

コムクロシャンプー0.05%に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はマルホ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

マルホ株式会社

コムクロシャンプー0.05%

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
GK664S	1 mL中に有効成分としてクロベタゾールプロピオン酸エステルを0.05%含有するシャンプー剤
ACE	angiotensin-converting enzyme : アンジオテンシン変換酵素
CP	Clobetasol propionate 一般名 : クロベタゾールプロピオン酸エステル
HLA	Human Leukocyte Antigen : ヒト白血球抗原
PSORS1	Psoriasis Susceptibility 1
QOL	Quality of Life
STAT3	Signal Transducers and Activators of Transcription 3
TPA	12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate
VD ₃	Vitamin D ₃ : 活性型ビタミンD ₃

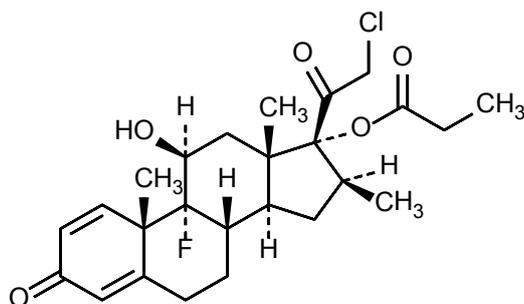
目次

	頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	1
略号一覧.....	2
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 尋常性乾癬について.....	4
1.5.2.1 尋常性乾癬の病態.....	4
1.5.2.2 頭部の尋常性乾癬.....	5
1.5.2.3 尋常性乾癬治療の現状と問題点.....	5
1.5.3 開発の経緯.....	6
1.5.3.1 品質に関する開発の概略.....	8
1.5.3.2 非臨床開発の経緯.....	8
1.5.3.3 臨床開発の経緯.....	9
1.5.4 特徴及び有用性.....	11
1.5.5 参考文献.....	11

1.5.1 起原又は発見の経緯

GK664S（以下、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（以下、CP）を0.05%含有するシャンプー剤である。スイスのGalderma S.A.社によって頭部の尋常性乾癬に対する局所使用を目的とした治療剤として創製され、2004年2月に米国で承認されて以来、2016年11月現在、米国及び英国を含む世界62の国又は地域で承認されている。

図 1.5-1 クロベタゾールプロピオン酸エステルの化学構造式



ステロイドは、標的細胞内のグルココルチコイド受容体との結合を介し、炎症・免疫反応に関わる標的遺伝子の転写活性を調節することにより、強力な抗炎症及び免疫抑制作用を示す¹²⁾。CPの各種実験的炎症モデル動物に対する抗炎症及び免疫抑制作用については、ラットのホルマリン及びカラゲニン誘発浮腫反応に対する抑制作用³⁾、ラット及びマウスのクロトン油誘発耳介浮腫モデルに対する抑制作用⁴⁾、モルモットの紫外線誘発皮膚炎モデルに対する抑制作用⁴⁾、ラット及びマウスのオキサズロン誘発皮膚炎モデルに対する抑制作用⁴⁾やマウスの塩化ピクリル誘発皮膚炎モデルに対する抑制作用⁵⁾が報告されている。これらの薬理作用により、既存のCP外用剤は、頭部を含む尋常性乾癬に対して有効性を示すと考えられている。

1.5.2 尋常性乾癬について

1.5.2.1 尋常性乾癬の病態

乾癬は、表皮細胞の異常増殖・角化異常、活性化T細胞を主体とする炎症細胞浸潤及び血管増生を特徴とする炎症性角化症であり⁶⁾、寛解と増悪を繰り返しながら経過する難治性の皮膚疾患である⁷⁻¹⁰⁾。臨床所見により、乾癬の病型は尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬、滴状乾癬及び膿疱性乾癬の5つに分類されており、本邦では約9割が尋常性乾癬である¹⁰⁾。

尋常性乾癬の典型疹は、1～数センチ大の類円形又は不整形の境界鮮明な扁平に隆起した紅斑性局面で銀白色の鱗屑が付着する⁷⁾⁹⁾。鱗屑を剥離すると、点状出血がみられる⁹⁾。皮疹の好発部位は、被髪頭部、四肢伸側並びに腰臀部等の刺激を受けやすい部位であり、爪甲にも点状陥凹等の変化を伴う⁹⁾。乾癬の随伴症状として、そう痒は30～50%、爪病変は20～25%にみられ、何らかの関節症状を訴える患者は5～10%程度である¹²⁾。

尋常性乾癬の発症原因は未だ不明点が多いが、遺伝的要因及び環境的要因の二つの側面から捉えられている¹³⁾。遺伝的要因としてHuman Leukocyte Antigen (HLA) が関与していることが知られている。また、第6染色体のHLA遺伝子座近傍には、psoriasis susceptibility 1 (PSORS1) やsignal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) 遺伝子等のいくつかの疾患感受性遺伝子が存在している⁷⁾。環境的要因として、ストレス、薬剤、感染症、外傷などがあり、乾癬を発症する薬剤としては、高血圧治療剤(α 、 β ブロッカー、カルシウム拮抗剤、angiotensin-converting enzyme (ACE)

阻害剤)、インターフェロン、リチウム製剤、非ステロイド消炎鎮痛剤、抗菌剤(ペニシリン系抗生物質、テトラサイクリン系抗生物質)、金製剤、イソニアジドなどがある。感染症では、溶連菌、黄色ブドウ球菌及びヒト免疫不全ウイルス等によるものがある⁷⁾。

1.5.2.2 頭部の尋常性乾癬

中川らによる乾癬の患者満足度調査(2002年10月~2004年5月)によると、乾癬患者(666例)の75.8%で、頭部に症状(皮疹)が認められている¹⁴⁾。頭部の尋常性乾癬の病態は、体幹及び四肢の尋常性乾癬と同様、軽度の落屑や紅斑を伴う小さな丘疹がまばらにみられる場合から、厚く痂皮化した局面が広範囲もしくは頭皮全体に広がる場合まで様々である。病変は耳の後ろまで拡張し、厚い局面が後頭部で増大することもある。病変が活発な場所では一時的に脱毛症が起こるが、治療により回復(発毛)する。また、髪のはえぎわより数cm超えることも多く、病変部が目立つようになる¹⁵⁾。

1.5.2.3 尋常性乾癬治療の現状と問題点

乾癬患者は、社会活動上、多大な影響を受けており、①乾癬そのものによる不快感、かゆみ、疼痛、②乾癬から派生する精神的、社会的、経済的な不満、不信、不安、③治療による生活の干渉によりQuality of Life(QOL)が阻害されている¹⁶⁾。また、本邦の乾癬患者の治療満足度は47.1%と低い¹⁷⁾。

現在、本邦では尋常性乾癬に対する治療ガイドラインは明示されていないものの、尋常性乾癬の治療法として、外用療法、内服療法、光線療法及び生物学的製剤等が実施されており、乾癬の病型、病変部位、皮疹の重症度及び面積、患者のQOLの障害度、合併症の有無、患者の生活環境及び治療費を勘案し⁹⁾、単独あるいはいくつかを組み合わせた治療法が行われている⁹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。

外用療法は、全身的な副作用が少なく、軽症から重症までと適応範囲が広いと、尋常性乾癬の基本的な治療法とされている⁹⁾²⁰⁾。主な外用療法として、免疫抑制作用及び抗炎症作用を有するステロイド外用剤と表皮細胞の増殖抑制/分化誘導作用を有するビタミンD₃外用剤(以下、VD₃外用剤)がある²⁰⁾²¹⁾。照井らが実施した健康保険組合のレセプト情報を利用した乾癬の実態調査では、外用療法の処方患者数の全体を100%とした場合、ステロイド外用剤単独が35.6%、VD₃外用剤単独が14.2%、2剤併用が50.2%であった²²⁾。ステロイド外用剤は、寛解までの期間が短く、症状・症例により薬剤が選択でき、止痒効果が高いなどのメリットある一方、長期使用により皮膚萎縮、潮紅、紫斑、毛細血管拡張等の副作用を伴うことが知られている¹⁰⁾。そのため、副作用を軽減する目的で、VD₃外用剤と併用する方法や週末2日間だけステロイド外用剤を使用する方法が行われている。また、頭皮などの乾癬皮疹に有用な治療法として、short contact therapy (strongestのステロイド外用剤を外用後10~30分で洗い落とす方法)が考えられている。

また、薬剤の付着による衣服の汚れ、塗布に要する時間の長さが原因で、患者自身が治療にストレスを感じることも明らかとなっており¹⁴⁾、実際に、1日2回の外用剤の塗布ができていない患者は約半数との報告がある²³⁾。特に、毛髪部へ塗布する場合、クリーム剤、軟膏剤では、塗布が困難であるとされている¹⁵⁾。

したがって、頭部の尋常性乾癬に対しては、有効性が高く、安全であることに加え、投与が容易であるということも重要な要素であると考えられる。

1.5.3 開発の経緯

上記の乾癬治療の現状と問題点を踏まえ、Galderma株式会社は、Galderma S.A.社によって創製され、すでに海外で頭部の尋常性乾癬に対する治療剤として販売されているシャンプー剤の国内開発を開始し、■■■■年■■月以降マルホ株式会社（以下、申請者）が開発を承継した。

本邦では、CPを同一濃度含有する軟膏及びクリーム剤が乾癬を含む各種皮膚疾患治療剤として、また、外用液剤が主として乾癬を含む頭部の皮膚疾患治療剤として1978年に承認されている。

しかしながら、本剤は、シャンプー剤という本邦では新たな剤形であることに加え、1日1回患部を中心に塗布した後、15分で洗い流すというshort contact therapyを目的とした新たな用法であることから、薬理試験については、皮膚炎モデル動物に本剤を短時間塗布したときの有効性に関する検討を、薬物動態試験については、経皮吸収性に関する検討を、毒性試験については、経皮投与による皮膚への影響に関する検討を実施した。

その結果、本剤は短時間塗布においても抗炎症作用を発揮すること、また、経皮吸収性は既存のCP外用剤を上回らず、投与部局所において許容できない安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられることから、頭部の乾癬治療に有用であると考えた。

なお、国内開発にあたっては、以下の対面助言を実施した。

相談区分	受付日	受付番号	相談者
■■■■ 相談「 ■■■■ 」	平成 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	■■■■	■■■■■■■■■■
医薬品 ■■■■ 相談	平成 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	P ■■■■	■■■■■■■■■■
医薬品 ■■■■ 相談	平成 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	P ■■■■	■■■■■■■■■■
医薬品 ■■■■ 相談	平成 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	P ■■■■	■■■■■■■■■■
医薬品 ■■■■ 相談	平成 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	P ■■■■	マルホ株式会社
医薬品 ■■■■ 相談	平成 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	P ■■■■	マルホ株式会社

図 1.5-2 開発の経緯図

区分	試験項目
品質	規格及び試験方法
	安定性試験
非臨床 薬理	効力を裏付ける試験
非臨床 薬物動態	分析及びバリデーション
	吸収
非臨床 毒性	反復投与毒性試験
	がん原性試験
	局所刺激性試験
	その他の毒性試験
臨床	第I相 (国内/評価)
	第III相 (国内/評価)
	第I相 (海外/参考)
	第II相 (海外/参考)
	第III相 (海外/参考)

※試験実施（依頼）者：マルホ

上記以外の試験実施（依頼）者：ガルデルマ/Galderma S.A.

1.5.3.1 品質に関する開発の概略

本剤はGalderma S.A.社において、服薬コンプライアンスの向上に加えて薬物の全身移行の低減を考慮し、短時間の塗布後に洗い流すことができるシャンプー剤として開発された。

原薬のCPは、日本薬局方に適合するものを用い、製造方法欄については、原薬等登録原簿（MF登録番号：██████████／平成██年██月██日登録）を利用する。

製剤の規格及び試験方法については、Galderma S.A.社によって設定された規格及び試験方法を基に、本邦の記載要領、並びに日本薬局方の通則及び一般試験法に準拠して設定した。製剤の長期保存試験、加速試験及び光安定性試験を実施した結果、いずれにおいても明確な品質の変化は認められず、安定であったことから、貯法を「室温」、有効期間を「3年」とした。

1.5.3.2 非臨床開発の経緯

(1) 薬理試験

本剤の臨床での用法を考慮し、効力を裏付ける試験として、短時間（1、5、15又は30分間）塗布での抗炎症作用を検討した結果、本剤の5、15及び30分間塗布は、12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate（TPA）誘発マウス皮膚炎モデルにおける耳介腫脹を顕著に抑制した。

以上の結果より、本剤は、短時間塗布により頭部の尋常性乾癬に対して治療効果を示すと考える。

(2) 薬物動態試験

本剤はシャンプー剤であり、患部に塗布して15分後に洗い流すという新たな用法であることを考慮し、ラットに本剤を15分間塗布した場合と市販製剤の0.05%CPローションを10時間塗布した場合の血漿中CP濃度を比較した。その結果、本剤を塗布した場合は、測定した血漿試料の約6割が定量下限（0.25 ng/mL）未満であったが、0.05%CPローションを塗布した場合は、すべての血漿試料で定量下限以上となり、定量可能であった。損傷皮膚ラットに本剤又は0.05%CPローションをそれぞれ10時間塗布した場合でも、定量可能な試料の割合は、本剤を塗布した方が0.05%CPローションを塗布した場合よりも少なかった。更に、ミニブタに本剤を1日1回、15分間、13週間反復経皮投与した際の血漿中CP濃度は、すべての個体及び採血時点で定量下限（0.2 ng/mL）未満であった。

以上の結果から、本剤の臨床予定用法・用量において、患者へのCPの全身曝露は市販製剤よりも低いと考える。

(3) 毒性試験

臨床の用法を模した条件（15分塗布後に洗い流す）にて実施した、本剤のミニブタ13週間反復投与毒性試験では、全身性の影響は認められなかった。また、ラット単回投与動態試験及びヒト皮膚組織を用いた*in vitro*透過性試験の結果から、本剤の短時間塗布によるCPの全身曝露量は、既承認のCP外用剤を使用した際のCPの全身曝露量を上回る可能性は低いと考えられた。

以上より、本剤の臨床使用において、問題となる全身性の副作用が生じる可能性は低いと考えた。

投与部皮膚への影響として、本剤あるいは本剤プラセボ（以下、プラセボ）を15分間塗布し、皮膚一次刺激性を検討した結果、本剤は「軽度の刺激性あり」、プラセボは「刺激性あり」と判定された。本剤のミニブタ13週間反復経皮投与毒性試験では、投与部皮膚に「ごく軽度～明らかな

紅斑」及び「ごく軽度の浮腫」が投与期間を通じてみられ、病理組織学的検査では過角化、表皮及び真皮の萎縮がみられた。皮膚の萎縮は、強力なステロイド外用剤の長期使用時に認められる、薬理作用に関連した変化として予期されたものである。皮膚感受性、皮膚光感受性及び皮膚光毒性の結果はすべて陰性であった。皮膚刺激や皮膚萎縮はモニター可能であり、本剤の臨床使用において許容できない皮膚への影響がみられる可能性は低いと考えられるものの、注意喚起が必要であると考えた。

本剤又はプラセボを用いて眼粘膜一次刺激について評価した結果、角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物等が認められた。本剤は、「中等度の刺激性」として分類されたが、プラセボにも同程度の刺激反応がみられたことから、本剤の刺激性は基剤に起因するものと考えられた。これらの眼刺激は洗眼により軽減した。本剤の眼刺激性は回復性のある変化であるものの、眼に入った場合には洗浄するよう注意喚起が必要であると考えた。

CPローション製剤を用いたラット2年間経皮がん原性試験では、腫瘍性病変として、雌で腭島細胞腺腫の発生頻度が増加したが、背景データをわずかに上回る程度であり、腭島細胞癌の増加はみられなかった。非腫瘍性病変としては、皮膚の萎縮がみられた。本剤の短時間塗布による経皮吸収性は低く、既承認のCP外用剤を使用した際の全身暴露量を上回る可能性は低いことから、ヒトでの発がんリスクは極めて低いと考えられた。

1.5.3.3 臨床開発の経緯

本剤の皮膚安全性を検討するために国内第I相臨床試験（RDT.07.SRE.27031）にて健康成人男性20例を対象に本剤及びプラセボの皮膚刺激性を評価した。その結果、パッチテストでは本剤及びプラセボの皮膚刺激性に差は認められず、これらの皮膚刺激性は低いことが示された。オープンテストの結果も同様であった。光パッチテストでは、光蕁麻疹反応はいずれの治験薬にも認められなかった。以上より、本剤及びプラセボは皮膚刺激性が低く、安全性が高いことが示された。

本剤を頭皮へ塗布し、有効成分が皮膚から吸収されることにより、ステロイドの全身性副作用が発現することはないか、本剤塗布後のPK及び皮膚透過性を検討することを目的に、国内第I相臨床試験（RDT.07.SRE.27032）を実施した。

健康成人男性20例を対象に、本剤を1日1回5日間、塗布時間を15分又は30分として投与した。本剤の薬物血中濃度を、投与開始日（1日目：投与前、1、3、6、9、16及び24時間後）、最終投与日（5日目：投与前、1、3、6、9、16、24及び48時間後）に測定した。その結果、いずれの被験者及びいずれの採血ポイントでも定量下限（0.2 ng/mL）未満であり、本剤の血漿への移行は認められなかった。また、本剤の15分間投与と30分間投与の5日間連続投与の安全性に差はなく、いずれも安全性が高いことが示された。

国内第III相臨床試験（M704101-01）では、頭部に尋常性乾癬の皮疹を有する患者を対象に、本剤の有効性と安全性をプラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験により検証した。主要評価項目である投与4週後のPSSI 75達成率は、本剤群では29.5%（23/78例）、プラセボ群では7.6%（6/79例）であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた。

本結果より、主要評価項目では投与群間で統計学的に有意な差が認められ、本剤の頭部の尋常性乾癬に対する有効性が検証された。また、安全性の面では、発生した有害事象はいずれも軽度又は中等度、かつ可逆的であり、本剤の安全性に臨床的大きな問題はないと考えた。

なお、本申請における臨床データパッケージは、国内で実施された健康成人及び患者を対象とする第I相の2試験及び第III相の臨床試験成績を評価資料とした。また、外国の臨床試験成績を参考資料とした。

臨床データパッケージを表 1.5-1に示す。

表 1.5-1 臨床データパッケージ

国内 外国	相	試験の種類	試験番号	実施国	試験内容	実施 期間	資料番号	資料 区分
国内	I	安全性	RDT.07.SRE. 27031	日本	健康成人を対象とした皮膚一時刺激性試験	2008.10 ~11	5.3.3.1-1	評価
		安全性 PK	RDT.07.SRE. 27032	日本	健康成人を対象とした反復投与試験（5日間）	2008.11 ~12	5.3.3.1-2	評価
	III	有効性 安全性	M704101-01	日本	頭皮乾癬患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（4週間）	2015.3 ~7	5.3.5.1-1	評価
外国	I	安全性	1.GUS.04.SRE. 18032	米国	健康成人を対象とした皮膚刺激性評価試験		5.3.3.1-3	参考
		安全性	1.CG.03.SRE. 2618	フランス	健康成人を対象とした血管収縮活性試験		5.3.4.1-1	参考
	II	有効性 安全性 PK	1.CG.03.SRE. 2577	フランス	頭皮乾癬患者を対象とした投与時間の検討試験		5.3.5.1-2	参考
		有効性 安全性	1.CG.03.SRE. 2591	フランス	頭皮乾癬患者を対象とした投与方法及び投与時間の検討試験		5.3.5.1-3	参考
		安全性	1.CG.03.SRE. 2620	フランス	頭皮乾癬患者及び頭皮脂漏性皮膚炎患者を対象とした眼安全性及びHPA抑制能の評価試験		5.3.5.1-4	参考
		有効性 安全性	RD.06.SRE. 18070	米国	12~17歳の頭皮乾癬患者を対象としたHPA抑制能の評価試験		5.3.5.2-1	参考
		III	有効性 安全性	RD.03.SRE. 2638	フランス他	頭皮乾癬患者を対象としたDovonex/Daivonex solution対照比較試験（4週間）		5.3.5.1-5
	RD.03.SRE. 2648			英国	頭皮乾癬患者を対象としたPolytar Liquid対照比較試験（4週間）		5.3.5.1-6	参考
	RD.03.SRE. 2665			フランス他	頭皮乾癬患者を対象としたDermoval gel及びプラセボ対照比較試験（4週間）		5.3.5.1-7	参考
	RD.06.SRE. 18076			米国他	頭皮乾癬患者を対象としたプラセボ対照比較試験（4週間）		5.3.5.1-8	参考
	有効性 安全性 PK		RD.06.SRE. 18075	米国	頭皮乾癬患者を対象としたプラセボ対照比較試験（4週間）		5.3.5.1-9	参考
	IIIb	有効性 安全性	RD.03.SRE. 29060	カナダ	頭皮乾癬患者を対象とした維持療法のプラセボ対照二重盲検比較試験（維持療法：6カ月間）		5.3.5.1-10	参考

1.5.4 特徴及び有用性

本剤の特徴及び有用性を以下に示す。これらにより、患者の治療選択肢を広げるとともにコンプライアンスの向上を期待することができると思う。

- (1) 本剤を病変部に短時間（約15分）塗布することで、プラセボに対して有意な効果が確認されており、頭部の尋常性乾癬に対して効果を発揮する。
- (2) 本剤による副作用は認められておらず、「strongest」クラスのステロイド外用剤であっても短時間接触療法（short contact therapy）により、問題となる局所の副作用を軽減できる。
- (3) 本剤は、適度な粘性を有し、被髪頭部（有毛部位）の広範囲にわたる尋常性乾癬の皮疹に簡便に使用できる製剤である。

以上を踏まえ、申請者は以下の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

項目	内容
販売名	コムクロシャンプー0.05%
申請区分	(5) 新剤形医薬品
一般名	クロバタゾールプロピオン酸エステル (JAN) Clobetasol Propionate (JAN)
効能・効果	頭部の尋常性乾癬
用法・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。

1.5.5 参考文献

- 1) 大島久二. 2. ステロイドの作用機序. ステロイドー効果的な選び方・使い方. 橋本博史, 西崎統 編集. 総合医学社. 1999; 4-10.
- 2) Adcock IM. Molecular mechanisms of glucocorticosteroid actions. *Pulm Pharmacol Ther.* 2000; 13: 115-126.
- 3) 中村悦郎, 木村都, 加藤礼子, 吉原民子, 年光芳信. 合成副腎皮質ホルモンの生物学的活性に関する研究（第3報）. 共立薬科大学研究年報. 1974; 19: 13-25.
- 4) Yawalkar S, Wiesenberg-Boettcher I, Gibson JR, Siskin SB, Pignat W. Dermatopharmacologic investigations of halobetasol propionate in comparison with clobetasol 17-propionate. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25: 1137-1144.
- 5) Bäck O, Egelrud T. Topical glucocorticoids and suppression of contact sensitivity. A mouse bioassay of anti-inflammatory effects. *Br J Dermatol.* 1985; 112: 539-545.
- 6) 中川秀己. 自己免疫性疾患としての乾癬 病態と治療. 乾癬とは. アレルギー・免疫 2011; 18: 12-18.
- 7) 梅澤慶紀, 小澤明. 乾癬. 片山一朗, 土田哲也, 橋本隆, 古江増隆, 渡辺晋一, 編集. 皮膚科学. 第1版. 東京: 文光堂. 2006; 335-340.
- 8) 小澤明. 1. 乾癬2006. 日皮会誌 2006; 116: 143-163.
- 9) 飯塚一. 乾癬の病態とその治療指針. 乾癬治療 2008; 15: 2-6.
- 10) 梅澤慶紀. 世界標準の治療指針 乾癬の治療. 日皮会誌 2006; 116: 1721-1738.
- 11) Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. *J Dermatol* 2011; 38: 1125-1129.

