

## 審査報告書

令和3年1月6日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販売名] コムクロシャンプー0.05%  
[一般名] クロベタゾールプロピオン酸エステル  
[申請者] マルホ株式会社  
[申請年月日] 令和2年2月27日  
[剤形・含量] 1g中にクロベタゾールプロピオン酸エステル0.5mgを含有する外用液剤  
[申請区分] 医療用医薬品(4)新効能医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

#### [審査結果]

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

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

#### [効能又は効果]

頭部の下記疾患

尋常性乾癬、湿疹・皮膚炎

(下線部追加)

#### [用法及び用量]

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

(変更なし)

## 審査報告(1)

令和2年11月19日

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

## 申請品目

[販売名] コムクロシャンプー0.05%

[一般名] クロベタゾールプロピオン酸エステル

[申請者] マルホ株式会社

[申請年月日] 令和2年2月27日

[剤形・含量] 1g中にクロベタゾールプロピオン酸エステル0.5mgを含有する外用液剤

[申請時の効能・効果] 頭部の尋常性乾癬、頭部の湿疹・皮膚炎

(下線部追加)

[申請時の用法・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。

(変更なし)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	12
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	12

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

湿疹及び皮膚炎は、皮膚表層に炎症が生じた状態であり、痒みを伴う浮腫性の紅斑、丘疹、小水疱、膿疱、びらん等が生じ、痂皮、鱗屑を経て治癒するが、多くの場合、刺激が持続すると、皮膚の肥厚、苔癬化を示し、色素沈着又は色素脱失を生じて慢性化する。頭部に生じる湿疹及び皮膚炎には、脂漏性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎等がある。

頭部の湿疹及び皮膚炎の基本的な治療法は外用療法であり、主にステロイド外用剤が使用されている。

本剤は、strongest クラスのステロイドであるクロベタゾールプロピオン酸エステルを有効成分とするシャンプー様外用液剤であり、2017年3月に「頭部の尋常性乾癬」の効能・効果で承認されている。

今般、申請者は、頭部に湿疹・皮膚炎を有する患者を対象とした国内臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外においては、米国で2004年2月に頭部の乾癬に係る効能で承認されて以降、2020年10月現在、60以上の国又は地域で承認されている。頭部の脂漏性皮膚炎の適応については、2017年5月にブラジルで承認されている。なお、本邦において、クロベタゾールプロピオン酸エステルの外用剤（軟膏、クリーム剤及びローション剤）は、1978年5月に「乾癬」等の効能・効果で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、品質に関する資料は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、本剤の薬理作用については初回承認時に評価済みであること<sup>1)</sup>から、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、本剤の生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験に係る資料については初回承認時に評価済みであること<sup>1)</sup>から、新たな試験成績は提出されていない。

---

<sup>1)</sup> 「コムクロシャンプー0.05% 審査報告書」（平成29年2月20日）

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 2 試験（表 1）の成績が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	投与期間	群：例数
III	M704101-02 (検証的試験)	頭皮の脂漏性皮膚炎患者 (12 歳以上)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	4 週間	プラセボ (基剤) 群：47 例 本剤群：46 例
III	M704101-03 (一般臨床試験)	頭皮の湿疹・皮膚炎 (脂漏性皮膚炎は除く) (12 歳以上)	非盲検 非対照	4 週間	本剤群：60 例

### 7.1 第 III 相試験 (検証的試験) (CTD 5.3.5.1-1: 試験番号 M704101-02 <2019 年 1 月～2019 年 6 月>)

頭皮に脂漏性皮膚炎を有する 12 歳以上の患者（表 2）（目標症例数 80 例：各群 40 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 10 施設で実施された。

表 2 主な選択基準

<ul style="list-style-type: none"> <li>頭皮の脂漏性皮膚炎の各皮膚所見スコア（紅斑、鱗屑）、そう痒スコアがすべて 2 以上（表 3 参照）</li> <li>頭皮の病変範囲スコアが 2 以上（表 4 参照）</li> <li>Investigator's global assessment (IGA) スコアが 3 以上（表 5 参照）</li> </ul>
---

