アレサガテープ 4mg
アレサガテープ 8mg

2.6.6

毒性試験の概要文

久光製薬株式会社

目　次

2.6.6　毒性試験の概要文 5
2.6.6.1　まとめ 5
2.6.6.1.1　毒性試験の概略 5
2.6.6.1.2　単回投与毒性 8
2.6.6.1.3　反復投与毒性 8
2.6.6.1.4　遺伝毒性 9
2.6.6.1.5　がん原性 9
2.6.6.1.6　生殖発生毒性 9
2.6.6.1.7　局所刺激性 9
2.6.6.1.8　その他の毒性試験 10
2.6.6.2　単回投与毒性試験 11
2.6.6.2.1　単回経口、静脈内及び皮下投与毒性試験 11
2.6.6.3　反復投与毒性試験（TK 評価を含む） 11
2.6.6.3.1　ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験 11
2.6.6.3.2　イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験 12
2.6.6.3.3　4 週間を超える反復投与毒性試験 13
2.6.6.4　遺伝毒性試験 18
2.6.6.5　がん原性試験（TK 評価を含む） 18
2.6.6.5.1　マウス中期皮膚発がん性試験 19
2.6.6.5.2　長期がん原性試験 20
2.6.6.6　生殖発生毒性試験（TK 評価を含む） 20
2.6.6.6.1　妊娠前及び妊娠初期投与試験 21
2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験 21
2.6.6.6.3　周産期及び授乳期投与試験 23
2.6.6.7　局所刺激性試験 24
2.6.6.7.1　ウサギ皮膚一次刺激性試験 24
2.6.6.7.2　ミニブタ 13 週間皮膚累積刺激性試験 24
2.6.6.7.3　ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験 26
2.6.6.7.4　モルモット皮膚感作性試験 29
2.6.6.8　その他の毒性試験 29
2.6.6.8.1　光安全性試験 29
2.6.6.9　考察及び結論 31
2.6.6.10 図表 37
2.6.6.11 参考文献 37

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3060	エメダスチンフマル酸塩を 1cm^2 あたり 0.5mg 含有（0.5mg/cm^2）するテープ剤（総称） 申請製剤： 1 枚（8cm^2）中にエメダスチンフマル酸塩を 4mg 含有 1 枚（16cm^2）中にエメダスチンフマル酸塩を 8mg 含有

略号	省略していない表現又は定義
A/G	albumin/globulin ratio：アルブミンとグロブリンの比
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-24}	0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0～∞までの血中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability：生物学的利用率
BLQ	below lower limit of quantitation：定量下限値未満
BUN	blood urea nitrogen：血液尿素窒素
Ca	Calcium：カルシウム
ChE	cholinesterase：コリンエステラーゼ
Cl	Chloride：クロール
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
DMBA	7,12-dimethylbenz[a]anthracene：7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
DNCB	2,4-dinitrochlorobenzene：2,4-ジニトロクロロベンゼン
F_0	parental generation：親世代
F_1	first filial generation：第 1 世代
F_2	second filial generation：第 2 世代
GLP	Good Laboratory Practice：平成 9 年 3 月 26 日付「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」、及び改正省令
GPT	glutamic pyruvic transaminase：グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
JW	Japanese white：日本白色種（ウサギ系統名）

略号	省略していない表現又は定義
K	Potassium：カリウム
LD_{50}	50% lethal dose：50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
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
Na	Sodium：ナトリウム
N.A.	not applicable：該当なし
N.T.	not tested：実施せず
NZW	New Zealand white：ニュージーランドホワイト種（ウサギ系統名）
P	Phosphorus：リン
P.I.I.	primary irritation index：一次刺激指数
S9	supernatant at 9000 g：9000 g 遠心上清
SCE	sister chromatid exchange：姉妹染色分体交換
TG	triglyceride：トリグリセリド
TK	toxicokinetics：トキシコキネティクス
t_{max}	最高血中濃度到達時間
TPA	12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate：12-*O*-テトラデカノイルホルボール 13-アセタート
UDS	unscheduled DNA synthesis：不定期 DNA 合成
UV	ultraviolet：紫外線
UVA	ultraviolet A：A 領域の紫外線（320～400nm）
UVB	ultraviolet B：B 領域の紫外線（290～320nm）

用語の定義一覧

用語	定義
03 試験	季節性アレルギー性鼻炎を有する成人男女を対象とした反復投与試験（治験実施計画書番号：HP-3060-JP-03）

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

2.6.6.1.1　毒性試験の概略

HP-3060 の非臨床安全性評価を目的として、HP-3060（単位面積あたりの含量：0.5mg/cm^2）を用いたラット及びイヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験、ウサギ皮膚一次刺激性試験、ミニブタ 13 週間及び 39 週間皮膚累積刺激性試験、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を実施した。さらに、エメダスチンフマル酸塩を用いたマウス中期皮膚発がん性試験、ウサギ生殖発生毒性試験、モルモット皮膚光毒性試験を実施した（表 2.6.6.1-1）。単回投与毒性試験については、エメダスチンフマル酸塩の経口、静脈内及び皮下投与による毒性評価が公表文献により報告されているため、試験は実施しなかった。また、医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日医薬品[redacted]）の助言を踏まえ、4 週間を超える反復投与毒性試験、長期がん原性試験及びラット生殖発生毒性試験は実施せず、エメダスチンフマル酸塩の毒性試験の公表文献等をもとに再評価した（表 2.6.6.1-2）。なお、これらの公表文献等の毒性試験については TK が実施されていなかったため、各動物種を用いた単回又は反復投与 TK 試験を実施し、得られた成績と臨床用量における曝露量を踏まえたうえで、それらの試験成績を再評価した。

一部の予備試験を除き、重要な毒性試験は全て GLP 適合試験として医薬品毒性試験法ガイドライン又は ICH ガイドラインに準拠して実施した。

表 2.6.6.1-1　HP-3060 の毒性試験プログラム

試験の種類	投与経路・期間	動物種 / 系統	被験物質	GLP 適用
単回投与毒性	実施せず			
反復投与毒性	経皮・4 週間 + 4 週間回復	ラット / SD	HP-3060	適
	経皮・4 週間	イヌ / ビーグル	HP-3060	適
遺伝毒性	実施せず			
がん原性	経皮・中期皮膚発がん性（予備試験）	マウス / ICR	エメダスチンフマル酸塩	適
	経皮・中期皮膚発がん性	マウス / ICR	エメダスチンフマル酸塩	適
生殖発生毒性	皮下・胚・胎児発生（予備試験）	ウサギ / NZW	エメダスチンフマル酸塩	非適
	皮下・胚・胎児発生（予備試験）	妊娠ウサギ / NZW	エメダスチンフマル酸塩	非適
	皮下・胚・胎児発生	妊娠ウサギ / NZW	エメダスチンフマル酸塩	適
局所刺激性				
皮膚一次刺激性	経皮・単回（24 時間）Draize 法	ウサギ / JW	HP-3060	適
皮膚累積刺激性	経皮・13 週間	ミニブタ / Göttingen	HP-3060	適
	経皮・39 週間 + 4 週間回復	ミニブタ / Göttingen	HP-3060	適
皮膚感作性	経皮・Buehler 法	モルモット / Hartley	HP-3060	適
その他の毒性試験				
光安全性試験				
皮膚光毒性	経皮・Morikawa 法	モルモット / Hartley	エメダスチンフマル酸塩	適
皮膚光感作性	経皮・Adjuvant and Strip 法	モルモット / Hartley	HP-3060	適
TK				
単回又は反復 TK 試験	経口・単回	マウス / B6C3F1	エメダスチンフマル酸塩	適
	経口・単回	ラット / F344	エメダスチンフマル酸塩	適
	経口・単回	妊娠ラット / SD	エメダスチンフマル酸塩	適
	経口・単回	イヌ / ビーグル	エメダスチンフマル酸塩	適
	経口・反復（2 週間）	ラット / SD	エメダスチンフマル酸塩	適

表 2.6.6.1-2　エメダスチンフマル酸塩の毒性試験一覧表（公表文献）（続く）

試験の種類	動物種 / 系統	投与経路・投与期間	投与量	試験結果		参考文献
単回投与毒性	マウス / ICR	経口・単回	625～5000mg/kg	LD_{50}	雄 : 2547mg/kg 雌 : 2206mg/kg	1
		静脈内・単回	71～142mg/kg	LD_{50}	雄：101mg/kg 雌：93mg/kg	
		皮下・単回	420～1000mg/kg	LD_{50}	雄：712mg/kg 雌：609mg/kg	
	ラット / SD	経口・単回	840～2378mg/kg	LD_{50}	雄 : 2151mg/kg 雌 : 1854mg/kg	
		静脈内・単回	42～119mg/kg	LD_{50}	雄：72mg/kg 雌：77mg/kg	
		皮下・単回	420～1189mg/kg	LD_{50}	雄：666mg/kg 雌：643mg/kg	
	イヌ / ビーグル	経口・単回	100～1000mg/kg	LD_{50}	雄、雌：193mg/kg	
反復投与毒性	ラット / SD	経口・3 ヵ月間	0、10、50、250、1250 mg/kg/day	無影響量 雄、雌：10mg/kg/day		2
		経口・1 年間	0、1、3、10、50 mg/kg/day	無影響量 雄、雌：10mg/kg/day		3
	イヌ / ビーグル	経口・3 ヵ月間 + 1 ヵ月間回復	0、3、15、75 mg/kg/day	無影響量 雄、雌：15mg/kg/day		4
		経口・1 年間	0、1、3、15、45 mg/kg/day	無影響量 雄、雌：15mg/kg/day 相当		5
遺伝毒性						
復帰突然変異試験	使用菌株： ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538）		250、500、1000、2500、5000μg/plate（±S9 mix）	陰性		6
復帰突然変異試験（改変）	使用菌株： ネズミチフス菌（C3076、D3052、G46、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538）、大腸菌（WP2、WP2*uvrA*$^-$）		Gradients 0.1～1、1～10、10～100、100～1000μg/plate（±S9 mix）	陰性		
マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞（$TK^{+/-}$細胞、TK3.7.2C）		0.1～1000μg/mL	陰性		
不定期 DNA 合成（UDS）試験（*in vitro*）	F344 ラット由来肝細胞		0.5～1000μg/mL	陰性		
姉妹染色分体交換（SCE）試験（*in vivo*）	経口・チャイニーズ・ハムスター（雌 3 匹/群）		62.5、125、250、500 mg/kg	陰性		

表 2.6.6.1-2　エメダスチンフマル酸塩の毒性試験一覧表（公表文献）（続き）

試験の種類	動物種（系統）	投与経路・投与期間	投与量	試験結果	参考文献
がん原性	マウス / B6C3F1	混餌 104 週間	雄：0、15.23、44.42、170.47mg/kg/day 雌：0、16.85、56.91、218.50mg/kg/day	陰性	6
	ラット / F344	混餌 104 週間	雄：0、5.36、16.14、53.55mg/kg/day 雌：0、6.50、19.55、67.31mg/kg/day	陰性	
生殖発生毒性					
妊娠前・妊娠初期投与試験	ラット / SD	経口・雄：交配前 9 週間、交配期間中及び交配後剖検まで 雌:交配前 2 週間、交配期間中及び妊娠 0～7 日	0、10、40、140 mg/kg/day	無影響量 親動物の生殖機能：140mg/kg/day 胎児の発育：140mg/kg/day	7
器官形成期投与試験	ラット / SD	経口・妊娠 7～17 日	0、10、40、140 mg/kg/day	無影響量 母動物：10mg/kg/day 胎児：40mg/kg/day 新生児：40mg/kg/day	8
周産期及び授乳期投与試験	ラット / SD	経口・妊娠 17 日～分娩後 20 日	0、10、40、140 mg/kg/day	無影響量 母動物：10mg/kg/day 新生児：40mg/kg/day	9

2.6.6.1.2　単回投与毒性

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.1.3　反復投与毒性

(1) ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験

ラットを用いた HP-3060 の 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験を実施した。HP-3060 を 0（基剤対照群：HP-3060 プラセボ投与群）、4.5、9 及び 18mg/kg/day（エメダスチンフマル酸塩として）の投与量で、雌雄ラットに 4 週間反復経皮投与した（1 日 1 回、24 時間、2 ヵ所ローテーション）。投与部位の外観観察において、基剤対照群及び各 HP-3060 投与群の雌雄で紅斑がみられ、基剤対照群の雌雄、9mg/kg/day 投与群の雌及び 18mg/kg/day 投与群の雌雄で投与部位皮膚に皺がみられた。投与部位皮膚の病理組織学的検査において、基剤対照群及び各 HP-3060 投与群の雌雄で表皮の圧迫及び肥厚、皮脂腺の肥大がみられた。これらの変化は、HP-3060 プラセボ投与部位と大きな差はなかったことから、製剤の投与（貼付及び剥離）による物理的刺激性も影響していると考えられた。その他、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査では、いずれの HP-3060 投与群（回復期間含む）においても、HP-3060 投与に関連した変化はみられなかった。以上より、HP-3060

の無毒性量は雌雄ともに 18mg/kg/day と判断した。

(2) イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験

イヌを用いた HP-3060 の 4 週間反復経皮投与毒性試験を実施した。HP-3060 を 0（基剤対照群：HP-3060 プラセボ投与群）、1、3 及び 9mg/kg/day（エメダスチンフマル酸塩として）の投与量で、雌雄イヌに 4 週間反復経皮投与した（1 日 1 回、24 時間、2 ヵ所又は 4 ヵ所ローテーション）。投与部位の外観観察において、基剤対照群及び各 HP-3060 投与群の雌雄で紅斑及び丘疹がみられた。投与部位の病理組織学的検査では、9mg/kg/day 投与群の雌雄各 1 例で軽微又は軽度の表皮の壊死、雄 1 例で軽度の潰瘍がみられた。これらの変化は、HP-3060 プラセボ投与部位と大きな差はなかったことから、製剤の投与（貼付及び剥離）による物理的刺激性も影響していると考えられた。9mg/kg/day 投与群の雄で肝臓重量の高値がみられたが、病理組織学的検査では異常はみられないことから、毒性学的に意義の低い変化と考えられた。その他、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査では、HP-3060 投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。以上より、無毒性量は雌雄ともに 9mg/kg/day と判断した。

2.6.6.1.4　遺伝毒性

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.1.5　がん原性

マウスを用いたエメダスチンフマル酸塩の中期皮膚発がん性試験（皮膚二段階発がん性試験法、投与濃度：0、2.5、5、10w/w%）を実施し、皮膚腫瘍発生に与える影響を検討した。その結果、前がん病変又は腫瘍性病変の発生に対する影響は認められず、皮膚発がんに対するプロモーション作用を示さないと判断した。

2.6.6.1.6　生殖発生毒性

ウサギを用いたエメダスチンフマル酸塩の胚・胎児発生に関する試験を実施した。妊娠ウサギにエメダスチンフマル酸塩を 0（媒体）、0.64、1.6 及び 4mg/kg/day の投与量で妊娠 6～18 日目（13 日間）まで反復皮下投与した。母動物では、妊娠 13 日目に 4mg/kg/day 投与群の 1 例が死亡した。4mg/kg/day 投与群では、体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。胚・胎児発生への影響は認められなかった。母動物における一般毒性学的無毒性量は 1.6mg/kg/day、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 4mg/kg/day と判断した。

2.6.6.1.7　局所刺激性

HP-3060 のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、皮膚刺激性は認められなかった（P.I.I. = 0.0）。HP-3060 のミニブタを用いた 13 週間及び 39 週間皮膚累積刺激性試験において、軽微な皮膚累積刺激性が認められた。HP-3060 のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）において、皮膚感作性は認められなかった。

2.6.6.1.8　その他の毒性試験

エメダスチンフマル酸塩の皮膚光毒性試験（Morikawa 法）及び皮膚光感作性試験（Adjuvant and Strip 法）を実施した。いずれの試験においても陰性と判断した。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

エメダスチンフマル酸塩の経口、静脈内及び皮下投与による毒性評価が公表文献により報告されており [1)]、臨床適用経路である経皮投与における急性及び中毒症状については、公表文献の情報から考察可能であると判断したため、新たな試験は実施しなかった。また、HP-3060 の経皮投与による概略の致死量についてはラット及びイヌの 4 週間反復経皮投与毒性試験成績から推定した。以下に、公表文献の内容を記載する。

2.6.6.2.1　単回経口、静脈内及び皮下投与毒性試験（公表文献）

ICR 系雌雄マウス（経口、静脈内及び皮下）、SD 系雌雄ラット（経口、静脈内及び皮下）及び雌雄ビーグル犬（経口）を用いたエメダスチンフマル酸塩の急性毒性試験が実施され [1)]、各投与経路における LD_{50} が明らかにされている（表 2.6.6.2-1）。マウス及びラットにおいては、いずれの投与経路でも明らかな種差及び性差は認められなかった。一方、イヌの経口投与における LD_{50} は、マウス及びラットと比較すると約 10 分の 1 の低値を示した。

マウス及びラットにおける主要な中毒症状として、いずれの投与経路においても自発運動の抑制、反応性亢進及び痙攣が観察された。イヌの経口投与では、呼吸促迫、反応性亢進、運動失調及び痙攣が観察された。また、死亡直前にはいずれの動物でも著しい呼吸抑制が認められた。なお、皮下投与では、投与部位に炎症、浮腫、脱毛及び痂皮が観察された。エメダスチンフマル酸塩の中毒症状は、ほとんどの場合投与後 24 時間以内で消失し、遷延性の毒性を示唆するような死亡例や体重変化は認められなかった。

また、ラット及びイヌの 4 週間反復経皮投与毒性試験（2.6.6.3.1 及び 2.6.6.3.2 参照）において、それぞれ 4.5、9、18mg/kg/day 及び 1、3、9mg/kg/day のいずれの投与群も死亡はみられず、一般状態観察で HP-3060 に起因する変化はみられなかった。以上の結果より、本剤の経皮投与時の概略の致死量は、ラットにおいて 18mg/kg/day を上回り、イヌにおいて 9mg/kg/day を上回ると判断した。

表 2.6.6.2-1　急性毒性試験の要約［LD_{50}（mg/kg）］

動物種	性	投与経路		
		経口	静脈内	皮下
マウス / ICR	雄	2547	101	712
	雌	2206	93	609
ラット / SD	雄	2151	72	666
	雌	1854	77	643
イヌ / ビーグル	雄・雌	193		

2.6.6.3　反復投与毒性試験（TK 評価を含む）

2.6.6.3.1　ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験

資料番号：4.2.3.2-1　概要表：2.6.7.7.1

SD 系雌雄ラットを用いた HP-3060 の 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験を実施した。HP-3060 を 0（基剤対照群：HP-3060 プラセボ投与群）、4.5、9 及び 18mg/kg/day（エメダス

チンフマル酸塩として）の投与量で雌雄各 10 匹のラットに 4 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間）したときの毒性変化を調べるとともに、血漿中エメダスチン濃度測定を実施し、全身曝露を評価した。HP-3060 の投与面積は、投与期間中の各動物の体重を考慮して補正され、基剤対照群には HP-3060 プラセボを使用し、18mg/kg/day 投与群と同様の方法で投与した。また、基剤対照群及び 18mg/kg/day 投与群には、投与終了後 4 週間の回復性を評価するために、雌雄各 5 匹を追加した。なお、HP-3060 及び HP-3060 プラセボは、各動物の背部左右 2 ヵ所に設けた投与部位に 1 日ごとに投与した（2 ヵ所ローテーション）。なお、高用量の設定は、2 ヵ所ローテーションで投与する場合の貼付可能な最大面積（36cm^2/kg）とした。

投与期間中及び回復期間中、いずれの群においても死亡はみられず、一般状態観察においても HP-3060 に起因する変化はみられなかった。

投与部位の外観観察では、基剤対照群及び各 HP-3060 投与群の雌雄で紅斑がみられ、基剤対照群の雌雄、9mg/kg/day 投与群の雌及び 18mg/kg/day 投与群の雌雄で皺がみられた。投与部位の皺は、被験物質の投与（貼付）中に生じた製剤の皺と一致したため、製剤の皺と皮膚が接していたことに起因して生じたものと考えられた。投与部位皮膚の病理組織学的検査において、基剤対照群及び各 HP-3060 投与群の雌雄で表皮の圧迫及び肥厚、皮脂腺の肥大がみられた。投与部位の所見については、基剤対照群とほぼ差異はないと考えられることから、製剤の投与（貼付及び剥離）による物理的刺激性も影響していると考えられた。

その他、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査では、いずれの投与群の投与期間及び回復期間においても、HP-3060 投与に関連した変化はみられなかった。

TK では、初回投与日（投与 0 日目）及び最終投与日（投与 27 日目）において、C_{max} 及び AUC_{0-24} はほぼ投与量に依存して増加した。投与 27 日目において、これらのパラメータは、投与 0 日目と比較していずれの投与量においても増大した。投与 27 日目では、t_{max} は投与量間で大きな違いはなかったが、投与 0 日目に比較して短くなった。また、投与 27 日目における TK パラメータに明らかな雌雄差はみられなかった。

以上の結果より、HP-3060 の無毒性量は雌雄ともに 18mg/kg/day と判断した。雌雄の 18mg/kg/day 投与群における投与 27 日目の血漿中エメダスチン曝露量は、雄の C_{max} が 37.4ng/mL、AUC_{0-24} が 628ng·hr/mL、雌の C_{max} が 37.1ng/mL、AUC_{0-24} が 628ng·hr/mL であった。

2.6.6.3.2　イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験

資料番号：4.2.3.2-2　概要表：2.6.7.7.2

雌雄ビーグル犬を用いた HP-3060 の 4 週間反復経皮投与毒性試験を実施した。HP-3060 を 0（基剤対照群：HP-3060 プラセボ投与群）、1、3 及び 9mg/kg/day（エメダスチンフマル酸塩として）の投与量で各群雌雄各 3 匹のイヌに 4 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間）したときの毒性変化を調べるとともに、血漿中エメダスチン濃度測定を実施し、全身曝露を評価した。HP-3060 の投与面積は、投与期間中の各動物の体重を考慮して補正され、基剤対照群には HP-3060 プラセボを HP-3060 投与群と同様の方法で投与した。なお、HP-3060 及び HP-3060 プラセボは、各動物の背部左右 2 ヵ所に設けた投与部位に 1 日ごとに投与した（2 ヵ所ローテーション）。基剤対照群の投

与方法については、当初は 9mg/kg/day 投与群と同じ面積に設定したが、皮膚の変化（紅斑）が強くみられたことから、投与 7 日目より 1mg/kg/day 投与群と同じ面積に変更し、1mg/kg/day 投与群とともに各動物の背部上下左右 4 ヵ所に 1 日ごとに投与する 4 ヵ所ローテーションに変更した。なお、高用量の設定は、2 ヵ所ローテーションで投与する場合の貼付可能な最大面積（18cm^2/kg）とした。

投与期間中、いずれの群においても死亡はみられず、一般状態観察においても HP-3060 に起因する変化はみられなかった。

投与部位の外観観察では、基剤対照群を含む各 HP-3060 投与群の雌雄で、紅斑及び丘疹がみられた。また、基剤対照群の雌雄では投与期間初期に皮膚の変化（紅斑）が強くみられたことから、投与 7 日目に投与面積を変更したのに対し、9mg/kg/day 投与群では当初の基剤対照群と同じ投与面積で 4 週間の投与期間終了時まで投与することが可能であった。投与部位の病理組織学的検査では、基剤対照群を含む各 HP-3060 投与群の雌雄で、軽微な表皮の肥厚、軽微又は軽度の表皮及び / 又は真皮の炎症性細胞浸潤又は痂皮がみられた。9mg/kg/day 投与群の雌雄各 1 例では軽微又は軽度の表皮の壊死が、雄 1 例では軽度の潰瘍が限局性にみられたが、1 及び 3mg/kg/day 群（9mg/kg/day 投与群よりも面積の小さい HP-3060 を投与）では、基剤対照群と同程度の変化であったことから、投与面積が大きい高用量群において限定的に認められた所見であると考えられた。また、投与期間初期の投与部位の外観の観察では、9mg/kg/day 投与群よりも基剤対照群の方が強い変化がみられ、9mg/kg/day 投与群を含めた HP-3060 投与群の投与部位の所見については、基剤対照群とほぼ差異はないと考えられることから、製剤の投与（貼付及び剥離）による物理的刺激性も影響していると考えられた。

