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］

（参考資料：CTD5.3.4.2-2）

2.7.6.10.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

Open-Label Maximal Use Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Tapinarof Cream, 1% in Adults with Extensive Plaque Psoriasis

2) 治験の目的

主要目的

- 尋常性乾癬の広範囲病変を有する成人患者を対象として，タピナロフクリーム 1%（処方 F）の安全性及び忍容性，並びに薬物動態を検討する。

副次目的

- 尋常性乾癬の広範囲病変を有する成人患者を対象として，タピナロフクリーム 1%の QT 間隔に対する作用及び尋常性乾癬に対する有効性を検討する。

3) 治験実施医療機関

実施国：米国

治験実施施設：6 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）：2019 年 7 月 23 日

治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2020 年 1 月 9 日

5) 治験デザイン

多施設共同，非盲検，最大投与試験

6) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：20 名

【解析時】

治験薬塗布被験者数：21 名

7) 対象被験者

尋常性乾癬患者

8) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時点で尋常性乾癬と診断されて 6 ヵ月以上経過し，病状が安定している 18 歳以上 75 歳以下の男女。
- スクリーニング時の病変%BSA が体表面積の 20%以上（頭皮，手掌，足裏を除く）の患者。

- スクリーニング時の PGA スコアが 3（中等症）又は 4（重症）の患者。
- 妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性の場合は，治験開始から最終塗布 4 週後まで適切な避妊法を取ること。

【主な除外基準】

- 尋常性乾癬以外の乾癬を合併する患者。
- 乾癬病変部位に感染の兆候がある患者。
- 免疫不全（例：リンパ腫，後天性免疫不全症候群），又は悪性疾患の Baseline の前 5 年以内の既往，若しくは Baseline での合併がある患者。
- 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，若しくは Baseline での合併がある患者。
- 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 Baseline の前 1 週以内の既往，若しくは Baseline での合併がある患者。
- 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。
- スクリーニング時に ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍以上の患者。
- スクリーニング時の総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者（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 470 ミリ秒を超える患者。
- 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）を有する患者及び HBs 抗原，HCV 抗体又は HBc 抗原が陽性の患者。
- 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，紫外線療法，自然又は人工的な紫外線照射源（例：光線療法，日焼けベッド，治療的な日光浴）への長期曝露が，Baseline の前 4 週以内に行われた又は予定されている患者。
- 表 2.7.6.10-1 に示す治療を Baseline 前の該当期間に受けた患者。
- 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠可能な女性の場合，スクリーニング又は Baseline における妊娠検査が陰性でなかった患者。
- 悪性腫瘍（完全に切除された皮膚基底細胞癌，扁平上皮癌，子宮頸部の上皮内癌を除く）の合併又は事前検査日の前 5 年以内の既往がある患者。
- Baseline の前 7 日以内に抗生物質，抗真菌剤，又は抗ウイルス剤の経口，筋肉内，又は静脈内投与を必要とする感染症に罹患した患者。
- 過去にタピナロフの塗布を受けた患者。
- 肝，腎，呼吸器系，内分泌系，血液系，精神系，神経系及び循環器系等に異常を有する患者。

表 2.7.6.10-1 Baseline 前の禁止治療（DMVT-505-2002 試験）

治療	Baseline を起点とした禁止開始時期
生物学的製剤	半減期の 5 倍前
全身性治療 シクロスポリン，インターフェロン，メトトレキサート，アプレミラスト，トファシチニブ，ミコフェノール酸，チオグアニン，ヒドロキシ尿素，シロリムス，アザチオプリン，その他の全身性の免疫抑制剤ないし免疫調節薬，フマル酸誘導体，ビタミン D 及び類似体，レチノイド（例：アシトレチン，イソトレチン），ソラレン，副腎皮質ステロイド，又は副腎皮質刺激ホルモン類似体	4 週前
生ワクチンの予防接種	2 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） 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及びインドメタシン等	2 週前
皮膚軟化剤を除いた局所治療 副腎皮質ステロイド，免疫調節剤，アントラリン（ジスラノール），ビタミン D 誘導体（例：カルシポトリエン，カルシポトリオール），レチノイド（例：タザロテン），又はコールタール	2 週前

9) 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%（10 mg/g）：[redacted]
投与方法	すべての乾癬病変部位に 1 日 1 回塗布 （頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意）

10) 投与期間

29 日間

11) 評価項目

主要評価項目

(1) 安全性

- TEAE 及び TEAE の重症度
- 臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図
- 局所忍容性（治験薬塗布部位での皮膚刺激性評価）

(2) 薬物動態

タピナロフ及びその代謝物（タピナロフ硫酸抱合体）の薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max}，$AUC_{0-\tau}$，$t_{1/2}$）

（なお，database lock 後に薬物動態の評価項目として t_{last}，AUC_{0-last}，$AUC_{\tau\ extrap\%}$を追加した。）

副次評価項目

(1) ホルター心電図

- ΔQTcF（QTcF 値の Baseline からの変化量）の評価
- タピナロフの血漿中濃度と ΔQTcF の関係性

(2) 有効性

- Day 29 の PGA スコア，PASI スコア及び病変%BSA の Baseline からの変化量

2.7.6.10.2 統計及び解析手法

2.7.6.10.2.1 解析対象

以下の解析対象集団を定義した。

- 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
- 薬物動態解析対象集団：治験薬が投与された後，少なくとも 1 時点の薬物濃度データ（定量下限未満の薬物濃度を含む）が得られた被験者の集団
- QT/QTc 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち，少なくとも 1 つの投与後時点で ΔQTcF が得られた被験者の集団
- PK/QTc 解析対象集団：薬物動態解析対象集団及び QT/QTc 解析対象集団のうち，少なくとも 1 組の同一時点での投与後薬物動態データ及び QTcF データが得られた被験者の集団

2.7.6.10.2.2 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，又は治験薬塗布開始日以前に発現し，治験期間中に悪化した有害事象を 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。TEAE 及び治験薬と関連した TEAE の集計及び評価を行った。

本治験に先行するタピナロフの臨床試験で認められた有害事象のうち，臨床上特に重要な有害事象として特定した有害事象を AESI（特に注目すべき有害事象）とした。AESI として毛包炎，頭痛，接触皮膚炎を集計し，評価した。

2.7.6.10.2.3 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，タピナロフ及びその代謝物であるタピナロフ硫酸抱合体の血漿中濃度を測定した。

Day	検体採取時刻
Day 1	治験薬塗布前及び塗布 1，2，3，4，5，8，12 時間後
Day 2	Day 1 の治験薬塗布 24 時間後
Day 15	治験薬塗布前及び塗布 2，4 時間後
Day 29	治験薬塗布前及び塗布 1，2，3，4，5，8，12 時間後
Day 30	Day 29 の治験薬塗布 24 時間後

2.7.6.10.2.4 薬力学評価項目

QT/QTc 解析対象集団を対象として，ホルター心電図モニタリングで収集したデータを用いて，QT/QTc，HR，PR 及び QRS 解析を行った。ホルター心電図モニタリングは Day −1，Day 1 及び Day 29 に測定し，QT/QTc 解析には Day 1 と Day 29 で C_{max} が高かった Visit のデータを用いることとした。本治験では，Day 29 と比べて Day 1 で C_{max} が高かったため，Day 1 のデータを用いて QT/QTc 解析を実施した。

PK/QTc 解析対象集団を対象として，探索的にタピナロフの血漿中濃度と QTc の関係性を評価した。タピナロフの血漿中濃度-QTc 解析も，Day 29 と比較して C_{max} が高かった Day 1 のデータを用いて実施した。

2.7.6.10.2.5 有効性評価項目

解析対象を安全性解析対象集団とした。

Day 29 の PGA スコア, PASI スコア及び病変%BSA の Baseline からの変化量, 変化率を算出し，1 標本 t 検定を実施した。また，Day 29 の PGA スコアが 0 又は 1 で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合，Day 29 の PGA スコアが Baseline から 1 段階以上改善した被験者の割合，Day 29 の PGA スコアが Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合を算出した。

2.7.6.10.3 試験対象被験者

2.7.6.10.3.1.1 被験者の内訳

文書同意を取得した 36 名のうち，21 名（男性 13 名，女性 8 名）に治験薬が塗布され，Week 4 の評価前に 2 名（同意撤回，追跡不能）が塗布を中止し，19 名が治験を完了した。

2.7.6.10.3.1.2 解析対象

治験薬が塗布された 21 名すべての被験者を安全性解析対象集団，薬物動態解析対象集団，QT/QTc 解析対象集団及び PK/QTc 解析対象集団に採用した。

2.7.6.10.3.1.3 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.10-2 に，Baseline 特性を表 2.7.6.10-3 に，それぞれ示した。

PGA スコアが 3（中等症）の被験者は 13 名（61.9%），4（重症）の被験者は 8 名（38.1%）であった。平均病変%BSA は 27.2%，平均 PASI スコアは 24.7 であった。

表 2.7.6.10-2 主な被験者背景（DMVT-505-2002 試験，安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)		Tapinarof Cream 1% (N = 21)
Age (years)	Mean	51.8
	SD	13.91
Sex	Male	13 (61.9)
	Female Childbearing potential = yes	8 (38.1) 2 (25.0)*1
Ethnicity	Hispanic or Latino	9 (42.9)
	Not Hispanic or Latino	12 (57.1)
	Not Reported	0
	Unknown	0
Race	American Indian or Alaska Native	1 (4.8)
	Asian	0
	Black or African American	3 (14.3)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
	White	16 (76.2)
	Not Reported	1 (4.8)
Height (cm)	Mean	171.62
	SD	9.758
Weight (kg)	Mean	97.51
	SD	24.619
BMI (kg/m^2)	Mean	33.065
	SD	7.8922

Number of subjects (%), except for descriptive statistics
*1：女性 8 名のうち，妊娠可能な被験者の割合を示した。
Source：CTD5.3.4.2-2 Table 8

表 2.7.6.10-3 Baseline 特性（DMVT-505-2002 試験，安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)	Descriptive Statistics	Tapinarof Cream 1% (N = 21)
PGA Score	3 (Moderate)	13 (61.9)
	4 (Severe)	8 (38.1)
%BSA affected (%)	Mean	27.20
	SD	7.481
	Median (Min, Max)	25.50 (20.5, 46.0)
PASI Score	Mean	24.65
	SD	7.146
	Median (Min, Max)	22.20 (14.4, 36.9)

Number of subjects (%), except for descriptive statistics
Source：CTD5.3.4.2-2 Table 9

2.7.6.10.4 結果の要約

2.7.6.10.4.1 安全性の評価

2.7.6.10.4.1.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.10-4 に示した。

死亡は認められなかった。重篤な TEAE は 21 名中 1 名に，膵炎が発現した。本事象と治験薬と

の因果関係は「関連なし」と判断された。その他の重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.10-5 に，重篤な TEAE の詳細を「CTD5.3.4.2-2 14.3.4 項」に，それぞれ示した。

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

TEAE の発現例数を付表 2.7.6.26-4 に示した。TEAE は 21 名中 12 名（57.1%）に認められた。最も発現頻度の高かった TEAE は毛包炎及び頭痛（各 19.0%）であり，次いで背部痛及びそう痒症（各 9.5%）であった。CTCAE Grade 3 の TEAE は 2 名（9.5%）に認められた。

治験薬と関連した TEAE を表 2.7.6.10-6 に示した。治験薬と関連した TEAE は 21 名中 6 名（28.6%）に認められた。治験薬と関連した TEAE のうち，最も発現頻度の高かった事象は毛包炎（19.0%）であり，次いで頭痛（9.5%）であった。

本治験で設定した AESI は，毛包炎及び頭痛が各 4 名（19.0%）に認められた。本治験で接触皮膚炎は認められなかった。

表 2.7.6.10-4 有害事象の要約（DMVT-505-2002 試験）

項目	タピナロフクリーム 1%群 (N = 21)
TEAE	12 (57.1)
TEAE の重症度*1	
Grade 1	7 (33.3)
Grade 2	3 (14.3)
Grade 3	2 (9.5)
Grade 4	0
Grade 5	0
治験薬と関連した TEAE	6 (28.6)
重篤な TEAE	1 (4.8)
投与中止に至った TEAE	0
AESI	
接触皮膚炎	0
毛包炎	4 (19.0)
頭痛	4 (19.0)

例数（%）
*1：本治験での重症度分類は CTCAE Grade を用いた。
MedDRA/J V.22.0 PT
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.4.2-2 Table 16, Table 19

表 2.7.6.10-5 その他の重篤な TEAE 一覧表（DMVT-505-2002 試験）

被験者識別コード (性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.22.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度*1	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	有害事象転帰日 (Day)
[redacted] (男性/4[redacted]歳)	タピナロフクリーム 1%群	膵炎	8	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	有	回復	11

*1：本治験での重症度分類は CTCAE Grade を用いた。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.4.2-2 Listing 16.2.7.1.1, Listing 16.2.4.1

表 2.7.6.10-6 治験薬と関連した TEAE の発現例数（DMVT-505-2002 試験）

治験薬と関連した TEAE 名 (MedDRA/J V.22.0) SOC/PT	タピナロフクリーム 1%群 (N = 21)
合計	6 (28.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8)
疲労	1 (4.8)
感染症および寄生虫症	4 (19.0)
毛包炎	4 (19.0)
神経系障害	2 (9.5)
頭痛	2 (9.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.8)
そう痒症	1 (4.8)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.4.2-2 Table 18

2.7.6.10.4.1.2 臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図

臨床検査値，バイタルサイン，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。

2.7.6.10.4.1.3 局所忍容性

解剖学的に敏感な部位（生殖器，顔面，首，皮膚のひだ等）に治験薬を塗布した 21 名中 7 名（33.3%）の被験者を含む尋常性乾癬患者で，タピナロフの局所忍容性は良好であった。

2.7.6.10.4.2 薬物動態の評価

薬物動態解析対象集団の 418 検体中 284 検体（68%）で，タピナロフの血漿中濃度は定量下限未満（< 50 pg/mL）であり，タピナロフの血漿中濃度は低かった。

Day 1 の投与 5 時間後以降，並びに Day 15 及び Day 29 のすべての採血時点で 50%以上の検体が定量下限未満であった。タピナロフの代謝物（硫酸抱合体）の血漿中濃度は，いずれの時点でも定量下限未満（< 10 pg/mL）であった。

タピナロフの血漿中濃度は Day 1 に最高値を示し，t_{max} の中央値は投与 3.1 時間後であった。タピナロフの C_{max} の平均値は，Day 1 で 898.33 pg/mL，Day 29 で 116.09 pg/mL であり，タピナロフの血漿中濃度は低いうえ，治験薬の塗布継続に伴い低下した。Day 29 のタピナロフの血漿中濃度は，Day 1 と比較して約 1/10 であった。また，塗布開始日に 21 名中 2 名の被験者で $t_{1/2}$ が算出され，その値は 5.9 時間及び 6.9 時間であった（図 2.7.6.10-1，表 2.7.6.10-7）。

個々の被験者のタピナロフの塗布面積と血漿中濃度の推移を見たところ，血漿中濃度と塗布面積の間に関連性は認められなかった。

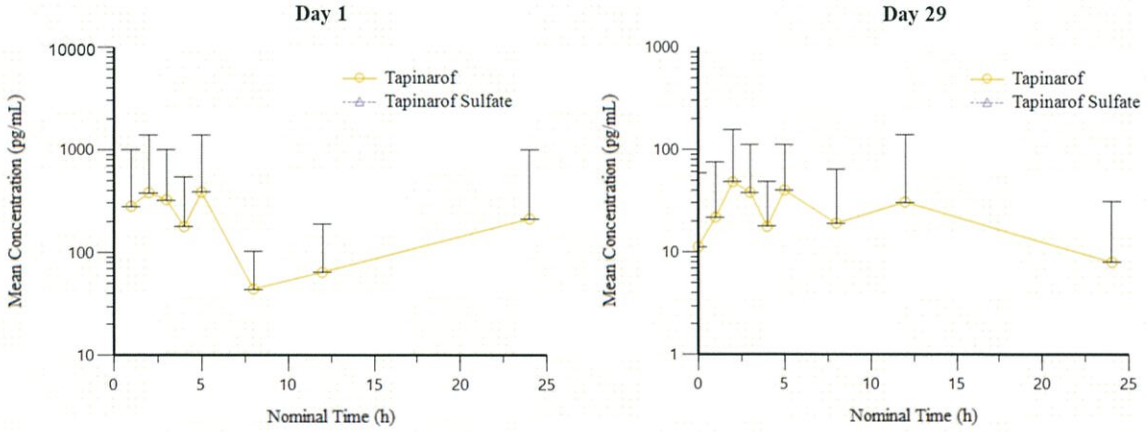


図 2.7.6.10-1　Day 1 及び Day 29 のタピナロフ及びタピナロフ硫酸抱合体の血漿中濃度
（DMVT-505-2002 試験，薬物動態解析対象集団）

Mean + SD
Subject [redacted] Nominal Time = 24h sample on Day 30 (Visit 7) was collected 30h outside the predetermined sample collection intervals and was therefore excluded from plotting.
Source：CTD5.3.4.2-2 Figure 14.2.20, Figure 14.2.21

表 2.7.6.10-7　Day 1 及び Day 29 のタピナロフの薬物動態パラメータ
（DMVT-505-2002 試験，薬物動態解析対象集団）

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

BQL values (concentrations < 50 pg/mL) before the first quantifiable concentration were set to zero. BQL values after the first quantifiable concentration and followed by a value above the lower limit of quantitation were set as missing. If 2 consecutive BQL values occurred after t_{max}, the subsequent values were inputted as missing.
*1：Missing sampling or concentration values were not imputed but left missing in the calculation of derived PK parameters. Subjects with a minimum of 3 postdose time points were required for determination of AUC. A minimum of 3 descending time points with quantifiable plasma concentrations after C_{max} were used in the estimation of the terminal phase rate constant (λ_z), for the determination of the terminal half-life ($t_{1/2}$). $t_{1/2}$ was reported wherever the adjusted R^2 value > 0.7.
*2：One subject (Subject [redacted]) had their 24-hour sample on Day 30 (Visit 7) collected outside the predetermined sample collection window and therefore was excluded from analysis.
Source：CTD5.3.4.2-2 Table 15

2.7.6.10.4.3 薬力学評価

ホルター心電図モニタリングでタピナロフの QT 間隔に対する影響を評価した。測定時点ごとの解析ではタピナロフは QT 間隔に臨床的に意味がある影響を及ぼさなかった。タピナロフクリーム塗布後の Fridericia 法で補正した QT 間隔の Baseline からの平均変化量（ΔQTcF）は，いずれの測定時点においても陰性であり，−7.2 ミリ秒（投与 1 時間後）～−1.1 ミリ秒（投与 2 時間後）であった（図 2.7.6.10-2）。90%信頼区間の上限の最高値は投与 2 時間後の 3.90 ミリ秒であった。また，平均 ΔHR（心拍数の Baseline からの平均変化量）の範囲は 2.6 拍／分（投与 3 時間後）から 5.0 拍／分（投与 8 時間後）であり，PR 及び QRS 間隔に対する臨床的に意味がある影響は認められなかった。

タピナロフの血漿中濃度-QTc 解析の結果，本試験で認められたタピナロフの血漿中濃度の範囲内で臨床的に意味のある QT 間隔に対する作用は認められなかった（図 2.7.6.10-3）。4680 pg/mL のタピナロフの血漿中濃度の範囲まで 10 ミリ秒を超える ΔQTcF は認められなかった。

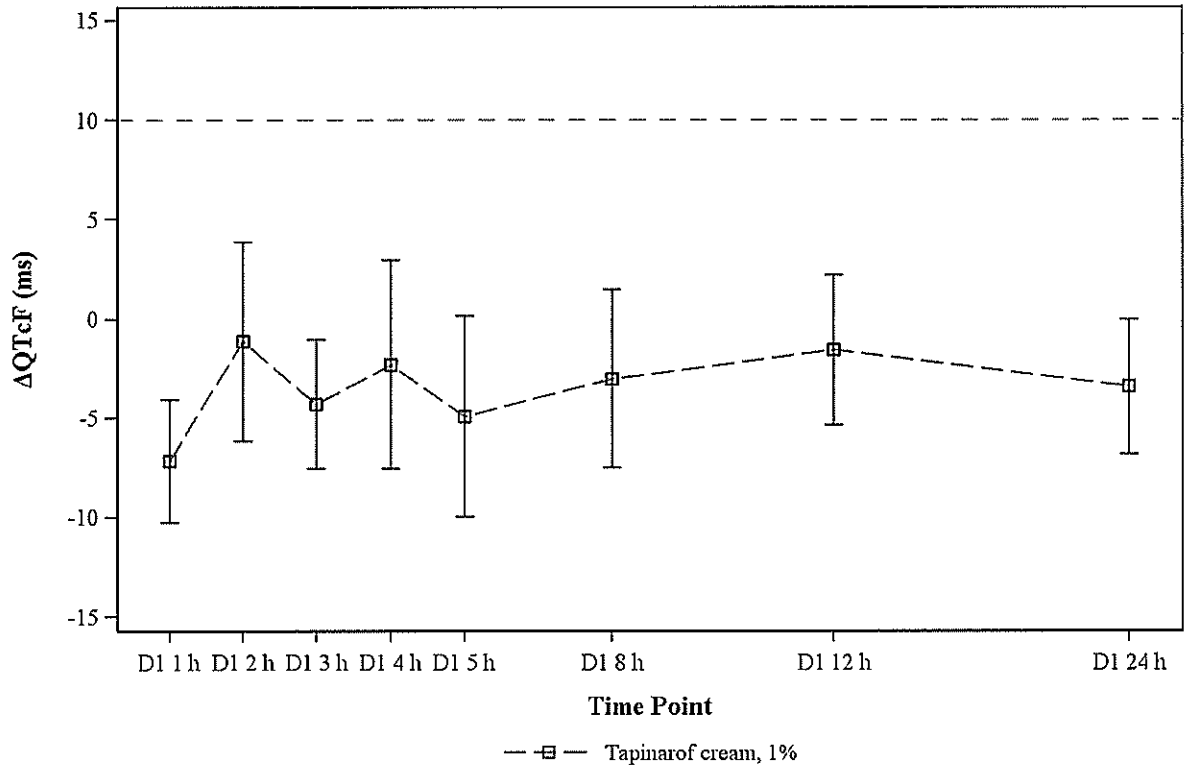


図 2.7.6.10-2 各時点の ΔQTcF（DMVT-505-2002 試験，QT/QTc 解析対象集団）

LS mean and 90% CI based on a linear mixed-effects model : ΔQTcF = Time + Treatment + Time×Treatment. An unstructured covariance structure was used to specify the repeated measures (time within subject).
Source : CTD5.3.4.2-2 16.2.5.2 Cardiac Safety Report

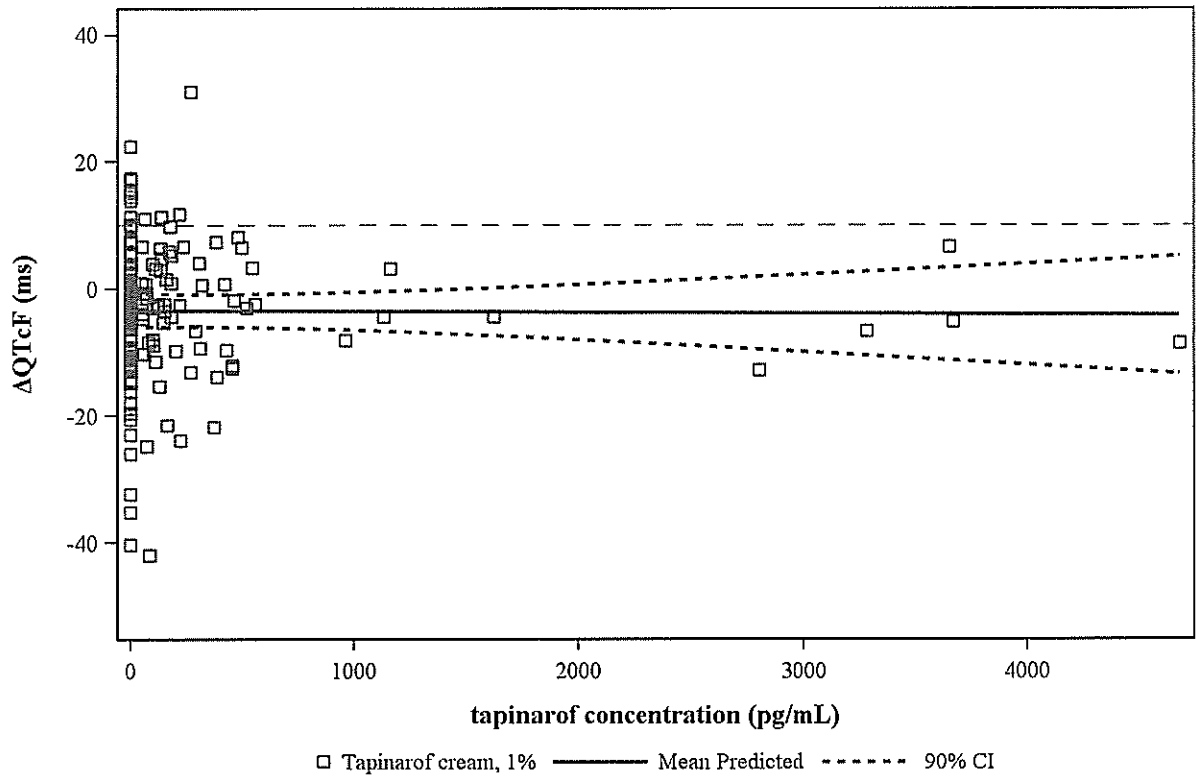


図 2.7.6.10-3 タピナロフの血漿中濃度及び ΔQTcF の散布図
（DMVT-505-2002 試験，PK/QTc 解析対象集団）

The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔQTcF with 90% CI. The blue squares denote the pairs of observed tapinarof plasma concentrations and observed ΔQTcF by subjects for the tapinarof cream, 1% treatment group.
Source：CTD5.3.4.2-2 16.2.5.2 Cardiac Safety Report

2.7.6.10.4.4 有効性の評価

Day 29 の PGA スコア（表 2.7.6.10-8），PASI スコア（表 2.7.6.10-9）及び病変%BSA（表 2.7.6.10-10）は，ほとんどの被験者で Baseline からの改善が認められた。

表 2.7.6.10-8 Day 29 の PGA スコア（DMVT-505-2002 試験，安全性解析対象集団）

Category	Tapinarof Cream, 1% N = 21
Baseline	
n	21
3 – Moderate	13 (61.9%)
4 – Severe	8 (38.1%)
Day 29	
n	19
0 – Clear	0
1 – Almost clear	4 (21.1%)
2 – Mild	9 (47.4%)
3 – Moderate	5 (26.3%)
4 – Severe	1 (5.3%)
Treatment success	
Success	4 (21.1%)
Failure	15 (78.9%)
≥ 1-Grade improvement from baseline	
Success	14 (73.7%)
Failure	5 (26.3%)
≥ 2-Grade improvement from baseline	
Success	6 (31.6%)
Failure	13 (68.4%)

Treatment success：PGA スコアが 0 又は 1 で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合
Source：CTD5.3.4.2-2 Table 11

表 2.7.6.10-9 Day 29 の PASI スコア（DMVT-505-2002 試験，安全性解析対象集団）

Parameter	Tapinarof Cream, 1% N = 21
PASI at Baseline	
n	21
Mean (SD)	24.65 (7.146)
Median	22.20
Min, Max	14.4, 36.9
PASI at Day 29	
n	19
Mean (SD)	9.03 (6.297)
Median	8.40
Min, Max	0.6, 22.8
PASI, change from baseline to Day 29	
Mean (SD)	−15.14 (9.284)
Median	−15.00
Min, Max	−33.3, 0.0
95% CI	[−19.61, −10.66]
p-value	< 0.0001
PASI, percent change from baseline to Day 29	
Mean (SD)	−59.56 (28.981)
Median	−73.13
Min, Max	−98.2, 0.0
95% CI	[−73.53, −45.59]
p-value	< 0.0001

p-values：1-sample t-test
Source：CTD5.3.4.2-2 Table 12

表 2.7.6.10-10　Day 29 の病変%BSA（DMVT-505-2002 試験，安全性解析対象集団）

Parameter	Tapinarof Cream, 1% (N = 21)
%BSA at Baseline	
n	21
Mean (SD)	27.20 (7.481)
Median	25.50
Min, Max	20.5, 46.0
%BSA at Day 29	
n	19
Mean (SD)	13.21 (8.788)
Median	9.80
Min, Max	1.2, 28.0
Change from baseline to Day 29	
Mean (SD)	−14.44 (11.205)
Median	−13.00
Min, Max	−38.6, 0.0
95% CI	[−19.84, −9.04]
p-value	< 0.0001
Percent change from baseline to Day 29	
Mean (SD)	−49.77 (32.529)
Median	−54.84
Min, Max	−96.8, 0.0
95% CI	[−65.45, −34.09]
p-value	< 0.0001

p-values：1-sample t-test
Source：CTD5.3.4.2-2 Table 13

2.7.6.10.5 全般的結論

- 解剖学的に敏感な部位（生殖器，顔面，首，皮膚のひだ等）を含む，広範囲の病変部位に塗布した場合であっても，尋常性乾癬患者でのタピナロフ（処方 F）の忍容性は良好であった。
- タピナロフの血漿中濃度は低く，ほとんどの検体で定量下限未満（< 50 pg/mL）であった。
- タピナロフの血漿中濃度は経時的に減少し，Day 29 の血漿中濃度は Day 1 に比べて約 1/10 であった。
- タピナロフは QT 間隔及び他の心電図パラメータに臨床上問題となる影響を及ぼさなかった。
- タピナロフの 1 日 1 回 29 日間塗布により，PGA スコア，PASI スコア及び病変%BSA に改善が認められた。

2.7.6.10.6 公表文献

1. Jett JE, McLaughlin M, Lee MS, Parish LC, DuBois J, Raoof TJ, et al. Tapinarof Cream 1% for Extensive Plaque Psoriasis: A Maximal Use Trial on Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics. Am J Clin Dermatol. 2022 Jan;23(1):83-91.