表 3 皮膚所見（紅斑、鱗屑）スコア及びそう痒スコア

スコア	重症度	紅斑	鱗屑	そう痒
0	—	なし	なし	なし
1	軽症	薄いピンク色	いくつか肉眼で確認できる鱗屑	あまり気にならない程度のわずかなかゆみがある
2	中等症	赤色の紅斑を容易に確認できる	多くの鱗屑がある	眠れないほどではないが、明らかなかゆみがある
3	重症	強い赤色	非常に多くの、厚みのある黄白色の鱗屑がある	夜間眠れないほどの激しいかゆみ

スコアは 0.5 刻みの 7 段階評価

表 4 病変範囲スコア

スコア	病変範囲
0	10%未満
1	10%以上 30%未満
2	30%以上 50%未満
3	50%以上 70%未満
4	70%以上

表 5 IGA スコア

スコア	重症度	定義
0	—	臨床的な所見、症状はなし
1	軽微	非常にわずかな所見、症状がみられる
2	軽度	わずかな所見、症状がみられる
3	中等度	明らかに観察可能な所見、症状がはっきりみられる
4	重度	重度の所見、症状がみられる

IGA レスポンダー：2 段階以上改善かつ 0 又は 1 になった場合

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

ランダムに割り付けられた 93 例（プラセボ群 47 例及び本剤群 46 例）全例に治験薬が投与され、全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例はプラセボ群 1 例（被験者からの申し出）及び本剤群 2 例（有害事象及び被験者からの申し出、各 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「4 週後の TSS<sup>2)</sup> の治療開始日からの変化量」は表 6 のとおりであり、本剤群とプラセボ群に有意差が認められた。

表 6 主要評価項目の結果 (FAS)

	プラセボ群 (47 例)	本剤群 (46 例)
ベースラインの TSS (平均値±標準偏差)	6.78±0.80	6.65±0.82
4 週後の TSS 変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)	-3.07±0.23	-4.94±0.24
変化量 <sup>a)</sup> の群間差 (本剤群-プラセボ群) <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	-1.87 [-2.53, -1.21]	
p 値 <sup>b),c)</sup>	<0.0001	

a) 最小二乗平均値

b) 各 Visit の TSS 変化量を応答変数とし、Visit、投与群及び Visit と投与群の交互作用を固定効果、Visit 間の相関構造に Unstructured を仮定した混合効果モデル

c) 有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 21.3% (10/47 例) 及び本剤群 19.6% (9/46 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎 (プラセボ群 4.3% (2 例)、本剤群 2.2% (1 例)) 及び湿疹 (プラセボ群 4.3% (2 例)、本剤群 0% (0 例)) であった。また、副作用はプラセボ群 4.3% (2 例) 及び本剤群で 4.3% (2 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

死亡例、重篤な有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群 1 例 (接触皮膚炎) で副作用とされたが、転帰は回復であった。

## 7.2 第 III 相試験 (一般臨床試験) (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 M704101-03 <2019 年 1 月~2019 年 6 月>)

頭皮に脂漏性皮膚炎を除く湿疹・皮膚炎を有する 12 歳以上の患者 (表 7) (目標症例数 50 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 11 施設で実施された。

表 7 主な選択基準及び除外基準

<b>主な選択基準</b> ・頭皮の湿疹・皮膚炎の IGA が 3 以上 (表 5 参照)
<b>主な除外基準</b> ・尋常性乾癬、頭皮の脂漏性皮膚炎、その他有効性評価対象疾患以外の頭皮の皮膚疾患

用法・用量は、本剤を 1 日 1 回、乾燥した頭皮に患部を中心に適量を塗布し、15 分後に水又は湯で泡立てて洗い流すこととされた。投与期間は 4 週間とされた。

登録された 60 例全例に治験薬が投与され、全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 1 例 (医師の判断) であった。

有効性について、主要評価項目である「4 週後の IGA レスポンダー (2 段階以上改善かつ 0 又は 1 になった被験者) の割合」は 76.3% (45/59<sup>3)</sup> 例) であった。

安全性について、有害事象は 33.3% (20/60 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、適用部位毛包炎 6.7% (4 例) 及び上咽頭炎 5.0% (3 例) であった。また、副作用は 6.7% (4/60 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用は適用部位毛包炎 5.0% (3 例) であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は 1 例 (肝障害) 認められたが、治験薬との関連はなしとされた。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<sup>2)</sup> TSS (Total Severity Score) = 紅斑スコア + 鱗屑スコア + そう痒スコア (表 3 参照)

