タピナロフ

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

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

2.7.4 臨床的安全性 5

2.7.4.1 医薬品への曝露 5

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 10

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 12

2.7.4.2 有害事象 13

2.7.4.2.1 有害事象の解析 13

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 48

2.7.4.3 臨床検査値の評価 49

2.7.4.3.1 臨床検査値の推移 49

2.7.4.3.2 臨床検査異常値 49

2.7.4.3.3 臨床的に重要な個々の臨床検査値異常 52

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 52

2.7.4.4.1 バイタルサイン 52

2.7.4.4.2 心電図 52

2.7.4.4.3 皮膚安全性 52

2.7.4.5 特別な被験者集団及び状況下における安全性 52

2.7.4.5.1 内因性要因 52

2.7.4.5.2 外因性要因 71

2.7.4.5.3 薬物相互作用 73

2.7.4.5.4 小児患者での使用 73

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 74

2.7.4.5.6 過量投与 74

2.7.4.5.7 薬物乱用 74

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 74

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 74

2.7.4.6 市販後データ 74

2.7.4.7 付録 74

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
ALP	Alkaline phosphatase，アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase，アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	Twice daily，1 日 2 回
BLQ	Below the limit of quantification，定量下限未満
BMI	Body mass index，体格指数
BSA	Body surface area，体表面積
BUN	Blood urea nitrogen，尿素窒素
Ca	Calcium，カルシウム
Cl	Chloride，クロール
C_{max}	Maximum plasma concentration，血漿中濃度の最大値
C_{min}	Minimum plasma concentration，血漿中濃度の最小値
CRP	C-reactive protein，C-反応性蛋白
Dermavant 社	Dermavant Sciences GmbH
EASI	Eczema Area and Severity Index
FLIM	Fluorescence lifetime imaging，蛍光寿命イメージング顕微鏡法
GSK	GlaxoSmithKline
HDL	High density lipoprotein，高比重リポ蛋白
IGA	Investigator's Global Assessment
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
K	Potassium，カリウム
LDH	Lactate dehydrogenase，乳酸脱水素酵素
LDL	Low density lipoprotein，低比重リポ蛋白
MCH	Mean corpuscular hemoglobin，平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration，平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume，平均赤血球容積
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology，ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT	Modified intent-to-treat，ITT から一部の被験者を除いた集団
N	Number，例数
Na	Sodium，ナトリウム
NA	Not applicable，該当なし
PADER	Periodic adverse drug experience report，定期的有害事象報告
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCS 異常値	Potentially clinically-significant abnormalities，臨床的に重要と考えられる異常値
PDE	Phosphodiesterase，ホスホジエステラーゼ
PGA	Physician Global Assessment
PT	Preferred term，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）基本語
QD	Once daily，1 日 1 回
SD	Standard deviation，標準偏差
SLS	Sodium lauryl sulfate，ラウリル硫酸ナトリウム
SOC	System organ class，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）器官別大分類

略号及び用語	定義
Welichem 社	Welichem Biotech Inc.
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase, γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
病変%BSA	Percent of body surface area affected, 病変が占める体表面積の割合

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象とした臨床試験

JTE-061 クリーム（以下，本剤）の安全性評価の対象とした臨床試験は，国内（国際共同試験を含む）で実施した 8 試験とした（評価資料）。これらの臨床試験の概要を表 1 に示した。

安全性評価の対象とした 8 試験のうち，後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験の 6 試験を本剤の臨床的安全性の主要な評価対象とした。尋常性乾癬患者での本剤の安全性の評価は，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 3 試験を用いた。アトピー性皮膚炎（AD）患者での本剤の安全性の評価は，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 3 試験を用いた。

203120 試験及び 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。ZBA4-1 試験及び ZBB4-1 試験の比較試験［以下，それぞれ ZBA4-1 試験（比較）及び 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。ZBA4-1 試験（比較）及び ZBB4-1 試験（比較）に続く継続投与試験［以下，それぞれ ZBA4-1 試験（継続投与）及び 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。ZBA4-2 試験及び 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 203120 試験及び 203121 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 試験の全期間での本剤 1%の投与期間を最長 24 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 試験の全期間での本剤 1%の投与期間を最長 24 週間とした。ZBA4-2 試験及び ZBB4-2 試験では 52 週間とした。

安全性評価の対象とした 8 試験のうち，健康成人を対象とした第 I 相臨床試験の皮膚刺激性試験［200920］（以下，200920 試験）の安全性成績は CTD2.7.6.2 項，AD 患者を対象とした第 I 相臨床試験の薬力学的試験［ZBX5-1］（以下，ZBX5-1 試験）の安全性成績は CTD2.7.6.9 項に示した。

安全性評価の参考とした臨床試験（参考資料）のうち，市販予定製剤（処方 F）を使用した臨床試験の概要を付表 1，初期の臨床試験用製剤（処方 C 及び処方 E）を使用した臨床試験の概要を付表 2 に示した。

表 1　安全性評価の対象とした臨床試験の概要（評価資料）

試験区分	対象	試験略名 [計画書番号] (治験依頼者)	試験デザイン	投与量・投与方法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号 (概要)
第 I 相	健康成人 (日本人)	皮膚刺激性試験 [200920] (GSK 社)	第 1 部 単純／光パッチテスト ランダム化 評価者盲検 基剤対照	本剤 0.5%，1%，基剤クリーム 被験者の背部に半密閉条件で各 0.15 mL を塗布 単回塗布，24 時間又は 48 時間	20 名		5.3.3.1-1 (2.7.6.2)
			第 2 部 反復投与試験 ランダム化 評価者盲検 基剤対照	本剤 0.5%，1%，基剤クリーム 被験者の背部に開放条件で適量塗布 BID，7 日間	6 名		
第 I 相	AD 患者 (日本人)	薬力学的試験 [ZBX5-1] (JT 社)	非盲検 非対照 前後比較	本剤 1% 手掌側前腕の標的部位に適量塗布 QD，8 週間	30 名		5.3.4.2-1 (2.7.6.9)
後期 第 II 相	尋常性乾癬患者 (日本人を含む)	用量設定試験 [203120] (GSK 社)	国際共同 多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照 並行群間	本剤 0.5%，1%，基剤クリーム すべての乾癬病変部位（頭皮を除く）に塗布 QD 又は BID，12 週間	227 名 (日本人 36 名)	0.5% QD：38 名 0.5% BID：38 名 1% QD：38 名 1% BID：38 名 基剤 QD：38 名 基剤 BID：37 名	5.3.5.1-1-A (2.7.6.11)
後期 第 II 相	AD 患者 (日本人を含む)	用量設定試験 [203121] (GSK 社)	国際共同 多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照 並行群間	本剤 0.5%，1%，基剤クリーム すべての AD 病変部位（頭皮を除く）に塗布 QD 又は BID，12 週間	247 名 (日本人 46 名)	0.5% QD：41 名 0.5% BID：43 名 1% QD：41 名 1% BID：40 名 基剤 QD：40 名 基剤 BID：42 名	5.3.5.1-1-B (2.7.6.20)

表 1 安全性評価の対象とした臨床試験の概要（評価資料）（続き）

試験区分	対象	試験略名 [計画書番号] (治験依頼者)	試験デザイン		投与量・投与方法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号 (概要)
第 III 相	尋常性乾癬患者 (日本人)	比較試験及び継続投与試験 [ZBA4-1] (JT 社)	比較試験	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照 並行群間	本剤 1%，基剤クリーム すべての乾癬病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，12 週間	158 名	1%：106 名 基剤：52 名	5.3.5.1-2-A (2.7.6.12)
			継続投与試験	多施設共同 非盲検 非対照	本剤 1% すべての乾癬病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，12 週間	130 名		
第 III 相	AD 患者 (日本人)	比較試験及び継続投与試験 [ZBB4-1] (JT 社)	比較試験	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照 並行群間	本剤 1%，基剤クリーム すべての AD 病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，8 週間	216 名	1%：144 名 基剤：72 名	5.3.5.1-2-B (2.7.6.21)
			継続投与試験	多施設共同 非盲検 非対照	本剤 1% すべての AD 病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，16 週間	191 名		
第 III 相	尋常性乾癬患者 (日本人)	長期投与試験 [ZBA4-2] (JT 社)	多施設共同 非盲検 非対照 長期投与		本剤 1% すべての乾癬病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，52 週間	305 名		5.3.5.2-2-A, 5.3.5.4-1-A[*1] (2.7.6.16)
第 III 相	AD 患者 (日本人)	長期投与試験 [ZBB4-2] (JT 社)	多施設共同 非盲検 非対照 長期投与		本剤 1% すべての AD 病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，52 週間	291 名		5.3.5.2-2-B, 5.3.5.4-1-B[*1] (2.7.6.23)

*1：6 ヵ月（24 週間）投与時のデータ

2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の評価方法

2.7.4.1.1.2.1 解析対象集団

臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験では，治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者から構成される集団を安全性解析対象集団とした。ただし，ZBA4-1 試験及び ZBB4-1 試験の全期間を通した安全性の評価では，本剤 1%が少なくとも 1 回投与された被験者から構成される集団を安全性解析対象集団とした。

2.7.4.1.1.2.2 評価項目

臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験での安全性評価に関する調査項目を表 2，臨床検査項目を表 3 に示した。

表 2　臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験での安全性評価に関する調査項目

調査項目	内容
安全性調査項目	・自覚症状，他覚所見 ・バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，12 誘導心電図[*1]） ・臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査[*2]） ・局所忍容性評価（治験薬塗布部位での刺激性評価）[*1]

*1：後期第 II 相臨床試験［203120，203121］でのみ実施
*2：第 III 相臨床試験［ZBA4-1，ZBA4-2，ZBB4-1，ZBB4-2］でのみ実施

表 3　臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験での臨床検査項目

検査	項目
血液学的検査	白血球数，白血球像（好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球），赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球恒数（MCV，MCH，MCHC）[*1]，血小板数，免疫表現型[*1]，免疫グロブリン[*1]
血液生化学的検査	ALT，AST，総ビリルビン，直接ビリルビン，ALP，γ-GTP，LDH[*2]，クレアチニン，BUN，総蛋白，アルブミン，総コレステロール[*2]，HDL-コレステロール[*2]，LDL-コレステロール[*2]，中性脂肪[*2]，血糖，クレアチンキナーゼ[*2]，Na，K，Cl，Ca，無機リン[*2]，尿酸，CRP 定量[*2]，総二酸化炭素[*1]
尿検査[*2]	尿比重，尿 pH，尿糖定性，尿中ケトン体定性，尿蛋白定性，尿潜血，尿中ビリルビン定性，尿中ウロビリノーゲン定性

*1：後期第 II 相臨床試験［203120，203121］でのみ実施
*2：第 III 相臨床試験［ZBA4-1，ZBA4-2，ZBB4-1，ZBB4-2］でのみ実施

2.7.4.1.1.2.3 評価基準

本剤の臨床的安全性は，有害事象を主たる評価項目として評価した。臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験での有害事象の評価基準を以下に示した。

(1) 有害事象の定義

有害事象とは，治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり，必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち，有害事象とは，治験薬が投与された際に起こる，あらゆる好ましくないあるいは意図

しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状，又は病気のことであり，当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

(2) 因果関係

治験薬と有害事象の因果関係を 2 段階（関連あり，関連なし）で判定した。少なくとも合理的な可能性があり，因果関係を否定できない場合を「関連あり」とした。「関連あり」と判定された有害事象を副作用として扱った。

(3) 重篤度

発現した有害事象が「重篤」に該当するか否かを判定した。

治験薬が投与された（投与量にかかわらない）際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち，以下に相当する有害事象を重篤な有害事象とした。

- 死に至るもの（死亡）
- 生命を脅かすもの（死亡のおそれ）
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの（入院又は入院期間の延長）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（障害）
- 先天異常を来すもの（先天異常）
- その他の医学的に重要な状態（上記に準じて重篤）

(4) 重症度

有害事象の重症度は 3 段階（軽度，中等度，高度）で判定した。

第 III 相臨床試験［ZBA4-1，ZBA4-2，ZBB4-1，ZBB4-2］での重症度の定義を以下に示した。

軽度：	一過性であり，最小限の治療を要するかもしれない事象。日常生活動作に支障なし。 例：症状がない又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない。
中等度：	治療により軽減する事象。永続的ではない事象。不快感を引き起こし，日常生活動作を低下させた，あるいは日常生活動作に影響を及ぼした。 例：最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限がある。身の回り以外の日常生活動作とは食事の準備，日用品や衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理などを指す。
高度：	臨床状態に大きな影響を与えた事象。集中治療を要するかもしれない事象。日常生活動作を不能にした，あるいは死亡した。 例：重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限がある。身の回りの日常生活動作とは入浴，着衣・脱衣，食事の摂取，トイレの使用，薬の内服が可能で，寝たきりではない状態を指す。 さらに，生命を脅かす；緊急処置を要する；有害事象による死亡を含む。

2.7.4.1.1.2.4 安全性併合解析

臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験のデータを用いて併合解析を実施した。各併合データに含む試験の一覧を表 4，各試験で併合解析の対象とした投与群及び治療期を表 5 に示した。なお，国際共同試験の後期第 II 相臨床試験［203120，203121］については，日本人被験者のデー

タのみを抽出し，併合解析に用いた。

併合解析では，MedDRA/J V.24.0 を用いて有害事象の事象名を読み替え，集計した。

表 4 各併合データに含む試験の一覧

計画書番号	併合データ					
	尋常性乾癬 3 試験併合	AD 3 試験 併合	全 6 試験 併合	尋常性乾癬 国内 2 試験 併合	AD 国内 2 試験 併合	国内 4 試験 併合
203120	X		X			
ZBA4-1	X		X	X		X
ZBA4-2	X		X	X		X
203121		X	X			
ZBB4-1		X	X		X	X
ZBB4-2		X	X		X	X

表 5 併合解析の対象とした投与群及び治療期

対象疾患	計画書番号	投与群	治療期
尋常性乾癬	203120	本剤 1% QD 群	全期間
	ZBA4-1	本剤 1%－1%群*1	全期間（比較試験及び継続投与試験）
		基剤－本剤 1%群*2	継続投与試験
	ZBA4-2	本剤 1%群	全期間
AD	203121	本剤 1% QD 群	全期間
	ZBB4-1	本剤 1%－1%群*1	全期間（比較試験及び継続投与試験）
		基剤－本剤 1%群*2	継続投与試験
	ZBB4-2	本剤 1%群	全期間

*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

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験の安全性解析対象集団での曝露状況を以下に示した。

(1) 後期第 II 相臨床試験

203120 試験では，本剤 1% QD 群の 38 名のうち，日本人被験者は 6 名であった。203121 試験では，本剤 1% QD 群の 41 名のうち，日本人被験者は 7 名であった。いずれの試験でもすべての日本人被験者が 12 週間の投与を完了した。

(2) 第 III 相臨床試験，比較試験

ZBA4-1 試験（比較）及び ZBB4-1 試験（比較）での治験薬の曝露期間を表 6，治験薬の塗布量を表 7 に示した。

治験薬の曝露期間及び治験薬の塗布量に，各試験の投与群間で特筆すべき違いは認められなかった。

表 6　治験薬の曝露期間（ZBA4-1 試験，ZBB4-1 試験）

試験名		ZBA4-1（比較）		ZBB4-1（比較）	
投与群		本剤 1% (N = 106)	基剤クリーム (N = 52)	本剤 1% (N = 144)	基剤クリーム (N = 71)
曝露期間	12 日以下	3 (2.8)	1 (1.9)	3 (2.1)	7 (9.9)
	13 日～26 日	7 (6.6)	5 (9.6)	3 (2.1)	5 (7.0)
	27 日～52 日	7 (6.6)	2 (3.8)	33 (22.9)	17 (23.9)
	53 日～80 日*	22 (20.8)	11 (21.2)	105 (72.9)	42 (59.2)
	81 日以上	67 (63.2)	33 (63.5)	--	--

例数（%）
曝露期間：実際に治験薬を塗布した日数
*：ZBB4-1 試験でのカテゴリは「53 日以上」
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 12-1，CTD5.3.5.1-2-B 表 12-1

表 7　治験薬の塗布量（ZBA4-1 試験，ZBB4-1 試験）

試験名	ZBA4-1（比較）		ZBB4-1（比較）	
投与群	本剤 1% (N = 106)	基剤クリーム (N = 52)	本剤 1% (N = 144)	基剤クリーム (N = 71)
例数	106	52	144	71
総塗布量（g）	216.9 ± 123.7	274.7 ± 194.9	249.9 ± 108.3	251.0 ± 148.0
1 日あたりの塗布量（g）	3.14 ± 1.56	3.77 ± 2.25	4.07 ± 1.99	4.52 ± 3.25

Mean ± SD
1 日あたりの塗布量は総塗布量及び曝露期間を用いて算出
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 12-2，CTD5.3.5.1-2-B 表 12-2

(3) 第 III 相臨床試験，長期試験

第 III 相臨床試験の併合データでの本剤 1%の曝露期間を表 8，本剤 1%の塗布期間を表 9，本剤 1%の塗布量を表 10 に示した。

本剤 1%の塗布期間が 162 日（24 週相当）以上の被験者は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 313 名，AD 国内 2 試験併合で 354 名，国内 4 試験併合で 667 名であった。

表 8　本剤 1%の曝露期間（併合データ）

併合データ		尋常性乾癬 国内 2 試験併合 (N = 455)	AD 国内 2 試験併合 (N = 490)	国内 4 試験併合 (N = 945)
曝露期間	77 日以下	95 (20.9)	58 (11.8)	153 (16.2)
	78 日～161 日	92 (20.2)	108 (22.0)	200 (21.2)
	162 日～245 日	76 (16.7)	101 (20.6)	177 (18.7)
	246 日～329 日	55 (12.1)	45 (9.2)	100 (10.6)
	330 日～357 日	73 (16.0)	71 (14.5)	144 (15.2)
	358 日以上	64 (14.1)	107 (21.8)	171 (18.1)

例数（%）
曝露期間：実際に本剤 1%を塗布した日数
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 1-3

表 9　本剤 1%の塗布期間（併合データ）

併合データ		尋常性乾癬 国内 2 試験併合 (N = 455)	AD 国内 2 試験併合 (N = 490)	国内 4 試験併合 (N = 945)
塗布期間	77 日以下	67 (14.7)	34 (6.9)	101 (10.7)
	78 日～161 日	75 (16.5)	102 (20.8)	177 (18.7)
	162 日～245 日	79 (17.4)	110 (22.4)	189 (20.0)
	246 日～329 日	5 (1.1)	6 (1.2)	11 (1.2)
	330 日～357 日	45 (9.9)	26 (5.3)	71 (7.5)
	358 日以上	184 (40.4)	212 (43.3)	396 (41.9)

例数（%）
塗布期間：計画された本剤 1%の塗布日数（本剤 1%の処方開始日から各試験での最終規定来院日の前日まで）
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 1-4

表 10 本剤 1%の塗布量（併合データ）

併合データ	尋常性乾癬 国内 2 試験併合 (N = 455)	AD 国内 2 試験併合 (N = 490)	国内 4 試験併合 (N = 945)
例数	454	489	943
総塗布量（g）	403.3 ± 356.4	741.3 ± 600.3	578.6 ± 525.6
1 日あたりの塗布量（g）	2.35 ± 1.84	3.57 ± 2.29	2.99 ± 2.17

Mean ± SD
1 日あたりの塗布量は総塗布量及び曝露期間を用いて算出
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 1-5

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

尋常性乾癬患者を対象とした 3 試験［203120，ZBA4-1，ZBA4-2］の主な選択基準を付表 3，AD 患者を対象とした 3 試験［203121，ZBB4-1，ZBB4-2］の主な選択基準を付表 4，臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験の主な除外基準を付表 5 に示した。尋常性乾癬患者を対象とした 3 試験での Week 0 前の主な禁止治療を付表 6，AD 患者を対象とした 3 試験での Week 0 前の主な禁止治療を付表 7 に示した。

尋常性乾癬患者を対象とした 3 試験の被験者背景を付表 8，AD 患者を対象とした 3 試験の被験者背景を付表 9，併合データの被験者背景を付表 10 に示した。尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験［ZBA4-1，ZBA4-2］の前治療を付表 11，AD 患者を対象とした第 III 相臨床試験［ZBB4-1，ZBB4-2］の前治療を付表 12，併合データの前治療を付表 13 に示した。

尋常性乾癬 3 試験併合では 70.5%の被験者，AD 3 試験併合では 64.4%の被験者が男性であった。平均年齢は尋常性乾癬 3 試験併合で 53.8 歳，AD 3 試験併合で 34.3 歳であった。尋常性乾癬 3 試験併合では 18 歳以上 64 歳以下の被験者が 75.7%，65 歳以上の被験者が 24.3%であった。AD 3 試験併合では 18 歳未満の被験者が 9.9%，18 歳以上 64 歳以下の被験者が 88.7%，65 歳以上の被験者が 1.4%であった。各疾患（尋常性乾癬及び AD）の平均罹病期間は尋常性乾癬 3 試験併合で 12.75 年，AD 3 試験併合で 19.54 年であった。

尋常性乾癬患者を対象とした 3 試験では，いずれの試験でも Baseline の PGA スコアが 2（軽

症），3（中等症）又は4（重症）の被験者を組み入れた。AD患者を対象とした3試験のうち，203121試験及びZBB4-1試験ではBaselineのIGAスコアが3（中等症）又は4（重症）の被験者，ZBB4-2試験では2（軽症），3（中等症）又は4（重症）の被験者を組み入れた。

いずれの併合データでも約95%の被験者が各疾患（尋常性乾癬及びAD）に対する前治療薬を使用していた。外用副腎皮質ステロイド（尋常性乾癬3試験併合では外用ビタミンD3との配合剤を含む）の使用が最も多く，尋常性乾癬3試験併合で92.0%の被験者，AD3試験併合では92.2%の被験者が使用していた。

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。

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。

臨床的安全性の主要な評価対象とした6試験の人口統計学的特性は，市販後に使用が予想される各疾患（尋常性乾癬及びAD）の患者集団との明らかな差異はないと考えられた。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 有害事象の概観

併合データ（尋常性乾癬3試験併合，AD3試験併合及び全6試験併合）での有害事象の要約を表 11に示した。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は尋常性乾癬3試験併合で2.0%（9/461名），AD3試験併合で4.0%（20/497名）に認められ，そのうち1名で接触皮膚炎が重篤な副作用と判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は尋常性乾癬3試験併合で18.2%（84/461名），AD3試験併合で11.1%（55/497名）に認められた。治験薬の投与中止に至った副作用は尋常性乾癬3試験併合で14.3%（66/461名），AD3試験併合で8.0%（40/497名）に認められた。

有害事象は尋常性乾癬3試験併合で83.3%（384/461名），AD3試験併合で87.9%（437/497名）に認められた。高度と判定された有害事象は尋常性乾癬3試験併合で1.5%（7/461名），AD3試験併合で2.4%（12/497名）に認められた。副作用は尋常性乾癬3試験併合で51.0%（235/461名），AD3試験併合で53.7%（267/497名）に認められた。

表 11 有害事象の要約（併合データ）

項目	尋常性乾癬 3 試験併合 (N = 461)	AD 3 試験併合 (N = 497)	全 6 試験併合 (N = 958)
有害事象	384 (83.3)	437 (87.9)	821 (85.7)
高度な有害事象	7 (1.5)	12 (2.4)	19 (2.0)
副作用	235 (51.0)	267 (53.7)	502 (52.4)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	9 (2.0)	20 (4.0)	29 (3.0)
重篤な副作用	1 (0.2)	0	1 (0.1)
有害事象による中止	84 (18.2)	55 (11.1)	139 (14.5)
副作用による中止	66 (14.3)	40 (8.0)	106 (11.1)

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 2

2.7.4.2.1.1.2 有害事象の発現頻度

2.7.4.2.1.1.2.1 併合データ

いずれかの併合データで 2%以上に発現した有害事象を表 12, 1%以上に発現した副作用を表 13 に示した。

尋常性乾癬 3 試験併合（461 名）で 5%以上に発現した有害事象は, 接触皮膚炎が 18.0%（83 名）, 適用部位毛包炎が 17.6%（81 名）, 乾癬が 13.0%（60 名）, 毛包炎が 12.1%（56 名）, COVID-19 が 10.2%（47 名）, 発熱が 8.0%（37 名）, ざ瘡が 7.6%（35 名）, 頭痛が 6.5%（30 名）, 湿疹が 5.4%（25 名）であった。

AD 3 試験併合（497 名）で 5%以上に発現した有害事象は, 頭痛が 20.5%（102 名）, 適用部位毛包炎が 19.3%（96 名）, ざ瘡が 17.3%（86 名）, 適用部位ざ瘡が 16.1%（80 名）, アトピー性皮膚炎が 14.9%（74 名）, COVID-19 が 12.7%（63 名）, 発熱が 12.5%（62 名）, 毛包炎が 8.0%（40 名）, 上咽頭炎が 7.8%（39 名）, 接触皮膚炎が 7.2%（36 名）, 皮膚乳頭腫が 6.4%（32 名）であった。

尋常性乾癬 3 試験併合（461 名）で 2%以上に発現した副作用は, 適用部位毛包炎が 16.9%（78 名）, 接触皮膚炎が 13.7%（63 名）, 乾癬が 8.0%（37 名）, 毛包炎が 5.4%（25 名）, 適用部位そう痒感が 3.0%（14 名）, ざ瘡が 2.6%（12 名）, 適用部位刺激感が 2.2%（10 名）, 頭痛が 2.0%（9 名）であった。

AD 3 試験併合（497 名）で 2%以上に発現した副作用は, 適用部位毛包炎が 16.7%（83 名）, 適用部位ざ瘡が 12.9%（64 名）, 頭痛が 12.5%（62 名）, アトピー性皮膚炎が 6.0%（30 名）, ざ瘡が 5.8%（29 名）, 接触皮膚炎が 4.2%（21 名）, 適用部位変色が 2.8%（14 名）, 毛包炎が 2.4%（12 名）, 適用部位刺激感が 2.0%（10 名）であった。

表 12 有害事象の発現例数（いずれかの併合データで2%以上に発現）

有害事象名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	尋常性乾癬 3試験併合 (N = 461)	AD 3試験併合 (N = 497)	全6試験併合 (N = 958)
合計	384 (83.3)	437 (87.9)	821 (85.7)
眼障害			
アレルギー性結膜炎	3 (0.7)	14 (2.8)	17 (1.8)
胃腸障害			
腹痛	4 (0.9)	14 (2.8)	18 (1.9)
上腹部痛	4 (0.9)	20 (4.0)	24 (2.5)
齲歯	5 (1.1)	12 (2.4)	17 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態			
適用部位ざ瘡	10 (2.2)	80 (16.1)	90 (9.4)
適用部位変色	3 (0.7)	15 (3.0)	18 (1.9)
適用部位湿疹	10 (2.2)	4 (0.8)	14 (1.5)
適用部位刺激感	11 (2.4)	10 (2.0)	21 (2.2)
適用部位そう痒感	19 (4.1)	6 (1.2)	25 (2.6)
発熱	37 (8.0)	62 (12.5)	99 (10.3)
感染症および寄生虫症			
適用部位毛包炎	81 (17.6)	96 (19.3)	177 (18.5)
COVID-19	47 (10.2)	63 (12.7)	110 (11.5)
結膜炎	4 (0.9)	11 (2.2)	15 (1.6)
毛包炎	56 (12.1)	40 (8.0)	96 (10.0)
せつ	13 (2.8)	16 (3.2)	29 (3.0)
胃腸炎	3 (0.7)	14 (2.8)	17 (1.8)
上咽頭炎	18 (3.9)	39 (7.8)	57 (5.9)
足部白癬	19 (4.1)	9 (1.8)	28 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	6 (1.3)	11 (2.2)	17 (1.8)
背部痛	12 (2.6)	17 (3.4)	29 (3.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)			
皮膚乳頭腫	21 (4.6)	32 (6.4)	53 (5.5)
神経系障害			
頭痛	30 (6.5)	102 (20.5)	132 (13.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
喘息	2 (0.4)	12 (2.4)	14 (1.5)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡	35 (7.6)	86 (17.3)	121 (12.6)
皮脂欠乏症	10 (2.2)	2 (0.4)	12 (1.3)
皮膚嚢腫	11 (2.4)	11 (2.2)	22 (2.3)
皮膚炎	15 (3.3)	1 (0.2)	16 (1.7)
アトピー性皮膚炎	0	74 (14.9)	74 (7.7)
接触皮膚炎	83 (18.0)	36 (7.2)	119 (12.4)
湿疹	25 (5.4)	0	25 (2.6)
皮脂欠乏性湿疹	18 (3.9)	2 (0.4)	20 (2.1)
過角化	9 (2.0)	14 (2.8)	23 (2.4)
稗粒腫	5 (1.1)	14 (2.8)	19 (2.0)
汗疹	11 (2.4)	4 (0.8)	15 (1.6)
そう痒症	12 (2.6)	1 (0.2)	13 (1.4)
乾癬	60 (13.0)	0	60 (6.3)

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 3-2

表 13 副作用の発現例数（いずれかの併合データで 1%以上に発現）

副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	尋常性乾癬 3 試験併合 (N = 461)	AD 3 試験併合 (N = 497)	全 6 試験併合 (N = 958)
合計	235 (51.0)	267 (53.7)	502 (52.4)
胃腸障害			
上腹部痛	0	5 (1.0)	5 (0.5)
悪心	0	5 (1.0)	5 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態			
適用部位ざ瘡	8 (1.7)	64 (12.9)	72 (7.5)
適用部位変色	3 (0.7)	14 (2.8)	17 (1.8)
適用部位湿疹	7 (1.5)	2 (0.4)	9 (0.9)
適用部位多毛症	2 (0.4)	9 (1.8)	11 (1.1)
適用部位刺激感	10 (2.2)	10 (2.0)	20 (2.1)
適用部位そう痒感	14 (3.0)	6 (1.2)	20 (2.1)
感染症および寄生虫症			
適用部位毛包炎	78 (16.9)	83 (16.7)	161 (16.8)
毛包炎	25 (5.4)	12 (2.4)	37 (3.9)
神経系障害			
頭痛	9 (2.0)	62 (12.5)	71 (7.4)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡	12 (2.6)	29 (5.8)	41 (4.3)
皮脂欠乏症	6 (1.3)	0	6 (0.6)
皮膚炎	6 (1.3)	1 (0.2)	7 (0.7)
アトピー性皮膚炎	0	30 (6.0)	30 (3.1)
接触皮膚炎	63 (13.7)	21 (4.2)	84 (8.8)
湿疹	5 (1.1)	0	5 (0.5)
そう痒症	5 (1.1)	1 (0.2)	6 (0.6)
乾癬	37 (8.0)	0	37 (3.9)

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 6-2

2.7.4.2.1.1.2.2 対照薬との比較

基剤クリームを対照薬とした 203120 試験，203121 試験，ZBA4-1 試験（比較）及び ZBB4-1 試験（比較）の結果の要約を以下に示した。

(1) 尋常性乾癬患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（203120 試験）

発現頻度順の有害事象（いずれかの投与群で 5%以上に発現）を表 14 に示した。全有害事象の発現例数を CTD2.7.6 付表 2.7.6.26-5 に示した。

有害事象は 1% BID 群で 68%（26/38 名），1% QD 群で 53%（20/38 名），0.5% BID 群で 58%（22/38 名），0.5% QD 群で 45%（17/38 名），基剤 BID 群で 24%（9/37 名），基剤 QD 群で 26%（10/38 名）に認められた。有害事象の発現頻度は基剤クリーム群と比較して本剤群で高かった。

本剤群で最も発現頻度の高い有害事象は毛包炎（1% BID 群で 21%，1% QD 群で 5%，0.5% BID 群で 11%，0.5% QD 群で 13%）であり，次いで接触皮膚炎（1% BID 群で 11%，1% QD 群で 11%，0.5% BID 群で 3%，0.5% QD 群で 8%）であった。

表 14 発現頻度順の有害事象（203120，いずれかの投与群で 5%以上に発現）

有害事象名 (MedDRA/J .19.1) PT	本剤				基剤クリーム		合計 (N = 227)
	1% BID (N = 38)	1% QD (N = 38)	0.5% BID (N = 38)	0.5% QD (N = 38)	BID (N = 37)	QD (N = 38)	
合計	26 (68)	20 (53)	22 (58)	17 (45)	9 (24)	10 (26)	104 (46)
毛包炎	8 (21)	2 (5)	4 (11)	5 (13)	1 (3)	0	20 (9)
接触皮膚炎	4 (11)	4 (11)	1 (3)	3 (8)	0	0	12 (5)
鼻咽頭炎	1 (3)	0	4 (11)	2 (5)	0	2 (5)	9 (4)
頭痛	4 (11)	1 (3)	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)	8 (4)
嘔吐	0	0	3 (8)	0	1 (3)	0	4 (2)
ざ瘡	2 (5)	0	1 (3)	0	0	0	3 (1)
適用部位皮膚炎	1 (3)	2 (5)	0	0	0	0	3 (1)
汗疹	0	2 (5)	0	1 (3)	0	0	3 (1)
アレルギー性皮膚炎	2 (5)	0	0	0	0	0	2 (1)
蕁麻疹	0	2 (5)	0	0	0	0	2 (1)

例数（%）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.11-19

(2) AD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（203121 試験）

発現頻度順の有害事象（いずれかの投与群で 5%以上に発現）を表 15 に示した。全有害事象の発現例数を CTD2.7.6 付表 2.7.6.26-16 に示した。

有害事象は 1% BID 群で 70%（28/40 名），1% QD 群で 54%（22/41 名），0.5% BID 群で 47%（20/43 名），0.5% QD 群で 56%（23/41 名），基剤 BID 群で 45%（19/42 名），基剤 QD 群で 38%（15/40 名）に認められた。有害事象の発現頻度は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。

本剤群で最も発現頻度の高い有害事象は毛包炎（1% BID 群で 10%，1% QD 群で 20%，0.5% BID 群で 7%，0.5% QD 群で 7%）であった。

表 15 発現頻度順の有害事象（203121，いずれかの投与群で 5%以上に発現）

有害事象名 (MedDRA/J .19.1) PT	本剤				基剤クリーム		合計 (N = 247)
	1% BID (N = 40)	1% QD (N = 41)	0.5% BID (N = 43)	0.5% QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)	
合計	28 (70)	22 (54)	20 (47)	23 (56)	19 (45)	15 (38)	127 (51)
鼻咽頭炎	3 (8)	5 (12)	4 (9)	1 (2)	4 (10)	3 (8)	20 (8)
毛包炎	4 (10)	8 (20)	3 (7)	3 (7)	0	0	18 (7)
アトピー性皮膚炎	2 (5)	0	3 (7)	1 (2)	4 (10)	5 (13)	15 (6)
上気道感染	4 (10)	2 (5)	3 (7)	2 (5)	3 (7)	1 (3)	15 (6)
頭痛	4 (10)	1 (2)	1 (2)	3 (7)	0	2 (5)	11 (4)
ざ瘡	2 (5)	0	1 (2)	3 (7)	1 (2)	0	7 (3)
膿痂疹	1 (3)	0	0	0	0	3 (8)	4 (2)

例数（%）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.20-19

(3) 尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験［ZBA4-1 試験（比較）］

発現頻度順の有害事象（いずれかの投与群で 2%以上に発現）を表 16 に示した。全有害事象の発現例数を CTD2.7.6 付表 2.7.6.26-6 に示した。

本剤 1%群で 5%以上に発現した有害事象は，接触皮膚炎が 13 名（12.3%），毛包炎が 12 名（11.3%），適用部位毛包炎が 11 名（10.4%），乾癬が 7 名（6.6%）であった。基剤クリーム群で 5%以上に発現した有害事象は乾癬が 8 名（15.4%）であった。

本剤 1%群で 2%以上に発現した副作用は，接触皮膚炎が 11 名（10.4%），適用部位毛包炎が 9 名（8.5%），毛包炎が 7 名（6.6%），適用部位刺激感が 5 名（4.7%）であった。基剤クリーム群で 2%以上に発現した副作用は乾癬が 5 名（9.6%）であった。

表 16 発現頻度順の有害事象（ZBA4-1 比較，いずれかの投与群で 2%以上に発現）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） PT	本剤 1%群 (N = 106)	基剤クリーム群 (N = 52)
合計	66 (62.3)	22 (42.3)
接触皮膚炎	13 (12.3)	0
毛包炎	12 (11.3)	0
適用部位毛包炎	11 (10.4)	0
乾癬	7 (6.6)	8 (15.4)
適用部位刺激感	5 (4.7)	1 (1.9)
せつ	4 (3.8)	0
頭痛	4 (3.8)	0
COVID-19	3 (2.8)	2 (3.8)
皮膚炎	3 (2.8)	0
皮脂欠乏性湿疹	3 (2.8)	0

例数（%）
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.12-25，表 2.7.6.12-26

(4) AD 患者を対象とした第 III 相臨床試験［ZBB4-1 試験（比較）］

発現頻度順の有害事象（いずれかの投与群で 2%以上に発現）を表 17 に示した。全有害事象の発現例数を CTD2.7.6 付表 2.7.6.26-17 に示した。

本剤 1%群で 5%以上に発現した有害事象は，頭痛が 23 名（16.0%），適用部位毛包炎が 17 名（11.8%），適用部位ざ瘡が 11 名（7.6%），上咽頭炎が 8 名（5.6%）であった。基剤クリーム群で 5%以上に発現した有害事象はアトピー性皮膚炎が 11 名（15.5%）であった。

本剤 1%群で 2%以上に発現した副作用は，適用部位毛包炎及び頭痛が各 17 名（11.8%），適用部位ざ瘡が 10 名（6.9%），ざ瘡及び適用部位疼痛が各 3 名（2.1%）であった。基剤クリーム群で 2%以上に発現した副作用は，アトピー性皮膚炎が 4 名（5.6%），適用部位刺激感及び接触皮膚炎が各 2 名（2.8%）であった。

表 17 発現頻度順の有害事象（ZBB4-1 比較，いずれかの投与群で 2%以上に発現）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） PT	本剤 1%群 (N = 144)	基剤クリーム群 (N = 71)
合計	94 (65.3)	30 (42.3)
頭痛	23 (16.0)	1 (1.4)
適用部位毛包炎	17 (11.8)	0
適用部位ざ瘡	11 (7.6)	2 (2.8)
上咽頭炎	8 (5.6)	2 (2.8)
アトピー性皮膚炎	7 (4.9)	11 (15.5)
上腹部痛	5 (3.5)	0
接触皮膚炎	5 (3.5)	2 (2.8)
ざ瘡	4 (2.8)	0
毛包炎	4 (2.8)	1 (1.4)
皮膚乳頭腫	4 (2.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.1)	1 (1.4)
適用部位疼痛	3 (2.1)	1 (1.4)
COVID-19	3 (2.1)	1 (1.4)
肝機能検査値上昇	3 (2.1)	0
適用部位刺激感	2 (1.4)	2 (2.8)

例数（%）
Source: CTD2.7.6 表 2.7.6.21-23，表 2.7.6.21-24

2.7.4.2.1.1.2.3 単位時間あたりの有害事象の発現頻度

併合データでの単位時間あたりの有害事象及び副作用の発現件数（件／人年）を算出した。単位時間あたりの有害事象（いずれかの併合データで SOC 又は PT が 0.1 件／人年以上）を表 18，単位時間あたりの副作用（いずれかの併合データで SOC 又は PT が 0.05 件／人年以上）を表 19 に示した。

尋常性乾癬 3 試験併合で 0.2 件／人年以上の頻度で認められた有害事象（PT）は，接触皮膚炎（0.374 件／人年），適用部位毛包炎（0.327 件／人年），乾癬（0.231 件／人年），毛包炎（0.228 件／人年）であった。1 件／人年以上の頻度で認められた器官大分類別の有害事象（SOC）は，「皮膚および皮下組織障害」（1.389 件／人年），「感染症および寄生虫症」（1.128 件／人年）であった。

AD 3 試験併合で 0.2 件／人年以上の頻度で認められた有害事象（PT）は，頭痛（0.443 件／人年），適用部位毛包炎（0.374 件／人年），適用部位ざ瘡（0.317 件／人年），ざ瘡（0.299 件／人年），アトピー性皮膚炎（0.290 件／人年），発熱（0.209 件／人年）であった。1 件／人年以上の頻度で認められた器官大分類別の有害事象（SOC）は，「感染症および寄生虫症」（1.403 件／人年），「皮膚および皮下組織障害」（1.008 件／人年）であった。

