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）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

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
CPローション	CPを有効成分として含有するローション剤
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
AUC	Area under the time-plasma concentration curve：時間-血漿中濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t\ h}$	Area under the time-plasma concentration curve：時間-血漿中濃度曲線下面積（投与開始0時間後からt時間後までの時間-血漿中濃度曲線下面積）
AUC_{last}	Area under the time-plasma concentration curve：時間-血漿中濃度曲線下面積（投与開始0時間後から血漿中濃度定量可能最終時点までの時間-血漿中濃度曲線下面積）
BLQ	Below the lower limit of quantification：定量下限未満
C_{max}	Maximal plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{trough}	Trough plasma concentration：投与前血漿中濃度
HPLC-APCI-MS/MS	High performance liquid chromatography coupled with APCI-tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・APCI-タンデム質量分析
HPLC-ESI-MS/MS	High performance liquid chromatography coupled with ESI-tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・ESI-タンデム質量分析
HPLC-TIS-MS/MS	High performance liquid chromatography coupled with TIS-tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・TIS-タンデム質量分析
SD	Sprague-Dawley
t_{max}	Time to peak concentration：最高薬物濃度到達時間
t_{last}	Time to last concentration：血漿中濃度定量可能最終時点
$t_{1/2}$	Elimination half-life period：消失半減期

目次

頁
2.6.4 薬物動態試験の概要文 1
略号一覧 2
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.1.1 吸収 4
2.6.4.1.2 分布 5
2.6.4.1.3 代謝 5
2.6.4.1.4 排泄 5
2.6.4.1.5 薬物間相互作用 5
2.6.4.2 分析法 5
2.6.4.2.1 標準物質 5
2.6.4.2.2 血漿中濃度測定法 5
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.3.1 ラットにおけるGK664S及び0.05%CPローション単回経皮投与後の血漿中CP濃度 7
2.6.4.3.2 正常又は損傷皮膚ラットにおけるGK664S及び0.05%CPローション単回経皮投与後の血漿中CP濃度 8
2.6.4.3.3 ラットにおけるGK664S 2週間反復経皮投与後の血漿中CP濃度 9
2.6.4.3.4 ミニブタにおけるGK664S 13週間反復経皮投与後の血漿中CP濃度（トキシコキネティクスデータ） 9
2.6.4.4 分布 10
2.6.4.4.1 皮内分布（ヒト皮膚組織を用いた*in vitro*透過性試験） 10
2.6.4.4.2 血漿蛋白結合及び血球移行性 10
2.6.4.4.3 胎児移行性 10
2.6.4.5 代謝 10
2.6.4.5.1 推定代謝経路 10
2.6.4.5.2 代謝物の化学構造及び生体試料中の代謝物組成 10
2.6.4.5.3 初回通過代謝 11
2.6.4.5.4 *In vitro*代謝 11
2.6.4.5.5 酵素誘導及び阻害 11
2.6.4.6 排泄 11
2.6.4.6.1 排泄経路及び程度 11
2.6.4.6.2 乳汁排泄 11
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 11
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 11
2.6.4.9 考察及び結論 11
2.6.4.10 図表 12
2.6.4.11 参考文献 12

2.6.4.1 まとめ

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（以下、CP）を0.05%含有するシャンプー剤であり、CPの皮膚及び全身循環への移行を制限するための短時間接触型外用剤である。そのため、ラットにおいて短時間経皮投与時の吸収性を調べる目的で、本剤の単回経皮投与試験（2試験）及び2週間反復経皮投与試験（1試験）を実施するとともに、トキシコキネティクス試験からミニブタでの本剤の経皮吸収データを得た。更に、皮内分布を調べる目的で、ヒト皮膚組織を用いた*in vitro*透過性試験を行った。

なお、CPの全身分布、代謝及び排泄については、本剤は臨床予定用法・用量において市販製剤（0.05%CPローション）と比較して経皮吸収性が低く、全身移行が低いことなどの理由から、新たな試験は実施しなかった。

本剤の薬物動態評価に用いたデータの詳細は2.6.5項に示した。

2.6.4.1.1 吸収

ラットに本剤を15分間、又は0.05%CPローション（[redacted]）を10時間経皮投与時の全身曝露を評価した。更に、本剤の塗布時間による全身曝露への影響を検討するため、本剤を30分間塗布したときの全身曝露を評価した。0.05%CPローションを投与した場合はすべての血漿試料でCPの定量が可能であったが、本剤を15及び30分間塗布した場合は測定した試料のそれぞれ63%及び70%が定量下限（0.25 ng/mL）未満であった。本剤を15及び30分間塗布したときの時間-血漿中濃度曲線下面積（$AUC_{0\text{-}48\ h}$）は同程度であり、0.05%CPローションを10時間塗布した場合よりも1/15～1/3と低かった。