- 12) 飯塚一. 1. 乾癬の疫学. 診る・わかる・治す 皮膚科臨床アセット10ここまでわかった乾癬の病態と治療. 古江増隆他 編集. 中山書店. 2012; 2-5.
- 13) 升田貴子, 照井正. 乾癬の病態 (前編) - 炎症・免疫学的側面から -. 西日皮膚 2006; 68: 395-402.
- 14) 中川秀己, 五十嵐敦之, 江藤隆史, 小澤明, 根本治. 乾癬における患者満足度調査 (第二報) 患者満足度に影響を及ぼす因子の検討. 日皮会誌 2005; 115: 1449-1459.
- 15) Papp K, Berth-Jones J, Kragballe K, Wozel G, de la Brassinne M. Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21: 1151-1160.
- 16) 小林仁. 乾癬患者のQOL. 飯塚一, 編. 皮膚科診療プラティクス16. 乾癬にせまる. 東京: 文光堂; 2004. 165-169
- 17) 平成26年度 (2014年度) 国内基盤技術調査報告書「60疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
- 18) 飯塚一. 乾癬治療のピラミッド計画. 日皮会誌 2006; 116: 1285-1293.
- 19) 須田たかね, 照井正. 乾癬の病態 (後編) - 乾癬の治療 -. 西日皮膚 2006; 68: 656-664.
- 20) 大久保ゆかり. ステロイド外用薬、その他の外用薬の実践的使用法. MB Derma 2012; 187: 9-16.
- 21) 今福信一. 活性型ビタミンD₃の実践的使用法. MB Derma 2012; 187: 1-7.
- 22) 照井正. レセプト情報の乾癬実態調査. 臨床医薬. 2014;279-285.
- 23) 中川秀己, 菅井順一. アンケート結果にみる乾癬患者の薬剤使用の実態. Mebio 2002; 19: 8-11.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本剤は、2016年11月現在、米国及び英国を含む世界62の国又は地域で、頭部の尋常性乾癬（頭部乾癬）の適応で承認されている。海外における承認状況を表 1.6-1に示す。また、本剤の米国及び英国における販売名、承認年月日、剤形・含量、効能・効果、用法・用量を表 1.6-2に示す。

表 1.6-1 海外における承認状況

	国名又は地域名	承認年月日		国名又は地域名	承認年月日
1	米国	05/Feb/2004	32	ポーランド	13/Apr/2007
2	マカオ	26/July/2004	33	アイルランド	20/Apr/2007
3	カナダ	29/July/2004	34	フランス	08/June/2007
4	香港	03/Mar/2005	35	ルクセンブルグ	19/June/2007
5	コロンビア	07/June/2005	36	ハンガリー	26/July/2007
6	韓国	10/June/2005	37	ニュージーランド	05/Sept/2007
7	アルゼンチン	27/June/2005	38	フィンランド	07/Sept/2007
8	トリニダード・トバゴ	05/July/2005	39	スイス	13/Sept/2007
9	ペルー	08/July/2005	40	ブラジル	28/Jan/2008
10	ジャマイカ	21/Sept/2005	41	イタリア	14/Feb/2008
11	チリ	21/Nov/2005	42	南アフリカ	18/Apr/2008
12	ベネズエラ	14/Dec/2005	43	ギリシャ	12/June/2008
13	エクアドル	08/Feb/2006	44	台湾	03/June/2009
14	マレーシア	29/May/2006	45	モロッコ	25/Feb/2010
15	メキシコ	30/June/2006	46	ウルグアイ	11/May/2010
16	タイ	03/Oct/2006	47	ホンジュラス	19/May/2010
17	フィリピン	12/Dec/2006	48	グアテマラ	07/Sept/2010
18	デンマーク	21/Dec/2006	49	サウジアラビア	26/Oct/2010
19	アイスランド	21/Dec/2006	50	チュニジア	03/Jan/2011
20	オーストリア	11/Jan/2007	51	クウェート	06/Feb/2011
21	スロバキア	22/Jan/2007	52	ニカラグア	11/Feb/2011
22	スペイン	24/Jan/2007	53	コスタリカ	23/Feb/2011
23	ノルウェー	30/Jan/2007	54	キプロス	21/Mar/2011
24	チェコ共和国	31/Jan/2007	55	ロシア	03/Nov/2011
25	オランダ	07/Feb/2007	56	ドミニカ共和国	14/Sept/2012
26	スウェーデン	16/Feb/2007	57	オーストラリア	06/Feb/2013
27	ポルトガル	23/Feb/2007	58	エルサルバドル	12/Sept/2013
28	英国	26/Feb/2007	59	リビア	26/Aug/2014
29	ドイツ	07/Mar/2007	60	ナミビア	06/Nov/2014
30	シンガポール	14/Mar/2007	61	ボリビア	12/Apr/2016
31	ベルギー	19/Mar/2007	62	マルタ	14/Jun/2016

(2016年11月現在)

表 1.6-2 米国及び英国における販売名、承認年月日、剤形・含量、効能・効果、用法・用量

項目	米国	英国
販売名	CLOBEX® Shampoo, 0.05%	Etrivex® 500 micrograms/g shampoo
承認年月日	2004年2月5日	2007年2月26日
剤形・含量	シャンプー 1 g中にクロベタゾールプロピオン酸エステル0.5 mg含有	シャンプー 1 g中にクロベタゾールプロピオン酸エステル500 µg含有
効能・効果	18歳以上の中等度から高度の頭部乾癬	成人における中等度の頭部乾癬
用法・用量 ^{注1)}	乾燥した（水で濡れていない）頭部の患部のみ1日1回薄く伸ばして塗布し、15分間放置してから泡立てて洗い流す。	乾燥した頭部に直接塗布し、1日1回、病変全体に十分に行きわたるようにしてマッサージする。頭部全体に行きわたらせるには、1回につきかさじ約2分の1（約7.5 mL）に相当する量で十分である。覆いをせずに15分間放置してから洗い流す。

注1) 表中の記載は抜粋であり、詳細は原文を参照のこと。

1.6.2 主たる承認国における添付文書及び企業中核データシート

本剤の主たる承認国における添付文書として、米国及び英国の添付文書の原文と和訳を以下に示す。また、企業中核データシート（Company core data sheet、CCDS）を併せて添付する。

CLOBEX - clobetasol propionate shampoo
Galderma Laboratories, L.P.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use CLOBEX® Shampoo safely and effectively. See full prescribing information for CLOBEX® Shampoo. CLOBEX® (clobetasol propionate) Shampoo, 0.05% for topical use only Initial U.S. Approval: 1985

----- **INDICATIONS AND USAGE** -----

CLOBEX (clobetasol propionate) Shampoo, 0.05% is a corticosteroid indicated for the treatment of moderate to severe scalp psoriasis in subjects 18 years of age and older. (1)

Limitations of Use: (1)

- Do not use on the face, axillae or groin. (1.2)
- Avoid any contact with the eyes and lips. (1.2)

----- **DOSAGE AND ADMINISTRATION** -----

- Not for oral, ophthalmic, or intravaginal use. (2)
- CLOBEX Shampoo, 0.05% should be applied onto dry (not wet) scalp once a day in a thin film to the affected areas only, and left in place for 15 minutes before lathering and rinsing. CLOBEX Shampoo, 0.05% contains a super-high potent topical corticosteroid; therefore treatment should be limited to 4 weeks. (2)
- As with other corticosteroids, therapy should be discontinued when control is achieved. (2)
- Total dosage should not exceed 50 g (50mL or 1.75 fl. oz.) per week. (2)
- CLOBEX Shampoo should not be used with a shower cap or bathing cap. (2)

----- **DOSAGE FORMS AND STRENGTHS** -----

Shampoo, 0.05% (3)

----- **CONTRAINDICATIONS** -----

None (4)

----- **WARNINGS AND PRECAUTIONS** -----

Clobetasol propionate is a highly potent topical corticosteroid that has been shown to suppress the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis at the lowest doses tested. (5.1)

Cushing's syndrome, hyperglycemia and unmasking of latent diabetes mellitus can also result from systemic absorption of topical corticosteroids. (5.1)

Systemic absorption may require periodic evaluation for HPA axis suppression. Modify use if HPA axis suppression develops. (5.1)

Children may be more susceptible to systemic toxicity from use of topical corticosteroids. (5.1, 8.4)

If irritation develops in the presence of dermatological infections, the use of an appropriate antifungal or antibacterial agent should be instituted. If a favorable response does not occur promptly, use of CLOBEX Shampoo should be discontinued until the infection has been adequately controlled. (5.3)

Local adverse reactions with topical corticosteroids may occur more frequently with the use of occlusive dressings and higher potency corticosteroids, including clobetasol propionate. These reactions include: folliculitis, acneiform eruptions, hypopigmentation, perioral dermatitis, allergic contact dermatitis, secondary infection, striae and miliaria. (5.4) (5)

----- **ADVERSE REACTIONS** -----

The most common adverse reactions are burning/stinging, pruritus, edema, folliculitis, acne, dry skin, irritant dermatitis, alopecia, urticaria, skin atrophy and telangiectasia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Galderma Laboratories, L.P. at 1-866-735-4137 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch. (6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2012

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Indication

1.2 Limitations of Use

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Effects on the Endocrine System

5.2 Allergic Contact Dermatitis

5.3 Concomitant Skin Infections

5.4 Local Adverse Reactions with Topical Corticosteroids

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Postmarketing Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Indication

CLOBEX Shampoo, 0.05%, is a super-high potent topical corticosteroid formulation indicated for the treatment of moderate to severe forms of scalp psoriasis in subjects 18 years of age and older. Treatment should be limited to 4 consecutive weeks. The total dosage should not exceed 50 g (50 mL or 1.75 fl. oz.) per week.

Patients should be instructed to use CLOBEX Shampoo, 0.05%, for the minimum time period necessary to achieve the desired results [see Dosage and Administration (2)].

Use in patients younger than 18 years of age is not recommended due to numerically high rates of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression [see Warnings and Precautions (5.1) and Use in

Specific Populations (8.4)].

1.2 Limitations of Use

CLOBEX Shampoo, 0.05%, should not be used on the face, groin or axillae. Avoid any contact of the drug product with the eyes and lips. In case of contact, rinse thoroughly with water all parts of the body that came in contact with the shampoo.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

CLOBEX Shampoo, 0.05% is for topical use only, and not for ophthalmic, oral or intravaginal use.

CLOBEX Shampoo, 0.05%, should be applied onto dry (not wet) scalp once a day in a thin film to the affected areas only, and left in place for 15 minutes before lathering and rinsing.

The total dosage should not exceed 50 g (50 mL or 1.75 fl. oz.) per week.

Move the hair away from the scalp so that one of the affected areas is exposed. Position the bottle over the lesion. Apply a small amount of the shampoo directly onto the lesion, letting the product naturally flow from the bottle (gently squeeze the bottle), avoiding any contact of the product with the facial skin, eyes or lips. In case of contact, rinse thoroughly with water. Spread the product so that the entire lesion is covered with a thin uniform film. Massage gently into the lesion and repeat for additional lesion(s). Wash your hands after applying CLOBEX Shampoo, 0.05%.

Leave the shampoo in place for 15 minutes, then add water, lather and rinse thoroughly all parts of the scalp and body that came in contact with the shampoo (e.g., hands, face, neck and shoulders). Avoid contact with eyes and lips. Minimize contact to non-affected areas of the body. Although no additional shampoo is necessary to cleanse your hair, you may use a non-medicated shampoo if desired.

Treatment should be limited to 4 consecutive weeks. As with other corticosteroids, therapy should be discontinued when control is achieved. If complete disease control is not achieved after 4 weeks of treatment with CLOBEX Shampoo, 0.05%, treatment with a less potent topical steroid may be substituted. If no improvement is seen within 4 weeks, reassessment of the diagnosis may be necessary.

CLOBEX Shampoo, 0.05%, should not be used with occlusive dressings (shower cap or bathing cap) unless directed by a physician.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Shampoo, 0.05%, w/w. Each gram of CLOBEX Shampoo, 0.05%, contains 0.5 mg of clobetasol propionate in a translucent, colorless to pale yellow viscous liquid.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Effects on the Endocrine System

Clobetasol propionate is a highly potent topical corticosteroid that has been shown to suppress the HPA axis at the lowest doses tested.

Systemic absorption of topical corticosteroids can produce reversible hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression with the potential for clinical glucocorticosteroid insufficiency. This may occur during treatment or upon withdrawal of the topical corticosteroid.

The effect of CLOBEX (clobetasol propionate) Shampoo, 0.05% on HPA axis suppression was evaluated in one trial in adolescents 12 to 17 years of age. In this trial, 5 of 12 evaluable subjects developed suppression of their HPA axis following 4 weeks of treatment with CLOBEX (clobetasol propionate) Shampoo, 0.05% applied once daily for 15 minutes to a dry scalp before lathering and rinsing.

Because of the potential for systemic absorption, use of topical corticosteroids may require that patients be periodically evaluated for HPA axis suppression. Factors that predispose a patient using a topical corticosteroid to HPA axis suppression include the use of more potent steroids, use over large surface areas, use over prolonged periods, use under occlusion, use on an altered skin barrier, and use in patients with liver failure.

An adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test may be helpful in evaluating patients for HPA axis suppression. If HPA axis suppression is documented, an attempt should be made to gradually withdraw the drug, to reduce the frequency of application, or to substitute a less potent steroid. Manifestations of adrenal insufficiency may require supplemental systemic corticosteroids. Recovery of HPA axis function is generally prompt and complete upon discontinuation of topical corticosteroids.

Cushing's syndrome, hyperglycemia, and unmasking of latent diabetes mellitus can also result from systemic absorption of topical corticosteroids.

Use of more than one corticosteroid-containing product at the same time may increase the total systemic exposure.

Pediatric patients may be more susceptible to systemic toxicity from equivalent doses due to their larger skin surface to body mass ratios [see *Use in Specific Populations (8.4)*].

5.2 Allergic Contact Dermatitis

If irritation develops, CLOBEX Shampoo, 0.05%, should be discontinued and appropriate therapy instituted. Allergic contact dermatitis with corticosteroids is usually diagnosed by observing a failure to heal rather than noting a clinical exacerbation. Clinical diagnosis of allergic contact dermatitis can be confirmed with patch testing.

5.3 Concomitant Skin Infections

In the presence of dermatologic infections, the use of an appropriate antifungal or antibacterial agent should be instituted. If a favorable response does not occur promptly, use of CLOBEX Shampoo, 0.05%, should be discontinued until the infection has been adequately controlled.

5.4 Local Adverse Reactions with Topical Corticosteroids

Local adverse reactions may be more likely to occur with occlusive use, prolonged use or use of higher potency corticosteroids.

Reactions may include atrophy, striae, telangiectasias, burning, itching, irritation, dryness, folliculitis, acneiform eruptions, hypopigmentation, perioral dermatitis, allergic contact dermatitis, secondary infection, and miliaria. Some local adverse reactions may be irreversible. Clobetasol propionate is not recommended in patients with acne vulgaris, rosacea or perioral dermatitis.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In clinical trials with CLOBEX Shampoo, 0.05%, the following adverse reactions have been reported: headache, burning/stinging, pruritus, edema, folliculitis, acne, dry skin, irritant dermatitis, alopecia, urticaria, skin atrophy and telangiectasia.

Table 1 summarizes selected adverse reactions that occurred in at least 1% of subjects in the Phase 2 and 3 studies for scalp psoriasis.

Table 1: Summary of Selected Adverse Reactions $\geq 1\%$ by Body System

Body System	CLOBEX Shampoo, 0.05% N=558	Vehicle Shampoo, 0.05% N=127
Skin and Appendages	49 (8.8%)	28 (22.0%)
Discomfort Skin	26 (4.7%)	16 (12.6%)
Pruritus	3 (0.5%)	9 (7.1%)
Body As A Whole	33 (5.9%)	12 (9.4%)
Headache	10 (1.8%)	1 (0.8%)

Systemic absorption of topical corticosteroids has produced reversible HPA axis suppression, manifestations of Cushing's syndrome, hyperglycemia, and glucosuria in some patients.

6.2 Postmarketing Experience

Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. The following adverse reactions have been identified during post-approval use of CLOBEX Shampoo, 0.05%.

- *Endocrine disorders:* Cushing's syndrome, Adrenal suppression
- *Eye:* Eye pain, Vision blurred, Eye irritation
- *CNS:* Dizziness
- *GI:* Nausea
- *Skin:* Erythema, Skin exfoliation, Rash, Skin irritation, Hair color changes, Allergic contact dermatitis, Pain of skin, Skin tightness
- *Other:* Psoriasis (aggravation)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic effects: Pregnancy Category C.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Therefore, CLOBEX Shampoo, 0.05% should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Corticosteroids have been shown to be teratogenic in laboratory animals when administered systemically at relatively low dosage levels. Some corticosteroids have been shown to be teratogenic

after dermal application to laboratory animals.

Clobetasol propionate is absorbed percutaneously, and when administered subcutaneously it was a significant teratogen in both the rabbit and the mouse.

Clobetasol propionate has greater teratogenic potential than steroids that are less potent.

The effect of clobetasol propionate on pregnancy outcome and development of offspring was studied in the rat. Clobetasol propionate was administered subcutaneously to female rats twice daily (0, 12.5, 25, and 50 µg/kg/day) from day 7 of presumed gestation through day 25 of lactation or day 24 presumed gestation for those rats that did not deliver a litter. The maternal no-observed-effect-level (NOEL) for clobetasol propionate was less than 12.5 µg/kg/day due to reduced body weight gain and feed consumption during the gestation period. The reproductive NOEL in the dams was 25 µg/kg/day (ratio of animal dose to proposed human dose of 0.07 on a mg/m²/day basis) based on prolonged delivery at a higher dose level. The no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) for viability and growth in the offspring was 12.5 µg/kg/day (ratio of animal dose to proposed human dose of 0.03 on a mg/m²/day basis) based on incidence of stillbirths, reductions in pup body weights on days 1 and 7 of lactation, increased pup mortality, increases in the incidence of umbilical hernia, and increases in the incidence of pups with cysts on the kidney at higher dose levels during the preweaning period. The weights of the epididymides and testes were significantly reduced at higher dosages. Despite these changes, there were no effects on the mating and fertility of the offspring.

