# タピナロフ

## 第 2 部 CTD の概要（サマリー）
## 2.7 臨床概要
## 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本たばこ産業株式会社

# 目次

略号及び用語の定義一覧 ..... 3

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 ..... 4

2.7.1.1 背景及び概観 ..... 4

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観 ..... 4

2.7.1.1.2 分析法の概観 ..... 5

2.7.1.2 個々の試験結果の要約 ..... 8

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 8

2.7.1.4 付録 ..... 8

## 略号及び用語の定義一覧

| 略号及び用語 | 定義 |
|---|---|
| AD | Atopic dermatitis，アトピー性皮膚炎 |
| CDER | Center for Drug Evaluation and Research |
| CVM | Center for Veterinary Medicine |
| Dermavant 社 | Dermavant Sciences GmbH |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| GSK | GlaxoSmithKline |
| Inc. | Incorporated |
| ISR | Incurred sample reanalysis |
| JT 社 | Japan Tobacco Inc.，日本たばこ産業株式会社 |
| LC/MS/MS | Liquid chromatography / tandem mass spectrometry,<br>液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー |
| LLC | Limited Liability Company |
| Ltd. | Limited |
| LLQC | Lower limit QC sample |
| M4 | A metabolite of JTE-061，JTE-061 の代謝物 |
| NA | Not applicable，該当なし |
| QC | Quality control |
| Srl | Società a responsabilità limitata |
| Welichem 社 | Welichem Biotech Inc. |

# 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

### 2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

JTE-061（一般的名称：タピナロフ）は天然に存在するスチルベノイドであり，その完全合成品を用いてクリーム剤が開発された。臨床試験で使用された処方の一覧を表 1 に示した。臨床試験では，CTD2.3.P.2.2 項の表 5 に示す 3 種類の製剤処方（処方 C，処方 E 及び処方 F）が使用され，このうち処方 C 及び処方 E は，開発初期段階の臨床試験で使用された。しかし，[redacted]問題が認められたことから，新たに処方 F が開発された。

処方 F は，臨床データパッケージの評価対象となる第 I 相皮膚刺激性試験（200920 試験），後期第 II 相用量設定試験（203120 試験，203121 試験），第 III 相比較試験及び継続投与試験（ZBA4-1 試験，ZBB4-1 試験），第 III 相長期投与試験（ZBA4-2 試験，ZBB4-2 試験）及び第 I 相薬力学的試験（ZBX5-1 試験）にて一貫して使用され，医薬品製造販売承認申請を予定している製剤である。製造方法も開発を通して一貫しており，商業生産は第 III 相臨床試験用製剤と同一の製造スケールで実施する計画である。

臨床データパッケージの評価対象となる臨床試験のうち，200920 試験，203120 試験及び 203121 試験では [redacted] で製造した原薬が，ZBA4-1 試験，ZBB4-1 試験，ZBA4-2 試験，ZBB4-2 試験及び ZBX5-1 試験では [redacted] で製造した原薬が使用された（「CTD2.3.S.4.4 項，表 99」参照）。[redacted] 及び [redacted] により製造された臨床試験用の原薬の品質は同等であることを確認しており，商業生産では [redacted] で製造した原薬を使用する計画である。

以上より，臨床データパッケージの評価対象となる臨床試験では，原薬の品質は製造方法によらず同等であり，製剤の処方及び製造工程は一貫している。このことから，臨床試験用製剤及び市販予定製剤を用いた生物学的同等性試験及びバイオアベイラビリティ試験は，実施していない。

**表 1　臨床試験で使用された処方の一覧表**

| 処方 | 試験区分 | 試験番号 | 試験略名 | 対象 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|
| C | 第 I 相 | WBI-1001-101 | 安全性，薬物動態及び有効性試験 | 尋常性乾癬患者 | 参考 |
| | 前期第 II 相 | WBI-1001-102 | 安全性及び有効性試験 | 尋常性乾癬患者 | 参考 |
| | 前期第 II 相 | WBI-1001-201 | 安全性，有効性及び薬物動態試験 | AD 患者 | 参考 |
| | 後期第 II 相 | WBI-1001-202 | 有効性及び安全性試験 | AD 患者 | 参考 |
| E | 第 I 相 | IPS117191 | 累積皮膚刺激性試験 | 健康成人 | 参考 |
| E，F | 第 I 相 | 201661 | 皮膚滞留性試験 | 健康成人男性 | 参考 |
| F | 第 I 相 | 200920 | 皮膚刺激性試験 | 健康成人（日本人） | 評価 |
| | 第 I 相 | 201851 | 薬物動態試験 | AD 患者 | 参考 |
| | 後期第 II 相 | 203120 | 用量設定試験 | 尋常性乾癬患者（日本人を含む） | 評価 |
| | 後期第 II 相 | 203121 | 用量設定試験 | AD 患者（日本人を含む） | 評価 |
| | 第 I 相 | DMVT-505-1001 | 累積皮膚刺激性試験 | 健康成人 | 参考 |
| | 第 I 相 | DMVT-505-1002 | 接触感作性試験 | 健康成人 | 参考 |
| | 第 I 相 | DMVT-505-1003 | 光アレルギー性試験 | 健康成人 | 参考 |
| | 第 I 相 | DMVT-505-1004 | 光毒性試験 | 健康成人 | 参考 |
| | 前期第 II 相 | DMVT-505-2002 | 最大投与試験 | 尋常性乾癬患者 | 参考 |
| | 第 III 相 | DMVT-505-3001 | 比較試験 | 尋常性乾癬患者 | 参考 |
| | 第 III 相 | DMVT-505-3002 | 比較試験 | 尋常性乾癬患者 | 参考 |
| | 第 III 相 | DMVT-505-3003 | 長期投与試験（DMVT-505-3001，DMVT-505-3002 からの延長試験） | 尋常性乾癬患者 | 参考 |
| | 第 II 相 | DMVT-505-2104 | 最大投与試験 | AD 患者 | 参考 |
| | 第 III 相 | ZBA4-1 | 比較試験及び継続投与試験 | 尋常性乾癬患者（日本人） | 評価 |
| | 第 III 相 | ZBA4-2 | 長期投与試験 | 尋常性乾癬患者（日本人） | 評価 |
| | 第 III 相 | ZBB4-1 | 比較試験及び継続投与試験 | AD 患者（日本人） | 評価 |
| | 第 III 相 | ZBB4-2 | 長期投与試験 | AD 患者（日本人） | 評価 |
| | 第 I 相 | ZBX5-1 | 薬力学的試験 | AD 患者（日本人） | 評価 |

#### 2.7.1.1.2 分析法の概観

臨床試験で使用した JTE-061 の血漿中濃度及び皮膚組織中濃度の定量法，並びに JTE-061 の代謝物である M4 の血漿中濃度の定量法を以下に示した。

分析施設の [redacted] 及び [redacted] では，臨床試験で採取された血漿試料を液液抽出処理し，JTE-061 の血漿中濃度を測定した。分析施設の [redacted] では臨床試験で採取された血漿試料をアセトニトリルによる除蛋白法によって処理し，JTE-061 の血漿中濃度を測定した。分析施設の [redacted] では，臨床試験で採取された血漿試料を固相抽出処理し，JTE-061

及び M4 の血漿中濃度を測定した。GlaxoSmithKline（GSK）社では臨床試験で採取された皮膚組織をホモジネート後に 0.1%アンモニア添加アセトニトリルによる除蛋白法によって処理し，JTE-061 の皮膚組織中濃度を測定した。

日本たばこ産業株式会社（JT 社）が実施した臨床試験の JTE-061 の血漿中濃度の測定は，[redacted]で実施した。[redacted]では，[redacted]の分析方法を参考に，臨床試験で採取された血漿試料を固相抽出処理し，JTE-061 の血漿中濃度を測定した。

JTE-061 及び M4 の薬物濃度は，いずれの分析施設でも液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー（LC/MS/MS）法により測定した。

血漿中濃度の分析法バリデーションガイダンスとして，以下の文献を参考とした。

- Bioanalytical Method Validation (Prepared by the Biopharmaceutics Coordinating Committee in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) in Cooperation with the Center for Veterinary Medicine (CVM) at the Food and Drug Administration, May 2001)

血漿中濃度及び皮膚組織中濃度の分析法バリデーションパラメータとして，選択性，直線性，試験内再現性，試験間再現性，回収率，安定性，希釈の影響，キャリーオーバーの影響，マトリックス効果及び定量下限値の設定を検討した。なお，試験内及び試験間の再現性の判断基準は以下のとおりとした。

〔再現性〕

- 精度：変動係数が Lower limit QC sample（LLQC）で 20%以下，その他の濃度で 15%以下
- 真度：LLQC で 100%±20%以内，その他の濃度で 100%±15%以内

本分析法での JTE-061 及び M4 の定量範囲，影響がないことを確認した希釈倍率，試料中の安定性が確認された期間を表 2 に示した。

分析法バリデーション試験の結果，すべての分析法バリデーションパラメータは許容基準を満たした。分析法バリデーション報告書を「CTD5.3.1.4 項」に示した。

表 2　定量分析法のバリデーション結果の要約

| 試料 | バリデーション報告書番号 | 分析施設 | 測定対象 | 定量範囲 (ng/mL) | 精度（%） | | 真度（%） | | 影響なしを確認した希釈倍率 | 試料中安定性保証期間 | 臨床試験番号（臨床試験実施会社） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 試験内 | 試験間 | 試験内 | 試験間 | | | |
| 血漿 | 07-0049-VPRT-01 | [redacted] | JTE-061 | 0.1～50 | [redacted] | | | | | | WBI-1001-101<br>WBI-1001-201<br>(Welichem 社) |
| | 20[redacted]N183118,<br>20[redacted]N184001 | [redacted] | JTE-061 | 0.2～200 | | | | | | | IPS117191<br>(GSK 社) |
| | 20[redacted]N242183 | [redacted] | JTE-061 | 0.04～20 | | | | | | | 201851<br>200920<br>203120*1<br>203121<br>(GSK 社) |
| | 521-1834 VAR | [redacted] | JTE-061<br>M4 | 0.05～25<br>0.01～5 | | | | | | | DMVT-505-2002*2<br>DMVT-505-3001<br>DMVT-505-3002<br>DMVT-505-2104*2<br>(Dermavant 社) |
| | CB200946 | [redacted] | JTE-061 | 0.05～25 | | | | | | | ZBA4-1<br>ZBA4-2<br>ZBB4-1<br>ZBB4-2<br>(JT 社) |
| 皮膚 | 20[redacted]N221060 | GSK 社 | JTE-061 | 0.5～1000 | | | | | | | 201661<br>(GSK 社) |

NA：該当なし
*1：JTE-061 の血漿中濃度測定を実施したものの，ISR（incurred sample reanalysis）の結果は判定基準を満たさず再現性が得られなかったため，血漿中濃度データは不採用とした。
*2：M4 の血漿中濃度測定を実施した。

### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

「2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観」項で記載のとおり，生物学的同等性試験及びバイオアベイラビリティ試験は実施していない。

### 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

### 2.7.1.4 付録

該当なし。

# タピナロフ

## 第 2 部 CTD の概要（サマリー）
## 2.7 臨床概要
## 2.7.2 臨床薬理試験

日本たばこ産業株式会社

# 目次

略号及び用語の定義一覧 ..... 3

2.7.2 臨床薬理試験 ..... 5

2.7.2.1 背景及び概観 ..... 5

2.7.2.1.1 臨床試験で使用した製剤 ..... 5

2.7.2.1.2 臨床薬理試験を補足するヒト生体試料を用いた非臨床試験の結果の概要 ..... 5

2.7.2.1.3 臨床薬理試験のパッケージ ..... 7

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ..... 10

2.7.2.2.1 健康被験者での薬物動態 ..... 10

2.7.2.2.2 尋常性乾癬患者での薬物動態 ..... 11

2.7.2.2.3 アトピー性皮膚炎患者での薬物動態 ..... 24

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 38

2.7.2.3.1 薬物動態 ..... 38

2.7.2.3.2 血漿中濃度と安全性及び有効性の関連性 ..... 42

2.7.2.3.3 薬力学的作用 ..... 43

2.7.2.3.4 タピナロフの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 ..... 43

2.7.2.3.5 タピナロフの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 ..... 59

2.7.2.3.6 薬物相互作用 ..... 59

2.7.2.4 特殊な試験 ..... 60

2.7.2.5 付録 ..... 60

## 略号及び用語の定義一覧

| 略号及び用語 | 定義 |
|---|---|
| AD | Atopic dermatitis，アトピー性皮膚炎 |
| AhR | Aryl hydrocarbon receptor，芳香族炭化水素受容体 |
| AU | Arbitrary unit，任意単位 |
| $AUC_{0-X}$ | Area under the concentration-time curve from time 0 to X hours，投与後 X 時間までの AUC |
| $AUC_{0-last}$ | Area under the concentration-time curve from time 0 to time after dosing at which the last quantifiable concentration was observed，投与開始時から濃度が定量下限未満とならなかった最終時点までの AUC |
| $AUC_{0-\tau}$ | Area under the concentration-time curve from time 0 to the end of the dosing interval，投与間隔における AUC |
| $AUC_{\tau\ extrap\%}$ | Percentage of AUC that was due to extrapolation from $t_{last}$ to the end of the dosing interval，濃度が定量下限未満とならなかった最終時点から投与間隔時点までの AUC の外挿割合 |
| BCRP | Breast cancer resistance protein，乳癌耐性蛋白 |
| BID | Twice daily，1 日 2 回 |
| BSA | Body surface area，体表面積 |
| BSEP | Bile salt export pump，胆汁酸塩排出ポンプ |
| CI | Confidence interval，信頼区間 |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration，最高血漿中濃度 |
| $C_{min}$ | Minimum plasma concentration，最低血漿中濃度 |
| CV | Coefficient of variation，変動係数 |
| $C_{\tau}$ | Concentration at the end of the dosing interval，投与間隔終了時の濃度 |
| CYP | Cytochrome P450，チトクローム P450 |
| D | Day(s)，日 |
| Dermavant 社 | Dermavant Sciences GmbH |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| $EC_{50}$ | 50% effective concentration，最大の活性化作用の 50%を示す濃度 |
| FDA | US Food and Drug Administration，米食品医薬品局 |
| GSK2894512 | Tapinarof，タピナロフ |
| GSK | GlaxoSmithKline |
| h | Hour(s)，時間 |
| hERG | Human ether-à-go-go-related gene，ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 |
| HR | Heart rate，心拍数 |
| $IC_{50}$ | 50% inhibitory concentration，50%阻害濃度 |
| IGA | Investigator Global Assessment |
| Inc. | Incorporated |
| ISR | Incurred sample reanalysis |
| JT 社 | Japan Tobacco Inc.，日本たばこ産業株式会社 |
| JTE-061 | Tapinarof，タピナロフ |
| LS mean | Least square mean，最小二乗平均値 |
| M1～M14 | Metabolites of Tapinarof，タピナロフの代謝物 |
| MATE | Multidrug and toxic compound extrusion，プロトン／有機カチオン逆輸送担体 |
| Max | Maximum，最大値 |
| Min | Minimum，最小値 |
| NA | Not applicable，該当せず |
| NC | Not calculated，算出せず |

| 略号及び用語 | 定義 |
|---|---|
| NR | Not reported，報告なし |
| OAT | Organic anion transporter，有機アニオントランスポーター |
| OATP | Organic anion transporting polypeptide，有機アニオン輸送ポリペプチド |
| OCT | Organic cation transporter，有機カチオントランスポーター |
| PASI | Psoriasis Area and Severity Index |
| PGA | Physician Global Assessment |
| P-gp | P-glycoprotein，P 糖蛋白質 |
| PK | Pharmacokinetic(s)，薬物動態 |
| QD | Once a day，1 日 1 回 |
| QTc | Corrected QT interval，補正した QT 間隔 |
| QTcF | Fridericia-corrected QT interval，Fridericia 補正 QT 間隔 |
| ΔQTcF | Change from baseline in QT interval using Fridericia's formula，QTcF のベースラインからの変化量 |
| SCH | Stratum corneum hydration，角層水分量 |
| SD | Standard deviation，標準偏差 |
| SLS | Sodium lauryl sulfate，ラウリル硫酸ナトリウム |
| SULT | Sulfotransferase，硫酸転移酵素 |
| $t_{1/2}$ | Terminal elimination half-life，最終相の消失半減期 |
| TEWL | Transepidermal water loss，経表皮水分蒸散量 |
| $t_{last}$ | Time of last quantifiable concentration，濃度が定量下限未満とならなかった最終時点 |
| $t_{max}$ | Time to reach maximum plasma concentration，最高血漿中濃度到達時間 |
| UDP | Uridine diphosphate，ウリジン二リン酸 |
| UGT | UDP-glucuronosyltransferase，UDP グルクロン酸転移酵素 |
| WBI-1001 | Tapinarof，タピナロフ |
| Welichem 社 | Welichem Biotech Inc. |
| 病変%BSA | Percent of body surface area affected，病変が占める体表面積の割合 |

## 2.7.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.1 背景及び概観

#### 2.7.2.1.1 臨床試験で使用した製剤

本剤 JTE-061（一般的名称，タピナロフ）クリームの臨床試験では，3 種類の製剤処方（処方 C，E 及び F）が使用された。このうち処方 C 及び E は，開発初期段階の臨床試験で使用された。[redacted]の問題から，その後，新たに処方 F が開発された。処方 F は，臨床データパッケージの評価対象となる第 I 相臨床試験（200920 試験，ZBX5-1 試験），後期第 II 相臨床試験（203120 試験，203121 試験），第 III 相臨床試験（ZBA4-1 試験，ZBA4-2 試験，ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験）にて一貫して使用され，医薬品製造販売承認申請を予定している製剤（市販予定製剤）である。

#### 2.7.2.1.2 臨床薬理試験を補足するヒト生体試料を用いた非臨床試験の結果の概要

ヒト生体試料を用いたタピナロフの *in vitro* 代謝，薬物相互作用等に関する非臨床試験の詳細は，「CTD2.6.4.3，2.6.4.4，2.6.4.5，2.6.4.7，2.6.4.8 項」に示した。本項では結果の概要を示した。

タピナロフは，*in vitro* 単層膜細胞［P-糖蛋白質（P-gp）である多剤耐性蛋白質 1（MDR1）を導入した Madin-Darby canine kidney cells］で高い受動的膜透過性を有することが示された（「CTD2.6.4.3.1.2 項」参照）。また，*in vitro* 皮膚透過性試験を実施し，タピナロフのヒト皮膚への浸透性／透過性を評価した。更にヒト皮膚と拡散セル（静置型又はフロースルー型）を用いた *ex vivo* 試験で皮膚検体の下を流れるレシーバー液への移行速度をモニタリングし，タピナロフの透過性を測定した。開発初期段階の臨床試験で使用された製剤（処方 C 及び E）と比較して処方 F では，レシーバー液へのタピナロフの皮膚透過性が低下したが，真皮への移行は 3 倍増加し，皮膚内濃度が上昇することが示された（「CTD2.6.4.3.1.1 項」参照）。

タピナロフを 20～1000 ng/mL（マウスのみ 50～1000 ng/mL）の範囲で血漿に添加した時の蛋白結合率はマウスで 99.5%～99.6%，ラットで 99.1%～99.3%，ウサギで 99.4%，ミニブタで 99.1%～99.2%，ヒトで 99.1%～99.4%であった。血漿蛋白結合率は，いずれの種でもタピナロフの濃度に依らず高かった（「CTD2.6.4.4.1 項」参照）。

タピナロフの酸化，グルクロン酸抱合及び硫酸抱合に関与する分子種を，組換えチトクローム P450（CYP），UDP（ウリジン二リン酸）グルクロン酸転移酵素（UGT）及び硫酸転移酵素（SULT）発現系酵素を用いて検討した。肝臓でのタピナロフの酸化的代謝には主に CYP1A2 及び CYP3A4 が寄与し，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 の寄与はわずかであった。肝臓以外でのタピナロフの代謝には主に CYP1A1 が寄与し，CYP1B1 の寄与はわずかであった。タピナロフのグルクロン酸抱合には主に UGT1A9 が寄与し，硫酸抱合には SULT1A1，SULT1A3 及び SULT1E1 が寄与した。*in vitro* ではヒト特有の代謝物は認められなかった（「CTD2.6.4.5.1 項」参照）。

タピナロフはヒト肝細胞の CYP1A2 の mRNA 発現量を増加させた（「CTD2.6.4.7.1.1 項」参照）。

タピナロフのヒト CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する $IC_{50}$ 値は> 100 nmol/L であった。また，タピナロフはこれらの酵素に対して時間依存的な阻害を引き起こさなかった（「CTD2.6.4.7.1.3 項」参照）。

タピナロフはP-gp，乳癌耐性蛋白（BCRP），有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1又はOATP1B3の基質ではなかった（「CTD2.6.4.7.1.4項」参照）。

タピナロフは，ヒトP-gp，胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP），OATP1B1，OATP1B3，有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3，有機カチオントランスポーター（OCT）1，OCT2，プロトン／有機カチオン逆輸送担体（MATE）1又はMATE2-Kに対して最高濃度の100 nmol/Lまで阻害作用を示さなかった。タピナロフは，トランスポーターのうちBCRPに対して，検討に用いた最高濃度（100 nmol/L）において，48.8%の阻害を示した（「CTD2.6.4.7.1.4項」参照）。

### 2.7.2.1.3 臨床薬理試験のパッケージ

本剤の臨床薬理試験の一覧を表 1，詳細を付表 1，付表 2，付表 3，付表 4，付表 5 に示した。

**表 1 臨床薬理試験の一覧**

| 対象 | 試験区分 | 実施国 | 試験略名<br>(計画書番号) | 処方 | タピナロフ投与量 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 健康成人 | 第 I 相 | 米国<br>ドイツ | 累積皮膚刺激性試験<br>(IPS117191) | E | 0.5% QD，1% QD，<br>2% QD | 参考 |
| | 第 I 相 | 米国 | 皮膚滞留性試験<br>(201661) | E，F | 1% QD | 参考 |
| | 第 I 相 | 日本 | 皮膚刺激性試験<br>(200920) *1 | F | 0.5% QD，1% QD<br>0.5% BID，1% BID | 評価 |
| 尋常性<br>乾癬患者 | 第 I 相 | カナダ | 安全性，薬物動態<br>及び有効性試験<br>(WBI-1001-101) | C | 0.5% QD，0.5% BID，<br>1% QD，1% BID，<br>2% QD，2% BID | 参考 |
| | 後期<br>第 II 相 | 米国<br>カナダ<br>日本 | 用量設定試験<br>(203120) *2 | F | 0.5% QD，0.5% BID，<br>1% QD，1% BID | 評価 |
| | 前期<br>第 II 相 | 米国 | 最大投与試験<br>(DMVT-505-2002) | F | 1% QD | 参考 |
| | 第 III 相 | 米国<br>カナダ | 比較試験<br>(DMVT-505-3001) | F | 1% QD | 参考 |
| | 第 III 相 | 米国<br>カナダ | 比較試験<br>(DMVT-505-3002) | F | 1% QD | 参考 |
| | 第 III 相 | 日本 | 比較試験及び継続投<br>与試験<br>(ZBA4-1) *3 | F | 1% QD | 評価 |
| | 第 III 相 | 日本 | 長期投与試験<br>(ZBA4-2) | F | 1% QD | 評価 |
| AD 患者 | 前期<br>第 II 相 | カナダ | 安全性，有効性<br>及び薬物動態試験<br>(WBI-1001-201) | C | 0.5% BID，1% BID | 参考 |
| | 第 I 相 | カナダ | 薬物動態試験<br>(201851) | F | 1% BID，2% BID | 参考 |
| | 後期<br>第 II 相 | 米国<br>カナダ<br>日本 | 用量設定試験<br>(203121) | F | 0.5% QD，0.5% BID，<br>1% QD，1% BID | 評価 |
| | 第 II 相 | 米国<br>カナダ | 最大投与試験<br>(DMVT-505-2104) | F | 1% QD | 参考 |
| | 第 III 相 | 日本 | 比較試験及び継続投<br>与試験<br>(ZBB4-1) *3 | F | 1% QD | 評価 |
| | 第 III 相 | 日本 | 長期投与試験<br>(ZBB4-2) | F | 1% QD | 評価 |
| | 第 I 相 | 日本 | 薬力学的試験<br>(ZBX5-1) | F | 1% QD | 評価 |

*1：第 2 部で本剤 0.5%及び 1%を 1 日 2 回反復塗布した場合の薬物動態を評価した。
*2：ISR（incurred sample reanalysis）が判定基準を満たさず再現性が得られなかったため，血漿中濃度データの報告は不可能と判断した。したがって，当該試験に関するデータは本 CTD2.7.2 に含めなかった。
*3：第 1 部（比較試験）では，本剤 1%を投与した場合の有効性及び安全性を基剤クリームと比較して評価した。第 1 部と第 2 部（継続投与試験）を通して，本剤 1%を最長 24 週間投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。
QD：1 日 1 回投与，BID：1 日 2 回投与

#### 2.7.2.1.3.1 健康被験者

健康被験者を対象とした第 I 相累積皮膚刺激性試験（IPS117191 試験）では本剤（処方 E）の累積皮膚刺激性を評価した。第 I 相皮膚滞留性試験（201661 試験）では，本剤の 2 種類の処方（処方 E 及び F）を用いてヒト皮膚におけるタピナロフの滞留性を評価した。

日本人の健康被験者を対象とした第 I 相皮膚刺激性試験（200920 試験）では本剤（処方 F）及び基剤を単回塗布及び反復塗布した場合の皮膚刺激性を評価した。

#### 2.7.2.1.3.2 尋常性乾癬患者

尋常性乾癬患者を対象とした第 I 相安全性，薬物動態及び有効性試験（WBI-1001-101 試験）では，本剤 0.5%，1%及び 2%（処方 C）を 1 日 2 回塗布した場合の安全性，忍容性，薬物動態及び有効性の評価を行った。後期第 II 相用量設定試験（203120 試験）では，基剤クリームを対照としたランダム化二重盲検法で，本剤 0.5%又は 1%（処方 F）を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 12 週間塗布した場合の安全性及び有効性に加え，薬物動態を評価する計画であった。しかしながら，203120 試験の薬物動態に関するデータは，incurred sample reanalysis（ISR）で薬物濃度測定値の再現性が確認できずデータを不採用としたため，本 CTD2.7.2 に含めなかった。前期第 II 相最大投与試験（DMVT-505-2002 試験）では，本剤 1%（処方 F）を 1 日 1 回 29 日間塗布した場合の安全性及び忍容性，薬物動態，QT 間隔に対する作用，並びに有効性を検討した。第 III 相比較試験（DMVT-505-3001 試験並びに DMVT-505-3002 試験）では，本剤 1%（処方 F）を 12 週間塗布した場合の有効性，安全性，忍容性を基剤クリームを対照に評価した。併せて薬物動態を評価した。

日本人の尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相比較試験及び継続投与試験（ZBA4-1 試験）では，第 1 部で本剤 1%（処方 F）を 12 週間塗布した場合の有効性及び安全性を基剤クリームを対照に評価した（比較試験）。加えて，第 1 部と第 2 部（継続投与試験）を通して，本剤 1%を最長 24 週間塗布した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。第 III 相長期投与試験（ZBA4-2 試験）では，本剤 1%（処方 F）を最長 52 週間投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。

日本人の尋常性乾癬患者を対象とした ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験のデータを併合した尋常性乾癬 PK 併合データを用いた薬物動態の評価も行った。日本人の尋常性乾癬 PK 併合データの内訳を表 2 に示した。因子［年齢，性別，病変が占める体表面積の割合（病変%BSA），有効性 Baseline 値］ごとにタピナロフの血漿中濃度の検出された被験者の割合及び血漿中濃度に関する部分集団解析を実施した。

**表 2　日本人の尋常性乾癬 PK 併合データの内訳**

| 対象 | 計画書番号 | 投与群 | 抽出するデータ |
|---|---|---|---|
| 尋常性乾癬患者 | ZBA4-1 | 1%–1%群（第 1 部で本剤 1%を塗布された被験者） | 全期間（比較試験及び継続投与試験） |
| | | 基剤–1%群（第 1 部で基剤クリームを塗布された被験者） | 継続投与試験 |
| | ZBA4-2 | 1%クリーム群 | 全期間 |

2.7.2.1.3.3 AD 患者

AD 患者を対象とした前期第 II 相安全性，薬物動態及び有効性試験（WBI-1001-201 試験）では，本剤 0.5%及び 1%（処方 C）を 1 日 2 回塗布した場合の安全性，忍容性，薬物動態及び有効性の評価を行った。第 I 相薬物動態学的試験（201851 試験）では，本剤 1%及び 2%（処方 F）を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 21 日間塗布した場合の安全性及び薬物動態を評価した。後期第 II 相用量設定試験（203121 試験）では，基剤クリームを対照としたランダム化二重盲検法で，0.5%又は 1%の本剤（処方 F）を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 12 週間塗布した場合の安全性及び有効性を評価した。

日本人の AD 患者を対象とした第 III 相比較試験及び継続投与試験（ZBB4-1 試験）では，第 1 部で本剤 1%（処方 F）を 8 週間塗布した場合の有効性及び安全性を基剤クリームを対照に評価した（比較試験）。加えて，第 1 部と第 2 部（継続投与試験）を通して，本剤 1%を最長 24 週間塗布した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。第 III 相長期投与試験（ZBB4-2 試験）では，本剤 1%（処方 F）を最長 52 週間塗布した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。第 I 相薬力学的試験（ZBX5-1 試験）では，本剤 1%（処方 F）を 8 週間塗布した場合の皮膚バリア機能に及ぼす影響を検討した。

AD 患者を対象とした 203121 試験の日本人のデータ並びに，日本人の AD 患者を対象とした ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験のデータを併合した AD PK 併合データを用いた薬物動態の評価も行った。日本人の AD PK 併合データの内訳を表 3 に示した。因子（年齢，性別，病変%BSA，有効性 Baseline 値）ごとにタピナロフの血漿中濃度の検出された被験者の割合及び血漿中濃度に関する部分集団解析を実施した。

**表 3　日本人の AD PK 併合データの内訳**

| 対象 | 計画書番号 | 投与群 | 抽出するデータ |
|---|---|---|---|
| AD 患者 | 203121 | 本剤（GSK2894512 クリーム）1% QD 群 | 全期間 |
| | ZBB4-1 | 1%–1%群（第 1 部で本剤 1%を塗布された被験者） | 全期間（比較試験及び継続投与試験） |
| | | 基剤–1%群（第 1 部で基剤クリームを塗布された被験者） | 継続投与試験 |
| | ZBB4-2 | 1%クリーム群 | 全期間 |

### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では臨床薬理試験の個々の試験結果の要約を示した。非臨床試験は「2.7.2.1.2 項」に結果の概要を示し，詳細は「CTD2.6.4 項」に示した。

#### 2.7.2.2.1 健康被験者での薬物動態

##### 2.7.2.2.1.1 第 I 相臨床試験 累積皮膚刺激性試験（健康成人対象，海外臨床試験） [IPS117191]

（参考資料：CTD5.3.5.4-2-A）

健康被験者を対象に，ランダム化評価者盲検法で GSK2894512 クリーム（タピナロフクリーム，処方 E）を皮膚にパッチ貼付した際の累積皮膚刺激性，安全性，薬物動態を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.17 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

被験者の背部に 6 つのパッチを 1 組として無作為に割り付け，1 日 1 回，21 日間貼付した。各組のパッチの内訳は GSK2894512 クリーム 0.5%，1%又は 2%，基剤クリーム，陽性対照（sodium lauryl sulfate 溶液）並びに陰性対照（ワセリン軟膏）とした。初めに米国の施設にて被験者 6 名に，密閉条件で治験薬をパッチ貼付したところ，いずれの被験者でも皮膚刺激性反応が発現した。皮膚反応は重症度が高く，発現までの時間が短かったことから，密閉条件での試験では累積刺激性に関する有益なデータは得られないと判断し，米国の施設での試験を中断した。治験実施計画書を改訂して，新たにドイツの施設にて被験者 40 名に半密閉条件で治験薬をパッチ貼付する試験を実施した。薬物動態はドイツの施設で得られたデータで評価した。

治験薬塗布開始日を Day 1 とした。Day 11（±2 days）及び Day 22 に，GSK2894512 のトラフ血漿中濃度を測定した。GSK2894512 の血漿中濃度を測定した 89 検体のうち，GSK2894512 の血漿中濃度の定量値が得られたのは 5 検体のみであり，94%の検体が定量下限未満（< 200 pg/mL）であった。GSK2894512 の血漿中濃度の平均値は Day 11 で 7.5 pg/mL，Day 22 で 245.4 pg/mL であり，いずれの観察日でも GSK2894512 の血漿中濃度は低かった。

##### 2.7.2.2.1.2 第 I 相臨床試験 皮膚滞留性試験（健康成人対象，海外臨床試験） [201661]

（参考資料：CTD5.3.3.1-2）

ミニブタを用いた探索的な非臨床試験で GSK2894512 が最大 7 日間皮膚に滞留した（「CTD2.6.4.3.2.1.2.1 項」参照）。このため，ヒト皮膚における GSK2894512 の皮膚滞留性を評価した。本試験では健康被験者を対象に，GSK2894512 クリーム（タピナロフクリーム，処方 E 及び F）を皮膚に塗布した場合の皮膚滞留性，安全性及び忍容性を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.3 項」に記載した。本項では皮膚滞留性の評価結果を要約した。

GSK2894512 クリーム 1%（処方 E 又は処方 F）を被験者の右腕又は左腕の前腕手掌側部位の各 2 ヵ所に，1 日 1 回 7 日間反復塗布した。皮膚検体は処方 F 塗布部からのみ採取した。治験薬塗布開始日を Day 1 とした。Day 8（最終塗布日の翌日）に 7 日間反復塗布を完了した 6 名から皮膚検体を採収した。更に，Day 9 と Day 14 の間に各被験者あたり 2 回の皮膚検体の採収を行った（実施日：6 名の被験者のうち 2 名は Day 9 と Day 12，2 名は Day 10 と Day 13，2 名は Day 11 と Day 14）。皮膚検体のホモジネートを調製し，皮膚内濃度の測定に供した。GSK2894512 の皮膚内濃度を測定したところ，Day 9 まで定量下限（0.5 ng/mL）を超える濃度が観察された。しかしなが

ら，Day 10 以降の GSK2894512 の皮膚内濃度はいずれの皮膚検体でも定量下限未満であった（表 4）。GSK2894512 の皮膚滞留性は認められなかった。

**表 4 GSK2894512 の皮膚内濃度（201661，薬物動態生検解析対象集団）**

| 皮膚検体の回収 | 例数 | 定量下限未満例数 | GSK2894512 皮膚内濃度（ng/g） Mean ± SD [Min - Max] |
|---|---|---|---|
| Day 8 | 6 | 1 | 172.4886 ± 112.9966 [0.000 - 346.558] |
| Day 9 | 2 | 1 | 20.9375 ± 29.61010 [0.000 - 41.875] |
| Day 10 | 2 | 2 | 0 |
| Day 11 | 2 | 2 | 0 |
| Day 12 | 2 | 2 | 0 |
| Day 13 | 2 | 2 | 0 |
| Day 14 | 2 | 2 | 0 |

皮膚検体のホモジネートを調製し，皮膚内濃度の測定に供した。
薬物濃度が定量下限未満（< 0.5 ng/mL）である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Day 12 の被験者は Day 9，Day 13 の被験者は Day 10，Day 14 の被験者は Day 11 と同一の被験者
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.3-1

### 2.7.2.2.1.3 日本人を対象とした第 I 相臨床試験 皮膚刺激性試験（健康成人対象） [200920]

（評価資料：CTD5.3.3.1-1）

日本人健康被験者を対象に，基剤クリームを対照としたランダム化評価者盲検法により，GSK2894512 クリーム（タピナロフクリーム，処方 F）及び基剤クリームの皮膚刺激性，安全性及び薬物動態を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.2 項」に記載した。本項では第 1 部及び第 2 部で構成された本試験のうち，第 2 部の薬物動態の評価結果を要約した。

第 2 部では，GSK2894512 クリーム 0.5%及び 1%，並びに基剤クリームを 1 日 2 回 7 日間，開放条件で反復塗布した。治験薬塗布開始日を Day 1 とした。Day 1 及び Day 7 では 1 回目の塗布前，塗布 2 時間後及び 4 時間後に，血漿中濃度測定用に採血した。また，Day 3 及び Day 5 は 1 回目の塗布前に血漿中濃度測定用に採血した。6 名の男性が本試験の第 2 部に参加し，全員が試験を終了した。GSK2894512 の血漿中濃度はすべての被験者のすべての検体で定量下限未満（< 40 pg/mL）であった。

### 2.7.2.2.2 尋常性乾癬患者での薬物動態

### 2.7.2.2.2.1 第 I 相臨床試験 安全性，薬物動態及び有効性試験（尋常性乾癬患者対象，海外臨床試験） [WBI-1001-101]

（参考資料：CTD5.3.5.4-3-A）

尋常性乾癬患者を対象に，基剤クリームを対照としたランダム化二重盲検法で，WBI-1001 クリーム（タピナロフクリーム，処方 C）を塗布した場合の安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.18 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

本試験には尋常性乾癬患者 36 名（男性 23 名，女性 13 名）が参加した。被験者は，WBI-1001 クリーム 0.5%を 1 日 1 回又は 1 日 2 回，WBI-1001 クリーム 1%を 1 日 1 回又は 1 日 2 回，WBI-

1001 クリーム 2%を 1 日 1 回又は 1 日 2 回塗布する 6 群にそれぞれ 6 名ずつランダムに割り付けられた。WBI-1001 クリームを体の片側の病変部位に，基剤クリームを反対側の体の病変部位に 28 日間塗布した［片側当たり BSA（体表面積）の 0.5%～3%］。

WBI-1001 の薬物動態パラメータを表 5 に示した。塗布開始日（Day 0）及び塗布開始 28 日後（Day 28）は塗布 1，2，4，6 及び 8 時間後に検体を採取し，また，Day 7，Day 14，Day 21 及び Day 28 の塗布前（1 日 2 回塗布の場合は 1 回目塗布前）にそれぞれ検体を採取し，WBI-1001 の血漿中濃度を測定した。WBI-1001 の血漿中濃度はいずれの用量でも低かった。得られた 526 の血漿検体のうち，定量下限以上（≥100 pg/mL）の WBI-1001 の血漿中濃度が検出されたのは 47 検体（8.9%）のみであった。WBI-1001 の血漿中濃度は Day 0 に比較して Day 28 に低下した。定量下限以上の血漿中濃度を示した検体は，Day 0 では 40/179 検体（22.3%），Day 28 では 5/204 検体（2.5%）であった。血漿中濃度には，被験者間の大きなばらつきが認められたが，血漿中濃度が定量下限以上であった検体の割合は用量に応じて増加する傾向があった。定量下限以上の血漿中濃度を示した検体の数は，0.5% 1 日 1 回投与時に 2 名の被験者から 3 検体，1% 1 日 1 回投与時に 3 名の被験者から 5 検体，1% 1 日 2 回投与時に 3 名の被験者から 7 検体，2% 1 日 1 回投与時に 6 名の被験者から 21 検体，2% 1 日 2 回投与時に 4 名の被験者から 11 検体であった。全被験者 36 名のうち 9 名で Day 1 に最終相の消失半減期（$t_{1/2}$）が算出され，その範囲は 1.29～6.03 時間であった。反復投与による蓄積は認められなかった。血漿中濃度は，概ね用量に応じて増加したが，投与頻度（1 日 1 回と 1 日 2 回）と血漿中濃度の間に相関は認められなかった。

**表 5　Day 0 及び Day 28 での WBI-1001 の薬物動態パラメータ**
**（WBI-1001-101，薬物動態解析対象集団）**

| 用量 | 記述統計量 | $C_{max}$ (pg/mL) | | $t_{max}$ (h) | | $AUC_{0-8}$ (pg·h/mL) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Day 0 | Day 28 | Day 0 | Day 28 | Day 0 | Day 28 |
| 0.5% 1 日 1 回 | Mean ± SD | 150 ± 230 | 0 | NC | NA | 250 ± 450 | 0 |
| (N = 6) | Min - Max | 0 - 490 | 0 - 0 | 1 - 2 | NA | 0 - 1110 | 0 - 0 |
| 0.5% 1 日 2 回 | Mean ± SD | 0 | 0 | NA | NA | 0 | 0 |
| (N = 6) | Min - Max | 0 - 0 | 0 - 0 | NA | NA | 0 - 0 | 0 - 0 |
| 1% 1 日 1 回 | Mean ± SD | 150 ± 170 | 0 | NC | NA | 360 ± 420 | 0 |
| (N = 6) | Min - Max | 0 - 320 | 0 - 0 | 2 - 4 | NA | 0 - 940 | 0 - 0 |
| 1% 1 日 2 回 | Mean ± SD | 140 ± 240 | 0 | NC | NA | 650 ± 1390 | 0 |
| (N = 6) | Min - Max | 0 - 580 | 0 - 0 | 2 - 4 | NA | 0 - 3460 | 0 - 0 |
| 2% 1 日 1 回 | Mean ± SD | 1650 ± 1960 | 90 ± 150 | NC | NC | 3480 ± 2630 | 180 ± 290 |
| (N = 6) | Min - Max | 140 - 5490 | 0 - 340 | 1 - 4 | 2 - 6 | 480 - 6920 | 0 - 680 |
| 2% 1 日 2 回 | Mean ± SD | 1380 ± 2950 | 200 ± 280[*1] | NC | NC | 2050 ± 4270 | 180 ± 290[*1] |
| (N = 6) | Min - Max | 0 - 7360 | 0 - 670[*1] | 1 - 2 | 0 - 1[*1] | 0 - 10700 | 0 - 670[*1] |

*1：N = 5
薬物濃度が定量下限未満（< 100 pg/mL）である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.18-4

### 2.7.2.2.2.2 前期第 II 相臨床試験 最大投与試験（尋常性乾癬患者対象，海外臨床試験）［DMVT-505-2002］

（参考資料：CTD5.3.4.2-2）

尋常性乾癬の広範囲病変（病変%BSA≥20%，ただし，頭皮，手掌，足裏を除く）を有する成人患者を対象に，タピナロフクリーム 1%（処方 F）を 1 日 1 回 29 日間塗布した場合の安全性及び忍容性，薬物動態，QT 間隔に対する作用，並びに尋常性乾癬に対する有効性を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.10 項」に記載した。本項では薬物動態及び QT 間隔に対する作用の評価結果を要約した。

治験薬塗布開始日（Day 1）及び Day 29 に，頻回採血を行い薬物濃度測定用の検体の採取及びホルター心電図モニタリングを実施した（Day 2 及び Day 30 に投与 24 時間後のデータを収集）。Day 15 では可能な範囲で薬物濃度測定用の検体を採取した。

#### 2.7.2.2.2.2.1 薬物動態の評価

治験薬を塗布された 21 名の被験者（男性 13 名，女性 8 名）全員が薬物動態の解析対象となった。この 21 名での Baseline の病変%BSA は 27.20±7.481%，年齢は 51.8±13.91 歳であった（ともに平均値±標準偏差）。21 名のタピナロフの血漿中濃度は低く，284/418（68%）の検体は定量下限未満（< 50 pg/mL）であった。Day 1 の投与 5 時間後以降，並びに Day 15 及び Day 29 のすべての採血時点で 50%以上の検体が定量下限未満であった。タピナロフの硫酸抱合体（M4）の血漿中濃度は，いずれの時点でも定量下限未満（< 10 pg/mL）であった。

タピナロフの血漿中濃度は Day 1 に最高値を示し，最高血漿中濃度到達時間（$t_{max}$）の中央値は投与 3.1 時間後であった。タピナロフの最高血漿中濃度（$C_{max}$）の平均値は，Day 1 で 898.33 pg/mL，Day 29 で 116.09 pg/mL であり，タピナロフの血漿中濃度は低いうえ，治験薬の塗布継続に伴い低下した。Day 29 のタピナロフの血漿中濃度は，Day 1 と比較して約 1/10 であった。21 名中 2 名の被験者で Day 1 に $t_{1/2}$ が算出され，その値は 5.9 時間及び 6.9 時間であった（図 1，表 6）。また，個々の被験者のタピナロフの塗布面積と血漿中濃度の推移を見たところ，血漿中濃度と塗布面積の間に関連性は認められなかった。

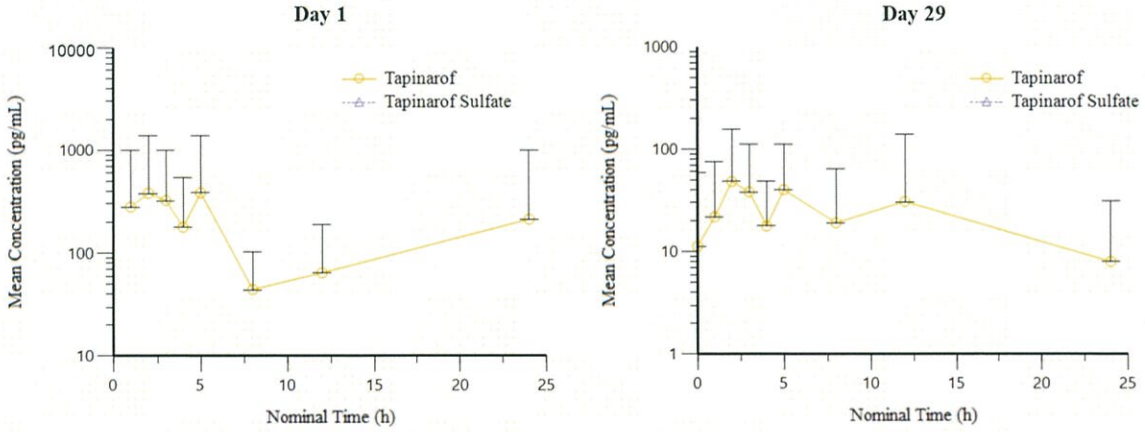



**図 1　Day 1 及び Day 29 のタピナロフ及びタピナロフ硫酸抱合体の血漿中濃度（DMVT-505-2002，薬物動態解析対象集団）**

平均値＋SD
Day 30（Visit 7）での採血が規定の期間外に実施された 1 名の被験者は，解析から除外した。
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.10-1

表 6 Day 1 及び Day 29 でのタピナロフの薬物動態パラメータ
（DMVT-505-2002，薬物動態解析対象集団）

| PK parameter[*1] | | Day 1 | Day 29[*2] |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (pg/mL) | n | 21 | 19 |
| | Mean ± SD (CV%) | 898.33 ± 1448.084 (161.20) | 116.09 ± 148.424 (127.85) |
| | Median (Min - Max) | 181.00 (0.0 - 4680.0) | 59.40 (0.0 - 467.0) |
| $t_{max}$ (h) | n | 18 | 11 |
| | Median (Min - Max) | 3.10 (1.1 - 23.8) | 3.17 (1.1 - 12.2) |
| $t_{last}$ (h) | n | 18 | 11 |
| | Median (Min - Max) | 8.04 (1.2 - 24.2) | 5.13 (2.2 - 24.1) |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (pg·h/mL) | n | 17 | 11 |
| | Mean ± SD (CV%) | 4066.80 ± 6331.249 (155.68) | 608.59 ± 645.910 (106.13) |
| | Median (Min - Max) | 2095.17 (26.8 - 22113.1) | 278.80 (29.7 - 1994.3) |
| $AUC_{0\text{-}\tau}$ (pg·h/mL) | n | 4 | 1 |
| | Mean ± SD (CV%) | 8037.29 ± 6204.935 (77.20) | 1985.54 (NC) |
| | Median (Min - Max) | 6399.30 (2619.4 - 16731.1) | 1985.54 (1985.5 - 1985.5) |
| $AUC_{\tau\ extrap\%}$ (%) | n | 4 | 1 |
| | Mean ± SD (CV%) | 6.19 ± 8.081 (130.64) | 0.00 (NC) |
| | Median (Min - Max) | 3.87 (0.0 - 17.0) | 0.00 (0.0 - 0.0) |
| $t_{1/2}$ (h) | n | 2 | 0 |
| | Median (Min - Max) | 6.41 (5.9 - 6.9) | NC |

*1：欠測値の補完は行わなかった。AUC は，投与後最低 3 時点の血漿中濃度から算出した。$t_{1/2}$ は，$C_{max}$ 後の定量が可能であった連続して低下する 3 時点以上の血漿中濃度を用いて推定した最終相における消失速度定数から算出した。調整後 $R^2$ 値が> 0.7 の場合，$t_{1/2}$ を算出した。
*2：Day 30（Visit 7）での採血が規定の期間外に実施された 1 名の被験者は，解析から除外した。
定量可能な濃度が得られる前の時点の定量下限未満の値（< 50 pg/mL）は 0 として取り扱った。定量可能な濃度が得られた後の時点の定量下限未満の値は，その後の時点で，定量下限を上回る値が続いた場合，その定量下限未満の値を欠測値とした。$t_{max}$ の後に 2 つの連続した定量下限未満の値が発生した場合，後続の値は欠測値とした。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.10-7

### 2.7.2.2.2.2 QT 間隔に対する作用

ホルター心電図モニタリングにより，タピナロフの QT 間隔に対する作用を評価した。Day 29 に比べ Day 1 の方がタピナロフの血漿中濃度が高かったため，Day 1 の血漿中濃度を選択してタピナロフが心電図パラメータに及ぼす影響を評価した。測定時点ごとの解析ではタピナロフは QT 間隔に対して臨床的に意味がある影響を及ぼさなかった。タピナロフクリーム塗布後の Fridericia 法で補正した QT 間隔の Baseline からの平均変化量（ΔQTcF）は，いずれの測定時点においても陰性であり，−7.2 ミリ秒（投与 1 時間後）～−1.1 ミリ秒（投与 2 時間後）であった（図 2）。90% 信頼区間の上限の最高値は投与 2 時間後の 3.90 ミリ秒であった。タピナロフの血漿中濃度-QTc 解析でも，本試験で認められたタピナロフの血漿中濃度の範囲内で臨床的に意味のある QT 間隔に対する作用は認められなかった（図 3）。4680 pg/mL のタピナロフの血漿中濃度の範囲まで 10 ミリ秒を超える ΔQTcF は認められなかった。タピナロフが心拍数に及ぼす影響はわずかであった［平均 ΔHR 範囲：2.6 拍／分（投与 3 時間後）～5.0 拍／分（投与 8 時間後）］。検討した投与量

のタピナロフは，PR 間隔及び QRS 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

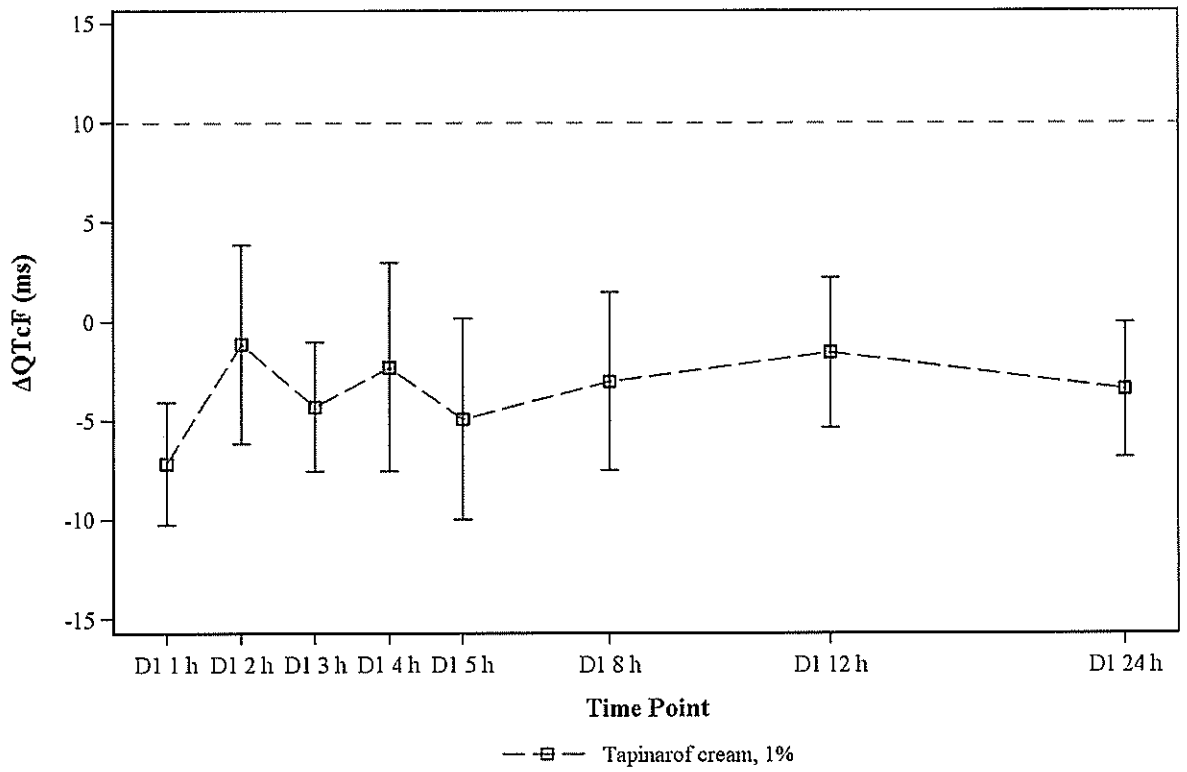



**図 2 各時点の Δ QTcF（DMVT-505-2002，QT/QTc 解析対象集団）**

LS mean and 90% CI based on a linear mixed-effects model: ΔQTcF = Time + Treatment + Time × Treatment. An unstructured covariance structure was used to specify the repeated measures (time within subject).
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.10-2