正常又は損傷皮膚ラットに本剤を15分間及び10時間塗布した場合、又は0.05%CPローションを10時間塗布した際の全身曝露を評価した。本剤を15分間及び10時間塗布したときの血漿中CP濃度は、ほとんどの試料で定量下限（0.32 ng/mL）未満であり、塗布時間並びに正常及び損傷皮膚で違いは認められなかった。定量下限以上の定量値が得られた試料は本剤の10時間塗布で、155試料中2試料（いずれも雌性ラット）のみであった。一方、0.05%CPローションを10時間塗布した場合も、正常及び損傷皮膚ラットでほとんど違いはなく、定量下限以上を示した試料は、156試料中23試料（いずれも雌性ラット）であり、本剤を塗布した場合よりも多かった。

ラットに本剤を1日1回、15分間、2週間反復経皮投与した際の血漿中CP濃度推移を検討した。初回投与後の血漿中CP濃度は、雄性ラットではすべての試料で定量下限（0.32 ng/mL）未満であったが、雌性ラットでは一部定量値が得られた（0.539～3.15 ng/mL）。投与期間中の各投与直前の血漿中CP濃度（C_{trough}）は、雄性ラットではすべて定量下限未満であったが、雌性ラットでは定量値が得られ、その推移より投与後5日目に定常状態に達すると考えられた。反復投与14日目の血漿中CP濃度は、雄性及び雌性ラットともに投与後0.5～1時間に最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、それぞれ10時間及び24時間まで定量可能であった。また、14日間反復投与後のC_{max}及びAUCに性差が認められた（雌性と雄性の$AUC_{0\text{-}24\ h}$比：2.23）。更に、雌性ラットにおいては、2週間反復投与後の$AUC_{0\text{-}8\ h}$は25.7 ng·h/mLであり、初回投与後と比較して約8倍に上昇した。雄性ラットでの初回投与後の血漿中濃度推移は得られなかったが、2週間の反復投与により血漿中濃度が上昇し、AUCが得られた。

ミニブタに本剤（0.5、1及び2 mL/kg/day、CPとしてそれぞれ0.25、0.5及び1 mg/kg/day）を1日1回15分間、13週間反復経皮投与した際の全身曝露を評価した。本剤を投与開始1日目及び88日目の投与後1、2、4、8及び24時間の血漿中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。

2.6.4.1.2 分布

*In vitro*ヒト皮膚組織に本剤を15分間及び16時間塗布した場合と、0.05%CPローションを16時間塗布した場合の皮内分布を検討した。CPは主に角質層を含む表皮に分布し、本剤及び0.05%CPローションを16時間塗布した際の角質層を含む表皮中CP量は、それぞれ塗布量の19%及び7.2%であった。一方、臨床予定用法・用量に従い、本剤を塗布後15分間で除去した場合の表皮中CP量は塗布量の0.1%（12例中1例のみ）であった。また、真皮及びレセプター液中のCP量は、いずれの製剤及び塗布時間でもほとんどの試料で定量下限（5 ng/mL）未満であった。

2.6.4.1.3 代謝

該当資料なし

2.6.4.1.4 排泄

該当資料なし

2.6.4.1.5 薬物間相互作用

該当資料なし

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標準物質

試験に用いたCPは、Galderma R&Dで合成されたものを使用し、純度は97.9%以上であった。また、定量の際に用いた内標準物質は、CPの重水素体（Galderma R&Dで合成）あるいはクロベタゾン酪酸エステル（シグマ-アルドリッチより購入）を使用し、純度はそれぞれ95.6%及び99.6%以上であった。

2.6.4.2.2 血漿中濃度測定法

薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験で使用した血漿中CP濃度測定法を表 2.6.4-1に示した。

表 2.6.4-1 血漿中薬物濃度測定法の概要

試験報告書番号 （測定報告書番号）	試験名	測定法バリデーション報告書番号	測定法及び 定量範囲	定量下限
薬物動態試験				
RDS.03.SRE. 4706 （RDS.03.SRE. 4490）	Plasma levels of clobetasol 17-propionate in rats following single topical application of clobetasol 0.05% shampoo (0.05%, w/w) and [redacted] (0.05%, w/w)	RDS.03.VRE. 4288.S02 （4.2.2.1-1）	HPLC-TIS-MS/MS 0.25～10 ng/mL	0.25 ng/mL （0.5 ng/mL）[a]
RDS.03.SRE. 31084	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 [redacted] 0.05% under the same conditions	RDS.03.VRE. 34182 （4.2.2.1-2） RDS.03.VRE. 34149(R01) （4.2.2.1-3）	HPLC-ESI-MS/MS 0.16～25 ng/mL HPLC-APCI-MS/MS 0.16～25 ng/mL	0.16 ng/mL （0.32 ng/mL）[a]
RDS.03.SRE. 4850	Clobetasol 0.05%Shampoo: Pharmacokinetic in the Sprague Dawley rat after repeated (2 weeks) dermal application	RDS.03.VRE. 34182 （4.2.2.1-2） RDS.03.VRE. 34149(R01) （4.2.2.1-3）	HPLC-ESI-MS/MS 0.16～25 ng/mL HPLC-APCI-MS/MS 0.16～25 ng/mL	0.16 ng/mL （0.32 ng/mL）[a]
トキシコキネティクス試験				
RDS.03.SRE. 12252	Clobetasol 0.05% (w/w) Shampoo: A 13 week dermal toxicity study in minipigs	RDS.03.VRE. 34173 （4.2.2.1-4） RDS.03.VRE. 34181 （4.2.2.1-5）	HPLC-ESI-MS/MS 0.2～5 ng/mL	0.2 ng/mL
RDS.03.SRE. 12428	A 90-day dermal (skin painting) toxicity study in rats with clobetasol lotion and clobetasol shampoo vehicle	RDS.03.VRE. 34147 （4.2.2.1-6）	HPLC-APCI-MS/MS 0.16～25 ng/mL	0.16 ng/mL
RDS.03.SRE. 12496	Two-year dermal carcinogenicity study in rats with clobetasol shampoo vehicle, clobetasol lotion placebo and clobetasol lotion (0.0002%, 0.0001% and 0.005%)	RDS.03.VRE. 34182 （4.2.2.1-2） RDS.03.VRE. 34149(R01) （4.2.2.1-3）	HPLC-ESI-MS/MS 0.16～25 ng/mL HPLC-APCI-MS/MS 0.16～25 ng/mL	0.16 ng/mL