尋常性乾癬 3 試験併合で 0.1 件／人年以上の頻度で認められた副作用（PT）は，適用部位毛包炎（0.314 件／人年），接触皮膚炎（0.288 件／人年），乾癬（0.149 件／人年）であった。0.5 件／人年以上の頻度で認められた器官大分類別の副作用（SOC）は「皮膚および皮下組織障害」（0.638 件／人年）であった。

AD 3 試験併合で 0.1 件／人年以上の頻度で認められた副作用（PT）は，適用部位毛包炎（0.332

件／人年），適用部位ざ瘡（0.260 件／人年），頭痛（0.245 件／人年），アトピー性皮膚炎（0.105 件／人年）であった。0.5 件／人年以上の頻度で認められた器官大分類別の副作用（SOC）はなかった。

表 18 単位時間あたりの有害事象の発現件数

（いずれかの併合データで SOC 又は PT が 0.1 件／人年以上）

有害事象名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	尋常性乾癬 3 試験併合 (人年＝302.43)	AD 3 試験併合 (人年＝334.38)	全 6 試験併合 (人年＝636.81)
胃腸障害	62 (0.205)	109 (0.326)	171 (0.269)
一般・全身障害および投与部位の状態	150 (0.496)	284 (0.849)	434 (0.682)
適用部位ざ瘡	14 (0.046)	106 (0.317)	120 (0.188)
発熱	40 (0.132)	70 (0.209)	110 (0.173)
感染症および寄生虫症	341 (1.128)	469 (1.403)	810 (1.272)
適用部位毛包炎	99 (0.327)	125 (0.374)	224 (0.352)
COVID-19	48 (0.159)	63 (0.188)	111 (0.174)
毛包炎	69 (0.228)	58 (0.173)	127 (0.199)
上咽頭炎	21 (0.069)	47 (0.141)	68 (0.107)
傷害、中毒および処置合併症	43 (0.142)	58 (0.173)	101 (0.159)
臨床検査	46 (0.152)	45 (0.135)	91 (0.143)
筋骨格系および結合組織障害	53 (0.175)	64 (0.191)	117 (0.184)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	36 (0.119)	53 (0.159)	89 (0.140)
皮膚乳頭腫	24 (0.079)	38 (0.114)	62 (0.097)
神経系障害	50 (0.165)	162 (0.484)	212 (0.333)
頭痛	34 (0.112)	148 (0.443)	182 (0.286)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (0.036)	34 (0.102)	45 (0.071)
皮膚および皮下組織障害	420 (1.389)	337 (1.008)	757 (1.189)
ざ瘡	40 (0.132)	100 (0.299)	140 (0.220)
アトピー性皮膚炎	0	97 (0.290)	97 (0.152)
接触皮膚炎	113 (0.374)	38 (0.114)	151 (0.237)
乾癬	70 (0.231)	0	70 (0.110)

件数（件／人年）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 3-10

表 19 単位時間あたりの副作用の発現件数

（いずれかの併合データで SOC 又は PT が 0.05 件／人年以上）

副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	尋常性乾癬 3 試験併合 （人年＝302.43）	AD 3 試験併合 （人年＝334.38）	全 6 試験併合 （人年＝636.81）
胃腸障害	1 (0.003)	17 (0.051)	18 (0.028)
一般・全身障害および投与部位の状態	78 (0.258)	162 (0.484)	240 (0.377)
適用部位ざ瘡	12 (0.040)	87 (0.260)	99 (0.155)
適用部位そう痒感	19 (0.063)	7 (0.021)	26 (0.041)
感染症および寄生虫症	136 (0.450)	133 (0.398)	269 (0.422)
適用部位毛包炎	95 (0.314)	111 (0.332)	206 (0.323)
毛包炎	29 (0.096)	13 (0.039)	42 (0.066)
神経系障害	10 (0.033)	85 (0.254)	95 (0.149)
頭痛	9 (0.030)	82 (0.245)	91 (0.143)
皮膚および皮下組織障害	193 (0.638)	122 (0.365)	315 (0.495)
ざ瘡	14 (0.046)	33 (0.099)	47 (0.074)
アトピー性皮膚炎	0	35 (0.105)	35 (0.055)
接触皮膚炎	87 (0.288)	23 (0.069)	110 (0.173)
乾癬	45 (0.149)	0	45 (0.071)

件数（件／人年）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 6-10

2.7.4.2.1.1.3 有害事象の重症度

併合データでの最も高い重症度別の有害事象及び副作用の発現例数を表 20，中等度の有害事象及び副作用の発現例数（いずれかの併合データで中等度の有害事象が 1%以上に発現）を表 21 に示した。

尋常性乾癬 3 試験併合（461 名）で高度の有害事象は 1.5%（7 名）に認められ，その内訳は心筋梗塞，心室壁運動低下，肥大型心筋症，脳振盪，肋骨骨折，肺の悪性新生物，腎損傷，接触皮膚炎及び苔癬様角化症が各 1 名であった。そのうち，接触皮膚炎は副作用と判断された。

AD 3 試験併合（497 名）で高度の有害事象は 2.4%（12 名）に認められ，その内訳はアトピー性皮膚炎が 3 名，心筋炎，急性膵炎，虫垂炎，顔面骨骨折，視神経炎，血栓性脳梗塞，子宮頚部上皮異形成，精液瘤及び中毒性皮疹が各 1 名であった。そのうち，アトピー性皮膚炎及び中毒性皮疹の各 1 名で副作用と判断された。

尋常性乾癬 3 試験併合（461 名）で中等度の有害事象は 48.6%（224 名）に認められた。2%以上に発現した中等度の有害事象は，接触皮膚炎が 11.5%（53 名），乾癬が 9.1%（42 名），適用部位毛包炎及び COVID-19 がそれぞれ 5.0%（23 名），毛包炎が 3.9%（18 名），ざ瘡が 2.8%（13 名），発熱が 2.4%（11 名），皮膚炎及びそう痒症がそれぞれ 2.2%（10 名）であった。中等度の副作用は 25.6%（118 名）に認められた。1%以上に発現した中等度の副作用は，接触皮膚炎が 9.8%（45 名），乾癬が 6.3%（29 名），適用部位毛包炎が 5.0%（23 名），毛包炎及び皮膚炎がそれぞれ 1.3%（6 名），適用部位そう痒感が 1.1%（5 名）であった。

AD 3 試験併合（497 名）で中等度の有害事象は 45.5%（226 名）に認められた。2%以上に発現した中等度の有害事象は，アトピー性皮膚炎が 10.5%（52 名），COVID-19 が 6.0%（30 名），頭

痛が 5.6%（28 名），適用部位毛包炎が 5.2%（26 名），ざ瘡が 5.0%（25 名），適用部位ざ瘡が 4.4%（22 名），接触皮膚炎が 4.0%（20 名），発熱が 3.4%（17 名），毛包炎，上咽頭炎及び皮膚乳頭腫がそれぞれ 2.2%（11 名）であった。中等度の副作用は 23.3%（116 名）に認められた。1%以上に発現した中等度の副作用は，アトピー性皮膚炎が 5.4%（27 名），適用部位毛包炎及び頭痛がそれぞれ 4.2%（21 名），適用部位ざ瘡が 3.8%（19 名），接触皮膚炎が 3.0%（15 名），ざ瘡が 1.4%（7 名）であった。

表 20 最も高い重症度別の有害事象及び副作用の発現例数（併合データ）

	尋常性乾癬 3 試験併合 (N = 461)			AD 3 試験併合 (N = 497)			全 6 試験併合 (N = 958)		
重症度	**軽度**	**中等度**	**高度**	**軽度**	**中等度**	**高度**	**軽度**	**中等度**	**高度**
有害事象	153 (33.2)	224 (48.6)	7 (1.5)	199 (40.0)	226 (45.5)	12 (2.4)	352 (36.7)	450 (47.0)	19 (2.0)
副作用	116 (25.2)	118 (25.6)	1 (0.2)	149 (30.0)	116 (23.3)	2 (0.4)	265 (27.7)	234 (24.4)	3 (0.3)

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 3-3, Table 6-3

表 21 中等度の有害事象及び副作用の発現例数

（いずれかの併合データで中等度の有害事象が 1%以上に発現）

有害事象名及び副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	尋常性乾癬 3 試験併合 (N = 461)		AD 3 試験併合 (N = 497)		全 6 試験併合 (N = 958)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	224 (48.6)	118 (25.6)	226 (45.5)	116 (23.3)	450 (47.0)	234 (24.4)
眼障害						
アレルギー性結膜炎	0	0	9 (1.8)	0	9 (0.9)	0
胃腸障害						
上腹部痛	0	0	7 (1.4)	1 (0.2)	7 (0.7)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位ざ瘡	1 (0.2)	1 (0.2)	22 (4.4)	19 (3.8)	23 (2.4)	20 (2.1)
適用部位湿疹	6 (1.3)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	7 (0.7)	3 (0.3)
適用部位そう痒感	5 (1.1)	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (0.6)	6 (0.6)
発熱	11 (2.4)	0	17 (3.4)	0	28 (2.9)	0
感染症および寄生虫症						
適用部位毛包炎	23 (5.0)	23 (5.0)	26 (5.2)	21 (4.2)	49 (5.1)	44 (4.6)
COVID-19	23 (5.0)	0	30 (6.0)	0	53 (5.5)	0
毛包炎	18 (3.9)	6 (1.3)	11 (2.2)	2 (0.4)	29 (3.0)	8 (0.8)
せつ	6 (1.3)	0	7 (1.4)	1 (0.2)	13 (1.4)	1 (0.1)
胃腸炎	1 (0.2)	0	5 (1.0)	1 (0.2)	6 (0.6)	1 (0.1)
上咽頭炎	4 (0.9)	0	11 (2.2)	0	15 (1.6)	0
外耳炎	0	0	5 (1.0)	1 (0.2)	5 (0.5)	1 (0.1)
足部白癬	8 (1.7)	0	3 (0.6)	0	11 (1.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
皮膚乳頭腫	5 (1.1)	0	11 (2.2)	1 (0.2)	16 (1.7)	1 (0.1)
神経系障害						
頭痛	5 (1.1)	2 (0.4)	28 (5.6)	21 (4.2)	33 (3.4)	23 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	0	0	8 (1.6)	0	8 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	13 (2.8)	4 (0.9)	25 (5.0)	7 (1.4)	38 (4.0)	11 (1.1)
皮膚炎	10 (2.2)	6 (1.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	11 (1.1)	7 (0.7)
アトピー性皮膚炎	0	0	52 (10.5)	27 (5.4)	52 (5.4)	27 (2.8)
接触皮膚炎	53 (11.5)	45 (9.8)	20 (4.0)	15 (3.0)	73 (7.6)	60 (6.3)
湿疹	7 (1.5)	2 (0.4)	0	0	7 (0.7)	2 (0.2)
皮脂欠乏性湿疹	6 (1.3)	2 (0.4)	0	0	6 (0.6)	2 (0.2)
過角化	3 (0.7)	0	6 (1.2)	0	9 (0.9)	0
そう痒症	10 (2.2)	4 (0.9)	0	0	10 (1.0)	4 (0.4)
乾癬	42 (9.1)	29 (6.3)	0	0	42 (4.4)	29 (3.0)

例数（%）

Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 3-3, Table 6-3

2.7.4.2.1.1.4 治験薬塗布部位に発現した有害事象

治験薬塗布部位に発現した有害事象（いずれかの併合データで治験薬塗布部位に 2%以上で発現）を表 22，治験薬塗布部位に発現した副作用（いずれかの併合データで治験薬塗布部位に 1%

以上で発現）を表 23 に示した。

尋常性乾癬 3 試験併合（461 名）で，治験薬塗布部位に発現した有害事象は 57.9%（267 名）に認められた。治験薬塗布部位に 5%以上で発現した有害事象は，適用部位毛包炎が 17.6%（81 名），接触皮膚炎が 13.9%（64 名），乾癬が 12.1%（56 名）であった。

AD 3 試験併合（497 名）で，治験薬塗布部位に発現した有害事象は 60.8%（302 名）に認められた。治験薬塗布部位に 5%以上で発現した有害事象は，適用部位毛包炎が 19.3%（96 名），適用部位ざ瘡が 16.1%（80 名），アトピー性皮膚炎が 13.9%（69 名），接触皮膚炎が 5.0%（25 名）であった。

尋常性乾癬 3 試験併合（461 名）で，治験薬塗布部位に発現した副作用は 46.0%（212 名）に認められた。治験薬塗布部位に 2%以上で発現した副作用は，適用部位毛包炎が 16.9%（78 名），接触皮膚炎が 13.0%（60 名），乾癬が 8.0%（37 名），適用部位そう痒感が 3.0%（14 名），適用部位刺激感及び毛包炎がそれぞれ 2.2%（10 名）であった。

AD 3 試験併合（497 名）で，治験薬塗布部位に発現した副作用は 45.3%（225 名）に認められた。治験薬塗布部位に 2%以上で発現した副作用は，適用部位毛包炎が 16.7%（83 名），適用部位ざ瘡が 12.9%（64 名），アトピー性皮膚炎が 5.8%（29 名），接触皮膚炎が 4.2%（21 名），適用部位変色及びざ瘡がそれぞれ 2.8%（14 名），適用部位刺激感が 2.0%（10 名）であった。

表 22 治験薬塗布部位に発現した有害事象

（いずれかの併合データで治験薬塗布部位に 2%以上で発現）

有害事象名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	尋常性乾癬 3 試験併合 (N = 461)		AD 3 試験併合 (N = 497)		全 6 試験併合 (N = 958)	
	塗布部位	塗布部位以外	塗布部位	塗布部位以外	塗布部位	塗布部位以外
合計	267 (57.9)	322 (69.8)	302 (60.8)	396 (79.7)	569 (59.4)	718 (74.9)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位ざ瘡	10 (2.2)	0	80 (16.1)	0	90 (9.4)	0
適用部位変色	3 (0.7)	0	15 (3.0)	0	18 (1.9)	0
適用部位湿疹	10 (2.2)	0	4 (0.8)	0	14 (1.5)	0
適用部位刺激感	11 (2.4)	0	10 (2.0)	0	21 (2.2)	0
適用部位そう痒感	19 (4.1)	0	6 (1.2)	0	25 (2.6)	0
感染症および寄生虫症						
適用部位毛包炎	81 (17.6)	0	96 (19.3)	0	177 (18.5)	0
毛包炎	13 (2.8)	56 (12.1)	13 (2.6)	39 (7.8)	26 (2.7)	95 (9.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)						
皮膚乳頭腫	4 (0.9)	19 (4.1)	11 (2.2)	25 (5.0)	15 (1.6)	44 (4.6)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	4 (0.9)	34 (7.4)	18 (3.6)	79 (15.9)	22 (2.3)	113 (11.8)
皮膚炎	9 (2.0)	12 (2.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	10 (1.0)	13 (1.4)
アトピー性皮膚炎	0	0	69 (13.9)	11 (2.2)	69 (7.2)	11 (1.1)
接触皮膚炎	64 (13.9)	40 (8.7)	25 (5.0)	14 (2.8)	89 (9.3)	54 (5.6)
湿疹	10 (2.2)	25 (5.4)	0	0	10 (1.0)	25 (2.6)
皮脂欠乏性湿疹	10 (2.2)	15 (3.3)	0	2 (0.4)	10 (1.0)	17 (1.8)
乾癬	56 (12.1)	13 (2.8)	0	0	56 (5.8)	13 (1.4)

例数（%）

合計は各部位で発現した全有害事象発現例数である。内訳は治験薬塗布部位に発現した有害事象を抜粋したため，治験薬塗布部位以外のみに発現した有害事象は含まれない。

同一被験者内で治験薬塗布部位及び治験薬塗布部位以外の両部位に発現した有害事象は，治験薬塗布部位及び治験薬塗布部位以外のそれぞれで集計した。

Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 3-6

表 23 治験薬塗布部位に発現した副作用

（いずれかの併合データで治験薬塗布部位に 1%以上で発現）

副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	尋常性乾癬 3 試験併合 (N = 461)		AD 3 試験併合 (N = 497)		全 6 試験併合 (N = 958)	
	塗布部位	塗布部位以外	塗布部位	塗布部位以外	塗布部位	塗布部位以外
合計	212 (46.0)	90 (19.5)	225 (45.3)	113 (22.7)	437 (45.6)	203 (21.2)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位ざ瘡	8 (1.7)	0	64 (12.9)	0	72 (7.5)	0
適用部位変色	3 (0.7)	0	14 (2.8)	0	17 (1.8)	0
適用部位湿疹	7 (1.5)	0	2 (0.4)	0	9 (0.9)	0
適用部位多毛症	2 (0.4)	0	9 (1.8)	0	11 (1.1)	0
適用部位刺激感	10 (2.2)	0	10 (2.0)	0	20 (2.1)	0
適用部位そう痒感	14 (3.0)	0	6 (1.2)	0	20 (2.1)	0
感染症および寄生虫症						
適用部位毛包炎	78 (16.9)	0	83 (16.7)	0	161 (16.8)	0
毛包炎	10 (2.2)	25 (5.4)	8 (1.6)	12 (2.4)	18 (1.9)	37 (3.9)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	4 (0.9)	11 (2.4)	14 (2.8)	21 (4.2)	18 (1.9)	32 (3.3)
皮脂欠乏症	6 (1.3)	1 (0.2)	0	0	6 (0.6)	1 (0.1)
皮膚炎	6 (1.3)	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	7 (0.7)	6 (0.6)
アトピー性皮膚炎	0	0	29 (5.8)	1 (0.2)	29 (3.0)	1 (0.1)
接触皮膚炎	60 (13.0)	19 (4.1)	21 (4.2)	2 (0.4)	81 (8.5)	21 (2.2)
湿疹	5 (1.1)	5 (1.1)	0	0	5 (0.5)	5 (0.5)
乾癬	37 (8.0)	4 (0.9)	0	0	37 (3.9)	4 (0.4)

例数（%）
合計は各部位で発現した全副作用発現例数である。内訳は治験薬塗布部位に発現した副作用を抜粋したため，治験薬塗布部位以外のみに発現した副作用は含まれない。
同一被験者内で治験薬塗布部位及び治験薬塗布部位以外の両部位に発現した副作用は，治験薬塗布部位及び治験薬塗布部位以外のそれぞれで集計した。
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 6-6

2.7.4.2.1.1.5 治験薬塗布部位に発現した有害事象の発現領域

尋常性乾癬 3 試験併合又は AD 3 試験併合で治験薬塗布部位に 2%以上で発現した有害事象（「2.7.4.2.1.1.4 項 表 22」参照）について，国内 4 試験併合での領域別（頭頸部，体幹，上肢，下肢）の発現状況を表 24 に示した。

治験薬塗布部位に有害事象が発現した被験者（568 名）のうち，頭頸部に 47.2%（268 名），体幹に 57.4%（326 名），上肢に 49.1%（279 名），下肢に 69.4%（394 名）で有害事象が認められた。領域別の有害事象の発現率に明らかな違いは認められなかった。

表 24 国内 4 試験併合での治験薬塗布部位に発現した有害事象の発現領域
（尋常性乾癬 3 試験併合又は AD3 試験併合で治験薬塗布部位に 2%以上で発現）

有害事象名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	治験薬塗布部位に有害事象が発現した被験者 (N = 568)			
	発現領域			
	頭頸部	体幹	上肢	下肢
合計	268 (47.2)	326 (57.4)	279 (49.1)	394 (69.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位ざ瘡	61 (10.7)	36 (6.3)	12 (2.1)	26 (4.6)
適用部位変色	9 (1.6)	12 (2.1)	16 (2.8)	9 (1.6)
適用部位湿疹	4 (0.7)	6 (1.1)	7 (1.2)	3 (0.5)
適用部位刺激感	9 (1.6)	9 (1.6)	7 (1.2)	9 (1.6)
適用部位そう痒感	8 (1.4)	15 (2.6)	11 (1.9)	19 (3.3)
感染症および寄生虫症				
適用部位毛包炎	35 (6.2)	72 (12.7)	43 (7.6)	127 (22.4)
毛包炎	5 (0.9)	6 (1.1)	5 (0.9)	21 (3.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
皮膚乳頭腫	7 (1.2)	3 (0.5)	7 (1.2)	4 (0.7)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	14 (2.5)	9 (1.6)	6 (1.1)	6 (1.1)
皮膚炎	5 (0.9)	8 (1.4)	10 (1.8)	9 (1.6)
アトピー性皮膚炎	51 (9.0)	48 (8.5)	45 (7.9)	41 (7.2)
接触皮膚炎	40 (7.0)	54 (9.5)	52 (9.2)	63 (11.1)
湿疹	1 (0.2)	7 (1.2)	4 (0.7)	6 (1.1)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)	7 (1.2)	4 (0.7)	6 (1.1)
乾癬	14 (2.5)	34 (6.0)	29 (5.1)	46 (8.1)

例数（%）
発現率を算出する際の分母は治験薬塗布部位に有害事象が発現した被験者数とした。
合計は各部位で発現した全有害事象発現例数である。
同一被験者内で複数の部位に発現した有害事象はそれぞれの部位で集計した。
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 3-7

2.7.4.2.1.1.6 有害事象の発現時期

全 6 試験併合での発現時期別の有害事象（全期間で 2%以上に発現，「2.7.4.2.1.1.2.1 項 表 12」参照）を表 25，発現時期別の副作用（全期間で 1%以上に発現，「2.7.4.2.1.1.2.1 項 表 13」参照）を表 26 に示した。

有害事象は Week 0～Week 12 に 65.1%（624/958 名），Week 12～Week 24 に 53.9%（467/866 名），Week 24～Week 36 に 40.5%（284/702 名），Week 36～Week 48 に 44.1%（211/479 名），Week 48 以降に 16.4%（77/469 名）で認められた。全期間で 2%以上に発現した有害事象のうち，Week 12 以降に発現率が明らかに上昇した有害事象は認められなかった。

副作用は Week 0～Week 12 に 38.1%（365/958 名），Week 12～Week 24 に 20.2%（175/866 名），Week 24～Week 36 に 11.0%（77/702 名），Week 36～Week 48 に 10.2%（49/479 名），Week 48 以降に 3.4%（16/469 名）で認められた。全期間で 1%以上に発現した副作用のうち，Week 12 以降に発現率が明らかに上昇した副作用は認められなかった。

表 25 全 6 試験併合での発現時期別の有害事象（全期間で 2%以上に発現）

有害事象名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	発現時期				
	Week 0～ Week 12 (N = 958)	Week 12～ Week 24 (N = 866)	Week 24～ Week 36 (N = 702)	Week 36～ Week 48 (N = 479)	Week 48～ (N = 469)
合計	624 (65.1)	467 (53.9)	284 (40.5)	211 (44.1)	77 (16.4)
胃腸障害					
上腹部痛	19 (2.0)	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態					
適用部位ざ瘡	45 (4.7)	36 (4.2)	13 (1.9)	7 (1.5)	4 (0.9)
適用部位刺激感	20 (2.1)	3 (0.3)	0	0	0
適用部位そう痒感	16 (1.7)	6 (0.7)	3 (0.4)	3 (0.6)	0
発熱	35 (3.7)	46 (5.3)	13 (1.9)	9 (1.9)	5 (1.1)
感染症および寄生虫症					
適用部位毛包炎	111 (11.6)	48 (5.5)	24 (3.4)	17 (3.5)	4 (0.9)
COVID-19	21 (2.2)	26 (3.0)	29 (4.1)	30 (6.3)	5 (1.1)
毛包炎	46 (4.8)	33 (3.8)	22 (3.1)	12 (2.5)	2 (0.4)
せつ	7 (0.7)	11 (1.3)	8 (1.1)	3 (0.6)	6 (1.3)
上咽頭炎	30 (3.1)	11 (1.3)	6 (0.9)	10 (2.1)	6 (1.3)
足部白癬	5 (0.5)	9 (1.0)	9 (1.3)	3 (0.6)	2 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	11 (1.1)	6 (0.7)	8 (1.1)	5 (1.0)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
皮膚乳頭腫	19 (2.0)	17 (2.0)	9 (1.3)	11 (2.3)	4 (0.9)
神経系障害					
頭痛	106 (11.1)	25 (2.9)	16 (2.3)	6 (1.3)	2 (0.4)
皮膚および皮下組織障害					
ざ瘡	27 (2.8)	50 (5.8)	32 (4.6)	21 (4.4)	6 (1.3)
皮膚嚢腫	4 (0.4)	9 (1.0)	8 (1.1)	0	2 (0.4)
アトピー性皮膚炎	42 (4.4)	33 (3.8)	7 (1.0)	4 (0.8)	1 (0.2)
接触皮膚炎	74 (7.7)	40 (4.6)	8 (1.1)	8 (1.7)	4 (0.9)
湿疹	13 (1.4)	6 (0.7)	3 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)
皮脂欠乏性湿疹	14 (1.5)	4 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.2)	0
過角化	7 (0.7)	5 (0.6)	10 (1.4)	6 (1.3)	0
稗粒腫	4 (0.4)	8 (0.9)	5 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
乾癬	40 (4.2)	14 (1.6)	5 (0.7)	5 (1.0)	2 (0.4)

例数（%）
Week 0～Week 12 = Day 1～Day 77, Week 12～Week 24 = Day 78～Day 161, Week 24～Week 36 = Day 162～Day 245, Week 36～Week 48 = Day 246～Day 329, Week 48～= Day 330～
発現率を算出する際の分母は各発現時期での試験継続被験者数とした。
同一被験者に同じ PT の有害事象が異なる発現時期に存在する場合は，それぞれの発現時期で有害事象を集計した。
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 3-8

表 26 全 6 試験併合での発現時期別の副作用（全期間で 1%以上に発現）

副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	発現時期				
	Week 0～ Week 12 (N = 958)	Week 12～ Week 24 (N = 866)	Week 24～ Week 36 (N = 702)	Week 36～ Week 48 (N = 479)	Week 48～ (N = 469)
合計	365 (38.1)	175 (20.2)	77 (11.0)	49 (10.2)	16 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態					
適用部位ざ瘡	39 (4.1)	27 (3.1)	10 (1.4)	6 (1.3)	3 (0.6)
適用部位変色	2 (0.2)	6 (0.7)	9 (1.3)	1 (0.2)	0
適用部位多毛症	1 (0.1)	6 (0.7)	4 (0.6)	0	0
適用部位刺激感	19 (2.0)	3 (0.3)	0	0	0
適用部位そう痒感	12 (1.3)	5 (0.6)	3 (0.4)	3 (0.6)	0
感染症および寄生虫症					
適用部位毛包炎	105 (11.0)	43 (5.0)	21 (3.0)	15 (3.1)	3 (0.6)
毛包炎	23 (2.4)	12 (1.4)	5 (0.7)	0	0
神経系障害					
頭痛	70 (7.3)	2 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害					
ざ瘡	12 (1.3)	10 (1.2)	12 (1.7)	6 (1.3)	3 (0.6)
アトピー性皮膚炎	20 (2.1)	11 (1.3)	1 (0.1)	1 (0.2)	0
接触皮膚炎	55 (5.7)	30 (3.5)	5 (0.7)	6 (1.3)	2 (0.4)
乾癬	25 (2.6)	6 (0.7)	5 (0.7)	4 (0.8)	1 (0.2)

例数（%）
Week 0～Week 12 = Day 1～Day 77, Week 12～Week 24 = Day 78～Day 161, Week 24～Week 36 = Day 162～Day 245, Week 36～Week 48 = Day 246～Day 329, Week 48～= Day 330～
発現率を算出する際の分母は各発現時期での試験継続被験者数とした。
同一被験者に同じ PT の副作用が異なる発現時期に存在する場合は，それぞれの発現時期で副作用を集計した。
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 6-8

2.7.4.2.1.2 死亡

安全性評価の対象とした 8 試験で死亡は認められなかった。

安全性評価の参考とした臨床試験では，海外第 III 相臨床試験の長期投与試験（DMVT-505-3003 試験）で，心血管疾患を合併していた被験者 1 名が心筋梗塞で死亡した。本事象と本剤 1%との因果関係は否定された（「CTD2.7.6.15.5.1.4.1 項」参照）。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

併合データでの重篤な有害事象を表 27 に示した。安全性評価の対象とした 8 試験での重篤な有害事象の一覧を表 28 に示した。なお，ZBA4-1 試験，200920 試験及び ZBX5-1 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

全 6 試験併合で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，尿管結石症（2 名）であった。重篤な副作用は，接触皮膚炎が ZBA4-2 試験で 1 名に認められた。

安全性評価の参考とした臨床試験での重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧を付表 14 に示した。これらの臨床試験では重篤な副作用は認められなかった。

表 27 重篤な有害事象（併合データ）

有害事象名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	尋常性乾癬 3 試験併合 (N = 461)	AD 3 試験併合 (N = 497)	全 6 試験併合 (N = 958)
合計	9 (2.0)	20 (4.0)	29 (3.0)
心臓障害			
心筋梗塞	1 (0.2)	0	1 (0.1)
心筋炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心室壁運動低下	1 (0.2)	0	1 (0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害			
肥大型心筋症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
眼障害			
眼瞼内反	0	1 (0.2)	1 (0.1)
胃腸障害			
急性腹症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
大腸ポリープ	0	1 (0.2)	1 (0.1)
急性膵炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
唾液腺結石	0	1 (0.2)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肝胆道系障害			
急性肝炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症			
虫垂炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
COVID-19	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感染性脊椎炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症			
鎖骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.1)
脳振盪	1 (0.2)	0	1 (0.1)
顔面骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
前腕骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
関節脱臼	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肋骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)			
肺の悪性新生物	1 (0.2)	0	1 (0.1)
メラノサイト性母斑	0	1 (0.2)	1 (0.1)
神経系障害			
意識消失	1 (0.2)	0	1 (0.1)
視神経炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
血栓性脳梗塞	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腎および尿路障害			
腎損傷	1 (0.2)	0	1 (0.1)
尿管結石症	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
生殖系および乳房障害			
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.2)	1 (0.1)
精液瘤	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害			
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
接触皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
外科および内科処置			
智歯抜歯	0	1 (0.2)	1 (0.1)

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 2, Table 4-1

表 28 安全性評価の対象とした臨床試験での重篤な有害事象の一覧

尋常性乾癬患者を対象とした国際共同後期第 II 相臨床試験（203120）

被験者識別コード（性別/年齢/人種*1）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.19.1）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰	持続期間（日）	発現部位*2
[redacted]（男性/5[redacted]歳/1）	0.5% BID	悪性黒色腫	17	高度	関連なし	投与量変更せず	回復	29	B
[redacted]（男性/6[redacted]歳/1）	1% QD	冠動脈疾患	81	軽度	関連なし	投与中止	回復	11	B
[redacted]（男性/4[redacted]歳/1）	1% QD	溶血性尿毒症症候群	60	高度	関連なし	投与量変更せず	回復	3	B
[redacted]（男性/4[redacted]歳/4）	1% BID	アルコール性膵炎	6	高度	関連なし	投与量変更せず	回復	6	B
[redacted]（男性/5[redacted]歳/4）日本人	0.5% BID	心房細動	54	高度	関連なし	休薬	回復	71	B
		急性心不全	54	高度	関連なし	休薬	回復	71	B
[redacted]（男性/3[redacted]歳/1）	0.5% BID	脱水	50	高度	関連なし	投与量変更せず	回復	1	B
[redacted]（男性/5[redacted]歳/1）	1% QD	口蓋垂腫大	10	高度	関連なし	投与量変更せず	回復	3	B

*1：人種 1 = White/Caucasian（白人），2 = Black/African American（黒人/アフリカ系米国人），3 = American Indian/Alaska Native（アメリカインディアン/アラスカ先住民），4 = Asian/Southeast Asian Descent/Japanese Descent（アジア人/東南アジア系/日系），5 = Native Hawaiian/Other Pacific Islander（ハワイ先住民/太平洋諸島民）
*2：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.11-21

AD 患者を対象とした国際共同後期第 II 相臨床試験（203121）

被験者識別コード（性別/年齢/人種*1）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.19.1）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰	持続期間（日）	発現部位*2
[redacted]（男性/1[redacted]歳/1）	1% BID	不安	55	中等度	関連なし	投与中止	回復	10	B
		注意欠陥多動性障害	55	中等度	関連なし	投与中止	回復	10	B

*1：人種 1 = White/Caucasian（白人），2 = Black/African American（黒人/アフリカ系米国人），3 = American Indian/Alaska Native（アメリカインディアン/アラスカ先住民），4 = Asian/Southeast Asian Descent/Japanese Descent（アジア人/東南アジア系/日系），5 = Native Hawaiian/Other Pacific Islander（ハワイ先住民/太平洋諸島民）
*2：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.20-21

表 28 安全性評価の対象とした臨床試験での重篤な有害事象の一覧（続き）

AD 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（ZBB4-1）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.24.0）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）	発現部位*1
[redacted]（男性/3[redacted]歳）	1%－1%	唾液腺結石	57	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	40	B
[redacted]（男性/2[redacted]歳）	1%－1%	前腕骨折	101	中等度	関連なし	減量	有	未回復	-	A
		関節脱臼	101	中等度	関連なし	減量	有	未回復	-	A
[redacted]（女性/2[redacted]歳）	1%－1%	眼瞼内反	135	軽度	関連なし	投与量変更せず	無	軽快	-	A
[redacted]（男性/3[redacted]歳）	基剤－1%*2	急性膵炎	73	高度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	17	B
[redacted]（男性/2[redacted]歳）	基剤－1%*2	智歯抜歯	93	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	2	B

*1：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
*2：継続投与試験（本剤 1%の塗布期間）で発現
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.21-31

尋常性乾癬患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（ZBA4-2）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.24.0）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）	発現部位*1
[redacted]（男性/5[redacted]歳）	本剤1%	心筋梗塞	254	高度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	-	B
[redacted]（男性/7[redacted]歳）	本剤1%	尿管結石症	35	中等度	関連なし	休薬	有	回復	114	B
		意識消失	118	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	1	B
[redacted]（男性/7[redacted]歳）	本剤1%	肺の悪性新生物	175	高度	関連なし	投与中止	無	未回復	-	B
[redacted]（男性/3[redacted]歳）	本剤1%	腎損傷	222	高度	関連なし	休薬	有	回復	26	B
	本剤1%	肋骨骨折	222	高度	関連なし	休薬	有	軽快	-	B
[redacted]（女性/8[redacted]歳）	本剤1%	心室壁運動低下	214	高度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	15	B
	本剤1%	肥大型心筋症	243	高度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	43	B
[redacted]（男性/5[redacted]歳）	本剤1%	接触皮膚炎	39	高度	関連あり	休薬	有	回復	14	A
[redacted]（男性/5[redacted]歳）	本剤1%	鎖骨骨折	227	中程度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	146	B
[redacted]（男性/4[redacted]歳）	本剤1%	急性腹症	67	中等度	関連なし	投与中止	有	未回復	-	B
[redacted]（女性/5[redacted]歳）	本剤1%	脳振盪	119	高度	関連なし	投与量変更せず	無	回復	3	B

*1：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.16-17

表 28 安全性評価の対象とした臨床試験での重篤な有害事象の一覧（続き）

AD 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（ZBB4-2）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.24.0）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）	発現部位*1
[redacted]（女性/3 歳）	本剤 1%	COVID-19	328	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	41	B
[redacted]（男性/5 歳）	本剤 1%	心筋炎	198	高度	関連なし	休薬	有	軽快	-	B
[redacted]（男性/3 歳）	本剤 1%	視神経炎	16	高度	関連なし	投与中止	有	軽快	-	B
[redacted]（男性/5 歳）	本剤 1%	大腸ポリープ	233	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	1	B
[redacted]（男性/1 歳）	本剤 1%	無力症	1	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	2	B
[redacted]（男性/5 歳）	本剤 1%	精液瘤	64	高度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	91	B
[redacted]（男性/4 歳）	本剤 1%	感染性脊椎炎	11	中等度	関連なし	投与中止	有	未回復	-	A
[redacted]（女性/2 歳）	本剤 1%	虫垂炎	310	高度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	9	B
[redacted]（男性/3 歳）	本剤 1%	メラノサイト性母斑	176	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	91	B
[redacted]（男性/3 歳）	本剤 1%	尿管結石症	24	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	41	B
[redacted]（男性/4 歳）	本剤 1%	急性肝炎	11	中等度	関連なし	投与量変更せず	無	回復	47	B
[redacted]（男性/2 歳）	本剤 1%	顔面骨骨折	200	高度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	14	B
[redacted]（男性/5 歳）	本剤 1%	血栓性脳梗塞	119	高度	関連なし	投与中止	有	軽快	-	B
[redacted]（女性/4 歳）	本剤 1%	子宮頚部上皮異形成	121	高度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	20	B
[redacted]（男性/5 歳）	本剤 1%	アトピー性皮膚炎	6	高度	関連なし	投与中止	無	回復	92	A

*1：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.23-17

2.7.4.2.1.4 投与中止に至った有害事象

併合データでの治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用を表 29 に示した。

尋常性乾癬 3 試験併合（461 名）で 1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，接触皮膚炎が 8.7%（40 名），乾癬が 4.1%（19 名），皮膚炎が 1.3%（6 名），適用部位そう痒感が 1.1%（5 名）であった。AD 3 試験併合（497 名）で 1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎が 3.8%（19 名），接触皮膚炎が 1.8%（9 名），頭痛が 1.2%（6 名）であった。

尋常性乾癬 3 試験併合（461 名）で 1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った副作用は，接触皮膚炎が 8.7%（40 名），乾癬が 2.4%（11 名），適用部位そう痒感及び皮膚炎がそれぞれ 1.1%（5 名）であった。AD 3 試験併合（497 名）で 1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った副作用は，アトピー性皮膚炎が 2.4%（12 名），接触皮膚炎が 1.8%（9 名），頭痛が 1.2%（6 名）であ

った。

表 29 治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用（併合データ）

有害事象名及び副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	尋常性乾癬 3 試験併合 (N = 461)		AD 3 試験併合 (N = 497)		全 6 試験併合 (N = 958)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	84 (18.2)	66 (14.3)	55 (11.1)	40 (8.0)	139 (14.5)	106 (11.1)
耳および迷路障害						
回転性めまい	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
眼障害						
眼瞼炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
アレルギー性結膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
緑内障	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
眼瞼腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸障害						
腹部不快感	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
急性腹症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
下痢	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
腸炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
悪心	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
嘔吐	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位ざ瘡	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.3)	3 (0.3)
適用部位変色	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
適用部位湿疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
適用部位紅斑	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
適用部位刺激感	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
適用部位浮腫	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
適用部位疼痛	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
適用部位そう痒感	5 (1.1)	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (0.6)	6 (0.6)
適用部位腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
悪寒	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
倦怠感	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
発熱	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症						
適用部位蜂巣炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
適用部位毛包炎	3 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.4)	4 (0.4)
毛包炎	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
感染性脊椎炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 2, Table 4-2, Table 7

表 29 治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用（併合データ）（続き）

有害事象名及び副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	尋常性乾癬 3 試験併合 (N = 461)		AD 3 試験併合 (N = 497)		全 6 試験併合 (N = 958)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
筋骨格系および結合組織障害						
関節炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
乾癬性関節症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
肺の悪性新生物	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
神経系障害						
頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (1.2)	6 (1.2)	7 (0.7)	7 (0.7)
視神経炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
血栓性脳梗塞	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
咳喘息	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)
皮膚炎	6 (1.3)	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	7 (0.7)	6 (0.6)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
アトピー性皮膚炎	0	0	19 (3.8)	12 (2.4)	19 (2.0)	12 (1.3)
接触皮膚炎	40 (8.7)	40 (8.7)	9 (1.8)	9 (1.8)	49 (5.1)	49 (5.1)
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚乾燥	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
湿疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
紅斑	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
毛孔性角化症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
苔癬様角化症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
機械性蕁麻疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
色素沈着障害	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
そう痒症	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
乾癬	19 (4.1)	11 (2.4)	0	0	19 (2.0)	11 (1.1)
膿疱性乾癬	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
中毒性皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
接触蕁麻疹	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
血管障害						
血管拡張	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 2, Table 4-2, Table 7

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類別の有害事象

併合データでの器官別大分類別の有害事象及び副作用を表 30 に示した。

尋常性乾癬 3 試験併合（461 名）で 10%以上に発現した器官別大分類別の有害事象は，「皮膚

および皮下組織障害」が 53.8%（248 名），「感染症および寄生虫症」が 45.1%（208 名），「一般・全身障害および投与部位の状態」が 23.9%（110 名），「胃腸障害」が 10.8%（50 名）であった。