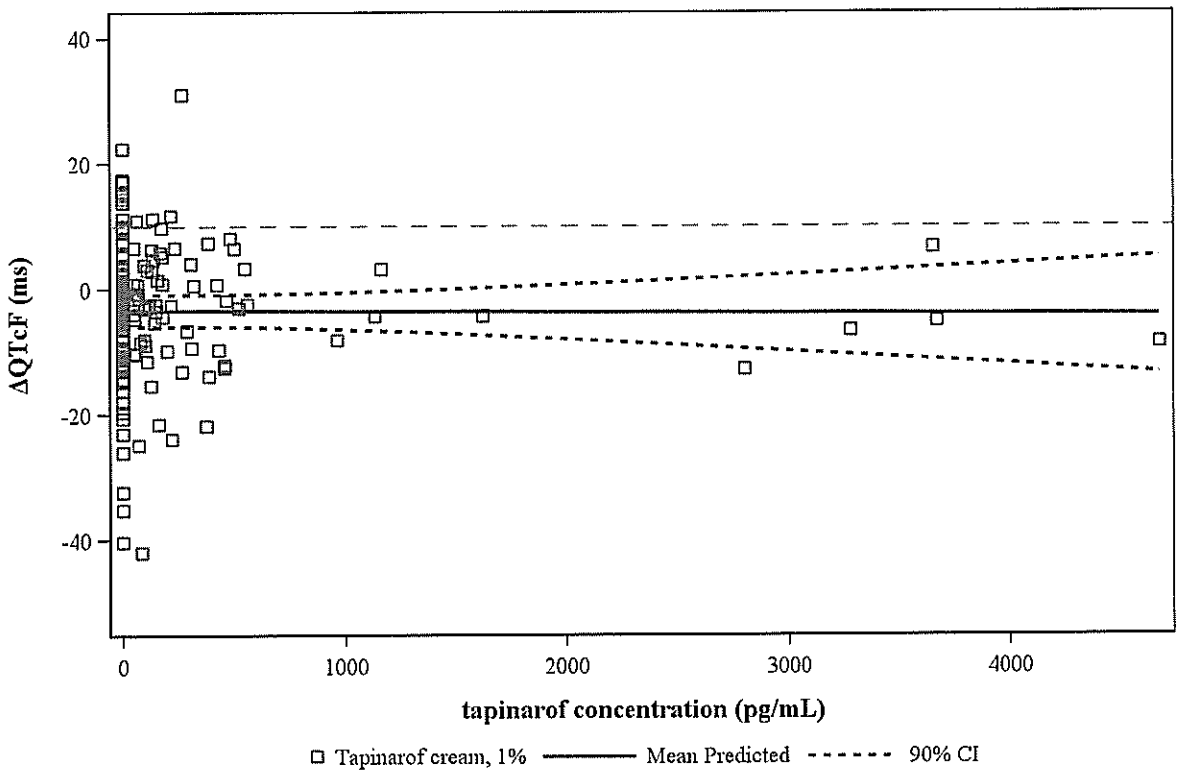



**図 3 タピナロフの血漿中濃度及びΔQTcF の散布図**
**（DMVT-505-2002，PK/QTc 解析対象集団）**

The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔQTcF with 90% CI. The blue squares denote the pairs of observed tapinarof plasma concentrations and observed ΔQTcF by subjects for the tapinarof cream, 1% treatment group.
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.10-3

### 2.7.2.2.2.3 第 III 相臨床試験 比較試験（尋常性乾癬患者対象，海外臨床試験）[DMVT-505-3001]

（参考資料：CTD5.3.5.1-3-A）

尋常性乾癬患者（病変%BSA が 3%～20%，ただし，頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏を除く）を対象に，基剤クリームを対照としたランダム化二重盲検法でタピナロフクリーム 1%（処方 F）の有効性，安全性，忍容性，日常活動への影響及び薬物動態を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.13 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。なお，DMVT-505-3001 試験及び DMVT-505-3002 試験は同一の試験デザインである。

本試験では，被験者はタピナロフクリーム 1%群あるいは基剤クリーム群に 2：1 の割合でランダムに割り当てられ，治験薬を 1 日 1 回 12 週間塗布された。Week 12 の塗布終了時には，被験者は非盲検，長期投与試験（DMVT-505-3003 試験）に移行して，タピナロフクリーム 1%を更に 40 週間塗布するか，あるいは長期投与試験に参加せず約 4 週間後のフォローアップ（Week 16）で試験を完了するかを選択した。

Week 4 及び Week 12 の治験薬塗布前に採血し，タピナロフの血漿中濃度を測定した。薬物動態解析対象集団のタピナロフクリーム 1%群の Week 4 と Week 12 のタピナロフの血漿中濃度を表 7

に示した。タピナロフクリーム 1%群 96 名のうち，Week 4 及び Week 12 でタピナロフの血漿中濃度が定量下限未満（< 50 pg/mL）の被験者の割合は，それぞれ 93%及び 96%であった。タピナロフの血漿中濃度は塗布期間を通して低かった。

**表 7　タピナロフの血漿中濃度（DMVT-505-3001，薬物動態解析対象集団）**

| 記述統計量 | タピナロフクリーム 1%群（N = 96） | |
|---|---|---|
| | Week 4 | Week 12 |
| 例数 | 89 | 76 |
| Mean ± SD | 8.64 ± 37.326 | 9.91 ± 51.516 |
| Median (Min - Max) | 0.00 (0.0 - 256.0) | 0.00 (0.0 - 357.0) |

単位：pg/mL
薬物濃度が定量下限未満（< 50 pg/mL）である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.13-8

### 2.7.2.2.2.4 第 III 相臨床試験 比較試験（尋常性乾癬患者対象，海外臨床試験）[DMVT-505-3002]

（参考資料：CTD5.3.5.1-4-A）

尋常性乾癬患者（病変%BSA が 3%～20%，ただし，頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏を除く）を対象に，基剤クリームを対照としたランダム化二重盲検法でタピナロフクリーム 1%（処方 F）の有効性，安全性，忍容性，日常活動への影響及び薬物動態を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.14 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。なお，DMVT-505-3001 試験及び DMVT-505-3002 試験は同一の試験デザインである。

本試験では，被験者はタピナロフクリーム 1%群あるいは基剤クリーム群に 2：1 の割合でランダムに割り当てられ，治験薬を 1 日 1 回 12 週間塗布された。Week 12 の塗布終了時には，被験者は非盲検，長期投与試験（DMVT-505-3003 試験）に移行して，タピナロフクリーム 1%を更に 40 週間塗布するか，あるいは長期投与試験に参加せず約 4 週間後のフォローアップ（Week 16）で試験を完了するかを選択した。

Week 4 及び Week 12 の治験薬塗布前に採血し，タピナロフの血漿中濃度を測定した。薬物動態解析対象集団のタピナロフクリーム 1%群の Week 4 と Week 12 のタピナロフの血漿中濃度を表 8 に示した。タピナロフクリーム 1%群 120 名のうち，Week 4 及び Week 12 のいずれでも，タピナロフの血漿中濃度は 98%を上回る被験者で定量下限未満（< 50 pg/mL）であった。タピナロフの血漿中濃度は塗布期間を通して低かった。

**表 8 タピナロフの血漿中濃度（DMVT-505-3002，薬物動態解析対象集団）**

| 記述統計量 | タピナロフクリーム 1%群（N = 120） | |
|---|---|---|
| | Week 4 | Week 12 |
| 例数 | 119 | 111 |
| Mean ± SD | 2.36 ± 21.217 | 4.59 ± 40.545 |
| Median (Min - Max) | 0.00 (0.0 - 225.0) | 0.00 (0.0 - 418.0) |

単位：pg/mL
薬物濃度が定量下限未満（< 50 pg/mL）である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.14-8

### 2.7.2.2.2.5 日本人を対象とした第 III 相臨床試験 比較試験及び継続投与試験（尋常性乾癬患者対象）［ZBA4-1］

（評価資料：CTD5.3.5.1-2-A）

本試験は第 1 部，第 2 部より構成された。尋常性乾癬患者（被髪頭部を除く病変%BSA が 3%～20%）を対象に，第 1 部では基剤クリームを対照としたランダム化二重盲検法で JTE-061 クリーム 1%（タピナロフクリーム，処方 F）を 12 週間塗布した場合の有効性及び安全性を評価した。加えて，第 1 部と第 2 部を通して，尋常性乾癬患者に JTE-061 クリーム 1%を最長 24 週間塗布した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.12 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 9 に，JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量を表 10 に，それぞれ示した。また，投与後経過時間に対する JTE-061 の血漿中濃度の散布図を図 4 に示した。

解析に用いた投与群の名称は以下の通りとした。

- 1%－1%群：第 1 部で 1%クリーム群に割り付けられた被験者
- 基剤－1%群：第 1 部で基剤クリーム群に割り付けられた被験者

1%－1%群の JTE-061 の血漿中濃度はいずれの時点でも 8 割以上の被験者で定量下限未満であった。基剤－1%群の JTE-061 の血漿中濃度は約 9 割の被験者で定量下限未満であった（定量下限：50 pg/mL）。

JTE-061 の血漿中濃度は JTE-061 クリーム 1%の投与期間を通して低かった。

**表 9 JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（ZBA4-1，薬物動態解析対象集団）**

| 投与群 | 1%－1%群 (N = 106) | | | 基剤－1%群 (N = 43) |
|---|---|---|---|---|
| 評価時期 | Week 4 | Week 12 | Week 24 | Week 24 |
| 例数 | 92 | 87 | 77 | 37 |
| ≥ 50 pg/mL | 11 (12.0) | 14 (16.1) | 11 (14.3) | 3 (8.1) |
| < 50 pg/mL | 81 (88.0) | 73 (83.9) | 66 (85.7) | 34 (91.9) |

例数（%）
定量下限：50 pg/mL
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.12-34

**表 10 JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量（ZBA4-1，薬物動態解析対象集団）**

| 投与群 | 1%－1%群 (N = 106) | | | 基剤－1%群 (N = 43) |
|---|---|---|---|---|
| 評価時期 | Week 4 | Week 12 | Week 24 | Week 24 |
| 例数 | 92 | 87 | 77 | 37 |
| Mean ± SD | 19.90 ± 70.37 | 33.93 ± 122.2 | 37.50 ± 206.4 | 11.19 ± 42.58 |
| Min, Max | 0.00, 508 | 0.00, 776 | 0.00, 1770 | 0.00, 225 |

単位：pg/mL
薬物濃度が定量下限未満（< 50 pg/mL）である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.12-35

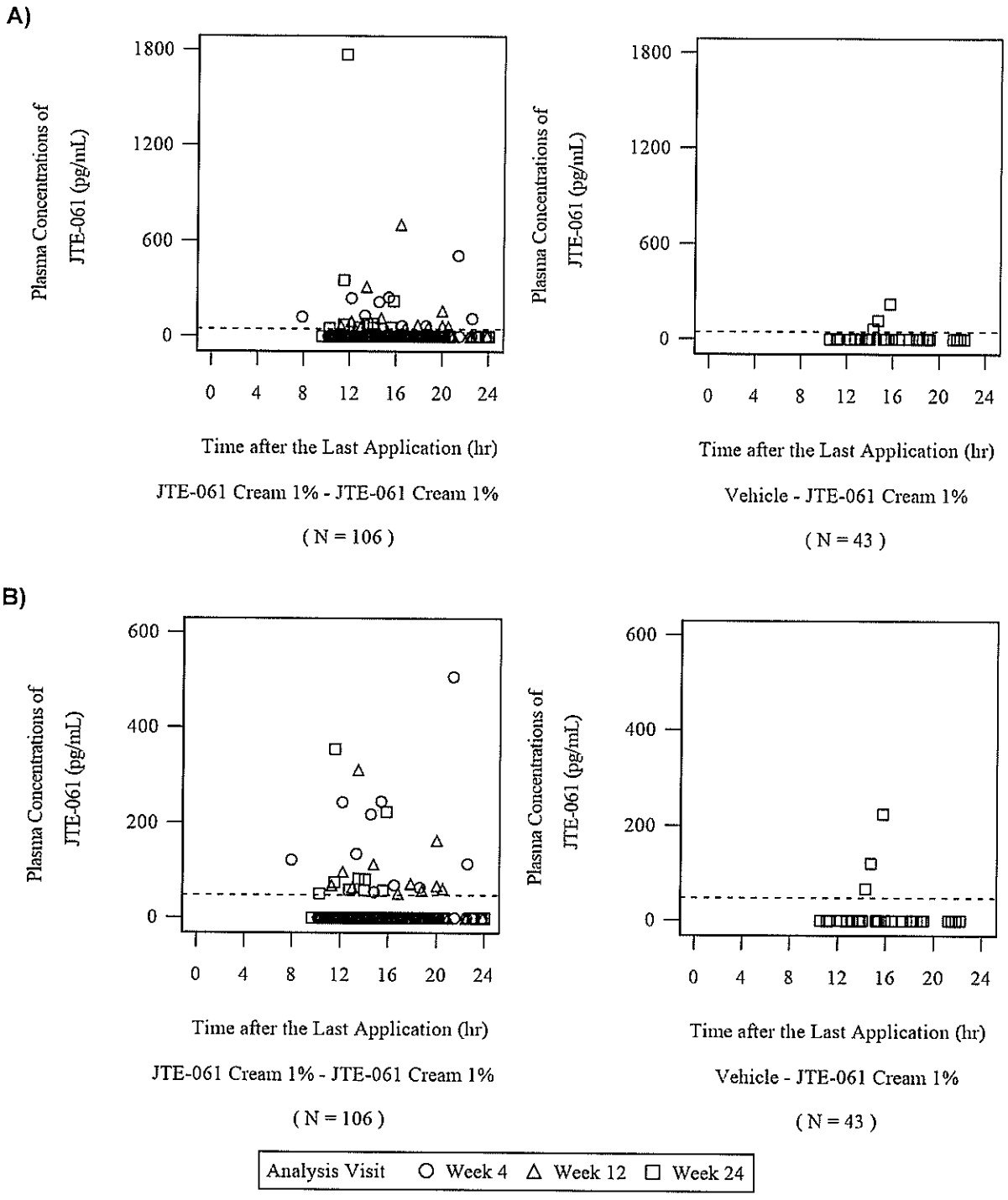



**図 4 投与後経過時間に対する JTE-061 の血漿中濃度の散布図**
**(ZBA4-1, 薬物動態解析対象集団)**

A) All data are displayed.
B) This plot controls the data range of Y-axis to make data distribution more visible.
Display was limited up to 24 hrs.
Broken Line: Lower Limit of Quantification (50 pg/mL)
Data below the limit of quantitation were treated as zero.
Source : CTD2.7.6 図 2.7.6.12-4

### 2.7.2.2.2.6 日本人を対象とした第 III 相臨床試験 長期投与試験（尋常性乾癬患者対象） [ZBA4-2]

（評価資料：CTD5.3.5.2-2-A，5.3.5.4-1-A）

尋常性乾癬患者（被髪頭部を除く病変%BSA が 3%～20%）を対象に，JTE-061 クリーム 1%（タピナロフクリーム，処方 F）を最長 52 週間塗布した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.16 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

薬物動態解析対象集団の JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 11 に，JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量を表 12 に，それぞれ示した。また，投与後経過時間に対する JTE-061 の血漿中濃度の散布図を図 5 に示した。

JTE-061 の血漿中濃度はいずれの時点でも約 9 割の被験者で定量下限未満であった（定量下限：50 pg/mL）。

JTE-061 の血漿中濃度は，投与期間を通して低かった。

**表 11 JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（ZBA4-2，薬物動態解析対象集団）**

| 投与群 | JTE-061 の血漿中濃度 | Week 4 | Week 12 | Week 24 | Week 52 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1%クリーム群 (N = 304) | 例数 | 288 | 259 | 240 | 224 |
| | ≥ 50 pg/mL | 36 (12.5) | 26 (10.0) | 10 (4.2) | 4 (1.8) |
| | < 50 pg/mL | 252 (87.5) | 233 (90.0) | 230 (95.8) | 220 (98.2) |

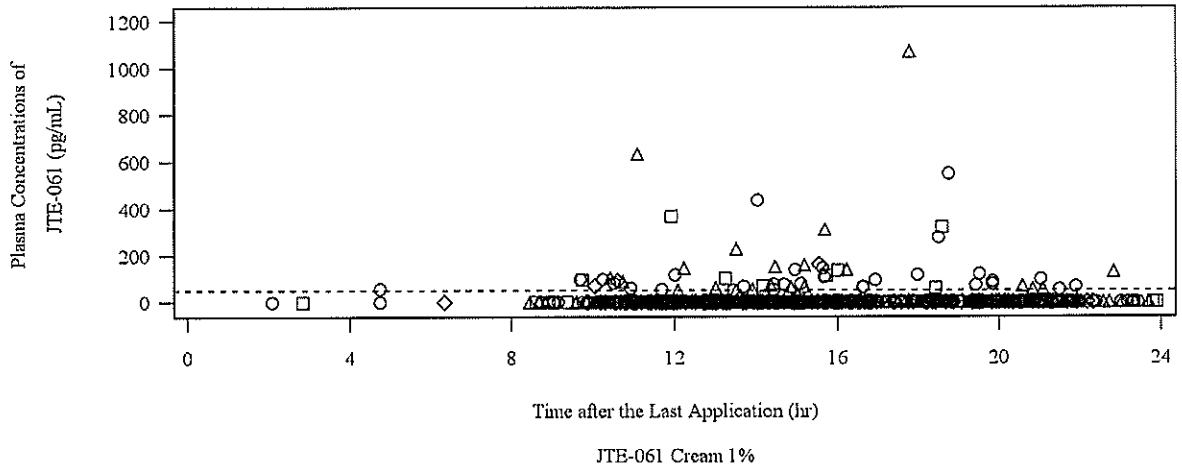
例数（%）
定量下限：50 pg/mL
薬物動態解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.16-19

**表 12 JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量（ZBA4-2，薬物動態解析対象集団）**

| 投与群 | 項目 | Week 4 | Week 12 | Week 24 | Week 52 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1%クリーム群 (N = 304) | 例数 | 288 | 259 | 240 | 224 |
| | Mean ± SD | 18.04 ± 72.22 | 18.52 ± 90.56 | 5.922 ± 35.52 | 2.718 ± 23.18 |
| | Min, Max | 0.00, 743 | 0.00, 1070 | 0.00, 368 | 0.00, 287 |

単位：pg/mL
薬物濃度が定量下限未満（< 50 pg/mL）である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
薬物動態解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.16-20

A)




B)

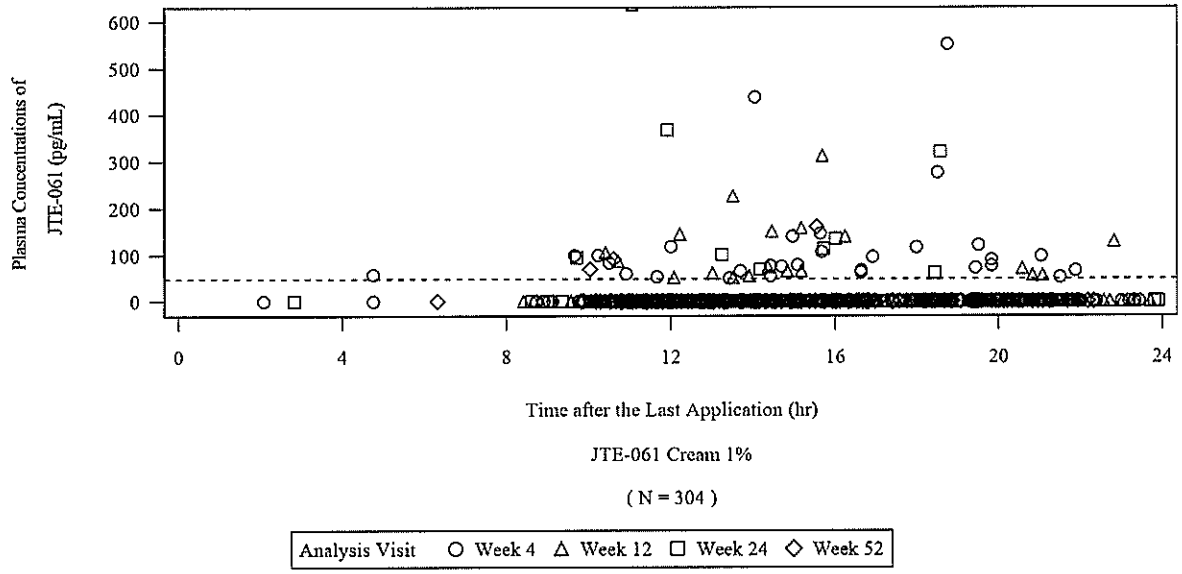



**図 5 投与後経過時間に対する JTE-061 の血漿中濃度の散布図**
**（ZBA4-2，薬物動態解析対象集団）**

A) All data are displayed.
B) This plot controls the data range of Y-axis to make data distribution more visible.
Display was limited up to 24 hrs.
Broken Line: Lower Limit of Quantification (50 pg/mL)
Data below the limit of quantitation were treated as zero.
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.16-3

### 2.7.2.2.3 アトピー性皮膚炎患者での薬物動態

#### 2.7.2.2.3.1 前期第 II 相臨床試験 安全性，有効性及び薬物動態試験（AD 患者対象，海外臨床試験）[WBI-1001-201]

（参考資料：CTD5.3.5.4-3-B）

AD 患者を対象に，基剤クリームを対照としたランダム化二重盲検法で，WBI-1001 クリーム（タピナロフクリーム，処方 C）を塗布した場合の安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.24 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

本試験には AD 患者 37 名（男性 8 名，女性 29 名）が参加し，基剤クリーム群に 13 名，WBI-1001 クリーム 0.5%群に 12 名，WBI-1001 クリーム 1%群に 12 名が割り当てられた。治験薬は 1 日 2 回，28 日間塗布された。

WBI-1001 の薬物動態パラメータを表 13 に示した。WBI-1001 の血漿中濃度測定用に，塗布開始日（Day 0），Day 7，Day 14，Day 21 及び Day 28 の塗布前（1 回目塗布前）にそれぞれ検体を採取した。加えて，Day 0 及び Day 28 は塗布 1，2，4，6 及び 8 時間後にも検体を採取した。WBI-1001 の血漿中濃度はいずれの用量でも低かった。WBI-1001 クリーム 0.5%又は 1%を塗布した被験者から採取された血漿 349 検体のうち，定量下限以上（≥ 100 pg/mL）の血漿中濃度を示したものは 35 検体（10%）であった（0.5%群：16 検体，1%群：19 検体）。定量下限以上の血漿中濃度を示した検体は，Day 0 では 34/144 検体（23.6%），Day 28 では 1/138 検体（0.72%）であった。WBI-1001 の血漿中濃度は Day 0 に比較して Day 28 に低下した。反復投与による蓄積は認められなかった。用量と血漿中濃度の間に相関は認められなかった。

**表 13 Day 0 及び Day 28 の WBI-1001 の薬物動態パラメータ**
**（WBI-1001-201，薬物動態解析対象集団）**

| 用量 | 記述統計量 | $C_{max}$ (pg/mL) | | $t_{max}$ (h) | | $AUC_{0-8}$ (pg·h/mL) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Day 0 | Day 28 | Day 0 | Day 28 | Day 0 | Day 28 |
| 0.5% 1 日 2 回 (N = 12) | Mean ± SD | 800 ± 1690 | 0 | NC | NA | 1730 ± 3820 | 0 |
| | Min - Max | 0 - 5970 | 0 - 0 | 1 - 4 | NA | 0 - 13440 | 0 - 0 |
| 1% 1 日 2 回 (N = 12) | Mean ± SD | 460 ± 930 | 40 ± 130 | NC | NC | 1220 ± 2410 | 60 ± 190 |
| | Min - Max | 0 - 3320 | 0 - 440 | 1 - 2 | 2 - 2 | 0 - 8610 | 0 - 660 |

薬物濃度が定量下限未満（< 100 pg/mL）である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.24-3

#### 2.7.2.2.3.2 第 I 相臨床試験 薬物動態試験（AD 患者対象，海外臨床試験）[201851]

（参考資料：CTD5.3.3.2-1）

AD 患者（病変%BSA が 15%～35%）を対象に，GSK2894512 クリーム（タピナロフクリーム，処方 F）を塗布した場合の薬物動態，安全性及び臨床的効果を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.8 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

本試験には AD 患者 11 名が参加し，GSK2894512 クリーム 1%群に 6 名（男性 3 名，女性 3 名），

GSK2894512 クリーム 2%群に 5 名（男性 5 名，女性 0 名）が割り当てられた。治験薬は Day 1 から Day 20 に 1 日 2 回，Day 21 に 1 回塗布された。

GSK2894512 クリーム 1%群 6 名の Baseline の病変%BSA は 20.0 ± 6.42%，年齢は 38.0 ± 15.66 歳，GSK2894512 クリーム 2%群 5 名の Baseline の病変%BSA は 24.0 ± 6.44%，年齢は 31.6 ± 10.55 歳であった（平均値±標準偏差）。

GSK2894512 の薬物動態パラメータを表 14 に示した。GSK2894512 クリーム 1%及び 2%のいずれの用量でも塗布後の GSK2894512 の血漿中濃度は低く，Day 1 の $C_{max}$ の平均値は GSK2894512 クリーム 1%群で 1233 pg/mL，GSK2894512 クリーム 2%群で 2516 pg/mL であった。GSK2894512 の血漿中濃度は，Day 1 に対して Day 21 で低下し，反復投与後の蓄積は認められなかった。$t_{max}$ の中央値は，Day 1 が 2～3 時間，Day 21 が 1～4 時間であった。消失相のデータが不十分であったため，いずれの被験者でも $t_{1/2}$ は得られなかった。ばらつきは大きいものの，GSK2894512 の血漿中濃度は，GSK2894512 クリーム 2%群の方が GSK2894512 クリーム 1%群よりも概ね高かった。

GSK2894512 クリームを塗布した被験者の血漿，尿及び皮膚検体を用いて代謝物を分析した（「CTD2.6.4.5.2.1 項」参照）。血漿及び尿は，プールした検体を調製してから分析した。皮膚は，採取した検体毎に分析した。GSK2894512 の循環血中への移行がわずかなため，代謝物の分析は定性的に実施した。血漿には GSK2894512 の未変化体及び硫酸抱合体（M4）が検出された。M4 は GSK2894512 クリーム 2%群の Day 21 の血漿にのみ検出された。尿には未変化体，酸化体（M5），グルクロン酸抱合体（M2）又は硫酸抱合体（M4），酸化+グルクロン酸抱合体（M1）又は酸化+硫酸抱合体（M3）が，皮膚には未変化体が検出された。GSK2894512 クリーム 2%群の被験者の Day 21 の皮膚検体，並びに GSK2894512 クリーム 1%群及び 2%群双方の Day 21 の尿検体にキノン（[redacted]）が低濃度で検出された。キノンは体内で代謝過程を経て形成されるものではなく，検体調製中の紫外線曝露の結果として形成された光分解物質と考えられた。

**表 14 Day 1 及び Day 21 での GSK2894512 の薬物動態パラメータ**

**（201851，薬物動態解析対象集団）**

| PK parameter | | 1% 1 日 2 回 (N = 6) | | 2% 1 日 2 回 (N = 5) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Day 1 | Day 21 | Day 1 | Day 21 |
| $C_{max}$ (pg/mL) | n | 6 | 6 | 5 | 2 |
| | Mean ± SD | 1233 ± 1411 | 150 ± 107 | 2516 ± 3777 | 299 ± 63.0 |
| | Median (Min-Max) | 789 (198 - 3960) | 119 (67.0 - 362) | 845 (579 - 9250) | 299 (254 - 343) |
| $t_{max}$ (h) | n | 6 | 6 | 5 | 2 |
| | Median (Min-Max) | 2.97 (2.0 - 4.1) | 0.97 (0.0 - 1.0) | 2.00 (2.0 - 24.2) | 4.00 (4.0 - 4.0) |
| $AUC_{0-\tau}$ (pg·h/mL) | n | 5 | 3 | 4 | 2 |
| | Mean ± SD | 5606 ± 5206 | 789 ± 75.0 | 17201 ± 24360 | 1781 ± 533 |
| | Median (Min-Max) | 4951 (1327 - 14361) | 809 (705 - 852) | 7600 (575 - 53030) | 1781 (1404 - 2159) |
| $AUC_{0-24}$ (pg·h/mL) | n | 4 | 3 | 4 | 1 |
| | Mean ± SD | 10516 ± 9585 | 1448 ± 167 | 23396 ± 26354 | 2154 |
| | Median (Min-Max) | 7065 (3289 - 24644) | 1542 (1255 - 1547) | 13351 (5533 - 61352) | 2154 (2154 - 2154) |
| $C_{\tau}$ (pg/mL) | n | 4 | 6 | 2 | 2 |
| | Mean ± SD | 148 ± 120 | 94.0 ± 29.0 | 406 ± 509 | 167 ± 36.0 |
| | Median (Min-Max) | 110 (51.0 - 320) | 98.0 (42.0 - 126) | 406 (46.0 - 766) | 167 (141 - 192) |

Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.8-3

### 2.7.2.2.3.3 第 II 相臨床試験 最大投与試験（AD 患者対象，海外臨床試験）［DMVT-505-2104］

（参考資料：CTD5.3.5.2-1-B）

広範囲病変（頭皮を除く病変%BSA が，12 歳から 17 歳は≥ 25%，2 歳から 11 歳は≥ 35%）を有する 2 歳から 17 歳の AD 患者を対象に，タピナロフクリーム 1%（処方 F）を 1 日 1 回 27 日間塗布した場合の安全性及び忍容性，薬物動態，並びに AD に対する有効性を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.22 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

治験薬を塗布された 36 名の被験者（男性 24 名，女性 12 名）全員が薬物動態の解析対象となった。全年齢区分合計 36 名での Baseline の病変%BSA は 42.78 ± 15.127%，年齢は 8.9 ± 4.85 歳であった（ともに平均値±標準偏差）。治験薬塗布開始日（Day 1）には塗布 1 時間後，3 時間後，5 時間後に，Day 28 には治験薬の最終塗布の 24 時間後に，薬物濃度測定用の検体を採取した。Day 1（塗布 1 時間後, 3 時間後, 5 時間後の合計）では 10/101 (9.9%) の検体で, Day 28 では 22/29 (75.9%) の検体でタピナロフの血漿中濃度が定量下限未満（< 50 pg/mL）であった。タピナロフの硫酸抱合体（M4）の血漿中濃度は，いずれの検体でも定量下限未満（< 10 pg/mL）であった。

Day 1 でのタピナロフの薬物動態パラメータを表 15 に示した。全年齢区分合計での Day 1 のタピナロフの $C_{max}$ の平均値は 2440 pg/mL であった。タピナロフの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-5}$ は低年齢の被験者の方が高い傾向が認められたが，総じてタピナロフの血漿中濃度は低かった。

タピナロフの血漿中濃度のばらつきが大きいこともあり，タピナロフの血漿中濃度と病変%BSA 及びタピナロフ 1 日当たり塗布量に明らかな相関関係は認められなかった（図 6, 図 7, 図 8, 図 9）。

**表 15 Day 1 のタピナロフの薬物動態パラメータ**
**（DMVT-505-2104，薬物動態解析対象集団）**

| PK parameter | | 2-6 years (N = 12) | 7-11 years (N = 12) | 12-17 years (N = 12) | Total (N = 36) |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (pg/mL) | n | 12 | 11 | 12 | 35 |
| | Mean ± SD (CV%) | 3830 ± 5860 (153) | 2220 ± 2510 (113) | 1250 ± 1770 (141) | 2440 ± 3900 (159) |
| | Median (Min - Max) | 1790 (119 - 20900) | 1020 (383 - 8190) | 555 (0 - 5080) | 942 (0 - 20900) |
| $t_{max}$ (h) | n | 12 | 11 | 11 | 34 |
| | Median (Min - Max) | 2.90 (1.00 - 4.70) | 2.00 (1.00 - 3.30) | 3.00 (1.00 - 5.00) | 2.90 (1.00 - 5.00) |
| $AUC_{0-5}$ (pg·h/mL) | n | 12 | 11 | 11 | 34 |
| | Mean ± SD (CV%) | 5520 ± 6180 (112) | 5240 ± 5910 (113) | 3250 ± 4790 (148) | 4690 ± 5600 (119) |
| | Median (Min - Max) | 4150 (394 - 23500) | 2680 (740 - 17400) | 1350 (177 - 15200) | 2770 (177 - 23500) |

欠測値の補完は行わなかった。薬物濃度が定量下限未満（< 50 pg/mL）である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.22-6

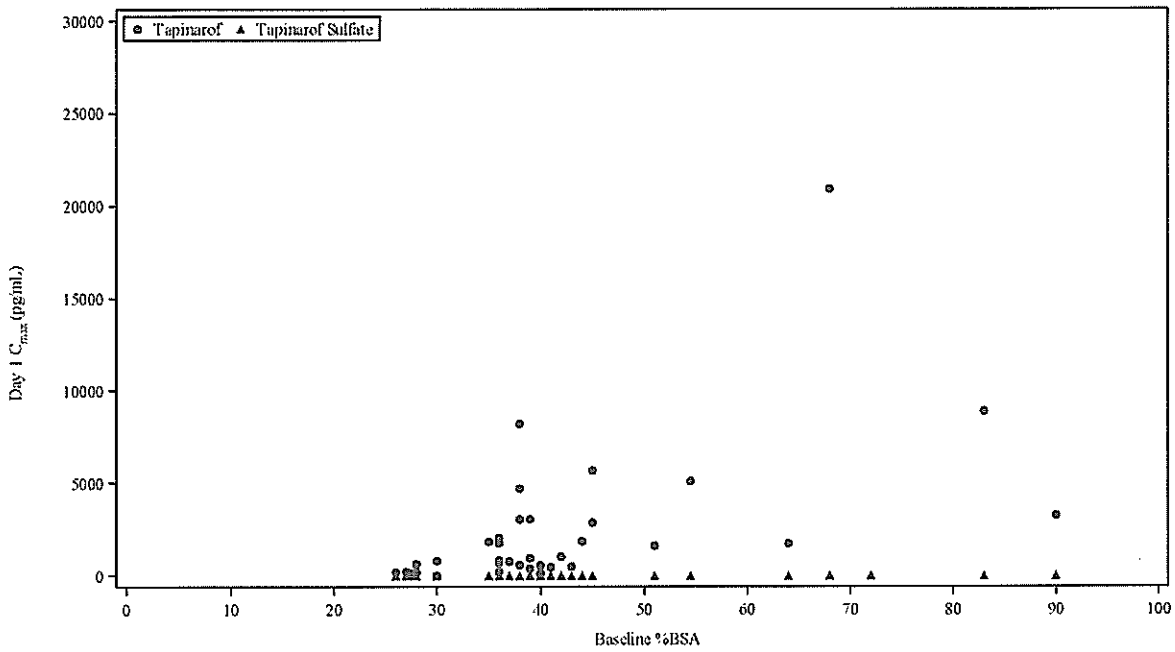



**図 6 Day 1 の病変%BSA に対するタピナロフ及び硫酸抱合体の $C_{max}$ の散布図（DMVT-505-2104，薬物動態解析対象集団）**

Source: CTD2.7.6 図 2.7.6.22-1

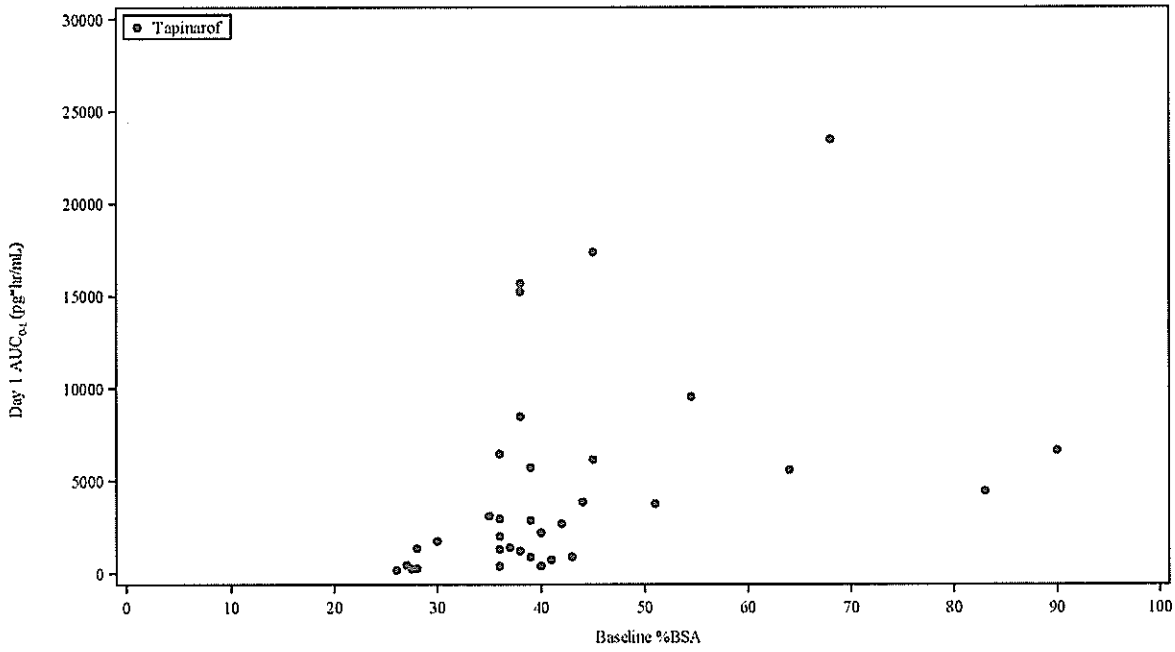



**図 7 Day 1 の病変%BSA に対するタピナロフの $AUC_{0-5}$ の散布図（DMVT-505-2104，薬物動態解析対象集団）**

Source: CTD2.7.6 図 2.7.6.22-2

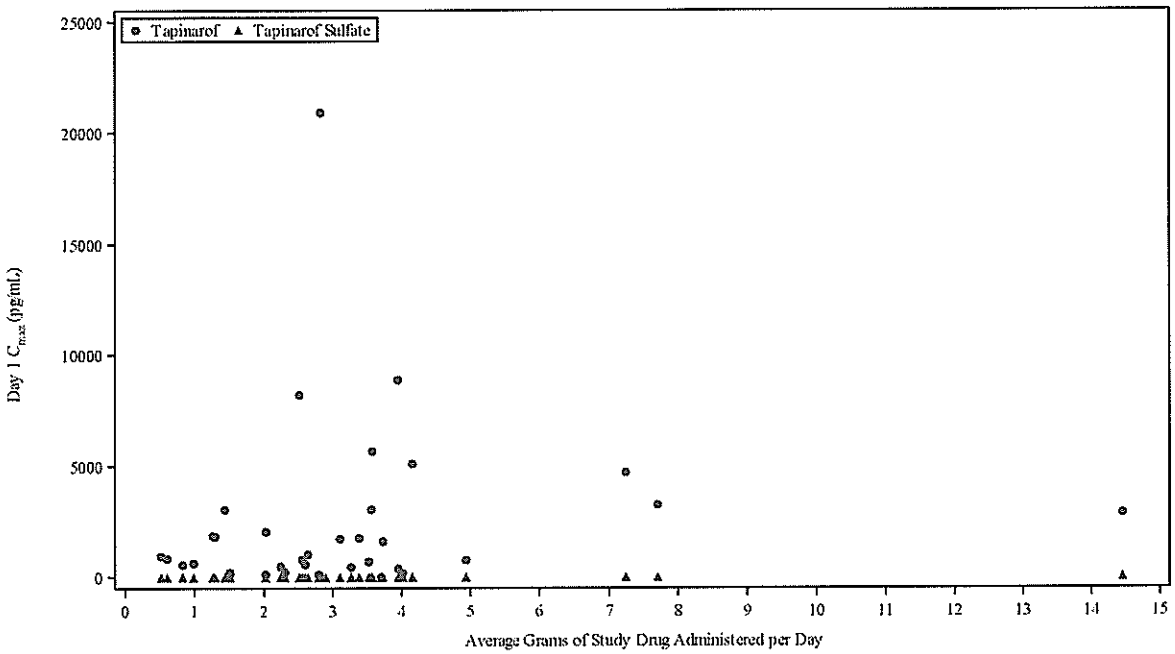



**図 8 タピナロフ 1 日当たり塗布量に対するタピナロフ及び硫酸抱合体の $C_{max}$ の散布図（DMVT-505-2104，薬物動態解析対象集団）**

Source: CTD2.7.6 図 2.7.6.22-3

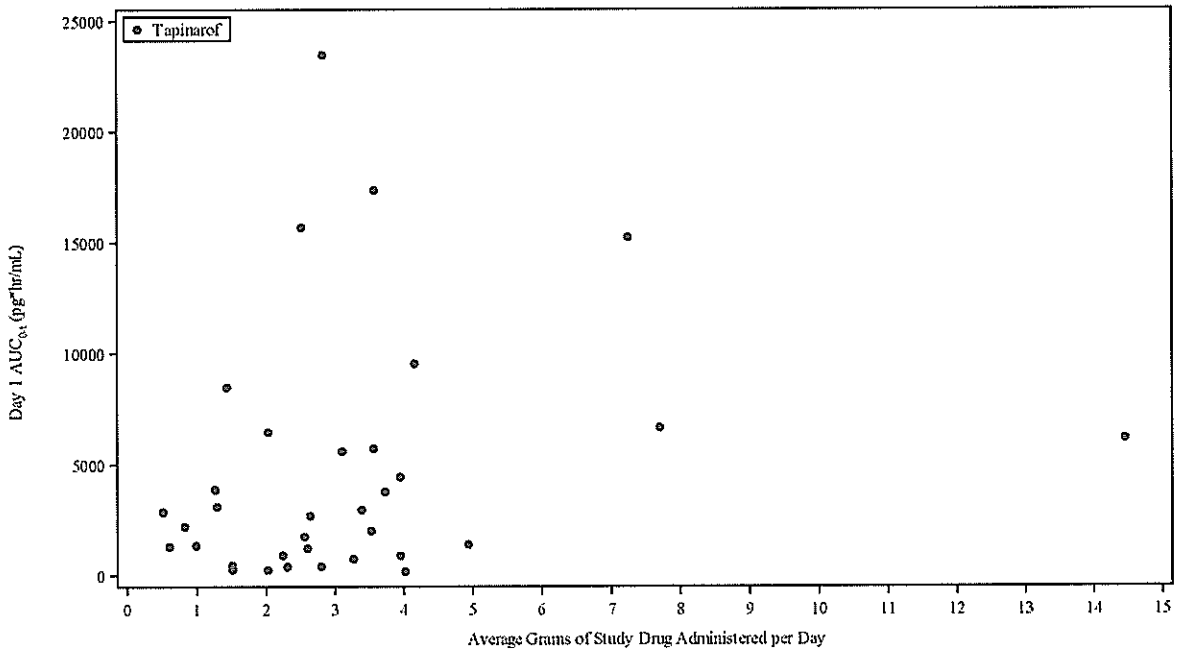



**図 9 タピナロフ 1 日当たり塗布量に対するタピナロフの $AUC_{0-5}$ の散布図（DMVT-505-2104，薬物動態解析対象集団）**

Source: CTD2.7.6 図 2.7.6.22-4

### 2.7.2.2.3.4 後期第 II 相臨床試験 用量設定試験（AD 患者対象，日本人を含む国際共同試験）[203121]

（評価資料：CTD5.3.5.1-1-B）

AD 患者（頭皮を除く病変%BSA が 5%～35%）を対象に，基剤クリームを対照としたランダム化二重盲検法で GSK2894512 クリーム（タピナロフクリーム，処方 F）の安全性及び有効性を評価した。併せて GSK2894512 の薬物動態を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.20 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

被験者は，GSK2894512 クリーム（0.5%及び 1%）又は基剤クリームを，1 日 1 回（QD）又は 1 日 2 回（BID）で 12 週間塗布した。被験者は，GSK2894512 クリーム 1% BID 群，1% QD 群，0.5% BID 群，0.5% QD 群の 4 群，基剤 BID 群，基剤 QD 群の 2 群の合計 6 群のうちのいずれかの群に割り付けられた。GSK2894512 の薬物動態評価のため，Week 1，2，4，8 及び 12 の来院時に一回ずつ各被験者から合計 5 回採血を行った。GSK2894512 クリーム塗布後の経過時間ごとに（1 時間後から 3 時間後，3 時間後から 6 時間後，6 時間後から 12 時間後）GSK2894512 クリームの血漿中濃度の記述統計量を算出した。

6 群合計 247 名の被験者（男性 126 名，女性 121 名）が本試験に参加した。GSK2894512 クリームが塗布された被験者から得られた 753 の血漿検体うち，348 の血漿検体が定量下限以上（≥ 40 pg/mL）の血漿中濃度を示した。1% QD 群の GSK2894512 の血漿中濃度の記述統計量を表 16 に，1% BID 群，0.5% BID 群及び 0.5% QD 群の血漿中濃度の記述統計量を「CTD2.7.6 項，表 2.7.6.20-23」に，それぞれ示した。GSK2894512 の血漿中濃度は，GSK2894512 クリームの投与期間を通して概ね低かった。

**表 16 GSK2894512 の血漿中濃度の記述統計量（203121，1% QD 群，安全性解析対象集団）**

| Dose | Visit | Time Post-Application | n | Mean ± SD | Median | (Min - Max) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1%<br>1 日 1 回<br>(N = 41) | Week 1 | 1-3 h | 11 | 176.48 ± 153.925 | 86.40 | (42.2 - 433.0) |
| | | 3-6 h | 4 | 122.08 ± 74.189 | 111.40 | (59.5 - 206.0) |
| | | 6-12 h | 10 | 147.09 ± 102.061 | 109.20 | (54.1 - 374.0) |
| | Week 2 | 1-3 h | 9 | 124.80 ± 93.025 | 96.20 | (46.9 - 319.0) |
| | | 3-6 h | 4 | 251.90 ± 252.292 | 168.95 | (66.7 - 603.0) |
| | | 6-12 h | 5 | 157.14 ± 75.431 | 137.00 | (80.5 - 256.0) |
| | Week 4 | 1-3 h | 5 | 65.26 ± 35.624 | 50.90 | (40.6 - 127.0) |
| | | 3-6 h | 2 | 66.95 | 66.95 | (65.1 - 68.8) |
| | | 6-12 h | 7 | 169.76 ± 108.172 | 155.00 | (50.6 - 358.0) |
| | Week 8 | 1-3 h | 4 | 124.15 ± 108.505 | 91.60 | (41.4 - 272.0) |
| | | 3-6 h | 1 | 84.10 | 84.10 | (84.1 - 84.1) |
| | | 6-12 h | 6 | 311.05 ± 446.549 | 82.95 | (56.3 - 1180.0) |
| | Week 12 | 1-3 h | 3 | 77.50 ± 30.421 | 69.90 | (51.6 - 111.0) |
| | | 3-6 h | 2 | 323.50 | 323.50 | (164.0 - 483.0) |
| | | 6-12 h | 7 | 319.00 ± 537.279 | 90.80 | (41.8 - 1510.0) |

単位：pg/mL
n is the number of subjects with available numeric results at the specified planned time.
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.20-23

### 2.7.2.2.3.5 日本人を対象とした第 III 相臨床試験 比較試験及び継続投与試験（AD 患者対象）[ZBB4-1]

（評価資料：CTD5.3.5.1-2-B）

本試験は第 1 部，第 2 部より構成された。AD 患者（被髪頭部を除く病変%BSA が 5%～30%）を対象に，第 1 部では基剤クリームを対照としたランダム化二重盲検法で JTE-061 クリーム 1%（タピナロフクリーム，処方 F）を 8 週間塗布した場合の有効性及び安全性を評価した。加えて，第 1 部と第 2 部を通して，AD 患者に JTE-061 クリーム 1%を最長 24 週間塗布した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.21 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 17 に，JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量を表 18 に，それぞれ示した。また，投与後経過時間に対する JTE-061 の血漿中濃度の散布図を図 10 に示した。

解析に用いた投与群の名称は以下の通りとした。

- 1%－1%群：第 1 部で 1%クリーム群に割り付けられた被験者
- 基剤－1%群：第 1 部で基剤クリーム群に割り付けられた被験者

1%－1%群の JTE-061 の血漿中濃度は，いずれの時点でも約 7 割の被験者で定量下限未満であった。基剤－1%群の JTE-061 の血漿中濃度は，約 8 割の被験者で定量下限未満であった（定量下限：50 pg/mL）。

JTE-061 の血漿中濃度は，JTE-061 クリーム 1%の投与期間を通して低く，経時的な低下傾向が認められた。

**表 17 JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（ZBB4-1，薬物動態解析対象集団）**

| 投与群 | 1%－1%群 (N = 144) | | | 基剤－1%群 (N = 54) |
|---|---|---|---|---|
| 評価時期 | Week 4 | Week 8 | Week 24 | Week 24 |
| 例数 | 133 | 134 | 119 | 47 |
| ≥ 50 pg/mL | 43 (32.3) | 39 (29.1) | 27 (22.7) | 8 (17.0) |
| < 50 pg/mL | 90 (67.7) | 95 (70.9) | 92 (77.3) | 39 (83.0) |

例数（%）
定量下限：50 pg/mL
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.21-33

**表 18 JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量（ZBB4-1，薬物動態解析対象集団）**

| 投与群 | 1%－1%群 (N = 144) | | | 基剤－1%群 (N = 54) |
|---|---|---|---|---|
| 評価時期 | Week 4 | Week 8 | Week 24 | Week 24 |
| 例数 | 133 | 134 | 119 | 47 |
| Mean ± SD | 86.37 ± 267.3 | 71.72 ± 270.5 | 29.19 ± 77.89 | 46.88 ± 149.9 |
| Min, Max | 0.00, 2070 | 0.00, 2830 | 0.00, 661 | 0.00, 781 |

単位：pg/mL
薬物濃度が定量下限未満（< 50 pg/mL）である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.21-34

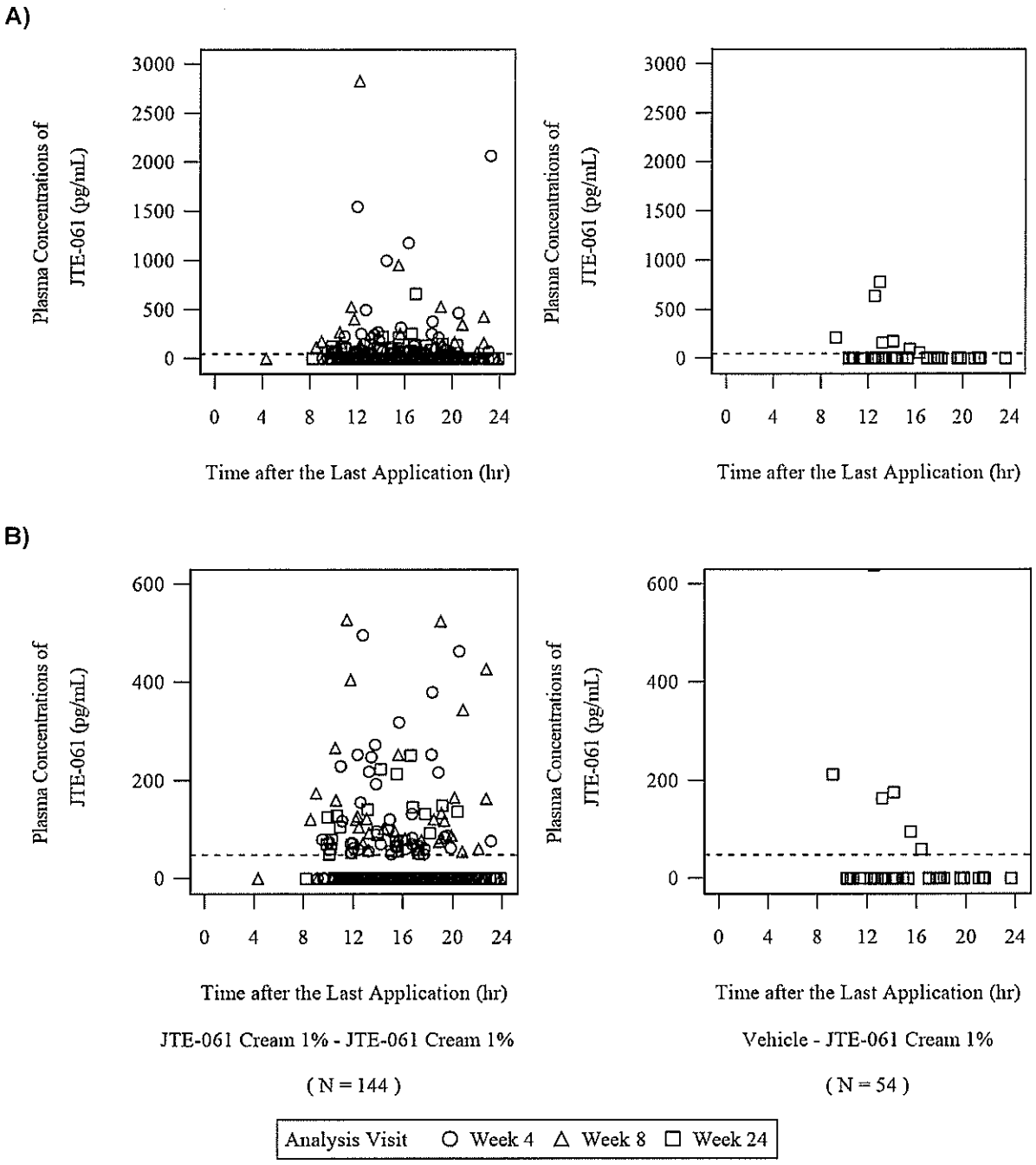



**図 10 投与後経過時間に対する JTE-061 の血漿中濃度の散布図**

**（ZBB4-1，薬物動態解析対象集団）**

A) All data are displayed.
B) This plot controls the data range of Y-axis to make data distribution more visible.
Display was limited up to 24 hrs.
Broken Line: Lower Limit of Quantification (50 pg/mL)
Data below the limit of quantitation were treated as zero.
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.21-4