a：サンプル量が不足し2倍希釈する必要がある場合

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ラットにおけるGK664S及び0.05%CPローション単回経皮投与後の血漿中CP濃度

［4.2.2.2-1、報告書番号 RDS.03.SRE.4706（評価資料）］

(1) 試験方法

SD系雄性ラットの背部（約15 cm^2）に本剤を0.6 mL/kg（CPとして300 μg/kg）の用量で15分間塗布した場合と、0.05%CPローションを同用量で10時間塗布した時の全身曝露について比較した。更に、本剤の塗布時間による全身曝露への影響を検討するため、本剤を30分間塗布したときの全身曝露量を調べた。各採血時点で3～4匹のラットを用いて、塗布開始後48時間まで採血を行い、血漿中CP濃度を測定した。

(2) 試験結果

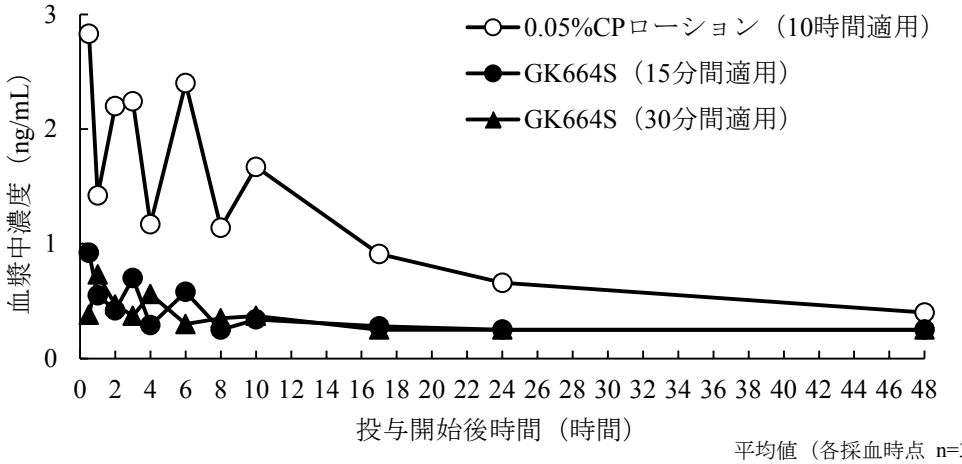
ラットにGK664S及び0.05%CPローションを単回経皮投与した際の血漿中CP濃度推移を図2.6.4-1に示した。

0.05%CPローションを10時間塗布した場合は、すべての血漿試料で血漿中CP濃度が定量可能であった。それに対して、本剤を15及び30分間塗布した場合では、それぞれ全試料の63%及び70%が定量下限（0.25 ng/mL）未満であった。そこで、定量下限未満の濃度には0又は定量下限値をあてはめて、本剤の$AUC_{0\text{-}48\ h}$の最小値（定量下限未満の濃度を0とした場合）及び最大値（定量下限未満の濃度を0.25 ng/mL、一部0.5 ng/mLとした場合）を算出した。その結果、0.05%CPローションを投与した際の$AUC_{0\text{-}48\ h}$は、本剤を15分間塗布した場合と比べると、最小値の約11倍、最大値の3倍高く、30分間塗布の場合と比べても最小値の15倍、最大値の約3倍高かった（表 2.6.4-2）。

