ロナセンテープ

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

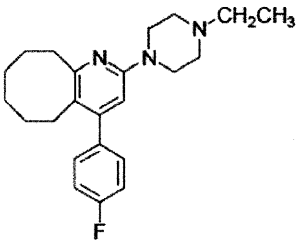
2.6.6　毒性試験の概要文

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文
2.6.6.1 まとめ 6
2.6.6.2 単回投与毒性試験 16
2.6.6.3 反復投与毒性試験 18
2.6.6.4 遺伝毒性試験 22
2.6.6.5 がん原性試験 22
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 25
2.6.6.7 局所刺激性試験 26
2.6.6.8 その他の毒性試験 30
2.6.6.9 考察及び結論 48
2.6.6.10 図表 58
2.6.6.11 参考文献 58

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ブロナンセリン	一般名： ブロナンセリン 化学名： 2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[*b*]pyridine 化学式（分子量）： $C_{23}H_{30}FN_3$（367.50） 構造式： 
不純物A* [redacted]	略号： [redacted] 名称（略称）： [redacted] 由来： [redacted] 構造式： [redacted]
ロナセンテープ	ブロナンセリンを含有するテープ剤。各毒性試験での投与量は、ブロナンセリンとしての投与量を示す。
ロナセンテープ旧処方製剤	ブロナンセリン含量が 32 mg/40 cm^2（0.8 mg/cm^2）のロナセンテープ。旧処方製剤とも略する。
ロナセンテープ申請製剤	ブロナンセリン含量が 20 mg/38.6 cm^2 又は 40 mg/77.2 cm^2（0.518 mg/cm^2）のロナセンテープ。申請製剤とも略する。

*新薬承認情報提供時に置き換え

ロナセンテーププラセボ	ロナセンテープの基剤を含有するテープ剤。プラセボテープ又はプラセボとも略する。
ブロナンセリン軟膏	ブロナンセリンを含有する軟膏剤。各毒性試験での投与量は、ブロナンセリンとしての投与量を示す。
[redacted]	ロナセンテープに用いられる新規添加剤。[redacted]の[redacted]である。
[redacted]	ロナセンテープに含有される[redacted]。新規添加剤[redacted]から[redacted]が[redacted]である。
MA-0205	[redacted]をテープ状に製した被験物質のコード名

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
[redacted]	[redacted]	[redacted]
AUC	Area under the plasma drug concentration time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BP	Benzo[a]pyrene	ベンゾピレン
C_{max}	Maximum measured plasma drug or metabolite concentration	薬物又は代謝物の最高血漿中濃度
C_{ss}	Plasma drug concentration in steady state	定常状態における血漿中濃度
CHL/IU	Chinese hamster lung cells	チャイニーズハムスター肺由来細胞
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNCB	2,4-Dinitrochlorobenzene	2,4-ジニトロクロロベンゼン
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
FCA	Freund's complete adjuvant	フロイント完全アジュバント
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IC_{50}	Concentration of the drug that inhibits binding of a ligand by 50%	50%阻害濃度
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
NE	Not evaluated	評価せず
NOAEL	No-observed-adverse-effect level	無毒性量
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P.I.I.	Primary skin irritation index	一次刺激性インデックス
t_{max}	Time of the first occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
TPA	12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate	12-O-テトラデカノイルホルボール 13-アセテート
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
UVA	Ultraviolet A	紫外線 A 波
[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.6.6.1 まとめ

ロナセンテープは、既承認医薬品ロナセン錠の有効成分ブロナンセリンを含有するテープ剤である。ロナセンテープの毒性試験として、臨床適用経路に準じた以下の試験を実施した。すなわち、ラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験では投与箇所及び全身への影響を評価し、ラットを用いた経皮がん原性試験、ラット及びミニブタを用いた局所刺激性試験、並びにモルモットを用いた皮膚感作性、皮膚光毒性及び皮膚光感作性試験では、投与箇所への影響を評価した。単回経皮投与による投与箇所への影響は、ラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験、ラット及びミニブタを用いた局所刺激性試験、並びにモルモットを用いた皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験により評価した。単回投与時の全身への影響は、ラット及びイヌの反復経皮投与毒性試験の結果から評価した。全身性の毒性評価のための単回投与毒性（高曝露での評価）、長期反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性は、1）臨床最大投与量（80 mg/日）を経皮投与した時の曝露を上回る曝露での安全性が経口投与毒性試験で評価されていること、2）4 週間反復経皮投与毒性試験において、経口投与毒性試験と比較して新たに危惧すべき毒性が認められなかったこと、3）ヒトで経皮投与特有の代謝物が生成される可能性は低いことから、経皮投与による新たな毒性試験は実施せず、ロナセン錠の初回承認申請資料の情報を用いて評価した。

経皮投与毒性試験ではブロナンセリン含量が 0.8 mg/cm^2 の旧処方製剤を用いたが、その後の検討により、含量が 0.518 mg/cm^2 の申請製剤が作製された。製剤処方の変更に伴い、申請製剤と旧処方製剤との局所刺激性の差異を検討するための局所刺激性試験を行った。また、ロナセンテープの貼付と剥離を繰り返すことによって皮膚への物理的刺激の影響が加わり、同一箇所へのテープ剤の長期反復経皮投与毒性評価が困難になると考えられたため、長期反復経皮投与試験では、テープ剤の代わりに軟膏剤を用いて安全性を評価した。投与は 1 日 1 回貼付又は塗布とし、反復投与の場合は、投与箇所をローテーションして投与する方法又は同一箇所に投与する方法で評価した。一部の *in vivo* 試験では、トキシコキネティクス（TK）を実施した。

ロナセンテープの長期保存後に増加する不純物A*（[redacted]）の投与箇所への影響を評価するため、[redacted]を添加した製剤を用いて局所刺激性試験を行った。[redacted]の不純物A*の全身曝露による毒性評価は、経口投与時に代謝物として生成される[redacted]の不純物A*の全身曝露データから評価した。

ロナセンテープは新規添加剤として[redacted]を含有し、ロナセンテープの最大臨床投与量 80 mg/日中に[redacted]mg の[redacted]を含んでいる（[redacted]mg/kg/日。体重 50 kg として算出）（表 2.6.6.9-3）。[redacted]は、[redacted]（[redacted]）であり、汎用の[redacted]である[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）及び[redacted]（[redacted]）で構成されるが、その組合せは新規であり、[redacted]として米国Drug Master Fileに登録されているものの（[redacted]、[redacted]、[redacted]）、医薬品の添加剤としての使用実績がない新規添加

*新薬承認情報提供時に置き換え

剤であることから、その安全性を評価した。[redacted]は[redacted]の[redacted]の[redacted]である。一般的に[redacted]が[redacted]を[redacted]及び[redacted]の[redacted]は[redacted]を[redacted]、[redacted]による[redacted]の[redacted]と考えられている[1)2)3)4)]。よって、[redacted]が全身性に安全性の懸念を示す可能性は低いと考えられた。一方、[redacted]の[redacted]である[redacted]（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）は[redacted]が[redacted]であることから、これらがテープ剤中に[redacted]、[redacted]に[redacted]、[redacted]に[redacted]可能性がある。そこで、[redacted]が[redacted]、[redacted]を[redacted]に[redacted]（[redacted]）でテープ状に製した被験物質（以下、コード名 MA-0205 で表記する）を用いて、[redacted]の安全性を評価した。毒性試験として、MA-0205 のラット及びイヌを用いた単回経皮投与毒性試験、ラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験、*in vitro* 遺伝毒性試験、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及び皮膚累積刺激性試験、モルモットを用いた皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験を実施した。また、米国薬局方（USP）の生物学的反応性試験として、マウスを用いた全身投与毒性試験、ウサギを用いた皮内投与毒性試験及び細胞毒性試験を実施した。経皮吸収の可能性のある[redacted]を構成する[redacted]の長期反復投与毒性、*in vivo* 遺伝毒性及び生殖発生毒性評価は、公表文献に基づいて行い、新たな試験は実施しなかったが、[redacted]では、長期反復投与毒性の無毒性量を確認できる情報がなかったことから、ラットを用いた 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験を実施した。[redacted]の長期反復投与毒性評価は、[redacted]の分解生成物である[redacted]及び[redacted]（[redacted]）の公表文献に基づき行った。がん原性は、公表文献のある[redacted]及び[redacted]について評価した。

一部の予備試験を除き、重要な毒性試験はすべて医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施し、その概要を表 2.6.6.1-1 及び表 2.6.6.1-2 に示した。また、ロナセン錠の初回承認時の毒性試験一覧を表 2.6.6.1-3 に示した。

表 2.6.6.1-1 ロナセンテープの毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	試験系	使用製剤
単回投与毒性試験	実施せず a)		
反復投与毒性試験			
4 週間	経皮（貼付）、ローテーション	ラット	ロナセンテープ旧処方製剤
	経皮（貼付）、ローテーション	イヌ	ロナセンテープ旧処方製剤
13 週間	経皮（貼付）、ローテーション	ラット	ロナセンテープ旧処方製剤
	経皮（貼付）、ローテーション	イヌ	ロナセンテープ旧処方製剤
遺伝毒性試験	実施せず b)		
がん原性試験			
13 週間（予備試験）	経皮（塗布、開放）、同一箇所	ラット	ブロナンセリン軟膏
104 週間	経皮（塗布、開放）、同一箇所	ラット	ブロナンセリン軟膏
生殖発生毒性試験	実施せず b)		
局所刺激性試験			
2 週間	経皮（貼付）、同一箇所	ラット	ロナセンテープ旧処方製剤
4 週間	経皮［貼付及び塗布（閉塞）］、同一箇所	ミニブタ	ロナセンテープ旧処方製剤及びブロナンセリン軟膏
39 週間	経皮（塗布、閉塞）、同一箇所	ミニブタ	ブロナンセリン軟膏
4 週間	経皮（貼付）、同一箇所	ミニブタ	ロナセンテープ申請製剤、[redacted]添加ロナセンテープ申請製剤及びロナセンテープ旧処方製剤
		不純物A*	
その他の毒性試験			
皮膚感作性試験	経皮（貼付）	モルモット	ロナセンテープ旧処方製剤
皮膚光毒性試験	経皮（貼付）	モルモット	ロナセンテープ旧処方製剤
皮膚光感作性試験	経皮（貼付）	モルモット	ロナセンテープ旧処方製剤
皮膚刺激性及び経皮吸収性予備検討試験（10 w/w%軟膏）	経皮（塗布、閉塞）、同一箇所	ラット	ブロナンセリン軟膏及びロナセンテープ旧処方製剤
皮膚刺激性及び経皮吸収性予備検討試験（12 w/w%軟膏）	経皮（塗布、閉塞）、同一箇所	ラット	ブロナンセリン軟膏
マウス単回経口 TK	経口	マウス	ブロナンセリン

