

コムクロシヤンプー0.05%

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

マルホ株式会社

略号一覧

略号及び用語	省略していない表現/定義
GK664、CP	Clobetasol propionate：クロベタゾールプロピオン酸エステル
GK664S	有効成分としてGK664を0.05%含有するシャンプー剤
Daivonex scalp solution、 Dovonex/Daivonex	有効成分としてカルシポトリオールを0.005%含有する外用液剤
Dermoval gel、 Temovate gel	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%含有するゲル剤
Diprolene cream	有効成分としてベタメタゾンジプロピオン酸エステルを0.05%含有するクリーム剤
Polytar liquid	有効成分としてタール混合物を1%含有するシャンプー剤
Temovate cream	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%含有するクリーム剤
Temovate scalp application	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%含有する外用液剤
AUC	Area under the time-visual score curve：時間-視覚的スコア曲線下面積
DLQI	Dermatology life quality index：皮膚の状態に関するアンケート
DSUR	Development safety update report：治験安全性最新報告
GSS	Global severity score：全般重症度
HPA軸	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis：視床下部-下垂体-副腎系
ITT	Intention-to-treat：投与群に割り当てられたすべての被験者
HLA	Human leukocyte antigen：ヒト白血球抗原
NRS	Numerical rating scale：数値的評価スケール
PASI	Psoriasis area and severity index：乾癬病変の皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）の重症度及び病変範囲をスコア化する評価指標
mPASI	modified Psoriasis area and severity index：乾癬病変の皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）の重症度及び頭皮の病変範囲をスコア化する評価指標
PSSI	Psoriasis scalp severity index：乾癬病変の皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）の重症度及び頭皮の病変範囲をスコア化する評価指標
PSSI皮疹重症度合計スコア	PSSI皮疹重症度合計スコア=紅斑スコア+浸潤/肥厚スコア+鱗屑スコア
PSUR	Periodic safety update report：市販後の安全性定期報告
PUVA	Psoralen plus ultraviolet A：光感受性を増強させるソラレンとUVAを組み合わせた光化学療法
QOL	Quality of life：生活の質
RMP	Risk management plan：医薬品リスク管理計画
TSS	Total severity score：重症度スコアの合計
TIP-DC	TNF- α and iNOS-producing dendritic cells：TNF- α 及びiNOS産生樹状細胞
UVA	Ultraviolet A（wavelength between 320 and 400 nm）：長波長紫外線
UVB	Ultraviolet B（wavelength between 290 and 320 nm）：中波長紫外線

目次

	頁
2.5 臨床に関する概括評価	6
2.5.1 製品開発の根拠	6
2.5.1.1 尋常性乾癬の病態	6
2.5.1.1.1 特徴	6
2.5.1.1.2 病因	6
2.5.1.1.3 発症要因	6
2.5.1.1.4 QOL	6
2.5.1.1.5 頭部の尋常性乾癬	7
2.5.1.2 尋常性乾癬の治療	7
2.5.1.2.1 治療の目的	7
2.5.1.2.2 主な治療法	7
2.5.1.2.3 ステロイド外用剤	7
2.5.1.2.4 頭部の尋常性乾癬の治療	9
2.5.1.2.4.1 治療法	9
2.5.1.2.4.2 治療における問題点	9
2.5.1.3 尋常性乾癬の疫学に関する情報	9
2.5.1.3.1 尋常性乾癬	9
2.5.1.3.2 頭部の尋常性乾癬	10
2.5.1.4 本剤の薬理学的分類	10
2.5.1.5 本剤の開発意義	10
2.5.1.6 本剤の試験を行った根拠	11
2.5.1.7 臨床開発計画	11
2.5.1.7.1 外国での開発計画	11
2.5.1.7.2 国内での開発計画	11
2.5.1.7.3 進行中及び計画中の臨床試験	11
2.5.1.7.4 臨床試験データパッケージ	11
2.5.1.7.5 外国臨床データの利用計画	12
2.5.1.8 規制当局によるガイダンスや助言	13
2.5.1.8.1 国内でのガイダンスや助言	13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	16
2.5.2.1 市販予定製剤	16
2.5.2.1.1 治験用製剤との相違	16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	17
2.5.3.1 薬物動態 (PK)	17
2.5.3.1.1 健康被験者のPK	17
2.5.3.1.2 患者のPK	17
2.5.3.1.3 皮膚透過性	17
2.5.3.1.4 本剤の皮膚からの吸収について	17
2.5.3.2 薬力学	18

2.5.3.2.1 皮膚刺激性及び感作性.....	18
2.5.3.2.2 皮膚安全性 (2.7.2.4.2)	18
2.5.3.2.3 血管収縮作用 (2.7.2.2.3.1)	19
2.5.3.2.4 眼の安全性 (2.7.2.4.3)	20
2.5.3.2.5 HPA軸抑制能 (2.7.2.4.4)	20
2.5.4 有効性の概括評価.....	21
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略.....	21
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性.....	22
2.5.4.2.1 対象となった患者集団.....	22
2.5.4.2.2 試験対象集団と市販後投与対象集団との差異	22
2.5.4.3 試験デザイン	23
2.5.4.3.1 投与期間.....	23
2.5.4.3.2 有効性評価項目	23
2.5.4.3.3 対照群	24
2.5.4.4 有効性の概要	25
2.5.4.4.1 国内試験の成績概要 (2.7.3.2.1)	25
2.5.4.4.2 外国試験の成績概要 (2.7.3.2.3)	25
2.5.4.5 部分集団解析	26
2.5.4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性.....	26
2.5.4.7 観察された効果の臨床的意義.....	26
2.5.4.7.1 主要評価項目	26
2.5.4.7.2 観察された効果の大きさ	27
2.5.4.8 特別な患者集団における有効性.....	28
2.5.4.9 利便性患者評価 (参考)	29
2.5.5 安全性の概括評価.....	30
2.5.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象	30
2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法.....	30
2.5.5.3 非臨床試験からの毒性学的情報 (2.4.5.3)	30
2.5.5.4 患者集団の特徴及び暴露の程度.....	31
2.5.5.4.1 対象となった患者集団の特徴.....	31
2.5.5.4.1.1 安全性データベース.....	31
2.5.5.4.1.2 患者集団の特徴	31
2.5.5.4.2 暴露の程度 (2.7.4.1.2)	32
2.5.5.5 比較的良好にみられる重篤でない有害事象 (2.7.4.2.1.1)	32
2.5.5.6 重篤又は重要な有害事象.....	32
2.5.5.6.1 死亡 (2.7.4.2.1.2)	32
2.5.5.6.2 死亡以外の重篤な有害事象 (2.7.4.2.1.3)	33
2.5.5.6.3 その他の重要な有害事象 (2.7.4.2.1.4)	33
2.5.5.7 部分集団における有害事象発現率の差異	33
2.5.5.8 長期投与時の安全性	33
2.5.5.9 有害事象の予防、軽減、管理方法	34

2.5.5.9.1 患者の選択	34
2.5.5.9.2 本剤の使用法	35
2.5.5.9.3 適正使用遵守への具体的方策	38
2.5.5.10 過量投与、反跳現象及び乱用	38
2.5.5.10.1 過量投与	38
2.5.5.10.2 離脱症状及び反跳現象	38
2.5.5.11 外国における市販後使用経験（2.7.4.6）	39
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	40
2.5.6.1 治療の背景	40
2.5.6.1.1 疾患又は症状（2.5.1.1）	40
2.5.6.1.2 現行の治療（2.5.1.2）	40
2.5.6.2 ベネフィット	40
2.5.6.2.1 主要なベネフィット	40
2.5.6.2.2 主要なベネフィットに関する根拠	41
2.5.6.2.3 主要なベネフィットの経時的な変化	42
2.5.6.3 リスク	42
2.5.6.3.1 主要なリスク及びその根拠・管理	42
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価	43
2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価の根拠及び臨床的判断	43
2.5.6.4.2 ベネフィット・リスク評価に関する申請者の結論	44
2.5.6.4.3 不確実性の影響	44
2.5.6.4.4 評価における疾患背景の影響	44
2.5.6.4.5 ベネフィット・リスク評価結果に重要となる添付文書及びリスク管理活動	44
2.5.7 参考文献	45

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 尋常性乾癬の病態

2.5.1.1.1 特徴

乾癬は、紅斑、浸潤・肥厚、落屑を特徴とする炎症性角化症である。組織学的な特徴は表皮の過増殖、分化異常及び炎症細胞の浸潤である。皮疹、症状、罹患する病変により、尋常性乾癬、滴状乾癬、膿疱性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症の五つの病型に分類される。尋常性乾癬が最も多く、国内では患者の約90%である¹⁾。

尋常性乾癬の皮疹は紅色丘疹から始まり次第に拡大し、典型的な例では境界明瞭で扁平に隆起した、銀白色の鱗屑を伴った紅色局面となる。被髪頭部、肘頭、膝蓋、腰殿部、下腿など機械的刺激を受けやすい部位に好発する。また、尋常性乾癬の経過は慢性で、無治療でも軽快・増悪を繰り返す疾患である²⁾³⁾。

2.5.1.1.2 病因

乾癬の病因には、免疫・炎症反応が関与している。LL-37などで活性化された形質細胞様樹状細胞が分泌するIFN- α やマクロファージなどからの腫瘍壊死因子TNF- α によって、TIP-DC (TNF- α and iNOS-producing dendritic cells) が刺激され、刺激されたTIP-DCがIL-23を産生する。IL-23はTh17細胞を活性化させ、Th17細胞が分泌するIL-22、IL-17が表皮ケラチノサイトの増殖や炎症を誘導する。また、Th17細胞の活性化と同時にTh1、Th22細胞が活性化され、乾癬の表皮病態が形成されると考えられている⁴⁾⁵⁾。

2.5.1.1.3 発症要因

乾癬は、下記のように、遺伝的要因に環境的要因（ストレス、薬剤、感染症、肥満、外傷など）が加わり発症すると考えられている¹⁾³⁾。

(1) 遺伝的要因

遺伝的要因として、ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen、HLA) が関与していることが知られており、HLA-B13、HLA-Bw57、HLA-Cw6、HLA-DR7などが挙げられている。また、第6染色体のHLA遺伝子座近傍にはPSORS1、SEEK1などやSTAT3遺伝子などのいくつかの疾患感受性遺伝子が存在していることが知られている⁶⁾。

(2) 環境的要因

乾癬を発症する薬剤としては、 β 遮断薬、リチウム製剤、クロロキンの他、カルシウム拮抗薬、非ステロイド性抗炎症薬、テトラサイクリン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、やアンジオテンシンII受容体拮抗薬、IFN製剤、TNF- α 阻害薬などがある。感染症としては、溶連菌、黄色ブドウ球菌、ヒト免疫不全ウイルスなどによるものがある。また、近年では、肥満やメタボリックシンドロームの関与が想定されている⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

2.5.1.1.4 QOL

尋常性乾癬患者では、以下の理由から、身体面及び精神面で、quality of life (QOL) が低下している¹²⁾¹³⁾。

- 皮膚病変（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）による外見上の問題
- 随伴症状のかゆみ

- 症状による日常の身体活動の制限、社会活動性の低下、不安
- 治療の煩わしさ
- 長期間の治療による副作用の発現、治療意欲の喪失、経済的負担

2.5.1.1.5 頭部の尋常性乾癬

頭部の尋常性乾癬は、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若しくは頭皮全体に広がる場合がある。その病変は髪が生え際を超えて顔面の皮膚に現れることがある。慢性的に症状が発現している部位では、癬痕性脱毛症が発症する可能性がある¹⁴⁾。

なお、頭皮の病変では、そう痒、落屑及び病変の可視性から、患者は心理的・社会的ストレスを感じ、他の部位の病変よりQOLが低下する¹⁵⁾。

2.5.1.2 尋常性乾癬の治療

2.5.1.2.1 治療の目的

乾癬は難治性の慢性疾患だが、長期間の寛解維持が可能である。乾癬の発症には多くの因子が関与しており（2.5.1.1.3）、これらの因子を除去することにより寛解導入が可能となる。

また、乾癬患者の治療では、QOLを向上させる治療法の選択が重要視される¹⁾¹²⁾。そのため、速やかに皮膚病変を軽快させることが重要である。

2.5.1.2.2 主な治療法

国内では、尋常性乾癬の治療法に関するガイドラインはない。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考慮し、以下の療法から単独又はいくつかを組み合わせた治療を行う³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。

- 外用療法（ステロイド、活性型ビタミンD₃等）
- 内服療法（レチノイド、シクロスポリン等）
- 光線療法（PUVA、ナローバンドUVB、エキシマライト・レーザー等）
- 生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ、セクキヌマブ等）

外用療法の主な薬剤はステロイド外用剤と活性型ビタミンD₃外用剤である。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ため、乾癬の基本的な治療法である。

2.5.1.2.3 ステロイド外用剤

ステロイド外用剤は臨床効果の強さから、5段階（strongest、very strong、strong、medium、weak）に分類され、部位や重症度により使い分けられる。

