2.7.6.15 第 III 相臨床試験 長期投与試験（尋常性乾癬患者，海外臨床試験）［DMVT-505-3003 試験］

（参考資料：CTD5.3.5.2-1-A）

2.7.6.15.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Long-Term, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tapinarof Cream, 1% for the Treatment of Plaque Psoriasis in Adults

2) 治験の目的

- 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，タピナロフクリーム 1%の長期での有効性を，治療成功（PGA スコアが 0）の期間を含めて評価する。
- 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。

3) 治験実施医療機関

実施国：米国，カナダ
治験実施施設：92 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 8 月 13 日
治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2021 年 4 月 5 日

5) 治験デザイン

長期，非盲検，多施設共同試験

比較試験である DMVT-505-3001 試験及び DMVT-505-3002 試験では，治験薬を 1 日 1 回，12 週間塗布し，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。比較試験の Week 12 を完了後，適格な被験者は長期投与試験である本治験（DMVT-505-3003 試験）に移行して，タピナロフクリーム 1%をさらに 40 週間塗布した。

6) 試験の構成

タピナロフクリーム 1%開始群（DMVT-505-3001 試験又は DMVT-505-3002 試験でタピナロフクリーム 1%群に割り当てられた被験者）及び基剤クリーム開始群（DMVT-505-3001 試験又は DMVT-505-3002 試験で基剤クリーム群に割り当てられた被験者）

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：850名

【解析時】

本治験への組み入れ被験者数：763名

治験薬塗布被験者数：742名

8) 対象被験者

DMVT-505-3001 試験又は DMVT-505-3002 試験に参加した尋常性乾癬患者で，Week 12 までの基剤対照二重盲検期を完了した被験者

9) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- DMVT-505-3001 試験又は DMVT-505-3002 試験の 12 週間の治験期間を完了した男女。
- 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】

- DMVT-505-3001 試験又は DMVT-505-3002 試験で，尋常性乾癬を治療するために併用禁止薬又は併用禁止療法を使用した患者。
- DMVT-505-3001 試験又は DMVT-505-3002 試験で，治験薬と関連した重篤な有害事象が発現した患者，又は治験中止に至った有害事象が発現した患者。
- 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。
- タピナロフ又はタピナロフの賦形剤に対する既知の過敏症がある患者。

10) 被験薬，使用製剤及びロット番号，投与方法

被験薬	タピナロフクリーム
使用製剤及びロット番号	タピナロフクリーム 1%（10 mg/g）：[redacted], [redacted], [redacted], [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）

DMVT-505-3001 試験又は DMVT-505-3002 試験の終了後，PGA スコアが 0（消失）で本治験に組み入れられた被験者は，本治験では尋常性乾癬の再燃（PGA スコアが 2［軽症］以上）が認められるまでは休薬することとした。

PGA スコアが 1（ほぼ消失）以上で本治験に組み入れられた被験者は，治療成功（PGA スコアが 0）となるまで治療を継続し，その後休薬することとした。

尋常性乾癬の再燃（PGA スコアが 2 以上）が認められた場合，治療を再開し，治療成功（PGA スコアが 0）となるまで治療を継続することとした。

11) 投与期間

40 週間

12) 評価項目

(1) 安全性評価項目

- TEAE，AESI 及び重篤な TEAE の内容，頻度及び性質
- 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
- 局所忍容性スコア（治験薬塗布部位の皮膚刺激性）

(2) 有効性評価項目

PGA スコアが 0 で治験を開始した被験者

- 治験期間に少なくとも 1 度 PGA スコアが 2 以上となった被験者の割合
- PGA スコアが 2 以上となるまでの期間

PGA スコアが 1 以上で治験を開始した被験者

- 治験期間に少なくとも 1 度 PGA スコア 0 を達成した被験者の割合

PGA スコアが 2 以上で治験を開始した被験者

- 治験期間に少なくとも 1 度 PGA スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合

すべての被験者

- 治療エピソード（PGA スコアが 2 以上から 0 に改善するまでの治療期間，ただし，初回の治療エピソードは PGA スコアが 1 以上から 0 に改善するまでの治療期間）
- PGA スコア 0 を達成した時点から PGA スコアが 2 以上となるまでの期間
- 各 Visit の PGA スコア
- 各 Visit の病変%BSA の Baseline からの変化量及び変化率
- 各 Visit の PASI スコアの Baseline からの変化量及び変化率
- 疾患の日常生活への影響の変化（DLQI）

2.7.6.15.2 統計及び解析手法

2.7.6.15.2.1 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：治験に登録された被験者の集団

2.7.6.15.2.2 解析手法

2.7.6.15.2.2.1 有効性評価項目

解析対象を ITT 解析対象集団とした。

有効性評価項目は，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。各 Visit の PGA スコア，各 Visit の病変%BSA の Baseline からの変化量及び変化率，各 Visit の PASI スコアの Baseline からの変化量及び変化率は，LOCF 法で欠測補完したデータを用いた解析も実施した。

2.7.6.15.2.2.2 安全性評価項目

解析対象を ITT 解析対象集団とした。

本治験の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。

2.7.6.15.3 試験対象被験者

2.7.6.15.3.1 被験者の内訳

本治験には，DMVT-505-3001 試験又は DMVT-505-3002 試験でタピナロフクリーム 1%群に割り当てられた被験者（タピナロフクリーム 1%開始群）のうち 508 名，基剤クリーム群に割り当てられた被験者（基剤クリーム開始群）のうち 255 名の合計 763 名が登録された。本治験には 79 名が Baseline の PGA が 0（消失）で組み入れられた。763 名のうち，治験期間に 742 名に治験薬が塗布され，21 名には治験薬が塗布されなかった。232 名が本治験を中止し，531 名が治験を完了した（表 2.7.6.15-1）。

表 2.7.6.15-1　被験者の内訳（DMVT-505-3003 試験，ITT）

	タピナロフクリーム 1%開始群 (N = 508)	基剤クリーム開始群 (N = 255)	合計 (N = 763)
治験薬塗布	489	253	742
治験完了	359	172	531
中止	149	83	232
＜理由＞			
有害事象	29	15	44
有害事象（COVID-19）*1	0	0	0
原疾患の悪化	7	5	12
被験者の不遵守/プロトコール違反	5	1	6
同意撤回	43	35	78
追跡不能	43	15	58
医師判断	1	2	3
治験依頼者による治験中止	0	0	0
妊娠	1	1	2
死亡	13	4	17
COVID-19 によるその他の中止*2	1	0	1
その他	6	5	11

例数
*1：COVID-19 陽性と診断されたために中止した被験者。
*2：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：CTD5.3.5.2-1-A Table 8

2.7.6.15.3.2 解析対象

本治験に組み入れられた 763 名（タピナロフクリーム 1%開始群 508 名，基剤クリーム開始群 255 名）すべての被験者を ITT 解析対象集団に採用した。

2.7.6.15.3.3 被験者背景

ITT 解析対象集団での主な被験者背景を表 2.7.6.15-2 に，Baseline 特性を表 2.7.6.15-3 に，それぞれ示した。

タピナロフクリーム 1%開始群及び基剤クリーム開始群で被験者背景に大きな違いはなかった。本治験に組み入れられた被験者のうち 79 名（10.4%）は Baseline の PGA が 0（消失）であった。

基剤クリーム開始群の方が，タピナロフクリーム 1%開始群と比べて，Baseline の PGA スコア，PASI. スコア，病変%BSA が高かった。タピナロフクリーム 1%開始群での本治験の Baseline の PGA スコアは，被験者の 36.8%が 2（軽症），被験者の 28.3%が 1（ほぼ消失）であり，割合が高かった。基剤クリーム開始群での本治験の Baseline の PGA スコアは，被験者の多く（61.2%）が 3（中等症）であった。

Baseline の病変%BSA が 10%未満の被験者の割合は，タピナロフクリーム 1%開始群では 93.5%，基剤クリーム開始群では 76.0%であった。

表 2.7.6.15-2　主な被験者背景（DMVT-505-3003 試験，ITT）

Parameter (Unit)		Tapinarof Cream, 1% (Pivotal) (N = 508)	Vehicle Cream (Pivotal) (N = 255)	Overall (N = 763)
Age (years)	Mean	50.5	51.0	50.7
	SD	12.87	12.93	12.88
Age group (years)	< 65	435 (85.6)	224 (87.8)	659 (86.4)
	≥ 65	73 (14.4)	31 (12.2)	104 (13.6)
Sex	Female	204 (40.2)	111 (43.5)	315 (41.3)
	Male	304 (59.8)	144 (56.5)	448 (58.7)
Race	White	433 (85.2)	210 (82.4)	643 (84.3)
	Black or African American	24 (4.7)	15 (5.9)	39 (5.1)
	Asian	32 (6.3)	19 (7.5)	51 (6.7)
	American Indian or Alaska Native	2 (0.4)	2 (0.8)	4 (0.5)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
	Other	11 (2.2)	7 (2.7)	18 (2.4)
	Not reported	5 (1.0)	1 (0.4)	6 (0.8)
Ethnicity	Hispanic or Latino	77 (15.2)	40 (15.7)	117 (15.3)
	Not	428 (84.3)	213 (83.5)	641 (84.0)
	Not reported	3 (0.6)	2 (0.8)	5 (0.7)
Height (cm)	Mean	171.10	170.11	170.77
	SD	9.533	10.179	9.759
Weight (kg)	Mean	92.64	92.05	92.44
	SD	25.131	21.276	23.900
BMI (kg/m^2)	Mean	31.59	31.81	31.66
	SD	8.067	6.971	7.714

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Although all subjects enrolled in this extension study received tapinarof cream, 1% if they met the PGA criteria, data are presented using the 2 randomized cohorts from the DB, pivotal Phase 3 studies: tapinarof cream, 1% and vehicle cream. Data from both cohorts combined are presented as overall.
Source：CTD5.3.5.2-1-A Table 11

表 2.7.6.15-3　主な Baseline 特性（DMVT-505-3003 試験，ITT）

Parameter (Unit)		Descriptive Statistics	Tapinarof Cream, 1% (Pivotal) (N = 508)	Vehicle Cream (Pivotal) (N = 255)	Overall (N = 763)
Duration of Disease (years)		< 5	115 (22.6)	42 (16.5)	157 (20.6)
		5 - 10	98 (19.3)	72 (28.2)	170 (22.3)
		> 10	295 (58.1)	141 (55.3)	436 (57.1)
PGA score	Current Extension Study	0 (Clear)	74 (14.6)	5 (2.0)	79 (10.4)
		1 (Almost Clear)	144 (28.3)	17 (6.7)	161 (21.1)
		2 (Mild)	187 (36.8)	60 (23.5)	247 (32.4)
		3 (Moderate)	93 (18.3)	156 (61.2)	249 (32.6)
		4 (Severe)	7 (1.4)	16 (6.3)	23 (3.0)
		Missing	3 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.5)
	Pivotal Phase 3 Studies*2	2 (Mild)	49 (9.6)	32 (12.5)	81 (10.6)
		3 (Moderate)	416 (81.9)	206 (80.8)	622 (81.5)
		4 (Severe)	43 (8.5)	17 (6.7)	60 (7.9)
PASI score	Current Extension Study*1	Mean	3.28	7.69	4.76
		SD	3.531	5.387	4.724
	Pivotal Phase 3 Studies*2	Mean	9.06	9.08	9.07
		SD	3.978	4.240	4.065
BSA affected (%)	Current Extension Study*1	Mean	3.31	7.30	4.65
		SD	4.744	6.208	5.602
	Pivotal Phase 3 Studies*2	Mean	7.86	7.63	7.78
		SD	4.562	4.462	4.527
BSA affected Category (%)	Current Extension Study*1	< 10%	472 (93.5)	193 (76.0)	665 (87.6)
		≥ 10%	33 (6.5)	61 (24.0)	94 (12.4)

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Although all subjects enrolled in this extension study received tapinarof cream, 1% if they met the PGA criteria, data are presented using the 2 randomized cohorts from the DB, pivotal Phase 3 studies: tapinarof cream, 1% and vehicle cream. Data from both cohorts combined are presented as overall.
*1: Baseline characteristics at the beginning of the DMVT-505-3003 study.
Tapinarof Cream, 1% (Pivotal) N = 505, Vehicle Cream (Pivotal) N = 254, Overall N = 759
*2: Baseline characteristics at the beginning of the DMVT-505-3001/ DMVT-505-3002 studies.
Source：CTD5.3.5.2-1-A Table 11

2.7.6.15.4 有効性の評価

2.7.6.15.4.1 PGA スコア

DMVT-505-3001 試験又は DMVT-505-3002 試験の終了後，PGA スコアが 0 で本治験に組み入れられた被験者は，本治験では尋常性乾癬の再燃（PGA スコアが 2 以上）が認められるまでは休薬することとした。

PGA スコアが 0 で本治験を開始した被験者 79 名のうち，60 名（75.9%）は本治験中に，少なくとも 1 度 PGA スコアが 2 以上となった（表 2.7.6.15-4）。この 79 名において，PGA スコアが 2 以上となるまでの無治療期間（疾患コントロールの持続期間）の中央値は約 4 ヵ月（115 日）で，その 95% CI は 85.0 日～168.0 日であった（表 2.7.6.15-5）。

PGA スコアが 1 以上で本治験を開始した被験者は，治療成功（PGA スコアが 0）となるまで治療を継続し，その後休薬することとした。PGA スコアが 1 以上で本治験を開始した被験者 680 名のうち，233 名（34.3%）は少なくとも 1 度 PGA スコアが 0 となった（表 2.7.6.15-6）。

PGA スコアが 2 以上で本治験を開始した被験者 519 名のうち，302 名（58.2%）は少なくとも 1 度 PGA スコアが 0 又は 1 となった（表 2.7.6.15-7）。

すべての被験者 763 名のうち，735 名（96.3%）に 1 度の治療エピソード（PGA スコアが 2 以上から 0 に改善すること，ただし，初回の治療エピソードは PGA スコアが 1 以上から 0 に改善すること）が認められた。治療エピソードを達成するまでの期間は 172.9 ± 102.17 日であった（タピナロフクリーム 1%開始群で 167.9 ± 103.44 日，基剤クリーム開始群で 182.7 ± 99.13 日）（表 2.7.6.15-8）。

すべての被験者 763 名のうち，312 名（40.9%）は本治験期間に PGA スコアが 0 となった（PGA スコアが 0 で組み入れられた被験者を含む）。PGA スコアが 0 となった 312 名の PGA スコアが 2 以上となるまでの無治療期間（疾患コントロールの持続期間）は約 3.5 ヵ月（103.9 ± 84.36 日）であり，治療成功（PGA スコアが 0）の合計持続期間は 130.1 ± 89.35 日であった（表 2.7.6.15-9）。

タピナロフクリーム 1%開始群 505 名のうち，多くの被験者は本治験開始時の Baseline の PGA スコアが 2（37.0%）又は 1（28.5%）であり，基剤クリーム開始群 254 名のうち，多くの被験者は Baseline の PGA スコアが 3（61.4%）であった。Week 40 で，タピナロフクリーム 1%開始群のうち PGA スコアが 0 の被験者の割合は 16.8%，PGA スコアが 1 の被験者の割合は 28.6%であり，基剤クリーム開始群のうち PGA スコアが 0 の被験者の割合は 17.1%，PGA スコアが 1 の被験者の割合は 25.0%であった（LOCF 法）（表 2.7.6.15-10）。

表 2.7.6.15-4　PGA スコアが 0 で治験を開始した被験者で，治験期間に少なくとも 1 度 PGA スコアが 2 以上となった被験者の割合（DMVT-505-3003 試験，ITT，OC）

Item	Tapinarof Cream 1% (Pivotal) (N = 74)	Vehicle Cream (Pivotal) (N = 5)	Overall (N = 79)
Proportion of subjects who experienced PGA ≥ 2 at least 1 time during the study, n/N (%)	57/74 (77.0)	3/5 (60.0)	60/79 (75.9)
Proportion of subjects who never experienced PGA ≥ 2 throughout the study, n/N (%)	17/74 (23.0)	2/5 (40.0)	19/79 (24.1)

Although all subjects enrolled in this extension study received Tapinarof cream, 1% if they met the PGA criteria, data are presented using the 2 randomized cohorts from the DB, pivotal Phase 3 studies: Tapinarof cream, 1% and vehicle cream. Data from both cohorts combined are presented as overall.
Source：CTD5.3.5.2-1-A Table 13

表 2.7.6.15-5　PGA スコアが 0 で治験を開始した被験者で，PGA スコアが 2 以上になるまでの期間（DMVT-505-3003 試験，ITT，OC）

Item	Tapinarof Cream 1% (Pivotal) (N = 74)	Vehicle Cream (Pivotal) (N = 5)	Overall (N = 79)
Time to First Worsening (PGA ≥ 2; Days)*1 Kaplan-Meier Estimates			
Number of Subjects with 1st Worsening	57	3	60
25th percentile (95% CI)	54 (29.0, 76.0)	66 (42.0, NE)	57 (29.0, 76.0)
Median (95% CI)	115 (85.0, 162.0)	281 (42.0, NE)	115 (85.0, 168.0)
75th percentile (95% CI)	197 (169.0, NE)	NE (NE, NE)	222 (169.0, NE)

Although all subjects enrolled in this extension study received Tapinarof cream, 1% if they met the PGA criteria, data are presented using the 2 randomized cohorts from the DB, pivotal Phase 3 studies: Tapinarof cream, 1% and vehicle cream. Data from both cohorts combined are presented as overall.
*1: Days from date of Baseline visit to the date of first occurrence of PGA ≥ 2. Subjects who never experienced PGA ≥ 2 throughout the study were censored at the date of their last PGA assessment.
Source：CTD5.3.5.2-1-A Table 14

表 2.7.6.15-6　PGA スコアが 1 以上で治験を開始した被験者で，治験期間に少なくとも 1 度 PGA スコア 0 を達成した被験者の割合（DMVT-505-3003 試験，ITT，OC）

Item	Tapinarof Cream 1% (Pivotal) (N = 431)	Vehicle Cream (Pivotal) (N = 249)	Overall (N = 680)
Proportion of subjects who achieved PGA = 0 at least 1 time during the study, n/N (%)	144/431 (33.4)	89/249 (35.7)	233/680 (34.3)
Proportion of subjects who never achieved PGA = 0 throughout the study, n/N (%)	287/431 (66.6)	160/249 (64.3)	447/680 (65.7)

Although all subjects enrolled in this extension study received Tapinarof cream, 1% if they met the PGA criteria, data are presented using the 2 randomized cohorts from the DB, pivotal Phase 3 studies: Tapinarof cream, 1% and vehicle cream. Data from both cohorts combined are presented as overall.
Source：CTD5.3.5.2-1-A Table 15

表 2.7.6.15-7　PGA スコアが 2 以上で治験を開始した被験者で，治験期間に少なくとも 1 度 PGA スコアが 0 又は 1 となった被験者の割合（DMVT-505-3003 試験，ITT，OC）

Item	Tapinarof Cream 1% (Pivotal) (N = 287)	Vehicle Cream (Pivotal) (N = 232)	Overall (N = 519)
Proportion of subjects who achieved PGA = 0 or 1 at least 1 time during the study, n/N (%)	154/287 (53.7)	148/232 (63.8)	302/519 (58.2)
Proportion of subjects who never achieved PGA = 0 or 1 throughout the study, n/N (%)	133/287 (46.3)	84/232 (36.2)	217/519 (41.8)

Although all subjects enrolled in this extension study received Tapinarof cream, 1% if they met the PGA criteria, data are presented using the 2 randomized cohorts from the DB, pivotal Phase 3 studies: Tapinarof cream, 1% and vehicle cream. Data from both cohorts combined are presented as overall.
Source：CTD5.3.5.2-1-A Table 17

表 2.7.6.15-8　治療エピソード（DMVT-505-3003 試験，ITT，OC）

Item	Tapinarof Cream 1% (Pivotal) (N = 508)	Vehicle Cream (Pivotal) (N = 255)	Overall (N = 763)
Average Duration of Episodes for Each Subject (days)			
Number of subjects	484	251	735
Mean (SD)	167.9 (103.44)	182.7 (99.13)	172.9 (102.17)
Median	141.0	211.0	168.0
Min, Max	1, 307	1, 294	1, 307

Duration of treatment episode is defined as time (days) from the date of each PGA ≥ 2 (or PGA ≥ 1 for the first episode) to one day before the first subsequent treatment success (PGA = 0). The date of the last PGA assessment on or before Week 40 was used as the end date for episodes ongoing at and post Week 40. The treatment episode could not start on the Week 40/Week 44 visit or on the study discontinuation date, as no treatment was scheduled. Although all subjects enrolled in this extension study received tapinarof cream, 1% if they met the PGA criteria, data are presented using the 2 randomized cohorts from the DB, pivotal Phase 3 studies: tapinarof cream, 1% and vehicle cream. Data from both cohorts combined are presented as overall.
Source：CTD5.3.5.2-1-A Table 18

表 2.7.6.15-9　PGA スコア 0 を達成した時点から PGA スコアが 2 以上となるまでの期間（DMVT-505-3003 試験，ITT，OC）

Item	Tapinarof Cream 1% (Pivotal) (N = 508)	Vehicle Cream (Pivotal) (N = 255)	Overall (N = 763)
Average Duration of Treatment Success for Each Subject (days)			
Number of subjects	218	94	312
Mean (SD)	109.2 (87.54)	91.6 (75.49)	103.9 (84.36)
Median	85.0	81.0	84.0
Min, Max	1, 323	1, 309	1, 323
Total Duration of Treatment Success for Each Subject (days)			
Number of subjects	218	94	312
Mean (SD)	137.8 (92.43)	112.3 (79.38)	130.1 (89.35)
Median	123.0	99.0	113.5
Min, Max	1, 323	1, 309	1, 323

Duration of treatment success is defined as time (days) from the date of each PGA = 0 to one day before the first subsequent treatment re-initiation (PGA ≥ 2). The date of the last PGA assessment was used as the end date for episodes of treatment success ongoing at the end of the study. Although all subjects enrolled in this extension study received tapinarof cream, 1% if they met the PGA criteria, data are presented using the 2 randomized cohorts from the DB, pivotal Phase 3 studies: tapinarof cream, 1% and vehicle cream. Data from both cohorts combined are presented as overall.
Source: CTD5.3.5.2-1-A Table 20

表 2.7.6.15-10　Week 40 の PGA スコア（DMVT-505-3003 試験，ITT，LOCF）

Item	Tapinarof Cream 1% (Pivotal) (N = 508)	Vehicle Cream (Pivotal) (N = 255)	Overall (N = 763)
Baseline, n (%)			
N	505	254	759
4 (Severe)	7 (1.4)	16 (6.3)	23 (3.0)
3 (Moderate)	93 (18.4)	156 (61.4)	249 (32.8)
2 (Mild)	187 (37.0)	60 (23.6)	247 (32.5)
1 (Almost Clear)	144 (28.5)	17 (6.7)	161 (21.2)
0 (Clear)	74 (14.7)	5 (2.0)	79 (10.4)
Week 40, Last Observation Carried Forward, n (%)			
N	493	252	745
4 (Severe)	7 (1.4)	5 (2.0)	12 (1.6)
3 (Moderate)	94 (19.1)	56 (22.2)	150 (20.1)
2 (Mild)	168 (34.1)	85 (33.7)	253 (34.0)
1 (Almost Clear)	141 (28.6)	63 (25.0)	204 (27.4)
0 (Clear)	83 (16.8)	43 (17.1)	126 (16.9)

Baseline was Visit 1 of this extension study. Although all subjects enrolled in this extension study received tapinarof cream, 1% if they met the PGA criteria, data are presented using the 2 randomized cohorts from the DB, pivotal Phase 3 studies: tapinarof cream, 1% and vehicle cream. Data from both cohorts combined are presented as overall.
Source：CTD5.3.5.2-1-A Table 22

2.7.6.15.4.2 病変%BSA

タピナロフクリーム 1%開始群及び基剤クリーム開始群で有効性が消失することなく，病

変%BSA は Baseline から低下した。

2.7.6.15.4.3 PASI

タピナロフクリーム 1%開始群及び基剤クリーム開始群で有効性が消失することなく，PASI スコアは Baseline から低下した。

2.7.6.15.4.4 DLQI

タピナロフクリーム 1%開始群及び基剤クリーム開始群で DLQI の Baseline からの改善が認められた。

2.7.6.15.5 安全性の評価

2.7.6.15.5.1 有害事象

2.7.6.15.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.15-11 に示した。

本治験で 1 名の死亡が認められた。重篤な TEAE は，763 名中 19 名に認められた。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，43 名（5.6%）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%開始群で 2 名に認められた。

TEAE は 763 名中 474 名（62.1%）に認められた。TEAE が認められた被験者の割合は，タピナロフクリーム 1%開始群（63.2%），基剤クリーム開始群（60.0%）で同程度であった。DMVT-505-3001/ DMVT-505-3002 試験の終了時に継続していた TEAE を除いた場合，TEAE は 431 名（56.5%［タピナロフクリーム 1%開始群で 54.9%，基剤クリーム開始群で 59.6%］）に認められた。

治験薬と関連した TEAE は，763 名中 210 名（27.5%）に認められた。

表 2.7.6.15-11　有害事象の要約（DMVT-505-3003 試験，ITT）

項目	タピナロフクリーム 1%開始群 (N = 508)	基剤クリーム開始群 (N = 255)	合計 (N = 763)
TEAE	321 (63.2)	153 (60.0)	474 (62.1)
TEAE（DMVT-505-3001/ DMVT-505-3002 試験終了時に継続していた TEAE を除く）	279 (54.9)	152 (59.6)	431 (56.5)
TEAE（DMVT-505-3001/ DMVT-505-3002 試験終了時に継続していた TEAE）	138 (27.2)	28 (11.0)	166 (21.8)
治験薬と関連した TEAE	133 (26.2)	77 (30.2)	210 (27.5)
死亡	1 (0.2)	0	1 (0.1)
重篤な TEAE	11 (2.2)	8 (3.1)	19 (2.5)
治験薬と関連した重篤な TEAE	0	0	0
投与中止に至った TEAE	27 (5.3)	16 (6.3)	43 (5.6)
試験中止に至った TEAE	26 (5.1)	15 (5.9)	41 (5.4)
投与中止に至った重篤な TEAE	2 (0.4)	0	2 (0.3)
試験中止に至った重篤な TEAE	1 (0.2)	0	1 (0.1)
TEAE（COVID-19）	9 (1.8)	6 (2.4)	15 (2.0)
Treatment-emergent AESI			
接触皮膚炎に関連した有害事象[*1]	24 (4.7)	21 (8.2)	45 (5.9)
毛包炎に関連した有害事象[*2]	124 (24.4)	59 (23.1)	183 (24.0)
頭痛に関連した有害事象[*3]	10 (2.0)	5 (2.0)	15 (2.0)
Treatment-emergent AESI（DMVT-505-3001/ DMVT-505-3002 試験終了時に継続していた TEAE）			
接触皮膚炎に関連した有害事象[*1]	4 (0.8)	0	4 (0.5)
毛包炎に関連した有害事象[*2]	61 (12.0)	1 (0.4)	62 (8.1)
頭痛に関連した有害事象[*3]	1 (0.2)	0	1 (0.1)

例数（%）
*1：適用部位皮膚炎，皮膚炎，接触皮膚炎，手皮膚炎及び丘疹性皮疹
*2：適用部位毛包炎，毛包炎及び毛孔性角化症
*3：頭痛，片頭痛，前兆を伴う片頭痛及び緊張性頭痛
MedDRA/J V.22.0 PT
Source：CTD5.3.5.2-1-A Table 33，Table 39，Table 40，Table 41

2.7.6.15.5.1.2 TEAE

TEAE の発現例数を付表 2.7.6.26-10 に示した。

発現頻度の高かった TEAE は毛包炎（22.7%）であり，次いで接触皮膚炎（5.5%），上気道感染（4.7%），上咽頭炎（3.9%），そう痒症（2.2%），背部痛（2.0%）及びざ瘡（2.0%）であった（発現率 2%以上）。毛包炎，上気道感染，上咽頭炎，そう痒症，背部痛及びざ瘡の発現率は，タピナロフクリーム 1%開始群と基剤クリーム開始群で同程度であった。一方，接触皮膚炎の発現率は，タピナロフクリーム 1%開始群（4.3%）よりも基剤クリーム開始群（7.8%）で高かった。

2.7.6.15.5.1.3 治験薬と関連した TEAE

治験薬と関連した TEAE を表 2.7.6.15-12 に示した。

治験薬と関連した TEAE が認められた被験者の割合は，タピナロフクリーム 1%開始群と基剤クリーム開始群で同程度であった（タピナロフクリーム 1%開始群で 26.2%，基剤クリーム開始群で 30.2%）。

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（19.9%）であり，次いで接触皮膚炎（3.8%）であった。

表 2.7.6.15-12　治験薬と関連した TEAE の発現例数（DMVT-505-3003 試験，ITT）

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%開始群 (N = 508)	基剤クリーム開始群 (N = 255)	合計 (N = 763)
合計	133 (26.2)	77 (30.2)	210 (27.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.0)	8 (3.1)	13 (1.7)
適用部位疼痛	1 (0.2)	3 (1.2)	4 (0.5)
適用部位そう痒感	1 (0.2)	3 (1.2)	4 (0.5)
適用部位変色	1 (0.2)	2 (0.8)	3 (0.4)
適用部位皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
適用部位刺激感	2 (0.4)	0	2 (0.3)
適用部位皮膚剥脱	1 (0.2)	0	1 (0.1)
乾燥症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	108 (21.3)	54 (21.2)	162 (21.2)
毛包炎	102 (20.1)	50 (19.6)	152 (19.9)
適用部位毛包炎	5 (1.0)	3 (1.2)	8 (1.0)
感染性皮膚潰瘍	0	1 (0.4)	1 (0.1)
副鼻腔炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
癜風	1 (0.2)	0	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
動物咬傷	1 (0.2)	0	1 (0.1)
臨床検査	0	1 (0.4)	1 (0.1)
好酸球数増加	0	1 (0.4)	1 (0.1)
神経系障害	0	3 (1.2)	3 (0.4)
頭痛	0	3 (1.2)	3 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0	1 (0.1)
出血性卵巣嚢胞	1 (0.2)	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	32 (6.3)	24 (9.4)	56 (7.3)
接触皮膚炎	16 (3.1)	13 (5.1)	29 (3.8)
そう痒症	4 (0.8)	1 (0.4)	5 (0.7)
皮膚炎	2 (0.4)	2 (0.8)	4 (0.5)
ざ瘡	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
薬疹	1 (0.2)	2 (0.8)	3 (0.4)
湿疹	2 (0.4)	0	2 (0.3)
毛孔性角化症	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
丘疹	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.1)
皮膚乾燥	1 (0.2)	0	1 (0.1)
乾癬性紅皮症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
手皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
稗粒腫	0	1 (0.4)	1 (0.1)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
乾癬	1 (0.2)	0	1 (0.1)
丘疹性皮疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)
皮膚色素過剰	0	1 (0.4)	1 (0.1)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.2-1-A Table 14.3.1.7

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

2.7.6.15.5.1.4.1 死亡

死亡の一覧表を表 2.7.6.15-13 に，死亡の詳細を「CTD5.3.5.2-1-A 14.4.3」に，それぞれ示した。

本治験で 1 名の死亡が認められた。この被験者は，長期の心血管系の病歴を有しており，心筋梗塞で死亡した。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.15-13　死亡の一覧表（DMVT-505-3003 試験，ITT）

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
[redacted] (男性/7[redacted]歳)	タピナロフ クリーム 1%開始群	心筋梗塞	22	Grade 5	関連 なし	投与量 変更せず	死亡

*1：本治験での重症度分類は CTCAE Grade を用いた。
Source：CTD5.3.5.2-1-A Listing 16.2.7.4，Listing 16.2.4.1.1

2.7.6.15.5.1.4.2 その他の重篤な TEAE

その他の重篤な TEAE の一覧表を表 2.7.6.15-14 に，重篤な TEAE の詳細を「CTD5.3.5.2-1-A 14.4.3」に，それぞれ示した。重篤な TEAE は，763 名中 19 名（2.5%）に 21 件認められた。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。重篤な TEAE の発現により，2 名が治験薬の投与を中止し（交通事故 2 件），1 名が治験を中止した（膵炎 1 件）。これら 3 件の中止はすべてタピナロフクリーム 1%開始群で認められた。

表 2.7.6.15-14　その他の重篤な TEAE の一覧表（DMVT-505-3003 試験，ITT）

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/6[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%開始群	憩室炎	74	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	回復	5
[redacted]（女性/2[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%開始群	歯膿瘍	155	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%開始群	交通事故	128	Grade 3	関連なし	投与中止	不明	5
[redacted]（男性/6[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%開始群	腎結石症	139	Grade 3	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%開始群	膵炎	244	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	回復	3
[redacted]（女性/6[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%開始群	膝蓋骨骨折	188	Grade 3	関連なし	休薬	回復	5
[redacted]（女性/6[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%開始群	膵炎	57	Grade 3	関連なし	投与量変更せず*2	回復	7
[redacted]（女性/3[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%開始群	交通事故	130	Grade 4	関連なし	投与中止	回復	21
[redacted]（男性/4[redacted]歳）	タピナロフクリーム 1%開始群	足関節部骨折	191	Grade 3	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%開始群	骨盤部尿管閉塞	64	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	回復	5
		不整脈	267	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	回復	8
[redacted]（女性/2[redacted]歳）	基剤クリーム開始群	骨盤内炎症性疾患	165	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	回復	3
[redacted]（女性/6[redacted]歳）	基剤クリーム開始群	頭蓋内動脈瘤	11	Grade 4	関連なし	非該当	回復	53
[redacted]（女性/3[redacted]歳）	基剤クリーム開始群	虫垂炎	169	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	回復	6
[redacted]（女性/5[redacted]歳）	基剤クリーム開始群	変形性関節症	211	Grade 2	関連なし	投与量変更せず	回復	3
[redacted]（男性/3[redacted]歳）	基剤クリーム開始群	頭部損傷	88	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	回復	5
[redacted]（女性/6[redacted]歳）	基剤クリーム開始群	心嚢液貯留	198	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	回復	9
		呼吸困難	238	Grade 3	関連なし	投与量変更せず	回復	4
[redacted]（男性/5[redacted]歳）	基剤クリーム開始群	脳血管発作	50	Grade 4	関連なし	休薬	回復	25
[redacted]（男性/6[redacted]歳）	基剤クリーム開始群	肺炎	60	Grade 3	関連なし	休薬	回復	12

*1：本治験での重症度分類は CTCAE Grade を用いた。
*2：本被験者は膵炎から回復した後，当該 TEAE のために治験を中止した。
Source：CTD5.3.5.2-1-A Listing 16.2.7.4，Listing 16.2.4.1.1

2.7.6.15.5.1.4.3 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 2.7.6.15-15 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（1.7%），次いで毛包炎（1.2%）であった。

表 2.7.6.15-15　治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数（DMVT-505-3003 試験，ITT）

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%開始群 (N = 508)	基剤クリーム開始群 (N = 255)	合計 (N = 763)
合計	27 (5.3)	16 (6.3)	43 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
適用部位皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
感染症および寄生虫症	6 (1.2)	3 (1.2)	9 (1.2)
毛包炎	6 (1.2)	3 (1.2)	9 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.4)	0	2 (0.3)
交通事故	2 (0.4)	0	2 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.4)	1 (0.1)
乾癬性関節症	0	1 (0.4)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.4)	0	2 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	2 (0.4)	0	2 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	17 (3.3)	11 (4.3)	28 (3.7)
接触皮膚炎	8 (1.6)	5 (2.0)	13 (1.7)
乾癬	2 (0.4)	3 (1.2)	5 (0.7)
薬疹	2 (0.4)	2 (0.8)	4 (0.5)
そう痒症	2 (0.4)	0	2 (0.3)
皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
湿疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)
乾癬性紅皮症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
丘疹性皮疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)
うっ滞性皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
蕁麻疹	0	1 (0.4)	1 (0.1)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.2-1-A Table 38

2.7.6.15.5.1.4.4 AESI

AESI として，毛包炎に関連した有害事象が 24.0%，接触皮膚炎に関連した有害事象が 5.9%，頭痛に関連した有害事象が 2.0%に認められた。

2.7.6.15.5.1.4.5 妊娠に関する情報

本治験では，被験者 3 名の妊娠及び被験者のパートナー1 名の妊娠が報告された。被験者及び被験者のパートナーの妊娠の叙述を「2.7.6.29.1 項」及び「2.7.6.29.2 項」に，それぞれ示した。

2.7.6.15.5.2 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。

2.7.6.15.5.3 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。

2.7.6.15.6 全般的結論

本治験は，尋常性乾癬患者を対象にした第 III 相試験の DMVT-505-3001 試験及び DMVT-505-3002 試験（いずれも 12 週間の治療期間）からの延長試験として実施した。本治験では，タピナロフクリーム 1%（処方 F）を 1 日 1 回，40 週間塗布した場合，安全性及び忍容性が良好であることが示された。本治験で認められた有害事象は，DMVT-505-3001 試験及び DMVT-505-3002 試験と同じ傾向であり，長期使用でも新たな安全性の懸念は認められなかった。タピナロフクリーム 1%は，すべての皮膚部位に対して忍容性が良好であった。

本治験に PGA スコアが 0 で組み入れられた被験者及び治験期間に PGA スコア 0 を達成した被験者の合計は 40.9%（763 名中 312 名）であった。DMVT-505-3001 試験及び DMVT-505-3002 試験での 12 週間の治療期間の後でも有効性は持続した。有効性（PGA スコア，病変%BSA，PASI スコアの改善）は，タピナロフクリーム 1%の長期使用でも低下しなかった。

PGA スコアが 0 で本治験を開始した被験者（79 名）での疾患コントロールの持続期間は，約 4 ヵ月（115 日）であった。本治験に PGA スコアが 0 で組み入れられた被験者及び治験期間に PGA スコア 0 を達成した被験者（合計 312 名）の疾患コントロールの持続期間は，約 3.5 ヵ月（103.9 日）であった。

2.7.6.15.7 公表文献

1. Strober B, Gold LS, Bissonnette R, Armstrong AW, Kircik L, Tyring SK, et al. One-year safety and efficacy of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: Results from the PSOARING 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2022 Oct;87(4):800-6.

2.7.6.16 第 III 相臨床試験 長期投与試験（尋常性乾癬患者対象） [ZBA4-2 試験]

（評価資料：CTD5.3.5.2-2-A，5.3.5.4-1-A）

2.7.6.16.1 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 52 週間長期投与試験－

2) 治験の目的

尋常性乾癬患者に JTE-061 クリーム 1%を最長 52 週間投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価する。

3) 治験実施医療機関

実施国：日本

治験実施施設：57 施設

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：2021 年 9 月 22 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：2023 年 5 月 11 日

5) 治験デザイン

多施設共同，非盲検，非対照，長期投与試験

6) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：300 名

【解析時】

有効性解析対象集団：304 名

安全性解析対象集団：305 名

薬物動態解析対象集団：304 名

7) 対象被験者

尋常性乾癬患者

8) 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。
- 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 2.7.6.16-1 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 2.7.6.16-1　　Week 0 前の禁止治療（ZBA4-2 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

9) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

被験薬	JTE-061 クリーム 1%
投与群	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%
ロット番号	JTE-061 クリーム 1%：[redacted], [redacted], [redacted]

10) 投与期間

52 週間

11) 調査項目及び実施時期

治験の時期	スクリーニング期間	治療期											
来院日	事前検査日	Week 0 (Day 1)	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16, 20	Week 24	Week 28, 32	Week 36	Week 40, 44, 48	Week 52	中止時[*5]
Week 0 を起点とした基準日（Day）	−14	1	15	29	57	85	113, 141	169	197, 225	253	281, 309, 337	365	--
許容範囲（日）	−14 ～ +7	--	±2	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	--
同意の取得	X[*4]												
被験者背景	X												
妊娠検査（妊娠可能な女性）	X					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		←										→	→
適格性の確認	X	X											
被験者登録	X	X											
治験薬の投与期間[*1]		←										→	→
治験薬の処方		X	X	X	X	X	X	X	X	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	X	X
有効性の調査													
PGA，病変%BSA，PASI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
そう痒 NRS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Skindex-16		X		X		X		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	X	X
臨床検査	X	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[*3]				X		X		X				X	X

*1: 来院日はすべての治験に関する調査が完了した後に治験薬を塗布する。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: 採血日時及び採血前の治験薬最終塗布日時も記録する。
*4: 前治療のウォッシュアウトを含む，本治験に関するいずれかの手順を実施する前に，本治験への参加の同意を文書で取得する。
*5: 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。

12) 評価項目

(1) 有効性評価項目

- 各来院日の 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（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 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）
- 各来院日の 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

- 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

- Week 4，Week 12，Week 24 及び Week 52 の JTE-061 の血漿中濃度

2.7.6.16.2 統計及び解析手法

2.7.6.16.2.1 有効性評価項目

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

2.7.6.16.2.2 安全性評価項目

治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者から構成される集団を安全性解析対象集団とし，以下の解析を実施した。

(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），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

計量値は記述統計量を算出し，計数値は分類値を度数集計し，安全性の検討を行った。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 異常値について，発現例数及び発現率を算出した。

2.7.6.16.2.3 薬物動態評価項目

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）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

2.7.6.16.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.16-1 に示した。

332 名の被験者から文書同意を取得し，305 名の被験者に対して治験薬が投与された。

治験薬投与開始後に中止となった被験者は 77 名であり，228 名の被験者が Week 52 までの投与を完了した。

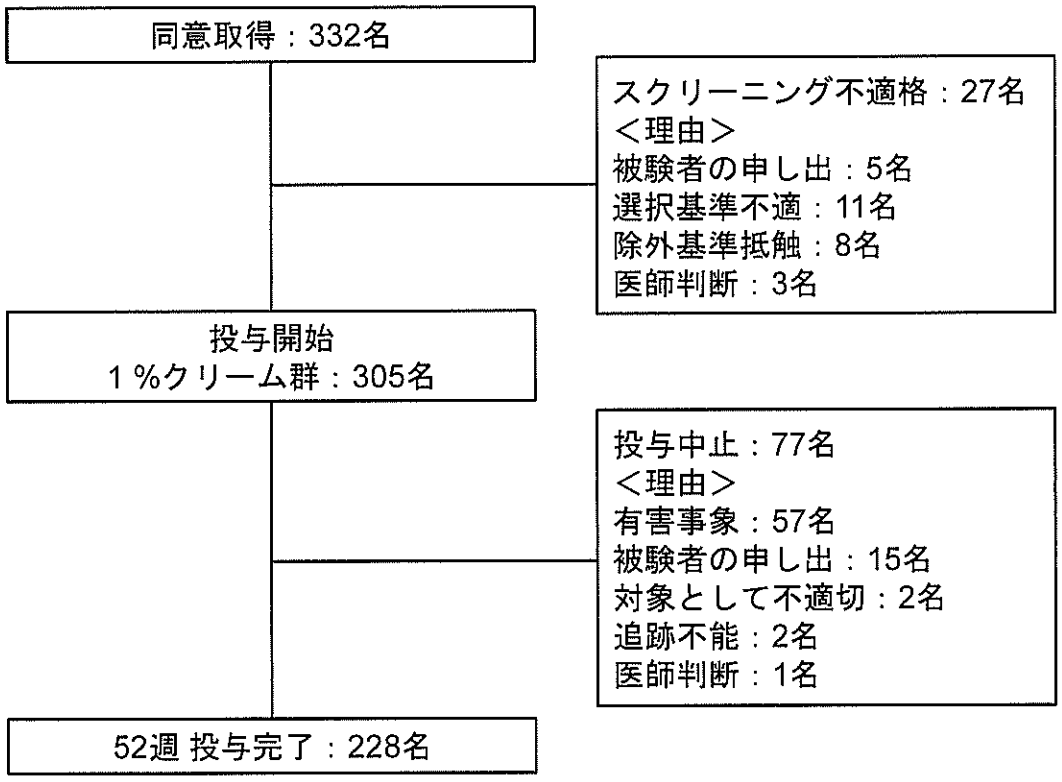


図 2.7.6.16-1 被験者の内訳（ZBA4-2 試験）

Source：CTD5.3.5.2-2-A 図 10-1

2.7.6.16.4 有効性の評価

2.7.6.16.4.1 解析したデータセット

治験薬が投与された被験者 305 名のうち，1 名（治験薬が投与された後の有効性に関する調査

未実施）を有効性解析対象集団から除外し，304 名を有効性解析対象集団として採用した。

2.7.6.16.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団での主な被験者背景を表 2.7.6.16-2 に，有効性評価項目の Baseline 値を表 2.7.6.16-3 に，それぞれ示した。有効性評価項目は Week 0（投与開始日）のデータを Baseline 値とした。

尋常性乾癬の罹病期間の平均値は 12.5 年であった。尋常性乾癬に対する前治療薬のうち，調査対象とした薬剤治療を受けていた被験者の割合は 96.7%であり，外用副腎皮質ステロイド（外用ビタミン D3 との配合剤を含む）の使用が最も多かった。

Baseline の PGA スコアが 2（軽症）の被験者は 28.9%，3（中等症）の被験者は 64.5%，4（重症）の被験者は 6.6%であった。

表 2.7.6.16-2 主な被験者背景（ZBA4-2 試験，有効性解析対象集団）

Parameter (Unit)			JTE-061 Cream 1% (N = 304)
Age (years)		Mean	53.3
		SD	13.7
		< 65	235 (77.3)
		≥ 65	69 (22.7)
Sex		Male	202 (66.4)
		Female	102 (33.6)
Height (cm)		Mean	165.82
		SD	9.20
Body Weight (kg)		Mean	69.38
		SD	14.74
BMI (kg/m^2)		Mean	25.10
		SD	4.32
Duration of Plaque Psoriasis (years)		Mean	12.5
		SD	11.8
		< 5	97 (31.9)
		≥ 5 to ≤ 10	77 (25.3)
		> 10	130 (42.8)
Use of Prior Medication		Yes	294 (96.7)
Disposition of "Prior Medication: Yes" (including duplicates)	Topical Corticosteroids *1		288 (94.7)
	Rank	Strongest/Very Strong	137 (45.1)
		Strong/Medium/Weak	138 (45.4)
	Topical Vitamin D Derivatives *2		251 (82.6)
	Biologic Agents		1 (0.3)
	Systemic Treatments (except for Biologic Agents)		44 (14.5)
Use of Prior Procedure with Phototherapy		Yes	72 (23.7)