a) 反復経皮投与毒性試験、局所刺激性試験、皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験結果、並びに表 2.6.6.1-3 に示す参考資料を用いて評価した。
b) 表 2.6.6.1-3 に示す参考資料を用いて評価した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.6.1-2 新規添加剤[redacted]の毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	試験系	被験物質
単回投与毒性試験	経皮（貼付）	ラット	MA-0205
	経皮（貼付）	イヌ	MA-0205
反復投与毒性試験			
4 週間	経皮（貼付）	ラット	MA-0205
6 ヵ月	経口	ラット	[redacted]
遺伝毒性試験			
復帰突然変異試験	*in vitro*	細菌	MA-0205
染色体異常試験	*in vitro*	ほ乳類培養細胞	MA-0205
がん原性試験	実施せず [a)]		
生殖発生毒性試験	実施せず [a)]		
局所刺激性試験			
皮膚一次刺激性試験	経皮（貼付）	ウサギ	MA-0205
皮膚累積刺激性試験	経皮（貼付）	ウサギ	MA-0205
その他の毒性試験			
皮膚感作性試験	経皮（貼付）	モルモット	MA-0205
皮膚光毒性試験	経皮（貼付）	モルモット	MA-0205
皮膚光感作性試験	経皮（貼付）	モルモット	MA-0205
全身投与毒性試験	静脈内及び腹腔内	マウス	MA-0205 抽出液
皮内投与毒性試験	皮内	ウサギ	MA-0205 抽出液
細胞毒性試験	*in vitro*	L-929 細胞	MA-0205 抽出液

a)　公表文献に基づき評価した。

表 2.6.6.1-3 ロナセン錠（初回承認時）の毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	試験系	被験物質
単回投与毒性試験	経口	ラット	ブロナンセリン
	経口	イヌ	ブロナンセリン
	腹腔内	ラット	ブロナンセリン
反復投与毒性試験			
13 週間	経口	ラット	ブロナンセリン
	経口	イヌ	ブロナンセリン
26 週間	経口	ラット	ブロナンセリン
52 週間	経口	イヌ	ブロナンセリン
遺伝毒性試験			
復帰突然変異試験	*in vitro*	細菌	ブロナンセリン及び代謝物 a)
染色体異常試験	*in vitro*	ほ乳類培養細胞	ブロナンセリン及び代謝物 a)
小核試験	経口	マウス	ブロナンセリン
がん原性試験			
13 週間（予備試験）	経口	マウス	ブロナンセリン
	経口	ラット	ブロナンセリン
104 週間	経口	マウス	ブロナンセリン
	経口	ラット	ブロナンセリン
生殖発生毒性試験			
妊娠前及び妊娠初期投与試験	経口	ラット	ブロナンセリン
胎児の器官形成期投与試験	経口	ラット	ブロナンセリン
	経口	ウサギ	ブロナンセリン
周産期及び授乳期投与試験	経口	ラット	ブロナンセリン
その他の毒性試験			
抗原性試験	腹腔内	マウス	ブロナンセリン
	経口及び皮下	モルモット	ブロナンセリン
依存性試験（身体依存）	経口（混餌）	ラット	ブロナンセリン
依存性試験（精神依存）	胃内及び infusion	サル	ブロナンセリン
脂質症の検討試験	経口	ラット	ブロナンセリン及び代謝物 a)
	経口	イヌ	ブロナンセリン
	in vitro	ヒト末梢血リンパ球	ブロナンセリン及び代謝物 a)

a)　代謝物 5 種［M-1、M-3(7OH)、M-3(8OH)、M-4 及び M-8］について個々に実施した。

(1) 単回投与毒性試験

ロナセンテープの単回経皮投与毒性試験は実施しなかったが、単回投与時の投与箇所への影響は、ラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験、ラット及びミニブタを用いた局所刺激性試験、並びにモルモットを用いた皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験により評価した。全身への影響は、ラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験、並びにブロナンセリンの経口及び腹腔内投与毒性試験により評価した。

投与箇所への影響として、皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験、皮膚光感作性試験及びラット2週間局所刺激性試験において、ロナセンテープの単回投与後に皮膚反応が認められた。反復経皮投与毒性試験及びミニブタを用いた局所刺激性試験では、ロナセンテープの単回投与後に投与箇所への影響は認められなかった。

全身への影響として、ロナセンテープのラット及びイヌの反復経皮投与毒性試験では、反復経皮投与可能な最高用量(最大面積)[ラット:20 mg/kg/日(25 cm^2/kg)、イヌ:10 mg/kg/日(12.5 cm^2/kg)]の単回経皮投与後にいずれの動物種にも死亡は認められず、毒性兆候も認められなかった。ブロナンセリンの毒性試験では、ラットに死亡が認められ、概略の致死量は経口投与毒性試験では雄で2000 mg/kgを超える量及び雌で2000 mg/kgであり、腹腔内投与毒性試験では雌雄共に500 mg/kgであった。イヌでは死亡は認められず、概略の致死量は雌雄共に960 mg/kgを超える量であった。毒性兆候として、ラットでは自発運動の減少、腹臥、眼瞼下垂、傾眠、呼吸緩徐、体重減少及び乳腺の発達が認められ、イヌでは腹筋の力み運動、嘔吐、自発運動の減少、傾眠及び震えが認められた。曝露評価が行われたラット及びイヌの反復経口投与毒性試験の最高用量、すなわちラット13週間反復経口投与毒性試験の50 mg/kg/日及びイヌ13週間反復経口投与毒性試験の100 mg/kg/日でも死亡は認められず、これらの毒性試験での曝露量は、反復経皮投与可能なロナセンテープの最高用量を動物に投与した時及び最大臨床投与量での曝露を大きく上回っていた。

(2) 反復投与毒性試験

ロナセンテープの反復経皮投与毒性試験として、ラット及びイヌの4週間及び13週間反復経皮投与毒性試験を実施し、投与箇所への影響及び全身曝露による毒性を評価した。なお、4週間反復経皮投与毒性試験の結果、投与経路を経口から経皮に変更したことによる新たな毒性所見は認められなかったことから、13週間反復経皮投与毒性試験では、投与箇所への影響を中心に評価した。また、ヒトで経皮投与特有の代謝物が生成される可能性は低いと考えられること、ブロナンセリンの反復経口投与毒性試験では、最大臨床投与量での曝露量よりも十分に高い曝露量での毒性評価が行われていることから、経皮投与時のブロナンセリンの全身曝露による毒性は、ブロナンセリンの経口投与毒性試験の成績から評価可能と考えられ、全身曝露による毒性評価を目的とした長期反復経皮投与毒性試験は実施しなかった。

ラット及びイヌにそれぞれ、最高用量(反復経皮投与可能なテープ剤の最大面積)として20 mg/kg/日(25 cm^2/kg)及び10 mg/kg/日(12.5 cm^2/kg)を4週間又は13週間反復経皮投与した。また、低及び中用量として、ラットでは2及び6 mg/kg/日(2.5及び7.5 cm^2/kg)、

イヌでは 1 及び 3 mg/kg/日（1.25 及び 3.75 cm^2/kg）を設定した。

投与箇所（皮膚）では、ラット及びイヌでプラセボテープの反復投与による皮膚への影響が認められ、ラットでは、ロナセンテープ群でより強く認められた。すなわち、ラットの 4 週間及び 13 週間反復経皮投与毒性試験では、プラセボテープ群及びロナセンテープ群の全群に表皮の肥厚及び真皮の炎症性細胞浸潤が認められ、ロナセンテープ群では、プラセボテープ群に比較してそれらの変化の程度が強くなる傾向がみられた。イヌの 4 週間及び 13 週間反復経皮投与毒性試験では、プラセボテープの物理的刺激による変化が認められ、ロナセンテープ群でも同程度であった。

全身性の毒性として、ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験では、20 mg/kg/日群の雄に体重増加抑制傾向及び摂餌量の低値傾向、尿量及び尿中電解質排泄量の低値又は低値傾向、並びに尿浸透圧の高値が認められ、無毒性量は雄で 6 mg/kg/日、雌で 20 mg/kg/日であった。イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験では、全身性の毒性は認められず、無毒性量は 10 mg/kg/日であった。これらの反復経皮投与毒性試験の無毒性量の全身曝露は、最大臨床投与量での曝露量を上回っていた。

反復経皮投与毒性試験で認められた投与箇所（皮膚）の変化及び全身性の毒性は、すべて回復した。

なお、ブロナンセリンを反復経口投与した時の主な毒性変化として、ラットでは自発運動の減少及び眼瞼下垂、体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少並びに肝臓への影響、イヌでは嘔吐、震え及び自発運動の減少、体重の増加抑制及び減少、摂餌量の減少、血液学的パラメータの変動、肝臓への影響、並びにリンパ組織及び神経細胞での脂質症が認められている。

(3) 遺伝毒性試験

ブロナンセリン及びその主要代謝物の遺伝毒性は、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU 細胞）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた経口投与による小核試験で評価されており、いずれも陰性と判定されている。経口投与によるブロナンセリンの全身曝露は最大臨床投与量での曝露量を十分に上回ると考えられ、また、ヒトで経皮投与特有の代謝物が生成される可能性は低いと考えられることから、新たな遺伝毒性試験は実施しなかった。