<sup>3)</sup> 1 例は治験中止により 4 週後の有効性評価が欠測となった

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討及び確認を行った結果、頭部の湿疹・皮膚炎に対する本剤の有効性は示されたと考える。

#### 7.R.1.1 脂漏性皮膚炎を対象とした検証的試験について

申請者は、検証的試験について、以下のように説明している。

頭部の湿疹・皮膚炎の代表的疾患であり、患者数が多い脂漏性皮膚炎を対象疾患とした。また、本剤の効果を明確に示すために、一定以上の疾患活動性があり、重症度は中等度以上で、頭皮の 30%以上に変化を有する患者を対象とした。対象年齢は、塗布 15 分後に泡立てて洗い流すという本剤の特殊な用法を十分に理解できる年齢層の患者に使用されることが望ましいことから、皮膚科医の意見も参考に 12 歳以上とした。有効性評価は、脂漏性皮膚炎の主症状（紅斑、鱗屑、そう痒）の重症度に基づく評価指標であり、脂漏性皮膚炎を対象とした海外第 III 相試験（29079 試験）で主要評価項目とされた TSS（表 3）を用いた。投与期間は、本剤は strongest クラスのステロイドであり、長期間漫然と使用することは望ましくないことから、既承認の尋常性乾癬の臨床試験と同様に 4 週間とした。

主要評価項目である「4 週後の TSS の治療開始日からの変化量」（最小二乗平均値±標準誤差）はプラセボ群で $-3.07 \pm 0.23$ 、本剤群で $-4.94 \pm 0.24$ であり（表 6）、プラセボ群に対して本剤群で有意差が認められた。

副次評価項目のうち、4 週後の IGA レスポンダー割合、紅斑・鱗屑・そう痒の各スコアの変化量は表 8 のとおりであり、いずれも本剤群はプラセボ群より改善する傾向が認められた。

表 8 4 週後の主な副次評価項目の結果 (FAS)

	プラセボ群 (47 例)	本剤群 (46 例)
IGA レスポンダー割合% (例数)	29.8 (14)	63.0 (29)
紅斑スコア変化量 <sup>a)</sup>	$-0.97 \pm 0.09$	$-1.58 \pm 0.09$
鱗屑スコア変化量 <sup>a)</sup>	$-1.14 \pm 0.09$	$-1.73 \pm 0.09$
そう痒スコア変化量 <sup>a)</sup>	$-0.97 \pm 0.09$	$-1.62 \pm 0.09$

a) 最小二乗平均値±標準誤差

部分集団別の「4 週後の TSS の治療開始日からの変化量の群間差」は表 9 のとおりであった。「12 歳以上 15 歳未満」と、「ベースラインの TSS 8 超 9 以下」の集団については、症例数が少なく検討が困難であったが、その他の部分集団で本剤群とプラセボ群の群間差に問題となる傾向はないと考える。

表9 部分集団別の4週後のTSSの治療開始日からの変化量の群間差 (FAS)

	カテゴリ	例数		群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
		プラセボ群	本剤群	
性	男性	29	25	-2.08 [-3.01, -1.14]
	女性	18	19	-0.98 [-2.08, 0.12]
年齢	12歳以上15歳未満	1	2	-0.75 [-5, 3.5]
	15歳以上65歳未満	30	28	-1.84 [-2.75, -0.94]
	65歳以上	16	14	-1.21 [-2.46, 0.04]
ベースラインのTSS	6以上7以下	35	34	-1.15 [-1.94, -0.36]
	7超8以下	10	10	-3.55 [-5.02, -2.08]
	8超9以下	2	2	0.00 [-3.29, 3.29]
ベースラインのIGA	3	38	37	-1.37 [-2.16, -0.59]
	4	9	9	-2.67 [-4.27, -1.06]
ベースラインの病変範囲スコア	2	18	19	-1.46 [-2.60, -0.32]
	3	17	21	-1.34 [-2.47, -0.21]
	4	12	6	-2.29 [-4.02, -0.56]

a) 本剤群－プラセボ群 最小二乗平均値 欠測は Worst observation carried forward で補完

機構は、検証的試験の対象患者を、頭部の湿疹・皮膚炎の疾患として頻度の高い脂漏性皮膚炎とし、疾患活動性は中等度以上としたこと、主要評価項目は脂漏性皮膚炎の主症状3つを評価するTSSを用いたことは問題ないと考える。検証的試験において、主要評価項目である「4週後のTSSの治療開始日からの変化量」で、プラセボ群に対して本剤群で有意差が認められ(表6参照)、副次評価項目の結果は主要評価項目の結果と矛盾はなかったことから、本剤の有効性は示されたと考える。また、一部の部分集団は症例数が少なく検討が困難であったが、本剤の有効性が問題となるような集団は認められないことを確認した。