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 : CTD5.3.5.2-2-A 表 11-1

表 2.7.6.16-3 有効性評価項目の Baseline 値（ZBA4-2 試験，有効性解析対象集団）

Parameter (Unit)	Descriptive Statistics	JTE-061 Cream 1% (N = 304)
PGA Score	Mean	2.8
	SD	0.6
	2 (Mild)	88 (28.9)
	3 (Moderate)	196 (64.5)
	4 (Severe)	20 (6.6)
PASI Score	Mean	9.61
	SD	3.65
%BSA affected (%)	Mean	11.8
	SD	5.1
	< 10	113 (37.2)
	≥ 10	191 (62.8)
Pruritus NRS Score	Mean	4.6
	SD	2.7
Skindex-16 Total Score	Mean	40.17
	SD	20.71
Skindex-16 Symptom Subscale Score	Mean	33.59
	SD	25.94
Skindex-16 Emotional Subscale Score	Mean	58.70
	SD	25.61
Skindex-16 Functional Subscale Score	Mean	19.48
	SD	21.79

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source：CTD5.3.5.2-2-A 表 11-2

2.7.6.16.4.3 有効性評価項目の結果

2.7.6.16.4.3.1 PGA スコア

各来院日の PGA 反応率を表 2.7.6.16-4 に，各来院日の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合を表 2.7.6.16-5 に，各来院日の PGA スコアの分布を図 2.7.6.16-2 に，それぞれ示した。

PGA スコアは経時的な改善傾向が認められた。PGA 反応率は Week 24 まで経時的に上昇し，その後同程度の値を推移した。

表 2.7.6.16-4 各来院日の PGA 反応率（ZBA4-2 試験，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% (N = 304)		
	N	Responder*1: n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)
Week 2	297	2 (0.7)	[0.1, 2.4]
Week 4	282	14 (5.0)	[2.7, 8.2]
Week 8	271	44 (16.2)	[12.1, 21.2]
Week 12	260	78 (30.0)	[24.5, 36.0]
Week 16	249	93 (37.3)	[31.3, 43.7]
Week 20	246	112 (45.5)	[39.2, 52.0]
Week 24	236	121 (51.3)	[44.7, 57.8]
Week 28	231	114 (49.4)	[42.7, 56.0]
Week 32	230	117 (50.9)	[44.2, 57.5]
Week 36	227	117 (51.5)	[44.8, 58.2]
Week 40	230	125 (54.3)	[47.7, 60.9]
Week 44	225	117 (52.0)	[45.3, 58.7]
Week 48	224	119 (53.1)	[46.4, 59.8]
Week 52	224	126 (56.3)	[49.5, 62.8]

*1 : Subjects who achieved a PGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with a minimum 2-grade improvement from baseline
Source : CTD5.3.5.2-2-A 表 11-4

表 2.7.6.16-5 各来院日の PGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合
（ZBA4-2 試験，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% (N = 304)		
	N	Responder*1: n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)
Week 2	297	6 (2.0)	[0.7, 4.3]
Week 4	282	21 (7.4)	[4.7, 11.2]
Week 8	271	62 (22.9)	[18.0, 28.3]
Week 12	260	99 (38.1)	[32.1, 44.3]
Week 16	249	120 (48.2)	[41.8, 54.6]
Week 20	246	136 (55.3)	[48.8, 61.6]
Week 24	236	150 (63.6)	[57.1, 69.7]
Week 28	231	144 (62.3)	[55.7, 68.6]
Week 32	230	147 (63.9)	[57.3, 70.1]
Week 36	227	146 (64.3)	[57.7, 70.5]
Week 40	230	154 (67.0)	[60.5, 73.0]
Week 44	225	144 (64.0)	[57.4, 70.3]
Week 48	224	146 (65.2)	[58.5, 71.4]
Week 52	224	156 (69.6)	[63.2, 75.6]

*1 : Subjects with a PGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear)
Source : CTD5.3.5.2-2-A 表 11-5

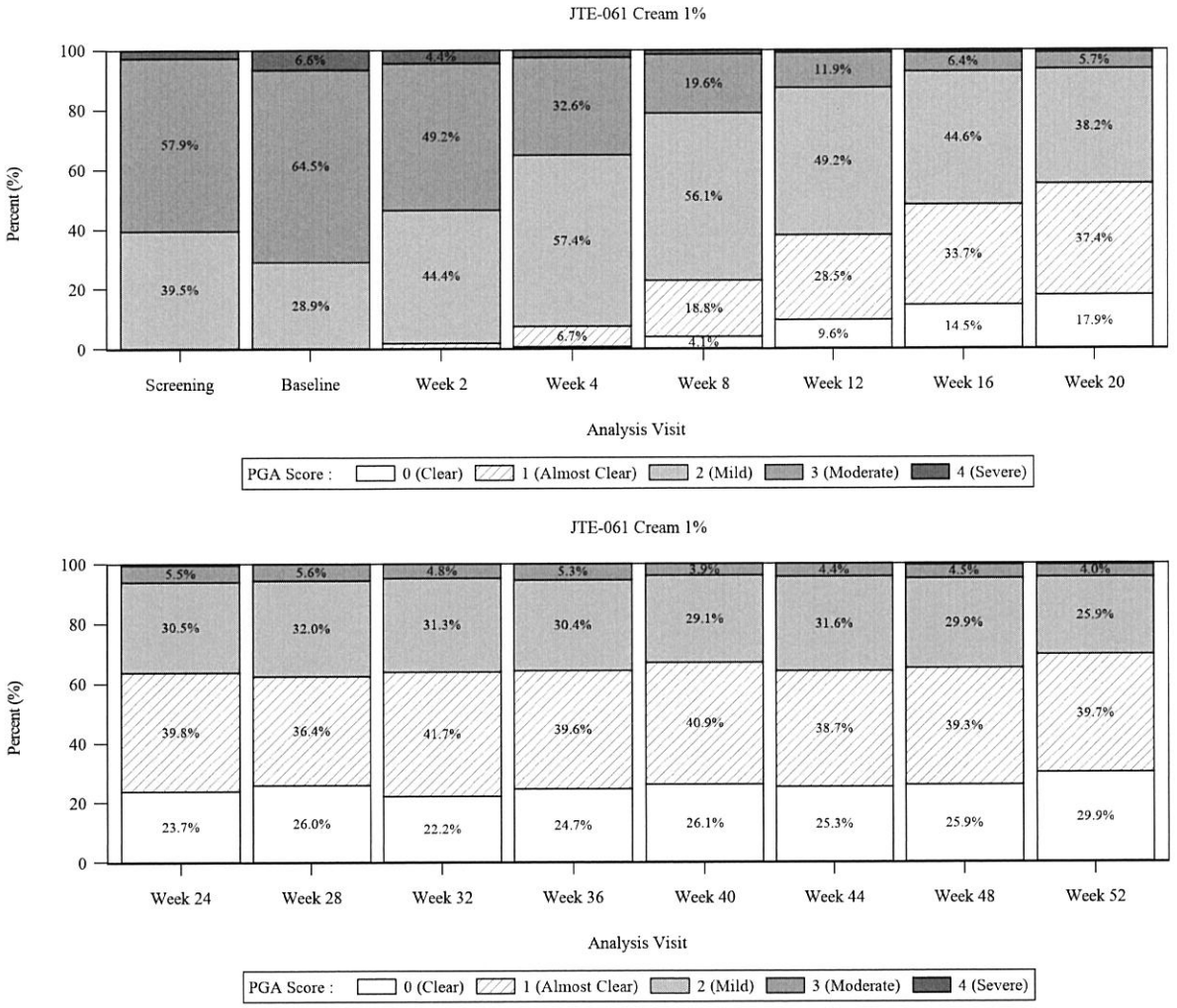


図 2.7.6.16-2　各来院日の PGA スコアの分布（ZBA4-2 試験，有効性解析対象集団）

Source：CTD5.3.5.2-2-A 図 11-3

2.7.6.16.4.3.2 PASI スコア

各来院日の PASI スコアの Baseline からの変化率を表 2.7.6.16-6 に，各来院日の PASI-50 達成率及び PASI-75 達成率を表 2.7.6.16-7 に，それぞれ示した。

PASI スコアは Week 24 まで経時的に低下し，その後同程度の値を推移した。PASI-50 達成率及び PASI-75 達成率は Week 24 まで経時的に上昇し，その後同程度の値を推移した。

表 2.7.6.16-6　各来院日の PASI スコアの Baseline からの変化率
（ZBA4-2 試験，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% (N = 304)		
	N	Mean ± SD	[95% CI]
Week 2	297	−23.19 ± 28.52	[−26.45, −19.94]
Week 4	282	−40.56 ± 33.81	[−44.52, −36.60]
Week 8	271	−57.32 ± 38.39	[−61.91, −52.73]
Week 12	260	−67.21 ± 32.72	[−71.20, −63.21]
Week 16	249	−74.66 ± 31.45	[−78.58, −70.73]
Week 20	246	−78.49 ± 28.07	[−82.02, −74.97]
Week 24	236	−80.55 ± 29.27	[−84.30, −76.80]
Week 28	231	−82.68 ± 25.03	[−85.92, −79.43]
Week 32	230	−82.70 ± 23.03	[−85.69, −79.70]
Week 36	227	−83.46 ± 20.88	[−86.19, −80.73]
Week 40	230	−84.18 ± 20.58	[−86.86, −81.51]
Week 44	225	−82.96 ± 22.75	[−85.94, −79.97]
Week 48	224	−83.64 ± 23.09	[−86.68, −80.60]
Week 52	224	−85.03 ± 20.66	[−87.75, −82.31]

Source：CTD5.3.5.2-2-A 表 11-6

表 2.7.6.16-7 各来院日の PASI-50 達成率及び PASI-75 達成率
（ZBA4-2 試験，有効性解析対象集団）

PASI-50 達成率

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% (N = 304)		
	N	Responder: n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)
Week 2	297	52 (17.5)	[13.4, 22.3]
Week 4	282	132 (46.8)	[40.9, 52.8]
Week 8	271	185 (68.3)	[62.4, 73.8]
Week 12	260	202 (77.7)	[72.1, 82.6]
Week 16	249	217 (87.1)	[82.3, 91.0]
Week 20	246	220 (89.4)	[84.9, 93.0]
Week 24	236	214 (90.7)	[86.2, 94.1]
Week 28	231	217 (93.9)	[90.0, 96.6]
Week 32	230	212 (92.2)	[87.9, 95.3]
Week 36	227	212 (93.4)	[89.3, 96.3]
Week 40	230	214 (93.0)	[88.9, 96.0]
Week 44	225	209 (92.9)	[88.7, 95.9]
Week 48	224	213 (95.1)	[91.4, 97.5]
Week 52	224	214 (95.5)	[91.9, 97.8]

PASI-75 達成率

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% (N = 304)		
	N	Responder: n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)
Week 2	297	8 (2.7)	[1.2, 5.2]
Week 4	282	46 (16.3)	[12.2, 21.2]
Week 8	271	92 (33.9)	[28.3, 39.9]
Week 12	260	131 (50.4)	[44.1, 56.6]
Week 16	249	156 (62.7)	[56.3, 68.7]
Week 20	246	174 (70.7)	[64.6, 76.3]
Week 24	236	183 (77.5)	[71.7, 82.7]
Week 28	231	177 (76.6)	[70.6, 81.9]
Week 32	230	180 (78.3)	[72.4, 83.4]
Week 36	227	183 (80.6)	[74.9, 85.5]
Week 40	230	188 (81.7)	[76.1, 86.5]
Week 44	225	180 (80.0)	[74.2, 85.0]
Week 48	224	181 (80.8)	[75.0, 85.7]
Week 52	224	179 (79.9)	[74.1, 85.0]

Source：CTD5.3.5.2-2-A 表 11-7，表 11-8

2.7.6.16.4.3.3 病変%BSA

各来院日の病変%BSA の Baseline からの変化量を表 2.7.6.16-8 に示した。

病変%BSA は Week 24 まで経時的に低下し，その後同程度の値を推移した。

表 2.7.6.16-8 各来院日の病変%BSA の Baseline からの変化量
（ZBA4-2 試験，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% (N = 304)		
	N	Mean ± SD	[95% CI]
Week 2	297	−0.4 ± 3.3	[−0.8, 0.0]
Week 4	282	−1.4 ± 4.6	[−1.9, −0.9]
Week 8	271	−3.1 ± 7.5	[−4.0, −2.2]
Week 12	260	−5.0 ± 6.4	[−5.8, −4.3]
Week 16	249	−6.4 ± 6.9	[−7.3, −5.6]
Week 20	246	−6.9 ± 7.1	[−7.8, −6.0]
Week 24	236	−7.9 ± 6.8	[−8.8, −7.0]
Week 28	231	−8.3 ± 6.7	[−9.1, −7.4]
Week 32	230	−8.4 ± 6.7	[−9.3, −7.5]
Week 36	227	−8.4 ± 6.6	[−9.2, −7.5]
Week 40	230	−8.8 ± 6.5	[−9.6, −7.9]
Week 44	225	−8.8 ± 6.1	[−9.6, −8.0]
Week 48	224	−8.8 ± 6.1	[−9.6, −8.0]
Week 52	224	−9.2 ± 5.9	[−9.9, −8.4]

Source：CTD5.3.5.2-2-A 表 11-9

2.7.6.16.4.3.4 そう痒 NRS スコア

各来院日のそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量を表 2.7.6.16-9 に示した。

そう痒 NRS スコアは Week 24 まで経時的に低下し，その後同程度の値を推移した。

表 2.7.6.16-9 各来院日のそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量
（ZBA4-2 試験，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% (N = 304)		
	N	Mean ± SD	[95% CI]
Week 2	297	−0.1 ± 2.4	[−0.3, 0.2]
Week 4	282	−0.5 ± 2.9	[−0.8, −0.1]
Week 8	273	−1.0 ± 3.0	[−1.3, −0.6]
Week 12	260	−1.8 ± 3.1	[−2.1, −1.4]
Week 16	249	−2.2 ± 2.9	[−2.6, −1.9]
Week 20	246	−2.5 ± 2.9	[−2.9, −2.1]
Week 24	236	−2.7 ± 2.9	[−3.0, −2.3]
Week 28	231	−2.8 ± 2.8	[−3.2, −2.4]
Week 32	229	−2.6 ± 2.9	[−3.0, −2.3]
Week 36	227	−2.8 ± 2.8	[−3.1, −2.4]
Week 40	230	−2.8 ± 2.7	[−3.2, −2.4]
Week 44	225	−2.9 ± 2.9	[−3.2, −2.5]
Week 48	224	−3.0 ± 2.7	[−3.3, −2.6]
Week 52	224	−3.1 ± 2.7	[−3.4, −2.7]

Source：CTD5.3.5.2-2-A 表 11-10

2.7.6.16.4.3.5 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 2.7.6.16-10 に示した。

Skindex-16 スコアは Week 24 まで経時的に低下し，その後同程度の値を推移した。

表 2.7.6.16-10 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（ZBA4-2 試験，有効性解析対象集団）

Skindex-16 Score	Descriptive Statistics	JTE-061 Cream 1% (N = 304)				
		Week 4	Week 12	Week 24	Week 36	Week 52
Total Score	N	282	260	236	227	224
	Mean	−10.13	−17.50	−24.92	−26.54	−27.22
	SD	18.24	21.64	20.50	19.97	19.11
	[95% CI]	[−12.27, −7.99]	[−20.14, −14.85]	[−27.55, −22.29]	[−29.15, −23.93]	[−29.73, −24.70]
Symptom Subscale Score	N	282	260	236	227	224
	Mean	−0.06	−9.38	−18.63	−19.95	−22.08
	SD	26.51	31.17	27.21	24.89	23.87
	[95% CI]	[−3.17, 3.05]	[−13.18, −5.57]	[−22.12, −15.14]	[−23.21, −16.70]	[−25.22, −18.94]
Emotional Subscale Score	N	282	260	236	227	224
	Mean	−20.44	−29.25	−38.15	−40.08	−40.04
	SD	23.34	26.31	25.39	25.88	24.19
	[95% CI]	[−23.18, −17.70]	[−32.46, −26.04]	[−41.40, −34.89]	[−43.46, −36.69]	[−43.23, −36.86]
Functional Subscale Score	N	282	260	236	227	224
	Mean	−3.75	−7.54	−11.44	−12.86	−13.38
	SD	16.88	19.72	19.82	19.48	19.83
	[95% CI]	[−5.73, −1.77]	[−9.95, −5.13]	[−13.98, −8.90]	[−15.41, −10.32]	[−15.99, −10.77]

Source : CTD5.3.5.2-2-A 表 11-11

2.7.6.16.5 安全性の評価

2.7.6.16.5.1 治験薬が塗布された被験者数，期間及び用量

治験薬が塗布されたすべての被験者 305 名を安全性解析対象集団として採用した。

安全性解析対象集団での治験薬の塗布期間を表 2.7.6.16-11 に，治験薬の塗布量を表 2.7.6.16-12 に，それぞれ示した。

治験薬の塗布期間が 162 日（24 週相当）以上であった被験者は 305 名中 242 名であった。治験薬の 1 日あたりの塗布量の平均値は 1.97 g であった。

表 2.7.6.16-11 治験薬の塗布期間（ZBA4-2 試験）

投与群	塗布期間（days）														
	12 以下	13 ～26	27 ～49	50 ～77	78 ～105	106 ～133	134 ～161	162 ～189	190 ～217	218 ～245	246 ～273	274 ～301	302 ～329	330 ～357	358 以上
1% クリーム群 (N = 305)	1 (0.3)	7 (2.3)	19 (6.2)	12 (3.9)	12 (3.9)	6 (2.0)	6 (2.0)	3 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	45 (14.8)	184 (60.3)

例数（%）
塗布期間：計画された治験薬の塗布日数（Week 0 から Week 52 又は中止日の前日まで）
安全性解析対象集団
Source : CTD5.3.5.2-2-A 表 12-2

表 2.7.6.16-12 治験薬の塗布量（ZBA4-2 試験）

投与群	記述統計量	1 日あたりの塗布量（g）	総塗布量（g）
1%クリーム群 (N = 305)	例数	304	304
	Mean ± SD	1.97 ± 1.45	441.5 ± 393.9

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。
被験者 1 名で，治験期間を通じて塗布量が欠測となった。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-A 表 12-3

2.7.6.16.5.2 有害事象

2.7.6.16.5.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.16-13 に示した。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 9 名（3.0%）に認められ，そのうち 1 名で重篤な副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 57 名（18.7%）に認められた。

有害事象は 277 名（90.8%）に認められた。高度と判定された有害事象は 6 名（2.0%）に認められた。副作用は 169 名（55.4%）に認められた。

表 2.7.6.16-13 有害事象の要約（ZBA4-2 試験）

項目	1%クリーム群 (N = 305)
有害事象	277 (90.8)
高度な有害事象	6 (2.0)
副作用	169 (55.4)
死亡	0
重篤な有害事象	9 (3.0)
重篤な副作用	1 (0.3)
有害事象による中止	57 (18.7)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-A 表 12-4

2.7.6.16.5.2.2 有害事象の発現例数

有害事象の発現例数を付表 2.7.6.26-11 に，発現頻度順の有害事象発現例数（2%以上に発現）を表 2.7.6.16-14 に，それぞれ示した。

5%以上に発現した有害事象は，適用部位毛包炎が 59 名（19.3%），接触皮膚炎が 57 名（18.7%），乾癬が 46 名（15.1%），COVID-19 が 43 名（14.1%），毛包炎が 40 名（13.1%），発熱が 35 名（11.5%），ざ瘡が 31 名（10.2%），頭痛が 26 名（8.5%），湿疹が 22 名（7.2%），適用部位そう痒感，皮膚乳頭腫，足部白癬が各 17 名（5.6%），上咽頭炎が 16 名（5.2%）であった。

高度と判定された有害事象は 6 名（2.0%）に 8 件認められた。その内訳は，心筋梗塞，心室壁運動低下，肥大型心筋症，脳振盪，肋骨骨折，肺の悪性新生物，腎損傷，接触皮膚炎が各 1 件であった。なお，心室壁運動低下及び肥大型心筋症は同じ被験者，肋骨骨折及び腎損傷は同じ被験者で認められた。中等度の有害事象は 169 名（55.4%）に認められた。2%以上に発現した中等度

の有害事象は，接触皮膚炎が 36 名（11.8%），乾癬が 30 名（9.8%），COVID-19 が 21 名（6.9%），適用部位毛包炎が 16 名（5.2%），毛包炎が 13 名（4.3%），発熱及びざ瘡が各 10 名（3.3%），足部白癬及びそう痒症が各 8 名（2.6%），皮膚炎が 7 名（2.3%）であった。

表 2.7.6.16-14　発現頻度順の有害事象発現例数（2%以上に発現）（ZBA4-2 試験）

有害事象名 (MedDRA/J V.24.0) PT	1%クリーム群 (N = 305)
適用部位毛包炎	59 (19.3)
接触皮膚炎	57 (18.7)
乾癬	46 (15.1)
COVID-19	43 (14.1)
毛包炎	40 (13.1)
発熱	35 (11.5)
ざ瘡	31 (10.2)
頭痛	26 (8.5)
湿疹	22 (7.2)
適用部位そう痒感	17 (5.6)
皮膚乳頭腫	17 (5.6)
足部白癬	17 (5.6)
上咽頭炎	16 (5.2)
背部痛	12 (3.9)
皮脂欠乏性湿疹	11 (3.6)
皮膚炎	10 (3.3)
そう痒症	10 (3.3)
適用部位ざ瘡	9 (3.0)
皮脂欠乏症	9 (3.0)
皮膚嚢腫	9 (3.0)
せつ	9 (3.0)
腹部不快感	8 (2.6)
過角化	8 (2.6)
関節痛	6 (2.0)
汗疹	6 (2.0)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-A 表 12-6

2.7.6.16.5.2.3 副作用の発現例数

副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.16-15 に示した。

2%以上に発現した副作用は，適用部位毛包炎が 58 名（19.0%），接触皮膚炎が 44 名（14.4%），乾癬が 30 名（9.8%），毛包炎が 17 名（5.6%），ざ瘡及び適用部位そう痒感が各 12 名（3.9%），頭痛が 8 名（2.6%），適用部位ざ瘡が 7 名（2.3%）であった。

高度と判定された副作用は接触皮膚炎が 1 名（0.3%）に認められた。中等度の副作用は 83 名（27.2%）に認められた。2%以上に発現した中等度の副作用は接触皮膚炎が 30 名（9.8%），乾癬が 22 名（7.2%），適用部位毛包炎が 16 名（5.2%）であった。

表 2.7.6.16-15 副作用の発現例数及び発現件数（ZBA4-2 試験）

副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC/PT	1%クリーム群 (N＝305)	
	件数	例数（%）
合計	344	169 (55.4)
血液およびリンパ系障害	1	1 (0.3)
貧血	1	1 (0.3)
耳および迷路障害	1	1 (0.3)
外耳痛	1	1 (0.3)
眼障害	4	3 (1.0)
眼瞼炎	1	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	1	1 (0.3)
眼充血	1	1 (0.3)
眼瞼腫脹	1	1 (0.3)
胃腸障害	1	1 (0.3)
腹部膨満	1	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	61	42 (13.8)
適用部位ざ瘡	11	7 (2.3)
適用部位皮膚炎	1	1 (0.3)
適用部位変色	3	3 (1.0)
適用部位不快感	1	1 (0.3)
適用部位乾燥	1	1 (0.3)
適用部位湿疹	6	5 (1.6)
適用部位紅斑	1	1 (0.3)
適用部位多毛症	1	1 (0.3)
適用部位刺激感	4	4 (1.3)
適用部位浮腫	1	1 (0.3)
適用部位疼痛	3	3 (1.0)
適用部位丘疹	3	3 (1.0)
適用部位そう痒感	17	12 (3.9)
適用部位蕁麻疹	1	1 (0.3)
適用部位小水疱	1	1 (0.3)
胸痛	1	1 (0.3)
悪寒	1	1 (0.3)
浮腫	1	1 (0.3)
疼痛	1	1 (0.3)
末梢腫脹	1	1 (0.3)
顔面腫脹	1	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	104	75 (24.6)
膿疱性ざ瘡	1	1 (0.3)
適用部位蜂巣炎	2	1 (0.3)
適用部位毛包炎	75	58 (19.0)
適用部位感染	1	1 (0.3)
毛包炎	21	17 (5.6)
せつ	2	1 (0.3)
膿痂疹	1	1 (0.3)
皮膚カンジダ	1	1 (0.3)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-A 表 12-9

表 2.7.6.16-15 副作用の発現例数及び発現件数（ZBA4-2 試験）（続き）

副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC/PT	1%クリーム群 (N＝305)	
	件数	例数（%）
合計	344	169 (55.4)
傷害、中毒および処置合併症	1	1 (0.3)
引っかき傷	1	1 (0.3)
臨床検査	8	4 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.3)
血中コレステロール増加	1	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加	2	2 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	1	1 (0.3)
白血球数減少	1	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	2	1 (0.3)
関節痛	1	1 (0.3)
背部痛	1	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	1 (0.3)
脂漏性角化症	1	1 (0.3)
神経系障害	9	9 (3.0)
頭痛	8	8 (2.6)
片頭痛	1	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	151	98 (32.1)
ざ瘡	14	12 (3.9)
皮脂欠乏症	5	5 (1.6)
皮膚炎	5	4 (1.3)
ざ瘡様皮膚炎	2	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1	1 (0.3)
接触皮膚炎	64	44 (14.4)
湿疹	3	3 (1.0)
皮脂欠乏性湿疹	1	1 (0.3)
紅斑	2	2 (0.7)
乾癬性紅皮症	1	1 (0.3)
毛孔性角化症	3	3 (1.0)
機械性蕁麻疹	1	1 (0.3)
稗粒腫	1	1 (0.3)
爪の障害	1	1 (0.3)
色素沈着障害	1	1 (0.3)
痒疹	1	1 (0.3)
そう痒症	4	4 (1.3)
乾癬	36	30 (9.8)
膿疱性乾癬	1	1 (0.3)
発疹	2	2 (0.7)
中毒性皮疹	2	1 (0.3)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-A 表 12-9

2.7.6.16.5.2.4 治験薬塗布部位に発現した有害事象

治験薬塗布部位に発現した有害事象発現例数（治験薬塗布部位で 2 名以上に発現）を表 2.7.6.16-16 に示した。

治験薬塗布部位に発現した有害事象は，305 名中 187 名（61.3%）に認められた。また，治験薬塗布部位以外に発現した有害事象は 305 名中 247 名（81.0%）に認められた。

治験薬塗布部位で 2%以上に発現した有害事象は，適用部位毛包炎が 59 名（19.3%），接触皮膚炎が 44 名（14.4%），乾癬が 43 名（14.1%），適用部位そう痒感が 17 名（5.6%），毛包炎が 10 名（3.3%），適用部位ざ瘡が 9 名（3.0%），湿疹が 7 名（2.3%），皮脂欠乏症，皮膚炎，そう痒症が各 6 名（2.0%）であった。

表 2.7.6.16-16 治験薬塗布部位に発現した有害事象発現例数
（治験薬塗布部位で 2 名以上に発現）（ZBA4-2 試験）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	1%クリーム群 （N = 305）	
発現部位	治験薬塗布部位	治験薬塗布部位以外
合計	187 (61.3)	247 (81.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
適用部位ざ瘡	9 (3.0)	0
適用部位皮膚炎	2 (0.7)	0
適用部位変色	3 (1.0)	0
適用部位湿疹	5 (1.6)	0
適用部位びらん	3 (1.0)	0
適用部位紅斑	2 (0.7)	0
適用部位刺激感	5 (1.6)	0
適用部位浮腫	2 (0.7)	0
適用部位疼痛	3 (1.0)	0
適用部位丘疹	3 (1.0)	0
適用部位そう痒感	17 (5.6)	0
感染症および寄生虫症		
適用部位蜂巣炎	3 (1.0)	0
適用部位毛包炎	59 (19.3)	0
適用部位感染	2 (0.7)	0
毛包炎	10 (3.3)	40 (13.1)
せつ	2 (0.7)	7 (2.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
脂漏性角化症	3 (1.0)	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	4 (1.3)	15 (4.9)

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で 2 名以上に発現した有害事象を抜粋したため，治験薬塗布部位で 1 名に発現した有害事象，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：CTD5.3.5.2-2-A 表 12-7

表 2.7.6.16-16 治験薬塗布部位に発現した有害事象発現例数
（治験薬塗布部位で 2 名以上に発現）（ZBA4-2 試験）（続き）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	1%クリーム群 （N = 305）	
発現部位	治験薬塗布部位	治験薬塗布部位以外
合計	187 (61.3)	247 (81.0)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	4 (1.3)	30 (9.8)
皮脂欠乏症	6 (2.0)	4 (1.3)
皮膚嚢腫	2 (0.7)	7 (2.3)
皮膚炎	6 (2.0)	8 (2.6)
接触皮膚炎	44 (14.4)	28 (9.2)
湿疹	7 (2.3)	22 (7.2)
皮脂欠乏性湿疹	5 (1.6)	10 (3.3)
紅斑	2 (0.7)	4 (1.3)
乾癬性紅皮症	2 (0.7)	1 (0.3)
毛孔性角化症	3 (1.0)	2 (0.7)
汗疹	3 (1.0)	3 (1.0)
そう痒症	6 (2.0)	10 (3.3)
乾癬	43 (14.1)	9 (3.0)
発疹	2 (0.7)	0
中毒性皮疹	2 (0.7)	1 (0.3)

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で 2 名以上に発現した有害事象を抜粋したため，治験薬塗布部位で 1 名に発現した有害事象，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：CTD5.3.5.2-2-A 表 12-7

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

2.7.6.16.5.2.5.1 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.16.5.2.5.2 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.16-17 に，その他の重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.2-2-A 14.3.3.2 Narratives of Other Serious Adverse Events」に，それぞれ示した。

その他の重篤な有害事象は 9 名に 12 件認められた。重篤な有害事象のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象は肺の悪性新生物及び急性腹症が各 1 件であった。

その他の重篤な副作用は接触皮膚炎が 1 名に 1 件認められた。本事象の簡潔な叙述を「2.7.6.28 項」に記載した。

表 2.7.6.16-17　その他の重篤な有害事象一覧表（ZBA4-2 試験）

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

*1：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-A 表 12-12

2.7.6.16.5.2.5.3 他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数を表 2.7.6.16-18 に示した。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「CTD5.3.5.2-2-A 表 12-14」に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 57 名（18.7%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った副作用は 46 名に 63 件認められ，主に認められた事象は接触皮膚炎が 28 件，乾癬が 8 件，適用部位そう痒感が 4 件，適用部位毛包炎，ざ瘡，皮膚炎が各 3 件であった。

表 2.7.6.16-18　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数（ZBA4-2 試験）

有害事象名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	1%クリーム群 (N = 305)
合計	57 (18.7)
眼障害	2 (0.7)
眼瞼炎	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)
眼瞼腫脹	1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.3)
急性腹症	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.6)
適用部位湿疹	1 (0.3)
適用部位浮腫	1 (0.3)
適用部位そう痒感	3 (1.0)
感染症および寄生虫症	4 (1.3)
適用部位蜂巣炎	1 (0.3)
適用部位毛包炎	3 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)
乾癬性関節症	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.3)
肺の悪性新生物	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.3)
頭痛	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)
喘息	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	48 (15.7)
ざ瘡	2 (0.7)
皮膚炎	3 (1.0)
接触皮膚炎	27 (8.9)
湿疹	1 (0.3)
紅斑	1 (0.3)
機械性蕁麻疹	1 (0.3)
そう痒症	1 (0.3)
乾癬	12 (3.9)
膿疱性乾癬	1 (0.3)
中毒性皮疹	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.3)
接触蕁麻疹	1 (0.3)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-A 表 12-13

2.7.6.16.5.3 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。

2.7.6.16.5.4 バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.16.6 薬物動態に関する評価

2.7.6.16.6.1 解析したデータセット

治験薬が投与された被験者 305 名のうち，1 名（治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，304 名を薬物動態解析対象集団として採用した。

2.7.6.16.6.2 JTE-061 の血漿中濃度

薬物動態解析対象集団での JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 2.7.6.16-19 に，JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量を表 2.7.6.16-20 に，それぞれ示した。また，投与後経過時間に対する JTE-061 の血漿中濃度の散布図を図 2.7.6.16-3 に示した。

JTE-061 の血漿中濃度は，いずれの時点でも約 9 割の被験者で定量下限未満であった。

JTE-061 の血漿中濃度は，投与期間を通して低かった。

表 2.7.6.16-19　JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（ZBA4-2 試験）

投与群	JTE-061 の血漿中濃度	Week 4	Week 12	Week 24	Week 52
1%クリーム群 (N = 304)	例数	288	259	240	224
	≥ 50.0 pg/mL	36 (12.5)	26 (10.0)	10 (4.2)	4 (1.8)
	< 50.0 pg/mL	252 (87.5)	233 (90.0)	230 (95.8)	220 (98.2)

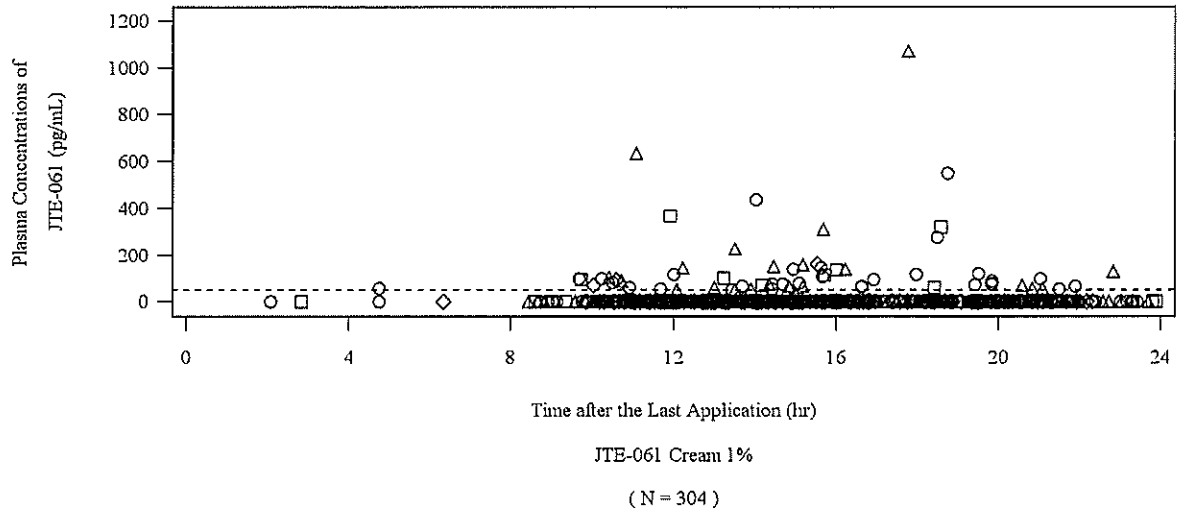
例数（%）
定量下限：50.0 pg/mL
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-A 表 12-16

表 2.7.6.16-20　JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量（ZBA4-2 試験）

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

単位：pg/mL
薬物濃度が定量下限未満（< 50.0 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：CTD5.3.5.2-2-A 表 12-17

A)



B)

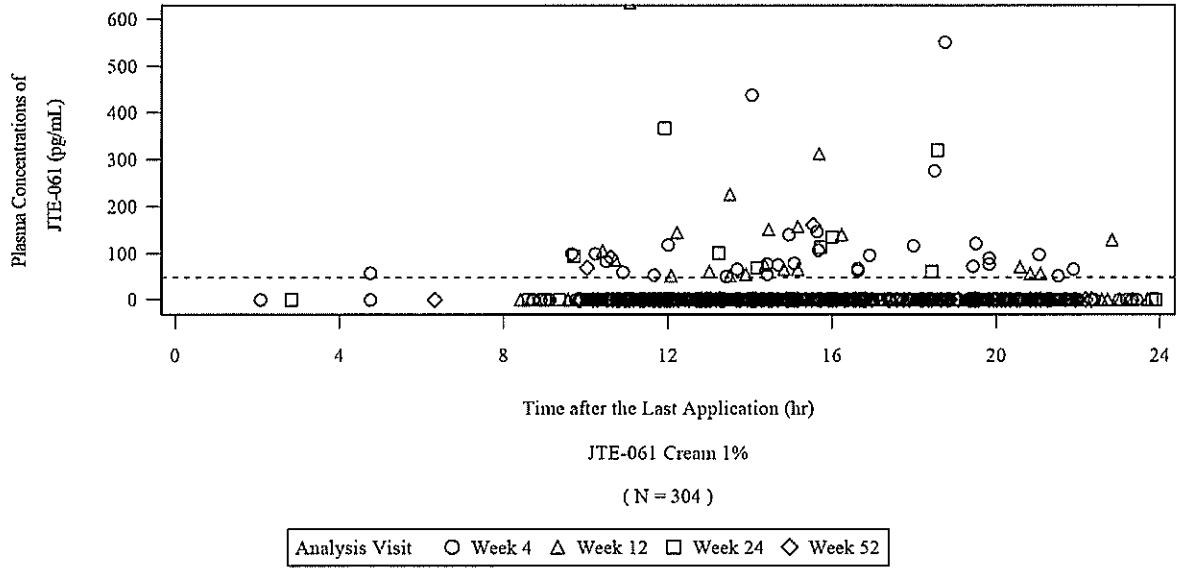


図 2.7.6.16-3 投与後経過時間に対する JTE-061 の血漿中濃度の散布図（ZBA4-2 試験）

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：CTD5.3.5.2-2-A 図 12-1

2.7.6.16.7 全般的結論

尋常性乾癬患者を対象に，非盲検，非対照により，JTE-061 クリーム 1%を 1 日 1 回 52 週間投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。

尋常性乾癬患者に JTE-061 クリーム 1%を 1 日 1 回 52 週間塗布した場合，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 52 週まで持続することが示された。

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

（参考資料：CTD5.3.5.4-2-A）

2.7.6.17.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

An Evaluator-blinded Study to Evaluate the Cumulative Irritation Potential of Topically Applied GSK2894512 Cream in Healthy Subjects

2) 治験の目的

主要目的

- 健康成人を対象として，GSK2894512 クリーム（タピナロフクリーム，処方 E）を塗布し，累積皮膚刺激性を検討する。

副次目的

- 健康成人を対象として，GSK2894512 クリームの安全性を検討する。
- 健康成人を対象として，GSK2894512 の薬物動態を評価する。

3) 治験実施医療機関

実施国：米国，ドイツ
治験実施施設：2 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）：2013 年 10 月 30 日
治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2014 年 7 月 2 日

5) 治験デザイン

多施設共同，ランダム化，評価者盲検，基剤対照試験

6) 試験の構成

各被験者に，各治験薬（GSK2894512 クリーム 0.5%，1%及び 2%，基剤クリーム），陽性対照（SLS 溶液）及び陰性対照（ワセリン軟膏）の塗布部位をランダムに割り付けた。

米国施設の被験者 6 名に，密閉条件で治験薬をパッチ貼付したところ，いずれの被験者でも皮膚刺激性反応が発現した。皮膚反応は重症度が高く，発現までの時間が短かったことから，密閉条件での試験では累積刺激性に関する有益なデータは得られないと判断し，米国施設での治験を中断した。治験実施計画書を改訂して，新たにドイツ施設にて半密閉条件で治験薬をパッチ貼付する試験を実施した。

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：46 名

【解析時】

治験薬塗布被験者数：46 名（米国 6 名，ドイツ 40 名）

8) 対象被験者

健康成人

9) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時点で 18 歳以上 65 歳以下の健康な男女。
- 治験薬塗布部位での紅斑反応やその他の皮膚反応が容易に観察できる皮膚を持つ者。また，Fitzpatrick スキンタイプ分類がタイプ I，II 又は III である者。
- 妊娠する可能性のない女性（両側卵管結紮，卵管不妊手術，子宮摘出術，両側卵巣摘出術，を受けた女性，又は治験参加前 12 ヵ月以上月経がない閉経後の女性）。

【主な除外基準】

- GSK2894512 又は治験薬の成分，接着テープ，パッチに対して忍容性がないことが判明している又は疑いがある者。
- 日焼け，肌の色むら，入れ墨，傷跡，過剰の体毛，そばかす，その他の皮膚損傷又は異常により，治験薬塗布部位及び周囲の皮膚が評価できない者。
- 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，治験薬塗布部位に明らかな皮膚疾患（乾癬，湿疹，AD，ざ瘡，異形成母斑，他の皮膚病状）の合併，又は皮膚癌の既往がある者。
- 免疫不全の既往又は合併がある者。
- 併用禁止薬又は成分を使用した薬剤（治験薬，アレルギー注射，予防接種，副腎皮質ステロイド，免疫調節薬，抗炎症薬，抗ヒスタミン薬，選択的ロイコトリエン受容体拮抗薬，マスト細胞安定剤，治験薬塗布部位及び周囲の皮膚への薬剤塗布）を Baseline 前の定義した期間に使用した者。
- 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）を有する者。
- ALT，ALP 又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える者（直接ビリルビン分画が 35%未満であれば，総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える者も組み入れ可）。
- QTc が 450 ミリ秒（脚ブロックの場合は 480 ミリ秒）以上の者。

10) 被験薬，使用製剤，投与方法

被験薬	GSK2894512 クリーム
使用製剤	GSK2894512 クリーム 0.5%（5 mg/g） GSK2894512 クリーム 1%（10 mg/g） GSK2894512 クリーム 2%（20 mg/g）
投与方法	各被験者の背部に定めた 6 ヵ所に，GSK2894512 クリーム 0.5%，1%，2%，基剤クリーム，陽性対照（SLS 溶液）及び陰性対照（ワセリン軟膏）を 1 日 1 回パッチ貼付 なお，米国施設では，約 2.5 cm^2 に各治験薬，陽性対照（0.1% SLS 溶液）及び陰性対照（ワセリン軟膏）（各 0.2 mL）を密閉条件でパッチ貼付した。また，ドイツ施設では，約 4 cm^2 に各治験薬，陽性対照（2% SLS 溶液）及び陰性対照（ワセリン軟膏）（各 0.15 mL）を半密閉条件でパッチ貼付した。

11) 投与期間

21 日間

12) 評価項目

(1) 累積刺激性

- 平均累積刺激性スコア及び合計累積刺激性スコアから判定される累積刺激性

(2) 安全性

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図

(3) 薬物動態

- GSK2894512 の血漿中濃度

2.7.6.17.2 統計及び解析手法

2.7.6.17.2.1 解析対象

以下の解析対象集団を定義した。

- PP 解析対象集団：半密閉条件で治験薬を塗布し，治験を完了した被験者の集団
- 安全性解析対象集団：少なくとも 1 回治験薬が投与された被験者の集団

2.7.6.17.2.2 累積刺激性評価項目

解析対象を PP 解析対象集団とした。

評価者が 1 日 1 回，治験薬塗布部位の紅斑及びその他の皮膚反応を判定した。表 2.7.6.17-1 に基づき，8 段階の皮膚反応スコアを判定し，平均累積刺激性スコア（21 日間の平均値）及び合計累積刺激性スコア（21 日間の合計値）を算出した。累積刺激性スコアを基に，皮膚刺激性を評価した。

また，皮膚反応スコアの他に，その他の皮膚反応評価項目を 6 段階（A，B，C，F，G，H）で判定した（表 2.7.6.17-2）。皮膚反応スコアが 3 以上となった場合，又はその他の皮膚反応評価項目が F，G，H のいずれかとなった場合は，それ以降の治験薬塗布を中止し，以降の皮膚反応スコアを 3 で補完した。

表 2.7.6.17-1 皮膚反応スコア（IPS117191 試験）

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

Source：CTD5.3.5.4-2-A 16.1.1 Protocol Table 5

表 2.7.6.17-2 その他の皮膚反応評価項目（IPS117191 試験）

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

Source：CTD5.3.5.4-2-A 16.1.1 Protocol Table 6

2.7.6.17.2.3 安全性評価項目

解析対象を安全性解析対象集団とした。

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

2.7.6.17.2.4 薬物動態評価項目

解析対象を PP 解析対象集団とした。

Day 11（± 2 days）及び Day 22 に，GSK2894512 のトラフ血漿中濃度を測定した。

2.7.6.17.3 試験対象被験者

2.7.6.17.3.1 被験者の内訳

46 名（米国施設 6 名，ドイツ施設 40 名）の被験者に治験薬が塗布された。米国施設の被験者 6

名は，皮膚刺激性反応が発現したため，すべての被験者が治験薬の塗布を中止した。ドイツ施設の被験者 40 名のうち，3 名が有害事象によって治験を中止し，37 名が 21 日間の治験薬の塗布及び治験を完了した。

2.7.6.17.3.2 解析対象

治験薬が塗布された 46 名を安全性解析対象集団に採用した。安全性解析対象集団から 9 名を除いた 37 名を PP 解析対象集団に採用した。PP 解析対象集団に採用しなかった 9 名の内訳は，米国施設（密閉条件下）で治験薬を塗布した 6 名及びドイツ施設で有害事象の発現により治験を中止した 3 名であった。