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]

（評価資料：CTD5.3.5.1-1-A）

2.7.6.11.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Randomized, Blinded, Vehicle-Controlled, Dose-Finding Study of GSK2894512 Cream for the Treatment of Plaque Psoriasis

2) 治験の目的

主要目的

- 尋常性乾癬患者を対象として，GSK2894512 クリーム（タピナロフクリーム，処方 F）の用量（0.5%及び 1%）及び塗布頻度（QD 又は BID）と有効性反応の関係を検討する。

副次目的

- 尋常性乾癬患者を対象として，GSK2894512 クリームの有効性を評価する。
- 尋常性乾癬患者を対象として，GSK2894512 クリームの安全性と忍容性を評価する。

その他の目的

- 尋常性乾癬患者を対象として，GSK2894512 クリームの被験者報告アウトカムを評価する。
- 尋常性乾癬患者を対象として，GSK2894512 の母集団薬物動態を解析する。
- 尋常性乾癬患者を対象として，GSK2894512 クリームの塗布部位での曝露（クリームの用量又は薬剤塗布病変部位面積），有効性及び／又は安全性と薬物動態の関係を検討する。
- 尋常性乾癬患者を対象として，GSK2894512 クリームの作用持続期間を検討する。

3) 治験実施医療機関

実施国：米国，カナダ，日本

治験実施施設：40 施設（うち日本 11 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 11 月 23 日

治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2016 年 10 月 5 日

5) 治験デザイン

多施設共同，ランダム化，二重盲検，基剤対照，6 群，並行群間，用量設定試験

6) 試験の構成

1% BID 群，1% QD 群，0.5% BID 群，0.5% QD 群，基剤 BID 群，基剤 QD 群の合計 6 群

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：

1% BID 群 38 名，1% QD 群 38 名，0.5% BID 群 38 名，0.5% QD 群 38 名，

基剤 BID 群 38 名，基剤 QD 群 38 名　合計 228 名

（少なくとも 24 名の日本人を評価するため，約 30 人の日本人を組み入れる計画であった。）

【解析時】

治験薬塗布被験者数：

1% BID 群 38 名，1% QD 群 38 名，0.5% BID 群 38 名，0.5% QD 群 38 名，

基剤 BID 群 37 名，基剤 QD 群 38 名　合計 227 名

（うち日本人 36 名）

8) 対象被験者

尋常性乾癬患者

9) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時点で尋常性乾癬と診断されて 6 ヵ月以上経過し，病状が安定している 18 歳以上 65 歳以下の男女。
- スクリーニング時及び Baseline の病変%BSA が体表面積の 1%以上 15%以下（頭皮を除く）の患者。
- Baseline の PGA スコアが 2（軽症），3（中等症）又は 4（重症）の患者。
- スクリーニング時及び Baseline に，体幹又は四肢の近位部分（膝，肘及び間擦部位を除く）に 3 cm×3 cm 以上の標的プラークがある患者。
- 女性の場合は，妊娠中又は授乳中ではない患者。妊娠の可能性がない患者。妊娠可能な女性の場合は有効な避妊法を取ること。

【主な除外基準】

- 乾癬病変部位に感染症の兆候がある患者。
- 被験者の治験完了を妨げる可能性があると治験担当医師が判断する，重篤な疾患，医学的，身体的又は精神的疾患の既往又は合併がある患者。
- 治験への参加が好ましくないと治験担当医師が判断する，治験薬の賦形剤又は他の薬剤に対する既知の過敏症又は他のアレルギーがある患者。
- 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）を有する患者及び HBs 抗原陽性，又はスクリーニング前 3 ヵ月以内に HCV 抗体が陽性の患者。
- ALT が基準値上限の 2 倍以上の患者，又は ALP 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）。
- QTc が 450 ミリ秒（脚ブロックの場合は 480 ミリ秒）以上の患者。

- 被験者の尋常性乾癬に影響を及ぼしうると治験担当医師が判断する，紫外線療法，自然又は人工的な紫外線照射源（例：光線療法，日焼けベッド）への長期曝露が，Baseline の前 4 週以内に行われた又は予定されている患者。
- 表 2.7.6.11-1 に示す治療を Baseline 前の washout 期間に受けた患者。
- 過去に GSK2894512（又は WBI-1001）の治験に参加した患者。

表 2.7.6.11-1　Baseline 前の washout 期間の禁止治療（203120 試験）

治療	Baseline を起点とした禁止開始時期
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）
経口レチノイド	12 週前
シクロスポリン，インターフェロン，メトトレキサート，他の免疫抑制剤ないし免疫調節薬の全身性投与，又は PUVA 療法	8 週前
全身性の副腎皮質ステロイド又は副腎皮質刺激ホルモン類似体	4 週前
予防接種	2 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） 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及びインドメタシン等	2 週前
局所治療 副腎皮質ステロイド，免疫調節剤，アントラリン（ジスラノール），ビタミン D 誘導体，レチノイド，又はコールタール	2 週前

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%（5 mg/g）：[redacted] GSK2894512 クリーム 1%（10 mg/g）：[redacted] 基剤クリーム：[redacted]
投与方法	すべての乾癬病変部位（頭皮を除く）に 1 日 1 回又は 1 日 2 回塗布

11) 投与期間

12 週間

12) 調査項目及び実施時期

観察期名称	スクリーニング	Baseline	治療期					Early WD	治療後フォローアップ期	
来院日名称	スクリーニング来院	塗布開始日 Day 1	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12		Week 14	Week 16
許容範囲（日）	30 日前まで	-	± 2	± 2	± 4	± 4	± 4	-	± 4	± 4
スクリーニング及び安全性の調査										
同意取得	X									
被験者背景	X									
選択基準・除外基準	X	X								
病歴・病状[*1]	X	X								
身体検査[*2]	X						X	X	X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図	X		X				X	X	X	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HIV，HBV，HCV 検査[*3]	X									
臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）	X			X	X	X	X	X	X	
妊娠検査（尿検査）[*4]	X	X			X	X	X	X		X
GSK2894512 の血漿中濃度			X	X	X	X	X	X		
遺伝学的調査試料[*5]	X									
有害事象	←									→
局所忍容性			X	X	X	X	X	X	X	
患者の組み入れ，ランダム化及び有効性の調査										
ランダム化		X								
治験薬チューブの処方及び重量測定		X	X	X	X	X				
治験薬使用の遵守状況の確認			X	X	X	X	X	X		
治験薬チューブの回収及び重量測定			X	X	X	X	X	X		
病変%BSA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PGA，PASI		X	X	X	X	X	X	X	X	X
そう痒 NRS		←								→
標的病変スコア		X	X	X	X	X	X	X	X	X

*1：薬物使用，アルコール摂取，喫煙歴，心血管疾患の病歴及び早期心血管疾患の家族歴調査を含む。
*2：身長及び体重をスクリーニング時に測定し，体重を Week 12 に測定した。スクリーニング時には身体検査の全項目を実施し，その他の時点では簡略化した検査を実施した。
*3：治験薬初回塗布の前 3 ヵ月以内に検査実施済みの場合は，検査を不要とした。
*4：妊娠可能な女性でない場合は，妊娠検査は不要とした。閉経後であるかが不明な場合は，血液を採取し，卵胞刺激ホルモンとエストラジオールを測定して，閉経後であるかを判定した。妊娠可能な女性は，スクリーニング時の治験薬塗布開始から 14 日以上前に妊娠検査を受けることとした。また，妊娠可能な女性は，Day 1 に妊娠検査を受けることとした。
*5：オプションとして実施された遺伝学的調査にあたり，試料回収の前に同意取得がなされた。試料回収がスクリーニング時になされなかった場合は，治験薬初回塗布前に試料回収した。

13) 評価項目

(1) 有効性評価項目

主要評価項目

- Week 12 の PGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合（PGA 反応率）

副次評価項目

- 各 Visit の PGA 反応率
- 各 Visit の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合
- 各 Visit の PASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合（PASI-75 達成率）
- 各 Visit の病変%BSA の Baseline からの変化量
- 各 Visit の標的病変スコア（紅斑，鱗屑，浸潤／肥厚）の Baseline からの変化量
- 各 Visit の 1 週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量
- 各 Visit の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 4 段階以上改善した被験者の割合

(2) 安全性評価項目

- 有害事象及び重篤な有害事象
- バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査値
- 局所忍容性評価（治験薬塗布部位での刺激性評価）

(3) 薬物動態評価項目

- GSK2894512 の血漿中濃度

2.7.6.11.2 統計及び解析手法

2.7.6.11.2.1 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：ランダム化割付された被験者の集団
- mITT 解析対象集団：ITT 解析対象集団から 1 施設 31 名の被験者を除いた集団
- 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
- 薬物動態解析対象集団：安全性解析対象集団のうち，血漿検体が採取され，GSK2894512 の血漿中濃度が測定された被験者の集団

2.7.6.11.2.2 有効性評価項目

解析対象を mITT 解析対象集団とした。

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

また，日本人集団を用いた部分集団解析を実施した。

2.7.6.11.2.3 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。

Week 1，2，4，8，12 に採血し，GSK2894512 の血漿中濃度を測定した。

2.7.6.11.2.4 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，最終来院日まで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。TEAE 及び治験薬と関連した TEAE の集計及び評価を行った。

また，日本人集団を用いた部分集団解析を実施した。

2.7.6.11.3 試験対象被験者

2.7.6.11.3.1 被験者の内訳

文書同意を取得した 290 名のうち，227 名が各群にランダムに割り付けられ，治験薬が塗布された（表 2.7.6.11-2）。52 名が治験薬の塗布を中止し，175 名が 12 週間の塗布を完了した。

表 2.7.6.11-2　被験者の内訳（203120 試験，安全性解析対象集団）

	GSK2894512 クリーム				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)	
12 週間の塗布完了	28	29	32	35	26	25	175
中止	10	9	6	3	11	13	52
＜理由＞							
有害事象	5	6	3	1	0	1	16
追跡不能	0	1	1	0	1	1	4
同意撤回	4	2	2	1	9	11	29
不明	1	0	0	1	1	0	3

例数
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 7

2.7.6.11.3.2 解析対象

解析対象集団の構成を表 2.7.6.11-3 に示した。

治験薬が塗布された 227 名すべての被験者を安全性解析対象集団に採用した。

ITT 解析対象集団から 1 施設 31 名の被験者を除いた集団を mITT 解析対象集団に採用した。

表 2.7.6.11-3　解析対象集団の構成（203120 試験）

解析対象集団		GSK2894512 クリーム				基剤クリーム		合計
		1% BID 群	1% QD 群	0.5% BID 群	0.5% QD 群	BID 群	QD 群	
mITT 解析対象集団	全体集団	34	35	32	32	30	33	196
	日本人部分集団	6	6	6	6	6	6	36
安全性解析対象集団	全体集団	38	38	38	38	37	38	227
	日本人部分集団	6	6	6	6	6	6	36
薬物動態解析対象集団	全体集団	38	38	38	38	36	37	225
	日本人部分集団	6	6	6	6	6	6	36

例数
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 9, Table 1.8, Table 1.17

2.7.6.11.3.3 被験者背景

被験者背景及び Baseline 特性は投与群間で大きな違いはなかった（表 2.7.6.11-4，表 2.7.6.11-5，表 2.7.6.11-6，表 2.7.6.11-7）。

多くの被験者（80%）は Baseline の PGA スコアが 3（中等症）であった。Baseline の平均 PASI スコアは 8.81 であり，Baseline の平均病変%BSA は 6.95%であった。

日本人部分集団 36 名のうち，多くの被験者（75%）は PGA スコアが 3（中等症）であった。日本人部分集団では，Baseline の平均 PASI スコアは 12.44 及び Baseline の平均病変%BSA は 10.67%であり，それぞれ全体集団より高い値であった。

表 2.7.6.11-4　主な被験者背景（203120 試験，全体，安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)		GSK2894512 Cream				Vehicle Cream		Total (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)	
Age (years)	Mean	45.9	48.5	49.6	48.7	46.7	46.4	47.6
	SD	11.93	10.56	10.93	9.72	12.62	10.16	10.99
Age group (years)	12 - 17	0	0	0	0	0	0	0
	18 - 65	38 (100)	38 (100)	38 (100)	38 (100)	37 (100)	38 (100)	227 (100)
	> 65	0	0	0	0	0	0	0
Sex	Female	12 (32)	12 (32)	14 (37)	13 (34)	14 (38)	9 (24)	74 (33)
	Male	26 (68)	26 (68)	24 (63)	25 (66)	23 (62)	29 (76)	153 (67)
Weight (kg)	Mean	85.58	86.71	88.63	89.33	87.75	91.64	88.27
	SD	22.499	22.622	27.405	23.074	28.271	21.589	24.170
Height (cm)	Mean	171.16	168.37	169.51	170.01	168.94	171.08	169.85
	SD	10.146	9.232	12.102	10.555	10.777	9.285	10.330
BMI (kg/m^2)	Mean	29.08	30.38	30.53	30.76	31.06	31.48	30.55
	SD	6.840	6.798	7.763	6.816	10.926	7.876	7.901
Ethnicity	Hispanic or Latino	5 (13)	7 (18)	10 (26)	9 (24)	11 (30)	6 (16)	48 (21)
	Not Hispanic or Latino	33 (87)	31 (82)	28 (74)	29 (76)	26 (70)	32 (84)	179 (79)

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
注　日本人 4 名が Ethnicity（民族性）で「ヒスパニック又はラテン系」と誤って報告された。「ヒスパニックでもラテン系でもない」と報告されるべきであった。
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 10

表 2.7.6.11-5　主な被験者背景（203120 試験，日本人，安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)		GSK2894512 Cream				Vehicle Cream		Total (N = 36)
		1% BID (N = 6)	1% QD (N = 6)	0.5% BID (N = 6)	0.5% QD (N = 6)	BID (N = 6)	QD (N = 6)	
Age (years)	Mean	36.3	39.7	46.3	51.3	53.7	43.0	45.1
	SD	5.92	11.20	10.21	9.73	6.15	7.40	10.15
Age group (years)	12 - 17	0	0	0	0	0	0	0
	18 - 65	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	36 (100)
	> 65	0	0	0	0	0	0	0
Sex	Female	1 (17)	3 (50)	2 (33)	1 (17)	3 (50)	0	10 (28)
	Male	5 (83)	3 (50)	4 (67)	5 (83)	3 (50)	6 (100)	26 (72)
Weight (kg)	Mean	66.95	68.43	82.78	69.13	63.28	80.40	71.83
	SD	6.473	17.792	28.073	13.921	8.416	12.582	16.649
Height (cm)	Mean	169.83	162.03	165.50	163.92	164.25	172.92	166.41
	SD	5.672	10.465	8.689	10.576	7.898	8.488	8.987
BMI (kg/m^2)	Mean	23.23	25.71	29.61	25.64	23.56	26.96	25.79
	SD	2.254	4.322	7.515	3.813	3.572	4.345	4.773

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source : CTD5.3.5.1-1-A Table 11

表 2.7.6.11-6　Baseline 特性（203120 試験，全体，mITT）

Parameter (Unit)	Descriptive Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream		Total (N = 196)
		1% BID (N = 34)	1% QD (N = 35)	0.5% BID (N = 32)	0.5% QD (N = 32)	BID (N = 30)	QD (N = 33)	
Duration of psoriasis (years)	Mean	15.7	16.6	17.9	16.6	18.1	16.0	16.8
	SD	14.14	12.90	14.08	13.34	15.02	12.35	13.49
PGA score	Mean	2.9	2.7	3.0	2.9	3.0	2.8	2.9
	SD	0.42	0.51	0.54	0.39	0.26	0.44	0.44
PGA category	2 (Mild)	4 (12)	10 (29)	5 (16)	4 (13)	1 (3)	6 (18)	30 (15)
	3 (Moderate)	28 (82)	24 (69)	23 (72)	27 (84)	28 (93)	26 (79)	156 (80)
	4 (Severe)	2 (6)	1 (3)	4 (13)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	10 (5)
PASI score	Mean	10.56	8.46	8.18	7.88	9.03	8.71	8.81
	SD	5.005	3.570	4.530	4.772	4.293	4.375	4.472
%BSA affected (%)	Mean	8.22	6.53	7.24	6.08	6.58	6.99	6.95
	SD	4.509	3.336	4.511	4.284	3.605	4.553	4.164
NRS Itch/Pruritus score	Mean	5.6*1	4.4	6.2*2	4.5	5.5*3	4.9*1	5.2*4
	SD	2.64	2.91	2.19	2.64	2.82	2.38	2.66

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
*1 : n = 32, *2 : n = 30, *3 : n = 29, *4 : n = 190
Source : CTD5.3.5.1-1-A Table 12

表 2.7.6.11-7　Baseline 特性（203120 試験，日本人，mITT）

Parameter (Unit)	Descriptive Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream		Total (N = 36)
		1% BID (N = 6)	1% QD (N = 6)	0.5% BID (N = 6)	0.5% QD (N = 6)	BID (N = 6)	QD (N = 6)	
Duration of psoriasis (years)	Mean	6.4	6.4	12.3	11.3	22.5	9.6	11.4
	SD	3.89	6.99	13.80	13.22	14.32	8.13	11.43
PGA score	Mean	3.0	2.8	3.3	3.0	3.0	3.0	3.0
	SD	0.63	0.75	0.52	0.63	0.00	0.00	0.51
PGA category	2 (Mild)	1 (17)	2 (33)	0	1 (17)	0	0	4 (11)
	3 (Moderate)	4 (67)	3 (50)	4 (67)	4 (67)	6 (100)	6 (100)	27 (75)
	4 (Severe)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	0	0	5 (14)
PASI score	Mean	17.77	10.68	11.30	11.73	11.73	11.45	12.44
	SD	3.468	5.297	6.961	8.061	7.419	6.536	6.469
%BSA affected (%)	Mean	11.80	7.93	11.92	10.10	11.08	11.20	10.67
	SD	3.326	4.691	3.293	5.227	3.262	4.463	4.055
NRS Itch/Pruritus score	Mean	7.0	3.8	5.8	4.8	7.0	5.2	5.6
	SD	2.90	2.14	2.71	3.19	2.45	2.14	2.69

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 13

2.7.6.11.4 有効性の評価

2.7.6.11.4.1 主要評価項目

Week 12 の PGA 反応率は，基剤 QD 群で 5%，0.5% QD 群で 36%，1% QD 群で 56%，基剤 BID 群で 11%，0.5% BID 群で 46%，1% BID 群で 65%であった（OC 法）。Week 12 の PGA 反応率は，基剤クリーム群と比較して GSK2894512 クリーム群で明らかに高く，また，0.5%群と比較して 1%群で高かった（表 2.7.6.11-8）。LOCF 法による解析でも同様の傾向が認められた（表 2.7.6.11-9）。

GSK2894512 クリーム群の PGA 反応率は，Week 12 まで経時的に上昇し，PGA スコアの改善は治験薬投与終了の 4 週間後まで概ね持続した。GSK2894512 クリーム群の QD 塗布と BID 塗布の Week 12 の PGA 反応率は同程度であった（図 2.7.6.11-1）。

日本人部分集団の Week 12 の PGA 反応率は，基剤 QD 群で 0%，0.5% QD 群で 33%，1% QD 群で 67%，基剤 BID 群で 0%，0.5% BID 群で 50%，1% BID 群で 100%（OC 法）であり，全体集団と同様であった（表 2.7.6.11-10）。PGA 反応率は基剤クリーム群と比較して GSK2894512 クリーム群で高く，0.5%群と比較して 1%群で高かった（図 2.7.6.11-2）。

表 2.7.6.11-8　各 visit の PGA 反応率（203120 試験，mITT，OC）

Visit	Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
		1% BID (N = 34)	1% QD (N = 35)	0.5% BID (N = 32)	0.5% QD (N = 32)	BID (N = 30)	QD (N = 33)
Week 1	n	32	35	31	32	28	32
	Responder: n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (4)	0
	95% CI (%)	0.0, 10.9	0.0, 10.0	0.1, 16.7	0.0, 10.9	0.1, 18.3	0.0, 10.9
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	−3.6 (−28.8, 21.9)	NA	−0.3 (−25.4, 25.1)	NA		
Week 2	n	32	33	30	32	24	30
	Responder: n (%)	3 (9)	3 (9)	3 (10)	2 (6)	0	0
	95% CI (%)	2.0, 25.0	1.9, 24.3	2.1, 26.5	0.8, 20.8	0.0, 14.2	0.0, 11.6
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	9.4 (−17.5, 35.3)	9.1 (−15.4, 33.3)	10.0 (−17.1, 36.1)	6.3 (−19.3, 31.0)		
Week 4	n	28	31	29	32	22	26
	Responder: n (%)	4 (14)	6 (19)	5 (17)	4 (13)	1 (5)	0
	95% CI (%)	4.0, 32.7	7.5, 37.5	5.8, 35.8	3.5, 29.0	0.1, 22.8	0.0, 13.2
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	9.7 (−18.2, 36.7)	19.4 (−6.9, 43.6)	12.7 (−15.1, 38.9)	12.5 (−13.6, 37.4)		
Week 8	n	26	27	27	32	20	20
	Responder: n (%)	11 (42)	10 (37)	9 (33)	13 (41)	0	0
	95% CI (%)	23.4, 63.1	19.4, 57.6	16.5, 54.0	23.7, 59.4	0.0, 16.8	0.0, 16.8
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	42.3 (13.8, 66.0)	37.0 (8.7, 61.3)	33.3 (4.8, 58.2)	40.6 (12.8, 63.9)		
Week 12	n	23	25	26	28	19	20
	Responder: n (%)	15 (65)	14 (56)	12 (46)	10 (36)	2 (11)	1 (5)
	95% CI (%)	42.7, 83.6	34.9, 75.6	26.6, 66.6	18.6, 55.9	1.3, 33.1	0.1, 24.9
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	54.7 (25.9, 76.6)	51.0 (22.2, 73.2)	35.6 (6.3, 60.5)	30.7 (1.6, 55.9)		
FU 1/ Week 14	n	23	26	24	27	19	19
	Responder: n (%)	13 (57)	16 (62)	7 (29)	10 (37)	1 (5)	0
	95% CI (%)	34.5, 76.8	40.6, 79.8	12.6, 51.1	19.4, 57.6	0.1, 26.0	0.0, 17.6
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	51.3 (22.0, 74.0)	61.5 (34.6, 81.0)	23.9 (−6.1, 51.0)	37.0 (7.8, 61.6)		
FU 2/ Week 16	n	24	26	26	28	19	19
	Responder: n (%)	14 (58)	14 (54)	9 (35)	10 (36)	1 (5)	0
	95% CI (%)	36.6, 77.9	33.4, 73.4	17.2, 55.7	18.6, 55.9	0.1, 26.0	0.0, 17.6
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	53.1 (24.7, 75.6)	53.8 (25.8, 75.5)	29.4 (−0.3, 55.0)	35.7 (6.5, 60.2)		
Early WD	n	10	7	4	2	10	9
	Responder: n (%)	1 (10)	3 (43)	1 (25)	0	0	0
	95% CI (%)	0.3, 44.5	9.9, 81.6	0.6, 80.6	0.0, 84.2	0.0, 30.8	0.0, 33.6
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	10.0 (−36.9, 53.9)	42.9 (−6.3, 81.6)	25.0 (−35.7, 80.6)	NA		

Responder：subjects who achieved a PGA score of 0 or 1 and a minimum 2-grade improvement from Baseline.
Difference is between 1% BID − Vehicle BID, 0.5% BID − Vehicle BID, 1% QD − Vehicle QD, 0.5% QD − Vehicle QD.
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 16

表 2.7.6.11-9　各 visit の PGA 反応率（203120 試験，mITT，LOCF）

Visit	Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
		1% BID (N = 34)	1% QD (N = 35)	0.5% BID (N = 32)	0.5% QD (N = 32)	BID (N = 30)	QD (N = 33)
Week 1	n	34	35	32	32	29	32
	Responder: n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (3)	0
	95% CI (%)	0.0, 10.3	0.0, 10.0	0.1, 16.2	0.0, 10.9	0.1, 17.8	0.0, 10.9
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	−3.4 (−27.6, 21.2)	NA	−0.3 (−25.0, 24.8)	NA		
Week 2	n	34	35	32	32	29	32
	Responder: n (%)	3 (9)	3 (9)	3 (9)	2 (6)	0	0
	95% CI (%)	1.9, 23.7	1.8, 23.1	2.0, 25.0	0.8, 20.8	0.0, 11.9	0.0, 10.9
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	8.8 (−15.7, 32.8)	8.6 (−15.2, 32.1)	9.4 (−15.5, 33.9)	6.3 (−19.5, 31.4)		
Week 4	n	34	35	32	32	29	32
	Responder: n (%)	5 (15)	7 (20)	5 (16)	4 (13)	1 (3)	0
	95% CI (%)	5.0, 31.1	8.4, 36.9	5.3, 32.8	3.5, 29.0	0.1, 17.8	0.0, 10.9
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	11.3 (−13.5, 35.1)	20.0 (−3.8, 42.8)	12.2 (−12.7, 36.6)	12.5 (−13.4, 37.3)		
Week 8	n	34	35	32	32	29	32
	Responder: n (%)	12 (35)	12 (34)	10 (31)	13 (41)	0	0
	95% CI (%)	19.7, 53.5	19.1, 52.2	16.1, 50.0	23.7, 59.4	0.0, 11.9	0.0, 10.9
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	35.3 (10.8, 56.6)	34.3 (10.3, 55.5)	31.3 (6.1, 53.8)	40.6 (15.2, 62.2)		
Week 12	n	34	35	32	32	29	32
	Responder: n (%)	16 (47)	16 (46)	13 (41)	10 (31)	2 (7)	1 (3)
	95% CI (%)	29.8, 64.9	28.8, 63.4	23.7, 59.4	16.1, 50.0	0.8, 22.8	0.1, 16.2
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	40.2 (16.2, 61.0)	42.6 (18.8, 62.4)	33.7 (8.4, 55.7)	28.1 (2.2, 51.4)		

Responder：subjects who achieved a PGA score of 0 or 1 and a minimum 2-grade improvement from Baseline.
Difference is between 1% BID − Vehicle BID, 0.5% BID − Vehicle BID, 1% QD − Vehicle QD, 0.5% QD − Vehicle QD.
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 16

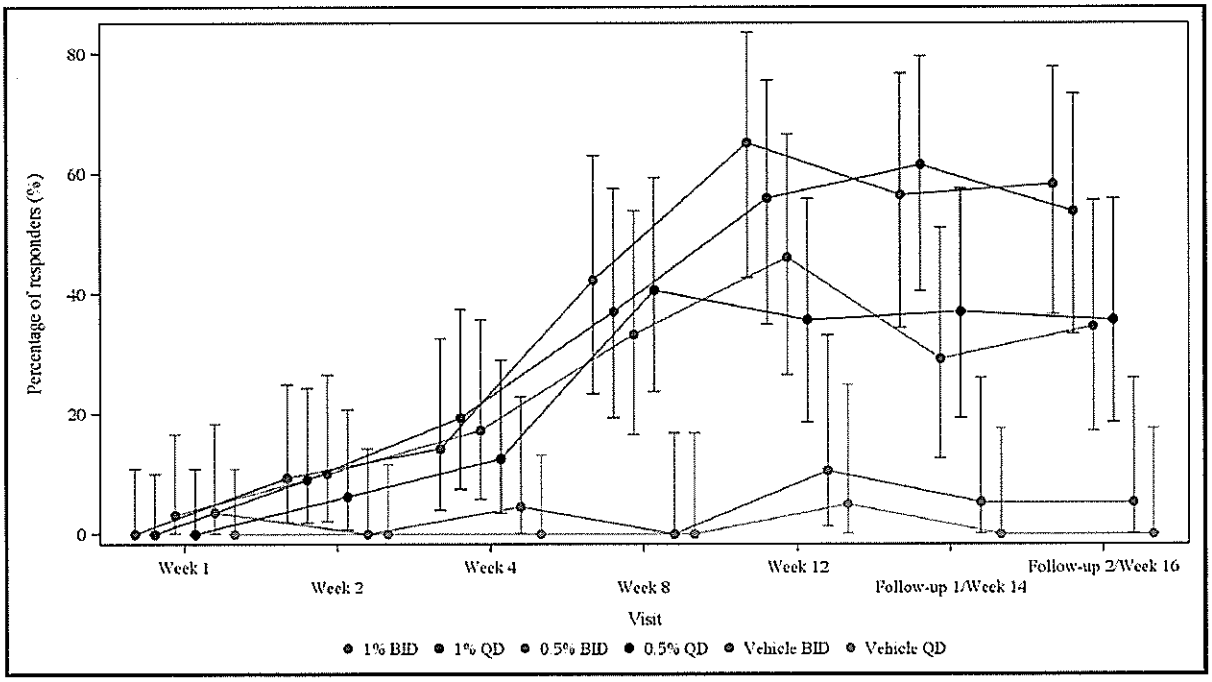


図 2.7.6.11-1　PGA 反応率及びその 95% CI（203120 試験，mITT，OC）

Source：CTD5.3.5.1-1-A Figure 2

表 2.7.6.11-10　日本人部分集団の Week 12 の PGA 反応率
（203120 試験，mITT，OC and LOCF）

Item	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
	1% BID (N = 6)	1% QD (N = 6)	0.5% BID (N = 6)	0.5% QD (N = 6)	BID (N = 6)	QD (N = 6)
OC: observed cases						
n	4	6	6	6	4	2
Responder: n (%)	4 (100)	4 (67)	3 (50)	2 (33)	0	0
95% CI (%)	39.8, 100.0	22.3, 95.7	11.8, 88.2	4.3, 77.7	0.0, 60.2	0.0, 84.2
Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	100.0 (26.1,100.0)	66.7 (−23.7,98.7)	50.0 (−16.8, 93.2)	33.3 (−53.4, 90.6)		
LOCF: last observation carried forward						
n	6	6	6	6	6	6
Responder: n (%)	4 (67)	4 (67)	3 (50)	2 (33)	0	0
95% CI (%)	22.3, 95.7	22.3, 95.7	11.8, 88.2	4.3, 77.7	0.0, 45.9	0.0, 45.9
Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	66.7 (3.2, 95.8)	66.7 (3.2, 95.8)	50.0 (−14.4, 89.0)	33.3 (−30.2, 80.2)		

Responder：subjects who achieved a PGA score of 0 or 1 and a minimum 2-grade improvement from Baseline.
Difference is between 1% BID − Vehicle BID, 0.5% BID − Vehicle BID, 1% QD − Vehicle QD, 0.5% QD − Vehicle QD.
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 34

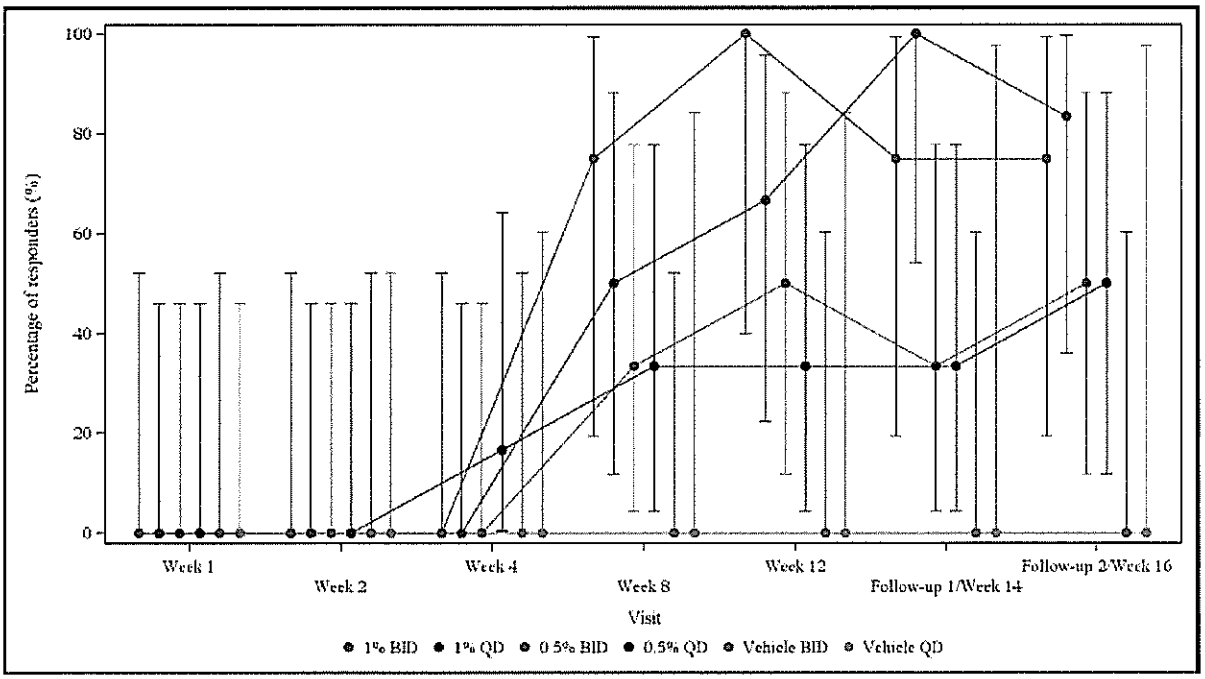


図 2.7.6.11-2　日本人部分集団の PGA 反応率及びその 95% CI（203120 試験，mITT，OC）

Source：CTD5.3.5.1-1-A Figure 2.1

2.7.6.11.4.2 副次評価項目

2.7.6.11.4.2.1 PGA スコア

GSK2894512 クリーム群の PGA スコアは経時的な改善が認められた。Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合は，基剤クリーム群と比較して GSK2894512 クリーム群で高く，また，