8.3 Nursing Mothers

Systemically administered corticosteroids appear in human milk and could suppress growth, interfere with endogenous corticosteroid production, or cause other untoward effects. It is not known whether topical administration of corticosteroids could result in sufficient systemic absorption to produce detectable quantities in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when CLOBEX Shampoo, 0.05%, is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Use of CLOBEX Shampoo, 0.05%, in patients under 18 years old is not recommended due to potential for HPA axis suppression [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

The effect of CLOBEX (clobetasol propionate) Shampoo, 0.05%, on HPA axis suppression was evaluated in one trial in adolescents 12 to 17 years of age with moderate to severe scalp psoriasis with involvement of at least 25% of the scalp. In this trial, 5 of 12 evaluable subjects developed suppression of their HPA axis following 4 weeks of treatment with CLOBEX (clobetasol propionate) Shampoo, 0.05%, applied once daily for 15 minutes to a dry scalp before lathering and rinsing. Only 1 of the 5 subjects who had suppression was tested for recovery of HPA axis, and this subject recovered after 2 weeks.

No studies have been performed in patients under the age of 12. Because of a higher ratio of skin surface area to body mass, pediatric patients are at a greater risk than adults of HPA axis suppression and Cushing's syndrome when they are treated with topical corticosteroids. They are therefore also at greater risk of adrenal insufficiency during and/or after withdrawal of treatment. Adverse effects including striae have been reported with inappropriate use of topical corticosteroids in infants and children. Therefore, use is not recommended in patients under the age of 18.

HPA axis suppression, Cushing's syndrome, linear growth retardation, delayed weight gain, and intracranial hypertension have been reported in children receiving topical corticosteroids. Manifestations of adrenal suppression in children include low plasma cortisol levels and an absence of response to ACTH stimulation. Manifestations of intracranial hypertension include bulging fontanelles,

headaches, and bilateral papilledema.

8.5 Geriatric Use

□Clinical studies of CLOBEX Shampoo, 0.05%, did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently than younger subjects. In general, dose selection for an elderly patient should be made with caution, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.□

10 OVERDOSAGE

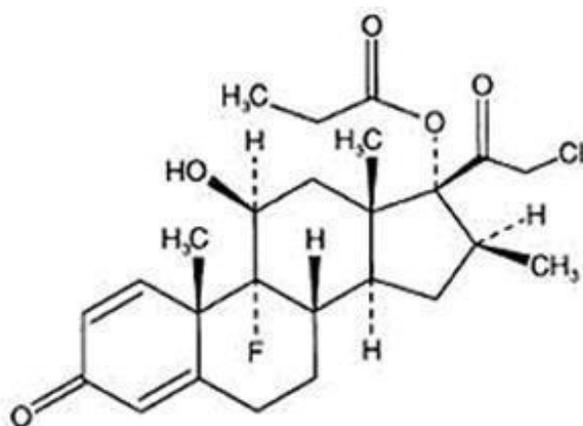
Topically applied, CLOBEX Shampoo, 0.05%, can be absorbed in sufficient amounts to produce systemic effects [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

11 DESCRIPTION

CLOBEX (clobetasol propionate) Shampoo, 0.05%, contains clobetasol propionate, a synthetic fluorinated corticosteroid, for topical use. The corticosteroids constitute a class of primarily synthetic steroids used topically as anti-inflammatory and antipruritic agents.

The chemical name of clobetasol propionate is 21-chloro-9-fluoro-11 β , 17-dihydroxy-16 β -methylpregna-1, 4-diene-3, 20-dione 17-propionate.

It has the following structural formula:



Clobetasol propionate

Clobetasol propionate has a molecular weight of 466.97 (CAS Registry Number 25122-46-7). The molecular formula is C₂₅H₃₂ClFO₅. Clobetasol propionate is a white to practically white crystalline, odorless powder insoluble in water.

Each gram of CLOBEX (clobetasol propionate) Shampoo, 0.05%, contains 0.5 mg of clobetasol propionate in a translucent, colorless to pale yellow viscous liquid shampoo base consisting of alcohol, citric acid, coco-betaine, polyquaternium-10, purified water, sodium citrate, and sodium laureth sulfate.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Like other topical corticosteroids, CLOBEX (clobetasol propionate) Shampoo, 0.05%, has anti-inflammatory, antipruritic, and vasoconstrictive properties. The mechanism of the anti-inflammatory activity of the topical steroids, in general, is unclear. However, corticosteroids are thought to act by the induction of phospholipase A₂ inhibitory proteins, collectively called lipocortins. It is postulated that these proteins control the biosynthesis of potent mediators of inflammation such as prostaglandins and leukotrienes by inhibiting the release of their common precursor, arachidonic acid. Arachidonic acid is released from membrane phospholipids by phospholipase A₂.

12.2 Pharmacodynamics

Vasoconstrictor Assay

CLOBEX Shampoo, 0.05%, is in the super-high range of potency as demonstrated in vasoconstrictor studies in healthy subjects when compared with other topical corticosteroids. However, similar blanching scores do not necessarily imply therapeutic equivalence.

Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Suppression

In studies evaluating the potential for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression, use of CLOBEX (clobetasol propionate) Shampoo, 0.05%, resulted in demonstrable HPA axis suppression in 5 out of 12 (42%) adolescent subjects [*see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.4)*].

12.3 Pharmacokinetics

The extent of percutaneous absorption of topical corticosteroids is determined by many factors, including the vehicle, the integrity of the epidermal barrier and occlusion.

Topical corticosteroids can be absorbed from normal intact skin. Inflammation and other disease processes in the skin may increase percutaneous absorption.

There are no human data regarding the distribution of corticosteroids to body organs following topical application. Nevertheless, once absorbed through the skin, topical corticosteroids are handled through metabolic pathways similar to systemically administered corticosteroids. They are metabolized, primarily in the liver, and are then excreted by the kidneys. In addition, some corticosteroids and their metabolites are also excreted in the bile.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Clobetasol propionate was not carcinogenic to rats when topically applied for 2 years at concentrations up to 0.005% which corresponded to doses up to 11 µg/kg/day (ratio of animal dose to proposed human dose of 0.03 on a mg/m²/day basis).

Clobetasol propionate at concentrations up to 0.001% did not increase the rate of formation of ultra violet light-induced skin tumors when topically applied to hairless mice 5 days per week for a period of 40 weeks.

Clobetasol propionate was negative in the *in vitro* mammalian chromosomal aberration test and in the *in vivo* mammalian erythrocyte micronucleus test.

The effect of subcutaneously administered clobetasol propionate on fertility and general reproductive toxicity was studied in rats at doses of 0, 12.5, 25, and 50 µg/kg/day. Males were treated beginning 70 days before mating and females beginning 15 days before mating through day 7 of gestation. A dosage

level of less than 12.5 µg/kg/day clobetasol propionate was considered to be the no-observed-effect-level (NOEL) for paternal and maternal general toxicity based on decreased weight gain and for male reproductive toxicity based on increased weights of the seminal vesicles. The female reproductive NOEL was 12.5 µg/kg/day (ratio of animal dose to proposed human dose of 0.03 on a mg/m²/day basis) based on reduction in the numbers of estrous cycles during the pre-cohabitation period and an increase in the number of nonviable embryos at higher doses.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of CLOBEX Shampoo, 0.05%, have been evaluated in two clinical trials involving 290 subjects with moderate to severe scalp psoriasis. In both trials, subjects were treated with either CLOBEX Shampoo or the corresponding vehicle applied once daily for 15 minutes before lathering and rinsing for a period of 4 weeks. Efficacy results are presented in Table 2 below.

Table 2: Efficacy Results

	CLOBEX Shampoo, 0.05% N (%)		Shampoo Vehicle n (%)	
	Study A	Study B	Study A	Study B
Total Number of Subjects	95	99	47	49
Success Rate ¹ at Endpoint ²	40 (42.1%)	28 (28.3%)	1 (2.1%)	5 (10.2%)
Subjects with Scalp Psoriasis Parameter Clear (None) at Endpoint				
Erythema ³	17 (17.9%)	12 (12.1%)	3 (6.4%)	1 (2.0%)
Scaling ³	21 (22.1%)	15 (15.2%)	0 (0%)	2 (4.1%)
Plaque Thickening ³	35 (36.8%)	34 (34.3%)	5(10.6%)	5 (10.2%)

¹Success rate defined as the proportion of subjects with a-0 (clear) or 1 (minimal) on a 0 to 5 point physician's Global Severity Scale for scalp psoriasis.

²At four (4) weeks or last observation recorded for a subject during the treatment period (baseline if no post-baseline data were available).

³Subjects with 0 (clear) on a 0 to 3 point scalp psoriasis parameter scale.

Clinical studies of CLOBEX Shampoo, 0.05%, did not include sufficient numbers of non-Caucasian subjects to determine whether they respond differently than Caucasian subjects with regards to efficacy and safety.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

CLOBEX Shampoo, 0.05%, is a translucent, colorless to pale yellow viscous liquid, supplied in 4 fl. oz. (118 mL) bottles.

NDC 0299-3847-04

Storage: Keep tightly closed. Store at USP controlled room temperature 68° to 77°F (20° - 25°C), with excursions permitted between 59° and 86°F (15° - 30°C).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Patient Information)

Information for Patients

Inform the patient using topical corticosteroids to adhere to following instructions:

- This medication is to be used as directed by the physician and should not be used longer than the prescribed time period.

- CLOBEX Shampoo, 0.05%, is for external use only. It should not be used on the face, underarms or groin areas. Avoid contact with the eyes and lips.
- This medication should not be used for any disorder other than that for which it was prescribed.
- The scalp area should not be covered while the medication is on the scalp (e.g., shower cap, bathing cap) so as to be occlusive unless directed by the physician.
- Patients should report any signs of local or systemic adverse reactions to their physician.
- As with other corticosteroids, therapy should be discontinued when control is achieved. If no improvement is seen within 4 weeks, contact the physician.
- Patients should wash their hands after applying the medication.
- Patients should inform their physician(s) that they are using CLOBEX Shampoo, 0.05%, if surgery is contemplated.
- Do not use other corticosteroid-containing products while using CLOBEX Shampoo, 0.05%.
- Patients should not use more than 50 g (50 mL or 1.75 fl. oz.) per week of CLOBEX Shampoo, 0.05%.

CLOBEX - クロベタゾールプロピオン酸エステルシャンプー

Galderma Laboratories, L.P.

添付文書の重要点 (ハイライト)

以下の重要点 (ハイライト) には、CLOBEX[®]シャンプーを安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報は盛り込まれていない。CLOBEX[®]シャンプーの添付文書 (全文) を参照すること。

外用のCLOBEX[®] (クロベタゾールプロピオン酸エステル) シャンプー (0.05%)

米国での初回承認：1985年

適応及び使用法

CLOBEX (クロベタゾールプロピオン酸エステル) シャンプー (0.05%) は、18歳以上の中等度から高度の頭部乾癬患者の治療に適応とするコルチコステロイド薬である。 (1)

使用制限： (1)

- ・顔、腋窩、兪径部に使用してはならない。 (1.2)
- ・眼及び口唇への接触を避けること。 (1.2)

用量及び用法

・経口、眼科的、臍内投与を目的としない。 (2)

・CLOBEXシャンプー (0.05%) は、乾燥した (水で濡れていない) 頭部の患部のみに1日1回薄く伸ばして塗布し、15分間放置してから泡立てて洗い流す。CLOBEXシャンプー (0.05%) には非常に強力な外用コルチコステロイド薬が含まれている。そのため、治療は4週間に限ること。 (2)

・他のコルチコステロイド薬と同様、コントロールが達成されたら治療は中止すること。 (2)

・使用量合計は、1週間当たり50 g (50 mLすなわち1.75 fl. oz.) を超えてはならない。 (2)

・CLOBEXシャンプーは、シャンプーキャップ又はバスキャップを着用して使用してはならない。 (2)

剤形及び濃度

シャンプー (0.05%) (3)

禁忌

なし (4)

警告及び使用上の注意

クロベタゾールプロピオン酸エステルは、試験した最低用量で視床下部－下垂体－副腎系（Hypothalamic-Pituitary-Adrenal：HPA）軸を抑制することが明らかになっている非常に強力な外用コルチコステロイド薬である。（5.1）

外用コルチコステロイド薬の全身性吸収によって、クッシング症候群、高血糖及び潜在性糖尿病の顕性化が発生するおそれがある。（5.1）

全身性吸収であるため、HPA軸抑制について定期的な評価が必要になる場合もある。HPA軸抑制が発現した場合には使用法を変更する。（5.1）

小児は、外用コルチコステロイド薬使用に起因する全身毒性の影響を受けやすいおそれがある。（5.1、8.4）

皮膚感染症が認められる部分で刺激が生じる場合には、適当な抗真菌剤又は抗菌剤の投与を開始する。迅速に良好な反応が見られない場合には、感染症が十分にコントロールされるまで、CLOBEXシャンプーの使用を中止する。（5.3）

クロベタゾールプロピオン酸エステルなどの比較的強力なコルチコステロイド薬を塗布して密封包帯を施すと、外用コルチコステロイド薬による局所副作用の発生頻度が増すおそれがある。このような副作用には、毛包炎、ざ瘡様湿疹、色素沈着減少、口囲皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、二次感染、皮膚線条及び汗疹などがある。（5.4）（5）

副作用

最もよく見られる副作用は、灼熱感／刺痛感、そう痒症、浮腫、毛包炎、ざ瘡、皮膚乾燥、刺激性皮膚炎、脱毛症、蕁麻疹、皮膚萎縮及び毛細血管拡張症である。（6.1）

副作用が疑われる場合は、Galderma Laboratories, L.P.（1-866-735-4137）又はFDA（1-800-FDA-1088、又はwww.fda.gov/medwatch）に連絡すること。（6）
患者への情報提供及びFDA承認の患者用添付文書については17項を参照すること。

改訂：2012年11月

添付文書（全文）：目次*

1 適応及び使用法

1.1 適応

1.2 使用制限

2 用量及び用法

3 剤形及び濃度

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 内分泌系に対する作用

5.2 アレルギー性接触皮膚炎

5.3 皮膚感染症の合併

5.4 外用コルチコステロイド薬による局所副作用

6 副作用

6.1 臨床試験経験

6.2 市販後の経験

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

8.3 授乳婦

8.4 小児への投与

8.5 高齢者への投与

10 過量投与

11 組成・性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖障害

14 臨床試験

16 包装／保存及び取扱い

17 患者への情報提供

* 添付文書（全文）内で省略された項及び下位項は記載していない。

添付文書（全文）

1 適応及び使用法

1.1 適応

CLOBEXシャンプー（0.05%）は、18歳以上の中等度から高度の頭部乾癬患者の治療を適応とする非常に強力な外用コルチコステロイド薬である。治療は連続4週間に限ること。使用量合計は、1週間当たり50 g（50 mLすなわち1.75 fl. oz.）を超えてはならない。

CLOBEXシャンプー（0.05%）の使用は、望ましい結果の達成に必要な最短期間とするように患者を指導すること（用量及び用法 [2] 参照）。

HPA軸抑制の発生頻度が数値的に高いため、18歳未満の患者への使用は勧められない（警告及び使用上の注意 [5.1] 並びに特別な患者集団への投与 [8.4] 参照）。

1.2 使用制限

CLOBEXシャンプー（0.05%）は、顔、腋窩、兪径部に使用してはならない。本製剤の眼及び口唇への接触を避けること。接触した場合、シャンプーと接触した身体の全部分を水で十分に洗い流すこと。

2 用量及び用法

CLOBEXシャンプー（0.05%）は外用に限り、眼科的、経口、腔内投与を目的としない。

CLOBEXシャンプー（0.05%）は、乾燥した（水で濡れていない）頭部の患部のみに1日1回薄く伸ばして塗布し、15分間放置してから泡立てて洗い流す。

使用量合計は、1週間当たり50 g（50 mLすなわち1.75 fl. oz.）を超えてはならない。

頭部から髪をかき分けて患部の1つを露出させる。病変上にボトルを配置する。シャンプーをボトルから自然に流して（ゆっくりボトルを押して）少量のシャンプーを病変に直接塗布し、顔面皮膚、眼又は口唇にシャンプーが接触しないようにする。接触した場合には、水で完全に洗い流すこと。病変全体が薄い均一の膜に覆われるようにシャンプーを広げる。ゆっくりと病変にマッサージを施し、別の病変にも同様に塗布する。CLOBEXシャンプー（0.05%）塗布後、手を洗う。

シャンプーを、そのままの状態です15分間放置し、その後、水を加えて泡立て、頭部及びシャンプーと接触した身体の全部分を十分に洗い流す（例、手、顔、頸部、及び肩）。眼や口唇への接触を避ける。身体の新患部にはなるべく接触しないようにする。髪の洗浄にシ

シャンプーの追加は不要であるが、使用したければ、医療用ではないシャンプーを使用できる。

治療は連続4週間に限定すること。他のコルチコステロイド薬と同様、コントロールが達成されたら治療は中止すること。CLOBEXシャンプー（0.05%）による4週間の治療で完全な疾患コントロールが達成されない場合、より作用の弱い外用ステロイド薬ならば、取り替えて使用できる。4週間以内に改善がまったく見られない場合、診断の再評価が必要になる場合がある。

医師の指示がない限り、CLOBEXシャンプー（0.05%）を使用して、同時に密封包帯（シャワーキャップ又はバスキャップ）を施してはならない。

3 剤形及び濃度

0.05% w/wのシャンプー。CLOBEXシャンプー（0.05%）1 gは、透明、無色～微黄色の粘性液体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。

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 内分泌系に対する作用

クロベタゾールプロピオン酸エステルは、試験した最低用量でHPA軸を抑制することが明らかになっている非常に強力なコルチコステロイド薬である。

外用コルチコステロイド薬の全身性吸収により、臨床的な糖質コルチコステロイドの機能不全が起こる可能性があり、可逆的な視床下部－下垂体－副腎（HPA）軸抑制が発生するおそれがある。このようなことが外用コルチコステロイド薬投与中又は退薬中に発生することがある。

HPA軸抑制に対するCLOBEX（クロベタゾールプロピオン酸エステル）シャンプー（0.05%）の作用が、12～17歳の青年を対象とした1試験で検討された。この試験において、CLOBEX（クロベタゾールプロピオン酸エステル）シャンプー（0.05%）を乾燥した頭部に1日1回15分間塗布し、泡立てて洗い流す治療を4週間行ったところ、12例の評価可能な被験者のうち5例がHPA軸抑制を発現した。

全身性吸収の可能性があるため、外用コルチコステロイド薬を使用する際には、HPA軸抑

制について患者を定期的に評価する必要があると考えられる。外用コルチコステロイド薬使用患者にHPA軸抑制を起こしやすくさせる要因として、比較的強力なステロイド薬の使用、広範囲領域への塗布、長期の使用、密封下での使用、皮膚バリアが変化した部位への使用、肝機能不全患者による使用などがある。

副腎皮質ホルモン（adrenocorticotrophic hormone：ACTH）刺激試験は、HPA軸抑制について患者を評価する際に有益である。HPA軸抑制が確認される場合には、漸減して退薬する、塗布頻度を減らす、作用の弱いステロイド薬で代用するなどを試みる。副腎機能不全を発現する場合には、全身コルチコステロイドの補充が必要となる場合もある。一般的に、HPA軸機能は、外用コルチコステロイド薬を中止すると急速かつ完全に回復する。

外用コルチコステロイド薬の全身性吸収によって、クッシング症候群、高血糖及び潜在性糖尿病の顕性化が発生するおそれもある。

同時に複数のコルチコステロイド含有製剤を使用すると、全身の総曝露量が増加するおそれがある。

小児患者の場合、体質量に対する皮膚表面積の比率が比較的大きいため、同等用量でも全身毒性を発症しやすいと考えられる（特別な患者集団への投与 [8.4] 参照）。

5.2 アレルギー性接触皮膚炎

刺激が発現した場合には、CLOBEXシャンプー（0.05%）の使用を中止し、適切な治療を開始すること。コルチコステロイド薬によるアレルギー性接触皮膚炎は、通常、臨床的増悪ではなく、治癒不良を認めることにより診断される。アレルギー性接触皮膚炎の臨床的診断は、パッチテストで確認できる。

5.3 皮膚感染症の合併

皮膚感染症を認める場合には、適当な抗真菌剤又は抗菌剤の投与を開始する。迅速に良好な反応が見られない場合には、感染症が十分にコントロールされるまで、CLOBEXシャンプー（0.05%）の使用を中止する。

5.4 外用コルチコステロイド薬による局所副作用

局所副作用は、密封状態の使用、長期の使用、又は比較的強力なコルチコステロイド薬の使用により発生する可能性がある。

副作用には、萎縮、皮膚線条、毛細血管拡張症、灼熱感、そう痒、刺激、乾燥、毛包炎、

ざ瘡様発疹、色素沈着減少、口囲皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、二次感染、及び汗疹などがある。一部の局所副作用は不可逆性である場合がある。クロベタゾールプロピオン酸エステルは、尋常性ざ瘡、酒さ又は口囲皮膚炎が認められる患者には勧められない。

6 副作用

6.1 臨床試験経験

多種多様な条件で臨床試験を実施しているため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現頻度を、別の薬剤で行った臨床試験の頻度と直接比較することはできず、実際に認められる頻度を反映していない可能性がある。