#### 7.R.1.2 脂漏性皮膚炎以外の湿疹・皮膚炎を対象とした一般臨床試験について

申請者は、脂漏性皮膚炎以外の頭部の湿疹・皮膚炎に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

一般臨床試験では、検証的試験の対象である脂漏性皮膚炎を除いた、頭部の湿疹・皮膚炎を対象とした。具体的な対象疾患は、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、急性湿疹、慢性湿疹、自家感作性皮膚炎等を想定したが、患者数が少ない疾患もあることから、疾患別にプラセボ対照比較試験を実施することは困難であり、非対照・非盲検試験として実施した。対象疾患の重症度は、検証的試験と同様に中等度以上としたが、病変範囲は対象疾患によって傾向が異なるため基準を設けなかった。対象年齢は、検証的試験と同様に12歳以上とした。主要評価項目は、対象に様々な疾患が含まれることから、いずれの疾患においても評価可能なIGAレスポンス割合(表5)とした。投与期間は、検証的試験と同様に4週間とした。

主要評価項目である「4週後のIGAレスポンス割合」は76.3%(45/59例)であり、検証的試験と同様の結果であった。

副次評価項目として、各皮膚所見(紅斑、鱗屑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化)スコアと、そう痒スコア(表10)を評価した。また、アトピー性皮膚炎についてはmEASI(頭部に限定したEASI、表10及び表11)も評価した。

表 10 皮膚所見（紅斑、鱗屑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化）スコアとそう痒スコア

スコア	皮膚所見	そう痒
0	なし	なし
1	軽度	あまり気にならない程度のわずかなかゆみがある
2	中等症	眠れないほどではないが、明らかなかゆみがある
3	重症	夜間眠れないほどの激しいかゆみ