(4) がん原性試験

ラットを用いた経皮がん原性試験では投与箇所（皮膚）のがん原性のみを評価し、陰性であった。全身性のがん原性は、既にブロナンセリンの経口投与によるがん原性試験により、十分な曝露条件で評価されている。ブロナンセリンの経口投与によるがん原性試験では、マウスで乳腺腺癌及び下垂体腺腫の発生率の増加が、ラットで乳腺腺癌の発生率の増加が認められているが、ブロナンセリンのドパミン D_2 受容体遮断作用によるプロラクチン分泌作用に起因するものであり、ヒトでの発がんリスクを示唆するものではないと考えられている。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性は、ブロナンセリンの経口投与による生殖発生毒性試験で十分な曝露条件で評価されていることから、新たな生殖発生毒性試験は実施しなかった。ブロナンセリンのラット及びウサギを用いた経口投与による生殖発生毒性試験では、親動物又は母動物に毒性が認められる投与量でも、胎児に発育抑制、致死作用及び催奇形性は認められていない。雌ラットの妊娠前投与試験で発情休止期の延長、発情休止期の延長に伴う発情回数の減少及び交尾所要日数の延長、交尾率の低下、黄体数の減少、並びに黄体数の減少に伴う生存胎児数の減少が認められているが、これらはブロナンセリンの薬理作用であるドパミン D_2 受容体遮断作用に起因する変化と考えられている。ラットを用いた胎児の器官形成期投与試験で母動物の分娩及び哺育、並びに次世代児への影響がみられ、ラットの周産期及び授乳期投与試験では周産期及び出生直後に次世代児への影響が認められているが、これらは母動物の状態悪化又は哺育行動の欠如に起因する変化と考えられている。

(6) 局所刺激性試験

4 ヵ所の投与箇所（皮膚）をローテーションしながらロナセンテープをラットに 4 週間反復経皮投与した毒性試験ではロナセンテープ群のみに落屑が認められ、ロナセンテープによる局所刺激性が認められた。ラットの皮膚の同一箇所に 2 週間反復経皮投与した局所刺激性試験では、プラセボテープ投与箇所にごく軽度から明らかな紅斑が認められたのに対し、ロナセンテープ投与箇所ではごく軽度から強い紅斑及びごく軽度の浮腫が認められ、ロナセンテープによる局所刺激性が認められた。同一箇所に 2 週間反復経皮投与したときの局所刺激性は、プラセボテープ及びロナセンテープ投与箇所ともに、4 ヵ所の投与箇所をローテーションしながら投与した 4 週間反復経皮投与試験よりも強く認められた。

ミニブタの同一箇所へのブロナンセリン軟膏の4週間及び39週間反復経皮投与による局所刺激性試験では、長期反復経皮投与が可能な被験物質として軟膏を選択し、技術的に作製可能な最高濃度である 12 w/w%軟膏を使用した。39 週間反復経皮投与局所刺激性試験では、媒体軟膏投与箇所に紅斑及び浮腫が、ブロナンセリン軟膏投与箇所では紅斑発現の頻度及び程度の増強傾向が認められ、ブロナンセリン軟膏による局所刺激性が認められた。ブロナンセリン軟膏投与箇所の変化はごく軽度又は明らかな紅斑として投与期間中繰り返し認められ、反復投与による皮膚反応の程度の増加は認められなかった。

以上の反復経皮投与試験で認められた皮膚刺激性はいずれも回復性を示した。

ロナセンテープの申請製剤と旧処方製剤との局所刺激性を比較検討した。申請製剤では、粘着剤の[redacted]、溶解補助剤の[redacted]及び架橋剤の[redacted]の[redacted]、並びに[redacted]の[redacted]を[redacted]、[redacted]が[redacted]、旧処方製剤に比較して皮膚から剥がれにくくなっていると考えられた。ミニブタを用いて申請製剤の皮膚刺激性を旧処方製剤と比較した結果、申請製剤に処方変更したことによる皮膚刺激性の増強は認められなかった。また、ヒト PK 比較試験（2.7.1.2.1 及び 5.3.1.2.01）の結果、処方変更による経皮吸収性の差異はなく、申請製剤及び旧処方製剤ともに皮膚刺激性に問題は認められず、貼付部位関連の有害事象も

発現しなかった。以上のことから、製剤処方の変更が投与箇所の安全性に与える影響はないと考えた。

(7) その他の毒性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験は陰性であり、皮膚光毒性試験では光毒性は認められなかった。皮膚光感作性試験では、陽性反応が認められた。

長期反復経皮投与試験でブロナンセリン軟膏を可能な限り高濃度で塗布するための検討として、ブロナンセリンを 10 w/w%及び技術的に作製可能な最高濃度である 12 w/w%含有する軟膏の皮膚刺激性を検討すると共に、皮膚透過性の検討として、血漿中ブロナンセリン濃度を測定した。その結果、12 w/w%含有軟膏と 10 w/w%含有軟膏を同用量投与した時の皮膚刺激性はいずれもごく軽度であり、経皮吸収性はほぼ同等であった。本結果から、12 w/w%軟膏は、皮膚刺激性に問題のない最高濃度の軟膏であることが確認された。このことから、軟膏を用いた局所刺激性試験、がん原性予備試験及びがん原性試験では、12 w/w%軟膏を用いた。

ロナセンテープ中に認められる不純物には、ブロナンセリンの不純物A*[redacted]があり、[redacted]%として管理される。[redacted]の局所刺激性を、ロナセンテープ及び不純物A*[redacted]を添加したロナセンテープを用いて比較した結果、不純物A*[redacted]による皮膚刺激性の増強は認められなかった。また、[redacted]%の不純物A*[redacted]を含有するロナセンテープを 80 mg/日でヒトに投与すると仮定した場合の不純物A*[redacted]の全身曝露は、ブロナンセリンの経口投与毒性試験での不純物A*[redacted]の全身曝露に比較しておおむね低いことが確認された。

新規添加剤の毒性試験として、MA-0205 の毒性試験を実施した。ラット及びイヌの単回経皮投与毒性試験の 2000 mg/kg、ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験の 1000 mg/kg/日の用量で影響は認められなかった。*in vitro* 遺伝毒性試験は陰性を示し、皮膚刺激性（ウサギ）、皮膚感作性（モルモット）、皮膚光毒性（モルモット）及び皮膚光感作性（モルモット）も認められなかった。MA-0205 の生物学的反応性試験の *in vitro* 試験で細胞毒性は認められず、*in vivo* 試験として実施したマウスを用いた全身投与試験及びウサギを用いた皮内反応試験では、皮膚への長期的接触（30 日以上）又は粘膜へ短期・中期的接触（24 時間以上 30 日まで）する表面接触医療機器に要求される生体適合性を有する医用材料と同等の試験結果を示した。経皮吸収の可能性のある[redacted]を構成する[redacted]（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）の長期反復投与毒性、*in vivo* 遺伝毒性及び生殖発生毒性を公表文献又は毒性試験結果に基づいて評価した。その結果、[redacted]のラット 12 ヵ月間反復経口投与毒性試験では、2000 及び 5000 ppm 群の雄で飲水量及び摂餌量の低値、並びに体重増加量の低値が認められ、無毒性量は 800 ppm（40 mg/kg/日）とされている。また、[redacted]のラット 24 ヵ月間反復経口投与毒性試験では 150 mg/kg/日以上の群で体重増加の抑制が、500 mg/kg/日では不活発、粗毛及び努力呼吸が認められ、無毒性量は 50 mg/kg/日とされている。[redacted]のラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験では、[redacted]による影響は認められず、無毒性量は 10 mg/kg/日であった。細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）及び *in vivo* 遺伝毒性試験で[redacted]、[redacted]及び[redacted]はいずれも陰性と評価されている。がん原性については、[redacted]及び[redacted]の経皮

投与試験では、いずれも遺伝毒性による皮膚発がんは認められていない。生殖発生毒性については、ラット及びウサギで[redacted]に、ラットで[redacted]及び[redacted]に、次世代児に対する致死作用及び催奇形性は認められていない。以上のように、[redacted]の[redacted]であり、経皮吸収性をほとんど示さない[redacted]は、全身性の影響は及ぼさないと考えられた。更に、[redacted]を構成する[redacted]が全身性及び投与箇所への影響、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性を示す懸念は低いと考えられた。また、各毒性試験の無毒性量と、臨床最大投与量のロナセンテープに含まれる[redacted]量及び[redacted]量とのマージン（表2.6.6.9-3）は大きいことが示された。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

ロナセンテープの単回経皮投与毒性試験は実施しなかったが、単回投与時の投与箇所への影響は、ラット（4 週間：2.6.6.3.1.1、13 週間：2.6.6.3.1.2）及びイヌ（4 週間：2.6.6.3.2.1、13 週間：2.6.6.3.2.2）の反復経皮投与毒性試験、ラット（2 週間：2.6.6.7.1）及びミニブタ（4 週間：2.6.6.7.2、39 週間：2.6.6.7.3、申請製剤 4 週間：2.6.6.7.4）を用いた局所刺激性試験、並びにモルモットを用いた皮膚感作性試験（2.6.6.8.1）、皮膚光毒性試験（2.6.6.8.2）及び皮膚光感作性試験（2.6.6.8.3）により評価した。全身への影響は、ラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験、並びにブロナンセリンの経口及び腹腔内投与毒性試験により評価した。

投与箇所への影響として、皮膚感作性試験では、非感作群にロナセンテープを 24 時間単回閉塞投与した箇所に、皮膚反応としてごく軽度から明らかな紅斑及び軽度の浮腫が認められた。皮膚光毒性試験では、ロナセンテープ 24 時間単回閉塞投与後の紫外線 A 波（UVA）非照射部位に、皮膚反応としてごく軽度の紅斑が認められた。皮膚光感作性試験では、非感作群にロナセンテープを 24 時間単回閉塞投与後、UVA 非照射とした部位に、皮膚反応としてごく軽度の紅斑が認められた。ラット 2 週間局所刺激性試験では、ロナセンテープの単回投与後にごく軽度の紅斑が認められた。反復経皮投与毒性試験及びミニブタを用いた局所刺激性試験では、ロナセンテープの単回投与後に投与箇所への影響は認められなかった。

全身への影響として、ラット及びイヌの反復経皮投与毒性試験では、反復経皮投与可能な最高用量（最大面積）[ラット：20 mg/kg/日（25 cm^2/kg）、イヌ：10 mg/kg/日（12.5 cm^2/kg）]の単回経皮投与後にいずれの動物種にも死亡は認められず、毒性兆候も認められなかった。

