 70
2.7.6.5.5 薬物動態に関する評価 84
2.7.6.5.6 安全性の評価 87
2.7.6.5.7 その他の評価 94
2.7.6.5.8 考察と全般的結論 95
2.7.6.5.9 公表文献 96
2.7.6.6 第III相臨床試験 比較試験及び継続長期投与試験［QBA4-1］ 97
2.7.6.6.1 治験実施計画の概要 97
2.7.6.6.2 統計及び解析手法 102
2.7.6.6.3 被験者の内訳 107
2.7.6.6.4 有効性の評価（第1部比較試験） 109
2.7.6.6.5 有効性の評価（第2部継続長期投与試験） 123
2.7.6.6.6 安全性の評価（第1部比較試験） 133
2.7.6.6.7 安全性の評価（第2部継続長期投与試験） 138
2.7.6.6.8 薬物動態 144
2.7.6.6.9 考察と全般的結論 148
2.7.6.6.10 引用する図表 151
2.7.6.7 第III相臨床試験 長期投与試験［QBA4-2］ 155
2.7.6.7.1 治験実施計画の概要 155
2.7.6.7.2 統計及び解析手法 159
2.7.6.7.3 被験者の内訳 161
2.7.6.7.4 有効性の評価 162
2.7.6.7.5 安全性の評価 173
2.7.6.7.6 薬物動態 182
2.7.6.7.7 考察と全般的結論 183
2.7.6.7.8 引用する図表 185
2.7.6.8 小児第II相臨床試験［QBB2-1］ 191
2.7.6.8.1 治験実施計画の概要 191
2.7.6.8.2 統計及び解析手法 195
2.7.6.8.3 被験者の内訳 201
2.7.6.8.4 有効性の評価 201
2.7.6.8.5 薬物動態に関する評価 222
2.7.6.8.6 安全性の評価 223
2.7.6.8.7 考察と全般的結論 228
2.7.6.9 海外前期第II相臨床試験（対象：慢性手湿疹患者）［LP0133-1180］ 230
2.7.6.9.1 治験実施計画の概要 230
2.7.6.9.2 統計手法 234

2.7.6.9.3 結果の要約 236
2.7.6.9.4 結論 241
2.7.6.10 海外前期第II相臨床試験（対象：inverse乾癬患者）［LP0133-1182］ 242
2.7.6.10.1 治験実施計画の概要 242
2.7.6.10.2 統計手法 245
2.7.6.10.3 結果の要約 245
2.7.6.10.4 結論 250
2.7.6.11 海外前期第II相臨床試験（対象：円形脱毛症患者）［EXP-1222］ 251
2.7.6.11.1 治験実施計画の概要 251
2.7.6.11.2 統計手法 253
2.7.6.11.3 結果の要約 253
2.7.6.11.4 結論 255
2.7.6.12 海外前期第II相臨床試験（対象：眉の円形脱毛症患者）［EXP-1377］ 256
2.7.6.12.1 治験実施計画の概要 256
2.7.6.12.2 統計手法 257
2.7.6.12.3 結果の要約 258
2.7.6.12.4 結論 260

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
AA	Alopecia areata，円形脱毛症
AA-QLI	Alopecia Areata Quality of Life
ACBP	Aortocoronary bypass，冠状動脈バイパス
Ae	Cumulative amount excreted in the urine，累積尿中排泄量
Ae_{tau}	Cumulative amount excreted in the urine during a dosing interval，投与間隔における累積尿中排泄量
Ae_{tau1}	Cumulative amount excreted in the urine during a dosing interval (tau) (0-12 hours post-application on Day 7)，塗布間隔（Day 7 塗布 0～12 時間）における累積尿中排泄量
Ae_{total}	Cumulative amount excreted in the urine over entire collection interval，全採尿区間における累積尿中排泄量
ALP	Alkaline phosphatase，アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase，アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance，共分散分析
AR_{AUCtau}	Accumulation ratio of AUC_{tau}，AUC_{tau} における蓄積率
AR_{Cmax}	Accumulation ratio of C_{max}，C_{max} における蓄積率
$AR_{Ctrough}$	Accumulation ratio based on trough concentrations，C_{trough} における蓄積率
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AS^{overall\ L}$	Investigator evaluated overall area score of left eyebrow hair growth. Overall hair growth is defined as the sum area covered by terminal or intermediate hair，治験担当医師は左眉毛の発育状況を総発毛面積スコアで評価した。末端または中間の眉毛で覆われている面積の合計を総発毛面積スコアとした。
$AS^{overall\ R}$	Investigator evaluated overall area score of right eyebrow hair growth. Overall hair growth is defined as the sum area covered by terminal or intermediate hair，治験担当医師は右眉毛の発育状況を総発毛面積スコアで評価した。末端または中間の眉毛で覆われている面積の合計を総発毛面積スコアとした。
$AS^{overall\ L+R}$	Investigator evaluated average area score of overall hair growth on both eyebrows. Overall hair growth is defined as the sum area covered by terminal or intermediate hair，治験担当医師は両眉毛の発育状況を総発毛面積スコアで評価した。末端または中間の眉毛で覆われている面積の合計を総発毛面積スコアとした。
AT	Alopecia areata totalis，全頭型円形脱毛症
AU	Alopecia areata universalis，汎発型円形脱毛症
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to infinity，投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the last quantifiable time point，投与開始時から濃度が定量下限未満とならなかった最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval，投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	Bis in die (Twice daily)，1 日 2 回投与
BMI	Body mass index，体格指数
BOCF	Baseline observation carried forward
BSA	Body surface area，体表面積
CHE	Chronic hand eczema，慢性手湿疹
CK	Creatine kinase，クレアチンキナーゼ
CI	Confidence interval，信頼区間

略号及び用語	定義
CL_F	Apparent total clearance of drug following oral administration, 経口投与後の全身クリアランス
CL_r	Renal clearance of drug or metabolite, 腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度
CMH 検定	Cochran-Mantel-Haenzel test, コクラン-マンテル-ヘンツェル検定
CRP	C-reactive protein, C-反応性蛋白
C_{trough}	Trough concentration during multiple dosing prior to next dose, トラフ濃度
$dAS^{overall\ ROI}$	Dermatoscopic evaluation of area score of overall eyebrow hair growth in regions of interest on left($dAS^{overall\ ROI-L}$) or right($dAS^{overall\ ROI-R}$) eyebrow or as average of both sides($dAS^{overall\ ROI-L+ROI-R}$), 左眉又は右眉あるいは両眉の平均の関心領域での総発毛面積スコアの皮膚鏡検査評価
DLQI	Dermatology Life Quality Index questionnaire
EASI	Eczema Area and Severity Index
EOT	End of treatment, 最終評価時
FAS	Full analysis set, 最大の解析対象集団
fe_{tau}	Fraction of systemically available drug excreted in urine during a dosing interval, 投与間隔における累積尿中排泄率
fe_{tau1}	Fraction of systemically available drug excreted in urine during a dosing interval (tau) (0-12 hours post-application on Day 7), 塗布間隔（Day 7 塗布 0～12 時間）における累積尿中排泄率
fe_{total}	Fraction of systemically available drug excreted in urine over entire collection interval, 全採尿区間における累積尿中排泄率
Geometric Mean	幾何平均値
HBc 抗体	Hepatitis B core antibody, B 型肝炎コア抗体
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen, B 型肝炎表面抗原
HBs 抗体	Hepatitis B surface antibody, B 型肝炎表面抗体
HCV	Hepatitis C virus, C 型肝炎ウイルス
HECSI	Hand Eczema Severity Index
HIV	Human immunodeficiency virus, ヒト免疫不全ウイルス
IFN	Interferon, インターフェロン
IGA	Investigator's Global Assessment
IgE	Immunoglobulin E, 免疫グロブリン E
JTE-052	Delgocitinib, デルゴシチニブ
LDH	Lactate dehydrogenase, 乳酸脱水素酵素
LEO124249 軟膏 30 mg/g	LEO Pharma A/S が実施している臨床試験での JTE-052 軟膏 3%の表示名
LLT	Lowest Level Term in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）下層語
LOCF	Last observation carried forward
LS Mean	Least square mean, 最小二乗平均値
MAR	Missing at random
Mean	平均値
mEASI	modified Eczema Area and Severity Index, 頭頸部を除いた EASI
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities, Japanese version, ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed effect models for repeated measures
mRNA	Messenger ribonucleic acid, 伝令リボ核酸
N	Number, 例数
NC	Not calculated, 算出せず

略号及び用語	定義
NRS	Numeric Rating Scale
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug，非ステロイド性抗炎症薬
PaGA	Patient's Global Assessment of disease severity
PGA	Physician's Global Assessment of disease severity，治験責任医師による評価
PPS	Per protocol set，治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）基本語
PUVA	Psoralens plus UVA，ソラレン長波長紫外線
QD	Quaque die (Once daily)，1 日 1 回投与
QOL	Quality of life，生活の質
QOLHEQ	Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire，被験者の生活の質に対する治療の影響
ROI	Region of interest，関心領域
SALT	Severity of Alopecia Areata Tool
SD	Standard deviation，標準偏差
SGA	Subject's Global Assessment
SLE	Systemic lupus erythematosus，全身性エリテマトーデス
SOC	System Organ Class in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life associated with the terminal slope of a semi-logarithmic concentration-time curve，最終相における消失半減期
tau	The dosing interval，投与間隔
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration，最高濃度到達時間
TSQM II	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication，被験者による治療満足度
TSS	Total Sign Score
UVA	Ultraviolet-A，紫外線 A 波
UVB	Ultraviolet-B，紫外線 B 波
LEO124249 軟膏 vehicle	LEO Pharma A/S が実施している臨床試験での JTE-052 軟膏プラセボの表示名
V_z_F	Volume of distribution during terminal phase following oral administration，経口投与後の最終相における分布容積
WHO	World Health Organisation，世界保健機関
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1　　国内臨床試験一覧

試験区分 (資料区分)	試験略名	試験デザイン	対象	投与方法及び投与量		投与被験者数	投与 期間	CTD 番号 ［計画書番号］
第 I 相 (評価資料)	単回及び反復 経口投与試験	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	健康成人 男性	第一部	JTE-052（1，5，25，50，100 mg），プラセボ 空腹時単回経口投与	1，5，25，50，100 mg ：各 6 名 プラセボ：10 名	単回	5.3.3.1-1 ［NBX1-1］
					JTE-052（25 mg），プラセボ 食後単回経口投与	25 mg：6 名 プラセボ：2 名		
				第二部	JTE-052（25，50 mg/日），プラセボ 1 日 1 回朝食後 14 日間経口投与	25，50 mg/日：各 6 名 プラセボ：4 名	14 日間	
					JTE-052（50 mg/日），プラセボ 1 日 2 回朝・夕食後 14 日間経口投与	50 mg/日：6 名 プラセボ：2 名		
第 I 相 (評価資料)	皮膚安全性 試験	ランダム化 二重盲検 個体内比較	健康成人 男性	JTE-052 軟膏 0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%， プラセボ，白色ワセリン，陰性対照（無塗布）， 各 40 mg（各 20 mg×2 ヵ所）を上背傍脊椎部に単回塗布 パッチテスト：48 時間 光パッチテスト：24 時間		22 名	単回	5.3.3.1-2 ［QBX1-1］
第 I 相 (評価資料)	単回及び反復 投与試験	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	健康成人 男性	第一部	JTE-052 軟膏 3%，プラセボ， 1 回 5 g，背部皮膚に 24 時間単回塗布	3%：6 名 プラセボ：2 名	単回	5.3.3.2-1 ［QBX1-2］
			アトピー性 皮膚炎患者	第二部	JTE-052 軟膏 1%，3%，プラセボ， 1 回 5 g，アトピー性皮膚炎の炎症部位に 24 時間単回塗布	1%，3%：各 6 名 プラセボ：4 名	単回	
			アトピー性 皮膚炎患者	第三部	JTE-052 軟膏 1%，3%，プラセボ， 1 回 5 g，アトピー性皮膚炎の炎症部位に 1 日 2 回反復塗布	1%，3%：各 8 名 プラセボ：4 名	7 日間	

試験区分 (資料区分)	試験略名	試験デザイン	対象	投与方法及び投与量	投与被験者数	投与 期間	CTD 番号 ［計画書番号］
第 II 相 (評価資料)	用量設定試験	多施設共同 ランダム化 評価者盲検 プラセボ対照	アトピー性 皮膚炎患者	JTE-052 軟膏 0.25%，0.5%，1%，3%， プラセボ，タクロリムス水和物軟膏 0.1%， 1 回最大 5 g，乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位に 1 日 2 回反復塗布 (タクロリムス群は非盲検下で塗布)	0.25%：69 名 0.5%：65 名 1%：66 名 3%：65 名 プラセボ：32 名 タクロリムス：30 名	4 週間	5.3.5.1-1 ［QBA2-1］
第 III 相 (評価資料)	比較試験 及び 継続長期投与 試験	【第 1 部 比較試験】 多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	アトピー性 皮膚炎患者	JTE-052 軟膏 0.5%，プラセボ， 1 回最大 5 g，乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位に 1 日 2 回反復塗布	0.5%：106 名 プラセボ：52 名	4 週間	5.3.5.1-2 ［QBA4-1］
		【第 2 部 継続投与】 多施設共同 非盲検		JTE-052 軟膏 0.5%， 1 回最大 5 g，乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位に 1 日 2 回反復塗布	0.5%開始：106 名 プラセボ開始：48 名 （0.5%：計 154 名）	24 週間[*1]	
第 III 相 (評価資料)	長期投与試験	多施設共同 非盲検	アトピー性 皮膚炎患者	JTE-052 軟膏 0.5%， 1 回最大 5 g，乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位に 1 日 2 回反復塗布	0.5%：352 名	52 週間	5.3.5.2-1 5.3.5.4-1[*2] ［QBA4-2］
第 II 相 (参考資料)	小児第 II 相 臨床試験	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	小児 アトピー性 皮膚炎患者	JTE-052 軟膏 0.25%，0.5%，プラセボ， 1 回最大 5 g，乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位に 1 日 2 回反復塗布	0.25%：34 名 0.5%：34 名 プラセボ：35 名	4 週間	5.3.5.4-2 ［QBB2-1］

*1：0.5%開始群では比較試験から継続投与した場合の総投与期間を最長 28 週間とした。
*2：6 ヵ月（28 週間）投与時の成績

表 2.7.6.1-2　　海外臨床試験一覧

試験区分 （資料区分）	試験デザイン	対象	投与方法及び投与量	投与被験者数	投与 期間	CTD 番号 ［計画書番号］
前期第 II 相 （参考資料）	多施設共同 ランダム化 二重盲検 vehicle 対照	慢性手湿疹患者	JTE-052 軟膏 3%（LEO124249 軟膏 30 mg/g），vehicle 1 日 2 回反復塗布	3%：60 名 vehicle：31 名	8 週間	5.3.5.4-3 ［LP0133-1180］
前期第 II 相 （参考資料）	多施設共同 ランダム化 二重盲検 vehicle 対照	inverse 乾癬患者	JTE-052 軟膏 3%（LEO124249 軟膏 30 mg/g），vehicle 1 日 2 回反復塗布	3%：[redacted] 名 vehicle：[redacted] 名	6 週間	5.3.5.4-4 ［LP0133-1182］
前期第 II 相 （参考資料）	多施設共同 ランダム化 二重盲検 vehicle 対照	円形脱毛症患者	JTE-052 軟膏 3%（LEO124249 軟膏 30 mg/g），vehicle 1 日 2 回反復塗布	3%：20 名 vehicle：11 名	12 週間	5.3.5.4-5 ［EXP-1222］
前期第 II 相 （参考資料）	多施設共同 ランダム化 二重盲検 vehicle 対照	眉の円形脱毛症患者	JTE-052 軟膏 3%（LEO124249 軟膏 30 mg/g），vehicle 1 日 2 回反復塗布	3%：[redacted] 名 vehicle：[redacted] 名	12 週間	5.3.5.4-6 ［EXP-1377］

2.7.6.2 第 I 相臨床試験 単回及び反復経口投与試験［NBX1-1］

（評価資料：CTD5.3.3.1-1）

2.7.6.2.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTE-052 第 I 相臨床試験　－単回及び反復投与試験－

2) 治験の目的

日本人健康成人男性志願者を対象として，プラセボを対照とした単盲検法により，JTE-052 を経口投与した際の安全性，薬物動態について検討する。併せて，薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

プラセボを対照とした無作為化単盲検試験

6) 試験の構成

(1) 第 1 部：

健康成人男性を対象として，JTE-052 を単回投与した際の安全性及び薬物動態について検討。6 つのステップを設定。

- ステップ 1-1 からステップ 1-5 は JTE-052 を空腹時に単回投与
- ステップ 1-6 はステップ 1-3 と同一の被験者に，同一の投与量を食後に単回投与

(2) 第 2 部：

健康成人男性を対象として，JTE-052 を反復投与した際の安全性及び薬物動態について検討。3 つのステップを設定。

- ステップ 2-1 及びステップ 2-2 は JTE-052 を 1 日 1 回朝食後に 14 日間反復投与
- ステップ 2-3 は JTE-052 を 1 日 2 回朝・夕食後に 14 日間反復投与

7) 被験者数

(1) 第 1 部：

【計画時】

合計 40 名（のべ 48 名），各ステップ：JTE-052 投与 6 名，プラセボ投与 2 名

【解析時】

合計 40 名（のべ 48 名），各ステップ：JTE-052 投与 6 名，プラセボ投与 2 名

(2) 第 2 部：

【計画時】

合計 24 名，各ステップ：JTE-052 投与 6 名，プラセボ投与 2 名

【解析時】

合計 24 名，各ステップ：JTE-052 投与 6 名，プラセボ投与 2 名

8) 対象被験者

日本人健康成人男性志願者

9) 主要な組み入れ基準

【選択基準】

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 45 歳以下の健康な日本人男性
- 事前検査時の BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者
  BMI＝［体重（kg）］／［身長（m）］^{2}
- 本治験への参加についての同意が文書により得られた者

【主な除外基準】

- 脳，肝，腎，心，肺，消化器，血液，内分泌系，代謝系及び精神系などに重篤な既往のある者
- 事前検査の結果，血圧，脈拍数，心電図が以下の基準値を逸脱した者
  − 収縮期血圧：90～139 mmHg
  − 拡張期血圧：50～89 mmHg
  − 脈拍数：40～99 回/min
  − 心電図：臨床的に問題となる所見を認めない
- 事前検査の結果，HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HCV 抗体，梅毒血清反応又は HIV 抗原・抗体が陰性と判定されなかった者
- 事前検査の結果，結核菌感染が陰性と判定されなかった者
- 事前検査の結果，胸部 X 線検査により臨床的に問題となる所見が認められた者
- 事前検査の結果，白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，網状赤血球数が基準値下限を逸脱した者
- 治験薬投与前 4 週以内に生ワクチン又は 1 週以内に不活化ワクチンの接種を受けた者
- 薬物アレルギーの既往のある者
- 薬物依存症あるいはアルコール依存症の既往のある者
- 治験薬投与前 1 週以内に医薬品等を使用した者

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

第 1 部

被験薬（開発コード）	JTE-052					
投与経路	経口投与					
用法	空腹時単回投与					食後単回投与[*1]
ステップ	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6[*2]
投与量	1 mg	5 mg	25 mg	50 mg	100 mg	25 mg
使用製剤	JTE-052 錠 1，10 mg 又は JTE-052 錠プラセボ					
使用錠数	1 錠	5 錠	7 錠	5 錠	10 錠	7 錠
Lot No.	JTE-052 錠 1 mg：[redacted] JTE-052 錠 10 mg：[redacted] JTE-052 錠プラセボ：[redacted]					

*1：朝食後に投与した。
*2：ステップ 1-3 と同一の被験者を対象として安全性及び薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した。

第 2 部

被験薬（開発コード）	JTE-052		
投与経路	経口投与		
用法	1 日 1 回，朝食後 14 日間投与		1 日 2 回，朝・夕食後 14 日間投与[*]
ステップ	2-1	2-2	2-3
投与量	1 回 25 mg	1 回 50 mg	1 回 25 mg（50 mg/日）[*]
使用製剤	JTE-052 錠 1，10 mg 又は JTE-052 錠プラセボ		
使用錠数	1 回 7 錠	1 回 5 錠	1 回 7 錠
Lot No.	JTE-052 錠 1 mg：[redacted]，[redacted] JTE-052 錠 10 mg：[redacted] JTE-052 錠プラセボ：[redacted]，[redacted]		

*：投与 14 日目は 1 日 1 回，朝食後に 25 mg（25 mg/日）を投与した。

11) 投与期間

第 1 部：単回

第 2 部：14 日間

12) 調査項目及び実施時期

第 1 部

調査項目＼実施時期			事前検査[*1]	Day –2	Day –1	Day 1	Day 2	Day 3	事後検査	中止時検査	中止後検査
治験薬投与						○					
観察・調査項目	被験者背景の調査		○	○							
	自覚症状		←	—	—	—	—	—	→	○	○
	他覚所見		○	○		○	○	○	○	○	○
	バイタルサイン	血圧，脈拍数，呼吸数，体温	○	○		○	○	○	○	○	○
		体重	○			○		○	○	○	○
		標準 12 誘導心電図	○			○	○		○	○	○
		眼底検査（写真）	○					○		○	
	臨床検査	血液学的検査	○			○	○	○	○	○	○
		血液生化学的検査	○			○	○		○	○	○
		尿検査（尿中電解質を除く）	○			○	○		○	○	○
		尿検査（尿中電解質）			←	蓄尿	→			○[*2]	
	薬物濃度測定	血漿				○	○	○		○	
		尿（随時尿，区間尿）				○ ←	蓄尿 —	→		○[*2]	

*1：ステップ 1-6 では実施しない。*2：蓄尿期間中の場合のみ実施する。

第 2 部

調査項目＼実施時期			事前検査	Day –2	Day –1	Day 1	Day 2～13	Day 14	Day 15	Day 16	事後検査	中止時検査	中止後検査
治験薬投与[*1]						○	○	○					
観察・調査項目	被験者背景の調査		○	○									
	自覚症状		←	—	—	—	—	—	—	—	→	○	○
	他覚所見		○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
	バイタルサイン	血圧，脈拍数，呼吸数，体温	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
		体重	○			○	○[*2]			○	○	○	○
		標準 12 誘導心電図	○			○	○[*3]	○	○		○	○	○
		眼底検査（写真）	○							○		○	
	臨床検査	血液学的検査	○			○	○[*4]		○	○	○	○	○
		血液生化学的検査	○			○	○[*4]		○		○	○	○
		尿検査（尿中電解質を除く）	○			○	○[*4]		○		○	○	○
		尿検査（尿中電解質）			←	蓄尿	→	←	蓄尿	→		○[*5]	
	薬物濃度測定	血漿				○	○[*3]	○	○	○		○	
		尿（随時尿，区間尿）				○		←	蓄尿	→		○[*5]	

*1：ステップ 2-1 及びステップ 2-2 は 1 日 1 回朝食後に投与，ステップ 2-3 は 1 日 2 回朝・夕食後に投与する。ただし，ステップ 2-3 の Day 14 は 1 日 1 回朝食後のみ投与する。
*2：Day 7 に実施する。*3：Day 2，3，7 及び 10 に実施する。*4：Day 3，7 及び 10 に実施する。
*5：蓄尿期間中の場合のみ実施する。

13) 評価項目

(1) 安全性

- 有害事象及び副作用
- 臨床検査値及びバイタルサイン

(2) 薬物動態

- JTE-052 の血漿中濃度
- JTE-052 の尿中濃度

2.7.6.2.2 統計及び解析手法

2.7.6.2.2.1 安全性

安全性解析対象集団（治験薬が投与され，安全性に関する調査が実施された症例）に対して解析を実施した。

- 有害事象及び副作用

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.14.1」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。有害事象の因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）に分類し，因果関係が「関連あり」，「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を「副作用」とした。

- 臨床検査値及びバイタルサイン

計量値は投与群別に記述統計量を算出し，計数値は分類値を投与群別に度数集計し，安全性の検討を行った。また，臨床検査値については，治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触する異常値について，投与群別に発現例数（発現率）を算出し，安全性の検討を行った。

2.7.6.2.2.2 薬物動態

- JTE-052 の血漿中濃度

JTE-052 の血漿中濃度を用い, ノンコンパートメントモデル法により以下の薬物動態パラメータを算出し，血漿中 JTE-052 濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与群別に算出した。

第 1 部：t_{max}，C_{max}，$t_{1/2}$，AUC_{last}，AUC_{inf}，CL_F，V_z_F

第 2 部：t_{max}，C_{max}，C_{trough}，$t_{1/2}$，AUC_{tau}，CL_F，V_z_F，AR_{Cmax}，AR_{AUCtau}，$AR_{Ctrough}$

- JTE-052 の尿中濃度

JTE-052 の尿中濃度及び尿量を用い，以下の薬物動態パラメータを算出し，尿中 JTE-052 濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与群別に算出した。

第 1 部：Ae_{total}，fe_{total}，CL_r

第 2 部：Ae_{tau}，fe_{tau}，CL_r

2.7.6.2.3 被験者の内訳

2.7.6.2.3.1 第 1 部（単回投与試験）

第 1 部の被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示した。

第 1 部は 6 つのステップからなり，ステップ 1-1 からステップ 1-5 までは JTE-052 を空腹時に単回投与し，ステップ 1-6 はステップ 1-3 と同一の被験者に，同一の投与量を食後に単回投与した。各ステップにおいて JTE-052 が 6 名及びプラセボが 2 名の合計 40 名（のべ 48 名）の被験者に投与された。治験薬投与後の観察を中止した被験者はなく，すべての被験者で評価が完了した。

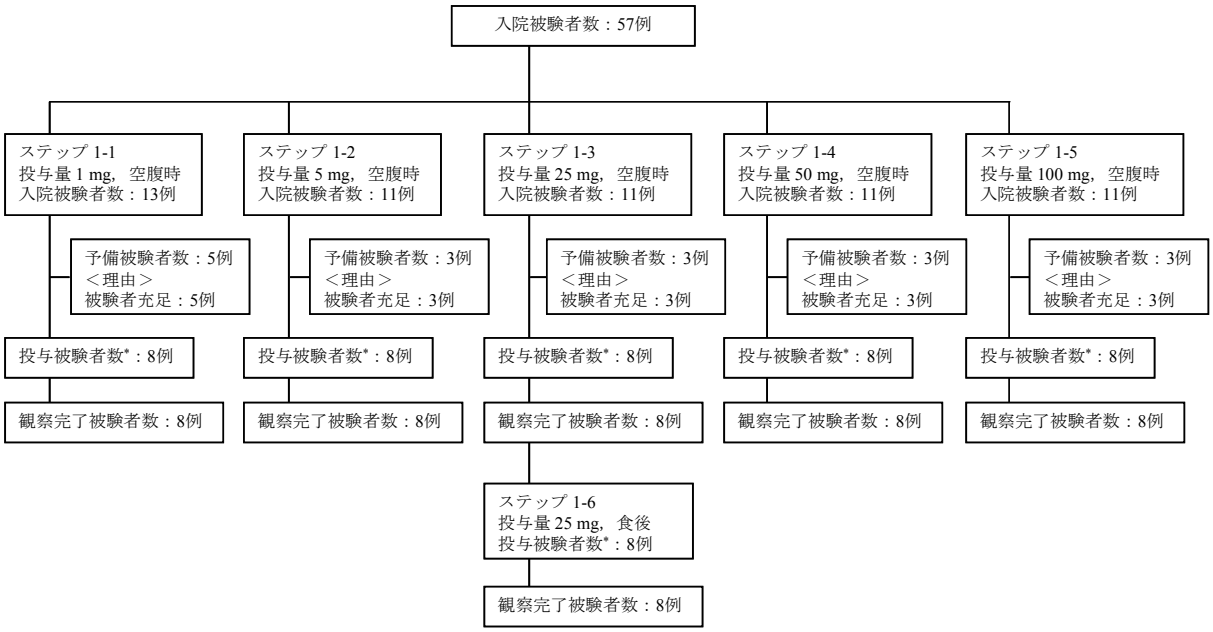


図 2.7.6.2-1　　被験者の内訳（NBX1-1，第 1 部）

*：JTE-052 投与 6 名，プラセボ投与 2 名
Source：CTD5.3.3.1-1 図 10-1

2.7.6.2.3.2 第 2 部（反復投与試験）

第 2 部の被験者の内訳を図 2.7.6.2-2 に示した。

第 2 部は 3 つのステップからなり，ステップ 2-1 及びステップ 2-2 では JTE-052 を 1 日 1 回朝食後に 14 日間反復投与し，ステップ 2-3 では JTE-052 を 1 日 2 回朝・夕食後に 14 日間反復投与（投与 14 日目は朝食後のみ）した。各ステップにおいて JTE-052 が 6 名及びプラセボが 2 名の合計 24 名の被験者に投与された。治験薬投与中止又は治験薬投与終了後の観察を中止した被験者はなく，すべての被験者で評価が完了した。

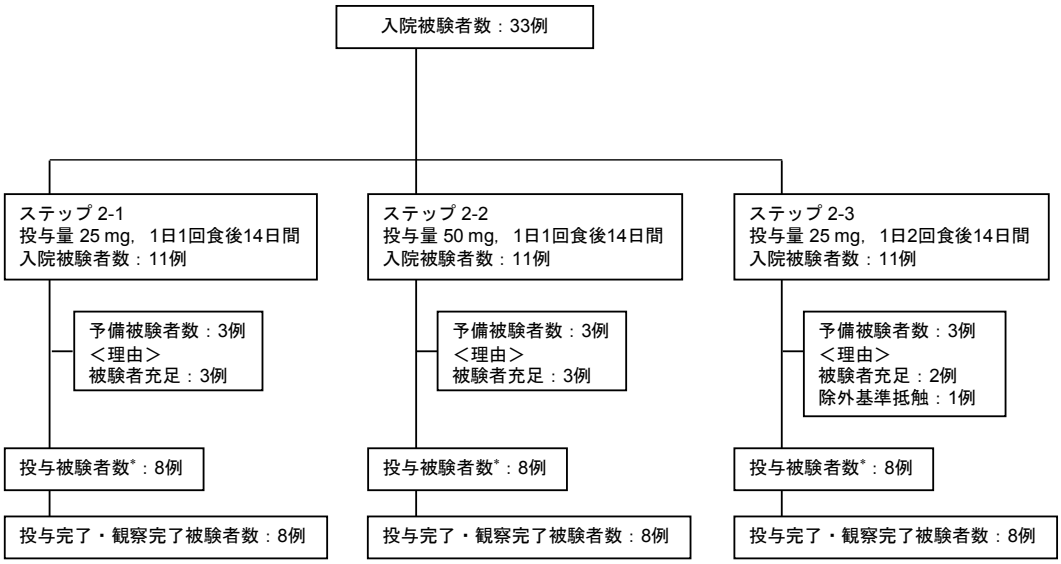


図 2.7.6.2-2　　被験者の内訳（NBX1-1，第 2 部）

*：JTE-052 投与 6 名，プラセボ投与 2 名
Source：CTD5.3.3.1-1 図 10-2

2.7.6.2.4 安全性の評価（第 1 部，単回投与試験）

2.7.6.2.4.1 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

第 1 部で治験薬が投与された被験者数は，ステップ 1-1（1 mg 空腹時投与），ステップ 1-2（5 mg 空腹時投与），ステップ 1-3（25 mg 空腹時投与），ステップ 1-4（50 mg 空腹時投与），ステップ 1-5（100 mg 空腹時投与）及びステップ 1-6（25 mg 食後投与）において，それぞれ JTE-052 投与が 6 名及びプラセボ投与が 2 名であった。ステップ 1-3 とステップ 1-6 は同一の被験者であり，合計 40 名（のべ 48 名）であった。

第 1 部では治験薬が投与された 40 名全員（のべ 48 名）が安全性の解析対象となった。第 1 部のステップ 1-1 からステップ 1-5 でプラセボを投与された被験者はデータを併合してプラセボ投与群とし，ステップ 1-6 でプラセボを投与された被験者はプラセボ（食後）投与群として集計した。

2.7.6.2.4.2 被験者背景

第 1 部の被験者背景を表 2.7.6.2-1 に示した。各ステップ間及び JTE-052 の各投与群とプラセボの各投与群間に特筆すべき事項はみられなかった。

表 2.7.6.2-1　　被験者背景（NBX1-1，第 1 部）

項目（単位）	記述統計量	空腹時						食後	
		プラセボ（N = 10）	JTE-052					プラセボ（N = 2）	JTE-052 25 mg（N = 6）
			1 mg（N = 6）	5 mg（N = 6）	25 mg（N = 6）	50 mg（N = 6）	100 mg（N = 6）		
年齢（歳）	Mean	28.2	25.5	26.3	29.3	22.7	24.2	31.0	29.3
	SD	8.9	4.1	4.5	5.6	1.0	5.2	11.3	5.6
身長（cm）	Mean	170.46	170.35	167.73	168.15	168.52	175.02	170.40	168.15
	SD	3.91	5.18	6.50	6.69	5.59	7.19	7.92	6.69
体重（kg）	Mean	61.22	65.47	60.58	61.12	60.03	62.53	57.10	61.12
	SD	4.82	8.29	6.85	5.81	5.96	6.98	2.83	5.81
BMI（kg/m^2）	Mean	21.09	22.52	21.50	21.60	21.13	20.35	19.70	21.60
	SD	1.68	2.04	1.82	1.48	1.84	1.13	0.85	1.48

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 14.1.1

2.7.6.2.4.3 有害事象

2.7.6.2.4.3.1 有害事象の簡潔な要約

第 1 部での有害事象の要約を表 2.7.6.2-2 に示した。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また，有害事象による治験薬投与後の観察中止は認められなかった。

有害事象は 1 mg 投与群で 6 名中 1 名（16.7%）に発現した。5，25，50 及び 100 mg 投与群，25 mg（食後）投与群，プラセボ投与群，並びにプラセボ（食後）投与群では有害事象は認められなかった。「高度」又は「中等度」と判定された有害事象はなく，いずれも「軽度」と判定された。

副作用はいずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.6.2-2　　有害事象の要約（NBX1-1，第 1 部）

項目	空腹時						食後	
	プラセボ（N = 10）	JTE-052					プラセボ（N = 2）	JTE-052 25 mg（N = 6）
		1 mg（N = 6）	5 mg（N = 6）	25 mg（N = 6）	50 mg（N = 6）	100 mg（N = 6）		
有害事象発現例数	0	1（16.7）	0	0	0	0	0	0
高度な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 表 11-1

2.7.6.2.4.3.2 有害事象の発現例数及び発現件数

第 1 部での有害事象発現例数及び発現件数を表 2.7.6.2-3 に示した。

有害事象の発現例数及び発現件数は，1 mg 投与群で 6 名中 1 名（16.7%）に 2 件であった。5，25，50 及び 100 mg 投与群，25 mg（食後）投与群，プラセボ投与群，並びにプラセボ（食後）投与群では有害事象は認められなかった。

有害事象の内訳は，1 mg 投与群の 1 名（16.7%）に C-反応性蛋白増加及び白血球数増加が 1 件ずつであった。重症度が「高度」又は「中等度」と判定された有害事象はなく，いずれも「軽度」と判定された。いずれの有害事象も医学的処置を必要とせず回復した。

表 2.7.6.2-3　　有害事象発現例数及び発現件数（NBX1-1，第 1 部）

有害事象名（MedDRA/J.V.14.1）SOC/PT	空腹時											
	プラセボ（N = 10）		1 mg（N = 6）		5 mg（N = 6）		25 mg（N = 6）		50 mg（N = 6）		100 mg（N = 6）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
合計	0	0	2	1（16.7）	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	2	1（16.7）	0	0	0	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加			1	1（16.7）								
白血球数増加			1	1（16.7）								

食後投与で有害事象は認められなかった。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 14.2.1.3

2.7.6.2.4.3.3 副作用の発現例数及び発現件数

副作用は認められなかった。

2.7.6.2.4.3.4 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象による治験薬投与後の観察中止は認められなかった。

2.7.6.2.4.4 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値は，CRP 定量増加が 1 mg 投与群で 6 名中 1 名（16.7%）であった。CRP 定量増加は，有害事象として報告された。5，25，50 及び 100 mg 投与群，25 mg（食後）投与群，プラセボ投与群，並びにプラセボ（食後）投与群には臨床検査異常値は認められなかった。

血液学的検査及び尿検査に臨床上問題となる変化は認められなかった。血液生化学的検査において，1 mg 投与群の 1 名で有害事象として報告された CRP 定量の増加が認められたが，その他の被験者において臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.2.4.5 バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温，体重，標準 12 誘導心電図及び眼底検査について，いずれの被験者においても，臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.2.5 安全性の評価（第 2 部，反復投与試験）

2.7.6.2.5.1 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

第 2 部で治験薬が投与された被験者数は，ステップ 2-1（25 mg，1 日 1 回朝食後投与），ステップ 2-2（50 mg，1 日 1 回朝食後投与）及びステップ 2-3（25 mg（50 mg/日），1 日 2 回朝・夕食後投与）において，それぞれ JTE-052 投与が 6 名及びプラセボ投与が 2 名の合計 24 名であった。治験薬が投与された期間は，24 名全員が 14 日間であった。

第 2 部では治験薬が投与された 24 名全員が安全性の解析対象となった。第 2 部のステップ 2-1 及びステップ 2-2 でプラセボを投与された被験者はデータを併合してプラセボ QD 群とし，ステップ 2-3 でプラセボを投与された被験者はプラセボ BID 群として集計した。なお，第 2 部の臨床検査異常値の発現例数を除くバイタルサイン及び臨床検査では，プラセボ QD 群及びプラセボ BID 群に加えて，ステップ 2-1 からステップ 2-3 でプラセボを投与されたすべての被験者をプラセボ QD + BID 群として集計した。

2.7.6.2.5.2 被験者背景

第 2 部の被験者背景を表 2.7.6.2-4 に示した。各ステップ間及び JTE-052 の各投与群とプラセボの各投与群間に特筆すべき事項はみられなかった。

表 2.7.6.2-4　　被験者背景（NBX1-1，第 2 部）

項目	記述統計量	プラセボ QD (N = 4)	JTE-052 25 mg QD (N = 6)	JTE-052 50 mg QD (N = 6)	プラセボ BID (N = 2)	JTE-052 25 mg BID (N = 6)
年齢（歳）	Mean SD	29.8 5.3	29.7 7.6	29.0 6.5	32.0 8.5	25.7 3.6
身長（cm）	Mean SD	172.85 4.33	168.37 4.26	169.70 6.63	169.15 4.31	170.62 2.98
体重（kg）	Mean SD	64.30 5.07	61.62 7.28	58.35 4.64	67.45 0.35	63.30 5.15
BMI（kg/m^2）	Mean SD	21.53 1.26	21.73 2.28	20.25 0.96	23.60 1.13	21.73 1.31

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 14.1.1

2.7.6.2.5.3 有害事象

2.7.6.2.5.3.1 有害事象の簡潔な要約

第 2 部での有害事象の要約を表 2.7.6.2-5 に示した。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また，有害事象による治験薬投与中止又は治験

薬投与終了後の観察中止は認められなかった。

有害事象は 25 mg QD 群及び 25 mg BID 群で，それぞれ 6 名中 1 名（16.7%）に発現した。50 mg QD 群，プラセボ QD 群及びプラセボ BID 群では有害事象は認められなかった。「高度」又は「中等度」と判定された有害事象はなく，いずれも「軽度」と判定された。

副作用は 25 mg QD 群及び 25 mg BID 群で，それぞれ 6 名中 1 名（16.7%）に発現した。

表 2.7.6.2-5　　有害事象の要約（NBX1-1，第 2 部）

項目	プラセボ QD (N = 4)	JTE-052 25 mg QD (N = 6)	JTE-052 50 mg QD (N = 6)	プラセボ BID (N = 2)	JTE-052 25 mg BID (N = 6)
有害事象発現例数	0	1（16.7）	0	0	1（16.7）
高度な有害事象	0	0	0	0	0
副作用発現例数	0	1（16.7）	0	0	1（16.7）
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0	0	0

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 表 11-1

2.7.6.2.5.3.2 有害事象の発現例数及び発現件数

第 2 部での有害事象発現例数及び発現件数を表 2.7.6.2-6 に示した。

有害事象の発現例数及び発現件数は，25 mg QD 群で 6 名中 1 名（16.7%）に 3 件，25 mg BID 群で 6 名中 1 名（16.7%）に 2 件であった。50 mg QD 群，プラセボ QD 群及びプラセボ BID 群では有害事象は認められなかった。

有害事象の内訳は，25 mg QD 群の 1 名（16.7%）に鼻咽頭炎，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 件ずつ，25 mg BID 群の 1 名（16.7%）にアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 件ずつであった。重症度が「高度」又は「中等度」と判定された有害事象はなく，いずれも「軽度」と判定された。なお，いずれの有害事象も医学的処置を必要とせず回復した。

表 2.7.6.2-6　　有害事象発現例数及び発現件数（NBX1-1，第 2 部，安全性解析対象集団）

有害事象名（MedDRA/J.V.14.1）SOC/PT	プラセボ QD（N = 4）		JTE-052 25 mg QD（N = 6）		JTE-052 50 mg QD（N = 6）		プラセボ BID（N = 2）		JTE-052 25 mg BID（N = 6）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
合計	0	0	3	1（16.7）	0	0	0	0	2	1（16.7）
感染症および寄生虫症	0	0	1	1（16.7）	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎			1	1（16.7）						
臨床検査	0	0	2	1（16.7）	0	0	0	0	2	1（16.7）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			1	1（16.7）					1	1（16.7）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1	1（16.7）					1	1（16.7）

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 14.2.1.3

2.7.6.2.5.3.3 副作用の発現例数及び発現件数

副作用の発現例数及び発現件数は，25 mg QD 群で 6 名中 1 名（16.7%）に 2 件，25 mg BID 群で 6 名中 1 名（16.7%）に 2 件であった。

副作用の内訳は，25 mg QD 群及び 25 mg BID 群の各 1 名（16.7%）にアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が，それぞれ 1 件ずつであった。

2.7.6.2.5.3.4 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止若しくは休薬に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.5.4 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値は，リンパ球減少が 25 mg QD 群で 6 名中 1 名（16.7%），AST（GOT）増加が 25 mg BID 群で 6 名中 1 名（16.7%），ALT（GPT）増加が 25 mg QD 群及び 25 mg BID 群でそれぞれ 6 名中 1 名（16.7%），LDL-コレステロール減少が 25 mg QD 群で 6 名中 1 名（16.7%）及びプラセボ QD 群で 4 名中 1 名（25.0%），並びに CRP 定量増加が 25 mg QD 群で 6 名中 1 名（16.7%）であった。このうち，25 mg QD 群における ALT（GPT）増加及び 25 mg BID 群における AST（GOT）増加及び ALT（GPT）増加は，副作用として報告された。50 mg QD 群及びプラセボ BID 群には臨床検査異常値は認められなかった。

血液学的検査及び尿検査に臨床上問題となる変化は認められなかった。血液生化学的検査において，副作用として報告された AST（GOT）及び ALT（GPT）の増加（25 mg QD 群 1 名及び 25 mg BID 群 1 名）が認められたが，その他の被験者において臨床上問題となる変化は認められなかっ

た。

2.7.6.2.5.5 バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温，体重，標準 12 誘導心電図及び眼底検査について，いずれの被験者においても，臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.2.6 薬物動態の評価（第 1 部，単回投与試験）

治験薬が投与された全員が薬物動態の解析対象となった。

2.7.6.2.6.1 血漿中濃度

JTE-052 を 1，5，25，50 及び 100 mg の投与量で空腹時単回投与した場合及び 25 mg の投与量で食後単回投与した場合の JTE-052 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-7 に，JTE-052 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-3 及び図 2.7.6.2-4 に，それぞれ示した。

JTE-052 を各投与量で空腹時単回経口投与した場合，JTE-052 の血漿中濃度は t_{max} 以降，二相性の低下を示した。t_{max}，$t_{1/2}$，CL_F 及び V_z_F はいずれの投与量においても同程度であった。

JTE-052 の C_{max} は 1～100 mg の用量範囲において，AUC_{inf} は 5～100 mg の用量範囲において用量比例的に上昇すると考えられた。

JTE-052 の薬物動態に対する食事の影響は認められなかった。

表 2.7.6.2-7　　単回経口投与時の JTE-052 の血漿中薬物動態パラメータ（NBX1-1，第 1 部）

投与条件	空腹時					食後
投与量	1 mg	5 mg	25 mg	50 mg	100 mg	25 mg
例数	6	6	6	6	6	6
t_{max}[a]（hr）	0.75（0.50 – 1.00）	1.00（1.00 – 1.00）	1.00（0.50 – 1.50）	1.00（0.50 – 1.00）	1.00（0.50 – 1.50）	1.50（0.50 – 2.00）
C_{max}（ng/mL）	11.0 ± 2.43	56.5 ± 9.85	313 ± 94.6	619 ± 115	956 ± 129	275 ± 110
$t_{1/2}$（hr）	NC ± NC[b]	2.71 ± 0.32	3.82 ± 0.83[c]	3.96 ± 1.00	4.45 ± 1.21[d]	4.09 ± 0.95
AUC_{last}（ng·hr/mL）	29 ± 6	167 ± 16	951 ± 92	1799 ± 339	3238 ± 279	988 ± 136
AUC_{inf}（ng·hr/mL）	NC ± NC[b]	175 ± 16	957 ± 105[c]	1815 ± 341	3212 ± 94[d]	997 ± 139
CL_F（L/hr）	NC ± NC[b]	28.80 ± 2.65	26.40 ± 3.08[c]	28.35 ± 5.15	31.16 ± 0.94[d]	25.49 ± 3.60
V_z_F（L）	NC ± NC[b]	112.7 ± 19.9	147.5 ± 44.7[c]	164.0 ± 59.1	199.7 ± 53.4[d]	147.7 ± 22.9

平均値±標準偏差
a：中央値（最小値－最大値）
b：N = 0，c：N = 5，d：N = 4
NC：算出せず
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 表 12-1

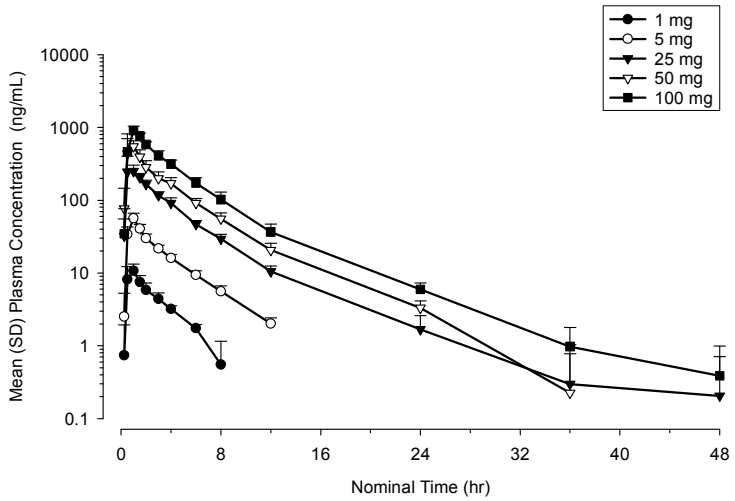


図 2.7.6.2-3　　空腹時単回経口投与における JTE-052 の血漿中濃度推移（NBX1-1，第 1 部）

平均値＋標準偏差
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 図 12-1

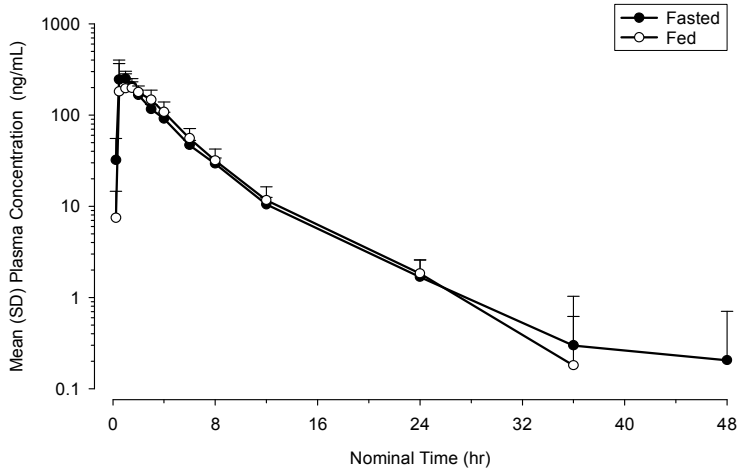


図 2.7.6.2-4　　空腹時及び食後単回経口投与における JTE-052 の血漿中濃度推移（NBX1-1，第 1 部）

平均値＋標準偏差
投与量：25 mg
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 図 12-2

2.7.6.2.6.2 尿中排泄率

JTE-052 を 1，5，25，50 及び 100 mg の投与量で空腹時単回投与した場合及び 25 mg の投与量で食後単回投与した場合の JTE-052 の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-8 に示した。

JTE-052 は尿中より速やかに排泄されたと考えられた。JTE-052 の fe_{total} 及び CL_r はいずれの投与量においても同程度であった。

表 2.7.6.2-8　　単回経口投与時の JTE-052 の尿中薬物動態パラメータ（NBX1-1，第 1 部）

投与条件	空腹時					食後
投与量	1 mg	5 mg	25 mg	50 mg	100 mg	25 mg
例数	6	6	6	6	6	6
Ae_{total}（mg）	0.7743 ± 0.05076	3.981 ± 0.2119	20.23 ± 1.176	37.46 ± 2.722	70.85 ± 7.260	19.33 ± 0.5545
fe_{total}（%）	77.4 ± 5.1	79.6 ± 4.2	80.9 ± 4.7	74.9 ± 5.4	70.8 ± 7.3	77.3 ± 2.2
CL_r（L/hr）	NC ± NC[a]	22.84 ±1.01	21.53 ± 3.38[b]	21.15 ± 3.54	22.57 ± 1.75[c]	19.70 ± 2.71

平均値±標準偏差
a：N = 0，b：N = 5，c：N = 4
NC：算出せず
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 表 12-4

2.7.6.2.7 薬物動態の評価（第 2 部，反復投与試験）

2.7.6.2.7.1 血漿中濃度

JTE-052 を 25 及び 50 mg の投与量で 1 日 1 回朝食後に反復経口投与した場合及び 1 回 25 mg の投与量で 1 日 2 回朝・夕食後に反復経口投与した場合の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-9 に，JTE-052 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-5 及び図 2.7.6.2-6 に，それぞれ示した。

JTE-052 を 25 及び 50 mg の投与量で 1 日 1 回朝食後に反復経口投与した場合及び 1 回 25 mg の投与量で 1 日 2 回朝・夕食後に反復経口投与した場合，JTE-052 の t_{max}，$t_{1/2}$，CL_F 及び V_z_F はいずれの投与量においても同程度であった。JTE-052 の C_{trough} は，いずれの投与群においても投与期間中ほぼ一定であり，JTE-052 の血漿中濃度は Day 2 までに定常状態に達していると考えられた。また，JTE-052 の C_{max}，AUC_{tau} 及び C_{trough} から算出したそれぞれの蓄積率（AR_{Cmax}，AR_{AUCtau} 及び $AR_{Ctrough}$）より，1 日 1 回及び 1 日 2 回 14 日間反復投与による JTE-052 の蓄積はないと考えられた。

表 2.7.6.2-9　　反復経口投与時の JTE-052 の血漿中薬物動態パラメータ（NBX1-1，第 2 部）

Day	Day 1			Day 14		
投与量 投与方法	25 mg QD	50 mg QD	25 mg BID	25 mg QD	50 mg QD	25 mg BID
例数	6	6	6	6	6	6
t_{max}[a] (hr)	1.50 (1.00 - 3.00)	1.50 (0.50 - 2.00)	1.00 (0.50 - 2.00)	2.00 (0.50 – 3.00)	1.50 (1.50 – 3.00)	1.50 (0.50 – 3.00)
C_{max} (ng/mL)	251 ± 61.0	581 ± 171	247 ± 61.2	229 ± 79.8	436 ± 112	231 ± 56.2
$t_{1/2}$ (hr)				4.92 ± 2.27	4.68 ± 1.36	7.69 ± 4.23
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	951 ± 151	1817 ± 207	724 ± 63	959 ± 168	1756 ± 168	779 ± 94
CL_F (L/hr)				26.78 ± 5.03	28.72 ± 3.04	32.46 ± 3.67
V_z_F (L)				188.5 ± 82.0	190.1 ± 41.5	357.0 ± 192.4
AR_{Cmax}				0.94 ± 0.30	0.80 ± 0.24	0.96 ± 0.23
AR_{AUCtau}				1.01 ± 0.06	0.97 ± 0.03	1.08 ± 0.07
$AR_{Ctrough}$				1.15 ± 0.34	1.29 ± 0.33	0.97 ± 0.24

平均値±標準偏差
a：中央値（最小値 – 最大値）
QD：1 日 1 回投与，BID：1 日 2 回投与
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 表 12-5，表 12-7

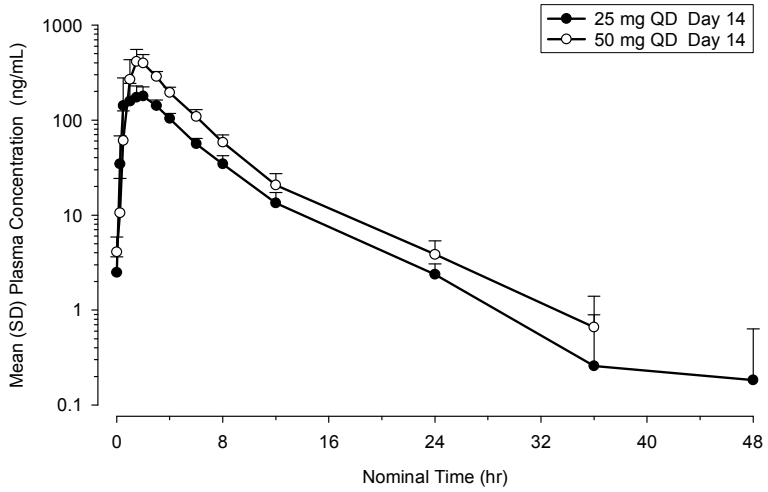


図 2.7.6.2-5　　反復経口投与時（1 日 1 回朝食後投与）の Day 14 の JTE-052 血漿中濃度推移（NBX1-1，第 2 部）

平均値＋標準偏差
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 図 12-6

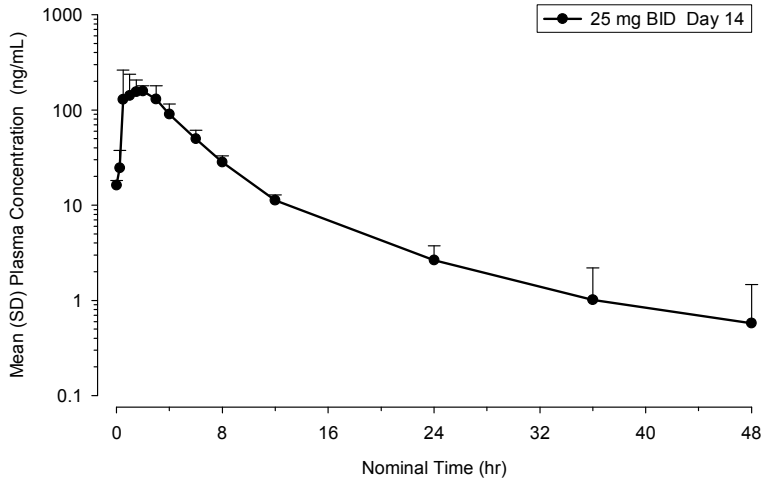


図 2.7.6.2-6　　反復経口投与時（1 日 2 回朝・夕食後投与）の Day 14 の JTE-052 血漿中濃度推移（NBX1-1，第 2 部）

平均値＋標準偏差
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 図 12-7

2.7.6.2.7.2 尿中排泄率

JTE-052 を 25 及び 50 mg の投与量で 1 日 1 回朝食後に反復経口投与した場合及び 1 回 25 mg の投与量で 1 日 2 回朝・夕食後に反復経口投与した場合の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-10 に示した。

JTE-052 は尿中より速やかに排泄されたと考えられた。いずれの投与群も JTE-052 の fe_{tau} 及び CL_r は単回投与時の fe_{total} 及び CL_r と同程度であった。

表 2.7.6.2-10　　反復経口投与時の JTE-052 の尿中薬物動態パラメータ（NBX1-1，第 2 部）

Day	Day 14		
投与量 投与方法	25 mg QD	50 mg QD	25 mg BID
例数	6	6	6
Ae_{tau}（mg）	16.54 ± 2.797	34.56 ± 2.420	16.69 ± 4.402
fe_{tau}（%）	66.1 ± 11.2	69.1 ± 4.8	66.7 ± 17.6
CL_r（L/hr）	17.62 ± 4.05	19.75 ± 1.04	21.47 ± 5.88

平均値±標準偏差
QD：1 日 1 回投与，BID：1 日 2 回投与
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 表 12-8

2.7.6.2.8 考察と全般的結論

日本人健康成人男性志願者を対象として第 1 部の単回投与試験及び第 2 部の反復投与試験を実

施し，JTE-052 の安全性及び薬物動態について食事の影響を含めて検討した。

JTE-052 は空腹時単回投与で 100 mg まで，食後単回投与で 25 mg までの忍容性が確認された。また，1 日 1 回食後 14 日間反復投与で 50 mg まで，並びに 1 日 2 回食後 14 日間反復投与で 1 回 25 mg（50 mg/日）までの忍容性が確認された。

JTE-052 を空腹時単回投与した場合の JTE-052 の曝露は 1～100 mg の用量範囲において用量比例的に上昇すると考えられた。JTE-052 の薬物動態に対する食事の影響は認められなかった。JTE-052 を 25 及び 50 mg の投与量で 1 日 1 回朝食後に反復投与した場合及び 1 回 25 mg の投与量で 1 日 2 回朝・夕食後に反復投与した場合，Day 2 までに JTE-052 の血漿中濃度は定常状態に達し，JTE-052 の薬物動態に対する 14 日間反復投与の影響は認められず，JTE-052 の薬物動態は線形であると考えられた。血漿中より消失した JTE-052 は尿中より速やかに排泄されたと考えられた。

2.7.6.3 第 I 相臨床試験 皮膚安全性試験［QBX1-1］

（評価資料：CTD5.3.3.1-2）

2.7.6.3.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTE-052 軟膏第 I 相臨床試験　－皮膚安全性試験－

2) 治験の目的

日本人健康成人男性志願者を対象として, JTE-052 軟膏の皮膚に対する安全性をパッチテスト及び光パッチテストにより検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

プラセボ，白色ワセリン及び無塗布部位を対照とした無作為化二重盲検法を用いた個体内比較試験

6) 試験の構成

各被験者に各治験薬（JTE-052 軟膏 0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%，プラセボ，白色ワセリン）及び陰性対照（無塗布）の塗布部位を無作為に割り付ける個体内比較試験

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：22 名

【解析時】

治験薬投与被験者数：22 名

安全性解析対象集団：22 名

8) 対象被験者

日本人健康成人男性志願者

9) 主要な組み入れ基準

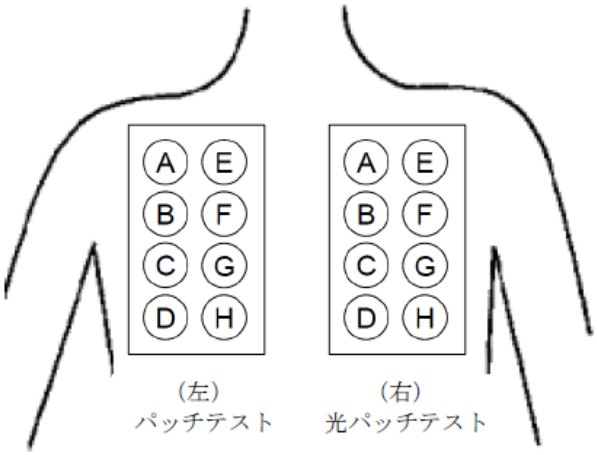
【選択基準】

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 45 歳以下の健康な日本人男性
- 事前検査時の BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者
  BMI＝［体重（kg）］／［身長（m）］^{2}
- 本治験への参加についての同意が文書により得られた者

【主な除外基準】

- 脳，肝，腎，心，肺，消化器，血液，内分泌系，代謝系及び精神系などに重篤な既往のある者又は現在治療中の者
- 事前検査の結果，血圧，脈拍数，心電図が以下の基準値を逸脱した者
  - 収縮期血圧：90～139 mmHg
  - 拡張期血圧：50～89 mmHg
  - 脈拍数：40～99 回/min
  - 心電図：臨床的に問題となる所見を認めない
- 事前検査の結果，HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HCV 抗体，梅毒血清反応又は HIV 抗原・抗体が陰性と判定されなかった者
- 事前検査の結果，結核菌感染が陰性と判定されなかった者
- 薬物アレルギーの既往のある者
- 薬物依存症あるいはアルコール依存症の既往のある者
- 治験薬投与前 1 週以内に医薬品等を使用した者
- 事前検査時又は入院日（Day −1）において，塗布部位（上背傍脊椎部）に皮膚炎，色素異常，外傷などの皮膚所見の評価に影響を与えるような状態が認められる者
- 外皮用薬，テープ，絆創膏，圧迫等による接触性皮膚炎や機械性蕁麻疹の既往のある者
- 光線過敏症を有する者

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

治験薬	JTE-052 軟膏，白色ワセリン
投与経路	皮膚塗布
投与量（製剤重量）	各 40 mg（各 20 mg×2 ヵ所）
使用製剤	JTE-052 軟膏（0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%，プラセボ）， 白色ワセリン
投与方法	同一被験者に対して，上背傍脊椎部の左側にパッチテスト用，右側に光パッチテスト用の Finn Chamber®を用いて，サーキット法で作成した割付表に従い，以下に示す A～H の各部位に各治験薬及び陰性対照（無塗布）を塗布した。 
ロット番号	JTE-052 軟膏 0.03%：[redacted] JTE-052 軟膏 0.1%：[redacted] JTE-052 軟膏 0.3%：[redacted] JTE-052 軟膏 1%：[redacted] JTE-052 軟膏 3%：[redacted] JTE-052 軟膏プラセボ：[redacted] 白色ワセリン（日本薬局方 白色ワセリン）：[redacted]

11) 投与期間

治験薬貼付から治験薬除去までの期間

パッチテスト：48 時間，光パッチテスト：24 時間

12) パッチテスト

治験薬投与前に塗布予定部位の皮膚の観察を行い，写真撮影をした。各治験薬を Finn Chamber®に約 20 mg ずつ付け，上背傍脊椎部の左側の割り付けられた塗布部位に 48 時間閉塞塗布した。塗布 48 時間後に Finn Chamber®を外し，塗布部位が明らかになるように油性マーカーを用いて印をつけ，残存する治験薬をガーゼ等で拭き取った。治験薬除去 60 分後及び 24 時間後に皮膚の観察を行い，写真撮影をした。また，紅斑，進行した反応（浮腫，丘疹，膿疱，水疱），拡張，滲出，その他の局所反応の情報（テープに対する反応等）を記録した。

13) 光パッチテスト

治験薬投与前に塗布予定部位の皮膚の観察を行い，写真撮影をした。上背傍脊椎部の右側の部位にパッチテストと同様に各治験薬を同時に塗布した。塗布 24 時間後に Finn Chamber®を外し，塗布部位が明らかになるように油性マーカーを用いて印を付け，残存する治験薬をガーゼ等で拭き取り，デルマレイ 200 を用いて UVA を 6.0 J/cm^2 照射した。照射開始 60 分後に皮膚の観察と写真撮影をした後，薬剤を塗布していない新たな Finn Chamber®で照射部位を遮光した。

治験薬除去 24 時間後に遮光に用いた Finn Chamber®を除去し，その 60 分後及び 24 時間後に皮膚の観察を行い，写真撮影をした。

14) 調査項目及び実施時期

調査項目＼実施時期		事前検査	Day –1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	中止時
治験薬投与[*1]				○				
治験薬除去[*2]	パッチテスト					○		
	光パッチテスト				○	○[*4]		
UVA 照射（光パッチテスト）					○[*3]			
皮膚の観察	パッチテスト			○		○	○	○
	光パッチテスト			○	○	○	○	○
調査項目	被験者背景の調査	○	○	○				
	自覚症状	◀	―	―	―	―	▶	○
	他覚所見	○	○	○	○	○	○	○
	バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）	○	○	○	○	○	○	○
	臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）	○	○			○		○

*1：皮膚の観察終了後に治験薬投与を実施
*2：同時刻に検査がある場合は，治験薬除去後に各検査を実施
*3：治験薬除去後に UVA を照射
*4：UVA 照射後に，遮光目的で貼付していた治験薬未塗布の Finn Chamber®を除去

15) 評価項目

(1) 皮膚安全性

- 皮膚刺激性
- 光蕁麻疹性
- 光毒性

治験責任医師又は治験分担医師の皮膚科医師は，パッチテスト及び光パッチテストの結果を本邦の判定基準（表 2.7.6.3-1 参照）に従い判定した。

表 2.7.6.3-1　　パッチテスト判定基準及び光パッチテスト判定基準

パッチテスト	光パッチテスト	反応	スコア
反応無し	反応無し又は貼布部位*と同等の反応	－	0
僅かな紅斑	貼布部位と比較して僅かに強い反応	±	0.5
紅斑	貼布部位と比較して明らかに強い反応	+	1
紅斑＋浮腫	貼布部位と比較して 2 段階強い反応	++	2
紅斑＋浮腫＋丘疹，漿液性丘疹，小水疱	貼布部位と比較して 3 段階強い反応	+++	3
大水疱	貼布部位と比較して 4 段階強い反応	++++	4

*：本治験ではパッチテスト部位

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用
- 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.3.2 統計及び解析手法

2.7.6.3.2.1 安全性評価項目

安全性解析対象集団（治験薬が投与され，安全性に関する調査が実施された症例）に対して解析を実施した。

2.7.6.3.2.1.1 皮膚安全性

治験薬（JTE-052 軟膏 0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%，プラセボ及び白色ワセリン）及び陰性対照の塗布部位別に以下の解析を行った。

(1) 皮膚刺激性

パッチテストにおける，治験薬除去 60 分後及び 24 時間後の各塗布部位での判定結果を表 2.7.6.3-1 に従いスコア化し，度数集計するとともに，皮膚刺激指数を算出した。皮膚刺激指数が 30 未満の治験薬を許容品とした。

- 皮膚刺激指数＝（2 回の判定結果の反応の強い方のスコアの総和／解析症例数）×100

(2) 光蕁麻疹性

光パッチテストにおける，UVA 照射 60 分後の各塗布部位での判定結果（陽性反応（＋）の有無：＋の場合 1，－の場合 0）を度数集計するとともに，陽性反応（＋）率を算出した。また，光蕁麻疹指数を算出した。

- 光蕁麻疹指数＝（UVA 照射 60 分後の反応のスコアの総和／解析症例数）×100

(3) 光毒性

光パッチテストにおける，Finn Chamber®除去 60 分後及び 24 時間後の各塗布部位での判定結果を表 2.7.6.3-1 に従いスコア化し，度数集計するとともに，光毒指数を算出した。

- 光毒指数＝（Finn Chamber®除去 60 分後及び 24 時間後の反応の強い方のスコアの総和／解析症例数）×100

2.7.6.3.2.1.2 安全性

(1) 有害事象及び副作用

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.16.1」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。有害事象の因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）に分類し，因果関係が「関連あり」，「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を「副作用」とした。

(2) 臨床検査値及びバイタルサイン

計量値は記述統計量を算出し，計数値は分類値を度数集計し，安全性の検討を行った。また，臨床検査値については，治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触する異常値について，発現例数（発現率）を算出し，安全性の検討を行った。

2.7.6.3.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示した。

本治験では 52 名の被験者から文書同意を取得し，事前検査を実施した。入院被験者は 26 名であった。本治験は各被験者に各治験薬（JTE-052 軟膏 0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%，プラセボ，白色ワセリン）及び陰性対照（無塗布）の塗布部位を無作為に割り付ける個体内比較試験であり，被験者 22 名に治験薬は投与された。治験薬の投与後に観察を中止した被験者はなく，すべての被験者で評価が完了した。

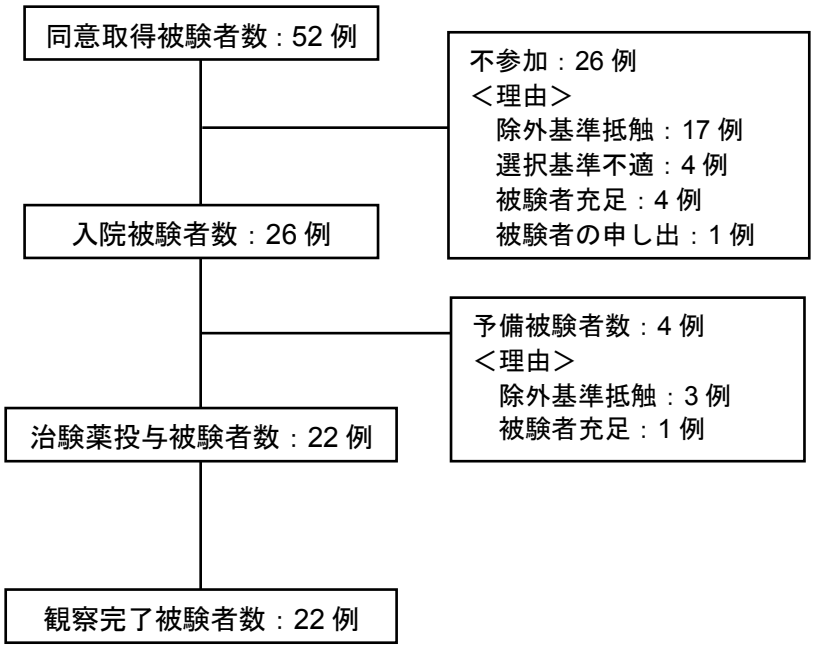


図 2.7.6.3-1　　被験者の内訳（QBX1-1）

Source：CTD5.3.3.1-2 図 10-1

2.7.6.3.4 皮膚安全性の評価

2.7.6.3.4.1 治験薬が塗布された被験者数，期間及び用量

本治験では，22 名の被験者に対して各治験薬（JTE-052 軟膏 0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%，プラセボ，白色ワセリン）及び陰性対照（無塗布）が塗布された。

治験薬が投与された期間は，22 名全員でパッチテストが 48 時間，光パッチテストが 24 時間であった。

治験薬が塗布された 22 名全員が安全性の解析対象となった。

2.7.6.3.4.2 被験者背景

被験者背景に特筆すべき事項は認められなかった。

2.7.6.3.4.3 皮膚刺激性

皮膚刺激性の度数集計及び皮膚刺激指数を表 2.7.6.3-2 に示した。

JTE-052 軟膏 0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%，プラセボ，白色ワセリン及び陰性対照（無塗布）の治験薬除去 60 分後及び 24 時間後の判定結果は，22 名全員で「－（反応無し）」であった。

JTE-052 軟膏 0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%，プラセボ，白色ワセリン及び陰性対照（無塗布）の皮膚刺激指数は，いずれも 0.0 であった。JTE-052 軟膏 0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%の皮膚刺激指数はいずれも 30 未満であり，JTE-052 軟膏 0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%はいずれも許容品であることが確認された。

JTE-052 軟膏（0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%）の皮膚刺激性は認められなかった。

表 2.7.6.3-2　　皮膚刺激性の度数集計及び皮膚刺激指数（QBX1-1）

調査時期	反応	JTE-052 軟膏					プラセボ	白色ワセリン	無塗布
		0.03%	0.1%	0.3%	1%	3%			
治験薬除去 60 分後	－	22	22	22	22	22	22	22	22
	±	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
	++	0	0	0	0	0	0	0	0
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
	++++	0	0	0	0	0	0	0	0
	評価不能	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬除去 24 時間後	－	22	22	22	22	22	22	22	22
	±	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
	++	0	0	0	0	0	0	0	0
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
	++++	0	0	0	0	0	0	0	0
	評価不能	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激指数		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Source：CTD5.3.3.1-2 表 11-1

2.7.6.3.4.4 光蕁麻疹性

光蕁麻疹性の度数集計，陽性反応率及び光蕁麻疹指数を表 2.7.6.3-3 に示した。

JTE-052 軟膏 0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%，プラセボ，白色ワセリン及び陰性対照（無塗布）の光蕁麻疹性の陽性反応は，22 名全員で認められなかった。JTE-052 軟膏 0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%，プラセボ，白色ワセリン及び陰性対照（無塗布）の光蕁麻疹性の陽性反応率は，いずれも 0.0%であった。JTE-052 軟膏 0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%，プラセボ，白色ワセリン及び陰性対照（無塗布）の光蕁麻疹指数は，いずれも 0.0 であった。

JTE-052 軟膏（0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%）に光蕁麻疹性は認められなかった。

表 2.7.6.3-3　　光蕁麻疹性の度数集計，陽性反応率及び光蕁麻疹指数（QBX1-1）

調査時期	反応	JTE-052 軟膏					プラセボ	白色ワセリン	無塗布
		0.03%	0.1%	0.3%	1%	3%			
UVA 照射 60 分後	－	22	22	22	22	22	22	22	22
	＋	0	0	0	0	0	0	0	0
	評価不能	0	0	0	0	0	0	0	0
陽性反応率（%）		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
光蕁麻疹指数		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Source：CTD5.3.3.1-2 表 11-2

2.7.6.3.4.5 光毒性

光毒性の度数集計及び光毒指数を表 2.7.6.3-4 に示した。

光パッチテストにおける Finn Chamber®除去 60 分後の判定結果は，JTE-052 軟膏 0.03%，0.1%，0.3%でそれぞれ 22 名中 1 名に「＋」が認められ，JTE-052 軟膏 1%で 22 名中 2 名に「＋」が認められた。また，JTE-052 軟膏 3%では 22 名中 1 名に「＋」，22 名中 1 名に「±」が認められた。プラセボ，白色ワセリン及び陰性対照（無塗布）でもそれぞれ 22 名中 1 名に「＋」が認められた。

なお，被験者ごとの判定結果では，以下の 2 名に反応が認められた。

- 被験者識別コード[redacted]：各治験薬及び陰性対照（無塗布）のすべてで「＋」
- 被験者識別コード[redacted]：JTE-052 軟膏 1%で「＋」及び JTE-052 軟膏 3%で「±」

JTE-052 軟膏 0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%，プラセボ，白色ワセリン及び陰性対照（無塗布）の光パッチテストにおける Finn Chamber®除去 24 時間後の判定結果は，22 名全員で「－（反応無し又は貼布部位と同等の反応）」であった。光毒指数は，JTE-052 軟膏 0.03%で 4.5，JTE-052 軟膏 0.1%で 4.5，JTE-052 軟膏 0.3%で 4.5，JTE-052 軟膏 1%で 9.1，JTE-052 軟膏 3%で 6.8，プラセボで 4.5，白色ワセリンで 4.5，陰性対照（無塗布）で 4.5 であった。

JTE-052 軟膏（0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%）の光毒性は低いことが確認された。

表 2.7.6.3-4　　光毒性の度数集計及び光毒指数（QBX1-1）

調査時期	反応	JTE-052 軟膏					プラセボ	白色ワセリン	無塗布
		0.03%	0.1%	0.3%	1%	3%			
Finn Chamber® 除去 60 分後	－	21	21	21	20	20	21	21	21
	±	0	0	0	0	1	0	0	0
	+	1	1	1	2	1	1	1	1
	++	0	0	0	0	0	0	0	0
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
	++++	0	0	0	0	0	0	0	0
	評価不能	0	0	0	0	0	0	0	0
Finn Chamber® 除去 24 時間後	－	22	22	22	22	22	22	22	22
	±	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
	++	0	0	0	0	0	0	0	0
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
	++++	0	0	0	0	0	0	0	0
	評価不能	0	0	0	0	0	0	0	0
光毒指数		4.5	4.5	4.5	9.1	6.8	4.5	4.5	4.5

Source：CTD5.3.3.1-2 表 11-3

2.7.6.3.5 安全性の評価

2.7.6.3.5.1 有害事象

2.7.6.3.5.1.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.3-5 に示した。

死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象による治験薬投与後の観察中止は認められなかった。また，高度な有害事象も認められなかった。

有害事象は，22 名中 1 名（4.5%）に 1 件認められた。副作用は認められなかった。

表 2.7.6.3-5　　有害事象の要約（QBX1-1）

項目	安全性解析対象集団（N = 22）
有害事象発現例数	1（4.5）
高度な有害事象	0
副作用発現例数	0
死亡	0
重篤な有害事象	0
重篤な副作用	0
有害事象による中止	0

例数（%）

Source：CTD5.3.3.1-2 表 12-1

2.7.6.3.5.1.2 有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象発現例数及び発現件数を表 2.7.6.3-6 に示した。

有害事象は尿中蛋白陽性が 22 名中 1 名（4.5%）に発現した。本事象の重症度は「軽度」であり，医学的処置を必要とせず回復した。

表 2.7.6.3-6　　有害事象発現例数及び発現件数（QBX1-1）

有害事象名 （MedDRA/J V.16.1） SOC/PT	安全性解析対象集団（N = 22）	
	件数	例数（%）
合計	1	1（4.5）
臨床検査	1	1（4.5）
尿中蛋白陽性	1	1（4.5）

Source：CTD5.3.3.1-2 14.3.1.3

2.7.6.3.5.1.3 副作用の発現例数及び発現件数

副作用は認められなかった。

2.7.6.3.5.1.4 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象による治験薬投与後の観察中止は認められなかった。

2.7.6.3.5.2 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値は，尿比重減少が 1 名（4.5%），尿 pH 増加が 1 名（4.5%），尿タンパク定性増加が 1 名（4.5%）に認められた。

血液学的検査値，血液生化学的検査値，尿検査定量値及び尿検査定性値の推移について，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.3.5.3 バイタルサイン

いずれの被験者においても，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温について，臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.3.6 考察と全般的結論

日本人健康成人男性志願者を対象として，JTE-052 軟膏（0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%）の皮膚に対する安全性を，プラセボ，白色ワセリン及び無塗布部位を対照とした無作為化二重盲検法を用いた個体内比較試験で，パッチテスト及び光パッチテストにより検討した。

JTE-052 軟膏（0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%）の皮膚刺激性及び光毒麻疹性は認められず，光毒性は低いことが確認され，JTE-052 軟膏（0.03%，0.1%，0.3%，1%，3%）の健康な皮膚に対する安全性に問題のないことが確認された。

2.7.6.3.7 公表文献

Nakagawa H, Nemoto O, Yamada H, Nagata T, Ninomiya N. Phase 1 studies to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of JTE-052 (a novel Janus kinase inhibitor) ointment in Japanese healthy volunteers and patients with atopic dermatitis. J Dermatol. 2018 Jun; 45(6):701-9.（CTD5.4-29）

