

## ロゼックスゲル0.75%

### 第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

#### 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

マルホ株式会社

## 目次

	頁
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 .....	3
2.7.1.1 背景及び概観 .....	3
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 .....	3
2.7.1.1.2 生物学的同等性の概要 .....	3
2.7.1.1.3 生物学的利用能の概要 .....	3
2.7.1.1.4 分析法及びバリデーション .....	3
2.7.1.1.4.1 国内臨床試験で使用した血漿中メトロニダゾール濃度の分析法 .....	3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 .....	3
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 .....	4
2.7.1.4 付録 .....	4
2.7.1.5 参考文献 .....	4

## 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

### 2.7.1.1 背景及び概観

ロゼックスゲル0.75%はメトロニダゾールを含有するゲル剤であり、酒さに伴う炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を効能・効果として開発している。

#### 2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

臨床試験で使用したメトロニダゾール0.75%ゲルは、国内の市販製剤と同じものである。

#### 2.7.1.1.2 生物学的同等性の概要

本開発では、新たな生物学的同等性試験は実施していない。

#### 2.7.1.1.3 生物学的利用能の概要

本開発では、新たな生物学的利用能に関する試験は実施していない。

#### 2.7.1.1.4 分析法及びバリデーション

##### 2.7.1.1.4.1 国内臨床試験で使用した血漿中メトロニダゾール濃度の分析法

血漿中メトロニダゾール濃度は、内部標準法を用いた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法で測定した。分析法のバリデーション結果を表 2.7.1-1に示した。検量線濃度範囲は2～100 ng/mLであり、いずれも分析単位内及び分析単位間で、実試料の測定に十分な精度及び真度を有することを確認した。

また、国内で実施した第Ⅲ相臨床試験（M122101-01）で、実試料の再分析（ISR）を実試料数の約10%程度について行った結果、すべての試料で乖離度は±20%以内であった。これより、実試料での分析法の再現性を確認できた（5.3.3.2-3）。

表 2.7.1-1 国内臨床試験で用いた分析法のバリデーション結果の要約

報告書番号	
添付資料番号	5.3.1.4-1
測定対象物質	メトロニダゾール
分析機器及び検出法	LC/MS/MS
血漿使用量（mL）	0.1
検量線範囲（ng/mL）	2～100
分析単位内真度（%）	98.0～104.0
分析単位間真度（%）	98.5～101.5
分析単位内精度（%）	2.2～5.1
分析単位間精度（%）	2.7～8.1
対象の臨床試験	M122101-01

#### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本開発では、該当しない。

#### 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本開発では、該当しない。

#### 2.7.1.4 付録

なし

#### 2.7.1.5 参考文献

なし

## ロゼックスゲル0.75%

### 第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

#### 2.7.2 臨床薬理試験

マルホ株式会社

## 略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
GK567	メトロニダゾール0.75%を含有するゲル剤
AUC	Area under the plasma/serum time-concentration curve：血漿/血清中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-12</sub>	Area under the plasma/serum time-concentration curve from zero to 12 hours：0～12時間までの血漿/血清中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-24</sub>	Area under the plasma/serum time-concentration curve from zero to 24 hours：0～24時間までの血漿/血清中濃度－時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	Maximal plasma/serum drug concentration：最高血漿/血清中濃度
CV	Coefficient of variation：変動係数
SD	Standard deviation：標準偏差
t <sub>1/2</sub>	Elimination half-life：血中半減期
T <sub>max</sub>	Time to reach C <sub>max</sub> ：最高血漿/血清中濃度到達時間

## 目次

	頁
2.7.2 臨床薬理試験.....	4
2.7.2.1 背景及び概観.....	4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の構成及び外観.....	4
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成及び概観.....	4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....	6
2.7.2.2.1 臨床薬理試験.....	6
2.7.2.2.1.1 酒さ患者を対象としたGK567の第I相試験／442試験.....	6
2.7.2.2.1.2 中等度から重度の酒さ患者を対象としたGK567の第I相試験／18031試験.....	8
2.7.2.2.2 第III相試験.....	9
2.7.2.2.2.1 酒さ患者を対象としたGK567の第III相試験／M122101-01.....	9
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	10
2.7.2.4 特別な試験.....	10
2.7.2.5 付録.....	10
2.7.2.6 参考文献.....	10

## 2.7.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.1 背景及び概観

#### 2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の構成及び外観

ヒト生体試料を用いた非臨床試験は実施していない。

#### 2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成及び概観

本剤の酒さに対する薬物動態学的評価は、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する中等度以上の酒さ患者を対象に国内で実施した第III相臨床試験（以下、M122101-01試験）の薬物動態データに基づき行った。

外国で軽度から重度の酒さ患者を対象に実施した第I相臨床試験[1.CG.03.SUM.0442試験（以下、442試験）]、及び中等度から重度の酒さ患者を対象に実施した第I相臨床試験[1.GUS.04.SRE.18031試験（以下、18031試験）]を参考資料とした。

これら評価資料及び参考資料の概要を表 2.7.2-1に示した。

表 2.7.2-1 臨床薬理試験の概要

フェーズ 試験番号 資料区分 実施国・地域	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象 被験者数	臨床薬理に関する 評価項目	報告書の 添付場所
第I相 1.CG.03.SUM. 0442 参考 米国	単回投与 ランダム化 実薬対照 クロスオーバー 非盲検	GK567 メトロニダゾール溶液  治験1日目と2日目の朝に、GK567 1 gを顔面に塗布又はメトロニダゾール溶液6 mL（メトロニダゾールとして30 mg）を経口投与  単回（治験1日目と治験2日目のウォッシュアウト期間：7日間以上）	酒さ患者  10例	血清中薬物濃度 薬物動態パラメータ	5.3.3.2-1 (2.7.6.1)
第I相 1.GUS.04.SRE .18031 参考 米国	反復投与 ランダム化 実薬対照 クロスオーバー 非盲検	GK567 メトロニダゾール0.75% ローション  <u>Period 1</u> GK567又はメトロニダゾール0.75%ローション1 gを顔面（唇及び眼の周囲を除く）に1日2回塗布 <u>Period 2</u> Period 1とは異なる治験薬1 gを顔面の同じ場所に1日2回塗布  各5日間（5日目は朝のみ塗布、Period 1とPeriod 2の間のウォッシュアウト期間：7日間以上）	中等度から重度の酒さ患者  8例	薬物動態パラメータ	5.3.3.2-2 (2.7.6.2)
第III相 M122101-01 評価 日本	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 多施設共同	・ GK567 ・ プラセボ  洗顔後又は入浴後、全顔の炎症性皮疹及び紅斑に1日2回、適量塗布  12週間	炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する中等度以上の酒さ患者  130例 GK567群：65例 プラセボ群：65例	血漿中薬物濃度	5.3.5.1-1 (2.7.6.3)

## 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

## 2.7.2.2.1 臨床薬理試験

## 2.7.2.2.1.1 酒さ患者を対象としたGK567の第I相試験／442試験

[5.3.3.2-1] (参考資料)

酒さ患者を対象に、クロスオーバー法を用いて、GK567を1g (メトロニダゾールとして7.5 mg) 局所又はメトロニダゾール溶液を6 mL (メトロニダゾールとして30 mg) 経口単回投与したときの薬物動態及び生物学的利用能を評価した。GK567又はメトロニダゾール溶液の投与24時間後までの血清中メトロニダゾール濃度の推移を図 2.7.2-1に示した。

GK567の局所投与後の83.6% (92/110) の測定時点で血清中メトロニダゾール濃度は検出限界未満 (<25 ng/mL) であり、24時間後までのいずれかの時点で血清中メトロニダゾール濃度が測定された被験者は全10例中7例であった。

メトロニダゾール溶液の経口投与後の血清中メトロニダゾール濃度は、投与2時間後にピークに達した後、ゆるやかに減少し、投与8時間後に約1/2となった。

図 2.7.2-1 GK567又はメトロニダゾール溶液投与後の血清中メトロニダゾール濃度の推移図 (平均値) (投与量補正後) (薬物動態解析対象集団)

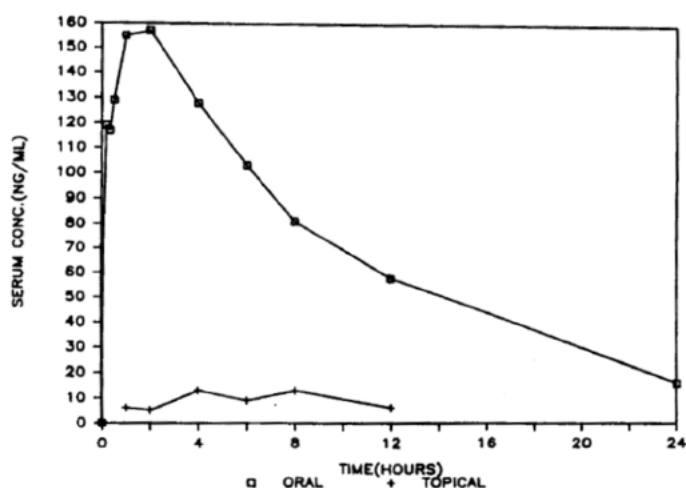


図2.7.6.1-1から引用

GK567の局所投与後の $C_{max}$ の平均値 (%CV) は、40.6 ng/mL (45.3%) であった (表 2.7.2-2)。メトロニダゾール溶液の経口投与後の $C_{max}$ の平均値 (%CV) は、850 ng/mL (50.7%) であり (表 2.7.2-3)、投与量補正後の血清中メトロニダゾール濃度の $C_{max}$ の平均値 (%CV) の推定値は、212 ng/mL (50.7%) であった。

GK567及びメトロニダゾール溶液投与後の $C_{max}$ は統計学的に有意な差を認め ( $P < 0.01$ )、GK567/メトロニダゾール溶液比 (平均) は、0.22 (95%信頼区間: 0.13~0.32) であった (表 2.7.2-4)。

表 2.7.2-2 GK567の局所投与後の薬物動態パラメータ ( $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ ) (薬物動態解析対象集団)

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)
Mean <sup>a</sup>	40.6	5.17
%CV	45.3	55.3
Median <sup>b</sup>	27	5.98
Range	BDL – 66	0.98 – 8.2

a: N = 7 for mean calculation (Subjects 7, 9, and 10 excluded)

b: N = 10 for median calculation

BDL: Below detectable limits

表2.7.6.1-3から引用

表 2.7.2-3 メトロニダゾール溶液の経口投与後の薬物動態パラメータ (実測値)  
(薬物動態解析対象集団)

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)
Mean	850	1.14	7476.1
%CV	50.7	71.6	35.8
Median	692	0.97	6658.6

表2.7.6.1-4から改変

表 2.7.2-4 GK567局所投与及びメトロニダゾール溶液経口投与 (投与量補正後) 時における $C_{\max}$ の比較 (薬物動態解析対象集団) (ng/mL)

	Oral Solution <sup>a</sup>	Topical Gel	Difference
Median	173	27	
Range	118 – 417	BDL – 66	
	$P < 0.01$		
Mean ratio $C_{\max}$ topical/oral (%CV)			0.22 (48.3)
95% confidence interval			0.13 – 0.32
Median ratio $C_{\max}$ topical/oral			0.18

a:  $C_{\max}$  for oral solution corrected for dose difference.

N = 7 for mean calculation (Subjects 7, 9, and 10 excluded).

N = 10 for median calculation.

BDL: Below detectable limits

表2.7.6.1-5から引用

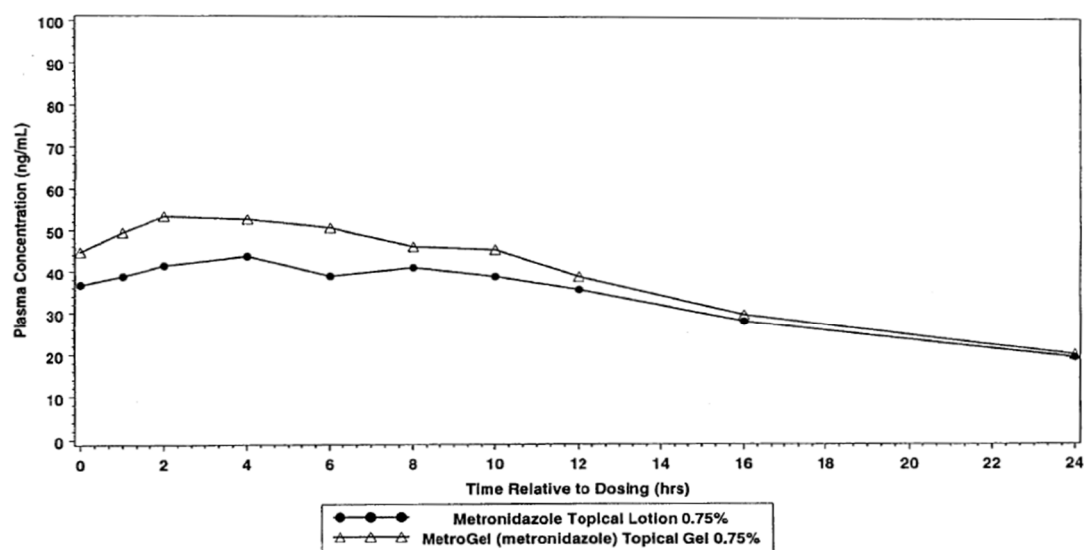
## 2.7.2.2.1.2 中等度から重度の酒さ患者を対象としたGK567の第I相試験／18031試験

[5.3.3.2-2] (参考資料)

中等度から重度の酒さ患者を対象に、クロスオーバー法を用いてGK567又はメトロニダゾール0.75%ローション(以下、ローション)を5日間局所反復投与したときの薬物動態を評価した。GK567又はローションの最終塗布後24時間の血漿中メトロニダゾール濃度の推移図を図 2.7.2-2に、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2-5に示した(定量下限: 1.0 ng/mL)。

AUC<sub>0-12</sub>の平均値は、ローション塗布時(480.92 ng·h/mL)よりもGK567塗布時(580.15 ng·h/mL)が大きかった。C<sub>max</sub>の平均値は、ローション塗布時(48.00 ng/mL)よりもGK567塗布時(54.35 ng/mL)が高かった。T<sub>max</sub>は、ローション塗布時(5.52 h)よりもGK567塗布時(4.25 h)がわずかに短く、t<sub>1/2</sub>は、ローション塗布時(11.60 h)よりもGK567塗布時(13.64 h)が長かった。

図 2.7.2-2 血漿中メトロニダゾール濃度の推移図(平均値)(薬物動態解析対象集団)



Note: Pre-dose occurs at time 0.  
Any blq measures were set equal to zero.  
SPR18031:(PROGRAM.GRAPH)MNPLOT.SAS, 03/17/99 10:43

図2.7.6.2-2から引用

表 2.7.2-5 薬物動態パラメータの要約統計量（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Metronidazole Lotion (N=8)	GK567 (N=8)
AUC <sub>0-12</sub> (ng·h/mL)		
Mean±SD	480.92 ± 186.52	580.15 ± 275.49
Min-Max	236.15 – 757.87	232.50 – 1012.50
C <sub>max</sub> (ng/mL)		
Mean±SD	48.00 ± 23.56	54.35 ± 26.18
Min-Max	24.30 – 95.70	21.30 – 96.10
T <sub>max</sub> (h)		
Mean±SD	5.52 ± 3.50	4.25 ± 1.98
Min-Max	2.00 – 10.00	2.00 – 6.00
t <sub>1/2</sub> (h)		
Mean±SD	11.60 ± 2.50	13.64 ± 4.50
Min-Max	6.02 – 13.55	9.74 – 24.34

5.3.3.2-2 Table 14.3.1から改変

## 2.7.2.2.2 第Ⅲ相試験

## 2.7.2.2.2.1 酒さ患者を対象としたGK567の第Ⅲ相試験／M122101-01

[5.3.5.1-1]（評価資料）

炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する中等度以上の酒さ患者を対象に、GK567を1日2回、12週間局所投与したときの、投与4週後及び12週後における血漿中薬物濃度を評価した。結果を表2.7.2-6に示した。

投与4週後及び12週後に血漿中メトロニダゾール濃度の測定結果が定量下限未満（<2.0 ng/mL）となった被験者は、62例中それぞれ3例及び4例であった。検出された被験者（投与4週後：59例、投与12週後：58例）での血漿中メトロニダゾール濃度の平均値（SD）は、それぞれ33.018 ng/mL（22.294）及び30.506 ng/mL（18.105）であり、反復投与による血漿中メトロニダゾール濃度の蓄積傾向はみられなかった。

表 2.7.2-6 GK567投与時の血漿中メトロニダゾール濃度

記述統計量	Week 4	Week 12
血漿中メトロニダゾール濃度 (ng/mL)		
例数 (n/N)	59/62	58/62
Mean±SD	33.018 ± 22.294	30.506 ± 18.105
Min-Max	5.62 – 115.00	2.34 – 76.70

n/N=血漿中メトロニダゾール濃度が定量下限値を超えた被験者数/各時点の被験者数

薬物濃度が定量下限未満である場合、その値を欠測値として取り扱い、各記述統計量を算出した。

表2.7.6.3-21から改変

### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

M122101-01試験の薬物動態データを評価資料として本剤の薬物動態学的評価を行った。M122101-01試験では、GK567を1日2回、12週間反復投与したときの血漿中薬物濃度を測定した。4週後及び12週後の血漿中メトロニダゾール濃度の平均値はそれぞれ、33.018 ng/mL（範囲：5.62～115.00）及び30.506 ng/mL（範囲：2.34～76.70）であった。本剤を中等度から重度の酒さ患者に投与した際の血漿中メトロニダゾール濃度推移（18031試験）は、緩やかに上昇し（ $T_{\max}$ ：4.25 h）、徐々に減少する（ $t_{1/2}$ ：13.64 h）ことから、M122101-01試験で測定した血漿中薬物濃度により本剤の治療期間中の曝露量を把握することが可能と考えられた。4週後から12週後にかけて顕著な血漿中薬物濃度の上昇はなく、蓄積性は認められなかった。また、海外データでは $C_{\max}$ の平均値が40.6 ng/mL（442試験）及び54.35 ng/mL（18031試験）であり、海外試験結果との類似性が確認された。更に、メトロニダゾール溶液の経口投与に比べて本剤を局所投与した際の曝露が低いことも改めて確認された。

以上より、本剤の局所反復投与時における血漿中メトロニダゾール濃度は、海外試験で確認された結果とも類似しており、メトロニダゾール溶液を経口投与したときの全身曝露量を超えることはないと考えられる。

### 2.7.2.4 特別な試験

特別な試験は実施していない。

### 2.7.2.5 付録

なし

### 2.7.2.6 参考文献

なし

## ロゼックスゲル0.75%

### 第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

#### 2.7.3 臨床的有効性

マルホ株式会社

## 略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
GK567	メトロニダゾールを0.75%含有するゲル剤
BL	Baseline：ベースライン
CI	Confidence interval：信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
DLQI	Dermatology Life Quality Index
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
IGA	Investigator's global assessment
LOCF	Last observation carried forward
LS Mean	Least square mean：最小二乗平均値
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
QOL	Quality of life：生活の質
SD	Standard deviation：標準偏差
WOCF	Worst observation carried forward

## 目次

	頁
2.7.3 臨床的有効性.....	4
2.7.3.1 背景及び概観.....	4
2.7.3.1.1 臨床試験のデザイン.....	5
2.7.3.1.2 対象患者の選択.....	6
2.7.3.1.3 治療方法.....	6
2.7.3.1.4 有効性の評価項目.....	7
2.7.3.1.5 統計解析方法.....	8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	9
2.7.3.2.1 国内で実施した第III相臨床試験.....	9
2.7.3.2.1.1 M122101-01試験（2.7.6.3）.....	9
2.7.3.2.2 外国で実施した第II相臨床試験.....	11
2.7.3.2.2.1 450試験（2.7.6.4）.....	11
2.7.3.2.2.2 451試験（2.7.6.5）.....	11
2.7.3.2.3 外国で実施した第III相臨床試験.....	12
2.7.3.2.3.1 2531試験（2.7.6.6）.....	12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	13
2.7.3.3.1 試験対象集団.....	13
2.7.3.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較.....	13
2.7.3.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異.....	14
2.7.3.3.1.3 試験から脱落した被験者の内訳.....	14
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....	15
2.7.3.3.2.1 炎症性皮疹数.....	15
2.7.3.3.2.2 紅斑.....	16
2.7.3.3.2.3 IGA／全般改善度評価.....	16
2.7.3.3.3 部分集団の結果の比較.....	19
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	19
2.7.3.4.1 推奨用法・用量.....	19
2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠.....	19
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....	20
2.7.3.6 付録.....	21
2.7.3.7 参考文献.....	26

## 2.7.3 臨床的有効性

## 2.7.3.1 背景及び概観

メトロナダゾール0.75%ゲル（以下、本剤）の酒さに対する有効性は、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する中等度以上の酒さ患者を対象に、国内で実施したGK567を12週間投与したときの第III相臨床試験（以下、M122101-01試験）で評価した。

中等度から重度の酒さ患者を対象に、外国で実施した第II相臨床試験2試験 [1.CG.03.SUM.0450試験（以下、450試験）、1.CG.03.SUM.0451試験（以下、451試験）]、第III相臨床試験1試験 [1.CG.03.SPR.2531試験（以下、2531試験）]、並びに第IV相臨床試験1試験 [1.CG.03.SUM.0464試験（以下、464試験）] を本剤の有効性の参考資料とした。

有効性の臨床データパッケージを構成する評価資料（1試験）及び参考資料（4試験）の概要を表 2.7.3-1に示した。各試験の詳細は、2.7.6に記載した。

表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験の概要

フェーズ 試験番号 資料区分 実施国・地域	試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間	対象 被験者数	有効性の 主な評価項目	報告書の 添付場所
第III相 M122101-01 評価 日本	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 多施設共同	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GK567</li> <li>・ プラセボ</li> </ul> 洗顔後又は入浴後、全顔の炎症性皮疹及び紅斑に1日2回、適量塗布  12週間	炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する中等度以上の酒さ患者  130例 GK567群：65例 プラセボ群：65例	主要評価項目： 投与12週後の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合	5.3.5.1-1 (2.7.6.3)
第II相 1.CG.03.SUM.0450 参考 米国	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 顔面左右比較	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GK567</li> <li>・ プラセボ</li> </ul> 顔面の左右の一方にGK567を、もう一方にプラセボを、それぞれ1日2回塗布  9週間（12週後まで経過観察）	中等度から重度の酒さ患者  GK567群：39例 プラセボ群：39例	丘疹数、膿疱数、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数、紅斑重症度スコア、治験責任医師による総合評価	5.3.5.1-2 (2.7.6.4)
第II相 1.CG.03.SUM.0451 参考 米国	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 顔面左右比較	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GK567</li> <li>・ プラセボ</li> </ul> 顔面の左右の一方にGK567を、もう一方にプラセボを、それぞれ1日2回塗布  9週間（12週後まで経過観察）	中等度から重度の酒さ患者  GK567群：47例 プラセボ群：47例	丘疹数、膿疱数、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数、紅斑重症度スコア、治験責任医師による総合評価	5.3.5.1-3 (2.7.6.5)

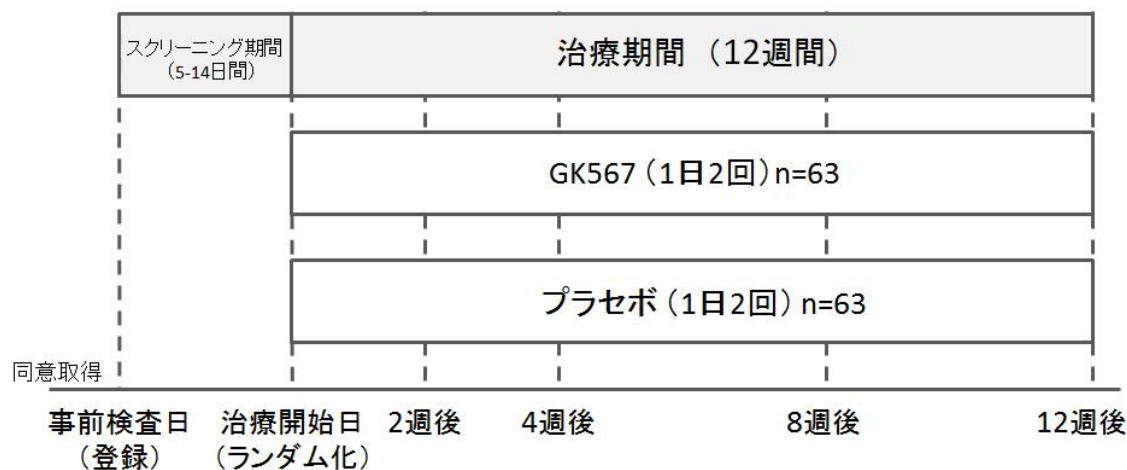
表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験の概要（続き）

フェーズ 試験番号 資料区分 実施国・地域	試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間	対象 被験者数	有効性の 主な評価項目	報告書の 添付場所
第III相 1.CG.03.SPR.2531 参考 フランス・ ベルギー・英国・ アイルランド	ランダム化 評価者盲検 実薬対照 並行群間 多施設共同	・ GK567 ・ メトロニダゾール 0.75%クリーム  洗顔後、顔面に1日2 回塗布  12週間	中等度から重度の 酒さ患者  100例  GK567群：53例 メトロニダゾール 0.75%クリーム群 ：47例	主要評価項目： ・ 投与12週後の炎症 性皮疹（丘疹・膿 疱）数のベースラ インからの減少率 ・ 投与12週後の全般 改善度評価の改善 割合	5.3.5.1-4 (2.7.6.6)
第IV相 1.CG.03.SUM.0464 参考 カナダ	非盲検 非対照 単施設	・ GK567  洗顔後、顔面に1日2 回塗布  最大104週間（2年 間）	中等度から重度の 酒さ患者  51例 （1年間投与例） 15例 （2年間投与例）	投与1年間（最大2年 間）の炎症性皮疹 （丘疹・膿疱）数の 減少率	5.3.5.2-1 (2.7.6.7)

## 2.7.3.1.1 臨床試験のデザイン

M122101-01試験は、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間多施設共同検証試験として実施した。M122101-01試験の治験デザインを図 2.7.3-1に示した。

図 2.7.3-1 治験デザイン（M122101-01試験）



治験のための観察・検査を実施する前に被験者本人から（被験者が未成年の場合は代諾者からも）文書による同意を取得した。同意取得日から事前検査日までは30日以内とし、同日となることも可とした。事前検査日で適格と判定された被験者を登録し、治療開始日に適格と判定された被験者をランダム化した。事前検査日から治療開始日までは5～14日とした。

図2.7.6.3-1から引用

## 2.7.3.1.2 対象患者の選択

M122101-01試験では、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する酒さ患者の内、本試験の評価に適した患者を登録するため、以下を満たす中等度以上の酒さ患者を対象とした。

- Investigator's Global Assessment（以下、IGA）が3（中等度）以上
- 紅斑重症度が2（軽度）以上
- 炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数が全顔に11個以上40個以下

なお、M122101-01試験及び外国試験の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3-11に示した。

## 2.7.3.1.3 治療方法

## (1) M122101-01試験

M122101-01試験の治験薬の用法・用量は、「1日2回（朝及び夜）、洗顔後又は入浴後に全顔の炎症性皮疹及び紅斑に適量塗布する」と設定した。炎症性皮疹及び紅斑が消失した場合も、医師から指示された部位（炎症性皮疹及び紅斑があった部位）に、投与12週後（又は中止日）まで、治験薬を継続塗布した。

M122101-01試験の治験薬の用法・用量は、外国試験を参考に設定した。外国試験では、中等度以上の酒さ患者に、本剤を1日2回、9週間又は12週間投与したときの有効性及び安全性が確認されたことから、メトロニダゾール外用剤の酒さに対する推奨投与期間は3～4カ月とされている<sup>1)</sup>。酒さの病型分類及び臨床症状は国内と外国で同様である<sup>2,3)</sup>こと、アジア人と白人で皮膚バリア機能に大きな差はない<sup>4)</sup>ことから、外国試験と同じ用法・用量及び投与期間で、日本人の酒さ患者に対する本剤の有効性が確認できると考えた。また、酒さの炎症性皮疹や紅斑は、一度消失しても再発する可能性があることから、治療期間（12週間）中に炎症性皮疹及び紅斑が消失した場合も、治験薬を継続して塗布することとした。

## (2) 外国試験

治験薬の投与方法及び治療期間を表 2.7.3-2に示した。

表 2.7.3-2 治験薬の投与方法及び治療期間（外国試験）

	450試験	451試験	2531試験
投与方法	顔面の左右の一方にGK567を、もう一方にプラセボを、それぞれ1日2回（午前及び午後）塗布		洗顔後、顔面にGK567又はメトロニダゾール0.75%クリームを1日2回塗布
治療期間	9週間 ・ 治験薬塗布終了後の観察期間：3週間		12週間

## 2.7.3.1.4 有効性の評価項目

各試験の有効性評価項目を表 2.7.3-12に示した。

酒さの主要な臨床症状は炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑のため<sup>9)</sup>、M122101-01試験の主な評価項目は、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数及び紅斑重症度とした。

炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアは、メトロニダゾール外用剤を含む酒さ治療薬のメタアナリシス<sup>6),7)</sup>に用いられた医師全般改善度の評価を改変した指標である（表 2.7.3-3）。本指標は、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数及び紅斑重症度を定量的に評価、スコア化しており、酒さの主要な臨床症状である炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑の改善の程度を適切に評価できると考えた。

炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアは、表 2.7.3-3に従い、設定した。IGA及び紅斑重症度のカテゴリは、それぞれ表 2.7.3-4及び表 2.7.3-5に示した。外国試験で用いた紅斑重症度は表 2.7.3-13、2531試験で用いた全般改善度評価は表 2.7.3-14に示した。

表 2.7.3-3 炎症性皮疹数の変化率スコア・紅斑重症度の変化スコア（M122101-01試験）

炎症性皮疹数の変化率スコア		紅斑重症度の変化スコア	
スコア	基準	スコア	基準
1	-25%以上	1	悪化
2	-26%～-50%	2	不変
3	-51%～-75%	3	1段階改善
4	-76%～-100%	4	2段階以上改善

5.3.5.1-1 表9-11から引用

表 2.7.3-4 IGA（M122101-01試験）

スコア	重症度	症状の程度
0	症状なし	炎症性皮疹なし。かつ紅斑なし。
1	ほぼ症状なし	小丘疹・小膿疱はほとんどない。又は、極めて淡い紅斑がある。
2	軽度	小丘疹・小膿疱が少しある。又は、淡い紅斑がある。
3	中等度	複数の小型から大型の丘疹・膿疱がある。又は、はっきりとした紅斑がある。
4	重度	小型から大型の丘疹・膿疱が多数ある。又は、重度の紅斑がある。

5.3.5.1-1 表9-4から引用

表 2.7.3-5 紅斑重症度（M122101-01試験）

スコア	重症度	定義
0	症状なし	紅斑なし
1	軽微	極めて淡い紅斑がある
2	軽度	淡い紅斑がある
3	中等度	はっきりとした紅斑がある
4	重度	重度の紅斑がある

5.3.5.1-1 表9-5から引用

### 2.7.3.1.5 統計解析方法

#### (1) M122101-01試験

有効性評価の主要な解析対象集団をFull Analysis Set（以下、FAS）とし、ランダム化された被験者のうち、酒さではないことが判明した被験者、治験薬を1度も使用していない被験者又はランダム化後の有効性に関するデータが全く得られていない被験者を除いた被験者集団とした。

主要評価項目の主要な解析として、投与群ごとの例数及び割合、割合の95%信頼区間（以下、95%CI）、群間差の推定値、標準誤差、群間差の95%CIを求め、ピアソンのカイ二乗検定で群間比較した（有意水準：両側5%）。欠測をWorst Observation Carried Forward（以下、WOCF）で補完した後、炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアをそれぞれ算出し、投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合を算出した。感度分析として、欠測をLast Observation Carried Forward（以下、LOCF）で補完して、主要な解析と同様に解析した。また、主要評価項目に対する補足的解析として、Per Protocol Set（以下、PPS）を対象に、主要な解析と同様に解析した。

副次評価項目では、複数項目間及び複数時点間の多重性の調整は行わなかった。副次評価項目のうち、投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコアが3以上の被験者の割合、投与12週後の紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合及び投与12週後にIGAが0又は1となった被験者の割合は、主要評価項目に対する主要な解析と同様に解析した。炎症性皮疹数の変化率の経時推移は、投与2週後以降の各Visitの炎症性皮疹数の変化率を応答変数とし、Visit間の相関構造にUnstructured（無構造）を仮定した混合効果モデルを用いて解析した（Visit、投与群及びVisit×投与群の交互作用を固定効果、治療開始日の炎症性皮疹数を共変量とした）。紅斑重症度の経時推移は、治療開始日以降の各Visitの紅斑重症度を応答変数とし、Visit間の相関構造にUnstructured（無構造）を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。なお、治療開始日の紅斑重症度は投与群間で同一の平均及び標準偏差（以下、SD）を持つと仮定し、治療開始日の紅斑重症度の分布は各群で等しいとの制約を加えた。

#### (2) 外国試験

450試験及び451試験では、主要評価項目の内、丘疹数、膿疱数及び炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数、並びにそれぞれのベースラインからの変化は、各評価時点及び最終評価時の要約統計量を算出した。また、ベースラインからの変化率も算出した。紅斑重症度及び毛細血管拡張の評価、治験責任医師又は被験者の総合評価は、被験者数及びスコアの平均値を算出した。また、ベースライン時の治験薬間の比較可能性、ベースラインからの変化の左右間の差、各治験薬のベースラインからの変化をそれぞれ確認するために、対応のあるt検定〔各群で $\log_{10}$ （炎症性皮疹数+1）に変換後に検定を実施〕又はWilcoxonの符号順位検定で解析した。

2531試験では、主要な有効性解析対象集団をPPSとし、LOCFを用いたIntention-to-Treat（以下、ITT）解析対象集団も対象に解析した。主要評価項目の内、投与12週後の炎症性皮疹数のベースラインからの減少率は、施設を層化因子としたCochran Mantel Haenszel（以下、CMH）検定で群間比較した（有意水準：両側5%）。投与12週後の全般改善度評価の改善割合も、CMH検定で解析した。

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

国内で実施したM122101-01試験、並びに外国で実施した450試験、451試験及び2531試験の概要を表 2.7.3-1に示した。本項では、これら4試験の結果の要約を記述した。

#### 2.7.3.2.1 国内で実施した第III相臨床試験

##### 2.7.3.2.1.1 M122101-01試験 (2.7.6.3)

炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する中等度以上の酒さ患者を対象に、GK567の有効性を検証するとともに、安全性を確認するために実施した。1日2回（朝及び夜）12週間、全顔の炎症性皮疹及び紅斑に本剤又はプラセボを適量塗布した。

#### (1) 患者集団

ベースライン時の患者背景及び酒さに関連する背景に群間で偏りはみられなかった。

いずれの群も、男性（GK567群：16.9%、プラセボ群：18.5%、以下同順）と比較して、女性（83.1%、81.5%）の割合が高かった。平均年齢は、GK567群が45.9歳、プラセボ群が49.8歳であった（表2.7.6.3-2）。

IGA及び紅斑重症度は、いずれの群も3（中等度）が最も多く、平均炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数は、GK567群が23.5個、プラセボ群が23.9個であった。酒さの平均発症年齢及び平均罹患期間は、GK567群でそれぞれ41.6歳及び4.85年、プラセボ群で46.0歳及び4.5年であった。酒さの悪化因子は、いずれの群も温度差・気温差（58.5%、49.2%）が最も多かった。次いで、GK567群で高かったのは日光曝露（46.2%、32.3%）、季節の変化（36.9%、23.1%）、温暖（各群：35.4%）であった（表2.7.6.3-3）。

#### (2) 有効性

主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 2.7.3-6に示した。

##### 1) 主要評価項目

投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合は、GK567群が72.3%（47/65例）、プラセボ群が36.9%（24/65例）であった。群間差の推定値（両側95%CI）は35.4%（17.9%～51.3%）であり、プラセボ群と比較して、GK567群は、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑の両方を有意に改善した（ $P<0.0001$ ）。また、GK567群では、炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合は経時的に増加し、プラセボ群と比較して、投与2週後以降、有意に改善した（ $P=0.0482$ ）（表2.7.6.3-4、図2.7.6.3-2）。

##### 2) 副次評価項目

副次評価項目では、複数項目間及び複数時点間の多重性を調整しなかった。

投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコアが3以上の被験者の割合は、GK567群が80.0%（52/65例）、プラセボ群が44.6%（29/65例）であった。群間差の推定値（両側95%CI）は35.4%（17.9%～51.3%）であり、プラセボ群と比較して、GK567群は、炎症性皮疹数を有意に改善した（ $P<0.0001$ ）（表2.7.6.3-5）。投与12週後の紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合は、GK567群が78.5%（51/65例）、プラセボ群が56.9%（37/65例）であった。群間差の推定値（両側95%CI）は21.5%（3.6%～38.4%）であり、プラセボ群と比

較して、GK567群は、紅斑重症度を有意に改善した ( $P=0.0086$ ) (表2.7.6.3-6)。投与12週後のIGAが0又は1となった被験者の割合は、GK567群が38.5% (25/65例)、プラセボ群が18.5% (12/65例) であった。群間差の推定値 (両側95%CI) は20.0% (2.1%~37.0%) であり、プラセボ群と比較して、GK567群は、IGAを有意に改善した ( $P=0.0115$ ) (表2.7.6.3-7)。GK567群では炎症性皮疹数が経時的に減少し、プラセボ群と比較して、投与2週後以降、有意に減少した ( $P=0.0021$ ) (表2.7.6.3-8、図2.7.6.3-3)。また、GK567群では紅斑重症度が経時的に減少し、プラセボ群と比較して、投与8週後以降、有意に減少した ( $P=0.0112$ ) (表2.7.6.3-9、図2.7.6.3-4)。

表 2.7.3-6 有効性 (主要/副次評価項目) の結果 (M122101-01試験)

有効性評価項目	投与群	N	被験者の割合 n (%)	群間比較 (vs プラセボ)	
				群間差 (両側95% CI)	P値
投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合	GK567群	65	47 (72.3%)	35.4% (17.9%～51.3%)	<0.0001
	プラセボ群	65	24 (36.9%)		
投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコアが3以上の被験者の割合*	GK567群	65	52 (80.0%)	35.4% (17.9%～51.3%)	<0.0001
	プラセボ群	65	29 (44.6%)		
投与12週後の紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合*	GK567群	65	51 (78.5%)	21.5% (3.6%～38.4%)	0.0086
	プラセボ群	65	37 (56.9%)		
投与12週後のIGAが0又は1となった被験者の割合*	GK567群	65	25 (38.5%)	20.0% (2.1%～37.0%)	0.0115
	プラセボ群	65	12 (18.5%)		
炎症性皮疹数の変化率の経時推移* (表2.7.6.3-8、図2.7.6.3-3)					
紅斑重症度の経時推移* (表2.7.6.3-9、図2.7.6.3-4)					

\*副次評価項目では、複数項目間及び複数時点間の多重性は調整しなかった。

### 3) その他の評価項目 (患者Quality of life (以下、QOL))

ベースラインのDermatology Life Quality Index (以下、DLQI) 合計スコアが4以上であった被験者を対象に、DLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合及びベースラインのSkindex-16合計スコアが10以上であった被験者を対象に、Skindex-16合計スコアが10以上改善した被験者の割合をそれぞれ算出し、患者QOLを評価した。なお、DLQI合計スコアの4以上改善、Skindex-16合計スコアの10以上改善は、臨床的意義のある改善とされている<sup>8),9)</sup>。

投与12週後にDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合は、GK567群が69.6% (16/23例)、プラセボ群が64.3% (18/28例)、群間差 (両側95%CI) は5.3% (-22.1%~32.1%) であり、群間差は認められなかった ( $P=0.6906$ , 表2.7.6.3-10)。なお、ベースラインのDLQI合計スコアが4以上の被験者数は、GK567群 (65例) が23例、プラセボ群 (65例) が28例であり、両群とも登録例数の半分以下であった。また、投与12週後のDLQI合計スコアの平均変化量は、GK567群が-1.8、プラセボ群が-1.2、群間差 (両側95%CI) は-0.6 (-1.8~0.5) であり、群間差は認められなかった ( $P=0.2705$ )。下位尺度別では、症状及び感情項目が、プラセボ群と比較して、GK567群で軽快する傾向を示した (表2.7.6.3-11)。

投与12週後にSkindex-16合計スコアが10以上改善した被験者の割合は、GK567群が

82.7% (43/52例)、プラセボ群が55.2% (32/58例)、群間差 (両側95%CI) は27.5% (9.0%～44.8%) であり、プラセボ群と比較して、GK567群で有意に改善した ( $P=0.0020$ ) (表2.7.6.3-12)。投与12週後のSkindex-16合計スコアの平均変化値は、GK567群が-16.69、プラセボ群が-11.82、群間差 (両側95%CI) は-4.87 (-11.95～2.22) であり、プラセボ群と比較して、GK567群で軽快する傾向を示したが、有意に改善しなかった ( $P=0.1767$ )。スケール別では、感情スケールが、プラセボ群と比較して、GK567群で有意に改善した ( $P=0.0089$ ) が、症状スケール及び機能スケールは、改善しなかった (表2.7.6.3-13)。

## 2.7.3.2.2 外国で実施した第II相臨床試験

### 2.7.3.2.2.1 450試験 (2.7.6.4)

中等度から重度の酒さ患者を対象に、GK567の有効性及び安全性を確認するため、ランダム化二重盲検プラセボ対照顔面左右比較試験を実施した。顔面の左右の一方にGK567を、もう一方にプラセボを、それぞれ1日2回 (午前、午後) 9週間、塗布した。治験薬の塗布終了後、3週間の観察期間を設けた。

#### (1) 患者集団

40例全例が白人 (男性: 16例、女性: 24例) であった。平均年齢は48.7歳 (範囲: 30～70歳)、酒さの平均罹患期間は9年 (範囲: 0.3～40年) であった。ベースラインの炎症性皮疹 (丘疹・膿疱) 数及び紅斑重症度スコアの平均は、GK567側でそれぞれ15.2個及び2.5、プラセボ側で15.6個及び2.5であり、ベースラインの酒さの重症度は、顔面の両側 (GK567側とプラセボ側) で同様であった (表2.7.6.4-4)。

#### (2) 有効性

投与9週後の炎症性皮疹数のベースラインからの平均減少数は、GK567側が10.9個、プラセボ側が2.9個であった。投与9週後の炎症性皮疹数のベースラインからの減少率は、GK567側で72%、プラセボ側で19%であり、投与3週以降のすべての評価時点で、プラセボ側と比較して、GK567側で有意に減少した ( $P=0.0001$ )。また、投与終了3週後 (投与12週後) も、GK567の効果は持続した (表2.7.6.4-7)。

紅斑重症度の左右比較では、投与9週後の紅斑重症度スコアのベースラインからの平均減少数は、GK567側が0.8、プラセボ側が0.3であり、プラセボ側と比較して、GK567側で有意に減少した ( $P=0.0006$ )。また、投与終了3週後 (投与12週後) も、GK567の効果は持続した (表2.7.6.4-8)。

治験責任医師の総合評価は、投与3週後から9週後までの各評価時点で、プラセボ側と比較して、GK567側で有意に改善した (表2.7.6.4-9)。治験責任医師の左右比較の総合評価では、投与3週後及び9週後に、プラセボ側と比較して、GK567側が改善したと評価した割合が、それぞれ69%及び78%であったのに対し、GK567側と比較して、プラセボ側が改善したと評価した割合は、それぞれ13%及び3%であり、治験期間を通して、GK567側で有意に改善した (表2.7.6.4-10、図2.7.6.4-6)。

### 2.7.3.2.2.2 451試験 (2.7.6.5)

中等度から重度の酒さ患者を対象に、GK567の有効性及び安全性を確認するため、ランダム化

二重盲検プラセボ対照顔面左右比較試験を実施した。顔面の左右の一方にGK567を、もう一方にプラセボを、それぞれ1日2回（午前及び午後）9週間、塗布した。治験薬の塗布終了後、3週間の観察期間を設けた。

(1) 患者集団

60例の内、白人が58例（男性：28例、女性：30例）及びプエルトリコ人が2例（男性：1例、女性：1例）であった。平均年齢は50.5歳（範囲：25～74歳）、酒さの平均罹患期間は10.9年（範囲：0.4～50年）であった。ベースラインの炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数及び紅斑重症度スコアの平均は、GK567側でそれぞれ9.3個及び2.3、プラセボ側で9.9個及び2.3であり、ベースラインの酒さの重症度は、顔面の両側（GK567側及びプラセボ側）で同程度であった（表2.7.6.5-4）。

(2) 有効性

投与9週後の炎症性皮疹数のベースラインからの平均減少数は、GK567側が5.5個、プラセボ側が0.8個であった。投与9週後の炎症性皮疹数のベースラインからの減少率は、GK567側で59%、プラセボ側で8%であり、投与3週後以降のすべての評価時点で、プラセボ側と比較して、GK567側で有意に減少した（ $P=0.0001$ ）。また、投与終了3週後（投与12週後）も、GK567の効果は持続した（表2.7.6.5-7）。

紅斑重症度スコアの左右比較では、投与9週後の紅斑重症度スコアのベースラインからの平均減少数は、GK567側で1.0、プラセボ側で0.6であり、プラセボ側と比較して、GK567側で有意に減少した（ $P=0.0036$ ）。また、投与終了3週後（投与12週後）も、GK567の効果は持続した（表2.7.6.5-8）。

治験責任医師の総合評価は、投与3週後から9週後までの各評価時点で、プラセボ側と比較して、GK567側で有意に改善した（表2.7.6.5-9）。治験責任医師の左右比較の総合評価では、投与3週後及び9週後に、プラセボ側と比較して、GK567側が改善したと評価した割合が、それぞれ51%及び67%であったのに対し、GK567側と比較して、プラセボ側が改善したと評価した割合は、それぞれ6%及び13%であり、治験期間を通して、GK567側で有意に改善した（表2.7.6.5-10、図2.7.6.5-6）。

### 2.7.3.2.3 外国で実施した第III相臨床試験

#### 2.7.3.2.3.1 2531試験（2.7.6.6）

中等度から重度の酒さ患者を対象に、GK567及びメトロニダゾール0.75%クリーム（以下、クリーム）の有効性及び安全性を確認するため、ランダム化評価者盲検実薬対照並行群間多施設共同試験を実施した。洗顔後、顔面にGK567又はクリームを1日2回12週間、塗布した。

(1) 患者集団

ベースライン時の患者背景及び酒さの重症度に、群間で偏りはみられなかった。平均年齢は48歳（GK567群：48歳、クリーム群：47歳、以下同順）、性別は、男性が30例（16例、14例）、女性が70例（37例、33例）であり、ベースラインの炎症性皮疹数は、それぞれ13.4個及び15.1個であった（表2.7.6.6-2、表2.7.6.6-3）。

## (2) 有効性

両群とも、炎症性皮疹数はベースラインから投与12週後までの各評価時点で減少し、群間で同様に推移した。投与12週後の炎症性皮疹数のベースラインからの減少率は、両群とも約60%で同様であった（GK567群：63.5%、クリーム群：61.3%）（表2.7.6.6-3）。

投与12週後の全般改善度評価では、両群とも著明改善が最も多く、次いで、GK567群は中等度改善、完治、クリーム群は軽度改善、中等度改善が多かった。投与12週後に完治又は著明改善した被験者の割合は、両群とも約50%で同様であった（表2.7.6.6-5）。

## 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

## 2.7.3.3.1 試験対象集団

## 2.7.3.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較

M122101-01試験及び外国試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-7に示した。

いずれの試験も、男性と比較して、女性が多かった。平均年齢は、いずれの試験も約50歳であり、M122101-01試験と外国試験との間で違いはみられなかった。酒さの平均罹患期間は、M122101-01試験（GK567群：4.85年、プラセボ群：4.5年）は、450試験（9年）及び451試験（10.9年）の約1/2であった。

表 2.7.3-7 人口統計学的及び他の基準値の特性（M122101-01試験及び外国試験）

		M122101-01試験		450試験		451試験		2531試験	
投与群 (被験者数)		GK567 (65)	プラセボ (65)	GK567側 (40)	プラセボ側 (40)	GK567側 (60)	プラセボ側 (60)	GK567 (53)	クリーム (47)
性別	男性、n (%)	11 (16.9)	12 (18.5)	16 (40.0)		29 (48.3)		16 (30.2)	14 (29.8)
	女性、n (%)	54 (83.1)	53 (81.5)	24 (60.0)		31 (51.7)		37 (69.8)	33 (70.2)
年齢 <sup>a</sup> (歳)		45.9	49.8	48.7		50.5		48	47
白人		—	—	40		58		53	47
人種	ブエルトリコ	—	—	0		2		0	0
	アジア人	65	65	—		—		—	—
IGA (%)	3	86.2	89.2	2.4 <sup>b</sup>	2.4 <sup>b</sup>	2.4 <sup>b</sup>	2.4 <sup>b</sup>	—	—
	4	13.8	10.8					—	—
紅斑重症度 (%)	2	21.5	21.5	2.5 <sup>c</sup>	2.5 <sup>c</sup>	2.3 <sup>c</sup>	2.3 <sup>c</sup>	2.15 <sup>c</sup>	2.15 <sup>c</sup>
	3	53.8	67.7						
	4	24.6	10.8						
炎症性皮疹数 <sup>a</sup> (個)		23.5	23.9	15.2	15.6	9.3	9.9	13.4	15.1
丘疹数 <sup>a</sup> (個)		20.6	21.6	11.7	12.1	3.4	3.6	9.5	10.6
膿疱数 <sup>a</sup> (個)		3.0	2.3	3.5	3.6	6.0	6.3	3.9	4.6
酒さの発症年齢 <sup>a</sup> (歳)		41.63	46.04	—		—		—	—
罹患期間 <sup>a</sup> (年)		4.85	4.52	9		10.9		—	—

解析対象集団：M122101-01試験はFAS、450試験及び451試験は有効性解析対象集団、2531試験は登録された被験者とした。

a：平均値、b：治験責任医師の総合評価の平均値、c：紅斑重症度スコアの平均値、—：該当なし又は算出せず  
表2.7.6.3-2、表2.7.6.3-3、5.3.5.1-1 Listing16.2.4、表2.7.6.4-4、2.7.6.4.2.2、表2.7.6.5-4、2.7.6.5.2.2、表2.7.6.6-2、表2.7.6.6-3、表2.7.6.6-6、表2.7.6.6-7及び5.3.5.1-4 Table 8.3.1から一部改変

### 2.7.3.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異

#### (1) 人口統計学的特性

国内の疫学情報では、酒さ患者は中年以降の女性に多い<sup>10),11)</sup>。M122101-01試験で組み入れられた患者の約80%が女性であり、全患者の平均年齢は47.8歳であった（表2.7.6.3-2）。国内の疫学情報と比較して、試験対象集団ではより女性が多かったが、国内の疫学調査と大きな相違はないと考える。したがって、試験対象集団と市販後に本剤の使用が想定される患者集団の間で、性別及び年齢に大きな相違はないと考える。

#### (2) 酒さの重症度

M122101-01試験では、本剤の有効性を適切に評価するため、中等度以上の酒さ患者を対象に試験を実施した結果、ベースラインのIGA [3（中等度）又は4（重度）]に関わらず、酒さの炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑に対する本剤の有効性が確認された（図 2.7.3-2）。市販後には、臨床試験では対象としなかった軽度の酒さ患者にも本剤が投与されることが考えられているが、以下の理由から、本剤の申請効能・効果で酒さの重症度を規定しないことは妥当と考える。

国内の酒さ治療では、NRSECガイドラインと同様の治療方法が示されている<sup>12),13)</sup>。NRSECガイドラインでは、メトロニダゾール外用剤は、重症度を問わず酒さの標準治療薬で、丘疹・膿疱型酒さの第一選択薬である<sup>13)</sup>。酒さの病型分類及び臨床症状が国内と外国で同様である<sup>2),3)</sup>ことを踏まえると、国内でも外国と同様に、本剤は重症度を問わず、酒さ患者に使用されることが考えられる。

### 2.7.3.3.1.3 試験から脱落した被験者の内訳

M122101-01試験及び外国試験の被験者の内訳を表 2.7.3-8に示した。

M122101-01試験では、ランダム化された130例（GK567群：65例、プラセボ群：65例、以下同順）全例に、治験薬が投与された。ランダム化された130例の内、120例（62例、58例）が試験を完了し、10例（3例、7例）が試験を中止した。試験を中止した被験者の割合は、GK567群が4.6%（3/65例）、プラセボ群が10.8%（7/65例）であり、プラセボ群で高かった。

450試験では、ランダム化された40例の内、38例が試験を完了し、2例が試験を中止した。

451試験では、ランダム化された60例の内、51例が試験を完了し、9例が試験を中止した。

2531試験では、ランダム化された100例（GK567群：53例、クリーム群：47例、以下同順）全例に、治験薬が投与された。ランダム化された100例の内、79例（38例、41例）が試験を完了した。試験を中止した被験者の割合は、GK567群が28.3%（15/53例）、クリーム群が12.8%（6/47例）であり、GK567群で高かった。

中止割合及び中止理由に、試験間で一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.3-8 被験者の内訳（重複集計）（M122101-01試験及び外国試験）（登録された被験者）

	M122101-01試験		450試験		451試験		2531試験	
投与群 (被験者数)	GK567 (65)	プラセボ (65)	GK567側 (40)	プラセボ側 (40)	GK567側 (60)	プラセボ側 (60)	GK567 (53)	クリーム (47)
登録された被験者	134		40		60		100	
ランダム化されな かった被験者	4		0		0		0	
適格基準不適合	3		-		-		-	
被験者の意思	1		-		-		-	
ランダム化された 被験者	65	65	40		60		53	47
治験薬が投与され た被験者	65	65	40		60		53	47
治験薬が投与され なかった被験者	0	0	0		0		0	0
試験を完了した 被験者	62	58	38		51		38	41
試験を中止した 被験者	3	7	2		9		15	6
被験者の意思	2	4	-		-		1	0
症状の改善	-	-	-		-		1	0
有害事象	1	1	-		1		4	1
医学的に重要な 疾患の併発	-	-	-		2		-	-
症状の悪化	-	-	1		-		4	3
有効性の欠如	-	-	1		-		-	-
追跡調査不能	-	-	-		1		2	2
治療拒否	-	-	-		1		-	-
治験実施計画書 の不遵守	-	-	-		4		-	-
治験実施計画書 からの逸脱	-	-	-		-		3	0
被験者の妊娠	0	2	-		-		-	-

-: データなし

5.3.5.1-1 Table 14.1.1、2.7.6.4.2.1、2.7.6.5.2.1、図2.7.6.6-1から一部改変

## 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

## 2.7.3.3.2.1 炎症性皮疹数

M122101-01試験及び外国試験の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数のベースラインからの変化率の経時推移を表 2.7.3-9に示した。各試験の評価時点は、M122101-01試験及び2531試験が、ベースライン、投与4週後、8週後及び12週後であり、450試験及び451試験が、ベースライン、投与3週後、6週後及び9週後であった。

炎症性皮疹数のベースラインからの変化率は、M122101-01試験及び外国試験で共通した評価項目である。いずれの試験も、GK567群で炎症性皮疹数が減少し、投与9週後又は12週後では、プラセボ群と比較して、GK567群で炎症性皮疹が有意に改善した。

以上より、M122101-01試験及び外国試験の結果から、GK567の炎症性皮疹に対する有効性が確認された。

#### 2.7.3.3.2.2 紅斑

M122101-01試験、450試験及び451試験の紅斑重症度スコア及び紅斑重症度スコアのベースラインからの減少数の経時推移を表 2.7.3-10に示した。各試験の評価時点は、M122101-01試験が、ベースライン、投与4週後、8週後及び12週後であり、450試験及び451試験が、ベースライン、投与3週後、6週後及び9週後であった。

紅斑重症度スコアの経時推移は、M122101-01試験で評価した。M122101-01試験では、GK567群及びプラセボ群ともに、投与4週後以降12週後まで、紅斑重症度スコアが減少したが、投与8週後及び12週後で、プラセボ群と比較して、GK567群で有意に改善した。

紅斑重症度スコアのベースラインからの減少数は、450試験及び451試験で評価した。紅斑重症度スコアのベースラインからの減少数は、450試験及び451試験ともに、投与3週後以降9週後まで、プラセボ側と比較して、GK567側で大きく、有意に改善した。

以上より、M122101-01試験、450試験及び451試験の結果から、GK567の紅斑に対する有効性が確認された。

#### 2.7.3.3.2.3 IGA／全般改善度評価

M122101-01試験ではIGA、2531試験では医師による全般改善度評価で酒さの改善を評価した。

M122101-01試験では、投与12週後のIGAが0（症状なし）又は1（ほぼ症状なし）の被験者の割合は、GK567群が38.5%、プラセボ群が18.5%であり、プラセボ群と比較して、GK567群で有意に改善した（表2.7.6.3-7）。

2531試験では、GK567群及びクリーム群ともに、投与12週後に医師の全般改善度評価が3（著明改善）又は4（完治）の被験者の割合は約50%であった（表2.7.6.6-5）。

以上より、M122101-01試験及び2531試験の結果から、GK567の医師評価に基づく酒さへの有効性が確認された。

表 2.7.3-9 炎症性皮疹数のベースラインからの変化率の経時推移 (M122101-01試験及び外国試験)

投与群 (被験 者数)	M122101-01試験					2531試験				450試験				451試験				
	GK567 (65)		プラセボ (65)			GK567 (53)		ク リ ー ム (47)		GK567側 (40)		プラセボ 側 (40)		GK567側 (60)		プラセボ 側 (60)		
	n	LS Mean ± SE	n	LS Mean ± SE	LS Mean ( <i>P</i> 値 <sup>a</sup> )	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean	Mean	<i>P</i> 値 <sup>b</sup>	N	Mean	Mean	<i>P</i> 値 <sup>b</sup>	
4週	65	−55.91 ± 5.55	65	−31.25 ± 5.57	−24.66 (0.0021)	42	−32.7 ± 43.3	40	−38.3 ± 37.9	3週	39	−48	−4	0.0001	47	−47	−8	0.0001
8週	65	−68.12 ± 6.86	65	−27.29 ± 6.89	−40.83 (<0.0001)	31	−54.4 ± 34.7	38	−53.5 ± 40.9	6週	38	−59	−8	0.0001	40	−54	−	0.0001
12週	65	−76.42 ± 7.08	65	−27.53 ± 7.16	−48.89 (<0.0001)	32	−63.5 ± 31.7	35	−61.3 ± 51.1	9週	37	−72	−19	0.0001	46	−59	−8	0.0001

解析対象集団：M122101-01試験はFAS、2531試験はPPS、450試験及び451試験は有効性解析対象集団とした。

欠測値：M122101-01試験はWOCFで補完し、2531試験、450試験及び451試験は補完しなかった。

M122101-01試験では、複数項目間及び複数時点間の多重性調整はしなかった。

LS Mean：最小二乗平均値、SD：標準偏差、SE：標準誤差、-：データなし

a：混合効果モデルを用いた解析、b：変換後データ [Transformation=log<sub>10</sub> (count+1)] を用いた対応のあるt検定

表2.7.6.3-8、表 2.7.6.4-7、表 2.7.6.5-7及び表2.7.6.6-3から一部改変

表 2.7.3-10 紅斑重症度スコア及び紅斑重症度スコアのベースラインからの減少数の経時推移 (M122101-01試験／450試験／451試験)

M122101-01試験							450試験				451試験						
投与群 (被験者数)	GK567 (65)			プラセボ (65)			GK567側 (40)		プラセボ側 (40)		GK567側 (60)		プラセボ側 (60)				
	n	LS Mean ± SE		n	LS Mean ± SE		LS Mean ( <i>P</i> 値 <sup>a</sup> )	n	Mean	Mean	<i>P</i> 値 <sup>b</sup>	n	Mean	Mean	<i>P</i> 値 <sup>b</sup>		
紅斑重症度スコア	BL	65	2.96 ± 0.06		65	2.96 ± 0.06		–	BL	39	2.5	2.5	0.3173	47	2.3	2.3	0.5930
紅斑重症度スコア	4週	2.25 ± 0.10		2.45 ± 0.10		–0.20 (0.1405)		3週	–	–	–	–	–	–	–	–	
紅斑重症度スコアのベースラインからの減少数	65	–		65	–		–	39	0.7		0.2	0.0025	47	0.5		0.3	0.0064
紅斑重症度スコア	8週	1.91 ± 0.11		2.29 ± 0.11		–0.38 (0.0112)		6週	–	–	–	–	–	–	–	–	
紅斑重症度スコアのベースラインからの減少数	65	–		65	–		–	38	0.7		0.2	0.0006	40	0.9		0.5	0.0010
紅斑重症度スコア	12週	1.57 ± 0.11		2.16 ± 0.11		–0.59 (0.0004)		9週	–	–	–	–	–	–	–	–	
紅斑重症度スコアのベースラインからの減少数	65	–		65	–		–	37	0.8		0.3	0.0006	46	1.0		0.6	0.0036

解析対象集団：M122101-01試験はFAS、450試験及び451試験は有効性解析対象集団とした。

M122101-01試験では、複数項目間及び複数時点間の多重性調整はしなかった。

BL：ベースライン、LS Mean：最小二乗平均値、SE：標準誤差、—：算出せず

a：混合効果モデルを用いた解析、b：Wilcoxonの符号順位検定

表2.7.6.3-9、表 2.7.6.4-8及び表 2.7.6.5-8から一部改変

## 2.7.3.3.3 部分集団の結果の比較

M122101-01試験の主要評価項目を、性別、年齢別（18歳以上65歳未満、65歳以上）、IGA [3（中等度）、4（重度）]、炎症性皮疹数（21個未満、21個以上）、紅斑重症度 [2（軽度）、3（中等度）、4（重度）] 及び酒さの罹患期間（2.2年未満、2.2年以上）の各部分集団で検討した。

いずれの部分集団も、プラセボ群と比較して、GK567群で炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑が改善した（図 2.7.3-2）。

図 2.7.3-2 主要評価項目に対する部分集団解析の結果（M122101-01試験）（FAS）

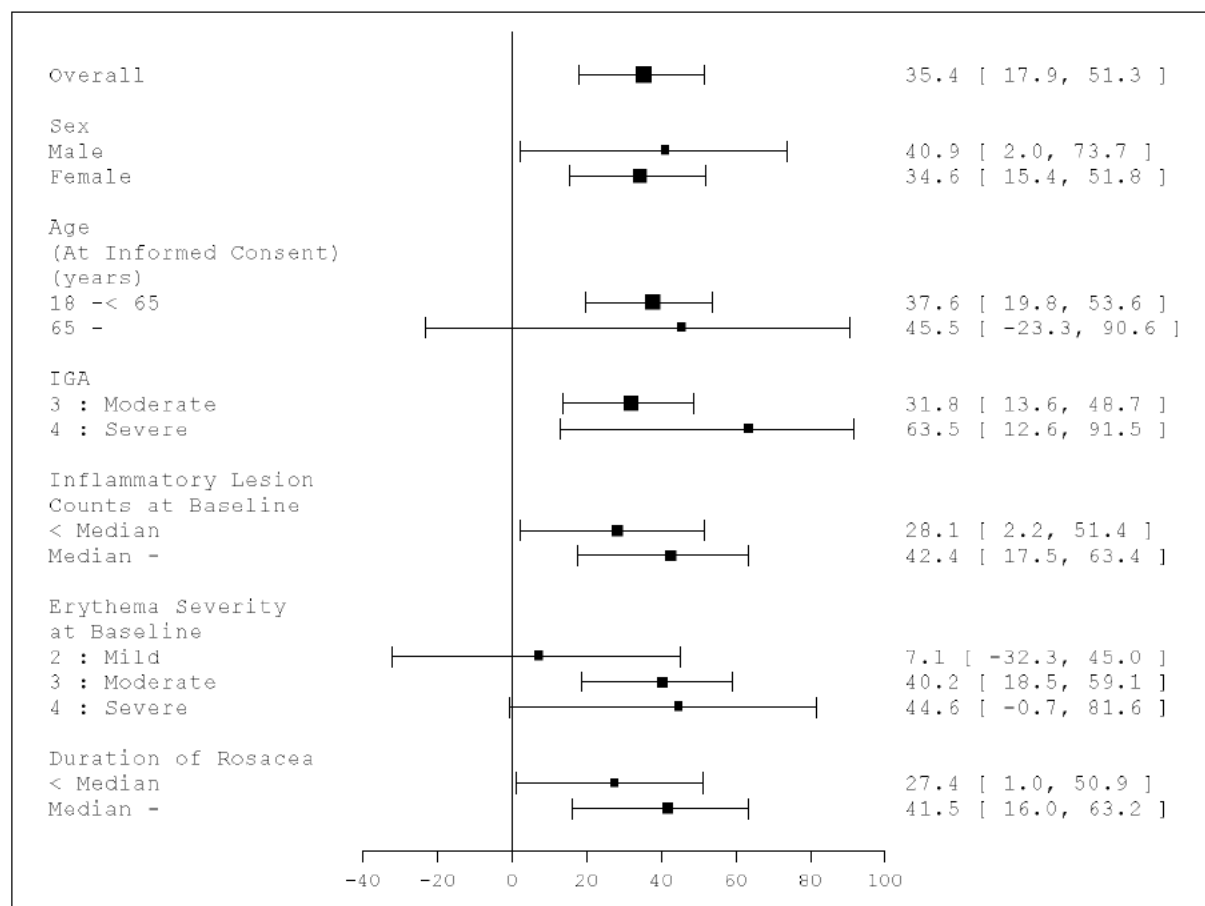


図2.7.6.3-5から引用

Overall：試験全体（主要評価項目）の群間差の点推定値（95%CI）

## 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

## 2.7.3.4.1 推奨用法・用量

日本人の酒さ患者に対する本剤の推奨用法・用量は、「1日2回、患部を洗浄後、適量を塗布する。」とした。

## 2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠

本剤が1988年に米国で酒さに対する効能・効果で承認を取得した後、メトロニダゾール外用剤（本剤、クリーム剤、ローション剤等）は、2020年7月時点で、世界60以上の国又は地域で承認を取得、販売されている。企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）に基づく酒さ

に対する用法・用量は、「1日朝晩の2回、患部を洗浄後、患部に薄く塗布する」である。

国内の酒さ患者を対象に、外国と同じ用法・用量及び投与期間でM122101-01試験を実施した結果、主要評価項目で本剤の有効性が検証された。また、副次評価項目でも、主要評価項目の結果を支持する結果であった。

#### 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

M122101-01試験の投与期間は12週間であったため、日本人の酒さ患者に本剤を長期投与したときの有効性及び耐薬性に関する情報は得られていない。なお、外国では、GK567を最大52週間投与したときの有効性及び安全性を、1年間（12ヵ月）投与が51例、2年間（24ヵ月）投与が15例で評価している（表2.7.6.7）。

治験1年目の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数のベースラインからの平均変化率は、投与12週後が-70.9%、投与12ヵ月後が-73.4%、最終評価時が-64.0%であった（表2.7.6.7-3）。また、炎症性皮疹数が50%超改善した被験者の割合は、投与12ヵ月後が78.9%（30/38例）、最終評価時が74.0%（37/50例）であった（表2.7.6.7-4）。治験2年目の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数のベースラインからの平均変化率は、投与3週後（-51.2%）以降ほぼ経時的に増大し、最終評価時（-75.6%）も含めたすべての評価時点で、有意に改善した（ $P<0.01$ ）（表2.7.6.7-7）。また、炎症性皮疹数が50%超改善した被験者の割合は、投与12ヵ月後[80.0%（12/15例）]と比較し、投与24ヵ月後が90.0%（9/10例）、最終評価時が86.7%（13/15例）と高かった（表2.7.6.7-8）。

治験1年目の紅斑のベースラインからの平均変化率は、投与3週後（-18.4%）以降、投与12ヵ月後（-60.5%）まで経時的に増大し、最終評価時（-53.4%）を含めたすべての評価時点で、有意に改善した（ $P<0.01$ ）（表2.7.6.7-10）。また、最終評価時に、紅斑が50%超改善した被験者の割合は46.0%（23/50例）であった（表2.7.6.7-11）。治験2年目の紅斑のベースラインからの平均変化率は、投与3週後（-18.9%）以降、投与12ヵ月後（-58.2%）までほぼ経時的に増大し、最終評価時（-42.0%）を含めたすべての評価時点で、有意に改善した（ $P=0.02$ ）（表2.7.6.7-13）。また、最終評価時に、紅斑が50%超改善した被験者の割合は33.3%（5/15例）であった（表2.7.6.7-14）。

以上より、464試験では、投与12週後以降投与24ヵ月後まで、炎症性皮疹及び紅斑はベースラインから減少傾向がみられ、炎症性皮疹及び紅斑に対するGK567の効果は持続しており、耐薬性はみられなかった。

## 2.7.3.6 付録

表 2.7.3-11 主な選択基準及び除外基準（M122101-01試験及び外国試験）

		M122101-01試験	450試験	451試験	2531試験
主な選択基準	年齢（同意取得時）	18歳以上	21歳以上	21歳以上	18歳以上
	性別	男性又は女性	男性又は女性	男性又は女性	男性又は女性
	人種	—	不問	不問	—
	IGA	3以上（治療開始日）	—	—	—
	炎症性皮疹 （丘疹・膿疱）数	全顔に、11個以上40個以下 （治療開始日）	顔面の左右に、少なくとも3個 以上	顔面の左右に、少なくとも3個 以上	顔面に、7個以上
	紅斑	紅斑重症度2以上 （治療開始日）	顔面の左右に、中等度から重度 の紅斑	顔面の左右に、中等度から重度 の紅斑	少なくとも中等度の紅斑
	毛細血管拡張	—	あり	あり	あり
主な除外基準	既往又は合併	・重篤なアレルギー（ショック、 アナフィラキシー様症状） ・メトロナダゾール又は治験薬 に対するアレルギー ・局所投与医薬品に対する皮膚 過敏症（アレルギー性接触皮膚 炎・易刺激性等）	メトロナダゾール又はパラベ ンに対し過敏症の既往を有す る患者	メトロナダゾール又はパラベ ンに対し過敏症の既往を有す る患者	治験薬の成分に対し、過敏症の 既往を有する患者
	合併	・重篤な心・肝・腎・肺・血液 疾患等、治験参加に不相当と考 えられる疾患 ・脳、脊髄に器質的疾患のある 患者 ・悪性腫瘍	—	—	

表 2.7.3-11 主な選択基準及び除外基準（M122101-01試験及び外国試験）（続き）

		M122101-01試験	450試験	451試験	2531試験
主な除外基準 (続き)	酒さ又は酒さ類似の疾患	特殊型の酒さ（集簇性酒さ、電撃性酒さ）、鼻瘤型酒さ単独例、眼型酒さ単独例、酒さ様皮膚炎（口囲皮膚炎、ステロイド誘発性酒さ）、ニキビダニ症、顔面毛包性紅斑黒皮症、脂漏性皮膚炎を合併している患者	—	—	臨床的に特殊な酒さ（鼻瘤、口囲皮膚炎、顎の孤立性膿疱症）を有する患者
	治験薬（酒さ）の評価への影響	治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる皮膚疾患の症状が顔面に生じている患者	酒さの評価に影響を及ぼすと考えられる皮膚疾患又は他の医学的に重要な疾患を合併している患者	酒さの評価に影響を及ぼすと考えられる皮膚疾患又は他の医学的に重要な疾患を合併している患者	本治験期間中に、他の酒さ治療（電気凝固法、レーザー治療等）を予定している患者
	前治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治療開始日前90日以内の経口治療：イベルメクチン又はレチノイド</li> <li>・治療開始日前28日以内：               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 顔面局所療法 レチノイド、副腎皮質ステロイド、レーザー、Intense Pulsed Light、Photodynamic Therapy、光線療法、電気凝固法、皮膚剥削術、ケミカルピーリング、その他の顔面皮膚の外科的処置等</li> <li>2) 全身療法 抗菌薬、メトロニダゾール、酒さ治療を目的とした漢方薬、ざ瘡治療薬（ビタミンB<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>除く）、副腎皮質ステロイド</li> </ol> </li> </ul>	・治療開始前21日以内に酒さ治療薬又は他の試験薬の投与している患者	・治療開始前21日以内に酒さ治療薬又は他の試験薬の投与している患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治療開始前1カ月以内の副腎皮質ステロイド全身療法、治療開始前2週間以内の副腎皮質ステロイド局所療法</li> <li>・治療開始前6カ月以内のレチノイド全身療法、治療開始前1カ月以内のレチノイド局所療法</li> <li>・酒さに対する他の局所又は全身療法：治療開始前1カ月以内のテトラサイクリン、エリスロマイシン、克林ダマイシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、ビタミンB<sub>2</sub>、酢酸シプロテロン、過酸化ベンゾイル、レーザー治療、寒冷療法等</li> </ul>

表 2.7.3-11 主な選択基準及び除外基準（M122101-01試験及び外国試験）（続き）

		M122101-01試験	450試験	451試験	2531試験
主な除外基準 （続き）	前治療（続き）	・治療開始日前14日以内の顔面局所療法：抗菌薬、イオウカンフルローション、メトロニダゾール、アゼライン酸（化粧品を含む）、免疫抑制薬	—	—	—
	併用薬剤・併用療法	クマリン系抗凝血剤（ワルファリン等）、リチウム、シクロスポリン、フェノバルビタール	酒さ治療薬として、抗生物質、抗凝固剤又は副腎皮質ステロイドを併用している患者	酒さ治療薬として、抗生物質、抗凝固剤又は副腎皮質ステロイドを併用している患者	クマリン及びワルファリンによる治療を受けている患者、ジスルフィラムによる治療を受けている患者
	アルコール	アルコール依存症の患者又は過度のアルコールを摂取する可能性がある患者	—	—	過度のアルコールを摂取する患者（ジスルフィラム様作用）
	妊娠等	妊婦、授乳並びに妊娠している可能性のある患者又は治療期間中に医師の指導に基づく適切な方法で避妊を行う意思のない女性患者	妊娠若しくは授乳中、又は効果的な避妊を行っていない女性患者	妊娠若しくは授乳中、又は効果的な避妊を行っていない女性患者	思春期前、妊娠若しくは授乳中、又は効果的な避妊を行っていない女性患者

表 2.7.3-12 有効性評価項目（主要・副次・その他）（M122101-01試験及び外国試験）

	M122101-01試験	450試験	451試験	2531試験
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与12週後の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合</li> </ul>	(1) 丘疹及び膿疱 <ul style="list-style-type: none"> <li>・各評価時点<sup>a</sup>の丘疹数</li> <li>・各評価時点<sup>a</sup>の膿疱数</li> <li>・各評価時点<sup>a</sup>の炎症性皮疹数</li> <li>・各評価時点<sup>b</sup>の丘疹数、膿疱数及び炎症性皮疹数のベースラインからの減少数及び減少率</li> </ul>	(1) 丘疹及び膿疱 <ul style="list-style-type: none"> <li>・各評価時点<sup>a</sup>の丘疹数</li> <li>・各評価時点<sup>a</sup>の膿疱数</li> <li>・各評価時点<sup>a</sup>の炎症性皮疹数</li> <li>・各評価時点<sup>b</sup>の丘疹数、膿疱数及び炎症性皮疹数のベースラインからの減少数及び減少率</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与12週後の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数のベースラインからの減少率</li> </ul>
		(2) 紅斑 <ul style="list-style-type: none"> <li>・各評価時点<sup>b</sup>の紅斑重症度スコアのベースラインからの変化</li> </ul>	(2) 紅斑 <ul style="list-style-type: none"> <li>・各評価時点<sup>b</sup>の紅斑重症度スコアのベースラインからの変化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与12週後の全般改善度評価の改善割合</li> </ul>
		(3) 治験責任医師による総合評価 <ul style="list-style-type: none"> <li>・顔面（左右）の各評価時点<sup>b</sup>とベースラインとの比較による総合評価</li> <li>・各評価時点<sup>a</sup>の顔面の左右比較による総合評価</li> </ul>	(3) 治験責任医師による総合評価 <ul style="list-style-type: none"> <li>・顔面（左右）の各評価時点<sup>b</sup>とベースラインとの比較による総合評価</li> <li>・各評価時点<sup>a</sup>の顔面の左右比較による総合評価</li> </ul>	—
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコアが3以上の被験者の割合</li> <li>・投与12週後の紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合</li> <li>・投与12週後にIGAが0又は1となった被験者の割合</li> <li>・炎症性皮疹数の変化率の経時推移</li> <li>・紅斑重症度の経時推移</li> </ul>	(1) 毛細血管拡張 <ul style="list-style-type: none"> <li>・各評価時点<sup>b</sup>の毛細血管拡張スコアのベースラインからの変化</li> </ul> (2) 被験者による総合評価 <ul style="list-style-type: none"> <li>・各評価時点<sup>b</sup>の顔面の左右比較による総合評価</li> </ul>	(1) 毛細血管拡張 <ul style="list-style-type: none"> <li>・各評価時点<sup>b</sup>の毛細血管拡張スコアのベースラインからの変化</li> </ul> (2) 被験者による総合評価 <ul style="list-style-type: none"> <li>・各評価時点<sup>b</sup>の顔面の左右比較による総合評価</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・各評価時点<sup>c</sup>の丘疹数</li> <li>・各評価時点<sup>c</sup>の膿疱数</li> <li>・各評価時点<sup>c</sup>の紅斑重症度スコア</li> <li>・各評価時点<sup>c</sup>の毛細血管拡張スコア</li> </ul>

表 2.7.3-12 有効性評価項目（主要・副次・その他）（M122101-01及び外国試験）（続き）

	M122101-01試験	450試験	451試験	2531試験
その他の 評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合の経時推移</li> <li>・炎症性皮疹数の変化率スコアが3以上の被験者の割合の経時推移</li> <li>・紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合の経時推移</li> <li>・IGAが0又は1の被験者の割合の経時推移</li> <li>・炎症性皮疹数の変化数の経時推移</li> <li>・IGAの経時推移</li> <li>・DLQI</li> <li>・Skindex-16</li> <li>・EuroQol 5 Dimension 5 level（EQ-5D-5L）</li> </ul>	—	—	—

a：ベースライン、投与3週後、6週後、9週後及び12週後

b：投与3週後、6週後、9週後及び12週後

c：ベースライン、投与4週後、8週後及び12週後

表 2.7.3-13 紅斑重症度（外国試験）

スコア	重症度	定義
0	症状なし	紅斑なし
1	軽度	片顔（全顔） <sup>a</sup> の中央部に限局して又は全体にわたって、淡い紅斑がある。
2	中等度	片顔（全顔） <sup>a</sup> の中央部に限局して又は全体にわたって、はっきりとした紅斑がある。
3	重度	片顔（全顔） <sup>a</sup> の中央部に限局して又は全体にわたって、重度の紅斑又は赤紫の色相がある。

a : 450試験及び451試験は片顔、2531試験は全顔の評価

表 2.7.3-14 全般改善度評価（2531試験）

スコア	全般改善度
-1	悪化（Worse）
0	不変（No change）
1	軽度改善（Minimal improvement）
2	中等度改善（Moderate improvement）
3	著明改善（Marked improvement）
4	完治（Clear）

### 2.7.3.7 参考文献

- 1) Rozex Gel Summary of Product Characteristics Updated 22-Jun-2015 | Galderma (U.K) Ltd.
- 2) 玉置邦彦. 最新皮膚科学大系 第17巻 付属器・口腔粘膜の疾患. 東京: 株式会社中山書店; 2002. p.139-46.
- 3) Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol. 2002;46(4):584-7.
- 4) Muizzuddin N, Hellemans L, Van Overloop L, Corstjens H, Declercq L, Maes D. Structural and functional differences in barrier properties of African American, Caucasian and East Asian skin. J Dermatol Sci. 2010;59(2):123-8.
- 5) Huynh TT, Burden of Disease: The Psychosocial Impact of Rosacea on a Patient's Quality of Life. Am Health Drug Benefits 2013;6(6):348-54.
- 6) van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MMD, Charland L. Interventions for rosacea. Cochrane Database Systematic Review. 2015.
- 7) Nielsen PG. Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double-blind study. Br J Dermatol. 1983;108(3):327-32.
- 8) Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatol. 2015;230(1): 27-33.
- 9) Chren MM, Sahay AP, Bertenthal DS, Sen S, Landefeld CS. Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. J Invest Dermatol. 2007;127(6):1351-7.
- 10) 清水宏. あたらしい皮膚科学 第3版. 19章 付属器疾患 2.酒皰. 東京: 株式会社中山書店; 2018; 366-7.
- 11) 藤本亘, 林宏明, 菅田明子, 笹岡俊輔, 牧野英一. 酒皰・酒皰様皮膚炎の現状—川崎医科大学付属

病院における2002～2011年の集計-. 皮膚病診療. 2013;35(3):307-13.

- 12) 林伸和, 赤松浩彦, 岩田啓氏, 大森遼子, 上中智香子, 黒川一郎, 他. 尋常性痤瘡治療ガイドライン2017. 日皮会誌. 2017;127(6):1261-302.
- 13) Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2020;82(6):1501-10.

## ロゼックスゲル0.75%

### 第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

#### 2.7.4 臨床的安全性

マルホ株式会社

## 略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
GK567	メトロニダゾールを0.75%含有するゲル剤
ALB	Albumin：アルブミン
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen：血清尿素窒素
Chol	Cholesterol：コレステロール
CK	Creatine kinase：クレアチンキナーゼ
COSTART	Coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms
CREA	Creatinine：クレアチニン
D-Bil	Direct-bilirubin：直接ビリルビン
γ-GT	γ-Glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスぺプチターゼ
Glu	Glucose：グルコース
Hb	Hemoglobin：ヘモグロビン（量）
HBs抗原	Hepatitis B surface antigen：B型肝炎ウイルス表面抗原
HCV	Hepatitis C virus：C型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
Ht	Hematocrit：ヘマトクリット（値）
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition：ICH 国際医薬用語集日本語版
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
Plt	Platelet：血小板
PT	Preferred term：基本語
RBC	Red blood cell：赤血球（数）
SGOT	Serum glutamate oxaloacetate transaminase：血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	Serum glutamic pyruvic transaminase：血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SOC	System organ class：器官別大分類
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction：予測できない重篤な副作用
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event：治験薬投与後の有害事象
T-Bil	Total-bilirubin：総ビリルビン
TG	Triglyceride：トリグリセリド
TP	Total protein：総蛋白
UA	Ureatic acid：尿酸
UN	Urea nitrogen：尿素窒素
WBC	White blood cell：白血球（数）

## 目次

	頁
2.7.4 臨床的安全性.....	4
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 .....	4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 .....	7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	8
2.7.4.2 有害事象 .....	8
2.7.4.2.1 有害事象の解析 .....	8
2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象 .....	10
2.7.4.2.1.2 有害事象の分析 .....	11
2.7.4.2.1.3 死亡 .....	14
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象.....	15
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象.....	16
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 .....	19
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 .....	20
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	20
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 .....	21
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	21
2.7.4.5.1 内因性要因 .....	21
2.7.4.5.2 外因性要因 .....	22
2.7.4.5.3 薬物相互作用 .....	22
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用.....	22
2.7.4.5.5 過量投与 .....	22
2.7.4.5.6 薬物乱用.....	22
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象.....	22
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	22
2.7.4.6 市販後データ .....	22
2.7.4.6.1 PBRER (5.3.6-1) .....	23
2.7.4.6.2 国内製造販売後調査 (5.3.6-2) .....	24
2.7.4.7 付録.....	26
2.7.4.8 参考文献 .....	59

## 2.7.4 臨床的安全性

## 2.7.4.1 医薬品への曝露

## 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

## (1) 安全性評価の対象とした臨床試験

メトロニダゾール0.75%ゲル（以下、本剤）の酒さに対する安全性は、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する中等度以上の酒さ患者を対象に、国内で実施したGK567を12週間投与したときの第Ⅲ相臨床試験（以下、M122101-01試験）で評価した。

外国で実施した酒さ患者を対象にした第Ⅰ相臨床試験Ⅰ試験[1.CG.03.SUM.0442試験（以下、442試験）]、中等度から重度の酒さ患者を対象にした第Ⅰ相臨床試験Ⅰ試験[1.GUS.04.SRE.18031試験（以下、18031試験）]、第Ⅱ相臨床試験Ⅱ試験[1.CG.03.SUM.0450試験（以下、450試験）、1.CG.03.SUM.0451試験（以下、451試験）]、第Ⅲ相臨床試験Ⅰ試験[1.CG.03.SPR.2531試験（以下、2531試験）]、並びに第Ⅳ相臨床試験Ⅰ試験[1.CG.03.SUM.0464試験（以下、464試験）]を本剤の安全性の参考資料とした。なお、外国で実施した臨床試験はすべて参考資料のため、本申請で併合解析しなかった。

## (2) 安全性評価の方法

安全性を評価した臨床試験の概要及び各試験の評価項目を表 2.7.4-1に示した。各試験の詳細は、2.7.6に記載した。

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験の概要

フェーズ 試験番号 資料区分 実施国・地域	試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間	対象 被験者数	安全性の評価項目	報告書の 添付場所
第Ⅰ相 1.CG.03.SUM.0442 参考 米国	単回投与 ランダム化 実薬対照 クロスオーバー 非盲検	GK567 メトロニダゾール溶液  治験1日目と2日目の朝に、GK567 1 gを顔面に塗布又はメトロニダゾール溶液6 mL（メトロニダゾールとして30 mL）を経口投与  単回（治験1日目と治験2日目のウォッシュアウト期間：7日間以上）	酒さ患者 10例	・有害事象	5.3.3.2-1 (2.7.6.1)

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験の概要 (続き)

フェーズ 試験番号 資料区分 実施国・地域	試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間	対象 被験者数	安全性の評価項目	報告書の 添付場所
第III相 M122101-01 評価 日本	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 多施設共同	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GK567</li> <li>・ プラセボ</li> </ul> 洗顔後又は入浴後、全顔の炎症性皮疹及び紅斑に1日2回、適量塗布  12週間	炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する中等度以上の酒さ患者  130例 GK567群：65例 プラセボ群：65例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象：自覚症状及び他覚所見、臨床検査値異常変動</li> <li>・ 臨床検査値：血液学的検査、血液生化学的検査</li> </ul>	5.3.5.1-1 (2.7.6.3)
第I相 1.GUS.04.SRE.18031 参考 米国	反復投与 ランダム化 実薬対照 クロスオーバー 非盲検	GK567 メトロナダゾール0.75%ローション  <u>Period 1</u> GK567又はメトロナダゾール0.75%ローション1 gを顔面に1日2回塗布 <u>Period 2</u> Period 1とは異なる治験薬1 gを顔面の同じ場所に1日2回塗布  各5日間（5日目は朝のみ、Period 1とPeriod2の間のウォッシュアウト期間：7日間以上）	中等度から重度の酒さ患者  8例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ バイタルサイン：血圧、心拍数、体温</li> <li>・ 有害事象</li> <li>・ 身体所見</li> <li>・ 皮膚安全性：灼熱/刺痛、鱗屑、乾燥</li> <li>・ 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査</li> </ul>	5.3.3.2-2 (2.7.6.2)
第II相 1.CG.03.SUM.0450 参考 米国	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 顔面左右比較	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GK567</li> <li>・ プラセボ</li> </ul> 顔面の左右の一方にGK567を、もう一方にプラセボを、それぞれ1日2回塗布  9週間（12週後まで経過観察）	中等度から重度の酒さ患者  GK567群：39例 プラセボ群：39例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 局所安全性：顔面の各皮膚症状（刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感）スコア</li> <li>・ 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査</li> <li>・ 安全性（全般）：有害事象</li> </ul>	5.3.5.1-2 (2.7.6.4)

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験の概要 (続き)

フェーズ 試験番号 資料区分 実施国・地域	試験デザイン	治験薬 投与方法 治療期間	対象 被験者数	安全性の評価項目	報告書の 添付場所
第II相 1.CG.03.SUM.0451 参考 米国	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 顔面左右比較	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GK567</li> <li>・ プラセボ</li> </ul> 顔面の左右の一方に GK567を、もう一方にプ ラセボを、それぞれ1日2 回塗布  9週間（12週後まで経過 観察）	中等度から重度 の酒さ患者  GK567群：59例 プラセボ群：59 例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 局所安全性： 顔面の各皮膚症状 （刺痛感、灼熱 感、そう痒感、乾 燥感）スコア</li> <li>・ 臨床検査： 血液学的検査、血 液生化学的検査、 尿検査</li> <li>・ 安全性（全般）： 有害事象</li> </ul>	5.3.5.1-3 (2.7.6.5)
第III相 1.CG.03.SPR.2531 参考 フランス・ ベルギー・英国・ アイルランド	ランダム化 評価者盲検 実薬対照 並行群間 多施設共同	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GK567</li> <li>・ メトロニダゾール 0.75%クリーム</li> </ul> 洗顔後、顔面に1日2回 塗布  12週間	中等度から重度 の酒さ患者  100例  GK567群：53例 メトロニダゾー ル0.75%クリーム 群：47例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 局所安全性： 顔面の各皮膚症状 （刺痛感、乾燥 感、灼熱感、そう 痒感）スコア</li> <li>・ 安全性（全般）： 有害事象</li> </ul>	5.3.5.1-4 (2.7.6.6)
第IV相 1.CG.03.SUM.0464 参考 カナダ	非盲検 非対照 単施設	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GK567</li> </ul> 洗顔後、顔面に1日2回 塗布  最大104週間（2年間）	中等度から重度 の酒さ患者  51例 （1年間投与例） 15例 （2年間投与例）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 局所安全性： 患部の症状（刺痛 感、灼熱感、そう 痒感、乾燥感）</li> <li>・ 安全性（全般）： 有害事象</li> </ul>	5.3.5.2-1 (2.7.6.7)

## 1) 有害事象

各試験の有害事象及び重篤な有害事象の定義を表 2.7.4-12、有害事象の重症度分類を表 2.7.4-13、有害事象の因果関係分類を表 2.7.4-14に示した。

M122101-01試験の有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition（以下、MedDRA/J）（Ver.21.1）を用いて、System Organ Class（以下、SOC）及びPreferred Term（以下、PT）別に集計した。

外国試験の有害事象は、Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms（以下、COSTART）を用いて、Term別に集計した。M122101-01試験の有害事象と比較することを考慮し、有害事象名は、MedDRA/J（Ver.21.1）を参照して翻訳した。

重症度は、M122101-01試験及び外国試験ともに、軽度、中等度及び高度の3段階で評価した。

治験薬との因果関係は、M122101-01試験では2分類、外国試験では5段階（表 2.7.4-14）で評価し、possible、probable及びdefinite/definitely relatedを治験薬との因果関係が否定できない有害事象と定義した。

M122101-01試験では、治験薬投与後に発生した以下に該当する有害事象を、重要な有害事象と定義した。

- ・ 治験薬の投与中止、減量又は休薬を必要とした有害事象
- ・ 末梢神経障害、過敏症、蕁麻疹、血管浮腫

この内、末梢神経障害、過敏症、蕁麻疹及び血管浮腫は、MedDRA標準検索式（Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries：SMQ）（狭域）に含まれるPT〔末梢性ニューロパチー、過敏症、蕁麻疹（高位語：High Level Term）、血管浮腫〕とした。

## (3) 安全性評価の解析

M122101-01試験では、ランダム化された被験者の内、治験薬を1度も使用していない被験者又は治験薬使用後の安全性に関するデータが全く得られていない被験者を除き、安全性解析対象集団とした。

外国試験の安全性解析対象集団の定義は、2.7.6に示した。

## 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

M122101-01試験では、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する中等度以上の酒さ患者を対象に、GK567又はプラセボを、全顔の炎症性皮疹及び紅斑に1日2回（朝及び夜）12週間、適量塗布した。炎症性皮疹及び紅斑が消失した場合も、医師から指示された部位（炎症性皮疹及び紅斑があった部位）に、投与12週後（又は中止日）まで、治験薬を継続塗布した。

国内試験並びに外国試験（450試験及び451試験）のGK567の1日使用量を表 2.7.4-2に示した。

M122101-01試験の1日平均使用量は、GK567群が1.07 g（範囲：0.30～1.82 g）、プラセボ群が1.12 g（範囲：0.36～3.04 g）であった。また、平均投与期間は、GK567群が81.3日（範囲：14日～87日）、プラセボ群が79.1日（範囲：3日～89日）であり、両群で同様であった（2.7.6.3.2.4(1)）。

M122101-01試験の1日平均使用量及び最大使用量は、外国試験（450試験及び451試験）と同様であった。

表 2.7.4-2 GK567の1日使用量 [国内試験及び外国試験 (450試験/451試験)]

試験番号	投与期間、投与回数	平均使用量	最小使用量	最大使用量
M122101-01試験	12週間、1日2回	1.067 g	0.30 g	1.82 g
450試験*	9週間、1日2回	0.594 g	0.127 g	1.071 g
451試験*	9週間、1日2回	0.596 g	0.093 g	1.075 g

\*：片顔塗布

5.3.5.1-1 Table14.1.8、2.7.6.4.2.4及び2.7.6.5.2.4から改変

### 2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

M122101-01試験及び外国試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4-15に示した。

M122101-01試験、450試験、451試験、2531試験及び464試験では、男性と比較して、女性が多かった。平均年齢は、いずれの試験も約50歳であり、M122101-01試験と外国試験との間で違いはみられなかった。酒さの平均罹患期間は、M122101-01試験 (GK567群：4.85年、プラセボ群：4.5年) であり、450試験 (9年) 及び451試験 (10.9年) の約1/2であった。

### 2.7.4.2 有害事象

#### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

##### (1) M122101-01試験

M122101-01試験の有害事象の発現状況を表 2.7.4-3に示した。

有害事象の発現割合は、GK567群が40.0% (26/65例)、プラセボ群が29.2% (19/65例) であった。このうち、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、GK567群が9.2% (6/65例)、プラセボ群が6.2% (4/65例) であった。

重症度が高度の有害事象はみられなかった。中等度の有害事象の発現割合は、GK567群が3.1% (2/65例)、プラセボ群が7.7% (5/65例) であり、この内、中等度の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、いずれの群も3.1% (2/65例) であった。

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

重要な有害事象の発現割合は、GK567群が12.3% (8/65例)、プラセボ群が7.7% (5/65例) であった。この内、治験薬と関連ありの重要な有害事象の発現割合は、GK567群が4.6% (3/65例)、プラセボ群が3.1% (2/65例) であった。

重要な有害事象の内、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの群も1.5% (1/65例) であり、いずれも治験薬と関連ありと判定された。治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、GK567群が6.2% (4/65例)、プラセボ群が1.5% (1/65例) であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、GK567群が4.6% (3/65例)、プラセボ群が1.5% (1/65例) であった。過敏症に該当する有害事象の発現割合は、GK567群が10.8% (7/65例)、プラセボ群が6.2% (4/65例) であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、GK567群が3.1% (2/65例)、プラセボ群が1.5% (1/65例) であった。血管浮腫に該当する有害事象の発現割合は、GK567群が1.5% (1/65例) であり、治験薬と関連なしと判定された。プラセボ群では血管浮腫に該当する有害事象はみられなかった。治験薬の減量に至った有害事象、末梢神経障害及び蕁麻疹に該当する有害事象はみられなかった (5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1.3.4.1)。

表 2.7.4-3 有害事象の発現状況 (M122101-01試験) (安全性解析対象集団)

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	GK567	Placebo	GK567	Placebo
	(N=65)	(N=65)	(N=65)	(N=65)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	E [a]	E [a]	E [a]	E [a]
TEAEs	26 (40.0)	19 (29.2)	6 (9.2)	4 (6.2)
	40	29	7	5
Severe TEAEs	0	0	0	0
Moderate TEAEs	2 (3.1)	5 (7.7)	2 (3.1)	2 (3.1)
	3	5	3	2
Mild TEAEs	24 (36.9)	16 (24.6)	4 (6.2)	2 (3.1)
	37	24	4	3
Serious TEAEs	0	0	0	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	0	0	0	0
TEAEs of Special Interest	8 (12.3)	5 (7.7)	3 (4.6)	2 (3.1)
	11	6	4	3
TEAEs Leading to Discontinuation of Study Treatment, Interruption, Reduction	4 (6.2)	2 (3.1)	3 (4.6)	2 (3.1)
	6	3	4	3
Peripheral Neuropathy	0	0	0	0
Hypersensitivity	7 (10.8)	4 (6.2)	2 (3.1)	1 (1.5)
	9	4	3	1
Urticaria	0	0	0	0
Angioedema	1 (1.5)	0	0	0
	1			

[a] E = Number of TEAE

表2.7.6.3-14から引用

## (2) 外国試験

因果関係別、重症度別の有害事象の概要を表 2.7.4-16に示した。

442試験では、有害事象はみられなかった。

18031試験の有害事象の発現割合は、GK567群が50.0% (4/8例、8件)、メトロニダゾール0.75%ローション (以下、ローション) 群が37.5% (3/8例、23件) であった。この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、GK567群が2件、ローション群が23件であった。高度の有害事象はみられず、治験薬との因果関係が否定できない中等度の有害事象は、ローション群で1件みられた (表2.7.6.2-4、表2.7.6.2-5)。

450試験では、全身性の有害事象はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない局所の有害事象は、GK567側及びプラセボ側で2例2件、GK567側で1例1件にみられ、重症度はすべて軽度であった (2.7.6.4.2.4 (3))。

451試験では、治験薬との因果関係が否定できない全身性の有害事象はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない局所の有害事象は、GK567側及びプラセボ側で3例3件、

GK567側で1例1件にみられ、重症度はすべて軽度であった (2.7.6.5.2.4 (3))。

2531試験の有害事象の発現割合は、GK567群が37.7% (20/53例、33件)、メトロニダゾール0.75%クリーム (以下、クリーム) 群が36.2% (17/47例、25件) であった。この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、GK567群が5件、クリーム群が3件であった。高度の有害事象は両群とも2件であり、すべて治験薬との因果関係は否定された (表2.7.6.6-11、表2.7.6.6-12)。治験薬との因果関係が否定できない中等度の有害事象は、GK567群で4件、クリーム群で1件みられた。

464試験では、有害事象が88.2% (45/51例) にみられ、この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は14件であった。高度の有害事象は74件であり、この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、すべて状態悪化 (酒さの悪化) (4件) であった (表2.7.6.7-37)。

#### 2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

##### (1) 比較的頻度の高い有害事象

###### 1) M122101-01試験

比較的頻度の高い (いずれかの群で2%以上発現) 有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象を表 2.7.4-4に示した。

比較的頻度の高い有害事象は、接触皮膚炎がGK567群で9.2% (6/65例)、プラセボ群で4.6% (3/65例)、上咽頭炎がそれぞれ4.6% (3/65例) 及び1.5% (1/65例)、副鼻腔炎がそれぞれ3.1% (2/65例) 及び1.5% (1/65例)、ざ瘡がそれぞれ1.5% (1/65例) 及び3.1% (2/65例)、酒さがそれぞれ1.5% (1/65例) 及び3.1% (2/65例) であった。比較的頻度の高い治験薬と関連ありの有害事象は、GK567群では、接触皮膚炎 (3.1%、2/65例)、プラセボ群では、酒さ (3.1%、2/65例) であった。

表 2.7.4-4 比較的頻度の高い有害事象（いずれかの群で2%以上発現）  
（M122101-01試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	3 (4.6)	1 (1.5)	0	0
外耳炎	0	2 (3.1)	0	0
副鼻腔炎	2 (3.1)	1 (1.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	1 (1.5)	2 (3.1)	0	0
接触皮膚炎	6 (9.2)	3 (4.6)	2 (3.1)	1 (1.5)
酒さ	1 (1.5)	2 (3.1)	0	2 (3.1)

TEAE occurred in equal to or more than 2% in any treatment group is presented.  
Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

表2.7.6.3-16から引用

## 2) 外国試験（464試験を除く）

因果関係別、重症度別の有害事象を表 2.7.4-16に示した。

M122101-01試験のGK567群でみられた比較的頻度の高い有害事象（接触皮膚炎、上咽頭炎及び副鼻腔炎）の内、咽頭炎（GK567群：1件、クリーム群：2件）及び副鼻腔炎（クリーム群：1件）が2531試験でみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

### 2.7.4.2.1.2 有害事象の分析

#### (1) 重症度別の有害事象

##### 1) M122101-01試験

重症度別の有害事象を表 2.7.4-17に示した。

高度の有害事象はみられなかった。中等度の有害事象は、GK567群が2例3件、プラセボ群が5例5件みられた（表2.7.6.3-14）。中等度の有害事象の内、接触皮膚炎（GK567群：2件、プラセボ群：1件）、そう痒症（GK567群）及び酒さ（プラセボ群）が治験薬と関連ありと判定された（2.7.6.3.2.4(2)2b)）。

##### 2) 外国試験（464試験を除く）

高度の有害事象は、2531試験の両群で各2件（GK567群：インフルエンザ、浮動性めまい、クリーム群：外科および内科処置、死亡）みられたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定できない中等度の有害事象は、18031試験のローション群で1件 [皮膚刺激 (skin irritation)]、2531試験のGK567群で4件 [状態悪化 (酒さの悪化)：3件、皮膚刺激 (irritation skin)：1件]、クリーム群で1件 [皮膚刺激 (irritation skin)] みられた（表 2.7.4-16）。

## (2) 治験薬塗布部位に発現した有害事象

M122101-01試験での治験薬塗布部位の有害事象を表 2.7.4-5に示した。

治験薬塗布部位の有害事象の発現割合は、GK567群が21.5% (14/65例)、プラセボ群が7.7% (5/65例) であり、GK567群で高かった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、GK567群が9.2% (6/65例)、プラセボ群が6.2% (4/65例) であり、群間で同程度であった。治験薬塗布部位のGK567と関連ありの有害事象は、接触皮膚炎が2例、適用部位乾燥、そう痒症、皮膚のつっぱり感及び皮脂欠乏症が各1例であった。

表 2.7.4-5 治験薬塗布部位の有害事象 (M122101-01試験) (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Overall	14 (21.5)	5 (7.7)	6 (9.2)	4 (6.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.6)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
適用部位そう痒感	1 (1.5)	0	0	0
適用部位乾燥	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
適用部位湿疹	1 (1.5)	0	0	0
適用部位不快感	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	4 (6.2)	0	0	0
せつ	1 (1.5)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (1.5)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.5)	0	0	0
毛嚢虫症	1 (1.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (13.8)	4 (6.2)	5 (7.7)	3 (4.6)
ざ瘡	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
接触皮膚炎	3 (4.6)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.5)
そう痒症	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
酒さ	1 (1.5)	2 (3.1)	0	2 (3.1)
脂漏性皮膚炎	1 (1.5)	0	0	0
皮膚のつっぱり感	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
皮脂欠乏症	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

Application site TEAE is defined as TEAE chosen 'Application site' as site of onset in CRF. MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

表 2.7.6.3-18から引用

## (3) 12週間投与時の有害事象

M122101-01試験及び2531試験で、12週間投与時のGK567群の有害事象を比較した。2531試験では、発現件数が2件以上の有害事象を抽出した。

有害事象の発現割合は、M122101-01試験が40.0% (26/65例) (表 2.7.4-3)、2531試験が37.7% (20/53例) (表 2.7.4-16) と同程度であった。

M122101-01試験のGK567群で2%以上発現した有害事象は、接触皮膚炎が9.2% (6/65例)、上咽頭炎が4.6% (3/65例)、副鼻腔炎が3.1% (2/65例) であり、この内、GK567と関連ありの有害事象は、接触皮膚炎が3.1% (2/65例) であった (表 2.7.4-4)。

2531試験のGK567群で発現件数が2件以上であった有害事象は、状態悪化 (酒さの悪化) が5件、インフルエンザが4件、皮膚感染、脂漏、皮膚刺激 (irritation skin) 及び鼻炎が各2件であり、この内、GK567との因果関係が否定できない有害事象は、状態悪化 (酒さの悪化) が3件、皮膚刺激 (irritation skin) が2件であった (表 2.7.4-16)。

GK567と関連ありの有害事象は、いずれの試験も皮膚に発現した有害事象であった。

#### (4) 長期投与時の有害事象 (464試験)

464試験で発現した因果関係別、重症度別の有害事象を表 2.7.4-16に示した。

試験期間 (12カ月、最大24カ月) 中、有害事象は88.2% (45/51例) に発現した。この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は14件であり、すべて皮膚に発現した有害事象であった [状態悪化 (酒さの悪化) : 10件、紅斑 (erythema) : 2件、皮膚不快感及び皮膚刺激 (irritation skin) : 各1件]。

464試験で、治験薬との因果関係の有無を問わず、10件以上発現した有害事象は、頭痛が127件、インフルエンザが40件、月経困難症が28件、状態悪化 (酒さの悪化) が14件、過敏症 (allerg react local又はallerg react) が12件、疼痛及び消化不良が各10件であった。

治験薬との因果関係が否定できる高度の有害事象は、頭痛が19件、インフルエンザ、月経困難症及び気管支炎が各6件、疼痛が5件、胸痛が3件、背部痛、悪心、関節炎、筋肉痛、咽頭炎、肺炎及び皮膚癌が各2件、過敏症 (allerg react)、消化不良、副鼻腔炎、損傷 (injury accid)、大腸炎、膀胱炎、外科および内科処置、胃炎、喘息、皮膚感染及び脂漏が各1件であった。治験薬との因果関係が否定できない高度の有害事象は、状態悪化 (酒さの悪化) が4件であった。治験薬との因果関係が否定できる中等度の有害事象 (5件以上) は、頭痛が99件、インフルエンザが30件、月経困難症が16件、過敏症 (allerg react local又はallerg react) が11件、消化不良、背部痛及び不眠症が各7件、結膜炎が6件、疼痛、副鼻腔炎及び鼻炎が各5件であり、すべて皮膚以外に発現した有害事象であった。治験薬との因果関係が否定できない中等度の有害事象 (5件以上) は、状態悪化 (酒さの悪化) が6件であった。

#### (5) 局所安全性

##### 1) 450試験

ベースライン時にGK567側でみられた各皮膚症状 (刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感) は、刺痛感が8例 (高度 : 1例)、灼熱感及びそう痒感が各11例 (高度 : 各1例)、乾燥感が21例 (高度 : 2例) であった。最終評価時には刺痛感及び灼熱感はみられず、そう痒感が1例、乾燥感が7例にみられたが、いずれも高度の事象ではなかった。GK567側の最終評価時の各皮膚症状スコア (平均値) は、ベースライン時と比較し、有意に減少した (表2.7.6.4-13)。

##### 2) 451試験

ベースライン時にGK567側でみられた各皮膚症状（刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感）は、刺痛感が21例（高度：1例）、灼熱感が25例（高度：4例）、そう痒感が37例（高度：8例）、乾燥感が40例（高度：15例）であった。最終評価時には、刺痛感が3例、灼熱感が1例、そう痒感が7例、乾燥感が14例（高度：1例）であった。GK567側の最終評価時の各皮膚症状スコア（平均値）は、ベースライン時と比較し、有意に減少した（表2.7.6.5-13）。

### 3) 2531試験

ベースライン時のGK567群での中等度又は高度の各皮膚症状（刺痛感、乾燥感、灼熱感、そう痒感）の発現割合は、刺痛感が13.2%（7/53例）、乾燥感が28.3%（15/53例）、灼熱感が11.3%（6/53例）、そう痒感が5.7%（3/53例）であった。投与12週後には灼熱感及びそう痒感は見られず、刺痛感が5.3%（2/38例）、乾燥感が10.5%（4/38例）が見られた。中等度又は高度の皮膚症状（刺痛感、乾燥感、灼熱感、そう痒感）の発現割合は、ベースラインから投与12週後までの各評価時点で、群間で統計学的に有意な差を認めなかった（表2.7.6.6-10）。

### 4) 464試験

各皮膚症状（皮膚又は眼の刺痛感及び灼熱感、そう痒感、乾燥感）の内、皮膚に軽度又は中等度の刺痛感及び灼熱感が見られた被験者の割合は、投与6週後が最も高く、投与9週後以降はほぼ経時的に減少し、投与15カ月後以降、刺痛感及び灼熱感が見られたのは2例のみであった。（表2.7.6.7-29、表2.7.6.7-30）。眼に軽度又は中等度の刺痛感及び灼熱感が見られた被験者の割合は、投与3週後が最も高く、投与6週後以降はほぼ経時的に減少し、投与15カ月後以降、眼の刺痛感及び灼熱感は見られなかった（表2.7.6.7-31、表2.7.6.7-32）。軽度又は中等度のそう痒感が見られた被験者の割合は、投与6カ月後以降はほぼ経時的に減少し、投与15カ月後以降の各評価時期では、1例又は2例に見られた（表2.7.6.7-33、表2.7.6.7-34）。軽度又は中等度の乾燥感が見られた被験者の割合は、投与6週後以降6カ月後までほぼ経時的に増加し、投与9カ月後以降15カ月後までは経時的に減少した後、投与18カ月後以降24カ月後は一定であった（表2.7.6.7-35、表2.7.6.7-36）。

以上より、乾燥感を除き、各皮膚症状が見られた被験者の割合は、投与開始以降は、ほぼ経時的に減少し、長期投与時の局所安全性に問題はなかった。

#### 2.7.4.2.1.3 死亡

M122101-01試験では、死亡はみられなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1.1.2）。

外国試験では、2531試験の1例（クリーム群）に死亡が見られた。当該被験者は、合併症の強皮症による高血圧のため、肺塞栓症で死亡した。治験薬との因果関係は明らかに関連なしであった（表 2.7.4-6）。

表 2.7.4-6 死亡の一覧（2531試験）

投与群	被験者識別 コード (人種)	性別	年齢 (歳)	有害事象名 <sup>a</sup>	発現日 <sup>b</sup>	持続 期間 <sup>c</sup>	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
クリーム	■ (白人)	女性	71	死亡	29	1	明らかに 関連なし	高度	重篤	中止	死亡

a：MedDRA/J（Ver.21.1）（PT）を参照してCOSTARTの事象名を翻訳した。

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

表2.7.6.6-13及び5.3.5.1-4 APPENDIX IVから一部改変

#### 2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

M122101-01試験では、死亡以外のその他の重篤な有害事象はみられなかった（5.3.5.1-1 Table14.3.2.1.2.2）。

外国試験では、2531試験で1例1件（クリーム群：外科および内科処置）、464試験で6例6件（皮膚癌：2件、背部痛、外科および内科処置、消化不良、大腸炎：各1件）に重篤な有害事象がみられた。治験薬との因果関係は明らかに関連なし又はおそらく関連なしであり、休薬又は治療して回復した。

464試験でみられた皮膚癌の内、1例は、投与182日目に鼻梁上の基底細胞癌と診断された。投与196日目に腫瘍を摘出し、回復した。当該被験者は、日光角化症の既往歴があり、治験薬とはおそらく関連なしと判定された。もう1例は、投与549日目に耳の上のこめかみ部分の基底細胞癌と診断され、同日に腫瘍を摘出し、回復した。当該被験者は、治験薬塗布部位以外に発症しており、治験薬との因果関係は明らかに関連なしと判定された（表 2.7.4-7）。

表 2.7.4-7 その他の重篤な有害事象の一覧（外国試験）

投与群	被験者識別 コード (人種)	性別	年齢 (歳)	有害事象名 <sup>a</sup>	発現日 <sup>b</sup>	持続期間 <sup>c</sup>	因果関係	重症 度	重篤/ 非重 篤	処置	転帰
2531試験											
クリーム	■ (白人)	女性	5■	外科および 内科処置	84	1	明らかに 関連なし	高度	重篤	休薬	回復
464試験											
GK567	■ (白人)	女性	6■	背部痛	115	1	明らかに 関連なし	高度	重篤	なし	回復
	■ (白人)	女性	3■	外科および 内科処置	118	4	明らかに 関連なし	高度	重篤	なし	回復
	■ (白人)	女性	5■	消化不良	138	36	明らかに 関連なし	高度	重篤	なし	回復
	■ (白人)	女性	5■	大腸炎	146	3	明らかに 関連なし	高度	重篤	なし	回復
	■ (白人)	男性	7■	皮膚癌	182	3	おそらく 関連なし <sup>d</sup>	高度	重篤	なし	回復
	■ (白人)	男性	6■	皮膚癌	549	1	明らかに 関連なし <sup>e</sup>	高度	重篤	なし	回復

a : MedDRA/J (Ver.21.1) (PT) を参照してCOSTARTの事象名を翻訳した。

b : 発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c : 持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

d : 日光角化症の既往歴があり、治験薬との因果関係はおそらく関連なし

e : 治験薬塗布部位以外に発症しており、治験薬との因果関係は明らかに関連なし

表 2.7.6.6-13、5.3.5.1-4 APPENDIX IV、5.3.5.2-1 Table 14.2、Listing 1.1、Listing 7.3、Listing 7.5及びListing 8から一部改変

#### 2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

##### (1) 治験薬の投与中止に至った有害事象

M122101-01試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象が2例2件（各群：接触皮膚炎）みられた。いずれも重症度は中等度、治験薬と関連ありと判定されたが、それぞれ回復した。

外国試験の治験薬の投与中止に至った有害事象は、2531試験では死亡を除いた11例13件でみられた。GK567群では8例10件であり、その内訳は、状態悪化（酒さの悪化）が5件、蕁麻疹、乾癬、脂漏、皮膚感染及び皮膚刺激（irritation skin）が各1件であった。クリーム群では3例3件であり、その内訳は、状態悪化（酒さの悪化）が2件、皮膚乾燥が1件であった。464試験では3例3件でみられ、すべて状態悪化（酒さの悪化）であった。この内、治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は、2531試験では、状態悪化（酒さの悪化）が4件（GK567群：3件、クリーム群：1件）、皮膚刺激（irritation skin）（GK567群）及び皮膚乾燥（クリーム群）が各1件、464試験では、状態悪化（酒さの悪化）が1件であった（表 2.7.4-8）。

表 2.7.4-8 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（M122101-01試験及び外国試験）

投与群	被験者識別 コード (人種)	性別	年齢 (歳)	有害事象 <sup>a</sup>	発現日 <sup>b</sup>	持続 期間 <sup>c</sup>	因果関係	重症 度	重篤/ 非重 篤	処置	転帰
M122101-01試験											
GK567	██████ (アジア人)	女性	3	接触皮膚炎	17	46	関連あり	中等 度	非重 篤	中止	回復
プラセボ	██████ (アジア人)	女性	4	接触皮膚炎	3	27	関連あり	中等 度	非重 篤	中止	回復
2531試験											
GK567	██████ (白人)	女性	4	蕁麻疹	65	7	明らかに 関連なし	中等 度	非重 篤	中止	治療に より回 復
	██████ (白人)	女性	3	状態悪化 (酒さの悪 化)	10	継続中 <sup>d</sup>	明らかに 関連なし	中等 度	非重 篤	中止	治療に より継 続
	██████ (白人)	女性	4	状態悪化 (酒さの悪 化)	15	15	関連ある かもしれ ない	中等 度	非重 篤	中止	治療に より回 復
	██████ (白人)	女性	4	乾癬 脂漏 皮膚感染	23	継続中 <sup>d</sup>	明らかに 関連なし	中等 度	非重 篤	中止	治療に より継 続
	██████ (白人)	男性	4	状態悪化 (酒さの悪 化)	8	継続中 <sup>d</sup>	関連ある かもしれ ない	中等 度	非重 篤	中止	治療に より継 続
	██████ (白人)	女性	4	状態悪化 (酒さの悪 化)	44	継続中 <sup>d</sup>	おそらく 関連あり	中等 度	非重 篤	中止	治療に より継 続
	██████ (白人)	女性	5	状態悪化 (酒さの悪 化)	5	継続中 <sup>d</sup>	明らかに 関連なし	軽度	非重 篤	中止	治療に より継 続
	██████ (白人)	男性	4	皮膚刺激 (irritation skin)	25	継続中 <sup>d</sup>	関連ある かもしれ ない	中等 度	非重 篤	中止	治療に より継 続
クリーム	██████ (白人)	女性	5	状態悪化 (酒さの悪 化)	18	継続中 <sup>d</sup>	おそらく 関連あり	軽度	非重 篤	中止	治療な しで継 続
	██████ (白人)	女性	7	状態悪化 (酒さの悪 化)	1	48	おそらく 関連なし	中等 度	非重 篤	中止	治療に より回 復
	██████ (白人)	女性	4	皮膚乾燥	60	継続中 <sup>d</sup>	おそらく 関連あり	軽度	非重 篤	中止	治療な しで継 続

表 2.7.4-8 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（M122101-01試験及び外国試験）（続き）

投与群	被験者識別 コード (人種)	性別	年齢 (歳)	有害事象 <sup>a</sup>	発現日 <sup>b</sup>	持続 期間 <sup>c</sup>	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
464試験											
GK567	■ (白人)	女性	3■	状態悪化 (酒さの悪 化)	558	6	明らかに 関連なし	－	非重篤	中止	回復
	■ (白人)	女性	4■	状態悪化 (酒さの悪 化)	9	－	－	－	－	中止	－
	■ (白人)	男性	7■	状態悪化 (酒さの悪 化)	177	89	おそらく 関連あり	高度	非重篤	中止	回復

－：詳細不明

a：MedDRA/J（Ver.21.1）（PT）を参照してCOSTARTの事象名を翻訳した。

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）、d：治験終了時の状況

2531試験で死亡が1例みられたが、本表には含めなかった。

表2.7.6.3-19、表2.7.6.6-14、5.3.5.1-4 APPENDIX IV、5.3.5.2-1 Listing 1.1、Listing 7.3及びListing 8から一部改変

## (2) 治験薬の休薬に至った有害事象

M122101-01試験では、治験薬の休薬に至った有害事象が5例7件にみられ、その内訳は、GK567群が4例5件〔接触皮膚炎：3件、酒さ及び適用部位乾燥（接触皮膚炎1件と同一被験者）：各1件〕、プラセボ群が1例2件〔適用部位不快感：2件（同一被験者）〕であった。重症度は、GK567群の接触皮膚炎の1件が中等度で、それ以外は軽度であった。GK567群の接触皮膚炎（2件）及び適用部位乾燥、プラセボ群の適用部位不快感（2件）が、治験薬と関連ありと判定されたが、すべて回復した（表 2.7.4-9）。

外国試験では、GK567群で休薬に至った有害事象は、皮膚刺激、インフルエンザ及びサンバーンが各1件みられたが、すべて回復した。

表 2.7.4-9 治験薬の休薬に至った有害事象 (M122101-01試験)

投与群	被験者識別コード (人種)	性別	年齢 (歳)	有害事象 <sup>a</sup>	発現日 <sup>b</sup>	持続 期間 <sup>c</sup>	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
GK567	██████ (アジア人)	女性	41	接触皮膚炎	58	13	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
	██████ (アジア人)	男性	41	酒さ	42	44	関連なし	軽度	非重篤	休薬	回復
	██████ (アジア人)	女性	41	適用部位乾燥	48	20	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
	██████ (アジア人)			接触皮膚炎	57	11	関連なし	軽度	非重篤	休薬	回復
	██████ (アジア人)	女性	31	接触皮膚炎	5	10	関連あり	中等度	非重篤	休薬	回復
プラセボ	██████ (アジア人)	女性	51	適用部位 不快感	1	21	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				適用部位 不快感	49	6	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復

a : MedDRA/J Ver.21.1 (PT)

b : 発現日は、投与開始日を1日目として起算 (日目)

c : 持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出 (日)

表2.7.6.3-20から引用

## (3) 治験薬の減量に至った有害事象

M122101-01試験及び外国試験では、治験薬の減量に至った有害事象はみられなかった (5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1.3.2)。

## (4) 末梢神経障害／過敏症／蕁麻疹／血管浮腫

M122101-01試験では、末梢神経障害及び蕁麻疹に該当する有害事象はみられなかった。

過敏症に該当する有害事象は、GK567群が7例9件 [接触皮膚炎：6例7件、眼瞼浮腫 (接触皮膚炎と同一被験者) 及び適用部位湿疹：各1例1件]、プラセボ群が4例4件 (接触皮膚炎：3例3件、薬疹：1例1件) であった。重症度は、GK567群の接触皮膚炎 (1例2件)、プラセボ群の接触皮膚炎 (2例2件) 及び薬疹 (1例1件) が中等度で、それ以外は軽度であった。GK567群の接触皮膚炎 (2例3件)、プラセボ群の接触皮膚炎 (1例1件) が治験薬と関連ありと判定され、すべて回復した。血管浮腫に該当する有害事象は、GK567群で軽度の眼瞼浮腫 (過敏症に該当する眼瞼浮腫と同一事象) が1例1件発現したが、治験薬と関連なしと判定され、回復した (表 2.7.4-18、5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1.3.4.2)。

外国試験では、神経痛が1件 (464試験)、過敏症 (allerg react local又はallerg react) が12件 (464試験)、蕁麻疹が4件 (464試験：3件、2531試験GK567群：1件) 眼瞼浮腫が1件 (450試験) にみられた (表 2.7.4-16)。

## 2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

## (1) M122101-01試験

SOC別、PT別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-19に示した。

SOC別の有害事象では、「皮膚および皮下組織障害」がGK567群で20.0% (13/65例)、プラセボ群で12.3% (8/65例)、「感染症および寄生虫症」がGK567群で16.9% (11/65例)、プラセ

ボ群で10.8% (7/65例) に発現した。SOC別の治験薬と関連ありの有害事象では、「皮膚および皮下組織障害」がGK567群で7.7% (5/65例)、プラセボ群で4.6% (3/65例) と最も多かった。

PT別の有害事象では、両群とも接触皮膚炎が多く [GK567群：9.2% (6/65例)、プラセボ群：4.6% (3/65例)]、次いで、GK567群では、上咽頭炎 [4.6% (3/65例)]、副鼻腔炎 [3.1% (2/65例)] であった。PT別の治験薬と関連ありの有害事象は、GK567群では接触皮膚炎 [3.1% (2/65例)]、プラセボ群では酒さ [3.1% (2/65例)] が多かった。

## (2) 外国試験

外国試験では、SOC別の有害事象は検討しなかった。

PT別の有害事象（治験薬との因果関係の有無を問わず20件以上）では、頭痛（130件）が最も多く、次いで、インフルエンザ（48件）、月経困難症（28件）、皮膚刺激（skin irritation又はirritation skin）（27件）及び状態悪化（酒さの悪化）（22件）であった。PT別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象では、皮膚刺激（skin irritation又はirritation skin）が27件と最も多く、次いで、状態悪化（酒さの悪化）が14件、紅斑（redness又はerythema）が4件であった（表 2.7.4-16）。

### 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象は、2.7.4.2.1.3 及び2.7.4.2.1.4 に記載した。

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

#### (1) M122101-01試験

表 2.7.4-10に示す臨床検査項目を測定した。

表 2.7.4-10 臨床検査項目（M122101-01試験）

検査項目	内容
血液学的検査	WBC、RBC、Hb、Ht、Plt
血液生化学的検査	T-Bil、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GT、CK、UN、CREA、UA、ALB、TP、Na、K、Cl

5.3.5.1-1 表9-3から改変

#### 1) 試験期間を通しての臨床検査値の推移

試験期間を通して、各臨床検査値（平均）は、両群ともすべて基準値範囲内の変動であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.3.1.1、Table 14.3.3.1.2）。

#### 2) 臨床検査値の異常変動

いずれの被験者も、ベースラインと投与12週後で臨床検査値は変動しなかった（5.3.5.1-1 Figure 14.3.3.2.1、Figure 14.3.3.2.2）。

重篤な有害事象と判断された臨床検査値の異常、及び臨床検査値の異常変動により治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査の有害事象として、プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝機能検査値上昇が各1例1件みられたが、いずれも重症度は軽度、治験薬と関連なしと判定され、回復又は軽快した（5.3.5.1-1 Listing 16.2.10）。

## (2) 外国試験

18031試験、450試験及び451試験で測定した臨床検査項目を表 2.7.4-20に示した。

18031試験では、臨床検査の異常値がいくつかみられたが、治験責任医師により、いずれも臨床的な問題はなしと判断された (2.7.6.2.2.4 (4))。

450試験では、ヘマトクリット及び赤血球は統計学的に有意に減少したが、GK567の塗布に起因する持続的な臨床検査値の異常はみられなかった (2.7.6.4.2.4 (4))。

451試験では、GK567の塗布に起因する持続的な臨床検査値の異常はみられなかった (2.7.6.5.2.4 (4))。

### 2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

M122101-01試験及び外国試験(18031試験を除く)では、バイタルサイン及び心電図は測定しなかった。18031試験では、臨床的に意味のあるバイタルサインの変動はみられなかった。

### 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

#### 2.7.4.5.1 内因性要因

M122101-01試験で、性別、年齢別で有害事象を分析した。

##### (1) 性別 (表 2.7.4-21)

性別の有害事象の発現割合は、GK567群では、男性が36.4% (4/11例)、女性が40.7% (22/54例)、プラセボ群では、それぞれ33.3% (4/12例)、28.3% (15/53例)であり、両群とも同程度であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、GK567群では、男性が0%、女性が11.1% (6/54例)、プラセボ群では、男性が8.3% (1/12例)、女性が5.7% (3/53例)であった。

GK567群の女性で発現した治験薬と関連ありの有害事象は、接触皮膚炎が2例、適用部位乾燥、そう痒症、皮膚のつっぱり感及び皮脂欠乏症が各1例であった。プラセボ群の男性で発現した治験薬と関連ありの有害事象は、酒さが1例、女性では、適用部位不快感、接触皮膚炎及び酒さが各1例であった。

外国試験では、性別の有害事象は検討しなかった。

##### (2) 年齢 (表 2.7.4-22)

年齢別の有害事象の発現割合は、GK567群では、18歳以上65歳未満が40.3% (25/62例)、65歳以上が33.3% (1/3例)、プラセボ群では、それぞれ29.6% (16/54例)、27.3% (3/11例)であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、18歳以上65歳未満が、GK567群では9.7% (6/62例)、プラセボ群では7.4% (4/54例)であり、65歳以上はいずれの群も0%であった。65歳以上の例数が少なかったため、年齢別で有害事象の発現割合を比較できなかった。

GK567群の18歳以上65歳未満で発現した治験薬と関連ありの有害事象は、接触皮膚炎が2例、適用部位乾燥、そう痒症、皮膚のつっぱり感及び皮脂欠乏症が各1例であった。プラセボ群の18歳以上65歳未満で発現した治験薬と関連ありの有害事象は、酒さが2例、適用部位不快感及び接触皮膚炎が各1例であった。

外国試験では、年齢別の有害事象は検討しなかった。

#### 2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因に関する試験又は解析は実施しなかった。

#### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用に関する試験は実施しなかった。

ロゼックスゲル0.75%と薬物相互作用が懸念される併用注意薬剤を表 2.7.4-23に示した。

M122101-01試験では、ロゼックスゲル0.75%の添付文書に準じて、クマリン系抗凝血剤（ワルファリン等）、リチウム、シクロスポリン、フェノバルビタールを併用禁止薬剤に規定した。これらの薬剤が治療期間中に併用された被験者はいなかった。

メトロニダゾール外用剤を対象とした第31回定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：PBRER）（調査単位期間：2020年7月29日～2021年7月28日）では、クマリン系抗凝血剤との薬物相互作用が4例報告されているが、いずれも安全性上の懸念は特定されていない（5.3.6-1 16.3.2.3）。

#### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦や授乳婦を対象とした試験は実施しなかった。

M122101-01試験では、妊婦、授乳婦、妊娠希望の女性患者等に関する除外基準を設定するとともに、妊娠検査を実施して妊娠の可能性がある被験者を除外した。

M122101-01試験では、試験開始後、プラセボ群の2例で妊娠がみられた（2.7.6.3.2.4(4)）。

最新のPBRER（調査単位期間：2020年7月29日～2021年7月28日）では、累積で53例の妊婦への投与例が報告されているが、妊婦への投与による安全性上の懸念は特定されていない（5.3.6-1 5.2.2.3）。

#### 2.7.4.5.5 過量投与

過量投与に関する試験は実施しなかった。臨床試験では、過量投与は認められなかった。

最新のPBRER（調査単位期間：2020年7月29日～2021年7月28日）では、累積で45例の過量投与が報告されているが、過量投与による新たな安全性上の懸念は特定されていない（5.3.6-1 5.2.3.1）。

#### 2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用に関する試験は実施しなかった。臨床試験及び市販後の安全性情報では、薬物乱用は認められなかった（5.3.6-1 5.2.3.1）。

#### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施しなかった。臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を疑わせる有害事象はみられなかった。

#### 2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する試験は実施しなかった。臨床試験では、問題となる自動車運転及び機械操作又は精神機能への影響は認められなかった。

#### 2.7.4.6 市販後データ

本剤が1988年に米国で酒さに対する効能・効果で承認を取得した後、メトロニダゾール外用剤

(本剤、クリーム剤、ローション剤等)は、2021年7月時点で、世界60以上の国又は地域で承認を取得、販売されている。また、国内では「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」の効能・効果で、2014年に承認を取得している。

最新のPBRER（調査単位期間：2020年7月29日～2021年7月28日）及びがん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減に対する国内製造販売後調査結果に基づき記載した。

#### 2.7.4.6.1 PBRER (5.3.6-1)

##### (1) 市販後における曝露状況

本製品は外用剤であり、正確な曝露量の算出は難しいため、市販後の使用患者数は、以下の方法を用いて算出した。

- ・0.75%製剤：患者1名あたり、1回0.5 gを1日2回、3～4カ月間（平均：3.5カ月間）使用と仮定し、105 gと推定
- ・1%製剤：患者1名あたり、1回0.5 gを1日1回、3～4カ月間（平均：3.5カ月間）使用と仮定し、52.5 gと推定

メトロニダゾール外用剤を使用した推定患者数は、販売記録が確認可能な1998年1月から2021年7月までの累積が■■■■■人、2020年8月から2021年7月までの調査単位期間が■■■■■人であった（表 2.7.4-11）。

表 2.7.4-11 市販後にメトロニダゾール外用剤を投与された患者数（剤形別）

用量	剤形			
	ゲル	ローション	クリーム	合計
市販後の累積使用患者数（1998年1月～2021年7月）				
0.75%製剤	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
1%製剤	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
合計	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
単位期間の使用患者数（2020年8月～2021年7月）				
0.75%製剤	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
1%製剤	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
合計	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

NA : Not applicable

5.3.6-1 Table 4及びTable 5から作成

##### (2) データの概要

メトロニダゾール外用剤の累積の有害事象は12,958件であり、この内、調査単位期間に報告された有害事象は659件であった。メトロニダゾール0.75%ゲルで報告された累積の有害事象は5,573件であり、この内、調査単位期間に報告された有害事象は332件であった（5.3.6-1 Appendix 3）。

メトロニダゾール0.75%ゲルのSOC別の有害事象（累積）では、「皮膚および皮下組織障害」が1,954件と最も多く、次いで、「一般・全身障害および投与部位の状態」が1,824件、「傷害、中毒および処置合併症」が744件、「神経系障害」が264件であった（5.3.6-1 Appendix 3）。

メトロニダゾール0.75%ゲルのPT別の有害事象（累積、予測できない重篤な副作用

(Suspected unexpected serious adverse reaction : SUSAR) を除く、100件以上) では、薬効欠如が774件、紅斑が324件、状態悪化が315件、皮膚灼熱感が202件、酒さが199件、皮膚乾燥が177件、そう痒症が148件、企図的製品使用の問題が133件、発疹が107件であった。メトロナダゾール0.75%ゲルのPT別のSUSAR (累積、3件以上) は、紅斑が5件、顔面腫脹及び皮膚灼熱感が各4件、状態悪化、薬物相互作用、末梢性ニューロパチー、アレルギー性皮膚炎、発疹、丘疹性皮疹、酒さ及び蕁麻疹が各3件であったが、いずれも調査単位期間では発現しなかった。(5.3.6-1 Appendix 3)。

調査単位期間中、メトロナダゾール外用剤で安全性上の新たなシグナルは検出されなかった。なお、重要な潜在的リスク (末梢神経障害) 及び重要な特定されたリスク (潰瘍部位からの出血) は、引き続き綿密にモニタリング予定である。

#### 2.7.4.6.2 国内製造販売後調査 (5.3.6-2)

がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減のために、本剤を初めて使用する入院患者又は定期的な来院が可能な外来患者300例を対象に、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的として、国内製造販売後調査 (調査期間：2016年3月～2020年12月) を実施した。

##### (1) 症例の内訳と患者背景

304例が登録され、全症例の調査票を回収した。そのうち、本剤使用開始日を含めて5日以内に登録されていない症例2例と、本剤の有効成分に対し過敏症の既往歴のある1例を除く301例を安全性解析対象症例とした (5.3.6-2 図2.1-1)。