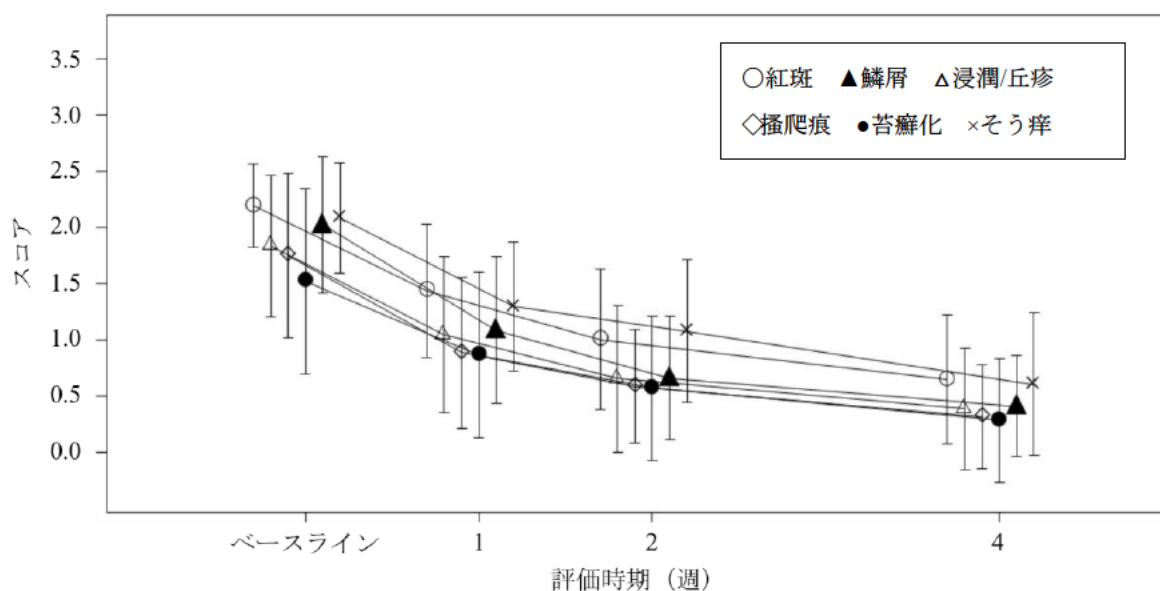
スコアは0.5刻みの7段階評価

\*mEASI（頭部に限定した EASI）＝頭部（紅斑スコア＋浸潤/丘疹スコア＋掻破痕スコア＋苔癬化スコア）×病変範囲スコア

表 11 病変範囲スコア

スコア	病変範囲
0	0%
1	1%以上 9%以下
2	10%以上 29%以下
3	30%以上 49%以下
4	50%以上 69%以下
5	70%以上 89%以下
6	90%以上

各皮膚所見（紅斑、鱗屑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化）スコアとそう痒スコア（平均値±標準偏差）の推移は図 1 のとおりであり、いずれのスコアも経時的に改善し、4 週後は 1（軽度）以下となった。



評価時期 (週)	ベースライン	1	2	4
例数	60	60	60	59

図 1 皮膚所見スコア、そう痒スコアの推移（平均値±標準偏差）（FAS）

アトピー性皮膚炎の mEASI（平均値±標準偏差）は、ベースラインの  $31.75 \pm 15.52$ （34 例）から 4 週後は  $6.98 \pm 7.77$ （33 例）に低下した。

部分集団別の「4 週後の IGA レスponder 割合」は表 12 のとおりであり、いずれの集団においても、検証的試験と比べ大きく劣る傾向はなかった。



表 12 部分集団別の 4 週後の IGA レスポンダー割合 (FAS)

	カテゴリ	例数	レスポンダー割合% (例数)
疾患	アトピー性皮膚炎	34	70.6 (24)
	慢性湿疹	11	63.6 (7)
	接触皮膚炎	6	100 (6)
	急性湿疹	4	100 (4)
	その他 <sup>a)</sup>	5	80.0 (4)
性	男性	37	64.9 (24)
	女性	23	91.3 (21)
年齢	12 歳以上 15 歳未満	5	100 (5)
	15 歳以上 65 歳未満	47	72.3 (34)
	65 歳以上	8	75.0 (6)
ベースラインの IGA	3	51	78.4 (40)
	4	9	55.6 (5)

a) ビダール苔癬 2 例、皮脂欠乏性皮膚炎 1 例、貨幣状湿疹 2 例

機構は、4 週後の IGA レスポンダー割合は検証的試験と比べて劣る傾向はないこと、各皮膚所見スコアのいずれも 4 週後は 1 以下となったことを確認した。また、アトピー性皮膚炎患者では、臨床試験の評価指標として汎用されている mEASI も低下したことを確認した。疾患については、アトピー性皮膚炎以外は症例数が限られており評価に限界はあるものの、4 週後の IGA レスポンダー割合はいずれの疾患も 6 割以上であった。

以上より、機構は、脂漏性皮膚炎以外の頭部の湿疹・皮膚炎に対する本剤の有効性は示唆されたと考える。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討及び確認を行った結果、頭部の湿疹・皮膚炎に対する本剤の安全性は許容可能と考える。

### 7.R.2.1 国内第 III 相試験の有害事象の概要

申請者は、臨床試験で認められた有害事象について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験 2 試験で認められた有害事象の概要は表 13 のとおりであった。検証的試験の本剤群で 2 例以上に発現した有害事象は認められず、副作用は、適用部位毛包炎、ざ瘡、接触皮膚炎 (各 1 例) であった。一般臨床試験で 2 例以上に認められた有害事象は、適用部位毛包炎 6.7% (4/60 例) と上咽頭炎 5.0% (3/60 例) で、適用部位毛包炎 4 例のうち 3 例は副作用とされた。

表 13 国内第 III 相試験における有害事象の概要  
(個別事象はいずれかの群で 2 例以上に認められた事象)

	検証的試験		一般臨床試験
	プラセボ群 (47 例)	本剤群 (46 例)	本剤群 (60 例)
全有害事象	21.3 (10)	19.6 (9)	33.3 (20)
副作用	4.3 (2)	4.3 (2)	6.7 (4)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	1.7 (1)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
投与中止に至った副作用	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
上咽頭炎	4.3 (2)	2.2 (1)	5.0 (3)
適用部位毛包炎	0 (0)	2.2 (1)	6.7 (4)
湿疹	4.3 (2)	0 (0)	1.7 (1)