したがって、ラットに本剤を15及び30分間塗布したときのCPの経皮吸収は、0.05%CPローションを10時間塗布したときに比べて低いことが示された。

図 2.6.4-1 ラットにおけるGK664S及び0.05%CPローション単回経皮投与後の血漿中CP濃度推移

（4.2.2.2-1のGraph3を改編）



平均値（各採血時点 n=3～4）
BLQを0.25 ng/mL（一部0.5 ng/mL）として平均値を算出

表 2.6.4-2 ラットにGK664S及び0.05%CPローションを単回経皮投与したときの$AUC_{0\text{-}48\ h}$

（4.2.2.2-1のp.14のTableを改編）

製剤	GK664S				0.05%CPローション
塗布時間	15分間		30分間		10時間
	最小値	最大値	最小値	最大値	
$AUC_{0\text{-}48\ h}$（ng·h/mL）[a]	4	15	3	14	45
$AUC_{0\text{-}48\ h}$比[b]	11	3	15	3	－
総試料数	40		44		44
BLQ試料数[c]	25		31		0
BLQ試料数[c]／総試料数（%）	63		70		0

a：$AUC_{0\text{-}48\ h}$は平均血漿中濃度から算出した。平均血漿中濃度は、定量下限未満（BLQ）の試料に0（最小値）又は定量下限値（0.25 ng/mL、一部0.5 ng/mL）（最大値）を当てはめて算出した。

b：$AUC_{0\text{-}48\ h}$比 ＝0.05%CPローション塗布時の$AUC_{0\text{-}48\ h}$ ／GK664S塗布時の$AUC_{0\text{-}48\ h}$

c：定量下限未満（BLQ）の試料数

2.6.4.3.2 正常又は損傷皮膚ラットにおけるGK664S及び0.05%CPローション単回経皮投与後の血漿中CP濃度

［4.2.2.2-2、報告書番号 RDS.03.SRE.31084（評価資料）］

（1）試験方法

SD系雄性及び雌性ラットの正常又は損傷皮膚（体表面積の約10%）に本剤を0.6 mL/kg（CPとして300 µg/kg）の用量で15分間及び10時間、又は0.05%CPローションを同用量で10時間塗布したときの全身曝露について調べた。各群で投与前（0時間）、投与後0.5、1、2、3、4、6、8、10、17、24、48及び72時間に採血し（各採血時点で3匹のラットを使用）、血漿中CP濃度を測定した。

（2）試験結果

正常又は損傷皮膚ラットに本剤を15分間又は10時間塗布したときの血漿中CP濃度は、ほとんどの試料で定量下限（0.32 ng/mL）未満であり、正常及び損傷皮膚で大きな違いは認められなかった（表 2.6.4-3）。定量下限以上の測定値が得られた6試料はいずれも雌性ラットであり、10時間塗布で定量下限以上を示した試料は155試料中2試料のみであった。一方、0.05%CPローションを10時間塗布した場合も、正常及び損傷皮膚ラットでほとんど違いはなく、定量下限以上を示した試料は、156試料中23試料（雌性ラットのみ）であり、GK664Sを塗布した場合よりも多かった。

表 2.6.4-3 正常及び損傷皮膚ラットにおけるGK664S及び0.05%CPローション単回経皮投与後の血漿中CP濃度

（4.2.2.2-2のTable4～9を集計改編）

製剤		GK664S								0.05%CPローション			
皮膚状態		正常				損傷				正常		損傷	
塗布時間		15分間		10時間		15分間		10時間		10時間		10時間	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
定量下限以上の血漿中濃度を示す試料数 / 測定試料数		0/39	2/39	0/39	2/38	0/39	2/39	0/39	0/39	0/39	13/39	0/39	10/39
血漿中CP濃度（ng/mL）	最小値	NA	0.3384	NA	0.5284	NA	0.5082	NA	NA	NA	0.3270	NA	0.3500
	最大値	NA	0.4382	NA	0.6627	NA	0.7332	NA	NA	NA	0.8619	NA	0.6682

NA: Not Applicable（適応せず）

2.6.4.3.3 ラットにおけるGK664S 2週間反復経皮投与後の血漿中CP濃度

［4.2.2.2-3、報告書番号 RDS.03.SRE.4850（評価資料）］

（1）試験方法

SD系雄性又は雌性ラットの背部（体表面積の約10%）に本剤を0.6 mL/kg/day（CPとして0.3 mg/kg/day）の用量で1日1回、15分間、14日間反復経皮投与し、血漿中CP濃度を測定した。それぞれの血漿中CP濃度から薬物動態パラメータを算出した（表 2.6.4-4）。採血は各時点3匹のラットを使用し、1日目及び14日目では、投与前（0時間）、投与後0.5、1、2、3、4、6、8、10、17、24及び48時間（14日目のみ）の11又は12時点で採血し、3日目から13日目までは、投与直前に採血した。