2.7.6.17.4 結果の要約

2.7.6.17.4.1 累積刺激性の評価

ドイツ施設での治験で，GSK2894512 クリーム 0.5%，1%及び 2%の皮膚刺激性を半密閉条件で評価したところ，陽性対照（SLS 溶液）と同程度の平均累積刺激性スコアを示した。GSK2894512 クリームには皮膚刺激性が認められ，刺激性は GSK2894512 クリームの用量に応じて高くなる傾向が認められた。基剤クリーム自体にも皮膚刺激性があり，GSK2894512 クリームの皮膚刺激性の一因になった可能性が考えられた。

2.7.6.17.4.2 安全性の評価

2.7.6.17.4.2.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.17-3 に示した。

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象はドイツ施設で 40 名中 3 名に接触性皮膚炎が発現した。

有害事象の発現例数を付表 2.7.6.26-3 に示した。米国施設及びドイツ施設の合計で，全身性の有害事象が 46 名中 6 名（13.04%）に，局所性の有害事象が 46 名中 3 名（6.52%）に発現した。最も発現頻度の高かった有害事象は頭痛及び接触性皮膚炎（各 7.50%）であった。副作用は発現しなかった。

表 2.7.6.17-3 有害事象の要約（IPS117191 試験）

全身性

項目	米国施設 (N = 6)	ドイツ施設 (N = 40)	合計 (N = 46)
有害事象	1 (16.67)	5 (12.50)	6 (13.04)
副作用	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0

局所性

項目	米国施設 (N = 6)	ドイツ施設 (N = 40)	合計 (N = 46)
有害事象	0	3 (7.50)	3 (6.52)
副作用	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	3 (7.50)	3 (6.52)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-2-A Table 14.3.1.1

2.7.6.17.4.2.2 臨床検査値，バイタルサイン，心電図

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

2.7.6.17.4.3 薬物動態の評価

GSK2894512 のトラフ血漿中濃度を測定した 89 検体のうち，GSK2894512 の血漿中濃度の定量値が得られたのは 5 検体のみであり，94%の検体が定量下限未満（< 0.2 ng/mL）であった。GSK2894512 の血漿中濃度が定量できた 5 検体の内訳は Day 11（± 2 days）に 1 検体，Day 22 に 4 検体であった。GSK2894512 の血漿中濃度の平均値は Day 11 で 7.5 pg/mL，Day 22 で 245.4 pg/mL であり，いずれの観察日でも GSK2894512 の血漿中濃度は低かった（薬物濃度が定量下限未満である場合，その定量下限未満の値を 0 として取り扱い，平均値を算出した）。

2.7.6.17.5 全般的結論

- GSK2894512 クリーム 0.5%，1%及び 2%（処方 E）を健康成人に半密閉条件で塗布した場合に，皮膚刺激性が認められ，刺激性は GSK2894512 クリームの用量に応じて高くなる傾向が認められた。基剤クリーム自体にも皮膚刺激性があり，GSK2894512 クリームの皮膚刺激性の一因になった可能性が考えられた。本治験で重篤な有害事象は認められず，有害事象の発現頻度は少なかった。
- 最大 2%の濃度の GSK2894512 クリームを約 4 cm^2 までの範囲で塗布した場合に，GSK2894512 の血漿中濃度は多くの検体で定量下限未満であり，GSK2894512 の血漿中濃度は低かった。

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

（参考資料：CTD5.3.5.4-3-A）

2.7.6.18.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Randomized, Double-Blind Phase 1 Study to Evaluate Topically Applied WBI-1001 Cream in Patients with Psoriasis

2) 治験の目的

主要目的

- 軽度から中等度の尋常性乾癬患者を対象として，WBI-1001 クリーム（タピナロフクリーム，処方 C）1%を塗布し，安全性及び忍容性並びに薬物動態を検討する。

副次目的

- 軽度から中等度の尋常性乾癬患者を対象として，WBI-1001 クリームの有効性を検討する。

3) 治験実施医療機関

実施国：カナダ

治験実施施設：1 施設

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者のスクリーニング日）：2007 年 7 月 26 日

治験終了日（最後の被験者で観察が終了した日）：2008 年 2 月 15 日

5) 治験デザイン

ランダム化，二重盲検，基剤対照，用量漸増試験

6) 試験の構成

- Cohort 1：WBI-1001 クリーム 0.5% QD 及び基剤クリーム QD
- Cohort 2：WBI-1001 クリーム 0.5% BID 及び基剤クリーム BID
- Cohort 3：WBI-1001 クリーム 1% QD 及び基剤クリーム QD
- Cohort 4：WBI-1001 クリーム 1% BID 及び基剤クリーム BID
- Cohort 5：WBI-1001 クリーム 2% QD 及び基剤クリーム QD
- Cohort 6：WBI-1001 クリーム 2% BID 及び基剤クリーム BID

WBI-1001 クリームを体の片側の病変部位に，基剤クリームを反対側の病変部位に塗布するようランダムに割り付けた。

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：36 名（各 Cohort 6 名）

【解析時】

治験薬塗布被験者数：36 名（各 Cohort 6 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，軽度から中等度の尋常性乾癬と診断されて 6 ヵ月を超える期間が経過し，病状が安定している 18 歳以上 65 歳以下の男女。
- Day 0（治験薬塗布開始日）の病変%BSA が体の両側に 0.5%以上 6%以下（顔面，鼠径部，頭皮，生殖器を除く）あり，体（膝，肘を除く）に 2 cm×2 cm 以上の標的プラークがある患者。
- Day 0 の PGA スコアが 2（軽症），3（中等症），4（重症）の患者。
- 女性の場合は，妊娠中又は授乳中ではない患者。
- 妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性の場合は，試験期間中適切な避妊法を取ることに同意を得られた患者。

【主な除外基準】

- 病状が自然に改善又は急速に悪化している尋常性乾癬患者。
- 尋常性乾癬の臨床的評価に影響を与え患者を危険にさらす可能性のある，その他の皮膚疾患を合併する患者。
- 膿疱性乾癬，紅皮症性乾癬又は他の尋常性乾癬以外の乾癬を合併する患者。
- 主要な乾癬病態として滴状乾癬を合併する患者。
- 試験実施中に患者を危険にさらす可能性のある，深刻な病気又は病状（例：ヒト免疫不全ウイルス，腎不全，臨床的に重大な異常な検査値）を合併する患者。
- 神経学的/精神障害（精神病性障害，認知症を含む）の既往がある患者。
- 乾癬ワクチンの使用，又は乾癬ワクチンの調査研究への参加経験のある患者。
- 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，自然又は人工的な紫外線照射源への長期曝露が，Baseline の前 4 週以内に行われた又は予定されている患者。
- 表 2.7.6.18-1 に示す治療を Baseline 前の該当期間に受けた患者。

表 2.7.6.18-1　Baseline 前の禁止治療（WBI-1001-101 試験）

治療	Baseline を起点とした禁止開始時期
全身免疫調節療法（例：アレファセプト）	36 週前
全身免疫調節療法（例：エタネルセプト）	12 週前
光線療法（レーザーを含む），光化学療法，全身性乾癬療法（例：全身性副腎皮質ステロイド，メトトレキサート，レチノイド，シクロスポリン）	4 週前
治験薬塗布部位への局所抗乾癬療法（局所レチノイド，ビタミン D 類似体を含む）	2 週前
リチウム	2 週前
β 遮断薬（例：プロプラノロール）（3 ヵ月以上一定用量使用している場合を除く）	2 週前

10) 被験薬，使用製剤，投与方法

被験薬	WBI-1001 クリーム
使用製剤	WBI-1001 クリーム 0.5%（5 mg/g） WBI-1001 クリーム 1%（10 mg/g） WBI-1001 クリーム 2%（20 mg/g） 基剤クリーム
投与方法	WBI-1001 クリームを体の片側（右側又は左側）の乾癬病変部位（顔面，頭皮，生殖器，鼠径部を除く）に 1 日 1 回又は 1 日 2 回塗布 基剤クリームを体の片側（WBI-1001 クリーム塗布部位の反対側）の乾癬病変部位（顔面，頭皮，生殖器，鼠径部を除く）に 1 日 1 回又は 1 日 2 回塗布

11) 投与期間

28 日間

12) 評価項目

(1) 有効性評価項目

- 各評価日の PGA スコア及び PGA スコアの Baseline からの変化量
- 各評価日の標的病変スコア（浸潤／肥厚，紅斑，鱗屑）及び標的病変スコアの Baseline からの変化量
- 各評価日の病変%BSA 及び病変%BSA の Baseline からの変化量

(2) 安全性評価項目

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図

(3) 薬物動態評価項目

- WBI-1001 の薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max}，AUC_{0-8}）

2.7.6.18.2 解析及び統計手法

2.7.6.18.2.1 解析対象集団

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：薬物動態解析用の血漿検体が採取された被験者の集団
- ITT 解析対象集団：治験薬が少なくとも 1 回投与され，少なくとも 1 回の Visit を完了した被験者の集団

2.7.6.18.2.2 安全性評価項目

解析対象を安全性解析対象集団とした。

TEAE（試験治療下で発現した有害事象）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。

2.7.6.18.2.3 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，WBI-1001 の血漿中濃度を測定した。測定時点ごとの WBI-1001 の血漿中濃度のデータから，C_{max}，t_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ を算出した。

Day	検体採取時刻
Day 0	治験薬塗布前及び塗布 1，2，4，6，8 時間後
Day 7	治験薬塗布前
Day 14	治験薬塗布前
Day 21	治験薬塗布前
Day 28	治験薬塗布前及び塗布 1，2，4，6，8 時間後

2.7.6.18.2.4 有効性評価項目

解析対象を ITT 解析対象集団とした。

体の右側及び左側の PGA スコア，標的病変スコア（浸潤／肥厚，紅斑，鱗屑）及び病変%BSA を，Day 0，7，14，21，28，35 に評価した。

2.7.6.18.3 試験対象被験者

2.7.6.18.3.1 被験者の内訳

36 名（男性 23 名，女性 13 名）に治験薬が塗布された。36 名が 28 日間の治験薬の塗布を完了した。Cohort 6 の 1 名は Day 35 に同意を撤回し，35 名が治験を完了した。

2.7.6.18.3.2 解析対象

治験薬を塗布した 36 名すべてを，ITT 解析対象集団，薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した。

2.7.6.18.4 結果の要約

2.7.6.18.4.1 安全性の評価

2.7.6.18.4.1.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.18-2 に示した。

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 は認められなかった。

TEAE の発現例数を付表 2.7.6.26-12 に示した。有害事象は全被験者 36 名中 26 名（72%）に認められた。最も発現頻度の高かった有害事象は鼻咽頭炎（28%）で，次いで頭痛（17%），そう痒症及び皮膚灼熱感（各 11%）であった。WBI-1001 クリーム 2%を塗布した被験者では，約 40%に皮膚に関連した有害事象が認められた。

治験薬と関連した TEAE は 36 名中 11 名（31%）に認められた（表 2.7.6.18-3）。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そう痒症及び皮膚灼熱感（各 11%）であった。

WBI-1001 クリーム 0.5%及び 1%の忍容性は 2%と比べて良好であることが示された。

表 2.7.6.18-2 有害事象の要約（WBI-1001-101 試験）

項目	Cohort 1: 0.5% QD (N = 6)	Cohort 2: 0.5% BID (N = 6)	Cohort 3: 1% QD (N = 6)	Cohort 4: 1% BID (N = 6)	Cohort 5: 2% QD (N = 6)	Cohort 6: 2% BID (N = 6)	全被験者合計 (N = 36)
TEAE	4 (67)	4 (67)	3 (50)	5 (83)	4 (67)	6 (100)	26 (72)
治験薬と関連した TEAE	1 (17)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	5 (83)	11 (31)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な TEAE	0	0	0	0	0	0	0
試験中止に至った TEAE	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3-A Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3, Table 14.3.1.4, Table 14.3.2, 12.3.1.1

表 2.7.6.18-3 治験薬と関連した TEAE の発現例数（WBI-1001-101 試験）

治験薬と関連した TEAE 名 (MedDRA/J V.10.0) SOC/PT	Cohort 1: 0.5% QD (N = 6)	Cohort 2: 0.5% BID (N = 6)	Cohort 3: 1% QD (N = 6)	Cohort 4: 1% BID (N = 6)	Cohort 5: 2% QD (N = 6)	Cohort 6: 2% BID (N = 6)	全被験者合計 (N = 36)
合計	1 (17)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	5 (83)	11 (31)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (17)	3 (50)	4 (11)
毛包炎	0	0	0	0	1 (17)	0	1 (3)
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	3 (50)	3 (8)
皮膚および皮下組織障害	1 (17)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	3 (50)	9 (25)
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (17)	1 (3)
紅斑	0	0	0	0	1 (17)	1 (17)	2 (6)
そう痒症	1 (17)	0	0	1 (17)	1 (17)	1 (17)	4 (11)
丘疹	0	0	0	0	2 (33)	1 (17)	3 (8)
皮膚灼熱感	0	1 (17)	1 (17)	0	1 (17)	1 (17)	4 (11)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3-A Table 14.3.1.3

2.7.6.18.4.1.2 臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図

血液学的検査で 1 名がスクリーニング後から治験期間に亘って白血球の高値を示した。その他の被験者に異常は認められなかった。血液生化学的検査では，5 名が総蛋白質の低下を示した。総蛋白質の低下は，治験薬との関連が疑われた。

バイタルサイン及び 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。

2.7.6.18.4.2 薬物動態の評価

WBI-1001 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-4 に示した。薬物動態解析対象集団の血漿 526 検体のうち，定量下限以上（≥ 0.1 ng/mL）の WBI-1001 の血漿中濃度が検出されたのは 47 検体（8.9%）のみであった。526 検体のうち，1 ng/mL 以上の WBI-1001 の血漿中濃度が検出されたのは 6 検体のみであった。WBI-1001 の血漿中濃度はいずれの用量でも低かった。定量下限以上の血漿中濃度を示した検体は，Day 0 では 179 検体中 40 検体（22.3%）であり，Day 28 では 204 検体中 5 検体（2.5%）であった。WBI-1001 の血漿中濃度は Day 0 に比較して Day 28 に低下した。血漿中濃度には，被験者間の大きなばらつきが認められたが，血漿中濃度が定量下限以上であった検体の割合は用量に応じて増加する傾向があった。定量下限以上の血漿中濃度を示した検体の数は，0.5% QD 投与時に 2 名の被験者から 3 検体，1% QD 投与時に 3 名の被験者から 5 検体，1% BID 投与時に 3 名の被験者から 7 検体，2% QD 投与時に 6 名の被験者から 21 検体，2% BID 投与時に 4 名の被験者から 11 検体であった。全被験者 36 名のうち，9 名で Day 1 に最終相の消失半減期（$t_{1/2}$）が算出され，その範囲は 1.29～6.03 時間であった。反復投与による WBI-1001 の蓄積は認められなかった。WBI-1001 の血漿中濃度は，概ね用量に応じて増加したが，投与頻度（QD, BID）と WBI-1001 の血漿中濃度の間に相関は認められなかった。

表 2.7.6.18-4 Day 0 及び Day 28 の WBI-1001 の薬物動態パラメータ（WBI-1001-101 試験，薬物動態解析対象集団）

投与群	記述統計量	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		AUC_{0-8} (ng·h/mL)	
		Day 0	Day 28	Day 0	Day 28	Day 0	Day 28
0.5% QD (N = 6)	Mean ± SD	0.15 ± 0.23	0	NC	NA	0.25 ± 0.45	0
	Min - Max	0 - 0.49	0 - 0	1 - 2	NA	0 - 1.11	0 - 0
0.5% BID (N = 6)	Mean ± SD	0	0	NA	NA	0	0
	Min - Max	0 - 0	0 - 0	NA	NA	0 - 0	0 - 0
1% QD (N = 6)	Mean ± SD	0.15 ± 0.17	0	NC	NA	0.36 ± 0.42	0
	Min - Max	0 - 0.32	0 - 0	2 - 4	NA	0 - 0.94	0 - 0
1% BID (N = 6)	Mean ± SD	0.14 ± 0.24	0	NC	NA	0.65 ± 1.39	0
	Min - Max	0 - 0.58	0 - 0	2 - 4	NA	0 - 3.46	0 - 0
2% QD (N = 6)	Mean ± SD	1.65 ± 1.96	0.09 ± 0.15	NC	NC	3.48 ± 2.63	0.18 ± 0.29
	Min - Max	0.14 - 5.49	0 - 0.34	1 - 4	2 - 6	0.48 - 6.92	0 - 0.68
2% BID (N = 6)	Mean ± SD	1.38 ± 2.95	0.20 ± 0.28[*1]	NC	NC	2.05 ± 4.27	0.18 ± 0.29[*1]
	Min - Max	0 - 7.36	0 - 0.67[*1]	1 - 2	0 -1[*1]	0 - 10.7	0 - 0.67[*1]

*1 : n = 5
The concentrations below the BQL (< 0.10 ng/mL) are noted as 0 ng/mL.
Source : CTD5.3.5.4-3-A 16.2.5 Pharmacokinetic report Table 3

2.7.6.18.4.3 有効性の評価

Day 14 及び Day 28 の PGA スコア，標的病変スコア（浸潤／肥厚，紅斑，鱗屑）及び病変%BSA の Baseline からの変化量を表 2.7.6.18-5 に示した。

PGA スコア，標的病変スコア（浸潤／肥厚，紅斑，鱗屑）で基剤クリームと比べて WBI-1001 クリーム 0.5%，1%及び 2%で高い改善が認められた。

表 2.7.6.18-5 Day 14 及び Day 28 の各有効性評価項目の Baseline からの平均変化量（WBI-1001-101 試験，ITT）

	0.5% QD (N = 6)		0.5% BID (N = 6)		1% QD (N = 6)		1% BID (N = 6)		2% QD (N = 6)		2% BID (N = 6)		全被験者 (N = 36)	
	Veh	Active	Veh	Active	Veh	Active	Veh	Active	Veh	Active	Veh	Active	Veh	Active
PGA スコア														
Day 14	−0.3	**−0.8**	−0.5	**−1.2**	−0.7	**−0.8**	−0.7	**−0.8**	−0.2	**−0.8**	−0.8	**−1.5**	−0.5	**−1.0**
Day 28	−0.7	**−1.3**	−0.5	**−1.2**	−0.8	**−0.8**	−0.8	**−1.3**	−0.5	**−0.8**	−1.0	**−1.5**	−0.7	**−1.2**
浸潤／肥厚														
Day 14	−0.5	**−1.2**	−0.7	**−1.3**	−0.7	**−0.8**	−0.3	**−0.5**	0.0	**−0.8**	−1.0	**−1.7**	−0.5	**−1.1**
Day 28	−0.8	**−1.5**	−0.7	**−0.8**	−0.8	**−1.2**	−0.8	**−1.2**	−0.5	**−1.2**	−1.5	**−2.0**	−0.9	**−1.3**
紅斑														
Day 14	−0.7	**−1.2**	−0.3	**−0.5**	−0.5	**−0.7**	−0.8	**−0.8**	−0.3	**−0.8**	−0.5	**−1.0**	−0.5	**−0.8**
Day 28	−1.0	**−1.7**	−0.7	**−0.8**	−0.8	**−1.5**	−0.8	**−1.2**	−0.2	**−0.5**	−1.3	**−1.5**	−0.8	**−1.2**
鱗屑														
Day 14	−0.5	**−0.7**	0.0	**−0.8**	−0.8	**−1.0**	0.0	**−0.3**	−0.5	**−0.8**	−1.2	**−1.7**	−0.5	**−0.9**
Day 28	−0.7	**−1.2**	0.5	**−0.3**	−1.3	**−1.3**	−0.8	**−1.2**	−0.5	**−0.7**	−2.0	**−2.3**	−0.8	**−1.2**
病変%BSA														
Day 14	−0.13	**−0.25**	−0.12	**0.00**	−0.10	**−0.03**	−0.02	**0.00**	−0.02	**−0.05**	−0.03	**0.08**	−0.07	**−0.04**
Day 28	−0.60	**−0.70**	−0.60	**−0.33**	−0.25	**−0.10**	−0.13	**−0.15**	−0.13	**−0.15**	−0.15	**−0.18**	−0.31	**−0.27**

Active = WBI-1001 クリーム塗布側，Veh = 基剤クリーム塗布側
Source : CTD5.3.5.4-3-A Table 6, Table 7, Table 8, Table 9, Table 10

2.7.6.18.5 全般的結論

- WBI-1001 クリーム（処方 C）のヒトを対象とした初めての臨床試験で，WBI-1001 クリーム 0.5%，1%及び 2%を尋常性乾癬患者に 1 日 1 回又は 1 日 2 回塗布し，安全性，薬物動態及び臨床反応に関する情報が得られた。
- WBI-1001 クリーム 0.5%及び 1%は，忍容性が良好であり，重大な安全性の懸念はなかった。
- WBI-1001 クリーム 0.5%，1%及び 2%は PGA スコア，標的病変部位の評価（浸潤／肥厚，紅斑，鱗屑）で基剤クリームと比較して高い有効性を示した。

2.7.6.19 前期第 II 相臨床試験 安全性及び有効性試験（尋常性乾癬患者対象，海外臨床試験）[WBI-1001-102 試験]

（参考資料：CTD5.3.5.4-4-A）

2.7.6.19.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Double-blinded Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Topically Applied 1.0% WBI-1001 Cream for 12 weeks, in the Treatment of Mild to Moderate Plaque Psoriasis

2) 治験の目的

主要目的

軽度から中等度の尋常性乾癬患者を対象として，WBI-1001 クリーム 1%（タピナロフクリーム，処方 C）を 1 日 2 回，最大 84 日間塗布し，安全性及び忍容性を検討する。

副次目的

軽度から中等度の尋常性乾癬患者を対象として，WBI-1001 クリーム 1%を 1 日 2 回，最大 84 日間塗布し，有効性を検討する。

3) 治験実施医療機関

実施国：カナダ

治験実施施設：1 施設

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の登録日）：2010 年 2 月 9 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：2010 年 8 月 6 日

5) 治験デザイン

ランダム化，二重盲検，基剤対照試験

6) 試験の構成

WBI-1001 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：WBI-1001 クリーム 1%群 40 名，基剤クリーム群 20 名　合計 60 名

【解析時】

治験薬塗布被験者数：WBI-1001 クリーム 1%群 40 名，基剤クリーム群 21 名　合計 61 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，軽度から中等度の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。
- Day 0（治験薬塗布開始日）の病変%BSA が体の両側に 1%以上 10%以下（顔面，鼠径部，頭皮，生殖器を除く）あり，体（膝，肘を除く）に 2 cm×2 cm 以上の標的プラークがある患者。
- Day 0 の PGA スコアが 2（軽症），3（中等症），4（重症）の患者。
- 女性の場合は，妊娠中又は授乳中ではない患者。
- 妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性の場合は，試験期間中適切な避妊法を取ることに同意を得られた患者。

【主な除外基準】

- 病状が自然に改善又は急速に悪化している尋常性乾癬患者。
- 尋常性乾癬の臨床的評価に影響を与え患者を危険にさらす可能性のある，その他の皮膚疾患を合併する患者。
- 膿疱性，紅皮症性，その他の尋常性乾癬以外の乾癬を合併する患者。
- 主要な乾癬病態として滴状乾癬を合併する患者。
- 試験実施中に患者を危険にさらす可能性のある，深刻な病気又は病状（例：ヒト免疫不全ウイルス，腎不全，臨床的に重大な異常な検査値）を合併する患者。
- 神経学的/精神障害（精神病性障害，認知症を含む）の既往がある患者。
- 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，自然又は人工的な紫外線照射源の長期曝露が，Baseline の前 4 週以内に行われた又は予定されている患者。
- 乾癬ワクチンの使用，又は乾癬ワクチンの調査研究への参加経験のある患者。
- 表 2.7.6.19-1 に示す治療を Baseline 前の該当期間に受けた患者。

表 2.7.6.19-1 Baseline 前の禁止治療（WBI-1001-102 試験）

治療	Baseline を起点とした禁止開始時期
全身免疫調節療法（例：アレファセプト）	24 週前
全身免疫調節療法（例：エタネルセプト）	12 週前
光線療法（レーザーを含む），光化学療法，全身性乾癬療法（例：全身性副腎皮質ステロイド，メトトレキサート，レチノイド，シクロスポリン）	4 週前
治験薬塗布部位への局所抗乾癬療法（局所レチノイド，ビタミン D 類似体を含む）	2 週前
リチウム	2 週前
β 遮断薬（例：プロプラノロール）（3 ヵ月以上一定用量使用している場合を除く）	2 週前

10) 被験薬，使用製剤，投与方法

被験薬	WBI-1001 クリーム
使用製剤	WBI-1001 クリーム 1%（10 mg/g） 基剤クリーム
投与方法	すべての乾癬病変部位（顔面，頭皮，鼡径部及び性器部を除く）に 1 日 2 回塗布

11) 投与期間

84 日間

12) 評価項目

(1) 有効性評価項目

主要評価項目

- Day 84 の PGA スコアの Baseline からの変化量

副次評価項目

- Day 84 の PGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）の被験者の割合
- Day 84 の PASI スコアの Baseline からの変化量
- Day 84 の PASI スコアが 50%以上の改善を達成した被験者の割合（PASI-50 達成率）
- Day 84 の PASI スコアが 75%以上の改善を達成した被験者の割合（PASI-75 達成率）
- Day 84 の病変%BSA の Baseline からの変化量
- Day 84 の標的病変部位の浸潤／肥厚，紅斑，鱗屑のスコアの Baseline からの変化量
- Day 84 の標的病変スコア（浸潤／肥厚，紅斑，鱗屑のスコアの平均）の Baseline からの変化量

(2) 安全性評価項目

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図

2.7.6.19.2 解析及び統計の手法

2.7.6.19.2.1 解析対象集団

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
- ITT 解析対象集団：治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の集団

2.7.6.19.2.2 安全性評価項目

解析対象を安全性解析対象集団とした。

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

2.7.6.19.2.3 有効性評価項目

解析対象を ITT 解析対象集団とした。欠測値を LOCF 法で補完したデータを用いて Day 84 の

PGA スコア，PASI スコア，標的病変スコア（浸潤／肥厚，紅斑，鱗屑のスコア並びにその平均），病変%BSA の Baseline からの変化量，変化率を算出し，2 群間に対する student の t 検定を実施した。

2.7.6.19.3 試験対象被験者

2.7.6.19.3.1 被験者の内訳

61 名に治験薬が塗布された。WBI-1001 クリーム 1%群 40 名のうち，2 名が治験薬の塗布を中止し，38 名が 84 日間の塗布を完了した。基剤クリーム群 21 名のうち，2 名が治験薬の塗布を中止し，19 名が 84 日間の塗布を完了した。

2.7.6.19.3.2 解析対象

治験薬を塗布した 61 名すべてを，ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した。

2.7.6.19.4 結果の要約

2.7.6.19.4.1 安全性の評価

2.7.6.19.4.1.1 有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は基剤クリーム群で 21 名中 1 名に脳血管発作が認められた。本被験者は治験を中止した。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。WBI-1001 クリーム 1%群で重篤な有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.19-2 に，重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.4-4-A 12.3.2」に，それぞれ示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，WBI-1001 クリーム 1%群の 2 名に接触性皮膚炎，基剤クリーム群の 1 名に脳血管発作が認められた。

有害事象の発現例数を付表 2.7.6.26-13 に示した。有害事象は WBI-1001 クリーム 1%群で 40 名中 32 名（80%）に，基剤クリーム群で 21 名中 11 名（52.38%）に認められた。副作用は，WBI-1001 クリーム 1%群及び基剤クリーム群の合計 61 名中 22 名に認められた。副作用の多くは重症度が軽度であり，ほとんどの被験者が治験薬の塗布を継続，完了した。WBI-1001 クリーム 1%群で最も発現頻度の高かった副作用は適用部位変色（27.50%）であり，次いで適用部位皮膚炎（15.00%），適用部位毛包炎（10.00%）及び適用部位丘疹（7.50%）であった。

表 2.7.6.19-2 その他の重篤な有害事象の一覧表（WBI-1001-102 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.12.1)	有害事象 発現日 (日)	重症度	因果 関係	治験薬の 処方変更	転帰	持続期間 (日)
[redacted] (男性/6[redacted]歳)	基剤 クリーム	脳血管発作	78	高度	関連 なし	有	回復したが 後遺症あり	27

安全性解析対象集団
Source：CTD 5.3.5.4-4-A 12.3.2，16.2.9

2.7.6.19.4.1.2 臨床検査，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。

2.7.6.19.4.2 有効性の評価

Day 84 の PGA スコア，PASI スコア，病変%BSA，標的病変スコア（平均スコア），並びに標的病変部位の浸潤／肥厚，鱗屑，紅斑の Baseline からの変化量及び変化率を表 2.7.6.19-3 に示した。

Day 84 の PGA スコアの Baseline からの平均変化量（主要評価項目）は基剤クリーム群と比べて WBI-1001 クリーム群で有意に大きく，PGA スコアの改善が認められた。PASI スコア，病変%BSA，標的病変スコア（平均スコア），並びに標的病変部位の浸潤／肥厚，鱗屑及び紅斑でも基剤クリーム群と比べて WBI-1001 クリーム群で改善が認められた。

表 2.7.6.19-3 Day 84 の各有効性評価項目の Baseline からの平均変化量及び平均変化率（WBI-1001-102 試験，ITT，LOCF）

評価項目	基剤クリーム BID (N = 21)	WBI-1001 クリーム 1% BID (N = 40)
PGA スコア	−0.48 (−14.20%)	−2.00*1 (−62.50%)
PASI スコア	−0.69 (−11.13%)	−4.18*1 (−71.04%)
病変%BSA	0.29 (9.40%)	−2.62*1 (−79.15%)
標的病変評価		
浸潤／肥厚	−0.43 (−16.41%)	−2.03*1 (−76.23%)
鱗屑	−0.81 (−30.34%)	−1.98*1 (−82.08%)
紅斑	−0.43 (−15.03%)	−1.90*1 (−70.90%)
平均スコア	−0.56 (−20.66%)	−1.97*1 (−76.36%)

変化量（変化率）
*1：平均変化量で基剤クリームと比較して有意な差（Student's t-test，$p < 0.05$）が認められた。
Source：CTD5.3.5.4-4-A Table 15, Table 21, Table 22, Table 23, Table 24, Table 25, Table 26

2.7.6.19.5 全般的結論

- WBI-1001 クリーム 1%（処方 C）は，軽度から中程度の尋常性乾癬患者に対して 1 日 2 回，84 日間塗布した場合に，高い有効性を示した。
- WBI-1001 クリーム 1%は，皮膚以外の部位に対して良好な安全性を示した。
- WBI-1001 クリーム 1%塗布により，一部の被験者で副作用が認められたものの，ほとんどの副作用は重症度が軽度であり，副作用が認められた被験者の多くは治験を継続，完了することができた。

2.7.6.19.6 公表文献

1. Bissonnette R, Bolduc C, Maari C, Nigen S, Webster JM, Tang L, et al. Efficacy and safety of topical WBI-1001 in patients with mild to moderate psoriasis: results from a randomized double-blind placebo-controlled, phase II trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Dec;26(12):1516-21.

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

（評価資料：CTD5.3.5.1-1-B）

2.7.6.20.1 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 Atopic Dermatitis

2) 治験の目的

主要目的

- AD 患者を対象として，GSK2894512 クリーム（タピナロフクリーム，処方 F）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

- AD 患者を対象として，GSK2894512 クリームの有効性を評価する。
- AD 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

- AD 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。
- AD 患者を対象として，GSK2894512 の母集団薬物動態を解析する。
- AD 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。
- AD 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：53 施設（うち日本 13 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 12 月 15 日

治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2017 年 1 月 12 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 40 名，1% QD 群 41 名，0.5% BID 群 43 名，0.5% QD 群 41 名，

基剤 BID 群 42 名，基剤 QD 群 40 名　合計 247 名

（うち日本人 46 名）

8) 対象被験者

AD 患者

9) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時点で 12 歳以上 65 歳以下の男女。
- Hanifin and Rajka の基準に基づき AD と判断され，活動性炎症病変を有する患者。
- スクリーニング時及び Baseline の病変%BSA が 5%以上 35%以下（頭皮を除く）の患者。
- Baseline の IGA スコアが 3（中等症）又は 4（重症）の患者。
- スクリーニング時及び Baseline に 3 cm^2 以上の標的病変が少なくとも 1 個ある患者（手，足，ないし性器にあってはならない）。
- 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】

- 治験担当医師の判断により，Baseline の前 4 週以内に AD の経過が不安定（自然に改善，又は急速に悪化）であった患者。
- 免疫不全（例：リンパ腫，後天性免疫不全症候群，ウィスコット・オルドリック症候群）の既往又は合併，若しくは Baseline の前 5 年以内の悪性疾患の既往がある患者。
- Baseline の前 4 週以内に抗生物質，抗ウイルス薬，抗寄生虫薬，抗原虫薬，又は抗真菌薬による全身性治療が必要な慢性ないし急性感染症に罹患した患者。
- 活動性の急性細菌性，真菌性，又はウイルス性（例：単純ヘルペス，帯状疱疹，水痘）皮膚感染症の 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担当医師が判断する，他の併発皮膚疾患（例：ネザートン症候群のような全身性紅皮症，又は乾癬），色素沈着，ないし広範な瘢痕を有する患者。
- 手又は足だけに AD 病変があり，顔面あるいは鰓嚢などの他の古典的部位の既往歴を伴わない患者。

- 他のタイプの湿疹を有する患者。
- 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。
- 治験薬の賦形剤に対する既知の過敏症がある患者。
- 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 AD 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 2.7.6.20-1 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 2.7.6.20-1　Baseline 前の washout 期間の禁止治療（203121 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）
シクロスポリン，メトトレキサート，アザチオプリン，又は他の全身性の免疫抑制剤ないし免疫調節薬	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，鎮静作用のある抗ヒスタミン剤（鎮静作用のない抗ヒスタミン剤は許容）	2 週前
局所治療 副腎皮質ステロイド，カルシニューリン阻害薬，又はコールタール	2 週前
局所抗生物質，抗菌クレンジングボディウォッシュ／ソープ，又は稀釈次亜塩素酸ナトリウムを使用した bleach baths 療法	1 週前

10) 治験薬，使用製剤及びロット番号，投与方法

被験薬	GSK2894512 クリーム
使用製剤及びロット番号	GSK2894512 クリーム 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 AD 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）	28 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
IGA，EASI，TSS		X	X	X	X	X	X	X	X	X
そう痒 NRS		←	―	―	―	―	―	―	―	→

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

重要な副次評価項目

- 各 Visit の IGA 反応率

その他の副次評価項目

- 各 Visit の EASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合（EASI-75 達成率）
- 各 Visit の EASI スコアの Baseline からの変化率
- 各 Visit の病変%BSA の Baseline からの変化量
- 各 Visit の TSS（紅斑，肥厚／丘疹，苔癬化，滲出／痂皮及び鱗屑スコアの合計）の Baseline からの変化量及び変化率
- Week 12 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量及び変化率
- 各 Visit 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

(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

2.7.6.20.2 統計及び解析手法

2.7.6.20.2.1 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：安全性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。PP 解析対象集団が ITT 解析対象集団の 50%以上 95%以下の被験者数になる場合に PP 解析対象集団での解析を実施することとした。主要評価項目及び重要な副次評価項目のみ PP 解析対象集団を使用して解析することとした。
- 安全性解析対象集団：治験薬が少なくとも 1 回塗布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

2.7.6.20.2.2 有効性評価項目

主要評価項目の解析対象を ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団とし，副次評価項目の解析対象を ITT 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。基剤クリーム群で治験中止率が高かった点を調節するため，感度分析として，3 つの有効性評価項目（各 Visit の IGA 反応率［主要評価項目］，各 Visit の EASI-75 達成率，各 Visit 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）では，事後的に，欠測値をノンレスポンダーとして補完した解析（NRI 法）も実施した。

また，日本人集団を用いた部分集団解析を実施した。

2.7.6.20.2.3 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，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 の集計及び評価を年齢区分別（12～17 歳，18～65 歳）及び全年齢区分合計で行った。

また，日本人集団を用いた部分集団解析を実施した。

2.7.6.20.2.4 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 1，2，4，8，12 に採血した。GSK2894512 クリーム塗布後の経過時間ごと（1～3 時間後，3～6 時間後，6～12 時間後）に GSK2894512 の血漿中濃度を測定した。

2.7.6.20.3 試験対象被験者

2.7.6.20.3.1 被験者の内訳

文書同意を取得した 363 名のうち 247 名（男性 126 名，女性 121 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 2.7.6.20-2）。56 名が治験薬の塗布を中止し，191 名が 12 週間の塗布を完了した。

表 2.7.6.20-2 被験者の内訳（203121 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 = 247)
	1% BID (N = 40)	1% QD (N = 41)	0.5% BID (N = 43)	0.5% QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)	
12 週間の塗布完了	36	36	31	35	28	25	191
中止	4	5	12	6	14	15	56
＜理由＞							
有害事象	1	0	5	1	4	3	14
疾患関連事象	0	0	0	0	1	0	1
治験実施計画書逸脱	1	0	0	0	0	0	1
追跡不能	0	0	2	3	0	1	6
同意撤回	2	4	5	2	8	11	32
不明	0	1	0	0	1	0	2

例数
Source：CTD5.3.5.1-1-B Table 1.4

2.7.6.20.3.2 解析対象

解析対象集団の構成を表 2.7.6.20-3 に示した。

治験薬が塗布された 247 名すべての被験者を ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した。226 名を PP 解析対象集団に，241 名を薬物動態解析対象集団に採用した。

表 2.7.6.20-3 解析対象集団の構成（203121 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	
ITT 解析対象集団	全体集団	40	41	43	41	42	40	247
	日本人部分集団	7	7	9	7	8	8	46
安全性 解析対象集団	全体集団	40	41	43	41	42	40	247
	日本人部分集団	7	7	9	7	8	8	46
PP 解析対象集団	全体集団	36	41	39	36	37	37	226
	日本人部分集団	5	7	6	6	7	8	39
薬物動態 解析対象集団	全体集団	40	41	41	39	40	40	241
	日本人部分集団	7	7	9	7	8	8	46

例数
Source：CTD5.3.5.1-1-B Table 9, Table 1.1, Table 2.1, Table 2.2, Table 4.1

2.7.6.20.3.3 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 2.7.6.20-4, 表 2.7.6.20-5, 表 2.7.6.20-6, 表 2.7.6.20-7）。

被験者 247 名のうち，174 名（70%）が 18～65 歳（成人），71 人（29%）が 12～17 歳（未成年者）であった。ほとんどの被験者（91%）は，Baseline の IGA スコアが 3（中等症）であった。全被験者の Baseline の平均 EASI スコアは 11.25，平均病変%BSA は 16.91%，平均そう痒 NRS スコアは 5.5 であった。

日本人部分集団 46 名のうち，ほとんどの被験者（96%）は IGA スコアが 3（中等症）であった。日本人部分集団の Baseline の平均 EASI スコアは 12.21，平均病変%BSA は 19.25%，平均そう痒 NRS スコアは 5.0 であった。

表 2.7.6.20-4 主な被験者背景（203121 試験，全体，安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)		GSK2894512 Cream				Vehicle Cream		Total (N = 247)
		1% BID (N = 40)	1% QD (N = 41)	0.5% BID (N = 43)	0.5% QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)	
Age (years)	Mean	28.5	31.6	29.0	29.3	27.9	29.4	29.3
	SD	13.90	15.72	15.91	14.02	14.72	15.15	14.83
Age group (years)*1	< 12	1 (3)	0	1 (2)	0	0	0	2 (1)
	12 - 17	10 (25)	13 (32)	12 (28)	12 (29)	13 (31)	11 (28)	71 (29)
	18 - 65	29 (73)	28 (68)	30 (70)	29 (71)	29 (69)	29 (73)	174 (70)
	> 65	0	0	0	0	0	0	0
Sex	Female	18 (45)	24 (59)	17 (40)	22 (54)	23 (55)	17 (43)	121 (49)
	Male	22 (55)	17 (41)	26 (60)	19 (46)	19 (45)	23 (58)	126 (51)
Weight (kg)	Mean	71.76	79.31	75.66	81.96	70.20	81.06	76.63
	SD	18.686	26.182	22.941	28.828	16.365	26.238	23.786
Height (cm)	Mean	166.58	167.82	166.72	165.97	164.67	168.05	166.62
	SD	9.294	11.090	10.589	11.972	9.636	9.621	10.372
BMI (kg/m^2)	Mean	25.84	27.86	26.85	29.53	25.86	28.47	27.39
	SD	6.460	7.858	6.469	9.133	5.650	8.638	7.506
Ethnicity	Hispanic or Latino	1 (3)	4 (10)	5 (12)	7 (17)	2 (5)	3 (8)	22 (9)
	Not Hispanic or Latino	39 (98)	37 (90)	38 (88)	34 (83)	40 (95)	37 (93)	225 (91)

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
*1：2 名は 12 歳未満となっているが，実際には 12 歳であることが確認されており，12～17 歳の年齢区分に含められた。
Source：CTD5.3.5.1-1-B Table 10

表 2.7.6.20-5 被験者背景（203121 試験，日本人，安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)		GSK2894512 Cream				Vehicle Cream		Total (N = 46)
		1% BID (N = 7)	1% QD (N = 7)	0.5% BID (N = 9)	0.5% QD (N = 7)	BID (N = 8)	QD (N = 8)	
Age (years)	Mean	25.7	22.6	23.3	23.7	18.8	21.3	22.5
	SD	12.91	9.22	14.33	11.10	6.61	5.04	10.10
Age group (years)*1	< 12	0	0	1 (11)	0	0	0	1 (2)
	12 - 17	3 (43)	3 (43)	3 (33)	3 (43)	4 (50)	3 (38)	19 (41)
	18 - 65	4 (57)	4 (57)	5 (56)	4 (57)	4 (50)	5 (63)	26 (57)
	> 65	0	0	0	0	0	0	0
Sex	Female	1 (14)	2 (29)	2 (22)	3 (43)	2 (25)	2 (25)	12 (26)
	Male	6 (86)	5 (71)	7 (78)	4 (57)	6 (75)	6 (75)	34 (74)
Weight (kg)	Mean	65.79	61.49	54.89	61.66	56.06	62.65	60.13
	SD	13.307	9.466	8.607	12.524	9.535	21.280	13.016
Height (cm)	Mean	171.86	164.14	160.72	161.71	163.63	165.13	164.36
	SD	5.178	9.008	7.645	10.323	10.433	7.736	8.827
BMI (kg/m^2)	Mean	22.13	22.94	21.13	23.34	20.79	22.56	22.08
	SD	3.566	4.212	2.084	2.534	1.797	5.834	3.516
Ethnicity	Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	7 (100)	7 (100)	9 (100)	7 (100)	8 (100)	8 (100)	46 (100)

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
*1：1 名は 12 歳未満となっているが，実際には 12 歳であることが確認されており，12～17 歳の年齢区分に含められた。
Source：CTD5.3.5.1-1-B Table 13

表 2.7.6.20-6 Baseline 特性（203121 試験，全体，安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)	Descriptive Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream		Total (N = 247)
		1% BID (N = 40)	1% QD (N = 41)	0.5% BID (N = 43)	0.5% QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)	
Duration of AD (years)	Mean	15.8520	21.6417	18.2252	16.1085	18.7591	20.9769	18.5930
	SD	10.4713	16.6065	13.5084	10.7046	13.9254	14.3000	13.4723
IGA score	Mean	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
	SD	0.22	0.30	0.26	0.26	0.35	0.30	0.29
IGA category	3 (Moderate)	38 (95)	37 (90)	40 (93)	38 (93)	36 (86)	36 (90)	225 (91)
	4 (Severe)	2 (5)	4 (10)	3 (7)	3 (7)	6 (14)	4 (10)	22 (9)
EASI score	Mean	9.79	10.93	13.05	11.40	11.11	11.09	11.25
	SD	5.149	6.121	6.733	5.799	5.849	5.793	5.956
%BSA affected (%)	Mean	14.82	18.71	19.69	17.56	14.54	16.03	16.91
	SD	8.711	10.957	10.467	9.917	9.147	10.319	10.042
NRS Itch/Pruritus score	Mean	5.2*1	5.4*2	5.7*3	5.7*4	5.1*4	5.8*5	5.5*6
	SD	2.32	1.91	2.53	2.03	2.02	1.89	2.12

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
*1 : n = 33, *2 : n = 37, *3 : n = 41, *4 : n = 40, *5 : n = 35, *6 : n = 226
Source : CTD5.3.5.1-1-B Table 14

表 2.7.6.20-7 Baseline 特性（203121 試験，日本人，安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)	Descriptive Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream		Total (N = 46)
		1% BID (N = 7)	1% QD (N = 7)	0.5% BID (N = 9)	0.5% QD (N = 7)	BID (N = 8)	QD (N = 8)	
Duration of AD (years)	Mean	11.1962	7.8674	9.1003	11.1294	9.3812	8.5647	9.4961
	SD	8.9449	8.5501	9.5390	9.7903	5.9051	10.5336	8.5744
IGA score	Mean	3.0	3.0	3.0	3.1	3.1	3.0	3.0
	SD	0.00	0.00	0.00	0.38	0.35	0.00	0.21
IGA category	3 (Moderate)	7 (100)	7 (100)	9 (100)	6 (86)	7 (88)	8 (100)	44 (96)
	4 (Severe)	0	0	0	1 (14)	1 (13)	0	2 (4)
EASI score	Mean	13.56	8.54	14.31	14.90	8.75	13.00	12.21
	SD	6.252	2.774	5.161	9.223	5.117	6.388	6.274
%BSA affected (%)	Mean	22.93	18.74	22.89	21.00	12.69	17.44	19.25
	SD	9.414	9.213	10.576	10.247	6.464	8.157	9.348
NRS Itch/Pruritus score	Mean	4.9	5.0	6.0*1	4.8*2	4.5	4.9	5.0*3
	SD	2.67	1.00	1.60	2.23	2.73	1.64	2.01