2.7.6.4 第 I 相臨床試験 単回及び反復投与試験［QBX1-2］

（評価資料：CTD5.3.3.2-1）

2.7.6.4.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTE-052 軟膏第 I 相臨床試験　－単回及び反復投与試験－

2) 治験の目的

日本人健康成人男性志願者及びアトピー性皮膚炎患者を対象として，プラセボを対照とした単盲検法により, JTE-052 軟膏を皮膚に塗布した際の安全性及び薬物動態について検討する。併せて，探索的にアトピー性皮膚炎患者の皮膚炎への影響を調査する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

プラセボを対照とした無作為化単盲検試験

6) 試験の構成

(1) 第 1 部

健康成人男性被験者を対象として，JTE-052 軟膏を単回塗布した際の安全性及び薬物動態について検討。1 つのステップを設定。

(2) 第 2 部

アトピー性皮膚炎患者を対象として，JTE-052 軟膏を単回塗布した際の安全性及び薬物動態について検討。2 つのステップを設定。

(3) 第 3 部

アトピー性皮膚炎患者を対象として，JTE-052 軟膏を 1 日 2 回 7 日間反復塗布した際の安全性及び薬物動態について検討。併せて，探索的にアトピー性皮膚炎患者の皮膚炎への影響を調査。2 つのステップを設定。

7) 被験者数

(1) 第 1 部

【計画時】

計 8 名（JTE-052 軟膏 6 名，プラセボ 2 名）

【解析時】

治験薬投与被験者数：計 8 名（JTE-052 軟膏 3%群 6 名，プラセボ群 2 名）

安全性解析対象集団：計 8 名（JTE-052 軟膏 3%群 6 名，プラセボ群 2 名）

薬物動態解析対象集団：計 8 名（JTE-052 軟膏 3%群 6 名，プラセボ群 2 名）

(2) 第 2 部

【計画時】

計 16 名（各ステップで JTE-052 軟膏 6 名，プラセボ 2 名）

【解析時】

治験薬投与被験者数：計 16 名

（JTE-052 軟膏 1%群 6 名，JTE-052 軟膏 3%群 6 名，プラセボ群 4 名）

安全性解析対象集団：計 16 名

（JTE-052 軟膏 1%群 6 名，JTE-052 軟膏 3%群 6 名，プラセボ群 4 名）

薬物動態解析対象集団：計 15 名

（JTE-052 軟膏 1%群 6 名，JTE-052 軟膏 3%群 5 名，プラセボ群 4 名）

(3) 第 3 部

【計画時】

計 20 名（各ステップで JTE-052 軟膏 8 名，プラセボ 2 名）

【解析時】

治験薬投与被験者数：計 20 名

（JTE-052 軟膏 1%群 8 名，JTE-052 軟膏 3%群 8 名，プラセボ群 4 名）

安全性解析対象集団：計 20 名

（JTE-052 軟膏 1%群 8 名，JTE-052 軟膏 3%群 8 名，プラセボ群 4 名）

薬物動態解析対象集団：計 19 名

（JTE-052 軟膏 1%群 8 名，JTE-052 軟膏 3%群 7 名，プラセボ群 4 名）

8) 対象被験者

第 1 部：日本人健康成人男性志願者

第 2 部及び第 3 部：アトピー性皮膚炎患者

9) 主要な組み入れ基準

【選択基準】

＜第 1 部＞

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 45 歳以下の健康な日本人男性
- 事前検査時の BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者

  BMI＝［体重（kg）］／［身長（m）］^{2}
- 本治験への参加についての同意が文書により得られた者

＜第 2 部及び第 3 部＞

- 同意取得時の満年齢が 18 歳以上 65 歳未満の日本人男女

  （未成年者の場合は，治験参加予定者及びその代諾者より文書で同意を取得する）

- 事前検査時において，日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」によりアトピー性皮膚炎と診断され，かつ厚生労働科学研究班「重症度のめやす」により中等症，重症又は最重症と診断された患者
- 事前検査及び入院日の EASI（Eczema Area and Severity Index）スコアが 10 以上の患者（頭頸部を除く）
- 本治験への参加についての同意が文書により得られた患者

【主な除外基準】

＜共通＞

- 脳，肝，腎，心，肺，消化器，血液，内分泌系，代謝系及び精神系などに重篤な既往のある者又は現在治療中の者
- 事前検査の結果，血圧，脈拍数，心電図が以下の基準値を逸脱した者
  - 収縮期血圧：90～139 mmHg
  - 拡張期血圧：50～89 mmHg
  - 脈拍数：40～99 回/min
  - 心電図：臨床的に問題となる所見を認めない
- 事前検査の結果，HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HCV 抗体，梅毒血清反応又は HIV 抗原・抗体が陰性と判定されなかった者
- 事前検査の結果，結核菌感染が陰性と判定されなかった者

＜第 2 部及び第 3 部＞

- 治験薬投与前 4 週以内に以下の薬剤投与若しくは療法施行を受けた患者
  - 全身作用性のステロイドホルモン製剤（経口剤，注射剤，坐剤，吸入剤等）
  - 免疫抑制剤（タクロリムス水和物軟膏を除く）
  - 光線療法（UVB，Narrow-band UVB，PUVA 等）
- 治験薬投与前 24 週以内に生物学的製剤（サイトカイン製剤，抗体医薬等）の投与を受けた患者
- 治験薬投与前 4 週以内に減感作療法を受けた患者
- 治験薬投与前 4 週以内に生ワクチンの接種を受けた患者
- 肺炎，敗血症，尿路感染症，単純疱疹，帯状疱疹等の感染症を合併している患者。若しくは，塗布予定部位に活動性の感染症がある患者
- 入院日の前 7 日以内にステロイド外用剤，タクロリムス水和物軟膏の用法用量を変更した患者
- 事前検査時又は入院日（Day −1）において，塗布予定部位にアトピー性皮膚炎を除く炎症，色素異常，外傷等の皮膚所見の評価に影響を与えるような状態が認められる患者
- 外皮用薬，テープ，絆創膏，圧迫等による接触性皮膚炎や機械性蕁麻疹の既往のある患者

＜第 3 部＞

- 治験薬投与開始日の前 7 日以内に抗ヒスタミン薬，抗ヒスタミン作用を有する薬剤，抗アレルギー薬又はアトピー性皮膚炎に対して漢方薬の投与を受けた患者

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

第 1 部

被験薬	JTE-052 軟膏
対象	日本人健康成人男性志願者
投与経路	皮膚塗布
投与方法	背部皮膚に 24 時間単回塗布
投与量（製剤重量）	5 g
ステップ	1-1
使用製剤	JTE-052 軟膏 3%又はプラセボ
ロット番号	JTE-052 軟膏 3%：[redacted] JTE-052 軟膏プラセボ：[redacted]

第 2 部

被験薬	JTE-052 軟膏	
対象	アトピー性皮膚炎患者	
投与経路	皮膚塗布	
投与方法	アトピー性皮膚炎の炎症部位に 24 時間単回塗布	
投与量（製剤重量）	5 g	
ステップ	2-1	2-2
使用製剤	JTE-052 軟膏 1%又はプラセボ	JTE-052 軟膏 3%又はプラセボ
ロット番号	JTE-052 軟膏 1%：[redacted] JTE-052 軟膏 3%：[redacted] JTE-052 軟膏プラセボ：[redacted]	

第 3 部

被験薬	JTE-052 軟膏	
対象	アトピー性皮膚炎患者	
投与経路	皮膚塗布	
投与方法	アトピー性皮膚炎の炎症部位に，1 日 2 回，7 日間反復塗布	
投与量（製剤重量）	1 回 5 g	
ステップ	3-1	3-2
使用製剤	JTE-052 軟膏 1%又はプラセボ	JTE-052 軟膏 3%又はプラセボ
ロット番号	JTE-052 軟膏 1%：[redacted] JTE-052 軟膏 3%：[redacted] JTE-052 軟膏プラセボ：[redacted]	

11) 投与期間

第 1 部及び第 2 部：24 時間単回塗布

第 3 部：7 日間反復塗布

12) 調査項目及び実施時期

第 1 部及び第 2 部

調査項目＼実施時期		事前検査	Day –1	Day 1	Day 2	Day 3	中止時
治験薬投与				○			
治験薬除去*1					○		
観察・検査項目	被験者背景の調査	○	○	○			
	自覚症状	←	—	—	—	→	○
	他覚所見	○	○	○	○	○	○
	バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）	○	○	○	○	○	○
	臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）	○	○			○	○
	薬物濃度調査 血漿			○	○	○	○
	薬物濃度調査 尿（随時尿，区間尿）			←	—	→	→*2

*1：同時刻に観察・検査がある場合は，治験薬除去開始後に実施

*2：蓄尿期間中の場合のみ実施

第 3 部

調査項目＼実施時期		事前検査	Day –1	Day 1	Day 2 ～ Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	中止時
治験薬投与[*1]				○	○	○			
治験薬除去[*2]				○	○	○	○		
観察・検査項目	被験者背景の調査	○	○	○					
	自覚症状	←	―	―	―	―	―	→	○
	他覚所見	○	○	○	○	○	○	○	○
	バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）	○	○	○	○	○	○	○	○
	臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）	○	○		○[*3]			○	○
	薬物濃度（血漿）			○	○[*4]	○	○	○	○
	薬物濃度（尿）			○		←	―	→	→[*5]
	皮膚炎 皮疹の状態（EASI，IGA）	○[*7]	○	○	○[*3]		○		○
	皮膚炎 瘙痒感（NRS）[*6]		←	―	―	―	―	→	○
	皮膚炎 TARC，血清総 IgE	○		○	○[*3]		○		○

*1：同時刻に観察・検査と 2 回目以降の塗布がある場合は，治験薬塗布開始前に実施
*2：同時刻に観察・検査と治験薬除去がある場合は，治験薬除去開始後に実施
*3：Day 4 のみ実施　　*4：Day 2，Day 4 のみ実施　　*5：蓄尿期間中の場合のみ実施
*6：起床時「就寝時から起床時まで」，就寝時「起床時から就寝時まで」の調査を実施
*7：EASI のみ実施

13) 評価項目

(1) 安全性（共通）

- 有害事象及び副作用
- 臨床検査値及びバイタルサイン

(2) 薬物動態（共通）

- JTE-052 の血漿中濃度
- JTE-052 の尿中濃度

(3) 皮膚炎の調査（第 3 部）

- 皮疹の状態（EASI，IGA［Investigator’s Global Assessment］）
- 瘙痒感（NRS［Numeric Rating Scale］）
- TARC（Thymus and activation-regulated chemokine），血清総 IgE

2.7.6.4.2 統計及び解析手法

2.7.6.4.2.1 安全性（共通）

安全性解析対象集団（治験薬が投与され，安全性に関する調査が実施された症例）に対して解析を実施した。

(1) 有害事象及び副作用

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.16.1」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。有害事象の因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）に分類し，因果関係が「関連あり」，「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を「副作用」とした。

(2) 臨床検査値及びバイタルサイン

計量値は投与群別に記述統計量を算出し，計数値は分類値を投与群別に度数集計し，安全性の検討を行った。また，臨床検査値については，治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触する異常値について，投与群別に発現例数（発現率）を算出し，安全性の検討を行った。

2.7.6.4.2.2 薬物動態

薬物動態解析対象集団に対して解析を実施した。

(1) JTE-052 の血漿中濃度

JTE-052 の血漿中濃度を用い，ノンコンパートメントモデル法により以下の薬物動態パラメータを算出し，血漿中 JTE-052 濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与群別に算出した。

第 1 部及び第 2 部：t_{max}，C_{max}，$t_{1/2}$，AUC_{last}，AUC_{inf}，CL_F，V_z_F

第 3 部：t_{max}，C_{max}，C_{trough}，$t_{1/2}$，AUC_{tau}，CL_F，V_z_F，AR_{Cmax}，AR_{AUCtau}，$AR_{Ctrough}$

(2) JTE-052 の尿中濃度

JTE-052 の尿中濃度及び尿量を用い，以下の薬物動態パラメータを算出し，尿中 JTE-052 濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与群別に算出した。

第 1 部及び第 2 部：Ae_{total}，fe_{total}，CL_r

第 3 部：Ae_{tau}，fe_{tau}，CL_r

2.7.6.4.2.3 皮膚炎（第 3 部）

安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に対して解析を実施した。

(1) 皮疹の状態（EASI，IGA）

EASI については，各部位ごとに皮膚症状及び面積について，投与群別に各時点における度数集計を行った。また EASI スコアについて，投与群別に各時点における記述統計量を算出した。

IGA については，治験薬塗布部位の皮膚炎の状態について，被験者ごとの一覧表を作成するとともに，投与群別に各時点における度数集計を行った。

(2) 瘙痒感（NRS）

NRS については，投与群別に各時点における度数集計を行った。

(3) TARC，血清総 IgE

TARC 及び血清総 IgE については，各時点における記述統計量を算出した。

2.7.6.4.3 被験者の内訳

2.7.6.4.3.1 第 1 部（健康成人男性，単回塗布試験）

第 1 部の被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 に示した。

第 1 部では 24 名の被験者から文書同意を取得し，事前検査を実施した。入院被験者数は 10 名であった。治験薬投与被験者数は，JTE-052 軟膏 3%群が 6 名及びプラセボ群が 2 名の計 8 名であった。治験薬の投与後に観察を中止した被験者はなく，すべての被験者で評価が完了した。

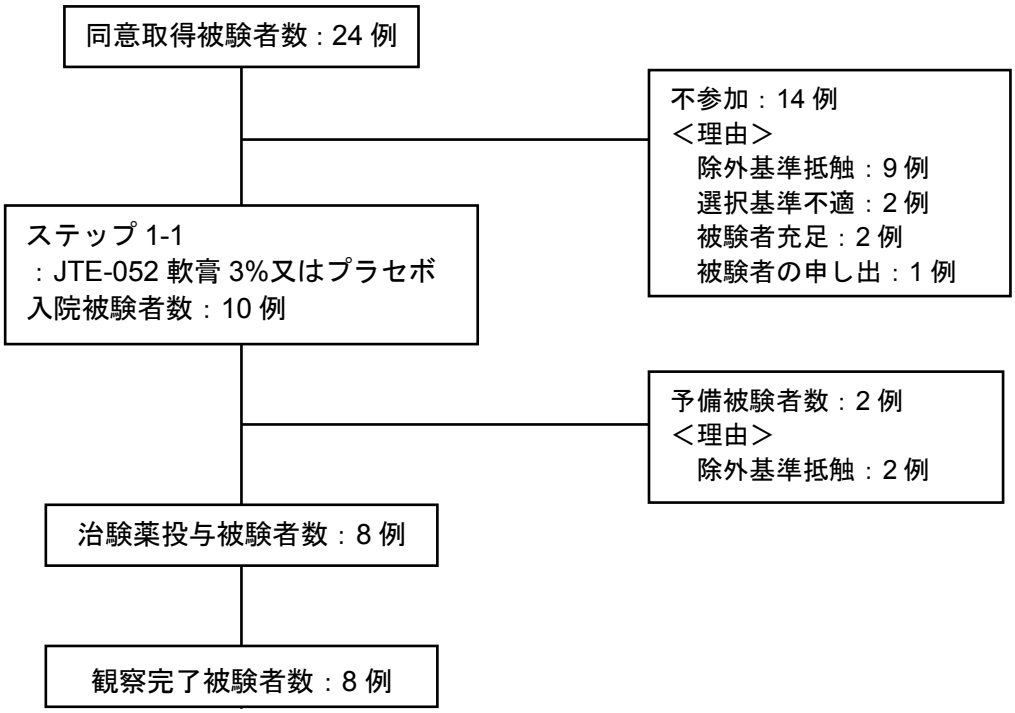


図 2.7.6.4-1　　被験者の内訳（QBX1-2，第 1 部）

Source：CTD5.3.3.2-1 図 10-1

2.7.6.4.3.2 第 2 部（アトピー性皮膚炎患者，単回塗布試験）

第 2 部の被験者の内訳を図 2.7.6.4-2 に示した。

第 2 部はステップ 2-1 及び 2-2 で構成され，計 23 名の被験者から文書同意を取得し，事前検査を実施した。入院被験者数は計 17 名であった。各ステップの治験薬投与被験者数は JTE-052 軟膏 6 名，プラセボ 2 名であり，第 2 部の治験薬投与被験者数は計 16 名であった。ステップ 2-2 の 1 名（JTE-052 軟膏 3%群）は，治験薬の投与後に除外基準への抵触が判明したため，治験を中止した。他の被験者はすべての観察及び評価を完了した。

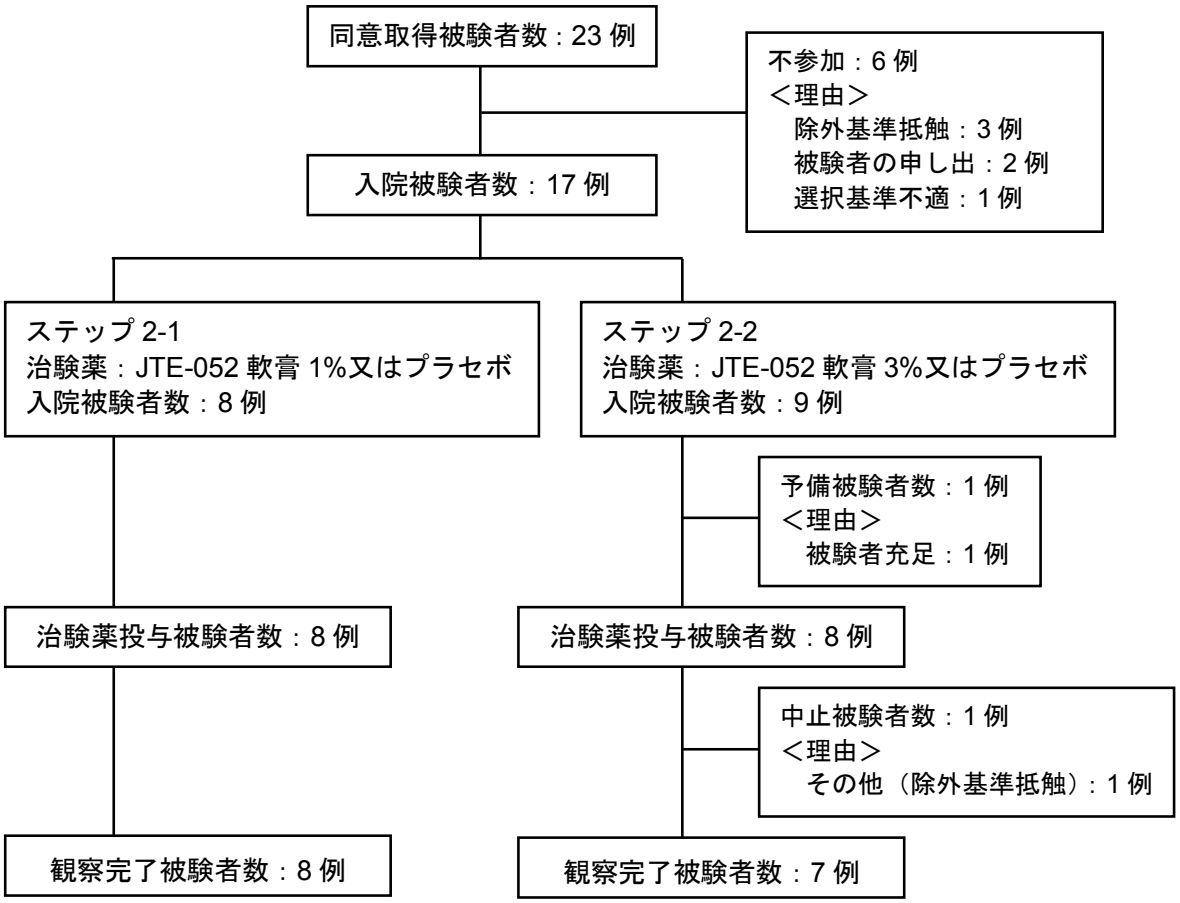


図 2.7.6.4-2　　被験者の内訳（QBX1-2，第 2 部）

Source：CTD5.3.3.2-1 図 10-2

2.7.6.4.3.3 第 3 部（アトピー性皮膚炎患者，反復塗布試験）

第 3 部の被験者の内訳を図 2.7.6.4-3 に示した。

第 3 部はステップ 3-1 及び 3-2 で構成され，計 28 名の被験者から文書同意を取得し，事前検査を実施した。入院被験者数は計 23 名であった。各ステップの治験薬投与被験者数は JTE-052 軟膏 8 名，プラセボ 2 名であり，第 3 部の治験薬投与被験者数は計 20 名であった。ステップ 3-2 の 1 名（JTE-052 軟膏 3%群）は，被験者の申し出により Day 2 に投与を中止した。他の被験者はすべての投与，観察及び評価を完了した。

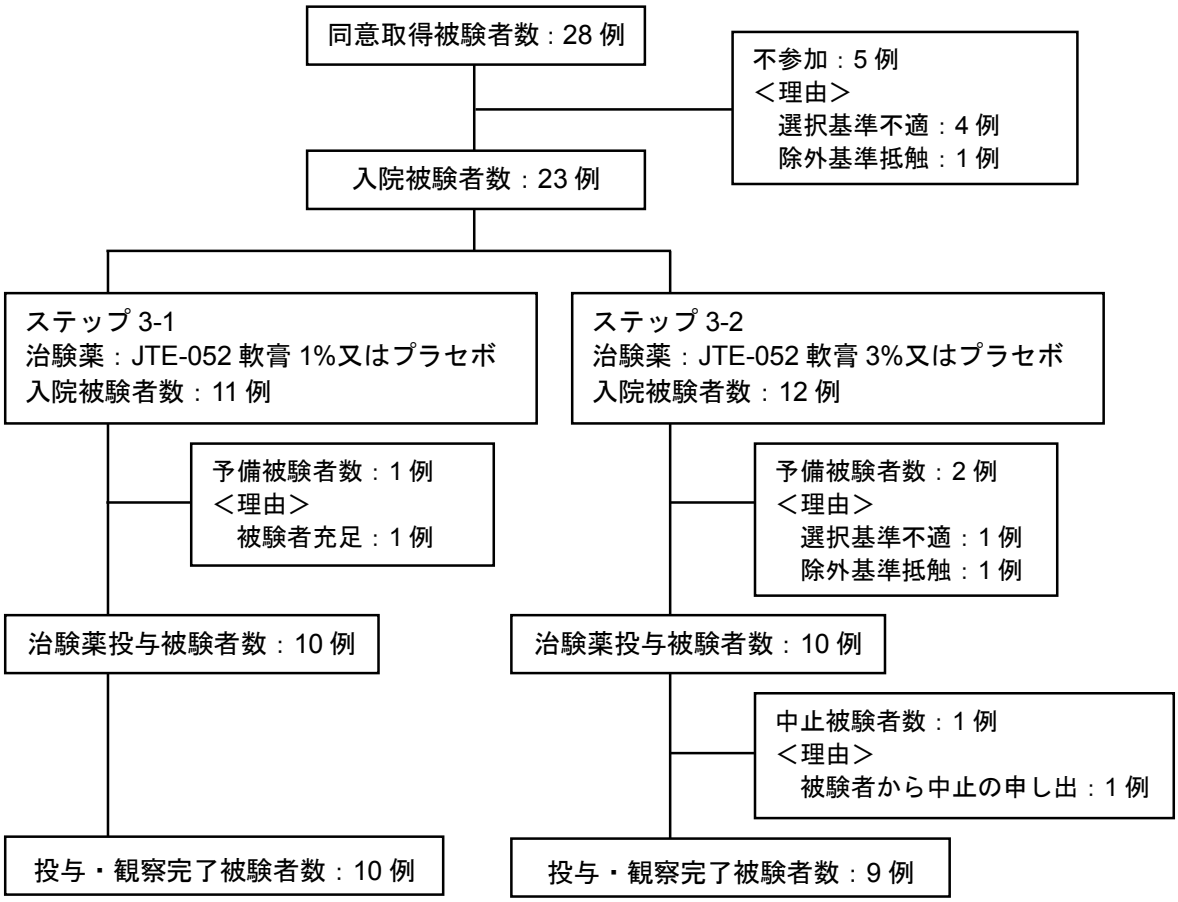


図 2.7.6.4-3　　被験者の内訳（QBX1-2，第 3 部）

Source：CTD5.3.3.2-1 図 10-3

2.7.6.4.4 安全性の評価（第 1 部，健康成人男性，単回塗布試験）

2.7.6.4.4.1 治験薬が塗布された被験者数，期間及び用量

第 1 部では日本人健康成人男性志願者を対象として治験薬 5 g が 24 時間単回塗布された。治験薬投与被験者数は，JTE-052 軟膏 3%群が 6 名及びプラセボ群が 2 名の計 8 名であった。

治験薬が塗布された 8 名全員が安全性の解析対象となった。

2.7.6.4.4.2 被験者背景

第 1 部の被験者背景を表 2.7.6.4-1 に示した。被験者背景に特筆すべき事項は認められなかった。

表 2.7.6.4-1　　被験者背景（QBX1-2，第 1 部）

項目（単位）	記述統計量	プラセボ （N = 2）	JTE-052 軟膏 3% （N = 6）
年齢（歳）	Mean ± SD	24.5	21.0 ± 1.3
身長（cm）	Mean ± SD	166.85	172.10 ± 8.05
体重（kg）	Mean ± SD	64.20	64.42 ± 7.36
BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	23.05	21.73 ± 1.54

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 14.1.1

2.7.6.4.4.3 有害事象

2.7.6.4.4.3.1 有害事象の簡潔な要約

第 1 部での有害事象の要約を表 2.7.6.4-2 に示した。

死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象による治験薬投与後の観察中止は認められなかった。また，高度な有害事象も認められなかった。

有害事象は JTE-052 軟膏 3%群の 6 名中 1 名（16.7%）に 1 件認められた。プラセボ群に有害事象は認められなかった。いずれの投与群においても，副作用は認められなかった。

表 2.7.6.4-2　　有害事象の要約（QBX1-2，第 1 部）

項目	プラセボ （N = 2）	JTE-052 軟膏 3% （N = 6）
有害事象発現例数	0	1（16.7）
高度な有害事象	0	0
副作用発現例数	0	0
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
重篤な副作用	0	0
有害事象による中止	0	0

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 表 11-1

2.7.6.4.4.3.2 有害事象の発現例数及び発現件数

第 1 部での有害事象発現例数及び発現件数を表 2.7.6.4-3 に示した。

JTE-052 軟膏 3%群で白血球数減少が 6 名中 1 名（16.7%）に 1 件認められた。本事象の重症度は軽度であり，医学的処置を必要とせず回復した。プラセボ群に有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4-3　　有害事象発現例数及び発現件数（QBX1-2，第 1 部）

有害事象名（MedDRA/J V.16.1）SOC/PT	プラセボ（N = 2）		JTE-052 軟膏 3%（N = 6）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
合計	0	0	1	1（16.7）
臨床検査	0	0	1	1（16.7）
白血球数減少			1	1（16.7）

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 表 11-2

2.7.6.4.4.3.3 副作用の発現例数及び発現件数

副作用は認められなかった。

2.7.6.4.4.3.4 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象による治験薬投与後の観察中止は認められなかった。

2.7.6.4.4.4 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値は認められなかった。

血液学的検査値，血液生化学的検査値，尿検査定量値及び尿検査定性値の推移について，いずれの投与群においても，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.4.4.5 バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温について，いずれの被験者においても，臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.4.5 安全性の評価（第 2 部，アトピー性皮膚炎患者，単回塗布試験）

2.7.6.4.5.1 治験薬が塗布された被験者数，期間及び用量

第 2 部ではアトピー性皮膚炎患者を対象として治験薬 5 g が 24 時間単回塗布された。

治験薬投与被験者数は，JTE-052 軟膏 1%群が 6 名，JTE-052 軟膏 3%群が 6 名及びプラセボ群が 4 名の計 16 名であった。なお，JTE-052 軟膏 3%群の 1 名は治験薬塗布後に治験を中止したため，治験薬塗布時間は約 3 時間であった。

治験薬が投与された 16 名全員が安全性の解析対象となった。各ステップでプラセボを投与された被験者のデータを併合し，プラセボ群として集計した。

2.7.6.4.5.2 被験者背景

第 2 部の被験者背景を表 2.7.6.4-4 に示した。被験者背景に特筆すべき事項は認められなかった。

表 2.7.6.4-4　　被験者背景（QBX1-2，第 2 部）

項目（単位）		プラセボ （N = 4）	JTE-052 軟膏 1% （N = 6）	JTE-052 軟膏 3% （N = 6）
年齢（歳）	Mean ± SD	30.8 ± 14.0	33.0 ± 13.1	26.8 ± 9.6
性別	男性 女性	3 (75.0%) 1 (25.0%)	4 (66.7%) 2 (33.3%)	4 (66.7%) 2 (33.3%)
身長（cm）	Mean ± SD	164.95 ± 6.81	162.75 ± 8.71	166.28 ± 8.73
体重（kg）	Mean ± SD	67.05 ± 10.69	55.68 ± 6.63	60.93 ± 7.14
BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	24.63 ± 3.34	21.05 ± 1.95	22.03 ± 1.79
EASI，事前検査	Mean ± SD	18.138 ± 6.448	22.033 ± 11.351	23.525 ± 7.778
EASI，入院日	Mean ± SD	19.388 ± 3.822	24.908 ± 10.330	24.150 ± 7.195
アトピー性皮膚炎の罹病期間（年）	Mean ± SD	30.0 ± 13.9	28.3 ± 9.0	23.3 ± 13.8
アトピー性皮膚炎の重症度	中等症 重症 最重症	4 (100%) 0 0	4 (66.7%) 2 (33.3%) 0	2 (33.3%) 4 (66.7%) 0
既往歴・合併症	有 無	2 (50.0%) 2 (50.0%)	1 (16.7%) 5 (83.3%)	2 (33.3%) 4 (66.7%)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 14.1.1

2.7.6.4.5.3 有害事象

2.7.6.4.5.3.1 有害事象の簡潔な要約

第 2 部での有害事象の要約を表 2.7.6.4-5 に示した。

死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象による治験薬投与後の観察中止は認められなかった。また，高度な有害事象も認められなかった。

有害事象は JTE-052 軟膏 3%群の 6 名中 1 名（16.7%）に 1 件認められた。JTE-052 軟膏 1%群及びプラセボ群に有害事象は認められなかった。いずれの投与群においても，副作用は認められなかった。

表 2.7.6.4-5　　有害事象の要約（QBX1-2，第 2 部）

項目	プラセボ （N = 4）	JTE-052 軟膏 1% （N = 6）	JTE-052 軟膏 3% （N = 6）
有害事象発現例数	0	0	1（16.7）
高度な有害事象	0	0	0
副作用発現例数	0	0	0
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 表 11-3

2.7.6.4.5.3.2 有害事象の発現例数及び発現件数

第 2 部での有害事象発現例数及び発現件数を表 2.7.6.4-6 に示した。

JTE-052 軟膏 3%群で白血球数減少が 6 名中 1 名（16.7%）に 1 件認められた。本事象の重症度は軽度であり，医学的処置を必要とせず回復した。

JTE-052 軟膏 1%群及びプラセボ群に有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4-6　　有害事象発現例数及び発現件数（QBX1-2，第 2 部）

有害事象名 （MedDRA/J V.16.1） SOC/PT	プラセボ （N = 4）		JTE-052 軟膏 1% （N = 6）		JTE-052 軟膏 3% （N = 6）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
合計	0	0	0	0	1	1（16.7）
臨床検査	0	0	0	0	1	1（16.7）
白血球数減少					1	1（16.7）

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 表 11-4

2.7.6.4.5.3.3 副作用の発現例数及び発現件数

副作用は認められなかった。

2.7.6.4.5.3.4 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象による治験薬投与後の観察中止は認められなかった。

2.7.6.4.5.4 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値は，JTE-052 軟膏 3%群で好酸球の増加が 6 名中 2 名（33.3%）に認められた。JTE-052 軟膏 1%群及びプラセボ群に臨床検査異常値は認められなかった。

血液学的検査値，血液生化学的検査値，尿検査定量値及び尿検査定性値の推移について，いず

れの投与群においても，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.4.5.5 バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温について，いずれの被験者においても，臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.4.6 安全性の評価（第 3 部，アトピー性皮膚炎患者，反復塗布試験）

2.7.6.4.6.1 治験薬が塗布された被験者数，期間及び用量

第 3 部ではアトピー性皮膚炎患者を対象として治験薬 5 g が 1 日 2 回反復塗布された。

治験薬投与被験者数は，JTE-052 軟膏 1%群が 8 名，JTE-052 軟膏 3%群が 8 名及びプラセボ群が 4 名の計 20 名であった。JTE-052 軟膏 3%群の 1 名は Day 2 の 1 回目投与終了後に中止したため，治験薬の投与期間は 2 日間であった。中止症例を除き，JTE-052 軟膏 1%群 8 名，JTE-052 軟膏 3%群 7 名及びプラセボ群 4 名の計 19 名について，治験薬の投与期間は 7 日間であった。

治験薬が投与された 20 名全員が安全性の解析対象となった。各ステップでプラセボを投与された被験者のデータを併合し，プラセボ群として集計した。

2.7.6.4.6.2 被験者背景

第 3 部の被験者背景を表 2.7.6.4-7 に示した。被験者背景に特筆すべき事項は認められなかった。

表 2.7.6.4-7　　被験者背景（QBX1-2，第 3 部）

項目（単位）		プラセボ （N = 4）	JTE-052 軟膏 1% （N = 8）	JTE-052 軟膏 3% （N = 8）
年齢（歳）	Mean ± SD	24.8 ±5.6	26.5 ±5.4	30.0 ± 8.2
性別	男性 女性	3 (75.0%) 1 (25.0%)	8 (100%) 0	7 (87.5%) 1 (12.5%)
身長（cm）	Mean ± SD	170.38 ± 10.71	169.49 ± 7.25	166.84 ± 6.95
体重（kg）	Mean ± SD	68.68 ± 7.37	64.36 ± 8.63	62.99 ± 9.65
BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	24.15 ± 6.06	22.36 ± 1.96	22.65 ± 3.22
EASI，事前検査	Mean ± SD	18.613 ± 6.690	19.513 ± 7.619	23.456 ± 6.719
EASI，入院日	Mean ± SD	21.175 ± 6.230	21.906 ± 9.746	24.675 ± 6.723
アトピー性皮膚炎の罹病期間（年）	Mean ± SD	18.8 ± 10.8	20.3 ± 9.2	26.4 ± 7.3
アトピー性皮膚炎の重症度	中等症 重症 最重症	2 (50.0%) 2 (50.0%) 0	8 (100%) 0 0	4 (50.0%) 4 (50.0%) 0
既往歴・合併症	有 無	1 (25.0%) 3 (75.0%)	2 (25.0%) 6 (75.0%)	4 (50.0%) 4 (50.0%)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 14.1.1

2.7.6.4.6.3 有害事象

2.7.6.4.6.3.1 有害事象の簡潔な要約

第 3 部での有害事象の要約を表 2.7.6.4-8 に示した。

死亡，その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また，高度な有害事象も認められなかった。

有害事象はプラセボ群の 4 名中 1 名（25.0%）に 1 件，JTE-052 軟膏 1%群の 8 名中 2 名（25.0%）に 2 件，JTE-052 軟膏 3%群の 8 名中 1 名（12.5%）に 1 件認められた。副作用は JTE-052 軟膏 1%群の 8 名中 1 名（12.5%）に 1 件認められた。

表 2.7.6.4-8　　有害事象の要約（QBX1-2，第 3 部）

項目	プラセボ （N = 4）	JTE-052 軟膏 1% （N = 8）	JTE-052 軟膏 3% （N = 8）
有害事象発現例数	1（25.0）	2（25.0）	1（12.5）
高度な有害事象	0	0	0
副作用発現例数	0	1（12.5）	0
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 表 11-5

2.7.6.4.6.3.2 有害事象の発現例数及び発現件数

第 3 部での有害事象発現例数及び発現件数を表 2.7.6.4-9 に示した。

有害事象は，プラセボ群では尿中ブドウ糖陽性が 4 名中 1 名（25.0%）に 1 件認められた。JTE-052 軟膏 1%群では丹毒が 8 名中 1 名（12.5%）に 1 件，アトピー性皮膚炎（原疾患の悪化）が 8 名中 1 名（12.5%）に 1 件認められた。JTE-052 軟膏 3%群ではアトピー性皮膚炎（原疾患の悪化）が 8 名中 1 名（12.5%）に 1 件認められた。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。尿中ブドウ糖陽性は医学的処置を必要とせず回復し，その他の有害事象は適切な処置によりいずれも回復した。

表 2.7.6.4-9　　有害事象発現例数及び発現件数（QBX1-2，第 3 部）

有害事象名（MedDRA/J V.16.1） SOC/PT	プラセボ（N = 4）		JTE-052 軟膏 1%（N = 8）		JTE-052 軟膏 3%（N = 8）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
合計	1	1（25.0）	2	2（25.0）	1	1（12.5）
感染症および寄生虫症	0	0	1	1（12.5）	0	0
丹毒			1	1（12.5）		
臨床検査	1	1（25.0）	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1	1（25.0）				
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	1（12.5）	1	1（12.5）
アトピー性皮膚炎			1	1（12.5）	1	1（12.5）

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 表 11-6

2.7.6.4.6.3.3 副作用の発現例数及び発現件数

第 3 部での副作用は, JTE-052 軟膏 1%群で丹毒が 8 名中 1 名（12.5%）に 1 件認められた。JTE-052 軟膏 3%群及びプラセボ群に副作用は認められなかった。

2.7.6.4.6.3.4 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.6.4 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値は, プラセボ群ではリンパ球の減少及び糖定性の増加がそれぞれ 4 名中 1 名（25.0%）に, JTE-052 軟膏 1%群ではリンパ球の減少，好酸球の増加，CRP の増加，ALT の増加，LDH の増加がそれぞれ 8 名中 1 名（12.5%）に，JTE-052 軟膏 3%群では好酸球の増加が 8 名中 1 名（12.5%）に認められた。

血液学的検査値，血液生化学的検査値，尿検査定量値及び尿検査定性値の推移について，いずれの投与群においても，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.4.6.5 バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温について，いずれの被験者においても，臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.4.7 薬物動態の評価（第 1 部，健康成人男性，単回塗布試験）

第 1 部では，治験薬が投与された 8 名全員が薬物動態の解析対象となった。

2.7.6.4.7.1 血漿中濃度

日本人健康成人男性志願者を対象に，JTE-052 軟膏 3%を 5 g（JTE-052 として 150 mg），24 時間単回塗布した場合，JTE-052 軟膏 3%群のいずれの被験者においても，JTE-052 の血漿中濃度は

定量下限未満(<1.00 ng/mL)であり, JTE-052 軟膏 3%群における JTE-052 の t_{max}, C_{max}, $t_{1/2}$, AUC_{last}, AUC_{inf}，CL_F 及び V_z_F はすべて NC となった。

2.7.6.4.7.2 尿中排泄率

日本人健康成人男性志願者を対象に，JTE-052 軟膏 3%を 5 g（JTE-052 として 150 mg），24 時間単回塗布した場合の，塗布 48 時間後までの JTE-052 の Ae_{total}，fe_{total} 及び CL_r を表 2.7.6.4-10 に示した。

JTE-052 軟膏 3%群における JTE-052 の Ae_{total} は 23360 ng，fe_{total} は 0.01558%であった。JTE-052 の CL_r は NC となった。

表 2.7.6.4-10　JTE-052 軟膏を 24 時間単回塗布した場合の JTE-052 の Ae_{total}，fe_{total} 及び CL_r（QBX1-2，第 1 部）

投与群	JTE-052 軟膏 3%
例数	6
Ae_{total}（ng）	23360 ± 10200
fe_{total}（%）	0.01558 ± 0.006800
CL_r（L/hr）	NC

平均値±標準偏差
NC：算出せず
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 表 12-1

2.7.6.4.8 薬物動態の評価（第 2 部，アトピー性皮膚炎患者，単回塗布試験）

JTE-052 軟膏 3%群の 1 名は治験薬投与後に治験を中止し，治験薬の塗布状況が不完全となったため，薬物動態の解析対象から除外した。よって，第 2 部での薬物動態解析対象集団は JTE-052 軟膏 1%群が 6 名，JTE-052 軟膏 3%群が 5 名，プラセボ群が 4 名の計 15 名となった。

2.7.6.4.8.1 血漿中濃度

アトピー性皮膚炎患者を対象に，JTE-052 軟膏 1%又は 3%を 5 g（JTE-052 として 50 mg 又は 150 mg），24 時間単回塗布した場合，JTE-052 軟膏 1%群のいずれの被験者においても，JTE-052 の血漿中濃度は定量下限未満（<1.00 ng/mL）であり, JTE-052 軟膏 1%群における JTE-052 の t_{max}，C_{max}，$t_{1/2}$，AUC_{last}，AUC_{inf}，CL_F 及び V_z_F はすべて NC となった。JTE-052 軟膏 3%群では，1 名で JTE-052 の血漿中濃度が認められた（C_{max}：7.42 ng/mL）。他の 4 名では JTE-052 の血漿中濃度は定量下限未満（<1.00 ng/mL）であった。JTE-052 軟膏 3%群における JTE-052 の t_{max}，C_{max}，$t_{1/2}$，AUC_{last}，AUC_{inf}，CL_F 及び V_z_F はすべて NC となった。

2.7.6.4.8.2 尿中排泄率

アトピー性皮膚炎患者を対象に，JTE-052 軟膏 1%又は 3%を 5 g（JTE-052 として 50 mg 又は 150 mg），24 時間単回塗布した場合の，塗布 48 時間後までの JTE-052 の Ae_{total}，fe_{total} 及び CL_r を表 2.7.6.4-11 に示した。

JTE-052 軟膏 1%及び 3%群における JTE-052 の Ae_{total} はそれぞれ 191100 ng 及び 608700 ng, fe_{total} はそれぞれ 0.3823%及び 0.4058%であった。JTE-052 の CL_r は NC となった。

表 2.7.6.4-11　JTE-052 軟膏を 24 時間単回塗布した場合の JTE-052 の Ae_{total}，fe_{total} 及び CL_r（QBX1-2，第 2 部）

投与群	JTE-052 軟膏 1%	JTE-052 軟膏 3%
例数	6	5
Ae_{total}（ng）	191100 ± 170600	608700 ± 761600
fe_{total}（%）	0.3823 ± 0.3412	0.4058 ± 0.5077
CL_r（L/hr）	NC	NC

平均値±標準偏差
NC：算出せず
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 表 12-2

2.7.6.4.9 薬物動態の評価（第 3 部，アトピー性皮膚炎患者，反復塗布試験）

JTE-052 軟膏 3%群の 1 名は Day 2 の 1 回目投与終了後に中止したため，薬物動態の解析対象から除外した。よって，第 3 部での薬物動態解析対象集団は JTE-052 軟膏 1%群が 8 名，JTE-052 軟膏 3%群が 7 名，プラセボ群が 4 名の計 19 名となった。

2.7.6.4.9.1 血漿中濃度

アトピー性皮膚炎患者を対象に，JTE-052 軟膏 1%又は 3%を 1 回 5 g（JTE-052 として 50 mg 又は 150 mg），1 日 2 回 7 日間反復塗布した場合の Day 1（初回塗布後）及び Day 7（1 回目の塗布後）における JTE-052 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-4 に，JTE-052 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-12 に，それぞれ示した。

JTE-052 軟膏 1%群では，JTE-052 の血漿中濃度は 8 名中 2 名の被験者で合計 4 測定ポイントでのみ認められたが，いずれも定量下限（1.00 ng/mL）付近であった。他の被験者及び他の測定ポイントでは JTE-052 の血漿中濃度は定量下限未満（<1.00 ng/mL）であり，JTE-052 軟膏 1%群における JTE-052 の t_{max}，C_{max}，$t_{1/2}$，AUC_{tau}，CL_F 及び V_z_F はすべて NC となった。

JTE-052 軟膏 3%群では，JTE-052 の血漿中濃度は 7 名全員で認められた。JTE-052 軟膏 3%群の Day 1 初回塗布後における JTE-052 の t_{max} は 4.000 hr，C_{max} は 3.745 ng/mL，AUC_{tau} は 30.4 ng·hr/mL であった。JTE-052 軟膏 3%群の Day 7 の 1 回目塗布後における JTE-052 の t_{max} は 2.000 hr，C_{max} は 2.887 ng/mL，AUC_{tau} は 25.2 ng·hr/mL であった。$t_{1/2}$ は NC であり，CL_F は 7072.798 L/hr，V_z_F は NC であった。

JTE-052 軟膏 1%又は 3%を 1 回 5 g（JTE-052 として 50 mg 又は 150 mg），1 日 2 回 7 日間反復塗布した場合，JTE-052 軟膏 1%群の JTE-052 の C_{trough} は 0.000～0.1350 ng/mL であった。また，JTE-052 軟膏 3%群の JTE-052 の C_{trough} は 0.9371～2.014 ng/mL であり，投与期間中ほぼ一定であった。

JTE-052 軟膏 3%群の JTE-052 の C_{max}, AUC_{tau} 及び C_{trough} から算出したそれぞれの蓄積率（AR_{Cmax},

AR_{AUCtau}及び$AR_{Ctrough}$）より，JTE-052 軟膏 3%を 1 日 2 回 7 日間反復塗布した場合，JTE-052 の蓄積はないと考えられた。

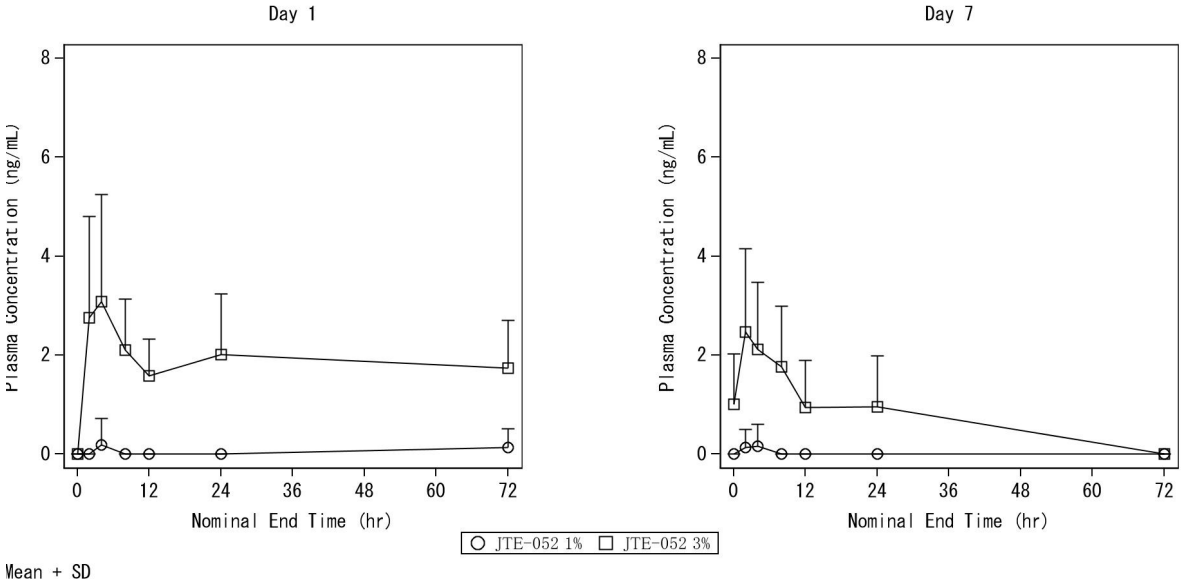


図 2.7.6.4-4　　JTE-052 軟膏を 1 日 2 回 7 日間反復塗布した場合の Day 1 及び Day 7 の JTE-052 血漿中濃度推移（QBX1-2，第 3 部）

平均値＋標準偏差
○JTE-052 軟膏 1%，□JTE-052 軟膏 3%
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 図 12-2

表 2.7.6.4-12　　JTE-052 軟膏を 1 日 2 回 7 日間反復塗布した場合の JTE-052 の薬物動態パラメータ（QBX1-2，第 3 部）

Day	Day 1		Day 7	
投与群	JTE-052 軟膏 1%	JTE-052 軟膏 3%	JTE-052 軟膏 1%	JTE-052 軟膏 3%
例数	8	7	8	7
t_{max}[a] (hr)	NC	4.000[b] (2.00 – 4.00)	NC	2.000[b] (2.00 – 4.00)
C_{max} (ng/mL)	NC	3.745 ± 1.780[b]	NC	2.887 ± 1.390[b]
$t_{1/2}$ (hr)	NC	NC	NC	NC
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	NC	30.4 ± 10.8[b]	NC	25.2 ± 11.3[b]
CL_F (L/hr)	NC	5372.425 ± 1562.914[b]	NC	7072.798 ± 3155.011[b]
V_z_F (L)	NC	NC	NC	NC
AR_{Cmax}			NC	0.797 ± 0.279[c]
AR_{AUCtau}			NC	0.868 ± 0.347[c]
$AR_{Ctrough}$			NC	0.717 ± 0.269[d]

平均値±標準偏差
a：中央値（最小値－最大値）
b：N = 6，c：N = 5，d：N = 4
NC：算出せず
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 表 12-3

2.7.6.4.9.2 尿中排泄率

アトピー性皮膚炎患者を対象に，JTE-052 軟膏 1%又は 3%を 1 回 5 g（JTE-052 として 50 mg 又は 150 mg），1 日 2 回反復塗布した場合の，Day 7（1 回目の塗布後）における JTE-052 の Ae_{tau1}，fe_{tau1} 及び CL_r を表 2.7.6.4-13 に示した。

JTE-052 軟膏 1%及び 3%群の Day 7 の 1 回目塗布後における JTE-052 の Ae_{tau1} はそれぞれ 95670 ng 及び 433100 ng，fe_{tau1} はそれぞれ 0.1913%及び 0.2888%，CL_r はそれぞれ NC 及び 19.792 L/hr であった。

表 2.7.6.4-13　　JTE-052 軟膏を 1 日 2 回 7 日間反復塗布した場合の Day 7（1 回目の塗布後）の Ae_{tau1}，fe_{tau1} 及び CL_r（QBX1-2，第 3 部）

投与群	JTE-052 軟膏 1%	JTE-052 軟膏 3%
例数	8	7
Ae_{tau1}（ng）	95670 ± 87160	433100 ± 204400
fe_{tau1}（%）	0.1913 ± 0.1743	0.2888 ± 0.1363
CL_r（L/hr）	NC	19.792 ± 3.023[a]

平均値±標準偏差
a：N = 6
NC：算出せず
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 表 12-4

2.7.6.4.10 皮膚炎の調査（第 3 部，アトピー性皮膚炎患者，反復塗布試験）

第 3 部では皮膚炎の調査を実施した。

アトピー性皮膚炎患者に JTE-052 軟膏 1%又は 3%を 1 回 5 g，1 日 2 回 7 日間反復塗布し，探索的にアトピー性皮膚炎患者での皮膚炎への影響を調査した結果，プラセボ群と比較して，EASI スコア及び IGA スコアは JTE-052 軟膏 1%及び 3%群で低下が認められ, NRS スコアは JTE-052 軟膏 3%群で低下が認められた。JTE-052 軟膏 1%群の NRS スコアはプラセボ群と同様の推移を示した。いずれの投与群においても，TARC 及び血清総 IgE の推移に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.4.11 考察と全般的結論

日本人健康成人男性志願者及びアトピー性皮膚炎患者を対象に, JTE-052 軟膏を皮膚に塗布した際の安全性及び薬物動態について検討し，併せて，探索的にアトピー性皮膚炎患者の皮膚炎への影響を調査した。

日本人健康成人男性志願者に JTE-052 軟膏 3%を 5 g，24 時間単回塗布した際，及びアトピー性皮膚炎患者に JTE-052 軟膏 1%又は 3%を 1 回 5 g，24 時間単回塗布又は 1 日 2 回 7 日間反復塗布した際の安全性に問題のないことが確認された。日本人健康成人男性志願者に JTE-052 軟膏 3%を 5 g，24 時間単回塗布した場合，JTE-052 の全身曝露はほとんどないことが確認された。アトピー性皮膚炎患者に JTE-052 軟膏 1%又は 3%を 1 回 5 g，24 時間単回塗布又は 1 日 2 回 7 日間反復塗布した場合，JTE-052 の全身曝露は低いことが確認された。アトピー性皮膚炎患者に JTE-052 軟膏 1%又は 3%を 1 回 5 g，1 日 2 回 7 日間反復塗布した場合，EASI スコア及び IGA スコアの低下が認められた。

2.7.6.4.12 公表文献

Nakagawa H, Nemoto O, Yamada H, Nagata T, Ninomiya N. Phase 1 studies to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of JTE-052 (a novel Janus kinase inhibitor) ointment in Japanese healthy volunteers and patients with atopic dermatitis. J Dermatol. 2018 Jun; 45(6):701-9.（CTD5.4-29）

2.7.6.5 第 II 相臨床試験 用量設定試験［QBA2-1］

（評価資料：CTD5.3.5.1-1）

2.7.6.5.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTE-052 軟膏第 II 相臨床試験　－アトピー性皮膚炎患者を対象とした用量設定試験－

2) 治験の目的

アトピー性皮膚炎患者を対象として，プラセボを対照としたランダム割付評価者盲検群間比較試験法により，JTE-052 軟膏を 1 日 2 回皮膚塗布した際の臨床推奨用量を検討する。

タクロリムス群を参照群として，JTE-052 軟膏塗布時の有効性及び安全性について臨床的有用性を探索的に検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　合計 38 施設

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

多施設共同，プラセボ対照，ランダム割付，評価者盲検群間比較試験

なお，タクロリムス群は非盲検下で投与する。

6) 試験の構成

JTE-052 軟膏 0.25%群，0.5%群，1%群並びに 3%群，プラセボ群及びタクロリムス群の 6 群

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：合計 300 名

JTE-052 軟膏　0.25%群，0.5%群，1%群，3%群　各 60 名，

プラセボ群 30 名，タクロリムス群 30 名

【解析時】

治験薬投与被験者数：合計 327 名

JTE-052 軟膏　0.25%群 69 名，0.5%群 65 名，1%群 66 名，3%群 65 名，

プラセボ群 32 名，タクロリムス群 30 名

FAS：合計 326 名

JTE-052 軟膏　0.25%群 69 名，0.5%群 65 名，1%群 66 名，3%群 65 名，

プラセボ群 31 名，タクロリムス群 30 名

8) 対象被験者

アトピー性皮膚炎患者

9) 主要な組み入れ基準

【選択基準】

Visit 1（観察開始日）の最初の検査を実施する前に治験参加予定者（未成年者の場合は，本人及びその代諾者）より文書で同意を取得した。

- Visit 1 に，「日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン（2009 年版）」に基づき，アトピー性皮膚炎と診断された日本人患者
- 同意取得時の満年齢が 16 歳以上 65 歳未満の外来通院が可能な患者
- Visit 1 に，厚生労働科学研究班「重症度のめやす」に基づき，中等症又は重症と診断された患者
- Visit 1 及び Visit 2（投与開始日）の mEASI（modified Eczema Area and Severity Index）スコアがいずれも 10 以上の患者
  ※mEASI スコア：頭頸部を除いた EASI スコア
- Visit 1 及び Visit 2 の IGA スコアが 3（中等症）以上の患者
- Visit 1 及び Visit 2 に，乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹（紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕，苔癬化など）が体表面積の 10%以上 30%未満である患者

【主な除外基準】

- Visit 2 に治験薬塗布予定部位に活動性の感染症を合併する患者
- Visit 2 に治験薬塗布予定部位に潰瘍や明らかな局面を形成しているびらんを有する患者
- Visit 1 又は Visit 2 に以下の疾患を合併する患者
  - カポジ水痘様発疹症，疥癬，伝染性軟属腫，伝染性膿痂疹，乾癬，魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患（Netherton 症候群等），接触性皮膚炎を含むアトピー性皮膚炎以外の皮膚炎，評価に影響する可能性のある皮膚疾患
- 結核の既往がある患者又は Visit 1 の IFN-γ 遊離試験（T-SPOT 検査）で陽性と判定された患者
- Visit 1 に HBs 抗原・抗体，HBc 抗体，HCV 抗体又は HIV 抗原・抗体が陽性と判定された患者
- Visit 2 の前 24 週以内に生物学的製剤（サイトカイン製剤，抗体医薬品等）の投与を受けた患者
- Visit 2 の前 28 日以内に以下の薬剤を使用した患者
  - 全身作用性のステロイドホルモン製剤
  - ステロイド外用剤（ストロンゲスト又はベリーストロング）
  - 全身作用性の免疫抑制剤
  - 生ワクチン
- Visit 2 の前 28 日以内に以下の療法を受けた患者
  - 光線療法（UVB，Narrow-band UVB，PUVA 等）
  - 減感作療法
- Visit 2 の前 7 日以内に以下の薬剤を使用した患者

– タクロリムス水和物軟膏
– ステロイド外用剤（ストロング，ミディアム又はウィーク）
※ステロイド外用剤のうち，頭皮のアトピー性皮膚炎の治療を目的として使用されるリドメックスコーワ 0.3%の使用であれば組み入れ可能
– 治験薬塗布部位に対して使用される鎮痛薬，鎮痒薬，消炎を有する外用剤（NSAIDs 等）
– アトピー性皮膚炎の治療を目的として使用される薬剤（漢方薬を含む）

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

被験薬/参照薬	JTE-052 軟膏					タクロリムス水和物軟膏
投与群	プラセボ群	0.25%群	0.5%群	1%群	3%群	タクロリムス群（参照群）
投与量及び投与方法	1 日 2 回，1 回あたりの塗布量は最大 5 g（1 日量は最大 10 g），乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位（頭皮，手掌，足底を除く）に適量を単純塗布					
使用製剤	JTE-052 軟膏 プラセボ	JTE-052 軟膏 0.25%	JTE-052 軟膏 0.5%	JTE-052 軟膏 1%	JTE-052 軟膏 3%	プロトピック軟膏 0.1%
ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造記号	QBA2-1					QBA2-1-T

11) 投与期間

4 週間（28 日間）

12) 調査項目及び実施時期

観察期名称	同意の取得	観察期	治療期						
来院日名称		観察開始日 Visit 1	投与開始日 Visit 2	投与1週後 Visit 3	投与2週後 Visit 4	投与3週後 Visit 5	投与4週後 Visit 6	中止時	レスキュー薬使用前観察[*5]
Day		−28	1	8	15	22	29	-	-
許容範囲（日）		−7～+14	-	±2	±2	±2	±2	-	-
来院	X	X	X	X	X	X	X	X	X
文書同意取得	X								
登録センター連絡		X（仮登録）	X（本登録）						
適格性確認		X	X						
被験者背景		X	X						
妊娠検査		X	X						
薬剤・療法の調査		←	—	—	—	—	→	→	→
治験薬投与開始日			X[*4]						
治験薬投与期間[*1]			←	—	—	—	→	→	→
有効性の調査									
mEASI，EASI		X	X	X	X	X	X	X	X
IGA，IGA（顔面・頸部）		X	X	X	X	X	X	X	X
NRS[*2]		←	—	—	—	—	→	→	→
炎症を伴う皮疹の%BSA		X	X	X	X	X	X	X	X
安全性の調査									
自覚症状，他覚所見		←	—	—	—	—	→	→	→
血圧，脈拍数，体温		X	X	X	X	X	X	X	
臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）		X	X		X		X	X	
薬物濃度の調査									
薬物濃度測定[*3]					X		X	X	
その他の調査									
TARC		X	X				X	X	
レスキュー薬の使用状況			←	—	—	—	→	→	
治験薬の使用状況			←	—	—	—	→	→	→
写真撮影		X	X		X		X	X	X

*1：治験薬投与開始後の規定来院日は朝の治験薬塗布を終えて来院する。
*2：Visit 2 の 14 日前の夜より調査を開始する。
*3：タクロリムス群では薬物濃度測定を実施しない。
*4：規定の調査項目の終了後に治験薬の塗布を開始する。
*5：規定の調査項目の終了後にレスキュー薬の塗布を開始する。なお，Visit 3，Visit 4 及び Visit 5 にレスキュー薬の使用が必要と判断された場合は，規定の調査項目の終了後にレスキュー薬の塗布を開始し，レスキュー薬使用前観察は不要とする。

13) 評価項目

(1) 有効性評価項目

1) 主要評価項目

- 投与開始時（Baseline 値）を基準とした最終評価時（End of treatment［EOT］）の mEASI の変化率

2) 副次評価項目

- 各観察時点の mEASI

- 各観察時点の EASI
- 各観察時点の IGA
- 各観察時点の IGA（顔面及び頸部）
- 各観察時点の前 1 週間の NRS 平均値
- 各観察時点の炎症を伴う皮疹の%BSA

(2) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用の内容とその発現率
- 臨床検査値及びバイタルサインの推移

(3) 薬物動態に関する評価

- JTE-052 の血漿中濃度

(4) その他の評価

- TARC
- レスキュー薬の使用状況

2.7.6.5.2 統計及び解析手法

2.7.6.5.2.1 有効性評価項目

2.7.6.5.2.1.1 解析対象集団

最大の解析対象集団（Full analysis set［FAS］）を主たる解析対象集団とし，感度分析として治験実施計画書に適合した対象集団（Per protocol set［PPS］）に対する解析も実施した。

- FAS：治験薬が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例。
- PPS：治験実施計画に適合し，治験薬の塗布率が 75%以上で，投与 4 週後の有効性が評価された症例。ただし，レスキュー薬を使用した症例は除外した。

2.7.6.5.2.1.2 主要評価項目に対する解析

- 投与開始時（Baseline 値）を基準とした最終評価時（EOT）の mEASI の変化率

(1) 主要解析

主たる解析対象集団を FAS とした。ただし，感度分析として PPS についても解析を実施した。

各投与群における平均値（プラセボ群（μ_1），0.25%群（μ_2），0.5%群（μ_3），1%群（μ_4），3%群（μ_5））に関して，以下に示した仮説に対する Williams の検定（有意水準片側 2.5%）を行い，どの用量がプラセボ群より効果のある最低用量か決定した。ただし，タクロリムス群は除いた。

包括的帰無仮説：各群の平均順位（μ）が等しい

H_0：$\mu_1=\mu_2=\mu_3=\mu_4=\mu_5$

対立仮説：用量反応関係が単調減少

H_1：$\mu_1 \geq \mu_2 \geq \mu_3 \geq \mu_4 \geq \mu_5$（ただし，少なくともひとつの“≥”は“>”）

(2) 副次解析

Visit 2 を Baseline とした EOT の変化率に対して，以下のモデルを用いて共分散分析を行った（有意水準両側 5%）。ただし，タクロリムス群を除いた。

モデル：

従属変数：EOT の mEASI の変化率

説明変数：（固定効果：投与群，共変量：Baseline の mEASI スコア）

(3) その他の解析

副次解析と同様のモデルを用いて，対比に基づく用量反応関係を検討した。

2.7.6.5.2.1.3 副次評価項目に対する解析

副次評価項目として以下の項目を設定し，FAS について解析を実施した。

- 各観察時点の mEASI
- 各観察時点の EASI
- 各観察時点の IGA
- 各観察時点の IGA（顔面及び頸部）
- 各観察時点の前 1 週間の NRS 平均値
- 各観察時点の炎症を伴う皮疹の%BSA

EOT の実測値及び変化率について，主要評価項目（EOT における mEASI の変化率）の主要解析及び副次解析と同様の解析を行った。また，各観察時点の実測値，変化量及び変化率について，投与群ごとに記述統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値）及び 95%信頼区間を算出した。IGA 及び IGA（顔面及び頸部）の実測値及び変化量については度数集計を行い，実測値の中央値に群間差があるかを検証するために Wilcoxon 順位和検定を行った。さらに，mEASI 及び EASI のスコア改善率 50%，75%，90%達成の割合に関しては Fisher’s exact test を行った（有意水準両側 5%）。

2.7.6.5.2.2 安全性評価項目

安全性解析対象集団（治験薬が投与され，安全性に関する調査が実施された症例）に対して解析を実施した。

(1) 有害事象及び副作用

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.18.0」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。有害事象の因果関係は，2 段階（関連あり，関連なし）に分類し，因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」とした。

(2) 臨床検査値及びバイタルサイン

計量値は投与群別に記述統計量を算出し，計数値は分類値を投与群別に度数集計し，安全性の検討を行った。また，治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触する異常値について，投与群別に発現例数（発現率）を算出し，安全性の検討を行った。

2.7.6.5.2.3 薬物動態評価項目

FAS，PPS 及び安全性解析対象集団に対して解析を実施した。

JTE-052 投与後の代表的な薬物濃度推移を得るため，実薬投与群及び来院日ごとに，それぞれの被験者を，4 時間間隔で 6 つの時間帯に分類し，それぞれにおいて JTE-052 の血漿中濃度及び投与後経過時間に対して投与群別に記述統計量を算出した。また，各観察日における JTE-052 の血漿中濃度が検出された被験者の割合を投与群別に算出し，投与後経過時間に対する JTE-052 の血漿中濃度の散布図を作成した。

2.7.6.5.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.5-1 に示した。

本治験では 366 名の被験者から文書同意を取得し, 327 名が各群にランダムに割り付けられた。

治験薬投与被験者数は，プラセボ群 32 名，JTE-052 軟膏 0.25%群 69 名，JTE-052 軟膏 0.5%群 65 名，JTE-052 軟膏 1%群 66 名，JTE-052 軟膏 3%群 65 名，タクロリムス群 30 名の合計 327 名であった。

治験薬の 4 週間投与及び投与 4 週後の観察が完了した被験者は，プラセボ群 26 名，JTE-052 軟膏 0.25%群 66 名, JTE-052 軟膏 0.5%群 63 名, JTE-052 軟膏 1%群 63 名, JTE-052 軟膏 3%群 63 名，タクロリムス群 28 名であった。

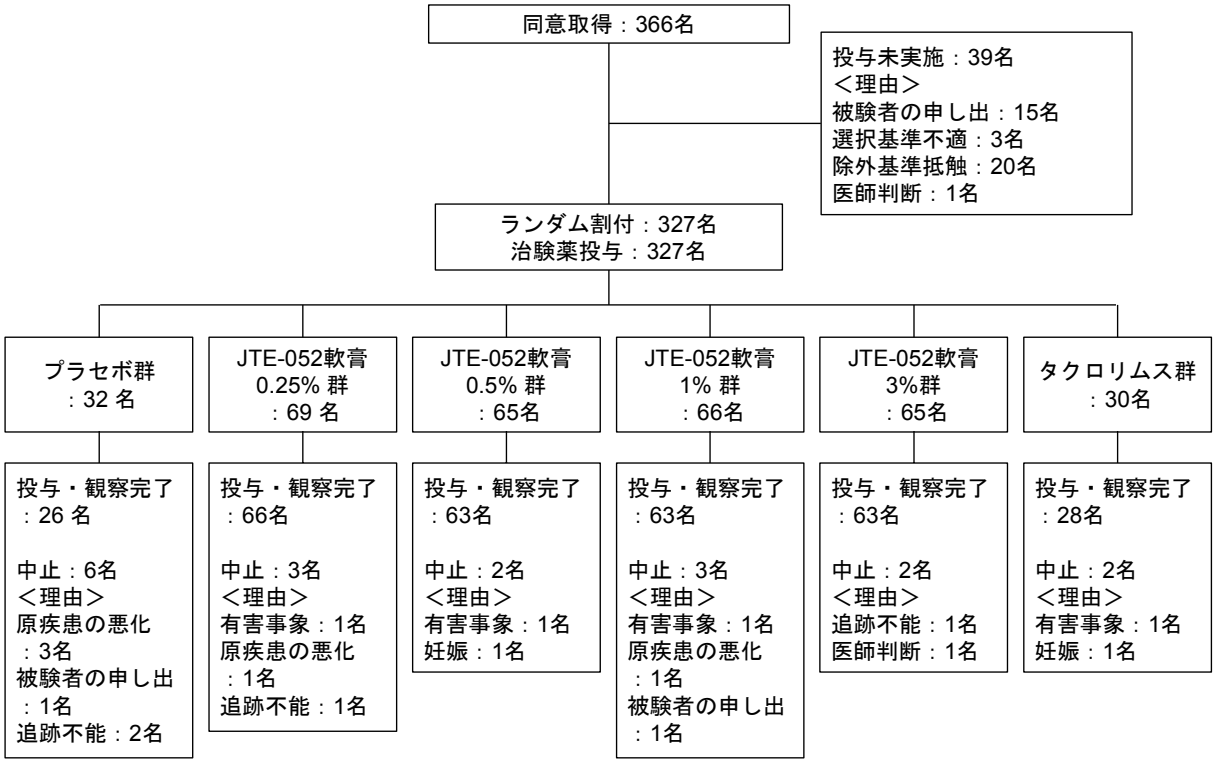


図 2.7.6.5-1　　被験者の内訳（QBA2-1）

Source：CTD5.3.5.1-1 図 10-1

2.7.6.5.4 有効性の評価

2.7.6.5.4.1 解析したデータセット

有効性解析対象集団（FAS，PPS）の被験者構成を表 2.7.6.5-1 に示した。

本治験では，治験薬が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者を FAS と定義した。また，治験実施計画に適合し，治験薬の塗布率が 75%以上で，Week 4 の有効性評価があり，レスキュー薬を使用しなかった被験者を PPS と定義した。

なお，有効性評価に関する EOT は Week 4 又は中止時と規定したが，レスキュー薬を使用した被験者の EOT は，レスキュー薬使用直前の調査日とし，いずれも該当しない場合は，投与開始日

より後かつ最後に評価した時点とした。

表 2.7.6.5-1　　有効性解析対象集団の被験者構成（QBA2-1）

投与群	治験薬投与被験者数	FAS		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
プラセボ	32	31	1 〔理由〕 レスキュー薬使用前に有効性調査が一度もなし：1	14	18 〔理由〕* 投与 4 週後の有効性評価なし：6 治験薬塗布率が 75%未満：1 レスキュー薬使用：13 併用制限薬の用法・用量変更：1
JTE-052 軟膏 0.25%	69	69	0 〔理由〕 --	57	12 〔理由〕* 投与 4 週後の有効性評価なし：4 治験薬塗布率が 75%未満：1 レスキュー薬使用：7 併用禁止薬の使用：1
JTE-052 軟膏 0.5%	65	65	0 〔理由〕 --	57	8 〔理由〕 投与 4 週後の有効性評価なし：3 レスキュー薬使用：4 併用制限薬の用法・用量変更：1
JTE-052 軟膏 1%	66	66	0 〔理由〕 --	62	4 〔理由〕* 投与 4 週後の有効性評価なし：3 治験薬塗布率が 75%未満：1 レスキュー薬使用：1 治験薬の塗布方法の違反：1 併用禁止薬の使用：1
JTE-052 軟膏 3%	65	65	0 〔理由〕 --	56	9 〔理由〕 投与 4 週後の有効性評価なし：2 レスキュー薬使用：2 治験薬の塗布方法の違反：3 併用禁止薬の使用：2
タクロリムス	30	30	0 〔理由〕 --	26	4 〔理由〕* 投与 4 週後の有効性評価なし：2 治験薬塗布率が 75%未満：1 レスキュー薬使用：2
合計	327	326	1	272	55

例数
*：重複あり
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-1

2.7.6.5.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.5.4.2.1 被験者背景

FAS の主な被験者背景を表 2.7.6.5-2 に示した。

FAS で被験者背景の各項目の不均衡を有意水準両側 15%の目安で検討した結果，有効性評価を行う上で問題となる偏りは認められず，調整解析は実施しなかった。

PPS は FAS とほぼ同様の結果であった。

表 2.7.6.5-2　　主な被験者背景（QBA2-1，FAS）

項目（単位）		プラセボ（N = 31）	JTE-052 軟膏 0.25%（N = 69）	JTE-052 軟膏 0.5%（N = 65）	JTE-052 軟膏 1%（N = 66）	JTE-052 軟膏 3%（N = 65）	タクロリムス（N = 30）	p 値	合計（N = 326）
年齢（歳）	Mean ± SD	31.6 ± 9.6	31.5 ± 10.5	29.5 ± 9.2	28.6 ± 8.7	32.3 ± 10.6	33.1 ±11.6	0.1703 *1	30.8 ± 10.0
性別	男性 女性	19 (61.3) 12 (38.7)	48 (69.6) 21 (30.4)	39 (60.0) 26 (40.0)	48 (72.7) 18 (27.3)	42 (64.6) 23 (35.4)	14 (46.7) 16 (53.3)	0.1850 *2	210 (64.4) 116 (35.6)
身長（cm）	Mean ± SD	167.25 ± 7.46	167.29 ± 7.93	165.74 ± 8.41	166.23 ± 7.96	165.88 ± 8.64	164.15 ± 7.79	0.5519 *1	166.19 ± 8.11
体重（kg）	Mean ± SD	64.66 ± 12.03	66.84 ± 15.56	64.64 ± 14.09	62.42 ± 12.23	62.88 ± 12.54	64.11 ± 17.35	0.5159 *1	64.26 ± 13.90
BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	23.07 ± 3.86	23.81 ± 4.81	23.40 ± 3.88	22.50 ± 3.60	22.77 ± 3.76	23.75 ± 6.16	0.4783 *1	23.18 ± 4.26
血清総 IgE（IU/mL）	N Mean ± SD	30 4043.8 ± 5267.4	67 3183.5 ± 4714.9	64 3201.6 ± 4408.6	64 3766.2 ± 4825.1	65 3977.3 ± 5010.6	30 1527.6 ± 2744.9	0.2166 *1	320 3390.3 ± 4664.9
アトピー性皮膚炎罹病期間（年）	<10 10≦～<20 20≦～<30 ≧30	1 (3.2) 8 (25.8) 10 (32.3) 12 (38.7)	4 (5.8) 24 (34.8) 15 (21.7) 26 (37.7)	8 (12.3) 21 (32.3) 22 (33.8) 14 (21.5)	9 (13.6) 18 (27.3) 22 (33.3) 17 (25.8)	0 (0) 20 (30.8) 26 (40.0) 19 (29.2)	3 (10.0) 5 (16.7) 14 (46.7) 8 (26.7)	0.0741 *3	25 (7.7) 96 (29.4) 109 (33.4) 96 (29.4)
	Mean ± SD	25.0 ± 9.0	23.4 ± 10.9	20.9 ± 11.4	20.8 ± 9.7	25.2 ± 9.6	23.0 ± 10.7	0.0851 *1	22.9 ± 10.4
アトピー性皮膚炎の重症度	中等症 重症	26 (83.9) 5 (16.1)	61 (88.4) 8 (11.6)	61 (93.8) 4 (6.2)	56 (84.8) 10 (15.2)	56 (86.2) 9 (13.8)	26 (86.7) 4 (13.3)	0.5699 *2	286 (87.7) 40 (12.3)
既往歴	有 無	18 (58.1) 13 (41.9)	23 (33.3) 46 (66.7)	24 (36.9) 41 (63.1)	22 (33.3) 44 (66.7)	22 (33.8) 43 (66.2)	10 (33.3) 20 (66.7)	0.2341 *2	119 (36.5) 207 (63.5)
合併症	有 無	18 (58.1) 13 (41.9)	39 (56.5) 30 (43.5)	37 (56.9) 28 (43.1)	34 (51.5) 32 (48.5)	35 (53.8) 30 (46.2)	18 (60.0) 12 (40.0)	0.9721 *2	181 (55.5) 145 (44.5)

例数（%），ただし記述統計量を除く
*1：分散分析，*2：Fisher's exact test，*3：χ^2 検定
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-2

2.7.6.5.4.2.2 有効性評価項目の Baseline 値

FAS での有効性評価項目の Baseline 値を表 2.7.6.5-3 に示した。

有効性評価項目は投与開始日のデータを Baseline 値とした。ただし，NRS（日中夜間別）は，投与開始日前 1 週間の平均値を Baseline 値とした。

FAS 及び PPS での有効性評価項目の Baseline 値の不均衡を有意水準両側 15%の目安で検討した結果，投与群間に偏りは認められなかった。

表 2.7.6.5-3　　有効性評価項目の Baseline 値（QBA2-1，FAS）

項目（単位）		プラセボ（N = 31）	JTE-052 軟膏 0.25%（N = 69）	JTE-052 軟膏 0.5%（N = 65）	JTE-052 軟膏 1%（N = 66）	JTE-052 軟膏 3%（N = 65）	タクロリムス（N = 30）	p 値	合計（N = 326）
mEASI スコア	例数	31	69	65	66	65	30	0.4423 *1	326
	Mean	14.794	15.610	14.952	16.211	14.903	15.347		15.358
	SD	3.995	4.348	4.367	4.262	3.756	4.877		4.241
	10≦～＜15	18 (58.1)	34 (49.3)	40 (61.5)	28 (42.4)	36 (55.4)	18 (60.0)	0.6790 *3	174 (53.4)
	15≦～<20	8 (25.8)	25 (36.2)	16 (24.6)	26 (39.4)	22 (33.8)	7 (23.3)		104 (31.9)
	20≦～＜25	5 (16.1)	7 (10.1)	6 (9.2)	10 (15.2)	6 (9.2)	3 (10.0)		37 (11.3)
	≧25	0	3 (4.3)	3 (4.6)	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (6.7)		11 (3.4)
EASI スコア	例数	31	69	65	66	65	30	0.3923 *1	326
	Mean	15.990	17.172	16.565	17.784	16.491	16.690		16.882
	SD	4.133	4.639	4.516	4.488	4.054	4.560		4.419
IGA スコア	3	24 (77.4)	53 (76.8)	56 (86.2)	48 (72.7)	52 (80.0)	24 (80.0)	0.5718 *3	257 (78.8)
	4	7 (22.6)	16 (23.2)	9 (13.8)	18 (27.3)	13 (20.0)	6 (20.0)		69 (21.2)
	5	0	0	0	0	0	0		0
IGA（顔面及び頸部）スコア	0	2 (6.5)	2 (2.9)	7 (10.8)	4 (6.1)	5 (7.7)	3 (10.0)	0.6722 *3	23 (7.1)
	1	0	0	0	0	1 (1.5)	0		1 (0.3)
	2	7 (22.6)	11 (15.9)	8 (12.3)	9 (13.6)	7 (10.8)	4 (13.3)		46 (14.1)
	3	20 (64.5)	47 (68.1)	45 (69.2)	41 (62.1)	39 (60.0)	20 (66.7)		212 (65.0)
	4	2 (6.5)	9 (13.0)	5 (7.7)	12 (18.2)	13 (20.0)	3 (10.0)		44 (13.5)
	5	0	0	0	0	0	0		0
夜間 NRS	例数	31	69	65	66	65	30	0.9858 *1	326
	Mean	4.5	4.4	4.5	4.4	4.3	4.3		4.4
	SD	2.4	1.9	2.1	2.2	2.1	1.8		2.1
	＜5	20 (64.5)	42 (60.9)	40 (61.5)	38 (57.6)	39 (60.0)	20 (66.7)	0.9724 *2	199 (61.0)
	≧5	11 (35.5)	27 (39.1)	25 (38.5)	28 (42.4)	26 (40.0)	10 (33.3)		127 (39.0)
日中 NRS	例数	31	69	65	66	65	30	0.1887 *1	326
	Mean	5.4	5.1	5.6	5.0	4.9	4.7		5.1
	SD	2.0	1.7	1.8	2.0	1.9	1.8		1.9
	＜5	12 (38.7)	29 (42.0)	25 (38.5)	30 (45.5)	34 (52.3)	19 (63.3)	0.2074 *2	149 (45.7)
	≧5	19 (61.3)	40 (58.0)	40 (61.5)	36 (54.5)	31 (47.7)	11 (36.7)		177 (54.3)
%BSA	例数	31	69	65	66	65	30	0.5516 *1	326
	Mean	24.0	24.5	23.8	25.3	24.5	24.1		24.4
	SD	4.4	4.9	4.6	4.0	4.9	5.2		4.6
	10≦～＜20	6 (19.4)	11 (15.9)	11 (16.9)	6 (9.1)	13 (20.0)	6 (20.0)	0.5284 *2	53 (16.3)
	20≦～＜30	25 (80.6)	58 (84.1)	54 (83.1)	60 (90.9)	52 (80.0)	24 (80.0)		273 (83.7)
TARC (pg/mL)	例数	30	69	65	66	65	30	0.4647 *1	325
	Mean	2948.3	2402.9	2396.6	2381.0	2705.1	5376.7		2782.5
	SD	5517.7	3512.6	4488.4	2901.0	4045.8	19901.2		7098.3

