

再審査報告書

令和4年9月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	コムクロシャンプー0.05%
有 効 成 分 名	クロベタゾールプロピオン酸エステル
申 請 者 名	マルホ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果*	頭部の下記疾患 尋常性乾癬、湿疹・皮膚炎
承 認 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。
承 認 年 月 日	1. 平成29年3月30日* 2. 令和3年2月24日（「頭部の下記疾患 尋常性乾癬、湿疹・皮膚炎」へ承認事項一部変更承認）
再 審 査 期 間	1. 4年（平成29年3月30日～令和3年3月29日） 2. 1.の残余期間（令和3年2月24日～令和3年3月29日）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	*初回承認時の効能・効果は「頭部の尋常性乾癬」

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

コムクロシャンプー0.05%（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表1に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表2に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（必要に応じて繰り返し使用を含む長期使用／適応症：頭部の尋常性乾癬） 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（必要に応じて繰り返し使用を含む長期使用／適応症：頭部の尋常性乾癬） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表3に示す特定使用成績調査が実施された。

表3 特定使用成績調査の概要

頭部の尋常性乾癬に対する特定使用成績調査（必要に応じて繰り返し使用を含む長期使用）	
目的	頭部の尋常性乾癬に対して本剤を使用した患者での使用実態下における繰り返し使用 ^{※1} を含む長期の安全性及び有効性に関する情報を収集し、安全性及び有効性に影響を与えられ考えられる要因を検討する。 さらに、高齢者における有効性に関する情報についても収集し検討する。
安全性検討事項	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）、使用実態下での長期使用 ^{※2} （必要に応じて繰り返し使用を含む）時における安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下での長期使用（必要に応じて繰り返し使用を含む）時における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	頭部の尋常性乾癬に対して本剤を使用した患者
実施期間	平成30年3月～令和2年11月
目標症例数	300例
観察期間	本剤投与開始日から52週間 本剤の投与終了、中止及び休薬の有無に関わらず、可能な限り観察を継続する。
実施施設数	79施設
収集症例数	348症例
安全性解析対象症例数	333症例
有効性解析対象症例数	333症例
備考	^{※1} 繰り返し使用（以下、「再投与」）の定義は以下のとおり。 尋常性乾癬は、再発・再燃することから、本剤は繰り返し使用される可能性がある。再投与開始日が前回投与中止時の15日以降の場合を「再投与」とし、1回目の投与中止までの投与状況を「初回投与」として集計した。 ^{※2} 長期使用の定義は以下のとおり。 安全性：初回の総投与期間>28日、有効性：初回の実投与期間>28日

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

特定使用成績調査における副作用発現割合は、2.4% (8/333例) であり、主な副作用 (2例以上発現) は、適用部位毛包炎及び適用部位そう痒感各0.6% (2/333例) であった。副作用が認められた8例のうち、5例は投与後1～14日に認められた。4週を超えて投与した場合においては、投与後57～84日に血管拡張1例、投与後113～140日に適用部位そう痒感及び適用部位ざ瘡各1例が認められているが、臨床的に特段問題となる事象ではなかった。

承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験 (M704101-01: 頭部の尋常性乾癬対象) 78例では、副作用は報告されなかったが、国内第Ⅲ相臨床試験 (M704101-02: 頭皮の脂漏性皮膚炎対象及び M704101-03: 脂漏性皮膚炎を除く頭皮の湿疹・皮膚炎対象) における副作用発現割合は、それぞれ 4.3% (2/46例)、6.7% (4/60例) であり、本調査の副作用発現割合や発現した副作用事象と比較して、発現頻度及び副作用の種類について新たな臨床上の懸念はなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は、表4のとおりであった。

表4 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	333	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
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 ^{※3}	0	0
白内障、緑内障を含む眼障害 ^{※4}	0	0
皮膚感染症 ^{※5}	0	2 (0.6)
ステロイド剤の局所作用 (皮膚萎縮等) ^{※6}	0	1 (0.3)