ステロイド外用剤の長期使用では、局所の副作用（表 2.5-1）に注意する必要がある¹⁸⁾。また、急な治療中止で皮疹が膿疱化することがあり、十分な注意が必要である¹⁹⁾。

表 2.5-1 ステロイド外用剤による皮膚の副作用

原因	症状
細胞又は線維増生抑制	皮膚萎縮、皮膚線条、ステロイド紫斑、毛細血管拡張、ステロイド潮紅、星状偽癬痕、創傷治癒遅延、乾皮症
ホルモン作用	ステロイドアクネ、多毛
その他	酒皸様皮膚炎、接触皮膚炎

ステロイド外用剤の長期使用による副作用発現のリスクを減じるために、活性型ビタミンD₃外用剤との併用療法 (sequential therapy) が用いられている¹⁸⁾²⁰⁾。この療法では、strongestのステロイド外用剤を以下のように使用する。

- 寛解導入期 (1カ月間)：活性型ビタミンD₃外用剤とステロイド外用剤を併用する。
- 移行期 (1カ月間)：平日に活性型ビタミンD₃外用剤、週末2日間にステロイド外用剤を使用する (weekend therapy)。
- 寛解維持期：活性型ビタミンD₃外用剤を使用する。

また、頭皮などの乾癬皮疹では、副作用を軽減する目的で、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 (short contact therapy) が有用な治療法として考えられている¹⁸⁾²¹⁾。

国内既承認の主なステロイド外用剤 (strong以上、効能・効果に乾癬を含む) を表 2.5-2に示した¹⁸⁾¹⁹⁾。本剤と同じstrongestクラスのステロイドはクロベタゾールプロピオン酸エステル (本剤の有効成分) とジフロラゾン酢酸エステルの2成分である。また、クロベタゾールプロピオン酸エステルのローション剤のみが「主として頭部の皮膚疾患：湿疹・皮膚炎群、乾癬」の効能・効果を有している。

表 2.5-2 国内既承認の主なステロイド外用剤 (strong以上、効能・効果に乾癬を含む)

ステロイド分類	一般名 (有効成分)	剤形	主な製剤 (販売名)
strongest	クロベタゾールプロピオン酸エステル	ローション剤	デルモベートスカルプローション0.05%
		軟膏剤	デルモベート軟膏0.05%
		クリーム剤	デルモベートクリーム0.05%
	ジフロラゾン酢酸エステル	軟膏剤 クリーム剤	ジフラー軟膏0.05% ジフラークリーム0.05%
very strong	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル	外用液剤	リンデロン-DPゾル
		軟膏剤	リンデロン-DP軟膏
		クリーム剤	リンデロン-DPクリーム
	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	軟膏剤	アンテベート軟膏0.05%
		クリーム剤	アンテベートクリーム0.05%
		ローション剤	アンテベートローション0.05%
	ジフルプレドナート	軟膏剤	マイザー軟膏0.05%
		クリーム剤	マイザークリーム0.05%
	ジフルコルトロン吉草酸エステル	外用液剤	ネリゾナソリューション0.1%
		軟膏剤	ネリゾナ軟膏0.1%
		クリーム剤	ネリゾナクリーム0.1%
	フルオシノニド	クリーム剤	トプシムクリーム0.05%
		軟膏剤	トプシム軟膏0.05%
		スプレー剤	トプシムスプレー0.0143%
ローション剤		トプシムローション0.05%	
アムシノニド	軟膏剤	ビスダーム軟膏0.1%	
	クリーム剤	ビスダームクリーム0.1%	
デキサメタゾンプロピオン酸エステル	クリーム剤	メサデルムクリーム0.1%	
	軟膏剤	メサデルム軟膏0.1%	
	ローション剤	メサデルムローション0.1%	
酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン	ローション剤	パンドルローション0.1%	
	軟膏剤 クリーム剤	パンドル軟膏0.1% パンドルクリーム0.1%	

表 2.5-2 国内既承認の主なステロイド外用剤（strong以上、効能・効果に乾癬を含む）（続き）

ステロイド分類	一般名（有効成分）	剤形	主な製剤（販売名）
strong	デキサメタゾン吉草酸エステル	軟膏剤	ボアラ軟膏0.12%
		クリーム剤	ボアラクリーム0.12%
	ベタメタゾン吉草酸エステル	軟膏剤	ザルックス軟膏0.12%
		クリーム剤	ザルックスクリーム0.12%
	プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル	ローション剤	リンデロン-Vローション
		軟膏剤	リンデロン-V軟膏0.12%
		クリーム剤	リンデロン-Vクリーム0.12%
	フルオシノロンアセトニド	軟膏剤	リドメックスコーワ軟膏0.3%
		クリーム剤	リドメックスコーワクリーム0.3%
		ローション剤	リドメックスコーワローション0.3%
クリーム剤		フルコートクリーム0.025%	
	軟膏剤	フルコート軟膏0.025%	
	スプレー剤	フルコートスプレー0.007%	
	外用液剤	フルコート外用液0.01%	

2.5.1.2.4 頭部の尋常性乾癬の治療

2.5.1.2.4.1 治療法

頭部の尋常性乾癬の基本的な治療法は外用療法である。他の部位と同様にステロイド外用剤と活性型ビタミンD₃外用剤を用いる¹⁹⁾。

2.5.1.2.4.2 治療における問題点

既承認のステロイド外用剤による治療では、以下の問題点がある¹³⁾¹⁴⁾²²⁾²³⁾。

- クリーム剤、軟膏剤では、毛髪への付着により、病変部への塗布が困難である。
- 既承認外用剤の剤形では、皮疹面積が大きい場合、使いにくい。

これらの問題点から、治療へのコンプライアンスが不十分となる。また、コンプライアンスの低下は治療失敗の原因にもなっている。

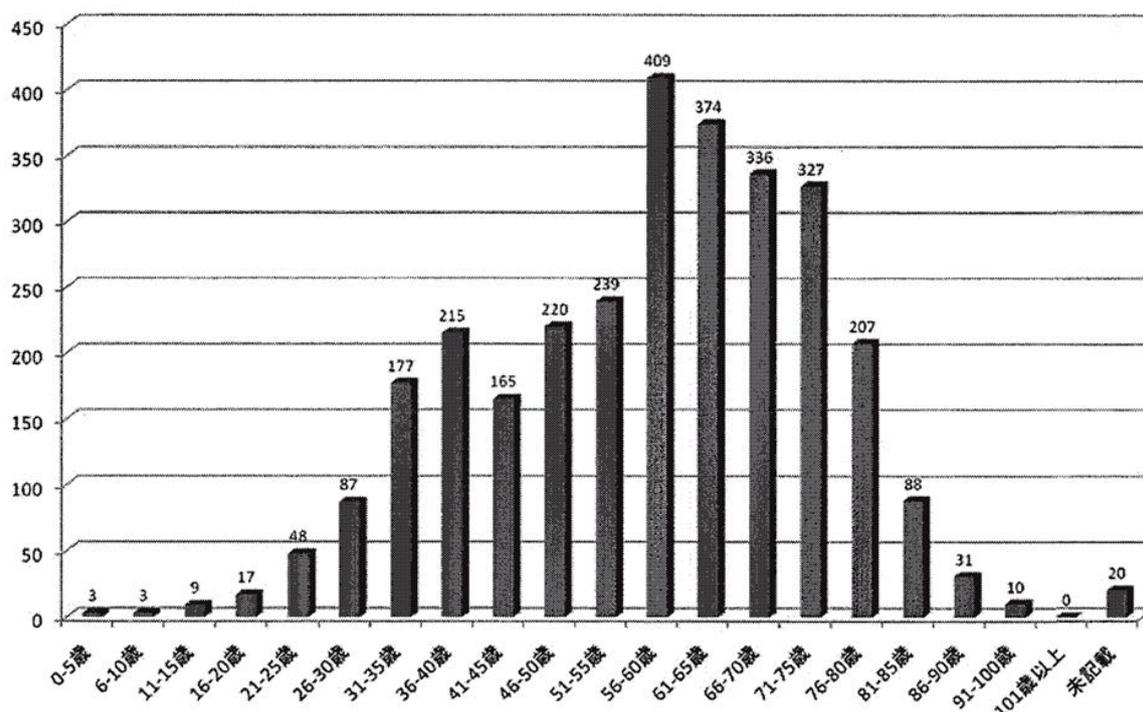
2.5.1.3 尋常性乾癬の疫学に関する情報

2.5.1.3.1 尋常性乾癬

日本皮膚科学会による皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査（2007年5月、8月、11月及び2008年2月）²⁴⁾では、乾癬患者（2,985名）の男女比は2.58 : 1であった。年齢別の分布（図 2.5-1）では、51～55歳が8.0%、56～60歳が13.7%、61～65歳が12.5%、66～70歳が11.3%であり、51歳以上の患者の割合が全体の約2/3であった。

また、日本乾癬学会の統計（2002年～2008年）²⁵⁾では、乾癬患者（11,631名）の重症度は軽症が51.6%、中等症が38.5%、重症が9.9%であった。

図 2.5-1 乾癬患者の年齢分布（多施設横断四季別全国調査）



参考文献²⁴⁾から引用

2.5.1.3.2 頭部の尋常性乾癬

日本乾癬学会の統計（2002年～2008年）²⁵⁾では、乾癬の初発部位が頭皮である患者は25.5%であった。また、患者アンケート調査（2002年10月～2004年5月）²⁶⁾では、乾癬患者（666例）で頭部に病変がある患者は75.8%であった。

2.5.1.4 本剤の薬理学的分類

本剤の有効成分はクロベタゾールプロピオン酸エステルで、strongestに分類される合成副腎皮質ホルモン（ステロイド）である。種々のサイトカイン産生抑制、ホスホリパーゼA2の抑制、シクロオキシゲナーゼ-2の発現抑制の作用機序から、抗炎症作用及び免疫抑制作用を有する。

また、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤の外用製剤として、表皮の増殖亢進や炎症を原因とする乾癬やアトピー性皮膚炎などの皮膚疾患への外用療法に用いられる（2.5.1.2.3）。

2.5.1.5 本剤の開発意義

頭部の尋常性乾癬治療における既承認のステロイド外用剤の問題点（2.5.1.2.4.2）から、毛髪に影響されず、広い病変部位にも使いやすく、有効な治療法（ステロイド外用剤）が求められている。

本剤は、strongestのステロイドを有効成分とするシャンプー剤である。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投与できる。また、本剤は、頭部の尋常性乾癬の病変部位を中心に塗布し、15分後に洗い流すことを想定している。

したがって、本剤は頭部の尋常性乾癬の治療に適する剤形と考える。また、本剤の用法は、strongestのステロイドでの短時間接触療法（short contact therapy）として、副作用を軽減する治療法になると考える。

2.5.1.6 本剤の試験を行った根拠

既に、本剤は米国、欧州などで、頭部の尋常性乾癬（Scalp Psoriasis）を適応症として承認を取得し、上市されている。すなわち、外国では、頭部の治療に適する剤形及び副作用軽減の治療法として、頭部の尋常性乾癬治療に寄与している。

国内でも、頭部の尋常性乾癬の治療での本剤の臨床的な意義が高い（2.5.1.5）と考え、国内で本剤の臨床試験を行うことは妥当と考えた。

なお、国内では本剤と同一の有効成分及び濃度（クロベタゾールプロピオン酸エステル0.05%）のローション剤が「主として頭部の皮膚疾患：湿疹・皮膚炎群、乾癬」の効能・効果で承認されている。すなわち、国内で、クロベタゾールプロピオン酸エステル0.05%は、外用剤として、頭部を含めた乾癬への有効性・安全性が確立していると考えられる。本剤はこの既承認製剤と有効成分及びその濃度、投与経路は同じであるが、用法及び剤形が異なる。したがって、国内の臨床試験では、外国の製剤を用い、外国の用法（病変部位を中心に投与し、15分後に洗い流す）で本剤を使用し、日本人患者での有効性・安全性を確認することを目的とした。

2.5.1.7 臨床開発計画

2.5.1.7.1 外国での開発計画

本剤は、Galderma S.A.（スイス）で創製され、■■■■年より開発を開始した。

■■■■年より米国及びフランスで、臨床第I相試験（1.GUS.04.SRE.18032及び1.CG.03.SRE.2618）を実施し、健康成人での安全性を確認した。その後、臨床第II相試験（1.CG.03.SRE.2577、1.CG.03.SRE.2591、1.CG.03.SRE.2620及びRD.06.SRE.18070）で、患者での安全性、本剤の投与方法・時間を検討した。更に、臨床第III相試験（RD.03.SRE.2638、RD.03.SRE.2648、RD.03.SRE.2665、RD.06.SRE.18076及びRD.06.SRE.18075）で、患者での有効性を検証し、安全性を確認した。

これらの臨床試験成績に基づき、2004年に米国、2007年に欧州各国で承認された。

また、■■■■年にカナダで、臨床第IIIb相試験（RD.03.SRE.29060）を実施し、維持療法での有効性を検証し、安全性を確認した。

なお、本剤は、2016年11月時点で、62の国又は地域で承認されている（1.6）。

2.5.1.7.2 国内での開発計画

国内では、ガルデルマ株式会社が開発を開始した。2008年より臨床第I相試験（RDT.07.SRE.27031及びRDT.07.SRE.27032）を実施し、日本の健康成人での安全性を確認した。