女性が92.0% (277/301例)、男性が8.0% (24/301例) であり、妊婦・授乳婦は登録されなかった。平均年齢 (標準偏差) は63.3 (13.6) 歳であり、15歳以上65歳未満と65歳以上がそれぞれ約50%で、15歳未満の患者は登録されなかった。がん種は乳癌が85.0% (256/301例) と最も多く、がん性皮膚潰瘍の大きさは、10 cm<sup>2</sup>以上50 cm<sup>2</sup>未満が37.2% (112/301例) と最も多かった。がん性皮膚潰瘍部位の臭気の軽減に対する前治療薬 (薬物療法) は、86.4% (260/301例) が無であった (5.3.6-2 表2.2-1)。

##### (2) 本剤の使用状況

1日の推定平均使用量 (標準偏差) は10.0 (14.8) gであり、5 g以上10 g未満が30.6% (92/301例) と最も多かった。平均使用期間 (標準偏差) は132.2 (121.6) 日であり、31日～60日が15.6% (47/301例) と最も多かった。また、181日～360日が17.9% (54/301例) であり、361日以上使用した患者は12.0% (36/301例) であった (5.3.6-2 表2.2-9)。

##### (3) 安全性

副作用の発現割合は3.32% (10/301例) であった。その内訳は、適用部位出血が6例6件、適用部位疼痛が3例3件、適用部位乾燥及び滲出液が各1例1件であり、すべて非重篤であった (5.3.6-2 2.3.1)。なお、適用部位出血の転帰は4例が回復、2例が軽快であり、原疾患の影響等により止血力が低下している中、潰瘍部位からガーゼをはがす際の外的刺激によって引き起こされたと考えられる (5.3.6-2 2.3.7)。

すべての副作用が、投与開始後90日以内に発現しており、副作用を発現した10例中6例が、投与開始14日以内に発現していた (5.3.6-2 表2.3-2)。なお、本剤の有効成分に対して過敏症

の既往歴があるため、安全性解析対象症例から除外した1例で、非重篤な適用部位そう痒感が認められた。本剤の重要な潜在的リスクである末梢神経障害は認められなかった。

本剤の添付文書の使用上の注意に記載されていない副作用は滲出液のみであり、国内製造販売後調査の結果から、本剤の安全性に大きな問題はないと考える。

## 2.7.4.7 付録

表 2.7.4-12 各試験の有害事象及び重篤な有害事象の定義（M122101-01試験及び外国試験）

	有害事象	重篤な有害事象
M122101-01 試験	同意取得以降に被験者に生じたあらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は疾病とし、治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。また、同意取得以前に生じていた既存の疾病又はその兆候が悪化した場合も有害事象とした。なお、同意取得以前から予定されていた医療処置の対象となった事象は有害事象としなかった。	1. 死に至るもの 2. 生命を脅かすもの 3. 入院又は入院期間の延長が必要とされるもの <sup>a</sup> 4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの 5. 先天異常を来すもの 6. その他の医学的に重要な状態 <sup>b</sup>
18031試験	同意取得以降に被験者に生じたあらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は疾病とし、治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。	1. 死に至るもの 2. 生命を脅かすもの 3. 入院又は入院期間の延長が必要とされるもの 4. 永続的若しくは重度な機能障害又は機能不全に陥るもの 5. 先天性異常又は先天性欠損をきたすもの
450試験 451試験	既知、未知にかかわらず、本治験期間中に、治験責任医師が観察又は被験者が報告した異常な臨床反応を有害事象とした。	治験責任医師の経験値に基づき判定した。
2531試験 464試験	治験薬投与の有無にかかわらず、本治験の登録以降に被験者に変化が生じた場合、すべて有害事象とした。	1. 生命を脅かすもの 2. 入院若しくは入院期間の延長が必要とされるもの 3. 高度若しくは永続的な機能障害に陥るもの 4. がん、過量投与、先天性異常をきたすもの 5. 死亡

注：442試験は基準を設定しなかった。

a：同意取得日前から予定されていた入院（手術や精密検査等）は該当しない。同意取得以降でも、何らかの徴候、症状又は疾病を全く伴わない検査入院（人間ドック等）は該当しない。

b：即座に生命を脅かしたり、死や入院に至らなくとも患者を危機にさらしたり、上記1～5のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象

表 2.7.4-13 各試験の有害事象の重症度分類（M122101-01試験及び外国試験）

	M122101-01試験	18031試験	450試験	451試験	2531試験	464試験
軽度 (mild)	一過性で最低限の治療 しか必要とせず日常生 活に支障を来さない程 度のもの	徴候又は症状に対す る認識はあるが、耐え られる程度のもの	治験責任医師の経験 値に基づき判定		徴候又は症状に対 する認識はあるが、 耐えられる程度の もの	
中等度 (moderate)	特定の治療によって症 状が緩和され永続的又 は顕著な障害には陥ら なかったが、日常生活 に支障を来すもの	日常生活に支障を来 す不快感を有するも の			日常生活に支障を 来す不快感を有す るもの	
高度 (severe)	臨床状態に顕著な影響 を与えた、又は集中的 治療を必要とした、若 しくは日常生活を送れ なくなったもの	仕事又は日常生活が できなくなるもの			仕事又は日常生活 ができなくなるも の	

注：442試験は基準を設定しなかった。

表 2.7.4-14 各試験の有害事象の因果関係分類（M122101-01試験及び外国試験）

	M122101-01 試験	18031試験	450試験 451試験	2531試験	464試験
治験薬との因果 関係が否定でき る	関連なし	definitely unrelated	none	definitely unrelated	definitely not
		unlikely	remote	unlikely	remote
治験薬との因果 関係が否定でき ない	関連あり	possible	possible	possible	possible
		probable	probable	probable	probable
		definitely related	definite	definitely related	definite

注：442試験は基準を設定しなかった。

definitely unrelated/none/definitely not：明らかに関連なし

unlikely/remote：おそらく関連なし

possible：関連あるかもしれない

probable：おそらく関連あり

definite/definitely related：明らかに関連あり

表 2.7.4-15 人口統計学的及び他の基準値の特性（M122101-01試験及び外国試験）（安全性解析対象集団）

M122101-01試験				442試験	18031試験	450試験		451試験		2531試験		464試験	
群 (被験者数)		GK567 (65)	プラセボ (65)	GK567 →メトロナ ゾール溶液 (5)	メトロナ ゾール溶液 →GK567 (5)	ローション先行 又はGK567先行 (8)	GK567側 (40)	プラセボ側 (40)	GK567側 (60)	プラセボ側 (60)	GK567 (53)	ク リ ー ム (47)	GK567 (51) ※1年目
性別	男性	11	12	5		4	16		29		16	14	18
	女性	54	53	5		4	24		31		37	33	33
年齢 <sup>a</sup> (歳)		45.9	49.8	51		49.5	48.7		50.5		48	47	48.6
人種	白人	－	－	9		8	40		58		53	47	50
	黒人	－	－	－		0	－		－		－	－	－
	プエル トリコ	－	－	－		－	－		2		－	－	－
	ヒスパ ニック	－	－	1		0	－		－		－	－	－
	東洋人	－	－	－		－	－		－		－	－	1
	アジア 人	65	65	－		0	－		－		－	－	－
	その他	－	－	－		0	－		－		－	－	－
身長 <sup>a</sup> (cm)		－	－	169		171.5	－		－		－	－	－
体重 <sup>a</sup> (kg)		－	－	77.9		84.6	－		－		－	－	－
IGA (%)	3	86.2	89.2	－		－	2.4 <sup>b</sup>	2.4 <sup>b</sup>	2.4 <sup>b</sup>	2.4 <sup>b</sup>	－	－	－
	4	13.8	10.8	－		－					－	－	－
紅斑重症度 (%)	2	21.5	21.5	－		－							
	3	53.8	67.7	－		－	2.5 <sup>c</sup>	2.5 <sup>c</sup>	2.3 <sup>c</sup>	2.3 <sup>c</sup>	2.17 <sup>c</sup>	2.17 <sup>c</sup>	2.2 <sup>c</sup>
	4	24.6	10.8	－		－							
炎症性皮疹数 <sup>a</sup> (個)		23.5	23.9	－		－	15.2	15.6	9.3	9.9	13.4	15.1	19.3
丘疹数 <sup>a</sup> (個)		20.6	21.6	－		－	11.7	12.1	3.4	3.6	9.5	10.6	－
膿疱数 <sup>a</sup> (個)		3.0	2.3	－		－	3.5	3.6	6.0	6.3	3.9	4.6	－
酒さの発症年齢 <sup>a</sup> (歳)		41.63	46.04	－		－	－		－		－	－	－
罹病期間 <sup>a</sup> (年)		4.85	4.52	－		－	9		10.9		－	－	－

–：該当なし又は算出せず、a：平均値、b：治験責任医師の総合評価の平均値、c：紅斑重症度スコアの平均値

表2.7.6.3-2、表2.7.6.3-3、5.3.5.1-1 Listing16.2.4、2.7.6.1.2.1、2.7.6.1.2.2、表2.7.6.2-2、2.7.6.4.2.2、表2.7.6.4-4、2.7.6.5.2.2、表2.7.6.5-4、表2.7.6.6-2、表2.7.6.6-3、表2.7.6.6-6、表2.7.6.6-7、5.3.5.1-4 Table 8.3.1、2.7.6.7.2.2、5.3.5.1-2 Table 8.1及びTable 9.1から一部改変

表 2.7.4-16 因果関係別、重症度別有害事象の概要（外国試験）（安全性解析対象集団）

試験名	投与群	発現割合	治験薬との因果関係が否定できる有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
18031試験	GK567	50.0% (4/8例)	<u>皮膚関連（0件）</u> <u>皮膚関連以外（6件、すべて軽度）</u> 1件：腹痛（abdominal pain）、損傷（accidental injury）、頭痛、消化不良、悪心、しゃっくり	<u>皮膚関連（2件、すべて軽度）</u> 1件：副作用、発疹 <u>皮膚関連以外（0件）</u>
	ローション	37.5% (3/8例)	<u>皮膚関連（0件）</u> <u>皮膚関連以外（0件）</u>	<u>皮膚関連（23件）</u> 皮膚刺激（skin irritation）[中等度：1件、軽度：22件] <u>皮膚関連以外（0件）</u>
450試験	GK567側／ プラセボ側	－	<u>局所（5件）</u> 3件：膿疱性皮疹（プラセボ側：2件、両側：1件） 1件：乾燥症（プラセボ側）、眼瞼浮腫 <u>全身性（0件）</u>	<u>局所（3件、すべて軽度）</u> 2件：紅斑（redness）（両側） 1件：流涙増加（GK567側） <u>全身性（0件）</u>
451試験	GK567側／ プラセボ側	－	<u>局所（4件）</u> 1件：易刺激性（プラセボ側）、乾燥症（両側）、口内乾燥、口唇のひび割れ <u>全身性（5件）</u> 3件：下痢 1件：腹部不快感、頭痛	<u>局所（4件、すべて軽度）</u> 2件：乾燥症（両側） 1件：灼熱感（両側）、易刺激性（GK567側） <u>全身性（0件）</u>
2531試験	GK567	37.7% (20/53例)	<u>皮膚関連（9件）</u> 2件：皮膚感染 [中等度]、脂漏 [中等度：1件、軽度：1件]、状態悪化（酒さの悪化）[中等度：1件、軽度：1件] 1件：乾癬、蕁麻疹 [中等度]、サンバーン [軽度] <u>皮膚関連以外（19件）</u> 4件：インフルエンザ [高度：1件、中等度：2件、軽度：1件] 2件：鼻炎 [軽度] 1件：浮動性めまい [高度]、膿瘍、感染、滑液包炎、筋肉痛、気管支炎、咽頭炎 [中等度]、損傷（injury accid）、胃炎、胃腸炎、骨粗鬆症、筋緊張亢進、結膜炎 [軽度]	<u>皮膚関連（5件）</u> 3件：状態悪化（酒さの悪化）[中等度] 2件：皮膚刺激（irritation skin）[中等度：1件、軽度：1件] <u>皮膚関連以外（0件）</u>
	クリーム	36.2% (17/47例)	<u>皮膚関連（5件）</u> 2件：状態悪化（酒さの悪化）[中等度：1件、軽度：1件] 1件：ざ瘡、皮膚感染、脂漏 [軽度] <u>皮膚関連以外（17件）</u> 4件：インフルエンザ [中等度：1件、軽度：3件] 3件：外科および内科処置 [高度：1件、中等度：1件、軽度：1件]	<u>皮膚関連（3件）</u> 1件：皮膚刺激（irritation skin）[中等度]、皮膚乾燥、状態悪化（酒さの悪化）[軽度] <u>皮膚関連以外（0件）</u>

試験名	投与群	発現割合	治験薬との因果関係が否定できる有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
2531試験（続き）	クリーム（続き）		2件：咽頭炎 [軽度] 1件：死亡 [高度]、高血圧、消化不良 [中等度]、頭痛、感染、歯の障害、鼻炎、副鼻腔炎 [軽度]	
464試験	GK567	88.2% (45/51例)	<u>皮膚関連（22件）</u> 4件：皮膚感染 [高度：1件、中等度：3件]、状態悪化（酒さの悪化） [中等度] 3件：蕁麻疹 [中等度：2件、軽度：1件] 2件：皮膚癌 [高度]、脂漏 [高度：1件、軽度：1件]、単純ヘルペス [中等度] 1件：過敏症（allerg react local）、皮膚擦過傷、光線過敏性反応、水疱性皮膚炎、皮膚乾燥 [中等度] <u>皮膚関連以外（320件）</u> 127件：頭痛 [高度：19件、中等度：99件、軽度：9件] 40件：インフルエンザ [高度：6件、中等度：30件、軽度：4件] 28件：月経困難症 [高度：6件、中等度：16件、軽度：1件、不明：5件] 11件：過敏症（allerg react） [高度：1件、中等度：10件] 10件：疼痛 [高度：5件、中等度：5件]、消化不良 [高度：1件、中等度：7件、軽度：2件] 9件：気管支炎 [高度：6件、中等度：2件、軽度：1件]、背部痛 [高度：2件、中等度：7件] 7件：不眠症 [中等度] 6件：副鼻腔炎 [高度：1件、中等度：5件]、結膜炎 [中等度] 5件：悪心 [高度：2件、中等度：3件]、鼻炎 [中等度]、咳嗽 [中等度：4件、軽度：1件] 4件：関節炎 [高度：2件、中等度：2件]、筋肉痛 [高度：2件、中等度：2件] 3件：胸痛 [高度]、損傷（injury accid） [高度：1件、中等度：2件]、大腸炎 [高度：1件、中等度：2件]、膀胱炎 [高度：1件、中等度：1件、軽度：1件]、歯の障害 [中等度：2件、軽度：1件] 2件：肺炎、咽頭炎 [高度]、外科および内科処置 [高度：1件、中等度：1件]、関節痛 [中等度] 1件：胃炎、喘息 [高度]、腹痛（pain abdo）、高血圧、下痢、歯肉炎、高コレステロール血症、骨粗鬆症、神経痛、ドライアイ、眼の障害 [中等度]	<u>皮膚関連（14件）</u> 10件：状態悪化（酒さの悪化） [高度：4件、中等度：6件] 2件：紅斑（erythema） [中等度] 1件：皮膚不快感 [中等度]、皮膚刺激（irritation skin） [中等度] <u>皮膚関連以外（0件）</u>

注1) 有害事象名は、MedDRA/J（Ver.21.1）（PT）を参照してCOSTARTの事象名を翻訳した。

2.7.6.2.2.4(2)、2.7.6.4.2.4(3)、2.7.6.5.2.4(3)、表2.7.6.6-11、表 2.7.6.6-12及び表 2.7.6.7-37から作成

表 2.7.4-17 重症度別有害事象（M122101-01試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567	Placebo	GK567	Placebo
		(N=65) n (%)	(N=65) n (%)	(N=65) n (%)	(N=65) n (%)
Overall	Mild	24 (36.9)	14 (21.5)	4 (6.2)	2 (3.1)
	Moderate	2 (3.1)	5 (7.7)	2 (3.1)	2 (3.1)
	Severe	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
リンパ節症	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
眼障害	Mild	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
霰粒腫	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
眼瞼浮腫	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
胃腸障害	Mild	1 (1.5)	3 (4.6)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
齦菌	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
下痢	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
痔核	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

System Organ Class Preferred Term		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567	Placebo	GK567	Placebo
		(N=65) n (%)	(N=65) n (%)	(N=65) n (%)	(N=65) n (%)
胃腸障害 (Cont.)					
悪心	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	3 (4.6)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
適用部位そう痒感	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
適用部位乾燥	Mild	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
適用部位湿疹	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
適用部位不快感	Mild	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	Mild	11 (16.9)	7 (10.8)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
放線菌症	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
口角口唇炎	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
気管支炎	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567	Placebo	GK567	Placebo
System Organ Class		(N=65)	(N=65)	(N=65)	(N=65)
Preferred Term		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
結膜炎	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
せつ	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
単純ヘルペス	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
上咽頭炎	Mild	3 (4.6)	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
外耳炎	Mild	0	2 (3.1)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
歯周炎	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
咽頭炎	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
副鼻腔炎	Mild	2 (3.1)	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
皮膚カンジダ	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
口腔ヘルペス	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

System Organ Class Preferred Term		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567	Placebo	GK567	Placebo
		(N=65) n (%)	(N=65) n (%)	(N=65) n (%)	(N=65) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
毛嚢虫症	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Mild	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
肋骨骨折	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
靱帯損傷	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
臨床検査	Mild	0	2 (3.1)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
代謝および栄養障害	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
高尿酸血症	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Mild	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567	Placebo	GK567	Placebo
System Organ Class		(N=65)	(N=65)	(N=65)	(N=65)
Preferred Term		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)					
関節痛	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
筋肉痛	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
神経系障害	Mild	1 (1.5)	2 (3.1)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
頭痛	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
片頭痛	Mild	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	Mild	0	0	0	0
	Moderate	0	1 (1.5)	0	0
	Severe	0	0	0	0
妊娠時出血	Mild	0	0	0	0
	Moderate	0	1 (1.5)	0	0
	Severe	0	0	0	0
精神障害	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
不安	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567	Placebo	GK567	Placebo
System Organ Class		(N=65)	(N=65)	(N=65)	(N=65)
Preferred Term		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)					
上気道の炎症	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Mild	11 (16.9)	4 (6.2)	3 (4.6)	1 (1.5)
	Moderate	2 (3.1)	4 (6.2)	2 (3.1)	2 (3.1)
	Severe	0	0	0	0
ざ瘡	Mild	1 (1.5)	2 (3.1)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
接触皮膚炎	Mild	5 (7.7)	1 (1.5)	1 (1.5)	0
	Moderate	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
	Severe	0	0	0	0
薬疹	Mild	0	0	0	0
	Moderate	0	1 (1.5)	0	0
	Severe	0	0	0	0
汗疹	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
そう痒症	Mild	0	0	0	0
	Moderate	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
	Severe	0	0	0	0
酒さ	Mild	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (1.5)
	Moderate	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
	Severe	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
日光皮膚炎	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

System Organ Class Preferred Term		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567	Placebo	GK567	Placebo
		(N=65)	(N=65)	(N=65)	(N=65)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)					
皮膚のつっぱり感	Mild	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
皮脂欠乏症	Mild	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

表2.7.6.3-17から引用

表 2.7.4-18 重要な有害事象が認められた被験者の有害事象一覧（M122101-01試験）（安全性解析対象集団）

Treatment Group	Sex		Onset Day [a]	Outcome [c]	Severity	Action Taken with
Subject ID	Age (years)	Preferred Term	Duration (days) [b]	Relation	Serious	Study Drug [d]
GK567 [REDACTED]	F 4 [REDACTED]	気管支炎	35	1	MILD	5
			36	NOT RELATED	N	
		接触皮膚炎	58	1	MILD	2
			13	RELATED	N	
GK567 [REDACTED]	M 4 [REDACTED]	酒さ	42	1	MILD	2
			44	NOT RELATED	N	
GK567 [REDACTED]	M 8 [REDACTED]	筋肉痛	-3	1	MILD	5
			7	NOT RELATED	N	
		接触皮膚炎	35	1	MILD	5
			52	NOT RELATED	N	
		日光皮膚炎	52	1	MILD	5
			35	NOT RELATED	N	
GK567 [REDACTED]	F 4 [REDACTED]	適用部位乾燥	48	1	MILD	2
			20	RELATED	N	
		接触皮膚炎	57	1	MILD	2
			11	NOT RELATED	N	

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

[a] Date of onset - date of first dose + 1.

[b] End date - start date + 1. Duration is derived when outcome is 1, 4 or 5.

[c] Outcome : 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 9 = Unknown.

[d] Action Taken with Study Drug : 1 = Drug Withdrawn, 2 = Drug Interrupted, 3 = Dose Reduced, 5 = Dose Not Changed, 6 = Not Applicable, 9 = Unknown.

Treatment Group	Sex		Onset Day [a]	Outcome [c]	Severity	Action Taken with
Subject ID	Age (years)	Preferred Term	Duration (days) [b]	Relation	Serious	Study Drug [d]
GK567	F	皮膚カンジダ	20	1	MILD	5
■	4 ■		11	NOT RELATED	N	
		毛嚢虫症	58	1	MILD	5
			22	NOT RELATED	N	
		接触皮膚炎	66	1	MILD	5
			17	NOT RELATED	N	
GK567	F	口腔咽頭痛	-7	1	MILD	6
■	5 ■		8	NOT RELATED	N	
		眼瞼浮腫	5	1	MILD	5
			25	NOT RELATED	N	
		接触皮膚炎	54	1	MILD	5
			6	NOT RELATED	N	
GK567	F	適用部位湿疹	83	1	MILD	5
■	4 ■		10	NOT RELATED	N	
GK567	F	接触皮膚炎	5	1	MODERATE	2
■	3 ■		10	RELATED	N	

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

[a] Date of onset - date of first dose + 1.

[b] End date - start date + 1. Duration is derived when outcome is 1, 4 or 5.

[c] Outcome : 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 9 = Unknown.

[d] Action Taken with Study Drug : 1 = Drug Withdrawn, 2 = Drug Interrupted, 3 = Dose Reduced, 5 = Dose Not Changed, 6 = Not Applicable, 9 = Unknown.

Treatment Group	Sex		Onset Day [a]	Outcome [c]	Severity	Action Taken with
Subject ID	Age (years)	Preferred Term	Duration (days) [b]	Relation	Serious	Study Drug [d]
GK567	F	接触皮膚炎	17	1	MODERATE	1
■	3 ■		46	RELATED	N	
Placebo	F	接触皮膚炎	3	1	MODERATE	1
■	4 ■		27	RELATED	N	
Placebo	F	適用部位不快感	1	1	MILD	2
■	5 ■		21	RELATED	N	
		口角口唇炎	14	1	MILD	6
			8	NOT RELATED	N	
		適用部位不快感	49	1	MILD	2
			6	RELATED	N	
		肝機能検査値上昇	54	2	MILD	5
				NOT RELATED	N	
Placebo	M	悪心	35	1	MILD	5
■	6 ■		23	NOT RELATED	N	
		接触皮膚炎	42	1	MILD	5
			98	NOT RELATED	N	

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

[a] Date of onset - date of first dose + 1.

[b] End date - start date + 1. Duration is derived when outcome is 1, 4 or 5.

[c] Outcome : 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 9 = Unknown.

[d] Action Taken with Study Drug : 1 = Drug Withdrawn, 2 = Drug Interrupted, 3 = Dose Reduced, 5 = Dose Not Changed, 6 = Not Applicable, 9 = Unknown.

Treatment Group	Sex		Onset Day [a]	Outcome [c]	Severity	Action Taken with
Subject ID	Age (years)	Preferred Term	Duration (days) [b]	Relation	Serious	Study Drug [d]
Placebo	F	肋骨骨折	74	3	MILD	5
██████████	4 █████			NOT RELATED	N	
		薬疹	81	1	MODERATE	5
			12	NOT RELATED	N	
Placebo	F	接触皮膚炎	64	1	MODERATE	5
██████████	4 █████		22	NOT RELATED	N	

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

[a] Date of onset - date of first dose + 1.

[b] End date - start date + 1. Duration is derived when outcome is 1, 4 or 5.

[c] Outcome : 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovered/Resolved with Sequelae, 5 = Fatal, 9 = Unknown.

[d] Action Taken with Study Drug : 1 = Drug Withdrawn, 2 = Drug Interrupted, 3 = Dose Reduced, 5 = Dose Not Changed, 6 = Not Applicable, 9 = Unknown.

5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1.3.2から引用

表 2.7.4-19 SOC別、PT別有害事象（M122101-01試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Overall	26 (40.0)	19 (29.2)	6 (9.2)	4 (6.2)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.5)	0	0
リンパ節症	0	1 (1.5)	0	0
眼障害	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
霰粒腫	0	1 (1.5)	0	0
眼瞼浮腫	1 (1.5)	0	0	0
胃腸障害	1 (1.5)	3 (4.6)	0	0
齲蝕	0	1 (1.5)	0	0
下痢	1 (1.5)	0	0	0
痔核	0	1 (1.5)	0	0
悪心	0	1 (1.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.6)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
適用部位そう痒感	1 (1.5)	0	0	0
適用部位乾燥	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
適用部位湿疹	1 (1.5)	0	0	0
適用部位不快感	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	11 (16.9)	7 (10.8)	0	0
放線菌症	0	1 (1.5)	0	0
口角口唇炎	0	1 (1.5)	0	0
気管支炎	1 (1.5)	0	0	0
結膜炎	1 (1.5)	0	0	0
せつ	1 (1.5)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (1.5)	0	0	0
上咽頭炎	3 (4.6)	1 (1.5)	0	0
外耳炎	0	2 (3.1)	0	0
歯周炎	0	1 (1.5)	0	0
咽頭炎	1 (1.5)	0	0	0
副鼻腔炎	2 (3.1)	1 (1.5)	0	0
皮膚カンジダ	1 (1.5)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.5)	0	0	0
毛嚢虫症	1 (1.5)	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
肋骨骨折	0	1 (1.5)	0	0
靱帯損傷	1 (1.5)	0	0	0
臨床検査	0	2 (3.1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.5)	0	0
肝機能検査値上昇	0	1 (1.5)	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.5)	0	0	0
高尿酸血症	1 (1.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
関節痛	1 (1.5)	0	0	0
筋肉痛	0	1 (1.5)	0	0
神経系障害	1 (1.5)	2 (3.1)	0	0
頭痛	0	1 (1.5)	0	0
片頭痛	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (1.5)	0	0
妊娠時出血	0	1 (1.5)	0	0
精神障害	1 (1.5)	0	0	0
不安	1 (1.5)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	0	0	0
上気道の炎症	1 (1.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	13 (20.0)	8 (12.3)	5 (7.7)	3 (4.6)
ざ瘡	1 (1.5)	2 (3.1)	0	0
接触皮膚炎	6 (9.2)	3 (4.6)	2 (3.1)	1 (1.5)
蕁麻疹	0	1 (1.5)	0	0
汗疹	1 (1.5)	0	0	0
そう痒症	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
酒さ	1 (1.5)	2 (3.1)	0	2 (3.1)
脂漏性皮膚炎	1 (1.5)	0	0	0
日光皮膚炎	1 (1.5)	0	0	0
皮膚のつっぱり感	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
皮脂欠乏症	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1.3.1.2から引用

表 2.7.4-20 臨床検査項目（18031試験／450試験／451試験）

検査項目	18031 試験	450 試験／451 試験
血液学的検査	WBC count with differential、RBC count、Hb、Ht、Plt count	WBC count、RBC count、Hb、Ht、好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球、好中球桿状核球（各比率）、Plt estimate
血液生化学的検査	Glu、Na、K、Cl、BUN、CREA、UA、P、Ca、Chol、TG、TP、ALB、グロブリン、ALP、AST、ALT、T-Bil、D-Bil	UN、SGOT、SGPT <sup>a</sup> 、T-Bil、ALP、CREA
尿検査	pH、比重、ケトン体、TP、Glu、Bil、尿潜血、leukocytes、WBC count、RBC count、顕微鏡検査	pH、比重、ALB、Glu、アセトン、WBC、RBC count、尿沈渣（円柱）
ウイルス検査	HBs 抗原、HCV、HIV 抗体	—

a：451試験のみで実施

5.3.3.2-2 9.5.1.2.2、5.3.5.1-2 III.B.5.g 3.b)、5.3.5.1-3 III.B.5.g 3.b)から作成

表 2.7.4-21 性別有害事象（M122101-01試験）（安全性解析対象集団）

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567	Placebo	GK567	Placebo
		(N=65)	(N=65)	(N=65)	(N=65)
System Organ Class	Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects in Each Category					
	Male	11	12	11	12
	Female	54	53	54	53
Overall					
	Male	4 (36.4)	4 (33.3)	0	1 (8.3)
	Female	22 (40.7)	15 (28.3)	6 (11.1)	3 (5.7)
血液およびリンパ系障害					
	Male	0	0	0	0
	Female	0	1 (1.9)	0	0
リンパ節症					
	Male	0	0	0	0
	Female	0	1 (1.9)	0	0
眼障害					
	Male	0	0	0	0
	Female	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
霰粒腫					
	Male	0	0	0	0
	Female	0	1 (1.9)	0	0
眼瞼浮腫					
	Male	0	0	0	0
	Female	1 (1.9)	0	0	0
胃腸障害					
	Male	0	1 (8.3)	0	0
	Female	1 (1.9)	2 (3.8)	0	0
齦歯					
	Male	0	0	0	0
	Female	0	1 (1.9)	0	0
下痢					
	Male	0	0	0	0
	Female	1 (1.9)	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
System Organ Class	Preferred Term	Sex	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害 (Cont.)					
	痔核				
		Male	0	0	0
		Female	0	1 (1.9)	0
	悪心				
		Male	0	1 (8.3)	0
		Female	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態					
		Male	0	0	0
		Female	3 (5.6)	1 (1.9)	1 (1.9)
	適用部位そう痒感				
		Male	0	0	0
		Female	1 (1.9)	0	0
	適用部位乾燥				
		Male	0	0	0
		Female	1 (1.9)	0	1 (1.9)
	適用部位湿疹				
		Male	0	0	0
		Female	1 (1.9)	0	0
	適用部位不快感				
		Male	0	0	0
		Female	0	1 (1.9)	1 (1.9)
感染症および寄生虫症					
		Male	2 (18.2)	1 (8.3)	0
		Female	9 (16.7)	6 (11.3)	0
	放線菌症				
		Male	0	0	0
		Female	0	1 (1.9)	0
	口角口唇炎				
		Male	0	0	0
		Female	0	1 (1.9)	0

Percentages are based on number of subjects in each category.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment		
System Organ Class	Preferred Term	Sex	GK567 (N=65) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	GK567 (N=65) n (%)	Placebo (N=65) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)						
気管支炎						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	0	0	0
結膜炎						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	0	0	0
せつ						
		Male	1 (9.1)	0	0	0
		Female	0	0	0	0
単純ヘルペス						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	0	0	0
上咽頭炎						
		Male	0	1 (8.3)	0	0
		Female	3 (5.6)	0	0	0
外耳炎						
		Male	0	0	0	0
		Female	0	2 (3.8)	0	0
歯周炎						
		Male	0	0	0	0
		Female	0	1 (1.9)	0	0
咽頭炎						
		Male	1 (9.1)	0	0	0
		Female	0	0	0	0
副鼻腔炎						
		Male	0	0	0	0
		Female	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0
皮膚カンジダ						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment		
System Organ Class	Preferred Term	Sex	GK567 (N=65) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	GK567 (N=65) n (%)	Placebo (N=65) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)						
口腔ヘルペス						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	0	0	0
毛嚢虫症						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
肋骨骨折						
		Male	0	0	0	0
		Female	0	1 (1.9)	0	0
靱帯損傷						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	0	0	0
臨床検査						
		Male	0	1 (8.3)	0	0
		Female	0	1 (1.9)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加						
		Male	0	1 (8.3)	0	0
		Female	0	0	0	0
肝機能検査値上昇						
		Male	0	0	0	0
		Female	0	1 (1.9)	0	0
代謝および栄養障害						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	0	0	0
高尿酸血症						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment		
System Organ Class	Preferred Term	Sex	GK567 (N=65) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	GK567 (N=65) n (%)	Placebo (N=65) n (%)
筋骨格系および結合組織障害						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
関節痛						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	0	0	0
筋肉痛						
		Male	0	0	0	0
		Female	0	1 (1.9)	0	0
神経系障害						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	2 (3.8)	0	0
頭痛						
		Male	0	0	0	0
		Female	0	1 (1.9)	0	0
片頭痛						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態						
		Male	0	0	0	0
		Female	0	1 (1.9)	0	0
妊娠時出血						
		Male	0	0	0	0
		Female	0	1 (1.9)	0	0
精神障害						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	0	0	0
不安						
		Male	0	0	0	0
		Female	1 (1.9)	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

System Organ Class Preferred Term	Sex	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Male	0	0	0	0
	Female	1 (1.9)	0	0	0
上気道の炎症	Male	0	0	0	0
	Female	1 (1.9)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Male	4 (36.4)	2 (16.7)	0	1 (8.3)
	Female	9 (16.7)	6 (11.3)	5 (9.3)	2 (3.8)
ざ瘡	Male	1 (9.1)	0	0	0
	Female	0	2 (3.8)	0	0
接触皮膚炎	Male	1 (9.1)	1 (8.3)	0	0
	Female	5 (9.3)	2 (3.8)	2 (3.7)	1 (1.9)
薬疹	Male	0	0	0	0
	Female	0	1 (1.9)	0	0
汗疹	Male	0	0	0	0
	Female	1 (1.9)	0	0	0
そう痒症	Male	0	0	0	0
	Female	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
酒さ	Male	1 (9.1)	1 (8.3)	0	1 (8.3)
	Female	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
脂漏性皮膚炎	Male	1 (9.1)	0	0	0
	Female	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
System Organ Class		GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
Preferred Term	Sex	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)					
日光皮膚炎	Male	1 (9.1)	0	0	0
	Female	0	0	0	0
皮膚のつっぱり感	Male	0	0	0	0
	Female	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
皮脂欠乏症	Male	0	0	0	0
	Female	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0

Percentages are based on number of subjects in each category.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.1.2から引用

表 2.7.4-22 年齢別有害事象（M122101-01試験）（安全性解析対象集団）

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
System Organ Class	Age	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
Preferred Term	(years)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects in Each Category					
	18 -< 65	62	54	62	54
	65 -	3	11	3	11
Overall					
	18 -< 65	25 (40.3)	16 (29.6)	6 (9.7)	4 (7.4)
	65 -	1 (33.3)	3 (27.3)	0	0
血液およびリンパ系障害					
	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
リンパ節症					
	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
眼障害					
	18 -< 65	1 (1.6)	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
霰粒腫					
	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
眼瞼浮腫					
	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
胃腸障害					
	18 -< 65	1 (1.6)	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	2 (18.2)	0	0
齦歯					
	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
下痢					
	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
System Organ Class	Age	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
Preferred Term	(years)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害 (Cont.)					
痔核	18 -< 65	0	0	0	0
	65 -	0	1 (9.1)	0	0
悪心	18 -< 65	0	0	0	0
	65 -	0	1 (9.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18 -< 65	3 (4.8)	1 (1.9)	1 (1.6)	1 (1.9)
	65 -	0	0	0	0
適用部位そう痒感	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
適用部位乾燥	18 -< 65	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
	65 -	0	0	0	0
適用部位湿疹	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
適用部位不快感	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
	65 -	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	18 -< 65	11 (17.7)	6 (11.1)	0	0
	65 -	0	1 (9.1)	0	0
放線菌症	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
口角口唇炎	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
System Organ Class	Age	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
Preferred Term	(years)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
気管支炎	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
結膜炎	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
せつ	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
単純ヘルペス	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
上咽頭炎	18 -< 65	3 (4.8)	0	0	0
	65 -	0	1 (9.1)	0	0
外耳炎	18 -< 65	0	2 (3.7)	0	0
	65 -	0	0	0	0
歯周炎	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
咽頭炎	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
副鼻腔炎	18 -< 65	2 (3.2)	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
皮膚カンジダ	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
System Organ Class	Age	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
Preferred Term	(years)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
口腔ヘルペス					
	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
毛嚢虫症					
	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症					
	18 -< 65	1 (1.6)	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
肋骨骨折					
	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
靱帯損傷					
	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
臨床検査					
	18 -< 65	0	2 (3.7)	0	0
	65 -	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加					
	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
肝機能検査値上昇					
	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
代謝および栄養障害					
	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
高尿酸血症					
	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
System Organ Class	Age	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
Preferred Term	(years)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	18 -< 65	1 (1.6)	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
関節痛	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
筋肉痛	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
神経系障害	18 -< 65	1 (1.6)	2 (3.7)	0	0
	65 -	0	0	0	0
頭痛	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
片頭痛	18 -< 65	1 (1.6)	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
妊娠時出血	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
精神障害	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
不安	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

System Organ Class Preferred Term	Age (years)	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
上気道の炎症	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	18 -< 65	12 (19.4)	7 (13.0)	5 (8.1)	3 (5.6)
	65 -	1 (33.3)	1 (9.1)	0	0
ざ瘡	18 -< 65	1 (1.6)	2 (3.7)	0	0
	65 -	0	0	0	0
接触皮膚炎	18 -< 65	5 (8.1)	2 (3.7)	2 (3.2)	1 (1.9)
	65 -	1 (33.3)	1 (9.1)	0	0
薬疹	18 -< 65	0	1 (1.9)	0	0
	65 -	0	0	0	0
汗疹	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0
そう痒症	18 -< 65	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
	65 -	0	0	0	0
酒さ	18 -< 65	1 (1.6)	2 (3.7)	0	2 (3.7)
	65 -	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	18 -< 65	1 (1.6)	0	0	0
	65 -	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
System Organ Class	Age	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
Preferred Term	(years)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)					
日光皮膚炎					
	18 -< 65	0	0	0	0
	65 -	1 (33.3)	0	0	0
皮膚のつっぱり感					
	18 -< 65	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
	65 -	0	0	0	0
皮脂欠乏症					
	18 -< 65	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
	65 -	0	0	0	0

Percentages are based on number of subjects in each category.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.2.2から引用

表 2.7.4-23 併用注意薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	精神症状、腹部の痙痛、嘔吐、潮紅があらわれることがあるので、使用期間中は飲酒を避けること。	本剤はアルコールの代謝過程においてアルデヒド脱水素酵素を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
リトナビル含有製剤（内用液）	ジスルフィラム-アルコール反応を起こすおそれがある。	リトナビル含有製剤（内用液）はエタノールを含有するので本剤により血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
ジスルフィラム	精神症状（錯乱等）があらわれることがある。	不明
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	ワルファリンの抗凝血作用を増強し、出血等があらわれることがある。	本剤はワルファリンの代謝を阻害し、その血中濃度を上昇させる。
リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒があらわれることがある。	不明
5-フルオロウラシル	5-フルオロウラシルの血中濃度が上昇し、5-フルオロウラシルの作用が増強することがある。	発現機序の詳細は不明であるが、本剤が5-フルオロウラシルの全身クリアランスを低下させる。
ブスルファン	ブスルファンの作用が増強されることがある。	本剤はブスルファンの血中濃度を上昇させる。
シクロスポリン	シクロスポリンの作用が増強される可能性がある。	本剤はシクロスポリンの血中濃度を上昇させる。
フェノバルビタール	本剤の作用が減弱する可能性がある。	フェノバルビタールは本剤の代謝酵素を誘導し、その血中濃度を低下させる。

ロゼックス®ゲル0.75%添付文書2018年3月改訂（第5版）から引用

#### 2.7.4.8 参考文献

なし

## ロゼックスゲル0.75%

### 第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

#### 2.7.5 参考文献

マルホ株式会社

## 目次

	頁
2.7.5 参考文献 .....	3

## 2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示した。

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要：該当なし

2.7.2 臨床薬理の概要：該当なし

2.7.3 臨床的有効性の概要：2.7.3.7 参考文献

2.7.4 臨床的安全性の概要：該当なし

## ロゼックスゲル0.75%

### 第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

#### 2.7.6 個々の試験のまとめ

マルホ株式会社

## 略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
GK567	メトロニダゾールを0.75%含有するゲル剤
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散解析
AUC	Area under the plasma/serum time-concentration curve：血清/血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-12</sub>	Area under the plasma/serum time-concentration curve from zero to 12 hours：0～12時間までの血清/血漿中濃度－時間曲線下面積
BDL	Below detectable limit：検出限界未満
BLQ	Below the limit of quantification：定量下限未満
CI	Confidence interval：信頼区間
C <sub>max</sub>	Maximal plasma/serum drug concentration：最高血清/血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
C <sub>min</sub>	Minimal plasma/serum drug concentration：最低血清/血漿中濃度
COSTART	Coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms
C <sub>ss</sub>	Plasma/serum concentration at steady state：定常状態血清/血漿中濃度
CV	Coefficient of variation：変動係数
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 dimension 5 level
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
HBs抗原	Hepatitis B surface antigen：B型肝炎ウイルス表面抗原
HCV	Hepatitis C virus：C型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
IGA	Investigator's global assessment
ITT	Intention-to-treat
K <sub>a</sub>	Absorption rate constant：吸収速度定数
K <sub>e</sub>	Elimination rate constant：消失速度定数
LOCF	Last observation carried forward
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition：ICH国際医薬用語集日本語版
NSAIDS	Non-steroidal anti-inflammatory drugs：非ステロイド性抗炎症薬
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred term：基本語
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
SGOT	Serum glutamate oxaloacetate transaminase：血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	Serum glutamic pyruvic transaminase：血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ

略号及び用語	省略していない表現／定義
SOC	System organ class：器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life：血中半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event：治験薬投与後に認められた有害事象
$T_{\max}$	Time to reach $C_{\max}$ ：最高血漿/血清中濃度到達時間
WOCF	Worst observation carried forward

## 目次

	頁
2.7.6 個々の試験のまとめ	6
2.7.6.1 酒さ患者を対象としたGK567の第I相試験／1. CG.03.SUM.0442（添付資料5.3.3.2-1）	6
2.7.6.1.1 治験方法の概要	6
2.7.6.1.2 結果	8
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取扱い	8
2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性	8
2.7.6.1.2.3 薬物動態	8
2.7.6.1.2.4 安全性	12
2.7.6.1.2.5 結論	12
2.7.6.2 酒さ患者を対象としたGK567の第I相試験／1.GUS.04.SRE.18031（添付資料5.3.3.2-2）	13
2.7.6.2.1 治験方法の概要	13
2.7.6.2.2 結果	17
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳とその取扱い	17
2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性	18
2.7.6.2.2.3 薬物動態	19
2.7.6.2.2.4 安全性	20
2.7.6.2.2.5 結論	25
2.7.6.3 酒さ患者を対象としたGK567の第III相試験（プラセボ対照試験）／M122101-01（添付資料5.3.5.1-1）	26
2.7.6.3.1 治験方法の概要	26
2.7.6.3.2 結果	33
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳とその取扱い	33
2.7.6.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性	34
2.7.6.3.2.3 有効性	37
2.7.6.3.2.4 安全性	52
2.7.6.3.2.5 薬物動態	66
2.7.6.3.2.6 結論	67
2.7.6.4 酒さ患者を対象としたGK567の第II相試験（プラセボ対照試験）／1.CG.03.SUM.0450（添付資料5.3.5.1-2）	69
2.7.6.4.1 治験方法の概要	69
2.7.6.4.2 結果	73
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳とその取扱い	73
2.7.6.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性	74
2.7.6.4.2.3 有効性	74
2.7.6.4.2.4 安全性	84
2.7.6.4.2.5 結論	86
2.7.6.5 酒さ患者を対象としたGK567の第II相試験（プラセボ対照試験）／	

1.CG.03.SUM.0451（添付資料5.3.5.1-3） .....	88
2.7.6.5.1 治験方法の概要 .....	88
2.7.6.5.2 結果 .....	92
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳とその取扱い .....	92
2.7.6.5.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 .....	92
2.7.6.5.2.3 有効性 .....	93
2.7.6.5.2.4 安全性 .....	103
2.7.6.5.2.5 結論 .....	105
2.7.6.6 酒さ患者を対象とした GK567 の第Ⅲ相試験（実薬対照試験）／	
1.CG.03.SPR.2531（添付資料5.3.5.1-4） .....	107
2.7.6.6.1 治験方法の概要 .....	107
2.7.6.6.2 結果 .....	111
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳とその取扱い .....	111
2.7.6.6.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 .....	113
2.7.6.6.2.3 有効性 .....	113
2.7.6.6.2.4 安全性 .....	117
2.7.6.6.2.5 製剤に関する患者アンケート .....	125
2.7.6.6.2.6 治験薬の使用量 .....	125
2.7.6.6.2.7 結論 .....	126
2.7.6.7 酒さ患者を対象とした GK567 の第Ⅳ相試験（長期投与試験）／	
1.CG.03.SUM.0464（添付資料5.3.5.2-1） .....	127
2.7.6.7.1 治験方法の概要 .....	127
2.7.6.7.2 結果 .....	129
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳とその取扱い .....	130
2.7.6.7.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 .....	130
2.7.6.7.2.3 有効性 .....	131
2.7.6.7.2.4 安全性 .....	145
2.7.6.7.2.5 結論 .....	153

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

酒さに対する臨床試験パッケージを5.2に示した。

### 2.7.6.1 酒さ患者を対象としたGK567の第I相試験／1. CG.03.SUM.0442（添付資料5.3.3.2-1）

#### 2.7.6.1.1 治験方法の概要

治験標題：酒さ患者におけるGK567の局所単回投与時の薬物動態／生物学的利用能の評価

治験責任医師：[redacted]他、計[redacted]名

治験実施施設：[redacted]他、計[redacted]施設

治験実施期間：19[redacted]年～19[redacted]年

開発フェーズ：第I相

目的：

酒さ患者を対象に、GK567を局所単回投与又はメトロナゾール溶液を経口単回投与したときの薬物動態及び生物学的利用能を評価する。

治験のデザイン：非盲検、ランダム化、クロスオーバー、単回投与試験

対象：

顔面に少なくとも2個以上の炎症性皮疹（丘疹及び/又は膿疱）があり、顔面の両側に軽度、中等度又は重度の紅斑及び毛細血管拡張を有する酒さ患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

- (1) 男性又は女性（人種不問）
- (2) 以下に該当する酒さを有する患者
  - ・ 顔面に少なくとも2個以上の炎症性皮疹（丘疹及び/又は膿疱）を有する患者
  - ・ 顔面の両側に軽度、中等度又は重度の紅斑を有する患者
  - ・ 軽度、中等度又は重度の毛細血管拡張を有する患者
- (3) 文章同意を得ることができる患者
- (4) 治験実施計画書の規定を遵守できる患者

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

- (1) メトロナゾールの生物学的利用能の評価に影響を及ぼすと考えられる皮膚疾患又は他の臨床症状を有する患者
- (2) 治験開始前7日以内にメトロナゾールの他の剤型又は他の治験薬による治療を受けた患者
- (3) メトロナゾール又はパラベン類に対し過敏症の既往を有する患者
- (4) 抗凝固療法による治療を受けている患者
- (5) 妊婦又は治験期間中に適切な方法で避妊を行う意思のない女性患者
- (6) 授乳中の女性患者
- (7) 副腎皮質ステロイドを併用している患者

目標症例数：6～18例〔（解析時）GK567：10例、メトロナゾール溶液：10例〕

**治験薬：**

GK567：メトロニダゾールを0.75%含有するゲル剤（製造番号：[REDACTED]）

メトロニダゾール溶液：メトロニダゾールを5 mg/mL含有する溶液（製造番号：[REDACTED]）

**投与方法：**

被験者には、治験1日目と治験2日目の朝（7～9時）に、それぞれ別の治験薬を投与した。GK567は、1 g（メトロニダゾールとして7.5 mg）を顔面の左右に塗布した。GK567塗布後12時間は、洗顔又は顔に触れることを禁止した。メトロニダゾール溶液（5 mg/mL）は、水200 mLと一緒に、6 mL（メトロニダゾールとして30 mg）を経口投与した（各被験者の投与順序は5.3.3.2-1 Table 2参照）。治験1日目と治験2日目との間は、少なくとも7日間のウォッシュアウト期間を設定した。

各治験薬の投与前12時間及び投与後3時間は、絶食とした。また、治験薬の投与後48時間以内のアルコールの摂取は不可とした。

**前治療：**除外基準(2)で規定した。

**併用療法：**除外基準(4)及び(7)で規定した。

**調査・観察項目：**以下の項目を調査・観察した。

- (1) 被験者の適格性
- (2) 被験者背景
- (3) 既往歴
- (4) 身体検査
- (5) 併用薬
- (6) 妊娠検査
- (7) 薬物濃度測定用採血：各治験薬の投与前（0時間）、投与0.17時間後、0.33時間後、0.50時間後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、12時間後及び24時間後
- (8) 安全性：有害事象

**評価基準：**

- (1) 薬物動態
  - ・ 血清中薬物濃度：メトロニダゾール、主代謝物（M1\*、M2\*\*）
    - － 分析方法：高速液体クロマトグラフィー（High performance liquid chromatography : HPLC）
    - － 検出限界（メトロニダゾール、M1、M2）：25 ng/mL
      - \*：[1-(2-Hydroxyethyl)-5-nitro-1H-imidazol-2-yl] methanol
      - \*\*：(2-Methyl-5-nitroimidazol-1-yl) acetic acid
  - ・ 薬物動態パラメータ：C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、AUC、K<sub>a</sub>、K<sub>e</sub>
- (2) 安全性
  - ・ 有害事象

**解析方法：**

安全性並びに人口統計学的及び他の基準値の特性の解析は、登録された被験者を対象とした（安全性解析対象集団）。また、薬物動態の解析は、すべての投与時点で治験薬が投与され、血清中薬物濃度測定のための採血がなされた被験者を対象とした（薬物動態解析対象集団）。

## (1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

年齢、性別、体重、身長の要約統計量（平均値、%CV）を算出した。

## (2) 薬物動態

薬物動態パラメータの内、AUC、 $C_{max}$ 及び $T_{max}$ は、GK567又はメトロニダゾール溶液投与後の血清中薬物濃度から算出した。AUCは、台形法を用いて算出した。 $C_{max}$ 及び $T_{max}$ は、GK567又はメトロニダゾール溶液投与後の血清中濃度－時間曲線から目視で確認した。

メトロニダゾール溶液投与後の血清中濃度－時間曲線は、一次吸収及び消失を伴う1-コンパートメントモデルに当てはめ、PC NONLIN™を用いた非線形回帰分析により、AUCを算出した。また、1-コンパートメントモデル解析を用いて、 $K_a$ 、 $K_e$ 、 $C_{max}$ 及び $T_{max}$ の推定値を算出した。

GK567及びメトロニダゾール溶液の $C_{max}$ 及び $T_{max}$ の差異は、ノンパラメトリック法であるWilcoxonの符号順位検定で解析した。GK567とメトロニダゾール溶液とのメトロニダゾールの用量を揃えるため、メトロニダゾール溶液投与後の血清中メトロニダゾール濃度は、1/4に補正した。

## 2.7.6.1.2 結果

## 2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取扱い

## (1) 被験者の内訳

10例の被験者が登録された。治験1日目は、GK567及びメトロニダゾール溶液を各5例に投与し、治験2日目は、治験1日目とは異なる治験薬を各5例に投与した（5.3.3.2-1 Table 2）。

## (2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書から逸脱した被験者はいなかった。

## (3) 解析したデータセット

登録された全10例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

## 2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団10例の内、白人が9例、ヒスパニックが1例であった。性別は男性と女性が各5例であり、平均年齢は51歳（範囲：36～70歳）、平均身長は169 cm（範囲：150～185 cm）及び平均体重は77.9 kg（範囲：56.8～95.0 kg）であった。1例が、結合型エストロゲンを併用していた（5.3.3.2-1 Table 1）。腎機能及び肝機能障害を有する被験者はいなかった。

## 2.7.6.1.2.3 薬物動態

## (1) 血清中薬物濃度

GK567の局所投与後又はメトロニダゾール溶液の経口投与後の血清中メトロニダゾール濃度を表 2.7.6.1-1、表 2.7.6.1-2及び図 2.7.6.1-1に示した。

投与前（0時間）の血液サンプルでは、血清中メトロニダゾール及び主代謝物（M1、M2）は検出されなかった。

GK567の局所投与後のほとんどの測定時点で、全10例の血清中メトロニダゾール及びM1濃度は、検出限界未満（Below detectable limit : BDL）（<25 ng/mL）であった。GK567の局所

投与24時間後までの間、血清中メトロニダゾール及びM1濃度が測定された被験者は、それぞれ7例及び1例であった。

メトロニダゾール溶液の経口投与後の血清中メトロニダゾール濃度は、投与2時間後にピークに達した後、ゆるやかに減少し、投与8時間後に約1/2となった。

血清中M2濃度は、GK567又はメトロニダゾール溶液の投与後、いずれも検出されなかった。

表 2.7.6.1-1 GK567の局所投与後の血清中メトロニダゾール濃度 (ng/mL)  
(薬物動態解析対象集団)

	Time (hours)										
	0	0.17	0.25	0.5	1	2	4	6	8	12	24
Mean		+	+	+	6.2	5.4	12.7	9.2	13.5	6.2	+
SD		+	+	+	20	11.4	17.7	21.6	18.8	13.3	+

+: Below detectable limit (< 25 ng/mL)

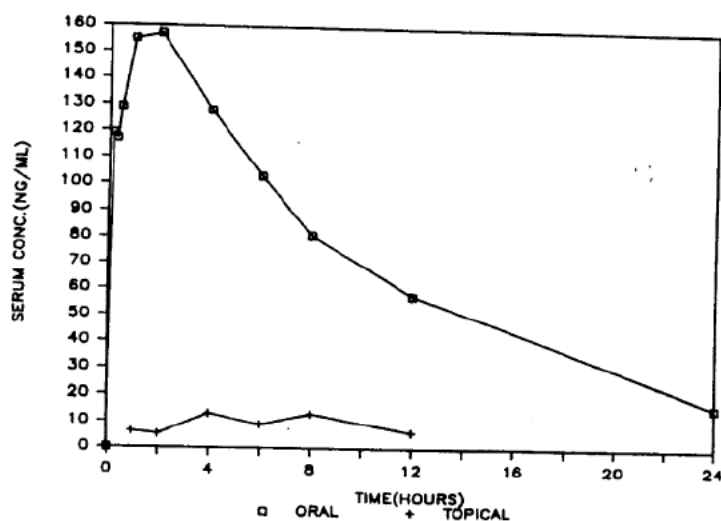
5.3.3.2-1 Table 4から改変

表 2.7.6.1-2 メトロニダゾール溶液の経口投与後の血清中メトロニダゾール濃度 (ng/mL)  
(薬物動態解析対象集団)

	Time (hours)										
	0	0.17	0.25	0.5	1	2	4	6	8	12	24
Mean		466	453	498	608	635	528	420	331	232	63
SD		652	358	291	257	197	170	149	115	90	24
Corrected for dose difference											
Mean		116	113	124	152	159	132	105	83	58	16
SD		163	90	73	64	49	43	37	29	22	6

5.3.3.2-1 Table 5から改変

図 2.7.6.1-1 GK567又はメトロニダゾール溶液投与後の血清中メトロニダゾール濃度の推移図（平均値）（用量補正後）（薬物動態解析対象集団）



5.3.3.2-1 Figure 12から引用

## (2) 薬物動態パラメータ

GK567投与後の多くの測定時点で、血清中メトロニダゾール濃度が測定できなかったため、正確なAUCは算出できなかった。また、10例中3例は、GK567投与後24時間のすべての測定時点で、メトロニダゾール又は代謝物（M1、M2）濃度がBDL（<25 ng/mL）であったため、薬物動態パラメータ（ $C_{max}$ 、 $T_{max}$ ）は算出できなかった。

GK567の局所投与後の平均 $C_{max}$ （%CV）は、40.6 ng/mL（45.3%）〔範囲：<25 ng/mL（n=3）～66 ng/mL〕であった（表 2.7.6.1-3）。GK567の局所投与後に血清中メトロニダゾール濃度が測定された7例の内、5例の $C_{max}$ は、GK567局所投与後24時間の間で、1～2つの測定時点での血清中メトロニダゾール濃度から算出した（5.3.3.2-1 Figures 1～5、Figures 1A～5A）。メトロニダゾール溶液の経口投与後の平均 $C_{max}$ （%CV）は、850 ng/mL（50.7%）であり（表 2.7.6.1-4）、血清中メトロニダゾール濃度補正後の平均 $C_{max}$ （%CV）の推定値は、212 ng/mL（50.7%）であった。GK567及びメトロニダゾール溶液投与後の $C_{max}$ は、統計学的に有意な差を認め（ $P<0.01$ ）、 $C_{max}$ のGK567/メトロニダゾール溶液比（平均）は、0.22〔95%信頼区間：0.13～0.32〕であった（表 2.7.6.1-5）。

$T_{max}$ の中央値は、GK567の局所投与が5.98 hr〔範囲：0.98～8.2 hr〕であり、メトロニダゾール溶液の経口投与の0.97 hr〔範囲：0.15～2.05 hr〕よりも長かった。GK567及びメトロニダゾール溶液投与後の $T_{max}$ も、統計学的に有意な差を認めた（ $P<0.01$ ）（表 2.7.6.1-6）。

メトロニダゾール溶液の経口投与後の平均AUC（%CV）は、7476.1 ng·hr/mL（35.8%）であった（表 2.7.6.1-4）。

メトロニダゾール溶液の経口投与後、10例中3例は、メトロニダゾールの吸収が速く、吸収相を正確に把握することができなかったため、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 及び $K_a$ は算出できなかった（表 2.7.6.1-4）。したがって、GK567及びメトロニダゾール溶液の $C_{max}$ 及び $T_{max}$ は、実測値を用いて解析した。

M1は、メトロニダゾール溶液の経口投与0.17～4.18時間後から検出された（5.3.3.2-1 Table

3)。M1の平均値 (%CV) は、 $C_{\max}$ が123 ng/mL (50.2%) 及び $T_{\max}$ が9.1 hr (21.4%) であった。

表 2.7.6.1-3 GK567の局所投与後の薬物動態パラメータ ( $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ ) (薬物動態解析対象集団)

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (hours)
Mean <sup>a</sup>	40.6	5.17
%CV	45.3	55.3
Median <sup>b</sup>	27	5.98
Range	BDL-66	0.98-8.2

a: N = 7 for mean calculation (Subjects 7, 9, and 10 excluded).

b: N = 10 for median calculation.

BDL: Below detectable limits

5.3.3.2-1 Table 6から改変

表 2.7.6.1-4 メトロニダゾール溶液の経口投与後の薬物動態パラメータ (実測値)  
(薬物動態解析対象集団)

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$K_a$ (hr <sup>-1</sup> )	$K_e$ (hr <sup>-1</sup> )
Mean	850	1.14	7476.1	-	0.102
%CV	50.7	71.6	35.8	-	15.6
Median	692	0.97	6658.6	-	0.106

5.3.3.2-1 Table 7から改変

表 2.7.6.1-5 メトロニダゾール7.5 mg局所又は経口投与時の $C_{\max}$  (ng/mL) の比較  
[GK567局所投与 vs メトロニダゾール経口投与 (用量補正後)] (薬物動態解析対象集団)

	Oral Solution <sup>a</sup>	Topical Gel	Difference
Median	173	27	
Range	118-417	BDL-66	
$P < 0.01$			
Mean ratio $C_{\max}$ topical/oral (%CV)			0.22 (48.3)
95% confidence interval			0.13 - 0.32
Median ratio $C_{\max}$ topical/oral			0.18

局所投与：GK567を1 g (メトロニダゾールとして7.5 mg) 投与した。

経口投与：メトロニダゾール溶液 (メトロニダゾールとして30 mg) 投与し、7.5 mg相当に換算 (補正) した。

a:  $C_{\max}$  for oral solution corrected for dose difference.

N = 7 for mean calculation (Subjects 7, 9, and 10 excluded).

N = 10 for median calculation.

BDL: Below detectable limits

5.3.3.2-1 Table 8から改変

表 2.7.6.1-6 メトロニダゾール7.5 mg局所又は経口投与時の $T_{\max}$  (hours) の比較  
[GK567局所投与 vs メトロニダゾール経口投与 (用量補正後)] (薬物動態解析対象集団)

	Oral Solution	Topical Gel	Difference
Median	0.97	5.98	
Range	0.15-2.05	0.98-8.2	
$P < 0.01$			
Mean ratio $T_{\max}$ topical/oral (%CV)			5.10 (51.2)
95% Confidence Interval			2.88-7.32
Median Ratio $T_{\max}$ topical/oral			5.44

局所投与：GK567を1 g (メトロニダゾールとして7.5 mg) 投与した。

経口投与：メトロニダゾール溶液 (メトロニダゾールとして30 mg) 投与し、7.5 mg相当に換算 (補正) した。

N = 6 for mean calculation (Subjects 1, 7, 9, and 10 excluded).

N = 10 for median calculation.

5.3.3.2-1 Table 9から改変

#### 2.7.6.1.2.4 安全性

##### (1) 治験薬の曝露状況

10例全例に、GK567又はメトロニダゾール溶液が、それぞれ治験1日目及び治験2日目に投与された (5.3.3.2-1 Table 2)。

##### (2) 有害事象

本治験期間中、GK567の局所単回投与又はメトロニダゾール溶液の経口単回投与による有害事象は、発現しなかった。

#### 2.7.6.1.2.5 結論

酒さ患者を対象に、GK567を局所単回投与又はメトロニダゾール溶液を経口単回投与したときの薬物動態及び生物学的利用能を評価した結果、GK567の局所単回投与では、メトロニダゾール溶液の経口単回投与と比較して、メトロニダゾールはごくわずかしき吸収されなかった。GK567の局所投与後24時間の間、血清中メトロニダゾール濃度は、ほとんどの測定時点で、BDL (<25 ng/mL) であった。

血清中メトロニダゾール濃度の $C_{\max}$ の平均値は、メトロニダゾール溶液の経口投与時が212 ng/mL (用量補正後) に対して、GK567の局所投与時が40.6 ng/mL (血清中メトロニダゾール濃度が測定された7例) であった。

## 2.7.6.2 酒さ患者を対象としたGK567の第I相試験／1.GUS.04.SRE.18031（添付資料5.3.3.2-2）

## 2.7.6.2.1 治験方法の概要

治験標題：酒さ患者におけるGK567又はメトロニダゾール0.75%ローションの局所反復投与時の薬物動態の評価

治験責任医師： 計 名

治験実施施設： 計 施設

治験実施期間：19 年 月 日～19 年 月 日

開発フェーズ：第I相

## 目的：

中等度から重度の酒さ患者を対象に、GK567又はメトロニダゾール0.75%ローションを局所反復投与したときの薬物動態及び安全性を評価する。

治験のデザイン：単施設、反復投与、ランダム化、クロスオーバー、非盲検、実薬対照試験

## 対象：

少なくとも8個以上の炎症性皮疹（丘疹及び／又は膿疱）があり、軽度、中等度又は重度の紅斑を有する中等度から重度の酒さ患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

- (1) 18歳以上の健康な男性又は女性（人種不問）
- (2) 女性の場合、登録前の尿による妊娠検査が陰性の患者
- (3) 以下に該当する中等度から重度の酒さを有する患者
  - ・ 少なくとも8個以上の炎症性皮疹（丘疹及び／又は膿疱）を有する患者
  - ・ 軽度、中等度又は重度の紅斑を有する患者
- (4) スクリーニング時の身体所見及び臨床検査の結果は正常と治験責任医師が判断した患者
- (5) 体重が50～110 kgであり、Metropolitan Life Insurance表に基づく理想体重の45%以内である患者
- (6) 治験責任医師との良好なコミュニケーションが可能で、治験実施計画書の規定を遵守できる患者
- (7) 文章同意を得ることができる患者

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

- (1) 治験薬投与開始前30日以内に他の治験薬又は治験機器による治療を受けた患者
- (2) 治験期間中、経口避妊薬を含む併用薬（処方薬又は市販薬）による治療（ビタミン又はミネラルは除く）が必要な患者
- (3) 治験薬の吸収、分布、代謝及び排泄に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師が判断した外科的又は内科的治療を受けた患者
- (4) 治験薬投与開始前30日以内に600 mLを超える失血があった患者
- (5) 治験薬又は治験薬に含まれる成分に対し、過敏症の既往を有する患者
- (6) HBs抗原、HCV又はHIV抗体に対する検査で陽性と判定された患者
- (7) 女性の場合、妊婦、授乳婦又は治験期間中に妊娠の可能性のある患者

- (8) アルコール中毒若しくは薬物乱用の既往を有する、又は薬物乱用に対する検査で陽性と判定された患者
- (9) 治験薬投与開始前48時間以内に飲酒した患者
- (10) 治験薬投与開始前2カ月以内に喫煙した、又は治験期間中に禁煙できない患者
- (11) 顎ひげ又は口ひげを有する患者
- (12) 治験薬投与開始前に下記のウォッシュアウト期間を実施しなかった、及び／又は顔面に治験薬以外の局所の薬剤を新たに投与した患者
- |                 |     |
|-----------------|-----|
| ・化粧品／保湿剤        | 2日間 |
| ・日焼け止め          | 1日間 |
| ・収れん薬、アルコール入り製剤 | 1日間 |
| ・副腎皮質ステロイド      | 2週間 |
| ・抗生物質           | 2週間 |
| ・その他の抗炎症剤       | 2週間 |
| ・その他の酒さ治療薬      | 1週間 |
| ・レチノイド          | 4週間 |
- (13) 治験薬投与開始前に下記のウォッシュアウト期間を実施しなかった、及び／又は下記の全身性の薬剤を新たに投与した患者
- |                         |      |
|-------------------------|------|
| ・副腎皮質ステロイド              | 4週間  |
| ・抗生物質                   | 2週間  |
| ・その他の酒さ治療薬（イソトレチノインを含む） | 4週間  |
| ・経口又は全身性避妊薬             | 4週間  |
| ・その他のすべての治療薬            | 10日間 |
- (14) 治験薬投与開始前2週間以内に局所又は経口メトロニダゾールによる治療を受けた患者
- (15) 腸疾患の既往又は周期的な下痢を頻繁に生じる患者
- (16) 酒さの評価の妨げとなるような内科的又は皮膚科的障害（口囲皮膚炎、尋常性ざ瘡、顔面乾癬、眼酒さ等）を有する患者
- (17) 治験期間中、カフェイン、キサンチン、グレープフルーツ、アルコール及びチョコレートを含む食べ物又は飲み物の摂取を控えることができない患者

目標症例数：8～10例（解析時：8例）

症例数の設定根拠：

症例数は、薬物動態及び臨床的見地に基づき設定した。なお、統計学的に比較するために必要かつ十分な症例数を設定する検討はしなかった。

治験薬：

GK567：メトロニダゾールを0.75%含有するゲル剤（製造番号：[REDACTED]）

メトロニダゾール0.75%ローション：メトロニダゾールを0.75%含有するローション剤（製造番号：[REDACTED]）

投与方法：

治験スケジュールを表 2.7.6.2-1に示した。

- ・ Period 1：GK567又はメトロニダゾール0.75%ローション1 gを顔面（唇及び眼の周囲を除く）に1日2回〔朝（6～8時の間）、夕方（18～20時の間）〕、5日間（5日目は朝のみ）外来で塗布

した。5日目の夜は入院し、治験薬投与24時間後の採血を経て6日目に退院した。治験薬投与10分前に顔面をクレンザーで洗顔した。

- **Period 2**：少なくとも7日間のウォッシュアウト期間を設けた後、**Period 1**とは異なる治験薬1gを顔面の同じ場所に1日2回（朝、夕）、5日間（5日目は朝のみ）外来で塗布した。その後、**Period 1**と同様の手順を実施した。

各被験者の治験期間は、20日間とした。

**前治療**：除外基準(12)～(14)で規定した。

**併用療法**：

治験期間中、ビタミン又はミネラル以外の薬剤（処方薬又は市販薬）の併用は禁止した。また、治験薬以外の局所治療薬の併用も禁止とし、顔面への化粧も禁止した。更に、カフェイン、キシロチン、グレープフルーツ、アルコール及びチョコレートを含む食べ物又は飲み物の摂取は控えることとした。

治験期間中に併用薬の投与が必要となった場合、治験を中止することとした。

**調査・観察項目**：治験スケジュール（表 2.7.6.2-1）に従い、調査・観察した。

- (1) 被験者の適格性
- (2) 被験者背景
- (3) 既往歴
- (4) 身体検査
- (5) バイタルサイン：血圧（仰臥）、心拍数、体温
- (6) 妊娠検査（尿）
- (7) ウイルス検査：HBs抗原、HCV、HIV抗体
- (8) 尿中薬物検査
- (9) 薬物濃度測定用採血：1日目、3日目、4日目及び5日目の投与前（0時間、朝のみ）、5日目の投与1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、10時間後、12時間後、16時間後及び24時間後
- (10) 安全性：皮膚安全性（灼熱／刺痛、鱗屑、乾燥）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、有害事象
- (11) 併用薬及び併用療法

表 2.7.6.2-1 治験スケジュール

STUDY FLOW CHART - Part I PERIODS 1 AND 2				
Parameter	Screening <sup>1</sup>	Day 1	Day 2-5	Day 6
Informed Consent	X			
Inclusion/Exclusion Criteria		X		
Demographics	X			
Medical History	X			
Physical Exam <sup>2, 3</sup>	X			X
Height	X			
Weight <sup>3</sup>	X			X
Vital Signs <sup>4</sup>				
Blood Pressure	X	X	X	X
Heart Rate	X	X	X	X
Temperature	X	X	X	X
Urine Pregnancy Test <sup>5</sup>		X		X
Virology	X			
Hematology/Clinical Chemistry <sup>3</sup>	X			X
Urinalysis <sup>3</sup>	X			X
Urine Drug Screen	X	X		
PK Blood Sampling (see Study Flow Chart- Part II for exact sampling times) <sup>6</sup> See Section 9.5.1		X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>6</sup>
In-house Dose Application <sup>7</sup>		X	X	
Adverse Events		X	X	X
Concomitant Medications	X	X	X	X

<sup>1</sup> Performed only at the start of Period 1; within 21 days of Day 1.