（2）試験結果

初回投与後の血漿中CP濃度は、雄性ラットにおいてすべての試料で定量下限（0.32 ng/mL）未満であったが、雌性ラットでは一部測定値が得られた（0.539～3.15 ng/mL）。投与期間中の各投与直前の血漿中CP濃度（C_{trough}）も、雄性ラットではすべて定量下限未満であったが、雌性ラットでは測定値が得られ、その推移より投与後5日目に定常状態に達したと考えられた。反復投与14日目の血漿中CP濃度推移は、雄性及び雌性ラットともに0.5～1時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、それぞれ10時間及び24時間まで測定値（平均値）が得られた。また、単回投与と同様、C_{max}及び時間-血漿中濃度曲線下面積（AUC）に性差が認められた（$AUC_{0\text{-}24\ h}$比：2.23）。更に、雌性ラットでは、初回投与後の$AUC_{0\text{-}8\ h}$（3.19 ng·h/mL）と比較して、2週間反復投与後の$AUC_{0\text{-}8\ h}$（25.7 ng·h/mL）は約8倍に上昇した。雄性ラットでの初回の血漿中濃度推移は得られなかったが、2週間の反復投与により血漿中濃度が上昇し、AUCが得られた（表 2.6.4-4）。

表 2.6.4-4 ラットにGK664Sを2週間反復経皮投与したときの薬物動態パラメータ

（4.2.2.2-3のp.28のTableを改編）

投与量 (mg/kg/day)	性別	日数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{last} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}8\ h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b] (h)
0.3	雄	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NA
		14	0.5	4.53	10	16.6	14.9	20.9 [a]	3.50
	雌	1	0.5	1.58	8	3.19	3.19	NC	NA
		14	1	11.0	24	46.6	25.7	46.6	3.92

NC: Not Calculated（算出不能）、NA: Not Applicable（適応せず）
a : $AUC_{0\text{-}24\ h}$ を算出するために、投与後 17 時間の血漿中濃度は定量下限の 0.32 ng/mL と設定した。
b :半減期は正確に算出できなかったため（相関係数が0.8以下）、参考値として示す。

2.6.4.3.4 ミニブタにおけるGK664S 13週間反復経皮投与後の血漿中CP濃度（トキシコキネティクスデータ）

［4.2.3.2-2、報告書番号 RDS.03.SRE.12252（評価資料）］

（1）試験方法

雌雄ミニブタ（Göttingen minipig）の背部（体表面積の約10%）に本剤を0.5、1及び2 mL/kg/day（CPとしてそれぞれ0.25、0.5及び1 mg/kg/day、1群4匹）の用量で1日1回15分間、13週間反復経皮投与した。1日目及び88日目の投与後1、2、4、8及び24時間に採血し、血漿中CP濃度を測定した。

(2) 試験結果

1日目及び88日目の投与後1、2、4、8及び24時間の血漿中CP濃度は、雌雄のすべての個体で定量下限（0.2 ng/mL）未満であった。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 皮内分布（ヒト皮膚組織を用いた*in vitro*透過性試験）

［5.3.2.3-1、報告書番号 1.CG.03.SRE.4651 (評価資料) ］

(1) 試験方法

*In vitro*ヒト皮膚組織に本剤を10 mg/cm^{2}の用量で15分間又は16時間塗布した際の角質層を含む表皮、真皮及びレセプター液中CP量を測定した。同様に0.05%CPローションを16時間塗布後の角質層を含む表皮、真皮及びレセプター液中CP量を測定した。

(2) 試験結果

本剤及び0.05%CPローションを16時間塗布した際の角質層を含む表皮中CP量は、それぞれ塗布量の19%及び7.2%であった。一方、臨床予定用法・用量に従い、本剤を塗布後15分間で除去した場合、表皮中CP量は塗布量の0.1%（12例中1例のみ）であった。また、真皮及びレセプター液中のCP量は、いずれの製剤及び塗布時間でも、ほとんどの試料で定量下限（5 ng/mL）未満であり、算出することができなかった（表 2.6.4-5）。

表 2.6.4-5 ヒト皮膚組織におけるGK664S及び0.05%CPローション塗布後の皮内分布

（5.3.2.3-1のTable Bを改編）

製剤		GK664S		0.05%CPローション
塗布時間		15分間	16時間	16時間
CP量（塗布量に対する%）	表皮（角質層を含む）	0.1[a]	19	7.2
	真皮	NA	NA	NA
	レセプター液	0.03[a]	NA	NA