AD 3 試験併合（497 名）で 10%以上に発現した器官別大分類別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 50.5%（251 名），「皮膚および皮下組織障害」が 44.5%（221 名），「一般・全身障害および投与部位の状態」が 36.0%（179 名），「神経系障害」が 21.7%（108 名），「胃腸障害」が 16.7%（83 名），「筋骨格系および結合組織障害」が 11.1%（55 名）であった。

尋常性乾癬 3 試験併合（461 名）で 5%以上に発現した器官別大分類別の副作用は，「皮膚および皮下組織障害」が 27.5%（127 名），「感染症および寄生虫症」が 22.6%（104 名），「一般・全身障害および投与部位の状態」が 12.6%（58 名）であった。

AD 3 試験併合（497 名）で 5%以上に発現した器官別大分類別の副作用は，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 22.7%（113 名），「感染症および寄生虫症」が 19.7%（98 名），「皮膚および皮下組織障害」が 18.7%（93 名），「神経系障害」が 12.7%（63 名）であった。

表 30 器官別大分類別の有害事象及び副作用（併合データ）

事象名（MedDRA/J V.24.0）SOC	尋常性乾癬 3 試験併合 (N = 461)		AD 3 試験併合 (N = 497)		全 6 試験併合 (N = 958)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
血液およびリンパ系障害	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	6 (0.6)	1 (0.1)
心臓障害	5 (1.1)	0	1 (0.2)	0	6 (0.6)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	0
耳および迷路障害	10 (2.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	13 (1.4)	2 (0.2)
内分泌障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
眼障害	13 (2.8)	3 (0.7)	26 (5.2)	1 (0.2)	39 (4.1)	4 (0.4)
胃腸障害	50 (10.8)	1 (0.2)	83 (16.7)	15 (3.0)	133 (13.9)	16 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	110 (23.9)	58 (12.6)	179 (36.0)	113 (22.7)	289 (30.2)	171 (17.8)
肝胆道系障害	4 (0.9)	0	4 (0.8)	0	8 (0.8)	0
免疫系障害	3 (0.7)	0	9 (1.8)	0	12 (1.3)	0
感染症および寄生虫症	208 (45.1)	104 (22.6)	251 (50.5)	98 (19.7)	459 (47.9)	202 (21.1)
傷害、中毒および処置合併症	38 (8.2)	1 (0.2)	48 (9.7)	0	86 (9.0)	1 (0.1)
臨床検査	30 (6.5)	5 (1.1)	35 (7.0)	7 (1.4)	65 (6.8)	12 (1.3)
代謝および栄養障害	19 (4.1)	0	9 (1.8)	0	28 (2.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	44 (9.5)	1 (0.2)	55 (11.1)	3 (0.6)	99 (10.3)	4 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	29 (6.3)	1 (0.2)	42 (8.5)	5 (1.0)	71 (7.4)	6 (0.6)
神経系障害	41 (8.9)	10 (2.2)	108 (21.7)	63 (12.7)	149 (15.6)	73 (7.6)
精神障害	3 (0.7)	0	7 (1.4)	0	10 (1.0)	0
腎および尿路障害	9 (2.0)	0	1 (0.2)	0	10 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	5 (1.1)	0	7 (1.4)	0	12 (1.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (2.2)	0	32 (6.4)	1 (0.2)	42 (4.4)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	248 (53.8)	127 (27.5)	221 (44.5)	93 (18.7)	469 (49.0)	220 (23.0)
外科および内科処置	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
血管障害	7 (1.5)	0	8 (1.6)	1 (0.2)	15 (1.6)	1 (0.1)

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 3-1，6-1

2.7.4.2.1.5.2 毛包炎に関連する有害事象

臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験では，毛包炎に関連する有害事象（適用部位毛包炎，毛包炎，毛孔性角化症，毛包性湿疹）が多く認められた（「2.7.4.2.1.1.2.1 項」参照）。毛包炎に関連する有害事象の分析結果を表 31 に示した。

毛包炎に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 27.0%（123/455 名），AD 国内 2 試験併合で 25.1%（123/490 名）に認められた。毛包炎に関連する副作用は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 21.8%（99/455 名），AD 国内 2 試験併合で 19.4%（95/490 名）に認められた。毛包炎に関連する有害事象のうち，約 8 割が副作用と判断された。

毛包炎に関連する有害事象の発現件数（1 人年あたりの発現件数）は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 172 件（0.572 件／人年），AD 国内 2 試験併合で 187 件（0.563 件／人年）であった。

毛包炎に関連する有害事象は Week 0～Week 12 に比較的多く認められた。初発までの時間の中央値は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 43.0 日，AD 国内 2 試験併合で 45.0 日であった。

毛包炎に関連する有害事象の最も重い重症度は，尋常性乾癬国内 2 試験併合では軽度が 19.1%（87/455 名），中等度が 7.9%（36/455 名），AD 国内 2 試験併合では軽度が 18.4%（90/490 名），中等度が 6.7%（33/490 名）であった。毛包炎に関連する有害事象のうち，約 7 割が軽度であった。高度な事象は認められなかった。

毛包炎に関連する有害事象に対する治験薬の最も重い処方変更は，「減量」又は「投与量変更せず」がほとんどであった。治験薬の投与中止に至った毛包炎に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 0.7%（3/455 名），AD 国内 2 試験併合で 0.8%（4/490 名）に認められた。

毛包炎に関連する有害事象に対して約 7 割で治療（主に外用抗菌薬による治療）が実施された。

治験薬塗布部位に発現した毛包炎に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 19.8%（90/455 名），AD 国内 2 試験併合で 22.4%（110/490 名）に認められた。治験薬塗布部位以外に発現した毛包炎に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 12.5%（57/455 名），AD 国内 2 試験併合で 8.4%（41/490 名）に認められた。毛包炎に関連する有害事象のうち，約 8 割が治験薬塗布部位での発現であった。治験薬塗布部位に発現した毛包炎に関連する有害事象は，下肢での発現が比較的多かった。

なお，毛包炎に関連する有害事象の部分集団解析の結果を「2.7.4.5.1 項」に示した。

表 31 毛包炎に関連する有害事象の分析（併合データ）

分析項目	尋常性乾癬 国内 2 試験併合 (N = 455)	AD 国内 2 試験併合 (N = 490)	国内 4 試験併合 (N = 945)
合計	123 (27.0)	123 (25.1)	246 (26.0)
治験薬との因果関係			
副作用	99 (21.8)	95 (19.4)	194 (20.5)
内訳 PT（MedDRA/J V.24.0）			
適用部位毛包炎	81 (17.8)	96 (19.6)	177 (18.7)
毛包炎	56 (12.3)	39 (8.0)	95 (10.1)
毛孔性角化症	4 (0.9)	4 (0.8)	8 (0.8)
毛包性湿疹	0	1 (0.2)	1 (0.1)
発現件数			
件数（件／人年）	人年＝300.57 172 (0.572)	人年＝332.21 187 (0.563)	人年＝632.78 359 (0.567)
発現時期*1			
Week 0～Week 12 (Day 1～Day 77)	N = 455 74 (16.3)	N = 490 76 (15.5)	N = 945 150 (15.9)
Week 12～Week 24 (Day 78～Day 161)	N = 395 43 (10.9)	N = 458 38 (8.3)	N = 853 81 (9.5)
Week 24～Week 36 (Day 162～Day 245)	N = 322 22 (6.8)	N = 380 23 (6.1)	N = 702 45 (6.4)
Week 36～Week 48 (Day 246～Day 329)	N = 235 13 (5.5)	N = 244 17 (7.0)	N = 479 30 (6.3)
Week 48～ (Day 330～)	N = 231 2 (0.9)	N = 238 4 (1.7)	N = 469 6 (1.3)
初発までの時間（日数）			
平均（SD）	74.8 (74.6)	77.2 (85.1)	76.0 (79.9)
中央値（最小値，最大値）	43.0 (3, 333)	45.0 (2, 330)	44.0 (2, 333)
最も重い重症度			
軽度	87 (19.1)	90 (18.4)	177 (18.7)
中等度	36 (7.9)	33 (6.7)	69 (7.3)
高度	0	0	0
治験薬の最も重い処方変更*2			
投与中止	3 (0.7)	4 (0.8)	7 (0.7)
休薬	11 (2.4)	7 (1.4)	18 (1.9)
減量	38 (8.4)	58 (11.8)	96 (10.2)
投与量変更せず	70 (15.4)	53 (10.8)	123 (13.0)

例数（%），ただし発現件数と初発までの時間を除く
*1：発現率を算出する際の分母は各発現時期での試験継続被験者数とした。同一被験者に毛包炎に関連する有害事象が異なる発現時期に存在する場合は，それぞれの発現時期で有害事象を集計した。
*2：処方変更の重さは「投与中止＞休薬＞減量＞投与量変更せず」の順とした。
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 9-1～9-6, Table 11-1

表 31 毛包炎に関連する有害事象の分析（併合データ）（続き）

分析項目	尋常性乾癬 国内 2 試験併合 (N = 455)	AD 国内 2 試験併合 (N = 490)	国内 4 試験併合 (N = 945)
合計	123 (27.0)	123 (25.1)	246 (26.0)
治療の有無			
有	89 (19.6)	86 (17.6)	175 (18.5)
無	34 (7.5)	37 (7.6)	71 (7.5)
最も重い転帰*3			
未回復	32 (7.0)	37 (7.6)	69 (7.3)
軽快	12 (2.6)	14 (2.9)	26 (2.8)
回復したが後遺症あり	0	0	0
回復	79 (17.4)	72 (14.7)	151 (16.0)
最長持続期間（日数）*4			
平均（SD）	95.1 (80.1)	86.2 (71.5)	90.9 (76.0)
中央値	62.0	57.0	61.0
最小値，最大値	3, 345	3, 330	3, 345
発現部位（治験薬塗布部位別）*5			
治験薬塗布部位	90 (19.8)	110 (22.4)	200 (21.2)
治験薬塗布部位以外	57 (12.5)	41 (8.4)	98 (10.4)
発現部位（領域別）*6			
治験薬塗布部位の全有害事象	N = 267	N = 301	N = 568
頭頸部	8 (3.0)	33 (11.0)	41 (7.2)
体幹	31 (11.6)	49 (16.3)	80 (14.1)
上肢	22 (8.2)	29 (9.6)	51 (9.0)
下肢	75 (28.1)	74 (24.6)	149 (26.2)

例数（%），ただし最長持続期間を除く
*3：各試験での最終規定来院日時点での転帰を表す。転帰の重さは「未回復＞軽快＞回復したが後遺症あり＞回復」とした。
*4：転帰が「回復したが後遺症あり」及び「回復」となった事象に基づき算出した。
*5：同一被験者内で治験薬塗布部位及び治験薬塗布部位以外の両部位に発現した毛包炎に関連する有害事象は，治験薬塗布部位及び治験薬塗布部位以外のそれぞれで集計した。
*6：発現率を算出する際の分母は，治験薬塗布部位に何らかの有害事象が発現した被験者数（「治験薬塗布部位の全有害事象」）とした。同一被験者内で複数の部位に発現した毛包炎に関連する有害事象はそれぞれの部位で集計した。
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 9-1，Table 9-7～9-11

2.7.4.2.1.5.3 ざ瘡に関連する有害事象

臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験では，ざ瘡に関連する有害事象（ざ瘡，適用部位ざ瘡，ざ瘡様皮膚炎，膿疱性ざ瘡）が多く認められた（「2.7.4.2.1.1.2.1 項」参照）。ざ瘡に関連する有害事象の分析結果を表 32 に示した。

ざ瘡に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 9.9%（45/455 名），AD 国内 2 試験併合で 30.4%（149/490 名）に認められた。ざ瘡に関連する副作用は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 4.6%（21/455 名），AD 国内 2 試験併合で 17.6%（86/490 名）に認められた。ざ瘡に関連する有害事象のうち，約 6 割が副作用と判断された。ざ瘡に関連する有害事象及び副作用は，尋常性乾癬国内 2 試験併合と比較して AD 国内 2 試験併合で多く認められた。

ざ瘡に関連する有害事象の発現件数（1 人年あたりの発現件数）は，尋常性乾癬国内 2 試験併合

で 58 件（0.193 件／人年），AD 国内 2 試験併合で 213 件（0.641 件／人年）であった。

ざ瘡に関連する有害事象の発現時期に明らかな偏りは認められなかった。初発までの時間の中央値は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 137.0 日，AD 国内 2 試験併合で 86.0 日であった。

ざ瘡に関連する有害事象の最も重い重症度は，尋常性乾癬国内 2 試験併合では軽度が 6.6%（30/455 名），中等度が 3.3%（15/455 名），AD 国内 2 試験併合では軽度が 21.2%（104/490 名），中等度が 9.2%（45/490 名）であった。ざ瘡に関連する有害事象のうち，約 7 割が軽度であった。高度な事象は認められなかった。

ざ瘡に関連する有害事象に対する治験薬の最も重い処方変更は，「減量」又は「投与量変更せず」がほとんどであった。治験薬の投与中止に至ったざ瘡に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 0.7%（3/455 名），AD 国内 2 試験併合で 0.8%（4/490 名）に認められた。

ざ瘡に関連する有害事象に対して約 8 割で治療（主に外用抗菌薬による治療）が実施された。

治験薬塗布部位に発現したざ瘡に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 3.3%（15/455 名），AD 国内 2 試験併合で 19.2%（94/490 名）に認められた。治験薬塗布部位以外に発現したざ瘡に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 7.7%（35/455 名），AD 国内 2 試験併合で 16.7%（82/490 名）に認められた。ざ瘡に関連する有害事象のうち，約 6 割が治験薬塗布部位での発現であった。治験薬塗布部位に発現したざ瘡に関連する有害事象は，頭頸部での発現が比較的多かった。

なお，ざ瘡に関連する有害事象の部分集団解析の結果を「2.7.4.5.1 項」に示した。

表 32 ざ瘡に関連する有害事象の分析（併合データ）

分析項目	尋常性乾癬 国内 2 試験併合 (N = 455)	AD 国内 2 試験併合 (N = 490)	国内 4 試験併合 (N = 945)
合計	45 (9.9)	149 (30.4)	194 (20.5)
治験薬との因果関係			
副作用	21 (4.6)	86 (17.6)	107 (11.3)
内訳 PT（MedDRA/J V.24.0）			
ざ瘡	35 (7.7)	86 (17.6)	121 (12.8)
適用部位ざ瘡	10 (2.2)	80 (16.3)	90 (9.5)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	4 (0.8)	5 (0.5)
膿疱性ざ瘡	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
発現件数			
件数（件／人年）	人年＝300.57 58 (0.193)	人年＝332.21 213 (0.641)	人年＝632.78 271 (0.428)
発現時期[*1]			
Week 0～Week 12 (Day 1～Day 77)	N = 455 12 (2.6)	N = 490 61 (12.4)	N = 945 73 (7.7)
Week 12～Week 24 (Day 78～Day 161)	N = 395 15 (3.8)	N = 458 69 (15.1)	N = 853 84 (9.8)
Week 24～Week 36 (Day 162～Day 245)	N = 322 12 (3.7)	N = 380 35 (9.2)	N = 702 47 (6.7)
Week 36～Week 48 (Day 246～Day 329)	N = 235 10 (4.3)	N = 244 20 (8.2)	N = 479 30 (6.3)
Week 48～ (Day 330～)	N = 231 3 (1.3)	N = 238 7 (2.9)	N = 469 10 (2.1)
初発までの時間（日数）			
平均（SD）	143.9 (99.5)	106.5 (91.4)	115.2 (94.4)
中央値（最小値，最大値）	137.0 (2, 343)	86.0 (2, 343)	99.0 (2, 343)
最も重い重症度			
軽度	30 (6.6)	104 (21.2)	134 (14.2)
中等度	15 (3.3)	45 (9.2)	60 (6.3)
高度	0	0	0
治験薬の最も重い処方変更[*2]			
投与中止	3 (0.7)	4 (0.8)	7 (0.7)
休薬	3 (0.7)	3 (0.6)	6 (0.6)
減量	8 (1.8)	56 (11.4)	64 (6.8)
投与量変更せず	31 (6.8)	84 (17.1)	115 (12.2)

例数（%），ただし発現件数と初発までの時間を除く
*1：発現率を算出する際の分母は各発現時期での試験継続被験者数とした。同一被験者にざ瘡に関連する有害事象が異なる発現時期に存在する場合は，それぞれの発現時期で有害事象を集計した。
*2：処方変更の重さは「投与中止＞休薬＞減量＞投与量変更せず」の順とした。
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 9-1～9-6, Table 11-1

表 32 ざ瘡に関連する有害事象の分析（併合データ）（続き）

分析項目	尋常性乾癬 国内 2 試験併合 (N = 455)	AD 国内 2 試験併合 (N = 490)	国内 4 試験併合 (N = 945)
合計	45 (9.9)	149 (30.4)	194 (20.5)
治療の有無			
有	38 (8.4)	117 (23.9)	155 (16.4)
無	7 (1.5)	32 (6.5)	39 (4.1)
最も重い転帰*3			
未回復	17 (3.7)	82 (16.7)	99 (10.5)
軽快	5 (1.1)	18 (3.7)	23 (2.4)
回復したが後遺症あり	0	0	0
回復	23 (5.1)	49 (10.0)	72 (7.6)
最長持続期間（日数）*4			
平均（SD）	80.8 (68.9)	78.0 (73.9)	78.8 (72.2)
中央値	58.0	50.0	50.0
最小値，最大値	4, 234	4, 361	4, 361
発現部位（治験薬塗布部位別）*5			
治験薬塗布部位	15 (3.3)	94 (19.2)	109 (11.5)
治験薬塗布部位以外	35 (7.7)	82 (16.7)	117 (12.4)
発現部位（領域別）*6			
治験薬塗布部位の全有害事象	N = 267	N = 301	N = 568
頭頸部	4 (1.5)	71 (23.6)	75 (13.2)
体幹	5 (1.9)	41 (13.6)	46 (8.1)
上肢	0	18 (6.0)	18 (3.2)
下肢	9 (3.4)	25 (8.3)	34 (6.0)

例数（%），ただし最長持続期間を除く
*3：各試験での最終規定来院日時点での転帰を表す。転帰の重さは「未回復＞軽快＞回復したが後遺症あり＞回復」とした。
*4：転帰が「回復したが後遺症あり」及び「回復」となった事象に基づき算出した。
*5：同一被験者内で治験薬塗布部位及び治験薬塗布部位以外の両部位に発現したざ瘡に関連する有害事象は，治験薬塗布部位及び治験薬塗布部位以外のそれぞれで集計した。
*6：発現率を算出する際の分母は，治験薬塗布部位に何らかの有害事象が発現した被験者数（「治験薬塗布部位の全有害事象」）とした。同一被験者内で複数の部位に発現したざ瘡に関連する有害事象はそれぞれの部位で集計した。
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 9-1, Table 9-7～9-11

2.7.4.2.1.5.4 頭痛に関連する有害事象

臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験では，頭痛に関連する有害事象（頭痛，片頭痛，緊張性頭痛）が多く認められた（「2.7.4.2.1.1.2.1 項」参照）。頭痛に関連する有害事象の分析結果を表 33 に示した。

頭痛に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 7.3%（33/455 名），AD 国内 2 試験併合で 21.4%（105/490 名）に認められた。頭痛に関連する副作用は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 2.2%（10/455 名），AD 国内 2 試験併合で 12.9%（63/490 名）に認められた。頭痛に関連する有害事象のうち，約 5 割が副作用と判断された。頭痛に関連する有害事象及び副作用は，尋常性乾癬国内 2 試験併合と比較して AD 国内 2 試験併合で多く認められた。

頭痛に関連する有害事象の発現件数（1 人年あたりの発現件数）は，尋常性乾癬国内 2 試験併合

で 37 件（0.123 件／人年），AD 国内 2 試験併合で 154 件（0.464 件／人年）であった。

頭痛に関連する有害事象は Week 0～Week 12 に多く認められた。初発までの時間の中央値は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 3.0 日，AD 国内 2 試験併合で 2.0 日であった。

頭痛に関連する有害事象の最も重い重症度は，尋常性乾癬国内 2 試験併合では軽度が 5.7%（26/455 名），中等度が 1.5%（7/455 名），AD 国内 2 試験併合では軽度が 15.5%（76/490 名），中等度が 5.9%（29/490 名）であった。頭痛に関連する有害事象のうち，約 7 割が軽度であった。高度な事象は認められなかった。

頭痛に関連する有害事象に対する治験薬の最も重い処方変更は，「投与量変更せず」がほとんどであった。治験薬の投与中止に至った頭痛に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 0.2%（1/455 名），AD 国内 2 試験併合で 1.2%（6/490 名）に認められた。

頭痛に関連する有害事象に対して約 6 割で治療（主に非ステロイド性抗炎症薬又はアセトアミノフェンによる治療）が実施された。

頭痛に関連する有害事象の最も重い転帰（各試験での最終規定来院日時点）は，「回復」がほとんどであった。最長持続期間の中央値は，尋常性乾癬国内 2 試験併合及び AD 国内 2 試験併合でそれぞれ 3.0 日であった。

なお，頭痛に関連する有害事象の部分集団解析の結果を「2.7.4.5.1 項」に示した。

表 33 頭痛に関連する有害事象の分析（併合データ）

分析項目	尋常性乾癬 国内 2 試験併合 (N = 455)	AD 国内 2 試験併合 (N = 490)	国内 4 試験併合 (N = 945)
合計	33 (7.3)	105 (21.4)	138 (14.6)
治験薬との因果関係			
副作用	10 (2.2)	63 (12.9)	73 (7.7)
内訳 PT（MedDRA/J V.24.0）			
頭痛	30 (6.6)	102 (20.8)	132 (14.0)
片頭痛	3 (0.7)	3 (0.6)	6 (0.6)
緊張性頭痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
発現件数			
件数（件／人年）	人年＝300.57 37 (0.123)	人年＝332.21 154 (0.464)	人年＝632.78 191 (0.302)
発現時期[*1]			
Week 0～Week 12 (Day 1～Day 77)	N = 455 26 (5.7)	N = 490 86 (17.6)	N = 945 112 (11.9)
Week 12～Week 24 (Day 78～Day 161)	N = 395 6 (1.5)	N = 458 19 (4.1)	N = 853 25 (2.9)
Week 24～Week 36 (Day 162～Day 245)	N = 322 4 (1.2)	N = 380 13 (3.4)	N = 702 17 (2.4)
Week 36～Week 48 (Day 246～Day 329)	N = 235 1 (0.4)	N = 244 5 (2.0)	N = 479 6 (1.3)
Week 48～ (Day 330～)	N = 231 0	N = 238 3 (1.3)	N = 469 3 (0.6)
初発までの時間（日数）			
平均（SD）	32.5 (56.0)	30.6 (61.1)	31.0 (59.7)
中央値（最小値，最大値）	3.0 (1, 174)	2.0 (1, 332)	2.0 (1, 332)
最も重い重症度			
軽度	26 (5.7)	76 (15.5)	102 (10.8)
中等度	7 (1.5)	29 (5.9)	36 (3.8)
高度	0	0	0
治験薬の最も重い処方変更[*2]			
投与中止	1 (0.2)	6 (1.2)	7 (0.7)
休薬	1 (0.2)	4 (0.8)	5 (0.5)
減量	0	2 (0.4)	2 (0.2)
投与量変更せず	31 (6.8)	93 (19.0)	124 (13.1)

例数（%），ただし発現件数と初発までの時間を除く
*1：発現率を算出する際の分母は各発現時期での試験継続被験者数とした。同一被験者に頭痛に関連する有害事象が異なる発現時期に存在する場合は，それぞれの発現時期で有害事象を集計した。
*2：処方変更の重さは「投与中止＞休薬＞減量＞投与量変更せず」の順とした。
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 9-1～9-6, Table 11-1

表 33 頭痛に関連する有害事象の分析（併合データ）（続き）

分析項目	尋常性乾癬 国内 2 試験併合 (N = 455)	AD 国内 2 試験併合 (N = 490)	国内 4 試験併合 (N = 945)
合計	33 (7.3)	105 (21.4)	138 (14.6)
治療の有無			
有	18 (4.0)	68 (13.9)	86 (9.1)
無	15 (3.3)	37 (7.6)	52 (5.5)
最も重い転帰*3			
未回復	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)
軽快	0	1 (0.2)	1 (0.1)
回復したが後遺症あり	0	0	0
回復	32 (7.0)	101 (20.6)	133 (14.1)
最長持続期間（日数）*4			
平均（SD）	8.9 (14.5)	9.7 (26.6)	9.5 (24.2)
中央値	3.0	3.0	3.0
最小値，最大値	1, 68	1, 194	1, 194

例数（%），ただし最長持続期間を除く
*3：各試験での最終規定来院日時点での転帰を表す。転帰の重さは「未回復＞軽快＞回復したが後遺症あり＞回復」とした。
*4：転帰が「回復したが後遺症あり」及び「回復」となった事象に基づき算出した。
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 9-1，Table 9-7～9-9

2.7.4.2.1.5.5 接触皮膚炎に関連する有害事象

臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験では，接触皮膚炎に関連する有害事象（接触皮膚炎，皮膚炎，適用部位皮膚炎）が多く認められた（「2.7.4.2.1.1.2.1 項」参照）。接触皮膚炎に関連する有害事象の分析結果を表 34 に示した。

接触皮膚炎に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 20.9%（95/455 名），AD 国内 2 試験併合で 7.8%（38/490 名）に認められた。接触皮膚炎に関連する副作用は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 14.5%（66/455 名），AD 国内 2 試験併合で 4.7%（23/490 名）に認められた。接触皮膚炎に関連する有害事象のうち，約 7 割が副作用と判断された。接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用は，AD 国内 2 試験併合と比較して尋常性乾癬国内 2 試験併合で多く認められた。

接触皮膚炎に関連する有害事象の発現件数（1 人年あたりの発現件数）は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 131 件（0.436 件／人年），AD 国内 2 試験併合で 40 件（0.120 件／人年）であった。

接触皮膚炎に関連する有害事象は Week 0～Week 12 に比較的多く認められた。初発までの時間の中央値は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 57.0 日，AD 国内 2 試験併合で 56.0 日であった。

接触皮膚炎に関連する有害事象の最も重い重症度は，尋常性乾癬国内 2 試験併合では軽度が 7.5%（34/455 名），中等度が 13.2%（60/455 名），高度が 0.2%（1/455 名），AD 国内 2 試験併合では軽度が 3.5%（17/490 名），中等度が 4.3%（21/490 名）であった。接触皮膚炎に関連する有害事象のうち，約 6 割が中等度であった。

接触皮膚炎に関連する有害事象に対する治験薬の最も重い処方変更は，尋常性乾癬国内 2 試験併合では「投与中止」が最も多く，AD 国内 2 試験併合では「投与中止」，「減量」及び「投与変更せず」がほぼ同じ割合であった。治験薬の投与中止に至った接触皮膚炎に関連する有害事象は，

尋常性乾癬国内 2 試験併合で 9.2%（42/455 名），AD 国内 2 試験併合で 2.0%（10/490 名）に認められた。

接触皮膚炎に関連する有害事象に対して約 8 割で治療（主に外用副腎皮質ステロイドによる治療）が実施された。

治験薬塗布部位に発現した接触皮膚炎に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 15.6%（71/455 名），AD 国内 2 試験併合で 5.7%（28/490 名）に認められた。治験薬塗布部位以外に発現した接触皮膚炎に関連する有害事象は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 10.8%（49/455 名），AD 国内 2 試験併合で 2.9%（14/490 名）に認められた。接触皮膚炎に関連する有害事象のうち，約 7 割が治験薬塗布部位での発現であった。治験薬塗布部位に発現した接触皮膚炎の発現部位（領域別）に明らかな傾向は認められなかった。

なお，接触皮膚炎に関連する有害事象の部分集団解析の結果を「2.7.4.5.1 項」に示した。

表 34 接触皮膚炎に関連する有害事象の分析（併合データ）

分析項目	尋常性乾癬 国内 2 試験併合 (N = 455)	AD 国内 2 試験併合 (N = 490)	国内 4 試験併合 (N = 945)
合計	95 (20.9)	38 (7.8)	133 (14.1)
治験薬との因果関係			
副作用	66 (14.5)	23 (4.7)	89 (9.4)
内訳 PT（MedDRA/J V.24.0）			
接触皮膚炎	83 (18.2)	35 (7.1)	118 (12.5)
皮膚炎	15 (3.3)	1 (0.2)	16 (1.7)
適用部位皮膚炎	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.4)
発現件数			
件数（件／人年）	人年＝300.57 131 (0.436)	人年＝332.21 40 (0.120)	人年＝632.78 171 (0.270)
発現時期*1			
Week 0～Week 12 (Day 1～Day 77)	N = 455 61 (13.4)	N = 490 24 (4.9)	N = 945 85 (9.0)
Week 12～Week 24 (Day 78～Day 161)	N = 395 32 (8.1)	N = 458 10 (2.2)	N = 853 42 (4.9)
Week 24～Week 36 (Day 162～Day 245)	N = 322 7 (2.2)	N = 380 2 (0.5)	N = 702 9 (1.3)
Week 36～Week 48 (Day 246～Day 329)	N = 235 7 (3.0)	N = 244 2 (0.8)	N = 479 9 (1.9)
Week 48～ (Day 330～)	N = 231 3 (1.3)	N = 238 1 (0.4)	N = 469 4 (0.9)
初発までの時間（日数）			
平均（SD）	77.0 (67.3)	81.2 (91.9)	78.2 (74.8)
中央値（最小値，最大値）	57.0 (2, 337)	56.0 (1, 364)	57.0 (1, 364)
最も重い重症度			
軽度	34 (7.5)	17 (3.5)	51 (5.4)
中等度	60 (13.2)	21 (4.3)	81 (8.6)
高度	1 (0.2)	0	1 (0.1)
治験薬の最も重い処方変更*2			
投与中止	42 (9.2)	10 (2.0)	52 (5.5)
休薬	13 (2.9)	4 (0.8)	17 (1.8)
減量	14 (3.1)	11 (2.2)	25 (2.6)
投与量変更せず	25 (5.5)	12 (2.4)	37 (3.9)

例数（%），ただし発現件数と初発までの時間を除く
*1：発現率を算出する際の分母は各発現時期での試験継続被験者数とした。同一被験者に接触皮膚炎に関連する有害事象が異なる発現時期に存在する場合は，それぞれの発現時期で有害事象を集計した。
*2：処方変更の重さは「投与中止＞休薬＞減量＞投与量変更せず」の順とした。
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 9-1～9-6, Table 11-1

表 34 接触皮膚炎に関連する有害事象の分析（併合データ）（続き）

分析項目	尋常性乾癬 国内 2 試験併合 (N = 455)	AD 国内 2 試験併合 (N = 490)	国内 4 試験併合 (N = 945)
合計	95 (20.9)	38 (7.8)	133 (14.1)
治療の有無			
有	76 (16.7)	28 (5.7)	104 (11.0)
無	19 (4.2)	10 (2.0)	29 (3.1)
最も重い転帰*3			
未回復	33 (7.3)	8 (1.6)	41 (4.3)
軽快	5 (1.1)	3 (0.6)	8 (0.8)
回復したが後遺症あり	1 (0.2)	0	1 (0.1)
回復	56 (12.3)	27 (5.5)	83 (8.8)
最長持続期間（日数）*4			
平均（SD）	43.2 (39.9)	47.9 (60.5)	44.5 (46.6)
中央値	31.5	27.5	31.0
最小値，最大値	5, 251	1, 310	1, 310
発現部位（治験薬塗布部位別）*5			
治験薬塗布部位	71 (15.6)	28 (5.7)	99 (10.5)
治験薬塗布部位以外	49 (10.8)	14 (2.9)	63 (6.7)
発現部位（領域別）*6			
治験薬塗布部位の全有害事象	N = 267	N = 301	N = 568
頭頸部	24 (9.0)	21 (7.0)	45 (7.9)
体幹	47 (17.6)	13 (4.3)	60 (10.6)
上肢	45 (16.9)	14 (4.7)	59 (10.4)
下肢	59 (22.1)	11 (3.7)	70 (12.3)

例数（%），ただし最長持続期間を除く
*3：各試験での最終規定来院日時点での転帰を表す。転帰の重さは「未回復＞軽快＞回復したが後遺症あり＞回復」とした。
*4：転帰が「回復したが後遺症あり」及び「回復」となった事象に基づき算出した。
*5：同一被験者内で治験薬塗布部位及び治験薬塗布部位以外の両部位に発現した接触皮膚炎に関連する有害事象は，治験薬塗布部位及び治験薬塗布部位以外のそれぞれで集計した。
*6：発現率を算出する際の分母は，治験薬塗布部位に何らかの有害事象が発現した被験者数（「治験薬塗布部位の全有害事象」）とした。同一被験者内で複数の部位に発現した接触皮膚炎に関連する有害事象はそれぞれの部位で集計した。
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 9-1，Table 9-7～9-11

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

安全性評価の対象とした 8 試験での重篤な有害事象の詳細を以下に示した。なお，ZBA4-1 試験，200920 試験及び ZBX5-1 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

- 203120 試験：CTD5.3.5.1-1-A Section 12. CASE NARRATIVES
- 203121 試験：CTD5.3.5.1-1-B Section 12. CASE NARRATIVES
- ZBB4-1 試験：CTD5.3.5.1-2-B 14.6.3.2 Narratives of Other Serious Adverse Events
- ZBA4-2 試験：CTD5.3.5.2-2-A 14.3.3.2 Narratives of Other Serious Adverse Events
- ZBB4-2 試験：CTD5.3.5.2-2-B 14.3.3.2 Narratives of Other Serious Adverse Events

ZBA4-2 試験の 1 名に接触皮膚炎の重篤な副作用が認められた。当該重篤な副作用の簡潔な叙述

を CTD2.7.6.28 項に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の推移

国内 4 試験併合データ，尋常性乾癬国内 2 試験併合データ及び AD 国内 2 試験併合データを用いて臨床検査値の変動を検討した。血液学的検査値，血液生化学的検査値及び尿検査値の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.4.3.2 臨床検査異常値

国内第 III 相臨床試験［ZBA4-1，ZBA4-2，ZBB4-1，ZBB4-2］で，治験依頼者が定めた「臨床的に重要と考えられる異常値の基準」に抵触した，臨床検査値の臨床的に重要と考えられる異常値（PCS 異常値）を集計した。比較試験［ZBA4-1 試験（比較）及び ZBB4-1 試験（比較）］での臨床検査値の PCS 異常値の発現例数を表 35，長期投与試験［ZBA4-1 試験（全期間），ZBA4-2 試験，ZBB4-1 試験（全期間）及び ZBB4-2 試験］での臨床検査値の PCS 異常値の発現例数を表 36 に示した。

ZBA4-1 試験（比較）において，本剤 1%群で 10%以上の被験者に PCS 異常値を認めた臨床検査項目は，CRP 定量増加が 16 名（15.1%），中性脂肪増加が 12 名（11.3%）であった。基剤クリーム群で 10%以上の被験者に PCS 異常値を認めた臨床検査項目は，CRP 定量増加が 6 名（11.5%）であった。

ZBB4-1 試験（比較）において，本剤 1%群で 10%以上の被験者に PCS 異常値を認めた臨床検査項目は，中性脂肪増加が 19 名（13.2%），CRP 定量増加が 15 名（10.4%）であった。基剤クリーム群で 10%以上の被験者に PCS 異常値を認めた臨床検査項目は，好酸球数増加が 10 名（14.1%），尿比重増加が 9 名（12.7%），好酸球%増加が 8 名（11.3%）であった。

国内第 III 相臨床試験を通して，CRP 定量増加及び中性脂肪増加が多く認められた。CRP 増加のほとんどは有害事象の症状に伴った変動と考えられた。中性脂肪増加のほとんどは一過性の変動又は生理的変動の範囲内と判断された。

表 35 比較試験での臨床検査値の PCS 異常値の発現例数（ZBA4-1 比較，ZBB4-1 比較）

項目	方向	ZBA4-1 比較		ZBB4-1 比較	
		本剤 1% (N = 106)	基剤クリーム (N = 52)	本剤 1% (N = 144)	基剤クリーム (N = 71)
白血球数	増加	2 (1.9)	0	0	0
好中球数	減少	0	0	1 (0.7)	0
好中球 (%)	減少	0	1 (1.9)	0	0
リンパ球 (%)	減少	4 (3.8)	1 (1.9)	2 (1.4)	3 (4.2)
リンパ球数	減少	3 (2.8)	0	0	0
リンパ球数	増加	0	0	0	1 (1.4)
好酸球 (%)	増加	2 (1.9)	1 (1.9)	3 (2.1)	8 (11.3)
好酸球数	増加	5 (4.7)	1 (1.9)	4 (2.8)	10 (14.1)
ALT	増加	0	0	3 (2.1)	0
AST	増加	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0
直接ビリルビン	増加	0	0	0	1 (1.4)
LDH	増加	0	0	0	1 (1.4)
BUN	増加	0	1 (1.9)	0	0
総コレステロール	増加	0	0	0	1 (1.4)
HDL-コレステロール	減少	1 (0.9)	0	5 (3.5)	0
LDL-コレステロール	増加	0	0	1 (0.7)	1 (1.4)
中性脂肪	増加	12 (11.3)	5 (9.6)	19 (13.2)	1 (1.4)
血糖	増加	6 (5.7)	3 (5.8)	2 (1.4)	3 (4.2)
クレアチンキナーゼ	増加	0	0	2 (1.4)	0
無機リン	減少	1 (0.9)	0	0	0
CRP 定量	増加	16 (15.1)	6 (11.5)	15 (10.4)	4 (5.6)
尿比重	減少	1 (0.9)	1 (1.9)	4 (2.8)	1 (1.4)
尿比重	増加	2 (1.9)	2 (3.8)	13 (9.0)	9 (12.7)
尿 pH	増加	1 (0.9)	0	3 (2.1)	2 (2.8)
尿糖定性	増加	2 (1.9)	4 (7.7)	3 (2.1)	1 (1.4)
尿中ケトン体定性	増加	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0
尿蛋白定性	増加	2 (1.9)	0	1 (0.7)	0
尿潜血	増加	4 (3.8)	2 (3.8)	7 (4.9)	5 (7.0)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 12-25，5.3.5.1-2-B 表 12-27