MedDRA/J ver.21.1 発現割合% (例数)

死亡例は認められず、重篤な有害事象は一般臨床試験で 1 例 (肝障害) 認められたが、治験薬との因果関係はなしとされ、転帰は軽快であった。投与中止に至った有害事象は、検証的試験の本剤群で 1 例

(接触皮膚炎)認められ、副作用とされたが、重症度は軽度で、転帰は回復であった。

小児(12歳以上15歳未満)の症例数は限られていたが、有害事象は検証的試験(プラセボ群1例及び本剤群2例)では認められず、一般臨床試験(5例)で1例(骨端症)認められたが、治験薬との因果関係はなしとされた。

治験薬投与部位に発現した有害事象は表14のとおりで、一般臨床試験の適用部位毛包炎4例中3例は副作用とされたが、重症度はいずれも軽度であった。

表14 国内第III相試験における治験薬投与部位の有害事象の概要  
(個別事象はいずれかの群で2例以上に認められた事象)

	検証的試験		一般臨床試験
	プラセボ群 (47例)	本剤群 (46例)	本剤群 (60例)
治験薬投与部位 全有害事象	2.1 (1)	2.2 (1)	10.0 (6)
治験薬投与部位 副作用	2.1 (1)	2.2 (1)	6.7 (4)
適用部位毛包炎	0 (0)	2.2 (1)	6.7 (4)
適用部位刺激感	2.1 (1)	0 (0)	1.7 (1)
適用部位脱毛	0 (0)	0 (0)	1.7 (1)

MedDRA/J ver.21.1 発現割合% (例数)

機構は、検証的試験において本剤群とプラセボ群の有害事象の発現状況に問題となる差異は認められなかったこと、一般臨床試験における有害事象の発現状況に大きな問題はないことを確認した。

### 7.R.2.2 市販後の安全性情報

申請者は、本剤の市販後の安全性情報について、以下のように説明している。

本剤は、本邦では頭部の尋常性乾癬の適応で2017年7月11日から製造販売を開始し、第5回安全性定期報告のデータロック日である2020年2月29日までに約[ ]本出荷され、推定使用患者数は[ ]人であった。本剤の医薬品リスク管理計画(RMP)では、「過敏症」、「白内障、緑内障を含む眼障害」、「皮膚感染症」及び「ステロイド剤の局所作用(皮膚萎縮等)」を重要な潜在的リスクに設定している。製造販売開始以降、2020年2月29日までに収集した安全性情報の中で、重要な潜在的リスクに該当する副作用は、以下のとおりであった。いずれも非重篤の事象で、重症化が懸念される症例ではなかった。

- ・ 「過敏症」として、接触皮膚炎7件、適用部位皮膚炎2件、適用部位発疹、そう痒症、紅斑、手皮膚炎及び皮膚剥脱各1件
- ・ 「白内障、緑内障を含む眼障害」として、眼刺激、眼症状、眼瞼紅斑及び眼の異常感各1件
- ・ 「皮膚感染症」として、毛包炎2件、蜂巣炎及び適用部位毛包炎各1件
- ・ 「ステロイド剤の局所作用(皮膚萎縮等)」として、適用部位変色、血管拡張及び皮膚萎縮各1件

海外では、本剤と同一の有効成分であるクロベタゾールプロピオン酸エステルを0.05%含有する製剤はシャンプー様外用液剤の他、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、ローション剤及びスプレー剤があり、2020年10月時点で、欧米を含む60カ国以上で頭部尋常性乾癬、アトピー性皮膚炎等のステロイド反応性の皮膚疾患、脂漏性皮膚炎等の適応を有している。クロベタゾールプロピオン酸エステル製剤の初回販売(1999年)以降の推定累積使用患者数は10,361,990人であり、調査<sup>4)</sup>対象期間(2019年3月1日~2020年2月28日)の推定使用患者数は1,228,051人であった。重篤な副作用は、これまでに72例312件報告され、このうち5件以上集積された副作用は、クッシング症候群11件、呼吸困難、そう痒症各6件、過

<sup>4)</sup> 最新の Periodic Benefit Risk Evaluation Report (2020年4月28日)