12セル/群、a：1例のみのデータ

NA：Not Applicable（すべての試料が定量下限未満であるため、適応せず）

2.6.4.4.2 血漿蛋白結合及び血球移行性

該当資料なし

2.6.4.4.3 胎児移行性

該当資料なし

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 推定代謝経路

該当資料なし

2.6.4.5.2 代謝物の化学構造及び生体試料中の代謝物組成

該当資料なし

2.6.4.5.3 初回通過代謝
該当資料なし

2.6.4.5.4 *In vitro*代謝
該当資料なし

2.6.4.5.5 酵素誘導及び阻害
該当資料なし

2.6.4.6 排泄
2.6.4.6.1 排泄経路及び程度
該当資料なし

2.6.4.6.2 乳汁排泄
該当資料なし

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用
該当資料なし

2.6.4.8 その他の薬物動態試験
該当資料なし

2.6.4.9 考察及び結論
ラットに本剤を15及び30分間塗布した際の血漿中CP濃度は、測定試料のそれぞれ63%及び70%の試料が定量下限（0.25 ng/mL）未満であった。それに対して、0.05%CPローションを10時間塗布した場合は、すべての試料で定量下限以上の測定値が得られた。また、損傷皮膚ラットに本剤又は0.05%CPローションを10時間塗布した場合でも、正常皮膚ラットの場合と同様に、0.05%CPローションでは定量可能であったが、本剤ではすべて定量下限未満であった。ラットに本剤を2週間反復経皮投与した際の各投与直前の血漿中CP濃度（C_{trough}）は、雄性ラットではすべて定量下限（0.32 ng/mL）未満であったが、雌性ラットでは測定値が得られ、その推移より投与後5日目に定常状態に達すると考えられた。反復投与14日目のC_{max}及びAUCでも性差が認められ、雌性ラットの全身曝露は雄性ラットより高かった。経皮吸収の性差については、Bronaughら[1)]が安息香酸やコルチゾン等で報告しているように、雌性ラットの方が雄性ラットよりも角質層が薄いため経皮吸収されやすいことから、CPに関しても角質層の厚さが影響しているものと考えられる。

ミニブタに本剤を13週間反復経皮投与した際の血漿中CP濃度は、すべての試料で定量下限（0.2 ng/mL）未満であった。これらの結果より、本剤は臨床予定用法・用量において、患者への全身曝露は市販製剤（0.05%CPローション）よりも低いことが示唆された。

*In vitro*ヒト皮膚組織に本剤又は0.05%CPローションを16時間塗布した際の角層を含む表皮中には、それぞれ塗布量の19%及び7.2%のCPが検出された。一方、臨床予定用法・用量に従い、本剤を塗布後15分間で除去した場合は、16時間塗布した場合と比べて皮膚への移行量は少ないものの、表皮中にCPが検出された（塗布量の0.1%）。

CPの酵素誘導については、Finnenらの報告によると、局所適用CP製剤は皮膚中代謝酵素アルコ

キシクマリン-*O*-デアルキラーゼの活性に対し、臨床予定用量の濃度である0.05%で誘導効果を示すことが示唆された[2)]。

CPの代謝及び排泄については公表論文のデータはないが、基本骨格がCPと同一のデキサメタゾン[3), 4), 5)]やベタメタゾン[6),7)]等のステロイド類と類似していると考えられる。これらのステロイド類は基本骨格の6位に水酸基が付加した後、グルクロン酸抱合等の抱合反応を受け、腸肝循環を受けながら、尿及び胆汁に排泄されることが報告されている。よって、CPもこれらのステロイドと類似の経路を辿る可能性が高いと推察した。

2.6.4.10 図表

薬物動態試験の概要文中に図表を含めた。

2.6.4.11 参考文献

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.
2) Finnen MJ, Herdman ML, Shuster S. Induction of drug metabolizing enzymes in the skin by topical steroids. J steroid Biochem. 1984; 20: 1169-1173.
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.
4) 新藤恭司，塚本雄次，安田行寛，重松昭世，羽鳥晶子，Dexamethasone 17, 21-depropionate（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.
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-depropionate（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.
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.
7) Butler J, Gray CH. The metabolism of betamethasone. J Endocr. 1970; 46: 379-390.

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）

2.6.5 薬物動態試験概要表

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
CP	Clobetasol propionate：クロベタゾールプロピオン酸エステル
CPローション	CPを有効成分として含有するローション剤
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
$AUC_{0\text{-}t\ h}$	Area under the time-plasma concentration curve：時間-血漿中濃度曲線下面積（投与開始0時間後からt時間後までの時間-血漿中濃度曲線下面積）
BLQ	Below the lower limit of quantification：定量下限未満
C_{max}	Maximal plasma concentration：最高血漿中濃度
HPLC-APCI-MS/MS	High performance liquid chromatography coupled with APCI-tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・APCI-タンデム質量分析
HPLC-ESI-MS/MS	High performance liquid chromatography coupled with ESI-tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・ESI-タンデム質量分析
HPLC-TIS-MS/MS	High performance liquid chromatography coupled with TIS-tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・TIS-タンデム質量分析
SD	Sprague-Dawley
t_{max}	Time to peak concentration：最高薬物濃度到達時間

目次

頁
2.6.5 薬物動態試験概要表 1
略号一覧 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 6
2.6.5.3.1 ラット単回経皮投与後の血漿中濃度 6
2.6.5.3.2 ラット単回経皮投与後の血漿中濃度（正常及び損傷皮膚） 7
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 8
2.6.5.4.1 ラット反復経皮投与後の血漿中濃度 8
2.6.5.4.2 ミニブタ反復経皮投与後の血漿中濃度 9
2.6.5.5 薬物動態試験：分布：皮内分布（ヒト皮膚組織） 10
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合 11
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 11
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 11
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 11
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 11
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 11
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 11
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 11
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁排泄 11
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 12
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 12