表 36 長期投与試験での臨床検査値の PCS 異常値の発現例数

（ZBA4-1 全期間，ZBA4-2，ZBB4-1 全期間，ZBB4-2）

項目	方向	ZBA4-1 全期間		ZBA4-2	ZBB4-1 全期間		ZBB4-2
		本剤 1%－1%（N = 106）	基剤－1%（N = 44）	本剤 1%（N = 305）	本剤 1%－1%（N = 144）	基剤－1%（N = 55）	本剤 1%（N = 291）
白血球数	減少	0	0	5 (1.6)	0	0	1 (0.3)
白血球数	増加	3 (2.8)	0	7 (2.3)	1 (0.7)	1 (1.8)	12 (4.1)
好中球 (%)	減少	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
好中球数	減少	0	0	6 (2.0)	1 (0.7)	1 (1.8)	4 (1.4)
リンパ球 (%)	減少	8 (7.5)	0	11 (3.6)	3 (2.1)	2 (3.6)	8 (2.7)
リンパ球 (%)	増加	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
リンパ球数	減少	4 (3.8)	0	3 (1.0)	0	0	3 (1.0)
リンパ球数	増加	0	1 (2.3)	2 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (1.0)
好酸球 (%)	増加	2 (1.9)	1 (2.3)	2 (0.7)	5 (3.5)	1 (1.8)	17 (5.8)
好酸球数	増加	6 (5.7)	2 (4.5)	9 (3.0)	6 (4.2)	0	23 (7.9)
赤血球数	減少	0	0	1 (0.3)	0	1 (1.8)	0
ヘモグロビン	減少	0	0	5 (1.6)	0	2 (3.6)	1 (0.3)
ヘマトクリット	減少	0	0	11 (3.6)	0	1 (1.8)	2 (0.7)
血小板数	減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0
ALT	増加	0	0	0	4 (2.8)	0	4 (1.4)
AST	増加	1 (0.9)	0	4 (1.3)	1 (0.7)	0	3 (1.0)
総ビリルビン	増加	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (1.8)	2 (0.7)
直接ビリルビン	増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (1.8)	0
ALP	増加	0	0	0	0	0	2 (0.7)
γ-GTP	増加	1 (0.9)	0	12 (3.9)	0	0	4 (1.4)
クレアチニン	増加	0	0	3 (1.0)	0	0	0
BUN	増加	0	0	3 (1.0)	0	0	1 (0.3)
総コレステロール	増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (1.8)	0
HDL-コレステロール	減少	1 (0.9)	1 (2.3)	5 (1.6)	7 (4.9)	0	13 (4.5)
HDL-コレステロール	増加	0	0	0	0	0	2 (0.7)
LDL-コレステロール	増加	0	1 (2.3)	6 (2.0)	2 (1.4)	3 (5.5)	10 (3.4)
中性脂肪	増加	16 (15.1)	4 (9.1)	49 (16.1)	28 (19.4)	2 (3.6)	53 (18.2)
血糖	増加	8 (7.5)	2 (4.5)	39 (12.8)	4 (2.8)	0	9 (3.1)
クレアチンキナーゼ	増加	0	0	7 (2.3)	5 (3.5)	1 (1.8)	10 (3.4)
Na	増加	0	0	0	0	0	1 (0.3)
K	減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0
K	増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0
無機リン	減少	1 (0.9)	0	2 (0.7)	0	0	0
無機リン	増加	0	0	0	0	0	1 (0.3)
CRP 定量	増加	21 (19.8)	3 (6.8)	63 (20.7)	20 (13.9)	6 (10.9)	59 (20.3)
尿比重	減少	1 (0.9)	0	6 (2.0)	6 (4.2)	2 (3.6)	9 (3.1)
尿比重	増加	3 (2.8)	0	10 (3.3)	22 (15.3)	4 (7.3)	43 (14.8)
尿 pH	増加	1 (0.9)	0	6 (2.0)	5 (3.5)	3 (5.5)	12 (4.1)
尿糖定性	増加	2 (1.9)	2 (4.5)	16 (5.2)	3 (2.1)	0	14 (4.8)
尿中ケトン体定性	増加	1 (0.9)	0	2 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (0.3)
尿蛋白定性	増加	2 (1.9)	1 (2.3)	3 (1.0)	2 (1.4)	0	5 (1.7)
尿潜血	増加	6 (5.7)	1 (2.3)	32 (10.5)	12 (8.3)	1 (1.8)	42 (14.4)
尿中ウロビリノーゲン定性	増加	0	0	0	0	0	1 (0.3)

例数（%）
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
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
基剤－1%群の比較試験（基剤クリーム塗布期間）で得られた臨床検査値は PCS 異常値に関する解析から除外
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 12-26，5.3.5.2-2-A 表 12-15，5.3.5.1-2-B 表 12-28，5.3.5.2-2-B 表 12-15

2.7.4.3.3 臨床的に重要な個々の臨床検査値異常

死亡，その他の重篤な副作用に関連する臨床的に重要な異常と考えられる臨床検査項目はなかった。なお，ZBB4-1 試験で ALT 増加及び AST 増加の副作用のため，1 名の被験者が本剤の投与中止に至った（「2.7.4.2.1.4 項 表 29」参照）。当該被験者の ALT 及び AST は，本剤の投与中止後に減少傾向が認められた。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

国内 4 試験併合データ，尋常性乾癬国内 2 試験併合データ及び AD 国内 2 試験併合データを用いてバイタルサインの変動を検討した。収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

国内第 III 相臨床試験［ZBA4-1，ZBA4-2，ZBB4-1，ZBB4-2］で，治験依頼者が定めた「臨床的に重要と考えられる異常値の基準」に抵触した，バイタルサインの PCS 異常値は散見されたものの，副作用と判断されたものはなかった。

2.7.4.4.2 心電図

後期第 II 相臨床試験［203120，203121］の 12 誘導心電図で異常所見は散見されたが，その発現頻度に本剤群と基剤クリーム群で明らかな違いは認められなかった。

健康成人を対象とした 200920 試験の 12 誘導心電図で臨床的に重要と考えられる異常は認められなかった。

なお，尋常性乾癬の広範囲病変を有する成人患者を対象とした DMVT-505-2002 試験（最大投与試験）で，本剤 1%の QT 間隔に対する影響を評価した。本剤 1%を塗布した場合に QT 間隔の延長は認められなかった（「CTD2.7.2.3.3.2 項」参照）。

2.7.4.4.3 皮膚安全性

後期第 II 相臨床試験［203120，203121］では，本剤の局所忍容性に濃度（0.5%及び 1%）及び塗布頻度（QD 及び BID）による明らかな違いは認められなかった。

200920 試験では，健康成人を対象として単純パッチテスト及び光パッチテストを実施した。本剤 0.5%，本剤 1%及び基剤クリームのいずれも皮膚刺激性は陰性と判定された。光蕁麻疹及び光毒性反応は認められなかった。

2.7.4.5 特別な被験者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因（性別，年齢，罹病期間，Baseline の病変%BSA，Baseline の PGA／IGA，タピナロフの血漿中濃度）が本剤 1%の安全性に及ぼす影響を検討するため，部分集団解析を実施した。

2.7.4.5.1.1 性別

全 6 試験併合の全体で 2%以上に発現した有害事象（「2.7.4.2.1.1.2.1 項 表 12」参照）について，性別の有害事象を表 37 に示した。性別での症候群別の有害事象及び副作用（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）を表 38 に示した。

有害事象及び副作用の発現率に性別で顕著な違いは認められなかった。

表 37 性別の有害事象（全 6 試験併合の全体で 2%以上に発現）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	全 6 試験併合（N = 958）	
性別	男 (n = 645)	女 (n = 313)
合計	544 (84.3)	277 (88.5)
胃腸障害		
上腹部痛	11 (1.7)	13 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
適用部位ざ瘡	67 (10.4)	23 (7.3)
適用部位刺激感	16 (2.5)	5 (1.6)
適用部位そう痒感	18 (2.8)	7 (2.2)
発熱	58 (9.0)	41 (13.1)
感染症および寄生虫症		
適用部位毛包炎	135 (20.9)	42 (13.4)
COVID-19	65 (10.1)	45 (14.4)
毛包炎	78 (12.1)	18 (5.8)
せつ	18 (2.8)	11 (3.5)
上咽頭炎	37 (5.7)	20 (6.4)
足部白癬	21 (3.3)	7 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	24 (3.7)	5 (1.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
皮膚乳頭腫	40 (6.2)	13 (4.2)
神経系障害		
頭痛	82 (12.7)	50 (16.0)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	75 (11.6)	46 (14.7)
皮膚嚢腫	16 (2.5)	6 (1.9)
アトピー性皮膚炎	49 (7.6)	25 (8.0)
接触皮膚炎	67 (10.4)	52 (16.6)
湿疹	15 (2.3)	10 (3.2)
皮脂欠乏性湿疹	12 (1.9)	8 (2.6)
過角化	14 (2.2)	9 (2.9)
稗粒腫	5 (0.8)	14 (4.5)
乾癬	45 (7.0)	15 (4.8)

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 5-1

表 38 性別での症候群別の有害事象及び副作用

（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）

症候群名	国内 4 試験併合（N = 945）			
	有害事象		副作用	
性別	男 (n = 637)	女 (n = 308)	男 (n = 637)	女 (n = 308)
毛包炎	189 (29.7)	57 (18.5)	151 (23.7)	43 (14.0)
ざ瘡	131 (20.6)	63 (20.5)	82 (12.9)	25 (8.1)
頭痛	84 (13.2)	54 (17.5)	47 (7.4)	26 (8.4)
接触皮膚炎	77 (12.1)	56 (18.2)	56 (8.8)	33 (10.7)

例数（%）
各症候群に含まれる有害事象の内訳（PT）は表 31，表 32，表 33，表 34 を参照
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 10-1，Table 12-1

2.7.4.5.1.2 年齢

全 6 試験併合の全体で 2%以上に発現した有害事象（「2.7.4.2.1.1.2.1 項 表 12」参照）について，年齢別の有害事象を表 39 に示した。年齢別での症候群別の有害事象及び副作用（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）を表 40 に示した。年齢のカテゴリは「12 歳以上 17 歳以下」，「18 歳以上 64 歳以下」，「65 歳以上」とした。なお，「12 歳以上 17 歳以下」のカテゴリには AD 患者のみが含まれた。

有害事象及び副作用の発現率に年齢別で顕著な違いは認められなかった。

表 39 年齢別の有害事象（全 6 試験併合の全体で 2%以上に発現）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	全 6 試験併合（N = 958）		
年齢（歳）	12 – 17 (n = 49)	18 – 64 (n = 790)	≥ 65 (n = 119)
合計	39 (79.6)	685 (86.7)	97 (81.5)
胃腸障害			
上腹部痛	1 (2.0)	23 (2.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
適用部位ざ瘡	3 (6.1)	87 (11.0)	0
適用部位刺激感	0	17 (2.2)	4 (3.4)
適用部位そう痒感	0	19 (2.4)	6 (5.0)
発熱	3 (6.1)	90 (11.4)	6 (5.0)
感染症および寄生虫症			
適用部位毛包炎	7 (14.3)	161 (20.4)	9 (7.6)
COVID-19	6 (12.2)	98 (12.4)	6 (5.0)
毛包炎	6 (12.2)	83 (10.5)	7 (5.9)
せつ	2 (4.1)	25 (3.2)	2 (1.7)
上咽頭炎	4 (8.2)	51 (6.5)	2 (1.7)
足部白癬	0	19 (2.4)	9 (7.6)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	1 (2.0)	21 (2.7)	7 (5.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)			
皮膚乳頭腫	4 (8.2)	41 (5.2)	8 (6.7)
神経系障害			
頭痛	7 (14.3)	122 (15.4)	3 (2.5)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡	14 (28.6)	101 (12.8)	6 (5.0)
皮膚嚢腫	1 (2.0)	19 (2.4)	2 (1.7)
アトピー性皮膚炎	1 (2.0)	71 (9.0)	2 (1.7)
接触皮膚炎	5 (10.2)	84 (10.6)	30 (25.2)
湿疹	0	16 (2.0)	9 (7.6)
皮脂欠乏性湿疹	0	13 (1.6)	7 (5.9)
過角化	1 (2.0)	18 (2.3)	4 (3.4)
稗粒腫	0	19 (2.4)	0
乾癬	0	42 (5.3)	18 (15.1)

例数（%），「12 歳以上 17 歳以下」のカテゴリは AD 患者のみを含む
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 5-3

表 40 年齢別での症候群別の有害事象及び副作用

（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）

症候群名	国内 4 試験併合（N = 945）					
	有害事象			副作用		
年齢（歳）	12 – 17 (n = 46)	18 – 64 (n = 780)	≥ 65 (n = 119)	12 – 17 (n = 46)	18 – 64 (n = 780)	≥ 65 (n = 119)
毛包炎	9 (19.6)	224 (28.7)	13 (10.9)	6 (13.0)	179 (22.9)	9 (7.6)
ざ瘡	18 (39.1)	170 (21.8)	6 (5.0)	7 (15.2)	97 (12.4)	3 (2.5)
頭痛	7 (15.2)	127 (16.3)	4 (3.4)	3 (6.5)	69 (8.8)	1 (0.8)
接触皮膚炎	4 (8.7)	97 (12.4)	32 (26.9)	2 (4.3)	62 (7.9)	25 (21.0)

例数（%），「12 歳以上 17 歳以下」のカテゴリは AD 患者のみを含む
各症候群に含まれる有害事象の内訳（PT）は表 31，表 32，表 33，表 34 を参照
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 10-3，Table 12-3

2.7.4.5.1.3 罹病期間

(1) 尋常性乾癬

尋常性乾癬 3 試験併合の全体で 2%以上に発現した有害事象（「2.7.4.2.1.1.2.1 項 表 12」参照）について，尋常性乾癬の罹病期間別の有害事象を表 41 に示した。尋常性乾癬の罹病期間別での症候群別の有害事象及び副作用（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）を表 42 に示した。罹病期間のカテゴリは「5 年未満」，「5 年以上 10 年以下」，「10 年超」とした。

尋常性乾癬の罹病期間の長さに応じて有害事象及び副作用の発現率が顕著に上昇する傾向は認められなかった。

表 41 尋常性乾癬の罹病期間別の有害事象（尋常性乾癬 3 試験併合の全体で 2%以上に発現）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	尋常性乾癬 3 試験併合（N = 461）		
尋常性乾癬の罹病期間（年）	< 5 (n = 131)	5 – 10 (n = 119)	> 10 (n =211)
合計	117 (89.3)	102 (85.7)	165 (78.2)
一般・全身障害および投与部位の状態			
適用部位ざ瘡	3 (2.3)	4 (3.4)	3 (1.4)
適用部位湿疹	6 (4.6)	2 (1.7)	2 (0.9)
適用部位刺激感	2 (1.5)	5 (4.2)	4 (1.9)
適用部位そう痒感	6 (4.6)	3 (2.5)	10 (4.7)
発熱	9 (6.9)	9 (7.6)	19 (9.0)
感染症および寄生虫症			
適用部位毛包炎	31 (23.7)	17 (14.3)	33 (15.6)
COVID-19	19 (14.5)	8 (6.7)	20 (9.5)
毛包炎	18 (13.7)	16 (13.4)	22 (10.4)
せつ	3 (2.3)	5 (4.2)	5 (2.4)
上咽頭炎	8 (6.1)	5 (4.2)	5 (2.4)
足部白癬	4 (3.1)	7 (5.9)	8 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	4 (3.1)	1 (0.8)	7 (3.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）			
皮膚乳頭腫	11 (8.4)	4 (3.4)	6 (2.8)
神経系障害			
頭痛	10 (7.6)	10 (8.4)	10 (4.7)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡	12 (9.2)	3 (2.5)	20 (9.5)
皮脂欠乏症	0	4 (3.4)	6 (2.8)
皮膚嚢腫	4 (3.1)	4 (3.4)	3 (1.4)
皮膚炎	2 (1.5)	9 (7.6)	4 (1.9)
接触皮膚炎	20 (15.3)	29 (24.4)	34 (16.1)
湿疹	10 (7.6)	9 (7.6)	6 (2.8)
皮脂欠乏性湿疹	6 (4.6)	4 (3.4)	8 (3.8)
過角化	4 (3.1)	0	5 (2.4)
汗疹	5 (3.8)	3 (2.5)	3 (1.4)
そう痒症	1 (0.8)	4 (3.4)	7 (3.3)
乾癬	18 (13.7)	20 (16.8)	22 (10.4)

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 5-4

表 42 尋常性乾癬の罹病期間別での症候群別の有害事象及び副作用
（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）

症候群名	尋常性乾癬国内2試験併合（N = 455）					
	有害事象			副作用		
尋常性乾癬の罹病期間（年）	< 5 (n = 128)	5 – 10 (n = 117)	> 10 (n = 210)	< 5 (n = 128)	5 – 10 (n = 117)	> 10 (n = 210)
毛包炎	44 (34.4)	31 (26.5)	48 (22.9)	33 (25.8)	26 (22.2)	40 (19.0)
ざ瘡	15 (11.7)	7 (6.0)	23 (11.0)	6 (4.7)	4 (3.4)	11 (5.2)
頭痛	10 (7.8)	11 (9.4)	12 (5.7)	3 (2.3)	3 (2.6)	4 (1.9)
接触皮膚炎	23 (18.0)	35 (29.9)	37 (17.6)	15 (11.7)	23 (19.7)	28 (13.3)

例数（%）
各症候群に含まれる有害事象の内訳（PT）は表 31，表 32，表 33，表 34 を参照
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 10-4, Table 12-4

(2) AD

AD 3 試験併合の全体で 2%以上に発現した有害事象（「2.7.4.2.1.1.2.1 項 表 12」参照）について，AD の罹病期間別の有害事象を表 43 に示した。AD の罹病期間別での症候群別の有害事象及び副作用（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）を表 44 に示した。罹病期間のカテゴリは「5 年未満」，「5 年以上 10 年以下」，「10 年超」とした。

AD の罹病期間の長さに応じて有害事象及び副作用の発現率が顕著に上昇する傾向は認められなかった。

表 43 AD の罹病期間別の有害事象（AD 3 試験併合の全体で 2%以上に発現）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	AD 3 試験併合（N = 497）		
AD の罹病期間（年）	< 5 (n = 108)	5 – 10 (n = 54)	> 10 (n = 335)
合計	90 (83.3)	52 (96.3)	295 (88.1)
眼障害			
アレルギー性結膜炎	2 (1.9)	4 (7.4)	8 (2.4)
胃腸障害			
腹痛	2 (1.9)	2 (3.7)	10 (3.0)
上腹部痛	1 (0.9)	1 (1.9)	18 (5.4)
齲歯	1 (0.9)	0	11 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態			
適用部位ざ瘡	19 (17.6)	10 (18.5)	51 (15.2)
適用部位変色	2 (1.9)	0	13 (3.9)
適用部位刺激感	0	1 (1.9)	9 (2.7)
発熱	14 (13.0)	7 (13.0)	41 (12.2)
感染症および寄生虫症			
適用部位毛包炎	15 (13.9)	13 (24.1)	68 (20.3)
COVID-19	17 (15.7)	5 (9.3)	41 (12.2)
結膜炎	1 (0.9)	1 (1.9)	9 (2.7)
毛包炎	10 (9.3)	0	30 (9.0)
せつ	3 (2.8)	2 (3.7)	11 (3.3)
胃腸炎	6 (5.6)	1 (1.9)	7 (2.1)
上咽頭炎	8 (7.4)	5 (9.3)	26 (7.8)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	2 (1.9)	2 (3.7)	7 (2.1)
背部痛	2 (1.9)	1 (1.9)	14 (4.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
皮膚乳頭腫	10 (9.3)	6 (11.1)	16 (4.8)
神経系障害			
頭痛	13 (12.0)	13 (24.1)	76 (22.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
喘息	1 (0.9)	2 (3.7)	9 (2.7)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡	22 (20.4)	11 (20.4)	53 (15.8)
皮膚嚢腫	3 (2.8)	1 (1.9)	7 (2.1)
アトピー性皮膚炎	15 (13.9)	7 (13.0)	52 (15.5)
接触皮膚炎	5 (4.6)	4 (7.4)	27 (8.1)
過角化	2 (1.9)	2 (3.7)	10 (3.0)
稗粒腫	2 (1.9)	1 (1.9)	11 (3.3)

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 5-4

表 44 AD の罹病期間別での症候群別の有害事象及び副作用

（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）

症候群名	AD 国内 2 試験併合（N = 490）					
	有害事象			副作用		
AD の罹病期間（年）	< 5 (n = 105)	5 – 10 (n = 53)	> 10 (n = 332)	< 5 (n = 105)	5 – 10 (n = 53)	> 10 (n = 332)
毛包炎	26 (24.8)	13 (24.5)	84 (25.3)	17 (16.2)	12 (22.6)	66 (19.9)
ざ瘡	36 (34.3)	21 (39.6)	92 (27.7)	23 (21.9)	7 (13.2)	56 (16.9)
頭痛	14 (13.3)	14 (26.4)	77 (23.2)	6 (5.7)	9 (17.0)	48 (14.5)
接触皮膚炎	5 (4.8)	4 (7.5)	29 (8.7)	3 (2.9)	2 (3.8)	18 (5.4)

例数（%）
各症候群に含まれる有害事象の内訳（PT）は表 31，表 32，表 33，表 34 を参照
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 10-4，Table 12-4

2.7.4.5.1.4 Baseline の病変%BSA

(1) 尋常性乾癬

尋常性乾癬 3 試験併合の全体で 2%以上に発現した有害事象（「2.7.4.2.1.1.2.1 項 表 12」参照）について，Baseline の尋常性乾癬の病変%BSA 別の有害事象を表 45 に示した。Baseline の尋常性乾癬の病変%BSA 別での症候群別の有害事象及び副作用（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）を表 46 に示した。病変%BSA のカテゴリは「10%未満」，「10%以上」とした。

Baseline の尋常性乾癬の病変%BSA の大きさに応じて有害事象及び副作用の発現率が顕著に上昇する傾向は認められなかった。

表 45 Baseline の尋常性乾癬の病変%BSA 別の有害事象

（尋常性乾癬 3 試験併合の全体で 2%以上に発現）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	尋常性乾癬 3 試験併合（N = 461）	
Baseline の病変%BSA（%）	< 10 (n = 177)	≥ 10 (n = 283)
合計	150 (84.7)	234 (82.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
適用部位ざ瘡	2 (1.1)	8 (2.8)
適用部位湿疹	3 (1.7)	7 (2.5)
適用部位刺激感	5 (2.8)	6 (2.1)
適用部位そう痒感	7 (4.0)	12 (4.2)
発熱	12 (6.8)	25 (8.8)
感染症および寄生虫症		
適用部位毛包炎	28 (15.8)	53 (18.7)
COVID-19	14 (7.9)	33 (11.7)
毛包炎	22 (12.4)	34 (12.0)
せつ	4 (2.3)	9 (3.2)
上咽頭炎	5 (2.8)	13 (4.6)
足部白癬	9 (5.1)	10 (3.5)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	4 (2.3)	8 (2.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
皮膚乳頭腫	8 (4.5)	13 (4.6)
神経系障害		
頭痛	6 (3.4)	24 (8.5)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	12 (6.8)	23 (8.1)
皮脂欠乏症	4 (2.3)	6 (2.1)
皮膚嚢腫	4 (2.3)	7 (2.5)
皮膚炎	9 (5.1)	6 (2.1)
接触皮膚炎	44 (24.9)	39 (13.8)
湿疹	12 (6.8)	13 (4.6)
皮脂欠乏性湿疹	8 (4.5)	10 (3.5)
過角化	2 (1.1)	7 (2.5)
汗疹	5 (2.8)	6 (2.1)
そう痒症	4 (2.3)	8 (2.8)
乾癬	15 (8.5)	45 (15.9)

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 5-5

表 46 Baseline の尋常性乾癬の病変%BSA 別での症候群別の有害事象及び副作用
（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）

症候群名	尋常性乾癬国内 2 試験併合（N = 455）			
	有害事象		副作用	
Baseline の病変%BSA（%）	< 10 (n = 173)	≥ 10 (n = 281)	< 10 (n = 173)	≥ 10 (n = 281)
毛包炎	44 (25.4)	79 (28.1)	34 (19.7)	65 (23.1)
ざ瘡	15 (8.7)	30 (10.7)	8 (4.6)	13 (4.6)
頭痛	7 (4.0)	26 (9.3)	0	10 (3.6)
接触皮膚炎	51 (29.5)	44 (15.7)	36 (20.8)	30 (10.7)

例数（%）
各症候群に含まれる有害事象の内訳（PT）は表 31，表 32，表 33，表 34 を参照
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 10-5, Table 12-5

(2) AD

AD 3 試験併合の全体で 2%以上に発現した有害事象（「2.7.4.2.1.1.2.1 項 表 12」参照）について，Baseline の AD の病変%BSA 別の有害事象を表 47 に示した。Baseline の AD の病変%BSA 別での症候群別の有害事象及び副作用（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）を表 48 に示した。病変%BSA のカテゴリは「10%未満」，「10%以上」とした。

Baseline の AD の病変%BSA の大きさに応じて有害事象及び副作用の発現率が顕著に上昇する傾向は認められなかった。

表 47 Baseline の AD の病変%BSA 別の有害事象（AD 3 試験併合の全体で 2%以上に発現）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	AD 3 試験併合（N = 497）	
Baseline の病変%BSA（%）	< 10 (n = 34)	≥ 10 (n = 462)
合計	28 (82.4)	408 (88.3)
眼障害		
アレルギー性結膜炎	2 (5.9)	12 (2.6)
胃腸障害		
腹痛	0	14 (3.0)
上腹部痛	1 (2.9)	19 (4.1)
齲歯	3 (8.8)	9 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		
適用部位ざ瘡	6 (17.6)	74 (16.0)
適用部位変色	1 (2.9)	14 (3.0)
適用部位刺激感	1 (2.9)	9 (1.9)
発熱	4 (11.8)	58 (12.6)
感染症および寄生虫症		
適用部位毛包炎	3 (8.8)	93 (20.1)
COVID-19	6 (17.6)	57 (12.3)
結膜炎	1 (2.9)	10 (2.2)
毛包炎	2 (5.9)	37 (8.0)
せつ	1 (2.9)	15 (3.2)
胃腸炎	1 (2.9)	13 (2.8)
上咽頭炎	2 (5.9)	37 (8.0)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	1 (2.9)	9 (1.9)
背部痛	0	17 (3.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
皮膚乳頭腫	1 (2.9)	31 (6.7)
神経系障害		
頭痛	6 (17.6)	96 (20.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
喘息	1 (2.9)	11 (2.4)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	8 (23.5)	78 (16.9)
皮膚嚢腫	1 (2.9)	10 (2.2)
アトピー性皮膚炎	2 (5.9)	72 (15.6)
接触皮膚炎	7 (20.6)	29 (6.3)
過角化	1 (2.9)	13 (2.8)
稗粒腫	1 (2.9)	13 (2.8)

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 5-5

表 48 Baseline の AD の病変%BSA 別での症候群別の有害事象及び副作用
（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）

症候群名	AD 国内 2 試験併合（N = 490）			
	有害事象		副作用	
Baseline の病変%BSA（%）	< 10 (n = 33)	≥ 10 (n =456)	< 10 (n = 33)	≥ 10 (n =456)
毛包炎	4 (12.1)	118 (25.9)	3 (9.1)	91 (20.0)
ざ瘡	12 (36.4)	137 (30.0)	6 (18.2)	80 (17.5)
頭痛	6 (18.2)	99 (21.7)	2 (6.1)	61 (13.4)
接触皮膚炎	8 (24.2)	30 (6.6)	5 (15.2)	18 (3.9)

例数（%）
各症候群に含まれる有害事象の内訳（PT）は表 31，表 32，表 33，表 34 を参照
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 10-5，Table 12-5

2.7.4.5.1.5 Baseline の PGA 又は IGA

(1) 尋常性乾癬

尋常性乾癬 3 試験併合の全体で 2%以上に発現した有害事象（「2.7.4.2.1.1.2.1 項 表 12」参照）について，Baseline の PGA スコア別の有害事象を表 49 に示した。Baseline の PGA スコア別での症候群別の有害事象及び副作用（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）を表 50 に示した。PGA スコアのカテゴリは「2（軽症）」，「3（中等症）」，「4（重症）」とした。

有害事象及び副作用の発現率に Baseline の PGA スコア別で顕著な違いは認められなかった。

表 49 Baseline の PGA スコア別の有害事象（尋常性乾癬 3 試験併合の全体で 2%以上に発現）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	尋常性乾癬 3 試験併合（N = 461）		
Baseline の PGA スコア	2（軽症） (n = 117)	3（中等症） (n = 311)	4（重症） (n =31)
合計	97 (82.9)	261 (83.9)	25 (80.6)
一般・全身障害および投与部位の状態			
適用部位ざ瘡	5 (4.3)	3 (1.0)	2 (6.5)
適用部位湿疹	3 (2.6)	6 (1.9)	1 (3.2)
適用部位刺激感	3 (2.6)	7 (2.3)	1 (3.2)
適用部位そう痒感	3 (2.6)	16 (5.1)	0
発熱	12 (10.3)	23 (7.4)	2 (6.5)
感染症および寄生虫症			
適用部位毛包炎	16 (13.7)	60 (19.3)	5 (16.1)
COVID-19	13 (11.1)	30 (9.6)	4 (12.9)
毛包炎	9 (7.7)	42 (13.5)	5 (16.1)
せつ	0	11 (3.5)	2 (6.5)
上咽頭炎	6 (5.1)	12 (3.9)	0
足部白癬	5 (4.3)	12 (3.9)	2 (6.5)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	3 (2.6)	9 (2.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
皮膚乳頭腫	6 (5.1)	14 (4.5)	1 (3.2)
神経系障害			
頭痛	7 (6.0)	20 (6.4)	3 (9.7)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡	6 (5.1)	26 (8.4)	3 (9.7)
皮脂欠乏症	1 (0.9)	7 (2.3)	2 (6.5)
皮膚腫脹	2 (1.7)	7 (2.3)	2 (6.5)
皮膚炎	1 (0.9)	13 (4.2)	1 (3.2)
接触皮膚炎	20 (17.1)	59 (19.0)	3 (9.7)
湿疹	6 (5.1)	19 (6.1)	0
皮脂欠乏性湿疹	3 (2.6)	14 (4.5)	1 (3.2)
過角化	4 (3.4)	4 (1.3)	1 (3.2)
汗疹	4 (3.4)	7 (2.3)	0
そう痒症	3 (2.6)	8 (2.6)	1 (3.2)
乾癬	18 (15.4)	39 (12.5)	3 (9.7)

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 5-7

表 50 Baseline の PGA スコア別での症候群別の有害事象及び副作用
（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）

症候群名	尋常性乾癬国内 2 試験併合（N = 455）					
	有害事象			副作用		
Baseline の PGA スコア	**2（軽症） (n = 115)**	**3（中等症） (n = 308)**	**4（重症） (n = 30)**	**2（軽症） (n = 115)**	**3（中等症） (n = 308)**	**4（重症） (n = 30)**
毛包炎	21 (18.3)	93 (30.2)	9 (30.0)	18 (15.7)	73 (23.7)	8 (26.7)
ざ瘡	11 (9.6)	29 (9.4)	5 (16.7)	7 (6.1)	13 (4.2)	1 (3.3)
頭痛	9 (7.8)	21 (6.8)	3 (10.0)	3 (2.6)	5 (1.6)	2 (6.7)
接触皮膚炎	22 (19.1)	68 (22.1)	4 (13.3)	14 (12.2)	49 (15.9)	3 (10.0)

例数（%）
各症候群に含まれる有害事象の内訳（PT）は表 31，表 32，表 33，表 34 を参照
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 10-7, Table 12-7

(2) AD

AD 3 試験併合の全体で 2%以上に発現した有害事象（「2.7.4.2.1.1.2.1 項 表 12」参照）について，Baseline の IGA スコア別の有害事象を表 51 に示した。Baseline の IGA スコア別での症候群別の有害事象及び副作用（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）を表 52 に示した。IGA スコアのカテゴリは「2（軽症）」，「3（中等症）」，「4（重症）」とした。

有害事象及び副作用の発現率に Baseline の IGA スコア別で顕著な違いは認められなかった。

表 51 Baseline の IGA スコア別の有害事象（AD 3 試験併合の全体で 2%以上に発現）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	AD 3 試験併合（N = 497）		
Baseline の IGA スコア	2（軽症） (n = 107)	3（中等症） (n = 365)	4（重症） (n = 23)
合計	97 (90.7)	318 (87.1)	21 (91.3)
眼障害			
アレルギー性結膜炎	4 (3.7)	8 (2.2)	2 (8.7)
胃腸障害			
腹痛	0	12 (3.3)	2 (8.7)
上腹部痛	3 (2.8)	15 (4.1)	2 (8.7)
齲歯	5 (4.7)	6 (1.6)	1 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態			
適用部位ざ瘡	22 (20.6)	55 (15.1)	3 (13.0)
適用部位変色	2 (1.9)	13 (3.6)	0
適用部位刺激感	3 (2.8)	7 (1.9)	0
発熱	17 (15.9)	39 (10.7)	6 (26.1)
感染症および寄生虫症			
適用部位毛包炎	22 (20.6)	72 (19.7)	2 (8.7)
COVID-19	18 (16.8)	42 (11.5)	3 (13.0)
結膜炎	3 (2.8)	6 (1.6)	2 (8.7)
毛包炎	11 (10.3)	28 (7.7)	0
せつ	3 (2.8)	12 (3.3)	1 (4.3)
胃腸炎	2 (1.9)	12 (3.3)	0
上咽頭炎	8 (7.5)	28 (7.7)	3 (13.0)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	2 (1.9)	6 (1.6)	2 (8.7)
背部痛	2 (1.9)	14 (3.8)	1 (4.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
皮膚乳頭腫	3 (2.8)	26 (7.1)	3 (13.0)
神経系障害			
頭痛	24 (22.4)	70 (19.2)	8 (34.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
喘息	3 (2.8)	8 (2.2)	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡	28 (26.2)	55 (15.1)	3 (13.0)
皮膚嚢腫	4 (3.7)	7 (1.9)	0
アトピー性皮膚炎	17 (15.9)	54 (14.8)	3 (13.0)
接触皮膚炎	13 (12.1)	21 (5.8)	2 (8.7)
過角化	2 (1.9)	11 (3.0)	1 (4.3)
稗粒腫	3 (2.8)	11 (3.0)	0

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 5-6

表 52 Baseline の IGA スコア別での症候群別の有害事象及び副作用
（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）

症候群名	AD 国内 2 試験併合（N = 490）					
	有害事象			副作用		
Baseline の IGA スコア	2（軽症） (n = 107)	3（中等症） (n = 358)	4（重症） (n = 23)	2（軽症） (n = 107)	3（中等症） (n = 358)	4（重症） (n = 23)
毛包炎	28 (26.2)	92 (25.7)	2 (8.7)	22 (20.6)	71 (19.8)	1 (4.3)
ざ瘡	41 (38.3)	103 (28.8)	5 (21.7)	25 (23.4)	59 (16.5)	2 (8.7)
頭痛	24 (22.4)	73 (20.4)	8 (34.8)	12 (11.2)	45 (12.6)	6 (26.1)
接触皮膚炎	15 (14.0)	21 (5.9)	2 (8.7)	7 (6.5)	15 (4.2)	1 (4.3)

例数（%）
各症候群に含まれる有害事象の内訳（PT）は表 31，表 32，表 33，表 34 を参照
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 10-6, Table 12-6

2.7.4.5.1.6 タピナロフの血漿中濃度

被験者ごとに，得られた複数の測定時点におけるタピナロフの血漿中濃度（定量下限未満の値を含む）から，タピナロフの血漿中濃度の最小値（C_{min}）及び最大値（C_{max}）を定義した。

C_{min} 及び C_{max} を以下の 4 つのカテゴリに分類した。すべての測定時点の薬物濃度が定量下限未満（BLQ）の被験者では，C_{min} 及び C_{max} はいずれも「BLQ」のカテゴリとした。「PK1」，「PK2」及び「PK3」のカテゴリは定量下限以上の値の三分位数を用いて分類した。また，薬物濃度が 1 つの測定時点しか得られていない被験者では，C_{min} 及び C_{max} は定義せず，いずれのカテゴリにも含めなかった。

- BLQ：定量下限未満の値
- PK1：定量下限値以上，第 1 三分位数以下
- PK2：第 1 三分位数超，第 2 三分位数以下
- PK3：第 2 三分位数超

全 6 試験併合の全体で 2%以上に発現した有害事象（「2.7.4.2.1.1.2.1 項 表 12」参照）について，C_{min} のカテゴリ別の有害事象を表 53，C_{max} のカテゴリ別の有害事象を表 54 に示した。C_{min} のカテゴリ別での症候群別の有害事象及び副作用（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）を表 55，C_{max} のカテゴリ別での症候群別の有害事象及び副作用を表 56 に示した。

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。

表 53 C_{min} のカテゴリ別の有害事象（全 6 試験併合の全体で 2%以上に発現）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	全 6 試験併合（N = 958）			
C_{min} のカテゴリ	BLQ (n = 788)	PK1 (n = 4)	PK2 (n = 4)	PK3 (n = 4)
合計	702 (89.1)	3 (75.0)	4 (100.0)	4 (100.0)
胃腸障害				
上腹部痛	23 (2.9)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位ざ瘡	82 (10.4)	0	1 (25.0)	0
適用部位刺激感	16 (2.0)	0	0	1 (25.0)
適用部位そう痒感	23 (2.9)	0	0	0
発熱	89 (11.3)	0	2 (50.0)	1 (25.0)
感染症および寄生虫症				
適用部位毛包炎	160 (20.3)	0	0	1 (25.0)
COVID-19	105 (13.3)	0	0	0
毛包炎	91 (11.5)	0	1 (25.0)	1 (25.0)
せつ	29 (3.7)	0	0	0
上咽頭炎	55 (7.0)	0	0	0
足部白癬	26 (3.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	25 (3.2)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
皮膚乳頭腫	52 (6.6)	0	1 (25.0)	0
神経系障害				
頭痛	116 (14.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	115 (14.6)	0	1 (25.0)	0
皮膚嚢腫	22 (2.8)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	59 (7.5)	0	1 (25.0)	1 (25.0)
接触皮膚炎	99 (12.6)	0	0	0
湿疹	25 (3.2)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	16 (2.0)	0	0	0
過角化	21 (2.7)	0	0	0
稗粒腫	16 (2.0)	0	0	0
乾癬	44 (5.6)	0	1 (25.0)	0

例数（%）
203120 試験ではすべての薬物濃度データが不採用となったため，全 6 試験併合データに 203120 試験のデータは含まれていない。
定量下限（LLOQ）：203121 試験では 40.0 pg/mL，国内第 III 相臨床試験では 50.0 pg/mL
C_{min} のカテゴリ：BLQ＝LLOQ 未満，PK1＝LLOQ 以上 61.7 pg/mL 以下，PK2＝61.7 pg/mL 超 76.2 pg/mL 以下，PK3＝76.2 pg/mL 超
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 5-8

表 54 C_{max} のカテゴリ別の有害事象（全 6 試験併合の全体で 2%以上に発現）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	全 6 試験併合（N = 958）			
C_{max} のカテゴリ	BLQ (n = 491)	PK1 (n = 103)	PK2 (n = 103)	PK3 (n = 103)
合計	436 (88.8)	92 (89.3)	95 (92.2)	90 (87.4)
胃腸障害				
上腹部痛	15 (3.1)	4 (3.9)	3 (2.9)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位ざ瘡	46 (9.4)	11 (10.7)	14 (13.6)	12 (11.7)
適用部位刺激感	10 (2.0)	2 (1.9)	0	5 (4.9)
適用部位そう痒感	11 (2.2)	3 (2.9)	7 (6.8)	2 (1.9)
発熱	59 (12.0)	7 (6.8)	13 (12.6)	13 (12.6)
感染症および寄生虫症				
適用部位毛包炎	85 (17.3)	24 (23.3)	28 (27.2)	24 (23.3)
COVID-19	70 (14.3)	16 (15.5)	14 (13.6)	5 (4.9)
毛包炎	64 (13.0)	8 (7.8)	9 (8.7)	12 (11.7)
せつ	17 (3.5)	5 (4.9)	3 (2.9)	4 (3.9)
上咽頭炎	29 (5.9)	4 (3.9)	14 (13.6)	8 (7.8)
足部白癬	16 (3.3)	2 (1.9)	4 (3.9)	4 (3.9)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	18 (3.7)	1 (1.0)	3 (2.9)	3 (2.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）				
皮膚乳頭腫	29 (5.9)	8 (7.8)	11 (10.7)	5 (4.9)
神経系障害				
頭痛	65 (13.2)	16 (15.5)	19 (18.4)	16 (15.5)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	60 (12.2)	23 (22.3)	16 (15.5)	17 (16.5)
皮膚嚢腫	10 (2.0)	2 (1.9)	4 (3.9)	6 (5.8)
アトピー性皮膚炎	28 (5.7)	6 (5.8)	12 (11.7)	15 (14.6)
接触皮膚炎	71 (14.5)	12 (11.7)	7 (6.8)	9 (8.7)
湿疹	21 (4.3)	3 (2.9)	1 (1.0)	0
皮脂欠乏性湿疹	13 (2.6)	1 (1.0)	2 (1.9)	0
過角化	10 (2.0)	3 (2.9)	7 (6.8)	1 (1.0)
稗粒腫	8 (1.6)	3 (2.9)	4 (3.9)	1 (1.0)
乾癬	34 (6.9)	2 (1.9)	5 (4.9)	4 (3.9)

例数（%）
203120 試験ではすべての薬物濃度データが不採用となったため，全 6 試験併合データに 203120 試験のデータは含まれていない。
定量下限（LLOQ）：203121 試験では 40.0 pg/mL，国内第 III 相臨床試験では 50.0 pg/mL
C_{max} のカテゴリ：BLQ＝LLOQ 未満，PK1＝LLOQ 以上 82.7 pg/mL 以下，PK2＝82.7 pg/mL 超 175 pg/mL 以下，PK3＝175 pg/mL 超
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 5-9

表 55 C_{min} のカテゴリ別での症候群別の有害事象及び副作用
（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）