マルホ株式会社は2014年に開発を継承した。2015年に臨床第III相試験（M704101-01）を実施し、日本人患者での有効性を検証し、安全性を確認した。

したがって、国内試験成績（評価資料）及び外国の試験成績（参考資料）を用い、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.1.7.3 進行中及び計画中の臨床試験

国内では、本剤を使用した、進行中及び計画中の臨床試験はない。

2.5.1.7.4 臨床試験データパッケージ

国内で日本人（健康成人及び患者）を対象とする第I相及び第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。外国試験の利用計画は、2.5.1.7.5 に概括し

た。

臨床試験データパッケージの概要を表 2.5-3に示した。

表 2.5-3 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 (2.7.6項)	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 (2.7.6.1)	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 (2.7.6.2)	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 (2.7.6.5)	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 (2.7.6.3)	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 (2.7.6.4)	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 (2.7.6.6)	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 (2.7.6.7)	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 (2.7.6.8)	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 (2.7.6.15)	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 (2.7.6.9)
	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 (2.7.6.10)	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 (2.7.6.11)	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 (2.7.6.12)	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 (2.7.6.13)	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 (2.7.6.14)	参考

2.5.1.7.5 外国臨床データの利用計画

国内の臨床試験（第I相及び第III相）成績から、日本人で、薬物動態及び皮膚安全性に関する本剤の情報が得られ、頭部の尋常性乾癬患者への本剤の有効性及び安全性が確認できた。

なお、国内の臨床試験は、外国の臨床試験を参考に実施し、外国と同様の結果が得られたと考える。したがって、外国の臨床試験から得られた本剤の有効性及び安全性に関する成績を参考情報として、国内の試験成績に補完することが望ましいと考え、外国の第II相（4試験）及び第III相

(6試験)の試験成績を参考資料として添付した。

また、外国で、健康成人での皮膚安全性(1試験)及び安全性(1試験)の試験が実施されている。これらの試験成績が安全性に関する補完若しくは参考情報として利用可能と考え、参考資料として添付した。

更に、これらの外国の試験から複数の成績を統合解析した報告書(5.3.5.3-2安全性に関する統合解析)も参考資料として添付した。

以上、参考資料として添付した外国臨床試験の一覧(データパッケージ)を表 2.5-3に示した。

2.5.1.8 規制当局によるガイダンスや助言

2.5.1.8.1 国内でのガイダンスや助言

医薬品医療機器総合機構との対面助言(臨床関連)を5回実施した(表 2.5-4 : 1.13.2)。主な助言及びその対応を概括する。

表 2.5-4 医薬品医療機器総合機構との対面助言(臨床関連)

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 	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

- (1)
 医薬品 相談(#P)及び医薬品 相談(#P 、#P)で、
 について助言を受けた(表 2.5-5)。

表 2.5-5 に関する主な助言と対応

--

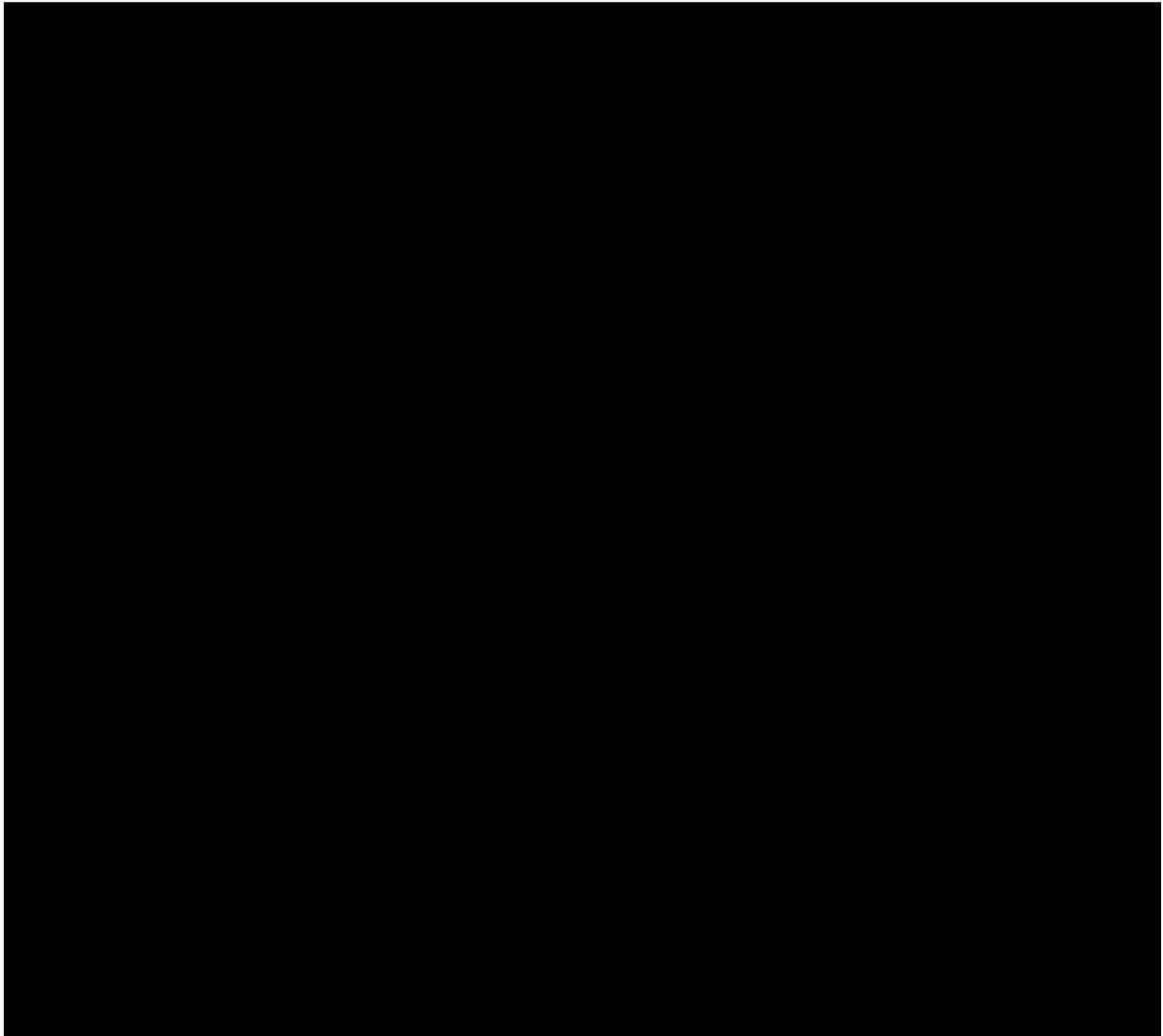
表 2.5-5 [Redacted]に関する主な助言と対応 (続き)

(2) 臨床に関するその他の助言と対応

臨床に関するその他の主な助言と対応を[表 2.5-6](#)に示した。

表 2.5-6 臨床に関するその他の主な助言と対応

表 2.5-6 臨床に関するその他の主な助言と対応 (続き)



2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 市販予定製剤

2.5.2.1.1 治験用製剤との相違

国内の市販予定製剤及び治験用製剤は、いずれも外国の市販製剤（Clobex Shampoo）と同じものであり、相違はない（[2.7.1.1.1](#)）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態 (PK)

本剤はステロイド外用剤であり、頭皮の患部に薬剤が到達することで、効果を発揮する。有効成分が皮膚から吸収され、全身暴露されると、ステロイドの全身性副作用が発現するおそれがある。

本剤の安全性の観点から、本剤塗布後の薬物動態 (PK) 及び *In vitro* ヒト皮膚透過性を検討した。

2.5.3.1.1 健康被験者のPK

(1) 国内第I相試験

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。本剤の血漿中未変化体濃度を、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) 未満であった (2.7.2.2.2.1)。

2.5.3.1.2 患者のPK

(1) 外国第II相試験

3試験で、患者のPKを検討した。

- 1) 頭皮乾癬患者60例を対象に、本剤を1日1回2週間、塗布時間を2.5分、5分又は10分として投与した。本剤の血漿中未変化体濃度を投与1週後、2週後及び4週後に測定した。その結果、投与1週後の1例に0.36 ng/mLが検出された。その他はいずれも定量下限 (0.2 ng/mL) 未満であった (2.7.2.2.2.2.1)。
- 2) 頭皮乾癬患者26例を対象に、本剤を1日1回4週間、塗布時間を15分として投与した。本剤の血漿中未変化体濃度を投与4週後に測定した。その結果、いずれも定量下限 (0.2 ng/mL) 未満であった (2.7.2.2.2.2.2)。
- 3) 12歳から17歳の頭皮乾癬患者13例を対象に、本剤を1日1回4週間、塗布時間を15分として投与した。本剤の血漿中未変化体濃度を投与4週後に測定した。その結果、いずれも定量下限 (0.2 ng/mL) 未満であった (2.7.2.2.2.2.3)。

(2) 外国第III相試験

12歳以上の頭皮乾癬患者148例を対象に、本剤を1日1回4週間、塗布時間を15分として投与した。本剤の血漿中未変化体濃度を投与4週後に測定した。その結果、1例に0.426 ng/mLが検出された。その他はいずれも定量下限 (0.2 ng/mL) 未満であった (2.7.2.2.2.3)。

2.5.3.1.3 皮膚透過性

In vitro ヒト皮膚透過性試験で、本剤の塗布時間を15分間とした場合の表皮中未変化体量は、12例中1例のみで定量可能であり、塗布量の0.1%であった。また、真皮ではすべての試料で定量下限未満であり、レセプター液中では1例のみが定量可能であったが、レセプター液中GK664量としては塗布量の0.03%とわずかであった (2.7.2.2.1.1)。

2.5.3.1.4 本剤の皮膚からの吸収について

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。」である。

健康被験者のPK、患者のPK及び皮膚透過性(2.5.3.1.1、2.5.3.1.2、2.5.3.1.3)の試験成績から、本用法・用量では、本剤の皮膚からの吸収量は小さく、本剤の全身暴露によるリスクに影響を及ぼすものではないと考える。

2.5.3.2 薬力学

本剤は外用剤であり、有効成分は、strongestのステロイドである。

外用剤に特有の安全性として、皮膚刺激性及び眼刺激性を検討した。

また、ステロイドに特有の安全性として、皮膚萎縮、毛細血管拡張、膿疱/毛包炎、血管収縮活性、眼の安全性、HPA抑制能を検討した(2.5.5.2)。

2.5.3.2.1 皮膚刺激性及び感作性

(1) 国内第I相試験(2.7.2.4.1.1)

健康成人男性20例を対象に、パッチテスト、光パッチテスト及びオープンテストを実施し、皮膚刺激性を評価した。

パッチテスト及びオープンテストのいずれにおいても、本剤の皮膚刺激性が低いことが示された。光パッチテストの光蕁麻疹反応は陰性であった。光過敏反応は2例に陽性反応(+)が認められたが、非特異的な刺激反応がやや強く発現した可能性が高いと考えた。

(2) 外国第I相試験(2.7.2.4.1.2)

健康成人219例を対象に、本剤プラセボ又は防腐剤添加プラセボの反復貼付による皮膚累積刺激性及び感作性を検討した。

本剤プラセボ5%希釈液及び防腐剤添加プラセボ5%希釈液の閉鎖投与はともに累積刺激を示した。これに対し、防腐剤添加プラセボ無希釈液の開放投与では、累積刺激は認められなかった。

また、いずれの治験薬でも感作性は認められなかった。

以上の結果から、推奨用法・用量で適正に使用する場合、本剤の皮膚刺激性は許容可能と考える。

2.5.3.2.2 皮膚安全性(2.7.2.4.2)

(1) 外国第II・III相試験

1) 灼熱感

- 有害事象

頭皮乾癬患者を対象にした9試験(本剤558例)で、因果関係が否定できないdiscomfort skinを25例に認めた。因果関係が否定できないdermatitisは、認められなかった。

- 灼熱感スコア

頭皮乾癬患者を対象にした5試験(本剤338例)で、治験薬投与後に灼熱感を75例に認めた。発現した灼熱感は、高度の1例を除いて、すべて軽度又は中等度であった。

2) 皮膚萎縮

- 有害事象

頭皮乾癬患者を対象にした9試験(本剤558例)で、皮膚萎縮を認めなかった。

- 超音波検査
頭皮乾癬患者を対象にした1試験（本剤27例）で、皮膚萎縮を認めなかった。
- 皮膚萎縮スコア
頭皮乾癬患者を対象にした2試験（本剤196例）で、軽度の皮膚萎縮を1例（投与2週後及び4週後）に認めた。
- 3) 毛細血管拡張
 - 有害事象
頭皮乾癬患者を対象にした9試験（本剤558例）で、毛細血管拡張を認めなかった。
 - 毛細血管拡張スコア
頭皮乾癬患者を対象にした3試験（本剤223例）で、軽度の毛細血管拡張を2例（投与2週後及び4週後）に認めた。
- 4) ざ瘡/膿疱/毛包炎
 - 有害事象
頭皮乾癬患者を対象にした9試験（本剤558例）で、folliculitis及びacneをそれぞれ2例に認めた。
 - 膿疱/毛包炎スコア
頭皮乾癬患者を対象にした1試験（本剤63例）で、治験薬投与後に軽度の膿疱/毛包炎を4例に認めた。