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
*1 : n = 8, *2 : n = 6, *3 : n = 44
Source : CTD5.3.5.1-1-B Table 17

2.7.6.20.4 有効性の評価

2.7.6.20.4.1 主要評価項目

Week 12 の IGA 反応率は，基剤 QD 群で 44%，0.5% QD 群で 40%，1% QD 群で 51%，基剤 BID 群で 36%，0.5% BID 群で 50%，1% BID 群で 58%であった（OC 法）。GSK2894512 クリーム群の

うち, Week 12 の IGA 反応率が基剤クリーム群と比較して高かった群は 1% QD, 0.5% BID, 1% BID の 3 群であった。Week 12 の IGA 反応率は，塗布頻度（QD 又は BID）に関わらず，0.5%群と比較して 1%群で高かった（表 2.7.6.20-8）。

Week 8 の IGA 反応率は，基剤 QD 群で 19%，0.5% QD 群で 42%，1% QD 群で 54%，基剤 BID 群で 28%，0.5% BID 群で 38%，1% BID 群で 42%であった（OC 法）。1% QD 群の基剤 QD 群との差は 35.5%（95% CI：11.1%～56.8%）であり，基剤クリーム群に対して明らかに高かった（表 2.7.6.20-8）。

GSK2894512 の BID 群では，IGA 反応率は Week 12 まで経時的に上昇した。GSK2894512 の QD 群では，Week 8 まで上昇し，その後 Week 12 でわずかに低下した（図 2.7.6.20-1）。

基剤クリーム群で治験中止率が高かったため，事後的に，欠測値をノンレスポンダーとして補完した解析（NRI 法）も実施した。Week 12 の IGA 反応率は，基剤 QD 群で 28%，0.5% QD 群で 34%，1% QD 群で 46%，基剤 BID 群で 24%，0.5% BID 群で 37%，1% BID 群で 53%であり，基剤クリーム群と比較して GSK2894512 クリーム群で明らかに高かった(表 2.7.6.20-9, 図 2.7.6.20-2)。

日本人部分集団の Week 12 の IGA 反応率は，基剤 QD 群で 50%，0.5% QD 群で 29%，1% QD 群で 86%，基剤 BID 群で 57%，0.5% BID 群で 38%，1% BID 群で 57%（OC 法）であった（表 2.7.6.20-10）。IGA 反応率は，GSK2894512 クリーム群及び基剤クリーム群ともに，Week 12 まで経時的に上昇する傾向があり，1% QD 群は上昇が顕著であった（図 2.7.6.20-3）。日本人部分集団の Week 12 の IGA 反応率は，NRI 法で解析した場合でも OC 法と同様の傾向が認められた。

表 2.7.6.20-8 各 Visit の IGA 反応率（203121 試験，ITT，OC）

Visit	Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
		1% BID (N = 40)	1% QD (N = 41)	0.5% BID (N = 43)	0.5% QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)
Week 1	n	38	41	39	37	38	32
	Responder: n (%)	2 (5)	2 (5)	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)
	95% CI (%)	0.6, 17.7	0.6, 16.5	0.0, 9.0	0.1, 14.2	0.1, 13.8	0.1, 16.2
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	2.6 (−20.9, 25.9)	1.8 (−21.2, 24.5)	−2.6 (−24.5, 19.5)	−0.4 (−23.7, 23.1)		
Week 2	n	39	39	39	39	33	32
	Responder: n (%)	7 (18)	7 (18)	4 (10)	5 (13)	5 (15)	3 (9)
	95% CI (%)	7.5, 33.5	7.5, 33.5	2.9, 24.2	4.3, 27.4	5.1, 31.9	2.0, 25.0
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	2.8 (−20.4, 25.8)	8.6 (−14.8, 31.2)	−4.9 (−27.8, 18.4)	3.4 (−19.7, 26.4)		
Week 4	n	38	39	38	39	30	32
	Responder: n (%)	12 (32)	15 (38)	10 (26)	9 (23)	6 (20)	3 (9)
	95% CI (%)	17.5, 48.7	23.4, 55.4	13.4, 43.1	11.1, 39.3	7.7, 38.6	2.0, 25.0
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	11.6 (−12.3, 34.5)	29.1 (5.6, 49.9)	6.3 (−17.5, 29.5)	13.7 (−9.8, 36.0)		
Week 8	n	36	37	34	38	29	27
	Responder: n (%)	15 (42)	20 (54)	13 (38)	16 (42)	8 (28)	5 (19)
	95% CI (%)	25.5, 59.2	36.9, 70.5	22.2, 56.4	26.3, 59.2	12.7, 47.2	6.3, 38.1
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	14.1 (−10.6, 37.1)	35.5 (11.1, 56.8)	10.6 (−14.1, 34.6)	23.6 (−0.9, 46.3)		
Week 12	n	36	37	32	35	28	25
	Responder: n (%)	21 (58)	19 (51)	16 (50)	14 (40)	10 (36)	11 (44)
	95% CI (%)	40.8, 74.5	34.4, 68.1	31.9, 68.1	23.9, 57.9	18.6, 55.9	24.4, 65.1
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	22.6 (−2.4, 45.5)	7.4 (−18.3, 32.0)	14.3 (−11.2, 38.7)	−4.0 (−29.3, 21.6)		
FU 1/ Week 14	n	34	35	31	33	27	25
	Responder: n (%)	15 (44)	15 (43)	16 (52)	12 (36)	7 (26)	9 (36)
	95% CI (%)	27.2, 62.1	26.3, 60.6	33.1, 69.8	20.4, 54.9	11.1, 46.3	18.0, 57.5
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	18.2 (−6.9, 42.0)	6.9 (−18.9, 32.0)	25.7 (−0.1, 49.2)	0.4 (−25.6, 25.6)		
FU 2/ Week 16	n	34	36	31	35	27	25
	Responder: n (%)	12 (35)	13 (36)	12 (39)	14 (40)	8 (30)	7 (28)
	95% CI (%)	19.7, 53.5	20.8, 53.8	21.8, 57.8	23.9, 57.9	13.8, 50.2	12.1, 49.4
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	5.7 (−19.2, 30.4)	8.1 (−17.4, 32.9)	9.1 (−16.7, 33.9)	12.0 (−13.9, 36.8)		
Early WD	n	3	4	7	3	11	11
	Responder: n (%)	1 (33)	0	1 (14)	1 (33)	0	1 (9)
	95% CI (%)	0.8, 90.6	0.0, 60.2	0.4, 57.9	0.8, 90.6	0.0, 28.5	0.2, 41.3
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	33.3 (−31.9, 90.6)	−9.1 (−62.4, 47.8)	14.3 (−32.2, 57.9)	24.2 (−40.3, 80.9)		

Responder：subjects who achieved an IGA 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-B Table 20

表 2.7.6.20-9 各 Visit の IGA 反応率（203121 試験，ITT，NRI）

Visit	Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
		1% BID (N = 40)	1% QD (N = 41)	0.5% BID (N = 43)	0.5% QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)
Week 1	n	40	41	43	41	42	40
	Responder: n (%)	2 (5)	2 (5)	0	1 (2)	1 (2)	1 (3)
	95% CI (%)	0.6, 16.9	0.6, 16.5	0.0, 8.2	0.1, 12.9	0.1, 12.6	0.1, 13.2
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	2.6 (−19.2, 24.5)	2.4 (−19.1, 23.9)	−2.4 (−23.3, 18.7)	−0.1 (−21.5, 21.5)		
Week 2	n	40	41	43	41	42	40
	Responder: n (%)	7 (18)	7 (17)	4 (9)	5 (12)	5 (12)	3 (8)
	95% CI (%)	7.3, 32.8	7.2, 32.1	2.6, 22.1	4.1, 26.2	4.0, 25.6	1.6, 20.4
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	5.6 (−15.5, 27.3)	9.6 (−11.9, 30.9)	−2.6 (−23.3, 18.7)	4.7 (−16.7, 26.2)		
Week 4	n	40	41	43	41	42	40
	Responder: n (%)	12 (30)	15 (37)	10 (23)	9 (22)	6 (14)	3 (8)
	95% CI (%)	16.6, 46.5	22.1, 53.1	11.8, 38.6	10.6, 37.6	5.4, 28.5	1.6, 20.4
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	15.7 (−5.9, 36.5)	29.1 (8.0, 49.1)	9.0 (−11.8, 30.0)	14.5 (−7.0, 35.6)		
Week 8	n	40	41	43	41	42	40
	Responder: n (%)	15 (38)	20 (49)	13 (30)	16 (39)	8 (19)	5 (13)
	95% CI (%)	22.7, 54.2	32.9, 64.9	17.2, 46.1	24.2, 55.5	8.6, 34.1	4.2, 26.8
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	18.5 (−3.5, 38.8)	36.3 (15.7, 55.7)	11.2 (−9.5, 32.2)	26.5 (5.5, 46.9)		
Week 12	n	40	41	43	41	42	40
	Responder: n (%)	21 (53)	19 (46)	16 (37)	14 (34)	10 (24)	11 (28)
	95% CI (%)	36.1, 68.5	30.7, 62.6	23.0, 53.3	20.1, 50.6	12.1, 39.5	14.6, 43.9
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	28.7 (6.5, 48.1)	18.8 (−2.5, 40.1)	13.4 (−7.1, 34.4)	6.6 (−14.3, 28.6)		

Responder：subjects who achieved an IGA 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-B Table 25

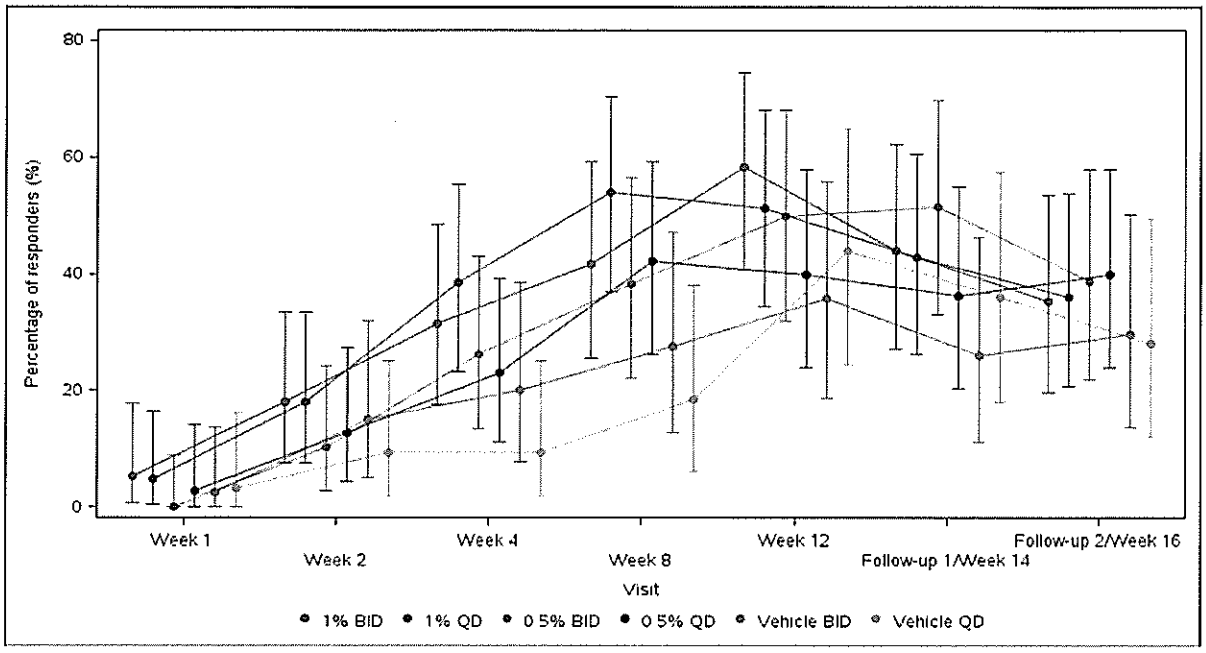


図 2.7.6.20-1　IGA 反応率及びその 95% CI（203121 試験，ITT，OC）

Source：CTD5.3.5.1-1-B Figure 2

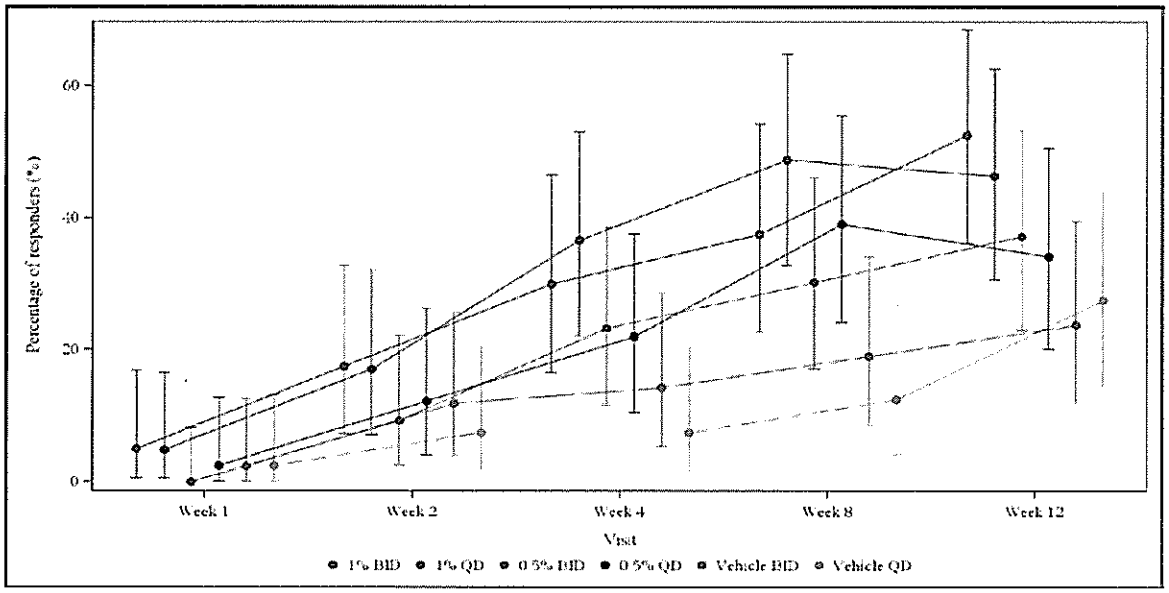


図 2.7.6.20-2　IGA 反応率及びその 95% CI（203121 試験，ITT，NRI）

Source：CTD5.3.5.1-1-B Figure 5

表 2.7.6.20-10 日本人部分集団の Week 12 の IGA 反応率（203121 試験，ITT，OC and NRI）

Item	GSK2894512				Vehicle	
	1% BID (N = 7)	1% QD (N =7)	0.5% BID (N = 9)	0.5% QD (N = 7)	BID (N = 8)	QD (N = 8)
OC: observed cases						
n	7	7	8	7	7	4
Responder: n (%)	4 (57)	6 (86)	3 (38)	2 (29)	4 (57)	2 (50)
95% CI (%)	18.4, 90.1	42.1, 99.6	8.5, 75.5	3.7, 71.0	18.4, 90.1	6.8, 93.2
Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	0.0 (−53.9, 53.9)	35.7 (−25.9, 83.7)	−19.6 (−65.5, 33.7)	−21.4 (−74.1, 39.8)		
NRI: non-responder imputation						
n	7	7	9	7	8	8
Responder: n (%)	4 (57)	6 (86)	3 (33)	2 (29)	4 (50)	2 (25)
95% CI (%)	18.4, 90.1	42.1, 99.6	7.5, 70.1	3.7, 71.0	15.7, 84.3	3.2, 65.1
Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	7.1 (−44.2, 56.2)	60.7 (7.8, 91.0)	−16.7 (−60.4, 33.3)	3.6 (−47.0, 50.8)		

Responder：subjects who achieved an IGA 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-B Table 43

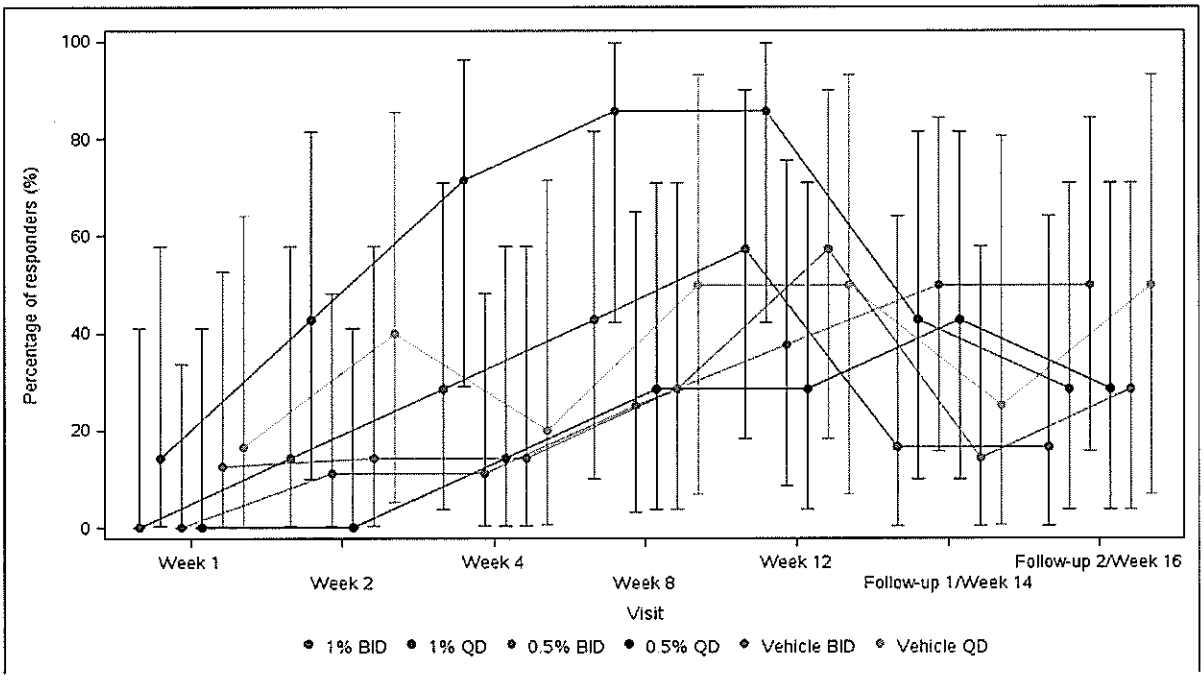


図 2.7.6.20-3 日本人部分集団の IGA 反応率及びその 95% CI（203121 試験，ITT，OC）

Source：CTD5.3.5.1-1-B Figure 16

2.7.6.20.4.2 副次評価項目

2.7.6.20.4.2.1 IGA スコア

GSK2894512 クリーム群の IGA スコアは経時的な改善が認められた。

2.7.6.20.4.2.2 EASI スコア

GSK2894512 クリーム群の EASI スコアは経時的な改善が認められた。Week 12 の EASI-75 達成率は，基剤クリーム群と比較して GSK2894512 クリーム群で高かった。Week 2 及び Week 4 の

EASI-75 達成率は，塗布頻度（QD 又は BID）に関わらず，1%群が 0.5%群よりも高かった。一方，Week 8 及び Week 12 の EASI-75 達成率は，0.5% BID 群が 1% QD 群及び 1% BID 群と同様の値を示した（OC 法）（表 2.7.6.20-11）。

EASI-75 達成率は，GSK2894512 クリーム群で経時的に上昇した。GSK2894512 の塗布頻度（QD 又は BID）は EASI-75 達成率に影響しなかった（図 2.7.6.20-4）。

EASI-75 達成率は，NRI 法で解析した場合でも OC 法と同様の傾向が認められた（表 2.7.6.20-12）。

日本人部分集団の Week 12 の EASI-75 達成率は，基剤 QD 群 0%，0.5% QD 群で 43%，1% QD 群で 57%，基剤 BID 群で 57%，0.5% BID 群で 63%，1% BID 群で 71%（OC 法）であった（表 2.7.6.20-13）。EASI-75 達成率は，基剤クリーム群と比較して GSK2894512 クリーム群で高い傾向が認められた（図 2.7.6.20-5）。

EASI スコアの変化率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 EASI スコアの経時的な改善が認められた。

表 2.7.6.20-11 各 Visit の EASI-75 達成率（203121 試験，ITT，OC）

Visit	Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
		1% BID (N = 40)	1% QD (N = 41)	0.5% BID (N = 43)	0.5% QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)
Week 1	n	38	41	39	37	38	32
	Responder: n (%)	2 (5)	5 (12)	0	2 (5)	0	2 (6)
	95% CI (%)	0.6, 17.7	4.1, 26.2	0.0, 9.0	0.7, 18.2	0.0, 9.3	0.8, 20.8
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	5.3 (−18.3, 28.4)	5 (−17.1, 28.4)	NA	−0.8 (−24.0, 22.7)		
Week 2	n	39	39	39	39	33	32
	Responder: n (%)	8 (21)	13 (33)	5 (13)	8 (21)	3 (9)	1 (3)
	95% CI (%)	9.3, 36.5	19.1, 50.2	4.3, 27.4	9.3, 36.5	1.9, 24.3	0.1, 16.2
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	11.4 (−12.0, 33.9)	30.2 (6.8, 51.0)	3.7 (−19.4, 26.6)	17.4 (−6.0, 39.5)		
Week 4	n	38	39	38	39	30	32
	Responder: n (%)	14 (37)	20 (51)	11 (29)	10 (26)	6 (20)	3 (9)
	95% CI (%)	21.8, 54.0	34.8, 67.6	15.4, 45.9	13.0, 42.1	7.7, 38.6	2.0, 25.0
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	16.8 (−7.1, 39.4)	41.9 (19.2, 61.2)	8.9 (−14.9, 32.0)	16.3 (−7.3, 38.3)		
Week 8	n	36	37	34	38	29	27
	Responder: n (%)	16 (44)	21 (57)	18 (53)	14 (37)	9 (31)	7 (26)
	95% CI (%)	27.9, 61.9	39.5, 72.9	35.1, 70.2	21.8, 54.0	15.3, 50.8	11.1, 46.3
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	13.4 (−11.3, 36.5)	30.8 (6.1, 52.8)	21.9 (−3.0, 44.9)	10.9 (−13.5, 34.7)		
Week 12	n	36	37	32	35	28	25
	Responder: n (%)	24 (67)	21 (57)	22 (69)	16 (46)	11 (39)	10 (40)
	95% CI (%)	49.0, 81.4	39.5, 72.9	50.0, 83.9	28.8, 63.4	21.5, 59.4	21.1, 61.3
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	27.4 (2.5, 49.9)	16.8 (−9.0, 40.7)	29.5 (3.7, 52.3)	5.7 (−20.1, 30.9)		
FU 1/ Week 14	n	34	35	31	33	27	25
	Responder: n (%)	17 (50)	17 (49)	21 (68)	12 (36)	11 (41)	9 (36)
	95% CI (%)	32.4, 67.6	31.4, 66.0	48.6, 83.3	20.4, 54.9	22.4, 61.2	18.0, 57.5
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	9.3 (−16.2, 33.8)	12.6 (−13.4, 37.3)	27.0 (0.7, 50.5)	0.4 (−25.6, 25.6)		
FU 2/ Week 16	n	34	36	31	35	27	25
	Responder: n (%)	16 (47)	14 (39)	19 (61)	15 (43)	12 (44)	8 (32)
	95% CI (%)	29.8, 64.9	23.1, 56.5	42.2, 78.2	26.3, 60.6	25.5, 64.7	14.9, 53.5
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	2.6 (−22.6, 27.6)	6.9 (−18.7, 31.7)	16.8 (−9.5, 41.4)	10.9 (−14.9, 35.8)		
Early WD	n	3	4	7	3	11	11
	Responder: n (%)	1 (33)	0	1 (14)	1 (33)	0	1 (9)
	95% CI (%)	0.8, 90.6	0.0, 60.2	0.4, 57.9	0.8, 90.6	0.0, 28.5	0.2, 41.3
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	33.3 (−31.9, 90.6)	−9.1 (−62.4, 47.8)	14.3 (−32.2, 57.9)	24.2 (−40.3, 80.9)		

Responder：subjects with ≥ 75% improvement in EASI 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-B Table 26

表 2.7.6.20-12 各 Visit の EASI-75 達成率（203121 試験，ITT，NRI）

Visit	Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
		1% BID (N = 40)	1% QD (N = 41)	0.5% BID (N = 43)	0.5% QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)
Week 1	n	40	41	43	41	42	40
	Responder: n (%)	2 (5)	5 (12)	0	2 (5)	0	2 (5)
	95% CI (%)	0.6, 16.9	4.1, 26.2	0.0, 8.2	0.6, 16.5	0.0, 8.4	0.6, 16.9
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	5.0 (−17.0, 26.8)	7.2 (−14.3, 28.6)	NA	−0.1 (−21.5, 21.5)		
Week 2	n	40	41	43	41	42	40
	Responder: n (%)	8 (20)	13 (32)	5 (12)	8 (20)	3 (7)	1 (3)
	95% CI (%)	9.1, 35.6	18.1, 48.1	3.9, 25.1	8.8, 34.9	1.5, 19.5	0.1, 13.2
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	12.9 (−8.3, 34.2)	29.2 (8.0, 49.1)	4.5 (−16.4, 25.5)	17.0 (−4.5, 37.8)		
Week 4	n	40	41	43	41	42	40
	Responder: n (%)	14 (35)	20 (49)	11 (26)	10 (24)	6 (14)	3 (8)
	95% CI (%)	20.6, 51.7	32.9, 64.9	13.5, 41.2	12.4, 40.3	5.4, 28.5	1.6, 20.4
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	20.7 (−1.0, 41.0)	41.3 (21.0, 60.0)	11.3 (−9.5, 32.2)	16.9 (−4.5, 37.8)		
Week 8	n	40	41	43	41	42	40
	Responder: n (%)	16 (40)	21 (51)	18 (42)	14 (34)	9 (21)	7 (18)
	95% CI (%)	24.9, 56.7	35.1, 67.1	27.0, 57.9	20.1, 50.6	10.3, 36.8	7.3, 32.8
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	18.6 (−3.4, 38.8)	33.7 (13.2, 53.5)	20.4 (−0.1, 41.0)	16.6 (−4.5, 37.8)		
Week 12	n	40	41	43	41	42	40
	Responder: n (%)	24 (60)	21 (51)	22 (51)	16 (39)	11 (26)	10 (25)
	95% CI (%)	43.3, 75.1	35.1, 67.1	35.5, 66.7	24.2, 55.5	13.9, 42.0	12.7, 41.2
	Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	33.8 (11.7, 53.1)	26.2 (4.9, 46.9)	25.0 (4.1, 45.3)	14.0 (−7.0, 35.5)		

Responder：subjects with ≥ 75% improvement in EASI 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-B Table 31

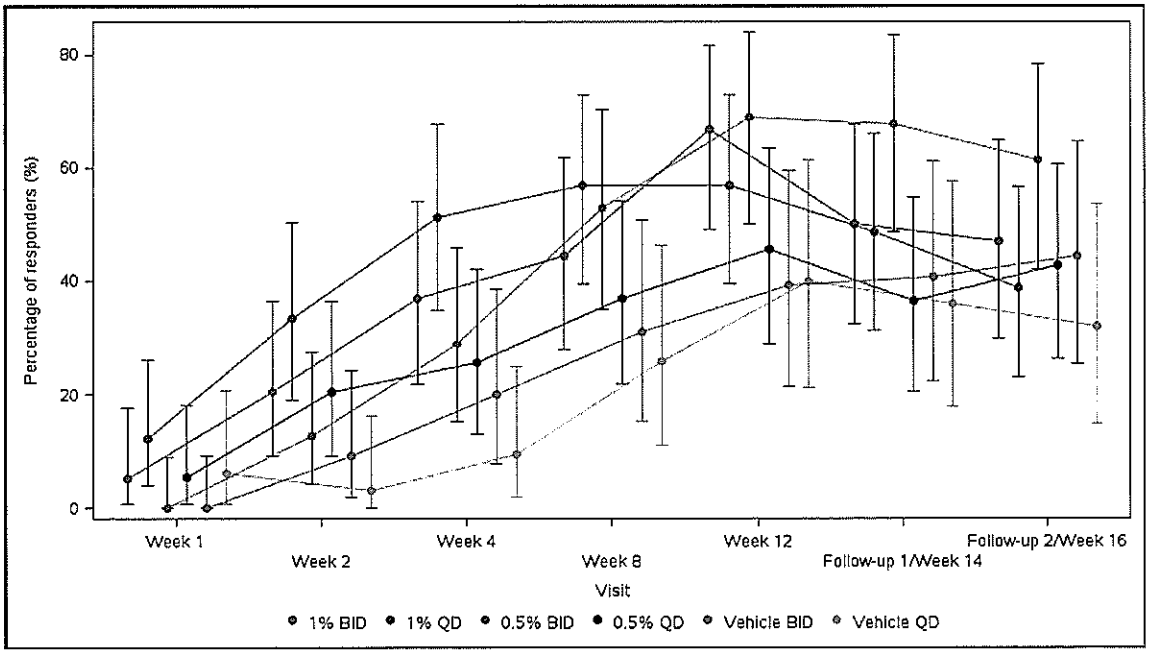


図 2.7.6.20-4 EASI-75 達成率及びその 95% CI（203121 試験，ITT，OC）

Source：CTD5.3.5.1-1-B Figure 8

表 2.7.6.20-13 日本人部分集団の Week 12 の EASI-75 達成率
（203121 試験，ITT，OC and NRI）

Item	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
	1% BID (N = 7)	1% QD (N =7)	0.5% BID (N = 9)	0.5% QD (N = 7)	BID (N = 8)	QD (N = 8)
OC: observed cases						
n	7	7	8	7	7	4
Responder: n (%)	5 (71)	4 (57)	5 (63)	3 (43)	4 (57)	0
95% CI (%)	29.0, 96.3	18.4, 90.1	24.5, 91.5	9.9, 81.6	18.4, 90.1	0.0, 60.2
Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	14.3 (−42.3, 64.7)	57.1 (−9.0, 93.2)	5.4 (−46.1, 54.1)	42.9 (−22.7, 83.7)		
NRI: non-responder imputation						
n	7	7	9	7	8	8
Responder: n (%)	5 (71)	4 (57)	5 (56)	3 (43)	4 (50)	0
95% CI (%)	29.0, 96.3	18.4, 90.1	21.2, 86.3	9.9, 81.6	15.7, 84.3	0.0, 36.9
Difference (%) vs Vehicle (95% CI)	21.4 (−30.9, 66.9)	57.1 (3.4, 90.1)	5.6 (−42.9, 52.0)	42.9 (−10.6, 81.6)		

Responder：subjects with ≥ 75% improvement in EASI 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-B Table 44, Table 2.65

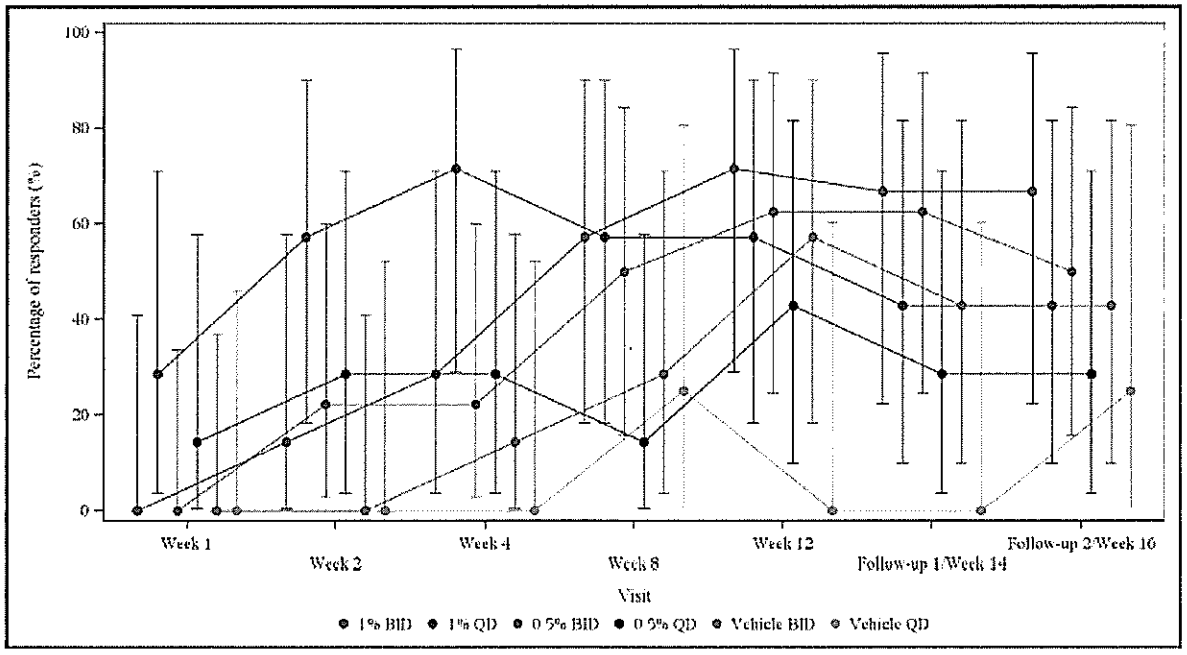


図 2.7.6.20-5 日本人部分集団の EASI-75 達成率及びその 95% CI（203121 試験，ITT，OC）

Source：CTD5.3.5.1-1-B Figure 2.11

2.7.6.20.4.2.3 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 2.7.6.20-14）。

表 2.7.6.20-14 各 Visit の病変%BSA の Baseline からの変化量（203121 試験，ITT，OC）

Visit	Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
		1% BID (N = 40)	1% QD (N = 41)	0.5% BID (N = 43)	0.5% QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)
Baseline*	n	40	41	43	41	42	40
	Mean	14.82	18.71	19.69	17.56	14.54	16.03
	SD	8.711	10.957	10.467	9.917	9.147	10.319
Week 1	n	38	41	39	37	38	32
	Mean change	−2.37	−3.57	−2.44	−1.52	−0.33	−0.25
	SD	4.774	5.498	4.313	6.078	6.591	4.411
Week 2	n	39	39	39	39	33	32
	Mean change	−4.99	−7.07	−4.88	−3.78	−2.01	−0.04
	SD	7.330	6.639	5.243	5.897	6.484	4.698
Week 4	n	38	39	38	39	30	32
	Mean change	−7.37	−9.76	−7.47	−7.07	−2.93	−2.05
	SD	6.276	8.581	7.567	6.382	7.772	6.517
Week 8	n	36	37	34	38	29	27
	Mean change	−9.23	−11.70	−10.89	−8.56	−5.41	−3.33
	SD	8.425	9.208	9.692	6.217	7.961	7.264
Week 12	n	36	37	32	35	28	25
	Mean change	−11.19	−11.55	−12.18	−9.81	−6.00	−5.44
	SD	8.643	9.690	9.581	7.717	8.424	8.079
FU 1/ Week 14	n	34	35	31	33	27	25
	Mean change	−9.25	−9.85	−11.26	−9.26	−5.60	−5.80
	SD	7.121	9.446	10.262	7.529	7.575	6.987
FU 2/ Week 16	n	34	36	31	35	27	25
	Mean change	−8.19	−9.93	−10.92	−9.25	−5.66	−5.53
	SD	7.826	8.820	9.903	8.399	7.695	7.227
Early WD	n	3	4	7	3	11	11
	Mean change	−2.60	4.63	5.36	3.20	3.36	7.50
	SD	4.613	9.586	21.468	14.468	9.492	18.476

*Baseline 値を記載した。
Source：CTD5.3.5.1-1-B Table 32

2.7.6.20.4.2.4 TSS

Week 12 の TSS の Baseline からの変化量は，基剤クリーム群と比較して GSK2894512 クリーム群で大きい傾向が認められ，GSK2894512 クリーム群の TSS は Week 12 まで経時的に改善した（OC 法）（表 2.7.6.20-15）。

表 2.7.6.20-15 各 Visit の TSS の Baseline からの変化量（203121 試験，ITT，OC）

Visit	Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
		1% BID (N = 40)	1% QD (N = 41)	0.5% BID (N = 43)	0.5% QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)
Baseline*	n	40	41	43	41	42	40
	Mean	7.5	7.5	8.4	7.9	8.5	8.2
	SD	2.20	2.29	2.38	1.98	2.48	2.19
Week 1	n	38	41	39	37	38	32
	Mean change	−1.8	−2.7	−2.1	−1.8	−1.9	−0.9
	SD	2.04	2.75	1.81	2.02	2.60	2.21
Week 2	n	39	39	39	39	33	32
	Mean change	−3.6	−4.0	−3.7	−3.3	−3.1	−1.8
	SD	2.50	2.42	2.45	2.46	2.73	2.73
Week 4	n	38	39	38	39	30	32
	Mean change	−4.2	−4.5	−5.1	−4.1	−3.3	−3.0
	SD	2.48	2.39	2.58	2.64	2.68	3.03
Week 8	n	36	37	34	38	29	27
	Mean change	−4.7	−5.4	−6.1	−5.1	−4.7	−4.3
	SD	2.37	2.65	2.17	2.34	2.68	3.01
Week 12	n	36	37	32	35	28	25
	Mean change	−5.8	−5.5	−7.0	−5.5	−4.6	−5.2
	SD	2.92	2.64	2.38	2.58	2.64	2.97
FU 1/ Week 14	n	34	35	31	33	27	25
	Mean change	−5.6	−5.1	−5.5	−4.4	−5.0	−5.0
	SD	2.67	2.19	3.22	3.09	2.72	2.88
FU 2/ Week 16	n	34	36	31	35	27	25
	Mean change	−5.4	−4.9	−6.0	−5.1	−4.8	−4.9
	SD	2.98	2.27	2.91	2.65	2.62	2.74
Early WD	n	3	4	7	3	11	11
	Mean change	−2.3	0.5	−0.4	−2.7	−1.1	−0.1
	SD	4.93	5.26	4.83	3.51	3.65	4.04

*Baseline 値を記載した。
Source：CTD5.3.5.1-1-B Table 33

2.7.6.20.4.2.5 そう痒 NRS スコア

1 週間平均そう痒 NRS スコアは GSK2894512 クリーム群で改善傾向を示し，1 週間平均そう痒 NRS スコアの変化量は，Week 8 まで基剤クリーム群と比較して GSK2894512 クリーム群で大きかった。Week 12 の 1 週間平均そう痒 NRS スコアの変化量は，基剤 QD 群と GSK2894512 クリーム群で同様の値となった（OC 法）（表 2.7.6.20-16，図 2.7.6.20-6）。

Week 12 で 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かった（OC 法）（表 2.7.6.20-17）。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は，NRI 法による解析でも OC 法と同様の傾向が認められた。

表 2.7.6.20-16 各 Visit の 1 週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量（203121 試験，ITT，OC）

Visit	Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
		1% BID (N = 40)	1% QD (N = 41)	0.5% BID (N = 43)	0.5% QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)
Baseline*	n	33	37	41	40	40	35
	Mean	5.21	5.41	5.71	5.73	5.13	5.83
	SD	2.315	1.907	2.532	2.025	2.015	1.886
Week 1	n	28	34	31	30	24	24
	Mean change	−1.32	−1.08	−0.91	−1.30	0.03	−0.45
	SD	2.254	1.766	1.692	1.975	2.102	1.556
Week 2	n	24	29	34	29	26	22
	Mean change	−2.25	−2.16	−1.66	−2.33	−0.20	−1.20
	SD	2.671	2.234	2.126	2.053	2.218	1.945
Week 4	n	27	29	28	30	20	21
	Mean change	−2.51	−2.50	−2.52	−3.00	−1.54	−1.74
	SD	2.665	2.566	2.187	2.306	2.723	1.880
Week 8	n	21	25	27	29	21	19
	Mean change	−2.94	−2.95	−2.76	−3.27	−1.82	−2.25
	SD	2.612	2.710	1.809	2.611	2.276	2.456
Week 12	n	19	24	22	22	14	12
	Mean change	−3.06	−3.10	−3.52	−3.39	−0.95	−3.50
	SD	2.657	2.493	2.307	2.297	2.107	2.742
FU 1/ Week 14	n	16	19	18	19	17	11
	Mean change	−2.42	−2.65	−3.60	−3.12	−1.88	−3.42
	SD	3.136	1.818	2.409	2.556	2.390	2.171
FU 2/ Week 16	n	13	13	20	16	12	12
	Mean change	−2.36	−1.63	−2.31	−2.77	−1.38	−2.07
	SD	2.944	2.361	2.038	2.876	1.504	2.217
Early WD	n	0	3	2	2	5	6
	Mean change		0.97	−2.10	−4.64	−0.28	0.46
	SD		2.346	1.838	6.162	0.955	2.089

*Baseline 値を記載した。
Source：CTD5.3.5.1-1-B Table 34

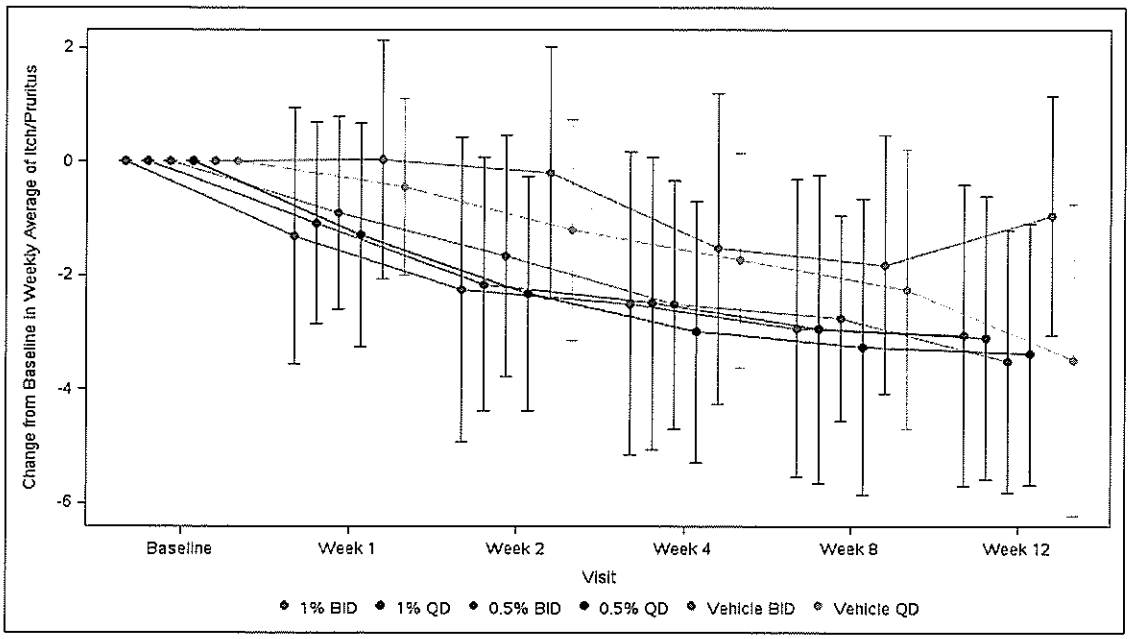


図 2.7.6.20-6　1 週間平均そう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量（203121 試験，ITT，OC）

平均値 ± SD
Source：CTD5.3.5.1-1-B Figure 13

表 2.7.6.20-17　各 Visit 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（203121 試験，ITT，OC）

Visit	Statistics	GSK2894512 Cream				Vehicle Cream	
		1% BID (N = 40)	1% QD (N = 41)	0.5% BID (N = 43)	0.5% QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)
Week 1	n	29	35	33	31	24	25
	Responder: n (%)	7 (24)	3 (9)	3 (9)	5 (16)	2 (8)	3 (12)
Week 2	n	28	30	36	30	26	23
	Responder: n (%)	10 (36)	10 (33)	8 (22)	10 (33)	3 (12)	5 (22)
Week 4	n	31	31	29	31	20	25
	Responder: n (%)	13 (42)	15 (48)	13 (45)	16 (52)	7 (35)	7 (28)
Week 8	n	26	26	29	30	21	23
	Responder: n (%)	12 (46)	13 (50)	14 (48)	17 (57)	6 (29)	7 (30)
Week 12	n	22	25	23	23	14	16
	Responder: n (%)	12 (55)	13 (52)	14 (61)	12 (52)	2 (14)	6 (38)
FU 1/ Week 14	n	21	20	19	20	17	14
	Responder: n (%)	8 (38)	8 (40)	11 (58)	10 (50)	5 (29)	7 (50)
FU 2/ Week 16	n	15	14	22	17	12	13
	Responder: n (%)	5 (33)	3 (21)	9 (41)	8 (47)	2 (17)	3 (23)
Early WD	n	0	3	2	2	5	6
	Responder: n (%)	0	0	1 (50)	1 (50)	0	1 (17)

Responder：subjects who achieved a minimum 3-point improvement in itch/pruritus NRS from Baseline.
Source：CTD5.3.5.1-1-B Table 35

2.7.6.20.5 安全性の評価

2.7.6.20.5.1 有害事象

2.7.6.20.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.20-18 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 247 名中 1 名 (1%) 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 247 名中 13 名 (5%) に認められた。

TEAE は全被験者 247 名中 127 名 (51%) 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 247 名中 7 名 (3%) に認められた。

治験薬と関連した TEAE は全被験者 247 名中 32 名 (13%) に認められた。

日本人部分集団 46 名で，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 0.5% BID 群で 1 名に認められた。

TEAE は 46 名中 25 名 (54%) に認められた。TEAE は軽度又は中等度であり，高度の TEAE は発現しなかった。治験薬と関連した TEAE は 0.5% BID 群で 2 名，1% BID 群で 2 名，0.5% QD 群で 1 名に認められた。