0.5%群と比較して 1%群で高かった（OC 法）（表 2.7.6.11-11）。

表 2.7.6.11-11　Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（203120 試験，mITT，OC）

Item	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
	1% BID (N = 34)	1% QD (N = 35)	0.5% BID (N = 32)	0.5% QD (N = 32)	BID (N = 30)	QD (N = 33)
n	23	25	26	28	19	20
Responder: n (%)	16 (70)	18 (72)	14 (54)	11 (39)	2 (11)	2 (10)

Responder：subjects with a PGA Score of 0 or 1 from Baseline.
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 19

2.7.6.11.4.2.2 PASI スコア

GSK2894512 クリーム群の PASI スコアは経時的な改善が認められた。Week 12 の PASI-75 達成率は，基剤クリーム群と比較して GSK2894512 クリーム群で明らかに高く，また，0.5%群と比較して 1%群で高かった（表 2.7.6.11-12，表 2.7.6.11-13）。

GSK2894512 クリーム群の PASI-75 達成率は，Week 12 まで経時的に上昇し，PASI スコアの改善は治験薬投与終了の 4 週間後まで概ね持続した。GSK2894512 クリーム群の PASI-75 達成率は，QD 塗布と BID 塗布で同程度であった（図 2.7.6.11-3）。

日本人部分集団の Week 12 の PASI-75 達成率は，基剤クリーム群と比較して GSK2894512 クリーム群で高く，また 1%群が 0.5%群と比較して高く，全体集団と同様であった（表 2.7.6.11-14）。PASI-75 達成率は 0.5%群と比較して 1%群で高かった（図 2.7.6.11-4）。

表 2.7.6.11-12　各 Visit の PASI-75 達成率（203120 試験，mITT，OC）

Visit	Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
		1% BID (N = 34)	1% QD (N = 35)	0.5% BID (N = 32)	0.5% QD (N = 32)	BID (N = 30)	QD (N = 33)
Week 1	n	32	35	31	32	28	32
	Responder: n (%)	0	1 (3)	0	0	0	0
	95% CI (%)	0.0, 10.9	0.1, 14.9	0.0, 11.2	0.0, 10.9	0.0, 12.3	0.0, 10.9
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	NA	2.9 (−21.0, 26.6)	NA	NA		
Week 2	n	32	33	30	32	24	30
	Responder: n (%)	2 (6)	5 (15)	1 (3)	1 (3)	0	0
	95% CI (%)	0.8, 20.8	5.1, 31.9	0.1, 17.2	0.1, 16.2	0.0, 14.2	0.0, 11.6
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	6.3 (−20.5, 32.4)	15.2 (−9.6, 39.1)	3.3 (−23.6, 29.9)	3.1 (−22.2, 28.1)		
Week 4	n	28	31	29	32	22	26
	Responder: n (%)	9 (32)	8 (26)	4 (14)	2 (6)	1 (5)	0
	95% CI (%)	15.9, 52.4	11.9, 44.6	3.9, 31.7	0.8, 20.8	0.1, 22.8	0.0, 13.2
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	27.6 (−0.5, 52.4)	25.8 (−0.4, 49.3)	9.2 (−18.4, 35.7)	6.3 (−19.7, 31.7)		
Week 8	n	26	27	27	32	20	20
	Responder: n (%)	13 (50)	10 (37)	10 (37)	11 (34)	1 (5)	0
	95% CI (%)	29.9, 70.1	19.4, 57.6	19.4, 57.6	18.6, 53.2	0.1, 24.9	0.0, 16.8
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	45.0 (16.6, 68.4)	37.0 (8.7, 61.3)	32.0 (3.5, 57.2)	34.4 (6.3, 58.7)		
Week 12	n	23	25	26	28	19	20
	Responder: n (%)	15 (65)	14 (56)	12 (46)	13 (46)	3 (16)	1 (5)
	95% CI (%)	42.7, 83.6	34.9, 75.6	26.6, 66.6	27.5, 66.1	3.4, 39.6	0.1, 24.9
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	49.4 (20.1, 72.4)	51.0 (22.2, 73.2)	30.4 (1.0, 56.1)	41.4 (12.7, 65.0)		
FU 1/ Week 14	n	23	26	24	27	19	19
	Responder: n (%)	15 (65)	17 (65)	11 (46)	13 (48)	3 (16)	1 (5)
	95% CI (%)	42.7, 83.6	44.3, 82.8	25.6, 67.2	28.7, 68.1	3.4, 39.6	0.1, 26.0
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	49.4 (20.1, 72.4)	60.1 (33.2, 80.1)	30.0 (0.2, 56.5)	42.9 (14.4, 66.5)		
FU 2/ Week 16	n	24	26	26	28	19	19
	Responder: n (%)	15 (63)	15 (58)	12 (46)	15 (54)	2 (11)	1 (5)
	95% CI (%)	40.6, 81.2	36.9, 76.6	26.6, 66.6	33.9, 72.5	1.3, 33.1	0.1, 26.0
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	52.0 (23.2, 74.4)	52.4 (24.4, 74.0)	35.6 (6.3, 60.5)	48.3 (19.7, 71.1)		
Early WD	n	10	7	4	2	10	9
	Responder: n (%)	1 (10)	3 (43)	0	0	0	0
	95% CI (%)	0.3, 44.5	9.9, 81.6	0.0, 60.2	0.0, 84.2	0.0, 30.8	0.0, 33.6
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	10.0 (−36.9, 53.9)	42.9 (−6.3, 81.6)	NA	NA		

Responder：subjects with ≥75% improvement in PASI from Baseline.
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 20

表 2.7.6.11-13　各 Visit の PASI-75 達成率（203120 試験，mITT，LOCF）

Visit	Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
		1% BID (N = 34)	1% QD (N = 35)	0.5% BID (N = 32)	0.5% QD (N = 32)	BID (N = 30)	QD (N = 33)
Week 1	n	34	35	32	32	29	32
	Responder: n (%)	0	1 (3)	0	0	0	0
	95% CI (%)	0.0, 10.3	0.1, 14.9	0.0, 10.9	0.0, 10.9	0.0, 11.9	0.0, 10.9
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	NA	2.9 (−21.0, 26.6)	NA	NA		
Week 2	n	34	35	32	32	29	32
	Responder: n (%)	2 (6)	5 (14)	1 (3)	1 (3)	0	0
	95% CI (%)	0.7, 19.7	4.8, 30.3	0.1, 16.2	0.1, 16.2	0.0, 11.9	0.0, 10.9
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	5.9 (−18.6, 30.1)	14.3 (−9.4, 37.5)	3.1 (−21.8, 27.9)	3.1 (−22.5, 28.5)		
Week 4	n	34	35	32	32	29	32
	Responder: n (%)	9 (26)	8 (23)	4 (13)	2 (6)	1 (3)	0
	95% CI (%)	12.9, 44.4	10.4, 40.1	3.5, 29.0	0.8, 20.8	0.1, 17.8	0.0, 10.9
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	23.0 (−1.8, 45.8)	22.9 (−1.0, 45.4)	9.1 (−15.6, 33.7)	6.3 (−19.5, 31.4)		
Week 8	n	34	35	32	32	29	32
	Responder: n (%)	14 (41)	12 (34)	10 (31)	11 (34)	1 (3)	0
	95% CI (%)	24.6, 59.3	19.1, 52.2	16.1, 50.0	18.6, 53.2	0.1, 17.8	0.0, 10.9
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	37.7 (13.5, 58.8)	34.3 (10.3, 55.5)	27.8 (2.5, 50.7)	34.4 (8.6, 56.8)		
Week 12	n	34	35	32	32	29	32
	Responder: n (%)	17 (50)	17 (49)	12 (38)	13 (41)	3 (10)	1 (3)
	95% CI (%)	32.4, 67.6	31.4, 66.0	21.1, 56.3	23.7, 59.4	2.2, 27.4	0.1, 16.2
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	39.7 (15.5, 60.6)	45.4 (21.9, 64.8)	27.2 (1.6, 49.9)	37.5 (11.9, 59.5)		

Responder：subjects with ≥75% improvement in PASI from Baseline.
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 20

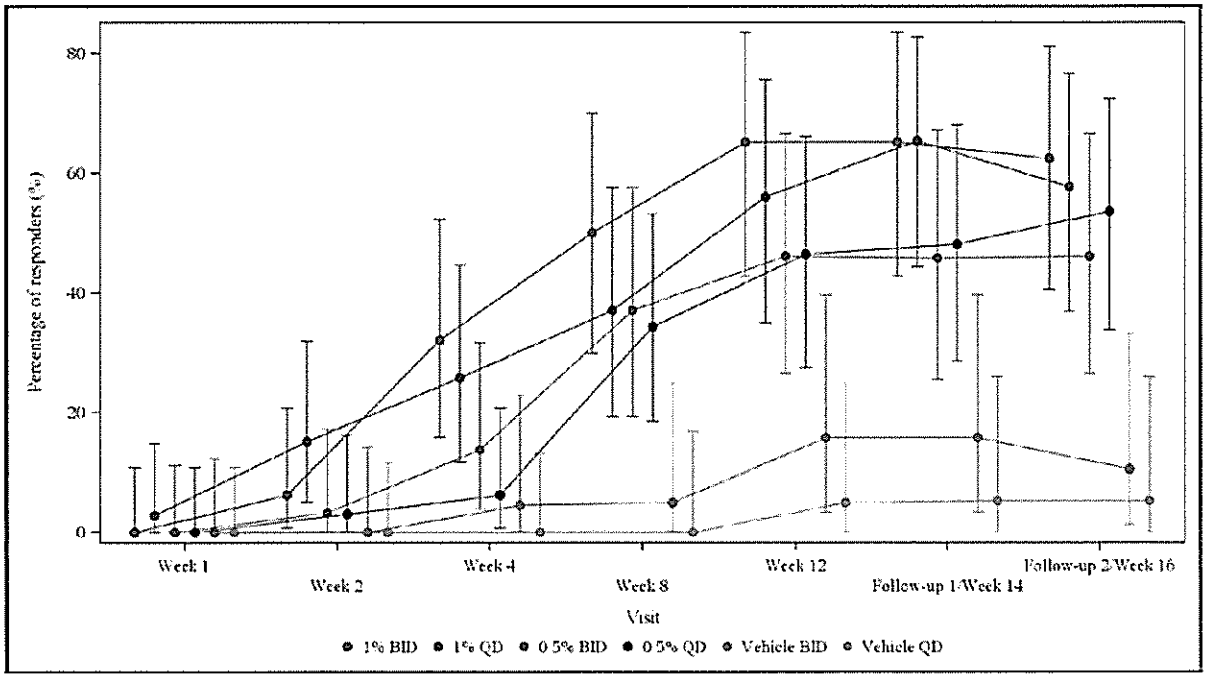


図 2.7.6.11-3　PASI-75 達成率及びその 95% CI（203120 試験，mITT，OC）

Source：CTD5.3.5.1-1-A Figure 3

表 2.7.6.11-14　日本人部分集団の Week 12 の PASI-75 達成率
（203120 試験，mITT，OC and LOCF）

Item	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
	1% BID (N = 6)	1% QD (N = 6)	0.5% BID (N = 6)	0.5% QD (N = 6)	BID (N = 6)	QD (N = 6)
OC: observed cases						
n	4	6	6	6	4	2
Responder: n (%)	4 (100)	5 (83)	3 (50)	3 (50)	1 (25)	0
95% CI (%)	39.8, 100.0	35.9, 99.6	11.8, 88.2	11.8, 88.2	0.6, 80.6	0.0, 84.2
Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	75.0 (−5.3, 99.4)	83.3 (−7.3, 99.6)	25.0 (−41.2, 80.6)	50.0 (−39.1, 98.7)		
LOCF: last observation carried forward						
n	6	6	6	6	6	6
Responder: n (%)	4 (67)	5 (83)	3 (50)	3 (50)	1 (17)	0
95% CI (%)	22.3, 95.7	35.9,99.6	11.8, 88.2	11.8, 88.2	0.4, 64.1	0.0, 45.9
Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	50.0 (−14.4, 89.0)	83.3 (23.0,99.6)	33.3 (−30.2, 80.2)	50.0 (−14.4, 89.0)		

Responder：subjects with ≥75% improvement in PASI from Baseline.
Difference is between 1% BID − Vehicle BID, 0.5% BID − Vehicle BID, 1% QD − Vehicle QD, 0.5% QD − Vehicle QD.
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 35

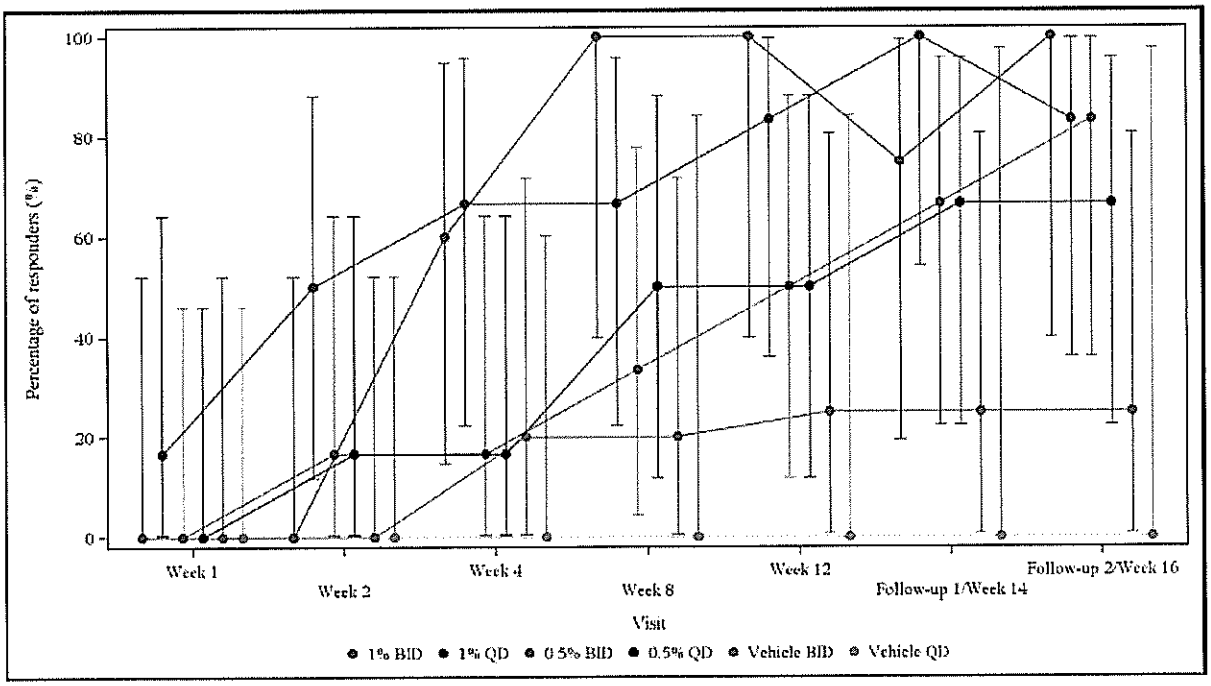


図 2.7.6.11-4　日本人部分集団 PASI-75 達成率及びその 95% CI（203120 試験，mITT，OC）

Source：CTD5.3.5.1-1-A Figure 2.13

2.7.6.11.4.2.3 病変%BSA

Week 12 の病変%BSA の Baseline からの変化量は，基剤クリーム群と比較して GSK2894512 クリーム群で大きく，GSK2894512 クリーム群の病変%BSA は，Week 12 まで経時的に改善した（OC 法）（表 2.7.6.11-15）。病変%BSA の Baseline からの変化量は，QD 塗布と BID 塗布で同程

度であった（図 2.7.6.11-5）。

表 2.7.6.11-15　各 Visit の病変%BSA の Baseline からの変化量（203120 試験，mITT，OC）

Visit	Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
		1% BID (N = 34)	1% QD (N = 35)	0.5% BID (N = 32)	0.5% QD (N = 32)	BID (N = 30)	QD (N = 33)
Baseline*	n	34	35	32	32	30	33
	Mean	8.22	6.53	7.24	6.08	6.58	6.99
	SD	4.509	3.336	4.511	4.284	3.605	4.553
Week 1	n	32	35	31	32	28	32
	Mean change	−0.53	−0.30	−0.35	0.02	−0.05	0.01
	SD	1.136	0.990	0.774	0.773	0.510	0.277
Week 2	n	32	33	30	32	24	30
	Mean change	−1.06	−0.75	−0.79	−0.51	−0.18	−0.13
	SD	1.496	1.789	1.350	1.157	0.657	1.159
Week 4	n	28	31	29	32	22	26
	Mean change	−2.14	−2.13	−1.93	−0.80	−0.60	−0.17
	SD	3.275	2.529	2.951	1.468	1.332	1.432
Week 8	n	26	27	27	32	20	20
	Mean change	−3.37	−3.60	−3.51	−1.77	−1.05	−0.65
	SD	3.590	3.220	3.756	2.800	1.823	1.435
Week 12	n	23	25	26	28	19	20
	Mean change	−4.88	−4.28	−4.29	−3.59	−1.57	−0.98
	SD	4.211	3.508	3.882	3.931	2.380	3.335
FU 1/ Week 14	n	23	26	24	27	19	19
	Mean change	−5.01	−4.63	−4.26	−3.59	−1.33	−0.58
	SD	4.108	3.548	4.172	4.201	2.475	3.634
FU 2/ Week 16	n	24	26	26	28	19	19
	Mean change	−5.30	−4.47	−4.34	−3.56	−1.18	−1.10
	SD	4.468	3.833	4.299	4.716	2.490	3.627
Early WD	n	10	7	4	2	10	9
	Mean change	−1.92	−2.31	0.25	1.25	0.74	1.17
	SD	2.218	3.465	1.893	9.546	1.536	2.094

*Baseline 値を記載した。
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 24

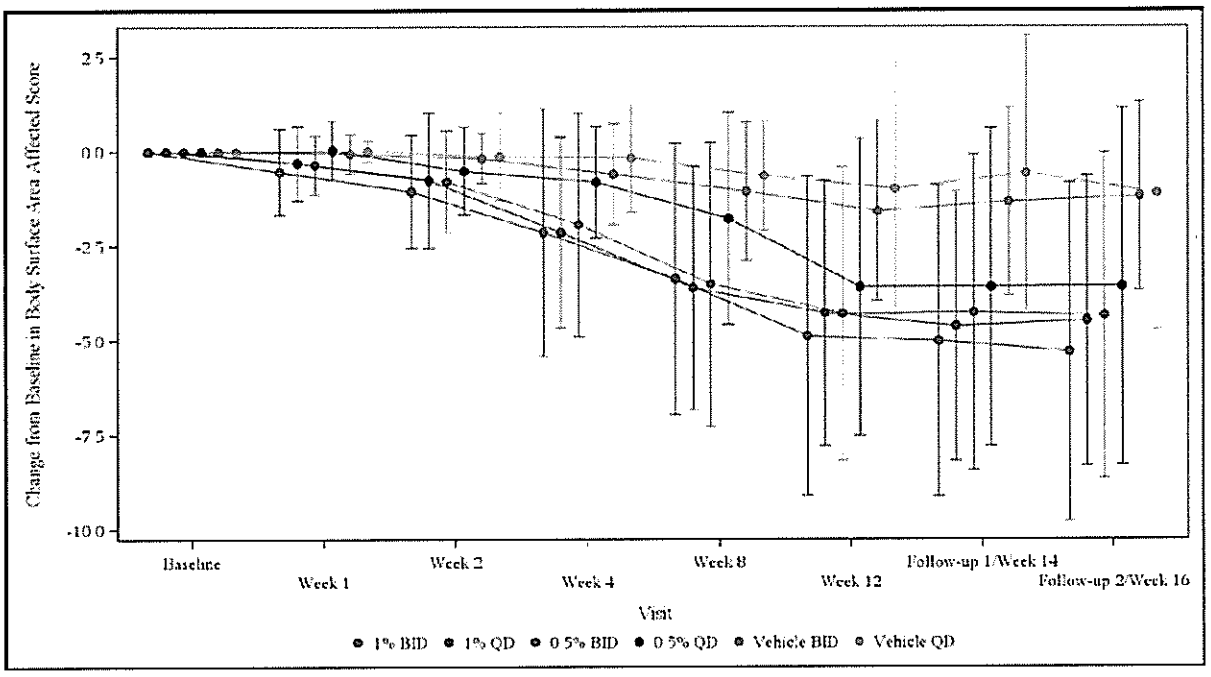


図 2.7.6.11-5　病変%BSA の Baseline からの変化量（203120 試験，mITT，OC）

平均値 ± SD
Source：CTD5.3.5.1-1-A Figure 5

2.7.6.11.4.2.4 標的病変スコア

Week 12 の標的病変スコア（紅斑，鱗屑，浸潤／肥厚）の Baseline からの平均変化量は，基剤クリーム群と比較して GSK2894512 クリーム群で大きく，GSK2894512 クリーム群で標的病変スコア（紅斑，鱗屑，浸潤／肥厚）の改善が認められた。

2.7.6.11.4.2.5 そう痒 NRS スコア

1 週間平均そう痒 NRS スコアはほとんどの被験者で改善傾向を示したが，1 週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量に基剤クリーム群と GSK2894512 クリーム群で明らかな違いはなかった（OC 法）（表 2.7.6.11-16，図 2.7.6.11-6）。

ほとんどの被験者で，1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 4 段階以上改善したが，Week 12 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 4 段階以上改善した被験者の割合に基剤クリーム群と GSK2894512 クリーム群で明らかな違いはなかった（OC 法）（表 2.7.6.11-17）。

表 2.7.6.11-16　各 Visit の 1 週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量（203120 試験，mITT，OC）

Visit	Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
		1% BID (N = 34)	1% QD (N = 35)	0.5% BID (N = 32)	0.5% QD (N = 32)	BID (N = 30)	QD (N = 33)
Baseline*	n	32	35	30	32	29	31
	Mean	5.63	4.40	6.20	4.47	5.52	4.87
	SD	2.637	2.912	2.188	2.639	2.824	2.419
Week 1	n	28	33	21	31	21	29
	Mean change	−0.66	−0.17	−1.00	−0.32	−1.31	−0.63
	SD	1.800	2.007	2.038	1.710	1.689	1.612
Week 2	n	27	30	22	32	20	25
	Mean change	−1.62	−0.85	−1.97	−1.24	−1.66	−1.12
	SD	2.334	1.870	2.366	1.949	2.444	2.147
Week 4	n	20	25	21	30	17	24
	Mean change	−2.35	−1.78	−3.13	−1.91	−1.67	−1.31
	SD	3.057	2.402	2.075	2.723	2.727	2.338
Week 8	n	18	22	20	29	16	20
	Mean change	−3.66	−1.93	−3.29	−2.06	−1.98	−1.43
	SD	3.248	2.543	2.605	2.842	3.239	2.664
Week 12	n	14	20	21	24	15	18
	Mean change	−3.53	−2.59	−3.65	−2.73	−2.46	−1.43
	SD	2.933	2.923	2.605	2.922	3.389	2.765
FU 1/ Week 14	n	13	14	15	24	15	13
	Mean change	−3.56	−3.52	−3.58	−2.24	−1.90	−2.19
	SD	2.698	2.489	2.296	3.067	2.643	2.898
FU 2/ Week 16	n	10	9	12	19	13	10
	Mean change	−3.67	−2.19	−3.66	−2.25	−2.36	−2.06
	SD	3.766	2.695	2.059	2.992	2.837	3.225
Early WD	n	6	3	2	0	5	5
	Mean change	−1.77	−0.07	−5.67	-	−1.79	−0.51
	SD	1.647	1.501	6.128	-	1.654	1.391

*Baseline 値を記載した。
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 26

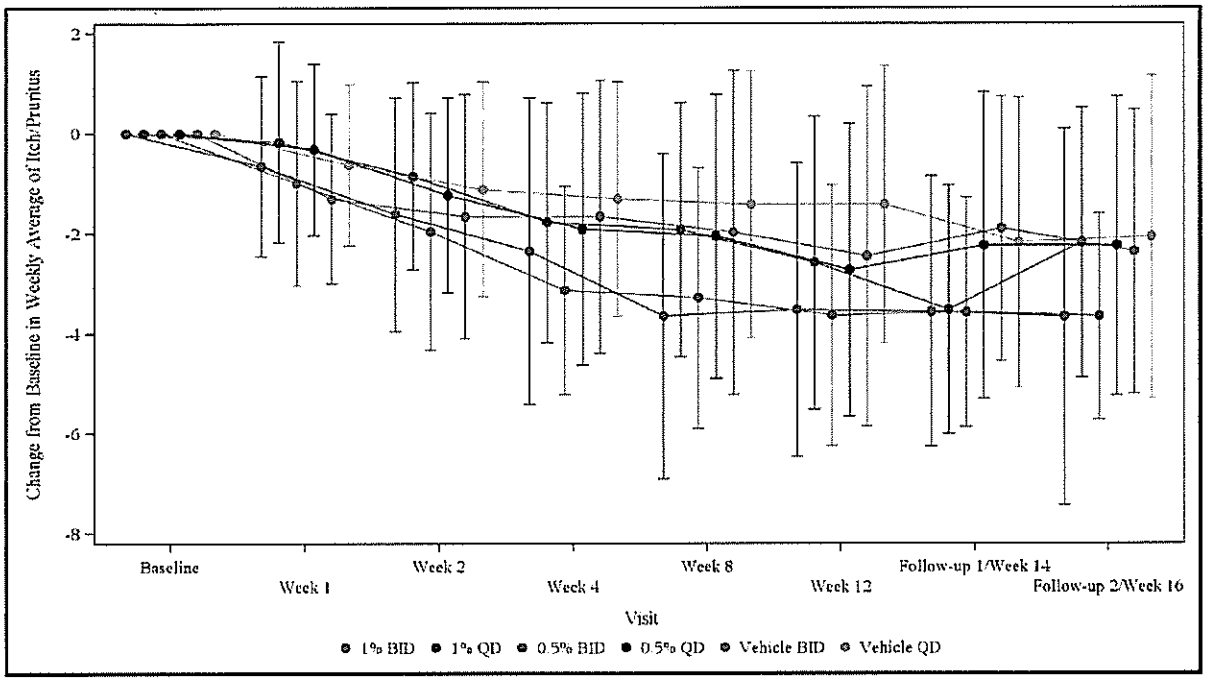


図 2.7.6.11-6　1週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量（203120 試験，mITT，OC）

平均値 ± SD
Source：CTD5.3.5.1-1-A Figure 2.27

表 2.7.6.11-17　各 Visit の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 4 段階以上改善した被験者の割合（203120 試験，mITT，OC）

Visit	Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
		1% BID (N = 34)	1% QD (N = 35)	0.5% BID (N = 32)	0.5% QD (N = 32)	BID (N = 30)	QD (N = 33)
Baseline	n (%) for NRS ≥4	25 (74)	19 (54)	26 (81)	19 (59)	20 (67)	22 (67)
Week 1	n	22	19	18	19	17	19
	Responder: n (%)	1 (5)	0	1 (6)	0	3 (18)	1 (5)
Week 2	n	21	14	18	19	14	16
	Responder: n (%)	4 (19)	2 (14)	5 (28)	3 (16)	5 (36)	3 (19)
Week 4	n	17	13	17	19	12	17
	Responder: n (%)	7 (41)	6 (46)	6 (35)	9 (47)	4 (33)	3 (18)
Week 8	n	14	10	16	17	11	13
	Responder: n (%)	8 (57)	5 (50)	8 (50)	8 (47)	6 (55)	3 (23)
Week 12	n	11	11	18	14	10	12
	Responder: n (%)	6 (55)	8 (73)	10 (56)	8 (57)	6 (60)	4 (33)
FU 1/ Week 14	n	10	10	11	13	10	10
	Responder: n (%)	6 (60)	8 (80)	6 (55)	7 (54)	4 (40)	4 (40)
FU 2/ Week 16	n	9	4	9	11	9	7
	Responder: n (%)	5 (56)	3 (75)	4 (44)	7 (64)	4 (44)	3 (43)
Early WD	n	6	1	2	0	5	3
	Responder: n (%)	0	0	1 (50)	0	0	0

Responder：subjects who achieved a minimum 4-point improvement in itch/pruritus NRS from Baseline to each study visit for subjects with baseline NRS score greater than or equal to 4.
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 28

2.7.6.11.5 薬物動態の評価

ISR（incurred sample reanalysis）が判定基準を満たさず再現性が得られなかったため，血漿中濃度データの報告は不可能と判断した。

2.7.6.11.6 安全性の評価

2.7.6.11.6.1 有害事象

2.7.6.11.6.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.11-18 に示した。

本治験で死亡は認められなかった。重篤な TEAE は全被験者 227 名中 7 名（3%）に認められた。重篤な TEAE の認められた被験者は，すべて GSK2894512 クリーム群であった。治験薬と関連した重篤な TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は全被験者 227 名中 16 名（7%）に認められた。

TEAE は全被験者 227 名中 104 名（46%）に認められた。ほとんどの TEAE は，軽度又は中等度であった。高度の TEAE は全被験者 227 名中 13 名（6%）に認められた。

治験薬と関連した TEAE は全被験者 227 名中 36 名（16%）に認められた。

日本人部分集団 36 名で，重篤な TEAE は 0.5% BID 群で 1 名に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は 1% BID 群で 1 名，基剤 QD 群で 1 名に認められた。

TEAE は 36 名中 18 名（50%）に認められた。高度の TEAE は，0.5% BID 群で 1 名，基剤 QD 群で 1 名に認められた。治験薬と関連した TEAE は 0.5% QD 群で 1 名，基剤 QD 群で 1 名に認められた。

表 2.7.6.11-18　有害事象の要約（203120 試験）

全被験者（N = 227）

項目	GSK2894512 クリーム				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)	
TEAE	26 (68)	20 (53)	22 (58)	17 (45)	9 (24)	10 (26)	104 (46)
TEAE の重症度							
軽度	10 (26)	8 (21)	11 (29)	12 (32)	5 (14)	8 (21)	54 (24)
中等度	12 (32)	9 (24)	7 (18)	5 (13)	3 (8)	1 (3)	37 (16)
高度	4 (11)	3 (8)	4 (11)	0	1 (3)	1 (3)	13 (6)
治験薬と関連した TEAE	10 (26)	10 (26)	6 (16)	8 (21)	1 (3)	1 (3)	36 (16)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な TEAE	1 (3)	3 (8)	3 (8)	0	0	0	7 (3)
治験薬と関連した重篤な TEAE	0	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	5 (13)	5 (13)	4 (11)	1 (3)	0	1 (3)	16 (7)

日本人被験者（N = 36）

項目	GSK2894512 クリーム				基剤クリーム		合計 (N = 36)
	1%BID (N = 6)	1%QD (N = 6)	0.5%BID (N = 6)	0.5%QD (N = 6)	BID (N = 6)	QD (N = 6)	
TEAE	4 (67)	3 (50)	4 (67)	3 (50)	2 (33)	2 (33)	18 (50)
TEAE の重症度							
軽度	2 (33)	3 (50)	3 (50)	3 (50)	2 (33)	1 (17)	14 (39)
中等度	2 (33)	0	0	0	0	0	2 (6)
高度	0	0	1 (17)	0	0	1 (17)	2 (6)
治験薬と関連した TEAE	0	0	0	1 (17)	0	1 (17)	2 (6)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な TEAE	0	0	1 (17)	0	0	0	1 (3)
治験薬と関連した重篤な TEAE	0	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	1 (17)	0	0	0	0	1 (17)	2 (6)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 37, Table 3.1

2.7.6.11.6.1.2 TEAE

TEAE の発現例数を付表 2.7.6.26-5 に示した。TEAE は基剤 QD 群で 38 名中 10 名（26%），0.5% QD 群で 38 名中 17 名（45%），1% QD 群で 38 名中 20 名（53%），基剤 BID 群で 37 名中 9 名（24%），0.5% BID 群で 38 名中 22 名（58%），1% BID 群で 38 名中 26 名（68%），合計で 227 名中 104 名（46%）に認められた。