例数（%）　（記述統計量は除く）
IGA スコア：0 = 症状なし，1 = ほぼ症状なし，2 = 軽症，3 = 中等症，4 = 重症，5 = 最重症
NRS スコア（夜間及び日中）の Baseline 値は投与開始前 1 週間の平均値
*1：分散分析，*2：Fisher's exact test，*3：χ^2 検定
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-3

2.7.6.5.4.3 主要評価項目：EOT の mEASI スコア変化率

2.7.6.5.4.3.1 主要解析

2.7.6.5.4.3.1.1 FAS

FAS での EOT の mEASI スコア変化率及び Williams の検定結果を表 2.7.6.5-4 に示した。

EOT の mEASI スコア変化率を Williams 検定で検討した結果，EOT の mEASI スコア変化率は JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群でプラセボ群に対して有意差が認められ（0.25%群 $p = 0.0004$，0.5%群，1%群及び 3%群はいずれも $p < 0.0001$），EOT の mEASI スコアは JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群でプラセボ群に対して有意な低下を示した。

EOT の mEASI スコア変化率は，プラセボ群で−12.73%（95% CI：−30.25%～4.79%），JTE-052 軟膏 0.25%群で−41.47%（95% CI：−52.80%～−30.14%），JTE-052 軟膏 0.5%群で−57.53%（95% CI：−66.12%～−48.93%），JTE-052 軟膏 1%群で−54.06%（95% CI：−64.31%～−43.80%），JTE-052 軟膏 3%群で−73.33%（95% CI：−79.61%～−67.05%）であった。タクロリムス群での EOT の mEASI スコア変化率は，−62.00%（95% CI：−76.11%～−47.90%）であった。

表 2.7.6.5-4　　EOT の mEASI スコア変化率及び Williams の検定結果（QBA2-1，FAS）

投与群	記述統計量	実測値		変化率（%）		Williams 検定 (変化率)
		Baseline	EOT	n	EOT	p 値
プラセボ	Mean ± SD 95% CI	14.794 ± 3.995 13.328 - 16.259	13.356 ± 9.015 10.050 - 16.663	31	−12.73 ± 47.76 −30.25 - 4.79	--
JTE-052 軟膏 0.25%	Mean ± SD 95% CI	15.610 ± 4.348 14.566 - 16.655	9.361 ± 8.790 7.249 - 11.473	69	−41.47 ± 47.16 −52.80 - −30.14	0.0004*
JTE-052 軟膏 0.5%	Mean ± SD 95% CI	14.952 ± 4.367 13.870 - 16.034	6.333 ± 5.225 5.038 - 7.628	65	−57.53 ± 34.68 −66.12 - −48.93	<0.0001*
JTE-052 軟膏 1%	Mean ± SD 95% CI	16.211 ± 4.262 15.163 - 17.258	7.758 ± 7.408 5.937 - 9.580	66	−54.06 ± 41.72 −64.31 - −43.80	<0.0001*
JTE-052 軟膏 3%	Mean ± SD 95% CI	14.903 ± 3.756 13.972 - 15.834	3.955 ± 3.907 2.987 - 4.923	65	−73.33 ± 25.36 −79.61 - −67.05	<0.0001*
タクロリムス	Mean ± SD 95% CI	15.347 ± 4.877 13.526 - 17.168	6.323 ± 7.848 3.393 - 9.254	30	−62.00 ± 37.77 −76.11 - −47.90	

*：p<0.025（片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-6

2.7.6.5.4.3.1.2 PPS

PPS での EOT の mEASI スコア変化率及び Williams の検定結果を表 2.7.6.5-5 に示した。

EOT の mEASI スコア変化率を Williams 検定で検討した結果，EOT の mEASI スコア変化率は JTE-052 軟膏 3%群でプラセボ群に対して有意差が認められ（3%群 $p = 0.0006$），EOT の mEASI スコアは JTE-052 軟膏 3%群でプラセボ群に対して有意な低下を示した。

EOT の mEASI スコア変化率は，プラセボ群で−42.65%（95% CI：−61.84%～−23.47%），JTE-052 軟膏 0.25%群で−54.15%（95% CI：−63.55%～−44.75%），JTE-052 軟膏 0.5%群で−62.47%（95% CI：−70.47%～−54.47%），JTE-052 軟膏 1%群で−56.80%（95% CI：−66.96%～−46.64%），JTE-052 軟膏 3%群で−75.14%（95% CI：−81.20%～−69.09%）であった。タクロリムス群での EOT の mEASI

スコア変化率は，−69.13%（95% CI：−80.65%～−57.61%）であった。

なお，FAS と PPS で Williams 検定結果が異なった主な理由は，PPS では原疾患の悪化でレスキュー薬を使用した 13 名を除外したことに加えて，PPS のプラセボ群では mEASI が大きく改善した少数の被験者の影響で，mEASI の平均値が FAS と比べて改善方向に移動したためである（「2.7.6.5.4.1 解析したデータセット」及び「2.7.6.5.7.1 レスキュー薬の使用状況」参照）。非正規性を仮定した Shirley Williams 検定の結果では，PPS で EOT の mEASI 変化率は JTE-052 軟膏 0.5%以上の投与群でプラセボ群に対して有意差が認められた（0.25%群 p = 0.1209，0.5%群 p = 0.0270，1%群 p = 0.0362，3%群 p = 0.0003）。

表 2.7.6.5-5　　EOT の mEASI スコア変化率及び Williams の検定結果（QBA2-1，PPS）

投与群	記述統計量	実測値		変化率（%）		Williams 検定 (変化率)
		Baseline	EOT	n	EOT	p 値
プラセボ	Mean ± SD 95% CI	13.943 ± 3.276 12.051 - 15.834	8.021 ± 5.024 5.121 - 10.922	14	−42.65 ± 33.23 −61.84 - −23.47	--
JTE-052 軟膏 0.25%	Mean ± SD 95% CI	15.675 ± 4.246 14.549 - 16.802	7.347 ± 6.246 5.690 - 9.005	57	−54.15 ± 35.43 −63.55 - −44.75	--
JTE-052 軟膏 0.5%	Mean ± SD 95% CI	14.952 ± 4.311 13.808 - 16.096	5.655 ± 4.698 4.409 - 6.902	57	−62.47 ± 30.15 −70.47 - −54.47	--
JTE-052 軟膏 1%	Mean ± SD 95% CI	16.219 ± 4.314 15.124 - 17.315	7.281 ± 7.055 5.490 - 9.073	62	−56.80 ± 40.01 −66.96 - −46.64	0.0518
JTE-052 軟膏 3%	Mean ± SD 95% CI	15.173 ± 3.836 14.146 - 16.200	3.802 ± 3.866 2.767 - 4.837	56	−75.14 ± 22.61 −81.20 - −69.09	0.0006*
タクロリムス	Mean ± SD 95% CI	15.231 ± 4.920 13.243 - 17.218	5.035 ± 5.708 2.729 - 7.340	26	−69.13 ± 28.52 −80.65 - −57.61	

*：p<0.025（片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-7

2.7.6.5.4.3.2 副次解析

FAS での Baseline の mEASI スコアで調整した EOT の mEASI スコア変化率及び共分散分析結果を表 2.7.6.5-6 に示した。

EOT の mEASI スコア変化率を共分散分析（共変量：Baseline の mEASI スコア）で検討した結果，EOT の mEASI スコア変化率は JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群でプラセボ群に対して有意差が認められ（0.25%群 p = 0.0006，0.5%群，1%群及び 3%群はいずれも p < 0.0001），EOT の mEASI スコアは JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群でプラセボ群に対して有意な低下を示した。

JTE-052 軟膏の投与群間の比較から，EOT の mEASI スコアの改善率は 0.25%群と比べて 0.5%以上の投与群で大きく，0.5%群と 1%群で同程度であり，0.5%群及び 1%群と比べて 3%群で大きかった。

表 2.7.6.5-6　　EOT の mEASI スコア変化率に対する共分散分析結果（QBA2-1，FAS）

投与群	例数	Baseline からの変化率（%）	
		最小二乗平均	最小二乗平均の 95% CI
プラセボ	31	−12.20	−26.09 - 1.68
JTE-052 軟膏 0.25%	69	−41.70	−51.00 - −32.40
JTE-052 軟膏 0.5%	65	−57.15	−66.74 - −47.56
JTE-052 軟膏 1%	66	−54.85	−64.41 - −45.30
JTE-052 軟膏 3%	65	−72.90	−82.50 - −63.31

プラセボ群との比較	最小二乗平均の差	最小二乗平均の差の 95% CI	p 値
JTE-052 軟膏 0.25%	29.50	12.78 - 46.22	0.0006*
JTE-052 軟膏 0.5%	44.95	28.09 - 61.80	<0.0001*
JTE-052 軟膏 1%	42.65	25.77 - 59.54	<0.0001*
JTE-052 軟膏 3%	60.70	43.84 - 77.56	<0.0001*

JTE-052 軟膏投与群間の比較	最小二乗平均の差	最小二乗平均の差の 95% CI	p 値
0.25% vs. 0.5%	15.45	2.08 - 28.82	0.0237*
0.25% vs. 1%	13.15	−0.16 - 26.47	0.0528
0.25% vs. 3%	31.20	17.83 - 44.57	<0.0001*
0.5% vs. 1%	−2.29	−15.86 - 11.27	0.7395
0.5% vs. 3%	15.76	2.21 - 29.30	0.0228*
1% vs. 3%	18.05	4.48 - 31.62	0.0093*

共分散分析のモデル
　従属変数：EOT の mEASI スコア変化率
　説明変数：（固定効果：投与群，共変量：Baseline の mEASI スコア）
*：p<0.05（両側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-8

2.7.6.5.4.3.3 その他の解析

FAS での EOT の mEASI スコア変化率の対比に基づく用量反応関係の検討結果を表 2.7.6.5-7 に示した。

EOT の mEASI スコア変化率に対して，対比に基づく用量反応関係を検討した結果，用量反応関係は線形型（2，1，0，−1，−2）に最も近かった。

表 2.7.6.5-7　　EOT の mEASI スコア変化率の対比に基づく用量反応関係の検討結果（QBA2-1, FAS）

対比名	対比係数 (プラセボ，0.25%，0.5%，1%，3%)	F 値	p 値
線形	2, 1, 0, −1, −2	52.46	<0.0001
頭打ち（1%以上）	9, 4, −1, −6, −6	47.78	<0.0001
3%群のみ	1, 1, 1, 1, −4	32.45	<0.0001
1%群及び 3%群	3, 3, 3, −2, −7	38.50	<0.0001

Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-10

2.7.6.5.4.4 副次評価項目

2.7.6.5.4.4.1 mEASI スコアの推移

FAS での mEASI スコア変化率の推移図を図 2.7.6.5-2 に，mEASI スコア変化率の記述統計量を表 2.7.6.5-8 に，それぞれ示した。

JTE-052 軟膏 0.25%群，0.5%群，1%群及び 3%群での mEASI スコアは Baseline と比べて Week 1 より有意に低下した。タクロリムス群の mEASI スコアは Baseline と比べて Week 1 より有意に低下した。

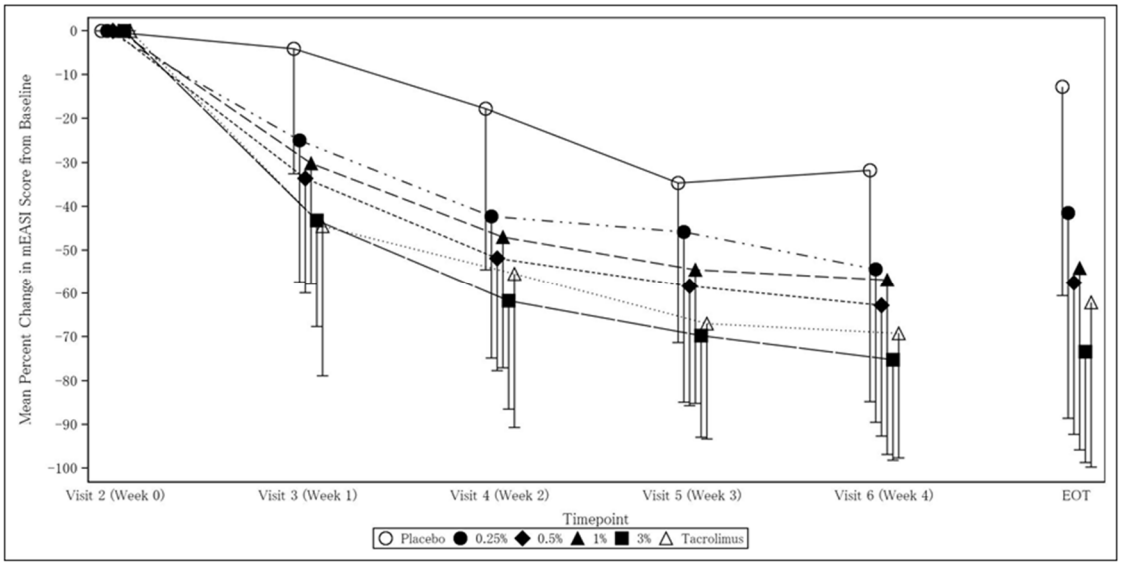


図 2.7.6.5-2　　mEASI スコア変化率の推移図（QBA2-1，FAS）

平均値－標準偏差
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-3

表 2.7.6.5-8　　mEASI スコア変化率の記述統計量（QBA2-1，FAS）

投与群	記述統計量	Visit 3（Week 1）	Visit 4（Week 2）	Visit 5（Week 3）	Visit 6（Week 4）	EOT
プラセボ	例数	30	18	15	15	31
	Mean ± SD	−4.14 ± 28.45	−17.72 ± 36.77	−34.59 ± 36.62	−31.77 ± 52.93	−12.73 ± 47.76
	[95% CI]	[−14.76 - 6.49]	[−36.01 - 0.56]	[−54.86 - −14.31]	[−61.08 - −2.46]	[−30.25 - 4.79]
JTE-052 軟膏 0.25%	例数	66	63	61	58	69
	Mean ± SD	−24.92 ± 32.40	−42.30 ± 32.45	−45.80 ± 39.09	−54.37 ± 35.16	−41.47 ± 47.16
	[95% CI]	[−32.89 - −16.96]	[−50.47 - −34.12]	[−55.81 - −35.79]	[−63.62 - −45.13]	[−52.80 - −30.14]
JTE-052 軟膏 0.5%	例数	64	60	58	58	65
	Mean ± SD	−33.62 ± 26.24	−51.83 ± 25.86	−58.26 ± 27.45	−62.70 ± 29.94	−57.53 ± 34.68
	[95% CI]	[−40.17 - −27.06]	[−58.51 - −45.16]	[−65.48 - −51.04]	[−70.57 - −54.82]	[−66.12 - −48.93]
JTE-052 軟膏 1%	例数	65	63	62	62	66
	Mean ± SD	−30.20 ± 27.59	−47.00 ± 30.06	−54.46 ± 30.74	−56.80 ± 40.01	−54.06 ± 41.72
	[95% CI]	[−37.03 - −23.36]	[−54.57 - −39.43]	[−62.27 - −46.65]	[−66.96 - −46.64]	[−64.31 - −43.80]
JTE-052 軟膏 3%	例数	65	62	62	61	65
	Mean ± SD	−43.13 ± 24.41	−61.67 ± 24.78	−69.70 ± 23.18	−75.24 ± 22.95	−73.33 ± 25.36
	[95% CI]	[−49.18 - −37.08]	[−67.96 - −55.38]	[−75.59 - −63.81]	[−81.11 - −69.36]	[−79.61 - −67.05]
タクロリムス	例数	28	27	26	26	30
	Mean ± SD	−44.49 ± 34.39	−55.41 ± 35.28	−66.95 ± 26.32	−69.13 ± 28.52	−62.00 ± 37.77
	[95% CI]	[−57.82 - −31.16]	[−69.37 - −41.46]	[−77.58 - −56.32]	[−80.65 - −57.61]	[−76.11 - −47.90]

単位：%
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-12

2.7.6.5.4.4.2 mEASI スコアの改善率 50%，75%，90%以上の被験者の割合

EOT の mEASI スコア改善率が 50%, 75%, 90%以上の被験者の割合を表 2.7.6.5-9 に示した。EOT の mEASI スコア改善率が 50%，75%，90%以上の被験者の割合は，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏の各群で高かった。

表 2.7.6.5-9　　EOT の mEASI スコア改善率 50%，75%，90%以上の被験者割合（QBA2-1，FAS）

mEASI スコア改善率	プラセボ（N = 31）	JTE-052 軟膏				p 値	タクロリムス（N = 30）
		0.25%（N = 69）	0.5%（N = 65）	1%（N = 66）	3%（N = 65）		
≧50%	7 (22.6)	37 (53.6)	41 (63.1)	43 (65.2)	56 (86.2)	<0.0001*	22 (73.3)
≧75%	3 (9.7)	20 (29.0)	27 (41.5)	26 (39.4)	36 (55.4)	0.0001*	15 (50.0)
≧90%	1 (3.2)	8 (11.6)	10 (15.4)	12 (18.2)	19 (29.2)	0.0134*	5 (16.7)

例数（%）
*：p<0.05（Fisher's exact test，両側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-13

2.7.6.5.4.4.3 IGA スコアの被験者分布

IGA スコアの度数集計及び Wilcoxon 順位和検定結果を表 2.7.6.5-10 に示した。

Wilcoxon 順位和検定の結果，最終評価時の IGA スコアは JTE-052 軟膏 0.5%以上の投与群でプラセボ群に対して有意差が認められた（0.25%群 p = 0.1237，0.5%群 p = 0.0062，1%群 p = 0.0159，3%群 p < 0.0001）。

EOT の IGA スコアが「1：ほぼ症状なし」及び「0：症状なし」を示した被験者の割合は，プラセボ群よりも JTE-052 軟膏の各群で高かった。

表 2.7.6.5-10　　IGA スコアの度数集計及び Wilcoxon 順位和検定結果（QBA2-1，FAS）

調査日	IGA スコア	プラセボ（N = 31）	JTE-052 軟膏				タクロリムス（N = 30）
			0.25%（N = 69）	0.5%（N = 65）	1%（N = 66）	3%（N = 65）	
Baseline	5：最重症	0	0	0	0	0	0
	4：重症	7 (22.6)	16 (23.2)	9 (13.8)	18 (27.3)	13 (20.0)	6 (20.0)
	3：中等症	24 (77.4)	53 (76.8)	56 (86.2)	48 (72.7)	52 (80.0)	24 (80.0)
EOT	5：最重症	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	0	0
	4：重症	9 (29.0)	9 (13.0)	3 (4.6)	5 (7.6)	1 (1.5)	2 (6.7)
	3：中等症	10 (32.3)	25 (36.2)	23 (35.4)	21 (31.8)	11 (16.9)	8 (26.7)
	2：軽症	11 (35.5)	27 (39.1)	32 (49.2)	32 (48.5)	38 (58.5)	18 (60.0)
	1：ほぼ症状なし	1 (3.2)	7 (10.1)	7 (10.8)	4 (6.1)	14 (21.5)	1 (3.3)
	0：症状なし	0	0	0	3 (4.5)	1 (1.5)	1 (3.3)
	p 値（両側）	--	0.1237	0.0062*	0.0159*	<0.0001*	--

例数（%）
*：p<0.05（Wilcoxon 順位和検定，両側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-3，表 11-17

2.7.6.5.4.4.4 IGA（顔面及び頸部）スコアの被験者分布

IGA（顔面及び頸部）スコアの度数集計及び Wilcoxon 順位和検定結果を表 2.7.6.5-11 に示した。

Wilcoxon 順位和検定の結果，EOT の IGA（顔面及び頸部）スコアは JTE-052 軟膏 0.5%以上の投与群でプラセボ群に対して有意差が認められた（0.25%群 p = 0.2279，0.5%群 p = 0.0026，1%群 p = 0.0028，3%群 p = 0.0003）。

表 2.7.6.5-11　IGA（顔面及び頸部）スコアの度数集計及び Wilcoxon 順位和検定結果（QBA2-1, FAS）

調査日	IGA（顔面及び頸部）スコア	プラセボ（N = 31）	JTE-052 軟膏				タクロリムス（N = 30）
			0.25%（N = 69）	0.5%（N = 65）	1%（N = 66）	3%（N = 65）	
Baseline	5：最重症	0	0	0	0	0	0
	4：重症	2 (6.5)	9 (13.0)	5 (7.7)	12 (18.2)	13 (20.0)	3 (10.0)
	3：中等症	20 (64.5)	47 (68.1)	45 (69.2)	41 (62.1)	39 (60.0)	20 (66.7)
	2：軽症	7 (22.6)	11 (15.9)	8 (12.3)	9 (13.6)	7 (10.8)	4 (13.3)
	1：ほぼ症状なし	0	0	0	0	1 (1.5)	0
	0：症状なし	2 (6.5)	2 (2.9)	7 (10.8)	4 (6.1)	5 (7.7)	3 (10.0)
EOT	5：最重症	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0	0
	4：重症	6 (19.4)	6 (8.7)	0	4 (6.1)	0	1 (3.3)
	3：中等症	11 (35.5)	24 (34.8)	15 (23.1)	12 (18.2)	11 (16.9)	2 (6.7)
	2：軽症	7 (22.6)	24 (34.8)	31 (47.7)	26 (39.4)	28 (43.1)	13 (43.3)
	1：ほぼ症状なし	2 (6.5)	7 (10.1)	10 (15.4)	8 (12.1)	13 (20.0)	6 (20.0)
	0：症状なし	4 (12.9)	7 (10.1)	9 (13.8)	16 (24.2)	13 (20.0)	8 (26.7)
	p 値（両側）	--	0.2279	0.0026*	0.0028*	0.0003*	--

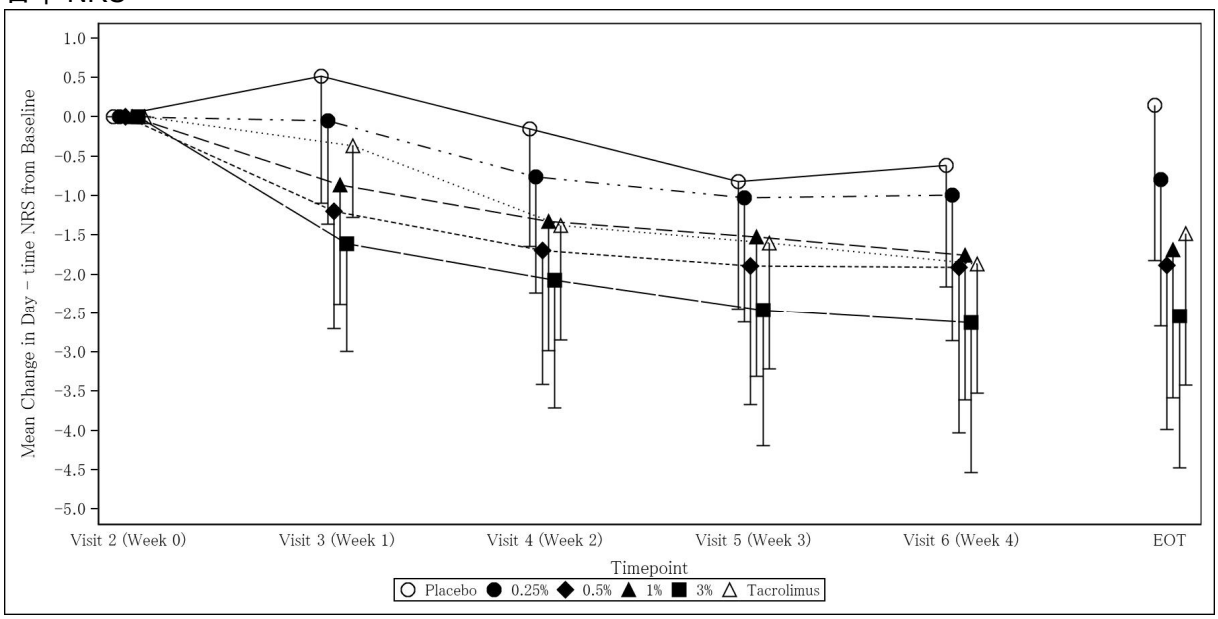
例数（%）
*：p<0.05（Wilcoxon 順位和検定，両側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-3，表 11-20

2.7.6.5.4.4.5 NRS スコアの推移

日中夜間別の NRS 変化量の推移図を図 2.7.6.5-3 に，Day 1～Day 7 の NRS 変化量の推移図を図 2.7.6.5-4 に，それぞれ示した。

NRS の推移ではプラセボ群で有意な変動はなかった。JTE-052 軟膏 0.25%群では Week 2（前 1 週間の平均）の日中から，JTE-052 軟膏 0.5%以上の投与群では Day 1 の夜間から，Baseline と比べて NRS の低下が認められた。タクロリムス群では Day 5 の日中から Baseline と比べて NRS の低下が認められた。

日中 NRS



夜間 NRS

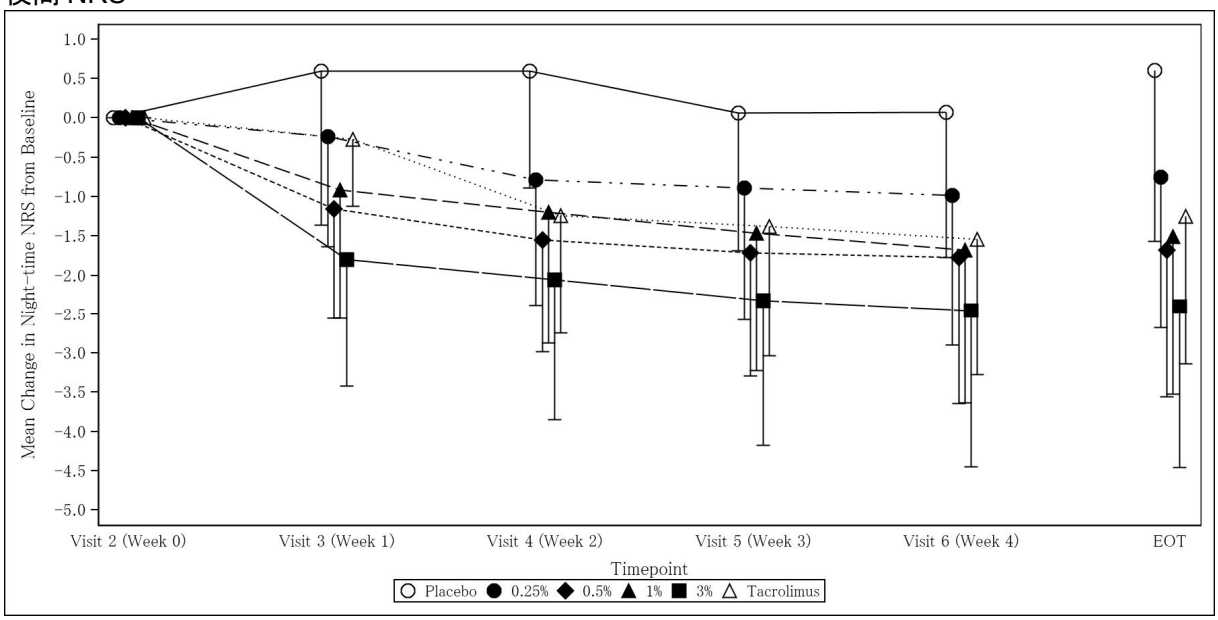


図 2.7.6.5-3　　NRS 変化量の推移図（QBA2-1，FAS）

平均値－標準偏差
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-14，図 11-15

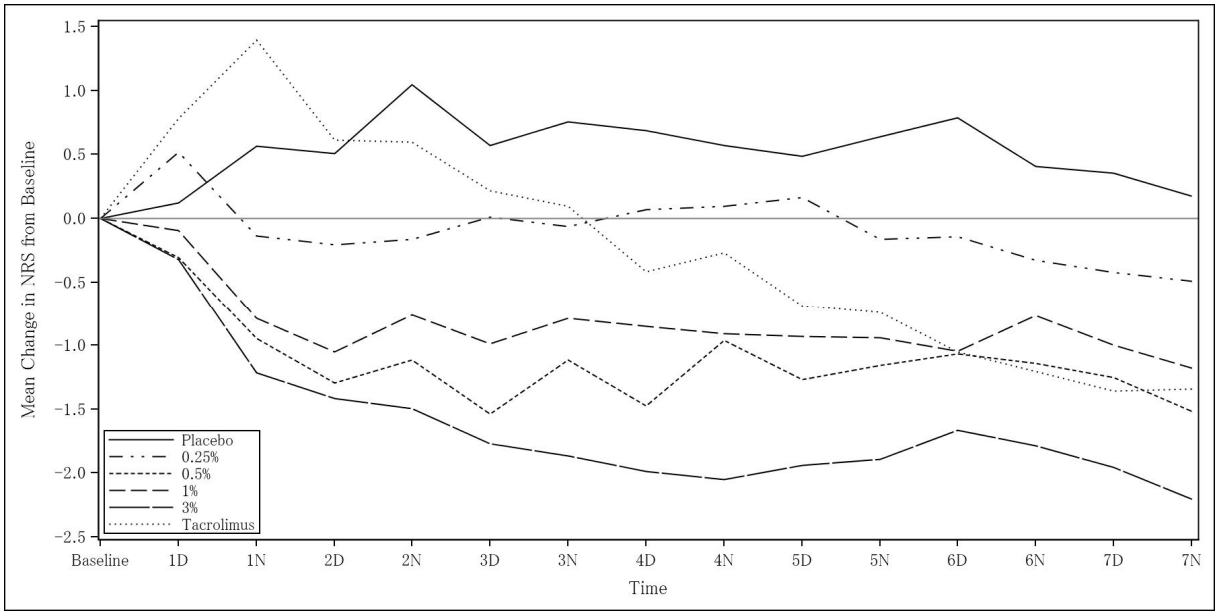


図 2.7.6.5-4　　Day 1～Day 7 の NRS 変化量の推移図（QBA2-1，FAS）

平均値
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-16

2.7.6.5.4.4.6 副次評価項目の Williams の検定結果及び共分散分析結果

EOT での副次評価項目の実測値及び変化率に対する Williams の検定結果を表 2.7.6.5-12 に，共分散分析結果を表 2.7.6.5-13 に，それぞれ示した。

EOT での EASI スコア変化率，IGA スコア変化率，IGA（顔面及び頸部）スコア変化率，日中夜間別の NRS 変化率，炎症を伴う皮疹の%BSA 変化率を Williams 検定で検討した結果，主要評価項目（EOT の mEASI スコア変化率）の主要解析の結果（「2.7.6.5.4.3.1 主要解析, 2.7.6.5.4.3.1.1 FAS」参照）と同様であり，JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群でプラセボ群に対して有意差が認められた。EOT の EASI スコア，IGA スコア，日中夜間別の NRS，炎症を伴う皮疹の%BSA は，JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群でプラセボ群に対して有意な低下を示した。

共分散分析で検討した結果もほぼ同様の結果であり，EOT の EASI スコア，日中夜間別の NRS，炎症を伴う皮疹の%BSA は，JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群でプラセボ群に対して有意な低下を示した。

表 2.7.6.5-12　　EOT での主要及び各副次評価項目に対する Williams の検定結果（QBA2-1, FAS）

項目	EOT		プラセボ (N = 31)	JTE-052 軟膏				タクロリムス (N = 30)
				0.25% (N = 69)	0.5% (N = 65)	1% (N = 66)	3% (N = 65)	
mEASI スコア	実測値	平均値	13.356	9.361	6.333	7.758	3.955	6.323
		p 値	--	0.0041*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
	変化率 (%)	平均値	−12.73	−41.47	−57.53	−54.06	−73.33	−62.00
		p 値		0.0004*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
EASI スコア	実測値	平均値	14.577	10.320	6.854	8.430	4.450	6.587
		p 値	--	0.0045*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
	変化率 (%)	平均値	−11.64	−41.21	−58.52	−54.41	−72.93	−63.09
		p 値	--	0.0003*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
IGA スコア	実測値	平均値	2.9	2.6	2.3	2.4	2.0	2.3
		p 値	--	0.0458*	0.0020*	0.0025*	<0.0001*	--
	変化率 (%)	平均値	−11.02	−20.41	−25.00	−27.65	−38.72	−27.78
		p 値	--	0.0408*	0.0057*	0.0013*	<0.0001*	--
IGA（顔面及び頸部）スコア	実測値	例数	31	69	65	66	65	30
		平均値	2.5	2.3	1.8	1.7	1.6	1.4
		p 値	--	0.1438	0.0018*	0.0004*	<0.0001*	--
	変化率 (%)	例数	29	67	58	62	60	27
		平均値	−6.03	−22.01	−33.05	−41.26	−47.78	−45.99
		p 値	--	0.0243*	0.0006*	<0.0001*	<0.0001*	--
夜間 NRS	実測値	例数	30	68	64	66	65	30
		平均値	5.0	3.6	2.8	2.8	1.9	3.0
		p 値	--	0.0007*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
	変化率 (%)	例数	30	66	63	63	64	30
		平均値	35.71	−17.63	−32.01	−17.97	−48.90	−24.37
		p 値	--	0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
日中 NRS	実測値	例数	30	68	64	66	65	30
		平均値	5.4	4.3	3.7	3.3	2.3	3.2
		p 値	--	0.0034*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
	変化率 (%)	例数	30	68	64	66	65	30
		平均値	8.02	−13.33	−32.56	−29.08	−47.34	−27.19
		p 値	--	0.0050*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
%BSA	実測値	平均値	25.6	20.0	14.6	16.8	11.6	14.5
		p 値	--	0.0097*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--
	変化率 (%)	平均値	5.39	−21.54	−39.01	−34.85	−52.96	−38.62
		p 値	--	0.0012*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	--

*：p<0.025（Williams 検定，片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-1 14.2.1

表 2.7.6.5-13　　EOT での主要及び各副次評価項目に対する共分散分析結果（QBA2-1，FAS）

項目	EOT		プラセボ（N = 31）	JTE-052 軟膏			
				0.25%（N = 69）	0.5%（N = 65）	1%（N = 66）	3%（N = 65）
mEASI スコア	実測値	LS Mean	13.715	9.202	6.591	7.219	4.243
		p 値	--	0.0013*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
	変化率（%）	LS Mean	−12.20	−41.70	−57.15	−54.85	−72.90
		p 値	--	0.0006*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
EASI スコア	実測値	LS Mean	15.156	10.148	7.068	7.870	4.711
		p 値	--	0.0010*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
	変化率（%）	LS Mean	−10.85	−41.44	−58.23	−55.18	−72.58
		p 値	--	0.0004*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
IGA スコア	実測値	LS Mean	2.9	2.6	2.4	2.3	2.0
		p 値	--	0.0762	0.0064*	0.0025*	<0.0001*
	変化率（%）	LS Mean	−10.96	−20.32	−25.33	−27.38	−38.78
		p 値	--	0.0822	0.0085*	0.0026*	<0.0001*
IGA 顔面及び頸部スコア	実測値	例数	31	69	65	66	65
		LS Mean	2.6	2.2	1.9	1.7	1.5
		p 値	--	0.0690	0.0011*	<0.0001*	<0.0001*
	変化率（%）	例数	29	67	58	62	60
		LS Mean	−5.63	−21.97	−32.94	−41.41	−47.97
		p 値	--	0.0445*	0.0011*	<0.0001*	<0.0001*
夜間 NRS	実測値	例数	30	68	64	66	65
		LS Mean	5.0	3.6	2.8	2.9	1.9
		p 値	--	0.0002*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
	変化率（%）	例数	30	66	63	63	64
		LS Mean	34.50	−17.37	−30.91	−17.19	−50.44
		p 値	--	0.0001*	<0.0001*	0.0002*	<0.0001*
日中 NRS	実測値	例数	30	68	64	66	65
		LS Mean	5.4	4.3	3.5	3.4	2.5
		p 値	--	0.0053*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
	変化率（%）	例数	30	68	64	66	65
		LS Mean	8.72	−13.71	−30.41	−29.77	−48.67
		p 値	--	0.0053*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
%BSA	実測値	LS Mean	26.2	19.9	15.3	15.9	11.6
		p 値	--	0.0049*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
	変化率（%）	LS Mean	6.21	−21.56	−37.91	−36.25	−53.00
		p 値	--	0.0015*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*

共分散分析のモデル
　従属変数：EOT の各副次評価項目の変化率
　説明変数：（固定効果：投与群，共変量：Baseline での各副次評価項目）
*：p<0.05（共分散分析，両側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-1 14.2.2

2.7.6.5.4.5 その他の評価項目

TARC の推移に特筆すべき変動はいずれの投与群でも認められなかった。

2.7.6.5.5 薬物動態に関する評価

FAS で JTE-052 の血漿中濃度が検出された被験者数を表 2.7.6.5-14 に示した。

JTE-052 投与後の代表的な薬物濃度推移を得るため，JTE-052 軟膏の投与群別及び来院日（Week 2，Week 4）別に，それぞれの被験者を，投与後経過時間により 4 時間間隔で 6 つの時間帯（0～4 hr，4～8 hr，8～12 hr，12～16 hr，16～20 hr，20～24 hr）に分類し，それぞれについて JTE-052 の血漿中濃度及び投与後経過時間に対して記述統計量を算出した。投与群別に算出した投与後経過時間帯別での JTE-052 の血漿中濃度の記述統計量を表 2.7.6.5-15 に示した。

また，各被験者の JTE-052 の血漿中濃度を投与後経過時間に対して投与群別に同一プロットした個別値プロットを来院日（Week 2，Week 4）別に作成した。JTE-052 の血漿中濃度の個別値プロットを図 2.7.6.5-5 に示した。

JTE-052 の血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）が検出された被験者の割合は，JTE-052 軟膏 1%以上の投与群で増加した。

いずれの用量でも JTE-052 の全身曝露（投与後経過時間帯別の JTE-052 血漿中濃度の平均値）は低かった。また，Week 2 と Week 4 の血漿中濃度の平均値及び推移に明らかな違いは認められなかった。

JTE-052 の血漿中濃度の個別値プロットで，10 ng/mL 程度の JTE-052 血漿中濃度を示した被験者は，JTE-052 軟膏 1%群の Week 4 で 1 名（11.4 ng/mL），JTE-052 軟膏 3%群の Week 2 で 2 名（9.58 ng/mL，13.0 ng/mL），Week 4 で 2 名（9.76 ng/mL，9.08 ng/mL）であった。

表 2.7.6.5-14　　JTE-052 の血漿中濃度が検出された被験者数（QBA2-1，FAS）

投与群	来院日	例数	JTE-052 の血漿中濃度	
			≧1.00 ng/mL	＜1.00 ng/mL
JTE-052 軟膏 0.25%	Week 2	67	7 (10.4)	60 (89.6)
	Week 4	66	8 (12.1)	58 (87.9)
JTE-052 軟膏 0.5%	Week 2	64	4 (6.3)	60 (93.8)
	Week 4	63	5 (7.9)	58 (92.1)
JTE-052 軟膏 1%	Week 2	64	15 (23.4)	49 (76.6)
	Week 4	63	16 (25.4)	47 (74.6)
JTE-052 軟膏 3%	Week 2	64	33 (51.6)	31 (48.4)
	Week 4	63	26 (41.3)	37 (58.7)

例数（%）
定量下限：1.00 ng/mL
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-30

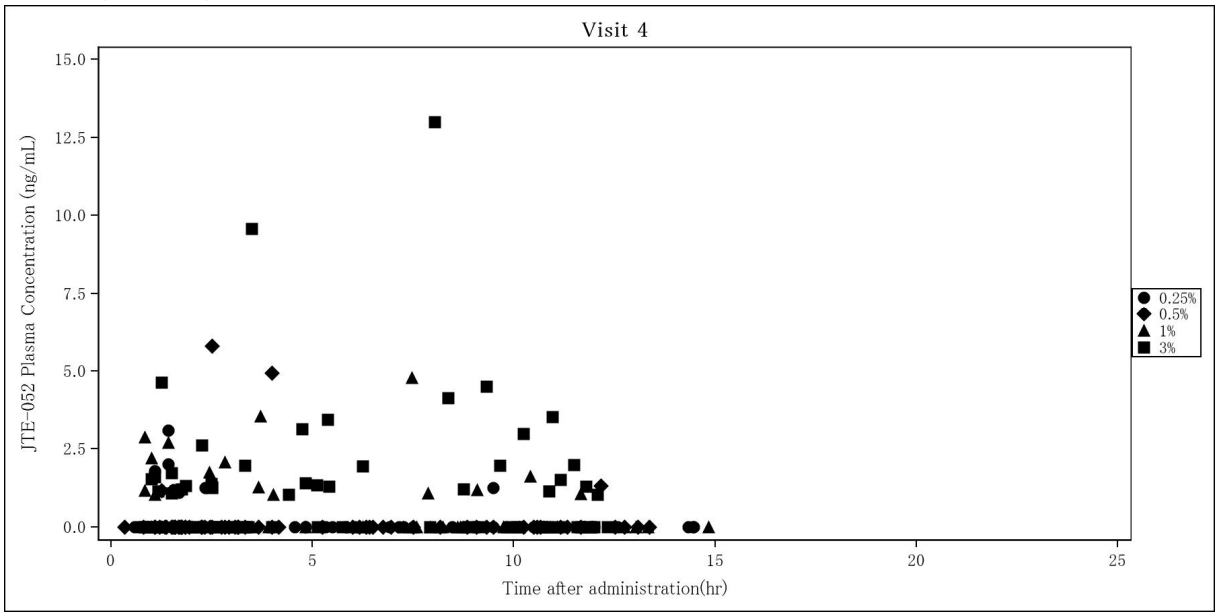
表 2.7.6.5-15　　投与後経過時間帯別での JTE-052 の血漿中濃度の記述統計量（QBA2-1，FAS）

投与群	記述統計量	Week 2					
		0-4 hr	4-8 hr	8-12 hr	12-16 hr	16-20 hr	20-24 hr
JTE-052 軟膏 0.25%	例数	32	15	16	4	0	0
	Mean	0.327	NC	0.078	NC	NC	NC
	SD	0.755	NC	0.313	NC	NC	NC
JTE-052 軟膏 0.5%	例数	37	10	12	5	0	0
	Mean	0.321	NC	NC	0.266	NC	NC
	SD	1.239	NC	NC	0.595	NC	NC
JTE-052 軟膏 1%	例数	26	12	22	4	0	0
	Mean	0.717	0.574	0.176	NC	NC	NC
	SD	1.115	1.383	0.462	NC	NC	NC
JTE-052 軟膏 3%	例数	31	10	21	2	0	0
	Mean	1.044	1.358	1.775	0.515	NC	NC
	SD	1.905	1.221	2.967	0.728	NC	NC

投与群	記述統計量	Week 4					
		0-4 hr	4-8 hr	8-12 hr	12-16 hr	16-20 hr	20-24 hr
JTE-052 軟膏 0.25%	例数	37	9	13	5	1	0
	Mean	0.252	0.120	0.108	0.458	NC	NC
	SD	0.708	0.360	0.388	1.024	NC	NC
JTE-052 軟膏 0.5%	例数	28	10	17	7	0	0
	Mean	0.194	0.183	NC	0.546	NC	NC
	SD	0.772	0.579	NC	0.956	NC	NC
JTE-052 軟膏 1%	例数	28	15	16	4	0	0
	Mean	1.230	0.250	0.231	NC	NC	NC
	SD	2.451	0.519	0.633	NC	NC	NC
JTE-052 軟膏 3%	例数	28	15	14	5	1	0
	Mean	1.251	2.220	0.289	1.208	2.960	NC
	SD	1.806	3.514	0.809	1.289	NC	NC

単位：ng/mL
NC：Not Calculated
薬物濃度が定量下限未満である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，各記述統計量を算出した。
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-31

Visit 4（Week 2）



Visit 6（Week 4）

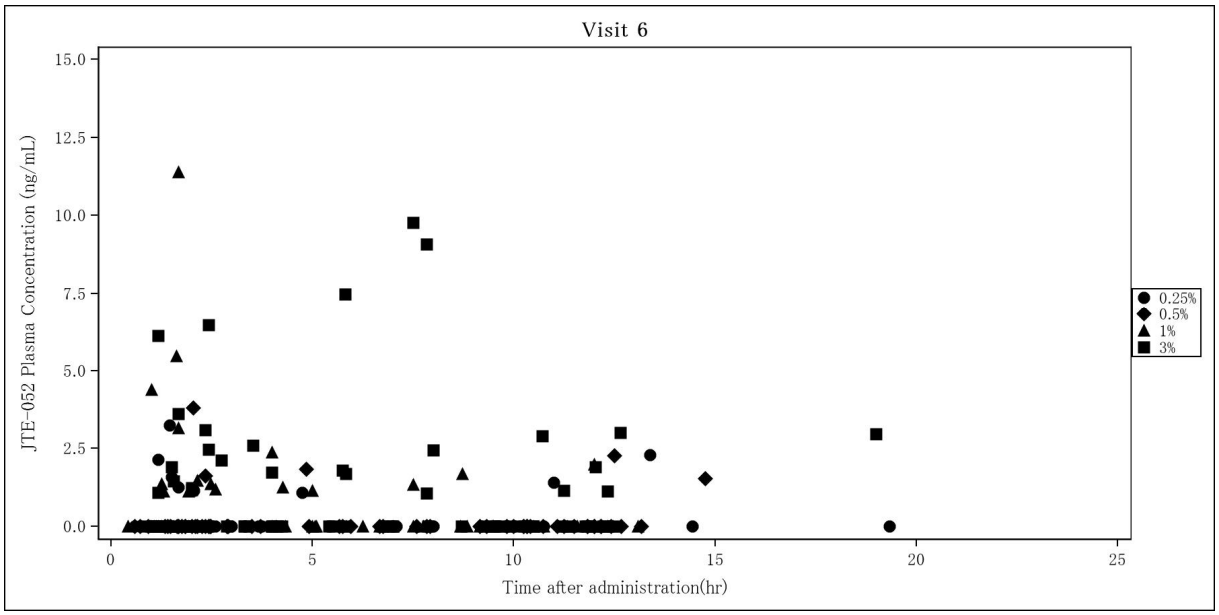


図 2.7.6.5-5　　JTE-052 の血漿中濃度の個別値プロット（QBA2-1，FAS）

Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-20

2.7.6.5.6 安全性の評価

2.7.6.5.6.1 治験薬が塗布された被験者数，期間及び用量

安全性解析対象集団で治験薬が塗布された被験者数及び期間を表 2.7.6.5-16 に，治験薬の塗布量を表 2.7.6.5-17 に示した。

治験薬が塗布されたプラセボ群 32 名，JTE-052 軟膏 0.25%群 69 名，JTE-052 軟膏 0.5%群 65 名，JTE-052 軟膏 1%群 66 名，JTE-052 軟膏 3%群 65 名，タクロリムス群 30 名の計 327 名を安全性解析対象集団として採用した。

表 2.7.6.5-16　　治験薬が塗布された被験者数及び期間（QBA2-1）

投与群	曝露期間（日）				合計	平均投与日数
	＜7	7≦～＜14	14≦～＜28	28≦		
プラセボ	1	1	6	24	32	26.5
JTE-052 軟膏 0.25%	1	0	11	57	69	28.0
JTE-052 軟膏 0.5%	0	0	5	60	65	28.5
JTE-052 軟膏 1%	1	1	8	56	66	28.1
JTE-052 軟膏 3%	0	0	8	57	65	28.7
タクロリムス	1	1	3	25	30	27.3

例数
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-1

表 2.7.6.5-17　　治験薬の塗布量（QBA2-1）

投与群	記述統計量	Visit 間の治験薬塗布量（g）				総塗布量（g）
		Week 0 ～Week 1	Week 1 ～Week 2	Week 2 ～Week 3	Week 3 ～Week 4	
プラセボ	例数 Mean ± SD	32 40.3 ± 16.6	31 40.6 ± 18.5	27 36.0 ± 17.6	27 41.9 ± 20.1	32 145.4 ± 64.7
JTE-052 軟膏 0.25%	例数 Mean ± SD	67 39.4 ± 17.2	65 38.0 ± 21.1	66 37.6 ± 19.2	67 33.7 ± 18.6	69 142.7 ± 63.0
JTE-052 軟膏 0.5%	例数 Mean ± SD	64 37.8 ± 16.1	65 37.0 ± 16.7	64 34.7 ± 17.1	62 32.5 ± 17.7	65 139.4 ± 58.0
JTE-052 軟膏 1%	例数 Mean ± SD	65 42.0 ± 16.3	65 44.1 ± 18.1	63 40.0 ± 17.0	62 38.6 ± 17.7	66 159.2 ± 58.1
JTE-052 軟膏 3%	例数 Mean ± SD	65 37.3 ± 17.5	64 32.6 ± 15.2	63 29.6 ± 15.0	63 28.2 ± 15.2	65 125.5 ± 51.9
タクロリムス	例数 Mean ± SD	30 38.7 ± 19.0	28 36.3 ± 20.1	28 35.1 ± 18.6	28 26.9 ± 13.7	30 130.4 ± 63.7

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-2

2.7.6.5.6.2 有害事象

2.7.6.5.6.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.5-18 に示した。

本治験で死亡は認められなかった。また，治験期間中に他の重篤な有害事象は認められなかった。なお，妊娠のため治験を中止した 2 名では，JTE-052 軟膏 0.5%群の 1 名で自然流産，タクロ

リムス群の 1 名で稽留流産が中止時検査以降に報告された。いずれも治験薬との因果関係は否定された。本事象（自然流産及び稽留流産）は，有害事象の集計には含まれていない。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，JTE-052 軟膏 0.25%群 69 名中 1 名（1.4%），JTE-052 軟膏 0.5%群 65 名中 1 名（1.5%），JTE-052 軟膏 1%群 66 名中 1 名（1.5%），タクロリムス群 30 名中 1 名（3.3%）に認められた。

有害事象は，プラセボ群 32 名中 5 名（15.6%），JTE-052 軟膏 0.25%群 69 名中 13 名（18.8%），JTE-052 軟膏 0.5%群 65 名中 12 名（18.5%），JTE-052 軟膏 1%群 66 名中 14 名（21.2%），JTE-052 軟膏 3%群 65 名中 12 名（18.5%），タクロリムス群 30 名中 13 名（43.3%）に認められた。また，高度と判定された有害事象はなかった。

副作用は, JTE-052 軟膏 0.25%群 69 名中 3 名 (4.3%) , JTE-052 軟膏 0.5%群 65 名中 4 名 (6.2%) , JTE-052 軟膏 1%群 66 名中 6 名（9.1%），JTE-052 軟膏 3%群 65 名中 3 名（4.6%），タクロリムス群 30 名中 5 名（16.7%）に認められた。

表 2.7.6.5-18　　有害事象の要約（QBA2-1）

項目	プラセボ (N = 32)	JTE-052 軟膏				タクロリムス (N = 30)	JTE-052 軟膏合計 (N = 265)
		0.25% (N = 69)	0.5% (N = 65)	1% (N = 66)	3% (N = 65)		
有害事象発現例数	5 (15.6)	13 (18.8)	12 (18.5)	14 (21.2)	12 (18.5)	13 (43.3)	51 (19.2)
高度な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
副作用発現例数	0	3 (4.3)	4 (6.2)	6 (9.1)	3 (4.6)	5 (16.7)	16 (6.0)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象*	0	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止	0	1 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (3.3)	3 (1.1)

例数（%）
*：0.5%群の自然流産（1 名），タクロリムス群の稽留流産（1 名）は，中止時検査以降に報告されたため，有害事象の集計に含まれていない。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-3

2.7.6.5.6.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象発現例数及び発現件数を表 2.7.6.5-19 に示した。

有害事象はプラセボ群 32 名中 5 名 (15.6%) に 6 件, JTE-052 軟膏 0.25%群 69 名中 13 名 (18.8%) に 20 件，JTE-052 軟膏 0.5%群 65 名中 12 名（18.5%）に 14 件，JTE-052 軟膏 1%群 66 名中 14 名 (21.2%) に 24 件，JTE-052 軟膏 3%群 65 名中 12 名（18.5%）に 17 件，タクロリムス群 30 名中 13 名（43.3%）に 16 件発現した。

表 2.7.6.5-19　　有害事象発現例数及び発現件数（QBA2-1）

有害事象名（MedDRA/J V.18.0）SOC/PT	プラセボ（N = 32）			JTE-052 軟膏												タクロリムス（N = 30）			JTE-052 軟膏合計（N = 265）		
				0.25%（N = 69）			0.5%（N = 65）			1%（N = 66）			3%（N = 65）								
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	6	5	15.6	20	13	18.8	14	12	18.5	24	14	21.2	17	12	18.5	16	13	43.3	75	51	19.2
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1.5	0	0	0	0	0	0	1	1	0.4
リンパ節症										1	1	1.5							1	1	0.4
眼障害	0	0	0	1	1	1.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0.4
角膜障害				1	1	1.4													1	1	0.4
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3.1	2	2	6.7	2	2	0.8
アフタ性口内炎													1	1	1.5				1	1	0.4
下痢																1	1	3.3			
悪心													1	1	1.5				1	1	0.4
歯痛																1	1	3.3			
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	1	1	1.5	4	4	6.1	1	1	1.5	6	5	16.7	6	6	2.3
適用部位ざ瘡										2	2	3.0	1	1	1.5				3	3	1.1
適用部位紅斑										1	1	1.5							1	1	0.4
適用部位刺激感							1	1	1.5							2	2	6.7	1	1	0.4
適用部位疼痛										1	1	1.5				3	3	10.0	1	1	0.4
適用部位熱感																1	1	3.3			
感染症および寄生虫症	4	4	12.5	10	9	13.0	9	9	13.8	9	7	10.6	8	7	10.8	6	5	16.7	36	32	12.1
膿疱性ざ瘡							1	1	1.5										1	1	0.4
適用部位毛包炎				1	1	1.4													1	1	0.4
気管支炎													1	1	1.5				1	1	0.4
感染性滑液包炎																1	1	3.3			
蜂巣炎	1	1	3.1	1	1	1.4													1	1	0.4
丹毒				1	1	1.4													1	1	0.4
毛包炎							1	1	1.5				2	2	3.1				3	3	1.1
せつ							2	2	3.1	1	1	1.5	1	1	1.5	1	1	3.3	4	4	1.5
単純ヘルペス				1	1	1.4													1	1	0.4
帯状疱疹							1	1	1.5							1	1	3.3	1	1	0.4
カポジ水痘様発疹				1	1	1.4				3	2	3.0							4	3	1.1
鼻咽頭炎	2	2	6.3	2	2	2.9	3	3	4.6	2	2	3.0	2	2	3.1				9	9	3.4
中耳炎																1	1	3.3			
爪囲炎							1	1	1.5										1	1	0.4
歯周炎													1	1	1.5				1	1	0.4
咽頭炎				2	2	2.9				1	1	1.5				1	1	3.3	3	3	1.1
副鼻腔炎	1	1	3.1																		
白癬感染				1	1	1.4													1	1	0.4
足部白癬										1	1	1.5							1	1	0.4
上気道感染													1	1	1.5	1	1	3.3	1	1	0.4
ウイルス性上気道感染										1	1	1.5							1	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	4	3	4.3	0	0	0	1	1	1.5	1	1	1.5	0	0	0	6	5	1.9
挫傷				3	3	4.3													3	3	1.1
皮膚擦過傷				1	1	1.4													1	1	0.4
熱傷										1	1	1.5							1	1	0.4
歯牙破折													1	1	1.5				1	1	0.4

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-4

表 2.7.6.5-19　　有害事象発現例数及び発現件数（QBA2-1）（続き）

有害事象名（MedDRA/J V.18.0）SOC/PT	プラセボ（N = 32）			JTE-052 軟膏												タクロリムス（N = 30）			JTE-052 軟膏合計（N = 265）		
				0.25%（N = 69）			0.5%（N = 65）			1%（N = 66）			3%（N = 65）								
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	6	5	15.6	20	13	18.8	14	12	18.5	24	14	21.2	17	12	18.5	16	13	43.3	75	51	19.2
臨床検査	2	1	3.1	1	1	1.4	3	3	4.6	7	4	6.1	1	1	1.5	0	0	0	12	9	3.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	3.1				1	1	1.5										1	1	0.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	3.1							1	1	1.5							1	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加							1	1	1.5	1	1	1.5							2	2	0.8
尿中血陽性										1	1	1.5							1	1	0.4
C－反応性蛋白増加				1	1	1.4				2	2	3.0							3	3	1.1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加							1	1	1.5										1	1	0.4
好中球数増加										1	1	1.5							1	1	0.4
尿中ケトン体陽性													1	1	1.5				1	1	0.4
白血球数増加										1	1	1.5							1	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1	1	1.4	0	0	0	0	0	0	1	1	1.5	0	0	0	2	2	0.8
椎間板突出				1	1	1.4													1	1	0.4
筋肉痛													1	1	1.5				1	1	0.4
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1.5	0	0	0	0	0	0	1	1	0.4
感覚鈍麻										1	1	1.5							1	1	0.4
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	1	1	1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0.4
女性化乳房							1	1	1.5										1	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1.5	0	0	0	0	0	0	1	1	0.4
鼻漏										1	1	1.5							1	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	3	3	4.3	0	0	0	0	0	0	3	3	4.6	1	1	3.3	6	6	2.3
ざ瘡				1	1	1.4							3	3	4.6	1	1	3.3	4	4	1.5
接触性皮膚炎				1	1	1.4													1	1	0.4
皮膚潰瘍				1	1	1.4													1	1	0.4
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3.3	0	0	0
ほてり																1	1	3.3			

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-4

2.7.6.5.6.2.3 発現頻度順の有害事象

発現頻度順の有害事象発現例数（いずれかの投与群で 2 名以上）を表 2.7.6.5-20 に示した。

JTE-052 軟膏が塗布された 265 名（0.25%，0.5%，1%，3%群の合計）で 2%以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 9 名（3.4%）であった。

JTE-052 軟膏の各群で 2 名以上発現した有害事象は, JTE-052 軟膏 0.25%群で挫傷が 3 名（4.3%），鼻咽頭炎，咽頭炎がそれぞれ 2 名（2.9%），JTE-052 軟膏 0.5%群で鼻咽頭炎が 3 名（4.6%），せつが 2 名（3.1%），JTE-052 軟膏 1%群で鼻咽頭炎，適用部位ざ瘡，C-反応性蛋白増加，カポジ水痘様発疹がそれぞれ 2 名（3.0%），JTE-052 軟膏 3%群でざ瘡が 3 名（4.6%），鼻咽頭炎，毛包炎が 2 名（3.1%）であった。JTE-052 軟膏の用量の増加に伴い発現頻度が増加した有害事象はなか

った。

プラセボ群で 2 名以上発現した有害事象は鼻咽頭炎が 2 名（6.3%）であった。タクロリムス群で 2 名以上発現した有害事象は，適用部位疼痛が 3 名（10.0%），適用部位刺激感が 2 名（6.7%）であった。

表 2.7.6.5-20　　発現頻度順の有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上）（QBA2-1）

有害事象名（MedDRA/J V.18.0）PT	プラセボ（N = 32）		JTE-052 軟膏								タクロリムス（N = 30）		JTE-052 軟膏合計（N = 265）	
			0.25%（N = 69）		0.5%（N = 65）		1%（N = 66）		3%（N = 65）					
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
鼻咽頭炎	2	6.3	2	2.9	3	4.6	2	3.0	2	3.1	0		9	3.4
ざ瘡	0		1	1.4	0		0		3	4.6	1	3.3	4	1.5
せつ	0		0		2	3.1	1	1.5	1	1.5	1	3.3	4	1.5
毛包炎	0		0		1	1.5	0		2	3.1	0		3	1.1
適用部位ざ瘡	0		0		0		2	3.0	1	1.5	0		3	1.1
C-反応性蛋白増加	0		1	1.4	0		2	3.0	0		0		3	1.1
カポジ水痘様発疹	0		1	1.4	0		2	3.0	0		0		3	1.1
咽頭炎	0		2	2.9	0		1	1.5	0		1	3.3	3	1.1
挫傷	0		3	4.3	0		0		0		0		3	1.1
適用部位疼痛	0		0		0		1	1.5	0		3	10.0	1	0.4
適用部位刺激感	0		0		1	1.5	0		0		2	6.7	1	0.4

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-5

2.7.6.5.6.2.4 有害事象の重症度

高度と判定された有害事象はなかった。

中等度の有害事象は，JTE-052 軟膏 0.25%群で単純ヘルペス，接触性皮膚炎がそれぞれ 1 名（1.4%），JTE-052 軟膏 1%群でウイルス性上気道感染，カポジ水痘様発疹がそれぞれ 1 名（1.5%），JTE-052 軟膏 3%群で毛包炎が 1 名（1.5%），タクロリムス群で感染性滑液包炎が 1 名（3.3%）であった。これら以外の有害事象はすべて軽度であった。

2.7.6.5.6.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

本治験の副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.5-21 に示した。

副作用は JTE-052 軟膏 0.25%群 69 名中 3 名（4.3%）に 3 件，JTE-052 軟膏 0.5%群 65 名中 4 名（6.2%）に 4 件，JTE-052 軟膏 1%群 66 名中 6 名（9.1%）に 7 件，JTE-052 軟膏 3%群 65 名中 3 名（4.6%）に 3 件，タクロリムス群 30 名中 5 名（16.7%）に 7 件発現した。プラセボ群では副作用は発現しなかった。

JTE-052 軟膏が塗布された 265 名（0.25%，0.5%，1%，3%群の合計）で 2%以上に発現した副作用はなかった。最も発現頻度が高い副作用は適用部位ざ瘡，せつがそれぞれ 3 名（1.1%）であった。

JTE-052 軟膏の各群で 2 名以上に発現した副作用は，JTE-052 軟膏 0.5%群でせつが 2 名（3.1%），JTE-052 軟膏 1%群で適用部位ざ瘡が 2 名（3.0%），JTE-052 軟膏 3%群でざ瘡が 2 名（3.1%）であった。JTE-052 軟膏の用量の増加に伴い発現頻度が増加した副作用はなかった。

タクロリムス群で 2 名以上に発現した副作用は，適用部位疼痛が 3 名（10.0%），適用部位刺激感が 2 名（6.7%）であった。

高度と判定された副作用はなかった。中等度の副作用は，JTE-052 軟膏 0.25%群で接触性皮膚炎が 1 名（1.4%）であった。これ以外の副作用はすべて軽度であった。

表 2.7.6.5-21　　副作用の発現例数及び発現件数（QBA2-1）

副作用名（MedDRA/J V.18.0）SOC/PT	プラセボ（N = 32）			JTE-052 軟膏												タクロリムス（N = 30）			JTE-052 軟膏合計（N = 265）		
				0.25%（N = 69）			0.5%（N = 65）			1%（N = 66）			3%（N = 65）								
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	0	0	0	3	3	4.3	4	4	6.2	7	6	9.1	3	3	4.6	7	5	16.7	17	16	6.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	1	1	1.5	4	4	6.1	1	1	1.5	6	5	16.7	6	6	2.3
適用部位ざ瘡										2	2	3.0	1	1	1.5				3	3	1.1
適用部位紅斑										1	1	1.5							1	1	0.4
適用部位刺激感							1	1	1.5							2	2	6.7	1	1	0.4
適用部位疼痛										1	1	1.5				3	3	10.0	1	1	0.4
適用部位熱感																1	1	3.3			
感染症および寄生虫症	0	0	0	2	2	2.9	2	2	3.1	2	2	3.0	0	0	0	0	0	0	6	6	2.3
適用部位毛包炎				1	1	1.4													1	1	0.4
せつ							2	2	3.1	1	1	1.5							3	3	1.1
カポジ水痘様発疹				1	1	1.4				1	1	1.5							2	2	0.8
臨床検査	0	0	0	0	0	0	1	1	1.5	1	1	1.5	0	0	0	0	0	0	2	2	0.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加							1	1	1.5										1	1	0.4
C-反応性蛋白増加										1	1	1.5							1	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1	1	1.4	0	0	0	0	0	0	2	2	3.1	0	0	0	3	3	1.1
ざ瘡													2	2	3.1				2	2	0.8
接触性皮膚炎				1	1	1.4													1	1	0.4
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3.3	0	0	0
ほてり																1	1	3.3			

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-6

2.7.6.5.6.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡は認められなかった。

治験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。なお，妊娠のため治験を中止した 2 名では，JTE-052 軟膏 0.5%群の 1 名（被験者識別コード [redacted]）で自然流産，タクロリムス群の 1 名（被験者識別コード [redacted]）で稽留流産が中止時検査以降に報告され，いずれも治験薬との因果関係は否定された。本事象（自然流産及び稽留流産）は，中止時検査以降に報告されたため，有害事象の集計には含まれていないが，重篤な有害事象とした。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。

他の重要な有害事象は，JTE-052 軟膏 0.25%群で接触性皮膚炎が 1 名（1.4%），JTE-052 軟膏 0.5%

群で適用部位刺激感が 1 名（1.5%），JTE-052 軟膏 1%群でカポジ水痘様発疹が 1 名（1.5%），タクロリムス群で適用部位刺激感が 1 名（3.3%）に認められた。いずれも治験薬塗布部位での発現であった。

重要な副作用は，JTE-052 軟膏 0.25%群で接触性皮膚炎が 1 名（1.4%），JTE-052 軟膏 0.5%群で適用部位刺激感が 1 名（1.5%），タクロリムス群で適用部位刺激感が 1 名（3.3%）に認められた。

他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.5-22 に示した。

表 2.7.6.5-22　　他の重要な有害事象一覧表（QBA2-1）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）	治験薬塗布部位
[redacted]（男/34 歳）	JTE-052 軟膏 0.25%	接触性皮膚炎	4	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	9	該当
[redacted]（男/48 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	適用部位刺激感	5	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	11	該当
[redacted]（男/35 歳）	JTE-052 軟膏 1%	カポジ水痘様発疹	13	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	14	該当
[redacted]（男/23 歳）	タクロリムス	適用部位刺激感	1	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	2	該当

Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-8

2.7.6.5.6.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.5-23 に示した。

JTE-052 軟膏の各群で 5%以上に異常値を認めた臨床検査項目は，JTE-052 軟膏 0.25%群で好酸球増加が 12 名（17.4%），LDH 増加，尿潜血増加が各 4 名（5.8%）であった。JTE-052 軟膏 0.5%群で好酸球増加，尿潜血増加が各 8 名（12.3%）であった。JTE-052 軟膏 1%群で好酸球増加が 11 名（16.7%），尿潜血増加が 6 名（9.1%），CRP 増加が 4 名（6.1%）であった。JTE-052 軟膏 3%群で好酸球増加，尿潜血増加が各 5 名（7.7%）であった。プラセボ群で 2 名以上に異常値を認めた臨床検査項目は CRP 増加が 3 名（9.4%）であった。タクロリムス群で 2 名以上に異常値を認めた臨床検査項目は尿潜血増加が 2 名（6.7%）であった。

尿潜血増加はすべての投与群で認められたが，尿潜血増加が認められた被験者はすべて女性であった。臨床検査異常値は散見されたものの，JTE-052 軟膏の用量の増加に伴い異常値の発現頻度が増加した項目は認められなかった。

また，血液学的検査値，血液生化学的検査値及び尿検査定性値の推移に，臨床上問題となる変動はいずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.6.5-23　　臨床検査異常値の発現例数（QBA2-1）

項目	方向	プラセボ（N = 32）		JTE-052 軟膏								タクロリムス（N = 30）	
				0.25%（N = 69）		0.5%（N = 65）		1%（N = 66）		3%（N = 65）			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
白血球数	増加	1	3.1	1	1.4	2	3.1	0		1	1.5	0	
好中球	減少	0		0		0		0		1	1.5	0	
リンパ球	減少	0		2	2.9	3	4.6	2	3.0	1	1.5	0	
リンパ球	増加	0		0		0		0		1	1.5	0	
単球	増加	0		0		1	1.5	0		0		0	
好酸球	増加	1	3.1	12	17.4	8	12.3	11	16.7	5	7.7	1	3.3
AST	増加	1	3.1	2	2.9	0		1	1.5	0		0	
ALT	増加	1	3.1	1	1.4	0		0		0		0	
LDH	増加	1	3.1	4	5.8	1	1.5	0		0		0	
ALP	増加	0		0		0		0		0		1	3.3
γ-GTP	増加	1	3.1	0		1	1.5	0		0		0	
CK	増加	1	3.1	2	2.9	1	1.5	1	1.5	1	1.5	0	
CRP	増加	3	9.4	2	2.9	2	3.1	4	6.1	1	1.5	0	
尿タンパク定性	増加	1	3.1	0		0		0		2	3.1	1	3.3
尿糖定性	増加	0		0		1	1.5	1	1.5	0		0	
尿潜血	増加	1	3.1	4	5.8	8	12.3	6	9.1	5	7.7	2	6.7
尿ケトン体定性	増加	0		0		0		0		2	3.1	0	

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-9

2.7.6.5.6.4 バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温）

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した，バイタルサイン異常値の発現は認められなかった。いずれの被験者においても，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温について，臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.5.7 その他の評価

2.7.6.5.7.1 レスキュー薬の使用状況

安全性解析対象集団のレスキュー薬の使用状況を表 2.7.6.5-24 に，使用開始までの期間を表 2.7.6.5-25 に，それぞれ示した。

プラセボ群で 13 名（40.6%），JTE-052 軟膏 0.25%群で 7 名（10.1%），JTE-052 軟膏 0.5%群で 4 名（6.2%），JTE-052 軟膏 1%群で 1 名（1.5%），JTE-052 軟膏 3%群で 2 名（3.1%），タクロリムス群で 2 名（6.7%）がレスキュー薬を使用した。レスキュー薬使用率はプラセボ群で最も高かった。JTE-052 軟膏の各群でもレスキュー薬を使用した被験者が認められたが，JTE-052 軟膏の用量に応じてレスキュー薬の使用率に減少傾向が認められた。

レスキュー薬の使用開始までの期間の平均値は，プラセボ群で 8.0 日，JTE-052 軟膏 0.25%群で 11.3 日，JTE-052 軟膏 0.5%群で 8.0 日，JTE-052 軟膏 1%群で 7.0 日，JTE-052 軟膏 3%群で 7.0 日，タクロリムス群で 10.5 日であった。

表 2.7.6.5-24　　レスキュー薬の使用状況（QBA2-1）

レスキュー薬の使用状況	プラセボ（N = 32）		JTE-052 軟膏								タクロリムス（N = 30）	
			0.25%（N = 69）		0.5%（N = 65）		1%（N = 66）		3%（N = 65）			
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
使用	13	40.6	7	10.1	4	6.2	1	1.5	2	3.1	2	6.7
未使用	19	59.4	62	89.9	61	93.8	65	98.5	63	96.9	28	93.3

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-10

表 2.7.6.5-25　　レスキュー薬の使用開始までの期間（QBA2-1）

	記述統計量	プラセボ（N = 32）	JTE-052 軟膏				タクロリムス（N = 30）
			0.25%（N = 69）	0.5%（N = 65）	1%（N = 66）	3%（N = 65）	
レスキュー薬の使用開始までの期間（日）	例数	13	7	4	1	2	2
	Mean ± SD	8.0 ± 3.7	11.3 ± 6.7	8.0 ± 4.2	7.0	7.0 ± 0.0	10.5 ± 6.4

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-11

2.7.6.5.8 考察と全般的結論

アトピー性皮膚炎患者を対象に，プラセボを対照としたランダム割付評価者盲検群間比較試験法により，JTE-052 軟膏を 1 日 2 回皮膚塗布した際の臨床推奨用量を検討した。また，タクロリムス群を参照群として, JTE-052 軟膏塗布時の有効性及び安全性について臨床的有用性を探索的に検討した。

2.7.6.5.8.1 有効性

EOT の mEASI スコア変化率は, プラセボ群で−12.73%, JTE-052 軟膏 0.25%群で−41.47%, JTE-052 軟膏 0.5%群で−57.53%，JTE-052 軟膏 1%群で−54.06%，JTE-052 軟膏 3%群で−73.33%であり，EOT の mEASI スコアは JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群でプラセボ群に対して有意な低下を示した（EOT の mEASI スコア変化率，Williams の検定結果：0.25%群 $p = 0.0004$，0.5%群，1%群及び 3%群はいずれも $p < 0.0001$）。なお，タクロリムス群での EOT の mEASI スコア変化率は−62.00%であった。EOT の EASI スコア，IGA スコア，NRS，%BSA は，JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群でプラセボ群に対して有意な低下を示した。

NRS の推移ではプラセボ群で有意な変動はなかった。一方，JTE-052 軟膏 0.25%群では Week 2（前 1 週間の平均）の日中から，JTE-052 軟膏 0.5%以上の投与群では Day 1 の夜間から，Baseline と比べて NRS の低下が認められた。なお，タクロリムス群は Day 5 の日中から，Baseline と比べて NRS の低下が認められた。

2.7.6.5.8.2 薬物動態

アトピー性皮膚炎患者に JTE-052 軟膏を 3%の用量まで 1 日 2 回 4 週間皮膚塗布した場合, いず

れの用量でも JTE-052 の全身曝露は低いことが確認されたが，JTE-052 の血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）が検出される被験者の割合は，JTE-052 軟膏 1%以上の投与群で増加することが確認された。Week 2 と Week 4 の血漿中濃度の平均値及びその推移に明らかな違いは認められなかった。

2.7.6.5.8.3 安全性

治験期間中に，死亡及び他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は, JTE-052 軟膏 0.25%群 69 名中 1 名（1.4%）, JTE-052 軟膏 0.5%群 65 名中 1 名（1.5%）, JTE-052 軟膏 1%群 66 名中 1 名（1.5%），タクロリムス群 30 名中 1 名（3.3%）に認められた。

JTE-052 軟膏の用量の増加に伴い発現頻度が増加した有害事象はなかった。JTE-052 軟膏が塗布された 265 名（0.25%，0.5%，1%，3%群の合計）で発現頻度が最も高い有害事象は鼻咽頭炎（9 名，3.4%）であり，また 2%以上に発現した副作用はなかった。タクロリムス群で発現頻度が最も高い有害事象は適用部位疼痛（3 名，10.0%）であった。

血液学的検査値，血液生化学的検査値及び尿検査定性値の推移に臨床上問題となる変動はいずれの投与群でも認められなかった。また，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温の推移に臨床上問題となる変動はいずれの投与群でも認められなかった。

以上の結果，アトピー性皮膚炎患者に JTE-052 軟膏を 1 日 2 回 4 週間皮膚塗布した際，JTE-052 軟膏 3%までの安全性に問題がないことが確認された。

2.7.6.5.8.4 全般的結論

アトピー性皮膚炎患者に JTE-052 軟膏を 1 日 2 回 4 週間皮膚塗布した際，有効性の評価では，JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群でプラセボ群に対して EOT の mEASI スコアの有意な低下が認められ，JTE-052 軟膏 0.5%以上の投与群ですべての有効性評価項目での有効性が認められた。薬物動態の評価では，いずれの用量でも JTE-052 の全身曝露は低いことが確認されたが，JTE-052 の血漿中濃度が検出される被験者の割合は，JTE-052 軟膏 1%以上の投与群で増加することが確認された。安全性の評価では，JTE-052 軟膏 3%までの安全性に問題がないことが確認された。

以上の結果，有効性，薬物動態及び安全性成績を勘案し，JTE-052 軟膏の臨床推奨用量は 0.5%であると考えられた。

2.7.6.5.9 公表文献

Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Nagata T. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. Br J Dermatol. 2018 Feb; 178(2):424-32.（CTD5.4-30）

2.7.6.6 第 III 相臨床試験 比較試験及び継続長期投与試験［QBA4-1］

（評価資料：CTD5.3.5.1-2）

2.7.6.6.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTE-052 軟膏第 III 相臨床試験

－アトピー性皮膚炎患者を対象とした JTE-052 軟膏の比較試験及び継続長期投与試験－

2) 治験の目的

アトピー性皮膚炎患者を対象として，JTE-052 軟膏の 4 週間投与時の有効性及び安全性を，プラセボを対照としたランダム割付，二重盲検並行群間比較法により検討する。また，比較試験から継続して，JTE-052 軟膏の 24 週間長期投与時の安全性及び有効性を非盲検，非対照により検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　合計 24 施設

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

第 1 部：多施設共同，プラセボ対照，ランダム割付，二重盲検並行群間比較試験

第 2 部：多施設共同，非対照，非盲検，長期投与試験

6) 試験の構成

第 1 部：JTE-052 軟膏 0.5%群，プラセボ群

第 2 部：継続長期投与試験に移行した被験者（0.5%開始群，プラセボ開始群）

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：合計 150 名

JTE-052 軟膏 0.5%群 100 名，プラセボ群 50 名

【第 1 部比較試験の解析時】

治験薬投与被験者数：合計 158 名

JTE-052 軟膏 0.5%群 106 名，プラセボ群 52 名

FAS：合計 158 名

JTE-052 軟膏 0.5%群 106 名，プラセボ群 52 名

【第 2 部継続長期投与試験の解析時】

継続長期投与試験移行被験者数：0.5%開始群 106 名，プラセボ開始群 48 名，合計 154 名

第 2 部有効性解析対象集団：0.5%開始群 106 名，プラセボ開始群 48 名，合計 154 名

8) 対象被験者

アトピー性皮膚炎患者

9) 主要な組み入れ基準

【選択基準】

＜第 1 部＞

Visit 1（観察開始日）に規定された調査を実施する前に治験参加予定者（未成年者の場合は，本人及びその代諾者）より文書で同意を取得した。

- 同意取得時までに，日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」に基づき，アトピー性皮膚炎と診断された日本人患者
- 同意取得時の満年齢が 16 歳以上の外来通院が可能な患者
- Visit 1 及び Visit 2（投与開始日）の mEASI スコアがいずれも 10 以上の患者
- Visit 1 及び Visit 2 の IGA スコアがいずれも 3（中等症）又は 4（重症）の患者
- Visit 1 及び Visit 2 に，乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹（紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕，苔癬化など）が体表面積の 10%以上 30%未満に認められる患者