症候群名	国内 4 試験併合（N = 945）							
	有害事象				副作用			
C_{min} のカテゴリ	BLQ (n = 781)	PK1 (n = 4)	PK2 (n =4)	PK3 (n =4)	BLQ (n = 781)	PK1 (n = 4)	PK2 (n =4)	PK3 (n =4)
毛包炎	225 (28.8)	0	1 (25.0)	2 (50.0)	175 (22.4)	0	0	1 (25.0)
ざ瘡	181 (23.2)	0	2 (50.0)	0	101 (12.9)	0	1 (25.0)	0
頭痛	122 (15.6)	0	0	0	62 (7.9)	0	0	0
接触皮膚炎	113 (14.5)	0	0	0	73 (9.3)	0	0	0

例数（%），定量下限値：50.0 pg/mL
C_{min} のカテゴリ：BLQ＝定量下限値未満，PK1＝定量下限値以上 61.7 pg/mL 以下，
PK2＝61.7 pg/mL 超 76.2 pg/mL 以下，PK3＝76.2 pg/mL 超
各症候群に含まれる有害事象の内訳（PT）は表 31，表 32，表 33，表 34 を参照
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 10-8，Table 12-8

表 56 C_{max} のカテゴリ別での症候群別の有害事象及び副作用
（毛包炎，ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎に関連する有害事象及び副作用）

症候群名	国内 4 試験併合（N = 945）							
	有害事象				副作用			
C_{max} のカテゴリ	BLQ (n = 490)	PK1 (n = 101)	PK2 (n = 102)	PK3 (n = 100)	BLQ (n = 490)	PK1 (n = 101)	PK2 (n = 102)	PK3 (n = 100)
毛包炎	136 (27.8)	28 (27.7)	35 (34.3)	29 (29.0)	101 (20.6)	24 (23.8)	31 (30.4)	20 (20.0)
ざ瘡	96 (19.6)	30 (29.7)	31 (30.4)	26 (26.0)	52 (10.6)	15 (14.9)	20 (19.6)	15 (15.0)
頭痛	69 (14.1)	17 (16.8)	20 (19.6)	16 (16.0)	34 (6.9)	11 (10.9)	8 (7.8)	9 (9.0)
接触皮膚炎	84 (17.1)	11 (10.9)	10 (9.8)	8 (8.0)	55 (11.2)	6 (5.9)	6 (5.9)	6 (6.0)

例数（%），定量下限値：50.0 pg/mL
C_{max} のカテゴリ：BLQ＝定量下限値未満，PK1＝定量下限値以上 82.7 pg/mL 以下，
PK2＝82.7 pg/mL 超 182 pg/mL 以下，PK3＝182 pg/mL 超
各症候群に含まれる有害事象の内訳（PT）は表 31，表 32，表 33，表 34 を参照
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 10-9，Table 12-9

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 レスキュー薬の使用有無

ZBA4-1 試験（継続投与），ZBA4-2 試験，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を可能とした。各疾患（尋常性乾癬及び AD）に適応を有する又は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。

尋常性乾癬国内 2 試験併合，AD 国内 2 試験併合及び国内 4 試験併合でのレスキュー治療の実施状況を付表 15 に示した。尋常性乾癬国内 2 試験併合で，少なくとも 1 度レスキュー薬を使用した被験者は 23.5%（107/455 名）であり，そのうちほとんどの被験者［21.1%（96/455 名）］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。AD 国内 2 試験併合で，少なくとも 1 度レスキュー薬を使用した被験者は 27.8%（136/490 名）であり，そのうちほとんどの被験者［26.7%（131/490 名）］が外用副腎皮質ステロイドを使用した。なお，レスキュー

療法（光線治療）が実施された被験者は，尋常性乾癬国内 2 試験併合で 0.9%（4/455 名）であり，AD 国内 2 試験併合ではいなかった。

外因性要因として，レスキュー薬の使用有無が本剤 1%の安全性に及ぼす影響を検討するため，部分集団解析を実施した。全 6 試験併合の全体で 2%以上に発現した有害事象（「2.7.4.2.1.1.2.1 項表 12」参照）について，レスキュー薬の使用有無別の有害事象を表 57 に示した。

アトピー性皮膚炎及び乾癬の発現率は，レスキュー薬を使用した被験者で高かった。これは各疾患（尋常性乾癬及び AD）が悪化した場合，レスキュー薬の使用に至る被験者が多かったことを反映していると考えられた。

レスキュー薬の使用有無で，有害事象及び副作用の発現率に臨床的に重要と考えられる違いは認められなかった。

表 57 レスキュー薬の使用有無別の有害事象（全 6 試験併合の全体で 2%以上に発現）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	国内 4 試験併合（N = 945）	
レスキュー薬の使用	有 (n = 243)	無 (n = 702)
合計	229 (94.2)	587 (83.6)
胃腸障害		
上腹部痛	8 (3.3)	16 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
適用部位ざ瘡	23 (9.5)	67 (9.5)
適用部位刺激感	10 (4.1)	11 (1.6)
適用部位そう痒感	10 (4.1)	15 (2.1)
発熱	32 (13.2)	67 (9.5)
感染症および寄生虫症		
適用部位毛包炎	55 (22.6)	122 (17.4)
COVID-19	30 (12.3)	80 (11.4)
毛包炎	17 (7.0)	78 (11.1)
せつ	6 (2.5)	23 (3.3)
上咽頭炎	20 (8.2)	36 (5.1)
足部白癬	7 (2.9)	21 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	9 (3.7)	20 (2.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
皮膚乳頭腫	16 (6.6)	37 (5.3)
神経系障害		
頭痛	41 (16.9)	91 (13.0)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	31 (12.8)	90 (12.8)
皮膚嚢腫	7 (2.9)	15 (2.1)
アトピー性皮膚炎	61 (25.1)	13 (1.9)
接触皮膚炎	49 (20.2)	69 (9.8)
湿疹	8 (3.3)	17 (2.4)
皮脂欠乏性湿疹	5 (2.1)	15 (2.1)
過角化	4 (1.6)	19 (2.7)
稗粒腫	4 (1.6)	15 (2.1)
乾癬	42 (17.3)	18 (2.6)

例数（%）
Source: CTD5.3.5.3-4-A Table 5-10

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用を検討するための臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.4 小児患者での使用

海外で実施した第 II 相臨床試験の最大投与試験［DMVT-505-2104］では，2 歳以上 17 歳以下の AD 患者を対象とした（「CTD2.7.6.22 項」参照）。

現在，国内では 2 歳以上 11 歳以下の日本人 AD 患者を対象とした本剤の開発を実施中である。第 II 相臨床試験を完了し，第 III 相臨床試験を実施中である。また，海外では 2 歳以上 17 歳以下

の尋常性乾癬患者及び2歳以上のAD患者を対象とした本剤の開発を実施中である。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中及び授乳中の被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

安全性評価の対象とした8試験では，妊娠中又は授乳中の患者は臨床試験に組み入れないこととした。また，妊娠する可能性のある患者に対しては，同意取得時の説明を行い，治験期間中の適切な避妊を指導した。

安全性評価の参考とした臨床試験で，これまでに5名の被験者及び被験者のパートナー1名の妊娠が報告された（いずれもDermavant社が実施した尋常性乾癬患者対象の第III相臨床試験）。計6名のうち5名が本剤群，1名が基剤クリーム群であった。6名のうち，4名は健康な子供を出産し，1名は選択的流産に至り，1名は追跡不能となった。

2.7.4.5.6 過量投与

これまでに本剤の過量投与に関する報告はない。

2.7.4.5.7 薬物乱用

これまでに本剤の薬物依存性に関する報告はない。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

これまでに本剤による離脱症状や反跳症状は報告されていない。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する報告はない。

2.7.4.6 市販後データ

本剤1%は18歳以上の尋常性乾癬を適応とした外用薬として2022年5月23日に米国で承認された。本剤の市販後使用経験による安全性評価のデータとして，定期的有害事象報告（PADER）を「CTD5.3.6-1，5.3.6-2，5.3.6-3，5.3.6-4，5.3.6-5，5.3.6-6，5.3.6-7 項」に添付した。PADERの最新版（作成日：2024年3月7日，対象期間：2023年11月20日～2024年2月18日）までに，未知の重篤な有害事象として急性汎発性発疹性膿疱症が1名に認められた。本事象と本剤1%との因果関係は不明である。その他，重篤な副作用の報告はなく，市販後に新たな安全性の懸念は認められていない。

2.7.4.7 付録

付表 1　安全性評価の参考とした，市販予定製剤（処方 F）を使用した臨床試験の概要（参考資料）

試験区分	対象	試験略名 [計画書番号] (治験依頼者)	試験デザイン	投与量・投与方法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号 (概要)
第 I 相	健康成人 男性	皮膚滞留性試験 [201661] (GSK 社)	非ランダム化 非盲検	本剤 1%（処方 E[*1] 及び F） 被験者の左腕及び右腕の前腕手掌側に処方 E 及び F をそれぞれ塗布 QD，7 日間 基剤クリームは 1 日目のみ単回塗布（FLIM 法の補正のため）	7 名		5.3.3.1-2 (2.7.6.3)
第 I 相	健康成人	累積皮膚刺激性試験 [DMVT-505-1001] (Dermavant 社)	ランダム化 評価者盲検 基剤対照 被験者内比較	本剤 1%，基剤クリーム，陽性対照（0.2% SLS 溶液），陰性対照（0.9%生理食塩液） 被験者の背部に密閉条件で 0.2 mL を塗布 QD，21 日間	45 名		5.3.3.1-3 (2.7.6.4)
第 I 相	健康成人	接触感作性試験 [DMVT-505-1002] (Dermavant 社)	ランダム化 評価者盲検 基剤対照 被験者内比較	本剤 1%，基剤クリーム，陰性対照（0.9%生理食塩液） 被験者の背部に半密閉条件で 0.2 mL を塗布 週 3 回（各 48～72 時間），3 週間	240 名		5.3.3.1-4 (2.7.6.5)
第 I 相	健康成人	光アレルギー性試験 [DMVT-505-1003] (Dermavant 社)	ランダム化 二重盲検 基剤対照 被験者内比較	本剤 1%，基剤クリーム 被験者の背部に半密閉条件で 0.2 mL を塗布 週 2 回（各 24 時間），3 週間	58 名		5.3.3.1-5 (2.7.6.6)
第 I 相	健康成人	光毒性試験 [DMVT-505-1004] (Dermavant 社)	ランダム化 二重盲検 基剤対照 被験者内比較	本剤 1%，基剤クリーム 被験者の背部に半密閉条件で 0.2 mL を塗布 単回，24 時間	33 名		5.3.3.1-6 (2.7.6.7)
第 I 相	AD 患者	薬物動態試験 [201851] (GSK 社)	非ランダム化 非盲検	本剤 1%及び 2% すべての AD 病変部位（頭皮及び眼周囲部を除く）に塗布 BID，21 日間	11 名	1%：6 名 2%：5 名	5.3.3.2-1 (2.7.6.8)

*1：処方 E は製造中止されている初期の臨床試験用製剤

付表 1　安全性評価の参考とした，市販予定製剤（処方 F）を使用した臨床試験の概要（参考資料）（続き）

試験区分	対象	試験略名 [計画書番号] (治験依頼者)	試験デザイン	投与量・投与方法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号 (概要)
前期 第 II 相	尋常性乾癬患者	最大投与試験 [DMVT-505-2002] (Dermavant 社)	多施設共同 非盲検	本剤 1% すべての乾癬病変部位に塗布（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意） QD，29 日間	21 名		5.3.4.2-2 (2.7.6.10)
第 II 相	AD 患者	最大投与試験 [DMVT-505-2104] (Dermavant 社)	多施設共同 非盲検	本剤 1% すべての AD 病変部位に塗布（頭皮は任意） QD，27 日間	36 名		5.3.5.2-1-B (2.7.6.22)
第 III 相	尋常性乾癬患者	比較試験 [DMVT-505-3001] (Dermavant 社)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照	本剤 1%，基剤クリーム すべての乾癬病変部位に塗布（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意） QD，12 週間	510 名	1%：340 名 基剤：170 名	5.3.5.1-3-A (2.7.6.13)
第 III 相	尋常性乾癬患者	比較試験 [DMVT-505-3002] (Dermavant 社)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照	本剤 1%，基剤クリーム すべての乾癬病変部位に塗布（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意） QD，12 週間	515 名	1%：343 名 基剤：172 名	5.3.5.1-4-A (2.7.6.14)
第 III 相	尋常性乾癬患者	長期投与試験 [DMVT-505-3003] (Dermavant 社)	多施設共同 非盲検	本剤 1% すべての乾癬病変部位に塗布（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意） QD，40 週間	763 名		5.3.5.2-1-A*2 (2.7.6.15)

*2：DMVT-505-3003 は DMVT-505-3001 及び DMVT-505-3002 からの延長試験

付表 2　安全性評価の参考とした，初期の臨床試験用製剤（処方 C 及び処方 E）を使用した臨床試験の概要（参考資料）

試験区分	対象	試験略名 [計画書番号] (治験依頼者)	試験デザイン	投与量・投与方法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号 (概要)
第 I 相	健康成人	累積皮膚刺激性試験 [IPS117191] (GSK 社)	多施設共同 ランダム化 評価者盲検 基剤対照	本剤（処方 E*1）0.5%，1%及び 2%，基剤クリーム，陽性対照（0.1%又は 2% SLS 溶液），陰性対照（ワセリン軟膏） 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 QD，21 日間	46 名	密閉：6 名 半密閉：40 名	5.3.5.4-2-A (2.7.6.17)
第 I 相	尋常性乾癬患者	安全性，薬物動態及び有効性試験 [WBI-1001-101] (Welichem 社)	ランダム化 二重盲検 基剤対照 用量漸増	本剤（処方 C*1）0.5%，1%及び 2%，基剤クリーム 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 QD 又は BID，28 日間	36 名	0.5% QD：6 名 0.5% BID：6 名 1% QD：6 名 1% BID：6 名 2% QD：6 名 2% BID：6 名	5.3.5.4-3-A (2.7.6.18)
前期第 II 相	尋常性乾癬患者	安全性及び有効性試験 [WBI-1001-102] (Welichem 社)	ランダム化 二重盲検 基剤対照	本剤（処方 C*1）1%，基剤クリーム 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）に塗布 BID，12 週間（84 日間）	61 名	1% BID：40 名 基剤 BID：21 名	5.3.5.4-4-A (2.7.6.19)
前期第 II 相	AD 患者	安全性，有効性及び薬物動態試験 [WBI-1001-201] (Welichem 社)	ランダム化 二重盲検 基剤対照	本剤（処方 C*1）0.5%及び 1%，基剤クリーム 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 BID，28 日間	37 名	0.5% BID：12 名 1% BID：12 名 基剤 BID：13 名	5.3.5.4-3-B (2.7.6.24)
後期第 II 相	AD 患者	有効性及び安全性試験 [WBI-1001-202] (Welichem 社)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照	本剤（処方 C*1）0.5%及び 1%，基剤クリーム すべての AD 病変部位（顔面，首，鼠径部及び性器部を含む）に塗布 BID，12 週間（基剤対照期：6 週間，非基剤対照期：6 週間） 基剤群は基剤対照期（6 週間）の終了後に，非基剤対照期で本剤（0.5%又は 1%）を 6 週間塗布	148 名	0.5% BID：50 名 1% BID：47 名 基剤 BID：51 名	5.3.5.4-4-B (2.7.6.25)

*1：処方 C 及び E は製造中止されている初期の臨床試験用製剤

付表 3　尋常性乾癬患者を対象とした試験の主な選択基準
（203120 試験，ZBA4-1 試験，ZBA4-2 試験）

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

付表 4　AD 患者を対象とした試験の主な選択基準
（203121 試験，ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験）

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

付表 5　臨床的安全性の主要な評価対象とした 6 試験の主な除外基準

主な除外基準	尋常性乾癬			AD		
	203120	ZBA4-1	ZBA4-2	203121	ZBB4-1	ZBB4-2
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	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	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	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	--	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	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	--	--	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	--	--	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	--	--	X	--	--
妊娠中又は授乳中の女性	X	X	X	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	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	X	X	X

付表 6　尋常性乾癬患者を対象とした試験での Week 0 前の主な禁止治療（203120 試験，ZBA4-1 試験，ZBA4-2 試験）

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 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） 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	レチノイド：12 週前 免疫抑制薬：8 週前 副腎皮質ステロイド：4 週前	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 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 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） 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	--	--

付表 7　AD 患者を対象とした試験での Week 0 前の主な禁止治療（203121 試験，ZBB4-1 試験，ZBB4-2 試験）

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 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） 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	免疫抑制薬：8 週前 副腎皮質ステロイド： 4 週前	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 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 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	--	--

付表 8 尋常性乾癬患者を対象とした試験の被験者背景（安全性解析対象集団）

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 = 305)
		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 (77.0)
	≥ 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)	70 (23.0)
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)	203 (66.6)
	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 (33.4)
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	9.18
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	69.35
	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	14.72
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	25.09
	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 (31.8)
	5 - 10	--	--	--	--	--	--	--	24 (22.6)	22 (42.3)	46 (29.1)	24 (22.6)	16 (36.4)	40 (26.7)	77 (25.2)
	> 10	--	--	--	--	--	--	--	53 (50.0)	28 (53.8)	81 (51.3)	53 (50.0)	26 (59.1)	79 (52.7)	131 (43.0)

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
*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，CTD5.3.5.1-2-A 14.1.4，14.2.4，CTD5.3.5.2-2-A 14.1.4

付表 9　AD 患者を対象とした試験の被験者背景（安全性解析対象集団）

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 = 71)	Total (N = 215)	本剤 1%-1%[*4] (N = 144)	基剤-1%[*5] (N = 55)	Total (N = 199)	本剤 1% (N = 291)
		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	35.8	33.1	31.7	34.4	32.5	35.9
	SD	13.90	15.72	15.91	14.02	14.72	15.15	14.83	12.3	13.3	12.8	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 (9.9)	22 (10.2)	15 (10.4)	7 (12.7)	22 (11.1)	24 (8.2)
	18 – 64[*2]	29 (73)	28 (68)	30 (70)	29 (71)	29 (69)	29 (73)	174 (70)	129 (89.6)	63 (88.7)	192 (89.3)	129 (89.6)	47 (85.5)	176 (88.4)	261 (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 (64.8)	151 (70.2)	105 (72.9)	34 (61.8)	139 (69.8)	176 (60.5)
	Female	18 (45)	24 (59)	17 (40)	22 (54)	23 (55)	17 (43)	121 (49)	39 (27.1)	25 (35.2)	64 (29.8)	39 (27.1)	21 (38.2)	60 (30.2)	115 (39.5)
Height (cm)	Mean	166.58	167.82	166.72	165.97	164.67	168.05	166.62	166.72	164.21	165.89	166.72	163.15	165.73	165.15
	SD	9.294	11.090	10.589	11.972	9.636	9.621	10.372	8.53	7.57	8.29	8.53	7.46	8.39	9.07
Body Weight (kg)	Mean	71.76	79.31	75.66	81.96	70.20	81.06	76.63	64.12	63.85	64.03	64.12	62.82	63.76	64.33
	SD	18.686	26.182	22.941	28.828	16.365	26.238	23.786	13.38	12.11	12.95	13.38	12.43	13.11	13.26
BMI (kg/m^2)	Mean	25.84	27.86	26.85	29.53	25.86	28.47	27.39	22.95	23.56	23.15	22.95	23.47	23.09	23.46
	SD	6.460	7.858	6.469	9.133	5.650	8.638	7.506	3.82	3.44	3.70	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	20.0	18.1	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	15.4	13.9	13.1	14.5	13.5	15.2
	< 5	--	--	--	--	--	--	--	34 (23.6)	17 (23.9)	51 (23.7)	34 (23.6)	13 (23.6)	47 (23.6)	58 (19.9)
	5 - 10	--	--	--	--	--	--	--	20 (13.9)	5 (7.0)	25 (11.6)	20 (13.9)	3 (5.5)	23 (11.6)	30 (10.3)
	> 10	--	--	--	--	--	--	--	90 (62.5)	49 (69.0)	139 (64.7)	90 (62.5)	39 (70.9)	129 (64.8)	203 (69.8)

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
*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，CTD5.3.5.1-2-B 14.1.4，14.2.4，CTD5.3.5.2-2-B 14.1.4

付表 10 併合データの被験者背景（安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)		尋常性乾癬 3 試験併合 (N = 461)	AD 3 試験併合 (N = 497)	全 6 試験併合 (N = 958)
Age (years)	Mean	53.8	34.3	43.7
	SD	13.9	13.3	16.7
Age Category 1	< 65	349 (75.7)	NA	NA
	≥ 65	112 (24.3)	NA	NA
Age Category 2	< 18	0	49 (9.9)	49 (5.1)
	18 – 64	349 (75.7)	441 (88.7)	790 (82.5)
	≥ 65	112 (24.3)	7 (1.4)	119 (12.4)
Sex	Male	325 (70.5)	320 (64.4)	645 (67.3)
	Female	136 (29.5)	177 (35.6)	313 (32.7)
Height (cm)	Mean	166.19	165.37	165.76
	SD	9.05	8.79	8.92
Body Weight (kg)	Mean	69.81	64.06	66.83
	SD	14.64	13.14	14.17
BMI (kg/m^2)	Mean	25.14	23.31	24.19
	SD	4.18	3.83	4.10
Duration of Plaque Psoriasis (years)	Mean	12.75	--	--
	SD	11.27	--	--
	< 5	131 (28.4)	NA	NA
	5 - 10	119 (25.8)	NA	NA
	> 10	211 (45.8)	NA	NA
Duration of AD (years)	Mean	--	19.54	--
	SD	--	14.57	--
	< 5	NA	108 (21.7)	NA
	5 - 10	NA	54 (10.9)	NA
	> 10	NA	335 (67.4)	NA

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source : CTD5.3.5.3-4-A Table 1-1

付表 11 尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験の前治療（安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)			ZBA4-1（比較）			ZBA4-1（全期間）			ZBA4-2
			本剤 1% (N = 106)	基剤 (N = 52)	Total (N = 158)	本剤 1%-1%[*3] (N = 106)	基剤-1%[*4] (N = 44)	Total (N = 150)	本剤 1% (N = 305)
Use of Prior Medication		Yes	95 (89.6)	49 (94.2)	144 (91.1)	96 (90.6)	41 (93.2)	137 (91.3)	295 (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)	289 (94.8)
	Rank	Strongest/Very Strong	41 (38.7)	28 (53.8)	69 (43.7)	41 (38.7)	21 (47.7)	62 (41.3)	138 (45.2)
		Strong/Medium/Weak	35 (33.0)	19 (36.5)	54 (34.2)	35 (33.0)	16 (36.4)	51 (34.0)	139 (45.6)
	Topical Vitamin D Derivatives[*2]		81 (76.4)	42 (80.8)	123 (77.8)	82 (77.4)	35 (79.5)	117 (78.0)	252 (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 (14.4)
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)	73 (23.9)

Number of subjects (%)
*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 14.1.4，14.2.4，CTD5.3.5.2-2-A 14.1.4

付表 12 AD 患者を対象とした第 III 相臨床試験の前治療（安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)			ZBB4-1（比較）			ZBB4-1（全期間）			ZBB4-2
			本剤 1% (N = 144)	基剤 (N = 71)	Total (N = 215)	本剤 1%-1%*1 (N = 144)	基剤-1%*2 (N = 55)	Total (N = 199)	本剤 1% (N = 291)
Use of Prior Medication		Yes	132 (91.7)	69 (97.2)	201 (93.5)	132 (91.7)	53 (96.4)	185 (93.0)	285 (97.9)
Disposition of "Prior Medication: Yes" (including duplicates)	Topical Corticosteroids		125 (86.8)	66 (93.0)	191 (88.8)	125 (86.8)	52 (94.5)	177 (88.9)	277 (95.2)
	Rank	Strongest/Very Strong	94 (65.3)	49 (69.0)	143 (66.5)	94 (65.3)	36 (65.5)	130 (65.3)	192 (66.0)
		Strong/Medium/Weak	102 (70.8)	55 (77.5)	157 (73.0)	102 (70.8)	46 (83.6)	148 (74.4)	239 (82.1)
	Tacrolimus Ointment		22 (15.3)	20 (28.2)	42 (19.5)	22 (15.3)	12 (21.8)	34 (17.1)	82 (28.2)
	Delgocitinib Ointment		34 (23.6)	12 (16.9)	46 (21.4)	34 (23.6)	8 (14.5)	42 (21.1)	87 (29.9)
	Biologic Agents		0	0	0	0	0	0	2 (0.7)
	Systemic Treatments (except for Biologic Agents)		6 (4.2)	3 (4.2)	9 (4.2)	6 (4.2)	1 (1.8)	7 (3.5)	19 (6.5)
Use of Prior Procedure with Phototherapy		Yes	6 (4.2)	3 (4.2)	9 (4.2)	6 (4.2)	2 (3.6)	8 (4.0)	18 (6.2)

Number of subjects (%)
*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 14.1.4，14.2.4，CTD5.3.5.2-2-B 14.1.4

付表 13 併合データの前治療（安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)			尋常性乾癬 3 試験併合 (N = 461)	AD 3 試験併合 (N = 497)	全 6 試験併合 (N = 958)
Use of Prior Medication		Yes	438 (95.0)	474 (95.4)	912 (95.2)
Disposition of "Prior Medication: Yes" (including duplicates)	Topical Corticosteroids*1		424 (92.0)	458 (92.2)	NA
	Rank	Strongest/Very Strong	204 (44.3)	325 (65.4)	NA
		Strong/Medium/Weak	190 (41.2)	389 (78.3)	NA
	Topical Vitamin D Derivatives*2		375 (81.3)	NA	NA
	Tacrolimus Ointment		NA	116 (23.3)	NA
	Delgocitinib Ointment		NA	129 (26.0)	NA
	Biologic Agents		1 (0.2)	2 (0.4)	NA
	Systemic Treatments (except for Biologic Agents)		63 (13.7)	26 (5.2)	NA
Use of Prior Procedure with Phototherapy		Yes	105 (22.8)	26 (5.2)	NA

Number of subjects (%)
*1：尋常性乾癬 3 試験併合では外用ビタミン 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
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 1-1

付表 14 安全性評価の参考とした臨床試験での重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧

製剤処方	試験区分	対象	試験略名 [計画書番号]	重篤な有害事象の一覧
処方 F	前期第 II 相	尋常性乾癬患者	最大投与試験 [DMVT-505-2002]	CTD2.7.6.10 表 2.7.6.10-5
	第 III 相	尋常性乾癬患者	比較試験 [DMVT-505-3001]	CTD2.7.6.13 表 2.7.6.13-11
	第 III 相	尋常性乾癬患者	比較試験 [DMVT-505-3002]	CTD2.7.6.14 表 2.7.6.14-11
	第 III 相	尋常性乾癬患者	長期投与試験 [DMVT-505-3003]	CTD2.7.6.15 表 2.7.6.15-15
処方 C	前期第 II 相	尋常性乾癬患者	安全性及び有効性試験 [WBI-1001-102]	CTD2.7.6.19 表 2.7.6.19-2
	後期第 II 相	AD 患者	有効性及び安全性試験 [WBI-1001-202]	CTD2.7.6.25 表 2.7.6.25-3

処方 F：市販予定製剤
処方 C：製造中止されている初期の臨床試験用製剤

付表 15 併合データでのレスキュー治療の実施状況（安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)			尋常性乾癬 国内 2 試験併合 (N = 455)	AD 国内 2 試験併合 (N = 490)	国内 4 試験併合 (N = 945)
Use of Rescue Medication		Yes	107 (23.5)	136 (27.8)	243 (25.7)
Disposition of "Rescue Medication: Yes" (including duplicates)	Topical Corticosteroids*1		96 (21.1)	131 (26.7)	NA
	Rank	Strongest/Very Strong	68 (14.9)	93 (19.0)	NA
		Strong/Medium/Weak	28 (6.2)	88 (18.0)	NA
	Topical Vitamin D Derivatives*2		34 (7.5)	NA	NA
	Tacrolimus Ointment		NA	16 (3.3)	NA
	Delgocitinib Ointment		NA	11 (2.2)	NA
	Biologic Agents		1 (0.2)	2 (0.4)	NA
	Systemic Treatments (except for Biologic Agents)		20 (4.4)	9 (1.8)	NA
Use of Rescue Procedure with Phototherapy		Yes	4 (0.9)	0	4 (0.4)

Number of subjects (%)
*1：尋常性乾癬国内 2 試験併合では外用ビタミン 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
Source：CTD5.3.5.3-4-A Table 1-6, Table 1-7

タピナロフ

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.5 参考文献

日本たばこ産業株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

1. Food and Drug Administration. IND [redacted] Advice. 20[redacted].
2. Lee SH, Jeong SK, Ahn SK. An update of the defensive barrier function of skin. Yonsei Med J. 2006 Jun 30;47(3):293-306.
3. Lee HJ, Lee SH. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res. 2014 Jul;6(4):276-87.
4. Langley RGB, Feldman SR, Nyirady J, van de Kerkhof P, Papavassilis C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. J Dermatolog Treat. 2015 Feb;26(1):23-31.
5. Bożek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. Adv Clin Exp Med. 2017 Aug;26(5):851-6.
6. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2012 Mar;66(3):369-75.
7. Kimball AB, Naegeli AN, Edson-Heredia E, Lin CY, Gaich C, Nikaï E, et al. Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2016 Jul;175(1):157-62.
8. Ständer S, Augustin M, Reich A, Blome C, Ebata T, Phan NQ, et al; International Forum for the Study of Itch Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. Pruritus assessment in clinical trials: consensus recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. Acta Derm Venereol. 2013 Sep 4;93(5):509-14.
9. 檜垣祐子. Skindex-16 日本語版. メディカル・プロフェショナル・リレーションズ株式会社.
10. Ito T, Takahashi H, Kawada A, Iizuka H, Nakagawa H; Japanese Society For Psoriasis Research. Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research. J Dermatol. 2018 Mar;45(3):293-301.
11. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Dermato-Venereologica Supplementum. 1980;92:44-7.
12. 佐伯秀久，大矢幸弘，古田淳一，荒川浩一，市山進，勝沼俊雄ほか. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021. 日本皮膚科学会雑誌. 2021;131(13):2691-777.
13. Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. PLoS One. 2011 Apr 13;6(4):e17520.
14. Hill MK, Kheirandish Pishkenari A, Braunberger TL, Armstrong AW, Dunnick CA. Recent trends in disease severity and quality of life instruments for patients with atopic dermatitis: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2016 Nov;75(5):906-17.
15. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol. 2001 Feb;10(1):11-8.
16. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al; HOME initiative collaborators. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. J Allergy Clin Immunol. 2014 Oct;134(4):800-7.

17. 厚生労働省. 令和 2 年患者調査. 確定数 全国編 報告書第 37 表 総患者数, 性・年齢階級（5 歳）×傷病小分類別 https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002481（参照日：2023 年 7 月 14 日）

タピナロフ

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

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 8

2.7.6 個々の試験のまとめ 12

2.7.6.1 臨床試験一覧表 12

2.7.6.2 第I相臨床試験 皮膚刺激性試験（健康成人対象）［200920試験］ 18

2.7.6.2.1 治験実施計画の概要 18

2.7.6.2.2 統計及び解析手法 20

2.7.6.2.3 試験対象被験者 22

2.7.6.2.4 結果の要約 22

2.7.6.2.5 全般的結論 23

2.7.6.3 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試験］ 25

2.7.6.3.1 治験実施計画の概要 25

2.7.6.3.2 統計及び解析手法 27

2.7.6.3.3 試験対象被験者 28

2.7.6.3.4 結果の要約 28

2.7.6.3.5 全般的結論 29

2.7.6.4 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）［DMVT-505-1001試験］ 31

2.7.6.4.1 治験実施計画の概要 31

2.7.6.4.2 統計及び解析手法 33

2.7.6.4.3 試験対象被験者 35

2.7.6.4.4 結果の要約 35

2.7.6.4.5 全般的結論 36

2.7.6.5 第I相臨床試験 接触感作性試験（健康成人対象，海外臨床試験）［DMVT-505-1002試験］ 37

2.7.6.5.1 治験実施計画の概要 37

2.7.6.5.2 統計及び解析手法 39

2.7.6.5.3 試験対象被験者 41

2.7.6.5.4 結果の要約 41

2.7.6.5.5 全般的結論 42

2.7.6.6 第I相臨床試験 光アレルギー性試験（健康成人対象，海外臨床試験）［DMVT-505-1003試験］ 44

2.7.6.6.1 治験実施計画の概要 44

2.7.6.6.2 統計及び解析手法 46

2.7.6.6.3 試験対象被験者 47

2.7.6.6.4 結果の要約 47

2.7.6.6.5 全般的結論 48

2.7.6.7 第I相臨床試験 光毒性試験（健康成人対象，海外臨床試験）［DMVT-505-1004試験］ 49
2.7.6.7.1 治験実施計画の概要 49
2.7.6.7.2 統計及び解析手法 51
2.7.6.7.3 試験対象被験者 51
2.7.6.7.4 結果の要約 52
2.7.6.7.5 全般的結論 52
2.7.6.8 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試験］ 53
2.7.6.8.1 治験実施計画の概要 53
2.7.6.8.2 統計及び解析手法 55
2.7.6.8.3 試験対象被験者 56
2.7.6.8.4 結果の要約 57
2.7.6.8.5 全般的結論 60
2.7.6.9 第I相臨床試験　薬力学的試験（AD患者対象）［ZBX5-1試験］ 61
2.7.6.9.1 治験実施計画の概要 61
2.7.6.9.2 統計及び解析手法 66
2.7.6.9.3 被験者の内訳 67
2.7.6.9.4 薬力学的作用の評価 67
2.7.6.9.5 安全性の評価 73
2.7.6.9.6 全般的結論 75
2.7.6.10 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試験］ 76
2.7.6.10.1 治験実施計画の概要 76
2.7.6.10.2 統計及び解析手法 79
2.7.6.10.3 試験対象被験者 80
2.7.6.10.4 結果の要約 81
2.7.6.10.5 全般的結論 89
2.7.6.10.6 公表文献 89
2.7.6.11 後期第II相臨床試験 用量設定試験（尋常性乾癬患者対象，日本人を含む国際共同試験）［203120試験］ 90
2.7.6.11.1 治験実施計画の概要 90
2.7.6.11.2 統計及び解析手法 94
2.7.6.11.3 試験対象被験者 95
2.7.6.11.4 有効性の評価 98
2.7.6.11.5 薬物動態の評価 110
2.7.6.11.6 安全性の評価 110
2.7.6.11.7 全般的結論 115
2.7.6.11.8 公表文献 116

2.7.6.12 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試験］ 117
2.7.6.12.1 治験実施計画の概要 117
2.7.6.12.2 統計及び解析手法 122
2.7.6.12.3 被験者の内訳 124
2.7.6.12.4 有効性の評価（第1部比較試験） 125
2.7.6.12.5 有効性の評価（全期間［第1部及び第2部］） 137
2.7.6.12.6 安全性の評価 143
2.7.6.12.7 薬物動態に関する評価 154
2.7.6.12.8 全般的結論 157
2.7.6.13 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試験］ 158
2.7.6.13.1 治験実施計画の概要 158
2.7.6.13.2 統計及び解析手法 161
2.7.6.13.3 試験対象被験者 163
2.7.6.13.4 有効性の評価 167
2.7.6.13.5 薬物動態の評価 170
2.7.6.13.6 安全性の評価 170
2.7.6.13.7 全般的結論 175
2.7.6.13.8 公表文献 175
2.7.6.14 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試験］ 176
2.7.6.14.1 治験実施計画の概要 176
2.7.6.14.2 統計及び解析手法 180
2.7.6.14.3 試験対象被験者 181
2.7.6.14.4 有効性の評価 185
2.7.6.14.5 薬物動態の評価 188
2.7.6.14.6 安全性の評価 188
2.7.6.14.7 全般的結論 193
2.7.6.14.8 公表文献 193
2.7.6.15 第III相臨床試験 長期投与試験（尋常性乾癬患者，海外臨床試験）［DMVT-505-3003試験］ 194
2.7.6.15.1 治験実施計画の概要 194
2.7.6.15.2 統計及び解析手法 196
2.7.6.15.3 試験対象被験者 197
2.7.6.15.4 有効性の評価 200
2.7.6.15.5 安全性の評価 205
2.7.6.15.6 全般的結論 212

2.7.6.15.7 公表文献 212
2.7.6.16 第III相臨床試験 長期投与試験（尋常性乾癬患者対象）［ZBA4-2試験］ 213
2.7.6.16.1 治験実施計画の概要 213
2.7.6.16.2 統計及び解析手法 217
2.7.6.16.3 被験者の内訳 218
2.7.6.16.4 有効性の評価 218
2.7.6.16.5 安全性の評価 227
2.7.6.16.6 薬物動態に関する評価 236
2.7.6.16.7 全般的結論 238
2.7.6.17 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試験］ 239
2.7.6.17.1 治験実施計画の概要 239
2.7.6.17.2 統計及び解析手法 241
2.7.6.17.3 試験対象被験者 242
2.7.6.17.4 結果の要約 243
2.7.6.17.5 全般的結論 244
2.7.6.18 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試験］ 245
2.7.6.18.1 治験実施計画の概要 245
2.7.6.18.2 解析及び統計手法 248
2.7.6.18.3 試験対象被験者 248
2.7.6.18.4 結果の要約 249
2.7.6.18.5 全般的結論 252
2.7.6.19 前期第II相臨床試験 安全性及び有効性試験（尋常性乾癬患者対象，海外臨床試験）［WBI-1001-102試験］ 253
2.7.6.19.1 治験実施計画の概要 253
2.7.6.19.2 解析及び統計の手法 255
2.7.6.19.3 試験対象被験者 256
2.7.6.19.4 結果の要約 256
2.7.6.19.5 全般的結論 257
2.7.6.19.6 公表文献 257
2.7.6.20 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試験］ 258
2.7.6.20.1 治験実施計画の概要 258
2.7.6.20.2 統計及び解析手法 262
2.7.6.20.3 試験対象被験者 263
2.7.6.20.4 有効性の評価 266
2.7.6.20.5 安全性の評価 280

2.7.6.20.6 薬物動態の評価 287
2.7.6.20.7 全般的結論 289
2.7.6.20.8 公表文献 289
2.7.6.21 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試験］ 290
2.7.6.21.1 治験実施計画の概要 290
2.7.6.21.2 統計及び解析手法 295
2.7.6.21.3 被験者の内訳 297
2.7.6.21.4 有効性の評価（第1部比較試験） 298
2.7.6.21.5 有効性の評価（全期間［第1部及び第2部］） 308
2.7.6.21.6 安全性の評価 314
2.7.6.21.7 薬物動態に関する評価 327
2.7.6.21.8 全般的結論 330
2.7.6.22 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試験］ 331
2.7.6.22.1 治験実施計画の概要 331
2.7.6.22.2 統計及び解析手法 334
2.7.6.22.3 試験対象被験者 335
2.7.6.22.4 結果の要約 336
2.7.6.22.5 全般的結論 342
2.7.6.23 第III相臨床試験 長期投与試験（AD患者対象）［ZBB4-2試験］ 343
2.7.6.23.1 治験実施計画の概要 343
2.7.6.23.2 統計及び解析手法 347
2.7.6.23.3 被験者の内訳 348
2.7.6.23.4 有効性の評価 349
2.7.6.23.5 安全性の評価 357
2.7.6.23.6 薬物動態に関する評価 366
2.7.6.23.7 全般的結論 368
2.7.6.24 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試験］ 369
2.7.6.24.1 治験実施計画の概要 369
2.7.6.24.2 解析及び統計手法 371
2.7.6.24.3 試験対象被験者 372
2.7.6.24.4 結果の要約 372
2.7.6.24.5 全般的結論 374
2.7.6.24.6 公表文献 374
2.7.6.25 後期第II相臨床試験 有効性及び安全性試験（AD患者対象，海外臨床試験）［WBI-1001-202試験］ 375
2.7.6.25.1 治験実施計画の概要 375