MedDRA/J ver.23.1

下記各リスクの定義において、MedDRA 標準検索式を SMQ、基本語を PT と略す。

※3SMQ 「過敏症」、「アナフィラキシー反応」

※4SOC 「眼障害」、SOC 「臨床検査」のうち眼関連検査

※5SOC 「感染症および寄生虫症」のうち皮膚感染症

※6PT 「毛細血管拡張症」、「適用部位毛細血管拡張症」、「血管拡張」、「皮膚萎縮」、「適用部位萎縮」、「投与部位萎縮」、「色素過剰症」、「色素欠乏症」、「適用部位変色」、「投与部位変色」、「皮膚変色」

重要な不足情報について、4週間以上を長期使用例として副作用の発現状況を検討した。その結果、副作用症例8例のうち、4週以降に認められた副作用は3例であり、血管拡張、適用部位そう痒感及び適用部位ざ瘡の各1例であった。いずれも非重篤で、使用上の注意から予測できる副作用であった。これらの結果より、本調査結果からは長期使用の患者における安全性に新たな問題はないと考えた。なお、副作用は全て初回投与時^{※1}に発現しており、再投与時^{※1}には副作用は認められなかった。再投与された症例は23例と限られているものの、繰り返し使用を含む長期投与

における安全性の問題は認められなかった。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用症例報告は、未知¹⁾・重篤 1 例 1 件、未知・非重篤 23 例 27 件であり、既知²⁾・重篤はなかった。感染症報告はなかった。未知・重篤の蜂巣炎 1 例 1 件（転帰：回復）の症例は頭部に本剤と別の副腎皮質ステロイド外用剤も併用していたことから、併用薬の関与も考えられた。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 25 例 29 件であり、主な副作用³⁾ は表 5 のとおりであった。いずれの事象も報告件数は少なく、添付文書の改訂等の対応は不要と判断したが、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	25	29	1	1	24	28
感染症および寄生虫症	2	2	1	1	1	1
蜂巣炎	2	2	1	1	1	1
皮膚および皮下組織障害	13	13	0	0	13	13
頭部秕糠疹	2	2	0	0	2	2
毛髪変色	2	2	0	0	2	2
毛質異常	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 24.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本調査の有効性は、担当医師による全般改善度（改善、不変、悪化、判定不能）及び皮膚所見の重症度〔消失（投与開始時期を除く）、ほぼ消失、軽度、中等度、重度、極めて重度〕判定により評価した。皮膚所見の重症度は表 6 に示す評価基準により評価した。

表 6 皮膚所見の重症度の定義

重症度	定義
消失	臨床的な所見、症状はなし
ほぼ消失	非常にわずかな所見、症状がみられる。（非常に細かい鱗屑や、わずかな紅斑）
軽度	わずかな所見、症状がみられる。（軽度の紅斑、鱗屑を伴う皮疹がみられ、いくつかの皮疹は隆起していることがかろうじて分かる。）
中等度	中等度の所見、症状がはっきりみられる。（明瞭な紅斑と鱗屑を伴う皮疹がみられ、しばしば正常皮膚より盛り上がっている。）
重度	重度の所見、症状がみられる。（強い紅斑、多くの鱗屑がこぼれおちる境界明瞭な、厚く肥厚した皮疹が全体的に最も頻繁にみられる。）
極めて重度	非常に重度の所見、症状がみられる。（最大限にまで赤くなった紅斑、大量の鱗屑、顕著に盛り上がった皮疹がみられる。深刻な場合、膿疱もみられる。）

¹⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

²⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

³⁾ 総数で 2 例以上あるいは重篤で 1 例以上の発現がみられた事象を表にまとめた

5.1.1 全般改善度

本調査における担当医師による全般改善度の結果は表 7 のとおりであり、本剤の投与により改善がみられた。

表 7 全般改善度

項目	症例数	改善 症例数 (%)	不変 症例数 (%)	悪化 症例数 (%)	判定不能 症例数 (%)	改善率 ^{※7} (%)
全体	333	267 (80.2)	54 (16.2)	1 (0.3)	11 (3.3)	80.2
初回投与 ^{※1} のみ	310	247 (79.7)	52 (16.8)	1 (0.3)	10 (3.2)	79.7
再投与あり ^{※1}	23	20 (87.0)	2 (8.7)	0	1 (4.3)	87.0