発現頻度の高かった TEAE は毛包炎，接触皮膚炎，鼻咽頭炎及び頭痛であった。TEAE の発現頻度は，いずれの用量，塗布頻度の GSK2894512 クリーム群でも，基剤クリーム群と比較して高かった（表 2.7.6.11-19）。

表 2.7.6.11-19　いずれかの群又は全体で被験者の 5%以上に認められた TEAE の発現頻度別発現例数（203120 試験）

TEAE 名 (MedDRA/J V.19.1) PT	GSK2894512 クリーム				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)*1	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（%）
*1：「適用部位皮膚炎」は 1% BID 群の 1 名に 2 件発現した。その他の TEAE はいずれも 1 名に 1 件発現した。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 38

2.7.6.11.6.1.3 治験薬と関連した TEAE

治験薬と関連した TEAE を表 2.7.6.11-20 に示した。治験薬と関連した TEAE は全被験者 227 名中 36 名（16%）に認められた。治験薬と関連した TEAE の発現頻度は，いずれの用量，塗布頻度の GSK2894512 クリーム群でも，基剤クリーム群と比較して高かった。治験薬と関連した TEAE のうち，GSK2894512 クリーム群で最も発現頻度の高かった事象は毛包炎（0.5% QD 群で 13%，1% QD 群で 5%，0.5% BID 群で 8%，1% BID 群で 13%）であり，次いで接触皮膚炎（0.5% QD 群で 3%，1% QD 群で 8%，0.5% BID 群で 3%，1% BID 群で 5%）であった。

日本人部分集団で，治験薬と関連した TEAE は 36 名中 2 名（6%）に，単球数減少が認められた（0.5% QD 群で 1 名，基剤 QD 群で 1 名）。

表 2.7.6.11-20　治験薬と関連した TEAE の発現例数（203120 試験）

全被験者（N = 227）

治験薬と関連した TEAE 名（MedDRA/J V.19.1）SOC/PT	GSK2894512 クリーム				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	10 (26)	10 (26)	6 (16)	8 (21)	1 (3)	1 (3)	36 (16)
感染症および寄生虫症							
毛包炎	5 (13)	2 (5)	3 (8)	5 (13)	1 (3)	0	16 (7)
皮膚および皮下組織障害							
接触皮膚炎	2 (5)	3 (8)	1 (3)	1 (3)	0	0	7 (3)
アレルギー性皮膚炎	2 (5)	0	0	0	0	0	2 (1)
紅斑	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (< 1)
そう痒症	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (< 1)
蕁麻疹	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (< 1)
一般・全身障害および投与部位の状態							
適用部位皮膚炎	1 (3)	2 (5)	0	0	0	0	3 (1)
適用部位刺激感	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0	0	0	3 (1)
適用部位疼痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
顔面痛	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (< 1)
胃腸障害							
歯痛	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (< 1)
嘔吐	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (< 1)
臨床検査							
単球数減少	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)	2 (1)
神経系障害							
頭痛	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	2 (1)
免疫系障害							
過敏症	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
咽頭浮腫	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (< 1)

日本人被験者（N = 36）

治験薬と関連した TEAE 名（MedDRA/J V.19.1）SOC/PT	GSK2894512 クリーム				基剤クリーム		合計 (N = 36)
	1%BID (N = 6)	1%QD (N = 6)	0.5%BID (N = 6)	0.5%QD (N = 6)	BID (N = 6)	QD (N = 6)	
合計	0	0	0	1 (17)	0	1 (17)	2 (6)
臨床検査							
単球数減少	0	0	0	1 (17)	0	1 (17)	2 (6)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 3.6

2.7.6.11.6.1.4 死亡，その他の重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE

2.7.6.11.6.1.4.1 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.11.6.1.4.2 その他の重篤な TEAE

その他の重篤な TEAE 一覧表を表 2.7.6.11-21 に，重篤な TEAE の詳細を「CTD5.3.5.1-1-A Section 12 CASE NARRATIVES」に，それぞれ示した。重篤な TEAE が全被験者 227 名中 7 名（3%）に発現し，すべてが GSK2894512 クリーム群で認められた。これらの重篤な TEAE は，いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

日本人部分集団 36 名では，重篤な TEAE は心房細動及び急性心不全が 0.5% BID 群の 1 名に認められた。

表 2.7.6.11-21　その他の重篤な TEAE 一覧表（203120 試験）

被験者識別コード（性別/年齢/人種*1）	投与群	TEAE 名 PT（MedDRA/J V.19.1）	TEAE 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）	GSK2894512 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）	GSK2894512 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）	GSK2894512 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）	GSK2894512 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	GSK2894512 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）	GSK2894512 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）	GSK2894512 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
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1-A Listing 43

2.7.6.11.6.1.4.3 治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数を表 2.7.6.11-22 に示した。治験薬の投与中止に至った TEAE は全被験者 227 名中 16 名（7%）に認められた。2 名以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は，接触皮膚炎（227 名中 6 名［3%］，1% BID 群で 3 名，1% QD 群で 2 名，0.5% QD 群で 1 名），適用部位皮膚炎（227 名中 2 名［1%］，1% BID 群で 1 名，1% QD 群で 1 名）であった。

日本人部分集団 36 名で，治験薬の投与中止に至った TEAE は 2 名に発現し，1% BID 群の 1 名に接触皮膚炎及び間擦疹が，基剤 QD 群の 1 名に乾癬（原疾患の悪化）が認められた。

表 2.7.6.11-22　治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数（203120 試験）

全被験者（N = 227）

治験薬の投与中止に至った TEAE 名 (MedDRA/J V.19.1) SOC/PT	GSK2894512 クリーム				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	5 (13)	5 (13)	4 (11)	1 (3)	0	1 (3)	16 (7)
皮膚および皮下組織障害							
接触皮膚炎	3 (8)	2 (5)	0	1 (3)	0	0	6 (3)
間擦疹	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
そう痒症	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (< 1)
乾癬	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (< 1)
蕁麻疹	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (< 1)
一般・全身障害および投与部位の状態							
適用部位皮膚炎	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	2 (1)
顔面痛	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (< 1)
乾燥症	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (< 1)
心臓障害							
冠動脈疾患	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (< 1)
胃腸障害							
嘔吐	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (< 1)
感染症および寄生虫症							
毛包炎	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (< 1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
咽頭浮腫	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (< 1)

日本人被験者（N = 36）

治験薬の投与中止に至った TEAE 名 (MedDRA/J V.19.1) SOC/PT	GSK2894512 クリーム				基剤クリーム		合計 (N = 36)
	1% BID (N = 6)	1% QD (N = 6)	0.5% BID (N = 6)	0.5% QD (N = 6)	BID (N = 6)	QD (N = 6)	
合計	1 (17)	0	0	0	0	1 (17)	2 (6)
皮膚および皮下組織障害							
接触皮膚炎	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (3)
間擦疹	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (3)
乾癬	0	0	0	0	0	1 (17)	1 (3)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1-A Table 40, Table 3.7

2.7.6.11.6.2 臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図

臨床検査値，バイタルサイン，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。

2.7.6.11.6.3 局所忍容性評価

GSK2894512 クリーム群の局所忍容性スコアに，GSK2894512 クリームの用量（0.5%及び 1%）及び塗布頻度（QD 又は BID）による明らかな違いは認められなかった。

2.7.6.11.7 全般的結論

GSK2894512 クリーム（処方 F）は許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示し，また，基剤クリームと比べて明らかな治療効果を示した。有効性は GSK2894512 クリーム 1%が GSK2894512 クリーム 0.5%と比べて高く，QD 塗布と BID 塗布で同程度であった。有効性は 12 週間の治験薬塗布終了後，最大 4 週間後まで持続した。GSK2894512 クリームが塗布された被験者

では，過半数に TEAE が認められた。発現頻度の高かった TEAE は毛包炎，接触皮膚炎，鼻咽頭炎及び頭痛であった。これらの TEAE は非重篤であった。

2.7.6.11.8 公表文献

1. Robbins K, Bissonnette R, Maeda-Chubachi T, Ye L, Peppers J, Gallagher K, et al. Phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2019 Mar;80(3):714-21.

2. Gold LS, Bhatia N, Tallman AM, Rubenstein DS. A phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: Secondary efficacy and patient-reported outcomes. J Am Acad Dermatol. 2021 Mar;84(3):624-31.

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］

（評価資料：CTD5.3.5.1-2-A）

2.7.6.12.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTE-061 クリーム第 III 相臨床試験

－尋常性乾癬患者を対象とした基剤クリーム対照比較試験（第 1 部）及び継続投与試験（第 2 部）－

2) 治験の目的

第 1 部では，尋常性乾癬患者に JTE-061 クリーム 1%を 12 週間投与した場合の有効性及び安全性を基剤クリームと比較して評価する。

第 1 部と第 2 部を通して，尋常性乾癬患者に JTE-061 クリーム 1%を最長 24 週間投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価する。

3) 治験実施医療機関

実施国：日本

治験実施施設：33 施設

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：2021 年 10 月 1 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：2022 年 9 月 6 日

5) 治験デザイン

第 1 部：多施設共同，ランダム化，二重盲検，基剤対照，並行群間試験

第 2 部：多施設共同，非盲検，非対照試験

6) 試験の構成

第 1 部：1%クリーム群，基剤クリーム群

第 2 部：第 1 部を完了した被験者（1%－1%群，基剤－1%群）

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：

1%クリーム群 100 名，基剤クリーム群 50 名　合計 150 名

【第 1 部の解析時】

治験薬投与被験者数：1%クリーム群 106 名，基剤クリーム群 52 名　合計 158 名

有効性解析対象集団（FAS）：1%クリーム群 106 名，基剤クリーム群 52 名　合計 158 名

有効性解析対象集団（PPS）：1%クリーム群 72 名，基剤クリーム群 40 名　合計 112 名

安全性解析対象集団：1%クリーム群 106 名，基剤クリーム群 52 名　合計 158 名

【全期間（第1部及び第2部）の解析時】

被験薬（JTE-061 クリーム 1%）投与被験者数：1%－1%群 106 名，基剤－1%群 44 名　合計 150 名

安全性解析対象集団：1%－1%群 106 名，基剤－1%群 44 名　合計 150 名

有効性解析対象集団：1%－1%群 106 名，基剤－1%群 44 名　合計 150 名

薬物動態解析対象集団：1%－1%群 106 名，基剤－1%群 43 名　合計 149 名

8) 対象被験者

尋常性乾癬患者

9) 組み入れ基準

【選択基準】

- 同意取得時点で 18 歳以上の外来通院が可能な日本人患者。
- 同意取得時点で，尋常性乾癬と臨床的に診断されて 6 ヵ月以上経過し，かつ病状が安定している患者。
- 事前検査日及び治験薬投与開始日（Week 0）の PGA スコアが 2（軽症），3（中等症）*，又は 4（重症）の患者。

  *PGA スコアが 3 の患者を主な対象（約 80%）とする。
- 事前検査日及び Week 0 の PASI スコア（被髪頭部を除く）が 5 以上の患者。
- 事前検査日及び Week 0 の病変%BSA が 3%以上 20%以下（被髪頭部を除く）の患者。

【主な除外基準】

- 尋常性乾癬以外の乾癬を合併する患者。
- 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。
- 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。
- 表 2.7.6.12-1 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。
- 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 2.7.6.12-1　Week 0 前の禁止治療（ZBA4-1 試験）

治療	Week 0 を起点とした禁止開始時期
生物学的製剤	
抗 IL-12/23p40 抗体（ウステキヌマブ），抗 IL-23p19 抗体（グセルクマブ等）	24 週前
上記以外の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）
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）
光線治療（被髪頭部への施行は可能）	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，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
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（被髪頭部への使用は可能）	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（被髪頭部への使用は可能） 例：ストロングクラス以下の外用副腎皮質ステロイド，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	1 週前

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

	第 1 部	第 2 部
被験薬	JTE-061 クリーム 1%	
投与群	1%クリーム群，基剤クリーム群	1%クリーム群
投与量及び投与方法	すべての乾癬病変部位（被髪頭部を除く）に 1 日 1 回適量塗布	
使用製剤	JTE-061 クリーム 1% 又は JTE-061 基剤クリーム	JTE-061 クリーム 1%
ロット番号	JTE-061 クリーム 1%：[redacted] JTE-061 基剤クリーム：[redacted]	[redacted]，[redacted]

11) 投与期間

第 1 部：12 週間

第 2 部：12 週間

12) 調査項目及び実施時期

治験の時期	スクリーニング期間	第1部治療期						第2部治療期			
来院日	事前検査日	Week 0 (Day 1)	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	第1部中止時[*9]	Week 16	Week 20	Week 24	第2部中止時[*9]
Week 0 を起点とした基準日（Day）	−14	1	15	29	57	85	--	113	141	169	--
許容範囲（日）	−14〜+7	--	± 2	± 2	± 4	± 4	--	± 7	± 7	± 7	--
同意の取得	X[*6]					X[*7]					
被験者背景	X										
妊娠検査	X					X	X			X	X
病歴（既往歴・合併症）	←	—	—	—	—	→	→	—	—	→	→
前治療	X	X									
併用治療及びレスキュー治療（第2部）		←	—	—	—	→	→	—	—	→	→
適格性の確認	X	X				X					
被験者登録	X	X				X					
治験薬の投与期間[*1]		←	—	—	—	→	→	—	—	→	→
治験薬の処方		X	X	X	X	X[*8]		X	X		
治験薬の回収，治療の遵守状況の確認[*2]			X	X	X	X	X	X	X	X	X
有効性の調査											
PGA，病変%BSA，PASI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
そう痒 NRS[*3]	←	—	—	—	—	→	→	X	X	X	X
Skindex-16		X		X		X	X			X	X
病変部位の写真撮影[*4]		X		X	X	X					
安全性の調査											
自覚症状及び他覚所見，バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査	X	X		X		X	X			X	X
有害事象の収集期間		←	—	—	—	→	→	—	—	→	→
薬物動態の調査											
JTE-061 の血漿中濃度[*5]				X		X	X			X	X

*1: 来院日はすべての治験に関する調査（第1部のそう痒 NRS を除く）が完了した後に治験薬を塗布する。原則として来院日は治験実施医療機関で治験薬を塗布する。
*2: 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。
*3: そう痒 NRS は，第1部では被験者が事前検査日（又は Week 0 の約2週間前）から毎日評価し，被験者日誌に記録する。第2部では被験者が来院日に治験実施医療機関で評価する。
*4: 病変部位の写真撮影は，可能な限りすべての治験実施医療機関で実施する。
*5: 採血日時及び採血前の治験薬最終塗布日時も記録する。
*6: 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（第1部及び第2部）への参加の同意を文書で取得する。
*7: 第2部移行の適格性を確認する前に，第2部への継続参加の同意を口頭で取得する。
*8: 第2部へ移行する被験者のみ。
*9: 中止日を起点に原則として7日以内に，中止時検査を実施する。

13) 評価項目

(1) 有効性評価項目

【第 1 部】

1) 主要評価項目

- Week 12 の PGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合（PGA 反応率）

2) 重要な副次評価項目

- Week 12 の PASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合（PASI-75 達成率）
- Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合

3) その他の副次評価項目

- PGA スコアが 0 又は 1 で，かつ Baseline から 2 段階以上の改善を達成するまでの時間
- Week 2，Week 4 又は Week 8 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合
- Week 2，Week 4 又は Week 8 の PGA 反応率
- 各来院日の PGA スコアの分布
- 各来院日の PASI スコアの実測値及び Baseline からの変化率
- 各来院日の PASI スコアが Baseline から 50%以上改善した被験者の割合（PASI-50 達成率）
- Week 2，Week 4 又は Week 8 の PASI-75 達成率
- 各来院日の PASI スコアが Baseline から 90%以上改善した被験者の割合（PASI-90 達成率）
- 各来院日の病変%BSA の Baseline からの変化量
- 各来院日の 1 週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量
- 各来院日の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階以上改善した被験者の割合
- 各来院日の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 4 段階以上改善した被験者の割合
- Week 4 までの各測定日のそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量
- 各来院日の Skindex-16 スコア（総合スコア及び各スケール・スコア）の Baseline からの変化量

【全期間（第 1 部及び第 2 部）】

- 各来院日の PGA 反応率
- 各来院日の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合
- 各来院日の PGA スコアの分布
- 各来院日の PASI スコアの実測値及び Baseline からの変化率
- 各来院日の PASI-50 達成率
- 各来院日の PASI-75 達成率
- 各来院日の病変%BSA の Baseline からの変化量
- 各来院日のそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量
- 各来院日の Skindex-16 スコア（総合スコア及び各スケール・スコア）の Baseline からの

変化量

(2) 安全性評価項目

【第 1 部】【全期間（第 1 部及び第 2 部）】

- 有害事象及び副作用
- 臨床検査値及びバイタルサイン

(3) 薬物動態に関する評価

【全期間（第 1 部及び第 2 部）】

- Week 4，Week 12 及び Week 24 の JTE-061 の血漿中濃度

2.7.6.12.2 統計及び解析手法

2.7.6.12.2.1 有効性評価項目（第 1 部）

2.7.6.12.2.1.1 解析対象集団

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

2.7.6.12.2.1.2 主要評価項目に対する解析

Week 12 の PGA 反応率を評価指標とし，JTE-061 クリーム 1%の JTE-061 基剤クリームに対する優越性を検証した。

(1) 主解析

FAS を解析対象集団とし，MI による欠測補完を行った後，Baseline の PGA スコア（2，3，4）を層別因子とした CMH test 行った（有意水準両側 5%）。各層における割合の群間差（1%クリーム群－基剤クリーム群）を要約した共通の割合の差及びその 95%信頼区間（Sato）を算出した。さらに，Baseline の PGA スコアの層（2，3，4）ごとに，投与群別に割合を算出した。欠測補完したデータ 100 組のうち，最初の補完された 1 データセットを用いて投与群別に割合及びその 95%信頼区間（Exact）を算出した。

(2) 感度分析

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

(3) 補足的解析

PPS を解析対象集団とし，欠測を補完せず測定されたデータを用いて，Baseline の PGA スコ

ア（2，3，4）を層別因子としたCMH testを行った（有意水準両側5%）。各層における割合の群間差（1%クリーム群－基剤クリーム群）を要約した共通の割合の差及びその95%信頼区間（Sato）を算出した。Baselineの PGAスコアの層（2，3，4）ごとに，投与群別に割合を算出した。

2.7.6.12.2.1.3 重要な副次評価項目に関する解析

- Week 12のPASI-75達成率
- Week 12のPGAスコアが0又は1の被験者の割合

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

(1) 主解析：解析対象集団をFASとし，MIによる欠測補完を行ったデータを用いて解析した。
(2) 感度分析:解析対象集団をFASとし,NRIによる欠測補完を行ったデータを用いて解析した。
(3) 補足的解析:解析対象集団をPPSとし,欠測を補完せず測定されたデータを用いて解析した。

2.7.6.12.2.1.4 その他の副次評価項目に関する解析

解析対象集団をFASとした。

各来院日のPGA反応率，PGAスコアが0又は1の被験者の割合，PASI-50/75/90達成率，PASIスコアのBaselineからの変化率，病変%BSAのBaselineからの変化量では，MIによる欠測補完を行ったデータを用いて解析した。感度分析として欠測を補完せず測定されたデータを用いて解析した。

上記以外の項目では，欠測を補完せず測定されたデータを用いて解析した。

2.7.6.12.2.2 有効性評価項目（全期間［第1部及び第2部］）

2.7.6.12.2.2.1 解析対象集団

全期間では被験薬（JTE-061クリーム1%）が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも1回実施された被験者から構成される集団を有効性解析対象集団とした。

2.7.6.12.2.2.2 有効性評価項目に対する解析

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

2.7.6.12.2.3 安全性評価項目

第1部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，全期間では被験薬（JTE-061クリーム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。全期間では，1%－1%群と基剤－1%群を併合した群でも集計を行った。ただし，基剤－1%群で発生した有害事象のうち，第1部で発現した有害事象は集計から除外した。

(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.24.0」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，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) 臨床検査値及びバイタルサイン

計量値は投与群別に記述統計量を算出し，計数値は分類値を投与群別に度数集計し，安全性の検討を行った。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」に抵触する，試験治療下で発現した臨床検査値及びバイタルサインの PCS 異常値の発現例数（発現率）を，投与群別に算出し，安全性の検討を行った。

2.7.6.12.2.4 薬物動態評価項目

被験薬（JTE-061 クリーム 1%）が投与された後，少なくとも 1 時点の薬物濃度データ（定量下限未満の薬物濃度を含む）を有する被験者から構成される集団を薬物動態解析対象集団とし，以下の解析を実施した。

- JTE-061 の血漿中濃度の集計
- JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計
- JTE-061 の血漿中濃度の散布図
- JTE-061 の血漿中濃度の推移図

2.7.6.12.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.12-1 に示した。

本治験では 169 名の被験者から文書同意を取得し，158 名が各群にランダムに割り付けられた。

治験薬投与被験者数は，1%クリーム群 106 名，基剤クリーム群 52 名の計 158 名であった。

第 1 部で治験薬の投与が完了した被験者は，1%クリーム群 88 名，基剤クリーム群 44 名であった。

第 2 部に移行し，第 2 部で JTE-061 クリーム 1%が投与された被験者は 130 名（1%－1%投与：86 名，基剤－1%投与：44 名）であった。

第 1 部を含めた治験薬の最長 24 週間投与が完了した被験者は 116 名（1%－1%投与：78 名，基剤－1%投与：38 名）であった。

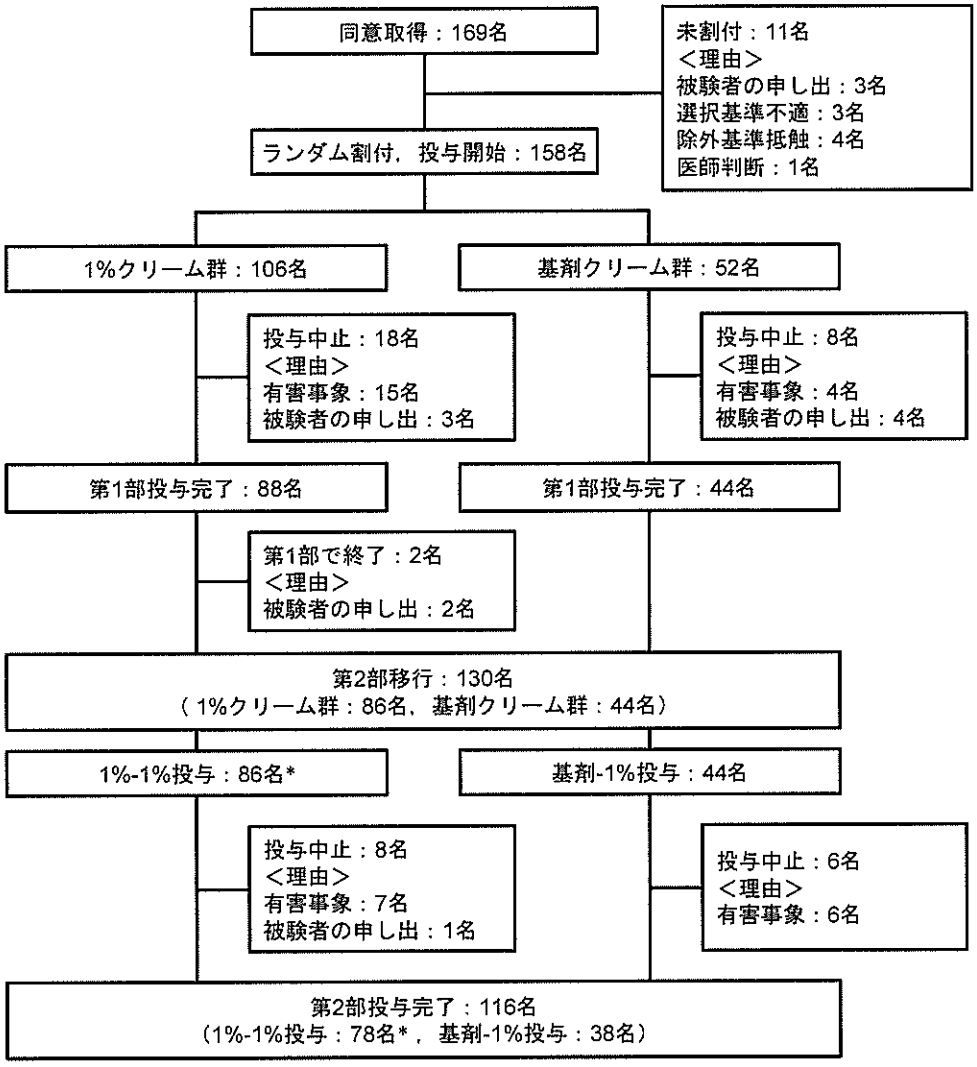


図 2.7.6.12-1 被験者の内訳（ZBA4-1 試験）

*：第 2 部投与期間を通して寛解（病変消失）により治験担当医師の指示で治験薬塗布を休止した 2 名を含む
Source：CTD5.3.5.1-2-A 図 10-1

2.7.6.12.4 有効性の評価（第 1 部比較試験）

2.7.6.12.4.1 解析したデータセット

第 1 部の有効性解析対象集団（FAS 及び PPS）の被験者構成を表 2.7.6.12-2 に示した。

表 2.7.6.12-2 有効性解析対象集団の被験者構成（ZBA4-1 試験，第 1 部）

投与群	治験薬投与被験者数	FAS		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
1%クリーム群	106	106	0 [理由] --	72	34 [理由] *1 Week 12 より前の治験中止又は Week 12 の許容範囲外来院：22 治験薬の塗布率が 75%未満：6 除外基準に抵触：1 併用禁止治療の規定に違反：12
基剤クリーム群	52	52	0 [理由] --	40	12 [理由] *1 Week 12 より前の治験中止又は Week 12 の許容範囲外来院：9 治験薬の塗布率が 75%未満：1 併用禁止治療の規定に違反：4
合計	158	158	0	112	46

例数
*1：重複あり
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 11-1

2.7.6.12.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

第 1 部の FAS での主な被験者背景を表 2.7.6.12-3 に，有効性評価項目の Baseline 値を表 2.7.6.12-4 に，それぞれ示した。

本治験では Week 0 の PGA スコア（2，3 又は 4）を因子として動的割付を実施した。有効性評価項目では Week 0（投与開始日）のデータを Baseline 値とした。ただし，そう痒 NRS スコア及び 1 週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline 値は，投与開始前 7 日間（Day −7～Day −1）で測定されたそう痒 NRS スコアの平均値とした。

被験者背景に投与群間で大きな違いは認められなかった。

尋常性乾癬の罹病期間の平均値は 1%クリーム群で 13.2 年，基剤クリーム群で 14.2 年であった。

尋常性乾癬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，1%クリーム群で 89.6%，基剤クリーム群で 94.2%であり，いずれの投与群でも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）が最も多かった。

有効性評価項目の Baseline 値に投与群間で大きな違いは認められなかった。いずれの投与群でも Baseline の PGA スコアが 3（中等症）の被験者が約 8 割を占めていた。

表 2.7.6.12-3 主な被験者背景（ZBA4-1 試験，第 1 部，FAS）

Parameter (Unit)			JTE-061 Cream 1% (N = 106)	Vehicle Cream (N = 52)	Total (N = 158)
Age (years)		Mean	53.1	60.8	55.6
		SD	14.0	13.7	14.3
		< 65	82 (77.4)	29 (55.8)	111 (70.3)
		≥ 65	24 (22.6)	23 (44.2)	47 (29.7)
Sex		Male	79 (74.5)	46 (88.5)	125 (79.1)
		Female	27 (25.5)	6 (11.5)	33 (20.9)
Height (cm)		Mean	166.82	167.25	166.96
		SD	9.18	7.86	8.75
Body Weight (kg)		Mean	71.12	69.02	70.43
		SD	15.47	12.27	14.49
BMI (kg/m^2)		Mean	25.38	24.58	25.12
		SD	4.12	3.38	3.90
Duration of Plaque Psoriasis (years)		Mean	13.2	14.2	13.5
		SD	10.7	9.1	10.2
		< 5	29 (27.4)	2 (3.8)	31 (19.6)
		≥ 5 to ≤ 10	24 (22.6)	22 (42.3)	46 (29.1)
		> 10	53 (50.0)	28 (53.8)	81 (51.3)
Use of Prior Medication		Yes	95 (89.6)	49 (94.2)	144 (91.1)
Disposition of "Prior Medication: Yes" (including duplicates)	Topical Corticosteroids *1		93 (87.7)	44 (84.6)	137 (86.7)
	Rank	Strongest /Very Strong	41 (38.7)	28 (53.8)	69 (43.7)
		Strong/Medium /Weak	35 (33.0)	19 (36.5)	54 (34.2)
	Topical Vitamin D Derivatives *2		81 (76.4)	42 (80.8)	123 (77.8)
	Biologic Agents		0	0	0
	Systemic Treatments		16 (15.1)	4 (7.7)	20 (12.7)
Use of Prior Procedure with Phototherapy		Yes	22 (20.8)	12 (23.1)	34 (21.5)

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
*1: Topical corticosteroids including combination drugs with vitamin D derivatives
*2: Topical vitamin D derivatives including combination drugs with topical corticosteroids
Source : CTD5.3.5.1-2-A 表 11-3

表 2.7.6.12-4 有効性評価項目の Baseline 値（ZBA4-1 試験，第 1 部，FAS）

Parameter (Unit)	Descriptive Statistics	JTE-061 Cream 1% (N = 106)	Vehicle Cream (N = 52)
PGA Score	Mean	2.9	2.9
	SD	0.4	0.4
	2 (Mild)	17 (16.0)	7 (13.5)
	3 (Moderate)	84 (79.2)	42 (80.8)
	4 (Severe)	5 (4.7)	3 (5.8)
PASI Score	Mean	10.54	11.06
	SD	4.08	4.17
%BSA affected (%)	Mean	11.7	12.2
	SD	5.2	5.6
	< 10	45 (42.5)	20 (38.5)
	≥ 10	61 (57.5)	32 (61.5)
Average Weekly Pruritus NRS Score	Mean	3.87	3.63
	SD	2.33	2.43
Skindex-16 Total Score	Mean	38.64	34.62
	SD	20.41	20.77
Skindex-16 Symptom Subscale Score	Mean	35.46	32.29
	SD	25.97	30.84
Skindex-16 Emotional Subscale Score	Mean	53.48	47.48
	SD	25.78	23.42
Skindex-16 Functional Subscale Score	Mean	20.41	18.46
	SD	21.21	19.18

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 11-4

2.7.6.12.4.3 主要評価項目：Week 12 の PGA 反応率

Week 12 の PGA 反応率を評価指標とし，Baseline の PGA スコア（2，3，4）を層別因子とした CMH test を行った。

FAS の主解析，感度分析，及び PPS の補足的解析の結果を表 2.7.6.12-5 に示した。

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

表 2.7.6.12-5 Week 12 の PGA 反応率（ZBA4-1 試験，第 1 部）

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

PGA 反応率: 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
Responder: Subjects who achieved a PGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with a minimum 2-grade improvement from baseline
Difference: The difference of the proportion between the treatment groups (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)
*1: Based on 100 imputed datasets where missing data were imputed by the multiple imputation, CMH test stratified by baseline PGA score was performed at the two-sided 5% significance level.
*2: Based on the data where missing values were imputed by the Non-Responder Imputation, CMH test stratified by baseline PGA score was performed at the 5% two-sided level of significance.
*3: CMH test stratified by baseline PGA score was performed at the 5% two-sided level of significance without any imputations (Observed Cases).
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 11-9，表 11-10，表 11-11，表 11-12

2.7.6.12.4.4 重要な副次評価項目

2.7.6.12.4.4.1 Week 12 の PASI-75 達成率

Week 12 の PASI-75 達成率を評価指標とし，投与群別に割合及びその 95% CI を算出し，2 群間に対する Fisher's exact test を行った。

FAS の主解析，感度分析，及び PPS の補足的解析の結果を表 2.7.6.12-6 に示した。

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

表 2.7.6.12-6 Week 12 の PASI-75 達成率（ZBA4-1 試験，第 1 部）

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

PASI-75 達成率: PASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合
PPS の 1%クリーム群 72 名のうち，1 名は Week 12 の PASI スコアが欠測
Difference: The difference of the proportion between the treatment groups (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)
*1: Based on the first imputed dataset where missing data were imputed by the multiple imputation, Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance.
*2: Based on the data where missing values were imputed by the Non-Responder Imputation, Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance.
*3: Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance, without any imputations (Observed Cases).
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 11-13，表 11-14，表 11-15，表 11-16

2.7.6.12.4.4.2 Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合

Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合を評価指標とし，投与群別に割合及びその 95% CI を算出し，2 群間に対する Fisher's exact test を行った。

FAS の主解析，感度分析，及び PPS の補足的解析の結果を表 2.7.6.12-7 に示した。

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

表 2.7.6.12-7 Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（ZBA4-1 試験，第 1 部）

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

Responder: Subjects who achieved a PGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear)
Difference: The difference of the proportion between the treatment groups (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream)
*1: Based on the first imputed dataset where missing data were imputed by the multiple imputation, Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance.
*2: Based on the data where missing values were imputed by the Non-Responder Imputation, Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance.
*3: Fisher's exact test was performed at the 5% two-sided level of significance, without any imputations (Observed Cases).
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 11-17，表 11-18，表 11-19，表 11-20

2.7.6.12.4.5 その他の副次評価項目

2.7.6.12.4.5.1 PGA スコア

各来院日の PGA 反応率を表 2.7.6.12-8 に，PGA スコアの分布を図 2.7.6.12-2 に，それぞれ示した。

主解析（MI）及び感度分析（OC）でも，Week 8 以降，PGA 反応率並びに PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合は基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で高く，1%クリーム群の PGA スコアは経時的な改善傾向が認められた。PGA スコアが 0 又は 1 でかつ Baseline から 2 段階以上の改善を達成した被験者の累積割合は，基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で高かった。

表 2.7.6.12-8 各来院日の PGA 反応率（ZBA4-1 試験，第 1 部，FAS）

主解析（MI）

Treatment Group	Item	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
JTE-061 Cream 1% (N = 106)	N	106	106	106	106
	Responder*1: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	0 [0.0, 3.4]	5 (4.7) [1.5, 10.7]	16 (15.1) [8.9, 23.4]	24 (22.6) [15.1, 31.8]
Vehicle Cream (N = 52)	N	52	52	52	52
	Responder*1: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	0 [0.0, 6.8]	0 [0.0, 6.8]	0 [0.0, 6.8]	1 (1.9) [0.0, 10.3]
Difference (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Exact)		NC [NC, NC]	4.7 [−2.8, 10.7]	15.1 [5.6, 23.4]	20.7 [9.6, 30.3]

The proportion of responders and its 95% confidence interval (Exact) were calculated using the the first imputed dataset where missing data were imputed by the multiple imputation.