2.7.6.25.2 解析及び統計手法 378
2.7.6.25.3 試験対象被験者 378
2.7.6.25.4 結果の要約 379
2.7.6.25.5 全般的結論 382
2.7.6.25.6 公表文献 382
2.7.6.26 付録_有害事象の発現例数 383
2.7.6.26.1 付録_健康成人対象臨床試験の有害事象の発現例数 383
2.7.6.26.2 付録_尋常性乾癬患者対象臨床試験の有害事象の発現例数 385
2.7.6.26.3 付録_AD患者対象臨床試験の有害事象の発現例数 433
2.7.6.27 付録_治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数 463
2.7.6.28 付録_重篤な副作用の叙述 464
2.7.6.29 付録_妊娠の叙述 465
2.7.6.29.1 付録_被験者の妊娠の叙述 465
2.7.6.29.2 付録_被験者のパートナーの妊娠の叙述 467

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
AESI	Adverse Event of Special Interest，特に注目すべき有害事象
ALP	Alkaline phosphatase，アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase，アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance，分散分析
AST	Aspartate aminotransferase，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AU	Arbitrary unit，任意単位
AUC	Area under the plasma concentration-time curve，血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	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
$AUC_{0\text{-}x}$	AUC from the time of dosing to time t，投与開始時から投与後 x 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}\tau}$	AUC 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，血漿中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
BID	Twice daily，1 日 2 回
BMI	Body mass index，体格指数
BQL	Below Quantifiable Limit，定量下限未満
BSA	Body surface area，体表面積
CI	Confidence interval，信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration，最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COVID-19	Coronavirus disease 2019，新型コロナウィルス感染症
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events，有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variation，変動係数
C_{τ}	Concentration at the end of the dosing interval，投与間隔終了時の濃度
DB	Double blinded，二重盲検
Dermavant 社	Dermavant Sciences GmbH
DLQI	Dermatology Life Quality Index
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
FLIM	Fluorescence lifetime imaging，蛍光寿命イメージング顕微鏡法
FU	Follow-up，フォローアップ
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GSK	GlaxoSmithKline

略号及び用語	定義
GSK2894512	GSK 社が実施している臨床試験での JTE-061（タピナロフ，tapinarof）の表示名
h	Hour (s)，時間
HBc 抗原	Hepatitis B core antigen，B 型肝炎コア抗原
HBc 抗体	Hepatitis B core antibody，B 型肝炎コア抗体
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen，B 型肝炎表面抗原
HBV	Hepatitis B virus，B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus，C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus，ヒト免疫不全ウイルス
HR	Heart rate，心拍数
HTLV-1	Human T-lymphotropic virus type I，ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，医薬品規制調和国際会議
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
IL	Interleukin，インターロイキン
Inc.	Incorporated
ISR	Incurred sample reanalysis
ITT	Intent-to-treat，治療意図の原理による解析（の集団）
JAK	Janus kinase，ヤヌスキナーゼ
JT 社	Japan Tobacco Inc.，日本たばこ産業株式会社
JTE-061	Tapinarof，タピナロフ
LLT	Lowest Level Term in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）下層語
LOCF	Last observation carried forward，最後に測定された値で欠測値を補完した解析
LS mean	Least square mean，最小二乗平均値
Max	Maximum，最大値
MED	Minimal Erythema Dose，最小紅斑量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities, Japanese version，ICH 国際医薬用語集日本語版
MI	Multiple Imputation，多重補完
Min	Minimum，最小値
mITT	Modified intention to treat
N	Number，例数
NA	Not applicable，該当なし
NC	Not calculated，算出せず
NE	Not estimable
NRI	Nonresponder 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
OTC	Over The Counter
PASI	Psoriasis area and severity index

略号及び用語	定義
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
PCS 異常値	Potentially clinically-significant abnormalities, 臨床的に重要と考えられる異常値
PDE4	Phosphodiesterase-4, ホスホジエステラーゼ 4
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
PK	Pharmacokinetic(s), 薬物動態
PP	Per-protocol
PPS	Per protocol set, 治験実施計画書に適合した集団
PR	Pulse rate, 脈拍数
PT	Preferred Term in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）基本語
PUVA	Psoralen ultraviolet-A
QD	Once a day, 1 日 1 回
QTc	Corrected QT interval, 補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula, Fridericia 補正 QT 間隔
SCH	Stratum corneum hydration, 角層水分量
SCORAD	Severity Scoring of Atopic Dermatitis
SD	Standard deviation, 標準偏差
SE	Standard error, 標準誤差
SLS	Sodium lauryl sulfate, ラウリル硫酸ナトリウム
SOC	System Organ Class in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event, 試験治療下で発現した有害事象
TEWL	Transepidermal water loss, 経表皮水分蒸散量
TF	Treatment failure, 治療失敗
t_{last}	Time of the last quantifiable concentration, 最終定量可能時間
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度到達時間
TSS	Total severity score
$t_{1/2}$	Elimination half-life at the terminal phase, 最終相における消失半減期
UV	Ultraviolet, 紫外線
UVA	Ultraviolet-A, 紫外線 A 波
UVB	Ultraviolet-B, 紫外線 B 波
vIGA-AD	Validated Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis
WBI-1001	Welichem 社が実施している臨床試験での JTE-061（タピナロフ, tapinarof）の表示名
WD	Withdrawal, 中止

略号及び用語	定義
Welichem 社	Welichem Biotech Inc.
ΔQTcF	QTcF 値のベースラインからの変化量
病変%BSA	Percent of body surface area affected, 病変が占める体表面積の割合

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1　　市販予定製剤（処方 F）を使用した臨床試験一覧（対象：健康成人，日本人）

試験区分	対象	試験略名 [計画書番号] (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 資料区分 (概要)
第 I 相	健康 成人 (日本人)	皮膚刺激性試験 [200920] (GSK 社)	第 1 部 単純／ 光パッチ テスト	ランダム化 評価者盲検 基剤対照	GSK2894512*1 クリーム 0.5%，1%，基剤クリーム 被験者の背部に半密閉条件で各 0.15 mL を塗布 単回塗布，24 時間又は 48 時間	20 名	5.3.3.1-1 評価資料 (2.7.6.2)
			第 2 部 反復投与 試験	ランダム化 評価者盲検 基剤対照	GSK2894512*1 クリーム 0.5%，1%，基剤クリーム 被験者の背部に開放条件で適量塗布 BID，7 日間	6 名	

*1：GSK 社が実施している臨床試験での JTE-061（タピナロフ）の表示名。

表 2.7.6.1-2　　市販予定製剤（処方 F）を使用した臨床試験一覧（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 [計画書番号] (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 資料区分 (概要)
後期 第 II 相	尋常性乾癬患者 (日本人を含む)	用量設定試験 [203120] (GSK 社)	国際共同 多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照 並行群間		GSK2894512[*1] クリーム 0.5%，1%，基剤クリーム すべての乾癬病変部位（頭皮を除く）に塗布 QD 又は BID，12 週間	227 名 (日本人 36 名)	0.5% QD：38 名 0.5% BID：38 名 1% QD：38 名 1% BID：38 名 基剤 QD：38 名 基剤 BID：37 名	5.3.5.1-1-A 評価資料 (2.7.6.11)
第 III 相	尋常性乾癬患者 (日本人)	比較試験及び継続投与試験 [ZBA4-1] (JT 社)	第 1 部 比較試験	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照 並行群間	JTE-061 クリーム 1%，基剤クリーム すべての乾癬病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，12 週間	158 名	1%：106 名 基剤：52 名	5.3.5.1-2-A 評価資料 (2.7.6.12)
			第 2 部 継続投与 試験	多施設共同 非盲検 非対照	JTE-061 クリーム 1% すべての乾癬病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，12 週間	130 名		
第 III 相	尋常性乾癬患者 (日本人)	長期投与試験 [ZBA4-2] (JT 社)	多施設共同 非盲検 非対照 長期投与		JTE-061 クリーム 1% すべての乾癬病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，52 週間	305 名		5.3.5.2-2-A 5.3.5.4-1-A[*2] 評価資料 (2.7.6.16)

*1：GSK 社が実施している臨床試験での JTE-061（タピナロフ）の表示名。
*2：6 ヵ月（24 週間）投与時の成績。

表 2.7.6.1-3　　市販予定製剤（処方 F）を使用した臨床試験一覧（対象：AD 患者，日本人を含む）

試験区分	対象	試験略名 [計画書番号] (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 資料区分 (概要)
第 I 相	AD 患者 (日本人)	薬力学的試験 [ZBX5-1] (JT 社)	非盲検 非対照 前後比較	JTE-061 クリーム 1% 手掌側前腕の標的部位に適量塗布 QD，8 週間	30 名		5.3.4.2-1 評価資料 (2.7.6.9)
後期 第 II 相	AD 患者 (日本人を含む)	用量設定試験 [203121] (GSK 社)	国際共同 多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照 並行群間	GSK2894512[*1] クリーム 0.5%，1%，基剤クリーム すべての AD 病変部位（頭皮を除く）に塗布 QD 又は BID，12 週間	247 名 (日本人 46 名)	0.5% QD：41 名 0.5% BID：43 名 1% QD：41 名 1% BID：40 名 基剤 QD：40 名 基剤 BID：42 名	5.3.5.1-1-B 評価資料 (2.7.6.20)
第 III 相	AD 患者 (日本人)	比較試験及び 継続投与試験 [ZBB4-1] (JT 社)	第 1 部 比較試験 多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照 並行群間	JTE-061 クリーム 1%，基剤クリーム すべての AD 病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，8 週間	216 名	1%：144 名 基剤：72 名	5.3.5.1-2-B 評価資料 (2.7.6.21)
			第 2 部 継続投与 試験 多施設共同 非盲検 非対照	JTE-061 クリーム 1% すべての AD 病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，16 週間	191 名		
第 III 相	AD 患者 (日本人)	長期投与試験 [ZBB4-2] (JT 社)	多施設共同 非盲検 非対照 長期投与	JTE-061 クリーム 1% すべての AD 病変部位（被髪頭部を除く）に適量塗布 QD，52 週間	291 名		5.3.5.2-2-B 5.3.5.4-1-B[*2] 評価資料 (2.7.6.23)

*1：GSK 社が実施している臨床試験での JTE-061（タピナロフ）の表示名。
*2：6 ヵ月（24 週間）投与時の成績。

表 2.7.6.1-4　市販予定製剤（処方 F）を使用したその他の臨床試験一覧

試験区分	対象	試験略名 [計画書番号] (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 資料区分 (概要)
第 I 相	健康成人 男性	皮膚滞留性試験 [201661] (GSK 社)	非ランダム化 非盲検	GSK2894512*1 クリーム 1%（処方 E*2 及び F） 被験者の左腕及び右腕の前腕手掌側に処方 E 及び F をそれぞれ塗布 QD，7 日間 基剤クリームは 1 日目のみ単回塗布（FLIM 法の補正のため）	7 名	5.3.3.1-2 参考資料 (2.7.6.3)
第 I 相	健康成人	累積皮膚刺激性試験 [DMVT-505-1001] (Dermavant 社)	ランダム化 評価者盲検 基剤対照 被験者内比較	タピナロフクリーム 1%，基剤クリーム，陽性対照（0.2% SLS 溶液），陰性対照（0.9%生理食塩液） 被験者の背部に密閉条件で 0.2 mL を塗布 QD，21 日間	45 名	5.3.3.1-3 参考資料 (2.7.6.4)
第 I 相	健康成人	接触感作性試験 [DMVT-505-1002] (Dermavant 社)	ランダム化 評価者盲検 基剤対照 被験者内比較	タピナロフクリーム 1%，基剤クリーム，陰性対照（0.9%生理食塩液） 被験者の背部に半密閉条件で 0.2 mL を塗布 週 3 回（各 48～72 時間），3 週間	240 名	5.3.3.1-4 参考資料 (2.7.6.5)
第 I 相	健康成人	光アレルギー性試験 [DMVT-505-1003] (Dermavant 社)	ランダム化 二重盲検 基剤対照 被験者内比較	タピナロフクリーム 1%，基剤クリーム 被験者の背部に半密閉条件で 0.2 mL を塗布 週 2 回（各 24 時間），3 週間	58 名	5.3.3.1-5 参考資料 (2.7.6.6)
第 I 相	健康成人	光毒性試験 [DMVT-505-1004] (Dermavant 社)	ランダム化 二重盲検 基剤対照 被験者内比較	タピナロフクリーム 1%，基剤クリーム 被験者の背部に半密閉条件で 0.2 mL を塗布 単回，24 時間	33 名	5.3.3.1-6 参考資料 (2.7.6.7)

*1：GSK 社が実施している臨床試験での JTE-061（タピナロフ）の表示名。
*2：処方 E は製造中止されている初期の臨床試験用製剤。市販予定製剤は処方 F。

表 2.7.6.1-4　　市販予定製剤（処方 F）を使用したその他の臨床試験一覧（続き）

試験区分	対象	試験略名 ［計画書番号］ （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 資料区分 （概要）
前期 第 II 相	尋常性乾癬 患者	最大投与試験 ［DMVT-505-2002］ （Dermavant 社）	多施設共同 非盲検	タピナロフクリーム 1% すべての乾癬病変部位に塗布（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意） QD，29 日間	21 名		5.3.4.2-2 参考資料 (2.7.6.10)
第 III 相	尋常性乾癬 患者	比較試験 ［DMVT-505-3001］ （Dermavant 社）	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照	タピナロフクリーム 1%，基剤クリーム すべての乾癬病変部位に塗布（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意） QD，12 週間	510 名	1%：340 名 基剤：170 名	5.3.5.1-3-A 参考資料 (2.7.6.13)
第 III 相	尋常性乾癬 患者	比較試験 ［DMVT-505-3002］ （Dermavant 社）	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照	タピナロフクリーム 1%，基剤クリーム すべての乾癬病変部位に塗布（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意） QD，12 週間	515 名	1%：343 名 基剤：172 名	5.3.5.1-4-A 参考資料 (2.7.6.14)
第 III 相	尋常性乾癬 患者	長期投与試験 ［DMVT-505-3003］ （Dermavant 社）	多施設共同 非盲検	タピナロフクリーム 1% すべての乾癬病変部位に塗布（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意） QD，40 週間	763 名		5.3.5.2-1-A[*1] 参考資料 (2.7.6.15)
第 I 相	AD 患者	薬物動態試験 ［201851］ （GSK 社）	非ランダム化 非盲検	GSK2894512[*2] クリーム 1%及び 2% すべての AD 病変部位（頭皮及び眼周囲部を除く）に塗布 BID，21 日間	11 名	1%：6 名 2%：5 名	5.3.3.2-1 参考資料 (2.7.6.8)
第 II 相	AD 患者	最大投与試験 ［DMVT-505-2104］ （Dermavant 社）	多施設共同 非盲検	タピナロフクリーム 1% すべての AD 病変部位に塗布（頭皮は任意） QD，27 日間	36 名		5.3.5.2-1-B 参考資料 (2.7.6.22)

*1：DMVT-505-3003 は，DMVT-505-3001 及び DMVT-505-3002 からの延長試験。
*2：GSK 社が実施している臨床試験での JTE-061（タピナロフ）の表示名。

表 2.7.6.1-5　　初期の臨床試験用製剤（処方 C 及び処方 E）を使用した臨床試験一覧

試験区分	対象	試験略名 [計画書番号] (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 資料区分 (概要)
第 I 相	健康成人	累積皮膚刺激性試験 [IPS117191] (GSK 社)	多施設共同 ランダム化 評価者盲検 基剤対照	GSK2894512[*1] クリーム（処方 E[*2]）0.5%，1%及び 2%，基剤クリーム，陽性対照（0.1%又は 2% SLS 溶液），陰性対照（ワセリン軟膏） 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 QD，21 日間	46 名	密閉：6 名 半密閉：40 名	5.3.5.4-2-A 参考資料 (2.7.6.17)
第 I 相	尋常性乾癬患者	安全性，薬物動態及び有効性試験 [WBI-1001-101] (Welichem 社)	ランダム化 二重盲検 基剤対照 用量漸増	WBI-1001[*3] クリーム（処方 C[*2]）0.5%，1%及び 2%，基剤クリーム 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の反対側に塗布 QD 又は BID，28 日間	36 名	0.5% QD：6 名 0.5% BID：6 名 1% QD：6 名 1% BID：6 名 2% QD：6 名 2% BID：6 名	5.3.5.4-3-A 参考資料 (2.7.6.18)
前期 第 II 相	尋常性乾癬患者	安全性及び有効性試験 [WBI-1001-102] (Welichem 社)	ランダム化 二重盲検 基剤対照	WBI-1001[*3] クリーム（処方 C[*2]）1%，基剤クリーム 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）に塗布 BID，12 週間（84 日間）	61 名	1% BID：40 名 基剤 BID：21 名	5.3.5.4-4-A 参考資料 (2.7.6.19)
前期 第 II 相	AD 患者	安全性，有効性及び薬物動態試験 [WBI-1001-201] (Welichem 社)	ランダム化 二重盲検 基剤対照	WBI-1001[*3] クリーム（処方 C[*2]）0.5%及び 1%，基剤クリーム 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 BID，28 日間	37 名	0.5% BID：12 名 1% BID：12 名 基剤 BID：13 名	5.3.5.4-3-B 参考資料 (2.7.6.24)
後期 第 II 相	AD 患者	有効性及び安全性試験 [WBI-1001-202] (Welichem 社)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 基剤対照	WBI-1001[*3] クリーム（処方 C[*2]）0.5%及び 1%，基剤クリーム すべての AD 病変部位（顔面，首，鼠径部及び性器部を含む）に塗布 BID，12 週間（基剤対照期：6 週間，非基剤対照期：6 週間） なお，基剤群は基剤対照期（6 週間）の終了後に，非基剤対照期で本剤（0.5%又は 1%）を 6 週間塗布	148 名	0.5% BID：50 名 1% BID：47 名 基剤 BID：51 名	5.3.5.4-4-B 参考資料 (2.7.6.25)

*1：GSK 社が実施している臨床試験での JTE-061（タピナロフ）の表示名。
*2：処方 C 及び E は製造中止されている初期の臨床試験用製剤。市販予定製剤は処方 F。
*3：Welichem 社が実施している臨床試験での JTE-061（タピナロフ）の表示名。

2.7.6.2 第 I 相臨床試験 皮膚刺激性試験（健康成人対象） [200920 試験]

（評価資料：CTD5.3.3.1-1）

2.7.6.2.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

Skin Irritation Study of GSK2894512 Cream－An Evaluator-Blinded Study to Evaluate the Skin Irritation of GSK2894512 Cream and Placebo following Single Application by Simple-Patch Test and Photo-Patch Test, and Repeat Application under non-occlusive condition in Healthy Japanese Subjects－

2) 治験の目的

主要目的

第 1 部

- 健康成人を対象として，GSK2894512 クリーム（タピナロフクリーム，処方 F）を半密閉条件で単回塗布し，単純パッチテスト及び光パッチテストによって皮膚刺激性を検討する。

第 2 部

- 健康成人を対象として，GSK2894512 クリームを開放条件で 7 日間反復塗布し，皮膚刺激性を検討する。

3) 治験実施医療機関

実施国：日本

治験実施施設：1 施設

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の治験登録日）：2015 年 10 月 27 日

治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2015 年 12 月 2 日

5) 治験デザイン

第 1 部 単純パッチテスト，光パッチテスト

ランダム化，基剤対照，評価者盲検試験

第 2 部 反復投与試験

ランダム化，基剤対照，評価者盲検試験

6) 試験の構成

第 1 部

各被験者に，各治験薬（GSK2894512 クリーム 0.5%，1%，基剤クリーム）の塗布部位及び陰性対照（無塗布）部位をランダムに割り付けた。

第 2 部

各被験者に，各治験薬（GSK2894512 クリーム 0.5%，1%又は基剤クリーム）の塗布部位をランダムに割り付けた。

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：第 1 部 20 名，第 2 部 6 名

【解析時】

治験薬塗布被験者数：第 1 部 20 名，第 2 部 6 名

8) 対象被験者

健康成人

9) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時で 20 歳以上 64 歳以下の健康な日本人男女。
- 背面部の治験薬塗布部位が正常な皮膚をしており，紅斑やその他の皮膚反応が容易に観察できる者。
- スクリーニング時に ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍以下の者（総ビリルビンが基準値上限を超えても，基準値上限の 1.5 倍以下であり，かつ直接ビリルビンが 35%未満であれば参加可能）。
- QTcF が 450 ミリ秒（脚ブロックの場合は 480 ミリ秒）未満の者。

【主な除外基準】

- 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）を有する者。
- 絆創膏，テープ又は治験用パッチの成分に対する不耐性の疑い，若しくは既往がある者。
- 太陽に対する過敏症又は光線過敏性反応を有する者。
- ヘパリンに対する感受性又はヘパリン誘発性血小板減少症の既往がある者。
- 免疫不全に関連する疾患の既往又は合併の疑いがある者。
- スクリーニング時に，梅毒，HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体又は HTLV-1 が陽性の者。
- 治験薬塗布開始前の 12 ヵ月以内に 4 つ以上の新規化学物質に曝露された者。
- 本治験と同時に，別の臨床試験又は市販後調査に参加する者。
- 治験薬塗布開始前の 14 日以内にビタミン，ハーブ，栄養補助食品（セントジョーンズワート等）を含む処方薬又は非処方薬を使用した者。

10) 被験薬，使用製剤及びロット番号，投与方法

被験薬	GSK2894512 クリーム
使用製剤及びロット番号	GSK2894512 クリーム 0.5%：[redacted] GSK2894512 クリーム 1%：[redacted] 基剤クリーム：[redacted]
投与方法	第 1 部 単純パッチテストでは，被験者の背面部の左側に定めた 4 ヵ所に GSK2894512 クリーム 0.5%，1%，基剤クリーム（各 0.15 mL）を含むパッチ又は治験薬を含まない空パッチを貼付 光パッチテストでは，被験者の背面部の右側に定めた 4 ヵ所に，単純パッチテストと同じ 4 種類のパッチを貼付 第 2 部 被験者の背面 3 ヵ所に，開放条件で GSK2894512 クリーム 0.5%，1%又は基剤クリームを 1 日 2 回塗布

11) 投与期間

第 1 部：単回，24 時間塗布

第 2 部：7 日間反復塗布

12) 評価項目

主要評価項目

(1) 皮膚反応

- 皮膚刺激性（第 1 部 単純パッチテスト，第 2 部）
- 光毒性反応及び光蕁麻疹（第 1 部 光パッチテスト）
- 皮膚の自覚症状（第 2 部）

副次評価項目

(1) 安全性

- 有害事象，臨床検査値，血圧，脈拍数，12 誘導心電図（第 1 部，第 2 部）

(2) 薬物動態

- GSK2894512 の血漿中濃度（第 2 部）

2.7.6.2.2 統計及び解析手法

2.7.6.2.2.1 解析対象

以下の解析対象集団を定義した。

- 皮膚刺激性解析対象集団：少なくとも 1 回の皮膚刺激性評価を受けた被験者の集団
- 薬物動態解析対象集団：薬物動態解析用の血漿検体が採取され，薬物動態評価が行われた被験者の集団（第 2 部のみ）
- 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

2.7.6.2.2.2 皮膚反応評価項目

解析対象を皮膚刺激性解析対象集団とした。

第 1 部 単純パッチテストでは，パッチ貼付 48 時間後にパッチを除去して，30 分後及び 24 時間後（パッチ貼付から 48.5 時間後及び 72 時間後）に評価者が皮膚刺激性を判定した。

第 1 部 光パッチテストでは，パッチ貼付 24 時間後にパッチを除去した後に，6.0 J/cm^2 の UVA を照射した。30 分後に光蕁麻疹を評価した。空パッチを貼付し，24 時間後（治験薬塗布から 48 時間後）にパッチを除去し，30 分後及び 24 時間後（治験薬塗布から 48.5 時間後及び 72 時間後）に光毒性反応を判定した。

第 1 部 単純パッチテスト及び第 2 部での皮膚刺激性スコアは，表 2.7.6.2-1 の 6 段階で評価した。皮膚刺激性スコアが（+）以上の場合，皮膚刺激性が陽性と判定した。

第 1 部 光毒性は，光パッチテストでの皮膚反応を，非照射の単純パッチテスト部位と比較して，表 2.7.6.2-2 の 5 段階で評価した。皮膚反応が（+）以上の場合，光毒性が陽性と判定した。

第 1 部 光パッチテストでの光蕁麻疹は，陽性及び陰性の 2 段階で判定した。

第 2 部 反復投与試験では，GSK2894512 クリーム 0.5%，1%又は基剤クリームを，1 日 2 回 7 日間塗布した。治験薬塗布 11.5 時間後に薬剤を拭き取り，30 分後に皮膚刺激性を判定した。また，治験薬塗布 2 時間後に皮膚の自覚症状を評価した。

第 2 部 皮膚の自覚症状は，表 2.7.6.2-3 の 5 段階で評価した。

表 2.7.6.2-1　第 1 部 単純パッチテスト及び第 2 部 皮膚刺激性スコアの評価基準（200920 試験）

反応，所見	判定
反応なし	−
軽い紅斑	±
紅斑	+
紅斑及び浮腫	++
紅斑，浮腫及び丘疹又は小水疱	+++
大水疱	++++

Source：CTD5.3.3.1-1 Table 3

表 2.7.6.2-2　光毒性の評価基準（200920 試験）

皮膚反応（非照射の単純パッチテスト部位との比較）	判定
無反応又は非照射部位と同程度の反応	−
非照射部位に比較してわずかに強い反応	±
非照射部位に比較して明らかに強い反応	+
非照射部位に比較して単純パッチテストの基準で 2 ランク強い反応	++
非照射部位に比較して単純パッチテストの基準で 3 ランク強い反応	+++

Source：CTD5.3.3.1-1 Table 4

表 2.7.6.2-3　皮膚の自覚症状の評価基準（200920 試験）

説明	スコア
異常なし。不快感を全く感じない。	0
かゆみ（チクチクした感じ）を感じることもあるが，不快な感じはなく，特に治療を必要としない。	1
時々かゆみ（チクチクした感じ）が気になり，不快に思うことがある	2
時々かゆみ（チクチクした感じ・ヒリヒリした感じ）が気になり，不快に思うことがある。普段の生活に支障をきたすこともあり得る。	3
かゆみによる不快な感じ（ヒリヒリした感じ）が継続的にあり，普段の生活に支障をきたす。	4

Source：CTD5.3.3.1-1 Table 5

2.7.6.2.2.3 安全性評価項目

解析対象を安全性解析対象集団とした。

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

2.7.6.2.2.4 薬物動態評価項目

解析対象を薬物動態解析対象集団とした。

以下の時点で採血し，GSK2894512 の血漿中濃度を測定した。

Day	検体採取時刻
Day 1	1 回目の治験薬塗布前及び塗布 2，4 時間後
Day 3	1 回目の治験薬塗布前
Day 5	1 回目の治験薬塗布前
Day 7	1 回目の治験薬塗布前及び塗布 2，4 時間後

2.7.6.2.3 試験対象被験者

2.7.6.2.3.1 被験者の内訳

26 名に治験薬が塗布され，すべての被験者が第 1 部及び第 2 部の治験薬の塗布を完了した。

2.7.6.2.3.2 解析対象

治験薬が塗布された 26 名（第 1 部 20 名，第 2 部 6 名）を，安全性解析対象集団及び皮膚刺激性解析対象集団に採用した。第 2 部で治験薬を塗布した 6 名を薬物動態解析対象集団に採用した。

2.7.6.2.4 結果の要約

2.7.6.2.4.1 皮膚刺激性の評価

第 1 部 単純パッチテストでは，GSK2894512 クリーム 0.5%の塗布 48.5 時間後，20 名中 1 名に軽い紅斑（±）が認められた。治験実施計画書の規定に基づき，皮膚刺激性は陰性と判定された。

GSK2894512クリーム1%及び基剤クリーム塗布部位並びに空パッチ貼付部位で皮膚刺激性は認められなかった。

第2部反復投与試験では，GSK2894512クリーム0.5%群の6名中2名（33%）及びGSK2894512クリーム1%群の6名中3名（50%）に最大の皮膚反応として軽い紅斑（±）が認められた。治験実施計画書の規定に基づき，皮膚刺激性は陰性と判定された。基剤クリーム塗布部位で皮膚刺激性反応は認められなかった。

2.7.6.2.4.2 皮膚の自覚症状の評価

皮膚の自覚症状は認められなかった（第2部）。

2.7.6.2.4.3 光毒麻疹及び光毒性の評価

光毒麻疹及び光毒性反応は認められなかった（第1部 光パッチテスト）。

2.7.6.2.4.4 安全性の評価

2.7.6.2.4.4.1 有害事象

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

第1部で有害事象は20名中2名に接着テープの接着部位で接触皮膚炎が認められた。副作用は認められなかった。

第2部で有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.4.4.2 臨床検査値，血圧，脈拍数，12誘導心電図

臨床検査値，血圧，脈拍数，12誘導心電図で臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.2.4.5 薬物動態の評価

GSK2894512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。

2.7.6.2.5 全般的結論

- 単純パッチテストでは，GSK2894512クリーム0.5%（処方F）を半密閉条件で健康成人に塗布後，20名の被験者のうち1名に，軽い紅斑（±）が認められた。治験実施計画書の規定に基づき，皮膚刺激性は陰性と判定された。
- 光毒麻疹及び光毒性反応は認められなかった。
- 反復投与試験では，GSK2894512クリーム0.5%又は1%を開放条件で1日2回7日間塗布後，軽い紅斑（±）がGSK2894512クリーム0.5%群で6名中2名（33%），GSK2894512クリーム1%群で6名中3名（50%）に認められ，発現頻度は同程度であった。治験実施計画書の規定に基づき，皮膚刺激性は陰性と判定された。
- 皮膚の自覚症状は認められなかった。
- 治験薬と関連した有害事象は認められなかった。
- 反復投与試験で測定したGSK2894512の血漿中濃度は，すべての検体で定量下限未満

（< 40 pg/mL）であった。

2.7.6.3 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 試験]

（参考資料：CTD5.3.3.1-2）

2.7.6.3.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

Skin residency study of topically applied GSK2894512 cream in healthy volunteers

2) 治験の目的

主要目的

- 健康成人を対象として，2 種類の GSK2894512 クリーム（タピナロフクリーム，処方 E 及び処方 F）を塗布し，GSK2894512 の皮膚滞留性を検討する。

副次目的

- 2 種類の GSK2894512 クリーム（処方 E 及び処方 F）の安全性及び忍容性を検討する。

ミニブタを用いた探索的な非臨床試験（CTD2.6.4.3.2.1.2.1 項）で，GSK2894512 クリーム（処方 E）の単回塗布後に，GSK2894512 は皮膚に最大 7 日間滞留した。このため，ヒトにおける GSK2894512 の皮膚滞留性を評価した。

3) 治験実施医療機関

実施国：米国

治験実施施設：1 施設

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の治験登録日）：2015 年 7 月 7 日

治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2015 年 9 月 24 日

5) 治験デザイン

非ランダム化，非盲検試験

6) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：12 名

【解析時】

治験薬塗布被験者数：7 名

7) 対象被験者

健康成人男性

8) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時の満年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康な男性。
- 前腕の治験薬塗布部位で，紅斑やその他の皮膚反応が容易に観察できる者（Fitzpatrick スキンタイプ分類がタイプ I，II，III 又は IV）。

【主な除外基準】

- ALT 又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える者（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 倍を超える者も組み入れ可）。
- 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）を有する者。
- QTc が 450 ミリ秒を超える者。
- 免疫不全（例：リンパ腫，後天性免疫不全症候群）又はウィスコット・アルドリッチ症候群の合併又は既往のある者。
- 悪性腫瘍（皮膚基底細胞癌，扁平上皮癌を除く）の合併又は Baseline の前 5 年以内の既往がある者。
- 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）皮膚感染症の合併又は既往のある者。
- 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，他の併発皮膚疾患（例：ネザートン症候群のような全身性紅皮症，アトピー性皮膚炎又は乾癬），色素沈着，ないし広範な瘢痕を有する者。
- 治験薬塗布部位に感染（ウイルス性，真菌性又は細菌性）の兆候がある者。
- 試験の評価に影響を与える恐れがある，その他の皮膚疾患の合併がある者。
- 日焼け，肌の色むら，入れ墨，傷跡，過剰の体毛，そばかす，あざ，黒子，その他の皮膚損傷又は異常により，前腕の治験薬塗布部位及び周囲の皮膚が評価できない者。
- 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を必要とする慢性又は急性感染症の Baseline の前 4 週以内の既往又は合併，若しくはスクリーニングの前 1 週以内に表在性皮膚感染症の既往又は合併がある者。
- 著しい紫外線照射源（例：日光浴，日焼け）の曝露が予定されている者。
- 試験期間中にサウナを使用する予定，又は週に 1 回以上水泳をする意向のある者。
- 治験薬塗布部位への外用剤又は外用製品（例：セルフタンニング製品，ワックス製品，過酸化ベンゾイル，サリチル酸，又は硫黄）を塗布する意向のある者。
- HBs 抗原陽性，若しくはスクリーニング時又は治験薬の初回塗布前 3 ヵ月以内に HCV 抗体が陽性の者。免疫抑制剤を使用している場合は，HBc 抗体が陽性の者。
- HIV 抗体が陽性の者。

9) 被験薬，使用製剤及びロット番号，投与方法

被験薬	GSK2894512 クリーム
使用製剤及びロット番号	GSK2894512 クリーム 1%（処方 E）（10 mg/g）：[redacted] 基剤クリーム（処方 E）：[redacted] GSK2894512 クリーム 1%（処方 F）（10 mg/g）：[redacted] 基剤クリーム（処方 F）：[redacted]
投与方法	被験者の腕の片側（右腕又は左腕）の前腕手掌側部位の 2 ヵ所に，GSK2894512 クリーム（処方 E）を 1 日 1 回塗布 GSK2894512 クリーム（処方 E）塗布部位の反対側の前腕手掌側部位の 2 ヵ所に，GSK2894512 クリーム（処方 F）を 1 日 1 回塗布 各被験者の前腕手掌側部位に，基剤クリーム（処方 E）及び基剤クリーム（処方 F）を Day 1 のみ 1 回塗布 なお，基剤クリーム（処方 E 及び処方 F）は FLIM でバックグランド蛍光を調整するために塗布した。

10) 投与期間

7 日間

11) 評価項目

(1) 皮膚滞留性評価項目

- FLIM（蛍光寿命イメージング顕微鏡法）を用いて，GSK2894512（処方 E 及び F）の検出及び濃度測定が可能か検討する。各測定時点での GSK2894512 の皮膚への浸透深度及び皮膚での蛍光強度を検討する。
- GSK2894512 クリーム（処方 F）塗布部位の皮膚検体での GSK2894512 の皮膚内濃度を測定する。

(2) 安全性評価項目

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図

2.7.6.3.2 統計及び解析手法

2.7.6.3.2.1 解析対象

以下の解析対象集団を定義した。

- 薬物動態解析対象集団：安全性解析対象集団のうち，皮膚検体が採取され，薬物動態評価が行われた被験者の集団
- FLIM 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち，FLIM 画像が取得され，FLIM 評価が実施された被験者の集団
- 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

2.7.6.3.2.2 皮膚滞留性評価項目

2.7.6.3.2.2.1 薬物動態評価項目

解析対象を薬物動態解析対象集団とした。

Day 8（最終塗布日の翌日）に 7 日間の塗布を完了した被験者（6 名）から皮膚生検のための皮

膚検体を採取した。また，Day 9 と Day 14 の間に各被験者あたり 2 回，皮膚検体を採取した（6 名の被験者のうち 2 名は Day 9 と Day 12 に，2 名は Day 10 と Day 13 に，2 名は Day 11 と Day 14 に採取した）。皮膚検体のホモジネートを調製し，GSK2894512 の皮膚内濃度を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を用いて測定した。

2.7.6.3.2.2.2 FLIM 評価項目

解析対象を FLIM 解析対象集団とした。

FLIM は GSK2894512 のように皮膚内で蛍光を発する化合物の検出及び定量化を行う手法である。Day 1 から Day 14 に，GSK2894512 クリーム（処方 E 及び F）塗布部位を FLIM で評価し，GSK2894512 の皮膚浸透深度及び滞留性を解析した。

2.7.6.3.2.3 安全性評価項目

解析対象を安全性解析対象集団とした。

有害事象及び治験薬と関連した有害事象の集計及び評価を行った。有害事象と治験薬との因果関係は，2 段階（関連あり，関連なし）に分類した。

2.7.6.3.3 試験対象被験者

2.7.6.3.3.1 被験者の内訳

7 名に治験薬が塗布された。1 名が治験薬の塗布を中止し，6 名が 7 日間の塗布を完了した。

2.7.6.3.3.2 解析対象

治験薬が塗布された 7 名を安全性解析対象集団に採用した。PK 解析用検体を採取した 6 名を薬物動態解析対象集団に採用した。FLIM 解析用の皮膚検体を採取した 7 名を FLIM 解析対象集団に採用した。

2.7.6.3.4 結果の要約

2.7.6.3.4.1 皮膚滞留性の評価

2.7.6.3.4.1.1 GSK2894512 の皮膚内濃度

GSK2894512（処方 F）塗布後に，定量下限以上（≥ 0.5 ng/mL）の GSK2894512 の皮膚内濃度が検出された検体は，最終塗布日（Day 7）の 48 時間後（Day 9）まで認められた（表 2.7.6.3-1）。

表 2.7.6.3-1 処方 F 塗布後の GSK2894521 の皮膚内濃度
（201661 試験，薬物動態解析対象集団）

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。
Source：CTD5.3.3.1-2 Table 7

2.7.6.3.4.1.2 蛍光寿命イメージング顕微鏡法（FLIM）

FLIM による評価で GSK2894512 が検出された深度は，処方 E 及び処方 F のいずれの処方でも平均で約 60 μm であり，GSK2894512 が検出された最大深度は 95 μm であった。

FLIM による評価で GSK2894512 の蛍光は，GSK2894512 クリーム（処方 E）で最終塗布日（Day 7）の 48 時間後（Day 9）まで，GSK2894512 クリーム（処方 F）で最終塗布日（Day 7）の 24 時間後（Day 8）まで定量下限以上の値が検出された。

2.7.6.3.4.2 安全性の評価

2.7.6.3.4.2.1 有害事象

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

有害事象の発現例数を付表 2.7.6.26-1 に示した。有害事象は，7 名中 5 名（71%）に認められた。このうち，皮膚生検に伴う有害事象が 3 名に 4 件発現した（処置後挫傷が 2 件，処置後合併症が 1 件，処置による疼痛が 1 件）。

治験薬と関連した有害事象は，1 名に適用部位そう痒感が認められた。本事象は GSK2894512 クリーム（処方 E）の塗布部位で認められた。

2.7.6.3.4.2.2 臨床検査値，心電図，バイタルサイン

1 名に ALT 及び AST 増加が認められた。本事象は，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。その他の臨床検査項目で臨床上問題となる変動は認められなかった。

心電図の異常所見として，QRS 間隔の短縮が 1 名に認められた。

バイタルサインで，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.3.5 全般的結論

- ミニブタで認められた GSK2894512（処方 E）の長期間の皮膚滞留性は，健康成人のヒト皮膚では認められなかった。

- FLIM による評価で，GSK2894512（処方 E）は塗布後最長 48 時間まで，GSK2894512（処方 F）は塗布後最長 24 時間まで検出された。
- FLIM による評価で，GSK2894512 が検出された深度は，処方 E 及び処方 F のいずれの処方でも平均で約 60 μm であり，GSK2894512 が検出された最大深度は 95 μm であった。
- 7 名中 5 名に有害事象が認められ，その多くが皮膚生検に伴う有害事象であった。
- 死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.4 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） [DMVT-505-1001 試験]

（参考資料：CTD5.3.3.1-3）

2.7.6.4.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A 21-Day, Randomized, Controlled Study to Evaluate the Skin Irritation Potential of Tapinarof Cream 1% in Healthy Subjects Using a Cumulative Irritant Patch Test Design

2) 治験の目的

主要目的

- 健康成人を対象として，タピナロフクリーム 1%（処方 F）を反復塗布し，累積皮膚刺激性を検討する。

3) 治験実施医療機関

実施国：米国

治験実施施設：1 施設

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の最初の来院日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

ランダム化，評価者盲検，基剤対照，被験者内比較試験

6) 試験の構成

各被験者に，各治験薬（タピナロフクリーム 1%，基剤クリーム），陽性対照（0.2% SLS 溶液）及び陰性対照（0.9%生理食塩水）の塗布部位をランダムに割り付けた。