敏症、クッシング様症状、状態悪化各 5 件であったが、クロベタゾールプロピオン酸エステル 0.05% 製剤の各適応症に対するリスク・ベネフィットのバランスは良好であった。

以上、国内外の安全性情報の集積状況から、現段階では特段の対応は不要と判断した。

機構は、国内外の市販後情報から、今回の効能追加に際して新たな措置が必要となるような安全性の問題は生じていないことを確認した。

### 7.R.2.3 他の外用剤との併用について

申請者は、本剤と他の外用剤（ステロイド剤、免疫抑制剤、抗真菌剤等）を併用した場合の本剤の安全性について、以下のように説明している。

検証的試験及び一般臨床試験では、本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性があるすべての局所投与医薬品（抗真菌薬、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬、タクロリムス水和物軟膏、レチノイド、脂漏性皮膚炎に適応を有する薬剤、医薬品に分類されるシャンプー）の併用を禁止していた。海外では、頭皮の脂漏性皮膚炎患者を対象として、抗真菌薬であるケトコナゾールシャンプー剤と本剤の併用群と本剤単剤群の安全性及び有効性を検討した試験（RD.03.SRE.29079）が実施され、ケトコナゾールシャンプー剤の併用の有無によらず安全性及び有効性は概ね同様であった。その他の外用剤と本剤を併用した臨床試験はない。

また、本剤の頭部の尋常性乾癬に対して実施中の特定使用成績調査等から、他の外用剤を併用した場合の本剤の安全性を検討した。2020年2月29日までに登録された384例のうち、解析対象症例は92例であった。このうち、頭部にステロイド外用剤併用ありが34.8%（32/92例）、頭部にビタミンD<sub>3</sub>外用剤併用ありが23.9%（22/92例）であった。併用例で発現した副作用は「適用部位脱毛」の1例のみで、本症例は、ステロイド外用剤及びビタミンD<sub>3</sub>外用剤を併用していた。

自発報告として収集された副作用は65例80件であり、いずれも非重篤であった。併用薬に関する情報は、併用の有無を含めて限りはあるものの、副作用が認められた症例のうち、他の外用剤（ステロイド剤、免疫抑制剤、抗真菌剤等）との併用例は18例であり、2件以上報告された事象は、適用部位そう痒感4件、適用部位脱毛、適用部位刺激感及び接触皮膚炎各2件であった。これらの副作用は、使用上の注意から予測できる事象であり、外用剤の併用が報告されていない症例（外用剤以外の併用薬使用例、併用薬有無不明を含む）でも同様に報告されている事象であった（適用部位そう痒感9件、適用部位脱毛3件、適用部位刺激感7件及び接触皮膚炎5件）。

本邦の市販後情報から、他の外用剤との併用による本剤の安全性に特段の懸念は認められず、他の外用剤との併用にかかわる注意喚起は必要ないとする。

機構は、申請者の説明は受入れ可能であるとする。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

ステロイド外用剤の剤形は、軟膏剤、クリーム剤、外用液剤及びスプレー剤があるが、頭部の湿疹・皮膚炎に対して使用する場合、軟膏剤及びクリーム剤は、毛髪による塗布の困難さや使用感の悪さから、病変部位へ十分に薬剤を塗布することが難しい。一方、外用液剤及びスプレー剤は、病変部位へ塗布する際の影響は少ないものの、塗布した状態が続くことによるステロイドの副作用が懸念される。

本剤の用法は、塗布約 15 分後に洗い流すため、頭皮への長時間接触を避けることができる。また、頭部の広範囲の皮疹に投与しやすい剤形であり、洗髪時に投薬できる。

以上、本剤の剤形（シャンプー様外用液剤）及び用法（短時間接触療法）の特徴から、頭部の湿疹・皮膚炎の治療に適しており、治療選択肢の 1 つになると考える。

機構は、以下のように考える。

検証的試験において頭部の脂漏性皮膚炎に対する本剤の有効性が示され、一般臨床試験において脂漏性皮膚炎以外の頭部の湿疹・皮膚炎に対する有効性が示唆されたこと（7.R.1 参照）、両試験において安全性に特段の問題はなかったこと（7.R.2 参照）から、本剤は既存の strongest クラスのステロイドローション製剤等と同様の位置付けで、頭部の湿疹・皮膚炎に対する治療選択肢の一つとなる。

