

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）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
CP	Clobetasol propionate : クロベタゾールプロピオン酸エステル
GK664S	1 g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
GR	glucocorticoid receptor : グルココルチコイド受容体

目次

	頁
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表	1
2.6.1 緒言	1
略号一覧	2
2.6.1 緒言	4
2.6.1.1 医薬品の構造及び薬理的特性に関する簡潔な情報	4
2.6.1.2 申請された臨床適応、用量及び投与期間に関する情報	4
2.6.1.3 参考文献	5

2.6.1 緒言

2.6.1.1 医薬品の構造及び薬理的特性に関する簡潔な情報

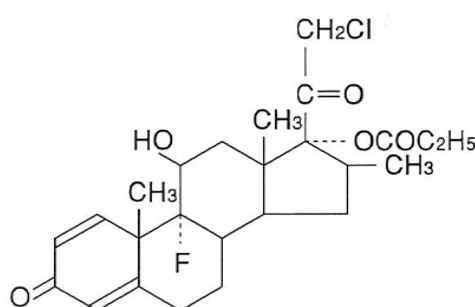
GK664S（以下、本剤）は、ストロンゲストクラスのステロイドであるクロベタゾールプロピオン酸エステル¹⁾（以下、CP）を0.05%含有する外用液剤で、界面活性剤を含む本邦では初めてのシャンプー剤である。頭部の尋常性乾癬の治療剤としてスイスのGalderma S.A.社によって創製され、2016年11月現在、世界62の国又は地域で承認されている。

CPの名称及び化学構造式は以下のとおりである。

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

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

構造式：



分子式：C₂₅H₃₂ClFO₅

分子量：466.97

ステロイドは、標的細胞内のグルココルチコイド受容体（GR）と結合して核内に移行し、二量体形成を経て、標的遺伝子近傍のGR結合部位と呼ばれるDNAに結合して、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²⁾³⁾。また、ステロイド-GR複合体は、炎症性メディエーターの発現を調節するNuclear factor- κ BやActivator protein-1といった転写因子の活性化を直接的・間接的に阻害する²⁾³⁾ことにより、炎症性サイトカインなどの産生を抑制することで、強力な抗炎症及び免疫抑制作用を示す。CP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、ラット及びマウスのクロトン油誘発耳介浮腫モデル、モルモットの紫外線誘発皮膚炎モデル、ラット及びマウスのオキサゾロン誘発皮膚炎モデルやマウスの塩化ピクリル誘発皮膚炎モデルといった各種実験的炎症モデル動物における炎症反応を抑制する⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

2.6.1.2 申請された臨床適応、用量及び投与期間に関する情報

本剤の予定する効能・効果及び用法・用量を表 2.6.1-1に示した。

表 2.6.1-1 本剤の予定する効能・効果及び用法・用量

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。

2.6.1.3 参考文献

- 1) 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, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌. 2009; 119: 1515-1534.
- 2) 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.
- 3) Adcock IM. Molecular mechanisms of glucocorticosteroid actions. *Pulm Pharmacol Ther.* 2000; 13: 115-126.
- 4) 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.
- 5) Yawalkar S, Wiesenberger-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.
- 6) 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.

コムクロシャンプー0.05%

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.6.2 薬理試験の概要文

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
CP	Clobetasol propionate : クロベタゾールプロピオン酸エステル
GK664S	1 g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
TPA	12- <i>O</i> -tetradecanoylphorbol-13-acetate
頭部乾癬	頭部の尋常性乾癬

目次

	頁
2.6.2 薬理試験の概要文	1
略号一覧	2
2.6.2.1 まとめ	4
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験	4
2.6.2.1.1.1 TPA誘発皮膚炎モデルにおけるGK664Sの短時間塗布による抗炎症作用	4
2.6.2.1.2 副次的薬理試験	4
2.6.2.1.3 安全性薬理試験	4
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験	4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験	5
2.6.2.2.1 TPA誘発皮膚炎モデルにおけるGK664Sの短時間塗布による抗炎症作用	5
2.6.2.3 副次的薬理試験	6
2.6.2.4 安全性薬理試験	6
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験	6
2.6.2.6 考察及び結論	6
2.6.2.7 図表	7
2.6.2.8 参考文献	7

2.6.2.1 まとめ

GK664S（以下、本剤）は、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り、頭部の尋常性乾癬（以下、頭部乾癬）に対する治療剤として、2004年2月に米国で承認され、その後、2016年11月現在、世界62の国又は地域で承認されている。本邦では、シャンプー剤は未承認であるが、本剤と同一の有効成分（CP）を同一濃度（0.05%）含有する軟膏、クリーム及び外用液剤といった外用剤が上市され、尋常性乾癬の治療に使用されている。