(2) 外国第IIIb相試験

本剤が投与され、灼熱感、皮膚萎縮スコア、毛細血管拡張スコアが0と判定された患者の割合は以下のとおりであった。

- 導入期
 - 灼熱感：86.7% (248/286例)
 - 皮膚萎縮：99.3% (284/286例)
 - 毛細血管拡張：99.0% (283/286例)
- 維持期
 - 灼熱感：89.6% (95/106例)
 - 皮膚萎縮：100% (106/106例)
 - 毛細血管拡張：98.1% (104/106例)

以上の外国試験結果で、一部の患者に灼熱感、皮膚萎縮、毛細血管拡張、ざ瘡/膿疱/毛包炎を認めた。これらの事象は、使用上の注意の「その他の副作用」の項で、注意喚起する。

したがって、本剤は推奨用法・用量で適正に使用する場合、これらの皮膚安全性は許容可能と考える。

2.5.3.2.3 血管収縮作用 (2.7.2.2.3.1)

外国臨床第I相試験で、健康成人男性12例を対象に血管収縮作用を評価した。以下のとおり、本剤の血管収縮作用は、有効成分が同一含量の他の剤形（クリーム剤、外用液剤）より低いことが示された。

- 視覚的スコア（薬剤除去24時間後までのスコアのAUCの平均）
本剤の視覚的スコア（9.8）は、有効成分が同一含量のクリーム剤（22.5）及び外用液剤（36.9）より低く、統計学的有意差が認められた。また、プラセボ（0.6）及びベタメタゾ

ンジプロピオン酸エステルを0.05%含有するクリーム剤（2.9）より高かった。

- 色彩色差測定

視覚的スコアと同様の結果であった。

したがって、本剤は推奨用法・用量で適正に使用する場合、血管収縮作用は許容可能と考える。

2.5.3.2.4 眼の安全性（2.7.2.4.3）

(1) 有害事象

頭皮乾癬患者を対象にした外国第II・III相試験 9試験（本剤558例）で、軽度のbilateral ocular tight sensation及び軽度のeye irritation/conjunctivitisをそれぞれ1例に認めた。

(2) スコア、眼科検診

外国第II・III相試験（3試験）で、以下のとおり眼の安全性には問題ないと判定された。

- 刺痛感/灼熱感スコア（3試験：223例）

眼の刺痛感/灼熱感を投与2週後の9例及び投与4週後の7例に認めた。なお、本剤の継続投与は可能であった。

- 細隙灯顕微鏡による眼科検診（1試験：27例）

1例の被験者で角膜の斑点が4～10個認められたが、臨床的に意義のある変化ではないとされた。

以上の結果から、本剤は推奨用法・用量で適正に使用する場合、眼の安全性は許容可能と考える。

2.5.3.2.5 HPA軸抑制能（2.7.2.4.4）

外国臨床第II・III相試験（2試験）で、頭皮乾癬患者40例を対象に、コシントロピンによる刺激前後で血清中コルチゾール濃度を測定し、HPA軸抑制能を算出した。その結果、本剤でHPA軸が抑制された患者はみられなかった。

また、外国第IIIb相試験で、維持期の最終評価時に血清中コルチゾール濃度を測定し、HPA軸活性を評価した。その結果、本剤（93例）では、すべて正常値（5 µg/dL以上）であった。

したがって、本剤は推奨用法・用量で適正に使用する場合、HPA軸を抑制しないと考える。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

頭部の尋常性乾癬患者で、本剤の有効性評価を行った国内外の臨床試験の概略を表 2.5-7に示す。

国内で第III相比較試験 (M704101-01) を実施し、日本人に対する本剤の有効性を評価した。

また、外国で実施した第II相試験 3試験、第III相比較試験 5試験及び第IIIb相比較試験の試験成績を、日本人の有効性を評価する際の参考情報とした。

表 2.5-7 有効性評価に用いた臨床試験の概略 (頭部の尋常性乾癬患者)

国	相	試験番号	デザイン 試験期間	投与群 (登録例数)	有効性の 主な評価項目	実施国 実施期間	資料番号 (2.7.6項)	資料 区分
国内	III	M704101-01	二重盲検 4週間	本剤 (78) プラセボ (79)	PSSI 75達成率 (4週後)	日本 2015.3~7	5.3.5.1-1 (2.7.6.5)	評価
外国	II	1.CG.03.SRE. 2577	単盲検 2週間	本剤2.5分塗布 (12) 本剤5分塗布 (12) 本剤10分塗布 (12) プラセボ (12) Derموval gel (12)	重症度合計スコア (紅斑、 鱗屑、 浸潤/肥厚)	フランス [REDACTED]	5.3.5.1-2 (2.7.6.6)	参考
		1.CG.03.SRE. 2591	単盲検 3週間	本剤10分(wet) (15) 本剤10分(dry) (14) 本剤15分(dry) (15) Daivonex (15)	重症度合計スコア (紅斑、 鱗屑、 浸潤/肥厚)	フランス [REDACTED]	5.3.5.1-3 (2.7.6.7)	参考
		RD.06.SRE. 18070	非盲検 4週間	本剤 (13)	GSS、TSS	米国 [REDACTED]	5.3.5.2-1 (2.7.6.15)	参考
	III	RD.03.SRE. 2638	単盲検 4週間	本剤 (76) Dovonex/Daivonex (75)	TSS、GSS	フランス他 [REDACTED]	5.3.5.1-5 (2.7.6.9)	参考
		RD.03.SRE. 2648	単盲検 4週間	本剤 (121) Polytar Liquid (41)	TSS、GSS	英国 [REDACTED]	5.3.5.1-6 (2.7.6.10)	参考
		RD.03.SRE. 2665	単盲検 4週間	本剤 (63) Derموval gel (61) プラセボ (20)	TSS、GSS	フランス他 [REDACTED]	5.3.5.1-7 (2.7.6.11)	参考
		RD.06.SRE. 18076	二重盲検 4週間	本剤 (95) プラセボ (47)	GSSの有効率	米国他 [REDACTED]	5.3.5.1-8 (2.7.6.12)	参考
		RD.06.SRE. 18075	二重盲検 4週間	本剤 (99) プラセボ (49)	GSSの有効率	米国 [REDACTED]	5.3.5.1-9 (2.7.6.13)	参考
	IIIb	RD.03.SRE. 29060	【導入期】 非盲検 4週間 【維持期】 二重盲検 24週間 (最大)	【導入期】 本剤 (288) 【維持期】 本剤 (106) プラセボ (111)	維持期開始から初 回再発 (GSS>2) までの期間	カナダ [REDACTED]	5.3.5.1-10 (2.7.6.14)	参考

wet : 濡れた髪に投与

dry : 乾いた髪に投与

TSS (Total Severity Score) : 紅斑、鱗屑及び浸潤/肥厚の重症度スコアを合計したもの

GSS (Global Severity Score) : 全般重症度

GSSの有効率 : 投与4週後のGSSスコアが「0 : Clear」又は「1 : Minimal」である被験者の割合

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

2.5.4.2.1 対象となった患者集団

(1) 人口統計学的特性 (2.7.3.3.1.1)

国内第III相試験の患者集団の人口統計学的特性（性別及び年齢）は以下のとおりであった。

- 性別：患者の男女比は、本剤群で2.3：1、プラセボ群で3.0：1であった。
- 年齢：平均年齢は本剤群で49.2歳、プラセボ群で50.2歳であった。また、患者の年齢別割合では、50歳以上が本剤群で50.0% (39/78例)、プラセボ群で48.1% (38/79例) であった。なお、外国の第III相試験（5試験）では、以下のとおりであった。
- 性別：女性の割合（各試験での平均）は、46.9～57.7%であった。
- 年齢：各試験の平均年齢は、45.1～47.2歳であった。

(2) 試験で選択した患者集団

国内第III相試験の対象は「頭部の尋常性乾癬」で、表 2.5-8の選択基準に合致する患者とした。

なお、外国の第III相試験（5試験）の対象患者は、いずれも「中等度から高度の頭皮乾癬患者」であった。なお、選択基準は、いずれも「GSSが3 (Moderate) 以上」であった。

表 2.5-8 国内第III相試験の対象患者（選択基準）

項目	選択基準	設定根拠
重症度	<ul style="list-style-type: none"> ・ Global Severity Score (GSS) が3「中等度」以上 ・ PSSI皮疹重症度合計スコアが6以上 	本剤の有効成分はstrongestのステロイドである。その評価を明確にするため、重症度が「中等度」以上の患者を対象とした。
病変面積	<ul style="list-style-type: none"> ・ 頭部面積に対する頭部の尋常性乾癬の病変面積の割合が30%以上 	本剤はその剤形的特徴から広範囲の病変部位への投与に適すると考えている。その評価を明確にするため、病変面積の基準を規定した。
年齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢が16歳以上 	安全性及び判断能力の観点から設定した。

2.5.4.2.2 試験対象集団と市販後投与対象集団との差異

国内第III相試験の対象患者集団（試験対象集団）と市販後に本剤の投与が予想される患者集団（市販後患者集団）の相違を、以下に概括する。

(1) 人口統計学的特性

国内の尋常性乾癬患者の疫学調査では、以下のとおりであった (2.5.1.3)。

- 性別：患者の男女比は、2.58：1であった。
- 年齢：51歳以上の患者は、全体の約2/3であった。

したがって、国内の人口統計学的特性面（性別、年齢）からは、試験対象集団と市販後患者集団との相違は少ないものとする。

(2) 試験で選択した患者集団

本剤の推奨効能・効果は「頭部の尋常性乾癬」であり、疾患及び皮疹の重症度、病変面積の規定を設定しない予定である。試験対象集団と市販後患者集団との相違が生じるが、以下の理由から妥当と考える。

乾癬治療では、通常、strong以上のステロイド外用剤が用いられ、部位や重症度によりス

ステロイド外用剤を使い分けている (2.5.1.2.3)。しかしながら、効能・効果に「乾癬」を有する既承認のステロイド外用剤の添付文書では、ステロイドの強さ（クラス）に基づく記載はされておらず、効能・効果欄にも疾患及び皮疹の重症度、病変面積が規定されていない。すなわち、医師の判断により適切なステロイド外用剤が選択されている。本剤でも同様に、本剤のリスク・ベネフィットに基づき、医師の判断で本剤が適切な患者に使用されると考える。したがって、他の既承認のステロイド外用剤と同様に、本剤でも疾患及び皮疹の重症度、病変面積を規定しない。なお、本剤の適正使用の観点から、本剤のリスク・ベネフィット及び適切な使用法を添付文書や患者資材などで、医師及び患者に情報提供する予定である。

また、本剤の推奨用法・用量で、患者の年齢を規定していないが、使用上の注意の「小児等への投与」の項で、「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）」旨の注意喚起を行っている。したがって、試験対象集団と市販後患者集団に差異はないと考える。

2.5.4.3 試験デザイン

2.5.4.3.1 投与期間

国内第III相試験の投与期間は、4週間とした。

ステロイド外用剤は長期間使用による局所のリスクから、漫然と長期間使用するものではない。また、本剤は寛解導入期の薬剤として使用する予定である。ステロイド外用剤の寛解導入期の期間は、通常1カ月である。そのため、本剤の投与期間は4週間が妥当と考えた。

また、外国の第III相試験（5試験）の投与期間はすべて4週間で、4週後までの有効性を評価している。すなわち、4週間で本剤の有効性を評価することは可能と考えた。

2.5.4.3.2 有効性評価項目

(1) 評価方法

頭部の尋常性乾癬の有効性評価に用いる主な評価方法として、PSSIスコア、TSS、GSS、NRS、DLQIがある（表 2.5-9）。

PSSIスコアは頸部・顔面を除く頭部の評価に用いる方法である。全身を評価するPASI (psoriasis area and severity index) スコアとは評価部位は異なるが、算出方法は同様である（表 2.5-10）。

国内第III相試験では、PSSIスコア、GSS、NRS、DLQIの四つの評価方法を用い、重症度、そう痒、QOLを評価した。

また、外国の第III相試験（5試験）では、GSS、TSSの他、紅斑、鱗屑、浸潤/肥厚、そう痒の各重症度スコア及び全般改善度を用いた。

表 2.5-9 頭部の尋常性乾癬の主な評価方法

名称	評価内容	評価方法
PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index) スコア	重症度 (病変範囲含む)	・医師の評価 ・皮疹重症度スコア（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）の合計に病変範囲スコアを乗じる（最大：72）
TSS (Total Severity Score)	重症度	・医師の評価 ・紅斑、鱗屑及び浸潤/肥厚の各重症度スコアを合計
GSS (Global Severity Score)	重症度	・医師の評価 ・紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑の特徴から「0 = 消失」、「1 = ほぼ消失」、「2 = 軽度」、「3 = 中等度」、「4 = 重度」、「5 = 極めて重度」の6段階で、総合的に判定
NRS (Numerical Rating Scale)	そう痒の状態	・患者の評価 ・0を「かゆみなし」、10を「最大のかゆみ（頭部の尋常性乾癬により過去に経験した最大のかゆみ）」として11段階で評価
DLQI (Dermatology Life Quality Index)	皮膚疾患のQOL尺度	・患者の評価 ・症状・感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、人間関係及び治療の6つの下位尺度で構成