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：35 名

【解析時】

治験薬塗布被験者数：45 名

8) 対象被験者

健康成人

9) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時の満年齢が 18 歳以上の健康な男女。
- 妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性の場合は，適切な避妊法を取ることに同意を得られた者。
- 妊娠可能な女性の場合，Baseline での妊娠検査が陰性であった者。
- 妊娠する可能性のない女性（子宮摘出術を受けた女性，又は治験参加前 1 年以上月経がない閉経後の女性）。
- 試験の評価に影響を与える恐れがある，又は有害事象の発現リスクを上昇させると治験担当医師が判断する，全身性障害又は皮膚障害がない者。
- 紅斑反応が容易に観察できる皮膚を持つ者。

【主な除外基準】

- 治験薬塗布部位に，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，明らかな皮膚疾患がある者。
- 以下の薬剤について，規定期間中に全身又は局所で使用した又は使用を望む者。
  - 副腎皮質ステロイド：Baseline の前 3 週から試験期間中
  - 抗ヒスタミン薬：Baseline の前 72 時間及び試験期間中
  - 抗炎症鎮痛薬：Baseline の前 72 時間及び試験期間中
- 試験の結果に影響を与える恐れがあると治験担当医師が判断する薬剤（例：抗炎症薬，抗精神病薬，鎮痛効果をもたらす可能性のある抗けいれん薬，免疫調整薬）を使用する者。
- 試験期間中，背面部に日焼け止め製品，化粧品，クリーム，軟膏，ローション等の使用を望んだ，又は控えることができない者。
- 乾癬，活動性の AD 又は湿疹を合併する者。
- 妊娠中又は授乳中の女性。治験期間中に妊娠を希望する女性。
- 日焼け，肌の色むら，入れ墨，傷跡，過剰の体毛，そばかす，その他の皮膚損傷又は異常により，治験薬塗布部位及び周囲の皮膚が評価できない者。
- 治験参加の前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある者。
- 皮膚癌，肝炎又はインスリン依存性糖尿病の合併又は既往がある者。
- 治験期間中に，日光浴又は日焼けを希望する者。
- 過去にタピナロフクリーム 1%の塗布を受けた者。

10) 被験薬，使用製剤及びロット番号，投与方法

被験薬	タピナロフクリーム
使用製剤及びロット番号	タピナロフクリーム 1%：[redacted] 基剤クリーム：[redacted]
投与方法	各被験者の背部の片側（右側又は左側）に定めた 4 ヵ所に，タピナロフクリーム 1%，基剤クリーム，陽性対照（0.2% SLS 溶液）及び陰性対照（0.9%生理食塩水）（各 0.2 mL）を密閉条件で 1 日 1 回パッチ貼付

11) 投与期間

21 日間

12) 評価項目

(1) 累積皮膚刺激性

• 平均累積刺激性スコア及び合計累積刺激性スコアから判定される累積皮膚刺激性

(2) 安全性

• 有害事象の性質，有害事象と治験薬との因果関係

2.7.6.4.2 統計及び解析手法

2.7.6.4.2.1 解析対象

以下の解析対象集団を定義した。

• PP 解析対象集団：21 日間の累積刺激性評価を完了した被験者及び刺激性スコアが 3 以上となったために治験薬塗布を中止した被験者の集団

• 安全性解析対象集団：4 種類のパッチ（タピナロフクリーム 1%，基剤クリーム，陽性対照［0.2% SLS 溶液］及び陰性対照［0.9%生理食塩水］）のセットが少なくとも 1 回貼付された被験者の集団

2.7.6.4.2.2 累積刺激性評価項目

解析対象を PP 解析対象集団とした。

評価者が 1 日 1 回，治験薬塗布部位の紅斑，浮腫又はその他の症状の程度を観察し，グレードを判定した。表 2.7.6.4-1 及び表 2.7.6.4-2 に基づきグレードを皮膚反応スコア及び皮膚表面スコアに換算した。皮膚反応スコアと皮膚表面スコアの合計値を刺激性スコアとして算出した。刺激性スコアが 3 以上と判定された被験者は，それ以降の治験薬塗布を中止し，以降の刺激性スコアは 3 で補完した。

平均累積刺激性スコア（21 日間の平均値），合計累積刺激性スコア（21 日間の合計値），補正後合計累積刺激性スコア（合計刺激性スコアに 10 を乗じた値）を算出した。補正後累積刺激性スコアの値に基づき，治験薬，陽性対照（0.2% SLS 溶液）及び陰性対照（0.9% 生理食塩水）の刺激性を分類した（表 2.7.6.4-3）。累計刺激性スコアに基づき，累積皮膚刺激性を評価した。

表 2.7.6.4-1　　皮膚反応スコア（DMVT-505-1001 試験）

Grade	Score*1	定義
0	0	反応なし
1	1	わずかな紅斑
2	2	明確な紅斑又はわずかな浮腫や丘疹
3	3	丘疹を伴う紅斑
4	3	明確な浮腫
5	3	浮腫及び丘疹を伴う紅斑
6	3	小水疱性皮疹
7	3	病変部位より広範囲の強い皮膚反応

*1: Scores were utilized only during the statistical analysis process of the study. Grades were conducted throughout the study by the trained evaluator.
Source：CTD5.3.3.1-3 Table 5

表 2.7.6.4-2　　皮膚表面スコア（DMVT-505-1001 試験）

Grade	Score*1	反応（Response）
A	0	わずかなグレージング（Slight glazed appearance）
C	1	顕著なグレージング（Marked glazing）
E	2	皮膚の剥離や小さなひび割れを伴うグレージング （Glazing with peeling and cracking）
F	3	大きなひび割れを伴うグレージング （Glazing with fissures）
G	3	パッチ貼付部位での漿液滲出液が乾燥した膜状構造物 （Film of dried serous exudate covering all or portion of the patch site）
H	3	小さな点状のびらん及び／又はかさぶた （Small petechial erosions and/or scabs）

*1: Scores were utilized only during the statistical analysis process of the study. Grades were conducted throughout the study by the trained evaluator.
Source：CTD5.3.3.1-3 Table 6

表 2.7.6.4-3　　刺激性分類（DMVT-505-1001 試験）

Classification	Normalized Score
No significant irritation（ほとんど刺激性なし）	0 - 49
Slightly irritating（ごく軽度の刺激性あり）	50 - 199
Moderately irritating（中程度の刺激性あり）	200 - 449
Highly irritating（強い刺激性あり）	450 - 630

Source：CTD5.3.3.1-3 16.1.9 Statistical Analysis Plan Table 4

2.7.6.4.2.3 安全性評価項目

解析対象を安全性解析対象集団とした。

治験薬塗布開始日以降の治験期間中に発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害

事象）として取り扱った。TEAE は治験薬との因果関係を 2 段階（関連あり，関連なし）で評価した。有害事象，TEAE 及び治験薬と関連した TEAE の集計及び評価を行った。

2.7.6.4.3 試験対象被験者

2.7.6.4.3.1 被験者の内訳

45 名に治験薬が塗布された。5 名が治験薬の塗布を中止し，40 名が 21 日間の塗布を完了した。

2.7.6.4.3.2 解析対象

治験薬が塗布された 45 名すべての被験者を安全性解析対象集団に採用した。治験を完了した 40 名の被験者のうち，39 名を PP 解析対象集団に採用した。

2.7.6.4.4 結果の要約

2.7.6.4.4.1 累積皮膚刺激性の評価

タピナロフクリーム 1%塗布部位の平均刺激性スコアは，基剤クリーム及び陰性対照（0.9%生理食塩水）塗布部位と比較して有意に高く，陽性対照（0.2% SLS）塗布部位と比較して有意に低かった（表 2.7.6.4-4）。合計平均刺激性スコアも，平均刺激性スコアと同様の傾向を示した。

補正後合計刺激性スコアの値から，基剤クリーム及び陰性対照（0.9%生理食塩水）は「ほとんど刺激性なし」，陽性対照（0.2% SLS）は「強い刺激性あり」，タピナロフクリーム 1%は「ごく軽度の刺激性あり」と判定された。

表 2.7.6.4-4　　刺激性スコア（DMVT-505-1001 試験，PP）

Treatment	Number of subjects	Mean irritation score				Total irritation score				
		Mean (SD)	p-values			Normalized total score	Mean (SD)	p-values		
			B	C	D			B	C	D
A. Tapinarof cream1%	39	0.92 (0.66)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	193/ Slightly irritating	19.28 (13.83)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
B. Vehicle cream	39	0.02 (0.06)	-	0.4089	< 0.0001	5/ No significant irritation	0.49 (1.35)	-	0.4089	< 0.0001
C. Saline (0.9%)	39	0.10 (0.24)	-	-	< 0.0001	20/ No significant irritation	2.03 (5.12)	-	-	< 0.0001
D. SLS (0.2%)	39	2.45 (0.43)	-	-	-	514/ Highly irritating	51.38 (9.06)	-	-	-
p-value for overall F test	-	< 0.0001	-	-	-	-	< 0.0001	-	-	-

p-values are from pairwise comparisons of products from the analysis of variance with main effects of subject and product using Fisher's least significant differences.
All statistical comparisons will be performed using two-sided tests at the alpha = 0.05 significance level.
Source: CTD5.3.3.1-3 Table 12

2.7.6.4.4.2 安全性の評価

有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.5 全般的結論

- タピナロフクリーム 1%（処方 F）を健康成人に 1 日 1 回，21 日間密閉条件で塗布した場合に，タピナロフクリーム 1%の累積皮膚刺激性は「ごく軽度の刺激性あり」と判定された。
- 本治験で有害事象は認められなかった。
- タピナロフクリーム 1%を健康成人に密閉条件で 21 日間反復塗布した場合に，安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.5 第 I 相臨床試験 接触感作性試験（健康成人対象，海外臨床試験）[DMVT-505-1002 試験]

（参考資料：CTD5.3.3.1-4）

2.7.6.5.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Randomized, Controlled Study to Evaluate the Sensitization Potential of Tapinarof Cream 1% in Healthy Subjects Using a Repeat Insult Patch Test Design

2) 治験の目的

主要目的

- 健康成人を対象として，タピナロフクリーム 1%（処方 F）を反復塗布し，接触感作性を検討する。

3) 治験実施医療機関

実施国：米国

治験実施施設：1 施設

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の最初の来院日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験終了日（最後の被験者で最終来院日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

ランダム化，評価者盲検，基剤対照，被験者内比較試験

6) 試験の構成

感作誘導期，惹起期，再惹起期

各被験者に，各治験薬（タピナロフクリーム 1%，基剤クリーム）及び陰性対照（0.9%生理食塩水）の塗布部位をランダムに割り付けた。

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：200 名

【解析時】

治験薬塗布被験者数：240 名

8) 対象被験者

健康成人

9) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時の満年齢が 18 歳以上の健康な男女。
- 妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性の場合は，適切な避妊法を取ることに同意を得られ

た者。

- 妊娠可能な女性の場合，Baseline での妊娠検査が陰性であった者。
- 妊娠する可能性のない女性（子宮摘出術を受けた女性，又は治験参加前 1 年以上月経がない閉経後の女性）。
- 試験の評価に影響を与える恐れがある，又は有害事象の発現リスクを上昇させると治験担当医師が判断する，全身性障害又は皮膚障害がない者。
- 紅斑反応が容易に観察できる皮膚を持つ者。

【主な除外基準】

- 治験薬塗布部位に，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，明らかな皮膚疾患がある者。
- 以下の薬剤について，規定期間中に全身又は局所で使用した又は使用を望む者。
  - 副腎皮質ステロイド：Baseline の前 3 週から試験期間中
  - 抗ヒスタミン薬：Baseline の前 72 時間及び試験期間中
  - 抗炎症鎮痛薬：Baseline の前 72 時間及び試験期間中
- 試験の結果に影響を与える恐れがあると治験担当医師が判断する薬剤（例：抗炎症薬，抗精神病薬，鎮痛効果をもたらす可能性のある抗けいれん薬，免疫調整薬）を使用する者。
- 試験期間中，背面部に日焼け止め製品，化粧品，クリーム，軟膏，ローション等の使用を望んだ，又は控えることができない者。
- 乾癬，活動性の AD 又は湿疹を合併する者。
- 妊娠中又は授乳中の女性。治験期間中に妊娠を希望する女性。
- 日焼け，肌の色むら，入れ墨，傷跡，過剰の体毛，そばかす，その他の皮膚損傷又は異常により，治験薬塗布部位及び周囲の皮膚が評価できない者。
- 治験参加の前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある者。
- 皮膚癌，肝炎又はインスリン依存性糖尿病の合併又は既往がある者。
- 治験期間中に，日光浴又は日焼けを希望する者。
- 過去にタピナロフクリーム 1%の塗布を受けた者。

10) 被験薬，使用製剤及びロット番号，投与方法

被験薬	タピナロフクリーム
使用製剤及びロット番号	タピナロフクリーム 1%：[redacted] 基剤クリーム：[redacted]
投与方法	感作誘導期 各被験者の背部の片側（右側又は左側）に定めた 3 ヶ所に，タピナロフクリーム 1%，基剤クリーム及び陰性対照（0.9%生理食塩水）（各 0.2 mL）を，半密閉条件でパッチ貼付 惹起期 感作誘導期の後に約 10 日から 14 日の休薬期間を経て，感作誘導期で塗布した背部の部位と反対側にタピナロフクリーム 1%，基剤クリーム及び陰性対照（0.9%生理食塩水）（各 0.2 mL）を半密閉条件でパッチ貼付 再惹起期 惹起期の終了日の 2 週間後以降に，被験者の背部の治験薬及び陰性対照未塗布部位にタピナロフクリーム 1%，基剤クリーム及び陰性対照（0.9%生理食塩水）（各 0.2 mL）を半密閉条件でパッチ貼付

11) 投与期間

感作誘導期：週 3 回（各 48～72 時間），3 週間塗布

惹起期：単回，48 時間塗布

再惹起期：単回，48 時間塗布

12) 評価項目

主要評価項目

(1) 接触感作性

- 惹起期での皮膚反応スコアから判定される皮膚の接触感作性

(2) 皮膚刺激性

- 感作誘導期での合計累積刺激性スコア

副次評価項目

(1) 安全性評価項目

- 有害事象の性質，有害事象と治験薬との因果関係

2.7.6.5.2 統計及び解析手法

2.7.6.5.2.1 解析対象

以下の解析対象集団を定義した。

- PP 解析対象集団：感作誘導期で計 9 回の刺激性評価を完了した被験者及び刺激性スコアが 3 以上となったために治験薬塗布を中止した被験者の集団
- 安全性解析対象集団：3 種類のパッチ（タピナロフクリーム 1%，基剤クリーム及び陰性対照［0.9%生理食塩水］）のセットが少なくとも 1 回貼付された被験者の集団
- 感作性解析対象集団：惹起期を完了した被験者の集団

2.7.6.5.2.2 累積刺激性評価項目

解析対象を PP 解析対象集団とした。

評価者が，感作誘導期の週 3 回，3 週間（計 9 回）の治験薬塗布 48～72 時間後に，紅斑，浮腫又はその他の症状の程度を観察し，グレードを判定した。表 2.7.6.5-1 及び表 2.7.6.5-2 に基づきグレードを皮膚反応スコア及び皮膚表面スコアに換算した。皮膚反応スコアと皮膚表面スコアの合計値を刺激性スコアとして算出した。刺激性スコアが 3 以上と判定された被験者は，それ以降の治験薬塗布を中止し，以降の刺激性スコアは 3 で補完した。

平均累積刺激性スコア（9 回の測定の平均値）及び合計累積刺激性スコア（9 回の測定の合計値）を算出した。合計累積刺激性スコアに基づき，累積刺激性を評価した。

表 2.7.6.5-1 皮膚反応スコア（DMVT-505-1002 試験）

Grade	Score*1	定義
0	0	反応なし
1	1	わずかな紅斑
2	2	明確な紅斑又はわずかな浮腫や丘疹
3	3	丘疹を伴う紅斑
4	3	明確な浮腫
5	3	浮腫及び丘疹を伴う紅斑
6	3	小水疱性皮疹
7	3	病変部位より広範囲の強い皮膚反応

*1: Scores were utilized only during the statistical analysis process of the study. Grades were conducted throughout the study by the trained evaluator.
Source：CTD5.3.3.1-4 Table 5

表 2.7.6.5-2 皮膚表面スコア（DMVT-505-1002 試験）

Grade	Score*1	反応（Response）
A	0	わずかなグレージング（Slight glazed appearance）
C	1	顕著なグレージング（Marked glazing）
E	2	皮膚の剥離や小さなひび割れを伴うグレージング （Glazing with peeling and cracking）
F	3	大きなひび割れを伴うグレージング （Glazing with fissures）
G	3	パッチ貼付部位での漿液滲出液が乾燥した膜状構造物 （Film of dried serous exudate covering all or portion of the patch site）
H	3	小さな点状のびらん及び／又はかさぶた （Small petechial erosions and/or scabs）

*1: Scores were utilized only during the statistical analysis process of the study. Grades were conducted throughout the study by the trained evaluator.
Source：CTD5.3.3.1-4 Table 6

2.7.6.5.2.3 接触感作性評価項目

解析対象を感作性解析対象集団とした。

惹起期では，パッチ貼付 48 時間後にパッチを除去して，30 分後，24 時間後，48 時間後，72 時間後に皮膚反応スコアを評価した（表 2.7.6.5-1）。惹起期で皮膚反応スコアが Grade 3 以上であり，治験責任医師が接触感作性を示唆する所見があると判断した場合は，惹起期と同様の手順で，再惹起期での再評価を行うこととした。再惹起期で皮膚反応スコアが Grade 3 以上であり，惹起期と同等以上の皮膚反応が認められた場合，治験責任医師が接触感作性を示唆する反応であるかを判断した。

2.7.6.5.2.4 安全性評価項目

解析対象を安全性解析対象集団とした。

治験薬塗布開始日以降の治験期間中に発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害事象）として取り扱った。TEAE は治験薬との因果関係を 2 段階（関連あり，関連なし）で評価した。有害事象，重篤な有害事象，TEAE 及び治験薬と関連した TEAE の集計及び評価を行った。

2.7.6.5.3 試験対象被験者

2.7.6.5.3.1 被験者の内訳

240 名に治験薬が塗布された。10 名が治験薬の塗布を中止し，230 名が感作誘導期の週 3 回，3 週間塗布及び惹起期の単回塗布を完了した。

本治験で，再惹起期での再評価を行った被験者はいなかった。

2.7.6.5.3.2 解析対象

治験薬が塗布された 240 名の被験者すべてが安全性解析対象集団に採用された。236 名が PP 性解析対象集団に，230 名が感作性解析対象集団に採用された。

2.7.6.5.4 結果の要約

2.7.6.5.4.1 累積刺激性の評価

タピナロフクリーム 1%塗布部位の合計累積刺激性スコアは，基剤クリーム及び陰性対照（0.9%生理食塩水）塗布部位と比較して有意に高かった（表 2.7.6.5-3）。また，基剤クリーム塗布部位の合計累積刺激性スコアは，陰性対照（0.9%生理食塩水）塗布部位と比較して有意に高かった。平均累積刺激性スコアも，合計累積刺激性スコアと同様の傾向を示した。

基剤クリーム及び陰性対照（0.9%生理食塩水）は「刺激性なし」，タピナロフクリーム 1%は「ごく軽度の刺激性あり」と判定された。

表 2.7.6.5-3 刺激性スコア（DMVT-505-1002 試験，PP）

Treatment	Number of subjects	Mean irritation score			Total irritation score		
		Mean (SD)	p-values		Mean (SD)	p-values	
			B	C		B	C
A. Tapinarof cream1%	236	0.25 (0.39)	< 0.0001	< 0.0001	2.22 (3.48)	< 0.0001	< 0.0001
B. Vehicle cream	236	0.11 (0.27)	-	< 0.0001	1.00 (2.39)	-	< 0.0001
C. 0.9% Saline	236	0.01 (0.05)	-	-	0.06 (0.43)	-	-
p-value for overall F test	-	< 0.0001	-	-	< 0.0001	-	-

p-values are from pairwise comparisons of products from the analysis of variance with main effects of subject and product using Fisher's least significant differences.
Source: CTD5.3.3.1-4 Table13

2.7.6.5.4.2 接触感作性の評価

タピナロフクリーム 1%塗布部位の皮膚反応スコアの最大値は，89 名（38.7%）で 1，4 名（1.7%）で 2，1 名（0.4%）で 3 であった。治験責任医師によって，接触感作性を示唆する所見があると判定された被験者はいなかった（表 2.7.6.5-4）。

表 2.7.6.5-4 接触感作性（DMVT-505-1002 試験，感作性解析対象集団）

Item	Number of subjects (N = 230)		
	Tapinarof cream1%	Vehicle cream	0.9% Saline
Subjects with Sensitization [1], n (%) 95% Confidence Limit	0 0, 1.59	0 0, 1.59	0 0, 1.59
Subjects with Maximum Score of 1, n (%) 95% Confidence Limit	89 (38.7) 32.37, 45.32	44 (19.1) 14.26, 24.82	7 (3.0) 1.23, 6.17
Subjects with Maximum Score of 2, n (%) 95% Confidence Limit	4 (1.7) 0.48, 4.39	3 (1.3) 0.27, 3.76	0 0, 1.59
Subjects with Maximum Score of 3, n (%) 95% Confidence Limit	1 (0.4) 0.01, 2.40	0 0, 1.59	0 0, 1.59

[1] If a cutaneous response observed in the Challenge Phase indicates possible sensitization based on grade 3 or higher, and/or at the discretion of the Investigator. 1 - Minimal erythema; barely perceptible; 2 - Definite erythema, readily visible; or minimal edema; or minimal papular response; 3 - Erythema and papules, Definite edema, Erythema, edema, and papules, Vesicular eruption and Strong reaction spreading beyond test site.
Source: CTD5.3.3.1-4 Table11

2.7.6.5.4.3 安全性の評価

有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.5 全般的結論

- タピナロフクリーム 1%（処方 F）を健康成人に塗布した場合に，接触感作性を示唆すると判定された被験者はいなかった。
- タピナロフクリーム 1%を健康成人に塗布した場合に，安全性及び忍容性は良好であった。
- タピナロフクリーム 1%の刺激性は，基剤クリーム及び陰性対照（0.9% 生理食塩水）に比べて統計学的に有意に強かったものの，タピナロフクリーム 1%は「ごく軽度の刺激性あり」と

判定され，強い刺激性は認められなかった。

2.7.6.6 第 I 相臨床試験 光アレルギー性試験（健康成人対象，海外臨床試験） [DMVT-505-1003 試験]

（参考資料：CTD5.3.3.1-5）

2.7.6.6.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A 6-Week, Randomized Study to Evaluate the Potential of Tapinarof Cream 1% to Induce a Photoallergic Skin Reaction in Healthy Subjects, Using a Controlled Photopatch Test Design

2) 治験の目的

主要目的

- 健康成人を対象として，タピナロフクリーム 1%（処方 F）を塗布し，光アレルギー性を検討する。

3) 治験実施医療機関

実施国：米国

治験実施施設：1 施設

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の最初の来院日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

ランダム化，基剤対照，二重盲検，被験者内比較試験

6) 試験の構成

感作誘導期，惹起期，再惹起期

各被験者に，タピナロフクリーム 1%及び基剤クリームの塗布部位をランダムに割り付けた。

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：50 名

【解析時】

治験薬塗布被験者数：58 名

8) 対象被験者

健康成人

9) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時の満年齢が 18 歳以上の健康な男女。
- 妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性の場合は，適切な避妊法を取ることに同意を得られた者。
- 妊娠可能な女性の場合，Baseline での妊娠検査が陰性であった者。
- 妊娠する可能性のない女性（子宮摘出術を受けた女性，又は治験参加前 1 年以上月経がない閉経後の女性）。
- 試験の評価に影響を与える恐れがある，又は有害事象の発現リスクを上昇させると治験担当医師が判断する，全身性障害又は皮膚障害がない者。
- 背面部の治験薬塗布部位の皮膚が単一色であり，紅斑反応が容易に観察できる皮膚を持つ者。また，Fitzpatrick スキンタイプ分類がタイプ I，II 又は III である者。

【主な除外基準】

- 光過敏症又は光アレルギーの既往のある者。
- 治験薬塗布部位に，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，明らかな皮膚疾患がある者。
- 以下の薬剤について，規定期間中に全身又は局所で使用した又は使用を望む者。
  - 副腎皮質ステロイド：Baseline の前 3 週から試験期間中
  - 抗ヒスタミン薬：Baseline の前 72 時間及び試験期間中
  - 抗炎症鎮痛薬：Baseline の前 72 時間及び試験期間中
- 既知の光毒性薬剤（例：テトラサイクリン，チアジド，非ステロイド性抗炎症薬）を使用する者。
- 試験の結果に影響を与える恐れがあると治験担当医師が判断する薬剤（例：抗炎症薬，抗精神病薬，鎮痛効果をもたらす可能性のある抗けいれん薬，免疫調整薬）を使用する者。
- 試験期間中，背面部に日焼け止め製品，化粧品，クリーム，軟膏，ローション等の使用を望んだ，又は控えることができない者。
- 乾癬，活動性の AD 又は湿疹を合併する者。
- 妊娠中又は授乳中の女性。治験期間中に妊娠を希望する女性。
- 日焼け，肌の色むら，入れ墨，傷跡，過剰の体毛，そばかす，その他の皮膚損傷又は異常により，治験薬塗布部位及び周囲の皮膚が評価できない者。
- 治験参加の前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある者。
- 皮膚癌，肝炎又はインスリン依存性糖尿病の合併又は既往がある者。
- 治験期間中に，日光浴又は日焼けを希望する者。
- UV ランプ又は日光の曝露で有害反応（例：水ぶくれ，日光中毒）の既往がある者。
- 過去にタピナロフクリームの塗布を受けた者。

10) 被験薬，使用製剤及びロット番号，投与方法

被験薬	タピナロフクリーム
使用製剤及びロット番号	タピナロフクリーム 1%：[redacted] 基剤クリーム：[redacted]
投与方法	感作誘導期 各被験者の背部の片側（右側又は左側）に定めた 4 ヵ所に，タピナロフクリーム 1%及び基剤クリーム（各 0.2 mL）を，各 2 ヵ所ずつ半密閉条件でパッチ貼付 惹起期 感作誘導期の後に約 10 日から 17 日の休薬期間を経て，被験者の背部の感作誘導期での塗布部位の反対側に定めた 4 ヵ所に，タピナロフクリーム 1%及び基剤クリーム（各 0.2 mL）を，各 2 ヵ所ずつ半密閉条件でパッチ貼付 再惹起期 惹起期の皮膚反応が認められなくなった後に，被験者の背部の治験薬未塗布部位にタピナロフクリーム 1%及び基剤クリーム（各 0.2 mL）を半密閉条件でパッチ貼付

11) 投与期間

感作誘導期：週 2 回（1 回当たり 24 時間），3 週間塗布

惹起期：単回，24 時間塗布

再惹起期：単回，24 時間塗布

12) 評価項目

(1) 光アレルギー性

- 惹起期での皮膚スコアから判定される光アレルギー性反応

(2) 安全性

- 有害事象の性質，有害事象と治験薬との因果関係

2.7.6.6.2 統計及び解析手法

2.7.6.6.2.1 解析対象

以下の解析対象集団を定義した。

- 光刺激性解析対象集団：感作誘導期を完了した被験者の集団
- 光アレルギー性解析対象集団：惹起期を完了した被験者の集団
- 安全性解析対象集団：治験薬が投与された被験者の集団

2.7.6.6.2.2 光刺激性評価項目

解析対象を光刺激性解析対象集団とした。

感作誘導期では，治験薬塗布の 24 時間後にパッチを除去し，評価者がすべての塗布部位の皮膚反応を判定した。各治験薬 2 ヵ所ずつの塗布部位のうち，一方を光照射部位，もう片方は非照射部位とした。光照射部位には，パッチ除去後，最小紅斑量（MED）の 2 倍量の光照射を行った。48 時間後又は 72 時間後に皮膚反応を判定した。

2.7.6.6.2.3 光アレルギー性評価項目

解析対象を光アレルギー性解析対象集団とした。

惹起期では，治験薬塗布の 24 時間後にパッチを除去し，評価者がすべての塗布部位の皮膚反応を判定した。各治験薬 2 ヵ所ずつの塗布部位のうち，一方を紫外線照射部位，もう一方を非照射部位とした。紫外線照射部位には，パッチ除去後，UVA（6 J/cm^2），次いで UVB（各被験者の MED の 0.5 倍量）を照射した。紫外線照射の 24，48，72 時間後に皮膚反応を判定した。また，対照部位として治験薬未塗布かつ紫外線照射部位を設定した。紅斑は 4 段階（0：反応なし，1：軽度，2：中程度，3：高度）で，浮腫は 3 段階（0：反応なし，1：軽度，2：びらん又は水疱を伴う浮腫）で評価した。治験責任医師が，紅斑と浮腫の皮膚反応スコアを基に光アレルギー性反応の有無を判定した。惹起期で光アレルギー性を示唆する所見が認められた場合，又は治験責任医師が必要と判断した場合は，惹起期と同様の手順で，再惹起期での再評価を実施することとした。

2.7.6.6.2.4 安全性評価項目

解析対象を安全性解析対象集団とした。

治験薬塗布開始日以降の治験期間中に発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害事象）として取り扱った。TEAE は治験薬との因果関係を 2 段階（関連あり，関連なし）で評価した。有害事象，重篤な有害事象，TEAE 及び治験薬と関連した TEAE の集計及び評価を行った。

2.7.6.6.3 試験対象被験者

2.7.6.6.3.1 被験者の内訳

58 名に治験薬が塗布された。4 名が治験薬の塗布を中止し，54 名が感作誘導期の週 2 回，3 週間塗布及び惹起期の単回塗布を完了した。

本治験で，再惹起期での再評価を行った被験者はいなかった。

2.7.6.6.3.2 解析対象

治験薬が塗布された 58 人すべてを安全性解析対象集団に採用した。55 名を光刺激性解析対象集団に，54 名を光アレルギー性解析対象集団に採用した。

2.7.6.6.4 結果の要約

2.7.6.6.4.1 光刺激性の評価

感作誘導期の皮膚反応評価で，光刺激性反応を示した被験者は認められなかった。

2.7.6.6.4.2 光アレルギー性反応の評価

惹起期の皮膚反応評価で，光アレルギー性反応を示した被験者は認められなかった。

治験薬未塗布かつ紫外線照射部位の，紅斑と浮腫の皮膚スコアは 0 又は 1 であった。これは，光照射自体による弱い皮膚反応のためと考えられた。一方，タピナロフクリーム 1%及び基剤クリーム塗布部位に光照射した場合と光照射しなかった場合の皮膚スコアはいずれも最大で 1 であっ

た。光照射しなかった場合でも治験薬塗布部位に刺激性が認められたことから，治験薬自体にも刺激性があると考えられた。また，治験薬による刺激性は光照射による刺激性よりも強いため，治験薬塗布部位に光照射した場合であっても，光照射しなかった場合と同様に皮膚スコアが 1 であったと推測された。

2.7.6.6.4.3 安全性の評価

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 58 名中 2 名に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は，頭痛及び悪心が 1 名，靭帯捻挫が 1 名であった。

有害事象の発現例数を付表 2.7.6.26-2 に示した。有害事象は 58 名中 4 名（6.9%）に発現し，いずれも TEAE であった。高度の有害事象は 2 名（3.4%）に認められた。治験薬と関連した TEAE は認められなかった。

2.7.6.6.5 全般的結論

- タピナロフクリーム 1%（処方 F）を健康成人に塗布した場合に，光アレルギー性反応を示唆する所見は認められなかった。
- タピナロフクリーム 1%塗布による有害事象の発現頻度は低く，忍容性は良好であった。

2.7.6.7 第 I 相臨床試験 光毒性試験（健康成人対象，海外臨床試験） [DMVT-505-1004 試験]

（参考資料：CTD5.3.3.1-6）

2.7.6.7.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A 4-Day, Randomized Study to Evaluate the Potential of Tapinarof Cream 1% to Induce a Phototoxicity Skin Reaction in Healthy Subjects, Using a Controlled Photopatch Test Design

2) 治験の目的

主要目的

- 健康成人を対象として，タピナロフクリーム 1%（処方 F）塗布後に光線曝露し，光毒性を検討する。

3) 治験実施医療機関

実施国：米国

治験実施施設：1 施設

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の最初の来院日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

ランダム化，基剤対照，二重盲検，被験者内比較試験

6) 試験の構成

各被験者に，タピナロフクリーム 1%及び基剤クリームの塗布部位をランダムに割り付けた。

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：30 名

【解析時】

治験薬塗布被験者数：33 名

8) 対象被験者

健康成人

9) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時の満年齢が 18 歳以上の健康な男女。
- 妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性の場合は，適切な避妊法を取ることに同意を得られた者。
- 妊娠可能な女性の場合，Baseline での妊娠検査が陰性であった者。

- 妊娠する可能性のない女性（子宮摘出術を受けた女性，又は治験参加前 1 年以上月経がない閉経後の女性）。
- 試験の評価に影響を与える恐れがある，又は有害事象の発現リスクを上昇させると治験担当医師が判断する，全身性障害又は皮膚障害がない者。
- 背面部の治験薬塗布部位の皮膚が単一色であり，紅斑反応が容易に観察できる皮膚を持つ者。また，Fitzpatrick スキンタイプ分類がタイプ I，II 又は III である者。

【主な除外基準】

- 光過敏症又は光アレルギーの既往のある者。
- 治験薬塗布部位に，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，明らかな皮膚疾患がある者。
- 以下の薬剤について，規定期間中に全身又は局所で使用した又は使用を望む者。
  - 副腎皮質ステロイド：Baseline の前 3 週から試験期間中
  - 抗ヒスタミン薬：Baseline の前 72 時間及び試験期間中
  - 抗炎症鎮痛薬：Baseline の前 72 時間及び試験期間中
- 既知の光毒性薬剤（例：テトラサイクリン，チアジド，非ステロイド性抗炎症薬）を使用する者。
- 試験の結果に影響を与える恐れがあると治験担当医師が判断する薬剤（例：抗炎症薬，抗精神病薬，鎮痛効果をもたらす可能性のある抗けいれん薬，免疫調整薬）を使用する者。
- 試験期間中，背面部に日焼け止め製品，化粧品，クリーム，軟膏，ローション等の使用を望んだ，又は控えることができない者。
- 乾癬，活動性の AD 又は湿疹を合併する者。
- 妊娠中又は授乳中の女性。治験期間中に妊娠を希望する女性。
- 日焼け，肌の色むら，入れ墨，傷跡，過剰の体毛，そばかす，その他の皮膚損傷又は異常により，治験薬塗布部位及び周囲の皮膚が評価できない者。
- 治験参加の前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある者。
- 皮膚癌，肝炎又はインスリン依存性糖尿病の合併又は既往がある者。
- 治験期間中に，日光浴又は日焼けを希望する者。
- UV ランプ又は日光の曝露で有害反応（例：水ぶくれ，日光中毒）の既往がある者。
- 過去にタピナロフクリームの塗布を受けた者。

10) 被験薬，使用製剤及びロット番号，投与方法

被験薬	タピナロフクリーム
使用製剤及びロット番号	タピナロフクリーム 1%：[redacted] 基剤クリーム：[redacted]
投与方法	各被験者の背部の 4 ヵ所に，タピナロフクリーム 1%及び基剤クリーム（各 0.2 mL）を，各 2 ヵ所ずつ半密閉条件でパッチ貼付

11) 投与期間

単回，24 時間塗布

12) 評価項目

(1) 光毒性

• 皮膚反応スコアから判定される光毒性反応

(2) 安全性

• 有害事象の性質，有害事象と治験薬との因果関係

2.7.6.7.2 統計及び解析手法

2.7.6.7.2.1 解析対象

以下の解析対象集団を定義した。

• ITT 解析対象集団：塗布部位をランダム化割付された被験者の集団
• 安全性解析対象集団：治験薬が投与された被験者の集団

2.7.6.7.2.2 光毒性評価項目

解析対象を ITT 解析対象集団とした。

治験薬塗布の 24 時間後にパッチを除去し，評価者が皮膚反応を判定した。その後，各被験者のタピナロフクリーム 1%及び基剤クリームそれぞれの 2 か所の塗布部位のうち片方に，UVA（16 J/cm^2），次いで UVA/UVB（各被験者の MED の 0.5 倍量）を照射した。紫外線照射部位は Day 1 から Day 4 に皮膚反応を判定し，紫外線非照射部位は Day 2 から Day 4 に皮膚反応を判定した。また，対照部位として治験薬未塗布かつ紫外線照射部位を設定した。皮膚反応のうち，紅斑は 4 段階（0：反応なし，1：軽度，2：中程度，3：高度），浮腫は 3 段階（0：反応なし，1：軽度の浮腫，2：びらん及び小水疱形成を伴う明確な浮腫）で評価した。Day 3 及び Day 4 の皮膚反応スコア（紅斑スコアと浮腫スコアの合計値）の平均値を基に光毒性を判定した。

2.7.6.7.2.3 安全性評価項目

解析対象を安全性解析対象集団とした。

治験薬塗布開始日以降の治験期間中に発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害事象）として取り扱った。TEAE は治験薬との因果関係を 2 段階（関連あり，関連なし）で評価した。有害事象，重篤な有害事象，TEAE 及び治験薬と関連した TEAE の集計及び評価を行った。

2.7.6.7.3 試験対象被験者

2.7.6.7.3.1 被験者の内訳

33 名が治験薬の単回塗布を完了した。

2.7.6.7.3.2 解析対象集団

33 名のすべての被験者を ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した。

2.7.6.7.4 結果の要約

2.7.6.7.4.1 光毒性の評価

本治験の皮膚反応評価で，光毒性を示した被験者は認められなかった。

一部の被験者では，照射部位又は非照射部位に，最大の皮膚反応として軽度の紅斑又は浮腫（いずれもスコア 1）が認められたものの，光毒性の基準を満たさなかった。照射部位で認められた皮膚反応は，光毒性ではなく，紫外線照射による刺激又はタピナロフクリーム 1%及び基剤クリーム固有の軽度の刺激が関与していると考えれられた。また，非照射部位で認められた皮膚反応は，タピナロフクリーム 1%及び基剤クリーム固有の軽度の刺激が関与している可能性が高いと考えられた。

2.7.6.7.4.2 安全性の評価

有害事象は認められなかった。

2.7.6.7.5 全般的結論

- タピナロフクリーム 1%（処方 F）を健康成人に塗布した場合に，光毒性を示唆する所見は認められなかった。
- タピナロフクリーム 1%塗布による有害事象の発現はなく，局所反応は軽度の浮腫又は紅斑のみであり，忍容性は良好であった。

2.7.6.8 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 試験］

（参考資料：CTD5.3.3.2-1）

2.7.6.8.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Pharmacokinetic Study for Systemic Exposure of Twice Daily Topically applied GSK2894512 Cream in Subjects with Atopic Dermatitis

2) 治験の目的

主要目的

- AD 患者を対象として，GSK2894512 クリーム（タピナロフクリーム，処方 F）を塗布し，薬物動態を検討する。
- AD 患者を対象として，GSK2894512 クリームの全身及び局所での安全性を検討する。

副次目的

- AD 患者を対象として，GSK2894512 クリームの臨床的効果を検討する。

3) 治験実施医療機関

実施国：カナダ

治験実施施設：1 施設

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者のスクリーニング日）：2015 年 5 月 28 日

治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2015 年 10 月 27 日

5) 治験デザイン

非ランダム化，非盲検試験

6) 試験の構成

GSK2894512 クリーム 1%群，GSK2894512 クリーム 2%群の 2 群

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：GSK2894512 クリーム 1%群 6 名，GSK2894512 クリーム 2%群 6 名　計 12 名

【解析時】

治験薬塗布被験者数：GSK2894512 クリーム 1%群 6 名，GSK2894512 クリーム 2%群 5 名

計 11 名

8) 対象被験者

AD 患者

9) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時点で 18 歳以上 65 歳以下の男女。
- Hanifin and Rajka の基準に基づき AD と判断され 6 ヵ月以上経過した患者。
- Baseline の病変%BSA が体表面積の 15%から 35%（頭皮，眼の周辺部位を除く）の患者。
- Baseline の IGA スコアが 3（中等症）又は 4（重症）の患者。
- 妊娠可能な女性パートナーを持つ男性の場合は，治験開始から，最終塗布の治験薬の半減期が 5 回経過するまで，適切な避妊法を取ることに同意を得られた患者。
- 妊娠する可能性のない女性。