9mg/kg/day 投与群の雄で肝臓重量の高値がみられたが、病理組織学的検査では異常はみられないことから、毒性学的に意義の低い変化と考えられた。

その他、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査では、HP-3060 投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

TK では、初回投与日（投与 0 日目）、投与 13 日目及び最終投与日（投与 27 日目）のいずれの投与日においてもほぼ投与量に依存して増加した。HP-3060 を反復経皮投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、投与 13 日目と投与 27 日目では明らかな差はなく、雌雄差もみられなかった。

以上の結果より、HP-3060 の無毒性量は雌雄ともに 9mg/kg/day と判断した。雌雄の 9mg/kg/day 投与群における投与 27 日目の血漿中エメダスチン曝露量は、雄の C_{max} が 52.7ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 902ng·hr/mL、雌の C_{max} が 44.5ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 831ng·hr/mL であった。

2.6.6.3.3　4 週間を超える反復投与毒性試験（公表文献）

HP-3060 の 4 週間を超える反復投与毒性試験は実施せず、エメダスチンフマル酸塩の 4 週間を超える反復投与毒性試験［(1) ラットを用いた 3 ヵ月間亜急性毒性試験（経口）、(2) ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験（経口）、(3) ビーグル犬を用いた 3 ヵ月間亜急性毒性試験及び 1 ヵ月間の回復性試験（経口）及び (4) ビーグル犬を用いた 1 年間慢性毒性試験（経口）］に関する公表文献の成績（表 2.6.6.3-1）[2-5]及び新たに実施した TK 試験結果から評価した。

表 2.6.6.3-1　エメダスチンフマル酸塩の 4 週間を超える反復投与毒性試験一覧表（公表文献）

動物種 / 系統	投与経路・期間	動物数	投与量（mg/kg/day）	試験結果
ラット / SD	経口・3 ヵ月間	14/性/群	0、10、50、250、1250	無影響量 雄、雌：10mg/kg/day
	経口・1 年間	24/性/群	0、1、3、10、50	無影響量 雄、雌：10mg/kg/day
イヌ / ビーグル	経口・3 ヵ月間 及び 1 ヵ月間回復性	6/性/群	0、3、15、75	無影響量 雄、雌：15mg/kg/day
	経口・1 年間	4/性/群	0、1、3、15、45	無影響量 雄、雌：15mg/kg/day 相当

2.6.6.3.3.1　ラットを用いた 3 ヵ月間亜急性毒性試験（公表文献）

［TK 試験（資料番号：4.2.3.7.7-7　概要表：2.6.7.17.2)］

SD 系雌雄ラットを用いたエメダスチンフマル酸塩の 3 ヵ月間亜急性毒性試験が報告されている[2)]。エメダスチンフマル酸塩を 0（媒体：注射用水)、10、50、250 及び 1250mg/kg/day の投与量で、各群雌雄各 14 例のラットに 3 ヵ月間反復経口投与し、一般臨床所見（一般状態観察、体重、摂餌量及び飲水量測定)、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び病理形態学的検査［病理解剖学的検査、病理組織学的検査及び電子顕微鏡的検査（肝及び腎)］が実施されている。

一般臨床所見では、雌雄ともに 1250mg/kg/day 投与群では体重の増加抑制、摂餌量の低下のほか、散瞳、自発運動の抑制、反応性亢進、痙攣等が認められた。初回投与の 2 週間までにこれらの症状が強く現れ、痙攣後に著しい呼吸麻痺を示した後に死亡する例もみられた。6 週までに雄 7 例、雌 11 例が死亡したため、投与 1.5 ヵ月時点で同群全例を安楽死処分した。その他、250mg/kg/day 以上の投与群で流涎がみられた。血液学的検査において、血液凝固検査を含め異常所見は観察されなかった。血液生化学的検査では、雌雄ともに 250mg/kg/day 投与群で ALT(GPT)値及び ALP 値、A/G 比、BUN 値、Ca 値及び P 値の上昇が、雌の 50mg/kg/day 以上の投与群で ChE 値の低下、250mg/kg/day 投与群で LDH 値の上昇、血糖値の低下及び K 値の上昇がみられた。これらの値は軽度な変化であり、生理的変動範囲内のものが多かった。1250mg/kg/day 投与群の途中屠殺例でも ALP 値、BUN 値、Ca 値、P 値及び K 値の上昇が認められ、250mg/kg/day 投与群の値より若干高かった。

上記の血液生化学的検査所見に関連した所見として、臓器重量では、50mg/kg/day 投与群の雌及び 250mg/kg/day 投与群の雌雄で肝臓体重比重量の増加、250mg/kg/day 投与群の雌で腎臓体重比重量の増加がみられた。病理組織学的検査では、250mg/kg/day 投与群の雌雄で肝細胞の小葉中心性腫大、雄で硝子様変性、雌で好酸性変性がみられた。肝臓の小葉中心性腫大及び体重比重量の増加に関しては、薬物代謝酵素活性の亢進に起因するものと推察されている。また、死亡例が多発した 1250mg/kg/day 投与群でも肝毒性の発現は軽度であった。腎臓に関しては、血液生化学的検査でクレアチニン値、Na 値、Cl 値には変化がなく、尿検査、病理組織学的検査でも特に腎毒性を示唆する所見は認められなかった。

以上より、エメダスチンフマル酸塩の肝臓への影響が示唆されたものの、10mg/kg/day 投与群では毒性学的な影響は認められていないため、ラットを用いた 3 ヵ月間亜急性毒性試験の無影響量は雌雄ともに 10mg/kg/day と判断された。

［TK 試験］

SD 系雌雄ラットを用いたエメダスチンフマル酸塩の 2 週間反復経口投与 TK 試験（投与量:10、50、140mg/kg/day）を実施した。本試験の無影響量と同じ投与量である 10mg/kg/day 投与群では、投与 13 日目における雄の C_{max} は 2.96ng/mL、AUC_{0-t} は 5.33ng･hr/mL、雌の C_{max} は 71.0ng/mL、AUC_{0-t} は 72.9ng･hr/mL であった。最小作用量と同じ投与量である 50mg/kg/day 投与群では、投与 13 日目における雄の C_{max} は 437ng/mL、AUC_{0-t} は 859ng･hr/mL、雌の C_{max} は 1130ng/mL、AUC_{0-t} は 2280ng･hr/mL であった。

2.6.6.3.3.2　ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験（公表文献）

［TK 試験（資料番号：4.2.3.7.7-7　概要表：2.6.7.17.2］

SD 系雌雄ラットを用いたエメダスチンフマル酸塩の 1 年間慢性毒性試験が報告されている[3)]。エメダスチンフマル酸塩を 0（媒体：注射用水）、1、3、10 及び 50mg/kg/day の投与量で、各群雌雄各 24 例のラットに 1 年間反復経口投与し、一般臨床所見（一般状態観察、体重及び摂餌量測定）、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、聴覚検査及び病理形態学的検査［病理解剖学的検査、病理組織学的検査及び電子顕微鏡的検査（肝及び腎）］が実施されている。

一般臨床所見では、対照群を含め各群で体表各部の脱毛、紅涙が散見され、投与量に相関した死亡並びに一般症状の変化は認められなかったが、50mg/kg/day 投与群の雄で軽度な体重増加抑制を示した。血液学的検査及び血液生化学的検査では、50mg/kg/day 投与群の雌で赤血球数、血色素値、血球容積並びに ChE 値が低下した。尿検査では、投与 6 ヵ月時点に 10mg/kg/day 以上の投与群の雄でビリルビン、50mg/kg/day 投与群の雌でビリルビン、ケトン体の検出例がやや多かったが、投与 1 年時点では対照群との間に差は認められなかった。

臓器重量では 50mg/kg/day 投与群の雄で下垂体実重量が減少、精巣体重比重量が増加、雌で肝臓体重比重量が増加した。それらに関連する病理組織学的検査では、小葉中心性の肝細胞の腫大のみが 50mg/kg/day 投与群の雌で認められた。

以上の成績のうち、50mg/kg/day 投与群の雌における小葉中心性の肝細胞の腫大と肝臓体重比重量の増加、ChE 値の低下は、エメダスチンフマル酸塩の肝臓への影響を示唆するものと考えられた。これらは、ラットを用いた 3 ヵ月間亜急性毒性試験時と同様に、薬物代謝酵素活性の亢進に起因するものと推察された。また、総蛋白値、アルブミン値の変動はなく、尿中ビリルビン値も投与後 1 年では対照群と差はなかった。さらに肝臓の病理組織学的検査でも特にエメダスチンフマル酸塩の臓器障害性を示唆する変化は認められなかった。したがって、エメダスチンフマル酸塩の肝臓への影響は軽微なものと考えられた。

50mg/kg/day 投与群の雌における赤血球数、血色素値、血球容積の低下は生理的変動範囲内の極めて軽度なものであり、臨床検査及び病理形態学的検査において出血、溶血並びに骨髄の萎縮等の所見も認められなかったことから血液系への影響を示唆するものではないと推察された。尿検査での投与 6 ヵ月時点の 50mg/kg/day 投与群の雌のケトン体の検出例の上昇も生理的変動の範囲内の軽度なものであり、投与 6 ヵ月時点の雄及び投与 1 年時点の雌雄の検査値に同様の変化がみられなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。50mg/kg/day 投与群の精巣体重比重量

の増加は病理組織学的な変化を随伴するものではなく、体重増加抑制によるものと考えられた。

ラットを用いた 3 ヵ月間亜急性毒性試験で、250mg/kg/day 以上の投与群で ALT(GPT)値、LDH 値、ALP 値の増加、肝細胞の腫大、50mg/kg/day 以上の投与群で ChE 値の減少、肝臓の体重比重量の増加が認められているが、1 年間の投与でも小葉中心性の肝細胞の腫大は 50mg/kg/day 以上の投与群で認められており、エメダスチンフマル酸塩の肝臓への影響は投与期間の延長により著しく増悪する傾向は認められなかった。

以上より、50mg/kg/day 投与群での体重増加抑制、肝臓への影響が認められたことより、ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験の無影響量は雌雄ともに 10mg/kg/day と判断された。

［TK 試験］

SD 系雌雄ラットを用いたエメダスチンフマル酸塩の 2 週間反復経口投与 TK 試験（投与量:10、50、140mg/kg/day）を実施した。本試験の無影響量と同じ投与量である 10mg/kg/day 投与群では、雄の C_{max} は 2.96ng/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ は 5.33ng･hr/mL、雌の C_{max} は 71.0ng/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ は 72.9ng･hr/mL であった。最小作用量と同じ投与量である 50mg/kg/day 投与群では、雄の C_{max} は 437ng/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ は 859ng･hr/mL、雌の C_{max} は 1130ng/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ は 2280ng･hr/mL であった。

2.6.6.3.3.3　イヌを用いた 3 ヵ月間亜急性毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験（公表文献）

［TK 試験（資料番号：4.2.3.7.7-6　概要表：2.6.7.17.2）］

雌雄ビーグル犬を用いたエメダスチンフマル酸塩の 3 ヵ月間亜急性毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験が報告されている[4)]。エメダスチンフマル酸塩を 0（ゼラチンカプセルのみ）、3、15 及び 75mg/kg/day の投与量で、各群雌雄各 6 例のイヌに 3 ヵ月間反復経口投与し、一般臨床所見（一般状態観察、体重、摂餌量及び飲水量測定）、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、心電図検査及び病理形態学的検査［病理解剖学的検査、病理組織学的検査及び電子顕微鏡的検査（肝及び腎）］が実施されている。

75mg/kg/day 投与群で、投与 79 日までに雄 3 例、雌 4 例が死亡した。一般臨床所見として、呼吸促迫、運動失調、自発運動の抑制、痙攣等が発現し、死亡例では著しい痙攣、呼吸困難に陥り死亡した。これらの症状は投与後 0.5～6 時間にかけて現れる一時的なものであり、大量のエメダスチンフマル酸塩をイヌに 1 回投与した際に観察される急性毒性症状と同様のものであった。死亡例の病理形態学的検査では死亡直前における強い中毒症状に基づくと考えられる脾臓の褪色と萎縮のほか、心臓、肺、肝臓、腎臓をはじめ全身諸臓器の出血、鬱血等が観察されたが、臓器障害性の変化は認められなかった。体重では、75mg/kg/day 投与群の雌雄では投与期間を通じて体重増加抑制がみられたが、回復期間では順調な回復を示した。摂餌量及び飲水量は、75mg/kg/day 投与群では散発的に低下する傾向がみられたが、回復期間では変動は認められなかった。

血液生化学的検査では、75mg/kg/day 投与群の雄で ALP 値の上昇、雌雄で TG 値の減少が投与期間中にみられたが、投与 3 ヵ月時点の検査では消失していた。血液学的検査、尿検査、眼科学的検査及び心電図検査では、エメダスチンフマル酸塩に起因する変化はみられなかった。

肝臓に関する所見として、投与期間終了時において、15mg/kg/day 以上の投与群の雌で軽度の肝臓体重比重量の増加、電子顕微鏡的検査では、15mg/kg/day 以上の投与群の雌雄で滑面小胞体の増

生が認められた。薬物代謝酵素誘導時の肝臓の病理形態学的特徴として滑面小胞体の増生、細胞の腫大が報告されており[10]、同様の結果は、ラットの亜急性毒性試験においても認められている。したがって、イヌで認められた肝臓の病理形態学的変化は適応性の変化であると推察された。

なお、75mg/kg/day 投与群で軽度の ALP 値の高値及び TG 値の低値が認められたが、いずれの臓器にもこれらに関連する病理形態学的変化は認められていなかった。75mg/kg/day 投与群で前立腺の上皮顆粒の減少、精巣並びに前立腺重量の低下傾向がみられたが、病理組織学的に異常は認められなかった。上記の変化は、回復期間終了時点で消退したことから、休薬により速やかに回復する可逆的なものであると考えられた。

以上より、最高用量の 75mg/kg/day 投与群で痙攣等の急性症状発現による死亡と体重の増加抑制、ALP 値・TG 値の軽度な変動がみられ、15mg/kg/day 投与群では肝臓においてエメダスチンフマル酸塩投与の負荷に対する適応性の反応と考えられる病理形態学的変化が認められたのみであり、他の臓器での毒性がみられなかったことから、イヌを用いた 3 ヵ月間亜急性毒性試験の無影響量は雌雄ともに 15mg/kg/day と判断された。

［TK 試験］

雌雄ビーグル犬を用いたエメダスチンフマル酸塩の単回経口投与 TK 試験（投与量:15、45mg/kg）を実施した。本試験の無影響量と同じ投与量である 15mg/kg 投与群では、雄の C_{max} は 229ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 665ng･hr/mL、雌の C_{max} は 204ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 648ng･hr/mL であった。

2.6.6.3.3.4　イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験（公表文献）

［TK 試験（資料番号：4.2.3.7.7-6　概要表：2.6.7.17.2）］

雌雄ビーグル犬を用いたエメダスチンフマル酸塩の 1 年間慢性毒性試験が報告されている[5]。エメダスチンフマル酸塩を 0（ゼラチンカプセルのみ）、1、3、15 及び 45mg/kg/day の投与量で、各群雌雄各 4 例のイヌに 1 年間反復経口投与し、一般臨床所見（一般状態観察、体重及び摂餌量測定）、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、心電図検査及び病理形態学的検査［病理解剖学的検査、病理組織学的検査及び電子顕微鏡的検査（肝及び腎）］が実施されている。

投与期間中にいずれの群でも死亡例はみられなかった。一般臨床所見では、15mg/kg/day 以上の投与群で流涎、45mg/kg/day 投与群で呼吸促迫、反応性の亢進、筋緊張、舌の不随意運動を示す例が散見された。これらの一般症状の変化は投与後 1 時間から数時間にかけて現れる一時的なものであった。体重では、45mg/kg/day 投与群の雌雄で体重増加抑制の傾向を示した。摂餌量には影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、45mg/kg/day 群の雌で ALP 値の上昇がみられた。尿検査では、45mg/kg/day 投与群の雄で尿沈渣中の精子検出頻度の低下が観察された。なお、血液学的検査、眼科学的検査及び心電図検査では、エメダスチンフマル酸塩に起因する変化はみられなかった。

臓器重量では、45mg/kg/day 投与群の雄で甲状腺実重量の減少と肝臓、顎下腺の体重比重量の増加及び精巣重量の減少がみられた。病理組織学的検査では、エメダスチンフマル酸塩の各投与群の雄で限局性の精細管上皮の脱落、45mg/kg/day 投与群の雄で前立腺上皮の萎縮がみられた。電子

顕微鏡的検査では、45mg/kg/day 投与群の雌雄で肝細胞の滑面小胞体の増生がみられた。

45mg/kg/day投与群で認められた肝臓の体重比重量の増加及び滑面小胞体の増生は3ヵ月間亜急性毒性試験と同様に薬物代謝酵素誘導作用に関連する所見と考えられた。45mg/kg/day 投与群の雄で前立腺上皮の萎縮、尿沈渣中の精子数の低下、精巣重量の減少がみられたが、ラットの亜急性及び慢性毒性試験では、これらに関連する所見は認められていなかった。なお、エメダスチンフマル酸塩投与群で認められた限局性の精細管上皮の脱落は、発現頻度に明確な用量関連性はなく、最高用量の 45mg/kg/day 投与群の変化も限局性で片側性に現れる個体もあり偶発的な所見と考えられた。45mg/kg/day 投与群で甲状腺の実重量の減少、顎下腺の体重比重量の増加がみられたが病理組織学的な変化はなく、毒性学的意義は低いものと考えられた。このほか、血液学的検査、血液生化学的検査値で若干の変動が認められたが、いずれも用量相関性はみられず、連続投与により増悪する傾向もなかったことから、エメダスチンフマル酸塩との関連性はないものと判断された。

以上より、45mg/kg/day 投与群において一般症状の変化、体重の増加抑制がみられたものの、血液学的検査、血液生化学的検査においても特記すべき所見はみられなかった。また、病理組織学的には精巣重量の減少、肝臓への軽度な影響が観察された。以上の結果から、公表文献中に無影響量の記載はないものの、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無影響量は 15mg/kg/day 相当と推察された。

なお、Emadine（emedastine difumarate ophthalmic solution, 0.05%）の米国承認審査資料（NDA 20-706）において、45mg/kg/day の投与量における精巣への影響を検証する目的で、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及び 3 ヵ月間回復性試験（経口、投与量：1、45mg/kg/day）を実施した成績が記載されている [6)]。精細管上皮の脱落及び前立腺上皮の萎縮についての再現性は得られず、精巣で認められた変化についても可逆性変化であったことから、上述のイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無影響量は 15mg/kg/day と判断されている。

［TK 試験］

雌雄ビーグル犬を用いたエメダスチンフマル酸塩の単回経口投与TK試験（投与量:15、45mg/kg）を実施した。本試験の無影響量と同じ投与量である 15mg/kg 投与群では、雄の C_{max} は 229ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 665ng･hr/mL、雌の C_{max} は 204ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 648ng･hr/mL であった。最小作用量と同じ投与量である 45mg/kg 投与群では、雄の C_{max} は 950ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 3240ng･hr/mL、雌の C_{max} は 723ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 2650ng･hr/mL であった。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.5　がん原性試験（TK 評価を含む）

HP-3060 の皮膚腫瘍発生に与える影響を検討するために、エメダスチンフマル酸塩のマウスを用いた中期皮膚発がん性試験（皮膚二段階発がん性試験法）を実施した。また、全身曝露による臓器及び組織へのがん原性については、新たな試験は実施せず、Emadine（emedastine difumarate

ophthalmic solution, 0.05%）の米国承認審査資料（NDA 20-706）に記載されている成績[6]及び新たに実施した TK 試験結果から評価した。

2.6.6.5.1　マウス中期皮膚発がん性試験

資料番号：4.2.3.4.2-1（参考資料）、4.2.3.4.2-2　概要表：2.6.7.10.1、2.6.7.10.2

ICR 系雌性マウスを用いた中期皮膚発がん性試験（皮膚二段階発がん性試験法）において、イニシエーション処置後の皮膚腫瘍発生に対する影響について検討した。マウスに発がんイニシエーターである 7,12-dimethylbenz[a]anthracene（DMBA）を背部皮膚に単回経皮投与（0.1mL/部位、開放塗布）し、その 7 日後より被験物質及び対照物質を 19 週間反復経皮投与（1 日 1 回、開放塗布）した。投与濃度は 0（媒体：コーン油）、2.5、5 及び 10w/w%とし、0.1mL/部位で投与した。陽性対照として 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate（TPA）を同一期間反復経皮投与（0.2mL/部位、週 2 回、開放塗布）する群を設けた。

［投与量の設定について］

中期皮膚発がん性試験の投与量の設定を目的として、エメダスチンフマル酸塩を ICR 系雌性マウスの背部皮膚に 4 週間反復経皮投与（開放塗布）し、皮膚の刺激性及び全身への影響を検討した。最高濃度は、HP-3060 への配合濃度の [redacted] 倍である 10w/w%とし、以下公比 2 で 5 及び 2.5w/w%とした。その結果、いずれの投与群においても、試験期間を通して死亡はみられず、一般状態、皮膚状態、体重及び肉眼的病理学的検査にエメダスチンフマル酸塩に関連する変化は認められなかった。10w/w%投与群において、血液学的検査及び血液生化学的検査において、白血球数、総蛋白及びアルブミン値の低下が認めれらたものの、中期皮膚発がん性試験の投与期間である 19 週間の投与には耐えられる程度の軽微な変化であると考えられた。

したがって、マウス中期皮膚発がん性試験の最高用量は 10w/w%とし、以下公比 2 で除した 5 及び 2.5w/w%が適当であると判断した。

［試験結果］

いずれの濃度の投与群においても、投与期間を通して死亡は認められなかった。体重においても統計学的有意差は認められなかった。摂餌量の有意な高値がいずれの濃度の投与群においても認められたが、2.5 及び 5w/w%投与群については、連続して認められる変化ではなかった。

皮膚腫瘤は 10w/w%投与群において第 12 及び 20 週にそれぞれ 1 例ずつ認められたが、投与期間中及び固定後の詳細な観察（肉眼的病理検査）において発生率及び平均発生個数について対照群と比較して統計学的に有意な差はみられなかった。

病理組織学的検査において、5 及び 10w/w%投与群に軽微な表皮の肥厚が認められ、10w/w%投与群においては対照群と比較して発生率が有意に高値であった。この変化はエメダスチンフマル酸塩投与による軽微な刺激性の変化と考えられた。皮膚（皮膚腫瘤を含む）において認められた過形成又は腫瘍性病変は皮脂腺過形成、扁平上皮乳頭腫及び血管腫であった。皮膚の過形成又は腫瘍性病変については、対照群と被験物質群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

TPA 群において 3 例が投与期間中に死亡した。死因は悪性リンパ腫又は皮膚腫瘤の脱落による

失血死であった。摂餌量の有意な高値が認められた。全生存動物において多数の皮膚腫瘤が観察され、対照群と比較して統計学的に有意な高値であった。したがって、本試験は適切に実施されたと考えられた。

2.5、5 及び 10w/w%投与群における最終投与後（2 時間の 1 ポイント）のエメダスチンの平均血漿中濃度はそれぞれ 18.4、116 及び 177ng/mL であった。最終投与後の対照群（媒体投与群）からはエメダスチンは検出されなかった。

以上の結果より、エメダスチンフマル酸塩の投与により投与部位皮膚に軽微な刺激性が認められたが、皮膚腫瘤の増加はみられなかった。したがって、DMBA によって誘発した皮膚発がんにおいて、エメダスチンフマル酸塩はプロモーション作用を有さないことが示唆された。