表 2.5-10 PSSIスコア及びPASIスコアの算出方法

スコア	算出式
PSSIスコア	(紅斑スコア+浸潤/肥厚スコア+鱗屑スコア) ×病変範囲スコア
PASIスコア	各部位のスコアの合計 ・頭部：(紅斑スコア+浸潤/肥厚スコア+鱗屑スコア) ×病変範囲スコア×0.1 ・体幹：(紅斑スコア+浸潤/肥厚スコア+鱗屑スコア) ×病変範囲スコア×0.3 ・上肢：(紅斑スコア+浸潤/肥厚スコア+鱗屑スコア) ×病変範囲スコア×0.2 ・下肢：(紅斑スコア+浸潤/肥厚スコア+鱗屑スコア) ×病変範囲スコア×0.4

(2) 主要評価項目

国内第III相試験の主要評価項目は、4週後のPSSI 75達成率（PSSIスコア減少率が75%以上の被験者の割合）とした。欧州の尋常性乾癬治療薬開発のためのガイドライン²⁷⁾では、全身の尋常性乾癬の有効性評価として、PASI 75達成率が臨床的意義のある改善とされている。PASIスコア（全身の評価）とPSSIスコア（頭部の評価）は、算出方法が同様であり（表 2.5-10）、PSSI 75達成率は頭部の尋常性乾癬での臨床的意義のある改善を評価できると考えた。

一方、外国の第III相試験（5試験）の主要評価項目の内、5試験共通のものは、4週後のGSSの治療成功率（消失又はほぼ消失まで改善した割合）であった。

なお、PSSIスコアを用いた評価は、GSSに比べ、以下の点でより正確な臨床評価が可能と考える。

- 紅斑、浸潤/肥厚、落屑の各スコアを独立して判定する
- 病変範囲評価を含む

2.5.4.3.3 対照群

国内第III相試験の対照群は、プラセボとした。理由は以下のとおりである。

国内では本剤と同一の有効成分及び濃度（クロベタゾールプロピオン酸エステル0.05%）の外用剤（ローション剤、軟膏剤、クリーム剤）が乾癬を含む皮膚疾患を適応症として、承認されている。すなわち、国内では、クロベタゾールプロピオン酸エステル0.05%は、これらの剤形での有効性・安全性が確立していると考ええる。また、本剤は外国で臨床試験を実施し、米国、欧州などで

「scalp psoriasis (頭皮乾癬)」を適応症として承認を取得している。すなわち、外国では、本剤の有効性・安全性が確認されている。

そのため、国内第III相試験では、本剤の剤形（シャンプータイプの外用剤）及び用法（病変部位を中心に投与し、15分後に洗い流す）で、日本人患者での有効性・安全性を確認することを主な目的とした。したがって、プラセボを対照群とし、本剤の優越性を示すことで、当該試験の目的を達成できると考えた。

一方、外国の第III相試験（5試験）の対照群は、2試験が実薬、2試験がプラセボ、1試験が実薬とプラセボであった（表 2.5-11）。

表 2.5-11 外国の第III相試験の対照群

試験番号	対照群	対照群（実薬）		
		販売名	一般名 (濃度、剤形)	薬効分類
RD.03.SRE.2638	実薬	Dovonex/Daivonex	Calcipotriol 0.005% solution	活性型ビタミン D ₃ 外用剤
RD.03.SRE.2648	実薬	Polytar Liquid	Tar blend 1% shampoo	タール含有 シャンプー
RD.03.SRE.2665	実薬 プラセボ	Dermoval gel	clobetasol propionate 0.05% gel	ステロイド 外用剤 (strongest)
RD.06.SRE.18076	プラセボ	—	—	—
RD.06.SRE.18075	プラセボ	—	—	—

2.5.4.4 有効性の概要

2.5.4.4.1 国内試験の成績概要（2.7.3.2.1）

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ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤又はプラセボの適量を1日1回、乾燥した頭部の患部を中心に塗布し、15分後に水又はお湯で泡立てて洗い流した。投与期間は4週間とした。

その結果、主要評価項目の「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、両群間に統計学的有意差を認めた（ $P < 0.001$ ；連続修正を伴ったピアソンのカイ二乗検定）。なお、その差は21.9%（95%信頼区間：10.2%～33.6%）であった。

2.5.4.4.2 外国試験の成績概要（2.7.3.2.3）

外国の第III相試験（5試験）の結果を表 2.5-12にまとめた。

投与後4週の主要評価項目で、プラセボとの優越性が検証された。また、活性型ビタミンD₃外用剤、タール含有シャンプー、ステロイド（strongest）外用剤との非劣性が検証された。

表 2.5-12 外国の第III相試験の結果

試験番号	対照群	主要評価項目	対象集団	成績（投与後4週） TSS、GSS：平均	結論
RD.03.SRE.2638	Dovonex/Daivonex	TSS	PPS	本剤群1.64、対照群1.94	対照群との非劣性が検証された
		GSS	PPS	本剤群1.42、対照群1.74	
RD.03.SRE.2648	Polytar Liquid	TSS	PPS	本剤群3.1、対照群5.3	対照群との非劣性が検証された
		GSS	PPS	本剤群1.9、対照群3.0	
RD.03.SRE.2665	a：Dermoval gel p：プラセボ	TSS	PPS	本剤群1.8、対照群a 1.1	対照群aとの非劣性が検証された 対照群pとの優越性が検証された
			ITT	本剤群2.0、対照群p 2.9	
		GSS	ITT	本剤群1.7、対照群p 2.4	
RD.06.SRE.18076	プラセボ	GSSの有効率	ITT	本剤群42.1% (40/95例)、 対照群2.1% (1/47例)	対照群との優越性が検証された
RD.06.SRE.18075	プラセボ	GSSの有効率	ITT	本剤群28.3% (28/99例)、 対照群10.2% (5/49例)	対照群との優越性が検証された

2.5.4.5 部分集団解析

国内第III相試験の主要評価項目（4週後のPSSI 75達成率）で、内因性要因及び外因性要因について部分集団解析を検討した。部分集団の例数が少なく、特定の患者集団における有効性の評価はできなかった（2.7.3.3.3）。

なお、外国の第III相試験（5試験）では、有効性に関する部分集団解析は行われていない。

2.5.4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性

国内第III相試験の投与期間及び評価期間は4週であったため、日本人での長期投与時の有効性及び耐薬性に関する情報は得られていない。

なお、外国の第IIIb相試験（29060試験）では、本剤の1日1回4週間投与で有効であった患者に、本剤を週に2回、最長24週間投与し、有効性が維持されることを確認した（2.7.3.5）。

2.5.4.7 観察された効果の臨床的意義

2.5.4.7.1 主要評価項目

国内第III相試験の主要評価項目は、4週後のPSSI 75達成率（PSSIスコア減少率が75%以上の被験者の割合）である。本評価項目は、頭部の尋常性乾癬の有効性評価で、臨床的意義のある改善を評価することが可能と考える（2.5.4.3.2）。

なお、参考情報として、生物学的製剤の臨床試験での主要評価項目（PASI 75達成率）の成績を示す（表 2.5-13）。PASI 75達成率は、PSSI 75達成率と同様の評価法（表 2.5-10）である。各製剤の10～16週後のPASI 75達成率（2用量の場合は、高用量）は68～83%であり、プラセボとの差は60～80%程度であった。この成績から、PASI 75達成率は、乾癬治療で効果の高い生物学的製剤の有効性を適切に評価できているものとする。

表 2.5-13 生物学的製剤のPASI 75達成率（主要評価項目）

薬剤の種類	一般名 (販売名)	試験の 種類	対象患者	評価 時点	投与群	PASI75 (例/例)
抗ヒトTNFα モノクローナ ル抗体	インフリキシマブ (レミケード点滴静注 用100)	国内 臨床試験 ²⁸⁾	中等症又は重症 の尋常性乾癬患 者・関節症性乾癬 患者	10週	プラセボ	0.0% (0/19)
					5 mg/kg	68.6% (24/35)
ヒト型 抗ヒトTNFα モノクローナ ル抗体	アダリムマブ (ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL)	国内 臨床試験 ²⁹⁾	中等症又は重症 の尋常性乾癬患 者	16週	プラセボ	4.3% (2/46)
					40 mg	57.9% (22/38)
					80 mg	81.0% (34/42)
ヒト型 抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナ ル抗体	ウステキヌマブ (ステラーラ皮下注 45 mgシリンジ)	国内 臨床試験 ³⁰⁾	中等症から重症 の局面型皮疹を 有する尋常性乾 癬・関節症性乾癬 患者	12週	プラセボ	6.5% (2/31)
					45 mg	59.4% (38/64)
					90 mg	67.7% (42/62)
ヒト型 抗ヒトIL-17A モノクローナ ル抗体	セクキヌマブ (コセンティクス皮下 注用150 mg)	国際 共同試験 ³¹⁾	中等症又は重症 の局面型皮疹を 有する尋常性乾 癬・関節症性乾癬 患者	12週	プラセボ	6.9% (2/29)
					150 mg	86.2% (25/29)
					300 mg	82.8% (24/29)

2.5.4.7.2 観察された効果の大きさ

国内第III相試験では、主要評価項目の「4週後PSSI 75達成率」は、本剤では29.5% (23/78例)、プラセボでは7.6% (6/79例) であり、その差は21.9% (95%信頼区間：10.2%～33.6%) であった。この成績を観察された効果の大きさとし、その臨床的意義について、以下のとおり考える。

(1) 外国の第III相試験成績との比較

外国の第III相試験（5試験）では、PSSI 75達成率を評価項目としていなかった。試験成績から算出可能であったので、参考までに追加解析を行い、「4週後のmPASI 75達成率」を求めた（表 2.5-14）。なお、このmPASI 75達成率は、国内試験のPSSI 75達成率と同じ評価内容である。

外国試験での本剤とプラセボの群間差は21.9～37.8%であり、国内試験の差（21.9%）は遜色ないものとする。

本剤は米国、欧州などで既に上市され、頭部の尋常性乾癬の治療に寄与している。すなわち、外国では、本剤の臨床的意義は既に確立していると考えられる。

したがって、国内第III相試験で観察された効果の大きさは、外国と同様の臨床的意義があるものとする。

表 2.5-14 外国の第III相試験（5試験）のmPASI 75（PSSI 75^{a)} 達成率（投与4週後）

試験番号	本剤	対照薬 (実薬)	対照薬 (プラセボ)	群間差 (本剤-プラセボ)
RD.06.SRE.18075	36.4% (36/99例)	—	14.3% (7/49例)	22.1%
RD.06.SRE.18076	44.2% (42/95例)	—	6.4% (3/47例)	37.8%
RD.03.SRE.2665	61.9% (39/63例)	Dermoval 80.3% (49/61例)	40.0% (8/20例)	21.9%
RD.03.SRE.2638	56.6% (43/76例)	Daivonex 44.0% (33/75例)	—	—
RD.03.SRE.2648	37.2% (45/121例)	Polytar 12.2% (5/41例)	—	—

医薬品 ██████████ 相談（平成 █████ 年 █████ 月 █████ 日、#P █████） ██████████ ██████████（██████）より抜粋

a) 国内試験のPSSI 75達成率と同じ評価内容

(2) 同効他剤の臨床試験成績との比較

- 本剤と同一有効成分のローション剤

本剤と同一有効成分（クロベタゾールプロピオン酸エステル）のローション剤は「主として頭部の皮膚疾患：湿疹・皮膚炎群、乾癬」の効能・効果を有している。この製剤の臨床試験の評価項目は、有効率（有効症例数/症例数）であり、頭部の乾癬患者では、89.1% (41/46例) であった³²⁾。

本剤と評価項目が異なっており、この製剤を参考に、本剤の効果の大きさを評価することはできなかった。

- 活性型ビタミンD₃・ステロイド配合外用剤

活性型ビタミンD₃・ステロイド配合外用剤の臨床試験では、副次評価項目にmPASI 75達成率を用いている。当該試験でのmPASIの評価部位は体幹、上肢、下肢であり、PSSIと評価部位は異なるが算出方法は同様であり、参考情報として、両成績を比較することは可能と考えた。

ステロイド（very strong）のベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルの4週後のmPASI 75達成率は23.5%であった（表 2.5-15）。この成績と比較すると、本剤の成績（29.5%）は臨床的な意義を評価できるものとする。

表 2.5-15 ステロイド含有製剤のmPASI 75達成率（副次評価項目）

薬剤の種類	一般名 (販売名)	試験の 種類	対象患者	評価 時点	投与群	mPASI75 (例/例)
活性型ビタミンD ₃ ・ステロイド（very strong）配合外用剤	マキサカルシトール（MCT）/ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（BBP）配合剤（マーデュオックス軟膏）	国内臨床試験 ³³⁾	尋常性乾癬患者	4週	配合剤	40.4% (67/166)
					BBP	23.5% (36/153)
					MCT	16.0% (25/156)

