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）

2.6.6 毒性試験の概要文

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
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
6-MC	6-Methylcoumarin：6-メチルクマリン
8-MOP	8-Methoxypsoralen：8-メトキシソラレン
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration- time curve：濃度時間曲線下面積
C_{before}	投与前血漿中濃度
C_{max}	Maximal plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{24h}	投与24時間後血漿中濃度
FCA	Freund's Complete Adjuvant：フロイント完全アジュバント
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
MCV	Mean corpuscular volume：平均赤血球容積
MMTS	平均合計評点の最大値
PT	Prothrombin time：プロトロンビン時間
SD系ラット	Sprague Dawley系ラット
TK	Toxicokinetics

目　　次

頁
2.6.6 毒性試験の概要文 1
略号一覧 2
目　　次 3
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 急性毒性試験 5
2.6.6.3 反復投与毒性試験 6
2.6.6.4 遺伝毒性試験 7
2.6.6.5 がん原性試験 7
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 9
2.6.6.7 局所刺激性試験 9
2.6.6.8 その他の毒性試験 11
2.6.6.9 考察及び結論 14
2.6.6.10 図表 15

2.6.6.1 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）を有効成分とするシャンプー剤であり、Galderma S.A.社によって創製された。本剤は、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、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ものの、CPを0.05%含有する皮膚疾患治療剤（軟膏剤、クリーム剤及び外用液剤）は国内外で広く臨床使用されており、CPの安全性プロファイルはよく特徴づけられていることから、本有効成分に関する新たな毒性試験は実施しなかった。しかし、本剤の基剤成分は既承認製剤と異なることを考慮し、経皮投与による反復投与毒性試験及び局所刺激性試験などを実施した。

反復投与毒性試験としては、ミニブタ4週間及び13週間反復経皮投与毒性試験を実施した。局所刺激性試験としてはウサギ皮膚一次刺激性試験の実施に加え、本剤が眼に入った場合の安全性評価のためにウサギ眼粘膜一次刺激性試験を実施した。その他の毒性試験として、モルモット皮膚感作性試験を実施するとともに、光（紫外線）に対する影響を確認するため、モルモット皮膚光毒性試験及びモルモット皮膚光感作性試験を実施した。

また、Galderma S.A.社は米国での承認申請の際に、CPローションを用いたラット経皮がん原性試験及び13週間反復投与用量設定試験を非臨床データパッケージに加えた。これらの試験成績についても、参考情報として本CTDに要約した。

実施した毒性試験を表 2.6.6-1に示した。試験はいずれもGLPを遵守して実施した。

表 2.6.6-1 毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質	GLP適用	評価／参考
反復投与毒性試験					
4週間	経皮	ミニブタ	GK664S	適	参考
13週間	経皮	ミニブタ	GK664S	適	評価
がん原性試験					
13週間（用量設定）	経皮	ラット	0.001、0.005% CPローション、GK664Sプラセボ	適	参考
104週間	経皮	ラット	0.0002、0.001、0.005% CPローション、GK664Sプラセボ	適	参考
局所刺激性試験					
皮膚一次刺激性	経皮	ウサギ	GK664S	適	評価
眼粘膜一次刺激性（1）	結膜嚢内	ウサギ	GK664S	適	評価
眼粘膜一次刺激性（2）	結膜嚢内	ウサギ	GK664S（30%水希釈液*）	適	評価
その他の毒性試験					
皮膚感作性	経皮	モルモット	感作：GK664S（30%水希釈液*） 惹起：GK664S（10%水希釈液*）	適	評価
皮膚光毒性（1）	経皮	モルモット	GK664S	適	評価
皮膚光毒性（2）	経皮	モルモット	GK664S（10 v/v%水希釈液*）	適	評価
皮膚光感作性	経皮	モルモット	GK664S	適	評価

*：製剤を水で当該濃度に希釈して使用した。

2.6.6.1.1 反復投与毒性

ミニブタの背部皮膚（体表面積の約10%）に、臨床での用法を模した条件（15分適用後に洗い流す）にて、GK664Sを0.5、1及び2 mL/kg/day（CPとして0.25、0.5及び1.0 mg/kg/day）で13週間反復投与し、全身及び投与部位皮膚への毒性を評価した。投与用量は4週間反復投与毒性試験の結果を基に設定した。全身性の影響は認められず、投与部皮膚では、「ごく軽度～明らかな紅斑（評点：1～2)」及び「ごく軽度の浮腫（評点：1)」が投与期間を通じて散見された。GK664Sプラセボ群でも同程度の皮膚反応が認められたことから、基剤による影響と考えられた。病理組織学的検査では、GK664S各群の投与部位皮膚に「軽度から中等度の過角化」及び「表皮及び真皮の萎縮」がみられた。GK664Sプラセボ群では、表皮及び真皮の萎縮はみられず、投与部皮膚にごく軽度の過角化が認められたのみであった。CPの全身性の無毒性量は雌雄ともに1.0 mg/kg/day（GK664Sとして2 mL/kg/day）、投与部位局所の無毒性量は雌雄ともに0.25 mg/kg/day（GK664Sとして0.5 mL/kg/day）未満と判断された。

2.6.6.1.2 がん原性

ラットに0.0002%～0.005%のCPローション製剤を2年間経皮投与して、がん原性について評価した。腫瘍性病変として、0.005% CPローション群の雌で膵島細胞腺腫の増加が認められたが、膵島細胞癌の増加はみられなかった。なお、膵島細胞腺腫の発生頻度は背景データをわずかに上回る程度であった。非腫瘍性病変としては、投与部皮膚における付属器の萎縮がみられた。その他、本試験ではローション基剤及びGK664Sプラセボの2群の基剤群を設けたが、どちらの基剤群にも特筆すべき毒性所見は認められなかった。

2.6.6.1.3 局所刺激性

GK664Sのウサギ皮膚一次刺激性は「軽度の刺激性あり」、GK664Sプラセボは「刺激性あり」と判定された。

GK664S及びその30%水希釈液の眼粘膜一次刺激性は、それぞれ「中等度の刺激性あり」及び「ごく軽度の結膜刺激あり」と評価された。GK664Sプラセボにも同程度の眼刺激反応がみられたことから、GK664Sの刺激性は基剤に起因するものと考えられた。なお、これらの刺激は洗眼により軽減した。

2.6.6.1.4 その他の毒性

モルモット皮膚感作性試験（Buehler test）では、GK664Sに皮膚感作性は認められなかった。また、モルモット光毒性試験（森川法）及びモルモット光感作性試験（Adjuvant and Strip法）の結果も陰性であった。

2.6.6.2 急性毒性試験

該当資料なし

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 ミニブタを用いた反復投与毒性試験

2.6.6.3.1.1 ミニブタを用いた4週間反復経皮投与毒性試験（用量設定試験）

[4.2.3.2-1、報告書番号 RDS.03.SRE.12249（参考資料）]

(1) 試験方法

3~4カ月齢のGöttingen種ミニブタ（雌雄各1例／群）を用いて、GK664Sを0.5、1及び2 mL/kg/day（CPとして0.25、0.5及び1.0 mg/kg/day）で、4週間反復経皮投与した。剪毛した背部皮膚に体表面積の約10%の投与部位を設け、約15分間単純塗布した後、投与部位を洗浄した。対照群には、GK664Sプラセボを2 mL/kg/dayで投与した。

本試験では、一般状態観察、皮膚反応、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、剖検、器官重量測定（副腎、下垂体、脾臓及び胸腺）及び病理組織学的検査（皮膚）を実施した。

(2) 試験結果

副腎重量の低値傾向が1及び2 mL/kg/day群でみられたものの、その他、明らかな全身性の影響は認められなかった。

投与部位局所への影響として、皮膚反応の観察では、GK664S（2 mL/kg/day）群の雄で、「ごく軽度～明らかな紅斑（評点：1～2）」が投与19～24日にみられた。また、投与22～28日には部分的な痂皮も認められた。同程度の皮膚反応は、GK664Sプラセボ群の雄でも認められたことから、GK664S群でみられた皮膚反応は基剤によるものと考えられた。投与部位皮膚の病理組織学的検査では、被験物質投与に起因した明らかな影響は認められなかった。

以上の結果より、13週間反復経皮投与毒性試験の高用量は、1 mg/kg/day（GK664Sとして2 mL/kg/day）に設定すべきと考えられた。

2.6.6.3.1.2 ミニブタを用いた13週間反復経皮投与毒性試験

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

(1) 試験方法

3~4カ月齢のGöttingen種雌雄ミニブタ（4例／群）を用いて、GK664Sを0.5、1及び2 mL/kg/day（CPとして0.25、0.5及び1.0 mg/kg/day）で、13週間反復経皮投与した。剪毛した背部皮膚に体表面積の約10%の投与部位を設け、約15分間単純塗布した後、投与部位を洗浄した。対照群には、GK664Sプラセボを2 mL/kg/dayで投与した。

本試験では、一般状態観察、皮膚反応、体重測定、摂餌量測定、心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。また、被験物質の血漿中濃度は、投与1及び88日目の投与1、2、4、8及び24時間後に採血し、測定した。

(2) 試験結果

いずれの群も各種検査で投与に関連する全身性の影響は認められず、死亡の発生もなかった。

投与部位局所への影響として、皮膚反応の観察において、GK664S各群に、「ごく軽度～明らかな紅斑（評点：1～2）」及び「ごく軽度の浮腫（評点：1）」が投与期間を通じて散見

されたが、GK664Sプラセボ群でも同程度の皮膚反応が認められていることから、被験物質に起因した変化ではなく、基剤による影響と考えられた。投与部位皮膚の病理組織学的検査では、GK664S各群に「軽度から中等度の過角化」が認められた。過角化はGK664Sプラセボ群でも認められたが、ごく軽度であった。また、GK664S各群に、「ごく軽度から中等度の表皮の萎縮」及び「軽度から中等度の真皮の萎縮」がみられたが、GK664Sプラセボ群には表皮及び真皮の萎縮は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下におけるCPの全身性の無毒性量は雌雄ともに1.0 mg/kg/day（GK664Sとして2 mL/kg/day）、投与部位局所の無毒性量は雌雄ともに0.25 mg/kg/day（GK664Sとして0.5 mL/kg/day）未満と判断された。血漿中CP濃度は、いずれの採血時点においても、雌雄の全個体で定量下限値（0.2 ng/mL）未満であった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.6.5 がん原性試験

2.6.6.5.1 ラットを用いた13週間反復経皮投与毒性試験（用量設定試験）

[4.2.3.4.1-1、報告書番号 RDS.03.SRE.12428（参考資料）]

(1) 試験方法

経皮がん原性試験の用量設定のために、SD系雌雄ラット（10例／群）を用いて、CPローション基剤（100 µL/body）、0.001% CPローション（50 or 100 µL/body）及び0.005% CPローション（50 or 100 µL/body）を6時間閉塞投与する群、CPローション基剤（100 µL/body）及び0.005% CPローション（100 µL/body）を6時間開放投与する群を設定し、13週間反復経皮投与した。剪毛した背部皮膚に体表面積の約10%の投与部位を設け、投与6時間後に投与部位を洗浄した。対照群として、無処置対照群及び純水（100 µL/body）を閉塞投与する処置対照群を設定した。また、GK664Sプラセボ（50 or 100 µL/body）を約15分間閉塞投与した後、洗浄する群を設けた。

本試験では、一般状態観察、皮膚反応及び皮下脂肪厚観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

血漿中CP濃度は、TKサテライト動物を用いて、投与1及び90日目の投与前（投与90日のみ）、投与0.5、2、4及び8時間後に採血して測定した。

(2) 試験結果

CPローション各群で死亡の発生はみられなかった。0.005% CPローション（100 µL/body）閉塞投与群の雌雄で体重の低値傾向、摂餌量の低値傾向（雄のみ）、副腎重量の低値（雌のみ）がみられた。0.005% CPローション（100 µL/body）開放投与群では、体重の低値（雌雄）、摂餌量の低値（雌のみ）、血液学的パラメータの変動（雄の赤血球数、雌のヘモグロビン及びMCV、雌雄のヘマトクリットの高値、雌のPT及び雄のAPTTの延長、雌の血小板、白血球、リンパ球及び好酸球数の減少）、血液生化学的パラメータの変動（雌のAST及びALTの高値）がみられた。器官重量では、雌雄の胸腺及び脾臓、雌の副腎、肝臓及び子宮重量の低値がみられた。開放投与群は、塗布した0.005% CPローションを経口摂取したことにより、閉塞

投与群に比べ、変化の程度が増強したと考えられた。

投与部位局所への影響として、CPローション基剤及びCPローション各群の投与部皮膚にGrade1の痂皮（投与面積の10%以下）及び紅斑（ごく軽度）、落屑がみられ、CPローション各群で皮下脂肪厚の減少がみられた。剖検では、0.005% CPローション各群で皮膚の菲薄化がみられた。病理組織学的検査では、0.005% CPローション各群に、真皮の菲薄化、表皮及び皮膚付属器の萎縮がみられた。CPローション基剤各群では、表皮の過形成がみられた。

CPローション投与動物の各採血時点の血漿のうち約84.7%が定量下限（0.16 ng/mL）未満であった。投与容量の増加に伴い曝露量は増加し、閉塞投与よりも開放投与の方が多く曝露されていた。また、雌の曝露量は雄に比べて高かった。

GK664Sプラセボ各群では、投与に関連する死亡及び全身への影響、投与部位への局所的影響は認められなかった。

2.6.6.5.2 ラットを用いた2年間経皮がん原性試験

[4.2.3.4.1-2、報告書番号 RDS.03.SRE.12496（参考資料）]

(1) 試験方法

SD系雌雄ラット（75例／群）を用いて、0.0002%、0.001%及び0.005% CPローション製剤を1日1回、最大104週間経皮投与した。剪毛した背部皮膚に体表面積の約10%の投与部位を設け、100 µL/body（CPとして0、0.4、2及び11 µg/kg/day）の用量で6時間閉塞投与した後、投与部位を洗浄した。対照群として、CPローション基剤群及び水群を設定した。また、GK664Sプラセボ（100 µL/body）を約15分間閉塞投与した後、洗浄する群を設けた。

本試験では、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

血漿中CP濃度は、TKサテライト動物を用いて、各対照群（水群、CPローション基剤群及びGK664Sプラセボ）では投与52週目の投与1及び24時間後、0.005% CPローション群では投与52週目の投与前、投与0.5、1、2、4、6、8及び24時間後に採血して測定した。

(2) 試験結果

2年間の試験終了時における雌雄各CPローション群の生存率は、20.0～26.7%であった。水群の生存率は、雄が20.0%、雌が25.3%、CPローション基剤群では、雄が20.0%、雌が26.7%であり、CPローション投与による死亡率の増加は認められなかった。

体重増加抑制による体重の低値が、0.005%群の雄で投与5週目から、雌で投与2週目からみられた。投与104週時点での0.005%群の体重は、水対照群と比較して、雄で15.4%、雌で7.6%低値であった。摂餌量測定では、0.005%群の雌雄で、試験期間を通じわずかな低値を示した。一般状態観察では、呼吸促迫や糞の著減がCPローション群の雌雄でやや高頻度にみられた。血液学的検査では、投与に起因した変化は認められなかった。

剖検では、CPローション投与による結節、巣、組織肥大の発生率の増加は認められなかった。投与に関連する可能性のある唯一の肉眼所見は、0.005%群の雌でやや高頻度にみられた皮下腫瘤（投与部位以外）であり、その多くは病理組織学的検査で乳腺腫瘍に分類されたものと関連があった。

病理組織学的検査では、傾向検定により、肝細胞癌（雌雄）及び肝細胞癌と肝細胞腺腫の合計（雄）の増加傾向がCPローション基剤群に対してみられた。しかし、水群に対して

は、肝細胞癌（雄）及び肝細胞癌と肝細胞腺腫の合計（雄）の増加傾向は認められず、対比較では雌雄とも両対照群との間に発生率の有意な差は認められなかった。雌では、傾向検定により乳腺腫の増加傾向が、CPローション基剤群及び水群に対してみられ、水群との対比較では0.005%群の雌で乳腺腫の発生率増加が認められた。しかし、乳腺癌の発生率は全群の中で最も低く、全乳腺腫瘍の発生率は両対照群と同程度であり、更に0.0002%及び0.001%群の乳腺腫の発生率に増加は認められなかった。それゆえ、0.005%群の雌でみられた乳腺腫の発生率増加は、CPの影響ではないと考えられた。膵臓では、傾向検定により膵島細胞癌（雌）、膵島細胞癌と膵島細胞腺腫の合計（雌）の増加傾向が、CPローション基剤群に対してみられ、CPローション基剤群との対比較では、0.005%群の雌のみで膵島細胞癌と膵島細胞腺腫の合計の発生率増加が認められた。しかし、0.0002%及び0.001%群の雌雄、0.005%群の雄では、膵島細胞癌及び膵島細胞腺腫の発生率、膵島細胞癌と膵島細胞腺腫の合計に増加はみられなかった。下垂体では、CPローション基剤群との対比較において、0.0002%群の雌で下垂体腺腫の発生率増加がみられたが、0.001%群及び0.005%群では有意な差は認められず、傾向検定においても有意な増加傾向はみられなかった。それゆえ、0.0002%群の雌でみられた下垂体腺腫の発生率増加は、CPの影響ではないと考えられた。

非腫瘍性病変として、投与部皮膚における付属器の萎縮がみられ、その発生率はCPの用量に依存して、雌雄ともに増加した。また、変化の程度にも明らかな用量依存がみられた。

52週時点での血漿中CP濃度は、雌雄の各対照群、雄の0.005%群で定量下限値（0.16 ng/mL）未満であった。雌の0.005%群では、C_{max}が0.89 ng/mL（定量下限値の約6倍）、AUCが8.93 ng•h/mLであった。投与前後の血漿中濃度（C_{before}：0.11 ng/mL、C_{24h}：0.04 ng/mL）は、定量下限未満ではあるものの同程度であることから、52週の時点で定常状態に達していると考えられた。

また、GK664Sプラセボ群の生存率は、雄が29.3%、雌が21.3%であり、GK664Sプラセボ投与による死亡率の増加は認められなかった。いずれの検査においても、GK664Sプラセボ投与の影響は認められなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

該当資料なし

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.7.1 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

[4.2.3.6-1、報告書番号 1.CG.03.SRE.12140（評価資料）]

(1) 試験方法

New Zealand White種雄ウサギ各3例の側腹部皮膚に6 cm^2の投与部位を設け、0.5 mLのGK664SあるいはGK664Sプラセボを15分間閉塞塗布した後、被覆材を除去した。開放1、24、48及び72時間後（開放1～4日目）に皮膚反応（紅斑及び痂皮形成、浮腫。それぞれ評点：0-4）を観察した。さらに皮膚反応が消失するまで観察を継続した。

(2) 試験結果

GK664Sでは、開放1時間後から72時間後まで、2/3例に「ごく軽度の紅斑」が認められ、開放5日目に消失した。残りの1例は開放1時間後に「明らかな紅斑」がみられ、48時間後ま

で「ごく軽度の紅斑」で推移した後、72時間後に消失した。浮腫はいずれの個体にも認められなかった。各個体における開放24～72時間後の平均評点は、1.0、1.0及び0.7であった。

GK664Sプラセボでは、開放1時間後から72時間後まで、全例に「明らかな紅斑」が認められた。内2例の紅斑は開放5日目に消失し、残りの1例は開放5日目に「ごく軽度の紅斑」となった後、6日目に消失した。浮腫はいずれの個体にも認められなかった。各個体における開放24～72時間後の平均評点は、2.0、2.0及び2.0であった。

以上の結果より、GK664Sは「軽度の刺激性あり」、GK664Sプラセボは「刺激性あり」と判定された。

2.6.6.7.2 ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験（1）

[4.2.3.6-2、報告書番号 RDS.03.SRE.12640（評価資料）]

(1) 試験方法

日本白色種雌ウサギを1群あたり6例用いて、左眼結膜嚢内に0.1 mLのGK664Sあるいは GK664Sプラセボを単回点眼投与した。内各3例を洗眼群とし、投与30秒後に注射用水で洗眼した。残る各3例は非洗眼群とした。投与後1、24、48、72及び96時間（投与後0～4日）並びに投与後5から21日に角膜、虹彩及び結膜の変化をDraizeの基準に従って観察し、Kay & Calandraの眼粘膜刺激分級法に従って眼刺激性を評価した。また、投与後24時間には、フルオレセインナトリウムで染色を行った後、角膜の染色斑の有無を観察した。

(2) 試験結果

GK664Sの非洗眼群では、投与後1時間に最も強い刺激反応が認められ、角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全例に、虹彩の異常が2/3例に認められた。投与後24時間以降、刺激反応は減弱傾向を示し、投与後24時間には虹彩の異常が、投与後5日には結膜浮腫と分泌物が、投与後9日には結膜発赤が全例で消失した。投与後13日及び16日に、各1/3例の刺激反応は回復したものの、残り1/3例については投与後21日までに回復しなかった。平均合計評点の最大値（MMTS）は、投与後1時間の29.7、投与後7日の平均合計評点は10.7であり、「中等度の刺激性あり」に分類された。洗眼群では、投与後24時間に最も強い刺激反応が認められ、角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全例に認められた。投与後48時間以降、刺激反応は減弱傾向を示し、投与後48時間には結膜浮腫が、投与後96時間には分泌物が全例で消失した。2/3例の刺激反応は投与後96時間に、残り1/3例については投与後7日に回復した。MMTSは、投与後24時間の20.0であった。

GK664Sプラセボの非洗眼群では、投与後1時間に最も強い刺激反応が認められ、角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全例に、虹彩の異常が2/3例に認められた。投与後24時間以降、刺激反応は減弱傾向を示し、投与後24時間には虹彩の異常が、投与後5日には結膜浮腫が、投与後6日には分泌物が、投与後10日には結膜発赤が全例で消失した。投与後13日に、全例の角膜混濁が消失した。MMTSは、投与後1時間の31.7、投与後7日の平均合計評点は4.0であり、「中等度の刺激性あり」に分類された。洗眼群では、投与後24時間に最も強い刺激反応が認められ、角膜混濁、結膜発赤及び結膜浮腫が全例に、分泌物が2/3例に認められた。投与後48時間以降、刺激反応は減弱傾向を示し、投与後48時間には結膜浮腫が、投与後5日には分泌物が全例で消失した。投与後6日、7日及び9日に、それぞれ1/3例の刺激反応は回復した。MMTSは、投与後24時間の19.0であった。

以上の結果より、GK664Sは、「中等度の刺激性あり」として分類されたが、GK664Sプラセボにも同程度の刺激反応がみられたことから、GK664Sの刺激性は基剤に起因するものと考えられた。また、これらの刺激は洗眼により軽減した。

2.6.6.7.3 ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験（2）

[4.2.3.6-3、報告書番号 1.CG.03.SPR.12139（評価資料）]

(1) 試験方法

New Zealand White種雄ウサギ各3例の左眼結膜嚢内に、0.1 mLのGK664SあるいはGK664Sプラセボの30%水希釈液を単回点眼投与した。洗眼は行わず、右眼を対照とした。投与後1、24、48及び72時間に、結膜の浮腫（評点：0-4）、結膜の発赤（評点：0-3）、結膜における分泌物（評点：0-3）、虹彩の病変（評点：0-2）角膜の混濁（評点：0-4）を観察し、判定基準に従って評価した。また、投与後24時間には、フルオレセイン染色による角膜の観察を実施した。

(2) 試験結果

GK664S（30%水希釈液）では、軽度から中等度の結膜の反応（軽度又は中等度の浮腫、軽度の発赤、わずかな分泌物）が投与後1時間に認められたものの、投与後72時間にはすべて消失した。各個体における投与24～72時間の平均評点は、結膜の浮腫が0.3、0.0及び0.0点、発赤が0.7、0.0及び0.3点であった。角膜及び虹彩に異常は認められなかった。

GK664Sプラセボ（30%水希釈液）では、軽度から中等度の結膜の反応（軽度から中等度の浮腫、軽度の発赤、わずか～明らかな分泌物）が投与後1時間に認められたものの、投与後72時間にはすべて消失した。各個体における投与24～72時間の平均評点は、結膜の浮腫が0.3、1.0及び1.0点、発赤が0.3、1.0及び0.7点であった。角膜及び虹彩に異常は認められなかった。

以上の結果より、GK664S及びGK664Sプラセボの30%水希釈液投与により、ごく軽度の結膜刺激性が認められた。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 皮膚感作性試験

2.6.6.8.1.1 モルモットを用いた皮膚感作性試験

[4.2.3.7.1-2、報告書番号 1.CG.03.SRE.12152（評価資料）]

(1) 試験方法

試験はBuehler testに従い実施した。Hartley系雌雄モルモット各10例に2×2 cmの感作部位を設け、0.5 mLのGK664SあるいはGK664Sプラセボの30%水希釈液を、感作部位に6時間閉塞投与した（感作処置）。対照群（雌雄各5例）には、0.5 mLの水を用いて同様の処置を行った。感作処置は、週1回の頻度で3回実施した。最終感作14日後、2×2 cmの惹起部位を設け、GK664SあるいはGK664Sプラセボの10%水希釈液又は水0.5 mLを、惹起部位に6時間閉塞投与した（惹起処置）。惹起処置終了後24及び48時間に皮膚反応を観察した。なお、予備試験（4.2.3.7.1-1、1.CG.03.SPR.12141）では30%濃度まで一次刺激性の皮膚反応は認められなかったため、当試験では30%水希釈液で感作処置及び惹起処置を実施した。しかし、惹起時に皮膚刺激がみられたことにより皮膚感作性の評価ができなかったため、再度動物を入荷し、

10%水希釈液にて惹起処置を行った。

(2) 試験結果

本試験条件下において、GK664S、GK664Sプラセボともに皮膚反応はみられず、皮膚感作性は認められなかった。

2.6.6.8.2 光安全性試験

2.6.6.8.2.1 モルモットを用いた皮膚光毒性試験（1）

[4.2.3.7.7-1、報告書番号 RDS.03.SRE.12641（評価資料）]

(1) 試験方法

試験は森川法に従い実施した。6週齢のHartley系雌モルモットの背部に2×2 cmの投与部位を左右対称に各2区画設け、左右それぞれにGK664S及びGK664Sプラセボ0.02 mLを開放投与した。投与後30分に右側を非照射部、左側を照射部として10 J/cm^{2}の長波長紫外線を照射した。照射終了後24、48及び72時間にDraizeの基準に従って皮膚反応を観察した。皮膚光毒性の評価は、照射部位の平均合計評点が非照射部位の平均合計評点に比べ、特異的に高い場合に光毒性ありと評価した。なお、陽性対照には0.02 w/v%の8-メトキシソラレン（8-MOP）エタノール溶液を用いた。

(2) 試験結果

GK664Sでは、紫外線照射の有無にかかわらず、各観察時点において評点3の紅斑及び評点1又は2の浮腫が全例に認められた。GK664Sプラセボでも、紫外線照射の有無にかかわらず、各観察時点においてGK664Sと同等の皮膚反応がみられた。陽性対照群では、紫外線照射により明らかな皮膚反応の増強が認められた。

以上より、本試験条件下において、GK664Sには基剤による一次刺激性が認められたものの、皮膚光毒性はないと判断された。

2.6.6.8.2.2 モルモットを用いた皮膚光毒性試験（2）

[4.2.3.7.7-2、報告書番号 RDS.03.SRE.12662（評価資料）]

(1) 試験方法

試験は森川法に従い実施した。6週齢のHartley系雌モルモットの背部に2×2 cmの投与部位を左右対称に各2区画設け、左右それぞれにGK664S及びGK664Sプラセボの10 v/v%水希釈液0.02 mLを開放投与した。投与後30分に右側を非照射部、左側を照射部として10 J/cm^{2}の長波長紫外線を照射した。照射終了後24、48及び72時間にDraizeの基準に従って皮膚反応を観察した。皮膚光毒性の評価は、照射部位の平均合計評点が非照射部位の平均合計評点に比べ、特異的に高い場合に光毒性ありと評価した。なお、陽性対照には0.02 w/v%の8-MOPエタノール溶液を用いた。

(2) 試験結果

GK664S（10 v/v%水希釈液）では、紫外線照射の有無にかかわらず、各観察時点において評点1の紅斑が2/5～3/5例に認められ、平均合計評点は照射、非照射ともに24及び48時間後に0.6、72時間後に0.4であった。GK664Sプラセボ（10 v/v%水希釈液）でも、紫外線照射の有無にかかわらず、各観察時点においてGK664S（10 v/v%水希釈液）と同等の皮膚反応がみ

られ、平均合計評点は照射、非照射ともに24及び48時間後に0.6、72時間後に0.4であった。陽性対照群では、紫外線照射により明らかな皮膚反応の増強が認められた。

以上より、本試験条件下において、GK664S（10 v/v%水希釈液）及びGK664Sプラセボ（10 v/v%水希釈液）の投与部位には、基剤成分よる、ごく軽度の一次刺激性が認められたものの、皮膚光毒性はないと判断された。

2.6.6.8.2.3 モルモットを用いた皮膚光感作性試験

[4.2.3.7.7-3、報告書番号 RDS.03.SRE.12642（評価資料）]

(1) 試験方法

試験はAdjuvant and Strip法に従い実施した。5~6週齢のHartley系雌モルモットの頸背部に2×4 cmの光感作部位を設け、4隅に水/FCA・乳化物を各0.1 mL皮内投与した。光感作部位の角質層をセロハンテープで剥離後、GK664SあるいはGK664Sプラセボ0.1 mLを開放投与した。投与30分後に10 J/cm^{2}の長波長紫外線を照射した。角質層剥離、被験物質投与、紫外線照射を1日1回、計5日間連続して行った（光感作処置）。光感作処置開始21日後、背部に1.5×1.5 cmの惹起部位を左右対称に各2区画設け、左右それぞれに各被験物質0.02 mLを開放投与した。投与後30分に右側を非照射部、左側を照射部として10 J/cm^{2}の長波長紫外線を照射した（光惹起処置）。照射終了後24及び48時間に佐藤らの基準に従って皮膚反応を観察した。個体別の皮膚反応の評点を惹起部位ごとに合計し、試験群の平均評点を算出して、評点1以上を陽性とする陽性率を求めた。照射部と非照射部の皮膚反応の強さ及び陽性率を比較し、同群の照射部の皮膚反応が非照射部に比べ特異的に強い場合、GK664S群については、さらにその数値がGK664Sプラセボ群の数値よりも大きい場合を光感作性ありと評価した。なお、陽性対照には6-メチルクマリン（6-MC）アセトン溶液（光感作処置時：5 w/v%、光惹起処置時：2 w/v%）を用いた。

(2) 試験結果

GK664S光感作群では、GK664S及びGK664Sプラセボのいずれも、紫外線照射の有無に関わらず、光惹起24時間後に評点3の紅斑及び評点2の浮腫（平均評点：各5.0）、光惹起48時間後には評点3の紅斑及び評点1の浮腫（平均評点：各4.0）が全例にみられた。各部位の陽性率は100%であった。GK664Sプラセボ光感作群では、GK664S及びGK664Sプラセボのいずれも、紫外線照射の有無に関わらず、光惹起24時間後に評点3の紅斑及び評点2の浮腫（平均評点：各5.0）、光惹起48時間後には評点3の紅斑及び評点1の浮腫（平均評点：各4.0）が全例にみられた。各部位の陽性率は100%であった。陽性対照光感作群では、6-MCアセトン溶液で光惹起した照射部位にのみ皮膚反応がみられた。

GK664S光感作群及びGK664Sプラセボ光感作群において、GK664S及びGK664Sプラセボの光惹起部位に、紫外線照射の有無に関わらず、同等の皮膚反応が発現したことから、GK664Sの光惹起部位の反応は、基剤の一次刺激性に起因するものであると考えられた。

以上の結果から、本試験条件下において、GK664S、GK664Sプラセボともに皮膚光感作性はないと判断された。

2.6.6.9 考察及び結論

GK664Sの反復投与毒性試験として、ミニブタにおける13週間反復経皮投与試験を実施した。皮膚構造がヒトと類似しているミニブタを用い、臨床での使用を模した条件（15分適用後に洗い流す）にて、GK664Sを0.5、1.0及び2.0 mL/kg/day（CPとして0.25、0.5及び1.0 mg/kg/day）で13週間反復投与し、全身及び投与部皮膚への毒性影響を評価した。その結果、投与に関連する全身性の影響は認められず、死亡の発生もなかった。血漿中CP濃度は、いずれの採血時点においても、雌雄の全個体で定量下限値未満（0.2 ng/mL）であった。

ラットにGK664Sを15分間単回塗布投与したところ、63%のサンプルで血漿中CP濃度は定量下限値（0.25 ng/mL）未満、$AUC_{0\text{-}48h}$は4 ng･h/mL（定量下限値未満の値を0として算出した場合；0.25 ng/mLとして算出した場合は15 ng･h/mL）であった。一方、市販の0.05% CPローションの10時間単回塗布投与では、全サンプルで定量下限値を上回り、$AUC_{0\text{-}48h}$は45 ng･h/mLとなった（2.6.4.3.1 参照）。また、*in vitro*のヒト皮膚では、GK664Sを15分間塗布後に除去した場合、市販の0.05% CPローションを16時間塗布した場合に比べ、表皮中のCP量は約1/70であった（2.6.4.4.1 参照）。

以上より、GK664Sの短時間塗布によるCPの全身曝露量が、既承認のCP外用剤を使用した際の曝露量を上回る可能性は低く、CPに起因した全身毒性が発現する可能性は低いと考えられた。

なお、本剤を日本人健康成人男性に1日1回（15分あるいは30分塗布後に洗い流す）、10 mLを5日間反復投与した臨床第I相試験（2.7.6.2 参照）及び頭皮乾癬患者に1日1回（2.5分、5分あるいは10分間塗布後に洗い流す）、5 mLあるいは10 mLを2週間反復塗布した海外の臨床第II相試験（2.7.6.6参照）では、全被験者において血漿中CP濃度は定量下限（0.2 ng/mL）未満であった。

投与部皮膚への影響として、ミニブタ13週間反復経皮投与試験では、「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たが、GK664Sプラセボ群でも同程度の皮膚反応が認められたことから、基剤による影響と考えられた。病理組織学的検査では、GK664S各群に「軽度から中等度の過角化」及び「表皮及び真皮の萎縮」が認められた。GK664Sプラセボ群では、「表皮及び真皮の萎縮」はみられず、「ごく軽度の過角化」が認められたのみであった。皮膚萎縮は、強力なステロイド外用剤使用時において認められる、薬理作用に関連した変化として予期されたものである。

ウサギ皮膚にGK664SあるいはGK664Sプラセボを15分間閉塞塗布し、皮膚一次刺激性を評価したところ、GK664Sは「軽度の刺激性あり」、GK664Sプラセボは「刺激性あり」と判定された。

モルモットを用いた皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験の結果、基剤に起因する皮膚一次刺激が認められたのみであり、これらの試験の結果は、すべて陰性であった。

なお、日本人健康成人男性を対象としたパッチテスト（2.7.6.1 参照）及び5日間反復投与安全性試験（2.7.6.2 参照）では、皮膚剥脱や接触性皮膚炎等の有害事象が認められたものの、いずれも軽度で治験の中止や治療等の処置を必要とするものではなかった。また、日本人の頭部の尋常性乾癬患者を対象とした4週間反復投与試験（2.7.6.5 参照）では、プラセボ群で適用部位刺激感と軽度の皮膚炎が認められたが、処置なし又は適切な処置により回復がみられた軽度なものであった。皮膚刺激や皮膚萎縮はモニター可能であることからも、本剤の臨床使用において、許容できない皮膚への影響がみられる可能性は低いと考えられた。

本剤が眼に入った場合の安全性評価を、ウサギを用いて実施した。GK664SあるいはGK664Sプ

ラセボをウサギに単回点眼投与したところ、角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物等が認められた。GK664Sは、「中等度の刺激性」として分類されたが、GK664Sプラセボにも同程度の刺激反応がみられ、GK664Sの刺激性は基剤に起因するものと考えられた。これらの眼刺激は回復性があり、さらに洗眼により軽減した。また、ウサギにGK664SあるいはGK664Sプラセボの30%水希釈液を単回点眼投与して評価を行ったところ、GK664Sあるいはプラセボ原液と同様の反応がみられたものの、その程度は原液に比べ軽度であり、GK664S及びGK664Sプラセボの30%水希釈液は、ともに「軽度刺激性」と判定された。

以上より、本剤の眼刺激性は回復性のある変化であるものの、眼に入った場合には洗浄するよう注意喚起が必要であると考える。

剤形は異なるものの、CPローション製剤を用いたラット2年間経皮がん原性試験では、傾向検定により、雌で膵島細胞癌、膵島細胞癌と膵島細胞腺腫の合計の増加傾向がCPローション基剤群に対してみられ、CPローション基剤群との対比較では、0.005%群の雌でのみ膵島細胞癌と膵島細胞腺腫の合計の増加が認められた。しかし、膵島細胞癌の増加はみられず、腺腫の発生頻度（12/75例、16%）は背景データ（最大14.29%）をわずかに上回る程度であった。非腫瘍性病変としては、皮膚の萎縮がみられた。GK664Sの短時間塗布による経皮吸収性は低く、既承認のCP外用剤を使用した際の全身曝露量を上回る可能性は低いことからも、ヒトでの発がんリスクは極めて低いと考えられた。

2.6.6.10 図表

毒性試験の概要文中に図表を含めた。

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）

2.6.7　毒性試験概要表

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
CP	Clobetasol-17-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
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
6-MC	6-Methylcoumarin：6-メチルクマリン
8-MOP	8-Methoxypsoralen：8-メトキシソラレン
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration - time curve：濃度時間曲線下面積
CAC	Carcinogenicity Assessment Committee：がん原性評価委員会
CDER	Center for Drug Evaluation and Research：医薬品評価センター
C_{max}	Maximal plasma concentration：最高血漿中濃度
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
MCV	Mean corpuscular volume：平均赤血球容積
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
PT	Prothrombin time：プロトロンビン時間
SD系ラット	Sprague Dawley系ラット

目　　次

頁

2.6.7　毒性試験概要表 1
略号一覧 2
目　　次 3
2.6.7.1 毒性試験：試験種類の一覧 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 5
2.6.7.4 毒性試験：被験物質使用ロットの一覧 7
2.6.7.5 急性毒性試験 9
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 9
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 10
2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験 12
2.6.7.9 *In Vivo*遺伝毒性試験 12
2.6.7.10 がん原性試験 13
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 30
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 30
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 30
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 30
2.6.7.15 新生児を用いた試験 30
2.6.7.16 局所刺激性試験 31
2.6.7.17 その他の毒性試験 34

2.6.7.1 毒性試験：試験種類の一覧

被験物質：CP

試験種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 [a)]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験	Göttingenミニブタ	経皮	4週間	0、0.25、0.5、1 mg/kg	適		RDS.03.SRE.12249	4.2.3.2-1
	Göttingenミニブタ	経皮	13週間	0、0.25、0.5、1 mg/kg	適		RDS.03.SRE.12252	4.2.3.2-2
がん原性試験								
用量設定試験	SD系ラット	経皮	13週間	0、0.0024、0.0048、0.012、0.024 mg/kg [b)]	適		RDS.03.SRE.12428	4.2.3.4.1-1
本試験	SD系ラット	経皮	104週間	0、0.0004、0.002、0.011 mg/kg [c)]	適		RDS.03.SRE.12496	4.2.3.4.1-2
局所刺激性試験	NZWウサギ	経皮	単回	GK664Sプラセボ、GK664S：0.5 mL	適		1.CG.03.SRE.12140	4.2.3.6-1
	日本白色種ウサギ	眼	単回	GK664Sプラセボ、GK664S：0.1 mL	適		RDS.03.SRE.12640	4.2.3.6-2
	NZWウサギ	眼	単回	GK664Sプラセボ（30%水希釈液#）、GK664S（30%水希釈液#）：0.1 mL	適		1.CG.03.SPR.12139	4.2.3.6-3
その他の試験								
皮膚感作性予備試験	Hartleyモルモット	経皮	単回	GK664Sプラセボ（30%及び10%水希釈液#）、GK664S（30%及び10%水希釈液#）：感作部位0.5 mL、惹起部位0.01 mL	不適		1.CG.03.SPR.12141	4.2.3.7.1-1
皮膚感作性試験	Hartleyモルモット	経皮	感作：1回/週、計3回 惹起：単回6時間	GK664Sプラセボ（30%水希釈液#）、GK664S（30%水希釈液#）：感作 0.5 mL GK664Sプラセボ（10%水希釈液#）、GK664S（10%水希釈液#）：惹起 0.5 mL	適		1.CG.03.SRE.12152	4.2.3.7.1-2
皮膚光毒性試験	Hartleyモルモット	経皮	単回	GK664Sプラセボ、GK664S：0.02 mL	適		RDS.03.SRE.12641	4.2.3.7.7-1
	Hartleyモルモット	経皮	単回	GK664Sプラセボ（10 v/v%水希釈液#）、GK664S（10 v/v%水希釈液#）：0.02 mL	適		RDS.03.SRE.12662	4.2.3.7.7-2
皮膚光感作性試験	Hartleyモルモット	経皮	感作：1日1回、計5回 惹起：単回	GK664Sプラセボ、GK664S 感作：0.1 mL、惹起：0.02 mL	適		RDS.03.SRE.12642	4.2.3.7.7-3

a)特に記載のない場合、投与量はCPの投与量として示す。また、反復投与毒性試験での下線は無毒性量（NOAEL）を示す。b)ラット体重を210 gとして算出、c)投与期間中の平均体重より算出

[redacted]、[redacted]、#：各製剤を当該濃度となるように水で希釈して使用した。

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：CP

試験の種類	試験系	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	被験物質	GLP適用	試験番号	CTDにおける記載箇所
反復投与毒性試験	Göttingenミニブタ	経皮	13週間	0、0.25、0.5、1	GK664S	適	RDS.03.SRE.12252	4.2.3.2-2
がん原性試験	SD系ラット	経皮	13週間	0、0.0024、0.0048、0.012、0.024 a)	CPローション	適	RDS.03.SRE.12428	4.2.3.4.1-1
			104週間	0、0.011 b)	CPローション	適	RDS.03.SRE.12496	4.2.3.4.1-2

a) ラット体重を210 gとして算出、b) 投与期間中の平均体重より算出

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質：CP

経皮投与による定常状態でのAUC_{0-24}（ng･hr/mL）

投与量（mg/kg/day）	ラット		ミニブタ		ヒト#
	雄	雌	雄	雌	
0.0024 a)	n.c.	n.c.	-	-	-
0.0048 a)	n.c.	n.c.	-	-	-
0.011 b)	n.c.	8.93	-	-	-
0.012 a)	n.c.	n.c.	-	-	-
0.024 a)	n.c.	n.c.	-	-	-
0.024 a)*	n.c.	16	-	-	-
0.083 d)	-	-	-	-	n.c.
0.25 c)	-	-	n.c.	n.c.	-
0.5 c)	-	-	n.c.	n.c.	-
1 c)	-	-	n.c.	n.c.	-

- ：実施せず、n.c. ：算出できず

a) 0.05% CPローションのラット13週間（AUC_{0-8}、*：開放投与群）、b) 0.05% CPローションのラット104週間（投与52週時点での値）、c) ミニブタ13週間、

d) 健康成人、GK664Sの5日間投与（10 mL/day）

#：ヒトに対する投与量は体重60kgで換算した。

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

経皮投与による定常状態でのC_{max}（ng/mL）

投与量 (mg/kg/day)	ラット		ミニブタ		ヒト[#]
	雄	雌	雄	雌	
0.0024 [a)]	BLQ	BLQ	-	-	-
0.0048 [a)]	BLQ	BLQ	-	-	-
0.011 [b)]	BLQ	0.89	-	-	-
0.012 [a)]	BLQ	BLQ	-	-	-
0.024 [a)]	BLQ	BLQ	-	-	-
0.024 [a)*]	0.64	3.64	-	-	-
0.083 [d)]	-	-	-	-	BLQ
0.25 [c)]	-	-	BLQ	BLQ	-
0.5 [c)]	-	-	BLQ	BLQ	-
1 [c)]	-	-	BLQ	BLQ	-

- ：実施せず、BLQ ：定量下限値未満

a) 0.05% CPローションのラット13週間（定量下限値は0.16 ng/mL、*：開放投与群）、b) 0.05% CPローションのラット104週間（投与52週時点での値。定量下限値は0.16 ng/mL）、

c) ミニブタ13週間（定量下限値は0.2 ng/mL）

d) 健康成人、GK664Sの5日間投与（10mL/day）。定量下限値は0.2 ng/mL

#：ヒトに対する投与量は体重60kgで換算した。

2.6.7.4 毒性試験：被験物質使用ロットの一覧

2.6.7.4A 被験物質：GK664S

製剤使用ロットの一覧

ロット番号	表示濃度 (%)	含量（%）	類縁物質（%）			試験番号	試験種類
			類縁物質A	その他（個々）	総量		
申請規格	-	0.0475～0.0525 95.0～105.0%（対表示量）	1.0%以下	1.0%以下	2.5%以下	-	-
662.066/114003*9	0.05	0.0491	N.A.	N.A.	N.A.	RDS.03.SRE.12249	ミニブタ4週間経皮投与毒性試験
662.066/PLG-1	0.05	102%（対表示量）	N.D.	N.D.	N.D.	RDS.03.SRE.12252	ミニブタ13週間経皮投与毒性試験
662.066/2F2	0.05	0.051	N.A.	N.A.	N.A.	1.CG.03.SRE.12140	ウサギ皮膚一次刺激性試験
						1.CG.03.SPR.12139	ウサギ眼粘膜一次刺激性試験（2）
						1.CG.03.SRE.12152	モルモット皮膚感作性試験
7114006	0.05	0.0502	< LOQ	N.D.	0.00%	RDS.03.SRE.12640	ウサギ眼粘膜一次刺激性試験（1）
						RDS.03.SRE.12641	モルモット皮膚光毒性試験（1）
						RDS.03.SRE.12662	モルモット皮膚光毒性試験（2）
						RDS.03.SRE.12642	モルモット皮膚光感作性試験

N.A.：実施せず、N.D.：検出されず、LOQ：定量限界

2.6.7.4B 被験物質：CPローション

製剤使用ロットの一覧

ロット番号	表示濃度（%）	含量（%）	試験番号	試験種類
661.363/2F5	0.001	0.00100	RDS.03.SRE.12428	ラット13週間反復経皮投与毒性試験
0661.0361/2F6	0.005	0.0050		
0661.0364/2F3	0.0002	101.4%（対表示量）	RDS.03.SRE.12496	ラット2年間経皮がん原性試験
0661.0364/2F5		97.5%（対表示量）		
661.363/2F6	0.001	101.3%（対表示量）		
661.363/2F7		98.8%（対表示量）		
0661.0361/2F7	0.005	99.8%（対表示量）		
0661.0361/2F9		100.3%（対表示量）		

2.6.7.5 急性毒性試験

該当資料なし

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：CP

動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量（mg/kg/day）	性別・動物数/群	無毒性量（mg/kg/day）	特記すべき所見	試験番号
ミニブタ/Göttingen	経皮	4週間	0.25、0.5、1.0（GK664Sとして0.5、1及び2 mL/kg/day）	雌雄各1例/群	-	死亡なし 一般状態観察、摂餌量測定、血液学的検査及び剖検：影響なし。 体重：1.0 mg/kg/day群の雌で増加抑制。 器官重量：1.0 mg/kg/day群及び0.5 mg/kg/day群の雌雄で、副腎重量の低値傾向。 皮膚反応：1.0 mg/kg/day群の雄で「ごく軽度～明らかな紅斑」、部分的な「痂皮」が認められた。GK664Sプラセボ群の雄でも同程度の皮膚反応が認められた。 病理組織学的検査（投与部位皮膚）：影響なし。	RDS.03.SRE.12249

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7A ミニブタ13週間反復経皮投与

被験物質：CP

報告書の題名：A 13 Week Dermal Toxicity Study in Minipigs

動物種/系統：ミニブタ/Göttingen　投与期間：13週間　試験番号：RDS.03.SRE.12252

試験開始月齢：3～4ヵ月齢　休薬期間：なし　CTDにおける記載箇所：4.2.3.2-2

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　投与方法：経皮　GLP適用：適

特記事項：塗布15分後に、投与部位を洗浄　溶媒/投与形態：製剤（シャンプー剤）

無毒性量：全身性の無毒性量：1.0 mg/kg、局所の無毒性量：0.25 mg/kg未満

投与量（mg/kg/day）	0（基剤対照）		0.25		0.5		1.0	
製剤の投与容量（mL/kg/day）	2		0.5		1		2	
動物数	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4
トキシコキネティクス								
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）								
Day1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Day88	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
C_{max}（ng/mL）								
Day1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Day88	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（kg）（%）[a] Day92	14.4	14.9	-4.9	+1.3	+1.4	-6.7	-7.6	-5.4
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし、BLQ：定量下限未満（0.2 ng/mL）、NC：算出できず

a)：対照群の値は実際の値の平均を、その他の群の値は対照群との差（%）を表す。

2.6.7.7A ミニブタ13週間反復経皮投与（続き）

投与量（mg/kg/day）	0（基剤対照）		0.25		0.5		1.0	
製剤の投与容量（mL/kg/day）	2		0.5		1		2	
動物数	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
投与部位皮膚								
過角化								
Grade1	4	4	0	0	0	0	0	0
Grade2	0	0	2	2	4	4	2	3
Grade3	0	0	2	2	0	0	2	1
表皮の萎縮								
Grade1	0	0	0	2	0	1	0	0
Grade2	0	0	4	2	3	3	4	4
Grade3	0	0	0	0	1	0	0	0
真皮の萎縮								
Grade2	0	0	2	0	2	3	0	0
Grade3	0	0	2	4	2	1	4	4

-：特記すべき所見なし、Grade1：ごく軽度、Grade2：軽度、Grade3：中等度

2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.9 *In Vivo*遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10A ラット13週反復経皮投与（用量設定試験）

被験物質：CP

報告書の題名：A 90-Day Dermal (Skin Painting) Toxicity Study in Rats with Clobetasol Lotion and Clobetasol Shampoo Vehicle

動物種/系統：ラット/SD
投与期間：13週間
試験番号：RDS.03.SRE.12428
試験開始週齢：7週齢
休薬期間：なし
CTDにおける記載箇所：4.2.3.4.1-1
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
投与方法：経皮
GLP適用：適
特記事項：塗布15分後に、投与部位を洗浄（GK664Sプラセボ）
塗布6時間後に、投与部位を洗浄（ローション）
溶媒/投与形態：製剤（シャンプー剤、ローション剤）
無毒性量：全身性の無毒性量：-

投与量（μg/kg/day）[a]	0（対照）		0（対照）		0（対照）		0（対照）	
製剤	無処置		水		GK664Sプラセボ		GK664Sプラセボ	
製剤の投与容量（μL/day）	0		100		50		100	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
トキシコキネティクス								
AUC_{0-8}（ng･hr/mL）								
Day1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Day90	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
C_{max}（ng/mL）								
Day1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Day90	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	1[#]
体重（g）（%）[b] Day90	547	307	516	291	+6[c]	0[c]	+5[c]	0[c]
摂餌量（g/day）（%）[b] Day84~90	30	22	29	22	+3[c]	-5[c]	-3[c]	-9[c]

-：特記すべき所見なし、NA：実施せず、#：人為的ミスのため安楽死処分

a)：ラットの体重を210 gとして計算。b)：無処置対照群及び水対照群の値は実際の値の平均を表す。c)：水対照群との差（%）

2.6.7.10A ラット13週反復経皮投与（用量設定試験）（続き）

投与量（μg/kg/day）[a]	0（対照）		0（対照）		0（対照）		0（対照）	
製剤	無処置		水		GK664Sプラセボ		GK664Sプラセボ	
製剤の投与容量（μL/day）	0		100		50		100	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚反応（所見頻度/動物数）								
痂皮（Grade1）	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0
紅斑（ごく軽度）	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
落屑	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
皮下脂肪厚（mm）（%）[b] Day89	3.03	2.28	3.01	2.29	-3[c]	-10[c]	-4[c]	-13[c]
血液学的検査								
赤血球数（10^6/μL）	8.41	-	8.51	-	8.68	-	8.24	-
ヘモグロビン（g/dL）	-	15.6	-	15.7	-	15.8	-	15.2
ヘマトクリット（%）	41.6	42.0	42.3	42.9	44.3	41.8	42.5	40.6
MCV（fL）	-	53.4	-	56.7	-	53.1	-	52.7
血小板数（10^3/μL）	-	1088	-	1065	-	1124	-	1163
PT（sec）	-	14.8	-	15.5	-	14.7	-	14.0
APTT（sec）	26.2	-	26.3	-	26.1	-	27.4	-
白血球数（10^3/μL）	9.21	6.11	9.34	7.89	10.65	8.61	9.07	7.10
リンパ球数（10^3/μL）	5.51	4.08	5.22	5.01	6.91	5.60	5.79	4.48
好酸球数（10^3/μL）	-	0.05	-	0.04	-	0.05	-	0.04

-：特記すべき所見なし、Grade1：投与面積の10%以下

a)：ラットの体重を210 gとして計算。b)：無処置対照群及び水対照群の値は実際の値の平均を表す。c)：水対照群との差（%）

2.6.7.10A ラット13週反復経皮投与（用量設定試験）（続き）

投与量（μg/kg/day）[a]	0（対照）		0（対照）		0（対照）		0（対照）	
製剤	無処置		水		GK664Sプラセボ		GK664Sプラセボ	
製剤の投与容量（μL/day）	0		100		50		100	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
血液生化学的検査								
AST（IU/L）	-	97	-	93	-	76	-	106
ALT（IU/L）	-	43	-	37	-	37	-	57
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量（g）（%）[b]								
副腎	-	0.0787	-	0.0772	-	-11[c]	-	-12[c]
胸腺	0.28	0.29	0.29	0.22	+7[c]	+18[c]	-14[c]	+5[c]
肝臓	-	9.28	-	8.63	-	-2[c]	-	0[c]
脾臓	0.76	0.56	0.81	0.59	0[c]	-5[c]	+2[c]	-7[c]
子宮	NA	0.63	NA	0.51	NA	+20[c]	NA	+29[c]
器官重量（g/100g体重）（%）[b]								
胸腺	0.056	0.101	0.060	0.082	+3[c]	+16[c]	-17[c]	+4[c]
脾臓	-	0.195	-	0.220	-	-5[c]	-	-8[c]
剖検								
皮膚の菲薄化	0	0	0	0	0	0	0	0

-：特記すべき所見なし、NA：実施せず

a)：ラットの体重を210 gとして計算。b)：無処置対照群及び水対照群の値は実際の値の平均を表す。c)：水対照群との差（%）

2.6.7.10A ラット13週反復経皮投与（用量設定試験）（続き）

投与量（μg/kg/day）[a)]		0（対照）		0（対照）		0（対照）		0（対照）	
製剤		無処置		水		GK664Sプラセボ		GK664Sプラセボ	
製剤の投与容量（μL/day）		0		100		50		100	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査									
投与部位皮膚									
表皮の過形成	軽微	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
	軽度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
	中等度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
真皮の菲薄化	軽度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
	中等度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
	重度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
表皮の萎縮	軽微	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
	軽度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
	中等度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
皮膚付属器の萎縮	軽微	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
	軽度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
	中等度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0

NA：実施せず

a)：ラットの体重を210 gとして計算。

2.6.7.10A ラット13週反復経皮投与（用量設定試験）（続き）

投与量（μg/kg/day）[a)]	0（対照）		2.4		4.8		12	
製剤	CPローション基剤		0.001%CPローション		0.001%CPローション		0.005%CPローション	
製剤の投与容量（μL/day）	100		50		100		50	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
トキシコキネティクス								
AUC_{0-8}（ng･hr/mL）								
Day1	NC[#]	NC[#]	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Day90	NC[#]	NC[#]	NC	NC	NC	NC	NC	NC
C_{max}（ng/mL）								
Day1	BLQ[#]	BLQ[#]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Day90	BLQ[#]	BLQ[#]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（g）（%）[b)] Day90	516	286	0[d)]	+2[d)]	-2[d)]	+1[d)]	+2[d)]	+2[d)]
摂餌量（g）（%）[b)] Day84~90	30	20	0[d)]	0[d)]	-7[d)]	0[d)]	-7[d)]	+5[d)]
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚反応（所見頻度/動物数）								
痂皮（Grade1）	13/6	49/8	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0	5/2
紅斑（ごく軽度）	0/0	4/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
落屑	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
皮下脂肪厚（mm）（%）[b)] Day89	3.07	2.33	-19[d)]	-21[d)]	-21[d)]	-27[d)]	-23[d)]	-28[d)]

-：特記すべき所見なし、BLQ：定量下限未満（<0.16 ng/mL）、NC：算出できず、#：投与後2時間のみ

a)：ラットの体重を210 gとして計算。b)：CPローション基剤対照群の値は実際の値の平均を表す。d)：CPローション基剤対照群との差（%）

2.6.7.10A ラット13週反復経皮投与（用量設定試験）（続き）

投与量（μg/kg/day）[a]	0（対照）		2.4		4.8		12	
製剤	CPローション基剤		0.001%CPローション		0.001%CPローション		0.005%CPローション	
製剤の投与容量（μL/day）	100		50		100		50	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
血液学的検査								
赤血球数（10^6/μL）	8.60	-	8.53	-	8.60	-	8.47	-
ヘモグロビン（g/dL）	-	15.4	-	15.8	-	15.4	-	15.9
ヘマトクリット（%）	43.5	41.2	42.0	42.8	43.1	41.9	41.9	43.3
MCV（fL）	-	53.9	-	53.6	-	54.2	-	53.5
血小板数（10^3/μL）	-	1053	-	1130	-	1151	-	1129
PT（sec）	-	14.8	-	14.3	-	14.4	-	14.6
APTT（sec）	25.5	-	28.2	-	28.4	-	20.1	-
白血球数（10^3/μL）	11.42	7.90	11.52	8.87	10.67	7.62	10.75	8.54
リンパ球数（10^3/μL）	7.00	5.12	6.20	5.78	6.65	5.12	6.72	6.05
好酸球数（10^3/μL）	-	0.05	-	0.06	-	0.04	-	0.09
血液生化学的検査								
AST（IU/L）	-	106	-	105	-	86	-	84
ALT（IU/L）	-	42	-	40	-	37	-	34
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量（g）（%）[b]								
副腎	-	0.0775	-	-2[d]	-	-7[d]	-	-13[d]
胸腺	0.29	0.27	-3[d]	0[d]	-7[d]	-4[d]	+10[d]	0[d]

-：特記すべき所見なし

a)：ラットの体重を210 gとして計算。b)：CPローション基剤対照群の値は実際の値の平均を表す。d)：CPローション基剤対照群との差（%）

2.6.7.10A ラット13週反復経皮投与（用量設定試験）（続き）

投与量（μg/kg/day）[a)]	0（対照）		2.4		4.8		12	
製剤	CPローション基剤		0.001%CPローション		0.001%CPローション		0.005%CPローション	
製剤の投与容量（μL/day）	100		50		100		50	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
器官重量（g）（%）[b)]								
肝臓	-	8.06	-	+4[d)]	-	+4[d)]	-	+4[d)]
脾臓	0.75	0.57	+12[d)]	+2[d)]	+5[d)]	+7[d)]	+16[d)]	-9[d)]
子宮	NA	0.74	NA	-8[d)]	NA	-24[d)]	NA	-28[d)]
器官重量（g/100g体重）（%）[b)]								
胸腺	0.059	0.101	-2[d)]	-1[d)]	-5[d)]	-5[d)]	+12[d)]	0[d)]
脾臓	-	0.219	-	-1[d)]	-	+3[d)]	-	-11[d)]
剖検								
皮膚の菲薄化	0	0	0	0	0	0	3	1

-：特記すべき所見なし、NA：実施せず

a)：ラットの体重を210 gとして計算。b)：CPローション基剤対照群の値は実際の値の平均を表す。d)：CPローション基剤対照群との差（%）

2.6.7.10A ラット13週反復経皮投与（用量設定試験）（続き）

投与量（μg/kg/day）[a]		0（対照）		2.4		4.8		12	
製剤		CPローション基剤		0.001%CPローション		0.001%CPローション		0.005%CPローション	
製剤の投与容量（μL/day）		100		50		100		50	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査									
投与部位皮膚									
表皮の過形成	軽微	3	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	軽度	0	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	中等度	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
真皮の菲薄化	軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	中等度	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	重度	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
表皮の萎縮	軽微	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	中等度	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
皮膚付属器の萎縮	軽微	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	中等度	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA：実施せず

a)：ラットの体重を210 gとして計算。

2.6.7.10A ラット13週反復経皮投与（用量設定試験）（続き）

投与量（μg/kg/day）[a]		24		0（開放投与）		24（開放投与）	
製剤		0.005%CPローション		CPローション基剤		0.005%CPローション	
製剤の投与容量（μL/day）		100		100		100	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
トキシコキネティクス							
AUC_{0-8}（ng･hr/mL）							
	Day1	NC	NC	NC[#]	NC[#]	NC	9
	Day90	NC	NC	NC[#]	NC[#]	NC	16
C_{max}（ng/mL）							
	Day1	BLQ	BLQ	BLQ[#]	BLQ[#]	BLQ	2.44
	Day90	BLQ	BLQ	BLQ[#]	BLQ[#]	0.64	3.64
特記すべき所見							
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0
体重（g）（%）[b]	Day90	-4[d)]	-5[d)]	544	304	-15[e)$]	-25[e)$$]
摂餌量（g）（%）[b]	Day84~90	-7[d)]	0[d)]	29	20	-3[e)]	-10[e)$$]
一般状態		-	-	-	-	-	-
皮膚反応（所見頻度/動物数）							
痂皮（Grade1）		3/1	2/1	2/1	2/2	5/4	3/2
紅斑（ごく軽度）		8/6	2/1	1/1	1/1	34/10	1/1
落屑		0/0	0/0	0/0	1/1	2/2	24/8
皮下脂肪厚（mm）（%）[b]	Day89	-16[d)]	-28[d)]	3.25	2.36	-41[e)]	-48[e)]

-：特記すべき所見なし、BLQ：定量下限未満（<0.16 ng/mL）、NC：算出できず、#：投与後2時間のみ

a)：ラットの体重を210 gとして計算。b)：CPローション基剤（開放投与）群の値は実際の値の平均を表す。d)：CPローション基剤対照群との差（%）e)：CPローション基剤（開放投与）群との差（%）

ANOVA/Dunnett's test $：p<0.05、$$：p<0.01（対 CPローション基剤（開放投与）群）

2.6.7.10A ラット13週反復経皮投与（用量設定試験）（続き）

投与量（μg/kg/day）[a)]	24		0（開放投与）		24（開放投与）	
製剤	0.005%CPローション		CPローション基剤		0.005%CPローション	
製剤の投与容量（μL/day）	100		100		100	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
血液学的検査						
赤血球数（10^6/μL）	8.59	-	8.35	-	8.81$	-
ヘモグロビン（g/dL）	-	15.8	-	15.5	-	16.5$
ヘマトクリット（%）	43.9	43.0	43.0	41.8	45.4$	45.3$$
MCV（fL）	-	53.6	-	53.1	-	55.2$
血小板数（10^3/μL）	-	1072	-	1235	-	925$
PT（sec）	-	14.6	-	14.7	-	15.2$
APTT（sec）	33.9	-	22.2	-	32.1$	-
白血球数（10^3/μL）	10.17	8.28	12.48	8.33	8.35$$	6.38$
リンパ球数（10^3/μL）	6.22	5.38	8.08	5.49	4.54$$	3.60$
好酸球数（10^3/μL）	-	0.05	-	0.08	-	0.03$
血液生化学的検査						
AST（IU/L）	-	98	-	76	-	257$$
ALT（IU/L）	-	43	-	33	-	165$
尿検査	-	-	-	-	-	-
器官重量（g）（%）[b)]						
副腎	-	-17[d)]*	-	0.0714	-	-27[e)]$$
胸腺	-17[d)]	-22[d)]	0.32	0.28	-31[e)]$$	-61[e)] $$

-：特記すべき所見なし、a)：ラットの体重を210 gとして計算。b)：CPローション基剤（開放投与）群の値は実際の値の平均を表す。

d)：CPローション基剤対照群との差（%）e)：CPローション基剤（開放投与）群との差（%）

ANOVA/Dunnett's testまたはKruskal-Wallis/Dunn's test *：p<0.05（対 CPローション基剤群）、$：p<0.05、$$：p<0.01（対 CPローション基剤（開放投与）群）

2.6.7.10A ラット13週反復経皮投与（用量設定試験）（続き）

投与量（μg/kg/day）[a)]	24		0（開放投与）		24（開放投与）	
製剤	0.005%CPローション		CPローション基剤		0.005%CPローション	
製剤の投与容量（μL/day）	100		100		100	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
器官重量（g）（%）[b)]						
肝臓	-	-5[d)]	-	8.62	-	-22[e) $$]
脾臓	0[d)]	-16[d)]*	0.82	0.54	-17[e)$]	-33[e) $$]
子宮	NA	-24[d)]	NA	0.68	NA	-43[e) $$]
器官重量（g/100g体重）（%）[b)]						
胸腺	-10[d)]	-16[d)]	0.063	0.099	-21[e)$]	-47[e)$$]
脾臓	-	-12[d)]	-	0.193	-	-11[e)$]
剖検						
皮膚の菲薄化	6	3	0	0	6	0

-：特記すべき所見なし、NA：実施せず、a)：ラットの体重を210 gとして計算。b)：CPローション基剤（開放投与）群の値は実際の値の平均を表す。

d)：CPローション基剤対照群との差（%）e)：CPローション基剤（開放投与）群との差（%）

ANOVA/Dunnett's testまたはKruskal-Wallis/Dunn's test *：$p<0.05$（対 CPローション基剤群）、$：$p<0.05$、$$：$p<0.01$（対 CPローション基剤（開放投与）群）

2.6.7.10A ラット13週反復経皮投与（用量設定試験）（続き）

投与量（μg/kg/day）[a)]		24		0（開放投与）		24（開放投与）	
製剤		0.005%CPローション		CPローション基剤		0.005%CPローション	
製剤の投与容量（μL/day）		100		100		100	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査							
投与部位皮膚							
表皮の過形成	軽微	1	0	0	3	0	0
	軽度	0	0	4	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1	0
真皮の菲薄化	軽度	2	3	0	0	0	0
	中等度	3	3	0	0	1	2
	重度	5	4	0	0	9	8
表皮の萎縮	軽微	5	1	0	0	1	0
	軽度	1	1	0	0	4	3
	中等度	0	0	0	0	2	5
皮膚付属器の萎縮	軽微	1	1	0	0	0	0
	軽度	2	1	0	0	5	1
	中等度	0	2	0	0	2	6

a)：ラットの体重を210 gとして計算。

2.6.7.10B ラット104週反復経皮投与がん原性試験

被験物質：CP

報告書の題名：Two-Year Dermal Carcinogenicity Study in Rats with Clobetasol Shampoo Vehicle, Clobetasol Lotion Placebo and Clobetasol Lotion (0.0002%, 0.001% and 0.005%)

動物種/系統：ラット/SD　投与期間：104週間　試験番号：RDS.03.SRE.12496

試験開始週齢：8週齢　休薬期間：なし　CTDにおける記載箇所：4.2.3.4.1-2

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　投与方法：経皮　GLP適用：適

対照群の処理：水、GK664Sプラセボ、CPローション基剤

高用量の設定根拠：ラット13週（用量設定試験）の結果及びFDA-CDERのCAC（2006年3月2日）の提言に従い設定した。

特記事項：塗布15分後に投与部位を洗浄（GK664Sプラセボ）、塗布6時間後に投与部位を洗浄（ローション）

投与量（μg/kg/day） #		0（対照）		0（対照）		0（対照）		0.4		2		11	
製剤		水		GK664Sプラセボ		CPローション基剤		0.0002%CPローション		0.001%CPローション		0.005%CPローション	
製剤の投与容量（μL/day）		100		100		100		100		100		100	
トキシコキネティクス													
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）	Week52	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NA	NA	NA	NA	NC	8.93
C_{max}（ng/mL）	Week52	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NA	NA	NA	NA	BLQ	0.89
動物数													
開始時		M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75
死亡及び屠殺動物数		60	56	53	59	60	55	57	60	60	57	55	56
最終剖検		15	19	22	16	15	20	18	15	15	18	20	19
生存率（%）		20.0	25.3	29.3	21.3	20.0	26.7	24.0	20.0	20.0	24.0	26.7	25.3
体重（%） [a)]	Week2	302 g	198 g	-1.7	+0.1	-0.6	+1.5	-0.8	+0.4	-1.2	-2.4	-1.3	-6.5*
	Week5	414 g	255 g	-2.1	+0.1	-1.6	+1.3	0.0	-0.4	-1.2	-5.4*	-4.0*	-14.4*
	Week85	731 g	490 g	+3.6	-1.8	-1.8	-5.1	+2.6	+0.1	-2.1	-3.2	-8.5*	-24.6*
	Week104	726 g	437 g	-4.3	+2.4	-2.4	+8.6	+2.7	NA	NA	+9.4	-15.4*	-7.6

NA：実施せず、BLQ：定量下限未満（0.16 ng/mL）、NC：算出できず、#：投与量は各群の試験期間における平均体重より算出。

ANOVA/Dunnett's test　*：$p<0.05$、a)：水対照群の値は実際の値の平均を、その他の群の値は水対照群との差（%）を表す。

2.6.7.10B ラット104週反復経皮投与がん原性試験（続き）

投与量（μg/kg/day） #		0（対照）		0（対照）		0（対照）		0.4		2		11	
製剤		水		GK664Sプラセボ		CPローション基剤		0.0002%CPローション		0.001%CPローション		0.005%CPローション	
製剤の投与容量（μL/day）		100		100		100		100		100		100	
動物数		M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75
体重（%） b)	Week2	NA	NA	NA	NA	300 g	201 g	-0.2	-1.1	-0.6	-3.9*	-0.7	-7.9*
	Week5	NA	NA	NA	NA	408 g	258 g	+1.6	-1.7	+0.3	-6.6*	-2.5	-15.5*
	Week85	NA	NA	NA	NA	718 g	464 g	+4.5	+5.5	-0.3	+2.0	-6.8	-20.5*
	Week104	NA	NA	NA	NA	708 g	474 g	+5.3	NA	NA	+0.7	-13.3*	-14.8*
摂餌量（%） a)	Week21~22	33 g/day	26 g/day	+2.1	+1.5	+2.1	+5.4	-2.4	-1.9	-2.5	-3.2	-4.6	-10.1*
	Week25~26	33 g/day	28 g/day	+2.9	-3.9	+2.5	-0.6	-1.5	-6.3*	-2.4	-6.5*	-5.7*	-14.3*
	Week29~30	33 g/day	26 g/day	+1.5	-0.8	+0.2	-2.4	-3.6	-1.0	-2.3	-3.4	-7.9*	-11.0*
	Week33~34	33 g/day	26 g/day	+0.3	+1.1	-1.1	-2.3	-3.0	-2.3	-5.4*	-4.1	-7.6*	-12.7*
	Week41~42	34 g/day	29 g/day	+1.1	-4.3	+0.6	-0.3	+0.9	-0.6	-2.4	-3.2	-4.2	-15.0*
	Week61~62	32 g/day	31 g/day	-1.6	-0.4	-1.2	+0.6	+1.9	-2.2	+3.4	-5.9	-0.2	-13.3*
	Week85~86	37 g/day	33 g/day	-1.3	+2.0	-1.2	-3.2	-3.7	-16.7	-3.3	+3.9	-1.6	-11.8
	Week101~102	40 g/day	33 g/day	-7.9	-3.9	-4.0	+9.6	-1.6	+4.0	-13.6	-5.3	-4.1	-14.0
摂餌量（%） b)	Week2~3	NA	NA	NA	NA	30 g/day	24 g/day	-0.1	-0.8	-1.4	-5.0*	-3.3	-11.0*
	Week3~4	NA	NA	NA	NA	31 g/day	25 g/day	+1.2	+1.0	+0.5	-5.7*	-5.1*	-12.8*
	Week4~5	NA	NA	NA	NA	32 g/day	26 g/day	+2.7	+2.4	+1.7	-3.3*	-4.2*	-12.9*
	Week5~6	NA	NA	NA	NA	34 g/day	27 g/day	-0.4	-0.1	-2.9	-6.4*	-7.3*	-13.8*
	Week6~7	NA	NA	NA	NA	34 g/day	27 g/day	+0.5	-2.5	-1.5	-6.8*	-4.4*	-11.3*
	Week7~8	NA	NA	NA	NA	34 g/day	27 g/day	+2.8	-3.9	+0.2	-6.4*	-4.8*	-11.5*
	Week8~9	NA	NA	NA	NA	33 g/day	28 g/day	+0.5	-6.0	+0.6	-6.6*	-5.8*	-12.0*
	Week9~10	NA	NA	NA	NA	34 g/day	28 g/day	-1.4	-7.3*	-3.7	-7.9*	-8.0*	-15.1*
	Week10~11	NA	NA	NA	NA	34 g/day	27 g/day	-1.9	+1.2	-4.6*	-2.3*	-6.2*	-11.0*
	Week11~12	NA	NA	NA	NA	35 g/day	27 g/day	-1.1	-4.1	-6.6*	-5.1*	-5.5*	-10.1*

NA：実施せず、#：投与量は各群の試験期間における平均体重より算出。

ANOVA/Dunnett's testまたはKruskal-Wallis/Dunn's test　*：p<0.05、a)：水対照群の値は実際の値の平均を、その他の群の値は水対照群との差（%）を表す。

b)：CPローション基剤群の値は実際の値の平均を、その他の群の値はCPローション基剤群との差（%）を表す。

2.6.7.10B ラット104週反復経皮投与がん原性試験（続き）

投与量（μg/kg/day） #		0（対照）		0（対照）		0（対照）		0.4		2		11	
製剤		水		GK664Sプラセボ		CPローション基剤		0.0002%CPローション		0.001%CPローション		0.005%CPローション	
製剤の投与容量（μL/day）		100		100		100		100		100		100	
動物数		M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75
摂餌量（%） [b]	Week12~13	NA	NA	NA	NA	35 g/day	27 g/day	-1.7	-6.1*	-6.6*	-9.1*	-7.4*	-11.3*
	Week13~14	NA	NA	NA	NA	35 g/day	28 g/day	-2.3	-6.5*	-8.2*	-14.5*	-7.3*	-13.5*
	Week21~22	NA	NA	NA	NA	34 g/day	27 g/day	-4.4*	-6.9*	-4.5*	-8.2*	-6.5*	-14.7*
	Week25~26	NA	NA	NA	NA	33 g/day	28 g/day	-3.8*	-5.7*	-4.7*	-6.0*	-7.9*	-13.8*
	Week33~34	NA	NA	NA	NA	32 g/day	26 g/day	-2.0	0.0	-4.3*	-1.8	-6.7*	-10.6*
	Week41~42	NA	NA	NA	NA	34 g/day	29 g/day	+0.3	-0.3	-3.0	-2.9	-4.8*	-14.7*
	Week45~46	NA	NA	NA	NA	34 g/day	29 g/day	-1.9	-3.8	-0.9	-3.2	-5.8*	-13.1*
	Week49~50	NA	NA	NA	NA	33 g/day	31 g/day	+0.2	-4.1	+2.2	-4.6*	-1.1	-12.8*
	Week53~54	NA	NA	NA	NA	33 g/day	30 g/day	+0.6	-0.4	-0.9	+3.2	-3.4	-11.5*
	Week61~62	NA	NA	NA	NA	32 g/day	31 g/day	+3.1	-2.7	+4.6	-6.4	+1.0	-13.8*
	Week65~66	NA	NA	NA	NA	33 g/day	32 g/day	+2.8	-7.3	+3.3	-11.8*	-1.6	-17.6*
	Week77~78	NA	NA	NA	NA	36 g/day	33 g/day	-1.5	-13.7	-4.2	-8.0	-3.3	-12.2
	Week97~98	NA	NA	NA	NA	39 g/day	34 g/day	-4.5	-10.7	-4.6	-3.3	-7.9	-10.3
	Week101~102	NA	NA	NA	NA	38 g/day	36 g/day	+2.6	-5.2	-10.0	-13.6	-0.1	-21.6*
一般状態（総所見数／動物数）													
呼吸促迫		11/ 8	7/ 4	15/ 7	3/ 3	16/ 7	60/15	22/ 8	17/13	79/15	50/20	24/ 4	14/ 6
糞の著減		14/10	34/19	17/12	27/14	16/10	33/24	26/13	35/20	40/19	53/23	18/10	33/18
血液学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検													
皮下腫瘤（投与部位以外）		11	57	15	51	18	58	18	53	17	51	13	57
下垂体腫瘤		20	52	18	51	20	50	13	50	17	53	15	43

-：特記すべき所見なし、NA：実施せず、ANOVA/Dunnett's testまたはKruskal-Wallis/Dunn's test　*：$p<0.05$

#：投与量は各群の試験期間における平均体重より算出。b)：CPローション基剤群の値は実際の値の平均を、その他の群の値はCPローション基剤群との差（%）を表す。

2.6.7.10B ラット104週反復経皮投与がん原性試験（続き）

投与量（μg/kg/day） #	0（対照）		0（対照）		0（対照）		0.4		2		11	
製剤	水		GK664Sプラセボ		CPローション基剤		0.0002%CPローション		0.001%CPローション		0.005%CPローション	
製剤の投与容量（μL/day）	100		100		100		100		100		100	
動物数	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75
病理組織学的検査												
腫瘍性変化												
肝臓												
肝細胞癌	3	0[c)]	1	2	0[d)]	1[d)]	0	0	0	0	4	4
肝細胞癌と肝細胞腺腫の合計	3	1	1	3	0[d)]	1	1	0	0	0	5	4
膵臓												
島細胞癌	6	3	7	2	1	1[d)]	0	0	1	0	2	5
島細胞腺腫	12	5	10	4	6	6	9	4	6	5	12	12
島細胞癌と島細胞腺腫の合計	18	8[c)]	16	6	7	7[d)]	9	4	7	5	14	16[f)]
乳腺												
腺癌	-	16	-	18	-	17	-	15	-	12	-	11
腺腫	-	13[c)]	-	7	-	19[d)]	-	12	-	14	-	30[e)]
線維腺腫	-	36	-	44	-	38	-	42	-	43	-	40
上記の合計	-	44	-	49	-	51	-	48	-	49	-	50
下垂体												
腺腫	-	56	-	53	-	47	-	57[f)]	-	60	-	49
腺腫と腺がんの合計	-	61	-	62	-	55	-	61	-	66	-	57

-：特記すべき所見なし、#：投与量は各群の試験期間における平均体重より算出。

c)：Petoの傾向検定で有意差あり（p<0.005、対　水群）、d)：Petoの傾向検定で有意差あり（p<0.005、対　CPローション基剤群）

e)：対比較で有意差あり（p<0.01、対　水群）、f)：対比較で有意差あり（p<0.01、対　CPローション基剤群）

2.6.7.10B ラット104週反復経皮投与がん原性試験（続き）

投与量（μg/kg/day） #	0（対照）		0（対照）		0（対照）		0.4		2		11	
製剤	水		GK664Sプラセボ		CPローション基剤		0.0002%CPローション		0.001%CPローション		0.005%CPローション	
製剤の投与容量（μL/day）	100		100		100		100		100		100	
動物数	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75	M：75	F：75
病理組織学的検査												
非腫瘍性変化												
投与部位皮膚												
付属器の萎縮												
軽微	1	1	0	0	0	0	2	1	1	2	0	3
軽度	4	13	0	1	0	0	6	5	19	15	6	8
中等度	1	2	0	0	0	0	3	2	27	30	30	34
重度	0	0	0	0	0	0	0	0	9	6	33	20

#：投与量は各群の試験期間における平均体重より算出。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当資料なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

2.6.7.16A 皮膚一次刺激性試験

被験物質：CP

報告書の題名：Clobex Shampoo - Acute Dermal Irritation in Rabbits

動物種/系統：ウサギ/NZW　　投与期間：1回　　試験番号：1.CG.03.SRE.12140

性別/週齢：雄/不明　　投与方法：経皮投与　　CTDにおける記載箇所：4.2.3.6-1

投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　溶媒/投与形態：製剤（シャンプー剤）　　GLP適用：適

投与量：各製剤0.5 mLを6 cm^2の区画に塗布し、15分間閉塞した。

特記事項：OECDガイドライン（No.404）及びEC Directive（92/69/EEC, B.4）に準拠して実施した。

被験物質		GK664Sプラセボ	GK664S
動物数		M：3	M：3
投与部位		健常皮膚	健常皮膚
平均合計評点[a)]	1hr[b)]	2.0	1.3
	24hr	2.0	1.0
	48hr	2.0	1.0
	72hr	2.0	0.7
	96hr (Day5)	0.3	0.0
	120hr (Day6)	0.0	-
評価		刺激性あり	軽度の刺激性あり

a)：合計評点=紅斑及び痂皮形成（評点：0～4）+浮腫（評点：0～4）
　　平均合計評点=合計評点の総和/動物数

b)：開放後の時間

2.6.7.16B 眼粘膜一次刺激性試験(1)

被験物質：CP

報告書の題名：GK664Sのウサギを用いた眼刺激性試験

動物種/系統：ウサギ/日本白色種　投与期間：1回　試験番号：RDS.03.SRE.12640

性別/週齢：雌/15週齢　投与方法：結膜嚢内投与　CTDにおける記載箇所：4.2.3.6-2

投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　溶媒/投与形態：製剤（シャンプー剤）　GLP適用：適

投与量：各製剤0.1 mLを下眼瞼に投与し、約1秒間閉眼した。

特記事項：Draizeの評価基準に従って観察し、Kay&Calandraの眼粘膜刺激分級法に従って刺激性を評価した。

被験物質		GK664Sプラセボ		GK664S	
動物数		F：3	F：3	F：3	F：3
処置		非洗眼	洗眼	非洗眼	洗眼
平均合計評点[a)]	1hr[b)]	31.7	14.7	29.7	13.7
	24hr	23.0	19.0	28.3	20.0
	48hr	21.3	15.0	24.3	9.3
	72hr	19.0	14.3	24.3	7.7
	96hr	13.7	11.0	24.3	2.3
	Day5～7	10.0～4.0	6.3～1.7	20.3～10.7	2.3～0
	Day8～14	4.0～0	1.7～0	10.7～3.3	0
	Day15～21	0	0	3.3～1.7	0
評価[c)]		中等度の刺激性あり	-	中等度の刺激性あり	-

a)：角膜：A:混濁の程度（評点：0～4）、B:面積（評点：0～4）
虹彩：C:状態（評点：0～2）
結膜：D:発赤（評点：0～3）、E:浮腫（評点：0～4）、F: 分泌物（評点：0～3）
合計評点= (A×B×5) + (C×5) + [(D+E+F)×2]、最大評点=110
平均合計評点=合計評点の総和/動物数

b)：投与後の時間

c)：平均合計評点の最大値（X）が、0.0≦X＜0.5を刺激性なし、0.5≦X＜2.5を実際上刺激性なし、2.5≦X＜15を極く軽度の刺激性あり、15≦X＜25を軽度の刺激性あり、25≦X＜50を中等度の刺激性あり、50≦X＜80を強度の刺激性あり、80≦X＜100を極度の刺激性あり、100≦X≦110を最大の刺激性ありとして判定。

2.6.7.16C 眼粘膜一次刺激性試験(2)

被験物質：CP

報告書の題名：Clobex Shampoo - Acute Eye Irritation in Rabbits

動物種/系統：ウサギ/NZW　投与期間：1回　試験番号：1.CG.03.SPR.12139

性別/週齢：雄/不明　投与方法：結膜嚢内投与　CTDにおける記載箇所：4.2.3.6-3

投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　溶媒/投与形態：製剤（シャンプー剤）　GLP適用：適

投与量：各製剤0.1 mLを下眼瞼に投与し、約1秒間閉眼した。（非洗眼）

特記事項：OECDガイドライン（No.405）及びEC Directive（92/69/EEC, B.5）に準拠して実施した。なお、製剤を水で30%に希釈して使用した。

被験物質		GK664Sプラセボ（30%水希釈液）			GK664S（30%水希釈液）		
動物数		M：3			M：3		
動物番号		244	245	246	247	248	249
平均評点[a)]	結膜（浮腫）	0.3	1.0	1.0	0.3	0.0	0.0
	結膜（発赤）	0.3	1.0	0.7	0.7	0.0	0.3
	結膜（分泌物）	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	角膜混濁（程度）	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	角膜混濁（面積）	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
評価		ごく軽度の結膜刺激あり			ごく軽度の結膜刺激あり		

a)：角膜：混濁の程度（評点：0～4）、面積（評点：1～4）
虹彩：状態（評点：0～2）
結膜：浮腫（評点：0～4）、発赤（評点：0～3）、分泌物（評点：0～3）
平均評点=投与後24hr、48hr、72hrの評点の合計/3

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17A 感作性試験

被験物質：CP

報告書の題名：Clobex Shampoo - Skin Sensitization Test in Guinea-pigs (Buehler Test: 3 Applications)

動物種/系統：モルモット/Hartley
性別/週齢：雌雄/約3ヵ月齢

投与期間/投与方法：感作：1日1回、6時間閉塞
週1回を3週連続
惹起：最終感作終了14日後に、単回6時間閉塞
溶媒/投与形態：製剤（シャンプー剤）

試験番号：1.CG.03.SRE.12152
CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.1-2
GLP適用：適

投与量：感作処置 0.5 mL、惹起処置 0.5 mL

特記事項：試験方法はBuehler法に従い、皮膚反応は下記基準で判定した。
0：変化なし、1：軽度または散在性の紅斑、2：中等度及び融合性の紅斑、3：強い紅斑及び浮腫
予備試験（1.CG.03.SPR.12141、4.2.3.7.1-1 参照）の結果（30%濃度まで一次刺激性の皮膚反応なし）を基に、30%水希釈液で感作及び惹起処置を実施したが、惹起時に皮膚刺激がみられ皮膚感作性の評価ができなかった。そこで、再度動物を入荷し、10%水希釈液にて惹起処置を行った。

感作物質		GK664Sプラセボ（30%水希釈液）				GK664S（30%水希釈液）				水			
惹起物質		GK664Sプラセボ（10%水希釈液）		水		GK664S（10%水希釈液）		水		GK664Sプラセボ（10%水希釈液）		GK664S（10%水希釈液）	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：9 [c)]	F：10	M：9 [c)]	F：10	M：5	F：5	M：5	F：5
皮膚反応[a)]（平均評点）	24hr [b)]	0	0	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	48hr [b)]	0	0	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a)：評点の総和/適用箇所数
b)：惹起終了後の時間
c)：感作期間中に1例死亡（死亡後の剖検では主要臓器に肉眼的な異常は認められなかった）

2.6.7.17B 光毒性試験(1)

被験物質：CP

報告書の題名：GK664Sのモルモットを用いた皮膚光毒性試験（森川法）

動物種/系統：モルモット/Hartley　投与期間/投与方法：単回30分間投与後に紫外線照射（10 J/cm^2）　試験番号：RDS.03.SRE.12641

性別/週齢：雌/6週齢　溶媒/投与形態：被験物質：製剤（シャンプー剤）　CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.7-1

投与量：0.02 mL　陽性対照物質：エタノール　GLP適用：適

特記事項：試験方法は森川らの方法に従い、皮膚反応の判定はDraizeの判定基準に準拠した。
陽性対照物質として、8-メトキシソラレン（8-MOP）を使用した。

被験物質		GK664S		GK664Sプラセボ		0.02 w/v% 8-MOP エタノール溶液		エタノール	
動物数		F：5		F：5		F：5		F：5	
紫外線照射		有	無	有	無	有	無	有	無
皮膚反応 a)（平均評点）	24hr b)	4.4	4.4	4.4	4.4	5.0	0	0	0
	48hr b)	4.0	4.0	4.0	4.0	4.6	0	0	0
	72hr b)	4.0	4.0	4.0	4.0	4.6	0	0	0
光毒性の判定 c)		なし		なし		あり		なし	

a)：評点の総和/適用箇所数

b)：紫外線照射後の時間

c)：照射部と非照射部の皮膚反応の強さ（平均点）を比較し、同群の照射部の皮膚反応が非照射部に比べ特異的に強い場合を光毒性ありとした。

2.6.7.17C 光毒性試験(2)

被験物質：CP

報告書の題名：10%GK664S水希釈液のモルモットを用いた皮膚光毒性試験（森川法）

動物種/系統：モルモット/Hartley　投与期間/投与方法：単回30分間投与後に紫外線照射（10 J/cm^2）　試験番号：RDS.03.SRE.12662

性別/週齢：雌/6週齢　溶媒/投与形態：被験物質：製剤（シャンプー剤）　CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.7-2

投与量：0.02 mL　陽性対照物質：エタノール　GLP適用：適

特記事項：試験方法は森川らの方法に従い、皮膚反応の判定はDraizeの判定基準に準拠した。
陽性対照物質として、8-メトキシソラレン（8-MOP）を使用した。

被験物質		GK664S（10 v/v%水希釈液）		GK664Sプラセボ（10 v/v%水希釈液）		0.02 w/v% 8-MOPエタノール溶液		エタノール	
動物数		F：5		F：5		F：5		F：5	
紫外線照射		有	無	有	無	有	無	有	無
皮膚反応 [a]（平均評点）	24hr [b]	0.6	0.6	0.6	0.6	5.0	0	0	0
	48hr [b]	0.6	0.6	0.6	0.6	5.0	0	0	0
	72hr [b]	0.4	0.4	0.4	0.4	5.0	0	0	0
光毒性の判定 [c]		なし		なし		あり		なし	

a)：評点の総和/適用箇所数

b)：紫外線照射後の時間

c)：照射部と非照射部の皮膚反応の強さ（平均点）を比較し、同群の照射部の皮膚反応が非照射部に比べ特異的に強い場合を光毒性ありとした。

2.6.7.17D 光感作性試験

被験物質：CP

報告書の題名：GK664Sのモルモットを用いた皮膚光感作性試験（Adjuvant & Strip法）

動物種/系統：モルモット/Hartley
投与期間/投与方法：感作：1日1回（30分間）、5日間
試験番号：RDS.03.SRE.12642

性別/週齢：雌/5又は6週齢
惹起：単回30分間
CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.7-3

溶媒/投与形態：被験物質：製剤（シャンプー剤）
GLP適用：適
陽性対照物質：アセトン

投与量；感作処置：0.1 mL、惹起処置：0.02 mL

特記事項：試験方法はAdjuvant and Strip法に従い、皮膚反応の判定は佐藤らの判定基準に準拠した。
陽性対照物質として、6-メチルクマリン（6-MC）を使用した。

光感作物質		GK664S				GK664Sプラセボ				5 w/v% 6-MCアセトン溶液			
光惹起物質		GK664S		GK664Sプラセボ		GK664S		GK664Sプラセボ		2 w/v% 6-MC アセトン溶液		アセトン	
動物数		F：10		F：10		F：5		F：5		F：5		F：5	
紫外線照射		有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
皮膚反応[a]	24hr[b]	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	0	0	0
（平均評点）	48hr[b]	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.8	0	0	0
陽性率（%）[c]		100	100	100	100	100	100	100	100	100	0	0	0
光感作性の判定[d]		なし								あり			

a)：評点の総和/適用箇所数

b)：光惹起時の紫外線照射後の時間

c)：評点1以上を示した動物を光感作性陽性動物とした。陽性率=（光感作性陽性動物数/光惹起動物数）× 100

d)：照射部と非照射部の皮膚反応の強さ（平均点）及び陽性率を比較し、同群の照射部の皮膚反応が非照射部に比べ特異的に強い場合、GK664S群については、さらにその数値がGK664Sプラセボ群の数値よりも大きい場合を光感作性ありとした。