CLOBEXシャンプー（0.05%）の臨床試験では、以下のような副作用が報告されている。頭痛、灼熱感/刺痛感、そう痒症、浮腫、毛包炎、ざ瘡、皮膚乾燥、刺激性皮膚炎、脱毛症、蕁麻疹、皮膚萎縮及び毛細血管拡張症である。

表1には、第II相及び第III相の頭部乾癬試験の被験者の1%以上で発現した副作用の抜粋を要約する。

表1：身体系別に示す発現率1%以上の副作用の抜粋の要約

身体系	CLOBEXシャンプー (0.05%) N=558	プラセボシャンプー (0.05%) N=127
皮膚及び付属器	49例 (8.8%)	28例 (22.0%)
皮膚不快感	26例 (4.7%)	16例 (12.6%)
そう痒症	3例 (0.5%)	9例 (7.1%)
全身	33例 (5.9%)	12例 (9.4%)
頭痛	10例 (1.8%)	1例 (0.8%)

外用コルチコステロイド薬の全身性吸収によって、一部の患者で可逆性のHPA軸抑制、クッシング症候群、高血糖及び糖尿の発現が認められている。

6.2 市販後の経験

これらの副作用は、症例数不明の患者集団から自発的に報告されたものであるため、確実に頻度を推定する、あるいは薬剤曝露との因果関係を確定することは、必ずしも可能ではない。以下の副作用が販売承認後のCLOBEXシャンプー（0.05%）使用で認められている。

内分泌障害：クッシング症候群、副腎抑制

眼関連：眼痛、霧視、眼刺激

中枢神経系 (CNS) 関連：浮動性めまい

胃腸 (GI) 関連：悪心

皮膚関連：紅斑、皮膚剥脱、発疹、皮膚刺激、毛髪変色、アレルギー性接触皮膚炎、皮膚疼痛、皮膚のつっぱり感

その他：乾癬（増悪）

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

催奇形性作用：妊娠カテゴリーC

妊婦を対象として、適切な対照を置き、よく管理された試験は行われていない。したがって、期待される利益が胎児への潜在的リスクを上回る正当な理由がない限り、CLOBEXシャンプー（0.05%）を妊婦に投与すべきではない。

コルチコステロイド薬は、比較的低用量で実験動物に全身投与すると、催奇形性を示すことが明らかになっている。実験動物の皮膚に塗布したところ、催奇形性が認められたコルチコステロイド薬もある。

クロベタゾールプロピオン酸エステルは経皮的に吸収されるが、ウサギ及びマウスのいずれでも、皮下投与で顕著な催奇形性を示した。

クロベタゾールプロピオン酸エステルは、より作用の弱いステロイドよりも強い催奇形性作用を示す。

クロベタゾールプロピオン酸エステルの妊娠転帰及び出生児の発育に対する影響をラットについて試験した。クロベタゾールプロピオン酸エステルを雌ラットに1日2回（0、12.5、25及び50 µg/kg/日）妊娠推定7日目から授乳25日目まで、同腹児を出産しなかったラットについては妊娠推定24日目まで、皮下投与した。妊娠期間中、体重増加抑制及び摂餌量の減少が見られたため、母動物に対するクロベタゾールプロピオン酸エステルの無影響量（no observed effect level：NOEL）を12.5 µg/kg/日未満とした。高用量で長時間の出産が認められたことから、母動物の生殖関連のNOELを25 µg/kg/日（ヒト予定用量に対する動物用量の比はmg/m²/日ベースで0.07である）とした。離乳前の期間において、死産の発生、授乳1日目と7日目における出生児の体重減少、出生児の死亡率増加、臍ヘルニア発生率の増加、及び腎嚢胞が見られる出生児の発生率の増加が比較的高い用量レベルで見られたことから、出生児の生存及び成長に関する無毒性量（no observed adverse effect level：NOAEL）を12.5 µg/kg/日（動物用量対ヒトへの予定用量の比はmg/m²/日ベースで0.03）とした。比較的高い用量レベルにおいて精巣上体及び精巣の重量は有意に減少した。このような変化にもかかわらず、

その出生児の交配及び生殖能力に影響はなかった。

8.3 授乳婦

コルチコステロイド薬を全身投与するとヒト母乳で検出されるため、成長の抑制、内因性のコルチコステロイド産生の阻害、その他の好ましくない作用を生じさせるおそれがある。コルチコステロイド薬局所投与によって、ヒト母乳で検出できるほど十分な全身性吸収が起こるかどうかは不明である。多くの薬剤はヒト母乳に分泌されるため、授乳婦にCLOBEXシャンプー（0.05%）を使用する場合には、注意すべきである。

8.4 小児への投与

HPA軸抑制の可能性があるため、18歳未満の患者へのCLOBEXシャンプー（0.05%）の使用は勧められない（警告及び使用上の注意 [5.1] 参照）。

HPA軸抑制に対するCLOBEX（クロベタゾールプロピオン酸エステル）シャンプー（0.05%）の作用が、頭部の25%以上に中等度から高度の頭部乾癬が見られる12～17歳の青年を対象とする1試験で評価された。この試験において、CLOBEX（クロベタゾールプロピオン酸エステル）シャンプー（0.05%）を乾燥した頭部に1日1回15分間塗布し、泡立てて洗い流す治療を4週間行ったところ、12例の評価可能な被験者のうち5例がHPA軸抑制を発現した。抑制を認めた5例のうち1例についてのみHPA軸の回復について検討したが、この被験者は2週間後に回復した。

12歳未満の患者について試験は実施されていない。小児患者は体質量に対する皮膚表面積の比率が比較的大きいため、外用コルチコステロイド薬によって治療を行った場合、HPA軸抑制及びクッシング症候群の発現リスクが、成人よりも大きい。したがって、小児患者は治療中及び／又は退薬後に副腎機能不全を起こすリスクも高い。乳児及び小児への外用コルチコステロイド薬の不適切な使用のために、皮膚線条を含む副作用が報告されている。したがって、18歳未満の患者に対する使用は勧められない。

HPA軸抑制、クッシング症候群、線形成長の遅延、体重増加の遅延、及び頭蓋内圧亢進症が、外用コルチコステロイド薬治療を受けた小児で報告されている。小児の副腎抑制の発現例としては血漿中コルチゾール低値及びACTH刺激への無反応などがある。頭蓋内圧亢進症の発現例には泉門膨隆、頭痛、及び両側視神経乳頭浮腫がある。

8.5 高齢者への投与

CLOBEXシャンプー（0.05%）の臨床試験には、若齢被験者とは異なる反応を示すかどうかを明らかにするために十分な例数の65歳以上の被験者を含めていなかった。一般的に、高齢

患者の用量選択は、用量範囲の最低用量から通常は開始することとし、肝、腎、心機能が低下している頻度が高く、また、合併症が存在する又は他の薬物療法を実施している頻度も高いことを考慮して、慎重に行うべきである。

10 過量投与

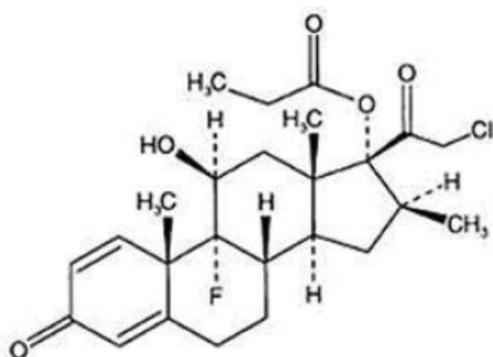
CLOBEXシャンプー（0.05%）の局所塗布により、全身性作用を生じさせるために十分量の薬剤が吸収される可能性がある（警告及び使用上の注意 [5.1] 参照）。

11 組成・性状

CLOBEX（クロベタゾールプロピオン酸エステル）シャンプー（0.05%）は、外用の合成フッ素化コルチコステロイド薬であるクロベタゾールプロピオン酸エステルを含有する。そのようなコルチコステロイド薬は、主に合成のステロイド薬クラスを構成し、抗炎症薬及び止痒薬として局所に塗布される。

クロベタゾールプロピオン酸エステルの化学名は21-chloro-9-fluoro-11β, 17-dihydroxy-16β-methylpregna-1, 4-diene-3, 20-dione 17-propionateである。

構造式は以下のとおりである：



クロベタゾールプロピオン酸エステル

クロベタゾールプロピオン酸エステルの分子量は466.97である（CAS登録番号25122-46-7）。分子式は $C_{25}H_{32}ClFO_5$ である。クロベタゾールプロピオン酸エステルは、水に不溶の、白～ほぼ白色の結晶性、無臭の粉末である。

CLOBEX（クロベタゾールプロピオン酸エステル）シャンプー（0.05%）1 gは、透明、無色～微黄色の粘性液体シャンプーの基剤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。シャンプー基剤の構成はアルコール、クエン酸、ココバタイン、ポリクオタニウム-10、精製水、クエン酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウムである。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

他の外用コルチコステロイド薬と同様に、CLOBEX（クロベタゾールプロピオン酸エステル）シャンプー（0.05%）は抗炎症、止痒、及び血管収縮の特性を有する。外用ステロイド薬の抗炎症作用の機序は概して不明である。しかしながら、コルチコステロイド薬は、リポコルチンと総称され、ホスホリパーゼA₂阻害蛋白を誘導することにより作用すると考えられている。これらの蛋白は、プロスタグランジン及びロイコトリエンのような強力な炎症メディエーターの共通の前駆体である、アラキドン酸の放出を阻害することにより、それらの炎症メディエーターの生合成をコントロールすると考えられている。アラキドン酸は、ホスホリパーゼA₂によって膜リン脂質から放出される。

12.2 薬力学

血管収縮剤試験

CLOBEXシャンプー（0.05%）は、他の外用コルチコステロイド薬を対照に健康被験者について行った血管収縮剤試験で確認されたとおり、極めて強力な効力範囲に含まれる薬剤である。一方で、同程度の白化スコアは、必ずしも治療の同等性を示すわけではない。

HPA軸抑制

HPA軸抑制の可能性を評価する試験において、CLOBEX（クロベタゾールプロピオン酸エステル）シャンプー（0.05%）を塗布したところ、12例中5例（42%）の青年被験者でHPA軸抑制が認められた（警告及び使用上の注意 [5.1] 及び特別な患者集団への投与 [8.4] 参照）。

12.3 薬物動態

賦形剤、表皮バリアの完全性、及び密封などの多数のファクター別に、外用コルチコステロイド薬の経皮吸収量が測定されている。

外用コルチコステロイド薬は、正常無損傷の皮膚から吸収できる。皮膚に炎症やその他の疾患経過が見られる場合、経皮吸収量が増加するおそれがある。

局部塗布後における体内器官へのコルチコステロイド薬の分布に関してヒトデータはないが、外用コルチコステロイド薬は、一旦皮膚から吸収されると、全身投与のコルチコステロイド薬と同様の代謝経路で処理される。それらのステロイド薬は主として肝臓で代謝され、腎臓により排泄される。さらに、一部のコルチコステロイド薬とその代謝物は胆汁にも排泄される。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖障害

11 µg/kg/日の用量に相当する最高0.005%濃度（ヒト予定用量に対する動物用量の比はmg/m²/日ベースで0.03である）のクロベタゾールプロピオン酸エステルを2年間ラットに局所塗布しても、本剤はがん原性を示さなかった。

濃度0.001%のクロベタゾールプロピオン酸エステルを無毛マウスに週5日40週間に渡って局所塗布しても、紫外線誘発性皮膚腫瘍の形成率を増加させなかった。

クロベタゾールプロピオン酸エステルの*in vitro*ほ乳類染色体異常試験及び*in vivo*ほ乳類赤血球小核試験は陰性であった。

ラットに0、12.5、25、及び50 µg/kg/日の用量でクロベタゾールプロピオン酸エステルを皮下投与したときの、受胎能力及び一般的な生殖毒性に対する本剤の作用を検討した。雄については交配70日前から投与を開始し、雌については交配15日前から妊娠7日目まで投与を行った。父動物及び母動物の一般毒性については体重増加抑制に基づき、雄の生殖毒性については雄の精嚢重量の増加に基づき、クロベタゾールプロピオン酸エステルのNOELはいずれも12.5 µg/kg/日未満であると判断した。12.5 µg/kg/日を超える用量で同棲前期間に発情周期数の減少、及び生育不能胎児数の増加が見られたことから、雌の生殖関連のNOELは12.5 µg/kg/日（ヒト予定用量に対する動物用量の比はmg/m²/日ベースで0.03である）とした。

14 臨床試験

CLOBEXシャンプー（0.05%）の安全性及び有効性を、中等度から高度の頭部乾癬患者290例を対象とした2つの臨床試験で評価している。両試験において、被験者に対して、CLOBEXシャンプー又は対応するプラセボのいずれかを1日1回15分間塗布し、泡立てて洗い流すという治療を4週間行った。有効性結果を以下の表2に示す。

表2：有効性結果

	CLOBEXシャンプー（0.05%）		シャンプープラセボ	
	N (%)		n (%)	
	試験A	試験B	試験A	試験B
総被験者数	95例	99例	47例	49例
エンドポイント ² の成功率 ¹	40例 (42.1%)	28例 (28.3%)	1例 (2.1%)	5例 (10.2%)
エンドポイントで頭部乾				

癬パラメーターがClear (なし)であった被験者				
紅斑 ³	17例 (17.9%)	12例 (12.1%)	3例 (6.4%)	1例 (2.0%)
鱗屑 ³	21例 (22.1%)	15例 (15.2%)	0 (0%)	2例 (4.1%)
プラークの肥厚化 ³	35例 (36.8%)	34例 (34.3%)	5例 (10.6%)	5例 (10.2%)

¹ 成功率は、医師による0～5ポイントの頭部乾癬の全般的重症度スケールで0 (clear [なし]) 又は1 (minimal [軽微]) であった被験者の割合と定義した。

² 4週間経過時点又は被験者について治療期間中の最後に記録された観察時点 (ベースライン後のデータが得られなかった場合には、ベースライン値)

³ 0～3ポイントの頭部乾癬パラメータスケールで0 (clear [なし]) であった被験者

CLOBEXシャンプー (0.05%) の臨床試験には、有効性及び安全に関して、白人以外の被験者で白人と反応が異なるかどうかを明らかにするために十分な例数の非白人被験者を組み入れてはいなかった。

16 包装／保存及び取扱い

CLOBEXシャンプー (0.05%) は、4 fl. oz. (118 mL) ボトルで提供する透明、無色～淡黄色の粘性液体である。

NDC 0299-3847-04

保存：密封して保存する。米国薬局方 (USP) 管理室温68～77°F (20～25°C) で保存し、59～86°F (15～30°C) の変動は許容される。

17 患者への情報提供

FDAに承認された患者用添付文書 (患者向け説明文書) を参照する。

患者向け説明文書

外用コルチコステロイド薬を使用する患者に、以下の指示に従うように伝えること。

- ・本剤使用は、医師の指示どおりに行き、処方期間を超えて使用してはならない。
- ・CLOBEXシャンプー (0.05%) は外用に限る。顔、わきの下、兪径部に使用してはならない。眼や唇への接触を避けること。
- ・本剤は、処方対象以外の障害に使用してはならない。
- ・医師の指示のない限り、本剤の頭部塗布中に、頭部を (シャワーキャップ、バスキャップなどで) 密封するように覆ってはならない。
- ・局所又は全身性の副作用の徴候を認めた場合、患者は医師に報告すること。
- ・他のコルチコステロイド薬と同様、コントロールが達成されたら、使用を中止すること。

4週間以内に改善が認められない場合には、医師に連絡する。

- ・薬剤を使用後、患者は手を洗うこと。
- ・手術を予定する場合には、患者はCLOBEXシャンプー（0.05%）を使用していることを医師に伝えること。
- ・CLOBEXシャンプー（0.05%）使用中に他のコルチコステロイド薬含有製剤を使用してはならない。
- ・患者は、1週間に50 g（50 mLすなわち1.75 fl. oz.）を超えるCLOBEXシャンプー（0.05%）を使用してはならない。

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Etrivex 500 micrograms/g shampoo

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One gram of shampoo contains 500 micrograms of clobetasol propionate.
For a full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Shampoo.

Viscous, translucent, colourless to pale yellow liquid shampoo with alcoholic odour.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Topical treatment of moderate scalp psoriasis in adults.

4.2 Posology and method of administration

For cutaneous use on the scalp only.

Etrivex 500 micrograms/g shampoo should be applied directly on dry scalp once daily taking care to well cover and massage the lesions. An amount equivalent to around a half tablespoon (around 7.5 ml) per application is sufficient to cover all the scalp. Etrivex 500 micrograms/g shampoo should be then kept in place without covering for 15 minutes before rinsing. Hands should be washed carefully after application. After 15 minutes, the product must be rinsed with water and / or hair can be washed by using an additional

amount of regular shampoo if needed to facilitate washing. Then, hair can be dried as usual.

The treatment duration should be limited to a maximum of 4 weeks. As soon as clinical results are observed, applications should be spaced out or replaced, if needed, by an alternative treatment. If no improvement is seen within four weeks, reassessment of the diagnosis may be necessary.

Repeated courses of Etrivex 500 micrograms/g shampoo may be used to control exacerbations provided the patient is under regular medical supervision.

Paediatric population

The experience in the paediatric population is limited. Etrivex 500 micrograms/g shampoo is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age. It is contraindicated in children under 2 years of age (see sections 4.3 and 4.4).

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
- Skin areas affected by bacterial, viral (varicella, herpes simplex, herpes zoster), fungal or parasitic infections and specific skin diseases (skin tuberculosis, skin diseases caused by lues).
- Etrivex 500 micrograms/g shampoo must not be applied to the eye (risk of glaucoma) or to ulcerous wounds.
- Children under 2 years of age

4.4 Special warnings and precautions for use

Topical corticosteroids should be used with caution for a number of reasons including post treatment rebound relapses, development of tolerance (tachyphylaxis) and development of local or systemic toxicity. In rare instances, treatment of psoriasis with corticosteroids (or its withdrawal) is thought to have provoked generalised pustular psoriasis in case of intensive and prolonged topical use. In very rare cases, hypersensitivity to corticosteroids can be observed. This can be suspected in case of resistance to treatment.

In general, long-term continuous therapy with corticosteroids, use of occlusive mbcaps or treatment of children can lead to a higher risk of systemic effects. In such cases, medical supervision should be increased and patients may be evaluated periodically for evidence of HPA axis suppression. Such systemic effects disappear when treatment is stopped. However, abrupt discontinuation

can lead to acute adrenal insufficiency, especially in children. If Etrivex 500 micrograms/g shampoo is required for use in children and adolescents below 18 years of age, it is recommended that the treatment should be reviewed weekly.

Etrivex 500 micrograms/g shampoo is only intended for the treatment of scalp psoriasis and should not be used to treat other skin areas. In particular, Etrivex 500 micrograms/g shampoo is not recommended for use in the face, eyelids, intertriginous areas (axillae and genitoanal regions) and on other erosive skin surfaces as this could increase the risk of topical adverse events such as atrophic changes, telangectasia or cortico-induced dermatitis.

If Etrivex 500 micrograms/g shampoo does enter the eye, the affected eye should be rinsed with copious amounts of water.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of topical clobetasol propionate in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Etrivex 500 micrograms/g shampoo should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Lactation

Systemically administered corticosteroids pass into breast milk. Damage to the infant is not reported to date. Nevertheless, as there are no adequate data on the possible milk transfer of topical clobetasol propionate and its biological or clinical repercussions, Etrivex 500 micrograms/g shampoo should not be prescribed to breastfeeding women unless clearly indicated.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

As a topical corticosteroid, Etrivex 500 micrograms/g shampoo has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

During clinical development of Etrivex 500 micrograms/g shampoo, in a total of 558 patients receiving Etrivex 500 micrograms/g shampoo, the most commonly reported adverse drug reaction was skin discomfort. Its incidence was about 5%. Most adverse events were rated as mild to moderate and they were not affected by race or gender. Clinical signs of irritation were uncommon (0.5%). No serious drug-related adverse events were reported during any of the clinical trials.

If signs of local intolerance appear, application should be suspended until they disappear. If signs of hypersensitivity appear, application should be stopped immediately.

The table below reports the adverse reactions related to treatment by body system and by absolute frequency:

Body System	Incidence	Adverse Reactions
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common ($\geq 1/100$, < 1/10)	Skin discomfort Acne/folliculitis
	Uncommon ($\geq 1/1000$, <1/100)	Local signs of irritation Pruritus Urticaria Telangiectasia Skin atrophy
Eye disorders	Common ($\geq 1/100$, < 1/10)	Eye stinging/burning

As a class attribution, prolonged use of topical corticosteroids, treatment of extensive areas or use of large amounts can result in sufficient systemic absorption to produce the features of hypercortisolism (Cushing syndrome) or of Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axis suppression. Should HPA axis suppression occur, it is likely to be transient with a rapid return to normal values. However, as Etrivex 500 micrograms/g shampoo is to be kept in place for only 15 minutes before rinsing, systemic absorption is seldom observed (see section 5.2) and therefore, the risk of appearance of HPA axis suppression is very low compared to non rinsed potent corticosteroids products. No HPA axis suppression has been observed during clinical trials with Etrivex 500 micrograms/g shampoo.