感度分析（OC）

Treatment Group	Item	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
JTE-061 Cream 1% (N = 106)	N	101	92	87	84
	Responder*1: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	0 [0.0, 3.6]	4 (4.3) [1.2, 10.8]	12 (13.8) [7.3, 22.9]	16 (19.0) [11.3, 29.1]
Vehicle Cream (N = 52)	N	49	42	44	43
	Responder*1: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	0 [0.0, 7.3]	0 [0.0, 8.4]	0 [0.0, 8.0]	1 (2.3) [0.1, 12.3]
Difference (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Exact)		NC [NC, NC]	4.3 [−4.8, 11.0]	13.8 [2.3, 22.9]	16.7 [2.3, 27.2]

The proportion of responders and its 95% confidence interval (Exact) were calculated using the observed data without any imputations.

*1: Subjects who achieved a PGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with a minimum 2-grade improvement from baseline

Source : CTD5.3.5.1-2-A 表 11-23，表 11-24

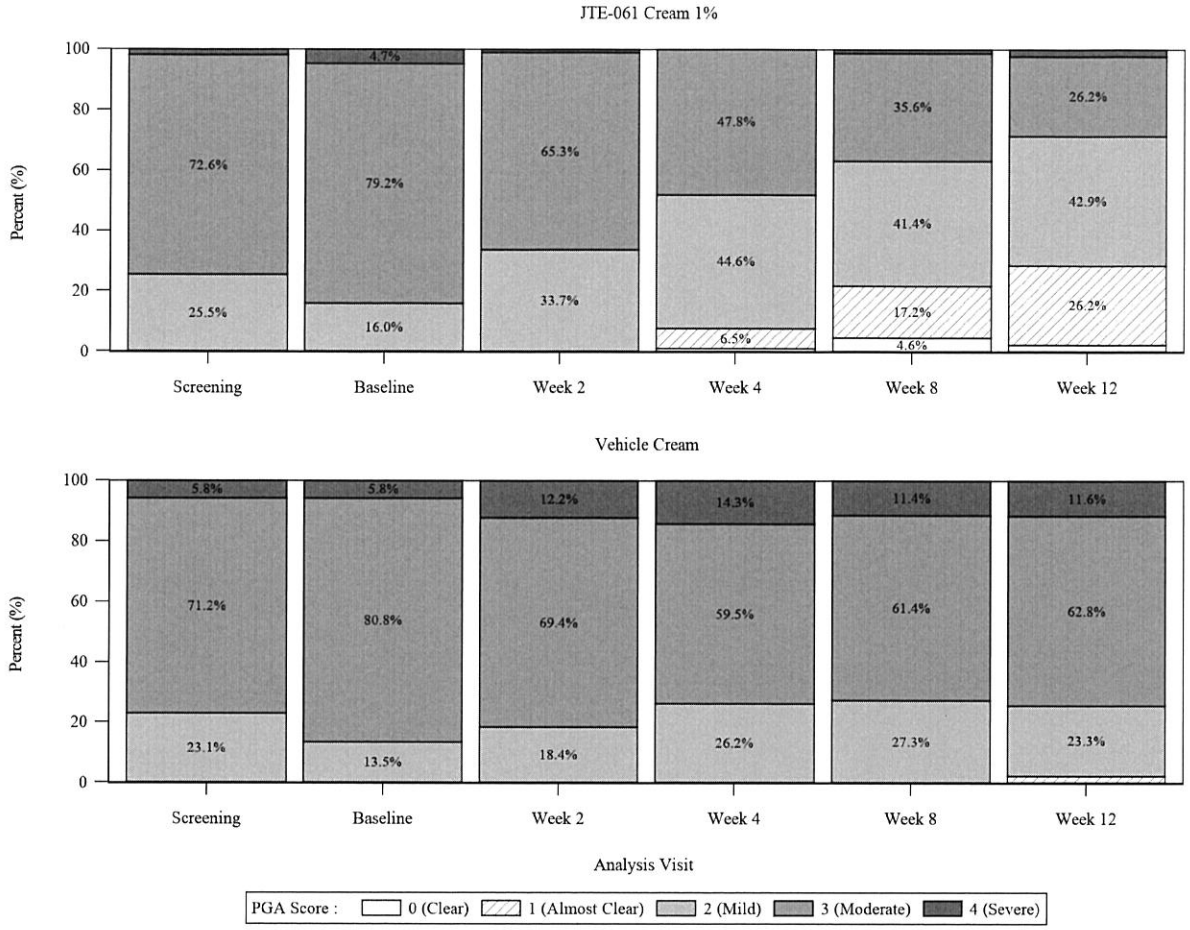


図 2.7.6.12-2　　各来院日の PGA スコアの分布（ZBA4-1 試験，第 1 部，FAS，OC）

Source：CTD5.3.5.1-2-A 図 11-1

2.7.6.12.4.5.2 PASI スコア

各来院日の PASI スコアの Baseline からの変化率（MI）を表 2.7.6.12-9 に，PASI-75 達成率を表 2.7.6.12-10 に，それぞれ示した。

主解析（MI）及び感度分析（OC）でも，PASI スコアの Baseline からの変化率はいずれの時点でも基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で大きかった。PASI スコアはいずれの時点でも基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で低かった。

主解析（MI）及び感度分析（OC）でも，PASI-50 達成率はいずれの時点でも，PASI-75 達成率は Week 4 以降で，PASI-90 達成率は Week 8 以降で，基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で高かった。

表 2.7.6.12-9 各来院日の PASI スコアの Baseline からの変化率
（ZBA4-1 試験，第 1 部，FAS，MI）

Treatment Group	Descriptive Statistics	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
JTE-061 Cream 1% (N = 106)	Mean [95% CI]	−21.94 [−27.62, −16.26]	−37.79 [−46.06, −29.53]	−53.49 [−61.97, −45.01]	−50.56 [−60.56, −40.56]
Vehicle Cream (N = 52)	Mean [95% CI]	5.24 [−2.97, 13.45]	10.65 [−1.34, 22.63]	10.92 [−1.19, 23.03]	8.76 [−5.54, 23.07]
Difference [95% CI of Difference] (ANOVA)		−27.18 [−37.15, −17.20]	−48.44 [−63.01, −33.87]	−64.41 [−79.13, −49.68]	−59.32 [−76.72, −41.93]

ANOVA was performed based on 100 imputed datasets where missing data were imputed by the multiple imputation.
Difference: JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 11-25

表 2.7.6.12-10 各来院日の PASI-75 達成率（ZBA4-1 試験，第 1 部，FAS）

主解析（MI）

Treatment Group	Item	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
JTE-061 Cream 1% (N = 106)	N	106	106	106	106
	Responder: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	2 (1.9) [0.2, 6.6]	20 (18.9) [11.9, 27.6]	36 (34.0) [25.0, 43.8]	40 (37.7) [28.5, 47.7]
Vehicle Cream (N = 52)	N	52	52	52	52
	Responder: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	0 [0.0, 6.8]	0 [0.0, 6.8]	1 (1.9) [0.0, 10.3]	2 (3.8) [0.5, 13.2]
Difference (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Exact)		1.9 [−5.5, 6.8]	18.9 [9.6, 27.6]	32.0 [20.3, 42.3]	33.9 [21.3, 44.5]

The proportion of responders and its 95% confidence interval (Exact) were calculated using the first imputed dataset where missing data were imputed by the multiple imputation.

感度分析（OC）

Treatment Group	Item	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
JTE-061 Cream 1% (N = 106)	N	101	92	86	83
	Responder: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	2 (2.0) [0.2, 7.0]	17 (18.5) [11.1, 27.9]	30 (34.9) [24.9, 45.9]	35 (42.2) [31.4, 53.5]
Vehicle Cream (N = 52)	N	49	42	44	43
	Responder: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	0 [0.0, 7.3]	0 [0.0, 8.4]	1 (2.3) [0.1, 12.0]	2 (4.7) [0.6, 15.8]
Difference (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Exact)		2.0 [−5.6, 7.2]	18.5 [6.9, 27.9]	32.6 [18.6, 44.1]	37.5 [23.0, 49.9]

The proportion of responders and its 95% confidence interval (Exact) were calculated using the observed data without any imputations.
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 11-28，表 11-29

2.7.6.12.4.5.3 病変%BSA

各来院日の病変%BSA の Baseline からの変化量の記述統計量を表 2.7.6.12-11 に示した。

病変%BSA の Baseline からの変化量は，いずれの時点でも基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で大きかった。病変%BSA は，いずれの時点でも基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で低かった。

表 2.7.6.12-11 各来院日の病変%BSA の Baseline からの変化量
（ZBA4-1 試験，第 1 部，FAS，MI）

Treatment Group	Descriptive Statistics	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
JTE-061 Cream 1% (N = 106)	Mean [95% CI]	−0.6 [−1.2, 0.0]	−1.2 [−2.3, −0.2]	−3.1 [−4.4, −1.7]	−2.8 [−4.4, −1.2]
Vehicle Cream (N = 52)	Mean [95% CI]	1.8 [0.9, 2.7]	2.8 [1.3, 4.3]	3.7 [1.7, 5.6]	4.3 [2.0, 6.6]
Difference [95% CI of Difference] (ANOVA)		−2.4 [−3.5, −1.3]	−4.0 [−5.9, −2.2]	−6.8 [−9.1, −4.4]	−7.1 [−9.9, −4.4]

ANOVA was performed based on 100 imputed datasets where missing data were imputed by the multiple imputation.
Difference: JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream
Source : CTD5.3.5.1-2-A 表 11-32

2.7.6.12.4.5.4 そう痒 NRS スコア

各来院日の 1 週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量を表 2.7.6.12-12 に示した。各来院日の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階又は 4 段階以上改善した被験者の割合を表 2.7.6.12-13 及び表 2.7.6.12-14 に，それぞれ示した。

1 週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量は，いずれの時点でも基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で大きかった。1 週間平均そう痒 NRS スコアは，いずれの時点でも基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で低かった。

1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階以上又は 4 段階以上改善した被験者の割合は，いずれの時点でも基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で高い傾向が認められた。

表 2.7.6.12-12 各来院日の 1 週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量
（ZBA4-1 試験，第 1 部，FAS，OC）

Treatment Group	Descriptive Statistics	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
JTE-061 Cream 1% (N = 106)	N	101	92	87	84
	Mean ± SD [95% CI]	−0.44 ± 1.72 [−0.78, −0.10]	−0.88 ± 2.31 [−1.36, −0.40]	−1.42 ± 2.18 [−1.88, −0.95]	−1.04 ± 2.50 [−1.58, −0.50]
Vehicle Cream (N = 52)	N	49	42	44	43
	Mean ± SD [95% CI]	0.34 ± 1.84 [−0.19, 0.86]	0.55 ± 2.39 [−0.20, 1.29]	0.28 ± 2.51 [−0.49, 1.04]	0.39 ± 2.62 [−0.41, 1.20]
Difference [95% CI of Difference] (ANOVA)		−0.78 [−1.38, −0.17]	−1.42 [−2.29, −0.56]	−1.69 [−2.53, −0.85]	−1.43 [−2.37, −0.49]

Observed data without any imputations were analyzed.
Difference: JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream
Source : CTD5.3.5.1-2-A 表 11-33

表 2.7.6.12-13 各来院日の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 3 段階以上改善した被験者の割合（ZBA4-1 試験，第 1 部，FAS，OC）

Treatment Group	Item	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
JTE-061 Cream 1% (N = 66)	N	63	58	54	52
	Responder: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	6 (9.5) [3.6, 19.6]	18 (31.0) [19.5, 44.5]	20 (37.0) [24.3, 51.3]	17 (32.7) [20.3, 47.1]
Vehicle Cream (N = 32)	N	30	23	25	24
	Responder: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	2 (6.7) [0.8, 22.1]	2 (8.7) [1.1, 28.0]	1 (4.0) [0.1, 20.4]	3 (12.5) [2.7, 32.4]
Difference (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Exact)		2.9 [−13.5, 14.6]	22.3 [−1.1, 38.1]	33.0 [9.4, 48.0]	20.2 [−2.4, 37.7]

Observed data without any imputations were analyzed.
The denominator for calculation of the proportion was the number of subjects with an average weekly pruritus NRS score of ≥ 3 at Baseline.
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 11-34

表 2.7.6.12-14 各来院日の 1 週間平均そう痒 NRS スコアが Baseline から 4 段階以上改善した被験者の割合（ZBA4-1 試験，第 1 部，FAS，OC）

Treatment Group	Item	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
JTE-061 Cream 1% (N = 50)	N	48	44	41	39
	Responder: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	4 (8.3) [2.3, 20.0]	11 (25.0) [13.2, 40.3]	11 (26.8) [14.2, 42.9]	10 (25.6) [13.0, 42.1]
Vehicle Cream (N = 20)	N	19	15	16	15
	Responder: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	1 (5.3) [0.1, 26.0]	0 [0.0, 21.8]	1 (6.3) [0.2, 30.2]	1 (6.7) [0.2, 31.9]
Difference (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Exact)		3.1 [−18.6, 16.4]	25.0 [−0.4, 40.5]	20.6 [−5.8, 38.6]	19.0 [−9.0, 37.5]

Observed data without any imputations were analyzed.
The denominator for calculation of the proportion was the number of subjects with an average weekly pruritus NRS score of ≥ 4 at Baseline.
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 11-35

2.7.6.12.4.5.5 Skindex-16 スコア

各来院日の Skindex-16 スコア（総合スコア及び各スケール・スコア）の Baseline からの変化量を表 2.7.6.12-15 に示した。

Skindex-16 スコア（総合スコア及び各スケール・スコア）の Baseline からの変化量は，いずれの時点でも基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で大きかった。Skindex-16 スコア（総合スコア及び各スケール・スコア）は，いずれの時点でも基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で低かった。

表 2.7.6.12-15 各来院日の Skindex-16 スコア（総合スコア及び各スケール・スコア）の Baseline からの変化量（ZBA4-1 試験，第 1 部，FAS，OC）

Skindex-16 Score	Treatment Group	Descriptive Statistics	Week 4	Week 12
Total Score	JTE-061 Cream 1% (N = 106)	N	92	84
		Mean ± SD [95% CI]	−11.90 ± 18.64 [−15.76, −8.04]	−14.14 ± 23.58 [−19.25, −9.02]
	Vehicle Cream (N = 52)	N	42	43
		Mean ± SD [95% CI]	0.35 ± 18.43 [−5.40, 6.09]	0.36 ± 22.47 [−6.55, 7.28]
	Difference (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (ANOVA)		−12.25 [−19.09, −5.41]	−14.50 [−23.11, −5.89]
Symptom Subscale Score	JTE-061 Cream 1% (N = 106)	N	92	84
		Mean ± SD [95% CI]	−8.74 ± 24.15 [−13.74, −3.74]	−8.78 ± 30.68 [−15.44, −2.12]
	Vehicle Cream (N = 52)	N	42	43
		Mean ± SD [95% CI]	6.55 ± 28.02 [−2.18, 15.28]	4.94 ± 28.50 [−3.83, 13.71]
	Difference (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (ANOVA)		−15.29 [−24.65, −5.93]	−13.72 [−24.84, −2.60]
Emotional Subscale Score	JTE-061 Cream 1% (N = 106)	N	92	84
		Mean ± SD [95% CI]	−19.93 ± 26.42 [−25.40, −14.46]	−22.93 ± 30.56 [−29.56, −16.30]
	Vehicle Cream (N = 52)	N	42	43
		Mean ± SD [95% CI]	−3.40 ± 20.70 [−9.85, 3.05]	−3.60 ± 25.36 [−11.40, 4.21]
	Difference (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (ANOVA)		−16.53 [−25.66, −7.40]	−19.33 [−30.06, −8.60]
Functional Subscale Score	JTE-061 Cream 1% (N = 106)	N	92	84
		Mean ± SD [95% CI]	−3.19 ± 17.22 [−6.76, 0.38]	−6.11 ± 20.49 [−10.56, −1.66]
	Vehicle Cream (N = 52)	N	42	43
		Mean ± SD [95% CI]	0.63 ± 17.81 [−4.92, 6.18]	2.25 ± 20.38 [−4.02, 8.52]
	Difference (JTE-061 Cream 1% − Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (ANOVA)		−3.82 [−10.24, 2.59]	−8.36 [−15.95, −0.77]

Observed data without any imputations were analyzed.
Source : CTD5.3.5.1-2-A 表 11-36

2.7.6.12.5 有効性の評価（全期間［第 1 部及び第 2 部］）

2.7.6.12.5.1 解析したデータセット

有効性解析対象集団として，1%－1%群 106 名，基剤－1%群 44 名の計 150 名を採用した。

2.7.6.12.5.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

全期間の有効性解析対象集団の被験者背景は，第 1 部の FAS の被験者背景とほぼ同様であった。

全期間の有効性解析対象集団の有効性評価項目の Baseline 値を表 2.7.6.12-16 に示した。

全期間の有効性評価項目は Week 0（第 1 部の治験薬投与開始日）のデータを Baseline 値とした。

ただし，そう痒 NRS スコアの Baseline 値は，第 1 部の投与開始前 7 日間（Day −7～Day −1）で測定されたそう痒 NRS スコアの平均値とした。

いずれの投与群でも Baseline の PGA スコアが 3（中等症）の被験者が約 8 割を占めていた。

表 2.7.6.12-16 有効性解析対象集団の Baseline 値
（ZBA4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

Parameter (Unit)	Descriptive Statistics	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 106)	Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 44)
PGA Score	Mean	2.9	2.9
	SD	0.4	0.4
	2 (Mild)	17 (16.0)	7 (15.9)
	3 (Moderate)	84 (79.2)	35 (79.5)
	4 (Severe)	5 (4.7)	2 (4.5)
PASI Score	Mean	10.54	10.96
	SD	4.08	4.30
%BSA affected (%)	Mean	11.7	12.1
	SD	5.2	5.4
	< 10	45 (42.5)	17 (38.6)
	≥ 10	61 (57.5)	27 (61.4)
Pruritus NRS Score	Mean	3.87	3.48
	SD	2.33	2.45
Skindex-16 Total Score	Mean	38.64	31.84
	SD	20.41	19.31
Skindex-16 Symptom Subscale Score	Mean	35.46	27.84
	SD	25.97	28.29
Skindex-16 Emotional Subscale Score	Mean	53.48	45.62
	SD	25.78	22.72
Skindex-16 Functional Subscale Score	Mean	20.41	15.76
	SD	21.21	17.70

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 11-6

2.7.6.12.5.3 有効性評価項目

2.7.6.12.5.3.1 PGA スコア

各来院日の PGA 反応率を表 2.7.6.12-17 に，各来院日の PGA スコアの分布を図 2.7.6.12-3 に，それぞれ示した。

いずれの投与群でも，JTE-061 クリーム 1%の投与開始後，PGA スコアは経時的な改善傾向が認められ，PGA 反応率は経時的な上昇が認められた。

表 2.7.6.12-17　各来院日の PGA 反応率（ZBA4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 106)			Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 44)		
	N	Responder*1 : n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)	N	Responder*1 : n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)
Week 2	101	0	[0.0, 3.6]	43	0	[0.0, 8.2]
Week 4	92	4 (4.3)	[1.2, 10.8]	41	0	[0.0, 8.6]
Week 8	87	12 (13.8)	[7.3, 22.9]	44	0	[0.0, 8.0]
Week 12	84	16 (19.0)	[11.3, 29.1]	43	1 (2.3)	[0.1, 12.3]
Week 16	77	29 (37.7)	[26.9, 49.4]	43	6 (14.0)	[5.3, 27.9]
Week 20	77	38 (49.4)	[37.8, 61.0]	40	8 (20.0)	[9.1, 35.6]
Week 24	77	45 (58.4)	[46.6, 69.6]	37	17 (45.9)	[29.5, 63.1]

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 12.
*1: Subjects who achieved a PGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with a minimum 2-grade improvement from baseline
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 11-40

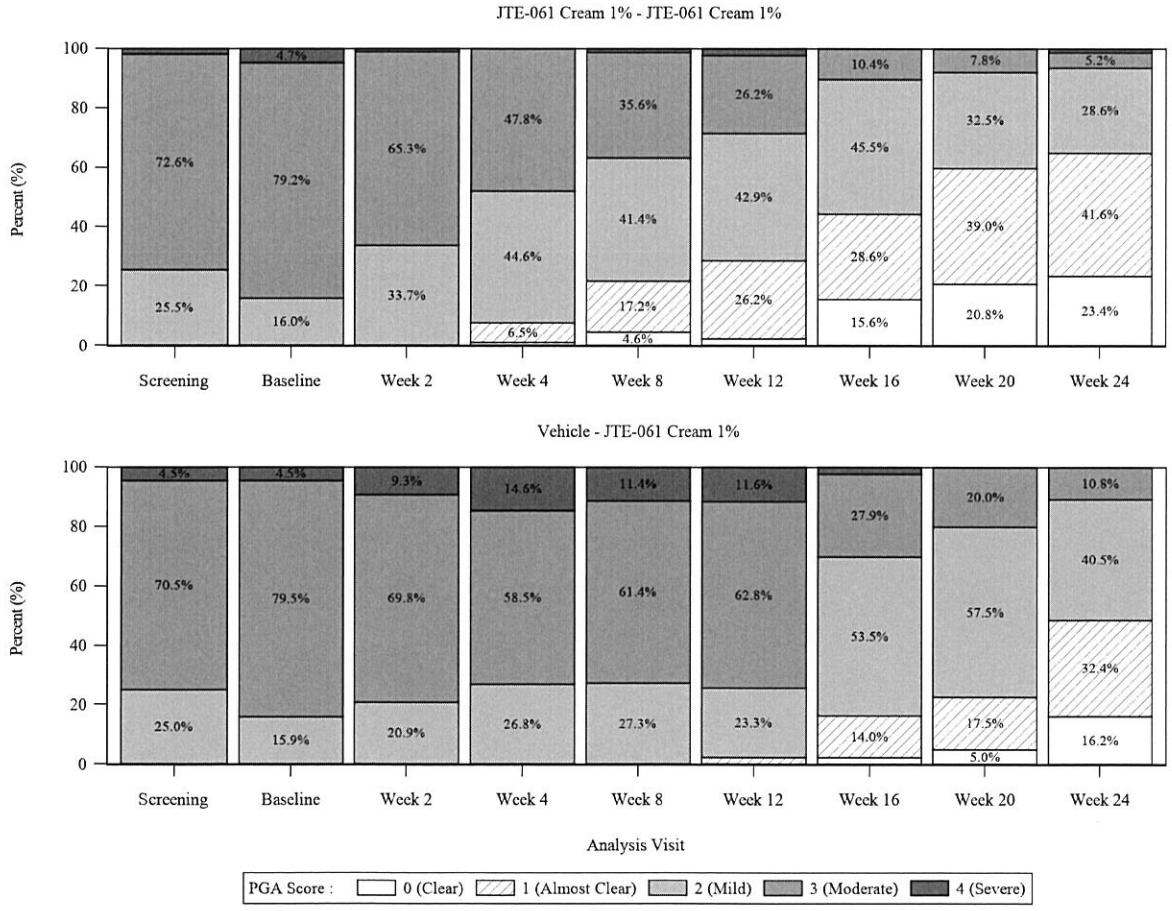


図 2.7.6.12-3　各来院日の PGA スコアの分布
（ZBA4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 12.
Source：CTD5.3.5.1-2-A 図 11-9

2.7.6.12.5.3.2 PASI スコア

各来院日の PASI スコアの Baseline からの変化率を表 2.7.6.12-18 に，各来院日の PASI-50 達成率及び PASI-75 達成率を表 2.7.6.12-19 に，それぞれ示した。

いずれの投与群でも，JTE-061 クリーム 1%の投与開始後，PASI スコアは経時的な低下が認められ，PASI-50 達成率及び PASI-75 達成率は経時的な上昇が認められた。

表 2.7.6.12-18 各来院日の PASI スコアの Baseline からの変化率
（ZBA4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 106)			Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 44)		
	N	Mean ± SD	[95% CI]	N	Mean ± SD	[95% CI]
Week 2	101	−21.95 ± 28.67	[−27.61, −16.29]	43	0.65 ± 26.44	[−7.49, 8.78]
Week 4	92	−40.30 ± 33.89	[−47.31, −33.28]	41	6.10 ± 47.58	[−8.92, 21.12]
Week 8	86	−58.26 ± 31.21	[−64.96, −51.57]	44	6.15 ± 50.77	[−9.29, 21.58]
Week 12	83	−56.19 ± 41.23	[−65.20, −47.19]	43	3.37 ± 54.02	[−13.25, 20.00]
Week 16	77	−76.06 ± 23.53	[−81.40, −70.72]	43	−40.12 ± 42.85	[−53.31, −26.93]
Week 20	77	−79.76 ± 28.89	[−86.32, −73.21]	40	−61.88 ± 39.31	[−74.46, −49.31]
Week 24	77	−78.49 ± 56.49	[−91.31, −65.66]	37	−67.89 ± 48.00	[−83.89, −51.89]

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 12.
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 11-42

表 2.7.6.12-19 各来院日の PASI-50 達成率及び PASI-75 達成率
（ZBA4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

PASI-50 達成率

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 106)			Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 44)		
	N	Responder : n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)	N	Responder : n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)
Week 2	101	20 (19.8)	[12.5, 28.9]	43	0	[0.0, 8.2]
Week 4	92	44 (47.8)	[37.3, 58.5]	41	2 (4.9)	[0.6, 16.5]
Week 8	86	59 (68.6)	[57.7, 78.2]	44	5 (11.4)	[3.8, 24.6]
Week 12	83	59 (71.1)	[60.1, 80.5]	43	7 (16.3)	[6.8, 30.7]
Week 16	77	65 (84.4)	[74.4, 91.7]	43	20 (46.5)	[31.2, 62.3]
Week 20	77	70 (90.9)	[82.2, 96.3]	40	29 (72.5)	[56.1, 85.4]
Week 24	77	71 (92.2)	[83.8, 97.1]	37	30 (81.1)	[64.8, 92.0]

PASI-75 達成率

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 106)			Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 44)		
	N	Responder : n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)	N	Responder : n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)
Week 2	101	2 (2.0)	[0.2, 7.0]	43	0	[0.0, 8.2]
Week 4	92	17 (18.5)	[11.1, 27.9]	41	0	[0.0, 8.6]
Week 8	86	30 (34.9)	[24.9, 45.9]	44	1 (2.3)	[0.1, 12.0]
Week 12	83	35 (42.2)	[31.4, 53.5]	43	2 (4.7)	[0.6, 15.8]
Week 16	77	49 (63.6)	[51.9, 74.3]	43	10 (23.3)	[11.8, 38.6]
Week 20	77	57 (74.0)	[62.8, 83.4]	40	19 (47.5)	[31.5, 63.9]
Week 24	77	62 (80.5)	[69.9, 88.7]	37	24 (64.9)	[47.5, 79.8]

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 12.
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 11-43，表 11-44

2.7.6.12.5.3.3 病変%BSA

各来院日の病変%BSA の Baseline からの変化量を表 2.7.6.12-20 に示した。

いずれの投与群でも，JTE-061 クリーム 1%の投与開始後，病変%BSA は経時的に低下した。

表 2.7.6.12-20 各来院日の病変%BSA の Baseline からの変化量
（ZBA4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 106)			Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 44)		
	N	Mean ± SD	[95% CI]	N	Mean ± SD	[95% CI]
Week 2	101	−0.6 ± 2.6	[−1.1, −0.1]	43	1.3 ± 3.7	[0.2, 2.5]
Week 4	92	−1.6 ± 3.7	[−2.3, −0.8]	41	2.3 ± 7.1	[0.1, 4.6]
Week 8	86	−3.7 ± 5.2	[−4.8, −2.5]	44	3.0 ± 8.2	[0.5, 5.5]
Week 12	84	−3.6 ± 6.7	[−5.1, −2.1]	43	3.5 ± 9.1	[0.7, 6.3]
Week 16	77	−6.0 ± 5.9	[−7.3, −4.7]	43	0.7 ± 8.3	[−1.8, 3.3]
Week 20	77	−7.1 ± 6.7	[−8.6, −5.6]	40	−2.7 ± 7.1	[−4.9, −0.4]
Week 24	77	−8.4 ± 7.8	[−10.1, −6.6]	37	−4.9 ± 8.2	[−7.7, −2.2]

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 12.
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 11-45

2.7.6.12.5.3.4 そう痒 NRS スコア

各来院日のそう痒NRSスコアのBaselineからの変化量の記述統計量を表 2.7.6.12-21 に示した。

1%－1%群のそう痒 NRS スコアは Week 8 まで経時的に低下した後，Week 16 まで同程度の値を推移し，以降は Week 24 まで低下した。基剤－1%群のそう痒 NRS スコアは JTE-061 クリーム 1%の投与開始後，Week 16 で低下し，その後，同程度の値を推移した。