### 2.7.2.2.3.6 日本人を対象とした第 III 相臨床試験 長期投与試験（AD 患者対象）［ZBB4-2］

（評価資料：CTD5.3.5.2-2-B，5.3.5.4-1-B）

AD 患者（被髪頭部を除く病変%BSA が 5%～30%）を対象に，JTE-061 クリーム 1%（タピナロフクリーム，処方 F）を最長 52 週間塗布した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.23 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 19 に，JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量を表 20 に，それぞれ示した。また，投与後経過時間に対する JTE-061 の血漿中濃度の散布図を図 11 に示した。

JTE-061 の血漿中濃度は，いずれの時点でも 7 割超の被験者で定量下限未満であった（定量下限：50 pg/mL）。

JTE-061 の血漿中濃度は，投与期間を通して低く，経時的な低下傾向が認められた。

**表 19 JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（ZBB4-2，薬物動態解析対象集団）**

| 投与群 | JTE-061 の血漿中濃度 | Week 4 | Week 8 | Week 24 | Week 52 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1%クリーム群 (N = 290) | 例数 | 275 | 269 | 249 | 234 |
| | ≥ 50 pg/mL | 73 (26.5) | 76 (28.3) | 43 (17.3) | 24 (10.3) |
| | < 50 pg/mL | 202 (73.5) | 193 (71.7) | 206 (82.7) | 210 (89.7) |

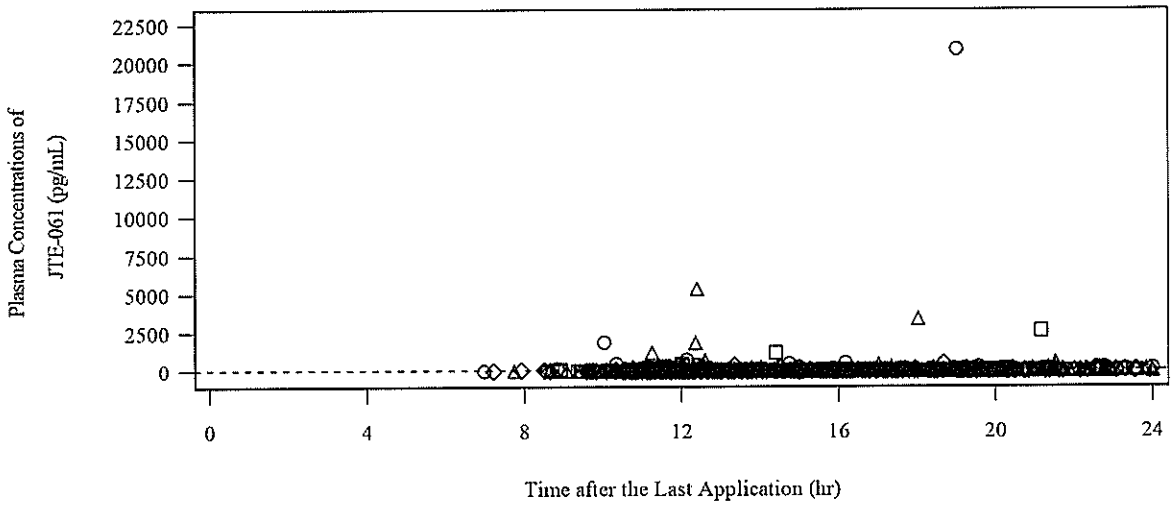
例数（%）
定量下限：50 pg/mL
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.23-19

**表 20 JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量（ZBB4-2，薬物動態解析対象集団）**

| 投与群 | 項目 | Week 4 | Week 8 | Week 24 | Week 52 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1%クリーム群 (N = 290) | 例数 | 275 | 269 | 249 | 234 |
| | Mean ± SD | 118.6 ± 1266 | 91.34 ± 433.1 | 40.18 ± 194.7 | 12.38 ± 49.91 |
| | Min, Max | 0.00, 20900 | 0.00, 5380 | 0.00, 2610 | 0.00, 474 |

単位：pg/mL
薬物濃度が定量下限未満（< 50 pg/mL）である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.23-20

A)




B)

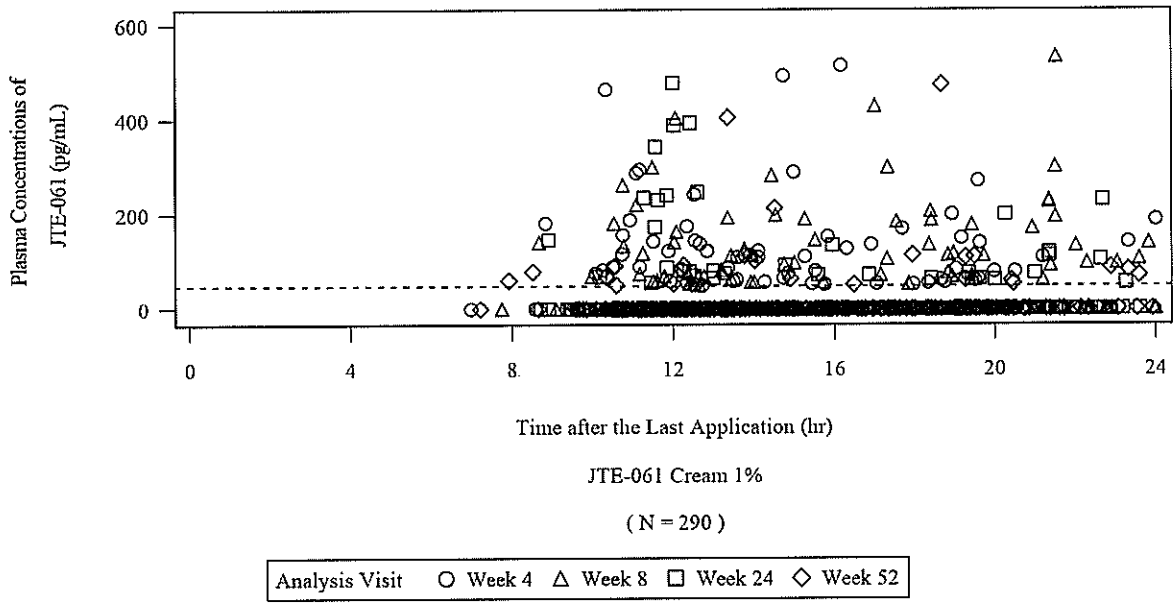



**図 11 投与後経過時間に対する JTE-061 の血漿中濃度の散布図**
**（ZBB4-2，薬物動態解析対象集団）**

A) All data are displayed.
B) This plot controls the data range of Y-axis to make data distribution more visible.
Display was limited up to 24 hrs.
Broken Line: Lower Limit of Quantification (50 pg/mL)
Data below the limit of quantitation were treated as zero.
Source : CTD2.7.6 図 2.7.6.23-3

### 2.7.2.2.3.7 日本人を対象とした第 I 相臨床試験 薬力学的試験（AD 患者対象） [ZBX5-1]

（評価資料：CTD5.3.4.2-1）

AD 患者に JTE-061 クリーム 1%(タピナロフクリーム, 処方 F)を 8 週間塗布した場合の JTE-061 が皮膚バリア機能に及ぼす影響を検討した。また，角層中バイオマーカーの発現量を探索的に調査した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.9 項」に記載した。本項では JTE-061 クリーム 1%の薬力学的作用を検討した結果を要約した。

角層水分量（SCH）及び経表皮水分蒸散量（TEWL）に関して，標的病変部位及び標的非病変部位の各来院日の実測値及び Baseline からの変化量を表 21 及び表 22 にそれぞれ示した。各来院日の標的病変部位の Investigator's Global Assessment（IGA）スコアの分布を図 12 に，各来院日の標的病変部位の重症度スコアの Baseline からの変化率を図 13 に，それぞれ示した。

Week 8 の標的病変部位における SCH の Baseline からの変化量は 2.826 arbitrary unit（AU）であり，Week 8 の SCH は Baseline と比べて有意に増加した。Week 4 の標的病変部位における SCH の Baseline からの変化量は 3.248 AU であった。標的非病変部位における SCH の Baseline からの変化量は，Week 4 で−1.701 AU，Week 8 で−3.825 AU であった。

Week 8 の標的病変部位における TEWL の Baseline からの変化量は−8.03 g/m$^2$/hr であり，Week 8 の TEWL は Baseline と比べて有意に減少した。Week 4 の標的病変部位における TEWL の Baseline からの変化量は−7.34 g/m$^2$/hr であった。標的非病変部位における TEWL の Baseline からの変化量は，Week 4 で−1.98 g/m$^2$/hr，Week 8 で 0.09 g/m$^2$/hr であった。

標的病変部位の IGA スコアに経時的な改善傾向が認められた。標的病変部位の重症度スコアは経時的に低下した。

**表 21 各来院日の SCH の実測値及び Baseline からの変化量（ZBX5-1，AD 患者，FAS）**

| SCH (AU) | | JTE-061 Cream 1% (N = 30) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Descriptive Statistics | Baseline | Week 4 | Week 8 |
| 標的病変部位 | 実測値 | n | 30 | 30 | 29 |
| | | Mean ± SD | 13.656 ± 4.811 | 16.904 ± 5.710 | 16.423 ± 7.004 |
| | 変化量 | n | | 30 | 29 |
| | | Mean ± SD<br>[95% CI] | | 3.248 ± 4.220<br>[1.673, 4.824] | 2.826 ± 7.191<br>[0.091, 5.561] |
| | | p-value*1 | | | 0.0433 |
| 標的非病変部位 | 実測値 | n | 30 | 30 | 29 |
| | | Mean ± SD | 24.420 ± 6.376 | 22.719 ± 7.202 | 20.520 ± 8.456 |
| | 変化量 | n | | 30 | 29 |
| | | Mean ± SD<br>[95% CI] | | −1.701 ± 6.710<br>[−4.206, 0.804] | −3.825 ± 10.752<br>[−7.915, 0.265] |

*1：t-test，有意水準両側 5%
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-6，表 2.7.6.9-8

**表 22 各来院日の TEWL の実測値及び Baseline からの変化量（ZBX5-1，AD 患者，FAS）**

| TEWL ($g/m^2/hr$) | | JTE-061 Cream 1% (N = 30) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Descriptive Statistics** | **Baseline** | **Week 4** | **Week 8** |
| 標的病変部位 | 実測値 | n | 30 | 30 | 29 |
| | | Mean ± SD | 17.35 ± 7.92 | 10.01 ± 3.03 | 9.52 ± 3.22 |
| | 変化量 | n | | 30 | 29 |
| | | Mean ± SD<br>[95% CI] | | −7.34 ± 6.66<br>[−9.83, −4.85] | −8.03 ± 8.40<br>[−11.23, −4.83] |
| | | p-value*1 | | | < 0.0001 |
| 標的非病変部位 | 実測値 | n | 30 | 30 | 29 |
| | | Mean ± SD | 9.99 ± 3.84 | 8.01 ± 2.04 | 10.22 ± 5.87 |
| | 変化量 | n | | 30 | 29 |
| | | Mean ± SD<br>[95% CI] | | −1.98 ± 3.12<br>[−3.15, −0.82] | 0.09 ± 6.99<br>[−2.57, 2.74] |

*1 : t-test，有意水準両側 5%
Source : CTD2.7.6，表 2.7.6.9-7，表 2.7.6.9-9

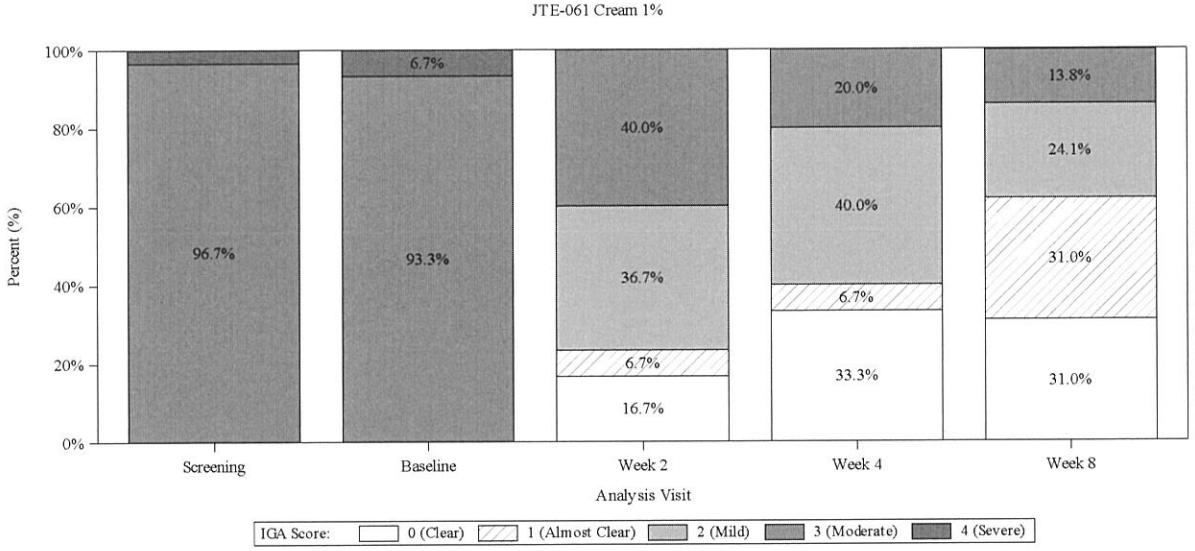



**図 12 各来院日の標的病変部位の IGA スコアの分布（ZBX5-1，AD 患者，FAS）**

Source : CTD2.7.6 図 2.7.6.9-1

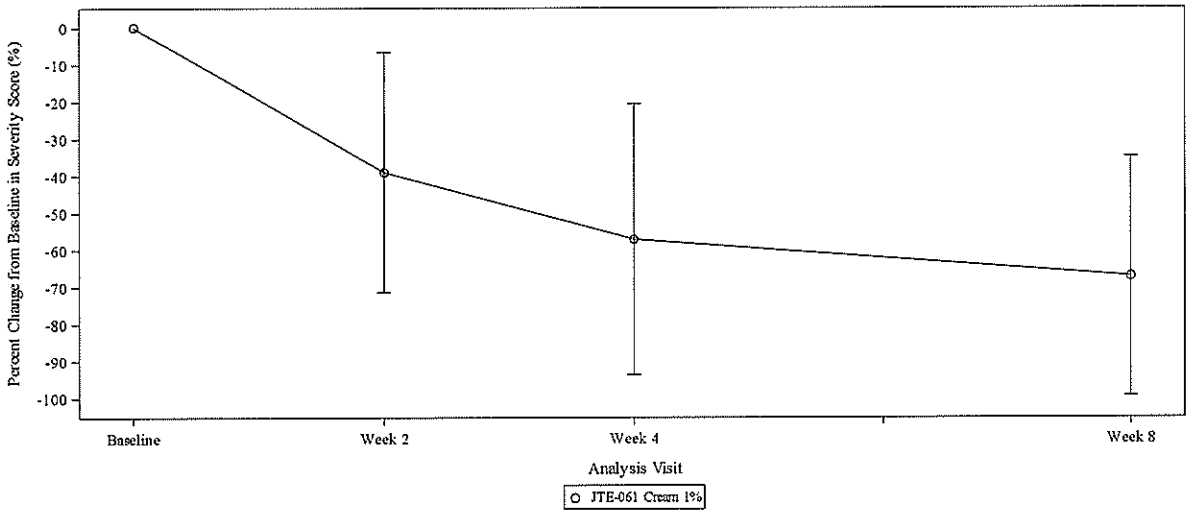



**図 13 各来院日の標的病変部位の重症度スコアの Baseline からの変化率**
**（ZBX5-1，AD 患者，FAS）**

Mean ± SD
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.9-2

### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.2.3.1 薬物動態

##### 2.7.2.3.1.1 吸収

健康成人を対象に，本剤 0.5%又は 1%（処方 F，市販予定製剤），及び基剤クリームを 1 日 2 回 7 日間塗布した第 I 相 皮膚刺激性試験（200920 試験）では，タピナロフの血漿中濃度はいずれの検体でも定量下限未満（< 40 pg/mL）であった（「2.7.2.2.1.3 項」参照）。

広範囲病変（病変%BSA ≥ 20%，ただし，頭皮，手掌，足裏を除く）を有する尋常性乾癬患者を対象に，本剤 1%（処方 F）を 1 日 1 回塗布した前期第 II 相最大投与試験（DMVT-505-2002 試験）では，タピナロフの $C_{max}$ の平均値は Day 1 で 898.33 pg/mL，Day 29 で 116.09 pg/mL であり，タピナロフの血漿中濃度は低かった。局所塗布後のタピナロフの皮膚から循環血中への移行はわずかであることが確認された。また，Day 1 に対して Day 29 ではタピナロフの血漿中濃度は 1/10 程度まで低下した（「2.7.2.2.2.2.1 項」参照）。

広範囲病変（頭皮を除く病変%BSA が，12 歳から 17 歳は≥ 25%，2 歳から 11 歳は≥ 35%）を有する AD 患者を対象に，本剤 1%（処方 F）を 1 日 1 回塗布した第 II 相 最大投与試験（DMVT-505-2104 試験）では，タピナロフの $C_{max}$ の平均値は Day 1 で 2440 pg/mL であった。広範囲病変を有する AD 患者でも局所塗布後のタピナロフの皮膚から循環血中への移行はわずかであることが確認された（「2.7.2.2.3.3 項」参照）。

塗布の継続に伴うタピナロフの血漿中濃度の低下は，尋常性乾癬患者を対象とした WBI-1001-101 試験（本剤 0.5%，1%又は 2% 1 日 1 回又は 2 回 4 週間塗布，処方 C），AD 患者を対象とした WBI-1001-201 試験（本剤 0.5%又は 1% 1 日 2 回 4 週間塗布，処方 C）及び 201851 試

験（本剤 1%又は 2% 1 日 2 回 3 週間塗布，処方 F）で認められている（「2.7.2.2.2.1 項 表 5，2.7.2.2.3.1 項 表 13，2.7.2.2.3.2 項 表 14」参照）。処方 C 及び F のいずれの処方でも同様の現象が認められ，処方によらず塗布の継続に伴い，タピナロフの血漿中濃度は低下した。いずれの臨床試験でも，反復塗布後のタピナロフの蓄積は認められなかった。

処方 F を用い，日本人の尋常性乾癬患者及び AD 患者を対象とした第 III 相臨床試験（ZBA4-1 試験，ZBA4-2 試験，ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験）では，7 割～9 割の被験者でタピナロフの血漿中濃度は定量下限未満（<50 pg/mL）であった。日本人を対象とした臨床試験でも，タピナロフの血漿中濃度は低く，局所塗布後のタピナロフの皮膚から循環血中への移行はわずかであった。日本人の AD 患者を対象とした第 III 相臨床試験でも塗布の継続に伴い，タピナロフの血漿中濃度の平均値は低下した。日本人の尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験では，タピナロフの血漿中濃度は AD 患者よりも更に低かった（「2.7.2.2.2.5 ，2.7.2.2.2.6 ，2.7.2.2.3.5 ，2.7.2.2.3.6 項」参照）。

多くの臨床試験でタピナロフの血漿中濃度が定量下限未満であったことは，$^{14}C$ で標識したタピナロフをミニブタに経皮投与した試験で，排泄物（尿及び糞便）中に回収された放射能が投与された放射能のうち 1%未満とわずかであったこととも一致する（「CTD2.6.4.6.1.5 項」参照）。

塗布の継続により，タピナロフの血漿中濃度の低下が認められた理由として，塗布の継続による病変の改善及び皮膚バリア機能の回復に伴い，角質層を透過して循環血中に到達するタピナロフの量が減少する可能性が考えられる。

一方，タピナロフはヒト肝細胞における CYP1A2 の mRNA 発現量を増加させたこと（「CTD2.6.4.7.1.1 項」参照），ミニブタ皮膚における CYP1A1 の mRNA 発現量を増加させたこと（「CTD2.6.4.7.2.1 項」参照），*in vitro* 試験でタピナロフの代謝に CYP1A2 及び CYP1A1 が関与したこと（「CTD2.6.4.5.1.3 項」参照）から，タピナロフの塗布により，皮膚で CYP1A1/2 が誘導される可能性が考えられた。しかしながら，ラット及びミニブタを用いた非臨床試験では，単回投与時に比較して反復投与時に全身曝露量の変化は認められず，非臨床試験ではその仮説を支持する結果は得られていない（「CTD2.6.4.3.2 項」及び「CTD2.6.4.3.3 項」参照）。さらに，ヒト皮膚ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では，タピナロフの代謝は認められなかった（「CTD2.6.4.5.1.3 項」参照）。したがって，CYP1A1/2 は，タピナロフの代謝クリアランスに対する寄与が小さく，タピナロフの皮膚からの吸収に影響を及ぼさないと考えられた。

### 2.7.2.3.1.2 分布

健康被験者を対象に，本剤 1%を 1 日 1 回 7 日間反復塗布した場合，皮膚中の薬物濃度は塗布終了 2 日後まで認められた（「2.7.2.2.1.2 項」参照）。

タピナロフを 20～1000 ng/mL（マウスのみ 50～1000 ng/mL）の範囲で血漿に添加した時の蛋白結合率はマウスで 99.5%～99.6%，ラットで 99.1%～99.3%，ウサギで 99.4%，ミニブタで 99.1%～99.2%，ヒトで 99.1%～99.4%であった。血漿蛋白結合率は，いずれの種でもタピナロフの濃度に

依らず高かった（「CTD2.6.4.4.1 項」参照）。

タピナロフを 300～3000 ng/mL の範囲で皮膚ホモジネートに添加した時の蛋白結合率は，それぞれ平均するとミニブタで 90.7%，ヒトで 92.7%であった。タピナロフの濃度が高い方が皮膚ホモジネート蛋白結合率は低かった（「CTD2.6.4.4.1.3 項」参照）。

#### 2.7.2.3.1.3 代謝

##### 2.7.2.3.1.3.1 *in vitro* 代謝

タピナロフの代謝を，凍結保存肝細胞（マウス，ラット，ウサギ，ミニブタ及びヒト）及び肝ミクロソーム（ヒトのみ）を用いた *in vitro* 試験で検討した。タピナロフの推定代謝経路を図 14 に示した。タピナロフはすべての種で代謝を受け，代謝は主としてグルクロン酸抱合又は硫酸抱合単独，あるいはグルクロン酸抱合又は硫酸抱合と酸化の組合せであった。非臨床動物とヒトの代謝プロファイルは同様であった。ヒト肝細胞を用いた代謝試験で認められたタピナロフの代謝物はいずれも非臨床動物の少なくとも 1 種で認められており，ヒト特有の代謝物は認められなかった（$^{14}$C で標識したタピナロフを使用，「CTD2.6.4.5.1.1，2.6.4.5.1.2 項」参照）。

ヒト肝臓ミクロソーム及び皮膚ミクロソームでのタピナロフの酸化的代謝に関与するヒト CYP 分子種を検討した。タピナロフの代謝には主に CYP1A2 及び CYP3A4 が関与し，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 の寄与はわずかであった。タピナロフは，肝外酵素でも代謝され，主に CYP1A1 が関与し，CYP1B1 の寄与はわずかであった（$^{14}$C で標識したタピナロフを使用，「CTD2.6.4.5.1.3 項」参照）。

タピナロフのグルクロン酸抱合に寄与するヒト UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）分子種を検討したところ，主に UGT1A9 が関与することが示された（「CTD2.6.4.5.1.4 項」参照）。

タピナロフの硫酸抱合に寄与するヒト硫酸転移酵素（SULT）の分子種を検討したところ，SULT1A1，SULT1A3 及び SULT1E1 が主に関与することが示された（「CTD2.6.4.5.1.5 項」参照）。

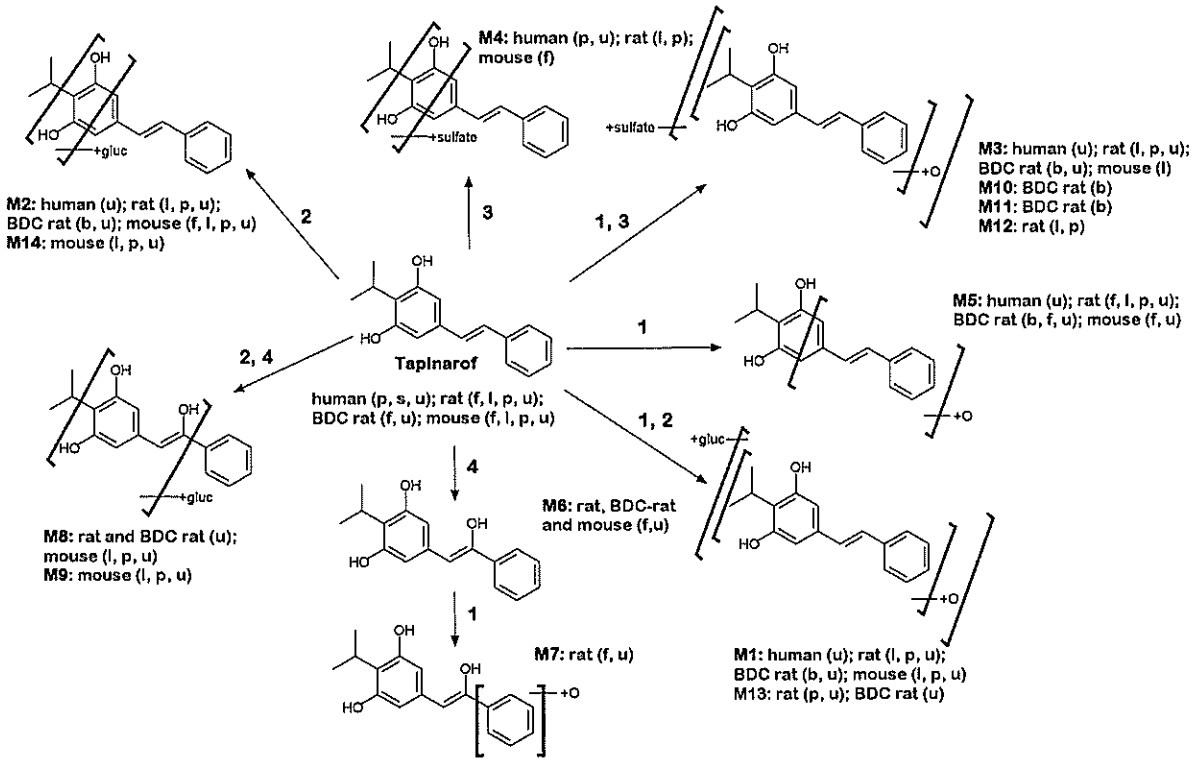



図 14 マウス，ラット，ヒトでのタピナロフの推定代謝経路

Note: Proposed biotransformation pathways in mice and rats (following subcutaneous administration) and humans (following dermal administration)
The numbers designate the biotransformation reaction (1 = oxidation; 2 = glucuronidation; 3 = sulfation; 4 = hydration) and the letters where the parent/metabolites were identified (b = bile; f = feces; l = liver; p = plasma; s = skin; u = urine).
BDC = bile duct cannulate
Source：CTD2.6.4 Figure 2

### 2.7.2.3.1.3.2 *in vivo* 代謝

AD 患者を対象に本剤 1%又は 2%を 21 日間塗布（Day 1 から Day 20 に 1 日 2 回，Day 21 に 1 回塗布）した 201851 試験の血漿，尿及び皮膚検体を用いて，代謝物を分析した。血漿及び尿は，プールした検体を調製してから分析した。皮膚は，採取した検体毎に分析した。タピナロフの循環血中への移行がわずかであるため，各検体の代謝物の分析は定性的に実施した。血漿にはタピナロフの未変化体及び硫酸抱合体（M4）のみが検出された。M4 は 2%塗布時の Day 21 の血漿にのみ検出された。尿にはタピナロフの未変化体，酸化体（M5），グルクロン酸抱合体（M2）又は硫酸抱合体（M4），酸化+グルクロン酸抱合体（M1）又は酸化+硫酸抱合体（M3）が検出された。皮膚にはタピナロフの未変化体のみが検出された（「2.7.2.2.3.2 項」参照）。

尋常性乾癬患者を対象に本剤 1%を 1 日 1 回 29 日間塗布した最大投与試験(DMVT-505-2002)，AD 患者を対象に本剤 1%を 1 日 1 回 27 日間塗布した最大投与試験（DMVT-505-2104）のいずれの試験でも，血漿中に硫酸抱合体（M4）は検出されなかった（定量下限：10 pg/mL，「2.7.2.2.2.2.1 項」及び「2.7.2.2.3.3 項」参照）。

#### 2.7.2.3.1.4 排泄

$^{14}C$ で標識したタピナロフをマウス及びラットに皮下投与したところ，投与放射能の約 76%が糞中に，約 14%が尿中に排泄された。胆管カニュレーションラットでは投与放射能の 73%が胆汁中に排泄された。したがって，非経口投与後の主排泄経路は，胆汁排泄を介した糞中排泄であると考えられた（「CTD2.6.4.6.1.1，2.6.4.6.1.2，2.6.4.6.1.3，2.6.4.6.1.4 項」参照）。

AD 患者を対象に本剤を塗布したところ（201851 試験），血漿に硫酸抱合体（M4）が，尿に酸化体，グルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体，酸化+グルクロン酸抱合体又は酸化+硫酸抱合体が検出された（「2.7.2.3.1.3.2 項」参照）。以上より，皮膚塗布後に循環血中へ移行したタピナロフは速やかに消失し，未変化体及び代謝物として，糞便中及び尿中に排泄されると考えられた。

尋常性乾癬患者を対象に本剤 1%を 1 日 1 回塗布した最大投与試験（DMVT-505-2002）では，塗布開始日に 21 名中 2 名の被験者で $t_{1/2}$ が算出され，その値は 5.90 時間及び 6.90 時間であった（「2.7.2.2.2.2 項」参照）。本剤を 0.5%，1%又は 2%の用量で 1 日 1 回又は 1 日 2 回塗布した WBI-1001-101 試験では，塗布開始日に 36 名中 9 名の被験者で $t_{1/2}$ が算出され，その範囲は 1.29～6.03 時間であった（「2.7.2.2.2.1 項」参照）。AD 患者を対象とした臨床試験では，消失相のデータが不十分であったため，$t_{1/2}$ は算出できなかった。

本剤を塗布しても循環血中への移行はわずかなため，マスバランス試験は実施していない。しかしながら，実施した非臨床試験及び臨床試験の結果を踏まえるとタピナロフの薬物動態特性の把握は十分に行えたと考えている。

### 2.7.2.3.2 血漿中濃度と安全性及び有効性の関連性

日本人の尋常性乾癬及びAD患者でのタピナロフの血漿中濃度と安全性との関連性を検討した。詳細は「CTD2.7.4.5.1.6 項」に示した。解析対象は，日本人の尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験（ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験）のデータを併合した尋常性乾癬 PK 併合データ，並びに AD 患者を対象とした用量設定試験（203121 試験）の日本人のデータ及び日本人の AD 患者を対象とした第 III 相臨床試験（ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験）のデータを併合した AD PK 併合データとした。タピナロフの最低血漿中濃度（$C_{min}$）及び $C_{max}$ のカテゴリ別に，有害事象及び副作用の発現率を算出した。タピナロフの血漿中濃度に応じて有害事象及び副作用の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

尋常性乾癬及び AD 患者でのタピナロフの血漿中濃度と安全性及び有効性との関連性を検討した。詳細は，曝露-反応モデル解析報告書に示した（「CTD5.3.5.3-3-A Exposure-Response Analyses for Efficacy and Safety」参照）。解析対象は，前期第 II 相臨床試験 1 試験（DMVT-505-2002 試験，尋常性乾癬患者対象），後期第 II 相臨床試験 1 試験（203121 試験，AD 患者対象）及び第 III 相臨床試験 2 試験（DMVT-505-3001 試験及び DMVT-505-3002 試験，尋常性乾癬患者対象）の合計 4 試験とした。安全性評価項目は，DMVT-505-2002 試験で特に注目すべき有害事象として確認されていた頭痛，毛包炎及び接触皮膚炎の発現率とした。有効性評価項目は，Physician Global Assessment（PGA）スコア及び PASI の Baseline からの変化量とした。大部分の被験者が本剤 1%を 1 日 1 回塗布された。被験者の過半数は男性及び白人であった。薬物濃度測定用検体全体の約 63%は定量下限未満であった。安全性評価項目とした頭痛，毛包炎及び接触皮膚炎の発現率は本

剤群の方が基剤群より高かった。しかしながら，タピナロフの血漿中濃度（$C_{min}$ 及び $C_{max}$）とこれらの有害事象の発現率に関連性は認められなかった。タピナロフの血漿中濃度と有効性評価項目とした PGA スコア及び PASI の Baseline からの変化量にも関連性は認められなかった。

### 2.7.2.3.3 薬力学的作用

#### 2.7.2.3.3.1 皮膚バリア機能

AD 患者に本剤 1%を 8 週間塗布した場合（ZBX5-1 試験），標的病変部位の角層水分量（SCH）は Baseline から有意に増加した。標的病変部位の経表皮水分蒸散量（TEWL）は Baseline から有意に減少した。なお，標的病変部位の IGA スコアに経時的な改善傾向が，重症度スコアに経時的な低下が認められた（「2.7.2.2.3.7 項」参照）。

非臨床試験のマウス AD 様皮膚炎モデルを用いた評価でも，タピナロフは皮膚の炎症を抑制し，TEWL の増加を抑制した（「CTD2.6.2.2.2.1（4）項」参照）。

以上の結果から，本剤 1%は皮膚バリア機能を改善することが示唆された。

#### 2.7.2.3.3.2 QT 間隔への影響

[redacted]であると考えられた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に米食品医薬品局（FDA）より，[redacted][1]。

尋常性乾癬患者を対象に本剤 1%を用いた最大投与試験（DMVT-505-2002 試験）では，タピナロフの血漿中濃度が 4680 pg/mL までの範囲で ΔQTcF が 10 ミリ秒を超えないことを確認した。本剤は QT 間隔及び他の心電図パラメータに対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。詳細は「2.7.2.2.2.2 項」に示した。

非臨床 *in vitro* ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）試験で $IC_{50}$ 値は 4.02 μmol/L（1.02 μg/mL）であった（「CTD2.6.2.4.1.2 項」参照）。ミニブタを使用した非臨床 *in vivo* 心血管系試験（用量：1，3 及び 10 mg/kg）で QT 間隔及び QTc 間隔に影響は認められなかった。この試験で高用量 10 mg/kg 投与時の推定 $C_{max}$ は 5130 ng/mL であった（CTD2.6.2.4.2.4, 2.6.2.6, 2.6.6.9.1.7 項」参照）。また，ミニブタの 28 日間，13 週間及び 9 ヵ月間経皮投与毒性試験でも，QT 間隔に対する影響は認められなかった（「CTD2.6.6.3.1.4 項」参照）。

第 III 相臨床試験で観察された血漿中濃度の各時点の平均値は 2.36～118.6 pg/mL であり，*in vitro* hERG 試験の $IC_{50}$ 値やミニブタ心血管系試験の $C_{max}$ よりはるかに低かった。

以上の結果から，本剤が QT 間隔を延長する可能性は低いと考えられた。

### 2.7.2.3.4 タピナロフの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

#### 2.7.2.3.4.1 人種

日本人の尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験（ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験）のデータを併合した尋常性乾癬 PK 併合データ，並びに AD 患者を対象とした用量設定試験（203121

試験）の日本人のデータ及び日本人の AD 患者を対象とした第 III 相臨床試験（ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験）のデータを併合した AD PK 併合データを用いて日本人の薬物動態の評価を行った（「2.7.2.1.3.2 項 表 2 及び 2.7.2.1.3.3 項 表 3」参照）。タピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 23 に，タピナロフの血漿中濃度の記述統計量を表 24 に，それぞれ示した。日本人の尋常性乾癬患者では，タピナロフの血漿中濃度はいずれの測定時点でも 8 割超の被験者で定量下限未満であった。日本人の AD 患者では，タピナロフの血漿中濃度は Week 1 及び Week 2 では約 4 割～6 割の被験者で，Week 4 以降は 7 割超の被験者で定量下限未満であった。タピナロフの血漿中濃度の各時点の平均値は，日本人の尋常性乾癬患者で 2.718～21.31 pg/mL，AD 患者で 12.38～106.4 pg/mL であり，日本人の併合データでも，本剤 1%の投与期間を通じてタピナロフの血漿中濃度は低かった。

尋常性乾癬患者を対象に海外で実施した第 III 相臨床試験（DMVT-505-3001 試験及び DMVT-505-3002 試験）で白人被験者と白人以外の被験者のタピナロフの血漿中濃度を比較した。結果を表 25 に示した。タピナロフの血漿中濃度は 9 割超の被験者で定量下限未満であった。白人被験者と白人以外の被験者のいずれでも血漿中濃度は低かった。

**表 23 日本人のタピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計**
**（尋常性乾癬 PK 併合データ，AD PK 併合データ）**

| 来院日 | 尋常性乾癬 PK 併合データ （N = 453） | | | AD PK 併合データ （N = 495） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 |
| Week 1 | NA | - | - | 7 | 4 (57.1) | 3 (42.9) |
| Week 2 | NA | - | - | 7 | 3 (42.9) | 4 (57.1) |
| Week 4 | 380 | 47 (12.4) | 333 (87.6) | 415 | 117 (28.2) | 298 (71.8) |
| Week 8 | NA | - | - | 410 | 116 (28.3) | 294 (71.7) |
| Week 12 | 383 | 43 (11.2) | 340 (88.8) | 7 | 2 (28.6) | 5 (71.4) |
| Week 16 | NA | - | - | 47 | 8 (17.0) | 39 (83.0) |
| Week 24 | 317 | 21 (6.6) | 296 (93.4) | 368 | 70 (19.0) | 298 (81.0) |
| Week 52 | 224 | 4 (1.8) | 220 (98.2) | 234 | 24 (10.3) | 210 (89.7) |

NA：該当なし
例数（%）
定量下限：ZBA4-1 試験，ZBA4-2 試験，ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験では 50 pg/mL，203121 試験では 40 pg/mL
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 15-3

表 24 日本人のタピナロフの血漿中濃度（尋常性乾癬 PK 併合データ，AD PK 併合データ）

| 来院日 | 尋常性乾癬 PK 併合データ (N = 453) | | | AD PK 併合データ (N = 495) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) |
| Week 1 | NA | - | - | 7 | 38.50 ± 38.06 | (0.00 - 86.4) |
| Week 2 | NA | - | - | 7 | 31.91 ± 40.19 | (0.00 - 80.5) |
| Week 4 | 380 | 18.49 ± 71.69 | (0.00 - 743) | 415 | 106.4 ± 1041 | (0.00 - 20900) |
| Week 8 | NA | - | - | 410 | 86.24 ± 387.1 | (0.00 - 5380) |
| Week 12 | 383 | 21.31 ± 95.51 | (0.00 - 1070) | 7 | 29.79 ± 51.02 | (0.00 - 111) |
| Week 16 | NA | - | - | 47 | 46.88 ± 149.9 | (0.00 - 781) |
| Week 24 | 317 | 13.59 ± 106.7 | (0.00 - 1770) | 368 | 36.63 ± 166.1 | (0.00 - 2610) |
| Week 52 | 224 | 2.718 ± 23.18 | (0.00 - 287) | 234 | 12.38 ± 49.91 | (0.00 - 474) |

NA：該当なし
単位：pg/mL
定量下限：ZBA4-1 試験，ZBA4-2 試験，ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験では 50 pg/mL，203121 試験では 40 pg/mL
薬物濃度が定量下限未満である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 15-1

表 25 尋常性乾癬患者の人種別のタピナロフの血漿中濃度
（DMVT-505-3001 及び DMVT-505-3002，薬物動態解析対象集団）

| 記述統計量 | | DMVT-505-3001 (N = 96) | | DMVT-505-3002 (N = 120) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | White | Non-White | White | Non-White |
| Week 4 | n | 79 | 10 | 103 | 16 |
| | Mean ± SD | 7.48 ± 34.556 | 17.80 ± 56.289 | 2.73 ± 22.798 | 0 ± 0 |
| | Median (Min -Max) | 0.00 (0.0 - 256.0) | 0.00 (0.0 - 178.0) | 0.00 (0.0 - 225.0) | 0.00 (0.0 - 0.0) |
| Week 12 | n | 68 | 8 | 97 | 14 |
| | Mean ± SD | 11.07 ± 54.385 | 0 ± 0 | 5.26 ± 43.360 | 0 ± 0 |
| | Median (Min -Max) | 0.00 (0.0 - 357.0) | 0.00 (0.0 - 0.0) | 0.00 (0.0 - 418.0) | 0.00 (0.0 - 0.0) |

単位：pg/mL
定量下限：50 pg/mL
薬物濃度が定量下限未満である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD5.3.5.1-3-A Table 14.4.1.4，CTD5.3.5.1-4-A Table 14.4.1.4

### 2.7.2.3.4.2 年齢

タピナロフの血漿中濃度を年齢別に分析した。

日本人の尋常性乾癬 PK 併合データで被験者の年齢を「65 歳未満」及び「65 歳以上」に区分した場合のタピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 26 に，タピナロフの血漿中濃度を表 27 に，それぞれ示した。日本人の AD PK 併合データで被験者の年齢を「18 歳未満」，「18 歳以上 65 歳未満」及び「65 歳以上」に区分した場合のタピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 28 に，タピナロフの血漿中濃度を表 29 に，それぞれ示した。日本人の尋常性乾癬患者，AD 患者ともに，タピナロフの血漿中濃度の検出された被験者の割合に年齢による明らかな違いはなかった。また，タピナロフの血漿中濃度に年齢による明らかな違いはなく，年齢のいずれのカテゴリでも低かった。

尋常性乾癬患者を対象に海外で実施した第 III 相臨床試験（DMVT-505-3001 試験及び DMVT-505-3002 試験）で被験者の年齢を「65 歳未満」及び「65 歳以上」に区分した場合のタピナロフの血漿中濃度を表 30 に示した。タピナロフの血漿中濃度に年齢による明らかな違いはなく，年齢のいずれのカテゴリでも低かった。

**表 26 日本人尋常性乾癬患者の年齢別のタピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（尋常性乾癬 PK 併合データ）**

| 来院日 | 尋常性乾癬 PK 併合データ （N = 453） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 65 歳未満 | | | 65 歳以上 | | |
| | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 |
| Week 4 | 295 | 32 (10.8) | 263 (89.2) | 85 | 15 (17.6) | 70 (82.4) |
| Week 12 | 295 | 26 (8.8) | 269 (91.2) | 88 | 17 (19.3) | 71 (80.7) |
| Week 24 | 256 | 17 (6.6) | 239 (93.4) | 61 | 4 (6.6) | 57 (93.4) |
| Week 52 | 182 | 3 (1.6) | 179 (98.4) | 42 | 1 (2.4) | 41 (97.6) |

例数（%）
定量下限：50 pg/mL
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 18-2

**表 27 日本人尋常性乾癬患者の年齢別のタピナロフの血漿中濃度（尋常性乾癬 PK 併合データ）**

| 来院日 | 尋常性乾癬 PK 併合データ （N = 453） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 65 歳未満 | | | 65 歳以上 | | |
| | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) |
| Week 4 | 295 | 15.57 ± 59.25 | (0.00 - 508) | 85 | 28.63 ± 103.7 | (0.00 - 743) |
| Week 12 | 295 | 15.22 ± 73.65 | (0.00 - 776) | 88 | 41.73 ± 145.5 | (0.00 - 1070) |
| Week 24 | 256 | 15.40 ± 118.2 | (0.00 - 1770) | 61 | 6.020 ± 23.31 | (0.00 - 113) |
| Week 52 | 182 | 2.461 ± 22.84 | (0.00 - 287) | 42 | 3.833 ± 24.84 | (0.00 - 161) |

単位：pg/mL
定量下限：50 pg/mL
薬物濃度が定量下限未満である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 16-2

**表 28 日本人 AD 患者の年齢別のタピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（AD PK 併合データ）**

| 来院日 | AD PK 併合データ（N = 495） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 18 歳未満 | | | 18 歳以上 65 歳未満 | | | 65 歳以上 | | |
| | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 |
| Week 1 | 3 | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 4 | 2 (50.0) | 2 (50.0) | 0 | NA | NA |
| Week 2 | 3 | 1 (33.3) | 2 (66.7) | 4 | 2 (50.0) | 2 (50.0) | 0 | NA | NA |
| Week 4 | 40 | 15 (37.5) | 25 (62.5) | 370 | 102 (27.6) | 268 (72.4) | 5 | 0 (0.0) | 5 (100.0) |
| Week 8 | 40 | 10 (25.0) | 30 (75.0) | 365 | 105 (28.8) | 260 (71.2) | 5 | 1 (20.0) | 4 (80.0) |
| Week 12 | 3 | 0 (0.0) | 3 (100.0) | 4 | 2 (50.0) | 2 (50.0) | 0 | NA | NA |
| Week 16 | 6 | 1 (16.7) | 5 (83.3) | 40 | 7 (17.5) | 33 (82.5) | 1 | 0 (0.0) | 1 (100.0) |
| Week 24 | 33 | 10 (30.3) | 23 (69.7) | 333 | 60 (18.0) | 273 (82.0) | 2 | 0 (0.0) | 2 (100.0) |
| Week 52 | 20 | 2 (10.0) | 18 (90.0) | 212 | 22 (10.4) | 190 (89.6) | 2 | 0 (0.0) | 2 (100.0) |

NA：該当なし
例数（%）
定量下限：ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験では 50 pg/mL，203121 試験では 40 pg/mL
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 18-3

表 29 日本人 AD 患者の年齢別のタピナロフの血漿中濃度（AD PK 併合データ）

| 来院日 | AD PK 併合データ (N = 495) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 18 歳未満 | | | 18 歳以上 65 歳未満 | | | 65 歳以上 | | |
| | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) |
| Week 1 | 3 | 43.00 ± 39.54 | (0.00 - 77.8) | 4 | 35.13 ± 42.65 | (0.00 - 86.4) | 0 | NA | NA |
| Week 2 | 3 | 21.10 ± 36.55 | (0.00 - 63.3) | 4 | 40.03 ± 46.22 | (0.00 - 80.5) | 0 | NA | NA |
| Week 4 | 40 | 578.9 ± 3301 | (0.00 - 20900) | 370 | 56.78 ± 192.1 | (0.00 - 2070) | 5 | 0 ± 0 | (0.00 - 0.00) |
| Week 8 | 40 | 93.06 ± 446.1 | (0.00 - 2830) | 365 | 86.16 ± 383.3 | (0.00 - 5380) | 5 | 38.00 ± 84.97 | (0.00 - 190) |
| Week 12 | 3 | 0 ± 0 | (0.00 - 0.00) | 4 | 52.13 ± 60.44 | (0.00 - 111) | 0 | NA | NA |
| Week 16 | 6 | 106.2 ± 260.1 | (0.00 - 637) | 40 | 39.16 ± 131.1 | (0.00 - 781) | 1 | 0 | (0.00 - 0.00) |
| Week 24 | 33 | 161.5 ± 495.4 | (0.00 - 2610) | 333 | 24.47 ± 71.81 | (0.00 - 661) | 2 | 0 | (0.00 - 0.00) |
| Week 52 | 20 | 9.935 ± 31.00 | (0.00 - 115) | 212 | 12.73 ± 51.59 | (0.00 - 474) | 2 | 0 | (0.00 - 0.00) |

NA：該当なし
単位：pg/mL
定量下限：ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験では 50 pg/mL，203121 試験では 40 pg/mL
薬物濃度が定量下限未満である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 16-3

表 30 尋常性乾癬患者の年齢別のタピナロフの血漿中濃度
（DMVT-505-3001 及び DMVT-505-3002，薬物動態解析対象集団）

| 記述統計量 | | DMVT-505-3001 (N = 96) | | DMVT-505-3002 (N = 120) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 65 歳未満 | 65 歳以上 | 65 歳未満 | 65 歳以上 |
| Week 4 | n | 80 | 9 | 102 | 17 |
| | Mean ± SD | 7.91 ± 36.586 | 15.11 ± 45.333 | 2.21 ± 22.278 | 3.31 ± 13.631 |
| | Median (Min -Max) | 0.00 (0.0 - 256.0) | 0.00 (0.0 - 136.0) | 0.00 (0.0 - 225.0) | 0.00 (0.0 - 56.2) |
| Week 12 | n | 69 | 7 | 96 | 15 |
| | Mean ± SD | 10.91 ± 54.000 | 0 ± 0 | 5.31 ± 43.584 | 0 ± 0 |
| | Median (Min -Max) | 0.00 (0.0 - 357.0) | 0.00 (0.0 - 0.0) | 0.00 (0.0 - 418.0) | 0.00 (0.0 - 0.0) |

単位：pg/mL
定量下限：50 pg/mL
薬物濃度が定量下限未満である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD5.3.5.1-3-A Table 14.4.1.2，CTD5.3.5.1-4-A Table 14.4.1.2

### 2.7.2.3.4.3 性別

タピナロフの血漿中濃度を男女別に分析した。

日本人の尋常性乾癬 PK 併合データの男女別のタピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度

数集計を表 31 に，タピナロフの血漿中濃度を表 32 に，それぞれ示した。日本人の AD PK 併合データの男女別のタピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 33 に，タピナロフの血漿中濃度を表 34 に，それぞれ示した。日本人の尋常性乾癬患者，AD 患者ともに，タピナロフの血漿中濃度の検出された被験者の割合に性別による明らかな違いはなかった。また，タピナロフの血漿中濃度に性別による明らかな違いはなく，男女のいずれでも低かった。

尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験（DMVT-505-3001 試験及び DMVT-505-3002 試験）の男女別のタピナロフの血漿中濃度を表 35 に示した。タピナロフの血漿中濃度に性別による明らかな違いはなく，男女のいずれでも低かった。

**表 31 日本人乾癬患者の男女別のタピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（尋常性乾癬 PK 併合データ）**

| 来院日 | 尋常性乾癬 PK 併合データ （N = 453） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 男性 | | | 女性 | | |
| | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 |
| Week 4 | 257 | 32 (12.5) | 225 (87.5) | 123 | 15 (12.2) | 108 (87.8) |
| Week 12 | 270 | 25 (9.3) | 245 (90.7) | 113 | 18 (15.9) | 95 (84.1) |
| Week 24 | 213 | 16 (7.5) | 197 (92.5) | 104 | 5 (4.8) | 99 (95.2) |
| Week 52 | 146 | 1 (0.7) | 145 (99.3) | 78 | 3 (3.8) | 75 (96.2) |

例数（%）
定量下限：50 pg/mL
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 18-1

**表 32 日本人乾癬患者の男女別のタピナロフの血漿中濃度（尋常性乾癬 PK 併合データ）**

| 来院日 | 尋常性乾癬 PK 併合データ （N = 453） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 男性 | | | 女性 | | |
| | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) |
| Week 4 | 257 | 19.43 ± 75.67 | (0.00 - 743) | 123 | 16.53 ± 62.79 | (0.00 - 551) |
| Week 12 | 270 | 20.12 ± 103.0 | (0.00 - 1070) | 113 | 24.18 ± 74.89 | (0.00 - 520) |
| Week 24 | 213 | 10.40 ± 47.08 | (0.00 - 368) | 104 | 20.13 ± 174.1 | (0.00 - 1770) |
| Week 52 | 146 | 0.4774 ± 5.768 | (0.00 - 69.7) | 78 | 6.913 ± 38.29 | (0.00 - 287) |

単位：pg/mL
定量下限：50 pg/mL
薬物濃度が定量下限未満である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 16-1

表 33 日本人 AD 患者の男女別のタピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（AD PK 併合データ）

| 来院日 | AD PK 併合データ（N = 495） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 男性 | | | 女性 | | |
| | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 |
| Week 1 | 5 | 2 (40.0) | 3 (60.0) | 2 | 2 (100.0) | 0 (0.0) |
| Week 2 | 5 | 2 (40.0) | 3 (60.0) | 2 | 1 (50.0) | 1 (50.0) |
| Week 4 | 269 | 87 (32.3) | 182 (67.7) | 146 | 30 (20.5) | 116 (79.5) |
| Week 8 | 265 | 81 (30.6) | 184 (69.4) | 145 | 35 (24.1) | 110 (75.9) |
| Week 12 | 5 | 2 (40.0) | 3 (60.0) | 2 | 0 (0.0) | 2 (100.0) |
| Week 16 | 31 | 5 (16.1) | 26 (83.9) | 16 | 3 (18.8) | 13 (81.3) |
| Week 24 | 234 | 50 (21.4) | 184 (78.6) | 134 | 20 (14.9) | 114 (85.1) |
| Week 52 | 141 | 17 (12.1) | 124 (87.9) | 93 | 7 (7.5) | 86 (92.5) |

例数（%）
定量下限：ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験では 50 pg/mL，203121 試験では 40 pg/mL
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 18-1

