

審議結果報告書

平成 29 年 3 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] コムクロシヤンプー0.05%
[一 般 名] クロベタゾールプロピオン酸エステル
[申 請 者 名] マルホ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 5 月 31 日

[審議結果]

平成 29 年 3 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 2 月 20 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] コムクロシャンプー0.05 %
[一 般 名] クロベタゾールプロピオン酸エステル
[申 請 者] マルホ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 5 月 31 日
[剤形・含量] 1 g 中にクロベタゾールプロピオン酸エステル 0.5 mg を含有する外用液剤
[申請区分] 医療用医薬品 (5) 新剤形医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の頭部の尋常性乾癬に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

頭部の尋常性乾癬

[用法及び用量]

通常、1 日 1 回、乾燥した頭部に患部を中心に適量を塗布し、約 15 分後に水又は湯で泡立て、洗い流す。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成29年1月11日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] コムクロシャンプー0.05%
- [一般名] クロベタゾールプロピオン酸エステル
- [申請者] マルホ株式会社
- [申請年月日] 平成28年5月31日
- [剤形・含量] 1g中にクロベタゾールプロピオン酸エステル0.5mgを含有する外用液剤
- [申請時の効能又は効果] 頭部の尋常性乾癬
- [申請時の用法及び用量] 通常、1日1回、乾燥した頭部に患部を中心に適量を塗布し、約15分後に水又はお湯で泡立て、洗い流す。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 18
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 19

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CP	Clobetasol propionate	クロベタゾールプロピオン酸エステル
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GSS	Global Severity Score	全般重症度

HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal	視床下部－下垂体－副腎
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC/MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master File	原薬等登録原簿
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index	
PSSI 75 達成率		PSSI スコアのベースラインからの減少率が 75 %以上の患者割合
PSUR/PBRER	Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的安全性最新報告／定期的ベネフィット・リスク評価報告
RH	Relative humidity	相対湿度
TLC	Thin-layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
TPA	12- <i>O</i> -tetradecanoylphorbol-13-acetate	
WOCF	Worst observation carried forward	
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		コムクロシヤンプー0.05 %

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

尋常性乾癬は、雲母状鱗屑を伴う境界明瞭な紅斑を特徴とする慢性炎症性角化疾患であり、寛解と再燃を繰り返す。本疾患は、遺伝的素因に種々の環境因子の影響を受けて発症する。皮疹の好発部位は機械的刺激を受けやすい肘頭、膝蓋及び被髪頭部等であり（アレルギー・免疫 18: 12-18, 2011）、乾癬患者の 75.8%が頭部に皮疹を有すると報告されている（日皮会誌 115: 1449-1459, 2005）。

頭部の尋常性乾癬の基本的な治療法は外用療法であり、ステロイド外用剤や活性型ビタミン D₃ 外用剤が使用されている。

本剤は、strongest クラスのステロイドであるクロベタゾールプロピオン酸エステルを有効成分とするシャンプー様外用液剤であり、コンプライアンスの向上等を期待し開発された。

本剤は、頭部の乾癬に対して 2004 年 2 月に米国で初めて承認された後、2016 年 11 月現在、海外 62 カ国／地域で承認されている。なお、本邦において、クロベタゾールプロピオン酸エステル外用剤（軟膏、クリーム剤及びローション剤）は 1978 年 5 月に「乾癬」等の効能・効果で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬であるクロベタゾールプロピオン酸エステルは、日本薬局方収載品であり、MF に登録されている原薬（MF 登録番号 ██████████）を用いる。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 g 中にクロベタゾールプロピオン酸エステルを 0.5 mg 含有する外用液剤である。製剤には、エタノール、ヤシ油アルキルベタイン液、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム、塩化 O-[2-ヒドロキシ-3-(トリメチルアンモニオ)プロピル]ヒドロキシエチルセルロース、██████████、██████████及び精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は受入試験、██████████、██████████、充てん、表示、包装、試験及び保管からなる工程により製造される。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（TLC）、粘度、██████████、純度試験（類縁物質（HPLC））、エタノール（GC）、██████████及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は石英ガラス管保存下では光に不安定であり、ポリエチレン容器保存下では光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 2 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン容器 (ポリプロピレン キャップ)	36 カ月
加速試験	実生産 1 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

長期保存試験では、36 カ月時点において 1 ロットの [REDACTED] が、 [REDACTED] が原因であったためであり、当該結果を踏まえ [REDACTED] が追加され、 [REDACTED] が改善された。なお、改善後に製造した製剤ロットの長期保存試験において 36 カ月間安定であることが確認されている。以上より、製剤の有効期間は、ポリエチレン容器で遮光し室温で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、医薬品での使用前例がない新添加剤であるヤシ油アルキルベタイン液、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム及び塩化 *O*-[2-ヒドロキシ-3-(トリメチルアンモニオ)プロピル]ヒドロキシエチルセルロースが含有されている。また、一般外用剤における使用前例を超える量の [REDACTED] が新添加剤として含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、ヤシ油アルキルベタイン液、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム及び塩化 *O*-[2-ヒドロキシ-3-(トリメチルアンモニオ)プロピル]ヒドロキシエチルセルロースの規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。また、 [REDACTED] は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、ヤシ油アルキルベタイン液、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム、塩化 *O*-[2-ヒドロキシ-3-(トリメチルアンモニオ)プロピル]ヒドロキシエチルセルロース及び [REDACTED] について、提出された資料から、今回の使用量における全身性の安全性に懸念は認められなかった一方、皮膚刺激性及び眼粘膜刺激性を示す可能性が示唆された。本剤の局所刺激性については 5.R において引き続き議論する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、TPA 誘発皮膚炎マウスにおける抗炎症作用が検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 TPA 誘発皮膚炎マウスにおける抗炎症作用 (CTD 4.2.1.1-1 : 試験番号 PE [REDACTED] 096)

TPA 誘発皮膚炎マウスの耳介に本剤又はプラセボを経皮投与し、1、5、15 又は 30 分後に除去したときの投与 18 時間後における耳介厚は表 2 のとおりであった。なお、TPA 誘発皮膚炎マウスは雌性マウスの右耳介部の両面に 0.01 % TPA 溶液を塗布し皮膚炎 (耳介腫脹) を惹起することにより作製した。

いずれの塗布時間においても本剤群ではプラセボ群に対し有意に耳介腫脹を抑制し、5、15 及び 30 分間塗布による抑制作用は同程度であった。

表 2 TPA 誘発皮膚炎マウスにおける本剤投与 18 時間後の耳介厚

	例数	各塗布時間における耳介厚 (mm)			
		1 分間	5 分間	15 分間	30 分間
プラセボ群	6	0.60±0.02	0.61±0.02	0.61±0.02	0.59±0.02
本剤群	6	0.53±0.02*	0.38±0.01***	0.32±0.01***	0.33±0.01***

平均値±標準誤差

* : p<0.05、*** : p<0.001 (vs.プラセボ群、Student の t 検定)