CPの頭部乾癬を含む尋常性乾癬に対する有効性を裏付ける薬理作用（抗炎症及び免疫抑制作用）については、公表論文として、既に多く報告されている¹⁾²⁾³⁾。そのため、効力を裏付ける試験として、本剤が、1日1回患部を中心に適量塗布し、15分後に水又は湯で泡立て、洗い流すという新たな用法であることを考慮し、12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate（以下、TPA）誘発のマウス皮膚炎モデルにおける本剤の短時間（1、5、15又は30分間）塗布による抗炎症作用について検討した。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

2.6.2.1.1.1 TPA誘発皮膚炎モデルにおけるGK664Sの短時間塗布による抗炎症作用

TPA誘発のマウス皮膚炎モデルを用いて、本剤を塗布し、1、5、15又は30分後に除去したときの抗炎症作用について検討した。その結果、いずれの塗布時間においても、本剤はプラセボと比較して、TPA誘発による耳介腫脹を有意に抑制した。また、5、15及び30分間塗布による抑制作用は、いずれもほぼ同程度であり、1分間塗布による抑制作用よりも有意に強かった。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

副次的薬理試験に該当する試験は実施しなかった。

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験に該当する試験は実施しなかった。

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施しなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 TPA誘発皮膚炎モデルにおけるGK664Sの短時間塗布による抗炎症作用

[4.2.1.1-1、報告書番号 PE-096 (評価資料)]

(1) 試験方法

マウス (BALB/cAnNCrCrIj、雌性、7週齢) の右耳介部の両面に0.01% TPA溶液を20 μ L塗布することにより皮膚炎 (耳介腫脹) を惹起した。TPA塗布6時間後にGK664S又はプラセボのそれぞれ5 μ Lを右耳介部両面に塗布し、1、5、15又は30分後に除去した。TPA塗布24時間後に炎症反応の指標となる耳介厚を測定した。

試験には1群6例のマウスを用い、測定した耳介厚は要約統計量 (平均値及び標準誤差) を算出した。GK664S及びプラセボの各塗布時間におけるマウスの耳介厚の比較にはStudentの*t*検定を用い、GK664Sの1分間塗布群と5、15及び30分間塗布群との比較にはDunnettの多重比較検定を用いた。

(2) 試験結果

1、5、15及び30分間のいずれの塗布時間においても、GK664S群の耳介厚はプラセボ群のそれと比較して有意に低かった。また、5、15及び30分間の塗布群の耳介厚はいずれもほぼ同程度であり、1分間塗布群のそれよりも有意に低かった (図 2.6.2-1及び表 2.6.2-1)。

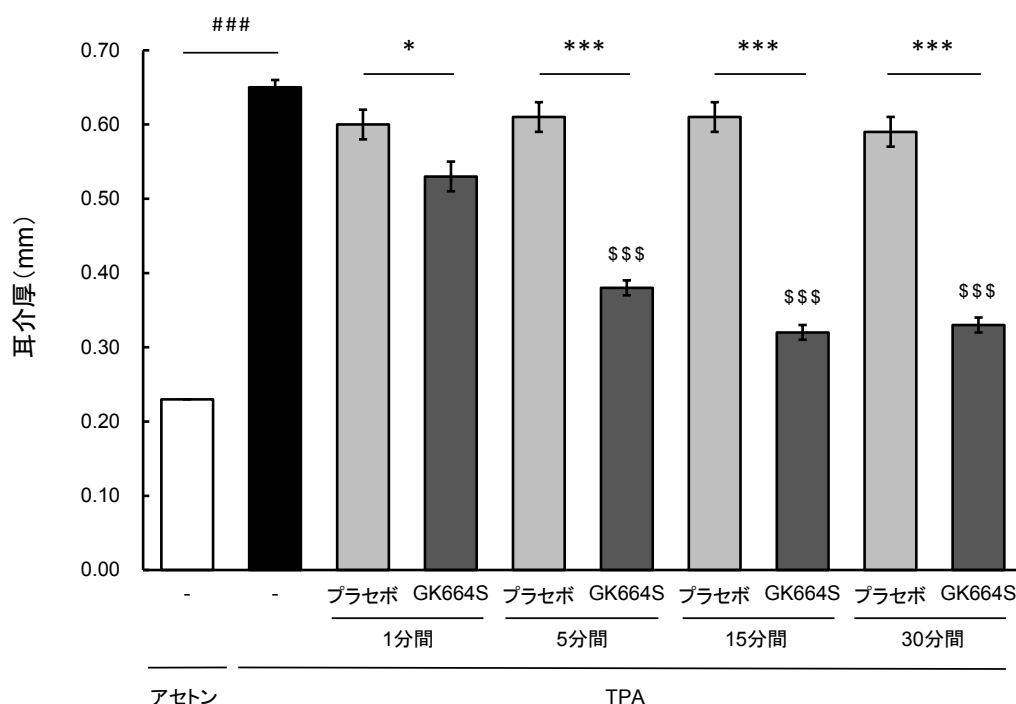


図 2.6.2-1 TPA誘発皮膚炎モデルにおけるGK664Sの短時間塗布による抗炎症作用

結果は、平均値±標準誤差 (n=6/群) で示す。

* : P<0.05、*** : P<0.001 (Studentの*t*検定)