＜第 2 部＞

Visit 6（Week 4）又は第 2 部切替え前観察に規定された調査を実施する前に，被験者より継続参加について，文書で同意を取得した。

- Visit 6 又は第 2 部切替え前観察の IGA スコアが 4（重症）以下の患者

【主な除外基準】

＜第 1 部＞

- Visit 2 に治験薬塗布予定部位に活動性の感染症を合併する患者
- Visit 1 又は Visit 2 に，以下の疾患を合併する患者
  - カポジ水痘様発疹症，疥癬，伝染性軟属腫，伝染性膿痂疹，乾癬，魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患（Netherton 症候群等），膠原病（SLE 及び皮膚筋炎），接触性皮膚炎，評価に影響する治験薬塗布予定部位の皮膚疾患
- 結核の既往がある患者又は Visit 1 の IFN-γ 遊離試験（T-SPOT 検査）で陽性と判定された患者
- Visit 1 に HBs 抗原・抗体，HBc 抗体，HCV 抗体又は HIV 抗原・抗体が陽性と判定された患者
- Visit 2 の前 24 週以内に生物学的製剤（サイトカイン製剤，抗体医薬品等）の投与を受けた患者
- Visit 2 の前 28 日以内に以下の薬剤を使用した患者
  - 全身作用性の副腎皮質ステロイド製剤（経口剤，注射剤，坐剤及び吸入剤）
  - ステロイド外皮用剤（ストロンゲスト又はベリーストロング）
  - 全身作用性の免疫抑制剤

– 生ワクチン

• Visit 2 の前 28 日以内に以下の療法を受けた患者

– 光線療法（UVB，Narrow-band UVB，PUVA 等）

– 減感作療法

• Visit 2 の前 7 日以内に以下の薬剤を使用した患者

– タクロリムス水和物軟膏

– ステロイド外皮用剤（ストロング，ミディアム又はウィーク）

※頭皮，手掌，足底へのミディアム及びウィークのステロイド外皮用剤の使用は可能

– 治験薬塗布予定部位に対して使用される鎮痛薬, 鎮痒薬, 消炎作用を有する外用剤 (NSAIDs 等)

– アトピー性皮膚炎の治療を目的とした薬剤

※抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬の使用は可能

※保湿剤及び保護剤（ヘパリン類似物質，尿素製剤，ワセリン，亜鉛華軟膏）の使用は可能

＜第 2 部＞

• 第 1 部で治験を中止した被験者又は重篤な有害事象を発現した被験者

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

【第 1 部】

被験薬	JTE-052 軟膏
投与群	JTE-052 軟膏 0.5%群，プラセボ群
投与量及び投与方法	1 日 2 回，1 回あたりの塗布量は最大 5 g（1 日量は最大 10 g）， 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位（頭皮，手掌，足底を除く）に適量を塗布
使用製剤	JTE-052 軟膏 0.5%又はプラセボ　5 g/チューブ
ロット番号	JTE-052 軟膏 0.5% : [redacted] JTE-052 軟膏プラセボ : [redacted]

【第 2 部】

被験薬	JTE-052 軟膏
投与量及び投与方法	1 日 2 回，1 回あたりの塗布量は最大 5 g（1 日量は最大 10 g）， 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位（頭皮，手掌，足底を除く）に適量を塗布
使用製剤	JTE-052 軟膏 0.5%　5 g/チューブ
ロット番号	JTE-052 軟膏 0.5% : [redacted] 及び [redacted]

11) 投与期間

第 1 部 : 4 週間（28 日間）

第 2 部 : 24 週間（第 1 部からの総投与期間 : 最長 28 週間）

12) 調査項目及び実施時期

第 1 部

観察期名称	同意の取得	観察期	治療期（第 1 部）						
来院日名称		観察 開始日 Visit 1	投与 開始日 Visit 2	投与 1 週後 Visit 3	投与 2 週後 Visit 4	投与 3 週後 Visit 5	投与 4 週後 Visit 6	中止時	第 2 部 切替え前 観察
Day		–28	1	8	15	22	29	-	-
許容範囲（日）		–7 ~ +14	-	±2	±2	±2	±2	-	-
来院	X	X	X	X	X	X	X	X	X
文書同意取得	X						X[*4]		X[*4]
登録センター連絡		X (仮登録)	X (本登録)				X (継続)		X (継続)
適格性確認		X	X				X[*5]		X[*5]
被験者背景		X	X						
妊娠検査		X	X						
薬剤・療法の調査		←	—	—	—	—	→	→	→
治験薬投与開始日			X[*3]				X[*6]		X[*6]
治験薬投与期間[*1]			←	—	—	—	→	→	→
有効性の調査									
mEASI，EASI，IGA， IGA（顔面及び頸部）， 炎症を伴う皮疹の%BSA		X	X	X	X	X	X	X	X
NRS[*2]		←	—	—	—	—	→	→	→
Skindex-16			X				X	X	X
安全性の調査									
自覚症状，他覚所見		←	—	—	—	—	→	→	→
血圧，脈拍数，体温		X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）		X	X		X		X	X	X
薬物濃度の調査									
薬物濃度測定					X		X	X	X
その他の調査									
TARC		X	X				X	X	X
血清総 IgE			X				X	X	X
治験薬の使用状況			←	—	—	—	→	→	→
写真撮影			X				X	X	X

*1：治験薬投与開始後の規定来院日は朝の治験薬塗布を終えて来院する。なお，採血日には採血部位に治験薬を塗布せずに来院する。
*2：Visit 2 の 7 日前の就寝前より被験者日誌による調査を開始する。Visit 7 以降は来院時に調査を実施する。
*3：規定の調査の終了後，夜から治験薬の塗布を開始する。
*4：第 2 部の適格性を確認する前に被験者から文書にて同意を取得する。
*5：第 2 部の適格性を確認する。
*6：規定の調査の終了後，夜から第 2 部の治験薬の塗布を開始する。

第 2 部

観察期名称	治療期（第 2 部）						
来院日名称	投与 8 週後 Visit 7	投与 12 週後 Visit 8	投与 16 週後 Visit 9	投与 20 週後 Visit 10	投与 24 週後 Visit 11	投与 28 週後 Visit 12	中止時
Day	57	85	113	141	169	197	-
許容範囲（日）	±7	±7	±7	±7	±7	±7	-
来院	X	X	X	X	X	X	X
薬剤・療法の調査	→	→	→	→	→	→	→
治験薬投与期間[*1]	→	→	→	→	→	→	→
有効性の調査							
mEASI，EASI，IGA， IGA（顔面及び頸部）， 炎症を伴う皮疹の%BSA	X	X	X	X	X	X	X
NRS[*2]	X	X	X	X	X	X	X
Skindex-16		X				X	X
安全性の調査							
自覚症状，他覚所見	→	→	→	→	→	→	→
血圧，脈拍数，体温		X		X		X	X
臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）		X		X		X	X
薬物濃度の調査							
薬物濃度測定		X				X	X
その他の調査							
TARC		X		X		X	X
血清総 IgE		X				X	X
治験薬の使用状況	→	→	→	→	→	→	→

*1：治験薬投与開始後の規定来院日は朝の治験薬塗布を終えて来院する。なお，採血日には採血部位に治験薬を塗布せずに来院する。
*2：Visit 2 の 7 日前の就寝前より被験者日誌による調査を開始する。Visit 7 以降は来院時に調査を実施する。

13) 評価項目

(1) 有効性評価項目

【第 1 部】

1) 主要評価項目

- Visit 2 を基準とした最終評価時（EOT）の mEASI スコア変化率

2) 重要な副次評価項目

- 原疾患悪化による脱落までの日数
- EOT の IGA スコアの「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とした著効割合
- NRS スコア（夜間 NRS スコア，日中 NRS スコア）

3) 副次評価項目

- mEASI スコア，EASI スコア，IGA スコア，IGA（顔面及び頸部）スコア，
  炎症を伴う皮疹の%BSA，Skindex-16 スコア

4) その他の評価項目

- TARC，血清総 IgE，好酸球数，LDH

【第 2 部】

- mEASI スコア，EASI スコア，IGA スコア，IGA（顔面及び頸部）スコア，
  NRS スコア（24 時間 NRS スコア），炎症を伴う皮疹の%BSA，Skindex-16 スコア

※以下，その他の調査として評価した

- TARC，血清総 IgE，好酸球数，LDH

(2) 安全性評価項目（第 1 部，第 2 部共通）

- 有害事象及び副作用の内容とその発現率
- 臨床検査値及びバイタルサインの記述統計量

(3) 薬物動態に関する評価（第 1 部，第 2 部共通）

- JTE-052 の血漿中濃度

2.7.6.6.2 統計及び解析手法

2.7.6.6.2.1 有効性評価項目（第 1 部比較試験）

2.7.6.6.2.1.1 解析対象集団

第 1 部比較試験では，最大の解析対象集団（FAS）を主たる解析対象集団とし，治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）に対する解析も実施した。

- FAS：第 1 部の治験薬が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例とした。
- PPS：FAS のうち，以下を除く症例とした。
  - EOT までの治験薬の塗布率が 75%未満の症例
  - EOT までに治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた症例

第 1 部の有効性評価項目の EOT を Visit 6 又は第 1 部中止時検査時と規定した。ただし，第 2 部への切替えを実施した被験者の EOT は，第 2 部切替え前観察とした。いずれも該当しない場合は，Visit 2 より後かつ第 1 部で最後に評価した時点を EOT とした。また，第 1 部で併用禁止薬又は併用禁止療法の規定に違反した被験者の EOT は，違反直前の調査日とした。

第 1 部の有効性評価項目では，Visit 2 のデータを Baseline 値とした。ただし，夜間及び日中の NRS スコアは，治験薬投与開始前 3 日間の各々の平均値を Baseline 値とした。平均 NRS スコアの Baseline 値は，NRS スコアの Baseline 値と同じとした。

2.7.6.6.2.1.2 主要評価項目に対する解析

Baseline を基準とした EOT における mEASI スコアの変化率を評価指標とし, JTE-052 軟膏 0.5%のプラセボに対する優越性を評価した。

(1) 主要解析

解析対象集団を FAS とした。以下の線形混合効果モデルに基づき共分散分析を行い，JTE-052 軟膏 0.5%群の mEASI スコアの変化率の最小二乗平均値（μ_1）とプラセボ群の最小二乗平均値（μ_2）に差があるか検定を行った（有意水準片側 2.5%）。なお，変量効果の施設は，施設カテゴリ（5 例以下の施設，6 例以上の施設）とした。

【モデル】

応答変数：EOT における mEASI スコアの変化率

固定効果：投与群

共変量：mEASI スコア Baseline 値

変量効果：施設

帰無仮説：2 群の最小二乗平均値（μ）が等しい

H_0：$\mu_1=\mu_2$

対立仮説：JTE-052 軟膏 0.5%群の最小二乗平均値がプラセボ群の最小二乗平均値より小さい

H_1：$\mu_1<\mu_2$

(2) 補足的解析 1

解析対象集団を PPS とし，「(1) 主要解析」と同様の解析を行った。

(3) 補足的解析 2

解析対象集団を FAS とした。欠測を考慮した解析として，欠測メカニズムに MAR（Missing at random）を仮定し，以下の線形混合効果モデルを用いて MMRM（Mixed effect models for repeated measures）を行った（有意水準片側 2.5%）。Visit 6 における各投与群の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の 95%信頼区間を算出するとともに，JTE-052 軟膏 0.5%群とプラセボ群の差の最小二乗平均値及びその 95%信頼区間を算出した。なお，変量効果の施設は，施設カテゴリ（5 例以下の施設，6 例以上の施設）とした。

【モデル】

応答変数：mEASI スコアの変化率

固定効果：投与群，Visit，投与群と Visit の交互作用

共変量：mEASI スコアの Baseline 値

変量効果：施設

2.7.6.6.2.1.3 重要な副次評価項目に対する解析

解析対象集団を FAS とした。また，補足的解析として PPS に対しても解析を行った。

(1) 原疾患悪化による脱落までの日数

- Kaplan-Meier 曲線を作成し，Logrank 検定を行うことで 2 群間の Kaplan-Meier 曲線に差があるかを検討した（有意水準両側 5%）。原疾患悪化による脱落までの日数の定義としては，「原疾患悪化による中止までの日数」又は「原疾患悪化による第 2 部切替えまでの日数」とした。Day 31 までに原疾患の悪化による中止又は切替えが存在しない場合は，Visit 6 を打ち切り発生日とした。原疾患の悪化以外の理由による中止が生じた場合は，中止日を打ち切り発生日とした。
- 投与群別に原疾患悪化による脱落の有無について度数集計を行った。

(2) EOT の IGA スコアの「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とした著効割合

- 「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とし，投与群別の著効割合の度数集計及び 2 群間に対する Fisher's exact test を行った（有意水準両側 5%）。なお，Visit 3（Week 1）以降の各観察日についても同様の解析を行った。

(3) NRS スコア（夜間 NRS スコア，日中 NRS スコア）

- 各測定日（Day 28 まで）及び EOT における日中夜間別の NRS スコアの変化量について，

「2.7.6.6.2.1.2 主要評価項目に対する解析 (1) 主要解析」と同様の解析を行った。また，Baseline 及び各測定日（Day 28 まで）における実測値及び変化量について，投与群別に記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

- 探索的に，Baseline，各観察日及び EOT における日中夜間別の平均 NRS スコアの実測値及び変化量について，投与群別に記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

2.7.6.6.2.1.4 副次評価項目に対する解析

解析対象集団を FAS とした。

(1) mEASI スコア

- Baseline，各観察日及び EOT における実測値及び変化率について，投与群別に記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。
- Visit 3 以降の各観察日及び EOT における変化率−50%及び−75%への達成率について，投与群別に度数集計及び 2 群間に対する Fisher’s exact test を行った。

(2) EASI スコア

- EOT における変化率について，「2.7.6.6.2.1.2 主要評価項目に対する解析 (1) 主要解析」と同様の解析を行った。
- Baseline，各観察日及び EOT における実測値及び変化率について，投与群別に記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。
- Visit 3 以降の各観察日及び EOT における変化率−50%及び−75%への達成率について，投与群別に度数集計及び 2 群間に対する Fisher’s exact test を行った。

(3) IGA スコア

- EOT における変化量について，「2.7.6.6.2.1.2 主要評価項目に対する解析 (1) 主要解析」と同様の解析を行った。
- Baseline，各観察日及び EOT における実測値及び変化量について，投与群別に記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。
- Baseline，各観察日及び EOT における実測値について，投与群別に度数集計及び 2 群間に対する Fisher’s exact test を行った。

(4) IGA（顔面及び頸部）スコア

- Baseline，各観察日及び EOT における実測値について，投与群別に記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。
- Baseline から 2 段階以上改善かつ「0 : 症状なし」又は「1 : ほぼ症状なし」を著効例とし，EOT における投与群別の著効割合の度数集計及び 2 群間に対する Fisher’s exact test を行った。ただし，Baseline の IGA（顔面及び頸部）スコアが「0 : 症状なし」又は「1 : ほぼ症状なし」の症例は除いた。

(5) 炎症を伴う皮疹の%BSA

- EOT における変化率について，「2.7.6.6.2.1.2 主要評価項目に対する解析 (1) 主要解析」と同様の解析を行った。
- Baseline，各観察日及び EOT における実測値及び変化率について，投与群別に記述統計量

及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

(6) Skindex-16 スコア

- EOT における総合スコアの変化量について，「2.7.6.6.2.1.2 主要評価項目に対する解析 (1) 主要解析」と同様の解析を行った。
- Baseline，各観察日及び EOT における総合スコア及び各スケール・スコアの実測値及び変化量について，投与群別に記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。
- Baseline，各観察日及び EOT における各スコアの実測値について，投与群別に度数集計を行った。

2.7.6.6.2.1.5 その他の評価項目に対する解析

解析対象集団を FAS として，Baseline，各観察日及び EOT において，投与群別に以下の解析を行った。

TARC については，実測値について記述統計量を算出した。また，対数変換を行い，幾何平均値及びその 95%信頼区間を算出した。

血清総 IgE，好酸球数及び LDH については，実測値及び変化量について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

2.7.6.6.2.2 有効性評価項目（第 2 部継続長期投与試験）

2.7.6.6.2.2.1 解析対象集団

第 2 部継続長期投与試験の治験薬が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例を第 2 部有効性解析対象集団とした。第 2 部の 0.5%開始群は第 1 部を含めた期間の有効性を評価した。

第 2 部の有効性評価項目の EOT は Visit 12（Week 28）又は第 2 部中止時検査時と規定した。いずれも該当しない場合は，Visit 6 又は第 2 部切替え前観察より後かつ第 2 部にて最後に評価した時点を EOT とした。

第 2 部の有効性評価項目では，0.5%開始群は Visit 2 のデータを，プラセボ開始群は Visit 6 又は第 2 部切替え前観察のデータを，それぞれ Baseline 値とした。ただし，0.5%開始群の NRS スコアは，第 1 部の治験薬投与開始前 3 日間の夜間及び日中の NRS スコアの平均値を Baseline 値とし，プラセボ開始群の NRS スコアは，第 2 部の治験薬投与開始前 3 日間の夜間及び日中の NRS スコアの平均値を Baseline 値とした。

2.7.6.6.2.2.2 有効性評価項目に対する解析

Baseline，各観察日及び EOT のデータについて，投与群別に以下の解析を行った。

(1) mEASI スコア

- 実測値について，対応のある t 検定を行った。
- 実測値及び変化率について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また，頭皮，手掌，足底を除いた部位の原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用の有無別に，変化率について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

- 変化率が−50%及び−75%を達成した被験者の割合を算出した。

(2) EASI スコア

- 実測値及び変化率について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。
- 変化率が−50%及び−75%を達成した被験者の割合を算出した。

(3) IGA スコア

- 実測値の度数集計を行った。
- IGA スコアが，Baseline から 2 段階以上改善かつ「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とし，著効割合を算出した。

(4) IGA（顔面及び頸部）スコア

- 実測値の度数集計を行った。
- IGA（顔面及び頸部）スコアが，Baseline から 2 段階以上改善かつ「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とし，著効割合を算出した。ただし，Baseline の IGA（顔面及び頸部）スコアが「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」の場合は除いた。

(5) NRS スコア（24 時間 NRS スコア）

- 実測値について対応のある t 検定を行った。
- 実測値及び変化量について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

(6) 炎症を伴う皮疹の%BSA

- 実測値及び変化率について記述統計量を算出した。

(7) Skindex-16 スコア

- 総合スコア及び各スケール・スコアの実測値及び変化量について，記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。
- 各スコアの実測値について度数集計を行った。

(8) TARC（その他の評価項目）

- 実測値について記述統計量を算出した。また，対数変換を行い，幾何平均値及びその 95%信頼区間を算出した。

(9) 血清総 IgE（その他の評価項目）

- 実測値及び変化量について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

(10) 好酸球数（その他の評価項目）

- 実測値及び変化量について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

(11) LDH（その他の評価項目）

- 実測値及び変化量について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

2.7.6.6.2.3 安全性評価項目

第 1 部の治験薬が投与された後，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例を第 1 部安全性解析対象集団とした。第 2 部の治験薬が投与された後，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例を第 2 部安全性解析対象集団とした。第 2 部の 0.5%開始群は第 1 部を含めた期間の安全性を評価した。

(1) 有害事象及び副作用

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.19.1」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。有害事象の因果関係は，2 段階（関連あり，関連なし）に分類し，因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」とした。

(2) 臨床検査値及びバイタルサイン

計量値は投与群別に記述統計量を算出し，計数値は分類値を投与群別に度数集計し，安全性の検討を行った。また，治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触する異常値について，投与群別に発現例数（発現率）を算出し，安全性の検討を行った。

2.7.6.6.2.4 薬物動態評価項目

安全性解析対象集団に対して解析を実施した。

各観察日における治験薬投与後の JTE-052 血漿中濃度の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を投与群別に算出した。また，各観察日における JTE-052 の血漿中濃度が検出された被験者の割合を投与群別に算出し，投与後経過時間に対する JTE-052 の血漿中濃度の散布図を作成した。

2.7.6.6.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 に示した。

186 名の被験者から文書同意を取得し，158 名が各群にランダムに割り付けられた。治験薬投与被験者数は，プラセボ群 52 名，JTE-052 軟膏 0.5%群 106 名の合計 158 名であった。

第 1 部で治験薬の 4 週間投与及び投与 4 週後の観察が完了した被験者は，プラセボ群 29 名，JTE-052 軟膏 0.5%群 98 名であった。原疾患の悪化により第 2 部へ切り替えた被験者は，プラセボ群 20 名，JTE-052 軟膏 0.5%群 8 名であった。なお，プラセボ群の治験薬の 4 週間投与及び投与 4 週後の観察が完了した被験者のうち 1 名は，医師判断により第 1 部で終了した。したがって，第 2 部に移行した被験者は，プラセボ群 48 名，JTE-052 軟膏 0.5%群 106 名の合計 154 名であった。

第 2 部に移行した被験者のうち，第 2 部で治験薬の 24 週間投与及び投与 24 週後の観察が完了した被験者は，プラセボ開始群 42 名，0.5%開始群 96 名であった。

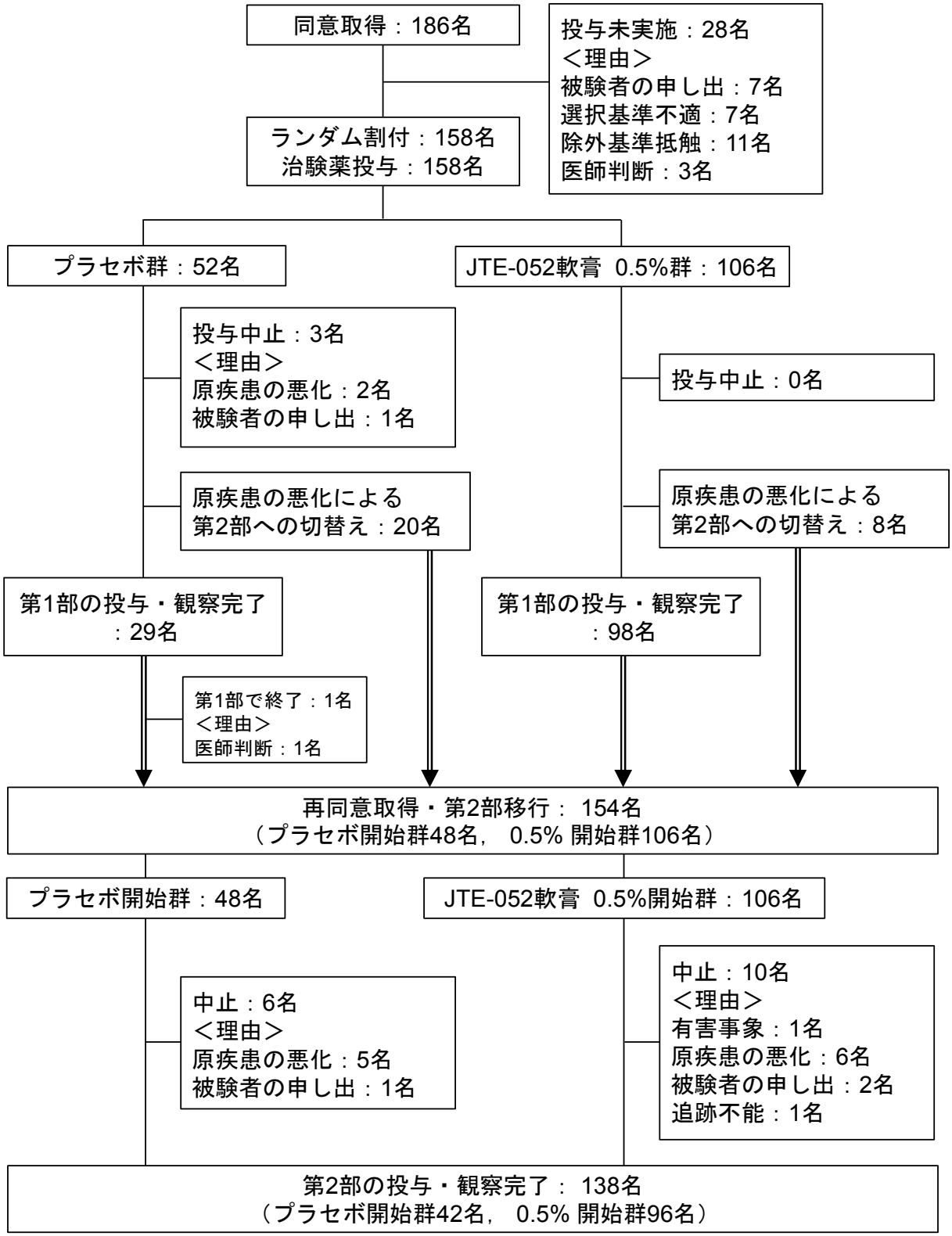


図 2.7.6.6-1　　被験者の内訳（QBA4-1）

Source：CTD5.3.5.1-2 図 10-1

2.7.6.6.4 有効性の評価（第 1 部比較試験）

2.7.6.6.4.1 解析したデータセット

第 1 部比較試験の有効性解析対象集団（FAS，PPS）の被験者構成を表 2.7.6.6-1 に示した。

第 1 部では，治験薬が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者を FAS と定義した。また，PPS は，FAS から「EOT までの治験薬の塗布率が 75%未満の被験者」及び「EOT までに治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた被験者」を除外した被験者と定義した。

なお, 第 1 部の有効性評価項目の EOT を Week 4 又は第 1 部中止時検査時と規定した。ただし，第 2 部への切替えを実施した被験者の EOT は，第 2 部切替え前観察とした。いずれも該当しない場合は，投与開始日より後かつ第 1 部で最後に評価した時点を EOT とした。また，第 1 部で併用禁止薬又は併用禁止療法の規定に違反した被験者の EOT は，違反直前の調査日とした。

表 2.7.6.6-1　　有効性解析対象集団の被験者構成（QBA4-1 比較試験）

投与群	治験薬投与被験者数	FAS		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
プラセボ群	52	52	0 〔理由〕 --	48	4 〔理由〕 治験薬の塗布方法の違反：3 併用制限薬の用法・用量変更：1
JTE-052 軟膏 0.5%群	106	106	0 〔理由〕 --	104	2 〔理由〕 治験薬の塗布方法の違反：2
合計	158	158	0	152	6

例数
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-1

2.7.6.6.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

第 1 部の FAS の主な被験者背景を表 2.7.6.6-2 に示した。

FAS の被験者背景の各項目の不均衡を有意水準両側 15%の目安で検討した結果，有効性評価を行う上で問題となる偏りは認められず，調整解析は実施しなかった。PPS は FAS とほぼ同様の結果であった。

アトピー性皮膚炎罹病期間の平均値はプラセボ群で 24.8 年，0.5%群で 24.7 年であった。観察開始日の IGA スコアが 3（中等症）の被験者はプラセボ群で 45 名（86.5%），0.5%群で 80 名（75.5%），4（重症）の被験者はプラセボ群で 7 名（13.5%），0.5%群で 26 名（24.5%）であった。

治験開始前（観察開始日前 28 日以内）にアトピー性皮膚炎に対する治療（前治療）を受けていた被験者は，プラセボ群と 0.5%群の合計で 158 名中 144 名（91.1%）であった。前治療薬として数種類の薬剤を用いる傾向が認められた。前治療薬については, ステロイド外皮用剤が最も多く，合計で 144 名中 139 名（96.5%）の被験者が使用しており，次いでタクロリムス水和物軟膏が多かった。ステロイド外皮用剤のランク別の使用割合は，合計でストロンゲストが 12.5%（18 名），ベリーストロングが 59.7%（86 名），ストロングが 43.8%（63 名），ミディアムが 54.9%（79 名），

ウィークが 0.7%（1 名）であった。

表 2.7.6.6-2　　主な被験者背景（QBA4-1，FAS）

項目（単位）		プラセボ群 (N = 52)	JTE-052 軟膏 0.5%群 (N = 106)	p 値 （両側）	合計 (N = 158)
年齢（歳）	Mean SD	32.3 11.2	31.4 9.6	0.5971 *3	31.7 10.1
性別	男性 女性	34 (65.4) 18 (34.6)	64 (60.4) 42 (39.6)	0.6029 *1	98 (62.0) 60 (38.0)
身長 （cm）	Mean SD	164.80 7.42	164.44 8.73	0.7989 *3	164.56 8.30
体重 （kg）	Mean SD	63.47 11.02	62.29 11.83	0.5474 *3	62.68 11.55
BMI （kg/m^2）	Mean SD	23.30 3.19	22.94 3.47	0.5313 *3	23.06 3.38
アトピー性皮膚炎 罹病期間（年）	Mean SD	24.8 11.1	24.7 9.7	0.9889 *3	24.8 10.2
IGA スコア	3：中等症 4：重症	45 (86.5) 7 (13.5)	80 (75.5) 26 (24.5)	0.1448 *1	125 (79.1) 33 (20.9)
TARC （pg/mL）	Mean SD	1224.1 1249.5	1387.5 1678.0	0.5348 *3	1333.7 1548.0
血清総 IgE （IU/mL）	Mean SD	3269.5 5151.3	4012.7 5165.9	0.3964 *3	3768.1 5156.6
既往歴	有 無	7 (13.5) 45 (86.5)	20 (18.9) 86 (81.1)	0.5021 *1	27 (17.1) 131 (82.9)
合併症	有 無	33 (63.5) 19 (36.5)	71 (67.0) 35 (33.0)	0.7222 *1	104 (65.8) 54 (34.2)
前治療	有 無	48 (92.3) 4 (7.7)	96 (90.6) 10 (9.4)	1.0000 *1	144 (91.1) 14 (8.9)
「前治療：有」の内訳（重複あり，（%）は「前治療：有」の被験者を分母として算出）					
ステロイド内服薬 シクロスポリン		1 (2.1) 0	2 (2.1) 1 (1.0)		3 (2.1) 1 (0.7)
ステロイド外皮用剤		46 (95.8)	93 (96.9)		139 (96.5)
ランク	ストロンゲスト ベリーストロング ストロング ミディアム ウィーク	6 (12.5) 29 (60.4) 22 (45.8) 21 (43.8) 1 (2.1)	12 (12.5) 57 (59.4) 41 (42.7) 58 (60.4) 0		18 (12.5) 86 (59.7) 63 (43.8) 79 (54.9) 1 (0.7)
タクロリムス水和物軟膏 その他薬剤 療法		13 (27.1) 2 (4.2) 3 (6.3)	23 (24.0) 5 (5.2) 6 (6.3)		36 (25.0) 7 (4.9) 9 (6.3)

例数（%），ただし記述統計量は除く
IGA スコア及び TARC は観察開始日の値，血清総 IgE は投与開始日の値
前治療：観察開始日前 28 日以内の原疾患に対する治療
*1：Fisher's exact test，*2：χ^2 検定，*3：t 検定
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-3

2.7.6.6.4.3 有効性評価項目の Baseline 値

第 1 部の FAS の有効性評価項目の Baseline 値を表 2.7.6.6-3 に示した。

第 1 部の有効性評価項目は，投与開始日のデータを Baseline 値とした。ただし，夜間及び日中の NRS スコアは，治験薬投与開始前 3 日間の各々の平均値を Baseline 値とした。

本治験では，投与開始日の IGA スコア（3 又は 4）を因子として動的割付を実施した。

FAS の有効性評価項目の Baseline 値の不均衡を有意水準両側 15%の目安で検討した結果，投与群間に偏りは認められなかった。PPS は FAS と同様の結果であった。

表 2.7.6.6-3　　有効性評価項目の Baseline 値（QBA4-1，FAS）

項目（単位）		プラセボ群 (N = 52)	JTE-052 軟膏 0.5%群 (N = 106)	p 値（両側）	合計 (N = 158)
mEASI スコア	Mean SD	14.539 3.753	14.173 3.518	0.5478 *3	14.293 3.589
	10≦～＜15 ≧15	30 (57.7) 22 (42.3)	69 (65.1) 37 (34.9)	0.3859 *1	99 (62.7) 59 (37.3)
EASI スコア	Mean SD	16.309 4.356	15.760 3.656	0.4071 *3	15.941 3.895
IGA スコア	Mean SD	3.3 0.5	3.3 0.5	0.9633 *3	3.3 0.5
	3：中等症 4：重症	36 (69.2) 16 (30.8)	73 (68.9) 33 (31.1)	1.0000 *1	109 (69.0) 49 (31.0)
IGA（顔面及び頸部）スコア	Mean SD	3.0 0.9	3.0 0.9	0.8960 *3	3.0 0.9
平均夜間 NRS スコア	Mean SD	4.77 2.41	4.58 2.39	0.6444 *3	4.64 2.39
平均日中 NRS スコア	Mean SD	5.42 2.34	5.27 2.10	0.6991 *3	5.32 2.18
炎症を伴う皮疹の%BSA（%）	Mean SD	23.0 5.2	23.5 5.3	0.6271 *3	23.3 5.2
Skindex-16 総合スコア	Mean SD	50.56 21.18	49.63 20.23	0.7886 *3	49.93 20.48
Skindex-16 の各スケール・スコア					
症状スコア	Mean SD	53.93 27.56	53.46 25.03	0.9152 *3	53.61 25.80
感情スコア	Mean SD	64.93 23.69	64.38 23.52	0.8904 *3	64.56 23.50
機能スコア	Mean SD	27.76 24.70	25.91 24.11	0.6546 *3	26.52 24.24

例数（%），ただし記述統計量は除く
NRS スコア（夜間及び日中）の Baseline 値は投与開始前 3 日間の平均値
*1：Fisher's exact test，*2：χ^2 検定，*3：t 検定
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-5

2.7.6.6.4.4 主要評価項目：EOT の mEASI スコア変化率

2.7.6.6.4.4.1 主要解析

FAS の EOT の mEASI スコア変化率に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果を表

2.7.6.6-4 に示した。

FAS の EOT の mEASI スコア変化率の最小二乗平均値は，プラセボ群で 1.74%（95%CI : −9.01%～12.48%），JTE-052 軟膏 0.5%群で−44.29%（95%CI : −51.81%～−36.76%）であり，最小二乗平均値の群間の差は−46.02%（95%CI : −59.15%～−32.90%）であった。EOT の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群で有意に大きく（p < 0.0001），プラセボ群に対する JTE-052 軟膏 0.5%群の優越性が検証された。

表 2.7.6.6-4　　EOT の mEASI スコア変化率に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果（QBA4-1，FAS）

投与群	例数	実測値		変化率（%）	変化率（%）に対する共分散分析		
		Baseline	EOT	EOT	EOT	群間差	
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	LS Means [95%CI]	Difference [95%CI]	p 値（両側）
プラセボ群	52	14.539 ± 3.753	15.319 ± 7.838	2.31 ± 41.28	1.74 [−9.01, 12.48]	--	--
JTE-052 軟膏 0.5%群	106	14.173 ± 3.518	8.086 ± 6.475	−44.57 ± 39.32	−44.29 [−51.81, −36.76]	−46.02 [−59.15, −32.90]	<0.0001*

混合効果モデル
応答変数：EOT の mEASI スコア変化率
固定効果：投与群，共変量：mEASI スコアの Baseline 値，変量効果：施設
*：p<0.025（片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-10

2.7.6.6.4.4.2 補足的解析 1

PPS の EOT の mEASI スコア変化率に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果を表 2.7.6.6-5 に示した。

PPS の EOT の mEASI スコア変化率の最小二乗平均値は，プラセボ群で 1.12%（95%CI : −10.15%～12.39%），JTE-052 軟膏 0.5%群で−44.20%（95%CI : −51.86%～−36.55%）であり，最小二乗平均値の群間の差は−45.32%（95%CI : −58.95%～−31.70%）であった。PPS の EOT の mEASI スコア改善率は，FAS の主要解析の結果（「2.7.6.6.4.4.1 主要解析」参照）と同様であり，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群で有意に大きかった（p < 0.0001）。

表 2.7.6.6-5　　EOT の mEASI スコア変化率に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果（QBA4-1，PPS）

投与群	例数	実測値		変化率（%）	変化率（%）に対する共分散分析		
		Baseline	EOT	EOT	EOT	群間差	
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	LS Means [95%CI]	Difference [95%CI]	p 値（両側）
プラセボ群	48	14.494 ± 3.706	15.098 ± 7.582	1.54 ± 41.29	1.12 [−10.15, 12.39]	--	--
JTE-052 軟膏 0.5%群	104	14.206 ± 3.528	8.120 ± 6.510	−44.39 ± 39.55	−44.20 [−51.86, −36.55]	−45.32 [−58.95, −31.70]	<0.0001*

混合効果モデル
応答変数：EOT の mEASI スコア変化率
固定効果：投与群，共変量：mEASI スコアの Baseline 値，変量効果：施設
*：p<0.025（片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-11

2.7.6.6.4.4.3 補足的解析 2

FAS の Week 4 の mEASI スコア変化率に対する MMRM を用いた解析の結果を表 2.7.6.6-6 に示した。

欠測を考慮した解析である MMRM を用いた解析の結果, Week 4 の mEASI スコア変化率の最小二乗平均値は, プラセボ群で−17.07% (95%CI : −28.67%～−5.47%) , JTE-052 軟膏 0.5%群で−50.16%（95%CI：−56.50%～−43.81%）であり，最小二乗平均値の群間の差は−33.08%（95%CI：−46.30%～−19.86%）であった。欠測を考慮した解析である MMRM を用いた解析の結果は，主要評価項目（EOT の mEASI スコア変化率）の主要解析の結果（「2.7.6.6.4.4.1 主要解析」参照）と同様であり，Week 4 の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群で有意に大きかった（$p < 0.0001$）。

表 2.7.6.6-6　　Week 4 の mEASI スコア変化率に対する MMRM の解析結果（QBA4-1，FAS）

投与群	実測値				変化率（%）	変化率（%）に対する MMRM			
	Baseline		Week 4		Week 4	例数	Week 4	群間差	
	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	Mean ± SD		LS Means [95%CI]	Difference [95%CI]	p 値（両側）
プラセボ群	52	14.539 ± 3.753	29	11.848 ± 7.261	−17.53 ± 40.68	37	−17.07 [−28.67, −5.47]	--	--
JTE-052 軟膏 0.5%群	106	14.173 ± 3.518	97	7.145 ± 5.687	−50.21 ± 34.76	102	−50.16 [−56.50, −43.81]	−33.08 [−46.30, −19.86]	<0.0001*

混合効果モデル
応答変数：mEASI スコア変化率
固定効果：投与群，Visit，投与群と Visit の交互作用
共変量：mEASI スコアの Baseline 値，変量効果：施設
*：p<0.025（片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-12

2.7.6.6.4.5 重要な副次評価項目

2.7.6.6.4.5.1 原疾患悪化による脱落までの日数

FAS の原疾患悪化による脱落をイベントとした場合の治療継続時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-2 に，Logrank 検定結果を表 2.7.6.6-7 に，原疾患悪化による脱落の有無の度数集計を表 2.7.6.6-8 に，それぞれ示した。

「原疾患悪化による中止」又は「原疾患悪化による第 2 部への切替え」が発生した時点をイベント（原疾患悪化による脱落）発生日とした。原疾患悪化による中止又は第 2 部への切替えがなかった場合は，Week 4 を打ち切り発生日とした。原疾患悪化以外の理由による中止が生じた場合は，中止日を打ち切り発生日とした。

プラセボ群に原疾患悪化による脱落の多くが投与初期から認められた。原疾患悪化による脱落の累積発現率は，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群で低かった。原疾患悪化による脱落をイベントとした場合の治療継続時間の Kaplan-Meier 曲線には，投与群間での違いが認められた（Logrank 検定結果，$p < 0.0001$）。

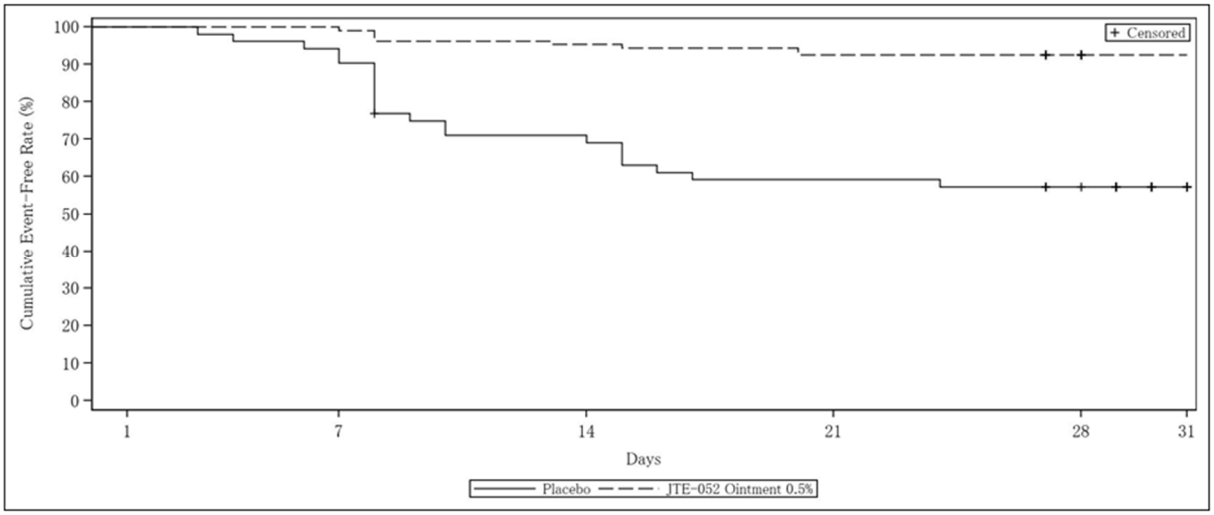


図 2.7.6.6-2　原疾患悪化による脱落をイベントとした場合の治療継続時間の Kaplan-Meier 曲線（QBA4-1，FAS）

Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-1

表 2.7.6.6-7　　原疾患悪化による脱落の累積発現率及び Kaplan-Meier 曲線に対する Logrank 検定結果（QBA4-1，FAS）

投与群	項目	Day 1 ～Day 7	Day 8 ～Day 14	Day 15 ～Day 21	Day 22 以降	p 値（両側）
プラセボ群	at Risk	52	47	35	30	--
	Cumulative Event (%)	5 (9.6)	16 (30.8)	21 (40.7)	22 (42.6)	
	Censored	0	1	0	29	
JTE-052 軟膏 0.5%群	at Risk	106	105	101	98	<0.0001*
	Cumulative Event (%)	1 (0.9)	5 (4.7)	8 (7.5)	8 (7.5)	
	Censored	0	0	0	98	

*：p<0.05（Kaplan-Meier 曲線に対する Logrank 検定，両側有意水準）
at Risk：治療継続中の例数
Cumulative Event (%)：原疾患悪化による脱落の累積発現例数（%）
Censored：打ち切り例数
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-13

表 2.7.6.6-8　　原疾患悪化による脱落の有無（QBA4-1，FAS）

原疾患の悪化による脱落	プラセボ群 (N = 52)	JTE-052 軟膏 0.5%群 (N = 106)
有	22 (42.3)	8 (7.5)
無	30 (57.7)	98 (92.5)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-14

2.7.6.6.4.5.2 IGA スコアの著効割合

IGA スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）を示した被験者を著効例とした。FAS の IGA スコアの著効割合を表 2.7.6.6-9 に示した。

FAS の EOT の IGA スコアが 0 又は 1 を示した被験者の割合はプラセボ群で 3.8%，JTE-052 軟膏 0.5%群で 10.4%であり，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群で高かった。

表 2.7.6.6-9　　IGA スコアの著効割合（著効：IGA スコアが 0 又は 1）（QBA4-1，FAS）

投与群	項目	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	EOT
プラセボ群	例数	36	30	29	29	52
	Responder	0	0	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (3.8)
	Non-Responder	36 (100.0)	30 (100.0)	27 (93.1)	27 (93.1)	50 (96.2)
JTE-052 軟膏 0.5%群	例数	102	100	97	97	106
	Responder	2 (2.0)	3 (3.0)	11 (11.3)	11 (11.3)	11 (10.4)
	Non-Responder	100 (98.0)	97 (97.0)	86 (88.7)	86 (88.7)	95 (89.6)
Fisher's exact test，p 値（両側）		1.0000	1.0000	0.7308	0.7308	0.2231

例数（%）
*：p<0.05（両側有意水準）
Responder（著効例）：IGA スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）を示した被験者
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-15

2.7.6.6.4.5.3 NRS スコア

起きている間（日中 NRS スコア）及び寝ている間（夜間 NRS スコア）各々の平均的な瘙痒の

状態について，NRS スコア（11 段階，「0：かゆみなし」～「10：最大のかゆみ」）として 1 日 2 回調査した。FAS の Day 2 及び EOT の日中夜間別の NRS スコア変化量に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果を表 2.7.6.6-10 に，日中夜間別の NRS スコア変化量の推移図を図 2.7.6.6-3 に，それぞれ示した。

混合効果モデルを用いた共分散分析の結果，FAS の EOT の日中 NRS スコア変化量の最小二乗平均値は，プラセボ群で 0.43（95%CI : −0.26～1.12），JTE-052 軟膏 0.5%群で−1.35（95%CI : −1.92～−0.79）であり，最小二乗平均値の群間の差は−1.78（95%CI : −2.47～−1.10）であった。EOT の日中 NRS スコア低下量はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群で有意に大きかった（$p < 0.0001$）。FAS の EOT の夜間 NRS スコア変化量の最小二乗平均値は，プラセボ群で 0.68（95%CI : 0.15～1.21），JTE-052 軟膏 0.5%群で−1.60（95%CI : −1.97～−1.23）であり，最小二乗平均値の群間の差は−2.28（95%CI : −2.92～−1.63）であった。EOT の夜間 NRS スコア低下量はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群で有意に大きかった（$p < 0.0001$）。

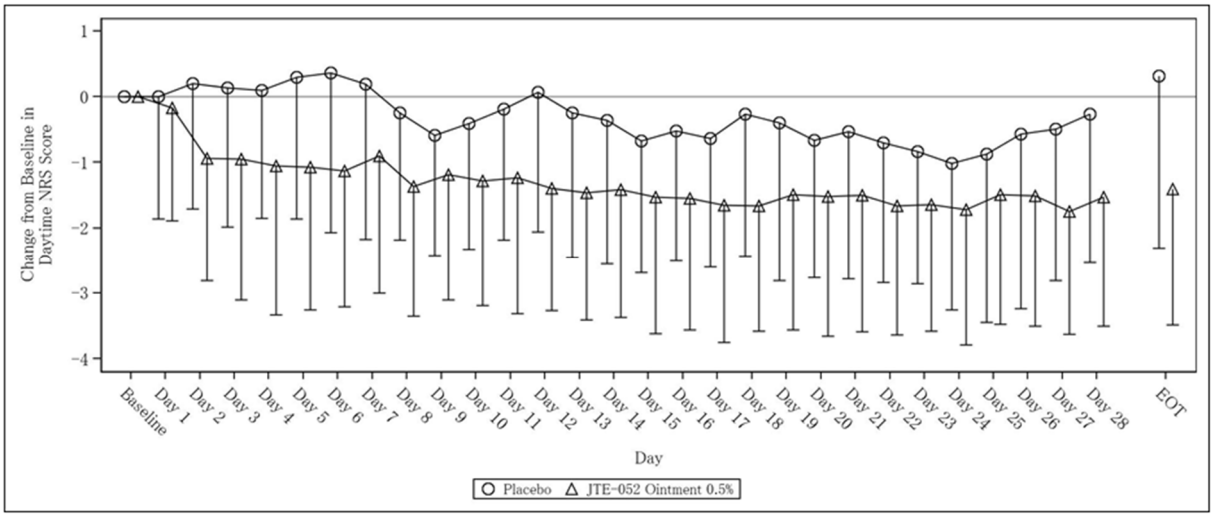
FAS の JTE-052 軟膏 0.5%群の日中夜間別の NRS スコアは，いずれも Day 2 から低下し，プラセボ群と比べて低値を推移した。

表 2.7.6.6-10　Day 2 及び EOT の NRS スコア変化量に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果（QBA4-1，FAS）

調査時期	項目		日中 NRS スコア		夜間 NRS スコア	
	投与群		プラセボ群	JTE-052 軟膏 0.5%群	プラセボ群	JTE-052 軟膏 0.5%群
	例数		52	106	52	106
Baseline	実測値	Mean ± SD	5.4 ± 2.3	5.3 ± 2.1	4.8 ± 2.4	4.6 ± 2.4
Day 2	実測値	Mean ± SD	5.6 ± 2.2	4.3 ± 2.0	5.1 ± 2.5	3.7 ± 2.3
	変化量	Mean ± SD	0.2 ± 1.9	−0.9 ± 1.9	0.3 ± 1.8	−0.9 ± 2.1
	変化量に対する共分散分析	LS Means [95%CI]	0.29 [−0.25, 0.82]	−0.91 [−1.33, −0.48]	0.34 [−0.16, 0.83]	−0.95 [−1.30, −0.61]
		Difference [95%CI]	-- --	−1.19 [−1.75, −0.64]	-- --	−1.29 [−1.89, −0.69]
		p 値（両側）	--	<0.0001*	--	<0.0001*
EOT	実測値	Mean ± SD	5.7 ± 2.4	3.9 ± 2.4	5.4 ± 2.6	3.0 ± 2.3
	変化量	Mean ± SD	0.3 ± 2.6	−1.4 ± 2.1	0.6 ± 2.6	−1.6 ± 1.9
	変化量に対する共分散分析	LS Means [95%CI]	0.43 [−0.26, 1.12]	−1.35 [−1.92, −0.79]	0.68 [0.15, 1.21]	−1.60 [−1.97, −1.23]
		Difference [95%CI]	-- --	−1.78 [−2.47, −1.10]	-- --	−2.28 [−2.92, −1.63]
		p 値（両側）	--	<0.0001*	--	<0.0001*

混合効果モデル
応答変数：NRS スコア変化量
固定効果：投与群，共変量：NRS スコアの Baseline 値，変量効果：施設
*：$p<0.025$（片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-2 14.2.2.6，14.2.2.7

日中 NRS スコア



夜間 NRS スコア

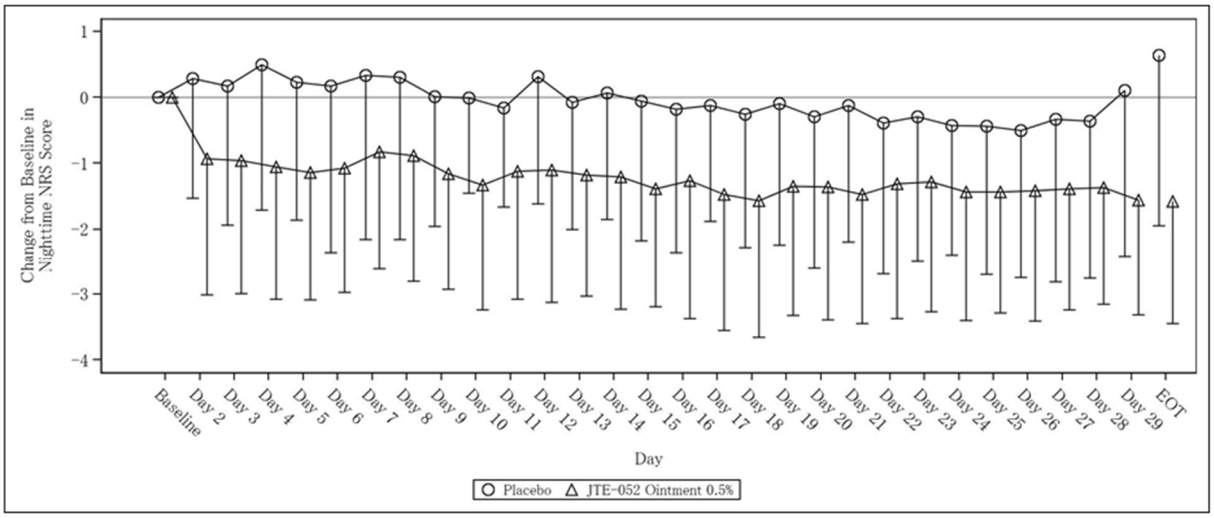


図 2.7.6.6-3　　NRS スコア変化量の推移図（QBA4-1，FAS）

平均値－標準偏差
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-2

2.7.6.6.4.6 副次評価項目

2.7.6.6.4.6.1 mEASI スコアの推移

mEASI スコア変化率の推移図を図 2.7.6.6-4 に, 記述統計量を表 2.7.6.6-11 に, それぞれ示した。

JTE-052 軟膏 0.5%群の mEASI スコアは Week 1 から低下し，プラセボ群と比べて低値を推移した。

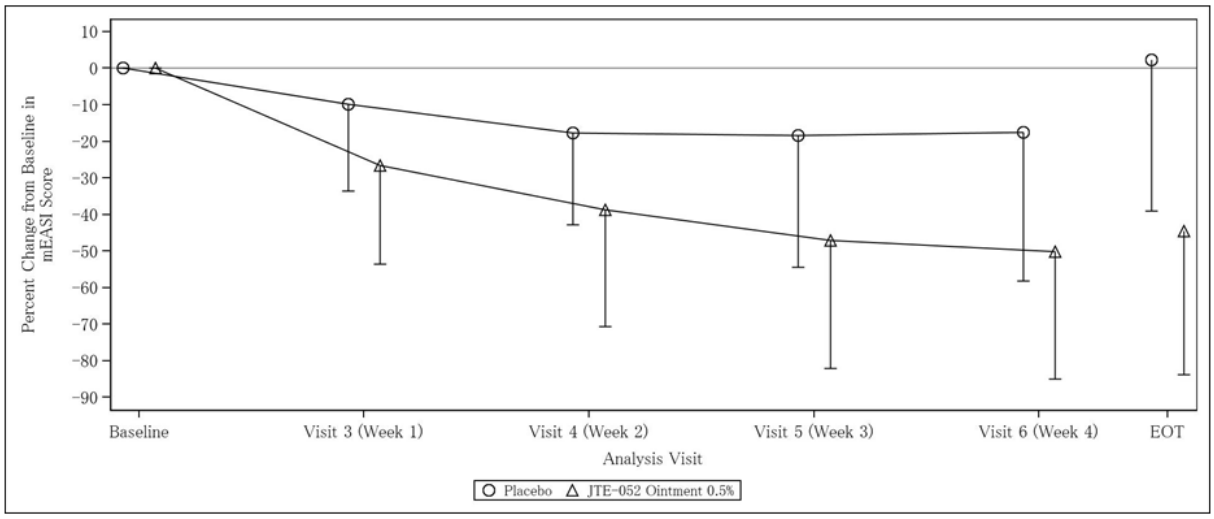


図 2.7.6.6-4　　mEASI スコア変化率の推移図（QBA4-1，FAS）

平均値－標準偏差
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-3

表 2.7.6.6-11　　mEASI スコア変化率の記述統計量（QBA4-1，FAS）

投与群	記述統計量	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	EOT
プラセボ群	例数	36	30	29	29	52
	Mean	−9.78	−17.65	−18.46	−17.53	2.31
	SD	23.87	25.08	35.99	40.68	41.28
	95%CI	[−17.86, −1.70]	[−27.01, −8.29]	[−32.15, −4.77]	[−33.01, −2.06]	[−9.18, 13.81]
JTE-052 軟膏 0.5%群	例数	102	100	97	97	106
	Mean	−26.53	−38.69	−47.00	−50.21	−44.57
	SD	26.97	31.95	35.04	34.76	39.32
	95%CI	[−31.83, −21.23]	[−45.03, −32.35]	[−54.06, −39.94]	[−57.22, −43.21]	[−52.14, −37.00]

単位：%
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-17

2.7.6.6.4.6.2 mEASI スコアの改善率 50%以上及び 75%以上の被験者割合

mEASI スコア改善率が 50%以上及び 75%以上の被験者割合を表 2.7.6.6-12 に示した。

EOT の mEASI スコア改善率 50%以上の被験者割合は，プラセボ群 11.5%，JTE-052 軟膏 0.5%群 51.9%であり，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群で高かった。EOT の mEASI スコア改善率 75%以上の被験者割合は，プラセボ群 5.8%，JTE-052 軟膏 0.5%群 26.4%であり，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群で高かった。

表 2.7.6.6-12　　mEASI スコア改善率 50%以上及び 75%以上の被験者割合（QBA4-1，FAS）

mEASI スコア改善率 50%

投与群	項目	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	EOT
プラセボ群	例数	36	30	29	29	52
	≧50%	1 (2.8)	2 (6.7)	5 (17.2)	6 (20.7)	6 (11.5)
	＜50%	35 (97.2)	28 (93.3)	24 (82.8)	23 (79.3)	46 (88.5)
JTE-052 軟膏 0.5%群	例数	102	100	97	97	106
	≧50%	22 (21.6)	39 (39.0)	47 (48.5)	55 (56.7)	55 (51.9)
	＜50%	80 (78.4)	61 (61.0)	50 (51.5)	42 (43.3)	51 (48.1)
Fisher's exact test，p 値（両側）		0.0082*	0.0006*	0.0027*	0.0007*	<0.0001*

mEASI スコア改善率 75%

投与群	項目	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	EOT
プラセボ群	例数	36	30	29	29	52
	≧75%	0	2 (6.7)	3 (10.3)	3 (10.3)	3 (5.8)
	＜75%	36 (100.0)	28 (93.3)	26 (89.7)	26 (89.7)	49 (94.2)
JTE-052 軟膏 0.5%群	例数	102	100	97	97	106
	≧75%	4 (3.9)	13 (13.0)	25 (25.8)	28 (28.9)	28 (26.4)
	＜75%	98 (96.1)	87 (87.0)	72 (74.2)	69 (71.1)	78 (73.6)
Fisher's exact test，p 値（両側）		0.5726	0.5182	0.1246	0.0500*	0.0023*

例数（%）
*：p<0.05（両側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-18

2.7.6.6.4.6.3 IGA スコアの被験者分布

IGA スコア実測値の度数集計を表 2.7.6.6-13 に示した。

JTE-052 軟膏 0.5%群の IGA スコアは，プラセボ群と比べて経時的な改善傾向が認められた。

表 2.7.6.6-13　　IGA スコアの度数集計（QBA4-1，FAS）

投与群	IGA スコア	Baseline	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	EOT
プラセボ群	例数	52	36	30	29	29	52
	0	--	0	0	0	0	0
	1	--	0	0	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (3.8)
	2	--	1 (2.8)	4 (13.3)	5 (17.2)	5 (17.2)	5 (9.6)
	3	36 (69.2)	25 (69.4)	21 (70.0)	16 (55.2)	14 (48.3)	17 (32.7)
	4	16 (30.8)	10 (27.8)	5 (16.7)	6 (20.7)	8 (27.6)	28 (53.8)
	5	--	0	0	0	0	0
JTE-052 軟膏 0.5%群	例数	106	102	100	97	97	106
	0	--	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.9)
	1	--	2 (2.0)	3 (3.0)	11 (11.3)	10 (10.3)	10 (9.4)
	2	--	16 (15.7)	36 (36.0)	36 (37.1)	38 (39.2)	39 (36.8)
	3	73 (68.9)	68 (66.7)	49 (49.0)	40 (41.2)	37 (38.1)	39 (36.8)
	4	33 (31.1)	16 (15.7)	12 (12.0)	10 (10.3)	11 (11.3)	17 (16.0)
	5	--	0	0	0	0	0
Fisher's exact test, p 値（両側）		1.0000	0.0837	0.0637	0.1062	0.0691	<0.0001*

例数（%）
IGA スコア：0 = 症状なし，1 = ほぼ症状なし，2 = 軽症，3 = 中等症，4 = 重症，5 = 最重症
*：p<0.05（両側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-22

2.7.6.6.4.6.4 IGA（顔面及び頸部）スコアの著効割合

Baseline の IGA（顔面及び頸部）スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）を除き，「IGA（顔面及び頸部）スコアが Baseline から 2 段階以上改善」かつ「IGA（顔面及び頸部）スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）」を示した被験者を著効例とした場合の，IGA（顔面及び頸部）スコアの著効割合を表 2.7.6.6-14 に示した。

EOT の IGA（顔面及び頸部）スコアの著効割合は，プラセボ群 4.0%，JTE-052 軟膏 0.5%群 22.8%であり，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群で高かった。

表 2.7.6.6-14　　IGA（顔面及び頸部）スコアの著効割合（QBA4-1，FAS）

投与群	項目	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	EOT
プラセボ	例数	34	28	27	27	50
	Responder	0	0	2 (7.4)	2 (7.4)	2 (4.0)
	Non-Responder	34 (100.0)	28 (100.0)	25 (92.6)	25 (92.6)	48 (96.0)
JTE-052 軟膏 0.5%	例数	97	95	92	92	101
	Responder	4 (4.1)	9 (9.5)	17 (18.5)	23 (25.0)	23 (22.8)
	Non-Responder	93 (95.9)	86 (90.5)	75 (81.5)	69 (75.0)	78 (77.2)
Fisher's exact test，p 値（両側）		0.5722	0.1175	0.2363	0.0603	0.0025*

例数（%）
*：p<0.05（両側有意水準）
Responder（著効例）：「IGA（顔面及び頸部）スコアが Baseline から 2 段階以上改善」かつ「IGA（顔面及び頸部）スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）」を示した被験者，ただし Baseline の IGA（顔面及び頸部）スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）の被験者を除く
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-23

2.7.6.6.4.6.5 副次評価項目の共分散分析結果

EOT の各副次評価項目の変化率又は変化量に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果を表 2.7.6.6-15 に示した。

EOT の EASI スコア変化率，IGA スコア変化量，炎症を伴う皮疹の%BSA 変化率，Skindex-16 総合スコア変化量に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果は，主要評価項目（EOT の mEASI スコア変化率）の主要解析の結果（「2.7.6.6.4.4.1 主要解析」参照）と同様であり，いずれの項目でもプラセボ群に対する JTE-052 軟膏 0.5%群での有意差が認められた（いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.6-15　EOT の副次評価項目の変化率又は変化量に対する混合効果モデルを用いた共分散分析結果（QBA4-1，FAS）

項目	投与群	実測値		変化率（%）	変化率（%）に対する共分散分析		
		Baseline	EOT	EOT	EOT	群間差	
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	LS Means [95% CI]	Defference [95% CI]	p 値（両側）
EASI	プラセボ群	16.309 (4.356)	17.166 (8.664)	2.29 (41.04)	1.45 [−9.10, 12.01]	−46.40 [−59.29, −33.51]	<0.0001*
	JTE-052 軟膏 0.5%群	15.760 (3.656)	8.883 (7.082)	−45.36 (38.50)	−44.95 [−52.33, −37.56]		
炎症を伴う皮疹の %BSA	プラセボ群	23.0 (5.2)	28.1 (13.7)	21.02 (55.88)	21.23 [8.82, 33.64]	−51.16 [−66.32, −36.01]	<0.0001*
	JTE-052 軟膏 0.5%群	23.5 (5.3)	16.6 (10.3)	−29.83 (39.15)	−29.93 [−38.62, −21.24]		
項目	投与群	実測値		変化量	変化量に対する共分散分析		
		Baseline	EOT	EOT	EOT	群間差	
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	LS Means [95% CI]	Defference [95% CI]	p 値（両側）
IGA	プラセボ群	3.3 (0.5)	3.4 (0.8)	0.1 (0.7)	0.1 [−0.2, 0.3]	−0.8 [−1.1, −0.5]	<0.0001*
	JTE-052 軟膏 0.5%群	3.3 (0.5)	2.6 (0.9)	−0.7 (0.8)	−0.7 [−0.9, −0.6]		
Skindex-16 総合	プラセボ群	50.56 (21.18)	56.54 (20.96)	6.25 (17.93)	6.49 [1.42, 11.56]	−24.72 [−30.90, −18.54]	<0.0001*
	JTE-052 軟膏 0.5%群	49.63 (20.23)	31.20 (23.00)	−18.11 (20.59)	−18.22 [−21.76, −14.69]		
Skindex-16 症状	プラセボ群	53.93 (27.56)	61.27 (26.74)	7.92 (22.24)	--	--	--
	JTE-052 軟膏 0.5%群	53.46 (25.03)	35.04 (26.35)	−18.13 (27.97)	--	--	--
Skindex-16 感情	プラセボ群	64.93 (23.69)	68.81 (22.59)	4.34 (20.92)	--	--	--
	JTE-052 軟膏 0.5%群	64.38 (23.52)	39.93 (28.54)	−24.10 (25.07)	--	--	--
Skindex-16 機能	プラセボ群	27.76 (24.70)	35.56 (26.30)	7.58 (19.40)	--	--	--
	JTE-052 軟膏 0.5%群	25.91 (24.11)	15.90 (21.69)	−9.68 (17.91)	--	--	--

*：p<0.025（片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-19，表 11-21，表 11-24，表 11-25，表 11-26

2.7.6.6.4.7 その他の評価項目

TARC，血清総 IgE，好酸球数及び LDH に，特筆すべき変動はいずれの投与群でも認められなかった。

2.7.6.6.5 有効性の評価（第 2 部継続長期投与試験）

2.7.6.6.5.1 解析したデータセット

第 2 部有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.6-16 に示した。

第 2 部では，第 2 部の治験薬が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者を第 2 部有効性解析対象集団と定義した。第 2 部の 0.5%開始群は第 1 部を含めた期間の有効性を評価した。

なお, 第 2 部継続長期投与試験の有効性評価項目の EOT は Week 28 又は第 2 部中止時検査時と規定した。いずれも該当しない場合は，第 2 部の治験薬が投与された後かつ第 2 部で最後に評価した時点を EOT とした。

表 2.7.6.6-16　　第 2 部有効性解析対象集団の被験者構成（QBA4-1 継続長期投与試験）

投与群	治験薬投与被験者数	第 2 部有効性解析対象集団	
		採用	不採用
プラセボ開始群	48	48	0 〔理由〕 --
0.5%開始群	106	106	0 〔理由〕 --
合計	154	154	0

例数
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-2

2.7.6.6.5.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

第 2 部有効性解析対象集団の被験者背景は第 1 部有効性解析対象集団の被験者背景とほぼ同様であった。

2.7.6.6.5.3 有効性評価項目の Baseline 値

第 2 部有効性解析対象集団の有効性調査項目の Baseline 値を表 2.7.6.6-17 に示した。

第 2 部継続長期投与試験の有効性評価項目は，0.5%開始群では投与開始日のデータ，プラセボ開始群ではプラセボ投与 4 週後又は第 2 部切替え前観察のデータを, それぞれ Baseline 値とした。ただし，0.5%開始群の NRS スコアは，第 1 部の治験薬投与開始前 3 日間の夜間及び日中 NRS スコアの平均値を，プラセボ開始群の NRS スコアは，第 2 部の治験薬投与開始前 3 日間の夜間及び日中 NRS スコアの平均値を，それぞれ Baseline 値とした。

プラセボ開始群 48 名及び 0.5%開始群 106 名の mEASI スコアの Baseline 値は 14.480 及び 14.173 であった。プラセボ開始群及び 0.5%開始群の IGA スコアの Baseline 値はいずれも 3.3 であった。プラセボ開始群 48 名の Baseline(プラセボ投与 4 週後又は第 2 部切替え前観察)の IGA スコアは，0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）が 2 名（4.2%），2（軽症）が 5 名（10.4%），3（中等症）が 16 名（33.3%），4（重症）が 25 名（52.1%）であった。0.5%開始群 106 名の Baseline（第 1 部の投与開始日）の IGA スコアは，3（中等症）が 73 名（68.9%），4（重症）が 33 名（31.1%）で

あった。

表 2.7.6.6-17　　有効性評価項目の Baseline 値（QBA4-1，第 2 部有効性解析対象集団）

項目（単位）		プラセボ開始群 (N = 48)	0.5%開始群 (N = 106)	合計 (N = 154)
mEASI スコア	Mean	14.480	14.173	14.269
	SD	7.284	3.518	4.981
EASI スコア	Mean	16.284	15.760	15.923
	SD	8.184	3.656	5.460
IGA スコア	Mean	3.3	3.3	3.3
	SD	0.8	0.5	0.6
	0：症状なし 1：ほぼ症状なし	2 (4.2)	0	2 (1.3)
	2：軽症	5 (10.4)	0	5 (3.2)
	3：中等症	16 (33.3)	73 (68.9)	89 (57.8)
	4：重症	25 (52.1)	33 (31.1)	58 (37.7)
IGA（顔面及び頸部）スコア	Mean	3.0	3.0	3.0
	SD	1.1	0.9	1.0
NRS（24 時間 NRS）スコア	Mean	5.30	4.93	5.04
	SD	2.15	2.07	2.09
炎症を伴う皮疹の%BSA（%）	Mean	26.4	23.5	24.4
	SD	11.8	5.3	8.0
Skindex-16 総合スコア	Mean	55.60	49.60	51.48
	SD	20.72	20.32	20.57
Skindex-16 の各スケール・スコア				
症状スコア	Mean	61.55	53.57	56.07
	SD	26.54	25.12	25.76
感情スコア	Mean	67.56	64.08	65.17
	SD	22.60	23.44	23.16
機能スコア	Mean	34.10	26.16	28.65
	SD	25.70	24.09	24.80

例数（%），ただし記述統計量は除く
プラセボ開始群の Baseline 値：プラセボ投与 4 週後又は第 2 部切替え前観察のデータ
0.5%開始群の Baseline 値：投与開始日のデータ
NRS（24 時間 NRS）スコアの Baseline 値は投与開始前 3 日間の夜間及び日中の平均値
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-6

2.7.6.6.5.4 有効性評価項目

2.7.6.6.5.4.1 mEASI スコアの推移

第 2 部有効性解析対象集団の mEASI スコアの推移を表 2.7.6.6-18 に，変化率の推移図を図 2.7.6.6-5 に，それぞれ示した。

プラセボ開始群の mEASI スコア実測値は, JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後, Baseline 値の 14.480 から経時的に低下し，Week 8 で 7.600 であった。その後，同程度の値で推移し，Week 24 で 5.510 であった。0.5%開始群の mEASI スコア実測値は，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，Baseline 値の 14.173 から経時的に低下し，Week 4 で 7.417 であった。その後，同程度の値で推移し，Week 28 で 6.253 であった。

プラセボ開始群の mEASI スコア変化率は Week 8 で−45.83%，Week 24 で−55.69%であった。また，0.5%開始群の mEASI スコア変化率は Week 4 で−48.62%，Week 28 で−57.70%であった。

なお, 原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用有無別に mEASI スコア変化率の推移を検討した結果（「CTD5.3.5.1-2 図 11-8」参照），原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用の有無に係わらず，mEASI スコアは，プラセボ開始群では Week 8 まで，0.5%開始群では Week 4 まで経時的に低下し，その後 Week 24 又は Week 28 まで同程度の値で推移した。

表 2.7.6.6-18　　mEASI スコアの推移（QBA4-1，第 2 部有効性解析対象集団）

評価時期	実測値					変化率（%）				mEASI スコア改善率		
	例数	Mean	SD	95%CI	p 値（両側）	例数	Mean	SD	95%CI	例数	50%以上 例数（%）	75%以上 例数（%）
プラセボ開始群												
Screening	48	13.314	3.009	12.440, 14.187	--	--	--	--	--	--	--	--
Week 0	48	14.480	7.284	12.365, 16.595	--	--	--	--	--	--	--	--
Baseline	48	14.480	7.284	12.365, 16.595	--	48	0.00	0.00	--, --	--	--	--
Week 4	47	9.901	7.421	7.722, 12.080	<0.0001*	47	−28.89	40.36	−40.74, −17.04	47	12 (25.5)	5 (10.6)
Week 8	47	7.600	7.756	5.323, 9.877	<0.0001*	47	−45.83	42.13	−58.20, −33.46	47	27 (57.4)	14 (29.8)
Week 12	45	7.089	6.555	5.120, 9.058	<0.0001*	45	−43.85	50.31	−58.96, −28.73	45	27 (60.0)	11 (24.4)
Week 16	43	7.015	6.925	4.884, 9.146	<0.0001*	43	−45.04	54.27	−61.74, −28.34	43	23 (53.5)	14 (32.6)
Week 20	42	5.889	6.096	3.990, 7.789	<0.0001*	42	−50.23	51.32	−66.22, −34.24	42	27 (64.3)	15 (35.7)
Week 24	42	5.510	5.340	3.846, 7.174	<0.0001*	42	−55.69	43.24	−69.17, −42.22	42	29 (69.0)	17 (40.5)
EOT	48	6.828	6.923	4.818, 8.838	<0.0001*	48	−52.69	42.30	−64.98, −40.41	48	30 (62.5)	18 (37.5)
0.5%開始群												
Screening	106	13.223	2.923	12.660, 13.786	--	--	--	--	--	--	--	--
Week 0	106	14.173	3.518	13.495, 14.850	--	--	--	--	--	--	--	--
Baseline	106	14.173	3.518	13.495, 14.850	--	106	0.00	0.00	--, --	--	--	--
Week 1	106	10.755	4.964	9.799, 11.711	<0.0001*	106	−24.75	28.00	−30.14, −19.36	106	22 (20.8)	4 (3.8)
Week 2	102	9.005	5.627	7.900, 10.110	<0.0001*	102	−37.86	32.18	−44.18, −31.54	102	39 (38.2)	13 (12.7)
Week 3	100	7.890	6.129	6.673, 9.106	<0.0001*	100	−45.02	37.57	−52.47, −37.56	100	47 (47.0)	25 (25.0)
Week 4	102	7.417	5.721	6.294, 8.541	<0.0001*	102	−48.62	34.95	−55.48, −41.75	102	55 (53.9)	28 (27.5)
Week 8	103	7.867	6.291	6.638, 9.097	<0.0001*	103	−44.94	42.88	−53.32, −36.56	103	57 (55.3)	28 (27.2)
Week 12	101	6.851	5.374	5.791, 7.912	<0.0001*	101	−52.59	35.53	−59.61, −45.58	101	59 (58.4)	34 (33.7)
Week 16	100	7.115	6.008	5.923, 8.307	<0.0001*	100	−51.06	38.50	−58.70, −43.42	100	56 (56.0)	31 (31.0)
Week 20	98	6.542	5.224	5.495, 7.589	<0.0001*	98	−54.41	34.30	−61.29, −47.53	98	63 (64.3)	31 (31.6)
Week 24	95	6.349	5.428	5.244, 7.455	<0.0001*	95	−56.60	35.22	−63.78, −49.43	95	66 (69.5)	32 (33.7)
Week 28	94	6.253	5.868	5.051, 7.455	<0.0001*	94	−57.70	37.54	−65.39, −50.01	94	67 (71.3)	35 (37.2)
EOT	106	6.943	6.125	5.764, 8.123	<0.0001*	106	−52.28	40.41	−60.06, −44.49	106	69 (65.1)	35 (33.0)

対応のある t 検定，*：p<0.05（両側有意水準）
プラセボ開始群の Baseline 値：プラセボ投与 4 週後又は第 2 部切替え前観察のデータ
0.5%開始群の Baseline 値：投与開始日のデータ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-27，表 11-28，表 11-29

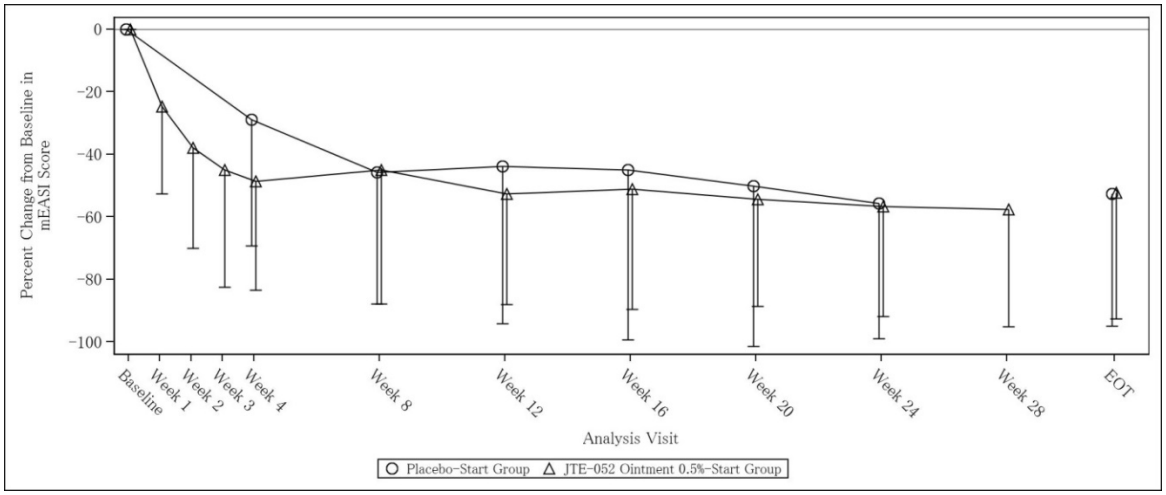


図 2.7.6.6-5　　mEASI スコア変化率の推移図（QBA4-1，第 2 部有効性解析対象集団）

平均値－標準偏差
プラセボ開始群の Baseline 値：プラセボ投与 4 週後又は第 2 部切替え前観察のデータ
0.5%開始群の Baseline 値：投与開始日のデータ
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-7

2.7.6.6.5.4.2 EASI スコアの推移

第 2 部有効性解析対象集団の EASI スコアの推移を表 2.7.6.6-19 に示した。

プラセボ開始群の EASI スコアは，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，Week 8 まで経時的に低下し，その後 Week 24 まで同程度の値で推移した。0.5%開始群の EASI スコアは，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，Week 4 まで経時的に低下し，その後 Week 28 まで同程度の値で推移した。