Prolonged and/or intensive treatment with potent corticosteroid preparations may cause local atrophic changes, such as local skin atrophy, striae, telangiectasia, erythema, purpura, contact dermatitis. When applied to the face, very potent corticosteroids can induce perioral dermatitis, skin atrophy or worsen rosacea. During development of Etrivex 500 micrograms/g shampoo, skin atrophy was assessed using ultrasound measurement of skin thickness in a specific clinical trial involving 13 patients. After 4 weeks of treatment with Etrivex 500 micrograms/g shampoo, no skin thinning was observed.

There are reports of pigmentation changes, acne, pustular eruptions and hypertrichosis with topical corticosteroids.

4.9 Overdose

Acute overdose is very unlikely to occur, however, in the case of chronic overdose or misuse, the features of hypercortisolism may appear and in this situation, treatment should be discontinued gradually. However, because of the risk of acute adrenal suppression, this should be done under medical supervision.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Corticosteroids, Very Potent (Group IV)

ATC code: D07AD01

Like other topical corticosteroids, clobetasol propionate has anti-inflammatory, antipruritic, and vasoconstrictive properties. The mechanism of the anti-inflammatory activity of topical corticosteroids in general is unclear. However, corticosteroids are thought to act by induction of phospholipase A₂ inhibitory proteins, collectively called lipocortins. It is postulated that these proteins control the biosynthesis of potent mediators of inflammation such as prostaglandins and leukotrienes by inhibiting the release of their common precursor, arachidonic acid. Arachidonic acid is released from membrane phospholipids by phospholipase A₂.

5.2 Pharmacokinetic properties

In vitro liberation –penetration studies on human skin showed that only a small percentage (0.1 %) of the applied dose of Etrivex Shampoo can be found in the epidermis (including the stratum corneum) when applied for 15 minutes and then rinsed. The very low topical absorption of clobetasol propionate from Etrivex Shampoo when applied according to the recommended clinical use (15 minutes before rinse off) resulted in negligible systemic exposure in animal studies and in clinical trials. Available clinical data revealed that only 1 of 141 subjects had a quantifiable clobetasol propionate plasma concentration (0.43 ng/ml).

The present pharmacokinetic data indicate that systemic effects following clinical treatment with Etrivex Shampoo are highly unlikely due to the low systemic bioavailability of clobetasol propionate.

5.3 Preclinical safety data

Non clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single, repeated dose toxicity and genotoxicity. The carcinogenicity of clobetasol has not been studied.

In rabbits, Etrivex Shampoo was slightly irritating to the skin and eyes, but no delayed-type hypersensitivity was seen on guinea pigs' skin.

In developmental toxicity studies in the rabbit and the mouse, clobetasol propionate was shown to be teratogenic when administered subcutaneously at low doses. In a topical embryotoxicity study of clobetasol in the rat, foetal immaturity and skeletal and visceral malformations were observed at relatively low dosage levels. In addition to malformations, studies in animals exposed to high systemic levels of glucocorticoids during pregnancy have also shown other effects on the offspring, such as intrauterine growth retardation. The clinical relevance of the effects of clobetasol and other corticosteroids in developmental animal studies is unknown.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Ethanol
Coco alkyl dimethyl betaine
Sodium laurethsulfate
Polyquaternium-10
Sodium citrate
Citric acid monohydrate
Purified water

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

3 years
Shelf life after first opening: 4 weeks

6.4 Special precautions for storage

Store in the original container

6.5 Nature and contents of container

The product is packaged in high density polyethylene (HDPE) bottles of 60 ml or 125 ml fitted with polypropylene snap closures. The HDPE bottle of 30 ml is fitted with polypropylene screw closure.

Bottles contain 30 ml, 60 ml or 125 ml of shampoo.
1 g of shampoo corresponds to 1 millilitre of shampoo.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Galderma (UK) Limited
Meridien House
69-71 Clarendon Road
Watford
Herts
WD17 1DS,
UK

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 10590/0052

**9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE
AUTHORISATION**

28/11/2011

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

28/11/2011

製品概要

1 医薬品の名称

Etrivex 500 µg/gシャンプー

2 組成及び含量

シャンプー1 g中にクロベタゾールプロピオン酸エステル500 µgを含有する。
添加剤の全一覧については、6.1項を参照のこと。

3 剤形

シャンプー

アルコール臭、粘性のある、透明、無色～微黄色の液体シャンプー

4 臨床的特性

4.1 適応症

成人における中等度の頭部乾癬の外用療法。

4.2 用量及び用法

頭部への使用に限る。

Etrivex 500 µg/gシャンプーは、乾燥した頭部に直接塗布し、1日1回、病変全体に十分に行きわたるようにしてマッサージする。頭部全体に行きわたらせるには、1回につき大きじ約2分の1（約7.5 mL）に相当する量で十分である。次に、覆いをせずに15分間放置してから、Etrivex 500 µg/gシャンプーを洗い流す。塗布後、注意深く手を洗浄する。15分後、製剤を水で必ず洗い流す、あるいは洗い流しやすくするために通常のシャンプーを追加使用して洗髪してもよい。その後、通常通り、髪を乾かすことができる。

治療期間は、最長4週間までとする。臨床的な結果が認められたら、直ちに、使用間隔をあげるか、必要があれば、他の治療法に変更する。4週間以内に改善が認められなければ、診断の再評価が必要になる場合がある。

患者を定期的な医学的監視下に置くならば、増悪をコントロールするため、Etrivex 500 µg/gシャンプーの治療コースを繰り返すことができる。

小児

小児患者への使用経験は限られている。Etrivex 500 µg/gシャンプーの小児及び18歳未満の青年への使用は勧められない。2歳未満の小児への使用は禁忌である（4.3及び4.4項参照）。

4.3 禁忌

- 有効成分又はその他の添加物に過敏症を示す者。
- 細菌性、ウイルス性（水痘、単純ヘルペス、帯状疱疹）、真菌性又は寄生虫感染、及び特定の皮膚疾患（皮膚結核、梅毒による皮膚疾患）に罹患している皮膚領域。
- Etrivex 500 µg/gシャンプーは、眼（緑内障のリスクがある）又は潰瘍性創傷に使用してはならない。
- 2歳未満の小児。

4.4 特別な警告及び特別な使用上の注意

治療後のリバウンド再発、耐性の発現（タキフィラキシー）及び局所又は全身毒性の発現など、いくつかの理由があるため、外用コルチコステロイド薬は慎重に使用すること。集中的かつ長期にわたり使用した患者で、コルチコステロイド薬による乾癬の治療（又はその退薬）が全身性の膿疱性乾癬を引き起こしたと考えられる例が、まれに認められている。コルチコステロイド薬に対する過敏症が非常にまれに観察されている。このような例は、治療への耐性がある場合に疑われる。

一般的な長期持続的なコルチコステロイド療法において、閉塞的なモブキャップの使用又は小児の治療は、全身性作用のリスクを高める可能性がある。そのような場合、医学的監視を強化し、HPA軸抑制の有無について患者に定期的な評価を行う。そのような全身性作用は、治療を中止すると消失する。しかしながら、急な中止は、特に小児において、急性副腎不全を引き起こす可能性がある。小児及び18歳未満の青年にEtrivex 500 µg/gシャンプーを使用する必要がある場合、治療を毎週見直すことを推奨する。

Etrivex 500 µg/gシャンプーの使用は頭部乾癬の治療目的に限り、他の皮膚領域に使用してはならない。特に、Etrivex 500 µg/gシャンプーを、顔、眼瞼、間擦部（腋窩及び生殖肛門領域）、及びその他のびらんした皮膚表面への使用は、萎縮性変化、毛細血管拡張症、又はコルチコステロイド薬誘発性皮膚炎のような局所有害事象のリスクが増加する可能性があるため、勧められない。

Etrivex 500 µg/gシャンプーが眼に入った場合、眼を大量の水で洗浄すること。

4.5 薬物相互作用及び他の相互作用

相互作用の試験は実施されていない。

4.6 妊娠及び授乳

妊娠

妊婦への外用クロベタゾールプロピオン酸エステル投与によって得られた十分なデータはない。動物を対象とした試験では、生殖毒性が認められている（5.3項参照）。ヒトへのリスクの可能性は不明である。

明らかに必要である場合以外、Etrivex 500 µg/gシャンプーを妊娠中には使用すべきではない。

授乳

コルチコステロイド薬を全身投与すると、母乳に移行する。現在までに乳児への障害は報告されていない。しかしながら、外用クロベタゾールプロピオン酸エステルの母乳への移行の可能性及びその生物学的又は臨床的影響に関して十分なデータはないため、明らかに必要である場合以外、Etrivex 500 µg/gシャンプーを授乳婦に処方すべきではない。

4.7 運転能力及び機械操作能力への影響

外用コルチコステロイド薬として、Etrivex 500 µg/gシャンプーは運転能力及び機械操作能力にほとんど影響を与えない。

4.8 副作用

Etrivex 500 µg/gシャンプーの臨床開発中、Etrivex 500 µg/gシャンプー治療を受けた合計558例の患者において極めて報告頻度の高かった副作用は皮膚不快感であった。その発現頻度は約5%であった。大半の有害事象は軽度～中等度と評価され、人種又は性別による影響はなかった。刺激の臨床的徴候の頻度は低かった（0.5%）。いずれの臨床試験でも、重篤な副作用は報告されなかった。

局所刺激の徴候が認められる場合、消失するまで使用を一時中止すること。過敏症の徴候が認められる場合には、直ちに使用を中止すること。

下表には投与と関連が見られた副作用を、身体系別、絶対頻度別に示す。

身体系	発現頻度	副作用
皮膚および皮下組織障害	高頻度（1/100以上、1/10未満） 低頻度（1/1000以上、1/100未満）	皮膚不快感 ざ瘡／毛包炎 刺激の局所徴候 そう痒症 蕁麻疹 毛細血管拡張症

		皮膚萎縮
眼障害	高頻度（1/100以上、1/10未満）	眼部刺痛/灼熱感

同じ分類に属する薬剤の特性として、外用コルチコステロイド薬を長期投与する、広範囲に塗付する、あるいは大量に使用すると、コルチゾン過剰症（クッシング症候群）又は視床下部－下垂体－副腎系（Hypothalamus-Pituitary-Adrenal：HPA）軸の抑制という特徴的な症状を生じさせるのに十分な全身吸収量に達する可能性がある。HPA軸の抑制が起こる場合、それは一過性である可能性が高く、急速に正常値に戻る。一方、Etrivex 500 µg/gシャンプーは15分間のみ放置し、洗い流すため、全身吸収はまれにしか認められず（5.2項参照）、そのため、洗い流さない強力なコルチコステロイド製剤と比べると、HPA軸抑制の発現リスクは極めて低い。Etrivex 500 µg/gシャンプーの臨床試験中にHPA軸抑制は認められていない。

強力なコルチコステロイド製剤を長期及び／又は集中的に投与すると、局所皮膚萎縮のような局所萎縮性変化、皮膚線条、毛細血管拡張症、紅斑、紫斑、接触皮膚炎が生じる場合がある。顔面に使用すると、非常に強力なコルチコステロイド薬は、口囲皮膚炎、皮膚萎縮又は酒さの増悪を誘発する可能性がある。Etrivex 500 µg/gシャンプー開発中に、患者13例を対象とした特定の臨床試験において、皮膚厚を超音波で測定して皮膚萎縮を評価した。Etrivex 500 µg/gシャンプーを4週間投与しても、皮膚の菲薄化は認められなかった。

外用コルチコステロイド薬の使用で、色素沈着変化、ざ瘡、膿疱性皮疹、及び多毛症が報告されている。

4.9 過量投与

急性の過量投与発生の可能性は極めて低いが、慢性の過量投与又は誤用が起きた場合、コルチゾン過剰症の特徴的症狀が認められる場合がある。このような場合、投与を漸減して中止する。一方で、急性副腎抑制のリスクがあるため、これは医学的監視下で実施すること。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類群：コルチコステロイド薬、Very Potent（非常に強力、Group IV）

ATCコード：D07AD01

他の外用コルチコステロイド薬と同様、クロベタゾールプロピオン酸エステルは、抗炎症、止痒、及び血管収縮の特性を有する。外用コルチコステロイド全般の抗炎症作用の機序は

不明である。しかしながら、コルチコステロイド薬は、リポコルチンと総称され、ホスホリパーゼA₂阻害蛋白を誘導することにより作用すると考えられている。これらの蛋白は、プロスタグランジン及びロイコトリエンのような強力な炎症メディエーターの前駆体である、アラキドン酸の放出を阻害することにより、それらの炎症メディエーターの生合成をコントロールすると考えられる。アラキドン酸は、ホスホリパーゼA₂によって膜リン脂質から放出される。

5.2 薬物動態特性

ヒト皮膚でのin vitro遊離-浸透試験によると、15分間塗布した後、洗い流した場合、適用したEtrivexシャンプー用量のうち、わずかな割合（0.1%）しか上皮（角質層を含む）で検出されない。動物試験及び臨床試験において、推奨する臨床用法に従って使用した（15分間塗布後、洗い流す）場合、Etrivexシャンプー由来のクロベタゾールプロピオン酸エステルの局所吸収量は極めて低いため、全身曝露量は極微量であった。得られた臨床データによると、定量可能な血漿中クロベタゾールプロピオン酸エステル濃度が認められた被験者は141例中1例のみ（0.43 ng/mL）であった。

現在の薬物動態データによると、クロベタゾールプロピオン酸エステルの全身バイオアベイラビリティは低いため、Etrivexシャンプーによる臨床治療後に全身作用が起こる可能性は極めて低い。

5.3 前臨床安全性データ

非臨床データからは、安全性薬理、単回投与毒性、反復投与毒性及び遺伝毒性の標準的な試験に基づき、ヒトに対する特別な危険性はないことが示されている。クロベタゾールのがん原性試験は行われていない。

ウサギにおいて、Etrivexシャンプーは皮膚及び眼に対してわずかな刺激を示したが、モルモットの皮膚に対して遅延型過敏症は認められなかった。

ウサギ及びマウスの発生毒性試験において、低用量で皮下投与したところクロベタゾールプロピオン酸エステルは催奇形性を示すことが明らかになった。ラットを用いたクロベタゾールの局所投与による胚毒性試験では、未熟胎児、骨格奇形及び内臓奇形が比較的低用量で認められた。奇形の他に、妊娠中に高い全身用量の糖質コルチコイド薬に曝露した動物の試験では、子宮内発育遅延のような出生児に対する他の影響も認められた。動物による発育試験で見られたクロベタゾール及び他の糖質コルチコイド薬の作用の臨床的意義は不明である。

6 製剤学的事項

6.1 添加物一覧

エタノール
ココアルキルジメチルベタイン
ラウレス硫酸ナトリウム
ポリクオタニウム-10
クエン酸ナトリウム
クエン酸一水和物
精製水

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 使用期限

3年間。
開封後の使用期限：4週間。

6.4 保存に関する特別な注意

元の容器で保存すること。

6.5 容器の性質及び内容

本剤は、ポリプロピレン製スナップクロージャー付きの60 mL又は125 mLの高密度ポリエチレン（HDPE）ボトルに入っている。30 mLのHDPEボトルにはポリプロピレン製のスクリークロージャーが付いている。

ボトルには30 mL、60 mL、又は125 mLのシャンプーが含まれる。シャンプー1gはシャンプー1 mLに相当する。

すべての容器サイズが販売されるわけではない。

6.6 廃棄に関する注意

特別な要求事項はない。

7 医薬品販売承認取得者

Galderma (UK) Limited
Meridien House

69-71 Clarendon Road

Watford

Herts

WD17 1DS, UK

8 医薬品販売承認番号

PL 10590/0052

9 初回承認日／承認更新日

2011年11月28日

10 本文改訂日

2011年11月28日

CCDS CLOBEX SHAMPOO

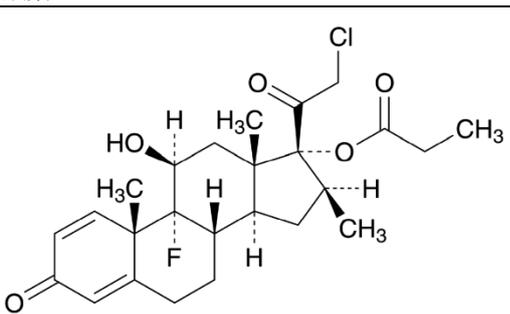
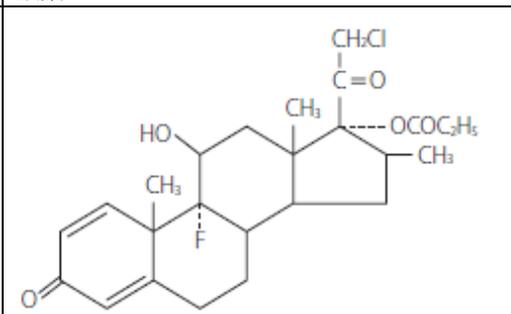
2-16 頁 削除

CCDS SIGNATURE PAGE: PRODUCT CLOBEX SHAMPOO

*最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、strongestクラスのステロイド外用剤のうち、本剤の申請効能・効果である「頭部の尋常性乾癬」と類似の効能・効果を有するデルモベートスカルプローション0.05%を掲載した。

一般的名称	クロベタゾールプロピオン酸エステル	クロベタゾールプロピオン酸エステル
販売名	コムクロ [®] シャンプー0.05%	デルモベート [®] スカルプローション0.05%
会社名	マルホ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	—	1978年5月18日
再評価年月日	—	1988年1月4日
規制区分	劇薬	劇薬
化学構造式		
剤形及び含量	シャンプー剤：1g中クロベタゾールプロピオン酸エステル0.5mg (0.05%)	ローション剤：1g中クロベタゾールプロピオン酸エステル0.5mg (0.05%)
効能・効果	頭部の尋常性乾癬	主として頭部の皮膚疾患：湿疹・皮膚炎群、乾癬
用法・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。	通常1日1～数回適量を塗布する。なお、症状により適宜増減する。
禁忌（次の場合には使用しないこと）	<ul style="list-style-type: none"> (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 頭部に皮膚感染症のある患者〔感染を悪化させるおそれがある〕 (3) 頭部に潰瘍性病変のある患者〔皮膚の再生が抑制され、治癒が遅れるおそれがある〕 	<ul style="list-style-type: none"> (1) 細菌・真菌・スピロヘータ・ウイルス皮膚感染症及び動物性皮膚疾患（疥癬・けじらみ等）〔感染を悪化させるおそれがある〕 (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 (3) 鼓膜に穿孔のある湿疹性外耳道炎〔穿孔部位の治癒が遅れるおそれがある。また、感染のおそれがある〕 (4) 潰瘍（バーチェット病は除く）、第2度深在性以上の熱傷・凍傷〔皮膚の再生が抑制され、治癒が著しく遅れるおそれがある〕
【使用上の注意】重要な基本的注意	<ul style="list-style-type: none"> (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〕。 (2) 本剤の使用により症状の改善がみられない場合又は症状の悪化をみる場合は使用を中止すること。 (3) 眼及び眼瞼皮膚へ付着した場合、白内障、緑内障を含む眼障害が発現する可能性がある。眼及び眼瞼皮膚へ付着しないよう注意し、付着した場合は直ちに水で洗い流すこと。 	<ul style="list-style-type: none"> (1) 皮膚感染を伴う湿疹・皮膚炎には使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する必要がある場合には、あらかじめ適切な抗菌剤（全身適用）、抗真菌剤による治療を行うか又はこれらとの併用を考慮すること。 (2) 皮膚萎縮、ステロイド潮紅などの局所的副作用が発現しやすいので、特に顔面、頸、陰部、間擦部位の皮疹への使用には、適応症、症状の程度を十分考慮すること。 (3) 大量又は長期にわたる広範囲の使用〔特に密封法（ODT）〕により、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがあるので、特別な場合を除き長期大量使用や密封法（ODT）を極力避けること（「副作用」の項参照）。 (4) 本剤の使用により症状の改善がみられない場合又は症状の悪化をみる場合は使用を中止すること。