表 34 日本人 AD 患者の男女別のタピナロフの血漿中濃度（AD PK 併合データ）

| 来院日 | AD PK 併合データ（N = 495） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 男性 | | | 女性 | | |
| | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) |
| Week 1 | 5 | 25.80 ± 36.56 | (0.00 - 77.8) | 2 | 70.25 | (54.1 - 86.4) |
| Week 2 | 5 | 28.76 ± 39.85 | (0.00 - 80.5) | 2 | 39.80 | (0.00 - 79.6) |
| Week 4 | 269 | 142.8 ± 1285 | (0.00 - 20900) | 146 | 39.40 ± 187.3 | (0.00 - 2070) |
| Week 8 | 265 | 100.0 ± 439.1 | (0.00 - 5380) | 145 | 61.06 ± 266.6 | (0.00 - 2830) |
| Week 12 | 5 | 41.70 ± 57.30 | (0.00 - 111) | 2 | 0 | (0.00 - 0.00) |
| Week 16 | 31 | 46.13 ± 147.9 | (0.00 - 781) | 16 | 48.34 ± 158.7 | (0.00 - 637) |
| Week 24 | 234 | 46.99 ± 203.5 | (0.00 - 2610) | 134 | 18.53 ± 55.51 | (0.00 - 388) |
| Week 52 | 141 | 13.37 ± 49.86 | (0.00 - 474) | 93 | 10.88 ± 50.21 | (0.00 - 405) |

単位：pg/mL
定量下限：ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験では 50 pg/mL，203121 試験では 40 pg/mL
薬物濃度が定量下限未満である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 16-1

表 35 尋常性乾癬患者の男女別のタピナロフの血漿中濃度
（DMVT-505-3001 及び DMVT-505-3002，薬物動態解析対象集団）

| 記述統計量 | | DMVT-505-3001 (N = 96) | | DMVT-505-3002 (N = 120) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 |
| Week 4 | n | 44 | 45 | 69 | 50 |
| | Mean ± SD | 6.46 ± 25.361 | 10.76 ± 46.353 | 4.08 ± 27.822 | 0 ± 0 |
| | Median (Min -Max) | 0.00 (0.0 - 136.0) | 0.00 (0.0 - 256.0) | 0.00 (0.0 - 225.0) | 0.00 (0.0 - 0.0) |
| Week 12 | n | 40 | 36 | 62 | 49 |
| | Mean ± SD | 14.33 ± 65.221 | 5.00 ± 30.000 | 6.74 ± 53.086 | 1.88 ± 13.129 |
| | Median (Min -Max) | 0.00 (0.0 - 357.0) | 0.00 (0.0 - 180.0) | 0.00 (0.0 - 418.0) | 0.00 (0.0 - 91.9) |

単位：pg/mL
定量下限：50 pg/mL
薬物濃度が定量下限未満である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD5.3.5.1-3-A Table 14.4.1.3，CTD5.3.5.1-4-A Table 14.4.1.3

### 2.7.2.3.4.4 疾患

尋常性乾癬患者を対象とした前期第 II 相最大投与試験（DMVT-505-2002 試験）の Day 1 のタピナロフの $C_{max}$ の平均値は 898.33 pg/mL であった。AD 患者を対象とした場合の Day 1 の $C_{max}$ の平均値は，第 I 相薬物動態試験（201851 試験）では 1233 pg/mL，第 II 相最大投与試験（DMVT-505-2104 試験）では 2440 pg/mL であった（表 36）。タピナロフの血漿中濃度の各時点での平均値は，日本人の尋常性乾癬患者で 13.59～21.31 pg/mL，日本人の AD 患者で 29.79～106.4 pg/mL であった。タピナロフの血漿中濃度は AD 患者に比較して尋常性乾癬患者の方が低い傾向が認められた（「2.7.2.3.4.1 項，表 24」参照）。

AD 患者を対象とした試験（WBI-1001-201 試験，201851 試験，ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験）では試験期間中の血漿中濃度の低下が認められた（「2.7.2.2.3.1 ，2.7.2.2.3.2 ，2.7.2.2.3.5 ，2.7.2.2.3.6 項」参照）。尋常性乾癬患者を対象とした試験では，DMVT-505-2002 試験で治験薬の塗布継続に伴い，血漿中濃度の低下が認められた（「2.7.2.2.2.2.1 項」参照）。日本人の尋常性乾癬患者を含む他の尋常性乾癬患者を対象とした試験では，DMVT-505-2002 試験や AD 患者を対象とした試験よりタピナロフの血漿中濃度は総じて低い値を推移しており，治験薬の塗布継続に伴う血漿中濃度の低下は明確ではなかった。

尋常性乾癬患者，AD 患者ともに，病変部位では，皮膚バリア機能障害が生じ，皮膚の透過性亢進が認められている[2, 3]。また，タピナロフの皮膚から循環血中への移行は，厚いプラークを持つ尋常性乾癬患者と比較して AD 患者でより高い可能性が考えられる。しかしながら，いずれの患者層でもタピナロフの血漿中濃度は低いことが示された。

**表 36 尋常性乾癬患者及び AD 患者での薬物動態パラメータ**

| 疾患 | | | 尋常性乾癬患者 | AD 患者 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | DMVT-505-2002 試験 (N = 21) | 201851 試験 (N = 6) | DMVT-505-2104 試験 (N = 36) |
| 用法用量 | | | 1%クリーム 1 日 1 回塗布 | 1%クリーム 1 日 2 回塗布 | 1%クリーム 1 日 1 回塗布 |
| 被験者背景 | | 病変%BSA（%） | 27.20 ± 7.481 | 20.0 ± 6.42 | 42.78 ± 15.127 |
| | | 年齢（歳） | 51.8 ± 13.91 | 38.0 ± 15.66 | 8.9 ± 4.85 |
| Day 1 | $C_{max}$ (pg/mL) | n | 21 | 6 | 35 |
| | | Mean ± SD | 898.33 ± 1448.084 | 1233 ± 1411 | 2440 ± 3900 |
| | $t_{max}$ (h) | n | 18 | 6 | 34 |
| | | Median (Min -Max) | 3.10 (1.1 - 23.8) | 2.97 (2.0 - 4.1) | 2.90 (1.00 - 5.00) |
| | AUC*1 (pg·h/mL) | n | 17 | 5 | 34 |
| | | Mean ± SD | 4066.80 ± 6331.249 | 5606 ± 5206 | 4690 ± 5600 |
| Day 21 | $C_{max}$ (pg/ml) | n | | 6 | |
| | | Mean ± SD | | 150 ± 107 | |
| | $t_{max}$ (h) | n | | 6 | |
| | | Median (Min -Max) | | 0.97 (0 - 1.0) | |
| | AUC*1 (pg·h/mL) | n | | 3 | |
| | | Mean ± SD | | 789 ± 75.0 | |
| Day 29 | $C_{max}$ (pg/ml) | n | 19 | | |
| | | Mean ± SD | 116.09 ± 148.424 | | |
| | $t_{max}$ (h) | n | 11 | | |
| | | Median (Min -Max) | 3.17 (1.1 - 12.2) | | |
| | AUC*1 (pg·h/mL) | n | 11 | | |
| | | Mean ± SD | 608.59 ± 645.910 | | |

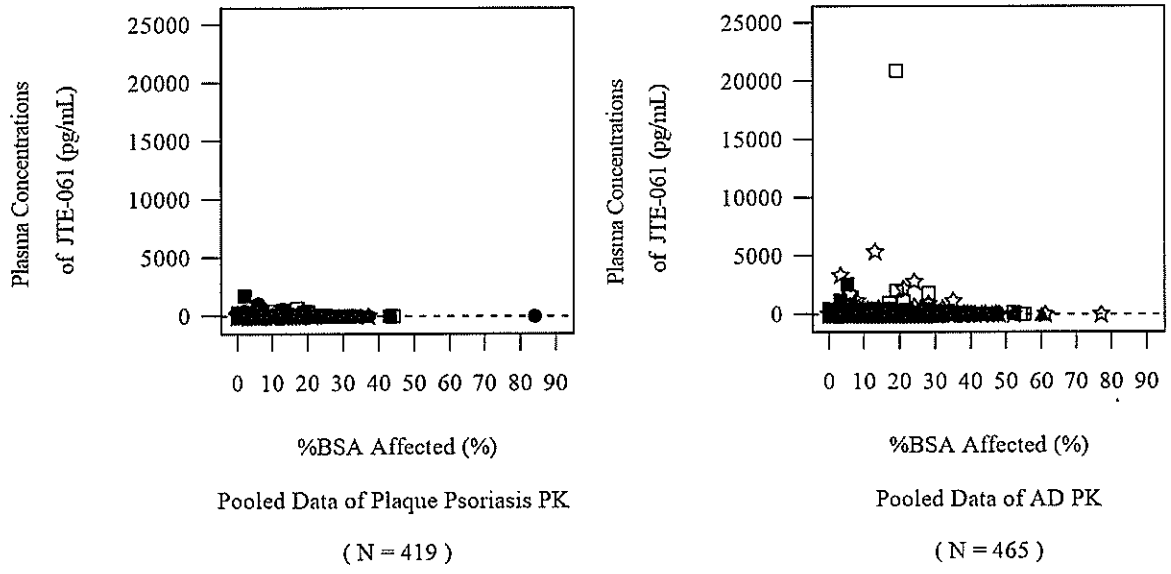
*1：DMVT-505-2002 試験では $AUC_{0\text{-last}}$，201851 試験では $AUC_{0\text{-}\tau}$，DMVT-505-2104 試験では $AUC_{0\text{-}5}$
Source：2.7.2.2.2.2.1 項及び表 6，2.7.2.2.3.2 項及び表 14，2.7.2.2.3.3 項及び表 15

### 2.7.2.3.4.5 疾患の体表面積

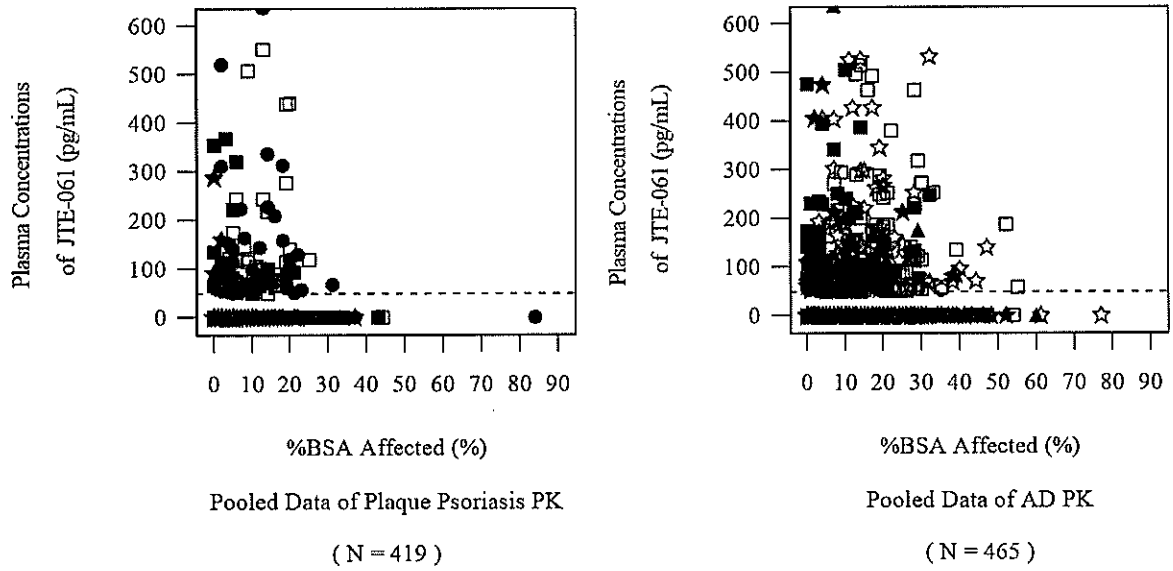
日本人の尋常性乾癬 PK 併合データ，AD PK 併合データを用いて，タピナロフの血漿中濃度と病変が占める体表面積の割合（病変%BSA）との関係性を分析した。

病変%BSA を X 軸，各来院日におけるタピナロフの血漿中濃度を Y 軸としてプロットした散布図を図 15 に示した。日本人の尋常性乾癬患者，AD 患者のいずれでも，タピナロフの血漿中濃度と病変%BSA に相関は認められなかった。

A)




B)



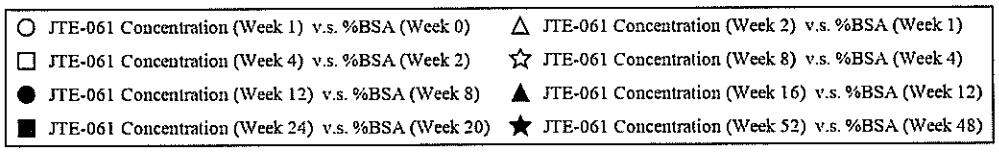




**図 15 日本人での病変%BSA に対するタピナロフの血漿中濃度の散布図**
**（尋常性乾癬 PK 併合データ，AD PK 併合データ）**

A) All data are displayed. B) This plot controls the data range of Y-axis to make data distribution more visible.
Broken Line: Lower Limit of Quantification (50 pg/mL)
Data below the limit of quantitation were treated as zero.
Source：CTD5.3.5.3-4-A Figure 4

### 2.7.2.3.4.6 有効性 Baseline 値

日本人の尋常性乾癬 PK 併合データ，AD PK 併合データを用いてタピナロフの血漿中濃度を有効性 Baseline 値別に分析した。尋常性乾癬 PK 併合データでは，PGA スコアの Baseline 値を有効性 Baseline 値とし，「2（軽症）」，「3（中等症）」及び「4（重症）」に区分した。AD PK 併合データでは IGA スコアの Baseline 値を有効性 Baseline 値とし，「2（軽症）」，「3（中等症）」及び「4（重症）」に区分した。

日本人の尋常性乾癬 PK 併合データを用いた，有効性 Baseline 値別のタピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 37 に，タピナロフの血漿中濃度を表 38 に，それぞれ示した。日本人の AD PK 併合データを用いた，有効性 Baseline 値別のタピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 39 に，タピナロフの血漿中濃度を表 40 に，それぞれ示した。日本人の尋常性乾癬患者，AD 患者ともに，タピナロフの血漿中濃度の検出された被験者の割合に有効性 Baseline 値による明らかな違いはなかった。また，タピナロフの血漿中濃度に有効性 Baseline 値による明らかな違いはなく，有効性 Baseline 値のいずれのカテゴリでも低かった。

日本人の尋常性乾癬 PK 併合データ及び AD PK 併合データを用いた，有効性 Baseline 値別のタピナロフの血漿中濃度の $C_{max}$ の箱ひげ図を図 16 及び図 17 にそれぞれ示した。日本人の尋常性乾癬患者及び AD 患者のいずれでも，タピナロフの血漿中濃度の $C_{max}$ に有効性 Baseline 値による明らかな違いはなく，有効性 Baseline 値によらず，いずれのカテゴリでもタピナロフの血漿中濃度は低かった。

**表 37 日本人尋常性乾癬患者の PGA スコア別のタピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（尋常性乾癬 PK 併合データ）**

| 来院日 | 尋常性乾癬 PK 併合データ（N = 453） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2（軽症） | | | 3（中等症） | | | 4（重症） | | |
| | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 |
| Week 4 | 102 | 13 (12.7) | 89 (87.3) | 255 | 30 (11.8) | 225 (88.2) | 23 | 4 (17.4) | 19 (82.6) |
| Week 12 | 99 | 11 (11.1) | 88 (88.9) | 256 | 26 (10.2) | 230 (89.8) | 26 | 5 (19.2) | 21 (80.8) |
| Week 24 | 82 | 4 (4.9) | 78 (95.1) | 214 | 16 (7.5) | 198 (92.5) | 21 | 1 (4.8) | 20 (95.2) |
| Week 52 | 67 | 1 (1.5) | 66 (98.5) | 140 | 3 (2.1) | 137 (97.9) | 17 | 0 (0.0) | 17 (100.0) |

例数（%）
定量下限：50 pg/mL
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 18-5

表 38 日本人尋常性乾癬患者の PGA スコア別のタピナロフの血漿中濃度
（尋常性乾癬 PK 併合データ）

| 来院日 | 尋常性乾癬併合データ （N = 453） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 （軽症） | | | 3 （中等症） | | | 4 （重症） | | |
| | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) |
| Week 4 | 102 | 20.11 ± 70.88 | (0.00 - 551) | 255 | 18.28 ± 74.71 | (0.00 - 743) | 23 | 13.62 ± 31.26 | (0.00 - 107) |
| Week 12 | 99 | 18.92 ± 110.0 | (0.00 - 1070) | 256 | 21.11 ± 92.32 | (0.00 - 776) | 26 | 25.39 ± 57.94 | (0.00 - 227) |
| Week 24 | 82 | 3.884 ± 17.91 | (0.00 - 113) | 214 | 17.15 ± 127.5 | (0.00 - 1770) | 21 | 15.29 ± 70.05 | (0.00 - 321) |
| Week 52 | 67 | 1.361 ± 11.14 | (0.00 - 91.2) | 140 | 3.698 ± 28.29 | (0.00 - 287) | 17 | 0 ± 0 | (0.00 - 0.00) |

単位：pg/mL
定量下限：50 pg/mL
薬物濃度が定量下限未満である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 16-5

表 39 日本人 AD 患者の IGA スコア別のタピナロフの血漿中濃度の検出有無に関する度数集計
（AD PK 併合データ）

| 来院日 | AD PK 併合データ （N = 495） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 （軽症） | | | 3 （中等症） | | | 4 （重症） | | |
| | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 | 例数 | 定量下限以上 | 定量下限未満 |
| Week 1 | 0 | NA | NA | 7 | 4 (57.1) | 3 (42.9) | 0 | NA | NA |
| Week 2 | 0 | NA | NA | 7 | 3 (42.9) | 4 (57.1) | 0 | NA | NA |
| Week 4 | 88 | 19 (21.6) | 69 (78.4) | 310 | 91 (29.4) | 219 (70.6) | 17 | 7 (41.2) | 10 (58.8) |
| Week 8 | 86 | 28 (32.6) | 58 (67.4) | 307 | 86 (28.0) | 221 (72.0) | 17 | 2 (11.8) | 15 (88.2) |
| Week 12 | 0 | NA | NA | 7 | 2 (28.6) | 5 (71.4) | 0 | NA | NA |
| Week 16 | 13 | 2 (15.4) | 11 (84.6) | 28 | 5 (17.9) | 23 (82.1) | 5 | 1 (20.0) | 4 (80.0) |
| Week 24 | 81 | 16 (19.8) | 65 (80.2) | 270 | 50 (18.5) | 220 (81.5) | 17 | 4 (23.5) | 13 (76.5) |
| Week 52 | 78 | 10 (12.8) | 68 (87.2) | 150 | 14 (9.3) | 136 (90.7) | 6 | 0 (0.0) | 6 (100.0) |

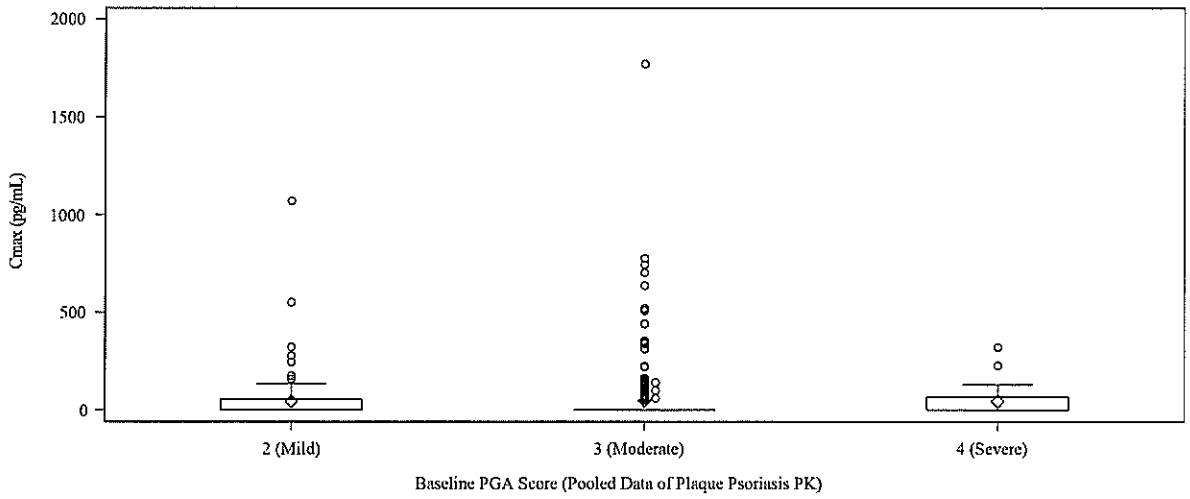
NA：該当なし
例数（%）
定量下限：ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験では 50 pg/mL，203121 試験では 40 pg/mL
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 18-4

表 40 日本人 AD 患者の IGA スコア別のタピナロフの血漿中濃度（AD PK 併合データ）

| 来院日 | AD PK 併合データ （N = 495） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 （軽症） | | | 3 （中等症） | | | 4 （重症） | | |
| | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) | 例数 | Mean ± SD | (Min - Max) |
| Week 1 | 0 | NA | NA | 7 | 38.50 ± 38.06 | (0.00 - 86.4) | 0 | NA | NA |
| Week 2 | 0 | NA | NA | 7 | 31.91 ± 40.19 | (0.00 - 80.5) | 0 | NA | NA |
| Week 4 | 88 | 41.44 ± 111.7 | (0.00 - 724) | 310 | 127.0 ± 1202 | (0.00 - 20900) | 17 | 68.44 ± 107.4 | (0.00 - 319) |
| Week 8 | 86 | 113.4 ± 591.4 | (0.00 - 5380) | 307 | 81.51 ± 319.1 | (0.00 - 3390) | 17 | 34.46 ± 128.0 | (0.00 - 528) |
| Week 12 | 0 | NA | NA | 7 | 29.79 ± 51.02 | (0.00 - 111) | 0 | NA | NA |
| Week 16 | 13 | 65.95 ± 215.9 | (0.00 - 781) | 28 | 40.50 ± 126.3 | (0.00 - 637) | 5 | 42.40 ± 94.81 | (0.00 - 212) |
| Week 24 | 81 | 68.23 ± 321.2 | (0.00 - 2610) | 270 | 28.17 ± 80.60 | (0.00 - 661) | 17 | 20.41 ± 40.69 | (0.00 - 130) |
| Week 52 | 78 | 14.83 ± 52.74 | (0.00 - 405) | 150 | 11.61 ± 49.48 | (0.00 - 474) | 6 | 0 ± 0 | (0.00 - 0.00) |

NA：該当なし
単位：pg/mL
定量下限：ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験では 50 pg/mL，203121 試験では 40 pg/mL
薬物濃度が定量下限未満である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 16-4

A)




B)

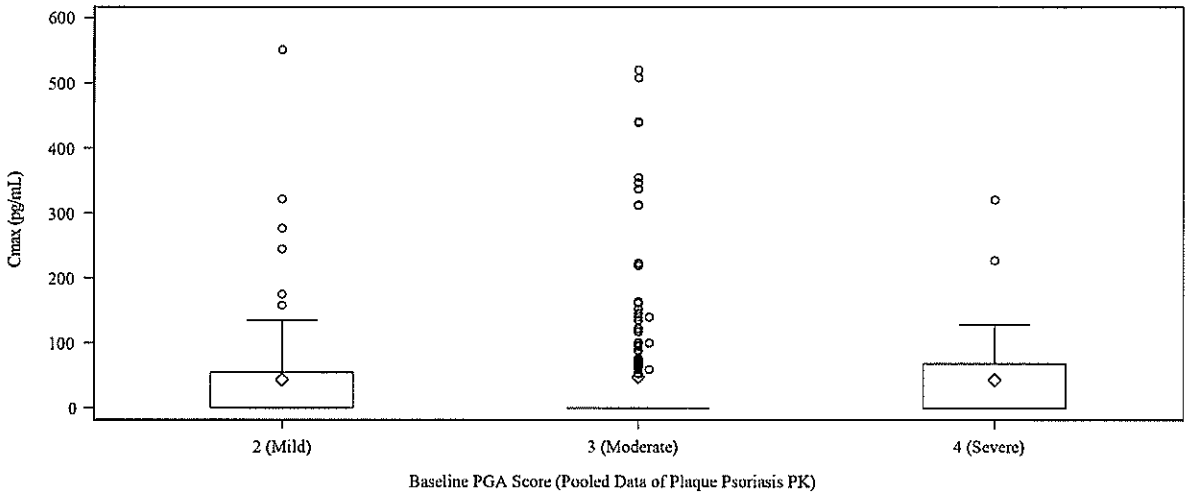
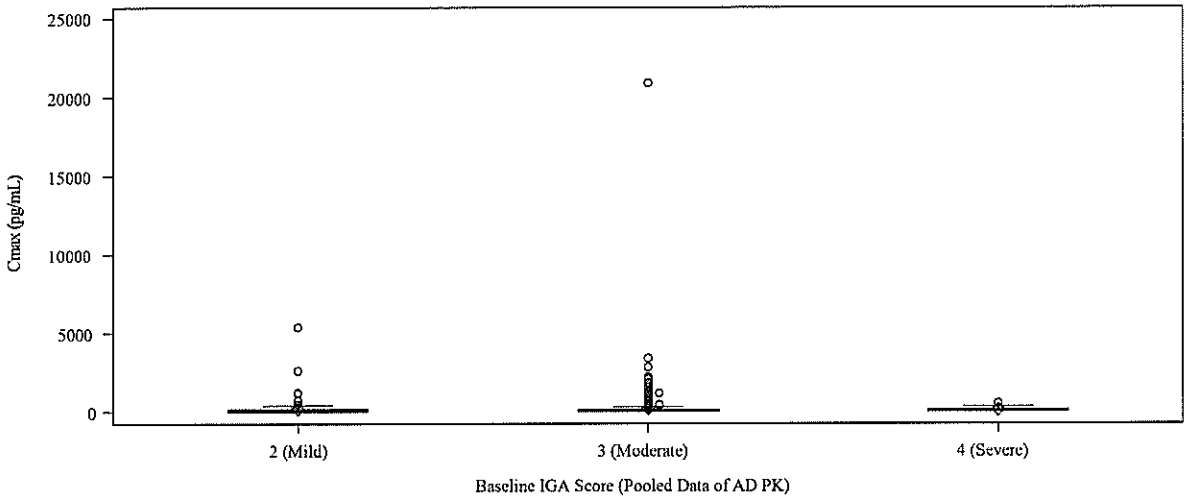



**図 16 日本人尋常性乾癬患者の有効性 Baseline 値別のタピナロフの血漿中濃度の $C_{max}$**
**(尋常性乾癬 PK 併合データ)**

A) All data are displayed.
B) This plot controls the data range of Y-axis to make data distribution more visible.
The boxes represent the 25th to 75th percentiles, and horizontal lines within the box represent median values. The whiskers represent the lowest and highest value in the 25th percentile − 1.5IQR and 75th percentile + 1.5IQR regions, respectively. The circular dots represent the outliers. The lozenge represents the mean. Data below the limit of quantitation were treated as zero.
Source : CTD5.3.5.3-4-A Figure 3

A)




B)

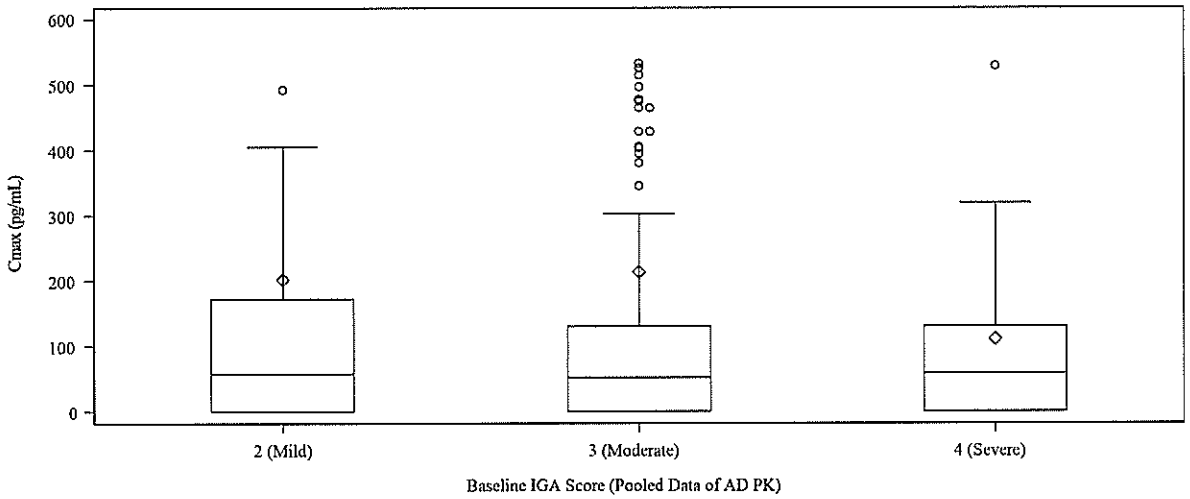



**図 17 日本人 AD 患者の有効性 Baseline 値別のタピナロフの血漿中濃度の $C_{max}$（AD PK 併合データ）**

A) All data are displayed.
B) This plot controls the data range of Y-axis to make data distribution more visible.
The boxes represent the 25th to 75th percentiles, and horizontal lines within the box represent median values. The whiskers represent the lowest and highest value in the 25th percentile − 1.5IQR and 75th percentile + 1.5IQR regions, respectively. The circular dots represent the outliers. The lozenge represents the mean. Data below the limit of quantitation were treated as zero.
Source：CTD5.3.5.3-4-A Figure 3

### 2.7.2.3.4.7 腎機能及び肝機能

腎機能が低下した被験者を対象とした試験は実施していない。$^{14}C$ で標識したタピナロフを用いた非臨床試験で，腎排泄の寄与は投与量の 2 割未満であることが確認された（「2.7.2.3.1.4 項」参照）。第 III 相臨床試験では，被験者の組み入れにクレアチニン値の基準を設定しなかった。日本人の尋常性乾癬患者及び AD 患者を対象に国内で実施した第 III 相臨床試験（ZBA4-1 試験，ZBA4-2

試験，ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験）では，組み入れられた被験者の Baseline のクレアチニン値の範囲は 0.41～1.81 mg/dL であった。これらの試験でタピナロフの血漿中濃度は低かった（「CTD2.7.6.12，2.7.6.16，2.7.6.21，2.7.6.23 項」参照）。尋常性乾癬患者を対象に海外で実施した第 III 相臨床試験（DMVT-505-3001 試験及び DMVT-505-3002 試験）では，組み入れられた被験者の Baseline のクレアチニン値の範囲は 0.46～2.35 mg/dL であった。これらの試験でもタピナロフの血漿中濃度は低かった（「CTD2.7.6.13，2.7.6.14 項」参照）。

肝機能が低下した被験者を対象とした試験は実施していない。タピナロフの代謝には CYP, UGT 及び SULT 等多くの代謝酵素が関与することが *in vitro* 試験で確認されている（「2.7.2.3.1.3.1 項」参照）。また，広範囲病変を有する尋常性乾癬患者を対象とした前期第 II 相最大投与試験（DMVT-505-2002 試験）及び広範囲病変を有する AD 患者を対象とした第 II 相最大投与試験（DMVT-505-2104 試験）のいずれの試験でも，タピナロフの血漿中濃度が低いことに加え，主代謝物と考えられている硫酸抱合体（M4）は血漿中に検出されなかった。

以上の結果から，本剤 1%は腎機能や肝機能が低下した患者でも使用可能と考えられた。

#### 2.7.2.3.5 タピナロフの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

薬物動態に影響を及ぼす外因性要因を検討する臨床試験は実施しなかった。

#### 2.7.2.3.6 薬物相互作用

##### 2.7.2.3.6.1 相互作用薬となる可能性

本剤が相互作用薬となる可能性を評価した。

*In vitro* 試験で，CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4/5 に対するタピナロフの $IC_{50}$ 値は>100 nmol/L であった。また，タピナロフはこれらの酵素に対して時間依存的な阻害を引き起こさなかった（「CTD2.6.4.7.1.3 項」参照）。

*In vitro* 試験でタピナロフは，トランスポーターのうち BCRP に対して，検討に用いた最高濃度（100 nmol/L）で 48.8%の阻害を示した（「CTD2.6.4.7.1.4 項」参照）。しかしながら，最大投与試験での $C_{max}$ の平均値は尋常性乾癬患者（DMVT-505-2002 試験）で 898.33 pg/mL，AD 患者（DMVT-505-2104 試験）で 2440 pg/mL であり，遊離型（非結合型）濃度を考慮すると BCRP に阻害作用を示した 100 nmol/L よりはるかに低かった。加えて，第 III 相臨床試験で観察された血漿中濃度の各時点での平均値は 2.36～118.6 pg/mL であり，更に低かった。このため，*in vitro* 試験で認められた BCRP の阻害は臨床的に問題となる程の作用ではないと考えられた。

*In vitro* 試験でタピナロフは P-gp，BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 又は MATE2-K に対して最高濃度の 100 nmol/L まで阻害作用を示さなかった（「CTD2.6.4.7.1.4 項」参照）。

タピナロフの薬理作用である芳香族炭化水素受容体（AhR）の活性化を介した CYP の誘導作用が認められた。タピナロフは，3 人のドナーから得られたヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験で CYP1A2 の mRNA の強い発現誘導作用を示し，$EC_{50}$（最大の活性化作用の 50%を示す濃度）はドナー1 で 0.086 μmol/L，ドナー2 で 0.43 μmol/L，ドナー3 で 0.58 μmol/L であった（「CTD2.6.4.7.1.1 項」参照）。しかしながら，臨床試験で確認されたタピナロフの血漿中濃度が低いことを考慮す

ると，臨床的に問題となる程の作用ではないと考えられた。

以上の結果より，臨床試験で確認されたタピナロフの血漿中濃度は低く，タピナロフが全身曝露を介して CYP の誘導，若しくは CYP 又はトランスポーターの阻害により，薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと判断された。

#### 2.7.2.3.6.2 被相互作用薬となる可能性

本剤が被相互作用薬となる可能性を評価した。

CYP 発現系酵素を用いた *in vitro* 試験でタピナロフの酸化的代謝に関与する CYP を検討したところ，タピナロフの酸化的代謝には主に CYP1A2 及び CYP3A4 が関与し，一部 CYP2C9, CYP2C19 及び CYP2D6 が寄与することが確認された。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果から，タピナロフの代謝にはグルクロン酸抱合及び硫酸抱合も重要な役割を果たしていることが確認された。タピナロフの代謝には多くの代謝酵素が関与するため，特定の酵素が阻害を受けても臨床的に問題となる程のタピナロフの血漿中濃度の上昇が起こる可能性は低いと考えられた。また，タピナロフは，肝外酵素によっても代謝され，肝外代謝には主に CYP1A1 が関与し，一部 CYP1B1 が寄与することが確認された（「CTD2.6.4.5.1.3 項」参照）。

タピナロフは，P-gp，BCRP，OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではなかった（「CTD2.6.4.7.1.4 項」参照）。

以上の結果より，他の薬剤と併用された場合に，タピナロフの薬物動態が臨床的に問題となる程の影響を受ける可能性は低いと考えられた。

#### 2.7.2.3.6.3 臨床的意義

*In vitro* 試験の結果から，本剤 1%は CYP 及びトランスポーターの誘導剤又は阻害剤とはならず，本剤 1%が臨床的に問題となる薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。第 III 相臨床試験では，治験薬による被験者の尋常性乾癬及び AD の治療効果に影響する可能性のある薬剤以外の併用薬に使用制限は設けなかった。本剤 1%は局所に塗布されること，局所塗布後のタピナロフの皮膚から循環血中への移行はわずかであることから，経口薬など他の投与経路から投与される薬剤と併用可能と考えられた。本剤 1%は標的臓器である皮膚に局所塗布されるため，仮に強力な CYP の誘導剤が併用されタピナロフの血漿中濃度が低下しても治療効果に対する影響はないと考えられた。CYP 及びトランスポーターの誘導剤又は阻害剤の併用に制限を設けなかった第 III 相臨床試験で，有効性及び安全性プロファイルに問題は認められなかったことから，本剤 1%は CYP 及びトランスポーターの誘導又は阻害作用を有する薬剤と併用可能であると考えられた。

### 2.7.2.4 特殊な試験

該当なし。

### 2.7.2.5 付録

**付表 1　市販予定製剤（処方 F）を使用した臨床薬理試験一覧（対象：健康成人，日本人）**

| 試験区分 | 対象 | 試験略名<br>[計画書番号]<br>(治験依頼者) | 治験デザイン | | 投与量・投与方法・投与期間 | 投与被験者数 | CTD 番号<br>資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | 健康<br>成人<br>（日本人） | 皮膚刺激性試験<br>[200920]<br>(GSK 社) | 第 1 部<br>単純／光パッチテスト | ランダム化<br>評価者盲検<br>基剤対照 | 第 1 部：<br>本剤 0.5%，1%，基剤クリーム<br>被験者の背部に半密閉条件で各 0.15 mL を塗布<br>単回塗布，24 時間又は 48 時間 | 20 名 | 5.3.3.1-1<br>評価資料 |
| | | | 第 2 部<br>反復投与試験 | ランダム化<br>評価者盲検<br>基剤対照 | 第 2 部：<br>本剤 0.5%，1%，基剤クリーム<br>被験者の背部に開放条件で適量塗布<br>BID，7 日間 | 6 名 | |

BID：1 日 2 回

付表 2　市販予定製剤（処方 F）を使用した臨床薬理試験一覧（対象：尋常性乾癬患者，日本人を含む）

| 試験区分 | 対象 | 試験略名<br>[計画書番号]<br>(治験依頼者) | 治験デザイン | | 投与量・投与方法・投与期間 | 投与被験者数 | | CTD 番号<br>資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 後期<br>第 II 相 | 尋常性乾癬<br>患者<br>（日本人を<br>含む） | 用量設定試験<br>[203120]<br>(GSK 社) | 国際共同<br>多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>基剤対照<br>並行群間 | | 本剤 0.5%，1%，基剤クリーム<br>すべての乾癬病変部位（頭皮を除く）に塗布<br>QD 又は BID，12 週間 | 227 名<br>（日本人<br>36 名） | 0.5% QD：38 名<br>0.5% BID：38 名<br>1% QD：38 名<br>1% BID：38 名<br>基剤 QD：38 名<br>基剤 BID：37 名 | 5.3.5.1-1-A*1<br>評価資料 |
| 第 III 相 | 尋常性乾癬<br>患者<br>（日本人） | 比較試験及び<br>継続投与試験<br>[ZBA4-1]<br>(JT 社) | 第 1 部<br>比較試験 | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>基剤対照<br>並行群間 | 本剤 1%，基剤クリーム<br>すべての乾癬病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布<br>QD，12 週間 | 158 名 | 1%：106 名<br>基剤：52 名 | 5.3.5.1-2-A<br>評価資料 |
| | | | 第 2 部<br>継続投与<br>試験 | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照 | 本剤 1%<br>すべての乾癬病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布<br>QD，12 週間 | 130 名 | | |
| 第 III 相 | 尋常性乾癬<br>患者<br>（日本人） | 長期投与試験<br>[ZBA4-2]<br>(JT 社) | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>長期投与 | | 本剤 1%<br>すべての乾癬病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布<br>QD，52 週間 | 305 名 | | 5.3.5.2-2-A<br>5.3.5.4-1-A*2<br>評価資料 |

BID：1 日 2 回，QD：1 日 1 回
*1：ISR（incurred sample reanalysis）が判定基準を満たさず再現性が得られなかったため，血漿中濃度データの報告は不可能と判断した。したがって，当該試験に関するデータは本 CTD2.7.2 に含めなかった。
*2：6 ヵ月（24 週間）までのデータ

## 付表 3　市販予定製剤（処方 F）を使用した臨床薬理試験一覧（対象：AD 患者，日本人を含む）

| 試験区分 | 対象 | 試験略名<br>[計画書番号]<br>(治験依頼者) | 治験デザイン | 投与量・投与方法・投与期間 | 投与被験者数 | | CTD 番号<br>資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | AD 患者<br>(日本人) | 薬力学的試験<br>[ZBX5-1]<br>(JT 社) | 非盲検<br>非対照<br>前後比較 | 本剤 1%<br>手掌側前腕の標的部位に適量塗布<br>QD，8 週間 | 計 30 名 | | 5.3.4.2-1<br>評価資料 |
| 後期<br>第 II 相 | AD 患者<br>(日本人を含む) | 用量設定試験<br>[203121]<br>(GSK 社) | 国際共同<br>多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>基剤対照<br>並行群間 | 本剤 0.5%，1%，基剤クリーム<br>すべての AD 病変部位（頭皮を除く）に塗布<br>BID 又は QD，12 週間 | 247 名<br>(日本人<br>46 名) | 0.5% QD：41 名<br>0.5% BID：43 名<br>1% QD：41 名<br>1% BID：40 名<br>基剤 QD：40 名<br>基剤 BID：42 名 | 5.3.5.1-1-B<br>評価資料 |
| 第 III 相 | AD 患者<br>(日本人) | 比較試験及び継続投与試験<br>[ZBB4-1]<br>(JT 社) | 第 1 部<br>比較試験<br>多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>基剤対照<br>並行群間 | 本剤 1%，基剤クリーム<br>すべての AD 病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布<br>QD，8 週間 | 216 名 | 1%：144 名<br>基剤：72 名 | 5.3.5.1-2-B<br>評価資料 |
| | | | 第 2 部<br>継続投与<br>試験<br>多施設共同<br>非盲検<br>非対照 | 本剤 1%<br>すべての AD 病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布<br>QD，16 週間 | 191 名 | | |
| 第 III 相 | AD 患者<br>(日本人) | 長期投与試験<br>[ZBB4-2]<br>(JT 社) | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>長期投与 | 本剤 1%<br>すべての AD 病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布<br>QD，52 週間 | 291 名 | | 5.3.5.2-2-B<br>5.3.5.4-1-B*1<br>評価資料 |

QD：1 日 1 回，BID：1 日 2 回
*1：6 ヵ月（24 週間）までのデータ

## 付表 4　市販予定製剤（処方 F）を使用したその他の臨床薬理試験一覧

| 試験区分 | 対象 | 試験略名<br>[計画書番号]<br>(治験依頼者) | 治験デザイン | 投与量・投与方法・投与期間 | 投与被験者数 | | CTD 番号<br>資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | 健康成人<br>男性 | 皮膚滞留性試験<br>[201661]<br>(GSK 社) | 非ランダム化<br>非盲検 | 本剤 1%（処方 E[*1] 及び F）<br>被験者の左右の前腕手掌側に処方 E 及び F をそれぞれ塗布<br>QD，7 日間 | 7 名 | | 5.3.3.1-2<br>参考資料 |
| 前期<br>第 II 相 | 尋常性<br>乾癬患者 | 最大投与試験<br>[DMVT-505-2002]<br>(Dermavant 社) | 多施設共同<br>非盲検 | 本剤 1%<br>すべての乾癬病変部位（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意）に塗布<br>QD，29 日間 | 21 名 | | 5.3.4.2-2<br>参考資料 |
| 第 III 相 | 尋常性<br>乾癬患者 | 比較試験<br>[DMVT-505-3001]<br>(Dermavant 社) | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>基剤対照 | 本剤 1%，基剤クリーム<br>すべての乾癬病変部位（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意）に塗布<br>QD，12 週間 | 510 名 | 1%：340 名<br>基剤：170 名 | 5.3.5.1-3-A<br>参考資料 |
| 第 III 相 | 尋常性<br>乾癬患者 | 比較試験<br>[DMVT-505-3002]<br>(Dermavant 社) | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>基剤対照 | 本剤 1%，基剤クリーム<br>すべての乾癬病変部位（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意）に塗布<br>QD，12 週間 | 515 名 | 1%：343 名<br>基剤：172 名 | 5.3.5.1-4-A<br>参考資料 |
| 第 I 相 | AD 患者 | 薬物動態試験<br>[201851]<br>(GSK 社) | 非ランダム化<br>非盲検 | 本剤 1%及び 2%<br>すべての AD 病変部位（頭皮及び眼周囲部を除く）に塗布<br>BID，21 日間 | 11 名 | 1%：6 名<br>2%：5 名 | 5.3.3.2-1<br>参考資料 |
| 第 II 相 | AD 患者 | 最大投与試験<br>[DMVT-505-2104]<br>(Dermavant 社) | 多施設共同<br>非盲検 | 本剤 1%<br>すべての AD 病変部位（頭皮は任意）に塗布<br>QD，27 日間 | 36 名 | | 5.3.5.2-1-B<br>参考資料 |

QD：1 日 1 回，BID：1 日 2 回
*1：製造中止されている初期の臨床試験用製剤

## 付表 5　初期の臨床試験用製剤（処方 C 及び E）を使用した臨床薬理試験一覧

| 試験区分 | 対象 | 試験略名<br>[計画書番号]<br>(治験依頼者) | 治験デザイン | 投与量・投与方法・投与期間 | 投与被験者数 | | CTD 番号<br>資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | 健康成人 | 累積皮膚刺激性試験<br>[IPS117191]<br>(GSK 社) | 多施設共同<br>ランダム化<br>評価者盲検<br>基剤対照 | 本剤（処方 E*1）0.5%，1%及び 2%，基剤クリーム，SLS 溶液（0.1%又は 2%），ワセリン軟膏<br>被験者の背部に密閉条件で 0.2 mL，又は半密閉条件で 0.15 mL を塗布<br>QD，21 日間 | 46 名 | 密閉：6 名<br>半密閉：40 名 | 5.3.5.4-2-A<br>参考資料 |
| 第 I 相 | 尋常性乾癬患者 | 安全性，<br>薬物動態<br>及び有効性試験<br>[WBI-1001-101]<br>(Welichem 社) | ランダム化<br>二重盲検<br>基剤対照<br>用量漸増 | 本剤（処方 C*1）0.5%，1%及び 2%，基剤クリーム<br>被験者の体の片側（左側又は右側）のすべての乾癬病変部位（顔面，頭皮，鼠径部及び性器部を除く）に本剤を塗布し，基剤クリームを本剤塗布部位の反対側に塗布<br>QD 又は BID，28 日間 | 36 名 | 0.5% QD：6 名<br>0.5% BID：6 名<br>1% QD：6 名<br>1% BID：6 名<br>2% QD：6 名<br>2% BID：6 名 | 5.3.5.4-3-A<br>参考資料 |
| 前期第 II 相 | AD 患者 | 安全性，有効性及び<br>薬物動態試験<br>[WBI-1001-201]<br>(Welichem 社) | ランダム化<br>二重盲検<br>基剤対照 | 本剤（処方 C*1）0.5%及び 1%，基剤クリーム<br>すべての AD 病変部位（顔面，頭皮，鼠径部及び性器部を除く）に塗布<br>BID，28 日間 | 37 名 | 0.5% BID：12 名<br>1% BID：12 名<br>基剤 BID：13 名 | 5.3.5.4-3-B<br>参考資料 |

AD：アトピー性皮膚炎，SLS：ラウリル硫酸ナトリウム，QD：1 日 1 回，BID：1 日 2 回
*1：製造中止されている初期の臨床試験用製剤

# タピナロフ

## 第 2 部 CTD の概要（サマリー）
## 2.7 臨床概要
## 2.7.3.A 臨床的有効性

## 尋常性乾癬

日本たばこ産業株式会社

# 目次

略号及び用語の定義一覧 ..... 3

2.7.3.A 臨床的有効性 尋常性乾癬 ..... 4

2.7.3.A.1 背景及び概観 ..... 4
2.7.3.A.1.1 有効性評価の対象とした臨床試験 ..... 4
2.7.3.A.1.2 試験デザイン ..... 4
2.7.3.A.1.3 対象被験者 ..... 5
2.7.3.A.1.4 併用禁止治療 ..... 7
2.7.3.A.1.5 有効性評価項目 ..... 9
2.7.3.A.1.6 解析手法 ..... 12
2.7.3.A.2 個々の試験結果の要約 ..... 15
2.7.3.A.2.1 後期第 II 相臨床試験，用量設定試験［203120］ ..... 15
2.7.3.A.2.2 第 III 相臨床試験，比較試験及び継続投与試験［ZBA4-1］ ..... 15
2.7.3.A.2.3 第 III 相臨床試験，長期投与試験［ZBA4-2］ ..... 20
2.7.3.A.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 21
2.7.3.A.3.1 試験対象集団 ..... 21
2.7.3.A.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 24
2.7.3.A.3.3 部分集団における結果の比較 ..... 33
2.7.3.A.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 36
2.7.3.A.5 効果の持続，耐薬性 ..... 36
2.7.3.A.6 付録 ..... 36

## 略号及び用語の定義一覧

| 略号及び用語 | 定義 |
|---|---|
| ANOVA | Analysis of variance，分散分析 |
| BID | Twice daily，1 日 2 回 |
| BMI | Body mass index，体格指数 |
| BSA | Body surface area，体表面積 |
| CI | Confidence interval，信頼区間 |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel |
| FAS | Full analysis set，最大の解析対象集団 |
| ITT | Intent-to-treat，治療意図の原理による解析（の集団） |
| JTE-061 | Tapinarof，タピナロフ |
| LOCF | Last observation carried forward，最後に測定された値で欠測値を補完した解析 |
| MI | Multiple imputation，多重補完 |
| mITT | Modified intent-to-treat，ITT から一部の被験者を除いた集団 |
| N | Number，例数 |
| NC | Not calculated，算出せず |
| NRI | Non-responder imputation，欠測値をノンレスポンダーとして補完した解析 |
| NRS | Numeric rating scale，数値評価スケール |
| OC | Observed cases，欠測を補完せず測定された値のみを用いた解析 |
| PASI | Psoriasis Area and Severity Index |
| PASI-50 達成率 | PASI-50 response rate，proportion of subjects with ≥ 50% improvement in PASI score from baseline，PASI スコアが Baseline から 50%以上改善した被験者の割合 |
| PASI-75 達成率 | PASI-75 response rate，proportion of subjects with ≥ 75% improvement in PASI score from baseline，PASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合 |
| PASI-90 達成率 | PASI-90 response rate，proportion of subjects with ≥ 90% improvement in PASI score from baseline，PASI スコアが Baseline から 90%以上改善した被験者の割合 |
| PDE | Phosphodiesterase，ホスホジエステラーゼ |
| PGA | Physician Global Assessment |
| PGA 反応率 | PGA treatment success rate，PGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合 |
| PPS | Per protocol set，治験実施計画書に適合した集団 |
| QD | Once daily，1 日 1 回 |
| QOL | Quality of life，生活の質 |
| SD | Standard deviation，標準偏差 |
| 病変%BSA | Percent of body surface area affected，病変が占める体表面積の割合 |

## 2.7.3.A 臨床的有効性 尋常性乾癬

### 2.7.3.A.1 背景及び概観

#### 2.7.3.A.1.1 有効性評価の対象とした臨床試験

尋常性乾癬患者でのJTE-061クリーム（以下，本剤）の有効性の評価は，国際共同後期第II相臨床試験の用量設定試験［203120］（以下，203120試験），国内第III相臨床試験の比較試験及び継続投与試験[ZBA4-1]（以下，ZBA4-1試験），及び国内第III相臨床試験の長期投与試験[ZBA4-2]（以下，ZBA4-2試験）の合計3試験を用いた（評価資料）。

#### 2.7.3.A.1.2 試験デザイン

有効性評価の対象とした3試験（203120試験，ZBA4-1試験，ZBA4-2試験）の概要を表 1に示した。

203120試験はランダム化，二重盲検，基剤対照試験であり，本剤0.5%，1%又は基剤クリームを1日1回（QD）又は1日2回（BID）投与した。ZBA4-1試験の比較試験［以下，ZBA4-1試験（比較）］はランダム化，二重盲検，基剤対照試験であり，本剤1%又は基剤クリームをQD投与した。ZBA4-1試験（比較）に続く継続投与試験［以下，ZBA4-1試験（継続投与）］は非盲検試験であり，本剤1%をQD投与した。ZBA4-2試験は非盲検試験であり，本剤1%をQD投与した。

治験薬の投与期間は203120試験では12週間とした。ZBA4-1試験（比較）は12週間，ZBA4-1試験（継続投与）は12週間とし，ZBA4-1試験の全期間［以下，ZBA4-1試験（全期間）］での本剤1%の投与期間を最長24週間とした。ZBA4-2試験では52週間とした。

いずれの試験でも頭皮若しくは被髪頭部を除くすべての乾癬病変部位に治験薬を適量塗布した。

**表 1 有効性評価の対象とした臨床試験の概要**

| 治験の相<br>試験名 | 試験デザイン | 投与方法及び投与量 | 投与期間 | 投与被験者数 |
|---|---|---|---|---|
| 国際共同<br>後期第II相<br>用量設定試験<br>[203120] | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>基剤対照 | 本剤0.5%，1%又は基剤クリームを<br>すべての乾癬病変部位<br>（頭皮を除く）に<br>QD又はBID適量塗布 | 12週間 | 227名<br>（日本人36名） |
| 国内第III相<br>比較試験<br>及び<br>継続投与試験<br>[ZBA4-1] | 【比較試験】<br>多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>基剤対照 | 本剤1%又は基剤クリームを<br>すべての乾癬病変部位<br>（被髪頭部を除く）に<br>QD適量塗布 | 12週間 | 158名 |
| | 【継続投与試験】<br>多施設共同<br>非盲検<br>非対照 | 本剤1%をすべての乾癬病変部位<br>（被髪頭部を除く）にQD適量塗布 | 12週間 | 130名 |
| 国内第III相<br>長期投与試験<br>[ZBA4-2] | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照 | 本剤1%をすべての乾癬病変部位<br>（被髪頭部を除く）にQD適量塗布 | 52週間 | 305名 |