表 2.7.6.12-21 各来院日のそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量
（ZBA4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 106)			Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 44)		
	N	Mean ± SD	[95% CI]	N	Mean ± SD	[95% CI]
Week 2	101	−0.44 ± 1.72	[−0.78, −0.10]	43	0.19 ± 1.81	[−0.37, 0.74]
Week 4	92	−0.88 ± 2.31	[−1.36, −0.40]	41	0.50 ± 2.40	[−0.26, 1.26]
Week 8	87	−1.42 ± 2.18	[−1.88, −0.95]	44	0.28 ± 2.51	[−0.49, 1.04]
Week 12	84	−1.04 ± 2.50	[−1.58, −0.50]	43	0.39 ± 2.62	[−0.41, 1.20]
Week 16	78	−1.42 ± 2.89	[−2.07, −0.77]	43	−1.24 ± 3.15	[−2.21, −0.27]
Week 20	77	−2.09 ± 2.60	[−2.68, −1.50]	40	−1.42 ± 2.81	[−2.32, −0.52]
Week 24	77	−2.48 ± 2.72	[−3.10, −1.86]	37	−1.33 ± 2.98	[−2.32, −0.34]

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 12.
Source : CTD5.3.5.1-2-A 表 11-46

2.7.6.12.5.3.5 Skindex-16 スコア（総合スコア及び各スケール・スコア）

各来院日の Skindex-16 スコア（総合スコア及び各スケール・スコア）の Baseline からの変化量を表 2.7.6.12-22 に示した。

1%－1%群の Skindex-16 スコアは経時的に低下した。基剤－1%群の Skindex-16 スコアは JTE-061 クリーム 1%の投与開始後の Week 24 で低下した。

表 2.7.6.12-22 各来院日の Skindex-16 スコア（総合スコア及び各スケール・スコア）の Baseline からの変化量（ZBA4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

Skindex-16 Score	Treatment Group	Descriptive Statistics	Week 4	Week 12	Week 24
Total Score	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 106)	N	92	84	77
		Mean ± SD [95% CI]	−11.90 ± 18.64 [−15.76, −8.04]	−14.14 ± 23.58 [−19.25, −9.02]	−24.78 ± 22.15 [−29.81, −19.76]
	Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 44)	N	41	43	37
		Mean ± SD [95% CI]	−0.33 ± 18.12 [−6.05, 5.39]	0.36 ± 22.47 [−6.55, 7.28]	−14.10 ± 18.98 [−20.43, −7.78]
Symptom Subscale Score	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 106)	N	92	84	77
		Mean ± SD	−8.74 ± 24.15	−8.78 ± 30.68	−22.19 ± 27.31
		[95% CI]	[−13.74, −3.74]	[−15.44, −2.12]	[−28.38, −15.99]
	Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 44)	N	41	43	37
		Mean ± SD [95% CI]	4.88 ± 26.17 [−3.38, 13.14]	4.94 ± 28.50 [−3.83, 13.71]	−10.14 ± 29.88 [−20.10, −0.17]
Emotional Subscale Score	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 106)	N	92	84	77
		Mean ± SD [95% CI]	−19.93 ± 26.42 [−25.40, −14.46]	−22.93 ± 30.56 [−29.56, −16.30]	−35.90 ± 27.96 [−42.25, −29.55]
	Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 44)	N	41	43	37
		Mean ± SD [95% CI]	−3.66 ± 20.89 [−10.25, 2.93]	−3.60 ± 25.36 [−11.40, 4.21]	−22.20 ± 22.36 [−29.65, −14.75]
Functional Subscale Score	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 106)	N	92	84	77
		Mean ± SD [95% CI]	−3.19 ± 17.22 [−6.76, 0.38]	−6.11 ± 20.49 [−10.56, −1.66]	−11.30 ± 21.10 [−16.09, −6.51]
	Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 44)	N	41	43	37
		Mean ± SD [95% CI]	0.16 ± 17.76 [−5.44, 5.77]	2.25 ± 20.38 [−4.02, 8.52]	−5.95 ± 11.94 [−9.93, −1.96]

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 12.
Source : CTD5.3.5.1-2-A 表 11-47

2.7.6.12.6 安全性の評価

2.7.6.12.6.1 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

第 1 部では，治験薬が塗布された 1%クリーム群 106 名，基剤クリーム群 52 名の計 158 名を安全性解析対象集団として採用した。治験薬の曝露期間，治験薬の塗布量及び被験者背景に投与群間で特筆すべき違いは認められなかった。

全期間では，被験薬（JTE-061 クリーム 1%）が塗布された 1%－1%群 106 名，基剤－1%群 44 名の計 150 名を安全性解析対象集団として採用した。

全期間の安全性解析対象集団で JTE-061 クリーム 1%の塗布期間を表 2.7.6.12-23 に，JTE-061 クリーム 1%の塗布量を表 2.7.6.12-24 に，それぞれ示した。

1%－1%群で JTE-061 クリーム 1%の塗布期間が 162 日（24 週相当）以上の被験者は 71 名（67.0%）であった。JTE-061 クリーム 1%の 1 日あたりの塗布量の平均値は 1%－1%群で 2.86 g，基剤－1%群で 3.79 g であった。

表 2.7.6.12-23 JTE-061 クリーム 1%の塗布期間（ZBA4-1 試験，全期間）

投与群	JTE-061 クリーム 1% 塗布期間（days）							
	12 以下	13～26	27～52	53～80	81～105	106～133	134～161	162 以上
1%－1%群 (N = 106)	1 (0.9)	9 (8.5)	6 (5.7)	2 (1.9)	4 (3.8)	6 (5.7)	7 (6.6)	71 (67.0)
基剤－1%群 (N = 44)	0	1 (2.3)	2 (4.5)	8 (18.2)	33 (75.0)	--	--	--

例数（%）
塗布期間：計画された JTE-061 クリーム 1%の塗布日数（1%－1%群は Week 0 から Week 24 又は中止日の前日まで，基剤－1%群は Week 12 から Week 24 又は中止日の前日まで）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 12-4

表 2.7.6.12-24 JTE-061 クリーム 1%の塗布量（ZBA4-1 試験，全期間）

投与群	記述統計量	1 日あたりの塗布量（g）	総塗布量（g）
1%－1%群 (N = 106)	例数	106	106
	Mean ± SD	2.86 ± 1.57	347.2 ± 234.4
基剤－1%群 (N = 44)	例数	44	44
	Mean ± SD	3.79 ± 3.34	275.2 ± 274.7

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：CTD5.3.5.1-2-A 表 12-5

2.7.6.12.6.2 有害事象（第 1 部比較試験）

2.7.6.12.6.2.1 有害事象の簡潔な要約

第 1 部の有害事象の要約を表 2.7.6.12-25 に示した。

第 1 部で死亡，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 1%クリーム群で 15 名（14.2%），基剤クリーム群で 4 名（7.7%）に認められた。

有害事象は 1%クリーム群で 106 名中 66 名（62.3%），基剤クリーム群で 52 名中 22 名（42.3%）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 1%クリーム群で 106 名中 38 名（35.8%），基剤クリーム群で 52 名中 6 名（11.5%）に認められた。

表 2.7.6.12-25 有害事象の要約（ZBA4-1 試験，第 1 部）

項目	1%クリーム群 (N = 106)	基剤クリーム群 (N = 52)
有害事象	66 (62.3)	22 (42.3)
高度な有害事象	0	0
副作用	38 (35.8)	6 (11.5)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
重篤な副作用	0	0
有害事象による中止	15 (14.2)	4 (7.7)

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

2.7.6.12.6.2.2 有害事象の発現例数

第 1 部の有害事象の発現例数を付表 2.7.6.26-6 に，発現頻度順の有害事象発現例数（いずれかの投与群で 2%以上に発現）を表 2.7.6.12-26 に示した。

1%クリーム群で 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。

第 1 部で高度と判定された有害事象はなかった。中等度の有害事象は 1%クリーム群で 33 名（31.1%），基剤クリーム群で 15 名（28.8%）に認められた。1%クリーム群で 2%以上に発現した中等度の有害事象は，接触皮膚炎が 8 名（7.5%），乾癬が 7 名（6.6%），適用部位毛包炎及び毛包炎が各 3 名（2.8%）であった。基剤クリーム群で 2%以上に発現した中等度の有害事象は乾癬が 8 名（15.4%）であった。

表 2.7.6.12-26 発現頻度順の有害事象発現例数（いずれかの投与群で 2%以上に発現）（ZBA4-1 試験，第 1 部）

有害事象名 (MedDRA/J V.24.0) PT	1%クリーム群 (N = 106)	基剤クリーム群 (N = 52)
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（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 12-9

2.7.6.12.6.2.3 副作用の発現例数

第 1 部の副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.12-27 に示した。

1%クリーム群で 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。

第 1 部で高度と判定された副作用はなかった。中等度の副作用は 1%クリーム群で 15 名（14.2%），基剤クリーム群で 5 名（9.6%）に認められた。1%クリーム群で 2%以上に発現した中等度の副作用は，接触皮膚炎が 8 名（7.5%），適用部位毛包炎が 3 名（2.8%）であった。基剤クリーム群で 2%以上に発現した中等度の副作用は乾癬が 5 名（9.6%）であった。

表 2.7.6.12-27 副作用の発現例数及び発現件数（ZBA4-1 試験，第 1 部）

副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	1%クリーム群 (N = 106)		基剤クリーム群 (N = 52)	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
合計	49	38 (35.8)	6	6 (11.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	12	11 (10.4)	1	1 (1.9)
適用部位ざ瘡	1	1 (0.9)	0	0
適用部位湿疹	1	1 (0.9)	0	0
適用部位多毛症	1	1 (0.9)	0	0
適用部位刺激感	6	5 (4.7)	1	1 (1.9)
適用部位浮腫	1	1 (0.9)	0	0
適用部位そう痒感	1	1 (0.9)	0	0
適用部位腫脹	1	1 (0.9)	0	0
感染症および寄生虫症	19	18 (17.0)	0	0
適用部位膿瘍	1	1 (0.9)	0	0
適用部位毛包炎	9	9 (8.5)	0	0
カンジダ感染	1	1 (0.9)	0	0
毛包炎	7	7 (6.6)	0	0
せつ	1	1 (0.9)	0	0
臨床検査	2	1 (0.9)	0	0
血中ブドウ糖増加	1	1 (0.9)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1	1 (0.9)	0	0
神経系障害	1	1 (0.9)	0	0
頭痛	1	1 (0.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害	15	13 (12.3)	5	5 (9.6)
接触皮膚炎	12	11 (10.4)	0	0
乾癬	2	2 (1.9)	5	5 (9.6)
蕁麻疹	1	1 (0.9)	0	0

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

2.7.6.12.6.2.4 治験薬塗布部位に発現した有害事象

第 1 部で治験薬塗布部位に発現した有害事象発現例数を表 2.7.6.12-28 に示した。

治験薬塗布部位に発現した有害事象は，1%クリーム群で 106 名中 46 名（43.4%），基剤クリーム群で 52 名中 11 名（21.2%）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 1%クリーム群で 106 名中 44 名（41.5%），基剤クリーム群で 52 名中 16 名（30.8%）に認められた。

1%クリーム群で治験薬塗布部位に 2%以上で発現した有害事象は，適用部位毛包炎が 11 名（10.4%），接触皮膚炎が 10 名（9.4%），乾癬が 6 名（5.7%），適用部位刺激感が 5 名（4.7%），毛包炎が 3 名（2.8%）であった。基剤クリーム群で治験薬塗布部位に 2%以上で発現した有害事象は，乾癬が 8 名（15.4%）であった。

表 2.7.6.12-28 治験薬塗布部位に発現した有害事象発現例数（ZBA4-1 試験，第 1 部）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	1%クリーム群 （N = 106）		基剤クリーム群 （N = 52）	
発現部位	治験薬塗布部位	治験薬塗布部位以外	治験薬塗布部位	治験薬塗布部位以外
合計	46 (43.4)	44 (41.5)	11 (21.2)	16 (30.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位ざ瘡	1 (0.9)	0	0	0
適用部位湿疹	2 (1.9)	0	0	0
適用部位亀裂	0	0	1 (1.9)	0
適用部位多毛症	1 (0.9)	0	0	0
適用部位刺激感	5 (4.7)	0	1 (1.9)	0
適用部位浮腫	1 (0.9)	0	0	0
適用部位そう痒感	1 (0.9)	0	0	0
適用部位腫脹	1 (0.9)	0	0	0
疼痛	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
感染症および寄生虫症				
適用部位膿瘍	1 (0.9)	0	0	0
適用部位蜂巣炎	1 (0.9)	0	0	0
適用部位毛包炎	11 (10.4)	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
蜂巣炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
毛包炎	3 (2.8)	12 (11.3)	0	0
せつ	1 (0.9)	3 (2.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	0	0	1 (1.9)	0
変形性関節症	1 (0.9)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害				
皮膚炎	1 (0.9)	3 (2.8)	0	0
接触皮膚炎	10 (9.4)	5 (4.7)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	2 (1.9)	3 (2.8)	0	0
汗疹	1 (0.9)	0	0	0
そう痒症	1 (0.9)	0	1 (1.9)	1 (1.9)
乾癬	6 (5.7)	2 (1.9)	8 (15.4)	2 (3.8)
酒さ	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
中毒性皮疹	2 (1.9)	1 (0.9)	0	0
蕁麻疹	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0

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。内訳はいずれかの群で治験薬塗布部位に発現した有害事象を抜粋したため，両群ともに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。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 12-10

2.7.6.12.6.3 有害事象（全期間［第 1 部及び第 2 部］）

2.7.6.12.6.3.1 有害事象の簡潔な要約

全期間の有害事象の要約を表 2.7.6.12-29 に示した。基剤－1%群で発現した有害事象のうち，第 1 部（基剤クリームの塗布期間）で発現した有害事象は集計から除外した。

全期間で死亡，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 JTE-061 合計で 27 名（18.0%）に認められた。

有害事象は JTE-061 合計で 150 名中 104 名（69.3%）に認められた。高度と判定された有害事象は JTE-061 合計で 1 名（0.7%）に認められた。副作用は JTE-061 合計で 150 名中 66 名（44.0%）に認められた。

表 2.7.6.12-29　有害事象の要約（ZBA4-1 試験，全期間）

項目	1%－1%群 (N = 106)	基剤－1%群 (N = 44)	JTE-061 合計 (N = 150)
有害事象	82 (77.4)	22 (50.0)	104 (69.3)
高度な有害事象	1 (0.9)	0	1 (0.7)
副作用	54 (50.9)	12 (27.3)	66 (44.0)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0
有害事象による中止	22 (20.8)	5 (11.4)	27 (18.0)

例数（%）
基剤クリーム塗布期間に発現した有害事象は集計から除外
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 12-7

2.7.6.12.6.3.2 有害事象の発現例数

全期間の有害事象の発現例数を付表 2.7.6.26-7 に，発現頻度順の有害事象発現例数（JTE-061 合計で 2%以上に発現）を表 2.7.6.12-30 に，それぞれ示した。

JTE-061 合計で 5%以上に発現した有害事象は，接触皮膚炎が 26 名（17.3%），適用部位毛包炎が 22 名（14.7%），毛包炎が 16 名（10.7%），乾癬が 14 名（9.3%）であった。

JTE-061 合計で高度と判定された有害事象は苔癬様角化症が 1 名（0.7%）に認められた。JTE-061 合計で中等度の有害事象は 55 名（36.7%）に認められた。JTE-061 合計で 2%以上に発現した中等度の有害事象は，接触皮膚炎が 17 名（11.3%），乾癬が 12 名（8.0%），適用部位毛包炎が 7 名（4.7%），適用部位湿疹及び毛包炎が各 5 名（3.3%），ざ瘡，皮膚炎及び皮脂欠乏性湿疹が各 3 名（2.0%）であった。

表 2.7.6.12-30 発現頻度順の有害事象発現例数（JTE-061 合計で 2%以上に発現）（ZBA4-1 試験，全期間）

有害事象名 (MedDRA/J V.24.0) PT	1%－1%群 (N = 106)	基剤－1%群 (N = 44)	JTE-061 合計 (N = 150)
接触皮膚炎	18 (17.0)	8 (18.2)	26 (17.3)
適用部位毛包炎	17 (16.0)	5 (11.4)	22 (14.7)
毛包炎	16 (15.1)	0	16 (10.7)
乾癬	11 (10.4)	3 (6.8)	14 (9.3)
皮脂欠乏性湿疹	4 (3.8)	3 (6.8)	7 (4.7)
適用部位刺激感	6 (5.7)	0	6 (4.0)
適用部位湿疹	5 (4.7)	0	5 (3.3)
皮膚炎	5 (4.7)	0	5 (3.3)
COVID-19	4 (3.8)	0	4 (2.7)
せつ	4 (3.8)	0	4 (2.7)
頭痛	4 (3.8)	0	4 (2.7)
皮膚乳頭腫	4 (3.8)	0	4 (2.7)
ざ瘡	3 (2.8)	1 (2.3)	4 (2.7)
湿疹	3 (2.8)	0	3 (2.0)

例数（%）
基剤クリーム塗布期間に発現した有害事象は集計から除外
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 12-16

2.7.6.12.6.3.3 副作用の発現例数

全期間の副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.12-31 に示した。

JTE-061 合計で 2%以上に発現した副作用は，適用部位毛包炎が 20 名（13.3%），接触皮膚炎が 19 名（12.7%），毛包炎が 8 名（5.3%），乾癬が 7 名（4.7%），適用部位刺激感が 6 名（4.0%）であった。

全期間で高度と判定された副作用はなかった。中等度の副作用は JTE-061 合計で 35 名（23.3%）に認められた。JTE-061 合計で 2%以上に発現した中等度の副作用は，接触皮膚炎が 15 名（10.0%），適用部位毛包炎及び乾癬が各 7 名（4.7%）であった。

表 2.7.6.12-31 副作用の発現例数及び発現件数（ZBA4-1 試験，全期間）

副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	1%－1%群 (N = 106)		基剤－1%群 (N = 44)		JTE-061 合計 (N = 150)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
合計	76	54 (50.9)	17	12 (27.3)	93	66 (44.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	16	15 (14.2)	1	1 (2.3)	17	16 (10.7)
適用部位ざ瘡	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.7)
適用部位湿疹	2	2 (1.9)	0	0	2	2 (1.3)
適用部位多毛症	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.7)
適用部位刺激感	7	6 (5.7)	0	0	7	6 (4.0)
適用部位浮腫	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.7)
適用部位そう痒感	2	2 (1.9)	0	0	2	2 (1.3)
適用部位腫脹	1	1 (0.9)	1	1 (2.3)	2	2 (1.3)
倦怠感	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	27	24 (22.6)	5	5 (11.4)	32	29 (19.3)
適用部位膿瘍	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.7)
適用部位毛包炎	15	15 (14.2)	5	5 (11.4)	20	20 (13.3)
カンジダ感染	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.7)
毛包炎	8	8 (7.5)	0	0	8	8 (5.3)
せつ	2	1 (0.9)	0	0	2	1 (0.7)
臨床検査	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.7)
血小板数減少	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.7)
神経系障害	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.7)
頭痛	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	31	22 (20.8)	11	7 (15.9)	42	29 (19.3)
皮脂欠乏症	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.7)
皮膚炎	2	2 (1.9)	0	0	2	2 (1.3)
接触皮膚炎	17	14 (13.2)	6	5 (11.4)	23	19 (12.7)
湿疹	3	2 (1.9)	0	0	3	2 (1.3)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1	1 (2.3)	1	1 (0.7)
紅斑	0	0	1	1 (2.3)	1	1 (0.7)
そう痒症	0	0	1	1 (2.3)	1	1 (0.7)
乾癬	7	5 (4.7)	2	2 (4.5)	9	7 (4.7)
蕁麻疹	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.7)

基剤クリーム塗布期間に発現した副作用は集計から除外
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 12-19

2.7.6.12.6.3.4 治験薬塗布部位に発現した有害事象

全期間で治験薬塗布部位に発現した有害事象発現例数を表 2.7.6.12-32 に示した。

JTE-061 合計で治験薬塗布部位に発現した有害事象は 150 名中 80 名（53.3%）に認められ，治験薬塗布部位以外に発現した有害事象は 150 名中 72 名（48.0%）に認められた。

JTE-061 合計で治験薬塗布部位に 2%以上で発現した有害事象は，適用部位毛包炎が 22 名（14.7%），接触皮膚炎が 20 名（13.3%），乾癬が 13 名（8.7%），適用部位刺激感が 6 名（4.0%），適用部位湿疹及び皮脂欠乏性湿疹が各 5 名（3.3%），毛包炎，皮膚炎及び湿疹が各 3 名（2.0%）

であった。

表 2.7.6.12-32 治験薬塗布部位に発現した有害事象発現例数（ZBA4-1 試験，全期間）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	JTE-061 合計 （N = 150）	
発現部位	治験薬塗布部位	治験薬塗布部位以外
合計	80 (53.3)	72 (48.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
適用部位ざ瘡	1 (0.7)	0
適用部位湿疹	5 (3.3)	0
適用部位多毛症	1 (0.7)	0
適用部位刺激感	6 (4.0)	0
適用部位浮腫	1 (0.7)	0
適用部位そう痒感	2 (1.3)	0
適用部位腫脹	2 (1.3)	0
疼痛	1 (0.7)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症		
適用部位膿瘍	1 (0.7)	0
適用部位蜂巣炎	1 (0.7)	0
適用部位毛包炎	22 (14.7)	0
カンジダ感染	1 (0.7)	1 (0.7)
蜂巣炎	1 (0.7)	2 (1.3)
毛包炎	3 (2.0)	16 (10.7)
せつ	1 (0.7)	3 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害		
変形性関節症	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害		
皮脂欠乏症	1 (0.7)	0
皮膚炎	3 (2.0)	4 (2.7)
接触皮膚炎	20 (13.3)	12 (8.0)
湿疹	3 (2.0)	3 (2.0)
皮脂欠乏性湿疹	5 (3.3)	5 (3.3)
苔癬様角化症	1 (0.7)	1 (0.7)
汗疹	2 (1.3)	1 (0.7)
炎症後色素沈着変化	1 (0.7)	1 (0.7)
そう痒症	2 (1.3)	1 (0.7)
乾癬	13 (8.7)	4 (2.7)
酒さ	1 (0.7)	1 (0.7)
中毒性皮疹	2 (1.3)	1 (0.7)
蕁麻疹	1 (0.7)	1 (0.7)

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。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 12-17

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

2.7.6.12.6.4.1 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.12.6.4.2 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。

2.7.6.12.6.4.3 他の重要な有害事象

第 1 部で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数を付表 2.7.6.27-1 に，全期間で治験薬の投与中止に至った有害事象（JTE-061 クリーム 1%の塗布期間に発現し，投与中止に至った有害事象）の発現例数を表 2.7.6.12-33 に，それぞれ示した。また，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「CTD5.3.5.1-2-A 表 12-22」及び「CTD5.3.5.1-2-A 表 12-24」に，それぞれ示した。

第 1 部で治験薬の投与中止に至った有害事象は 1%クリーム群で 15 名（14.2%）に，基剤クリーム群で 4 名（7.7%）に認められた。1%クリーム群で治験薬の投与中止に至った副作用は 10 名に 12 件認められ，その内訳は接触皮膚炎が 6 件，乾癬及び適用部位刺激感が各 2 件，適用部位ざ瘡及び適用部位そう痒感が各 1 件であった。基剤クリーム群で治験薬の投与中止に至った副作用は乾癬が 2 名に 2 件認められた。

全期間の JTE-061 合計で治験薬の投与中止に至った有害事象（JTE-061 クリーム 1%の塗布期間に発現し，投与中止に至った有害事象）は 27 名（18.0%）に認められた。JTE-061 合計で治験薬の投与中止に至った副作用（JTE-061 クリーム 1%の塗布期間に発現し，投与中止に至った副作用）は 20 名に 27 件認められ，その内訳は，接触皮膚炎が 13 件，乾癬が 3 件，適用部位刺激感，適用部位そう痒感及び皮膚炎が各 2 件，適用部位ざ瘡，適用部位腫脹，皮脂欠乏性湿疹，紅斑及びそう痒症が各 1 件であった。

表 2.7.6.12-33 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数（ZBA4-1 試験，全期間）

有害事象名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	1%－1%群 (N = 106)	基剤－1%群 (N = 44)	JTE-061 合計 (N = 150)
合計	22 (20.8)	5 (11.4)	27 (18.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (4.7)	1 (2.3)	6 (4.0)
適用部位ざ瘡	1 (0.9)	0	1 (0.7)
適用部位刺激感	2 (1.9)	0	2 (1.3)
適用部位そう痒感	2 (1.9)	0	2 (1.3)
適用部位腫脹	0	1 (2.3)	1 (0.7)
発熱	0	1 (2.3)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	18 (17.0)	5 (11.4)	23 (15.3)
皮膚炎	3 (2.8)	0	3 (2.0)
接触皮膚炎	10 (9.4)	3 (6.8)	13 (8.7)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.9)	1 (2.3)	2 (1.3)
紅斑	0	1 (2.3)	1 (0.7)
苔癬様角化症	1 (0.9)	0	1 (0.7)
そう痒症	0	1 (2.3)	1 (0.7)
乾癬	6 (5.7)	1 (2.3)	7 (4.7)

例数（%）
基剤クリーム塗布期間に発現した有害事象は集計から除外
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 12-23

2.7.6.12.6.5 臨床検査値

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

2.7.6.12.6.6 バイタルサイン

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。

2.7.6.12.7 薬物動態に関する評価

2.7.6.12.7.1 解析したデータセット

被験薬（JTE-061 クリーム 1%）が投与された 1%－1%群 106 名，基剤－1%群 44 名のうち，基剤－1%群の 1 名（被験薬が投与された後の薬物濃度データなし）を薬物動態解析対象集団から除外し，1%－1%群 106 名，基剤－1%群 43 名の計 149 名を薬物動態解析対象集団として採用した。

2.7.6.12.7.2 JTE-061 の血漿中濃度

薬物動態解析対象集団の JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 2.7.6.12-34 に，JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量を表 2.7.6.12-35 に，それぞれ示した。また，投与後経過時間に対する JTE-061 の血漿中濃度の散布図を図 2.7.6.12-4 に示した。

1%－1%群の JTE-061 の血漿中濃度は，いずれの時点でも 8 割以上の被験者で定量下限未満で

あった。基剤－1%群の JTE-061 の血漿中濃度は，約 9 割の被験者で定量下限未満であった。

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

表 2.7.6.12-34 JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（ZBA4-1 試験）

投与群	1%－1%群 (N = 106)			基剤－1%群 (N = 43)
評価時期	Week 4	Week 12	Week 24	Week 24
例数	92	87	77	37
≥ 50.0 pg/mL	11 (12.0)	14 (16.1)	11 (14.3)	3 (8.1)
< 50.0 pg/mL	81 (88.0)	73 (83.9)	66 (85.7)	34 (91.9)

例数（%）
定量下限：50.0 pg/mL
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 12-27

表 2.7.6.12-35 JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量（ZBA4-1 試験）

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

単位：pg/mL
薬物濃度が定量下限未満（< 50.0 pg/mL）である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，記述統計量を算出した。
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-A 表 12-28

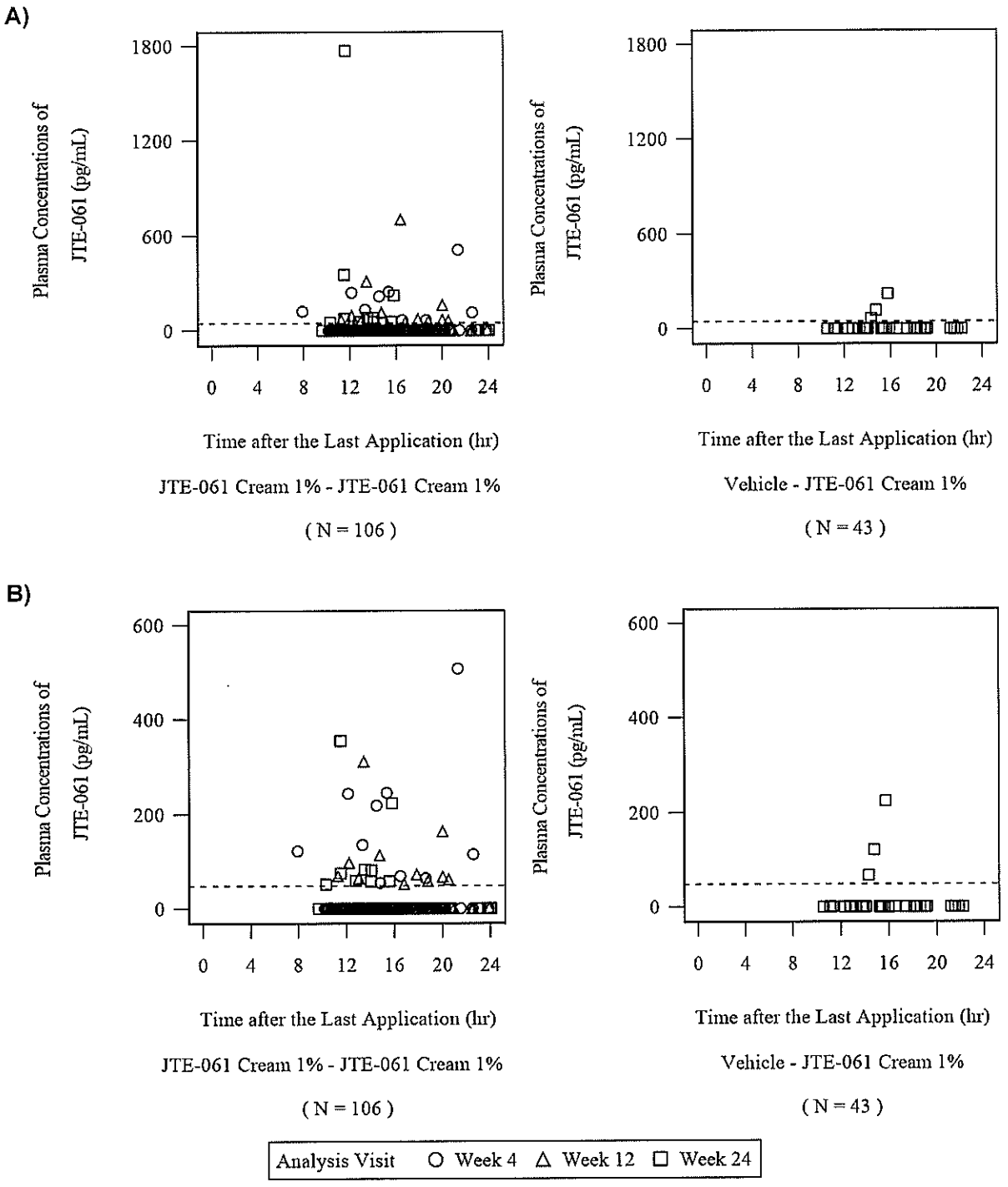


図 2.7.6.12-4 投与後経過時間に対する JTE-061 の血漿中濃度の散布図（ZBA4-1 試験）

A) All data are displayed.
B) This plot controls the data range of Y-axis to make data distribution more visible.
Display was limited up to 24 hrs.
Broken Line: Lower Limit of Quantification (50.0 pg/mL)
Data below the limit of quantitation were treated as zero.
薬物動態解析対象集団
Source : CTD5.3.5.1-2-A 図 12-1

2.7.6.12.8 全般的結論

第 1 部（比較試験）では，尋常性乾癬患者を対象に，ランダム化，二重盲検，基剤対照，並行群間試験法により，JTE-061 クリーム 1%を 1 日 1 回 12 週間投与した場合の有効性及び安全性を評価した。また，第 2 部（継続投与試験）では，非盲検，非対照試験法により，JTE-061 クリーム 1%を 1 日 1 回 12 週間投与した。全期間（第 1 部及び第 2 部）を通して，尋常性乾癬患者に JTE-061 クリーム 1%を最長 24 週間投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。