2.6.5.1 薬物動態試験：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	投与経路／期間	実施施設	報告書番号	CTDにおける記載箇所
分析法					
分析法及び分析法バリデーション	ラット血漿	—	Galderma R&D	RDS.03.VRE.4288.S02	4.2.2.1-1
分析法及び分析法バリデーション	ラット血漿	—	Galderma R&D	RDS.03.VRE.34182	4.2.2.1-2
分析法及び分析法バリデーション	ラット血漿	—	Galderma R&D	RDS.03.VRE.34149（R01）	4.2.2.1-3
分析法及び分析法バリデーション	ミニブタ血漿	—	Galderma R&D	RDS.03.VRE.34173	4.2.2.1-4
分析法及び分析法バリデーション	ミニブタ血漿	—	Galderma R&D	RDS.03.VRE.34181	4.2.2.1-5
分析法及び分析法バリデーション	ラット血漿	—	Galderma R&D	RDS.03.VRE.34147	4.2.2.1-6
吸収					
単回投与	ラット	経皮／単回	Galderma R&D	RDS.03.SRE.4706	4.2.2.2-1
単回投与	ラット	経皮／単回	[redacted]	RDS.03.SRE.31084	4.2.2.2-2
反復投与	ラット	経皮／14日間	Galderma R&D	RDS.03.SRE.4850	4.2.2.2-3
反復投与	ミニブタ	経皮／13週間	[redacted]	RDS.03.SRE.12252	4.2.3.2-2
分布					
皮内分布（*in vitro*）	ヒト皮膚組織	経皮／単回	Galderma R&D	1.CG.03.SRE.4651	5.3.2.3-1
代謝					
該当資料なし					
排泄					
該当資料なし					
薬物動態学的薬物相互作用					
該当資料なし					
その他の試験					
該当資料なし					

2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験

薬物動態試験の概要文に概要表（表2.6.4-1）を記載した（「2.6.4.2.2 血漿中濃度測定法」参照）。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 ラット単回経皮投与後の血漿中濃度

被験物質：クロベタゾールプロピオン酸エステル

報告書番号：RDS.03.SRE.4706					
CTDにおける記載箇所：4.2.2.2-1					
動物種（系統）	ラット（SD）				
動物数（匹/群）／性別	12匹/群（各採血時点 n=3～4）／雄性				
飼育条件	摂水及び摂餌無制限				
媒体／製剤	GK664S及び0.05%CPローション（[redacted]）				
塗布時間	15分間及び30分間（GK664S）、10時間（0.05%CPローション）				
投与方法	背部皮膚に塗布（約15 cm^2）				
投与量（mg/kg）	0.3				
投与容量（mL/kg）	0.6				
採血時点	塗布後0.5、1、2、3、4、6、8、10、17、24及び48時間				
試料	血漿				
定量対象	クロベタゾールプロピオン酸エステル				
定量法	HPLC-TIS-MS/MS（定量下限：0.25 ng/mL）				
PKパラメータ					
製剤	GK664S				0.05%CPローション
塗布時間	15分間		30分間		10時間
	最小値[a]	最大値[b]	最小値[a]	最大値[b]	－
C_{max}（ng/mL）	0.8	0.92	0.55	0.73	2.83
t_{max}（h）	0.5	0.5	1	1	0.5
$AUC_{0\text{-}48\ h}$（ng·h/mL）	4	15	3	14	45

a： 平均値（定量下限未満の試料の濃度を0として計算した）

b： 平均値（定量下限未満の試料の濃度を0.25 ng/mLとして計算した）

2.6.5.3.2 ラット単回経皮投与後の血漿中濃度（正常及び損傷皮膚）

被験物質：クロベタゾールプロピオン酸エステル

報告書番号：RDS.03.SRE.31084												
CTDにおける記載箇所：4.2.2.2-2												
動物種（系統）	ラット（SD）											
動物数（匹/群）／性別	12／雄性；12／雌性、各採血時点　n=3											
飼育条件	摂水及び摂餌無制限											
媒体／製剤	GK664S及び0.05%CPローション（[redacted]）											
塗布時間	15分間又は10時間（GK664S）、10時間（0.05%CPローション）											
投与方法	正常又は損傷背部皮膚に塗布（体表面積の約10%）											
投与量（mg/kg）	0.3											
投与容量（mL/kg）	0.6											
採血時点	投与前（0時間）、投与後0.5、1、2、3、4、6、8、10、17、24、48及び72時間											
試料	血漿											
定量対象	クロベタゾールプロピオン酸エステル											
定量法	HPLC-ESI-MS/MS（定量下限：0.32 ng/mL）											
製剤	GK664S								0.05%CPローション			
皮膚状態	正常				損傷				正常		損傷	
塗布時間	15分間		10時間		15分間		10時間		10時間		10時間	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
定量下限以上の血漿中濃度を示す試料数/測定試料数	0/39	2/39	0/39	2/38	0/39	2/39	0/39	0/39	0/39	13/39	0/39	10/39
血漿中濃度（ng/mL）、最小値～最大値	NA	0.3384 ～ 0.4382	NA	0.5284 ～ 0.6627	NA	0.5082 ～ 0.7332	NA	NA	NA	0.3270 ～ 0.8619	NA	0.3500 ～ 0.6682