2.6.6.5.2　長期がん原性試験（公表文献）

［TK 試験（資料番号：4.2.3.7.7-3、4.2.3.7.7-4　概要表：2.6.7.17.2)］

B6C3F1 系雌雄マウスを用いたエメダスチンフマル酸塩の 104 週間がん原性試験（混餌、投与量：雄 15.23～170.47mg/kg/day、雌 16.85～218.50mg/kg/day）及び F344 系雌雄ラットを用いたエメダスチンフマル酸塩の 104 週間がん原性試験（混餌、投与量：雄 5.36～53.55mg/kg/day、雌 6.50～67.31mg/kg/day）において、両試験ともに、高用量群で体重増加抑制が認められたが、生存率は対照群と比較して有意な差は認められておらず、肉眼的及び病理組織学的検査では、皮膚を含めた全身臓器にエメダスチンフマル酸塩投与に起因する腫瘍形成は認められなかった [6)]。

［TK 試験］

B6C3F1 系雌雄マウスを用いたエメダスチンフマル酸塩の単回経口投与 TK 試験（15、40、170mg/kg）及び F344 系雌雄ラットを用いたエメダスチンフマル酸塩の単回経口投与 TK 試験（5、15、50mg/kg）を実施した。マウスを用いたがん原性試験の最高用量付近の投与量である 170mg/kg 投与群の雄の C_{max} は 1880ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 2410ng·hr/mL、雌の C_{max} は 1310ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 1060ng·hr/mL であった。ラットを用いたがん原性試験の最高用量付近の投与量である 50mg/kg 投与群の雄の C_{max} は 619ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 886ng·hr/mL、雌の C_{max} は 1110ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 1670ng·hr/mL であった。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験（TK 評価を含む）

HP-3060 の生殖発生毒性を検討するために、エメダスチンフマル酸塩のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験を実施した。なお、妊娠ウサギへの HP-3060 の経皮投与は、保定時の腹部圧迫等の影響が懸念され、手技的に困難であると考えられたため、代替経路である皮下投与で実施した。ラットを用いた各生殖発生毒性試験は実施せず、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、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の公表文献の成績 [7-9)]及び新たに実施した TK 試験結果から評価した。

2.6.6.6.1　妊娠前及び妊娠初期投与試験（公表文献）

［TK 試験（資料番号：4.2.3.7.7-7　概要表：2.6.7.17.2）］

SD 系雌雄ラットを用いたエメダスチンフマル酸塩の妊娠前・妊娠初期投与試験が報告されている[7]。エメダスチンフマル酸塩を 0（媒体：注射用水）、10、40 及び 140mg/kg/day の投与量で、各群雌雄各 24 例のラットに、雄は、交配前 9 週間、交配期間中及び交配後剖検まで、雌は、交配前 2 週間、交配期間中及び妊娠 0～7 日目までの期間で反復経口投与し、雌雄ラットの生殖機能及び胎児に及ぼす影響について評価されている。

親動物に及ぼす影響としては、140mg/kg/day 投与群の雌雄で流涎が認められたが、一過性であるため、エメダスチンフマル酸塩の苦味に起因するものと考えられた。雌雄ラットの生殖機能への影響については、性周期、交尾率、妊娠率及び交尾に要した日数に異常が認められないことから、エメダスチンフマル酸塩投与による雌雄ラットの交尾能、雄の授精能及び雌の受胎能への影響はないものと考えられた。

胎児に及ぼす影響としては、エメダスチンフマル酸塩投与に関連する着床阻害作用、胎児致死作用及び胎児発育抑制作用は認められなかった。胎児の形態観察では、外表、内臓、骨格観察において、エメダスチンフマル酸塩投与に関連する異常は認められなかった。

したがって、雌雄ラットの生殖機能及び胎児の発育に対する無影響量は 140mg/kg/day と判断された。

［TK 試験］

SD 系雌雄ラットを用いたエメダスチンフマル酸塩の 2 週間反復経口投与 TK 試験（投与量：10、50、140mg/kg/day）を実施した。生殖機能及び胎児の発育に対する無影響量と同じ投与量である 140mg/kg/day 投与群では、雄の C_{max} は 981ng/mL、AUC_{0-t} は 6500ng･hr/mL、雌の C_{max} は 2060ng/mL、AUC_{0-t} は 15800ng･hr/mL であった。

2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットを用いた器官形成期投与試験（公表文献）

［TK 試験（資料番号 4.2.3.7.7-5　概要表：2.6.7.17.2）］

SD 系雌性ラットを用いたエメダスチンフマル酸塩の器官形成期投与試験が報告されている[8]。エメダスチンフマル酸塩を 0（媒体：注射用水）、10、40 及び 140mg/kg/day の投与量で、各群 34 例の妊娠ラットに、妊娠 7～17 日までの期間で反復経口投与し、母動物、胎児及び新生児に及ぼす影響について評価されている。

母動物に及ぼす影響としては、140mg/kg/day 投与群で散瞳及び流涎が散見され、体重の増加抑制が妊娠末期及び哺育期間中に認められた。また、40mg/kg/day 投与群でも軽度な体重増加抑制が妊娠末期に認められた。しかし、摂餌量には、エメダスチンフマル酸塩投与による影響は認められず、分娩及び哺育状態についても異常はなかった。胎児に及ぼす影響として 140mg/kg/day 投与群で胎児死亡率の増加及び胎児体重の減少がみられた。しかし、エメダスチンフマル酸塩投与による催奇形成作用は認められなかった。新生児に及ぼす影響として、140mg/kg/day 投与群で出産児数の減少、尾の異常及び離乳後の軽度な体重増加抑制が観察されたが、新生児の生後分化、一

般機能、情動性、学習能及び生殖能にエメダスチンフマル酸塩投与による影響は認められず、胎児（F_2）の発生にも異常はなかった。

以上より、エメダスチンフマル酸塩の無影響量は、母動物（F_0）に対して 10mg/kg/day、胎児（F_1）及び新生児（F_1）に対しては 40mg/kg/day と判断された。

［TK 試験］

SD 系妊娠雌ラットを用いたエメダスチンフマル酸塩の単回経口投与 TK 試験（投与量：10、40、140mg/kg）を実施した。母動物（F_0）への無影響量と同じ投与量である 10mg/kg 投与群では、C_{max} は 8.56ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 16.3ng·hr/mL、母動物（F_0）への最小作用量並びに胎児（F_1）及び新生児（F_1）への無影響量と同じ投与量である 40mg/kg 投与群では、C_{max} は 731ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 1100ng·hr/mL であった。胎児（F_1）及び新生児（F_1）への最小作用量と同じ投与量である 140mg/kg 投与群では、C_{max} は 2030ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 6090ng·hr/mL であった。

2.6.6.6.2.2　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

資料番号：4.2.3.5.2-1（参考資料）、4.2.3.5.2-2（参考資料）、4.2.3.5.2-3

概要表：2.6.7.11、2.6.7.13.1

NZW 系妊娠ウサギ（1 群 19～20 匹）を用いて、エメダスチンフマル酸塩を 0（媒体：生理食塩液）、0.64、1.6 及び 4mg/kg/day の投与量で妊娠 6～18 日目（13 日間）まで反復皮下投与し、胚・胎児発生に関する試験を実施した。投与量は、エメダスチンフマル酸塩の非妊娠及び妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する予備試験の結果に基づいて設定した。

［投与量の設定について］

非妊娠動物を用いたエメダスチンフマル酸塩の 7 日間反復皮下投与毒性試験（投与量：0、10、15、20、40mg/kg/day）において、15mg/kg/day 以上の投与群で死亡がみられ、生存例についても投与後に強直性痙攣、腹臥位、頻呼吸又は虹彩充血がみられた。10mg/kg/day 投与群では投与開始後約 4 日目から摂餌量減少及び体重増加抑制の傾向がみられたが、一般状態及び剖検所見において異常はみられなかった。

妊娠動物を用いたエメダスチンフマル酸塩の胚・胎児発生に関する予備試験（投与量：0、1.6、4、10→7mg/kg/day、妊娠 6～18 日目）において、母動物では、7mg/kg/day 以上の投与群で横臥位及び死亡がみられ、10mg/kg/day 投与群では強直性痙攣、横臥位、腹臥位又は頻呼吸がみられた。4mg/kg/day 以下の投与群では異常はみられなかった。なお、胚・胎児発生に関する影響については、いずれの投与群においても、エメダスチンフマル酸塩投与に起因する変化はみられなかった。

これらの結果から、本試験では、4mg/kg/day を高用量に設定し、以下、公比約 2.5 で除した 1.6 及び 0.64mg/kg/day を中及び低用量に設定した。

［試験結果］

母動物では、4mg/kg/day 投与群の 1 例で、妊娠 13 日目の投与後に強直性痙攣がみられ、その後死亡した。妊娠動物を用いた胚・胎児発生に関する予備試験においても、10→7mg/kg/day 投与群

の 2 例で死亡がみられ、死亡前に強直性痙攣及び横臥位がみられていた。したがって、本試験の 4mg/kg/day 投与群の 1 例でみられた強直性痙攣及び死亡は、エメダスチンフマル酸塩投与に起因していると考えられた。0.64 及び 1.6mg/kg/day 投与群の一般状態には、エメダスチンフマル酸塩投与に起因する変化はみられなかった。

いずれの投与群においても、媒体対照群と比較して、投与後に体重増加量及び摂餌量の有意な低値がみられた。しかし、0.64 及び 1.6mg/kg/day 投与群では試験施設の背景値の範囲内であり、変動の程度も体重への影響を伴わない軽微なものであったため、毒性学的意義は低いと考えられた。4mg/kg/day 投与群では、平均摂餌量は試験施設の背景値の範囲内ではあるものの、4 例で食欲廃絶を含めた重度の摂餌量減少がみられた。したがって、同群の摂餌量の減少は、毒性変化と考えられた。同群の体重増加量についても試験施設の背景値の範囲内ではあるものの、4 例で体重の減少及び体重増加量の重度の低値がみられた。さらに、摂餌量の減少との相関性は高いと考えられたため、同群の体重増加抑制は、毒性変化と考えられた。いずれの投与群においても剖検所見、黄体数、着床数及び着床率にエメダスチンフマル酸塩投与に関連した変化はみられなかった。

胚・胎児発生に関する影響については、いずれの投与群においても、生存胎児数、胎児生存率、胚・胎児死亡数、着床後死亡率、性比、胎児体重、胎盤重量、胎盤、外表及び内臓検査にエメダスチンフマル酸塩投与に関連した変化はみられなかった。4mg/kg/day 投与群において、骨格検査にエメダスチンフマル酸塩投与に関連した変化はみられなかった。

TK において、血漿中エメダスチン曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は、妊娠 6 及び 18 日目では、ほぼ投与量に依存して増加した。いずれの投与量においても C_{max} 及び AUC_{0-t} に、反復投与による明らかな差異はみられなかった。t_{max} においても、投与量及び反復投与による明らかな差異はみられなかった。

以上より、母動物における一般毒性学的無毒性量は 1.6mg/kg/day、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 4mg/kg/day と判断した。妊娠 18 日目の 1.6 及び 4mg/kg/day 群における血漿中エメダスチン曝露量は、C_{max} がそれぞれ 132 及び 489ng/mL であり、AUC_{0-t} がそれぞれ 331 及び 1070ng·hr/mL であった。

2.6.6.6.3　周産期及び授乳期投与試験（公表文献）

［TK 試験（資料番号：4.2.3.7.7-5　概要表：2.6.7.17.2)］

SD 系雌性ラットを用いたエメダスチンフマル酸塩の周産期及び授乳期投与試験が報告されている [9)]。エメダスチンフマル酸塩を 0（媒体：注射用水)、10、40 及び 140mg/kg/day の投与量で、各群 23 例の妊娠ラットに、妊娠 17 日～分娩後 20 日までの期間で反復経口投与し、母動物及び新生児に及ぼす影響について評価されている。

母動物に及ぼす影響として 140mg/kg/day 投与群で一過性の流涎が散見された。また、40mg/kg/day 以上の投与群で体重増加抑制が哺育期前半に認められた。しかし、分娩及び哺育状態に異常はなかった。新生児に及ぼす影響としては、140mg/kg/day 投与群で哺育期後半に軽度な体重の増加抑制が認められたが、新生児の生存性、分化状態、一般機能、情動性、学習能及び生殖能にエメダスチンフマル酸塩の影響は認められず、胎児（F_2）の発生にも異常がなかった。

以上より、エメダスチンフマル酸塩の無影響量は、母動物に対しては 10mg/kg/day、新生児に対しては 40mg/kg/day と判断された。

［TK 試験］

SD 系妊娠雌ラットを用いたエメダスチンフマル酸塩の単回経口投与 TK 試験（投与量：10、40、140mg/kg）を実施した。母動物への無影響量と同じ投与量である 10mg/kg 投与群では、C_{max} は 8.56ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 16.3ng･hr/mL、母動物への最小作用量及び新生児への無影響量と同じ投与量である 40mg/kg 投与群では、C_{max} は 731ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 1100ng･hr/mL と推察された。新生児への最小作用量と同じ投与量である 140mg/kg 投与群では、C_{max} は 2030ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 6090ng･hr/mL であった。

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

資料番号：4.2.3.6-1　概要表：2.6.7.16.1

JW 系雌性ウサギ（18 週齢、1 群 6 匹）を用いて、HP-3060 及び HP-3060 プラセボを 2.5cm × 2.5cm の製剤面積で、背部皮膚（健常皮膚及び損傷皮膚）に単回経皮投与（24 時間）し、Draize 基準により皮膚一次刺激性を評価した。

HP-3060 投与群では、健常及び損傷部位における紅斑及び浮腫は、全ての投与部位で認められなかった。また、HP-3060 又は HP-3060 プラセボに起因すると考えられる一般状態変化や体重変動は認められなかった。HP-3060 プラセボ投与群では、剥離後 1 時間の観察において、健常部位における紅斑は 6 例中 1 例でスコア 1、損傷部位における紅斑は 6 例中 4 例でスコア 1 であった。剥離後 24 時間の観察においては、健常及び損傷部位における紅斑は 6 例中 1 例でスコア 1 であった。浮腫は観察期間中全ての投与部位で認められなかった。また、これらの皮膚反応は、剥離後 48 時間までに全て消失した。HP-3060 及び HP-3060 プラセボの P.I.I.は、それぞれ 0.0 及び 0.2 であった。

以上の結果から、HP-3060 の皮膚反応は認められず、HP-3060 プラセボは「弱い刺激物」と判断した。

2.6.6.7.2　ミニブタ 13 週間皮膚累積刺激性試験

資料番号：4.2.3.6-2　概要表：2.6.7.16.2

Göttingen 系雌雄ミニブタを用いた HP-3060 の 13 週間皮膚累積刺激性試験を実施した。HP-3060 及び HP-3060 プラセボを雌雄各 3 頭のミニブタの背部皮膚に 13 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間、同一部位）し、皮膚累積刺激性を評価した。また、HP-3060 の有効成分であるエメダスチンフマル酸塩溶液及びその媒体（生理食塩液：エタノール = 1:1）を背部皮膚の別部位に反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間閉塞塗布、同一部位）し、HP-3060 及び HP-3060 プラセボについては、背部皮膚のさらに別部位に、2 日に 1 回の頻度で同一部位に反復経皮投与（24 時間投与後に 24 時間休薬）した（計 6 部位/個体）。エメダスチンフマル酸塩溶液は、HP-3060 への配合濃度の [redacted] 倍である 100mg/mL（10w/v%）に調製して使用した。

雄の 1 例で、投与 28 日目から投与部位及び無処置部位の皮膚状態が急速に悪化し、動物愛護の観点から試験を継続させることはできないと判断したため、この動物は投与 32 日目に安楽死処分とした。

投与部位は、投与開始日から最終投与の翌日までの間、1 日 1 回、紅斑及び痂皮形成並びに浮腫について、Draize 基準に従って肉眼的に観察した。最終投与後に投与部位及び無処置部位の皮膚を摘出・採取し、病理組織学的検査を実施した。

［一般状態、体重、摂餌量］

雌雄ともにいずれの動物においても、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

［皮膚反応（肉眼的観察）］

雄において、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）では、投与回数に伴った皮膚反応の増強が認められたが（最大平均評点：5.0）、投与 51 日目以降では減弱する傾向にあった。HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/1 日投与）においても、ほぼ同程度の皮膚反応推移を示した（最大平均評点 : 3.5）。エメダスチンフマル酸塩溶液投与部位では、一過性に皮膚刺激性が認められたものの（最大評点：1.5）、投与 58 日目以降では皮膚反応は認められなかった。媒体投与部位では、非常に弱い皮膚反応であった（最大平均評点：0.5）。HP-3060 及び HP3060 プラセボについて、それぞれ 1 回/1 日投与部位と 1 回/2 日投与部位で認められた皮膚反応を比較した結果、1 回/1 日投与部位の方がわずかに強いと考えられた。

雌において、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）では、特に投与 60 日目以降で、投与回数に伴った皮膚反応は増強がみられたが（最大平均評点：2.7）、投与 85 日目以降では減弱する傾向にあった。HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/1 日投与）においては、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）よりも弱かった（最大平均評点：1.0）。エメダスチンフマル酸塩溶液及び媒体投与部位では、投与期間を通して皮膚反応は認められなかった。HP-3060 及び HP-3060 プラセボについて、それぞれ 1 回/1 日投与部位と 1 回/2 日投与部位で認められた皮膚反応を比較した結果、1 回/1 日投与部位の方が強いと考えられた。

［病理組織学的検査（投与部位皮膚）］

雄の各投与部位（HP-3060、HP-3060 プラセボ、エメダスチンフマル酸塩溶液及び媒体）では、表皮肥厚、表皮層における過角化、細胞間浮腫、細胞内浮腫及び炎症性細胞浸潤、真皮層における浮腫及び炎症並びに付属器の炎症などの所見が認められた。また、HP-3060 プラセボ、エメダスチンフマル酸塩溶液及び媒体投与部位では、これらの所見に加え、軽微な糜爛 / 潰瘍が認められた。上記の所見及びその程度については、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）、HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/1 日投与）及びエメダスチンフマル酸塩溶液投与部位の間で、明らかな差はないものと考えられた。また HP-3060 及び HP-3060 プラセボについて、それぞれ 1 回/1 日投与部位と 1 回/2 日投与部位で認められた所見及びその程度には、明らかな差は認められなかった。

雌において、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）では、表皮肥厚、表皮層における過角化、細胞間浮腫及び炎症性細胞浸潤、真皮層における浮腫及び炎症などの所見が認められ、HP-3060 投与

部位（1 回/2 日投与）では、これらの所見に加え、表皮層における細胞内浮腫が認められた。これらの所見はいずれも軽微～軽度であった。HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/2 日投与）では、表皮層における細胞内浮腫が認められ、HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/1 日投与）では、これらの所見に加えて、表皮肥厚及び表皮層における過角化が認められた。これらの所見はいずれも軽微であり、HP-3060 の 1 回/1 日投与部位及び 1 回/2 日投与部位と比較して、わずかに弱いと考えられた。エメダスチンフマル酸塩溶液の投与部位においては、表皮層の過角化及び細胞内浮腫並びに真皮層の炎症が認められ、これらの所見はいずれも軽微であり、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）と比較してわずかに弱いと考えられた。なお、媒体投与部位においては、所見は認められなかった。また HP-3060 及び HP-3060 プラセボについて、それぞれ 1 回/1 日投与部位と 1 回/2 日投与部位で認められた所見及びその程度を比較した結果、HP-3060 では同程度であったが、HP-3060 プラセボでは、1 回/1 日投与部位の方がわずかに強かった。

以上の結果から、HP-3060 は皮膚累積刺激性があると考えられたが、皮膚反応は 13 週間の投与期間中に最終投与まで持続はしなかったため、その程度は軽微であると考えられた。HP-3060 の有効成分であるエメダスチンフマル酸塩溶液でみられた皮膚刺激性は、一過性であったため、皮膚累積刺激性はないものと考えられた。HP-3060 投与部位でみられた皮膚反応は、HP-3060 プラセボ投与部位と比較してわずかに強かった。また、HP-3060 プラセボ投与部位にも軽度の皮膚累積刺激性が認められた。このことから、HP-3060 投与部位でみられた皮膚反応は、エメダスチンフマル酸塩による刺激性に加え、製剤に含まれる添加物による刺激や製剤剥離による物理的刺激性も影響していると考えられた。

2.6.6.7.3　ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験

資料番号：4.2.3.6-3　概要表：2.6.7.16.3

Göttingen 系雌雄ミニブタを用いた HP-3060 の 39 週間反復経皮投与による皮膚累積刺激性及び 4 週間回復性を検討した。HP-3060 及び HP-3060 プラセボを雌雄各 6 頭のミニブタの背部皮膚に 39 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間、同一部位）し、皮膚累積刺激性を評価した。また、HP-3060 の有効成分であるエメダスチンフマル酸塩溶液及びその媒体（生理食塩液：エタノール ＝1:1）を背部皮膚の別部位に反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間閉塞塗布、同一部位）し、HP-3060 及び HP-3060 プラセボについては、背部皮膚のさらに別部位に、2 日に 1 回の頻度で同一部位に反復経皮投与（24 時間投与後に 24 時間休薬）した（計 6 部位/個体）。エメダスチンフマル酸塩溶液は、HP-3060 への配合濃度の [redacted] 倍である 100mg/mL（10w/v%）に調製して使用した。雌雄各 2 頭について 4 週間の休薬期間を設けた。投与部位は、投与開始日から最終投与の翌日までの間、休薬期間を設けた動物についてはさらに休薬期間終了日までの間、1 日 1 回、紅斑及び痂皮形成並びに浮腫形成について Draize 基準に従って肉眼的に観察した。最終投与翌日又は休薬期間終了日に投与部位及び無処置部位の皮膚を摘出・採取し、病理組織学的検査を実施した。

［一般状態、体重及び摂餌量］

雌雄ともにいずれの動物においても、被験物質の投与に起因した変化は認められなかった。

［皮膚反応（肉眼的観察）］

雄において、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）では、投与回数の増加に伴った皮膚反応の増強が認められた（最大平均評点：2.0）。皮膚反応は投与 53、54 及び 56 日目に最大値に達し、それ以降は減弱傾向にあったものの、増強と減弱を繰り返した。HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/1 日投与）においても、皮膚反応の消失と出現を繰り返したが（最大平均評点：1.0）、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）の皮膚反応と比較して弱かった。エメダスチンフマル酸塩溶液及びその媒体の投与部位ではいずれの観察時点においても皮膚反応はみられなかった。HP-3060 投与部位（1 回/2 日投与）では、投与回数の増加に伴った皮膚反応の増強が認められたが（最大平均評点：0.7）、投与 57 日目で一旦消失し、以後は出現と消失を繰り返した。HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/2 日投与）においても、HP-3060 投与部位（1 回/2 日投与）と比較してわずかに弱い皮膚反応の推移を示し（最大平均評点：0.5）、消失と出現を繰り返した。HP-3060 及び HP-3060 プラセボのそれぞれ 1 回/1 日投与部位及び 1 回/2 日投与部位で認められた皮膚反応を比較した結果、1 回/1 日投与部位の方がわずかに強いと考えられた。

休薬期間において、皮膚反応は、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）では休薬 7 日目に、HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/1 日投与）及び HP-3060 投与部位（1 回/2 日投与）では休薬 3 日目に、HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/2 日投与）では休薬 2 日目に消失し、以降いずれの投与部位とも再出現はみられなかった。

雌において、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）では、投与 16 日目までは投与回数の増加に伴って皮膚反応の増強が認められたが、それ以降の投与 236 日目までの間は平均評点が 1.5 以下の範囲で増強と減弱を繰り返した。投与 237 から 268 日目の間で皮膚反応が増強したが（最大平均評点：2.2）、それ以降は減弱傾向にあった。HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/1 日投与）では、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）と比較してわずかに弱い皮膚反応の推移を示し（最大平均評点：1.0）、消失と出現を繰り返した。エメダスチンフマル酸塩溶液投与部位では、投与 106 及び 107 日目のみに軽微な皮膚反応が認められた（最大平均評点：0.2）。媒体投与部位ではいずれの観察時点においても皮膚反応はみられなかった。HP-3060 投与部位（1 回/2 日投与）では、投与回数の増加に伴って皮膚反応の増強が認められたが（最大平均評点：1.2）、投与 45 日目には消失し、以後は出現と消失を繰り返した。HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/2 日投与）においても、HP-3060 投与部位（1 回/2 日投与）と比較してわずかに弱い皮膚反応の推移を示し（最大平均評点：0.5）、消失と出現を繰り返し、投与 266 日目以降再度出現はみられなかった。HP-3060 及び HP-3060 プラセボのそれぞれ 1 回/1 日投与部位及び 1 回/2 日投与部位で認められた皮膚反応を比較した結果、1 回/1 日投与部位の方が 1 回/2 日投与部位と比較してわずかに強いと考えられた。