<sup>2</sup> Review of basic systems

<sup>3</sup> Procedure done at Screening, and on Day 6 of Period 2 only

<sup>4</sup> Prior to each morning dosing only and at screening

<sup>5</sup> Only on Day 6 of Period 2

<sup>6</sup> Sampling times measured from Day 5 morning dose (1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 and 24 hours post-dose)

<sup>7</sup> Dosing was done between 6:00-8:00 AM (Day 1-5) and 6:00-8:00 PM (Day 1-4)

5.3.3.2-2 9.1.1 Study Flow Chartから引用

#### 評価基準：

##### (1) 薬物動態

- 薬物動態パラメータ： $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $AUC_{0-12}$ 、 $K_e$ 、 $t_{1/2}$ 、 $C_{min}$ 、 $C_{ss}$

##### (2) 安全性

- バイタルサイン（血圧、心拍数、体温）
- 有害事象：重症度（軽度、中等度、高度）、因果関係（明らかに関連なし、おそらく関連なし、関連あるかもしれない、おそらく関連あり、明らかに関連あり）
- 身体所見
- 併用薬及び併用療法
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）

#### 解析方法：

安全性並びに人口統計学的及び他の基準値の特性の解析は、登録されたすべての被験者を対象

とした（安全性解析対象集団）。また、薬物動態の解析は、すべての投与時点で治験薬が投与され、血漿中薬物濃度測定のための採血がなされた被験者を対象とした（薬物動態解析対象集団）。

(1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人種及び性別ごとの被験者一覧を作成し、年齢、身長、体重の要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出した。

(2) 薬物動態

本治験の主要な目的は、GK567及びメトロニダゾール0.75%ローションの薬物動態を推定することであるため、薬物動態パラメータは記述統計を用いた解析を実施し、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出した。線形及び片対数スケールを用いて、各測定時点の平均血漿中薬物濃度の推移図を作成した。

(3) 安全性

有害事象は、同意取得以降に被験者に生じたあらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は疾病とし、治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。重篤な有害事象は、死に至るもの、生命を脅かすもの、入院又は入院期間の延長が必要とされるもの、永続的若しくは重度な機能障害又は機能不全に陥るもの、先天性異常又は先天性欠損をきたすものと定義した。

有害事象は、Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）を用いてTerm別に集計し、Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition（MedDRA/J）（Ver.21.1）を参照して、翻訳した。

スクリーニング時及び最終評価時（Period 2の6日目）の臨床検査値の異常な低値又は異常な高値は、被験者の一覧表に明示した。

バイタルサインは、評価時点ごとに要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出した。

## 2.7.6.2.2 結果

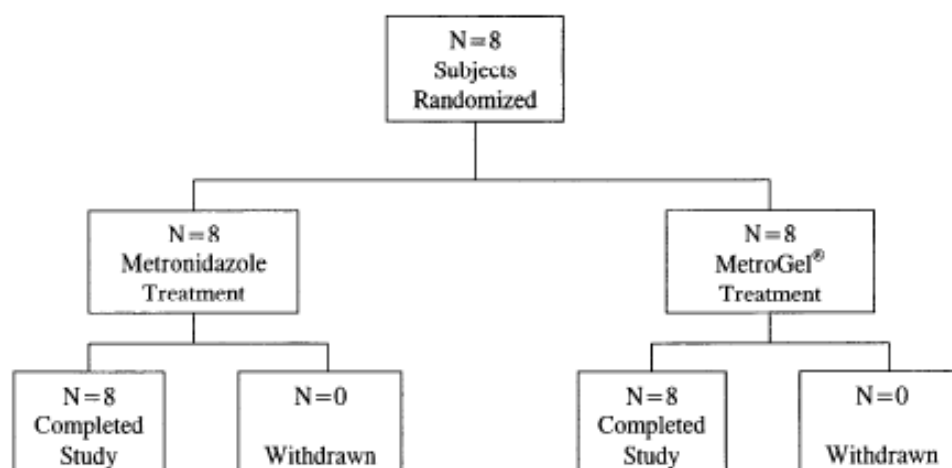
### 2.7.6.2.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2-1に示した。

8例の被験者が登録され、メトロニダゾール0.75%ローション先行群（Period 1：メトロニダゾール0.75%ローション、Period 2：GK567、以下メトロニダゾール0.75%ローション群）又はGK567先行群（Period 1：GK567、Period 2：メトロニダゾール0.75%ローション、以下GK567群）に無作為に割り付けられた。登録された被験者8例すべてが本治験を完了した。

図 2.7.6.2-1 被験者の内訳



5.3.3.2-2 10.1 DISPOSITION OF SUBJECTSから引用

## (2) 治験実施計画書からの逸脱

本治験では、治験実施計画書からの逸脱が5例8件〔規定時間外のバイタルサインの測定、規定時間外の採血、化粧品の使用／規定時間外の治験薬投与／尿潜血及び尿中細菌（+3）／規定時間外の採血、左手中指の屈曲変形、スクリーニング時の尿潜血が各1例〕みられた（5.3.3.2-2 Appendix 16.2.2）。

## (3) 解析したデータセット

登録された全8例を安全性解析対象集団とした。また、すべての投与時点で治験薬が投与され、血漿中薬物濃度測定のための採血がされた8例を薬物動態解析対象集団とした。

### 2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-2に示した。

安全性解析対象集団8例はすべて白人で、性別は男性と女性が各4例であった。平均年齢は49.5歳（範囲：34～63歳）、平均体重は84.6 kg（範囲：71.2～105.5 kg）であった。8例の内、7例はフォトスキンタイプIII、1例はフォトスキンタイプIIであった。

表 2.7.6.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

DEMOGRAPHICS - AGE, GENDER, RACE, SKIN TYPE		
		All Randomized Subjects N = 8
Age (years)	Mean (SD)	49.5 (10.6)
	Min	34
	Max	63
Gender		
Male	n (%)	4 (50)
Female	n (%)	4 (50)
Race		
Caucasian	n (%)	8 (100)
Black	n (%)	0
Asian	n (%)	0
Hispanic	n (%)	0
Other	n (%)	0
Weight (kg)	Mean (SD)	84.6 (10.8)
	Min	71.2
	Max	105.5
Height (in)	Mean (SD)	67.5 (6.26)
	Min	56.0
	Max	76.3
Skin Phototype		
I	n (%)	0
II	n (%)	1 (12.5)
III	n (%)	7 (87.5)
IV	n (%)	0

Reference: Table 14.2

5.3.3.2-2 11.2 DEMOGRAPHICS AND BASELINE CHARACTERISTICSから引用

## 2.7.6.2.2.3 薬物動態

## (1) 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-3、GK567又はメトロナダゾール0.75%ローションの最終投与後の血漿中メトロナダゾール濃度の推移図を図 2.7.6.2-2に示した。

AUC<sub>0-12</sub>の平均値は、メトロナダゾール0.75%ローション群（480.92 ± 186.52 hr·ng/mL）よりも、GK567群（580.15 ± 275.49 hr·ng/mL）が大きかった。C<sub>max</sub>の平均値は、メトロナダゾール0.75%ローション群（48.00 ± 23.56 ng/mL）よりも、GK567群（54.35 ± 26.18 ng/mL）がわずかに高く、C<sub>min</sub>の平均値も、メトロナダゾール0.75%ローション群（30.49 ± 10.76 ng/mL）より、GK567群（38.73 ± 18.49 ng/mL）が高かった。T<sub>max</sub>は、メトロナダゾール0.75%ローション群（5.52 ± 3.50 hr）がGK567群（4.25 ± 1.98 hr）よりもわずかに長く、t<sub>1/2</sub>は、GK567群（13.64 ± 4.50 hr）がメトロナダゾール0.75%ローション群（11.60 ± 2.50 hr）よりも長かった。C<sub>ss</sub>は、メトロナダゾール0.75%ローション群（40.08 ± 15.54 ng/mL）よりも、GK567群（48.35 ± 22.96 ng/mL）がわずかに高かった。K<sub>e</sub>は、メトロナダゾール0.75%ローション群とGK567群で類似していた。

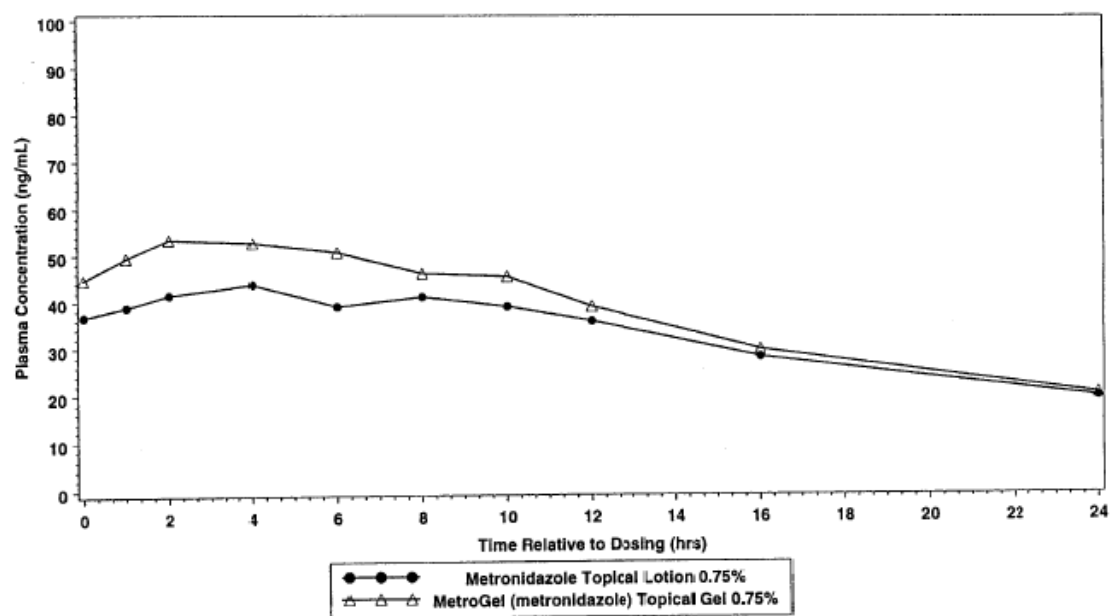
表 2.7.6.2-3 薬物動態パラメータの要約統計量（薬物動態解析対象集団）

SUMMARY OF MEAN PHARMACOKINETIC PARAMETERS		
Parameter	Metronidazole Lotion (N=8)	MetroGel® (N=8)
$AUC_{0-12}$ (hr·ng/mL)	480.92 ± 186.52	580.15 ± 275.49
$C_{max}$ (ng/mL)	48.00 ± 23.56	54.35 ± 26.18
$C_{min}$ (ng/mL)	30.49 ± 10.76	38.73 ± 18.49
$T_{max}$ (hr)	5.52 ± 3.50	4.25 ± 1.98
$t_{1/2}$ (hr)	11.60 ± 2.50	13.64 ± 4.50
$K_e$ (1/hr)	0.06 ± 0.02	0.05 ± 0.01
$C_{ss}$ (ng/mL)	40.08 ± 15.54	48.35 ± 22.96

Reference Table 14.3.1

5.3.3.2-2 11.4.1 Analysis of Pharmacokineticsから引用

図 2.7.6.2-2 血漿中メトロニダゾール濃度の推移図（平均値）（薬物動態解析対象集団）



Note: Pre-dose occurs at time 0.  
Any blq measures were set equal to zero.

SPR18031:PROGRAM:GRAPH\MNPLOT.SAS, 03/17/99 10:43

5.3.3.2-2 Appendix 14.1から引用

## 2.7.6.2.2.4 安全性

## (1) 治験薬の曝露状況

各被験者の治験期間全体での曝露量は、GK567及びメトロニダゾール0.75%ローションが各9 gであった。

## (2) 有害事象

有害事象は7例に31件〔メトロナダゾール0.75%ローション群：3例（37.5%）23件、GK567群：4例（50.0%）8件〕発現した。メトロナダゾール0.75%ローション群の有害事象23件は、すべて皮膚刺激であり、治験薬との因果関係は、おそらく関連ありが1件、明らかに関連ありが22件であった。GK567群の有害事象8件の内訳は、皮膚関連の有害事象が2件（発疹、副作用）及び皮膚関連以外の有害事象が6件（腹痛、損傷、頭痛、消化不良、悪心、しゃっくり）であった。治験薬との因果関係は、発疹及び副作用がおそらく関連あり、皮膚関連以外の有害事象6件のうち、損傷が明らかに関連なし、残り5件がおそらく関連なしであった（表 2.7.6.2-4）。

重症度別では、メトロナダゾール0.75%ローション群の皮膚刺激1件が中等度であり、それ以外はすべて軽度であった。高度の有害事象はみられなかった（表 2.7.6.2-5）。

GK567群の発疹及び副作用は、同一被験者に発現した。

## (3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.2-4 因果関係別有害事象（安全性解析対象集団）

	Metronidazole Lotion							MetroGel						
Total Number of Subjects	N = 8							N = 8						
	Unrel.	Unlike.	Poss.	Prob.	Def.	Total		Unrel.	Unlike.	Poss.	Prob.	Def.	Total	
Total Number of Events	0	0	0	1	22	23		1	5	0	2	0	8	
Total Subjects Reporting One or More Events	0	0	0	1	3	3 (37.5%)		1	3	0	1	0	4 (50.0%)	
翻訳した事象名（COSTARTの事象名）														
腹痛（abdominal pain）	0	0	0	0	0	0 (0.0%)		0	1	0	0	0	1 (12.5%)	
損傷（accidental injury）	0	0	0	0	0	0 (0.0%)		1	0	0	0	0	1 (12.5%)	
頭痛（headache）	0	0	0	0	0	0 (0.0%)		0	1	0	0	0	1 (12.5%)	
消化不良（dyspepsia）	0	0	0	0	0	0 (0.0%)		0	1	0	0	0	1 (12.5%)	
悪心（nausea）	0	0	0	0	0	0 (0.0%)		0	1	0	0	0	1 (12.5%)	
しゃっくり（hiccup）	0	0	0	0	0	0 (0.0%)		0	1	0	0	0	1 (12.5%)	
皮膚刺激（skin irritation）	0	0	0	0	3	3 (37.5%)		0	0	0	0	0	0 (0.0%)	
副作用（aggravation reaction）	0	0	0	0	0	0 (0.0%)		0	0	0	1	0	1 (12.5%)	
発疹（rash）	0	0	0	0	0	0 (0.0%)		0	0	0	1	0	1 (12.5%)	

Unrel. = definitely unrelated, Unlike. = unlikely, Poss. = possibly, Prob. = probably, Def. = definitely related

Adverse events are sorted by descending total incidence of Metronidazole treatment column.

If a subject reports an adverse event more than once during a treatment for a preferred term, only the most related event is counted in preferred terms.

5.3.3.2-2 Table 14.4.3 から作成

表 2.7.6.2-5 重症度別有害事象（安全性解析対象集団）

	Metronidazole Lotion					MetroGel				
Total Number of Subjects	N = 8					N = 8				
	Mild	Moderate	Severe	Total		Mild	Moderate	Severe	Total	
Total Number of Events	22	1	0	23		8	0	0	8	
Total Subjects Reporting One or More Events	3	1	0	3	(37.5%)	4	0	0	4	(50.0%)
翻訳した事象名（COSTARTの事象名）										
腹痛（abdominal pain）	0	0	0	0	(0.0%)	1	0	0	1	(12.5%)
損傷（accidental injury）	0	0	0	0	(0.0%)	1	0	0	1	(12.5%)
頭痛（headache）	0	0	0	0	(0.0%)	1	0	0	1	(12.5%)
消化不良（dyspepsia）	0	0	0	0	(0.0%)	1	0	0	1	(12.5%)
悪心（nausea）	0	0	0	0	(0.0%)	1	0	0	1	(12.5%)
しゃっくり（hiccup）	0	0	0	0	(0.0%)	1	0	0	1	(12.5%)
皮膚刺激（skin irritation）	2	1	0	3	(37.5%)	0	0	0	0	(0.0%)
副作用（aggravation reaction）	0	0	0	0	(0.0%)	1	0	0	1	(12.5%)
発疹（rash）	0	0	0	0	(0.0%)	1	0	0	1	(12.5%)

Adverse events are sorted by descending total incidence of Metronidazole treatment column.

If a subject reports an adverse event more than once during a treatment for a preferred term, only the most severe event is counted in preferred terms.

5.3.3.2-2 Table 14.4.2から作成

#### (4) 臨床検査値の評価

##### 1) 治験期間を通しての臨床検査値

メトロニダゾール0.75%ローション群では、スクリーニング時に、高値が6件（トリグリセリド3件、尿赤血球2件、コレステロール1件）及び異常値が5件（尿潜血及び尿細菌各2件、尿白血球1件）みられ、最終評価時に、高値が5件（トリグリセリド4件、コレステロール1件）及び異常値が6件（尿潜血3件、尿細菌2件、尿白血球1件）みられた。GK567群では、スクリーニング時に、低値が1件（血糖）、高値が5件（コレステロール3件、ALP及び総ビリルビン各1件）及び異常値が1件（尿細菌）みられ、最終評価時に、低値が2件（血小板数及びカルシウム各1件）、高値が6件（コレステロール及びトリグリセリド各2件、総ビリルビン及びグロブリン各1件）及び異常値が1件（尿細菌）みられた（5.3.3.2-2 Table 14.5）。臨床検査の異常値がいくつかみられたが、治験責任医師により、いずれも臨床的な問題はなしと判断された。

##### 2) 個々の被験者の変化

血液生化学的検査で基準値範囲外の臨床検査値が2例にみられたため、再検査を実施した。1例は、スクリーニング時に、総ビリルビンが高値（3 mg/dL、基準値：0.1～1.2 mg/dL）であり、3日後の再検査時も、基準値よりわずかに高く（1.6 mg/dL）、最終評価時も、依然として高値（2.2 mg/dL）であったが、治験責任医師により、いずれの臨床検査値も臨床的に問題なしと判断された。他の1例は、スクリーニング時に、ALPが高値（147 U/L、基準値：25～140 U/L）であったが、3日後の再検査時は、基準値範囲内（137 U/L）であった。当該被験者は、最終評価時に、グロブリンが高値（4.5 g/dL、基準値：2～3.9 g/dL）であったが、治験責任医師により、臨床的に問題なしと判断された。スクリーニング時にみられたコレステロール（4例）及びトリグリセリド（3例）の高値、並びに投与6日目にみられたコレステロール（3例）及びトリグリセリド（6例）の高値は、治験責任医師により、いずれの臨床検査値も臨床的に問題なしと判断された（5.3.3.2-2 Listing 16.2.8.2）。

尿検査で陽性が4例にみられたため、再検査を実施した。1例目は、最終評価時、尿潜血及び尿細菌が陽性であったが、3日後の再検査では、いずれも陰性であった。2例目は、最終評価時、尿潜血及び尿細菌が陽性であったが、19日後の再検査では、尿潜血は陰性、尿細菌は陽性であった。3例目は、スクリーニング時、尿潜血が陽性であったが、2日後の再検査では、陰性であった。4例目は、スクリーニング時、尿潜血が陽性で、4日後の再検査でも陽性であり、最終評価時も、依然として陽性であった。当該被験者は、最終評価時の尿白血球も陽性であったが、3日後の再検査は、尿潜血及び尿白血球のいずれも陰性であった（5.3.3.2-2 Listing 16.2.8.3）。

##### 3) 個々の臨床的に重要な異常

本治験期間中、臨床検査の異常値が散見されたが、いずれの被験者も、臨床的に意味のある臨床検査値の変動は認められなかった。

## (5) バイタルサイン及び身体所見

本治験期間中、臨床的に意味のあるバイタルサインの変動又は身体所見の変化は認められなかった。

## 2.7.6.2.2.5 結論

中等度から重度の酒さ患者を対象に、メトロナダゾール0.75%ローション又はGK567を局所反復投与したときの薬物動態及び安全性をランダム化、非盲検、クロスオーバー試験で評価した。

メトロナダゾール0.75%ローション及びGK567の薬物動態パラメータでは、 $AUC_{0-12}$ 及び $C_{max}$ は、メトロナダゾール0.75%ローション群 ( $AUC_{0-12}$ : 480.9 hr·ng/mL、 $C_{max}$ : 48.0 ng/mL) が、GK567群 ( $AUC_{0-12}$ : 580.2 hr·ng/mL、 $C_{max}$ : 54.4 ng/mL) よりも低かった。また、 $T_{max}$ は、メトロナダゾール0.75%ローション群 (5.5 hr) が、GK567群 (4.3 hr) よりもわずかに長かった。被験者数は少ないものの、GK567よりも、メトロナダゾール0.75%ローションは、全身からの吸収が少ないことが示唆された。

メトロナダゾール0.75%ローション及びGK567は、いずれも安全であり、忍容性が認められた。臨床検査値、バイタルサイン又は身体所見で、臨床的に意味のある変動又は変化はみられなかった。いずれの群も、被験者の約50%で少なくとも1件以上の有害事象を発現した。メトロナダゾール0.75%ローション群でみられた皮膚刺激1件が中等度であった以外はすべて軽度であり、すべての有害事象は、後遺症なく回復した。重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はなかった。有害事象の発現件数は、GK567群 (8件) よりもメトロナダゾール0.75%ローション群 (23件) が多かったが、発現例数は同程度であった (メトロナダゾール0.75%ローション群: 3例、GK567群: 4例)。治験薬と関連ありの皮膚関連の有害事象は、メトロナダゾール0.75%ローション群で3例、GK567群で2例に発現した。

本治験でみられた皮膚関連の有害事象はすべて既知であり、メトロナダゾールを局所投与した他の臨床試験と同様の結果が得られた。

### 2.7.6.3 酒さ患者を対象としたGK567の第Ⅲ相試験（プラセボ対照試験）／M122101-01（添付資料5.3.5.1-1）

#### 2.7.6.3.1 試験方法の概要

試験課題：GK567の酒さに対する第Ⅲ相試験—プラセボ対照試験—

試験責任医師：高橋 英俊 他、計26名

試験実施施設：医療法人社団 高木皮膚科診療所 他、計26施設

試験実施期間：2019年4月■日（最初の被験者の同意取得日）  
～2020年5月■日（最終の被験者の規定来院日）

開発フェーズ：第Ⅲ相

目的：

主要な目的：

酒さに伴う炎症性皮疹及び紅斑を有する患者を対象にGK567を1日2回、12週間投与した際の有効性を、プラセボを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験により検証する。主要評価項目は投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合とする。

副次的目的：

酒さに伴う炎症性皮疹及び紅斑を有する患者を対象にGK567を1日2回、12週間投与した際の安全性を、プラセボを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験により評価する。

試験のデザイン（図 2.7.6.3-1）：

ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、検証試験

図 2.7.6.3-1 試験デザインの概略



試験のための観察・検査を実施する前に被験者本人から（被験者が未成年の場合は代諾者からも）文書による同意を取得する。同意取得日から事前検査日までは30日以内とし、同日となることも可とする。事前検査日で適格と判定された被験者を登録し、治療開始日に適格と判定された被験者をランダム化する。事前検査日から治療開始日までは5～14日とする。

5.3.5.1-1 図9-1から引用

対象：18歳以上の酒さ患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

- (1) 同意取得時の年齢が18歳以上の患者
- (2) 治療開始日にInvestigator's global assessment (IGA) が3（中等度）以上の患者
- (3) 治療開始日に酒さに伴う炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数が全顔に11個以上40個以下の患者
- (4) 治療開始日に紅斑重症度が2（軽度）以上の患者

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本試験の対象から除外した。

- (1) 以下の既往又は合併がある患者
  - 1) 重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状）
  - 2) メトロニダゾール又は試験薬に対するアレルギー
  - 3) 局所投与医薬品に対する皮膚過敏症（アレルギー性接触皮膚炎・易刺激性等）
- (2) 以下の合併がある患者
  - 1) 重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、試験参加に不適当と考えられる疾患
  - 2) 脳、脊髄に器質的疾患のある患者
  - 3) 悪性腫瘍
- (3) 以下の酒さ又は皮膚症状が酒さに類似した疾患を合併している患者  
特殊型の酒さ（集簇性酒さ、電撃性酒さ）、鼻瘤型酒さ単独例、眼型酒さ単独例、酒さ様皮膚炎（口囲皮膚炎、ステロイド誘発性酒さ）、ニキビダニ症、顔面毛包性紅斑黒皮症、脂漏性皮膚炎
- (4) 試験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる皮膚疾患の症状が顔面に生じている患者
- (5) 治療開始日前90日以内にイベルメクチン又はレチノイドの経口治療を受けた患者
- (6) 治療開始日前28日以内に以下の治療を受けた患者
  - 1) 以下の顔面局所療法  
レチノイド、副腎皮質ステロイド、レーザー、Intense Pulsed Light、Photodynamic Therapy、光線療法、電気凝固法、皮膚剥削術、ケミカルピーリング、その他の顔面皮膚の外科的処置等
  - 2) 以下の全身療法  
抗菌薬、メトロニダゾール、酒さ治療を目的とした漢方薬、ざ瘡治療薬（ビタミンB<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>除く）、副腎皮質ステロイド
- (7) 治療開始日前14日以内に以下の顔面局所療法を受けた患者  
抗菌薬、イオウカンフルローション、メトロニダゾール、アゼライン酸（化粧品を含む）、免疫抑制薬
- (8) クマリン系抗凝血剤（ワルファリン等）、リチウム、シクロスポリン、フェノバルビタールによる治療が必要な患者
- (9) アルコール依存症の患者又は過度のアルコールを摂取する可能性がある患者
- (10) 他の試験若しくは製造販売後臨床試験への参加（試験薬若しくは試験薬の最終投与日）から治療開始日まで120日経過していない患者、又は他の試験若しくは製造販売後臨床試験に参加中の患者
- (11) 過去に本試験の事前検査日に実施する観察・検査を実施したことがある患者
- (12) 妊婦、授乳及び妊娠している可能性のある患者又は試験期間中に医師の指導に基づく適切

な方法で避妊を行う意思のない女性患者

(13) その他、治験責任（分担）医師が治験対象として不適格と判断する患者

目標症例数：126例（解析時：130例）

- GK567群：63例（65例）
- プラセボ群：63例（65例）

症例数の設定根拠：

酒さ患者を対象としてメトロニダゾールクリーム1%の有効性をプラセボと比較したNielsenの臨床研究では、2カ月時点の医師全般改善度評価で51%以上改善した患者の割合は、メトロニダゾールクリーム1%群が60.0%、プラセボ群が21.6%であった。以下の情報から、メトロニダゾールクリーム1%の2カ月投与の有効性と、本剤の12週間投与の有効性は同程度と仮定した。

- メトロニダゾールクリーム0.75%と1%との有効性に違いがみられなかったことから、メトロニダゾールクリーム1%と本剤の有効性は同程度であると想定される。
- メトロニダゾールクリーム0.75%とイベルメクチンクリーム1%の比較試験において、メトロニダゾールクリーム0.75%の有効性（炎症性皮疹数のベースラインからの変化率）は、投与9週後より投与12週後の方が高かった。イベルメクチンクリーム1%のpivotal試験では、プラセボ群の有効性も投与8週後より投与12週後の方が高かったため、本剤とプラセボの有効性の差は、8週間投与と12週間投与で同程度であると想定される。

本治験の主要評価項目である「炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合」と上記の「医師全般改善度評価が51%以上改善した患者の割合」は、いずれも丘疹膿疱型酒さの主症状である炎症性皮疹及び紅斑に基づく改善度評価であるため、Nielsenの臨床研究結果を参考に本治験の症例数を算出することは妥当であると考えた。そこで、本剤とプラセボの真の「投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合」をそれぞれ50%及び20%と仮定した下で、有意水準両側5%、検出力95%として、カイ2乗検定を適用した場合の1群あたり必要症例数は63例となった。以上より、本治験の必要症例数を1群63例、計126例と設定した。

治験薬：GK567（製造番号：■■■■）、GK567プラセボ（製造番号：■■■■）

投与方法：

1日2回（朝及び夜）、洗顔後又は入浴後に全顔の炎症性皮疹及び紅斑に適量塗布した。なお、炎症性皮疹及び紅斑が消失した場合も、治験責任（分担）医師から指示された部位（炎症性皮疹及び紅斑があった部位）に投与12週後（又は中止日）まで治験薬を継続塗布した。

前治療：除外基準(5)～(7)で前治療を禁止した。

併用薬剤・併用療法：

ランダム化から投与12週後又は中止来院日の診察時まで以下の薬剤及び療法の併用は禁止した。

- (1) 酒さ治療を目的とした治験薬以外の治療（保湿・保護剤を除く）
- (2) 酒さの炎症性皮疹及び紅斑部位に対するすべての局所投与医薬品や局所療法
- (3) 以下の全身療法
  - 1) イベルメクチン、レチノイド、抗菌薬、メトロニダゾール、ざ瘡治療薬（ビタミンB<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>除く）、副腎皮質ステロイド、清上防風湯

- 2) クマリン系抗凝血剤（ワルファリン等）、リチウム、シクロスポリン、フェノバルビタール
- (4) 以下の顔面局所療法
  - 1) 抗菌薬、イオウカンフルローション、メトロニダゾール、アゼライン酸（化粧品を含む）、免疫抑制薬、レチノイド、副腎皮質ステロイド
  - 2) レーザー、Intense Pulsed Light、Photodynamic Therapy、光線療法、電気凝固法、皮膚剥削術、ケミカルピーリング、その他の顔面皮膚の外科的処置等

**調査・観察項目：**治験スケジュール（表 2.7.6.3-1）に従い、調査・観察した。

- (1) 被験者背景
- (2) 併用薬剤・併用療法
- (3) 皮膚所見：IGA、全顔の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数、紅斑重症度
- (4) 患者報告アウトカム：Dermatology Life Quality Index (DLQI)、Skindex-16、EuroQol 5 Dimension 5 Level (EQ-5D-5L)
- (5) 写真撮影
- (6) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、妊娠検査（女性のみ）
- (7) 血漿中薬物濃度
- (8) 有害事象
- (9) 治験薬の使用状況

表 2.7.6.3-1 治験スケジュール

Visit番号	1		2	3	4	5	6
Visit名称	同意 取得日	事前 検査日	治療 開始日	2 週後	4 週後	8 週後	12週後 (中止来院日)
基準日	-	-7	1	15	29	57	85 (中止日)
許容範囲	-	-14 ~ -5	-	12~18	26~32	54~60	82~88 (中止日+7)
同意取得	○ <sup>a</sup>						
医師診察	○	○ <sup>b</sup>	○ <sup>b</sup>	○	○	○	○
被験者背景の調査	○	○ <sup>b</sup>	○ <sup>b</sup>				
選択・除外基準の確認	○	○ <sup>b</sup>	○ <sup>b</sup>				
IGA <sup>c</sup> 、炎症性皮疹数 <sup>c</sup> 、紅斑重症度 <sup>c</sup>		○ <sup>b</sup>	○ <sup>b</sup>	○	○	○	○
DLQI <sup>d</sup> 、Skindex-16 <sup>d</sup> 、EQ-5D-5L <sup>d</sup>			○				○
写真撮影		○	○	○	○	○	○
臨床検査	血液学的検査、 血液生化学的検査	○ <sup>f</sup>	○		○	○	○
	妊娠検査（血清ヒト絨毛性ゴ ナドトロピン） <sup>e</sup>	○ <sup>f</sup>					
症例登録		登録	ランダ ム化				
併用薬剤・療法の調査、 治験薬投与・患者日誌記入							
血漿中薬物濃度測定用採血					○		○
有害事象							

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

b 登録前、ランダム化前に実施する。

c IGAの評価完了後に炎症性皮疹数、紅斑重症度の評価を行う。

d 各規定来院日の評価は、治験責任（分担）医師の診察・評価前に実施する。また、治験責任（分担）医師は記入に立ち会ってはならない。

e 女性を対象に実施し、陰性であることを確認してからランダム化を実施する。ただし、妊娠が確実に不可能と判断された女性[別の医学的理由を伴わずに12カ月以上無月経の女性（閉経）、子宮を全摘出した女性等]を除く。

f ランダム化までに結果を確認する。

5.3.5.1-1 表9-2から引用

#### 評価基準：

##### (1) 有効性

##### 1) 主要評価項目

投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合

##### 2) 副次評価項目

a) 投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコアが3以上の被験者の割合

b) 投与12週後の紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合

c) 投与12週後にIGAが0又は1となった被験者の割合

- d) 炎症性皮疹数の変化率の経時推移
- e) 紅斑重症度の経時推移
- 3) その他の評価項目
  - a) 炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合の経時推移
  - b) 炎症性皮疹数の変化率スコアが3以上の被験者の割合の経時推移
  - c) 紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合の経時推移
  - d) IGAが0又は1の被験者の割合の経時推移
  - e) 炎症性皮疹数の変化数の経時推移
  - f) IGAの経時推移
  - g) DLQI
  - h) Skindex-16
  - i) EQ-5D-5L
- (2) 安全性
  - 1) 有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値異常変動）
  - 2) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査）
- (3) 薬物動態
  - 1) 血漿中メトロニダゾール濃度

#### 主な解析方法：

- (1) 人口統計学的及び他の基準値の特性
  - 1) 投与群間の比較可能性を確認するため、最大の解析対象集団（Full Analysis Set : FAS）及び治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set : PPS）を対象として、投与群別及び全体で、人口統計学的及び他の基準値の特性ごとに例数及び割合、又は要約統計量を求めた。
  - 2) 投与群間の比較可能性及び治療開始日の原疾患の重症度を確認するため、FASを対象として、投与群別及び全体で、原疾患の重症度ごとに例数及び割合、又は要約統計量を求めた。
- (2) 有効性
  - 1) 主要評価項目

主要な解析として、FASを対象に、投与群ごとの例数及び割合、割合の95%信頼区間（Confidence Interval : CI）、群間差の推定値、標準誤差（Standard Error : SE）、群間差の95% CI及びP値を算出した。群間比較はピアソンのカイ二乗検定（有意水準：両側5%）を用いて行い、欠測はWorst Observation Carried Forward（WOCF）で補完した。また、感度分析として、欠測をLast Observation Carried Forward（LOCF）で補完し、FASを対象に、主要な解析と同様に解析した。
  - 2) 副次評価項目

これらの解析は副次的であるため、検定の際、複数項目間及び複数時点間の多重性は調整せず、有意水準は一律両側5%とした。

    - a) 投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコアが3以上の被験者の割合、投与12週後の紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合及び投与12週後にIGAが0又は1となった被験者の割合

FASを対象に、主要評価項目に対する主要な解析と同様に解析した。

b) 炎症性皮疹数の変化率の経時推移

FASを対象に、投与2週後以降の各Visitの炎症性皮疹数の変化率を応答変数、Visit、投与群及びVisit×投与群の交互作用を固定効果、治療開始日の炎症性皮疹数を共変量、Visit間の相関構造にUnstructured（無構造）を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。投与群ごとの最小二乗平均及びSE、群間差の最小二乗平均及びSE、最小二乗平均の両側95% CI及びP値を算出した。また、混合効果モデルから得られた最小二乗平均及びSEを用いて、Visitごとに各投与群の推定値の経時推移図を作成した。

c) 紅斑重症度の経時推移

FASを対象に、治療開始日以降の各Visitの紅斑重症度を応答変数、Visit間の相関構造にUnstructured（無構造）を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。治療開始日の紅斑重症度は、投与群間で同一の平均及び標準偏差（Standard Deviation：SD）を持つと仮定し、治療開始日の紅斑重症度の分布は各群で等しいとの制約を加え、投与群ごとの最小二乗平均及びSE、群間差の最小二乗平均及びSE、最小二乗平均の両側95% CI及びP値を算出した。また、混合効果モデルから得られた最小二乗平均及びSEを用いて、Visitごとに各投与群の推定値の経時推移図を作成した。

3) その他の評価項目の解析（5.3.5.1-1 付録16.1.8）

その他の評価項目の解析は探索的であるため、検定の際は多群間の多重性及び時点間の多重性は調整せず、有意水準は一律両側5%とした。また、特定の変数は、群間の割合と95% CI又は平均とSDを用いて、経時推移図を作成した。

4) 有効性評価項目間の関連

- a) 炎症性皮疹数と紅斑重症度に対して、投与12週後のデータを用いて散布図を作成した。
- b) 投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコアと紅斑重症度の変化スコアに対して、投与群別にクロステーブルを作成した。
- c) 投与12週後のIGA変化量別に、炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上となった被験者の例数及び割合を算出した。

5) 部分集団の検討

主要評価項目について、背景因子のカテゴリ別〔性別、年齢（18歳以上65歳未満、65歳以上）、IGA〔3（中等度）、4（重度）〕、炎症性皮疹数（21個未満、21個以上）、紅斑重症度〔2（軽度）、3（中等度）、4（重度）〕、原疾患の罹患期間（2.2年未満、2.2年以上）〕に、投与12週後の割合の差及びその両側95% CIを算出し、forest plotを作成した。

(3) 安全性

1) 有害事象

治験責任（分担）医師が報告した有害事象名を、Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese Edition（MedDRA/J）Ver.21.1を用いて、器官別大分類（System Organ Class：SOC）及び基本語（Preferred Term：PT）に読み替えた。重要な有害事象は、治験薬投与後に発生した、治験薬の投与中止、減量又は休薬を必要とした有害事象、並びに末梢神経障害、過敏症、蕁麻疹及び血管浮腫とした。なお、末梢神経障害、過敏症、蕁麻疹及び血管浮腫は、MedDRA標準検索式（Introductory Guide for Standard MedDRA Queries：SMQ）（狭域）に含まれるPT〔末梢性ニューロパチー、過敏症、蕁麻疹（高位語：High Level Term）、血管浮腫〕であった。

## a) 有害事象の表示

安全性解析対象集団を対象に、治験薬投与後に認められた有害事象（Treatment-Emergent Adverse Event : TEAE）について、以下を集計した。また、治験薬との因果関係が「関連あり」とされた有害事象も同様に集計した。

## i) 有害事象の発現状況

投与群別に、安全性解析対象集団の例数、有害事象発現、重症度（軽度、中等度、高度）、重篤な有害事象及び重要な有害事象ごとの例数、割合及び件数を求めた。

## ii) SOC、PTごとの有害事象の集計

MedDRA/Jを用いて、投与群別に、安全性解析対象集団の例数、有害事象発現、SOC、PTごとの例数及び割合を求めた。また、比較的頻度の高い有害事象（いずれかの投与群でPTの発現割合が2%以上）、重症度別の有害事象、重要な有害事象及び治験薬塗布部位に発現した有害事象も同様に集計した。

## b) 有害事象の分析

## i) 人口統計学的及び他の基準値の特性別の有害事象の集計

性別及び年齢（18歳以上65歳未満、65歳以上）について、投与群別に、カテゴリごとの安全性解析対象集団の例数、有害事象発現、SOC、PTごとの例数及び割合を求めた。また、治験薬との因果関係が「関連あり」とされた有害事象も同様に集計した。

## 2) 臨床検査値

試験期間を通しての臨床検査値は、臨床検査項目、投与群、時点ごとに要約統計量を算出した。個々の被験者の変化は、臨床検査項目、投与群ごとに、ランダム化日と投与12週後の前後プロット図（カテゴリカルデータはクロス集計表）を作成した。

## (4) 薬物動態

GK567が投与された被験者を対象に、投与4週後及び12週後の血漿中メトロニダゾール濃度の要約統計量を算出した。また、各Visitで、測定結果が定量下限未満（Below the Limit of Quantification : BLQ）となった例数及び割合を求めた。

採血直前の塗布から採血までの時間と血漿中メトロニダゾール濃度の散布図を作成し、ピアソンの積率相関係数を表示した。

## 2.7.6.3.2 結果

## 2.7.6.3.2.1 被験者の内訳とその取扱い

## (1) 被験者の内訳

本試験に登録された134例の内、130例がランダム化され、全例に治験薬が投与された。ランダム化されなかった4例の内訳は、適格基準不適合が3例、被験者希望による中止が1例であった。

本試験を完了した被験者は120例（GK567群：62例、プラセボ群：58例）であり、試験を中止した10例（GK567群：3例、プラセボ群：7例）の中止理由は、被験者希望による中止が6例（GK567群：2例、プラセボ群：4例）、有害事象の発現が2例（各群：1例、いずれも接触皮膚炎）、被験者の妊娠が2例（いずれもプラセボ群）であった（5.3.5.1-1 Table 14.1.1及びListing 16.2.10）。

## (2) 治験実施計画書からの逸脱

ランダム化された130例の内、治験実施計画書からの重要な逸脱は、11例14件（GK567群：7例9件、プラセボ群：4例5件）認められ、群間で同様であった。逸脱の内訳（重複集計）は、併用禁止薬剤・療法の違反が11例13件（GK567群：7例8件、プラセボ群：4例5件）、服薬不遵守（70%未満）が1例1件（GK567群）であった（5.3.5.1-1 Table 14.1.2）。

## (3) 解析したデータセット

ランダム化され治験薬が投与された130例（各群：65例）全例をFASとし（5.3.5.1-1 Table 14.1.3.1）、FASから除外された11例を除いた119例（GK567群：58例、プラセボ群：61例）をPPSとした（5.3.5.1-1 Table 14.1.3.2）。FASから除外された11例は、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた被験者であった。

安全性解析対象集団は、FASと同様、ランダム化され治験薬が投与された130例とした（5.3.5.1-1 Table 14.1.1）。

## 2.7.6.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

ベースライン時の患者背景及び酒さに関連する背景に群間で偏りはみられなかった。

いずれの群も、男性（GK567群：16.9%、プラセボ群：18.5%、以下同順）と比較して、女性（83.1%、81.5%）の割合が高かった。平均年齢は、GK567群が45.9歳、プラセボ群が49.8歳であり、いずれの群も40歳以上60歳未満が最も多かった（63.1%、55.4%）（表 2.7.6.3-2）。

IGA及び紅斑重症度は3（中等度）が最も多かった（それぞれGK567群：86.2%及び53.8%、プラセボ群：89.2%及び67.7%）。平均炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数（SD）は、GK567群が23.5個（9.3個）、プラセボ群が23.9個（9.5個）で、11～20個が最も多かった（各群：49.2%）。

酒さの平均発症年齢及び平均罹患期間（SD）は、GK567群が41.6歳（11.8歳）及び4.85年（6.4年）、プラセボ群が46.0歳（16.2歳）及び4.5年（7.1年）であった。酒さの悪化因子は、いずれの群も温度差・気温差（58.5%、49.2%）が最も多かった。次いで、GK567群で高かったのは日光曝露（46.2%、32.3%）、季節の変化（36.9%、23.1%）、温暖（各群：35.4%）であった（表 2.7.6.3-3）。

表 2.7.6.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS)

	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	Total (N=130)
	n (%)	n (%)	n (%)
Sex			
Male	11 (16.9)	12 (18.5)	23 (17.7)
Female	54 (83.1)	53 (81.5)	107 (82.3)
Age (at Informed Consent) (years)			
n	65	65	130
Mean	45.9	49.8	47.8
SD	10.6	14.9	13.0
Min	30	20	20
Median	46.0	48.0	46.5
Max	84	83	84
< 20	0	0	0
20 -< 40	18 (27.7)	13 (20.0)	31 (23.8)
40 -< 60	41 (63.1)	36 (55.4)	77 (59.2)
60 -< 80	5 (7.7)	14 (21.5)	19 (14.6)
80 -	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
< 65	62 (95.4)	54 (83.1)	116 (89.2)
65 -	3 (4.6)	11 (16.9)	14 (10.8)

5.3.5.1-1 表11-1から引用

表 2.7.6.3-3 原疾患の基本情報 (FAS)

	GK567 (N=65) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	Total (N=130) n (%)
IGA			
3 : Moderate	56 (86.2)	58 (89.2)	114 (87.7)
4 : Severe	9 (13.8)	7 (10.8)	16 (12.3)
Erythema Severity			
2 : Mild	14 (21.5)	14 (21.5)	28 (21.5)
3 : Moderate	35 (53.8)	44 (67.7)	79 (60.8)
4 : Severe	16 (24.6)	7 (10.8)	23 (17.7)
Inflammatory Lesion Counts (Papules + Pustules)			
n	65	65	130
Mean	23.5	23.9	23.7
SD	9.3	9.5	9.3
Min	11	11	11
Median	21.0	21.0	21.0
Max	40	40	40
11 - 20	32 (49.2)	32 (49.2)	64 (49.2)
21 - 30	14 (21.5)	14 (21.5)	28 (21.5)
31 - 40	19 (29.2)	19 (29.2)	38 (29.2)
Inflammatory Lesion Counts (Papules)			
n	65	65	130
Mean	20.6	21.6	21.1
SD	8.7	8.4	8.6
Min	5	8	5
Median	19.0	20.0	19.0
Max	40	39	40
0 - 10	4 (6.2)	3 (4.6)	7 (5.4)
11 - 20	32 (49.2)	32 (49.2)	64 (49.2)
21 - 30	20 (30.8)	17 (26.2)	37 (28.5)
31 - 40	9 (13.8)	13 (20.0)	22 (16.9)
Inflammatory Lesion Counts (Pustules)			
n	65	65	130
Mean	3.0	2.3	2.7
SD	4.4	3.1	3.9
Min	0	0	0
Median	1.0	1.0	1.0
Max	24	13	24
0 - 10	60 (92.3)	63 (96.9)	123 (94.6)
11 - 20	4 (6.2)	2 (3.1)	6 (4.6)
21 - 30	1 (1.5)	0	1 (0.8)
31 - 40	0	0	0

[a] Subjects could report more than one response.  
Percentages may total more than 100%.

表 2.7.6.3-3 原疾患の基本情報 (FAS) (続き)

	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	Total (N=130)
	n (%)	n (%)	n (%)
Age of Onset of Rosacea (years)			
n	61	60	121
Mean	41.63	46.04	43.82
SD	11.77	16.19	14.25
Min	15.6	12.3	12.3
Median	39.87	44.03	42.44
Max	82.2	82.9	82.9
Duration of Rosacea (years)			
n	61	60	121
Mean	4.85	4.52	4.68
SD	6.41	7.12	6.75
Min	0.1	0.0	0.0
Median	2.47	1.43	2.20
Max	33.4	30.3	33.4
Aggravating Factor of Rosacea [a]			
None	4 (6.2)	6 (9.2)	10 (7.7)
Temperature Difference	38 (58.5)	32 (49.2)	70 (53.8)
Seasonal Variation	24 (36.9)	15 (23.1)	39 (30.0)
Sun Exposure	30 (46.2)	21 (32.3)	51 (39.2)
Heavy Exercise	16 (24.6)	20 (30.8)	36 (27.7)
Hearted Foods	9 (13.8)	13 (20.0)	22 (16.9)
Spicy Foods	8 (12.3)	6 (9.2)	14 (10.8)
Caffeine	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Alcohol	14 (21.5)	16 (24.6)	30 (23.1)
Emotional Stress	16 (24.6)	16 (24.6)	32 (24.6)
Certain Cosmetics	6 (9.2)	10 (15.4)	16 (12.3)
Pollen	19 (29.2)	12 (18.5)	31 (23.8)
Cold Weather	18 (27.7)	6 (9.2)	24 (18.5)
Hot Weather	23 (35.4)	23 (35.4)	46 (35.4)
Food Intake	3 (4.6)	7 (10.8)	10 (7.7)
Menstrual Cycle	13 (20.0)	12 (18.5)	25 (19.2)
Other	7 (10.8)	8 (12.3)	15 (11.5)

[a] Subjects could report more than one response.

Percentages may total more than 100%.

5.3.5.1-1 表11-2から引用

## 2.7.6.3.2.3 有効性

## (1) 主要評価項目

- 1) 投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合

投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合は、GK567群が72.3% (47/65例)、プラセボ群が36.9% (24/65例) であ

った。群間差の推定値は35.4%（両側95% CI : 17.9%～51.3%）であり、プラセボ群と比較して、GK567群は、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑の両方を統計学的に有意に改善した（ $P<0.0001$ ）。

また、GK567群では、炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合は経時的に増加し、プラセボ群と比較して、投与2週後以降、統計学的に有意に改善した（ $P=0.0482$ ）（表 2.7.6.3-4、図 2.7.6.3-2）。

表 2.7.6.3-4 炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合（WOCF）（FAS）

Treatment			95% CI [a]		n of Imp.	Comparison to Placebo [c]				
						Percent Difference	SE	95% CI [a]		p-value
Visit	Total	n (%)	Lower	Upper	[b]			Lower	Upper	
GK567 (N=65)										
Week 2	65	16 (24.6)	14.8	36.9	0	16.9	6.3	-1.0	34.1	0.0088
Week 4	65	31 (47.7)	35.1	60.5	1	16.9	8.4	-1.0	34.1	0.0482
Week 8	65	41 (63.1)	50.2	74.7	3	30.8	8.3	13.1	47.0	0.0004
Week 12	65	47 (72.3)	59.8	82.7	3	35.4	8.2	17.9	51.3	<0.0001
Placebo (N=65)										
Week 2	65	5 (7.7)	2.5	17.0	0	-	-	-	-	-
Week 4	65	20 (30.8)	19.9	43.4	2	-	-	-	-	-
Week 8	65	21 (32.3)	21.2	45.1	4	-	-	-	-	-
Week 12	65	24 (36.9)	25.3	49.8	6	-	-	-	-	-

Missing values were imputed by WOCF.

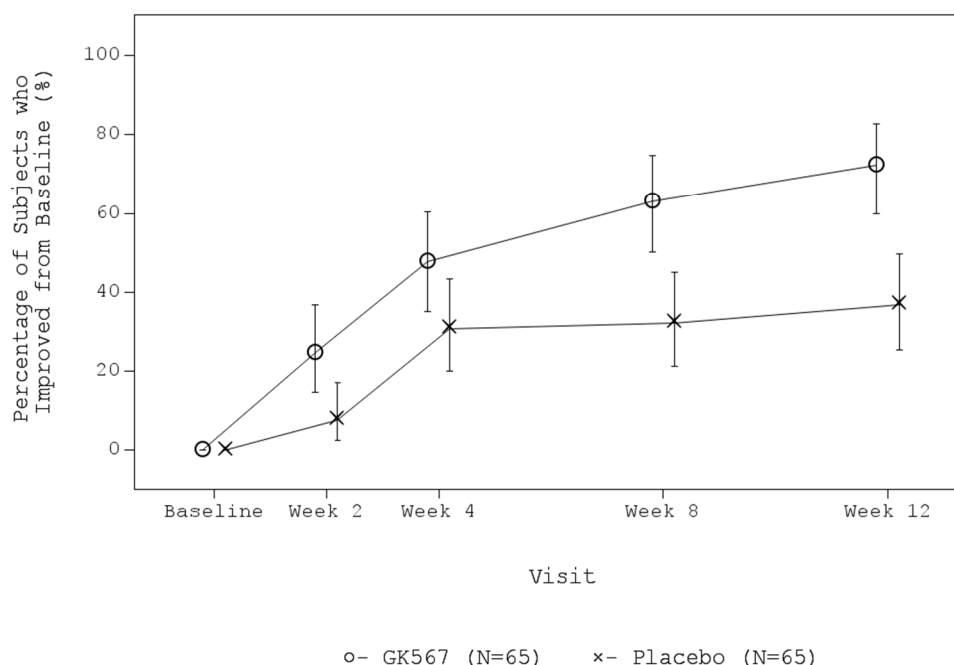
[a] Exact confidence interval.

[b] Number of imputed values.

[c] Pearson Chi-square test.

5.3.5.1-1 表11-3から引用

図 2.7.6.3-2 炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合の経時推移図（WOCF）（FAS）



5.3.5.1-1 Figure 14.2.1.1.1.2から引用

主要評価項目を感度分析した結果、主要な解析の結果と同様であり、主要評価項目に対して、欠測値が及ぼす影響はみられなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.2.1）。

## (2) 副次評価項目

### 1) 投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコアが3以上の被験者の割合

投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコアが3以上の被験者の割合は、GK567群が80.0%（52/65例）、プラセボ群が44.6%（29/65例）であった。群間差の推定値は35.4%（両側95% CI：17.9%～51.3%）であり、プラセボ群と比較して、GK567群は、炎症性皮疹を統計学的に有意に改善した（ $P<0.0001$ ）（表 2.7.6.3-5）。

表 2.7.6.3-5 炎症性皮疹数の変化率スコアが3以上の被験者の割合 (FAS)

					n of	Comparison to Placebo [c]				
Treatment			95% CI [a]		Imp.	Percent		95% CI [a]		
Visit	Total	n (%)	Lower	Upper	[b]	Difference	SE	Lower	Upper	p-value
GK567 (N=65)										
Week 2	65	30 (46.2)	33.7	59.0	0	27.7	7.8	9.9	44.2	0.0007
Week 4	65	43 (66.2)	53.4	77.4	1	24.6	8.5	6.8	41.3	0.0049
Week 8	65	49 (75.4)	63.1	85.2	3	29.2	8.2	11.5	45.6	0.0006
Week 12	65	52 (80.0)	68.2	88.9	3	35.4	7.9	17.9	51.3	<0.0001
Placebo (N=65)										
Week 2	65	12 (18.5)	9.9	30.0	0	-	-	-	-	-
Week 4	65	27 (41.5)	29.4	54.4	2	-	-	-	-	-
Week 8	65	30 (46.2)	33.7	59.0	4	-	-	-	-	-
Week 12	65	29 (44.6)	32.3	57.5	6	-	-	-	-	-

Missing values were imputed by WOCF.

[a] Exact confidence interval.

[b] Number of imputed values.

[c] Pearson Chi-square test.

5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.2.1.1から引用

## 2) 投与12週後の紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合

投与12週後の紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合は、GK567群が78.5% (51/65例)、プラセボ群が56.9% (37/65例) であった。群間差の推定値は21.5% (両側95% CI : 3.6%~38.4%) であり、プラセボ群と比較して、GK567群は、紅斑重症度を統計学的に有意に改善した ( $P=0.0086$ ) (表 2.7.6.3-6)。

表 2.7.6.3-6 紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合 (FAS)

Treatment			95% CI [a]		n of Imp.	Comparison to Placebo [c]				
						Percent		95% CI [a]		p-value
Visit	Total	n (%)	Lower	Upper	[b]	Difference	SE	Lower	Upper	
GK567 (N=65)										
Week 2	65	28 (43.1)	30.8	56.0	0	6.2	8.6	-11.7	23.8	0.4739
Week 4	65	38 (58.5)	45.6	70.6	1	10.8	8.7	-7.2	28.2	0.2186
Week 8	65	46 (70.8)	58.2	81.4	3	16.9	8.4	-1.0	34.1	0.0465
Week 12	65	51 (78.5)	66.5	87.7	3	21.5	8.0	3.6	38.4	0.0086
Placebo (N=65)										
Week 2	65	24 (36.9)	25.3	49.8	0	-	-	-	-	-
Week 4	65	31 (47.7)	35.1	60.5	2	-	-	-	-	-
Week 8	65	35 (53.8)	41.0	66.3	4	-	-	-	-	-
Week 12	65	37 (56.9)	44.0	69.2	6	-	-	-	-	-

Missing values were imputed by WOCF.

[a] Exact confidence interval.

[b] Number of imputed values.

[c] Pearson Chi-square test.

5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.2.2.1から引用

## 3) 投与12週後のIGAが0又は1となった被験者の割合

投与12週後のIGAが0又は1となった被験者の割合は、GK567群が38.5% (25/65例)、プラセボ群が18.5% (12/65例)であった。群間差の推定値は20.0% (両側95% CI: 2.1%~37.0%)であり、プラセボ群と比較して、GK567群は、IGAを統計学的に有意に改善した ( $P=0.0115$ ) (表 2.7.6.3-7)。

表 2.7.6.3-7 IGAが0又は1となった被験者の割合 (FAS)

Treatment			95% CI [a]		n of Imp.	Comparison to Placebo [c]				
						Percent		95% CI [a]		p-value
Visit	Total	n (%)	Lower	Upper	[b]	Difference	SE	Lower	Upper	
GK567 (N=65)										
Week 2	65	0 (0.0)	0.0	5.5	0	-1.5	1.5	-19.3	16.3	0.3154
Week 4	65	6 (9.2)	3.5	19.0	1	4.6	4.4	-13.3	22.3	0.3000
Week 8	65	15 (23.1)	13.5	35.2	3	12.3	6.5	-5.6	29.7	0.0613
Week 12	65	25 (38.5)	26.7	51.4	3	20.0	7.7	2.1	37.0	0.0115
Placebo (N=65)										
Week 2	65	1 (1.5)	0.0	8.3	0	-	-	-	-	-
Week 4	65	3 (4.6)	1.0	12.9	2	-	-	-	-	-
Week 8	65	7 (10.8)	4.4	20.9	4	-	-	-	-	-
Week 12	65	12 (18.5)	9.9	30.0	6	-	-	-	-	-

Missing values were imputed by WOCF.

[a] Exact confidence interval.

[b] Number of imputed values.

[c] Pearson Chi-square test.

5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.2.3.1から引用

## 4) 炎症性皮疹数の変化率の経時推移

GK567群では炎症性皮疹数が経時的に減少し、プラセボ群と比較して、投与2週後以降、統計学的に有意に減少した ( $P=0.0021$ ) (表 2.7.6.3-8、図 2.7.6.3-3)。投与12週後の炎症性皮疹数の変化率は、GK567群が-76.42%、プラセボ群-27.53%であり、プラセボ群と比較して、GK567群で炎症性皮疹数が統計学的に有意に減少した ( $P<0.0001$ ) (5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.2.4.1)。

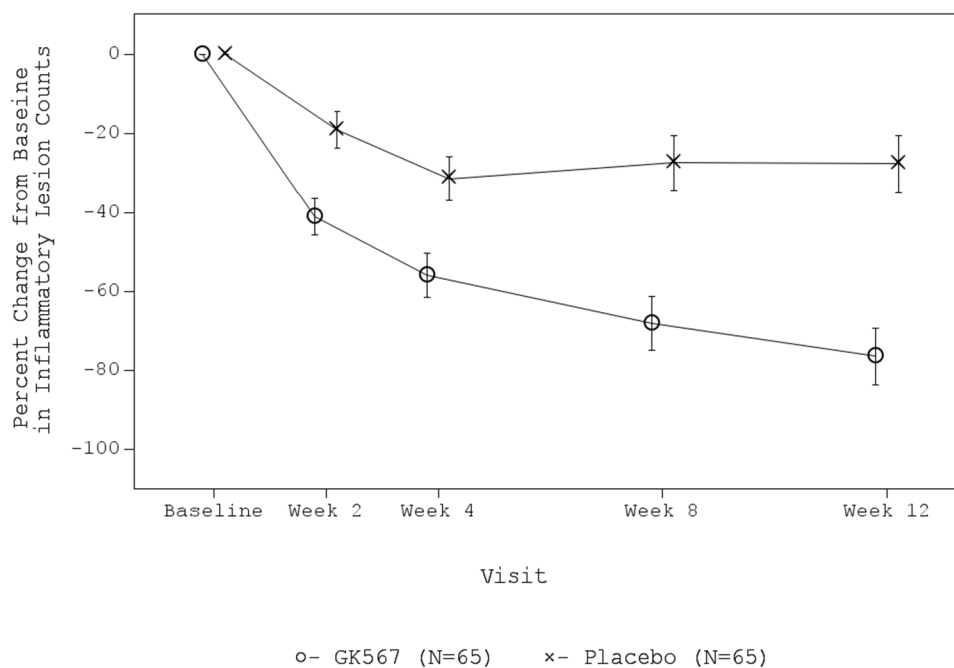
表 2.7.6.3-8 炎症性皮疹数の変化率 (Observed) (FAS)

					Comparison to Placebo [a]				
Treatment			95% CI		95% CI				
Visit	LS Mean	SE	Lower	Upper	LS Mean	SE	Lower	Upper	p-value
GK567 (N=65)									
Week 2	-41.08	4.66	-50.30	-31.85	-22.13	6.59	-35.17	-9.08	0.0010
Week 4	-55.91	5.55	-66.89	-44.92	-24.66	7.86	-40.22	-9.10	0.0021
Week 8	-68.12	6.86	-81.71	-54.53	-40.83	9.72	-60.09	-21.57	<0.0001
Week 12	-76.42	7.08	-90.45	-62.39	-48.89	10.06	-68.85	-28.94	<0.0001
Placebo (N=65)									
Week 2	-18.95	4.66	-28.17	-9.73	-	-	-	-	-
Week 4	-31.25	5.57	-42.27	-20.24	-	-	-	-	-
Week 8	-27.29	6.89	-40.93	-13.64	-	-	-	-	-
Week 12	-27.53	7.16	-41.71	-13.34	-	-	-	-	-

[a] Mixed model repeated measures including visit, treatment, visit\*treatment as fixed effects, baseline inflammatory lesion counts as covariates. Assuming the correlation structure (Unstructured) among visits.

5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.2.4.1から引用

図 2.7.6.3-3 炎症性皮疹数の変化率の経時推移図 (LS Mean ± SE) (Observed) (FAS)



5.3.5.1-1 図11-1から引用

## 5) 紅斑重症度の経時推移

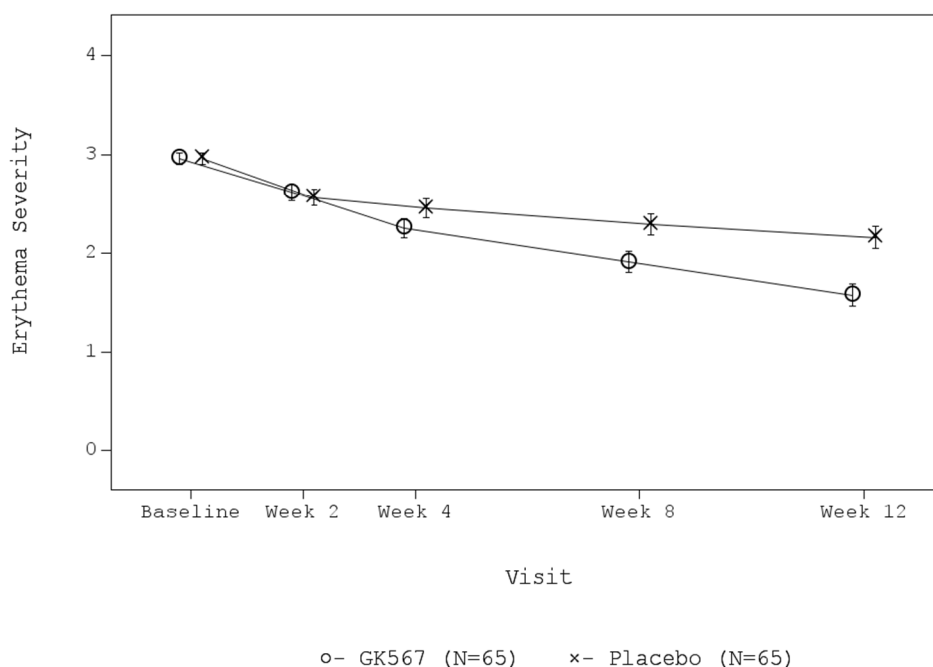
GK567群では紅斑重症度が経時的に減少し、プラセボ群と比較して、投与8週後以降、統計学的に有意に減少した ( $P=0.0112$ ) (表 2.7.6.3-9、図 2.7.6.3-4)。投与12週後の紅斑重症度は、GK567群が1.57、プラセボ群が2.16であり、プラセボ群と比較して、GK567群で紅斑重症度が統計学的に有意に減少した ( $P=0.0004$ )。

表 2.7.6.3-9 紅斑重症度 (FAS)

					Comparison to Placebo [a]				
Treatment			95% CI		95% CI				
Visit	LS Mean	SE	Lower	Upper	LS Mean	SE	Lower	Upper	p-value
GK567 (N=65)									
Baseline	2.96	0.06	2.85	3.07	-	-	-	-	-
Week 2	2.62	0.08	2.46	2.78	0.05	0.11	-0.16	0.27	0.6079
Week 4	2.25	0.10	2.06	2.45	-0.20	0.13	-0.46	0.07	0.1405
Week 8	1.91	0.11	1.70	2.12	-0.38	0.15	-0.67	-0.09	0.0112
Week 12	1.57	0.11	1.35	1.80	-0.59	0.16	-0.90	-0.27	0.0004
Placebo (N=65)									
Baseline	2.96	0.06	2.85	3.07	-	-	-	-	-
Week 2	2.56	0.08	2.40	2.73	-	-	-	-	-
Week 4	2.45	0.10	2.26	2.65	-	-	-	-	-
Week 8	2.29	0.11	2.08	2.50	-	-	-	-	-
Week 12	2.16	0.11	1.93	2.39	-	-	-	-	-

[a] Mixed model for repeated measures in which the baseline value as well as the post-randomization values by treatment groups are modeled as dependent variables and the baseline mean responses for the treatment groups are assumed equal.