### 2.7.3.A.1.3 対象被験者

有効性評価の対象とした3試験（203120試験，ZBA4-1試験，ZBA4-2試験）での主な選択基準を表 2，主な除外基準を表 3，Week 0前の主な禁止治療を表 4に示した。

203120試験では18歳以上65歳以下の患者（日本人を含む）を対象とした。ZBA4-1試験及びZBA4-2試験では，18歳以上の日本人患者を対象とした。

Physician Global Assessment（PGA）スコア（「2.7.3.A.1.5 有効性評価項目 (1)PGA」参照）は，いずれの試験でも2（軽症），3（中等症）又は4（重症）の患者を対象とした。ただし，ZBA4-1試験ではPGAスコアが3（中等症）の患者を主な対象（約80%）とした。

Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコア（「2.7.3.A.1.5 有効性評価項目 (2)PASI」参照）は，ZBA4-1試験及びZBA4-2試験では5以上の患者を対象とした。203120試験ではPASIスコアの基準を設定しなかった。

病変が占める体表面積の割合（病変%BSA，「2.7.3.A.1.5 有効性評価項目 (3)病変%BSA」参照）は，203120試験では1%以上15%以下の患者，ZBA4-1試験及びZBA4-2試験では3%以上20%以下の患者を対象とした。

いずれの試験でも前治療による有効性の評価への影響を最小限にするために，前治療のウォッシュアウト期間を設定した（表 4）。光線治療及び全身性治療は遅くともWeek 0の4週前までに，ストロンゲスト及びベリーストロング（ビタミンD3との配合剤を含む）クラスの外用副腎皮質ステロイドはWeek 0の2週前までに中止することとした。その他の外用治療は203120試験ではWeek 0の2週前までに，ZBA4-1試験ではWeek 0の1週前までに中止することとしたが，ZBA4-2試験ではWeek 0の前日まで使用可能とした。

**表 2　主な選択基準**

| 主な選択基準 | 203120 | ZBA4-1 | ZBA4-2 |
|---|---|---|---|
| 同意取得時の満年齢 | 18歳以上65歳以下 | 18歳以上 | |
| 性別 | 性別は問わない | | |
| Baselineの PGAスコア | 2（軽症），3（中等症）*3又は4（重症） | | |
| Baselineの PASIスコア*1 | -- | 5以上 | |
| Baselineの病変%BSA*2 | 1%以上15%以下 | 3%以上20%以下 | |

*1：被髪頭部を除く
*2：203120試験では頭皮を除く，ZBA4-1試験及びZBA4-2試験では被髪頭部を除く
*3：ZBA4-1試験ではPGAスコアが3（中等症）の患者を主な対象（約80%）とした

**表 3　主な除外基準**

| 主な除外基準 | 203120 | ZBA4-1 | ZBA4-2 |
|---|---|---|---|
| 尋常性乾癬以外の乾癬を合併する患者 | -- | X | X |
| 試験の評価に影響を与える恐れがあると治験担当医師が判断する，重大な皮膚疾患や炎症性疾患の合併がある患者 | X | X | X |
| 急性活動性の，細菌性，真菌性又はウイルス性（例：単純ヘルペス，帯状疱疹，水痘）皮膚感染症の Week 0 の前 1 週以内の既往，若しくは Week 0 で合併がある患者 | X | X | X |
| 脳，肝，腎，循環器系，呼吸器系，消化器系，血液系，内分泌系，代謝系及び精神系等に重篤な合併症を有する患者 | X | X | X |
| 悪性腫瘍の合併又は事前検査日の前 5 年以内の既往がある患者 | -- | X | X |
| 本剤の賦形剤に対する既知の過敏症，又は治験参加に禁忌であると治験担当医師が判断する，薬物アレルギーないし他のアレルギーの既往がある患者 | X | X | X |
| 肝疾患の合併又は慢性既往歴，既知の肝胆道系異常（ジルベール症候群，無症候性胆石を除く），B 型肝炎表面抗原陽性，又は事前検査日の前 3 ヵ月以内に C 型肝炎ウイルス抗体が陽性の患者 | X | -- | -- |
| アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 2 倍以上の患者，又はアルカリホスファターゼ及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者（直接ビリルビン分画が 35%未満であれば，総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者も組み入れ可） | X | -- | -- |
| 補正 QT 間隔が 450 ミリ秒（脚ブロックの場合は 480 ミリ秒）以上の患者 | X | -- | -- |
| 妊娠中又は授乳中の女性 | X | X | X |
| 妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性の場合，治験期間中に禁欲すること，又は性交渉を行う場合に適切な避妊法を取ることに同意が得られなかった患者 | X | X | X |
| 過去に本剤（旧処方製剤及び基剤クリームを含む）の投与を受けた患者 | X | X | X |

**表 4　Week 0 前の主な禁止治療**

| 治療 | Week 0 を起点とした禁止開始時期 | | |
|---|---|---|---|
| | 203120 | ZBA4-1 | ZBA4-2 |
| 乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を示す可能性がある生物学的製剤 | 12 週前又は半減期の 5 倍前（いずれか長い期間） | | |
| 光線治療 | 4 週前 | | |
| 乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を示す可能性がある全身性治療<br>例：副腎皮質ステロイド（吸入剤を含む），免疫抑制薬（シクロスポリン，メトトレキサート等），レチノイド，PDE4 阻害薬（アプレミラスト）<br>注：抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬（ケミカルメディエーター遊離抑制薬等）は使用可能 | 12 週前（レチノイド）<br>8 週前（免疫抑制薬）<br>4 週前（副腎皮質ステロイド） | 4 週前 | |
| ストロンゲスト及びベリーストロング（ビタミン D3 との配合剤を含む）クラスの外用副腎皮質ステロイド | 2 週前 | | |
| 乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を示す可能性がある外用治療<br>例：ストロングクラス以下の外用副腎皮質ステロイド，ビタミン D3<br>注：保湿剤／保護剤（ヘパリン類似物質，尿素製剤，ワセリン，亜鉛華軟膏等），外用抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬は使用可能 | 2 週前 | 1 週前 | -- |
| 乾癬を悪化させる可能性があることが既知の薬剤（12 週を超えて一定用量を受けている場合を除く）<br>例：β 遮断薬（プロプラノロール等），リチウム，ヨウ化物，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，インドメタシン | 2 週前 | -- | -- |

### 2.7.3.A.1.4 併用禁止治療

有効性評価の対象とした 3 試験（203120 試験，ZBA4-1 試験，ZBA4-2 試験）の主な併用禁止治療を表 5 に示した。

いずれの試験でも有効性の評価に影響を及ぼす可能性がある治療を禁止した。ただし，ZBA4-1 試験（継続投与）及び ZBA4-2 試験では，病変の改善が認められない場合，治験担当医師の判断でレスキュー治療（表 6）を可能とした。乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を示す可能性がある治療（例：生物学的製剤，光線治療，全身性治療，外用治療）をレスキュー治療とした。

**表 5　主な併用禁止治療**

| 治療 | 203120 | ZBA4-1（比較） | ZBA4-1（継続投与） | ZBA4-2 |
|---|---|---|---|---|
| 乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を示す可能性がある生物学的製剤 | X | X | X | X |
| 光線治療 | X | X | X | X |
| 乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を示す可能性がある全身性治療<br>例：副腎皮質ステロイド（吸入剤を含む），免疫抑制薬（シクロスポリン，メトトレキサート等），レチノイド，PDE4 阻害薬（アプレミラスト）<br>注：抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬（ケミカルメディエーター遊離抑制薬等）は使用可能 | X | X | X | X |
| 乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を示す可能性がある外用治療<br>例：外用副腎皮質ステロイド，ビタミン D3 | X | X | X | X |
| 治験薬塗布部位への保湿剤／保護剤（ヘパリン類似物質，尿素製剤，ワセリン，亜鉛華軟膏等），外用抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬 | X | X | --[*1] | --[*1] |
| 乾癬を悪化させる可能性があることが既知の薬剤（12 週を超えて一定用量を受けている場合を除く）<br>例：β 遮断薬（プロプラノロール等），リチウム，ヨウ化物，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，インドメタシン | X | -- | -- | -- |

*1：治験薬の塗布直前及び塗布直後の使用は禁止

**表 6　レスキュー治療（ZBA4-1 継続投与，ZBA4-2）**

| レスキュー治療（ZBA4-1 継続投与，ZBA4-2） |
|---|
| 乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を示す可能性がある生物学的製剤 |
| 光線治療 |
| 乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を示す可能性がある全身性治療<br>例：副腎皮質ステロイド（吸入剤を含む），免疫抑制薬（シクロスポリン，メトトレキサート等），レチノイド，PDE4 阻害薬（アプレミラスト）<br>注：抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬（ケミカルメディエーター遊離抑制薬等）はレスキュー治療としての制限なく使用可能 |
| 乾癬に適応を有する又は乾癬に有効性を示す可能性がある外用治療<br>例：外用副腎皮質ステロイド，ビタミン D3<br>注：保湿剤／保護剤（ヘパリン類似物質，尿素製剤，ワセリン，亜鉛華軟膏等），外用抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬はレスキュー治療としての制限なく使用可能，ただし治験薬の塗布直前及び塗布直後の使用は禁止 |

### 2.7.3.A.1.5 有効性評価項目

主な有効性評価項目を表 7 に示した。

**表 7 主な有効性評価項目**

| 有効性評価項目 | 203120 | ZBA4-1（比較） | ZBA4-1（全期間） | ZBA4-2 |
|---|---|---|---|---|
| PGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合（PGA 反応率） | X*1 | X*1 | X | X |
| PASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合（PASI-75 達成率） | X | X*2 | X | X |
| PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合 | X | X*2 | X | X |
| PASI スコアの Baseline からの変化率 | X | X | X | X |
| PASI スコアが Baseline から 50%以上改善した被験者の割合（PASI-50 達成率） | X | X | X | X |
| PASI スコアが Baseline から 90%以上改善した被験者の割合（PASI-90 達成率） | X | X | -- | -- |
| 病変%BSA の Baseline からの変化量 | X | X | X | X |
| そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量（各来院日） | X | X | X | X |
| そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量（Week 4 までの各測定日） | -- | X | -- | -- |
| そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階以上改善した被験者の割合 | X | X | -- | -- |
| そう痒 NRS スコアが Baseline から 4 段階以上改善した被験者の割合 | X | X | -- | -- |
| Skindex-16 スコアの Baseline からの変化量 | -- | X | X | X |

*1：203120 試験及び ZBA4-1 試験（比較）では Week 12 の PGA 反応率を主要評価項目とした
*2：ZBA4-1 試験（比較）では Week 12 の PASI-75 達成率及び Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合を重要な副次評価項目とした

(1) PGA

PGA[4-6]は被験者の乾癬の現状／重症度を評価するための臨床的ツールで，全般的疾患重症度の 5 段階の形態学的評価（表 8）である。紅斑，肥厚及び鱗屑の臨床的特徴を指標とする。PGA スコアが高いほど疾患の重症度は高い。

203120 試験及び ZBA4-1 試験（比較）では，Week 12 の PGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合（PGA 反応率）を，有効性の主要評価項目とした。また，ZBA4-1 試験（比較）では，Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合を有効性の重要な副次評価項目とした。

**表 8 Physician Global Assessment（PGA）**

| スコア／グレード | | 詳細 |
|---|---|---|
| 0 | 消失 | 乾癬の所見なし。炎症後の色素沈着が存在することもある。 |
| 1 | ほぼ消失 | 肥厚なし。正常からピンク色を呈する。鱗屑はなし，若しくはわずかな限局性の鱗屑のみ。 |
| 2 | 軽症 | 軽度の肥厚あり。ピンク色から赤色を呈する。細かい鱗屑が大半である。 |
| 3 | 中等症 | 中等度の肥厚あり。くすんだ赤色若しくは鮮明な赤色を呈する明らかな紅斑あり。中等度の鱗屑。 |
| 4 | 重症 | 境界が明瞭な重度の肥厚あり。鮮明な赤色若しくは濃い赤色を呈する。重度の粗い鱗屑がほぼすべて，若しくはすべての病変部位を覆う。 |

(2) PASI

PASI[5,6]は乾癬の重症度を評価するために広く用いられている臨床的ツールであり，各皮膚所見［紅斑（発赤），肥厚（プラーク厚）及び鱗屑］の全般的重症度，並びに各領域［頭頸部（被髪頭部を除く），体幹，上肢及び下肢］の病変面積の程度を考慮に入れる（表 9）。

各皮膚所見の全般的重症度を 5 段階スケール（0～4）で，各領域の病変面積の程度を 7 段階スケール（0～6）でそれぞれ評価した。個々のスコアを各領域の係数で乗算した。これらのスコアの合計を PASI スコアとした。スコアが高いほど疾患の重症度は高い。

ZBA4-1 試験（比較）では，Week 12 の PASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合（PASI-75 達成率）を，有効性の重要な副次評価項目とした。

**表 9 Psoriasis Area and Severity Index（PASI）**

| 各皮膚所見スコア | 各皮膚所見（紅斑，肥厚，鱗屑）の重症度 |
|---|---|
| 0 点 | なし |
| 1 点 | 軽度 |
| 2 点 | 中等度 |
| 3 点 | 高度 |
| 4 点 | きわめて高度 |
| **各領域の病変面積スコア** | **各領域（頭頸部[*1]，体幹，上肢，下肢）の病変面積[*2]** |
| 0 点 | 0% |
| 1 点 | 0%超 10%未満 |
| 2 点 | 10%以上 30%未満 |
| 3 点 | 30% 以上 50%未満 |
| 4 点 | 50%以上 70%未満 |
| 5 点 | 70%以上 90%未満 |
| 6 点 | 90%以上 100%以下 |

＜PASI 算出式＞
PASI ＝ A ＋ B ＋ C＋D
頭頸部[*1]：（紅斑スコア＋肥厚スコア＋鱗屑スコア）×頭頸部の病変面積スコア×0.1＝A
体幹：（紅斑スコア＋肥厚スコア＋鱗屑スコア）×体幹の病変面積スコア×0.3＝B
上肢：（紅斑スコア＋肥厚スコア＋鱗屑スコア）×上肢の病変面積スコア×0.2＝C
下肢：（紅斑スコア＋肥厚スコア＋鱗屑スコア）×下肢の病変面積スコア×0.4＝D

*1：被髪頭部を除く。
*2：総体表面積に対する割合ではなく，各領域に対する割合とする。

(3) 病変%BSA

乾癬の影響を受ける皮膚面積の割合を評価した。病変%BSA の算出では，被験者の手掌（指を含む）の表面面積を，総体表面積の約 1%とみなした[5]。なお，被験者の手掌より小さい病変部位がある場合，それらの面積を合計して病変%BSA を算出した。

以下の 4 つの部位ごとに病変%BSA を算出した。それらの合計値を全体の病変%BSA とした。

- 頭頸部（被髪頭部を除く）
- 体幹（腋窩の内側，鼠径部を含む）
- 上肢（腋窩の外側，手を含む）
- 下肢（臀部，足を含む）

(4) そう痒の数値評価スケール（そう痒 NRS）

過去 24 時間における最も強い痒みをそう痒 NRS で評価した。そう痒 NRS は，想像しうる最悪の痒みを 10，痒みなしを 0 とした 11 段階のスコアとした[7,8]。

そう痒 NRS は，203120 試験及び ZBA4-1 試験（比較）では被験者が毎日評価した。ZBA4-1 試験（継続投与）及び ZBA4-2 試験では被験者が来院日に評価した。

(5) Skindex-16

乾癬が被験者の QOL に及ぼす影響を評価するために Skindex-16 を使用した。被験者は質問票「Skindex-16 日本語版」[9]に回答した。

Skindex-16 日本語版は 16 項目（表 10）から構成される。項目 1～4 は症状，5～11 は感情，12～16 は機能に関する質問として分類される。各項目に対する回答は，0（まったく悩まされなかった）から 6（いつも悩まされた）までの 7 段階から選択する。

**表 10 Skindex-16 日本語版**

| |
|---|
| 過去 1 週間に次のようなことによって悩まされることが，どのくらい頻繁にありましたか |
| 1. 皮膚にかゆみがある |
| 2. 皮膚に灼熱感（ヒリヒリする感じ）や，刺すような（チクチクする）感じがある |
| 3. 皮膚に痛みがある |
| 4. 皮膚に刺激感がある |
| 5. 皮膚の症状が長引いたり，繰り返し悪くなったりすることがある |
| 6. 皮膚の症状がもっと悪くなるのではないか，もっと広がったり，あとが残るのではないか，予測がつかない，などの心配がある |
| 7. 皮膚の症状の見た目が気になる |
| 8. 皮膚の症状に対していらだちや挫折感を感じる |
| 9. 皮膚の症状を恥ずかしく思う |
| 10. 皮膚の症状がうっとうしい |
| 11. 皮膚の症状のために憂うつな気分になる |
| 12. 皮膚の症状のために人づきあいが変わった（例：家族，友人，親しい人など） |
| 13. 皮膚の症状のため人の輪には入りづらい |
| 14. 皮膚の症状のために愛情や好意をおもてに出すのがむずかしい |
| 15. 皮膚の症状のため日常生活に支障がある |
| 16. 皮膚の症状のために仕事や，余暇を楽しむことがむずかしい |

日本語版著作権者：檜垣祐子（東京女子医科大学）
出版元：メディカル・プロフェショナル・リレーションズ株式会社

### 2.7.3.A.1.6 解析手法

#### 2.7.3.A.1.6.1 後期第 II 相臨床試験，203120 試験

ランダム化割付された被験者の集団［Intent-to-treat 集団（ITT）］から 1 施設 31 名の被験者を除いた集団［Modified ITT（mITT）］を用いて有効性を解析した。

有効性評価項目では主解析として，欠測値を補完せず測定された値のみを用いた解析（OC 法）を実施した。PGA 反応率，PASI スコアの Baseline からの変化量，PASI-50 達成率，PASI-75 達成率は，最後に測定された値で欠測値を補完した解析（LOCF 法）も実施した。

また，日本人集団を用いた部分集団解析を実施した。

#### 2.7.3.A.1.6.2 第 III 相臨床試験，ZBA4-1 試験（比較）

##### 2.7.3.A.1.6.2.1 解析手法の概要

解析対象集団を以下とした。

- Full analysis set（FAS）：治験薬が投与された後，PGA スコアの評価を少なくとも 1 回受けた被験者から構成される集団
- Per protocol set（PPS）：治験実施計画に適合し，治験薬の塗布率が 75%以上で，Week 12（又は Week 12 に相当する中止時観察日）の PGA スコアの評価を受けた被験者から構成される集団

評価項目ごとの解析手法（解析対象集団，欠測補完の方法）の要約を表 11 に示した。

表 11 有効性評価項目の解析手法の要約

| 有効性評価項目 | 主解析 | 感度分析 | 補足的解析 |
|---|---|---|---|
| 主要評価項目<br>Week 12 の PGA 反応率 | FAS，MI | FAS，NRI<br>FAS，OC | PPS，OC |
| 重要な副次評価項目<br>・Week 12 の PASI-75 達成率<br>・Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合 | FAS，MI | FAS，NRI<br>FAS，OC | PPS，OC |
| その他の副次評価項目<br>・PGA 反応率<br>・PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合<br>・PASI スコアの Baseline からの変化率<br>・PASI-50, -75, -90 達成率<br>・病変%BSA の Baseline からの変化量 | FAS，MI | FAS，OC | 該当なし |
| その他の副次評価項目<br>・そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量<br>・そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階以上又は 4 段階改善した被験者の割合<br>・Skindex-16 スコアの Baseline からの変化量 | FAS，OC | 該当なし | 該当なし |

欠測補完方法の略号：MI = Multiple Imputation（多重補完），NRI = Non-Responder Imputation（欠測値をノンレスポンダーとして補完した解析），OC = Observed Cases（欠測を補完せず測定された値のみを用いた解析）

### 2.7.3.A.1.6.2.2 主要評価項目：Week 12 の PGA 反応率

(1) 主解析

FAS を解析対象集団とし，MI による欠測補完を行った後，Baseline の PGA スコア（2，3，4）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）test を行った（有意水準両側 5%）。各層における割合の群間差（本剤 1%群－基剤クリーム群）を要約した共通の割合の差及びその 95%信頼区間（Sato）を算出した。

(2) 感度分析

FAS を解析対象集団とし，NRI による欠測補完を行ったデータ及び欠測を補完せず測定されたデータに関して，Baseline の PGA スコア（2，3，4）を層別因子とした CMH test を行った（有意水準両側 5%）。各層における割合の群間差（本剤 1%群－基剤クリーム群）を要約した共通の割合の差及びその 95%信頼区間（Sato）を算出した。

(3) 補足的解析

PPS を解析対象集団とし，欠測を補完せず測定されたデータを用いて，Baseline の PGA スコア（2，3，4）を層別因子とした CMH test を行った（有意水準両側 5%）。各層における割合の群間差（本剤 1%群－基剤クリーム群）を要約した共通の割合の差及びその 95%信頼区間（Sato）を算出した。

### 2.7.3.A.1.6.2.3 重要な副次評価項目：Week 12 の PASI-75 達成率及び Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合

投与群別に割合及びその 95%信頼区間（Exact）を算出し，2 群間に対する Fisher's exact test を行った。また，割合の群間差（本剤 1%群－基剤クリーム群）及びその 95%信頼区間（Exact）を算

出した。

(1) 主解析

解析対象集団を FAS とし，MI による欠測補完を行ったデータを用いて解析した。

(2) 感度分析

解析対象集団を FAS とし，NRI による欠測補完を行ったデータ及び欠測を補完せず測定されたデータを用いて解析した。

(3) 補足的解析

解析対象集団を PPS とし，欠測を補完せず測定されたデータを用いて解析した。

### 2.7.3.A.1.6.2.4 その他の副次評価項目の主な解析手法

解析対象集団を FAS とした。PGA，PASI 及び病変%BSA に関する評価項目では，MI による欠測補完を行ったデータ及び欠測を補完せず測定されたデータを用いて解析した。そう痒 NRS 及び Skindex-16 に関する評価項目では，欠測を補完せず測定されたデータを用いて解析した。

以下の評価項目では，各来院日において投与群別に割合及びその 95%信頼区間（Exact）を算出した。また，各来院日における割合の群間差及びその 95%信頼区間（Exact）を算出した。

- PGA 反応率
- PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合
- PASI-50，PASI-75 及び PASI-90 達成率
- そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階以上又は 4 段階以上改善した被験者の割合

以下の評価項目では，各来院日において投与群別に実測値及び Baseline からの変化率若しくは変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また，分散分析を用いて各来院日における変化率若しくは変化量の平均値の群間差及びその 95%信頼区間を算出した。

- PASI スコアの Baseline からの変化率
- 病変%BSA の Baseline からの変化量
- そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量（各来院日，Week 4 までの各測定日）
- Skindex-16 スコアの Baseline からの変化量

### 2.7.3.A.1.6.3 第 III 相臨床試験，ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験

本剤 1%が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者から構成される集団（有効性解析対象集団）にて，欠測を補完せず測定されたデータを用いて解析した。

以下の評価項目では，各来院日において投与群別に割合及びその 95%信頼区間（Exact）を算出した。

- PGA 反応率
- PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合
- PASI-50 及び PASI-75 達成率

以下の評価項目では，各来院日において投与群別に実測値及び Baseline からの変化率若しくは変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

- PASI スコアの Baseline からの変化率
- 病変%BSA の Baseline からの変化量
- そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量
- Skindex-16 スコアの Baseline からの変化量

### 2.7.3.A.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.3.A.2.1 後期第 II 相臨床試験，用量設定試験［203120］

（評価資料，CTD5.3.5.1-1-A）

203120 試験では，尋常性乾癬患者を対象に，ランダム化，二重盲検，基剤対照，並行群間試験法により，本剤 0.5%又は 1%を QD 又は BID，12 週間投与した場合の有効性及び安全性を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.11 項」に記載した。以下に有効性の評価結果を要約した。

PGA 反応率の推移（mITT，OC）を CTD2.7.6 表 2.7.6.11-8 に示した。PGA 反応率は Week 2 以降，基剤クリーム群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。Week 12 の PGA 反応率は，基剤 QD 群で 5%，0.5% QD 群で 36%，1% QD 群で 56%，基剤 BID 群で 11%，0.5% BID 群で 46%，1% BID 群で 65%であった。

日本人部分集団の Week 12 の PGA 反応率（mITT，OC）は，基剤 QD 群で 0%，0.5% QD 群で 33%，1% QD 群で 67%，基剤 BID 群で 0%，0.5% BID 群で 50%，1% BID 群で 100%であった（「CTD2.7.6 表 2.7.6.11-10」参照）。

PASI-75 達成率の推移（mITT，OC）を CTD2.7.6 表 2.7.6.11-12 に示した。PASI-75 達成率は Week 2 以降，基剤クリーム群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。Week 12 の PASI-75 達成率は，基剤 QD 群で 5%，0.5% QD 群で 46%，1% QD 群で 56%，基剤 BID 群で 16%，0.5% BID 群で 46%，1% BID 群で 65%であった。

日本人部分集団の Week 12 の PASI-75 達成率（mITT，OC）は，基剤 QD 群 0%，0.5% QD 群で 50%，1% QD 群で 83%，基剤 BID 群で 25%，0.5% BID 群で 50%，1% BID 群で 100%であった（「CTD2.7.6 表 2.7.6.11-14」参照）。

本試験では本剤のいずれの濃度も塗布頻度によらず許容できる安全性プロファイルを示した。Week 12 の PGA 反応率は本剤 0.5%群と比較して本剤 1%群で高かった。一方，本剤 QD 群と本剤 BID 群で PGA 反応率は同程度であった。QD 塗布は治療アドヒアランスの向上に繋がる可能性がある。以上より，以後の開発では，本剤の濃度は 1%，塗布頻度は QD を選択すべきと考えられた。

#### 2.7.3.A.2.2 第 III 相臨床試験，比較試験及び継続投与試験［ZBA4-1］

（評価資料，CTD5.3.5.1-2-A）

ZBA4-1 試験（比較）では，尋常性乾癬患者を対象に，ランダム化，二重盲検，基剤対照，並行群間試験法により，本剤 1%を QD，12 週間投与した場合の有効性及び安全性を評価した。また，

ZBA4-1 試験（継続投与）では，非対照試験法により，本剤 1%を QD，12 週間投与した。ZBA4-1 試験の全期間（比較試験及び継続投与試験）を通して，尋常性乾癬患者に本剤 1%を QD で最長 24 週間投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.12 項」に記載した。以下に有効性の評価結果を要約した。

### 2.7.3.A.2.2.1 ZBA4-1 試験（比較）

主要評価項目である Week 12 の PGA 反応率を表 12 に示した。Week 12 の PGA 反応率（FAS, MI）は，本剤 1%群で 20.06%，基剤クリーム群で 2.50%であり，2 群間の差（本剤 1%群－基剤クリーム群）は 18.1%（95% CI：8.3%～27.9%）であった。Week 12 の PGA 反応率は本剤 1%群で有意に高く（$p = 0.0035$，MI による欠測補完を行ったデータセットに対する CMH test，有意水準両側 5%），基剤クリームに対する本剤 1%の優越性が示された。感度分析（FAS，NRI 及び OC）や補足的解析（PPS，OC）でも同様の結果が得られた。

重要な副次評価項目である Week 12 の PASI-75 達成率を表 13 に示した。Week 12 の PASI-75 達成率（FAS，MI）は，本剤 1%群で 37.7%，基剤クリーム群で 3.8%であり，2 群間の差は 33.9%（95% CI：21.3%～44.5%）であった。Week 12 の PASI-75 達成率は本剤 1%群で有意に高かった（$p < 0.0001$，MI による欠測補完を行った最初の 1 つのデータセットに対する Fisher's exact test，有意水準両側 5%）。感度分析（FAS，NRI 及び OC）や補足的解析（PPS，OC）でも同様の結果が得られた。

重要な副次評価項目である Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合を表 14 に示した。Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（FAS，MI）は，本剤 1%群で 30.2%，基剤クリーム群で 1.9%であり，2 群間の差は 28.3%（95% CI：17.1%～38.3%）であった。Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合は本剤 1%群で有意に高かった（$p < 0.0001$，MI による欠測補完を行った最初の 1 つのデータセットに対する Fisher's exact test，有意水準両側 5%）。感度分析（FAS，NRI 及び OC）や補足的解析（PPS，OC）でも同様の結果が得られた。

病変%BSA，そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアでも，本剤 1%群での改善が認められた。

**表 12 Week 12 の PGA 反応率（ZBA4-1 比較）**

| 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群（FAS：106 名，PPS：72 名） | 基剤クリーム群（FAS：52 名，PPS：40 名） |
|---|---|---|---|
| FAS，MI（主解析） | N | 106 | 52 |
| | Mean (%) | 20.06 | 2.50 |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Sato)<br>p-value*1 | 18.1<br>[8.3, 27.9]<br>0.0035 | |
| FAS，NRI（感度分析） | N | 106 | 52 |
| | Responder: n (%) | 16 (15.1) | 1 (1.9) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Sato)<br>p-value*2 | 13.6<br>[5.8, 21.5]<br>0.0096 | |
| FAS，OC（感度分析） | N | 84 | 43 |
| | Responder: n (%) | 16 (19.0) | 1 (2.3) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Sato)<br>p-value*3 | 17.1<br>[7.5, 26.6]<br>0.0071 | |
| PPS，OC（補足的解析） | N | 72 | 40 |
| | Responder: n (%) | 12 (16.7) | 1 (2.5) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Sato)<br>p-value*3 | 14.5<br>[4.6, 24.4]<br>0.0208 | |

PGA 反応率：PGA スコアが 0 又は 1 で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合
Difference: The difference of the proportion between the treatment groups (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)
*1：Based on 100 imputed datasets where missing data were imputed by the multiple imputation, CMH test stratified by baseline PGA score was performed at the two-sided 5% significance level.
*2：Based on the data where missing values were imputed by the Non-Responder Imputation, CMH test stratified by baseline PGA score was performed at the 5% two-sided level of significance.
*3：CMH test stratified by baseline PGA score was performed at the 5% two-sided level of significance without any imputations (Observed Cases).
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.12-5

**表 13 Week 12 の PASI-75 達成率（ZBA4-1 比較）**

| 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群（FAS：106 名，PPS：72 名） | 基剤クリーム群（FAS：52 名，PPS：40 名） |
|---|---|---|---|
| FAS，MI（主解析） | N | 106 | 52 |
| | Responder: n (%) | 40 (37.7) | 2 (3.8) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Exact)<br>p-value*1 | 33.9<br>[21.3, 44.5]<br>< 0.0001 | |
| FAS，NRI（感度分析） | N | 106 | 52 |
| | Responder: n (%) | 35 (33.0) | 2 (3.8) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Exact)<br>p-value*2 | 29.2<br>[17.0, 39.8]<br>< 0.0001 | |
| FAS，OC（感度分析） | N | 83 | 43 |
| | Responder: n (%) | 35 (42.2) | 2 (4.7) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Exact)<br>p-value*3 | 37.5<br>[23.0, 49.9]<br>< 0.0001 | |
| PPS，OC（補足的解析） | N | 71 | 40 |
| | Responder: n (%) | 30 (42.3) | 2 (5.0) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Exact)<br>p-value*3 | 37.3<br>[20.6, 50.5]<br>< 0.0001 | |

PASI-75 達成率：PASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合
PPS の本剤 1%群 72 名のうち，1 名は Week 12 の PASI スコアが欠測
Difference: The difference of the proportion between the treatment groups (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)
*1：Based on the first imputed dataset where missing data were imputed by the multiple imputation, Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance.
*2：Based on the data where missing values were imputed by the Non-Responder Imputation, Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance.
*3：Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance, without any imputations (Observed Cases).
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.12-6

**表 14 Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（ZBA4-1 比較）**

| 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群（FAS：106 名，PPS：72 名） | 基剤クリーム群（FAS：52 名，PPS：40 名） |
|---|---|---|---|
| FAS，MI（主解析） | N | 106 | 52 |
| | Responder: n (%) | 32 (30.2) | 1 (1.9) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Exact)<br>p-value*1 | 28.3<br>[17.1, 38.3]<br>< 0.0001 | |
| FAS，NRI（感度分析） | N | 106 | 52 |
| | Responder: n (%) | 24 (22.6) | 1 (1.9) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Exact)<br>p-value*2 | 20.7<br>[9.6, 30.3]<br>0.0004 | |
| FAS，OC（感度分析） | N | 84 | 43 |
| | Responder: n (%) | 24 (28.6) | 1 (2.3) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Exact)<br>p-value*3 | 26.2<br>[11.8, 37.5]<br>0.0003 | |
| PPS，OC（補足的解析） | N | 72 | 40 |
| | Responder: n (%) | 20 (27.8) | 1 (2.5) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Exact)<br>p-value*3 | 25.3<br>[10.7, 37.5]<br>0.0007 | |

Difference: The difference of the proportion between the treatment groups (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)
*1：Based on the first imputed dataset where missing data were imputed by the multiple imputation, Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance.
*2：Based on the data where missing values were imputed by the Non-Responder Imputation, Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance.
*3：Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance, without any imputations (Observed Cases).
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.12-7

### 2.7.3.A.2.2.2 ZBA4-1 試験（全期間）

PGA 反応率の推移を表 15 に示した。本剤 1%－1%群（比較試験で本剤 1%群に割り付けられた被験者）の PGA 反応率は Week 4 で 4.3%，Week 12 で 19.0%，Week 24 で 58.4%であり，経時的な上昇が認められた。基剤クリーム－本剤 1%群（比較試験で基剤クリーム群に割り付けられた被験者）の PGA 反応率は Week 12 で 2.3%，Week 16 で 14.0%，Week 24 で 45.9%であり，本剤 1%の投与開始後，経時的な上昇が認められた。

PASI-75 達成率の推移を表 16 に示した。本剤 1%－1%群の PASI-75 達成率は Week 4 で 18.5%，Week 12 で 42.2%，Week 24 で 80.5%であり，経時的な上昇が認められた。基剤クリーム－本剤 1%群の PASI-75 達成率は Week 12 で 4.7%，Week 16 で 23.3%，Week 24 で 64.9%であり，本剤 1%の投与開始後，経時的な上昇が認められた。

病変%BSA，そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアでも，本剤 1%の投与開始後に改善が認められ，その改善効果は Week 24 まで持続した。

以上より，尋常性乾癬治療における本剤 1%の有効性は，投与開始後 24 週まで持続することが示された。

**表 15 PGA 反応率の推移（ZBA4-1 全期間）**

| Analysis Visit | 本剤 1%－1%群 （N = 106） | | | 基剤クリーム－本剤 1%群 （N = 44） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| Week 2 | 101 | 0 | [0.0, 3.6] | 43 | 0 | [0.0, 8.2] |
| Week 4 | 92 | 4 (4.3) | [1.2, 10.8] | 41 | 0 | [0.0, 8.6] |
| Week 8 | 87 | 12 (13.8) | [7.3, 22.9] | 44 | 0 | [0.0, 8.0] |
| Week 12 | 84 | 16 (19.0) | [11.3, 29.1] | 43 | 1 (2.3) | [0.1, 12.3] |
| Week 16 | 77 | 29 (37.7) | [26.9, 49.4] | 43 | 6 (14.0) | [5.3, 27.9] |
| Week 20 | 77 | 38 (49.4) | [37.8, 61.0] | 40 | 8 (20.0) | [9.1, 35.6] |
| Week 24 | 77 | 45 (58.4) | [46.6, 69.6] | 37 | 17 (45.9) | [29.5, 63.1] |

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 12.
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.12-17

**表 16 PASI-75 達成率の推移（ZBA4-1 全期間）**

| Analysis Visit | 本剤 1%－1%群 （N = 106） | | | 基剤クリーム－本剤 1%群 （N = 44） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| Week 2 | 101 | 2 (2.0) | [0.2, 7.0] | 43 | 0 | [0.0, 8.2] |
| Week 4 | 92 | 17 (18.5) | [11.1, 27.9] | 41 | 0 | [0.0, 8.6] |
| Week 8 | 86 | 30 (34.9) | [24.9, 45.9] | 44 | 1 (2.3) | [0.1, 12.0] |
| Week 12 | 83 | 35 (42.2) | [31.4, 53.5] | 43 | 2 (4.7) | [0.6, 15.8] |
| Week 16 | 77 | 49 (63.6) | [51.9, 74.3] | 43 | 10 (23.3) | [11.8, 38.6] |
| Week 20 | 77 | 57 (74.0) | [62.8, 83.4] | 40 | 19 (47.5) | [31.5, 63.9] |
| Week 24 | 77 | 62 (80.5) | [69.9, 88.7] | 37 | 24 (64.9) | [47.5, 79.8] |

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 12.
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.12-19

### 2.7.3.A.2.3 第 III 相臨床試験，長期投与試験［ZBA4-2］

（評価資料，CTD5.3.5.2-2-A，5.3.5.4-1-A）

ZBA4-2 試験では，尋常性乾癬患者を対象に，非盲検，非対照試験法により，本剤 1%を QD，52 週間投与した場合の有効性及び安全性を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.16 項」に記載した。以下に有効性の評価結果を要約した。

PGA 反応率及び PASI-75 達成率の推移を表 17 に示した。PGA 反応率は Week 4 で 5.0%, Week 12 で 30.0%, Week 24 で 51.3%, Week 36 で 51.5%, Week 52 で 56.3%であった。PGA 反応率は Week 24 まで経時的に上昇し，その後同程度の値を推移した。PASI-75 達成率は Week 4 で 16.3%，Week 12 で 50.4%，Week 24 で 77.5%，Week 36 で 80.6%，Week 52 で 79.9%であった。PASI-75 達成率は Week 24 まで経時的に上昇し，その後同程度の値を推移した。

病変%BSA，そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアでも改善が認められ，その改善効果は Week 52 まで持続した。

以上より，尋常性乾癬治療における本剤 1%の有効性は，投与開始後 52 週まで持続することが示された。

表 17 PGA 反応率及び PASI-75 達成率の推移（ZBA4-2）

| Analysis Visit | 本剤 1%群 (N = 304) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PGA 反応率 | | | PASI-75 達成率 | | |
| | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| Week 2 | 297 | 2 (0.7) | [0.1, 2.4] | 297 | 8 (2.7) | [1.2, 5.2] |
| Week 4 | 282 | 14 (5.0) | [2.7, 8.2] | 282 | 46 (16.3) | [12.2, 21.2] |
| Week 8 | 271 | 44 (16.2) | [12.1, 21.2] | 271 | 92 (33.9) | [28.3, 39.9] |
| Week 12 | 260 | 78 (30.0) | [24.5, 36.0] | 260 | 131 (50.4) | [44.1, 56.6] |
| Week 16 | 249 | 93 (37.3) | [31.3, 43.7] | 249 | 156 (62.7) | [56.3, 68.7] |
| Week 20 | 246 | 112 (45.5) | [39.2, 52.0] | 246 | 174 (70.7) | [64.6, 76.3] |
| Week 24 | 236 | 121 (51.3) | [44.7, 57.8] | 236 | 183 (77.5) | [71.7, 82.7] |
| Week 28 | 231 | 114 (49.4) | [42.7, 56.0] | 231 | 177 (76.6) | [70.6, 81.9] |
| Week 32 | 230 | 117 (50.9) | [44.2, 57.5] | 230 | 180 (78.3) | [72.4, 83.4] |
| Week 36 | 227 | 117 (51.5) | [44.8, 58.2] | 227 | 183 (80.6) | [74.9, 85.5] |
| Week 40 | 230 | 125 (54.3) | [47.7, 60.9] | 230 | 188 (81.7) | [76.1, 86.5] |
| Week 44 | 225 | 117 (52.0) | [45.3, 58.7] | 225 | 180 (80.0) | [74.2, 85.0] |
| Week 48 | 224 | 119 (53.1) | [46.4, 59.8] | 224 | 181 (80.8) | [75.0, 85.7] |
| Week 52 | 224 | 126 (56.3) | [49.5, 62.8] | 224 | 179 (79.9) | [74.1, 85.0] |

Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.16-4，表 2.7.6.16-7

### 2.7.3.A.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.3.A.3.1 試験対象集団

##### 2.7.3.A.3.1.1 人口統計学的及び基準値の特性

有効性評価の対象とした 3 試験（203120 試験，ZBA4-1 試験，ZBA4-2 試験）での被験者背景を付表 1 に，第 III 相臨床試験（ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験）での前治療を付表 2 に，有効性評価の対象とした 3 試験（203120 試験，ZBA4-1 試験，ZBA4-2 試験）での有効性評価項目の Baseline 値を付表 3 に，それぞれ示した。203120 試験は安全性解析対象集団又は mITT，ZBA4-1 試験（比較）は FAS，ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験は有効性解析対象集団の情報を示した。

主な人口統計学的特性及び基準値特性を以下にまとめた。

被験者背景及び有効性評価の Baseline 値の各項目に，いずれの試験でも投与群間で有効性評価を行う上で問題となる偏りは認められなかった。なお，ZBA4-1 試験（比較）では，Week 0 の PGA スコア（2，3 又は 4）を因子として動的割付を実施した。

203120 試験ではすべての被験者が 65 歳以下であった。ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験では 65 歳未満の被験者が約 6 割～8 割で，65 歳以上の被験者が約 2 割～4 割であった。いずれの試験でも男性が多く，その割合は約 7 割～8 割であった。尋常性乾癬の平均罹病期間は 12.5 年～16.8 年であった。

Baseline の PGA スコアは，203120 試験及び ZBA4-1 試験では 3（中等症）の被験者が約 8 割であった。ZBA4-2 試験では 2（軽症）の被験者が 28.9%，3（中等症）の被験者が 64.5%，4（重症）の被験者が 6.6%であった。Baseline の平均 PASI スコアは，203120 試験で 8.81，ZBA4-1 試験で 10.54～11.06，及び ZBA4-2 試験で 9.61 であった。Baseline の平均病変%BSA は，203120 試験で 6.95%，ZBA4-1 試験で 11.7%～12.2%，及び ZBA4-2 試験で 11.8%であった。Baseline の平均そう痒 NRS スコアは，203120 試験で 5.2，ZBA4-1 試験で 3.48～3.87，及び ZBA4-2 試験で 4.6 であっ

た。

ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験では 9 割超の被験者が尋常性乾癬の前治療薬を使用していた。外用副腎皮質ステロイド（外用ビタミン D3 との配合剤を含む）の使用が最も多く，ZBA4-1 試験（比較）で 86.7%の被験者，ZBA4-2 試験で 94.7%の被験者が使用していた。

### 2.7.3.A.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異

2009 年～2012 年に実施された乾癬患者の疫学調査[10]では，登録患者（9290 名）のうち男性が 67.6%（6281 名），女性が 32.4%（3009 名）であり，男女比は約 2:1 であった。年齢別の分布は，19 歳以下が約 2.5%，20 歳以上 59 歳以下が約 58.5%，60 歳以上が約 39.9%であった。

試験対象集団の人口統計学的特性は，市販後に使用が予想される患者集団との明らかな差異はないと考えられた。

### 2.7.3.A.3.1.3 被験者の内訳

有効性評価の対象とした 3 試験（203120 試験，ZBA4-1 試験，ZBA4-2 試験）での被験者の内訳を表 18 に示した。

203120 試験では 227 名の被験者がランダム化され，6 投与群のうち，本剤 1% QD 群に 38 名，基剤 QD 群に 38 名が割り付けられた。本剤 1% QD 群の 29 名，基剤 QD 群の 25 名が Week 12 までの投与を完了した。試験を中止した被験者は本剤 1% QD 群と比較して基剤 QD 群で多かった。本剤 1% QD 群の 35 名，基剤 QD 群の 33 名を mITT に採用した。

ZBA4-1 試験（比較）では 158 名の被験者がランダム化され，本剤 1%群に 106 名，基剤クリーム群に 52 名が割り付けられた。本剤 1%群の 88 名，基剤クリーム群の 44 名が Week 12 までの投与を完了した。試験を中止した被験者の割合は本剤 1%群と基剤クリーム群で同程度であった。本剤 1%群の 106 名，基剤クリーム群の 52 名を FAS に採用した。

ZBA4-1 試験（比較）で Week 12 までの投与を完了した本剤 1%群の 88 名中 86 名，基剤クリーム群の 44 名すべての被験者が ZBA4-1 試験（継続投与）に移行した。ZBA4-1 試験（継続投与）では 116 名が Week 24 までの投与を完了した。ZBA4-1 試験（全期間）の解析では，本剤 1%－1%群（比較試験で本剤 1%群に割り付けられた被験者）の 106 名，基剤－1%群（比較試験で基剤クリーム群に割り付けられた被験者）の 44 名を有効性解析対象集団に採用した。

ZBA4-2 試験では 305 名の被験者に本剤 1%が投与され，そのうち 228 名が Week 52 までの投与を完了した。本剤 1%が投与された 305 名のうち，304 名を有効性解析対象集団に採用した。

## 表 18 被験者の内訳

| 試験 | 203120 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 本剤 | | | | 基剤クリーム | | Total |
| | 1% BID | 1% QD | 0.5% BID | 0.5% QD | 基剤 BID | 基剤 QD | |
| 投与 | 38 | 38 | 38 | 38 | 37 | 38 | 227 |
| 12 週間投与完了 | 28 | 29 | 32 | 35 | 26 | 25 | 175 |
| 中止 | 10 | 9 | 6 | 3 | 11 | 13 | 52 |
| 有害事象 | 5 | 6 | 3 | 1 | 0 | 1 | 16 |
| 追跡不能 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 4 |
| 同意撤回 | 4 | 2 | 2 | 1 | 9 | 11 | 29 |
| 不明 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 |
| mITT | 34 | 35 | 32 | 32 | 30 | 33 | 196 |

| 試験 | ZBA4-1（比較） | | ZBA4-1（全期間） | | ZBA4-2 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 本剤 1% | 基剤クリーム | 本剤 1%-1%[*1] | 基剤クリーム-本剤 1%[*2] | 本剤 1% |
| 投与 | 106 | 52 | | | |
| 12 週間投与完了 | 88 | 44 | | | |
| 中止 | 18 | 8 | | | |
| 死亡 | 0 | 0 | | | |
| 有害事象の発現 | 15 | 4 | | | |
| 被験者の申し出 | 3 | 4 | | | |
| 治療不遵守 | 0 | 0 | | | |
| 対象として不適切 | 0 | 0 | | | |
| 妊娠 | 0 | 0 | | | |
| 追跡不能 | 0 | 0 | | | |
| 医師判断 | 0 | 0 | | | |
| FAS | 106 | 52 | | | |
| PPS | 72 | 40 | | | |
| 投与[*3] | | | 86[*6] | 44 | 305 |
| 投与完了[*4] | | | 78[*6] | 38 | 228 |
| 中止[*5] | | | 8 | 6 | 77 |
| 死亡 | | | 0 | 0 | 0 |
| 有害事象の発現 | | | 7 | 6 | 57 |
| 被験者の申し出 | | | 1 | 0 | 15 |
| 治療不遵守 | | | 0 | 0 | 0 |
| 対象として不適切 | | | 0 | 0 | 2 |
| 妊娠 | | | 0 | 0 | 0 |
| 追跡不能 | | | 0 | 0 | 2 |
| 医師判断 | | | 0 | 0 | 1 |
| 有効性解析対象集団 | | | 106 | 44 | 304 |

*1：比較試験で本剤 1%群に割り付けられた被験者
*2：比較試験で基剤クリーム群に割り付けられた被験者
*3：ZBA4-1 試験（全期間）では継続投与試験で治験薬（本剤 1%）が投与された被験者を指す
*4：ZBA4-1 試験（全期間）は 24 週間投与，ZBA4-2 試験は 52 週間投与
*5：ZBA4-1 試験（全期間）では継続投与試験中に治験薬（本剤 1%）の投与を中止した被験者を指す
*6：継続投与試験を通して寛解（病変消失）により治験担当医師の指示で治験薬塗布を休止した 2 名を含む
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.11-2，表 2.7.6.11-3，図 2.7.6.12-1，表 2.7.6.12-2，2.7.6.12.5.1 項，図 2.7.6.16-1，2.7.6.16.4.1 項

### 2.7.3.A.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

203120 試験は 1%QD 群及び基剤 QD 群の結果を記載し，ZBA4-1 試験（比較）での投与群に準じて，それぞれ本剤 1%群及び基剤クリーム群と表示した。

#### 2.7.3.A.3.2.1 PGA

##### 2.7.3.A.3.2.1.1 Week 12 の PGA 反応率

203120 試験及び ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の PGA 反応率を表 19 に示した。

203120 試験での Week 12 の PGA 反応率（mITT，OC）は，本剤 1%群で 56%，基剤クリーム群で 5%であり，2 群間の差（本剤 1%群－基剤クリーム群）は 51.0%（95% CI：22.2%～73.2%）であった。

ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の PGA 反応率（FAS，MI）は，本剤 1%群で 20.06%，基剤クリーム群で 2.50%であり，2 群間の差（本剤 1%群－基剤クリーム群）は 18.1%（95% CI：8.3%～27.9%）であった。Week 12 の PGA 反応率は本剤 1%群で有意に高く（p＝0.0035，MI による欠測補完を行ったデータセットに対する CMH test，有意水準両側 5%），基剤クリームに対する本剤 1%の優越性が示された。

Week 12 の PGA 反応率は両試験共に基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった。

**表 19 Week 12 の PGA 反応率**

| 試験 | 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|---|
| **203120** | mITT，OC | N | 25 | 20 |
| | | Responder: n (%) | 14 (56) | 1 (5) |
| | | Difference<br>[95% CI of Difference] | 51.0<br>[22.2, 73.2] | |
| **ZBA4-1**<br>**（比較）** | FAS，MI | N | 106 | 52 |
| | | Mean (%) | 20.06 | 2.50 |
| | | Difference<br>[95% CI of Difference] (Sato)<br>p-value*1 | 18.1<br>[8.3, 27.9]<br>0.0035 | |

203120 試験の 1% QD 群は本剤 1%群，基剤 QD 群は基剤クリーム群と表示
Difference: The difference of the proportion between the treatment groups (JTE-061 Cream 1% － Vehicle Cream)
*1：Based on 100 imputed datasets where missing data were imputed by the multiple imputation, CMH test stratified by baseline PGA score was performed at the two-sided 5% significance level.
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.11-8，表 2.7.6.12-5

##### 2.7.3.A.3.2.1.2 長期投与時の PGA 反応率

ZBA4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群及び ZBA4-2 試験での長期投与時の PGA 反応率を表 20 に示した。

ZBA4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群での PGA 反応率は，Week 4 で 4.3%，Week 12 で 19.0%，Week 24 で 58.4%であった。ZBA4-2 試験での PGA 反応率は，Week 4 で 5.0%，Week 12 で 30.0%，Week 24 で 51.3%，Week 36 で 51.5%，Week 52 で 56.3%であった。

PGA 反応率は両試験共に Week 24 まで経時的に上昇し，ZBA4-2 試験ではその後同程度の値を推移した。

**表 20 長期投与時の PGA 反応率**

| Analysis Visit | ZBA4-1（全期間） | | | ZBA4-2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤 1%－1%群（N = 106） | | | 本剤 1%群（N = 304） | | |
| | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| Week 2 | 101 | 0 | [0.0, 3.6] | 297 | 2 (0.7) | [0.1, 2.4] |
| Week 4 | 92 | 4 (4.3) | [1.2, 10.8] | 282 | 14 (5.0) | [2.7, 8.2] |
| Week 8 | 87 | 12 (13.8) | [7.3, 22.9] | 271 | 44 (16.2) | [12.1, 21.2] |
| Week 12 | 84 | 16 (19.0) | [11.3, 29.1] | 260 | 78 (30.0) | [24.5, 36.0] |
| Week 16 | 77 | 29 (37.7) | [26.9, 49.4] | 249 | 93 (37.3) | [31.3, 43.7] |
| Week 20 | 77 | 38 (49.4) | [37.8, 61.0] | 246 | 112 (45.5) | [39.2, 52.0] |
| Week 24 | 77 | 45 (58.4) | [46.6, 69.6] | 236 | 121 (51.3) | [44.7, 57.8] |
| Week 28 | -- | -- | -- | 231 | 114 (49.4) | [42.7, 56.0] |
| Week 32 | -- | -- | -- | 230 | 117 (50.9) | [44.2, 57.5] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 227 | 117 (51.5) | [44.8, 58.2] |
| Week 40 | -- | -- | -- | 230 | 125 (54.3) | [47.7, 60.9] |
| Week 44 | -- | -- | -- | 225 | 117 (52.0) | [45.3, 58.7] |
| Week 48 | -- | -- | -- | 224 | 119 (53.1) | [46.4, 59.8] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 224 | 126 (56.3) | [49.5, 62.8] |

Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.12-17, 表 2.7.6.16-4

### 2.7.3.A.3.2.2 PASI

#### 2.7.3.A.3.2.2.1 Week 12 の PASI-75 達成率

203120 試験及び ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の PASI-75 達成率を表 21 に示した。

203120 試験での Week 12 の PASI-75 達成率（mITT, OC）は，本剤 1%群で 56%，基剤クリーム群で 5%であり，2 群間の差（本剤 1%群－基剤クリーム群）は 51.0%（95% CI：22.2%～73.2%）であった。

ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の PASI-75 達成率（FAS, MI）は，本剤 1%群で 37.7%，基剤クリーム群で 3.8%であり，2 群間の差は 33.9%（95% CI：21.3%～44.5%）であった。Week 12 の PASI-75 達成率は本剤 1%群で有意に高かった（$p < 0.0001$, MI による欠測補完を行った最初の 1 つのデータセットに対する Fisher's exact test, 有意水準両側 5%）。