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の薬理作用について以下のように説明している。

TPA 誘発皮膚炎マウスは、TPA 塗布部位の皮膚における浮腫や好中球浸潤、表皮肥厚等の炎症反応が認められるため、尋常性乾癬の病態との類似性が示唆されている (Agents Actions 25: 344-351, 1988)。今般提出した効力を裏付ける試験 (3.1.1) において、TPA 誘発皮膚炎マウスにおいて本剤を 1~30 分間塗布することで耳介腫脹を抑制したこと、5、15 及び 30 分間塗布による耳介腫脹の抑制作用は同程度であったことから、本剤を短時間塗布することで尋常性乾癬の病変に対して効果を発揮すると考える。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験から、本剤の短時間塗布により尋常性乾癬の病変に対して効果が期待できると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラットに本剤及びクロベタゾールプロピオン酸エステル (以下、「CP」) 0.05 %ローション市販剤¹⁾を経皮投与したときの薬物動態及びミニブタに本剤を経皮投与したときの薬物動態が検討された。

血漿中 CP 濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法が用いられた。各試料の定量下限値は、ラットの血漿中 CP 濃度については 0.25 ng/mL (4.1.1) 及び 0.16 ng/mL (4.1.2²⁾) であり、ミニブタの血漿中 CP 濃度については 0.2 ng/mL (4.1.2) であった。なお、各試験において本剤の投与量は CP としての投与量に換算して表記した。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1 : 試験番号 RDS.03.SRE.4706)

雄性ラットに本剤又は CP 0.05 %ローション市販剤¹⁾0.3 mg/kg を単回経皮投与 (塗布時間 : 本剤は 15 分間又は 30 分間、CP 0.05 %ローション市販剤は 10 時間) したときの投与 48 時間後までの血漿中 CP 濃度を測定した。薬物動態パラメータについて、C_{max} 及び AUC_{0-48h} (最小値~最大値³⁾) は、本剤 15 分間塗布群で 0.8~0.9 ng/mL 及び 4~15 ng・h/mL、本剤 30 分間塗布群で 0.6~0.7 ng/mL 及び 3~14 ng・h/mL 並びに CP 0.05 %ローション市販剤群で 2.8 ng/mL 及び 45 ng・h/mL であった。

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.2.2-3及び4.2.3.2-3 : 試験番号 RDS.03.SRE.4850及びRDS.03.SRE.12252)

雌雄ラットに本剤 0.3 mg/kg/day を 1 日 1 回 15 分間 14 日間反復経皮投与したときの血漿中 CP 濃度の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

¹⁾ 海外で市販されている CP 0.05 %含有ローション (Dermovate Scalp 0.05 %)

²⁾ CTD 4.2.2.2-3 では、すべての試料が 2 倍に希釈し測定されたため、試料中 CP 濃度の定量下限値は 0.32 ng/mL であった

³⁾ 各パラメータは 4 例の平均血漿中濃度から算出した。定量下限値未満の試料の値を 0 として平均血漿中濃度を算出した場合を最小値、定量下限値未満の試料の値を定量下限値として平均血漿中濃度を算出した場合を最大値とした

表3 ラット反復経皮投与時の未変化体の血漿中薬物動態パラメータ^{a)}

	評価時点 (日)	例数 ^{b)}	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)
雄	1	15	ND	ND
	14	15	4.5	16.6
雌	1	16	1.6	3.2
	14	15	11.0	46.6

ND：すべての試料で定量下限値（0.32 ng/mL）未満

a) 各パラメータは3例の平均血漿中濃度から算出

b) 3例/時点

毒性試験（5.1.1）において、雌雄ミニブタに本剤 0.25、0.5 及び 1 mg/kg/day を 1 日 1 回 15 分間 13 週間反復経皮投与したときのトキシコキネティクスが検討された。投与 1 日目及び 88 日目の血漿中 CP 濃度は全ての個体で定量下限値（0.2 ng/mL）未満であった。

4.1.3 損傷皮膚ラットを用いた単回投与試験（CTD 4.2.2.2-2：試験番号 RDS.03.SRE.31084）

雌雄ラットの背部の正常皮膚及び角質を除去した損傷皮膚に対し、本剤又は CP 0.05 %ローション市販製剤¹⁾ 0.3 mg/kg を単回経皮投与（塗布時間：本剤は 15 分間又は 10 時間、CP 0.05 %ローション市販製剤は 10 時間）したときの投与 72 時間後までの血漿中 CP 濃度は表 4 のとおりであった。正常皮膚及び損傷皮膚の間で本剤及び CP 0.05 %ローション市販製剤の吸収に大きな違いは認められなかった。また、本剤 15 分間及び 10 時間塗布群の血漿中濃度の範囲は CP 0.05 %ローション市販製剤 10 時間塗布群と同程度であること（表 4）、血漿中に CP が検出された個体数は、CP 0.05 %ローション市販製剤 10 時間塗布群では正常皮膚で 8/12 例、損傷皮膚で 5/12 例である一方、本剤 15 分間及び 10 時間塗布群では正常皮膚及び損傷皮膚いずれにおいても 0～2/12 例であったことから、本剤が CP 0.05 %ローション市販製剤と比較して全身曝露が高くなる傾向は認められなかった。

表4 ラット単回経皮投与時の未変化体の血漿中濃度

製剤	塗布時間		血漿中濃度（最小値, 最大値） ^{a)}	
			雄	雌 ^{b)}
本剤	15 分間	正常皮膚	ND	(0.34, 0.44)
		損傷皮膚	ND	(0.51, 0.73)
	10 時間	正常皮膚	ND	(0.53, 0.66)
		損傷皮膚	ND	ND
CP 0.05 %ローション市販製剤	10 時間	正常皮膚	ND	(0.33, 0.86)
		損傷皮膚	ND	(0.35, 0.67)

n=12（3例/時点）、ND：すべての試料で定量下限値（0.32 ng/mL）未満

a) 薬物動態が測定された個体のうち、血漿中濃度が検出された個体のデータから算出

b) 投与後 1～24 時間に認められた

4.R 機構における審査の概略

機構は、ラットにおいて本剤の血漿中濃度に雌雄間で差異が認められたことについて、以下のように考える。

ラット反復投与試験（4.1.2）及び損傷皮膚ラットにおける単回投与試験（4.1.3）において、雌性ラットでは雄性ラットよりも血漿中 CP 濃度が高くなる傾向が認められたが、国内第 III 相試験における本剤群の有効性について性差は認められず（7.R.1.3）、安全性についても有害事象の発現割合は男性 7.4 %（4/54 例）及び女性 8.3 %（2/24 例）であり、問題となる差異は認められなかったことから、性差が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低い。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の基剤は既承認製剤と異なることから、本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験、局所刺激性試験（皮膚一次刺激性試験、眼粘膜一次刺激性試験）及びその他の毒性試験（皮膚感作性試験、光毒性及び光感作性試験）を実施した。なお、各試験において本剤の投与量は CP としての投与量に換算して表記した。

5.1 反復投与毒性試験

5.1.1 ミニブタ13週間経皮投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2：試験番号 RDS.03.SRE.12252）