5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.2.5.1から引用

図 2.7.6.3-4 紅斑重症度の経時推移図 (LS Mean  $\pm$  SE) (Observed) (FAS)

5.3.5.1-1 図11-2から引用

### (3) その他の評価項目

#### 1) 炎症性皮疹数の変化率スコアが3以上の被験者の割合の経時推移

GK567群では炎症性皮疹数の変化率スコアが3以上の被験者の割合は経時的に増加し、プラセボ群と比較して、投与2週後以降、統計学的に有意に改善した ( $P=0.0049$ ) (表 2.7.6.3-5、5.3.5.1-1 Figure 14.2.1.1.2.1.2)。

#### 2) 紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合の経時推移

GK567群では紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合は経時的に増加し、プラセボ群と比較して、投与8週後以降、統計学的に有意に改善した ( $P=0.0465$ ) (表 2.7.6.3-6、5.3.5.1-1 Figure 14.2.1.1.2.2.2)。

#### 3) IGAが0又は1の被験者の割合の経時推移

GK567群では、投与4週後以降、IGAが0又は1の被験者の割合は経時的に増加し、プラセボ群と比較して、投与12週後は、統計学的に有意に改善した ( $P=0.0115$ ) (表 2.7.6.3-7、5.3.5.1-1 Figure 14.2.1.1.2.3.2)。

#### 4) 炎症性皮疹数の変化数の経時推移

炎症性皮疹数の変化数は、炎症性皮疹数の変化率と同様に推移した。GK567群では、投与2週後以降、プラセボ群と比較して、炎症性皮疹数が統計学的に有意に減少した ( $P<0.0001$ ) (5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.3.5、Table 14.2.1.1.3.9.1、Figure 14.2.1.1.3.9.2)。

## 5) IGAの経時推移

本試験の対象はIGAが3又は4の患者であった。GK567群では、投与2週後以降、IGAが0、1又は2に改善した被験者は経時的に増加し、投与12週後は、それぞれ9.2%、29.2%、44.6%となった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.3.3）。

## 6) DLQI

ベースラインのDLQI合計スコアが4以上の被験者の内、投与12週後のDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合は、GK567群が69.6%（16/23例）、プラセボ群が64.3%（18/28例）であった。群間差は5.3%（両側95% CI：-22.1%～32.1%）であり、プラセボ群と比較して、GK567群で統計学的に有意に改善しなかった（ $P=0.6906$ ）。なお、ベースラインのDLQI合計スコアが4以上の被験者は、GK567群（65例）が23例、プラセボ群（65例）が28例であり、両群とも登録例数の半分以下であった（表 2.7.6.3-10）。

投与12週後のDLQI合計スコアの平均変化値は、GK567群が-1.8、プラセボ群が-1.2であった。群間差は-0.6（両側95% CI：-1.8～0.5）であり、プラセボ群と比較して、GK567群で軽快する傾向を示したが、統計学的に有意に改善しなかった（ $P=0.2705$ ）。下位尺度別では、症状及び感情項目が、プラセボ群と比較して、GK567群で軽快する傾向を示した（表 2.7.6.3-11）。

表 2.7.6.3-10 投与12週後のDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合  
[FAS（ベースラインのDLQI合計スコアが4以上の被験者）]

Treatment					Comparison to Placebo [b]			
					95% CI [a]		Percent	95% CI [a]
Visit	Total	n (%)	Lower	Upper	Difference	Lower	Upper	
GK567 (N=65)								
Week 12	23	16 (69.6)	47.1	86.8	5.3	-22.1	32.1	0.6906
Placebo (N=65)								
Week 12	28	18 (64.3)	44.1	81.4	-	-	-	-

[a] Exact confidence interval.

[b] Pearson Chi-square test.

5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.3.1.1から引用

表 2.7.6.3-11 DLQIの要約統計量（合計及び下位尺度別）（FAS）

									Comparison to Placebo [a]					
Treatment									95% CI					
Parameter	Visit	n	Mean	SD	Min	25% Median	75%	Max	Mean	Lower	Upper	p-value		
Total Score														
Raw	GK567 (N=65)													
	Baseline	65	3.6	3.5	0	1.0	2.0	5.0	16	-	-	-	-	
	Week 12	65	1.8	3.7	0	0.0	1.0	2.0	20	-	-	-	-	
	Placebo (N=65)													
	Baseline	65	4.2	3.8	0	1.0	3.0	7.0	16	-	-	-	-	
	Week 12	65	3.1	4.1	0	1.0	2.0	4.0	20	-	-	-	-	
Change	GK567 (N=65)													
	Week 12	65	-1.8	3.6	-10	-3.0	-1.0	0.0	14	-0.6	-1.8	0.5	0.2705	
	Placebo (N=65)													
	Week 12	65	-1.2	2.9	-8	-4.0	-1.0	1.0	5	-	-	-	-	
	Symptoms and Feelings (Maximum score: 6)													
	Raw	GK567 (N=65)												
Baseline		65	2.0	1.3	0	1.0	2.0	2.0	6	-	-	-	-	
Week 12		65	0.9	1.3	0	0.0	1.0	1.0	6	-	-	-	-	
Placebo (N=65)														
Baseline		65	2.1	1.3	0	1.0	2.0	3.0	5	-	-	-	-	
Week 12		65	1.4	1.3	0	1.0	1.0	2.0	5	-	-	-	-	
Change	GK567 (N=65)													
	Week 12	65	-1.0	1.4	-5	-2.0	-1.0	0.0	3	-0.4	-0.8	0.1	0.0964	
	Placebo (N=65)													
	Week 12	65	-0.7	1.2	-3	-1.0	-1.0	0.0	3	-	-	-	-	
	Daily Activities (Maximum score: 6)													
	Raw	GK567 (N=65)												
Baseline		65	0.5	1.0	0	0.0	0.0	1.0	4	-	-	-	-	
Week 12		65	0.3	1.0	0	0.0	0.0	0.0	6	-	-	-	-	
Placebo (N=65)														
Baseline		65	0.6	0.9	0	0.0	0.0	1.0	4	-	-	-	-	
Week 12		65	0.5	0.8	0	0.0	0.0	1.0	3	-	-	-	-	
Change	GK567 (N=65)													
	Week 12	65	-0.2	1.2	-4	0.0	0.0	0.0	6	-0.1	-0.4	0.3	0.6659	
	Placebo (N=65)													
	Week 12	65	-0.1	0.7	-2	0.0	0.0	0.0	2	-	-	-	-	

[a] Student's t-test

表 2.7.6.3-11 DLQIの要約統計量（合計及び下位尺度別）（FAS）（続き）

										Comparison to Placebo [a]				
Treatment										95% CI				
Parameter	Visit	n	Mean	SD	Min	25% Median	75%	Max	Mean	Lower	Upper	p-value		
Leisure (Maximum score: 6)														
Raw	GK567 (N=65)													
	Baseline	65	0.6	1.0	0	0.0	0.0	1.0	4	-	-	-	-	
	Week 12	65	0.2	0.8	0	0.0	0.0	0.0	4	-	-	-	-	
	Placebo (N=65)													
	Baseline	65	0.8	1.2	0	0.0	0.0	2.0	5	-	-	-	-	
	Week 12	65	0.7	1.2	0	0.0	0.0	1.0	5	-	-	-	-	
Change	GK567 (N=65)													
	Week 12	65	-0.3	0.9	-3	-1.0	0.0	0.0	3	-0.2	-0.5	0.2	0.3074	
	Placebo (N=65)													
	Week 12	65	-0.2	1.1	-4	-1.0	0.0	0.0	3	-	-	-	-	
	Work and School (Maximum score: 3)													
	Raw	GK567 (N=65)												
Baseline		65	0.2	0.6	0	0.0	0.0	0.0	3	-	-	-	-	
Week 12		65	0.2	0.6	0	0.0	0.0	0.0	3	-	-	-	-	
Placebo (N=65)														
Baseline		65	0.4	0.8	0	0.0	0.0	0.0	3	-	-	-	-	
Week 12		65	0.2	0.7	0	0.0	0.0	0.0	3	-	-	-	-	
Change	GK567 (N=65)													
	Week 12	65	-0.1	0.6	-3	0.0	0.0	0.0	2	0.0	-0.2	0.3	0.7052	
	Placebo (N=65)													
	Week 12	65	-0.1	0.8	-3	0.0	0.0	0.0	3	-	-	-	-	
	Personal Relationships (Maximum score: 6)													
	Raw	GK567 (N=65)												
Baseline		65	0.1	0.5	0	0.0	0.0	0.0	2	-	-	-	-	
Week 12		65	0.1	0.4	0	0.0	0.0	0.0	3	-	-	-	-	
Placebo (N=65)														
Baseline		65	0.1	0.3	0	0.0	0.0	0.0	1	-	-	-	-	
Week 12		65	0.1	0.4	0	0.0	0.0	0.0	2	-	-	-	-	
Change	GK567 (N=65)													
	Week 12	65	-0.1	0.5	-2	0.0	0.0	0.0	2	-0.1	-0.2	0.1	0.4342	
	Placebo (N=65)													
	Week 12	65	-0.0	0.4	-1	0.0	0.0	0.0	2	-	-	-	-	

[a] Student's t-test

表 2.7.6.3-11 DLQIの要約統計量（合計及び下位尺度別）（FAS）（続き）

										Comparison to Placebo [a]			
Treatment										95% CI			
Parameter	Visit	n	Mean	SD	Min	25% Median	75%	Max	Mean	Lower	Upper	p-value	
Treatment (Maximum score: 3)													
Raw	GK567 (N=65)												
	Baseline	65	0.2	0.4	0	0.0	0.0	0.0	2	-	-	-	-
	Week 12	65	0.1	0.5	0	0.0	0.0	0.0	3	-	-	-	-
	Placebo (N=65)												
	Baseline	65	0.2	0.6	0	0.0	0.0	0.0	3	-	-	-	-
	Week 12	65	0.2	0.6	0	0.0	0.0	0.0	3	-	-	-	-
Change	GK567 (N=65)												
	Week 12	65	-0.0	0.5	-1	0.0	0.0	0.0	2	0.0	-0.1	0.2	0.7241
	Placebo (N=65)												
	Week 12	65	-0.1	0.5	-2	0.0	0.0	0.0	2	-	-	-	-

[a] Student's t-test

5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.3.6.1から引用

## 7) Skindex-16

ベースラインのSkindex-16合計スコアが10以上の被験者の内、投与12週後のSkindex-16合計スコアが10以上改善した被験者の割合は、GK567群が82.7%（43/52例）、プラセボ群が55.2%（32/58例）であった。群間差は27.5%（両側95% CI：9.0%～44.8%）であり、プラセボ群と比較して、GK567群で統計学的に有意に改善した（ $P=0.0020$ ）（表 2.7.6.3-12）。

投与12週後のSkindex-16合計スコアの平均変化値は、GK567群が-16.69、プラセボ群が-11.82であった。群間差は-4.87（両側95% CI：-11.95～2.22）であり、プラセボ群と比較して、GK567群で軽快する傾向を示したが、統計学的に有意に改善しなかった（ $P=0.1767$ ）。感情スケールは、プラセボ群と比較して、GK567群で統計学的に有意に改善した（ $P=0.0089$ ）が、症状スケール及び機能スケールは、統計学的に有意に改善しなかった（表 2.7.6.3-13）。

表 2.7.6.3-12 投与12週後のSkindex-16合計スコアが10以上改善した被験者の割合（Observed）  
[FAS（ベースラインのSkindex-16合計スコアが10以上の被験者）]

					Comparison to Placebo [b]			
Treatment			95% CI [a]		Percent	95% CI [a]		
Visit	Total	n (%)	Lower	Upper	Difference	Lower	Upper	p-value
GK567 (N=65)								
Week 12	52	43 (82.7)	69.7	91.8	27.5	9.0	44.8	0.0020
Placebo (N=65)								
Week 12	58	32 (55.2)	41.5	68.3	-	-	-	-

[a] Exact confidence interval.

[b] Pearson Chi-square test.

5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.3.2.1から引用

表 2.7.6.3-13 Skindex-16の要約統計量（合計及びスケール別）（FAS）

										Comparison to Placebo [a]			
										95% CI		p-value	
Parameter	Visit	n	Mean	SD	Min	25% Median	75%	Max	Mean	Lower	Upper		
Overall Score													
Raw	GK567 (N=65)												
	Baseline	65	32.80	22.15	1.6	14.09	31.35	47.46	87.5	-	-	-	-
	Week 12	65	16.11	20.24	0.0	4.17	8.93	18.25	94.4	-	-	-	-
	Placebo (N=65)												
	Baseline	65	37.94	23.51	0.0	22.66	32.90	50.63	92.0	-	-	-	-
	Week 12	65	26.11	22.02	0.0	7.94	19.37	40.32	89.0	-	-	-	-
Change	GK567 (N=65)												
	Week 12	65	-16.69	21.39	-75.6	-28.06	-16.67	-4.56	38.5	-4.87	-11.95	2.22	0.1767
	Placebo (N=65)												
	Week 12	65	-11.82	19.41	-71.7	-23.93	-7.98	1.19	24.5	-	-	-	-
Symptoms													
Raw	GK567 (N=65)												
	Baseline	65	21.67	23.80	0.0	4.17	12.50	33.33	91.7	-	-	-	-
	Week 12	65	12.18	23.13	0.0	0.00	4.17	12.50	100.0	-	-	-	-
	Placebo (N=65)												
	Baseline	65	30.19	29.15	0.0	4.17	16.67	50.00	100.0	-	-	-	-
	Week 12	65	16.73	22.72	0.0	0.00	8.33	25.00	100.0	-	-	-	-
Change	GK567 (N=65)												
	Week 12	65	-9.49	23.32	-83.3	-16.67	-4.17	0.00	58.3	3.97	-4.09	12.04	0.3316
	Placebo (N=65)												
	Week 12	65	-13.46	23.17	-83.3	-33.33	-4.17	0.00	25.0	-	-	-	-
Emotions													
Raw	GK567 (N=65)												
	Baseline	65	58.06	31.44	2.4	28.57	64.29	85.71	100.0	-	-	-	-
	Week 12	65	29.38	27.43	0.0	7.14	21.43	45.24	100.0	-	-	-	-
	Placebo (N=65)												
	Baseline	65	62.23	29.34	0.0	42.86	66.67	85.71	100.0	-	-	-	-
	Week 12	65	47.51	33.14	0.0	14.29	47.62	76.19	100.0	-	-	-	-
Change	GK567 (N=65)												
	Week 12	65	-28.68	31.50	-92.9	-47.62	-28.57	-4.76	57.1	-13.96	-24.35	-3.56	0.0089
	Placebo (N=65)												
	Week 12	65	-14.73	28.32	-81.0	-33.33	-4.76	2.38	45.2	-	-	-	-

[a] Student's t-test

表 2.7.6.3-13 Skindex-16の要約統計量（合計及びスケール別）（FAS）（続き）

										Comparison to Placebo [a]			
										95% CI			
Parameter	Visit	n	Mean	SD	Min	25% Median	75%	Max	Mean	Lower	Upper	p-value	
Functioning													
Raw	GK567 (N=65)												
	Baseline	65	18.67	25.23	0.0	0.00	6.67	30.00	100.0	-	-	-	-
	Week 12	65	6.77	19.67	0.0	0.00	0.00	0.00	100.0	-	-	-	-
	Placebo (N=65)												
	Baseline	65	21.38	25.71	0.0	0.00	10.00	36.67	86.7	-	-	-	-
	Week 12	65	14.10	21.48	0.0	0.00	0.00	23.33	80.0	-	-	-	-
Change	GK567 (N=65)												
	Week 12	65	-11.90	22.78	-80.0	-20.00	-3.33	0.00	56.7	-4.62	-11.96	2.73	0.2160
	Placebo (N=65)												
	Week 12	65	-7.28	19.42	-63.3	-13.33	0.00	0.00	33.3	-	-	-	-

[a] Student's t-test

5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.3.7.1から引用

## 8) EQ-5D-5L

EQ-5D-5Lの各カテゴリ（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）の内、ベースラインでは、痛み／不快感が他の項目と比較して阻害されており、投与12週後の痛み／不快感は、プラセボ群と比較して、GK567群で統計学的に有意に改善した（ $P=0.0143$ ）（5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.3.4）。また、EQ-5D-5Lの効用値及び視覚アナログ尺度ともに、群間で統計学的に有意な差を認めなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.3.8.1）。

## (4) 有効性主要評価項目間の関連

## 1) 投与12週後の炎症性皮疹数と紅斑重症度

投与12週後の炎症性皮疹数と紅斑重症度との相関は、中程度であった（ $r=0.5798$ ）。紅斑の重症度に比例して炎症性皮疹数が増加する傾向がみられたが、紅斑重症度は高いが炎症性皮疹数は少ない被験者もみられた（5.3.5.1-1 図11-3）。

## 2) 投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコアと紅斑重症度の変化スコア

投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコアと紅斑重症度の変化スコアが同程度であった被験者は、プラセボ群と比較して、GK567群で多く（GK567群：36例、プラセボ群：25例）、GK567は、炎症性皮疹数及び紅斑重症度の両方を同程度に改善することを確認した（5.3.5.1-1 表11-4）。

- 3) 投与12週後のIGA変化量別炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上となった被験者

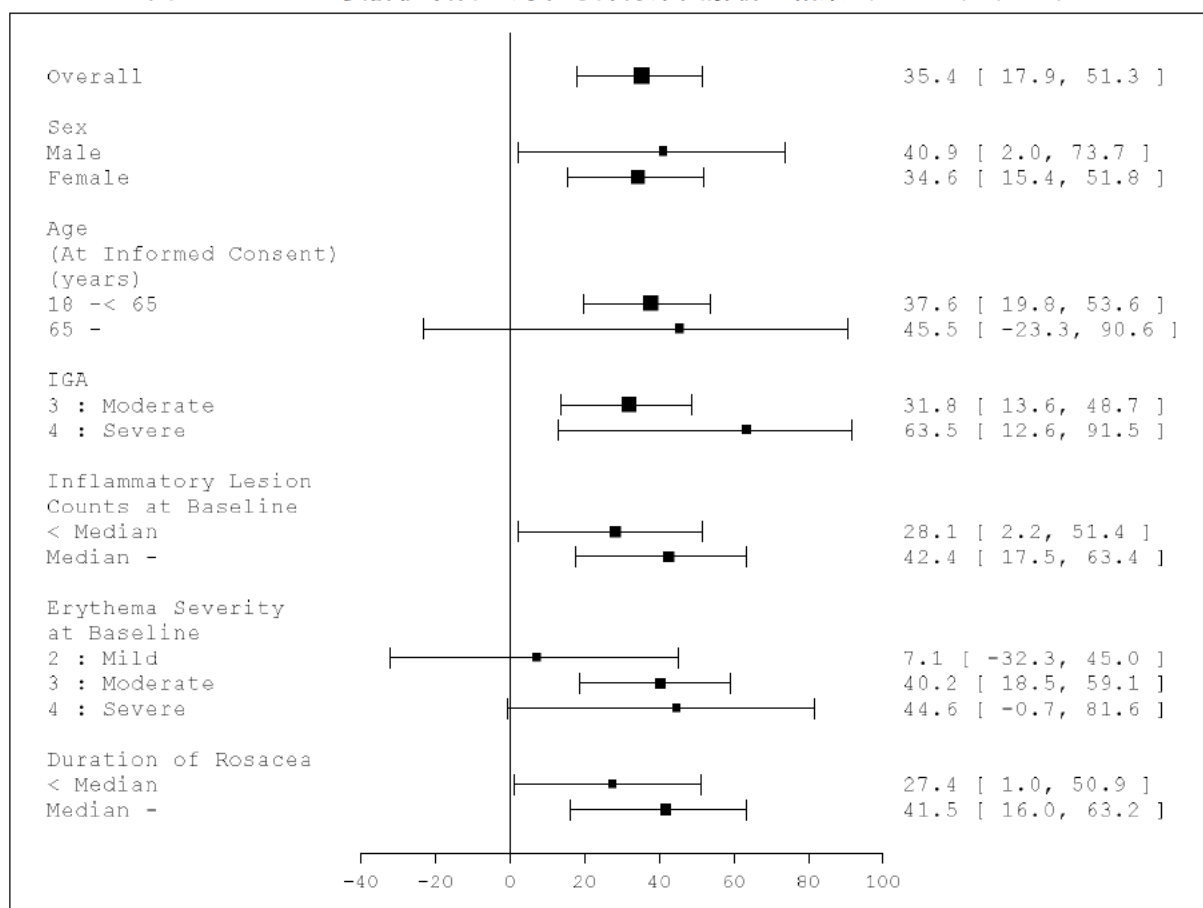
投与12週後のIGA変化量別炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上となった被験者の割合は、GK567群では、IGAの変化量が-3で100% (8/8例)、-2で95.5% (21/22例)、-1で60.0% (15/25例)、0で42.9% (3/7例) であった。IGAの改善が大きいほど、炎症性皮疹及び紅斑の改善も大きく、両指標が相関していることを確認した (5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.4.3)。

#### (5) 部分集団の検討

主要評価項目について、背景因子のカテゴリ別の群間差及びその両側95% CIを図 2.7.6.3-5に示した。

いずれの部分集団でも、プラセボ群と比較して、GK567群で炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑重症度は改善した (5.3.5.1-1 Table 14.2.1.2.8.1)。

図 2.7.6.3-5 主要評価項目に対する部分集団解析の結果 (WOCF) (FAS)



5.3.5.1-1 図11-4から引用

### 2.7.6.3.2.4 安全性

#### (1) 治験薬の曝露状況

ランダム化された130例全例に治験薬を投与した。治験薬の投与遵守率、治験薬が投与された期間、治験薬の1日あたりの使用量は、群間で同様であった。

1日あたりの平均使用量 (SD) は、GK567群が1.07 g (0.32 g) (範囲 : 0.30 g~1.82 g)、プラセボ群が1.12 g (0.46 g) (範囲 : 0.36 g~3.04 g) であった。また、平均投与期間 (SD) は、GK567群が81.3日 (13.1日) (範囲 : 14日~87日)、プラセボ群が79.1日 (16.9日) (範囲 : 3日~89日) であった (5.3.5.1-1 Table 14.1.5、Table 14.1.6、Table 14.1.8)。

#### (2) 有害事象

##### 1) 全有害事象

有害事象の発現割合は、GK567群が40.0% (26/65例)、プラセボ群が29.2% (19/65例) であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、GK567群が9.2% (6/65例)、プラセボ群が6.2% (4/65例) であった。

重症度が高度の有害事象はみられなかった。中等度の有害事象の発現割合は、GK567群が3.1% (2/65例)、プラセボ群が7.7% (5/65例) であり、この内、中等度の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、いずれの群も3.1% (2/65例) であった。

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

重要な有害事象の発現割合は、GK567群が12.3% (8/65例)、プラセボ群が7.7% (5/65例) であった。この内、治験薬と関連ありの重要な有害事象の発現割合は、GK567群が4.6% (3/65例)、プラセボ群が3.1% (2/65例) であった。

重要な有害事象の内、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの群も1.5% (1/65例) であり、すべて治験薬と関連ありと判定された。治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、GK567群が6.2% (4/65例)、プラセボ群が1.5% (1/65例) であり、この内、治験薬の休薬に至った治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、GK567群が4.6% (3/65例)、プラセボ群が1.5% (1/65例) であった。過敏症に該当する有害事象の発現割合は、GK567群が10.8% (7/65例)、プラセボ群が6.2% (4/65例) であり、この内、過敏症に該当する治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、GK567群が3.1% (2/65例)、プラセボ群が1.5% (1/65例) であった。血管浮腫に該当する有害事象の発現割合は、GK567群が1.5% (1/65例) であり、治験薬と関連なしと判定された。プラセボ群では血管浮腫に該当する有害事象はみられなかった。治験薬の減量に至った有害事象、末梢神経障害及び蕁麻疹に該当する有害事象はみられなかった (表 2.7.6.3-14、表 2.7.6.3-15)。

表 2.7.6.3-14 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	GK567	Placebo	GK567	Placebo
	(N=65)	(N=65)	(N=65)	(N=65)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	E [a]	E [a]	E [a]	E [a]
TEAEs	26 (40.0)	19 (29.2)	6 (9.2)	4 (6.2)
	40	29	7	5
Severe TEAEs	0	0	0	0
Moderate TEAEs	2 (3.1)	5 (7.7)	2 (3.1)	2 (3.1)
	3	5	3	2
Mild TEAEs	24 (36.9)	16 (24.6)	4 (6.2)	2 (3.1)
	37	24	4	3
Serious TEAEs	0	0	0	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Other Serious TEAEs	0	0	0	0
TEAEs of Special Interest	8 (12.3)	5 (7.7)	3 (4.6)	2 (3.1)
	11	6	4	3
TEAEs Leading to Discontinuation of Study Treatment, Interruption, Reduction	4 (6.2)	2 (3.1)	3 (4.6)	2 (3.1)
	6	3	4	3
Peripheral Neuropathy	0	0	0	0
Hypersensitivity	7 (10.8)	4 (6.2)	2 (3.1)	1 (1.5)
	9	4	3	1
Urticaria	0	0	0	0
Angioedema	1 (1.5)	0	0	0
	1			

[a] E = Number of TEAE

5.3.5.1-1 表12-1から引用

表 2.7.6.3-15 重要な有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	GK567	Placebo	GK567	Placebo
	(N=65)	(N=65)	(N=65)	(N=65)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Overall	8 (12.3)	5 (7.7)	3 (4.6)	2 (3.1)
治験薬の投与中止を必要とした有害事象	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
接触皮膚炎	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
治験薬の休薬を必要とした有害事象	4 (6.2)	1 (1.5)	3 (4.6)	1 (1.5)
接触皮膚炎	3 (4.6)	0	2 (3.1)	0
酒さ	1 (1.5)	0	0	0
適用部位乾燥	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
適用部位不快感	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
治験薬の減量を必要とした有害事象	0	0	0	0
末梢神経障害	0	0	0	0
過敏症	7 (10.8)	4 (6.2)	2 (3.1)	1 (1.5)
接触皮膚炎	6 (9.2)	3 (4.6)	2 (3.1)	1 (1.5)
薬疹	0	1 (1.5)	0	0
眼瞼浮腫	1 (1.5)	0	0	0
適用部位湿疹	1 (1.5)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0
血管浮腫	1 (1.5)	0	0	0
眼瞼浮腫	1 (1.5)	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1.3.4.2から引用

## 2) 比較的良好にみられる有害事象

### a) 比較的频率の高い有害事象

比較的频率の高い有害事象（いずれかの群でPTの発現割合が2%以上）は、いずれの群も、SOC別で感染症および寄生虫症、皮膚および皮下組織障害であった。PT別では、GK567群で、接触皮膚炎が9.2%（6/65例）、上咽頭炎が4.6%（3/65例）、副鼻腔炎が3.1%（2/65例）、プラセボ群で、接触皮膚炎が4.6%（3/65例）、外耳炎、ざ瘡及び酒さが各3.1%（各2/65例）であった。この内、比較的频率の高い治験薬と関連ありの有害事象は、GK567群が接触皮膚炎（3.1%、2/65例）、プラセボ群が酒さ（3.1%、2/65例）であった（表 2.7.6.3-16）。

表 2.7.6.3-16 比較的頻度の高い有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	3 (4.6)	1 (1.5)	0	0
外耳炎	0	2 (3.1)	0	0
副鼻腔炎	2 (3.1)	1 (1.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	1 (1.5)	2 (3.1)	0	0
接触皮膚炎	6 (9.2)	3 (4.6)	2 (3.1)	1 (1.5)
酒さ	1 (1.5)	2 (3.1)	0	2 (3.1)

TEAE occurred in equal to or more than 2% in any treatment group is presented.

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

#### 5.3.5.1-1 表12-2から引用

#### b) 重症度別の有害事象

高度の有害事象はみられなかった。

中等度の有害事象は、GK567群が2例3件 [接触皮膚炎：2件（同一被験者）、そう痒症：1件]、プラセボ群が5例5件（接触皮膚炎：2件、妊娠時出血、薬疹及び酒さ：各1件）であった。この内、接触皮膚炎（GK567群：2件、プラセボ群：1件）、そう痒症（GK567群）及び酒さ（プラセボ群）が治験薬と関連ありと判定された（表 2.7.6.3-17）。

表 2.7.6.3-17 重症度別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567	Placebo	GK567	Placebo
		(N=65) n (%)	(N=65) n (%)	(N=65) n (%)	(N=65) n (%)
Overall	Mild	24 (36.9)	14 (21.5)	4 (6.2)	2 (3.1)
	Moderate	2 (3.1)	5 (7.7)	2 (3.1)	2 (3.1)
	Severe	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
リンパ節症	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
眼障害	Mild	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
霰粒腫	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
眼瞼浮腫	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
胃腸障害	Mild	1 (1.5)	3 (4.6)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
齦菌	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
下痢	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
痔核	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

表 2.7.6.3-17 重症度別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害 (Cont.)					
悪心	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	3 (4.6)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
適用部位そう痒感	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
適用部位乾燥	Mild	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
適用部位湿疹	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
適用部位不快感	Mild	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	Mild	11 (16.9)	7 (10.8)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
放線菌症	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
口角口唇炎	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
気管支炎	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

表 2.7.6.3-17 重症度別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
結膜炎	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
せつ	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
単純ヘルペス	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
上咽頭炎	Mild	3 (4.6)	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
外耳炎	Mild	0	2 (3.1)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
歯周炎	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
咽頭炎	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
副鼻腔炎	Mild	2 (3.1)	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
皮膚カンジダ	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
口腔ヘルペス	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

表 2.7.6.3-17 重症度別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
毛嚢虫症	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Mild	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
肋骨骨折	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
靱帯損傷	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
臨床検査	Mild	0	2 (3.1)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
代謝および栄養障害	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
高尿酸血症	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Mild	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

表 2.7.6.3-17 重症度別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567	Placebo	GK567	Placebo
		(N=65)	(N=65)	(N=65)	(N=65)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)					
関節痛	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
筋肉痛	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
神経系障害	Mild	1 (1.5)	2 (3.1)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
頭痛	Mild	0	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
片頭痛	Mild	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	Mild	0	0	0	0
	Moderate	0	1 (1.5)	0	0
	Severe	0	0	0	0
妊娠時出血	Mild	0	0	0	0
	Moderate	0	1 (1.5)	0	0
	Severe	0	0	0	0
精神障害	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
不安	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

表 2.7.6.3-17 重症度別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567	Placebo	GK567	Placebo
		(N=65)	(N=65)	(N=65)	(N=65)
n (%)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)					
上気道の炎症	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Mild	11 (16.9)	4 (6.2)	3 (4.6)	1 (1.5)
	Moderate	2 (3.1)	4 (6.2)	2 (3.1)	2 (3.1)
	Severe	0	0	0	0
ざ瘡	Mild	1 (1.5)	2 (3.1)	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
接触皮膚炎	Mild	5 (7.7)	1 (1.5)	1 (1.5)	0
	Moderate	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
	Severe	0	0	0	0
薬疹	Mild	0	0	0	0
	Moderate	0	1 (1.5)	0	0
	Severe	0	0	0	0
汗疹	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
そう痒症	Mild	0	0	0	0
	Moderate	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
	Severe	0	0	0	0
酒さ	Mild	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (1.5)
	Moderate	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
	Severe	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
日光皮膚炎	Mild	1 (1.5)	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

表 2.7.6.3-17 重症度別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
		GK567	Placebo	GK567	Placebo
System Organ Class		(N=65)	(N=65)	(N=65)	(N=65)
Preferred Term		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害（Cont.）					
皮膚のつっぱり感	Mild	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
皮脂欠乏症	Mild	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once as highest severity.  
MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1.3.3.2から引用

### 3) 有害事象の分析

#### a) 治験薬塗布部位に発現した有害事象

治験薬塗布部位の有害事象の発現割合は、GK567群が21.5%（14/65例）、プラセボ群が7.7%（5/65例）であった。この内、治験薬塗布部位の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、GK567群が9.2%（6/65例）、プラセボ群が6.2%（4/65例）であった。その内訳は、GK567群では、接触皮膚炎が2例、適用部位乾燥、そう痒症、皮膚のつっぱり感及び皮脂欠乏症が各1例、プラセボ群では、酒さが2例、適用部位不快感及び接触皮膚炎が各1例であった（表 2.7.6.3-18）。

表 2.7.6.3-18 治験薬塗布部位の有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Treatment	
	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)	GK567 (N=65)	Placebo (N=65)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Overall	14 (21.5)	5 (7.7)	6 (9.2)	4 (6.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.6)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
適用部位そう痒感	1 (1.5)	0	0	0
適用部位乾燥	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
適用部位湿疹	1 (1.5)	0	0	0
適用部位不快感	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	4 (6.2)	0	0	0
せつ	1 (1.5)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (1.5)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.5)	0	0	0
毛嚢虫症	1 (1.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (13.8)	4 (6.2)	5 (7.7)	3 (4.6)
ざ瘡	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
接触皮膚炎	3 (4.6)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.5)
そう痒症	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
酒さ	1 (1.5)	2 (3.1)	0	2 (3.1)
脂漏性皮膚炎	1 (1.5)	0	0	0
皮膚のつっぱり感	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
皮脂欠乏症	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0

Multiple occurrences of an event for one subject are counted only once.

Application site TEAE is defined as TEAE chosen 'Application site' as site of onset in CRF. MedDRA/J version 21.1 is used for coding.

#### 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1.3.5.2から引用

### b) 人口統計学的及び他の基準値の特性別の有害事象

#### i) 性別

有害事象の発現割合は、GK567群では、男性が36.4% (4/11例)、女性が40.7% (22/54例)、プラセボ群では、それぞれ33.3% (4/12例)、28.3% (15/53例)であり、両群とも性別間で同程度であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、GK567群では、男性が0%、女性が11.1% (6/54例)、プラセボ群では、それぞれ8.3% (1/12例)、5.7% (3/53例)であった。

GK567群の女性で発現した治験薬と関連ありの有害事象は、接触皮膚炎が2例、適用部位乾燥、そう痒症、皮膚のつっぱり感及び皮脂欠乏症が各1例であった。プラセボ群の男性で発現した治験薬と関連ありの有害事象は、酒さが1例、女性では、適用部位不快感、接触皮膚炎及び酒さが各1例であった (5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.1.2)。

## ii) 年齢別

有害事象の発現割合は、GK567群では、18歳以上65歳未満が40.3% (25/62例)、65歳以上が33.3% (1/3例)、プラセボ群では、それぞれ29.6% (16/54例)、27.3% (3/11例)であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、18歳以上65歳未満が、GK567群では9.7% (6/62例)、プラセボ群では7.4% (4/54例)であり、65歳以上はいずれの群も0%であった。65歳以上の例数が少なかったため、年齢別で有害事象の発現割合を比較できなかった。

GK567群の18歳以上65歳未満で発現した治験薬と関連ありの有害事象は、接触皮膚炎が2例、適用部位乾燥、そう痒症、皮膚のつっぱり感及び皮脂欠乏症が各1例であった。プラセボ群の18歳以上65歳未満で発現した治験薬と関連ありの有害事象は、酒さが2例、適用部位不快感及び接触皮膚炎が各1例であった (5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.2.2)。

## (3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

## 1) 死亡

死亡はみられなかった (5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1.1.2)。

## 2) その他の重篤な有害事象

死亡以外のその他の重篤な有害事象はみられなかった (5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1.2.2)。

## 3) 他の重要な有害事象

## a) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、各群1.5% (各1/65例)であり、すべて治験薬と関連ありと判定された。いずれも接触皮膚炎であり、重症度は中等度で、回復した (表 2.7.6.3-19)。

表 2.7.6.3-19 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧

投与群	被験者識別コード (人種)	性別	年齢 (歳)	有害事象 <sup>a</sup>	発現日 <sup>b</sup>	持続期間 <sup>c</sup>	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
GK567	██████ (アジア人)	女性	3	接触皮膚炎	17	46	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
プラセボ	██████ (アジア人)	女性	4	接触皮膚炎	3	27	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復

a : MedDRA/J Ver.21.1 (PT)

b : 発現日は、投与開始日を1日目として起算 (日目)

c : 持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出 (日)

5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1.3.2から作成

## b) 治験薬の休薬に至った有害事象

治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、GK567群が6.2% (4/65例)及びプラセボ群が1.5% (1/65例)であり、治験薬の休薬に至った治験薬と関連ありの有害事象では、それぞれ4.6% (3/65例)及び1.5% (1/65例)であった。

治験薬の休薬に至った有害事象は、GK567群が4例5件 [接触皮膚炎 : 3件、酒さ及び

適用部位乾燥（接触皮膚炎1件と同一被験者）：各1件]、プラセボ群が1例2件 [適用部位不快感：2件（同一被験者）] であった。この内、GK567群の1例（接触皮膚炎）は、接触皮膚炎の再発により治験薬の投与を中止した被験者であった。重症度は、GK567群の接触皮膚炎（1件）が中等度で、それ以外は軽度であった。GK567群の接触皮膚炎（2件）、適用部位乾燥、プラセボ群の適用部位不快感（2件）が治験薬と関連ありと判定され、すべて回復した（表 2.7.6.3-20）。

表 2.7.6.3-20 治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

投与群	被験者識別コード（人種）	性別	年齢（歳）	有害事象 <sup>a</sup>	発現日 <sup>b</sup>	持続期間 <sup>c</sup>	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
GK567	（アジア人）	女性	4■	接触皮膚炎	58	13	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
	（アジア人）	男性	4■	酒さ	42	44	関連なし	軽度	非重篤	休薬	回復
	（アジア人）	女性	4■	適用部位乾燥	48	20	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
	（アジア人）	女性	4■	接触皮膚炎	57	11	関連なし	軽度	非重篤	休薬	回復
	（アジア人）	女性	3■	接触皮膚炎	5	10	関連あり	中等度	非重篤	休薬	回復
プラセボ	（アジア人）	女性	5■	適用部位不快感	1	21	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
	（アジア人）	女性	5■	適用部位不快感	49	6	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復

a：MedDRA/J Ver.21.1（PT）

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1.3.2から作成

#### c) 治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象はみられなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1.3.2）。

#### d) 末梢神経障害／過敏症／蕁麻疹／血管浮腫

末梢神経障害及び蕁麻疹に該当する有害事象はみられなかった。

過敏症に該当する有害事象の発現割合は、GK567群が10.8%（7/65例）及びプラセボ群が6.2%（4/65例）であり、この内、治験薬と関連ありの有害事象は、それぞれ3.1%（2/65例）及び1.5%（1/65例）であった。過敏症に該当する有害事象は、GK567群が7例9件 [接触皮膚炎：6例7件、眼瞼浮腫（接触皮膚炎と同一被験者）及び適用部位湿疹：各1例1件]、プラセボ群が4例4件（接触皮膚炎：3例3件、薬疹：1例1件）であった。重症度は、GK567群の接触皮膚炎（1例2件）、プラセボ群の接触皮膚炎（2例2件）及び薬疹（1例1件）が中等度、それ以外は軽度であった。GK567群の接触皮膚炎（2例3件）、プラセボ群の接触皮膚炎（1例1件）が治験薬と関連ありと判定され、すべて回復した。

血管浮腫に該当する有害事象の発現割合は、GK567群が1.5%（1/65例）であり、プラセボ群では、血管浮腫に該当する有害事象はみられなかった。GK567群の1例は、軽度の眼瞼浮腫（過敏症に該当する眼瞼浮腫と同一事象）であり、治験薬と関連なしと判定され、回復した（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1.3.4.2、Table 14.3.2.1.3.2）。

#### (4) 妊娠

プラセボ群の2例で妊娠が認められた。

1例は、投与12週後の規定来院時に妊娠が判明したため、治験薬の投与を中止し、緊急用キーコードが開示された。当該被験者では、有害事象として、治験薬投与-7日目に上咽頭炎、投与1日目にリンパ節症、投与7日目に霰粒腫、投与10日目に副鼻腔炎及び片頭痛がみられた。いずれも重症度は軽度、治験薬と関連なしと判定され、回復した。他の1例は、妊娠が判明したため、治験薬投与50日目に治験薬の投与を中止した。当該被験者では、有害事象として、投与53日目に中等度の妊娠時出血、投与57日目に軽度のご瘡がみられた。いずれも治験薬と関連なしと判定され、妊娠時出血は回復、ご瘡は軽快した。妊娠の転帰は、正常出産であった（5.3.5.1-1 Listing 16.2.1、Listing 16.2.10）。

#### (5) 臨床検査値の評価

試験期間を通して、両群とも、各臨床検査値（平均）は、すべて基準値範囲内の変動であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.3.1.1、Table 14.3.3.1.2）。

いずれの被験者も、ベースラインと投与12週後で、臨床検査値は変動しなかった（5.3.5.1-1 Figure 14.3.3.2.1、Figure 14.3.3.2.2）。

重篤な有害事象と判断された臨床検査値の異常、及び臨床検査値の異常変動により治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査（SOC）の有害事象として、プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝機能検査値上昇が各1例1件みられた。いずれも重症度は軽度、治験薬と関連なしと判定され、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は回復、肝機能検査値上昇は軽快した（5.3.5.1-1 Listing 16.2.10）。

#### (6) バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサイン及び心電図は測定しなかった。

### 2.7.6.3.2.5 薬物動態

#### (1) 血漿中メトロニダゾール濃度

GK567が投与された被験者の内、投与4週後及び12週後で測定結果がBLQとなった被験者の割合は、それぞれ4.8%（3/62例）及び6.5%（4/62例）であった。検出された投与4週後及び12週後の59例及び58例での血漿中メトロニダゾール濃度の平均値（SD）は、それぞれ33.018 ng/mL（22.294 ng/mL）及び30.506 ng/mL（18.105 ng/mL）であった（表 2.7.6.3-21）。

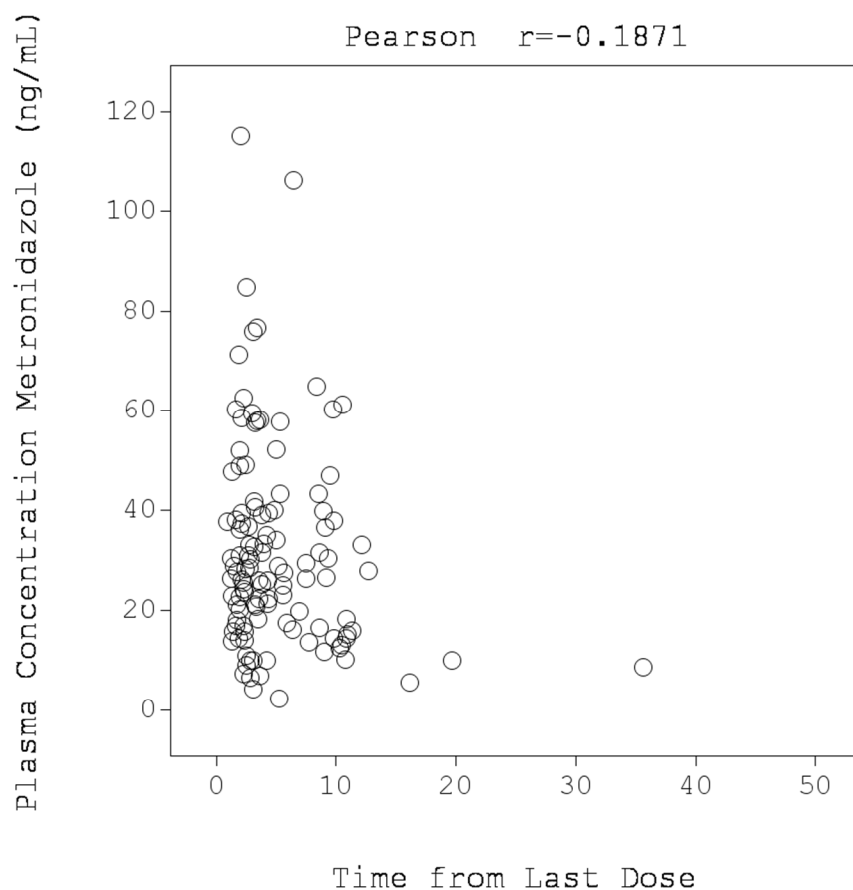
採血直前の塗布から採血までの時間は、ほとんどの被験者が約10時間以内であった。採血直前の塗布から採血までの時間と血漿中メトロニダゾール濃度との間の相関は、低かった（ $r=-0.1871$ ）（図 2.7.6.3-6）。

表 2.7.6.3-21 血漿中メトロニダゾール濃度の要約統計量とBLQとなった被験者の例数及び割合  
(GK567が投与された被験者)

Visit	Total	BLQ	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Week 4	62	3 (4.8)	59	33.018	22.294	5.62	31.000	115.00
Week 12	62	4 (6.5)	58	30.506	18.105	2.34	26.300	76.70

5.3.5.1-1 Table 14.4.1から引用

図 2.7.6.3-6 採血直前の塗布から採血までの時間と血漿中メトロニダゾール濃度の散布図  
(GK567が投与された被験者)



5.3.5.1-1 図11-5から引用

## 2.7.6.3.2.6 結論

酒に伴う炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する患者を対象に、GK567を1日2回12週間、

適量塗布したとき、主要評価項目について、GK567のプラセボに対する優越性が検証され、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑に対するGK567の有効性が確認された。また、GK567の忍容性は高いことを確認した。

#### 2.7.6.4 酒さ患者を対象としたGK567の第II相試験（プラセボ対照試験）／1.CG.03.SUM.0450（添付資料5.3.5.1-2）

##### 2.7.6.4.1 試験方法の概要

試験課題：GK567の酒さ患者に対する有効性及び安全性の評価

試験責任医師：[REDACTED]、計[REDACTED]名

試験実施施設：[REDACTED]、計[REDACTED]施設

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

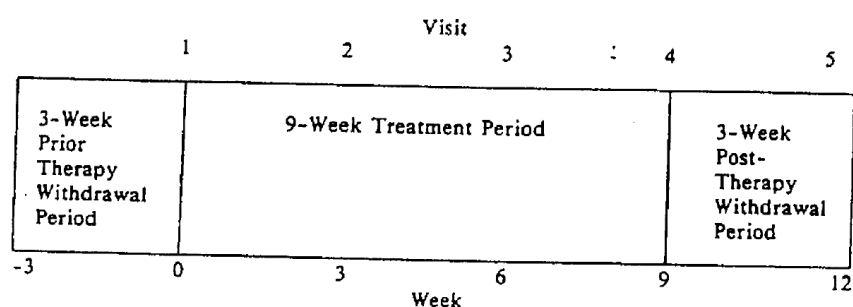
開発フェーズ：第II相

目的：

酒さ患者を対象に、GK567又はプラセボを1日2回、9週間投与したときの有効性及び安全性を評価する。

試験のデザイン（表 2.7.6.4-1）：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、顔面左右比較試験

表 2.7.6.4-1 試験のデザイン



5.3.5.1-2 III.B.5.a Study Diagramから引用

対象：

中等度から重度の紅斑、毛細血管拡張、並びに顔面の左右に少なくとも3個以上の炎症性皮疹（丘疹及び／又は膿疱）を有する酒さ患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

- (1) 21歳以上の男性又は女性（人種不問）
- (2) 以下の特徴を有し、中等度又は重度の酒さと診断された患者
  - ・顔面の左右に、少なくとも3個以上の炎症性皮疹（丘疹及び／又は膿疱）を有する患者
  - ・顔面の左右に、中等度から重度の紅斑を有する患者
  - ・毛細血管拡張を有する患者
- (3) 文章同意を得ることができる患者

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本試験の対象から除外した。

- (1) 酒さの評価に影響を及ぼすと考えられる皮膚疾患又は他の医学的に重要な疾患を合併している患者

- (2) 治験開始前21日以内に酒さ治療薬又は他の試験薬を投与している患者
- (3) 酒さ治療薬として、抗生物質、抗凝固剤又は副腎皮質ステロイドを併用している患者
- (4) メトロニダゾール又はパラベンに対し過敏症の既往を有する患者
- (5) 妊娠若しくは授乳中、又は効果的な避妊を行っていない女性患者

目標症例数：40例（解析時：39例）

症例数の設定根拠：

酒さを対象に、米国イリノイ大学で初めて実施した試験（治験実施計画書番号：MAR-10124）に基づき、症例数を設定した。MAR-10124試験と同様に、炎症性皮疹数のベースラインからの減少率をGK567群が65%、プラセボ群が15%と仮定し、第一種の過誤を0.05及び第二種の過誤を0.20と仮定した場合、症例数は30例と推定された。MAR-10124試験と同様に15%が脱落すると仮定し、目標症例数は40例と設定した。

治験薬：

GK567：メトロニダゾールを0.75%含有するゲル剤（製造番号：[REDACTED]）

プラセボ：ゲル基剤（製造番号：[REDACTED]）

投与方法：

顔面の左右の一方にGK567を、もう一方にプラセボを、それぞれ1日2回（午前、午後）9週間、塗布した。治験薬の塗布終了後、3週間の観察期間を設けた。

前治療：除外基準(2)で規定した。

併用療法：

治験期間中、すべての酒さ治療薬（副腎皮質ステロイド、及び局所又は全身療法を問わず、テトラサイクリン、エリスロマイシン又はクリンダマイシンを含む）の併用を禁止した。また、抗凝固剤の併用も禁止した。

調査・観察項目：治験スケジュール（表 2.7.6.4-2）に従い、調査・観察した。

- (1) 顔面（顔の正中線から耳及び生え際から下顎、なお、鼻の背側及び顔の正中線から約6 mmの範囲は除く）の丘疹数、膿疱数及び炎症性皮疹数（丘疹数及び膿疱数の合計）
- (2) 顔面（左右）の紅斑重症度の評価（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）
- (3) 顔面（左右）の毛細血管拡張の評価（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）
- (4) 治験責任医師による顔面（左右）の酒さの全般的評価\*（ベースラインとの比較）（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）  
\*：炎症性皮疹数及び紅斑重症度の評価に基づく総合評価
- (5) 治験責任医師の顔面の左右比較による総合評価\*\*（-3：プラセボ側がGK567側よりも著しく改善、-2：中等度に改善、-1：軽度に改善、0：差異なし、+1：GK567側がプラセボ側よりも軽度に改善、+2：中等度に改善、+3：著しく改善）  
\*\*：炎症性皮疹数及び紅斑重症度の評価に基づく総合評価
- (6) 被験者の顔面の左右比較による総合評価（-2：プラセボ側がGK567側よりも著しく改善、-1：軽度に改善、0：差異なし、+1：GK567側がプラセボ側よりも軽度に改善、+2：著しく改善）  
・ベースライン時：全般的評価（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）
- (7) 局所安全性：皮膚症状（刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感）の評価（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度）

- (8) 臨床検査（血液、尿）  
 (9) 安全性（全般）：有害事象

表 2.7.6.4-2 治験スケジュール

VISIT NUMBER	1 SCREENING	2	3	4	5 FOLLOW-UP	STUDY TERM
WEEK NUMBER	0	+3	+6	+9	+12	
HISTORY	●					
PHYSICAL EXAMINATION	●					
CLINICAL EVALUATION	●	●	●	●	●	
LOCAL TOLERANCE	●	●	●	●	●	
ADVERSE EFFECTS		●	●	●	●	
MEDICATION DISPENSATION	●	●	●			
LABORATORY	●	●	●	●	●	
STUDY TERMINATION/CASE SUMMARY						●
INTERIM VISIT	AS NEEDED (3 AVAILABLE)					
SUPPLEMENTAL LABORATORY	AS NEEDED (3 AVAILABLE)					

5.3.5.1-2 APPENDIX 8 VII.C Study Diagramから引用

## 評価基準：

## (1) 有効性

## 1) 主要評価項目

## a) 丘疹及び膿疱

- i) 各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の丘疹数
- ii) 各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の膿疱数
- iii) 各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の炎症性皮疹数
- iv) 各評価時点（投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の丘疹数、膿疱数及び炎症性皮疹数のベースラインからの変化率

## b) 紅斑

- ・各評価時点（投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の紅斑重症度スコアのベースラインからの変化

## c) 治験責任医師による総合評価

- i) 顔面（左右）の各評価時点（投与3週後、6週後、9週後及び12週後）とベースラインとの比較による総合評価（-2：悪化、-1：わずかな悪化、0：不変、1：わずかな改善、2：明らかな改善、3：著明改善、4：ほぼ完治、5：完治）
- ii) 各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の顔面の左右比較による総合評価（-3：プラセボ側がGK567側よりも著しく改善、-2：中等度に

改善、-1：軽度に改善、0：差異なし、+1：GK567側がプラセボ側よりも軽度に改善、+2：中等度に改善、+3：著しく改善)

2) 副次評価項目

a) 毛細血管拡張

・各評価時点（投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の毛細血管拡張スコアのベースラインからの変化

b) 被験者による総合評価

・各評価時点（投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の顔面の左右比較による総合評価（-2：プラセボ側がGK567側よりも著しく改善、-1：軽度に改善、0：差異なし、+1：GK567側がプラセボ側よりも軽度に改善、+2：著しく改善）

(2) 安全性

1) 局所安全性

a) 各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の顔面（左右）の各皮膚症状（刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感）スコア（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度）

b) 各評価時点（投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の各皮膚症状スコアのベースラインからの変化

2) 臨床検査

a) 各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査

3) 安全性（全般）：有害事象

解析方法：

(1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

年齢、身長、体重、体温、脈拍数、血圧（拡張期／収縮期）は、要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、最大値）を算出した。

(2) 有効性

丘疹数、膿疱数及び炎症性皮疹数、並びにそれぞれのベースラインからの変化は、各評価時点及び最終評価時の要約統計量を算出した。また、ベースラインからの変化率も算出した。

紅斑及び毛細血管拡張の評価、治験責任医師又は被験者による総合評価は、被験者数及びスコアの平均値を算出し、要約した。また、ベースライン時の治験薬間の比較可能性、ベースラインからの変化の左右比較、各治験薬のベースラインからの変化は、対応のあるt検定〔各群でlog10（炎症性皮疹数+1）に変換後に検定を実施〕又はWilcoxonの符号順位検定で解析した。

(3) 安全性

1) 局所安全性

被験者数及びスコアの平均値を算出し、要約した。また、ベースライン時及びベースラインからの変化の左右比較、各治験薬のベースラインからの変化は、Wilcoxonの符号順位検定で解析した。

2) 臨床検査

臨床検査値（連続データ）は、各評価時点の要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、

最大値)で示し、ベースラインからの変化は、対応のある両側t検定で解析した。

### 3) 有害事象

既知、未知にかかわらず、本治験期間中に、治験責任医師が観察又は被験者が報告した異常な臨床反応を有害事象とした。重症度（軽度、中等度、高度）、重篤度（あり、なし）及び治験薬との因果関係（関連なし、おそらく関連なし、関連あるかもしれない、おそらく関連あり、明らかに関連あり）は、治験責任医師の経験値に基づき判定した。有害事象は、Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART) を用いてTerm別に集計し、Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition (MedDRA/J) (Ver.21.1) を参照して、翻訳した。

## 2.7.6.4.2 結果

### 2.7.6.4.2.1 被験者の内訳とその取扱い

#### (1) 被験者の内訳

40例が登録され、顔面の左右に、GK567又はプラセボをランダムに塗布した。2例が治験を中止し、その内訳は、投与2日後に治療薬の効果が不十分としてテトラサイクリンを使用し、治験薬の投与継続を拒否した1例、投与5週後にプラセボを塗布した側の顔面の酒さが悪化した1例であった。

12週間の治験期間を完了した被験者は38例であった。

#### (2) 解析したデータセット

本治験では、適格基準をすべて満たし、各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後及び9週後）の調査・観察を完了した被験者を、評価対象被験者とした。

40例の内、投与2日後に治験を中止した1例を除いた39例を有効性及び安全性の解析対象集団とした。

各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後、9週後及び12週後、最終評価時）の有効性及び安全性の評価対象被験者数を表 2.7.6.4-3に示した。

表 2.7.6.4-3 各評価時点の有効性及び安全性の評価対象被験者数

	Randomized	On Therapy					Off Therapy
		Baseline	3	6	9	Endpoint	12
Efficacy	40	39	39	38	37	39	34
Safety	40	39	39	38	37	39	34

5.3.5.1-2 III.B.7.a. Evaluation Weekから引用

## 2.7.6.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

40例全例が白人（男性：16例、女性：24例）であった。平均年齢は48.7歳（範囲：30～70歳）、酒さの平均罹患期間は9年（範囲：0.3～40年）であった。ベースライン時に基準値範囲外の臨床検査値がいくつかみられたが、治験から患者を除外するような臨床的に意味のある臨床検査値はなかった。

ベースラインの酒さの重症度（丘疹数、膿疱数、炎症性皮疹数、紅斑重症度スコア、毛細血管拡張スコア、治験責任医師又は被験者による総合評価）は、顔面の両側（GK567側とプラセボ側）で同様であった（ $P>0.3$ ）（表 2.7.6.4-4）。また、刺痛感、灼熱感、そう痒感及び乾燥感も、顔面の両側で同様であった（ $P>0.1$ ）。

表 2.7.6.4-4 ベースライン時の有効性調査項目（有効性解析対象集団）

	N = 39		
	Mean Counts/Scores		
	Active	Placebo	p-Value
Papules	11.7	12.1	>.7 <sup>+</sup>
Pustules	3.5	3.6	>.9 <sup>+</sup>
Total inflammatory lesions	15.2	15.6	>.8 <sup>+</sup>
Erythema <sup>b</sup>	2.5	2.5	>.3 <sup>++</sup>
Telangiectasia <sup>b</sup>	1.7	1.7	1.0 <sup>++</sup>
Investigator Global Assessment <sup>b</sup>	2.4	2.4	>.5 <sup>++</sup>
Patient Comparative Assessment <sup>b</sup>	2.4	2.4	...
Investigator Comparative Assessment <sup>b</sup>	...	...	>.8 <sup>++</sup>

<sup>a</sup> For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 7, 9, 11, 14, 23.

<sup>b</sup> Scores for Erythema, Telangiectasia, Investigator Global Assessment, and Patient Comparative Assessment: 0 to 3 (absent to severe). Score for Investigator Comparative Assessment: -3 to +3 (placebo significantly better to active significantly better).

<sup>+</sup> Difference (A vs. P). (Paired t-tests using transformed data: Transformation =  $\log_{10}(\text{count} + 1)$ ).

<sup>++</sup> Difference (A vs. P). (Wilcoxon matched-pairs, signed-ranks test).

5.3.5.1-2 TABLE 1から引用

## 2.7.6.4.2.3 有効性

## (1) 主要評価項目

## 1) 丘疹

丘疹数の経時推移を図 2.7.6.4-1、丘疹数のベースラインからの変化を表 2.7.6.4-5に示した。

ベースラインの平均丘疹数は、顔面の両側（GK567側とプラセボ側）で統計学的に有意な差を認めなかった（ $P>0.7$ ）。

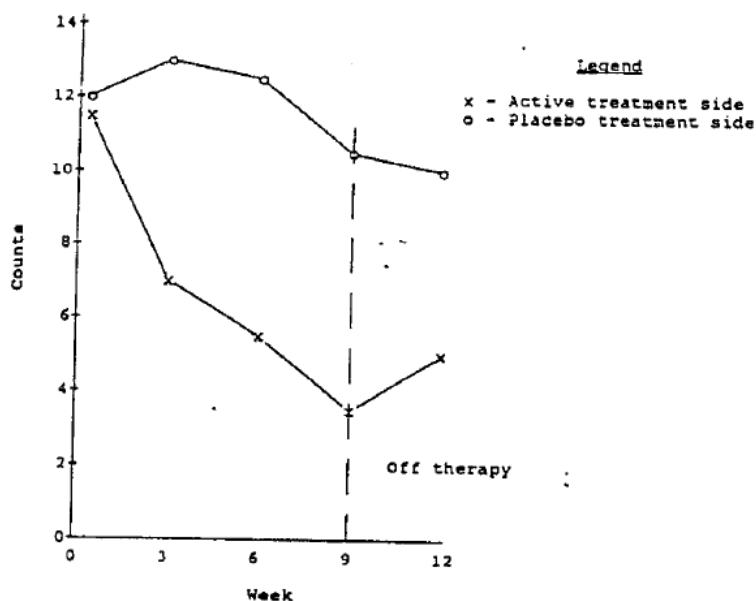
プラセボ側の平均丘疹数は、投与6週後まで増加したが、GK567側の平均丘疹数は、治験期間を通して、ベースラインと比較し、いずれの評価時点も統計学的に有意な差を認めた（ $P\leq 0.0005$ ）。

投与9週後のGK567側の平均丘疹数のベースラインからの減少率は71%であり、投与終

了3週後（投与12週後）は49%であった。投与9週後のプラセボ側の平均丘疹数のベースラインからの減少率は16%であり、ベースラインと比較し、統計学的に有意な差を認めた ( $P < 0.05$ ) が、臨床的な意義はなかった。

顔面の左右比較では、投与9週後のGK567側の平均丘疹数は、プラセボ側と比較して、統計学的に有意に減少し ( $P = 0.0001$ )、統計学的に有意な差は、投与3週後から認められた ( $P \leq 0.0006$ )。

図 2.7.6.4-1 丘疹数（平均値）の経時推移（有効性解析対象集団）



5.3.5.1-2 FIGURE 1から引用

表 2.7.6.4-5 丘疹数のベースラインからの変化（平均値）（有効性解析対象集団）

Treatment	Baseline Counts	Mean Reduction Of Counts From Baseline (Percent Reduction)				
		3	6	9	Endpoint	12
N	39	39	38	37	39	34
Active	11.7	4.9 <sup>c</sup> (42)	6.3 <sup>c</sup> (54)	8.3 <sup>c</sup> (71)	8.1 <sup>c</sup> (69)	5.7 <sup>c</sup> (49)
Placebo	12.1	-0.8 <sup>a+</sup>	-0.2 <sup>a+</sup>	1.9 <sup>b</sup> (16)	1.6 <sup>a</sup> (13)	0.5 <sup>a</sup> (4)
Difference <sup>d</sup> (p-Value)	.7339	.0006	.0002	.0001	.0001	.0001

\* For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 7, 8, 9, and 10.

<sup>a</sup>  $p > .1$

<sup>b</sup>  $p < .05$

<sup>c</sup>  $p \leq .0005$

<sup>+</sup> Increase in papule counts, 7% and 2%.

<sup>d</sup> Difference (A vs. P). (Paired t-test using transformed data. Transformation =  $\log_{10} ([count + 1])$ ).

5.3.5.1-2 TABLE 2から引用

## 2) 膿疱

膿疱数の経時推移を図 2.7.6.4-2、膿疱数のベースラインからの変化を表 2.7.6.4-6に示した。

ベースラインの平均膿疱数は、顔面の両側（GK567側とプラセボ側）で統計学的に有意な差を認めなかった ( $P>0.9$ )。

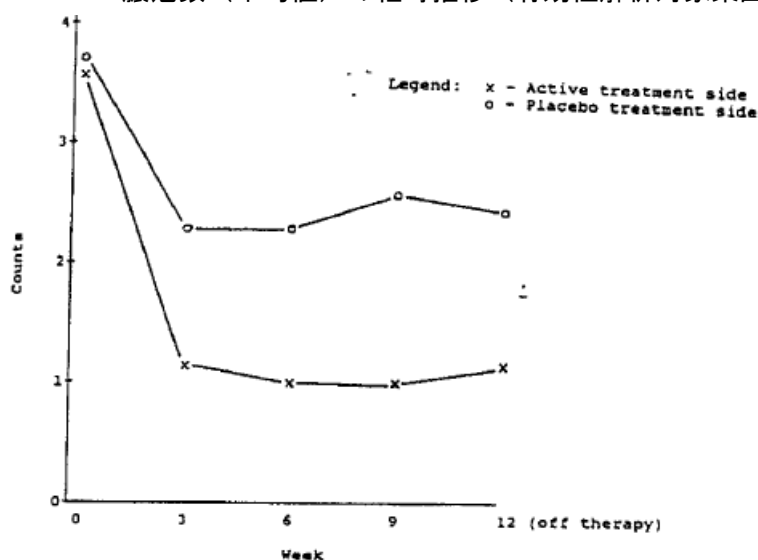
平均膿疱数は、GK567側及びプラセボ側ともに、投与3週後以降、ベースラインから減少した。最終評価時のGK567側の平均膿疱数のベースラインからの減少率は74%であり、統計学的に有意な差を認めた ( $P=0.0001$ )。

投与3週後及び6週後のプラセボ側の平均膿疱数のベースラインからの減少率はいずれも39%であり、統計学的に有意な差を認めた (各 $P<0.05$ )。

顔面の左右比較では、投与9週後の平均膿疱数のベースラインからの減少率は、GK567側が77%に対して、プラセボ側は28%であり、統計学的に有意な差を認めた ( $P=0.0011$ )。

投与終了3週後（投与12週後）も、プラセボ側と比較して、GK567側でより効果が持続した。

図 2.7.6.4-2 膿疱数（平均値）の経時推移（有効性解析対象集団）



5.3.5.1-2 FIGURE 2から引用

表 2.7.6.4-6 膿疱数のベースラインからの変化（平均値）（有効性解析対象集団）

Treatment	Baseline Counts	Mean Reduction Of Counts From Baseline (Percent Reduction)				
		Visit Week				
N	39	3	6	9	Endpoint	12
		39	38	37	39	34
Active	3.5	2.3 <sup>c</sup> (66)	2.7 <sup>c</sup> (77)	2.7 <sup>c</sup> (77)	2.6 <sup>c</sup> (74)	2.4 <sup>c</sup> (69)
Placebo	3.6	1.4 <sup>b</sup> (39)	1.4 <sup>b</sup> (39)	1.0 <sup>a</sup> (28)	0.9 <sup>a</sup> (25)	1.4 <sup>b</sup> (39)
Difference <sup>d</sup> (p-Value)	.9315	.0706	.0088	.0011	.0011	.0980

\* For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 9, 11, 12, and 13.