【主な除外基準】

- ALT 又は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 倍を超える者も組み入れ可）。
- 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）を有する患者。
- QTc が 450 ミリ秒（脚ブロックの場合は 480 ミリ秒）を超える患者。
- 治験担当医師の判断により，Baseline の前 4 週以内 AD の経過が不安定（自然に改善，又は急速に悪化）であった患者。
- Baseline の前 4 週以内に抗生物質，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罹患した患者。
- 免疫不全（例：リンパ腫，後天性免疫不全症候群，ウィスコット・オルドリック症候群）の既往又は合併，若しくは Baseline の前 5 年以内の悪性疾患の既往がある患者。
- スクリーニング時若しくは Baseline に，活動性の急性細菌性，真菌性，又はウイルス性（例：単純ヘルペス，帯状疱疹，水痘）皮膚感染症の合併がある患者。
- 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，他の併発皮膚疾患（例：ネザートン症候群のような全身性紅皮症，又は乾癬），色素沈着，ないし広範な瘢痕を有する患者。
- 治験薬塗布部位に感染（ウイルス性，真菌性又は細菌性）の兆候がある患者。
- 日焼けを伴う，自然又は人工的な紫外線照射源への曝露が，治験薬の初回塗布前 2 週以内に行われた患者。
- 被験者の AD の病態に影響を与える恐れがあると治験担当医師が判断する，紫外線への曝露が治験期間中に予定されている患者。
- 試験期間中にサウナを使用する予定，又は水泳を行う予定のある患者。

10) 治験薬，使用製剤及びロット番号，投与方法

被験薬	GSK2894512 クリーム
使用製剤及びロット番号	GSK2894512 クリーム 1%（10 mg/g）：[redacted] GSK2894512 クリーム 2%（20 mg/g）：[redacted]
投与方法	AD の病変部位（頭皮及び眼の周辺部位を除く）に 1 日 2 回塗布（21 日目は朝のみ 1 回塗布）

11) 投与期間

21 日間

12) 評価項目

主要評価項目

(1) 薬物動態評価項目

- GSK2894512 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ
  $AUC_{0-\tau}$，AUC_{0-24}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$
- 定常状態での C_τ
- GSK2894512 の代謝物の同定

(2) 安全性評価項目

- 安全性及び全身での忍容性（有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図）
- 局所忍容性評価（治験薬塗布部位での皮膚刺激性評価）

副次評価項目

(1) 有効性評価項目

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

2.7.6.8.2 統計及び解析手法

2.7.6.8.2.1 解析対象

以下の解析対象集団を定義した。

- 薬物動態解析対象集団：薬物動態解析用の血漿検体が採取され，薬物動態データが得られた被験者の集団
- 安全性解析対象集団：少なくとも 1 回治験薬が投与された被験者の集団

2.7.6.8.2.2 薬物動態評価項目

解析対象を薬物動態解析対象集団とした。

以下の時点で採血し，GSK2894512 の血漿中濃度を測定した。測定時点ごとの GSK2894512 の血漿中濃度のデータから，$AUC_{0-\tau}$，AUC_{0-24}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$ 及び C_τ を算出した。

Day	検体採取時刻
Day 1	治験薬塗布前及び塗布 1，2，4，8，10，12，14，16 時間後
Day 2	Day 1 の治験薬塗布 24 時間後
Day 3	治験薬塗布前
Day 4	治験薬塗布前
Day 7	治験薬塗布前
Day 14	治験薬塗布前
Day 21	治験薬塗布前及び塗布 1，2，4，8，10，12 時間後
Day 22	Day 21 の治験薬塗布 24 時間後

2.7.6.8.2.3 安全性評価項目

解析対象を安全性解析対象集団とした。

有害事象及び治験薬と関連した有害事象の集計及び評価を行った。有害事象と治験薬との因果関係は，2 段階（関連あり，関連なし）に分類した。

2.7.6.8.2.4 有効性評価項目

解析対象を安全性解析対象集団とした。

EASI スコアの Baseline からの変化量，EASI-50 達成率，IGA 反応率，そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量，病変%BSA の Baseline からの変化量を評価した。

2.7.6.8.3 試験対象被験者

2.7.6.8.3.1 被験者の内訳

GSK2894512 クリーム 1%群 6 名（男性 3 名，女性 3 名），GSK2894512 クリーム 2%群 5 名（男性 5 名，女性 0 名）の計 11 名に治験薬が塗布された。GSK2894512 クリーム 2%群の 3 名が治験薬の塗布を中止し，8 名が 21 日間の塗布を完了した。

2.7.6.8.3.2 解析対象

治験薬が塗布された 11 名すべての被験者を，薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した。

2.7.6.8.3.3 被験者背景

安全性解析対象集団での主な被験者背景及び Baseline 特性を以下に示した（表 2.7.6.8-1，表 2.7.6.8-2）。

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%BSA は 24.0% ± 6.44%，年齢は 31.6 ± 10.55 歳であった。

表 2.7.6.8-1 主な被験者背景（201851 試験，安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)		GSK2894512 Cream 1% (N = 6)	GSK2894512 Cream 2% (N = 5)	Total (N = 11)
Age (years)	Mean	38.0	31.6	35.1
	SD	15.66	10.55	13.35
Sex	Female	3 (50)	0 (0)	3 (27)
	Male	3 (50)	5 (100)	8 (73)
Race	African American/African Heritage	1	0	1
	Asian – East Asian Heritage	0	1	1
	White – White/Caucasian/European Heritage	5	4	9
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Not Hispanic or Latino	6 (100)	5 (100)	11 (100)
Height (cm)	Mean	165.3	177.0	170.6
	SD	7.50	14.11	12.05
Weight (kg)	Mean	79.6	89.9	84.3
	SD	16.26	12.85	15.06
BMI (kg/m^2)	Mean	29.4	28.7	29.1
	SD	6.86	2.94	5.21

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source：CTD5.3.3.2-1 Table 7

表 2.7.6.8-2 主な Baseline 特性（201851 試験，安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)	Descriptive Statistics	GSK2894512 Cream 1% (N = 6)	GSK2894512 Cream 2% (N = 5)
EASI score	Mean	9.6	13.2
	SD	3.29	4.08
IGA score	Mean	3.0	3.4
	SD	0.00	0.55
NRS Pruritus	Mean	6.3	6.6
	SD	0.82	2.3
BSA affected (%)	Mean	20.0	24.0
	SD	6.42	6.44

Source：CTD5.3.3.2-1 Table 8

2.7.6.8.4 結果の要約

2.7.6.8.4.1 薬物動態の評価

GSK2894512 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-3 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 1.233 ng/mL, GSK2894512 クリーム 2%群で 2.516 ng/mL であった。GSK2894512 の血漿中濃度は，いずれの用量でも Day 1 に対して Day 21 で低下し，反復塗布後の GSK2894512 の蓄積は認められなかった。最高血漿中濃度到達時間（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。ばらつきは大きいものの，GSK2894512 の血漿中濃度は，GSK2894512 クリーム 1%群と比較して GSK2894512 クリーム 2%群で概ね高かった。

表 2.7.6.8-3 Day 1 及び Day 21 の GSK2894512 の薬物動態パラメータ
（201851 試験，薬物動態解析対象集団）

PK parameter		GSK2894512 Cream 1% (N = 6)		GSK2894512 Cream 2% (N = 5)	
		Day 1	Day 21	Day 1	Day 21
C_{max} (ng/mL)	n	6	6	5	2
	Mean ± SD	1.233 ± 1.411	0.150 ± 0.107	2.516 ± 3.777	0.299 ± 0.063
	Median (Min - Max)	0.789 (0.198 - 3.960)	0.119 (0.067 - 0.362)	0.845 (0.579 - 9.250)	0.299 (0.254 - 0.343)
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)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	n	5	3	4	2
	Mean ± SD	5.606 ± 5.206	0.789 ± 0.075	17.201 ± 24.360	1.781 ± 0.533
	Median (Min - Max)	4.951 (1.327 - 14.361)	0.809 (0.705 - 0.852)	7.600 (0.575 - 53.030)	1.781 (1.404 - 2.159)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	n	4	3	4	1
	Mean ± SD	10.516 ± 9.585	1.448 ± 0.167	23.396 ± 26.354	2.154
	Median (Min - Max)	7.065 (3.289 - 24.644)	1.542 (1.255 - 1.547)	13.351 (5.533 - 61.352)	2.154 (2.154 - 2.154)
C_{τ} (ng/mL)	n	4	6	2	2
	Mean ± SD	0.148 ± 0.120	0.094 ± 0.029	0.406 ± 0.509	0.167 ± 0.036
	Median (Min - Max)	0.110 (0.051 - 0.320)	0.098 (0.042 - 0.126)	0.406 (0.046 - 0.766)	0.167 (0.141 - 0.192)

Source: CTD5.3.3.2-1 Table 13

2.7.6.8.4.2 安全性の評価

2.7.6.8.4.2.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.8-4 に示した。

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，GSK2894512 クリーム 2%群で 5 名中 3 名（60.0%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は，GSK2894512 クリーム 2%群の 3 名で Day 1 の初回塗布後に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象として，1 名に排便回数増加，頭痛，無力症及び悪心が，1 名に歯痛，頭痛，霧視，下痢，悪心及び嘔吐が，1 名に悪心，頭痛，嘔吐及び下痢が発現した。GSK2894512 クリーム 1%群で，治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現に，薬物動態プロファイルや Baseline の病変%BSA との関連は認められなかった。

有害事象の発現例数を付表 2.7.6.26-14 に示した。有害事象は GSK2894512 クリーム 1%群及び 2%群の全被験者（計 11 名）に発現した。GSK2894512 クリーム 1%群と 2%群の合計で，最も発現頻度の高かった有害事象は頭痛であり，次いで適用部位毛包炎であった。高度な有害事象は GSK2894512 クリーム 2%群で 2 名に認められた。GSK2894512 クリーム 1%群で高度な有害事象は認められなかった。

治験薬と関連した有害事象の発現例数を表 2.7.6.8-5 に示した。治験薬と関連した有害事象も全

被験者（11 名）に発現した。GSK2894512 クリーム 1%群と 2%群の合計で，最も発現頻度の高かった治験薬と関連した有害事象は頭痛であり，次いで適用部位毛包炎であった。

表 2.7.6.8-4　有害事象の要約（201851 試験）

項目	GSK2894512 クリーム 1%群 (N = 6)	GSK2894512 クリーム 2%群 (N = 5)	合計 (N = 11)
有害事象	6 (100.0)	5 (100.0)	11 (100.0)
高度な有害事象	0	2 (40.0)	2 (18.2)
治験薬と関連した有害事象	6 (100.0)	5 (100.0)	11 (100.0)
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	3 (60.0)	3 (27.3)
治験中止に至った有害事象	0	0	0

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 Table 9

表 2.7.6.8-5　治験薬と関連した有害事象の発現例数（201851 試験）

治験薬と関連した有害事象名 (MedDRA/J V.18.1) SOC/PT	GSK2894512 クリーム 1%群 (N = 6)	GSK2894512 クリーム 2%群 (N = 5)
神経系障害	6 (100)	3 (60)
浮動性めまい	2 (33)	0
頭痛	6 (100)	3 (60)
胃腸障害	4 (67)	3 (60)
腹痛	2 (33)	0
下痢	1 (17)	3 (60)
軟便	1 (17)	0
排便回数増加	0	1 (20)
悪心	1 (17)	3 (60)
歯痛	0	1 (20)
嘔吐	0	2 (40)
感染症および寄生虫症	3 (50)	2 (40)
適用部位毛包炎	3 (50)	2 (40)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50)	1 (20)
無力症	0	1 (20)
疲労	3 (50)	0
眼障害	0	1 (20)
霧視	0	1 (20)
皮膚および皮下組織障害	1 (17)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (17)	0

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 Table 12

2.7.6.8.4.2.2 臨床検査，バイタルサイン，心電図

臨床検査値，バイタルサイン，心電図で，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.8.4.2.3 局所忍容性評価

治験期間を通じて局所忍容性は良好であった。

2.7.6.8.4.3 有効性の評価

Day 21 の EASI スコア，そう痒 NRS スコア，病変%BSA は，GSK2894512 クリーム 1%群及び 2%群で Baseline からの改善が認められた（表 2.7.6.8-6）。

表 2.7.6.8-6 Day 21 の各有効性評価項目の Baseline からの平均変化量
（201851 試験，安全性解析対象集団）

評価項目	GSK2894512 クリーム 1%群 (N = 6)	GSK2894512 クリーム 2%群 (N = 5)
EASI スコア	–7.12	–8.85
そう痒 NRS スコア	–4.2	–3.5
病変%BSA	–15.3	–13.0

Source：CTD5.3.3.2-1 Table 15, Table 17, Table 18

2.7.6.8.5 全般的結論

- GSK2894512 クリーム（処方 F）を AD 患者に 1 日 2 回，21 日間反復塗布した場合の GSK2894512 の血漿中濃度は，GSK2894512 クリーム 1%群に比べて GSK2894512 クリーム 2%群で高かった。
- GSK2894512 の血漿中濃度は，Day 1 と比較して Day 21 で低下した。GSK2894512 クリームの反復塗布後の，GSK2894512 の蓄積は認められなかった。
- GSK2894512 クリーム 1%塗布により，AD 患者に対する有効性が示唆された。ただし，本治験は，非盲検下で実施した少人数の試験であった。
- 臨床検査値，バイタルサイン，心電図，局所忍容性試験で臨床上問題となる変動は認められなかった。
- GSK2894512 クリーム 2%群の被験者の多くで，皮膚以外での有害事象（頭痛，下痢，悪心，嘔吐等）が認められた。
- GSK2894512 クリーム 2%群の 5 名のうち，3 名は Day 1 の初回塗布後に有害事象が発現し，治験薬の投与を中止した。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現に，薬物動態プロファイルや Baseline の病変%BSA との関連は認められなかった。

2.7.6.9 第 I 相臨床試験　薬力学的試験（AD 患者対象）［ZBX5-1 試験］

（評価資料：CTD5.3.4.2-1）

2.7.6.9.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTE-061 クリーム 薬力学的試験

－アトピー性皮膚炎患者を対象とした JTE-061 クリームの薬力学的作用の検討－

2) 治験の目的

AD 患者に JTE-061 クリーム 1%を 8 週間投与した場合の皮膚バリア機能に及ぼす影響を検討する。また，角層中バイオマーカーの発現量を探索的に調査する。

3) 治験実施医療機関

実施国：日本

治験実施施設：1 施設

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：2022 年 4 月 19 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：2022 年 11 月 29 日

5) 治験デザイン

非盲検，非対照，前後比較試験

6) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：AD 患者 30 名，健康成人（参照）10 名

【解析時】

AD 患者

薬力学的作用に関する解析対象集団［FAS］：30 名

薬力学的作用に関する解析対象集団［PPS］：29 名

安全性解析対象集団：30 名

健康成人（参照）10 名

7) 対象被験者

AD 患者，健康成人（参照）

8) 組み入れ基準

【選択基準】

＜AD 患者＞

- 同意取得時点で 20 歳以上の外来通院が可能な日本人患者。
- 同意取得時までに日本皮膚科学会の基準に基づき AD と診断された患者。

- 事前検査日及び治験薬投与開始日（Week 0）に，以下の条件を満たす標的病変部位が左右いずれかの手掌側前腕に存在する患者。
  - 標的病変部位の面積が約 25 cm^2 以上である。
  - 標的病変部位と同一の手掌側前腕に，面積が約 25 cm^2 以上の非病変部位がある。
  - 標的病変部位の IGA スコアが 3（中等症），又は 4（重症）である。
- Week 0 の標的病変部位の SCH が 25 AU 以下の患者。
- Week 0 の標的病変部位の TEWL が 9 $g/m^2/hr$ 以上の患者。

＜健康成人＞

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の健康な日本人男女。

【主な除外基準】

＜AD 患者＞

- 試験の評価に影響を与える恐れがあると治験責任医師又は治験分担医師が判断する，重大な皮膚疾患や炎症性疾患の合併がある患者。
- 標的部位のある前腕に急性活動性の，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。
- 絆創膏又はテープ等による接触皮膚炎，機械性蕁麻疹又は皮膚過敏症の既往，若しくは合併がある患者。
- Week 0 の前 4 週以内に標的部位の皮膚角層を剥離された患者。
- 表 2.7.6.9-1 に示す治療を Week 0 前の該当期間に受けた患者。
- 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。
- 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。
- 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠可能な女性の場合，事前検査日における妊娠検査が陰性でなかった患者。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（女性は同意取得時から最終観察終了まで，男性は Week 0 から最終観察終了まで）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。
  *適切な避妊法は，子宮内器具［IUD（intrauterine device）又は IUS（intrauterine system）］の使用，経口避妊薬の投与，コンドームの使用，コンドーム及び殺精子剤の使用，閉鎖キャップ及び殺精子剤の使用のいずれかとする。
- 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。

表 2.7.6.9-1　Week 0 前の禁止治療（ZBX5-1 試験）

治療	Week 0 を起点とした禁止開始時期
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）
国内未承認薬及び他の治験薬／試験薬 国内未承認医療機器及び治験機器／試験機器	12 週前又は半減期の 5 倍前（いずれか長い期間）
標的部位のある前腕への光線治療 （標的部位のある前腕以外への施行は可能）	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 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） 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，ただし事前検査日以降は投与量及び投与頻度を変更しない	4 週前
生ワクチンの予防接種	4 週前
減感作療法	4 週前
標的部位のある前腕への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 （標的部位のある前腕以外への使用は可能）	2 週前
標的部位のある前腕へのすべての外用剤 （標的部位のある前腕以外への使用は可能） 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，ジファミラスト軟膏，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	1 週前

＜健康成人＞

- 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者。
- 標的部位のある前腕に湿疹，皮膚炎，乾皮症，色素異常等の皮膚疾患，日焼けによる炎症，外傷，傷跡などの試験の評価に影響を与えるような状態が認められる者。
- 外用剤，絆創膏又はテープ等による接触皮膚炎，機械性蕁麻疹，皮膚過敏症，若しくはアトピー性皮膚炎などの評価に影響を与えるような疾患の既往，若しくは合併がある者。
- 評価日の前 4 週以内に標的部位のある前腕皮膚角層を剥離された者。
- 評価日の前 1 週以内に標的部位のある前腕に外用剤を使用した者。
- 過去に本剤（旧処方製剤及び基剤クリームを含む）の投与を受けた者。

9) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

	AD 患者	健康成人（参照）
被験薬	JTE-061 クリーム 1%	なし
投与群	1%クリーム群	非該当
投与量及び投与方法	左右いずれかの手掌側前腕の標的部位（標的病変部位及び標的非病変部位）に 1 日 1 回適量塗布	非該当
使用製剤	JTE-061 クリーム 1%	非該当
ロット番号	[redacted]	非該当

10) 投与期間

8 週間

11) 調査項目及び実施時期

対象	AD 患者						健康成人
治験の時期	スクリーニング期間	治療期					参考評価
来院日	事前検査日	Week 0 (Day 1)	Week 2	Week 4	Week 8	中止時 *8	評価日
Week 0 を起点とした基準日（Day）	−14	1	15	29	57	--	--
基準日からの許容範囲（日）	−14〜+7	--	± 2	± 2	± 4	--	--
同意の取得	X*7						X*7
被験者背景	X						X
妊娠検査（妊娠可能な女性）	X				X	X	
病歴（既往歴・合併症）	◀	―	―	―	▶	▶	X
前治療	X	X					
併用治療		◀	―	―	▶	▶	X
適格性の確認	X	X					X
被験者登録*1	X	X					X
治験薬の投与期間*2		◀	―	―	▶	▶	
治験薬の処方		X	X	X			
治験薬の回収，治療の遵守状況の確認*3			X	X	X	X	
皮膚バリア機能の調査*4							
SCH，TEWL		X		X	X	X	X
皮膚炎の調査							
標的病変部位の IGA，重症度スコア	X	X	X	X	X	X	
標的病変部位の写真撮影*5		X		X	X	X	
角層中バイオマーカーの調査*6							
疾患関連バイオマーカー		X		X	X	X	X
安全性の調査							
自覚症状及び他覚所見	X	X	X	X	X	X	
有害事象の収集期間		◀	―	―	▶	▶	

*1: AD 患者は事前検査日に仮登録，Week 0 で本登録を行う。健康成人は評価日に本登録を行う。
*2: 来院日はすべての治験に関する調査が完了した後に治験薬を塗布する。
*3: 回収した治験薬及び被験者日誌を基に治験薬の使用状況を確認する。
*4: 恒温恒湿室内にて 20 分間以上，安静状態を保持した後に調査する。
*5: 標的病変部位の写真撮影は，可能な限りすべての被験者で実施する。
*6: 規定の来院日に予定されたすべての治験に関する調査（角層中バイオマーカーの調査を除く）が完了した後に，角層剥離を実施する。
*7: 前治療のウォッシュアウトを含む，本治験に関するいずれかの手順を実施する前に，本治験への参加の同意を文書で取得する。
*8: 中止日を起点に原則として 4 日以内に，中止時検査を実施する。

12) 評価項目

(1) 薬力学的作用評価項目

1) 主要評価項目

- Week 8 の SCH の Baseline からの変化量（標的病変部位）
- Week 8 の TEWL の Baseline からの変化量（標的病変部位）

2) 副次評価項目

- 各来院日の SCH の実測値及び Baseline からの変化量（標的病変部位，標的非病変部位）
- 各来院日の TEWL の実測値及び Baseline からの変化量（標的病変部位，標的非病変部位）
- 各来院日の標的病変部位の IGA スコアの分布
- 各来院日の標的病変部位の重症度スコアの実測値及び Baseline からの変化率

(2) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用

2.7.6.9.2 統計及び解析手法

2.7.6.9.2.1 薬力学的作用に関する評価項目

2.7.6.9.2.1.1 解析対象集団

FAS を主たる解析対象集団とし，補足的解析として PPS での解析も実施した。

- FAS：治験薬が投与された後，薬力学的作用に関する評価が 1 回以上実施され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）の薬力学的作用に関する評価を受けた被験者から構成される集団

2.7.6.9.2.1.2 主要評価項目に対する解析

標的病変部位を対象に以下の解析を行う。

(1) Week 8 の SCH の Baseline からの変化量（標的病変部位）

Week 8 の SCH 変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出する。以下の帰無仮説を設定し，Week 8 の SCH 変化量の平均値（μ_1）について t 検定を行う。さらに，SCH の Baseline からの平均変化量とその 95%信頼区間を棒グラフで示す。

帰無仮説：Week 8 の SCH 変化量の平均値が 0 である。

$H_1 : \mu_1 = 0$

(2) Week 8 の TEWL の Baseline からの変化量（標的病変部位）

Week 8 の TEWL 変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出する。以下の帰無仮説を設定し，Week 8 の TEWL 変化量の平均値（μ_2）について t 検定を行う。さらに，TEWL の Baseline からの平均変化量とその 95%信頼区間を棒グラフで示す。

帰無仮説：Week 8 の TEWL 変化量の平均値が 0 である。

$H_2 : \mu_2 = 0$

2.7.6.9.2.1.3 副次評価項目に関する解析

(1) 各来院日の SCH の実測値及び Baseline からの変化量（標的病変部位，標的非病変部位）

各来院日の SCH の実測値及び Baseline からの変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を標的部位別に算出する。

(2) 各来院日の TEWL の実測値及び Baseline からの変化量（標的病変部位，標的非病変部位）

各来院日の TEWL の実測値及び Baseline からの変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を標的部位別に算出する。

(3) 各来院日の標的病変部位の IGA スコアの分布

各来院日において標的病変部位の IGA スコアの分類に従い度数集計を行う。

(4) 各来院日の標的病変部位の重症度スコアの実測値及び Baseline からの変化率

各来院日の標的病変部位の重症度スコアの実測値及び Baseline からの変化率の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出する。

2.7.6.9.2.2 安全性評価項目

治験薬が投与された後，安全性に関する評価が 1 回以上実施された被験者の集団を安全性解析対象集団とした。

(1) 有害事象及び副作用

治験責任医師又は治験分担医師が用いた用語は「MedDRA/J V.24.1」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，器官別大分類（SOC）又は基本語（PT）を用いた。

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

2.7.6.9.3 被験者の内訳

AD 患者では，文書同意を取得した 30 名すべての被験者に治験薬が投与された。治験薬の投与開始後に 1 名の被験者が有害事象の発現により治験薬の投与を中止した。

健康成人では，文書同意を取得した 10 名すべての被験者で参考評価を実施した。

2.7.6.9.4 薬力学的作用の評価

2.7.6.9.4.1 解析したデータセット

治験薬が投与された 30 名すべてを FAS として採用した。治験薬が投与された 30 名のうち，有害事象の発現により治験薬の投与を中止した 1 名を除く 29 名を PPS として採用した。

2.7.6.9.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

AD 患者での主な被験者背景を表 2.7.6.9-2 に，健康成人での主な被験者背景を表 2.7.6.9-3 に，AD 患者での薬力学的作用に関する評価項目の Baseline 値を表 2.7.6.9-4 に，健康成人での SCH 及び TEWL を表 2.7.6.9-5 に示した。

被験者背景に特筆すべき事項は認められなかった。AD 患者での AD の罹病期間の平均値は 29.2 年であった。アトピー性皮膚炎に対する前治療のうち，調査対象とした薬剤治療を受けていた被験者の割合は，30 名中 21 名（70.0%）であり，外用副腎皮質ステロイドが最も多かった。

AD 患者の Baseline 値に特筆すべき事項は認められなかった。標的病変部位の IGA スコアが 3（中等症）の被験者は 28 名（93.3%）であった。

表 2.7.6.9-2 AD 患者での主な被験者背景（ZBX5-1，FAS）

Parameter (Unit)			JTE-061 Cream 1% (N = 30)
Age (years)	Mean		36.3
	SD		10.6
	< 65		30 (100.0)
	≥ 65		0
Sex	Male		12 (40.0)
	Female		18 (60.0)
Duration of AD (years)	Mean		29.2
	SD		9.7
	< 5		0
	≥ 5 to ≤ 10		0
	> 10		30 (100.0)
Use of Prior Medication	Yes		21 (70.0)
Disposition of "Prior Medication: Yes" (including duplicates)	Topical Corticosteroids		20 (66.7)
	Rank	Strongest/Very Strong	19 (63.3)
		Strong/Medium/Weak	1 (3.3)
	Tacrolimus Ointment		0
	Delgocitinib Ointment		2 (6.7)
	Difamilast Ointment		0

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source：CTD5.3.4.2-1 表 11-1

表 2.7.6.9-3 健康成人での主な被験者背景（ZBX5-1，健康成人解析対象集団）

Parameter (Unit)		Healthy Adults (N = 10)
Age (years)	Mean	36.7
	SD	13.6
	< 65	10 (100.0)
	≥ 65	0
Sex	Male	5 (50.0)
	Female	5 (50.0)

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source： CTD5.3.4.2-1 表 11-2

表 2.7.6.9-4 AD 患者での薬力学的作用に関する評価項目の Baseline 値（ZBX5-1 試験，FAS）

Parameter (Unit)			JTE-061 Cream 1% (N = 30)
SCH (AU)	標的病変部位	Mean SD	13.656 4.811
	標的非病変部位	Mean SD	24.420 6.376
TEWL ($g/m^2/hr$)	標的病変部位	Mean SD	17.35 7.92
	標的非病変部位	Mean SD	9.99 3.84
標的病変部位の IGA スコア		Mean SD	3.1 0.3
		3 (Moderate) 4 (Severe)	28 (93.3) 2 (6.7)
標的病変部位の重症度スコア		Mean SD	8.03 1.58

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source：CTD5.3.4.2-1 表 11-3

表 2.7.6.9-5 健康成人での SCH 及び TEWL（ZBX5-1 試験，健康成人解析対象集団）

Parameter (Unit)		Healthy Adults (N = 10)
SCH (AU)	Mean SD	30.590 8.934
TEWL ($g/m^2/hr$)	Mean SD	5.97 1.84

Source：CTD5.3.4.2-1 表 11-4

2.7.6.9.4.3 主要評価項目

2.7.6.9.4.3.1 Week 8 の SCH の Baseline からの変化量（標的病変部位）

FAS での Week 8 の標的病変部位における SCH の Baseline からの変化量を表 2.7.6.9-6 に示した。検定の有意水準を両側 5%とした。

FAS での 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 AU（95% CI：0.091～5.561 AU）であり，Week 8 の SCH は Baseline と比べて有意に増加した（p = 0.0433）。補足的解析（PPS）でも同様の結果であった。

表 2.7.6.9-6 Week 8 の SCH の Baseline からの変化量（ZBX5-1 試験，AD 患者，FAS）

SCH (AU)	JTE-061 Cream 1% (N = 30)	
	Descriptive Statistics	Week 8
標的病変部位 変化量	n	29
	Mean ± SD	2.826 ± 7.191
	[95% CI]	[0.091, 5.561]
	p-value*1	0.0433

*1 : t-test, two-sided
Source : CTD5.3.4.2-1 表 11-6

2.7.6.9.4.3.2 Week 8 の TEWL の Baseline からの変化量（標的病変部位）

FAS での Week 8 の標的病変部位における TEWL の Baseline からの変化量を表 2.7.6.9-7 に示した。検定の有意水準を両側 5%とした。

FAS での 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（95% CI : −11.23～−4.83 g/m^2/hr）であり，Week 8 の TEWL は Baseline と比べて有意に減少した（$p < 0.0001$）。補足的解析（PPS）でも同様の結果であった。

表 2.7.6.9-7 Week 8 の TEWL の Baseline からの変化量（ZBX5-1 試験，AD 患者，FAS）

TEWL (g/m^2/hr)	JTE-061 Cream 1% (N = 30)	
	Descriptive Statistics	Week 8
標的病変部位 変化量	n	29
	Mean ± SD	−8.03 ± 8.40
	[95% CI]	[−11.23, −4.83]
	p-value*1	< 0.0001

*1 : t-test, two-sided
Source : CTD5.3.4.2-1 表 11-7

2.7.6.9.4.4 副次評価項目

2.7.6.9.4.4.1 各来院日の SCH の実測値及び Baseline からの変化量（標的病変部位，標的非病変部位）

各来院日の SCH の実測値及び Baseline からの変化量を表 2.7.6.9-8 に示した。

標的病変部位における SCH の Baseline からの変化量は，Week 4 で 3.248 AU（95% CI : 1.673～4.824 AU），Week 8 で 2.826 AU（95% CI : 0.091～5.561 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（95% CI : −4.206～0.804 AU），Week 8 で −3.825 AU（95% CI : −7.915～0.265 AU）であった。

表 2.7.6.9-8 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 [95% CI]		3.248 ± 4.220 [1.673, 4.824]	2.826 ± 7.191 [0.091, 5.561]
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 [95% CI]		−1.701 ± 6.710 [−4.206, 0.804]	−3.825 ± 10.752 [−7.915, 0.265]

Source：CTD5.3.4.2-1 表 11-8

2.7.6.9.4.4.2 各来院日の TEWL の実測値及び Baseline からの変化量（標的病変部位，標的非病変部位）

各来院日の TEWL の実測値及び Baseline からの変化量を表 2.7.6.9-9 に示した。

標的病変部位における TEWL の Baseline からの変化量は，Week 4 で−7.34 g/m^2/hr（95% CI：−9.83～−4.85 g/m^2/hr），Week 8 で−8.03 g/m^2/hr（95% CI：−11.23～−4.83 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（95% CI：−3.15～−0.82 g/m^2/hr），Week 8 で 0.09 g/m^2/hr（95% CI：−2.57～2.74 g/m^2/hr）であった。

表 2.7.6.9-9 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 [95% CI]		−7.34 ± 6.66 [−9.83, −4.85]	−8.03 ± 8.40 [−11.23, −4.83]
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 [95% CI]		−1.98 ± 3.12 [−3.15, −0.82]	0.09 ± 6.99 [−2.57, 2.74]

Source：CTD5.3.4.2-1 表 11-9

2.7.6.9.4.4.3 IGA スコア

各来院日の標的病変部位の IGA スコアの分布図を図 2.7.6.9-1 に示した。

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。

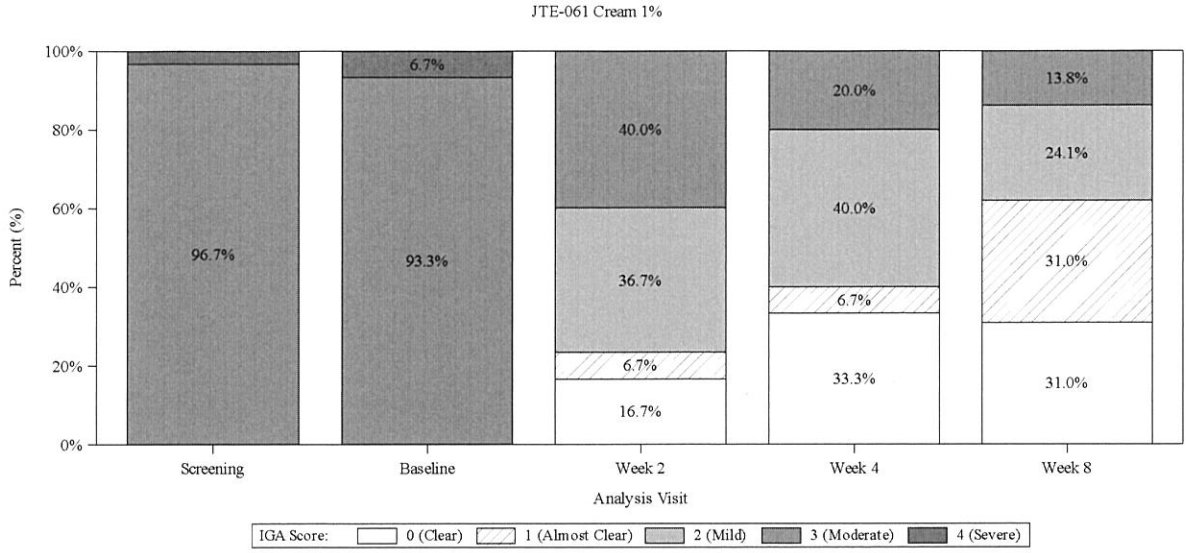


図 2.7.6.9-1　各来院日の標的病変部位の IGA スコアの分布（ZBX5-1 試験，AD 患者，FAS）

Source：CTD5.3.4.2-1 図 11-3

2.7.6.9.4.4.4 重症度スコア

各来院日の標的病変部位の重症度スコアの Baseline からの変化率の推移図を図 2.7.6.9-2 に示した。

標的病変部位の重症度スコアは経時的に低下した。

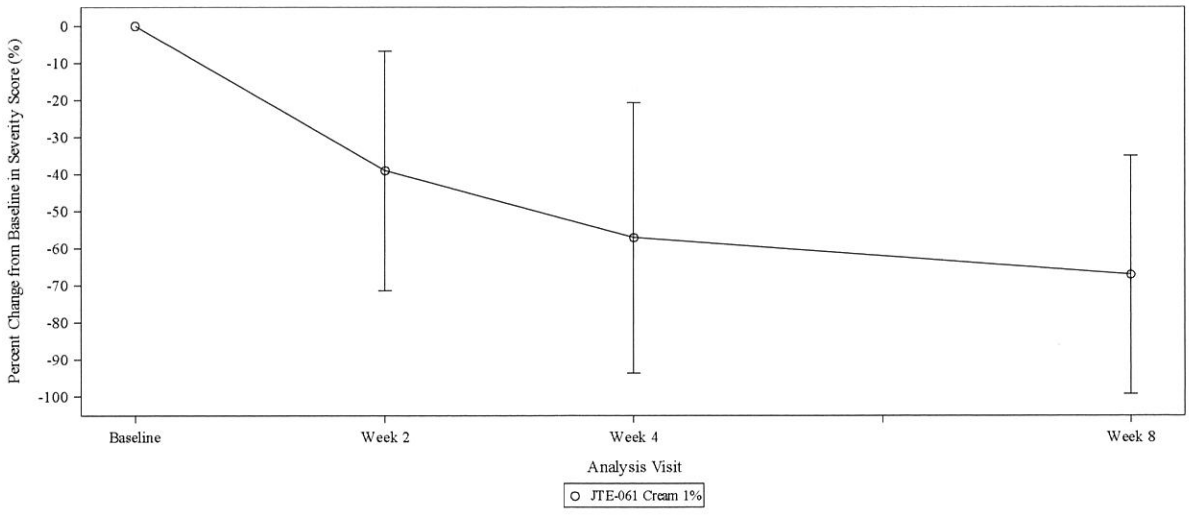


図 2.7.6.9-2　各来院日の標的病変部位の重症度スコアの Baseline からの変化率
（ZBX5-1 試験，AD 患者，FAS）

Mean ± SD
Source：CTD5.3.4.2-1 図 11-4

2.7.6.9.5 安全性の評価

2.7.6.9.5.1 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

治験薬が塗布されたAD患者30名を安全性解析対象集団として採用した。

安全性解析対象集団で治験薬の曝露期間を表 2.7.6.9-10 に，治験薬の塗布量を表 2.7.6.9-11 に，それぞれ示した。

93.3%（28名）の被験者で，治験薬の曝露期間は53日以上であった。治験薬の1日当たりの塗布量は0.57 gであった。

表 2.7.6.9-10 治験薬の塗布期間（ZBX5-1試験）

投与群	曝露期間（days）			
	12以下	13～26	27～52	53以上
1%クリーム群（N＝30）	0	0	2 (6.7)	28 (93.3)

例数（%）
曝露期間：実際に治験薬を塗布した日数
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.4.2-1 表 12-1

表 2.7.6.9-11 治験薬の塗布量（ZBX5-1試験）

投与群	記述統計量	1日あたりの塗布量（g）	総塗布量（g）
1%クリーム群	例数	30	30
	Mean ± SD	0.57 ± 0.16	31.0 ± 9.0

1日あたりの塗布量は総塗布量及び曝露期間を用いて算出した。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.4.2-1 表 12-2

2.7.6.9.5.2 有害事象

2.7.6.9.5.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.9-12 に示した。

死亡，その他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は30名中1名（3.3%）に認められた。有害事象は5名（16.7%）に認められた。高度と判定された有害事象はなかった。副作用は認められなかった。

表 2.7.6.9-12 有害事象の要約（ZBX5-1 試験）

項目	1%クリーム群 (N = 30)
有害事象	5 (16.7)
高度な有害事象	0
副作用	0
死亡	0
重篤な有害事象	0
重篤な副作用	0
有害事象による中止	1 (3.3)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.4.2-1 表 12-3

2.7.6.9.5.2.2 有害事象の発現例数

有害事象の発現例数を付表 2.7.6.26-15 に示した。

有害事象は 30 名中 5 名（16.7%）に認められた。

2.7.6.9.5.2.3 副作用の発現例数

副作用は認められなかった。

2.7.6.9.5.2.4 治験薬塗布部位に発現した有害事象

治験薬塗布部位に発現した有害事象発現例数を表 2.7.6.9-13 に示した。

治験薬塗布部位に発現した有害事象は，30 名中 1 名（3.3%）に認められた。また，治験薬塗布部位以外に発現した有害事象は 30 名中 5 名（16.7%）に認められた。

表 2.7.6.9-13 治験薬塗布部位に発現した有害事象発現例数（ZBX5-1 試験）

有害事象名（MedDRA/J V.24.1） SOC／PT	1%クリーム群 (N = 30)	
発現部位	治験薬塗布部位	治験薬塗布部位以外
合計	1 (3.3)	5 (16.7)
血液およびリンパ系障害		
リンパ節炎	0	1 (3.3)
感染症および寄生虫症		
COVID-19	0	1 (3.3)
毛包炎	0	1 (3.3)
麦粒腫	0	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害		
中毒性皮疹	1 (3.3)	1 (3.3)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.4.2-1 表 12-5

2.7.6.9.5.3 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.9.5.3.1 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.9.5.3.2 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.9.5.3.3 他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 名に中毒性皮疹が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡及び重篤な有害事象を除く）の一覧表を「CTD5.3.4.2-1 表 12-6」に示した。

2.7.6.9.6 全般的結論

AD 患者に JTE-061 クリーム 1%を 8 週間投与した場合の皮膚バリア機能に及ぼす影響を検討した。

AD 患者に JTE-061 クリーム 1%を 1 日 1 回 8 週間塗布した場合，病変部位の SCH 及び TEWL に改善が認められた。JTE-061 クリームの塗布により AD 患者の皮膚バリア機能が改善することが示唆された。