ブロナンセリンの単回投与毒性は、ラットでは経口投与（投与量：250～2000 mg/kg）（1.13.1.1CTD2.6.7.5）及び腹腔内投与（投与量：500～2000 mg/kg）（1.13.1.1CTD2.6.7.5）で、イヌでは経口投与（投与量：120～960 mg/kg）（1.13.1.1CTD2.6.7.5）により既に評価されている。これらの試験では、ラットに死亡が認められ、経口投与による概略の致死量は雄で 2000 mg/kg を超える量及び雌で 2000 mg/kg であり、腹腔内投与による概略の致死量は雌雄共に 500 mg/kg であった。イヌでは死亡は認められず、経口投与による概略の致死量は雌雄共に 960 mg/kg を超える量であった。毒性兆候として、ラットに自発運動の減少、腹臥、眼瞼下垂、傾眠、呼吸緩徐、体重減少及び乳腺の発達が認められ、イヌでは腹筋の力み運動、嘔吐、自発運動の減少、傾眠及び震えが認められた（1.13.1.1CTD2.6.6）。また、単回投与毒性試験では全身曝露評価は行われなかったが、曝露評価が行われた反復経口投与毒性試験の最高用量、すなわちラット 13 週間反復経口投与毒性試験（1.13.1.1CTD2.6.7.7A）の 50 mg/kg/日及びイヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（1.13.1.1CTD2.6.7.7E）の 100 mg/kg/日でも死亡は認められず、それぞれの投与 1 日の血漿中ブロナンセリン濃度は、動物への反復経皮投与可能な最高用量の曝露量及び最大臨床投与量での曝露量を大きく上回っていた（表 2.6.6.2-1）。

表 2.6.6.2-1 毒性試験の最高用量での血漿中曝露量と臨床最大投与量での血漿中曝露量とのマージン（単回投与時）：ブロナンセリン

投与経路	試験名	試験系	曝露量（投与 1 日）		ヒト曝露量とのマージン [1)]	
			C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max}	AUC
経皮	4 週間反復	ラット	雄 16.8/雌 27.8[2)] (20 mg/kg/日)	雄 326/雌 483[2)] (20 mg/kg/日)	雄 20.1/雌 33.3	雄 12.3/雌 18.3
		イヌ	雄 5.48/雌 2.62[3)] (10 mg/kg/日)	雄 57.3/雌 25.7[3)] (10 mg/kg/日)	雄 6.57/雌 3.14	雄 2.17/雌 0.973
経口	13 週間反復	ラット	雄 1450/雌 1910[4)] (50 mg/kg/日)	雄 7250/雌 12000[4)] (50 mg/kg/日)	雄 1730/雌 2290	雄 275/雌 454
		イヌ	雄 1440/雌 959[5)] (100 mg/kg/日)	雄 10300/雌 5820[5)] (100 mg/kg/日)	雄 1730/雌 1150	雄 388/雌 221

1) マージンの算出には、加温の影響試験（2.7.2.2.2.6）の結果［40 mg 1 枚を 24 時間経皮投与（非加温）した時の C_{max}（0.417 ng/mL）及び $AUC_{0\text{-}last}$（13.2 ng·h/mL）］から算出した、臨床最大投与量 80 mg/日での単回投与後の曝露量（C_{max} 0.834 ng/mL 及び $AUC_{0\text{-}last}$ 26.4 ng·h/mL）を用いた。

2) ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号[redacted]）における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ を示す。

3) イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号[redacted]）における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ を示す。

4) 最高用量（50 mg/kg/日）（1.13.1.1CTD2.6.7.7A）の血漿中濃度を、10 mg/kg の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$（1.13.1.1CTD2.6.7.7D）から算出した。

5) 最高用量（100 mg/kg/日）（1.13.1.1CTD2.6.7.7E）の血漿中濃度を、30 mg/kg の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$（1.13.1.1CTD2.6.7.7I）から算出した。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 ラットにおける反復投与試験

2.6.6.3.1.1 ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験

【表 2.6.7.5-1】（評価資料、GLP 適用）

ロナセンテープ旧処方製剤を雌雄 Sprague-Dawley ラットに 4 週間反復経皮投与して、その毒性及び全身曝露を評価すると共に、2 週間の回復期間を設け、毒性の回復性を検討した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.2.01）。主群には 1 群雌雄各 10 例、回復群には高用量群に雌雄各 6 例及び TK 群には 1 群雌雄各 6 例又は 9 例（ロナセンテープ群のみ）のラット（投与開始時 8 週齢）を用い、ロナセンテープを 2、6 及び 20 mg/kg/日（2.5、7.5 及び 25 cm^2/kg）の用量で 1 日 1 回、毛刈りした 4 ヵ所の投与箇所をローテーションしながら反復経皮投与した。高用量の 20 mg/kg/日（25 cm^2/kg）は、反復経皮投与可能な最高用量（最大面積）として設定した。基剤対照群にはプラセボテープ（25 cm^2/kg）を同様に投与し、更に、プラセボテープの影響を検討するために、ロナセンテープ群及びプラセボテープ群と同様に毛刈りした箇所を被覆材で覆う擬処置対照群を設けた（主群に 1 群雌雄各 10 例及び回復群に 1 群雌雄各 6 例）。TK の成績を、2.6.4.1.3.1.2.1 及び表 2.6.5.4-1 に示す。

いずれの用量でもロナセンテープに関連した死亡は認められなかった。

20 mg/kg/日群の雄では、体重増加抑制傾向及び摂餌量の低値傾向が認められ、尿量、尿中ナトリウム、カリウム及びクロライド排泄量の低値又は低値傾向、並びに尿浸透圧の高値も認められた。

投与箇所（皮膚）の変化として、擬処置対照群には異常は認められなかったが、基剤対照群及びロナセンテープ群の全群に表皮の肥厚及び真皮の炎症性細胞浸潤が認められ、ロナセンテープ群では、基剤対照群に比較してそれらの変化の程度が強くなる傾向がみられた。また、20 mg/kg/日群では落屑が認められた。

その他の変化として、2、6 及び 20 mg/kg/日群の雌で乳腺の小葉過形成、6 及び 20 mg/kg/日群の雌で体重増加傾向、子宮重量の低値又は低値傾向、膣の粘液変性及び卵巣の黄体肥大、20 mg/kg/日群の雌で下垂体重量の低値傾向が認められた。また、20 mg/kg/日群の雄でも乳腺の雌性化が認められた。同様の変化は経口投与時でも認められており、ブロナンセリンのドパミン D_2 受容体遮断作用による、血中プロラクチンの上昇に起因して発現したものと考えられたことから、毒性ではないと判断されている（1.13.1.1CTD2.6.6）。

回復性試験では、下垂体重量は引き続き低値であったが、その他の変化はすべて回復した。

本試験における全身毒性に関する無毒性量は雄で 6 mg/kg/日、雌で 20 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.9-1 に示すように、4 週間反復経皮投与毒性試験の最高用量でのブロナンセリンの全身曝露は、ブロナンセリンの反復経口投与毒性試験の最高用量での全身曝露に比較して低いことが確認された。また、考察及び結論の項（2.6.6.9）で述べるように、4 週間反復経皮投与毒性試験において投与経路の変更による新たな全身性の毒性所見は認められなか

った。

2.6.6.3.1.2　ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験

【表 2.6.7.5-2】（評価資料、GLP 適用）

ロナセンテープ旧処方製剤を雌雄 Sprague-Dawley ラットに 13 週間反復経皮投与して、その毒性及び全身曝露を評価すると共に、4 週間の回復期間を設け、毒性の回復性を検討した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.2.02）。主群には 1 群雌雄各 10 例、回復群には高用量群に雌雄各 6 例及び TK 群として 1 群雌雄各 7 例又は 10 例（ロナセンテープ群のみ）のラット（投与開始時 8 週齢）を用い、ロナセンテープを 2、6 及び 20 mg/kg/日（2.5、7.5 及び 25 cm^2/kg）の用量で 1 日 1 回、毛刈りした 4 ヵ所の投与箇所をローテーションしながら反復経皮投与した。高用量の 20 mg/kg/日（25 cm^2/kg）は、反復経皮投与可能な最高用量（最大面積）として設定した。基剤対照群にはプラセボテープ（25 cm^2/kg）を同様に投与し、更に、プラセボテープの影響を検討するために、ロナセンテープ群及びプラセボテープ群と同様に毛刈りした箇所を被覆材で覆う擬処置対照群を設けた（主群に 1 群雌雄各 10 例及び回復群に 1 群雌雄各 6 例）。TK の成績を、2.6.4.1.3.1.2.1 及び表 2.6.5.4-2 に示す。なお、前項（2.6.6.3.1.1）に示す結果及びヒトで経皮投与特有の代謝物が生成される可能性は低いと考えられることから（2.6.4）、本試験では病理組織学的検査は投与箇所（皮膚）及び肉眼異常として認められた乳腺の腫瘤についてのみ実施し、全身毒性の無毒性量は求めなかった。

いずれの用量でもロナセンテープに関連した死亡は認められなかった。

投与箇所（皮膚）の変化として、20 mg/kg/日群の雄、並びに 6 及び 20 mg/kg/日群の雌で紅斑が認められた。また、6 mg/kg/日群の雄 1 例、並びに 6 及び 20 mg/kg/日群の雌各 1 例で落屑が認められた。これらの投与箇所（皮膚）の変化は、投与期間中、少数例に散発的に認められ、反復投与による皮膚反応の頻度及び程度の増加は認められなかった。病理組織学的には、擬処置対照群には異常は認められなかったが、基剤対照群の雌及びロナセンテープ群の全群の雌雄で表皮の肥厚が、基剤対照群及びロナセンテープ群の全群の雌雄で真皮の炎症性細胞浸潤が認められた。これらの変化の発現頻度は基剤対照群に比較してロナセンテープ群で増加する傾向がみられた。

20 mg/kg/日群の雄では、体重増加抑制、並びに摂餌量及び摂水量の低値が認められ、尿量、並びに尿中ナトリウム、カリウム及びクロライドの排泄量の低値も認められた。20 mg/kg/日群の雌では、総コレステロール及びリン脂質の低値が認められた。

その他の変化として、ロナセンテープ群の雌では、体重増加（6 mg/kg/日群）、子宮重量の低値（6 及び 20 mg/kg/日群）及び下垂体重量の低値（20 mg/kg/日群）が認められた。これらの変化は、ブロナンセリンのドパミン D_2 受容体遮断作用によるプロラクチン分泌亢進に起因して発現したものと考えられたことから [5]、毒性ではないと判断した。また、乳腺腺癌が 20 mg/kg/日群の雌 1 例に認められた。ブロナンセリンの経口投与による Fischer 344 ラットを用いたがん原性試験（1.13.1.1CTD2.6.7.10D）では乳腺腺癌が認められており