一般的名称	クロベタゾールプロピオン酸エステル	クロベタゾールプロピオン酸エステル												
販売名	コムクロ [®] シャンプー-0.05%	デルモベート [®] スカルプローション0.05%												
		(5) 症状改善後は、速やかに他のより緩和な局所療法に転換すること。												
【使用上の注意】副作用	国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤を投与した78例中、本剤による副作用は認められなかった。(承認時)	総症例3961例中、90例(2.3%)に副作用が報告された。その主なものは一過性の刺激感34件(0.9%)、毛のう炎・癬26件(0.7%)、皮膚の刺激感19件(0.5%)であった(使用成績の調査結果)。												
	<p>その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td>灼熱感、疼痛、そう痒感、浮腫、蕁麻疹、発疹、紅斑、接触性皮膚炎</td> </tr> <tr> <td>皮膚の感染症^{注3)}</td> <td>毛包炎、ざ瘡</td> </tr> <tr> <td>その他の皮膚症状</td> <td>不快感、毛細血管拡張、乾癬の悪化、皮膚萎縮、乾燥、脱毛症、刺激感、ツツパリ感、色素沈着、膿疱性皮疹、毛髪成長異常、多毛</td> </tr> <tr> <td>下垂体・副腎皮質系^{注4)}</td> <td>クッシング症候群、副腎皮質系機能の抑制</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>頭痛、眼刺激、眼部刺痛、眼の灼熱感、眼の異常感、緑内障</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1)外国臨床試験及び外国の市販後で報告された副作用又は他剤形で報告されている副作用のため、頻度不明。 注2)このような症状があらわれた場合には、使用を中止すること。 注3)このような症状があらわれた場合には、適切な抗真菌剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。 注4)大量または長期にわたる広範囲の使用により発現した事象。投与中止により急性副腎皮質機能不全に陥る危険性がある場合は、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。</p>		頻度不明 ^{注1)}	過敏症 ^{注2)}	灼熱感、疼痛、そう痒感、浮腫、蕁麻疹、発疹、紅斑、接触性皮膚炎	皮膚の感染症 ^{注3)}	毛包炎、ざ瘡	その他の皮膚症状	不快感、毛細血管拡張、乾癬の悪化、皮膚萎縮、乾燥、脱毛症、刺激感、ツツパリ感、色素沈着、膿疱性皮疹、毛髪成長異常、多毛	下垂体・副腎皮質系 ^{注4)}	クッシング症候群、副腎皮質系機能の抑制	その他	頭痛、眼刺激、眼部刺痛、眼の灼熱感、眼の異常感、緑内障	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>眼瞼皮膚への使用に際しては、眼圧亢進、緑内障、白内障を起こすことがあるので注意すること。大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封法(ODT)により緑内障、白内障等の症状があらわれることがある。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>1) 皮膚の感染症：ときに皮膚の真菌症(カンジダ症、白癬等)、細菌感染症(伝染性膿痂疹、毛のう炎等)及びまれにウイルス感染症があらわれることがある[密封法(ODT)の場合、起こりやすい]。このような症状があらわれた場合には、適切な抗真菌剤、抗菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、使用を中止すること。</p> <p>2) その他の皮膚症状：長期連用により、ときに痤瘡様発疹、ステロイド皮膚(皮膚萎縮、毛細血管拡張、紫斑)、色素脱失、まれに酒皸様皮膚炎・口囲皮膚炎(ほほ、口囲等に潮紅、丘疹、膿疱、毛細血管拡張)、多毛等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には徐々にその使用を差し控え、副腎皮質ステロイドを含有しない薬剤に切り替えること。また、ときに魚鱗癬様皮膚変化、一過性の刺激感、乾燥があらわれることがある。</p> <p>3) 過敏症：塗布部に紅斑、発疹、蕁麻疹、痒痒、皮膚灼熱感、接触性皮膚炎等の過敏症状があらわれた場合は、使用を中止すること。なお、これらの症状は原疾患の症状に類似している場合がある。</p> <p>4) 下垂体・副腎皮質系機能：大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封法(ODT)により、下垂体・副腎皮質系機能抑制を来すことがあるので注意すること。また、このような場合において、投与中止により急性副腎皮質機能不全に陥る危険性があるため、投与を中止する際は患者の状態を観察しながら徐々に減量すること(「重要な基本的注意」の項参照)。</p>
	頻度不明 ^{注1)}													
過敏症 ^{注2)}	灼熱感、疼痛、そう痒感、浮腫、蕁麻疹、発疹、紅斑、接触性皮膚炎													
皮膚の感染症 ^{注3)}	毛包炎、ざ瘡													
その他の皮膚症状	不快感、毛細血管拡張、乾癬の悪化、皮膚萎縮、乾燥、脱毛症、刺激感、ツツパリ感、色素沈着、膿疱性皮疹、毛髪成長異常、多毛													
下垂体・副腎皮質系 ^{注4)}	クッシング症候群、副腎皮質系機能の抑制													
その他	頭痛、眼刺激、眼部刺痛、眼の灼熱感、眼の異常感、緑内障													
【使用上の注意】高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。	一般に高齢者では副作用があらわれやすいので、大量又は長期にわたる広範囲の密封法(ODT)等の使用に際しては特に注意すること。												
【使用上の注意】妊婦、産婦、授乳婦等への投与	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないことが望ましい[動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている]。	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないことが望ましい[動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている]。												
【使用上の注意】小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。	小児等に対して長期使用又は密封法(ODT)は、発育障害を来すおそれがあるので避けること。また、おむつは密封法(ODT)と同様の作用があるので注意すること。												

一般的名称	クロベタゾールプロピオン酸エステル	クロベタゾールプロピオン酸エステル
販売名	コムクロ [®] シャンプー0.05%	デルモバート [®] スカルプローション0.05%
【使用上の注意】 適用上の注意	<p>(1) 使用時： 1) 薬剤の浸透性が高まる可能性があることから、塗布部位を覆わないこと。 2) 眼及び眼瞼皮膚へ付着しないよう注意し、付着した場合は直ちに水で洗い流すこと。 (2) 使用后：本剤使用後は、完全に洗い流し、よく手を洗うこと。 (3) 保管方法：本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管すること。</p>	<p>(1) 使用部位：眼科用として使用しないこと。 (2) 使用方法：患者に治療以外の目的（化粧下、ひげそり後など）には使用しないよう注意すること。 (3) 火気の近くでは使用しないこと。 (4) 眼に入らないよう注意すること。</p>
【使用上の注意】 その他の注意	乾癬患者に長期大量使用した場合、治療中あるいは治療中止後、膿疱性乾癬がみられたとの報告がある。	乾癬患者に長期大量使用した場合、治療中あるいは治療中止後、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬等がみられたとの報告がある。
添付文書の作成年月日	—	2015年1月改訂（第9版）
備考	—	—

外用頭部乾癬治療剤
外用合成副腎皮質ホルモン剤

劇薬 **コムクロ[®] シャンプー-0.05%**

Comclo[®] Shampoo

クロベタゾールプロピオン酸エステル シャンプー

承認番号	
薬価収載	yyyy年mm月
販売開始	yyyy年mm月
国際誕生	1973年2月

貯法：室温保存

使用期限：包装箱、直接の容器に表示。

【禁忌(次の場合には使用しないこと)】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)頭部に皮膚感染症のある患者〔感染を悪化させるおそれがある〕
- (3)頭部に潰瘍性病変のある患者〔皮膚の再生が抑制され、治癒が遅れるおそれがある〕

【組成・性状】

成分・含量 (1g中)	日局クロベタゾールプロピオン酸エステル…0.5mg
添加物	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、pH調節剤
性状	無色～微黄色の半透明の粘性を有する液

【効能・効果】

頭部の尋常性乾癬

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 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〕。
- (2)本剤の使用により症状の改善がみられない場合又は症状の悪化をみる場合は使用を中止すること。
- (3)眼及び眼瞼皮膚へ付着した場合、白内障、緑内障を含む眼障害が発現する可能性がある。眼及び眼瞼皮膚へ付着しないよう注意し、付着した場合は直ちに水で洗い流すこと。

2. 副作用

国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤を投与した78例中、本剤による副作用は認められなかった。(承認時)

その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}	灼熱感、疼痛、そう痒感、浮腫、蕁麻疹、発疹、紅斑、接触性皮膚炎
皮膚の感染症 ^{注3)}	毛包炎、ざ瘡
その他の皮膚症状	不快感、毛細血管拡張、乾癬の悪化、皮膚萎縮、乾燥、脱毛症、刺激感、ツツパリ感、色素沈着、膿疱性皮膚疹、毛髪成長異常、多毛

	頻度不明 ^{注1)}
下垂体・副腎皮質系 ^{注4)}	クッシング症候群、副腎皮質系機能の抑制
その他	頭痛、眼刺激、眼部刺痛、眼の灼熱感、眼の異常感、緑内障

注1)外国臨床試験及び外国の市販後で報告された副作用又は他剤形で報告されている副作用のため、頻度不明。

注2)このような症状があらわれた場合には、使用を中止すること。

注3)このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。

注4)大量または長期にわたる広範囲の使用により発現した事象。投与中止により急性副腎皮質機能不全に陥る危険性がある場合は、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないことが望ましい〔動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている¹⁾〕。

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

6. 適用上の注意

- (1)使用時
 - 1)薬剤の浸透性が高まる可能性があることから、塗布部位を覆わないこと。
 - 2)眼及び眼瞼皮膚へ付着しないよう注意し、付着した場合は直ちに水で洗い流すこと。
- (2)使用后
本剤使用後は、完全に洗い流し、よく手を洗うこと。
- (3)保管方法
本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管すること。

7. その他の注意

乾癬患者に長期大量使用した場合、治療中あるいは治療中止後、膿疱性乾癬がみられたとの報告がある²⁾³⁾。

【薬物動態】

頭部乾癬患者を対象とした海外臨床試験において、本剤を4週間反復投与後に、本剤の血漿中薬物濃度を測定したところ、126例中1例で0.43ng/mLで、残りは定量限界(0.2ng/mL)未満であった⁴⁾。

〔臨床成績〕

日本人の頭部の尋常性乾癬患者157例を対象に、本剤又はプラセボを1日1回4週間投与した二重盲検比較試験を実施した。

4週後のPSSI (Psoriasis Scalp Severity Index) スコアが75%以上改善した患者の割合 (PSSI 75達成率) は下表のとおりであり、両群間で統計学的に有意な差が認められた⁵⁾。

本剤	プラセボ	群間差 [95%信頼区間] P値*
29.5% (23/78例)	7.6% (6/79例)	21.9% [10.2%, 33.6%] P<0.001

* 連続修正を伴ったPearson's χ^2 検定

〔薬効薬理〕

TPA (12-O-テトラデカノイルフォルボル-13-アセテート) 誘発マウス皮膚炎モデルにおいて、本剤を1~30分間塗布することにより耳介腫脹を有意に抑制した⁶⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

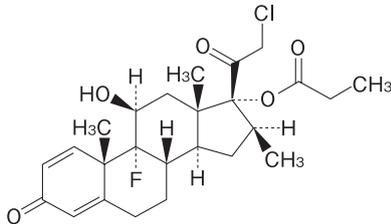
一般名：クロベタゾールプロピオン酸エステル
(Clobetasol Propionate) (JAN)

化学名：21-Chloro-9-fluoro-11 β , 17-dihydroxy-16 β -methylpregna-1, 4-diene-3, 20-dione 17-propanoate

分子式：C₂₅H₃₂ClFO₅

分子量：466.97

構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール (99.5) にやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。

光によって徐々に黄色となる。

融点：約196℃ (分解)

分配係数 (log P)：3 (1-オクタノール/水)

〔包装〕

ボトル：125mL

〔主要文献〕

- 1) 倉本昌明ら：基礎と臨床, **9**(13), 3259 (1975)
- 2) Saeki, H. et al. : J. Dermatol., **35**(9), 601 (2008)
- 3) Hellgren, L. : Ann. Clin. Res., **8**(5), 317 (1976)
- 4) 社内資料：海外臨床試験
- 5) 社内資料：国内臨床試験
- 6) 社内資料：抗炎症作用 (*in vivo*)

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

マルホ株式会社 製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
TEL：0120-12-2834

PHARMA
CODE

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）とその設定根拠

[効能・効果]

頭部の尋常性乾癬

[設定根拠]

本剤は、ストロンゲスト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含有するシャンプー剤であり、欧米を含む世界62の国又は地域で頭部の尋常性乾癬に対する医薬品として承認されている。

国内第III相試験（M704101-01）では、頭部の尋常性乾癬患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である投与4週後のPSSI 75達成率は、本剤群では29.5%（23/78例）、プラセボ群では7.6%（6/79例）であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（ $P < 0.001$ 、連続修正を伴ったピアソンのカイ二乗検定）。また、臨床上問題となる有害事象の発現はなかった。

以上より、本剤の頭部の尋常性乾癬の治療における有効性及び安全性が検証されたことから、本剤の効能・効果を「頭部の尋常性乾癬」とした。

1.8.2.2 用法・用量（案）とその設定根拠

[用法・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。

[設定根拠]

外国で実施した第II相臨床試験（1.CG.03.SRE.2577及び1.CG.03.SRE.2591）で本剤の投与方法を検討した結果、本剤の投与時間（2.5分～15分）と有効性は相関すること及び乾いた髪に15分間投与しても安全性に問題のないことが確認された。外国で実施した第III相臨床試験（RD.03.SRE.2638、RD.03.SRE.2648、RD.03.SRE.2665、RD.06.SRE.18076及びRD.06.SRE.18075）における投与方法は、乾いた頭皮に1日1回4週間、1回15分間投与して洗い流すこととし、その結果良好な有効性及び安全性が確認された。これらの試験結果を受け、本剤は外国において1日1回15分間投与で有効かつ安全な頭部の尋常性乾癬治療の外用剤として承認されている。

本剤の塗布範囲について、外国では、塗り残しと正常皮膚への投与の考え方の違いにより、皮疹部に限定する方法（米国など）と頭皮全体に塗布する方法（欧州など）が存在している。国内第III相臨床試験（M704101-01）では、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方法が良いと考えた。したがって、本剤の投与方法については、乾燥した頭部に患部を中心に本剤の適量を1日1回塗布し、15分後に水又は湯で泡立てて洗い流すこととし、有効性及び安全性を評価した。

1.8.2.1に記載の通り、国内第III相臨床試験（M704101-01）において、主要評価項目（4週後のPSSI 75達成率）で、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから、本剤の1日1回（15分間接触療法）4週間投与は、頭部の尋常性乾癬に対して有効であることが示された。

以上より、本剤の推奨用法・用量は「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。」と設定することとした。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠										
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 頭部に皮膚感染症のある患者〔感染を悪化させるおそれがある〕</p> <p>(3) 頭部に潰瘍性病変のある患者〔皮膚の再生が抑制され、治癒が遅れるおそれがある〕</p>	<p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、過敏症状が発現する可能性を考慮し設定した。</p> <p>(2)、(3) 本剤の海外の添付文書及び既承認の国内クロベタゾールプロピオン酸エステル外用製剤の添付文書を参考に設定した。</p>										
<p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(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〕。</p> <p>(2) 本剤の使用により症状の改善がみられない場合又は症状の悪化をみる場合は使用を中止すること。</p> <p>(3) 眼及び眼瞼皮膚へ付着した場合、白内障、緑内障を含む眼障害が発現する可能性がある。眼及び眼瞼皮膚へ付着しないよう注意し、付着した場合は直ちに水で洗い流すこと。</p>	<p>(1) 本剤の国内第Ⅲ相臨床試験において、4週間を超える使用経験はないため設定した。</p> <p>(2) ～ (3) 本剤の海外の添付文書及び既承認の国内クロベタゾールプロピオン酸エステル外用製剤の添付文書を参考に設定した。</p>										
<p>2. 副作用</p> <p>国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤を投与した78例中、本剤による副作用は認められなかった。（承認時）</p>	<p>頭部の尋常性乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験結果から記載した。</p>										
<p>その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="236 1565 804 1977"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td>灼熱感、疼痛、そう痒感、浮腫、蕁麻疹、発疹、紅斑、接触性皮膚炎</td> </tr> <tr> <td>皮膚の感染症^{注3)}</td> <td>毛包炎、ざ瘡</td> </tr> <tr> <td>その他の皮膚症状</td> <td>不快感、毛細血管拡張、乾癬の悪化、皮膚萎縮、乾燥、脱毛症、刺激感、ツッパリ感、色素沈着、膿疱性皮疹、毛髪成長異常、多毛</td> </tr> <tr> <td>下垂体・副腎皮質</td> <td>クッシング症候群、副腎皮質系機能の抑制</td> </tr> </tbody> </table>		頻度不明 ^{注1)}	過敏症 ^{注2)}	灼熱感、疼痛、そう痒感、浮腫、蕁麻疹、発疹、紅斑、接触性皮膚炎	皮膚の感染症 ^{注3)}	毛包炎、ざ瘡	その他の皮膚症状	不快感、毛細血管拡張、乾癬の悪化、皮膚萎縮、乾燥、脱毛症、刺激感、ツッパリ感、色素沈着、膿疱性皮疹、毛髪成長異常、多毛	下垂体・副腎皮質	クッシング症候群、副腎皮質系機能の抑制	<p>本剤の海外の添付文書を参考に、外国臨床試験及び外国の市販後で報告された副作用又は他剤形で報告されている副作用を頻度不明として記載した。</p>
	頻度不明 ^{注1)}										
過敏症 ^{注2)}	灼熱感、疼痛、そう痒感、浮腫、蕁麻疹、発疹、紅斑、接触性皮膚炎										
皮膚の感染症 ^{注3)}	毛包炎、ざ瘡										
その他の皮膚症状	不快感、毛細血管拡張、乾癬の悪化、皮膚萎縮、乾燥、脱毛症、刺激感、ツッパリ感、色素沈着、膿疱性皮疹、毛髪成長異常、多毛										
下垂体・副腎皮質	クッシング症候群、副腎皮質系機能の抑制										

使用上の注意（案）		設定根拠			
<table border="1"> <tr> <td>系^{注4)}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>頭痛、眼刺激、眼部刺痛、眼の灼熱感、眼の異常感、緑内障</td> </tr> </table> <p>注1)外国臨床試験及び外国の市販後で報告された副作用又は他剤形で報告されている副作用のため、頻度不明。</p> <p>注2)このような症状があらわれた場合には、使用を中止すること。</p> <p>注3)このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。</p> <p>注4)大量または長期にわたる広範囲の使用により発現した事象。投与中止により急性副腎皮質機能不全に陥る危険性がある場合は、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。</p>	系 ^{注4)}		その他	頭痛、眼刺激、眼部刺痛、眼の灼熱感、眼の異常感、緑内障	
系 ^{注4)}					
その他	頭痛、眼刺激、眼部刺痛、眼の灼熱感、眼の異常感、緑内障				
<p>3. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。</p>	<p>一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者へ使用する場合の一般的な注意として設定した。</p>				
<p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないことが望ましい〔動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている¹⁾〕。</p>	<p>既承認の国内クロベタゾールプロピオン酸エステル外用製剤の添付文書を参考に設定した。</p>				
<p>5. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>国内臨床試験において使用経験がないため設定した。</p>				
<p>6. 適用上の注意</p> <p>(1) 使用時：</p> <p>1) 薬剤の浸透性が高まる可能性があることから、塗布部位を覆わないこと。</p> <p>2) 眼及び眼瞼皮膚へ付着しないよう注意し、付着した場合は直ちに水で洗い流すこと。</p> <p>(2) 使用後：本剤使用後は、完全に洗い流し、よく手を洗うこと。</p> <p>(3) 保管方法：本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管すること。</p>	<p>本剤の海外の添付文書及び既承認の国内クロベタゾールプロピオン酸エステル外用製剤の添付文書を参考に設定した。</p>				
<p>7. その他の注意</p> <p>乾癬患者に長期大量使用した場合、治療中あるいは治療中止後、膿疱性乾癬がみられたとの報告がある^{2) 3)}。</p>	<p>本剤の海外の添付文書及び既承認の国内クロベタゾールプロピオン酸エステル外用製剤の添付文書を参考に設定した。</p>				

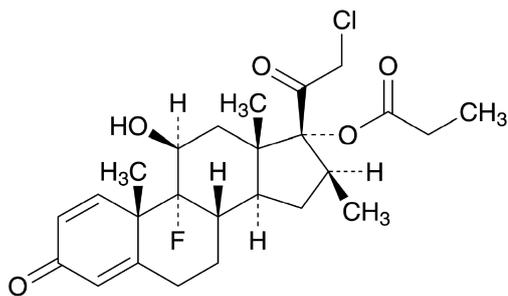
1.9 一般的名称に係る文書

第十六改正日本薬局方に以下のように記載されている。

日 局： (日本名) クロベタゾールプロピオン酸エステル
(英 名) Clobetasol Propionate

化学名： (英 名) 21-Chloro-9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-
3,20-dione 17- propanoate

化学構造式：



化学式、分子式：C₂₅H₃₂ClFO₅、466.97

○厚生労働省告示第 65 号

薬事法（昭和35年法律第145号）第41条第1項の規定に基づき、日本薬局方（平成18年厚生労働省告示第285号）の全部を改正する告示を次のように定め、平成23年4月1日から適用する。ただし、この告示による改正前の日本薬局方（以下「旧薬局方」という。）に収められていた医薬品（この告示による改正後の日本薬局方（以下「新薬局方」という。）に収められているものに限る。）であって同日において現に同法第14条第1項の規定による承認を受けているもの（同年3月31日において、薬事法第14条第1項の規定に基づき製造販売の承認を要しないものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等（平成6年厚生省告示第104号）により製造販売の承認を要しない医薬品として指定されている医薬品（以下「承認を要しない医薬品」という。）を含む。）については、平成24年9月30日までは、旧薬局方で定める名称及び基準（当該医薬品に関する部分に限る。）は新薬局方で定める名称及び基準とみなすことができるものとし、新薬局方に収められている医薬品（旧薬局方に収められていたものを除く。）であって平成23年4月1日において現に同項の規定による承認を受けている医薬品（承認を要しない医薬品を含む。）については、平成24年9月30日までは、新薬局方に収められていない医薬品とみなすことができるものとする。