NA: Not Applicable（適応せず）

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 ラット反復経皮投与後の血漿中濃度

被験物質：クロベタゾールプロピオン酸エステル

報告書番号：RDS.03.SRE.4850				
CTDにおける記載箇所：4.2.2.2-3				
動物種（系統）	ラット（SD）			
動物数（匹/群）／性別	39／雄性、40／雌性、各採血時点 n=3			
飼育条件	摂水及び摂餌無制限			
媒体／製剤	GK664S			
投与方法	皮膚（体表面積の10%）へ塗布（塗布15分後に投与部位を払拭後洗浄）			
投与量（mg/kg/day）	0.3			
投与容量（mL/kg/day）	0.6			
投与頻度及び投与期間	1回/日、14日間			
採血時点	1日目：投与前（0時間）、0.5、1、2、3、4、6、8、10、17及び24時間、3-13日目：投与前（0時間）、 14日目：投与前（0時間）、0.5、1、2、3、4、6、8、10、17、24及び48時間			
試料	血漿			
定量対象	クロベタゾールプロピオン酸エステル			
定量法	HPLC-ESI-MS/MS（定量下限：0.32 ng/mL）			
PKパラメータ				
性別	雄		雌	
投与日	1日目	14日目	1日目	14日目
t_{max}（h）	NC	0.5	0.5	1
C_{max}（ng/mL）	NC	4.53	1.58	11.0
$AUC_{0\text{-}8\ h}$（ng·h/mL）	NC	14.9	3.19	25.7
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	NC	20.9	NC	46.6
累積率[a]	NC		8.06	
$AUC_{0\text{-}24\ h}$比（雌性/雄性）	1		2.23	

NC：Not Calculated（算出不能）、 a：1日目と14日目の$AUC_{0\text{-}8\ h}$比

2.6.5.4.2 ミニブタ反復経皮投与後の血漿中濃度

被験物質：クロベタゾールプロピオン酸エステル

報告書番号：RDS.03.SRE.12252							
CTDにおける記載箇所：4.2.3.2-2							
動物種（系統）		ミニブタ（Göttingen）					
動物数（匹/群）／性別		4／雄性、4／雌性					
飼育条件		摂水及び摂餌無制限					
媒体／製剤		GK664S					
投与方法		皮膚（体表面積の10%）へ塗布（塗布15分後に投与部位を払拭後洗浄）					
投与量（mg/kg/day）		0.25、0.5、1					
投与容量（mL/kg/day）		0.5、1、2					
投与頻度及び投与期間		1回/日、13週間（91日間）					
採血時点		1日目及び88日目：投与1、2、4、8及び24時間後					
試料		血漿					
定量対象		クロベタゾールプロピオン酸エステル					
定量法		HPLC-ESI-MS/MS（定量下限：0.2 ng/mL）					
TKパラメータ							
投与量（mg/kg/day）		0.25		0.5		1	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max}（ng/mL）	1日目	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	88日目	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng･h/mL）	1日目	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	88日目	NC	NC	NC	NC	NC	NC

BLQ：定量下限未満

NC：Not Calculated（算出不能）

2.6.5.5 薬物動態試験：分布：皮内分布（ヒト皮膚組織）

被験物質：クロベタゾールプロピオン酸エステル

報告書番号：1.CG.03.SRE.4651			
CTDにおける記載箇所：5.3.2.3-1			
試験系	ヒト皮膚（腹部、鼠径部又は大腿部）		
性別 / 個体数	女性 / 6 ドナー、各ドナーn=2（計 12 セル/群）		
溶媒 / 投与形態（製剤）	GK664S 及び 0.05%CP ローション（[redacted]）		
試験系	*In vitro*		
塗布量 （mg/cm^2）	10		
塗布時間	15分間又は16時間（GK664S）、16時間（0.05%CPローション）		
試料	表皮（角質層を含む）、真皮及びレセプター液		
定量対象	クロベタゾールプロピオン酸エステル		
定量法	HPLC-APCI-MS/MS（定量下限：5 ng/mL）		
	CP 量（塗布量に対する%）		
製剤	GK664S		0.05%CPローション
塗布時間	15分間	16時間	16時間
表皮（角質層を含む）	0.1 [a]	19	7.2
真皮	NA	NA	NA
レセプター液	0.03 [a]	NA	NA

NA：Not Applicable（すべての試料が定量下限未満であるため、適応せず）

a：1例のみのデータ

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合

該当資料なし

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当資料なし

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当資料なし

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

該当資料なし

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当資料なし

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当資料なし

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当資料なし

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

該当資料なし

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁排泄

該当資料なし

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当資料なし

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当資料なし