表 2.7.6.20-18　有害事象の要約（203121 試験）

全被験者（N = 247）

項目	GSK2894512 クリーム				基剤クリーム		合計 (N = 247)
	1%BID (N = 40)	1%QD (N = 41)	0.5%BID (N = 43)	0.5%QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)	
TEAE	28 (70)	22 (54)	20 (47)	23 (56)	19 (45)	15 (38)	127 (51)
TEAE の重症度							
軽度	14 (35)	14 (34)	11 (26)	14 (34)	12 (29)	7 (18)	72 (29)
中等度	14 (35)	8 (20)	6 (14)	8 (20)	4 (10)	8 (20)	48 (19)
高度	0	0	3 (7)	1 (2)	3 (7)	0	7 (3)
治験薬と関連した TEAE	6 (15)	6 (15)	8 (19)	4 (10)	6 (14)	2 (5)	32 (13)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な TEAE	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
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 (3)	0	5 (12)	1 (2)	4 (10)	2 (5)	13 (5)

日本人被験者（N = 46）

項目	GSK2894512 クリーム				基剤クリーム		合計 (N = 46)
	1%BID (N = 7)	1%QD (N = 7)	0.5%BID (N = 9)	0.5%QD (N = 7)	BID (N = 8)	QD (N = 8)	
TEAE	5 (71)	2 (29)	6 (67)	5 (71)	3 (38)	4 (50)	25 (54)
TEAE の重症度							
軽度	4 (57)	2 (29)	5 (56)	4 (57)	3 (38)	2 (25)	20 (43)
中等度	1 (14)	0	1 (11)	1 (14)	0	2 (25)	5 (11)
高度	0	0	0	0	0	0	0
治験薬と関連した TEAE	2 (29)	0	2 (22)	1 (14)	0	0	5 (11)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な TEAE	0	0	0	0	0	0	0
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	0	0	1 (11)	0	0	0	1 (2)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1-B Table 49

2.7.6.20.5.1.2 TEAE

TEAE の発現例数を付表 2.7.6.26-16 に示した。TEAE は基剤 QD 群で 40 名中 15 名（38%），0.5% QD 群で 41 名中 23 名（56%），1% QD 群で 41 名中 22 名（54%），基剤 BID 群で 42 名中 19 名（45%），0.5% BID 群で 43 名中 20 名（47%），1% BID 群で 40 名中 28 名（70%），合計で 247 名中 127 名（51%）に認められた。

発現頻度の高かった TEAE は，鼻咽頭炎，毛包炎，アトピー性皮膚炎（原疾患の悪化），上気道感染，頭痛，ざ瘡，膿痂疹であった。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 2.7.6.20-19）。

表 2.7.6.20-19　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（203121 試験）

全被験者（N = 247）

TEAE 名（MedDRA/J V.19.1）PT	GSK2894512 クリーム				基剤クリーム		合計 (N = 247)
	1% BID (N = 40)	1% QD (N = 41)	0.5% BID (N = 43)	0.5% QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)	
合計	28 (70)	22 (54)	20 (47)	23 (56)	19 (45)	15 (38)	127 (51)
鼻咽頭炎	3 (8)	5 (12)	4 (9)	1 (2)	4 (10)	3 (8)	20 (8)
毛包炎	4 (10)	8 (20)	3 (7)	3 (7)	0	0	18 (7)
アトピー性皮膚炎	2 (5)	0	3 (7)	1 (2)	4 (10)	5 (13)	15 (6)
上気道感染	4 (10)	2 (5)	3 (7)	2 (5)	3 (7)	1 (3)	15 (6)
頭痛	4 (10)	1 (2)	1 (2)	3 (7)	0	2 (5)	11 (4)
ざ瘡	2 (5)	0	1 (2)	3 (7)	1 (2)	0	7 (3)
膿痂疹	1 (3)	0	0	0	0	3 (8)	4 (2)

年齢区分別：12～17 歳の未成年者（N = 73）及び 18～65 歳の成人（N = 174）

TEAE 名（MedDRA/J V.19.1）PT	GSK2894512 クリーム								基剤クリーム				合計	
	1% BID		1% QD		0.5% BID		0.5% QD		BID		QD			
	N = 11	N = 29	N = 13	N = 28	N = 13	N = 30	N = 12	N = 29	N = 13	N = 29	N = 11	N = 29	N = 73	N = 174
	12～17 歳	18～65 歳	12～17 歳	18～65 歳	12～17 歳	18～65 歳	12～17 歳	18～65 歳	12～17 歳	18～65 歳	12～17 歳	18～65 歳	12～17 歳	18～65 歳
合計	8 (73)	20 (69)	6 (46)	16 (57)	7 (54)	13 (43)	7 (58)	16 (55)	5 (38)	14 (48)	5 (45)	10 (34)	38 (52)	89 (51)
鼻咽頭炎	1 (9)	2 (7)	1 (8)	4 (14)	2 (15)	2 (7)	1 (8)	0	1 (8)	3 (10)	2 (18)	1 (3)	8 (11)	12 (7)
毛包炎	1 (9)	3 (10)	2 (15)	6 (21)	1 (8)	2 (7)	0	3 (10)	0	0	0	0	4 (5)	14 (8)
アトピー性皮膚炎	0	2 (7)	0	0	2 (15)	1 (3)	0	1 (3)	0	4 (14)	1 (9)	4 (14)	3 (4)	12 (7)
上気道感染	0	4 (14)	0	2 (7)	0	3 (10)	1 (8)	1 (3)	1 (8)	2 (7)	0	1 (3)	2 (3)	13 (7)
頭痛	1 (9)	3 (10)	0	1 (4)	0	1 (3)	1 (8)	2 (7)	0	0	0	2 (7)	2 (3)	9 (5)
ざ瘡	1 (9)	1 (3)	0	0	1 (8)	0	1 (8)	2 (7)	1 (8)	0	0	0	4 (5)	3 (2)
適用部位疼痛	1 (9)	0	0	0	1 (8)	0	0	0	2 (15)	0	0	1 (3)	4 (5)	1 (1)
膿痂疹	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	2 (7)	1 (1)	3 (2)
気管支炎	0	0	0	0	0	2 (7)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)

注：未成年者集団は被験者数が少なかったため，全被験者で 5%以上に認められた TEAE を記載した。
例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1-B Table 50

2.7.6.20.5.1.3 治験薬と関連した TEAE

治験薬と関連した TEAE を表 2.7.6.20-20 に示した。治験薬と関連した TEAE は全被験者 247 名中 32 名（13%）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 5%，1% QD 群で 7%，0.5% BID 群で 5%，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 46 名中 5 名（11%）に認められた。これらの被験者はすべて GSK2894512 クリーム群であった。

表 2.7.6.20-20 治験薬と関連した TEAE の発現例数（203121 試験）

全被験者（N＝247）

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＝247)
	1%BID (N＝40)	1%QD (N＝41)	0.5%BID (N＝43)	0.5%QD (N＝41)	BID (N＝42)	QD (N＝40)	
合計	6 (15)	6 (15)	8 (19)	4 (10)	6 (14)	2 (5)	32 (13)
感染症および寄生虫症							
毛包炎	2 (5)	3 (7)	2 (5)	2 (5)	0	0	9 (4)
膿痂疹性湿疹	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (< 1)
単純ヘルペス	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (< 1)
上気道感染	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (< 1)
皮膚および皮下組織障害							
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (2)	0	2 (5)	0	3 (1)
ざ瘡	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0	2 (1)
接触皮膚炎	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0	2 (1)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (2)	0	0	1 (< 1)
皮膚乾燥	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (< 1)
毛包毛包傍角化症	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (< 1)
皮膚疼痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
発疹	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
一般・全身障害および投与部位の状態							
適用部位疼痛	1 (3)	0	1 (2)	0	2 (5)	1 (3)	5 (2)
適用部位反応	0	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (3)	3 (1)
適用部位紅斑	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (< 1)
適用部位浮腫	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (< 1)
適用部位そう痒感	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (< 1)
局所反応	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
神経系障害							
頭痛	1 (3)	0	1 (2)	1 (2)	0	0	3 (1)
灼熱感	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	2 (1)
感覚鈍麻	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
胃腸障害							
下痢	0	0	0	1 (2)	0	0	1 (< 1)
悪心	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (< 1)
臨床検査							
肝酵素上昇	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (< 1)
単球数減少	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (< 1)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1-B Table 51

表 2.7.6.20-20 治験薬と関連した TEAE の発現例数（203121 試験）（続き）

日本人被験者（N = 46）

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 = 46)
	1%BID (N = 7)	1%QD (N = 7)	0.5%BID (N = 9)	0.5%QD (N = 7)	BID (N = 8)	QD (N = 8)	
合計	2 (29)	0	2 (22)	1 (14)	0	0	5 (11)
感染症および寄生虫症							
毛包炎	1 (14)	0	1 (11)	1 (14)	0	0	3 (7)
神経系障害							
灼熱感	0	0	1 (11)	0	0	0	1 (2)
頭痛	1 (14)	0	0	0	0	0	1 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態							
適用部位浮腫	0	0	1 (11)	0	0	0	1 (2)
臨床検査							
単球数減少	0	0	1 (11)	0	0	0	1 (2)
皮膚および皮下組織障害							
接触皮膚炎	0	0	1 (11)	0	0	0	1 (2)

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

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

2.7.6.20.5.1.4.1 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.20.5.1.4.2 その他の重篤な TEAE

その他の重篤な TEAE 一覧表を表 2.7.6.20-21 に，重篤な TEAE の詳細を「CTD5.3.5.1-1-B Section 12 CASE NARRATIVES」に，それぞれ示した。重篤な TEAE が，1% BID 群の 40 名中 1 名に 2 件認められ，その内訳は不安及び注意欠陥多動性障害であった。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。

日本人部分集団 46 名では，重篤な TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.20-21　その他の重篤な TEAE 一覧表（203121 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/1[redacted]歳/1）	GSK2894512 1%BID	不安	55	中等度	関連なし	投与中止	回復	10	B
		注意欠陥多動性障害	55	中等度	関連なし	投与中止	回復	10	B

*1：人種 1＝White/Caucasian（白人），2＝Black/African American（黒人/アフリカ系米国人），3＝American Indian/Alaska Native（アメリカインディアン/アラスカ先住民），4＝Asian/Southeast Asian Descent/Japanese Descent（アジア人/東南アジア系/日系），5＝Native Hawaiian/Other Pacific Islander（ハワイ先住民/太平洋諸島民）
*2：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1-B Listing 39

2.7.6.20.5.1.4.3 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 2.7.6.20-22 に示した。治験薬の投与中止に至った TEAE は全被験者 247 名中 13 名（5%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち，2 名以上に認められた事象はアトピー性皮膚炎であった（0.5% BID 群で 3 名，0.5% QD 群で 1 名，基剤 BID 群で 2 名，基剤 QD 群で 2 名）。

日本人部分集団 46 名で，治験薬の投与中止に至った TEAE は，1 名（0.5% BID 群）に適用部位浮腫，灼熱感，接触皮膚炎が認められた。

表 2.7.6.20-22 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数（203121 試験）

全被験者（N = 247）

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 = 247)
	1%BID (N = 40)	1%QD (N = 41)	0.5%BID (N = 43)	0.5%QD (N = 41)	BID (N = 42)	QD (N = 40)	
合計	1 (3)	0	5 (12)	1 (2)	4 (10)	2 (5)	13 (5)
皮膚および皮下組織障害							
アトピー性皮膚炎	0	0	3 (7)	1 (2)	2 (5)	2 (5)	8 (3)
接触皮膚炎	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (< 1)
一般・全身障害および投与部位の状態							
適用部位紅斑	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (< 1)
適用部位浮腫	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (< 1)
適用部位疼痛	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (< 1)
適用部位そう痒感	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (< 1)
感染症および寄生虫症							
膿痂疹	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (< 1)
重複感染	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (< 1)
神経系障害							
灼熱感	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (< 1)
頭痛	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (< 1)
精神障害							
不安	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
注意欠陥多動性障害	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (< 1)

日本人被験者（N = 46）

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 = 46)
	1%BID (N = 7)	1%QD (N = 7)	0.5%BID (N = 9)	0.5%QD (N = 7)	BID (N = 8)	QD (N = 8)	
合計	0	0	1 (11)	0	0	0	1 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態							
適用部位浮腫	0	0	1 (11)	0	0	0	1 (2)
神経系障害							
灼熱感	0	0	1 (11)	0	0	0	1 (2)
皮膚および皮下組織障害							
接触皮膚炎	0	0	1 (11)	0	0	0	1 (2)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1-B Table 52

2.7.6.20.5.2 臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図

GSK2894512 クリーム群の 6 名で肝機能検査値の上昇（ALT/AST が基準値上限の 2 倍超）が認められたが，塗布を中止することなくすべて回復した。その他の臨床検査値で，臨床上問題となる変動は認められなかった。

バイタルサインで臨床上問題となる変動は認められなかった。

治験期間中に 49 名の被験者に 12 誘導心電図の異常所見が認められた。異常所見の発現頻度は GSK2894512 塗布被験者 165 名中 35 名（0.5% QD 群 8 名，1% QD 群 10 名，0.5% BID 群 5 名，1% BID 群 12 名）と基剤塗布被験者 82 名中 14 名（基剤 QD 群 9 名，基剤 BID 群 5 名）で同程度であった。

2.7.6.20.5.3 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。

2.7.6.20.6 薬物動態の評価

GSK2894512 クリームが塗布された被験者から得られた 753 の血漿検体のうち，348 の血漿検体が定量下限以上（≥ 40 pg/mL）の血漿中濃度を示した。GSK2894512 の血漿中濃度の記述統計量を表 2.7.6.20-23 に示した。GSK2894512 の血漿中濃度の平均値は，最も高かった Visit で 1% QD 群では 323.50 pg/mL, 0.5% BID 群では 984.75 pg/mL, 0.5% QD 群では 902.80 pg/mL であった。1% BID 群では，Week 2 の GSK2894512 クリーム塗布 6～12 時間後に血漿中濃度の平均値（13032.19 pg/mL）が最も高く，次いで Week 4 の GSK2894512 クリーム塗布 1～3 時間後に血漿中濃度の平均値（5720.41 pg/mL）が高かった。ただし，その他の Visit では GSK2894512 の血漿中濃度の平均値は最大でも 326.87 pg/mL であった。GSK2894512 の血漿中濃度は，GSK2894512 クリームの投与期間を通して概ね低かった。

GSK2894512 の血漿中濃度データは限定的であり，201851 試験（CTD5.3.3.2-1）の GSK2894512 クリーム 1% BID 群で薬剤塗布後に頻回採血して得られた血漿中濃度データを考慮しても GSK2894512 の薬物動態を明確に示すことはできなかった。そのため，成人，未成年，日本人集団での部分集団の比較は実施しなかった。

表 2.7.6.20-23 GSK2894512 の血漿中濃度の記述統計量（203121 試験，安全性解析対象集団）

Dose	Visit	Time Post-Application	n	Mean ± SD	Median	(Min - Max)
1% BID (N = 40)	Week 1	1-3 h	7	326.87 ± 511.221	171.00	(72.8 - 1480.0)
		3-6 h	4	235.50 ± 126.835	224.50	(110.0 - 383.0)
		6-12 h	13	228.02 ± 257.624	127.00	(46.2 - 914.0)
	Week 2	1-3 h	9	125.14 ± 87.006	104.00	(59.6 - 347.0)
		3-6 h	2	54.95	54.95	(53.0 - 56.9)
		6-12 h	14	13032.19 ± 48344.500	89.20	(49.4 - 181000.0)
	Week 4	1-3 h	7	5720.41 ± 12903.999	105.00	(63.2 - 34700.0)
		3-6 h	6	198.60 ± 241.741	115.25	(50.1 - 682.0)
		6-12 h	7	269.49 ± 261.131	137.00	(47.6 - 725.0)
	Week 8	1-3 h	4	195.55 ± 176.956	163.25	(43.7 - 412.0)
		3-6 h	5	163.90 ± 195.794	77.30	(67.6 - 514.0)
		6-12 h	8	142.53 ± 194.843	66.05	(49.1 - 618.0)
	Week 12	1-3 h	5	164.66 ± 119.764	103.00	(50.1 - 311.0)
		3-6 h	3	94.93 ± 26.096	110.00	(64.8 - 110.0)
		6-12 h	3	183.33 ± 57.709	189.00	(123.0 - 238.0)
1% QD (N = 41)	Week 1	1-3 h	11	176.48 ± 153.925	86.40	(42.2 - 433.0)
		3-6 h	4	122.08 ± 74.189	111.40	(59.5 - 206.0)
		6-12 h	10	147.09 ± 102.061	109.20	(54.1 - 374.0)
	Week 2	1-3 h	9	124.80 ± 93.025	96.20	(46.9 - 319.0)
		3-6 h	4	251.90 ± 252.292	168.95	(66.7 - 603.0)
		6-12 h	5	157.14 ± 75.431	137.00	(80.5 - 256.0)
	Week 4	1-3 h	5	65.26 ± 35.624	50.90	(40.6 - 127.0)
		3-6 h	2	66.95	66.95	(65.1 - 68.8)
		6-12 h	7	169.76 ± 108.172	155.00	(50.6 - 358.0)
	Week 8	1-3 h	4	124.15 ± 108.505	91.60	(41.4 - 272.0)
		3-6 h	1	84.10	84.10	(84.1 - 84.1)
		6-12 h	6	311.05 ± 446.549	82.95	(56.3 - 1180.0)
	Week 12	1-3 h	3	77.50 ± 30.421	69.90	(51.6 - 111.0)
		3-6 h	2	323.50	323.50	(164.0 - 483.0)
		6-12 h	7	319.00 ± 537.279	90.80	(41.8 - 1510.0)

単位：pg/mL
n is the number of subjects with available numeric results at the specified planned time.
Source：CTD5.3.5.1-1-B Table 4.1，Listing 58

表 2.7.6.20-23 GSK2894512 の血漿中濃度の記述統計量（203121 試験，安全性解析対象集団）（続き）

Dose	Visit	Time Post-Application	n	Mean ± SD	Median	(Min - Max)
0.5% BID (N = 43)	Week 1	1-3 h	9	226.66 ± 249.173	105.00	(43.1 - 852.0)
		3-6 h	8	984.75 ± 2075.086	233.00	(54.7 - 6090.0)
		6-12 h	13	957.77 ± 2959.852	97.90	(46.4 - 10800.0)
	Week 2	1-3 h	9	81.64 ± 45.77	62.50	(45.0 - 183.0)
		3-6 h	8	143.95 ± 67.23	154.50	(52.9 - 239.0)
		6-12 h	8	182.28 ± 208.556	86.95	(50.1 - 586.0)
	Week 4	1-3 h	9	190.67 ± 199.528	101.00	(51.8 - 663.0)
		3-6 h	1	649.00	649.00	(649.0 - 649.0)
		6-12 h	10	144.85 ± 114.952	110.40	(40.7 - 415.0)
	Week 8	1-3 h	6	226.02 ± 328.16	99.75	(41.1 - 885.0)
		3-6 h	2	279.35	279.35	(44.7 - 514.0)
		6-12 h	7	459.57 ± 671.886	141.00	(46.3 - 1930.0)
	Week 12	1-3 h	7	219.79 ± 210.700	144.00	(54.5 - 650.0)
		3-6 h	3	79.83 ± 24.977	88.40	(51.7 - 99.4)
		6-12 h	3	92.63 ± 35.019	106.00	(52.9 - 119.0)
0.5% QD (N = 40)	Week 1	1-3 h	5	158.92 ± 96.555	174.00	(40.8 - 284.0)
		3-6 h	2	574.00	574.00	(284.0 - 864.0)
		6-12 h	12	188.16 ± 136.998	153.00	(52.1 - 534.0)
	Week 2	1-3 h	5	902.80 ± 1826.533	95.40	(51.6 - 4170.0)
		3-6 h	4	193.00 ± 135.909	134.00	(108.0 - 396.0)
		6-12 h	7	130.90 ± 113.521	67.10	(48.4 - 356.0)
	Week 4	1-3 h	2	851.25	851.25	(72.5 - 1630.0)
		3-6 h	4	253.68 ± 207.444	261.50	(43.7 - 448.0)
		6-12 h	5	75.56 ± 26.619	72.90	(53.2 - 120.0)
	Week 8	1-3 h	3	456.33 ± 253.169	414.00	(227.0 - 728.0)
		3-6 h	1	296.00	296.00	(296.0 - 296.0)
		6-12 h	5	166.36 ± 152.183	95.70	(58.7 - 419.0)
	Week 12	1-3 h	3	128.53 ± 72.342	89.70	(83.9 - 212.0)
		3-6 h	4	68.88 ± 25.493	59.00	(51.5 - 106.0)
		6-12 h	6	116.83 ± 97.403	66.05	(43.7 - 267.0)

単位：pg/mL
n is the number of subjects with available numeric results at the specified planned time.
Source：CTD5.3.5.1-1-B Table 4.1，Listing 58

2.7.6.20.7 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 1% BID 群，1% QD 群，0.5% BID 群で高かった。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 は鼻咽頭炎，毛包炎，アトピー性皮膚炎（原疾患の悪化），上気道感染，頭痛，ざ瘡及び膿痂疹であった。これらの TEAE は非重篤であった。

2.7.6.20.8 公表文献

1. Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T, Wu S, Robbins K, Gallagher K, et al. A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2019 Jan;80(1):89-98.

2. Paller AS, Gold LS, Soung J, Tallman AM, Rubenstein DS, Gooderham M. Efficacy and patient-reported outcomes from a phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of adolescents and adults with atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2021 Mar;84(3):632-8.

2.7.6.21 第 III 相臨床試験　比較試験及び継続投与試験（AD 患者対象）［ZBB4-1 試験］

（評価資料：CTD5.3.5.1-2-B）

2.7.6.21.1 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

－アトピー性皮膚炎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，AD 患者に JTE-061 クリーム 1%を 8 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，AD 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：40 施設

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：2021 年 9 月 8 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 2 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 140 名，基剤クリーム群 70 名　合計 210 名

【第 1 部の解析時】

治験薬投与被験者数：1%クリーム群 144 名，基剤クリーム群 72 名　合計 216 名

有効性解析対象集団（FAS）：1%クリーム群 144 名，基剤クリーム群 70 名　合計 214 名

有効性解析対象集団（PPS）：1%クリーム群 126 名，基剤クリーム群 50 名　合計 176 名

安全性解析対象集団：1%クリーム群 144 名，基剤クリーム群 71 名　合計 215 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%クリーム群 144 名，基剤クリーム群 56 名　合計 200 名

安全性解析対象集団：1%－1%群 144 名，基剤－1%群 55 名　合計 199 名

有効性解析対象集団：1%－1%群 144 名，基剤－1%群 55 名　合計 199 名

薬物動態解析対象集団：1%－1%群 144 名，基剤－1%群 54 名　合計 198 名

8) 対象被験者

AD 患者

9) 組み入れ基準

【選択基準】

- 同意取得時点で 12 歳以上の外来通院が可能な日本人患者。
- 同意取得時までに日本皮膚科学会の基準に基づき AD と診断された患者。
- 事前検査日及び治験薬投与開始日（Week 0）の IGA スコアが 3（中等症）*，又は 4（重症）の患者

  *IGA スコアが 3 の患者を主な対象（80%以上）とする。
- 事前検査日及び Week 0 の EASI スコア（被髪頭部を除く）が 10 以上の患者。
- 事前検査日及び Week 0 の病変%BSA が 5%以上 30%以下（被髪頭部を除く）の患者

【主な除外基準】

- 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 2.7.6.21-1 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 2.7.6.21-1　Week 0 前の禁止治療（ZBB4-1 試験）

治療	Week 0 を起点とした禁止開始時期
AD に適応を有する又は AD に有効性を示す可能性がある生物学的製剤	12 週前又は半減期の 5 倍前（いずれか長い期間）
国内未承認薬及び他の治験薬／試験薬 国内未承認医療機器及び治験機器／試験機器	12 週前又は半減期の 5 倍前（いずれか長い期間）
光線治療（被髪頭部への施行は可能）	4 週前
AD に適応を有する又は AD に有効性を示す可能性がある全身性治療 例：副腎皮質ステロイド（吸入剤を含む），免疫抑制薬（シクロスポリン等） 注：抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬（ケミカルメディエーター遊離抑制薬等）は使用可能，ただし事前検査日以降は投与量及び投与頻度を変更しない	4 週前
生ワクチンの予防接種	4 週前
減感作療法	4 週前
ストロンゲスト及びベリーストロングクラスの外用副腎皮質ステロイド（被髪頭部への使用は可能）	2 週前
AD に適応を有する又は AD に有効性を示す可能性がある外用治療（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，タクロリムス軟膏，デルゴシチニブ軟膏 注：保湿剤／保護剤（ヘパリン類似物質，尿素製剤，ワセリン，亜鉛華軟膏等），外用抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬は使用可能	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 AD 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]

11) 投与期間

第 1 部：8 週間

第 2 部：16 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	第1部中止時[*9]	Week 12	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	--	± 7	± 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[*8]		X	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											
IGA，病変%BSA，EASI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
そう痒 NRS[*3]	←	—	—	→	→		X	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						
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	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 8 の IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合（IGA 反応率）

2) 重要な副次評価項目

- Week 8 の EASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合（EASI-75 達成率）

3) その他の副次評価項目

- IGA 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 又は Week 4 の IGA 反応率
- 各来院日の IGA スコアの分布
- 各来院日の EASI スコアの実測値及び Baseline からの変化率
- 各来院日の EASI スコアが Baseline から 50%以上改善した被験者の割合（EASI-50 達成率）
- Week 2 又は Week 4 の EASI-75 達成率
- 各来院日の EASI スコアが Baseline から 90%以上改善した被験者の割合（EASI-90 達成率）
- 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 IGA 反応率
- 各来院日の IGA スコアの分布
- 各来院日の EASI スコアの実測値及び Baseline からの変化率
- 各来院日の EASI-50 達成率
- 各来院日の EASI-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 8 及び Week 24 の JTE-061 の血漿中濃度

2.7.6.21.2 統計及び解析手法

2.7.6.21.2.1 有効性評価項目（第 1 部）

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

2.7.6.21.2.1.2 主要評価項目に対する解析

Week 8 の IGA 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 IGA スコア（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 IGA スコアの層（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 IGA スコア（3，4）を層別因子とした CMH test を行った（有意水準両側 5%）。各層における割合の群間差（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 IGA スコアの層（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 IGA スコア（3，4）を層別因子とした CMH test を行った（有意水準両側 5%）。各層における割合の群間差(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 IGA スコアの層（3，4）ごとに，投与群別に割合を算出した。

2.7.6.21.2.1.3 重要な副次評価項目に関する解析

- Week 8 の EASI-75 達成率

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

2.7.6.21.2.1.4 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。欠測を補完せず測定されたデータを用いて解析した。

2.7.6.21.2.2 有効性評価項目（全期間［第 1 部及び第 2 部］）

2.7.6.21.2.2.1 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。

2.7.6.21.2.2.2 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。

2.7.6.21.2.3 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。

2.7.6.21.2.4 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

2.7.6.21.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.21-1 に示した。

本治験では 243 名の被験者から文書同意を取得し，216 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 144 名，基剤クリーム群 72 名の計 216 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 135 名，基剤クリーム群 56 名であった。第 1 部で治験薬の投与が完了したすべての被験者が第 2 部に移行した。

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，176 名（1%－1%投与 126 名，基剤－1%投与 50 名）であった。

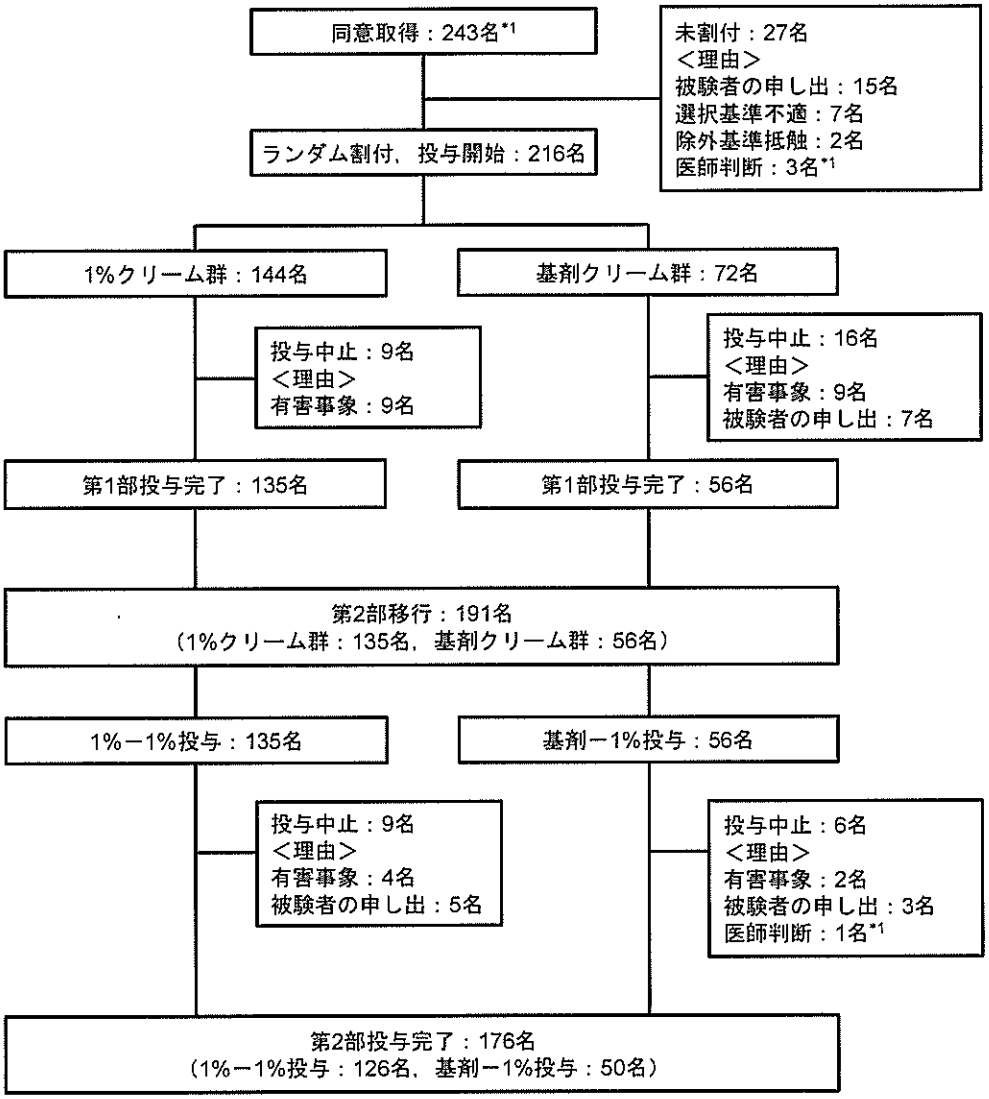


図 2.7.6.21-1 被験者の内訳（ZBB4-1 試験）

*1：重複登録の被験者を含む。
Source：CTD5.3.5.1-2-B 図 10-1

2.7.6.21.4 有効性の評価（第 1 部比較試験）

2.7.6.21.4.1 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 2.7.6.21-2 に示した。

表 2.7.6.21-2 有効性解析対象集団の被験者構成（ZBB4-1 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	144	144	0 [理由] --	126	18 [理由] *1 Week 8 より前の治験中止又は Week 8 の許容範囲外来院：10 治験薬の塗布率が 75%未満：5 併用禁止治療の規定に違反：7
基剤クリーム群	72	70	2 [理由] 治験薬が投与された後の IGA スコアのデータなし：1 重複登録：1	50	22 [理由] *1 治験薬が投与された後の IGA スコアのデータなし：1 Week 8 より前の治験中止又は Week 8 の許容範囲外来院：17 治験薬の塗布率が 75%未満：3 併用禁止治療の規定に違反：5 重複登録：1
合計	216	214	2	176	40

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

2.7.6.21.4.2 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 2.7.6.21-3 に，有効性評価項目の Baseline 値を表 2.7.6.21-4 に，それぞれ示した。

本治験では，同意取得時の年齢区分（12 歳以上 17 歳以下，18 歳以上）及び Week 0 の IGA スコア（3 又は 4）を因子として動的割付を実施した。第 1 部の有効性評価項目は 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。

アトピー性皮膚炎の罹病期間の平均値は 1%クリーム群で 17.2 年，基剤クリーム群で 19.5 年であった。

アトピー性皮膚炎に対する前治療のうち，調査対象とした薬剤治療を受けていた被験者は，1%クリーム群と基剤クリーム群の合計で 214 名中 200 名（93.5%）であった。前治療薬は，外用副腎皮質ステロイドが最も多く，合計で 214 名中 190 名（88.8%）の被験者が使用しており，次いでデルゴシチニブ軟膏が多かった。

第 1 部の有効性評価項目の 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 IGA スコアが 3（中等症）の被験者が約 9 割を占めていた。

表 2.7.6.21-3 主な被験者背景（ZBB4-1 試験，第 1 部，FAS）

Parameter (Unit)			JTE-061 Cream 1% (N = 144)	Vehicle Cream (N = 70)	Total (N = 214)
Age (years)		Mean	31.7	35.4	32.9
		SD	12.3	13.0	12.6
		< 18	15 (10.4)	7 (10.0)	22 (10.3)
		≥ 18 to < 65	129 (89.6)	62 (88.6)	191 (89.3)
		≥ 65	0	1 (1.4)	1 (0.5)
Sex		Male	105 (72.9)	46 (65.7)	151 (70.6)
		Female	39 (27.1)	24 (34.3)	63 (29.4)
Height (cm)		Mean	166.72	164.34	165.94
		SD	8.53	7.54	8.28
Body Weight (kg)		Mean	64.12	64.02	64.09
		SD	13.38	12.12	12.95
BMI (kg/m^2)		Mean	22.95	23.59	23.16
		SD	3.82	3.46	3.71
Duration of AD (years)		Mean	17.2	19.5	17.9
		SD	13.1	14.9	13.7
		< 5	34 (23.6)	17 (24.3)	51 (23.8)
		≥ 5 to ≤ 10	20 (13.9)	5 (7.1)	25 (11.7)
		> 10	90 (62.5)	48 (68.6)	138 (64.5)
Use of Prior Medication		Yes	132 (91.7)	68 (97.1)	200 (93.5)
Disposition of "Prior Medication: Yes" (including duplicates)	Topical Corticosteroids		125 (86.8)	65 (92.9)	190 (88.8)
	Rank	Strongest /Very Strong	94 (65.3)	48 (68.6)	142 (66.4)
		Strong/Medium /Weak	102 (70.8)	55 (78.6)	157 (73.4)
	Tacrolimus Ointment		22 (15.3)	19 (27.1)	41 (19.2)
	Delgocitinib Ointment		34 (23.6)	12 (17.1)	46 (21.5)
	Biologic Agents		0	0	0
	Systemic Treatments		6 (4.2)	3 (4.3)	9 (4.2)
Use of Prior Procedure with Phototherapy		Yes	6 (4.2)	3 (4.3)	9 (4.2)

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source： CTD5.3.5.1-2-B 表 11-3

表 2.7.6.21-4 有効性評価項目の Baseline 値（ZBB4-1 試験，第 1 部，FAS）

Parameter (Unit)	Descriptive Statistics	JTE-061 Cream 1% (N = 144)	Vehicle Cream (N = 70)
IGA Score	Mean	3.1	3.1
	SD	0.3	0.3
	3 (Moderate)	132 (91.7)	64 (91.4)
	4 (Severe)	12 (8.3)	6 (8.6)
EASI Score	Mean	15.861	15.329
	SD	4.305	3.161
%BSA affected (%)	Mean	21.3	21.4
	SD	6.4	6.1
	< 10	4 (2.8)	1 (1.4)
	≥ 10	140 (97.2)	69 (98.6)
Average Weekly Pruritus NRS Score	Mean	5.11	4.96
	SD	1.92	1.93
Skindex-16 Total Score	Mean	45.29	43.50
	SD	20.05	18.45
Skindex-16 Symptom Subscale Score	Mean	51.65	48.87
	SD	25.90	23.56
Skindex-16 Emotional Subscale Score	Mean	58.23	55.51
	SD	24.21	22.88
Skindex-16 Functional Subscale Score	Mean	22.08	22.38
	SD	21.54	20.68

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

2.7.6.21.4.3 主要評価項目：Week 8 の IGA 反応率

Week 8 の IGA 反応率を評価指標とし，Baseline の IGA スコア（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 2.7.6.21-5 に示した。

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

表 2.7.6.21-5 Week 8 の IGA 反応率（ZBB4-1 試験，第 1 部）

解析対象集団，解析手法	項目	1%クリーム群（FAS：144 名，PPS：126 名）	基剤クリーム群（FAS：70 名，PPS：50 名）
FAS，MI（主解析）	N	144	70
	Mean (%)	20.24	2.24
	Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Sato) p-value*1	18.0 [10.0, 25.9] 0.0007	
FAS，NRI（感度分析）	N	144	70
	Responder: n (%)	27 (18.8)	1 (1.4)
	Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Sato) p-value*2	17.3 [10.3, 24.2] 0.0004	
PPS，OC（補足的解析）	N	125	50
	Responder: n (%)	27 (21.6)	1 (2.0)
	Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Sato) p-value*3	19.3 [11.2, 27.5] 0.0015	

IGA 反応率：IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合
1%クリーム群の PPS 採用 126 名中 1 名は Week 8 の有効性データを除外
*1：Based on 100 imputed datasets where missing data were imputed by the multiple imputation, CMH test stratified by baseline IGA score was performed at the two-sided 5% significance level.
*2：Based on the data where missing values were imputed by the Non-Responder Imputation, CMH test stratified by baseline IGA score was performed at the 5% two-sided level of significance.
*3：CMH test stratified by baseline IGA score was performed at the 5% two-sided level of significance without any imputations (Observed Cases).
Source：CTD5.3.5.1-2-B 表 11-9，表 11-10，表 11-11

2.7.6.21.4.4 重要な副次評価項目：Week 8 の EASI-75 達成率

Week 8 の EASI-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 2.7.6.21-6 に示した。

Week 8 の EASI-75 達成率（FAS での MI）は，1%クリーム群で 40.3%，基剤クリーム群で 4.3%であり，2 群間の差は 36.0%（95% CI：25.5%～45.3%）であった。Week 8 の EASI-75 達成率は 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）や補足的解析（PPS での OC）でも同様の結果が得られた。

表 2.7.6.21-6 Week 8 の EASI-75 達成率（ZBB4-1 試験，第 1 部）

解析対象集団，解析手法	項目	1%クリーム群（FAS：144 名，PPS：126 名）	基剤クリーム群（FAS：70 名，PPS：50 名）
FAS，MI（主解析）	N	144	70
	Responder: n (%)	58 (40.3)	3 (4.3)
	Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Exact) p-value*1	36.0 [25.5, 45.3] < 0.0001	
FAS，NRI（感度分析）	N	144	70
	Responder: n (%)	57 (39.6)	3 (4.3)
	Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Exact) p-value*2	35.3 [24.6, 44.5] < 0.0001	
PPS，OC（補足的解析）	N	125	50
	Responder: n (%)	56 (44.8)	2 (4.0)
	Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Exact) p-value*3	40.8 [28.2, 50.9] < 0.0001	

EASI-75 達成率：EASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合
1%クリーム群の PPS 採用 126 名中 1 名は Week 8 の有効性データを除外
*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-B 表 11-12，表 11-13，表 11-14

2.7.6.21.4.5 その他の副次評価項目

解析対象集団を FAS とし，欠測を補完せずに測定された値のみを用いて解析した。

2.7.6.21.4.5.1 IGA スコア

各来院日の IGA 反応率を表 2.7.6.21-7 に，IGA スコアの分布を図 2.7.6.21-2 に，それぞれ示した。IGA 反応率はいずれの時点でも基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で高く，1%クリーム群の IGA スコアは経時的な改善傾向が認められた。

IGA 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 2.7.6.21-7 各来院日の IGA 反応率（ZBB4-1 試験，第 1 部，FAS，OC）

Treatment Group	Item	Week 2	Week 4	Week 8
JTE-061 Cream 1% (N = 144)	N	134	129	134
	Responder*1: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	2 (1.5) [0.2, 5.3]	9 (7.0) [3.2, 12.8]	27 (20.1) [13.7, 27.9]
Vehicle Cream (N = 70)	N	59	55	54
	Responder*1: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	0 [0.0, 6.1]	0 [0.0, 6.5]	1 (1.9) [0.0, 9.9]
Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Exact)		1.5 [−5.1, 5.5]	7.0 [−0.7, 12.9]	18.3 [6.6, 26.5]

Observed data without any imputations were analyzed.
*1 : Subjects who achieved an IGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with a minimum 2-grade improvement from baseline
Source : CTD5.3.5.1-2-B 表 11-15

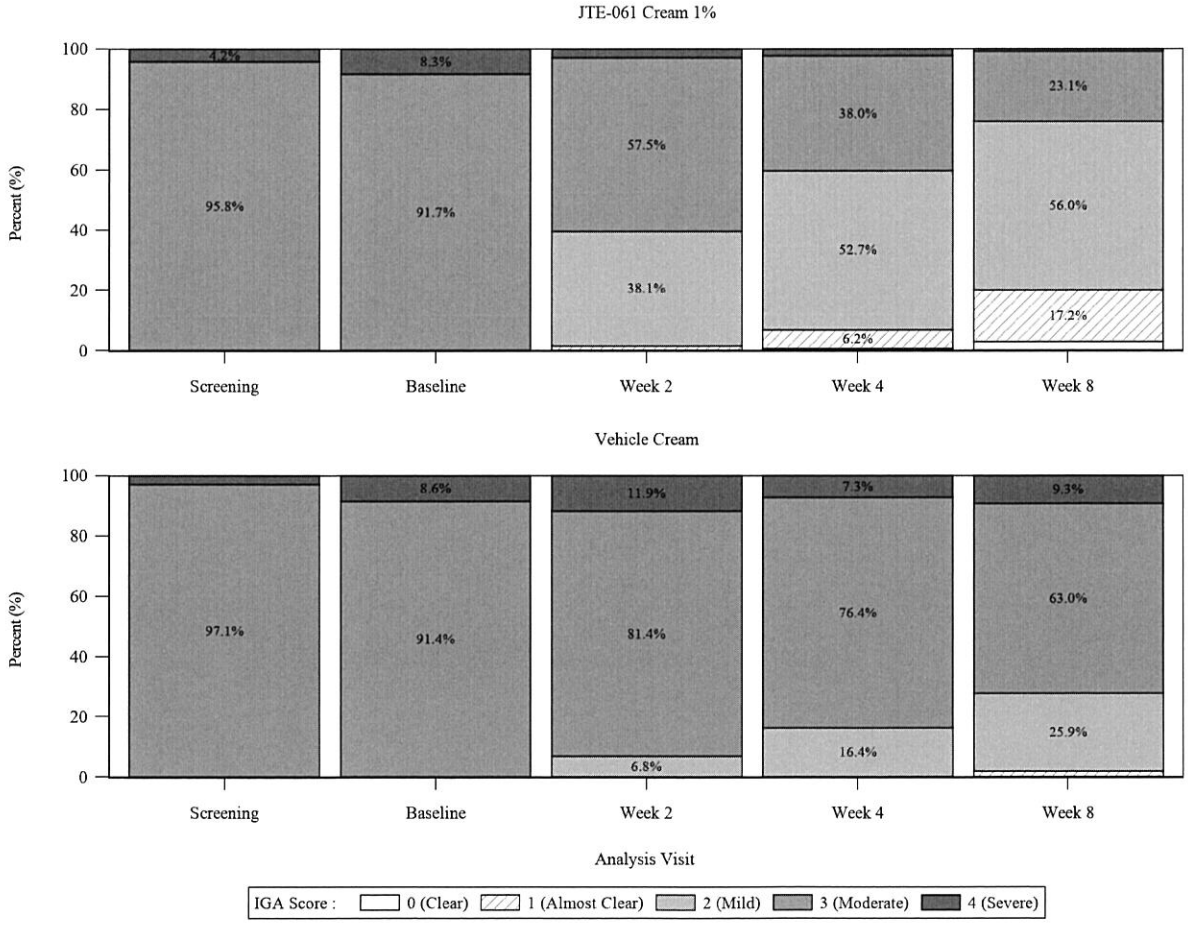


図 2.7.6.21-2 各来院日の IGA スコアの分布（ZBB4-1 試験，第 1 部，FAS，OC）

Source : CTD5.3.5.1-2-B 図 11-1

2.7.6.21.4.5.2 EASI スコア

各来院日の EASI スコアの Baseline からの変化率を表 2.7.6.21-8 に，EASI-75 達成率を表 2.7.6.21-9 に，それぞれ示した。

EASI 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。EASI 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。

EASI-50 達成率は，いずれの時点でも基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で高かった。EASI-75 達成率は，Week 4 以降，基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で高かった。EASI-90 達成率は，Week 8 で基剤クリーム群と比べて 1%クリーム群で高かった。

表 2.7.6.21-8 各来院日の EASI スコアの Baseline からの変化率（ZBB4-1 試験，第 1 部，FAS，OC）

Treatment Group	Descriptive Statistics	Week 2	Week 4	Week 8
JTE-061 Cream 1% (N = 144)	N	134	129	134
	Mean ± SD [95% CI]	−31.47 ± 27.34 [−36.14, −26.80]	−48.92 ± 28.66 [−53.91, −43.93]	−61.63 ± 30.21 [−66.79, −56.47]
Vehicle Cream (N = 70)	N	59	55	54
	Mean ± SD [95% CI]	−5.02 ± 28.78 [−12.52, 2.47]	−6.39 ± 32.89 [−15.28, 2.50]	−13.30 ± 41.16 [−24.54, −2.07]
Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (ANOVA)		−26.45 [−35.01, −17.88]	−42.53 [−52.06, −33.01]	−48.33 [−59.04, −37.61]