平成23年3月24日

厚生労働大臣 細川 律夫

（「次のよう」は省略し、新薬局方の全文を厚生労働省医薬食品局審査管理課及び地方厚生局並びに都道府県庁に備え置いて縦覧に供する。）

（なお、「次のよう」とは、「通則」から始まり、「参照赤外吸収スペクトル」（1963頁）までをいう。）

呈する。

純度試験

(1) 重金属 (1.07) 本品2.0gをとり、第2法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液2.0mLを加える(10ppm以下)。

(2) 類縁物質 本品0.05gをメタノール25mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液3 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のクロフェダノール以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロフェダノールのピーク面積より大きくない。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220nm)

カラム：内径約4mm、長さ約15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：メタンスルホン酸カリウム1.34gを薄めたリン酸(1→1000)に溶かし、1000mLとする。この液650mLにメタノール350mLを加える。

流量：クロフェダノールの保持時間が約9分になるように調整する。

カラムの選定：本品及びパラオキシ安息香酸エチル0.01gずつをメタノールに溶かし、100mLとする。この液3 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、クロフェダノール、パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し、その分離度が4以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液3 μ Lから得たクロフェダノールのピーク高さがフルスケールの20～50%になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からクロフェダノールの保持時間の約3倍の範囲

乾燥減量 (2.41) 2.0%以下(1g, 減圧, シリカゲル, 80℃, 3時間)。

強熱残分 (2.44) 0.1%以下(1g)。

定量法 本品を乾燥し、その約0.5gを精密に量り、酢酸(100)15mLに溶かし、無水酢酸35mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定 (2.50) する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

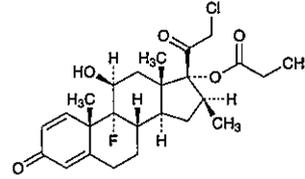
0.1mol/L過塩素酸1mL=32.63mg C₁₇H₂₀ClNO · HCl

貯法 容器 気密容器。

クロベタゾールプロピオン酸エステル

Clobetasol Propionate

プロピオン酸クロベタゾール



C₂₅H₃₂ClFO₅ : 466.97

21-Chloro-9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-

16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-propanoate

[25122-46-7]

本品を乾燥したものは定量するとき、クロベタゾールプロピオン酸エステル(C₂₅H₃₂ClFO₅)97.0～102.0%を含む。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

本品はメタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

本品は光によって徐々に黄色となる。

融点：約196℃(分解)。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) のベースト法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はクロベタゾールプロピオン酸エステル標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところと同様の強度の吸収を認める。

旋光度 (2.49) $[\alpha]_D^{20}$: +109～+115°(乾燥後, 0.1g, メタノール, 10mL, 100mm)。

純度試験

(1) 重金属 (1.07) 本品1.0gをとり、第2法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液2.0mLを加える(20ppm以下)。

(2) 類縁物質 本品10mgを移動相100mLに溶かし、試料溶液とする。この液5mLを正確に量り、移動相を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のクロベタゾールプロピオン酸エステル以外のピーク面積は、標準溶液のクロベタゾールプロピオン酸エステルのピーク面積の2/5より大きくない。また、試料溶液のクロベタゾールプロピオン酸エステル以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロベタゾールプロピオン酸エステルのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からクロベタゾールプロピオン酸エステルの保持時間の約2.5倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50mLとする。この液10 μ Lから得たクロ

ベタゾールプロピオン酸エステルピーク面積が、標準溶液のクロベタゾールプロピオン酸エステルピーク面積の2.8~5.2%になることを確認する。

システムの性能：本品20mgをメタノール20mLに溶かす。この液5mLにプロピオン酸ベクロメタゾンのメタノール溶液(1→1000)10mLを加えた後、移動相を加えて50mLとする。この液10μLにつき、上記の条件で操作するとき、クロベタゾールプロピオン酸エステル、ベクロメタゾールプロピオン酸エステルの順に溶出し、その分離度は8以上である。

システムの再現性：標準溶液10μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、クロベタゾールプロピオン酸エステルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

乾燥減量 (2.41) 0.5%以下(1g, 105°C, 3時間)。

強熱残分 (2.44) 0.1%以下(1g, 白金のつぼ)。

定量法 本品及びクロベタゾールプロピオン酸エステル標準品を乾燥し、その約10mgずつを精密に量り、それぞれを移動相に溶かし、内標準溶液100mLずつを正確に加えた後、移動相を加えて250mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するクロベタゾールプロピオン酸エステルのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

クロベタゾールプロピオン酸エステル($C_{25}H_{32}ClFO_5$)の量(mg)

$$=M_S \times Q_T / Q_S$$

M_S ：クロベタゾールプロピオン酸エステル標準品の称取量(mg)

内標準溶液 プロピオン酸ベクロメタゾンの移動相溶液(1→5000)

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：240nm)

カラム：内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25°C付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物7.80gを水900mLに溶かし、リン酸を加えてpH2.5に調整し、水を加え1000mLとする。この液425mLにアセトニトリル475mL及びメタノール100mLを加える。

流量：クロベタゾールプロピオン酸エステルの保持時間が約10分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液10μLにつき、上記の条件で操作するとき、クロベタゾールプロピオン酸エステル、内標準物質の順に溶出し、その分離度は8以上である。

システムの再現性：標準溶液10μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するクロベタゾールプロピオン酸エステルのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法

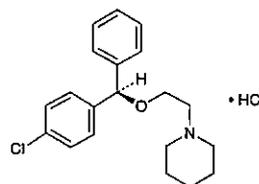
保存条件 遮光して保存する。

容器 気密容器。

クロベラスチン塩酸塩

Cloperastine Hydrochloride

塩酸クロベラスチン



及び鏡像異性体

$C_{20}H_{24}ClNO \cdot HCl$: 366.32

1-([2-[(*RS*)-(4-Chlorophenyl)(phenyl)methoxy]ethyl]piperidine monohydrochloride

[14984-68-0]

本品を乾燥したものは定量するとき、クロベラスチン塩酸塩($C_{20}H_{24}ClNO \cdot HCl$)98.5%以上を含む。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に極めて溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすい。

本品の水溶液(1→10)は旋光性を示さない。

確認試験

(1) 本品の0.1mol/L塩酸試液溶液(1→2500)につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル1を比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。また、本品の0.1mol/L塩酸試液溶液(1→62500)につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル2を比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) の塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 本品の水溶液(1→100)10mLにアンモニア試液2mL及びジエチルエーテル20mLを加えて振り混ぜた後、水層を分取し、ジエチルエーテル20mLで洗い、ろ過する。ろ液に希硝酸を加えて酸性とした液は塩化物の定性反応 (1.09) を呈する。

融点 (2.60) 148~152°C

純度試験

(1) 重金属 (1.07) 本品1.0gをとり、第2法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液2.0mLを加える(20ppm以下)。

(2) 類縁物質 本品40mgを移動相50mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、移動相を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

追加

化学名・別名						
構造式						
効能・効果	頭部の尋常性乾癬					
用法・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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：クロベタゾールプロピオン酸エステル 製剤：コムクロシャンプー-0.05% (1g中に日局クロベタゾールプロピオン酸エステル0.5 mgを含有)					
毒性	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	ミニブタ	13週	経皮	0.25、0.5、1.0 (mg/kg)	全身：1.0 局所：<0.25 (mg/kg)	投与部位皮膚の過角化、表皮及び真皮の萎縮
副作用	国内第III相試験における副作用（臨床検査値異常を含む）の発現率： 0例/78例=0%					
会社	マルホ株式会社 製剤：輸入					

1.12 添付資料一覧

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（クロベタゾールプロピオン酸エステル、XXXXXXXXXX）

3.2.S.1 一般情報

該当資料なし

3.2.S.2 製造

該当資料なし

3.2.S.3 特性

該当資料なし

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

該当資料なし

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

該当資料なし

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

該当資料なし

3.2.S.4.4 ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.S.4.4-1	マルホ株式会社	ロット分析（マルホ）	—	—	社内資料	評価

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

該当資料なし

3.2.S.5 標準品又は標準物質

該当資料なし

3.2.S.6 容器及び施栓系

該当資料なし

3.2.S.7 安定性

該当資料なし

3.2.P 製剤（コムクロシャンプー0.05%）

3.2.P.1 製剤及び処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.1-1	マルホ株式会社	製剤及び処方（マルホ）	—	—	社内資料	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.2.1-1	Galderma S.A.	Components of the drug product (Clobetasol propionate 500 µg/g shampoo)	—	—	Galderma S.A. 社内資料	評価
3.2.P.2.1-2	マルホ株式会社	製剤成分（マルホ）	—	—	社内資料	評価

3.2.P.2.2 製剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.2.2-1	Galderma S.A.	Drug product (Clobetasol propionate 500 µg/g shampoo)	—	—	Galderma S.A. 社内資料	評価
3.2.P.2.2-2	マルホ株式会社	製剤（マルホ）	—	—	社内資料	評価

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.2.3-1	Galderma S.A.	Manufacturing process development (Clobetasol propionate 500 µg/g shampoo)	—	—	Galderma S.A. 社内資料	評価

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.2.4-1	マルホ株式会社	容器及び施栓系（マルホ）	—	—	社内資料	評価

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.2.5-1	マルホ株式会社	微生物学的観点からみた特徴（マルホ）	—	—	社内資料	評価

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／参考 の別
3.2.P.2.6-1	Galderma S.A.	Compatibility (Clobetasol propionate 500 µg/g shampoo)	—	—	Galderma S.A. 社内資料	評価

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.1-1	マルホ株式会社	製造者 (マルホ)	—	—	社内資料	評価

3.2.P.3.2 製造処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.2-1	Galderma S.A.	Batch formula (Clobetasol propionate 500 µg/g shampoo)	—	—	Galderma S.A. 社内資料	評価

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.3-1	マルホ株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール (マルホ)	—	—	社内資料	評価

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.4-1	マルホ株式会社	重要工程及び重要中間体の管理 (マルホ)	—	—	社内資料	評価

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.5-1	Galderma S.A.	Process validation and/or evaluation (Clobetasol propionate 500 µg/g shampoo)	—	—	Galderma S.A. 社内資料	評価

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.4.1-1	Galderma S.A.	Specifications (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - coco betaine	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.1-2	Galderma S.A.	Specifications (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - sodium laureth sulfate (70% aqueous solution)	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.1-3	Galderma S.A.	Specifications (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - polyquaternium10	—	—	社内資料	評価

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.4.2-1	Galderma S.A.	Analytical procedures (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - coco betaine	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.2-2	Galderma S.A.	Analytical procedures (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - sodium laureth sulfate (70% aqueous solution)	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.2-3	Galderma S.A.	Analytical procedures (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - polyquaternium10	—	—	社内資料	評価

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーシオン

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.4.3-1	Galderma S.A.	Validation of analytical procedures (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - coco betaine	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.3-2	Galderma S.A.	Validation of analytical procedures (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - sodium laureth sulfate (70% aqueous solution)	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.3-3	Galderma S.A.	Validation of analytical procedures (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - polyquaternium10	—	—	社内資料	評価

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.4.4-1	Galderma S.A.	Justification of specifications (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - coco betaine	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.4-2	Galderma S.A.	Justification of specifications (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - sodium laureth sulfate	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.4-3	Galderma S.A.	Justification of specifications (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - polyquaternium10	—	—	社内資料	評価

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.4.5-1	Galderma S.A.	Excipients of human or animal origin (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - coco betaine	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.5-2	Galderma S.A.	Excipients of human or animal origin (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - sodium laureth sulfate	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.5-3	Galderma S.A.	Excipients of human or animal origin (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - polyquaternium10	—	—	社内資料	評価

3.2.P.4.6 新規添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.4.6-1	Galderma S.A.	Novel excipients (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - coco betaine	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.6-2	Galderma S.A.	Novel excipients (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - sodium laureth sulfate	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.6-3	Galderma S.A.	Novel excipients (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo) - polyquaternium10	—	—	社内資料	評価

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.5.1-1	Galderma S.A.	Specification(s) (Clobetasol Propionate 500 µg/g Shampoo)	—	—	社内資料	評価

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.5.2-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法） （マルホ）	—	—	社内資料	評価

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.5.3-1	Galderma S.A.	Validation of analytical procedures (Clobetasol Propionate 500 µg/g - Clobex shampoo)	—	—	社内資料	評価

3.2.P.5.4 ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.5.4-1	Galderma S.A.	Batch analyses(Clobetasol Propionate 500 µg/g shampoo)	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.4-2	マルホ株式会社	ロット分析（マルホ）	—	—	社内資料	参考

3.2.P.5.5 不純物の特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.5.5-1	マルホ株式会社	不純物の特性（マルホ）	—	—	社内資料	評価

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.5.6-1	Galderma S.A.	Justification of specifications (Clobetasol Propionate 500 µg/g Shampoo)	—	—	社内資料	評価

3.2.P.6 標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.6-1	マルホ株式会社	標準品又は標準物質（マルホ）	—	—	社内資料	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.7-1	マルホ株式会社	容器及び施栓系 (マルホ)	—	—	社内資料	評価

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.8.1-1	マルホ株式会社	安定性のまとめ及び結論 (マルホ)	—	—	社内資料	評価

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.8.2-1	マルホ株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (マルホ)	—	—	社内資料	評価

3.2.P.8.3 安定性データ

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.P.8.3-1	マルホ株式会社	安定性データ (マルホ)	—	—	社内資料	評価

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.A.1-1	マルホ株式会社	製造施設及び設備 (マルホ)	—	—	社内資料	評価

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.A.2-1	マルホ株式会社	外来性感染性物質の安全性評価 (マルホ)	—	—	社内資料	評価

3.2.A.3 添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
3.2.A.3-1	Galderma S.A. マルホ株式会社	excipients (coco betaine)	—	—	社内資料	評価
3.2.A.3-2	Galderma S.A. マルホ株式会社	excipients (sodium laureth sulfate)	—	—	社内資料	評価
3.2.A.3-3	Galderma S.A. マルホ株式会社	excipients (polyquaternium10)	—	—	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

該当資料なし

第4部 非臨床試験報告書

4.1 目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
4.2.1.1-1	マルホ株式会社 [REDACTED]	An inhibitory effect of GK664S on 12-O- tetradecanoylphorbol-13- acetate (TPA)-induced ear edema in mice	[REDACTED] ~ [REDACTED]	国内	社内資料 最終報告書 PE [REDACTED] 096	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

該当資料なし

4.2.1.4 薬力的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
4.2.2.1-1	GALDERMA Research and Development. [REDACTED]	Validation of the HPLC-TIS-MS/MS determination of clobetasol 17-propionate in rat plasma samples. Stability on the autosampler in human plasma samples	[REDACTED] ~ [REDACTED]	海外	最終報告書 RDS.03. VRE.4288.S02	参考
4.2.2.1-2	GALDERMA Research and Development. [REDACTED]	Bioanalytical method for determination of Clobetasol-17-propionate in rat plasma samples by HPLC with ESI-MS/MS detection - Validation	[REDACTED] ~ [REDACTED]	海外	最終報告書 RDS.03. VRE.34182	参考
4.2.2.1-3	GALDERMA Research and Development. [REDACTED]	Determination of long term stability of Clobetasol-17 propionate in frozen rat plasma samples by HPLC with APCI/MS/MS detection	[REDACTED] ~ [REDACTED]	海外	最終報告書 RDS.03. VRE.34149 (R01)	参考
4.2.2.1-4	GALDERMA Research and Development. [REDACTED]	Bioanalytical method for determination of Clobetasol-17 propionate (CD0154) in minipig plasma samples by HPLC with ESI-MS/MS detection - Validation	[REDACTED] ~ [REDACTED]	海外	最終報告書 RDS.03. VRE.34173	参考
4.2.2.1-5	GALDERMA Research and Development. [REDACTED]	Determination of Clobetasol-17 propionate (CD0154) long term stability in minipig plasma samples by HPLC with ESI-MS/MS detection	[REDACTED] ~ [REDACTED]	海外	最終報告書 RDS.03. VRE.34181	参考
4.2.2.1-6	GALDERMA Research and Development. [REDACTED]	Bioanalytical method for determination of Clobetasol 17 propionate in rat plasma samples by HPLC with APCI/MS/MS detection - Validation	[REDACTED] ~ [REDACTED]	海外	最終報告書 RDS.03. VRE.34147	参考

4.2.2.2 吸収

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
4.2.2.2-1	GALDERMA Research and Development. [Redacted]	Plasma levels of clobetasol 17-propionate in rats following single topical application of clobetasol 0.05% shampoo (0.05%, w/w) and <u>clobetasol 0.05% solution</u> * (0.05%, w/w)	[Redacted] ~ [Redacted]	海外	最終報告書 RDS.03. SRE.4706	評価
4.2.2.2-2	[Redacted]	Clobetasol 0.05% shampoo - Pharmacokinetics after a single dermal application in Sprague Dawley rats on intact or abraded skin and comparison with a single dermal application of <u>clobetasol 0.05% solution</u> * under the same conditions	[Redacted] ~ [Redacted]	海外	最終報告書 RDS.03. SRE.31084	評価
4.2.2.2-3	GALDERMA Research and Development. [Redacted]	Clobetasol 0.05% shampoo : Pharmacokinetic in the Sprague Dawley rat after repeated (2 weeks) dermal application	[Redacted] ~ [Redacted]	海外	最終報告書 RDS.03. SRE.4850	評価

4.2.2.3 分布

該当資料なし

4.2.2.4 代謝

該当資料なし

4.2.2.5 排泄

該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
4.2.3.2-1	[REDACTED]	Clobetasol 0.05% (w/w) shampoo - A four week dermal dose range finding study in minipigs	[REDACTED] ~ [REDACTED]	海外	[REDACTED]資料 最終報告書 RDS.03. SRE.12249	参考
4.2.3.2-2	[REDACTED]	Clobetasol 0.05% (w/w) shampoo - A 13 week dermal toxicity study in minipigs	[REDACTED] ~ [REDACTED]	海外	[REDACTED]資料 最終報告書 RDS.03. SRE.12252	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

該当資料なし

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
4.2.3.4.1-1	[REDACTED]	A 90-day dermal (skin painting) toxicity study in rats with clobetasol lotion and clobetasol shampoo vehicle	[REDACTED] ~ [REDACTED]	海外	[REDACTED] 資料 最終報告書 RDS.03. SRE.12428	参考
4.2.3.4.1-2	[REDACTED]	Two-year dermal carcinogenicity study in rats with clobetasol shampoo vehicle, clobetasol lotion placebo and clobetasol lotion (0.0002%, 0.001% and 0.005%)	[REDACTED] ~ [REDACTED]	海外	[REDACTED] 資料 最終報告書 RDS.03. SRE.12496	参考

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
4.2.3.6-1		CLOBEX SHAMPOO - Acute dermal irritation in rabbits	~	海外	資料 最終報告書 1.CG.03. SRE.12140	評価
4.2.3.6-2		GK664Sのウサギを用いた 眼刺激性試験	~	国内	資料 最終報告書 RDS.03. SRE.12640	評価
4.2.3.6-3		CLOBEX SHAMPOO - Acute eye irritation in rabbits	~	海外	資料 最終報告書 1.CG.03. SPR.12139	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
4.2.3.7.1-1		CLOBEX SHAMPOO - Skin Sensitization Test in guinea-pigs (Preliminary study)	~	海外	資料 最終報告書 1.CG.03. SPR.12141	参考
4.2.3.7.1-2		CLOBEX SHAMPOO - Skin Sensitization Test in guinea-pigs (Buehler test: 3 applications)	~	海外	資料 最終報告書 1.CG.03. SRE.12152	評価

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
4.2.3.7.7-1	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	GK664Sのモルモットを用いた皮膚光毒性試験（森川法）	■■■■■■■■■■ ~ ■■■■■■■■■■	国内	■■■■■■■■■■ 資料 最終報告書 RDS.03. SRE.12641	評価
4.2.3.7.7-2	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	10% GK664S水希釈液のモルモットを用いた皮膚光毒性試験（森川法）	■■■■■■■■■■ ~ ■■■■■■■■■■	国内	■■■■■■■■■■ 資料 最終報告書 RDS.03. SRE.12662	評価
4.2.3.7.7-3	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	GK664Sのモルモットを用いた皮膚光感作性試験（Adjuvant & Strip法）	■■■■■■■■■■ ~ ■■■■■■■■■■	国内	■■■■■■■■■■ 資料 最終報告書 RDS.03. SRE.12642	評価