雌雄ミニブタの正常皮膚に本剤 0.25、0.5 及び 1 mg/kg/day 又はプラセボを 1 日 1 回 13 週間経皮投与（15 分間開放塗布後、皮膚を洗淨）した。

いずれの群においても死亡及び全身性の影響は認められなかった。投与部位において、いずれの本剤群でもごく軽度～明らかな紅斑及びごく軽度の浮腫が認められた。これらの変化はプラセボ群でも同様に認められていることから、基剤に起因すると判断された。また、投与部位における病理組織学的検査では、いずれの本剤群でも軽度から中等度の過角化、ごく軽度から中等度の表皮の萎縮及び軽度から中等度の真皮の萎縮が認められ、プラセボ群でもごく軽度の過角化が認められた。皮膚萎縮は本剤の薬理作用に関連する変化と考えられることから、無毒性量は局所について 0.25 mg/kg/day 未満、全身について 1 mg/kg/day と判断された。

5.2 局所刺激性試験

5.2.1 ウサギ皮膚一次刺激性試験（CTD 4.2.3.6-1：試験番号 1.CG.03.SRE.12140）

雄性ウサギの健常皮膚に本剤又はプラセボを 15 分間閉塞塗布し、開放 72 時間後までの皮膚反応を評価した。本剤群では 2/3 例でごく軽度の紅斑、1/3 例で明らかな紅斑が認められ、プラセボ群では 3 例全例で明らかな紅斑が認められたが、いずれの変化も回復した。本剤及びプラセボはそれぞれ「軽度の刺激性あり」及び「刺激性あり」と評価された。

5.2.2 ウサギ眼粘膜一次刺激性試験（CTD 4.2.3.6-2 及び 3：試験番号 RDS.03.SRE.12640 及び 1.CG.03.SPR.12139）

雌性ウサギの左眼に本剤又はプラセボを滴下し、半数は投与 30 秒後に洗眼し、残り半数を非洗眼群とした試験を実施した。本剤及びプラセボの非洗眼群において、角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が 3 例全例に、虹彩の異常が 2/3 例に認められ、本剤及びプラセボいずれも「中等度の刺激性あり」と評価された。本剤の刺激性はプラセボと同程度であることから、基剤に起因すると判断された。また、これらの刺激は洗眼により軽減した。

また、雄性ウサギの左眼に本剤又はプラセボの 30 % 水希釈液⁴⁾を滴下した。洗眼は行わず、右眼を対照とした。本剤群及びプラセボの両 30 % 水希釈液群では、軽度から中等度の結膜の反応が認められ、本剤及びプラセボいずれの 30 % 水希釈液も「ごく軽度の結膜刺激性あり」と評価された。本剤の刺激性はプラセボと同程度であることから、基剤に起因すると判断された。

5.3 その他の毒性試験

5.3.1 モルモット皮膚感作性試験（CTD 4.2.3.7.1-2：試験番号 1.CG.03.SRE.12152）

⁴⁾ 洗い流す際に希釈された液が眼に入った場合を想定して 30 % 希釈溶液を用いた

雌雄モルモットに本剤又はプラセボの 30%水希釈液を 6 時間閉塞塗布する感作処置を週 1 回、3 週間実施した後、最終感作 14 日後に本剤又はプラセボの 10%水希釈液⁵⁾を 6 時間閉塞塗布する惹起処置を行った。本剤群及びプラセボ群いずれも皮膚反応は認められず、皮膚感作性を示さなかった。

5.3.2 モルモット皮膚光毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-1 及び 2 : 試験番号 RDS.03.SRE.12641 及び RDS.03.SRE.12662)

雌性モルモットに本剤又はプラセボを単回開放塗布し、塗布 30 分後に紫外線 (UVA <10J/cm²>) を照射した。紫外線照射 24、48 及び 72 時間後において、本剤群及びプラセボ群いずれも紫外線照射による皮膚反応の増強は認められなかった。また、本剤又はプラセボの 10%水希釈液を用いて同様の検討を行ったものの、紫外線照射による皮膚反応の増強は認められなかった。以上から皮膚光毒性はないと判断された。

5.3.3 モルモット皮膚光感作性試験 (CTD 4.2.3.7.7-3 : 試験番号 RDS.03.SRE.12642)

雌性モルモットに本剤又はプラセボを開放塗布し、塗布 30 分後に紫外線 (UVA <10J/cm²>) を照射する処置を 1 日 1 回 5 日間行った (光感作処置)。光感作処置開始 21 日後に惹起部位に本剤又はプラセボを開放塗布し、塗布 30 分後に紫外線 (UVA <10J/cm²>) を照射し光惹起処置を行った。本剤光感作群及びプラセボ光感作群のいずれにおいても基剤に起因する紅斑及び浮腫が認められたのみであることから、皮膚光感作性はないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の局所刺激性について以下のように考える。

ウサギ皮膚一次刺激性試験成績及びウサギ眼粘膜一次刺激試験成績において、本剤は基剤に起因する皮膚刺激性及び眼粘膜刺激性が認められた。皮膚刺激性については軽度であり臨床使用時に問題となる可能性は低い。また、眼粘膜刺激性は中等度であったが、洗眼により軽減したことから、眼に付着した場合には直ちに水で洗い流すよう注意喚起する必要がある。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤、CP0.05%ローション市販剤⁶⁾を用いた *in vitro* 皮膚透過性試験 (4651 試験) 及び国内臨床試験 2 試験 (27031 試験及び 27032 試験) が評価資料として提出された。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中 CP 濃度は高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法により測定され、定量下限値は 0.2 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 皮膚透過性の検討 (CTD 5.3.2.3-1 : 試験番号 1.CG.03.SRE.4651)

全層ヒト皮膚切片の表面に本剤を 15 分間塗布後に除去した際及び本剤又は CP 0.05%ローション市販剤⁶⁾を 15 分間又は 16 時間塗布し、塗布 16 時間後までの CP の皮膚透過性について検討された。表皮

⁵⁾ 予備試験において 30%水希釈液では皮膚刺激が強く発現し皮膚感作性の評価が困難であったことから、10%水希釈液を用いた

⁶⁾ 海外で市販されている CP 0.05%含有ローション (Temovate Scalp 0.05%)

中の CP 量は、本剤 15 分間塗布の場合は塗布量の 0.1 %、本剤又は CP 0.05 % ローション市販製剤を 16 時間塗布した場合はそれぞれ塗布量の 19 % 及び 7.2 % であった。また、真皮中及び皮膚を透過してレセプター液中へ到達した CP 量は、いずれの製剤及び塗布時間においても定量限界未満であった。

6.2.2 国内第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 試験番号 RDT.07.SRE.27031 <2008 年 10 月~2008 年 11 月>)

20 歳以上の日本人健康成人男性 (目標症例数 20 例) を対象に、本剤の皮膚刺激性、光毒性及び安全性を検討する目的で、単盲検同時個体内比較試験 (パッチテスト、光パッチテスト及び開放塗布) が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤の 1 % 水溶液、基剤の 1 % 水溶液及び日局精製水を約 50 μ L 単回塗布したパッチ又は空パッチを背部の左右 (パッチテスト及び光パッチテスト用) に貼付することとされた。開放塗布試験では、本剤及び基剤を背部に約 50 μ L 単回塗布することとされた。貼付時間又は塗布時間はパッチテストでは 48 時間、光パッチテスト及び開放塗布試験では 24 時間とされた。