尋常性乾癬患者に JTE-061 クリーム 1%を 1 日 1 回 12 週間投与した場合，Week 12 の PGA 反応率は基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で有意に高く，基剤クリームに対する 1%クリームの優越性が示された。Week 12 の PASI-75 達成率は基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で有意に高かった。病変%BSA，そう痒 NRS スコア及び Skindex-16 スコアでも，1%クリーム群での改善が認められた。

尋常性乾癬患者に JTE-061 クリーム 1%を 1 日 1 回最長 24 週間投与した場合，JTE-061 の血漿中濃度は低いこと及び概ね安全であることが確認された。また，尋常性乾癬治療における JTE-061 クリーム 1%の有効性は投与開始後 24 週まで持続することが示された。

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]

（参考資料：CTD5.3.5.1-3-A）

2.7.6.13.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tapinarof for the Treatment of Plaque Psoriasis in Adults

2) 治験の目的

主要目的

- 尋常性乾癬患者を対象として，タピナロフクリーム 1%（処方 F）の有効性を基剤クリームと比較して評価する。

副次目的

- 尋常性乾癬患者を対象として，タピナロフクリーム 1%の有効性を基剤クリームと比較して評価する。
- 尋常性乾癬患者を対象として，タピナロフクリーム 1%が尋常性乾癬の重症度及び日常生活の活動や行動に与える影響を評価する。
- 尋常性乾癬患者を対象として，タピナロフクリーム 1%の安全性と忍容性を評価する。
- 尋常性乾癬患者を対象として，タピナロフの薬物動態を評価する。

3) 治験実施医療機関

実施国：米国，カナダ
治験実施施設：48 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）：2019 年 4 月 25 日
治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2020 年 5 月 26 日

5) 治験デザイン

多施設共同，ランダム化，二重盲検，基剤対照試験

DMVT-505-3001 試験及び DMVT-505-3002 試験は同一の試験デザインである。両試験とも，成人尋常性乾癬患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，基剤対照試験で，タピナロフクリーム 1%の有効性及び安全性を基剤クリームと比較して評価した。適格な被験者がタピナロフクリーム 1%群あるいは基剤クリーム群に 2：1 の割合でランダムに割り付けられ，治験薬を 1 日 1 回，12 週間塗布した。Week 12 の塗布終了時には，被験者は別の非盲検，長期安全性及び有効性試験（DMVT-505-3003 試験；長期投与試験）に移行して，タピナロフクリーム 1%をさらに 40 週間塗布するか，あるいは長期投与試験に参加せず約 4 週間後のフォローアップ Visit（Week 16）で試験を完了するかを選択した。

6) 試験の構成

タピナロフクリーム 1%群，基剤クリーム群の 2 群

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：

タピナロフクリーム 1%群 333 名，基剤クリーム群 167 名　合計 500 名

【解析時】

治験薬塗布被験者数：

タピナロフクリーム 1%群 340 名，基剤クリーム群 170 名　合計 510 名

8) 対象被験者

尋常性乾癬患者

9) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時点で尋常性乾癬と診断されて 6 ヵ月以上経過し，病状が安定している 18 歳以上 75 歳以下の男女。
- スクリーニング時の病変%BSA が体表面積の 3%以上かつ 20%以下（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏を除く）の患者。
- スクリーニング時及び Baseline の PGA スコアが 2（軽症），3（中等症），4（重症）の患者。なお，PGA スコアが 2 又は 4 の患者はランダム化された集団の各 10%程度とし，PGA スコアが 3 の患者を主な対象（約 80%）とする。
- 妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性の場合は，治験開始から最終塗布 4 週後まで適切な避妊法を取ること。

【主な除外基準】

- 尋常性乾癬以外の乾癬を合併する患者。
- 乾癬病変部位に感染の兆候がある患者。
- 免疫不全（例：リンパ腫，後天性免疫不全症候群）の合併，又はスクリーニング時に HIV 抗体検査で陽性の患者。
- 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，若しくは Baseline 時に合併がある患者。
- 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 Baseline の前 1 週以内の既往，若しくは Baseline 時に合併がある患者。
- 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，重大な皮膚疾患や炎症性疾患の合併がある患者。
- スクリーニング時の ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍以上の患者。
- スクリーニング時の総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者（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 475 ミリ秒を超える患者。
- 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）を有する患者及び HBs 抗原，HCV 抗体又は HBc 抗原が陽性の患者。
- 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，紫外線療法，自然又は人工的な紫外線照射源（例：光線療法，日焼けベッド，治療的な日光浴）への長期曝露が，Baseline の前 4 週以内に行われた又は予定されている患者。
- 表 2.7.6.13-1 に示す治療を Baseline 前の該当期間に受けた患者。
- 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠可能な女性の場合，スクリーニング又は Baseline の妊娠検査が陰性でなかった患者。
- 悪性腫瘍（完全に切除された皮膚基底細胞癌，扁平上皮癌，子宮頸部の上皮内癌を除く）の合併又は事前検査日の前 5 年以内の既往がある患者。
- Baseline の前 4 週以内に抗生物質，抗真菌剤，又は抗ウイルス剤の経口，筋肉内，又は静脈内投与が必要な感染症に罹患した患者。
- 過去にタピナロフの塗布を受けた患者。
- 肝，腎，呼吸器系，内分泌系，血液系，精神系，神経系及び循環器系等に異常を有する患者。

表 2.7.6.13-1　Baseline 前の禁止治療（DMVT-505-3001 試験）

治療	Baseline を起点とした禁止開始時期
生物学的製剤	半減期の 5 倍前
全身性治療 シクロスポリン，インターフェロン，メトトレキサート，アプレミラスト，トファシチニブ，ミコフェノール酸，チオグアニン，ヒドロキシ尿素，シロリムス，アザチオプリン，その他の全身性免疫抑制剤ないし免疫調節薬，フマル酸誘導体，ビタミン D 及び類似体，レチノイド（例：アシトレチン，イソトレチン），ソラレン，副腎皮質ステロイド，又は副腎皮質刺激ホルモン類似体	4 週前
生ワクチンの予防接種	2 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） 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及びインドメタシン等	2 週前
皮膚軟化剤を除いた局所治療 副腎皮質ステロイド，抗ヒスタミン薬，免疫調節剤，アントラリン（ジスラノール），ビタミン D 誘導体（例：カルシポトリエン，カルシポトリオール），レチノイド（例：タザロテン），又はコールタール	2 週前

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%（10 mg/g）：[redacted] 基剤クリーム：[redacted]
投与方法	すべての乾癬病変部位に 1 日 1 回塗布 （頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意）

11) 投与期間

12 週間

12) 評価項目

(1) 有効性評価項目

主要評価項目

- Week 12 の PGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合（PGA 反応率）

副次評価項目

- Week 12 の PASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合（PASI-75 達成率）
- Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合
- Week 12 の病変%BSA の Baseline からの変化量
- Week 12 の PASI スコアが Baseline から 90%以上改善した被験者の割合（PASI-90 達成率）

(2) 安全性評価項目

- TEAE 及び重篤な TEAE の内容，頻度及び期間
- 臨床検査値の Baseline からの臨床的に意義のある変化
- バイタルサインの Baseline からの臨床的に意義のある変化
- 局所忍容性（治験薬塗布部位の皮膚刺激性）

(3) 薬物動態評価項目

- Week 4 及び Week 12 のタピナロフの血漿中濃度

2.7.6.13.2 統計及び解析手法

2.7.6.13.2.1 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：ランダム化割付された被験者の集団
- PP 解析対象集団：ITT 解析対象集団のうち，治験実施計画書に適合した被験者の集団
- 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
- 薬物動態解析対象集団：血漿検体が採取され，評価が可能な薬物濃度データ（定量下限未満の薬物濃度を含む）が得られた被験者の集団

2.7.6.13.2.2 有効性評価項目

すべての有効性の解析を ITT 解析対象集団に対して実施し，補足的解析として主要評価項目及び副次評価項目の解析を PP 解析対象集団に対して実施した。

2.7.6.13.2.2.1 主要評価項目

以下の解析を実施した。

主解析：ITT 解析対象集団に対して MI 法により欠測補完した後，Baseline の PGA スコア（2, 3, 4）を層別因子とした CMH test 行った（有意水準両側 5%）。

感度分析：ITT 解析対象集団に対して，欠測を補完せず測定されたデータ（OC）又は欠測値を治療失敗（TF）とみなして欠測補完したデータを用いて，主解析と同様の解析を行った。

補足的解析：PP 解析対象集団に対して，欠測を補完せず測定されたデータ（OC）を用いて，主解析と同様の解析を行った。ITT 解析対象集団に対して，欠測値を LOCF 法で補完したデータを用いて，主解析と同様の解析を行った。

2.7.6.13.2.2.2 副次評価項目

副次評価項目に対しても，主要評価項目と同様の解析を行った。また，副次評価項目の多重比較は固定順序法で実施した。検定は事前に規定した下記の順序で実施した。有意差（有意水準両側 5%）がないと判定された場合はその段階で検定を終了することとした。

- Week 12 の PASI-75 達成率
- Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合
- Week 12 の病変%BSA の Baseline からの変化量
- Week 12 の PASI-90 達成率

2.7.6.13.2.3 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，又は治験薬塗布開始日以前に発現し，治験期間中に悪化した有害事象を 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。TEAE 及び治験薬と関連した TEAE の集計及び評価を行った。

本治験に先行するタピナロフの臨床試験で認められた有害事象のうち，臨床上特に重要な有害事象として特定した有害事象を AESI（特に注目すべき有害事象）とした。AESI として毛包炎に関連した有害事象，頭痛に関連した有害事象，接触皮膚炎に関連した有害事象を集計し，評価した。

2.7.6.13.2.4 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。

Week 4 及び Week 12 の治験薬塗布前に一部の被験者で採血を行い，タピナロフの血漿中濃度を測定した。

2.7.6.13.3 試験対象被験者

2.7.6.13.3.1 被験者の内訳

スクリーニングを実施した 674 名のうち，510 名が各群にランダムに割り付けられ，治験薬が塗布された。123 名が治験薬の塗布を中止し，387 名が 12 週間の塗布を完了した（表 2.7.6.13-2）。

表 2.7.6.13-2　被験者の内訳（DMVT-505-3001 試験，安全性解析対象集団）

	タピナロフクリーム 1%群 (N = 340)	基剤クリーム群 (N = 170)	合計 (N = 510)
治療期間（二重盲検下の Week 12 まで）*1			
治験薬塗布完了	257	130	387
中止	83	40	123
＜理由＞			
有害事象	33	0	33
有害事象（COVID-19）*2	0	0	0
原疾患の悪化	2	1	3
被験者の不遵守/プロトコール違反	5	3	8
同意撤回	21	18	39
追跡不能	19	14	33
医師判断	0	0	0
治験依頼者による治験中止	0	0	0
妊娠	0	1	1
死亡	0	0	0
COVID-19 によるその他の中止*3	3	2	5
その他	0	1	1
治験期間*1			
治験完了	269	130	399
中止	71	40	111
＜理由＞			
有害事象	19	0	19
有害事象（COVID-19）*2	0	0	0
原疾患の悪化	2	1	3
被験者の不遵守/プロトコール違反	5	1	6
同意撤回	22	19	41
追跡不能	21	15	36
医師判断	0	0	0
治験依頼者による治験中止	0	0	0
妊娠	0	1	1
死亡	0	0	0
COVID-19 によるその他の中止*3	2	2	4
その他	0	1	1
DMVT-505-3003 試験に移行可能であった被験者	273	132	405
DMVT-505-3003 試験に移行した被験者	246	114	360
DMVT-505-3003 試験に移行しなかった被験者	27	18	45

例数
*1：被験者は，Week 12 の塗布終了後，DMVT-505-3003 試験（長期投与試験）に移行し，タピナロフクリーム 1%をさらに 40 週間塗布するか，DMVT-505-3003 試験に参加せずフォローアップ Visit（Week 16）で試験を完了するかを選択した。
*2：COVID-19 陽性と診断されたために中止した被験者。
*3：COVID-19 陽性と診断されたために中止した被験者を除く，COVID-19 に関連するその他の理由で中止した被験者。
Source：CTD5.3.5.1-3-A Table 7

2.7.6.13.3.2 解析対象

解析対象集団の構成を表 2.7.6.13-3 に示した。

治験薬が塗布された 510 名すべての被験者を安全性解析対象集団に採用した。324 名を PP 解析対象集団に，139 名を薬物動態解析対象集団に採用した。

PP 解析対象集団からの最も多い除外理由は，Week 12 で主要評価項目の評価ができなかったことであった（タピナロフクリーム 1%群で 33.5%，基剤クリーム群で 28.8%）。

表 2.7.6.13-3　解析対象集団の構成（DMVT-505-3001 試験）

ITT 解析対象集団	合計 510 名	タピナロフクリーム 1%群 340 名 基剤クリーム群 170 名
PP 解析対象集団	合計 324 名	タピナロフクリーム 1%群 208 名 基剤クリーム群 116 名
安全性解析対象集団	合計 510 名	タピナロフクリーム 1%群 340 名 基剤クリーム群 170 名
薬物動態解析対象集団	合計 139 名	タピナロフクリーム 1%群 96 名 基剤クリーム群 43 名

Source：CTD5.3.5.1-3-A Table 7, Table 33

2.7.6.13.3.3 被験者背景

ITT 解析対象集団での主な被験者背景及び Baseline 特性は投与群間で大きな違いはなかった（表 2.7.6.13-4，表 2.7.6.13-5）。

多くの被験者（79.2%）は Baseline の PGA スコアが 3（中等症）で，Baseline の平均 PASI スコアは 8.87，Baseline の平均病変%BSA は 7.9%であった。

表 2.7.6.13-4　主な被験者背景（DMVT-505-3001 試験，ITT）

Parameter (Unit)		Tapinarof Cream, 1% (N = 340)	Vehicle Cream (N = 170)	Total (N = 510)
Age (years)	Mean	49.8	49.1	49.6
	SD	13.68	13.25	13.53
Sex	Female	127 (37.4)	84 (49.4)	211 (41.4)
	Male	213 (62.6)	86 (50.6)	299 (58.6)
Race	White	286 (84.1)	146 (85.9)	432 (84.7)
	Black or African American	18 (5.3)	11 (6.5)	29 (5.7)
	Asian	21 (6.2)	4 (2.4)	25 (4.9)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.3)	0	1 (0.2)
	Other	10 (2.9)	7 (4.1)	17 (3.3)
	Not reported	4 (1.2)	2 (1.2)	6 (1.2)
Ethnicity	Hispanic or Latino	53 (15.6)	34 (20.0)	87 (17.1)
	Not Hispanic or Latino	284 (83.5)	135 (79.4)	419 (82.2)
	Not reported	3 (0.9)	1 (0.6)	4 (0.8)
Height (cm)	Mean	170.67	169.00	170.11
	SD	9.325	10.387	9.714
Weight (kg)	Mean	91.72	92.79	92.08
	SD	24.559	22.725	23.947
BMI (kg/m^2)	Mean	31.43	32.50	31.79
	SD	7.807	7.550	7.731

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source：CTD5.3.5.1-3-A Table 10

表 2.7.6.13-5　主な Baseline 特性（DMVT-505-3001 試験，ITT）

Parameter (Unit)	Descriptive Statistics	Tapinarof Cream, 1% (N = 340)	Vehicle Cream (N = 170)	Total (N = 510)
PGA score	2 (Mild)	39 (11.5)	21 (12.4)	60 (11.8)
	3 (Moderate)	271 (79.7)	133 (78.2)	404 (79.2)
	4 (Severe)	30 (8.8)	16 (9.4)	46 (9.0)
PASI score	Mean	8.71	9.19	8.87
	SD	3.979	4.395	4.124
BSA affected (%)	Mean	7.8	8.2	7.9
	SD	4.64	5.06	4.78

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source：CTD5.3.5.1-3-A Table 10

2.7.6.13.4 有効性の評価

2.7.6.13.4.1 主要評価項目

Week 12 の PGA 反応率を評価指標とし，Baseline の PGA スコア（2，3，4）を層別因子とした CMH test を行った。

ITT の主解析，感度分析の結果を表 2.7.6.13-6 に示した。

Week 12 の PGA 反応率（ITT での MI）は，タピナロフクリーム 1%群で 35.4%，基剤クリーム群で 6.0%であった。Week 12 の PGA 反応率はタピナロフクリーム 1%群で有意に高く（$p < 0.0001$，MI による欠測補完を行ったデータセットに対する CMH test，有意水準両側 5%），基剤クリームに対するタピナロフクリーム 1%の優越性が示された。感度分析（ITT での OC 及び TF）や補足的解析（ITT での LOCF，PP での OC）でも同様の結果が得られた。

表 2.7.6.13-6　Week 12 の PGA 反応率（DMVT-505-3001 試験，ITT）

解析手法	記述統計量	Tapinarof Cream, 1% (N = 340)	Vehicle Cream (N = 170)
MI（主解析）	n	340	170
	Mean, % (SE)	35.4 (2.75)	6.0 (2.08)
	CMH Analysis Stratified by Baseline PGA Score		
	Log (relative risk) (SE), tapinarof Cream, 1%/Vehicle Cream[*1] Relative risk Relative risk 95% CI p-value[*2]	1.75 (0.353) 5.78 2.90, 11.55 < 0.0001	
OC（感度分析）	n	275	132
	Responder, n Proportion, % (SE)	106 38.5 (2.93)	7 5.3 (1.95)
	CMH Analysis Stratified by Baseline PGA Score		
	Rrelative risk, tapinarof Cream, 1%/Vehicle Cream[*3] Relative risk 95% CI p-value[*4]	7.11 3.40, 14.85 < 0.0001	
TF（感度分析）	n	340	170
	Responder, n Proportion, % (SE)	106 31.2 (2.51)	7 4.1 (1.52)
	CMH Analysis Stratified by Baseline PGA Score		
	Rrelative risk, tapinarof Cream, 1%/Vehicle Cream[*3] Relative risk 95% CI p-value[*4]	7.57 3.60, 15.92 < 0.0001	

Responder：subjects who achieved a PGA score of 0 or 1 and a minimum 2-grade improvement from Baseline.
*1：Adjusted logit-based estimate of the common relative risk of success (tapinarof cream, 1%/vehicle cream) over all strata.
*2：Statistics are based on 100 imputed datasets. Multiple Imputation p-value is for null hypothesis that the log (Estimated Relative Risk) equals 0.
*3：Adjusted estimate of the Mantel-Haenszel common relative risk of success (tapinarof cream, 1%/vehicle cream) over all strata.
*4：p-value is for the null hypothesis of no association between treatment and response.
Source：CTD 5.3.5.1-3-A Table 12, Table 13, Table 14

2.7.6.13.4.2 副次評価項目

ITT 解析対象集団を対象として MI 法で解析した結果，4 つのすべての副次評価項目で，タピナロフクリーム 1%は基剤クリームと比べて有意に高い有効性を示した（表 2.7.6.13-7）。

ITT 解析対象集団に OC 法，TF 法又は LOCF 法を，PP 解析対象集団に OC 法を適用した場合も同様に，4 つの副次評価項目でタピナロフクリーム 1%は基剤クリームと比べて有意に高い有効性を示した。

表 2.7.6.13-7　副次評価項目の解析結果（DMVT-505-3001 試験，ITT，MI）

PASI-75 Response Rate[*1], %[*2] at Week 12

Item	Tapinarof Cream, 1% (N = 340)	Vehicle Cream (N = 170)
Mean success % (SE) [*3]	36.1 (2.73)	10.2 (2.43)
CMH Analysis Stratified by Baseline PGA Score		
Log (relative risk) (SE), tapinarof cream, 1%/vehicle cream[*4]	1.02 (0.249)	
Relative risk	2.76	
Relative risk 95% CI	1.69, 4.50	
p-value[*5]	< 0.0001	

Proportion of Subjects with a PGA score of 0 or 1, %[*2] at Week 12

Item	Tapinarof Cream, 1% (N = 340)	Vehicle Cream (N = 170)
Mean success % (SE) [*3]	37.8 (2.79)	9.9 (2.51)
CMH Analysis Stratified by Baseline PGA Score		
Log (relative risk) (SE), tapinarof cream, 1%/vehicle cream[*4]	0.98 (0.255)	
Relative risk	2.68	
Relative risk 95% CI	1.62, 4.42	
p-value[*5]	0.0001	

Change From Baseline in %BSA Affected[*2] at Week 12

Item	Tapinarof Cream, 1% (N = 340)	Vehicle Cream (N = 170)
Mean (SE) [*3]	−3.47 (0.363)	−0.37 (0.481)
Analysis of Covariance[*6]		
LS mean	−3.50 (0.471)	−0.22 (0.579)
LS mean, 95% CI	−4.42, −2.57	−1.35, 0.92
LS mean difference (SE), tapinarof cream, 1% - vehicle cream	−3.28 (0.584)	
LS Mean Difference 95% CI	−4.42, −2.14	
p-value	< 0.0001	

PASI-90 Response Rate[*7], %[*2] at Week 12

Item	Tapinarof Cream, 1% (N = 340)	Vehicle Cream (N = 170)
Mean success % (SE) [*3]	18.8 (2.18)	1.6 (1.05)
CMH Analysis Stratified by Baseline PGA Score		
Log (relative risk) (SE), tapinarof cream, 1%/vehicle cream[*4]	2.14 (0.612)	
Relative risk	8.54	
Relative risk 95% CI	2.57, 28.35	
p-value[*5]	0.0005	

*1 : Response defined as achieving a reduction of 75% or greater from baseline in the PASI.
*2 : Statistics are based on 100 imputed datasets.
*3 : Multiple imputation standard error reflects variation both within and across imputations.
*4 : Adjusted logit-based estimate of the common relative risk of success (tapinarof cream, 1%/vehicle cream) over all strata.
*5 : Multiple imputation p-value is for null hypothesis that the log (estimated relative risk) equals 0.
*6 : Based on multiple imputation analysis procedures. Analysis of covariance model includes treatment effect, baseline PGA score as a covariate (2, 3, or 4), and baseline value of the endpoint as a continuous covariate.
*7 : Response defined as achieving a reduction of 90% or greater from baseline in the PASI.
Source : CTD 5.3.5.1-3-A Table 19

2.7.6.13.5 薬物動態の評価

薬物動態解析対象集団のタピナロフクリーム 1%群の Week 4 と Week 12 のタピナロフの血漿中濃度を表 2.7.6.13-8 に示した。タピナロフの血漿中濃度が定量下限未満（< 50 pg/mL）の被験者の割合は，Week 4 で 93%，Week 12 で 96%であった。タピナロフの血漿中濃度は投与期間を通して低かった。

表 2.7.6.13-8　Week 4 及び Week 12 のタピナロフの血漿中濃度（pg/mL）
（DMVT-505-3001 試験，薬物動態解析対象集団）

Item	タピナロフクリーム 1%（N = 96）	
	Week 4	Week 12
n	89	76
Mean ± SD	8.64 ± 37.326	9.91 ± 51.516
Median (Min - Max)	0.00 (0.0 - 256.0)	0.00 (0.0 - 357.0)

Concentration values below the lower limit of quantification (50 pg/mL) were treated as 0.
Source：CTD5.3.5.1-3-A Table 33

2.7.6.13.6 安全性の評価

2.7.6.13.6.1 有害事象

2.7.6.13.6.1.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.13-9 に示した。

本治験で死亡は認められなかった。重篤な TEAE は，タピナロフクリーム 1%群で 340 名中 9 名（2.6%）に認められた。基剤クリーム群で重篤な TEAE は発現しなかった。治験薬と関連した重篤な TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は，タピナロフクリーム 1%群で 33 名（9.7%）に認められた。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は，タピナロフクリーム 1%群で 2 名（0.6%）に認められた。基剤クリーム群で治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

TEAE は，タピナロフクリーム 1%群で 340 名中 171 名（50.3%）に発現し，基剤クリーム群で 170 名中 38 名（22.4%）に認められた。

治験薬と関連した TEAE の発現頻度はタピナロフクリーム 1%群（340 名中 93 名［27.4%］）が基剤クリーム群（170 名中 6 名［3.5%］）と比べて高かった。

表 2.7.6.13-9　有害事象の要約（DMVT-505-3001 試験）

項目	タピナロフクリーム 1%群 (N = 340)	基剤クリーム群 (N = 170)
TEAE	171 (50.3)	38 (22.4)
治験薬と関連した TEAE	93 (27.4)	6 (3.5)
重篤な TEAE	9 (2.6)	0
治験薬と関連した重篤な TEAE	0	0
投与中止に至った TEAE	33 (9.7)	0
投与中止に至った重篤な TEAE	2 (0.6)	0
TEAE（COVID-19）	0	0
AESI		
接触皮膚炎に関連した有害事象*1	17 (5.0)	1 (0.6)
毛包炎に関連した有害事象*2	80 (23.5)	2 (1.2)
頭痛に関連した有害事象*3	13 (3.8)	4 (2.4)

例数（%）
*1：皮膚炎，接触皮膚炎及び手皮膚炎
*2：適用部位毛包炎及び毛包炎
*3：頭痛，片頭痛及び緊張性頭痛
MedDRA/J V.22.0 PT
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3-A Table 35，Table 39，Table 40，Table 41

2.7.6.13.6.1.2 TEAE

TEAE の発現例数を付表 2.7.6.26-8 に示した。

発現頻度の高かった TEAE は毛包炎（タピナロフクリーム 1%群で 23.2%，基剤クリーム群で 1.2%），上咽頭炎（タピナロフクリーム 1%群で 7.4%，基剤クリーム群で 5.9%），接触皮膚炎（タピナロフクリーム 1%群で 4.4%，基剤クリーム群で 0.6%）及び頭痛（タピナロフクリーム 1%群で 2.9%，基剤クリーム群で 1.8%）であった。毛包炎及び接触皮膚炎は，基剤クリーム群と比べてタピナロフクリーム 1%群で多く発現した。

2.7.6.13.6.1.3 治験薬と関連した TEAE

治験薬と関連した TEAE を表 2.7.6.13-10 に示した。

治験薬と関連した TEAE のうち，タピナロフクリーム 1%群で最も発現頻度の高かった事象は毛包炎（20.6%）であり，次いで接触皮膚炎（3.8%）であった。

表 2.7.6.13-10　治験薬と関連した TEAE の発現例数（DMVT-505-3001 試験）

治験薬と関連した TEAE 名 (MedDRA/J V.22.0) SOC/PT	タピナロフクリーム 1%群 (N = 340)	基剤クリーム群 (N = 170)
合計	93 (27.4)	6 (3.5)
胃腸障害	1 (0.3)	0
下痢	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.5)	0
適用部位変色	1 (0.3)	0
適用部位刺激感	1 (0.3)	0
適用部位疼痛	1 (0.3)	0
適用部位そう痒感	1 (0.3)	0
乾燥症	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	71 (20.9)	2 (1.2)
毛包炎	70 (20.6)	2 (1.2)
適用部位毛包炎	1 (0.3)	0
神経系障害	6 (1.8)	1 (0.6)
頭痛	5 (1.5)	1 (0.6)
灼熱感	1 (0.3)	0
片頭痛	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0
陰部そう痒症	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	23 (6.8)	5 (2.9)
接触皮膚炎	13 (3.8)	1 (0.6)
そう痒症	4 (1.2)	0
皮膚炎	1 (0.3)	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	0
湿疹	1 (0.3)	0
毛髪成長異常	0	1 (0.6)
手皮膚炎	1 (0.3)	0
神経皮膚炎	1 (0.3)	0
丘疹	0	1 (0.6)
乾癬	0	1 (0.6)
皮膚腫瘤	0	1 (0.6)
蕁麻疹	1 (0.3)	0

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3-A Table 37

2.7.6.13.6.1.4 死亡，その他の重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った TEAE 及び AESI

2.7.6.13.6.1.4.1 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.13.6.1.4.2 その他の重篤な TEAE

その他の重篤な TEAE の一覧表を表 2.7.6.13-11 に，重篤な TEAE の詳細は「CTD5.3.5.1-3-A 14.4.3」に，それぞれ示した。

タピナロフクリーム 1%群で 11 件の重篤な TEAE が認められ，その内訳は，うっ血性心不全，

冠動脈疾患，心嚢液貯留，食道閉塞症，急性膵炎，蜂巣炎，刺創，喉頭痙攣，大動脈硬化症，高血圧クリーゼ及び高血圧切迫症が各 1 件であった。これらの重篤な TEAE は，いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な TEAE の発現により，2 名が治験薬の投与を中止した（蜂巣炎，大動脈硬化症）。

基剤クリーム群で重篤な TEAE は発現しなかった。

表 2.7.6.13-11　その他の重篤な TEAE 一覧表（DMVT-505-3001 試験）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	TEAE 名 PT（MedDRA/J V.22.0）	TEAE 発現日（Day）	重症度*1	因果関係	治験薬の処方変更	転帰	持続期間（日）
[redacted]（女性/5[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	蜂巣炎	82	Grade 3	関連なし	投与中止	回復	16
[redacted]（女性/6[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	喉頭痙攣	30	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	回復	4
[redacted]（女性/5[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	食道閉塞症	62	Grade 4	関連なし	投与量変更せず	回復	2
[redacted]（女性/5[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	高血圧切迫症	21	Grade 3	関連なし	休薬	回復	2
[redacted]（女性/5[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	高血圧クリーゼ	8	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	回復	2
[redacted]（男性/4[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	刺創	58	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	軽快	--
[redacted]（男性/6[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	うっ血性心不全	79	Grade 3	関連なし	休薬	回復	4
[redacted]（男性/6[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	大動脈硬化症	61	Grade 4	関連なし	投与中止	回復	10
	タピナロフクリーム 1%群	冠動脈疾患	61	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	回復	10
	タピナロフクリーム 1%群	心嚢液貯留	75	Grade 4	関連なし	投与量変更せず	回復	4
[redacted]（男性/6[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	急性膵炎	18	Grade 3	関連なし	休薬	回復	3

*1：本治験での重症度分類は CTCAE Grade を用いた。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3-A Listing 16.2.7.3，Listing 16.2.4.1

2.7.6.13.6.1.4.3 治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数を表 2.7.6.13-12 に示した。

治験薬の投与中止に至った TEAE のうち，最も発現頻度の高かった事象は毛包炎（4.4%），次いで接触皮膚炎（1.8%）であり，いずれもタピナロフクリーム 1%群のみで発現した。

表 2.7.6.13-12　治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数（DMVT-505-3001 試験）

治験薬の投与中止に至った TEAE 名 (MedDRA/J V.22.0) SOC/PT	タピナロフ クリーム 1%群 (N = 340)	基剤クリーム群 (N = 170)
合計	33 (9.7)	0
心臓障害	1 (0.3)	0
冠動脈閉塞	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	17 (5.0)	0
毛包炎	15 (4.4)	0
蜂巣炎	1 (0.3)	0
膿痂疹	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0
関節痛	1 (0.3)	0
神経系障害	1 (0.3)	0
頭痛	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	14 (4.1)	0
接触皮膚炎	6 (1.8)	0
そう痒症	3 (0.9)	0
皮膚炎	1 (0.3)	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	0
乾癬性紅皮症	1 (0.3)	0
乾癬	1 (0.3)	0
蕁麻疹	1 (0.3)	0
血管障害	1 (0.3)	0
大動脈硬化症	1 (0.3)	0

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3-A Table 38

2.7.6.13.6.1.4.4 AESI

AESI として，毛包炎に関連した有害事象がタピナロフクリーム 1%群で 23.5%に，基剤クリーム群で 1.2%に認められた。また，接触皮膚炎に関連した有害事象がタピナロフクリーム 1%群で 5.0%に，基剤クリーム群で 0.6%に認められ，頭痛に関連した有害事象がタピナロフクリーム 1%群で 3.8%に，基剤クリーム群で 2.4%に認められた。

2.7.6.13.6.1.4.5 妊娠に関する情報

基剤クリーム群で 1 名に妊娠が確認され，治験を中止した。妊娠の叙述を「2.7.6.29.1 項」に示した。

2.7.6.13.6.2 臨床検査値，バイタルサイン

臨床検査値，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。

2.7.6.13.6.3 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。

2.7.6.13.7 全般的結論

タピナロフクリーム 1%（処方 F）を 1 日 1 回，12 週間塗布した場合の血漿中濃度は低く，概ね安全であり，良好な忍容性を示した。タピナロフクリーム 1%を成人の尋常性乾癬患者に塗布した場合，基剤クリームに対して統計学的に有意で臨床的に意味のある効果を示した。

2.7.6.13.8 公表文献

1. Lebwohl MG, Gold LS, Strober B, Papp KA, Armstrong AW, Bagel J, et al. Phase 3 Trials of Tapinarof Cream for Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021 Dec; 385(24):2219-29.