<sup>a</sup>  $p > .05$

<sup>b</sup>  $p < .05$

<sup>c</sup>  $p = .0001$

<sup>d</sup> Difference (A vs. P). (Paired t-test using transformed data. Transformation =  $\log_{10} (\text{count} + 1)$ ).

5.3.5.1-2 TABLE 3から引用

### 3) 炎症性皮疹

炎症性皮疹数の経時推移を図 2.7.6.4-3、炎症性皮疹数のベースラインからの変化を表 2.7.6.4-7に示した。

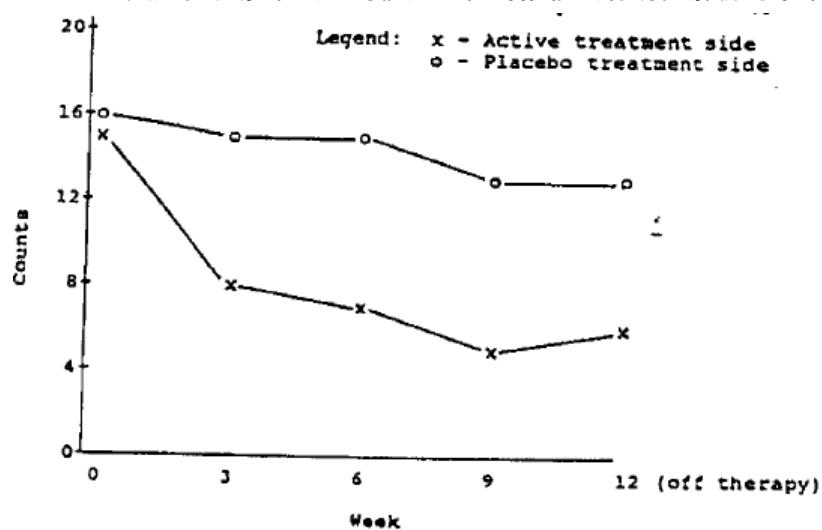
ベースラインの平均炎症性皮疹数は、顔面の両側（GK567側とプラセボ側）で統計学的に有意な差を認めなかった（ $P>0.8$ ）。

プラセボ側の平均炎症性皮疹数は、投与6週後以降、ベースラインから統計学的に有意な減少を認めた（各 $P<0.05$ ）が、臨床的な意義はなかった。投与終了後も、GK567の効果は持続し、投与終了3週後（投与12週後）の平均炎症性皮疹数のベースラインからの減少率は、53%であった。

顔面の左右比較では、GK567側の平均炎症性皮疹数は、プラセボ側と比較して、ベースラインから大きく減少した。GK567側の平均炎症性皮疹数のベースラインからの減少は、プラセボ側と比較して、投与3週後以降の各評価時点で統計学的に有意な差を認めた（各 $P=0.0001$ ）。平均炎症性皮疹数は、投与9週後に最も大きく減少し、ベースラインからの減少率は、GK567側が72%に対し、プラセボ側は19%であった。

投与3週後に、GK567側で炎症性皮疹数が減少したことから、GK567の効果は、早期にみられることが示唆された。

図 2.7.6.4-3 炎症性皮疹数（平均値）の経時推移（有効性解析対象集団）



5.3.5.1-2 FIGURE 3から引用

表 2.7.6.4-7 炎症性皮疹数のベースラインからの変化（平均値）（有効性解析対象集団）

Treatment	Baseline Counts	Mean Reduction Of Counts From Baseline (Percent Reduction)				
		Visit Week				
N		3	6	9	Endpoint	12
Active	15.2	7.3 <sup>c</sup> (48)	8.9 <sup>c</sup> (59)	10.9 <sup>c</sup> (72)	10.7 <sup>c</sup> (70)	8.1 <sup>c</sup> (53)
Placebo	15.6	0.6 <sup>a</sup> (4)	1.2 <sup>b</sup> (8)	2.9 <sup>b</sup> (19)	2.5 <sup>b</sup> (16)	1.9 <sup>b</sup> (12)
Difference <sup>d</sup> (p-Value)	.8432	.0001	.0001	.0001	.0001	.0001

\* For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 9, 14, 15, 17.

a p &gt; .05

b p &lt; .05

c p = .0001

d Difference (A vs. P). (Paired t-test using transformed data. Transformation =  $\log_{10} (\text{count} + 1)$ ).

5.3.5.1-2 TABLE 4から引用

## 4) 紅斑

紅斑重症度スコアのベースラインからの変化を表 2.7.6.4-8に示した。

ベースラインの紅斑重症度は中等度又は重度で、平均紅斑重症度スコアは、GK567側、プラセボ側ともに2.5であり、顔面の両側（GK567側とプラセボ側）で統計学的に有意な差を認めなかった ( $P>0.3$ )。

プラセボ側のベースラインからの平均紅斑重症度スコアの減少は、投与3週後、9週後及び最終評価時に、統計学的に有意な差を認めた ( $P<0.05$ ) が、その差はわずかであり、臨床的な意義は認められなかった。GK567側のベースラインからの平均紅斑重症度スコアの減少は、治験期間を通して大きく、統計学的に有意な差があり ( $P<0.05$ )、臨床的な意義を認めた。

顔面の左右比較では、最終評価時のGK567側の紅斑重症度スコアは、プラセボ側と比

較して、統計学的に有意に減少した ( $P=0.0004$ )。顔面の両側の紅斑重症度スコアの統計学的に有意な差は、早期（投与3週後）に認めた ( $P=0.0025$ )。

紅斑重症度が重度の被験者は、GK567側では、ベースライン時が19例の内、最終評価時は4例（21%）であったのに対し、プラセボ側では、ベースライン時が18例の内、最終評価時は11例（61%）であった。また、ベースライン時の紅斑は、39例全例が中等度又は重度であったが、最終評価時には、GK567側の38%（15/39例）及びプラセボ側の10%（4/39例）が軽度であった。

表 2.7.6.4-8 紅斑重症度スコアのベースラインからの変化（平均値）（有効性解析対象集団）

Treatment	Baseline Counts	Mean Reduction From Baseline				
		Visit Week				
		3	6	9	Endpoint	12
N	39	39	38	37	39	34
Active	2.5	0.7 <sup>c</sup>	0.7 <sup>c</sup>	0.8 <sup>c</sup>	0.8 <sup>c</sup>	0.6 <sup>b</sup>
Placebo	2.5	0.2 <sup>b</sup>	0.2 <sup>a</sup>	0.3 <sup>b</sup>	0.3 <sup>b</sup>	0.2 <sup>a</sup>
Difference <sup>d</sup>						
(p-Value)	.3173	.0025	.0006	.0006	.0004	.0086

<sup>a</sup>  $p > .05$

<sup>b</sup>  $p < .05$

<sup>c</sup>  $p \leq .0003$

<sup>d</sup> Difference (A vs. P). (Wilcoxon matched-pairs, signed-ranks test.)

<sup>e</sup> For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 19, 20, 23.

5.3.5.1-2 TABLE 5から引用

#### 5) 治験責任医師による顔面（左右）の総合評価（ベースラインとの比較）

ベースライン時の治験責任医師による全般的評価は、中等度又は重度であった。ベースラインの全般的評価スコアの平均値は、GK567側及びプラセボ側ともに2.4であり、差はなかった（表 2.7.6.4-9）。

投与3週後以降9週後まで、GK567側の全般的評価のベースラインとの差の平均スコアは、プラセボ側と比較して、統計学的に有意に改善した ( $P \leq 0.0004$ )（表 2.7.6.4-9）。

投与3週後の全般的評価スコアの改善率は、プラセボ側が38%（15/39例）に対して、GK567側が72%（28/39例）であり、投与9週後は、プラセボ側が49%（18/37例）に対して、GK567側が86%（32/37例）であった（図 2.7.6.4-4）。

投与3週後、6週後、9週後及び最終評価時に、ほぼ完治又は完治と判定された被験者は、プラセボ側がそれぞれ0例、6例、4例及び4例に対して、GK567側がそれぞれ3例、13例、18例及び18例であった。また、投与9週後及び最終評価時に、わずかな悪化又は悪化と判定された被験者は、プラセボ側がそれぞれ6例及び7例に対して、GK567側はいずれも0例であった。

ベースラインからの改善率を著明改善、ほぼ完治又は完治に特化した場合、投与3週後は、プラセボ側が0%に対して、GK567側が23%（9/39例）、投与9週後は、プラセボ側が19%（7/37例）に対して、GK567側が65%（24/37例）であった（図 2.7.6.4-5）。GK567側の改善率が、プラセボ側と比較して46%高かった。

表 2.7.6.4-9 全般的評価スコアのベースラインからの変化（平均値）（有効性解析対象集団）

Treatment	Baseline Mean Score <sup>g</sup>	Post-Baseline Mean Score <sup>f</sup>				
		Visit Week				
N	39	3	6	9	Endpoint	12
		39	38	37	39	34
Active	2.4	1.5 <sup>c</sup>	2.3 <sup>c</sup>	2.9 <sup>c</sup>	2.8 <sup>c</sup>	2.3 <sup>c</sup>
Placebo	2.4	0.3 <sup>a</sup>	0.8 <sup>b</sup>	1.0 <sup>b</sup>	0.9 <sup>b</sup>	1.0 <sup>b</sup>
Difference <sup>d</sup> (p-Value)	.5930	.0002	.0004	.0001	.0001	.0005

a p &gt; .05.

b p &lt; .05.

c p = .0001.

d Difference (A vs. P). Wilcoxon matched-pairs, signed-ranks test.

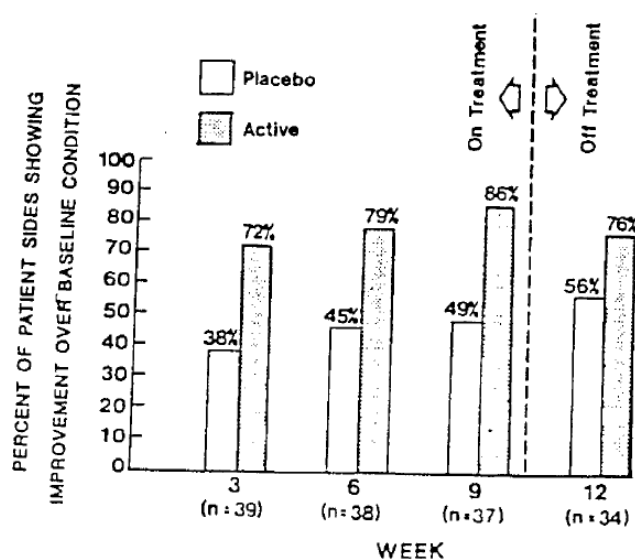
e For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 23-26.

f For post-baseline assessments: -2 to +5 (definitely worse to clear).

g For baseline assessment: 0 to 3 (absent to severe).

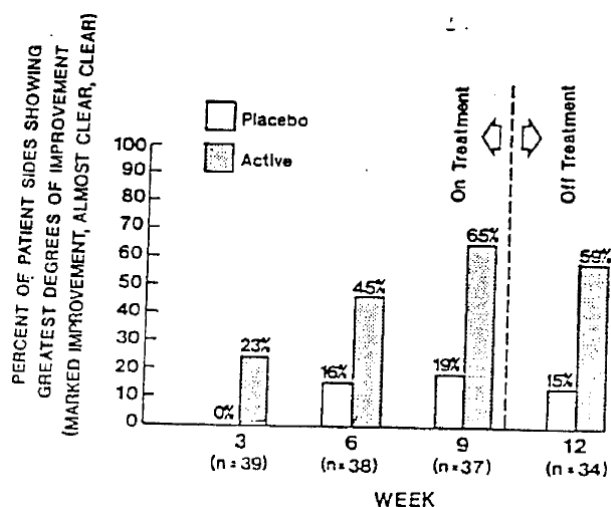
5.3.5.1-2 TABLE 6から引用

図 2.7.6.4-4 全般的評価スコアのベースラインからの改善率（有効性解析対象集団）



5.3.5.1-2 FIGURE 4から引用

図 2.7.6.4-5 全般的評価スコアのベースラインからの改善率（著明改善／ほぼ完治／完治）  
（有効性解析対象集団）



5.3.5.1-2 FIGURE 5から引用

#### 6) 治験責任医師の顔面の左右比較による総合評価

ベースライン時の治験責任医師による総合評価では、統計学的に有意な差を認めなかった（ $P>0.8$ ）（表 2.7.6.4-10）。39例の内、22例が顔面の両側で差異を認めず、9例がプラセボ側よりもGK567側でわずかに良好であり、8例がGK567側よりもプラセボ側でわずかに又はかなり良好であった。

投与3週後に、プラセボ側と比較して、GK567側が改善したと治験責任医師が評価した割合は69%（27/39例）であり、GK567側と比較して、プラセボ側が改善したと評価した割合は13%（5/39例）であった。投与9週後に、プラセボ側と比較して、GK567側が改善したと治験責任医師が評価した割合は78%（29/37例）であり、GK567側と比較して、プラセボ側が改善したと評価した割合は3%（1/37例）であった（図 2.7.6.4-6）。

治験期間を通して、GK567側で統計学的に有意に改善した。

表 2.7.6.4-10 治験責任医師の顔面の左右比較による総合評価（有効性解析対象集団）

Visit Week	Baseline	3	6	9	Endpoint	12
N	39	39	38	37	39	34
Comparative Mean Score <sup>b</sup>	0.0	1.3	1.5	1.8	1.8	1.5
p-Value <sup>c</sup>	.8313	.0001	.0001	.0001	.0001	.0001

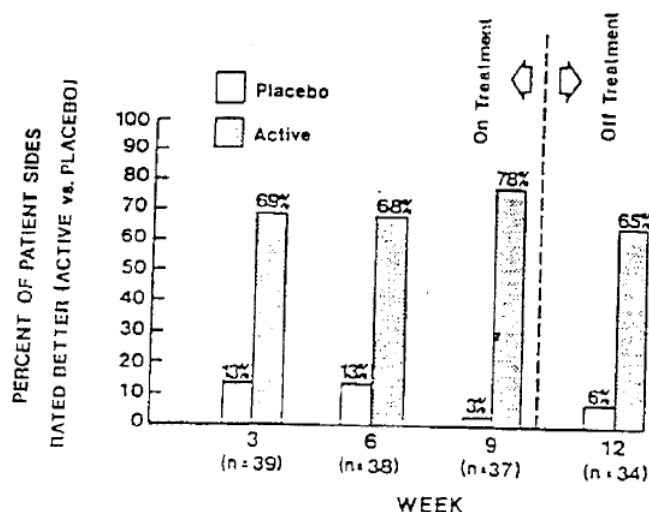
<sup>a</sup> For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 23, 27, 29.

<sup>b</sup> For all assessments: -3 to +3 (placebo significantly better to active significantly better).

<sup>c</sup> Wilcoxon matched-pairs, signed-ranks test.

5.3.5.1-2 TABLE 7から引用

図 2.7.6.4-6 治験責任医師の顔面の左右比較による総合評価のベースラインからの改善率  
(有効性解析対象集団)



5.3.5.1-2 FIGURE 6から引用

## (2) 副次評価項目

### 1) 毛細血管拡張

ベースライン時の顔面の両側（GK567側とプラセボ側）の毛細血管拡張スコアは、GK567側及びプラセボ側ともに1.7であった（表 2.7.6.4-4）。毛細血管拡張は、GK567側及びプラセボ側ともに、軽度が16例、中等度が18例、重度が5例であった。

治験期間を通して、治験薬（GK567又はプラセボ）にかかわらず、毛細血管拡張は、顔面の両側で同程度に悪化した。これは、紅斑の減少に伴い、毛細血管が副次的に拡張したようにみえたためと考える。

### 2) 被験者の顔面の左右比較による総合評価

被験者が、顔面の両側を中等度（2）又は重度（3）で評価した結果、ベースライン時のスコアの平均値は、GK567側及びプラセボ側ともに2.4であった（表 2.7.6.4-4）。

治験期間を通して、被験者による総合評価は、プラセボ側と比較して、GK567側が高く、統計学的に有意な差を認めた（ $P \leq 0.0004$ ）（表 2.7.6.4-11）。

投与3週後に、プラセボ側と比較して、GK567側が改善したと被験者が評価した割合は67%（26/39例）であり、GK567側と比較して、プラセボ側が改善したと評価した割合は15%（6/39例）であった。投与9週後に、プラセボ側と比較して、GK567側が改善したと被験者が評価した割合は76%（28/37例）であり、GK567側と比較して、プラセボ側が改善したと評価した割合は11%（4/37例）であった（図 2.7.6.4-7）。

被験者による総合評価では、プラセボ側と比較して、GK567側で改善と評価した割合は高く、治験責任医師による総合評価の結果と同様であった（図 2.7.6.4-6）。

表 2.7.6.4-11 被験者の顔面の左右比較による総合評価（有効性解析対象集団）

Visit Week	3	6	9	Endpoint	12
N	39	38	37	39	34
Post-baseline Comparative Mean Score <sup>b</sup>	0.9	1.2	1.1	1.2	1.1
p-Value <sup>c</sup>	.0004	.0001	.0001	.0001	.0001

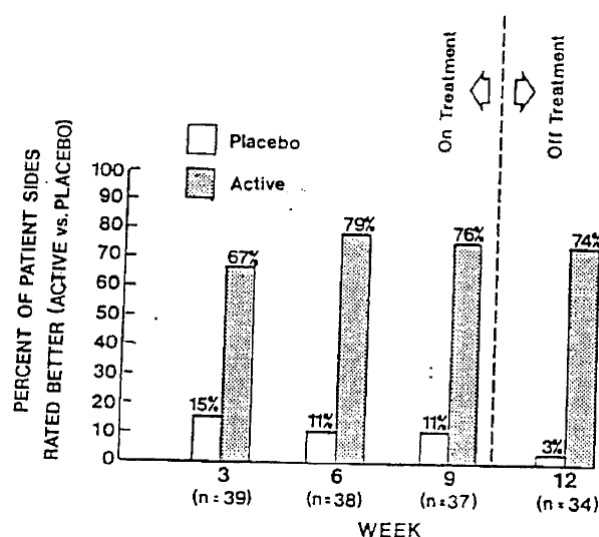
<sup>a</sup> For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 23, 24, 28, 29.

<sup>b</sup> For all post-baseline assessments: -2 to +2 (placebo significantly better to active significantly better).

<sup>c</sup> Wilcoxon matched-pairs, signed-ranks test.

5.3.5.1-2 TABLE 8から引用

図 2.7.6.4-7 被験者の顔面の左右比較による総合評価のベースラインからの改善率（有効性解析対象集団）



5.3.5.1-2 FIGURE 7から引用

- (3) 炎症性皮疹数がベースラインから50%、75%、100%減少した被験者の割合／ベースラインよりも改善がみられた被験者の割合

最終評価時に炎症性皮疹数が50%以上減少した被験者の割合は、GK567側が77% (30/39例) 及びプラセボ側が28% (11/39例) であり、GK567側の炎症性皮疹数が50%以上減少した30例の平均減少率は、81%であった。GK567側の炎症性皮疹数が75%以上減少した被験者の割合は、59% (23/39例) であり、平均減少率は88%であった。GK567側の炎症性皮疹数が100%減少（完治）した被験者の割合は、13% (5/39例) であった（5.3.5.1-2 Table 10）。

各主要評価項目で、ベースラインよりも改善がみられた被験者の割合を表 2.7.6.4-12に示した。なお、「ベースラインよりも改善がみられた被験者」は、治験責任医師が判断した。

各主要評価項目（炎症性皮疹、紅斑、治験責任医師のベースラインとの比較による総合評

価、治験責任医師の顔面の左右比較による総合評価)で、ベースラインよりも改善がみられた被験者の割合は、すべての評価項目でプラセボ側と比較して、GK567側が高かった。

表 2.7.6.4-12 各主要評価項目でベースラインよりも改善がみられた被験者の割合  
(有効性解析対象集団)

	Inflammatory Lesions <sup>a</sup>		Erythema <sup>b</sup>		Investigator Comparative Global Assessment <sup>c</sup>		Investigator Global Assessment <sup>d</sup>	
	Active Side	Placebo Side	Active Side	Placebo Side	Active Side Better (A), Placebo Side Better (P)		Active Side	Placebo Side
Number of Positive Responses	30/39	11/39	22/39	11/39	A = 30/39 P = 2/39		34/39	18/39
Percent	77%	28%	56%	28%	A: 77% P: 5%		87%	46%
Active - Placebo Difference	A - P = 49%		A - P = 28%		A - P = 72%		A - P = 41%	

a: For each side, a positive response (+) is a reduction of at least 50% at endpoint, compared to baseline.

b: For each side, a positive response (+) is a reduction of at least one (1) ordinal unit (e.g., from severe to moderate) at endpoint, when compared to baseline.

c: Positive response for the active side: A = Active side better than placebo side at endpoint, compared to baseline. Positive response for the placebo side: P = Placebo side better than active side at endpoint, compared to baseline.

d: For each side, a positive response (+) is an increase of at least one (1) ordinal unit (i.e., from 0 to +1 or greater) at endpoint, when compared to baseline.

5.3.5.1-2 TABLE 11から改変

#### 2.7.6.4.2.4 安全性

##### (1) 治験薬の曝露状況

被験者ごとに治験薬の使用量を算出した結果、GK567の平均使用量は、1日あたり594 mg (範囲: 127~1071 mg) であった。

##### (2) 局所安全性

皮膚症状 (刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感) の発現及び重症度を調査した結果、GK567塗布による副作用はみられず、GK567側では、ベースライン時と比較し、最終評価時には、いずれの症状も顔面の両側で改善を認めた (表 2.7.6.4-13)。

ベースライン時にGK567側でみられた皮膚症状は、刺痛感が8例、灼熱感及びそう痒感が各11例、乾燥感が21例であった。最終評価時に、GK567側では、そう痒感 (中等度) が1例、乾燥感 (軽度又は中等度) が7例にみられた。刺痛感及び灼熱感は見られなかった。

GK567側の最終評価時の各皮膚症状スコア (平均値) は、ベースライン時と比較し、統計学的に有意に減少した ( $P<0.03$ )。また、GK567側と同様又は小さいが、プラセボ側も最終評価時の各皮膚症状スコアはベースラインから減少し、乾燥感、ベースラインと比較して統計学的に有意に減少した ( $P<0.03$ ) (表 2.7.6.4-13)。

表 2.7.6.4-13 重症度別、皮膚症状別（刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感）スコア  
（安全性解析対象集団）

	Week	Treatment Side	Number of Patients	Absent (0)	Mild (1)	Moderate (2)	Severe (3)	Mean Score
Stinging	Baseline	Active	39	31	4	3	1	0.3
		Placebo	39	31	5	2	1	0.3
	Endpoint	Active <sup>a</sup>	39	39	0	0	0	0.0
		Placebo	39	37	0	2	0	0.1
	a: <i>P</i> <0.02 (Comparing endpoint with baseline)							
Burning	Baseline	Active	39	28	4	6	1	0.5
		Placebo	39	30	5	3	1	0.4
	Endpoint	Active <sup>b</sup>	39	39	0	0	0	0.0
		Placebo	39	37	0	2	0	0.1
	b: <i>P</i> <0.004 (Comparing endpoint with baseline)							
Itching	Baseline	Active	39	28	7	3	1	0.4
		Placebo	39	29	7	2	1	0.4
	Endpoint	Active <sup>c</sup>	39	38	0	1	0	0.1
		Placebo	39	33	3	3	0	0.2
	c: <i>P</i> <0.03 (Comparing endpoint with baseline)							
Dryness	Baseline	Active	39	18	6	13	2	1.0
		Placebo	39	18	7	12	2	0.9
	Endpoint	Active <sup>d</sup>	39	32	3	4	0	0.3
		Placebo <sup>e</sup>	39	27	4	8	0	0.5
	d: <i>P</i> <0.002 (Comparing endpoint with baseline)							
e: <i>P</i> <0.03 (Comparing endpoint with baseline)								

5.3.5.1-2 TABLE 9から改変

### (3) 有害事象

治験薬との因果関係が否定できない局所の有害事象は、3例に3件発現し、一過性両側紅斑（redness）が2例2件、片側流涙増加（GK567側）が1例1件であった。重症度はすべて軽度であった。

治験薬との因果関係が否定できる局所の有害事象は、4例に5件発現し、片側膿疱性皮疹（プラセボ側）が2例2件、片側乾燥症（プラセボ側）、眼瞼浮腫（片側膿疱性皮疹と同一被験者）及び両側膿疱性皮疹が各1例1件であった。両側膿疱性皮疹は、治験開始前からみられた酒さが悪化し、投与開始2日目に発現した。

全身性の有害事象は、認められなかった。

### (4) 臨床検査値の評価

治験期間中、ヘマトクリット及び赤血球は、統計学的に有意に減少した（ $P < 0.05$ ）が、GK567の塗布に起因する持続的な臨床検査値の異常は、認められなかった。

被験者別では、臨床的に意味のある臨床検査値の異常が5例に認められた。

1例は、鼻出血のため、治験期間を通して、ヘモグロビン及びヘマトクリットが軽度に減少した。

1例は、ジルベール症候群を有し、治験期間を通して、ビリルビンの増加及び赤血球の減少がみられた。

1例は、治験期間を通して、SGOTが軽度に増加した。当該被験者は、治験開始前から持続する軽度の肝炎を有していたが、治験責任医師は、SGOTの増加は肝炎とは関連ないと判定した。

1例は、ベースライン時にSGOTの増加（54 IU/L）がみられたが、投与3週後以降は、治験期間を通して基準値範囲内（10 IU/L）であった。

1例は、真性多血症の既往を有しており、治験期間を通して、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球、好中球、赤血球及び好中球（桿状核）の増加、並びにリンパ球の減少がみられた。

#### 2.7.6.4.2.5 結論

酒さ患者を対象に、GK567又はプラセボを顔面の左右に、1日2回、9週間投与したときの有効性を、丘疹数、膿疱数、炎症性皮疹数、紅斑及び毛細血管拡張の臨床的評価、治験責任医師による総合評価（ベースライン時と他の評価時点、顔面の左右）、被験者による総合評価（顔面の左右）で検討した結果、最終評価時には、毛細血管拡張を除き、GK567側は、ベースライン時と他の評価時点との比較（同一治験薬内）、及び顔面の両側（GK567側とプラセボ側）で、有効性が認められた（表 2.7.6.4-14）。したがって、同一個体内で顔面の左右に異なる治験薬を塗布した試験で、GK567は、プラセボよりも、酒さを改善することが示された。

特に有効性が認められた評価項目は、炎症性皮疹数であった。最終評価時に、GK567側の炎症性皮疹数が50%以上減少した被験者の割合は77%（30/39例）であり、その平均減少率は81%であった。また、GK567側の紅斑が改善した被験者の割合は56%（22/39例）であった。

本治験は、同一個体内で顔面の左右に異なる治験薬を塗布する試験デザインであったため、治験責任医師による総合評価も正確であり、GK567の有効性が確認された。また、GK567側とプラセボ側との間で、統計学的に有意な差も認められた。

毛細血管拡張を除き、GK567側は、早期（投与3週後）から、統計学的に有意に改善した。また、GK567側では、GK567の投与終了3週後（投与12週後）も、改善が維持された。

表 2.7.6.4-14 有効性評価項目の最終評価時の統計学的比較（GK567側 vs プラセボ側）  
（有効性解析対象集団）

N = 39	<u>Treatment Side</u>		<u>Between Treatments Difference</u>
	<u>Within Treatment (To Baseline)</u>		
	<u>Active</u>	<u>Placebo</u>	
Papules	0.0001	> .1	0.0001
Pustules	0.0001	> .05	0.0011
Total Inflammatory Lesions	0.0001	0.0111	0.0001
Erythema	0.0001	0.0096	0.0004
Telangiectasia <sup>a</sup>	0.0311	0.0333	> .6
Investigator Global Assessment	0.0001	0.0032	0.0001
Patient Comparative Assessment	...	...	0.0001
Investigator Comparative Assessment	...	...	0.0001

<sup>a</sup>Telangiectasia significantly increased on both treatment sides.

5.3.5.1-2 TABLE 12から引用

局所安全性、臨床検査値及び有害事象の結果から、GK567は、酒さの局所治療に対する安全性が確認された。GK567側の最終評価時の各皮膚症状（刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感）スコア（平均値）は、ベースライン時と比較し、統計学的に有意に減少した。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度はいずれも軽度であった。更に、基準値範囲外の臨床検査値もみられたが、いずれもGK567との関連性はなかったことから、GK567の忍容性は良好であった。

以上より、酒さ患者に対して、GK567及びプラセボを片顔にそれぞれ4.5 mg塗布したとき、GK567側は、プラセボ側と比較して、有効であり、GK567と因果関係のある局所及び全身性の重要な有害事象は発現しなかった。したがって、GK567の酒さに対する有効性及び安全性が確認された。

### 2.7.6.5 酒さ患者を対象としたGK567の第II相試験（プラセボ対照試験）／1.CG.03.SUM.0451（添付資料5.3.5.1-3）

#### 2.7.6.5.1 試験方法の概要

試験課題：GK567の酒さ患者に対する有効性及び安全性の評価

試験責任医師： 他、計 名

試験実施施設： 他、計 施設

試験実施期間：19 年 月 日～19 年 月 日

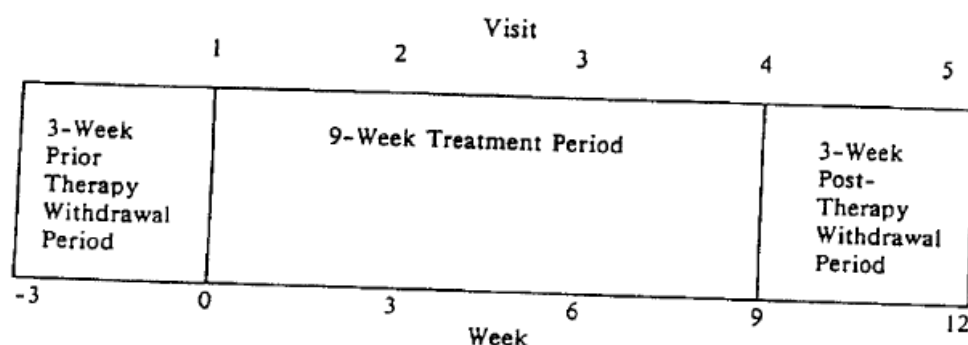
開発フェーズ：第II相

目的：

酒さ患者を対象に、GK567又はプラセボを1日2回、9週間投与したときの有効性及び安全性を評価する。

試験のデザイン（表 2.7.6.5-1）：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、顔面左右比較試験

表 2.7.6.5-1 試験のデザイン



5.3.5.1-3 III.B.5.a Study Diagramから引用

対象：

中等度から重度の紅斑、毛細血管拡張、並びに顔面の左右に少なくとも3個以上の炎症性皮疹（丘疹及び／又は膿疱）を有する酒さ患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

- (1) 21歳以上の男性又は女性（人種不問）
- (2) 以下の特徴を有し中等度又は重度の酒さと診断された患者
  - ・顔面の左右に、少なくとも3個以上の炎症性皮疹（丘疹及び／又は膿疱）を有する患者
  - ・顔面の左右に、中等度から重度の紅斑を有する患者
  - ・毛細血管拡張を有する患者
- (3) 文章同意を得ることができる患者

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本試験の対象から除外した。

- (1) 酒さの評価に影響を及ぼすと考えられる皮膚疾患又は他の医学的に重要な疾患を合併している患者

- (2) 治験開始前21日以内の酒さ治療薬又は他の試験薬を投与している患者
- (3) 酒さ治療薬として抗生物質、抗凝固剤又は副腎皮質ステロイドを併用している患者
- (4) メトロニダゾール又はパラベンに対し過敏症の既往を有する患者
- (5) 妊娠若しくは授乳中、又は効果的な避妊を行っていない女性患者

目標症例数：34例〔解析時：47例（有効性）、59例（安全性）〕

症例数の設定根拠：

Nielsenが報告した、酒さ患者に1%メトロニダゾールクリーム剤を投与した二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験に基づき、症例数を設定した。投与9週後の丘疹数及び膿疱数のベースラインからの減少率をGK567群が60%、プラセボ群が40%と仮定し、第一種の過誤を0.05及び第二種の過誤を0.20、検出力を80%と仮定した場合、評価可能な症例数は34例と設定した。

治験薬：

GK567：メトロニダゾールを0.75%含有するゲル剤（製造番号：[REDACTED]）

プラセボ：ゲル基剤（製造番号：[REDACTED]）

投与方法：

顔面の左右の一方にGK567を、もう一方にプラセボを、それぞれ1日2回（午前、午後）9週間、塗布した。治験薬の塗布終了後、3週間の観察期間を設けた。

前治療：除外基準(2)で規定した。

併用療法：

治験期間中、すべての酒さ治療薬（副腎皮質ステロイド、及び局所又は全身療法を問わず、テトラサイクリン、エリスロマイシン又はクリンダマイシンを含む）の併用を禁止した。また、抗凝固剤の併用も禁止した。

調査・観察項目：治験スケジュール（表 2.7.6.5-2）に従い、調査・観察した。

- (1) 顔面（顔の正中線から耳及び生え際から下顎、なお、鼻の背側及び顔の正中線から約6 mmの範囲は除く）の丘疹数、膿疱数及び炎症性皮疹数（丘疹数及び膿疱数の合計）
- (2) 顔面（左右）の紅斑重症度の評価（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）
- (3) 顔面（左右）の毛細血管拡張の評価（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）
- (4) 治験責任医師による顔面（左右）の酒さの全般的評価\*（ベースラインとの比較）（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）

\*：炎症性皮疹数及び紅斑重症度の評価に基づく総合評価

- (5) 治験責任医師の顔面の左右比較による総合評価\*\*（-3：プラセボ側がGK567側よりも著しく改善、-2：中等度に改善、-1：軽度に改善、0：差異なし、+1：GK567側がプラセボ側よりも軽度に改善、+2：中等度に改善、+3：著しく改善）

\*\*：炎症性皮疹数及び紅斑重症度の評価に基づく総合評価

- (6) 被験者の顔面の左右比較による総合評価（-2：プラセボ側がGK567側よりも著しく改善、-1：軽度に改善、0：差異なし、+1：GK567側がプラセボ側よりも軽度に改善、+2：著しく改善）
  - ・ベースライン時：全般的評価（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）
- (7) 局所安全性：皮膚症状（刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感）の評価（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度）
- (8) 臨床検査（血液、尿）

## (9) 安全性（全般）：有害事象

表 2.7.6.5-2 治験スケジュール

VISIT NUMBER	1 BASELINE	2	3	4	5 (ELDER)	STUDY TERM
WEEK NUMBER	0	+3	+6	+9	+12	
HISTORY	●					
PHYSICAL EXAMINATION	●					
CLINICAL EVALUATION	●	●	●	●	●	
ADVERSE EFFECTS		●	●	●	●	
MEDICATION DISPENSATION AND COMPLIANCE	●	●	●			
LABORATORY WITH METRONIDAZOLE AND METABOLITE	●	●	●	●	●	
STUDY TERMINATION/CASE SUMMARY						●

5.3.5.1-3 APPENDIX 8 VII.C Study Diagramから引用

## 評価基準：

## (1) 有効性

## 1) 主要評価項目

## a) 丘疹及び膿疱

- i) 各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の丘疹数
- ii) 各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の膿疱数
- iii) 各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の炎症性皮疹数
- iv) 各評価時点（投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の丘疹数、膿疱数及び炎症性皮疹数のベースラインからの変化率

## b) 紅斑

- ・各評価時点（投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の紅斑重症度スコアのベースラインからの変化

## c) 治験責任医師による総合評価

- i) 顔面（左右）の各評価時点（投与3週後、6週後、9週後及び12週後）とベースラインとの比較による総合評価（-2：悪化、-1：わずかな悪化、0：不変、1：わずかな改善、2：明らかな改善、3：著明改善、4：ほぼ完治、5：完治）
- ii) 各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の顔面の左右比較による総合評価（-3：プラセボ側がGK567側よりも著しく改善、-2：中等度に改善、-1：軽度に改善、0：差異なし、+1：GK567側がプラセボ側よりも軽度に改善、+2：中等度に改善、+3：著しく改善）

## 2) 副次評価項目

## a) 毛細血管拡張

- ・各評価時点（投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の毛細血管拡張スコアのベース

ラインからの変化

b) 被験者による総合評価

- ・各評価時点（投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の顔面の左右比較による総合評価（-2：プラセボ側がGK567側よりも著しく改善、-1：軽度に改善、0：差異なし、+1：GK567側がプラセボ側よりも軽度に改善、+2：著しく改善）

(2) 安全性

1) 局所安全性

- a) 各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の顔面（左右）の各皮膚症状（刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感）スコア（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度）
- b) 各評価時点（投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の各皮膚症状スコアのベースラインからの変化

2) 臨床検査

- a) 各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後、9週後及び12週後）の血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査

3) 安全性（全般）：有害事象

解析方法：

(1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

年齢、身長、体重、体温、脈拍数、血圧（拡張期／収縮期）は、要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、最大値）を算出した。

(2) 有効性

丘疹数、膿疱数及び炎症性皮疹数、並びにそれぞれのベースラインからの変化は、各評価時点及び最終評価時の要約統計量を算出した。また、ベースラインからの変化率も算出した。

紅斑及び毛細血管拡張の評価、治験責任医師又は被験者による総合評価は、被験者数及びスコアの平均値を算出し、要約した。また、ベースライン時の治験薬間の比較可能性、ベースラインからの変化の左右比較、各治験薬のベースラインからの変化は、対応のあるt検定〔各群で $\log_{10}$ （炎症性皮疹数+1）に変換後に検定を実施〕又はWilcoxonの符号順位検定で解析した。

(3) 安全性

1) 局所安全性

被験者数及びスコアの平均値を算出し、要約した。また、ベースライン時及びベースラインからの変化の左右比較、各治験薬のベースラインからの変化は、Wilcoxonの符号順位検定で解析した。

2) 臨床検査

臨床検査値（連続データ）は、各評価時点の要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、最大値）で示し、ベースラインからの変化は、対応のある両側t検定で解析した。

3) 有害事象

既知、未知にかかわらず、本治験期間中に、治験責任医師が観察又は被験者が報告した異常な臨床反応を有害事象とした。重症度（軽度、中等度、高度）、重篤度（あり、なし）及び治験薬との因果関係（関連なし、おそらく関連なし、関連あるかもしれない、

おそらく関連あり、明らかに関連あり）は、治験責任医師の経験値に基づき判定した。有害事象は、Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）を用いてTerm別に集計し、Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition（MedDRA/J）（Ver.21.1）を参照して、翻訳した。

### 2.7.6.5.2 結果

#### 2.7.6.5.2.1 被験者の内訳とその取扱い

##### (1) 被験者の内訳

60例が登録され、顔面の左右に、GK567又はプラセボをランダムに塗布した。9例が治験を中止し、その内訳は、治験実施計画書の不遵守が4例、医学的に重要な疾患の併発が2例、有害事象、追跡調査不能及び治療拒否が各1例であった。

12週間の治験期間を完了した被験者は51例であった。

##### (2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書から逸脱した被験者は、ベースライン時の紅斑が軽度であった12例であった。

##### (3) 解析したデータセット

本治験では、適格基準をすべて満たし、各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後及び9週後）の調査・観察を完了した被験者を、評価対象被験者とした。

60例の内、13例を除いた47例を有効性の解析対象集団とした。有効性の解析対象集団から除外された13例の内訳は、治験実施計画書からの逸脱が12例、治験中止（ベースライン時に静脈穿刺）が1例であった。

安全性の解析対象集団は、ベースライン時に静脈穿刺のため治験を中止した1例を除いた59例とした。

各評価時点（ベースライン、投与3週後、6週後、9週後及び12週後、最終評価時）の有効性及び安全性の評価対象被験者数を表 2.7.6.5-3に示した。

表 2.7.6.5-3 各評価時点の有効性及び安全性の評価対象被験者数

	Randomized	Baseline	On Therapy				Off Therapy
			1	6	9	Endpoint	12
Efficacy	60	47	47	40	46	47	29
Safety	60	59	59	49	52	59	34

5.3.5.1-3 III.B.7.a. Evaluation Weekから引用

#### 2.7.6.5.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

60例の内、白人が58例（男性：28例、女性：30例）及びプエルトリコ人が2例（男性：1例、女性：1例）であった。平均年齢は50.5歳（範囲：25～74歳）、酒さの平均罹患期間は10.9年（範囲：

0.4～50年)であった。ベースライン時に基準値範囲外の臨床検査値がいくつかみられたが、治験から患者を除外するような臨床的に意味のある臨床検査値はなかった。

ベースラインの酒さの重症度(丘疹数、膿疱数、炎症性皮疹数、紅斑重症度スコア、毛細血管拡張スコア、治験責任医師又は被験者による総合評価)は、顔面の両側(GK567側及びプラセボ側)で同様であった( $P>0.1$ ) (表 2.7.6.5-4)。また、刺痛感、灼熱感、そう痒感及び乾燥感も、顔面の両側で同様であった( $P>0.2$ )。

表 2.7.6.5-4 ベースライン時の有効性調査項目(有効性解析対象集団)

	Mean Counts/Scores		
	Active	Placebo	p-Value
N = 47			
Papules	3.4	3.6	>.9 <sup>+</sup>
Pustules	6.0	6.3	>.9 <sup>+</sup>
Total Inflammatory Lesions	9.3	9.9	>.8 <sup>+</sup>
Erythema <sup>b</sup>	2.3	2.3	>.5 <sup>++</sup>
Telangiectasia <sup>b</sup>	1.5	1.6	>.3 <sup>++</sup>
Investigator Global Assessment <sup>b</sup>	2.4	2.4	---
Patient Comparative Assessment <sup>b</sup>	2.3	2.4	>.3 <sup>++</sup>
Investigator Comparative Assessment <sup>b</sup>	---	---	>.1 <sup>++</sup>

<sup>a</sup> For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 7, 9, 11, 14, 23.

<sup>b</sup> Scores for Erythema, Telangiectasia, Investigator Global Assessment, and Patient Comparative Assessment: 0 to 3 (absent to severe). Score for Investigator Comparative Assessment: -3 to +3 (placebo significantly better to active significantly better).

<sup>+</sup> Difference (A vs. P). (Paired t-tests using transformed data: Transformation =  $\log_{10}(\text{count} + 1)$ ).

<sup>++</sup> Difference (A vs. P). (Wilcoxon matched-pairs, signed-ranks test).

5.3.5.1-3 TABLE 1から引用

### 2.7.6.5.2.3 有効性

#### (1) 主要評価項目

##### 1) 丘疹

丘疹数の経時推移を図 2.7.6.5-1、丘疹数のベースラインからの変化を表 2.7.6.5-5に示した。

ベースラインの平均丘疹数は、顔面の両側(GK567側とプラセボ側)で統計学的に有意な差を認めなかった( $P>0.9$ )。

プラセボ側の平均丘疹数は、投与3週後にベースライン時より減少したが、投与6週後以降の減少数はわずかであった。GK567側の平均丘疹数は、投与3週後以降、ベースライン時より減少した。

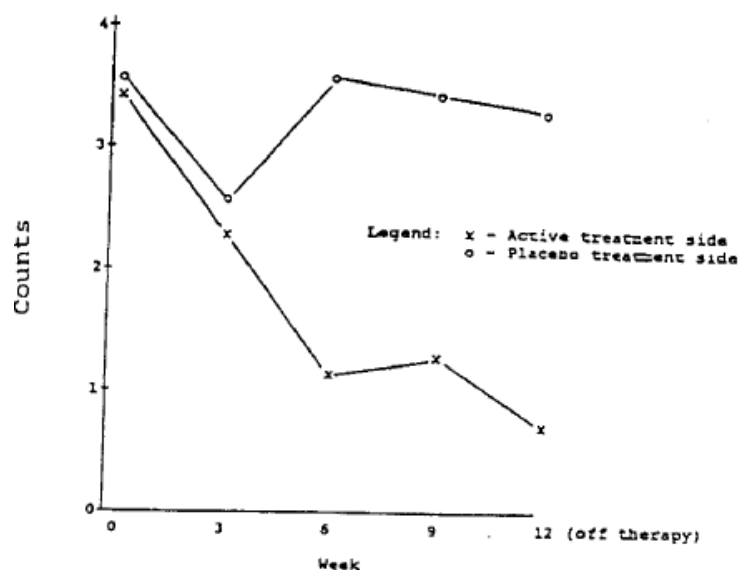
投与3週後のGK567側の平均丘疹数のベースラインからの減少率は32%であり、ベースラインと比較し、統計学的に有意な差を認めなかった( $P>0.05$ )。投与6週後以降は、ベースラインと比較し、いずれの評価時点も統計学的に有意な差を認めた( $P\leq 0.0007$ )。プ

ラセボ側は、ベースラインと比較し、いずれの評価時点も統計学的に有意な差を認めなかった ( $P>0.05$ )。

投与終了3週後（投与12週後）のGK567側の平均丘疹数のベースラインからの減少率は91%であり、GK567の有効性は持続した。

顔面の左右比較では、GK567側の平均丘疹数は、プラセボ側と比較して、いずれの評価時点もベースラインから大きく減少したが、統計学的に有意な差を認めた時点は、投与6週後及び投与終了3週後（投与12週後）であった ( $P<0.004$ )。

図 2.7.6.5-1 丘疹数（平均値）の経時推移（有効性解析対象集団）



5.3.5.1-3 FIGURE 1から引用

表 2.7.6.5-5 丘疹数のベースラインからの変化（平均値）（有効性解析対象集団）

Treatment	Baseline Counts	Mean Reduction Of Counts From Baseline (Percent Reduction)				
		Visit Week				
		3	6	9	Endpoint	12
N	47	47	40	46	47	29
Active	3.4	1.1 <sup>a</sup> (32)	1.7 <sup>b</sup> (50)	2.1 <sup>b</sup> (62)	2.1 <sup>b</sup> (62)	3.1 <sup>b</sup> (91)
Placebo	3.6	0.9 <sup>a</sup> (25)	-0.2 <sup>a+</sup>	0.3 <sup>a</sup> (8)	0.3 <sup>a</sup> (8)	0.7 <sup>a</sup> (19)
Difference <sup>c</sup> (p-Value)	.9065	.8600	.0019	.0973	.0798	.0031

<sup>a</sup> For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 7, 8, and 10.

<sup>a</sup>  $p > .05$

<sup>b</sup>  $p \leq .0007$

<sup>+</sup> Increase in papule counts, 6%.

<sup>c</sup> Difference (A vs. P). (Paired t-test using transformed data. Transformation =  $\log_{10} (\text{count} + 1)$ ).

5.3.5.1-3 TABLE 2から引用

## 2) 膿疱

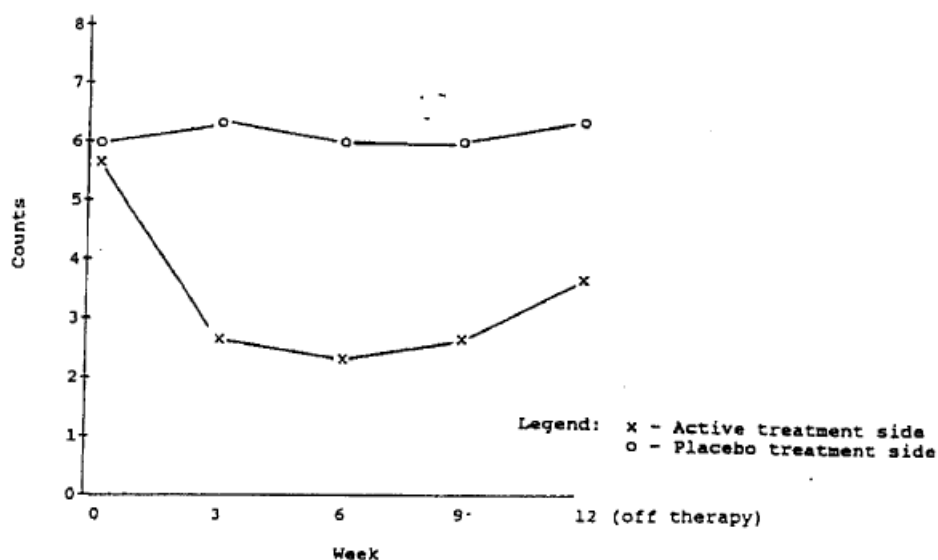
膿疱数の経時推移を図 2.7.6.5-2、膿疱数のベースラインからの変化を表 2.7.6.5-6に示した。

ベースラインの平均膿疱数は、顔面の両側（GK567側とプラセボ側）で統計学的に有意な差を認めなかった ( $P>0.9$ )。

GK567側の平均膿疱数は、投与3週後以降9週後まで、統計学的に有意にベースラインから減少した ( $P\leq 0.0002$ )。プラセボ側の平均膿疱数は、投与3週後以降6週後までベースラインから増加した後、投与9週後以降はベースラインから減少したが、臨床的な意義はなく、統計学的にも有意な差を認めなかった ( $P>0.1$ )。

顔面の左右比較では、GK567側の平均膿疱数のベースラインからの減少率は、プラセボ側と比較して、投与3週後以降9週後まで、統計学的に有意な差を認めた ( $P\leq 0.0010$ )。

図 2.7.6.5-2 膿疱数（平均値）の経時推移（有効性解析対象集団）



5.3.5.1-3 FIGURE 2から引用

表 2.7.6.5-6 膿疱数のベースラインからの変化（平均値）（有効性解析対象集団）

Treatment	Baseline Counts	Mean Reduction Of Counts From Baseline (Percent Reduction)				
		3	6	9	Endpoint	12
N	47	47	40	46	47	29
Active	6.0	3.3 <sup>b</sup> (55)	3.3 <sup>b</sup> (55)	3.4 <sup>b</sup> (57)	3.3 <sup>b</sup> (55)	2.3 <sup>a</sup> (38)
Placebo	6.3	-0.1 <sup>a+</sup>	-0.1 <sup>a+</sup>	0.4 <sup>a</sup> (6)	0.4 <sup>a</sup> (6)	0.3 <sup>a</sup> (5)
Difference <sup>c</sup> (p-Value)	.9705	.0001	.0010	.0002	.0001	.0977

\* For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 11, 12, and 13.

<sup>a</sup>  $p > .1$

<sup>b</sup>  $p \leq .0002$

<sup>+</sup> Increase in pustule counts, 2%.

<sup>c</sup> Difference (A vs. P). (Paired t-test using transformed data. Transformation =  $\log_{10}(\text{count} + 1)$ ).

5.3.5.1-3 TABLE 3から引用

## 3) 炎症性皮疹

炎症性皮疹数の経時推移を図 2.7.6.5-3、炎症性皮疹数のベースラインからの変化を表 2.7.6.5-7に示した。

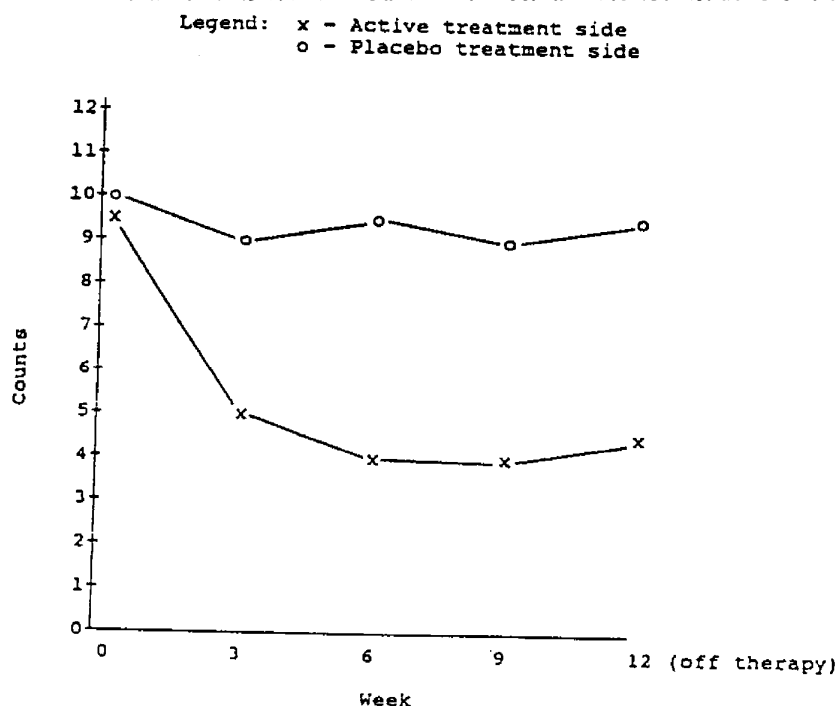
ベースラインの平均炎症性皮疹数は、顔面の両側（GK567側とプラセボ側）で統計学的に有意な差を認めなかった ( $P>0.8$ )。

GK567側の平均炎症性皮疹数のベースラインからの減少は、治験期間を通して、統計学的に有意な差を認めた ( $P=0.0001$ )。プラセボ側は、いずれの評価時点も統計学的に有意な差を認めなかった ( $P>0.05$ )。

顔面の左右比較では、GK567側の平均炎症性皮疹数は、プラセボ側と比較して、ベースラインから大きく減少した。GK567側の平均炎症性皮疹数のベースラインからの減少は、プラセボ側と比較して、治験期間を通して、統計学的に有意な差を認めた ( $P\leq 0.0005$ )。投与9週後のGK567側の平均炎症性皮疹数のベースラインからの減少率は59%に対し、プラセボ側は8%であった。

投与3週後に、GK567側で炎症性皮疹数が減少したことから、GK567の効果は、早期にみられることが示唆された。投与終了後も、GK567の効果は持続した。

図 2.7.6.5-3 炎症性皮疹数（平均値）の経時推移（有効性解析対象集団）



5.3.5.1-3 FIGURE 3から引用

表 2.7.6.5-7 炎症性皮疹数のベースラインからの変化（平均値）（有効性解析対象集団）

Treatment	Baseline Counts	Mean Reduction Of Counts From Baseline (Percent Reduction)				
		Visit Week				
N	47	3	6	9	Endpoint	12
		47	40	46	47	29
Active	9.3	4.4 <sup>b</sup> (47)	5.0 <sup>b</sup> (54)	5.5 <sup>b</sup> (59)	5.4 <sup>b</sup> (58)	5.4 <sup>b</sup> (58)
Placebo	9.9	0.8 <sup>a</sup> (8)	-0.3 <sup>a+</sup>	0.8 <sup>a</sup> (8)	0.7 <sup>a</sup> (7)	1.1 <sup>a</sup> (11)
Difference <sup>c</sup> (p-Value)	.8117	.0001	.0001	.0001	.0001	.0005

\* For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 14-18.

<sup>a</sup>  $p > .05$

<sup>b</sup>  $p = .0001$

<sup>+</sup> Increase in inflammatory lesion counts, 3%.

<sup>c</sup> Difference (A vs. P). (Paired t-test using transformed data. Transformation =  $\log_{10}(\text{count} + 1)$ ).

5.3.5.1-3 TABLE 4から引用

#### 4) 紅斑

紅斑重症度スコアのベースラインからの変化を表 2.7.6.5-8に示した。

ベースラインの紅斑重症度は中等度又は重度で、平均紅斑重症度スコアは、GK567側、プラセボ側ともに2.3であり、顔面の両側（GK567側とプラセボ側）で統計学的に有意な差を認めなかった ( $P>0.5$ )。

平均紅斑重症度スコアは、治験期間を通して、顔面の両側で、ベースラインから統計学的に有意に減少し（GK567側： $P=0.0001$ 、プラセボ側： $P<0.02$ ）、早期（投与3週後）から認められた。

顔面の左右比較では、最終評価時のGK567側の紅斑重症度スコアは、プラセボ側と比較して、統計学的に有意に減少した ( $P=0.0036$ )。顔面の両側の紅斑重症度スコアの統計学的に有意な差は、早期（投与3週後）に認めた ( $P=0.0064$ )。

紅斑重症度が重度の被験者は、GK567側では、ベースライン時が14例の内、最終評価時は3例（21%）であったのに対し、プラセボ側では、ベースライン時が13例の内、最終評価時は6例（46%）であった。また、ベースライン時の紅斑は、47例全例が中等度又は重度であったが、最終評価時には、GK567側の64% (30/47例) 及びプラセボ側の47% (22/47例) が症状なし又は軽度であった。更に、投与9週後及び最終評価時では、紅斑なしが、GK567側は4例及びプラセボ側は0例であった。

以上より、投与3週後以降9週後まで、紅斑重症度スコアは、顔面の両側で、統計学的に有意に減少した ( $P<0.02$ )。GK567側の紅斑重症度スコアのベースラインからの減少は、臨床的に意義があり、プラセボ側と比較して、統計学的に有意な差を認めた ( $P<0.007$ )。

表 2.7.6.5-8 紅斑重症度スコアのベースラインからの変化（平均値）（有効性解析対象集団）

Treatment	Baseline Counts	Mean Reduction From Baseline				
		Visit Week				
N		3	6	9	Endpoint	12
Active	2.3	0.5 <sup>c</sup>	0.9 <sup>c</sup>	1.0 <sup>c</sup>	1.0 <sup>c</sup>	0.9 <sup>c</sup>
Placebo	2.3	0.3 <sup>a</sup>	0.5 <sup>b</sup>	0.6 <sup>c</sup>	0.6 <sup>c</sup>	0.4 <sup>a</sup>
Difference <sup>d</sup> (p-Value)	.5930	.0064	.0010	.0036	.0036	.0086

<sup>a</sup> p < .02

<sup>b</sup> p = .0003

<sup>c</sup> p = .0001

<sup>d</sup> Difference (A vs. P). (Wilcoxon matched-pairs, signed-ranks test.)

\* For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 19, 20, 23.

5.3.5.1-3 TABLE 5から引用

5) 治験責任医師による顔面（左右）の総合評価（ベースラインとの比較）

ベースライン時の治験責任医師による全般的評価は、中等度又は重度であった。ベースラインの全般的評価スコアの平均値は、GK567側及びプラセボ側ともに2.4であり、差はなかった（表 2.7.6.5-9）。

投与3週後以降9週後まで、GK567側の全般的評価のベースラインとの差の平均スコアは、プラセボ側と比較し、統計学的に有意に改善した（ $P \leq 0.0002$ ）。また、投与9週後のプラセボ側の全般的評価スコアは、ベースラインと比較し、有意に改善した（ $P = 0.0001$ ）（表 2.7.6.5-9）。

投与3週後の全般的評価スコアの改善率は、プラセボ側が49%（23/47例）に対して、GK567側が70%（33/47例）、投与9週後では、プラセボ側が61%（28/46例）に対して、GK567側が83%（38/46例）であった（図 2.7.6.5-4）。顔面の両側で改善がみられたが、プラセボ側と比較して、GK567側の改善率が高かった。

投与3週後、6週後、9週後及び最終評価時に、ほぼ完治又は完治と判定された被験者は、プラセボ側がそれぞれ0例、0例、3例及び3例に対して、GK567側がそれぞれ1例、4例、14例及び14例であった。また、投与9週後及び最終評価時に、わずかな悪化と判定された被験者は、プラセボ側が1例に対して、GK567側は2例であった。

ベースラインからの改善率を著明改善、ほぼ完治又は完治に特化した場合、投与3週後は、プラセボ側が0%に対して、GK567側が17%（8/47例）、投与9週後は、プラセボ側が9%（4/46例）に対して、GK567側が50%（23/46例）であった（図 2.7.6.5-5）。GK567側の改善率が、プラセボ側と比較して41%高かったことから、臨床的な意義が示された。

表 2.7.6.5-9 全般的評価スコアのベースラインからの変化（平均値）（有効性解析対象集団）

Treatment	Baseline Mean Score <sup>a</sup>	Post-Baseline Mean Score <sup>f</sup>				
		Visit Week				
N	47	3	6	9	Endpoint	12
Active	2.4	1.3 <sup>c</sup>	2.0 <sup>c</sup>	2.3 <sup>c</sup>	2.3 <sup>c</sup>	2.1 <sup>c</sup>
Placebo	2.4	0.5 <sup>b</sup>	0.6 <sup>a</sup>	1.2 <sup>c</sup>	1.1 <sup>c</sup>	1.0 <sup>a</sup>
Difference <sup>d</sup> (p-Value)	---	.0001	.0001	.0002	.0001	.0036

<sup>a</sup> p < .003.

<sup>b</sup> p = .0003.

<sup>c</sup> p = .0001.

<sup>d</sup> Difference (A vs. P). (Wilcoxon matched-pairs, signed-ranks test.)

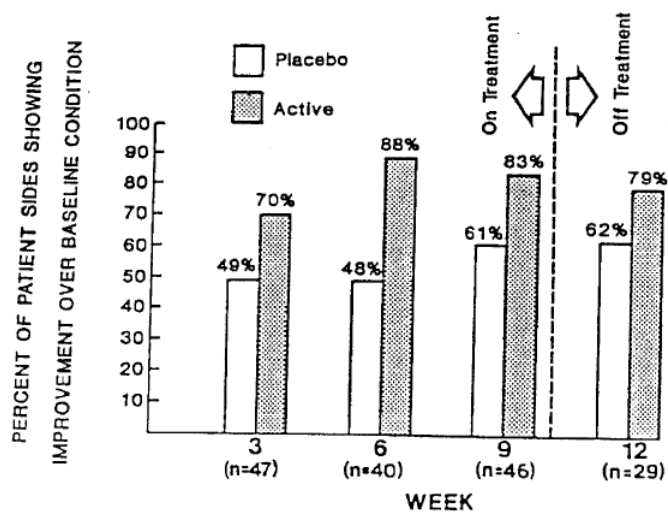
<sup>e</sup> For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 23-26.

<sup>f</sup> For post-baseline assessments: -2 to +5 (definitely worse to clear).

<sup>g</sup> For baseline assessment: 0 to 3 (absent to severe).

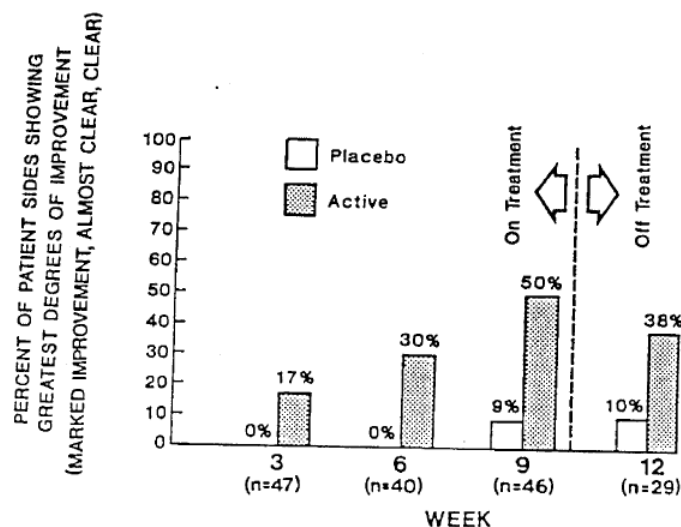
5.3.5.1-3 TABLE 6から引用

図 2.7.6.5-4 全般的評価スコアのベースラインからの改善率（有効性解析対象集団）



5.3.5.1-3 FIGURE 4から引用

図 2.7.6.5-5 全般的評価スコアのベースラインからの改善率（著明改善／ほぼ完治／完治）  
（有効性解析対象集団）



5.3.5.1-3 FIGURE 5から引用

6) 治験責任医師の顔面の左右比較による総合評価

ベースライン時の治験責任医師による総合評価では、統計学的に有意な差を認めなかった ( $P>0.1$ ) (表 2.7.6.5-10)。47例の内、38例が顔面の両側で差異を認めず、2例がプラセボ側よりもGK567側でわずかに良好であり、7例がGK567側よりもプラセボ側でわずかに又はかなり良好であった。

投与3週後に、プラセボ側と比較して、GK567側が改善したと治験責任医師が評価した割合は51% (24/47例) であり、GK567側よりもプラセボ側が改善したと評価した割合は6% (3/47例) であった。投与9週後に、プラセボ側と比較して、GK567側が改善したと治験責任医師が評価した割合は67% (31/46例) であり、GK567側よりもプラセボ側が改善したと評価した割合は13% (6/46例) であった (図 2.7.6.5-6)。

治験期間を通して、GK567側で統計学的に有意に改善した。

表 2.7.6.5-10 治験責任医師の顔面の左右比較による総合評価（有効性解析対象集団）

Visit Week	Baseline	3	6	9	Endpoint	12
N	47	47	40	46	47	29
Comparative Mean Score <sup>b</sup>	-0.1	0.9	1.2	1.3	1.3	1.2
p-Value <sup>c</sup>	> 0.1	.0001	.0008	.0001	.0001	.0024

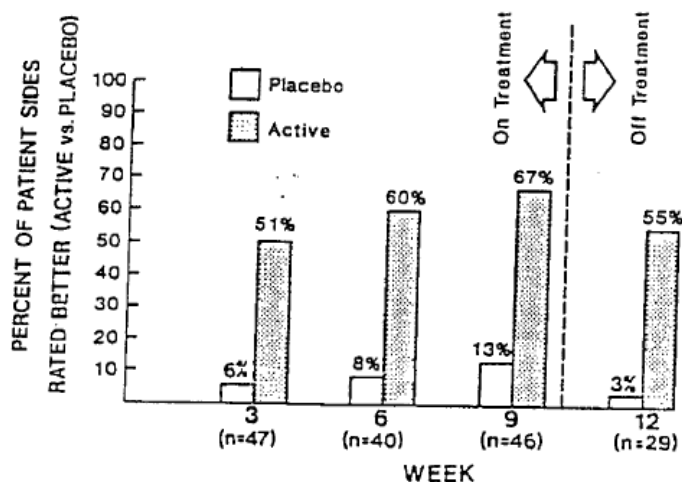
<sup>a</sup> For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 23, 27, 29.

<sup>b</sup> For all assessments: -3 to +3 (placebo significantly better to active significantly better.)

<sup>c</sup> Wilcoxon matched-pairs, signed-ranks test.