本試験に組み入れられた 20 例全例が安全性解析対象集団とされた。

皮膚刺激性について、3/20 例 (基剤のみ 1 例、空パッチのみ 1 例、本剤・基剤・日局精製水・空パッチの 4 部位 1 例) で「紅斑」が認められたが、軽度であった。光蕁麻疹反応は認められなかった。

有害事象は 85.0 % (17/20 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は「接触性皮膚炎」 (35.0 % <7/20 例)) 及び「蒼白」 (50.0 % <10/20 例)) であった。また、副作用は 60.0 % (12/20 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用は「蒼白」 (50.0 % <10/20 例)) であった。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3 国内第 I 相反復投与試験 (CTD 5.3.3.1-2 : 試験番号 RDT.07.SRE.27032 <2008 年 11 月~2008 年 12 月>)

20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性 (目標症例数 20 例 : プラセボ群 5 例、本剤 15 分間投与群 10 例及び本剤 30 分間投与群 5 例) を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 10 mL を 1 日 1 回 5 日間乾燥した頭部に投与し、プラセボ群は 15 分後に、本剤群は 15 分後又は 30 分後に水で洗い流すこととされた。

ランダムに割り付けられた 20 例 (プラセボ群 5 例、本剤 15 分間投与群 10 例及び本剤 30 分間投与群 5 例) 全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 40.0 % (2/5 例) 、本剤 15 分間投与群 50.0 % (5/10 例) 及び本剤 30 分間投与群 40.0 % (2/5 例) に認められ、副作用はプラセボ群 20.0 % (1/5 例) 、本剤 15 分間投与群 40.0 % (4/10 例) 及び本剤 30 分間投与群 40.0 % (2/5 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「皮膚剥脱」 (プラセボ群 20.0 % <1/5 例) 、本剤 15 分間投与群 30.0 % <3/10 例) 及び本剤 30 分間投与群 20.0 % <1/5 例)) であり、いずれも副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本剤群における血漿中 CP 濃度は、全ての被験者で定量下限値 (0.2 ng/mL) 未満であった。

6.2.4 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-9 (参考) : 試験番号 RD.06.SRE.18075 <■■■年 ■月～■■■年 ■月>)

12 歳以上の中等度から高度 (GSS スコアが 3 以上) の外国人頭皮乾癬患者 (目標症例数 132 例 : プラセボ群 44 例及び本剤群 88 例) を対象に、本剤の安全性及び薬物動態等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外 12 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回 4 週間、乾燥した頭部に投与し、15 分後に泡立てて洗い流すこととされた。

ランダムに割り付けられた 148 例 (プラセボ群 49 例及び本剤群 99 例) のうち、治験薬が投与されなかった 2 例 (プラセボ群及び本剤群各 1 例) を除く 146 例が安全性解析対象集団とされ、投与 4 週間又は試験中止時に採血が行われた 126 例 (プラセボ群 42 例及び本剤群 84 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 37.5% (18/48 例) 及び本剤群 37.8% (37/98 例) に認められ、いずれかの群で 5.0% 以上に認められた有害事象は「咽頭炎」(プラセボ群 6.3% <3/48 例>、本剤群 6.1% <6/98 例>、以下同順)、「関節損傷」(6.3% <3/48 例>、4.1% <4/98 例>)、「皮膚不快感」(8.3% <4/48 例>、4.1% <4/98 例>) 及び「そう痒症」(10.4% <5/48 例>、1.0% <1/98 例>) であった。また、副作用はプラセボ群 14.6% (7/48 例) 及び本剤群 7.1% (7/98 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は「皮膚不快感」(8.3% <4/48 例>、4.1% <4/98 例>) 及び「そう痒症」(6.3% <3/48 例>、1.0% <1/98 例>) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群では認められず、プラセボ群 4.2% (2/48 例 : 「喘息」及び「体温上昇」各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。試験中止に至った有害事象はプラセボ群 2.1% (1/48 例 : 「皮膚刺激・そう痒症・紅斑・皮膚剥脱・皮膚疼痛」1 例) 及び本剤群 2.0% (2/98 例 : 「喘息」及び「皮膚浮腫・蕁麻疹・関節痛」各 1 例) に認められたが、いずれも投与中止後に回復した。

薬物動態について、血漿中 CP 濃度は本剤群の男性患者 1 例でのみ検出され (0.43 ng/mL)、その他は全ての患者で定量下限値 (0.20 ng/mL) 未満であった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の臨床薬物動態について、現時点で特に大きな問題はないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 1 試験 (国内第 III 相試験) の成績が提出された。

7.1 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 M704101-01 <2015 年 3 月～2015 年 7 月>)

16 歳以上の頭部に尋常性乾癬の皮疹を有する患者 (表 5) (目標症例数 152 例 : 各群 76 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 29 施設で実施された。

表 5 主な選択基準

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">・治療開始日の頭部面積に対する頭部尋常性乾癬の病変面積の割合が 30% 以上の患者・治療開始日の PSSI (表 6 参照) 皮疹重症度合計スコアが 6 以上の患者・治療開始日の GSS (表 7 参照) が「中等度」以上の患者 |
|--|

表 6 PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index) スコア

PSSI 皮疹重症度合計スコア=紅斑の重症度スコア+浸潤/肥厚の重症度スコア+鱗屑の重症度スコア	
PSSI スコア=PSSI 皮疹重症度合計スコア×病変範囲スコア	
重症度スコア	尋常性乾癬病変の各皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）の重症度を以下の9段階で評価 0：なし、0.5：なしと軽度の中間、1：軽度、1.5：軽度と中等度の中間、2：中等度、2.5：中等度と高度の中間、3：高度、3.5：高度と極めて高度の中間、4：極めて高度
病変範囲スコア	頭部面積に対する頭部尋常性乾癬の病変が占める割合を以下の7段階で評価 0：0%、1：0-10%未満、2：10-30%未満、3：30-50%未満、4：50-70%未満、5：70-90%未満、6：90-100% なお、頭部面積に対する頭部尋常性乾癬の病変が占める割合について、全身の表面積に対する被髪頭部全体の表面積は約4.5%であることから、以下のように算出（全身の表面積に対する頭部尋常性乾癬の病変面積は、手のひら1枚が約1%に相当するとして評価） 頭部面積に対する頭部尋常性乾癬の病変が占める割合（%）=全身の表面積に対する頭部尋常性乾癬の病変面積の割合×100/4.5

表 7 GSS (Global Severity Score)

治験担当医師が頭部の紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑の特徴から疾患の重症度を以下の6段階で総合的に判定	
重症度	定義
消失	臨床的な所見、症状はなし
ほぼ消失	非常にわずかな所見、症状がみられる（非常に細かい鱗屑や、わずかな紅斑）
軽度	わずかな所見、症状がみられる（軽度の紅斑、鱗屑を伴う皮疹がみられ、いくつかの皮疹は隆起していることがろうじてわかる）
中等度	中等度の所見、症状がはっきりみられる（明瞭な紅斑と鱗屑を伴う皮疹がみられ、しばしば正常皮膚より盛り上がっている）
重度	重度の所見、症状がみられる（強い紅斑、多くの鱗屑がこぼれおちる境界明瞭な、厚く肥厚した皮疹が全体的に最も頻繁にみられる）
極めて重度	非常に重度の所見、症状がみられる（最大限にまで赤くなった紅斑、大量の鱗屑、顕著に盛り上がった皮疹がみられる。深刻な場合、膿疱もみられる）

用法・用量は、プラセボ又は本剤を1日1回4週間、乾燥した頭部に患部を中心に適量を塗布し、15分後に水又はお湯で泡立てて洗い流すこととされた。

ランダムに割り付けられた157例（プラセボ群79例及び本剤群78例）全例がFAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例はプラセボ群3例に認められ、中止理由の内訳は、「被験者からの申し出」2例及び「原疾患の悪化」1例であった。

有効性について、主要評価項目である「4週後のPSSI 75達成率（PSSIスコアのベースラインからの減少率が75%以上の患者割合）」は表8のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較し統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、有意水準両側5%、連続修正を伴ったピアソンの χ^2 検定）。

表 8 4週後のPSSI 75達成率 (FAS)

	プラセボ群 (79例)	本剤群 (78例)
4週後のPSSI 75達成率 ^{a)} (達成例数)	7.6% (6例)	29.5% (23例)
群間差 (本剤群-プラセボ群) [95%信頼区間]	21.9 [10.2, 33.6]	
p値 ^{b)}	<0.001	

a) 4週後のPSSIスコアのデータがない患者は非達成として補完した (WOCP)

b) 連続修正を伴ったピアソンの χ^2 検定、有意水準両側5%

安全性について、有害事象はプラセボ群20.3% (16/79例) 及び本剤群7.7% (6/78例) に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、「乾癬」(プラセボ群5.1% (4/79例)、本剤群2.6% (2/78例)、以下同順)、「鼻咽頭炎」(3.8% (3/79例)、2.6% (2/78例)) 及び「適用部位びらん」(2.5% (2/79例)、0% (0/78例)) であった。また、副作用は本剤群では認められず、プラセボ群2.5% (2/79例) に認められたが、2例以上に認められた副作用はなかった。

死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の 7.R.1.1～7.R.1.3 の検討及び確認を行った結果、頭部の尋常性乾癬に対する本剤の有効性は示されたと考える。

本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.1 主要評価項目について

申請者は、国内第 III 相試験の対象患者及び主要評価項目の設定根拠並びに本剤の有効性について、以下のように説明している。

本試験の対象は、本剤の効果を明確に示すために一定以上の疾患活動性がある患者を選択することとし、海外試験で対象とされた重症度等も参考に、病変が頭部面積の 30 % 以上で PSSI 皮疹重症度合計スコアが 6 以上かつ GSS が中等度以上の患者とした。主要評価項目の指標には、紅斑、浸潤／肥厚、鱗屑の各皮膚所見を独立して評価し、病変範囲も評価可能である PSSI スコアを用いた。尋常性乾癬の評価方法として汎用されている指標には PASI (psoriasis area and severity index) があるが、PASI は全身を評価するのに対し、PSSI スコアは頭部のみを評価する方法であり (表 6 参照)、算出方法は同様である。主要評価の達成基準は、全身の尋常性乾癬を対象とした試験において PASI 75 達成が臨床的意義のある改善として汎用されていること等を参考に、本試験では PSSI 75 達成とした。評価時期は、ステロイド外用剤は漫然と使用するものではなく、また本剤の海外試験の投与期間は 4 週間であったことから、4 週後とした。

国内第 III 相試験において、主要評価項目である「4 週後の PSSI 75 達成率」は、プラセボ群 7.6 % (6/79 例) に対し本剤群 29.5 % (23/78 例) (表 8 参照) であり、本剤群とプラセボ群に有意差が認められた ($p < 0.001$ 、連続修正を伴ったピアソンの χ^2 検定)。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験の対象を中等度から重度で病変面積が一定以上の患者としたこと及び主要評価項目の設定に関する申請者の説明に特段問題はない。第 III 相試験において、主要評価項目である「4 週後の PSSI 75 達成率」で本剤群とプラセボ群に有意差が認められたこと (表 8 参照) から、本剤の有効性は示された。

7.R.1.2 副次評価項目について

国内第 III 相試験における投与開始時と 4 週後の PSSI スコア及び減少率並びに GSS が「消失」又は「ほぼ消失」(治療成功) と判定された割合は表 9 のとおりであり、本剤群はプラセボ群に比べて PSSI スコアが低下し、GSS による治療成功と判定された割合も高い傾向が認められた。

表 9 副次評価項目について (FAS)

	プラセボ群 (79 例)	本剤群 (78 例)
投与開始時の PSSI スコア (平均値±標準偏差)	33.6±11.4 (79 例)	32.9±12.8 (78 例)
4 週後の PSSI スコア (平均値±標準偏差)	25.3±14.4 (76 例)	16.0±13.3 (78 例)
4 週後の PSSI スコア減少率 (%) (平均値±標準偏差)	25.0±37.5 (76 例)	52.2±33.4 (78 例)
4 週後の GSS が「消失」又は「ほぼ消失」の割合 (%)	2.5 % (2 例)	11.5 % (9 例)

また、国内第 III 相試験における 4 週後の各皮膚所見（紅斑、浸潤／肥厚、鱗屑）の重症度スコアは表 10 のとおりであり、いずれの皮膚所見についても本剤群ではプラセボ群よりも改善する傾向が認められた。

表 10 4 週後の各皮膚所見の重症度スコア (FAS)

	プラセボ群 (79 例)	本剤群 (78 例)
紅斑	2.13±0.09	1.68±0.09
浸潤／肥厚	1.93±0.10	1.32±0.10
鱗屑	1.96±0.10	1.27±0.10

最小二乗平均値±標準誤差

7.R.1.3 部分集団の検討

国内第 III 相試験における主要評価項目である「4 週後の PSSI 75 達成率」について、部分集団別の結果は表 11 のとおりであった。「4 週後の PSSI 75 達成率」は、60 歳以上の患者では本剤群で低い傾向が認められたが、その他の部分集団においてはいずれも本剤群の方がプラセボ群よりも高い傾向が認められた。

表 11 部分集団別の 4 週後の PSSI 75 達成率 (%)

	カテゴリ	プラセボ群	本剤群	群間差 [95%信頼区間]
性別	男性	6.8 (4/59)	25.9 (14/54)	19.1 [5.8, 32.5]
	女性	10.0 (2/20)	37.5 (9/24)	27.5 [4.1, 50.9]
年齢	16 歳～39 歳	0 (0/19)	47.4 (9/19)	47.4 [24.9, 69.8]
	40 歳～59 歳	5.4 (2/37)	31.0 (13/42)	25.5 [9.8, 41.3]
	60 歳以上	17.4 (4/23)	5.9 (1/17)	-11.5 [-30.6, 7.6]
PSSI	27 未満	10.7 (3/28)	39.3 (11/28)	28.6 [7.2, 50.0]
	27～35	5.6 (1/18)	25.0 (6/24)	19.4 [-0.9, 39.7]
	36 以上	6.1 (2/33)	23.1 (6/26)	17.0 [-1.1, 35.1]
GSS	3	10.0 (4/40)	40.0 (18/45)	30.0 [12.9, 47.1]
	4 又は 5	5.1 (2/39)	15.2 (5/33)	10.0 [-4.0, 24.1]
ステロイド外用剤前治療	あり	6.3 (4/64)	31.3 (20/64)	25.0 [12.2, 37.8]
	なし	13.3 (2/15)	21.4 (3/14)	8.1 [-19.4, 35.6]
ビタミン D ₃ 外用剤前治療	あり	4.2 (1/24)	17.4 (4/23)	13.2 [-4.2, 30.7]
	なし	9.1 (5/55)	34.5 (19/55)	25.5 [10.8, 40.1]

% (達成例数／例数)

年齢について、60 歳以上の患者では「4 週後の PSSI 75 達成率」が本剤群で低い傾向が認められたことについて、申請者は以下のように説明している。

国内第 III 相試験において、年齢の部分集団別に人口統計学的及び他の基準値の特性（性別、乾癬の罹患期間、治療開始日の PSSI スコア及び治療開始日の頭部の病変面積割合等）について集計した結果、60 歳以上のカテゴリでは乾癬の罹患期間が長い傾向が認められたが、年齢と関連する因子と考えられた。その他に年齢のカテゴリ間で偏りが認められた背景因子はなかったことから、60 歳以上の部分集団で本剤の効果が低い傾向が認められたのは患者背景に起因するものではないと考える。

海外第 III 相試験（18075 試験）における 65 歳以上の「投与 4 週後の GSS 治療成功割合」はプラセボ群 11.1%（1/9 例）、本剤群 18.8%（3/16 例）、海外第 III 相試験（18076 試験）における 65 歳以上の「投与 4 週後の GSS 治療成功割合」はプラセボ群 0%（0/6 例）、本剤群 53.8%（7/13 例）であり、海外試験成績からは高年齢層に対する本剤の有効性を否定するものではないと考える。

機構は、以下のように考える。

海外第 III 相試験（18075 試験及び 18076 試験）において高齢者に対しても効果が認められていること、既承認の CP 外用剤は高齢者において使用されていることを考慮すると、現時点において本剤の対象から高齢者を除外する必要はないと考える。ただし、国内第 III 相試験において 60 歳以上で本剤群ではプラセボ群よりも「4 週後の PSSI 75 達成率」が低かった理由については明確ではないことから、高齢者における有効性については製造販売後調査等で引き続き検討する必要がある。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.3 検討及び確認を行った結果、頭部の尋常性乾癬に対する本剤の安全性は許容可能と考える。

本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 国内第 III 相試験の有害事象について

国内第 III 相試験で認められた有害事象の発現割合はプラセボ群 20.3 % (16/79 例) に対し本剤群 7.7 % (6/78 例) であり、本剤群で発現割合が高くなる傾向はなかった。また、本剤群で発現割合が高い特定の事象は認められず、副作用も認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった (7.1 参照)。

また、国内第 III 相試験における局所に発現した有害事象は表 12 のとおりであった。このうち、治験薬投与部位に発現した有害事象は、「適用部位びらん」及び「適用部位刺激感」であった。

表 12 国内第 III 相試験における局所の有害事象の発現状況

	プラセボ群 (79 例)	本剤群 (78 例)
乾癬	5.1 % (4 例)	2.6 % (2 例)
そう痒症	0 % (0 例)	1.3 % (1 例)
帯状疱疹	0 % (0 例)	1.3 % (1 例)
引っかき傷	0 % (0 例)	1.3 % (1 例)
皮膚乳頭腫	0 % (0 例)	1.3 % (1 例)
適用部位びらん	2.5 % (2 例)	0 % (0 例)
適用部位刺激感	1.3 % (1 例)	0 % (0 例)
皮膚炎	1.3 % (1 例)	0 % (0 例)
皮膚乾燥	1.3 % (1 例)	0 % (0 例)
皮膚擦過傷	1.3 % (1 例)	0 % (0 例)
皮脂欠乏症	1.3 % (1 例)	0 % (0 例)

MedDRA/J ver.17.1 発現割合 (例数)

機構は、国内第 III 相試験において本剤群とプラセボ群を比較して有害事象の発現状況に懸念される差異は認められなかったことから、本剤の安全性に特段の問題はないと考える。

7.R.2.2 眼に対する安全性について

本剤はシャンプー様外用液剤のため、眼や眼瞼皮膚へ付着する可能性があるが、眼に対する安全性について申請者は以下のように説明している。

国内第 III 相試験において本剤群で眼関連有害事象は認められなかった。また、頭皮乾癬患者を対象とした海外第 II 相及び第 III 相試験 9 試験 (2577、2591、2620、18070、2638、2648、2665、18076 及び 18075 試験) の併合解析データ (本剤群 558 例) で認められた眼関連有害事象は「眼瞼浮腫」及び「眼刺激」各 1 例であり、いずれも軽度であった。

眼の刺激性については、頭皮乾癬患者対象の海外臨床試験 3 試験（2620、2638 及び 2648 試験）で検討された。海外臨床試験 3 試験の本剤群 223 例において、「眼の刺痛感／灼熱感」は投与 2 週後に 9 例及び投与 4 週後に 7 例で認められたが、本剤の投与は継続可能であった。細隙灯顕微鏡による検査及び眼圧測定は海外第 II 相試験（2620 試験）で実施された。本剤群 27 例のうち 1 例に細隙灯顕微鏡で角膜の斑点（4～10 個）が認められたが、臨床的に意義のある変化ではないとされた。また、眼圧及び視力に問題となる変動は認められなかった。以上の結果から、本剤は承認用法・用量で適正使用する場合、眼の安全性で大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、国内及び海外臨床試験において、本剤群で眼の安全性に特段の問題は認められていないことを確認した。ただし、眼及び眼瞼へ付着しないように注意すること、付着した場合は直ちに水で洗い流すことを注意喚起する必要があると考える。

7.R.2.3 副腎皮質機能への影響について

本剤は strongest クラスのステロイドを含有するが、副腎皮質機能への影響について、申請者は以下のように説明している。

副腎皮質機能への影響については、頭皮乾癬患者対象の海外臨床試験 2 試験（2620 及び 18070 試験）においてコシントロピン（合成 ACTH）刺激前後に血清中コルチゾール濃度を測定し、視床下部・下垂体・副腎（HPA）軸抑制能を評価した⁷⁾。海外臨床試験 2 試験の本剤群 40 例において、本剤 4 週間反復投与後に HPA 軸が抑制された患者は認められなかった。また、頭皮乾癬患者対象の海外長期投与試験（29060 試験⁸⁾）では、維持期の最終評価時に血清中コルチゾール濃度を測定した。プラセボ群（94 例）1 例で血清中コルチゾール濃度の低値（4.9 µg/dL）が認められた一方、本剤群（93 例）は全例で正常値（5 µg/dL 以上）を示した。したがって、本剤は推奨用法・用量で適正使用する場合、HPA 軸を抑制しないと考える。

機構は、海外臨床試験成績から、本剤は副腎皮質機能に対して臨床的に問題となるような影響は及ぼさないことを確認した。本剤が適切に使用された場合には、副腎皮質機能を抑制する可能性は低いと考える。

7.R.2.4 海外の市販後情報

申請者は、海外の市販後の安全性情報について、以下のように説明している。

本剤と同じ有効成分を含む CP 0.05 % 含有製剤は、2016 年 11 月時点で、欧米を含む 62 カ国／地域で頭部尋常性乾癬の適応を取得しており、シャンプー様外用剤の他、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤、軟膏剤、及びスプレー剤の 6 種の剤型がある。PSUR/PBRER（2016 年 4 月 20 日付）の調査対象期間（2013 年 3 月 1 日～2016 年 2 月 28 日）における CP 0.05 % 含有製剤全体及びシャンプー様外用剤の患者への曝露状況はそれぞれ推定 3,023,801 例及び 2,467,644 例であった。当該調査対象期間に CP 0.05 % 含有製剤

⁷⁾ 2620 試験では刺激前の血清中コルチゾール濃度が 10 µg/dL 未満かつ刺激前後の変化量が 8 µg/dL 未満の場合、18070 試験では刺激前の血清中コルチゾール濃度が 7 µg/dL 未満又は刺激後の血清中コルチゾール濃度が 18 µg/dL 未満の場合を、HPA 軸抑制と定義した

⁸⁾ 本剤の 1 日 1 回 4 週間投与で効果が認められた頭皮乾癬患者を対象に、本剤又はプラセボを週 2 回 24 週間投与（維持療法）するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験

全体で報告された有害事象は 166 例 481 件で、このうちシャンプー様外用剤では未知の重篤な事象が 2 例⁹⁾報告されたが、いずれも本剤との因果関係は明確ではなかった。

機構は、海外の市販後情報から、新たな措置が必要となるような安全性の問題は生じていないことを確認した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

本邦において頭部の尋常性乾癬に対する外用治療薬としては主にローション製剤が用いられるが、申請者は既存のローション製剤との位置付けについて、以下のように説明している。

本剤は、既存のステロイドローション製剤と同様に、頭部の尋常性乾癬に対する治療選択肢の一つである。本剤の特徴は剤形と用法である。本剤の剤形は適度な粘性を有するシャンプー様外用液剤であり、頭部の尋常性乾癬の皮疹の治療に適している。また、本剤の用法は塗布約 15 分後に洗い流すという短時間接触療法であり、strongest クラスのステロイド外用剤が有する副作用発現リスクを軽減できる。これらの特徴を踏まえ、患者の志向を踏まえた医師の治療方針から、本剤と既存のローション製剤との使い分けがなされると想定する。なお、本剤は、既存のステロイドローション製剤と同様に、活性型ビタミン D₃ ローション製剤との併用も想定される。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験において頭部の尋常性乾癬に対する本剤の有効性が示され (7.R.1 参照)、安全性について特段問題ないこと (7.R.2 参照)、本剤は strongest クラスのステロイド製剤であることから、既存の strongest クラスのステロイドローション製剤と同様の位置付けで頭部乾癬に対する治療選択肢の一つとなる。また、本剤は用法に特徴があることから、その点も踏まえて患者及び医師の希望により選択されると推測する。なお、国内第 III 相試験では既存薬は併用禁止とされており、他剤との併用に関する情報はなことから、製造販売後調査等において情報収集する必要がある。

7.R.4 効能又は効果について

機構は、国内第 III 相試験において頭部の尋常性乾癬に対する本剤の有効性が示され (7.R.1 参照)、安全性について特段の問題はないこと (7.R.2 参照) から、本剤の効能又は効果は申請者案のとおり「頭部の尋常性乾癬」とすることで問題ないとする。

本剤の効能又は効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法及び用量について

申請者は、本剤の用法及び用量の設定根拠について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験の用法及び用量は、海外の承認用法及び用量に準じ、「1 日 1 回、乾燥した頭部に患部を中心に適量を塗布し、15 分後に水又はお湯で泡立て、洗い流す」とした。また、本剤の濃度は既承認 CP 製剤の濃度と同一である 0.05 % と設定した。

海外第 III 相試験の用法の設定根拠について、濡れた頭部へ本剤を塗布した場合、液垂れして直接目に付着する可能性があるため、液垂れによるリスクを軽減するためには乾いた頭部へ塗布する方が望まし

⁹⁾ ウイルス性髄膜炎・帯状疱疹、皮膚壊死・発熱・悪寒・適用部位発疹・水疱・接触皮膚炎・眼痛

いと考えた。また、本剤は患部に塗布後一定時間経過した後に洗い流すため、頭部全体を濡らした後に本剤を塗布するより、頭部が乾いた状態で本剤を塗布する方が患者にとって簡便と考えられた。さらに、頭皮乾癬患者を対象とした海外第 II 相試験（2591 試験）において本剤を乾燥した頭部に 15 分間投与した群では実薬対照群（Daivonex¹⁰）を乾燥した頭部に 1 日 1 回投与した群）に比べ投与 3 週後の重症度合計スコアの低下が認められた。以上から、海外第 III 相試験では乾燥した頭部に 15 分間投与する用法が選択された。また、本剤を 15 分間患部に接触させた後、確実に除去するために、水又はお湯で泡立てて洗い流すとされた。国内第 III 相試験の本剤の用法を海外第 III 相試験と同様とした結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法を国内第 III 相試験に準じて設定することとした。なお、使用方法については資材等を用いて事前に患者に説明する必要があると考える。

用量については、本剤は米国では皮疹部に限定して塗布する方法が、欧州では皮疹と正常な部位を区別せず頭皮全体に塗布する方法が採用されている。欧米で実施された第 III 相試験の結果からは、これらの塗布方法の違いによる副作用の発現頻度に大きな差はなく、良好な安全性が認められた。本邦においては、医学専門家からの助言を踏まえ、皮疹への塗り残しの可能性と必要以上に正常皮膚へ塗布されるリスクの両方を低減するため、皮疹部への塗布を基本とするが皮疹部周辺の正常部位への塗布も必要最低限の範囲で許容することとし、国内第 III 相試験は「患部を中心に適量を塗布」とした。その結果、本剤群で副作用は認められず、安全性に問題はなかった。以上より、「患部を中心に適量を塗布」することで、投与量の上限を具体的に設定しなくても安全性上の問題はないと考える。