（1.13.1.1CTD2.6.6）、本試験においてもロナセンテープと乳腺腺癌の関連性が疑われた。しかしながら、ラットの 13 週間及び 26 週間反復経口投与試験（1.13.1.1CTD2.6.7.7A 及び 1.13.1.1CTD2.6.7.7B）では、20 mg/kg/日の経皮投与におけるブロナンセリンの全身曝露を大きく上回る曝露量を示したものの、乳腺の腫瘍は認められていない（1.13.1.1CTD2.6.6）。加えて、本試験でも 20 mg/kg/日群の他の雌で乳腺に変性や前腫瘍病変が認められなかったこと、また乳腺腺癌は若齢の SD 系ラットでも自然発生が報告されていること [6]から、本試験で認められた乳腺腺癌は偶発性の変化と考えられた。

ロナセンテープの影響として認められた上記の変化は、20 mg/kg/日群の雌における総コレステロール及びリン脂質の低値を除き、4 週間の回復期間中に回復した

2.6.6.3.2　イヌにおける反復経皮投与毒性試験

2.6.6.3.2.1　イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験

【表 2.6.7.5-3】（評価資料、GLP 適用）

ロナセンテープ旧処方製剤を雌雄ビーグル犬に 4 週間反復経皮投与して、その毒性及び全身曝露を評価すると共に、2 週間の回復期間を設け、毒性の回復性を検討した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.2.03）。主群には 1 群雌雄各 3 例及び回復群には高用量群に雌雄各 2 例のビーグル犬（投与開始時 8～9 ヵ月齢）を用い、ロナセンテープを 1、3 及び 10 mg/kg/日（1.25、3.75 及び 12.5 cm^2/kg）の用量で 1 日 1 回、毛刈りした 4 ヵ所の投与箇所をローテーションしながら反復経皮投与した。高用量の 10 mg/kg/日（12.5 cm^2/kg）は、反復経皮投与可能な最高用量（最大面積）として設定した。基剤対照群にはプラセボテープ（12.5 cm^2/kg）を同様に投与し、更に、プラセボテープの影響を検討するために、ロナセンテープ群及びプラセボテープ群と同様に毛刈りした箇所を被覆材で覆う擬処置対照群を設けた（主群に 1 群雌雄各 3 例及び回復群に 1 群雌雄各 2 例）。TK の成績を、2.6.4.1.3.1.2.2 及び表 2.6.5.4-3 に示す。

いずれの用量でも死亡及び全身性の毒性は認められなかった。

投与箇所（皮膚）の変化として、擬処置対照群、基剤対照群及びロナセンテープ群の全群に表皮の肥厚及び真皮の炎症性細胞浸潤が認められ、基剤対照群及びロナセンテープ群では、擬処置対照群に比較してそれらの変化の発現頻度及び程度が増加する傾向がみられた。しかしながら、基剤対照群とロナセンテープ群でそれらの変化の発現頻度及び程度はほぼ同じであった。また回復性試験では、これらの変化はすべて回復した。

本試験における全身毒性の無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.9-1 に示すように、4 週間反復経皮投与毒性試験の最高用量でのブロナンセリンの全身曝露は、ブロナンセリンの反復経口投与毒性試験の最高用量での曝露量に比較して低いことが確認された。また、考察及び結論の項（2.6.6.9）で述べるように、4 週間反復経皮投与毒性試験において投与経路の変更による新たな全身性の毒性所見は認められなかった。

2.6.6.3.2.2　イヌ 13 週間反復経皮投与毒性試験

【表 2.6.7.5-4】（評価資料、GLP 適用）

ロナセンテープ旧処方製剤を雌雄ビーグル犬に 13 週間反復経皮投与して、その毒性及び全身曝露を評価すると共に、4 週間の回復期間を設け、毒性の回復性を検討した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.2.04）。主群には 1 群雌雄各 3 例及び回復群には高用量群に雌雄各 2 例のビーグル犬（投与開始時 7～8 ヵ月齢）を用い、ロナセンテープを 1、3 及び 10 mg/kg/日（1.25、3.75 及び 12.5 cm^2/kg）の用量で 1 日 1 回、毛刈りした 4 ヵ所の投与箇所をローテーションしながら反復経皮投与した。高用量の 10 mg/kg/日（12.5 cm^2/kg）は、反復経皮投与可能な最高用量（最大面積）として設定した。基剤対照群にはプラセボテープ（12.5 cm^2/kg）を同様に投与し、更に、プラセボテープの影響を検討するために、ロナセンテープ群及びプラセボテープ群と同様に毛刈りした箇所を被覆材で覆う擬処置対照群を設けた（主群に 1 群雌雄各 3 例及び回復群に 1 群雌雄各 2 例）。TK の成績を、2.6.4.1.3.1.2.2 及び表 2.6.5.4-4 に示す。なお、前項（2.6.6.3.2.1）に示す結果及びヒトで経皮投与特有の代謝物が生成される可能性は低いと考えられることから（2.6.4）、本試験では病理組織学的検査は投与箇所（皮膚）についてのみ実施し、全身毒性の無毒性量は求めなかった。

いずれの用量でも死亡及び全身性の毒性は認められなかった。

投与箇所（皮膚）の変化として、基剤対照群及び 1 mg/kg/日群の雄、並びに 10 mg/kg/日群の雌で紅斑が認められた。このうち基剤対照群の雄及び 10 mg/kg/日群の雌では浮腫及び丘疹も認められた。これらの投与箇所（皮膚）の変化は投与期間中繰り返し認められ、反復投与による皮膚反応の頻度及び程度の増加は認められなかった。病理組織学的には、擬処置対照群に表皮の肥厚が、基剤対照群及びロナセンテープ群の全群に表皮の肥厚及び真皮の炎症性細胞浸潤が認められた。基剤対照群及びロナセンテープ群では、擬処置対照群に比べそれらの変化の程度及び発現頻度が増加する傾向がみられた。しかしながら、基剤対照群とロナセンテープ群でそれらの変化の程度及び発現頻度はほぼ同じであった。

回復性試験では、投与期間中又は投与期間終了時に認められた変化はすべて回復した。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

ブロナンセリン及びその主要代謝物の遺伝毒性は、細菌を用いた復帰突然変異試験（1.13.1.1CTD2.6.7.8A）、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験（1.13.1.1CTD2.6.7.8B）及びマウスを用いた経口投与による小核試験（1.13.1.1CTD2.6.7.9）で評価されており、いずれも陰性と判定されている（1.13.1.1CTD2.6.6）。なお、経口投与によるブロナンセリンの全身曝露はロナセンテープの経皮投与毒性試験の最高用量群での曝露量を上回り（表 2.6.6.9-1）、また、ヒトで経皮投与特有の代謝物が生成される可能性は低いと考えられることから（2.6.4）、新たな遺伝毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.5　がん原性試験

2.6.6.5.1　ラット 13 週間経皮がん原性予備試験

【表 2.6.7.8-1】（評価資料、GLP 適用）

ロナセンテープの貼付と剥離を繰り返すことによって皮膚への物理的刺激の影響が加わり、同一箇所へのテープ剤の長期反復経皮投与毒性評価が困難になると考えられたため、104 週間がん原性試験及びその用量設定試験である 13 週間経皮がん原性予備試験では、テープ剤の代わりに、軟膏剤を用いた。軟膏剤の濃度は技術的に作製可能な最高濃度である 12 w/w%とした。ブロナンセリン軟膏を経口摂取できない条件下で評価したラット 10 日間経皮投与試験の結果、ラットでの単位時間・単位面積当たりの経皮吸収量（0.75、1.6 μg/hr/cm^2）は、ヒト（0.89 μg/hr/cm^2）と同程度以上であることが示唆された（2.6.4）。

104 週間がん原性試験の用量設定をするため、ブロナンセリン軟膏を雌雄 Sprague-Dawley ラットに 13 週間反復経皮投与して、その毒性及び全身曝露を評価した（試験番号 [redacted]、資料 4.2.3.4.1.01）。主群には 1 群雌雄各 10 例及び TK 群として 1 群雌雄各 12 例（ブロナンセリン軟膏群のみ）のラット（投与開始時 6 週齢）を用い、媒体（基剤軟膏；20 μL/body/日、2 cm^2）又は 12 w/w%濃度のブロナンセリン軟膏を 0.3、0.8 及び 2 mg/body/日（投与量；3、8 及び 20 μL/body/日、投与面積；2 cm^2）の用量で、毛刈りした背部皮膚の同一箇所に投与（開放投与）した。媒体の影響を検討するために、生理食塩水（20 μL/body/日）を投与する対照群を設けた（雌雄各 5 例）。TK の成績を 2.6.4.1.3.2.1 及び表 2.6.5.6-1 に示す。

一般状態では、ブロナンセリン軟膏群の雌雄の全群で自発運動の減少が投与 1 日より認められた。更に、0.8 mg/body/日群の雌及び 2 mg/body/日群の雌雄で眼瞼下垂が認められた。これらの症状は投与 15 日以降では認められなかった。

0.8 及び 2 mg/body/日群の雄で体重の低値が認められ、投与終了時の平均体重は媒体対照群に対しそれぞれ 12 及び 17%低値であった。2 mg/body/日群の雌でも体重の低値が認められ、投与終了時の平均体重は媒体対照群に対し 8%低値であった。0.3 mg/body/日群の雌、並びに 0.8 及び 2 mg/body/日群の雌雄で摂餌量の低値が認められた。

投与箇所（皮膚）への影響として、剖検では雌雄共にブロナンセリン投与に関連する所見は認められなかった。病理組織学的検査では、0.8 及び 2 mg/body/日群の雄、並びに 2 mg/body/日群の雌で扁平上皮の過形成の発現頻度及び程度が媒体対照群に比べて増加し

た。更に、0.8 及び 2 mg/body/日群の雌雄で真皮の細胞浸潤の発現頻度の増加が認められた。投与箇所（皮膚）への影響は、2 mg/body/日群では雌雄で同程度であったが、0.8 mg/body/日群では雄で雌より強く認められた。

以上のように、ブロナンセリン軟膏は、0.8 及び 2 mg/body/日で雌雄共に投与箇所（皮膚）の病理組織学的変化を生じ、弱い刺激性を有することが示唆された。皮膚への影響は、2 mg/body/日群では雌雄で同程度であったが、0.8 mg/body/日群では雄で雌より強く認められた。ブロナンセリン軟膏群の雌雄に、一般状態、体重、摂餌量にブロナンセリン投与による全身性の影響が認められた。特に、2 mg/body/日群の雄では、体重への影響が顕著であり、投与終了時の平均体重は媒体対照群に対し 17%低値を示した。

2.6.6.5.2　ラット 104 週間経皮がん原性試験

【表 2.6.7.8-2】（評価資料、GLP 適用）

全身性のがん原性評価は、経口投与のがん原性試験により実施済みであることから、経皮がん原性試験では投与箇所（皮膚）のがん原性のみを評価した。ラット、イヌ及びミニブタの経皮投与毒性試験の投与箇所（皮膚）への影響に質的に雌雄差は認められなかったことから、経皮がん原性試験は片性での評価とし、雌に比べて皮膚の病理組織学的変化が強い雄を選択するのが妥当と考えられたことから、雄を選択した。

がん原性試験の投与量は 13 週間経皮がん原性予備試験（2.6.6.5.1）の成績に基づき設定した。すなわち、13 週間経皮がん原性予備試験で認められた皮膚への刺激性の程度と、舐め取りによると考えられる軟膏の経口摂取による全身影響として認められた体重の低値を考慮し、104 週間経皮がん原性試験では、最大耐量と考えられる 0.8 mg/body/日を高用量に設定した。なお、13 週間経皮がん原性予備試験のブロナンセリン及びその代謝物の全身曝露は、雄よりも雌で高い値を示す傾向にあったが、この全身曝露はブロナンセリン軟膏の経口摂取を反映したものと考えられ、投与箇所（皮膚）のがん原性評価を目的とした 104 週間経皮がん原性試験では、上述の通り、雌に比べて皮膚の病理組織学的変化が強い雄を選択した。

ブロナンセリン軟膏を雄 Sprague-Dawley ラットに 104 週間反復経皮投与して、投与箇所（皮膚）のがん原性を評価した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.4.1.02）。1 群 60 例のラット（投与開始時 6 週齢）を用い、媒体（基剤軟膏；8 μL/body/日、2 cm^2）又はブロナンセリン軟膏（6.5 w/w%又は 12 w/w%）を 0.43 及び 0.8 mg/body/日（投与量；8 μL/body/日、投与面積；2 cm^2）の用量で、毛刈りした背部皮膚の同一箇所に投与（開放投与）した。

生存率にブロナンセリン投与の影響は認められなかった。

一般状態では、0.43 及び 0.8 mg/body/日群で自発運動の減少が投与 1 日より認められたが、0.43 mg/body/日群で投与 2 日以降、0.8 mg/body/日群で投与 11 日以降には、自発運動の減少は認められなかった。

0.43 及び 0.8 mg/body/日群で体重及び摂餌量の低値が認められ、投与終了時の平均体重は媒体対照群のそれぞれ 18 及び 25%低値であった。

投与箇所（皮膚）にはブロナンセリン投与に関連する症状、触診による腫瘤観察時の腫瘤の形成、剖検時の異常所見は認められなかった。病理組織学的検査では、0.8 mg/body/日群で扁平上皮の過形成及び真皮の細胞浸潤の発現頻度のわずかな増加が認められたが、腫瘍性病変は認められなかった。

以上のように、ブロナンセリン軟膏の 104 週間経皮がん原性試験では、投与箇所（皮膚）にがん原性は認められなかった。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

ブロナンセリンの生殖発生毒性は、ラットの受胎能試験（1.13.1.1CTD2.6.7.12A）、ラットの妊娠前（1.13.1.1CTD2.6.7.12B）及び妊娠初期投与試験（1.13.1.1CTD2.6.7.12C）、ラット（1.13.1.1CTD2.6.7.13A）及びウサギを用いた胎児の器官形成期投与試験（1.13.1.1CTD2.6.7.13B）、並びにラットの周産期及び授乳期投与試験（1.13.1.1CTD2.6.7.14）にて雌雄親動物又は母動物に毒性がみられる投与量を経口投与し、評価されている。また、経口投与によるブロナンセリンの全身曝露は、ロナセンテープの経皮投与毒性試験での最高用量の曝露量を上回っており（表 2.6.6.9-1）、更に投与経路の変更による新たな毒性所見は認められず、ヒトで経皮投与特有の代謝物が生成される可能性は低いと考えられる（2.6.4）。これらのことから、経皮投与による新規の試験は実施しなかった。経口投与による生殖発生毒性試験の概要を以下に示す。

雌ラットの妊娠前投与試験で発情休止期の延長、発情休止期の延長に伴う発情回数の減少及び交尾所要日数の延長、交尾率の低下、黄体数の減少、並びに黄体数の減少に伴う生存胎児数の減少が認められているが、これらはブロナンセリンの薬理作用であるドパミンD_2受容体遮断作用に起因する変化と考えられている。ラットを用いた胎児の器官形成期投与試験で母動物の分娩及び哺育、並びに次世代児への影響がみられ、ラットの周産期及び授乳期投与試験では周産期及び出生直後に次世代児への影響が認められているが、これらは母動物の状態悪化又は哺育行動の欠如に起因する変化と考えられている。その他、雄ラットの受胎能試験、雌ラットの妊娠初期投与試験及びウサギを用いた胎児の器官形成期投与試験では、受胎能、生殖能及び胚・胎児の発生にブロナンセリン投与の影響は認められていない（1.13.1.1CTD2.6.6）。

2.6.6.7　局所刺激性試験

2.6.6.7.1　ラット 2 週間反復経皮投与による局所刺激性試験

【表 2.6.7.14-1】（評価資料、GLP 適用）

ロナセンテープ旧処方製剤を雄 Sprague-Dawley ラットに 2 週間反復経皮投与して、その局所刺激性及び全身曝露を評価すると共に、2 週間の回復期間を設け、局所刺激性の回復性を検討した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.6.01）。主群には 1 群雄各 10 例、回復群には 1 群雄各 6 例及び TK 群として 1 群雄 7 例（ロナセンテープ群のみ）のラット（投与開始時 8 週齢）を用い、ラット反復経皮投与毒性試験（2.6.6.3.1.1 及び 2.6.6.3.1.2）の高用量と同じ 20 mg/kg/日（25 cm^2/kg）のロナセンテープを 1 日 1 回、毛刈りした背部皮膚の同一箇所に反復経皮投与した。基剤投与箇所にはプラセボテープ（25 cm^2/kg）を同様に投与し、更に、プラセボテープの影響を検討するために、プラセボテープの投与箇所と反対側の背部皮膚に、ロナセンテープ群及びプラセボテープ群と同様に毛刈りした擬処置評価箇所を設けた。TK の成績を、2.6.4.1.3.1.3.1 及び表 2.6.5.5-1 に示す。

皮膚反応として、ロナセンテープ投与箇所では、ごく軽度の紅斑が投与 2 日から認められ、投与 4 日までに全 16 例に認められた。紅斑は投与 10 日までにすべての動物で明らかな紅斑又は強い紅斑となり、投与終了時まで継続して認められた。更に、ごく軽度の浮腫が 7 例に認められた。基剤投与箇所では、ごく軽度の紅斑が投与 3 日から認められ、投与 6 日までに全 16 例に認められた。このうちの 6 例では、投与 7 日から 12 日の間に一過性の明らかな紅斑が認められた。以上のように、ロナセンテープ投与箇所では紅斑が基剤投与箇所に比較してより強く認められ、更に浮腫も認められた。擬処置箇所では皮膚反応は認められなかった。

投与箇所（皮膚）の病理組織学的検査では、ロナセンテープ投与箇所において、表皮の肥厚が 3 例に、真皮の炎症性細胞浸潤が 8 例に認められた。基剤投与箇所及び擬処置箇所ではこれらの皮膚反応は認められなかった。また、これらの病理組織学的変化は、先に実施した 4 週間反復経皮投与試験（2.6.6.3.1.1）で認められた変化と同程度であった。

2 週間の回復性試験において、ロナセンテープ又は基剤投与箇所の皮膚反応は、紅斑が回復 7 日までに、浮腫が回復 3 日までに消失した。回復期間終了時、病理組織学的変化はいずれの投与箇所にも認められなかった。

以上のように、本試験条件下では、投与箇所（皮膚）の変化として、基剤投与箇所ではごく軽度から明らかな紅斑が認められたのに対し、ロナセンテープ投与箇所ではごく軽度から強い紅斑及びごく軽度の浮腫が認められた。これらは、先に実施した 4 週間反復経皮投与試験では認められなかった変化であった。病理組織学的には、表皮の肥厚及び真皮の炎症性細胞浸潤が認められたが、先に実施した 4 週間反復経皮投与試験で認められた変化と同程度であった。いずれの変化も 2 週間の回復期間中に消失した。

先に実施した、4 ヵ所の投与箇所をローテーションしながら投与した 4 週間反復経皮投与試験（2.6.6.3.1.1）で、本試験と同用量の 20 mg/kg/日を投与した箇所に皮膚反応として落屑のみが認められたのに対し、本試験では紅斑及び浮腫が認められたこと、及び同一箇

所に 2 週間反復経皮投与した本試験の投与箇所に認められた表皮の肥厚及び真皮の炎症性細胞浸潤などの病理組織学的変化が、投与箇所をローテーションしながら投与した 4 週間反復経皮投与試験よりも短い期間で同程度に認められた理由として、同一箇所へテープ剤の貼付及び剥離を繰り返したことによる物理的な刺激が関与したことが考えられた。これらのことから、ロナセンテープにより皮膚刺激性が惹起される可能性を考慮し、ヒトでは、肉眼異常のある箇所への貼付を避けるとともに、貼付箇所を毎回変更することにより、ヒトでの安全性に問題なく使用できるものと考えられた。

2.6.6.7.2　ミニブタ 4 週間反復経皮投与による局所刺激性試験

【表 2.6.7.14-2】（評価資料、GLP 適用）

ブロナンセリン軟膏（12 w/w%濃度）を雌雄 Göttingen ミニブタに 4 週間反復経皮投与して、その局所刺激性及びその全身曝露を評価した（試験番号 705332、資料 4.2.3.6.02）。1 群雌雄各 3 例のミニブタ（試験開始時 5～6 ヵ月齢）を用い、媒体（基剤軟膏投与量；0.0125、0.0375、0.0625 g/cm^2、40 cm^2/site）又はブロナンセリン軟膏をブロナンセリンとして 60、180 及び 300 mg/body/日（ブロナンセリン軟膏投与量；0.0125、0.0375、0.0625 g/cm^2、40 cm^2/site）の用量で 1 日 1 回、毛刈りした背部皮膚の同一箇所に反復経皮投与（閉塞投与）した。媒体は投与箇所と反対側の毛刈りした背部皮膚に投与した。比較対照としてロナセンテープ旧処方製剤を 32 mg/body/日（40 cm^2/site）の用量で同一箇所に反復経皮投与するロナセンテープ群を設けた。TK の成績を、2.6.4.1.3.1.3.2 及び 2.6.4.1.3.2.3、並びに表 2.6.5.5-2 及び表 2.6.5.6-3 に示す。

一般状態、体重及び摂餌量に異常は認められなかった。

皮膚反応として、180 mg/body/日群の雌雄各 1 例及び 300 mg/body/日群の雄 2 例の投与箇所（皮膚）に紅斑、浮腫、痂皮又は丘疹が認められたが、同様の所見は媒体投与箇所でも認められた。ロナセンテープ群では雌雄全例に紅斑、浮腫又は丘疹が認められた。

投与箇所（皮膚）の病理組織学的検査では、60 mg/body/日群の雌 2 例、180 及び 300 mg/body/日群の雌雄各 1 例の投与箇所に、表皮の痂皮、錯角化、肥厚、細胞間浮腫、細胞内浮腫、真皮の浮腫、炎症又は出血が認められたが、同様の所見は媒体投与箇所でも認められた。ロナセンテープ投与箇所では雌雄全例に表皮の肥厚、細胞間浮腫、細胞内浮腫、表皮内細胞浸潤、並びに真皮の浮腫及び炎症が、雄 1 例に表皮の錯角化及び真皮の出血が認められた。

以上のように、ブロナンセリン軟膏投与により認められた皮膚反応は、雌雄ともに、媒体の刺激によるものと考えられ、ブロナンセリンによるものである可能性は低いと考えられた。

また、ブロナンセリン軟膏群では、ロナセンテープ群に比べ皮膚の変化の発現頻度が低かった。

2.6.6.7.3　ミニブタ 39 週間反復経皮投与による局所刺激性試験

【表 2.6.7.14-3】（評価資料、GLP 適用）

ブロナンセリン軟膏（12 w/w%濃度）を雄 Göttingen ミニブタに 39 週間反復経皮投与して、その局所刺激性を評価すると共に、13 週間の回復期間を設け、局所刺激性の回復性を検討した（試験番号 705532、資料 4.2.3.6.03）。主群には雄 4 例、回復群には雄 3 例のミニブタ（投与開始時 3 ヵ月齢）を用い、それぞれの動物の毛刈りした背部皮膚に投与箇所（10 cm^2）を 4 ヵ所設け、媒体（基剤軟膏投与量；0.0625 g/cm^2）又はブロナンセリン軟膏をブロナンセリンとして 15、45 及び 75 mg/site（ブロナンセリン軟膏投与量；0.0125、0.0375、0.0625 g/cm^2）の用量で 1 日 1 回、それぞれを毛刈りした同一箇所に反復経皮投与（閉塞投与）した。なお、先に実施した 4 週間反復経皮投与試験（2.6.6.7.2）では、投与箇所（皮膚）の局所刺激性及び血漿中ブロナンセリン濃度に雌雄差が認められなかったことから（2.6.4.3.2.3）、本試験では雄のみを使用した。本試験の高用量群の軟膏投与量は、4 週間反復経皮投与試験の高用量群と投与部位面積あたりの濃度が同じである 0.0625 g/cm^2（10 cm^2/site）とし、ブロナンセリンとして 75 mg/site に設定した。

一般状態、体重及び摂餌量に異常は認められなかった。

皮膚反応として、媒体を含む各投与箇所（皮膚）に紅斑又は浮腫が認められた。紅斑は、15 mg/site 以上の投与箇所で媒体投与箇所に比べ発現頻度及び程度の増強傾向が認められた。皮膚反応は、45 及び 75 mg/site の投与箇所では、より増強して認められ、また、より早期から発現した。しかし、ごく軽度又は明らかな紅斑は投与期間中に繰り返し認められ、反復投与による皮膚反応の程度の増加は認められなかった。浮腫については、媒体と各ブロナンセリン軟膏投与箇所に差は認められなかった。

投与箇所（皮膚）の病理組織学的検査では、媒体を含む各投与箇所において、表皮の痂皮、肥厚、細胞内浮腫及び真皮の炎症が認められた。更に、15 mg/site 以上の投与箇所では表皮の細胞間浮腫、表皮内細胞浸潤及び真皮の浮腫が認められた。これらの炎症性変化は用量の増加に伴って強くなった。また、75 mg/site の投与箇所では 1 例に真皮の出血が認められた。

回復性試験では、投与期間中又は投与期間終了時に認められたブロナンセリン投与に関連する炎症性変化はすべて回復した。

以上のように、ブロナンセリン軟膏は 15 mg/site 以上の投与箇所で媒体に比べ皮膚反応及び病理組織学的な皮膚の炎症性変化の増強傾向を示したが、ごく軽度又は明らかな紅斑は投与期間中繰り返し認められ、反復投与による皮膚反応の程度の増加は認められなかった。また、これらの変化は、13 週間の回復期間終了後、回復性を示した。

2.6.6.7.4　ミニブタ 4 週間反復経皮投与による局所刺激性試験（申請製剤及び旧処方製剤の比較、並びに不純物の評価）

【表 2.6.7.14-4（評価資料、GLP 適用）

ロナセンテープ申請製剤を雄 Göttingen ミニブタに 4 週間反復経皮投与して、その局所刺

激性をこれまでの毒性試験で評価された旧処方製剤と比較した（試験番号 705335、資料 4.2.3.6.04）。また、ロナセンテープ中に認められる[redacted]の局所刺激性を、[redacted]を添加した製剤で評価した。雄 4 例のミニブタ（投与開始時 4～5 ヵ月齢）を用い、毛刈りした背部皮膚に 10 cm^2/site の投与箇所を 4 ヵ所設け、ロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）、ロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）1.2% [redacted] 添加品、ロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）5% [redacted] 添加品及びロナセンテープ旧処方製剤（8 mg/10 cm^2）を 1 日 1 回、それぞれ同一箇所に反復経皮投与した。また、対照として、ロナセンテープ群と同様に毛刈りした箇所を被覆材で覆う擬処置対照箇所を設けた。申請製剤はロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）とロナセンテープ旧処方製剤（8 mg/10 cm^2）を比較し、[redacted]はロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）[redacted] 添加品とロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）を比較することで、それぞれの皮膚刺激性の増強の有無を評価した。

一般状態、体重及び摂餌量に異常は認められなかった。

皮膚反応として、ロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）5% [redacted] 添加品群及びロナセンテープ旧処方製剤（8 mg/10 cm^2）群ではごく軽度の紅斑が投与 5 日から、ロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）群及びロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）1.2% [redacted] 添加品群では投与 8 日から認められた。これらの皮膚反応は、すべてのロナセンテープ群で投与 10 日付近に明らかな紅斑として認められた。ロナセンテープ旧処方製剤（8 mg/10 cm^2）群の 1 例では、投与 16 日に皮膚反応は中等度～強い紅斑へと増強した。すべてのロナセンテープ群で、皮膚反応は、投与 12 日から投与 20 日の間で最も高い平均評点を示し、投与 20 日付近で減少した。ロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）群、ロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）1.2% [redacted] 添加品群、ロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）5% [redacted] 添加品群及びロナセンテープ旧処方製剤（8 mg/10 cm^2）群の皮膚反応の最も高い平均評点はそれぞれ 1.8、1.8、2.0 及び 2.3 であり、皮膚反応の最高評点はそれぞれ 2、2、2、3 であった。ロナセンテープ旧処方製剤（8 mg/10 cm^2）群の 1 例で、投与 22 日からごく軽度の浮腫が認められた。

投与箇所（皮膚）の病理組織学的検査では、ロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）群に、表皮の細胞内浮腫、並びに真皮の浮腫及び炎症が認められた。ロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）1.2% [redacted] 添加品群、ロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）5% [redacted] 添加品群及びロナセンテープ旧処方製剤（8 mg/10 cm^2）群でも、ロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）群と同様の所見が認められた。

以上のように、本試験条件下では、ロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）は、ロナセンテープ旧処方製剤（8 mg/10 cm^2）と同様の皮膚刺激性を示した。ロナセンテープ旧処方製剤（8 mg/10 cm^2）の皮膚反応の最高平均評点はロナセンテープ申請製剤（5.18 mg/10 cm^2）よりもやや高かった。また、[redacted]による皮膚刺激性の増強は認められなかった。

[redacted]の全身曝露による毒性評価は不純物の毒性評価の項（2.6.6.8.6）、並びに考察及び結論の項（2.6.6.9）で述べる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 皮膚感作性試験

【表 2.6.7.15.1-1】（評価資料、GLP 適用）

ロナセンテープ旧処方製剤（0.8 mg/cm^2）を雄 Hartley モルモットに経皮投与して、その皮膚感作性をアジュバントアンドパッチテストにより検討した（試験番号：[redacted]、資料 4.2.3.7.7.01）。1 群雄各 10 例のモルモット（投与開始時 5 週齢）を用い、毛刈りした頚背部にフロイント完全アジュバント（FCA）乳化物を皮内投与した後、ロナセンテープ 6.4 mg（8 cm^2）を 3 日間反復経皮投与（24 時間投与、計 3 回）し、一次感作を行った（ロナセンテープ群）。対照としてプラセボテープ（8 cm^2）群を設け、プラセボによる一次感作を行った（プラセボ群）。陽性対照として 2,4-ジニトロクロロベンゼン（DNCB）群を、また、感作を行わない非感作群を設けた（1 群雄各 5 例、投与開始時 5～6 週齢）。二次感作は、初回感作後 7 日に 10%ラウリル硫酸ナトリウムを感作部位に 24 時間開放塗布した後、ロナセンテープ群及びプラセボ群のそれぞれに、ロナセンテープ及びプラセボ（8 cm^2）を 48 時間投与した。DNCB 群では DNCB による二次感作を行い、非感作群には二次感作を行わなかった。初回感作後 21 日に、ロナセンテープ群、プラセボ群及び非感作群のそれぞれに、ロナセンテープ及びプラセボによる惹起（24 時間投与）を行い、皮膚感作性を評価した。DNCB 群では DNCB 又は白色ワセリンによる惹起を行った。