Week 12 の PASI-75 達成率は両試験共に基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった。

**表 21 Week 12 の PASI-75 達成率**

| 試験 | 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|---|
| **203120** | mITT，OC | N | 25 | 20 |
| | | Responder: n (%) | 14 (56) | 1 (5) |
| | | Difference<br>[95% CI of Difference] | 51.0<br>[22.2, 73.2] | |
| **ZBA4-1（比較）** | FAS，MI | N | 106 | 52 |
| | | Responder: n (%) | 40 (37.7) | 2 (3.8) |
| | | Difference<br>[95% CI of Difference] (Exact)<br>p-value*1 | 33.9<br>[21.3, 44.5]<br>< 0.0001 | |

203120 試験の 1% QD 群は本剤 1%群，基剤 QD 群は基剤クリーム群と表示
Difference: The difference of the proportion between the treatment groups (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)
*1：Based on the first imputed dataset where missing data were imputed by the multiple imputation, Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance.
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.11-12，表 2.7.6.12-6

### 2.7.3.A.3.2.2.2 Week 12 の PASI の Baseline からの変化率

(1) PASI 合計スコア

203120 試験及び ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の PASI 合計スコアの Baseline からの変化率を表 22 に示した。

203120 試験での Week 12 の PASI 合計スコアの Baseline からの変化率（mITT，OC）は，本剤 1%群で−77.27%，基剤クリーム群で−16.60%であった。ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の PASI 合計スコアの Baseline からの変化率（FAS, MI）は，本剤 1%群で−50.56%，基剤クリーム群で 8.76%であった。Week 12 の PASI 合計スコアは両試験共に基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

**表 22 Week 12 の PASI 合計スコアの Baseline からの変化率**

| 試験 | 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|---|
| **203120** | mITT，OC | N | 25 | 20 |
| | | Mean ± SD | −77.27 ± 22.085 | −16.60 ± 28.482 |
| **ZBA4-1（比較）** | FAS，MI*1 | N | 106 | 52 |
| | | Mean<br>[95%CI] | −50.56<br>[−60.56, −40.56] | 8.76<br>[−5.54, 23.07] |
| | | Difference<br>(JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −59.32<br>[−76.72, −41.93] | |

変化率（%）
203120 試験の 1% QD 群は本剤 1%群，基剤 QD 群は基剤クリーム群と表示
*1：Based on 100 imputed datasets where missing data were imputed by the multiple imputation
Source: CTD5.3.5.1-1-A Table 21，CTD2.7.6 表 2.7.6.12-9

(2) PASI 皮膚所見（紅斑，肥厚，鱗屑）別スコア

ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の PASI 皮膚所見（紅斑，肥厚，鱗屑）別スコアの Baseline からの変化率を表 23 に示した。

Week 12 の PASI 皮膚所見別スコアの Baseline からの変化率は，本剤 1%群では紅斑スコアが −51.80%，肥厚スコアが−60.14%，鱗屑スコアが−56.11%であり，基剤クリーム群では紅斑スコアが 8.29%，肥厚スコアが 5.95%，鱗屑スコアが−0.61%であった。いずれの PASI 皮膚所見別スコアも基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

**表 23 Week 12 の PASI 皮膚所見（紅斑，肥厚，鱗屑）別スコアの Baseline からの変化率（ZBA4-1 比較，FAS）**

| PASI 皮膚所見別スコア | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|
| **PASI Erythema (Redness) Score** | N | 83 | 43 |
| | Mean ± SD<br>[95%CI] | −51.80 ± 46.45<br>[−61.94, −41.66] | 8.29 ± 51.52<br>[−7.57, 24.15] |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −60.09<br>[−78.02, −42.15] | |
| **PASI Induration (Thickness) Score** | N | 83 | 43 |
| | Mean ± SD<br>[95%CI] | −60.14 ± 38.65<br>[−68.58, −51.70] | 5.95 ± 61.19<br>[−12.88, 24.78] |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −66.09<br>[−83.75, −48.42] | |
| **PASI Scale (Desquamation) Score** | N | 83 | 43 |
| | Mean ± SD<br>[95%CI] | −56.11 ± 47.27<br>[−66.43, −45.79] | −0.61 ± 63.92<br>[−20.28, 19.06] |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −55.50<br>[−75.39, −35.61] | |

変化率（%）
Observed data without any imputations were analyzed.
Difference: JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream
Source: CTD5.3.5.1.2-A 表 11-37

(3) PASI 領域（頭頸部，体幹，上肢，下肢）別スコア

ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の PASI 領域（頭頸部，体幹，上肢，下肢）別スコアの Baseline からの変化率を表 24 に示した。

Week 12 の PASI 領域別スコアの Baseline からの変化率は，本剤 1%群では頭頸部スコアが −67.52%，体幹スコアが−59.47%，上肢スコアが−66.23%，下肢スコアが−45.34%であり，基剤クリーム群では頭頸部スコアが 9.40%，体幹スコアが 16.34%，上肢スコアが 14.55%，下肢スコアが 8.03%であった。いずれの PASI 領域別スコアも基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

**表 24 Week 12 の PASI 領域（頭頸部，体幹，上肢，下肢）別スコアの Baseline からの変化率（ZBA4-1 比較，FAS）**

| PASI 領域別スコア | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|
| **PASI Score - Head** | N | 54 | 27 |
| | Mean ± SD [95%CI] | −67.52 ± 56.66 [−82.98, −52.05] | 9.40 ± 60.90 [−14.69, 33.49] |
| | Difference [95% CI of Difference] (ANOVA) | −76.92 [−104.17, −49.67] | |
| **PASI Score - Trunk** | N | 77 | 39 |
| | Mean ± SD [95%CI] | −59.47 ± 68.35 [−74.99, −43.96] | 16.34 ± 89.81 [−12.77, 45.45] |
| | Difference [95% CI of Difference] (ANOVA) | −75.81 [−105.47, −46.15] | |
| **PASI Score - Upper Extremities** | N | 82 | 42 |
| | Mean ± SD [95%CI] | −66.23 ± 46.22 [−76.38, −56.07] | 14.55 ± 71.91 [−7.86, 36.95] |
| | Difference [95% CI of Difference] (ANOVA) | −80.77 [−101.88, −59.67] | |
| **PASI Score - Lower Extremities** | N | 82 | 43 |
| | Mean ± SD [95%CI] | −45.34 ± 51.24 [−56.60, −34.08] | 8.03 ± 72.05 [−14.15, 30.20] |
| | Difference [95% CI of Difference] (ANOVA) | −53.36 [−75.42, −31.31] | |

変化率（%）
Observed data without any imputations were analyzed.
Difference: JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream
Source: CTD5.3.5.1.2-A 表 11-38

### 2.7.3.A.3.2.2.3 長期投与時の PASI-75 達成率

ZBA4-1 試験（全期間）の本剤 1%−1%群及び ZBA4-2 試験での長期投与時の PASI-75 達成率を表 25 に示した。

ZBA4-1 試験（全期間）の本剤 1%−1%群での PASI-75 達成率は，Week 4 で 18.5%，Week 12 で 42.2%，Week 24 で 80.5%であった。ZBA4-2 試験での PASI-75 達成率は，Week 4 で 16.3%，Week 12 で 50.4%，Week 24 で 77.5%，Week 36 で 80.6%，Week 52 で 79.9%であった。

PASI-75 達成率は両試験共に Week 24 まで経時的に上昇し，ZBA4-2 試験ではその後同程度の値を推移した。

**表 25 長期投与時の PASI-75 達成率**

| Analysis Visit | ZBA4-1（全期間） | | | ZBA4-2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤 1%－1%群（N = 106） | | | 本剤 1%群（N = 304） | | |
| | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| Week 2 | 101 | 2 (2.0) | [0.2, 7.0] | 297 | 8 (2.7) | [1.2, 5.2] |
| Week 4 | 92 | 17 (18.5) | [11.1, 27.9] | 282 | 46 (16.3) | [12.2, 21.2] |
| Week 8 | 86 | 30 (34.9) | [24.9, 45.9] | 271 | 92 (33.9) | [28.3, 39.9] |
| Week 12 | 83 | 35 (42.2) | [31.4, 53.5] | 260 | 131 (50.4) | [44.1, 56.6] |
| Week 16 | 77 | 49 (63.6) | [51.9, 74.3] | 249 | 156 (62.7) | [56.3, 68.7] |
| Week 20 | 77 | 57 (74.0) | [62.8, 83.4] | 246 | 174 (70.7) | [64.6, 76.3] |
| Week 24 | 77 | 62 (80.5) | [69.9, 88.7] | 236 | 183 (77.5) | [71.7, 82.7] |
| Week 28 | -- | -- | -- | 231 | 177 (76.6) | [70.6, 81.9] |
| Week 32 | -- | -- | -- | 230 | 180 (78.3) | [72.4, 83.4] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 227 | 183 (80.6) | [74.9, 85.5] |
| Week 40 | -- | -- | -- | 230 | 188 (81.7) | [76.1, 86.5] |
| Week 44 | -- | -- | -- | 225 | 180 (80.0) | [74.2, 85.0] |
| Week 48 | -- | -- | -- | 224 | 181 (80.8) | [75.0, 85.7] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 224 | 179 (79.9) | [74.1, 85.0] |

Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.12-19，表 2.7.6.16-7

### 2.7.3.A.3.2.3 病変%BSA

#### 2.7.3.A.3.2.3.1 Week 12 の病変%BSA の Baseline からの変化量

203120 試験及び ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の病変%BSA の Baseline からの変化量を表 26 に示した。

203120 試験での Week 12 の病変%BSA の Baseline からの変化量（mITT，OC）は，本剤 1%群で−4.28，基剤クリーム群で−0.98 であった。ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の病変%BSA の Baseline からの変化量（FAS，MI）は，本剤 1%群で−2.8，基剤クリーム群で 4.3 であった。

Week 12 の病変%BSA は両試験共に基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

**表 26 Week 12 の病変%BSA の Baseline からの変化量**

| 試験 | 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|---|
| 203120 | mITT，OC | N | 25 | 20 |
| | | Mean ± SD | −4.28 ± 3.508 | −0.98 ± 3.335 |
| ZBA4-1（比較） | FAS，MI[*1] | N | 106 | 52 |
| | | Mean<br>[95%CI] | −2.8<br>[−4.4, −1.2] | 4.3<br>[2.0, 6.6] |
| | | Difference<br>(JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −7.1<br>[−9.9, −4.4] | |

203120 試験の 1% QD 群は本剤 1%群，基剤 QD 群は基剤クリーム群と表示
*1：Based on 100 imputed datasets where missing data were imputed by the multiple imputation
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.11-15，表 2.7.6.12-11

#### 2.7.3.A.3.2.3.2 長期投与時の病変%BSA の Baseline からの変化量

ZBA4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群及び ZBA4-2 試験での長期投与時の病変%BSA の Baseline からの変化量を表 27 に示した。

ZBA4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群での病変%BSA の Baseline からの変化量は，Week 4 で−1.6，Week 12 で−3.6，Week 24 で−8.4 であった。ZBA4-2 試験での病変%BSA の Baseline からの変化量は，Week 4 で−1.4，Week 12 で−5.0，Week 24 で−7.9，Week 36 で−8.4，Week 52 で−9.2 であった。

病変%BSA は両試験共に Week 24 まで経時的に低下し，ZBA4-2 試験ではその後同程度の値を推移した。

**表 27 長期投与時の病変%BSA の Baseline からの変化量**

| Analysis Visit | ZBA4-1（全期間） | | | ZBA4-2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤 1%－1%群（N＝106） | | | 本剤 1%群（N＝304） | | |
| | N | Mean ± SD | [95% CI] | N | Mean ± SD | [95% CI] |
| Week 2 | 101 | −0.6 ± 2.6 | [−1.1, −0.1] | 297 | −0.4 ± 3.3 | [−0.8, 0.0] |
| Week 4 | 92 | −1.6 ± 3.7 | [−2.3, −0.8] | 282 | −1.4 ± 4.6 | [−1.9, −0.9] |
| Week 8 | 86 | −3.7 ± 5.2 | [−4.8, −2.5] | 271 | −3.1 ± 7.5 | [−4.0, −2.2] |
| Week 12 | 84 | −3.6 ± 6.7 | [−5.1, −2.1] | 260 | −5.0 ± 6.4 | [−5.8, −4.3] |
| Week 16 | 77 | −6.0 ± 5.9 | [−7.3, −4.7] | 249 | −6.4 ± 6.9 | [−7.3, −5.6] |
| Week 20 | 77 | −7.1 ± 6.7 | [−8.6, −5.6] | 246 | −6.9 ± 7.1 | [−7.8, −6.0] |
| Week 24 | 77 | −8.4 ± 7.8 | [−10.1, −6.6] | 236 | −7.9 ± 6.8 | [−8.8, −7.0] |
| Week 28 | -- | -- | -- | 231 | −8.3 ± 6.7 | [−9.1, −7.4] |
| Week 32 | -- | -- | -- | 230 | −8.4 ± 6.7 | [−9.3, −7.5] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 227 | −8.4 ± 6.6 | [−9.2, −7.5] |
| Week 40 | -- | -- | -- | 230 | −8.8 ± 6.5 | [−9.6, −7.9] |
| Week 44 | -- | -- | -- | 225 | −8.8 ± 6.1 | [−9.6, −8.0] |
| Week 48 | -- | -- | -- | 224 | −8.8 ± 6.1 | [−9.6, −8.0] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 224 | −9.2 ± 5.9 | [−9.9, −8.4] |

Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.12-20，表 2.7.6.16-8

### 2.7.3.A.3.2.4 そう痒 NRS

#### 2.7.3.A.3.2.4.1 Week 12 のそう痒 NRS の Baseline からの変化量

203120 試験及び ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量を表 28 に示した。

203120 試験での Week 12 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量(mITT, OC)は，本剤 1%群で−2.59，基剤クリーム群で−1.43 であった。ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量（FAS，OC）は，本剤 1%群で−1.04，基剤クリーム群で 0.39 であった。

Week 12 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアは，両試験共に基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

**表 28 Week 12 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量**

| 試験 | 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤 クリーム群 |
|---|---|---|---|---|
| **203120** | mITT，OC | N | 20 | 18 |
| | | Mean ± SD | −2.59 ± 2.923 | −1.43 ± 2.765 |
| **ZBA4-1 (比較)** | FAS，OC | N | 84 | 43 |
| | | Mean ± SD<br>[95%CI] | −1.04 ± 2.50<br>[−1.58, −0.50] | 0.39 ± 2.62<br>[−0.41, 1.20] |
| | | Difference<br>(JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −1.43<br>[−2.37, −0.49] | |

203120 試験の 1% QD 群は本剤 1%群，基剤 QD 群は基剤クリーム群と表示
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.11-16，表 2.7.6.12-12

### 2.7.3.A.3.2.4.2 長期投与時のそう痒 NRS の Baseline からの変化量

ZBA4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群及び ZBA4-2 試験での長期投与時のそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量を表 29 に示した。

ZBA4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群でのそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量は，Week 4 で−0.88，Week 12 で−1.04，Week 24 で−2.48 であった。ZBA4-2 試験でのそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量は，Week 4 で−0.5，Week 12 で−1.8，Week 24 で−2.7，Week 36 で−2.8，Week 52 で−3.1 であった。

そう痒 NRS スコアは両試験共に Week 24 まで経時的に低下し，ZBA4-2 試験ではその後同程度の値を推移した。

**表 29 長期投与時のそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量**

| Analysis Visit | ZBA4-1（全期間） | | | ZBA4-2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤 1%－1%群（N = 106） | | | 本剤 1%群（N = 304） | | |
| | N | Mean ± SD | [95% CI] | N | Mean ± SD | [95% CI] |
| Week 2 | 101 | −0.44 ± 1.72 | [−0.78, −0.10] | 297 | −0.1 ± 2.4 | [−0.3, 0.2] |
| Week 4 | 92 | −0.88 ± 2.31 | [−1.36, −0.40] | 282 | −0.5 ± 2.9 | [−0.8, −0.1] |
| Week 8 | 87 | −1.42 ± 2.18 | [−1.88, −0.95] | 273 | −1.0 ± 3.0 | [−1.3, −0.6] |
| Week 12 | 84 | −1.04 ± 2.50 | [−1.58, −0.50] | 260 | −1.8 ± 3.1 | [−2.1, −1.4] |
| Week 16 | 78 | −1.42 ± 2.89 | [−2.07, −0.77] | 249 | −2.2 ± 2.9 | [−2.6, −1.9] |
| Week 20 | 77 | −2.09 ± 2.60 | [−2.68, −1.50] | 246 | −2.5 ± 2.9 | [−2.9, −2.1] |
| Week 24 | 77 | −2.48 ± 2.72 | [−3.10, −1.86] | 236 | −2.7 ± 2.9 | [−3.0, −2.3] |
| Week 28 | -- | -- | -- | 231 | −2.8 ± 2.8 | [−3.2, −2.4] |
| Week 32 | -- | -- | -- | 229 | −2.6 ± 2.9 | [−3.0, −2.3] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 227 | −2.8 ± 2.8 | [−3.1, −2.4] |
| Week 40 | -- | -- | -- | 230 | −2.8 ± 2.7 | [−3.2, −2.4] |
| Week 44 | -- | -- | -- | 225 | −2.9 ± 2.9 | [−3.2, −2.5] |
| Week 48 | -- | -- | -- | 224 | −3.0 ± 2.7 | [−3.3, −2.6] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 224 | −3.1 ± 2.7 | [−3.4, −2.7] |

Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.12-21，表 2.7.6.16-9

### 2.7.3.A.3.2.5 Skindex-16

### 2.7.3.A.3.2.5.1 Week 12 の Skindex-16 の Baseline からの変化量

ZBA4-1 試験（比較）での Week 12 の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコア（症状，感

情，機能）の Baseline からの変化量を表 30 に示した。

Week 12 の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアの Baseline からの変化量は，本剤 1%群では総合スコアが−14.14，症状スコアが−8.78，感情スコアが−22.93，機能スコアが−6.11 であり，基剤クリーム群では総合スコアが 0.36，症状スコアが 4.94，感情スコアが−3.60，機能スコアが 2.25 であった。Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアは，基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

**表 30 Week 12 の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコア（症状，感情，機能）の Baseline からの変化量（ZBA4-1 比較，FAS）**

| Skindex-16 Score | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|
| **Total Score** | N | 84 | 43 |
| | Mean ± SD<br>[95%CI] | −14.14 ± 23.58<br>[−19.25, −9.02] | 0.36 ± 22.47<br>[−6.55, 7.28] |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −14.50<br>[−23.11, −5.89] | |
| **Symptom Subscale Score** | N | 84 | 43 |
| | Mean ± SD<br>[95%CI] | −8.78 ± 30.68<br>[−15.44, −2.12] | 4.94 ± 28.50<br>[−3.83, 13.71] |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −13.72<br>[−24.84, −2.60] | |
| **Emotional Subscale Score** | N | 84 | 43 |
| | Mean ± SD<br>[95%CI] | −22.93 ± 30.56<br>[−29.56, −16.30] | −3.60 ± 25.36<br>[−11.40, 4.21] |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −19.33<br>[−30.06, −8.60] | |
| **Functional Subscale Score** | N | 84 | 43 |
| | Mean ± SD<br>[95%CI] | −6.11 ± 20.49<br>[−10.56, −1.66] | 2.25 ± 20.38<br>[−4.02, 8.52] |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −8.36<br>[−15.95, −0.77] | |

Observed data without any imputations were analyzed.
Difference: JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.12-15

### 2.7.3.A.3.2.5.2 長期投与時の Skindex-16 の Baseline からの変化量

ZBA4-1 試験（全期間）の本剤 1%−1%群及び ZBA4-2 試験での長期投与時の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコア（症状，感情，機能）の Baseline からの変化量を表 31 に示した。

ZBA4-1 試験（全期間）の本剤 1%−1%群での Week 24 の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアの Baseline からの変化量は，総合スコアが−24.78，症状スコアが−22.19，感情スコアが−35.90，機能スコアが−11.30 であった。

ZBA4-2 試験での Week 24 の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアの Baseline からの変化量は，総合スコアが−24.92，症状スコアが−18.63，感情スコアが−38.15，機能スコアが−11.44 であった。Week 52 の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアの Baseline からの変化量は，総合スコアが−27.22，症状スコアが−22.08，感情スコアが−40.04，機能スコアが−13.38 であった。

Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアは，両試験共に Week 24 まで経時的に低下し，ZBA4-2 試験ではその後同程度の値を推移した。

表 31 長期投与時の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコア（症状，感情，機能）の Baseline からの変化量

| Analysis Visit | ZBA4-1（全期間） | | | ZBA4-2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤 1%－1%群（N＝106） | | | 本剤 1%群（N＝304） | | |
| | N | Mean ± SD | [95% CI] | N | Mean ± SD | [95% CI] |
| **Total Score** | | | | | | |
| Week 4 | 92 | −11.90 ± 18.64 | [−15.76, −8.04] | 282 | −10.13 ± 18.24 | [−12.27, −7.99] |
| Week 12 | 84 | −14.14 ± 23.58 | [−19.25, −9.02] | 260 | −17.50 ± 21.64 | [−20.14, −14.85] |
| Week 24 | 77 | −24.78 ± 22.15 | [−29.81, −19.76] | 236 | −24.92 ± 20.50 | [−27.55, −22.29] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 227 | −26.54 ± 19.97 | [−29.15, −23.93] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 224 | −27.22 ± 19.11 | [−29.73, −24.70] |
| **Symptom Subscale Score** | | | | | | |
| Week 4 | 92 | −8.74 ± 24.15 | [−13.74, −3.74] | 282 | −0.06 ± 26.51 | [−3.17, 3.05] |
| Week 12 | 84 | −8.78 ± 30.68 | [−15.44, −2.12] | 260 | −9.38 ± 31.17 | [−13.18, −5.57] |
| Week 24 | 77 | −22.19 ± 27.31 | [−28.38, −15.99] | 236 | −18.63 ± 27.21 | [−22.12, −15.14] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 227 | −19.95 ± 24.89 | [−23.21, −16.70] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 224 | −22.08 ± 23.87 | [−25.22, −18.94] |
| **Emotional Subscale Score** | | | | | | |
| Week 4 | 92 | −19.93 ± 26.42 | [−25.40, −14.46] | 282 | −20.44 ± 23.34 | [−23.18, −17.70] |
| Week 12 | 84 | −22.93 ± 30.56 | [−29.56, −16.30] | 260 | −29.25 ± 26.31 | [−32.46, −26.04] |
| Week 24 | 77 | −35.90 ± 27.96 | [−42.25, −29.55] | 236 | −38.15 ± 25.39 | [−41.40, −34.89] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 227 | −40.08 ± 25.88 | [−43.46, −36.69] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 224 | −40.04 ± 24.19 | [−43.23, −36.86] |
| **Functional Subscale Score** | | | | | | |
| Week 4 | 92 | −3.19 ± 17.22 | [−6.76, 0.38] | 282 | −3.75 ± 16.88 | [−5.73, −1.77] |
| Week 12 | 84 | −6.11 ± 20.49 | [−10.56, −1.66] | 260 | −7.54 ± 19.72 | [−9.95, −5.13] |
| Week 24 | 77 | −11.30 ± 21.10 | [−16.09, −6.51] | 236 | −11.44 ± 19.82 | [−13.98, −8.90] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 227 | −12.86 ± 19.48 | [−15.41, −10.32] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 224 | −13.38 ± 19.83 | [−15.99, −10.77] |

Observed data without any imputations were analyzed.
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.12-22，表 2.7.6.16-10

### 2.7.3.A.3.3 部分集団における結果の比較

第 III 相臨床試験（ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験）での欠測を補完せず測定されたデータを用いて，因子（性別，年齢，PGA スコアの Baseline 値，レスキュー薬など）ごとに PGA 反応率及び PASI-75 達成率の部分集団解析を実施した。

ZBA4-1 試験（比較）では，部分集団の因子によってはカテゴリ間の被験者数に偏りがあるものの，ほとんどの部分集団で Week 12 の PGA 反応率及び PASI-75 達成率は基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった（「CTD5.3.5.1-2-A 表 11-48，表 11-49」参照）。

ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験では，部分集団の因子によってはカテゴリ間の被験者数に偏りがあるものの，ほとんどの部分集団で PGA 反応率及び PASI-75 達成率の上昇が認められた（「CTD5.3.5.1-2-A 表 11-51，表 11-52」及び「CTD5.3.5.2-2-A 表 11-16，表 11-17」参照）。

主な部分集団解析の結果を以下に記載した。

#### 2.7.3.A.3.3.1 性別

ZBA4-1 試験（比較）での性別の Week 12 の PGA 反応率及び PASI-75 達成率を表 32 に示した。

Week 12 の PGA 反応率及び PASI-75 達成率は，男性及び女性共に基剤クリーム群と比較して本

剤 1%群で高かった。

**表 32 性別の Week 12 の PGA 反応率及び PASI-75 達成率（ZBA4-1 比較，FAS）**

| 評価項目 | カテゴリ | 本剤 1%群（N = 106） | | | 基剤クリーム群（N = 52） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| PGA 反応率 | 男性 | 63 | 11 (17.5) | [9.1, 29.1] | 40 | 1 (2.5) | [0.1, 13.2] |
| | 女性 | 21 | 5 (23.8) | [8.2, 47.2] | 3 | 0 | [0.0, 70.8] |
| PASI-75 達成率 | 男性 | 62 | 28 (45.2) | [32.5, 58.3] | 40 | 2 (5.0) | [0.6, 16.9] |
| | 女性 | 21 | 7 (33.3) | [14.6, 57.0] | 3 | 0 | [0.0, 70.8] |

Observed data without any imputations were analyzed.
Source: CTD5.3.5.1-2-A 表 11-48，表 11-49

### 2.7.3.A.3.3.2 年齢

ZBA4-1 試験（比較）での年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の Week 12 の PGA 反応率及び PASI-75 達成率を表 33 に示した。

Week 12 の PGA 反応率及び PASI-75 達成率は，65 歳未満の被験者及び 65 歳以上の被験者共に基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった。

**表 33 年齢別の Week 12 の PGA 反応率及び PASI-75 達成率（ZBA4-1 比較，FAS）**

| 評価項目 | カテゴリ（歳） | 本剤 1%群（N = 106） | | | 基剤クリーム群（N = 52） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| PGA 反応率 | < 65 | 66 | 13 (19.7) | [10.9, 31.3] | 25 | 0 | [0.0, 13.7] |
| | ≥ 65 | 18 | 3 (16.7) | [3.6, 41.4] | 18 | 1 (5.6) | [0.1, 27.3] |
| PASI-75 達成率 | < 65 | 66 | 28 (42.4) | [30.3, 55.2] | 25 | 1 (4.0) | [0.1, 20.4] |
| | ≥ 65 | 17 | 7 (41.2) | [18.4, 67.1] | 18 | 1 (5.6) | [0.1, 27.3] |

Observed data without any imputations were analyzed.
Source: CTD5.3.5.1-2-A 表 11-48，表 11-49

### 2.7.3.A.3.3.3 Baseline の PGA

ZBA4-1 試験（比較）での Baseline の PGA スコア別［2（軽症），3（中等症），4（重症）］の Week 12 の PGA 反応率及び PASI-75 達成率を表 34 に示した。

Baseline の PGA スコアが 3 及び 4 の被験者で，Week 12 の PGA 反応率及び Week 12 の PASI-75 達成率は，いずれも基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった。Baseline の PGA スコアが 2 の被験者では，Week 12 の PGA 反応率に本剤 1%群と基剤クリーム群で違いは認められなかったが，Week 12 の PASI-75 達成率は，基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった。

**表 34 Baseline の PGA スコア別の Week 12 の PGA 反応率及び PASI-75 達成率**
**（ZBA4-1 比較，FAS）**

| 評価項目 | カテゴリ | 本剤 1%群（N = 106） | | | 基剤クリーム群（N = 52） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| PGA 反応率 | 2（軽症） | 14 | 0 | [0.0, 23.2] | 7 | 0 | [0.0, 41.0] |
| | 3（中等症） | 67 | 14 (20.9) | [11.9, 32.6] | 34 | 1 (2.9) | [0.1, 15.3] |
| | 4（重症） | 3 | 2 (66.7) | [9.4, 99.2] | 2 | 0 | [NC, NC] |
| PASI-75 達成率 | 2（軽症） | 14 | 9 (64.3) | [35.1, 87.2] | 7 | 0 | [0.0, 41.0] |
| | 3（中等症） | 66 | 24 (36.4) | [24.9, 49.1] | 34 | 2 (5.9) | [0.7, 19.7] |
| | 4（重症） | 3 | 2 (66.7) | [9.4, 99.2] | 2 | 0 | [NC, NC] |

Observed data without any imputations were analyzed.
Source: CTD5.3.5.1-2-A 表 11-48，表 11-49

### 2.7.3.A.3.3.4 レスキュー薬の使用有無

ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験でのレスキュー治療の実施状況を付表 4 に示した。

ZBA4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群で，継続投与試験中に少なくとも 1 度レスキュー薬を使用した被験者は 106 名中 5 名（4.7%）であり，そのうちすべての被験者が外用副腎皮質ステロイド（外用ビタミン D3 との配合剤を含む）を使用した。ZBA4-2 試験で少なくとも 1 度レスキュー薬を使用した被験者は 304 名中 94 名 (30.9%) であり，そのうちほとんどの被験者[85 名 (28.0%)] が外用副腎皮質ステロイド（外用ビタミン D3 との配合剤を含む）を使用した。

ZBA4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群及び ZBA4-2 試験での，レスキュー薬の使用有無別の PGA 反応率及び PASI-75 達成率を表 35 に示した。

PGA 反応率及び PASI-75 達成率は，両試験共にレスキュー薬の使用有無にかかわらず上昇が認められた。

**表 35 レスキュー薬の使用有無別の PGA 反応率及び PASI-75 達成率**

| Analysis Visit | カテゴリ | ZBA4-1（全期間） | | | ZBA4-2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 本剤 1%－1%群（N = 106） | | | 本剤 1%群（N = 304） | | |
| | | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| PGA 反応率 | | | | | | | |
| Week 24 | 有 | 5 | 1 (20.0) | [0.5, 71.6] | 59 | 18 (30.5) | [19.2, 43.9] |
| | 無 | 72 | 44 (61.1) | [48.9, 72.4] | 177 | 103 (58.2) | [50.6, 65.5] |
| Week 52 | 有 | -- | -- | -- | 54 | 25 (46.3) | [32.6, 60.4] |
| | 無 | -- | -- | -- | 170 | 101 (59.4) | [51.6, 66.9] |
| PASI-75 達成率 | | | | | | | |
| Week 24 | 有 | 5 | 3 (60.0) | [14.7, 94.7] | 59 | 36 (61.0) | [47.4, 73.5] |
| | 無 | 72 | 59 (81.9) | [71.1, 90.0] | 177 | 147 (83.1) | [76.7, 88.3] |
| Week 52 | 有 | -- | -- | -- | 54 | 35 (64.8) | [50.6, 77.3] |
| | 無 | -- | -- | -- | 170 | 144 (84.7) | [78.4, 89.8] |

Observed data without any imputations were analyzed.
Source: CTD5.3.5.1-2-A 表 11-51，表 11-52，CTD5.3.5.2-2-A 表 11-16，表 11-17

### 2.7.3.A.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

203120 試験で尋常性乾癬患者に本剤 0.5%又は 1%を QD 又は BID で 12 週間投与した結果，本剤のいずれの濃度も塗布頻度によらず許容できる安全性プロファイルを示した。Week 12 の PGA 反応率は本剤 0.5%群と比較して本剤 1%群で高かった。一方，本剤 QD 群と本剤 BID 群で PGA 反応率は同程度であった。以上より，本剤の濃度は 1%，塗布頻度は QD が妥当と考えられた。

ZBA4-1 試験（比較）で尋常性乾癬患者に本剤 1%を QD で 12 週間投与した結果，主要評価項目である Week 12 の PGA 反応率は基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で有意に高く，基剤クリームに対する本剤 1%の優越性が示された。重要な副次評価項目である Week 12 の PASI-75 達成率及び PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合も，基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で有意に高かった。病変%BSA，そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアでも，本剤 1%群での改善が認められた。

ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験で，尋常性乾癬患者に本剤 1%を QD でそれぞれ最長 24 週間及び最長 52 週間投与した結果，タピナロフの血漿中濃度は低いこと及び概ね安全であることが確認された。また，尋常性乾癬治療における本剤 1%の有効性は投与開始後 52 週まで持続することが示された。

以上の結果，本剤 1%の推奨用法を「通常，成人には，1 日 1 回，適量を患部に塗布する。」とした。

### 2.7.3.A.5 効果の持続，耐薬性

ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験で，PGA 反応率及び PASI-75 達成率は Week 24 まで経時的に上昇し，ZBA4-2 試験ではその後同程度の値を推移した（「2.7.3.A.3.2.1.2 ，2.7.3.A.3.2.2.3 項」参照）。病変%BSA，そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアでも改善が認められ，その改善効果は Week 52 まで持続した（「2.7.3.A.3.2.3.2 ，2.7.3.A.3.2.4.2 ，2.7.3.A.3.2.5.2 項」参照）。

以上より，尋常性乾癬治療における本剤 1%の有効性は長期連用時でも持続することが示された。

### 2.7.3.A.6 付録

## 付表 1　有効性評価の対象とした臨床試験の被験者背景

| Parameter (Unit) | | 203120 | | | | | | | ZBA4-1（比較） | | | ZBA4-1（全期間） | | | ZBA4-2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 本剤 | | | | 基剤 | | Total (N = 227) | 本剤 1% (N = 106) | 基剤 (N = 52) | Total (N = 158) | 本剤 1%-1%[*4] (N = 106) | 基剤-1%[*5] (N = 44) | Total (N = 150) | 本剤 1% (N = 304) |
| | | 1% BID (N = 38) | 1% QD (N =38) | 0.5% BID (N = 38) | 0.5% QD (N =38) | 基剤 BID (N = 37) | 基剤 QD (N = 38) | | | | | | | | |
| Age (years) | Mean | 45.9 | 48.5 | 49.6 | 48.7 | 46.7 | 46.4 | 47.6 | 53.1 | 60.8 | 55.6 | 53.1 | 60.9 | 55.4 | 53.3 |
| | SD | 11.93 | 10.56 | 10.93 | 9.72 | 12.62 | 10.16 | 10.99 | 14.0 | 13.7 | 14.3 | 14.0 | 13.1 | 14.1 | 13.7 |
| | < 65[*2] | 38 (100) | 38 (100) | 38 (100) | 38 (100) | 37 (100) | 38 (100) | 227 (100) | 82 (77.4) | 29 (55.8) | 111 (70.3) | 82 (77.4) | 26 (59.1) | 108 (72.0) | 235 (77.3) |
| | ≥ 65[*3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 24 (22.6) | 23 (44.2) | 47 (29.7) | 24 (22.6) | 18 (40.9) | 42 (28.0) | 69 (22.7) |
| Sex | Male | 26 (68) | 26 (68) | 24 (63) | 25 (66) | 23 (62) | 29 (76) | 153 (67) | 79 (74.5) | 46 (88.5) | 125 (79.1) | 79 (74.5) | 40 (90.9) | 119 (79.3) | 202 (66.4) |
| | Female | 12 (32) | 12 (32) | 14 (37) | 13 (34) | 14 (38) | 9 (24) | 74 (33) | 27 (25.5) | 6 (11.5) | 33 (20.9) | 27 (25.5) | 4 (9.1) | 31 (20.7) | 102 (33.6) |
| Height (cm) | Mean | 171.16 | 168.37 | 169.51 | 170.01 | 168.94 | 171.08 | 169.85 | 166.82 | 167.25 | 166.96 | 166.82 | 167.84 | 167.12 | 165.82 |
| | SD | 10.146 | 9.232 | 12.102 | 10.555 | 10.777 | 9.285 | 10.330 | 9.18 | 7.86 | 8.75 | 9.18 | 7.34 | 8.67 | 9.20 |
| Body Weight (kg) | Mean | 85.58 | 86.71 | 88.63 | 89.33 | 87.75 | 91.64 | 88.27 | 71.12 | 69.02 | 70.43 | 71.12 | 70.03 | 70.80 | 69.38 |
| | SD | 22.499 | 22.622 | 27.405 | 23.074 | 28.271 | 21.589 | 24.170 | 15.47 | 12.27 | 14.49 | 15.47 | 11.62 | 14.42 | 14.74 |
| BMI ($kg/m^2$) | Mean | 29.08 | 30.38 | 30.53 | 30.76 | 31.06 | 31.48 | 30.55 | 25.38 | 24.58 | 25.12 | 25.38 | 24.80 | 25.21 | 25.10 |
| | SD | 6.840 | 6.798 | 7.763 | 6.816 | 10.926 | 7.876 | 7.901 | 4.12 | 3.38 | 3.90 | 4.12 | 3.34 | 3.90 | 4.32 |
| Duration of plaque psoriasis[*1] (years) | Mean | 15.7 | 16.6 | 17.9 | 16.6 | 18.1 | 16.0 | 16.8 | 13.2 | 14.2 | 13.5 | 13.2 | 14.5 | 13.6 | 12.5 |
| | SD | 14.14 | 12.90 | 14.08 | 13.34 | 15.02 | 12.35 | 13.49 | 10.7 | 9.1 | 10.2 | 10.7 | 9.2 | 10.3 | 11.8 |
| | < 5 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 29 (27.4) | 2 (3.8) | 31 (19.6) | 29 (27.4) | 2 (4.5) | 31 (20.7) | 97 (31.9) |
| | 5 - 10 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 24 (22.6) | 22 (42.3) | 46 (29.1) | 24 (22.6) | 16 (36.4) | 40 (26.7) | 77 (25.3) |
| | > 10 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 53 (50.0) | 28 (53.8) | 81 (51.3) | 53 (50.0) | 26 (59.1) | 79 (52.7) | 130 (42.8) |

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
203120 試験は安全性解析対象集団，ZBA4-1 試験（比較）は FAS，ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験は有効性解析対象集団の情報を表示
*1：203120 試験では mITT（1% BID：N = 34，1% QD：N = 35，0.5% BID：N = 32，0.5% QD：N = 32，基剤 BID：N = 30，基剤 QD：N = 33，Total：N = 196）
*2：203120 試験では ≤ 65，*3：203120 試験では > 65
*4：比較試験で本剤 1%群に割り付けられた被験者，*5：比較試験で基剤クリーム群に割り付けられた被験者
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.11-4，表 2.7.6.11-6，表 2.7.6.12-3，表 2.7.6.16-2，CTD5.3.5.1-2-A 表 11-5

## 付表 2　第 III 相臨床試験（ZBA4-1，ZBA4-2）の前治療

| Parameter (Unit) | | | ZBA4-1（比較） | | | ZBA4-1（全期間） | | | ZBA4-2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 本剤 1%<br>(N = 106) | 基剤<br>(N = 52) | Total<br>(N = 158) | 本剤 1%-1%*3<br>(N = 106) | 基剤-1%*4<br>(N = 44) | Total<br>(N = 150) | 本剤 1%<br>(N = 304) |
| Use of Prior Medication | | Yes | 95 (89.6) | 49 (94.2) | 144 (91.1) | 96 (90.6) | 41 (93.2) | 137 (91.3) | 294 (96.7) |
| Disposition of "Prior Medication: Yes" (including duplicates) | Topical Corticosteroids*1 | | 93 (87.7) | 44 (84.6) | 137 (86.7) | 94 (88.7) | 36 (81.8) | 130 (86.7) | 288 (94.7) |
| | Rank | Strongest /Very Strong | 41 (38.7) | 28 (53.8) | 69 (43.7) | 41 (38.7) | 21 (47.7) | 62 (41.3) | 137 (45.1) |
| | | Strong/Medium/ /Weak | 35 (33.0) | 19 (36.5) | 54 (34.2) | 35 (33.0) | 16 (36.4) | 51 (34.0) | 138 (45.4) |
| | Topical Vitamin D Derivatives*2 | | 81 (76.4) | 42 (80.8) | 123 (77.8) | 82 (77.4) | 35 (79.5) | 117 (78.0) | 251 (82.6) |
| | Biologic Agents | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| | Systemic Treatments (except for Biologic Agents) | | 16 (15.1) | 4 (7.7) | 20 (12.7) | 16 (15.1) | 3 (6.8) | 19 (12.7) | 44 (14.5) |
| Use of Prior Procedure with Phototherapy | | Yes | 22 (20.8) | 12 (23.1) | 34 (21.5) | 22 (20.8) | 10 (22.7) | 32 (21.3) | 72 (23.7) |

Number of subjects (%)
ZBA4-1 試験（比較）は FAS，ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験は有効性解析対象集団の情報を表示
*1：外用ビタミン D3 との配合剤を含む
*2：外用副腎皮質ステロイドとの配合剤を含む
*3：比較試験で本剤 1%群に割り付けられた被験者
*4：比較試験で基剤クリーム群に割り付けられた被験者
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-3，表 2.7.6.16-2，CTD5.3.5.1-2-A 表 11-5

付表 3　有効性評価の対象とした臨床試験の有効性評価項目の Baseline 値

| Parameter (Unit) | | 203120 | | | | | | | ZBA4-1（比較） | | ZBA4-1（全期間） | | ZBA4-2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 本剤 | | | | 基剤 | | Total (N = 196) | 本剤 1% (N = 106) | 基剤 (N = 52) | 本剤 1%-1%*1 (N = 106) | 基剤-1%*2 (N = 44) | 本剤 1% (N = 304) |
| | | 1% BID (N = 34) | 1% QD (N =35) | 0.5% BID (N = 32) | 0.5% QD (N =32) | 基剤 BID (N = 30) | 基剤 QD (N = 33) | | | | | | |
| PGA | Mean | 2.9 | 2.7 | 3.0 | 2.9 | 3.0 | 2.8 | 2.9 | 2.9 | 2.9 | 2.9 | 2.9 | 2.8 |
| | SD | 0.42 | 0.51 | 0.54 | 0.39 | 0.26 | 0.44 | 0.44 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.6 |
| | 2/ Mild | 4 (12) | 10 (29) | 5 (16) | 4 (13) | 1 (3) | 6 (18) | 30 (15) | 17 (16.0) | 7 (13.5) | 17 (16.0) | 7 (15.9) | 88 (28.9) |
| | 3/ Moderate | 28 (82) | 24 (69) | 23 (72) | 27 (84) | 28 (93) | 26 (79) | 156 (80) | 84 (79.2) | 42 (80.8) | 84 (79.2) | 35 (79.5) | 196 (64.5) |
| | 4/ Severe | 2 (6) | 1 (3) | 4 (13) | 1 (3) | 1 (3) | 1 (3) | 10 (5) | 5 (4.7) | 3 (5.8) | 5 (4.7) | 2 (4.5) | 20 (6.6) |
| PASI | Mean | 10.56 | 8.46 | 8.18 | 7.88 | 9.03 | 8.71 | 8.81 | 10.54 | 11.06 | 10.54 | 10.96 | 9.61 |
| | SD | 5.005 | 3.570 | 4.530 | 4.772 | 4.293 | 4.375 | 4.472 | 4.08 | 4.17 | 4.08 | 4.30 | 3.65 |
| %BSA affected (%) | Mean | 8.22 | 6.53 | 7.24 | 6.08 | 6.58 | 6.99 | 6.95 | 11.7 | 12.2 | 11.7 | 12.1 | 11.8 |
| | SD | 4.509 | 3.336 | 4.511 | 4.284 | 3.605 | 4.553 | 4.164 | 5.2 | 5.6 | 5.2 | 5.4 | 5.1 |
| | < 10 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 45 (42.5) | 20 (38.5) | 45 (42.5) | 17 (38.6) | 113 (37.2) |
| | ≥ 10 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 61 (57.5) | 32 (61.5) | 61 (57.5) | 27 (61.4) | 191 (62.8) |
| Pruritus NRS | Mean | 5.6*3 | 4.4 | 6.2*4 | 4.5 | 5.5*5 | 4.9*3 | 5.2*6 | 3.87 | 3.63 | 3.87 | 3.48 | 4.6 |
| | SD | 2.64 | 2.91 | 2.19 | 2.64 | 2.82 | 2.38 | 2.66 | 2.33 | 2.43 | 2.33 | 2.45 | 2.7 |
| Skindex-16 Total | Mean | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 38.64 | 34.62 | 38.64 | 31.84 | 40.17 |
| | SD | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 20.41 | 20.77 | 20.41 | 19.31 | 20.71 |
| Skindex-16 Symptom | Mean | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 35.46 | 32.29 | 35.46 | 27.84 | 33.59 |
| | SD | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 25.97 | 30.84 | 25.97 | 28.29 | 25.94 |
| Skindex-16 Emotional | Mean | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 53.48 | 47.48 | 53.48 | 45.62 | 58.70 |
| | SD | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 25.78 | 23.42 | 25.78 | 22.72 | 25.61 |
| Skindex-16 Functional | Mean | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 20.41 | 18.46 | 20.41 | 15.76 | 19.48 |
| | SD | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 21.21 | 19.18 | 21.21 | 17.70 | 21.79 |

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
203120 試験は mITT，ZBA4-1 試験（比較）は FAS，ZBA4-1 試験（全期間）及び ZBA4-2 試験は有効性解析対象集団の情報を表示
203120 試験については第 III 相臨床試験（ZBA4-1 試験及び ZBA4-2 試験）に含めた評価項目に限り表示
*1：比較試験で本剤 1%群に割り付けられた被験者
*2：比較試験で基剤クリーム群に割り付けられた被験者
*3：n = 32，*4：n = 30，*5：n = 29，*6：n = 190
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.11-6，表 2.7.6.12-4，表 2.7.6.12-16，表 2.7.6.16-3

付表 4 第 III 相臨床試験（ZBA4-1 全期間，ZBA4-2）でのレスキュー治療の実施状況

| Parameter (Unit) | | | ZBA4-1（全期間） | | ZBA4-2 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 本剤 1%-1%[*3] (N = 106) | 基剤-1%[*4] (N = 44) | 本剤 1% (N = 304) |
| Use of Rescue Medication | | Yes | 5 (4.7) | 8 (18.2) | 94 (30.9) |
| Disposition of "Rescue Medication: Yes" (including duplicates) | Topical Corticosteroids[*1] | | 5 (4.7) | 6 (13.6) | 85 (28.0) |
| | Rank | Strongest/Very Strong | 4 (3.8) | 2 (4.5) | 62 (20.4) |
| | | Strong/Medium/Weak | 2 (1.9) | 1 (2.3) | 25 (8.2) |
| | Topical Vitamin D Derivatives[*2] | | 1 (0.9) | 4 (9.1) | 29 (9.5) |
| | Biologic Agents | | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| | Systemic Treatments (except for Biologic Agents) | | 1 (0.9) | 3 (6.8) | 16 (5.3) |
| Use of Rescue Procedure with Phototherapy | | Yes | 0 | 0 | 4 (1.3) |

Number of subjects (%)
有効性解析対象集団
ZBA4-1 試験では継続投与試験でのみレスキュー治療を可能とした
*1：外用ビタミン D3 との配合剤を含む
*2：外用副腎皮質ステロイドとの配合剤を含む
*3：比較試験で本剤 1%群に割り付けられた被験者
*4：比較試験で基剤クリーム群に割り付けられた被験者
Source：CTD5.3.5.1-2-A 14.2.10，14.2.11，CTD5.3.5.2-2-A 14.1.10，14.1.11

# タピナロフ

## 第 2 部 CTD の概要（サマリー）
## 2.7 臨床概要
## 2.7.3.B 臨床的有効性

## アトピー性皮膚炎

日本たばこ産業株式会社

# 目次

略号及び用語の定義一覧 ..... 3

2.7.3.B 臨床的有効性 アトピー性皮膚炎 ..... 4

2.7.3.B.1 背景及び概観 ..... 4

2.7.3.B.1.1 有効性評価の対象とした臨床試験 ..... 4

2.7.3.B.1.2 試験デザイン ..... 4

2.7.3.B.1.3 対象被験者 ..... 5

2.7.3.B.1.4 併用禁止治療 ..... 7

2.7.3.B.1.5 有効性評価項目 ..... 9

2.7.3.B.1.6 解析手法 ..... 12

2.7.3.B.2 個々の試験結果の要約 ..... 15

2.7.3.B.2.1 後期第 II 相臨床試験，用量設定試験［203121］ ..... 15

2.7.3.B.2.2 第 III 相臨床試験，比較試験及び継続投与試験［ZBB4-1］ ..... 16

2.7.3.B.2.3 第 III 相臨床試験，長期投与試験［ZBB4-2］ ..... 19

2.7.3.B.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 20

2.7.3.B.3.1 試験対象集団 ..... 20

2.7.3.B.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 23

2.7.3.B.3.3 部分集団における結果の比較 ..... 34

2.7.3.B.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 37

2.7.3.B.5 効果の持続，耐薬性 ..... 37

2.7.3.B.6 付録 ..... 37

## 略号及び用語の定義一覧

| 略号及び用語 | 定義 |
|---|---|
| AD | Atopic dermatitis，アトピー性皮膚炎 |
| ANOVA | Analysis of variance，分散分析 |
| BID | Twice daily，1 日 2 回 |
| BMI | Body mass index，体格指数 |
| BSA | Body surface area，体表面積 |
| CI | Confidence interval，信頼区間 |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel |
| EASI | Eczema Area and Severity Index |
| EASI-50 達成率 | EASI-50 response rate，proportion of subjects with ≥ 50% improvement in EASI score from baseline，EASI スコアが Baseline から 50%以上改善した被験者の割合 |
| EASI-75 達成率 | EASI-75 response rate，proportion of subjects with ≥ 75% improvement in EASI score from baseline，EASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合 |
| EASI-90 達成率 | EASI-90 response rate，proportion of subjects with ≥ 90% improvement in EASI score from baseline，EASI スコアが Baseline から 90%以上改善した被験者の割合 |
| FAS | Full analysis set，最大の解析対象集団 |
| IGA | Investigator's Global Assessment |
| IGA 反応率 | IGA treatment success rate，IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合 |
| ITT | Intent-to-treat，治療意図の原理による解析（の集団） |
| JTE-061 | Tapinarof，タピナロフ |
| MI | Multiple imputation，多重補完 |
| N | Number，例数 |
| NA | Not applicable，該当なし |
| NC | Not calculated，算出せず |
| NRI | Non-responder imputation，欠測値をノンレスポンダーとして補完した解析 |
| NRS | Numeric rating scale，数値評価スケール |
| OC | Observed cases，欠測を補完せず測定された値のみを用いた解析 |
| PPS | Per protocol set，治験実施計画書に適合した集団 |
| QD | Once daily，1 日 1 回 |
| QOL | Quality of life，生活の質 |
| SD | Standard deviation，標準偏差 |
| 病変%BSA | Percent of body surface area affected，病変が占める体表面積の割合 |

# 2.7.3.B 臨床的有効性 アトピー性皮膚炎

## 2.7.3.B.1 背景及び概観

### 2.7.3.B.1.1 有効性評価の対象とした臨床試験

アトピー性皮膚炎（AD）患者でのJTE-061クリーム（以下，本剤）の有効性の評価は，国際共同後期第II相臨床試験の用量設定試験［203121］（以下，203121試験），国内第III相臨床試験の比較試験及び継続投与試験［ZBB4-1］（以下，ZBB4-1試験），及び国内第III相臨床試験の長期投与試験［ZBB4-2］（以下，ZBB4-2試験）の合計3試験を用いた（評価資料）。

### 2.7.3.B.1.2 試験デザイン

有効性評価の対象とした3試験（203121試験，ZBB4-1試験，ZBB4-2試験）の概要を表 1に示した。

203121試験はランダム化，二重盲検，基剤対照試験であり，本剤0.5%，1%又は基剤クリームを1日1回（QD）又は1日2回（BID）投与した。ZBB4-1試験の比較試験［以下，ZBB4-1試験（比較）］はランダム化，二重盲検，基剤対照試験であり，本剤1%又は基剤クリームをQD投与した。ZBB4-1試験（比較）に続く継続投与試験［以下，ZBB4-1試験（継続投与）］は非盲検試験であり，本剤1%をQD投与した。ZBB4-2試験は非盲検試験であり，本剤1%をQD投与した。

治験薬の投与期間は203121試験では12週間とした。ZBB4-1試験（比較）は8週間，ZBB4-1試験（継続投与）は16週間とし，ZBB4-1試験の全期間［以下，ZBB4-1試験（全期間）］での本剤1%の投与期間を最長24週間とした。ZBB4-2試験では52週間とした。

いずれの試験でも頭皮若しくは被髪頭部を除くすべてのAD病変部位に治験薬を適量塗布した。

**表 1 有効性評価の対象とした臨床試験の概要**

| 治験の相<br>試験名 | 試験デザイン | 投与方法及び投与量 | 投与期間 | 投与被験者数 |
|---|---|---|---|---|
| 国際共同<br>後期第II相<br>用量設定試験<br>［203121］ | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>基剤対照 | 本剤0.5%，1%又は基剤クリームを<br>すべてのAD病変部位<br>（頭皮を除く）に<br>QD又はBID適量塗布 | 12週間 | 247名<br>（日本人46名） |
| 国内第III相<br>比較試験<br>及び<br>継続投与試験<br>［ZBB4-1］ | 【比較試験】<br>多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>基剤対照 | 本剤1%又は基剤クリームを<br>すべてのAD病変部位<br>（被髪頭部を除く）に<br>QD適量塗布 | 8週間 | 216名 |
| | 【継続投与試験】<br>多施設共同<br>非盲検<br>非対照 | 本剤1%をすべてのAD病変部位<br>（被髪頭部を除く）にQD適量塗布 | 16週間 | 191名 |
| 国内第III相<br>長期投与試験<br>［ZBB4-2］ | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照 | 本剤1%をすべてのAD病変部位<br>（被髪頭部を除く）にQD適量塗布 | 52週間 | 291名 |