Observed data without any imputations were analyzed.
Source : CTD5.3.5.1-2-B 表 11-16

表 2.7.6.21-9 各来院日の EASI-75 達成率（ZBB4-1 試験，第 1 部，FAS，OC）

Treatment Group	Item	Week 2	Week 4	Week 8
JTE-061 Cream 1% (N = 144)	N	134	129	134
	Responder: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	9 (6.7) [3.1, 12.4]	29 (22.5) [15.6, 30.7]	57 (42.5) [34.0, 51.4]
Vehicle Cream (N = 70)	N	59	55	54
	Responder: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	0 [0.0, 6.1]	1 (1.8) [0.0, 9.7]	3 (5.6) [1.2, 15.4]
Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Exact)		6.7 [−0.8, 12.5]	20.7 [9.1, 29.3]	37.0 [24.3, 47.1]

Observed data without any imputations were analyzed.
Source : CTD5.3.5.1-2-B 表 11-18

2.7.6.21.4.5.3 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 2.7.6.21-10 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 2.7.6.21-10 各来院日の病変%BSA の Baseline からの変化量（ZBB4-1 試験，第 1 部，FAS，OC）

Treatment Group	Descriptive Statistics	Week 2	Week 4	Week 8
JTE-061 Cream 1% (N = 144)	N	134	129	134
	Mean ± SD [95% CI]	−2.5 ± 6.0 [−3.5, −1.5]	−4.9 ± 7.7 [−6.2, −3.5]	−7.3 ± 10.0 [−9.0, −5.6]
Vehicle Cream (N = 70)	N	59	55	54
	Mean ± SD [95% CI]	0.8 ± 5.7 [−0.7, 2.3]	1.6 ± 7.6 [−0.5, 3.6]	0.2 ± 9.4 [−2.4, 2.7]
Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (ANOVA)		−3.3 [−5.1, −1.5]	−6.5 [−8.9, −4.0]	−7.5 [−10.6, −4.4]

Observed data without any imputations were analyzed.
Source：CTD5.3.5.1-2-B 表 11-20

2.7.6.21.4.5.4 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 2.7.6.21-11 及び表 2.7.6.21-12 に，それぞれ示した。

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%クリーム群で高かった。

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 2.7.6.21-11 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（ZBB4-1 試験，第 1 部，FAS，OC）

Treatment Group	Item	Week 2	Week 4	Week 8
JTE-061 Cream 1% (N = 128)	N	120	113	118
	Responder: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	32 (26.7) [19.0, 35.5]	45 (39.8) [30.7, 49.5]	59 (50.0) [40.7, 59.3]
Vehicle Cream (N = 60)	N	50	45	44
	Responder: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	2 (4.0) [0.5, 13.7]	4 (8.9) [2.5, 21.2]	4 (9.1) [2.5, 21.7]
Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Exact)		22.7 [10.0, 32.4]	30.9 [14.6, 42.6]	40.9 [25.8, 52.5]

The denominator for calculation of the proportion was the number of subjects with an average weekly pruritus NRS score of ≥ 3 at Baseline.
Observed data without any imputations were analyzed.
Source：CTD5.3.5.1-2-B 表 11-22

表 2.7.6.21-12 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（ZBB4-1 試験，第 1 部，FAS，OC）

Treatment Group	Item	Week 2	Week 4	Week 8
JTE-061 Cream 1% (N = 99)	N	94	89	93
	Responder: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	14 (14.9) [8.4, 23.7]	19 (21.3) [13.4, 31.3]	31 (33.3) [23.9, 43.9]
Vehicle Cream (N = 49)	N	40	36	34
	Responder: n (%) [95% CI of Proportion] (Exact)	1 (2.5) [0.1, 13.2]	2 (5.6) [0.7, 18.7]	4 (11.8) [3.3, 27.5]
Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (Exact)		12.4 [−1.0, 21.9]	15.8 [−0.8, 27.2]	21.6 [1.3, 35.4]

The denominator for calculation of the proportion was the number of subjects with an average weekly pruritus NRS score of ≥ 4 at Baseline.
Observed data without any imputations were analyzed.
Source : CTD5.3.5.1-2-B 表 11-23

2.7.6.21.4.5.5 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 2.7.6.21-13 に示した。

Skindex-16 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。

表 2.7.6.21-13 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（ZBB4-1 試験，第 1 部，FAS，OC）

Skindex-16 Score	Treatment Group	Descriptive Statistics	Week 4	Week 8
Total Score	JTE-061 Cream 1% (N = 144)	N	129	134
		Mean ± SD [95% CI]	−24.81 ± 19.74 [−28.25, −21.38]	−28.12 ± 20.58 [−31.63, −24.60]
	Vehicle Cream (N = 70)	N	55	54
		Mean ± SD [95% CI]	0.30 ± 20.15 [−5.14, 5.75]	−1.26 ± 24.35 [−7.91, 5.38]
	Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (ANOVA)		−25.12 [−31.43, −18.81]	−26.85 [−33.76, −19.95]
Symptom Subscale Score	JTE-061 Cream 1% (N = 144)	N	129	134
		Mean ± SD [95% CI]	−28.84 ± 26.12 [−33.39, −24.29]	−31.19 ± 28.20 [−36.01, −26.37]
	Vehicle Cream (N = 70)	N	55	54
		Mean ± SD [95% CI]	7.80 ± 27.79 [0.29, 15.32]	4.24 ± 32.67 [−4.67, 13.16]
	Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (ANOVA)		−36.65 [−45.11, −28.19]	−35.43 [−44.83, −26.04]
Emotional Subscale Score	JTE-061 Cream 1% (N = 144)	N	129	134
		Mean ± SD [95% CI]	−30.71 ± 26.10 [−35.26, −26.17]	−36.18 ± 25.71 [−40.57, −31.78]
	Vehicle Cream (N = 70)	N	55	54
		Mean ± SD [95% CI]	−5.11 ± 25.80 [−12.08, 1.87]	−7.81 ± 29.28 [−15.80, 0.18]
	Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (ANOVA)		−25.60 [−33.87, −17.34]	−28.36 [−36.88, −19.85]
Functional Subscale Score	JTE-061 Cream 1% (N = 144)	N	129	134
		Mean ± SD [95% CI]	−13.33 ± 17.34 [−16.35, −10.31]	−14.38 ± 19.10 [−17.64, −11.11]
	Vehicle Cream (N = 70)	N	55	54
		Mean ± SD [95% CI]	1.88 ± 16.48 [−2.58, 6.33]	3.52 ± 20.22 [−2.00, 9.04]
	Difference (JTE-061 Cream 1% - Vehicle Cream) [95% CI of Difference] (ANOVA)		−15.21 [−20.64, −9.78]	−17.90 [−24.08, −11.72]

Observed data without any imputations were analyzed.
Source：CTD5.3.5.1-2-B 表 11-25

2.7.6.21.5 有効性の評価（全期間［第 1 部及び第 2 部］）

2.7.6.21.5.1 解析したデータセット

基剤－1%群 56 名のうち，被験者の故意による重複登録が判明した 1 名を有効性解析対象集団から除外し，1%－1%群 144 名，基剤－1%群 55 名の計 199 名を有効性解析対象集団として採用した。

2.7.6.21.5.2 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 2.7.6.21-14 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 IGA スコアが 3（中等症）の被験者が約 9 割を占めていた。

表 2.7.6.21-14 有効性解析対象集団の Baseline 値
（ZBB4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

Parameter (Unit)	Descriptive Statistics	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 144)	Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 55)
IGA Score	Mean	3.1	3.1
	SD	0.3	0.3
	3 (Moderate)	132 (91.7)	50 (90.9)
	4 (Severe)	12 (8.3)	5 (9.1)
EASI Score	Mean	15.861	14.974
	SD	4.305	3.124
%BSA affected (%)	Mean	21.3	20.9
	SD	6.4	6.2
	< 10	4 (2.8)	1 (1.8)
	≥ 10	140 (97.2)	54 (98.2)
Pruritus NRS Score	Mean	5.11	4.65
	SD	1.92	1.91
Skindex-16 Total Score	Mean	45.29	42.65
	SD	20.05	19.69
Skindex-16 Symptom Subscale Score	Mean	51.65	46.74
	SD	25.90	22.80
Skindex-16 Emotional Subscale Score	Mean	58.23	54.63
	SD	24.21	25.20
Skindex-16 Functional Subscale Score	Mean	22.08	22.61
	SD	21.54	20.82

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

2.7.6.21.5.3 有効性評価項目

2.7.6.21.5.3.1 IGA スコア

各来院日の IGA 反応率を表 2.7.6.21-15 に，各来院日の IGA スコアの分布を図 2.7.6.21-3 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，IGA スコアは経時的な改善傾向が認められ，IGA 反応率は経時的な上昇が認められた。

表 2.7.6.21-15　各来院日の IGA 反応率（ZBB4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 144)			Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 55)		
	N	Responder*1 : n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)	N	Responder*1 : n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)
Week 2	134	2 (1.5)	[0.2, 5.3]	53	0	[0.0, 6.7]
Week 4	129	9 (7.0)	[3.2, 12.8]	52	0	[0.0, 6.8]
Week 8	134	27 (20.1)	[13.7, 27.9]	54	1 (1.9)	[0.0, 9.9]
Week 12	129	40 (31.0)	[23.2, 39.7]	52	7 (13.5)	[5.6, 25.8]
Week 16	124	53 (42.7)	[33.9, 51.9]	49	14 (28.6)	[16.6, 43.3]
Week 20	123	57 (46.3)	[37.3, 55.6]	49	15 (30.6)	[18.3, 45.4]
Week 24	119	55 (46.2)	[37.0, 55.6]	45	21 (46.7)	[31.7, 62.1]

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 8.
*1 : Subjects who achieved an IGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with a minimum 2-grade improvement from baseline
Source : CTD5.3.5.1-2-B 表 11-28

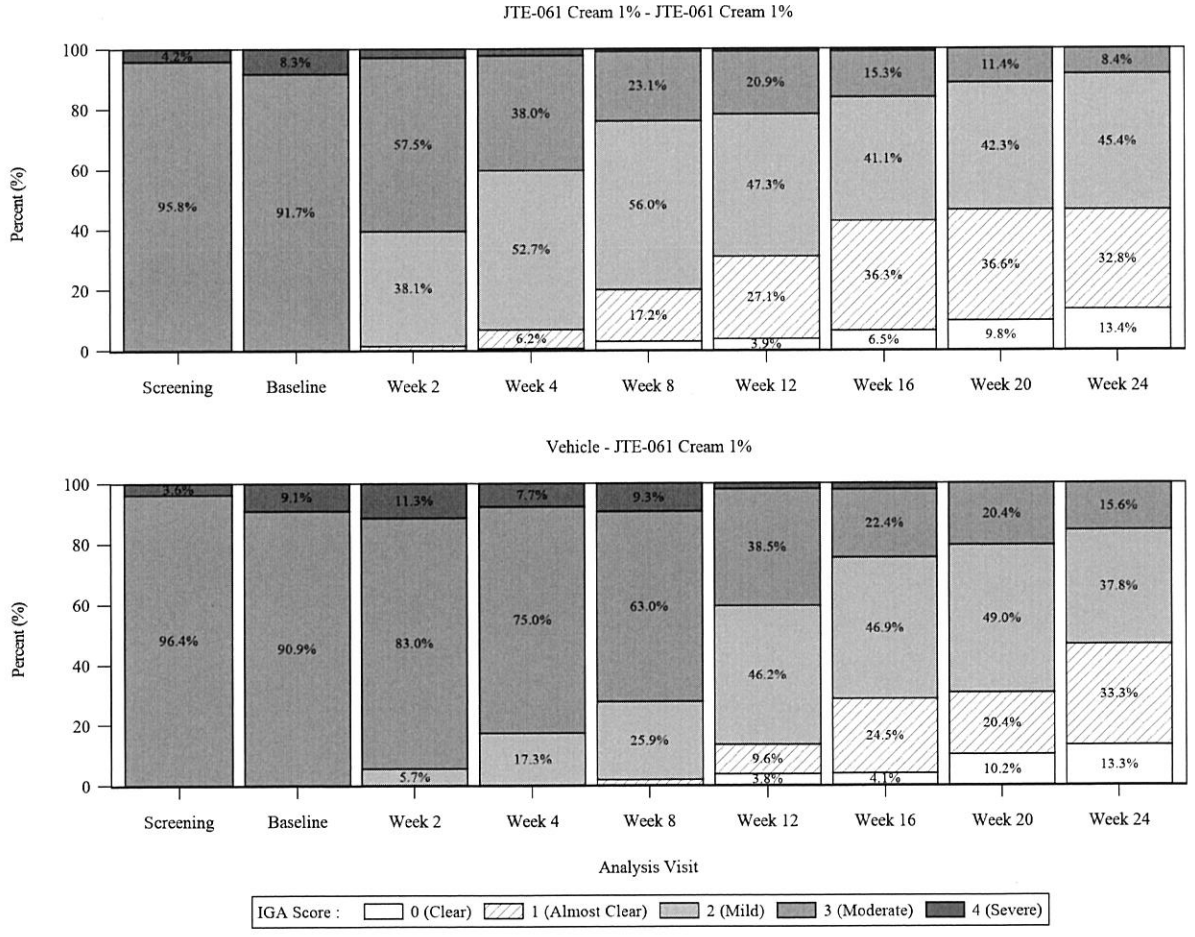


図 2.7.6.21-3　各来院日の IGA スコアの分布（ZBB4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 8.
Source : CTD5.3.5.1-2-B 図 11-9

2.7.6.21.5.3.2 EASI スコア

各来院日の EASI スコアの Baseline からの変化率を表 2.7.6.21-16 に，各来院日の EASI-50 達成率及び EASI-75 達成率を表 2.7.6.21-17 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，EASI スコアは経時的な低下が認められ，EASI-50 達成率及び EASI-75 達成率は経時的な上昇が認められた。

表 2.7.6.21-16 各来院日の EASI スコアの Baseline からの変化率
（ZBB4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 144)			Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 55)		
	N	Mean ± SD	[95% CI]	N	Mean ± SD	[95% CI]
Week 2	134	−31.47 ± 27.34	[−36.14, −26.80]	53	−4.03 ± 29.63	[−12.20, 4.14]
Week 4	129	−48.92 ± 28.66	[−53.91, −43.93]	52	−7.20 ± 32.73	[−16.31, 1.91]
Week 8	134	−61.63 ± 30.21	[−66.79, −56.47]	54	−13.30 ± 41.16	[−24.54, −2.07]
Week 12	129	−67.86 ± 30.76	[−73.22, −62.50]	52	−49.85 ± 35.65	[−59.77, −39.92]
Week 16	124	−74.07 ± 25.19	[−78.54, −69.59]	49	−63.28 ± 28.94	[−71.59, −54.97]
Week 20	123	−77.63 ± 21.06	[−81.39, −73.87]	49	−66.31 ± 29.87	[−74.89, −57.73]
Week 24	119	−81.53 ± 19.37	[−85.05, −78.01]	45	−72.61 ± 35.26	[−83.21, −62.02]

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 8.
Source：CTD5.3.5.1-2-B 表 11-29

表 2.7.6.21-17 各来院日の EASI-50 達成率及び EASI-75 達成率
（ZBB4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

EASI-50 達成率

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 144)			Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 55)		
	N	Responder : n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)	N	Responder : n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)
Week 2	134	38 (28.4)	[20.9, 36.8]	53	2 (3.8)	[0.5, 13.0]
Week 4	129	66 (51.2)	[42.2, 60.1]	52	4 (7.7)	[2.1, 18.5]
Week 8	134	94 (70.1)	[61.6, 77.7]	54	10 (18.5)	[9.3, 31.4]
Week 12	129	100 (77.5)	[69.3, 84.4]	52	26 (50.0)	[35.8, 64.2]
Week 16	124	107 (86.3)	[79.0, 91.8]	49	32 (65.3)	[50.4, 78.3]
Week 20	123	108 (87.8)	[80.7, 93.0]	49	37 (75.5)	[61.1, 86.7]
Week 24	119	109 (91.6)	[85.1, 95.9]	45	37 (82.2)	[67.9, 92.0]

EASI-75 達成率

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 144)			Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 55)		
	N	Responder : n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)	N	Responder : n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)
Week 2	134	9 (6.7)	[3.1, 12.4]	53	0	[0.0, 6.7]
Week 4	129	29 (22.5)	[15.6, 30.7]	52	1 (1.9)	[0.0, 10.3]
Week 8	134	57 (42.5)	[34.0, 51.4]	54	3 (5.6)	[1.2, 15.4]
Week 12	129	69 (53.5)	[44.5, 62.3]	52	20 (38.5)	[25.3, 53.0]
Week 16	124	75 (60.5)	[51.3, 69.1]	49	24 (49.0)	[34.4, 63.7]
Week 20	123	76 (61.8)	[52.6, 70.4]	49	24 (49.0)	[34.4, 63.7]
Week 24	119	83 (69.7)	[60.7, 77.8]	45	30 (66.7)	[51.0, 80.0]

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 8.
Source : CTD5.3.5.1-2-B 表 11-30, 表 11-31

2.7.6.21.5.3.3 病変%BSA

各来院日の病変%BSA の Baseline からの変化量を表 2.7.6.21-18 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 2.7.6.21-18 各来院日の病変%BSA の Baseline からの変化量
（ZBB4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 144)			Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 55)		
	N	Mean ± SD	[95% CI]	N	Mean ± SD	[95% CI]
Week 2	134	−2.5 ± 6.0	[−3.5, −1.5]	53	0.7 ± 6.0	[−0.9, 2.4]
Week 4	129	−4.9 ± 7.7	[−6.2, −3.5]	52	1.3 ± 7.7	[−0.9, 3.4]
Week 8	134	−7.3 ± 10.0	[−9.0, −5.6]	54	0.2 ± 9.4	[−2.4, 2.7]
Week 12	129	−9.5 ± 10.9	[−11.4, −7.6]	52	−6.5 ± 10.7	[−9.5, −3.5]
Week 16	124	−11.5 ± 10.9	[−13.5, −9.6]	49	−8.7 ± 9.5	[−11.5, −6.0]
Week 20	123	−12.5 ± 10.5	[−14.4, −10.7]	49	−9.5 ± 11.5	[−12.8, −6.2]
Week 24	119	−14.7 ± 9.5	[−16.4, −13.0]	45	−11.2 ± 11.6	[−14.7, −7.7]

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 8.
Source : CTD5.3.5.1-2-B 表 11-32

2.7.6.21.5.3.4 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 2.7.6.21-19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，その後，同程度の値を推移した。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 12 で低下し，その後，同程度の値を推移した。

表 2.7.6.21-19 各来院日のそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量
（ZBB4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 144)			Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 55)		
	N	Mean ± SD	[95% CI]	N	Mean ± SD	[95% CI]
Week 2	134	−1.82 ± 1.76	[−2.12, −1.51]	53	0.29 ± 1.88	[−0.23, 0.81]
Week 4	129	−2.41 ± 1.86	[−2.74, −2.09]	52	0.20 ± 2.07	[−0.37, 0.78]
Week 8	134	−2.79 ± 2.11	[−3.15, −2.43]	54	0.02 ± 2.25	[−0.60, 0.63]
Week 12	129	−2.73 ± 2.52	[−3.17, −2.30]	52	−1.59 ± 2.69	[−2.34, −0.84]
Week 16	125	−2.57 ± 2.61	[−3.03, −2.10]	49	−1.86 ± 2.76	[−2.65, −1.06]
Week 20	123	−2.76 ± 2.68	[−3.24, −2.28]	49	−1.41 ± 2.85	[−2.23, −0.60]
Week 24	119	−2.61 ± 2.50	[−3.06, −2.15]	47	−1.53 ± 2.81	[−2.35, −0.70]

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 8.
Source：CTD5.3.5.1-2-B 表 11-33

2.7.6.21.5.3.5 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 2.7.6.21-20 に示した。

1%－1%群の Skindex-16 スコアは Week 4 で低下し，その後同程度の値を推移した。基剤－1%群の Skindex-16 スコアは JTE-061 クリーム 1%の投与開始後，Week 24 で低下した。

表 2.7.6.21-20 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（ZBB4-1 試験，全期間，有効性解析対象集団）

Skindex-16 Score	Treatment Group	Descriptive Statistics	Week 4	Week 8	Week 24
Total Score	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 144)	N	129	134	119
		Mean ± SD [95% CI]	−24.81 ± 19.74 [−28.25, −21.38]	−28.12 ± 20.58 [−31.63, −24.60]	−28.95 ± 20.80 [−32.72, −25.17]
	Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 55)	N	52	54	47
		Mean ± SD [95% CI]	0.30 ± 20.36 [−5.37, 5.97]	−1.26 ± 24.35 [−7.91, 5.38]	−16.31 ± 21.69 [−22.68, −9.94]
Symptom Subscale Score	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 144)	N	129	134	119
		Mean ± SD [95% CI]	−28.84 ± 26.12 [−33.39, −24.29]	−31.19 ± 28.20 [−36.01, −26.37]	−34.80 ± 28.55 [−39.99, −29.62]
	Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 55)	N	52	54	47
		Mean ± SD [95% CI]	7.77 ± 28.58 [−0.19, 15.73]	4.24 ± 32.67 [−4.67, 13.16]	−18.44 ± 27.55 [−26.53, −10.35]
Emotional Subscale Score	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 144)	N	129	134	119
		Mean ± SD [95% CI]	−30.71 ± 26.10 [−35.26, −26.17]	−36.18 ± 25.71 [−40.57, −31.78]	−35.15 ± 26.41 [−39.95, −30.36]
	Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 55)	N	52	54	47
		Mean ± SD [95% CI]	−4.81 ± 25.79 [−11.99, 2.37]	−7.81 ± 29.28 [−15.80, 0.18]	−22.80 ± 28.41 [−31.14, −14.46]
Functional Subscale Score	JTE-061 Cream 1% - 1% (N = 144)	N	129	134	119
		Mean ± SD [95% CI]	−13.33 ± 17.34 [−16.35, −10.31]	−14.38 ± 19.10 [−17.64, −11.11]	−15.57 ± 19.65 [−19.14, −12.01]
	Vehicle - JTE-061 Cream 1% (N = 55)	N	52	54	47
		Mean ± SD [95% CI]	1.47 ± 16.32 [−3.07, 6.02]	3.52 ± 20.22 [−2.00, 9.04]	−5.53 ± 17.45 [−10.66, −0.41]

For the Vehicle - JTE-061 Cream 1% group, the administration of JTE-061 cream 1% was initiated at Week 8.
Source : CTD5.3.5.1-2-B 表 11-34

2.7.6.21.6 安全性の評価

2.7.6.21.6.1 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 144 名，基剤クリーム群 71 名の計 215 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 144 名，基剤－1%群 55 名の計 199 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 2.7.6.21-21 に，JTE-061 クリーム 1%の塗布量を表 2.7.6.21-22 に，それぞれ示した。

1%－1%群の 69.4%（100 名）の被験者で，JTE-061 クリーム 1%の塗布期間は 162 日（24 週相当）以上であった。JTE-061 クリーム 1%の 1 日あたりの塗布量の平均値は，1%－1%群では 4.07 g，基剤－1%群では 4.52 g であった。

表 2.7.6.21-21 JTE-061 クリーム 1%の塗布期間（ZBB4-1 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	53～77	78～105	106～133	134～161	162 以上
1%－1%群 (N = 144)	2 (1.4)	4 (2.8)	3 (2.1)	1 (0.7)	5 (3.5)	2 (1.4)	27 (18.8)	100 (69.4)
基剤－1%群 (N = 55)	1 (1.8)	0	2 (3.6)	2 (3.6)	9 (16.4)	41 (74.5)	-	-

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 8 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-B 表 12-4

表 2.7.6.21-22 JTE-061 クリーム 1%の塗布量（ZBB4-1 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	例数	144	144
	Mean ± SD	4.07 ± 1.99	586.6 ± 339.3
基剤－1%群	例数	55	55
	Mean ± SD	4.52 ± 3.25	441.4 ± 279.1

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-B 表 12-5

2.7.6.21.6.2 有害事象（第 1 部比較試験）

2.7.6.21.6.2.1 有害事象の簡潔な要約

第 1 部の有害事象の要約を表 2.7.6.21-23 に示した。

第 1 部で死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1%クリーム群で 9 名（6.3%）に，基剤クリーム群で 9 名（12.7%）に認められた。

有害事象は 1%クリーム群で 144 名中 94 名(65.3%)に，基剤クリーム群で 71 名中 30 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 144 名中 55 名(38.2%)に，基剤クリーム群で 71 名中 12 名（16.9%）に認められた。

表 2.7.6.21-23 有害事象の要約（ZBB4-1 試験，第 1 部）

項目	1%クリーム群 (N = 144)	基剤クリーム群 (N = 71)
有害事象	94 (65.3)	30 (42.3)
高度な有害事象	0	0
副作用	55 (38.2)	12 (16.9)
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	9 (6.3)	9 (12.7)

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

2.7.6.21.6.2.2 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 2.7.6.26-17 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 2.7.6.21-24 に示した。

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

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 36 名（25.0%），基剤クリーム群で 10 名（14.1%）に認められた。2%以上に発現した中等度の有害事象は，1%クリーム群で頭痛が 8 名（5.6%），アトピー性皮膚炎が 6 名（4.2%），接触皮膚炎が 3 名（2.1%），基剤クリーム群でアトピー性皮膚炎が 8 名（11.3%），接触皮膚炎が 2 名（2.8%）であった。

表 2.7.6.21-24　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）（ZBB4-1 試験，第 1 部）

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

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-B 表 12-9

2.7.6.21.6.2.3 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 2.7.6.21-25 に示した。

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

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18名(12.5%)，基剤クリーム群で4名（5.6%）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頭痛が8名（5.6%）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，アトピー性皮膚炎が3名（4.2%），接触皮膚炎が2名（2.8%）であった。

表 2.7.6.21-25 副作用の発現例数及び発現件数（ZBB4-1 試験，第 1 部）

副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC/PT	1%クリーム群 (N = 144)		基剤クリーム群 (N = 71)	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
合計	94	55 (38.2)	16	12 (16.9)
耳および迷路障害	1	1 (0.7)	0	0
回転性めまい	1	1 (0.7)	0	0
胃腸障害	7	5 (3.5)	0	0
腹部不快感	1	1 (0.7)	0	0
上腹部痛	2	2 (1.4)	0	0
下痢	1	1 (0.7)	0	0
悪心	1	1 (0.7)	0	0
嘔吐	2	2 (1.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	27	19 (13.2)	7	4 (5.6)
適用部位ざ瘡	17	10 (6.9)	3	1 (1.4)
適用部位不快感	2	1 (0.7)	0	0
適用部位乾燥	0	0	1	1 (1.4)
適用部位刺激感	2	2 (1.4)	2	2 (2.8)
適用部位疼痛	3	3 (2.1)	1	1 (1.4)
適用部位そう痒感	1	1 (0.7)	0	0
適用部位腫脹	1	1 (0.7)	0	0
胸痛	1	1 (0.7)	0	0
感染症および寄生虫症	21	19 (13.2)	1	1 (1.4)
適用部位毛包炎	18	17 (11.8)	0	0
毛包炎	2	2 (1.4)	0	0
膿痂疹	0	0	1	1 (1.4)
外耳炎	1	1 (0.7)	0	0
臨床検査	4	3 (2.1)	1	1 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.7)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.7)	0	0
肝機能検査値上昇	2	2 (1.4)	0	0
血小板数増加	0	0	1	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	2	2 (1.4)	0	0
関節痛	1	1 (0.7)	0	0
関節炎	1	1 (0.7)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1 (0.7)	0	0
皮膚乳頭腫	1	1 (0.7)	0	0
神経系障害	20	17 (11.8)	1	1 (1.4)
平衡障害	1	1 (0.7)	0	0
頭痛	19	17 (11.8)	1	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (0.7)	0	0
口腔咽頭痛	1	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	10	8 (5.6)	6	5 (7.0)
ざ瘡	3	3 (2.1)	0	0
皮膚アミロイドーシス	1	1 (0.7)	0	0
アトピー性皮膚炎	3	2 (1.4)	4	4 (5.6)
接触皮膚炎	2	2 (1.4)	2	2 (2.8)
皮膚乾燥	1	1 (0.7)	0	0

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

2.7.6.21.6.2.4 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 2.7.6.21-26 に示した。

第 1 部で治験薬塗布部位に発現した有害事象は，1%クリーム群で 144 名中 53 名（36.8%），基剤クリーム群で 71 名中 20 名（28.2%）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 144 名中 73 名（50.7%），基剤クリーム群で 71 名中 18 名（25.4%）に認められた。

第 1 部で，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 17 名（11.8%），適用部位ざ瘡が 11 名（7.6%），アトピー性皮膚炎が 7 名（4.9%），適用部位疼痛及び接触皮膚炎が各 3 名（2.1%）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，アトピー性皮膚炎が 11 名（15.5%），適用部位ざ瘡，適用部位刺激感及び接触皮膚炎が各 2 名（2.8%）であった。

表 2.7.6.21-26　治験薬塗布部位に発現した有害事象発現例数（ZBB4-1 試験，第 1 部）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	1%クリーム群 （N = 144）		基剤クリーム群 （N = 71）	
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	53 (36.8)	73 (50.7)	20 (28.2)	18 (25.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位ざ瘡	11 (7.6)	0	2 (2.8)	0
適用部位不快感	1 (0.7)	0	0	0
適用部位乾燥	0	0	1 (1.4)	0
適用部位びらん	0	0	1 (1.4)	0
適用部位刺激感	2 (1.4)	0	2 (2.8)	0
適用部位リンパ節腫脹	1 (0.7)	0	0	0
適用部位浮腫	1 (0.7)	0	0	0
適用部位疼痛	3 (2.1)	0	1 (1.4)	0
適用部位そう痒感	1 (0.7)	0	0	0
適用部位腫脹	1 (0.7)	0	0	0
胸痛	1 (0.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症				
適用部位毛包炎	17 (11.8)	0	0	0
伝染性紅斑	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
毛包炎	2 (1.4)	4 (2.8)	0	1 (1.4)
せつ	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
膿痂疹	0	1 (0.7)	1 (1.4)	0
傷害、中毒および処置合併症				
剥離骨折	0	0	1 (1.4)	0
創傷	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節炎	1 (0.7)	0	0	0
背部痛	1 (0.7)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
皮膚乳頭腫	2 (1.4)	3 (2.1)	0	0
神経系障害				
感覚鈍麻	1 (0.7)	0	0	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0
皮膚アミロイドーシス	1 (0.7)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	7 (4.9)	1 (0.7)	11 (15.5)	3 (4.2)
接触皮膚炎	3 (2.1)	2 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)
皮膚乾燥	1 (0.7)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)

例数（%）
合計は各部位で発現した全有害事象発現例数である。内訳は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-B 表 12-10

2.7.6.21.6.3 有害事象（全期間［第 1 部及び第 2 部］）

2.7.6.21.6.3.1 有害事象の簡潔な要約

全期間の有害事象の要約を表 2.7.6.21-27 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。

全期間では死亡は認められなかった。重篤な有害事象は JTE-061 合計で 5 名（2.5%）に認められたが，いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は JTE-061 合計で 15 名（7.5%）に認められた。有害事象は JTE-061 合計で 159 名（79.9%）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（0.5%）に認められた。副作用は JTE-061 合計で 199 名中 88 名（44.2%）に認められた。

表 2.7.6.21-27　有害事象の要約（ZBB4-1 試験，全期間）

項目	1%－1%群 (N = 144)	基剤－1%群 (N = 55)	JTE-061 合計 (N = 199)
有害事象	121 (84.0)	38 (69.1)	159 (79.9)
高度な有害事象	0	1 (1.8)	1 (0.5)
副作用	69 (47.9)	19 (34.5)	88 (44.2)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	3 (2.1)	2 (3.6)	5 (2.5)
重篤な副作用	0	0	0
有害事象による中止	13 (9.0)	2 (3.6)	15 (7.5)

例数（%）
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。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-B 表 12-7

2.7.6.21.6.3.2 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 2.7.6.26-18 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 2.7.6.21-28 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，頭痛が 36 名（18.1%），適用部位毛包炎が 33 名（16.6%），ざ瘡が 23 名（11.6%），適用部位ざ瘡が 22 名（11.1%），アトピー性皮膚炎が 18 名（9.0%），発熱が 15 名（7.5%），COVID-19 が 14 名（7.0%），毛包炎が 12 名（6.0%），上咽頭炎が 10 名（5.0%）であった。

JTE-061 合計で高度と判定された有害事象は 1 名（0.5%）に認められた急性膵炎であった。中等度の有害事象は 1%－1%群で 54 名（37.5%），基剤－1%群で 11 名（20.0%），JTE-061 合計で 65 名（32.7%）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，アトピー性皮膚炎が 11 名（5.5%），頭痛が 10 名（5.0%），適用部位ざ瘡が 7 名（3.5%），適用部位毛包炎が 5 名（2.5%），発熱，COVID-19，ざ瘡及び接触皮膚炎が各 4 名（2.0%）であった。

表 2.7.6.21-28 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）（ZBB4-1 試験，全期間）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0）PT	1%－1%群（N = 144）	基剤－1%群（N = 55）	JTE-061 合計（N =199）
頭痛	29 (20.1)	7 (12.7)	36 (18.1)
適用部位毛包炎	25 (17.4)	8 (14.5)	33 (16.6)
ざ瘡	19 (13.2)	4 (7.3)	23 (11.6)
適用部位ざ瘡	17 (11.8)	5 (9.1)	22 (11.1)
アトピー性皮膚炎	14 (9.7)	4 (7.3)	18 (9.0)
発熱	10 (6.9)	5 (9.1)	15 (7.5)
COVID-19	9 (6.3)	5 (9.1)	14 (7.0)
毛包炎	9 (6.3)	3 (5.5)	12 (6.0)
上咽頭炎	9 (6.3)	1 (1.8)	10 (5.0)
皮膚乳頭腫	7 (4.9)	0	7 (3.5)
接触皮膚炎	6 (4.2)	3 (5.5)	9 (4.5)
上腹部痛	5 (3.5)	1 (1.8)	6 (3.0)
皮膚嚢腫	5 (3.5)	0	5 (2.5)
過角化	5 (3.5)	2 (3.6)	7 (3.5)
腹痛	4 (2.8)	1 (1.8)	5 (2.5)
適用部位変色	4 (2.8)	0	4 (2.0)
背部痛	4 (2.8)	4 (7.3)	8 (4.0)
せつ	4 (2.8)	0	4 (2.0)
適用部位疼痛	3 (2.1)	1 (1.8)	4 (2.0)
アレルギー性結膜炎	3 (2.1)	1 (1.8)	4 (2.0)
胃腸炎	3 (2.1)	1 (1.8)	4 (2.0)
肝機能検査値上昇	3 (2.1)	1 (1.8)	4 (2.0)
腹部不快感	2 (1.4)	2 (3.6)	4 (2.0)
稗粒腫	1 (0.7)	3 (5.5)	4 (2.0)

例数（%）
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。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-B 表 12-16

2.7.6.21.6.3.3 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 2.7.6.21-29 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 31 名（15.6%），頭痛が 22 名（11.1%），適用部位ざ瘡が 17 名（8.5%），毛包炎及びざ瘡が 8 名（4.0%），アトピー性皮膚炎が 6 名（3.0%），接触皮膚炎が 5 名（2.5%），適用部位変色が 4 名（2.0%）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 1%－1%群で 30 名（20.8%），基剤－1%群で 6 名（10.9%），JTE-061 合計で 36 名（18.1%）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，頭痛が 9 名（4.5%），適用部位ざ瘡が 7 名（3.5%），適用部位毛包炎及びアトピー性皮膚炎が 5 名（2.5%）であった。

表 2.7.6.21-29　副作用の発現例数及び発現件数（ZBB4-1 試験，全期間）

副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC/PT	1%－1%群 (N = 144)		基剤－1%群 (N = 55)		JTE-061 合計 (N = 199)	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
合計	135	69 (47.9)	26	19 (34.5)	161	88 (44.2)
耳および迷路障害	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
回転性めまい	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
胃腸障害	8	6 (4.2)	1	1 (1.8)	9	7 (3.5)
腹部不快感	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
上腹部痛	2	2 (1.4)	1	1 (1.8)	3	3 (1.5)
下痢	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
悪心	2	2 (1.4)	0	0	2	2 (1.0)
嘔吐	2	2 (1.4)	0	0	2	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	38	26 (18.1)	6	5 (9.1)	44	31 (15.6)
適用部位ざ瘡	23	14 (9.7)	4	3 (5.5)	27	17 (8.5)
適用部位変色	4	4 (2.8)	0	0	4	4 (2.0)
適用部位不快感	2	1 (0.7)	0	0	2	1 (0.5)
適用部位多毛症	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
適用部位刺激感	2	2 (1.4)	0	0	2	2 (1.0)
適用部位疼痛	3	3 (2.1)	0	0	3	3 (1.5)
適用部位そう痒感	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
適用部位腫脹	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
適用部位潰瘍	0	0	1	1 (1.8)	1	1 (0.5)
胸痛	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
倦怠感	0	0	1	1 (1.8)	1	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	35	28 (19.4)	11	11 (20.0)	46	39 (19.6)
適用部位毛包炎	26	23 (16.0)	8	8 (14.5)	34	31 (15.6)
適用部位感染	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
毛包炎	7	6 (4.2)	2	2 (3.6)	9	8 (4.0)
胃腸炎	0	0	1	1 (1.8)	1	1 (0.5)
外耳炎	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
臨床検査	3	2 (1.4)	0	0	3	2 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)

基剤－1%群で発現した副作用のうち，第 1 部（基剤クリームの塗布期間）で発現した副作用は集計から除外した。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-B 表 12-19

表 2.7.6.21-29 副作用の発現例数及び発現件数（ZBB4-1 試験，全期間）（続き）

副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC/PT	1%－1%群 (N = 144)		基剤－1%群 (N = 55)		JTE-061 合計 (N = 199)	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
合計	135	69 (47.9)	26	19 (34.5)	161	88 (44.2)
筋骨格系および結合組織障害	2	2 (1.4)	1	1 (1.8)	3	3 (1.5)
関節痛	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
関節炎	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
背部痛	0	0	1	1 (1.8)	1	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2 (1.4)	0	0	2	2 (1.0)
皮膚乳頭腫	2	2 (1.4)	0	0	2	2 (1.0)
神経系障害	22	19 (13.2)	3	3 (5.5)	25	22 (11.1)
平衡障害	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
頭痛	21	19 (13.2)	3	3 (5.5)	24	22 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
口腔咽頭痛	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	23	18 (12.5)	4	4 (7.3)	27	22 (11.1)
ざ瘡	9	8 (5.6)	0	0	9	8 (4.0)
皮膚アミロイドーシス	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
アトピー性皮膚炎	7	5 (3.5)	1	1 (1.8)	8	6 (3.0)
接触皮膚炎	3	3 (2.1)	2	2 (3.6)	5	5 (2.5)
皮膚乾燥	1	1 (0.7)	1	1 (1.8)	2	2 (1.0)
爪色素沈着	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)
色素沈着障害	1	1 (0.7)	0	0	1	1 (0.5)

基剤－1%群で発現した副作用のうち，第 1 部（基剤クリームの塗布期間）で発現した副作用は集計から除外した。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-B 表 12-19

2.7.6.21.6.3.4 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 2.7.6.21-30 に示した。

全期間で治験薬塗布部位に発現した有害事象は，JTE-061 合計で 199 名中 101 名（50.8%）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，JTE-061 合計で 199 名中 137 名（68.8%）に認められた。

全期間で，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 33 名（16.6%），適用部位ざ瘡が 22 名（11.1%），アトピー性皮膚炎が 17 名（8.5%），毛包炎，ざ瘡及び接触皮膚炎が各 6 名（3.0%），適用部位変色，適用部位疼痛及び稗粒腫が各 4 名（2.0%）であった。

表 2.7.6.21-30 治験薬塗布部位に発現した有害事象発現例数

（JTE-061 合計で 2 名以上に発現）（ZBB4-1 試験，全期間）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	JTE-061 合計 （N = 199）	
発現部位	治験薬塗布部位	治験薬塗布部位以外
合計	101 (50.8)	137 (68.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
適用部位ざ瘡	22 (11.1)	0
適用部位変色	4 (2.0)	0
適用部位刺激感	2 (1.0)	0
適用部位疼痛	4 (2.0)	0
適用部位蕁麻疹	2 (1.0)	0
感染症および寄生虫症		
適用部位毛包炎	33 (16.6)	0
毛包炎	6 (3.0)	12 (6.0)
膿痂疹	2 (1.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	3 (1.5)	5 (2.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
皮膚乳頭腫	3 (1.5)	5 (2.5)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	6 (3.0)	18 (9.0)
アトピー性皮膚炎	17 (8.5)	4 (2.0)
接触皮膚炎	6 (3.0)	3 (1.5)
皮膚乾燥	2 (1.0)	0
稗粒腫	4 (2.0)	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。内訳は治験薬塗布部位で 2 名以上に発現した有害事象を抜粋したため，治験薬塗布部位で 1 名に発現した有害事象，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-B 表 12-17

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

2.7.6.21.6.4.1 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.21.6.4.2 その他の重篤な有害事象

第 1 部で，その他の重篤な有害事象は認められなかった。

全期間で，その他の重篤な有害事象を表 2.7.6.21-31 に，その他の重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.1-2-B 14.6.3.2 Narratives of Other Serious Adverse Events」に，それぞれ示した。その他の重篤な有害事象の詳細は 5 名に 6 件認められ，いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.21-31　その他の重篤な有害事象一覧表（ZBB4-1 試験，全期間）

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

*1：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-B 表 12-22

2.7.6.21.6.4.3 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 2.7.6.27-2 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 2.7.6.21-32 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-B 表 12-23」及び「CTD5.3.5.1-2-B 表 12-25」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 9 名（6.3%）に，基剤クリーム群で 9 名（12.7%）に認められた。治験薬の投与中止に至った副作用は，1%クリーム群では 5 名に 11 件認められ，その内訳は，嘔吐及び頭痛が各 2 件，回転性めまい，腹部不快感，下痢，適用部位疼痛，関節炎，アトピー性皮膚炎及び接触皮膚炎が各 1 件であった。基剤クリーム群では 6 名に 8 件認められ，その内訳は，アトピー性皮膚炎が 4 件，接触皮膚炎が 2 件，適用部位乾燥及び適用部位刺激感が各 1 件であった。

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）は JTE-061 合計で 15 名（7.5%）に認められた。治験薬の投与中止に至った副作用は，JTE-061 合計で 11 名に 19 件認められ，その内訳は，アトピー性皮膚炎が 3 件，嘔吐，毛包炎，頭痛及び接触皮膚炎が各 2 件，回転性めまい，腹部不快感，下痢，適用部位疼痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，関節炎及び皮膚乾燥が各 1 件であった。

表 2.7.6.21-32 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数（ZBB4-1 試験，全期間）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	1%－1%群 (N = 144)	基剤－1%群 (N = 55)	JTE-061 合計 (N = 199)
合計	13 (9.0)	2 (3.6)	15 (7.5)
耳及び迷路障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.7)	0	1 (0.5)
胃腸障害	2 (1.4)	0	2 (1.0)
腹部不快感	1 (0.7)	0	1 (0.5)
下痢	1 (0.7)	0	1 (0.5)
嘔吐	2 (1.4)	0	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	0	1 (0.5)
適用部位疼痛	1 (0.7)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	0	2 (3.6)	2 (1.0)
毛包炎	0	2 (3.6)	2 (1.0)
臨床検査	1 (0.7)	0	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
関節炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
神経系障害	2 (1.4)	0	2 (1.0)
頭痛	2 (1.4)	0	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	8 (5.6)	1 (1.8)	9 (4.5)
アトピー性皮膚炎	6 (4.2)	1 (1.8)	7 (3.5)
接触皮膚炎	2 (1.4)	0	2 (1.0)
皮膚乾燥	1 (0.7)	0	1 (0.5)

例数（%）
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。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-B 表 12-24

2.7.6.21.6.5 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。

2.7.6.21.6.6 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。

2.7.6.21.7 薬物動態に関する評価

2.7.6.21.7.1 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 144 名，基剤－1%群 55 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 144 名，基剤－1%群 54 名の計 198 名を薬物動態解析対象集団として採用した。

2.7.6.21.7.2 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 2.7.6.21-33 に，JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量を表 2.7.6.21-34 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 2.7.6.21-4 に示した。

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

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

表 2.7.6.21-33　JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（ZBB4-1 試験）

投与群	1%－1%群 (N = 144)			基剤－1%群 (N = 54)
評価時期	Week 4	Week 8	Week 24	Week 24
例数	133	134	119	47
≥ 50.0 pg/mL	43 (32.3)	39 (29.1)	27 (22.7)	8 (17.0)
< 50.0 pg/mL	90 (67.7)	95 (70.9)	92 (77.3)	39 (83.0)