2.5.4.8 特別な患者集団における有効性

国内試験及び外国試験の部分集団解析からは、特定の患者集団における有効性の情報は得られなかった（2.5.4.5）。

2.5.4.9 利便性患者評価（参考）

国内第III相試験で、剤形及び用法の観点から利便性患者評価を患者から収集した。評価の各項目で60～80%の患者が本剤の利便性を良好と評価したと考える（表2.7.3-31）。

また、外国の試験（RD.03.SRE.2648及びRD.03.SRE.2665）で、剤形及び用法の観点から利便性に関するアンケートを実施した。評価の各項目で60～80%の患者が本剤の利便性を良好と評価したと考える（表2.7.3-32）。

したがって、本剤は6割以上の患者で利便性が認められており、本剤の剤形及び用法は治療上の選択肢の一つになると考える。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象

本剤の有効成分はクロベタゾールプロピオン酸エステルで、strongestクラスのステロイドである。ステロイドの作用機序から、以下のようなリスクがある。

- 全身性の副作用
糖尿病、Cushing症候群、感染症の誘発、胃潰瘍・十二指腸潰瘍、骨折（骨粗鬆症）、筋力低下、精神障害、不眠、満月様顔貌、肥満傾向（食欲亢進を含む）、月経異常
- 局所性の副作用
皮膚萎縮、色素脱失、毛細血管拡張、紫斑、感染症の悪化や誘発・慢性化、免疫力低下

2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

国内試験では、特定の有害事象をモニターするための特別な方法を実施しなかった。

なお、外国第II、III、IIIb相試験では、ステロイド外用剤特有の安全性を検討するため、皮膚安全性（皮膚萎縮スコア又は超音波検査、毛細血管拡張スコア、膿疱/毛包炎スコア）、眼安全性（刺痛感/灼熱感スコア、細隙灯による眼科検診）及びHPA抑制の評価項目を含めている。各試験の評価項目の一覧を表 2.5-16に示した（2.5.3.2）。

表 2.5-16 ステロイド外用剤特有の安全性評価（外国試験）

安全性評価項目	測定項目	II		III			IIIb
		1.CG.03.SRE. 2620	RD.06.SRE. 18070	RD.03.SRE. 2638	RD.03.SRE. 2648	RD.03.SRE. 2665	RD.03.SRE. 29060
皮膚安全性	皮膚萎縮	○		○	○		○
	毛細血管拡張	○		○	○		○
	膿疱/毛包炎					○	
眼の安全性	刺痛感/灼熱感	○		○	○		
	細隙灯による眼科検診	○					
HPA抑制	血清中コルチゾール濃度	○*	○*				○**

*コシントロピン刺激前後に血清中コルチゾール濃度を測定し、HPA軸抑制能を算出して評価した。

**維持期の最終評価時に血清中コルチゾール濃度を測定し、HPA軸活性を評価した。

2.5.5.3 非臨床試験からの毒性学的情報（2.4.5.3）

(1) 全身性毒性

- ミニブタ13週間反復投与毒性試験（塗布時間15分間）では、特記すべき毒性所見を認めなかった。
- 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*透過性試験から、本剤の短時間塗布による全身暴露量は、既承認製剤の全身暴露量を上回る可能性は低いと考えた。

(2) 局所（投与部皮膚）毒性

- ウサギでの皮膚一次刺激性（塗布時間15分間）試験結果から、本剤は「軽度の刺激性あり」、プラセボは「刺激性あり」に分類された。
- ミニブタ13週間反復投与毒性試験（塗布時間15分間）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たが、この結果は長期反復投与に起因したものと考えた。
- 皮膚感作性、皮膚光感作性及び皮膚光毒性はすべて陰性であった。

(3) 眼への影響

- ウサギでの眼粘膜一次刺激試験で、本剤及びプラセボ投与群の眼粘膜に角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物などを認めた。いずれの群も「中等度の刺激性」に分類された。なお、これらの眼刺激は洗眼により軽減した。

(4) がん原性（本薬のローション製剤）

- ラット2年間経皮がん原性試験では、背景データをわずかに上回る程度の腭島細胞腺腫の発生頻度の増加を雌に認めた。

2.5.5.4 患者集団の特徴及び暴露の程度

2.5.5.4.1 対象となった患者集団の特徴

2.5.5.4.1.1 安全性データベース

国内では、患者を用いた試験は国内第III相試験のみのため、この試験の成績を国内試験の安全性データベースとした。

外国では、第II相及び第III相試験の9試験を併合し、外国試験の安全性データベースとした。また、第IIIb相試験を長期投与時の安全性データベースとした。

安全性データベースの概要は表 2.5-17のとおりである。

表 2.5-17 安全性データベースの概要

データベース	相	併合した試験	投与期間	例数
国内試験	III	M704101-01	4週間	本剤：78例 プラセボ：79例
外国9試験	II	1.CG.03.SRE.2577、1.CG.03.SRE.2591、 1.CG.03.SRE.2620、RD.06.SRE.18070	2～4週間	本剤：558例 プラセボ：127例
	III	RD.03.SRE.2638、RD.03.SRE.2648、 RD.03.SRE.2665、RD.06.SRE.18076、 RD.06.SRE.18075	4週間	
外国長期試験	IIIb	RD.03.SRE.29060	導入期：4週間 維持期：24週間 (最大)	維持期 本剤：106例 プラセボ：111例

2.5.5.4.1.2 患者集団の特徴

(1) 試験で除外した患者集団

国内第III相試験では、試験での安全性を確保するため、疾病などでリスクの高い患者を除外した（表 2.5-18）。除外患者の内、市販後でも本剤の投与制限又は注意が必要な患者集団は、添付文書で注意喚起する予定である。

外国試験でも疾病などでリスクの高い患者を除外しており、その内、市販後で本剤投与に留意すべき患者集団は、外国の添付文書で注意喚起している。

表 2.5-18 国内第III相試験の除外基準

種類	除外基準
既往症	<ul style="list-style-type: none"> 重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状） 副腎皮質ステロイドに対するアレルギー 局所投与医薬品に対する皮膚過敏症（接触皮膚炎等）
合併症	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等 頭部に併発する尋常性乾癬以外の炎症性皮膚疾患、感染性皮膚疾患

2.5.5.4.2 暴露の程度 (2.7.4.1.2)

本剤の暴露状況を表 2.5-19に示した。

- 投与期間

国内試験では、投与期間（28日）がほぼ遵守された。

- 総投与量

臨床試験での最大総投与量は、以下のとおりであった。

国内試験 336.8 g、外国9試験 379.5 g、外国長期試験 1256 mL

- 使用量

本剤の比重は約1であり、国内試験では1日1回投与である。1日あたりの使用量（平均）をmL単位で換算すると、以下のとおりであった。国内外で本剤の1日あたりの使用量は同程度であった。

国内試験：5.6 mL、外国9試験：6.3 mL、外国長期試験：6.4 mL

表 2.5-19 本剤の暴露状況

項目	データベース	平均	中央値	最小	最大
投与期間	国内試験	28.1日	28.0日	25日	32日
	外国9試験	26.6日	28.0日	1日	53日
	外国長期試験	167日	194日	58日	251日
総投与量	国内試験	154.9 g	154.4 g	49.7 g	336.8 g
	外国9試験	164.5 g	157.4 g	0.7 g	379.5 g
	外国長期試験	517.6 mL	507.7 mL	84.8 mL	1256 mL
使用量	国内試験	5.6 g/回	5.7 g/回	1.8 g/回	11.6 g/回
	外国9試験	44.0 g/週	—	—	—
	外国長期試験	6.4 mL/日	—	—	—

2.5.5.5 比較的よくみられる重篤でない有害事象 (2.7.4.2.1.1)

(1) 国内試験（2例以上）

本剤で、鼻咽頭炎及び乾癬が各2.6%（2/78例）みられた。乾癬は、2例とも治験薬塗布部位以外の乾癬の悪化であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.5.1）。

(2) 外国9試験（0.5%以上）

本剤で、治験薬との因果関係が否定できないDiscomfort skinが4.5%（25/558例）、Pruritusが0.5%（3/558例）みられた。皮膚局所以外の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれも0.2%以下であった。

(3) 外国長期試験（2%以上）

本剤の維持期で、Nasopharyngitisが9.4%（10/106例）、Upper respiratory tract infectionが3.8%（4/106例）及びPharyngolaryngeal painが2.8%（3/106例）みられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.6 重篤又は重要な有害事象

国内試験では、重篤又は重要な有害事象は発現しなかった。

2.5.5.6.1 死亡 (2.7.4.2.1.2)

外国長期試験の本剤で、大動脈瘤破裂による死亡がみられたが、治験薬とはおそらく関連なしとされた。

2.5.5.6.2 死亡以外の重篤な有害事象 (2.7.4.2.1.3)

外国9試験の本剤で、半月板損傷がみられたが、治験薬との因果関係は否定された。

外国長期試験の本剤の維持期で、前立腺癌、腎新生物がみられたが、治験薬とはおそらく関連なしとされた。

2.5.5.6.3 その他の重要な有害事象 (2.7.4.2.1.4)

外国9試験の本剤で、皮膚不快感、乾癬（原疾患の悪化）、皮膚浮腫、蕁麻疹、関節痛、喘息がみられた。この内、皮膚不快感、皮膚浮腫、蕁麻疹、関節痛は治験薬とおそらく関連があり、乾癬（原疾患の悪化）は治験薬と関連があるかもしれないとされた。

外国長期試験の本剤の維持期で、喘息、腎新生物がみられた。この内、喘息は治験薬と関連があるかもしれないとされた。

なお、外国で実施した試験では、治験の中止に至った有害事象を重要な有害事象とした。

2.5.5.7 部分集団における有害事象発現率の差異

国内試験で部分集団解析（年齢、性別等）を実施したが、本剤での有害事象の発現が6例であり、評価できなかった（2.7.4.5.1.1）。

外国9試験で、内因性要因として、性別、年齢で、本剤の有害事象発現率を比較した（2.7.4.5.1.2）。性別では、女性での有害事象発現率（26.7%）が男性（19.2%）より高かった。年齢では、18歳～64歳での有害事象発現率（23.9%）が10～17歳（20.0%）及び65歳以上（18.2%）より高かった。なお、いずれも、臨床上問題となる差ではないと考える。

2.5.5.8 長期投与時の安全性

本剤は、頭部の尋常性乾癬患者の寛解導入期に用いる予定であり、基本的な投与期間は4週と考える。しかしながら、尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す疾患であることから、本剤が長期にわたり間歇的に繰り返し投与される可能性があると考ええる。

また、患者の状態により4週を超えた投与や寛解導入後の寛解維持療法への使用が想定される。これらの可能性を踏まえ、本剤の長期投与時の安全性を以下のとおり考える。

- 全身暴露

国内の第I相試験（反復投与）及び外国の臨床第II・III相試験で、日本の健康成人及び外国の患者での本剤投与後の血漿中薬物濃度を検討した（2.5.3.1）。投与1週後の1例に0.36 ng/mLが、投与4週後の1例に0.43 ng/mLが検出されたが、それ以外は定量限界（0.2 ng/mL）未満であった。すなわち、本剤の皮膚からの吸収は少なく、全身暴露による副作用発現のリスクは小さいと考える。また、4週後の血漿中薬物濃度結果から、反復投与による全身曝露の増加の可能性は低いと考える。しかしながら、本剤の大量又は長期にわたる広範囲の使用では、全身暴露の可能性はある（2.5.5.10）。

- 長期投与時の安全性情報（外国）

外国の第IIIb相試験で、本剤の1日1回4週間投与（導入期）により有効性を示した頭皮乾癬患者を対象に、本剤を週2回、最大24週間投与（維持期）した場合、本剤のリスクに影響を及ぼす副作用は認められなかった（2.7.6.14）。すなわち、外国では本剤を週に2回、24週間投与する長期投与時の安全性は確認されている。

皮膚構造や病変の差異などで、本剤の有効性・安全性に影響を及ぼす民族差があるとい

う情報はない。すなわち、日本人での長期投与（週2回、24週間）時の安全性は、外国の第IIIb相試験の成績を参考にできると考える。

しかしながら、日本人では1日1回4週間投与での安全性情報しか得られていないことから、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項で、以下の旨の注意喚起を行う予定である。

- 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
- 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

また、本剤の大量又は長期にわたる広範囲の使用についても、使用上の注意で注意喚起を行う予定である（2.5.5.10）。

更に製造販売後に、以下の対応を行う予定である。

- 特定使用成績調査で、使用実態下での長期観察（52週間）における安全性及び有効性の確認を行う

2.5.5.9 有害事象の予防、軽減、管理方法

国内外の臨床試験では、臨床上問題となる有害事象の発現はなかった。すなわち、本剤を適正使用する限り、有害事象の特別な管理（予防、管理含む）は不要と考える。

本剤の有効成分はstrongestのステロイドであり、作用が強い反面、リスクも高い薬剤である。しかしながら、本剤は、外用（局所適応）の短時間接触療法により、ステロイドの副作用を軽減している。