5.3.5.1-3 TABLE 7から引用

図 2.7.6.5-6 治験責任医師の顔面左右の比較による総合評価のベースラインからの改善率  
(有効性解析対象集団)



5.3.5.1-3 FIGURE 6から引用

## (2) 副次評価項目

### 1) 毛細血管拡張

ベースライン時の顔面の両側（GK567側とプラセボ側）の毛細血管拡張スコアは、GK567側が1.5及びプラセボ側が1.6であり、同程度であった（表 2.7.6.5-4）。毛細血管拡張は、GK567側及びプラセボ側ともに、症状なし又は軽度が25例、中等度が18例、重度が4例であった。

治験期間を通して、毛細血管拡張の重症度は変化しなかった。

### 2) 被験者の顔面の左右比較による総合評価

被験者が、顔面の両側を中等度（2）又は重度（3）で評価した結果、ベースライン時のスコアの平均値は、GK567側が2.3及びプラセボ側が2.4であった（表 2.7.6.5-4）。47例の内、GK567側は、40例が中等度又は重度、7例が軽度、プラセボ側は、41例が中等度又は重度、6例が軽度であった。

治験期間を通して、被験者による総合評価は、プラセボ側と比較して、GK567側が高く、統計学的に有意な差を認めた（ $P \leq 0.0003$ ）（表 2.7.6.5-11）。また、GK567側での効果は、早期（投与3週後）から認められた。

投与3週後に、プラセボ側と比較して、GK567側が改善したと被験者が評価した割合は57%（27/47例）であり、GK567側と比較して、プラセボ側が改善したと評価した割合は11%（5/47例）であった。投与9週後に、プラセボ側と比較して、GK567側が改善したと被験者が評価した割合は63%（29/46例）であり、GK567側と比較して、プラセボ側が改善したと評価した割合は9%（4/46例）であった（図 2.7.6.5-7）。

被験者による総合評価では、プラセボ側と比較して、GK567側で改善と評価した割合は高く、治験責任医師による総合評価の結果と同様であった（図 2.7.6.5-6）。

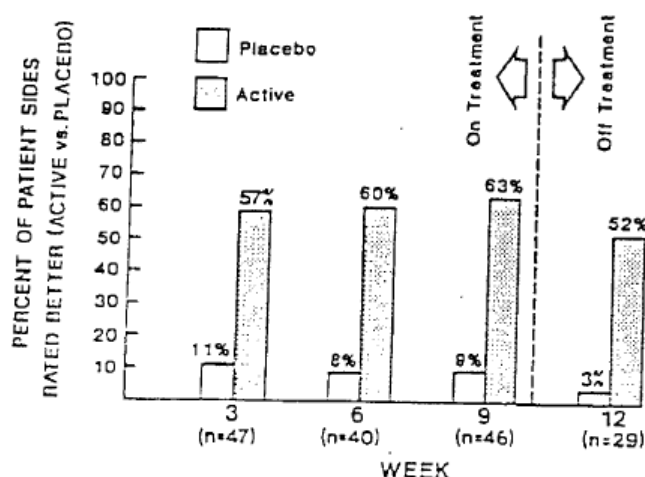
表 2.7.6.5-11 被験者の顔面の左右比較による総合評価（有効性解析対象集団）

Visit Week	3	6	9	Endpoint	12
N	47	40	46	47	29
Post-baseline Comparative Mean Score <sup>b</sup>	0.8	1.0	1.0	1.0	0.9
p-Value <sup>c</sup>	.0001	.0002	.0003	.0003	.0025

- <sup>a</sup> For detailed statistics, see Statistical Report, Tables 23, 24, 28, 29.  
<sup>b</sup> For all post-baseline assessments: -2 to +2 (placebo significantly better to active significantly better).  
<sup>c</sup> Wilcoxon matched-pairs, signed-ranks test.

5.3.5.1-3 TABLE 8から引用

図 2.7.6.5-7 被験者の顔面の左右比較による総合評価のベースラインからの改善率（有効性解析対象集団）



5.3.5.1-3 FIGURE 7から引用

- (3) 炎症性皮疹数がベースラインから50%、75%、100%減少した被験者の割合／ベースラインよりも改善がみられた被験者の割合

最終評価時にGK567側の炎症性皮疹数が50%以上減少した被験者の割合は、68% (32/47例) であり、平均減少率は83%であった。GK567側の炎症性皮疹数が75%以上減少した被験者の割合は、49% (23/47例) であり、平均減少率は90%であった。GK567側の炎症性皮疹数が100%減少（完治）した被験者の割合は、19% (9/47例) であった（5.3.5.1-3 Table 10）。

各主要評価項目で、ベースラインよりも改善がみられた被験者の割合を表 2.7.6.5-12に示した。なお、「ベースラインよりも改善がみられた被験者」は、治験責任医師が判断した。

各主要評価項目（炎症性皮疹、紅斑、治験責任医師のベースラインとの比較による総合評価、治験責任医師の顔面の左右比較による総合評価）で、ベースラインよりも改善がみられた被験者の割合は、すべての評価項目でプラセボ側と比較して、GK567側が高かった。

表 2.7.6.5-12 各主要評価項目でベースラインよりも改善がみられた被験者の割合  
(有効性解析対象集団)

	Inflammatory Lesions <sup>a</sup>		Erythema <sup>b</sup>		Investigator Comparative Global Assessment <sup>c</sup>		Investigator Global Assessment <sup>d</sup>	
	Active Side	Placebo Side	Active Side	Placebo Side	Active Side Better (A), Placebo Side Better (P)		Active Side	Placebo Side
Number of Positive Responses	32/47	13/47	35/47	26/47	A = 33/47 P = 6/47		39/47	28/47
Percent	68%	28%	74%	55%	A: 70% P: 13%		83%	60%
Active - Placebo Difference	A - P = 40%		A - P = 19%		A - P = 57%		A - P = 23%	

a: For each side, a positive response (+) is a reduction of at least 50% at endpoint, compared to baseline.

b: For each side, a positive response (+) is a reduction of at least one (1) ordinal unit (e.g., from severe to moderate) at endpoint, when compared to baseline.

c: Positive response for the active side: A = Active side better than placebo side at endpoint, compared to baseline. Positive response for the placebo side: P = Placebo side better than active side at endpoint, compared to baseline.

d: For each side, a positive response (+) is an increase of at least one (1) ordinal unit (i.e., from 0 to +1 or greater) at endpoint, when compared to baseline.

5.3.5.1-3 TABLE 11から改変

#### 2.7.6.5.2.4 安全性

##### (1) 治験薬の曝露状況

被験者ごとに治験薬の使用量を算出した結果、GK567の平均使用量は、1日あたり596 mg (範囲：93～1075 mg) であった。

##### (2) 局所安全性

皮膚症状（刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感）の発現及び重症度を調査した結果、GK567塗布による副作用はみられず、GK567側では、ベースライン時と比較し、最終評価時には、いずれの症状も顔面の両側で改善を認めた（表 2.7.6.5-13）。

ベースライン時にGK567側でみられた皮膚症状は、刺痛感が21例、灼熱感が25例、そう痒感が37例、乾燥感が40例であった。最終評価時に、GK567側では、刺痛感（軽度）が3例、灼熱感（軽度）が1例、そう痒感（軽度）が7例にみられた。乾燥感は、高度が1例、中等度が5例、軽度が8例であった。

GK567側の最終評価時の各皮膚症状スコア（平均値）は、ベースライン時と比較し、統計学的に有意に減少した ( $P \leq 0.0003$ )。また、GK567側と同様に、プラセボ側も最終評価時の各皮膚症状スコアは、ベースラインと比較して統計学的に有意に減少した ( $P \leq 0.001$ )（表 2.7.6.5-13）。

表 2.7.6.5-13 重症度別、皮膚症状別（刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感）スコア  
（安全性解析対象集団）

	Week	Treatment Side	Number of Patients	Absent (0)	Mild (1)	Moderate (2)	Severe (3)	Mean Score
Stinging	Baseline	Active	59	38	14	6	1	0.5
		Placebo	59	37	15	6	1	0.5
	Endpoint	Active <sup>a</sup>	59	56	3	0	0	0.1
		Placebo <sup>b</sup>	59	55	3	0	1	0.1
	a: $P=0.0003$ (Comparing endpoint with baseline)							
b: $P=0.001$ (Comparing endpoint with baseline)								
Burning	Baseline	Active	59	34	14	7	4	0.7
		Placebo	59	34	16	5	4	0.6
	Endpoint	Active <sup>c</sup>	59	58	1	0	0	0.0
		Placebo <sup>d</sup>	59	57	2	0	0	0.0
	c: $P=0.0001$ (Comparing endpoint with baseline)							
d: $P=0.0001$ (Comparing endpoint with baseline)								
Itching	Baseline	Active	59	22	16	13	8	1.1
		Placebo	59	21	15	15	8	1.2
	Endpoint	Active <sup>e</sup>	59	52	7	0	0	0.1
		Placebo <sup>f</sup>	59	49	9	1	0	0.2
	e: $P=0.0001$ (Comparing endpoint with baseline)							
f: $P=0.0001$ (Comparing endpoint with baseline)								
Dryness	Baseline	Active	59	19	14	11	15	1.4
		Placebo	59	19	14	12	14	1.4
	Endpoint	Active <sup>g</sup>	59	45	8	5	1	0.4
		Placebo <sup>h</sup>	59	43	11	4	1	0.4
	g: $P=0.0001$ (Comparing endpoint with baseline)							
h: $P=0.0001$ (Comparing endpoint with baseline)								

5.3.5.1-3 TABLE 9から改変

### (3) 有害事象

治験薬との因果関係が否定できない局所の有害事象は、4例に4件発現し、両側乾燥症が2例2件、一過性両側灼熱感及び片側易刺激性（GK567側）が各1例1件であった。重症度はすべて軽度で、治験薬の塗布継続で消失した。

治験薬との因果関係が否定できる局所の有害事象は、3例に4件発現し、片側易刺激性（プラセボ側）、両側乾燥症、口内乾燥及び口唇のひび割れが各1例1件であった。両側乾燥症は、アルコール基剤の日焼け止めを使用した直後に、口内乾燥及び口唇のひび割れは、起床時に、それぞれ発現した。

治験薬との因果関係が否定できない全身性の有害事象は発現しなかった。治験薬との因果関係が否定できる全身性の有害事象は、4例に5件（下痢：3例3件、腹部不快感及び頭痛：各1例1件）発現した。腹部不快感は、下痢を発現した1例に発現した。下痢を発現した3例の内、2例は過敏性腸症候群の既往があり、1例は軽度の食中毒の可能性があった。頭痛を発現

した1例は、慢性頭痛及び毎晩飲酒の既往があった。

#### (4) 臨床検査値の評価

治験期間中、GK567の塗布に起因する持続的な臨床検査値の異常は、認められなかった。被験者別では、臨床的に意味のある臨床検査値の異常が10例に認められた。

1例は、ベースライン時に、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球の減少、投与開始以降の2つの評価時点で血小板の減少がみられた（別の医師の判定では「異常なし」であった）。

1例は、治験期間を通して、SGPTの増加がみられ、投与9週後は、SGOTがわずかに増加した。治験責任医師は、アルコール乱用に起因すると考えた。

1例は、投与6週後（55 IU/L）及び9週後（52 IU/L）に、SGPTがわずかに増加したが、投与終了3週後（投与12週後）は、基準値範囲内（38 IU/L）であった。

1例は、投与6週後（SGOT：283 IU/L、SGPT：424 IU/L）及び9週後（SGOT：571 IU/L、SGPT：1185 IU/L）に、SGOT及びSGPTが増加したが、投与終了3週後（投与12週後）は、SGOTは基準値範囲内（34 IU/L）、SGPTは基準値からわずかに増加した（54 IU/L）。当該被験者は、胃腸科の専門医により、A型肝炎と診断された。

1例は、治験期間を通して、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球の軽度の減少がみられた。尿検査では、治験期間中、赤血球及び潜血がみられた。当該被験者は、膀胱癌治療のため、化学療法を併用していた。

1例は、治験期間を通して、SGOT及びSGPTが増加し、投与6週後及び9週後は、ALPがわずかに増加した。胃腸科の専門医は、治験開始前に3年間、被験者が常用していたエリスロマイシンに起因する可能性があると考えた。

1例は、鉄欠乏性貧血のため、治験期間を通して、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少がみられた。

1例は、中等度の飲酒のため、治験期間を通して、SGPTのわずかな増加がみられた。

1例は、治験開始前からみられた糖尿病に起因しない慢性糖尿のため、治験期間を通して、尿中に糖がみられた。

1例は、治験開始前からみられたアルコール乱用のため、治験期間を通して、ヘマトクリット及びBUNのわずかな減少、ALPのわずかな増加がみられた。また、SGOTは、ベースライン時は増加したが、投与終了3週後（投与12週後）は、基準値範囲内（49 IU/L）であった。

#### 2.7.6.5.2.5 結論

酒さ患者を対象に、GK567又はプラセボを顔面の左右に、1日2回、9週間投与したときの有効性を、丘疹数、膿疱数、炎症性皮疹数、紅斑及び毛細血管拡張の臨床的評価、治験責任医師による総合評価（ベースライン時と他の評価時点、顔面の左右）、被験者による総合評価（顔面の左右）で検討した結果、最終評価時には、毛細血管拡張を除き、GK567側は、ベースライン時と他の評価時点との比較（同一治験薬内）、及び顔面の両側（GK567側とプラセボ側）で、有効性が認められた（表 2.7.6.5-14）。したがって、同一個体内で顔面の左右に異なる治験薬を塗布した試験で、GK567は、プラセボよりも、酒さを改善することが示された。

特に有効性が認められた評価項目は、炎症性皮疹数であった。最終評価時に、GK567側の炎症

性皮疹数が50%以上減少した被験者の割合は68% (32/47例) であり、その平均減少率は83%であった。また、GK567側の紅斑が改善した被験者の割合は74% (35/47例) であった。

本試験は、同一個体内で顔面の左右に異なる試験薬を塗布する試験デザインであったため、試験責任医師による総合評価も正確であり、GK567の有効性が確認された。また、GK567側とプラセボ側との間で、統計学的に有意な差も認められた。

紅斑及び試験責任医師による全般的評価では、プラセボ側もベースラインと比較して、統計学的に有意に改善した (表 2.7.6.5-14) が、GK567側は、プラセボ側よりも更に、統計学的に有意に改善した。

丘疹及び毛細血管拡張を除き、GK567側は、早期 (投与3週後) から、統計学的に有意に改善した。また、GK567側では、GK567の投与終了3週後 (投与12週後) も、丘疹、炎症性皮疹、紅斑、試験責任医師及び被験者の全般的評価で、統計学的及び臨床的な改善がみられた。

表 2.7.6.5-14 有効性評価項目の最終評価時の統計学的比較 (GK567側 vs プラセボ側)  
(有効性解析対象集団)

N = 47	<u>Treatment Side</u>		<u>Between Treatments Difference</u>
	<u>Within Treatment (To Baseline)</u>		
	<u>Active</u>	<u>Placebo</u>	
Papules	0.0004	>.05	>.05
Pustules	0.0001	>.7	0.0001
Total Inflammatory Lesions	0.0001	>.05	0.0001
Erythema	0.0001	0.0001	0.0036
Telangiectasia	>.05	>.1	>.3
Investigator Global Assessment	0.0001	0.0001	0.0001
Patient Comparative Assessment	---	---	0.0003
Investigator Comparative Assessment	---	---	0.0001

5.3.5.1-3 TABLE 12から引用

局所安全性、臨床検査値及び有害事象の結果から、GK567は、酒さの局所治療に対する安全性が確認された。最終評価時の各皮膚症状 (刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感) スコア (平均値) は、顔面の両側で統計学的に有意な差はなかったが、全体として、ベースラインと比較し、GK567側及びプラセボ側ともに、統計学的に有意に改善した。また、基準値範囲外の臨床検査値もみられたが、いずれもGK567との関連性はなかったことから、GK567の忍容性は良好であった。

以上より、酒さ患者に対して、GK567及びプラセボを片顔にそれぞれ4.5 mg塗布したとき、GK567側は、プラセボ側と比較して有効であり、GK567と因果関係のある局所及び全身性の重要な有害事象は発現しなかった。したがって、GK567の酒さに対する有効性及び安全性が確認された。

### 2.7.6.6 酒さ患者を対象としたGK567の第III相試験（実薬対照試験）／1.CG.03.SPR.2531（添付資料5.3.5.1-4）

#### 2.7.6.6.1 試験方法の概要

**試験課題：**メトロニダゾール0.75%クリーム及びGK567の酒さ患者に対する有効性及び安全性の比較

**試験責任医師：** 他、計 名

**試験実施施設：** 他、計 施設

**試験実施期間：** 19 年 月 日（最初の被験者の同意取得日）

～19 年 月 日（最終の被験者の規定来院日）

**開発フェーズ：** 第III相

**目的：**

中等度から重度の酒さ患者を対象に、メトロニダゾール0.75%クリームを1日2回12週間投与したときの有効性、安全性及び製剤に対する満足度をGK567と比較する。

**試験のデザイン：** 多施設共同、ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験

**対象：**

顔面に7個以上の炎症性皮疹（丘疹及び／又は膿疱）があり、少なくとも中等度の紅斑及び毛細血管拡張を有する中等度から重度の酒さ患者

**選択基準：** 以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

- (1) 以下に該当する中等度から重度の酒さを有する18歳以上の男性又は女性
  - ・顔面に7個以上の炎症性皮疹（丘疹及び／又は膿疱）を有する患者
  - ・少なくとも中等度の紅斑を有する患者
  - ・毛細血管拡張を有する患者
- (2) 妊娠の可能性がある女性の場合、試験期間中は効果的な避妊\*が行える患者。経口避妊薬を服用する場合は、試験開始3カ月前から試験期間中を通して、同一の経口避妊薬を服用すること。  
\*効果的な避妊方法は、経口避妊薬（酢酸シプロテロンを除く）の服用、子宮内避妊具の使用、卵管結紮術、子宮摘出術、閉経のみとした。
- (3) 文章同意を得ることができる患者

**除外基準：** 以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本試験の対象から除外した。

- (1) 臨床的に特殊な酒さ（鼻瘤、口囲皮膚炎、顎の孤立性膿疱症）を有する患者
- (2) 思春期前、妊娠若しくは授乳中、又は効果的な避妊を行っていない女性患者（妊娠が疑われる場合、妊娠検査を実施すること）
- (3) 試験薬の成分に対し、過敏症の既往を有する患者
- (4) 本試験期間中に、他の酒さ治療（電気凝固法、レーザー治療等）を予定している患者
- (5) 過去に以下の治療を1つ以上受けた患者
  - ・試験開始前1カ月以内の副腎皮質ステロイド全身療法、試験開始前2週間以内の副腎皮質ステロイド局所療法

- ・ 治験開始前6カ月以内のレチノイド全身療法、治験開始前1カ月以内のレチノイド局所療法
  - ・ 酒さに対する他の局所又は全身療法：治験開始前1カ月以内のテトラサイクリン、エリスロマイシン、克林ダマイシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、ビタミンB<sub>2</sub>、酢酸シプロテロン、過酸化ベンゾイル、レーザー治療、寒冷療法等
- (6) クマリン及びワルファリンによる治療を受けている患者（これら薬剤との併用により、抗凝固作用が増強するリスクがあるため）、ジスルフィラムによる治療を受けている患者
- (7) 過度のアルコールを摂取する患者（ジスルフィラム様作用）
- (8) いかなる理由（ライフスタイル、業務上の特別な義務等）であっても、治験実施計画書の規定を遵守できない患者

**目標症例数：**120例（解析時：100例）

メトロニダゾール0.75%クリーム群：60例（解析時：47例）

GK567群：60例（解析時：53例）

症例数の設定根拠：

投与12週後のメトロニダゾール0.75%クリームの炎症性皮疹数の減少率が45%未満又は78%以上に対して、GK567が65%と仮定した場合、両投与群が同等ではないことの検出力は80%であった。ベースラインからフォローアップまでの期間に被験者の10%が脱落すると仮定した場合、投与12週後の各投与群の評価可能な症例数は54例であったことから、目標症例数は各投与群60例と設定した。なお、共分散解析（Analysis of covariance：ANCOVA）後の対数変換値に対する被験者間の標準偏差を0.80と推定して、これらの数値を算出した。

**治験薬：**

メトロニダゾール0.75%クリーム：メトロニダゾールを0.75%含有するクリーム剤（製造番号：XXXXXXXXXX）

GK567：メトロニダゾールを0.75%含有するゲル剤（製造番号：XXXXXXXXXX）

**投与方法：**

メトロニダゾール0.75%クリーム又はGK567は1日2回、12週間塗布した。治験薬は、ベースライン、投与4週後及び8週後に各1本提供した。なお、評価者の盲検性を維持するため、治験薬の提供及び回収は評価者以外の者が行った。

被験者は、治験薬を指先で顔面に塗布した。塗布時は以下に留意した。

- ・ 洗顔後に1日2回、薄く塗る
- ・ 眼又は粘膜に入らないように塗る
- ・ 日焼けを避ける（日光浴は禁止）
- ・ 眼又は唇以外の化粧は避ける
- ・ アフターシェービング用品又は香水の使用は避ける
- ・ 治験薬は、空になった場合も、投与4週後、8週後及び12週後の来院日に治験薬管理担当者に返却する

**前治療：**除外基準(5)で規定した。

**併用療法：**

治験期間中に投与された治験薬以外の併用薬又は併用療法は、症例報告書に記録した。治験薬の有効性又は安全性に対する評価に影響を与えると考えられる薬剤の局所又は全身療法を禁止し

た。併用禁止薬は、副腎皮質ステロイド、レチノイド、抗生物質（テトラサイクリン、エリスロマイシン、クリンダマイシン）、治験薬以外の酒さ治療薬とした。

調査・観察項目：治験スケジュール（表 2.7.6.6-1）に従い、調査・観察した。

- (1) 被験者背景
- (2) 被験者の適格性
- (3) 併用薬及び併用療法
- (4) 顔面（額、左右の頬、鼻及び顎含む）の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数
- (5) 紅斑重症度の評価（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）
- (6) 毛細血管拡張の評価（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）
- (7) 全般改善度評価（-1：悪化、0：不変、1：軽度改善、2：中等度改善、3：著明改善、4：完治）
- (8) 製剤に関する患者アンケート
- (9) 安全性（局所安全性、有害事象）
- (10) 治験薬の提供、返却及び回収
- (11) 最終評価

表 2.7.6.6-1 治験スケジュール

Actions	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12
Demographics	●			
Patient Eligibility	●			
Concomitant Therapy	●	●	●	●
Facial inflammatory lesion counts	●	●	●	●
Evaluation of erythema	●	●	●	●
Evaluation of telangiectasia	●	●	●	●
Global assessment of improvement				●
Formulation acceptability questionnaire				●
Safety	●	●	●	●
Drug Dispensing (D), Return (R) and Accountability (A)	D	RDA	RDA	RA
Final report				●*

\* Or when patient discontinued study therapy, in case of premature withdrawal

5.3.5.1-4 2.0 Visit scheduleから引用

評価基準：

- (1) 有効性
  - 1) 主要評価項目
    - a) 投与12週後の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数のベースラインからの減少率
    - b) 投与12週後の全般改善度評価の改善割合
  - 2) 副次評価項目
    - a) 各評価時点（ベースライン、投与4週後、8週後及び12週後）の丘疹数
    - b) 各評価時点（ベースライン、投与4週後、8週後及び12週後）の膿疱数
    - c) 各評価時点（ベースライン、投与4週後、8週後及び12週後）の紅斑重症度スコア（0～

- 3)
- d) 各評価時点（ベースライン、投与4週後、8週後及び12週後）の毛細血管拡張スコア（0～3）
- (2) 安全性
- 1) 局所安全性：各評価時点（ベースライン、投与4週後、8週後及び12週後）の皮膚症状（刺痛感、乾燥感、灼熱感、そう痒感）スコア（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度）
- 2) 安全性（全般）：有害事象
- (3) 製剤に関する患者アンケート
- 投与12週後に、被験者を対象として製剤に関するアンケート（におい、感触、延び具合、皮膚への吸収度、塗布直後の皮膚感覚、塗布後の皮膚感覚、全般的な感想）を実施した。

#### 解析方法：

- (1) 人口統計学的及び他の基準値の特性
- 登録された被験者を対象として、背景因子（年齢、性別、皮膚の状態、人種）を集計した。群間の比較可能性を確認するために、施設を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定で解析した。
- (2) 有効性
- 有効性は、治験実施計画書に適合した対象集団（Per protocol set：PPS）を主たる対象として解析した。また、Last Observation Carried Forward (LOCF) を用いたIntention-to-Treat (ITT) 解析対象集団も対象として解析した。
- 1) 主要評価項目
- a) 投与12週後の炎症性皮疹数のベースラインからの減少率
- 炎症性皮疹数は平方根変換し、施設、ベースライン時の平方根変換した炎症性皮疹数、炎症性皮疹数のベースライン値と施設との交互作用、投与群、及び投与群の施設間交互作用を共変量としたANCOVAを実施した（ITT含む）。投与群間の比較には、施設を層別因子としたCMH検定で解析した。すべての検定の有意水準は両側5%とした。
- 炎症性皮疹数は、投与群別、各評価時点、実施医療機関別及び全実施医療機関での炎症性皮疹数の平均値及び標準偏差、並びに炎症性皮疹数のベースラインからの減少率の要約統計量を求めた。また、改善度をよりわかりやすく説明するため、以下の4つのカテゴリを用いて炎症性皮疹数の減少率を示した。
- ・ 著明改善（減少率：75%超）、高度改善（50%超75%以下）、中等度改善（25%超50%以下）、軽度改善（25%以下）
- b) 投与12週後の全般改善度評価の改善割合
- 全般改善度評価の改善割合は、CMH検定で解析した。また、実施医療機関別に解析し、実施医療機関別（全実施医療機関を含む）に頻度表を作成した。
- 2) 副次評価項目
- 丘疹数、膿疱数、紅斑重症度スコア、毛細血管拡張スコアは、CMH検定で解析した。また、実施医療機関別に解析した。測定項目データ（カテゴリカルデータ又は連続データ）に基づき、実施医療機関別（全実施医療機関を含む）に頻度表、要約統計表（平均値、標準偏差）又はそれらの両方を作成した。
- また、主要評価項目「投与12週後の炎症性皮疹数のベースラインからの減少率」の主

解析の頑健性を確認するため、評価時点ごと（ベースライン、投与4週後、8週後及び12週後）の炎症性皮疹数のベースラインからの減少率をMann-Whitney検定で解析した。群間の比較には、施設を層別因子としたCMH検定で解析した。

### (3) 安全性

治験薬を投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。皮膚関連の各安全性パラメータ及び個々の被験者データは、最も悪いスコア（投与4週後から12週後で最も高いスコア）を用いて算出し、解析した。

#### 1) 局所安全性

各評価時点の刺痛感、乾燥感、灼熱感及びそう痒感を、CMH検定で解析した。

#### 2) 安全性（全般）

治験薬投与の有無にかかわらず、本治験の登録以降に被験者に変化が生じた場合、すべて有害事象とした。重篤な有害事象は、生命を脅かすもの、入院若しくは入院期間の延長が必要とされるもの、高度若しくは永続的な機能障害に陥るもの、がん、過量投与、先天性異常をきたすもの、又は死亡と定義した。有害事象は、Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）を用いてTerm別に集計し、Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition（MedDRA/J）（Ver.21.1）を参照して、翻訳した。

有害事象は、頻度表〔実施医療機関、投与群、翻訳した事象名（COSTARTの事象名）、因果関係、重症度を含む〕を用いて要約した。

### (4) 製剤に関する患者アンケート

製剤に関する患者アンケートは、CMH検定で解析した。測定項目データ（カテゴリカルデータ）に基づき、頻度表及び要約統計表（平均値、標準偏差）を作成した。

## 2.7.6.6.2 結果

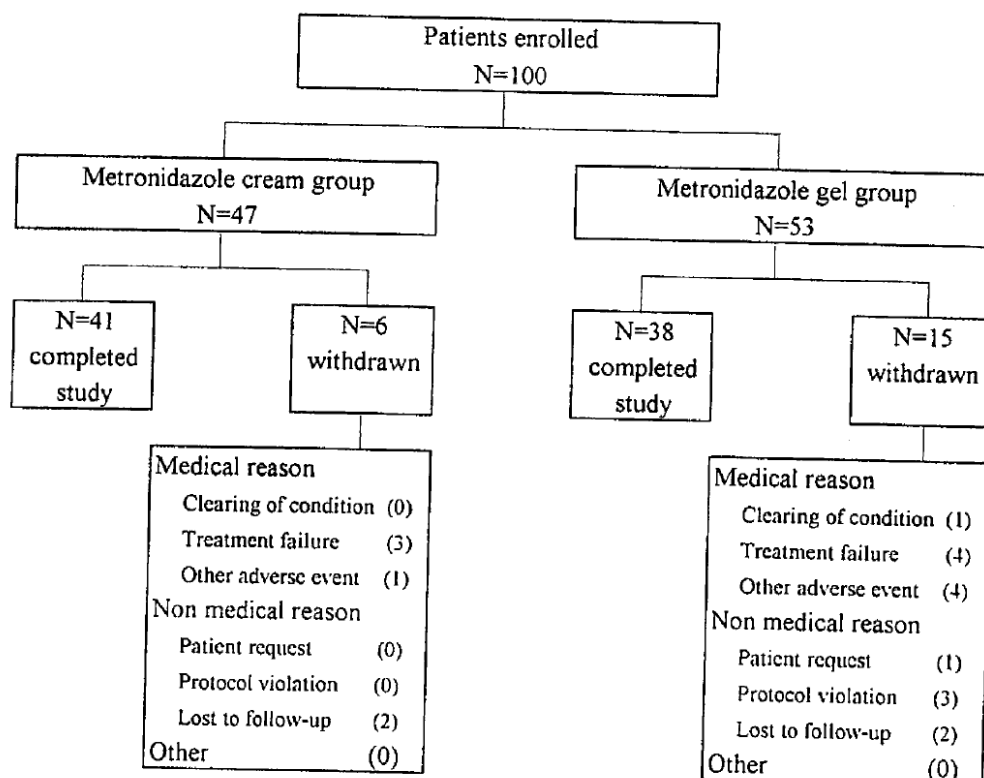
### 2.7.6.6.2.1 被験者の内訳とその取扱い

#### (1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.6-1に示した。

100例（メトロニダゾール0.75%クリーム群：47例、GK567群：53例）が登録された。この内、治験を完了した被験者は79例（メトロニダゾール0.75%クリーム群：41例、GK567群：38例）であった。治験を中止した21例（メトロニダゾール0.75%クリーム群：6例、GK567群：15例）の中止理由は、症状の悪化が7例（メトロニダゾール0.75%クリーム群：3例、GK567群：4例）、有害事象が5例（メトロニダゾール0.75%クリーム群：1例、GK567群：4例）、追跡調査不能が4例（各群2例）、治験実施計画書からの逸脱が3例（すべてGK567群）、症状の改善及び被験者の意思が各1例（いずれもGK567群）であった。

図 2.7.6.6-1 被験者の内訳



5.3.5.1-4 TABLE IIから引用

## (2) 治験実施計画書からの逸脱

本治験では、結果の解釈に影響を与える可能性がある逸脱を治験実施計画書からの重要な逸脱と定義し、該当した被験者又は評価時点をPPSから除外した。一方、結果の解釈に影響を与えない逸脱は、軽微な逸脱とした。

治験実施計画書からの重要な逸脱は、29件（メトロニダゾール0.75%クリーム群：10件、GK567群：19件）であった。最もよくみられた治験実施計画書からの重要な逸脱は、来院予定日の不遵守が15件（メトロニダゾール0.75%クリーム群：8件、GK567群：7件）であり、次いで、評価に影響を与え得る治療の実施（治験開始後）が9件（メトロニダゾール0.75%クリーム群：1件、GK567群：8件）、来院前の治験薬未使用期間7日以上が3件（メトロニダゾール0.75%クリーム群：1件、GK567群：2件）、評価に影響を与え得る治療の実施（登録時）が2件（いずれもGK567群）であった。

## (3) 解析したデータセット

登録された100例の内、有効性の評価可能なデータを有しない7例〔投与4週後までに中止した6例（メトロニダゾール0.75%クリーム群：2例、GK567群：4例）及び登録時に評価に影響を与え得る治療を実施した2例（いずれもGK567群）（重複集計あり）〕をPPSから除外した結果、PPS（ベースライン）は93例〔メトロニダゾール0.75%クリーム群：45例、GK567群：48例（以下同様）〕であった。評価時点別では、投与4週後が82例（40例、42例）、投与8週後が69例（38例、31例）及び投与12週後が67例（35例、32例）であった。

登録された100例全例に治験薬が投与され、ITT及び安全性解析対象集団とした。

## 2.7.6.6.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-2に示した。

100例全例が白人で、平均年齢は48歳（メトロニダゾール0.75%クリーム群：47歳、GK567群：48歳）であった。性別は、男性が30例〔メトロニダゾール0.75%クリーム群：14例（29.8%）、GK567群：16例（30.2%）〕、女性が70例〔メトロニダゾール0.75%クリーム群：33例（70.2%）、GK567群：37例（69.8%）〕、肌質は、脂性肌が22例〔メトロニダゾール0.75%クリーム群：9例（19.1%）、GK567群：13例（24.5%）〕、普通肌が44例〔メトロニダゾール0.75%クリーム群：21例（44.7%）、GK567群：23例（43.4%）〕及び乾燥肌が34例〔メトロニダゾール0.75%クリーム群：17例（36.2%）、GK567群：17例（32.1%）〕であった。年齢、性別、肌質及び人種に関して、群間で偏りはみられなかった。

併用薬を使用した被験者は72例（72.0%）であった。最もよく使用された併用薬は、泌尿生殖器／ホルモン薬（メトロニダゾール0.75%クリーム群：14例、GK567群：14例）、次いで皮膚科用薬（メトロニダゾール0.75%クリーム群：11例、GK567群：14例）、循環器官用薬（メトロニダゾール0.75%クリーム群：9例、GK567群：12例）であった。

表 2.7.6.6-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（登録された被験者）

		CREAM	GEL	Total
	N	47	53	100
Age	Mean	47	48	48
	Min	22	26	22
	Max	75	85	85
Gender Male	n	14	16	30
	%	29.8	30.2	30.0
Female	n	33	37	70
	%	70.2	69.8	70.0
Skin type Greasy	n	9	13	22
	%	19.1	24.5	22.0
Normal	n	21	23	44
	%	44.7	43.4	44.0
Dry	n	17	17	34
	%	36.2	32.1	34.0
Race White	n	47	53	100
	%	100.0	100.0	100.0

See summary statistics presented in tables 2 for details.

5.3.5.1-4 TABLE Iから引用

## 2.7.6.6.2.3 有効性

## (1) 主要評価項目

## 1) 投与12週後の炎症性皮疹数のベースラインからの減少率

各評価時点での炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数のベースラインからの減少率を表 2.7.6.6-3に示した。

両群とも、炎症性皮疹はベースラインから投与12週後までの各評価時点で減少し、群間で同様に推移した。特に投与4週後から8週後の間で著しく減少した。投与12週後の炎症性皮疹数のベースラインからの減少率は、いずれの群も約60%で、群間で同様であった（メトロニダゾール0.75%クリーム群：61.3%、GK567群：63.5%）。

各評価時点の平均炎症性皮疹数は、群間で同様であった。なお、投与4週後の炎症性皮

疹数のベースラインからの減少率は、主に丘疹に対する改善効果であり、GK567群と比較し、メトロニダゾール0.75%クリーム群で大きかった。

Kligmanスケールを用いた場合、投与12週後に改善又は著明改善（ベースラインから50%超の減少）した被験者の割合は、いずれの群も約80%で、群間で同様であった〔メトロニダゾール0.75%クリーム群：80.0%（改善：22.9%、著明改善：57.1%）、GK567群：78.2%（改善：43.8%、著明改善：34.4%）〕であった（表 2.7.6.6-4）。

ITTもPPSと同様の結果であった。

表 2.7.6.6-3 各評価時点の炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数のベースラインからの減少率（PPS/ITT）

INFLAMMATORY LESIONS		CREAM		GEL		p-value <sup>a</sup>
		N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	
Week 0	Counts	45	15.1 ± 9.5	48	13.4 ± 6.7	NS
Week 4	Counts	40	8.3 ± 5.9	42	9.0 ± 6.0	NS
	% reduction from baseline	40	38.3 ± 37.9	42	32.7 ± 43.3	NS
Week 8	Counts	38	6.3 ± 5.7	31	5.9 ± 5.4	NS
	% reduction from baseline	38	53.5 ± 40.9	31	54.4 ± 34.7	NS
Week 12	Counts	35	4.9 ± 6.6	32	4.9 ± 4.9	NS
	% reduction from baseline	35	61.3 ± 51.1	32	63.5 ± 31.7	NS
Baseline (ITT)	Counts	47	15.1 ± 9.3	53	13.2 ± 6.5	NS
Endpoint (ITT)	Counts	47	5.5 ± 6.6	53	6.2 ± 6.2	NS
	% reduction from baseline	47	55.6 ± 53.3	53	52.5 ± 44.9	NS

a: p-values for between treatment difference by analysis of covariance performed on square root transformed lesion counts (primary analysis) and by CMH test on % reductions. NS (Non Significant) represents p>0.05.

See summary statistics tables 8.1 for details and figures 1.

5.3.5.1-4 TABLE VIから作成

表 2.7.6.6-4 炎症性皮疹数のベースラインからの減少率（カテゴリ別）（PPS/ITT）

		% REDUCTION								TOTAL
		POOR <=25%		FAIR 25-50%		GOOD 50-75%		EXCELLENT >75%		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
VISIT	TREATMENT									
Week 4	Cream	9	22.5	17	42.5	10	25.0	4	10.0	40
	Gel	13	31.0	14	33.3	8	19.0	7	16.7	42
Week 8	Cream	8	21.1	5	13.2	13	34.2	12	31.6	38
	Gel	5	16.1	9	29.0	6	19.4	11	35.5	31
Week 12	Cream	6	17.1	1	2.9	8	22.9	20	57.1	35
	Gel	4	12.5	3	9.4	14	43.8	11	34.4	32
Endpoint (ITT)	Cream	11	23.4	2	4.3	10	21.3	24	51.1	47
	Gel	14	26.4	5	9.4	16	30.2	18	34.0	53

5.3.5.1-4 TABLE 8.1.2から引用

## 2) 投与12週後の全般改善度評価の改善割合

投与12週後の全般改善度評価で、各カテゴリの被験者の割合は、群間で同様であった。投与12週後の全般改善度評価が完治又は著明改善の被験者の割合は、いずれの群も約50%で、群間で同様であった（メトロニダゾール0.75%クリーム群：54.3%、GK567群：50.0%）あった（表 2.7.6.6-5）。

ITTもPPSと同様の結果であった。

表 2.7.6.6-5 投与12週後の全般改善度評価（カテゴリ別）（PPS/ITT）

		N	Worse		No change		Minimal improv.		Definite improv.		Marked improv.		Clear		p-value*
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Week 12	CREAM	35	1	2.9	2	5.7	7	20.0	6	17.1	17	48.6	2	5.7	NS
	GEL	32	1	3.1	1	3.1	4	12.5	10	31.3	11	34.4	5	15.6	
Endpoint(ITT)	CREAM	42	2	4.8	4	9.5	7	16.7	8	19.0	19	45.2	2	4.8	NS
	GEL	38	1	2.6	1	2.6	5	13.2	12	31.6	14	36.8	5	13.2	

\* p-values for between treatment difference by CMH test based on ridit scores stratified by center. NS (Non Significant) represents  $p > 0.05$ . See summary statistics tables 8.4 for details.

5.3.5.1-4 TABLE VIIから引用

## (2) 副次評価項目

## 1) 各評価時点の丘疹数及び膿疱数

丘疹数及び膿疱数は、いずれの群も、ベースラインから投与12週後までの各評価時点で減少し、群間で同様に推移した（表 2.7.6.6-6及び表 2.7.6.6-7）。

ITTもPPSと同様の結果であった。

表 2.7.6.6-6 各評価時点の丘疹数及びベースラインからの減少率（PPS/ITT）

PAPULES		CREAM		GEL		p-value*
		N	Mean $\pm$ SD	N	Mean $\pm$ SD	
Week 0	Counts	45	10.6 $\pm$ 7.2	48	9.5 $\pm$ 5.1	-
Week 4	Counts	40	6.2 $\pm$ 4.8	42	7.0 $\pm$ 4.6	-
	% reduction from baseline	40	33.9 $\pm$ 54.0	42	21.1 $\pm$ 50.4	0.026
Week 8	Counts	38	5.1 $\pm$ 4.2	31	4.7 $\pm$ 4.7	-
	% reduction from baseline	37	51.9 $\pm$ 34.9	31	49.7 $\pm$ 35.8	NS
Week 12	Counts	35	4.0 $\pm$ 4.1	32	4.1 $\pm$ 4.6	-
	% reduction from baseline	34	61.8 $\pm$ 41.0	32	56.6 $\pm$ 36.7	NS
Baseline(ITT)	Counts	47	10.6 $\pm$ 7.0	53	9.4 $\pm$ 4.9	-
Endpoint(ITT)	Counts	47	4.2 $\pm$ 4.4	53	4.8 $\pm$ 4.8	-
	% reduction from baseline	46	52.0 $\pm$ 61.4	53	49.1 $\pm$ 43.4	NS

\* p-values for between treatment difference by CMH test on percentage reductions. NS (Non Significant) represents  $p > 0.05$ . See summary statistics tables 8.2 for details and figures 2.

5.3.5.1-4 TABLE VIIIから引用

表 2.7.6.6-7 各評価時点の膿疱数及びベースラインからの減少率（PPS/ITT）

PUSTULES		CREAM		GEL		p-value <sup>a</sup>
		N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	
Week 0	Counts	45	4.6 ± 4.7	48	3.9 ± 5.6	-
Week 4	Counts	40	2.1 ± 2.2	42	2.0 ± 3.0	-
	% reduction from baseline	31	38.4 ± 73.7	35	45.6 ± 73.8	NS
Week 8	Counts	38	1.2 ± 2.5	31	1.2 ± 1.7	-
	% reduction from baseline	29	72.8 ± 54.3	25	55.0 ± 54.7	NS
Week 12	Counts	35	0.9 ± 2.8	32	0.8 ± 1.2	-
	% reduction from baseline	27	82.7 ± 35.1	24	73.8 ± 47.2	NS
Baseline (ITT)	Counts	47	4.5 ± 4.6	53	3.8 ± 5.5	-
Endpoint (ITT)	Counts	47	1.3 ± 2.8	53	1.4 ± 2.6	-
	% reduction from baseline	38	73.2 ± 40.3	38	57.5 ± 71.9	NS

a: p-values for between treatment difference by CMH test on percentage reductions. NS (Non Significant) represents  $p > 0.05$ .

See summary statistics tables 8.2 for details and figures 2.

5.3.5.1-4 TABLE IXから作成

## 2) 各評価時点の紅斑重症度スコア

紅斑重症度スコアは、ベースラインから投与12週後までのいずれの評価時点も、群間で同様の分布を示した。紅斑重症度スコアが中等度又は重度であった被験者の割合は、メトロニダゾール0.75%クリーム群では97.8%（ベースライン）から42.9%（投与12週後）、GK567群では93.7%（ベースライン）から40.7%（投与12週後）に減少し、群間で同様であった（表 2.7.6.6-8）。

ITTもPPSと同様の結果であった。

表 2.7.6.6-8 各評価時点の紅斑重症度スコア（カテゴリ別）（PPS/ITT）

ERYTHEMA		None			Mild		Moderate		Severe		p-value <sup>a</sup>
		N	n	%	n	%	n	%	n	%	
Week 0	CREAM	45	0	0	1	2.2	36	80.0	8	17.8	NS
	GEL	48	0	0	3	6.3	35	72.9	10	20.8	
Week 4	CREAM	40	1	2.5	9	22.5	27	67.5	3	7.5	NS
	GEL	42	1	2.4	16	38.1	19	45.2	6	14.3	
Week 8	CREAM	38	1	2.6	12	31.6	21	55.3	4	10.5	NS
	GEL	31	5	16.1	9	29.0	13	41.9	4	12.9	
Week 12	CREAM	35	1	2.9	19	54.3	12	34.3	3	8.6	NS
	GEL	32	8	25.0	11	34.4	10	31.3	3	9.4	
Baseline (ITT)	CREAM	47	0	0	1	2.1	37	78.7	9	19.1	NS
	GEL	53	0	0	4	7.5	36	67.9	13	24.5	
Endpoint (ITT)	CREAM	47	1	2.1	25	53.2	16	34.0	5	10.6	NS
	GEL	53	11	20.8	18	34.0	16	30.2	8	15.1	

a: p-values for between treatment difference by CMH test based on ridit scores stratified by center. NS (Non Significant) represents  $p > 0.05$ .

See summary statistics tables 8.3 for details and figures 3.

5.3.5.1-4 TABLE Xから作成

## 3) 各評価時点の毛細血管拡張スコア

毛細血管拡張スコアは、ベースラインから投与12週後までのいずれの評価時点も、群間で同様の分布を示した。毛細血管拡張スコアが中等度又は重度であった被験者の割合は、メトロニダゾール0.75%クリーム群では71.1%（ベースライン）から48.6%（投与12週後）、GK567群では73.0%（ベースライン）から56.3%（投与12週後）に減少し、群間で同様であった（表 2.7.6.6-9）。

ITTもPPSと同様の結果であった。

表 2.7.6.6-9 各評価時点の毛細血管拡張スコア（PPS/ITT）

TELANGIECTASIA		None			Mild		Moderate		Severe		p-value <sup>a</sup>
		N	n	%	n	%	n	%	n	%	
Week 0	CREAM	45	0	0	13	28.9	26	57.8	6	13.3	NS
	GEL	48	0	0	13	27.1	27	56.3	8	16.7	
Week 4	CREAM	40	0	0	12	30.0	24	60.0	4	10.0	NS
	GEL	42	0	0	13	31.0	23	54.8	6	14.3	
Week 8	CREAM	38	0	0	15	39.5	19	50.0	4	10.5	NS
	GEL	31	2	6.5	9	29.0	17	54.8	3	9.7	
Week 12	CREAM	35	2	5.7	16	45.7	15	42.9	2	5.7	NS
	GEL	32	4	12.5	10	31.3	15	46.9	3	9.4	
Baseline (ITT)	CREAM	47	0	0	13	27.7	26	55.3	8	17.0	NS
	GEL	53	0	0	14	26.4	29	54.7	10	18.9	
Endpoint (ITT)	CREAM	47	2	4.3	19	40.4	21	44.7	5	10.6	NS
	GEL	53	5	9.4	20	37.7	22	41.5	6	11.3	

a: p-values for between treatment difference by CMH test based on ridit scores stratified by center. NS (Non Significant) represents  $p > 0.05$ .

See summary statistics tables 8.3 for details and figures 3.

5.3.5.1-4 TABLE XIから作成

## 2.7.6.6.2.4 安全性

## (1) 局所安全性

各評価時点の皮膚症状（刺痛感、乾燥感、灼熱感、そう痒感）スコアを表 2.7.6.6-10に示した。

中等度又は高度の皮膚症状（刺痛感、乾燥感、灼熱感、そう痒感）の発現割合は、ベースラインから投与12週後までの各評価時点で、群間で統計学的に有意な差を認めなかった。

刺痛感の発現割合は、いずれの群も、投与4週後以降8週後まで低下したものの、投与12週後はわずかに増加した。そう痒感の発現割合は、メトロニダゾール0.75%クリーム群では投与4週後に速やかな低下がみられたが、GK567群では投与4週後以降8週後まで一次的に増加した後、投与12週後には0%となった。

表 2.7.6.6-10 各評価時点の皮膚症状（刺痛感、乾燥感、灼熱感、そう痒感）スコア  
（安全性解析対象集団）

Number (%)		CREAM		GEL		p-value <sup>a</sup>
With moderate to severe rating		N	n (%)	N	n (%)	
Stinging	Week 0	47	7 (14.9)	53	7 (13.2)	NS
	Week 4	42	1 (2.4)	49	3 (6.1)	NS
	Week 8	41	1 (2.4)	38	1 (2.6)	NS
	Week 12	41	2 (4.8)	38	2 (5.3)	NS
	Worst score <sup>b</sup>	44	3 (6.8)	49	4 (8.2)	NS
Dryness	Week 0	47	11 (23.4)	53	15 (28.3)	NS
	Week 4	42	5 (11.9)	49	11 (22.5)	NS
	Week 8	41	5 (12.2)	38	5 (13.1)	NS
	Week 12	41	3 (7.3)	38	4 (10.5)	NS
	Worst score <sup>b</sup>	44	9 (20.5)	49	14 (28.5)	NS
Burning	Week 0	47	8 (17)	53	6 (11.3)	NS
	Week 4	42	1 (2.4)	49	3 (6.1)	NS
	Week 8	41	1 (2.4)	38	1 (2.6)	NS
	Week 12	41	1 (2.4)	38	0 (0)	NS
	Worst score <sup>b</sup>	44	2 (4.6)	49	3 (6.1)	NS
Itching	Week 0	47	6 (12.8)	53	3 (5.7)	NS
	Week 4	42	1 (2.4)	49	5 (10.2)	NS
	Week 8	41	1 (2.4)	38	5 (13.2)	NS
	Week 12	41	1 (2.4)	38	0 (0)	NS
	Worst score <sup>b</sup>	44	2 (4.5)	49	8 (16.3)	NS

a: p-values for between treatment difference by CMH. NS (Non Significant) represents  $p > 0.05$ .

See summary statistics table 9.1 for details.

b: worst is the worst score calculated over weeks 4-12 and excludes patients with no follow-up visit after baseline only.

5.3.5.1-4 TABLE XII~TABLE XVから作成

## (2) 安全性（全般）

### 1) 有害事象

部位別による因果関係別重症度別有害事象を表 2.7.6.6-11、因果関係別重症度別有害事象を表 2.7.6.6-12に示した。

全有害事象は37例（メトロナダゾール0.75%クリーム群：17例、GK567群：20例）に58件（メトロナダゾール0.75%クリーム群：25件、GK567群：33件）発現した。有害事象の発現割合は、群間で統計学的に有意な差を認めなかった〔メトロナダゾール0.75%クリーム群：36.2%（17/47例）、GK567群：37.7%（20/53例）〕。

部位別では、皮膚関連の有害事象が22件（メトロナダゾール0.75%クリーム群：8件、GK567群：14件）、皮膚関連以外の有害事象が36件（メトロナダゾール0.75%クリーム群：17件、GK567群：19件）であった。

因果関係別では、治験薬との因果関係ありの有害事象は、いずれの群も皮膚関連に認

められ、メトロナダゾール0.75%クリーム群が3件〔皮膚刺激 (irritation skin) (中等度)、皮膚乾燥及び状態悪化 (いずれも軽度)〕、GK567群が2件〔状態悪化 (中等度)、皮膚刺激 (irritation skin) (軽度)〕であった。

部位別にみた場合、皮膚関連では、状態悪化が8件 (メトロナダゾール0.75%クリーム群：3件、GK567群：5件) と最も多く、次いで、皮膚刺激 (irritation skin) (メトロナダゾール0.75%クリーム群：1件、GK567群：2件)、皮膚感染及び脂漏 (いずれもメトロナダゾール0.75%クリーム群：1件、GK567群：2件) が各3件であった。皮膚関連以外では、インフルエンザが8件 (各群4件) と最も多く、次いで、外科および内科処置 (メトロナダゾール0.75%クリーム群：3件)、咽頭炎 (メトロナダゾール0.75%クリーム群：2件、GK567群：1件) 及び鼻炎 (メトロナダゾール0.75%クリーム群：1件、GK567群：2件) が各3件、感染が2件 (各群1件) であった。皮膚関連の状態悪化8件の内、4件 (メトロナダゾール0.75%クリーム群：1件、GK567群：3件) が治験薬との因果関係あり又は因果関係があるかもしれないと判定された。

重症度別では、高度の有害事象がいずれの群も2件みられ (メトロナダゾール0.75%クリーム群：死亡、外科および内科処置、GK567群：インフルエンザ、浮動性めまい)、すべて治験薬との因果関係はなしと判定された。皮膚関連で高度の有害事象はみられなかった。その他の有害事象は軽度又は中等度であり、メトロナダゾール0.75%クリーム群では軽度が17件、中等度が6件、GK567群では軽度が13件、中等度が18件であった。

本治験では、死亡及び重篤な有害事象がメトロナダゾール0.75%クリーム群に各1例1件発現し、いずれも治験薬との因果関係は明らかに関連なしと判定された。

表 2.7.6.6-11 部位別による因果関係別重症度別有害事象（安全性解析対象集団）

		CREAM (N=47)					GEL (N=53)				
		Number of Patients	Number of AE	Mild	Moderate	Severe	Number of Patients	Number of AE	Mild	Moderate	Severe
Related <sup>a</sup>											
Dermatologic		3	3	2	1	-	1	2	1	1	-
Non dermatologic		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total		-	3	2	1	-	-	2	1	1	-
Possibly related											
Dermatologic		-	-	-	-	-	3	3	-	3	-
Non dermatologic		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total		-	-	-	-	-	-	3	-	3	-
Not related <sup>b</sup>											
Dermatologic		4	5	4	1	-	7	9	3	6	-
Non dermatologic		13	17	11	4	2	11	19	9	8	2
Total		-	22	15	5	2	-	28	12	14	2
Total number of adverse events		-	25	17	6	2	-	33	13	18	2
Patients with one or more adverse event	n	17	-				20	-			
	%	36.2					37.7				

AE: adverse event

Numbers are numbers of events.

a: Related = Causality of definitely related or probably related.

b: Not related = Causality of definitely not related or unlikely related.

5.3.5.1-4 TABLE XVI及びTABLE XVIIから作成

表 2.7.6.6-12 因果関係別重症度別有害事象（安全性解析対象集団）

事象名 (COSTARTの事象名)	CREAM (N=47)									GEL (N=53)								
	Not related <sup>a</sup>			Possibly related			Related <sup>b</sup>			Not related <sup>a</sup>			Possibly related			Related <sup>b</sup>		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
膿瘍 (abscess)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
死亡 (death)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ (flu synd)	3	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0
頭痛 (headache)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染 (infection)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
損傷 (injury accid)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置 (surgical/med/proc)	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧 (hypertens)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良 (dyspepsia)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎 (gastritis)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎 (gastroenteritis)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
歯の障害 (tooth dis)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎 (bursitis)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛 (myalgia)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 (osteoporosis)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい (dizziness)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
筋緊張亢進 (hypertonia)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎 (bronchitis)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎 (pharyngitis)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎 (rhinitis)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.6-12 因果関係別重症度別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

事象名 (COSTARTの事象名)	CREAM (N=47)									GEL (N=53)								
	Not related <sup>a</sup>			Possibly related			Related <sup>b</sup>			Not related <sup>a</sup>			Possibly related			Related <sup>b</sup>		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
副鼻腔炎 (sinusitis)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡 (acne)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染 (infect skin)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激 (irritation skin)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
乾癬 (psoriasis)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脂漏 (seborrhea)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥 (skin dry)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サンバーン (sunburn)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹 (urticaria)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
状態悪化 (worse treated dis)	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	2	0	0	1	0
結膜炎 (conjunctivitis)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	15	5	2	0	0	0	2	1	0	12	14	2	0	3	0	1	1	0

Numbers are numbers of events.

a: Not related = Causality of definitely not related or unlikely related.

b: Related = Causality of definitely related or probably related.

5.3.5.1-4 TABLE 9.2.5及びTABLE 9.2.9から改変

## (3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

## 1) 死亡

死亡は、メトロナダゾール0.75%クリーム群の1例にみられた。当該被験者は、合併症の強皮症による高血圧のため、肺塞栓症で死亡した。治験薬との因果関係は明らかに関連なしと判定された（表 2.7.6.6-13）。

## 2) その他の重篤な有害事象

治験薬と因果関係のある重篤な有害事象はみられなかった。

外科および内科処置が、メトロナダゾール0.75%クリーム群の1例にみられた。当該被験者は、左胸小結節の手術のため2日間入院し、治験薬を2日間休薬後、回復した。治験薬との因果関係は明らかに関連なしと判定された（表 2.7.6.6-13）。

表 2.7.6.6-13 死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧（安全性解析対象集団）

ID	投与群	年齢 (歳)	性別	有害事象名	発現日 (日目)	重症度	持続期間 (日)	転帰 (治験終了時)	治験薬との 因果関係
■	メトロナダゾール0.75% クリーム	7■	女性	死亡	29	高度	1	死亡	明らかに 関連なし
■	メトロナダゾール0.75% クリーム	5■	女性	外科および内科処置	84	高度	1	回復	明らかに 関連なし

発現日：投与開始日を1日目として起算（日目）

持続期間：発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

5.3.5.1-4 Table XX及びAPPENDIX IVから作成

## 3) 他の重要な有害事象

有害事象により治験を中止した被験者を表 2.7.6.6-14に示した。

有害事象により治験を中止した被験者は12例14件（メトロナダゾール0.75%クリーム群：4例4件、GK567群：8例10件）であり、この内、メトロナダゾール0.75%クリーム群の1例の転帰は死亡であった。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、すべて皮膚関連であった。

治験薬の投与中止に至った皮膚関連の有害事象では、状態悪化（いずれも酒さの悪化）が7件（メトロナダゾール0.75%クリーム群：2件、GK567群：5件）と最も多かった。いずれも重症度は軽度又は中等度であり、転帰は治療なしで継続、又は治療により継続若しくは回復した。

以下、治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細を記載した。

メトロナダゾール0.75%クリーム群

被験者番号■（5■歳、女性、状態悪化）：投与17日目に軽度の酒さの悪化が鼻の上及び周囲にみられたため、被験者から治験中止の申し出があり、治験薬の投与を中止した。

被験者番号3■（7■歳、女性、状態悪化）：サルコイドーシスを4年間罹患しており、症状が進行したため、副腎皮質ステロイドの全身投与を必要とした。治験薬を3週間投与し

たが、酒さは悪化し、額及び顎に多数の丘疹及び膿疱がみられた。

被験者番号■■■（4■歳、女性、皮膚乾燥）：投与59日目に紅斑及び皮膚乾燥の軽度な悪化がみられたため、被験者が治験薬の投与を中止し、治験中止となった。当該有害事象は持続したが、他の治療は行わなかった。

#### GK567群

被験者番号■■■（4■歳、女性、蕁麻疹）：投与64日目に中等度の蕁麻疹がみられたため、治験薬の投与を中止した。抗ヒスタミン剤及びグリースの治療で、当該有害事象は回復した。治験薬及び併用薬に対するパッチテストの結果は陰性であった。治験責任医師は、新しく使用したコラーゲン入り化粧品クリームが明らかに蕁麻疹の原因であると判断した。

被験者番号■■■（3■歳、女性、状態悪化）：投与9日目に中等度の酒さの悪化がみられたため、被験者が治験薬の投与を中止し、治験中止となった（最終来院日は投与14日目）。経口抗生物質の投与を開始したが、フレアは治療中も持続した。

被験者番号■■■（4■歳、女性、状態悪化）：投与14日目に中等度の酒さの悪化がみられた。被験者は2週間治験薬を投与していた。局所副腎皮質ステロイド治療で、当該有害事象は回復した。

被験者番号■■■（4■歳、女性、乾癬／脂漏／皮膚感染）：投与22日目に中等度の有害事象が3件みられた。最終来院日は投与28日目であった。全身及び頭皮の乾癬に対し、光線療法（UVA+UVB）及び局所副腎皮質ステロイドで治療した。頭皮及び顔（額及び睫毛）の脂漏性皮膚炎に対し、経口及び局所抗真菌剤で治療した。鼻の両側の膿疱疹及び全身のそう痒症に対し、局所抗生物質及び経口抗ヒスタミン剤で治療した。

被験者番号■■■（4■歳、男性、状態悪化）：投与7日目に中等度の酒さの悪化がみられた。投与28日目に被験者が治験薬の投与を中止し、治験中止となった。経口抗生物質（テトラサイクリン）の投与を開始したが、当該有害事象は持続した。

被験者番号■■■（4■歳、女性、状態悪化）：投与43日目に中等度の酒さの悪化がみられた。投与44日目に被験者が治験薬の投与を中止した。当該有害事象が持続していたため、経口抗生物質（テトラサイクリン）の投与を開始した。

被験者番号■■■（5■歳、女性、状態悪化）：投与4日目に軽度の酒さの悪化がみられた。投与6日目に被験者が治験薬の投与を中止し、投与7日目に治験を中止した。当該有害事象が持続していたため、抗生物質（オキシテトラサイクリン）の投与を開始した。

被験者番号■■■（4■歳、男性、皮膚刺激）：投与24日目に中等度のそう痒症を伴う顕著な紅斑がみられた。投与29日目に被験者が治験薬の投与を中止し、治験中止となった。局所副腎皮質ステロイドで7日間治療した。治験薬及び併用薬に対するパッチテストの結

果は陰性であった。治験責任医師は、メトロニダゾールによる神経皮膚炎の可能性があると判断した。

表 2.7.6.6-14 有害事象により治験を中止した被験者一覧（安全性解析対象集団）

ID	投与群	年齢 (歳)	性別	有害事象名	発現日 (日目)	重症度	持続期間 (日)	転帰 (治験終了時)	治験薬との 因果関係
■	メトロニダ ゾール0.75% クリーム	7■	女性	死亡	29	高度	1	死亡	明らかに 関連なし
■		5■	女性	状態悪化 (酒さの悪化)	18	軽度	継続中 <sup>a</sup>	治療なしで継続	おそらく 関連あり
■		7■	女性	状態悪化 (酒さの悪化)	1	中等度	48	治療により回復	おそらく 関連なし
■		4■	女性	皮膚乾燥	60	軽度	継続中 <sup>a</sup>	治療なしで継続	おそらく 関連あり
■	GK567	4■	女性	蕁麻疹	65	中等度	7	治療により回復	明らかに 関連なし
■		3■	女性	状態悪化 (酒さの悪化)	10	中等度	継続中 <sup>a</sup>	治療により継続	明らかに 関連なし
■		4■	女性	状態悪化 (酒さの悪化)	15	中等度	15	治療により回復	関連あるか もしれない
■		4■	女性	乾癬 脂漏 皮膚感染	23	中等度	継続中 <sup>a</sup>	治療により継続	明らかに 関連なし
■		4■	男性	状態悪化 (酒さの悪化)	8	中等度	継続中 <sup>a</sup>	治療により継続	関連あるか もしれない
■		4■	女性	状態悪化 (酒さの悪化)	44	中等度	継続中 <sup>a</sup>	治療により継続	おそらく 関連あり
■		5■	女性	状態悪化 (酒さの悪化)	5	軽度	継続中 <sup>a</sup>	治療により継続	明らかに 関連なし
■		4■	男性	皮膚刺激 (irritation skin)	25	中等度	継続中 <sup>a</sup>	治療により継続	関連あるか もしれない

発現日：投与開始日を1日目として起算（日目）

持続期間：発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

a：治験終了時の状況

5.3.5.1-4 TABLE XIX及びTABLE XXから作成

#### 2.7.6.6.2.5 製剤に関する患者アンケート

投与12週後に、製剤に関するアンケートを実施した。

におい、感触、皮膚への吸収度、全般的な感想で、群間で統計学的に有意な差を認めなかった（5.3.5.1-4 TABLE 10.3）。

投与12週後に製剤を良い又は非常に良いと評価した被験者は、メトロニダゾール0.75%クリーム群が77.5%（31/40例）、GK567群が73.2%（30/41例）であった（5.3.5.1-4 TABLE 10.2）。

#### 2.7.6.6.2.6 治験薬の使用量

治験薬の使用量は、以下の3つの仮定に基づき、それぞれ算出した。

最少使用推定量（未返却のチューブはすべて未使用と仮定した場合）は、メトロニダゾール0.75%クリーム群が48.8 g、GK567群が44.3 gであった。調整済使用推定量（返却されたすべてのチュー

ブの平均使用量が未返却のチューブの使用量と仮定した場合) は、メトロニダゾール0.75%クリーム群が60.2 g、GK567群が55.1 gであった。最大使用推定量（未返却のチューブはすべて使用と仮定した場合）は、メトロニダゾール0.75%クリーム群が82.9 g、GK567群が78.7 gであった（表 2.7.6.6-15）。

いずれの仮定でも、メトロニダゾール0.75%クリーム及びGK567の平均使用量は同様に、1日あたり0.5～1 gであった。

表 2.7.6.6-15 各治験薬の使用推定量

	Minimum estimate (1)	Adjusted estimate (2)	Maximum estimate (3)
Metronidazole cream	48.8	60.2	82.9
Metronidazole gel	44.3	55.1	78.7

(1) This estimate is calculated by assuming that all non-returned tubes were totally unused

(2) This estimate is calculated by substituting for all non returned tubes an estimate of utilisation based on the mean utilisation of all returned tubes.