休薬期間において、皮膚反応は、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）では休薬 6 日目に、HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/1 日投与）及び HP-3060 投与部位（1 回/2 日投与）では休薬 2 日目に消失し、以降いずれの投与部位とも再出現はみられなかった。HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/2 日投与）は、休薬期間開始以降、皮膚反応の再出現はみられなかった。

［病理組織学的検査（投与部位皮膚）］

雄において、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）では、表皮層における過角化、糜爛 / 潰瘍、

表皮肥厚及び細胞間浮腫並びに真皮層における浮腫及び炎症の所見が認められ、HP-3060 投与部位（1 回/2 日投与）では、糜爛 / 潰瘍を除く前述の所見に加え、表皮層における細胞内浮腫が認められた。これらの所見はいずれも軽微～軽度であった。HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/2 日投与）では、表皮層における表皮肥厚及び真皮層における浮腫が認められ、HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/1 日投与）では、これらの所見に加えて、真皮層における炎症が認められた。これらの所見はいずれも軽微であり、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与又は 1 回/2 日投与）と比較して、わずかに弱いと考えられた。エメダスチンフマル酸塩溶液の投与部位においては、表皮層の過角化及び表皮肥厚並びに真皮層の浮腫及び炎症が認められ、これらの所見はいずれも軽微であり、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）と比較してわずかに弱いと考えられた。媒体投与部位においては、所見は認められなかった。また、HP-3060 及び HP-3060 プラセボについて、それぞれ 1 回/1 日投与部位と 1 回/2 日投与部位で認められた所見及びその程度を比較した結果、明らかな差はみられなかった。

休薬期間では HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）では、表皮層における軽微な表皮肥厚及び真皮層における軽微な浮腫の所見が認められたが、HP-3060 投与部位（1 回/2 日投与）では所見は認められなかった。一方、HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/1 日投与）では、表皮層における軽微な表皮肥厚並びに真皮層における軽微な浮腫及び炎症の所見が認められたが、HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/2 日投与）では所見は認められなかった。媒体投与部位では真皮層における軽微な浮腫及び炎症の所見が認められたが、エメダスチンフマル酸塩溶液の投与部位では所見は認められなかった。

雌において、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）では、表皮層における過角化、表皮肥厚、細胞内浮腫及び細胞間浮腫並びに真皮層における浮腫及び炎症の所見が認められ、HP-3060 投与部位（1 回/2 日投与）では、表皮層における表皮肥厚及び細胞内浮腫並びに真皮層における浮腫及び炎症の所見が認められた。これらの所見は HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）では軽微～軽度、HP-3060 投与部位（1 回/2 日投与）では軽微であった。HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/1 日投与）では、表皮層における表皮肥厚及び細胞内浮腫並びに真皮層における浮腫及び炎症が認められた。HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/2 日投与）では、表皮層における表皮肥厚並びに真皮層における浮腫が認められた。これらの所見はいずれも軽微であり、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与及び 1 回/2 日投与）と比較してわずかに弱いと考えられた。エメダスチンフマル酸塩溶液の投与部位においては、表皮層の表皮肥厚及び細胞内浮腫が認められ、これらの所見はいずれも軽微であり、HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）と比較してわずかに弱いと考えられた。媒体投与部位では、表皮肥厚が認められた。また、HP-3060 及び HP-3060 プラセボについて、それぞれ 1 回/1 日投与部位及び 1 回/2 日投与部位で認められた所見とその程度を比較した結果、1 回/1 日投与部位では 1 回/2 日投与部位と比較してわずかに強いと考えられた。

休薬期間では HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）で表皮層における軽微な表皮肥厚、真皮層における浮腫及び炎症の所見が認められ、HP-3060 投与部位（1 回/2 日投与）では表皮層における軽微な表皮肥厚及び真皮層における炎症の所見が認められた。また、HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/1 日投与）で表皮層における軽微な表皮肥厚及び真皮層における炎症の所見が認められ、HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/2 日投与）では表皮層における軽微な表皮肥厚、炎症性細胞浸潤、

真皮層における浮腫及び炎症の所見が認められた。エメダスチンフマル酸塩溶液及び媒体の投与部位では所見は認められなかった。

以上の結果から、HP-3060 は皮膚累積刺激性を有すると考えられた。しかし、投与後約 4 週間までは投与回数に伴った皮膚反応の増強がみられたものの、それ以降は増強と減弱を繰り返しながら一定のレベルで推移していた。また、製剤の配合濃度の約 [redacted]倍のエメダスチンフマル酸塩溶液の投与によって、病理組織学的検査では雌雄とも軽微な所見がみられたものの、肉眼的観察では雌雄ともほとんど皮膚反応はみられなかった。したがって、HP-3060 の皮膚累積刺激性は軽微であると考えられた。また、HP-3060 プラセボ投与部位にも軽微な皮膚累積刺激性が認められたことから、HP-3060 投与部位でみられた皮膚反応は、製剤に含まれる添加物による刺激や製剤剥離による物理的刺激性も影響していると考えられた。また、休薬期間中に皮膚反応は全て消失したことから（最大で休薬 7 日目に消失)、投与を中止することでみられていた皮膚反応は早期に消失すると考えられた。

2.6.6.7.4　モルモット皮膚感作性試験

資料番号：4.2.3.6-4　概要表：2.6.7.16.4

Hartley 系雌性モルモット（5 週齢、1 群 10 匹）を用いて、HP-3060 の皮膚感作性試験を Buehler 法に準じて実施した。HP-3060 に加え、HP-3060 プラセボ及び陽性対照物質である 2,4-ジニトロクロロベンゼン（DNCB）も評価した。

HP-3060 感作群及び HP-3060 プラセボ感作群では、惹起時に皮膚反応は観察されなかった。一方、DNCB 感作群では、惹起処置後 24 及び 48 時間において、全例にスコア 1 又は 2 の紅斑及びスコア 1 又は 2 の浮腫が観察され、明らかな皮膚感作性が示された（平均スコアは、それぞれ 3.1 及び 3.4)。なお、HP-3060 又は HP-3060 プラセボに起因すると考えられる一般状態変化や体重変動は認められなかった。

以上の結果から、HP-3060 及び HP-3060 プラセボの皮膚感作性はないものと考えられた。

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　光安全性試験

2.6.6.8.1.1　モルモット皮膚光毒性試験

資料番号：4.2.3.7.7-1　概要表：2.6.7.17.1.1

Hartley 系雌性モルモット（7 週齢、1 群 10 匹）を用いて、エメダスチンフマル酸塩の皮膚光毒性試験を Morikawa 法に準じて実施した。10w/v%エメダスチンフマル酸塩溶液（媒体：生理食塩液）を背部皮膚に、0.1mL/site（1.5cm × 1.5cm）で単回経皮投与（24 時間、閉塞塗布）した後、UVA 及び UVB を照射した。エメダスチンフマル酸塩に加え、媒体（生理食塩液）及び陽性対照物質である 8-methoxypsoralen（8-MOP）も評価した。

エメダスチンフマル酸塩投与群及び媒体群では、UVA 及び UVB 照射終了後の UV 照射部位及び UV 非照射部位ともに皮膚反応は観察されなかった。一方、陽性対照群（8-MOP）では、UV 照射部位において UVA 及び UVB 照射終了後 24、48 及び 72 時間の全例にスコア 2 の紅斑及びスコア 2 の浮腫が観察され、明らかな皮膚光毒性が示された（平均スコア：全ての観察時点で 4.0)。

なお、エメダスチンフマル酸塩溶液又は媒体に起因すると考えられる一般状態変化や体重変動は認められなかった。

以上の結果から、エメダスチンフマル酸塩の皮膚光毒性はないものと考えられた。

2.6.6.8.1.2　モルモット皮膚光感作性試験

資料番号：4.2.3.7.7-2　概要表：2.6.7.17.1.2

Hartley 系雌性モルモット（5 週齢、1 群 10 匹）を用いて、HP-3060 の皮膚光感作性試験を Adjuvant and Strip 法に準じて実施した。HP-3060 に加え、HP-3060 プラセボ及び陽性対照物質である 6-メチルクマリン（6-MC）も評価した。

HP-3060 光感作群では、光惹起時に UVA 及び UVB 照射終了後の UV 照射部位及び UV 非照射部位ともに皮膚反応は観察されなかった。HP-3060 プラセボ光感作群では、UVA 及び UVB 照射終了後 24 時間の UV 照射部位において 10 例中 2 例にスコア 1 又は 2 の紅斑又はスコア 1 の浮腫、48 時間後において 10 例中 1 例にスコア 1 の紅斑が観察された。しかしながら、UVA 及び UVB 照射終了後 48 時間では皮膚反応が減弱していたことより、HP-3060 プラセボの刺激性もしくは UVA 及び UVB 照射による刺激性であると考えられ、皮膚光感作性を示唆するものではないと判断した。一方、6-MC 光感作群では、UV 照射部位において UVA 及び UVB 照射終了後 24 又は 48 時間、全例にスコア 1 又は 2 の紅斑又はスコア 1 の浮腫が観察され、明らかな皮膚光感作性が示された（平均スコアは、それぞれ 2.1 又は 2.5）。なお、HP-3060 又は HP-3060 プラセボに起因すると考えられる一般状態変化や体重変動は認められなかった。

以上の結果から、HP-3060 及び HP-3060 プラセボの皮膚光感作性はないものと考えられた。

2.6.6.9　考察及び結論

毒性試験の成績及び公表文献等の情報を踏まえ、以下に考察及び結論をまとめた。また、非臨床におけるリスク評価として、HP-3060 を用いた臨床試験（03 試験、5.3.5.1-1 参照）での HP-3060 8mg 反復投与時の投与 14 日目の血漿中エメダスチン曝露量（C_{max}：4.42ng/mL、AUC_{0-24}：88.8ng·hr/mL）との比から安全域を算出した。

(1) HP-3060 の単回投与毒性について

マウス（経口、静脈内及び皮下）、ラット（経口、静脈内及び皮下）及びイヌ（経口）を用いたエメダスチンフマル酸塩の単回投与毒性試験 [1)]から考察した。いずれの動物種においても、中毒症状としては、反応性亢進及び痙攣などの中枢神経興奮症状が主であり、その他臓器障害性の変化は認められず、動物種間での質的差異も認められなかった。一方、LD_{50} は、経口投与、皮下投与及び静脈内投与の順で低くなり、薬物の吸収速度、C_{max} 及び BA に相関していると推察された。経皮投与である HP-3060 においては、静脈内投与と比較して薬物の吸収は緩やかであることから（4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2 参照）、静脈内投与における急性症状よりも増悪する可能性は低いと考えられた。したがって、HP-3060 の経皮投与において、公表文献で報告されている急性毒性の情報よりも安全性の懸念が増す可能性は低いと考えられた。また、HP-3060 のラット及びイヌの 4 週間反復経皮投与毒性試験において、死亡はみられず、一般状態観察で HP-3060 に起因する変化はみられなかったことから、概略の致死量は、ラットにおいて 18mg/kg/day を上回り、イヌにおいて 9mg/kg/day を上回ると判断した。

(2) HP-3060 の反復投与毒性について

HP-3060 を用いたラット及びイヌの 4 週間反復経皮投与毒性試験において、いずれの動物種においても貼付可能な最大面積（ラット：36cm^2/kg、18mg/kg/day、イヌ：18cm^2/kg、9mg/kg/day）まで、HP-3060 に起因した毒性学的な変化は認められなかった。したがって、ラットの 4 週間反復投与毒性試験の無毒性量は雌雄ともに 18mg/kg/day と判断され、同投与量における最終投与日（投与 27 日目）の血漿中エメダスチン曝露量は、臨床試験（03 試験）での血漿中曝露量に対して、雄は C_{max} で 8.5 倍、AUC_{0-24} で 7.1 倍、雌は C_{max} で 8.4 倍、AUC_{0-24} で 7.1 倍であった。イヌの 4 週間反復投与毒性試験の無毒性量は雌雄ともに 9mg/kg/day と判断され、同投与量における投与 27 日目の血漿中エメダスチン曝露量は、臨床試験（03 試験）での血漿中曝露量に対して、雄は C_{max} で 12 倍、AUC_{0-24} で 10 倍、雌は C_{max} で 10 倍、AUC_{0-24} で 9.4 倍であった（表 2.6.6.9-1）。

表 2.6.6.9-1　HP-3060 を用いた反復経皮投与毒性試験の曝露量比

被験物質	動物種	投与経路 投与期間	無毒性量 （mg/kg/day）	C_{max} （ng/mL）	AUC_{0-24} （ng·hr/mL）	曝露量比 a) C_{max}、AUC_{0-24}
HP-3060	ラット	経皮 4 週	雌雄：18	雄：37.4 雌：37.1	雄：628 雌：628	雄：8.5 倍、7.1 倍 雌：8.4 倍、7.1 倍
	イヌ	経皮 4 週	雌雄：9	雄：52.7 雌：44.5	雄：902 雌：831	雄：12 倍、10 倍 雌：10 倍、9.4 倍

a：HP-3060 を用いた臨床試験（03 試験）での HP-3060 8mg 反復投与時の投与 14 日目の血漿中エメダスチン曝露量（C_{max}：4.42ng/mL、AUC_{0-24}：88.8ng·hr/mL）に対する曝露量比（2.7.6.3.5 参照）。

エメダスチンフマル酸塩を用いたラットの 3 ヵ月間亜急性 [2)]及び 1 年間慢性毒性試験 [3)]では、50mg/kg/day 以上の投与群で軽度な体重増加抑制、ChE 値の低下、250mg/kg/day 投与群で ALT(GPT)値、ALP 値及び LDH 値の上昇が認められた。また、50mg/kg/day 以上の投与群では、肝臓体重比重量の増加が認められ、それに関連する病理組織学的所見として、小葉中心性の肝細胞の腫大が認められた。なお、1 年間慢性毒性試験における 50mg/kg/day 投与群でみられた肝臓の小葉中心性の肝細胞の腫大については、ChE 値の低下及び肝臓体重比重量の増加を伴ってはいるものの、病理組織学的検査、血液学的検査及び血液生化学的検査において、明らかな肝障害を疑う変化は認められず、胆道系及び脂質代謝系の変化も認められないことから、生体の恒常性維持のための適応性変化であり、毒性学的意義は低いと考えられた [11)]。エメダスチンフマル酸塩を用いたイヌの 3 ヵ月間亜急性及び 1 ヵ月間回復性試験 [4)]並びに 1 年間慢性毒性試験 [5)]では、45mg/kg/day 以上の投与群で体重増加抑制、ALP 値の上昇、肝臓の体重比重量の増加、肝細胞の滑面小胞体の増生、前立腺上皮の萎縮及び精巣重量の減少が認められた。肝臓の所見に関しては、ラットと同様に生体の恒常性維持のための適応性変化であり、毒性学的意義は低いと考えられた。なお、公表文献中では、ラット及びイヌで認められた小葉中心性の肝細胞の腫大及び滑面小胞体の増生は、薬物代謝酵素誘導作用に関連する所見であると考察されている。イヌの雄性生殖器に関連した変化は、追加で実施されたイヌの 1 年間慢性毒性試験及び 3 ヵ月間回復性試験（経口、投与量：1、45mg/kg/day）では再現性が得られていない [6)]ことから、毒性学的意義は低いと考えられた。また、いずれの動物種においても、3 ヵ月間及び 1 年間の投与期間の延長における毒性所見の増強はみられなかった。以上のことから、ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験における主な毒性所見は、体重増加抑制、軽微な精巣及び肝臓への影響であった。無影響量はラットでは 10mg/kg/day、イヌでは 15mg/kg/day であり、これらの投与量における血漿中エメダスチン曝露量を推定するために実施した TK 試験成績を、臨床試験（03 試験）での血漿中曝露量と比較した（表 2.6.6.9-2）。ラット 3 ヵ月間亜急性及び 1 年間慢性毒性試験における無影響量である 10mg/kg/day 投与群の曝露量は、臨床試験（03 試験）での血漿中曝露量を下回っていた。しかし、先に示したように、最小作用量である 50mg/kg/day 投与群でみられた所見については、毒性学的意義は低いと考えられ、この投与量では血漿中曝露量を上回っていた（C_{max} で 99～260 倍、AUC_{0-24} で 9.7～26 倍）。また、イヌ 3 ヵ月間亜急性及び 1 年間慢性毒性試験における無影響量である 15mg/kg/day 投与群の曝露量では、臨床試験（03 試験）での血漿中曝露量を上回っていた（C_{max} で 46～52 倍、AUC_{0-24} で 7.3～7.5 倍）ことから、臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。

以上のことから、エメダスチンフマル酸塩の主な毒性所見は、体重増加抑制、軽微な精巣及び肝臓への影響であると考えられるが、いずれも十分な安全域があると推察された。また、HP-3060 を用いたラット及びイヌの 4 週間反復経皮投与毒性試験では、臨床試験（03 試験）での血漿中曝露量よりも C_{max} で 8.4～12 倍、$AUC_{0\text{-}24}$ で 7.1～10 倍高い曝露条件下においても、全身性の毒性所見は認められなかった。したがって、HP-3060 の臨床使用における安全性の懸念は低いと考えられた。

表 2.6.6.9-2　エメダスチンフマル酸塩の反復経口投与毒性試験（公表文献）の曝露量比

動物種	投与経路 投与期間	無影響量又は 最小作用量 （mg/kg/day）	推定曝露量 a)			曝露量比 b) C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$
			TK 試験 投与量	C_{max} （ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24}$ （ng·hr/mL）	
ラット	経口 3 ヵ月及び 1 年間	無影響量： 雌雄：10	雌雄： 10mg/kg/day	雄：2.96 雌：71.0	雄：5.33 雌：72.9	雄：0.67 倍、0.060 倍 雌：16 倍、0.82 倍
		最小作用量： 雌雄：50	雌雄： 50mg/kg/day	雄：437 雌：1130	雄：859 雌：2280	雄：99 倍、9.7 倍 雌：260 倍、26 倍
イヌ	経口 3 ヵ月及び 1 年間	無影響量： 雌雄：15	雌雄： 15mg/kg	雄：229 雌：204	雄：665 雌：648	雄：52 倍、7.5 倍 雌：46 倍、7.3 倍
		最小作用量： 雌雄：45	雌雄： 45mg/kg	雄：950 雌：723	雄：3240 雌：2650	雄：210 倍、36 倍 雌：160 倍、30 倍

a：ラット 2 週間反復 TK 試験の投与 13 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$（2.6.7.17.2 参照）又はイヌ単回 TK 試験の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（2.6.7.17.2 参照）の値を用いた。

b：HP-3060 を用いた臨床試験（03 試験）での HP-3060 8mg 反復投与時の投与 14 日目の血漿中エメダスチン曝露量（C_{max}：4.42ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$：88.8ng·hr/mL）に対する曝露量比（2.7.6.3.5 参照）。

(3) HP-3060 の遺伝毒性について

エメダスチンフマル酸塩の遺伝毒性試験に関する情報については、Emadine（emedastine difumarate ophthalmic solution, 0.05%）の米国承認審査資料（NDA 20-706）に、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験［復帰突然変異試験、復帰突然変異試験（改変）、マウスリンフォーマ TK 試験、不定期 DNA 合成（UDS）試験、姉妹染色分体交換（SCE）試験及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験］の成績が記載されており [6)]、エメダスチンフマル酸塩に遺伝毒性は認められていない。

(4) HP-3060 のがん原性について

マウス中期皮膚発がん性試験において、HP-3060 への配合濃度の [redacted] 倍のエメダスチンフマル酸塩溶液の投与においても、皮膚発がん促進作用は認められなかった。ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験では、HP-3060 及び HP-3060 への配合濃度の [redacted] 倍のエメダスチンフマル酸塩溶液の投与部位において、皮膚病理組織学的検査で前がん病変は認められなかった。そのため、HP-3060 の反復投与によって、投与部位に皮膚発がんを誘発する可能性は低いと考えられた。

マウスを用いた 104 週間がん原性試験（混餌、投与量：雄 15.23～170.47mg/kg/day、雌 16.85～218.50mg/kg/day）及びラットを用いた 104 週間がん原性試験（混餌、投与量：雄 5.36～53.55mg/kg/day、雌 6.50～67.31mg/kg/day）において、皮膚を含めた全身臓器にエメダスチンフマル酸塩投与に起因する腫瘍形成は認められなかった。また、新たに実施した TK 試験［がん原性試験の最高用量付

近の投与量（マウス：170mg/kg、ラット：50mg/kg）］の成績から曝露量を推定し、臨床試験（03 試験）での血漿中曝露量に対する比を推定した（表 2.6.6.9-3）。がん原性試験の最高用量では、臨床試験（03 試験）での血漿中曝露量に対して、C_{max} は 140～430 倍、AUC_{0-24} は 10～27 倍高い血漿中曝露量で評価されていたと推察されることから、HP-3060 の臨床使用において、全身曝露により臓器及び組織にがんが発現する可能性は低いと考えられた。

表 2.6.6.9-3　がん原性試験（米国承認審査資料から引用）の曝露量比

動物種	投与経路 投与期間	がん原性試験の 最高用量 （mg/kg/day）	推定曝露量 a)			曝露量比 b) C_{max}、AUC_{0-24}
			TK 試験 投与量 （mg/kg）	C_{max} （ng/mL）	AUC_{0-24} （ng·hr/mL）	
マウス	混餌 2 年間	雄：170.47 雌：218.50	強制経口 雌雄：170	雄：1880 雌：1310	雄：2410 雌：1060	雄：430 倍、27 倍 雌：300 倍、12 倍
ラット	混餌 2 年間	雄：53.55 雌：67.31	強制経口 雌雄：50	雄：619 雌：1110	雄：886 雌：1670	雄：140 倍、10 倍 雌：250 倍、19 倍

a：マウス単回 TK 試験の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（2.6.7.17.2 参照）又はラット単回 TK 試験の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（2.6.7.17.2 参照）を用いた。

b：HP-3060 を用いた臨床試験（03 試験）での HP-3060 8mg 反復投与時の投与 14 日目の血漿中エメダスチン曝露量（C_{max}：4.42ng/mL、AUC_{0-24}：88.8ng·hr/mL）に対する曝露量比（2.7.6.3.5 参照）。

(5) HP-3060 の生殖発生毒性について

ラットを用いた妊娠前・妊娠初期投与試験（経口、投与量：10、40 及び 140mg/kg/day）において [7]、雌雄ラットの生殖機能（性周期、交尾率、妊娠率及び交尾に要した日数）に異常は認められなかった。胎児に対しても、着床阻害作用、胎児致死作用及び胎児発育抑制作用は認められず、胎児の外表、内臓、骨格観察において、エメダスチンフマル酸塩投与に関連する異常は認められなかった。妊娠ラットを用いた器官形成期投与試験（経口、投与量：10、40 及び 140mg/kg/day）において [8]、母動物に及ぼす影響として、140mg/kg/day 投与群で散瞳及び流涎が散見され、体重の増加抑制が妊娠末期及び哺育期間中に認められた。また、40mg/kg/day 投与群でも軽度な体重増加抑制が妊娠末期に認められた。胎児に及ぼす影響として、140mg/kg/day 投与群で胎児死亡率の増加及び胎児体重の減少がみられ、新生児に及ぼす影響として、140mg/kg/day 投与群で出産児数の減少、尾の異常及び離乳後の軽度な体重増加抑制が観察された。新生児の生後分化、一般機能、情動性、学習能及び生殖能への影響は認められず、胎児（F_2）の発生にも異常はなかった。なお、いずれの投与群においても、催奇形成作用は認められなかった。140mg/kg/day 投与群で認められた胎児及び新生児の所見については、母動物の体重増加抑制が認められる投与量での所見であることから、二次的な影響が大きいと推察された。また、同投与群の曝露量は、臨床試験（03 試験）での血漿中曝露量に対して、C_{max} は 460 倍、AUC_{0-t} は 69 倍であり（表 2.6.6.9-4）、高い曝露量の条件下でみられた所見であったことから、エメダスチンフマル酸塩の胎児毒性の懸念は低いと考えられた。妊娠ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験（経口、投与量：10、40 及び 140mg/kg/day）において [9]、母動物に及ぼす影響として 140mg/kg/day 投与群で一過性の流涎、40mg/kg/day 以上の投与群で体重増加抑制が哺育期前半に認められたが、分娩及び哺育状態に異常は認められなかっ

た。新生児に及ぼす影響としては、140mg/kg/day 投与群で哺育期後半に軽度な体重の増加抑制が認められたが、母動物においても体重増加抑制がみられていたため、母動物の一般状態の悪化が軽度ながら影響した可能性が考えられた。新生児の生存性、分化状態、一般機能、情動性、学習能及び生殖能にエメダスチンフマル酸塩投与に起因する影響は認められず、胎児（F_2）の発生にも異常がなかった。

ラットを用いた各生殖発生毒性試験に関しては、新たに実施した TK 試験成績から無影響量及び最小作用量における曝露量を推定し、臨床試験（03 試験）での血漿中曝露量に対する比を算出した（表 2.6.6.9-4）。妊娠前・妊娠初期投与試験の雌雄ラットの生殖機能及び胎児の発育に対する無影響量である 140mg/kg/day 投与群では、C_{max} は 220～470 倍、AUC_{0-24} は 73～180 倍であった。器官形成期投与試験での母動物の一般毒性に対する無影響量（10mg/kg/day）では AUC_{0-24} が下回っているものの、胎児及び新生児に対する無影響量である 40mg/kg/day 投与群では、C_{max} は 170 倍、AUC_{0-24} は 12 倍であった。周産期及び授乳期投与試験でも同様に、母動物の一般毒性に対する無影響量である 10mg/kg/day 投与群では AUC_{0-24} が下回っているものの、新生児に対する無影響量である 40mg/kg/day 投与群では、C_{max} は 170 倍、AUC_{0-24} は 12 倍であった。

表 2.6.6.9-4　ラット生殖発生毒性試験（公表文献）の曝露量比（続く）

試験名	投与経路 投与期間	無影響量 又は最小作用量 （mg/kg/day）	推定曝露量 a)			曝露量比 b) C_{max}、AUC_{0-24}
			TK 試験 投与量	C_{max} （ng/mL）	AUC_{0-24} （ng･hr/mL）	
妊娠前・ 妊娠初期 投与試験 （Study Ⅰ）	経口投与 雄：交配前 9 週間、交配期間中及び交配後剖検まで 雌：交配前 2 週間、交配期間中、妊娠 0～7 日	無影響量： 親動物の生殖機能及び胎児の発育:140	雌雄： 140mg/kg/day	雄：981 雌：2060	雄：6500 雌：15800	雄： 220 倍、73 倍 雌： 470 倍、180 倍
器官形成期 投与試験 （StudyⅢ）	経口投与 妊娠 7～17 日	無影響量： 母動物：10	雌（妊娠）： 10mg/kg	8.56	16.3	1.9 倍、0.18 倍
		無影響量： 胎児及び新生児：40	雌（妊娠）： 40mg/kg	731	1100	170 倍、12 倍
		最小作用量： 胎児及び新生児:140	雌（妊娠）： 140mg/kg	2030	6090	460 倍、69 倍

表 2.6.6.9-4　ラット生殖発生毒性試験（公表文献）の曝露量比（続き）

試験名	投与経路 投与期間	無影響量 又は最小作用量 （mg/kg/day）	推定曝露量 a)			曝露量比 b) C_{max}、AUC_{0-24}
			TK 試験 投与量	C_{max} （ng/mL）	AUC_{0-24} （ng·hr/mL）	
周産期及び授乳期投与試験 （StudyⅡ）	経口投与 妊娠 17 日～分娩後 20 日	無影響量： 母動物：10	雌（妊娠）： 10mg/kg	8.56	16.3	1.9 倍、0.18 倍
		無影響量： 新生児：40	雌（妊娠）： 40mg/kg	731	1100	170 倍、12 倍
		最小作用量： 新生児：140	雌（妊娠）： 140mg/kg	2030	6090	460 倍、69 倍

a：Study Ⅰは、ラット 2 週間反復 TK 試験の投与 13 日目の C_{max} 及び AUC_{0-t} から推定した（2.6.7.17.2 参照）。StudyⅡ及びⅢは、妊娠ラット単回 TK 試験の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ を用いた（2.6.7.17.2 参照）。

b：HP-3060 を用いた臨床試験（03 試験）での HP-3060 8mg 反復投与時の投与 14 日目の血漿中エメダスチン曝露量（C_{max}：4.42ng/mL、AUC_{0-24}：88.8ng·hr/mL）に対する曝露量比（2.7.6.3.5 参照）。

妊娠ウサギを用いて、エメダスチンフマル酸塩の胚・胎児発生に関する試験を実施した（投与期間：妊娠 6～18 日目）。母動物における毒性所見は、4mg/kg/day 投与群の強直性痙攣及び死亡（1 例）、体重増加量及び摂餌量の有意な低値であった。胚・胎児発生に関する影響は認められなかった。母動物における一般毒性学的無毒性量は 1.6mg/kg/day、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 4mg/kg/day と判断され、それぞれ臨床試験（03 試験）での血漿中曝露量に対して、1.6mg/kg/day 投与群では C_{max} で 30 倍、AUC_{0-t} で 3.7 倍、4mg/kg/day 投与群では C_{max} で 110 倍、AUC_{0-t} で 12 倍であった。

以上より、ラット生殖発生毒性試験において、雌雄ラットの生殖機能に影響は認められなかった。胚・胎児に対しては胎児死亡率の増加及び胎児体重の減少、新生児に対しては軽度な体重増加抑制が認められたが、いずれも母動物への影響がみられる投与量でのみ認められており、同投与量では臨床試験（03 試験）での血漿中曝露量に対して、C_{max} は 460 倍、AUC_{0-t} は 69 倍の高い曝露量であることから、安全性の懸念は低いと考えられた。また、ラット及びウサギにおいて、エメダスチンフマル酸塩投与に関連する催奇形成作用も認められなかったため、HP-3060 が誤って妊婦に適用された場合でも、催奇形成作用を含めた胎児及び新生児への影響が認められる可能性は低いと考えられた。しかし、ラットにおいては胎盤通過することが知られており [12)]、ヒトにおいても妊娠中の婦人への投与に関する安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には HP-3060 を投与しないことが望ましいと考えられた。また、ラットにおいては乳汁への移行が確認されていることから [12)]、授乳中の婦人には、HP-3060 を投与しないことが望ましいと考えられた。

(6) HP-3060 の皮膚刺激性について

HP-3060 を用いたラットの 4 週間反復経皮投与毒性試験では、HP-3060 投与部位に紅斑がみられ、病理組織学的検査では軽微又は軽度の表皮の圧迫及び肥厚、皮脂腺の肥大がみられた。HP-3060 を用いたイヌの 4 週間反復経皮投与毒性試験では、HP-3060 投与部位に紅斑及び丘疹がみられ、病理組織学的検査では軽微な表皮の肥厚、軽微又は軽度の表皮及び / 又は真皮の炎症性細胞浸潤

もしくは痂皮がみられた。高用量（9mg/kg/day 投与）群の雌雄各 1 例では軽微又は軽度の表皮の壊死が、雄 1 例では軽度の潰瘍が限局性にみられた。低及び中用量群においては、高用量群よりも面積の小さい HP-3060 を投与に用いており、その場合は認められていないことから、貼付可能な最大面積（18cm^2/kg）を投与している高用量群で限定的に認められた所見であると考えられた。したがって、ラット及びイヌの 4 週間反復経皮投与毒性試験では、HP-3060 の皮膚刺激性は軽微であると考えられた。ただし、プラセボ投与部位と大きな差はなかったことから、製剤の投与（貼付及び剥離）による物理的刺激性も影響していると考えられた。

HP-3060 のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験においては、皮膚刺激性は認められなかった（P.I.I. = 0.0）。HP-3060 及びエメダスチンフマル酸塩溶液（HP-3060 含有濃度の [redacted] 倍濃度）のミニブタを用いた 13 週間及び 39 週間皮膚累積刺激性試験では、HP-3060 投与部位に軽微な皮膚累積刺激性は認められたものの、投与部位皮膚の病理組織学的検査では、重篤な所見は認められなかった。また、エメダスチンフマル酸塩溶液投与部位には、皮膚累積刺激性は認められなかった。なお、HP-3060 においては、2 日に 1 回の頻度で投与した場合は、1 日 1 回の頻度で投与した場合よりも、皮膚累積刺激性は減弱したことから、同一部位への投与を避けることで、皮膚刺激性は減弱するものと考えられた。

HP-3060 のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）においては、皮膚感作性は認められなかった。

以上の各動物種における皮膚刺激性の成績より、HP-3060 の投与部位における皮膚刺激性は軽微であると考えられた。また、皮膚感作性は認められなかったため、HP-3060 投与による皮膚アレルギーを発現する可能性は低いと考えられた。したがって、HP-3060 の臨床使用において、投与部位に皮膚刺激性の懸念は低いと考えられた。

(7) その他の毒性試験

エメダスチンフマル酸塩の皮膚光毒性試験（Morikawa 法）及び HP-3060 のモルモットを用いた皮膚光感作性試験（Adjuvant and Strip 法）のいずれにおいても陰性と判断されたことから、HP-3060 投与による光毒性が発現する可能性は低いと考えられた。

(8) 結論

HP-3060 の毒性試験の成績及び公表文献等の情報から、全身性の毒性及び投与部位への皮膚刺激性に特段の懸念はなく、臨床使用における安全性は担保されると考えられた。

2.6.6.10　図表

本文中に記載した。

2.6.6.11　参考文献

1)　平川公昭, 鮫島秀暢, 海野　隆, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のマウス・ラット・イヌにおける急性毒性試験. 応用薬理 1990; 39: 209-14.

2)　平川公昭, 鮫島秀暢, 海野　隆, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate

（KG-2413）のラット3ヵ月間経口投与による亜急性毒性試験. 応用薬理 1990; 39: 215-29.

3) 平川公昭, 海野　隆, 鮫島秀暢, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のラット1年間経口投与による慢性毒性試験. 応用薬理 1990; 39: 269-83.

4) 平川公昭, 海野　隆, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫, 鮫島秀暢ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のビーグル犬3ヵ月間経口投与による亜急性毒性試験ならびに回復試験. 応用薬理 1990; 39: 231-68.

5) 平川公昭, 海野　隆, 鮫島秀暢, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のビーグル犬1年間経口投与による慢性毒性試験. 応用薬理 1990; 39: 285-317.

6) EMADINE® Review documents, Pharmacology Review(s) (NDA 20-706).

7) 金本　勇, 横井義之, 光森達博, 福西克弘, 永野正紀, 前川健郎ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のラットにおける生殖試験 妊娠前および妊娠初期投与試験. 応用薬理 1990; 39: 319-28.

8) 金本　勇, 横井義之, 光森達博, 福西克弘, 永野正紀, 塗本精一. Emedastine Difumarate（KG-2413）のラットにおける生殖試験 器官形成期投与試験. 応用薬理 1990; 39: 329-42.

9) 金本　勇, 横井義之, 光森達博, 福西克弘, 前川健郎, 塗本精一. Emedastine Difumarate（KG-2413）のラットにおける生殖試験 周産期および授乳期投与試験. 応用薬理 1990; 39: 343-54.

10) Remmer H. Induction of drug metabolizing enzyme system in the liver. Euro J clin Pharmacol 1972; 5: 116-36.

11) 吉田　緑, 梅村隆志, 小島弘幸, 井上　薫, 高橋美和, 浦丸直人ほか. 化学物質のリスク評価における肝肥大の取扱いの基本的考え方. 食衛誌 2015; 56: 42-8.

12) Sakai T, Takahashi H, Hamada T, Awata N, Watanabe J. The biological fate of 1-(2-ethoxyethyl) -2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)benzimidazole difumarate (KB-2413)　III Transfer to fetus and milk in rats. 薬物動態 1987; 2: 147-54.

アレサガテープ 4mg
アレサガテープ 8mg

2.6.7

毒性試験概要表

久光製薬株式会社

目　次

2.6.7　毒性試験概要表 3
2.6.7.1　毒性試験：一覧表 3
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 6
2.6.7.3.1　エメダスチンの AUC_{0-24}（ng･hr/mL） 6
2.6.7.3.2　エメダスチンの C_{max}（ng/mL） 8
2.6.7.4　毒性試験：被験物質（ロットごと）一覧 10
2.6.7.5　単回投与毒性試験 11
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 12
2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験 13
2.6.7.7.1　ラット反復投与毒性試験 13
2.6.7.7.2　イヌ反復投与毒性試験 15
2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験 18
2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験 19
2.6.7.10 がん原性試験 20
2.6.7.10.1 がん原性試験：重要な試験以外の試験 20
2.6.7.10.2 がん原性試験 21
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 25
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 26
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 27
2.6.7.13.1 ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 27
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 31
2.6.7.16 局所刺激性試験 32
2.6.7.16.1 皮膚一次刺激性試験 32
2.6.7.16.2 皮膚累積刺激性試験 33
2.6.7.16.3 皮膚累積刺激性試験 37
2.6.7.16.4 皮膚感作性試験 42
2.6.7.17 その他の毒性試験 43
2.6.7.17.1 光安全性試験 43
2.6.7.17.2 トキシコキネティクス 46

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所 資料番号
反復投与毒性試験	ラット / SD	経皮（製剤）	4 週間 + 4 週間回復	4.5、9、18mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]132	4.2.3.2-1
	イヌ / ビーグル	経皮（製剤）	4 週間	1、3、9mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]085	4.2.3.2-2
がん原性試験								
中期皮膚発がん性試験（用量設定試験）	マウス / ICR	経皮（塗布）	4 週間	2.5、5、10w/w%（69～91、138～190、292～372mg/kg/day）	適	[redacted]	[redacted]25	4.2.3.4.2-1（参考資料）
中期皮膚発がん性試験	マウス / ICR	経皮（塗布）	19 週間	2.5、5、10w/w%（66～81、138～163、270～330mg/kg/day）	適	[redacted]	[redacted]04	4.2.3.4.2-2
生殖発生毒性試験								
胚・胎児発生に関する試験（予備試験）	ウサギ / NZW（非妊娠）	皮下	7 日間	10、15、20、40mg/kg/day	非適	[redacted]	[redacted]145	4.2.3.5.2-1（参考資料）
胚・胎児発生に関する試験（予備試験）	ウサギ / NZW（妊娠）	皮下	妊娠 6～18 日目	1.6、4、10→7mg/kg/day	非適	[redacted]	[redacted]146	4.2.3.5.2-2（参考資料）
胚・胎児発生に関する試験	ウサギ / NZW（妊娠）	皮下	妊娠 6～18 日目	0.64、1.6、4mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]147	4.2.3.5.2-3
局所刺激性試験								
皮膚一次刺激性試験	ウサギ / JW	経皮（製剤）	単回（24 時間）	2.5cm × 2.5cm/site	適	[redacted]	[redacted]086	4.2.3.6-1
皮膚累積刺激性試験	ミニブタ / Göttingen	経皮（製剤） 経皮（塗布）	13 週間	2.5cm × 2.5cm/site 10w/w%（0.1mL）/2.5cm × 2.5cm/site	適	[redacted]	705634	4.2.3.6-2
皮膚累積刺激性試験	ミニブタ / Göttingen	経皮（製剤） 経皮（塗布）	39 週間 + 4 週間回復	2.5cm × 2.5cm/site 10w/w%（0.1mL）/2.5cm × 2.5cm/site	適	[redacted]	705734	4.2.3.6-3
皮膚感作性試験	モルモット / Hartley	経皮（製剤）	感作：6 時間 ×3 日 惹起：6 時間	感作：2cm × 2cm 惹起：2cm × 2cm	適	[redacted]	[redacted]087	4.2.3.6-4

（続く）

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所 資料番号
その他の毒性試験								
光安全性試験								
皮膚光毒性試験	モルモット / Hartley	経皮（塗布）	単回（24 時間）	10w/v%（0.1mL）/1.5cm × 1.5cm/site	適	[redacted]	[redacted]137	4.2.3.7.7-1
皮膚光感作性試験	モルモット / Hartley	経皮（製剤）	光感作：6 時間 ×5 日 光惹起：6 時間	光感作：2cm × 4cm 光惹起：1.5cm × 1.5cm	適	[redacted]	[redacted]088	4.2.3.7.7-2
トキシコキネティクス								
単回 TK 試験	マウス / B6C3F1	経口	単回	15、40、170mg/kg	適	[redacted]	[redacted]7922	4.2.3.7.7-3
単回 TK 試験	ラット / F344	経口	単回	5、15、50mg/kg	適	[redacted]	[redacted]156	4.2.3.7.7-4
単回 TK 試験	ラット / SD（妊娠）	経口	単回	10、40、140mg/kg	適	[redacted]	[redacted]153	4.2.3.7.7-5
単回 TK 試験	イヌ / ビーグル	経口	単回	15、45mg/kg	適	[redacted]	[redacted]157	4.2.3.7.7-6
反復 TK 試験	ラット / SD	経口	2 週間	10、50、140mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]154	4.2.3.7.7-7

反復投与毒性試験の下線を施した投与量は、無毒性量を示す。

[redacted]

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：エメダスチンフマル酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	投与量	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所 資料番号
単回投与 TK 試験	マウス / B6C3F1	経口	15、40、170mg/kg	適	7922	4.2.3.7.7-3
単回投与 TK 試験	ラット / F344	経口	5、15、50mg/kg	適	156	4.2.3.7.7-4
単回投与 TK 試験	ラット / SD	経口	雌（妊娠）：10、40、140mg/kg	適	153	4.2.3.7.7-5
単回投与 TK 試験	イヌ / ビーグル	経口	15、45mg/kg	適	157	4.2.3.7.7-6
2 週間反復投与 TK 試験	ラット / SD	経口	10、50、140mg/kg/day	適	154	4.2.3.7.7-7
4 週間反復投与毒性試験	ラット / SD	経皮	4.5、9、18mg/kg/day[a)]	適	132	4.2.3.2-1
4 週間反復投与毒性試験	イヌ / ビーグル	経皮	1、3、9mg/kg/day[a)]	適	085	4.2.3.2-2
中期皮膚発がん性試験（用量設定試験）	マウス / ICR	経皮	69～96、137～194、278～378mg/kg/day	適	25	4.2.3.4.2-1 （参考資料）
中期皮膚発がん性試験	マウス / ICR	経皮	68～82、138～163、263～337mg/kg/day	適	04	4.2.3.4.2-2
胚・胎児発生に関する試験（予備試験）	ウサギ / NZW（妊娠）	皮下	1.6、4、10→7mg/kg/day	非適	146	4.2.3.5.2-2 （参考資料）
胚・胎児発生に関する試験	ウサギ / NZW（妊娠）	皮下	0.64、1.6、4mg/kg/day	適	147	4.2.3.5.2-3

a：HP-3060 を使用した。

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

2.6.7.3.1 エメダスチンの AUC_{0-24}（ng·hr/mL）

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

mg/kg/day	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
0.06 a)								40.6 l)
0.13 a)								88.8 l)
0.64							138 i)	
1					85.0 k)	98.7 k)		
1.6							478 h) 331 i)	
3					345 k)	348 k)		
4							1150 h) 1070 i)	
4.5			225 g)	177 g)				
5			3.17 d)	3.31 d)				
10→7							2250 h)	
9			408 g)	323 g)	902 k)	831 k)		
10			5.33 f)	15.7 e) 72.9 f)				
15	31.4 b)	6.11 b)	20.3 d)	140 d)	664 j)	647 j)		
18			628 g)	628 g)				
40	278 b)	53.5 b)		1100 e)				
45					3240 j)	2650 j)		
50			886 d) 859 f)	1670 d) 2280 f)				
69～96		226 c)						
140			6500 f)	6090 e) 15800 f)				
170	2410 b)	1060 b)						
137～194		490 c)						
278～378		1050 c)						

a：ヒトの体重を 60kg として換算

b：マウス（B6C3F1）単回投与 TK 試験（試験番号：[redacted]7922）（AUC_{0-t} の値）

c：マウス（ICR）中期皮膚発がん性試験（用量設定試験）（試験番号：[redacted]25）最終投与日

d：ラット（F344）単回投与 TK 試験（試験番号：[redacted]156）（AUC_{0-t}の値）
e：ラット（SD、妊娠）単回投与 TK 試験（試験番号：[redacted]153）（AUC_{0-t}の値）
f：ラット（SD）2 週間反復投与 TK 試験（試験番号：[redacted]154）最終投与日（AUC_{0-t}の値）
g：ラット（SD）4 週間反復投与毒性試験（試験番号：[redacted]132）最終投与日
h：ウサギ（NZW）胚・胎児発生に関する試験（予備試験）（試験番号：[redacted]146）最終投与日（AUC_{0-t}の値）
i：ウサギ（NZW）胚・胎児発生に関する試験（試験番号：[redacted]147）最終投与日（AUC_{0-t}の値）
j：イヌ（ビーグル）単回投与 TK 試験（試験番号：[redacted]157）（AUC_{0-t}の値）
k：イヌ（ビーグル）4 週間反復投与毒性試験（試験番号：[redacted]085）最終投与日
l：季節性アレルギー性鼻炎を有する成人男女を対象とした反復投与試験（03 試験）（5.3.5.1-1 参照）

2.6.7.3.2　エメダスチンの C_{max}（ng/mL）

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

mg/kg/day	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
0.06 a)								2.03 m)
0.13 a)								4.42 m)
0.64							72.4 j)	
1					4.64 l)	6.31 l)		
1.6							231 i) 132 j)	
3					22.0 l)	20.7 l)		
4							491 i) 489 j)	
4.5			16.9 h)	11.3 h)				
5			1.94 e)	2.52 e)				
10→7							1090 i)	
9			25.4 h)	20.9 h)	52.7 l)	44.5 l)		
10			2.96 g)	8.56 f) 71.0 g)				
15	40.5 b)	9.98 b)	14.2 e)	134 e)	229 k)	204 k)		
18			37.4 h)	37.1 h)				
40	449 b)	79.1 b)		731 f)				
45					950 k)	723 k)		
50			619 e) 437 g)	1110 e) 1130 g)				
68～82		18.4 d)						
69～96		62.7 c)						
140			981 g)	2030 f) 2060 g)				
170	1880 b)	1310 b)						
138～163		116 d)						
137～194		81.2 c)						
263～337		177 d)						
278～378		119 c)						

a：ヒトの体重を 60kg として換算

b：マウス（B6C3F1）単回投与 TK 試験（試験番号：[redacted]7922）
c：マウス（ICR）中期皮膚発がん性試験（用量設定試験）（試験番号：[redacted]25）最終投与日
d：マウス（ICR）中期皮膚発がん性試験（試験番号：[redacted]04）最終投与日（投与後 2 時間の血漿中濃度）
e：ラット（F344）単回投与 TK 試験（試験番号：[redacted]156）
f：ラット（SD、妊娠）単回投与 TK 試験（試験番号：[redacted]153）
g：ラット（SD）2 週間反復投与 TK 試験（試験番号：[redacted]154）最終投与日
h：ラット（SD）4 週間反復投与毒性試験（試験番号：[redacted]132）最終投与日
i：ウサギ（NZW）胚・胎児発生に関する試験（予備試験）（試験番号：[redacted]146）最終投与日
j：ウサギ（NZW）胚・胎児発生に関する試験（試験番号：[redacted]147）最終投与日
k：イヌ（ビーグル）単回投与 TK 試験（試験番号：[redacted]157）
l：イヌ（ビーグル）4 週間反復投与毒性試験（試験番号：[redacted]085）最終投与日
m：季節性アレルギー性鼻炎を有する成人男女を対象とした反復投与試験（03 試験）（5.3.5.1-1 参照）

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロットごと）一覧

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

エメダスチンフマル酸塩溶液を用いた試験

原薬ロット番号	含有量（%）	試験番号	試験の種類
規格：	98.5～101.0		
[redacted]	100.6	[redacted]25	マウス中期皮膚発がん性試験（用量設定試験）
		[redacted]04	マウス中期皮膚発がん性試験
[redacted]	100.1	[redacted]145	ウサギ胚・胎児発生に関する試験（予備試験、非妊娠）
		[redacted]146	ウサギ胚・胎児発生に関する試験（予備試験、妊娠）
		[redacted]147	ウサギ胚・胎児発生に関する試験
		[redacted]137	モルモット皮膚光毒性試験
		[redacted]7922	マウス単回経口投与 TK 試験
		[redacted]156	ラット単回経口投与 TK 試験
		[redacted]153	ラット（妊娠）単回経口投与 TK 試験
		[redacted]157	イヌ単回経口投与 TK 試験
		[redacted]154	ラット 2 週間反復経口投与 TK 試験

HP-3060（エメダスチンフマル酸塩を含有するテープ製剤）を用いた試験

製剤		試験番号	試験の種類
ロット番号	含有量（%）		
申請規格：	[redacted]～[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]132	ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験
[redacted]	[redacted]	[redacted]085	イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験
		[redacted]086	ウサギ皮膚一次刺激性試験
		[redacted]087	モルモット皮膚感作性試験
		[redacted]088	モルモット皮膚光感作性試験
[redacted]	[redacted]	705634	ミニブタ 13 週間皮膚累積刺激性試験
		705734	ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1　ラット反復投与毒性試験

報告書の題名：A 4-week repeated dose percutaneous toxicity study of HP-3060 patch in rats followed by a 4-week recovery period

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

動物種 / 系統：ラット / SD　　投与期間：4 週間　　試験番号：[redacted]132

試験開始週齢：7 週齢　　休薬期間：4 週間　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

初回投与年月日：雄：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：経皮　　GLP 適用：適

雌：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　溶媒 / 投与形態：テープ剤

特記事項：投与には HP-3060（0.5mg/cm^2）を使用した。背部皮膚（背部左右 2 ヵ所でのローテーション投与）に 4 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間）した。

無毒性量：雌雄ともに 18mg/kg/day

投与量	mg/kg/day	0（基剤対照：HP-3060 プラセボ）		4.5		9		18	
	cm^2/kg/day	36		9		18		36	
性別及び動物数		雄：15[a)]	雌：15[a)]	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：15[a)]	雌：15[a)]
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中エメダスチン濃度（n = 3）を用いて算出］									
初回投与日（投与 0 日目）[b)]	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	0.164 ± 0.146	1.35 ± 0.69	1.59 ± 1.39	3.81 ± 1.35	1.35 ± 1.15	30.5 ± 26.2
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	24.0 ± N.A.	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	20.0 ± 6.9	20.0 ± 6.9	14.7 ± 8.3
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	1.65 ± 1.86	17.1 ± 8.0	26.6 ± 24.3	52.3 ± 31.6	20.7 ± 19.7	459 ± 387
最終投与日（投与 27 日目）[b)]	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	16.9 ± 5.6	11.3 ± 2.0	25.4 ± 5.9	20.9 ± 5.5	37.4 ± 11.2	37.1 ± 6.7
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	6.7 ± 2.3	4.7 ± 3.1	8.0 ± 0.0	6.7 ± 2.3	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	225 ± 98	177 ± 29	408 ± 94	323 ± 48	628 ± 188	628 ± 112

BLQ：Below lower limit of quantification（< 0.1ng/mL）

N.A.：Not applicable

a：回復性試験の 5 例を含む。

b：0mg/kg/day（基剤対照）群は、投与後 4 時間に採血・測定した。

（続く）

2.6.7.7.1　ラット反復投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]132

投与量	mg/kg/day	0（基剤対照：HP-3060 プラセボ）		4.5		9		18	
	cm^2/kg/day	36		9		18		36	
性別及び動物数		雄：15[a)]	雌：15[a)]	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：15[a)]	雌：15[a)]
特記すべき所見									
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
	投与部位の外観観察	紅斑（15） 皺（11）	紅斑（15） 皺（6）	紅斑（3）	紅斑（3）	紅斑（4）	紅斑（3） 皺（1）	紅斑（14） 皺（9）	紅斑（14） 皺（11）
体重（g）	投与-1 日目	222.5 ± 11.2	164.2 ± 8.2	224.2 ± 14.0	164.6 ± 9.7	220.5 ± 16.6	165.1 ± 10.3	222.5 ± 11.9	163.5 ± 10.6
	投与 27 日目	313.7 ± 24.5	210.5 ± 21.2	300.4 ± 18.3	209.4 ± 21.3	301.8 ± 48.5	213.8 ± 17.8	331.5 ± 25.5	203.1 ± 20.0
摂餌量		-	-	-	-	-	高値（投与 5**日目）	高値（投与 5*, 12*, 26*日目）	高値（投与 5**日目）
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量（絶対及び相対重量）		-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見		-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査									
投与部位皮膚									
表皮の圧迫	（軽微）	2	8	6	4	4	4	5	4
	（軽度）	5	2	0	0	0	0	1	1
表皮の肥厚	（軽微）	0	4	5	3	3	5	2	6
	（軽度）	9	6	5	7	7	4	8	4
皮脂腺の肥大	（軽微）	2	2	2	0	1	2	1	1
	（軽度）	8	8	8	10	9	7	9	9
回復性試験		-	-	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	-	-

投与量はエメダスチンフマル酸塩量を示す。表中の数字は測定値（平均値 ± 標準偏差）又は発現例数を示す。

N.T.：Not tested、-：特記すべき所見なし、*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$［vs 基剤対照群、Dunnett's test or Dunnett-type test (Miller's test)］

a：回復性試験の 5 例を含む。

2.6.7.7.2　イヌ反復投与毒性試験

報告書の題名：A four-week repeated dose percutaneous toxicity study of HP-3060 patch in dogs

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

動物種 / 系統：イヌ / ビーグル　　投与期間：4 週間　　試験番号：[redacted]085

試験開始月齢：5～6 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：雄：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：経皮　　GLP 適用：適

雌：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　溶媒 / 投与形態：テープ剤

特記事項：投与には HP-3060（0.5mg/cm^2）を使用した。背部皮膚（背部左右 2 又は 4 ヵ所でのローテーション投与）に 4 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間）した。

無毒性量：雌雄ともに 9mg/kg/day

投与量	mg/kg/day	0（基剤対照：HP-3060 プラセボ）		1		3		9	
	cm^2/kg/day	18→2 [a)]		2		6		18	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中エメダスチン濃度（n = 3）を用いて算出］									
初回投与日（投与 0 日目）[b)]	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	4.27 ± 1.98	3.91 ± 2.13	13.2 ± 3.0	10.7 ± 1.0	41.1 ± 19.2	27.6 ± 3.5
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	13.3 ± 10.1	13.3 ± 9.2	13.3 ± 9.2	9.3 ± 2.3	9.3 ± 2.3	14.7 ± 8.3
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	59.4 ± 26.2	59.9 ± 32.0	203 ± 85	186 ± 9	582 ± 156	487 ± 88
投与 13 日目 [b)]	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	4.70 ± 0.25	6.75 ± 2.37	17.4 ± 4.2	18.5 ± 3.1	52.8 ± 30.4	41.6 ± 9.4
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	6.7 ± 4.6	6.7 ± 2.3	4.0 ± 0.0	5.3 ± 2.3	4.0 ± 0.0	5.3 ± 2.3
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	87.8 ± 10.3	105 ± 23	282 ± 69	309 ± 76	733 ± 272	740 ± 111
最終投与日（投与 27 日目）[b)]	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	4.64 ± 1.30	6.31 ± 1.11	22.0 ± 3.7	20.7 ± 4.9	52.7 ± 16.4	44.5 ± 9.3
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	6.7 ± 2.3	5.3 ± 2.3	6.7 ± 2.3	3.3 ± 1.2	5.3 ± 2.3	5.3 ± 2.3
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	85.0 ± 18.4	98.7 ± 14.2	345 ± 82	348 ± 16	902 ± 155	831 ± 125

BLQ：Below lower limit of quantification（< 0.1ng/mL）

N.A.：Not applicable

a：0mg/kg/day（基剤対照）群の投与面積は、当初は高用量群（9mg/kg/day 群）と同じ 18cm^2/kg/day であったが、投与 7 日目より 1mg/kg/day 群と同じ 2cm^2/kg/day に変更した。さらに、投与 7 日目より、0mg/kg/day（基剤対照）群及び 1mg/kg/day 群は、2 ヵ所ローテーションから 4 ヵ所ローテーションに変更した。

b：0mg/kg/day（基剤対照）群は、他群と同様に採血を実施したが、測定は投与後 2 時間の血漿のみとした。

（続く）

2.6.7.7.2　イヌ反復投与毒性試験（続く）　試験番号：[redacted]085

投与量	mg/kg/day	0（基剤対照：HP-3060 プラセボ）		1		3		9	
	cm^2/kg/day	18→2 [a)]		2		6		18	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
特記すべき所見									
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
	投与部位の外観観察	紅斑（3） 丘疹（3）	紅斑（3） 丘疹（3）	紅斑（3） 丘疹（1）	紅斑（3） 丘疹（2）	紅斑（3） 丘疹（3）	紅斑（3） 丘疹（2）	紅斑（3） 丘疹（3）	紅斑（3） 丘疹（3）
体重（kg）	投与-1 日目	9.67 ± 0.12	8.73 ± 0.35	9.63 ± 0.31	8.90 ± 0.35	9.57 ± 0.25	8.93 ± 0.45	9.67 ± 0.45	8.97 ± 0.71
	投与 27 日目	10.50 ± 0.20	9.13 ± 0.65	10.20 ± 0.69	9.00 ± 0.30	10.13 ± 0.42	9.57 ± 0.57	9.90 ± 1.01	9.47 ± 1.07
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査		-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量									
肝（絶対重量）（g）		238.07 ± 15.95	216.67 ± 40.02	235.20 ± 18.63	205.33 ± 37.64	244.10 ± 20.70	216.90 ± 10.33	286.37* ± 11.75	210.60 ± 32.45
肝（相対重量）（g/kg）		23.223 ± 2.127	24.300 ± 2.557	23.720 ± 1.951	23.633 ± 4.474	24.560 ± 2.755	23.553 ± 2.109	29.630* ± 2.805	22.600 ± 1.680
剖検所見									
外表観察									
紅斑		3	3	2	3	2	3	3	3
丘疹		2	3	0	0	0	1	2	3

（続く）

2.6.7.7.2　イヌ反復投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]085

投与量	mg/kg/day	0（基剤対照：HP-3060 プラセボ）		1		3		9	
	cm^2/kg/day	18→2 a)		2		6		18	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
病理組織学的検査									
投与部位皮膚									
表皮肥厚	（軽微）	1	3	0	1	2	1	2	3
表皮 / 真皮内炎症性細胞浸潤									
	（軽微）	3	0	1	2	3	1	0	1
	（軽度）	0	3	0	1	0	2	3	2
痂皮	（軽微）	2	1	0	1	1	0	0	0
	（軽度）	0	0	0	0	0	0	1	0
限局的表皮壊死	（軽微）	0	0	0	0	0	0	0	1
	（軽度）	0	0	0	0	0	0	1	0
限局的潰瘍	（軽度）	0	0	0	0	0	0	1	0

投与量はエメダスチンフマル酸塩量を示す。

表中の数字は測定値（平均値 ± 標準偏差）又は発現例数を示す。

-：特記すべき所見なし、*：$p < 0.05$［vs 基剤対照群、Dunnett's test or Dunnett-type test (Miller's test)］

a：0mg/kg/day（基剤対照）群の投与面積は、当初は高用量群（9mg/kg/day 群）と同じ 18cm^2/kg/day であったが、投与 7 日目より 1mg/kg/day 群と同じ 2cm^2/kg/day に変更した。さらに、投与 7 日目より、0mg/kg/day（基剤対照）群及び 1mg/kg/day 群は、2 ヵ所ローテーションから 4 ヵ所ローテーションに変更した。

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10.1　がん原性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

2.6.7.10.1　がん原性試験：重要な試験以外の試験

<table>
<tr><th>動物種 / 系統</th><th>投与方法（溶媒 / 投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量</th><th>1 群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号（資料番号）</th></tr>
<tr><td>マウス / ICR</td><td>経皮投与（開放塗布）（媒体：コーン油 / 懸濁液）</td><td>雌：4 週間</td><td>0（コーン油）、2.5、5、10w/w%（69～91、138～190、292～372mg/kg/day）［刈毛した背部皮膚（同一部位）への投与］</td><td>雌：10 匹</td><td>10w/w%（292～372mg/kg/day）：
白血球数の有意な低値、総蛋白及びアルブミンの有意な低値

トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中エメダスチン濃度（n = 3）を用いて算出］
<table>
<tr><th rowspan="2">測定時期</th><th colspan="2">投与量</th><th rowspan="2">C_{max}（ng/mL）</th><th rowspan="2">t_{max}（hr）</th><th rowspan="2">$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）</th></tr>
<tr><th>w/w%</th><th>mg/kg/day a)</th></tr>
<tr><td rowspan="3">初回投与</td><td>2.5</td><td>69～96</td><td>28.9</td><td>2</td><td>113</td></tr>
<tr><td>5</td><td>137～194</td><td>40.1</td><td>2</td><td>300</td></tr>
<tr><td>10</td><td>278～378</td><td>81.3</td><td>2</td><td>486</td></tr>
<tr><td rowspan="3">最終投与</td><td>2.5</td><td>69～96</td><td>62.7</td><td>2</td><td>226</td></tr>
<tr><td>5</td><td>137～194</td><td>81.2</td><td>2</td><td>490</td></tr>
<tr><td>10</td><td>278～378</td><td>119</td><td>2</td><td>1050</td></tr>
</table>
a：TK サテライト群の投与期間中における投与液の濃度、液量、比重及び体重から算出した。</td><td>[redacted]25（4.2.3.4.2-1、参考資料）</td></tr>
</table>

2.6.7.10.2　がん原性試験

報告書の題名：A medium-term skin carcinogenesis bioassay of emedastine fumarate in mice

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

動物種 / 系統：マウス / ICR
試験開始週齢：7 週齢
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：19 週間
休薬期間：なし
投与方法：経皮（開放塗布）
溶媒 / 投与形態：コーン油 / 懸濁液の開放塗布

試験番号：[redacted]04
CTD における記載箇所：4.2.3.4.2-2
GLP 適用：適

特記事項：7 週齢の雌性マウスの背部皮膚（約 2cm × 4cm：8cm^2）にイニシエーション処置として 100μg/100μL の 7,12-dimethylbenz[a]anthracene（DMBA）を単回経皮投与（開放塗布）し、1 週後に 0（コーン油）、2.5、5 及び 10w/w%のエメダスチンフマル酸塩溶液（投与容量：100μL）を 19 週間反復経皮投与（1 日 1 回、開放塗布）した。陽性対照として、4μg/200μL の 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate（TPA）を同一期間反復経皮投与（週 2 回、開放塗布）した。また、DMBA 投与日を投与 1 日として起算し、被験物質は投与 8～141 日に投与した。なお、最高用量の濃度は、HP-3060 へのエメダスチンフマル酸塩の配合濃度の[redacted]倍とした。

皮膚発がんに対するプロモーション作用：なし

投与量	濃度（w/w%）	0	2.5	5	10	陽性対照 TPA 4μg/body
	濃度（mg/g）	0	25	50	100	
	投与量（mg/body/day）	0（コーン油）	2.3	4.6～4.7	9.4～9.5	
	投与量（mg/kg/day）	0（コーン油）	66～81	138～163	270～330	
	投与液量（mL/body）	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
動物数		20	20	20	20	20
DMBA 処置（100μg/animal）		+	+	+	+	+
トキシコキネティクス（n = 3） 投与量（mg/kg/day）[a)]		0（コーン油）	68～82	138～163	263～337	N.T.
最終投与日（投与 141 日目） 投与後 2 時間の血漿中濃度（ng/mL）		BLQ	18.4	116	177	

BLQ：Below lower limit of quantification（< 0.1ng/mL）
N.T.：Not tested
a：TK サテライト群の投与期間中における投与液の濃度、液量、比重及び体重から算出した。

（続く）

2.6.7.10.2　がん原性試験（続く）　試験番号：[redacted]04

投与量	濃度（w/w%）	0	2.5	5	10	陽性対照 TPA 4μg/body
	濃度（mg/g）	0	25	50	100	
	投与量（mg/body/day）	0（コーン油）	2.3	4.6～4.7	9.4～9.5	
	投与量（mg/kg/day）	0（コーン油）	66～81	138～163	270～330	
	投与液量（mL/body）	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
動物数		20	20	20	20	20
死亡数（瀕死期屠殺動物を含む）		0	0	0	0	3
一般状態（皮膚腫瘤を除く）		-	-	-	-	死亡例：緩徐呼吸（2 例）、削痩（1 例）、腹部膨満（1 例） 生存例：貧血、出血（1 例）
体重（g）　第 20 週		34.54 ± 2.62	34.65 ± 2.32	33.62 ± 2.81	34.92 ± 2.35	34.92 ± 2.31
摂餌量		-	高値（投与 1*, 5*, 6*, 7**, 8*, 11*, 12*, 14**, 15*, 16**, 17*, 19**, 20**週目）	高値（投与 3*, 7*, 11**, 14*, 16*, 19*週目）	高値（投与 2**, 4**, 5**, 6**, 7**, 8*, 9**, 10**, 11**, 12**, 13**, 14*, 15*, 16**, 17**, 18*, 19**, 20**週目）	高値（投与 2$, 3$, 4$$, 5$$, 6$$, 8$$, 10$$, 11$$, 12$$, 13$$, 14$$, 15$$, 16$$, 17$$, 18$, 19$$, 20$$週目）
皮膚腫瘤発生率（%）/ 皮膚腫瘤平均発生個数：						
第 1 週～第 6 週		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0
第 7 週		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	15 / 0.2
第 8 週		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	45## / 1.6§§
第 9 週		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	70## / 3.6§§
第 10 週		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	80## / 6.2§§
第 11 週		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	85## / 8.0§§
第 12 週		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	5 / 0.1	90## / 11.1§§
第 13 週		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	5 / 0.1	90## / 12.9§§
第 14 週		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	5 / 0.1	90## / 15.0§§
第 15 週		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	5 / 0.1	90## / 15.7§§
第 16 週		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	5 / 0.1	90## / 17.8§§
第 17 週		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	5 / 0.1	89## / 18.7§§
第 18 週		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	5 / 0.1	89## / 20.8§§
第 19 週		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	5 / 0.1	89## / 21.5§§
第 20 週		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	10 / 0.1	100## / 24.1§§
固定後の詳細な観察		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	10 / 0.1	100## / 22.9§§

（続く）

2.6.7.10.2　がん原性試験（続く）　試験番号：[redacted]04

投与量	濃度（w/w%）	0	2.5	5	10	陽性対照 TPA 4μg/body
	濃度（mg/g）	0	25	50	100	
	投与量（mg/body/day）	0（コーン油）	2.3	4.6～4.7	9.4～9.5	
	投与量（mg/kg/day）	0（コーン油）	66～81	138～163	270～330	
	投与液量（mL/body）	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
動物数		20	20	20	20	20
肉眼的病理検査、総発生例数（括弧内：死亡例における例数）						
リンパ節 / 腫大 / 腋下		0	0	0	0	1 (1)
リンパ節 / 腫大 / 顎下		0	0	0	0	1 (1)
リンパ節 / 腫大 / 縦隔		0	0	0	0	2 (2)
リンパ節 / 腫大 / 腸間膜		0	0	0	0	2 (2)
リンパ節 / 腫大 / 腎臓		0	0	0	0	1 (1)
リンパ節 / 腫大 / 腰部		0	0	0	0	1 (1)
リンパ節 / 腫大 / 鼠径部		0	0	0	0	1 (1)
脾臓 / 腫大		0	0	0	0	10‡‡ (2)
胸腺 / 腫大		0	0	0	0	1 (1)
胸腺 / 胸骨へ癒着		0	0	0	0	1 (1)
肺 / 淡明化		0	0	0	0	1 (1)
胃 / 内容物貯留 / 暗赤色		0	0	0	0	1 (1)
肝臓 / 腫大		0	0	0	0	1 (1)
卵巣 / 変色 / 片側		1	0	1	0	0
卵巣 / のう胞 / 片側		2	0	0	1	1
子宮 / 変色域 / 角部 / 片側 / 1 個		0	0	0	1	0
皮膚、皮下 / 出血 / 背部		0	0	0	0	1 (1)
皮膚、皮下 / 変色域 / 背部 / 1 個		0	0	0	1	0
皮膚、皮下 / 結節、腫瘤 / 背部 / 1 個		0	0	0	2	1†† (1)
皮膚、皮下 / 結節、腫瘤 / 背部 / 多数		0	0	0	0	19†† (2)
胸腔 / 液体貯留		0	0	0	0	1 (1)

（続く）

2.6.7.10.2　がん原性試験（続き）　試験番号：[redacted]04

投与量	濃度（w/w%）	0	2.5	5	10	陽性対照 TPA 4μg/body
	濃度（mg/g）	0	25	50	100	
	投与量（mg/body/day）	0（コーン油）	2.3	4.6～4.7	9.4～9.5	
	投与量（mg/kg/day）	0（コーン油）	66～81	138～163	270～330	
	投与液量（mL/body）	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
動物数		20	20	20	20	20
皮膚の病理組織学的検査（非腫瘍性病変）、発生率（%）[b)]						
表皮の肥厚 / 軽微		0	0	15	30††	0
細胞浸潤、真皮 / 軽微		10	0	5	10	0
炎症、真皮 / 軽微		0	10	0	0	0
表皮のう胞 / 軽微		0	5	0	0	0
表皮のう胞 / 軽度		0	0	0	0	6
表皮のう胞 / 中等度		0	0	0	0	6
皮膚の病理組織学的検査（過形成及び腫瘍性病変）、発生率（%）/ 平均発生個数						
皮脂腺過形成		0 / 0.0	0 / 0.0	5 / 0.1	0 / 0.0	0 / 0.0
扁平上皮過形成		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	24‡ / 0.4§
扁平上皮乳頭腫		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	10 / 0.1	100‡‡ / 24.8§§
角化棘細胞腫		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	24‡ / 0.4§
血管腫		0 / 0.0	0 / 0.0	0 / 0.0	5 / 0.1	0 / 0.0

-：特記すべき所見なし

*：p < 0.05、**：p < 0.01（vs 溶媒投与群、Steel 法）、$：p < 0.05、$$：p < 0.01（vs 溶媒投与群、Student の t 検定）、§：p < 0.05、§§：p < 0.01（vs 溶媒投与群、Welch 検定）

‡：p < 0.05、‡‡：p < 0.01（vs 溶媒投与群、Fisher の直接確率検定）、††：p < 0.01（vs 溶媒投与群、Wilcoxon 検定）

b：皮膚の病理組織学的検査は、死亡例を除く。

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

<table>
<tr><th>動物種 / 系統</th><th>投与方法（溶媒 / 投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量</th><th>1 群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号（資料番号）</th></tr>
<tr><td>ウサギ / NZW</td><td>皮下投与
（媒体：生理食塩液）</td><td>非妊娠：7 日間</td><td>雌（非妊娠）：
0、10、15、20、40mg/kg/day</td><td>4 匹
（ 40mg/kg/day は 1 匹/群）</td><td>40mg/kg/day 群：頻呼吸（初回投与後に安楽死処分させた）
20mg/kg/day 群：全例死亡（死亡前：強直性痙攣、横臥位）
15mg/kg/day 群：死亡（1 例、死亡前：強直性痙攣、横臥位、努力呼吸）、強直性痙攣、腹臥位、頻呼吸又は虹彩充血
10mg/kg/day 群：摂餌量減少、体重増加抑制傾向</td><td>[redacted]145
（4.2.3.5.2-1、参考資料）</td></tr>
<tr><td>ウサギ / NZW</td><td>皮下投与
（媒体：生理食塩液）</td><td>妊娠 6～18 日
（計 13 回）</td><td>雌（妊娠）
0、1.6、4、10→7mg/kg/day
（10mg/kg/day 群は、妊娠 6～8 日に 7mg/kg/day に変更）</td><td>7～8 匹</td><td>母動物：
10→7mg/kg/day 群：10mg/kg/day 投与時に、強直性痙攣、横臥位、腹臥位、頻呼吸が 2 例でみられ、そのうち 1 例は死亡した。
7mg/kg/day 投与時に、死亡例がみられた（1 例、死亡前：横臥位）。
胚・胎児発生：いずれの投与群においても、エメダスチンフマル酸塩投与に起因する変化はみられなかった。
トキシコキネティクス（n = 3、平均値）
（血漿中エメダスチン）
<table>
<tr><th>測定時期</th><th>投与量（mg/kg/day）</th><th>C_{max}（ng/mL）</th><th>t_{max}（hr）</th><th>AUC_{0-t}（ng·hr/mL）</th></tr>
<tr><td rowspan="3">妊娠 6 日目</td><td>1.6</td><td>194 ± 10</td><td>0.500 ± 0.000</td><td>323 ± 12</td></tr>
<tr><td>4</td><td>447 ± 59</td><td>0.278 ± 0.192</td><td>798 ± 85</td></tr>
<tr><td>10→7 a)</td><td>924 ± 406</td><td>0.389 ± 0.192</td><td>1730 ± 730</td></tr>
<tr><td rowspan="3">妊娠 18 日目</td><td>1.6</td><td>231 ± 39</td><td>0.500 ± 0.000</td><td>478 ± 43</td></tr>
<tr><td>4</td><td>491 ± 66</td><td>0.500 ± 0.000</td><td>1150 ± 110</td></tr>
<tr><td>10→7 b)</td><td>1090 ± N.A.</td><td>0.500 ± N.A.</td><td>2250 ± N.A.</td></tr>
</table>
N.A.：Not applicable
a：10mg/kg/day 投与時の TK
b：7mg/kg/day 投与時の TK</td><td>[redacted]146
（4.2.3.5.2-2、参考資料）</td></tr>
</table>

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

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：Reproductive and developmental toxicity study of emedastine fumarate in rabbits by subcutaneous administration
- study for effects on embryo-fetal development -

被験物質：エメダスチンフマル酸塩
試験計画：ICH4.1.3 に準拠：適
投与期間：妊娠 6 日目～妊娠 18 日目
試験番号：[redacted]147
動物種 / 系統：ウサギ / NZW
交尾成立日：妊娠 0 日目起算
CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-3
試験開始週齢：18～20 週齢
帝王切開日：妊娠 28 日目
GLP 適用：適
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
投与方法：皮下
溶媒 / 投与形態：生理食塩液（pH7.0）

特記事項：投与経路は、経皮投与の代替として皮下投与を選択し、背部を 4 区分し、ローテーションで投与した。投与は、1 日 1 回、妊娠 6 日から妊娠 18 日まで（計 13 回投与）とした。なお、血中薬物濃度測定のため、各群 5 例から採血を実施した。

無毒性量：母動物の一般毒性：1.6mg/kg/day、生殖能：4mg/kg/day、胚・胎児発生：4mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（生理食塩液）[a)]	0.64	1.6	4
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中エメダスチン濃度（n = 3）を用いて算出］					
初回投与日（妊娠 6 日目）[b)]	C_{max}（ng/mL）	BLQ	57.3 ± 3.5	124 ± 11	340 ± 8
	t_{max}（hr）	N.A.	0.500 ± 0.000	0.500 ± 0.000	0.500 ± 0.000
	$AUC_{0\text{-}t}$（ng·hr/mL）	N.A.	106 ± 11	297 ± 24	850 ± 217
最終投与日（妊娠 18 日目）[b)]	C_{max}（ng/mL）	BLQ	72.4 ± 15.1	132 ± 47	489 ± 55
	t_{max}（hr）	N.A.	0.389 ± 0.192	0.500 ± 0.000	0.500 ± 0.000
	$AUC_{0\text{-}t}$（ng·hr/mL）	N.A.	138 ± 18	331 ± 66	1070 ± 200

BLQ：Below lower limit of quantification（< 0.1ng/mL）
N.A.：Not applicable
a：0mg/kg/day 群は、生理食塩液を pH7.0 に調製したものを投与した。
b：0mg/kg/day 群は、投与後 30 分に採血・測定した。

（続く）

2.6.7.13.1　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（続く）　試験番号：[redacted]147

投与量（mg/kg/day）		0（生理食塩液）[a)]	0.64	1.6	4
母体 / 雌動物：					
使用動物数		20	20	20	20
妊娠動物数		20	20	19	20
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	1
流産あるいは全胚吸収母体数		0	0	0	0
一般状態	強直性痙攣	-	-	-	1 [c), #]
	便量の減少	-	-	-	4
体重（kg）	妊娠 6 日目	3.313 ± 0.154	3.306 ± 0.194	3.283 ± 0.113	3.311 ± 0.165
	妊娠 18 日目	3.573 ± 0.204	3.501 ± 0.222	3.479 ± 0.132	3.447 ± 0.250
体重増加量		-	低値	低値	低値[#]
摂餌量		-	低値（妊娠 12～13[**], 13～14[**], 14～15[**]日目）	低値（妊娠 11～12[*], 12～13[**], 13～14[**], 14～15[**], 15～16[*], 19～20[**], 20～21[**]日目）	低値[#]（妊娠 8～9[**], 9～10[**], 10～11[**], 11～12[**], 12～13[**], 13～14[**], 14～15[**], 15～16[**], 16～17[**], 17～18[**], 18～19[**], 19～20[**], 20～21[**]日目）
剖検		-	-	-	-
平均黄体数		8.1 ± 1.9	8.1 ± 1.2	8.2 ± 1.4	7.8 ± 1.7
平均着床数		7.3 ± 2.3	7.9 ± 1.4	7.4 ± 2.3	6.7 ± 2.1
平均着床率（%）		89.1 ± 18.2	96.6 ± 6.2	89.0 ± 19.1	85.0 ± 18.4
胎児：					
評価母体数		20	20	19	19
生存胎児数		136	154	138	121
平均生存胎児数		6.8 ± 2.1	7.7 ± 1.3	7.3 ± 2.3	6.4 ± 2.0
胎児生存率（%）		94.1 ± 6.2	98.4 ± 4.0*	98.5 ± 4.5*	95.2 ± 8.9
胚・胎児死亡数		0.5 ± 0.5	0.2 ± 0.4*	0.1 ± 0.3*	0.4 ± 0.7
死亡胎児数		1.7 ± 4.1	0.5 ± 2.2	0.0 ± 0.0	2.3 ± 7.2
平均着床後死亡率（%）		6.1 ± 6.4	1.7 ± 4.2*	1.5 ± 4.5*	4.8 ± 8.9
平均胎児体重（g）	雄	36.13 ± 3.91	36.47 ± 3.02	36.53 ± 3.99	37.26 ± 4.13
	雌	36.12 ± 4.25	35.83 ± 3.90	35.45 ± 3.44	35.76 ± 4.81
平均胎盤重量（g）	雄	5.52 ± 0.87	5.49 ± 0.92	5.26 ± 0.73	5.61 ± 0.96
	雌	5.28 ± 0.64	5.30 ± 0.92	4.95 ± 0.80	5.36 ± 1.01
胎児の性比（雄 / 合計）		0.496 ± 0.254	0.523 ± 0.172	0.541 ± 0.183	0.479 ± 0.157

（続く）

2.6.7.13.1　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）　試験番号：[redacted]147

投与量（mg/kg/day）		0（生理食塩液）[a)]	0.64	1.6	4
胎児：					
評価母体数		20	20	19	19
胎児の異常[d)]	外表異常	0 (0.00 ± 0.00)	0 (0.00 ± 0.00)	0 (0.00 ± 0.00)	1 (1.05 ± 4.59)
	無頭有口	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
	内臓異常	0 (0.00 ± 0.00)	1 (0.56 ± 2.48)	1 (0.58 ± 2.55)	1 (1.05 ± 4.59)
	心室中隔膜性部欠損	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
	心室中隔筋性部欠損	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
	腎臓位置異常	0 (0.00)	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)
	卵巣小型	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.58)	0 (0.00)
	骨格異常	0 (0.00 ± 0.00)	N.T.	N.T.	2 (1.71 ± 5.27)
	無頭蓋	0 (0.00)	N.T.	N.T.	1 (1.05)
	下顎骨形態異常	0 (0.00)	N.T.	N.T.	1 (1.05)
	胸骨分節癒合	0 (0.00)	N.T.	N.T.	1 (0.66)
	骨格変異	81 (62.91 ± 32.39)	N.T.	N.T.	72 (62.26 ± 28.73)
	胸骨分節非対称	0 (0.00)	N.T.	N.T.	1 (1.05)
	頸肋	1 (0.72)	N.T.	N.T.	0 (0.00)
	完全過剰肋骨	63 (48.62)	N.T.	N.T.	46 (39.64)
	肋骨短小	0 (0.00)	N.T.	N.T.	1 (0.88)
	短小過剰肋骨	23 (18.70)	N.T.	N.T.	42 (36.92†)
	腰椎過剰	4 (2.36)	N.T.	N.T.	5 (3.33)
化骨進行度	胸骨分節	5.78 ± 0.26	N.T.	N.T.	5.68 ± 0.27
	仙尾椎	19.35 ± 0.47	N.T.	N.T.	19.38 ± 0.41

表中の数字は測定値（平均値 ± 標準偏差）又は発現例数を示す。

N.T.：Not tested、-：特記すべき所見なし、#：毒性変化

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$［vs 0mg/kg/day、Dunnett’s test or Dunnett-type test (Miller’s test)］、†：$p < 0.05$（vs 0mg/kg/day、Wilcoxon’s rank-sum test）

a：0mg/kg/day 群は、生理食塩液を pH7.0 に調製したものを投与した。

c：死亡例の 1 例で認められた。

d：数値は胎児数を示し、括弧内の数値は発現率（%）を示している。

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

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.7.16　局所刺激性試験

2.6.7.16.1　皮膚一次刺激性試験

報告書の題名：A primary skin irritation study of HP-3060 patch in rabbits

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

動物種 / 系統：ウサギ / JW　　投与期間：単回（24 時間）　　試験番号：[redacted]086

試験開始週齢：18 週齢　　投与方法：経皮　　CTD における記載箇所：4.2.3.6-1

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　溶媒 / 投与形態：テープ剤　　GLP 適用：適

特記事項：投与には HP-3060（0.5mg/cm^2）を使用した。紅斑と痂皮形成及び浮腫について Draize 基準 [a)]に従い判定した。

皮膚刺激性（P.I.I.）：HP-3060：0.0（刺激性は認められない）、HP-3060 プラセボ：0.2（弱い刺激物）

投与群		HP-3060（2.5cm × 2.5cm）		HP-3060 プラセボ（2.5cm × 2.5cm）	
性別及び動物数		雌：6			
一般状態		-			
体重		-			
適用部位 [b)]		健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚
平均評点 [c)]（製剤剥離後）	1 時間	0.0	0.0	0.2	0.7
	24 時間	0.0	0.0	0.2	0.2
	48 時間	0.0	0.0	0.0	0.0
P.I.I.[d)]		0.0		0.2	
判定 [e)]		刺激性は認められない		弱い刺激物	

-：特記すべき所見なし

a：皮膚反応の判定基準：紅斑・痂皮形成に関しては、“紅斑なし”の場合、評点を「0」、“非常に軽度の紅斑”の場合「1」、“はっきりした紅斑”の場合「2」、“中等度ないし高度紅斑”の場合「3」、“高度紅斑からわずかな痂皮形成まで”の場合「4」とした。浮腫の形成では、“浮腫なし”の場合「0」、“非常に軽度の浮腫”の場合「1」、“軽度浮腫”の場合「2」、“中等度浮腫”の場合「3」、“高度浮腫”の場合「4」とした。

b：ウサギ背部に投与区画を 2 列 2 段の 4 ヵ所設けた。健常皮膚と損傷皮膚（18G 注射針で井桁状に傷を作製）の 2 ヵ所に HP-3060 又は HP-3060 プラセボをそれぞれ貼付した。

c：各観察時間における合計評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を動物数で除して算出した。

d：健常皮膚及び損傷皮膚の剥離後 1、24 及び 48 時間における評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）の合計を 6 で除して、個体別の平均評点を求めた。さらに、個体別の平均評点の合計を供試した動物数（6 匹）で除して算出した。

e：P.I.I.と刺激性評価の関係：P.I.I.が 2 以下の場合「弱い刺激物」、2 より大きく 5 以下の場合「中等度刺激物」、5 より大きい場合「強い刺激物」とした。ただし、皮膚反応が全く認められなかった場合は、「刺激性は認められない」とした。

2.6.7.16.2　皮膚累積刺激性試験

報告書の題名：A 13-week cumulative skin irritation study of HP-3060 patch in minipigs

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

動物種 / 系統：ミニブタ / Göttingen　　投与期間：24 時間 × 13 週間　　試験番号：705634

試験開始週齢：5〜6 ヵ月齢　　投与方法：経皮　　CTD における記載箇所：4.2.3.6-2

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　溶媒 / 投与形態：テープ剤　　GLP 適用：適

特記事項：投与には HP-3060（0.5mg/cm^2）を使用した。その他、HP-3060 プラセボ、エメダスチンフマル酸塩溶液（HP-3060 への配合濃度の [redacted]倍）及びその媒体（生理食塩液：エタノール = 1:1）についても評価した。HP-3060 及び HP-3060 プラセボについては、2 日に 1 回の頻度で同一部位に反復経皮投与（24 時間投与後に 24 時間休薬）する部位も設けた（計 6 部位/個体）。紅斑と痂皮形成及び浮腫について Draize 基準 [a] に従い判定した。

皮膚刺激性：軽度の皮膚累積刺激性あり

投与物質	HP-3060 プラセボ	HP-3060	HP-3060 プラセボ	HP-3060	媒体 [b]	エメダスチンフマル酸塩
投与頻度	1 回/2 日	1 回/2 日	1 回/1 日	1 回/1 日	1 回/1 日	1 回/1 日
用量（mg/site）	0	3.125	0	3.125	0	10
投与容量	1 枚/6.25cm^2	1 枚/6.25cm^2	1 枚/6.25cm^2	1 枚/6.25cm^2	0.1mL/6.25cm^2	0.1mL/6.25cm^2
性別及び動物数	雄：3、雌：3					
死亡 / 瀕死期殺動物数	雄：1 [c]、雌：0					
一般状態	-					
体重　Day 1	雄：14.9kg、雌：13.3kg					
体重　Day 92	雄：19.9kg、雌：19.2kg					
摂餌量　Day 1	雄：400g、雌：400g					
摂餌量　Day 92	雄：400g、雌：400g					

（続く）

2.6.7.16.2　皮膚累積刺激性試験（続く）　試験番号：705634

投与物質	HP-3060 プラセボ		HP-3060		HP-3060 プラセボ		HP-3060		媒体 [b)]		エメダスチンフマル酸塩	
投与頻度	1 回/2 日		1 回/2 日		1 回/1 日		1 回/1 日		1 回/1 日		1 回/1 日	
用量（mg/site）	0		3.125		0		3.125		0		10	
投与容量	1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		0.1mL/6.25cm^2		0.1mL/6.25cm^2	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
外観観察（平均評点）[d)]												
Day 7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 14	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	1.0	1.3	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 21	0.0	0.0	0.7	0.0	2.0	0.3	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 28	0.0	0.0	1.0	0.0	1.7	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 35	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.7	2.0	1.0	0.0	0.0	1.5	0.0
Day 42	0.5	0.0	1.5	0.0	3.0	0.7	1.5	0.7	0.0	0.0	1.5	0.0
Day 49	2.0	0.0	2.0	0.0	3.5	0.0	4.5	0.7	0.0	0.0	1.0	0.0
Day 56	1.5	0.0	1.5	0.7	2.0	0.0	1.5	0.3	0.5	0.0	1.5	0.0
Day 63	1.0	0.0	1.0	0.3	1.5	0.0	1.5	1.3	0.5	0.0	0.0	0.0
Day 70	0.5	0.0	1.0	0.3	1.5	0.3	1.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 77	0.5	0.0	0.5	1.0	0.5	0.3	0.5	2.7	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 84	1.0	0.0	1.0	1.7	1.0	0.3	1.0	2.7	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 92	1.0	0.0	1.0	0.3	1.0	0.0	1.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
最大平均評点	3.0（投与 50～52 日目）	0.3（投与 50 日目）	3.5（投与 50 日目）	1.7（投与 80～84 日目）	3.5（投与 47～50 日目）	1.0（投与 13～16 日目）	5.0（投与 50 日目）	2.7（投与 76～82, 84 日目）	0.5（投与 50～68 日目）	0.0	1.5（投与 35～47, 53～56 日目）	0.0
その他の所見	丘疹、丘疹性紅斑、鱗屑、ひび割れ	丘疹、丘疹性紅斑	丘疹、丘疹性紅斑、鱗屑、ひび割れ	丘疹、丘疹性紅斑	丘疹、丘疹性紅斑、鱗屑、ひび割れ	丘疹、丘疹性紅斑	丘疹、丘疹性紅斑、鱗屑	丘疹、丘疹性紅斑	丘疹、丘疹性紅斑、鱗屑、ひび割れ	-	丘疹性紅斑、鱗屑、ひび割れ	-

（続く）

2.6.7.16.2　皮膚累積刺激性試験（続き）　試験番号：705634

投与物質		HP-3060 プラセボ		HP-3060		HP-3060 プラセボ		HP-3060		媒体 [b)]		エメダスチンフマル酸塩	
投与頻度		1 回/2 日		1 回/2 日		1 回/1 日		1 回/1 日		1 回/1 日		1 回/1 日	
用量（mg/site）		0		3.125		0		3.125		0		10	
投与容量		1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		0.1mL/6.25cm^2		0.1mL/6.25cm^2	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的検査 [e)]													
表皮層													
過角化	軽微	0	0	1	2	0	1	1	0	1	0	1	2
	軽度	1	0	1	0	2	0	1	1	0	0	1	0
	中等度	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
糜爛 / 潰瘍	軽微	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
表皮肥厚	軽微	0	0	0	1	0	2	0	1	1	0	1	0
	軽度	2	0	2	1	2	0	2	1	1	0	1	0
細胞内浮腫	軽微	0	2	1	2	0	1	2	0	0	0	1	1
	軽度	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	中等度	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
細胞間浮腫	軽微	0	0	1	1	1	0	2	1	0	0	0	0
	軽度	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	中等度	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
炎症性細胞	軽微	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
浸潤	軽度	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
	中等度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
真皮層													
浮腫	軽微	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0
	軽度	2	0	2	1	2	0	2	1	1	0	1	0
炎症	軽微	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1
	軽度	2	0	2	1	2	0	2	1	1	0	1	0
付属器の	軽微	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
炎症	軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

-：特記すべき所見なし

a：皮膚反応の判定基準：紅斑・痂皮形成に関しては、“紅斑なし”の場合、評点を「0」、“ごく軽度の紅斑”の場合「1」、“明らかな紅斑”の場合「2」、“中等度から高度紅斑”の場合「3」、“深紅色の強い紅斑に軽い痂皮形成”の場合「4」とした。浮腫の形成では、“浮腫なし”の場合「0」、“ごく軽度の浮腫”の場合「1」、“明らかな浮腫”の場合「2」、“中等度の浮腫”の場合「3」、“強い浮腫”の場合「4」とした。

b：媒体（生理食塩液：エタノール = 1:1）

c：雄 1 例は、投与 28 日から、投与部位及び未処置部位の皮膚状態が、急速に悪化した。この動物は、動物愛護の観点から試験を継続させることはできないと判断したため、投与 32 日目に安楽死

処分とした。

d：平均評点は、各群の各個体の合計評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を群動物数で除した値。

e：表中の数字は、発現例数を示す

2.6.7.16.3　皮膚累積刺激性試験

報告書の題名：A 39-week cumulative skin irritation and 4-week recovery study of HP-3060 patch in minipigs

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

動物種 / 系統：ミニブタ / Göttingen　　投与期間：24 時間 × 39 週間　　試験番号：705734

試験開始週齢：5〜6 ヵ月齢　　休薬期間：4 週間　　CTD における記載箇所：4.2.3.6-3

初回投与年月日：雄 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：経皮　　GLP 適用：適

雌 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　溶媒 / 投与形態：テープ剤

特記事項：投与には HP-3060（0.5mg/cm^2）を使用した。その他、HP-3060 プラセボ、エメダスチンフマル酸塩溶液（HP-3060 への配合濃度の [redacted]倍）及びその媒体（生理食塩液：エタノール = 1:1）についても評価した。HP-3060 及び HP-3060 プラセボについては、2 日に 1 回の頻度で同一部位に反復経皮投与（24 時間投与後に 24 時間休薬）する部位も設けた（計 6 部位/個体）。紅斑と痂皮形成及び浮腫について Draize 基準 [a] に従い判定した。

皮膚刺激性：皮膚累積刺激性あり

投与物質	HP-3060 プラセボ	HP-3060	HP-3060 プラセボ	HP-3060	媒体 [b]	エメダスチンフマル酸塩
投与頻度	1 回/2 日	1 回/2 日	1 回/1 日	1 回/1 日	1 回/1 日	1 回/1 日
用量（mg/site）	0	3.125	0	3.125	0	10
投与容量	1 枚/6.25cm^2	1 枚/6.25cm^2	1 枚/6.25cm^2	1 枚/6.25cm^2	0.1mL/6.25cm^2	0.1mL/6.25cm^2
性別及び動物数	雄：6、雌：6（休薬群の各 2 例を含む）[c]					
死亡 / 瀕死期殺動物数	雄：0、雌：0					
一般状態	-					
体重　Day 1	雄：14.5kg、雌：15.7kg					
Day 274	雄：25.7kg、雌：29.2kg					
Day 28（休薬）	雄：27.1kg、雌：31.1kg					
摂餌量　Day 1	雄：400g、雌：400g					
Day 274	雄：500g、雌：500g					
Day 28（休薬）	雄：500g、雌：500g					

（続く）

2.6.7.16.3　皮膚累積刺激性試験（続く）　試験番号：705734

投与物質	HP-3060 プラセボ		HP-3060		HP-3060 プラセボ		HP-3060		媒体 [b)]		エメダスチンフマル酸塩	
投与頻度	1 回/2 日		1 回/2 日		1 回/1 日		1 回/1 日		1 回/1 日		1 回/1 日	
用量（mg/site）	0		3.125		0		3.125		0		10	
投与容量	1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		0.1mL/6.25cm^2		0.1mL/6.25cm^2	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
外観観察（平均評点）[d)]												
Day 7	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.3	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 14	0.0	0.0	0.0	0.6	0.7	1.0	0.5	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 21	0.0	0.0	0.0	0.2	0.8	0.3	0.7	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 28	0.5	0.0	0.3	0.2	0.8	0.3	1.2	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 35	0.2	0.0	0.5	0.2	0.7	0.5	1.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 42	0.3	0.0	0.5	0.4	0.5	0.3	1.0	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 49	0.2	0.0	0.2	0.0	0.3	0.2	0.7	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 56	0.3	0.0	0.3	0.4	0.8	0.0	2.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 63	0.0	0.0	0.0	0.4	0.5	0.2	1.2	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 70	0.0	0.0	0.2	0.4	0.5	0.0	1.2	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 77	0.0	0.0	0.0	0.6	0.2	0.0	1.0	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 84	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0	0.0	0.7	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 91	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 98	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 105	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	1.3	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 112	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.3	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 119	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 126	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.7	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 133	0.0	0.0	0.0	0.2	0.3	0.0	1.0	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 140	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.2	1.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 147	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	1.0	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 154	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	1.0	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0

（続く）

2.6.7.16.3　皮膚累積刺激性試験（続く）　試験番号：705734

投与物質	HP-3060 プラセボ		HP-3060		HP-3060 プラセボ		HP-3060		媒体 [b)]		エメダスチンフマル酸塩	
投与頻度	1 回/2 日		1 回/2 日		1 回/1 日		1 回/1 日		1 回/1 日		1 回/1 日	
用量（mg/site）	0		3.125		0		3.125		0		10	
投与容量	1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		0.1mL/6.25cm^2		0.1mL/6.25cm^2	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
外観観察（平均評点）[d)]												
Day 161	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.8	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 168	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	1.3	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 175	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.2	0.3	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 182	0.0	0.0	0.5	0.6	0.0	0.7	1.2	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 189	0.0	0.0	0.3	0.8	0.0	0.5	1.2	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 196	0.2	0.5	0.2	0.8	0.0	0.8	0.8	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 203	0.0	0.2	0.2	0.2	0.0	0.2	1.3	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 210	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 217	0.0	0.3	0.3	0.4	0.2	0.2	1.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 224	0.0	0.3	0.3	0.4	0.3	0.5	1.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 231	0.0	0.2	0.2	0.4	1.0	0.5	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 238	0.2	0.0	0.7	0.4	0.7	1.0	1.2	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 245	0.0	0.2	0.3	0.6	0.3	0.7	1.0	1.8	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 252	0.0	0.5	0.0	1.0	0.0	0.5	1.3	1.8	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 259	0.0	0.2	0.3	1.2	0.5	0.5	1.7	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 266	0.0	0.0	0.5	0.8	0.7	0.2	1.2	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 273	0.0	0.0	0.3	0.6	0.8	0.3	0.8	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
最大平均評点	0.5（投与 28, 43～46 日目）	0.5（投与 196, 220～222, 252 日目）	0.7（投与 32, 168～174, 238, 260 日目）	1.2（投与 183, 184, 256～260, 262 日目）	1.0（投与 231 日目）	1.0（投与 12～16, 197, 198, 237～240 日目）	2.0（投与 53, 54, 56 日目）	2.2（投与 247, 248, 260, 267, 268 日目）	0.0	0.0	0.0	0.2（投与 106, 107 日目）
その他の所見	丘疹、丘疹性紅斑	丘疹、丘疹性紅斑、鱗屑	丘疹、丘疹性紅斑	丘疹、丘疹性紅斑、鱗屑	丘疹、丘疹性紅斑	丘疹、丘疹性紅斑	丘疹、丘疹性紅斑	丘疹、丘疹性紅斑	-	-	-	-

（続く）

2.6.7.16.3　皮膚累積刺激性試験（続く）　試験番号：705734

投与物質	HP-3060 プラセボ		HP-3060		HP-3060 プラセボ		HP-3060		媒体 [b)]		エメダスチンフマル酸塩	
投与頻度	1 回/2 日		1 回/2 日		1 回/1 日		1 回/1 日		1 回/1 日		1 回/1 日	
用量（mg/site）	0		3.125		0		3.125		0		10	
投与容量	1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		0.1mL/6.25cm^2		0.1mL/6.25cm^2	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
外観観察（平均評点） [d)]												
休薬期間												
Day 8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 15	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 22	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 28	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最大評点	0.0	0.0	1.0	0.0	0.5	0.0	0.5	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

（続く）

2.6.7.16.3　皮膚累積刺激性試験（続き）　試験番号：705734

投与物質		HP-3060 プラセボ		HP-3060		HP-3060 プラセボ		HP-3060		媒体 b)		エメダスチンフマル酸塩	
投与頻度		1 回/2 日		1 回/2 日		1 回/1 日		1 回/1 日		1 回/1 日		1 回/1 日	
用量（mg/site）		0		3.125		0		3.125		0		10	
投与容量		1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		1 枚/6.25cm^2		0.1mL/6.25cm^2		0.1mL/6.25cm^2	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的検査 e)													
表皮層													
過角化	軽微	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0
糜爛 / 潰瘍	軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
表皮肥厚	軽微	1	1	0	3	1	3	0	2	0	1	1	2
	軽度	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
細胞内浮腫	軽微	0	0	1	2	0	1	0	2	0	0	0	1
細胞間浮腫	軽微	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
真皮層													
浮腫	軽微	1	1	0	3	1	2	0	2	0	0	1	0
	軽度	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
炎症	軽微	0	0	1	2	1	2	1	2	0	0	1	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
休薬期間													
表皮層													
表皮肥厚	軽微	0	1	0	1	2	1	1	2	0	0	0	0
炎症性細胞浸潤	軽微	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
真皮層													
浮腫	軽微	0	1	0	0	2	0	1	2	1	0	0	0
炎症	軽微	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0

-：特記すべき所見なし

a：皮膚反応の判定基準：紅斑・痂皮形成に関しては、“紅斑なし”の場合、評点を「0」、“ごく軽度の紅斑”の場合「1」、“明らかな紅斑”の場合「2」、“中等度から高度紅斑”の場合「3」、“深紅色の強い紅斑に軽い痂皮形成”の場合「4」とした。浮腫の形成では、“浮腫なし”の場合「0」、“ごく軽度の浮腫”の場合「1」、“明らかな浮腫”の場合「2」、“中等度の浮腫”の場合「3」、“強い浮腫”の場合「4」とした。

b：媒体（生理食塩液：エタノール = 1:1）

c：HP-3060（1 回/2 日）の雌は、1 例が適切に投与できていなかったため、5 例（休薬群の 2 例を含む）で評価した。

d：平均評点は、各群の各個体の合計評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を群動物数で除した値。

e：表中の数字は、発現例数を示す。

2.6.7.16.4　皮膚感作性試験

報告書の題名：A skin sensitization study of HP-3060 patch in guinea pigs

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

動物種 / 系統：モルモット / Hartley
投与期間：感作：6 時間 ×3 日間
試験番号：[redacted]087

試験開始週齢：5 週齢
惹起：6 時間
CTD における記載箇所：4.2.3.6-4

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
投与方法：経皮
GLP 適用：適

溶媒 / 投与形態：テープ剤

特記事項 : Buehler 法により評価した。投与には HP-3060（0.5mg/cm^2）を使用した。紅斑と痂皮形成及び浮腫について Draize 基準 [a]に従って判定した。

皮膚感作性：なし

投与群		HP-3060	HP-3060 プラセボ	陽性対照物質（DNCB）[b]	非感作		
性別及び動物数		雌：10	雌：10	雌：10	雌：10		
一般状態		-	-	-	-		
体重		-	-	-	-		
感作物質		HP-3060（2cm × 2cm）	HP-3060 プラセボ（2cm × 2cm）	1w/v% DNCB（0.1mL/2cm × 2cm）	擬処置 [c]		
惹起物質		HP-3060（2cm × 2cm）	HP-3060 プラセボ（2cm × 2cm）	1w/v% DNCB（0.1mL/2cm × 2cm）	HP-3060（2cm × 2cm）	HP-3060 プラセボ（2cm × 2cm）	1w/v% DNCB（0.1mL/2cm × 2cm）
平均評点 [d]	惹起処置後 24 時間	0.0	0.0	3.1	0.0	0.0	0.0
	惹起処置後 48 時間	0.0	0.0	3.4	0.0	0.0	0.0
皮膚感作性評価		HP-3060 の皮膚感作性は陰性と判断した。					

-：特記すべき所見なし

a：皮膚反応の判定基準：紅斑・痂皮形成に関しては、“紅斑なし”の場合、評点を「0」、“非常に軽度の紅斑”の場合「1」、“はっきりした紅斑”の場合「2」、“中等度ないし高度紅斑”の場合「3」、“高度紅斑からわずかな痂皮形成まで”の場合「4」とした。浮腫の形成では、“浮腫なし”の場合「0」、“非常に軽度の浮腫”の場合「1」、“軽度浮腫”の場合「2」、“中等度浮腫”の場合「3」、“高度浮腫”の場合「4」とした。

b：陽性対照物質として、2,4-dinitrochlorobenzene（DNCB）を用い、85v/v%エタノールで 1w/v% DNCB 溶液を調製して投与に用いた。

c：投与のための保定及び刈剃毛のみ実施し、投与は実施しなかった。

d：平均評点は、各群の惹起処置後の各個体の合計評点（紅斑及び痂皮＋浮腫）を群動物数で除した値。

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17.1　光安全性試験

2.6.7.17.1.1　皮膚光毒性試験

報告書の題名：A skin phototoxicity study of emedastine fumarate in guinea pigs

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

動物種 / 系統：モルモット / Hartley　　投与期間：単回（24 時間）　　試験番号：[redacted]137

試験開始週齢：7 週齢　　投与方法：経皮（閉塞塗布）　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.7-1

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　溶媒 / 投与形態：生理食塩液 / 閉塞塗布　　GLP 適用：適

特記事項：Morikawa 法により評価した。投与液の濃度は、HP-3060 へのエメダスチンフマル酸塩の配合濃度の[redacted]倍である 10w/v%（100mg/mL）とした。紫外線照射量は、UVA を約 10Joules/cm^2、UVB を約 0.5Joules/cm^2（最小紅斑量の 1/2 照射量）とした。紅斑と痂皮形成及び浮腫について Draize 基準 [a)]に従って判定した。

皮膚光毒性：なし

投与群		エメダスチンフマル酸塩（10w/v%、0.1mL/1.5cm × 1.5cm）		生理食塩液（0.1mL/1.5cm × 1.5cm）		陽性対照物質 [b)]（0.02w/v% 8-MOP 溶液、0.1mL/1.5cm × 1.5cm）	
性別及び動物数		雌：10		雌：10		雌：5	
一般状態		-		-		-	
体重		-		-		-	
紫外線照射		有り	無し	有り	無し	有り	無し
平均評点 [e)]	照射後 24 時間	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	0.0
	照射後 48 時間	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	0.0
	照射後 72 時間	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	0.0
皮膚光毒性評価		エメダスチンフマル酸塩の皮膚光毒性は陰性と判断した。					

-：特記すべき所見なし

a：皮膚反応の判定基準：紅斑・痂皮形成に関しては、“紅斑なし”の場合、評点を「0」、“非常に軽度の紅斑”の場合「1」、“はっきりした紅斑”の場合「2」、“中等度ないし高度紅斑”の場合「3」、“高度紅斑からわずかな痂皮形成まで”の場合「4」とした。浮腫の形成では、“浮腫なし”の場合「0」、“非常に軽度の浮腫”の場合「1」、“軽度浮腫”の場合「2」、“中等度浮腫”の場合「3」、“高度浮腫”の場合「4」とした。

b：陽性対照物質として、8-methoxypsoralen（8-MOP）を用い、アセトンで 0.02w/v% 8-MOP 溶液を調製して使用した。また、紫外線照射の 30 分前に開放塗布した。

c：平均評点は、各群の各個体の合計評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を群動物数で除した値。

2.6.7.17.1.2　皮膚光感作性試験

報告書の題名：A skin photosensitization study of HP-3060 patch in guinea pigs

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

動物種 / 系統：モルモット / Hartley　　投与期間：感作：6 時間 ×5 日間　　試験番号：[redacted]088

試験開始週齢：5 週齢　　惹起：6 時間　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.7-2

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：経皮　　GLP 適用：適

溶媒 / 投与形態：テープ剤

特記事項：Adjuvant and Strip 法により評価した。投与には HP-3060（0.5mg/cm^2）を使用した。紫外線照射量は、光感作処置時は、UVA を約 10Joules/cm^2、UVB を約 0.1Joules/cm^2、光惹起処置時は、UVA を約 10Joules/cm^2、UVB を約 0.03Joules/cm^2（最小紅斑量の 1/3 照射量）とした。紅斑及び痂皮形成と浮腫について佐藤らの基準 [a)]に従って判定した。

皮膚光感作性：なし

投与群		HP-3060		HP-3060 プラセボ		陽性対照物質（6-MC）		非光感作					
性別及び動物数		雌：10		雌：10		雌：10		雌：10					
一般状態		-		-		-		-					
体重		-		-		-		-					
光感作物質		HP-3060（2cm × 4cm）		HP-3060 プラセボ（2cm × 4cm）		10w/v% 6-MC 溶液 [b)]（0.1mL/2cm × 4cm）		擬処置 [c)]					
光惹起物質		HP-3060（1.5cm × 1.5cm）		HP-3060 プラセボ（1.5cm × 1.5cm）		10w/v% 6-MC 溶液 [b)]（0.02mL/1.5cm × 1.5cm）		HP-3060（1.5cm × 1.5cm）		HP-3060 プラセボ（1.5cm × 1.5cm）		10w/v% 6-MC 溶液 [b)]（0.02mL/1.5cm × 1.5cm）	
紫外線照射		有り	無し	有り	無し	有り	無し	有り	無し	有り	無し	有り	無し
平均評点 [d)]	光惹起処置後 24 時間	0.0	0.0	0.4	0.0	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	光惹起処置後 48 時間	0.0	0.0	0.1	0.0	2.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
皮膚光感作性評価		HP-3060 の皮膚光感作性は陰性と判断した。											

-：特記すべき所見なし

a：皮膚反応の判定基準：紅斑・痂皮形成に関しては、“紅斑なし”の場合、評点を「0」、“非常に軽度の紅斑”の場合「1」、“はっきりした紅斑”の場合「2」、“中等度ないし高度紅斑”の場合「3」、“高度紅斑からわずかな痂皮形成まで”の場合「4」とした。浮腫の形成では、“浮腫なし”の場合「0」、“非常に軽度の浮腫”の場合「1」、“中等度浮腫”の場合「2」、“高度浮腫”の場合「3」とした。

b：陽性対照物質として、6-methylcoumarin（6-MC）を用い、エタノールで 10w/v% 6-MC 溶液を調製して使用した。また、紫外線照射の 30 分前に開放塗布した。

c：投与のための保定及び刈剃毛のみ実施し、投与は実施しなかった。

d：平均評点は、各群の光惹起処置後の各個体の合計評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を群動物数で除した値。

2.6.7.17.2　トキシコキネティクス

<table>
<tr><th>動物種 /
系統</th><th>投与方法
（溶媒 / 投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量</th><th>1 群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号
（資料番号）</th></tr>
<tr><td>マウス /
B6C3F1</td><td>経口投与
（媒体：注射用水）</td><td>単回</td><td>15、40、170mg/kg</td><td>50 匹
（5 匹/採血ポイント）</td><td>トキシコキネティクス（n = 5、平均値）
（血漿中エメダスチン濃度）
<table>
<tr><th rowspan="2">性</th><th rowspan="2">投与量
（mg/kg）</th><th colspan="4">単回</th></tr>
<tr><th>C_{max}
（ng/mL）</th><th>t_{max}
（hr）</th><th>AUC_{0-t}
（ng·hr/mL）</th><th>$AUC_{0-\infty}$
（ng·hr/mL）</th></tr>
<tr><td rowspan="3">雄</td><td>15</td><td>40.5</td><td>0.25</td><td>31.4</td><td>31.7</td></tr>
<tr><td>40</td><td>449</td><td>0.25</td><td>278</td><td>278</td></tr>
<tr><td>170</td><td>1880</td><td>0.25</td><td>2410</td><td>2410</td></tr>
<tr><td rowspan="3">雌</td><td>15</td><td>9.98</td><td>0.25</td><td>6.11</td><td>6.22</td></tr>
<tr><td>40</td><td>79.1</td><td>0.25</td><td>53.5</td><td>53.6</td></tr>
<tr><td>170</td><td>1310</td><td>0.25</td><td>1060</td><td>1060</td></tr>
</table></td><td>[redacted]7922
（4.2.3.7.7-3）</td></tr>
<tr><td>ラット /
F344</td><td>経口投与
（媒体：注射用水）</td><td>単回</td><td>5、15、50mg/kg</td><td>5 匹</td><td>トキシコキネティクス（n = 5、平均値 ± 標準偏差）
（血漿中エメダスチン濃度）
<table>
<tr><th rowspan="2">性</th><th rowspan="2">投与量
（mg/kg）</th><th colspan="4">単回</th></tr>
<tr><th>C_{max}
（ng/mL）</th><th>t_{max}
（hr）</th><th>AUC_{0-t}
（ng·hr/mL）</th><th>$AUC_{0-\infty}$
（ng·hr/mL）</th></tr>
<tr><td rowspan="3">雄</td><td>5</td><td>1.94 ± 1.13</td><td>0.433 ± 0.149</td><td>3.17 ± 1.42</td><td>2.62 ± N.A.</td></tr>
<tr><td>15</td><td>14.2 ± 7.4</td><td>0.300 ± 0.182</td><td>20.3 ± 9.8</td><td>26.3 ± 9.0</td></tr>
<tr><td>50</td><td>619 ± 110</td><td>0.367 ± 0.182</td><td>886 ± 149</td><td>886 ± 149</td></tr>
<tr><td rowspan="3">雌</td><td>5</td><td>2.52 ± 0.87</td><td>0.167 ± 0.000</td><td>3.31 ± 0.83</td><td>3.54 ± 0.78</td></tr>
<tr><td>15</td><td>134 ± 95</td><td>0.300 ± 0.182</td><td>140 ± 75</td><td>155 ± 78</td></tr>
<tr><td>50</td><td>1110 ± 170</td><td>0.367 ± 0.182</td><td>1670 ± 280</td><td>1670 ± 280</td></tr>
</table>N.A. : Not applicable</td><td>[redacted]156
（4.2.3.7.7-4）</td></tr>
</table>

（続く）

2.6.7.17.2　その他の毒性試験　トキシコキネティクス（続く）

<table>
<tr><th>動物種 / 系統</th><th>投与方法（溶媒 / 投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量</th><th>1 群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号（資料番号）</th></tr>
<tr><td>ラット / SD</td><td>経口投与
（媒体：注射用水）</td><td>単回</td><td>妊娠動物（雌）：
10、40、140mg/kg</td><td>5 匹</td><td>トキシコキネティクス（n = 5、平均値 ± 標準偏差）
（血漿中エメダスチン濃度）
<table>
<tr><th rowspan="2">投与量（mg/kg）</th><th colspan="4">単回</th></tr>
<tr><th>C_{max}（ng/mL）</th><th>t_{max}（hr）</th><th>AUC_{0-t}（ng·hr/mL）</th><th>$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）</th></tr>
<tr><td>10</td><td>8.56 ± 4.47</td><td>1.25 ± 1.54</td><td>15.7 ± 6.2</td><td>16.3 ± 7.1</td></tr>
<tr><td>40</td><td>731 ± 173</td><td>0.500 ± 0.000</td><td>1100 ± 280</td><td>1100 ± 280</td></tr>
<tr><td>140</td><td>2030 ± 280</td><td>0.500 ± 0.000</td><td>6090 ± 2040</td><td>6090 ± 2040</td></tr>
</table></td><td>[redacted]153
（4.2.3.7.7-5）</td></tr>
<tr><td>イヌ / ビーグル</td><td>経口投与
（媒体 : ゼラチンカプセル）</td><td>単回</td><td>15、45mg/kg</td><td>3 匹</td><td>トキシコキネティクス（n = 3、平均値 ± 標準偏差）
（血漿中エメダスチン濃度）
<table>
<tr><th rowspan="2">性</th><th rowspan="2">投与量（mg/kg）</th><th colspan="4">単回</th></tr>
<tr><th>C_{max}（ng/mL）</th><th>t_{max}（hr）</th><th>AUC_{0-t}（ng·hr/mL）</th><th>$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）</th></tr>
<tr><td rowspan="2">雄</td><td>15</td><td>229 ± 78</td><td>1.33 ± 0.58</td><td>664 ± 194</td><td>665 ± 195</td></tr>
<tr><td>45</td><td>950 ± 45</td><td>1.67 ± 0.58</td><td>3240 ± 360</td><td>3240 ± 360</td></tr>
<tr><td rowspan="2">雌</td><td>15</td><td>204 ± 18</td><td>1.67 ± 0.58</td><td>647 ± 95</td><td>648 ± 95</td></tr>
<tr><td>45</td><td>723 ± 78</td><td>1.33 ± 0.58</td><td>2650 ± 510</td><td>2650 ± 510</td></tr>
</table></td><td>[redacted]157
（4.2.3.7.7-6）</td></tr>
</table>

（続く）

2.6.7.17.2　その他の毒性試験　トキシコキネティクス（続き）

<table>
<tr><th>動物種 / 系統</th><th>投与方法
（溶媒 / 投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量</th><th>1 群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号
（資料番号）</th></tr>
<tr><td>ラット / SD</td><td>経口投与
（媒体：注射用水）</td><td>2 週間</td><td>10、50、140mg/kg/day</td><td>5 匹</td><td>トキシコキネティクス（n = 5、平均値 ± 標準偏差）
（血漿中エメダスチン濃度）
<table>
<tr><th>測定時期</th><th>性</th><th>投与量
（mg/kg/day）</th><th>C_{max}
（ng/mL）</th><th>t_{max}
（hr）</th><th>$AUC_{0\text{-}t}$
（ng·hr/mL）</th></tr>
<tr><td rowspan="6">投与 0 日</td><td rowspan="3">雄</td><td>10</td><td>3.54 ± 1.94</td><td>0.367 ± 0.182</td><td>4.79 ± 2.16</td></tr>
<tr><td>50</td><td>339 ± 232</td><td>0.500 ± 0.000</td><td>484 ± 340</td></tr>
<tr><td>140</td><td>1040 ± 360</td><td>0.800 ± 0.671</td><td>3710 ± 1720</td></tr>
<tr><td rowspan="3">雌</td><td>10</td><td>41.1 ± 68.0</td><td>0.433 ± 0.149</td><td>43.4 ± 65.1</td></tr>
<tr><td>50</td><td>1070 ± 510</td><td>0.500 ± 0.000</td><td>1670 ± 910</td></tr>
<tr><td>140</td><td>2170 ± 880</td><td>0.367 ± 0.182</td><td>7670 ± 3370</td></tr>
<tr><td rowspan="6">投与 6 日</td><td rowspan="3">雄</td><td>10</td><td>3.99 ± 2.28</td><td>0.433 ± 0.149</td><td>5.66 ± 2.79</td></tr>
<tr><td>50</td><td>453 ± 158</td><td>0.500 ± 0.000</td><td>771 ± 224</td></tr>
<tr><td>140</td><td>924 ± 215</td><td>1.20 ± 1.57</td><td>5960 ± 1320</td></tr>
<tr><td rowspan="3">雌</td><td>10</td><td>61.3 ± 102.1</td><td>0.234 ± 0.149</td><td>55.0 ± 79.6</td></tr>
<tr><td>50</td><td>972 ± 197</td><td>0.500 ± 0.000</td><td>2110 ± 650</td></tr>
<tr><td>140</td><td>1860 ± 730</td><td>1.80 ± 1.44</td><td>12900 ± 1700</td></tr>
<tr><td rowspan="6">投与 13 日</td><td rowspan="3">雄</td><td>10</td><td>2.96 ± 0.90</td><td>0.433 ± 0.149</td><td>5.33 ± 1.17</td></tr>
<tr><td>50</td><td>437 ± 252</td><td>0.500 ± 0.000</td><td>859 ± 386</td></tr>
<tr><td>140</td><td>981 ± 173</td><td>1.20 ± 1.57</td><td>6500 ± 1250</td></tr>
<tr><td rowspan="3">雌</td><td>10</td><td>71.0 ± 104.0</td><td>0.367 ± 0.182</td><td>72.9 ± 98.4</td></tr>
<tr><td>50</td><td>1130 ± 260</td><td>0.367 ± 0.182</td><td>2280 ± 800</td></tr>
<tr><td>140</td><td>2060 ± 1110</td><td>1.13 ± 1.61</td><td>15800 ± 2200</td></tr>
</table></td><td>[redacted]154
（4.2.3.7.7-7）</td></tr>
</table>