表 2.7.6.6-19　　EASI スコア実測値の推移（QBA4-1，第 2 部有効性解析対象集団）

評価時期	実測値				変化率（%）				EASI スコア改善率		
	例数	Mean	SD	95%CI	例数	Mean	SD	95%CI	例数	50%以上	75%以上
										例数（%）	例数（%）
プラセボ開始群											
Screening	48	14.835	3.404	13.847, 15.824	--	--	--	--	--	--	--
Week 0	48	16.284	8.184	13.908, 18.661	--	--	--	--	--	--	--
Baseline	48	16.284	8.184	13.908, 18.661	48	0.00	0.00	--, --	--	--	--
Week 4	47	10.930	8.173	8.530, 13.330	47	−30.32	38.49	−41.62, −19.02	47	13 (27.7)	5 (10.6)
Week 8	47	8.274	8.317	5.833, 10.716	47	−47.41	40.12	−59.19, −35.63	47	28 (59.6)	14 (29.8)
Week 12	45	7.670	6.917	5.592, 9.748	45	−45.53	47.78	−59.88, −31.17	45	28 (62.2)	12 (26.7)
Week 16	43	7.505	7.195	5.290, 9.719	43	−46.91	51.55	−62.78, −31.04	43	25 (58.1)	14 (32.6)
Week 20	42	6.380	6.410	4.382, 8.377	42	−51.69	48.70	−66.87, −36.52	42	28 (66.7)	15 (35.7)
Week 24	42	5.993	5.610	4.245, 7.741	42	−56.67	41.37	−69.56, −43.77	42	30 (71.4)	17 (40.5)
EOT	48	7.469	7.533	5.281, 9.656	48	−53.78	40.43	−65.52, −42.04	48	31 (64.6)	18 (37.5)
0.5%開始群											
Screening	106	14.666	3.213	14.047, 15.285	--	--	--	--	--	--	--
Week 0	106	15.760	3.656	15.056, 16.464	--	--	--	--	--	--	--
Baseline	106	15.760	3.656	15.056, 16.464	106	0.00	0.00	--, --	--	--	--
Week 1	106	11.891	5.450	10.841, 12.940	106	−25.20	27.75	−30.55, −19.86	106	20 (18.9)	4 (3.8)
Week 2	102	9.869	6.107	8.669, 11.068	102	−38.60	31.53	−44.79, −32.41	102	39 (38.2)	14 (13.7)
Week 3	100	8.639	6.627	7.324, 9.953	100	−45.67	36.74	−52.96, −38.38	100	48 (48.0)	25 (25.0)
Week 4	102	8.140	6.252	6.912, 9.368	102	−49.41	34.29	−56.15, −42.68	102	57 (55.9)	28 (27.5)
Week 8	103	8.600	6.862	7.259, 9.941	103	−46.10	41.38	−54.19, −38.01	103	57 (55.3)	27 (26.2)
Week 12	101	7.476	5.833	6.324, 8.627	101	−53.44	34.81	−60.31, −46.57	101	61 (60.4)	34 (33.7)
Week 16	100	7.787	6.532	6.491, 9.083	100	−51.76	37.87	−59.27, −44.24	100	56 (56.0)	33 (33.0)
Week 20	98	7.095	5.665	5.960, 8.231	98	−55.37	33.81	−62.15, −48.59	98	62 (63.3)	32 (32.7)
Week 24	95	6.888	5.845	5.697, 8.079	95	−57.41	34.48	−64.43, −50.39	95	65 (68.4)	35 (36.8)
Week 28	94	6.821	6.356	5.519, 8.123	94	−58.04	37.48	−65.71, −50.36	94	68 (72.3)	39 (41.5)
EOT	106	7.608	6.679	6.322, 8.895	106	−52.71	40.27	−60.47, −44.96	106	70 (66.0)	39 (36.8)

プラセボ開始群の Baseline 値：プラセボ投与 4 週後又は第 2 部切替え前観察のデータ
0.5%開始群の Baseline 値：投与開始日のデータ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-30，表 11-31，表 11-32

2.7.6.6.5.4.3 IGA スコア実測値の被験者分布

第 2 部有効性解析対象集団の IGA スコア実測値の度数集計を表 2.7.6.6-20 に示した。

プラセボ開始群及び 0.5%開始群共に JTE-052 軟膏 0.5%の塗布期間中, IGA スコアの改善効果は持続した。

表 2.7.6.6-20　　IGA スコア実測値の度数集計（QBA4-1，第 2 部有効性解析対象集団）

評価時期	例数	症状なし	ほぼ症状なし	軽症	中等症	重症	最重症
プラセボ開始群							
Screening	48	0	0	0	41 (85.4)	7 (14.6)	0
Week 0	48	0	2 (4.2)	5 (10.4)	16 (33.3)	25 (52.1)	0
Baseline	48	0	2 (4.2)	5 (10.4)	16 (33.3)	25 (52.1)	0
Week 4	47	0	5 (10.6)	12 (25.5)	23 (48.9)	6 (12.8)	1 (2.1)
Week 8	47	0	7 (14.9)	16 (34.0)	20 (42.6)	4 (8.5)	0
Week 12	45	1 (2.2)	5 (11.1)	18 (40.0)	18 (40.0)	3 (6.7)	0
Week 16	43	0	10 (23.3)	13 (30.2)	17 (39.5)	3 (7.0)	0
Week 20	42	0	7 (16.7)	17 (40.5)	16 (38.1)	2 (4.8)	0
Week 24	42	0	8 (19.0)	18 (42.9)	13 (31.0)	3 (7.1)	0
EOT	48	0	8 (16.7)	18 (37.5)	17 (35.4)	5 (10.4)	0
0.5%開始群							
Screening	106	0	0	0	80 (75.5)	26 (24.5)	0
Week 0	106	0	0	0	73 (68.9)	33 (31.1)	0
Baseline	106	0	0	0	73 (68.9)	33 (31.1)	0
Week 1	106	0	2 (1.9)	16 (15.1)	69 (65.1)	19 (17.9)	0
Week 2	102	0	3 (2.9)	36 (35.3)	49 (48.0)	14 (13.7)	0
Week 3	100	0	11 (11.0)	37 (37.0)	41 (41.0)	11 (11.0)	0
Week 4	102	1 (1.0)	10 (9.8)	40 (39.2)	38 (37.3)	13 (12.7)	0
Week 8	103	2 (1.9)	10 (9.7)	33 (32.0)	42 (40.8)	16 (15.5)	0
Week 12	101	1 (1.0)	14 (13.9)	35 (34.7)	43 (42.6)	8 (7.9)	0
Week 16	100	2 (2.0)	13 (13.0)	34 (34.0)	43 (43.0)	7 (7.0)	1 (1.0)
Week 20	98	2 (2.0)	12 (12.2)	36 (36.7)	42 (42.9)	6 (6.1)	0
Week 24	95	2 (2.1)	13 (13.7)	30 (31.6)	45 (47.4)	5 (5.3)	0
Week 28	94	3 (3.2)	17 (18.1)	29 (30.9)	37 (39.4)	8 (8.5)	0
EOT	106	3 (2.8)	17 (16.0)	32 (30.2)	44 (41.5)	10 (9.4)	0

例数（%）
プラセボ開始群の Baseline 値：プラセボ投与 4 週後又は第 2 部切替え前観察のデータ
0.5%開始群の Baseline 値：投与開始日のデータ
Source：CTD5.3.5.1-2 14.3.3.1

2.7.6.6.5.4.4 IGA（顔面及び頸部）スコア実測値の被験者分布

第 2 部有効性解析対象集団の IGA（顔面及び頸部）スコア実測値の度数集計を表 2.7.6.6-21 に示した。

プラセボ開始群及び 0.5%開始群共に JTE-052 軟膏 0.5%の塗布期間中，IGA（顔面及び頸部）スコアの改善効果は持続した。

表 2.7.6.6-21　　IGA（顔面及び頸部）スコア実測値の度数集計
（QBA4-1，第 2 部有効性解析対象集団）

評価時期	例数	症状なし	ほぼ症状なし	軽症	中等症	重症	最重症
プラセボ開始群							
Screening	48	2 (4.2)	0	10 (20.8)	29 (60.4)	7 (14.6)	0
Week 0	48	2 (4.2)	4 (8.3)	6 (12.5)	17 (35.4)	19 (39.6)	0
Baseline	48	2 (4.2)	4 (8.3)	6 (12.5)	17 (35.4)	19 (39.6)	0
Week 4	47	4 (8.5)	5 (10.6)	16 (34.0)	18 (38.3)	3 (6.4)	1 (2.1)
Week 8	47	8 (17.0)	6 (12.8)	17 (36.2)	12 (25.5)	4 (8.5)	0
Week 12	45	7 (15.6)	9 (20.0)	18 (40.0)	9 (20.0)	2 (4.4)	0
Week 16	43	9 (20.9)	8 (18.6)	16 (37.2)	8 (18.6)	2 (4.7)	0
Week 20	42	8 (19.0)	5 (11.9)	20 (47.6)	7 (16.7)	2 (4.8)	0
Week 24	42	7 (16.7)	6 (14.3)	19 (45.2)	9 (21.4)	1 (2.4)	0
EOT	48	8 (16.7)	6 (12.5)	19 (39.6)	12 (25.0)	3 (6.3)	0
0.5%開始群							
Screening	106	3 (2.8)	0	19 (17.9)	60 (56.6)	24 (22.6)	0
Week 0	106	5 (4.7)	0	10 (9.4)	64 (60.4)	27 (25.5)	0
Baseline	106	5 (4.7)	0	10 (9.4)	64 (60.4)	27 (25.5)	0
Week 1	106	7 (6.6)	4 (3.8)	25 (23.6)	57 (53.8)	13 (12.3)	0
Week 2	102	9 (8.8)	6 (5.9)	35 (34.3)	46 (45.1)	6 (5.9)	0
Week 3	100	10 (10.0)	14 (14.0)	36 (36.0)	35 (35.0)	5 (5.0)	0
Week 4	102	16 (15.7)	14 (13.7)	36 (35.3)	32 (31.4)	4 (3.9)	0
Week 8	103	15 (14.6)	12 (11.7)	42 (40.8)	23 (22.3)	11 (10.7)	0
Week 12	101	20 (19.8)	11 (10.9)	43 (42.6)	23 (22.8)	4 (4.0)	0
Week 16	100	17 (17.0)	15 (15.0)	36 (36.0)	26 (26.0)	6 (6.0)	0
Week 20	98	18 (18.4)	16 (16.3)	39 (39.8)	22 (22.4)	3 (3.1)	0
Week 24	95	15 (15.8)	19 (20.0)	35 (36.8)	21 (22.1)	5 (5.3)	0
Week 28	94	21 (22.3)	16 (17.0)	29 (30.9)	20 (21.3)	8 (8.5)	0
EOT	106	21 (19.8)	17 (16.0)	33 (31.1)	24 (22.6)	11 (10.4)	0

例数（%）
プラセボ開始群の Baseline 値：プラセボ投与 4 週後又は第 2 部切替え前観察のデータ
0.5%開始群の Baseline 値：投与開始日のデータ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-33

2.7.6.6.5.4.5 24 時間 NRS スコアの推移

第 2 部有効性解析対象集団の 24 時間 NRS スコア変化量の推移図を図 2.7.6.6-6 に示した。なお，第 1 部で収集された日中の NRS スコアと夜間の NRS スコアについては，各観察日の直前の値を平均して当該観察日の 24 時間 NRS スコアとした。

プラセボ開始群の 24 時間 NRS スコアは，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，Week 4 で低下し，その後 Week 24 まで同程度の値で推移した。また，0.5%開始群の 24 時間 NRS スコアは，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，Week 2 まで経時的に低下し，その後 Week 28 まで同程度の値で推移した。

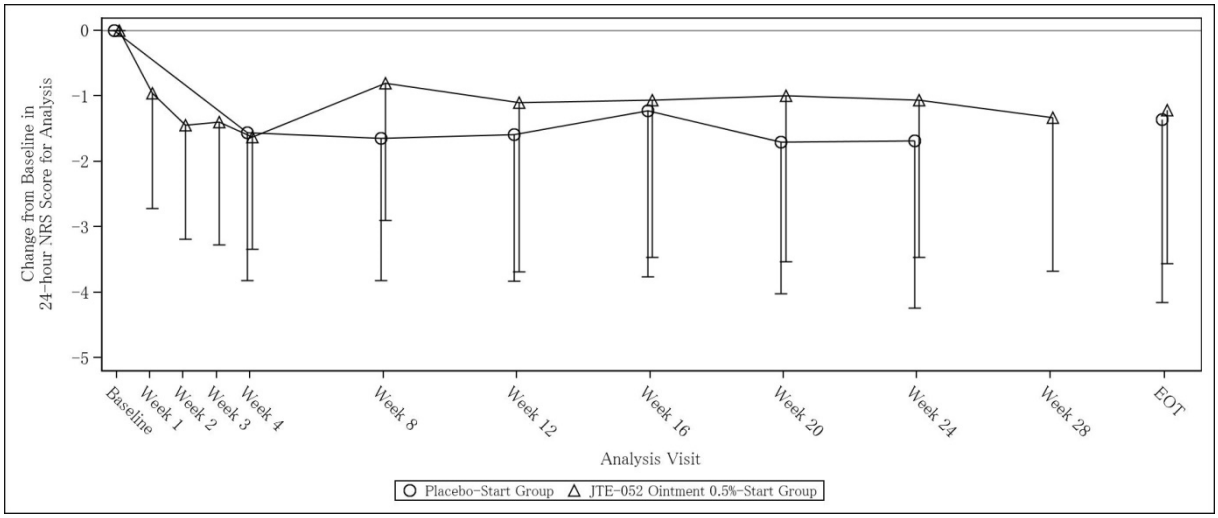


図 2.7.6.6-6　　24 時間 NRS スコア変化量の推移図（QBA4-1，第 2 部有効性解析対象集団）

平均値－標準偏差
プラセボ開始群の Baseline 値 : 第 2 部の治験薬投与開始前 3 日間の夜間及び日中 NRS スコアの平均値
0.5%開始群の Baseline 値 : 第 1 部の治験薬投与開始前 3 日間の夜間及び日中 NRS スコアの平均値
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-10

2.7.6.6.5.4.6 炎症を伴う皮疹の%BSA の推移

第 2 部有効性解析対象集団のプラセボ開始群の炎症を伴う皮疹の%BSA は，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，Week 8 まで経時的に低下し，その後 Week 24 まで同程度の値で推移した。0.5%開始群の炎症を伴う皮疹の%BSA は, JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後, Week 4 まで経時的に低下し，その後 Week 28 まで同程度の値で推移した。

2.7.6.6.5.4.7 Skindex-16 スコア

第 2 部有効性解析対象集団の Skindex-16 スコアの記述統計量を表 2.7.6.6-22 に示した。

プラセボ開始群の Skindex-16 総合スコア実測値の Baseline 値は 55.60 であった。JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，Skindex-16 総合スコア実測値は低下し，Week 8 で 32.23 であった。その後，同程度の値で推移し，EOT で 30.01 であった。

0.5%開始群の Skindex-16 総合スコア実測値の Baseline 値は 49.60 であった。JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，Skindex-16 総合スコア実測値は低下し，Week 4 で 31.41 であった。その後，同程度の値で推移し，EOT で 30.96 であった。

プラセボ開始群の Skindex-16 の症状スコア，感情スコア及び機能スコアの実測値の Baseline 値は，それぞれ 61.55，67.56 及び 34.10 であった。EOT の Skindex-16 の症状スコア，感情スコア及び機能スコアの実測値は，それぞれ 33.77，38.44 及び 15.21 であった。

0.5%開始群の Skindex-16 の症状スコア，感情スコア及び機能スコアの実測値の Baseline 値は，それぞれ 53.57，64.08 及び 26.16 であった。EOT の Skindex-16 の症状スコア，感情スコア及び機能スコアの実測値は，それぞれ 33.73，39.03 及び 17.46 であった。

表 2.7.6.6-22　　Skindex-16 スコアの記述統計量（QBA4-1，第 2 部有効性解析対象集団）

スケール	評価時期	例数	実測値			変化量		
			Mean	SD	95%CI	Mean	SD	95%CI
プラセボ開始群								
総合	Week 0	48	55.60	20.72	49.58, 61.62	--	--	--
	Baseline	48	55.60	20.72	49.58, 61.62	0.00	0.00	--, --
	Week 8	47	32.23	22.33	25.67, 38.78	−23.18	18.26	−28.54, −17.82
	Week 24	42	28.08	18.41	22.34, 33.81	−26.51	23.55	−33.85, −19.17
	EOT	48	30.01	21.14	23.88, 36.15	−25.59	24.28	−32.64, −18.53
症状	Week 0	48	61.55	26.54	53.84, 69.25	--	--	--
	Baseline	48	61.55	26.54	53.84, 69.25	0.00	0.00	--, --
	Week 8	47	34.04	24.18	26.94, 41.14	−26.77	22.58	−33.40, −20.14
	Week 24	42	30.06	19.62	23.95, 36.17	−28.08	31.00	−37.74, −18.41
	EOT	48	33.77	24.16	26.75, 40.78	−27.78	32.52	−37.22, −18.34
感情	Week 0	48	67.56	22.60	61.00, 74.12	--	--	--
	Baseline	48	67.56	22.60	61.00, 74.12	0.00	0.00	--, --
	Week 8	47	40.78	27.28	32.77, 48.79	−26.44	23.01	−33.20, −19.69
	Week 24	42	36.73	24.21	29.19, 44.28	−29.20	25.44	−37.12, −21.27
	EOT	48	38.44	26.94	30.62, 46.26	−29.12	26.91	−36.93, −21.30
機能	Week 0	48	34.10	25.70	26.63, 41.56	--	--	--
	Baseline	48	34.10	25.70	26.63, 41.56	0.00	0.00	--, --
	Week 8	47	18.79	21.10	12.60, 24.99	−15.74	17.76	−20.96, −10.53
	Week 24	42	14.37	17.38	8.95, 19.78	−21.51	23.20	−28.74, −14.28
	EOT	48	15.21	18.26	9.91, 20.51	−18.89	23.06	−25.58, −12.19
0.5%開始群								
総合	Week 0	105	49.60	20.32	45.67, 53.54	--	--	--
	Baseline	105	49.60	20.32	45.67, 53.54	0.00	0.00	--, --
	Week 4	105	31.41	23.05	26.95, 35.87	−18.19	20.65	−22.19, −14.20
	Week 12	100	29.44	22.47	24.98, 33.90	−19.14	20.25	−23.15, −15.12
	Week 28	96	27.56	21.65	23.17, 31.95	−20.67	20.22	−24.77, −16.57
	EOT	105	30.96	23.99	26.32, 35.60	−18.64	20.94	−22.69, −14.59
症状	Week 0	105	53.57	25.12	48.71, 58.43	--	--	--
	Baseline	105	53.57	25.12	48.71, 58.43	0.00	0.00	--, --
	Week 4	105	35.00	26.37	29.90, 40.10	−18.57	28.30	−24.05, −13.09
	Week 12	100	34.50	26.12	29.32, 39.68	−18.33	27.88	−23.87, −12.80
	Week 28	96	30.30	24.20	25.39, 35.20	−22.35	27.29	−27.88, −16.82
	EOT	105	33.73	26.64	28.57, 38.89	−19.84	27.76	−25.21, −14.47
感情	Week 0	105	64.08	23.44	59.55, 68.62	--	--	--
	Baseline	105	64.08	23.44	59.55, 68.62	0.00	0.00	--, --
	Week 4	105	40.23	28.75	34.66, 45.79	−23.85	24.94	−28.68, −19.03
	Week 12	100	37.71	27.72	32.21, 43.21	−25.31	25.06	−30.28, −20.34
	Week 28	96	35.02	26.40	29.67, 40.37	−27.48	24.72	−32.49, −22.47
	EOT	105	39.03	28.80	33.45, 44.60	−25.06	25.23	−29.94, −20.17
機能	Week 0	105	26.16	24.09	21.50, 30.82	--	--	--
	Baseline	105	26.16	24.09	21.50, 30.82	0.00	0.00	--, --
	Week 4	105	16.19	21.68	12.00, 20.39	−9.97	18.00	−13.45, −6.49
	Week 12	100	13.80	19.62	9.91, 17.69	−11.13	18.64	−14.83, −7.43
	Week 28	96	14.93	19.74	10.93, 18.93	−9.79	17.59	−13.36, −6.23
	EOT	105	17.46	21.82	13.24, 21.68	−8.70	18.75	−12.33, −5.07

プラセボ開始群の Baseline 値：プラセボ投与 4 週後又は第 2 部切替え前観察のデータ
0.5%開始群の Baseline 値：投与開始日のデータ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-37，表 11-38，14.3.7.1，14.3.7.2

2.7.6.6.5.4.8 その他の評価項目

その他の評価項目として，TARC，血清総 IgE，好酸球数及び LDH を評価した。

第 2 部有効性解析対象集団の TARC の実測値の記述統計量並びに幾何平均値及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.6-23 に，血清総 IgE の実測値の X-Y プロット Baseline × EOT を図 2.7.6.6-7 に示した。

TARC については，Baseline の幾何平均値は，プラセボ開始群では 1536.3 pg/mL，0.5%開始群では 1138.6 pg/mL であり，EOT の幾何平均値は，プラセボ開始群では 1030.6 pg/mL，0.5%開始群では 1188.2 pg/mL であった。血清総 IgE については，プラセボ開始群及び 0.5%開始群共に，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後に，Baseline と比べて高値を示す被験者が散見された。一方，好酸球数及び LDH に特筆すべき変動は認められなかった。

表 2.7.6.6-23　　TARC の記述統計量（QBA4-1，第 2 部有効性解析対象集団）

評価時期	記述統計量	プラセボ開始群	0.5%開始群
Baseline	例数	48	106
	Geometric Mean	1536.3	1138.6
	[95% CI of Geometric Mean]	[1088.9, 2167.5]	[909.1, 1426.1]
Week 4	例数	--	106
	Geometric Mean	--	1055.2
	[95% CI of Geometric Mean]	--	[829.0, 1343.1]
Week 8	例数	48	--
	Geometric Mean	1031.5	--
	[95% CI of Geometric Mean]	[723.0, 1471.8]	--
Week 12	例数	--	101
	Geometric Mean	--	1112.2
	[95% CI of Geometric Mean]	--	[867.9, 1425.2]
Week 16	例数	43	--
	Geometric Mean	870.9	--
	[95% CI of Geometric Mean]	[624.4, 1214.6]	--
Week 20	例数	--	99
	Geometric Mean	--	1119.8
	[95% CI of Geometric Mean]	--	[865.9, 1448.1]
Week 24	例数	42	--
	Geometric Mean	850.3	--
	[95% CI of Geometric Mean]	[603.6, 1197.8]	--
Week 28	例数	--	96
	Geometric Mean	--	1091.7
	[95% CI of Geometric Mean]	--	[828.0, 1439.4]
EOT	例数	48	106
	Geometric Mean	1030.6	1188.2
	[95% CI of Geometric Mean]	[729.7, 1455.4]	[913.5, 1545.6]

単位：pg/mL
プラセボ開始群の Baseline：プラセボ投与 4 週後又は第 2 部切替え前観察のデータ
0.5%開始群の Baseline：投与開始日のデータ
Source：CTD5.3.5.1-2 14.3.8.1

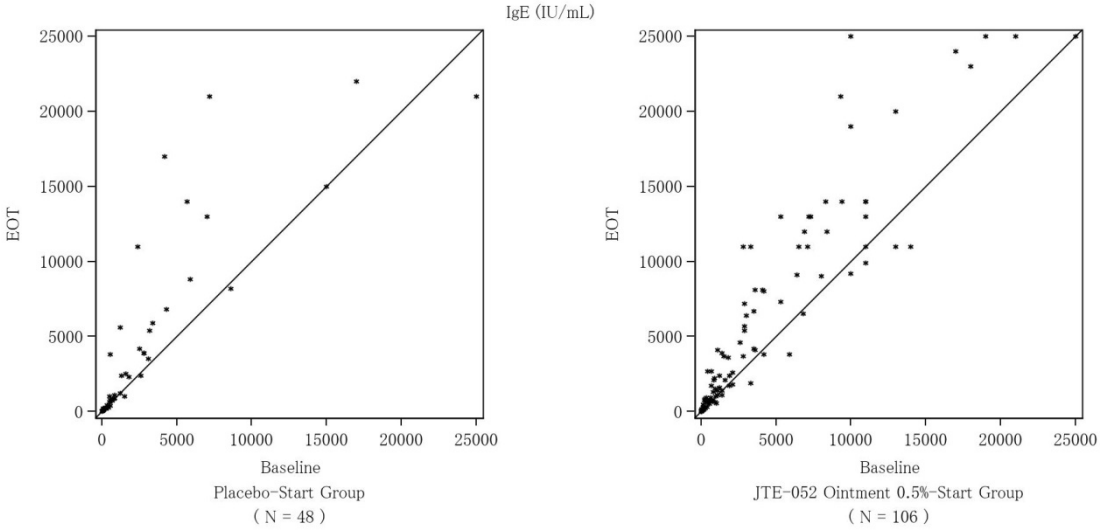


図 2.7.6.6-7　　血清総 IgE 実測値の X-Y プロット（QBA4-1，第 2 部有効性解析対象集団）

Baseline × EOT
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-11

2.7.6.6.6 安全性の評価（第 1 部比較試験）

2.7.6.6.6.1 治験薬が塗布された被験者数，期間及び用量

第 1 部安全性解析対象集団で治験薬が塗布された被験者数及び期間を表 2.7.6.6-24 に，治験薬の塗布量を表 2.7.6.6-25 に，それぞれ示した。

第 1 部比較試験では，治験薬が塗布されたプラセボ群 52 名，JTE-052 軟膏 0.5%群 106 名の計 158 名を第 1 部安全性解析対象集団として採用した。

表 2.7.6.6-24　　治験薬が塗布された被験者数及び期間（QBA4-1 比較試験）

投与群	曝露期間（日）				
	＜7	7≦～＜14	14≦～＜21	21≦～＜28	28≦
プラセボ群（N = 52）	3 (5.8)	13 (25.0)	6 (11.5)	4 (7.7)	26 (50.0)
JTE-052 軟膏 0.5%群（N = 106）	0	5 (4.7)	3 (2.8)	5 (4.7)	93 (87.7)

例数（%）
第 1 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-1

表 2.7.6.6-25　　治験薬の塗布量（QBA4-1 比較試験）

投与群	記述統計量	Visit 間の治験薬塗布量（g）				総塗布量（g）
		Week 0 ～Week 1	Week 1 ～Week 2	Week 2 ～Week 3	Week 3 ～Week 4	
プラセボ群	例数 Mean ± SD	51 42.5 ± 17.2	37 46.9 ± 16.6	30 47.6 ± 13.9	29 49.7 ± 16.1	52 130.3 ± 75.3
JTE-052 軟膏 0.5%群	例数 Mean ± SD	105 43.2 ± 16.3	102 46.1 ± 16.6	98 46.1 ± 16.2	98 47.7 ± 16.9	106 173.9 ± 64.7

第 1 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-2

2.7.6.6.6.2 有害事象

2.7.6.6.6.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.6-26 に示した。

第 1 部で死亡，他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象はプラセボ群で 52 名中 6 名（11.5%）に，JTE-052 軟膏 0.5%群で 106 名中 23 名（21.7%）に認められた。高度と判定された有害事象はなかった。副作用はプラセボ群で 52 名中 1 名（1.9%）に，JTE-052 軟膏 0.5%群で 106 名中 5 名（4.7%）に認められた。

表 2.7.6.6-26　　有害事象の要約（QBA4-1 比較試験）

項目	プラセボ群（N = 52）	JTE-052 軟膏 0.5%群（N = 106）
有害事象発現例数	6 (11.5)	23 (21.7)
高度な有害事象	0	0
副作用発現例数	1 (1.9)	5 (4.7)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
重篤な副作用	0	0
有害事象による中止	0	0

例数（%）
第 1 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-5

2.7.6.6.6.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象発現例数及び発現件数を表 2.7.6.6-27 に示した。

有害事象はプラセボ群で52名中6名（11.5%）に8件, JTE-052軟膏0.5%群で106名中23名（21.7%）に 34 件認められた。

表 2.7.6.6-27　　有害事象発現例数及び発現件数（QBA4-1 比較試験）

有害事象名 （MedDRA/J V.19.1） SOC/PT	プラセボ群 （N = 52）		JTE-052 軟膏 0.5%群 （N = 106）	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計	8	6 (11.5)	34	23 (21.7)
胃腸障害	0	0	6	4 (3.8)
腹痛			1	1 (0.9)
上腹部痛			1	1 (0.9)
齲歯			2	2 (1.9)
下痢			1	1 (0.9)
悪心			1	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	1 (1.9)	4	4 (3.8)
適用部位ざ瘡			1	1 (0.9)
適用部位そう痒感	1	1 (1.9)		
適用部位発疹			1	1 (0.9)
発熱	1	1 (1.9)	2	2 (1.9)
感染症および寄生虫症	4	4 (7.7)	17	13 (12.3)
適用部位毛包炎	1	1 (1.9)	1	1 (0.9)
胃腸炎	1	1 (1.9)		
単純ヘルペス			1	1 (0.9)
麦粒腫			1	1 (0.9)
カポジ水痘様発疹			2	2 (1.9)
鼻咽頭炎	2	2 (3.8)	6	6 (5.7)
皮膚感染			2	1 (0.9)
扁桃炎			2	1 (0.9)
細菌性膣炎			1	1 (0.9)
外陰部炎			1	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1	1 (0.9)
擦過傷			1	1 (0.9)
臨床検査	1	1 (1.9)	4	4 (3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1	1 (0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加			1	1 (0.9)
尿中ブドウ糖陽性	1	1 (1.9)	1	1 (0.9)
尿中ケトン体陽性			1	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1	1 (0.9)
アクロコルドン			1	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (1.9)	1	1 (0.9)
ざ瘡			1	1 (0.9)
中毒性皮疹	1	1 (1.9)		

第 1 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-7

2.7.6.6.6.2.3 比較的頻度の高い有害事象

発現頻度順の有害事象発現例数を表 2.7.6.6-28 に示した。

プラセボ群で 2 名以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎が 2 名（3.8%）であった。JTE-052 軟膏 0.5%群で 2 名以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎が 6 名（5.7%），齲歯，カポジ水痘様発疹，発熱がそれぞれ 2 名（1.9%）であった。

表 2.7.6.6-28　　発現頻度順の有害事象（QBA4-1 比較試験）

有害事象名 （MedDRA/J V.19.1） PT	プラセボ群 （N = 52）	JTE-052 軟膏 0.5%群 （N = 106）
鼻咽頭炎	2 (3.8)	6 (5.7)
齲歯	0	2 (1.9)
カポジ水痘様発疹	0	2 (1.9)
発熱	1 (1.9)	2 (1.9)
腹痛	0	1 (0.9)
上腹部痛	0	1 (0.9)
ざ瘡	0	1 (0.9)
アクロコルドン	0	1 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
適用部位ざ瘡	0	1 (0.9)
適用部位毛包炎	1 (1.9)	1 (0.9)
適用部位発疹	0	1 (0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.9)
下痢	0	1 (0.9)
擦過傷	0	1 (0.9)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.9)	1 (0.9)
単純ヘルペス	0	1 (0.9)
麦粒腫	0	1 (0.9)
悪心	0	1 (0.9)
皮膚感染	0	1 (0.9)
扁桃炎	0	1 (0.9)
尿中ケトン体陽性	0	1 (0.9)
細菌性膣炎	0	1 (0.9)
外陰部炎	0	1 (0.9)
適用部位そう痒感	1 (1.9)	0
胃腸炎	1 (1.9)	0
中毒性皮疹	1 (1.9)	0

例数（%）
第 1 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-8

2.7.6.6.6.2.4 有害事象の重症度

高度と判定された有害事象はなかった。中等度の有害事象は，プラセボ群で中毒性皮疹が 1 名（1.9%），JTE-052 軟膏 0.5%群でカポジ水痘様発疹，尿中ブドウ糖陽性がそれぞれ 1 名（0.9%）であった。これら以外の有害事象はすべて軽度であった。

2.7.6.6.6.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.6-29 に示した。

副作用はプラセボ群で 1 名（1.9%）に 2 件，JTE-052 軟膏 0.5%群で 5 名（4.7%）に 5 件認められた。2 名以上に認められた副作用はいずれの投与群にもなかった。

高度と判定された副作用はなかった。中等度の副作用は JTE-052 軟膏 0.5%群でカポジ水痘様発疹が 1 名（0.9%）であった。これ以外の副作用はすべて軽度であった。

表 2.7.6.6-29　　副作用の発現例数及び発現件数（QBA4-1 比較試験）

副作用名 （MedDRA/J V.19.1） SOC/PT	プラセボ群 （N = 52）		JTE-052 軟膏 0.5%群 （N = 106）	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計	2	1 (1.9)	5	5 (4.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (1.9)	1	1 (0.9)
適用部位そう痒感	1	1 (1.9)		
適用部位発疹			1	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	1	1 (1.9)	4	4 (3.8)
適用部位毛包炎	1	1 (1.9)	1	1 (0.9)
単純ヘルペス			1	1 (0.9)
麦粒腫			1	1 (0.9)
カポジ水痘様発疹			1	1 (0.9)

第 1 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-9

2.7.6.6.6.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

第 1 部比較試験において，死亡，他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.6.6.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.6-30 に示した。

JTE-052 軟膏 0.5%群で 5%以上の被験者に異常値を認めた臨床検査項目は，尿潜血増加が 10 名（9.4%），好酸球増加が 9 名（8.5%），CK 増加が 6 名（5.7%），CRP 定量増加が 6 名（5.7%）であった。なお，プラセボ群で 5%以上の被験者に異常値を認めた臨床検査項目は，好酸球増加が 5 名（9.6%），ALT 増加が 3 名（5.8%），LDH 増加が 3 名（5.8%）であった。

また，血液学的検査値，血液生化学的検査値及び尿検査定性値の推移に，臨床上問題となる変動はいずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.6.6-30　　臨床検査異常値の発現例数（QBA4-1 比較試験）

項目	方向	プラセボ群（N = 52）		JTE-052 軟膏 0.5%群（N = 106）	
		例数	%	例数	%
白血球数	増加	1	1.9	3	2.8
好酸球	増加	5	9.6	9	8.5
リンパ球	減少	1	1.9	2	1.9
血小板数	減少	0	0.0	1	0.9
AST	増加	1	1.9	3	2.8
ALT	増加	3	5.8	3	2.8
LDH	増加	3	5.8	3	2.8
総ビリルビン	増加	1	1.9	1	0.9
直接ビリルビン	増加	1	1.9	1	0.9
CK	増加	2	3.8	6	5.7
CRP 定量	増加	1	1.9	6	5.7
尿タンパク定性	増加	0	0.0	1	0.9
尿糖定性	増加	1	1.9	2	1.9
尿潜血	増加	2	3.8	10	9.4
尿中ケトン体定性	増加	0	0.0	2	1.9

第 1 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-15

2.7.6.6.6.4 バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温）

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したバイタルサイン異常値の発現例数を表 2.7.6.6-31 に示した。

各投与群で 2%以上の被験者に異常値を認めたバイタルサイン項目はなかった。

また，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温の推移に，臨床上問題となる変動はいずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.6.6-31　　バイタルサイン異常値の発現例数（QBA4-1 比較試験）

項目	方向	プラセボ群（N = 52）		JTE-052 軟膏 0.5%群（N = 106）	
		例数	%	例数	%
収縮期血圧	減少	0	0.0	2	1.9
拡張期血圧	増加	1	1.9	0	0.0
拡張期血圧	減少	0	0.0	1	0.9
体温	減少	0	0.0	1	0.9

第 1 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-17

2.7.6.6.7 安全性の評価（第 2 部継続長期投与試験）

2.7.6.6.7.1 治験薬が塗布された被験者数，期間及び用量

第 2 部安全性解析対象集団で JTE-052 軟膏 0.5%が塗布された被験者数及び期間を表 2.7.6.6-32

に，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布量及び塗布日数を表 2.7.6.6-33 に，それぞれ示した。

第 2 部継続長期投与試験では，JTE-052 軟膏 0.5%が塗布されたプラセボ開始群 48 名，0.5%開始群 106 名の計 154 名を第 2 部安全性解析対象集団として採用した。第 2 部の 0.5%開始群は第 1 部を含めた期間の安全性を評価した。

表 2.7.6.6-32　　JTE-052 軟膏 0.5%が塗布された被験者数及び期間（QBA4-1 継続長期投与試験）

投与群	曝露期間						
	Week 0 ～Week 1	Week 1 ～Week 2	Week 2 ～Week 4	Week 4 ～Week 8	Week 8 ～Week 16	Week 16 ～Week 24	Week 24 ～Week 28
プラセボ 開始群 （N = 48）	0	0	1 (2.1)	3 (6.3)	3 (6.3)	41 (85.4)	--
0.5% 開始群 （N = 106）	0	0	1 (0.9)	2 (1.9)	6 (5.7)	7 (6.6)	90 (84.9)

例数（%）
第 2 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-3

表 2.7.6.6-33　　JTE-052 軟膏 0.5%の塗布量及び塗布日数（QBA4-1 継続長期投与試験）

投与群	記述統計量	塗布量（g）	塗布日数（日）
プラセボ開始群	例数 Mean ± SD	48 845.6 ± 414.9	48 149.3 ± 39.2
0.5%開始群	例数 Mean ± SD	106 1010.8 ± 445.0	106 180.2 ± 37.8

第 2 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-4

2.7.6.6.7.2 有害事象

第 2 部継続長期投与試験に移行した被験者において，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布期間中に認められた有害事象を第 2 部継続長期投与試験の有害事象とした。

2.7.6.6.7.2.1 有害事象の簡潔な要約

第 2 部安全性解析対象集団の有害事象の要約を表 2.7.6.6-34 に示した。

死亡及び他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 0.5%開始群で 106 名中 1 名（0.9%）に認められた。有害事象はプラセボ開始群で 48 名中 24 名（50.0%）に，0.5%開始群で 106 名中 54 名（50.9%）に認められた。高度と判定された有害事象はなかった。副作用はプラセボ開始群で 48 名中 2 名（4.2%）に，0.5%開始群で 106 名中 7 名（6.6%）に認められた。

表 2.7.6.6-34　　有害事象の要約（QBA4-1 継続長期投与試験）

項目	プラセボ開始群 （N = 48）	0.5%開始群 （N = 106）
有害事象発現例数	24 (50.0)	54 (50.9)
高度な有害事象	0	0
副作用発現例数	2 (4.2)	7 (6.6)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
重篤な副作用	0	0
有害事象による中止	0	1 (0.9)

例数（%）
第 2 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-6

2.7.6.6.7.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

第 2 部安全性解析対象集団の有害事象発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.6-1 に示した。

有害事象はプラセボ開始群で 48 名中 24 名（50.0%）に 39 件, 0.5%開始群で 106 名中 54 名（50.9%）に 140 件，合計で 154 名中 78 名（50.6%）に 179 件認められた。

合計で 5%以上に認められた器官別大分類別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 58 名（37.7%）に 98 件，「皮膚および皮下組織障害」が 13 名（8.4%）に 15 件，「胃腸障害」及び「臨床検査」がそれぞれ 10 名（6.5%）に 12 件であった。

2.7.6.6.7.2.3 比較的頻度の高い有害事象

発現頻度順の有害事象発現例数（いずれかの投与群で 2 名以上）を表 2.7.6.6-35 に示した。

プラセボ開始群で 2 名以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎が 6 名（12.5%），発熱，蕁麻疹及び接触皮膚炎がそれぞれ 2 名（4.2%）であった。0.5%開始群で 2 名以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎が 24 名（22.6%），カポジ水痘様発疹が 6 名（5.7%），ざ瘡，齲歯及び爪囲炎がそれぞれ 4 名（3.8%），適用部位毛包炎及び靭帯捻挫がそれぞれ 3 名（2.8%），発熱，アレルギー性結膜炎，単純ヘルペス，下腹部痛，適用部位ざ瘡，適用部位蜂巣炎，咳嗽，擦過傷，麦粒腫，皮膚感染及び変形性脊椎症がそれぞれ 2 名（1.9%）であった。また，合計で 2%以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎が 30 名（19.5%），カポジ水痘様発疹が 6 名（3.9%），ざ瘡が 5 名（3.2%），齲歯，爪囲炎及び発熱がそれぞれ 4 名（2.6%）であった。

表 2.7.6.6-35　　発現頻度順の有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上）
（QBA4-1 継続長期投与試験）

有害事象名 （MedDRA/J V.19.1） PT	プラセボ開始群 （N = 48）	0.5%開始群 （N = 106）	合計 （N = 154）
鼻咽頭炎	6 (12.5)	24 (22.6)	30 (19.5)
カポジ水痘様発疹	0	6 (5.7)	6 (3.9)
ざ瘡	1 (2.1)	4 (3.8)	5 (3.2)
齲歯	0	4 (3.8)	4 (2.6)
爪囲炎	0	4 (3.8)	4 (2.6)
発熱	2 (4.2)	2 (1.9)	4 (2.6)
適用部位毛包炎	0	3 (2.8)	3 (1.9)
アレルギー性結膜炎	1 (2.1)	2 (1.9)	3 (1.9)
接触皮膚炎	2 (4.2)	1 (0.9)	3 (1.9)
単純ヘルペス	1 (2.1)	2 (1.9)	3 (1.9)
靭帯捻挫	0	3 (2.8)	3 (1.9)
下腹部痛	0	2 (1.9)	2 (1.3)
適用部位ざ瘡	0	2 (1.9)	2 (1.3)
適用部位蜂巣炎	0	2 (1.9)	2 (1.3)
咳嗽	0	2 (1.9)	2 (1.3)
擦過傷	0	2 (1.9)	2 (1.3)
麦粒腫	0	2 (1.9)	2 (1.3)
皮膚感染	0	2 (1.9)	2 (1.3)
変形性脊椎症	0	2 (1.9)	2 (1.3)
蕁麻疹	2 (4.2)	0	2 (1.3)

例数（%）
第 2 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-11

2.7.6.6.7.2.4 有害事象の重症度

高度と判定された有害事象はなかった。中等度の有害事象はプラセボ開始群で 3 名（6.3%）に 3 件，0.5%開始群で 7 名（6.6%）に 13 件，合計で 10 名（6.5%）に 16 件であった。これら以外の有害事象はすべて軽度であった。プラセボ開始群で 2 名以上に認められた中等度の有害事象はなく，0.5%開始群で 2 名以上に認められた中等度の有害事象は，3 名（2.8%）に認められたカポジ水痘様発疹であった。

2.7.6.6.7.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

第 2 部安全性解析対象集団の副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.6-36 に示した。

副作用は，プラセボ開始群で 2 名（4.2%）に 2 件，0.5%開始群で 7 名（6.6%）に 12 件，合計で 9 名（5.8%）に 14 件認められた。

高度と判定された副作用はなかった。プラセボ開始群で認められた副作用はすべて軽度であった。0.5%開始群で認められた中等度の副作用は，カポジ水痘様発疹が 3 名（2.8%），薬剤逆説反応及び血中乳酸脱水素酵素増加がそれぞれ 1 名（0.9%）であった。これら以外の副作用はすべて軽度であった。

表 2.7.6.6-36　　副作用の発現例数及び発現件数（QBA4-1 継続長期投与試験）

副作用名（MedDRA/J V.19.1）SOC/PT	プラセボ開始群（N = 48）		0.5%開始群（N = 106）		合計（N = 154）	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計	2	2 (4.2)	12	7 (6.6)	14	9 (5.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	3	1 (0.9)	3	1 (0.6)
適用部位ざ瘡			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
適用部位発疹			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
薬剤逆説反応			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	0	0	6	6 (5.7)	6	6 (3.9)
適用部位毛包炎			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
単純ヘルペス			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
麦粒腫			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
カポジ水痘様発疹			3	3 (2.8)	3	3 (1.9)
臨床検査	1	1 (2.1)	1	1 (0.9)	2	2 (1.3)
血中乳酸脱水素酵素増加			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
好酸球数増加	1	1 (2.1)			1	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (2.1)	2	1 (0.9)	3	2 (1.3)
ざ瘡様皮膚炎			2	1 (0.9)	2	1 (0.6)
蕁麻疹	1	1 (2.1)			1	1 (0.6)

第 2 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-12

2.7.6.6.7.2.6 有害事象及び副作用の発現時期

第 2 部安全性解析対象集団の有害事象及び副作用は共に，発現時期に偏りは認められなかった。また，長期投与により発現率が増加した副作用はなかった。

2.7.6.6.7.2.7 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

第 2 部継続長期投与試験の他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.6-37 に示した。

死亡及び他の重篤な有害事象は認められなかった。

他の重要な有害事象が 0.5%開始群の 1 名（0.9%）に 2 件（血中乳酸脱水素酵素増加及び薬剤逆説反応）認められた。これらの有害事象は，重症度はいずれも中等度であった。また，いずれも重要な副作用と判断された。これらの重要な副作用は無処置又は適切な治療により回復又は軽快した。

表 2.7.6.6-37　　他の重要な有害事象一覧表（QBA4-1 継続長期投与試験）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.19.1）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）	発現部位*
[redacted]（男/32 歳）	0.5%開始群	血中乳酸脱水素酵素増加	141	中等度	関連あり	投与中止	無	回復	85	B
		薬剤逆説反応	113	中等度	関連あり	投与中止	有	軽快	--	A

*：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-13

2.7.6.6.7.3 臨床検査値

第 2 部安全性解析対象集団で，治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.6-38 に示した。

5%以上の被験者に異常値を認めた臨床検査項目は，プラセボ開始群で好酸球増加が 8 名（16.7%），尿潜血増加が 8 名（16.7%），白血球数増加が 6 名（12.5%），リンパ球減少が 5 名（10.4%），CRP 定量増加が 3 名（6.3%），0.5%開始群で好酸球増加が 19 名（17.9%），尿潜血増加が 16 名（15.1%），CRP 定量増加が 12 名（11.3%），CK 増加が 10 名（9.4%），白血球数増加が 8 名（7.5%），リンパ球減少が 7 名（6.6%），ALT 増加が 7 名（6.6%），LDH 増加が 6 名（5.7%）であった。好酸球はアトピー性皮膚炎患者で変動しやすい項目であると考えられた。尿潜血増加が認められた被験者のうち女性は，プラセボ開始群では 6 名，0.5%開始群では 14 名であった。

また，血液学的検査値，血液生化学的検査値及び尿検査定性値の推移に，臨床上問題となる変動はいずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.6.6-38　　臨床検査異常値の発現例数（QBA4-1 継続長期投与試験）

項目	方向	プラセボ開始群（N = 48）		0.5%開始群（N = 106）	
		例数	%	例数	%
白血球数	増加	6	12.5	8	7.5
	減少	0	0.0	2	1.9
好中球	減少	0	0.0	1	0.9
好酸球	増加	8	16.7	19	17.9
リンパ球	減少	5	10.4	7	6.6
血小板数	増加	0	0.0	3	2.8
	減少	0	0.0	1	0.9
AST	増加	0	0.0	4	3.8
ALT	増加	1	2.1	7	6.6
LDH	増加	1	2.1	6	5.7
総コレステロール	増加	0	0.0	1	0.9
総ビリルビン	増加	0	0.0	1	0.9
直接ビリルビン	増加	0	0.0	1	0.9
γ-GTP	増加	1	2.1	1	0.9
CK	増加	2	4.2	10	9.4
CRP 定量	増加	3	6.3	12	11.3
尿タンパク定性	増加	0	0.0	2	1.9
尿糖定性	増加	0	0.0	2	1.9
尿潜血	増加	8	16.7	16	15.1
尿中ケトン体定性	増加	0	0.0	2	1.9

第 2 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-16

2.7.6.6.7.4 バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温）

第 2 部安全性解析対象集団で，治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したバイタルサイン異常値の発現例数を表 2.7.6.6-39 に示した。

2%以上の被験者に異常値を認めたバイタルサイン項目は，プラセボ開始群で体温減少が 4 名

（8.3%），0.5%開始群で収縮期血圧減少及び体温減少がそれぞれ 3 名（2.8%）であった。

また，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.6-39　　バイタルサイン異常値の発現例数（QBA4-1 継続長期投与試験）

項目	方向	プラセボ開始群（N = 48）		0.5%開始群（N = 106）	
		例数	%	例数	%
収縮期血圧	減少	0	0.0	3	2.8
拡張期血圧	増加	0	0.0	1	0.9
拡張期血圧	減少	0	0.0	1	0.9
体温	減少	4	8.3	3	2.8

第 2 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-18

2.7.6.6.8 薬物動態

2.7.6.6.8.1 JTE-052 の血漿中濃度（第 1 部比較試験）

第 1 部安全性解析対象集団で，JTE-052 の血漿中濃度が検出された被験者数を表 2.7.6.6-40 に，JTE-052 の血漿中濃度の記述統計量を表 2.7.6.6-41 に，投与後経過時間に対する JTE-052 の血漿中濃度の散布図を図 2.7.6.6-8 に，それぞれ示した。

JTE-052 軟膏 0.5%群の JTE-052 の血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）が検出された被験者は，Week 2 で 100 名中 15 名（15.0%），Week 4 で 98 名中 8 名（8.2%），第 2 部切替え前で 8 名中 5 名（62.5%）であった。JTE-052 軟膏 0.5%群の JTE-052 の血漿中濃度の平均値は，Week 2 で 0.313 ng/mL，Week 4 で 0.192 ng/mL であり，Week 2 と Week 4 に明らかな違いは認められなかった。JTE-052 の血漿中濃度の最大値は，Week 2 で 4.51 ng/mL，Week 4 で 4.33 ng/mL，第 2 部切替え前で 4.00 ng/mL であった。

JTE-052 の全身曝露は低かった。

表 2.7.6.6-40　　JTE-052 の血漿中濃度が検出された被験者数（QBA4-1 比較試験）

投与群	JTE-052 の 血漿中濃度区分	Week 2	Week 4	第 2 部切替え前
JTE-052 軟膏 0.5%群 （N = 106）	例数 ≧1.00 ng/mL ＜1.00 ng/mL	100 15 (15.0) 85 (85.0)	98 8 (8.2) 90 (91.8)	8 5 (62.5) 3 (37.5)

例数（%）
定量下限：1.00 ng/mL
第 1 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-19

表 2.7.6.6-41　　JTE-052 の血漿中濃度（QBA4-1 比較試験）

投与群	項目	Week 2	Week 4	第 2 部切替え前
JTE-052 軟膏 0.5%群 （N = 106）	例数 Mean ± SD Min, Max	100 0.313 ± 0.864 0.00, 4.51	98 0.192 ± 0.705 0.00, 4.33	8 1.38 ± 1.40 0.00, 4.00

単位：ng/mL
薬物濃度が定量下限（1.00 ng/mL）未満である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，各記述統計量を算出した。
第 1 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-20

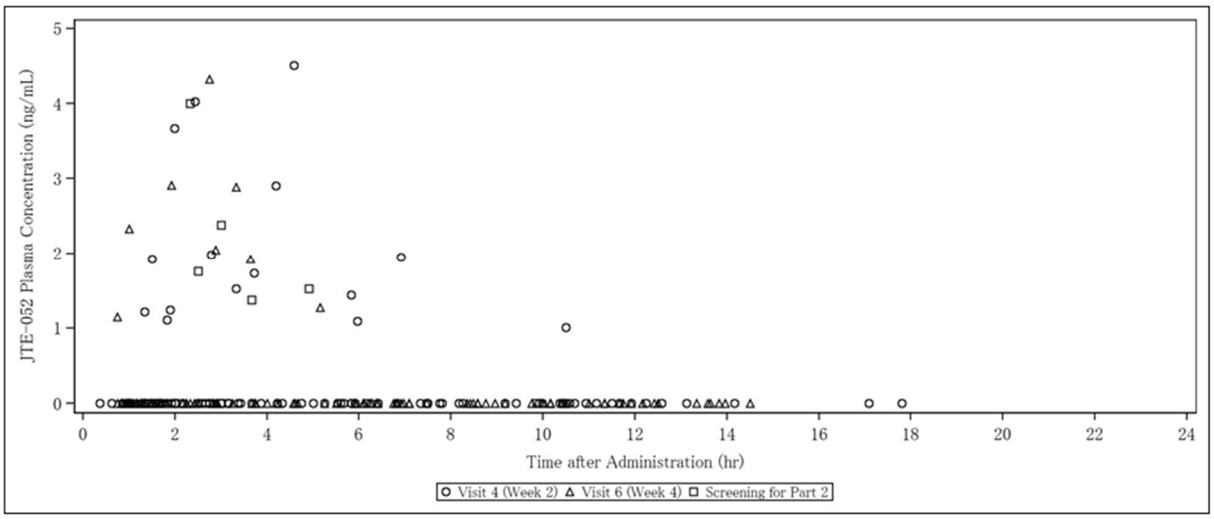


図 2.7.6.6-8　　投与後経過時間に対する JTE-052 の血漿中濃度の散布図（QBA4-1 比較試験）

JTE-052 軟膏 0.5%群，第 1 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 図 12-1

2.7.6.6.8.2 JTE-052 の血漿中濃度（第 2 部継続長期投与試験）

第 2 部安全性解析対象集団で，JTE-052 の血漿中濃度が検出された被験者数を表 2.7.6.6-42 に，JTE-052 の血漿中濃度の記述統計量を表 2.7.6.6-43 に，投与後経過時間に対する JTE-052 の血漿中

濃度の散布図を図 2.7.6.6-9 に，それぞれ示した。

JTE-052 の血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）が検出された被験者は，プラセボ開始群の Week 8 で 48 名中 7 名（14.6%），Week 24 で 44 名中 7 名（15.9%），0.5%開始群の Week 2 で 106 名中 18 名（17.0%），Week 4 で 101 名中 9 名（8.9%），Week 12 で 103 名中 15 名（14.6%），Week 28 で 98 名中 15 名（15.3%）であった。JTE-052 の血漿中濃度の平均値は，プラセボ開始群の Week 8 で 0.444 ng/mL, Week 24 で 0.307 ng/mL, 0.5%開始群の Week 2 で 0.363 ng/mL, Week 4 で 0.203 ng/mL, Week 12 で 0.302 ng/mL，Week 28 で 0.362 ng/mL であった。JTE-052 の血漿中濃度の最大値は，プラセボ開始群の Week 8 で 11.4 ng/mL, Week 24 で 3.49 ng/mL, 0.5%開始群の Week 2 で 4.51 ng/mL, Week 4 で 4.33 ng/mL，Week 12 で 5.95 ng/mL，Week 28 で 9.93 ng/mL であった。なお，各評価時期における JTE-052 の血漿中濃度の最大値を示した被験者は同一の被験者ではなかった。測定時期による明らかな違いは認められなかった。

Week 28 までの投与期間を通して JTE-052 の全身曝露は低かった。

表 2.7.6.6-42　　JTE-052 の血漿中濃度が検出された被験者数（QBA4-1 継続長期投与試験）

プラセボ開始群

投与群	JTE-052 の 血漿中濃度区分	Week 8	Week 24
プラセボ開始群 （N = 48）	例数 ≧1.00 ng/mL ＜1.00 ng/mL	48 7 (14.6) 41 (85.4)	44 7 (15.9) 37 (84.1)

0.5%開始群

投与群	JTE-052 の 血漿中濃度区分	Week 2	Week 4	Week 12	Week 28
0.5%開始群 （N = 106）	例数 ≧1.00 ng/mL ＜1.00 ng/mL	106 18 (17.0) 88 (83.0)	101 9 (8.9) 92 (91.1)	103 15 (14.6) 88 (85.4)	98 15 (15.3) 83 (84.7)

例数（%）
定量下限：1.00 ng/mL
第 2 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-21

表 2.7.6.6-43　　JTE-052 の血漿中濃度の記述統計量（QBA4-1 継続長期投与試験）

プラセボ開始群

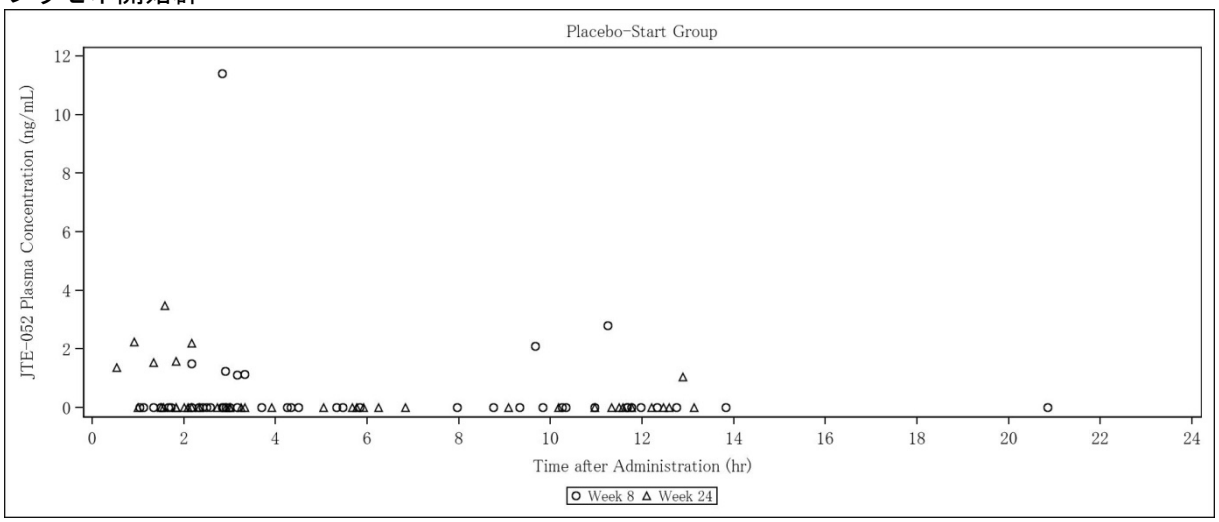
投与群	項目	Week 8	Week 24
プラセボ開始群 （N = 48）	例数 Mean ± SD Min, Max	48 0.444 ± 1.72 0.00, 11.4	44 0.307 ± 0.775 0.00, 3.49

0.5%開始群

投与群	項目	Week 2	Week 4	Week 12	Week 28
0.5%開始群 （N = 106）	例数 Mean ± SD Min, Max	106 0.363 ± 0.930 0.00, 4.51	101 0.203 ± 0.710 0.00, 4.33	103 0.302 ± 0.878 0.00, 5.95	98 0.362 ± 1.23 0.00, 9.93

単位：ng/mL
薬物濃度が定量下限（1.00 ng/mL）未満である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，各記述統計量を算出した。
第 2 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-22

プラセボ開始群



0.5%開始群

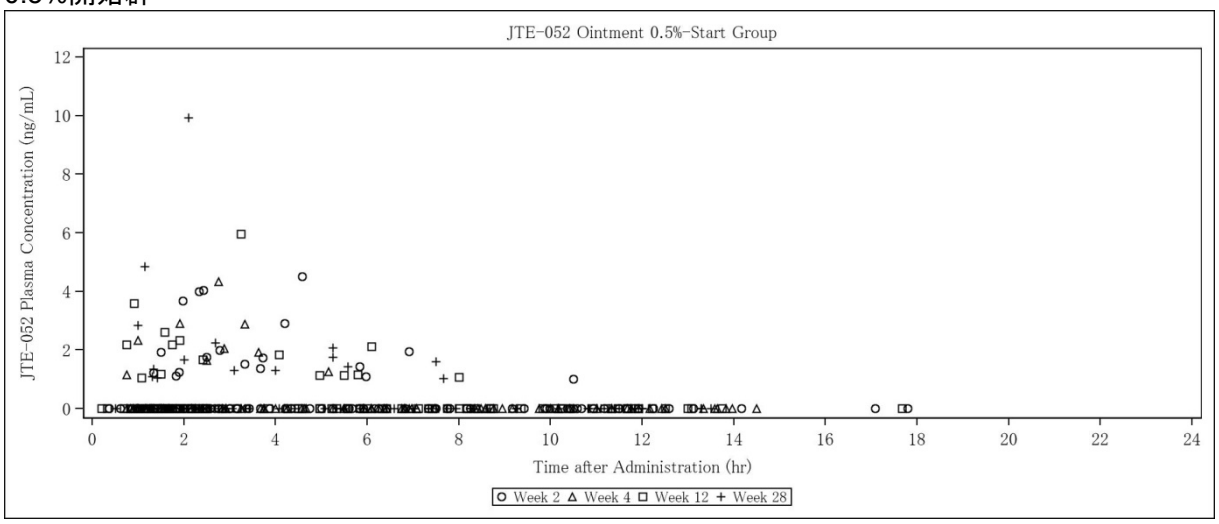


図 2.7.6.6-9　　投与後経過時間に対する JTE-052 の血漿中濃度の散布図
（QBA4-1 継続長期投与試験）

第 2 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 図 12-2

2.7.6.6.9 考察と全般的結論

第 1 部比較試験では，アトピー性皮膚炎患者を対象に，プラセボを対照としたランダム割付二重盲検並行群間比較試験法により，JTE-052 軟膏 0.5%を 1 日 2 回 4 週間皮膚塗布した際の有効性及び安全性を検討した。また，第 2 部継続長期投与試験では，非対照，非盲検により，JTE-052 軟膏 0.5%を 1 日 2 回 24 週間皮膚塗布した際の安全性及び有効性を検討した。

2.7.6.6.9.1 第 1 部比較試験の有効性

主要評価項目である EOT の mEASI スコア変化率の最小二乗平均値は，プラセボ群で 1.74%，JTE-052 軟膏 0.5%群で−44.29%であり，最小二乗平均値の群間の差は−46.02%であった。EOT の

mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群で有意に大きく（混合効果モデルを用いた共分散分析結果，$p < 0.0001$），プラセボ群に対する JTE-052 軟膏 0.5%群の優越性が検証された。

重要な副次評価項目では，原疾患悪化による脱落の累積発現率はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群で低かった。原疾患悪化による脱落をイベントとした場合の治療継続時間の Kaplan-Meier 曲線には，投与群間での違いが認められた（Logrank 検定結果，$p < 0.0001$）。EOT の IGA スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）を示した被験者の割合は，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群で高かった。JTE-052 軟膏 0.5%群の日中夜間別の NRS スコアは，いずれも Day 2 から低下し，プラセボ群と比べて低値を推移した。EOT の日中夜間別の NRS スコア低下量はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群で有意に大きかった（混合効果モデルを用いた共分散分析結果，いずれも $p < 0.0001$）。

副次評価項目である EASI スコア，IGA スコア，炎症を伴う皮疹の%BSA，Skindex-16 総合スコアでも，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群での改善が認められた。

2.7.6.6.9.2 第 2 部継続長期投与試験の有効性

プラセボ開始群の mEASI スコア実測値は, JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後, Baseline 値の 14.480 から経時的に低下し，投与 8 週後で 7.600 であった。その後，同程度の値で推移し，投与 24 週後で 5.510 であった。0.5%開始群の mEASI スコア実測値は, JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後, Baseline 値の 14.173 から経時的に低下し，投与 4 週後で 7.417 であった。その後，同程度の値で推移し，投与 28 週後で 6.253 であった。

プラセボ開始群では, JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後, EASI スコア及び炎症を伴う皮疹の%BSA は投与 8 週後まで経時的に低下し，その後投与 24 週後まで同程度の値で推移した。プラセボ開始群の 24 時間 NRS スコアは，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，投与 4 週後で低下し，その後投与 24 週後まで同程度の値で推移した。0.5%開始群では，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，EASI スコア及び炎症を伴う皮疹の%BSA は投与 4 週後まで，24 時間 NRS スコアは投与 2 週後まで，経時的に低下し，その後投与 28 週後まで同程度の値で推移した。プラセボ開始群及び 0.5%開始群共に，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布期間中，IGA スコア及び IGA（顔面及び頸部）スコアの改善効果は持続した。また，プラセボ開始群及び 0.5%開始群共に，JTE-052 軟膏 0.5%の長期塗布による Skindex-16 スコアの改善効果が認められた。

以上の結果，JTE-052 軟膏 0.5%の 1 日 2 回皮膚塗布によるアトピー性皮膚炎の改善効果は，JTE-052 軟膏 0.5%の長期塗布期間中，減弱することなく持続した。

2.7.6.6.9.3 第 1 部比較試験の安全性

第 1 部比較試験で死亡，他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象はプラセボ群で 52 名中 6 名（11.5%）に，JTE-052 軟膏 0.5%群で 106 名中 23 名（21.7%）に認められた。高度と判定された有害事象はなかった。プラセボ群で 2 名以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎が 2 名（3.8%）であった。JTE-052 軟膏 0.5%群で 2 名以上に認められた有害事象は, 鼻咽頭炎が 6 名 (5.7%) , 齲歯, カポジ水痘様発疹, 発熱がそれぞれ 2 名 (1.9%)

であった。2 名以上に認められた副作用はいずれの投与群にもなかった。

血液学的検査値，血液生化学的検査値及び尿検査定性値の推移に臨床上問題となる変動はいずれの投与群にも認められなかった。また，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温の推移に臨床上問題となる変動はいずれの投与群にも認められなかった。

以上の結果，アトピー性皮膚炎患者に JTE-052 軟膏 0.5%を 1 日 2 回 4 週間皮膚塗布した際の安全性に問題がないことが確認された。

2.7.6.6.9.4 第 2 部継続長期投与試験の安全性

第 2 部継続長期投与試験に移行した被験者 154 名で死亡及び他の重篤な有害事象は認められなかった。他の重要な有害事象（投与中止に至った有害事象）が 0.5%開始群の 1 名に 2 件（血中乳酸脱水素酵素増加及び薬剤逆説反応）認められ，いずれも重要な副作用と判断された。重要な副作用は無処置又は適切な治療により，回復又は軽快したことから，本剤の安全性において特に問題となる副作用ではないと考えられた。

有害事象は，プラセボ開始群で 48 名中 24 名（50.0%）に 39 件，0.5%開始群で 106 名中 54 名（50.9%）に 140 件，合計で 154 名中 78 名（50.6%）に 179 件認められた。高度と判定された有害事象はなかった。合計で 2%以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎が 30 名（19.5%），カポジ水痘様発疹が 6 名（3.9%），ざ瘡が 5 名（3.2%），齲歯，爪囲炎及び発熱がそれぞれ 4 名（2.6%）であった。有害事象の発現時期に偏りは認められなかった。

副作用は，プラセボ開始群で 2 名（4.2%）に 2 件，0.5%開始群で 7 名（6.6%）に 12 件，合計で 9 名（5.8%）に 14 件認められた。中等度の副作用は，合計でカポジ水痘様発疹が 3 名（1.9%），薬剤逆説反応及び血中乳酸脱水素酵素増加がそれぞれ 1 名（0.6%）であった。これら以外の副作用はすべて軽度であった。2 名以上に認められた副作用は，合計でカポジ水痘様発疹が 3 名（1.9%）であった。副作用の発現時期に偏りは認められなかった。また，長期投与により発現率が増加した副作用はなかった。

血液学的検査値，血液生化学的検査値及び尿検査定性値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。また，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上の結果，アトピー性皮膚炎患者に JTE-052 軟膏 0.5%を 1 日 2 回 28 週間皮膚塗布した際の安全性に問題がないことが確認された。

2.7.6.6.9.5 薬物動態

第 1 部比較試験において，JTE-052 軟膏 0.5%群の JTE-052 の血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）が検出された被験者は，投与 2 週後で 100 名中 15 名（15.0%），投与 4 週後で 98 名中 8 名（8.2%）であった。第 1 部比較試験での JTE-052 の全身曝露は低かった。

第 2 部継続長期投与試験において，JTE-052 の血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）が検出された被験者は，プラセボ開始群の投与 8 週後で 48 名中 7 名（14.6%），投与 24 週後で 44 名中 7 名（15.9%），0.5%開始群の投与 2 週後で 106 名中 18 名（17.0%），投与 4 週後で 101 名中 9 名（8.9%），投与 12 週後で 103 名中 15 名（14.6%），投与 28 週後で 98 名中 15 名（15.3%）であった。第 2

部継続長期投与試験の JTE-052 の血漿中濃度は，投与 28 週までの投与期間を通して JTE-052 の全身曝露は低かった。

2.7.6.6.9.6 全般的結論

アトピー性皮膚炎患者に JTE-052 軟膏 0.5%を 1 日 2 回 4 週間皮膚塗布した際，EOT の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群で有意に大きく，プラセボ群に対する JTE-052 軟膏 0.5%群の優越性が検証された。NRS スコア，EASI スコア，IGA スコア，炎症を伴う皮疹の%BSA，Skindex-16 総合スコアでも，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.5%群での改善が認められた。

アトピー性皮膚炎患者に JTE-052 軟膏 0.5%を 1 日 2 回，長期投与した場合，JTE-052 の全身曝露は低いこと及び安全性に問題がないことが確認された。また，アトピー性皮膚炎の改善効果は，JTE-052 軟膏 0.5%の長期塗布期間中，減弱することなく持続した。

2.7.6.6.10 引用する図表

本文中に含めなかった引用する図表を本項に収載した。

付表 2.7.6.6-1　有害事象の発現例数及び発現件数（QBA4-1 継続長期投与試験）

有害事象名 （MedDRA/J V.19.1） SOC/PT	プラセボ開始群 （N = 48）		0.5%開始群 （N = 106）		合計 （N = 154）	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計	39	24 (50.0)	140	54 (50.9)	179	78 (50.6)
血液およびリンパ系障害	1	1 (2.1)	0	0	1	1 (0.6)
リンパ節炎	1	1 (2.1)			1	1 (0.6)
眼障害	1	1 (2.1)	2	2 (1.9)	3	3 (1.9)
アレルギー性結膜炎	1	1 (2.1)	2	2 (1.9)	3	3 (1.9)
胃腸障害	0	0	12	10 (9.4)	12	10 (6.5)
腹痛			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
下腹部痛			2	2 (1.9)	2	2 (1.3)
上腹部痛			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
齲歯			4	4 (3.8)	4	4 (2.6)
下痢			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
痔核			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
過敏性腸症候群			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
悪心			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	3 (6.3)	6	4 (3.8)	10	7 (4.5)
適用部位ざ瘡			2	2 (1.9)	2	2 (1.3)
適用部位発疹			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
適用部位蕁麻疹	1	1 (2.1)			1	1 (0.6)
薬剤逆説反応			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
発熱	3	2 (4.2)	2	2 (1.9)	5	4 (2.6)
免疫系障害	0	0	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
季節性アレルギー			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	22	17 (35.4)	76	41 (38.7)	98	58 (37.7)
適用部位蜂巣炎			2	2 (1.9)	2	2 (1.3)
適用部位毛包炎			3	3 (2.8)	3	3 (1.9)
気管支炎			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
結膜炎			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
感染性皮膚炎	1	1 (2.1)			1	1 (0.6)
ウイルス性腸炎	1	1 (2.1)			1	1 (0.6)
眼瞼毛包炎			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
毛包炎	1	1 (2.1)	1	1 (0.9)	2	2 (1.3)
胃腸炎	1	1 (2.1)	1	1 (0.9)	2	2 (1.3)
ウイルス性胃腸炎	1	1 (2.1)	1	1 (0.9)	2	2 (1.3)
歯肉炎			2	1 (0.9)	2	1 (0.6)
手足口病			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
単純ヘルペス	1	1 (2.1)	2	2 (1.9)	3	3 (1.9)
麦粒腫			2	2 (1.9)	2	2 (1.3)
膿痂疹	1	1 (2.1)			1	1 (0.6)
感染性皮膚嚢腫	2	1 (2.1)			2	1 (0.6)
カポジ水痘様発疹			6	6 (5.7)	6	6 (3.9)
鼻咽頭炎	9	6 (12.5)	34	24 (22.6)	43	30 (19.5)
眼部単純ヘルペス			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)

第 2 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 14.6.1.3

付表 2.7.6.6-1　有害事象の発現例数及び発現件数（QBA4-1 継続長期投与試験）（続き）

有害事象名（MedDRA/J V.19.1）SOC/PT	プラセボ開始群（N = 48）		0.5%開始群（N = 106）		合計（N = 154）	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計	39	24 (50.0)	140	54 (50.9)	179	78 (50.6)
感染症および寄生虫症（続き）	22	17 (35.4)	76	41 (38.7)	98	58 (37.7)
外耳炎			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
爪囲炎			4	4 (3.8)	4	4 (2.6)
咽頭炎	1	1 (2.1)	1	1 (0.9)	2	2 (1.3)
肺炎			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
化膿	1	1 (2.1)			1	1 (0.6)
皮膚感染			3	2 (1.9)	3	2 (1.3)
足部白癬	1	1 (2.1)	1	1 (0.9)	2	2 (1.3)
扁桃炎	1	1 (2.1)	2	1 (0.9)	3	2 (1.3)
淋菌性尿道炎			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
細菌性膣炎			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
外陰部炎			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
創傷感染			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1	1 (2.1)	10	6 (5.7)	11	7 (4.5)
眼部化学熱傷			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
挫傷			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
擦過傷			2	2 (1.9)	2	2 (1.3)
足骨折	1	1 (2.1)			1	1 (0.6)
損傷			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
靭帯捻挫			3	3 (2.8)	3	3 (1.9)
外傷後頚部症候群			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
刺創			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
臨床検査	2	2 (4.2)	10	8 (7.5)	12	10 (6.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加			2	1 (0.9)	2	1 (0.6)
血中尿酸増加	1	1 (2.1)			1	1 (0.6)
尿中血陽性			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
好酸球数増加	1	1 (2.1)			1	1 (0.6)
尿中ブドウ糖陽性			2	1 (0.9)	2	1 (0.6)
尿中ケトン体陽性			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
白血球数減少			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
白血球数増加			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	4	3 (2.8)	4	3 (1.9)
頚部痛			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
変形性脊椎症			2	2 (1.9)	2	2 (1.3)
滑液嚢腫			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	4	3 (2.8)	4	3 (1.9)
アクロコルドン			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
皮膚乳頭腫			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
子宮平滑筋腫			2	1 (0.9)	2	1 (0.6)

第 2 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 14.6.1.3

付表 2.7.6.6-1　有害事象の発現例数及び発現件数（QBA4-1 継続長期投与試験）（続き）

有害事象名 （MedDRA/J V.19.1） SOC/PT	プラセボ開始群 （N = 48）		0.5%開始群 （N = 106）		合計 （N = 154）	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計	39	24 (50.0)	140	54 (50.9)	179	78 (50.6)
神経系障害	1	1 (2.1)	0	0	1	1 (0.6)
頭痛	1	1 (2.1)			1	1 (0.6)
精神障害	1	1 (2.1)	1	1 (0.9)	2	2 (1.3)
うつ病			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
睡眠障害	1	1 (2.1)			1	1 (0.6)
腎および尿路障害	0	0	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
緊張性膀胱			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	4	4 (3.8)	4	4 (2.6)
アレルギー性咳嗽			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
咳嗽			2	2 (1.9)	2	2 (1.3)
アレルギー性鼻炎			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	6	6 (12.5)	9	7 (6.6)	15	13 (8.4)
ざ瘡	1	1 (2.1)	4	4 (3.8)	5	5 (3.2)
円形脱毛症			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
ざ瘡様皮膚炎			2	1 (0.9)	2	1 (0.6)
接触皮膚炎	2	2 (4.2)	1	1 (0.9)	3	3 (1.9)
湿疹			1	1 (0.9)	1	1 (0.6)
多形紅斑	1	1 (2.1)			1	1 (0.6)
蕁麻疹	2	2 (4.2)			2	2 (1.3)

第 2 部安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 14.6.1.3

2.7.6.7 第 III 相臨床試験 長期投与試験［QBA4-2］

（評価資料：CTD5.3.5.2-1，5.3.5.4-1）

2.7.6.7.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTE-052 軟膏第 III 相臨床試験

－アトピー性皮膚炎患者を対象とした JTE-052 軟膏の 52 週間長期投与時の安全性及び有効性の検討－

2) 治験の目的

アトピー性皮膚炎患者を対象として，JTE-052 軟膏の 52 週間長期投与時の安全性及び有効性を非盲検，非対照により検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　合計 47 施設

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

多施設共同，非対照，非盲検，長期投与試験

6) 試験の構成

JTE-052 軟膏 0.5%群

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：330 名

【解析時】

治験薬投与被験者数：352 名

有効性解析対象集団：352 名

安全性解析対象集団：352 名

8) 対象被験者

アトピー性皮膚炎患者

9) 主要な組み入れ基準

【選択基準】

Visit 1（観察開始日）に規定された調査を実施する前に治験参加予定者（未成年者の場合は，本人及びその代諾者）より文書で同意を取得した。

- 同意取得時までに，日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」に基づき，アト

ピー性皮膚炎と診断された日本人患者

- 同意取得時の満年齢が 16 歳以上の外来通院が可能な患者
- Visit 1 及び Visit 2（投与開始日）の IGA スコアがいずれも 2（軽症）以上 4（重症）以下の患者
- Visit 1 及び Visit 2 に，乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹（紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕，苔癬化など）が体表面積の 5%以上 30%未満に認められる患者

【主な除外基準】

- Visit 2 に治験薬塗布予定部位に活動性の感染症を合併する患者
- Visit 1 又は Visit 2 に，以下の疾患を合併する患者
  - カポジ水痘様発疹症，疥癬，伝染性軟属腫，伝染性膿痂疹，乾癬，魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患（Netherton 症候群等），膠原病（SLE 及び皮膚筋炎），接触性皮膚炎，評価に影響する治験薬塗布予定部位の皮膚疾患
- 結核の既往がある患者又は Visit 1 の IFN-γ 遊離試験（T-SPOT 検査）で陽性と判定された患者
- Visit 1 に HBs 抗原・抗体，HBc 抗体，HCV 抗体又は HIV 抗原・抗体が陽性と判定された患者
- Visit 2 の前 24 週以内に生物学的製剤（サイトカイン製剤，抗体医薬品等）の投与を受けた患者
- Visit 2 の前 28 日以内に以下の薬剤を使用した患者
  - 全身作用性の副腎皮質ステロイド製剤（経口剤，注射剤，坐剤及び吸入剤）
  - 全身作用性の免疫抑制剤
  - 生ワクチン
- Visit 2 の前 28 日以内に以下の療法を受けた患者
  - 光線療法（UVB，Narrow-band UVB，PUVA 等）
  - 減感作療法
- Visit 2 の前 14 日以内にストロンゲスト又はベリーストロングのステロイド外皮用剤を使用した患者

  ※頭皮への使用は可能

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

被験薬	JTE-052 軟膏
投与群	JTE-052 軟膏 0.5%群
投与量及び投与方法	1 日 2 回，1 回あたりの塗布量は最大 5 g（1 日量は最大 10 g）， 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位（頭皮を除く）に適量を塗布
使用製剤	JTE-052 軟膏 0.5%　5 g/チューブ
ロット番号	JTE-052 軟膏 0.5% : [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

11) 投与期間

52 週間

12) 調査項目及び実施時期

観察期名称		観察期	治療期						
来院日名称	同意の取得	観察 開始日 Visit 1	投与 開始日 Visit 2	投与 2 週後 Visit 3	投与 4 週後 Visit 4	投与 8 週後 Visit 5	投与 12 週後 Visit 6	投与 16 週後 Visit 7	投与 20 週後 Visit 8
Day		–14	1	15	29	57	85	113	141
許容範囲（日）		–7	-	±2	±3	±7	±7	±7	±7
来院	X	X	X	X	X	X	X	X	X
文書同意取得	X								
登録センター連絡[*1]		X (仮登録)	X (本登録)						
適格性確認		X	X						
被験者背景		X	X						
妊娠検査[*2]		X	X						
薬剤・療法の調査		←	—	—	—	—	—	—	—
治験薬投与開始日			X[*6]						
治験薬投与期間[*3]			←	—	—	—	—	—	—
有効性の調査									
mEASI，EASI，IGA，IGA（顔面及び頸部），NRS，炎症を伴う皮疹の%BSA		X	X	X	X	X	X	X	X
Skindex-16			X		X		X		
安全性の調査									
自覚症状，他覚所見		←	—	—	—	—	—	—	—
血圧，脈拍数，体温		X	X		X		X		X
臨床検査 （血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）[*4]		X	X		X		X		X
薬物濃度の調査									
薬物濃度測定[*5]					X		X		
その他の調査									
TARC		X	X		X		X		X
血清総 IgE			X				X		
治験薬の使用状況			←	—	—	—	—	—	—