(3) This estimate is calculated by assuming that all non-returned tubes were totally used up

- Drug accountability is presented per patient in tabulation 12 of Individual data listing.
- See also Summary statistic table 11 for more details

5.3.5.1-4 TABLE XXIIから引用

#### 2.7.6.6.2.7 結論

中等度から重度の酒さ患者に対してメトロニダゾール0.75%クリーム又はGK567を12週間局所投与した結果、群間で同程度の有効性を有することが確認された。いずれの群も、投与12週後の炎症性皮疹数のベースラインからの減少率は約60%であり、投与12週後の全般改善度評価が完治又は著明改善の被験者の割合は約50%であった。投与4週後の丘疹数は、GK567群と比較し、メトロニダゾール0.75%クリーム群で統計学的に有意に減少した（ $P=0.026$ ）ことから、メトロニダゾール0.75%クリームでより速やかに有効性を発揮する可能性が示唆された。ベースラインから投与12週間までの各評価時点の平均紅斑重症度スコア及び平均毛細血管拡張スコアは、いずれの群もわずかに減少した。

いずれの群も忍容性は良好であり、73%以上の被験者が製剤を良い又は非常に良いと評価した。

### 2.7.6.7 酒さ患者を対象としたGK567の第IV相試験（長期投与試験）／1.CG.03.SUM.0464（添付資料5.3.5.2-1）

#### 2.7.6.7.1 試験方法の概要

試験課題：GK567を酒さ患者に1日2回長期投与したときの有効性及び安全性の評価

試験責任医師：[REDACTED]、計[REDACTED]名

試験実施施設：[REDACTED]、計[REDACTED]施設

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（最初の被験者の同意取得日）

～19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（最終の被験者の規定来院日）

開発フェーズ：第IV相

目的：

中等度から重度の酒さ患者を対象に、GK567を1日2回52週間長期投与したときの安全性及び有効性を評価する。本試験では、1年間のGK567投与を完了した被験者が、更に1年間のGK567投与を希望した場合、試験を継続する。

試験のデザイン：非盲検、非対照、単施設試験

対象：中等度から重度の酒さ患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 試験1年目

- 1) 中等度から重度の酒さと診断された男性又は女性（人種不問）、顔面に6個以上の炎症性皮疹（丘疹及び／又は膿疱）があり、少なくとも中等度の紅斑又は毛細血管拡張を有する患者
- 2) 試験実施計画書の規定を遵守できる患者
- 3) 文章同意を得ることができる患者

(2) 試験2年目

- 1) 試験1年目を完了した患者
- 2) 試験2年目の開始前21日以内にGK567のみで酒さを治療する患者

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本試験の対象から除外した。

- (1) 酒さの評価に影響を及ぼすと考えられる皮膚疾患を合併している患者
- (2) 酒さの評価に影響を及ぼすと考えられる重大な疾患を有する患者
- (3) 抗生物質（局所又は全身投与）を併用している患者
- (4) 登録前21日以内に酒さに対して治療薬を投与された患者又は登録1年以内にイソトレチノインを服用した患者
- (5) メトロニダゾール又はパラベン類に対し、過敏症の既往を有する患者
- (6) 血液疾患の既往を有する患者
- (7) 抗凝固療法又は全身コルチコステロイドの併用療法（酒さの罹患部位以外へのコルチコステロイドの局所療法は可）を受けている患者
- (8) 妊娠又は授乳中の女性患者
- (9) 効果的な避妊を行っていない女性患者

(10) 同意説明文書に署名しない患者

**目標症例数：**40例〔解析時：51例（投与1年間）、15例（投与2年間）〕

症例数の設定根拠：

1年間の投与を完了する目標症例数を25例と設定した場合、登録が必要な症例数は40例とした。

**治験薬：**

GK567：メトロニダゾールを0.75%含有するゲル剤（製造番号：[REDACTED]）

**投与方法：**

治験1年目は、ベースライン、投与6週後及び12週後に各1本（6週間分）、投与12週後、6カ月後及び9カ月後に各2本治験薬を提供した。残った治験薬は、投与6週後、12週後、6カ月後、9カ月後及び12カ月後に返却することとした。治験2年目は、投与12カ月後、15カ月後、18カ月後及び21カ月後に各3本治験薬を提供した。治験薬の使用量は、症例報告書に記録した。

治験薬塗布前に、刺激のない石鹸を使ってぬるま湯で洗顔した後（朝、夜）、治験薬を顔面に塗布するよう被験者に指導した。治験薬塗布後は、化粧品の使用を認めた。

**前治療：**除外基準(4)で規定した。

**併用療法：**

治験期間中、局所又は全身療法を問わず、すべての抗菌薬／抗生物質（一般用医薬品を含む）の併用を禁止した。また、治験開始3週間前までに、これらの療法は中止することとした。治験期間中に投与された治験薬以外の併用薬又は併用療法は、症例報告書に記録した。

**調査・観察項目：**以下のスケジュールに従い、調査・観察した。

(1) ベースライン

- 1) 被験者背景
- 2) 丘疹及び膿疱の数
- 3) 紅斑重症度の評価（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）
- 4) 毛細血管拡張の評価（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）
- 5) 治験責任医師及び被験者による酒さの全般的評価（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）
- 6) 局所安全性：患部の症状（刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感）の評価（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度）

(2) 投与3週後、6週後、9週後、12週後、6カ月後、9カ月後、12カ月後、15カ月後、18カ月後、21カ月後及び24カ月後

- 1) 丘疹及び膿疱の数
- 2) 紅斑重症度の評価（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）
- 3) 毛細血管拡張の評価（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）
- 4) 治験責任医師及び被験者による酒さの全般的評価（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）
- 5) 局所安全性：患部の症状（刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感）の評価（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度）
- 6) 安全性（全般）：有害事象
- 7) 治験薬の遵守状況

**評価基準：**

- (1) 有効性
  - 1) 炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数
  - 2) 紅斑
  - 3) 毛細血管拡張
  - 4) Global Assessment
    - a) 治験責任医師及び被験者による酒さの全般的評価（0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）
    - b) 治験責任医師による全般改善度評価（悪化、不変、軽度改善、中等度改善、著明改善、完治）
- (2) 安全性
  - 1) 局所安全性：患部の症状（刺痛感、灼熱感、そう痒感、乾燥感）
  - 2) 安全性（全般）：有害事象

**解析方法：**

- (1) 人口統計学的及び他の基準値の特性  
登録された被験者を対象として、背景因子（性別、人種、年齢）を集計した。
- (2) 有効性  
有効性は登録された被験者を対象に評価し、各評価時点でカテゴリ別に集計した（炎症性皮疹数、紅斑及び毛細血管拡張は平均値及び標準偏差を含む）。炎症性皮疹数、紅斑及び毛細血管拡張は、各評価時点の例数、ベースラインからの平均変化率（カテゴリ別を含む）及びP値を算出した（1標本t検定）。
- (3) 安全性  
治験薬投与の有無にかかわらず、本治験の登録以降に被験者に変化が生じた場合、すべて有害事象とした。重篤な有害事象は、生命を脅かすもの、入院若しくは入院期間の延長が必要とされるもの、高度若しくは永続的な機能障害に陥るもの、がん、過量投与、先天性異常をきたすもの、又は死亡と定義した。有害事象は、Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）を用いてTerm別に集計し、Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition（MedDRA/J）（Ver.21.1）を参照して、翻訳した。  
安全性は登録された被験者を対象に評価し、各評価時点でカテゴリ別に集計した（局所安全性の各因子は平均値及び標準偏差を含む）。

**2.7.6.7.2 結果**

治験1年目に参加した51例、及び治験1年目の投与完了後、治験2年目に参加した15例の結果を記載した。

### 2.7.6.7.2.1 被験者の内訳とその取扱い

#### (1) 被験者の内訳

##### 1) 治験1年目

登録された51例の内、37例が1年間（12カ月間）の投与を完了した。投与10カ月後に治験実施計画書からの逸脱で中止となった1例は、投与12カ月後に来院したため、有効性及び安全性データは、投与12カ月後として採用した。

51例の内、14例が治験を中止した（有効性の欠如：6例、治験実施計画書からの逸脱：5例、追跡調査不能：2例、フロリダに長期滞在：1例）。

##### 2) 治験2年目

治験1年目を完了した37例の内、治験2年目への参加を希望した被験者は15例であった。その内、10例が2年間の投与を完了した。

15例の内、5例が治験を中止した（有効性の欠如：2例、治験実施計画書からの逸脱、追跡調査不能及び被験者都合：各1例）。

#### (2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書から逸脱した被験者は、6例（1年目：5例、2年目：1例）であった。

#### (3) 解析したデータセット

##### 1) 治験1年目

51例全例に対して、少なくとも治験薬が1回投与され、安全性及び有効性の評価が可能であった。安全性及び有効性の解析から除外された被験者はいなかった。

##### 2) 治験2年目

治験を継続した15例全例で、安全性及び有効性の評価が可能であった。安全性及び有効性の解析から除外された被験者はいなかった。

### 2.7.6.7.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

#### (1) 治験1年目

51例（白人50例、東洋人1例）の性別は、男性が18例（35.3%）及び女性が33例（64.7%）であった。年齢は30～49歳が約60%を占め、平均年齢は48.6歳（範囲：28～75歳）であった。

ベースライン時及び治験中に少なくとも1回併用薬を使用した被験者は43例（84.3%）であった。最もよく使用された併用薬は、鎮痛薬が37例（72.5%）、次いで、抗ヒスタミン薬／充血除去薬が20例（39.2%）、非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs : NSAIDs）及びペニシリン製剤が各13例（各25.5%）であった。

#### (2) 治験2年目

15例（すべて白人）の性別は、男性が3例（20.0%）及び女性が12例（80.0%）であった。年齢は30～49歳が約67%を占め、平均年齢は47.3歳（範囲：31～68歳）であった。

ベースライン時及び治験中に少なくとも1回併用薬を使用した被験者は13例（86.7%）であった。最もよく使用された併用薬は、鎮痛薬が11例（73.3%）、次いで、ペニシリン製剤が8例（53.3%）、抗ヒスタミン薬／充血除去薬が7例（46.7%）、NSAIDsが4例（26.7%）、胃腸薬

及び点眼薬が各3例（各20.0%）であった。

### 2.7.6.7.2.3 有効性

#### (1) 炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数

炎症性皮疹数はその分布に歪みがあることから、有効性の代表値には中央値を用いた。

##### 1) 治験1年目

ベースライン時の炎症性皮疹数（中央値）は16.0（範囲：6～66）であり、投与3週以降投与12カ月後まで経時的に減少した（3週後：8.0、6週後：4.0、9週後及び12週後：各3.0、6カ月後及び9カ月後：各2.0、12カ月後：1.0、最終評価時：2.0）（表 2.7.6.7-1）。なお、投与12カ月後までに有効性の欠如で治験を中止した被験者は6例であり（2.7.6.7.2.1 (1) 1）、各評価時の結果に偏りが生じる可能性があったため、炎症性皮疹数の評価には、最終評価時の中央値を用いた。炎症性皮疹数が11以上の被験者の割合は、ベースライン時が62.7%（32/51例）から最終評価時が20.0%（10/50例）に減少した（表 2.7.6.7-2）。

炎症性皮疹数のベースラインからの平均変化率は、投与3週後（-34.1%）以降投与9カ月後（-77.3%）まで経時的に増大し、最終評価時（-64.0%）を含めたすべての評価時点で、統計学的に有意に改善した（ $P<0.01$ ）（表 2.7.6.7-3）。

炎症性皮疹数が50%超改善した被験者の割合は、投与12カ月後が78.9%（30/38例）、最終評価時が74.0%（37/50例）であった（表 2.7.6.7-4）。

表 2.7.6.7-1 炎症性皮疹数の要約統計量（治験1年目）（登録された被験者）

Visit	N	Minimum	Maximum	Median	Mean	Standard Deviation	Skewness
Baseline	51	6	66	16.0	19.3	13.91	1.42
Week 3	50	1	43	8.0	11.4	10.07	1.69
Week 6	50	0	55	4.0	9.3	12.13	2.41
Week 9	49	0	61	3.0	8.2	12.90	2.77
Week 12	47	0	56	3.0	5.2	8.47	4.97
Month 6	44	0	38	2.0	4.4	6.71	3.44
Month 9	39	0	58	2.0	4.2	9.38	5.23
Month 12	38	0	18	1.0	4.1	5.00	1.39
Endpoint 1st Yr	50	0	58	2.0	7.9	14.21	2.72

5.3.5.2-1 Table 8.1から引用

表 2.7.6.7-2 炎症性皮疹数の要約統計量（カテゴリ別）（治験1年目）（登録された被験者）

	0-5		6-10		11-15		16-20		21-25		>25		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Baseline			19	37.3	6	11.8	9	17.6	5	9.8	12	23.5	51
Week 3	16	32.0	14	28.0	9	18.0	6	12.0			5	10.0	50
Week 6	27	54.0	10	20.0	4	8.0	3	6.0	2	4.0	4	8.0	50
Week 9	30	61.2	9	18.4	4	8.2	2	4.1			4	8.2	49
Week 12	31	66.0	13	27.7	1	2.1	1	2.1			1	2.1	47
Month 6	34	77.3	5	11.4	2	4.5	2	4.5			1	2.3	44
Month 9	31	79.5	6	15.4	1	2.6					1	2.6	39
Month 12	25	65.8	8	21.1	3	7.9	2	5.3					38
Endpoint 1st Yr	31	62.0	9	18.0	4	8.0	2	4.0			4	8.0	50

5.3.5.2-1 Table 8.2から引用

表 2.7.6.7-3 炎症性皮疹数のベースラインからの平均変化率（治験1年目）（登録された被験者）

	N	MEAN	STD	p-value
Week 3	50	-34.1	69.8	0.00
Week 6	50	-48.0	62.0	0.00
Week 9	49	-60.7	46.7	0.00
Week 12	47	-70.9	28.8	0.00
Month 6	44	-77.0	22.4	0.00
Month 9	39	-77.3	31.1	0.00
Month 12	38	-73.4	33.8	0.00
Endpoint 1st Yr	50	-64.0	45.3	0.00

5.3.5.2-1 Table 8.3から引用

表 2.7.6.7-4 炎症性皮疹数のベースラインからの改善割合（カテゴリ別）（治験1年目）（登録された被験者）

	Excellent Improvement 100-75%		Good Improvement 75-50%		Fair Improvement 50-25%		Poor Improvement 25-0%		Worse		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Week 3	7	14.0	15	30.0	13	26.0	10	20.0	5	10.0	50
Week 6	20	40.0	12	24.0	10	20.0	1	2.0	7	14.0	50
Week 9	28	57.1	8	16.3	4	8.2	3	6.1	6	12.2	49
Week 12	26	55.3	13	27.7	4	8.5	2	4.3	2	4.3	47
Month 6	30	68.2	7	15.9	5	11.4	2	4.5			44
Month 9	28	71.8	5	12.8	2	5.1	2	5.1	2	5.1	39
Month 12	23	60.5	7	18.4	4	10.5	2	5.3	2	5.3	38
Endpoint 1st Yr	29	58.0	8	16.0	4	8.0	2	4.0	7	14.0	50

5.3.5.2-1 Table 8.4から引用

## 2) 治験2年目

ベースライン時の炎症性皮疹数（中央値）は22.0（範囲：6～51）であり、投与3週後以降投与9カ月後まで経時的に減少した後、投与12カ月後に増加し、投与18カ月後から24カ月後まで1.5～2.5の間を推移した（3週後：10.0、6週後：7.0、9週：5.0、12週後：4.0、6カ月後：3.0、9カ月後：2.0、12カ月後：4.0、15カ月後：3.0、18カ月後及び24カ月後：各1.5、21カ月後：2.5、最終評価時：2.0）（表 2.7.6.7-5）。炎症性皮疹数が11以上の被験者の割合は、ベースライン時が73.3%（11/15例）から最終評価時が13.4%（2/15例）に減少した（表 2.7.6.7-6）。

炎症性皮疹数のベースラインからの平均変化率は、投与3週後（-51.2%）以降投与21カ月後（-82.2%）までほぼ経時的に増大し、最終評価時（-75.6%）も含めたすべての評価時点で、統計学的に有意に改善した（ $P<0.01$ ）（表 2.7.6.7-7）。

炎症性皮疹数が50%超改善した被験者の割合は、投与12カ月後〔80.0%（12/15例）〕と比較し、投与24カ月後が90.0%（9/10例）及び最終評価時が86.6%（13/15例）といずれも高かった（表 2.7.6.7-8）。

表 2.7.6.7-5 炎症性皮疹数の要約統計量（治験2年目）（治験を継続した被験者）

Visit	N	Minimum	Maximum	Median	Mean	Standard Deviation	Skewness
Baseline	15	6	51	22.0	23.2	14.12	0.53
Week 3	15	1	31	10.0	11.1	8.05	1.01
Week 6	15	0	23	7.0	7.3	6.75	1.00
Week 9	15	0	31	5.0	7.4	8.20	1.90
Week 12	15	1	18	4.0	5.5	4.56	1.48
Month 6	15	0	19	3.0	5.3	6.06	1.35
Month 9	15	0	13	2.0	3.5	4.05	1.10
Month 12	15	0	18	4.0	4.9	5.51	1.09
Month 15	15	0	16	3.0	4.6	4.63	1.07
Month 18	14	0	14	1.5	3.9	4.95	1.39
Month 21	10	1	9	2.5	3.4	2.63	1.42
Month 24	10	0	20	1.5	4.0	6.07	2.46
Endpoint 2nd Yr	15	0	20	2.0	5.1	5.66	1.65

5.3.5.2-1 Table 8.5から引用

表 2.7.6.7-6 炎症性皮疹数の要約統計量（カテゴリ別）（治験2年目）（治験を継続した被験者）

	0-5		6-10		11-15		16-20		21-25		>25		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Baseline			4	26.7			2	13.3	3	20.0	6	40.0	15
Week 3	4	26.7	4	26.7	3	20.0	3	20.0			1	6.7	15
Week 6	7	46.7	4	26.7	2	13.3	1	6.7	1	6.7			15
Week 9	8	53.3	3	20.0	3	20.0					1	6.7	15
Week 12	8	53.3	6	40.0			1	6.7					15
Month 6	9	60.0	3	20.0	1	6.7	2	13.3					15
Month 9	11	73.3	3	20.0	1	6.7							15
Month 12	9	60.0	3	20.0	2	13.3	1	6.7					15
Month 15	8	53.3	6	40.0			1	6.7					15
Month 18	11	78.6	1	7.1	2	14.3							14
Month 21	8	80.0	2	20.0									10
Month 24	8	80.0	1	10.0			1	10.0					10
Endpoint 2nd Yr	10	66.7	3	20.0	1	6.7	1	6.7					15

5.3.5.2-1 Table 8.6から引用

表 2.7.6.7-7 炎症性皮疹数のベースラインからの平均変化率（治験2年目）  
（治験を継続した被験者）

	N	MEAN	STD	p-value
Week 3	15	-51.2	23.2	0.00
Week 6	15	-59.5	61.2	0.00
Week 9	15	-65.7	30.9	0.00
Week 12	15	-72.1	21.6	0.00
Month 6	15	-76.4	24.2	0.00
Month 9	15	-83.7	21.4	0.00
Month 12	15	-76.2	27.5	0.00
Month 15	15	-73.9	32.7	0.00
Month 18	14	-78.8	25.8	0.00
Month 21	10	-82.2	11.7	0.00
Month 24	10	-81.1	27.2	0.00
Endpoint 2nd Yr	15	-75.6	28.1	0.00

5.3.5.2-1 Table 8.7から引用

表 2.7.6.7-8 炎症性皮疹数のベースラインからの改善割合（カテゴリ別）（治験2年目）  
（治験を継続した被験者）

	Excellent Improvement 100-75%		Good Improvement 75-50%		Fair Improvement 50-25%		Poor Improvement 25-0%		Worse		TOTAL N
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Week 3	3	20.0	5	33.3	4	26.7	3	20.0			15
Week 6	9	60.0	2	13.3	3	20.0			1	6.7	15
Week 9	8	53.3	4	26.7	1	6.7	1	6.7	1	6.7	15
Week 12	8	53.3	5	33.3	1	6.7	1	6.7			15
Month 6	9	60.0	4	26.7	1	6.7	1	6.7			15
Month 9	11	73.3	3	20.0			1	6.7			15
Month 12	9	60.0	3	20.0	2	13.3	1	6.7			15
Month 15	11	73.3	2	13.3					2	13.3	15
Month 18	11	78.6	1	7.1	1	7.1	1	7.1			14
Month 21	7	70.0	3	30.0							10
Month 24	8	80.0	1	10.0			1	10.0			10
Endpoint 2nd Yr	11	73.3	2	13.3			2	13.3			15

5.3.5.2-1 Table8.8から引用

## (2) 紅斑

### 1) 治験1年目

中等度又は重度の紅斑がみられた被験者の割合は、ベースライン時98.0% (50/51例) から投与12カ月後は7.9% (3/38例) に減少した。最終評価時に、中等度及び重度の紅斑がみられた被験者の割合は、それぞれ14.0% (7/50例) 及び2.0% (1/50例) であった（表 2.7.6.7-

9)。

紅斑のベースラインからの平均変化率は、投与3週後（-18.4%）以降12カ月後（-60.5%）まで経時的に増大し、最終評価時（-53.4%）を含めたすべての評価時点で、統計学的に有意に改善した（ $P<0.01$ ）（表 2.7.6.7-10）。

最終評価時に、紅斑が50%超改善した被験者の割合は46.0%（23/50例）であり、その他の被験者は、かなり改善が32.0%（16/50例）、わずかに改善が16.0%（8/50例）、悪化が6.0%（3/50例）であった（表 2.7.6.7-11）。

表 2.7.6.7-9 紅斑重症度スコア（カテゴリ別）（治験1年目）（登録された被験者）

	Absent		Mild -		Mild		Mild +		Moderate		Moderate +		Severe		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Baseline					1	2.0			35	68.6	6	11.8	9	17.6	51
Week 3					11	22.0	9	18.0	23	46.0	4	8.0	3	6.0	50
Week 6			5	10.0	19	38.0	9	18.0	13	26.0	4	8.0			50
Week 9	2	4.1	9	18.4	16	32.7	12	24.5	10	20.4					49
Week 12	2	4.3	8	17.0	19	40.4	12	25.5	6	12.8					47
Month 6	1	2.3	16	36.4	15	34.1	10	22.7	1	2.3	1	2.3			44
Month 9	4	10.3	10	25.6	19	48.7	4	10.3	1	2.6			1	2.6	39
Month 12	2	5.3	17	44.7	14	36.8	2	5.3	2	5.3	1	2.6			38
Endpoint 1st Yr	2	4.0	18	36.0	17	34.0	5	10.0	4	8.0	3	6.0	1	2.0	50

5.3.5.2-1 Table 9.2から引用

表 2.7.6.7-10 紅斑のベースラインからの平均変化率（治験1年目）（登録された被験者）

	N	MEAN	STD	p-value
Week 3	50	-18.4	22.7	0.00
Week 6	50	-35.5	24.5	0.00
Week 9	49	-46.6	25.2	0.00
Week 12	47	-49.3	22.0	0.00
Month 6	44	-56.0	21.3	0.00
Month 9	39	-59.6	22.2	0.00
Month 12	38	-60.5	22.1	0.00
Endpoint 1st Yr	50	-53.4	26.4	0.00

5.3.5.2-1 Table 9.3から引用

表 2.7.6.7-11 紅斑の改善割合（カテゴリ別）（治験1年目）（登録された被験者）

	Excellent Improvement 100-75%		Good Improvement 75-50%		Fair Improvement 50-25%		Poor Improvement 25-0%		Worse		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Week 3			1	2.0	14	28.0	14	28.0	21	42.0	50
Week 6			8	16.0	21	42.0	12	24.0	9	18.0	50
Week 9	2	4.1	14	28.6	19	38.8	9	18.4	5	10.2	49
Week 12	2	4.3	12	25.5	22	46.8	9	19.1	2	4.3	47
Month 6	4	9.1	16	36.4	16	36.4	7	15.9	1	2.3	44
Month 9	5	12.8	14	35.9	16	41.0	3	7.7	1	2.6	39
Month 12	4	10.5	18	47.4	11	28.9	4	10.5	1	2.6	38
Endpoint 1st Yr	4	8.0	19	38.0	16	32.0	8	16.0	3	6.0	50

5.3.5.2-1 Table 9.4から引用

## 2) 治験2年目

ベースライン時の紅斑の重症度は、15例すべての被験者が中等度（14例）又は重度（1例）であったが、投与12カ月後には中等度の被験者は1例になり、投与24カ月後には10例全例が軽度であった（表 2.7.6.7-12）。

紅斑のベースラインからの平均変化率は、投与3週後（-18.9%）以降12カ月後（-58.2%）までほぼ経時的に増大し、最終評価時（-42.0%）を含めたすべての評価時点で、統計学的に有意に改善した（ $P \leq 0.02$ ）（表 2.7.6.7-13）。

最終評価時に、紅斑が50%超改善した被験者の割合は33.3%（5/15例）であり、その他の被験者は、かなり改善が33.3%（5/15例）、わずかに改善が26.7%（4/15例）、悪化が6.7%（1/15例）であった（表 2.7.6.7-14）。

表 2.7.6.7-12 紅斑重症度スコア（カテゴリ別）（治験2年目）（治験を継続した被験者）

	Absent		Mild -		Mild		Mild +		Moderate		Moderate +		Severe		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Baseline									11	73.3	3	20.0	1	6.7	15
Week 3					3	20.0	4	26.7	7	46.7			1	6.7	15
Week 6			2	13.3	6	40.0	3	20.0	4	26.7					15
Week 9	1	6.7	3	20.0	6	40.0	3	20.0	2	13.3					15
Week 12			3	20.0	7	46.7	4	26.7	1	6.7					15
Month 6			6	40.0	5	33.3	4	26.7							15
Month 9			5	33.3	8	53.3	2	13.3							15
Month 12			6	40.0	7	46.7	1	6.7	1	6.7					15
Month 15			6	40.0	3	20.0	2	13.3	3	20.0	1	6.7			15
Month 18			4	28.6	3	21.4	4	28.6	1	7.1	1	7.1	1	7.1	14
Month 21			3	30.0	5	50.0	2	20.0							10
Month 24			1	10.0	6	60.0	3	30.0							10
Endpoint 2nd Yr			2	13.3	7	46.7	5	33.3					1	6.7	15

5.3.5.2-1 Table 9.6から引用

表 2.7.6.7-13 紅斑のベースラインからの平均変化率（治験2年目）（治験を継続した被験者）

	N	MEAN	STD	p-value
Week 3	15	-18.9	26.9	0.02
Week 6	15	-39.7	25.2	0.00
Week 9	15	-50.7	27.1	0.00
Week 12	15	-49.3	18.6	0.00
Month 6	15	-56.3	20.1	0.00
Month 9	15	-58.1	15.8	0.00
Month 12	15	-58.2	18.8	0.00
Month 15	15	-43.9	36.4	0.00
Month 18	14	-36.3	40.6	0.01
Month 21	10	-58.0	15.5	0.00
Month 24	10	-50.5	15.5	0.00
Endpoint 2nd Yr	15	-42.0	30.6	0.00

5.3.5.2-1 Table 9.7から引用

表 2.7.6.7-14 紅斑の改善割合（カテゴリ別）（治験2年目）（治験を継続した被験者）

	Excellent Improvement 100-75%		Good Improvement 75-50%		Fair Improvement 50-25%		Poor Improvement 25-0%		Worse		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Week 3			1	6.7	3	20.0	6	40.0	5	33.3	15
Week 6			3	20.0	7	46.7	2	13.3	3	20.0	15
Week 9	1	6.7	5	33.3	6	40.0	1	6.7	2	13.3	15
Week 12			5	33.3	6	40.0	4	26.7			15
Month 6	2	13.3	5	33.3	5	33.3	3	20.0			15
Month 9	1	6.7	6	40.0	7	46.7	1	6.7			15
Month 12	1	6.7	7	46.7	5	33.3	2	13.3			15
Month 15	2	13.3	6	40.0	1	6.7	2	13.3	4	26.7	15
Month 18	2	14.3	4	28.6	1	7.1	4	28.6	3	21.4	14
Month 21			6	60.0	3	30.0	1	10.0			10
Month 24			4	40.0	4	40.0	2	20.0			10
Endpoint 2nd Yr			5	33.3	5	33.3	4	26.7	1	6.7	15

5.3.5.2-1 Table 9.8から引用

## (3) 毛細血管拡張

## 1) 治験1年目

毛細血管拡張の中央値は、ベースライン時が2.0から最終評価時が1.0に減少した（表 2.7.6.7-15）。

中等度又は重度の毛細血管拡張がみられた被験者の割合は、ベースライン時94.1%（48/51例）から投与12カ月後は18.4%（7/38例）に減少した。最終評価時に、中等度及び

重度の毛細血管拡張がみられた被験者の割合は、それぞれ26.0% (13/50例) 及び4.0% (2/50例) であった (表 2.7.6.7-16)。

毛細血管拡張のベースラインからの平均変化率は、投与3週後 (-10.3%) 以降12カ月後 (-49.8%) までほぼ経時的に増大し、最終評価時 (-42.3%) を含めたすべての評価時点で、統計学的に有意に改善した ( $P<0.01$ ) (表 2.7.6.7-17)。

最終評価時に、毛細血管拡張が50%超改善した被験者の割合は30.0% (15/50例) であり、その他の被験者は、かなり改善が36.0% (18/50例)、わずかに改善が18.0% (9/50例)、悪化が16.0% (8/50例) であった (表 2.7.6.7-18)。

表 2.7.6.7-15 毛細血管拡張の要約統計量 (治験1年目) (登録された被験者)

Visit	N	Minimum	Maximum	Median	Mean	Standard Deviation	Skewness
Baseline	51	1.0	3.0	2.0	2.2	0.47	0.50
Week 3	50	1.0	3.0	2.0	2.0	0.63	0.01
Week 6	50	0.0	3.0	2.0	1.7	0.72	-0.07
Week 9	49	0.0	3.0	1.5	1.5	0.68	-0.14
Week 12	47	0.0	2.5	1.5	1.4	0.64	-0.25
Month 6	44	0.5	2.5	1.0	1.2	0.61	0.22
Month 9	39	0.0	3.0	1.0	1.1	0.66	0.69
Month 12	38	0.0	2.0	1.0	1.1	0.58	0.35
Endpoint 1st Yr	50	0.0	3.0	1.0	1.3	0.69	0.46

5.3.5.2-1 Table 10.1から引用

表 2.7.6.7-16 毛細血管拡張スコア (カテゴリ別) (治験1年目) (登録された被験者)

	Absent		Mild -		Mild		Mild +		Moderate		Moderate +		Severe		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	
Baseline					1	2.0	2	3.9	33	64.7	4	7.8	11	21.6	51	
Week 3					9	18.0	5	10.0	23	46.0	5	10.0	8	16.0	50	
Week 6	1	2.0	3	6.0	11	22.0	8	16.0	18	36.0	4	8.0	5	10.0	50	
Week 9	1	2.0	8	16.3	10	20.4	9	18.4	17	34.7	3	6.1	1	2.0	49	
Week 12	2	4.3	7	14.9	12	25.5	10	21.3	14	29.8	2	4.3			47	
Month 6			12	27.3	12	27.3	8	18.2	11	25.0	1	2.3			44	
Month 9	3	7.7	10	25.6	14	35.9	5	12.8	6	15.4			1	2.6	39	
Month 12	1	2.6	12	31.6	12	31.6	6	15.8	7	18.4					38	
Endpoint 1st Yr	1	2.0	12	24.0	14	28.0	8	16.0	13	26.0			2	4.0	50	

5.3.5.2-1 Table 10.2から引用

表 2.7.6.7-17 毛細血管拡張のベースラインからの平均変化率（治験1年目）  
（登録された被験者）

	N	MEAN	STD	p-value
Week 3	50	-10.3	20.6	0.00
Week 6	50	-23.6	25.3	0.00
Week 9	49	-32.8	28.7	0.00
Week 12	47	-39.3	25.6	0.00
Month 6	44	-43.3	25.9	0.00
Month 9	39	-51.7	26.4	0.00
Month 12	38	-49.8	24.3	0.00
Endpoint 1st Yr	50	-42.3	27.6	0.00

5.3.5.2-1 Table 10.3から引用

表 2.7.6.7-18 毛細血管拡張の改善割合（カテゴリ別）（治験1年目）（登録された被験者）

	Excellent Improvement 100-75%		Good Improvement 75-50%		Fair Improvement 50-25%		Poor Improvement 25-0%		Worse		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Week 3					10	20.0	5	10.0	35	70.0	50
Week 6	1	2.0	3	6.0	13	26.0	12	24.0	21	42.0	50
Week 9	1	2.0	10	20.4	12	24.5	11	22.4	15	30.6	49
Week 12	2	4.3	7	14.9	20	42.6	11	23.4	7	14.9	47
Month 6			15	34.1	15	34.1	7	15.9	7	15.9	44
Month 9	3	7.7	12	30.8	17	43.6	4	10.3	3	7.7	39
Month 12	2	5.3	13	34.2	13	34.2	8	21.1	2	5.3	38
Endpoint 1st Yr	2	4.0	13	26.0	18	36.0	9	18.0	8	16.0	50

5.3.5.2-1 Table 10.4から引用

## 2) 治験2年目

毛細血管拡張の中央値は、ベースライン時が2.0から投与12カ月後が1.0に減少後、最終評価時まで維持した（表 2.7.6.7-19）。

中等度又は重度の毛細血管拡張がみられた被験者の割合は、ベースライン時が93.3%（14/15例）から投与12カ月後は26.7%（4/15例）に減少した後、投与24カ月後は30%（3/10例）とわずかに増加した。最終評価時に、中等度の毛細血管拡張がみられた被験者の割合は33.3%（5/15例）であり、重度の毛細血管拡張がみられた被験者はいなかった（表 2.7.6.7-20）。

毛細血管拡張のベースラインからの平均変化率は、投与3週後（-7.2%）以降12カ月後（-47.8%）までほぼ経時的に増大し、最終評価時（-42.2%）を含めたすべての評価時点（投与3週時を除く）で統計学的に有意に改善した（ $P \leq 0.01$ ）（表 2.7.6.7-21）。

最終評価時に、毛細血管拡張が50%超改善した被験者の割合は26.7%（4/15例）であり、その他の被験者は、かなり改善が46.7%（7/15例）、わずかに改善及び悪化が各13.3%（各

2/15例) であった (表 2.7.6.7-22)。

表 2.7.6.7-19 毛細血管拡張の要約統計量 (治験2年目) (治験を継続した被験者)

Visit	N	Minimum	Maximum	Median	Mean	Standard Deviation	Skewness
Baseline	15	1.5	3.0	2.0	2.3	0.46	0.53
Week 3	15	1.0	3.0	2.0	2.1	0.66	-0.21
Week 6	15	0.0	3.0	2.0	1.7	0.78	-0.92
Week 9	15	0.5	2.5	2.0	1.5	0.74	-0.43
Week 12	15	0.0	2.5	1.5	1.4	0.76	-0.46
Month 6	15	0.5	2.5	1.0	1.2	0.68	0.54
Month 9	15	0.0	2.0	1.0	1.2	0.62	-0.30
Month 12	15	0.5	2.0	1.0	1.2	0.62	0.13
Month 15	15	0.5	2.5	1.0	1.4	0.71	0.23
Month 18	14	0.5	2.5	1.0	1.3	0.67	0.49
Month 21	10	0.5	2.0	1.0	1.2	0.53	0.66
Month 24	10	0.5	2.0	1.0	1.3	0.54	0.35
Endpoint 2nd Yr	15	0.5	2.0	1.0	1.3	0.56	0.24

5.3.5.2-1 Table 10.5から引用

表 2.7.6.7-20 毛細血管拡張スコア (カテゴリ別) (治験2年目) (治験を継続した被験者)

	Absent		Mild -		Mild		Mild +		Moderate		Moderate +		Severe		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Baseline							1	6.7	8	53.3	3	20.0	3	20.0	15
Week 3					2	13.3	2	13.3	5	33.3	3	20.0	3	20.0	15
Week 6	1	6.7	1	6.7	2	13.3			9	60.0	1	6.7	1	6.7	15
Week 9			4	26.7	1	6.7	2	13.3	6	40.0	2	13.3			15
Week 12	1	6.7	3	20.0	2	13.3	2	13.3	6	40.0	1	6.7			15
Month 6			5	33.3	4	26.7	2	13.3	3	20.0	1	6.7			15
Month 9	1	6.7	2	13.3	5	33.3	3	20.0	4	26.7					15
Month 12			5	33.3	3	20.0	3	20.0	4	26.7					15
Month 15			3	20.0	5	33.3	1	6.7	4	26.7	2	13.3			15
Month 18			3	21.4	6	42.9			4	28.6	1	7.1			14
Month 21			2	20.0	5	50.0	1	10.0	2	20.0					10
Month 24			1	10.0	5	50.0	1	10.0	3	30.0					10
Endpoint 2nd Yr			2	13.3	7	46.7	1	6.7	5	33.3					15

5.3.5.2-1 Table 10.6から引用

表 2.7.6.7-21 毛細血管拡張のベースラインからの平均変化率（治験2年目）  
（治験を継続した被験者）

	N	MEAN	STD	p-value
Week 3	15	-7.2	24.6	0.27
Week 6	15	-24.9	30.7	0.01
Week 9	15	-32.6	32.4	0.00
Week 12	15	-40.0	29.7	0.00
Month 6	15	-48.6	25.5	0.00
Month 9	15	-46.3	25.2	0.00
Month 12	15	-47.8	23.2	0.00
Month 15	15	-38.7	28.1	0.00
Month 18	14	-42.9	29.0	0.00
Month 21	10	-51.5	15.8	0.00
Month 24	10	-44.2	17.4	0.00
Endpoint 2nd Yr	15	-42.2	24.0	0.00

5.3.5.2-1 Table 10.7から引用

表 2.7.6.7-22 毛細血管拡張の改善割合（カテゴリ別）（治験2年目）（治験を継続した被験者）

	Excellent Improvement 100-75%		Good Improvement 75-50%		Fair Improvement 50-25%		Poor Improvement 25-0%		Worse		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Week 3					3	20.0	1	6.7	11	73.3	15
Week 6	1	6.7	1	6.7	4	26.7	2	13.3	7	46.7	15
Week 9			5	33.3	2	13.3	2	13.3	6	40.0	15
Week 12	1	6.7	4	26.7	3	20.0	5	33.3	2	13.3	15
Month 6			7	46.7	5	33.3	1	6.7	2	13.3	15
Month 9	1	6.7	4	26.7	6	40.0	3	20.0	1	6.7	15
Month 12	1	6.7	5	33.3	4	26.7	5	33.3			15
Month 15			5	33.3	4	26.7	3	20.0	3	20.0	15
Month 18	1	7.1	4	28.6	5	35.7	1	7.1	3	21.4	14
Month 21			4	40.0	5	50.0	1	10.0			10
Month 24			2	20.0	6	60.0	2	20.0			10
Endpoint 2nd Yr			4	26.7	7	46.7	2	13.3	2	13.3	15

5.3.5.2-1 Table 10.8から引用

#### (4) Global Assessment

##### 1) 治験責任医師及び被験者による酒さの全般的評価

##### a) 治験1年目

治験責任医師による酒さの全般的評価が中等度又は重度の割合は、ベースライン時が98.1%（50/51例）[中等度：88.3%（45/51例）、重度：9.8%（5/51例）]、投与12カ月後は中等度が7.9%（3/38例）で、重度の被験者はいなかった。最終評価時は、軽度が82.0%

(41/50例)、中等度が16.0% (8/50例)、重度が2.0% (1/50例) であった (表 2.7.6.7-23)。

被験者による酒さの全般的評価が中等度又は重度の割合は、ベースライン時が82.4% (42/51例) [中等度: 70.6% (36/51例)、重度: 11.8% (6/51例)]、投与12カ月後は中等度が18.5% (7/38例) で、重度の被験者はいなかった。最終評価時は、軽度72.0% (36/50例)、中等度26.0% (13/50例)、重度2.0% (1/50例) であった (表 2.7.6.7-24)。

表 2.7.6.7-23 治験責任医師による酒さの全般的評価 (カテゴリ別) (治験1年目)  
(登録された被験者)

	Mild -		Mild		Mild +		Moderate		Moderate +		Severe		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Baseline					1	2.0	39	76.5	6	11.8	5	9.8	51
Week 3			9	18.0	6	12.0	29	58.0	4	8.0	2	4.0	50
Week 6	3	6.0	12	24.0	13	26.0	17	34.0	5	10.0			50
Week 9	7	14.3	11	22.4	16	32.7	14	28.6	1	2.0			49
Week 12	6	12.8	18	38.3	12	25.5	11	23.4					47
Month 6	10	22.7	21	47.7	7	15.9	5	11.4	1	2.3			44
Month 9	7	17.9	25	64.1	5	12.8	1	2.6			1	2.6	39
Month 12	14	36.8	15	39.5	6	15.8	2	5.3	1	2.6			38
Endpoint 1st Yr	14	28.0	18	36.0	9	18.0	5	10.0	3	6.0	1	2.0	50

5.3.5.2-1 Table 11.1から引用

表 2.7.6.7-24 被験者による酒さの全般的評価 (カテゴリ別) (治験1年目)  
(登録された被験者)

	Absent		Mild -		Mild		Mild +		Moderate		Moderate +		Severe		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Baseline					6	11.8	3	5.9	35	68.6	1	2.0	6	11.8	51
Week 3					12	24.0	6	12.0	27	54.0	2	4.0	3	6.0	50
Week 6	1	2.0	2	4.0	18	36.0	4	8.0	22	44.0	2	4.0	1	2.0	50
Week 9	1	2.0	4	8.2	20	40.8	9	18.4	14	28.6	1	2.0			49
Week 12	1	2.1	3	6.4	20	42.6	14	29.8	9	19.1					47
Month 6	1	2.3	6	13.6	25	56.8	7	15.9	5	11.4					44
Month 9			4	10.3	28	71.8	3	7.7	3	7.7			1	2.6	39
Month 12			11	28.9	16	42.1	4	10.5	5	13.2	2	5.3			38
Endpoint 1st Yr			11	22.0	20	40.0	5	10.0	10	20.0	3	6.0	1	2.0	50

5.3.5.2-1 Table 12.1から引用

## b) 治験2年目

治験責任医師による酒さの全般的評価が中等度又は重度の割合は、ベースライン時が93.4% (14/15例) [中等度：86.7% (13/15例)、重度：6.7% (1/15例)]、投与12カ月後及び24カ月後は、中等度がそれぞれ6.7% (1/15例) 及び10.0% (1/10例) で、重度の被験者はいなかった。最終評価時は、軽度が80.1% (12/15例)、中等度が20.0% (3/15例) であり、重度の被験者はいなかった (表 2.7.6.7-25)。

被験者による酒さの全般的評価が中等度又は重度の割合は、ベースライン時が73.3% (11/15例) [中等度：53.3% (8/15例)、重度：20.0% (3/15例)]、投与12カ月後及び24カ月後は、中等度がそれぞれ26.7% (4/15例) 及び10.0% (1/10例) で、重度の被験者はいなかった。最終評価時は、軽度が80.1% (12/15例)、中等度が20.0% (3/15例) であり、重度の被験者はいなかった (表 2.7.6.7-26)。

表 2.7.6.7-25 治験責任医師による酒さの全般的評価 (カテゴリ別) (治験2年目)  
(治験を継続した被験者)

	Mild -		Mild		Mild +		Moderate		Moderate +		Severe		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Baseline					1	6.7	10	66.7	3	20.0	1	6.7	15
Week 3			3	20.0	2	13.3	9	60.0			1	6.7	15
Week 6	2	13.3	2	13.3	4	26.7	7	46.7					15
Week 9	3	20.0	2	13.3	4	26.7	6	40.0					15
Week 12	2	13.3	4	26.7	5	33.3	4	26.7					15
Month 6	5	33.3	6	40.0	1	6.7	3	20.0					15
Month 9	1	6.7	11	73.3	3	20.0							15
Month 12	5	33.3	5	33.3	4	26.7	1	6.7					15
Month 15			8	53.3	2	13.3	5	33.3					15
Month 18	1	7.1	8	57.1	1	7.1	4	28.6					14
Month 21	1	10.0	8	80.0			1	10.0					10
Month 24	1	10.0	7	70.0	1	10.0	1	10.0					10
Endpoint 2nd Yr	1	6.7	10	66.7	1	6.7	3	20.0					15

5.3.5.2-1 Table 11.2から引用

表 2.7.6.7-26 被験者による酒さの全般的評価（カテゴリ別）（治験2年目）  
（治験を継続した被験者）

	Mild -		Mild		Mild +		Moderate		Moderate +		Severe		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Baseline			2	13.3	2	13.3	8	53.3			3	20.0	15
Week 3			4	26.7	1	6.7	8	53.3	1	6.7	1	6.7	15
Week 6	2	13.3	5	33.3			8	53.3					15
Week 9	3	20.0	4	26.7	2	13.3	6	40.0					15
Week 12	2	13.3	5	33.3	5	33.3	3	20.0					15
Month 6	4	26.7	7	46.7	2	13.3	2	13.3					15
Month 9	1	6.7	11	73.3	1	6.7	2	13.3					15
Month 12	5	33.3	4	26.7	2	13.3	4	26.7					15
Month 15			8	53.3	1	6.7	6	40.0					15
Month 18	1	7.1	8	57.1	1	7.1	4	28.6					14
Month 21	1	10.0	8	80.0			1	10.0					10
Month 24	1	10.0	7	70.0	1	10.0	1	10.0					10
Endpoint 2nd Yr	1	6.7	10	66.7	1	6.7	3	20.0					15

5.3.5.2-1 Table 12.2から引用

## 2) 治験責任医師による全般改善度評価

### a) 治験1年目

治験責任医師による全般改善度評価がほぼ完治、著明改善及び中等度改善の割合は、投与3週後が30.0%（15/50例）から投与12カ月後が92.1%（35/38例）と増加した。最終評価時は、ほぼ完治が24.0%（12/50例）、著明改善又は中等度改善が56.0%（28/50例）、軽度改善又は不変が16.0%（8/50例）、明らかな悪化が4.0%（2/50例）であった（表 2.7.6.7-27）。

以上より、GK567を長期投与した被験者の90%以上で酒さが改善したことが確認された。

表 2.7.6.7-27 治験責任医師による全般改善度評価（治験1年目）（登録された被験者）

	Almost Clear		Marked Improvement		Definite Improvement		Minimal Improvement		No Change		Possibly Worse		Definitely Worse		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Week 3			1	2.0	14	28.0	28	56.0	4	8.0	3	6.0			50
Week 6	2	4.0	6	12.0	20	40.0	19	38.0	2	4.0			1	2.0	50
Week 9	3	6.1	10	20.4	19	38.8	16	32.7	1	2.0					49
Week 12	5	10.6	9	19.1	25	53.2	7	14.9	1	2.1					47
Month 6	9	20.5	14	31.8	15	34.1	5	11.4	1	2.3					44
Month 9	11	28.2	15	38.5	9	23.1	3	7.7					1	2.6	39
Month 12	12	31.6	14	36.8	9	23.7	3	7.9							38
Endpoint 1st Yr	12	24.0	16	32.0	12	24.0	6	12.0	2	4.0			2	4.0	50

5.3.5.2-1 Table 13.1から引用

## b) 治験2年目

治験責任医師による全般改善度評価がほぼ完治、著明改善及び中等度改善の割合は、投与3週後が33.4% (5/15例) から投与24カ月後は100.0% (10/10例) となった。最終評価時は、ほぼ完治が20.0% (3/15例)、著明改善又は中等度改善が66.6% (10/15例)、軽度改善又は不変が13.4% (2/15例) であり、GK567継続投与による明らかな悪化はみられなかった (表 2.7.6.7-28)。

表 2.7.6.7-28 治験責任医師による全般改善度評価 (治験2年目) (治験を継続した被験者)

	Almost Clear		Marked Improvement		Definite Improvement		Minimal Improvement		No Change		Possibly Worse		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Week 3			1	6.7	4	26.7	9	60.0			1	6.7	15
Week 6	1	6.7	3	20.0	5	33.3	6	40.0					15
Week 9	1	6.7	4	26.7	5	33.3	5	33.3					15
Week 12	2	13.3	2	13.3	9	60.0	2	13.3					15
Month 6	4	26.7	4	26.7	5	33.3	2	13.3					15
Month 9	2	13.3	6	40.0	5	33.3	2	13.3					15
Month 12	4	26.7	4	26.7	6	40.0	1	6.7					15
Month 15	4	26.7	6	40.0	3	20.0	1	6.7	1	6.7			15
Month 18	4	28.6	6	42.9			3	21.4	1	7.1			14
Month 21	1	10.0	7	70.0	2	20.0							10
Month 24	3	30.0	5	50.0	2	20.0							10
Endpoint 2nd Yr	3	20.0	8	53.3	2	13.3	1	6.7	1	6.7			15

5.3.5.2-1 Table 13.2から引用

## 2.7.6.7.2.4 安全性

## (1) 治験薬の曝露状況

51例全例の治験薬の塗布状況は、ほぼExcellent又はGoodの評価であり、治験期間を通して、治験薬の塗布は遵守されていた。

## (2) 局所安全性

## 1) 皮膚の刺痛感及び灼熱感

## a) 治験1年目

皮膚に軽度又は中等度の刺痛感及び灼熱感がみられた被験者の割合は、投与6週後が14.0% (7/50例) と最も高く、投与9週後以降はほぼ経時的に減少し、投与12カ月後は7.9% (3/38例) であった [最終評価時: 7.9% (4/51例)]。高度の皮膚の刺痛感及び灼熱感がみられた被験者はいなかった (表 2.7.6.7-29)。

表 2.7.6.7-29 皮膚の刺痛感及び灼熱感（カテゴリ別）（治験1年目）（登録された被験者）

	Absent		Mild		Moderate		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N
Week 3	44	86.3	5	9.8	2	3.9	51
Week 6	43	86.0	5	10.0	2	4.0	50
Week 9	44	89.8	5	10.2			49
Week 12	44	93.6	2	4.3	1	2.1	47
Month 6	44	97.8	1	2.2			45
Month 9	38	97.4	1	2.6			39
Month 12	35	92.1	1	2.6	2	5.3	38
Endpoint 1st Yr	47	92.2	1	2.0	3	5.9	51

5.3.5.2-1 Table 4.1から引用

## b) 治験2年目

投与15カ月後以降、皮膚に軽度又は中等度の刺痛感及び灼熱感がみられた被験者は、2例 [18カ月後：1例（軽度）、21カ月後：1例（中等度）] であった。高度の皮膚の刺痛感及び灼熱感がみられた被験者はいなかった（表 2.7.6.7-30）。

表 2.7.6.7-30 皮膚の刺痛感及び灼熱感（カテゴリ別）（治験2年目）（治験を継続した被験者）

	Absent		Mild		Moderate		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N
Week 3	13	86.7	2	13.3			15
Week 6	14	93.3	1	6.7			15
Week 9	13	86.7	2	13.3			15
Week 12	13	86.7	1	6.7	1	6.7	15
Month 6	15	100.0					15
Month 9	14	93.3	1	6.7			15
Month 12	14	93.3			1	6.7	15
Month 15	15	100.0					15
Month 18	13	92.9	1	7.1			14
Month 21	9	90.0			1	10.0	10
Month 24	10	100.0					10
Endpoint 2nd Yr	15	100.0					15

5.3.5.2-1 Table 4.3から引用

## 2) 眼の刺痛感及び灼熱感

## a) 治験1年目

眼に軽度又は中等度の刺痛感及び灼熱感がみられた被験者の割合は、投与3週後が9.8%（5/51例）と最も高く、投与6週後以降はほぼ経時的に減少し、投与12カ月後は7.9%（3/38例）であった [最終評価時：5.9%（3/51例）]。高度の眼の刺痛感及び灼熱

感は、投与6週後に1例みられた（表 2.7.6.7-31）。

表 2.7.6.7-31 眼の刺痛感及び灼熱感（カテゴリ別）（治験1年目）（登録された被験者）

	Absent		Mild		Moderate		Severe		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Week 3	46	90.2	4	7.8	1	2.0			51
Week 6	47	94.0	2	4.0			1	2.0	50
Week 9	46	93.9	3	6.1					49
Week 12	44	93.6	3	6.4					47
Month 6	44	97.8	1	2.2					45
Month 9	38	97.4	1	2.6					39
Month 12	35	92.1	2	5.3	1	2.6			38
Endpoint 1st Yr	48	94.1	2	3.9	1	2.0			51

5.3.5.2-1 Table 5.1から引用

b) 治験2年目

投与15カ月後以降、眼の刺痛感及び灼熱感がみられた被験者はいなかった（表 2.7.6.7-32）。

表 2.7.6.7-32 眼の刺痛感及び灼熱感（カテゴリ別）（治験2年目）（治験を継続した被験者）

	Absent		Mild		Moderate		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N
Week 3	14	93.3			1	6.7	15
Week 6	13	86.7	2	13.3			15
Week 9	13	86.7	2	13.3			15
Week 12	12	80.0	3	20.0			15
Month 6	15	100.0					15
Month 9	14	93.3	1	6.7			15
Month 12	14	93.3	1	6.7			15
Month 15	15	100.0					15
Month 18	14	100.0					14
Month 21	10	100.0					10
Month 24	10	100.0					10
Endpoint 2nd Yr	15	100.0					15

5.3.5.2-1 Table 5.3から引用

3) そう痒感

a) 治験1年目

軽度又は中等度のそう痒感がみられた被験者の割合は、投与3週後以降12週後の間、約20%～25%で推移した [3週後：21.6%（11/51例）、6週後：20.0%（10/50例）、9週後：24.5%（12/49例）、12週後：25.6%（12/47例）]。投与6カ月後以降はほぼ経時的に減少

し、投与12カ月後は7.9% (3/38例) であった [最終評価時: 11.8% (6/51例)]。高度のそう痒感は、投与6カ月後に1例みられた (表 2.7.6.7-33)。

表 2.7.6.7-33 そう痒感 (カテゴリ別) (治験1年目) (登録された被験者)

	Absent		Mild		Moderate		Severe		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Week 3	40	78.4	10	19.6	1	2.0			51
Week 6	40	80.0	8	16.0	2	4.0			50
Week 9	37	75.5	9	18.4	3	6.1			49
Week 12	35	74.5	10	21.3	2	4.3			47
Month 6	38	84.4	6	13.3			1	2.2	45
Month 9	36	92.3	3	7.7					39
Month 12	35	92.1	3	7.9					38
Endpoint 1st Yr	45	88.2	5	9.8	1	2.0			51

5.3.5.2-1 Table 6.1から引用

b) 治験2年目

投与15カ月後以降、軽度又は中等度のそう痒感がみられた被験者は5例 [投与15カ月後、18カ月後及び21カ月後: 各1例、投与24カ月後: 2例] であり、すべて軽度であった (表 2.7.6.7-34)。

表 2.7.6.7-34 そう痒感 (カテゴリ別) (治験2年目) (治験を継続した被験者)

	Absent		Mild		Moderate		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N
Week 3	13	86.7	2	13.3			15
Week 6	13	86.7	2	13.3			15
Week 9	12	80.0	2	13.3	1	6.7	15
Week 12	11	73.3	3	20.0	1	6.7	15
Month 6	13	86.7	2	13.3			15
Month 9	15	100.0					15
Month 12	14	93.3	1	6.7			15
Month 15	14	93.3	1	6.7			15
Month 18	13	92.9	1	7.1			14
Month 21	9	90.0	1	10.0			10
Month 24	8	80.0	2	20.0			10
Endpoint 2nd Yr	13	86.7	2	13.3			15

5.3.5.2-1 Table 6.3から引用

4) 乾燥感

a) 治験1年目

軽度、中等度又は高度の乾燥感がみられた被験者の割合は、投与3週後が39.2% (20/51例) であり、投与6週後以降ほぼ経時的に増加し、投与6カ月後は60.0% (27/45

例)であった[6週後:38.0% (19/50例)、9週後:46.9% (23/49例)、12週後:46.8% (22/47例)]。一方、投与9カ月後以降12カ月後までは経時的に減少[9カ月後:53.8% (21/39例)、12カ月後:29.0% (11/38例)]した[最終評価時:33.4% (17/51例)]。高度の乾燥感は、投与6週後及び6カ月後に各1例みられた(表 2.7.6.7-35)。

表 2.7.6.7-35 乾燥感(カテゴリ別)(治験1年目)(登録された被験者)

	Absent		Mild		Moderate		Severe		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Week 3	31	60.8	16	31.4	4	7.8			51
Week 6	31	62.0	14	28.0	4	8.0	1	2.0	50
Week 9	26	53.1	18	36.7	5	10.2			49
Week 12	25	53.2	18	38.3	4	8.5			47
Month 6	18	40.0	18	40.0	8	17.8	1	2.2	45
Month 9	18	46.2	16	41.0	5	12.8			39
Month 12	27	71.1	9	23.7	2	5.3			38
Endpoint 1st Yr	34	66.7	14	27.5	3	5.9			51

5.3.5.2-1 Table 7.1から引用

b) 治験2年目

投与15カ月後以降、軽度又は中等度の乾燥感がみられた被験者の割合は、投与15カ月後が20.0% (3/15例)であり、投与18カ月後以降24カ月後まで50.0%[18カ月後:50.0% (7/14例)、21カ月後及び24カ月後:各50.0% (各5/10例)]であった[最終評価時:46.7% (7/15例)]。高度の乾燥感がみられた被験者はいなかった(表 2.7.6.7-36)。

表 2.7.6.7-36 乾燥感(カテゴリ別)(治験2年目)(治験を継続した被験者)

	Absent		Mild		Moderate		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N
Week 3	9	60.0	6	40.0			15
Week 6	9	60.0	5	33.3	1	6.7	15
Week 9	8	53.3	5	33.3	2	13.3	15
Week 12	8	53.3	4	26.7	3	20.0	15
Month 6	5	33.3	7	46.7	3	20.0	15
Month 9	6	40.0	7	46.7	2	13.3	15
Month 12	10	66.7	4	26.7	1	6.7	15
Month 15	12	80.0	3	20.0			15
Month 18	7	50.0	6	42.9	1	7.1	14
Month 21	5	50.0	4	40.0	1	10.0	10
Month 24	5	50.0	4	40.0	1	10.0	10
Endpoint 2nd Yr	8	53.3	6	40.0	1	6.7	15

5.3.5.2-1 Table 7.3から引用

## (3) 安全性（全般）

## 1) 有害事象

治験期間（24カ月）中、有害事象は51例中45例に発現し、その内、治験薬との因果関係ありの有害事象は8例14件であった（5.3.5.2-1 Listing 7.3）。

頭痛が127件と最も多く、次いで、インフルエンザ（40件）、月経困難症（28件）、状態悪化（14件）、過敏症（allerg react）（11件）、消化不良（10件）、気管支炎及び背部痛（各9件）であった。治験薬との因果関係ありの有害事象は、状態悪化が10件と最も多く、次いで、紅斑（erythema）（2件）、皮膚不快感及び皮膚刺激（irritation skin）（各1件）であった。

皮膚関連の有害事象は、状態悪化（14件）が最も多く、次いで、皮膚感染（4件）、蕁麻疹（3件）、皮膚癌、紅斑（erythema）、単純ヘルペス及び脂漏（各2件）であった。

重症度別では、高度の有害事象は頭痛が19件と最も多く、次いで、インフルエンザ、気管支炎及び月経困難症が各6件、疼痛が5件、状態悪化が4件であった。この内、治験薬との因果関係ありの高度の有害事象は、状態悪化（4件）であった。中等度の有害事象も頭痛が99件と最も多く、次いで、インフルエンザが30件、月経困難症が16件、過敏症（allerg react）及び状態悪化が各10件、背部痛、消化不良及び不眠症が各7件、結膜炎が6件であった。この内、治験薬との因果関係ありの中等度の有害事象は、状態悪化が6件であった（表 2.7.6.7-37）。

表 2.7.6.7-37 因果関係別重症度別有害事象（安全性解析対象集団）

翻訳した事象名 (COSTARTの事象名)	Not related				Related			
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Mild	Moderate	Severe	Unknown
過敏症 (allerg react)	0	10	1	0	0	0	0	0
インフルエンザ (flu synd)	4	30	6	0	0	0	0	0
頭痛 (headache)	9	99	19	0	0	0	0	0
損傷 (injury accid)	0	2	1	0	0	0	0	0
疼痛 (pain)	0	5	5	0	0	0	0	0
腹痛 (pain abdo)	0	1	0	0	0	0	0	0
背部痛 (pain back)	0	7	2	0	0	0	0	0
胸痛 (pain chest)	0	0	3	0	0	0	0	0
外科および内科処置 (surgical/med/proc)	0	1	1	0	0	0	0	0
高血圧 (hypertens)	0	1	0	0	0	0	0	0
大腸炎 (colitis)	0	2	1	0	0	0	0	0
下痢 (diarrhea)	0	1	0	0	0	0	0	0
消化不良 (dyspepsia)	2	7	1	0	0	0	0	0
胃炎 (gastritis)	0	0	1	0	0	0	0	0
歯肉炎 (gingivitis)	0	1	0	0	0	0	0	0
悪心 (nausea)	0	3	2	0	0	0	0	0
歯の障害 (tooth dis)	1	2	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.7-37 因果関係別重症度別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

翻訳した事象名 (COSTARTの事象名)	Not related				Related			
	Mild	Moderate	Severe	Unknown	Mild	Moderate	Severe	Unknown
高コレステロール血症 (hypercholesterem)	0	1	0	0	0	0	0	0
関節痛 (arthralgia)	0	2	0	0	0	0	0	0
関節炎 (arthritis)	0	2	2	0	0	0	0	0
筋肉痛 (myalgia)	0	2	2	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 (osteoporosis)	0	1	0	0	0	0	0	0
不眠症 (insomnia)	0	7	0	0	0	0	0	0
神経痛 (neuralgia)	0	1	0	0	0	0	0	0
喘息 (asthma)	0	0	1	0	0	0	0	0
気管支炎 (bronchitis)	1	2	6	0	0	0	0	0
咳嗽 (cough inc)	1	4	0	0	0	0	0	0
咽頭炎 (pharyngitis)	0	0	2	0	0	0	0	0
肺炎 (pneumonia)	0	0	2	0	0	0	0	0
鼻炎 (rhinitis)	0	5	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎 (sinusitis)	0	5	1	0	0	0	0	0
過敏症 (allerg react local)	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚癌 (carcinoma skin)	0	0	2	0	0	0	0	0
皮膚不快感 (discomfort skin)	0	0	0	0	0	1	0	0
紅斑 (erythema)	0	0	0	0	0	2	0	0
皮膚擦過傷 (excoriation)	0	1	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス (herpes simplex)	0	2	0	0	0	0	0	0
皮膚感染 (infect skin)	0	3	1	0	0	0	0	0
皮膚刺激 (irritation skin)	0	0	0	0	0	1	0	0
光線過敏性反応 (photosensitivity)	0	1	0	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎 (rash vesic bull)	0	1	0	0	0	0	0	0
脂漏 (seborrhea)	1	0	1	0	0	0	0	0
皮膚乾燥 (skin dry)	0	1	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹 (urticaria)	1	2	0	0	0	0	0	0
状態悪化 (worse treated dis)	0	4	0	0	0	6	4	0
結膜炎 (conjunctivitis)	0	6	0	0	0	0	0	0
ドライアイ (dry eye)	0	1	0	0	0	0	0	0
眼の障害 (eye dis)	0	1	0	0	0	0	0	0
膀胱炎 (cystitis)	1	1	1	0	0	0	0	0
月経困難症 (dysmenorrhea)	1	16	6	5	0	0	0	0

5.3.5.2-1 Table 14.6から改変

## (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

## 1) 死亡

死亡例はみられなかった (5.3.5.2-1 Listing 7.3)。

## 2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は6例に6件（皮膚癌2件、背部痛、外科および内科処置、消化不良及び大腸炎各1件）みられた。すべて治験薬との因果関係なしであり、転帰は回復であった (5.3.5.2-1 Table 14.2、Listing 7.3及びListing 7.4)。以下、重篤な有害事象を記載した。

被験者番号■ 6 ■歳、女性、背部痛）：投与115日目に筋痙縮による背部痛を発現し、入院（1日間）した。ペチジン塩酸塩注射剤を投与され、入院当日に回復した。

被験者番号■ 3 ■歳、女性、外科および内科処置）：投与118日目から121日目（4日間）まで胆嚢摘出術のため入院し、完全に回復した。

被験者番号■ 5 ■歳、女性、消化不良）：投与138日目に腸管寄生吸虫による消化不良を発現した。投与155日目に入院（1日間）し、投与173日目に回復した。

被験者番号■ 5 ■歳、女性、大腸炎）：投与146日目に高度の大腸炎を発現したため、148日目（3日間）まで入院し、完全に回復した。

被験者番号■ 7 ■歳、男性、皮膚癌）：投与182日目に鼻梁上の基底細胞癌と診断された。投与196日目に外来手術により腫瘍を摘出、手術は成功し、回復した。

被験者番号■ 6 ■歳、男性、皮膚癌）：投与549日目に耳の上の右こめかみ部分の基底細胞癌と診断された。同日に腫瘍を摘出し、回復した。

## 3) 他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は3例3件あり、すべて皮膚関連の有害事象であった (5.3.5.2-1 Listing 7.3)。以下、治験薬の投与中止に至った有害事象を記載した。

被験者番号■ (3 ■歳、女性、状態悪化)：投与18カ月後の来院時、被験者から投与558日目に酒さの悪化がみられた旨、聴取した。当該事象は新たな治療を行わずに回復した。

被験者番号■ (4 ■歳、女性、状態悪化)：投与9日後頃に酒さの悪化がみられた。酒さの悪化は顔のざ瘡の増加によるため、テトラサイクリンを新たに投与した。

被験者番号■ (7 ■歳、男性、状態悪化)：投与9カ月後の来院時（投与265日目）、被験者から投与177日目に酒さの悪化がみられ、新たな治療を行わずに回復した旨、聴取した。また、治験中止の申し出があった。

#### 2.7.6.7.2.5 結論

中等度から重度の酒さ患者を対象に、GK567を長期投与したときの安全性及び有効性を非盲検、非対照試験で評価した。本治験に参加した51例の内、37例が1年間（12カ月間）の投与を完了し、その内、15例が2年目の治験に参加し、10例が2年間（24カ月間）の投与を完了した。

有効性では、炎症性皮疹数が50%超改善した被験者の割合は、投与12カ月後が79%及び投与24カ月後が90%であった。炎症性皮疹数のベースラインからの平均減少率は、投与12カ月後が73%及び投与24カ月後が81%であり、いずれの時点も有意に改善した（各 $P<0.01$ ）。紅斑のベースラインからの平均減少率及び毛細血管拡張のベースラインからの平均減少率も、炎症性皮疹数と同様、投与12カ月後及び投与24カ月後のいずれの時点も有意に改善した（各 $P<0.01$ ）。全般改善度評価は、ほぼ完治が投与12カ月後で32%及び投与24カ月後で30%、著明改善がそれぞれ37%及び50%、中等度改善がそれぞれ24%及び20%、軽度改善がそれぞれ8%及び0%であった。

局所安全性として、患部の症状（皮膚又は眼の刺痛感及び灼熱感、そう痒感、乾燥感）を評価した結果、これらの症状がみられた被験者の割合は、投与3週後以降12週後の間で高くなり、皮膚の刺痛感及び灼熱感は投与6週後に14%、眼の刺痛感及び灼熱感は投与3週後に10%、そう痒感は投与12週後に26%と最も高かった。乾燥感は投与3週後に39%、投与6カ月後に60%と増加したが、投与12カ月後は29%に減少した。治験2年目は、皮膚の刺痛感及び灼熱感が2例並びにそう痒感が5例にみられたが、眼の刺痛感及び灼熱感がみられた被験者はいなかった。乾燥感は投与15カ月後が20%で、投与18カ月以降24カ月後まで50%と増加した。

安全性（全般）では、最も重篤な有害事象として、皮膚癌が2件発現したが、治験薬との因果関係は、それぞれおそらく関連なし及び明らかに関連なしであり、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。

以上より、中等度から重度の酒さ患者に対して、GK567を長期投与したときの安全性及び有効性が確認された。