#### 7.R.4 効能・効果について

機構は、検証的試験において頭部の脂漏性皮膚炎に対する本剤の有効性が示され、一般臨床試験において脂漏性皮膚炎以外の頭部の湿疹・皮膚炎に対する有効性が示唆されたこと（7.R.1 参照）、両試験において安全性に特段の問題はなかったこと（7.R.2 参照）から、頭部の湿疹・皮膚炎に係る効能・効果を追加することは差し支えないと考える。また、既承認の「頭部の尋常性乾癬」と同様に、頭部の皮膚感染症及び潰瘍性病変に対して本剤は使用すべきではなく、添付文書における注意喚起を変更する必要はないと考える。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本剤は、頭部の尋常性乾癬に対する効能・効果を有しているが、頭部の湿疹・皮膚炎に対しても既承認の尋常性乾癬と同じ用法・用量で、有効性及び安全性が期待できると考えた。また、疾患ごとに異なる用法・用量を設定することは、医療現場の混乱及び誤使用を招く可能性があると考えた。したがって、検証的試験及び一般臨床試験における本剤の用法及び用量は尋常性乾癬と同一の設定とした。また、strongest クラスのステロイドは、その副作用から長期間漫然と使用することは望ましくないことから、投与期間も既承認の尋常性乾癬に対する臨床試験と同様に 4 週間と設定した。その結果、検証的試験において頭部の脂漏性皮膚炎に対して本剤の有効性が示され、一般臨床試験において脂漏性皮膚炎以外の頭部の湿疹・皮膚炎に対して本剤の有効性が示唆されたこと、両試験において安全性に特段の問題はないことが確認された。したがって、本剤の用法・用量は既承認の尋常性乾癬と同じとし、用法・用量に関連する注意において、使用 4 週間を目安に本剤投与の必要性を検討し、漫然と使用を継続しないよう注意喚起する。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。

なお、本剤はシャンプー様外用液剤であり、使用方法が一般的な外用剤とは異なることから、本剤の適切な使用方法について、患者に資材等を用いて十分に説明することが重要と考える。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

本剤については、頭部の尋常性乾癬を対象とした特定使用成績調査が 2018 年 3 月より実施されている（「コムクロシャンプー0.05%審査報告書」平成 29 年 2 月 20 日）が、申請者は、頭部の湿疹・皮膚炎

に対する本剤の製造販売後調査は計画していない。

検証的試験及び一般臨床試験の結果、安全性に大きな問題は認められず、国内外の市販後の安全性情報からも特段の問題は認められていないことから（7.R.2 参照）、頭部の湿疹・皮膚炎において、尋常性乾癬とは異なる安全性の問題が新たに生じる可能性は低いと考えられる。

以上より、機構は、頭部の湿疹・皮膚炎を対象とした製造販売後調査を別途実施する必要はなく、通常の安全性監視活動を行うことで問題ないとする。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「頭部の湿疹・皮膚炎」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は頭部の湿疹・皮膚炎に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和3年1月6日

### 申請品目

[販売名] コムクロシャンプー0.05%  
[一般名] クロベタゾールプロピオン酸エステル  
[申請者] マルホ株式会社  
[申請年月日] 令和2年2月27日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量等について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。以上より、機構は、本剤の【効能・効果】を以下のように記載を整備した上で設定するとともに、【用法・用量】及び<用法・用量に関連する注意>は既承認の「頭部の尋常性乾癬」と同様とすることが適切と考えた。

##### 【効能・効果】

頭部の下記疾患

尋常性乾癬、湿疹・皮膚炎

(下線部追加)

##### 【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。

(変更なし)

##### <用法・用量に関連する注意>

本剤使用中には患者の病態を十分観察し、使用4週間を目安に本剤の必要性を検討し、漫然と使用を継続しないこと。

(変更なし)

## 1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、頭部の湿疹・皮膚炎を対象とした製造販売後調査を別途実施する必要はなく、通常的安全性監視活動を行うことで問題ないと判断した。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和3年3月29日まで）と設定する。

[効能・効果]

頭部の下記疾患

尋常性乾癬、湿疹・皮膚炎

（下線部追加）

[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。

（変更なし）

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EASI	Eczema Area and Severity Index	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IGA	Investigator's Global Assessment	—
mEASI	modified Eczema Area and Severity Index	頭部に限定した EASI
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
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
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	コムクロシヤンプー0.05%