したがって、本剤の適切な使用法を含め、適正使用を徹底させることで、有害事象の予防、軽減、管理を可能にする。

本剤の適正使用について概括する。

2.5.5.9.1 患者の選択

(1) 禁忌

本剤に対しリスクの高い患者は、添付文書の「禁忌」の項で注意喚起する予定である（表 2.5-20）。

表 2.5-20 本剤の禁忌

禁忌	理由
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対してアナフィラキシー反応が起こるおそれがある
頭部に皮膚感染症のある患者	ステロイドが感染を悪化させるおそれがある
頭部に潰瘍性病変のある患者	ステロイドが皮膚の再生を抑制し、治癒を遅延させるおそれがある

(2) 特定の患者集団

本剤治療での特定の患者集団を、高齢者、妊婦、産婦、授乳婦及び小児と考え、使用上の注意の各項で、表 2.5-21のとおり注意喚起する予定である。

表 2.5-21 特定の患者集団への注意喚起

使用上の注意	注意事項（概要）	根拠
高齢者への投与	高齢者では注意する	一般に高齢者では生理機能が低下している
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 ³⁴⁾
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

2.5.5.9.2 本剤の使用法

(1) 使用量

本剤の推奨用法・用量は、1日1回の「適量」である。患者への使用量の指導内容は表 2.5-22 のとおりであり、患者用説明資材に明記する予定である。

国内第III相試験では、同様の患者用説明資材を用いて、本剤の使用量を患者に指導した。その結果、1回（1日）の塗布量は平均 5.6 mL、最大で11.6 mLであった（2.5.5.4.2）。このことから、本指導内容で、本剤の使用量を適切に指導できると考える。また、利便性患者評価では、評価の各項目で60～80%の患者が本剤の利便性を良好と評価しており（表 2.7.3-31）、本指導が患者の利便性を損なう可能性は低いと考える。すなわち、本指導内容で適正な使用量が確保でき、本剤の有効性・安全性が担保できると考える。

表 2.5-22 本剤の使用量に関する指導内容

指導事項	量（指標）	量（参考値 ^{a)} ）	根拠
手のひらに出す薬液の量（目安）	500円硬貨の大きさ	試験者7名の平均：2.38 mL/回 各試験者の平均：1.18～3.18 mL/回 最小値：0.91 mL 最大値：4.84 mL	欧州での1日あたりの使用目安量は7.5 mLまでである。国内第I相試験では、10 mLでの忍容性が確認されている。
1回（1日）の塗布量	上記の目安量（500円硬貨の大きさ）で3回（枚）まで	平均：7.14 mL （2.38 mL/回×3回） 多め：9.54 mL （3.18 mL/回×3回）	左記指導内容で上記の用量が確保でき、本剤の安全性を担保できると考える。また、簡便な方法であり、患者の遵守が向上すると考える。

a) 500円硬貨の大きさの量を、社内モニター（7名）により参考値として求めた

(2) 本剤使用時の指導事項

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。」である。本用法・用量に基づき、本剤を適正使用するため、患者用説明資材を用いて、患者を指導する。本剤使用時の主な指導事項を表 2.5-23に示した。

国内第III相試験では、本指導事項を記載した患者用説明資材を用いた。利便性患者評価では、評価の各項目で60～80%の患者が本剤の利便性を良好と評価しており（表2.7.3-31）、6割以上の患者で本指導事項が受け入れられたと考える。

したがって、本指導事項で、本剤の適正使用がなされると考える。

表 2.5-23 本剤使用時の主な指導事項

使用時点	患者用説明資材での指導事項（概要）	根拠	使用上の注意での記載の有無
塗布前	塗布前に髪を濡らさない	外国の臨床試験で乾いた髪への塗布が有効性が高いとされた (2.7.3.2.2.2)	記載なし
塗布	なるべく髪につかないよう、頭皮に塗布する	患部へ直接塗布する必要がある	記載なし
	塗布後、爪をたてず、穏やかに患部になじませる	皮膚へのマッサージや皮膚の傷害により、薬剤の皮膚透過性が高まるおそれがある	記載なし
	塗布後、手を洗淨	患部以外の薬液の暴露を防止する	「適用上の注意」の項で記載
放置（約15分）	シャワーキャップなどで頭部を覆わない	頭皮を閉鎖系にすると、皮膚の状態の変化により、薬剤の皮膚透過性が高まるおそれがある	「適用上の注意」の項で記載
泡立て	爪をたてず、穏やかに泡立てる	皮膚へのマッサージや皮膚の傷害により、薬剤の皮膚透過性が高まるおそれがある	記載なし
洗淨	手、全身を十分に洗淨	患部以外の薬液の暴露を防止する	「適用上の注意」の項で記載
洗淨後	医薬品以外のシャンプーでの再洗淨は可能	薬剤が除去されているため、問題ない	記載なし
	リンス・コンディショナーの使用可	薬剤が除去されているため、問題ない	記載なし

(3) 国内での最適な使用法（生活習慣への合致性）

本剤の使用方法に関与する、日本と外国（欧米）の主な生活習慣の違いは、入浴方法と考える。欧米では、通常、浴室で石鹸やシャンプーなどを用いて身体や頭部を洗淨し、シャワーで洗い流すだけで、湯舟には入らない。一方、日本では、まず身体や頭部を洗い場で洗淨した後、湯舟に入ることが多い。

本剤は塗布後15分間放置する必要がある。欧米では、浴室に15分以上とどまることは少ないため、本剤の使用方法では「本剤の塗布を浴室以外で行うことも可能」としている。日本では、洗い場や湯舟内で15分以上とどまることも可能である。しかし、人によってはのぼせるなどの理由で短時間の入浴になる場合もあり、必ずしも浴室で本剤の塗布を行うことは適切ではない。

したがって、国内でも浴室外で本剤の塗布を行うことを可能とし、患者用説明資材に以下の旨を明記する予定である。

- ・本剤の塗布を浴室以外で行うことも可能である。
- ・この場合、脱衣時に薬液が服につかないよう、脱衣しやすい服装を着用する。

国内第Ⅲ相試験では、患者用説明資材を用いて、本方法を患者に指導した。利便性患者評価（全くそう思う及び少しそう思うと回答した患者の割合）では、「15分待つことは許容できた」83.3%（65/78例）、「服や寝具が汚れることはなかった」80.8%（63/78例）であり、8割の患者で本方法が受け入れられた。

したがって、日本と外国の生活習慣の違いを考慮しても、本方法は、国内での本剤の使用方法として問題ないと考えられる。

(4) 整髪料などの影響

国内外で、整髪料などの本剤への影響を検討していない。

外国の臨床試験では、整髪料などの使用を制限していない。一方、国内の臨床試験では、本剤の安全性確保と有効性評価への影響を排除するため、治療開始日前7日以内に毛染め、脱色、パーマなどの施術をした患者を除外し、治験期間中もこれら施術を禁止したが、他の整髪料などの使用は制限しなかった。その結果、国内外の臨床試験ともに、整髪料などが有効性・安全性に影響を及ぼしたという情報はなかった。また、外国の市販後でも、整髪料などの影響に関する情報はなかった。

以上のことから、整髪料などが本剤の有効性・安全性に影響を及ぼす可能性は低く、製造販売後でも整髪料などの使用を制限する必要はないと考える。

(5) 使用方法から逸脱したときの影響、それに対する対策

1) 長時間の塗布

本剤の推奨用法・用量での塗布時間は「約15分」である。

国内試験で、健康成人に本剤を塗布時間30分で5日間塗布した場合の安全性を確認している(2.7.6.2)。それ以上の塗布時間での安全性情報は無い。

国内外の臨床試験では、塗布時間15分での本剤の有効性・安全性が確認されており、本剤の適正使用の観点から、塗布時間「約15分」を遵守させる必要があると考える。

塗布時間「約15分」を遵守させるため、患者用説明資材で以下の旨の記載を行う予定である。

- ・時計などを用い、塗布時間を把握する

2) 眼に対する安全性

- 眼に対する刺激性

本剤のウサギでの局所刺激性試験では、眼粘膜一次刺激性が「中等度の刺激性あり」と評価された。なお、プラセボにも同程度の眼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する。また、これらの刺激は洗眼により軽減した(2.4.4.6)。

- 眼瞼皮膚への付着

本剤が眼及び眼瞼皮膚へ付着した場合、ステロイドの薬理学的特性から白内障、緑内障、眼圧亢進を起こすおそれがある。

したがって、使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項で、以下の旨を注意喚起する予定である。

- ・眼及び眼瞼皮膚への付着で、眼障害（白内障、緑内障等）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。
- また、患者用説明資材では、以下の旨を注意喚起する予定である。
- ・目に入らないよう注意する。
 - ・目に入った場合は直ちに水で洗い流す。

3) 顔面など、頭皮以外の部分への使用

本剤は販売名に「シャンプー剤」を明記しており、頭皮の患部に使用することを想定している。国内及び外国の臨床試験でも頭部の尋常性乾癬を対象としており、頭皮以外の患部での使用経験がない。すなわち、頭皮以外の患部での本剤の有効性・安全性が確認されていない。

したがって、頭皮以外への本剤の使用は避けるべきである。また、頭皮以外の患部に本剤が付着した場合、速やかに水で洗い流すべきである。

なお、この旨の注意喚起を患者用説明資材に記載する予定である。

(6) 保管

本剤はシャンプー剤であり、通常のシャンプーと誤認して、処方された患者以外の方が使用のおそれもある。本剤の保管上の注意として、以下の旨を患者用説明資材及び製品に表示する予定である。

- ・浴室等、高温になる場所で保管しない。
- ・処方患者以外の人（家族等）が使用しないように保管する。
- ・小児の手の届かない所に保管する。

2.5.5.9.3 適正使用遵守への具体的方策

本剤は、適正な患者の選択（2.5.5.9.1）及び適切な使用法の指導（2.5.5.9.2）により、適正使用が可能となる。適正使用遵守への具体的方策として、以下の3つを予定している。

(1) 添付文書

医師が本剤に適切な患者を選択して、適切に治療できるよう、禁忌、高齢者、妊婦等、小児等の項に記載する。また、本剤のリスクを使用上の注意の各項に記載し、本剤での適正な治療に反映させる。患者が本剤を適正に使用するための重要な留意事項を適用上の注意の項に記載し、患者を指導する。

(2) 患者用説明資材

患者が本剤を適正に使用するための具体的な留意事項を、イラストや写真を用いて明解に記載する。

(3) 製品表示

患者以外（家族等）の誤用を防止するための注意喚起を記載する。

2.5.5.10 過量投与、反跳現象及び乱用

2.5.5.10.1 過量投与

国内試験及び外国試験で、本剤の過量投与に関する情報はない。

しかしながら、本剤を大量又は長期にわたり広範囲に使用した場合、ステロイドの経皮吸収により全身暴露する可能性があり、ステロイドの全身投与と同様な症状（副作用）があらわれることがある。また、長期投与中止後に、副腎皮質機能抑制が発現するおそれがある（2.5.5.10.2）。

更に、乾癬患者にステロイド外用剤を長期大量使用した場合、治療中又は治療中止後、膿疱性乾癬がみられた³⁵⁾³⁶⁾。その旨を使用上の注意の「その他の注意」で注意喚起する予定である。

2.5.5.10.2 離脱症状及び反跳現象

国内試験及び外国の試験では、治験薬投与期間中に離脱症状及び反跳現象を疑わせる有害事象はみられなかった。

本剤は外用剤であり、短時間接触療法のため、本剤を適正使用する限り、離脱症状及び反跳現象が発現することはないと考える。しかし、本剤を大量又は長期にわたり広範囲に使用した場合には発現する可能性がある（2.5.5.10.1）。

したがって、使用上の注意の「その他の副作用」の項で、このような副作用が発現した場合の処置法を以下のように記載する予定である。

下垂体・副腎皮質系の副作用を認めた場合（大量又は長期にわたる広範囲の使用により発現）

- － 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

2.5.5.11 外国における市販後使用経験 (2.7.4.6)

本剤と同じ有効成分を同濃度で含み、頭皮乾癬（scalp psoriasis）の適応を有する製剤（クリーム剤、ゲル剤、ローション剤、軟膏剤、シャンプー剤、スプレー剤）の市販後安全性情報（製造販売後臨床試験、自発報告、PSUR、安全性データベース）から、本剤のベネフィット・リスク評価に影響を及ぼすような安全性情報は得られていない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状 (2.5.1.1)

本剤の推奨効能・効果は「頭部の尋常性乾癬」(頭皮乾癬)である。

乾癬は、表皮細胞の異常増殖・角化異常、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、寛解と増悪を繰り返す疾患である。皮膚病変(紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑)による外見上の問題、かゆみなどが日常の身体活動の制限、不安などを引き起こし、身体面及び精神面でのQOLを低下させる。

頭部の尋常性乾癬でも同様である。特に、頭部では病変が目立ち、精神面でのQOL低下の要因となる。

2.5.6.1.2 現行の治療 (2.5.1.2)