: P<0.001 (Aspin-Welchの*t*検定)

\$\$\$: P<0.001 vs GK664S 1分間塗布群 (Dunnettの多重比較検定)

表 2.6.2-1 TPA誘発皮膚炎モデルにおけるプラセボ及びGK664S投与18時間後の耳介厚

	例数	各塗布時間における耳介厚 (mm)			
		1分間	5分間	15分間	30分間
プラセボ	6	0.60±0.02	0.61±0.02	0.61±0.02	0.59±0.02
GK664S	6	0.53±0.02*	0.38±0.01***	0.32±0.01***	0.33±0.01***

平均値±標準誤差

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

2.6.2.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験に該当する試験は実施しなかった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

安全性薬理試験に該当する試験は実施しなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施しなかった。

2.6.2.6 考察及び結論

尋常性乾癬は、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により特徴づけられる慢性・再発性の炎症性角化症である⁴⁾。CPはストロングスクラスに分類されるステロイドであり⁵⁾、CPを0.05%含有する各種外用剤が、頭部乾癬を含む尋常性乾癬の治療に臨床使用されている。

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⁶⁾⁷⁾。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¹⁾、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²⁾、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²⁾、ラット及びマウスのオキサゾロン誘発皮膚炎モデルに対する抑制作用²⁾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³⁾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、頭部乾癬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。

本剤は、他のCP外用剤と異なり、1日1回患部を中心に塗布して15分後に水又は湯で泡立て、洗い流す「短時間接触療法」という新しい用法であることから、効力を裏付ける試験として、TPA誘発マウス皮膚炎モデルにおける本剤の短時間（1、5、15又は30分間）塗布による抗炎症作用を検討した。TPA誘発マウス皮膚炎モデルでは、TPA塗布部位の皮膚における浮腫や好中球浸潤、表皮肥厚などの炎症反応が観察され、尋常性乾癬の病態との類似性が示唆されている⁸⁾。また、既存の外用乾癬治療薬の本モデルでの皮膚炎症反応に対する有効性も報告されており⁹⁾、本モデルは、尋常性乾癬に対する抗炎症作用を評価するのに適した動物モデルと考えられる。本剤を1、5、15又は30分間塗布することにより、TPA誘発マウス皮膚炎モデルでの耳介腫脹がいずれも有意に抑制された。また、5、15及び30分間塗布による抑制作用はいずれもほぼ同程度であり、1分間塗布による抑制作用よりも有意に強かった。このことから、本剤は、患部への15分間塗布という用法により、頭部乾癬に対して治療効果を発揮すると考える。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

- 1) 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.
- 2) Yawalkar S, Wiesenberger-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.
- 3) 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.
- 4) 中川秀己. 4. 乾癬. 皮膚疾患最新の治療2007-2008. 瀧川雅浩, 渡辺晋一 編集. 南江堂. 2006; 127-129.
- 5) 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, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌. 2009; 119: 1515-1534.
- 6) 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.
- 7) Adcock IM. Molecular mechanisms of glucocorticosteroid actions. Pulm Pharmacol Ther. 2000; 13: 115-126.
- 8) Griffiths RJ, Wood BE, Li S, Blackham A. Pharmacological modification of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate induced inflammation and epidermal cell proliferation in mouse skin. Agents Actions. 1988; 25: 344-351.
- 9) 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.

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）

2.6.3 薬理試験概要表

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
GK664S	1 g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
TPA	12- <i>O</i> -tetradecanoylphorbol-13-acetate

目次

	頁
2.6.3 薬理試験概要表	1
略号一覧	2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表	4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験	5
2.6.3.3 副次的薬理試験	5
2.6.3.4 安全性薬理試験	5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験	5

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：クロベタゾールプロピオン酸エステル

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTDにおける 記載箇所
効力を裏付ける試験					
12- <i>O</i> -tetradecanoylphorbol-13-acetate（TPA） 誘発皮膚炎モデルにおけるGK664Sの短時間塗布による抗炎症作用	マウス	経皮	マルホ株式会社	PE-096	4.2.1.1-1

副次的薬理試験
該当資料なし

安全性薬理試験
該当資料なし

薬力学的薬物相互作用試験
該当資料なし

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質：クロベタゾールプロピオン酸エステル

試験項目	動物種 系統	性別 動物数／群	投与経路	投与量 投与時間	試験結果	試験番号	CTDの 記載箇所
TPA誘発皮膚炎モデル におけるGK664Sの短 時間塗布による抗炎 症作用	マウス BALB/cAnNCrICrlj	メス 6匹／群	経皮	5 μL／右耳（単回） 1、5、15、30分間	いずれの塗布時間においても、GK664SはTPA誘発による 耳介腫脹を有意に抑制し、5、15及び30分間塗布による抑 制作用は、ほぼ同程度であり、1分間塗布によるそれより も有意に強かった。	PE096	4.2.1.1-1

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当資料なし

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当資料なし

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし