ルリコナゾール
ルコナック爪外用液５％

ＣＴＤ

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

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.7　毒性試験概要表

佐藤製薬株式会社

略号一覧表

略号	英語	日本語
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BLQ	below the limit of quantification	定量下限値未満
CHL 細胞	－	チャイニーズハムスター肺細胞
DMBA	7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene	－
DNCB	2,4-dinitrochlorobenzene	－
FCA	Freund’s complete adjuvant	フロインド完全アジュバント
6-MC	6-methylcoumarin	－
8-MOP	－	メトキサレン
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト種
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen	増殖細胞核抗原
P.I.I.	Primary irritaion index	一次刺激性指数
PR-2699NL	－	SKN-08 外用液剤
S-E 体	(*S*)-(+)-(*E*)-[4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-1-imidazolyl-acetonitrile	ルリコナゾール光学異性体、副生成物、分解生成物
SLS	－	ラウリル硫酸ナトリウム
TCSA	3,3,4,5-tetrachlorosalicylanilide	－
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
TPA	12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate	－
UV	Ultraviolet	紫外線
UVA	Ultraviolet A	紫外線 A
UVB	Ultraviolet B	紫外線 B
Z 体	(*R*)-(*Z*)-[4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-1-imidazolyl-acetonitrile	ルリコナゾール Z 体、副生成物、分解生成物
本剤	－	SKN-08 外用液剤

目　　次

2.6.6 毒性試験の概要文 1
2.6.6.1 まとめ 1
2.6.6.2 単回投与毒性試験 6
2.6.6.3 反復投与毒性試験 6
2.6.6.4 遺伝毒性試験 6
2.6.6.5 がん原性試験 7
2.6.6.5.1 長期がん原性試験 7
2.6.6.5.2 マウス中期皮膚発がん性試験 9
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 11
2.6.6.7 局所刺激性試験 12
2.6.6.7.1 ウサギ皮膚一次刺激性試験 12
2.6.6.7.2 ウサギ 4 週間皮膚累積刺激性試験 12
2.6.6.7.3 ミニブタ 26 週間皮膚累積刺激性試験 12
2.6.6.7.4 眼刺激性試験 13
2.6.6.8 その他の毒性試験 14
2.6.6.8.1 皮膚感作性試験 14
2.6.6.8.2 光毒性試験 15
2.6.6.8.3 皮膚光感作性試験 15
2.6.6.9 考察及び結論 17
2.6.6.9.1 反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験 17
2.6.6.9.2 がん原性試験 18
2.6.6.9.3 局所刺激性試験 19
2.6.6.9.4 その他の毒性試験 19
2.6.6.10 図表 20
2.6.6.11 参考文献 21
2.6.7 毒性試験概要表 22
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 22
2.6.7.2 トキシコキネティクス：試験の一覧表 26
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 27
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 31
2.6.7.5 単回投与毒性試験 32
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 33
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 34
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 34
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 34
2.6.7.10 がん原性試験 35

2.6.7.10.A 重要な試験以外の試験 35
2.6.7.10.B ラット 4 週間反復皮下投与用量設定試験 36
2.6.7.10.C ラット 2 年間皮下投与がん原性試験 38
2.6.7.10.D マウス中期皮膚発がん性試験 47
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 50
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 50
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 50
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 50
2.6.7.15 新生児を用いた試験 50
2.6.7.16 局所刺激性試験 51
2.6.7.16.A 重要な試験以外の試験 51
2.6.7.16.B 重要な試験 52
2.6.7.17 その他の毒性試験 54

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

ルリコナゾールの毒性学的特性は、初回承認時に幅広く検討されている。

本申請にあたり、本剤のルリコナゾール濃度を 1%から 5%に変更したことから、初回承認時に実施した毒性試験成績を基にヒトの反復投与時の安全性を再評価した。また、臨床適用期間が 1 年であることから、がん原性試験を実施した。さらに、基剤の変更及びルリコナゾール濃度を 1%から 5%に変更したことから、局所刺激性試験を実施した。

がん原性試験として、ラット 2 年間皮下投与がん原性試験及びマウス中期皮膚発がん性試験を実施した。

局所刺激性試験として、ウサギを用いた一次及び累積刺激性試験に加え、ヒトに皮膚構造が類似したミニブタを用いた 26 週間皮膚累積刺激性試験を実施し、刺激性及び投与部皮膚の表皮細胞増殖活性を確認し、前がん病変の発生を考察した。

その他の毒性試験として、モルモットを用いた皮膚感作性、光毒性及び皮膚光感作性試験を実施し、感作性及び光感作性試験についてはそれぞれ感作条件の異なる試験を実施した。

新たに実施した重要な試験のうち、ミニブタを用いた 26 週間皮膚累積刺激性試験を除き、全て GLP に準拠して実施した。ミニブタを用いた 26 週間皮膚累積刺激性試験は、非 GLP 試験として実施したが、GLP 適合施設において信頼性の基準に従って実施したものである。

新たに実施した試験を**表 2.6.6-1** に示す。また、初回承認時に実施した試験の主な試験成績を**表 2.6.6-2** に示す。

なお、新たに実施した試験のうち、ルリコナゾールの原薬を用いた経皮投与試験の被験物質は、全て w/v%として調製した。

表 2.6.6-1 本申請で実施した主な毒性試験一覧

試験の種類		投与経路	被験物質	動物種	記載箇所	GLP
がん原性						
長期がん原性試験	4 週間用量設定	皮下	ルリコナゾール	ラット	4.2.3.4.1.1 4.2.3.4.1.2	適
	2 年間	皮下	ルリコナゾール	ラット	4.2.3.4.1.3	適
中期皮膚発がん性試験		経皮	ルリコナゾール	マウス	4.2.3.4.2.1	適
局所刺激性						
皮膚一次刺激性試験		経皮	本剤	ウサギ	4.2.3.6.1	適
4 週間皮膚累積刺激性試験		経皮	本剤	ウサギ	4.2.3.6.2 4.2.3.6.3	適
26 週間皮膚累積刺激性試験*		経皮	ルリコナゾール／本剤	ミニブタ	4.2.3.6.4	不適
その他の毒性						
皮膚感作性試験	Adjuvant and Patch test 法	経皮	本剤	モルモット	4.2.3.7.7.1	適
	Buehler test 法	経皮	本剤	モルモット	4.2.3.7.7.2	適
光毒性試験		経皮	本剤	モルモット	4.2.3.7.7.3	適
皮膚光感作性試験	Adjuvant and Strip test 法	経皮	本剤	モルモット	4.2.3.7.7.4	適
	Harber test 法	経皮	本剤	モルモット	4.2.3.7.7.5	適

*：参考資料

表 2.6.6-2　初回承認時に実施した主な毒性試験成績一覧

試験の種類	投与経路	被験物質	動物種	試験結果（mg/kg/日）	記載箇所
単回投与毒性	経皮	ルリコナゾール	ラット	概略の致死量＞2000	4.2.3.1.1
		ルリコナゾール	イヌ	概略の致死量＞1000	4.2.3.1.2
	皮下	ルリコナゾール	マウス	概略の致死量＞2000	4.2.3.1.3
		ルリコナゾール	ラット	概略の致死量＞2000	4.2.3.1.4
	経口	ルリコナゾール	マウス	概略の致死量＞2000	4.2.3.1.5
		ルリコナゾール	ラット	概略の致死量 2000	4.2.3.1.6
反復投与毒性					
4 週間反復投与毒性試験	経皮	ルリコナゾール	ラット	無毒性量 250	4.2.3.2.2
		ルリコナゾール	イヌ	無毒性量 25	4.2.3.2.3
4 週間反復投与毒性試験（回復 4 週）	皮下	ルリコナゾール	ラット	無毒性量 5	4.2.3.2.4
26 週間反復投与毒性試験	皮下	ルリコナゾール	ラット	無毒性量 1	4.2.3.2.5
	経皮	ルリコナゾール	イヌ	無毒性量 25	4.2.3.2.6
遺伝毒性					
復帰突然変異試験	*in vitro*	ルリコナゾール	サルモネラ菌 大腸菌	非代謝活性下　：陰性 代謝活性下　　：陰性	4.2.3.3.1.1
染色体異常試験	*in vitro*	ルリコナゾール	CHL 細胞	非代謝活性下　：陰性 代謝活性下　　：陰性	4.2.3.3.1.2
小核試験	腹腔内	ルリコナゾール	マウス	陰性	4.2.3.3.2.1
生殖発生毒性					
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	皮下	ルリコナゾール	ラット雄	無毒性量　一般毒性 5 生殖能 1	4.2.3.5.1.1
	皮下	ルリコナゾール	ラット雌	無毒性量　一般毒性 25 生殖能 1 初期胚発生 1	
胚・胎児発生に関する試験	皮下	ルリコナゾール	ラット	無毒性量　母動物 25 胎児 1	4.2.3.5.2.1
	皮下	ルリコナゾール	ウサギ	無毒性量　母動物 20 胎児 100	4.2.3.5.2.2
出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験	皮下	ルリコナゾール	ラット	無毒性量 母動物　一般毒性 5 生殖能 1 次世代 1	4.2.3.5.3.1

がん原性試験

ラット 2 年間皮下投与がん原性試験により全身に対する発がん性を、マウス中期皮膚発がん性試験により皮膚局所に対する発がん性を検討した。

ラット 2 年間皮下投与がん原性試験において、用量設定根拠をヒト AUC の 25 倍以上とし、ルリコナゾールを 1 日 1 回、0（媒体対照）、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg の用量で皮下投与した。媒体の皮下投与によると考えられる投与部位の腫瘤がみられ、1 年経過時には腫瘤の増大による過剰な

ストレスで衰弱、死亡する個体が多数みられた。初期計画通りの投与期間を確保するため投与容量を減じて試験を継続したが、生存率の低下に改善がみられず、生存率が 25%に達した時点（雄：投与 79 週、雌：投与 90 週及び 96 週）で計画解剖を実施した。その結果、全身の器官及び組織における剖検所見並びに病理組織学的検査のいずれにおいても、雌雄ともにルリコナゾール投与に起因すると考えられる腫瘍発生数の増加は認められなかった。非腫瘍性病変では、ルリコナゾール投与に起因すると考えられるハーダー腺の腺腔内色素増加、上皮の再生及び炎症性変化の発生数の増加が認められたが、ハーダー腺はラット特有の組織であることから、ヒトへ外挿した場合毒性学的に問題にならないと考えられた。媒体の皮下投与による影響として、一般状態において背部の潰瘍、痂皮及び外傷、剖検において皮下投与部位の肥厚及び腫瘤が媒体対照群と被験物質投与群ともに観察された。病理組織学的検査においては、媒体対照群と被験物質投与群ともに投与部位に異物肉芽腫及び異物肉腫が観察された。異物肉芽腫は投与液の貯留と空胞状マクロファージの集積から構成され、時に皮膚の潰瘍、皮下組織の壊死、炎症性変化などを伴っていた。また、ほぼ全身の器官及び組織において、投与部位の異物肉芽腫内マクロファージと同様の空胞状マクロファージの集積が認められた。これらの影響はルリコナゾールの投与によって増強されることはなく、媒体の皮下投与による影響と判断した。媒体の皮下投与により種々の変化が観察され、また、生存率の低下により早期の計画解剖であったが、全身の器官及び組織における種々の腫瘍発生（自然発生）は確認でき、当該ラット系統の背景値と齟齬はみられなかったことから、がん原性試験として成立するものと判断した。以上の結果から、ルリコナゾールはラットの全身に対して発がん性を示さないことが確認された。

マウス中期皮膚発がん性試験において、イニシエーターである DMBA を単回塗布した 7 日後より、0%、5%及び 12%ルリコナゾールを 1 日 1 回、19 週間背部皮膚に閉塞塗布した。その結果、5%及び 12%ルリコナゾールいずれも皮膚腫瘤の発生を有意に増加させず、また用量依存性もみられなかったことから、マウス皮膚局所に対して発がんプロモーション作用を示さないことが確認された。

さらに、皮膚局所の発がん性予測を補完する目的で、ミニブタを用いた 26 週間皮膚累積刺激性試験のなかで投与部皮膚の表皮細胞増殖活性を確認した結果、細胞増殖の亢進は認められず、前がん病変の発生を示さないと考えられた。

局所刺激性試験

皮膚刺激性試験：ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、本剤の 1 例（健常及び損傷部位）にごく軽度の紅斑が認められたが、速やかに消失する軽微な変化で、損傷に伴う刺激性の増強は認められなかった。一方、本剤プラセボに皮膚反応は認められなかった。ウサギを用いた 4 週間皮膚累積刺激性試験において、本剤及び本剤プラセボにごく軽度の紅斑が認められたが、反復塗布による皮膚反応の増強及び損傷に伴う刺激性の増強は認められなかった。病理組織学的検査では、本剤及び本剤プラセボに軽度の表皮の肥厚、真皮に軽度の炎症性細胞浸潤及び軽度の角化亢進が認められたが、変化の発生頻度及び程度に差は認められず、基剤に起因したものと考えられた。したがって、本剤は、基剤に起因する軽度の皮膚累積刺激性を有するものと考えられた。ミニブタを用いた皮膚累積刺激性試験において、0%（媒体対照）、5%、10%及び 12%ルリコナゾール、本剤並びに本剤プラセボの刺激性を検討した。その結果、ルリコナゾール、本剤及び本剤

プラセボのいずれにおいても肉眼的及び病理組織学的な変化は認められなかったことから、ミニブタに対しても皮膚刺激性を示さないと考えられた。

その他の毒性試験

皮膚感作性試験：モルモットを用いた Adjuvant and Patch test 法による皮膚感作性試験において、FCA により感受性を高めた条件下で、本剤に皮膚感作性が認められた。一方、モルモットを用いた Buehler test 法による皮膚感作性試験において、本剤に皮膚感作性は認められなかった。

光毒性試験：モルモットを用いた光毒性試験において、本剤に光毒性は認められなかった。

皮膚光感作性試験：モルモットを用いた Adjuvant and Strip test 法による皮膚光感作性試験において、FCA により感受性を高めた条件下で、本剤に皮膚光感作性が認められた。一方、モルモットを用いた Harber test 法による皮膚光感作性試験において、本剤に皮膚光感作性は認められなかった。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.5 がん原性試験

がん原性試験を実施するにあたり、臨床適用経路と同様の経皮投与によるマウス中期皮膚発がん性試験及びラット長期がん原性試験を計画した。

マウスの開放塗布による用量設定試験（4.2.3.4.2.2）を実施したところ、塗布部位に残存するルリコナゾールを経口摂取したと推測される肝毒性が生じたことから、開放塗布による試験を断念した。マウス中期皮膚発がん性試験は、投与期間が比較的短期であることから閉塞塗布を選択し、皮膚局所に対する発がん性を評価した。さらに、皮膚局所の発がん性予測を補完する目的で、ミニブタ 26 週間皮膚累積刺激性試験（2.6.6.7.3）のなかで投与部皮膚の表皮細胞増殖活性を確認し、前がん病変の発生を考察した。

ラット長期がん原性試験においてもマウスと同様に経口摂取が危惧されたことから、閉塞塗布による試験を検討したが、閉塞措置による適用部皮膚の傷や全身性ストレス等により長期間投与を継続することが困難と判断されたため、経皮投与の代替投与経路として皮下投与を選択し、全身に対する発がん性を評価した。

2.6.6.5.1 長期がん原性試験

2.6.6.5.1.1 ラット 4 週間反復皮下投与用量設定試験

（概要表番号 2.6.7.10.B、記載箇所 4.2.3.4.1.1、4.2.3.4.1.2（TK））

ラット 2 年間がん原性試験を実施するにあたり、用量設定の根拠をヒト AUC の 25 倍以上とし、ラット 4 週間反復皮下投与用量設定試験を実施して反復皮下投与時の曝露量を確認した。高用量は、薬物動態学的指標から、健康成人男性を対象とした薬物動態試験（2.7.6.2.2）における、本剤 7 日間反復塗布後の血漿中ルリコナゾールの $AUC_{0\text{-}24h}$（2.69 ng·h/mL）の 25 倍以上と予測される投与量とした。

SD 系ラットの雌雄各 7 例に 0（媒体対照）、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg ルリコナゾールを 5 mL/kg の容量で 1 日 1 回反復皮下投与した。また、TK 群を設けルリコナゾールの曝露量を確認した。

投与期間中に死亡は認められず、動物の一般状態にも明らかな変化は認められなかった。また、体重及び摂餌量の推移、並びに血液学的検査、血液凝固能検査、血液生化学的検査及び血清蛋白電気泳動検査で得られた各検査値に、被験物質投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。器官重量測定、器官・組織の肉眼的観察及び病理組織学的検査においても、被験物質投与に起因すると考えられる毒性学的影響は認められなかった。したがって、本試験における無毒性量は、最高用量の 3 mg/kg/日であると判断した。

投与 1 日の血漿中ルリコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雌雄ともに用量依存的に増加し、T_{max} は用量依存的に遅延する傾向を示した。また、4 週投与後も同様であり、$AUC_{0\text{-}24h}$ は投与期間に伴い増加する傾向を示した。最終投与後の $AUC_{0\text{-}24h}$ は、1 mg/kg 群の雄で 503 ng·h/mL、雌で 983 ng·h/mL であり、ヒト 7 日間反復塗布後の $AUC_{0\text{-}24h}$（2.69 ng·h/mL）のそれぞれ 187 倍、365 倍であった。

投与部皮膚中ルリコナゾール濃度は、投与 1 日及び 4 週の投与後 24 時間において、いずれも定量下限値未満であった。

以上の TK 結果から、1 mg/kg/日投与群において、ヒト $AUC_{0\text{-}24h}$ の 25 倍以上の曝露が認められ

たため、高用量として設定することを妥当と判断した。

2.6.6.5.1.2　ラット 2 年間皮下投与がん原性試験

（概要表番号 2.6.7.10.C、記載箇所 4.2.3.4.1.3）

ラットを用いて皮下投与によるルリコナゾールの全身に対する発がん性を検討した。

用量設定の根拠をヒト AUC の 25 倍以上とし、用量設定試験（2.6.6.5.1.1）の結果から、用量を 0.1、0.3、1.0 mg/kg/日を設定した。また、皮下投与による物理的な刺激の影響を確認するため無処置群を設定した。サテライト群を設けルリコナゾールの曝露量を確認した。

SD 系ラットの雌雄各 60 例に 0（媒体対照）、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg ルリコナゾールを 1 日 1 回反復皮下投与した。投与期間は 2 年間を計画したが、媒体投与群及び被験物質投与群の投与部位において、媒体の皮下投与によると考えられる腫瘤が生じ、投与 1 年経過時には腫瘤の増大による過剰なストレスで衰弱、死亡する個体が多数みられた。初期計画通りの投与期間を確保するために、生存率が約 50%に達した時点（雄：投与 73 週、雌：84 週）より、投与容量を 5 mL/kg/日から 1 mL/kg/日に減じて試験を継続した。しかしながら、生存率の低下に改善はみられず、雄では、投与 78 週に 0.1 mg/kg 群の生存率が 25%になったため、投与 79 週に全群の計画解剖を行った。雌では、投与 89 週に 0.1 mg/kg 群の生存率の低下が他の投与群より早かったため、生存率が 25%になった投与 90 週で当該群のみ計画解剖を行った。その後、投与 95 週に 1 mg/kg 群の生存率が 25%になるとともに他の投与群もほぼ近似する生存率を呈したことから、投与 96 週で残り全群の計画解剖を行った。計画解剖時（雄：投与 79 週、雌：投与 90 及び 96 週）における無処置群、媒体対照群、0.1、0.3 及び 1 mg/kg 群の生存率は、雄では 76.7%、31.7%、23.3%、28.3%及び 31.7%、雌では 51.7%、38.3%、25.0%、26.7%及び 25.0%であった。

一般状態では、雌雄ともに被験物質投与の影響と考えられる異常は認められず、観察された主な異常は皮下投与に起因した背部の潰瘍、痂皮及び外傷であった。触診では、媒体対照群と被験物質投与各群の間で触知可能な腫瘤の発生数に差は認められなかった。体重、摂餌量及び血液学的検査では、被験物質投与の影響と考えられる変動は認められなかった。

剖検では、被験物質投与の影響と考えられる所見として、ハーダー腺の黒色及び褐色斑点が 1 mg/kg 群の雄で、黒色斑点が同群の雌で発生数の有意な増加が認められた。媒体の皮下投与による影響として、媒体対照群及び被験物質投与各群の雌雄多数例において、投与部位の肥厚及び腫瘤が観察されたが、その程度及び発生数に群間の差はみられなかった。

病理組織学的検査は、媒体対照群と高用量（1 mg/kg）群の全例の器官及び組織を実施し、媒体対照群と比べ高用量群で変化がみられたハーダー腺は低及び中用量（0.1 及び 0.3 mg/kg）群の全例についても実施した。無処置群は皮下投与の影響（腫瘍形成）を確認するため設定したが、比較が必要となる異常はみられなかったことから、検査は実施しなかった。

全身の器官及び組織において、雌雄ともに被験物質投与に起因すると考えられる腫瘍発生数の増加は認められなかった。

非腫瘍性病変において、1 mg/kg 群の雄及び 0.3 mg/kg 以上の群の雌で、ハーダー腺の腺腔内色素増加の発生数の増加が、1 mg/kg 群の雌雄で上皮の再生及び炎症性変化の発生数の増加が、1 mg/kg 群の雄で過形成の発生数の減少がそれぞれ認められた。これら変化は被験物質投与による

影響と考えられるが、ハーダー腺は、ラット特有の組織であることから、ヒトへ外挿した場合、毒性学的に問題にならないと考えられた。

媒体の皮下投与による影響として、媒体対照群及び 1 mg/kg 群の雌雄において、投与部位に異物肉芽腫及び異物肉腫が観察された。異物肉芽腫は、投与液の貯留と空胞状マクロファージの集積から構成され、時に皮膚の潰瘍、皮下組織の壊死、炎症性変化などを伴っていた。また、ほぼ全身の器官及び組織において、投与部位の異物肉芽腫内マクロファージと同様の空胞状マクロファージの集積が認められた。1 mg/kg 群の雄の肺で液状物を含む嚢胞状小肉芽腫の発生数が増加したが、媒体対照群でも高率に発生したことから、これらの変化は媒体の皮下投与による影響と考えられた。本試験において、異物肉腫は主な死因あるいは瀕死要因となったが、その死因及び要因の頻度に雌雄とも媒体対照群と 1 mg/kg 群の間に差は認められなかった。

なお、本試験においては、媒体の皮下投与により種々の特異的な変化が観察され、また生存率の低下による早期の計画解剖を実施したため初期計画時の投与期間は達成できなかったが、全身の器官及び組織における種々の腫瘍発生（自然発生）は確認でき、当該ラット系統の背景値と齟齬はみられなかったことから、がん原性試験として成立するものと判断した。

TK 測定では、投与 1、29 及び 183 日の投与後 6 時間のすべての時点において、投与用量の増加に伴いルリコナゾールの全身曝露量が増加していることが確認され、用量設定試験時の曝露量と同等であった。一方、媒体対照群では、血漿中のルリコナゾールは定量下限濃度（0.0500 ng/mL）未満であった。また、被験物質投与各群の投与 184 日に採取した投与部皮膚において、ルリコナゾールは定量下限濃度（1.00 µg/g）未満であったことから、投与部位から皮膚組織に移行しないと考えられた。

以上の結果から、ラット 2 年間皮下投与がん原性試験において、ルリコナゾールは全身に対し発がん性を示さないことが確認された。

2.6.6.5.2 マウス中期皮膚発がん性試験

（概要表番号 2.6.7.10.D、記載箇所 4.2.3.4.2.1）

イニシエーターとして DMBA を用いるマウス中期皮膚発がん性試験法 [1)] を用いて、ルリコナゾールの皮膚局所の腫瘍発生に与える影響を検討した。用量設定試験（4.2.3.4.2.2）において、塗布部位に残存するルリコナゾールを経口摂取したと推測される肝毒性が認められ、開放塗布による 19 週間の投与が困難と予想されたことから、本試験においては閉塞処置（ジャケット装着）を施した。用量は、本剤中のルリコナゾール濃度が 5%であることを考慮し、5%及び溶解度の上限付近である 12%とした。

CD1（ICR）系マウスの雌各 20 例に DMBA 100 µg/body を背部皮膚に 1 回投与し、その 1 週後より 0%（媒体対照）、5%及び 12%ルリコナゾール 50 µL/body を 1 日 1 回、19 週間投与した。陽性対照として TPA 4 µg/body を週 2 回、同一期間投与する群を設けた。

投与期間中いずれの群においても死亡動物はみられなかった。

一般状態では、媒体対照群及び被験物質投与群において閉塞処置の影響と考えられる脱毛や痂皮が認められたものの、被験物質に起因すると考えられた所見は認められなかった。体重及び摂餌量についても、被験物質投与の影響は認められなかった。

皮膚腫瘤は媒体対照群及び被験物質投与群でそれぞれ 20 例中 1～2 例に認められ、これらの腫瘤は病理組織学的には扁平上皮乳頭腫、血管腫及び扁平上皮癌であった。皮膚腫瘤発生率、皮膚腫瘤平均発生個数、大きさ別皮膚腫瘤平均発生個数及び病理組織学的検査所見のいずれにおいても、媒体対照群と被験物質投与群との間に統計学的差異は認められなかった。

陽性対照群は、投与第 7 週より多数の皮膚腫瘤が認められ、皮膚腫瘤発生の経時的変化、肉眼的病理学検査及び病理組織学的検査所見のいずれも媒体対照群と比較して有意な高値を示したことから、本試験が中期皮膚発がん性試験として成立したと判断した。

血漿中ルリコナゾール濃度は、一部の個体で高値を示したものの、用量設定試験時に実施した開放塗布による曝露よりも低かったことから、閉塞処置により塗布部位を舐めることによる被験物質の経口摂取を低減することができたと考えられた。また皮膚中ルリコナゾール濃度は、12%ルリコナゾール投与群では投与後 13 週を除いて 5%ルリコナゾール投与群と比較して高値を示し、用量との関連が認められた。

以上の結果より、ルリコナゾールは、マウスを用いた中期皮膚発がん性試験において 5%及び 12%ルリコナゾールいずれも皮膚腫瘤の発生を有意に増加させず、また用量依存性もみられなかったことから、マウスの皮膚局所に対し発がんプロモーション作用を示さないことが確認された。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.7　局所刺激性試験

2.6.6.7.1　ウサギ皮膚一次刺激性試験

（概要表番号 2.6.7.16.B、記載箇所 4.2.3.6.1）

ウサギを用いて本剤の皮膚一次刺激性を検討した。

NZW 系ウサギの雄 6 例の背部除毛皮膚（健常及び損傷部位）に、本剤及び本剤プラセボ各 0.5 mL を 24 時間閉塞塗布した。投与後 24 時間、48 時間及び 72 時間に投与部位を観察し、皮膚反応（紅斑、痂皮形成及び浮腫形成）を Draize の判定基準[2)] に従い評価した。

本剤の 1 例（健常及び損傷部位）にごく軽度の紅斑（評点 1）が認められたが、速やかに消失する軽微な変化であり、損傷に伴う刺激性の増強は認められなかった。P.I.I.は 0.08 で「弱い刺激物」に分類された。一方、本剤プラセボに皮膚反応は認められず、P.I.I.は 0 で「弱い刺激物」に分類されたが、刺激性の分類区分上のものであり、刺激性はないものと考えられた。

2.6.6.7.2　ウサギ 4 週間皮膚累積刺激性試験

（概要表番号 2.6.7.16.B、記載箇所 4.2.3.6.2、4.2.3.6.3）

ウサギを用いて本剤の皮膚累積刺激性を検討した。被験物質は、本剤及び本剤プラセボとした。

NZW 系ウサギの雄 6 例の背部除毛皮膚（健常及び損傷部位）に、本剤及び本剤プラセボ各 0.1 mL を 1 日 23 時間、4 週間反復開放塗布した。各投与日の投与終了後に投与部位を観察し、皮膚反応（紅斑と痂皮形成及び浮腫形成）を Draize の判定基準[2)] に従い評価した。最終観察後に投与部位皮膚を採取し、病理組織学的検査を実施した。

本剤及び本剤プラセボにごく軽度の紅斑が認められたが、反復塗布による皮膚反応の増強は認められず、損傷に伴う刺激性の増強も認められなかった。皮膚反応スコアの総平均値は、本剤及び本剤プラセボで、それぞれ 0.66 及び 0.74 となり、いずれも「弱い刺激物」に分類された。また、評価に現れない変化として、本剤及び本剤プラセボに鱗屑が認められた。

病理組織学的検査では、本剤及び本剤プラセボに、表皮の軽度の肥厚及び真皮の軽度の炎症性細胞浸潤が認められた。また、皮膚反応で観察された鱗屑に対応する変化として、軽度の角化亢進が認められた。本剤及び本剤プラセボ間で、変化の発生頻度及び程度に差は認められなかったことから、本剤で認められた変化は、基剤に起因したものと考えられた。

2.6.6.7.3　ミニブタ 26 週間皮膚累積刺激性試験

（概要表番号 2.6.7.16.B、記載箇所 4.2.3.6.4）

ヒトと皮膚構造が類似するミニブタを用いて皮膚累積刺激性を検討した。被験物質は、ルリコナゾール、本剤及び本剤プラセボとした。ルリコナゾールの用量は、本剤の濃度が 5%であることを考慮し、5%、10%及びルリコナゾールの溶解度の上限付近である 12%とした。

Göttingen ミニブタの雌 6 例の背部 8 部位（各部位 2.5×2.5 cm）を塗布部位として除毛し、6 部位に 0%（媒体対照）、5%、10%及び 12%ルリコナゾール、本剤並びに本剤プラセボ各 0.1 mL を 1 日 1 回、26 週間反復開放塗布した。残りの 2 部位は、除毛のみあるいは除毛及び清拭を実施した。各投与日の投与後約 24 時間に投与部位を清拭し、皮膚反応（紅斑と痂皮形成及び浮腫形成）を評価した。最終観察後に投与部位の皮膚を採取して病理組織学的検査を実施し、さらに PCNA 免疫

染色により表皮細胞増殖活性を確認した。

投与期間中に死亡動物は認められず、被験物質に起因する一般所見も認められなかった。

体重及び摂餌量についても、試験期間を通して被験物質の影響は認められなかった。

ルリコナゾール、本剤及び本剤プラセボのいずれにおいても、被験物質投与による皮膚反応の変化は認められなかった。また、病理組織学的検査においても、皮膚及び皮下組織の変化は認められなかった。投与部皮膚の PCNA 免疫染色により表皮細胞増殖活性を確認した結果、細胞増殖の亢進は認められず、前がん病変の発生はないと考えられた。

2.6.6.7.4　眼刺激性試験

新たな試験は実施していない。

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 モルモット皮膚感作性試験（Adjuvant and Patch test 法）

（概要表番号 2.6.7.17、記載箇所 4.2.3.7.7.1）

モルモットを用いた Adjuvant and Patch test 法[3)]による本剤の皮膚感作性を検討した。被験物質は本剤及び本剤プラセボ、陽性対照物質は DNCB、媒体対照物質は白色ワセリンとした。

Hartley 系モルモットの雄各 10 例（非感作及び陽性対照は各 5 例）の頚背部を感作部位として除毛し、感作部位の 4 隅に FCA 乳化物各 0.1 mL を皮内投与した後、角層に井型損傷を施した。感作部位に感作物質 0.1 mL を 24 時間閉塞塗布する処置を 3 回連続で繰り返して一次感作した。一次感作開始 1 週間後、感作部位に 10% SLS 0.2 mL を 24 時間開放塗布、さらに感作物質 0.2 mL を 48 時間閉塞塗布して二次感作した。二次感作開始 2 週間後、背部 2 部位を惹起部位として除毛し、本剤及び本剤プラセボ 0.01 mL を 24 時間開放塗布して惹起した。惹起開始 24（被験物質除去 30 分後）及び 48 時間に投与部位を観察し、皮膚反応（紅斑及び浮腫）を Adjuvant and Patch test 法に記載される判定基準[3)]にしたがって評価した。

本剤感作群、本剤プラセボ感作群及び非感作群を本剤で惹起した結果、本剤感作群のみで皮膚反応（紅斑）が認められたのに対し、同感作群を本剤プラセボで惹起したときはいずれの惹起部位にも皮膚反応が認められなかった。

0.5% DNCB 感作群を 0.1% DNCB 又は白色ワセリンで惹起した結果、0.1% DNCB 惹起部位で明瞭な皮膚反応（紅斑及び浮腫）が認められたのに対し、白色ワセリン惹起部位は皮膚反応が認められなかったことから、DNCB の皮膚感作性が確認され、本試験が感作性試験として成立したと判断した。

以上の結果より、本剤は、モルモットを用いた Adjuvant and Patch test 法による皮膚感作性試験において皮膚感作性を示すと考えられた。

2.6.6.8.1.2 モルモット皮膚感作性試験（Buehler test 法）

（概要表番号 2.6.7.17、記載箇所 4.2.3.7.7.2）

モルモットを用いた Buehler test 法[4)]による本剤の皮膚感作性を検討した。陽性対照物質には DNCB、媒体対照物質には白色ワセリンを用いた。

Hartley 系モルモットの雄各 10 例（非感作群及び陽性対照群は各 5 例）の頚背部を感作部位として除毛し、感作物質 0.3 mL を 6 時間閉塞塗布する処置を週 1 回、計 3 回繰り返して感作した。最終感作の 2 週間後、背部の 2 部位を惹起部位として除毛し、本剤及び本剤プラセボ各 0.1 mL を 6 時間閉塞塗布して惹起した。閉塞解除 24 及び 48 時間後に投与部位を観察し、皮膚反応（紅斑及び浮腫）を Magnusson and Kligman の判定基準[5)]にしたがって評価した。

本剤感作群、本剤プラセボ感作群及び非感作群を、本剤又は本剤プラセボで惹起した結果、いずれも皮膚反応は認められず、皮膚感作性の程度は「弱度（weak）」に分類された。

0.5% DNCB 感作群を 0.1% DNCB 及び白色ワセリンで惹起したとき、0.1% DNCB 惹起部位で明瞭な皮膚反応（紅斑及び浮腫）が認められたのに対し、白色ワセリン惹起部位では皮膚反応が認められなかったことから、DNCB の皮膚感作性が確認され、本試験が感作性試験として成立した

と判断した。

以上の結果より、本剤は、モルモットを用いた Buehler test 法による皮膚感作性試験において皮膚感作性を示さないと考えられた。

2.6.6.8.2 光毒性試験

（概要表番号 2.6.7.17、記載箇所 4.2.3.7.7.3）

モルモットを用いて本剤の光毒性を検討した。陽性対照物質には 8-MOP、媒体対照物質にはアセトンを用いた。

Hartley 系モルモットの雄各 10 例（陽性対照群は 5 例）の背部除毛皮膚 2 部位に、本剤及び本剤プラセボ各 0.05 mL を開放塗布した。塗布後 30 分より 1 部位のみ UVA（10 J/cm^2）を照射し、照射終了後に塗布部位を清拭した。照射終了後 24、48 及び 72 時間に投与部位を観察し、皮膚反応（紅斑、痂皮形成及び浮腫形成）を Draize の判定基準 [2] にしたがって評価した。

本剤及び本剤プラセボは、紫外線照射の有無にかかわらず、観察期間を通して皮膚反応は認められなかった。

1% 8-MOP は、紫外線照射部位のみで皮膚反応が認められたのに対し、アセトンは、紫外線照射の有無にかかわらず、観察期間を通して皮膚反応は認められなかったことから、8-MOP の皮膚光毒性が確認され、本試験が光毒性試験として成立したと判断した。

以上の結果より、本剤は、モルモットを用いた光毒性試験において光毒性を示さないと考えられた。

2.6.6.8.3 皮膚光感作性試験

2.6.6.8.3.1 モルモット皮膚光感作性試験（Adjuvant and Strip test 法）

（概要表番号 2.6.7.17、記載箇所 4.2.3.7.7.4）

モルモットを用いた Adjuvant and Strip test 法 [6] による本剤の皮膚光感作性を検討した。被験物質は本剤及び本剤プラセボ、陽性対照物質は 6-MC、媒体対照物質はエタノールとした。

Hartley 系モルモットの雄各 10 例（非感作群及び陽性対照群は各 5 例）の頚背部を感作部位として除毛し、感作部位の 4 隅に FCA 乳化物各 0.1 mL を皮内投与した。感作部位をテープストリッピング後、感作物質 0.1 mL を開放塗布し、塗布後 30 分より UVA（10 J/cm^2）を照射する処置を 5 日間繰り返して光感作した。光感作開始 3 週間後、背部 2 列 2 段の 4 部位を惹起部位として除毛し、1 段 2 部位ずつに本剤及び本剤プラセボ各 0.02 mL を開放塗布した。塗布後 30 分より 1 列のみ UVA（10 J/cm^2）を照射して光惹起し、照射終了後に塗布部位を清拭した。照射終了後 24、48 及び 72 時間に投与部位を観察し、皮膚状態（紅斑及び浮腫）を Adjuvant and Patch test 法に記載される判定基準 [3] にしたがって評価した。

本剤光感作群を本剤で光惹起したとき、紫外線の有無にかかわらず皮膚反応が認められ、その程度は紫外線照射部位が非照射部位を上回った。一方、本剤光感作群を本剤プラセボで惹起したときには、紫外線の有無にかかわらず皮膚反応が認められなかった。また、本剤プラセボ光感作群及び非感作群を本剤又は本剤プラセボで惹起したときにも、皮膚反応は認められなかった。したがって、本剤の皮膚光感作性が確認され、非照射部位で認められた皮膚反応は、皮膚感作性に

起因した変化と考えられた。

1% 6-MC 光感作群を 1% 6-MC 及びエタノールで光惹起した場合、1% 6-MC は紫外線照射部位のみで皮膚反応が認められ、エタノールは紫外線照射の有無にかかわらず皮膚反応は認められなかったことから、6-MC の皮膚光感作性が確認され、本試験が光感作性試験として成立したと判断した。

以上の結果より、本剤は、モルモットを用いた Adjuvant and Strip test 法による皮膚光感作性試験において皮膚光感作性を示すと考えられた。

2.6.6.8.3.2 モルモット皮膚光感作性試験（Harber test 法）

（概要表番号 2.6.7.17、記載箇所 4.2.3.7.7.5）

モルモットを用いた Harber test 法[7)] による本剤の皮膚光感作性を検討した。陽性対照物質には TCSA、媒体対照物質にはアセトンを用いた。

Hartley 系モルモットの雄各 10 例（非感作群は 5 例）の頚背部を感作部位として除毛した後、感作物質 0.1 mL を開放塗布し、塗布 30 分後より紫外線を UVB（1 J/cm^2）、UVA（30 J/cm^2）の順に照射する処置を 3 日おきに 3 回繰り返して光感作した。光感作開始 3 週間後、背部 2 列 2 段の 4 部位を惹起部位として除毛し、1 段 2 部位ずつに本剤及び本剤プラセボ各 0.02 mL を開放塗布した。塗布後 30 分より 1 列のみ紫外線（UVA、10 J/cm^2）を照射して光惹起し、照射終了後に塗布部位を清拭した。照射終了後 24 及び 48 時間に投与部位を観察し、皮膚状態（紅斑及び浮腫）を Adjuvant and Patch test 法に記載される判定基準[3)] にしたがって評価した。

本剤及び本剤プラセボ光感作群並びに非感作群を本剤又は本剤プラセボで光惹起したとき、紫外線照射の有無にかかわらず各惹起部位に皮膚反応は認められなかった。

6% TCSA 光感作群を 1% TCSA で光惹起したとき、皮膚反応が認められ、紫外線照射部位は、紫外線非照射部位の皮膚反応を上回った。一方、アセトンで光惹起したとき紫外線照射の有無にかかわらず皮膚反応は認められなかったことから、TCSA の皮膚光感作性が確認され、本試験が光感作性試験として成立すると判断した。

以上の結果より、本剤は、モルモットを用いた Harber test 法による皮膚光感作性試験において皮膚光感作性を示さないと考えられた。

2.6.6.9 考察及び結論

初回承認時に実施した毒性試験成績を基に、ヒトの反復投与時の安全性を再評価した。また、新たにがん原性試験及び局所刺激性試験を実施した。

2.6.6.9.1 反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験

ヒトの反復投与時における本剤の安全性を、ラット及びイヌ反復投与毒性試験並びにラット生殖発生毒性試験成績を基に再評価した。再評価で引用した試験における曝露量を**表 2.6.6-3** に示す。

表 2.6.6-3 ラット、イヌ及びヒトにおける曝露量

動物種	試験名	記載箇所	投与期間	投与量	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	
					雄	雌
ヒト	健康成人男性を対象とした薬物動態試験	5.3.3.1.2	7 日	0.12 mg/kg/日 [a]	2.69	
ラット	4 週間反復経皮投与毒性試験	4.2.3.2.2	4 週	250 mg/kg/日 [b]	204.72	661.71
	4 週間反復皮下投与毒性試験	4.2.3.2.4	4 週	1 mg/kg/日 [c]	49	324
	4 週間反復皮下投与用量設定試験	4.2.3.4.1.1 4.2.3.4.1.2	4 週	1 mg/kg/日	503	983
イヌ	4 週間反復経皮投与毒性試験	4.2.3.2.3	4 週	25 mg/kg/日 [b]	231	407

a：健康成人手足全爪に本剤を 140 µL/日投与。体重を 50 kg としたときの体重あたりのルリコナゾール量を換算した。
b：無毒性量
c：26 週間反復投与時（4.2.3.2.5）の無毒性量。4 週間反復時は 5 mg/kg/日

2.6.6.9.1.1 反復投与毒性試験

健康成人男性を対象とした薬物動態試験（2.7.6.2.2）における、本剤 7 日間反復塗布後の血漿中ルリコナゾールの $AUC_{0\text{-}24h}$ は 2.69 ng·h/mL であった。

初回承認時に実施したラット 4 週間反復経皮投与毒性試験（**表 2.6.6-2**、4.2.3.2.2）の無毒性量（250 mg/kg/日）における最終投与後の血漿中ルリコナゾールの $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄で 204.72 ng·h/mL、雌で 661.71 ng·h/mL であり、ヒトの $AUC_{0\text{-}24h}$ と比較して明らかに高かった。

また、イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験（**表 2.6.6-2**、4.2.3.2.3）及び 26 週間反復経皮投与毒性試験（**表 2.6.6-2**、4.2.3.2.6）における無毒性量は、25 mg/kg/日であり、長期反復投与に伴う毒性所見の増加は認められなかった。イヌ 4 週間反復経皮投与試験の無毒性量における最終投与後の血漿中ルリコナゾールの $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄で 231 ng·h/mL、雌で 407 ng·h/mL であり、ヒトの $AUC_{0\text{-}24h}$ と比較して明らかに高かった。

さらに、ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験（**表 2.6.6-2**、4.2.3.2.4）及び 26 週間反復皮下投与試験（**表 2.6.6-2**、4.2.3.2.5）における無毒性量は、それぞれ 5 mg/kg/日及び 1 mg/kg/日であった。ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験の 1 mg/kg/日における最終投与後の血漿中ルリコナゾールの $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄で 49 ng·h/mL、雌で 324 ng·h/mL、また、新たに実施したがん原性試験の 4 週間反復皮下投与用量設定試験（2.6.6.5.1.1）の 1 mg/kg/日における最終投与後の血漿中ルリコナゾールの $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄で 503 ng·h/mL、雌で 983 ng·h/mL であり、いずれもヒトの $AUC_{0\text{-}24h}$

と比較して明らかに高かった。

したがって、反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量は、ヒト反復投与時の曝露量より高く、臨床使用時に全身性の副作用が生じるリスクは低いものと考えられた。

2.6.6.9.1.2　生殖発生毒性試験

初回承認時に実施したラットを用いた皮下投与による生殖発生毒性試験の無毒性量から安全性を再評価した。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験における、親動物の生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量は、いずれも 1 mg/kg であった（**表 2.6.6-2、4.2.3.5.1.1**）。また、胚・胎児発生に関する試験における胎児に対する無毒性量は、1 mg/kg であった（**表 2.6.6-2、4.2.3.5.2.1**）。さらに、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験における、母動物の生殖能及び次世代に対する無毒性量は、いずれも 1 mg/kg であった（**表 2.6.6-2、4.2.3.5.3.1**）。

反復投与毒性試験再評価（2.6.6.9.1.1）で述べた通り、ラット 1 mg/kg 反復皮下投与時の $AUC_{0\text{-}24h}$ は、ヒトの $AUC_{0\text{-}24h}$ と比較して明らかに高く、臨床使用時に副作用が生じるリスクは低いものと考えられた。

2.6.6.9.2　がん原性試験

ラット 2 年間皮下投与がん原性試験により全身に対する発がん性を、マウス中期皮膚発がん性試験により皮膚局所に対する発がん性を検討した。

ラット 2 年間皮下投与がん原性試験において、ルリコナゾール投与による腫瘍性病変の発生を示唆する変化は認められなかった。

ルリコナゾール投与に起因すると考えられる非腫瘍性病変として、ハーダー腺腔内色素増加、上皮の再生及び炎症性変化の発生数の増加が認められたが、ハーダー腺はラット特有の組織であることを考慮すると、ヒトへ外挿した場合に毒性学的に問題にならないと考えられた。

媒体の皮下投与による影響として、一般状態において背部の潰瘍、痂皮及び外傷、剖検において皮下投与部位の肥厚及び腫瘤が媒体対照群と被験物質投与群ともに観察された。病理組織学的検査においては、投与部位に異物肉芽腫及び異物肉腫が観察され、異物肉腫は、種々の素材でできたポリマープレート（異物）をラットの皮下に移植した時に形成される、線維肉腫、骨肉腫、平滑筋肉腫などの腫瘍[8)]と同様と考えられた。異物肉腫は、投与部位に形成された肉芽組織及び皮下組織を発生母組織とし、異物肉芽腫を構成する細胞に対する長期にわたる炎症性刺激が腫瘍発生に大きな役割を果たしたと考えられた。異物肉芽腫は、用量設定試験において認められた投与部位における泡沫細胞の集簇が、投与期間の延長によってその程度が増強され肉芽腫の形成に至ったと考えられた。さらに、当該病変部で投与物質を貪食し空胞状となったマクロファージが血流などに乗って全身の器官及び組織に到達し、主に間質に集積したと考えられた。また肺においては、肺に到達した空胞状マクロファージが液状物を含む嚢胞状小肉芽腫の形成に関与していると考えられた。これらの影響はルリコナゾールの投与によって増強されることはなく、媒体の皮下投与による影響と判断した。

このように、本試験においては、媒体の皮下投与により種々の特異的な変化が観察され、また

生存率の低下による早期の計画解剖を実施したため初期計画時の投与期間は達成できなかったが、全身の器官及び組織における種々の腫瘍発生（自然発生）は確認でき、当該ラット系統の背景値と齟齬はみられなかったことから、がん原性試験として成立するものと判断した。

以上の結果から、ルリコナゾールはラットの全身に対して発がん性を示さないと考えられた。

また、マウス中期皮膚発がん性試験において、皮膚局所に対する発がん性を検討したところ、ルリコナゾールは、投与部位における皮膚腫瘤の発生を増加させず、マウス皮膚局所に対し発がんプロモーション作用は認められなかった。ルリコナゾールは遺伝毒性が陰性であり（**表 2.6.6-2**、**4.2.3.3.1.1**、**4.2.3.3.1.2** 及び **4.2.3.3.2.1**）、発がんイニシエーション作用はないと考えられることから、ルリコナゾールはマウスの皮膚局所に対し発がん性を示さないと考えられた。

さらに、ミニブタ 26 週間皮膚累積刺激性試験のなかで、表皮細胞増殖活性を確認した結果、細胞増殖活性の亢進は認められず、前がん病変の発生はないと考えられた。

以上の結果から、ルリコナゾールの臨床使用時の発がんリスクは低いものと考えられた。

2.6.6.9.3　局所刺激性試験

ウサギ皮膚一次刺激性試験において、本剤に危惧すべき皮膚刺激性は認められなかった。

ウサギ 4 週間累積刺激性試験において、本剤及び本剤プラセボにごく軽度の紅斑が認められたが、反復塗布による皮膚反応の増強及び損傷に伴う刺激性の増強は認められなかった。病理組織学的検査では、本剤及び本剤プラセボに、軽度の表皮の肥厚、真皮の軽度の炎症性細胞浸潤及び軽度の角化亢進が認められた。したがって、本剤は、基剤に起因する軽度の皮膚累積刺激性を有すると考えられた。

ミニブタ 26 週間皮膚累積刺激性試験において、ルリコナゾール及び本剤の皮膚刺激性は認められなかった。

眼刺激性試験は、ルリコン®液 1%において基剤に起因する著しい刺激性を有することが確認され（**4.2.3.6.6**）、本剤の基剤組成から同様に刺激性を有すると推測されたため、動物愛護の観点から実施しなかった。

2.6.6.9.4　その他の毒性試験

モルモット皮膚感作性試験及びモルモット皮膚光感作性試験において、アジュバントを用いて感受性を高めた条件下では陽性であったが、アジュバントを用いない条件下では陰性と判断されたことから、臨床使用時に感作される可能性は低いと考えられた。

モルモット光毒性試験において、本剤は陰性と判断された。

以上のことから、本剤の反復塗布時の安全性は、初回承認時に実施した毒性試験（反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験）、がん原性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験成績より担保可能と判断した。また、基剤組成に由来する眼刺激性を有することが想定されるが、適切な注意喚起により安全性を担保することは可能と考える。

2.6.6.10　図表

表は、本文中の適切な場所に記載した。

2.6.6.11 参考文献

1） Tanaka H, Takesada Y, Shibata MA, et al. Lack of tumor promoting effects of KCB-1, a recombinant human basic fibroblast growth factor, on two-stage skin carcinogenesis in female CD-1 (ICR) mice. Cancer Lett. 1996 Aug; 105(2): 195-202.

2） Draize JH. Dermal toxicity. Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics. Austin(TX): The Association of Food and Drug Officials of the United States; 1959. 46p.

3） Sato Y, Katsumura Y, Ichikawa H, et al. A modified technique of guinea pig testing to identify delayed hypersensitivity allergens. Contact Dermatitis. 1981 Sep; 7(5): 225-37.

4） Buehler EV. Delayed contact hypersensitivity in the guinea pig. Arch Dermatol. 1965 Feb; 91: 171-77.

5） Magnusson B, Kligman AM. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. J Invest Dermatol. 1969 Mar; 52(3): 268-76.

6） Ichikawa H, Armstrong RB, Harber LC. Photoallergic contact dermatitis in guinea pigs: improved induction technique using Freund's complete adjuvant. J Invest Dermatol. 1981 Jun; 76(6): 498-501.

7） Harber LC, Targovnik SE, Baer RL. Contact photosensitivity patterns to halogenated salicylanilides in man and guinea pigs. Arch Dermatol. 1967 Dec; 96(6): 646-56.

8） Moizhess TG. Carcinogenesis induced by foreign bodies. Biochemistry (Moscow). 2008 Jul; 73(7): 763-75.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

本申請で実施した試験（1）　　被験物質：ルリコナゾール

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設[a]	報告書番号	記載箇所
反復投与毒性試験（予備試験）	イヌ/ビーグル（雌雄）	経皮	4週	本剤プラセボ、本剤（0.7 mL/site/日）	不適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.1（参考資料）
がん原性試験								
長期がん原性試験	ラット/CD（SD）（雌雄）	皮下	4週（用量設定）	0、0.3、1.0、3.0 mg/kg/日	適 適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1.1 4.2.3.4.1.2
		皮下	78～95週	0、0.1、0.3、1.0 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1.3
中期皮膚発がん性試験	マウス/CD1（ICR）（雌）	経皮	4週（用量設定）	0%、2.5%、5%、10%（100 µL/body/日）	不適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.2.2（参考資料）
		経皮	19週	0%、5%、12%（50 µL/body/日）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.2.1

TK：トキシコキネティクス
a 施設名名称 [redacted]

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き 1）
本申請で実施した試験（2）

被験物質：ルリコナゾール

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設 [a]	報告書番号	記載箇所
局所刺激性試験								
皮膚一次刺激性試験	ウサギ/NZW（雄）	経皮	24 時間	本剤プラセボ、本剤（0.5 mL/site）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6.1
皮膚累積刺激性試験	ウサギ/NZW（雄）	経皮	4 週	本剤プラセボ、本剤（0.1 mL/site/日）	適 適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6.2 4.2.3.6.3
	ミニブタ/Göttingen（雌）	経皮	4 週	原薬：0%、5%、10%、12% 製剤：本剤プラセボ、本剤（0.1 mL/site/日）	不適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6.5（参考資料）
		経皮	26 週		不適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6.4（参考資料）
その他の毒性試験								
皮膚感作性試験（Adjuvant and Patch test 法）	モルモット/Hartley（雄）	経皮	惹起 24 時間	本剤プラセボ、本剤（0.01 mL/site）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.1
皮膚感作性試験（Buehler test 法）	モルモット/Hartley（雄）	経皮	惹起 6 時間	本剤プラセボ、本剤（0.1 mL/site）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.2
皮膚光毒性試験	モルモット/Hartley（雄）	経皮	単回	本剤プラセボ、本剤（0.05 mL/site）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.3
皮膚光感作性試験（Adjuvant and Strip test 法）	モルモット/Hartley（雄）	経皮	惹起単回	本剤プラセボ、本剤（0.02 mL/site）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.4
皮膚光感作性試験（Harber test 法）	モルモット/Hartley（雄）	経皮	惹起単回	本剤プラセボ、本剤（0.02 mL/site）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.5

a 施設名名称 [redacted]

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き 2）
初回承認時に実施した試験（1）

被験物質：ルリコナゾール

試験の種類	動物種	投与方法	投与期間	報告書番号	記載箇所
単回投与毒性試験	ラット	経皮	単回	[redacted]	4.2.3.1.1
	イヌ		単回	[redacted]	4.2.3.1.2
	マウス	皮下	単回	[redacted]	4.2.3.1.3
	ラット		単回	[redacted]	4.2.3.1.4
	マウス	経口	単回	[redacted]	4.2.3.1.5
	ラット		単回	[redacted]	4.2.3.1.6
反復投与毒性試験					
4 週間反復投与毒性試験	ラット	経皮	4 週	[redacted]	4.2.3.2.2
	イヌ		4 週	[redacted]	4.2.3.2.3
4 週間反復投与毒性試験（回復 4 週）	ラット	皮下	4 週	[redacted]	4.2.3.2.4
26 週間反復投与毒性試験	ラット	皮下	26 週	[redacted]	4.2.3.2.5
	イヌ	経皮	26 週	[redacted]	4.2.3.2.6

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き 3）
初回承認時に実施した試験（2）

被験物質：ルリコナゾール

試験の種類	動物種	投与方法	投与期間	報告書番号	記載箇所
遺伝毒性試験					
復帰突然変異試験	サルモネラ菌 大腸菌	*in vitro*	－	[redacted]	4.2.3.3.1.1
染色体異常試験	CHL 細胞	*in vitro*	－	[redacted]	4.2.3.3.1.2
小核試験	マウス	腹腔内	2 日	[redacted]	4.2.3.3.2.1
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	ラット	皮下	雄：交配前 4 週～（81 日） 雌：交配前 2 週～妊娠 7 日	[redacted]	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生に関する試験	ラット	皮下	妊娠 7～17 日	[redacted]	4.2.3.5.2.1
	ウサギ		妊娠 6～18 日	[redacted]	4.2.3.5.2.2
出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験	ラット	皮下	妊娠 7 日～分娩後 20 日	[redacted]	4.2.3.5.3.1
局所刺激性試験					
眼刺激性試験（ルリコン®液 1%）	ウサギ	眼	単回	[redacted]	4.2.3.6.6

2.6.7.2　トキシコキネティクス：試験の一覧表

被験物質：ルリコナゾール

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与量	GLP適用	報告書番号	記載箇所
4 週間反復投与試験（予備試験）	イヌ/ビーグル（雌雄）	経皮	本剤プラセボ、本剤（0.7 mL/site/日）	不適	[redacted]	4.2.3.2.1（参考資料）
4 週間反復投与用量設定試験	ラット/CD（SD）（雌雄）	皮下	0、0.3、1.0、3.0 mg/kg/日	適 適	[redacted]	4.2.3.4.1.1 4.2.3.4.1.2
長期がん原性試験	ラット/CD（SD）（雌雄）	皮下	0、0.1、0.3、1.0 mg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.4.1.3
4 週間反復投与用量設定試験	マウス/CD1（ICR）（雌）	経皮	0%、2.5%、5%、10%（100 µL/body/日）	不適	[redacted]	4.2.3.4.2.2（参考資料）
中期皮膚発がん性試験	マウス/CD1（ICR）（雌）	経皮	0%、5%、12%（50 µL/body/日）	適	[redacted]	4.2.3.4.2.1
4 週間皮膚累積刺激性試験 （用量設定試験）	ミニブタ/Göttingen（雌）	経皮	0%、5%、10%、12% 本剤プラセボ、本剤（0.1 mL/site/日）	不適	[redacted]	4.2.3.6.5（参考資料）
26 週間皮膚累積刺激性試験	ミニブタ/Göttingen（雌）	経皮	0%、5%、10%、12% 本剤プラセボ、本剤（0.1 mL/site/日）	不適	[redacted]	4.2.3.6.4（参考資料）

TK：トキシコキネティクス

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

(1) 血漿中

被験物質：ルリコナゾール

投与量又は投与濃度	投与期間	血漿中ルリコナゾール/Z 体濃度（ng/mL）										報告書番号
		ラット				イヌ [a]				ヒト [b]		
		C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24h}（ng·h/mL）		C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24h}（ng·h/mL）		C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-24h}（ng·h/mL）	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌			
経皮／経爪投与												
本剤（5%）	1 日	N.A.				1.42/BLQ	1.40/BLQ	22.9/BLQ	22.4/BLQ	0.06/BLQ	0.96/BLQ	[redacted][a]、PR2699NL-P1-02[b]
	7 日					N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0.14/BLQ	2.69/BLQ	
	4 週					3.52/0.142	3.98/0.151	35.0/1.21	37.5/1.05	—	—	
皮下投与												
0.3 mg /kg/日	1 日	12.0/0.116	17.7/0.199	103/1.31	129/2.42	N.A.				N.A.		[redacted]
	4 週	10.5/0.0631	20.1/0.309	131/0.735	212/4.57							
1 mg /kg/日	1 日	33.6/0.421	52.5/0.854	443/5.11	606/11.3	N.A.				N.A.		
	4 週	32.9/0.278	66.8/1.46	503/4.69	983/23.1							
3 mg /kg/日	1 日	85.0/1.50	141/3.19	1250/23.0	1960/39.6	N.A.				N.A.		
	4 週	122/1.24	210/4.05	2170/22.6	3520/73.1							

N.A.：該当なし、BLQ：定量下限値未満（ルリコナゾール及び Z 体共にラット、イヌ：＜0.0500 ng/mL、ヒト：＜0.01 ng/mL）

a：イヌ背部皮膚に 700 µL/body/日投与（体重 7 kg で換算した場合ルリコナゾールとして 4.35 mg/kg/日）

b：7 日間反復投与試験結果。健康成人手足全爪に 140 µL/body/日投与（体重 50 kg で換算した場合ルリコナゾールとして 0.12 mg/kg/日）

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 1）

（1）血漿中（続き）　　被験物質：ルリコナゾール

投与量又は投与濃度	投与期間	投与後 6 時間における血漿中ルリコナゾール/Z 体濃度（ng/mL）				報告書番号
		ラット				
		雄		雌		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
皮下投与						
0.1 mg /kg/日	1 日	N.A.	1.40/0.0773	N.A.	1.81/0.0874	
	4 週	N.A.	2.87/BLQ	N.A.	4.34/0.132	
	26 週	N.A.	2.58/BLQ	N.A.	2.43/BLQ	
0.3 mg /kg/日	1 日	7.54/0.111	7.30/0.206	9.10/0.192	9.46/0.270	
	4 週	8.73/0.0604	10.2/0.132	14.7/0.303	14.0/0.355	
	26 週	N.A.	7.60/BLQ	N.A.	8.48/0.223	
1 mg /kg/日	1 日	32.5/0.395	30.5/0.412	39.8/0.731	52.1/1.10	
	4 週	29.7/0.274	51.5/0.546	62.5/1.36	90.4/2.07	
	26 週	N.A.	34.3/0.256	N.A.	40.3/1.32	
3 mg /kg/日	1 日	72.1/0.884	N.A.	126/2.43	N.A.	
	4 週	122/1.21	N.A.	194/3.65	N.A.	

N.A.：該当なし、BLQ：定量下限値未満（ルリコナゾール及び Z 体共にラット：＜0.0500 ng/mL）

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 2）

（2）皮膚中

被験物質：ルリコナゾール

投与量又は投与濃度	投与期間	投与後 24 時間における皮膚中ルリコナゾール/Z 体濃度（μg/g）								報告書番号
		ラット		マウス		ミニブタ		イヌ [a]		
		雄	雌	雌		雌		雄	雌	
				[redacted][b]	[redacted][b]	[redacted][c]	[redacted][c]			
経皮投与										
本剤（5%）	4 週	N.A.		N.A.		309/BLQ	N.A.	173/BLQ	62.2/BLQ	[redacted][c]、[redacted][a]
	26 週					N.A.	241/BLQ	N.A.	N.A.	[redacted][c]
2.5%	1 日	N.A.		90.1/BLQ	N.A.	N.A.		N.A.		[redacted][b]
	4 週			117/BLQ	N.A.					
5%	1 日	N.A.		178/BLQ	279/BLQ[d]	N.A.		N.A.		[redacted][b]、[redacted][b]
	4 週			304/BLQ	N.A.	105/BLQ	N.A.			[redacted][b]、[redacted][c]
	13 週			N.A.	443/BLQ[d]	N.A.				[redacted][b]
	19 週			N.A.	274/BLQ[d]	N.A.				[redacted][b]
	26 週			N.A.	N.A.	N.A.	228/BLQ			[redacted][c]
10%	1 日	N.A.		504/BLQ	N.A.	N.A.		N.A.		[redacted][b]
	4 週			929/BLQ	N.A.	59.3/BLQ	N.A.			[redacted][b]、[redacted][c]
	26 週			N.A.	N.A.	N.A.	402/BLQ			[redacted][c]
12%	1 日	N.A.		N.A.	500/BLQ[d]	N.A.		N.A.		[redacted][b]
	4 週			N.A.	N.A.	152/BLQ	N.A.			[redacted][c]
	13 週			N.A.	395/BLQ[d]	N.A.				[redacted][b]
	19 週			N.A.	546/BLQ[d]	N.A.				[redacted][b]
	26 週			N.A.	N.A.	N.A.	605/BLQ			[redacted][c]

N.A.：該当なし、BLQ：定量下限値未満（ルリコナゾール及び Z 体共にマウス、イヌ：＜10.0 μg/g、ミニブタ：＜1.00 μg/g）

a：イヌ背部皮膚に本剤 700 μL/25 cm^2 投与。ルリコナゾールとして 1.22 mg/cm^2。皮膚中ルリコナゾール/Z 体濃度は角層除去後の皮膚を用いた。

b：マウス背部皮膚にルリコナゾール溶液として 100 μL/8 cm^2（[redacted]）または 50 μL/4 cm^2（[redacted]）投与。ルリコナゾールとしての含量は以下の通り。
2.5%；0.31 mg/cm^2、5%；0.63 mg/cm^2、10%；1.25 mg/cm^2、12%；1.5 mg/cm^2

c：ミニブタ背部皮膚に本剤あるいはルリコナゾール溶液として 100 μL/6.25 cm^2 投与。ルリコナゾールとしての含量は以下の通り。
本剤；0.70 mg/cm^2、5%；0.8 mg/cm^2、10%；1.6 mg/cm^2、12%；1.92 mg/cm^2

d：投与後 6 時間におけるマウス皮膚中ルリコナゾール/Z 体濃度

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 3）

（2）皮膚中（続き）　　被験物質：ルリコナゾール

投与量又は投与濃度	投与期間	投与後 24 時間における皮膚中ルリコナゾール/Z 体濃度（μg/g）								報告書番号
		ラット				マウス	ミニブタ	イヌ		
		雄		雌		雌	雌	雄	雌	
		[redacted]	[redacted]a	[redacted]	[redacted]a					
皮下投与										
0.1 mg /kg/日	26 週	N.A.	BLQ/BLQ	N.A.	BLQ/BLQ	N.A.	N.A.	N.A.		
0.3 mg /kg/日	1 日	BLQ/BLQ	N.A.	BLQ/BLQ	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.		[redacted]
	4 週	BLQ/BLQ	N.A.	BLQ/BLQ	N.A.					
	26 週	N.A.	BLQ/BLQ	N.A.	BLQ/BLQ					
1.0 mg /kg/日	1 日	BLQ/BLQ	N.A.	BLQ/BLQ	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.		[redacted]
	4 週	BLQ/BLQ	N.A.	BLQ/BLQ	N.A.					
	26 週	N.A.	BLQ/BLQ	N.A.	BLQ/BLQ					
3.0 mg /kg/日	1 日	BLQ/BLQ	N.A.	BLQ/BLQ	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.		
	4 週	BLQ/BLQ	N.A.	BLQ/BLQ	N.A.					

BLQ：定量下限値未満（ルリコナゾール及び Z 体共にラット：＜1.00 μg/g）、N.A.：該当なし、TK：トキシコキネティクス
a：投与翌日における皮膚中ルリコナゾール/Z 体濃度

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：ルリコナゾール

（1）ルリコナゾール原薬を用いた試験

ロット番号	ルリコナゾール含量（%）	規格設定された不純物（%）			報告書番号	試験の種類
		S-E 体	Z 体	その他		
規格	98.5～102.0	≦1.0	≦0.1	≦0.1		
[redacted]	99.4	0.20	0.00	0.00	[redacted]	マウス 4 週間反復経皮投与用量設定試験
					[redacted]	マウス中期皮膚発がん性試験
					[redacted]	ラット 4 週間反復皮下投与用量設定試験
					[redacted]	ミニブタ 4 週間皮膚累積刺激性試験（用量設定試験、本剤は下表に記載）
[redacted]	99.4	0.34	0.03	0.00	[redacted]	ミニブタ 26 週間皮膚累積刺激性試験（本剤は下表に記載）
[redacted]	99.5	0.23	0.00	0.00	[redacted]	ラット 2 年間皮下投与がん原性試験

（2）本剤を用いた試験

ロット番号	ルリコナゾール含量（%）	規格設定された不純物（%）			報告書番号	試験の種類
		S-E 体	Z 体	その他		
報告書内名称：PR-2699NL						
申請時規格	95.0～105.0	≦1.0	≦0.2	≦0.2		
[redacted]	99.4	0.28	0.06	0.01	[redacted]	ウサギ皮膚一次刺激性試験
					[redacted]	ウサギ 4 週間皮膚累積刺激性試験
					[redacted]	モルモット皮膚感作性試験（Adjuvant and Patch test 法）
					[redacted]	モルモット皮膚感作性試験（Buehler test 法）
					[redacted]	モルモット皮膚光毒性試験
					[redacted]	モルモット皮膚光感作性試験（Adjuvant and Strip test 法）
					[redacted]	モルモット皮膚光感作性試験（Harber test 法）
報告書内名称：SKN-08 外用液剤						
[redacted]	100.24	0.07	N.D.	N.D.	[redacted]	イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験（予備試験）
[redacted]	100.78	0.15	N.D.	N.D.	[redacted]	ミニブタ 4 週間皮膚累積刺激性試験（用量設定試験）
					[redacted]	ミニブタ 26 週間皮膚累積刺激性試験

N.D.：検出せず

2.6.7.5　単回投与毒性試験

新たな試験は実施していない

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：ルリコナゾール

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
イヌ/ビーグル	経皮（閉塞）（基剤/溶液）	4 週	本剤プラセボ、本剤 0.7 mL/site/日	雌雄各 3	該当なし	最終投与後 24 時間に塗布部位皮膚をテープストリッピングして角層を除去した後採取し、皮膚（表皮～真皮）及び角層（テープ）中のルリコナゾール/Z 体濃度を測定した。皮膚中濃度は 1 g あたりの量（μg/g）として算出後、皮膚面積あたりの量（μg/cm^2）を換算した。 全身あるいは投与部皮膚に毒性の兆候と考えられる変化は認められなかった。	[redacted]	4.2.3.2.1（参考資料）

TK（例数 3）
ルリコナゾール/Z 体の薬物動態パラメータ

		雄	雌
1 日	T_{max}（h）	6.7/N.C.	5.3/N.C.
	C_{max}（ng/mL）	1.42/N.C.	1.40/N.C.
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	22.9/N.C.	22.4/N.C.
29 日	T_{max}（h）	1.0/5.3	0.8/0.5
	C_{max}（ng/mL）	3.52/0.142	3.98/0.151
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	35.0/1.21	37.5/1.05
最終投与後 24 時間における皮膚及び角層中ルリコナゾール/Z 体濃度			
皮膚		31.3/N.C. μg/cm^2（173/BLQ μg/g）	9.5/N.C. μg/cm^2（62.2/BLQ μg/g）
角層		122/3.14 μg/cm^2	94.2/1.60 μg/cm^2

TK：トキシコキネティクス、BLQ：定量下限値未満（ルリコナゾール及び Z 体共に＜10.0 μg/g）、N.C.：算出せず

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験
新たな試験は実施していない

2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験
新たな試験は実施していない

2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験
新たな試験は実施していない

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10.A　重要な試験以外の試験

被験物質：ルリコナゾール

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
マウス/CD1（ICR）	経皮（開放）（アセトン/溶液） 経口（0.5%CMC-Na/懸濁液）	4 週	経皮（開放）0%、2.5%、5%、10% 100 μL/body/日 経口 1、10 mg/kg/日	雌 10	該当なし	TK 群は、はサテライト群を設け、ルリコナゾール投与 1 日及び 29 日の投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に各群 3 例を対象とした。また、サテライト群に経口投与群（1 及び 10 mg/kg/日）を追加し、血漿中曝露のみ測定した。 局所刺激はみられなかった。被験物質投与全群で AST 及び ALT の高値、10%群で ALP の有意な高値、肉眼的には 5%及び 10%群で肝臓の腫大、被験物質投与全群で肝臓の絶対及び相対重量の高値がみられた。被験物質投与全群で肝細胞肥大及び細胞質空胞化、5%及び 10%群ではさらに単細胞壊死も高頻度にみられたことから、肝臓に対する毒性が示された。塗布部位に残存するルリコナゾールを経口摂取した可能性が推測された。	[redacted]	4.2.3.4.2.2（参考資料）

TK（例数 3）
ルリコナゾール/Z 体の薬物動態パラメータ

		経皮投与群			経口投与群	
		2.5%	5%	10%	1 mg/kg/日	10 mg/kg/日
1 日	T_{max}（h）	8/8	1/24	4/24	1/1	2/2
	C_{max}（ng/mL）	3970/416	6220/553	11100/719	8.10/1.06	616/92.0
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	71900/7920	112000/11300	217000/13400	28.8/4.76	4490/823
29 日	T_{max}（h）	1/8	4/8	8/8	1/1	1/24
	C_{max}（ng/mL）	3010/132	4610/275	9910/829	3.62/0.544	1150/83.7
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	34300/1840	66200/4040	150000/11600	39.1/3.39	17500/1340
投与後 24 時間の平均皮膚中ルリコナゾール/Z 体濃度（μg/g）						
1 日		90.1/BLQ	178/BLQ	504/BLQ	N.A.	N.A.
29 日		117/BLQ	304/BLQ	929/BLQ	N.A.	N.A.

CMC-Na：カルメロースナトリウム、TK：トキシコキネティクス、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリフォスファターゼ、N.A.：該当なし、BLQ:定量下限値未満（皮膚中：＜10.0 μg/g）

2.6.7.10.B　ラット 4 週間反復皮下投与用量設定試験

報告書の題名：ラットにおけるルリコナゾールの 4 週間反復皮下投与試験　－がん原性用量設定試験－

被験物質：ルリコナゾール

動物種/系統：ラット/CD（SD）

投与期間：4 週

報告書番号：[redacted]、[redacted]（TK）

試験開始週齢：6 週齢

投与方法：皮下投与（背部皮下 4 箇所をローテーション）

記載箇所：4.2.3.4.1.1、4.2.3.4.1.2（TK）

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

媒体/投与形態：0.1%Tween 80 添加 0.5% CMC-Na
生理食塩溶液/懸濁液

GLP 適用：適

対照群の処理：対照群：媒体投与

特記事項：　TK（血漿及び皮膚中のルリコナゾール及び Z 体濃度）はサテライト群を設け、血漿についてはルリコナゾール投与 1 日及び 28 日の投与後 1、3、6、9 及び 24 時間、皮膚については投与後 24 時間に各群 5 例を対象とした。また、投与 14 日においては、投与後 24 時間の血漿中濃度のみ測定した。

投与量（mg/kg/日）		0（媒体対照）		0.3		1.0		3.0	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
TK（例数 5） ルリコナゾール/Z 体の薬物動態パラメータ									
1 日	T_{max}（h）	N.A.	N.A.	2.6/5.4	2.0/5.3	4.5/8.3	4.8/9.0	9.0/15.0	8.4/8.4
	C_{max}（ng/mL）	N.A.	N.A.	12.0/0.116	17.7/0.199	33.6/0.421	52.5/0.854	85.0/1.50	141/3.19
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	N.A.	N.A.	103/1.31	129/2.42	443/5.11	606/11.3	1250/23.0	1960/39.6
14 日	投与後 24 時間のルリコナゾール/Z 体濃度（ng/mL）	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	0.678/BLQ	0.981/BLQ	4.45/BLQ	4.28/0.187	36.0/0.408	39.8/1.15
28 日	T_{max}（h）	N.A.	N.A.	1.8/7.5	3.0/7.2	2.6/6.6	5.4/8.4	6.0/7.2	7.2/8.4
	C_{max}（ng/mL）	N.A.	N.A.	10.5/0.0631	20.1/0.309	32.9/0.278	66.8/1.46	122/1.24	210/4.05
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	N.A.	N.A.	131/0.735	212/4.57	503/4.69	983/23.1	2170/22.6	3520/73.1
投与後 24 時間の平均皮膚中ルリコナゾール/Z 体濃度（μg/g）									
1 日		BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ
28 日		BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ

CMC-Na：カルメロースナトリウム、TK：トキシコキネティクス、N.A.：該当なし、BLQ：定量下限値未満（血漿中：＜0.0500 ng/mL、皮膚中：＜1.00 μg/g）

2.6.7.10.B　ラット 4 週間反復皮下投与用量設定試験（続き）

被験物質：ルリコナゾール

投与量（mg/kg/日）	0（媒体対照）		0.3		1.0		3.0	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	7	7	7	7	7	7	7	7
特記すべき所見								
死亡/瀕死による屠殺例数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（29 日）	349	223	371	223	364	218	358	228
摂餌量（25-28 日）	27	19	29	21	27	20	27	19
一般状態	―							
臨床検査	―							
器官重量	―							
剖検所見								
ハーダー腺　　褐色斑点	0	0	0	0	0	2	3	4
病理組織学的検査								
ハーダー腺（評価動物数）	0	0	0	0	0	2	3	4
色素充満	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	2	3	4
軽度な上皮の再生	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	2	3	4
炎症性細胞の浸潤	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	1	0
投与部位（評価動物数）	7	7	0	0	0	0	7	7
泡沫細胞集簇	7	7	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	7	7

－：特記すべき所見なし、N.A.：該当なし

2.6.7.10.C　ラット 2 年間皮下投与がん原性試験

報告書の題名：ラットにおけるルリコナゾールの 2 年間皮下投与がん原性試験　　**被験物質：ルリコナゾール**

動物種/系統：ラット/CD（SD）　　投与期間：雄 78 週、雌 95 週（雌の低用量は 89 週）　　報告書番号：[redacted]

試験開始週齢：6 週齢　　投与方法：皮下投与（背部皮下 4 箇所をローテーション）　　記載箇所：4.2.3.4.1.3

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　媒体/投与形態：0.1%Tween 80 添加 0.5% CMC-Na 生理食塩溶液/懸濁液　　GLP 適用：適

高用量の設定根拠：ヒト AUC の 25 倍以上　　対照群の処理：対照 1：無処置、対照 2：媒体投与

特記事項：　長期間の皮下投与による物理的な刺激の影響を確認するため、無処置対照群を設定した。
TK（血漿及び皮膚中のルリコナゾール及び Z 体濃度）はサテライト群を設け、血漿についてはルリコナゾール投与 1 日、29 日及び 183 日の投与後 6 時間、皮膚については、ルリコナゾール投与 183 日の投与翌日に各群 3 例を対象とした。
雄は 73 週、雌は 84 週より投与容量を 5 mL/kg から 1 mL/kg に変更した。
雄は 78 週で低用量群の生存率が 25%に達したことから 79 週で全群を終了した。雌は低用量群の死亡数の増加が他の群と比較して著しく、89 週で低用量群の生存率が 25%に達したため 90 週で低用量群のみ終了した。雌のその他の群は、95 週で高用量群の生存率が 25%に達したため 96 週で全群を終了した。
皮下投与及び媒体投与の影響は、剖検所見から評価可能と判断し、無処置群の病理組織学的検査は実施しなかった。

投与量（mg/kg/日）	対照 1（無処置）		対照 2（0、媒体対照）		0.1		0.3		1.0	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
TK（例数 3） 投与後 6 時間の平均血漿中ルリコナゾール/Z 体濃度（ng/mL）										
1 日	N.A.	N.A.	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	1.40/0.0773	1.81/0.0874	7.30/0.206	9.46/0.270	30.5/0.412	52.1/1.10
29 日	N.A.	N.A.	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	2.87/BLQ	4.34/0.132	10.2/0.132	14.0/0.355	51.5/0.546	90.4/2.07
183 日	N.A.	N.A.	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	2.58/BLQ	2.43/BLQ	7.60/BLQ	8.48/0.223	34.3/0.256	40.3/1.32
投与翌日の平均皮膚中ルリコナゾール/Z 体濃度（μg/g）										
183 日	N.A.	N.A.	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	BLQ/BLQ

CMC-Na：カルメロースナトリウム、TK：トキシコキネティクス、N.A.：該当なし、BLQ：定量下限値未満（血漿中：＜0.0500 ng/mL、皮膚中：＜1.00 μg/g）

2.6.7.10.C　ラット 2 年間皮下投与がん原性試験（続き 1）

被験物質：ルリコナゾール

投与量（mg/kg/日）		対照 1（無処置）[a]		対照 2（0、媒体対照）		0.1		0.3		1.0	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験終了時週数		79	96	79	96	79	90	79	96	79	96
動物数											
開始時例数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
死亡/瀕死による屠殺例数		14	29	41	37	46	45	43	44	41	45
最終剖検例数		46	31	19	23	14	15	17	16	19	15
生存率（%）		76.7	51.7	31.7	38.3	23.3	25.0	28.3	26.7	31.7	25.0
体重（g） 雄：79 週／雌：96 週（90 週）		837	479 (461) [b]	773	483 (460) [b]	720	N.A. (473) [b]	725	501	722	472
摂餌量（g/日） 雄：77 週／雌：95 週（89 週）		30	23 (22) [c]	33	33 (30) [c]	33	N.A. (29) [c]	31	33	33	33
一般状態											
皮下投与による影響											
潰瘍	背部	0	0	4	7	22	16	14	9	10	6
	腰部	0	0	1	0	1	1	1	1	3	1
痂皮	背部	0	0	8	15	19	18	16	20	10	5
	腰部	0	0	2	0	1	0	1	0	3	0
	臀部	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
外傷	背部	0	0	1	1	1	0	1	0	5	2
	腰部	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0

N.A.：該当なし
a：統計解析の対象外
b：() は雌の低用量最終測定時（90 週）の数値
c：() は雌の低用量最終測定時（89 週）の数値

2.6.7.10.C　ラット 2 年間皮下投与がん原性試験（続き 2）

被験物質：ルリコナゾール

投与量（mg/kg/日）		対照 1（無処置）[a]		対照 2（0、媒体対照）		0.1		0.3		1.0	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌[b]	雄	雌	雄	雌
特記すべき所見											
剖検所見											
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
ハーダー腺	黒色斑点	6	4	0	2	3	2	1	2	16**	16**
	褐色	0	0	1	0	0	1	0	1	3	2
	褐色斑点	0	6	0	7	0	1	1	6	6*	13
	嚢胞	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	淡色	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎	結節	2	10	1	28	3	7	3	16*	2	13**
投与部位	褐色斑点	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腫瘤	0	0	41	25	42	31	43	34	32	33
	結節	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	赤色斑点	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肥厚	0	0	51	57	56	55	49	53	56	52
	潰瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	外傷	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

a：統計解析の対象外
b：終了週が異なるため、統計解析の対象外
*、**：$P \leqq 0.05$、$P \leqq 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Fisher 正確検定）

2.6.7.10.C　ラット 2 年間皮下投与がん原性試験（続き 3）

被験物質：ルリコナゾール

投与量（mg/kg/日）	対照 1（無処置）[a]		対照 2（0、媒体対照）		0.1		0.3		1.0	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的検査－腫瘍性病変										
副腎　検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
皮質腺腫			1	6	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	5	3
良性褐色細胞腫			2	3	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0
脳　検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
良性顆粒細胞腫			0	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0
悪性星細胞腫			1	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0
結腸　検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
腺癌			0	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0
心臓　検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
良性心内膜神経鞘腫			1	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0
空腸　検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
平滑筋肉腫			1	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0
平滑筋腫			0	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0
腎臓　検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
脂肪腫			1	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0
乳腺　検査動物数			0	60	0	0	0	0	1	60
線維腺腫			N.A.	11	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	4
腺癌			N.A.	18	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	17
膵島（膵内分泌）　検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
島細胞腺腫			0	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	2
島細胞癌			0	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1

N.A.：該当なし
a：病理組織学的検査の対象外

2.6.7.10.C　ラット 2 年間皮下投与がん原性試験（続き 4）

被験物質：ルリコナゾール

投与量（mg/kg/日）		対照 1（無処置）[a]		対照 2（0、媒体対照）		0.1		0.3		1.0	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的検査－腫瘍性病変（続き 1）											
上皮小体	検査動物数			60	59[b]	0	0	0	0	59 [b]	60
腺腫				0	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0
腹膜	検査動物数			0	1	0	0	0	0	0	0
悪性中皮腫				N.A.	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
下垂体	検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
前葉腺腫				5	18	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	16
中間部腺腫				1	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0
前葉癌				0	10	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	13
胸膜	検査動物数			2	0	0	0	0	0	1	0
悪性中皮腫				2	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	N.A.
唾液腺	検査動物数			1	0	0	0	0	0	0	0
腺癌				1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
皮膚	検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
角化棘細胞腫				0	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	1
扁平上皮乳頭腫				0	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0
毛包上皮腫				0	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	1
脾臓	検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
LGL 白血病				0	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	2
血管肉腫				2	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0

N.A.：該当なし、LGL：大型顆粒リンパ球性
a：病理組織学的検査の対象外
b：該当器官及び組織の検査動物数は 59 例

2.6.7.10.C　ラット 2 年間皮下投与がん原性試験（続き 5）

被験物質：ルリコナゾール

投与量（mg/kg/日）	対照 1（無処置）[a]		対照 2（0、媒体対照）		0.1		0.3		1.0	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的検査－腫瘍性病変（続き 2）										
皮下組織　検査動物数			3	0	0	0	0	0	0	0
脂肪腫			1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
線維肉腫			1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
肉腫，NOS			1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
全身性腫瘍　検査動物数			1	1	0	0	0	0	2	3
悪性リンパ腫			0	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	2
骨髄性白血病			1	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1
甲状腺　検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
C 細胞腺腫			0	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	3	1
濾胞細胞腺腫			0	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0
子宮　検査動物数			0	60	0	0	0	0	0	60
子宮内膜間質ポリープ			N.A.	8	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	6
肉腫，NOS			N.A.	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0
投与部位　検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
角化棘細胞腫			3	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0
過誤腫			0	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0
異物肉腫			45	34	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	38	39

N.A.：該当なし、NOS：起源不明
a：病理組織学的検査の対象外

2.6.7.10.C　ラット 2 年間皮下投与がん原性試験（続き 6）

被験物質：ルリコナゾール

投与量（mg/kg/日）	対照 1（無処置）[a]		対照 2（0、媒体対照）		0.1		0.3		1.0	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌[b]	雄	雌	雄	雌
病理組織学的検査－非腫瘍性病変（皮下投与以外の影響）										
ハーダー腺　検査動物数			60	60	60	60	60	60	60	60
梗塞			0	0	0	0	0	1	0	0
腺腔内色素増加			32	20	32	32	37	39**	53**	59**
上皮の再生			27	52	35	48	38	55	52**	60**
炎症性変化			3	15	3	18	3	26	28**	50**
過形成			7	3	8	2	5	5	0*	0
腫瘍細胞浸潤			1	0	1	0	0	0	1	2
病理組織学的検査－非腫瘍性病変（皮下投与による影響）										
投与部位　検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
毛包拡張			20	4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	26	5
壊死			1	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0
異物肉芽腫			60	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	60
表皮嚢胞			1	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0
腫瘍細胞浸潤			1	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1
皮膚　検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
異物肉芽腫			57	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	57
空胞状マクロファージの集積が認められた器官及び組織 検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
副腎			60	56	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	58
盲腸			55	54	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	56
結腸			57	58	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	59	58

N.A.：該当なし
a：病理組織学的検査の対象外
b：終了週が異なるため、統計解析の対象外
*、**：$P \leqq 0.05$、$P \leqq 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Fisher 正確検定）

2.6.7.10.C　ラット 2 年間皮下投与がん原性試験（続き 7）

被験物質：ルリコナゾール

投与量（mg/kg/日）	対照 1（無処置）[a]		対照 2（0、媒体対照）		0.1		0.3		1.0	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌[b]	雄	雌	雄	雌
病理組織学的検査－非腫瘍性病変（皮下投与による影響、続き 1）										
空胞状マクロファージの集積が認められた器官及び組織（続き 1）										
検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
十二指腸			59	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	59
精巣上体			59	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	N.A.
食道			59	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	60
眼			55	55	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	59	54
前胃			48	50	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	50	47
腺胃			58	59	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	59	57
ハーダー腺[c]			60	60	60	60	60	60	60	60
心臓			60	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	60
回腸			53	52	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	54	48
空腸			48	47	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	46	43
腎臓			60	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	59
肝臓			59	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	60
肺			59	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	59	60
リンパ節			59	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	59
下顎腺			60	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	60
膵臓（外分泌）			60	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	60
上皮小体			59	59[d]	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	59[d]	59
下垂体			60	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	59	58

N.A.：該当なし
a：病理組織学的検査の対象外
b：終了週が異なるため、統計解析の対象外
c：媒体対照群と比べ高用量群で被験物質投与による影響と考えられる所見がみられたため、0.1 及び 0.3 mg/kg の全例（雌雄各 60 例）も病理組織学的検査の対象とした
d：該当器官及び組織の検査動物数は 59 例

2.6.7.10.C　ラット 2 年間皮下投与がん原性試験（続き 8）

被験物質：ルリコナゾール

投与量（mg/kg/日）	対照 1（無処置）[a]		対照 2（0、媒体対照）		0.1		0.3		1.0	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的検査－非腫瘍性病変（皮下投与による影響、続き 2）										
空胞状マクロファージの集積が認められた器官及び組織（続き 2）										
検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
前立腺			60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	N.A.
直腸			60	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	60
坐骨神経			10	19	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	11	21
精嚢			60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	N.A.
骨格筋			58	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	58
脾臓			54	56	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	53	52
舌下腺			59[b]	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	60
精巣			60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	N.A.
胸腺			59[b]	59[b]	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	59[b]
甲状腺			59	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	60
舌			59	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60	60
気管			58	59	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	57	53
膀胱			60	59	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	58	60
子宮			N.A.	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60
膣			N.A.	60	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	60
肺　検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
液状物を含む嚢胞状小肉芽腫			51	48	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	59*	50
腎臓　検査動物数			60	60	0	0	0	0	60	60
近位尿細管上皮の硝子滴			60	59	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	56	59

N.A.：該当なし
a：病理組織学的検査の対象外
b：該当器官及び組織の検査動物数は 59 例
*：$P \leqq 0.05$（媒体対照群に対する有意差、Fisher 正確検定）

2.6.7.10.D マウス中期皮膚発がん性試験

報告書の題名：SKN-08 原薬のマウス皮膚発がん性試験　　**被験物質**：ルリコナゾール

動物種/系統：マウス/CD1（ICR）　投与期間：19 週　報告書番号：[redacted]
試験開始週齢：8 週齢（被験物質投与開始週齢）　投与方法：経皮投与（閉塞）　記載箇所：4.2.3.4.2.1
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　媒体/投与形態：アセトン/溶液　GLP 適用：適
高用量の設定根拠：投与可能な最高濃度　対照群の処理：アセトン

特記事項：　イニシエーターである DMBA 100 μg/body を背部皮膚（2×4 cm）に単回塗布（0 週）し、その 7 日後（1 週）から媒体あるいは被験物質を毎日 1 回、DMBA 塗布面積の首側 2×2 cm（投与量 50 μL/body）に、また陽性対照薬として発がんプロモーターである TPA 4 μg/body を週 2 回、DMBA 塗布面積と同一部位 2×4 cm（投与量 200 μL/body）に、それぞれ 19 週間塗布した。被験物質の経口接種を極力避けるため、媒体あるいは被験物質投与群には閉塞処置（ジャケット装着）を施した。
塗布部位皮膚について投与期間中は肉眼的観察を週 1 回、投与期間終了後には剖検の後、肉眼的観察並びに病理組織学的検査を行い、皮膚腫瘤の発生を指標に発がんプロモーション作用を確認した。
TK（血漿及び皮膚中のルリコナゾール及び Z 体濃度）はサテライト群を設け、ルリコナゾール投与 1 日、13 週及び 19 週間の投与後 6 時間に各群 3 例を対象とした。

投与液濃度（%）	0（媒体対照）	5	12	TPA（陽性対照）
性別	雌	雌	雌	雌
TK				
投与後 6 時間における血漿中ルリコナゾール/Z 体濃度（ng/mL）				
1 日	BLQ/BLQ	526/48.3	2050/156	N.A./N.A.
13 週	BLQ/BLQ	20.5/0.833	69.1/4.16	N.A./N.A.
19 週	BLQ/BLQ	27.0/1.92	20.9/0.652	N.A./N.A.
投与後 6 時間における皮膚中ルリコナゾール/Z 体濃度（μg/g）				
1 日	BLQ/BLQ	279/BLQ	500/BLQ	N.A./N.A.
13 週	BLQ/BLQ	443/BLQ	395/BLQ	N.A./N.A.
19 週	BLQ/BLQ	274/BLQ	546/BLQ	N.A./N.A.
特記すべき所見				
動物数				
開始時	20	20	20	20
死亡/瀕死による屠殺	0	0	0	0

DMBA：7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene、TPA：12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate、TK：トキシコキネティクス、
BLQ：定量下限値未満（ルリコナゾール及び Z 体共に血漿中：＜0.0500 ng/mL、皮膚中：＜10.0 μg/g）、N.A.：該当なし

2.6.7.10.D　マウス中期皮膚発がん性試験（続き 1）

被験物質：ルリコナゾール

投与液濃度（%）		0（媒体対照）	5	12	TPA（陽性対照）
性別		雌	雌	雌	雌
生存率（%）		100	100	100	100
体重増加量（g/0～20 週）		9.18	10.62	9.79	8.84
摂餌量（g/匹/日）[a]		5.98	6.03	6.00	6.13
一般状態（発生動物数）					
削痩		1	0	0	0
脱毛	胸部	4	7	11	0
痂皮	肩甲骨部	11	9	14	0
	胸部	3	2	1	0
皮膚腫瘤（投与終了時の外表観察及び固定後の剖検所見）					
皮膚腫瘤を有する動物数		2	2	1	20**
皮膚腫瘤発生率（%）		10	10	5	100
皮膚腫瘤発生総個数（固定後）		2	2	1	419
皮膚腫瘤平均発生個数（固定後）		0.1	0.1	0.1	21.0**
剖検所見（皮膚腫瘤以外）					
	検査動物数	20	20	20	20
卵巣	嚢胞（片側）	0	4	0	0
	嚢胞（両側）	0	0	0	2
痂皮	肩甲骨部	8	7	9	0**
	胸部	0	0	1	0

a：投与期間終了時の成績、
**：$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Student’s t 検定）

2.6.7.10.D　マウス中期皮膚発がん性試験（続き 2）

被験物質：ルリコナゾール

投与液濃度（%）	0（媒体対照）	5	12	TPA（陽性対照）
性別	雌	雌	雌	雌
皮膚の病理組織学的検査－前がん病変及び腫瘍性病変				
検査動物数	20	20	20	20
皮脂腺過形成	0	0	0	2
扁平上皮過形成	0	0	0	15**
扁平上皮乳頭腫	0	2	1	20**
扁平上皮癌	1[b]	0	0	1
角化棘細胞腫	0	0	0	3
血管腫	1	0	0	0
皮膚の病理組織学的検査－非腫瘍性病変				
検査動物数	20	20	20	20
表皮嚢胞（軽微）	1	0	0	0

b：被験物質塗布部以外
**：$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Student's t 検定）

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

新たな試験は実施していない

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

新たな試験は実施していない

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

新たな試験は実施していない

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

新たな試験は実施していない

2.6.7.15　新生児を用いた試験

新たな試験は実施していない

2.6.7.16　局所刺激性試験

2.6.7.16.A　重要な試験以外の試験

被験物質：ルリコナゾール

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
ミニブタ/Göttingen	経皮（開放） 原薬（アセトン/溶液） 本剤（基剤/溶液）	4 週	原薬（0%、5%、10%、12%）、本剤プラセボ、本剤 0.1 mL/site/日	雌 4	該当なし	背部 8 部位（各部位 2.5×2.5 cm）のうち 6 部位に 0%（媒体対照）、5%、10%及び 12%ルリコナゾール、本剤及び本剤プラセボ各 0.1 mL を 1 日 1 回、4 週間反復塗布した。残り 2 部位は、除毛のみあるいは除毛及び清拭を実施した。各塗布日の投与後約 24 時間に投与部位を観察し、皮膚反応（紅斑と痂皮形成及び浮腫形成）を評価した。ルリコナゾール、本剤共に皮膚反応は認められなかった。病理組織学的検査においても、皮膚反応の変化は認められず、PCNA 免疫染色による明らかな表皮細胞増殖の亢進も認められなかった。	[redacted]	4.2.3.6.5（参考資料）

TK
最終投与後 24 時間における皮膚中ルリコナゾール/Z 体濃度（μg/g）

試験群	除毛のみ	除毛及び清拭	ルリコナゾール				製剤	
			0%（媒体対照）	5%	10%	12%	本剤プラセボ	本剤
	25.7/BLQ	4.15/BLQ	11.5/BLQ	105/BLQ	59.3/BLQ	152/BLQ	5.08/BLQ	309/BLQ

PCNA：Proliferating cell nuclear antigen、TK：トキシコキネティクス、BLQ：定量下限値未満（ルリコナゾール及び Z 体共に＜1.00 μg/g）

2.6.7.16.B 重要な試験

被験物質：ルリコナゾール

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
皮膚刺激性試験								
ウサギ/NZW	経皮（閉塞）（基剤/溶液）	24 時間	本剤プラセボ、本剤 0.5 mL/site	雄 6	該当なし	投与後 24 時間、48 時間及び 72 時間に投与部位を観察し、皮膚反応（紅斑と痂皮形成及び浮腫形成）を Draize の判定基準に従い評価した。 本剤投与群 1 例（健常及び損傷部位）でごく軽度の紅斑が認められたが、速やかに消失する軽微な変化であり、損傷に伴う刺激性の増強は認められなかった。本剤プラセボ、本剤とも弱い刺激物に分類された。	[redacted]	4.2.3.6.1
ウサギ/NZW	経皮（開放）（基剤/溶液）	4 週	本剤プラセボ、本剤 0.1 mL/site/日	雄 6	該当なし	各投与日の投与終了後に投与部位を観察し、皮膚反応（紅斑と痂皮形成及び浮腫形成）を Draize の判定基準に従い評価した。最終観察後に投与部位皮膚を採取し、病理組織学的検査を実施した。 本剤及び本剤プラセボでいずれもごく軽度の紅斑が認められたが、反復塗布による皮膚反応の増強は認められず、損傷に伴う刺激性の増強も認められなかった。本剤プラセボ、本剤とも「弱い刺激物」に分類された。病理組織学的検査では、本剤及び本剤プラセボに、軽度の表皮の肥厚及び真皮の軽度の炎症性細胞浸潤が認められた。皮膚反応で観察された鱗屑に対応する変化として、軽度の角化亢進が認められた。	[redacted]	4.2.3.6.2 4.2.3.6.3

2.6.7.16.B 重要な試験（2）

被験物質：ルリコナゾール

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
皮膚刺激性試験（続き）								
ミニブタ/Göttingen	経皮（開放） 原薬（アセトン/溶液） 本剤（基剤/溶液）	26 週	原薬（0%、5%、10%、12%）、本剤プラセボ、本剤 0.1 mL/site/日	雌 6	該当なし	背部 8 部位（各部位 2.5×2.5 cm）のうち 6 部位に 0%（媒体対照）、5%、10%及び 12%ルリコナゾール、本剤及び本剤プラセボ各 0.1 mL を 1 日 1 回、26 週間反復塗布した。残り 2 部位は、除毛のみあるいは除毛及び清拭を実施した。各投与日の投与後約 24 時間に投与部位を観察し、皮膚反応（紅斑と痂皮形成及び浮腫形成）を評価した。最終観察後に投与部位の皮膚を採取して病理組織学的検査を実施し、PCNA 免疫染色による表皮細胞増殖活性も確認した。 死亡例は認められず、被験物質に起因した体重及び摂餌量の変化は認められなかった。1 例の背部皮膚に一過性の蕁麻疹がみられたが、被験物質に起因しなかった。ほとんどの観察日において、全ての被験物質投与部位に皮膚反応は認められなかった。付随的な所見として、びらん／潰瘍、皮膚表面の残留物及び鱗屑がみられたが、被験物質に起因したものではなかった。 病理組織学的検査において、除毛のみ、0%、10%、本剤プラセボ及び本剤の一部に単核細胞浸潤がみられたが、生理学的な範囲内であった。また、その他の皮膚反応は認められなかった。 PCNA 免疫染色において、細胞増殖の亢進は認められなかった。	[redacted]	4.2.3.6.4（参考資料）

TK
投与終了後 24 時間における皮膚中ルリコナゾール/Z 体濃度（μg/g）

試験群	除毛のみ	除毛及び清拭	ルリコナゾール				製剤	
			0%（媒体対照）	5%	10%	12%	本剤プラセボ	本剤
	5.88/BLQ	2.66/BLQ	3.35/BLQ	228/BLQ	402/BLQ	605/BLQ	3.38/BLQ	241/BLQ

PCNA：Proliferating cell nuclear antigen、TK：トキシコキネティクス、BLQ：定量下限値未満（ルリコナゾール及び Z 体共に＜1.00 μg/g）

2.6.7.17　その他の毒性試験

被験物質：ルリコナゾール

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）、投与期間、投与量	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
皮膚感作性試験						
モルモット/Hartley Adjuvant and Patch test 法	経皮投与（基剤/溶液） 本剤プラセボ、本剤 陽性対照：DNCB（白色ワセリン混合物） 一次感作（感作部位） FCA 乳化物単回皮内投与（0.1 mL/site）及び井型損傷、4 隅 24 時間閉塞塗布（0.1 mL/site）、3 回 二次感作（一次感作 1 週間後、感作部位） 10% SLS 24 時間開放塗布（0.2 mL/site）、単回 48 時間閉塞塗布（0.2 mL/site）、単回 惹起（二次感作開始 2 週間後、惹起部位） 24 時間開放塗布（0.01 mL/site）、単回	雄 10（非感作及び陽性対照は 5 例）	該当なし	惹起開始後 24（除去後 30 分）及び 48 時間に投与部位を観察し、皮膚反応（紅斑及び浮腫）を Adjuvant and Patch test 法に記載される判定基準にしたがって評価した。 本剤感作群、本剤プラセボ感作群及び非感作群を本剤で惹起した結果、本剤感作群のみで皮膚反応（紅斑）が認められた。一方、同感作群を本剤プラセボで惹起場合には、いずれの惹起部位にも皮膚反応が認められなかった。	[redacted]	4.2.3.7.7.1
モルモット/Hartley Buehler test 法	経皮投与（基剤/溶液） 本剤プラセボ、本剤 陽性対照：DNCB（白色ワセリン混合物） 感作（感作部位） 週 1 回 6 時間閉塞塗布（0.3 mL/site）、3 回 惹起（最終感作 2 週間後、惹起部位） 6 時間閉塞塗布（0.1 mL/site）、単回	雄 10（非感作及び陽性対照は 5 例）	該当なし	閉塞解除後 24 及び 48 時間に投与部位を観察し、皮膚反応（紅斑及び浮腫）を Magnusson and Kligman の判定基準にしたがって評価した。 本剤感作群、本剤プラセボ感作群及び非感作群を本剤あるいは本剤プラセボで惹起した結果、いずれも皮膚反応は認められなかった。	[redacted]	4.2.3.7.7.2

DNCB：2,4-Dinitrochlorobenzene、FCA：フロインド完全アジュバント、SLS：ラウリル硫酸ナトリウム

2.6.7.17 その他の毒性試験（2）

被験物質：ルリコナゾール

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）、投与期間、投与量	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
皮膚光毒性試験						
モルモット/Hartley	経皮投与（基剤/溶液） 本剤プラセボ、本剤 陽性対照：8-MOP（アセトン溶液） 単回開放塗布（0.05 mL/site） 塗布後 30 分から UVA 照射	雄 10（陽性対照は 5 例）	該当なし	照射終了後 24､48 及び 72 時間に投与部位を観察し、皮膚反応（紅斑と痂皮形成及び浮腫形成）を Draize 法の判定基準にしたがって評価した。 本剤及び本剤プラセボは、紫外線照射の有無にかかわらず、観察期間を通して皮膚反応は認められなかった。	[redacted]	4.2.3.7.7.3
皮膚光感作性試験						
モルモット/Hartley Adjuvant and Strip test 法	経皮投与（基剤/溶液） 本剤プラセボ、本剤 陽性対照：6-MC（エタノール溶液） 感作（感作部位） FCA 乳化物単回皮内投与（0.1 mL/site）、4 隅 Stripping 開放塗布（0.1 mL/site） 塗布後 30 分から UVA 照射、5 日間 惹起（惹起部位） 開放塗布（0.02 mL/site）、単回 塗布後 30 分から UVA 照射	雄 10（非感作及び陽性対照は 5 例）	該当なし	照射終了後 24､48 及び 72 時間に投与部位を観察し、皮膚状態（紅斑及び浮腫）を Adjuvant and patch test 法に記載される判定基準にしたがって評価した。 本剤光感作群を本剤で光惹起したとき、紫外線の有無にかかわらず皮膚反応が認められ、その程度は紫外線照射部位の方が非照射部位を上回った。一方、本剤光感作群を本剤プラセボで惹起したとき、また本剤プラセボ光感作あるいは非感作群を各製剤で惹起したときには、皮膚反応は認められなかった。	[redacted]	4.2.3.7.7.4
モルモット/Hartley Harber test 法	経皮投与（基剤/溶液） 本剤プラセボ、本剤 陽性対照：TCSA（アセトン溶液） 感作（感作部位） 開放塗布（0.1 mL/site）、3 日おき 3 回 塗布後 30 分から UVB、UVA の順に照射 惹起（惹起部位） 開放塗布（0.02 mL/site）、単回 塗布後 30 分から UVA 照射	雄 10（非感作は 5 例）	該当なし	照射終了後 24 及び 48 時間に投与部位を観察し、皮膚状態（紅斑及び浮腫）を Adjuvant and patch test 法に記載される判定基準にしたがって評価した。 本剤及び本剤プラセボ光感作群並びに非感作群を本剤及び本剤プラセボで光惹起したとき、紫外線照射の有無にかかわらず各惹起部位に皮膚反応は認められなかった。	[redacted]	4.2.3.7.7.5

8-MOP：メトキサレン、6-MC：6-Methylcoumarin、FCA：フロインド完全アジュバント、TCSA：3,3,4,5-Tetrachlorosalicylanilide