*1：Visit 1 に症例登録センターへ仮登録を依頼する。Visit 2 に選択基準に合致し，除外基準に抵触しないことを確認した後，症例登録センターへ本登録を依頼する。
*2：男性及び問診により妊娠検査不要と確認された女性（閉経後 52 週以上の経過，両卵巣摘出術歴がある又は子宮全摘出術歴がある等）は，妊娠検査を不要とする。
*3：治験薬投与開始後の規定来院日は朝の治験薬塗布を終えて来院する。なお，採血日は採血部位に治験薬を塗布せずに来院する。
*4：その他の調査として評価する好酸球数及び LDH を含む。
*5：薬物濃度測定日は採血時刻及び調査前の最終塗布日時についても調査する。
*6：Visit 2 の規定の調査の終了後，夜から治験薬の塗布を開始する。

観察期名称	治療期								
来院日名称	投与 24 週後 Visit 9	投与 28 週後 Visit 10	投与 32 週後 Visit 11	投与 36 週後 Visit 12	投与 40 週後 Visit 13	投与 44 週後 Visit 14	投与 48 週後 Visit 15	投与 52 週後 Visit 16	中止時
Day	169	197	225	253	281	309	337	365	-
許容範囲（日）	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	-
来院	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬剤・療法の調査	→	→	→	→	→	→	→	→	→
治験薬投与期間[*3]	→	→	→	→	→	→	→	→	→
有効性の調査									
mEASI，EASI，IGA，IGA（顔面及び頸部），NRS，炎症を伴う皮疹の%BSA	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Skindex-16		X						X	X
安全性の調査									
自覚症状，他覚所見	→	→	→	→	→	→	→	→	→
血圧，脈拍数，体温		X		X		X		X	X
臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）[*4]		X		X		X		X	X
薬物濃度の調査									
薬物濃度測定[*5]		X						X	X
その他の調査									
TARC		X		X		X		X	X
血清総 IgE		X						X	X
治験薬の使用状況	→	→	→	→	→	→	→	→	→

*1：Visit 1 に症例登録センターへ仮登録を依頼する。Visit 2 に選択基準に合致し，除外基準に抵触しないことを確認した後，症例登録センターへ本登録を依頼する。
*2：男性及び問診により妊娠検査不要と確認された女性（閉経後 52 週以上の経過，両卵巣摘出術歴がある又は子宮全摘出術歴がある等）は，妊娠検査を不要とする。
*3：治験薬投与開始後の規定来院日は朝の治験薬塗布を終えて来院する。なお，採血日は採血部位に治験薬を塗布せずに来院する。
*4：その他の調査として評価する好酸球数及び LDH を含む。
*5：薬物濃度測定日は採血時刻及び調査前の最終塗布日時についても調査する。
*6：Visit 2 の規定の調査の終了後，夜から治験薬の塗布を開始する。

13) 評価項目

(1) 有効性評価項目

- mEASI スコア，EASI スコア，IGA スコア，IGA（顔面及び頸部）スコア，24 時間 NRS スコア，炎症を伴う皮疹の%BSA，Skindex-16 スコア

※以下，その他の調査として評価する

- TARC，血清総 IgE，好酸球数，LDH

(2) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用の内容とその発現率
- 臨床検査値及びバイタルサインの記述統計量

(3) 薬物動態に関する評価

- JTE-052 の血漿中濃度

2.7.6.7.2 統計及び解析手法

2.7.6.7.2.1 有効性評価項目

2.7.6.7.2.1.1 解析対象集団

有効性解析対象集団（治験薬が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例）に対して解析を実施した。

2.7.6.7.2.1.2 有効性評価項目に対する解析

Baseline，各観察日及び EOT のデータについて，以下の解析を行った。

Baseline は Visit 2 とした。また，本項における EOT は Visit 16（投与 52 週後）又は中止時検査時と規定し，いずれも該当しない場合は，Visit 2 より後かつ最後に評価した時点とした。

(1) mEASI スコア

- 実測値について対応のある t 検定を行った。
- 実測値及び変化率について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また，頭皮を除いた部位の原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用有無別に，変化率について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。
- 変化率が−50%及び−75%を達成した被験者の割合を算出した。

なお，頭皮を除いた部位の原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用の有無と，mEASI スコアの関係性を考察することを目的として，以下の解析を実施した。

- 頭皮を除いた部位の原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用有無別に，mEASI の実測値について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。
- 頭皮を除いた部位の原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用有無別に，Baseline における IGA スコアの度数集計を行った。
- 下表で規定したグループ別に，mEASI スコア実測値及び変化率の記述統計量を算出した。

		頭皮を除いた部位の原疾患悪化による ステロイド外皮用剤の使用の有無	
		無	有
前治療薬として，ストロンゲスト又はベリーストロングのステロイド外皮用剤を使用	無	グループ 1	グループ 3
	有	グループ 2	グループ 4

- 頭皮を除いた部位の原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用有無別に，前治療薬として，ストロンゲスト又はベリーストロングのステロイド外皮用剤の使用の有無の度数集計を行った。
- 頭皮を除いた部位の原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用有無別に，各観察日における mEASI スコア変化率のカテゴリの度数集計を，以下に定義したカテゴリ別に行った。
  mEASI スコア変化率のカテゴリ：−100%≦～＜−75%, −75%≦～＜−50%, −50%≦～＜0%, 0%≦～＜50%，50%≦～＜100%，100%≦

(2) EASI スコア

- 実測値及び変化率について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。
- 変化率が−50%及び−75%を達成した被験者の割合を算出した。

(3) IGA スコア

- 実測値の度数集計を行った。
- IGA スコアが，Baseline から 2 段階以上改善かつ「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とし，著効割合を算出した。

(4) IGA（顔面及び頸部）スコア

- 実測値の度数集計を行った。
- IGA（顔面及び頸部）スコアが，Baseline から 2 段階以上改善かつ「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とし，著効割合を算出した。ただし，Baseline の IGA（顔面及び頸部）スコアが「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」の場合は除いた。

(5) 24 時間 NRS スコア

- 実測値について対応のある t 検定を行った。
- 実測値及び変化量について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

(6) 炎症を伴う皮疹の%BSA

- 実測値及び変化率について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

(7) Skindex-16 スコア

- 総合スコア及び各スケール・スコアの実測値及び変化量について，記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。
- 各スコアの実測値について度数集計を行った。

(8) TARC（その他の評価項目）

- 実測値について記述統計量を算出した。また，対数変換を行い，幾何平均値及びその 95%信頼区間を算出した。

(9) 血清総 IgE（その他の評価項目）

- 実測値及び変化量について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

(10) 好酸球数（その他の評価項目）

- 実測値及び変化量について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

(11) LDH（その他の評価項目）

- 実測値及び変化量について記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

2.7.6.7.2.2 安全性評価項目

安全性解析対象集団（治験薬が投与され，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例）に対して解析を実施した。

(1) 有害事象及び副作用

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.19.1」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。有害事象の因果関係は，2 段階（関連あり，関連なし）に分類し，因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」とした。

(2) 臨床検査値及びバイタルサイン

計量値は記述統計量を算出し，計数値は分類値を度数集計し，安全性の検討を行った。また，

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触する異常値について，発現例数（発現率）を算出した。

2.7.6.7.2.3 薬物動態評価項目

安全性解析対象集団に対して解析を実施した。

各観察日における治験薬投与後の JTE-052 血漿中濃度の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また，各観察日における JTE-052 の血漿中濃度が検出された被験者の割合を算出し，投与後経過時間に対する JTE-052 の血漿中濃度の散布図を作成した。

2.7.6.7.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.7-1 に示した。

384 名の被験者から文書同意を取得した。32 名の被験者が観察期に脱落し，352 名の被験者に対して治験薬が投与された。

治験薬の 52 週間投与及び Week 52 の観察が完了した被験者は 262 名であった。治験薬の投与開始後に中止となった被験者は 90 名であった。中止となった被験者のうち，有害事象の発現のため中止となった被験者は 16 名，原疾患の悪化のため中止となった被験者は 45 名であった。

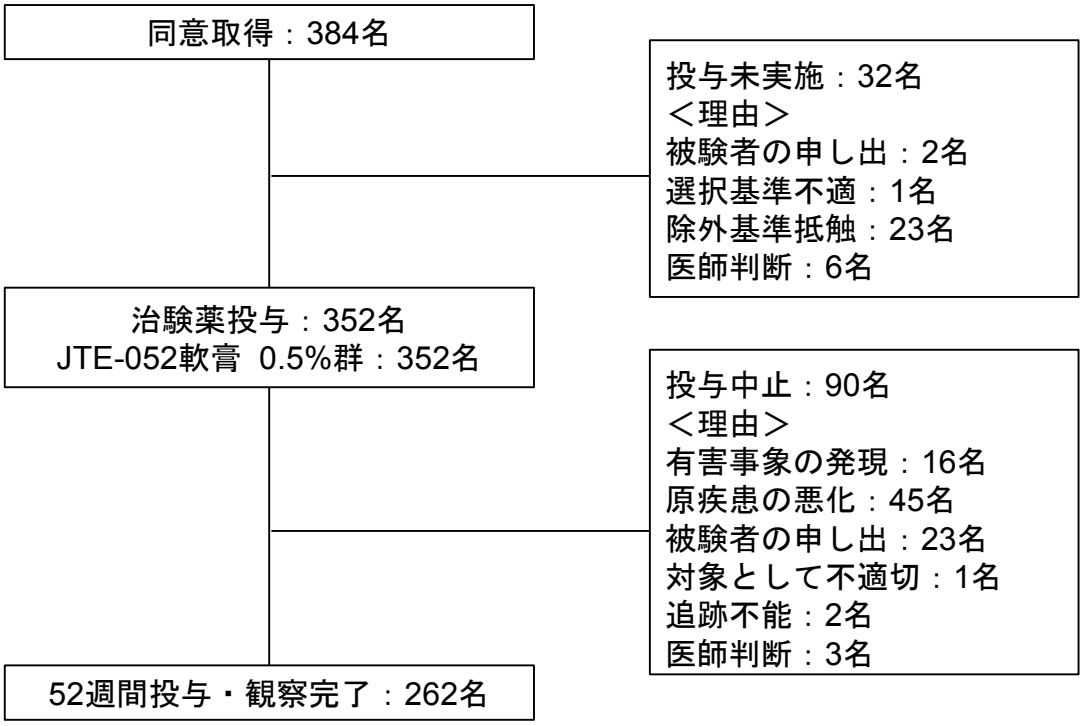


図 2.7.6.7-1　　被験者の内訳（QBA4-2）

Source：CTD5.3.5.2-1 図 10-1

2.7.6.7.4 有効性の評価

2.7.6.7.4.1 解析したデータセット

有効性評価項目の EOT は Week 52 又は中止時検査時と規定した。いずれも該当しない場合は，投与開始日より後かつ最後に評価した時点を EOT とした。

治験薬が塗布された被験者 352 名は，いずれも有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施され，有効性解析対象集団として採用された。

2.7.6.7.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団の主な被験者背景を表 2.7.6.7-1 に示した。

有効性解析対象集団のアトピー性皮膚炎罹病期間の平均値は 23.9 年であった。観察開始日の IGA スコアが 2（軽症）の被験者は 122 名（34.7%），3（中等症）の被験者は 208 名（59.1%），4（重症）の被験者は 22 名（6.3%）であり，3（中等症）の被験者が最も多かった。

本治験では，ストロンゲスト又はベリーストロングのステロイド外皮用剤は治験薬投与開始日の 14 日前まで使用可能であり，その後はほとんどの被験者でストロング，ミディアム又はウィークのステロイド外皮用剤若しくはタクロリムス水和物軟膏を治験薬投与開始前まで使用していた。治験開始前（観察開始日前 28 日以内）にアトピー性皮膚炎に対する治療（前治療）を受けていた被験者は 330 名（93.8%）であった。前治療として数種類の薬剤を用いる傾向が認められた。前治療薬については，ステロイド外皮用剤が最も多く，330 名中 318 名（96.4%）がステロイド外皮用剤により治療しており，次いでタクロリムス水和物軟膏が多かった。ステロイド外皮用剤のランク別の使用割合は，ストロンゲストが 9.4%（31 名），ベリーストロングが 59.4%（196 名），ストロングが 54.2%（179 名），ミディアムが 46.1%（152 名），ウィークが 3.6%（12 名）であった。

表 2.7.6.7-1　　主な被験者背景（QBA4-2，有効性解析対象集団）

項目（単位）		JTE-052 軟膏 0.5%群（N = 352）
年齢（歳）	Mean SD	33.0 11.1
性別	男性 女性	223 (63.4) 129 (36.6)
身長（cm）	Mean SD	165.76 8.75
体重（kg）	Mean SD	63.06 12.98
BMI（kg/m^2）	Mean SD	22.86 3.87
アトピー性皮膚炎罹病期間（年）	Mean SD	23.9 12.2
IGA スコア	2：軽症 3：中等症 4：重症	122 (34.7) 208 (59.1) 22 (6.3)
TARC（pg/mL）	Mean SD	1264.6 2204.8
血清総 IgE（IU/mL）	Mean SD	3076.6 4902.1
既往歴	有 無	74 (21.0) 278 (79.0)
合併症	有 無	259 (73.6) 93 (26.4)
前治療	有 無	330 (93.8) 22 (6.3)
「前治療：有」の内訳（重複あり，（%）は「前治療：有」の被験者を分母として算出）		
ステロイド内服薬 シクロスポリン		4 (1.2) 0
ステロイド外皮用剤		318 (96.4)
ランク	ストロンゲスト ベリーストロング ストロング ミディアム ウィーク	31 (9.4) 196 (59.4) 179 (54.2) 152 (46.1) 12 (3.6)
タクロリムス水和物軟膏 その他薬剤 療法		123 (37.3) 8 (2.4) 8 (2.4)

例数（%），ただし記述統計量は除く
IGA スコアは観察開始日の値
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-1

2.7.6.7.4.3 有効性評価項目の Baseline 値

有効性解析対象集団の有効性評価項目の Baseline 値を表 2.7.6.7-2 に示した。

投与開始日のデータを有効性評価項目の Baseline 値とした。

有効性解析対象集団の mEASI スコアの Baseline 値は 8.785 であった。Baseline の IGA スコアは，2（軽症）が 110 名（31.3%），3（中等症）が 215 名（61.1%），4（重症）が 27 名（7.7%）であった。

表 2.7.6.7-2　　有効性評価項目の Baseline 値（QBA4-2，有効性解析対象集団）

項目（単位）		JTE-052 軟膏 0.5%群 （N = 352）
mEASI スコア	例数 Mean SD	348 8.785 4.925
EASI スコア	例数 Mean SD	348 9.805 5.345
IGA スコア	例数 Mean SD	352 2.8 0.6
	2：軽症 3：中等症 4：重症	110 (31.3) 215 (61.1) 27 (7.7)
IGA（顔面及び頸部）スコア	例数 Mean SD	351 2.3 0.8
24 時間 NRS スコア	例数 Mean SD	352 4.72 1.96
炎症を伴う皮疹の%BSA（%）	例数 Mean SD	352 19.6 6.9
Skindex-16 総合スコア	例数 Mean SD	346 40.52 19.18
Skindex-16 の各スケール・スコア		
症状スコア	例数 Mean SD	346 39.76 21.17
感情スコア	例数 Mean SD	346 55.81 24.76
機能スコア	例数 Mean SD	346 19.70 21.02

例数（%），ただし記述統計量は除く
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-2

2.7.6.7.4.4 有効性評価の結果

2.7.6.7.4.4.1 mEASI スコアの推移

有効性解析対象集団の mEASI スコアの推移を表 2.7.6.7-3 に，変化率の推移図を図 2.7.6.7-2 に，それぞれ示した。

mEASI スコア実測値は，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，Baseline 値の 8.785 から経時的に低下し，Week 4 で 6.272 であった。その後，同程度の値を推移し，Week 28 で 5.916，Week 52 で 5.817 であった。mEASI スコア変化率は，Week 4 で−23.44%，Week 28 で−28.26%，Week 52 で−30.76%であった。

表 2.7.6.7-3　　mEASI スコアの推移（QBA4-2，有効性解析対象集団）

評価時期	実測値					変化率（%）				mEASI スコア改善率		
	例数	Mean	SD	95%CI	p 値（両側）	例数	Mean	SD	95%CI	例数	50%以上	75%以上
											例数（%）	例数（%）
Screening	344	8.455	4.776	7.949, 8.962	--	--	--	--	--	--	--	--
Week 0	348	8.785	4.925	8.266, 9.304	--	--	--	--	--	--	--	--
Baseline	348	8.785	4.925	8.266, 9.304	--	346	0.00	0.00	--, --	--	--	--
Week 2	344	7.256	5.288	6.695, 7.817	<0.0001*	338	−11.89	53.93	−17.66, −6.12	344	67 (19.5)	12 (3.5)
Week 4	330	6.272	5.131	5.717, 6.828	<0.0001*	324	−23.44	50.96	−29.01, −17.87	330	104 (31.5)	36 (10.9)
Week 8	320	6.775	6.705	6.038, 7.513	<0.0001*	314	−17.81	69.90	−25.58, −10.05	320	114 (35.6)	42 (13.1)
Week 12	308	6.830	6.574	6.093, 7.567	<0.0001*	303	−17.36	72.46	−25.55, −9.17	308	113 (36.7)	49 (15.9)
Week 16	299	6.558	6.833	5.780, 7.335	<0.0001*	294	−22.76	73.35	−31.18, −14.34	299	134 (44.8)	63 (21.1)
Week 20	288	6.428	6.787	5.641, 7.215	<0.0001*	283	−22.38	81.85	−31.96, −12.80	288	119 (41.3)	70 (24.3)
Week 24	286	6.241	6.307	5.507, 6.975	<0.0001*	282	−27.07	64.45	−34.63, −19.52	286	121 (42.3)	65 (22.7)
Week 28	282	5.916	5.872	5.228, 6.605	<0.0001*	278	−28.26	66.40	−36.10, −20.42	282	135 (47.9)	71 (25.2)
Week 32	280	5.712	6.274	4.974, 6.450	<0.0001*	276	−32.48	68.35	−40.58, −24.38	280	142 (50.7)	81 (28.9)
Week 36	274	5.852	6.274	5.106, 6.599	<0.0001*	270	−32.06	63.92	−39.72, −24.40	275	136 (49.5)	74 (26.9)
Week 40	270	5.784	6.283	5.031, 6.537	<0.0001*	266	−32.93	62.02	−40.42, −25.44	270	135 (50.0)	79 (29.3)
Week 44	267	5.942	6.547	5.153, 6.731	<0.0001*	263	−29.91	69.94	−38.41, −21.42	267	133 (49.8)	77 (28.8)
Week 48	264	6.033	6.363	5.262, 6.804	<0.0001*	260	−25.44	87.10	−36.08, −14.81	264	130 (49.2)	73 (27.7)
Week 52	262	5.817	6.467	5.031, 6.604	<0.0001*	258	−30.76	82.25	−40.84, −20.68	262	136 (51.9)	72 (27.5)
EOT	352	7.515	8.032	6.673, 8.358	0.0010*	346	−12.83	89.51	−22.30, −3.37	352	152 (43.2)	81 (23.0)

対応のある t 検定，*：p<0.05（両側有意水準）
mEASI スコア改善率：Baseline の mEASI スコアが欠測又は 0 の被験者は改善率 50%未満の被験者として取り扱った。
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-4，表 11-5，表 11-6

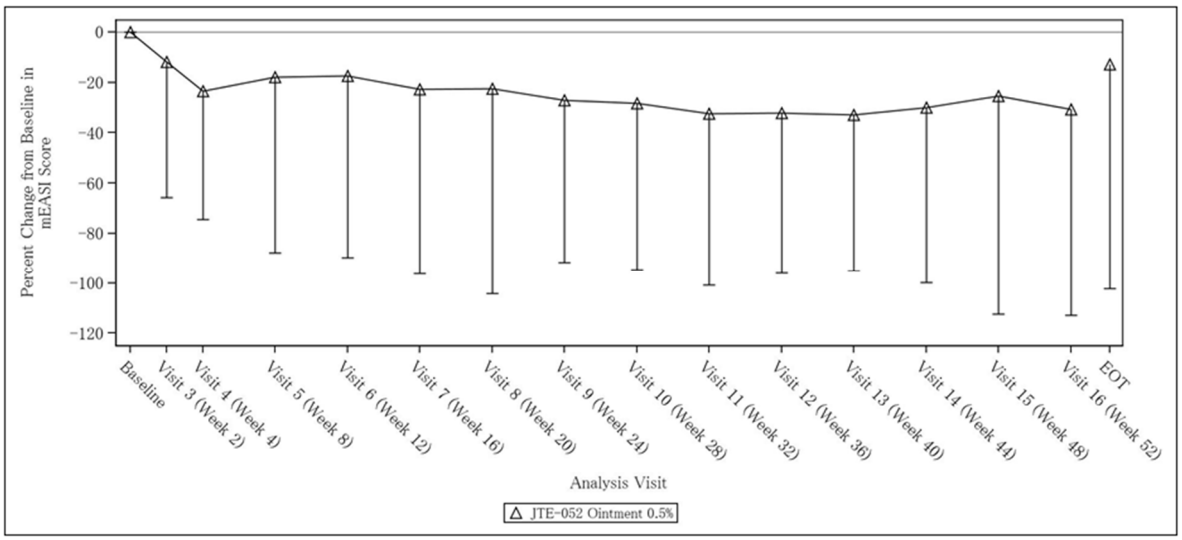


図 2.7.6.7-2　　mEASI スコア変化率の推移図（QBA4-2，有効性解析対象集団）

平均値－標準偏差
Source：CTD5.3.5.2-1 図 11-1

2.7.6.7.4.4.2 原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用の有無別での mEASI スコアの推移

有効性解析対象集団の原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用有無別の mEASI スコア変化率の推移図を図 2.7.6.7-3 に，カテゴリ別被験者分布図を図 2.7.6.7-4 に，グループ別の mEASI スコア変化率の推移図を図 2.7.6.7-5 に，それぞれ示した。

本治験では，治験薬投与開始日以降はすべてのステロイド外皮用剤を原則併用禁止薬として規

定したが，「頭皮への使用は可能」及び「原疾患の増悪や有害事象の治療のため，使用せざるを得ない場合に限り，必要最小限の使用は可能」とした。原疾患の増悪により頭皮以外の部位にステロイド外皮用剤を一度でも使用した場合を「原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用あり」とした。

JTE-052 軟膏 0.5%の塗布期間中にステロイド外皮用剤を一度も使用しなかった被験者集団（128 名）では，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，mEASI スコア実測値は Week 4 まで経時的に低下し，その後は同程度の値で推移した。ステロイド外皮用剤を使用しなかった被験者集団のうち，80%以上の被験者で Week 4 以降の mEASI スコアは改善方向（変化率＜0%）を示した。

JTE-052 軟膏 0.5%の塗布期間中に，224 名（63.6%）の被験者が原疾患悪化によりステロイド外皮用剤を使用した。投与開始日からステロイド外皮用剤使用開始までの平均日数は 106.3 日であった。ステロイド外皮用剤を一度でも使用した被験者集団（224 名）の mEASI スコア実測値は JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後も Baseline 値とほぼ同程度の値を推移した。ステロイド外皮用剤を使用しなかった被験者と同程度の mEASI スコアの低下は認められなかったものの，ステロイド外皮用剤を使用した被験者のうち，65%程度の被験者で Week 4 以降の mEASI スコアは改善方向（変化率＜0%）を示した。

原疾患悪化によりステロイド外皮用剤を使用した被験者は，ステロイド外皮用剤を使用しなかった被験者と比べて，Baseline の IGA スコアが中等症又は重症の被験者割合が高く，前治療として強いランク（ストロンゲスト又はベリーストロング）のステロイド外皮用剤を使用していた被験者割合も高かった。前治療として強いランク（ストロンゲスト又はベリーストロング）のステロイド外皮用剤を使用していた被験者では，原疾患悪化によりステロイド外皮用剤を使用した場合に mEASI スコアの改善率が概ね小さいことが示唆された。

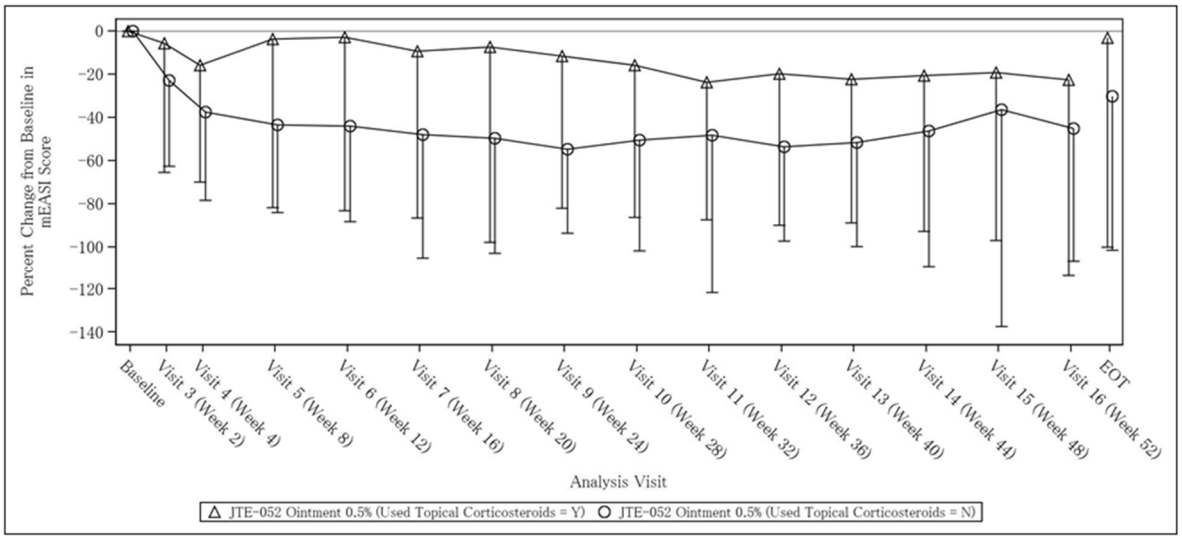
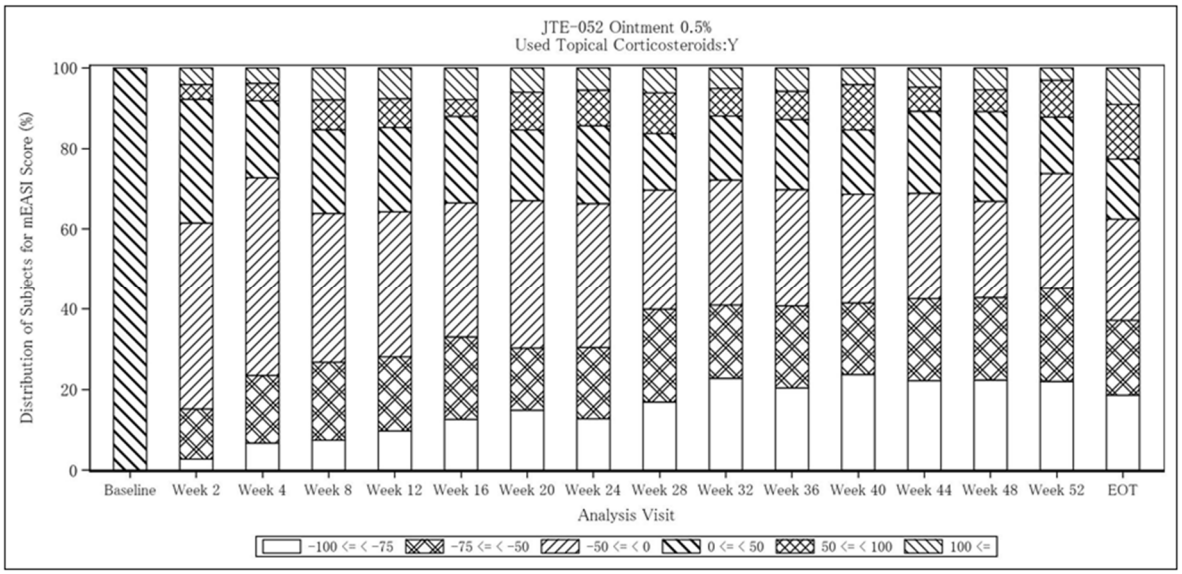


図 2.7.6.7-3　　ステロイド外皮用剤の使用有無別の mEASI スコア変化率の推移図（QBA4-2，有効性解析対象集団）

平均値－標準偏差
Source：CTD5.3.5.2-1 図 11-2

原疾患悪化によりステロイド外皮用剤を使用した被験者



原疾患悪化によりステロイド外皮用剤を使用しなかった被験者

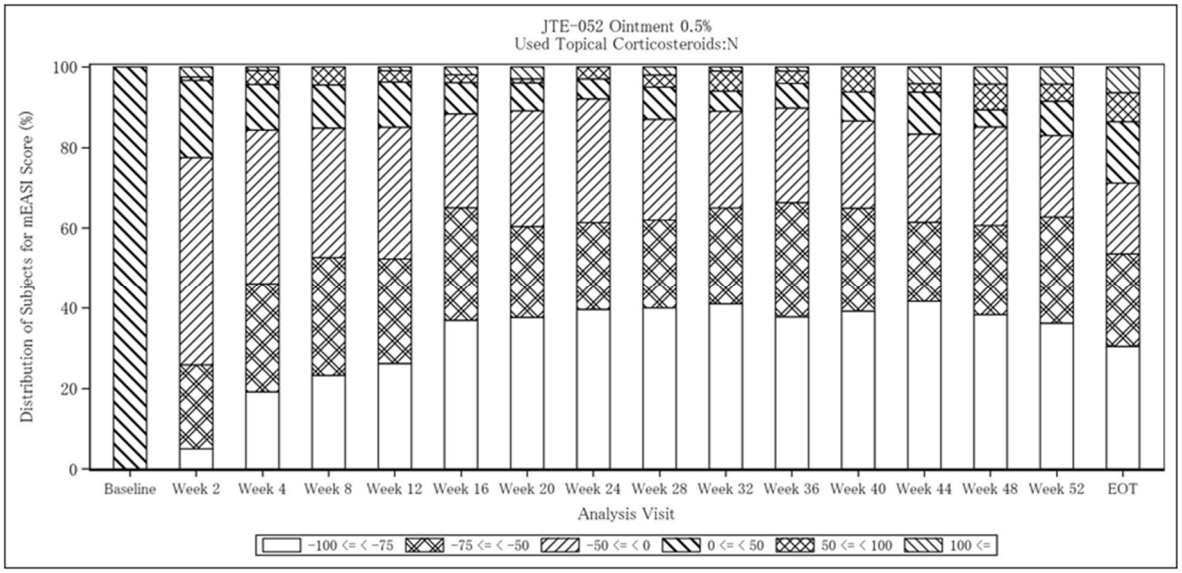


図 2.7.6.7-4　　ステロイド外皮用剤の使用有無別の mEASI スコア変化率のカテゴリの被験者分布図（QBA4-2，有効性解析対象集団）

カテゴリ（単位：%）：−100 ≤ ～ ＜−75，−75 ≤ ～＜−50，−50 ≤ ～＜0，0 ≤ ～＜50，50 ≤ ～＜100，100 ≤
Source：CTD5.3.5.2-1 図 11-6

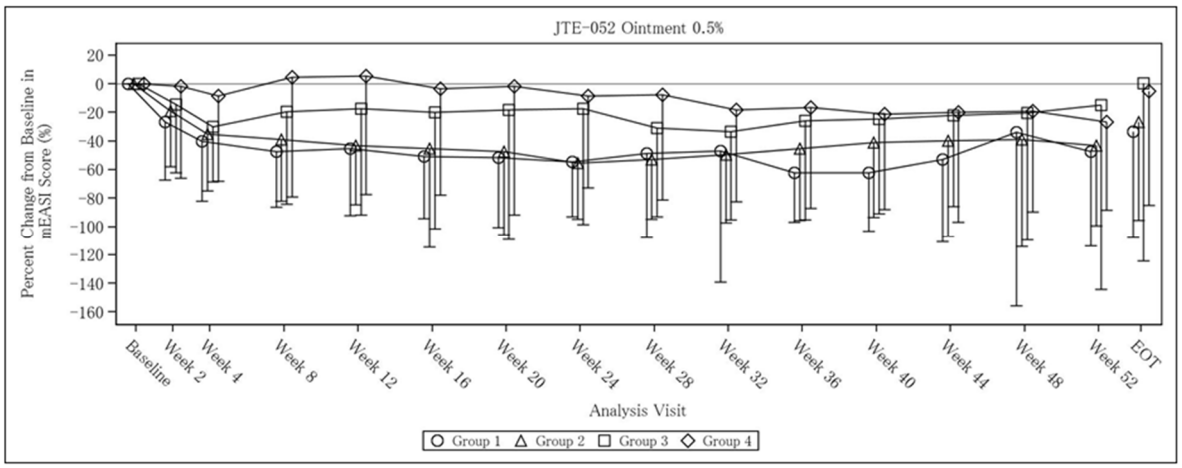


図 2.7.6.7-5　　グループ別の mEASI スコア変化率の推移図（QBA4-2，有効性解析対象集団）

平均値－標準偏差
○グループ 1（66 名）：
前治療薬としてストロンゲスト又はベリーストロングのステロイド外皮用剤の使用なし，
かつ，原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用なし
△グループ 2（62 名）：
前治療薬としてストロンゲスト又はベリーストロングのステロイド外皮用剤を使用あり，
かつ，原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用なし
□グループ 3（75 名）：
前治療薬としてストロンゲスト又はベリーストロングのステロイド外皮用剤の使用なし，
かつ，原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用あり
◇グループ 4（149 名）：
前治療薬としてストロンゲスト又はベリーストロングのステロイド外皮用剤を使用あり，
かつ，原疾患悪化によるステロイド外皮用剤の使用あり
Source：CTD5.3.5.2-1 図 11-7，14.2.10.4

2.7.6.7.4.4.3 EASI スコアの推移

有効性解析対象集団の EASI スコアの推移を表 2.7.6.7-4 に示した。

EASI スコアは，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，Week 4 まで経時的に低下し，その後 Week 52 まで同程度の値で推移した。

表 2.7.6.7-4　　EASI スコアの推移（QBA4-2，有効性解析対象集団）

評価時期	実測値				変化率（%）				EASI スコア改善率		
	例数	Mean	SD	95%CI	例数	Mean	SD	95%CI	例数	50%以上	75%以上
										例数（%）	例数（%）
Screening	344	9.463	5.224	8.909, 10.017	--	--	--	--	--	--	--
Week 0	348	9.805	5.345	9.242, 10.369	--	--	--	--	--	--	--
Baseline	348	9.805	5.345	9.242, 10.369	348	0.00	0.00	--, --	--	--	--
Week 2	344	8.030	5.712	7.424, 8.635	340	−11.26	64.49	−18.14, −4.38	344	64 (18.6)	10 (2.9)
Week 4	330	6.951	5.562	6.349, 7.553	326	−23.69	50.62	−29.21, −18.17	330	104 (31.5)	36 (10.9)
Week 8	320	7.478	7.290	6.676, 8.279	316	−18.18	72.44	−26.19, −10.16	320	113 (35.3)	43 (13.4)
Week 12	308	7.434	7.136	6.634, 8.234	305	−19.52	69.38	−27.34, −11.70	308	117 (38.0)	51 (16.6)
Week 16	299	7.126	7.368	6.287, 7.964	296	−24.57	71.30	−32.72, −16.41	299	134 (44.8)	69 (23.1)
Week 20	288	6.985	7.365	6.130, 7.839	285	−23.82	80.24	−33.17, −14.46	288	122 (42.4)	64 (22.2)
Week 24	286	6.766	6.817	5.973, 7.560	284	−28.03	65.08	−35.63, −20.43	286	123 (43.0)	66 (23.1)
Week 28	282	6.395	6.272	5.660, 7.130	280	−28.08	82.32	−37.77, −18.40	282	138 (48.9)	70 (24.8)
Week 32	280	6.187	6.788	5.388, 6.985	278	−33.65	68.85	−41.78, −25.52	280	142 (50.7)	83 (29.6)
Week 36	274	6.352	6.782	5.545, 7.158	272	−30.63	84.37	−40.70, −20.56	275	137 (49.8)	72 (26.2)
Week 40	270	6.254	6.780	5.441, 7.066	268	−31.28	92.46	−42.40, −20.16	270	139 (51.5)	79 (29.3)
Week 44	267	6.441	7.047	5.592, 7.290	265	−29.70	85.35	−40.03, −19.38	267	137 (51.3)	70 (26.2)
Week 48	264	6.473	6.746	5.656, 7.291	262	−26.74	93.48	−38.11, −15.37	264	132 (50.0)	74 (28.0)
Week 52	262	6.229	6.842	5.396, 7.061	260	−33.98	70.49	−42.59, −25.37	262	142 (54.2)	72 (27.5)
EOT	352	8.137	8.645	7.231, 9.043	348	−16.16	80.56	−24.65, −7.66	352	159 (45.2)	82 (23.3)

EASI スコア改善率：Baseline の EASI スコアが欠測又は 0 の被験者は改善率 50%未満の被験者として取り扱った。
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-7，表 11-8，表 11-9

2.7.6.7.4.4.4 IGA スコアの被験者分布

有効性解析対象集団の IGA スコア実測値の度数集計を表 2.7.6.7-5 に示した。

JTE-052 軟膏 0.5%の塗布期間中，IGA スコアの改善効果は持続した。

表 2.7.6.7-5　　IGA スコア実測値の度数集計（QBA4-2，有効性解析対象集団）

評価時期	例数	症状なし	ほぼ症状なし	軽症	中等症	重症	最重症
Screening	352	0	0	122 (34.7)	208 (59.1)	22 (6.3)	0
Week 0	352	0	0	110 (31.3)	215 (61.1)	27 (7.7)	0
Baseline	352	0	0	110 (31.3)	215 (61.1)	27 (7.7)	0
Week 2	344	1 (0.3)	3 (0.9)	149 (43.3)	171 (49.7)	20 (5.8)	0
Week 4	330	2 (0.6)	9 (2.7)	165 (50.0)	143 (43.3)	11 (3.3)	0
Week 8	320	2 (0.6)	14 (4.4)	155 (48.4)	131 (40.9)	16 (5.0)	2 (0.6)
Week 12	308	1 (0.3)	21 (6.8)	146 (47.4)	124 (40.3)	15 (4.9)	1 (0.3)
Week 16	299	3 (1.0)	24 (8.0)	147 (49.2)	111 (37.1)	14 (4.7)	0
Week 20	288	3 (1.0)	25 (8.7)	138 (47.9)	108 (37.5)	13 (4.5)	1 (0.3)
Week 24	286	7 (2.4)	24 (8.4)	137 (47.9)	107 (37.4)	10 (3.5)	1 (0.3)
Week 28	282	7 (2.5)	20 (7.1)	143 (50.7)	104 (36.9)	8 (2.8)	0
Week 32	280	7 (2.5)	23 (8.2)	152 (54.3)	87 (31.1)	11 (3.9)	0
Week 36	275	7 (2.5)	22 (8.0)	144 (52.4)	91 (33.1)	10 (3.6)	0
Week 40	270	6 (2.2)	36 (13.3)	127 (47.0)	89 (33.0)	12 (4.4)	0
Week 44	267	7 (2.6)	30 (11.2)	132 (49.4)	85 (31.8)	13 (4.9)	0
Week 48	264	6 (2.3)	32 (12.1)	123 (46.6)	88 (33.3)	15 (5.7)	0
Week 52	262	10 (3.8)	33 (12.6)	129 (49.2)	78 (29.8)	12 (4.6)	0
EOT	352	11 (3.1)	34 (9.7)	153 (43.5)	119 (33.8)	33 (9.4)	2 (0.6)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.2-1 14.2.3.1

2.7.6.7.4.4.5 IGA（顔面及び頸部）スコアの被験者分布

有効性解析対象集団の IGA（顔面及び頸部）スコア実測値の度数集計を表 2.7.6.7-6 に示した。

JTE-052 軟膏 0.5%の塗布期間中，IGA（顔面及び頸部）スコアの改善効果は持続した。

表 2.7.6.7-6　　IGA（顔面及び頸部）スコア実測値の度数集計（QBA4-2，有効性解析対象集団）

評価時期	例数	症状なし	ほぼ症状なし	軽症	中等症	重症	最重症
Screening	351	20 (5.7)	15 (4.3)	171 (48.7)	126 (35.9)	19 (5.4)	0
Week 0	351	17 (4.8)	11 (3.1)	176 (50.1)	133 (37.9)	14 (4.0)	0
Baseline	351	17 (4.8)	11 (3.1)	176 (50.1)	133 (37.9)	14 (4.0)	0
Week 2	343	23 (6.7)	21 (6.1)	178 (51.9)	113 (32.9)	8 (2.3)	0
Week 4	329	24 (7.3)	26 (7.9)	180 (54.7)	90 (27.4)	8 (2.4)	1 (0.3)
Week 8	319	30 (9.4)	35 (11.0)	147 (46.1)	92 (28.8)	14 (4.4)	1 (0.3)
Week 12	307	38 (12.4)	34 (11.1)	142 (46.3)	87 (28.3)	5 (1.6)	1 (0.3)
Week 16	299	42 (14.0)	38 (12.7)	130 (43.5)	80 (26.8)	9 (3.0)	0
Week 20	288	42 (14.6)	40 (13.9)	131 (45.5)	67 (23.3)	7 (2.4)	1 (0.3)
Week 24	286	46 (16.1)	40 (14.0)	124 (43.4)	70 (24.5)	6 (2.1)	0
Week 28	282	46 (16.3)	45 (16.0)	124 (44.0)	61 (21.6)	6 (2.1)	0
Week 32	280	49 (17.5)	39 (13.9)	134 (47.9)	50 (17.9)	8 (2.9)	0
Week 36	275	47 (17.1)	39 (14.2)	123 (44.7)	59 (21.5)	7 (2.5)	0
Week 40	270	54 (20.0)	42 (15.6)	112 (41.5)	56 (20.7)	6 (2.2)	0
Week 44	267	50 (18.7)	40 (15.0)	117 (43.8)	49 (18.4)	11 (4.1)	0
Week 48	264	52 (19.7)	41 (15.5)	117 (44.3)	45 (17.0)	9 (3.4)	0
Week 52	262	56 (21.4)	39 (14.9)	123 (46.9)	36 (13.7)	8 (3.1)	0
EOT	352	61 (17.3)	45 (12.8)	155 (44.0)	70 (19.9)	21 (6.0)	0

例数（%）

Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-10

2.7.6.7.4.4.6 24 時間 NRS スコアの推移

有効性解析対象集団の 24 時間 NRS スコア変化量の推移図を図 2.7.6.7-6 に示した。

24 時間 NRS スコアは，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，Week 4 まで経時的に低下し，その後 Week 52 まで同程度の値で推移した。

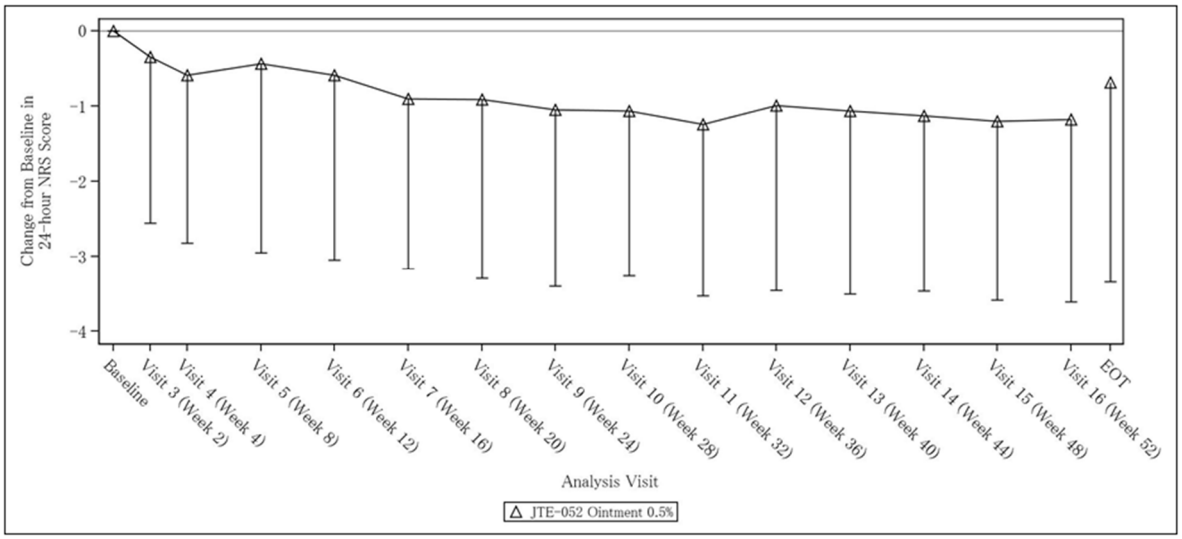


図 2.7.6.7-6　　24 時間 NRS スコア変化量の推移図（QBA4-2，有効性解析対象集団）

平均値－標準偏差
Source：CTD5.3.5.2-1 図 11-4

2.7.6.7.4.4.7 炎症を伴う皮疹の%BSA の推移

有効性解析対象集団の炎症を伴う皮疹の%BSA は，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，Week 4 まで経時的に低下し，その後 Week 52 まで同程度の値で推移した。

2.7.6.7.4.4.8 Skindex-16 スコア

有効性解析対象集団の Skindex-16 スコアの記述統計量を表 2.7.6.7-7 に示した。

Skindex-16 総合スコア実測値の Baseline 値は 40.52 であった。JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，Skindex-16 総合スコア実測値は低下し，Week 4 で 31.83 であった。その後，同程度の値で推移し，EOT で 35.24 であった。

Skindex-16 の症状スコア，感情スコア及び機能スコアの実測値の Baseline 値は，それぞれ 39.76，55.81 及び 19.70 であった。EOT の Skindex-16 の症状スコア，感情スコア及び機能スコアの実測値は，それぞれ 37.84，43.77 及び 21.22 であった。

表 2.7.6.7-7　　Skindex-16 スコアの記述統計量（QBA4-2，有効性解析対象集団）

スケール	評価時期	例数	実測値			変化量		
			Mean	SD	95%CI	Mean	SD	95%CI
総合	Week 0	346	40.52	19.18	38.49, 42.54	--	--	--
	Baseline	346	40.52	19.18	38.49, 42.54	0.00	0.00	--, --
	Week 4	325	31.83	20.41	29.60, 34.05	−8.01	17.95	−9.97, −6.05
	Week 12	304	31.94	21.52	29.51, 34.37	−7.68	19.89	−9.92, −5.43
	Week 28	279	29.85	19.88	27.50, 32.19	−10.14	19.65	−12.46, −7.83
	Week 52	262	30.69	20.40	28.21, 33.17	−9.80	19.87	−12.22, −7.38
	EOT	346	35.24	22.58	32.85, 37.63	−5.28	21.75	−7.58, −2.98
症状	Week 0	346	39.76	21.17	37.53, 42.00	--	--	--
	Baseline	346	39.76	21.17	37.53, 42.00	0.00	0.00	--, --
	Week 4	325	34.09	22.51	31.63, 36.55	−4.94	24.32	−7.59, −2.28
	Week 12	304	36.62	24.99	33.80, 39.44	−2.38	25.15	−5.22, 0.45
	Week 28	279	34.81	23.24	32.07, 37.55	−4.79	25.58	−7.81, −1.78
	Week 52	262	32.63	21.81	29.98, 35.29	−7.62	23.99	−10.54, −4.70
	EOT	346	37.84	24.80	35.21, 40.46	−1.93	26.73	−4.75, 0.90
感情	Week 0	346	55.81	24.76	53.20, 58.43	--	--	--
	Baseline	346	55.81	24.76	53.20, 58.43	0.00	0.00	--, --
	Week 4	325	41.41	25.93	38.58, 44.24	−13.79	22.51	−16.25, −11.34
	Week 12	304	39.55	26.59	36.55, 42.55	−15.38	24.90	−18.19, −12.57
	Week 28	279	36.83	24.28	33.97, 39.69	−18.46	24.97	−21.40, −15.52
	Week 52	262	39.05	25.33	35.97, 42.13	−16.89	25.30	−19.97, −13.82
	EOT	346	43.77	26.87	40.92, 46.61	−12.05	26.28	−14.83, −9.27
機能	Week 0	346	19.70	21.02	17.48, 21.92	--	--	--
	Baseline	346	19.70	21.02	17.48, 21.92	0.00	0.00	--, --
	Week 4	325	16.61	19.28	14.50, 18.71	−2.36	16.30	−4.14, −0.58
	Week 12	304	17.53	19.52	15.33, 19.74	−1.13	17.74	−3.13, 0.87
	Week 28	279	16.09	19.02	13.85, 18.34	−2.78	16.51	−4.73, −0.84
	Week 52	262	17.43	19.53	15.05, 19.81	−1.62	19.24	−3.96, 0.72
	EOT	346	21.22	22.26	18.87, 23.58	1.52	21.18	−0.72, 3.76

Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-14，表 11-15，14.2.7.1，14.2.7.2

2.7.6.7.4.4.9 その他の評価項目

その他の評価項目として，TARC，血清総 IgE，好酸球数及び LDH を評価した。

有効性解析対象集団の TARC 実測値の記述統計量並びに幾何平均値及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.7-8 に，血清総 IgE の実測値の X-Y プロット Baseline × Week 52 を図 2.7.6.7-7 に，それぞれ示した。

TARC については，Baseline の幾何平均値は 770.1 pg/mL，EOT の幾何平均値は 1146.4 pg/mL であった。血清総 IgE については，JTE-052 軟膏 0.5%塗布後に，Baseline と比べて高値を示す被験者が散見された。一方，好酸球数及び LDH に特筆すべき変動は認められなかった。

表 2.7.6.7-8　　TARC の記述統計量（QBA4-2，有効性解析対象集団）

評価時期	実測値		
	例数	Geometric Mean	95% CI of Geometric Mean
Baseline	352	770.1	698.8, 848.5
Week 4	330	1083.7	949.6, 1236.7
Week 12	308	1130.3	977.8, 1306.6
Week 20	288	948.2	815.9, 1101.8
Week 28	282	889.9	769.4, 1029.3
Week 36	275	1012.2	870.3, 1177.3
Week 44	267	894.3	779.5, 1026.0
Week 52	262	887.3	771.8, 1020.2
EOT	352	1146.4	1000.9, 1313.2

単位：pg/mL
Source：CTD5.3.5.2-1 14.2.8.1

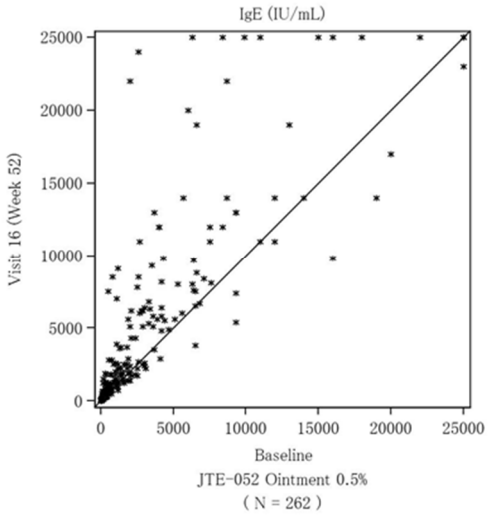


図 2.7.6.7-7　　血清総 IgE 実測値の X-Y プロット（QBA4-2，有効性解析対象集団）

Baseline × Week 52
Source：CTD5.3.5.2-1 図 11-5

2.7.6.7.5 安全性の評価

2.7.6.7.5.1 治験薬が塗布された被験者数，期間及び用量

安全性解析対象集団で治験薬が塗布された被験者数及び期間を表 2.7.6.7-9 に，治験薬の塗布量及び塗布日数を表 2.7.6.7-10 に，それぞれ示した。

治験薬が塗布されたすべての被験者 352 名は，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施され，安全性解析対象集団として採用された。

表 2.7.6.7-9　　治験薬が塗布された被験者数及び期間（QBA4-2）

投与群	曝露期間							
	0 週 ～1 週	1 週 ～2 週	2 週 ～4 週	4 週 ～8 週	8 週 ～16 週	16 週 ～24 週	24 週 ～36 週	36 週 ～52 週
JTE-052 軟膏 0.5% (N = 352)	4 (1.1)	7 (2.0)	12 (3.4)	11 (3.1)	25 (7.1)	12 (3.4)	18 (5.1)	263 (74.7)

例数（%）
0 週～1 週: 1 日～7 日，1 週～2 週: 8 日～14 日，2 週～4 週: 15 日～28 日，
4 週～8 週: 29 日～56 日，8 週～16 週: 57 日～112 日，16 週～24 週: 113 日～168 日，
24 週～36 週: 169 日～252 日，36 週～52 週: 253 日以上
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-1

表 2.7.6.7-10　　治験薬の塗布量及び塗布日数（QBA4-2）

投与群	記述統計量	塗布量（g）	塗布日数（日）
JTE-052 軟膏 0.5%	例数 Mean ± SD	352 1360.8 ± 869.7	352 286.7 ± 118.4

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-2

2.7.6.7.5.2 有害事象

2.7.6.7.5.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.7-11 に示した。

本試験で死亡は認められなかった。重篤な有害事象が 7 名（2.0%）に，重篤な副作用が 1 名（0.3%）に認められた。また，治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）が 14 名（4.0%）に認められた。

有害事象が 271 名（77.0%）に，副作用が 69 名（19.6%）に認められた。高度と判定された有害事象が 1 名（0.3%）に認められた。

表 2.7.6.7-11　　有害事象の要約（QBA4-2）

項目	JTE-052 軟膏 0.5%群 (N = 352)
有害事象発現例数	271 (77.0)
高度な有害事象	1 (0.3)
副作用発現例数	69 (19.6)
死亡	0
重篤な有害事象	7 (2.0)
重篤な副作用	1 (0.3)
有害事象による中止*	14 (4.0)

例数（%）
安全性解析対象集団
*：重篤な有害事象を除く
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-3

2.7.6.7.5.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.7-1 に示した。

有害事象は 271 名（77.0%）に 725 件認められた。

5%以上に発現した器官別大分類別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 194 名（55.1%）に 359 件，「皮膚および皮下組織障害」が 79 名（22.4%）に 100 件，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 44 名（12.5%）に 61 件，「胃腸障害」が 37 名（10.5%）に 40 件，「傷害、中毒および処置合併症」が 30 名（8.5%）に 35 件，「神経系障害」が 18 名（5.1%）に 23 件であった。

2.7.6.7.5.2.3 比較的頻度の高い有害事象

発現頻度順の有害事象発現例数（発現率 2%以上）を表 2.7.6.7-12 に示した。

2%以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 101 名（28.7%），接触皮膚炎が 20 名（5.7%），ざ瘡及びインフルエンザがそれぞれ 17 名（4.8%），適用部位毛包炎が 15 名（4.3%），適用部位ざ瘡が 14 名（4.0%），単純ヘルペスが 12 名（3.4%），カポジ水痘様発疹が 11 名（3.1%），毛包炎，胃腸炎及び口腔ヘルペスがそれぞれ 10 名（2.8%），適用部位刺激感，湿疹，季節性アレルギー及び傾眠がそれぞれ 9 名（2.6%），アレルギー性結膜炎，異汗性湿疹及び外耳炎がそれぞれ 8 名（2.3%），適用部位紅斑，齲歯，帯状疱疹，麦粒腫，膿痂疹及び爪囲炎がそれぞれ 7 名（2.0%）であった。

表 2.7.6.7-12　　発現頻度順の有害事象（2%以上）（QBA4-2）

有害事象名 （MedDRA/J V.19.1） PT	JTE-052 軟膏 0.5%（N = 352）
鼻咽頭炎	101 (28.7)
接触皮膚炎	20 (5.7)
ざ瘡	17 (4.8)
インフルエンザ	17 (4.8)
適用部位毛包炎	15 (4.3)
適用部位ざ瘡	14 (4.0)
単純ヘルペス	12 (3.4)
カポジ水痘様発疹	11 (3.1)
毛包炎	10 (2.8)
胃腸炎	10 (2.8)
口腔ヘルペス	10 (2.8)
適用部位刺激感	9 (2.6)
湿疹	9 (2.6)
季節性アレルギー	9 (2.6)
傾眠	9 (2.6)
アレルギー性結膜炎	8 (2.3)
異汗性湿疹	8 (2.3)
外耳炎	8 (2.3)
適用部位紅斑	7 (2.0)
齲歯	7 (2.0)
帯状疱疹	7 (2.0)
麦粒腫	7 (2.0)
膿痂疹	7 (2.0)
爪囲炎	7 (2.0)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-5

2.7.6.7.5.2.4 有害事象の重症度

高度の有害事象は，直腸癌が 1 名（0.3%）に 1 件認められた。また，中等度の有害事象が 52 名（14.8%）に 73 件認められ，これら以外の有害事象はすべて軽度であった。

1%以上に発現した中等度の有害事象は，インフルエンザが 7 名（2.0%），鼻咽頭炎が 6 名（1.7%），カポジ水痘様発疹及び接触皮膚炎がそれぞれ 4 名（1.1%）であった。

2.7.6.7.5.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.7-13 に示した。

副作用は 69 名（19.6%）に 103 件認められた。高度と判定された副作用はなかった。中等度の副作用は，接触皮膚炎が 3 名（0.9%），適用部位紅斑，帯状疱疹及びカポジ水痘様発疹がそれぞれ 2 名（0.6%），適用部位びらん，適用部位蜂巣炎及び単純ヘルペスがそれぞれ 1 名（0.3%）であり，これら以外の副作用はすべて軽度であった。

2%以上に発現した副作用は，適用部位毛包炎が 11 名（3.1%），適用部位ざ瘡が 10 名（2.8%），

適用部位刺激感が 9 名（2.6%），適用部位紅斑が 7 名（2.0%）であった。これらの副作用のうち，適用部位刺激感が発現した被験者は，Week 0～Week 1 に 5 名，Week 1～Week 2 に 2 名，Week 2～Week 4 に 1 名，Week 4～Week 24 に 0 名，Week 24～Week 36 に 1 名，Week 36～Week 52 に 0 名であり，投与初期に発現する傾向が認められた。また，長期投与により発現率が増加した副作用はなかった。

表 2.7.6.7-13　　副作用の発現例数及び発現件数（QBA4-2）

副作用名 （MedDRA/J V.19.1） SOC/PT	JTE-052 軟膏 0.5%（N = 352）	
	件数	例数(%)
合計	103	69 (19.6)
血液およびリンパ系障害	1	1 (0.3)
リンパ節症	1	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	43	31 (8.8)
適用部位ざ瘡	13	10 (2.8)
適用部位湿疹	1	1 (0.3)
適用部位びらん	1	1 (0.3)
適用部位紅斑	8	7 (2.0)
適用部位硬結	1	1 (0.3)
適用部位刺激感	9	9 (2.6)
適用部位腫瘤	1	1 (0.3)
適用部位疼痛	1	1 (0.3)
適用部位そう痒感	4	3 (0.9)
適用部位腫脹	1	1 (0.3)
適用部位蕁麻疹	1	1 (0.3)
適用部位熱感	2	2 (0.6)
免疫系障害	2	2 (0.6)
過敏症	1	1 (0.3)
季節性アレルギー	1	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	44	34 (9.7)
適用部位蜂巣炎	3	2 (0.6)
適用部位毛包炎	12	11 (3.1)
体部白癬	1	1 (0.3)
結膜炎	1	1 (0.3)
涙嚢炎	1	1 (0.3)
膿痂疹性湿疹	1	1 (0.3)
せつ	2	2 (0.6)
単純ヘルペス	2	2 (0.6)
帯状疱疹	3	3 (0.9)
麦粒腫	1	1 (0.3)
膿痂疹	2	2 (0.6)
カポジ水痘様発疹	6	5 (1.4)
眼部単純ヘルペス	1	1 (0.3)
口腔ヘルペス	8	4 (1.1)
臨床検査	2	2 (0.6)
尿中血陽性	1	1 (0.3)
血小板凝集	1	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	11	10 (2.8)
皮膚炎	1	1 (0.3)
接触皮膚炎	7	6 (1.7)
湿疹	1	1 (0.3)
皮膚刺激	1	1 (0.3)
蕁麻疹	1	1 (0.3)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-6

2.7.6.7.5.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

その他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.7-14 に，他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.7-15 に，それぞれ示した。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象が 7 名（2.0%）に認められ，その内訳は，腎結石症，直腸癌，化膿性肉芽腫，カポジ水痘様発疹，肺炎，鼠径ヘルニア及び腸炎がそれぞれ 1 名（0.3%）であった。これらの有害事象のうち，カポジ水痘様発疹は重篤な副作用と判断された。本事象の重症度は中等度であり，治療により回復した。また，その他の重篤な有害事象のうち，投与中止に至った有害事象は直腸癌及びカポジ水痘様発疹であった。なお，重篤な副作用と判断されたカポジ水痘様発疹について，簡潔な叙述を「CTD5.3.5.2-1 12.3.2.2 その他の重篤な有害事象」に記載した。また，重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-1 14.4.3.2 Narratives of Other Serious Adverse Events」に示した。

他の重要な有害事象は，接触皮膚炎が 5 名（1.4%）に，適用部位刺激感が 3 名（0.9%）に，喘息が 2 名（0.6%）に，過敏症，適用部位湿疹，適用部位紅斑，蕁麻疹，皮膚刺激及び皮膚色素脱失がそれぞれ 1 名（0.3%），合計で 14 名（4.0%）に認められた。これらの有害事象は，喘息を除き，いずれも治験薬塗布部位に発現した。なお，これらの有害事象のうち，重症度が中等度の有害事象は，接触皮膚炎の 3 名（0.9%）及び喘息の 1 名（0.3%）であった。これらの有害事象は，皮膚色素脱失及び喘息を除き，いずれも重要な副作用と判断された。これらの重要な副作用は，治験薬の投与中止及びその事象に対する治療により，いずれも回復又は軽快した。

表 2.7.6.7-14　　その他の重篤な有害事象一覧表（QBA4-2）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.19.1）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）	発現部位*
[redacted]（男/33 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	腎結石症	214	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	28	B
[redacted]（男/51 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	直腸癌	40	高度	関連なし	投与中止	無	未回復	--	B
[redacted]（女/50 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	化膿性肉芽腫	57	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	37	B
[redacted]（男/34 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	カポジ水痘様発疹	26	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	13	A, B
[redacted]（男/50 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	肺炎	77	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	11	B
[redacted]（男/40 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	鼠径ヘルニア	12	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	57	B
[redacted]（男/27 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	腸炎	255	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	27	B

*：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-8

表 2.7.6.7-15　　他の重要な有害事象一覧表（QBA4-2）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.19.1）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）	発現部位*
[redacted]（女/58 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	接触皮膚炎	8	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	12	A
[redacted]（女/21 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	過敏症	59	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	8	A
[redacted]（女/25 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	適用部位刺激感	11	軽度	関連あり	投与中止	無	軽快	--	A
		適用部位湿疹	11	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	3	A
		適用部位紅斑	11	軽度	関連あり	投与中止	無	軽快	--	A
[redacted]（女/25 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	蕁麻疹	17	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	44	A, B
[redacted]（女/48 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	皮膚刺激	52	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	22	A, B
[redacted]（男/27 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	適用部位刺激感	5	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	14	A
[redacted]（女/39 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	接触皮膚炎	18	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	65	A, B
[redacted]（女/29 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	接触皮膚炎	21	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	14	A
[redacted]（女/43 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	皮膚色素脱失	50	軽度	関連なし	投与中止	無	未回復	--	A
[redacted]（男/48 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	喘息	234	軽度	関連なし	投与中止	有	軽快	--	B
[redacted]（女/59 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	接触皮膚炎	16	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	17	A
[redacted]（男/19 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	接触皮膚炎	99	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	91	A
[redacted]（女/48 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	適用部位刺激感	6	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	10	A
[redacted]（男/35 歳）	JTE-052 軟膏 0.5%	喘息	19	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	22	B

*：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-9

2.7.6.7.5.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.7-16 に示した。

5%以上の被験者に異常値を認めた臨床検査項目は，好酸球増加が 114 名（32.4%），尿潜血増加が 53 名（15.1%），LDH 増加が 46 名（13.1%），リンパ球減少が 35 名（9.9%），CRP 定量増加が 33 名（9.4%），白血球数増加が 29 名（8.2%），CK 増加が 26 名（7.4%），ALT 増加が 20 名（5.7%）であった。好酸球と LDH はアトピー性皮膚炎患者で変動しやすい項目であると考えられた。尿潜血増加が認められた被験者はほとんどが女性であった。また，血液学的検査値，血液生化学的検査値及び尿検査定性値の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.7-16　　臨床検査異常値の発現例数（QBA4-2）

項目	方向	JTE-052 軟膏 0.5%群（N = 352）	
		例数	%
白血球数	増加	29	8.2
ヘモグロビン量	減少	1	0.3
好中球	増加	1	0.3
好中球	減少	2	0.6
好酸球	増加	114	32.4
リンパ球	減少	35	9.9
単球	増加	2	0.6
好塩基球	増加	1	0.3
血小板数	増加	5	1.4
AST	増加	10	2.8
ALT	増加	20	5.7
LDH	増加	46	13.1
総コレステロール	増加	1	0.3
総ビリルビン	増加	11	3.1
直接ビリルビン	増加	9	2.6
γ-GTP	増加	10	2.8
CK	増加	26	7.4
尿酸	増加	1	0.3
CRP 定量	増加	33	9.4
尿蛋白定性	増加	3	0.9
尿糖定性	増加	3	0.9
尿潜血	増加	53	15.1
尿中ケトン体定性	増加	7	2.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-10

2.7.6.7.5.4 バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温）

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したバイタルサイン異常値の発現例数を表 2.7.6.7-17 に示した。

2%以上の被験者に異常値を認めた項目は，体温減少が 14 名（4.0%）であった。また，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.7-17　　バイタルサイン異常値の発現例数（QBA4-2）

項目	方向	JTE-052 軟膏 0.5%群（N = 352）	
		例数	%
収縮期血圧	増加	1	0.3
収縮期血圧	減少	3	0.9
拡張期血圧	増加	2	0.6
拡張期血圧	減少	4	1.1
脈拍数	減少	1	0.3
体温	増加	1	0.3
体温	減少	14	4.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-11

2.7.6.7.6 薬物動態

安全性解析対象集団の JTE-052 の血漿中濃度が検出された被験者数を表 2.7.6.7-18 に，JTE-052 の血漿中濃度の記述統計量を表 2.7.6.7-19 に，投与後経過時間に対する JTE-052 の血漿中濃度の散布図を図 2.7.6.7-8 に，それぞれ示した。

JTE-052 の血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）が検出された被験者は，Week 4 で 330 名中 45 名（13.6%），Week 12 で 308 名中 50 名（16.2%），Week 28 で 282 名中 39 名（13.8%），Week 52 で 262 名中 30 名（11.5%）であった。JTE-052 の血漿中濃度の平均値は，Week 4 で 0.347 ng/mL，Week 12 で 0.410 ng/mL，Week 28 で 0.328 ng/mL，Week 52 で 0.256 ng/mL であった。JTE-052 の血漿中濃度の最大値は, Week 4 で 10.8 ng/mL, Week 12 で 13.1 ng/mL, Week 28 で 13.3 ng/mL, Week 52 で 7.33 ng/mL であった。なお，各評価時期における JTE-052 の血漿中濃度の最大値を示した被験者は同一の被験者ではなかった。評価時期による明らかな違いは認められなかった。

投与期間を通して JTE-052 の全身曝露は低かった。

表 2.7.6.7-18　　JTE-052 の血漿中濃度が検出された被験者数（QBA4-2）

投与群	JTE-052 の血漿中濃度	Week 4	Week 12	Week 28	Week 52
JTE-052 軟膏 0.5%（N = 352）	例数	330	308	282	262
	≧1.00 ng/mL	45 (13.6)	50 (16.2)	39 (13.8)	30 (11.5)
	＜1.00 ng/mL	285 (86.4)	258 (83.8)	243 (86.2)	232 (88.5)

例数（%）
定量下限：1.00 ng/mL
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-12

表 2.7.6.7-19　　JTE-052 の血漿中濃度の記述統計量（QBA4-2）

投与群	記述統計量	Week 4	Week 12	Week 28	Week 52
JTE-052 軟膏 0.5%（N = 352）	例数	330	308	282	262
	Mean ± SD	0.347 ± 1.10	0.410 ± 1.34	0.328 ± 1.14	0.256 ± 0.900
	Min, Max	0.00, 10.8	0.00, 13.1	0.00, 13.3	0.00, 7.33

単位：ng/mL
薬物濃度が定量下限（1.00 ng/mL）未満である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，各記述統計量を算出した。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-13

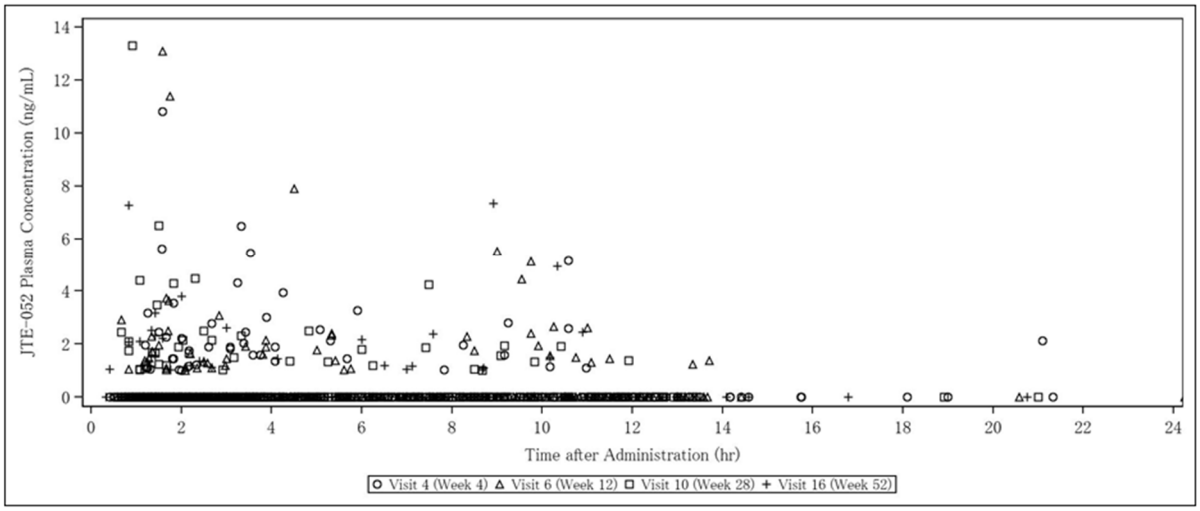


図 2.7.6.7-8　　投与後経過時間に対する JTE-052 の血漿中濃度の散布図（QBA4-2）

採血前の最終塗布からの経過時間が 24 時間までのデータをプロット。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 図 12-1

2.7.6.7.7 考察と全般的結論

アトピー性皮膚炎患者を対象に，非盲検，非対照により，JTE-052 軟膏を 1 日 2 回 52 週間皮膚塗布した際の安全性及び有効性を検討した。

2.7.6.7.7.1 安全性

本試験で死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象が 7 名（2.0%）に 7 件認められ，その内訳は，腎結石症，直腸癌，化膿性肉芽腫，カポジ水痘様発疹，肺炎，鼡径ヘルニア及び腸炎がそれぞれ 1 名（0.3%）であった。これらの有害事象のうち，カポジ水痘様発疹は重篤な副作用と判断された。他の重要な有害事象（重篤な有害事象を除く投与中止に至った有害事象）は，14 名（4.0%）に 16 件認められた。重要な副作用は，接触皮膚炎が 5 名（1.4%）に，適用部位刺激感が 3 名（0.9%）に，過敏症，適用部位湿疹，適用部位紅斑，蕁麻疹及び皮膚刺激がそれぞれ 1 名（0.3%）に認められた。重篤な副作用であるカポジ水痘様発疹や，接触皮膚炎等の重要な副

作用は，いずれも中等度又は軽度であり，治験薬の投与中止及びその事象に対する治療により，いずれも回復又は軽快したことから，本剤の安全性において特に問題となる副作用ではないと考えられた。

有害事象は 271 名（77.0%）に 725 件認められた。高度の有害事象が 1 名（0.3%）に 1 件（直腸癌）認められた。2%以上発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 101 名（28.7%），接触皮膚炎が 20 名（5.7%），ざ瘡及びインフルエンザがそれぞれ 17 名（4.8%），適用部位毛包炎が 15 名（4.3%），適用部位ざ瘡が 14 名（4.0%），単純ヘルペスが 12 名（3.4%），カポジ水痘様発疹が 11 名（3.1%），毛包炎，胃腸炎及び口腔ヘルペスがそれぞれ 10 名（2.8%），適用部位刺激感，湿疹，季節性アレルギー及び傾眠がそれぞれ 9 名（2.6%），アレルギー性結膜炎，異汗性湿疹及び外耳炎がそれぞれ 8 名（2.3%），適用部位紅斑，齲歯，帯状疱疹，麦粒腫，膿痂疹及び爪囲炎がそれぞれ 7 名（2.0%）であった。

副作用は 69 名（19.6%）に 103 件認められた。高度と判定された副作用はなかった。2%以上発現した副作用は，適用部位毛包炎が 11 名（3.1%），適用部位ざ瘡が 10 名（2.8%），適用部位刺激感が 9 名（2.6%），適用部位紅斑が 7 名（2.0%）であった。適用部位刺激感は投与初期（投与 4 週以内）に発現する傾向が認められた。長期投与により発現率が増加した副作用はなかった。

血液学的検査値，血液生化学的検査値及び尿検査定性値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。また，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上の結果，アトピー性皮膚炎患者に JTE-052 軟膏 0.5%を 1 日 2 回 52 週間皮膚塗布した際の安全性に問題はないことが確認された。

2.7.6.7.7.2 薬物動態

JTE-052 の血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）は，投与期間を通じて 11.5%から 16.2%の被験者に検出された。投与期間中の JTE-052 の血漿中濃度の平均値は 0.256 から 0.410 ng/mL であり，評価時期による明らかな違いは認められなかった。

投与期間を通して JTE-052 の全身曝露は低かった。

2.7.6.7.7.3 有効性

mEASI スコア実測値は，JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，Baseline 値の 8.785 から経時的に低下し，投与 4 週後で 6.272 であった。その後，同程度の値を推移し，投与 28 週後で 5.916，投与 52 週後で 5.817 であった。

mEASI スコアと同様に，EASI スコア，24 時間 NRS スコア及び炎症を伴う皮疹の%BSA は，いずれも JTE-052 軟膏 0.5%の塗布開始後，投与 4 週後まで経時的に低下し，その後投与 52 週後まで同程度の値で推移した。JTE-052 軟膏 0.5%の塗布期間中，IGA スコア及び IGA（顔面及び頸部）スコアの改善効果は持続した。また，JTE-052 軟膏 0.5%の長期塗布による Skindex-16 総合スコアの改善効果が認められた。

以上の結果，JTE-052 軟膏 0.5%の 1 日 2 回皮膚塗布によるアトピー性皮膚炎の改善効果は，JTE-052 軟膏 0.5%の長期塗布期間中，減弱することなく持続した。

2.7.6.7.7.4 全般的結論

アトピー性皮膚炎患者に JTE-052 軟膏 0.5%を 1 日 2 回，52 週間皮膚塗布した場合，JTE-052 の全身曝露は低いこと及び安全性に問題がないことが確認された。また，アトピー性皮膚炎の改善効果は，JTE-052 軟膏 0.5%の長期塗布期間中，減弱することなく持続した。

2.7.6.7.8 引用する図表

本文中に含めなかった引用する図表を本項に収載した。

付表 2.7.6.7-1　有害事象の発現例数及び発現件数（QBA4-2）

有害事象名 （MedDRA/J V.19.1） SOC/PT	JTE-052 軟膏 0.5%群（N = 352）	
	件数	例数(%)
合計	725	271 (77.0)
血液およびリンパ系障害	4	4 (1.1)
リンパ節炎	2	2 (0.6)
リンパ節症	2	2 (0.6)
耳および迷路障害	3	3 (0.9)
突発性難聴	1	1 (0.3)
回転性めまい	2	2 (0.6)
眼障害	10	10 (2.8)
眼瞼炎	1	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	8	8 (2.3)
眼充血	1	1 (0.3)
胃腸障害	40	37 (10.5)
腹部不快感	3	2 (0.6)
腹痛	1	1 (0.3)
上腹部痛	1	1 (0.3)
口唇炎	1	1 (0.3)
便秘	2	2 (0.6)
齲歯	7	7 (2.0)
下痢	6	6 (1.7)
腸炎	2	2 (0.6)
機能性胃腸障害	2	2 (0.6)
胃炎	2	2 (0.6)
胃食道逆流性疾患	1	1 (0.3)
舌炎	1	1 (0.3)
痔核	1	1 (0.3)
単径ヘルニア	1	1 (0.3)
過敏性腸症候群	1	1 (0.3)
悪心	1	1 (0.3)
口内炎	3	3 (0.9)
歯痛	3	3 (0.9)
嘔吐	1	1 (0.3)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 14.4.1.3