### 2.7.3.B.1.3 対象被験者

有効性評価の対象とした3試験（203121試験，ZBB4-1試験，ZBB4-2試験）での主な選択基準を表 2，主な除外基準を表 3，Week 0前の主な禁止治療を表 4に示した。

203121試験ではHanifinとRajkaの基準[11]に基づきADと診断された12歳以上65歳以下の患者（日本人を含む）を対象とした。ZBB4-1試験及びZBB4-2試験では，日本皮膚科学会の基準[12]に基づきADと診断された12歳以上の日本人患者を対象とした。

203121試験及びZBB4-1試験では，Investigator's Global Assessment（IGA）スコア（「2.7.3.B.1.5 有効性評価項目 (1)IGA」参照）が3（中等症）又は4（重症）の患者を対象とした。ただし，ZBB4-1試験ではIGAスコアが3（中等症）の患者を主な対象（80%以上）とした。ZBB4-2試験では，より広い重症度の患者集団で本剤1%の長期投与時の評価を実施することとし，IGAスコアが2（軽症），3（中等症）又は4（重症）の患者を対象とした。

Eczema Area and Severity Index（EASI）スコア（「2.7.3.B.1.5 有効性評価項目 (2)EASI」参照）は，ZBB4-1試験では10以上の患者，ZBB4-2試験では5以上の患者を対象とした。203121試験ではEASIスコアの基準を設定しなかった。

病変が占める体表面積の割合（病変%BSA，「2.7.3.B.1.5 有効性評価項目 (3)病変%BSA」参照）は，203121試験では5%以上35%以下の患者，ZBB4-1試験及びZBB4-2試験では5%以上30%以下の患者を対象とした。

いずれの試験でも前治療による有効性の評価への影響を最小限にするために，前治療のウォッシュアウト期間を設定した（表 4）。光線治療及び全身性治療は遅くともWeek 0の4週前までに，ストロンゲスト及びベリーストロングクラスの外用副腎皮質ステロイドはWeek 0の2週前までに中止することとした。その他の外用治療は203121試験ではWeek 0の2週前までに，ZBB4-1試験ではWeek 0の1週前までに中止することとしたが，ZBB4-2試験ではWeek 0の前日まで使用可能とした。

**表 2 主な選択基準**

| 主な選択基準 | 203121 | ZBB4-1 | ZBB4-2 |
|---|---|---|---|
| ADの診断 | Hanifinと Rajkaの基準 | 日本皮膚科学会の基準 | |
| 同意取得時の満年齢 | 12歳以上65歳以下 | 12歳以上 | |
| 性別 | 性別は問わない | | |
| Baselineの IGAスコア | 3（中等症）[*3]又は4（重症） | | 2（軽症），3（中等症）又は4（重症） |
| Baselineの EASIスコア[*1] | -- | 10以上 | 5以上 |
| Baselineの病変%BSA[*2] | 5%以上35%以下 | 5%以上30%以下 | |

*1：被髪頭部を除く
*2：203121試験では頭皮を除く，ZBB4-1試験及びZBB4-2試験では被髪頭部を除く
*3：ZBB4-1試験ではIGAスコアが3（中等症）の患者を主な対象（80%以上）とした

**表 3　主な除外基準**

| 主な除外基準 | 203121 | ZBB4-1 | ZBB4-2 |
|---|---|---|---|
| 試験の評価に影響を与える恐れがあると治験担当医師が判断する，重大な皮膚疾患や炎症性疾患の合併がある患者 | X | X | X |
| 抗生物質，抗ウイルス薬，抗寄生虫薬，抗原虫薬，又は抗真菌薬による全身性治療が必要な慢性ないし急性感染症に Week 0 の前 4 週以内に罹患した患者 | X | -- | -- |
| 急性活動性の，細菌性，真菌性又はウイルス性（例：単純ヘルペス，帯状疱疹，水痘）皮膚感染症の Week 0 の前 1 週以内の既往，若しくは Week 0 で合併がある患者 | X | X | X |
| 脳，肝，腎，循環器系，呼吸器系，消化器系，血液系，内分泌系，代謝系及び精神系等に重篤な合併症を有する患者 | X | X | X |
| 悪性腫瘍の合併又は事前検査日の前 5 年以内の既往がある患者 | -- | X | X |
| 本剤の賦形剤に対する既知の過敏症，又は治験参加に禁忌であると治験担当医師が判断する，薬物アレルギーないし他のアレルギーの既往がある患者 | X | X | X |
| 肝疾患の合併又は慢性既往歴，既知の肝胆道系異常（ジルベール症候群，無症候性胆石を除く），B 型肝炎表面抗原陽性，又は事前検査日の前 3 ヵ月以内に C 型肝炎ウイルス抗体が陽性の患者 | X | -- | -- |
| アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 2 倍以上の患者，又はアルカリホスファターゼ及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者（直接ビリルビン分画が 35%未満であれば，総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者も組み入れ可） | X | -- | -- |
| 補正 QT 間隔が 450 ミリ秒（脚ブロックの場合は 480 ミリ秒）以上の患者 | X | -- | -- |
| 妊娠中又は授乳中の女性 | X | X | X |
| 妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性の場合，治験期間中に禁欲すること，又は性交渉を行う場合に適切な避妊法を取ることに同意が得られなかった患者 | X | X | X |
| 過去に本剤（旧処方製剤及び基剤クリームを含む）の投与を受けた患者 | X | X | X |

**表 4　Week 0 前の主な禁止治療**

| 治療 | Week 0 を起点とした禁止開始時期 | | |
|---|---|---|---|
| | 203121 | ZBB4-1 | ZBB4-2 |
| AD に適応を有する又は AD に有効性を示す可能性がある生物学的製剤 | 12 週前又は半減期の 5 倍前（いずれか長い期間） | | |
| 光線治療 | 4 週前 | | |
| AD に適応を有する又は AD に有効性を示す可能性がある全身性治療<br>例：副腎皮質ステロイド（吸入剤を含む），免疫抑制薬（シクロスポリン等）<br>注：抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬（ケミカルメディエーター遊離抑制薬等）は使用可能 | 8 週前（免疫抑制薬）又は 4 週前（副腎皮質ステロイド） | 4 週前 | |
| 減感作療法 | -- | 4 週前 | |
| ストロンゲスト及びベリーストロングクラスの外用副腎皮質ステロイド | 2 週前 | | |
| AD に適応を有する又は AD に有効性を示す可能性がある外用治療<br>例：ストロングクラス以下の外用副腎皮質ステロイド，タクロリムス軟膏，デルゴシチニブ軟膏<br>注：保湿剤／保護剤（ヘパリン類似物質，尿素製剤，ワセリン，亜鉛華軟膏等），外用抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬は使用可能 | 2 週前 | 1 週前 | -- |
| 局所抗生物質，抗菌クレンジングボディウォッシュ／ソープ，又は稀釈次亜塩素酸ナトリウムを使用した bleach baths 療法 | 1 週前 | -- | -- |

### 2.7.3.B.1.4 併用禁止治療

有効性評価の対象とした 3 試験（203121 試験，ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験）の主な併用禁止治療を表 5 に示した。

いずれの試験でも有効性の評価に影響を及ぼす可能性がある治療を禁止した。ただし，ZBB4-1 試験（継続投与）及び ZBB4-2 試験では，病変の改善が認められない場合，治験担当医師の判断でレスキュー治療（表 6）を可能とした。AD に適応を有する又は AD に有効性を示す可能性がある治療（例：生物学的製剤，光線治療，全身性治療，外用治療）をレスキュー治療とした。

**表 5　主な併用禁止治療**

| 治療 | 203121 | ZBB4-1（比較） | ZBB4-1（継続投与） | ZBB4-2 |
|---|---|---|---|---|
| AD に適応を有する又は AD に有効性を示す可能性がある生物学的製剤 | X | X | X | X |
| 光線治療 | X | X | X | X |
| AD に適応を有する又は AD に有効性を示す可能性がある全身性治療<br>例：副腎皮質ステロイド（吸入剤を含む），免疫抑制薬（シクロスポリン等）<br>注：抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬（ケミカルメディエーター遊離抑制薬等）は使用可能 | X | X | X | X |
| 減感作療法 | -- | X | X | X |
| AD に適応を有する又は AD に有効性を示す可能性がある外用治療<br>例：外用副腎皮質ステロイド，タクロリムス軟膏，デルゴシチニブ軟膏 | X | X | X | X |
| 治験薬塗布部位への保湿剤／保護剤（ヘパリン類似物質，尿素製剤，ワセリン，亜鉛華軟膏等），外用抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬 | X | X | --[*1] | --[*1] |
| 局所抗生物質，抗菌クレンジングボディウォッシュ／ソープ，又は稀釈次亜塩素酸ナトリウムを使用した bleach baths 療法 | X | -- | -- | -- |

*1：治験薬の塗布直前及び塗布直後の使用は禁止

**表 6　レスキュー治療（ZBB4-1 継続投与，ZBB4-2）**

| レスキュー治療（ZBB4-1 継続投与，ZBB4-2） |
|---|
| AD に適応を有する又は AD に有効性を示す可能性がある生物学的製剤 |
| 光線治療 |
| AD に適応を有する又は AD に有効性を示す可能性がある全身性治療<br>例：副腎皮質ステロイド（吸入剤を含む），免疫抑制薬（シクロスポリン等）<br>注：抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬（ケミカルメディエーター遊離抑制薬等）はレスキュー治療としての制限なく使用可能 |
| AD に適応を有する又は AD に有効性を示す可能性がある外用治療<br>例：外用副腎皮質ステロイド，タクロリムス軟膏，デルゴシチニブ軟膏<br>注：保湿剤／保護剤（ヘパリン類似物質，尿素製剤，ワセリン，亜鉛華軟膏等），外用抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬はレスキュー治療としての制限なく使用可能，ただし治験薬の塗布直前及び塗布直後の使用は禁止 |

### 2.7.3.B.1.5 有効性評価項目

主な有効性評価項目を表 7 に示した。

**表 7 主な有効性評価項目**

| 有効性評価項目 | 203121 | ZBB4-1（比較） | ZBB4-1（全期間） | ZBB4-2 |
|---|---|---|---|---|
| IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合（IGA 反応率） | X*1 | X*1 | X | X |
| EASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合（EASI-75 達成率） | X | X*2 | X | X |
| EASI スコアの Baseline からの変化率 | X | X | X | X |
| EASI スコアが Baseline から 50%以上改善した被験者の割合（EASI-50 達成率） | X | X | X | X |
| EASI スコアが Baseline から 90%以上改善した被験者の割合（EASI-90 達成率） | -- | X | -- | -- |
| 病変%BSA の Baseline からの変化量 | X | X | X | X |
| そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量（各来院日） | X | X | X | X |
| そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量（Week 4 までの各測定日） | -- | X | -- | -- |
| そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階以上改善した被験者の割合 | X | X | -- | -- |
| そう痒 NRS スコアが Baseline から 4 段階以上改善した被験者の割合 | -- | X | -- | -- |
| Skindex-16 スコアの Baseline からの変化量 | -- | X | X | X |

*1：203121 試験では Week 12，ZBB4-1 試験（比較）では Week 8 での IGA 反応率を主要評価項目とした
*2：ZBB4-1 試験（比較）では Week 8 の EASI-75 達成率を重要な副次評価項目とした

(1) IGA

IGA[13,14]は被験者の AD の現状／重症度を評価するための臨床的ツールで，全般的疾患重症度の 5 段階の形態学的評価（表 8）である。紅斑，浸潤，丘疹形成，滲出及び痂皮の臨床的特徴を指標とする。IGA スコアが高いほど疾患の重症度は高い。

203121 試験では Week 12，ZBB4-1 試験（比較）では Week 8 での，IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合（IGA 反応率）を，有効性の主要評価項目とした。

**表 8 Investigator's Global Assessment（IGA）**

| スコア／グレード | | 詳細 |
|---|---|---|
| 0 | 消失 | 紅斑あるいは硬結／丘疹形成なし。滲出／痂皮なし。軽微な皮膚変色の残存が認められることがある。 |
| 1 | ほぼ消失 | 硬結／丘疹形成はほとんどない。滲出／痂皮なし。ごくわずかな薄いピンク色の紅斑が認められることがある。 |
| 2 | 軽症 | 硬結／丘疹形成はあるが隆起はほとんど認知できない。滲出／痂皮なし。薄いピンク色の紅斑が認められることがある。 |
| 3 | 中等症 | 硬結／丘疹形成があり，明らかに認知可能であるが顕著ではない隆起を伴う。明らかに区別可能な暗赤色の紅斑が認められることがある。滲出／痂皮が認められることもある。 |
| 4 | 重症 | 硬結／丘疹形成あり。顕著な隆起（境界の段差が大きい），滲出／痂皮を伴う，深紅又は鮮紅色の紅斑が認められることがある。 |

(2) EASI

EASI[13-16]は AD の重症度を評価するために広く用いられている臨床的ツールであり，各皮膚所見（紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕及び苔癬化）の全般的重症度，並びに各領域［頭頸部（被髪頭部を除く），体幹，上肢及び下肢］の病変面積の程度を考慮に入れる（表 9）。

各皮膚所見の全般的重症度を 0～3 のスケールで，各領域の病変面積の程度を 7 段階スケール（0～6）でそれぞれ評価した。個々のスコアを各領域の係数で乗算した。これらのスコアの合計を EASI スコアとした。スコアが高いほど疾患の重症度は高い。

ZBB4-1 試験（比較）では，Week 8 の EASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合（EASI-75 達成率）を，有効性の重要な副次評価項目とした。

**表 9 Eczema Area and Severity Index（EASI）**

| 各皮膚所見スコア*1 | 各皮膚所見（紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕，苔癬化）の重症度 |
|---|---|
| 0 点 | なし |
| 1 点 | 軽度 |
| 2 点 | 中等度 |
| 3 点 | 高度 |
| **各領域の病変面積スコア** | **各領域（頭頸部*2，体幹，上肢，下肢）の病変面積*3** |
| 0 点 | 0% |
| 1 点 | 0%超 10%未満 |
| 2 点 | 10%以上 30%未満 |
| 3 点 | 30% 以上 50%未満 |
| 4 点 | 50%以上 70%未満 |
| 5 点 | 70%以上 90%未満 |
| 6 点 | 90%以上 100%以下 |

＜EASI 算出式＞
EASI ＝ A ＋ B ＋ C＋D
頭頸部*2：（紅斑スコア＋浸潤／丘疹スコア＋掻破痕スコア＋苔癬化スコア）
×頭頸部の病変面積スコア×0.1＝A
体幹：（紅斑スコア＋浸潤／丘疹スコア＋掻破痕スコア＋苔癬化スコア）
×体幹の病変面積スコア×0.3＝B
上肢：（紅斑スコア＋浸潤／丘疹スコア＋掻破痕スコア＋苔癬化スコア）
×上肢の病変面積スコア×0.2＝C
下肢：（紅斑スコア＋浸潤／丘疹スコア＋掻破痕スコア＋苔癬化スコア）
×下肢の病変面積スコア×0.4＝D

*1：中間の点数については，1.5 点及び 2.5 点は使用可能であるが，0.5 点は使用不可。
*2：被髪頭部を除く。
*3：総体表面積に対する割合ではなく，各領域に対する割合とする。

(3) 病変%BSA

AD の影響を受ける皮膚面積の割合を評価した。病変%BSA の算出では，被験者の手掌（指を含む）の表面面積を，総体表面積の約 1%とみなした。なお，被験者の手掌より小さい病変部位がある場合，それらの面積を合計して病変%BSA を算出した。

以下の 4 つの部位ごとに病変%BSA を算出した。それらの合計値を全体の病変%BSA とした。

- 頭頸部（被髪頭部を除く）
- 体幹（腋窩の内側，鼠径部を含む）
- 上肢（腋窩の外側，手を含む）
- 下肢（臀部，足を含む）

(4) そう痒の数値評価スケール（そう痒 NRS）

過去 24 時間における最も強い痒みをそう痒 NRS で評価した。そう痒 NRS は，想像しうる最悪の痒みを 10，痒みなしを 0 とした 11 段階のスコアとした[8]。

そう痒 NRS は，203121 試験及び ZBB4-1 試験（比較）では被験者が毎日評価した。ZBB4-1 試験（継続投与）及び ZBB4-2 試験では被験者が来院日に評価した。

(5) Skindex-16

AD が被験者の QOL に及ぼす影響を評価するために Skindex-16 を使用した。被験者は質問票「Skindex-16 日本語版」[9]に回答した。

Skindex-16 日本語版は 16 項目（表 10）から構成される。項目 1～4 は症状，5～11 は感情，12～16 は機能に関する質問として分類される。各項目に対する回答は，0（まったく悩まされなかった）から 6（いつも悩まされた）までの 7 段階から選択する。

**表 10 Skindex-16 日本語版**

| |
|---|
| 過去 1 週間に次のようなことによって悩まされることが，どのくらい頻繁にありましたか |
| 1. 皮膚にかゆみがある |
| 2. 皮膚に灼熱感（ヒリヒリする感じ）や，刺すような（チクチクする）感じがある |
| 3. 皮膚に痛みがある |
| 4. 皮膚に刺激感がある |
| 5. 皮膚の症状が長引いたり，繰り返し悪くなったりすることがある |
| 6. 皮膚の症状がもっと悪くなるのではないか，もっと広がったり，あとが残るのではないか，予測がつかない，などの心配がある |
| 7. 皮膚の症状の見た目が気になる |
| 8. 皮膚の症状に対していらだちや挫折感を感じる |
| 9. 皮膚の症状を恥ずかしく思う |
| 10. 皮膚の症状がうっとうしい |
| 11. 皮膚の症状のために憂うつな気分になる |
| 12. 皮膚の症状のために人づきあいが変わった（例：家族，友人，親しい人など） |
| 13. 皮膚の症状のため人の輪には入りづらい |
| 14. 皮膚の症状のために愛情や好意をおもてに出すのがむずかしい |
| 15. 皮膚の症状のため日常生活に支障がある |
| 16. 皮膚の症状のために仕事や，余暇を楽しむことがむずかしい |

日本語版著作権者：檜垣祐子（東京女子医科大学）
出版元：メディカル・プロフェショナル・リレーションズ株式会社

### 2.7.3.B.1.6 解析手法

#### 2.7.3.B.1.6.1 後期第 II 相臨床試験，203121 試験

解析対象集団を以下とした。

- Intent-to-treat 集団（ITT）：ランダム化割付された被験者の集団
- Per protocol set（PPS）：安全性解析対象集団（治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の集団）のうち，治験実施計画に適合した被験者の集団

主要評価項目の解析対象を ITT 及び PPS とし，副次評価項目の解析対象を ITT とした。

有効性評価項目では主解析として，欠測値を補完せず測定された値のみを用いた解析（OC 法）を実施した。基剤クリーム群で治験中止率が高かった点を調節するため，感度分析として，3 つの有効性評価項目（IGA 反応率，EASI-75 達成率，そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階以上改善した被験者の割合）では，事後的に，欠測値をノンレスポンダーとして補完した解析（NRI 法）も実施した。

また，日本人集団を用いた部分集団解析を実施した。

### 2.7.3.B.1.6.2 第 III 相臨床試験，ZBB4-1 試験（比較）

#### 2.7.3.B.1.6.2.1 解析手法の概要

解析対象集団を以下とした。

- Full analysis set（FAS）：治験薬が投与された後，IGA スコアの評価を少なくとも 1 回受けた被験者から構成される集団
- PPS：治験実施計画に適合し，治験薬の塗布率が 75%以上で，Week 8（又は Week 8 に相当する中止時観察日）の IGA スコアの評価を受けた被験者から構成される集団

評価項目ごとの解析手法（解析対象集団，欠測補完の方法）の要約を表 11 に示した。

**表 11 有効性評価項目の解析手法の要約**

| 有効性評価項目 | 主解析 | 感度分析 | 補足的解析 |
|---|---|---|---|
| 主要評価項目<br>Week 8 の IGA 反応率 | FAS，MI | FAS，NRI | PPS，OC |
| 重要な副次評価項目<br>Week 8 の EASI-75 達成率 | FAS，MI | FAS，NRI | PPS，OC |
| その他の副次評価項目 | FAS，OC | 該当なし | 該当なし |

欠測補完方法の略号：MI = Multiple Imputation（多重補完），NRI = Non-Responder Imputation（欠測値をノンレスポンダーとして補完した解析），OC = Observed Cases（欠測を補完せず測定された値のみを用いた解析）

#### 2.7.3.B.1.6.2.2 主要評価項目：Week 8 の IGA 反応率

(1) 主解析

FAS を解析対象集団とし，MI による欠測補完を行った後，Baseline の IGA スコア（3，4）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）test を行った（有意水準両側 5%）。各層における割合の群間差（本剤 1%群－基剤クリーム群）を要約した共通の割合の差及びその 95%信頼区間（Sato）を算出した。

(2) 感度分析

FAS を解析対象集団とし，NRI による欠測補完を行ったデータに関して，Baseline の IGA スコア（3，4）を層別因子とした CMH test を行った（有意水準両側 5%）。各層における割合の群間差（本剤 1%群－基剤クリーム群）を要約した共通の割合の差及びその 95%信頼区間（Sato）を算出した。

(3) 補足的解析

PPS を解析対象集団とし，欠測を補完せず測定されたデータを用いて，Baseline の IGA スコア（3，4）を層別因子とした CMH test を行った（有意水準両側 5%）。各層における割合の群間差（本剤 1%群－基剤クリーム群）を要約した共通の割合の差及びその 95%信頼区間（Sato）を算出した。

#### 2.7.3.B.1.6.2.3 重要な副次評価項目：Week 8 の EASI-75 達成率

投与群別に割合及びその 95%信頼区間（Exact）を算出し，2 群間に対する Fisher's exact test を

行った。また，割合の群間差（本剤 1%群－基剤クリーム群）及びその 95%信頼区間（Exact）を算出した。

(1) 主解析

解析対象集団を FAS とし，MI による欠測補完を行ったデータを用いて解析した。

(2) 感度分析

解析対象集団を FAS とし，NRI による欠測補完を行ったデータを用いて解析した。

(3) 補足的解析

解析対象集団を PPS とし，欠測を補完せず測定されたデータを用いて解析した。

### 2.7.3.B.1.6.2.4 その他の副次評価項目の主な解析手法

解析対象集団を FAS とし，欠測を補完せず測定されたデータを用いて解析した。

以下の評価項目では，各来院日において投与群別に割合及びその 95%信頼区間（Exact）を算出した。また，各来院日における割合の群間差及びその 95%信頼区間（Exact）を算出した。

- IGA 反応率
- EASI-50，EASI-75 及び EASI-90 達成率
- そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階以上又は 4 段階以上改善した被験者の割合

以下の評価項目では，各来院日において投与群別に実測値及び Baseline からの変化率若しくは変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また，分散分析を用いて各来院日における変化率若しくは変化量の平均値の群間差及びその 95%信頼区間を算出した。

- EASI スコアの Baseline からの変化率
- 病変%BSA の Baseline からの変化量
- そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量（各来院日，Week 4 までの各測定日）
- Skindex-16 スコアの Baseline からの変化量

### 2.7.3.B.1.6.3 第 III 相臨床試験，ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験

本剤 1%が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者から構成される集団（有効性解析対象集団）にて，欠測を補完せず測定されたデータを用いて解析した。

以下の評価項目では，各来院日において投与群別に割合及びその 95%信頼区間（Exact）を算出した。

- IGA 反応率
- IGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（ZBB4-2 試験のみ）
- EASI-50 及び EASI-75 達成率

以下の評価項目では，各来院日において投与群別に実測値及び Baseline からの変化率若しくは変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

- EASI スコアの Baseline からの変化率
- 病変%BSA の Baseline からの変化量
- そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量
- Skindex-16 スコアの Baseline からの変化量

### 2.7.3.B.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.3.B.2.1 後期第 II 相臨床試験，用量設定試験［203121］

（評価資料，CTD5.3.5.1-1-B）

203121 試験では，AD 患者を対象に，ランダム化，二重盲検，基剤対照，並行群間試験法により，本剤 0.5%又は 1%を QD 又は BID，12 週間投与した場合の有効性及び安全性を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.20 項」に記載した。以下に有効性の評価結果を要約した。

IGA 反応率の推移（ITT，OC）を CTD2.7.6 表 2.7.6.20-8 に示した。IGA 反応率は Week 4 以降，基剤クリーム群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。IGA 反応率の上昇は本剤 0.5%群と比較して本剤 1%群で速やかであった。Week 12 の IGA 反応率は，基剤 QD 群で 44%，0.5% QD 群で 40%，1% QD 群で 51%，基剤 BID 群で 36%，0.5% BID 群で 50%，1% BID 群で 58%であった。

日本人部分集団の Week 12 の IGA 反応率（ITT，OC）は，基剤 QD 群で 50%，0.5% QD 群で 29%，1% QD 群で 86%，基剤 BID 群で 57%，0.5% BID 群で 38%，1% BID 群で 57%であった（「CTD2.7.6 表 2.7.6.20-10」参照）。

EASI-75 達成率の推移（ITT，OC）を CTD2.7.6 表 2.7.6.20-11 に示した。EASI-75 達成率は Week 2 以降，基剤クリーム群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。EASI-75 達成率の上昇は本剤 1% QD 群で最も速やかであった。Week 12 の EASI-75 達成率は，基剤 QD 群で 40%，0.5% QD 群で 46%，1% QD 群で 57%，基剤 BID 群で 39%，0.5% BID 群で 69%，1% BID 群で 67%であった。

日本人部分集団の Week 12 の EASI-75 達成率（ITT，OC）は，基剤 QD 群 0%，0.5% QD 群で 43%，1% QD 群で 57%，基剤 BID 群で 57%，0.5% BID 群で 63%，1% BID 群で 71%であった（「CTD2.7.6 表 2.7.6.20-13」参照）。

本試験では本剤のいずれの濃度も塗布頻度によらず許容できる安全性プロファイルを示した。IGA 反応率はほとんどの評価時点で本剤 0.5%群と比較して本剤 1%群で高かった。IGA 反応率の上昇は本剤 0.5%群と比較して本剤 1%群で速やかであった。一方，本剤 QD 群と本剤 BID 群で IGA 反応率は同程度であった。QD 塗布は治療アドヒアランスの向上に繋がる可能性がある。以上より，以後の開発では，本剤の濃度は 1%，塗布頻度は QD を選択すべきと考えられた。

1% QD 群の IGA 反応率及び EASI-75 達成率は Week 8 と Week 12 で同程度であった。1% QD 群の IGA 反応率（ITT，OC）は Week 8 で 54%，Week 12 で 51%であり，EASI-75 達成率（ITT，OC）は Week 8 及び Week 12 でそれぞれ 57%であった。一方，基剤クリーム群の IGA 反応率及び EASI-75 達成率は Week 8 から Week 12 にかけて上昇した。AD を対象とした臨床試験では基剤治療への顕著な反応が認められることがあり，基剤治療による皮膚の保湿効果や臨床試験参加中の適切な皮膚ケアの実践の影響と想定される。以上より，本剤の有効性を基剤クリームと比較して評価するためには，8 週間の投与期間が妥当と考えられた。

### 2.7.3.B.2.2 第 III 相臨床試験，比較試験及び継続投与試験［ZBB4-1］

（評価資料，CTD5.3.5.1-2-B）

ZBB4-1 試験（比較）では，AD 患者を対象に，ランダム化，二重盲検，基剤対照，並行群間試験法により，本剤 1%を QD，8 週間投与した場合の有効性及び安全性を評価した。また，ZBB4-1 試験（継続投与）では，非対照試験法により，本剤 1%を QD，16 週間投与した。ZBB4-1 試験の全期間（比較試験及び継続投与試験）を通して，AD 患者に本剤 1%を QD で最長 24 週間投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.21 項」に記載した。以下に有効性の評価結果を要約した。

#### 2.7.3.B.2.2.1 ZBB4-1 試験（比較）

主要評価項目である Week 8 の IGA 反応率を表 12 に示した。Week 8 の IGA 反応率（FAS, MI）は，本剤 1%群で 20.24%，基剤クリーム群で 2.24%であり，2 群間の差（本剤 1%群－基剤クリーム群）は 18.0%（95% CI：10.0%～25.9%）であった。Week 8 の IGA 反応率は本剤 1%群で有意に高く（$p = 0.0007$, MI による欠測補完を行ったデータセットに対する CMH test, 有意水準両側 5%），基剤クリームに対する本剤 1%の優越性が示された。感度分析（FAS，NRI）や補足的解析（PPS，OC）でも同様の結果が得られた。

重要な副次評価項目である Week 8 の EASI-75 達成率を表 13 に示した。Week 8 の EASI-75 達成率（FAS，MI）は，本剤 1%群で 40.3%，基剤クリーム群で 4.3%であり，2 群間の差は 36.0%（95% CI：25.5%～45.3%）であった。Week 8 の EASI-75 達成率は本剤 1%群で有意に高かった（$p < 0.0001$，MI による欠測補完を行った最初の 1 つのデータセットに対する Fisher's exact test, 有意水準両側 5%）。感度分析（FAS，NRI）や補足的解析（PPS，OC）でも同様の結果が得られた。

病変%BSA，そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアでも，本剤 1%群での改善が認められた。

**表 12 Week 8 の IGA 反応率（ZBB4-1 比較）**

| 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群（FAS：144 名，PPS：126 名） | 基剤クリーム群（FAS：70 名，PPS：50 名） |
|---|---|---|---|
| FAS，MI（主解析） | N | 144 | 70 |
| | Mean (%) | 20.24 | 2.24 |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Sato)<br>p-value*1 | 18.0<br>[10.0, 25.9]<br>0.0007 | |
| FAS，NRI（感度分析） | N | 144 | 70 |
| | Responder: n (%) | 27 (18.8) | 1 (1.4) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Sato)<br>p-value*2 | 17.3<br>[10.3, 24.2]<br>0.0004 | |
| PPS，OC（補足的解析） | N | 125 | 50 |
| | Responder: n (%) | 27 (21.6) | 1 (2.0) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Sato)<br>p-value*3 | 19.3<br>[11.2, 27.5]<br>0.0015 | |

IGA 反応率：IGA スコアが 0 又は 1 で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合
本剤 1%群の PPS 採用 126 名中 1 名は Week 8 の有効性データを除外
Difference: The difference of the proportion between the treatment groups (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)
*1：Based on 100 imputed datasets where missing data were imputed by the multiple imputation, CMH test stratified by baseline IGA score was performed at the two-sided 5% significance level.
*2：Based on the data where missing values were imputed by the Non-Responder Imputation, CMH test stratified by baseline IGA score was performed at the 5% two-sided level of significance.
*3：CMH test stratified by baseline IGA score was performed at the 5% two-sided level of significance without any imputations (Observed Cases).
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.21-5

**表 13 Week 8 の EASI-75 達成率（ZBB4-1 比較）**

| 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群（FAS：144 名，PPS：126 名） | 基剤クリーム群（FAS：70 名，PPS：50 名） |
|---|---|---|---|
| FAS，MI（主解析） | N | 144 | 70 |
| | Responder: n (%) | 58 (40.3) | 3 (4.3) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Exact)<br>p-value*1 | 36.0<br>[25.5, 45.3]<br>< 0.0001 | |
| FAS，NRI（感度分析） | N | 144 | 70 |
| | Responder: n (%) | 57 (39.6) | 3 (4.3) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Exact)<br>p-value*2 | 35.3<br>[24.6, 44.5]<br>< 0.0001 | |
| PPS，OC（補足的解析） | N | 125 | 50 |
| | Responder: n (%) | 56 (44.8) | 2 (4.0) |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (Exact)<br>p-value*3 | 40.8<br>[28.2, 50.9]<br>< 0.0001 | |

EASI-75 達成率：EASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合
本剤 1%群の PPS 採用 126 名中 1 名は Week 8 の有効性データを除外
Difference: The difference of the proportion between the treatment groups (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)
*1：Based on the first imputed dataset where missing data were imputed by the multiple imputation, Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance.
*2：Based on the data where missing values were imputed by the Non-Responder Imputation, Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance.
*3：Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance, without any imputations (Observed Cases).
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.21-6

### 2.7.3.B.2.2.2 ZBB4-1 試験（全期間）

IGA 反応率の推移を表 14 に示した。本剤 1%－1%群（比較試験で本剤 1%群に割り付けられた被験者）の IGA 反応率は Week 8 で 20.1%，Week 16 で 42.7%，Week 24 で 46.2%であり，経時的な上昇が認められた。基剤クリーム－本剤 1%群（比較試験で基剤クリーム群に割り付けられた被験者）の IGA 反応率は Week 8 で 1.9%，Week 16 で 28.6%，Week 24 で 46.7%であり，本剤 1%の投与開始後，経時的な上昇が認められた。

EASI-75 達成率の推移を表 15 に示した。本剤 1%－1%群の EASI-75 達成率は Week 8 で 42.5%，Week 16 で 60.5%，Week 24 で 69.7%であり，経時的な上昇が認められた。基剤クリーム－本剤 1%群の EASI-75 達成率は Week 8 で 5.6%，Week 16 で 49.0%，Week 24 で 66.7%であり，本剤 1%の投与開始後，経時的な上昇が認められた。

病変%BSA，そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアでも，本剤 1%の投与開始後に改善が認められ，その改善効果は Week 24 まで持続した。

以上より，AD 治療における本剤 1%の有効性は，投与開始後 24 週まで持続することが示された。

**表 14 IGA 反応率の推移（ZBB4-1 全期間）**

| Analysis Visit | 本剤 1%－1%群（N＝144） | | | 基剤クリーム－本剤 1%群（N＝55） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| Week 2 | 134 | 2 (1.5) | [0.2, 5.3] | 53 | 0 | [0.0, 6.7] |
| Week 4 | 129 | 9 (7.0) | [3.2, 12.8] | 52 | 0 | [0.0, 6.8] |
| Week 8 | 134 | 27 (20.1) | [13.7, 27.9] | 54 | 1 (1.9) | [0.0, 9.9] |
| Week 12 | 129 | 40 (31.0) | [23.2, 39.7] | 52 | 7 (13.5) | [5.6, 25.8] |
| Week 16 | 124 | 53 (42.7) | [33.9, 51.9] | 49 | 14 (28.6) | [16.6, 43.3] |
| Week 20 | 123 | 57 (46.3) | [37.3, 55.6] | 49 | 15 (30.6) | [18.3, 45.4] |
| Week 24 | 119 | 55 (46.2) | [37.0, 55.6] | 45 | 21 (46.7) | [31.7, 62.1] |

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 8.
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.21-15

**表 15 EASI-75 達成率の推移（ZBB4-1 全期間）**

| Analysis Visit | 本剤 1%－1%群（N＝144） | | | 基剤クリーム－本剤 1%群（N＝55） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| Week 2 | 134 | 9 (6.7) | [3.1, 12.4] | 53 | 0 | [0.0, 6.7] |
| Week 4 | 129 | 29 (22.5) | [15.6, 30.7] | 52 | 1 (1.9) | [0.0, 10.3] |
| Week 8 | 134 | 57 (42.5) | [34.0, 51.4] | 54 | 3 (5.6) | [1.2, 15.4] |
| Week 12 | 129 | 69 (53.5) | [44.5, 62.3] | 52 | 20 (38.5) | [25.3, 53.0] |
| Week 16 | 124 | 75 (60.5) | [51.3, 69.1] | 49 | 24 (49.0) | [34.4, 63.7] |
| Week 20 | 123 | 76 (61.8) | [52.6, 70.4] | 49 | 24 (49.0) | [34.4, 63.7] |
| Week 24 | 119 | 83 (69.7) | [60.7, 77.8] | 45 | 30 (66.7) | [51.0, 80.0] |

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 8.
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.21-17

### 2.7.3.B.2.3 第 III 相臨床試験，長期投与試験［ZBB4-2］

（評価資料，CTD5.3.5.2-2-B，5.3.5.4-1-B）

ZBB4-2 試験では，AD 患者を対象に，非盲検，非対照試験法により，本剤 1%を QD，52 週間投与した場合の有効性及び安全性を評価した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.23 項」に記載した。以下に有効性の評価結果を要約した。

IGA 反応率及び EASI-75 達成率の推移を表 16 に示した。IGA 反応率は Week 8 で 16.4%，Week 16 で 28.1%，Week 24 で 32.3%，Week 36 で 35.1%，Week 52 で 41.3%であった。IGA 反応率は Week 24 まで経時的に上昇し，その後も上昇傾向が認められた。EASI-75 達成率は Week 8 で 38.8%，Week 16 で 53.3%，Week 24 で 63.7%，Week 36 で 69.5%，Week 52 で 76.6%であった。EASI-75 達成率は Week 24 まで経時的に上昇し，その後同程度の値を推移した。

病変%BSA，そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアでも改善が認められ，その改善効果は Week 52 まで持続した。

以上より，AD 治療における本剤 1%の有効性は，投与開始後 52 週まで持続することが示された。

表 16 IGA 反応率及び EASI-75 達成率の推移（ZBB4-2）

| Analysis Visit | 本剤 1%群（N = 290） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | IGA 反応率 | | | EASI-75 達成率 | | |
| | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| Week 2 | 277 | 12 (4.3) | [2.3, 7.4] | 277 | 33 (11.9) | [8.3, 16.3] |
| Week 4 | 264 | 18 (6.8) | [4.1, 10.6] | 264 | 62 (23.5) | [18.5, 29.1] |
| Week 8 | 268 | 44 (16.4) | [12.2, 21.4] | 268 | 104 (38.8) | [32.9, 44.9] |
| Week 12 | 263 | 57 (21.7) | [16.8, 27.1] | 262 | 123 (46.9) | [40.8, 53.2] |
| Week 16 | 256 | 72 (28.1) | [22.7, 34.1] | 255 | 136 (53.3) | [47.0, 59.6] |
| Week 20 | 254 | 71 (28.0) | [22.5, 33.9] | 254 | 150 (59.1) | [52.7, 65.2] |
| Week 24 | 248 | 80 (32.3) | [26.5, 38.5] | 248 | 158 (63.7) | [57.4, 69.7] |
| Week 28 | 245 | 81 (33.1) | [27.2, 39.3] | 245 | 167 (68.2) | [61.9, 73.9] |
| Week 32 | 237 | 74 (31.2) | [25.4, 37.5] | 237 | 163 (68.8) | [62.5, 74.6] |
| Week 36 | 239 | 84 (35.1) | [29.1, 41.6] | 239 | 166 (69.5) | [63.2, 75.2] |
| Week 40 | 238 | 89 (37.4) | [31.2, 43.9] | 238 | 166 (69.7) | [63.5, 75.5] |
| Week 44 | 235 | 80 (34.0) | [28.0, 40.5] | 235 | 166 (70.6) | [64.4, 76.4] |
| Week 48 | 235 | 90 (38.3) | [32.1, 44.8] | 235 | 180 (76.6) | [70.7, 81.9] |
| Week 52 | 235 | 97 (41.3) | [34.9, 47.9] | 235 | 180 (76.6) | [70.7, 81.9] |

Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.23-4，表 2.7.6.23-7

### 2.7.3.B.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.3.B.3.1 試験対象集団

##### 2.7.3.B.3.1.1 人口統計学的及び基準値の特性

有効性評価の対象とした 3 試験（203121 試験，ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験）での被験者背景を付表 1 に，第 III 相臨床試験（ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験）での前治療を付表 2 に，有効性評価の対象とした 3 試験（203121 試験，ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験）での有効性評価項目の Baseline 値を付表 3 に，それぞれ示した。203121 試験は安全性解析対象集団，ZBB4-1 試験（比較）は FAS，ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験は有効性解析対象集団の情報を示した。

主な人口統計学的特性及び基準値特性を以下にまとめた。

被験者背景及び有効性評価の Baseline 値の各項目に，いずれの試験でも投与群間で有効性評価を行う上で問題となる偏りは認められなかった。なお，ZBB4-1 試験（比較）では，同意取得時の年齢区分（12 歳以上 17 歳以下，18 歳以上）及び Week 0 の IGA スコア（3 又は 4）を因子として動的割付を実施した。

203121 試験では 12 歳以上 17 歳以下の被験者が約 3 割で，18 歳以上の被験者が約 7 割であった。ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験では 12 歳以上 17 歳以下の被験者が約 1 割で，18 歳以上の被験者が約 9 割であった。65 歳以上の被験者は ZBB4-1 試験で 1 名，ZBB4-2 試験で 6 名であった。203121 試験では男女比はほぼ均等であった。ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験では男性がやや多く，ZBB4-1 試験では約 7 割，ZBB4-2 試験では約 6 割の被験者が男性であった。AD の平均罹病期間は 17.7 年～21.1 年であった。

Baseline の IGA スコアは，203121 試験及び ZBB4-1 試験では 3（中等症）の被験者が約 9 割であった。ZBB4-2 試験では 2（軽症）の被験者が 32.1%，3（中等症）の被験者が 65.9%，4（重症）の被験者が 2.1%であった。Baseline の平均 EASI スコアは，203121 試験で 11.25，ZBB4-1 試験で

14.974～15.861，及びZBB4-2試験で11.242であった。Baselineの平均病変%BSAは，203121試験で16.91%，ZBB4-1試験で20.9%～21.4%，及びZBB4-2試験で19.8%であった。Baselineの平均そう痒NRSスコアは，203121試験で5.5，ZBB4-1試験で4.65～5.11，及びZBB4-2試験で5.3であった。

ZBB4-1試験及びZBB4-2試験では9割超の被験者がADの前治療薬を使用していた。外用副腎皮質ステロイドの使用が最も多く，ZBB4-1試験（比較）で88.8%の被験者，ZBB4-2試験で95.5%の被験者が使用していた。次いでデルゴシチニブ軟膏の使用が多く，ZBB4-1試験（比較）で21.5%の被験者，ZBB4-2試験で30.0%の被験者が使用していた。

### 2.7.3.B.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異

2020年に実施された厚生労働省の患者調査[17]によると，国内のADの総患者数は約125万人と推定された。そのうち，男性が約65万人，女性が約60万人と推定され，男女比はほぼ均等であった。年齢別の患者数は，14歳以下が約38万人，15歳以上64歳以下が約78万人，65歳以上が約9万人と推定された。

試験対象集団の人口統計学的特性は，市販後に使用が予想される患者集団との明らかな差異はないと考えられた。

### 2.7.3.B.3.1.3 被験者の内訳

有効性評価の対象とした3試験（203121試験，ZBB4-1試験，ZBB4-2試験）での被験者の内訳を表 17に示した。

203121試験では247名の被験者がランダム化され，6投与群のうち，本剤1% QD群に41名，基剤QD群に40名が割り付けられた。本剤1% QD群の36名，基剤QD群の25名がWeek 12までの投与を完了した。試験を中止した被験者は本剤1% QD群と比較して基剤QD群で多かった。本剤1% QD群及び基剤QD群のすべての被験者をITTに採用した。

ZBB4-1試験（比較）では216名の被験者がランダム化され，本剤1%群に144名，基剤クリーム群に72名が割り付けられた。本剤1%群の135名，基剤クリーム群の56名がWeek 8までの投与を完了した。試験を中止した被験者は本剤 1%群と比較して基剤クリーム群で多かった。本剤1%群の144名，基剤クリーム群の70名をFASに採用した。

ZBB4-1試験（比較）でWeek 8までの投与を完了したすべての被験者がZBB4-1試験（継続投与）に移行し，本剤1%が投与された。ZBB4-1試験（継続投与）では176名がWeek 24までの投与を完了した。ZBB4-1試験（全期間）の解析では，本剤1%－1%群（比較試験で本剤1%群に割り付けられた被験者）の144名，基剤－1%群（比較試験で基剤クリーム群に割り付けられた被験者）の55名を有効性解析対象集団に採用した。

ZBB4-2試験では291名の被験者に本剤1%が投与され，そのうち237名がWeek 52までの投与を完了した。本剤1%が投与された291名のうち，290名を有効性解析対象集団に採用した。

**表 17 被験者の内訳**

| 試験 | 203121 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 本剤 | | | | 基剤クリーム | | Total |
| | 1% BID | 1% QD | 0.5% BID | 0.5% QD | 基剤 BID | 基剤 QD | |
| 投与 | 40 | 41 | 43 | 41 | 42 | 40 | 247 |
| 12 週間投与完了 | 36 | 36 | 31 | 35 | 28 | 25 | 191 |
| 中止 | 4 | 5 | 12 | 6 | 14 | 15 | 56 |
| 有害事象 | 1 | 0 | 5 | 1 | 4 | 3 | 14 |
| 疾患関連事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 治験実施計画書逸脱 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 追跡不能 | 0 | 0 | 2 | 3 | 0 | 1 | 6 |
| 同意撤回 | 2 | 4 | 5 | 2 | 8 | 11 | 32 |
| 不明 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| ITT | 40 | 41 | 43 | 41 | 42 | 40 | 247 |
| PPS | 36 | 41 | 39 | 36 | 37 | 37 | 226 |

| 試験 | ZBB4-1（比較） | | ZBB4-1（全期間） | | ZBB4-2 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 本剤 1% | 基剤クリーム | 本剤 1%-1%[*1] | 基剤クリーム-本剤 1%[*2] | 本剤 1% |
| 投与 | 144 | 72 | | | |
| 8 週間投与完了 | 135 | 56 | | | |
| 中止 | 9 | 16 | | | |
| 死亡 | 0 | 0 | | | |
| 有害事象の発現 | 9 | 9 | | | |
| 被験者の申し出 | 0 | 7 | | | |
| 治療不遵守 | 0 | 0 | | | |
| 対象として不適切 | 0 | 0 | | | |
| 妊娠 | 0 | 0 | | | |
| 追跡不能 | 0 | 0 | | | |
| 医師判断 | 0 | 0 | | | |
| FAS | 144 | 70 | | | |
| PPS | 126 | 50 | | | |
| 投与[*3] | | | 135 | 56 | 291 |
| 投与完了[*4] | | | 126 | 50 | 237 |
| 中止[*5] | | | 9 | 6 | 54 |
| 死亡 | | | 0 | 0 | 0 |
| 有害事象の発現 | | | 4 | 2 | 40 |
| 被験者の申し出 | | | 5 | 3 | 10 |
| 治療不遵守 | | | 0 | 0 | 0 |
| 対象として不適切 | | | 0 | 0 | 1 |
| 妊娠 | | | 0 | 0 | 0 |
| 追跡不能 | | | 0 | 0 | 2 |
| 医師判断 | | | 0 | 1 | 1 |
| 有効性解析対象集団 | | | 144 | 55 | 290 |

*1：比較試験で本剤 1%群に割り付けられた被験者
*2：比較試験で基剤クリーム群に割り付けられた被験者
*3：ZBB4-1 試験（全期間）では継続投与試験で治験薬（本剤 1%）が投与された被験者を指す
*4：ZBB4-1 試験（全期間）は 24 週間投与，ZBB4-2 試験は 52 週間投与
*5：ZBB4-1 試験（全期間）では継続投与試験中に治験薬（本剤 1%）の投与を中止した被験者を指す
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.20-2，表 2.7.6.20-3，図 2.7.6.21-1，表 2.7.6.21-2，2.7.6.21.5.1 項，図 2.7.6.23-1，2.7.6.23.4.1 項

### 2.7.3.B.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

203121 試験は 1% QD 群及び基剤 QD 群の結果を記載し，ZBB4-1 試験（比較）での投与群に準じて，それぞれ本剤 1%群及び基剤クリーム群と表示した。

#### 2.7.3.B.3.2.1 IGA

##### 2.7.3.B.3.2.1.1 Week 8 の IGA 反応率

203121 試験及び ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の IGA 反応率を表 18 に示した。

203121 試験での Week 8 の IGA 反応率（ITT，NRI）は，本剤 1%群で 49%，基剤クリーム群で 13%であり，2 群間の差（本剤 1%群－基剤クリーム群）は 36.3%（95% CI：15.7%～55.7%）であった。

ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の IGA 反応率（FAS，MI）は，本剤 1%群で 20.24%，基剤クリーム群で 2.24%であり，2 群間の差は 18.0%（95% CI：10.0%～25.9%）であった。Week 8 の IGA 反応率は本剤 1%群で有意に高く（p = 0.0007，MI による欠測補完を行ったデータセットに対する CMH test，有意水準両側 5%），基剤クリームに対する本剤 1%の優越性が示された。

Week 8 の IGA 反応率は両試験共に基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった。

**表 18 Week 8 の IGA 反応率**

| 試験 | 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|---|
| **203121** | ITT，OC | N | 37 | 27 |
| | | Responder: n (%) | 20 (54) | 5 (19) |
| | | Difference<br>[95% CI of Difference] | 35.5<br>[11.1, 56.8] | |
| | ITT，NRI | N | 41 | 40 |
| | | Responder: n (%) | 20 (49) | 5 (13) |
| | | Difference<br>[95% CI of Difference] | 36.3<br>[15.7, 55.7] | |
| **ZBB4-1（比較）** | FAS，MI | N | 144 | 70 |
| | | Mean (%) | 20.24 | 2.24 |
| | | Difference<br>[95% CI of Difference] (Sato)<br>p-value*1 | 18.0<br>[10.0, 25.9]<br>0.0007 | |

203121 試験の 1% QD 群は本剤 1%群，基剤 QD 群は基剤クリーム群と表示
Difference: The difference of the proportion between the treatment groups (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)
*1：Based on 100 imputed datasets where missing data were imputed by the multiple imputation, CMH test stratified by baseline IGA score was performed at the two-sided 5% significance level.
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.20-8，表 2.7.6.20-9，表 2.7.6.21-5

##### 2.7.3.B.3.2.1.2 長期投与時の IGA 反応率

ZBB4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群及び ZBB4-2 試験での長期投与時の IGA 反応率を表 19 に示した。

ZBB4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群での IGA 反応率は，Week 8 で 20.1%，Week 16 で 42.7%，Week 24 で 46.2%であった。ZBB4-2 試験での IGA 反応率は，Week 8 で 16.4%，Week 16 で 28.1%，

Week 24 で 32.3%，Week 36 で 35.1%，Week 52 で 41.3%であった。

IGA 反応率は両試験共に Week 24 まで経時的に上昇し，ZBB4-2 試験ではその後も上昇傾向が認められた。

**表 19 長期投与時の IGA 反応率**

| Analysis Visit | ZBB4-1（全期間） | | | ZBB4-2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤 1%－1%群（N = 144） | | | 本剤 1%群（N = 290） | | |
| | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| Week 2 | 134 | 2 (1.5) | [0.2, 5.3] | 277 | 12 (4.3) | [2.3, 7.4] |
| Week 4 | 129 | 9 (7.0) | [3.2, 12.8] | 264 | 18 (6.8) | [4.1, 10.6] |
| Week 8 | 134 | 27 (20.1) | [13.7, 27.9] | 268 | 44 (16.4) | [12.2, 21.4] |
| Week 12 | 129 | 40 (31.0) | [23.2, 39.7] | 263 | 57 (21.7) | [16.8, 27.1] |
| Week 16 | 124 | 53 (42.7) | [33.9, 51.9] | 256 | 72 (28.1) | [22.7, 34.1] |
| Week 20 | 123 | 57 (46.3) | [37.3, 55.6] | 254 | 71 (28.0) | [22.5, 33.9] |
| Week 24 | 119 | 55 (46.2) | [37.0, 55.6] | 248 | 80 (32.3) | [26.5, 38.5] |
| Week 28 | -- | -- | -- | 245 | 81 (33.1) | [27.2, 39.3] |
| Week 32 | -- | -- | -- | 237 | 74 (31.2) | [25.4, 37.5] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 239 | 84 (35.1) | [29.1, 41.6] |
| Week 40 | -- | -- | -- | 238 | 89 (37.4) | [31.2, 43.9] |
| Week 44 | -- | -- | -- | 235 | 80 (34.0) | [28.0, 40.5] |
| Week 48 | -- | -- | -- | 235 | 90 (38.3) | [32.1, 44.8] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 235 | 97 (41.3) | [34.9, 47.9] |

Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.21-15，表 2.7.6.23-4

### 2.7.3.B.3.2.2 EASI

#### 2.7.3.B.3.2.2.1 Week 8 の EASI-75 達成率

203121 試験及び ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の EASI-75 達成率を表 20 に示した。

203121 試験での Week 8 の EASI-75 達成率（ITT，NRI）は，本剤 1%群で 51%，基剤クリーム群で 18%であり，2 群間の差（本剤 1%群－基剤クリーム群）は 33.7%（95% CI：13.2%～53.5%）であった。

ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の EASI-75 達成率（FAS，MI）は，本剤 1%群で 40.3%，基剤クリーム群で 4.3%であり，2 群間の差は 36.0%（95% CI：25.5%～45.3%）であった。Week 8 の EASI-75 達成率は本剤 1%群で有意に高かった（$p < 0.0001$，MI による欠測補完を行った最初の 1 つのデータセットに対する Fisher's exact test，有意水準両側 5%）。

Week 8 の EASI-75 達成率は両試験共に基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった。

**表 20 Week 8 の EASI-75 達成率**

| 試験 | 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|---|
| **203121** | ITT，OC | N | 37 | 27 |
| | | Responder: n (%) | 21 (57) | 7 (26) |
| | | Difference<br>[95% CI of Difference] | 30.8<br>[6.1, 52.8] | |
| | ITT，NRI | N | 41 | 40 |
| | | Responder: n (%) | 21 (51) | 7 (18) |
| | | Difference<br>[95% CI of Difference] | 33.7<br>[13.2, 53.5] | |
| **ZBB4-1（比較）** | FAS，MI | N | 144 | 70 |
| | | Responder: n (%) | 58 (40.3) | 3 (4.3) |
| | | Difference<br>[95% CI of Difference] (Exact)<br>p-value*1 | 36.0<br>[25.5, 45.3]<br>< 0.0001 | |