頭部尋常性乾癬の基本的な治療法は外用療法で、他の部位と同様にステロイド外用剤と活性型ビタミンD₃外用剤を用いる。ステロイド外用剤は、皮疹の重症度に応じ、ステロイドの分類(クラス)を使い分ける。strongestのステロイド外用剤は、中等度以上の患者が対象になると考える。

しかし、作用の強いステロイド(very strong以上)では、毛細血管の拡張、皮膚の菲薄化、紫斑など、長期間使用による局所の副作用が問題となる。また、急に使用を中断した場合に、紅皮症・膿疱化、副腎機能低下などが発現することがある。

そのため、副作用を軽減する目的で、活性型ビタミンD₃外用剤と併用する治療法(sequential therapy)を行う。また、strongestのステロイド外用剤の副作用を軽減し、頭皮などの乾癬皮疹に有用な治療法として、short contact therapy(外用後10~30分で洗い落とす方法)が考えられている。

しかしながら、既承認のステロイド外用剤の剤形(クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、外用液剤、スプレー剤)では、毛髪による塗布の困難さ、使用感の悪さ、広範囲病変への塗布の不便さ等から、治療へのコンプライアンスが不十分となり、ステロイド外用剤の治療効果が十分発揮できないことがあると考える。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 主要なベネフィット

(1) 短時間接触療法(short contact therapy)の提供

1) ベネフィットの性質: strongestステロイド外用剤の副作用軽減

本剤は、頭部の尋常性乾癬の病変部位を中心に塗布し、15分後に洗い流すという用法である。これにより、strongestのステロイド外用剤で問題となる長期間使用での局所の副作用を軽減できると考える。

2) ベネフィットの臨床的重要性: strongestステロイド外用剤の適切な治療法の実現

strongestのステロイド外用剤を病変部に短時間(15分)塗布する本用法で、有効性が確認されている。短時間塗布は継続塗布に比較し、有効性が低下する可能性がある。しかしながら、本用法で局所の副作用を軽減することにより、治療継続につながると考える。すなわち、本剤により、短時間接触療法(short contact therapy)というstrongestのステロイド外用剤の適切な治療法を実現できると考える。

(2) 利便性

1) ベネフィットの性質：患者のコンプライアンスの改善

本剤は、strongestのステロイドを有効成分とするシャンプータイプの外用液剤である。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投与できる。このため、既承認のステロイド外用剤の問題点である患者のコンプライアンスの改善につながると考える。

2) ベネフィットの臨床的重要性：治療可能な患者の増加

患者のコンプライアンスの改善は、患者の治療継続に寄与する。このため、既承認のステロイド外用剤で治療継続が困難であった患者が治療可能になると考える。

2.5.6.2.2 主要なベネフィットに関する根拠

(1) 有効性

以下の点から、本剤の短時間接触療法は、頭部の尋常性乾癬の治療に有効であると考えられる。

• 有効性 (2.5.4.4.1)

頭部の尋常性乾癬患者を対象にした国内試験で、主要評価項目の「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、両群間に統計学的有意差を認めた ($P < 0.001$)。

• 臨床的意義（評価項目の妥当性）(2.5.4.7)

国内試験の主要評価項目「4週後のPSSI 75達成率」は、頭部の尋常性乾癬の有効性評価で、臨床的意義のある改善を評価することが可能と考える。

主要評価項目の本剤とプラセボの差は21.9% (95%信頼区間：10.2%～33.6%) であった。外国試験や同効他剤の試験の成績と比較すると、この差には臨床的意義があると考えられる。

• 試験間の結果の一貫性（外国との比較）(2.5.4.7)

国内試験の主要評価項目での本剤とプラセボの差は、外国試験と遜色なく、試験間の結果の一致性が示されたと考える。

• 日常診療への一般化可能性

国内試験で、本剤の短時間接触療法は、患者用説明資材を用い、患者に本剤の使用法を指導して実施した。製販後も同様の患者用説明資材を用い、患者に使用法を指導する予定である (2.5.5.9)。日常診療でも、本剤の短時間接触療法が適切になされ、臨床試験で示された成績が一般化できると考える。

(2) 安全性

国内外の臨床試験では、臨床上問題となる有害事象の発現はなかった (2.5.5.5、2.5.5.6)。したがって、本剤の短時間接触療法により、strongestのステロイドの副作用を軽減できたものとする。

(3) 利便性

国内外の臨床試験で、本剤の利便性を調査した結果、6割以上の患者で利便性が認められた (2.5.4.9)。これらの患者で、コンプライアンスが改善し、治療継続に寄与できるものとする。

2.5.6.2.3 主要なベネフィットの経時的な変化

(1) 効果の発現時期

国内第III相試験のPSSI 75達成率で、本剤とプラセボの差（点推定値（95%信頼区間））は、投与1週後で3.9%（-1.6%～9.3%）、投与2週後で11.6%（3.1%～20.0%）、投与4週後で21.9%（10.2%～33.6%）であった。投与1週後から効果は徐々にみられると考えた。

(2) 効果の持続性

国内試験では、効果の持続性を検討しなかった。

外国試験のうち2試験（RD.06.SRE.18075、18076）で、4週間投与終了後2週間（投与4週後～6週後）の有効性（GSSの有効率）を調査している。18075試験で本剤19.6%（18/92例）、プラセボ13.3%（6/45例）、18076試験で本剤23.9%（21/88例）、プラセボ4.5%（2/44例）であった。投与4週後の本剤の有効率（18075試験 28.3%、18076試験 42.1%）より低いのが、投与終了後2週間は効果が持続すると考えた。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 主要なリスク及びその根拠・管理

国内外の臨床試験では、臨床上問題となる有害事象の発現はなかった。本剤を適正に使用する（2.5.5.9）限り、主要なリスクはないと考える。しかしながら、本剤の有効成分「クロバタゾールプロピオン酸エステル」はstrongestのステロイドであり、作用が強い反面、リスクも高い薬剤である。

本剤の医薬品リスク管理計画（RMP）案では、「重要な特定されたリスク」と「重要な潜在的リスク」を特定し、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を行うこととした。

本剤の主要なリスクを「重要な特定されたリスク」、「重要な潜在的リスク」とし、その根拠・管理を表 2.5-24にまとめた。

表 2.5-24 本剤の主要なリスク及びその根拠・管理

カテゴリ	事象	カテゴリの根拠	管理（対応）
重要な特定されたリスク	該当なし	—	—
重要な潜在的リスク	過敏症	海外市販後でアレルギー反応や、過敏症に繋がる関連事象（アレルギー性接触皮膚炎等）が報告されているものの国内外の臨床試験では過敏症関連事象は報告されていない。過敏症は重篤な転帰をたどる可能性が否定できないことから、重要な潜在的リスクとして設定した。	<ul style="list-style-type: none"> 添付文書の「禁忌」で注意喚起 通常の安全性監視活動 市販直後調査
	白内障、緑内障を含む眼障害	海外市販後で白内障、緑内障が報告されているものの、国内外の臨床試験では眼障害に関連する副作用は報告されていない。作用機序は不明であるが、副腎皮質ステロイド剤は、緑内障、白内障等の眼障害を引き起こすことが知られており、さらに本剤はシャンプーとして洗い流す際に直接目に付着し、眼障害を起こす可能性があることから、重要な潜在的リスクとして設定した。	<ul style="list-style-type: none"> 添付文書の「重要な基本的注意」、「副作用」の「その他の副作用」及び「適用上の注意」で注意喚起 通常の安全性監視活動 市販直後調査
	皮膚感染症	海外市販後では皮膚感染症が報告されている。海外臨床試験において副作用として毛包炎が7例報告されているものの、国内臨床試験では、皮膚感染症の関連事象の報告はない。一般に副腎皮質ステロイド外用剤においてはその免疫抑制作用から、塗布部位の皮膚感染症を悪化させる恐れがあることより、重要な潜在的リスクとして設定した。	<ul style="list-style-type: none"> 添付文書の「禁忌」で注意喚起 通常の安全性監視活動 市販直後調査
	ステロイド剤の局所作用（皮膚萎縮等）	海外市販後で、因果関係等詳細は不明であるが、毛細血管拡張、皮膚萎縮等、ステロイド剤の局所作用が報告されているものの、国内外の臨床試験ではステロイド剤の局所作用に関連する副作用は報告されていない。副腎皮質ステロイド外用剤の代表的な副作用として、局所作用（皮膚萎縮等）が知られていることより、重要な潜在的なリスクとして設定した。	<ul style="list-style-type: none"> 添付文書の「副作用」の「その他の副作用」で注意喚起 通常の安全性監視活動 市販直後調査

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価の根拠及び臨床的判断

本剤の頭部の尋常性乾癬患者に対する主要なベネフィットは、以下の2点である（2.5.6.2）。

- 短時間接触療法（short contact therapy）により、ステロイド外用剤の副作用を軽減し、適切な治療法を実現する。
- シャンプータイプの外用剤による利便性で、ステロイド外用剤に対する患者コンプライアンスを改善し、治療可能な患者を増やす。

また、本剤の主要なリスクは、以下のとおりである（2.5.6.3）。

- 重要な特定されたリスク：該当なし
- 重要な潜在的リスク：
 - 過敏症
 - 白内障、緑内障を含む眼障害
 - 皮膚感染症
 - ステロイド剤の局所作用（皮膚萎縮等）

なお、国内外の臨床試験では、臨床上問題となる有害事象の発現はなく、本剤を適正使用する

限り、リスクが発生する可能性は低いと考える (2.5.5.9)。

2.5.6.4.2 ベネフィット・リスク評価に関する申請者の結論

本剤はシャンプータイプの外用剤であり、その剤形及び用法上の特徴から、頭部の尋常性乾癬患者の治療に適しており、治療選択肢の1つになると考える。

約15分の塗布時間後、洗い流すという短時間接触療法 (short contact therapy) により、ステロイド外用剤のリスクを軽減でき、国内外の臨床試験では、臨床上問題となる有害事象の発現はなかった。RMPでは主要なリスクが特定されているが、本剤の適正使用により管理可能である。

また、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投与できる。これにより、患者のコンプライアンスの改善につながり、患者の治療継続に寄与する。更に、治療可能な患者の増加にもつながると考える。

以上のことから、本剤は、適正使用下では、ベネフィットがリスクを上回ると判断する。

2.5.6.4.3 不確実性の影響

(1) 長期投与時の安全性 (2.5.5.8)

尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す疾患であり、本剤が長期にわたり間歇的に繰り返して投与される可能性があり、患者の状態により4週を超えた投与や寛解導入後の寛解維持療法への使用が想定される。しかしながら、本剤の日本人での長期投与時の安全性に関するエビデンスはない。全身暴露へのリスクの低さ及び外国臨床試験での安全性情報を参考に日本人での安全性を推測し、使用上の注意で長期投与に対する注意喚起を行う予定である。

また、製造販売後に特定使用成績調査を実施し、長期投与の日本人での安全性及び有効性を確認する予定である。

2.5.6.4.4 評価における疾患背景の影響

(1) 対象疾患の重症度

国内外の第III相臨床試験での対象患者の重症度は、「中等度から重度」である。外国での本剤の適応症も重症度は中等度から重度である³⁷⁾³⁸⁾。したがって、国内でも本剤の対象患者の重症度は「中等度から重度」と考える。しかしながら、本剤の推奨効能・効果では、他のステロイド外用剤と同様に「頭部の尋常性乾癬」とし、重症度を規定しない (2.5.4.2.2)。

2.5.6.4.5 ベネフィット・リスク評価結果に重要となる添付文書及びリスク管理活動

本剤のベネフィット・リスク評価結果は、本剤の適正使用が前提となる。本剤の適正使用の方策は、2.5.5.9 に概括したとおり、添付文書、患者用説明資料、製品表示を用いて、医療従事者に情報提供し、患者を指導する予定である。

また、RMPに基づき、製造販売後に特定使用成績調査を実施し、長期投与時のベネフィット・リスクを評価する予定である。

2.5.7 参考文献

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 20) Koo J, Liao W. Update on psoriasis therapy: a perspective from the USA. Keio J Med 2000; 49: 20-25.
- 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.
- 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.
 - 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.
 - 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.
 - 25) Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H. 2002～2008年の日本乾癬学会に登録された乾癬患者の分析. *J Dermatol* 2011; 38: 1125-1129.
 - 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.
 - 27) EMEA. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. 2004: 1-18.
 - 28) レミケード[®]点滴静注用100 添付文書. 第31版. 田辺三菱製薬株式会社. 2015
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 32) デルモベート[®]スカルプローション0.05% 添付文書. 第9版. グラクソ・スミスクライン株式会社. 2015
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 36) Hellgren L. Induction of generalized pustular psoriasis by topical use of betamethasone-dipropionate ointment in psoriasis. *Ann Clin Res* 1976; 8: 317-319.
 - 37) CLOBEX (clobetasol propionate) Shampoo, 0.05%. Label. Galderma. 30/11/2012.
 - 38) Etrivex 500 micrograms/g shampoo. Summary of Product Characteristics. Galderma. 28/11/2011.