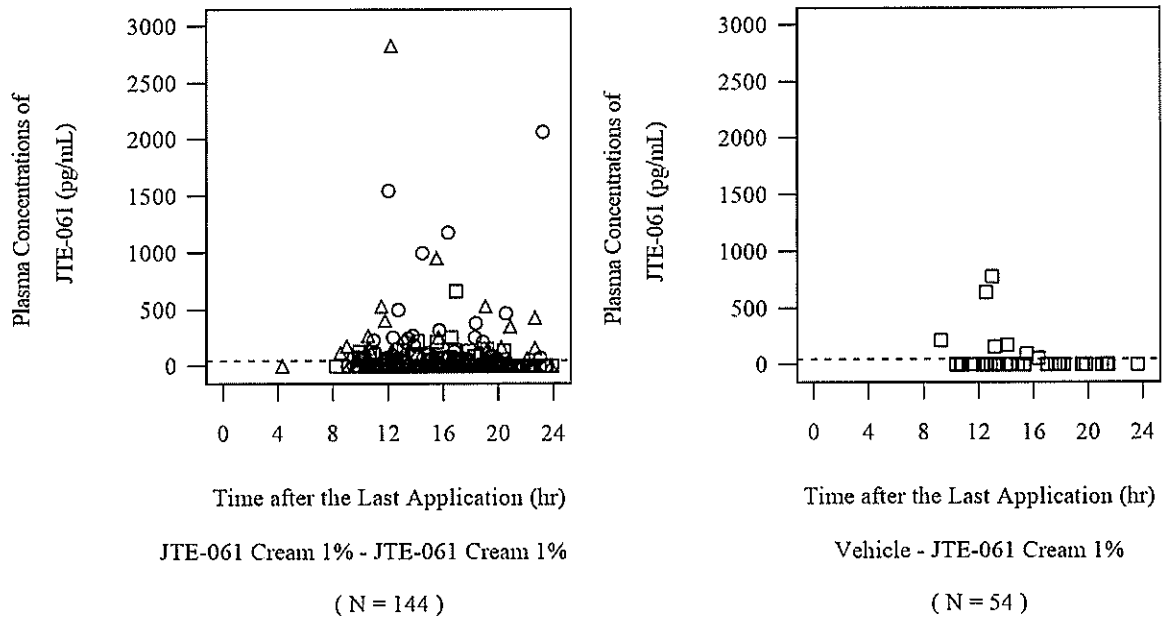
例数（%）
定量下限：50.0 pg/mL
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2-B 表 12-29

表 2.7.6.21-34　JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量（ZBB4-1 試験）

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

単位：pg/mL
薬物濃度が定量下限未満（< 50.0 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-B 表 12-30

A)



B)

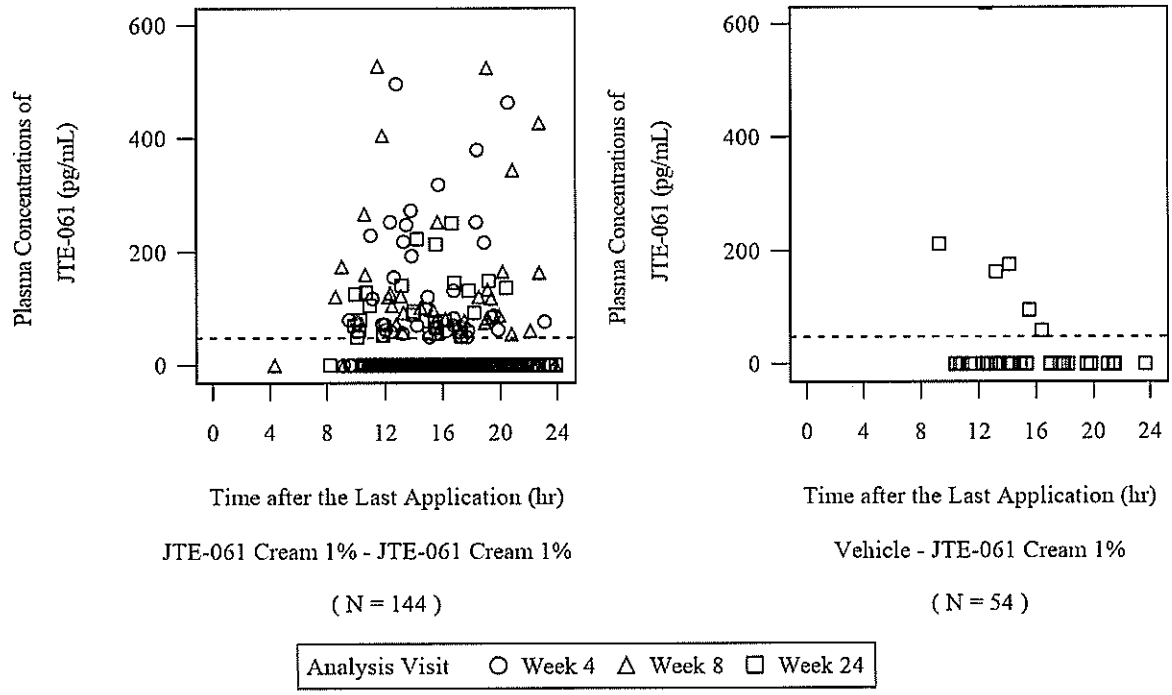


図 2.7.6.21-4 投与後経過時間に対する JTE-061 の血漿中濃度の散布図（ZBB4-1 試験）

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-B 図 12-1

2.7.6.21.8 全般的結論

第1部（比較試験）では，AD患者を対象に，ランダム化，二重盲検，基剤対照，並行群間試験法により，JTE-061クリーム1%を1日1回8週間投与した場合の有効性及び安全性を評価した。また，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16週間投与した。全期間（第1部及び第2部）を通して，AD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。

AD患者にJTE-061クリーム1%を1日1回8週間投与した場合，Week 8のIGA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 8のEASI-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。

AD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，AD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。

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

（参考資料：CTD5.3.5.2-1-B）

2.7.6.22.1 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 Pediatric Subjects with Extensive Atopic Dermatitis

2) 治験の目的

主要目的

- AD の広範囲病変を有する小児患者を対象として，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

- AD の広範囲病変を有する小児患者を対象として，タピナロフクリーム 1%の AD 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，カナダ

治験実施施設：9 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）：2021 年 10 月 29 日

治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2022 年 8 月 24 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：36 名（2～6 歳，7～11 歳，12～17 歳がそれぞれ 10 名以上）

【解析時】

治験薬塗布被験者数：36 名（2～6 歳，7～11 歳，12～17 歳がそれぞれ 12 名）

7) 対象被験者

小児 AD 患者

8) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- Hanifin and Rajka の基準で AD と診断された 2 歳以上 17 歳以下の男女。
- 12 歳以上 17 歳以下の場合，病変%BSA が体表面積の 25%以上（頭皮を除く）の患者。2 歳以上 11 歳以下の場合，病変%BSA が体表面積の 35%以上（頭皮を除く）の患者。
- スクリーニング時及び Baseline の Validated Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis

（vIGA-AD スコア）が 3（中等症）又は 4（重症）の患者。
- 妊娠可能な女性の場合は，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。
- 被験者，被験者の親又は法定代理人からの文書での同意取得が可能であること。

【主な除外基準】
- 免疫不全（例：リンパ腫，後天性免疫不全症候群），又は HIV 抗体が陽性の患者。
- 抗寄生虫薬又は抗原虫薬による治療を必要とする慢性又は急性感染症の Baseline の前 4 週以内の既往がある患者。
- 抗生物質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 1 週以内の既往がある患者。
- 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 1 週以内の既往がある患者。
- 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 週以内の既往がある，又は Baseline の 1 週間前に症状が完治していない患者。
- 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。
- 試験の評価又は被験者の安全性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，AD 以外の疾患による治療部位の皮膚病変又はそう痒感がある患者。
- 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，かつ直接ビリルビンが 35%未満であれば参加可能）。
- 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）のある患者及び HBs 抗原，HCV 抗体又は HBc 抗原が陽性の患者。
- 局所治療が適切ではないと判断された患者（例：病変%BSA が大きく，広範な病変部位を有しており，全身性治療が適した患者）。
- 悪性腫瘍（適切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。
- 過度な太陽光への曝露，日焼け用ブースの使用又は他の紫外線照射源や PUVA 療法を含む光線療法が，Baseline の前 4 週以内に行われた又は予定されている患者，並びに自然又は人工の光線への曝露を最小限にすることに同意しない患者。
- 表 2.7.6.22-1 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。
- Baseline の前 28 日以内に抗ウイルス剤を使用した患者（インフルエンザ等の急性の上気道感染症に対する短期的治療や口唇ヘルペス又は性器ヘルペスの再発に対する抗ウイルス治療を除く）。
- 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，治験薬又はその構成成分に対する既知の過敏症又は他のアレルギーがある患者。

- 過去にタピナロフの治験に参加した患者。

表 2.7.6.22-1 Baseline 前の禁止治療（DMVT-505-2104 試験）

治療	Baseline を起点とした禁止開始時期
生物学的製剤（デュピクセント等）	4 ヵ月前
全身性治療 副腎皮質ステロイド*1，免疫抑制剤（シクロスポリン，メトトレキサート，アザチオプリン，タクロリムス，JAK 阻害剤等）	4 週前
全身性治療 PDE4 阻害剤，OTC 医薬品，漢方薬 局所治療 PDE4 阻害剤（ユークリサ等），タクロリムス軟膏，ピメクロリムスクリーム，副腎皮質ステロイド*1（medium potency 以上の薬剤），コールタール製剤，OTC 医薬品，漢方薬，サリチル酸を含む皮膚軟化剤	2 週前
全身性治療 一部の抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬（ヒドロキシジン，ジフェンヒドラミン，クロルフェニラミンマレイン酸塩），抗生物質，抗真菌薬 局所治療 副腎皮質ステロイド（low potency の薬剤），尿素を含む薬剤（ただし，毛包炎の治療目的での使用は可能），一部の抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬（ヒドロキシジン，ジフェンヒドラミン，クロルフェニラミンマレイン酸塩），ドキセピン，ゲンタマイシン，ネオマイシン	1 週前

*1:副腎皮質ステロイドの点眼薬及び点鼻薬は使用可能。

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 AD 病変部位に 1 日 1 回塗布（頭皮は任意）

10) 投与期間

27 日間

11) 評価項目

主要評価項目

(1) 安全性

- TEAE 及び重篤な TEAE
- 臨床検査値，バイタルサイン
- 局所忍容性（敏感な部位を含む治験薬塗布部位での皮膚刺激性評価）

(2) 薬物動態

- タピナロフの薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max}，C_{τ}，t_{last}，AUC_{0-5}）

副次評価項目

(1) 有効性

- 各 Visit の vIGA-AD スコアの Baseline からの変化量
- 各 Visit の vIGA-AD 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（vIGA-AD 反応率）
- 各 Visit の EASI スコアが Baseline から 50%以上改善した被験者の割合（EASI-50 達成率）
- 各 Visit の EASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合（EASI-75 達成率）
- 各 Visit の EASI スコアが Baseline から 90%以上改善した被験者の割合（EASI-90 達成率）
- 各 Visit の EASI スコアの Baseline からの変化量及び変化率
- 各 Visit の病変%BSA の Baseline からの変化量及び変化率
- Baseline の NRS スコアが 4 以上の被験者で，各 Visit の 1 週間平均 NRS スコアが 4 段階以上改善した被験者の割合
- 各 Visit の 1 週間平均 NRS スコアの Baseline からの変化量

2.7.6.22.2 統計及び解析手法

2.7.6.22.2.1 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：血漿検体が採取され，評価可能な薬物濃度-時間データが得られた被験者の集団

2.7.6.22.2.2 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 の集計及び評価を年齢区分別（2～6 歳，7～11 歳，12～17 歳）及び全年齢区分合計で行った。

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。

2.7.6.22.2.3 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。

Day 1（治験薬塗布 1，3，5 時間後）及び Day 28（治験薬の最終塗布の 24 時間後）に採血し，

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，年齢区分別（2～6 歳，7～11 歳，12～17 歳）及び全年齢区分合計で集計した。

2.7.6.22.2.4 有効性評価項目

解析対象を安全性解析対象集団とした。

各有効性評価項目を評価し，年齢区分別（2～6 歳，7～11 歳，12～17 歳）及び全年齢区分合計で集計した。

2.7.6.22.3 試験対象被験者

2.7.6.22.3.1 被験者の内訳

36 名（男性 24 名，女性 12 名）に治験薬が塗布され，4 名（親／法定代理人による同意撤回 2 名，追跡不能 1 名，TEAE 1 名）が塗布を中止し，32 名が治験を完了した。

2.7.6.22.3.2 解析対象

治験薬が塗布された 36 名すべての被験者を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

2.7.6.22.3.3 被験者背景

被験者背景及び Baseline 特性を表 2.7.6.22-2 及び表 2.7.6.22-3 に示した。

全年齢区分合計での Baseline の vIGA-AD スコアが 3（中等症）の被験者は 28 名（77.8%），4（重症）の被験者は 8 名（22.2%）であった。平均 EASI スコアは 23.81，平均病変%BSA は 42.78%，平均 NRS スコアは 7.3 であった。

表 2.7.6.22-2 主な被験者背景（DMVT-505-2104 試験，安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)		2-6 years (N = 12)	7-11 years (N = 12)	12-17 years (N = 12)	Total (N = 36)
Age (years)	Mean	3.7	8.2	14.8	8.9
	SD	1.44	1.40	1.76	4.85
Sex	Male	9 (75.0)	7 (58.3)	8 (66.7)	24 (66.7)
	Female	3 (25.0)	5 (41.7)	4 (33.3)	12 (33.3)
Ethnicity	Hispanic or Latino	5 (41.7)	4 (33.3)	9 (75.0)	18 (50.0)
	Not Hispanic or Latino	7 (58.3)	8 (66.7)	3 (25.0)	18 (50.0)
Race	Asian	1 (8.3)	2 (16.7)	0	3 (8.3)
	Black or African American	2 (16.7)	3 (25.0)	1 (8.3)	6 (16.7)
	White	9 (75.0)	7 (58.3)	11 (91.7)	27 (75.0)
Height (cm)	Mean	102.47	135.44	165.66	134.52
	SD	8.650	12.878	11.729	28.352
Weight (kg)	Mean	17.75	32.67	61.92	37.44
	SD	4.692	10.795	19.104	22.459
BMI (kg/m^2)	Mean	16.67	17.53	22.47	18.89
	SD	2.617	3.919	6.491	5.190

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source : CTD5.3.5.2-1-B Table 11

表 2.7.6.22-3 Baseline 特性（DMVT-505-2104 試験，安全性解析対象集団）

Parameter (Unit)		2-6 years (N = 12)	7-11 years (N = 12)	12-17 years (N = 12)	Total (N = 36)
vIGA-AD	3 (Moderate)	8 (66.7)	9 (75.0)	11 (91.7)	28 (77.8)
	4 (Severe)	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	8 (22.2)
EASI Score	Mean	30.16	21.01	20.26	23.81
	SD	8.588	10.043	5.505	9.233
	Median (Min, Max)	28.20 (19.4, 46.3)	19.70 (8.2, 49.6)	18.50 (12.8, 31.3)	20.90 (8.2, 49.6)
%BSA affected (%)	Mean	52.42	42.00	33.92	42.78
	SD	19.148	10.027	8.557	15.127
	Median (Min, Max)	42.00 (36.0, 90.0)	38.50 (35.0, 72.0)	30.00 (26.0, 54.5)	38.50 (26.0, 90.0)
NRS	Mean	8.5	6.6	6.8	7.3
	SD	1.93	1.83	1.76	1.99
	Median (Min, Max)	9.0 (4, 10)	7.0 (3, 10)	6.0 (4, 10)	7.0 (3, 10)

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source : CTD5.3.5.2-1-B Table 11

2.7.6.22.4 結果の要約

2.7.6.22.4.1 安全性の評価

2.7.6.22.4.1.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.22-4 に示した。

死亡及び重篤な TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は，1 名に頭痛及び嘔吐が認められた。これらの 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。

TEAE の発現例数を付表 2.7.6.26-19 に示した。TEAE は 36 名中 8 名（22.2%）に認められた。最も発現頻度の高かった TEAE は頭痛（8.3%）であり，次いで嘔吐（5.6%）であった。CTCAE Grade 3 以上の TEAE は認められなかった。

治験薬と関連した TEAE を表 2.7.6.22-5 に示した。治験薬と関連した TEAE は 36 名中 3 名（8.3%）に発現し，頭痛，毛包炎及び紅斑が各 1 名（2.8%）に認められた。

本治験で設定した AESI は，頭痛が 3 名（8.3%），毛包炎が 1 名（2.8%）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 2.7.6.22-4　有害事象の要約（DMVT-505-2104 試験）

項目	2～6 歳 (N = 12)	7～11 歳 (N = 12)	12～17 歳 (N = 12)	各年齢区分合計 (N = 36)
TEAE	2 (16.7)	4 (33.3)	2 (16.7)	8 (22.2)
TEAE の重症度*1				
Grade 1	0	2 (16.7)	0	2 (5.6)
Grade 2	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
治験薬と関連した TEAE	0	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (8.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った TEAE	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)
試験中止に至った TEAE	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)
Treatment-emergent AESI				
接触皮膚炎	0	0	0	0
毛包炎	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)
頭痛	0	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (8.3)

例数（%）
安全性解析対象集団
*1：本治験での重症度分類は CTCAE Grade を用いた。
MedDRA/J V.24.0 PT
Source：CTD5.3.5.2-1-B Table 22，Table 25，Table 14.3.1.5

表 2.7.6.22-5 治験薬と関連した TEAE の発現例数（DMVT-505-2104 試験）

治験薬と関連した TEAE 名 (MedDRA/J V.24.0) SOC/PT	2～6 歳 (N = 12)	7～11 歳 (N = 12)	12～17 歳 (N = 12)	各年齢区分合計 (N = 36)
合計	0	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (8.3)
神経系障害	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)
頭痛	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)
感染症および寄生虫症	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)
毛包炎	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)
紅斑	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1-B Table 24

2.7.6.22.4.1.2 臨床検査値，バイタルサイン，心電図

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

2.7.6.22.4.1.3 局所忍容性

敏感な部位（生殖器，顔面，首，皮膚のひだ等）を含めて，治験薬を塗布した被験者で，タピナロフの局所忍容性は良好であった。

2.7.6.22.4.2 薬物動態の評価

Day 1 では 101 検体中 10 検体（9.9%）（塗布 1 時間後，3 時間後，5 時間後の合計），Day 28 では 29 検体中 22 検体（75.9%）でタピナロフの血漿中濃度が定量下限未満（< 50.0 pg/mL）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，いずれの検体でも定量下限未満（< 10.0 pg/mL）であった。

Day 1 のタピナロフの薬物動態パラメータを表 2.7.6.22-6 に示した。全年齢区分合計での Day 1 のタピナロフの C_{max} の平均値は 2440 pg/mL であり，$AUC_{0\text{-}5}$ の平均値は 4690 pg·h/mL であった。タピナロフの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}5}$ は低年齢の被験者の方が高い傾向が認められたが，総じてタピナロフの血漿中濃度は低いことが確認された。

タピナロフの血漿中濃度のばらつきが大きいこともあり，タピナロフの血漿中濃度と病変%BSA 及びタピナロフ 1 日当たり塗布量に明らかな相関関係は認められなかった（図 2.7.6.22-1，図 2.7.6.22-2，図 2.7.6.22-3，図 2.7.6.22-4）。

表 2.7.6.22-6 Day 1 のタピナロフの薬物動態パラメータ
（DMVT-505-2104 試験，薬物動態解析対象集団）

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

Actual sampling times were used. BQL concentrations < 50.0 pg/mL. BQL concentration values before t_{max} were set to zero. C_{max} set to zero for subjects with BQL values for the entire sampling period. BQL concentration values that occurred after a measurable concentration and followed by a value above the LLOQ were set to missing. BQL concentration values that occurred at the end of the collection interval (after the last quantifiable concentration) were set to missing. Missing values were not replaced.
Source：CTD5.3.5.2-1-B Table 15

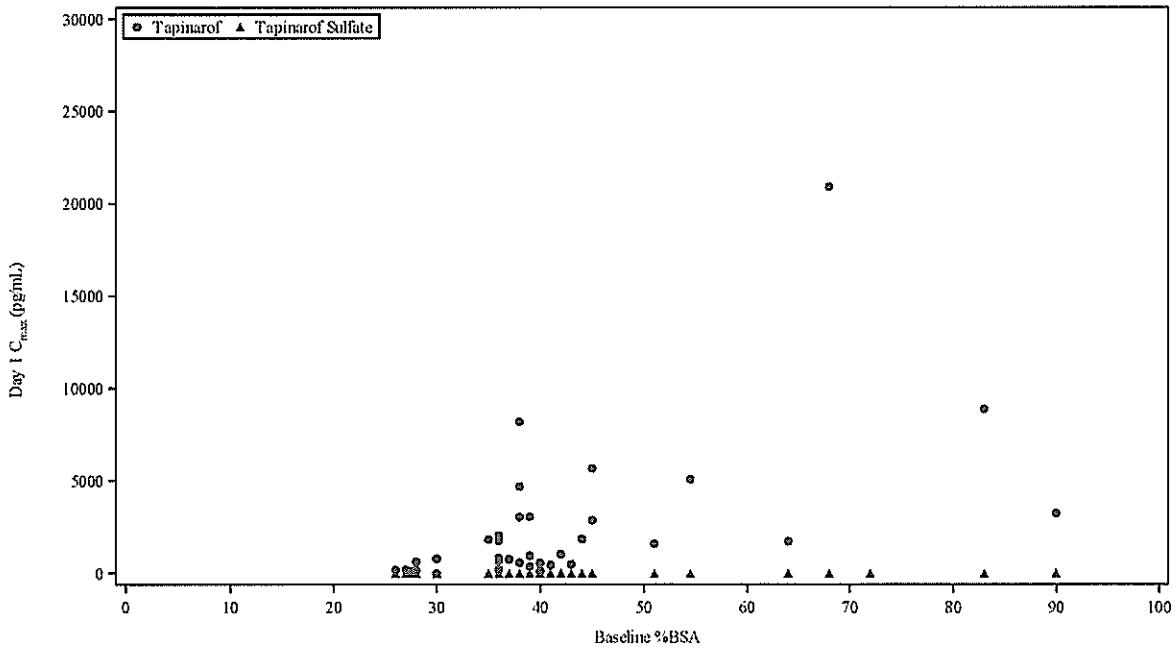


図 2.7.6.22-1 Day 1 の病変%BSA に対するタピナロフ及び硫酸抱合体の C_{max} の散布図
（DMVT-505-2104，薬物動態解析対象集団）

Source: CTD5.3.5.2-1-B Figure 14.3.4.2.3.3

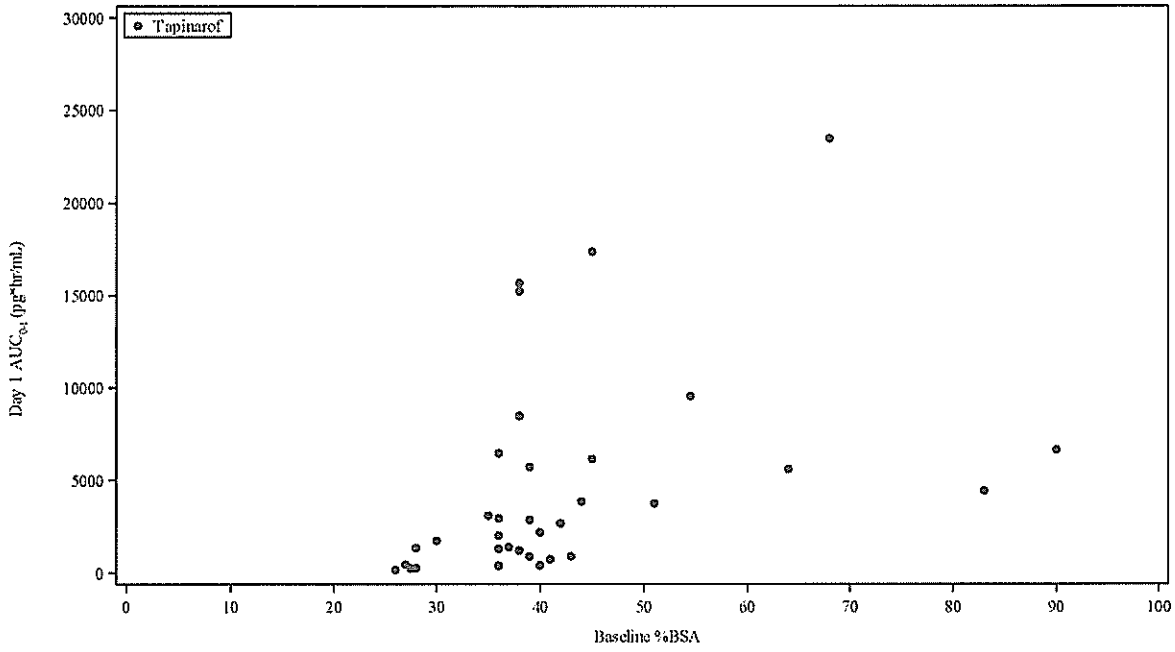


図 2.7.6.22-2　Day 1 の病変%BSA に対するタピナロフの AUC_{0-5} の散布図
（DMVT-505-2104，薬物動態解析対象集団）

Source: CTD5.3.5.2-1-B Figure 14.3.4.2.3.4

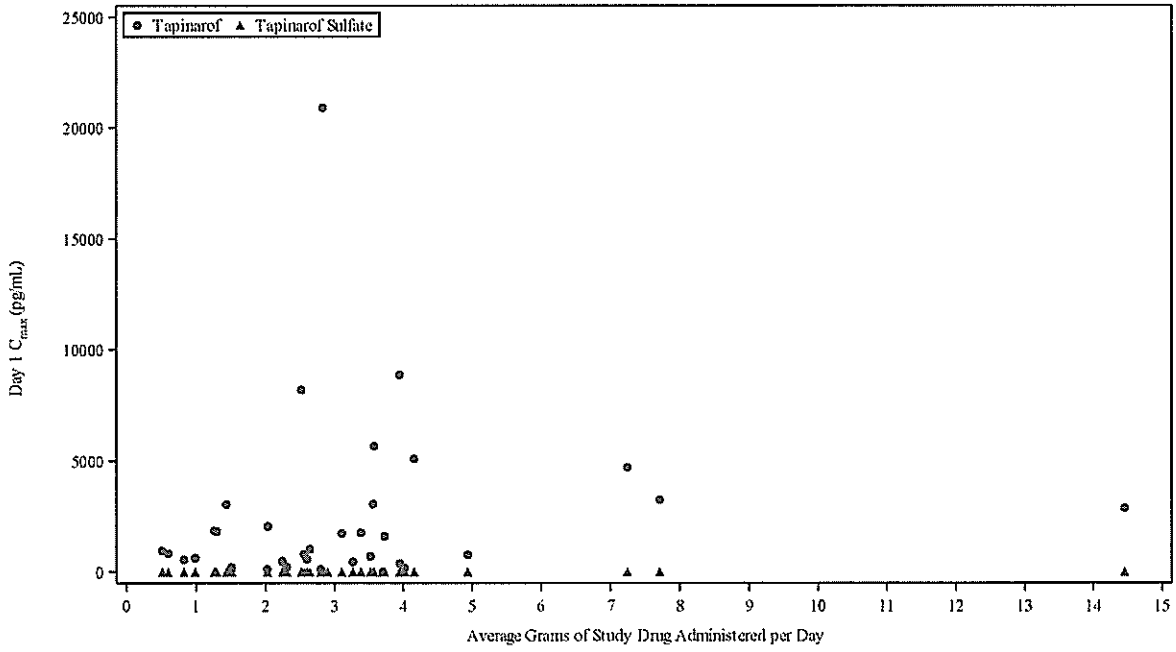


図 2.7.6.22-3　タピナロフ 1 日当たり塗布量に対するタピナロフ及び硫酸抱合体の C_{max} の散布図
（DMVT-505-2104，薬物動態解析対象集団）

Source: CTD5.3.5.2-1-B Figure 14.3.4.2.3.5

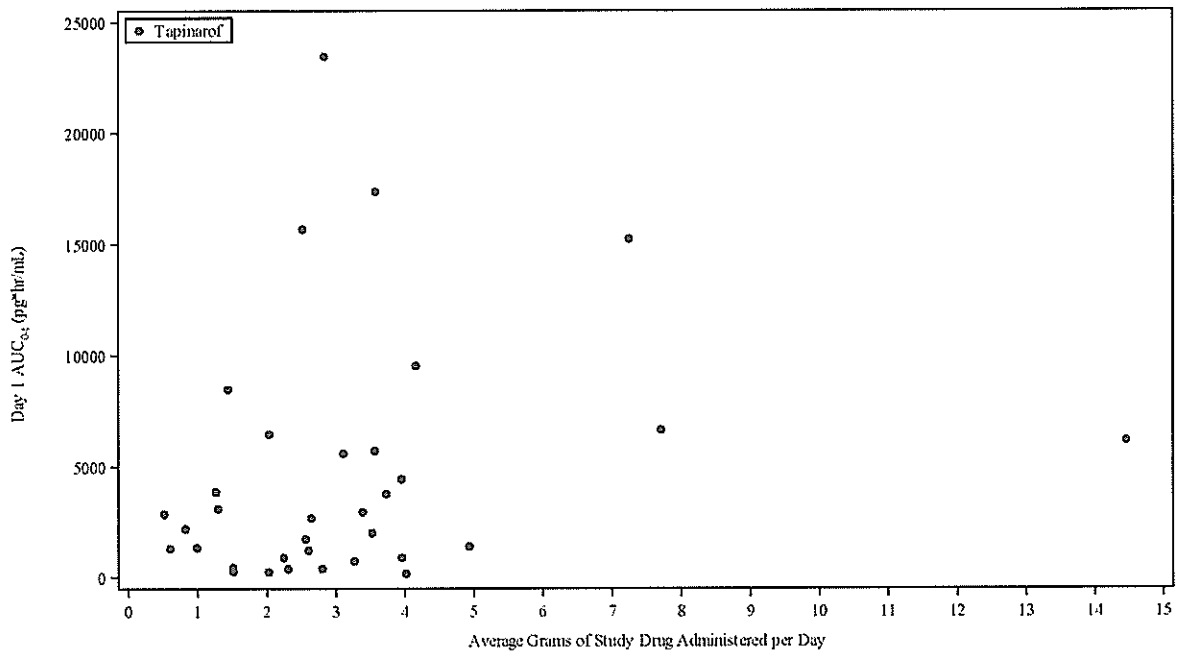


図 2.7.6.22-4　タピナロフ 1 日当たり塗布量に対するタピナロフの AUC_{0-5} の散布図
（DMVT-505-2104，薬物動態解析対象集団）

Source: CTD5.3.5.2-1-B Figure 14.3.4.2.3.6

2.7.6.22.4.3 有効性の評価

Week 4 の vIGA-AD スコア，EASI スコア，病変%BSA 及び 1 週間平均 NRS スコアに Baseline からの改善が認められた（表 2.7.6.22-7）。

表 2.7.6.22-7 Week 4 の各有効性評価項目（DMVT-505-2104 試験，安全性解析対象集団）

Efficacy Assessment	Efficacy Endpoint at Week 4	2-6 years (N = 12)	7-11 years (N = 12)	12-17 years (N = 12)	Total (N = 36)
vIGA-AD	n	11	10	11	32
	vIGA-AD 反応率，n (%)	3 (27.3)	5 (50.0)	0	8 (25.0)
EASI	n	11	10	11	32
	EASI-50 達成率，n (%)	10 (90.9)	7 (70.0)	3 (27.3)	20 (62.5)
	EASI-75 達成率，n (%)	3 (27.3)	3 (30.0)	1 (9.1)	7 (21.9)
	EASI-90 達成率，n (%)	1 (9.1)	2 (20.0)	1 (9.1)	4 (12.5)
	EASI スコアの Baseline からの変化率 (%)	−69.35	−61.73	−29.83	−53.38
病変% BSA	n	11	10	11	32
	病変%BSA の Baseline からの変化率 (%)	−66.65	−56.89	−25.34	−49.40
NRS	n	12	9	11	32
	1 週間平均 NRS スコアが 4 段階以上改善した被験者の割合*1，n (%)	7 (58.3)	5 (55.6)	2 (18.2)	14 (43.8)
	n	12	10	11	33
	1 週間平均 NRS スコアの Baseline からの変化量	−4.974	−4.700	−2.766	−4.155

*1：subjects with a Baseline NRS Score ≥ 4 who achieved ≥ 4-point reduction in the average weekly NRS score from Baseline.
Source：CTD5.3.5.2-1-B Table 16

2.7.6.22.5 全般的結論

- タピナロフクリーム 1%（処方 F）の忍容性は良好であった。TEAE の発現頻度は低く，重篤な有害事象及び CTCAE Grade 3 以上の TEAE は認められなかった。1 名の被験者は 2 件の TEAE により治験薬の投与中止に至ったものの，本事象は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。多くの被験者で敏感な部位（生殖器，顔面，首，皮膚のひだ等）に塗布した場合であっても，タピナロフの局所忍容性は良好であった。
- タピナロフの血漿中濃度と病変%BSA 及びタピナロフ 1 日当たり塗布量に明らかな相関関係は認められなかった
- タピナロフクリーム 1%の 1 日 1 回 4 週間塗布により，vIGA-AD スコア，EASI スコア，病変%BSA 及び NRS スコアに改善が認められた。

2.7.6.23 第 III 相臨床試験 長期投与試験（AD 患者対象）［ZBB4-2 試験］

（評価資料：CTD5.3.5.2-2-B，5.3.5.4-1-B）

2.7.6.23.1 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

－アトピー性皮膚炎患者を対象とした 52 週間長期投与試験－

2) 治験の目的

AD 患者に JTE-061 クリーム 1%を最長 52 週間投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価する。

3) 治験実施医療機関

実施国：日本

治験実施施設：47 施設

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：2021 年 9 月 21 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：2023 年 2 月 28 日

5) 治験デザイン

多施設共同，非盲検，非対照，長期投与試験

6) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：270 名

【解析時】

有効性解析対象集団：290 名

安全性解析対象集団：291 名

薬物動態解析対象集団：290 名

7) 対象被験者

AD 患者

8) 組み入れ基準

【選択基準】

- 同意取得時点で 12 歳以上の外来通院が可能な日本人患者。
- 同意取得時までに日本皮膚科学会の基準に基づき AD と診断された患者。
- 事前検査日及び治験薬投与開始日（Week 0）の IGA スコアが 2（軽症），3（中等症），又は 4（重症）の患者。
- 事前検査日及び Week 0 の EASI 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 5%以上 30%以下（被髪頭部を除く）の患者。

【主な除外基準】

- 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 2.7.6.23-1 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 2.7.6.23-1　Week 0 前の禁止治療（ZBB4-2 試験）

治療	Week 0 を起点とした禁止開始時期
AD に適応を有する又は AD に有効性を示す可能性がある生物学的製剤	12 週前又は半減期の 5 倍前（いずれか長い期間）
国内未承認薬及び他の治験薬／試験薬 国内未承認医療機器及び治験機器／試験機器	12 週前又は半減期の 5 倍前（いずれか長い期間）
光線治療（被髪頭部への施行は可能）	4 週前
AD に適応を有する又は AD に有効性を示す可能性がある全身性治療 例：副腎皮質ステロイド（吸入剤を含む），免疫抑制薬（シクロスポリン等） 注：抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬（ケミカルメディエーター遊離抑制薬等）は使用可能，ただし事前検査日以降は投与量及び投与頻度を変更しない	4 週前
生ワクチンの予防接種	4 週前
減感作療法	4 週前
ストロンゲスト及びベリーストロングクラスの外用副腎皮質ステロイド（被髪頭部への使用は可能）	2 週前

9) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

被験薬	JTE-061 クリーム 1%
投与群	1%クリーム群
投与量及び投与方法	すべての AD 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%
ロット番号	JTE-061 クリーム 1%：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

10) 投与期間

52 週間

11) 調査項目及び実施時期

治験の時期	スクリーニング期間	治療期												
来院日	事前検査日	Week 0 (Day 1)	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28, 32	Week 36	Week 40, 44, 48	Week 52	中止時[*5]
Week 0 を起点とした基準日（Day）	−14	1	15	29	57	85	113	141	169	197, 225	253	281, 309, 337	365	--
許容範囲（日）	−14 ～ +7	--	± 2	± 2	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	--
同意の取得	X[*4]													
被験者背景	X													
妊娠検査（妊娠可能な女性）	X				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		←											→	→
適格性の確認	X	X												
被験者登録	X	X												
治験薬の投与期間[*1]		←											→	→
治験薬の処方		X	X	X	X	X	X	X	X	X	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	X	X	X
有効性の調査														
IGA，病変%BSA，EASI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
そう痒 NRS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Skindex-16		X		X	X				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	X	X	X
臨床検査	X	X		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[*3]				X	X				X				X	X

*1: 来院日はすべての治験に関する調査が完了した後に治験薬を塗布する。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: 採血日時及び採血前の治験薬最終塗布日時も記録する。
*4: 前治療のウォッシュアウトを含む，本治験に関するいずれかの手順を実施する前に，本治験への参加の同意を文書で取得する。
*5: 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。

12) 評価項目

(1) 有効性評価項目

- 各来院日の IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で，かつ Baseline から 2 段階以上改善した被験者の割合（IGA 反応率）
- 各来院日の IGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合
- 各来院日の IGA スコアの分布
- 各来院日の EASI スコアの実測値及び Baseline からの変化率
- 各来院日の EASI スコアが Baseline から 50%以上改善した被験者の割合（EASI-50 達成率）
- 各来院日の EASI スコアが Baseline から 75%以上改善した被験者の割合（EASI-75 達成率）
- 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

- 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

- Week 4，Week 8，Week 24 及び Week 52 の JTE-061 の血漿中濃度

2.7.6.23.2 統計及び解析手法

2.7.6.23.2.1 有効性評価項目

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

2.7.6.23.2.2 安全性評価項目

治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者から構成される集団を安全性解析対象集団とし，以下の解析を実施した。

(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），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

計量値は記述統計量を算出し，計数値は分類値を度数集計し，安全性の検討を行った。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 異常値について，発現例数及び発現率を算出した。

2.7.6.23.2.3 薬物動態評価項目

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）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

2.7.6.23.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.23-1 に示した。

307 名の被験者から文書同意を取得し，291 名の被験者に対して治験薬が投与された。

治験薬投与開始後に中止となった被験者は 54 名であり，237 名の被験者が Week 52 までの投与を完了した。

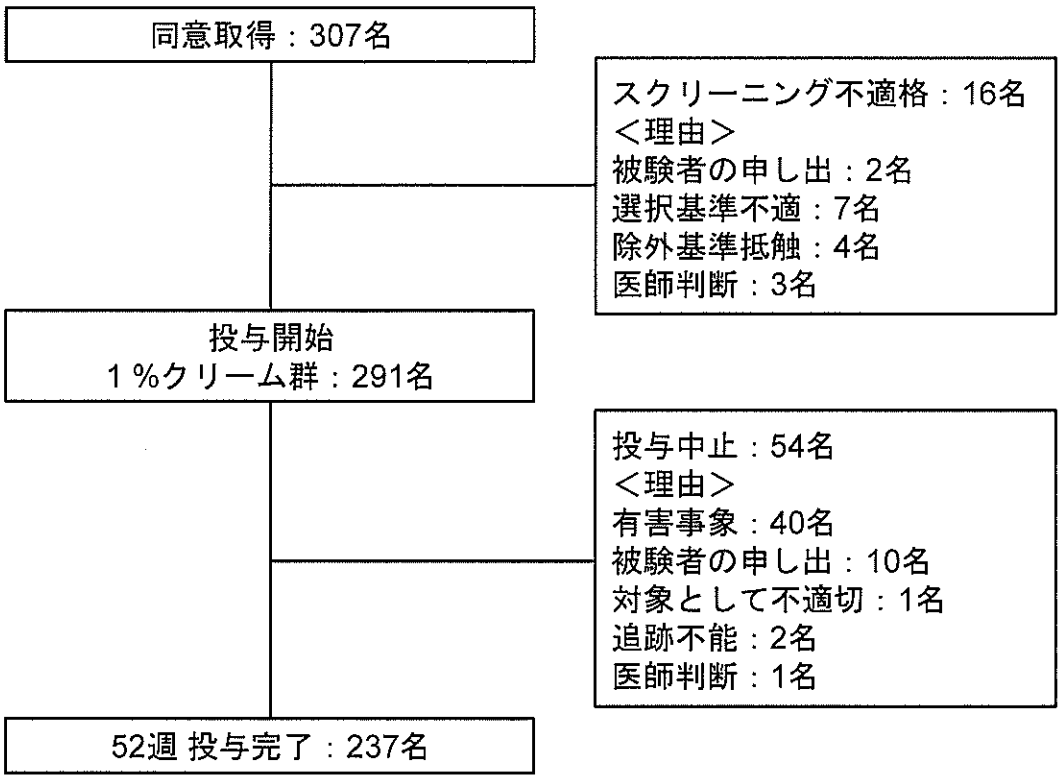


図 2.7.6.23-1 被験者の内訳（ZBB4-2 試験）

Source：CTD5.3.5.2-2-B 図 10-1

2.7.6.23.4 有効性の評価

2.7.6.23.4.1 解析したデータセット

治験薬が投与された被験者 291 名のうち，1 名（治験薬が投与された後の有効性に関する調査未実施）を有効性解析対象集団から除外し，290 名を有効性解析対象集団として採用した。

2.7.6.23.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団での主な被験者背景を表 2.7.6.23-2 に，有効性評価項目の Baseline 値を表 2.7.6.23-3 に，それぞれ示した。有効性評価項目は Week 0（投与開始日）のデータを Baseline 値とした。

アトピー性皮膚炎の罹病期間の平均値は 21.1 年であった。アトピー性皮膚炎に対する前治療薬のうち，調査対象とした薬剤治療を受けていた被験者は，290 名中 284 名（97.9%）であった。前治療薬は，外用副腎皮質ステロイドが最も多く，合計で 290 名中 277 名（95.5%）の被験者が使用しており，次いでデルゴシチニブ軟膏が多かった。

Baseline の IGA スコアが 2（軽症）の被験者は 32.1%，3（中等症）の被験者は 65.9%，4（重症）の被験者は 2.1%であった。

表 2.7.6.23-2　主な被験者背景（ZBB4-2 試験，有効性解析対象集団）

Parameter (Unit)			JTE-061 Cream 1% (N = 290)
Age (years)		Mean	35.8
		SD	13.4
		< 18	24 (8.3)
		≥ 18 to < 65	260 (89.7)
		≥ 65	6 (2.1)
Sex		Male	175 (60.3)
		Female	115 (39.7)
Height (cm)		Mean	165.13
		SD	9.08
Body Weight (kg)		Mean	64.34
		SD	13.28
BMI (kg/m^2)		Mean	23.47
		SD	3.89
Duration of AD (years)		Mean	21.1
		SD	15.1
		< 5	57 (19.7)
		≥ 5 to ≤ 10	30 (10.3)
		> 10	203 (70.0)
Use of Prior Medication		Yes	284 (97.9)
Disposition of "Prior Medication: Yes" (including duplicates)	Topical Corticosteroids		277 (95.5)
	Rank	Strongest/Very Strong	192 (66.2)
		Strong/Medium/Weak	239 (82.4)
	Tacrolimus Ointment		81 (27.9)
	Delgocitinib Ointment		87 (30.0)
	Biologic Agents		2 (0.7)
	Systemic Treatments (except for Biologic Agents)		19 (6.6)
Use of Prior Procedure with Phototherapy		Yes	17 (5.9)

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source : CTD5.3.5.2-2-B 表 11-1

表 2.7.6.23-3 有効性評価項目の Baseline 値（ZBB4-2 試験，有効性解析対象集団）

Parameter (Unit)	Descriptive Statistics	JTE-061 Cream 1% (N = 290)
IGA Score	Mean	2.7
	SD	0.5
	2 (Mild)	93 (32.1)
	3 (Moderate)	191 (65.9)
	4 (Severe)	6 (2.1)
EASI Score	Mean	11.242
	SD	4.486
%BSA affected (%)	Mean	19.8
	SD	6.7
	< 10	22 (7.6)
	≥ 10	268 (92.4)
Pruritus NRS Score	Mean	5.3
	SD	2.1
Skindex-16 Total Score	Mean	40.26
	SD	22.05
Skindex-16 Symptom Subscale Score	Mean	42.08
	SD	24.61
Skindex-16 Emotional Subscale Score	Mean	53.80
	SD	27.76
Skindex-16 Functional Subscale Score	Mean	19.83
	SD	22.19

Number of subjects (%), except for descriptive statistics.
Source：CTD5.3.5.2-2-B 表 11-2

2.7.6.23.4.3 有効性評価項目の結果

2.7.6.23.4.3.1 IGA スコア

各来院日の IGA 反応率を表 2.7.6.23-4 に，各来院日の IGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合を表 2.7.6.23-5 に，各来院日の IGA スコアの分布を図 2.7.6.23-2 に，それぞれ示した。

IGA スコアは経時的な改善傾向が認められた。IGA 反応率は Week 24 まで経時的に上昇し，その後も上昇傾向が認められた。

表 2.7.6.23-4 各来院日の IGA 反応率（ZBB4-2 試験，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% (N = 290)		
	N	Responder*1: n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)
Week 2	277	12 (4.3)	[2.3, 7.4]
Week 4	264	18 (6.8)	[4.1, 10.6]
Week 8	268	44 (16.4)	[12.2, 21.4]
Week 12	263	57 (21.7)	[16.8, 27.1]
Week 16	256	72 (28.1)	[22.7, 34.1]
Week 20	254	71 (28.0)	[22.5, 33.9]
Week 24	248	80 (32.3)	[26.5, 38.5]
Week 28	245	81 (33.1)	[27.2, 39.3]
Week 32	237	74 (31.2)	[25.4, 37.5]
Week 36	239	84 (35.1)	[29.1, 41.6]
Week 40	238	89 (37.4)	[31.2, 43.9]
Week 44	235	80 (34.0)	[28.0, 40.5]
Week 48	235	90 (38.3)	[32.1, 44.8]
Week 52	235	97 (41.3)	[34.9, 47.9]

*1 : Subjects who achieved an IGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with a minimum 2-grade improvement from baseline
Source : CTD5.3.5.2-2-B 表 11-4