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］

（参考資料：CTD5.3.5.1-4-A）

2.7.6.14.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tapinarof for the Treatment of Plaque Psoriasis in Adults

2) 治験の目的

主要目的

- 尋常性乾癬患者を対象として，タピナロフクリーム 1%（処方 F）の有効性を基剤クリームと比較して評価する。

副次目的

- 尋常性乾癬患者を対象として，タピナロフクリーム 1%の有効性を基剤クリームと比較して評価する。
- 尋常性乾癬患者を対象として，タピナロフクリーム 1%が尋常性乾癬の重症度及び日常生活の活動や行動に与える影響を評価する。
- 尋常性乾癬患者を対象として，タピナロフクリーム 1%の安全性と忍容性を評価する。
- 尋常性乾癬患者を対象として，タピナロフの薬物動態を評価する。

3) 治験実施医療機関

実施国：米国，カナダ
治験実施施設：51 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）：2019 年 5 月 30 日
治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2020 年 5 月 13 日

5) 治験デザイン

多施設共同，ランダム化，二重盲検，基剤対照試験

DMVT-505-3001 試験及び DMVT-505-3002 試験は同一の試験デザインである。両試験とも，成人尋常性乾癬患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，基剤対照試験で，タピナロフクリーム 1%の有効性及び安全性を基剤クリームと比較して評価した。適格な被験者がタピナロフクリーム 1%群あるいは基剤クリーム群に 2：1 の割合でランダムに割り付けられ，治験薬を 1 日 1 回，12 週間塗布した。Week 12 の塗布終了時には，被験者は別の非盲検，長期安全性及び有効性試験（DMVT-505-3003 試験；長期投与試験）に移行して，タピナロフクリーム 1%をさらに 40 週間塗布するか，あるいは長期投与試験に参加せず約 4 週間後のフォローアップ Visit（Week 16）で試験を完了するかを選択した。

6) 試験の構成

タピナロフクリーム 1%群，基剤クリーム群の 2 群

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：

タピナロフクリーム 1%群 333 名，基剤クリーム群 167 名　合計 500 名

【解析時】

治験薬塗布被験者数：

タピナロフクリーム 1%群 343 名，基剤クリーム群 172 名　合計 515 名

8) 対象被験者

尋常性乾癬患者

9) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時点で尋常性乾癬と診断されて 6 ヵ月以上経過し，病状が安定している 18 歳以上 75 歳以下の男女。
- スクリーニング時の病変%BSA が体表面積の 3%以上かつ 20%以下（頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏を除く）の患者。
- スクリーニング時及び Baseline の PGA スコアが 2（軽症），3（中等症），4（重症）の患者。なお，PGA スコアが 2 又は 4 の患者はランダム化された集団の各 10%程度とし，PGA スコアが 3 の患者を主な対象（約 80%）とする。
- 妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性の場合は，治験開始から最終塗布 4 週後まで適切な避妊法を取ること。

【主な除外基準】

- 尋常性乾癬以外の乾癬を合併する患者。
- 乾癬病変部位に感染の兆候がある患者。
- 免疫不全（例：リンパ腫，後天性免疫不全症候群）の合併，又はスクリーニング時に HIV 抗体検査で陽性の患者。
- 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，若しくは Baseline 時に合併がある患者。
- 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 Baseline の前 1 週以内の既往，若しくは Baseline 時に合併がある患者。
- 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，重大な皮膚疾患や炎症性疾患の合併がある患者。
- スクリーニング時の ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍以上の患者。
- スクリーニング時の総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者（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 475 ミリ秒を超える患者。
- 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）を有する患者及び HBs 抗原，HCV 抗体又は HBc 抗原が陽性の患者。
- 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，紫外線療法，自然又は人工的な紫外線照射源（例：光線療法，日焼けベッド，治療的な日光浴）への長期曝露が，Baseline の前 4 週以内に行われた又は予定されている患者。
- 表 2.7.6.14-1 に示す治療を Baseline 前の該当期間に受けた患者。
- 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠可能な女性の場合，スクリーニング又は Baseline の妊娠検査が陰性でなかった患者。
- 悪性腫瘍（完全に切除された皮膚基底細胞癌，扁平上皮癌，子宮頸部の上皮内癌を除く）の合併又は事前検査日の前 5 年以内の既往がある患者。
- Baseline の前 4 週以内に抗生物質，抗真菌剤，又は抗ウイルス剤の経口，筋肉内，又は静脈内投与が必要な感染症に罹患した患者。
- 過去にタピナロフの塗布を受けた患者。
- 肝，腎，呼吸器系，内分泌系，血液系，精神系，神経系及び循環器系等に異常を有する患者。

表 2.7.6.14-1　Baseline 前の禁止治療（DMVT-505-3002 試験）

治療	Baseline を起点とした禁止開始時期
生物学的製剤	半減期の 5 倍前
全身性治療 シクロスポリン，インターフェロン，メトトレキサート，アプレミラスト，トファシチニブ，ミコフェノール酸，チオグアニン，ヒドロキシ尿素，シロリムス，アザチオプリン，その他の全身性免疫抑制剤ないし免疫調節薬，フマル酸誘導体，ビタミン D 及び類似体，レチノイド（例：アシトレチン，イソトレチン），ソラレン，副腎皮質ステロイド，又は副腎皮質刺激ホルモン類似体	4 週前
生ワクチンの予防接種	2 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） 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及びインドメタシン等	2 週前
皮膚軟化剤を除いた局所治療 副腎皮質ステロイド，抗ヒスタミン薬，免疫調節剤，アントラリン（ジスラノール），ビタミン D 誘導体（例：カルシポトリエン，カルシポトリオール），レチノイド（例：タザロテン），又はコールタール	2 週前

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%（10 mg/g）：[redacted] 基剤クリーム：[redacted]
投与方法	すべての乾癬病変部位に 1 日 1 回塗布 （頭皮，手掌，手の爪，足の爪，足裏は任意）

11) 投与期間

12 週間

12) 評価項目

(1) 有効性評価項目

主要評価項目

- Week 12 の PGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合（PGA 反応率）

副次評価項目

- Week 12 の PASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合（PASI-75 達成率）
- Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合
- Week 12 の病変%BSA の Baseline からの変化量
- Week 12 の PASI スコアが Baseline から 90%以上改善した被験者の割合（PASI-90 達成率）

(2) 安全性評価項目

- TEAE及び重篤なTEAEの内容，頻度及び期間
- 臨床検査値のBaselineからの臨床的に意義のある変化
- バイタルサインのBaselineからの臨床的に意義のある変化
- 局所忍容性（治験薬塗布部位の皮膚刺激性）

(3) 薬物動態評価項目

- Week 4及びWeek 12のタピナロフの血漿中濃度

2.7.6.14.2 統計及び解析手法

2.7.6.14.2.1 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：ランダム化割付された被験者の集団
- PP解析対象集団：ITT解析対象集団のうち，治験実施計画書に適合した被験者の集団
- 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
- 薬物動態解析対象集団：血漿検体が採取され，評価が可能な薬物濃度データ（定量下限未満の薬物濃度を含む）が得られた被験者の集団

2.7.6.14.2.2 有効性評価項目

すべての有効性の解析をITT解析対象集団に対して実施し，補足的解析として主要評価項目及び副次評価項目の解析をPP解析対象集団に対して実施した。

2.7.6.14.2.2.1 主要評価項目

以下の解析を実施した。

主解析：ITT解析対象集団に対してMI法により欠測補完した後，BaselineのPGAスコア（2，3，4）を層別因子としたCMH test行った（有意水準両側5%）。

感度分析：ITT解析対象集団に対して，欠測を補完せず測定されたデータ（OC）又は欠測値を治療失敗（TF）とみなして欠測補完したデータを用いて，主解析と同様の解析を行った。

補足的解析：PP解析対象集団に対して，欠測を補完せず測定されたデータ（OC）を用いて，主解析と同様の解析を行った。ITT解析対象集団に対して，欠測値をLOCF法で補完したデータを用いて，主解析と同様の解析を行った。

2.7.6.14.2.2.2 副次評価項目

副次評価項目に対しても，主要評価項目と同様の解析を行った。また，副次評価項目の多重比較は固定順序法で実施した。検定は事前に規定した下記の順序で実施した。有意差（有意水準両側5%）がないと判定された場合はその段階で検定を終了することとした。

- Week 12 の PASI-75 達成率
- Week 12 の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合
- Week 12 の病変%BSA の Baseline からの変化量
- Week 12 の PASI-90 達成率

2.7.6.14.2.3 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，又は治験薬塗布開始日以前に発現し，治験期間中に悪化した有害事象を 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。TEAE 及び治験薬と関連した TEAE の集計及び評価を行った。

本治験に先行するタピナロフの臨床試験で認められた有害事象のうち，臨床上特に重要な有害事象として特定した有害事象を AESI（特に注目すべき有害事象）とした。AESI として毛包炎に関連した有害事象，頭痛に関連した有害事象，接触皮膚炎に関連した有害事象を集計し，評価した。

2.7.6.14.2.4 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。

Week 4 及び Week 12 の治験薬塗布前に一部の被験者で採血を行い，タピナロフの血漿中濃度を測定した。

2.7.6.14.3 試験対象被験者

2.7.6.14.3.1 被験者の内訳

スクリーニングを実施した 692 名のうち，515 名が各群にランダムに割り付けられ，治験薬が塗布された。96 名が治験薬の塗布を中止し，419 名が 12 週間の塗布を完了した（表 2.7.6.14-2）。

表 2.7.6.14-2　被験者の内訳（DMVT-505-3002 試験，安全性解析対象集団）

	タピナロフクリーム 1%群 (N = 343)	基剤クリーム群 (N = 172)	合計 (N = 515)
治療期間（二重盲検下の Week 12 まで）[*1]			
治験薬塗布完了	277	142	419
中止	66	30	96
＜理由＞			
有害事象	26	1	27
有害事象（COVID-19）[*2]	0	0	0
原疾患の悪化	1	7	8
被験者の不遵守/プロトコール違反	2	0	2
同意撤回	12	16	28
追跡不能	19	4	23
医師判断	0	1	1
治験依頼者による治験中止	0	0	0
妊娠	1	0	1
死亡	0	0	0
COVID-19 によるその他の中止[*3]	3	1	4
その他	2	0	2
治験期間[*1]			
治験完了	282	142	424
中止	61	30	91
＜理由＞			
有害事象	20	1	21
有害事象（COVID-19）[*2]	0	0	0
原疾患の悪化	1	6	7
被験者の不遵守/プロトコール違反	2	0	2
同意撤回	14	17	31
追跡不能	19	4	23
医師判断	0	1	1
治験依頼者による治験中止	0	0	0
妊娠	1	0	1
死亡	0	0	0
COVID-19 によるその他の中止[*3]	3	1	4
その他	1	0	1
DMVT-505-3003 試験に移行可能であった被験者	286	142	428
DMVT-505-3003 試験に移行した被験者	262	141	403
DMVT-505-3003 試験に移行しなかった被験者	24	1	25

例数
*1：被験者は，Week 12 の塗布終了後，DMVT-505-3003 試験（長期投与試験）に移行し，タピナロフクリーム 1%をさらに 40 週間塗布するか，DMVT-505-3003 試験に参加せずフォローアップ Visit（Week 16）で試験を完了するかを選択した。
*2：COVID-19 陽性と診断されたために中止した被験者。
*3：COVID-19 陽性と診断されたために中止した被験者を除く，COVID-19 に関連するその他の理由で中止した被験者。
Source：CTD5.3.5.1-4-A Table 7

2.7.6.14.3.2 解析対象

解析対象集団の構成を表 2.7.6.14-3 に示した。

治験薬が塗布された 515 名すべての被験者を安全性解析対象集団に採用した。375 名を PP 解析対象集団に，186 名を薬物動態解析対象集団に採用した。

PP 解析対象集団からの最も多い除外理由は，Week 12 で主要評価項目の評価ができなかったことであった（タピナロフクリーム 1%群で 22.4%，基剤クリーム群で 19.8%）。

表 2.7.6.14-3 解析対象集団の構成（DMVT-505-3002 試験）

ITT 解析対象集団	合計 515 名	タピナロフクリーム 1%群 343 名 基剤クリーム群 172 名
PP 解析対象集団	合計 375 名	タピナロフクリーム 1%群 247 名 基剤クリーム群 128 名
安全性解析対象集団	合計 515 名	タピナロフクリーム 1%群 343 名 基剤クリーム群 172 名
薬物動態解析対象集団	合計 186 名	タピナロフクリーム 1%群 120 名 基剤クリーム群 66 名

Source：CTD5.3.5.1-4-A Table 7, Table 33

2.7.6.14.3.3 被験者背景

ITT 解析対象集団での主な被験者背景及び Baseline 特性は投与群間で大きな違いはなかった（表 2.7.6.14-4，表 2.7.6.14-5）。

多くの被験者（83.9%）は Baseline の PGA スコアが 3（中等症）で，Baseline の平均 PASI スコアは 9.12，Baseline の平均病変%BSA は 7.6%であった。

表 2.7.6.14-4　主な被験者背景（DMVT-505-3002 試験，ITT）

Parameter (Unit)		Tapinarof Cream, 1% (N = 343)	Vehicle Cream (N = 172)	Total (N = 515)
Age (years)	Mean	50.0	50.0	50.0
	SD	13.07	13.67	13.26
Sex	Female	155 (45.2)	70 (40.7)	225 (43.7)
	Male	188 (54.8)	102 (59.3)	290 (56.3)
Race	White	300 (87.5)	138 (80.2)	438 (85.0)
	Black or African American	12 (3.5)	6 (3.5)	18 (3.5)
	Asian	25 (7.3)	21 (12.2)	46 (8.9)
	American Indian or Alaska Native	2 (0.6)	2 (1.2)	4 (0.8)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.6)	1 (0.2)
	Other	3 (0.9)	3 (1.7)	6 (1.2)
	Not reported	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.4)
Ethnicity	Hispanic or Latino	43 (12.5)	23 (13.4)	66 (12.8)
	Not Hispanic or Latino	300 (87.5)	148 (86.0)	448 (87.0)
	Not reported	0	1 (0.6)	1 (0.2)
Height (cm)	Mean	170.80	170.66	170.76
	SD	9.903	10.087	9.955
Weight (kg)	Mean	92.87	89.64	91.78
	SD	24.284	19.907	22.943
BMI (kg/m^2)	Mean	31.77	30.74	31.43
	SD	7.749	6.303	7.307

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source：CTD5.3.5.1-4-A Table 10

表 2.7.6.14-5　主な Baseline 特性（DMVT-505-3002 試験，ITT）

Parameter (Unit)	Descriptive Statistics	Tapinarof Cream, 1% (N = 343)	Vehicle Cream (N = 172)	Total (N = 515)
PGA score	2 (Mild)	28 (8.2)	15 (8.7)	43 (8.3)
	3 (Moderate)	288 (84.0)	144 (83.7)	432 (83.9)
	4 (Severe)	27 (7.9)	13 (7.6)	40 (7.8)
PASI score	Mean	9.05	9.27	9.12
	SD	3.676	4.016	3.791
BSA affected (%)	Mean	7.8	7.3	7.6
	SD	4.39	4.14	4.31

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source：CTD5.3.5.1-4-A Table 10

2.7.6.14.4 有効性の評価

2.7.6.14.4.1 主要評価項目

Week 12 の PGA 反応率を評価指標とし，Baseline の PGA スコア（2，3，4）を層別因子とした CMH test を行った。

ITT の主解析，感度分析の結果を表 2.7.6.14-6 に示した。

Week 12 の PGA 反応率（ITT での MI）は，タピナロフクリーム 1%群で 40.2%，基剤クリーム群で 6.3%であった。Week 12 の PGA 反応率はタピナロフクリーム 1%群で有意に高く（$p < 0.0001$，MI による欠測補完を行ったデータセットに対する CMH test，有意水準両側 5%），基剤クリームに対するタピナロフクリーム 1%の優越性が示された。感度分析（ITT での OC 及び TF）や補足的解析（ITT での LOCF，PP での OC）でも同様の結果が得られた。

表 2.7.6.14-6　Week 12 の PGA 反応率（DMVT-505-3002 試験，ITT）

解析手法	記述統計量	Tapinarof Cream, 1% (N = 343)	Vehicle Cream (N = 172)
MI（主解析）	n	343	172
	Mean, % (SE)	40.2 (2.82)	6.3 (1.99)
	CMH Analysis Stratified by Baseline PGA Score		
	Log (relative risk) (SE), tapinarof Cream, 1%/Vehicle Cream*1 Relative risk Relative risk 95% CI p-value*2	1.81 (0.317) 6.10 3.28, 11.35 < 0.0001	
OC（感度分析）	n	289	144
	Responder, n Proportion, % (SE)	120 41.5 (2.90)	9 6.3 (2.02)
	CMH Analysis Stratified by Baseline PGA Score		
	Rrelative risk, tapinarof Cream, 1%/Vehicle Cream*3 Relative risk 95% CI p-value*4	6.64 3.47, 12.71 < 0.0001	
TF（感度分析）	n	343	172
	Responder, n Proportion, % (SE)	120 35.0 (2.58)	9 5.2 (1.70)
	CMH Analysis Stratified by Baseline PGA Score		
	Rrelative risk, tapinarof Cream, 1%/Vehicle Cream*3 Relative risk 95% CI p-value*4	6.69 3.48, 12.85 < 0.0001	

Responder：subjects who achieved a PGA score of 0 or 1 and a minimum 2-grade improvement from Baseline.
*1： Adjusted logit-based estimate of the common relative risk of success (tapinarof cream, 1%/vehicle cream) over all strata.
*2： Statistics are based on 100 imputed datasets. Multiple Imputation p-value is for null hypothesis that the log (Estimated Relative Risk) equals 0.
*3： Adjusted estimate of the Mantel-Haenszel common relative risk of success (tapinarof cream, 1%/vehicle cream) over all strata.
*4： p-value is for the null hypothesis of no association between treatment and response.
Source：CTD 5.3.5.1-3-A Table 12, Table 13, Table 14

2.7.6.14.4.2 副次評価項目

ITT 解析対象集団を対象として MI 法で解析した結果，4 つのすべての副次評価項目で，タピナロフクリーム 1%は基剤クリームと比べて有意に高い有効性を示した（表 2.7.6.14-7）。

ITT 解析対象集団に OC 法，TF 法又は LOCF 法を，PP 解析対象集団に OC 法を適用した場合も同様に，4 つの副次評価項目でタピナロフクリーム 1%は基剤クリームと比べて有意に高い有効性を示した。

表 2.7.6.14-7　副次評価項目の解析結果（DMVT-505-3002 試験，ITT，MI）

PASI-75 Response Rate[*1], %[*2] at Week 12

Item	Tapinarof Cream, 1% (N = 343)	Vehicle Cream (N = 172)
Mean success, % (SE) [*3]	47.6 (2.81)	6.9 (2.01)
CMH Analysis Stratified by Baseline PGA Score		
Log (relative risk) (SE), tapinarof cream, 1%/vehicle cream[*4]	1.88 (0.289)	
Relative risk	6.53	
Relative risk 95% CI	3.71, 11.52	
p-value[*5]	< 0.0001	

Proportion of Subjects with a PGA score of 0 or 1, %[*2] at Week 12

Item	Tapinarof Cream, 1% (N = 343)	Vehicle Cream (N = 172)
Mean success, % (SE) [*3]	43.6 (2.85)	8.1 (2.21)
CMH Analysis Stratified by Baseline PGA Score		
Log (relative risk) (SE), tapinarof cream, 1%/vehicle cream[*4]	1.52 (0.265)	
Relative risk	4.55	
Relative risk 95% CI	2.71, 7.65	
p-value[*5]	< 0.0001	

Change From Baseline in %BSA Affected[*2] at Week 12

Item	Tapinarof Cream, 1% (N = 343)	Vehicle Cream (N = 172)
Mean (SE) [*3]	−4.31 (0.272)	0.28 (0.424)
Analysis of Covariance[*6]		
LS mean	−4.22 (0.367)	0.10 (0.448)
LS mean, 95% CI	−4.94, −3.50	−0.78, 0.98
LS mean difference (SE), tapinarof cream, 1% - vehicle cream	−4.32 (0.430)	
LS Mean Difference 95% CI	−5.17, −3.48	
p-value	< 0.0001	

PASI-90 Response Rate[*7], %[*2] at Week 12

Item	Tapinarof Cream, 1% (N = 343)	Vehicle Cream (N = 172)
Mean success, % (SE) [*3]	20.9 (2.28)	2.5 (1.21)
CMH Analysis Stratified by Baseline PGA Score		
Log (relative risk) (SE), tapinarof cream, 1%/vehicle cream[*4]	1.98 (0.475)	
Relative risk	7.25	
Relative risk 95% CI	2.86, 18.40	
p-value[*5]	< 0.0001	

*1 : Response defined as achieving a reduction of 75% or greater from baseline in the PASI.
*2 : Statistics are based on 100 imputed datasets.
*3 : Multiple imputation standard error reflects variation both within and across imputations.
*4 : Adjusted logit-based estimate of the common relative risk of success (tapinarof cream, 1%/vehicle cream) over all strata.
*5 : Multiple imputation p-value is for null hypothesis that the log (estimated relative risk) equals 0.
*6 : Based on multiple imputation analysis procedures. Analysis of covariance model includes treatment effect, baseline PGA score as a covariate (2, 3, or 4), and baseline value of the endpoint as a continuous covariate.
*7 : Response defined as achieving a reduction of 90% or greater from baseline in the PASI.
Source : CTD5.3.5.1-4-A Table 19

2.7.6.14.5 薬物動態の評価

薬物動態解析対象集団のタピナロフクリーム 1%群の Week 4 と Week 12 のタピナロフの血漿中濃度を表 2.7.6.14-8 に示した。タピナロフの血漿中濃度が定量下限未満（< 50 pg/mL）の被験者の割合は，Week 4 及び Week 12 のいずれでも 98%を上回った。タピナロフの血漿中濃度は投与期間を通して低かった。

表 2.7.6.14-8　Week 4 及び Week 12 のタピナロフの血漿中濃度（pg/mL）
（DMVT-505-3002 試験，薬物動態解析対象集団）

Item	タピナロフクリーム 1%（N = 120）	
	Week 4	Week 12
n	119	111
Mean ± SD	2.36 ± 21.217	4.59 ± 40.545
Median (Min - Max)	0.00 (0.0 - 225.0)	0.00 (0.0 - 418.0)

Concentration values below the lower limit of quantification (50 pg/mL) were treated as 0.
Source：CTD5.3.5.1-4-A Table 33

2.7.6.14.6 安全性の評価

2.7.6.14.6.1 有害事象

2.7.6.14.6.1.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.14-9 に示した。

本治験で死亡は認められなかった。重篤な TEAE は，タピナロフクリーム 1%群で 343 名中 7 名（2.0%）に認められた。基剤クリーム群で重篤な TEAE は発現しなかった。治験薬と関連した重篤な TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は，基剤クリーム群（0.6%）と比べてタピナロフクリーム 1%群（7.6%）で発現割合が高かった。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は，タピナロフクリーム 1%群で 1 名（0.3%）に認められた。基剤クリーム群で治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

TEAE は，タピナロフクリーム 1%群で 343 名中 187 名（54.5%）に発現し，基剤クリーム群で 172 名中 45 名（26.2%）に認められた。

治験薬と関連した TEAE の発現頻度はタピナロフクリーム 1%群（343 名中 74 名［21.6%］）が基剤クリーム群（172 名中 4 名［2.3%］）と比べて高かった。

表 2.7.6.14-9　有害事象の要約（DMVT-505-3002 試験）

項目	タピナロフクリーム 1%群 (N = 343)	基剤クリーム群 (N = 172)
TEAE	187 (54.5)	45 (26.2)
治験薬と関連した TEAE	74 (21.6)	4 (2.3)
重篤な TEAE	7 (2.0)	0
治験薬と関連した重篤な TEAE	0	0
投与中止に至った TEAE	26 (7.6)	1 (0.6)
投与中止に至った重篤な TEAE	1 (0.3)	0
TEAE（COVID-19）	0	0
AESI		
接触皮膚炎に関連した有害事象*1	20 (5.8)	0
毛包炎に関連した有害事象*2	61 (17.8)	1 (0.6)
頭痛に関連した有害事象*3	13 (3.8)	1 (0.6)

例数（%）
*1：皮膚炎及び接触皮膚炎
*2：適用部位毛包炎，毛包炎及び皮膚真菌感染
*3：頭痛
MedDRA/J V.22.0 PT
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-4-A Table 35，Table 39，Table 40，Table 41

2.7.6.14.6.1.2 TEAE

TEAE の発現例数を付表 2.7.6.26-9 に示した。

発現頻度の高かった TEAE は毛包炎（タピナロフクリーム 1%群で 17.2%，基剤クリーム群で 0.6%）及び接触皮膚炎（タピナロフクリーム 1%群で 5.2%，基剤クリーム群で 0%）であり，いずれも基剤クリーム群と比べてタピナロフクリーム 1%群で多く発現した。

2.7.6.14.6.1.3 治験薬と関連した TEAE

治験薬と関連した TEAE を表 2.7.6.14-10 に示した。

治験薬と関連した TEAE のうち，タピナロフクリーム 1%群で最も発現頻度の高かった事象は毛包炎（15.7%）であり，次いで接触皮膚炎（4.7%）であった。

表 2.7.6.14-10　治験薬と関連した TEAE の発現例数（DMVT-505-3002 試験）

治験薬と関連した TEAE 名 (MedDRA/J V.22.0) SOC/PT	タピナロフクリーム 1%群 (N = 343)	基剤クリーム群 (N = 172)
合計	74 (21.6)	4 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.2)	2 (1.2)
適用部位そう痒感	3 (0.9)	0
適用部位疼痛	1 (0.3)	1 (0.6)
投与部位疼痛	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	56 (16.3)	2 (1.2)
毛包炎	54 (15.7)	1 (0.6)
適用部位毛包炎	1 (0.3)	0
蜂巣炎	0	1 (0.6)
中耳炎	1 (0.3)	0
神経系障害	1 (0.3)	0
頭痛	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	2 (0.6)	0
性器灼熱感	1 (0.3)	0
陰嚢の炎症	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	23 (6.7)	0
接触皮膚炎	16 (4.7)	0
皮膚炎	4 (1.2)	0
そう痒症	2 (0.6)	0
乾癬	2 (0.6)	0
全身性そう痒症	1 (0.3)	0

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-4-A Table 37

2.7.6.14.6.1.4 死亡，その他の重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った TEAE 及び AESI

2.7.6.14.6.1.4.1 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.14.6.1.4.2 その他の重篤な TEAE

その他の重篤な TEAE の一覧表を表 2.7.6.14-11 に，重篤な TEAE の詳細を「CTD5.3.5.1-4-A 14.4.3」に，それぞれ示した。

タピナロフクリーム 1%群で 7 件の重篤な TEAE が認められ，その内訳は，冠動脈狭窄，膵炎，胆石症，虫垂炎，頭痛，神経圧迫，腎結石症が各 1 件であった。これらの重篤な TEAE は，いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な TEAE の発現により，1 名が治験薬の投与を中止した（胆石症）。

基剤クリーム群で重篤な TEAE は発現しなかった。

表 2.7.6.14-11　その他の重篤な TEAE 一覧表（DMVT-505-3002 試験）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	TEAE 名 PT（MedDRA/J V.22.0）	TEAE 発現日（Day）	重症度*1	因果関係	治験薬の処方変更	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/3[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	頭痛	115	Grade 3	関連なし	非該当	回復	3
[redacted]（女性/6[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	腎結石症	56	Grade 2	関連なし	投与量変更せず	回復	3
[redacted]（男性/6[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	冠動脈狭窄	18	Grade 2	関連なし	投与量変更せず	回復	4
[redacted]（女性/5[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	神経圧迫	85	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	回復	3
[redacted]（女性/5[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	虫垂炎	40	Grade 4	関連なし	休薬	回復	3
[redacted]（男性/4[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	膵炎	6	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	回復	3
[redacted]（女性/7[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%群	胆石症	8	Grade 3	関連なし	投与中止	回復	4

*1：本治験での重症度分類は CTCAE Grade を用いた。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-4-A Listing 16.2.7.3，Listing 16.2.4.1

2.7.6.14.6.1.4.3 治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数を表 2.7.6.14-12 に示した。

治験薬の投与中止に至った TEAE のうち，最も発現頻度の高かった事象は接触皮膚炎（2.9%），次いで毛包炎（1.2%）であり，いずれもタピナロフクリーム 1%群のみで発現した。

表 2.7.6.14-12　治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数（DMVT-505-3002 試験）

治験薬の投与中止に至った TEAE 名 (MedDRA/J V.22.0) SOC/PT	タピナロフクリーム 1%群 (N = 343)	基剤クリーム群 (N = 172)
合計	26 (7.6)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.6)	0
適用部位疼痛	1 (0.3)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0
胆管道系障害	1 (0.3)	0
胆石症	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	4 (1.2)	0
毛包炎	4 (1.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	0
足関節部骨折	1 (0.3)	0
脛骨骨折	1 (0.3)	0
神経系障害	2 (0.6)	0
頭痛	2 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	17 (5.0)	1 (0.6)
接触皮膚炎	10 (2.9)	0
乾癬	3 (0.9)	0
皮膚炎	2 (0.6)	0
そう痒症	1 (0.3)	1 (0.6)
発疹	1 (0.3)	0

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-4-A Table 38

2.7.6.14.6.1.4.4 AESI

AESI として，毛包炎に関連した有害事象がタピナロフクリーム 1%群で 17.8%に，基剤クリーム群で 0.6%に認められた。また，接触皮膚炎に関連した有害事象がタピナロフクリーム 1%群で 5.8%に認められ，基剤クリーム群では認められなかった。頭痛に関連した有害事象がタピナロフクリーム 1%群で 3.8%に，基剤クリーム群で 0.6%に認められた。

2.7.6.14.6.1.4.5 妊娠に関する情報

タピナロフクリーム 1%群で 1 名に妊娠が確認され，治験を中止した。妊娠の叙述を「2.7.6.29.1 項」に示した。

2.7.6.14.6.2 臨床検査値，バイタルサイン

臨床検査値，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。

2.7.6.14.6.3 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。

2.7.6.14.7 全般的結論

タピナロフクリーム 1%（処方 F）を 1 日 1 回，12 週間塗布した場合の血漿中濃度は低く，概ね安全であり，良好な忍容性を示した。タピナロフクリーム 1%を成人の尋常性乾癬患者に塗布した場合，基剤クリームに対して統計学的に有意で臨床的に意味のある効果を示した。

2.7.6.14.8 公表文献

1. Lebwohl MG, Gold LS, Strober B, Papp KA, Armstrong AW, Bagel J, et al. Phase 3 Trials of Tapinarof Cream for Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021 Dec; 385(24):2219-29.