付表 2.7.6.7-1　有害事象の発現例数及び発現件数（QBA4-2）（続き）

有害事象名 （MedDRA/J V.19.1） SOC/PT	JTE-052 軟膏 0.5%群（N = 352）	
	件数	例数(%)
合計	725	271 (77.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	61	44 (12.5)
適用部位ざ瘡	17	14 (4.0)
適用部位湿疹	3	2 (0.6)
適用部位びらん	2	2 (0.6)
適用部位紅斑	8	7 (2.0)
適用部位硬結	1	1 (0.3)
適用部位刺激感	9	9 (2.6)
適用部位腫瘤	1	1 (0.3)
適用部位疼痛	1	1 (0.3)
適用部位そう痒感	4	3 (0.9)
適用部位腫脹	1	1 (0.3)
適用部位蕁麻疹	5	5 (1.4)
適用部位熱感	2	2 (0.6)
胸痛	1	1 (0.3)
異常感	1	1 (0.3)
倦怠感	1	1 (0.3)
疼痛	1	1 (0.3)
発熱	3	3 (0.9)
肝胆道系障害	5	5 (1.4)
アルコール性肝疾患	1	1 (0.3)
肝機能異常	1	1 (0.3)
脂肪肝	2	2 (0.6)
非アルコール性脂肪肝	1	1 (0.3)
免疫系障害	11	11 (3.1)
食物アレルギー	1	1 (0.3)
過敏症	1	1 (0.3)
季節性アレルギー	9	9 (2.6)
感染症および寄生虫症	359	194 (55.1)
膿疱性ざ瘡	4	3 (0.9)
肛門膿瘍	1	1 (0.3)
適用部位蜂巣炎	5	4 (1.1)
適用部位毛包炎	16	15 (4.3)
β 溶血性レンサ球菌感染	1	1 (0.3)
体部白癬	1	1 (0.3)
気管支炎	3	3 (0.9)
蜂巣炎	2	2 (0.6)
結膜炎	4	3 (0.9)
膀胱炎	2	2 (0.6)
涙嚢炎	1	1 (0.3)
膿痂疹性湿疹	1	1 (0.3)
毛包炎	10	10 (2.8)
せつ	2	2 (0.6)
胃腸炎	11	10 (2.8)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 14.4.1.3

付表 2.7.6.7-1　有害事象の発現例数及び発現件数（QBA4-2）（続き）

有害事象名 （MedDRA/J V.19.1） SOC/PT	JTE-052 軟膏 0.5%群（N = 352）	
	件数	例数(%)
合計	725	271 (77.0)
感染症および寄生虫症	359	194 (55.1)
ノロウイルス性胃腸炎	1	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	2	2 (0.6)
歯肉炎	1	1 (0.3)
手足口病	2	2 (0.6)
ヘリコバクター性胃炎	1	1 (0.3)
単純ヘルペス	19	12 (3.4)
帯状疱疹	7	7 (2.0)
麦粒腫	7	7 (2.0)
膿痂疹	8	7 (2.0)
感染性皮膚嚢腫	1	1 (0.3)
感染	1	1 (0.3)
インフルエンザ	18	17 (4.8)
カポジ水痘様発疹	14	11 (3.1)
伝染性軟属腫	1	1 (0.3)
鼻咽頭炎	141	101 (28.7)
眼部単純ヘルペス	1	1 (0.3)
口腔ヘルペス	19	10 (2.8)
外耳炎	9	8 (2.3)
中耳炎	2	2 (0.6)
爪囲炎	7	7 (2.0)
耳下腺炎	1	1 (0.3)
歯周炎	2	2 (0.6)
咽頭炎	5	5 (1.4)
肺炎	1	1 (0.3)
化膿	1	1 (0.3)
腎盂腎炎	1	1 (0.3)
膿皮症	1	1 (0.3)
鼻炎	2	2 (0.6)
副鼻腔炎	1	1 (0.3)
皮膚カンジダ	1	1 (0.3)
皮膚感染	1	1 (0.3)
足部白癬	4	4 (1.1)
癜風	1	1 (0.3)
扁桃炎	3	3 (0.9)
上気道感染	5	5 (1.4)
水痘	1	1 (0.3)
外陰部腟カンジダ症	1	1 (0.3)
創傷感染	1	1 (0.3)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 14.4.1.3

付表 2.7.6.7-1　有害事象の発現例数及び発現件数（QBA4-2）（続き）

有害事象名 （MedDRA/J V.19.1） SOC/PT	JTE-052 軟膏 0.5%群（N = 352）	
	件数	例数(%)
合計	725	271 (77.0)
傷害、中毒および処置合併症	35	30 (8.5)
節足動物刺傷	1	1 (0.3)
耳介血腫	1	1 (0.3)
第１度熱傷	2	2 (0.6)
第２度熱傷	1	1 (0.3)
凍瘡	1	1 (0.3)
挫傷	5	5 (1.4)
上顆炎	2	2 (0.6)
擦過傷	4	4 (1.1)
足骨折	2	2 (0.6)
手骨折	1	1 (0.3)
熱中症	1	1 (0.3)
損傷	3	3 (0.9)
裂傷	1	1 (0.3)
靱帯捻挫	4	4 (1.1)
肋骨骨折	1	1 (0.3)
熱傷	2	2 (0.6)
歯牙破折	1	1 (0.3)
創傷	2	2 (0.6)
臨床検査	17	10 (2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.3)
抱合ビリルビン増加	1	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	2	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	1 (0.3)
血中免疫グロブリンＥ増加	1	1 (0.3)
血圧上昇	1	1 (0.3)
尿中血陽性	2	2 (0.6)
サイトカイン異常	1	1 (0.3)
好酸球数増加	1	1 (0.3)
尿中ブドウ糖陽性	1	1 (0.3)
血小板凝集	1	1 (0.3)
尿中ケトン体陽性	1	1 (0.3)
代謝および栄養障害	6	5 (1.4)
脱水	1	1 (0.3)
糖尿病	2	2 (0.6)
脂質異常症	1	1 (0.3)
痛風	1	1 (0.3)
高尿酸血症	1	1 (0.3)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 14.4.1.3

付表 2.7.6.7-1　有害事象の発現例数及び発現件数（QBA4-2）（続き）

有害事象名 （MedDRA/J V.19.1） SOC/PT	JTE-052 軟膏 0.5%群（N = 352）	
	件数	例数(%)
合計	725	271 (77.0)
筋骨格系および結合組織障害	17	14 (4.0)
関節痛	3	2 (0.6)
背部痛	6	6 (1.7)
滑液包炎	1	1 (0.3)
椎間板突出	1	1 (0.3)
筋拘縮	1	1 (0.3)
筋骨格痛	1	1 (0.3)
筋肉痛	1	1 (0.3)
変形性関節症	1	1 (0.3)
四肢痛	1	1 (0.3)
腱鞘炎	1	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9	8 (2.3)
アクロコルドン	1	1 (0.3)
化膿性肉芽腫	2	2 (0.6)
直腸癌	1	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	5	5 (1.4)
神経系障害	23	18 (5.1)
頚腕症候群	1	1 (0.3)
頭痛	9	6 (1.7)
感覚鈍麻	1	1 (0.3)
神経痛	1	1 (0.3)
橈骨神経麻痺	1	1 (0.3)
傾眠	10	9 (2.6)
精神障害	4	4 (1.1)
うつ病	1	1 (0.3)
不眠症	3	3 (0.9)
腎および尿路障害	2	2 (0.6)
尿路結石	1	1 (0.3)
腎結石症	1	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	5	3 (0.9)
月経困難症	3	2 (0.6)
不正子宮出血	1	1 (0.3)
前立腺炎	1	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	10 (2.8)
喘息	5	5 (1.4)
鼻嚢胞	1	1 (0.3)
口腔咽頭痛	1	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	3	3 (0.9)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 14.4.1.3

付表 2.7.6.7-1　有害事象の発現例数及び発現件数（QBA4-2）（続き）

有害事象名 （MedDRA/J V.19.1） SOC/PT	JTE-052 軟膏 0.5%群（N = 352）	
	件数	例数(%)
合計	725	271 (77.0)
皮膚および皮下組織障害	100	79 (22.4)
ざ瘡	21	17 (4.8)
脱毛症	1	1 (0.3)
円形脱毛症	1	1 (0.3)
血管浮腫	1	1 (0.3)
皮脂欠乏症	1	1 (0.3)
肝斑	1	1 (0.3)
皮膚嚢腫	3	3 (0.9)
皮膚炎	1	1 (0.3)
接触皮膚炎	25	20 (5.7)
異汗性湿疹	8	8 (2.3)
湿疹	9	9 (2.6)
皮脂欠乏性湿疹	2	2 (0.6)
手皮膚炎	1	1 (0.3)
汗疹	8	6 (1.7)
掌蹠角皮症	1	1 (0.3)
色素沈着障害	1	1 (0.3)
炎症後色素沈着変化	1	1 (0.3)
膿疱性乾癬	1	1 (0.3)
発疹	1	1 (0.3)
皮膚色素脱失	1	1 (0.3)
皮膚びらん	1	1 (0.3)
皮膚刺激	1	1 (0.3)
中毒性皮疹	2	2 (0.6)
蕁麻疹	7	6 (1.7)
血管障害	4	4 (1.1)
ベーチェット症候群	1	1 (0.3)
高血圧	1	1 (0.3)
内出血	2	2 (0.6)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 14.4.1.3

2.7.6.8 小児第 II 相臨床試験［QBB2-1］

（参考資料：CTD5.3.5.4-2）

2.7.6.8.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした JTE-052 軟膏の第 II 相臨床試験

2) 治験の目的

小児アトピー性皮膚炎患者を対象として，プラセボを対照としたランダム割付二重盲検並行群間比較試験にて JTE-052 軟膏の有効性及び安全性を検討する。また，小児アトピー性皮膚炎患者における JTE-052 軟膏の臨床推奨用量を探索的に検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　合計 21 施設

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

多施設共同，プラセボ対照，ランダム割付，二重盲検並行群間比較試験

6) 試験の構成

JTE-052 軟膏 0.25%群，JTE-052 軟膏 0.5%群，プラセボ群の 3 群

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：各群 30 名，合計 90 名

【解析時】

治験薬投与被験者数：合計 103 名
JTE-052 軟膏 0.25%群 34 名，JTE-052 軟膏 0.5%群 34 名，プラセボ群 35 名
FAS：合計 103 名
JTE-052 軟膏 0.25%群 34 名，JTE-052 軟膏 0.5%群 34 名，プラセボ群 35 名

8) 対象被験者

小児アトピー性皮膚炎患者

9) 主要な組み入れ基準

【選択基準】

Visit 1（観察開始日）の最初の検査を実施する前に，治験参加予定者の代諾者より文書で同意を取得する。代諾者からの同意に加え，治験参加予定者の同意取得時の満年齢が 12 歳以上の場合は，

治験参加予定者より文書による同意を得る。また，12 歳未満の場合も，可能な限り治験参加予定者より文書による同意を得る。

- 同意取得時までに，日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」に基づき，アトピー性皮膚炎と診断された日本人患者
- 同意取得時の満年齢が 2 歳以上 16 歳未満の外来通院が可能な患者
- Visit 1 及び Visit 2（投与開始日）の mEASI スコアがいずれも 5 以上の患者
  ※mEASI スコア：頭頸部を除いた EASI スコア
- Visit 1 及び Visit 2 の IGA スコアがいずれも 2（軽症）以上の患者
- Visit 1 及び Visit 2 に，乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹（紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕，苔癬化など）が体表面積の 5%以上 30%未満に認められる患者

【主な除外基準】

- Visit 1 又は Visit 2 に活動性の感染症を合併する患者
  ※ざ瘡について，治験薬塗布予定部位以外の活動性のざ瘡であれば組み入れ可能
- Visit 1 又は Visit 2 に以下の疾患を合併する患者
  – カポジ水痘様発疹症，疥癬，伝染性軟属腫，伝染性膿痂疹，乾癬，魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患（Netherton 症候群等），膠原病（SLE 及び皮膚筋炎），接触性皮膚炎，評価に影響する治験薬塗布予定部位の皮膚疾患
- 結核の既往がある患者，結核の感染が疑われる患者，又は過去に結核感染者との接触歴がある患者
- B 型肝炎及び C 型肝炎ウイルスキャリアの患者，既往感染者，又は過去に感染者との接触歴がある患者
- HIV 感染が既知の患者
- Visit 2 の前 24 週以内に生物学的製剤（サイトカイン製剤，抗体医薬品等）の投与を受けた患者
- Visit 2 の前 28 日以内に以下の薬剤を使用した患者
  – 全身作用性の副腎皮質ステロイド製剤（経口剤，注射剤，坐剤及び吸入剤）
  – ステロイド外皮用剤（ストロンゲスト又はベリーストロング）
  – 全身作用性の免疫抑制剤
  – 生ワクチン
- Visit 2 の前 28 日以内に以下の療法を受けた患者
  – 光線療法（UVB，Narrow-band UVB，PUVA 等）
  – 減感作療法
- Visit 2 の前 7 日以内に以下の薬剤を使用した患者
  – タクロリムス水和物軟膏
  – ステロイド外皮用剤（ストロング，ミディアム又はウィーク）
    ※頭皮，手掌，足底へのミディアム及びウィークのステロイド外皮用剤の使用は可能
  – 治験薬塗布予定部位に対して使用される鎮痛薬，鎮痒薬，消炎作用を有する外用剤（NSAIDs

等）※採血時の局所麻酔薬の使用は可能

－アトピー性皮膚炎の治療を目的とした薬剤

※抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬の使用は可能

※保湿剤及び保護剤（ヘパリン類似物質，尿素製剤，ワセリン，亜鉛華軟膏）の使用は可能

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

被験薬	JTE-052 軟膏
投与群	0.25%群，0.5%群，プラセボ群
投与量及び投与方法	1 日 2 回，1 回あたりの塗布量は最大 5 g（1 日量は最大 10 g）， 乾燥皮膚を除く炎症を伴う皮疹部位（頭皮，手掌，足底を除く）に適量を塗布， ただし，1 回あたりの塗布面積は最大で体表面積の 30%
使用製剤	JTE-052 軟膏 0.25%，0.5%又はプラセボ　5 g/チューブ
ロット番号	JTE-052 軟膏 0.25%：[redacted] JTE-052 軟膏 0.5%：[redacted] JTE-052 軟膏プラセボ：[redacted]
製造記号	QBB2-1

11) 投与期間

4 週間（28 日間）

12) 調査項目及び実施時期

観察期名称		観察期	治療期						
来院日名称	同意の取得	観察開始日 Visit 1	投与開始日 Visit 2	投与1週後 Visit 3	投与2週後 Visit 4	投与3週後 Visit 5	投与4週後 Visit 6	中止時	レスキュー薬使用前観察[*8]
Day		–7	1	8	15	22	29	-	-
許容範囲（日）		–7	-	±2	±2	±2	±2	-	-
来院	X	X	X	X	X	X	X	X	X
文書同意取得	X								
休薬開始[*1]	X								
登録センター連絡		X (仮登録)	X (本登録)						
適格性確認		X	X						
被験者背景		X	X						
特異的 IgE 検査		X							
妊娠検査		X							
薬剤・療法の調査		←	―	―	―	―	→	→	→
治験薬投与開始日			X[*5]						
治験薬投与期間[*2]			←	―	―	―	→	→	→
有効性の調査									
mEASI，EASI，IGA，IGA（顔面及び頸部），炎症を伴う皮疹の%BSA		X	X	X	X	X	X	X	X
標的皮疹部位の評価（重症度スコア，IGA），痒みの重症度スコア（医師による評価）			X	X	X	X	X	X	X
瘙痒スコア（代諾者又は被験者による評価）[*3]		←	―	―	―	―	→	→	→
安全性の調査									
自覚症状，他覚所見		←	―	―	―	―	→	→	→
血圧，脈拍数，体温		X	X	X	X	X	X	X	
臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査[*4]）		X			X[*6]		X	X	
薬物濃度の調査									
薬物濃度測定					X[*6]		X	X	
その他の調査									
TARC		X					X	X	
治験薬の使用状況，レスキュー薬の使用状況			←	―	―	―	→	→	→
写真撮影			X				X[*7]	X[*7]	X

*1：中止又は変更が必要な前治療がある場合は，文書同意取得後に中止又は変更する。
*2：治験薬投与開始後の規定来院日は朝の治験薬塗布を終えて来院する。なお，採血日には採血部位に治験薬を塗布せずに来院する。
*3：Visit 2 の 7 日前の就寝前より被験者日誌による調査を開始する。治験期間を通じて，可能な限り同一の者が評価する。
*4：採尿が困難な場合を除き，すべての被験者で実施する。
*5：規定の調査の終了後，夜から治験薬の塗布を開始する。
*6：Visit 4 の採血については，低年齢層（8 歳未満）の被験者で採血が困難な場合を除き，すべての被験者で実施する。
*7：レスキュー薬を使用した被験者は，Visit 6 及び中止時の写真撮影を不要とする。
*8：規定の調査項目の終了後にレスキュー薬の塗布を開始する。なお，Visit 3，Visit 4 及び Visit 5 にレスキュー薬の使用が必要と判断された場合は，規定の調査項目及び写真撮影を実施した後にレスキュー薬を処方し，レスキュー薬使用前観察は不要とする。

13) 評価項目

(1) 有効性評価項目

1) 主要評価項目

- Visit 2 を基準とした最終評価時（EOT）の mEASI スコア変化率

2) 副次評価項目

- mEASI スコア
- EASI スコア
- IGA スコア
- IGA（顔面及び頸部）スコア
- 標的皮疹部位の評価（重症度スコア，IGA スコア）
- 瘙痒スコア（代諾者又は被験者による評価）（日中の瘙痒スコア，夜間の瘙痒スコア）
- 痒みの重症度スコア（医師による評価）
- 炎症を伴う皮疹の%BSA
- 原疾患悪化までの日数

3) その他の評価項目

- TARC，好酸球数，LDH

(2) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用の内容とその発現率
- 臨床検査値及びバイタルサインの記述統計量

(3) 薬物動態に関する評価

- JTE-052 の血漿中濃度

2.7.6.8.2 統計及び解析手法

2.7.6.8.2.1 有効性評価項目

2.7.6.8.2.1.1 解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）を主たる解析対象集団とし，治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）に対する解析も実施した。

- FAS：治験薬が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例。
- PPS：FAS のうち，以下を除く症例とした。
  - EOT までの治験薬の塗布率が 75%未満の症例
  - EOT までに治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた症例

有効性評価項目の EOT を Visit 6（投与 4 週後）又は中止時検査時と規定した。いずれも該当しない場合は，Visit 2 より後かつ最後に評価した時点を EOT とした。ただし，レスキュー薬を使用した被験者の EOT は，レスキュー薬使用直前の調査日とし，併用禁止薬又は併用禁止療法の規定に違反した被験者の EOT は，違反直前の調査日とした。

2.7.6.8.2.1.2 主要評価項目に対する解析

Visit 2 を基準とした EOT における mEASI スコアの変化率を指標とし，プラセボ群より効果のある最低用量を検討するとともに，JTE-052 軟膏 0.25%及び 0.5%のプラセボに対する優越性を評価した。

(1) 主要解析

解析対象集団を FAS とした。

各投与群における mEASI スコアの平均値（プラセボ群（μ_1），0.25%群（μ_2），0.5%群（μ_3））に関して，以下に示した仮説に対する Williams の検定（有意水準片側 2.5%）を行い，プラセボ群より効果のある最低用量を検討した。

包括的帰無仮説：各群の平均値（μ）が等しい

H_0：$\mu_1=\mu_2=\mu_3$

対立仮説：少なくとも 0.5%群の平均値がプラセボ群の平均値より小さい

H_1：$\mu_1 \geq \mu_2 \geq \mu_3$ （ただし，少なくともひとつの“≥”は“>”）

(2) 副次解析 1

解析対象集団を FAS とした。

各仮説に対して，以下のモデルを用いて対比に基づく用量反応関係を検討した。検定結果から得られた F 値が大きいほど，設定した用量反応関係に近いと判断した。なお，多重性については考慮しなかった。

【対比ベクトル】

各投与群における対比係数を，プラセボ群（c_1），0.25%群（c_2），0.5%群（c_3）とする。各対比パターンにおける対比ベクトルを下表に示す。

対比パターン	対比ベクトル **c**〔c_1, c_2, c_3〕
直線型	〔1, 0, –1〕
低用量飽和型	〔2, –1, –1〕
高用量立ち上がり型	〔1, 1, –2〕

【モデル】

応答変数：EOT における mEASI スコアの変化率

固定効果：投与群

共変量：mEASI スコアの Baseline 値，年齢

変量効果：施設（施設のカテゴリ：「5 例以下の施設」，「6 例以上の施設」）

【仮説】

対比を $\varphi(c,\mu)=\sum_{i=1}^{3}\mu_i c_i$ とし，仮説を以下に示す。

帰無仮説：

$H_0：\varphi(c,\mu)=0$

対立仮説：

$H_1：\varphi(c,\mu)>0$

(3) 副次解析 2

解析対象集団を FAS とした。

以下の混合効果モデルを用いた解析により，プラセボ群の mEASI スコアの最小二乗平均値（μ_1）と 0.25%群及び 0.5%群の最小二乗平均値（μ_2 及び μ_3）に差があるか検定を行った（有意水準片側 2.5%）。なお，多重性の調整は行わなかった。

【モデル】

応答変数：EOT における mEASI スコア変化率

固定効果：投与群

共変量：mEASI スコアの Baseline 値，年齢

変量効果：施設（施設のカテゴリ：「5 例以下の施設」，「6 例以上の施設」）

【仮説】

<u>プラセボ群と 0.25%群の比較</u>

帰無仮説 1：0.25%群の最小二乗平均値とプラセボ群の最小二乗平均値が等しい

$H_{01}：\mu_1=\mu_2$

対立仮説 1：0.25%群の最小二乗平均値がプラセボ群の最小二乗平均値より小さい

$H_{11}：\mu_1<\mu_2$

<u>プラセボ群と 0.5%群の比較</u>

帰無仮説 2：0.5%群の最小二乗平均値とプラセボ群の最小二乗平均値が等しい

$H_{02}：\mu_1=\mu_3$

対立仮説 2：0.5%群の最小二乗平均値がプラセボ群の最小二乗平均値より小さい

$H_{12}：\mu_1<\mu_3$

(4) 補足的解析 1

解析対象集団を PPS とし，「(1)主要解析」，「(2)副次解析 1」及び「(3)副次解析 2」と同様の解析を行った。

(5) 補足的解析 2

解析対象集団を FAS とした。

欠測を考慮した解析として，欠測メカニズムに MAR（Missing at random）を仮定し，以下の線形混合効果モデルを用いて MMRM（Mixed effect models for repeated measures）を行った（有意水準片側 2.5%）。Visit 6 における各投与群の最小二乗平均値及び 95%信頼区間を算出するとともに，実薬群とプラセボ群の差の最小二乗平均値及び 95%信頼区間を算出した。

【モデル】

応答変数：EOT の mEASI スコア変化率
固定効果：投与群，Visit，投与群と Visit の交互作用
共変量：mEASI スコアの Baseline 値，年齢
変量効果：施設（施設のカテゴリ：5 例以下の施設，6 例以上の施設）

2.7.6.8.2.1.3 副次評価項目に対する解析

解析対象集団を FAS とした。

(1) mEASI スコア

- Baseline，各観察日及び EOT における実測値及び変化率について，投与群別に記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。
- Visit 3 以降の各観察日及び EOT における変化率−50%及び−75%への達成率について，投与群別に度数集計及び 3 群間に対する Fisher’s exact test を行った（有意水準両側 5%）。

(2) EASI スコア

- EOT における変化率について，「2.7.6.8.2.1.2 主要評価項目に対する解析(1)主要解析」と同様の解析を行った。
- Baseline，各観察日及び EOT における実測値及び変化率について，投与群別に記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。
- Visit 3 以降の各観察日及び EOT における変化率−50%及び−75%への達成率について，投与群別に度数集計及び 3 群間に対する Fisher’s exact test を行った。

(3) IGA スコア

- EOT における変化量及び変化率について「2.7.6.8.2.1.2 主要評価項目に対する解析(1)主要解析」と同様の解析を行った。
- Baseline，各観察日及び EOT における実測値，変化量及び変化率について，投与群別に記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。
- Baseline，各観察日及び EOT における実測値について，投与群別に度数集計及び 3 群間に対する χ^2 検定を行った（有意水準両側 5%）。
- Baseline から 2 段階以上改善かつ「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とし，Visit 3 以降の各観察日及び EOT において，投与群別の著効割合の度数集計及び 3 群間に対する Fisher’s exact test を行った。

- IGA スコアが「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とし，Visit 3 以降の各観察日及び EOT において，投与群別の著効割合の度数集計及び 3 群間に対する Fisher's exact test を行った。

(4) IGA（顔面及び頸部）スコア

- Baseline，各観察日及び EOT における実測値について，投与群別に記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。
- Baseline から 2 段階以上改善かつ「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とし，Visit 3 以降の各観察日及び EOT において，投与群別の著効割合の度数集計及び 3 群間に対する Fisher's exact test を行った。ただし，Baseline の IGA（顔面及び頸部）スコアが「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」の症例は除いた。

(5) 標的皮疹部位の重症度スコア

- EOT における変化率について，「2.7.6.8.2.1.2 主要評価項目に対する解析(1)主要解析」と同様の解析を行った。
- Baseline，各観察日及び EOT における実測値及び変化率について，投与群別に記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。
- Visit 3 以降の各観察日及び EOT における変化率−50%及び−75%への達成率について，投与群別に度数集計及び 3 群間に対する Fisher's exact test を行った。

(6) 標的皮疹部位の IGA スコア

- EOT における変化量及び変化率について「2.7.6.8.2.1.2 主要評価項目に対する解析(1)主要解析」と同様の解析を行った。
- Baseline，各観察日及び EOT における実測値，変化量及び変化率について，投与群別に記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。
- Baseline，各観察日及び EOT における実測値について，投与群別に度数集計及び 3 群間に対する χ^2 検定を行った。
- Baseline から 2 段階以上改善かつ「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」を著効例とし，Visit 3 以降の各観察日及び EOT において，投与群別の著効割合の度数集計及び 3 群間に対する Fisher's exact test を行った。ただし，Baseline の標的皮疹部位の IGA スコアが「0：症状なし」又は「1：ほぼ症状なし」の症例は除いた。

(7) 瘙痒スコア（代諾者又は被験者による評価）（夜間の瘙痒スコア，日中の瘙痒スコア）及び平均瘙痒スコア（夜間の平均瘙痒スコア，日中の平均瘙痒スコア）

- 各観察日及び EOT における平均瘙痒スコア（夜間の平均瘙痒スコア，日中の平均瘙痒スコア）の変化量について，「2.7.6.8.2.1.2 主要評価項目に対する解析(1)主要解析」と同様の解析を行った。
- Baseline，各観察日及び EOT における平均瘙痒スコア（夜間の平均瘙痒スコア，日中の平均瘙痒スコア）の実測値及び変化量について，投与群別に記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。
- Baseline 及び各測定日（Day 28 まで）における瘙痒スコア（夜間の瘙痒スコア，日中の瘙痒スコア）の実測値及び変化量について，投与群別に記述統計量及び 95%信頼区間を算出

した。

- 平均瘙痒スコア（夜間の平均瘙痒スコア，日中の平均瘙痒スコア）の Baseline，各観察日及び EOT における実測値について，投与群別に度数集計及び 3 群間に対する χ^2 検定を行った。

(8) 痒みの重症度スコア（医師による評価）

- EOT における変化量について「2.7.6.8.2.1.2 主要評価項目に対する解析(1)主要解析」と同様の解析を行った。
- Baseline，各観察日及び EOT における実測値及び変化量について，投与群別に記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。
- Baseline，各観察日及び EOT における実測値について，投与群別に度数集計及び 3 群間に対する χ^2 検定を行った。

(9) 炎症を伴う皮疹の%BSA

- EOT における変化率について「2.7.6.8.2.1.2 主要評価項目に対する解析(1)主要解析」と同様の解析を行った。
- Baseline，各観察日及び EOT における実測値及び変化率について，投与群別に記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。

(10) 原疾患悪化までの日数

- Kaplan-Meier 曲線を作成し，Logrank 検定を行うことでプラセボ群と各実薬群の Kaplan-Meier 曲線に差があるか検討した（有意水準両側 5%）。原疾患悪化までの日数の定義としては，「原疾患の悪化による中止までの日数」又は「レスキュー薬使用開始までの日数」とした。Day 31 までに原疾患の悪化による中止又はレスキュー薬使用がなかった場合は，Visit 6 を打ち切り発生日とした。原疾患の悪化以外の理由による中止が生じた場合は，中止日を打ち切り発生日とした。
- 投与群別に原疾患悪化の有無について度数集計を行った。

2.7.6.8.2.2 安全性評価項目

安全性解析対象集団（治験薬が投与された後，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例）に対して解析を実施した。

(1) 有害事象及び副作用

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.19.1」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。有害事象の因果関係は，2 段階（関連あり，関連なし）に分類し，因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」とした。

(2) 臨床検査値及びバイタルサイン

計量値は投与群別に記述統計量を算出し，計数値は分類値を投与群別に度数集計し，安全性の検討を行った。

2.7.6.8.2.3 薬物動態評価項目

安全性解析対象集団に対して解析を実施した。

各観察日における治験薬投与後のJTE-052血漿中濃度について,投与群別に記述統計量及び95%信頼区間を算出した。また，各観察日における JTE-052 の血漿中濃度が検出された被験者の割合を投与群別に算出した。

2.7.6.8.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.8-1 に示した。

本治験では109名の被験者から文書同意を取得し,103名が各群にランダムに割り付けられた。

治験薬投与被験者数は，プラセボ群 35 名，JTE-052 軟膏 0.25%群 34 名，JTE-052 軟膏 0.5%群 34 名の合計 103 名であった。

治験薬の 4 週間投与及び投与 4 週後の観察が完了した被験者は，プラセボ群 30 名，JTE-052 軟膏 0.25%群 34 名，JTE-052 軟膏 0.5%群 34 名であった。

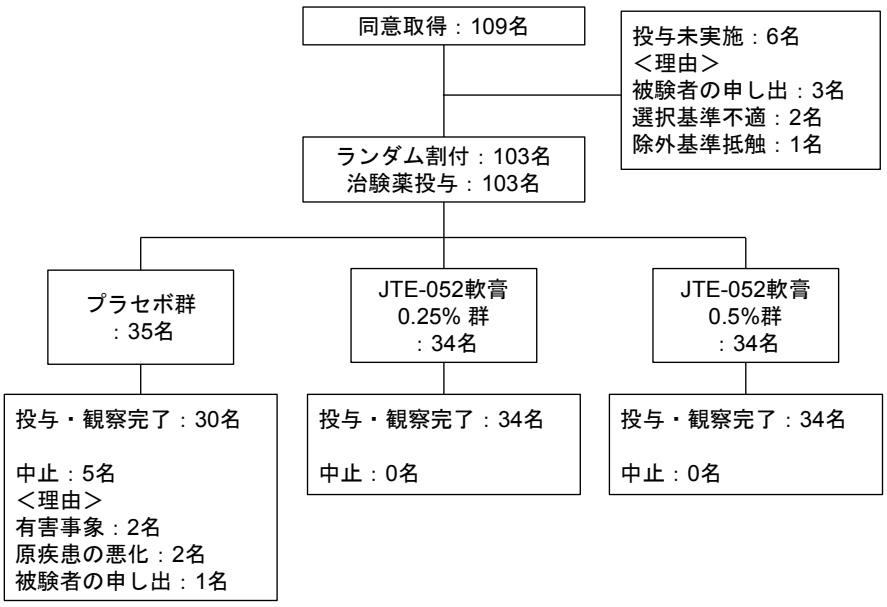


図 2.7.6.8-1　　被験者の内訳

Source：CTD5.3.5.4-2 図 10-1

2.7.6.8.4 有効性の評価

2.7.6.8.4.1 解析したデータセット

有効性解析対象集団（FAS，PPS）の被験者構成を表 2.7.6.8-1 に示した。

本治験では，治験薬が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者を FAS と定義した。また，PPS は，FAS から「EOT までの治験薬の塗布率が 75%未満となった被験者」及び「EOT までに治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた被験者」を除外した被験

者と定義した。

なお，有効性評価項目の EOT を Visit 6 又は中止時検査時と規定した。いずれも該当しない場合は，Visit 2 より後かつ最後に評価した時点を EOT とした。ただし，レスキュー薬を使用した症例の EOT は，レスキュー薬使用直前の調査日とし，併用禁止薬又は併用禁止療法の規定に違反した症例の EOT は，違反直前の調査日とした。

表 2.7.6.8-1　　有効性解析対象集団の被験者構成（QBB2-1）

投与群	治験薬投与被験者数	FAS		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
プラセボ	35	35	0 〔理由〕 --	33	2 〔理由〕 治験薬の塗布方法の違反：1 併用制限薬の用法・用量変更：1
JTE-052 軟膏 0.25%	34	34	0 〔理由〕 --	30	4 〔理由〕 治験薬の塗布方法の違反：4
JTE-052 軟膏 0.5%	34	34	0 〔理由〕 --	32	2 〔理由〕 治験薬の塗布方法の違反：2
合計	103	103	0	95	8

例数
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-1

2.7.6.8.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.8.4.2.1 被験者背景

FAS での主な被験者背景を表 2.7.6.8-2 に示した。

本治験では，同意取得時の年齢区分（低年齢層［2 歳以上 8 歳未満］，高年齢層［8 歳以上 16 歳未満］）及び Visit 2 の IGA スコア（2，3 又は 4 以上）を因子として動的割付を実施した。

FAS で被験者背景の各項目の不均衡を有意水準両側 15%の目安で検討した結果，投与群間に偏りは認められなかった。

PPS は FAS とほぼ同様の結果であった。

表 2.7.6.8-2　　主な被験者背景（QBB2-1，FAS）

項目（単位）		プラセボ（N = 35）	JTE-052 軟膏		p 値（両側）	合計（N = 103）
			0.25%（N = 34）	0.5%（N = 34）		
年齢（歳）	Mean	8.6	8.4	8.5	0.9811 *3	8.5
	SD	4.0	3.8	4.4		4.0
	2≦～＜8	15 (42.9)	14 (41.2)	14 (41.2)	1.0000 *1	43 (41.7)
	8≦～＜16	20 (57.1)	20 (58.8)	20 (58.8)		60 (58.3)
	2≦～＜7	12 (34.3)	12 (35.3)	12 (35.3)	0.8722 *2	36 (35.0)
	7≦～＜12	11 (31.4)	14 (41.2)	13 (38.2)		38 (36.9)
	12≦～＜16	12 (34.3)	8 (23.5)	9 (26.5)		29 (28.2)
性別	男性	18 (51.4)	22 (64.7)	18 (52.9)	0.5090 *1	58 (56.3)
	女性	17 (48.6)	12 (35.3)	16 (47.1)		45 (43.7)
身長（cm）	Mean	130.51	128.49	129.27	0.9404 *3	129.43
	SD	22.84	21.87	27.34		23.90
体重（kg）	Mean	30.91	30.71	32.16	0.9174 *3	31.26
	SD	15.06	14.77	16.82		15.43
BMI（kg/m^2）	Mean	17.01	17.48	17.78	0.5868 *3	17.42
	SD	3.29	3.10	3.07		3.14
アトピー性皮膚炎罹病期間（年）	Mean	6.4	6.1	6.6	0.8626 *3	6.4
	SD	4.2	4.0	3.8		4.0
IGA スコア	2：軽症	21 (60.0)	21 (61.8)	21 (61.8)	0.7428 *2	63 (61.2)
	3：中等症	13 (37.1)	13 (38.2)	13 (38.2)		39 (37.9)
	4：重症	1 (2.9)	0	0		1 (1.0)
	5：最重症	0	0	0		0
TARC（pg/mL）	Mean	1364.9	624.4	836.3	0.2679 *3	946.0
	SD	3187.3	412.3	890.8		1948.5
既往歴	有	19 (54.3)	18 (52.9)	22 (64.7)	0.5980 *1	59 (57.3)
	無	16 (45.7)	16 (47.1)	12 (35.3)		44 (42.7)
合併症	有	16 (45.7)	22 (64.7)	17 (50.0)	0.2626 *1	55 (53.4)
	無	19 (54.3)	12 (35.3)	17 (50.0)		48 (46.6)

例数（%），ただし記述統計量は除く
IGA スコア及び TARC は Visit 1 の値
*1：Fisher’s exact test，*2：χ^2 検定，*3：分散分析
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-2

表 2.7.6.8-2　　主な被験者背景（QBB2-1，FAS）（続き）

項目		プラセボ（N = 35）	JTE-052 軟膏		p 値（両側）	合計（N = 103）
			0.25%（N = 34）	0.5%（N = 34）		
前治療	有	30 (85.7)	30 (88.2)	28 (82.4)	0.8358 *1	88 (85.4)
	無	5 (14.3)	4 (11.8)	6 (17.6)		15 (14.6)
「前治療：有」の内訳（重複あり，（%）は「前治療：有」の被験者を分母として算出）						
ステロイド内服薬		0	0	0		0
シクロスポリン		0	0	0		0
ステロイド外皮用剤		29 (96.7)	30 (100.0)	26 (92.9)		85 (96.6)
ランク	ストロンゲスト	0	0	0		0
	ベリーストロング	7 (23.3)	3 (10.0)	4 (14.3)		14 (15.9)
	ストロング	17 (56.7)	19 (63.3)	11 (39.3)		47 (53.4)
	ミディアム	22 (73.3)	20 (66.7)	21 (75.0)		63 (71.6)
	ウィーク	0	0	1 (3.6)		1 (1.1)
タクロリムス水和物軟膏		8 (26.7)	5 (16.7)	8 (28.6)		21 (23.9)
その他薬剤		0	1 (3.3)	0		1 (1.1)
療法		0	1 (3.3)	0		1 (1.1)

例数（%）
前治療：Visit 1 の前 28 日以内の原疾患に対する治療
*1：Fisher's exact test，*2：χ^2 検定，*3：分散分析
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-2

2.7.6.8.4.2.2 有効性評価項目の Baseline 値

FAS での有効性評価項目の Baseline 値を表 2.7.6.8-3 に示した。

有効性評価項目は Visit 2 のデータを Baseline 値とした。ただし, 夜間及び日中の瘙痒スコアは, 投与開始前 3 日間の各々の平均値を Baseline 値とした。

本治験では，Visit 2 の IGA スコアを因子として動的割付を実施した。

FAS で有効性評価項目の Baseline 値の不均衡を有意水準両側 15%の目安で検討した結果，有効性評価を行う上で問題となる偏りは認められず，調整解析は実施しなかった。

PPS は FAS と同様の結果であった。

表 2.7.6.8-3　　有効性評価項目の Baseline 値（QBB2-1，FAS）

項目（単位）		プラセボ（N = 35）	JTE-052 軟膏		p 値（両側）	合計（N = 103）
			0.25%（N = 34）	0.5%（N = 34）		
mEASI スコア	Mean	11.251	10.454	11.106	0.7382 *3	10.940
	SD	4.675	4.214	4.600		4.472
EASI スコア	Mean	12.064	11.347	12.446	0.6217 *3	11.953
	SD	4.784	4.462	4.864		4.683
IGA スコア	Mean	2.7	2.6	2.6	0.8796 *3	2.7
	SD	0.6	0.5	0.6		0.6
	2：軽症	13 (37.1)	13 (38.2)	14 (41.2)	0.9674 *2	40 (38.8)
	3：中等症	20 (57.1)	20 (58.8)	19 (55.9)		59 (57.3)
	4：重症	2 (5.7)	1 (2.9)	1 (2.9)		4 (3.9)
	5：最重症	0	0	0		0
IGA（顔面及び頸部）スコア	Mean	1.8	1.6	2.1	0.1415 *3	1.8
	SD	1.0	1.1	1.0		1.1
	0：症状なし	7 (20.0)	8 (23.5)	5 (14.7)	0.1397 *2	20 (19.4)
	1：ほぼ症状なし	2 (5.7)	5 (14.7)	0		7 (6.8)
	2：軽症	18 (51.4)	15 (44.1)	16 (47.1)		49 (47.6)
	3：中等症	8 (22.9)	5 (14.7)	13 (38.2)		26 (25.2)
	4：重症	0	1 (2.9)	0		1 (1.0)
	5：最重症	0	0	0		0
標的皮疹部位の重症度スコア	Mean	6.97	6.68	6.68	0.7353 *3	6.78
	SD	1.54	2.13	1.70		1.79
標的皮疹部位の IGA スコア	Mean	2.8	2.8	2.7	0.7534 *3	2.8
	SD	0.5	0.6	0.5		0.5
	0：症状なし	0	0	0	0.4687 *2	0
	1：ほぼ症状なし	0	0	0		0
	2：軽症	7 (20.0)	11 (32.4)	10 (29.4)		28 (27.2)
	3：中等症	27 (77.1)	20 (58.8)	23 (67.6)		70 (68.0)
	4：重症	1 (2.9)	3 (8.8)	1 (2.9)		5 (4.9)
	5：最重症	0	0	0		0

例数（%），ただし記述統計量は除く
*1：Fisher’s exact test，*2：χ^2 検定，*3：分散分析
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-3

表 2.7.6.8-3　　有効性評価項目の Baseline 値（QBB2-1，FAS）（続き）

項目（単位）		プラセボ（N = 35）	JTE-052 軟膏		p 値（両側）	合計（N = 103）
			0.25%（N = 34）	0.5%（N = 34）		
夜間平均瘙痒スコア	Mean	1.83	1.72	1.73	0.7367 *3	1.76
	SD	0.76	0.60	0.62		0.66
	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0.2764 *2	2 (1.9)
	0＜～≦1	10 (28.6)	6 (17.6)	6 (17.6)		22 (21.4)
	1＜～≦2	15 (42.9)	24 (70.6)	22 (64.7)		61 (59.2)
	2＜～≦3	9 (25.7)	3 (8.8)	5 (14.7)		17 (16.5)
	3＜～≦4	1 (2.9)	0	0		1 (1.0)
日中平均瘙痒スコア	Mean	2.30	2.32	2.36	0.9067 *3	2.33
	SD	0.72	0.47	0.69		0.63
	0	0	0	0	0.2780 *2	0
	0＜～≦1	2 (5.7)	0	2 (5.9)		4 (3.9)
	1＜～≦2	18 (51.4)	16 (47.1)	12 (35.3)		46 (44.7)
	2＜～≦3	12 (34.3)	18 (52.9)	18 (52.9)		48 (46.6)
	3＜～≦4	3 (8.6)	0	2 (5.9)		5 (4.9)
痒みの重症度スコア	Mean	2.4	2.4	2.5	0.6820 *3	2.4
	SD	0.6	0.6	0.5		0.6
	0：なし	0	0	0	0.7420 *2	0
	1：軽微	1 (2.9)	1 (2.9)	0		2 (1.9)
	2：軽度	19 (54.3)	19 (55.9)	17 (50.0)		55 (53.4)
	3：中等度	14 (40.0)	14 (41.2)	17 (50.0)		45 (43.7)
	4：高度	1 (2.9)	0	0		1 (1.0)
炎症を伴う皮疹の%BSA（%）	Mean	19.5	17.8	19.6	0.4438 *3	19.0
	SD	6.3	6.1	6.8		6.4

例数（%），ただし記述統計量は除く
瘙痒スコア：0＝ なし，1＝ 軽微，2＝ 軽度，3＝ 中等度，4＝ 高度
瘙痒スコア（夜間及び日中）の Baseline 値は，投与開始前 3 日間の平均値
*1：Fisher's exact test，*2：χ^2 検定，*3：分散分析
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-3

2.7.6.8.4.3 主要評価項目：EOT の mEASI スコア変化率

2.7.6.8.4.3.1 主要解析

FAS の EOT の mEASI スコア変化率及び Williams の検定結果を表 2.7.6.8-4 に示した。

FAS の EOT の mEASI スコア変化率は, プラセボ群で−4.43%（95%CI:−25.90%～17.04%）, JTE-052 軟膏 0.25%群で−54.86%（95%CI：−69.35%～−40.37%），JTE-052 軟膏 0.5%群で−61.55%（95%CI：−74.23%～−48.86%）であった。FAS の EOT の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群で有意に大きかった（いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.8-4　　EOT の mEASI スコア変化率及び Williams の検定結果（QBB2-1，FAS）

投与群	例数	実測値		変化率（%）	Williams 検定（変化率）		
		Baseline	EOT	EOT	調整済み平均値	プラセボ群との群間差	p 値（両側）
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD) [95% CI]			
プラセボ	35	11.251 (4.675)	10.577 (7.309)	−4.43 (62.50) [−25.90, 17.04]	−4.43	--	--
JTE-052 軟膏 0.25%	34	10.454 (4.214)	5.271 (5.275)	−54.86 (41.53) [−69.35, −40.37]	−54.86	−50.43	<0.0001*
JTE-052 軟膏 0.5%	34	11.106 (4.600)	4.668 (4.947)	−61.55 (36.36) [−74.23, −48.86]	−61.55	−57.12	<0.0001*

*：p<0.025（片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-6

2.7.6.8.4.3.2 副次解析 1

FAS の EOT の mEASI スコア変化率に対する用量反応関係の検討結果を表 2.7.6.8-5 に示した。

EOT の mEASI スコア変化率に対して，対比に基づく用量反応関係を検討した結果，対比パターン「直線型」及び「低用量飽和型」の F 値が大きく，用量反応関係は「低用量飽和型」に近かった。

表 2.7.6.8-5　　EOT の mEASI スコア変化率に対する用量反応関係の検討結果（QBB2-1, FAS）

対比パターン	対比ベクトル (プラセボ，0.25%，0.5%)	F 値	p 値（両側）
直線型	1, 0, –1	24.10	<0.0001*
低用量飽和型	2, –1, –1	28.04	<0.0001*
高用量立ち上がり型	1, 1, –2	10.23	0.0019*

混合効果モデル
応答変数：EOT の mEASI スコア変化率
固定効果：投与群，共変量：mEASI スコアの Baseline 値及び年齢，変量効果：施設
*：p<0.05（両側有意水準）
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-7

2.7.6.8.4.3.3 副次解析 2

FAS の EOT の mEASI スコア変化率に対する混合効果モデルを用いた解析結果を表 2.7.6.8-6 に示した。

FAS の EOT の mEASI スコア変化率の最小二乗平均値は, プラセボ群で−4.81%（95%CI:−21.00%～11.39 %），JTE-052 軟膏 0.25%群で−54.19%（95%CI : −70.64%～−37.73 %），JTE-052 軟膏 0.5%群で−61.84%（95%CI : −78.26%～−45.41%）であり，FAS の EOT の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群で有意に大きかった（いずれも $p < 0.0001$）。JTE-052 軟膏 0.5%群と 0.25%群との間に有意差は認められなかったが, EOT の mEASI スコア改善率は JTE-052 軟膏 0.5%群の方が 0.25%群より大きかった。EOT の mEASI スコア変化率に対して，年齢の影響は認められなかった。

表 2.7.6.8-6　　EOT の mEASI スコア変化率に対する混合効果モデルを用いた解析結果（QBB2-1，FAS）

投与群	例数	Baseline からの変化率（%）	
		最小二乗平均	最小二乗平均の 95% CI
プラセボ	35	−4.81	−21.00, 11.39
JTE-052 軟膏 0.25%	34	−54.19	−70.64, −37.73
JTE-052 軟膏 0.5%	34	−61.84	−78.26, −45.41

比較	最小二乗平均の差	最小二乗平均の差の 95% CI	p 値（両側）
JTE-052 軟膏 0.25% vs. プラセボ	−49.38	−72.50, −26.26	<0.0001*
JTE-052 軟膏 0.5% vs. プラセボ	−57.03	−80.09, −33.97	<0.0001*
JTE-052 軟膏 0.5% vs. 0.25%	−7.65	−30.91, 15.61	0.5155

Item	F 値	p 値
投与群	14.24	<0.0001**
mEASI スコアの Baseline 値	2.00	0.1609
年齢	0.82	0.3685

混合効果モデル
応答変数：EOT の mEASI スコア変化率
固定効果：投与群，共変量：mEASI スコアの Baseline 値及び年齢，変量効果：施設
*：p<0.025（片側有意水準）
**：p<0.05（両側有意水準）
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-8

2.7.6.8.4.3.4 補足的解析 1

PPS の EOT の mEASI スコア変化率及び Williams の検定結果を表 2.7.6.8-7 に示した。

PPS の EOT の mEASI スコア変化率は, プラセボ群で−5.26%（95%CI:−27.82%～17.30%）, JTE-052 軟膏 0.25%群で−55.28%（95%CI : −71.21%～−39.36%），JTE-052 軟膏 0.5%群で−60.16%（95%CI : −73.52%～−46.80%）であった。PPS の EOT の mEASI スコア改善率は，FAS の主要解析の結果（「2.7.6.8.4.3.1 主要解析」参照）と同様であり，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群で有意に大きかった（いずれも p < 0.0001）。

表 2.7.6.8-7　　EOT の mEASI スコア変化率及び Williams の検定結果（QBB2-1，PPS）

投与群	例数	実測値		変化率（%）	Williams 検定（変化率）		
		Baseline	EOT	EOT	調整済み平均値	プラセボ群との群間差	p 値（両側）
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD) [95% CI]			
プラセボ	33	10.961 (4.043)	10.367 (7.412)	−5.26 (63.63) [−27.82, 17.30]	−5.26	--	--
JTE-052 軟膏 0.25%	30	10.547 (4.395)	5.280 (5.430)	−55.28 (42.65) [−71.21, −39.36]	−55.28	−50.02	<0.0001*
JTE-052 軟膏 0.5%	32	11.045 (4.733)	4.836 (5.055)	−60.16 (37.06) [−73.52, −46.80]	−60.16	−54.90	<0.0001*

*：p<0.025（片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-9

2.7.6.8.4.3.5 補足的解析 2

FAS の Week 4 の mEASI スコア変化率に対する MMRM を用いた解析結果を表 2.7.6.8-8 に示した。

Week 4 の mEASI スコア変化率の最小二乗平均値は，プラセボ群で−24.26%（95%CI：−38.63%～−9.89 %），JTE-052 軟膏 0.25%群で−59.65%（95%CI：−72.27%～−47.04%），JTE-052 軟膏 0.5%群で−62.17%（95%CI：−74.60%～−49.74%）であった。欠測を考慮した解析である MMRM を用いた解析の結果は，主要評価項目（EOT の mEASI スコア変化率）の主要解析の結果（「2.7.6.8.4.3.1 主要解析」参照）と同様であり，Week 4 の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群で有意に大きかった（0.25%群 p = 0.0002，0.5%群 p < 0.0001）。

表 2.7.6.8-8　　Week 4 の mEASI スコア変化率に対する MMRM の解析結果（QBB2-1，FAS）

投与群	例数	Baseline からの変化率（%）	
		最小二乗平均	最小二乗平均の 95% CI
プラセボ	25	−24.26	−38.63, −9.89
JTE-052 軟膏 0.25%	33	−59.65	−72.27, −47.04
JTE-052 軟膏 0.5%	34	−62.17	−74.60, −49.74

比較	最小二乗平均の差	最小二乗平均の差の 95% CI	p 値（両側）
JTE-052 軟膏 0.25% vs. プラセボ	−35.40	−53.84, −16.95	0.0002*
JTE-052 軟膏 0.5% vs. プラセボ	−37.91	−56.23, −19.60	<0.0001*
JTE-052 軟膏 0.5% vs. 0.25%	−2.52	−19.51, 14.47	0.7709

Item	F 値	p 値
投与群	24.68	<0.0001**
mEASI スコアの Baseline 値	10.86	0.0011**
年齢	0.06	0.8054
Visit	6.76	0.0002**
投与群と Visit の交互作用	0.69	0.6545

混合効果モデル
応答変数：mEASI スコア変化率
固定効果：投与群，Visit 及び投与群と Visit の交互作用，共変量：mEASI スコアの Baseline 値及び年齢，変量効果：施設
*：p<0.025（片側有意水準）
**：p<0.05（両側有意水準）
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-12

2.7.6.8.4.4 副次評価項目

2.7.6.8.4.4.1 mEASI スコアの推移

mEASI スコア変化率の推移図を図 2.7.6.8-2 に，mEASI スコア変化率の記述統計量を表 2.7.6.8-9 に，それぞれ示した。

JTE-052 軟膏の 0.25%群及び 0.5%群の mEASI スコアは Week 1 から低下し，プラセボ群と比べて低値を推移した。

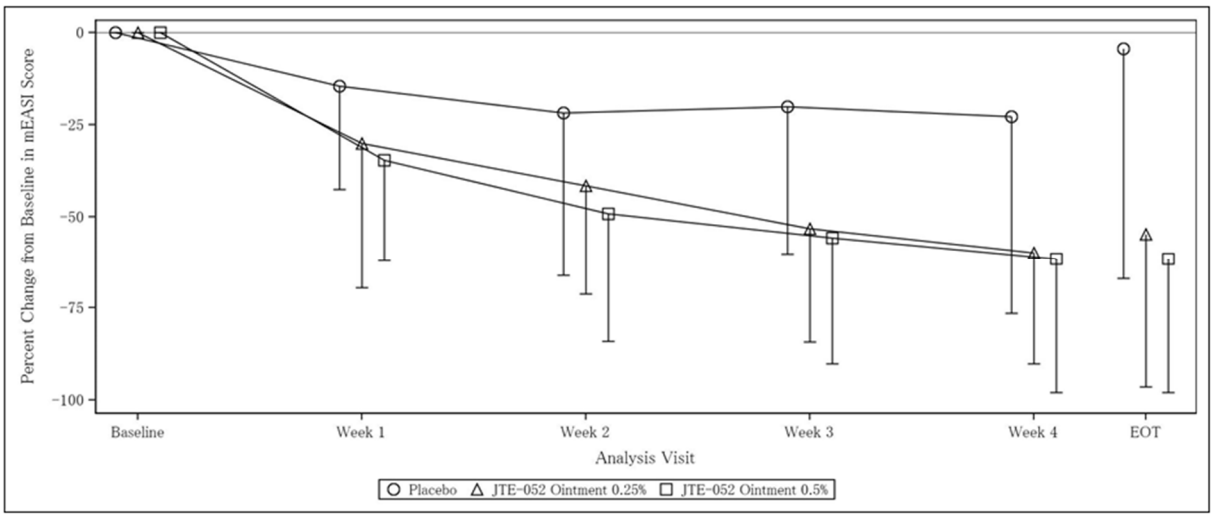


図 2.7.6.8-2　　mEASI スコア変化率の推移図（QBB2-1，FAS）

平均値－標準偏差
Source：CTD5.3.5.4-2 図 11-1

表 2.7.6.8-9　　mEASI スコア変化率の記述統計量（QBB2-1，FAS）

投与群	記述統計量	Visit 3（Week 1）	Visit 4（Week 2）	Visit 5（Week 3）	Visit 6（Week 4）	EOT
プラセボ	例数	32	29	27	25	35
	Mean	−14.48	−21.90	−20.19	−22.81	−4.43
	± SD	± 28.17	± 44.21	± 39.99	± 53.57	± 62.50
	[95%CI]	[−24.63, −4.32]	[−38.71, −5.08]	[−36.01, −4.37]	[−44.93, −0.70]	[−25.90, 17.04]
JTE-052 軟膏 0.25%	例数	34	33	33	33	34
	Mean	−30.19	−41.64	−53.35	−59.82	−54.86
	± SD	± 39.33	± 29.64	± 30.85	± 30.28	± 41.53
	[95%CI]	[−43.91, −16.47]	[−52.15, −31.13]	[−64.28, −42.41]	[−70.56, −49.08]	[−69.35, −40.37]
JTE-052 軟膏 0.5%	例数	34	34	34	34	34
	Mean	−34.74	−49.29	−55.88	−61.55	−61.55
	± SD	± 27.29	± 34.85	± 34.33	± 36.36	± 36.36
	[95%CI]	[−44.26, −25.22]	[−61.45, −37.14]	[−67.86, −43.90]	[−74.23, −48.86]	[−74.23, −48.86]

Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-13

2.7.6.8.4.4.2 mEASI スコア改善率 50%以上及び 75%以上の被験者割合

mEASI スコア改善率が 50%以上及び 75%以上の被験者割合を表 2.7.6.8-10 に示した。

EOT の mEASI スコア改善率 50%以上の被験者割合は，プラセボ群 31.4%，JTE-052 軟膏 0.25%群 67.6%, JTE-052 軟膏 0.5%群 58.8%であり , プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏の各群で高かった。

EOT の mEASI スコア改善率 75%以上の被験者割合は，プラセボ群 8.6%，JTE-052 軟膏 0.25%群 38.2%, JTE-052 軟膏 0.5%群 50.0%であり , プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏の各群で高かった。

表 2.7.6.8-10　　mEASI スコア改善率 50%以上及び 75%以上の被験者割合（QBB2-1，FAS）

mEASI スコア改善率 50%

投与群	項目	Visit 3 (Week 1)	Visit 4 (Week 2)	Visit 5 (Week 3)	Visit 6 (Week 4)	EOT
プラセボ	例数	32	29	27	25	35
	≧50%	4 (12.5)	10 (34.5)	8 (29.6)	11 (44.0)	11 (31.4)
	＜50%	28 (87.5)	19 (65.5)	19 (70.4)	14 (56.0)	24 (68.6)
JTE-052 軟膏 0.25%	例数	34	33	33	33	34
	≧50%	10 (29.4)	15 (45.5)	20 (60.6)	23 (69.7)	23 (67.6)
	＜50%	24 (70.6)	18 (54.5)	13 (39.4)	10 (30.3)	11 (32.4)
JTE-052 軟膏 0.5%	例数	34	34	34	34	34
	≧50%	12 (35.3)	18 (52.9)	19 (55.9)	20 (58.8)	20 (58.8)
	＜50%	22 (64.7)	16 (47.1)	15 (44.1)	14 (41.2)	14 (41.2)
Fisher's exact test，p 値（両側）		0.0866	0.3323	0.0449*	0.1437	0.0071*

mEASI スコア改善率 75%

投与群	項目	Visit 3 (Week 1)	Visit 4 (Week 2)	Visit 5 (Week 3)	Visit 6 (Week 4)	EOT
プラセボ	例数	32	29	27	25	35
	≧75%	1 (3.1)	1 (3.4)	2 (7.4)	3 (12.0)	3 (8.6)
	＜75%	31 (96.9)	28 (96.6)	25 (92.6)	22 (88.0)	32 (91.4)
JTE-052 軟膏 0.25%	例数	34	33	33	33	34
	≧75%	5 (14.7)	5 (15.2)	9 (27.3)	13 (39.4)	13 (38.2)
	＜75%	29 (85.3)	28 (84.8)	24 (72.7)	20 (60.6)	21 (61.8)
JTE-052 軟膏 0.5%	例数	34	34	34	34	34
	≧75%	4 (11.8)	10 (29.4)	14 (41.2)	17 (50.0)	17 (50.0)
	＜75%	30 (88.2)	24 (70.6)	20 (58.8)	17 (50.0)	17 (50.0)
Fisher's exact test，p 値（両側）		0.3339	0.0219*	0.0094*	0.0072*	0.0004*

例数（%）
*：p<0.05（両側有意水準）
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-14

2.7.6.8.4.4.3 EASI スコア改善率 50%以上及び 75%以上の被験者割合

EOT の EASI スコア改善率 50%以上の被験者割合は，プラセボ群 28.6%，JTE-052 軟膏 0.25%群 67.6%，JTE-052 軟膏 0.5%群 64.7%であり，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏の各群で高かった。

EOT の EASI スコア改善率 75%以上の被験者割合は，プラセボ群 8.6%，JTE-052 軟膏 0.25%群 38.2%，JTE-052 軟膏 0.5%群 50.0%であり，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏の各群で高かった。

2.7.6.8.4.4.4 IGA スコアの被験者分布及び著効割合

IGA スコアの度数集計を表 2.7.6.8-11 に示した。また，「IGA スコアが Baseline から 2 段階以上改善」かつ「IGA スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）」を示した被験者を著効例とした場合の，IGA スコアの著効割合を表 2.7.6.8-12 に示した。さらに，「IGA スコアが 0 又は 1」を示した被験者を著効例とした場合の，IGA スコアの著効割合を表 2.7.6.8-13 に示した。

JTE-052 軟膏 0.25%群及び 0.5%群の IGA スコアは，プラセボ群と比べて経時的な改善が認められた。

EOT の「IGA スコアが Baseline から 2 段階以上改善」かつ「IGA スコアが 0 又は 1」を示した

被験者の割合は，プラセボ群 0.0%，JTE-052 軟膏 0.25%群 11.8%，JTE-052 軟膏 0.5%群 20.6%であり，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏の各群で高かった。EOT の「IGA スコアが 0 又は 1」を示した被験者の割合は，プラセボ群 2.9%，JTE-052 軟膏 0.25%群 26.5%，JTE-052 軟膏 0.5%群 41.2%であり，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏の各群で高かった。また，JTE-052 軟膏 0.5%群の IGA スコアの著効割合は，JTE-052 軟膏 0.25%群より高かった。

表 2.7.6.8-11　　IGA スコアの度数集計（QBB2-1，FAS）

投与群	IGA スコア	Baseline	Visit 3 (Week 1)	Visit 4 (Week 2)	Visit 5 (Week 3)	Visit 6 (Week 4)	EOT
プラセボ	例数	35	32	29	27	25	35
	0	--	0	0	0	0	0
	1	--	0	1 (3.4)	1 (3.7)	1 (4.0)	1 (2.9)
	2	13 (37.1)	15 (46.9)	13 (44.8)	10 (37.0)	12 (48.0)	12 (34.3)
	3	20 (57.1)	15 (46.9)	13 (44.8)	16 (59.3)	11 (44.0)	18 (51.4)
	4	2 (5.7)	2 (6.3)	2 (6.9)	0	1 (4.0)	4 (11.4)
	5	0	0	0	0	0	0
JTE-052 軟膏 0.25%	例数	34	34	33	33	33	34
	0	--	0	0	1 (3.0)	2 (6.1)	2 (5.9)
	1	--	1 (2.9)	2 (6.1)	5 (15.2)	7 (21.2)	7 (20.6)
	2	13 (38.2)	19 (55.9)	21 (63.6)	21 (63.6)	19 (57.6)	19 (55.9)
	3	20 (58.8)	12 (35.3)	10 (30.3)	6 (18.2)	5 (15.2)	5 (14.7)
	4	1 (2.9)	2 (5.9)	0	0	0	1 (2.9)
	5	0	0	0	0	0	0
JTE-052 軟膏 0.5%	例数	34	34	34	34	34	34
	0	--	0	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.8)	3 (8.8)
	1	--	0	7 (20.6)	9 (26.5)	11 (32.4)	11 (32.4)
	2	14 (41.2)	19 (55.9)	16 (47.1)	14 (41.2)	10 (29.4)	10 (29.4)
	3	19 (55.9)	15 (44.1)	9 (26.5)	10 (29.4)	10 (29.4)	10 (29.4)
	4	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0
χ^2 検定，p 値（両側）		0.9674	0.5539	0.1290	0.0132*	0.0237*	0.0007*

例数（%）
IGA スコア：0 =症状なし，1 = ほぼ症状なし，2 = 軽症，3 = 中等症，4 = 重症，5 = 最重症
*：p<0.05（両側有意水準）
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-18

表 2.7.6.8-12　IGA スコアの著効割合（著効 : Baseline から 2 段階以上改善かつ IGA スコアが 0 又は 1）（QBB2-1，FAS）

投与群	項目	Visit 3 (Week 1)	Visit 4 (Week 2)	Visit 5 (Week 3)	Visit 6 (Week 4)	EOT
プラセボ	例数	32	29	27	25	35
	Responder Non-Responder	0 32 (100.0)	0 29 (100.0)	0 27 (100.0)	0 25 (100.0)	0 35 (100.0)
JTE-052 軟膏 0.25%	例数	34	33	33	33	34
	Responder Non-Responder	1 (2.9) 33 (97.1)	0 33 (100.0)	2 (6.1) 31 (93.9)	4 (12.1) 29 (87.9)	4 (11.8) 30 (88.2)
JTE-052 軟膏 0.5%	例数	34	34	34	34	34
	Responder Non-Responder	0 34 (100.0)	2 (5.9) 32 (94.1)	3 (8.8) 31 (91.2)	7 (20.6) 27 (79.4)	7 (20.6) 27 (79.4)
Fisher's exact test，p 値（両側）		1.0000	0.3279	0.3730	0.0395*	0.0084*

例数（%）
*：p<0.05（両側有意水準）
Responder（著効例）：「IGA スコアが Baseline から 2 段階以上改善」かつ「IGA スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）」を示した被験者
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-19

表 2.7.6.8-13　IGA スコアの著効割合（著効：IGA スコアが 0 又は 1）（QBB2-1，FAS）

投与群	項目	Visit 3 (Week 1)	Visit 4 (Week 2)	Visit 5 (Week 3)	Visit 6 (Week 4)	EOT
プラセボ	例数	32	29	27	25	35
	Responder Non-Responder	0 32 (100.0)	1 (3.4) 28 (96.6)	1 (3.7) 26 (96.3)	1 (4.0) 24 (96.0)	1 (2.9) 34 (97.1)
JTE-052 軟膏 0.25%	例数	34	33	33	33	34
	Responder Non-Responder	1 (2.9) 33 (97.1)	2 (6.1) 31 (93.9)	6 (18.2) 27 (81.8)	9 (27.3) 24 (72.7)	9 (26.5) 25 (73.5)
JTE-052 軟膏 0.5%	例数	34	34	34	34	34
	Responder Non-Responder	0 34 (100.0)	8 (23.5) 26 (76.5)	10 (29.4) 24 (70.6)	14 (41.2) 20 (58.8)	14 (41.2) 20 (58.8)
Fisher's exact test，p 値（両側）		1.0000	0.0337*	0.0268*	0.0034*	0.0002*

例数（%）
*：p<0.05（両側有意水準）
Responder（著効例）：IGA スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）を示した被験者
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-20

2.7.6.8.4.4.5 IGA（顔面及び頸部）スコアの著効割合

Baseline の IGA（顔面及び頸部）スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）の被験者を除き，「IGA（顔面及び頸部）スコアが Baseline から 2 段階以上改善」かつ「IGA スコア（顔面及び頸部）が 0 又は 1」を示した被験者を著効例とした場合の，IGA（顔面及び頸部）スコアの著効割合を表 2.7.6.8-14 に示した。

EOT の IGA（顔面及び頸部）スコアの著効割合は，プラセボ群 11.5%，JTE-052 軟膏 0.25%群 19.0%，JTE-052 軟膏 0.5%群 27.6%であり，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏の各群で高かった。また，JTE-052 軟膏 0.5%群の IGA（顔面及び頸部）スコアの著効割合は，JTE-052 軟膏 0.25%群よ

り高かった。

表 2.7.6.8-14　　IGA（顔面及び頸部）スコアの著効割合（QBB2-1，FAS）

投与群	項目	Visit 3 (Week 1)	Visit 4 (Week 2)	Visit 5 (Week 3)	Visit 6 (Week 4)	EOT
プラセボ	例数	23	20	20	18	26
	Responder	0	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (16.7)	3 (11.5)
	Non-Responder	23 (100.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	15 (83.3)	23 (88.5)
JTE-052 軟膏 0.25%	例数	21	20	20	20	21
	Responder	0	1 (5.0)	3 (15.0)	4 (20.0)	4 (19.0)
	Non-Responder	21 (100.0)	19 (95.0)	17 (85.0)	16 (80.0)	17 (81.0)
JTE-052 軟膏 0.5%	例数	29	29	29	29	29
	Responder	1 (3.4)	5 (17.2)	6 (20.7)	8 (27.6)	8 (27.6)
	Non-Responder	28 (96.6)	24 (82.8)	23 (79.3)	21 (72.4)	21 (72.4)
Fisher's exact test，p 値（両側）		1.0000	0.3930	0.3925	0.7538	0.3396

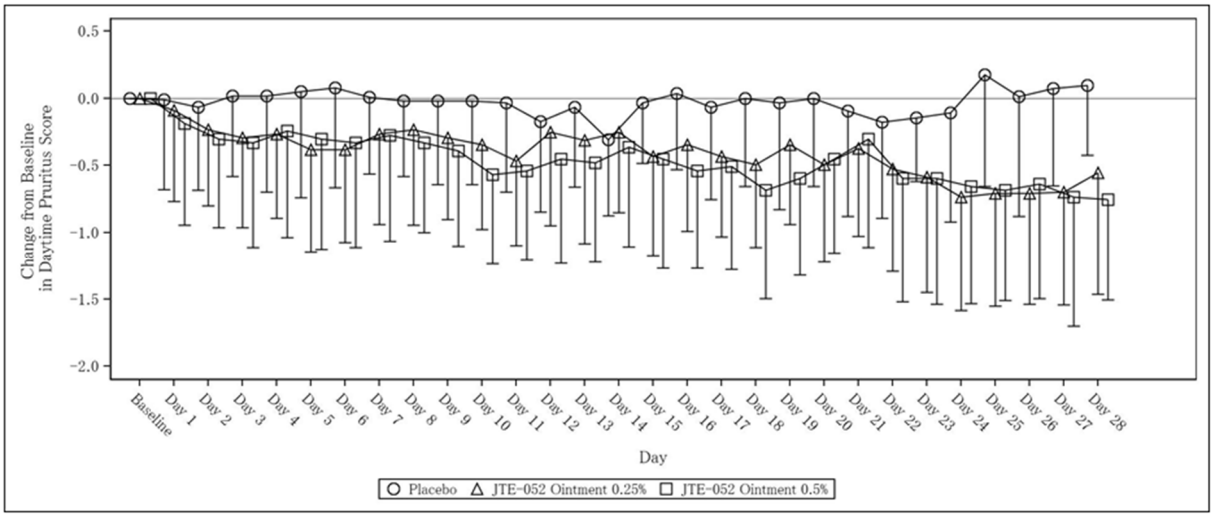
例数（%）
*：p<0.05（両側有意水準）
Responder（著効例）：「IGA（顔面及び頸部）スコアが Baseline から 2 段階以上改善」かつ「IGA（顔面及び頸部）スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）」を示した被験者。ただし，Baseline の IGA（顔面及び頸部）スコアが 0（症状なし）又は 1（ほぼ症状なし）を示した被験者を除く。
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-21

2.7.6.8.4.4.6 瘙痒スコア（代諾者又は被験者による評価）の推移

代諾者又は被験者が 1 日 2 回（就寝前及び起床時），起きている間（日中瘙痒スコア）及び寝ている間（夜間瘙痒スコア）の各々の平均的な瘙痒の程度を 5 段階（スコア範囲：0～4）で評価し，各 Visit 間の平均値（日中夜間別）を算出した。日中夜間別の瘙痒スコア変化量の推移図を図 2.7.6.8-3 に，日中夜間別の平均瘙痒スコア変化量の推移図を図 2.7.6.8-4 に，それぞれ示した。

JTE-052 軟膏 0.25%群及び 0.5%群の日中夜間別の瘙痒スコアは，いずれも Day 2 から低下し，プラセボ群と比べて低値を推移した。

日中瘙痒スコア



夜間瘙痒スコア

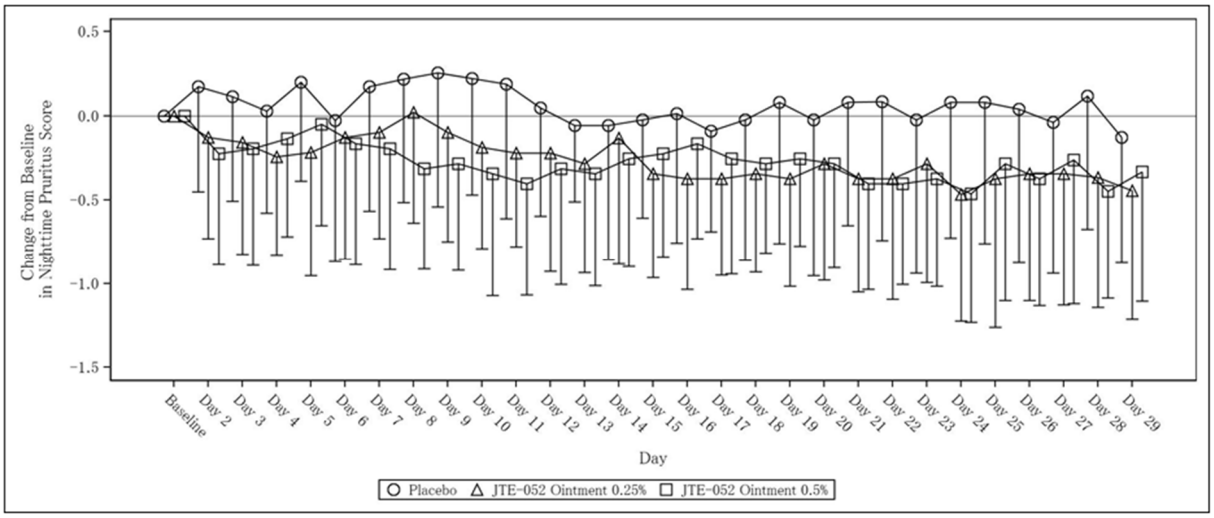
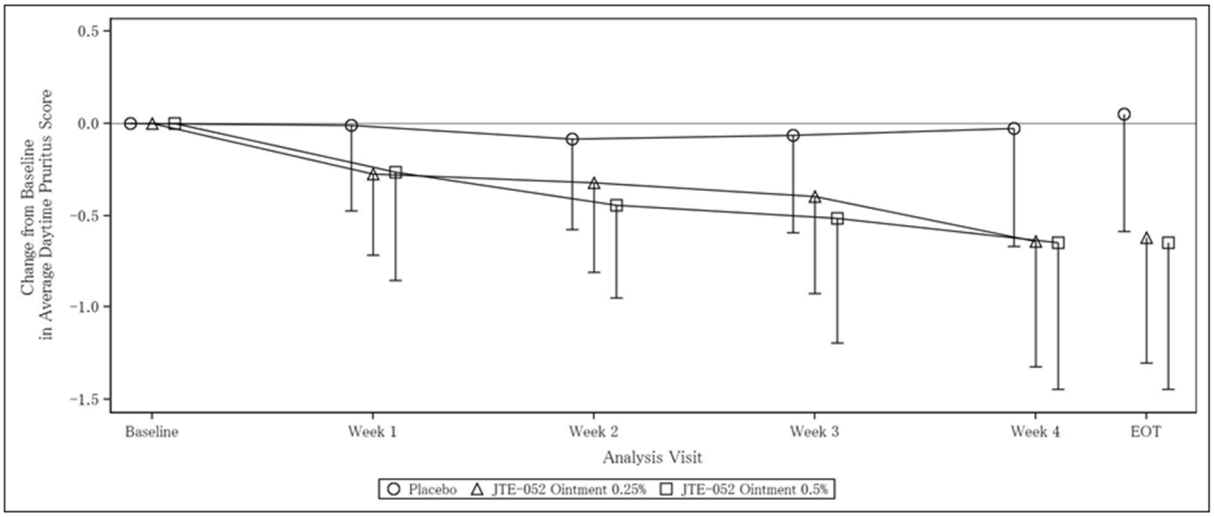


図 2.7.6.8-3　　瘙痒スコア変化量の推移図（QBB2-1，FAS）

平均値－標準偏差
Source：CTD5.3.5.4-2 図 11-5

日中平均瘙痒スコア



夜間平均瘙痒スコア

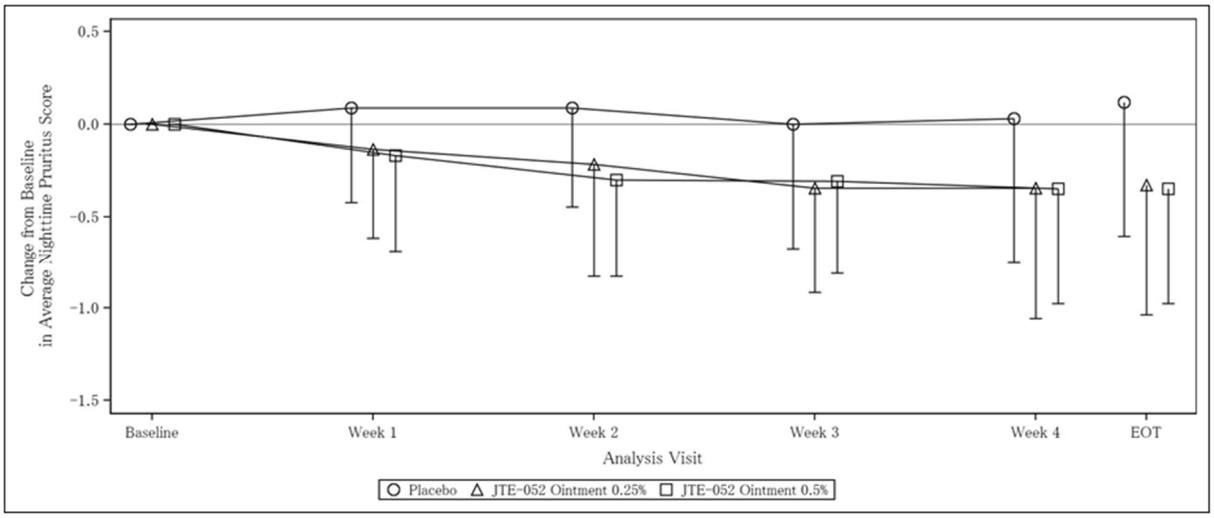


図 2.7.6.8-4　　平均瘙痒スコア変化量の推移図（QBB2-1，FAS）

平均値－標準偏差
Source：CTD5.3.5.4-2 図 11-6

2.7.6.8.4.4.7 原疾患悪化までの日数

原疾患悪化をイベントとした場合の治療継続時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.8-5 に，原疾患悪化の累積発現率及び Kaplan-Meier 曲線に対する Logrank 検定結果を表 2.7.6.8-15 に，それぞれ示した。

「原疾患悪化による中止」又は「原疾患悪化によるレスキュー薬使用開始」が最初に発生した時点をイベント（原疾患悪化）発生日とした。原疾患悪化による中止又はレスキュー薬の使用がなかった場合は，Week 4 を打ち切り発生日とした。原疾患悪化以外の理由による中止が生じた場合は，中止日を打ち切り発生日とした。