表 2.7.6.23-5 各来院日の IGA スコアが 0 又は 1 の被験者の割合
（ZBB4-2 試験，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% (N = 290)		
	N	Responder*1: n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)
Week 2	277	26 (9.4)	[6.2, 13.5]
Week 4	264	36 (13.6)	[9.7, 18.4]
Week 8	268	68 (25.4)	[20.3, 31.0]
Week 12	263	88 (33.5)	[27.8, 39.5]
Week 16	256	101 (39.5)	[33.4, 45.7]
Week 20	254	94 (37.0)	[31.1, 43.3]
Week 24	248	113 (45.6)	[39.3, 52.0]
Week 28	245	118 (48.2)	[41.8, 54.6]
Week 32	237	102 (43.0)	[36.6, 49.6]
Week 36	239	118 (49.4)	[42.9, 55.9]
Week 40	238	123 (51.7)	[45.1, 58.2]
Week 44	235	113 (48.1)	[41.5, 54.7]
Week 48	235	130 (55.3)	[48.7, 61.8]
Week 52	235	137 (58.3)	[51.7, 64.7]

*1 : Subjects with an IGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear)
Source : CTD5.3.5.2-2-B 表 11-5

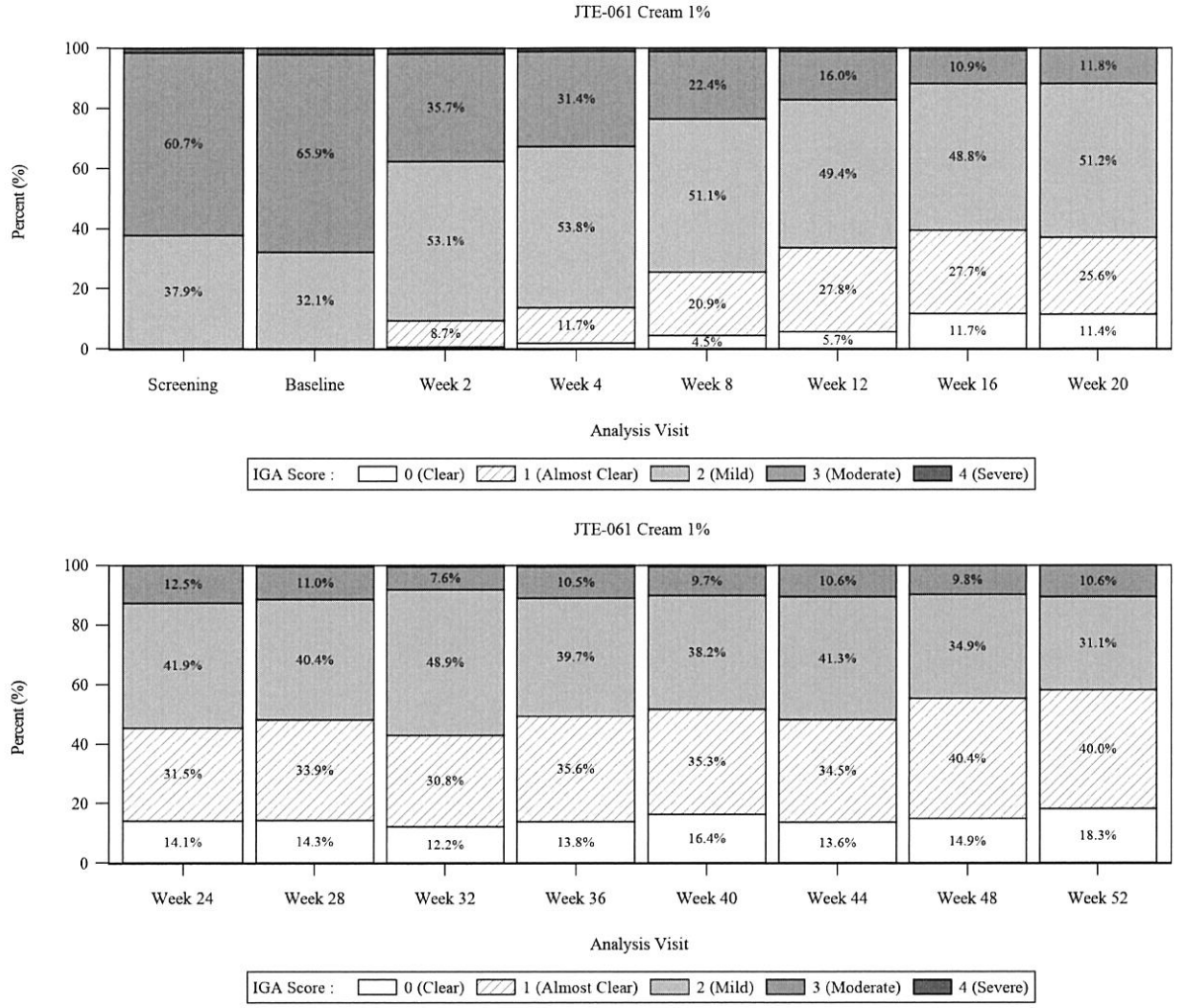


図 2.7.6.23-2 各来院日の IGA スコアの分布（ZBB4-2 試験，有効性解析対象集団）

Source：CTD5.3.5.2-2-B 図 11-3

2.7.6.23.4.3.2 EASI スコア

各来院日の EASI スコアの Baseline からの変化率を表 2.7.6.23-6 に，各来院日の EASI-50 達成率及び EASI-75 達成率を表 2.7.6.23-7 に，それぞれ示した。

EASI スコアは Week 24 まで経時的に低下し，その後同程度の値を推移した。EASI-50 達成率及び EASI-75 達成率は Week 24 まで経時的に上昇し，その後同程度の値を推移した。

表 2.7.6.23-6 各来院日の EASI スコアの Baseline からの変化率
（ZBB4-2 試験，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% (N = 290)		
	N	Mean ± SD	[95% CI]
Week 2	277	−34.22 ± 33.88	[−38.23, −30.22]
Week 4	264	−44.05 ± 40.45	[−48.95, −39.15]
Week 8	268	−52.91 ± 43.69	[−58.16, −47.66]
Week 12	262	−60.87 ± 38.20	[−65.51, −56.22]
Week 16	255	−70.82 ± 32.13	[−74.79, −66.86]
Week 20	254	−71.89 ± 30.61	[−75.67, −68.11]
Week 24	248	−75.33 ± 28.14	[−78.85, −71.81]
Week 28	245	−76.31 ± 31.87	[−80.32, −72.30]
Week 32	237	−76.98 ± 35.90	[−81.58, −72.39]
Week 36	239	−77.06 ± 30.76	[−80.98, −73.14]
Week 40	238	−77.94 ± 34.78	[−82.38, −73.49]
Week 44	235	−78.37 ± 31.56	[−82.43, −74.31]
Week 48	235	−79.34 ± 35.10	[−83.85, −74.83]
Week 52	235	−80.96 ± 34.40	[−85.38, −76.54]

Source：CTD5.3.5.2-2-B 表 11-6

表 2.7.6.23-7　各来院日の EASI-50 達成率及び EASI-75 達成率
（ZBB4-2 試験，有効性解析対象集団）

EASI-50 達成率

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% (N = 290)		
	N	Responder: n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)
Week 2	277	91 (32.9)	[27.4, 38.7]
Week 4	264	133 (50.4)	[44.2, 56.6]
Week 8	268	172 (64.2)	[58.1, 69.9]
Week 12	262	189 (72.1)	[66.3, 77.5]
Week 16	255	206 (80.8)	[75.4, 85.4]
Week 20	254	210 (82.7)	[77.5, 87.1]
Week 24	248	211 (85.1)	[80.0, 89.3]
Week 28	245	217 (88.6)	[83.9, 92.3]
Week 32	237	212 (89.5)	[84.8, 93.1]
Week 36	239	212 (88.7)	[84.0, 92.4]
Week 40	238	213 (89.5)	[84.9, 93.1]
Week 44	235	208 (88.5)	[83.7, 92.3]
Week 48	235	207 (88.1)	[83.2, 91.9]
Week 52	235	211 (89.8)	[85.2, 93.3]

EASI-75 達成率

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% (N = 290)		
	N	Responder: n (%)	[95% CI of Proportion] (Exact)
Week 2	277	33 (11.9)	[8.3, 16.3]
Week 4	264	62 (23.5)	[18.5, 29.1]
Week 8	268	104 (38.8)	[32.9, 44.9]
Week 12	262	123 (46.9)	[40.8, 53.2]
Week 16	255	136 (53.3)	[47.0, 59.6]
Week 20	254	150 (59.1)	[52.7, 65.2]
Week 24	248	158 (63.7)	[57.4, 69.7]
Week 28	245	167 (68.2)	[61.9, 73.9]
Week 32	237	163 (68.8)	[62.5, 74.6]
Week 36	239	166 (69.5)	[63.2, 75.2]
Week 40	238	166 (69.7)	[63.5, 75.5]
Week 44	235	166 (70.6)	[64.4, 76.4]
Week 48	235	180 (76.6)	[70.7, 81.9]
Week 52	235	180 (76.6)	[70.7, 81.9]

Source：CTD5.3.5.2-2-B 表 11-7，表 11-8

2.7.6.23.4.3.3 病変%BSA

各来院日の病変%BSA の Baseline からの変化量を表 2.7.6.23-8 に示した。

病変%BSA は Week 24 まで経時的に低下し，その後同程度の値を推移した。

表 2.7.6.23-8 各来院日の病変%BSA の Baseline からの変化量
（ZBB4-2 試験，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% (N = 290)		
	N	Mean ± SD	[95% CI]
Week 2	277	−3.7 ± 7.1	[−4.6, −2.9]
Week 4	264	−4.9 ± 9.3	[−6.0, −3.8]
Week 8	268	−7.5 ± 9.7	[−8.7, −6.4]
Week 12	262	−9.2 ± 9.0	[−10.3, −8.1]
Week 16	255	−11.5 ± 8.1	[−12.6, −10.5]
Week 20	254	−11.9 ± 8.1	[−12.9, −10.9]
Week 24	248	−13.1 ± 7.9	[−14.1, −12.1]
Week 28	245	−13.7 ± 8.0	[−14.7, −12.6]
Week 32	237	−13.8 ± 8.5	[−14.9, −12.7]
Week 36	239	−14.2 ± 8.7	[−15.3, −13.0]
Week 40	238	−14.4 ± 9.1	[−15.5, −13.2]
Week 44	235	−14.2 ± 8.5	[−15.3, −13.1]
Week 48	235	−14.2 ± 9.1	[−15.4, −13.0]
Week 52	235	−15.0 ± 9.1	[−16.1, −13.8]

Source：CTD5.3.5.2-2-B 表 11-9

2.7.6.23.4.3.4 そう痒 NRS スコア

各来院日のそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量を表 2.7.6.23-9 に示した。

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

表 2.7.6.23-9 各来院日のそう痒 NRS スコアの Baseline からの変化量
（ZBB4-2 試験，有効性解析対象集団）

Analysis Visit	JTE-061 Cream 1% (N = 290)		
	N	Mean ± SD	[95% CI]
Week 2	277	−1.4 ± 2.3	[−1.7, −1.2]
Week 4	265	−1.7 ± 2.5	[−2.0, −1.4]
Week 8	269	−2.1 ± 2.7	[−2.4, −1.7]
Week 12	263	−2.2 ± 2.6	[−2.5, −1.9]
Week 16	256	−2.3 ± 2.5	[−2.7, −2.0]
Week 20	254	−2.3 ± 2.6	[−2.6, −2.0]
Week 24	248	−2.2 ± 2.6	[−2.6, −1.9]
Week 28	245	−2.4 ± 2.6	[−2.7, −2.0]
Week 32	237	−2.2 ± 2.7	[−2.6, −1.9]
Week 36	239	−2.5 ± 2.7	[−2.8, −2.1]
Week 40	238	−2.6 ± 2.5	[−3.0, −2.3]
Week 44	235	−2.7 ± 2.3	[−2.9, −2.4]
Week 48	235	−2.9 ± 2.4	[−3.2, −2.6]
Week 52	235	−3.0 ± 2.5	[−3.3, −2.7]

Source：CTD5.3.5.2-2-B 表 11-10

2.7.6.23.4.3.5 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 2.7.6.23-10 に示した。

Skindex-16 スコアは Week 52 まで低下傾向が認められた。

表 2.7.6.23-10 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（ZBB4-2 試験，有効性解析対象集団）

Skindex-16 Score	Descriptive Statistics	JTE-061 Cream 1% (N = 290)				
		Week 4	Week 8	Week 24	Week 36	Week 52
Total Score	N	265	269	248	239	235
	Mean	−14.92	−17.57	−19.90	−21.39	−23.64
	SD	20.59	21.60	20.38	21.58	21.35
	[95% CI]	[−17.41, −12.43]	[−20.16, −14.97]	[−22.45, −17.35]	[−24.14, −18.64]	[−26.38, −20.90]
Symptom Subscale Score	N	265	269	248	239	235
	Mean	−13.96	−15.30	−19.61	−21.16	−24.68
	SD	28.13	28.16	25.69	26.91	25.30
	[95% CI]	[−17.36, −10.56]	[−18.68, −11.92]	[−22.83, −16.40]	[−24.59, −17.74]	[−27.93, −21.43]
Emotional Subscale Score	N	265	269	248	239	235
	Mean	−22.02	−26.06	−28.14	−29.51	−32.00
	SD	24.93	26.80	25.74	27.46	27.39
	[95% CI]	[−25.04, −19.01]	[−29.28, −22.84]	[−31.36, −24.92]	[−33.01, −26.01]	[−35.52, −28.48]
Functional Subscale Score	N	265	269	248	239	235
	Mean	−5.74	−7.48	−8.59	−10.21	−11.11
	SD	18.74	18.58	18.59	19.58	19.82
	[95% CI]	[−8.00, −3.47]	[−9.72, −5.25]	[−10.91, −6.26]	[−12.70, −7.71]	[−13.65, −8.56]

Source：CTD5.3.5.2-2-B 表 11-11

2.7.6.23.5 安全性の評価

2.7.6.23.5.1 治験薬が塗布された被験者数，期間及び用量

治験薬が塗布されたすべての被験者 291 名を安全性解析対象集団として採用した。

安全性解析対象集団での治験薬の塗布期間を表 2.7.6.23-11 に，治験薬の塗布量を表 2.7.6.23-12 に，それぞれ示した。

治験薬の塗布期間が 162 日（24 週相当）以上であった被験者は 291 名中 254 名であった。治験薬の 1 日あたりの塗布量の平均値は 3.15 g であった。

表 2.7.6.23-11 治験薬の塗布期間（ZBB4-2 試験）

投与群	塗布期間（days）														
	12 以下	13 ～26	27 ～49	50 ～77	78 ～105	106 ～133	134 ～161	162 ～189	190 ～217	218 ～245	246 ～273	274 ～301	302 ～329	330 ～357	358 以上
1% クリーム群 (N = 291)	3 (1.0)	5 (1.7)	8 (2.7)	3 (1.0)	11 (3.8)	5 (1.7)	2 (0.7)	4 (1.4)	3 (1.0)	3 (1.0)	5 (1.7)	0	1 (0.3)	26 (8.9)	212 (72.9)

例数（%）
塗布期間：計画された治験薬の塗布日数（Week 0 から Week 52 又は中止日の前日まで）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-B 表 12-2

表 2.7.6.23-12 治験薬の塗布量（ZBB4-2 試験）

投与群	記述統計量	1 日あたりの塗布量（g）	総塗布量（g）
1%クリーム群 (N = 291)	例数	290	290
	Mean ± SD	3.15 ± 2.11	875.0 ± 700.0

1 日あたりの塗布量は総塗布量及び曝露期間を用いて算出した。
被験者 1 名で，治験期間を通じて塗布量が欠測となった。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-B 表 12-3

2.7.6.23.5.2 有害事象

2.7.6.23.5.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.23-13 に示した。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 15 名（5.2%）に認められ，いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 40 名（13.7%）に認められた。有害事象は 276 名（94.8%）に認められた。高度と判定された有害事象は 11 名（3.8%）に認められた。副作用は 179 名（61.5%）に認められた。

表 2.7.6.23-13 有害事象の要約（ZBB4-2 試験）

項目	1%クリーム群 (N = 291)
有害事象	276 (94.8)
高度な有害事象	11 (3.8)
副作用	179 (61.5)
死亡	0
重篤な有害事象	15 (5.2)
重篤な副作用	0
有害事象による中止	40 (13.7)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-B 表 12-4

2.7.6.23.5.2.2 有害事象の発現例数

有害事象の発現例数を付表 2.7.6.26-20 に，発現頻度順の有害事象発現例数（2%以上に発現）を表 2.7.6.23-14 に，それぞれ示した。

5%以上に発現した有害事象は，頭痛が 66 名（22.7%），ざ瘡及び適用部位毛包炎が各 63 名（21.6%），適用部位ざ瘡が 58 名（19.9%），アトピー性皮膚炎が 56 名（19.2%），COVID-19 が 49 名（16.8%），発熱が 47 名（16.2%），上咽頭炎が 28 名（9.6%），毛包炎が 27 名（9.3%），接触皮膚炎が 26 名（8.9%），皮膚乳頭腫が 25 名（8.6%）であった。

高度と判定された有害事象は 11 名（3.8%）に認められ，その内訳は，アトピー性皮膚炎が 3 名（1.0%），心筋炎，虫垂炎，顔面骨骨折，視神経炎，血栓性脳梗塞，子宮頚部上皮異形成，精液瘤，中毒性皮疹が各 1 名（0.3%）であった。中等度の有害事象は 161 名（55.3%）に認められた。2%以上に発現した中等度の有害事象は，アトピー性皮膚炎が 41 名（14.1%），COVID-19 が 26 名

(8.9%)，適用部位毛包炎及びざ瘡が各 21 名（7.2%），頭痛が 18 名（6.2%），接触皮膚炎が 16 名（5.5%），適用部位ざ瘡が 15 名（5.2%），発熱が 13 名（4.5%），皮膚乳頭腫が 11 名（3.8%），上咽頭炎が 10 名（3.4%），毛包炎が 9 名（3.1%），アレルギー性結膜炎及び喘息が各 8 名（2.7%），上腹部痛及びせつが各 7 名（2.4%）であった。

表 2.7.6.23-14　発現頻度順の有害事象発現例数（2%以上に発現）（ZBB4-2 試験）

有害事象名 (MedDRA/J V.24.0) PT	1%クリーム群 (N = 291)
頭痛	66 (22.7)
ざ瘡	63 (21.6)
適用部位毛包炎	63 (21.6)
適用部位ざ瘡	58 (19.9)
アトピー性皮膚炎	56 (19.2)
COVID-19	49 (16.8)
発熱	47 (16.2)
上咽頭炎	28 (9.6)
毛包炎	27 (9.3)
接触皮膚炎	26 (8.9)
皮膚乳頭腫	25 (8.6)
上腹部痛	14 (4.8)
せつ	12 (4.1)
適用部位変色	11 (3.8)
齲歯	11 (3.8)
アレルギー性結膜炎	10 (3.4)
胃腸炎	10 (3.4)
稗粒腫	10 (3.4)
腹痛	9 (3.1)
関節痛	9 (3.1)
節足動物刺傷	9 (3.1)
喘息	9 (3.1)
背部痛	9 (3.1)
適用部位多毛症	8 (2.7)
適用部位刺激感	8 (2.7)
結膜炎	8 (2.7)
ワクチン接種合併症	8 (2.7)
過角化	7 (2.4)
倦怠感	7 (2.4)
足部白癬	7 (2.4)
咳嗽	6 (2.1)
皮膚裂腫	6 (2.1)
高血圧	6 (2.1)
悪心	6 (2.1)
口腔ヘルペス	6 (2.1)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-B 表 12-6

2.7.6.23.5.2.3 副作用の発現例数

副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.23-15 に示した。

2%以上に発現した副作用は，適用部位毛包炎が 52 名（17.9%），適用部位ざ瘡が 47 名（16.2%），頭痛が 40 名（13.7%），アトピー性皮膚炎が 24 名（8.2%），ざ瘡が 21 名（7.2%），接触皮膚炎が 16 名（5.5%），適用部位変色が 10 名（3.4%），適用部位多毛症及び適用部位刺激感が各 8 名（2.7%）であった。

高度と判定された副作用は 2 名（0.7%）に認められ，その内訳はアトピー性皮膚炎及び中毒性皮疹が各 1 名（0.3%）であった。中等度の副作用は 80 名（27.5%）に認められた。2%以上に発現した中等度の副作用はアトピー性皮膚炎が 22 名（7.6%），適用部位毛包炎が 16 名（5.5%），適用部位ざ瘡，頭痛及び接触皮膚炎が各 12 名（4.1%），ざ瘡が 7 名（2.4%）であった。

表 2.7.6.23-15 副作用の発現例数及び発現件数（ZBB4-2 試験）

副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC/PT	1%クリーム群 (N＝291)	
	件数	例数（%）
合計	378	179 (61.5)
眼障害	1	1 (0.3)
眼脂	1	1 (0.3)
胃腸障害	8	8 (2.7)
腹痛	1	1 (0.3)
上腹部痛	2	2 (0.7)
胃腸障害	1	1 (0.3)
悪心	3	3 (1.0)
嘔吐	1	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	118	82 (28.2)
適用部位ざ瘡	60	47 (16.2)
適用部位皮膚炎	1	1 (0.3)
適用部位変色	12	10 (3.4)
適用部位不快感	1	1 (0.3)
適用部位乾燥	3	3 (1.0)
適用部位湿疹	2	2 (0.7)
適用部位紅斑	3	1 (0.3)
適用部位多毛症	8	8 (2.7)
適用部位刺激感	10	8 (2.7)
適用部位疼痛	1	1 (0.3)
適用部位丘疹	1	1 (0.3)
適用部位そう痒感	6	5 (1.7)
適用部位腫脹	3	3 (1.0)
無力症	1	1 (0.3)
悪寒	2	1 (0.3)
倦怠感	3	2 (0.7)
顔面腫脹	1	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	87	59 (20.3)
適用部位毛包炎	77	52 (17.9)
適用部位膿疱	1	1 (0.3)
結膜炎	1	1 (0.3)
毛包炎	4	4 (1.4)
せつ	1	1 (0.3)
胃腸炎	1	1 (0.3)
ヘルペス眼感染	1	1 (0.3)
膿皮症	1	1 (0.3)
臨床検査	5	5 (1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1 (0.3)
血中尿酸増加	1	1 (0.3)
肝酵素異常	1	1 (0.3)
肝機能検査値上昇	1	1 (0.3)
白血球数増加	1	1 (0.3)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-B 表 12-9

表 2.7.6.23-15 副作用の発現例数及び発現件数（ZBB4-2 試験）（続き）

副作用名 (MedDRA/J V.24.0) SOC/PT	1%クリーム群 (N＝291)	
	件数	例数（%）
合計	378	179 (61.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	3 (1.0)
皮膚乳頭腫	2	2 (0.7)
汗腺腫瘍	1	1 (0.3)
神経系障害	60	41 (14.1)
頭痛	58	40 (13.7)
緊張性頭痛	2	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	95	71 (24.4)
ざ瘡	24	21 (7.2)
皮膚炎	1	1 (0.3)
ざ瘡様皮膚炎	5	4 (1.4)
アトピー性皮膚炎	27	24 (8.2)
接触皮膚炎	18	16 (5.5)
全身性剥脱性皮膚炎	1	1 (0.3)
毛孔拡大腫	2	2 (0.7)
毛包性湿疹	1	1 (0.3)
過角化	1	1 (0.3)
毛孔性角化症	4	4 (1.4)
苔癬様角化症	1	1 (0.3)
稗粒腫	1	1 (0.3)
色素沈着障害	5	3 (1.0)
そう痒症	1	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	1	1 (0.3)
丘疹性皮疹	1	1 (0.3)
中毒性皮疹	1	1 (0.3)
血管障害	1	1 (0.3)
血管拡張	1	1 (0.3)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-B 表 12-9

2.7.6.23.5.2.4 治験薬塗布部位に発現した有害事象

治験薬塗布部位に発現した有害事象発現例数（治験薬塗布部位で 2 名以上に発現）を表 2.7.6.23-16 に示した。

治験薬塗布部位に発現した有害事象は，291 名中 200 名（68.7%）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 291 名中 257 名（88.3%）に認められた。治験薬塗布部位で 2%以上に発現した有害事象は，適用部位毛包炎が 63 名（21.6%），適用部位ざ瘡が 58 名（19.9%），アトピー性皮膚炎が 52 名（17.9%），接触皮膚炎が 19 名（6.5%），ざ瘡が 12 名（4.1%），適用部位変色が 11 名（3.8%），適用部位多毛症，適用部位刺激感及び皮膚乳頭腫が各 8 名（2.7%），毛包炎が 6 名（2.1%）であった。

表 2.7.6.23-16 治験薬塗布部位に発現した有害事象発現例数
（治験薬塗布部位で2名以上に発現）（ZBB4-2試験）

有害事象名（MedDRA/J V.24.0） SOC／PT	1%クリーム群 (N＝291)	
発現部位	治験薬塗布部位	治験薬塗布部位以外
合計	200 (68.7)	257 (88.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
適用部位ざ瘡	58 (19.9)	0
適用部位皮膚炎	2 (0.7)	0
適用部位変色	11 (3.8)	0
適用部位乾燥	4 (1.4)	0
適用部位湿疹	3 (1.0)	0
適用部位多毛症	8 (2.7)	0
適用部位刺激感	8 (2.7)	0
適用部位浮腫	2 (0.7)	0
適用部位そう痒感	5 (1.7)	0
適用部位腫脹	4 (1.4)	0
感染症および寄生虫症		
適用部位毛包炎	63 (21.6)	0
適用部位感染	4 (1.4)	0
毛包炎	6 (2.1)	27 (9.3)
せつ	3 (1.0)	10 (3.4)
帯状疱疹	2 (0.7)	2 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症		
節足動物刺傷	2 (0.7)	7 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	2 (0.7)	7 (2.4)
背部痛	2 (0.7)	7 (2.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
皮膚乳頭腫	8 (2.7)	20 (6.9)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	12 (4.1)	61 (21.0)
ざ瘡様皮膚炎	3 (1.0)	2 (0.7)
アトピー性皮膚炎	52 (17.9)	7 (2.4)
接触皮膚炎	19 (6.5)	10 (3.4)
毛孔拡大腫	2 (0.7)	0
毛孔性角化症	4 (1.4)	2 (0.7)
稗粒腫	4 (1.4)	6 (2.1)
汗疹	2 (0.7)	3 (1.0)

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。内訳は治験薬塗布部位で2名以上に発現した有害事象を抜粋したため，治験薬塗布部位で1名に発現した有害事象，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：CTD5.3.5.2-2-B 表 12-7

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

2.7.6.23.5.2.5.1 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.23.5.2.5.2 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.23-17 に，その他の重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.2-2-B 14.3.3.2 Narratives of Other Serious Adverse Events」に，それぞれ示した。

その他の重篤な有害事象は 15 名に 15 件認められ，いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。なお，重篤な有害事象のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 名に 4 件認められ，その内訳は，視神経炎，感染性脊椎炎，血栓性脳梗塞，アトピー性皮膚炎が各 1 件であった。

表 2.7.6.23-17 その他の重篤な有害事象一覧表（ZBB4-2 試験）

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

*1：発現部位 A＝治験薬塗布部位，B＝治験薬塗布部位以外
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-B 表 12-12

2.7.6.23.5.2.5.3 他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数を表 2.7.6.23-18 に示した。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「CTD5.3.5.2-2-B 表 12-14」に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 40 名（13.7%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った副作用は 29 名に 42 件認められ，主に認められた事象はアトピー性皮膚炎が 9 件，接触皮膚炎が 7 件，頭痛が 4 件，適用部位変色及び色素沈着障害が各 3 件であった。

表 2.7.6.23-18　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数（ZBB4-2 試験）

有害事象名 (MedDRA/J V.24.0) SOC／PT	1%クリーム群 (N = 291)
合計	40 (13.7)
眼障害	1 (0.3)
緑内障	1 (0.3)
胃腸障害	2 (0.7)
腸炎	1 (0.3)
悪心	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (2.4)
適用部位ざ瘡	2 (0.7)
適用部位変色	2 (0.7)
適用部位紅斑	1 (0.3)
適用部位そう痒感	1 (0.3)
適用部位腫脹	1 (0.3)
悪寒	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	2 (0.7)
適用部位毛包炎	1 (0.3)
感染性脊椎炎	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.3)
神経系障害	6 (2.1)
頭痛	4 (1.4)
視神経炎	1 (0.3)
血栓性脳梗塞	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.7)
喘息	1 (0.3)
咳喘息	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	24 (8.2)
ざ瘡	1 (0.3)
皮膚炎	1 (0.3)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	12 (4.1)
接触皮膚炎	7 (2.4)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.3)
毛孔性角化症	1 (0.3)
色素沈着障害	2 (0.7)
中毒性皮疹	1 (0.3)
血管障害	1 (0.3)
血管拡張	1 (0.3)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-B 表 12-13

2.7.6.23.5.3 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。

2.7.6.23.5.4 バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.23.6 薬物動態に関する評価

2.7.6.23.6.1 解析したデータセット

治験薬が投与された被験者 291 名のうち，1 名（治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，290 名を薬物動態解析対象集団として採用した。

2.7.6.23.6.2 JTE-061 の血漿中濃度

薬物動態解析対象集団での JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計を表 2.7.6.23-19 に，JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量を表 2.7.6.23-20 に，それぞれ示した。また，投与後経過時間に対する JTE-061 の血漿中濃度の散布図を図 2.7.6.23-3 に示した。

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

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

表 2.7.6.23-19 JTE-061 の血漿中濃度の検出有無に関する度数集計（ZBB4-2 試験）

投与群	JTE-061 の血漿中濃度	Week 4	Week 8	Week 24	Week 52
1%クリーム群 (N = 290)	例数	275	269	249	234
	≥ 50.0 pg/mL	73 (26.5)	76 (28.3)	43 (17.3)	24 (10.3)
	< 50.0 pg/mL	202 (73.5)	193 (71.7)	206 (82.7)	210 (89.7)

例数（%）
定量下限：50.0 pg/mL
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2-B 表 12-16

表 2.7.6.23-20 JTE-061 の血漿中濃度の記述統計量（ZBB4-2 試験）

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

単位：pg/mL
薬物濃度が定量下限未満（< 50.0 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：CTD5.3.5.2-2-B 表 12-17

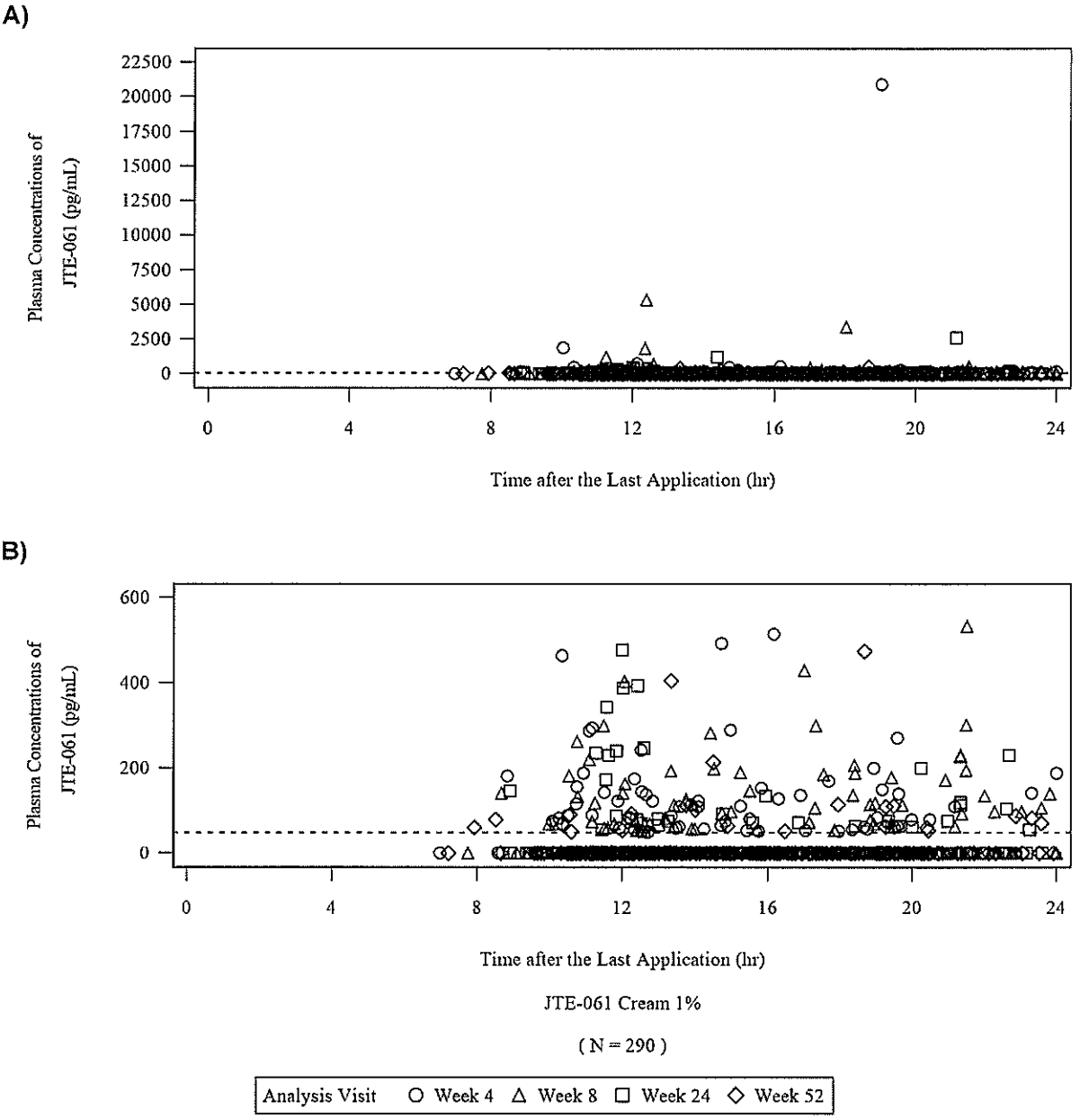


図 2.7.6.23-3 投与後経過時間に対する JTE-061 の血漿中濃度の散布図（ZBB4-2 試験）

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：CTD5.3.5.2-2-B 図 12-1

2.7.6.23.7 全般的結論

AD 患者を対象に，非盲検，非対照により，JTE-061 クリーム 1%を 1 日 1 回 52 週間投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。

AD 患者に JTE-061 クリーム 1%を 1 日 1 回 52 週間塗布した場合，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，AD 治療における JTE-061 クリーム 1%の有効性は，投与開始後 52 週まで持続することが示された。

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

（参考資料：CTD5.3.5.4-3-B）

2.7.6.24.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Phase IIa Study to Evaluate Topically Applied WBI-1001 Cream in Patients with Atopic Dermatitis

2) 治験の目的

主要目的

- AD 患者を対象として，WBI-1001 クリーム（タピナロフクリーム，処方 C）を塗布し，安全性及び忍容性を検討する。

副次目的

- AD 患者を対象として，WBI-1001 クリームの有効性を検討する。
- AD 患者を対象として，WBI-1001 の薬物動態を評価する。

3) 治験実施医療機関

実施国：カナダ
治験実施施設：1 施設

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の登録日）：2008 年 3 月 18 日
治験終了日（最後の被験者の治験終了日）：2008 年 6 月 12 日

5) 治験デザイン

ランダム化，二重盲検，基剤対照試験

6) 試験の構成

WBI-1001 クリーム 0.5%群，WBI-1001 クリーム 1%群，基剤クリーム群の 3 群

7) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：WBI-1001 クリーム 0.5%群 12 名，WBI-1001 クリーム 1%群 12 名，基剤クリーム群 12 名　合計 36 名

【解析時】

治験薬塗布被験者数：WBI-1001 クリーム 0.5%群 12 名，WBI-1001 クリーム 1%群 12 名，基剤クリーム群 13 名　合計 37 名

8) 対象被験者

AD 患者

9) 組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時点で AD と診断されて 6 ヵ月を超える期間が経過し，病状が安定している 18 歳以上 65 歳以下の男女。
- 病変%BSA が 1%以上 10%以下（顔面，鼠径部，頭皮，生殖器を含む）の患者。
- Day 0 の EASI スコアが 12 より小さく，IGA スコアが 2（軽症），3（中等症）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，試験期間中適切な避妊法を取ることに同意を得られた患者。

【主な除外基準】

- 病状が自然に改善又は急速に悪化している AD 患者。
- 手，足のみに AD 病変のある患者。
- AD の臨床的評価に影響を与え患者を危険にさらす可能性のある，その他の皮膚疾患を合併する患者。
- 活動性のアレルギー性接触皮膚炎，又は他の非アトピー性の皮膚炎の既往のある患者。
- 試験実施中に患者を危険にさらす可能性のある，深刻な病気又は病状（例：ヒト免疫不全ウイルス，腎不全，臨床的に重大な異常な検査値）を合併する患者。
- 神経学的障害／精神障害（精神病性障害，認知症を含む）の既往がある患者。
- 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，自然又は人工的な紫外線照射源への長期曝露が，Baseline の前 4 週以内に行われた又は予定されている患者。
- 表 2.7.6.6.24-1 に示す治療を Baseline 前の該当期間に受けた患者。

表 2.7.6.6.24-1 Baseline 前の禁止治療（WBI-1001-201 試験）

治療	Baseline を起点とした禁止開始時期
全身免疫調節療法	12 週前
光線療法（レーザーを含む），光化学療法，全身性 AD 療法（例：全身性副腎皮質ステロイド，タクロリムス，メトトレキサート，シクロスポリン）	4 週前
治験薬塗布部位への局所 AD 療法（外用副腎皮質ステロイド及びカルシニューリン阻害剤を含む）	2 週前

10) 被験薬，使用製剤，投与方法

被験薬	WBI-1001 クリーム
使用製剤	WBI-1001 クリーム 0.5%（5 mg/g） WBI-1001 クリーム 1%（10 mg/g） 基剤クリーム
投与方法	すべての AD 病変部位に（顔面，頭皮，鼠径部及び性器部を除く）1 日 2 回塗布

11) 投与期間

28 日間

12) 評価項目

主要評価項目

安全性評価項目

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図

副次評価項目

(1) 有効性評価項目

- 各 Visit の EASI スコア
- 各 Visit の SCORAD スコア
- 各 Visit の病変%BSA
- 各 Visit の IGA スコア
- 各 Visit の痒みのスコア

(2) 薬物動態評価項目

- WBI-1001 の薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}8}$）

2.7.6.24.2 解析及び統計手法

2.7.6.24.2.1 解析対象集団

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
- ITT 解析対象集団：治験薬が少なくとも 1 回投与され，少なくとも 1 回の Visit を完了した被験者の集団
- 薬物動態解析対象集団：薬物動態解析用の血漿検体が採取された被験者の集団

2.7.6.24.2.2 安全性評価項目

解析対象を安全性解析対象集団とした。

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

2.7.6.24.2.3 有効性評価項目

解析対象を ITT 解析対象集団とした。

各 Visit の EASI スコア，SCORAD スコア，病変%BSA 及び IGA スコアの Baseline からの変化量及び変化率を算出した。

有効性評価のための検出力を確保できる被験者数ではなかったため，有効性データに関する統計学的解析は治験実施計画書や統計解析計画書で計画していなかった。

有効性評価項目に関する解析は，事後解析として実施した。

2.7.6.24.2.4 薬物動態評価項目

解析対象を薬物動態解析対象集団とした。

以下の時点で採血し，WBI-1001 の血漿中濃度を測定した。

Day	検体採取時刻
Day 0	治験薬塗布前及び塗布 1，2，4，6，8 時間後
Day 7	治験薬塗布前
Day 14	治験薬塗布前
Day 21	治験薬塗布前
Day 28	治験薬塗布前及び塗布 1，2，4，6，8 時間後

2.7.6.24.3 試験対象被験者

2.7.6.24.3.1 被験者の内訳

37 名（男性 8 名，女性 29 名）に治験薬が塗布された。4 名が治験薬塗布を中止し，33 名が 4 週間の治験薬塗布を完了した。基剤クリーム群に割り当てられた 13 名のうち 1 名は，治験開始後に選択基準を満たしていなかったことが判明したため，Day 14 に治験を中止し，代わりに別の被験者 1 名を追加した。

2.7.6.24.3.2 解析対象

治験薬を塗布した 37 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に採用した。37 名のうち，選択基準違反で治験中止した 1 名を除く 36 名を ITT 解析対象集団に採用した。

2.7.6.24.4 結果の要約

2.7.6.24.4.1 安全性の評価

2.7.6.24.4.1.1 有害事象

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

有害事象の発現例数を付表 2.7.6.26-21 に示した。有害事象は，WBI-1001 クリーム 0.5%群で 12 名中 9 名，WBI-1001 クリーム 1%群で 12 名中 10 名，基剤クリーム群で 13 名中 12 名に認められた。

治験薬と関連した有害事象は，WBI-1001 クリーム 1%群で 12 名中 3 名，基剤クリーム群で 13 名中 4 名に認められた。WBI-1001 クリーム 1%群で認められた治験薬と関連した有害事象は，皮膚症（2 名）及び心電図異常 T 波（1 名）であった。基剤クリーム群で認められた治験薬と関連した有害事象は，皮膚そう痒症（2 名），アトピー性皮膚炎増悪（1 名），皮膚症（1 名）であった。WBI-1001 クリーム 0.5%群で治験薬と関連した有害事象は認められなかった。

2.7.6.24.4.1.2 臨床検査，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。

2.7.6.24.4.2 有効性の評価

Day 28 の EASI スコア，SCORAD スコア，病変%BSA，IGA スコア及び痒みのスコアの Baseline からの平均変化量及び平均変化率を表 2.7.6.24-2 に示した。Day 28 の EASI スコアの Baseline からの変化量（主要評価項目）は基剤クリームと比べて WBI-1001 クリーム 0.5%及び 1%の BID 塗布で有意に大きく，EASI スコアの Baseline からの改善が示された。IGA スコア，SCORAD スコア及び病変%BSA でも基剤クリーム群と比べて WBI-1001 クリーム群で Baseline からの改善が認められた。

表 2.7.6.24-2　Day 28 の各有効性評価項目の Baseline からの平均変化量及び平均変化率（WBI-1001-201 試験，ITT）

評価項目	基剤クリーム BID (N = 12)	WBI-1001 クリーム 0.5% BID (N = 12)	WBI-1001 クリーム 1% BID (N = 12)
EASI スコア	−1.08 (−7.14%)	−2.64*1 (−59.27%)	−2.78*1 (−54.88%)
IGA スコア	−0.17 (−5.56%)	−1.08*1 (−38.89%)	−1.33*1 (−45.83%)
SCORAD スコア	−7.17 (−18.37%)	−20.25*1 (−56.42%)	−17.38*1 (−50.12%)
病変%BSA	−1.01 (−10.83%)	−3.85*1 (−64.42%)	−2.30*1 (−57.74%)
痒みのスコア	−2.03 (−30.20%)	−4.58*1 (−74.01%)	−3.63 (−55.96%)

変化量（変化率）
*1：平均変化量で基剤クリームとの比較による有意な差が認められた（Bonferroni 補正を用いた事後の対比較に基づく）。
Source：CTD5.3.5.4-3-B Table 13, Table 14, Table 17, Table 18, Table 21, Table 22, Table 24, Table 25,Table 30

2.7.6.24.4.3 薬物動態の評価

WBI-1001 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.24-3 に示した。薬物動態解析対象集団の血漿 349 検体のうち，定量下限以上（≥ 0.10 ng/mL）の血漿中濃度を示したのは 35 検体（10%）のみであった（0.5%群：16 検体，1%群：19 検体）。WBI-1001 の血漿中濃度はいずれの用量でも低かった。定量下限以上の血漿中濃度を示した検体は，Day 0 では 144 検体中 34 検体（23.6%），Day 28 では 138 検体中 1 検体（0.72%）であった。WBI-1001 の血漿中濃度は Day 0 に比較して Day 28 に低下した。反復投与による WBI-1001 の蓄積は認められなかった。WBI-1001 の用量と血漿中濃度の間に相関は認められなかった。

表 2.7.6.24-3　Day 0 及び Day 28 の WBI-1001 の薬物動態パラメータ（WBI-1001-201 試験，薬物動態解析対象集団）

投与群	記述統計量	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		$AUC_{0\text{-}8}$ (ng·h/mL)	
		Day 0	Day 28	Day 0	Day 28	Day 0	Day 28
0.5% BID (N = 12)	Mean ± SD	0.80 ± 1.69	0	NC	NA	1.73 ± 3.82	0
	Min - Max	0 - 5.97	0 - 0	1 - 4	NA	0 - 13.44	0 - 0
1% BID (N = 12)	Mean ± SD	0.46 ± 0.93	0.04 ± 0.13	NC	NC	1.22 ± 2.41	0.06 ± 0.19
	Min - Max	0 - 3.32	0 - 0.44	1 - 2	2 - 2	0 - 8.61	0 - 0.66

The concentrations below the BQL (< 0.10 ng/mL) are noted as 0 ng/mL.
Source：CTD5.3.5.4-3-B Listing 16.3.2 pharmacokinetics report Table 3

2.7.6.24.5 全般的結論

- WBI-1001 クリーム 0.5%及び 1%（処方 C）は AD 患者に対して，良好な安全性を示した。
- 事後解析から，WBI-1001 クリームは AD 患者に対して基剤クリームと比較して高い有効性を示した。

2.7.6.24.6 公表文献

1. Bissonnette R, Chen G, Bolduc C, Maari C, Lyle M, Tang L, et al. Efficacy and safety of topical WBI-1001 in the treatment of atopic dermatitis: results from a phase 2A, randomized, placebo-controlled clinical trial. Arch Dermatol. 2010 Apr;146(4):446-9.