4.3 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
4.3-1	Bronaugh RL, Stewart RF, Congdon ER.	Differences in permeability of rat skin related to sex and body site.	—	—	J Soc Cosmet Chem. 1983; 34:127-135.	参考
4.3-2	Finnen MJ, Herdman ML, Shuster S.	Induction of drug metabolising enzymes in the skin by topical steroids.	—	—	J Steroid Biochem. 1984; 20: 1169-1173.	参考
4.3-3	Gentile DM, Tomlinson ES, Maggs JL, Park BK, Back DJ.	Dexamethasone metabolism by human liver in vitro. Metabolite identification and inhibition of 6- hydroxylation.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1996; 277: 105-112.	参考
4.3-4	新藤恭司, 塚 本雄次, 安田 行寛, 重松昭 世, 羽鳥晶子	Dexamethasone 17,21- dipropionate (THS-101) の体内動態 (第2報) ラッ トにおける経皮投与後の 吸収、分布および排泄.	—	—	応用薬理. 1984; 27: 971-984.	参考
4.3-5	新藤恭司, 塚 本雄次, 安田 行寛, 丸中照 義, 梅野幸彦, 南慶典ら.	Dexamethasone 17,21- dipropionate (THS-101) の体内動態 (第3報) ラッ トにおける静脈内あるいは 経皮投与後の代謝物の 同定と代謝経路.	—	—	応用薬理. 1984; 27: 1057-1072.	参考
4.3-6	江角凱夫, 菅 井三郎, 三次 孝一, 島田典 招, 二宮真一, 岡田雄二ら.	Betamethasone butyrate propionateの体内動態 (第 5報) : ラットおよびウサ ギにおける代謝および血 漿蛋白結合.	—	—	薬物動態. 1990; 5: 903-923.	参考
4.3-7	Butler J, Gray CH.	The Metabolism of betamethasone.	—	—	J Endocr. 1970; 46: 379-390.	参考
4.3-8	中村悦郎, 木 村都, 加藤礼 子, 吉原民子, 年光芳信	合成副腎皮質ホルモンの 生物学的活性に関する研 究 (第3報) .	—	—	共立薬科大学研 究年報. 1974; 19: 13-25.	参考
4.3-9	Yawalkar S, Wiesenberg- Boettcher I, Gibson JR, Siskin SB, Pignat W	Dermatopharmacologic investigations of halobetasol propionate in comparision with clobetasol 17- propionate.	—	—	J Am Acad Dermatol. 1991; 25: 1137-1144.	参考
4.3-10	Bäck O, Egelrud T	Topical glucocorticoids and suppression of contact sensitivity. A mouse bioassay of anti-inflammatory effects.	—	—	Br J Dermatol. 1985; 112: 539- 545.	参考
4.3-11	中川秀己	4. 乾癬.	—	—	皮膚疾患最新の 治療2007-2008.	参考

4.3-12	古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実, 秀道広, 大槻マミ太郎, 片山一朗ら	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン.	—	—	日皮会誌. 2009; 119: 1515-1534.	参考
4.3-13	大島久二	2. ステロイドの作用機序.	—	—	ステロイドー効果的な選び方・使い方.	参考
4.3-14	Adcock IM	Molecular mechanisms of glucocorticosteroid actions.	—	—	Pulm Pharmacol Ther. 2000; 13: 115-126.	参考
4.3-15	Griffiths RJ, Wood BE, Li S, Blackham A.	Pharmacological modification of 12- <i>O</i> -tetradecanoylphorbol-13-acetate induced inflammation and epidermal cell proliferation in mouse skin.	—	—	Agents Actions. 1988; 25: 344-351.	参考
4.3-16	Sato H, Ogino Y, Takagi H, Hata J, Asano S, Ohta T, et al	Pharmacological profiles of high-concentration (20 µg/g) tacalcitol ointment: Effects on cutaneous inflammation, epidermal proliferation, and differentiation in mice.	—	—	J Dermatol. 2003; 30: 510-524.	参考

第5部 臨床試験報告書

5.1 目次

5.2 臨床試験一覧表

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
5.2-1	—	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo*の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
5.3.1.4-1	GALDERMA Research and Development, Inc. [Redacted]	Validation of the HPLC- Apcl-MS determination of clobetasol 17-propionate in <i>in vitro</i> liberation- penetration samples	[Redacted] ~ [Redacted]	海外	最終報告書 1.CG.03. VAL.4248	参考
5.3.1.4-2	GALDERMA Research and Development, Inc. [Redacted]	Validation of the HPLC-TIS- MS/MS determination of clobetasol 17-propionate in human plasma samples	[Redacted] ~ [Redacted]	海外	最終報告書 1.CG.03. VAL.4288	参考
5.3.1.4-3	GALDERMA Research and Development, Inc. [Redacted]	Bioanalytical method for determination of clobetasol- 17-propionate in human plasma samples by HPLC with ESI-MS/MS detection- Validation	[Redacted] ~ [Redacted]	海外	最終報告書 RDS.03. VRE.34201	参考

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
5.3.2.3-1	GALDERMA Research and Development, Inc. [Redacted]	Comparison of the <i>in vitro</i> liberation-penetration of clobetasol 17-propionate applied as two different formulations onto Human skin	[Redacted] ~ [Redacted]	海外	最終報告書 1.CG.03. SRE.4651	参考

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
5.3.3.1-1	ガルデルマ株式会社	GK664S 0.05%の健康成人男子を対象としたパッチテスト、光パッチテスト及びオープンテストによる安全性試験	2008/10/24 ～ 2008/11/12	国内	社内資料 治験総括報告書 RDT.07. SRE.27031	評価
5.3.3.1-2	ガルデルマ株式会社	GK664S 0.05%の健康成人男子を対象とした連続投与安全性試験	2008/11/26 ～ 2008/12/10	国内	社内資料 治験総括報告書 RDT.07.SRE.270 32	評価
5.3.3.1-3	GALDERMA Research and Development, Inc	Evaluation of Contact Irritation and Sensitization Potential of Clobetasol Shampoo Vehicles Followig Repeated Applications to the Skin of Humans (Repeat Insult Patch Study of RIPT)	■■■■■ ～ ■■■■■	海外	社内資料 治験総括報告書 1.GUS.04. SRE.18032	参考

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
5.3.4.1-1	GALDERMA Research and Development, Inc	Vasoconstriction assay comparing clobetasol shampoo with three commercialised products and its vehicle	■■■■■ ～ ■■■■■	海外	社内資料 治験総括報告書 1.CG.03. SRE.2618	参考

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
5.3.5.1-1	マルホ株式会社	GK664S短時間接触療法による頭部の尋常性乾癬に対する第III相試験－プラセボ対照試験－	2015/03/10 ～2015/7/15	国内	社内資料 治験総括報告書 M704101-01	評価
5.3.5.1-2	GALDERMA Research and Development, Inc	Evaluation of efficacy and tolerance of a shampoo containing clobetasol propionate 0.05% after different short contact application times in scalp psoriasis	■■■■■ ～ ■■■■■	海外	社内資料 治験総括報告書 1.CG.03. SRE.2577	参考
5.3.5.1-3	GALDERMA Research and Development, Inc	Parallel group comparison of a 3-week treatment with clobetasol propionate 0.05% shampoo following different application patterns - a pilot study in patients with scalp psoriasis	■■■■■ ～ ■■■■■	海外	社内資料 治験総括報告書 1.CG.03. SRE.2591	参考
5.3.5.1-4	GALDERMA Research and Development, Inc	Ocular safety and HPA axis suppression potential of Clobetasol Propionate shampoo 0.05% - A study on both Scalp Psoriasis and Scalp Seborrheic Dermatitis Subjects	■■■■■ ～ ■■■■■	海外	社内資料 治験総括報告書 1.CG.03. SRE.2620	参考
5.3.5.1-5	GALDERMA Research and Development, Inc	Pallalel group comparison of 4-week treatment with Clobetasol 17-propionate 0.05% Shampoo versus Calcipotriol solution 0.005% (Dovonex/ Daivonex™) - An efficacy and safety study in subjects with Scalp Psoriasis	■■■■■ ～ ■■■■■	海外	社内資料 治験総括報告書 RD.03.SRE.2638	参考
5.3.5.1-6	GALDERMA Research and Development, Inc	The safety and efficacy of Clobetasol propionate 0.05% shampoo compared to polytar Liquid® in the treatment of scalp psoriasis	■■■■■ ～ ■■■■■	海外	社内資料 治験総括報告書 RD.03. SRE.2648	参考
5.3.5.1-7	GALDERMA Research and Development, Inc	Efficacy and safety of clobetasol propionate 0.05% shampoo as compared to its vehicle and clobetasol propionate 0.05% Gel (■■■■■ ■■■■) in the treatment of subjects with scalp psoriasis	■■■■■ ～ ■■■■■	海外	社内資料 治験総括報告書 RD.03. SRE.2665	参考

5.3.5.1-8	GALDERMA Research and Development, Inc	A randomized, double-blind, parallel group evaluation of clobetasol propionate shampoo, 0.05% versus its vehicle - An efficacy and safety study in subjects with scalp psoriasis	■■■■■ ~ ■■■■■	海外	社内資料 治験総括報告書 RD.06. SRE.18076	参考
5.3.5.1-9	GALDERMA Research and Development, Inc	A randomized, double-blind, parallel group evaluation of clobetasol propionate shampoo, 0.05% versus its vehicle - An efficacy and safety study in subjects with scalp psoriasis	■■■■■ ~ ■■■■■	海外	社内資料 治験総括報告書 RD.06. SRE.18075	参考
5.3.5.1-10	GALDERMA Research and Development, Inc	Comparison of the maintenance effect of Clobex [®] shampoo 0.05% used twice weekly vs. vehicle on scalp psoriasis in subjects who successfully responded to a 4-week daily course of Clobex [®] Shampoo 0.05%	■■■■■ ~ ■■■■■	海外	社内資料 治験総括報告書 RD.03. SRE.29060	参考

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
5.3.5.2-1	GALDERMA Research and Development, Inc	HPA Axis Suppression Potential of Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% - An Open-Label Study in Adolescents with Scalp Psoriasis	■■■■■ ~ ■■■■■	海外	社内資料 治験総括報告書 RD.06. SRE.18070	参考

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
5.3.5.3-1	GALDERMA Research and Development, Inc	Post-Hoc analysis of five phase III trials with CP shampoo: 2638, 2648 and 2665(3 EU trials), 18075 and 18076(2 US trials)	—	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-2	GALDERMA Research and Development, Inc	NEW DRUG APPLICATION for Clobetasol Propionate Shampoo, 0.05% 21-644 VOLUME 1.52 (ITEM 8 clinical and statistical data section)	—	海外	社内資料	参考

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
5.3.6-1	GALDERMA Research and Development, Inc	Periodic Safety Update Report	—	海外	—	—
5.3.6-2	GALDERMA Research and Development, Inc	Clobex Shampoo (Clobetasol propionate 0.05%) Clinical overview	—	海外	—	—
5.3.6-3	GALDERMA Research and Development, Inc	Development Safety Update Report #2 Clobex®	—	海外	—	—

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
5.3.7.1-1	—	症例一覧表 [索引]	—	—	—	—
5.3.7.1-2	マルホ株式会社	患者一覧表 (M704101-01)	2015/03/14 ～ 2015/7/15	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-1	—	副作用が観察された症例 の一覧表 [索引]	—	—	—	—
5.3.7.2-2	ガルデルマ株 式会社	副作用が観察された症例 の一覧表 (RDT.07.SRE.27031)	2008/10/24 ～ 2008/11/12	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-3	ガルデルマ株 式会社	副作用が観察された症例 の一覧表 (RDT.07.SRE.27032)	2008/11/26 ～ 2008/12/10	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-4	マルホ株式会社	副作用が観察された症例 の一覧表 (M704101-01)	2015/03/14 ～ 2015/7/15	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-1	—	重篤な有害事象が観察さ れた症例の一覧表 [索 引]	—	—	—	—
5.3.7.4-1	—	臨床検査値異常変動が観 察された症例の一覧表 [索引]	—	—	—	—
5.3.7.4-2	ガルデルマ株 式会社	臨床検査値異常変動が観 察された症例の一覧表 (RDT.07.SRE.27031)	2008/10/24 ～ 2008/11/12	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-3	ガルデルマ株 式会社	臨床検査値異常変動が観 察された症例の一覧表 (RDT.07.SRE.27032)	2008/11/26 ～ 2008/12/10	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-4	マルホ株式会 社	臨床検査値異常変動が観 察された症例の一覧表 (M704101-01)	2015/03/14 ～ 2015/7/15	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-1	—	臨床検査値の変動図 [索 引]	—	—	—	—
5.3.7.5-2	ガルデルマ株 式会社	臨床検査値の変動図 (RDT.07.SRE.27031)	2008/10/24 ～ 2008/11/12	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-3	ガルデルマ株 式会社	臨床検査値の変動図 (RDT.07.SRE.27032)	2008/11/26 ～ 2008/12/10	国内	社内資料	評価

5.3.7.5-4	マルホ株式会社	臨床検査値の変動図 (M704101-01)	2015/03/14 ～ 2015/7/15	国内	社内資料	評価
-----------	---------	---------------------------	------------------------------	----	------	----

5.4 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別
5.4-1	中川秀己	【自己免疫性疾患としての乾癬 病態と治療】 乾癬とは	—	—	アレルギー・免疫 2011; 18: 12-18.	参考
5.4-2	五十嵐敦之	尋常性乾癬とその鑑別疾患	—	—	古江増隆, 大槻マミ太郎, 編集. 皮膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 第1版. 東京: 中山書店; 2012: 87-93.	参考
5.4-3	梅澤慶紀, 小澤明	乾癬	—	—	片山一朗, 土田哲也, 橋本隆, 古江増隆, 渡辺晋一, 編集. 皮膚科学. 第1版. 東京: 文光堂; 2006: 335-340.	参考
5.4-4	北島康雄	乾癬の病態 (1) ケラチノサイト	—	—	古江増隆, 大槻マミ太郎, 編集. 皮膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 第1版. 東京: 中山書店; 2012: 14-19.	参考
5.4-5	Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN, et al	Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions	—	—	J Invest Dermatol 2010; 130: 1785-1796.	参考
5.4-6	馬淵智生, 小澤明	乾癬の疾患遺伝子	—	—	古江増隆, 大槻マミ太郎, 編集. 皮膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 第1版. 東京: 中山書店; 2012: 6-10.	参考
5.4-7	相原道子	薬剤誘発性の乾癬	—	—	古江増隆, 大槻マミ太郎, 編集. 皮膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 第1版. 東京: 中山書店; 2012: 131-136.	参考

5.4-8	斎藤万寿吉, 大久保ゆかり	HIVと乾癬	—	—	古江増隆, 大槻 マミ太郎, 編集. 皮膚科臨床ア セット10 ここま でわかった乾癬 の病態と治療. 第1版. 東京: 中 山書店; 2012: 137-140.	参考
5.4-9	安部正敏	乾癬の悪化因子	—	—	古江増隆, 大槻 マミ太郎, 編集. 皮膚科臨床ア セット10 ここま でわかった乾癬 の病態と治療. 第1版. 東京: 中 山書店; 2012: 154-158.	参考
5.4-10	鳥居秀嗣	乾癬と病巣感染	—	—	古江増隆, 大槻 マミ太郎, 編集. 皮膚科臨床ア セット10 ここま でわかった乾癬 の病態と治療. 第1版. 東京: 中 山書店; 2012: 159-161.	参考
5.4-11	伊藤寿啓	乾癬とメタボリックシン ドローム	—	—	古江増隆, 大槻 マミ太郎, 編集. 皮膚科臨床ア セット10 ここま でわかった乾癬 の病態と治療. 第1版. 東京: 中 山書店; 2012: 172-176.	参考
5.4-12	福地修, 中川 秀己	乾癬患者のQOL	—	—	古江増隆, 大槻 マミ太郎, 編集. 皮膚科臨床ア セット10 ここま でわかった乾癬 の病態と治療. 第1版. 東京: 中 山書店; 2012: 64- 70.	参考
5.4-13	梅澤慶紀, 小 澤明	患者QOL、治療アドヒア ランスに基づく乾癬治療 アルゴリズムの提言	—	—	日皮会誌 2008; 118: 375-384.	参考
5.4-14	Papp K, Berth- Jones J, Kragballe K, Wozel G, de la Brassinne M	Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options	—	—	J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21: 1151-1160.	参考

5.4-15	Bovenschen HJ, Van de Kerkhof PC	Treatment of scalp psoriasis with clobetasol-17 propionate 0.05% shampoo: a study on daily clinical practice	—	—	J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24: 439-444.	参考
5.4-16	森田明理	乾癬	—	—	渡辺晋一, 古川福実, 編集. 皮膚疾患最新の治療 2015-2016. 東京: 南江堂; 2015: 133-136.	参考
5.4-17	大槻マミ太郎	治療方針の組み立て方	—	—	古江増隆, 大槻マミ太郎, 編集. 皮膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 第1版. 東京: 中山書店; 2012: 208-217.	参考
5.4-18	江藤隆史	ステロイド外用薬	—	—	古江増隆, 大槻マミ太郎, 編集. 皮膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 第1版. 東京: 中山書店; 2012: 218-225.	参考
5.4-19	大久保ゆかり	ステロイド外用薬、その他の外用薬の実践的使用法	—	—	Derma 2012; 187: 9-16.	参考
5.4-20	Koo J, Liao W	Update on psoriasis therapy: a perspective from the USA	—	—	Keio J Med 2000; 49: 20-25.	参考
5.4-21	Queille-Roussel C, Clonier F, Olesen M	Alternative treatment with calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel in psoriasis vulgaris using a short-contact approach	—	—	Br J Dermatol 2014; 171: 1596-1598.	参考
5.4-22	伊藤寿啓, 安部正敏, 島田辰彦, 菅井順一, 東山真理, 根本治	尋常性乾癬治療に対する患者自覚症状・外用療法の治療実態調査	—	—	臨医薬 2015; 31: 1029-1039.	参考
5.4-23	Devaux S, Castela A, Archier E, Gallini A, Joly P, Misery L, et al	Adherence to topical treatment in psoriasis: a systematic literature review	—	—	J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26 Suppl 3: 61-67.	参考
5.4-24	古江増隆, 山崎雙次, 神保孝一, 土田哲也, 天谷雅行, 田中俊宏他	本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査	—	—	日皮会誌 2009; 119: 1795-1809.	参考

5.4-25	Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H	Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008	—	—	J Dermatol 2011; 38: 1125-1129.	参考
5.4-26	中川秀己, 五十嵐敦之, 江藤隆史, 小澤明, 根本治	乾癬における患者満足度調査(第二報)患者満足度に影響を及ぼす因子の検討	—	—	日皮会誌 2005; 115: 1449-1459.	参考
5.4-27	EMA	Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis	—	—	2004: 1-18.	参考
5.4-28	田辺三菱製薬株式会社	レミケード®点滴静注用100添付文書	—	—	第31版, 2015	参考
5.4-29	Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M; Adalimumab M04-688 Study Group	Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study	—	—	J Dermatol 2010; 37: 299-310.	参考
5.4-30	Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, Kato T, Igarashi A; Japanese Ustekinumab Study Group	Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 / 3 trial	—	—	J Dermatol 2012; 39: 761-769.	参考
5.4-31	Ohtsuki M, Morita A, Abe M, Takahashi H, Seko N, Karpov A, et al	Secukinumab efficacy and safety in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis from ERASURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study	—	—	J Dermatol 2014; 41: 1039-1046.	参考
5.4-32	グラクソ・スミスクライン株式会社	デルモベート®スカルプローション0.05% 添付文書	—	—	第9版, 2015	参考
5.4-33	マルホ株式会社	M801801の尋常性乾癬に対する第III相臨床試験	—	—	治験総括報告書 M801801-01	参考
5.4-34	倉本昌明, 大黒成夫	Clobetasol 17-propionateの生殖におよぼす影響に関する研究—ラット胎仔の器官形成期投与の影響—	—	—	基礎と臨床 1975; 9: 3259-3283.	参考
5.4-35	Saeki H, Watanabe A, Tada Y, Kakinuma T, Komine M, Ihn H, et al	Juvenile pustular psoriasis associated with steroid withdrawal syndrome due to topical corticosteroid	—	—	J Dermatol 2008; 35: 601-603.	参考
5.4-36	Hellgren L	Induction of generalized pustular psoriasis by topical use of betamethasone-dipropionate ointment in psoriasis	—	—	Ann Clin Res 1976; 8: 317-319.	参考

5.4-37	Galderma	CLOBEX (clobetasol propionate) Shampoo, 0.05%	—	—	Label. 11/2012.	参考
5.4-38	Galderma	Etrivex 500 micrograms/g shampoo Summary of Product Characteristics	—	—	SPC. 28/11/2011.	参考
5.4-39	Thaçi D, Daiber W, Boehncke WH, Kaufmann R	Calcipotriol solution for the treatment of scalp psoriasis: evaluation of efficacy, safety and acceptance in 3,396 patients	—	—	Dermatology 2001; 203: 153-156.	参考
5.4-40	van de Kerkhof PC, de Hoop D, de Korte J, Kuipers MV	Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management	—	—	Dermatology 1998; 197: 326-334.	参考
5.4-41	Finlay AY, Khan GK	Dermatology life quality index(DLQI) : a simple practical measure for routine clinical use	—	—	Clin Exp Dermatol 1994; 19: 210-216.	参考
5.4-42	Bronsard V, Paul C, Prey S, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al	What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature	—	—	J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24 Suppl 2: 17-22.	参考