プラセボ群では投与初期から原疾患悪化が認められた。原疾患悪化の累積発現率はプラセボ群

と比べて JTE-052 軟膏の各群で低かった。

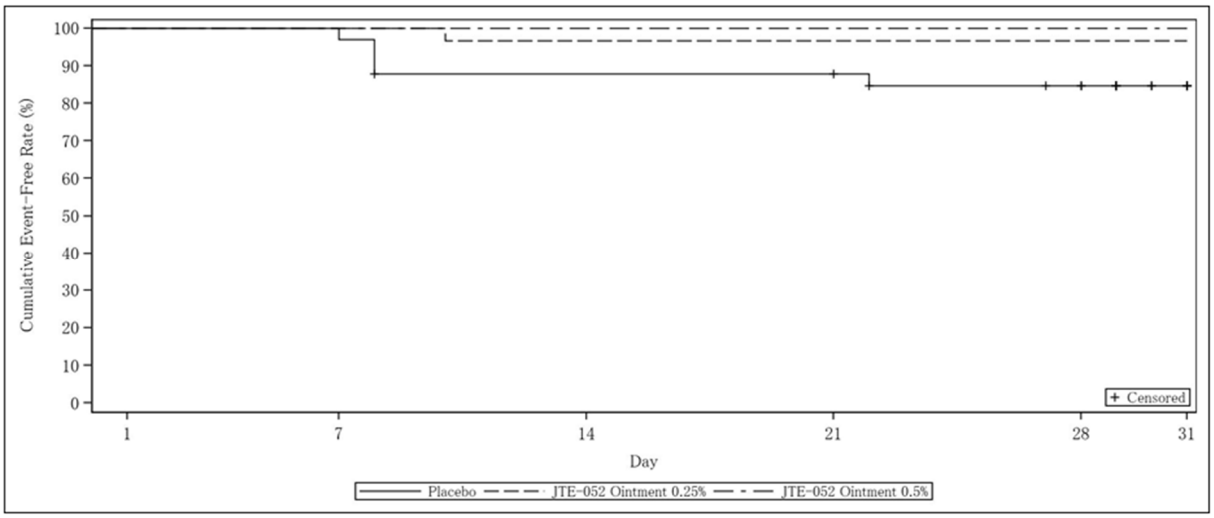


図 2.7.6.8-5　　原疾患悪化をイベントとした場合の治療継続時間の Kaplan-Meier 曲線（QBB2-1，FAS）

Source：CTD5.3.5.4-2 図 11-9

表 2.7.6.8-15　　原疾患悪化の累積発現率及び Kaplan-Meier 曲線に対する Logrank 検定結果（QBB2-1，FAS）

投与群	項目	Day 1 ～Day 7	Day 8 ～Day 14	Day 15 ～Day 21	Day 22 以降	p 値（両側）
プラセボ	at Risk	35	34	30	29	--
	Cumulative Event (%)	1 (2.9)	4 (11.4)	4 (11.4)	5 (14.5)	
	Censored	0	1	1	28	
JTE-052 軟膏 0.25%	at Risk	34	34	33	33	0.0905
	Cumulative Event (%)	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	
	Censored	0	0	0	33	
JTE-052 軟膏 0.5%	at Risk	34	34	34	34	0.0222*
	Cumulative Event (%)	0	0	0	0	
	Censored	0	0	0	34	

*：p<0.05（Kaplan-Meier 曲線に対する Logrank 検定，両側有意水準）
at Risk：治療継続中の例数
Cumulative Event (%)：原疾患悪化の累積発現例数（%）
Censored：打ち切り例数
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-30

2.7.6.8.4.4.8 副次評価項目の Williams の検定結果

EOT の各副次評価項目の変化率又は変化量に対する Williams の検定結果を表 2.7.6.8-16 及び表 2.7.6.8-17 に示した。

EOT の EASI スコア変化率，IGA スコア変化量，標的皮疹部位の重症度スコア変化率，標的皮疹部位の IGA スコア変化量，日中夜間別の瘙痒スコア変化量，痒みの重症度スコア変化量，炎症

を伴う皮疹の%BSA 変化率に対する Williams の検定結果は，主要評価項目（EOT の mEASI スコア変化率）の主要解析の結果（「2.7.6.8.4.3.1 主要解析」参照）と同様であり，いずれの項目でもプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群での改善が認められた。

表 2.7.6.8-16　　EOT の副次評価項目の変化率に対する Williams の検定結果（QBB2-1，FAS）

項目	投与群	実測値		変化率（%）	Williams 検定（変化率）		
		Baseline	EOT	EOT	調整済み平均値	プラセボ群との群間差	p 値（両側）
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD) [95% CI]			
EASI スコア	プラセボ	12.064 (4.784)	11.356 (7.989)	−5.68 (60.28) [−26.38, 15.03]	−5.68	--	--
	JTE-052 軟膏 0.25%	11.347 (4.462)	5.688 (5.823)	−55.98 (39.84) [−69.88, −42.08]	−55.98	−50.30	<0.0001*
	JTE-052 軟膏 0.5%	12.446 (4.864)	5.113 (5.347)	−62.70 (34.95) [−74.89, −50.51]	−62.70	−57.02	<0.0001*
標的皮疹部位の重症度スコア	プラセボ	6.97 (1.54)	5.61 (3.06)	−18.34 (44.23) [−33.53, −3.14]	−18.34	--	--
	JTE-052 軟膏 0.25%	6.68 (2.13)	3.34 (3.07)	−52.75 (38.64) [−66.23, −39.27]	−52.75	−34.42	0.0002*
	JTE-052 軟膏 0.5%	6.68 (1.70)	2.79 (2.63)	−61.80 (32.33) [−73.08, −50.52]	−61.80	−43.46	<0.0001*
炎症を伴う皮疹の%BSA	プラセボ	19.5 (6.3)	20.0 (12.7)	−0.38 (48.05) [−16.89, 16.12]	−0.4	--	--
	JTE-052 軟膏 0.25%	17.8 (6.1)	11.6 (9.0)	−35.51 (49.09) [−52.64, −18.39]	−35.5	−35.1	0.0009*
	JTE-052 軟膏 0.5%	19.6 (6.8)	10.9 (9.5)	−46.95 (39.13) [−60.61, −33.30]	−47.0	−46.6	<0.0001*

*：p<0.025（片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-15，表 11-22，表 11-29

表 2.7.6.8-17　　EOT の副次評価項目の変化量に対する Williams の検定結果（QBB2-1，FAS）

項目	投与群	実測値		変化量	Williams 検定（変化量）		
		Baseline	EOT	EOT	調整済み平均値	プラセボ群との群間差	p 値（両側）
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD) [95% CI]			
IGA スコア	プラセボ	2.7 (0.6)	2.7 (0.7)	0.0 (0.7) [−0.2, 0.3]	0.0	--	--
	JTE-052 軟膏 0.25%	2.6 (0.5)	1.9 (0.8)	−0.8 (0.9) [−1.1, −0.5]	−0.8	−0.8	<0.0001*
	JTE-052 軟膏 0.5%	2.6 (0.6)	1.8 (1.0)	−0.8 (0.8) [−1.1, −0.6]	−0.8	−0.9	<0.0001*
標的皮疹部位の IGA スコア	プラセボ	2.8 (0.5)	2.6 (1.0)	−0.3 (1.0) [−0.6, 0.1]	−0.3	--	--
	JTE-052 軟膏 0.25%	2.8 (0.6)	1.8 (1.1)	−0.9 (1.0) [−1.3, −0.6]	−0.9	−0.7	0.0019*
	JTE-052 軟膏 0.5%	2.7 (0.5)	1.6 (1.1)	−1.2 (1.0) [−1.5, −0.8]	−1.2	−0.9	<0.0001*
日中平均瘙痒スコア	プラセボ	2.30 (0.72)	2.34 (0.76)	0.05 (0.63) [−0.17, 0.27]	0.05	--	--
	JTE-052 軟膏 0.25%	2.32 (0.47)	1.70 (0.80)	−0.62 (0.68) [−0.86, −0.38]	−0.62	−0.67	<0.0001*
	JTE-052 軟膏 0.5%	2.36 (0.69)	1.72 (0.98)	−0.65 (0.80) [−0.93, −0.37]	−0.65	−0.70	<0.0001*
夜間平均瘙痒スコア	プラセボ	1.83 (0.76)	1.95 (0.73)	0.12 (0.72) [−0.13, 0.37]	0.12	--	--
	JTE-052 軟膏 0.25%	1.72 (0.60)	1.39 (0.76)	−0.33 (0.71) [−0.58, −0.08]	−0.33	−0.45	0.0041*
	JTE-052 軟膏 0.5%	1.73 (0.62)	1.38 (0.75)	−0.35 (0.63) [−0.57, −0.13]	−0.35	−0.47	0.0032*
痒みの重症度スコア	プラセボ	2.4 (0.6)	2.5 (1.0)	0.1 (0.8) [−0.2, 0.4]	0.1	--	--
	JTE-052 軟膏 0.25%	2.4 (0.6)	1.6 (0.9)	−0.8 (0.9) [−1.1, −0.5]	−0.8	−0.9	<0.0001*
	JTE-052 軟膏 0.5%	2.5 (0.5)	1.6 (0.8)	−0.9 (0.7) [−1.1, −0.6]	−0.9	−1.0	<0.0001*

*：p<0.025（片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-17，表 11-24，表 11-27，表 11-28

2.7.6.8.4.5 その他の評価項目

TARC, 好酸球数及び LDH の推移に, 特筆すべき変動はいずれの投与群でも認められなかった。

2.7.6.8.4.6 部分集団解析

2.7.6.8.4.6.1 年齢別（同意取得時の満年齢カテゴリ 1）の EOT の mEASI スコア変化率

FAS を用いて，同意取得時の満年齢を「2 歳以上 8 歳未満」及び「8 歳以上 16 歳未満」に区分した場合の年齢別での EOT の mEASI スコア変化率及び Williams の検定結果は，主要評価項目の主要解析結果（「2.7.6.8.4.3.1 主要解析」参照）と同様であり，年齢による明らかな違いは認められなかった。

2.7.6.8.4.6.2 年齢別（同意取得時の満年齢カテゴリ 2）の EOT の mEASI スコア変化率

FAS を用いて，同意取得時の満年齢を「2 歳以上 7 歳未満」，「7 歳以上 12 歳未満」及び「12 歳以上 16 歳未満」に区分した場合の，年齢別での EOT の mEASI スコア変化率及び Williams の検定結果を表 2.7.6.8-18 に示した。

同意取得時の満年齢が「2 歳以上 7 歳未満」の場合，EOT の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群で有意に大きかった（0.25%群 $p = 0.0138$，0.5%群 $p = 0.0014$）。

同意取得時の満年齢が「7 歳以上 12 歳未満」の場合，EOT の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群で有意に大きかった（0.25%群 $p < 0.0001$，0.5%群 $p = 0.0001$）。

同意取得時の満年齢が「12 歳以上 16 歳未満」の場合，EOT の mEASI スコア改善率は JTE-052 軟膏のいずれの投与群でもプラセボ群に対して有意差は認められなかった（0.25%群 $p = 0.0603$，0.5%群 $p = 0.0636$）。しかしながら，EOT の mEASI スコア改善率は JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群でプラセボ群より大きかった。

同意取得時の満年齢を「2 歳以上 7 歳未満」，「7 歳以上 12 歳未満」及び「12 歳以上 16 歳未満」に区分した場合の，年齢別での EOT の mEASI スコア変化率及び Williams の検定結果は，主要評価項目の主要解析結果（「2.7.6.8.4.3.1 主要解析」参照）とほぼ同様であり，年齢による明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.8-18　　年齢別での EOT の mEASI スコア変化率及び Williams の検定結果
（QBB2-1，FAS，同意取得時の満年齢カテゴリ 2）

同意取得時の満年齢が「2 歳以上 7 歳未満」

投与群	例数	実測値		変化率（%）	Williams 検定（変化率）		
		Baseline	EOT	EOT	調整済み平均値	プラセボ群との群間差	p 値（両側）
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD) [95% CI]			
プラセボ	12	8.754 (1.811)	11.213 (10.355)	18.00 (90.07) [−39.23, 75.23]	18.00	--	--
JTE-052 軟膏 0.25%	12	8.842 (2.345)	5.496 (5.458)	−43.26 (55.77) [−78.69, −7.83]	−43.26	−61.26	0.0138*
JTE-052 軟膏 0.5%	12	8.850 (2.477)	3.008 (3.845)	−68.59 (38.56) [−93.09, −44.09]	−68.59	−86.59	0.0014*

同意取得時の満年齢が「7 歳以上 12 歳未満」

投与群	例数	実測値		変化率（%）	Williams 検定（変化率）		
		Baseline	EOT	EOT	調整済み平均値	プラセボ群との群間差	p 値（両側）
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD) [95% CI]			
プラセボ	11	12.823 (3.669)	11.109 (5.827)	−16.08 (34.00) [−38.92, 6.76]	−16.08	--	--
JTE-052 軟膏 0.25%	14	11.671 (5.014)	4.389 (5.069)	−69.28 (26.34) [−84.49, −54.07]	−67.71	−51.63	<0.0001*
JTE-052 軟膏 0.5%	13	12.208 (5.583)	4.796 (5.181)	−66.03 (31.12) [−84.84, −47.22]	−67.71	−51.63	0.0001*

同意取得時の満年齢が「12 歳以上 16 歳未満」

投与群	例数	実測値		変化率（%）	Williams 検定（変化率）		
		Baseline	EOT	EOT	調整済み平均値	プラセボ群との群間差	p 値（両側）
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD) [95% CI]			
プラセボ	12	12.308 (6.446)	9.454 (4.995)	−16.18 (45.55) [−45.12, 12.76]	−16.18	--	--
JTE-052 軟膏 0.25%	8	10.744 (4.569)	6.475 (5.778)	−47.03 (35.18) [−76.44, −17.62]	−46.32	−30.14	0.0603
JTE-052 軟膏 0.5%	9	12.522 (4.500)	6.694 (5.619)	−45.69 (39.56) [−76.10, −15.28]	−46.32	−30.14	0.0636

*：p<0.025（片側有意水準）
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-33

2.7.6.8.4.6.3 部分集団別（層別因子：mEASI スコアの Baseline 値）での EOT の mEASI スコア変化率

FAS を用いて，mEASI スコアの Baseline 値を「5 以上 10 未満」及び「10 以上」に区分した場合の，部分集団別での EOT の mEASI スコア変化率及び Williams の検定結果は，主要評価項目の主要解析結果（「2.7.6.8.4.3.1 主要解析」参照）と同様であり，mEASI スコアの Baseline 値による明らかな違いは認められなかった。

2.7.6.8.4.6.4 部分集団別（層別因子：IGA スコアの Baseline 値）での EOT の mEASI スコア変化率

FAS を用いて，IGA スコアの Baseline 値を「2（軽症）」及び「3（中等症）以上」に区分した場合の，部分集団別での EOT の mEASI スコア変化率及び Williams の検定結果は，主要評価項目の主要解析結果（「2.7.6.8.4.3.1 主要解析」参照）と同様であり，IGA スコアの Baseline 値による明らかな違いは認められなかった。

2.7.6.8.5 薬物動態に関する評価

2.7.6.8.5.1 JTE-052 の血漿中濃度

安全性解析対象集団での JTE-052 の血漿中濃度が検出された被験者数を表 2.7.6.8-19 に示した。

JTE-052 の血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）は，JTE-052 軟膏 0.5%群で 1 名に検出された（Week 2 で 1.53 ng/mL，Week 4 で 1.31 ng/mL）。JTE-052 軟膏 0.25%群では JTE-052 の血漿中濃度は検出されなかった。いずれの用量でも JTE-052 の全身曝露は低かった。

表 2.7.6.8-19　　JTE-052 の血漿中濃度が検出された被験者数（QBB2-1）

投与群	JTE-052 の 血漿中濃度	Visit 4 (Week 2)	Visit 6 (Week 4)
JTE-052 軟膏 0.25% （N = 34）	例数	31	34
	≧1.00 ng/mL ＜1.00 ng/mL	0 31 (100)	0 34 (100)
JTE-052 軟膏 0.5% （N = 34）	例数	28	34
	≧1.00 ng/mL ＜1.00 ng/mL	1 (3.6) 27 (96.4)	1 (2.9) 33 (97.1)

例数（%）
定量下限：1.00 ng/mL
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-2 表 11-36

2.7.6.8.6 安全性の評価

2.7.6.8.6.1 治験薬が塗布された被験者数，期間及び用量

安全性解析対象集団で治験薬が塗布された被験者数及び期間を表 2.7.6.8-20 に，治験薬の塗布量を表 2.7.6.8-21 に示した。

治験薬が塗布されたプラセボ群 35 名，JTE-052 軟膏 0.25%群 34 名，JTE-052 軟膏 0.5%群 34 名の計 103 名を安全性解析対象集団として採用した。

表 2.7.6.8-20　　治験薬が塗布された被験者数及び期間（QBB2-1）

投与群	曝露期間（日）				
	＜7	7≦～＜14	14≦～＜21	21≦～＜28	28≦
プラセボ（N = 35）	0	3 (8.6)	0	6 (17.1)	26 (74.3)
JTE-052 軟膏 0.25%（N = 34）	0	0	0	2 (5.9)	32 (94.1)
JTE-052 軟膏 0.5%（N = 34）	0	0	0	5 (14.7)	29 (85.3)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-2 表 12-1

表 2.7.6.8-21　　治験薬の塗布量（QBB2-1）

投与群	記述統計量	Visit 間の治験薬塗布量（g）				総塗布量（g）
		Week 0 ～Week 1	Week 1 ～Week 2	Week 2 ～Week 3	Week 3 ～Week 4	
プラセボ	例数 Mean ± SD	35 24.8 ± 15.0	32 24.4 ± 13.5	32 24.5 ± 12.2	30 24.1 ± 14.2	35 90.2 ± 49.1
JTE-052 軟膏 0.25%	例数 Mean ± SD	33 21.4 ± 12.3	34 22.5 ± 14.3	34 22.5 ± 11.1	34 22.0 ± 11.5	34 87.8 ± 44.2
JTE-052 軟膏 0.5%	例数 Mean ± SD	34 25.0 ± 14.7	34 27.1 ± 19.1	34 24.4 ± 16.5	34 27.6 ± 17.6	34 104.2 ± 62.9

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-2 表 12-2

2.7.6.8.6.2 有害事象

2.7.6.8.6.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.8-22 に示した。

本治験で死亡及び他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 35 名中 2 名（5.7%）に認められた。

有害事象はプラセボ群で 35 名中 17 名(48.6%)，JTE-052 軟膏 0.25%群で 34 名中 13 名(38.2%)，JTE-052 軟膏 0.5%群で 34 名中 13 名（38.2%）に認められた。高度と判定された有害事象はなかった。副作用はプラセボ群で 35 名中 2 名（5.7%），JTE-052 軟膏 0.25%群で 34 名中 1 名（2.9%），JTE-052 軟膏 0.5%群で 34 名中 1 名（2.9%）に認められた。

表 2.7.6.8-22　　有害事象の要約（QBB2-1）

項目	プラセボ（N = 35）	JTE-052 軟膏		
		0.25%（N = 34）	0.5%（N = 34）	合計（N = 68）
有害事象発現例数	17 (48.6)	13 (38.2)	13 (38.2)	26 (38.2)
高度な有害事象	0	0	0	0
副作用発現例数	2 (5.7)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0
有害事象による中止	2 (5.7)	0	0	0

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-2 表 12-3

2.7.6.8.6.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象発現例数及び発現件数を表 2.7.6.8-23 に示した。

有害事象はプラセボ群で 35 名中 17 名（48.6%）に 19 件，JTE-052 軟膏 0.25%群で 34 名中 13 名（38.2%）に 15 件，JTE-052 軟膏 0.5%群で 34 名中 13 名（38.2%）に 16 件認められた。

表 2.7.6.8-23　　有害事象発現例数及び発現件数（QBB2-1）

有害事象名（MedDRA/J V.19.1）SOC/PT	プラセボ（N = 35）		JTE-052 軟膏					
			0.25%（N = 34）		0.5%（N = 34）		合計（N = 68）	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計	19	17 (48.6)	15	13 (38.2)	16	13 (38.2)	31	26 (38.2)
血液およびリンパ系障害	1	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0
リンパ節炎	1	1 (2.9)						
胃腸障害	0	0	0	0	2	2 (5.9)	2	2 (2.9)
アフタ性潰瘍					1	1 (2.9)	1	1 (1.5)
便秘					1	1 (2.9)	1	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0
疼痛	1	1 (2.9)						
感染症および寄生虫症	8	8 (22.9)	11	10 (29.4)	9	9 (26.5)	20	19 (27.9)
毛包炎			1	1 (2.9)			1	1 (1.5)
手足口病	1	1 (2.9)	1	1 (2.9)			1	1 (1.5)
ヘルパンギーナ			1	1 (2.9)			1	1 (1.5)
麦粒腫	1	1 (2.9)						
膿痂疹	3	3 (8.6)	2	2 (5.9)	1	1 (2.9)	3	3 (4.4)
鼻咽頭炎	3	3 (8.6)	6	6 (17.6)	7	7 (20.6)	13	13 (19.1)
上気道感染					1	1 (2.9)	1	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1	1 (2.9)	3	3 (8.8)	4	4 (5.9)
挫傷					1	1 (2.9)	1	1 (1.5)
擦過傷					1	1 (2.9)	1	1 (1.5)
靭帯捻挫			1	1 (2.9)			1	1 (1.5)
外傷性潰瘍					1	1 (2.9)	1	1 (1.5)
臨床検査	0	0	1	1 (2.9)	0	0	1	1 (1.5)
血圧低下			1	1 (2.9)			1	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	1	1 (2.9)						
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2 (5.7)	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	2	2 (5.7)						
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2 (5.7)	0	0	0	0	0	0
喘息	1	1 (2.9)						
咳嗽	1	1 (2.9)						
皮膚および皮下組織障害	4	4 (11.4)	2	2 (5.9)	2	2 (5.9)	4	4 (5.9)
ざ瘡	1	1 (2.9)						
接触皮膚炎	1	1 (2.9)			1	1 (2.9)	1	1 (1.5)
汗疹	2	2 (5.7)			1	1 (2.9)	1	1 (1.5)
蕁麻疹			2	2 (5.9)			2	2 (2.9)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-2 表 12-4

2.7.6.8.6.2.3 比較的頻度の高い有害事象

発現頻度順の有害事象発現例数を表 2.7.6.8-24 に示した。

プラセボ群で 2 名以上発現した有害事象は，鼻咽頭炎，膿痂疹がそれぞれ 3 名（8.6%），汗疹，皮膚乳頭腫がそれぞれ 2 名（5.7%）であった。JTE-052 軟膏 0.25%群で 2 名以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 6 名（17.6%），膿痂疹，蕁麻疹がそれぞれ 2 名（5.9%）であった。JTE-052 軟膏 0.5%群で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎が 7 名（20.6%）であった。

表 2.7.6.8-24　　発現頻度順の有害事象（QBB2-1）

有害事象名（MedDRA/J V.19.1）PT	プラセボ（N = 35）	JTE-052 軟膏		
		0.25%（N = 34）	0.5%（N = 34）	合計（N = 68）
合計	17 (48.6)	13 (38.2)	13 (38.2)	26 (38.2)
鼻咽頭炎	3 (8.6)	6 (17.6)	7 (20.6)	13 (19.1)
膿痂疹	3 (8.6)	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (4.4)
蕁麻疹	0	2 (5.9)	0	2 (2.9)
アフタ性潰瘍	0	0	1 (2.9)	1 (1.5)
血圧低下	0	1 (2.9)	0	1 (1.5)
便秘	0	0	1 (2.9)	1 (1.5)
挫傷	0	0	1 (2.9)	1 (1.5)
接触皮膚炎	1 (2.9)	0	1 (2.9)	1 (1.5)
擦過傷	0	0	1 (2.9)	1 (1.5)
毛包炎	0	1 (2.9)	0	1 (1.5)
手足口病	1 (2.9)	1 (2.9)	0	1 (1.5)
ヘルパンギーナ	0	1 (2.9)	0	1 (1.5)
靱帯捻挫	0	1 (2.9)	0	1 (1.5)
汗疹	2 (5.7)	0	1 (2.9)	1 (1.5)
外傷性潰瘍	0	0	1 (2.9)	1 (1.5)
上気道感染	0	0	1 (2.9)	1 (1.5)
ざ瘡	1 (2.9)	0	0	0
喘息	1 (2.9)	0	0	0
咳嗽	1 (2.9)	0	0	0
麦粒腫	1 (2.9)	0	0	0
リンパ節炎	1 (2.9)	0	0	0
筋肉痛	1 (2.9)	0	0	0
疼痛	1 (2.9)	0	0	0
皮膚乳頭腫	2 (5.7)	0	0	0

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-2 表 12-5

2.7.6.8.6.2.4 有害事象の重症度

高度と判定された有害事象はなかった。中等度の有害事象は，プラセボ群でリンパ節炎，接触皮膚炎がそれぞれ 1 名（2.9%）であった。これら以外の有害事象はすべて軽度であった。

2.7.6.8.6.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.8-25 に示した。

副作用はプラセボ群で 35 名中 2 名（5.7%）に 2 件，JTE-052 軟膏 0.25%群で 34 名中 1 名（2.9%）に 1 件，JTE-052 軟膏 0.5%群で 34 名中 1 名（2.9%）に 1 件認められた。2 名以上に発現した副作用はいずれの投与群でも認められなかった。

高度と判定された副作用はなかった。中等度の副作用は，プラセボ群で接触皮膚炎が 1 名（2.9%）であった。これ以外の副作用はすべて軽度であった。

表 2.7.6.8-25　　副作用の発現例数及び発現件数（QBB2-1）

副作用名（MedDRA/J V.19.1）SOC/PT	プラセボ（N = 35）		JTE-052 軟膏					
			0.25%（N = 34）		0.5%（N = 34）		合計（N = 68）	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計	2	2 (5.7)	1	1 (2.9)	1	1 (2.9)	2	2 (2.9)
感染症および寄生虫症	1	1 (2.9)	1	1 (2.9)	1	1 (2.9)	2	2 (2.9)
膿痂疹	1	1 (2.9)	1	1 (2.9)	1	1 (2.9)	2	2 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	1	1 (2.9)						

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-2 表 12-6

2.7.6.8.6.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。本治験では投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.8-26 に示した。

他の重要な有害事象は，JTE-052 軟膏 0.25%群及び JTE-052 軟膏 0.5%群には認められず，プラセボ群で膿痂疹，接触皮膚炎がそれぞれ 1 名（2.9%）に認められた。いずれも重要な副作用であり，治験薬塗布部位に発現した。

表 2.7.6.8-26　　他の重要な有害事象一覧表（QBB2-1）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.19.1）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）	発現部位*
[redacted]（女/12 歳）	プラセボ	膿痂疹	22	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	8	A，B
[redacted]（男/4 歳）	プラセボ	接触皮膚炎	19	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	9	A

*：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
Source：CTD5.3.5.4-2 表 12-9

2.7.6.8.6.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.8-27 に示した。

JTE-052 軟膏 0.25%群で 2 名以上に異常値を認めた臨床検査項目は，好酸球増加が 2 名（5.9%）であった。JTE-052 軟膏 0.5%群で 2 名以上に異常値を認めた臨床検査項目はなかった。プラセボ群で 2 名以上に異常値を認めた臨床検査項目は，好酸球増加が 6 名（17.1%），尿潜血増加が 2 名（5.7%）であった。臨床検査異常値は散見されたものの，JTE-052 軟膏の用量の増加に伴い異常値の発現頻度が増加した項目は認められなかった。

血液学的検査値，血液生化学的検査値及び尿検査定性値の推移に，臨床上問題となる変動はいずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.6.8-27　　臨床検査異常値の発現例数（QBB2-1）

項目	方向	プラセボ（N = 35）		JTE-052 軟膏			
				0.25%（N = 34）		0.5%（N = 34）	
		例数	%	例数	%	例数	%
白血球数	増加	0		1	2.9	1	2.9
好中球	減少	0		0		1	2.9
好酸球	増加	6	17.1	2	5.9	1	2.9
リンパ球	減少	0		0		1	2.9
CK	増加	0		1	2.9	1	2.9
BUN	増加	1	2.9	0		0	
CRP	増加	1	2.9	0		0	
尿タンパク定性*	増加	1	2.9	0		0	
尿潜血*	増加	2	5.7	0		1	2.9

安全性解析対象集団
*：投与後一度も尿検査を実施していない被験者はプラセボ群 2 名，JTE-052 軟膏 0.25%群 1 名であった。
Source：CTD5.3.5.4-2 表 12-10

2.7.6.8.6.4 バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温）

いずれの被験者においても，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温について，臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.8.7 考察と全般的結論

小児アトピー性皮膚炎患者を対象に，プラセボを対照としたランダム割付二重盲検並行群間比較試験法により，JTE-052 軟膏を 1 日 2 回 4 週間皮膚塗布した際の有効性及び安全性を検討した。また，小児アトピー性皮膚炎患者に対する JTE-052 軟膏の臨床推奨用量を探索的に検討した。

有効性

主要評価項目である EOT の mEASI スコア変化率は，プラセボ群で−4.43%，JTE-052 軟膏 0.25%群で−54.86%，JTE-052 軟膏 0.5%群で−61.55%であり，EOT の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群で有意に大きかった（Williams の検定結果，いずれも $p < 0.0001$）。

副次評価項目である EASI スコア，IGA スコア，標的皮疹部位の重症度スコア，標的皮疹部位の IGA スコア，日中夜間別の瘙痒スコア，痒みの重症度スコア，炎症を伴う皮疹の%BSA でも，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群での改善が認められた。原疾患悪化の累積発現率はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏の各群で低かった。

薬物動態

JTE-052 血漿中濃度（定量下限：1.00 ng/mL）は，JTE-052 軟膏 0.5%群で 1 名に検出され，JTE-052 軟膏 0.25%群ではいずれの被験者でも検出されなかった。いずれの用量でも JTE-052 の全身曝露は低かった。

安全性

死亡及び他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 35 名中 2 名（5.7%）に認められた。

有害事象はプラセボ群で 35 名中 17 名（48.6%），JTE-052 軟膏 0.25%群で 34 名中 13 名（38.2%），JTE-052 軟膏 0.5%群で 34 名中 13 名（38.2%）に認められた。高度と判定された有害事象はなかった。プラセボ群で 2 名以上発現した有害事象は，鼻咽頭炎，膿痂疹がそれぞれ 3 名（8.6%），汗疹，皮膚乳頭腫がそれぞれ 2 名（5.7%）であった。JTE-052 軟膏 0.25%群で 2 名以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 6 名（17.6%），膿痂疹，蕁麻疹がそれぞれ 2 名（5.9%）であった。JTE-052 軟膏 0.5%群で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎が 7 名（20.6%）であった。2 名以上に発現した副作用はいずれの投与群でも認められなかった。

血液学的検査値，血液生化学的検査値及び尿検査定性値の推移に臨床上問題となる変動はいずれの投与群でも認められなかった。また，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温の推移に臨床上問題となる変動はいずれの投与群でも認められなかった。

以上の結果，小児アトピー性皮膚炎患者に JTE-052 軟膏 0.25%又は 0.5%を 1 日 2 回 4 週間皮膚塗布した際の安全性に問題がないことが確認された。

全般的結論

小児アトピー性皮膚炎患者に JTE-052 軟膏を 1 日 2 回 4 週間皮膚塗布した際，EOT の mEASI スコア改善率はプラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群で有意に大きかった。EASI スコア，IGA スコア，標的皮疹部位の評価，瘙痒スコア，痒みの重症度スコア，炎症を伴う皮疹の%BSA でも，プラセボ群と比べて JTE-052 軟膏 0.25%以上の投与群での改善が認められた。また，いずれの用量でも JTE-052 の全身曝露は低いこと及び安全性に問題がないことが確認された。有効性，薬物動態及び安全性成績を勘案した結果，JTE-052 軟膏 0.25%及び 0.5%のどちらも臨床推奨用量として妥当であると考えられた。

2.7.6.9 海外前期第 II 相臨床試験（対象：慢性手湿疹患者）［LP0133-1180］

（参考資料：CTD5.3.5.4-3）

2.7.6.9.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

慢性手湿疹治療における LEO124249 軟膏 30 mg/g の 1 日 2 回塗布について検討する前期第 II 相 Proof of Concept 試験

2) 治験実施施設

実施国：ドイツ

治験実施施設：13 施設

3) 治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2016 年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：2016 年[redacted]月[redacted]日

4) 開発のフェーズ

前期第 II 相

5) 目的

主要目的：

慢性手湿疹（CHE）患者の治療において，LEO124249 軟膏 30 mg/g を 1 日 2 回最長 8 週間塗布した際の有効性を，LEO124249 軟膏 vehicle を対照として比較すること。

副次目的：

CHE 患者の治療において，LEO124249 軟膏 30 mg/g を 1 日 2 回最長 8 週間塗布した際の安全性を，LEO124249 軟膏 vehicle を対照として比較すること。

探索的目的：

CHE 患者の治療において，LEO124249 軟膏 30 mg/g を 1 日 2 回最長 8 週間塗布した際の以下に関して，LEO124249 軟膏 vehicle を対照として比較すること。

[redacted]

その他の探索的目的は以下のとおりであった。

[redacted]

6) 治験方法

本前期第 II 相臨床試験は，CHE と診断された患者を対象に，多施設共同，前向き，ランダム割付，二重盲検，vehicle 対照，2 群並行群間試験として実施した。[redacted]

[redacted]

治験薬との因果関係が関連あるかもしれない／関連ありと判定されたすべての重篤な有害事象又は非重篤な有害事象の最終転帰を確認するためのフォローアップ来院を，すべての被験者について試験終了後 14 日までに実施し，重篤な有害事象については最終転帰が確定するまで実施した。

安全性及び忍容性の評価：関連する病歴，併用薬及び有害事象の記録，心電図，臨床検査（血液検査及び尿検査），全女性被験者に対する血清妊娠検査（スクリーニング時のみ）及び尿妊娠検査，バイタルサイン（血圧，心拍数，体温），身体診察，治験薬への曝露の程度並びに薬物動態。

7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画した被験者数は 90 名，実際に治療にランダム割付された被験者数（2：1 の割合）は 91 名であった（LEO124249 群 60 名，vehicle 群 31 名）。最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団には 91 名を含めた。治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は 76 名となった。

8) 対象及び主要な組み入れ／除外基準

対象：慢性手湿疹患者

【主要な組み入れ基準】

- 18 歳～65 歳の男女

[redacted]

【主要な除外基準】

[redacted]

[redacted]

9) 治験薬，用量及び投与方法，ロット番号

被験薬：LEO124249 軟膏 30 mg/g（JTE-052 軟膏 3%），ロット番号[redacted]

対照薬：LEO124249 軟膏 vehicle，ロット番号[redacted]

治験薬を 1 日 2 回（約 12 時間おきに）局所塗布する。

10) 投与期間

8 週間（連続 56 日間）

11) 評価項目

(1) 有効性

主要評価項目：

[redacted]

副次評価項目：

[redacted]

[redacted]

その他の評価項目：

[redacted]

(2) 安全性

被験者の出生日以降の関連する病歴，併用薬及び有害事象の記録，心電図，臨床検査，血清妊娠検査及び尿妊娠検査，バイタルサイン，身体診察，治験薬への曝露の程度。

2.7.6.9.2 統計手法

2.7.6.9.2.1 有効性主要評価項目の解析

[redacted]

2.7.6.9.2.2 有効性副次評価項目の解析

[redacted]

[redacted]

2.7.6.9.2.3 安全性

安全性は，安全性解析対象集団を対象とし，治療下で発現した有害事象を表に要約することにより評価した。有害事象の因果関係は，3 段階［Probably related（関連あり），Possibly related（関連あるかもしれない），Not related（関連なし）］に分類し，因果関係が「Probably related」及び「Possibly related」と判定された有害事象を「副作用」とした。

2.7.6.9.2.4 解析対象集団

(1) 最大の解析対象集団（FAS）

ランダム割付した全 91 名を FAS に含めた。

(2) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）

[redacted]

(3) 安全性解析対象集団

ランダム割付したすべての被験者が治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン後の安全性評価を 1 回以上受けた。ランダム割付した全 91 名を安全性解析対象集団に含めた。

2.7.6.9.3 結果の要約

2.7.6.9.3.1 治験対象集団

本試験は，18 歳～65 歳の疾患重症度が mild 以上の男女 CHE 患者 91 名（LEO124249 群 60 名及び vehicle 群 31 名）を対象に実施した。これらの 91 名のうち，86 名（94.5%）が計画通りに本試験を完了し，両投与群とも完了例数が多かった（LEO124249 群：59 名［98.3%］；vehicle 群：27 名［87.1%］）。

ランダム割付した被験者のうち 5 名（5.5%）に試験の中止が報告された（LEO124249 群：1 名［1.7%］；vehicle 群：4 名［12.9%］）。試験中止理由で最も多かったのは有害事象（vehicle 群 3 名）であった。その他の理由は被験者による同意撤回（LEO124249 群 1 名）及び効果不十分（vehicle 群 1 名）であった。

2.7.6.9.3.2 有効性の結果

2.7.6.9.3.2.1 主要評価項目

[redacted]

2.7.6.9.3.2.2 副次評価項目

[redacted]

2.7.6.9.3.2.3 その他の評価項目

[redacted]

[redacted]

2.7.6.9.3.3 安全性の結果

- LEO124249 軟膏 30 mg/g 治療の忍容性は良好であり，安全性プロファイルは許容できるものであった。
- 有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は LEO124249 群 56.7%, vehicle 群 45.2%であった。高度な有害事象及び副作用の発現件数は LEO124249 群の方が少なかった（高度な有害事象［LEO124249 群 1 件 vs. vehicle 群 5 件］，副作用［LEO124249 群 3 件 vs. vehicle 群 12 件］）。
- LEO124249 群で認められた副作用は手皮膚炎（CHE の悪化）（2 件）及び湿疹（1 件）であった。Vehicle 群で認められた 12 件の副作用は，1 件（感覚鈍麻）を除き，すべて適用部位又は皮膚の副作用であった。
- LEO124249 群で投与中止に至った有害事象はなかった。Vehicle 群では，4 名に発現した 4 件の手皮膚炎（CHE の悪化）が投与中止に至った有害事象と報告された。この 4 件の有害事象のうち 3 件は副作用と判断された。
- LEO124249 群で比較的頻度が高い有害事象は，鼻咽頭炎（25.0%），術後創感染（6.7%），頭痛（6.7%），手皮膚炎（5.0%）であった。Vehicle 群では，手皮膚炎（29.0%），鼻咽頭炎（12.9%），術後創感染（6.5%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.5%）であった。
- LEO124249 群で vehicle 群よりも高頻度に報告された有害事象は，鼻咽頭炎（LEO124249 群 25.0% vs. vehicle 群 12.9%）及び頭痛（LEO124249 群 6.7% vs. vehicle 群 3.2%）のみであった。
- 重篤な有害事象は LEO12424 群の 1 名に 1 件（背部痛）報告されたが，治験薬との因果関係は関連なしと判断された。
- 両投与群とも，ほとんどの有害事象は本試験の終了時には回復した。
- バイタルサイン及び心電図測定値のいずれにも臨床的に問題となる異常値は認められなかった。
- 治験責任医師により，本試験における臨床検査値はすべて許容できるものであると判断された。臨床検査値の経時的推移に問題となる変化は認められず，両投与群の臨床検査値（平均値）は同様であった。
- 1 週間投与後の定常状態における LEO124249 の全身曝露量は低かった。

表 2.7.6.9-1　　有害事象の要約（LP0133-1180）

有害事象の分類	LEO124249（N = 60）		Vehicle（N = 31）	
	発現件数	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）
有害事象発現例数	59	34 (56.7)	29	14 (45.2)
高度な有害事象	1	1 (1.7)	5	5(16.1)
副作用発現例数	3	3 (5.0)	12	8 (25.8)
重篤な有害事象	1	1 (1.7)	0	0
投与中止に至った有害事象[*1]	0	0	4	4 (12.9)
試験中止に至った有害事象[*2]	0	0	3	3 (9.7)

*1：治験薬投与を中止した後，調査は継続した場合を含む
*2：治験薬投与を中止し，かつ投与中止後の観察も中止した場合
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Table 41，及び Section 14, EoT Table 3-4

表 2.7.6.9-2　　有害事象の発現例数及び発現件数（LP0133-1180）

有害事象名（MedDRA V.19.0）SOC/PT	LEO124249（N = 60）			Vehicle（N = 31）		
	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	59	34	56.7	29	14	45.2
感染症および寄生虫症	27	21	35.0	9	7	22.6
鼻咽頭炎	15	15	25.0	4	4	12.9
術後創感染	5	4	6.7	2	2	6.5
扁桃炎	1	1	1.7	1	1	3.2
膿瘍	1	1	1.7			
結膜炎	1	1	1.7			
耳感染	1	1	1.7			
消化管感染				1	1	3.2
単純ヘルペス	1	1	1.7			
鼻ヘルペス	1	1	1.7			
気道感染				1	1	3.2
尿路感染	1	1	1.7			
皮膚および皮下組織障害	10	8	13.3	12	9	29.0
手皮膚炎	3	3	5.0	11	9	29.0
アトピー性皮膚炎	2	2	3.3	1	1	3.2
湿疹	3	2	3.3			
紅斑	1	1	1.7			
そう痒性皮疹	1	1	1.7			
神経系障害	4	4	6.7	2	2	6.5
頭痛	4	4	6.7	1	1	3.2
感覚鈍麻				1	1	3.2
胃腸障害	4	3	5.0	2	2	6.5
下痢	2	2	3.3	1	1	3.2
腹痛	1	1	1.7			
上腹部痛				1	1	3.2
歯痛	1	1	1.7			
臨床検査	1	1	1.7	2	2	6.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				2	2	6.5
尿中白血球陽性	1	1	1.7			
筋骨格系および結合組織障害	2	2	3.3	1	1	3.2
背部痛	1	1	1.7			
骨痛				1	1	3.2
変形性関節症	1	1	1.7			
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	1.7	1	1	3.2
適用部位疼痛				1	1	3.2
末梢腫脹	1	1	1.7			
傷害、中毒および処置合併症	3	2	3.3	0	0	0
節足動物咬傷	1	1	1.7			
処置後腫脹	1	1	1.7			
創合併症	1	1	1.7			
血液およびリンパ系障害	1	1	1.7	0	0	0
リンパ節症	1	1	1.7			

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Section 14, EoT Table 3-6

表 2.7.6.9-2　　有害事象の発現例数及び発現件数（LP0133-1180）（続き）

有害事象名（MedDRA V.19.0）SOC/PT	LEO124249（N = 60）			Vehicle（N = 31）		
	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	59	34	56.7	29	14	45.2
心臓障害	1	1	1.7	0	0	0
動悸	1	1	1.7			
免疫系障害	1	1	1.7	0	0	0
アナフィラキシー反応	1	1	1.7			
代謝および栄養障害	2	1	1.7	0	0	0
痛風	2	1	1.7			
精神障害	1	1	1.7	0	0	0
うつ病	1	1	1.7			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	1.7	0	0	0
口腔咽頭痛	1	1	1.7			

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Section 14, EoT Table 3-6

表 2.7.6.9-3　　副作用の発現例数及び発現件数（LP0133-1180）

副作用名（MedDRA V.19.0）SOC/PT	LEO124249（N = 60）			Vehicle（N = 31）		
	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	3	3	5.0	12	8	25.8
皮膚および皮下組織障害	3	3	5.0	10	7	22.6
手皮膚炎	2	2	3.3	9	7	22.6
アトピー性皮膚炎				1	1	3.2
湿疹	1	1	1.7			
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1	1	3.2
適用部位疼痛				1	1	3.2
神経系障害	0	0	0	1	1	3.2
感覚鈍麻				1	1	3.2

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Table 44

2.7.6.9.3.4 重篤な有害事象の叙述

(1) 背部痛

被験者番号[redacted]，LEO124249 群

本被験者（62 歳，男性）は，2016 年[redacted]月[redacted]日（治験薬初回投与後 28 日目）に，中等度の腰痛悪化が認められ，本事象に関連する疼痛の適切な治療を受けるため，同日，入院した。

手の CHE 患部の治療は，2016 年[redacted]月[redacted]日（ベースライン）から 2016 年[redacted]月[redacted]日（Week 8）まで LEO124249 軟膏 30 mg/g を 1 日 2 回で行った。

関連する病歴は，喘息（[redacted]年以降），脊椎炎（[redacted]年以降），背部痛（[redacted]年以降），頚動脈狭窄（[redacted]年以降），5 型高脂血症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び化学物質・金属アレルギー（[redacted]年以降）であった。

前治療薬及び併用薬は，気管支喘息に対するベクロメタゾンプロピオン酸エステル（[redacted]年以降）及びサルブタモール（[redacted]年以降），ジクロフェナク（頚椎の脊椎関節炎及び腰痛に対して；[redacted]年以降）及びアセチルサリチル酸（血栓症予防として；[redacted]年以降）であった。さらに，非重篤な有害事象（PT：術後創感染）の治療として治験薬初回投与後9日目*から11日目*まで併用薬（外用消毒薬）を使用した。

本事象の治療に使用された薬剤は，メタミゾール（1 g 1 日 4 回静脈内投与 治験薬初回投与後28日目*～30日目*；500 mg 1 日 4 回経口投与 治験薬初回投与後31日目*～33日目*），メトカルバモール（1500 mg 1 日 3 回経口投与, 治験薬初回投与後28日目*～33日目*）及びメタミゾール（1 日 3 回経口投与, 治験薬初回投与後34日目*～56日目*）であった。

本事象は治験薬初回投与後31日目*（Week 4～Week 6 の間）に消失し，本事象の転帰は「回復」と報告された。本被験者は同日退院した。臨床検査値は報告されていない。本被験者は治験薬初回投与後70日目*に本試験を完了した。

治験責任医師は，本事象を「中等度」で「LEO124249 軟膏 30 mg/g との関連なし」と判定した。

2.7.6.9.4 結論

[redacted]

- CHE 患者で認められた全身曝露量は低かった。
- CHE 患者に対する LEO124249 軟膏 30 mg/g 投与の安全性プロファイルは許容できるものであり，忍容性は良好であると判断された。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.7.6.10 海外前期第 II 相臨床試験（対象：inverse 乾癬患者）［LP0133-1182］

（参考資料：CTD5.3.5.4-4）

2.7.6.10.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

軽度から中等度の inverse 乾癬治療における LEO124249 軟膏 30 mg/g の 1 日 2 回塗布について検討する前期第 II 相 Proof of Concept 試験

2) 治験実施施設

実施国：ドイツ

治験実施施設：11 施設

3) 治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2016 年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：2016 年[redacted]月[redacted]日

4) 開発のフェーズ

前期第 II 相

5) 目的

主要目的：

軽度から中等度の inverse 乾癬患者の治療において，LEO124249 軟膏 30 mg/g を 1 日 2 回 6 週間塗布した際の有効性を，LEO124249 軟膏 vehicle を対照として比較すること。

副次目的：

軽度から中等度の inverse 乾癬患者の治療において，LEO124249 軟膏 30 mg/g を 1 日 2 回 6 週間塗布した際の安全性及び忍容性を，LEO124249 軟膏 vehicle を対照として比較すること。

6) 治験方法

本試験は，軽度から中等度の inverse 乾癬患者を対象として，LEO124249 軟膏 30 mg/g を 1 日 2 回 6 週間塗布した際の有効性及び安全性を, LEO124249 軟膏 vehicle を対照として比較するために計画された，多施設共同，前向き，ランダム割付，二重盲検，2 群並行群間，vehicle 対照，前期第 II 相試験であった。

ランダム割付は，[redacted]実薬群又は vehicle 群のいずれかに[redacted]の割合で行った。本試験は，スクリーニング期（4 週間），治療期（6 週間）及びフォローアップ期（2 週間）の 3 期で構成された。被験者のスクリーニングは，ベースライン（Day 1）前 28 日以内に行った。

有効性及び安全性の評価は，[redacted]行った。薬物動態（PK）解析用の血液検体は[redacted]に採取した。治療期中, 被験者は[redacted]に治験実施施設に来院した。[redacted]

[redacted]Week 6 に治験薬との因果関係が関連あるかもしれない／関連ありと判定された有害事象又は重篤な有害事象が継続していた被験者は，フォローアップ時に来院し評価を行った。

安全性及び忍容性は，有害事象の記録，心電図，臨床検査，バイタルサイン及び身体診察により評価した。特定の治験実施施設（1 施設）では，ベースライン時及び Week 6 に患部の写真記録を行った。

7) 被験者数（計画時及び解析時）：

計[redacted]名の被験者を[redacted]の割合でランダム割付する予定であった（LEO124249 群：[redacted]名，vehicle 群：[redacted]名）。実際には，本試験で[redacted]名を以下のように治療に割り付けた（LEO124249 群：[redacted]名，vehicle 群：[redacted]名）。

8) 対象及び主要な組み入れ／除外基準

対象：inverse 乾癬患者

【主要な組み入れ基準】

- 18～75 歳の男女

[redacted]

【主要な除外基準】

[redacted]

[redacted]

9) 治験薬，用量及び投与方法，ロット番号

被験薬：LEO124249 軟膏 30 mg/g（JTE-052 軟膏 3%），1 日 2 回塗布。ロット番号[redacted]

対照薬：LEO124249 軟膏 vehicle，1 日 2 回塗布。ロット番号[redacted]

10) 投与期間

ウォッシュアウト期間：最長 4 週間，治療期間：6 週間，フォローアップ期間：2 週間（治療終了時［Week 6］に治験薬との因果関係を否定できない有害事象又は重篤な有害事象が継続している被験者のみ）

11) 評価基準

主要評価項目：

[redacted]

副次評価項目：

[redacted]

[redacted]

探索的評価項目：

[redacted]

2.7.6.10.2 統計手法

[redacted]

安全性は，安全性解析対象集団を対象とし，治療下で発現した有害事象を表に要約することにより評価した。有害事象の因果関係は，3 段階［Probably related（関連あり），Possibly related（関連あるかもしれない），Not related（関連なし）］に分類し，因果関係が「Probably related」及び「Possibly related」と判定された有害事象を「副作用」とした。

2.7.6.10.3 結果の要約

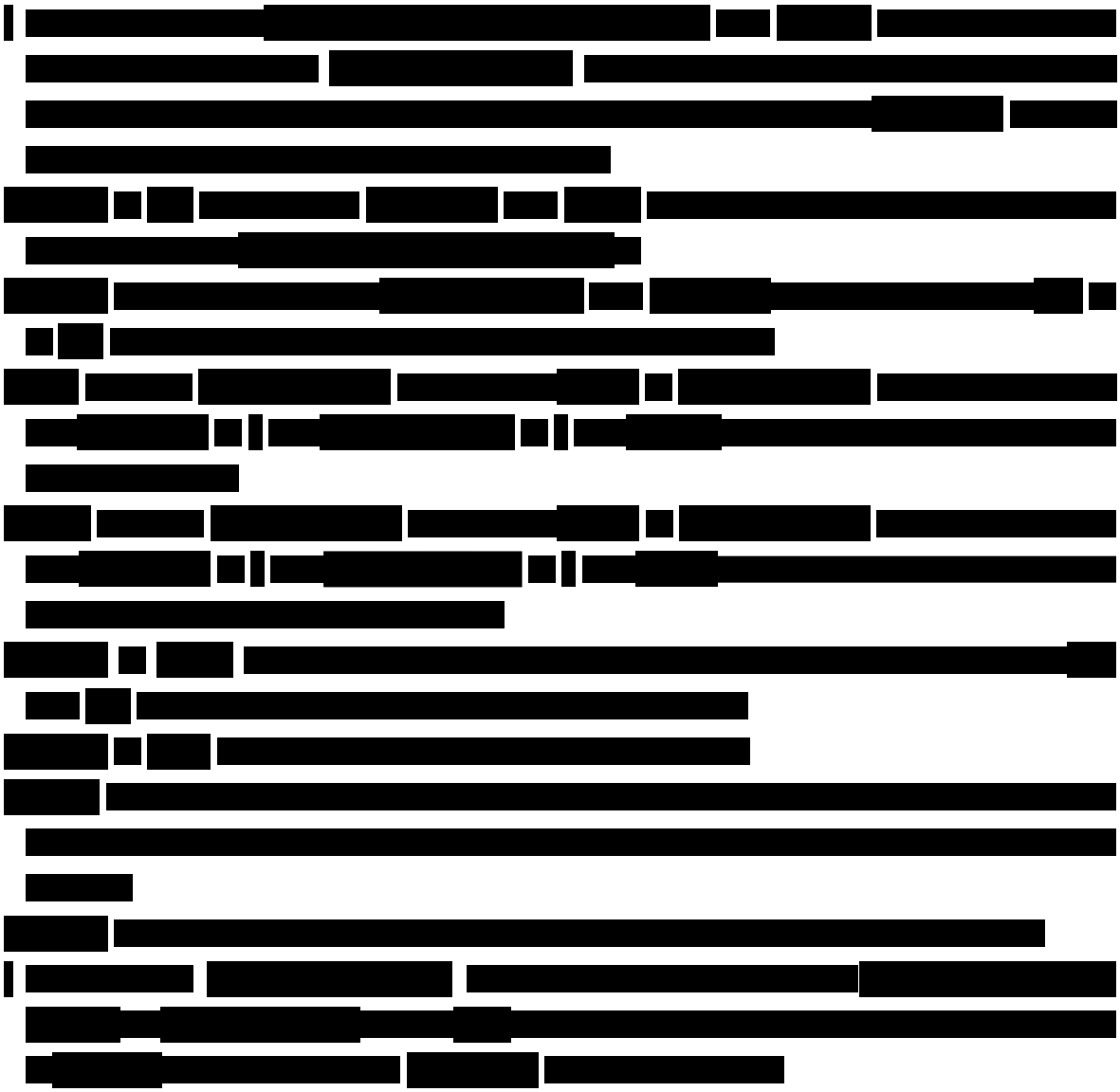
2.7.6.10.3.1 治験対象集団

[redacted] 名（LEO124249 群[redacted] 名及び vehicle 群[redacted] 名）が治験薬を 1 回以上塗布し，[redacted] 名が本試験を完了した。

[redacted] 名（LEO124249 群[redacted] 名及び vehicle 群[redacted] 名）が本試験を中止した。試験中止理由で最も多かったのは[redacted] 名）であった。[redacted] 名は[redacted]により試験を中止した。[redacted] 名は[redacted]のため試験を中止した。

2.7.6.10.3.2 有効性の結果

[redacted]



- 1 週間投与後の定常状態における LEO124249 の全身曝露量は低かった。

2.7.6.10.3.3 安全性の結果

- inverse 乾癬患者に対して LEO124249 を 6 週間塗布したときの安全性プロファイルは許容しうるものであり，忍容性は良好であった。
- 有害事象が報告された被験者は，LEO124249 群及び vehicle 群にランダム割付した被験者の半数未満であった（それぞれ 46.7%及び 33.3%）。LEO124249 群で比較的頻度が高い有害事象は鼻咽頭炎（13.3%）及び過量投与（13.3%）であった。
- 副作用は LEO124249 群の約 1/4（26.7%）に認められた。LEO124249 群で比較的頻度が高い副作用は過量投与（13.3%），適用部位疼痛（6.7%）及び鼻咽頭炎（6.7%）であった。
- 高度な有害事象は LEO124249 群で 4.4%に報告された。
- LEO124249 群で 2 件の重篤な有害事象（冠動脈疾患及び膵癌）が報告されたが，治験薬との因果関係は関連なしと判断された。
- 試験中止に至った有害事象は LEO124249 群の 1 名（高度な適用部位疼痛），vehicle 群の 1

名（高度な眼瞼浮腫及び軽度な適用部位紅斑を併発）に認められた。

表 2.7.6.10-1　　有害事象の要約（LP0133-1182）

有害事象の分類	LEO124249（N = [redacted]）		Vehicle（N = [redacted]）	
	発現件数	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）
有害事象発現例数	[redacted]	[redacted] (46.7)	[redacted]	[redacted] (33.3)
高度な有害事象	[redacted]	[redacted] (4.4)	[redacted]	[redacted] (4.2)
副作用発現例数	[redacted]	[redacted] (26.7)	[redacted]	[redacted] (25.0)
重篤な有害事象	[redacted]	[redacted] (4.4)	[redacted]	0
休薬に至った有害事象	[redacted][*1]	[redacted] (2.2)	[redacted]	[redacted] (8.3)
試験中止に至った有害事象[*2]	[redacted]	[redacted] (2.2)	[redacted]	[redacted] (4.2)

*1：重篤な有害事象と同じ事象
*2：投与中止及び観察中止に至った有害事象
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-4 Panel 37

表 2.7.6.10-2　　有害事象の発現例数及び発現件数（LP0133-1182）

有害事象名 （MedDRA V.19.0） SOC/PT	LEO124249 （N = ■）			Vehicle （N = ■）		
	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	■	■	46.7	■	■	33.3
感染症および寄生虫症	■	■	17.8	■	■	12.5
鼻咽頭炎	■	■	13.3			
膀胱炎				■	■	4.2
丹毒	■	■	2.2			
真菌感染				■	■	4.2
扁桃炎	■	■	2.2			
尿路感染				■	■	4.2
傷害、中毒および処置合併症	■	■	17.8	■	■	8.3
過量投与	■	■	13.3	■	■	8.3
挫傷	■	■	2.2			
サンバーン	■	■	2.2			
一般・全身障害および投与部位の状態	■	■	8.9	■	■	12.5
適用部位紅斑				■	■	8.3
適用部位疼痛	■	■	6.7	■	■	4.2
適用部位そう痒感	■	■	2.2	■	■	8.3
適用部位多毛症				■	■	4.2
神経系障害	■	■	2.2	■	■	8.3
頭痛	■	■	2.2	■	■	4.2
神経根圧迫				■	■	4.2
皮膚および皮下組織障害	■	■	4.4	■	■	4.2
乾癬	■	■	2.2	■	■	4.2
皮膚亀裂	■	■	2.2			
胃腸障害	■	■	4.4	0	0	0
口唇びらん	■	■	2.2			
歯痛	■	■	2.2			
心臓障害	■	■	2.2	0	0	0
第一度房室ブロック	■	■	2.2			
冠動脈疾患	■	■	2.2			
洞性徐脈	■	■	2.2			
眼障害	■	■	0	■	■	4.2
眼瞼浮腫				■	■	4.2
臨床検査	■	■	2.2	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	■	■	2.2			
血中乳酸脱水素酵素増加	■	■	2.2			
心電図Ｔ波振幅減少	■	■	2.2			
代謝および栄養障害	■	■	2.2	0	0	0
高脂血症	■	■	2.2			
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	■	■	2.2	0	0	0
膵癌	■	■	2.2			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	■	■	2.2	0	0	0
咳嗽	■	■	2.2			

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-4 Panel 38

表 2.7.6.10-3　　副作用の発現例数及び発現件数（LP0133-1182）

副作用名（MedDRA V.19.0）SOC/PT	LEO124249（N = [redacted]）			Vehicle（N = [redacted]）		
	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	[redacted]	[redacted]	26.7	[redacted]	[redacted]	25.0
傷害、中毒および処置合併症	[redacted]	[redacted]	13.3	[redacted]	[redacted]	8.3
過量投与	[redacted]	[redacted]	13.3	[redacted]	[redacted]	8.3
一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	[redacted]	8.9	[redacted]	[redacted]	12.5
適用部位紅斑				[redacted]	[redacted]	8.3
適用部位疼痛	[redacted]	[redacted]	6.7			4.2
適用部位そう痒感			2.2			8.3
適用部位多毛症						4.2
感染症および寄生虫症	[redacted]	[redacted]	6.7	[redacted]	[redacted]	4.2
鼻咽頭炎	[redacted]	[redacted]	6.7			
真菌感染				[redacted]	[redacted]	4.2
眼障害	0	0	0	[redacted]	[redacted]	4.2
眼瞼浮腫				[redacted]	[redacted]	4.2
臨床検査	[redacted]	[redacted]	2.2	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted]	[redacted]	2.2			
神経系障害	0	0	0	[redacted]	[redacted]	4.2
頭痛				[redacted]	[redacted]	4.2
統計解析						
オッズ比*1			1.09			
95% CI			0.35 to 3.40			
P 値*2			0.88			

*1：Vehicle 群に対する LEO124249 群の有害事象発現のオッズ比
*2：χ^2 検定による投与群間の比較
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-4 Panel 39

2.7.6.10.3.4 重篤な有害事象の叙述

(1) 膵癌

被験者番号[redacted]，LEO124249 群

本被験者は，inverse 乾癬と診断された 70 歳代の男性である。LEO124249 軟膏 30 mg/g，1 日 2 回による治療を初回塗布時から 42 日間行った。inverse 乾癬の治療部位は，左腋窩，左右陰嚢及び左右殿裂部であった。

報告によれば，本被験者は LEO124249 軟膏の初回塗布後 26 日目に胆嚢障害を発現し，胆嚢障害による腹痛症状のため同日入院した。当初の診断は胆嚢障害であったが，追跡調査の結果，膵癌（IV 期）と確定診断された。この診断は入院中に行われた。被験者は膵癌に関するそれ以上の情報提供を拒否した。被験者は化学療法で治療中であった。本事象の治療には以下の薬剤が使用された：クラリスロマイシン，メタミゾールナトリウム及び過塩素酸ナトリウム。

LEO124249 治療は，初回塗布から 42 日後に完了した。被験者が入院した期間は，治験薬初回塗布後 26 日目（Day 26）から 36 日目（Day 36）までであった。本事象の重症度は「高度」と報告された。治験終了時の転帰は「未回復」であったが，治験終了後に本事象の最終的な転帰は「死

亡（日付不明）」と報告された。

関連する病歴は，糖尿病及び高血圧（[redacted] 年代末から），臍ヘルニア（[redacted] 年代初期から）及び第一度 AV ブロックであった。関連する現病歴は尋常性乾癬であった。

併用薬はなかった。臨床検査結果は報告されていない。

治験責任医師及び治験依頼者は，LEO124249 と本事象との因果関係を関連なしと判定した。

(2) 冠動脈疾患

被験者番号[redacted]，LEO124249 群

本被験者は，乾癬と診断された 50 歳代の男性である。2016 年[redacted] 月[redacted] 日から LEO124249 軟膏 30 mg/g の 1 日 2 回による治療を行った。治療部位は，耳介後方のひだであった。

本被験者は, 治験薬初回塗布後 6 日目に, 冠動脈疾患の悪化が認められた。報告によれば, Day 27 に冠動脈疾患の悪化のため入院した。翌日，3 枝冠状動脈バイパス（ACBP）術が施行された。

この重篤な有害事象による LEO124249 治療の中止はなかった。入院中は治験薬塗布を休薬した。被験者は Day 35 に退院した（退院時の健康状態は良好で，術後の回復も順調であった）。本事象の転帰は「Day 61 に回復」と報告された。本事象の重症度は「中等度」と報告された。

関連する病歴は，冠動脈疾患（[redacted] 年から継続中），動脈性高血圧（[redacted] 年から継続中）及び冠動脈疾患の悪化（治験薬初回塗布後 6 日目［Day 6］～35 日目［Day 35］）であった。

併用薬は，カンデサルタン（動脈性高血圧に対して），アムロジピン（動脈性高血圧に対して）及びアセチルサリチル酸（冠動脈疾患に対して）であった。

臨床検査結果は報告されていない。

治験責任医師及び治験依頼者は，LEO124249 と本事象との因果関係を関連なしと判定した。

2.7.6.10.4 結論

[redacted]

inverse 乾癬患者に対して LEO124249 を 1 日 2 回最長 6 週間塗布したときの安全性プロファイルは許容しうるものであり，忍容性は良好であった。

inverse 乾癬患者で認められた全身曝露量は低かった。

2.7.6.11 海外前期第 II 相臨床試験（対象：円形脱毛症患者）［EXP-1222］

（参考資料：CTD5.3.5.4-5）

2.7.6.11.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

円形脱毛症患者に対する LEO124249 軟膏 30 mg/g の 1 日 2 回 12 週間塗布した際の有効性について検討する前期第 II 相試験

2) 治験実施施設

実施国：米国

治験実施施設：2 施設

3) 治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2016 年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：2016 年[redacted]月[redacted]日

4) 開発のフェーズ

前期第 II 相

5) 目的

主要目的：

円形脱毛症（AA）患者の脱毛治療において，LEO124249 軟膏 30 mg/g を 1 日 2 回 12 週間塗布した際の有効性を，vehicle を対照として比較すること。

副次目的：

以下を評価すること：

- LEO124249 軟膏 30 mg/g を 1 日 2 回 12 週間塗布した際の安全性

[redacted]

- LEO124249 軟膏の定常状態における全身薬物動態[redacted]

6) 治験方法

本試験は，2 施設共同，単一国，ランダム割付，二重盲検，vehicle 対照試験であった。

本試験は以下の 3 期で構成された。

スクリーニング期：被験者の試験適格性を確認した（人口統計学的データの記録を含む）。

治療期：ベースライン時（Day 1）に，被験者の適格性及び同意を再確認し，ベースライン評価

を実施した。[redacted]安全性（適用部位反応など）の評価を行い，記録した。[redacted]有効性及び安全性（適用部位反応など）の評価を行い，記録した。[redacted]

フォローアップ期：試験終了（2 週間のフォローアップ）時に，[redacted]有害事象及び併用薬について確認し，記録した。被験者は試験終了フォームに記入した。

7) 被験者数（計画時及び解析時）：

計 35 名の被験者を LEO124249 群又は vehicle 群に 2：1 の割合でランダム割付けする予定であった。実際には，本試験で 31 名を以下のように治療にランダム割付した（LEO124249 群：20 名，vehicle 群：11 名）。

8) 対象及び主要な組み入れ基準

対象：円形脱毛症患者

【主要な組み入れ基準】

- 18～65 歳の男女
- [redacted]

9) 治験薬，用量及び投与方法，ロット番号

被験薬：LEO124249 軟膏 30 mg/g（JTE-052 軟膏 3%），1 日 2 回塗布，ロット番号[redacted]

対照薬：LEO124249 軟膏 vehicle，1 日 2 回塗布，ロット番号[redacted]

10) 投与期間

ウォッシュアウト期間：最長 4 週間，治療期間：12 週間，フォローアップ期間：2 週間[redacted]

11) 評価基準

主要評価項目：

[redacted]

副次評価項目：

- スクリーニング時から試験終了時（Week 14）までに報告された有害事象による安全性プロファイル

[redacted]

2.7.6.11.2 統計手法

被験者背景及びその他のベースライン特性は，記述統計量を用いて示した。

主要評価項目の解析は，最大の解析対象集団（FAS）及び治験実施計画書に適合した解析対象集団(PPS)を対象として実施した。FAS を対象とした解析を主解析とした [redacted]

安全性は，安全性解析対象集団を対象とし，治療下で発現した有害事象を表に要約することにより評価した。有害事象の因果関係は，3 段階［Probably related（関連あり），Possibly related（関連あるかもしれない），Not related（関連なし）］に分類し，因果関係が「Probably related」及び「Possibly related」と判定された有害事象を「副作用」とした。

2.7.6.11.3 結果の要約

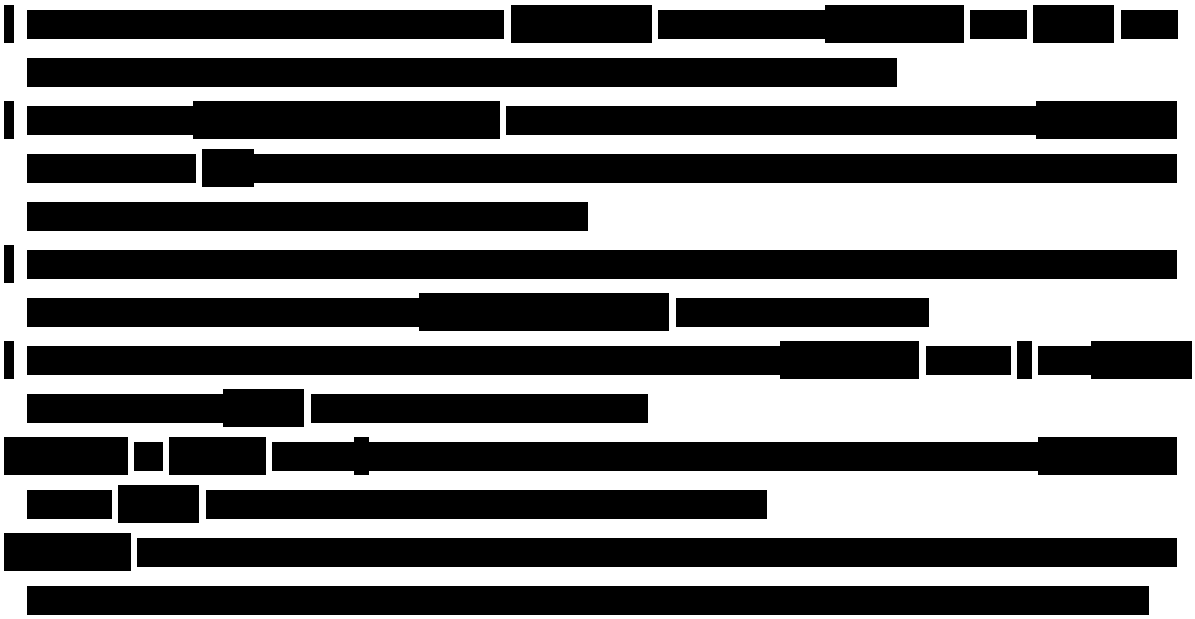
2.7.6.11.3.1 治験対象集団

31 名（LEO124249 群 20 名及び vehicle 群 11 名）が治験薬を 1 回以上塗布し，23 名が本試験を完了した。

8 名（LEO124249 群 3 名及び vehicle 群 5 名）が本試験を中止した。[redacted]

2.7.6.11.3.2 有効性の結果

[redacted]



- AA 患者で認められた LEO124249 の全身曝露量は低かった。

2.7.6.11.3.3 安全性の結果

- AA 患者に対して LEO124249 軟膏を最長 12 週間塗布したときの安全性プロファイルは許容しうるものであり，忍容性は良好であった。
- 有害事象は 7 名（LEO124249 群で 5 名，vehicle 群で 2 名）に報告され，そのほとんどが軽度であり，副作用と判断された。
- 中等度の副作用（脱毛症）が 2 名（LEO124249 群で 1 名，vehicle 群で 1 名）に報告され，LEO124249 群の 1 名では治験薬の投与中止に至った副作用と報告された。
- 本試験中に，死亡，その他の重篤な有害事象は報告されなかった。
- 本試験中に，バイタルサイン，身体所見又は臨床検査値のいずれにも，臨床的に問題となる異常所見は認められなかった。

表 2.7.6.11-1　有害事象の要約（EXP-1222）

有害事象の分類	LEO124249（N = 20）		Vehicle（N = 11）	
	発現件数	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）
有害事象発現例数	6	5 (25.0)	2	2 (18.2)
高度な有害事象	0	0	0	0
副作用発現例数	6	5 (25.0)	1	1 (9.1)
重篤な有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象*1	1	1 (5.0)	0	0
試験中止に至った有害事象*2	0	0	0	0

*1：治験薬投与を中止した後，調査は継続した場合を含む
*2：治験薬投与を中止し，かつ投与中止後の観察も中止した場合
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-5 Panel 39

表 2.7.6.11-2　有害事象の発現例数及び発現件数（EXP-1222）

有害事象名（MedDRA V.18.1）SOC/PT	LEO124249（N = 20）			Vehicle（N = 11）		
	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	6	5	25.0	2	2	18.2
感染症および寄生虫症	3	3	15.0	1	1	9.1
毛包炎	2	2	10.0			
結膜炎	1	1	5.0			
上気道感染				1	1	9.1
皮膚および皮下組織障害	1	1	5.0	1	1	9.1
脱毛症	1	1	5.0	1	1	9.1
血液およびリンパ系障害	1	1	5.0	0	0	0
リンパ節症	1	1	5.0			
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	5.0	0	0	0
疲労	1	1	5.0			

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-5 Panel 40

表 2.7.6.11-3　副作用の発現例数及び発現件数（EXP-1222）

副作用名（MedDRA V.18.1）SOC/PT	LEO124249（N = 20）			Vehicle（N = 11）		
	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	6	5	25.0	1	1	9.1
感染症および寄生虫症	3	3	15.0	0	0	0
毛包炎	2	2	10.0			
結膜炎	1	1	5.0			
皮膚および皮下組織障害	1	1	5.0	1	1	9.1
脱毛症	1	1	5.0	1	1	9.1
血液およびリンパ系障害	1	1	5.0	0	0	0
リンパ節症	1	1	5.0			
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	5.0	0	0	0
疲労	1	1	5.0			

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-5 Panel 41

2.7.6.11.3.4 重篤な有害事象の叙述

本試験では，死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.11.4 結論

- [redacted]
- LEO124249 軟膏を最長 12 週間頭皮に塗布したときの安全性プロファイルは許容しうるものであり，忍容性は良好であった。
- AA 患者で認められた LEO124249 の全身曝露量は低かった。

2.7.6.12 海外前期第 II 相臨床試験（対象：眉の円形脱毛症患者）［EXP-1377］

（参考資料：CTD5.3.5.4-6）

2.7.6.12.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

眉の AA 患者に対する LEO124249 軟膏 30 mg/g の 1 日 2 回 12 週間塗布した際の有効性について検討する前期第 II 相試験

2) 治験実施施設

実施国：デンマーク

治験実施施設：2 施設

3) 治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2017 年[redacted] 月[redacted] 日

最後の被験者の最終来院日：2018 年[redacted] 月[redacted] 日

4) 開発のフェーズ

前期第 II 相

5) 目的

主要目的：

眉の AA 患者を対象として, 眉の発毛に対する LEO124249 軟膏 30 mg/g を 1 日 2 回 12 週間塗布した際の有効性を，vehicle を対照として比較すること。

副次目的：

以下を評価すること：

- LEO124249 軟膏 30 mg/g を 1 日 2 回 12 週間塗布した際の安全性

[redacted]

6) 治験方法

本試験は，多施設共同，前向き，ランダム割付，二重盲検，vehicle 対照，並行群間臨床試験であった。

本試験は以下の 3 期で構成された。

- スクリーニング期（7～14 日間）
- 治療期（12 週間）
- フォローアップ期（4 週間）

[redacted]

治療下で発現した有害事象は，ベースライン時及びそれ以降の全来院時（Week 16 まで）に評価した。

本試験は [redacted] 早期中止した。

7) 被験者数（計画時及び解析時）：

[redacted] 名の被験者を [redacted] の割合で，LEO124249 軟膏 30 mg/g 又は軟膏 vehicle のいずれかにランダム割付する予定であった。実際には，[redacted] 名の被験者が上記のいずれかの治療にランダム割付された（LEO124249 群：[redacted] 名，vehicle 群：[redacted] 名）。

8) 対象及び主要な組み入れ基準

対象：眉の AA 患者

【主要な組み入れ基準】

- 18 歳～65 歳の男女

[redacted]

【主要な除外基準】

[redacted]

9) 治験薬，用量及び投与方法，ロット番号

被験薬：LEO124249 軟膏 30 mg/g（JTE-052 軟膏 3%），1 日 2 回塗布，ロット番号 [redacted]

対照薬：LEO124249 軟膏 vehicle，1 日 2 回塗布，ロット番号 [redacted]

10) 投与期間

12 週間

11) 評価基準

主要評価項目：

[redacted]

副次評価項目：

- 有害事象（局所の忍容性に関連する有害事象を含む）

[redacted]

2.7.6.12.2 統計手法

[redacted] 治験を早期中止し

たため，統計的解析は実施せず，本主要評価項目の要約を示した。

安全性は，安全性解析対象集団を対象とし，治療下で発現した有害事象を表に要約することにより評価した。有害事象の因果関係は，3 段階［Probably related（関連あり），Possibly related（関連あるかもしれない），Not related（関連なし）］に分類し，因果関係が「Probably related」及び「Possibly related」と判定された有害事象を「副作用」とした。

2.7.6.12.3 結果の要約

[redacted]本試験は早期に中止された。

2.7.6.12.3.1 治験対象集団

[redacted] 名（LEO124249 群[redacted] 名及び vehicle 群[redacted] 名）が治験薬を 1 回以上塗布し，[redacted] 名が本試験を完了した。[redacted] 名は，本試験が早期中止されたため，治験薬の投与を中止した。

ランダム割付された[redacted] 名について，データベース固定時まで盲検性が維持された。

[redacted]

2.7.6.12.3.2 有効性の結果

[redacted]

2.7.6.12.3.3 安全性の結果

- 本試験の早期中止との関連が認められる安全性上の懸念はなかった。
- 有害事象は[redacted] 名（LEO124249 群で[redacted] 名，vehicle 群で[redacted] 名）に計[redacted] 件報告された。試験中止や投与中止に至った有害事象は認められなかった。高度の有害事象は認められなかった。
- 重篤な有害事象は LEO124249 群の 1 名に 1 件（毛巣嚢胞）報告されたが，治験責任医師及び治験依頼者とも，治験薬との因果関係は関連なしと判断した。
- 軽度の副作用が 3 件報告された（LEO124249 群：適用部位そう痒感；vehicle 群：適用部位そう痒感及びそう痒症）。適用部位そう痒感の 2 件は局所忍容性に関連するものであった。
- 眉の AA 患者に対して LEO124249 軟膏 30 mg/g を最長 12 週間塗布したときの安全性プロファイルは許容しうるものであり，忍容性は良好であった。

表 2.7.6.12-1　有害事象の要約（EXP-1377）

有害事象の分類	LEO124249（N = ）		Vehicle（N = ）	
	発現件数	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）
有害事象発現例数		(44.4)		(50.0)
高度な有害事象	0	0	0	0
副作用発現例数		(11.1)		(50.0)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象		(11.1)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-6 Panel 8, Table 3-1, Table 3-5

表 2.7.6.12-2　有害事象の発現例数及び発現件数（EXP-1377）

有害事象名（MedDRA V.20.1） SOC/PT	LEO124249（N = ）			Vehicle（N = ）		
	件数	例数	%	件数	例数	%
合計			44.4			50.0
感染症および寄生虫症			33.3			25.0
インフルエンザ			22.2			
胃腸炎						25.0
毛巣嚢胞			11.1			
一般・全身障害および投与部位の状態			11.1			25.0
適用部位そう痒感			11.1			25.0
胃腸障害	0	0	0			25.0
嘔吐						25.0
傷害、中毒および処置合併症			11.1	0	0	0
顔面損傷			11.1			
精神障害			11.1	0	0	0
うつ病			11.1			
呼吸器，胸郭および縦隔障害			11.1	0	0	0
口腔咽頭痛			11.1			
皮膚および皮下組織障害	0	0	0			25.0
そう痒症						25.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-6 Panel 9

表 2.7.6.12-3　副作用の発現例数及び発現件数（EXP-1377）

副作用名（MedDRA V.20.1）SOC/PT	LEO124249 (N = [redacted])			Vehicle (N = [redacted])		
	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	[redacted]	[redacted]	11.1	[redacted]	[redacted]	50.0
一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	[redacted]	11.1	[redacted]	[redacted]	25.0
適用部位そう痒感	[redacted]	[redacted]	11.1	[redacted]	[redacted]	25.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	[redacted]	[redacted]	25.0
そう痒症				[redacted]	[redacted]	25.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-6 Table3-5

2.7.6.12.3.4 重篤な有害事象の叙述

(1) 毛巣嚢胞

被験者番号[redacted]，LEO124249 群

本被験者（50 歳代，男性）は Day 76 に殿裂に膿瘍を伴う毛巣嚢胞が認められたため入院し，Day 77 に局所麻酔下で嚢胞を切除し，Day 78 に退院した。本事象は Day 78 に回復と報告された。

本被験者での LEO124249 軟膏 30 mg/g の 1 日 2 回塗布による治療は Day 86 まで継続した。

関連する病歴は膿瘍を伴う毛巣嚢胞（Day 1 の数年前）であった。併用薬はエネラプリル錠（高血圧に対して，Day 1 の約 2 年前から継続中）であった。臨床検査値は報告されていない。治験責任医師及び治験依頼者は本事象を LEO124249 軟膏 30 mg/g との関連なしと判断した。

2.7.6.12.4 結論

[redacted]

- LEO124249 軟膏 30 mg/g の忍容性は良好であり，安全性上の懸念は認められなかった。