投与期間について、本剤は頭部の尋常性乾癬病変の寛解導入を目的として用いられるため、基本的には国内第 III 相試験の投与期間である 4 週間であり、4 週後に皮疹が残存している場合には、活性型ビタミン D₃外用剤又はステロイド外用剤での治療が行われると想定している。しかし、尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す疾患であることから、本剤が長期にわたり間歇的に繰り返し投与される可能性がある。また、患者の状態により 4 週を超えた投与も想定される。これらの可能性を踏まえ、本剤の長期投与時の安全性については以下のように考える。全身曝露については、日本人健康成人男性対象（20 例）の国内第 I 相反復投与試験（27032 試験）並びに外国人頭部乾癬患者対象（計 245 例）の海外第 II 相試験及び第 III 相試験で本剤投与後の血漿中薬物濃度を検討した。その結果、本剤の血漿中未変化体濃度は海外第 III 相試験における投与 4 週後の 1 例（0.43 ng/mL）以外は定量限界（0.20 ng/mL）未満であり、全身曝露による副作用発現のリスクは小さいと考える。長期投与時の安全性については、海外長期投与試験（29060 試験）で、本剤 1 日 1 回 4 週間投与（導入期）により効果を示した頭部乾癬患者を対象に本剤を週 2 回最大 24 週間投与（維持期）したが、維持期の有害事象及び副作用の発現状況に、本剤群とプラセボ群で問題となるような差は認められなかった。しかしながら、本剤は日本人において 1 日 1 回 4 週間投与までの安全性情報しかないことから、添付文書において注意喚起を行う予定である。また、製造販売後調査の調査期間は 52 週間とし、使用実態下での本剤の投与期間や繰り返し投与、長期観察における安全性及び有効性について確認する。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験の用法・用量を海外試験成績等に基づいて設定したことは理解でき、国内第 III 相試験の結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、本剤の用法・用量を国内第 III 相試験に準じて設定することは特段問題ない。なお、本剤はシャンプー様外用液剤であり使

¹⁰ 海外で市販されているカルシポトリオール水和物 0.005 % 含有液剤

用方法が特徴的であることから、患者に対して事前に資材等を用いて本剤の適切な使用方法について十分に説明することが重要である。

また、本剤の投与期間については、次のように考える。国内第 III 相試験の結果、本剤は投与開始 4 週間後までに一定の改善効果が確認されたものの、皮疹が残存する例もあり、臨床現場では 4 週間で十分な改善に至らず、治療の継続が必要となる場合が想定される。しかし、本剤は strongest クラスのステロイド剤であること、国内第 III 相試験の投与期間は 4 週間までに限られており、日本人に 4 週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していないことも踏まえると、漫然と使用を継続しないよう添付文書において注意喚起する必要がある。また、製造販売後調査等において本剤の投与期間や間歇的な繰り返し使用等について情報収集し、安全性及び有効性について確認する必要がある。

本剤の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

本申請者は、表 13 に示した特定使用成績調査計画書骨子（案）を提示している。

表 13 特定使用成績調査計画書骨子（案）

目的	頭部の尋常性乾癬患者に対して本剤を使用した患者での使用実態下における繰り返し使用を含む長期の安全性及び有効性に関する情報を収集し、影響を与えると考えられる要因を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	頭部の尋常性乾癬患者
目標症例数	100 例
調査期間	3 年間（登録期間：1 年 6 カ月間）
観察期間	52 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（年齢、性別、既往歴・合併歴等） 本剤投与状況（投与量、投与回数、投与期間、投与量変更及び中止の理由） ビタミン D₃ 製剤の投与状況（薬剤名、投与経路、投与期間、投与中止の有無） 併用薬及び併用療法の使用状況（薬剤名／療法名、投与経路、投与期間、投与中止の有無） 有害事象（発現日、発現部位〈本剤投与部位、非投与部位〉、重篤度、処置、転帰、本剤との因果関係等） 有効性（尋常性乾癬の皮膚所見〈GSS〉、全般改善度）

機構は、乾癬は再発・再燃することから、本剤は繰り返し使用される可能性があるが、臨床試験における本剤の使用経験は 4 週間までに限られていることから、製造販売後調査等においては、投与期間や間歇的な繰り返し使用の状況（再治療に至るまでの平均期間、再治療状況等）、繰り返し使用された際の安全性及び有効性について情報収集する必要があると考える。また、部分集団における検討結果を踏まえ、高齢者の有効性等に関する情報を収集する必要があると考える。製造販売後調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の頭部の尋常性乾癬に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はシャンプー様外用液剤であり、頭部の尋常性乾癬における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 2 月 16 日

申請品目

[販 売 名]	コムクロシャンプー0.05 %
[一 般 名]	クロベタゾールプロピオン酸エステル
[申 請 者]	マルホ株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 5 月 31 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 効能又は効果について」及び「7.R.5 用法及び用量について」に関する機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・本剤の特徴的な使用方法について患者に十分説明し、指導することが重要であり、そのために適切な資材が必要である。

専門協議を踏まえ、機構は、本剤の【効能又は効果】を申請者案のとおり以下のように設定することを了承した。また、機構は、【用法及び用量】及び<重要な基本的注意>を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能又は効果】

頭部の尋常性乾癬

【用法及び用量】

通常、1 日 1 回、乾燥した頭部に患部を中心に適量を塗布し、約 15 分後に水又は湯で泡立て、洗い流す。

<重要な基本的注意>

- (1) 本剤投与中には患者の病態を十分観察し、投与 4 週間を目安に本剤の必要性を検討し、漫然と投与を継続しないこと [「臨床成績」の項参照]。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・海外臨床試験成績及び既承認の CP 外用剤の高齢者における使用状況等を考慮すると、現時点において本剤の対象から高齢者を除外する必要はないが、高齢者における有効性及び影響する要因については製造販売後調査等で引き続き検討する必要がある。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 14 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 16 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・過敏症 ・白内障、緑内障を含む眼障害 ・皮膚感染症 ・ステロイド剤の局所作用（皮膚萎縮等） 	<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下での長期使用（必要に応じて繰り返し使用を含む）時における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下での長期使用（必要に応じて繰り返し使用を含む）時における有効性 		

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査

表 16 特定使用成績調査計画書骨子（案）

目的	頭部の尋常性乾癬患者に対して本剤を使用した患者での使用実態下における繰り返し使用を含む長期の安全性及び有効性に関する情報を収集し、影響を与えると考えられる要因を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	頭部の尋常性乾癬患者
目標症例数	300 例
調査期間	3 年間（登録期間：1 年 6 か月間）
観察期間	52 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、既往歴・合併歴等） ・本剤投与状況（投与量、投与回数、投与期間、投与量変更及び中止の理由） ・ビタミン D₃ 製剤の投与状況（薬剤名、投与経路、投与期間、投与中止の有無） ・併用薬及び併用療法の使用状況（薬剤名／療法名、投与経路、投与期間、投与中止の有無） ・有害事象（発現日、発現部位（本剤投与部位、非投与部位）、重篤度、処置、転帰、本剤との因果関係等） ・有効性（尋常性乾癬の皮膚所見（GSS）、全般改善度）

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新剤形医薬品であることから、再審査期間は4年、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

頭部の尋常性乾癬

[用法及び用量]

通常、1日1回、乾燥した頭部に患部を中心に適量を塗布し、約15分後に水又は湯で泡立て、洗い流す。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上