() 内の数字は症例構成割合%

^{※7}改善率 (%) = 改善症例数 / (改善症例数 + 不変症例数 + 悪化症例数 + 判定不能症例数) × 100

5.1.2 皮膚所見

本調査の皮膚所見の検討結果は、表 8 (全症例の結果)、表 9 (再投与時の著効⁴⁾率) 及び表 10 (長期使用時の著効⁵⁾率) のとおりであった。

表 8 全症例における皮膚所見

評価時点	症例数	消失 症例数 (%)	ほぼ消失 症例数 (%)	軽度 症例数 (%)	中等度 症例数 (%)	重度 症例数 (%)	極めて重度 症例数 (%)	著効 ^{※8} 症例数 (%)
初回投与 開始時	316	—	1 (0.3)	34 (10.8)	214 (67.7)	64 (20.3)	3 (0.9)	—
最終投与 終了時	315	45 (14.3)	107 (34.0)	105 (33.3)	44 (14.0)	14 (4.4)	0	152 (48.3)

() 内の数字は症例構成割合%

^{※8}著効率 (%) = (消失症例数 + ほぼ消失症例数) / (消失症例数 + ほぼ消失症例数 + 軽度症例数 + 中等度症例数 + 重度症例数 + 極めて重度症例数) × 100

表 9 再投与時の皮膚所見における著効⁴⁾率

投与回数	著効 ⁴⁾ 率
初回投与のみ	47.3% (139/294 例)
再投与あり	
初回投与時	52.4% (11/21 例)
再投与 1 回目	61.9% (13/21 例)
再投与 2 回目	100% (1/1 例)
再投与 3 回目	100% (1/1 例)

表 10 長期使用時の皮膚所見における著効⁵⁾率

評価時	著効 ⁵⁾ 率
4 週時	26.4% (38/144 例)
初回投与中止時	56.3% (81/144 例)

全症例の著効率は48.3%で、本剤の投与により改善がみられた。再投与を実施している症例は23例であり、そのうち再投与を2回以上実施している症例は2例と少なかったものの、再投与時有効性は維持されていると考えた。また、長期使用症例においては、初回投与から4週時の著効率が26.4%であったところ、初回投与中止時の著効率は56.3%と高かった。これは、担当医師が患者の状態を観察し、治療の継続が必要と判断した上で、投与を継続しているものと推察され、結果と

4) 本剤の各再投与中止時の皮膚所見の重症度について、下記の計算式で割合を示したもの

$$\text{著効率 (\%)} = (\text{消失症例数} + \text{ほぼ消失症例数}) / (\text{消失症例数} + \text{ほぼ消失症例数} + \text{軽度症例数} + \text{中等度症例数} + \text{重度症例数} + \text{極めて重度症例数}) \times 100$$

5) 初回投与からの投与期間が4週越(29日以上)の症例で、4週時及び初回投与中止時の皮膚所見の重症度について、上記4)の計算式で割合を示したもの

して著効率の改善が認められたものと考えた。高齢者（65歳以上）及び非高齢者（65歳未満）の初回投与中止時の著効率は、それぞれ51.6%（49/95例）、45.9%（101/220例）で同程度であった。

試験条件や患者背景等が異なるため、国内第Ⅲ相臨床試験とは直接比較できるものではないが、4週時の皮膚所見の著効率を比較すると、国内第Ⅲ相臨床試験は11.5%（本剤群：9/78例）⁶⁾、本調査は26.4%であったことから、本剤の有効性については特段の問題はないと考えた。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に国内において、緊急安全性情報、安全性速報、回収、出荷停止等の措置はなかった。

再審査期間中において、表 11 に示す外国の措置報告及び研究報告は各 1 件あり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	①オランダにおいて、クロバタゾール含有製剤の長期使用、壊死性筋膜炎、カボジ肉腫及び骨壊死について添付文書や製品情報への追記に関する外国措置報告（令和2年12月）
研究報告	①美容目的として皮膚漂白製品（クロバタゾールプロピオン酸を含む）使用後の扁平上皮癌発現に関する研究報告（平成 31 年 1 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

⁶⁾ 国内第Ⅲ相臨床試験では GSS（全般重症度）として評価しており、4 週後の GSS が「消失」又は「ほぼ消失」と判定した割合を示したもの