203121 試験の 1% QD 群は本剤 1%群，基剤 QD 群は基剤クリーム群と表示
Difference: The difference of the proportion between the treatment groups (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)
*1：Based on the first imputed dataset where missing data were imputed by the multiple imputation, Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance.
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.20-11，表 2.7.6.20-12，表 2.7.6.21-6

### 2.7.3.B.3.2.2.2 Week 8 の EASI の Baseline からの変化率

(1) EASI 合計スコア

203121 試験及び ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の EASI 合計スコアの Baseline からの変化率を表 21 に示した。

203121 試験での Week 8 の EASI 合計スコアの Baseline からの変化率（ITT，OC）は，本剤 1%群で−73.57%，基剤クリーム群で−43.15%であった。ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の EASI 合計スコアの Baseline からの変化率（FAS，OC）は，本剤 1%群で−61.63%，基剤クリーム群で−13.30%であった。Week 8 の EASI 合計スコアは両試験共に基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

**表 21 Week 8 の EASI 合計スコアの Baseline からの変化率**

| 試験 | 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|---|
| **203121** | ITT，OC | N | 37 | 27 |
| | | Mean ± SD | −73.57 ± 27.204 | −43.15 ± 41.388 |
| **ZBB4-1（比較）** | FAS，OC | N | 134 | 54 |
| | | Mean ± SD<br>[95%CI] | −61.63 ± 30.21<br>[−66.79, −56.47] | −13.30 ± 41.16<br>[−24.54, −2.07] |
| | | Difference<br>(JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −48.33<br>[−59.04, −37.61] | |

変化率（%）
203121 試験の 1% QD 群は本剤 1%群，基剤 QD 群は基剤クリーム群と表示
Source: CTD5.3.5.1-1-B Table 29，CTD2.7.6 表 2.7.6.21-8

(2) EASI 皮膚所見（紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕，苔癬化）別スコア

ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の EASI 皮膚所見（紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕，苔癬化）別スコアの Baseline からの変化率を表 22 に示した。

Week 8 の EASI 皮膚所見別スコアの Baseline からの変化率は，本剤 1%群では紅斑スコアが−57.08%, 浸潤／丘疹スコアが−61.59%, 掻破痕スコアが−67.67%, 苔癬化スコアが−60.57%であり，基剤クリーム群では紅斑スコアが−10.04%, 浸潤／丘疹スコアが−15.79%, 掻破痕スコアが−13.36%, 苔癬化スコアが−12.04%であった。いずれの EASI 皮膚所見別スコアも基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

**表 22 Week 8 の EASI 皮膚所見（紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕，苔癬化）別スコアの Baseline からの変化率（ZBB4-1 比較，FAS）**

| EASI 皮膚所見別スコア | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|
| **EASI Erythema Score** | N | 134 | 54 |
| | Mean ± SD<br>[95%CI] | −57.08 ± 30.39<br>[−62.28, −51.89] | −10.04 ± 38.97<br>[−20.68, 0.60] |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −47.04<br>[−57.56, −36.53] | |
| **EASI Infiltration/Papulation Score** | N | 134 | 54 |
| | Mean ± SD<br>[95%CI] | −61.59 ± 35.23<br>[−67.61, −55.57] | −15.79 ± 43.44<br>[−27.65, −3.94] |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −45.79<br>[−57.80, −33.79] | |
| **EASI Excoriation Score** | N | 133 | 54 |
| | Mean ± SD<br>[95%CI] | −67.67 ± 34.94<br>[−73.66, −61.68] | −13.36 ± 46.48<br>[−26.04, −0.67] |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −54.32<br>[−66.60, −42.03] | |
| **EASI Lichenification Score** | N | 132 | 54 |
| | Mean ± SD<br>[95%CI] | −60.57 ± 33.62<br>[−66.36, −54.78] | −12.04 ± 42.91<br>[−23.75, −0.33] |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −48.53<br>[−60.17, −36.88] | |

変化率（%）
Observed data without any imputations were analyzed.
Difference: JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream
Source: CTD5.3.5.1.2-B 表 11-26

(3) EASI 領域（頭頸部，体幹，上肢，下肢）別スコア

ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の EASI 領域（頭頸部，体幹，上肢，下肢）別スコアの Baseline からの変化率を表 23 に示した。

Week 8 の EASI 領域別スコアの Baseline からの変化率は，本剤 1%群では頭頸部スコアが−58.24%, 体幹スコアが−63.26%，上肢スコアが−58.80%，下肢スコアが−55.68%であり，基剤クリーム群では頭頸部スコアが 3.25%，体幹スコアが−12.01%，上肢スコアが−0.22%，下肢スコアが−19.82%であった。いずれの EASI 領域別スコアも基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

**表 23 Week 8 の EASI 領域（頭頸部，体幹，上肢，下肢）別スコアの Baseline からの変化率（ZBB4-1 比較，FAS）**

| EASI 領域別スコア | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|
| **EASI Score - Head** | N | 124 | 53 |
| | Mean ± SD [95%CI] | −58.24 ± 47.38 [−66.66, −49.81] | 3.25 ± 80.29 [−18.89, 25.38] |
| | Difference [95% CI of Difference] (ANOVA) | −61.48 [−80.63, −42.34] | |
| **EASI Score - Trunk** | N | 131 | 54 |
| | Mean ± SD [95%CI] | −63.26 ± 40.60 [−70.27, −56.24] | −12.01 ± 46.76 [−24.77, 0.75] |
| | Difference [95% CI of Difference] (ANOVA) | −51.24 [−64.80, −37.69] | |
| **EASI Score - Upper Extremities** | N | 133 | 54 |
| | Mean ± SD [95%CI] | −58.80 ± 39.82 [−65.63, −51.97] | −0.22 ± 63.30 [−17.50, 17.06] |
| | Difference [95% CI of Difference] (ANOVA) | −58.58 [−73.78, −43.38] | |
| **EASI Score - Lower Extremities** | N | 134 | 53 |
| | Mean ± SD [95%CI] | −55.68 ± 43.12 [−63.05, −48.31] | −19.82 ± 45.88 [−32.46, −7.17] |
| | Difference [95% CI of Difference] (ANOVA) | −35.86 [−49.92, −21.81] | |

変化率（%）
Observed data without any imputations were analyzed.
Difference: JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream
Source: CTD5.3.5.1.2-B 表 11-27

### 2.7.3.B.3.2.2.3 長期投与時の EASI-75 達成率

ZBB4-1 試験（全期間）の本剤 1%−1%群及び ZBB4-2 試験での長期投与時の EASI-75 達成率を表 24 に示した。

ZBB4-1 試験（全期間）の本剤 1%−1%群での EASI-75 達成率は，Week 8 で 42.5%，Week 16 で 60.5%，Week 24 で 69.7%であった。ZBB4-2 試験での EASI-75 達成率は，Week 8 で 38.8%，Week 16 で 53.3%，Week 24 で 63.7%，Week 36 で 69.5%，Week 52 で 76.6%であった。

EASI-75 達成率は両試験共に Week 24 まで経時的に上昇し，ZBB4-2 試験ではその後同程度の値を推移した。

**表 24 長期投与時の EASI-75 達成率**

| Analysis Visit | ZBB4-1（全期間） | | | ZBB4-2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤 1%－1%群（N＝144） | | | 本剤 1%群（N＝290） | | |
| | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| Week 2 | 134 | 9 (6.7) | [3.1, 12.4] | 277 | 33 (11.9) | [8.3, 16.3] |
| Week 4 | 129 | 29 (22.5) | [15.6, 30.7] | 264 | 62 (23.5) | [18.5, 29.1] |
| Week 8 | 134 | 57 (42.5) | [34.0, 51.4] | 268 | 104 (38.8) | [32.9, 44.9] |
| Week 12 | 129 | 69 (53.5) | [44.5, 62.3] | 262 | 123 (46.9) | [40.8, 53.2] |
| Week 16 | 124 | 75 (60.5) | [51.3, 69.1] | 255 | 136 (53.3) | [47.0, 59.6] |
| Week 20 | 123 | 76 (61.8) | [52.6, 70.4] | 254 | 150 (59.1) | [52.7, 65.2] |
| Week 24 | 119 | 83 (69.7) | [60.7, 77.8] | 248 | 158 (63.7) | [57.4, 69.7] |
| Week 28 | -- | -- | -- | 245 | 167 (68.2) | [61.9, 73.9] |
| Week 32 | -- | -- | -- | 237 | 163 (68.8) | [62.5, 74.6] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 239 | 166 (69.5) | [63.2, 75.2] |
| Week 40 | -- | -- | -- | 238 | 166 (69.7) | [63.5, 75.5] |
| Week 44 | -- | -- | -- | 235 | 166 (70.6) | [64.4, 76.4] |
| Week 48 | -- | -- | -- | 235 | 180 (76.6) | [70.7, 81.9] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 235 | 180 (76.6) | [70.7, 81.9] |

Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.21-17, 表 2.7.6.23-7

### 2.7.3.B.3.2.3 病変%BSA

#### 2.7.3.B.3.2.3.1 Week 8 の病変%BSA の Baseline からの変化量

203121 試験及び ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の病変%BSA の Baseline からの変化量を表 25 に示した。

203121 試験での Week 8 の病変%BSA の Baseline からの変化量（ITT, OC）は，本剤 1%群で−11.70, 基剤クリーム群で−3.33 であった。ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の病変%BSA の Baseline からの変化量（FAS, OC）は，本剤 1%群で−7.3，基剤クリーム群で 0.2 であった。

Week 8 の病変%BSA は両試験共に基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

**表 25 Week 8 の病変%BSA の Baseline からの変化量**

| 試験 | 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|---|
| **203121** | ITT, OC | N | 37 | 27 |
| | | Mean ± SD | −11.70 ± 9.208 | −3.33 ± 7.264 |
| **ZBB4-1（比較）** | FAS, OC | N | 134 | 54 |
| | | Mean ± SD<br>[95%CI] | −7.3 ± 10.0<br>[−9.0, −5.6] | 0.2 ± 9.4<br>[−2.4, 2.7] |
| | | Difference<br>(JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −7.5<br>[−10.6, −4.4] | |

203121 試験の 1% QD 群は本剤 1%群，基剤 QD 群は基剤クリーム群と表示
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.20-14, 表 2.7.6.21-10

#### 2.7.3.B.3.2.3.2 長期投与時の病変%BSA の Baseline からの変化量

ZBB4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群及び ZBB4-2 試験での長期投与時の病変%BSA の Baseline からの変化量を表 26 に示した。

ZBB4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群での病変%BSA の Baseline からの変化量は，Week 8 で−7.3，Week 16 で−11.5，Week 24 で−14.7 であった。ZBB4-2 試験での病変%BSA の Baseline からの変化量は，Week 8 で−7.5，Week 16 で−11.5，Week 24 で−13.1，Week 36 で−14.2，Week 52 で−15.0 であった。

病変%BSA は両試験共に Week 24 まで経時的に低下し，ZBB4-2 試験ではその後同程度の値を推移した。

**表 26 長期投与時の病変%BSA の Baseline からの変化量**

| Analysis Visit | ZBB4-1（全期間） | | | ZBB4-2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤 1%－1%群（N = 144） | | | 本剤 1%群（N = 290） | | |
| | N | Mean ± SD | [95% CI] | N | Mean ± SD | [95% CI] |
| Week 2 | 134 | −2.5 ± 6.0 | [−3.5, −1.5] | 277 | −3.7 ± 7.1 | [−4.6, −2.9] |
| Week 4 | 129 | −4.9 ± 7.7 | [−6.2, −3.5] | 264 | −4.9 ± 9.3 | [−6.0, −3.8] |
| Week 8 | 134 | −7.3 ± 10.0 | [−9.0, −5.6] | 268 | −7.5 ± 9.7 | [−8.7, −6.4] |
| Week 12 | 129 | −9.5 ± 10.9 | [−11.4, −7.6] | 262 | −9.2 ± 9.0 | [−10.3, −8.1] |
| Week 16 | 124 | −11.5 ± 10.9 | [−13.5, −9.6] | 255 | −11.5 ± 8.1 | [−12.6, −10.5] |
| Week 20 | 123 | −12.5 ± 10.5 | [−14.4, −10.7] | 254 | −11.9 ± 8.1 | [−12.9, −10.9] |
| Week 24 | 119 | −14.7 ± 9.5 | [−16.4, −13.0] | 248 | −13.1 ± 7.9 | [−14.1, −12.1] |
| Week 28 | -- | -- | -- | 245 | −13.7 ± 8.0 | [−14.7, −12.6] |
| Week 32 | -- | -- | -- | 237 | −13.8 ± 8.5 | [−14.9, −12.7] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 239 | −14.2 ± 8.7 | [−15.3, −13.0] |
| Week 40 | -- | -- | -- | 238 | −14.4 ± 9.1 | [−15.5, −13.2] |
| Week 44 | -- | -- | -- | 235 | −14.2 ± 8.5 | [−15.3, −13.1] |
| Week 48 | -- | -- | -- | 235 | −14.2 ± 9.1 | [−15.4, −13.0] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 235 | −15.0 ± 9.1 | [−16.1, −13.8] |

Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.21-18，表 2.7.6.23-8

### 2.7.3.B.3.2.4 そう痒 NRS

#### 2.7.3.B.3.2.4.1 Week 8 のそう痒 NRS が Baseline から 3 段階以上又は 4 段階以上改善した被験者の割合

203121 試験及び ZBB4-1 試験（比較）で Week 8 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階以上改善した被験者の割合を表 27 に，ZBB4-1 試験（比較）で Week 8 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 4 段階以上改善した被験者の割合を表 28 に示した。

203121 試験で Week 8 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階以上改善した被験者の割合（ITT，OC）は，本剤 1%群で 50%，基剤クリーム群で 30%であった。ZBB4-1 試験（比較）で Week 8 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階以上改善した被験者の割合（FAS，OC）は，本剤 1%群で 50.0%，基剤クリーム群で 9.1%であった。ZBB4-1 試験（比較）で Week 8 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 4 段階以上改善した被験者の割合（FAS，OC）は，本剤 1%群で 33.3%，基剤クリーム群で 11.8%であった。

Week 8 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階又は 4 段階以上改善した被験者の割合は，両試験共に基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった。

**表 27 Week 8 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階以上改善した被験者の割合**

| 試験 | 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|---|
| **203121** | ITT，OC | N | 26 | 23 |
| | | Responder: n (%) | 13 (50) | 7 (30) |
| **ZBB4-1（比較）** | FAS，OC | N | 118 | 44 |
| | | Responder: n (%)<br>[95% CI of Difference] (Exact) | 59 (50.0)<br>[40.7, 59.3] | 4 (9.1)<br>[2.5, 21.7] |
| | | Difference<br>(JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)<br>[95% CI of Difference] (Exact) | 40.9<br>[25.8, 52.5] | |

In Study ZBB4-1, the denominator for calculation of the proportion was the number of subjects with an average weekly pruritus NRS score of ≥ 3 at Baseline.
203121 試験の 1% QD 群は本剤 1%群，基剤 QD 群は基剤クリーム群と表示
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.20-17，表 2.7.6.21-11

**表 28 Week 8 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 4 段階以上改善した被験者の割合（ZBB4-1 比較，FAS）**

| 試験 | 解析対象集団，解析手法 | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|---|
| **ZBB4-1（比較）** | FAS，OC | N | 93 | 34 |
| | | Responder: n (%)<br>[95% CI of Difference] (Exact) | 31 (33.3)<br>[23.9, 43.9] | 4 (11.8)<br>[3.3, 27.5] |
| | | Difference<br>(JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)<br>[95% CI of Difference] (Exact) | 21.6<br>[1.3, 35.4] | |

The denominator for calculation of the proportion was the number of subjects with an average weekly pruritus NRS score of ≥ 4 at Baseline.
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.21-12

### 2.7.3.B.3.2.4.2 Week 4 までのそう痒 NRS の Baseline から変化量

ZBB4-1 試験（比較）での Week 4 までのそう痒 NRS スコアの Baseline から変化量を表 29 に，変化量の推移図を図 1 に示した。

そう痒 NRS スコアの Baseline から変化量は，本剤 1%群の Day 2 で−0.35，Day 8 で−1.61，Day 15 で−2.08，Day 29 で−2.46 であり，基剤クリーム群の Day 2 で 0.27，Day 8 で 0.09，Day 15 で 0.11，Day 29 で 0.08 であった。Day 2 の 2 群間の差は−0.61（95% CI：−1.11～−0.11）であった。本剤 1%群のそう痒 NRS スコアは Day 2 から低下し，基剤クリーム群のそう痒 NRS スコアと比べて低値を推移した。

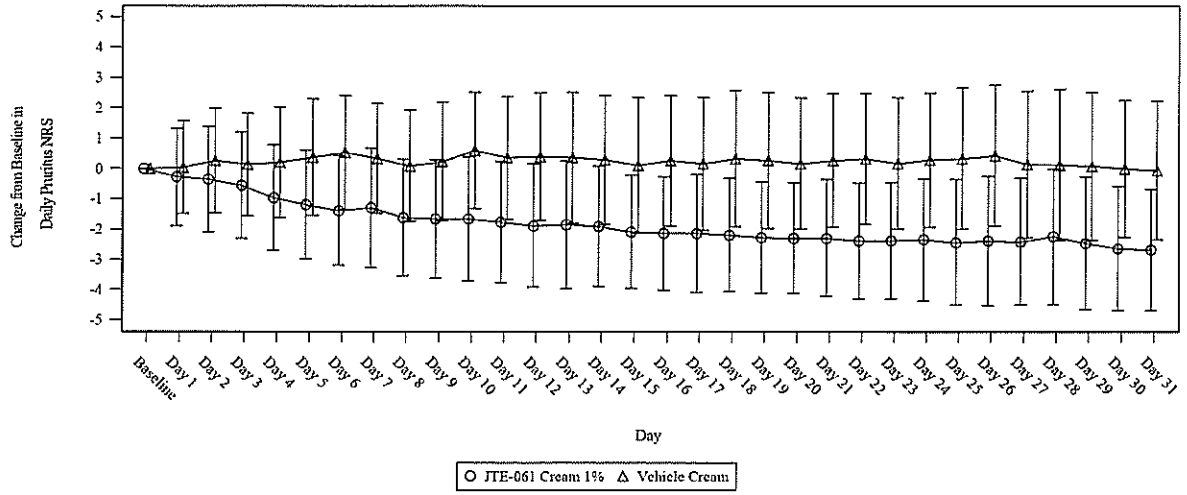



**図 1 Week 4 までのそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量の推移図**
**（ZBB4-1 比較，FAS）**

Mean ± SD
Source：Source: CTD5.3.5.1-2-B 図 11-7

**表 29 Week 4 までのそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量（ZBB4-1 比較，FAS）**

| 投与群 | 記述統計量 | Day 2 | Day 8 | Day 15 | Day 29 |
|---|---|---|---|---|---|
| 本剤 1%群 (N = 144) | N | 144 | 142 | 138 | 138 |
| | Mean ± SD [95% CI] | −0.35 ± 1.74 [−0.63, −0.06] | −1.61 ± 1.93 [−1.93, −1.29] | −2.08 ± 1.87 [−2.39, −1.76] | −2.46 ± 2.19 [−2.82, −2.09] |
| 基剤クリーム群 (N = 70) | N | 70 | 69 | 61 | 58 |
| | Mean ± SD [95% CI] | 0.27 ± 1.71 [−0.14, 0.68] | 0.09 ± 1.83 [−0.35, 0.53] | 0.11 ± 2.23 [−0.46, 0.68] | 0.08 ± 2.44 [−0.56, 0.72] |
| Difference (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (ANOVA) | | −0.61 [−1.11, −0.11] | −1.70 [−2.25, −1.15] | −2.19 [−2.79, −1.58] | −2.54 [−3.24, −1.84] |

Observed data without any imputations were analyzed.
Source: CTD5.3.5.1-2-B 表 11-24

### 2.7.3.B.3.2.4.3 長期投与時のそう痒 NRS の Baseline からの変化量

ZBB4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群及び ZBB4-2 試験での長期投与時のそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量を表 30 に示した。

ZBB4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群でのそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量は，Week 8 で−2.79，Week 16 で−2.57，Week 24 で−2.61 であった。ZBB4-2 試験でのそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量は，Week 8 で−2.1，Week 16 で−2.3，Week 24 で−2.2，Week 36 で−2.5，Week 52 で−3.0 であった。

そう痒 NRS スコアは両試験共に Week 8 まで経時的に低下し，その後同程度の値を推移した。

**表 30 長期投与時のそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量**

| Analysis Visit | ZBB4-1（全期間） | | | ZBB4-2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤 1%－1%群（N＝144） | | | 本剤 1%群（N＝290） | | |
| | N | Mean ± SD | [95% CI] | N | Mean ± SD | [95% CI] |
| Week 2 | 134 | −1.82 ± 1.76 | [−2.12, −1.51] | 277 | −1.4 ± 2.3 | [−1.7, −1.2] |
| Week 4 | 129 | −2.41 ± 1.86 | [−2.74, −2.09] | 265 | −1.7 ± 2.5 | [−2.0, −1.4] |
| Week 8 | 134 | −2.79 ± 2.11 | [−3.15, −2.43] | 269 | −2.1 ± 2.7 | [−2.4, −1.7] |
| Week 12 | 129 | −2.73 ± 2.52 | [−3.17, −2.30] | 263 | −2.2 ± 2.6 | [−2.5, −1.9] |
| Week 16 | 125 | −2.57 ± 2.61 | [−3.03, −2.10] | 256 | −2.3 ± 2.5 | [−2.7, −2.0] |
| Week 20 | 123 | −2.76 ± 2.68 | [−3.24, −2.28] | 254 | −2.3 ± 2.6 | [−2.6, −2.0] |
| Week 24 | 119 | −2.61 ± 2.50 | [−3.06, −2.15] | 248 | −2.2 ± 2.6 | [−2.6, −1.9] |
| Week 28 | -- | -- | -- | 245 | −2.4 ± 2.6 | [−2.7, −2.0] |
| Week 32 | -- | -- | -- | 237 | −2.2 ± 2.7 | [−2.6, −1.9] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 239 | −2.5 ± 2.7 | [−2.8, −2.1] |
| Week 40 | -- | -- | -- | 238 | −2.6 ± 2.5 | [−3.0, −2.3] |
| Week 44 | -- | -- | -- | 235 | −2.7 ± 2.3 | [−2.9, −2.4] |
| Week 48 | -- | -- | -- | 235 | −2.9 ± 2.4 | [−3.2, −2.6] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 235 | −3.0 ± 2.5 | [−3.3, −2.7] |

Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.21-19，表 2.7.6.23-9

### 2.7.3.B.3.2.5 Skindex-16

### 2.7.3.B.3.2.5.1 Week 8 の Skindex-16 の Baseline からの変化量

ZBB4-1 試験（比較）での Week 8 の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコア（症状，感情，機能）の Baseline からの変化量を表 31 に示した。

Week 8 の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアの Baseline からの変化量は，本剤 1%群では総合スコアが−28.12，症状スコアが−31.19，感情スコアが−36.18，機能スコアが−14.38 であり，基剤クリーム群では総合スコアが−1.26，症状スコアが 4.24，感情スコアが−7.81，機能スコアが 3.52 であった。Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアは，基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で低下した。

**表 31 Week 8 の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコア（症状，感情，機能）の Baseline からの変化量（ZBB4-1 比較，FAS）**

| Skindex-16 Score | 項目 | 本剤 1%群 | 基剤クリーム群 |
|---|---|---|---|
| **Total Score** | N | 134 | 54 |
| | Mean ± SD<br>[95%CI] | −28.12 ± 20.58<br>[−31.63, −24.60] | −1.26 ± 24.35<br>[−7.91, 5.38] |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −26.85<br>[−33.76, −19.95] | |
| **Symptom Subscale Score** | N | 134 | 54 |
| | Mean ± SD<br>[95%CI] | −31.19 ± 28.20<br>[−36.01, −26.37] | 4.24 ± 32.67<br>[−4.67, 13.16] |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −35.43<br>[−44.83, −26.04] | |
| **Emotional Subscale Score** | N | 134 | 54 |
| | Mean ± SD<br>[95%CI] | −36.18 ± 25.71<br>[−40.57, −31.78] | −7.81 ± 29.28<br>[−15.80, 0.18] |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −28.36<br>[−36.88, −19.85] | |
| **Functional Subscale Score** | N | 134 | 54 |
| | Mean ± SD<br>[95%CI] | −14.38 ± 19.10<br>[−17.64, −11.11] | 3.52 ± 20.22<br>[−2.00, 9.04] |
| | Difference<br>[95% CI of Difference] (ANOVA) | −17.90<br>[−24.08, −11.72] | |

Observed data without any imputations were analyzed.
Difference: JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.21-13

### 2.7.3.B.3.2.5.2 長期投与時の Skindex-16 の Baseline からの変化量

ZBB4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群及び ZBB4-2 試験での長期投与時の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコア（症状，感情，機能）の Baseline からの変化量を表 32 に示した。

ZBB4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群での Week 24 の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアの Baseline からの変化量は，総合スコアが−28.95，症状スコアが−34.80，感情スコアが−35.15，機能スコアが−15.57 であった。

ZBB4-2 試験での Week 24 の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアの Baseline からの変化量は，総合スコアが−19.90，症状スコアが−19.61，感情スコアが−28.14，機能スコアが−8.59 であった。Week 52 の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアの Baseline からの変化量は，総合スコアが−23.64，症状スコアが−24.68，感情スコアが−32.00，機能スコアが−11.11 であった。

Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコアは，ZBB4-1 試験（全期間）では Week 24 まで，ZBB4-2 試験では Week 52 まで，低下傾向が認められた。

表 32 長期投与時の Skindex-16 総合スコア及び各スケール・スコア（症状，感情，機能）の Baseline からの変化量

| Analysis Visit | ZBB4-1（全期間） | | | ZBB4-2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤 1%－1%群（N = 144） | | | 本剤 1%群（N = 290） | | |
| | N | Mean ± SD | [95% CI] | N | Mean ± SD | [95% CI] |
| **Total Score** | | | | | | |
| Week 4 | 129 | −24.81 ± 19.74 | [−28.25, −21.38] | 265 | −14.92 ± 20.59 | [−17.41, −12.43] |
| Week 8 | 134 | −28.12 ± 20.58 | [−31.63, −24.60] | 269 | −17.57 ± 21.60 | [−20.16, −14.97] |
| Week 24 | 119 | −28.95 ± 20.80 | [−32.72, −25.17] | 248 | −19.90 ± 20.38 | [−22.45, −17.35] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 239 | −21.39 ± 21.58 | [−24.14, −18.64] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 235 | −23.64 ± 21.35 | [−26.38, −20.90] |
| **Symptom Subscale Score** | | | | | | |
| Week 4 | 129 | −28.84 ± 26.12 | [−33.39, −24.29] | 265 | −13.96 ± 28.13 | [−17.36, −10.56] |
| Week 8 | 134 | −31.19 ± 28.20 | [−36.01, −26.37] | 269 | −15.30 ± 28.16 | [−18.68, −11.92] |
| Week 24 | 119 | −34.80 ± 28.55 | [−39.99, −29.62] | 248 | −19.61 ± 25.69 | [−22.83, −16.40] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 239 | −21.16 ± 26.91 | [−24.59, −17.74] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 235 | −24.68 ± 25.30 | [−27.93, −21.43] |
| **Emotional Subscale Score** | | | | | | |
| Week 4 | 129 | −30.71 ± 26.10 | [−35.26, −26.17] | 265 | −22.02 ± 24.93 | [−25.04, −19.01] |
| Week 8 | 134 | −36.18 ± 25.71 | [−40.57, −31.78] | 269 | −26.06 ± 26.80 | [−29.28, −22.84] |
| Week 24 | 119 | −35.15 ± 26.41 | [−39.95, −30.36] | 248 | −28.14 ± 25.74 | [−31.36, −24.92] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 239 | −29.51 ± 27.46 | [−33.01, −26.01] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 235 | −32.00 ± 27.39 | [−35.52, −28.48] |
| **Functional Subscale Score** | | | | | | |
| Week 4 | 129 | −13.33 ± 17.34 | [−16.35, −10.31] | 265 | −5.74 ± 18.74 | [−8.00, −3.47] |
| Week 8 | 134 | −14.38 ± 19.10 | [−17.64, −11.11] | 269 | −7.48 ± 18.58 | [−9.72, −5.25] |
| Week 24 | 119 | −15.57 ± 19.65 | [−19.14, −12.01] | 248 | −8.59 ± 18.59 | [−10.91, −6.26] |
| Week 36 | -- | -- | -- | 239 | −10.21 ± 19.58 | [−12.70, −7.71] |
| Week 52 | -- | -- | -- | 235 | −11.11 ± 19.82 | [−13.65, −8.56] |

Observed data without any imputations were analyzed.
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.21-20，表 2.7.6.23-10

### 2.7.3.B.3.3 部分集団における結果の比較

第 III 相臨床試験（ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験）での欠測を補完せず測定されたデータを用いて，因子（性別，年齢，IGA スコアの Baseline 値，レスキュー薬など）ごとに IGA 反応率及び EASI-75 達成率の部分集団解析を実施した。

ZBB4-1 試験（比較）では，部分集団の因子によってはカテゴリ間の被験者数に偏りがあるものの，ほとんどの部分集団で Week 8 の IGA 反応率及び EASI-75 達成率は基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった（「CTD5.3.5.1-2-B 表 11-35，表 11-36」参照）。

ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験では，部分集団の因子によってはカテゴリ間の被験者数に偏りがあるものの，ほとんどの部分集団で IGA 反応率及び EASI-75 達成率の上昇が認められた（「CTD5.3.5.1-2-B 表 11-37，表 11-38」及び「CTD5.3.5.2-2-B 表 11-14，表 11-15」参照）。

主な部分集団解析の結果を以下に記載した。

#### 2.7.3.B.3.3.1 性別

ZBB4-1 試験（比較）での性別の Week 8 の IGA 反応率及び EASI-75 達成率を表 33 に示した。

Week 8 の IGA 反応率及び EASI-75 達成率は，男性及び女性共に基剤クリーム群と比較して本

剤 1%群で高かった。

**表 33 性別の Week 8 の IGA 反応率及び EASI-75 達成率（ZBB4-1 比較，FAS）**

| 評価項目 | カテゴリ | 本剤 1%群（N = 144） | | | 基剤クリーム群（N = 70） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| IGA 反応率 | 男性 | 99 | 19 (19.2) | [12.0, 28.3] | 33 | 0 | [0.0, 10.6] |
| | 女性 | 35 | 8 (22.9) | [10.4, 40.1] | 21 | 1 (4.8) | [0.1, 23.8] |
| EASI-75 達成率 | 男性 | 99 | 42 (42.4) | [32.5, 52.8] | 33 | 1 (3.0) | [0.1, 15.8] |
| | 女性 | 35 | 15 (42.9) | [26.3, 60.6] | 21 | 2 (9.5) | [1.2, 30.4] |

Observed data without any imputations were analyzed.
Source: CTD5.3.5.1-2-B 表 11-35，表 11-36

### 2.7.3.B.3.3.2 年齢

ZBB4-1 試験（比較）での年齢別（12 歳以上 17 歳以下，18 歳以上 64 歳以下，65 歳以上）の Week 8 の IGA 反応率及び EASI-75 達成率を表 34 に示した。

Week 8 の IGA 反応率及び EASI-75 達成率は，12 歳以上 17 歳以下の被験者及び 18 歳以上 64 歳以下の被験者で，基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった。なお，65 歳以上の被験者は基剤クリーム群の 1 名のみであった。

**表 34 年齢別の Week 8 の IGA 反応率及び EASI-75 達成率（ZBB4-1 比較，FAS）**

| 評価項目 | カテゴリ（歳） | 本剤 1%群（N = 144） | | | 基剤クリーム群（N = 70） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| IGA 反応率 | 12 - 17 | 14 | 1 (7.1) | [0.2, 33.9] | 7 | 0 | [0.0, 41.0] |
| | 18 - 64 | 120 | 26 (21.7) | [14.7, 30.1] | 46 | 1 (2.2) | [0.1, 11.5] |
| | ≥ 65 | 0 | NA | [NA, NA] | 1 | 0 | [NC, NC] |
| EASI-75 達成率 | 12 - 17 | 14 | 6 (42.9) | [17.7, 71.1] | 7 | 0 | [0.0, 41.0] |
| | 18 - 64 | 120 | 51 (42.5) | [33.5, 51.9] | 46 | 3 (6.5) | [1.4, 17.9] |
| | ≥ 65 | 0 | NA | [NA, NA] | 1 | 0 | [NC, NC] |

Observed data without any imputations were analyzed.
Source: CTD5.3.5.1-2-B 表 11-35，表 11-36

### 2.7.3.B.3.3.3 Baseline の IGA

ZBB4-1 試験（比較）での Baseline の IGA スコア別［3（中等症），4（重症）］の Week 8 の IGA 反応率及び EASI-75 達成率を表 35 に示した。

Baseline の IGA スコアが 3 の被験者で，Week 8 の IGA 反応率及び Week 8 の EASI-75 達成率は，いずれも基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった。Baseline の IGA スコアが 4 の被験者では，Week 8 の IGA 反応率に本剤 1%群と基剤クリーム群で違いは認められなかったが，Week 8 の EASI-75 達成率は，基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で高かった。

**表 35 Baseline の IGA スコア別の Week 8 の IGA 反応率及び EASI-75 達成率**
**（ZBB4-1 比較，FAS）**

| 評価項目 | カテゴリ | 本剤 1%群（N = 144） | | | 基剤クリーム群（N = 70） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| IGA 反応率 | 3（中等症） | 123 | 27 (22.0) | [15.0, 30.3] | 49 | 1 (2.0) | [0.1, 10.9] |
| | 4（重症） | 11 | 0 | [0.0, 28.5] | 5 | 0 | [0.0, 52.2] |
| EASI-75 達成率 | 3（中等症） | 123 | 52 (42.3) | [33.4, 51.5] | 49 | 2 (4.1) | [0.5, 14.0] |
| | 4（重症） | 11 | 5 (45.5) | [16.7, 76.6] | 5 | 1 (20.0) | [0.5, 71.6] |

Observed data without any imputations were analyzed.
Source: CTD5.3.5.1-2-B 表 11-35，表 11-36

### 2.7.3.B.3.3.4 レスキュー薬の使用有無

ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験でのレスキュー治療の実施状況を付表 4 に示した。

ZBB4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群で，継続投与試験中に少なくとも 1 度レスキュー薬を使用した被験者は 144 名中 17 名（11.8%）であり，そのうちすべての被験者が外用副腎皮質ステロイドを使用した。ZBB4-2 試験で少なくとも 1 度レスキュー薬を使用した被験者は 290 名中 111 名（38.3%）であり，そのうちほとんどの被験者［106 名（36.6%）］が外用副腎皮質ステロイドを使用した。

ZBB4-1 試験（全期間）の本剤 1%－1%群及び ZBB4-2 試験での，レスキュー薬の使用有無別の IGA 反応率及び EASI-75 達成率を表 36 に示した。

IGA 反応率及び EASI-75 達成率は，両試験共にレスキュー薬の使用有無にかかわらず上昇が認められた。

**表 36 レスキュー薬の使用有無別の IGA 反応率及び EASI-75 達成率**

| Analysis Visit | カテゴリ | ZBB4-1（全期間） | | | ZBB4-2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 本剤 1%－1%群（N = 144） | | | 本剤 1%群（N = 290） | | |
| | | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) | N | Responder : n (%) | [95% CI of Proportion] (Exact) |
| IGA 反応率 | | | | | | | |
| Week 24 | 有 | 14 | 3 (21.4) | [4.7, 50.8] | 89 | 18 (20.2) | [12.4, 30.1] |
| | 無 | 105 | 52 (49.5) | [39.6, 59.5] | 159 | 62 (39.0) | [31.4, 47.0] |
| Week 52 | 有 | -- | -- | -- | 81 | 26 (32.1) | [22.2, 43.4] |
| | 無 | -- | -- | -- | 154 | 71 (46.1) | [38.1, 54.3] |
| EASI-75 達成率 | | | | | | | |
| Week 24 | 有 | 14 | 6 (42.9) | [17.7, 71.1] | 89 | 39 (43.8) | [33.3, 54.7] |
| | 無 | 105 | 77 (73.3) | [63.8, 81.5] | 159 | 119 (74.8) | [67.4, 81.4] |
| Week 52 | 有 | -- | -- | -- | 81 | 52 (64.2) | [52.8, 74.6] |
| | 無 | -- | -- | -- | 154 | 128 (83.1) | [76.2, 88.7] |

Observed data without any imputations were analyzed.
Source: CTD5.3.5.1-2-B 表 11-37，表 11-38，CTD5.3.5.2-2-B 表 11-14，表 11-15

### 2.7.3.B.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

203121 試験で 12 歳以上 65 歳以下の AD 患者に本剤 0.5%又は 1%を QD 又は BID で 12 週間投与した結果，本剤のいずれの濃度も塗布頻度によらず許容できる安全性プロファイルを示した。IGA 反応率はほとんどの評価時点で本剤 0.5%群と比較して本剤 1%群で高かった。IGA 反応率の上昇は本剤 0.5%群と比較して本剤 1%群で速やかであった。一方，本剤 QD 群と本剤 BID 群で IGA 反応率は同程度であった。以上より，本剤の濃度は 1%，塗布頻度は QD が妥当と考えられた。

ZBB4-1 試験（比較）で 12 歳以上の AD 患者に本剤 1%を QD で 8 週間投与した結果，主要評価項目である Week 8 の IGA 反応率は基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で有意に高く，基剤クリームに対する本剤 1%の優越性が示された。重要な副次評価項目である Week 8 の EASI-75 達成率も基剤クリーム群と比較して本剤 1%群で有意に高かった。病変%BSA，そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアでも，本剤 1%群での改善が認められた。

ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験で，12 歳以上の AD 患者に本剤 1%を QD でそれぞれ最長 24 週間及び最長 52 週間投与した結果，タピナロフの血漿中濃度は低いこと及び概ね安全であることが確認された。また，AD 治療における本剤 1%の有効性は投与開始後 52 週まで持続することが示された。

以上の結果，本剤 1%の推奨用法を「通常，成人及び 12 歳以上の小児には，1 日 1 回，適量を患部に塗布する。」とした。

### 2.7.3.B.5 効果の持続，耐薬性

ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験で IGA 反応率は Week 24 まで経時的に上昇し，ZBB4-2 試験ではその後も上昇傾向が認められた（「2.7.3.B.3.2.1.2 項」参照）。ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験で EASI-75 達成率は Week 24 まで経時的に上昇し，ZBB4-2 試験ではその後同程度の値を推移した（「2.7.3.B.3.2.2.3 項」参照）。病変%BSA，そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアでも改善が認められ，その改善効果は Week 52 まで持続した（「2.7.3.B.3.2.3.2 ，2.7.3.B.3.2.4.3 ，2.7.3.B.3.2.5.2 項」参照）。

以上より，AD 治療における本剤 1%の有効性は長期連用時でも持続することが示された。

### 2.7.3.B.6 付録

## 付表 1　有効性評価の対象とした臨床試験の被験者背景

| Parameter (Unit) | | 203121 | | | | | | | ZBB4-1（比較） | | | ZBB4-1（全期間） | | | ZBB4-2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 本剤 | | | | 基剤 | | Total (N = 247) | 本剤 1% (N = 144) | 基剤 (N = 70) | Total (N = 214) | 本剤 1%-1%[*4] (N = 144) | 基剤-1%[*5] (N = 55) | Total (N = 199) | 本剤 1% (N = 290) |
| | | 1% BID (N = 40) | 1% QD (N =41) | 0.5% BID (N = 43) | 0.5% QD (N =41) | 基剤 BID (N = 42) | 基剤 QD (N = 40) | | | | | | | | |
| Age[*1] (years) | Mean | 28.5 | 31.6 | 29.0 | 29.3 | 27.9 | 29.4 | 29.3 | 31.7 | 35.4 | 32.9 | 31.7 | 34.4 | 32.5 | 35.8 |
| | SD | 13.90 | 15.72 | 15.91 | 14.02 | 14.72 | 15.15 | 14.83 | 12.3 | 13.0 | 12.6 | 12.3 | 13.8 | 12.8 | 13.4 |
| | 12– 17 | 10 (25) | 13 (32) | 12 (28) | 12 (29) | 13 (31) | 11 (28) | 71 (29) | 15 (10.4) | 7 (10.0) | 22 (10.3) | 15 (10.4) | 7 (12.7) | 22 (11.1) | 24 (8.3) |
| | 18 – 64[*2] | 29 (73) | 28 (68) | 30 (70) | 29 (71) | 29 (69) | 29 (73) | 174 (70) | 129 (89.6) | 62 (88.6) | 191 (89.3) | 129 (89.6) | 47 (85.5) | 176 (88.4) | 260 (89.7) |
| | ≥ 65[*3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 (0.5) | 0 | 1 (1.8) | 1 (0.5) | 6 (2.1) |
| Sex | Male | 22 (55) | 17 (41) | 26 (60) | 19 (46) | 19 (45) | 23 (58) | 126 (51) | 105 (72.9) | 46 (65.7) | 151 (70.6) | 105 (72.9) | 34 (61.8) | 139 (69.8) | 175 (60.3) |
| | Female | 18 (45) | 24 (59) | 17 (40) | 22 (54) | 23 (55) | 17 (43) | 121 (49) | 39 (27.1) | 24 (34.3) | 63 (29.4) | 39 (27.1) | 21 (38.2) | 60 (30.2) | 115 (39.7) |
| Height (cm) | Mean | 166.58 | 167.82 | 166.72 | 165.97 | 164.67 | 168.05 | 166.62 | 166.72 | 164.34 | 165.94 | 166.72 | 163.15 | 165.73 | 165.13 |
| | SD | 9.294 | 11.090 | 10.589 | 11.972 | 9.636 | 9.621 | 10.372 | 8.53 | 7.54 | 8.28 | 8.53 | 7.46 | 8.39 | 9.08 |
| Body Weight (kg) | Mean | 71.76 | 79.31 | 75.66 | 81.96 | 70.20 | 81.06 | 76.63 | 64.12 | 64.02 | 64.09 | 64.12 | 62.82 | 63.76 | 64.34 |
| | SD | 18.686 | 26.182 | 22.941 | 28.828 | 16.365 | 26.238 | 23.786 | 13.38 | 12.12 | 12.95 | 13.38 | 12.43 | 13.11 | 13.28 |
| BMI (kg/m$^2$) | Mean | 25.84 | 27.86 | 26.85 | 29.53 | 25.86 | 28.47 | 27.39 | 22.95 | 23.59 | 23.16 | 22.95 | 23.47 | 23.09 | 23.47 |
| | SD | 6.460 | 7.858 | 6.469 | 9.133 | 5.650 | 8.638 | 7.506 | 3.82 | 3.46 | 3.71 | 3.82 | 3.54 | 3.74 | 3.89 |
| Duration of AD (years) | Mean | 15.8520 | 21.6417 | 18.2252 | 16.1085 | 18.7591 | 20.9769 | 18.5930 | 17.2 | 19.5 | 17.9 | 17.2 | 19.1 | 17.7 | 21.1 |
| | SD | 10.4713 | 16.6065 | 13.5084 | 10.7046 | 13.9254 | 14.3000 | 13.4723 | 13.1 | 14.9 | 13.7 | 13.1 | 14.5 | 13.5 | 15.1 |
| | < 5 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 34 (23.6) | 17 (24.3) | 51 (23.8) | 34 (23.6) | 13 (23.6) | 47 (23.6) | 57 (19.7) |
| | 5 - 10 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 20 (13.9) | 5 (7.1) | 25 (11.7) | 20 (13.9) | 3 (5.5) | 23 (11.6) | 30 (10.3) |
| | > 10 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 90 (62.5) | 48 (68.6) | 138 (64.5) | 90 (62.5) | 39 (70.9) | 129 (64.8) | 203 (70.0) |

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
203121 試験は安全性解析対象集団，ZBB4-1 試験（比較）は FAS，ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験は有効性解析対象集団の情報を表示

タピナロフ
2.7.3.B 臨床的有効性
アトピー性皮膚炎

*1：203121 試験で 12 歳の被験者 2 名（1% BID 群及び 0.5% BID 群で各 1 名）が誤って 12 歳未満としてデータ収集された。この 2 名の被験者は本表の年齢の度数集計には含めていない。
*2：203121 試験では 18 – 65，*3：203121 試験では ＞65
*4：比較試験で本剤 1%群に割り付けられた被験者，*5：比較試験で基剤クリーム群に割り付けられた被験者
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.20-4，表 2.7.6.20-6，表 2.7.6.21-3，表 2.7.6.23-2，CTD5.3.5.1-2-B 表 11-5

タピナロフ
2.7.3.B 臨床的有効性
アトピー性皮膚炎

## 付表 2　第 III 相臨床試験（ZBB4-1，ZBB4-2）の前治療

| Parameter (Unit) | | | ZBB4-1（比較） | | | ZBB4-1（全期間） | | | ZBB4-2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 本剤 1%<br>(N = 144) | 基剤<br>(N = 70) | Total<br>(N = 214) | 本剤 1%-1%*1<br>(N = 144) | 基剤-1%*2<br>(N = 55) | Total<br>(N = 199) | 本剤 1%<br>(N = 290) |
| Use of Prior Medication | | Yes | 132 (91.7) | 68 (97.1) | 200 (93.5) | 132 (91.7) | 53 (96.4) | 185 (93.0) | 284 (97.9) |
| Disposition of "Prior Medication: Yes" (including duplicates) | Topical Corticosteroids | | 125 (86.8) | 65 (92.9) | 190 (88.8) | 125 (86.8) | 52 (94.5) | 177 (88.9) | 277 (95.5) |
| | Rank | Strongest /Very Strong | 94 (65.3) | 48 (68.6) | 142 (66.4) | 94 (65.3) | 36 (65.5) | 130 (65.3) | 192 (66.2) |
| | | Strong/Medium/ /Weak | 102 (70.8) | 55 (78.6) | 157 (73.4) | 102 (70.8) | 46 (83.6) | 148 (74.4) | 239 (82.4) |
| | Tacrolimus Ointment | | 22 (15.3) | 19 (27.1) | 41 (19.2) | 22 (15.3) | 12 (21.8) | 34 (17.1) | 81 (27.9) |
| | Delgocitinib Ointment | | 34 (23.6) | 12 (17.1) | 46 (21.5) | 34 (23.6) | 8 (14.5) | 42 (21.1) | 87 (30.0) |
| | Biologic Agents | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| | Systemic Treatments (except for Biologic Agents) | | 6 (4.2) | 3 (4.3) | 9 (4.2) | 6 (4.2) | 1 (1.8) | 7 (3.5) | 19 (6.6) |
| Use of Prior Procedure with Phototherapy | | Yes | 6 (4.2) | 3 (4.3) | 9 (4.2) | 6 (4.2) | 2 (3.6) | 8 (4.0) | 17 (5.9) |

Number of subjects (%)
ZBB4-1 試験（比較）は FAS，ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験は有効性解析対象集団の情報を表示
*1：比較試験で本剤 1%群に割り付けられた被験者
*2：比較試験で基剤クリーム群に割り付けられた被験者
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.21-3，表 2.7.6.23-2，CTD5.3.5.1-2-B 表 11-5

## 付表 3　有効性評価の対象とした臨床試験の有効性評価項目の Baseline 値

| Parameter (Unit) | | 203121 | | | | | | | ZBB4-1（比較） | | ZBB4-1（全期間） | | ZBB4-2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 本剤 | | | | 基剤 | | Total (N = 247) | 本剤 1% (N = 144) | 基剤 (N = 70) | 本剤 1%-1%*1 (N = 144) | 基剤-1%*2 (N = 55) | 本剤 1% (N = 290) |
| | | 1% BID (N = 40) | 1% QD (N =41) | 0.5% BID (N = 43) | 0.5% QD (N =41) | 基剤 BID (N = 42) | 基剤 QD (N = 40) | | | | | | |
| IGA | Mean | 3.1 | 3.1 | 3.1 | 3.1 | 3.1 | 3.1 | 3.1 | 3.1 | 3.1 | 3.1 | 3.1 | 2.7 |
| | SD | 0.22 | 0.30 | 0.26 | 0.26 | 0.35 | 0.30 | 0.29 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.5 |
| | 2/ Mild | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 93 (32.1) |
| | 3/ Moderate | 38 (95) | 37 (90) | 40 (93) | 38 (93) | 36 (86) | 36 (90) | 225 (91) | 132 (91.7) | 64 (91.4) | 132 (91.7) | 50 (90.9) | 191 (65.9) |
| | 4/ Severe | 2 (5) | 4 (10) | 3 (7) | 3 (7) | 6 (14) | 4 (10) | 22 (9) | 12 (8.3) | 6 (8.6) | 12 (8.3) | 5 (9.1) | 6 (2.1) |
| EASI | Mean | 9.79 | 10.93 | 13.05 | 11.40 | 11.11 | 11.09 | 11.25 | 15.861 | 15.329 | 15.861 | 14.974 | 11.242 |
| | SD | 5.149 | 6.121 | 6.733 | 5.799 | 5.849 | 5.793 | 5.956 | 4.305 | 3.161 | 4.305 | 3.124 | 4.486 |
| %BSA affected (%) | Mean | 14.82 | 18.71 | 19.69 | 17.56 | 14.54 | 16.03 | 16.91 | 21.3 | 21.4 | 21.3 | 20.9 | 19.8 |
| | SD | 8.711 | 10.957 | 10.467 | 9.917 | 9.147 | 10.319 | 10.042 | 6.4 | 6.1 | 6.4 | 6.2 | 6.7 |
| | < 10 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 4 (2.8) | 1 (1.4) | 4 (2.8) | 1 (1.8) | 22 (7.6) |
| | ≥ 10 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 140 (97.2) | 69 (98.6) | 140 (97.2) | 54 (98.2) | 268 (92.4) |
| Pruritus NRS | Mean | 5.2*3 | 5.4*4 | 5.7*5 | 5.7*6 | 5.1*6 | 5.8*7 | 5.5*8 | 5.11 | 4.96 | 5.11 | 4.65 | 5.3 |
| | SD | 2.32 | 1.91 | 2.53 | 2.03 | 2.02 | 1.89 | 2.12 | 1.92 | 1.93 | 1.92 | 1.91 | 2.1 |
| Skindex-16 Total | Mean | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 45.29 | 43.50 | 45.29 | 42.65 | 40.26 |
| | SD | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 20.05 | 18.45 | 20.05 | 19.69 | 22.05 |
| Skindex-16 Symptom | Mean | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 51.65 | 48.87 | 51.65 | 46.74 | 42.08 |
| | SD | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 25.90 | 23.56 | 25.90 | 22.80 | 24.61 |
| Skindex-16 Emotional | Mean | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 58.23 | 55.51 | 58.23 | 54.63 | 53.80 |
| | SD | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 24.21 | 22.88 | 24.21 | 25.20 | 27.76 |
| Skindex-16 Functional | Mean | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 22.08 | 22.38 | 22.08 | 22.61 | 19.83 |
| | SD | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 21.54 | 20.68 | 21.54 | 20.82 | 22.19 |

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
203121 試験は安全性解析対象集団，ZBB4-1 試験（比較）は FAS，ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験は有効性解析対象集団の情報を表示
203121 試験については第 III 相臨床試験（ZBB4-1 試験及び ZBB4-2 試験）に含めた評価項目に限り表示
*1：比較試験で本剤 1%群に割り付けられた被験者
*2：比較試験で基剤クリーム群に割り付けられた被験者
*3：n = 33，*4：n = 37，*5：n = 41，*6：n = 40，*7：n = 35，*8：n = 226
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.20-6，表 2.7.6.21-4，表 2.7.6.21-14，表 2.7.6.23-3

付表 4　第 III 相臨床試験（ZBB4-1 全期間，ZBB4-2）でのレスキュー治療の実施状況

| Parameter (Unit) | | | ZBB4-1（全期間） | | ZBB4-2 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 本剤 1%-1%[*1] (N = 144) | 基剤-1%[*2] (N = 55) | 本剤 1% (N = 290) |
| Use of Rescue Medication | | Yes | 17 (11.8) | 7 (12.7) | 111 (38.3) |
| Disposition of "Rescue Medication: Yes" (including duplicates) | Topical Corticosteroids | | 17 (11.8) | 7 (12.7) | 106 (36.6) |
| | Rank | Strongest/Very Strong | 13 (9.0) | 6 (10.9) | 73 (25.2) |
| | | Strong/Medium/Weak | 9 (6.3) | 5 (9.1) | 73 (25.2) |
| | Tacrolimus Ointment | | 0 | 1 (1.8) | 15 (5.2) |
| | Delgocitinib Ointment | | 2 (1.4) | 1 (1.8) | 8 (2.8) |
| | Biologic Agents | | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| | Systemic Treatments (except for Biologic Agents) | | 0 | 2 (3.6) | 6 (2.1) |
| Use of Rescue Procedure with Phototherapy | | Yes | 0 | 0 | 0 |

Number of subjects (%)
有効性解析対象集団
ZBB4-1 試験では継続投与試験でのみレスキュー治療を可能とした
*1：比較試験で本剤 1%群に割り付けられた被験者
*2：比較試験で基剤クリーム群に割り付けられた被験者
Source：CTD5.3.5.1-2-B 14.2.10，14.2.11，CTD5.3.5.2-2-B 14.1.10，14.1.11