その結果、ロナセンテープ感作群、プラセボ感作群及び非感作群において、ロナセンテープの投与箇所に皮膚反応がみられた。加えて、ロナセンテープ感作群、プラセボ感作群及び非感作群では、プラセボの投与箇所にロナセンテープと同等の皮膚反応がみられた。これらの反応は、感作誘導又は感作誘発に使用した投与物質の種類に関わらず認められ、また、非感作群においても同様に認められたことより、被験物質及びプラセボテープの皮膚刺激性に起因するものと考えられた。以上の結果から、ロナセンテープの皮膚感作性は陰性と判断された。一方、陽性対照である DNCB 群において、DNCB の投与箇所に皮膚反応がみられ、白色ワセリンの投与箇所に皮膚反応はみられなかった。

2.6.6.8.2 皮膚光毒性試験

【表 2.6.7.15.1-1】（評価資料、GLP 適用）

ロナセンテープ旧処方製剤（0.8 mg/cm^2）を雌 Hartley モルモットに経皮投与して、その皮膚光毒性を森川法により検討した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.7.7.02）。1 群雌各 10 例のモルモット（投与開始時 5 週齢）を用い、ロナセンテープ 3.2 mg（4 cm^2）及びプラセボテープ（4 cm^2）を毛刈りした背部に 24 時間投与し、テープ除去後、UVA を約 10 J/cm^2 となるように照射して皮膚光毒性を評価した。陽性対照として 8-メトキシソラレン（8-MOP）群を設けた（雌 5 例）。

その結果、ロナセンテープには皮膚光毒性は認められなかった。一方、陽性対照である 8-MOP 群の UVA 照射部位に陽性反応が認められた。

2.6.6.8.3 皮膚光感作性試験

【表 2.6.7.15.1-1】（評価資料、GLP 適用）

ロナセンテープ旧処方製剤（0.8 mg/cm^2）を雌 Hartley モルモットに経皮投与して、その皮膚光感作性をアジュバントアンドストリップテストにより検討した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.7.7.03）。1 群雌各 10 例のモルモット（投与開始時 6 週齢）を用い、毛刈りした頚背部に FCA 乳化物を皮内投与した後、感作部位をセロファンテープでストリッピングし、ロナセンテープ 6.4 mg（8 cm^2）又はプラセボテープ（8 cm^2）を 24 時間投与した。テープ除去後、UVA を約 10 J/cm^2 となるように照射した。この操作を 5 日間反復し、光感作させた。非感作群（雌 5 例）及び陽性対照として 6-メチルクマリン（6-MC）群を設定した（雌 5 例）。初回感作開始 3 週間後にロナセンテープ感作群及びプラセボ感作群共に、ロナセンテープ 1.8 mg 及びプラセボを背部に 24 時間投与（2.25 cm^2）し、テープ除去後、UVA を約 10 J/cm^2 となるように照射し、皮膚光感作性を評価した。

その結果、ロナセンテープでは皮膚光感作性の陽性反応が認められた。プラセボ感作群では皮膚光感作性は認められなかった。一方、陽性対照である 6-MC 群の UVA 照射部位に陽性反応が認められた。

2.6.6.8.4 ブロナンセリン軟膏 10 w/w%の雄ラット 1 週間反復経皮投与皮膚刺激性及び経皮吸収性予備検討

【表 2.6.7.15.2-1】（参考資料、GLP 非適用）

ロナセンテープを長期反復経皮投与する場合、先に実施したラット 2 週間局所刺激性試験の結果（2.6.6.7.1）から、ロナセンテープの貼付と剥離を繰り返すことによって皮膚への物理的刺激の影響が加わり、同一箇所への長期経皮反復投与は困難と考えられた。このため、長期反復経皮投与を行う 39 週間の局所刺激性試験及びがん原性試験では、ロナセンテープの代わりに、技術的に作製可能な最高濃度のブロナンセリン軟膏を用いた試験を行うこととした。軟膏剤の経皮吸収性はテープ剤よりも低いことが予測されたものの、本検討試験を実施した時点で技術的に作製可能な最高濃度とされたブロナンセリン軟膏 10 w/w%を雄 Sprague-Dawley ラットに 1 週間反復経皮投与して、長期反復経皮投与の耐容性を検討すると共に、その経皮吸収性をその時の全身曝露を測定することにより評価した（試験番号 Z0488、資料 4.2.3.7.7.04）。また、ブロナンセリン軟膏の経皮吸収性をロナセンテープ旧処方製剤と比較した。1 群雄各 3 例のラット（投与開始時 8 週齢）を用い、ブロナンセリン軟膏 10 w/w%を 26.79（0.012 mL/cm^2 の投与量及び 25 cm^2/kg の投与面積）及び 134 mg/kg/日（0.06 mL/cm^2 の投与量及び 25 cm^2/kg の投与面積）の用量及びロナセンテープを 20 mg/kg/日（反復経皮投与可能なテープ剤の最大面積として 25 cm^2/kg）の用量で 1 日 1 回、毛刈りした同一箇所に反復経皮投与（閉塞投与）した。血漿中ブロナンセリン濃度測定の成績を、ブロナンセリン軟膏 12 w/w%を用いた検討試験（試験番号 Z0518）の成績と共に表 2.6.6.8-1 に示す。

ブロナンセリン軟膏 10 w/w%の経皮投与による皮膚刺激性はみられなかった。試験を実

施した時点で調製可能な最高濃度と考えられたブロナンセリン軟膏 10 w/w%投与時の血漿中ブロナンセリン濃度、すなわち経皮吸収性は、ロナセンテープの 20 mg/kg/日群と比較して、26.79 mg/kg/日群で約 0.2 倍、134 mg/kg/日群で約 0.4 倍であった。

2.6.6.8.5　ブロナンセリン軟膏 12 w/w%の雄ラット 1 週間反復経皮投与皮膚刺激性及び経皮吸収性予備検討

【表 2.6.7.15.2-1】（参考資料、GLP 非適用）

先に検討したブロナンセリン軟膏 10 w/w%よりも更に高濃度のブロナンセリンを含有する、ブロナンセリン軟膏 12 w/w%を雄 Sprague-Dawley ラットに 1 週間反復経皮投与して、長期反復経皮投与の耐容性を検討すると共に、その時の全身曝露を評価して、その経皮吸収性を評価した（試験番号 Z0518、資料 4.2.3.7.7.05）。また、ブロナンセリン軟膏 12 w/w%の皮膚刺激性及び経皮吸収性をブロナンセリン軟膏 10 w/w%及びロナセンテープ旧処方製剤の経皮吸収性と比較した。1 群雄各 3 例のラット（投与開始時 8 週齢）を用い、ブロナンセリン軟膏 12 w/w%を 32.34（0.012 mL/cm^2 の投与量及び 25 cm^2/kg の投与面積）及び 162 mg/kg/日（0.06 mL/cm^2 の投与量及び 25 cm^2/kg の投与面積）の用量、並びにブロナンセリン軟膏 10 w/w%を 26.79 mg/kg/日（0.012 mL/cm^2 の投与量及び 25 cm^2/kg の投与面積）の用量で 1 日 1 回、毛刈りした同一箇所に反復経皮投与（閉塞投与）した。比較対照として、プラセボ軟膏群（0.012 mL/cm^2、25 cm^2/kg）を設けた。血漿中ブロナンセリン濃度測定の成績を表 2.6.6.8-1 に示す。

ブロナンセリン軟膏 10 w/w%の 26.79 mg/kg/日群及び 12 w/w%の 32.34 mg/kg/日群では、経皮投与によるごく軽度の皮膚刺激性がみられたが、刺激性の強さに差は認められなかった。ブロナンセリン軟膏 12 w/w%の 162 mg/kg/日群では、軽度の皮膚刺激性がみられ、32.34 mg/kg/日群よりも強い傾向がみられた。血漿中ブロナンセリン濃度は、ブロナンセリン軟膏 10 w/w%の 26.79 mg/kg/日群及び 12 w/w%の 32.34 mg/kg/日群でほぼ同等で差は認められず、ブロナンセリン軟膏 12 w/w%の 162 mg/kg/日群は 32.34 mg/kg/日群の約 5 倍で投与量に応じた増加が認められた。

以上のように、10 w/w%軟膏よりもブロナンセリン濃度を上げた 12 w/w%軟膏を同一箇所に同用量で 1 週間反復経皮投与した結果、10 w/w%軟膏と 12 w/w%軟膏で皮膚刺激性の強さに差は認められず、また、経皮吸収性は本試験条件下ではロナセンテープを下回った。しかし、12 w/w%より高濃度の軟膏の作製は技術的に困難であることから、同一箇所への長期反復経皮投与による局所刺激性及びがん原性試験では、予備試験も含め、ブロナンセリン軟膏 12 w/w%を用いて試験を実施することとした。

表 2.6.6.8-1 10 w/w%及び 12 w/w%ブロナンセリン軟膏投与時の経皮吸収性（血漿中濃度）

試験番号		Z0488			Z0518		
製剤の種類		テープ	軟膏	軟膏	軟膏	軟膏	軟膏
ブロナンセリン濃度（%）		6.5	10	10	10	12	12
投与量（mg/kg/日）		20	26.79	134	26.79	32.34	162
C_{24h}（ng/mL）	投与 1 日	23.43	4.18	8.90	8.2	5.2	29.7
	投与 7 日	25.47	7.89	NE	12.9	11.9	63.6

NE：評価せず

2.6.6.8.6　不純物の毒性試験

不純物A* [redacted]（[redacted]）は、ロナセンテープの長期保存後に増加する不純物であり、[redacted]%として管理される（3.2.P.5.6.4）。また、不純物A* [redacted]は[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]で認められるブロナンセリンの代謝物の一つでもある（[redacted]及び[redacted]、並びに[redacted]）。不純物A* [redacted]の局所刺激性を、ロナセンテープ及び不純物A* [redacted]を添加したロナセンテープを用いて比較した結果、不純物A* [redacted]による皮膚刺激性の増強は認められなかった（2.6.6.7.4）。不純物A* [redacted]の全身曝露による毒性は、ラット及びイヌではブロナンセリンの経口投与による毒性試験で評価されているため、新たな試験は実施しなかった。マウスでの不純物A* [redacted]の全身曝露による毒性評価を行う目的で、マウス単回経口投与トキシコキネティクス試験を実施した。以下に試験結果を示す。不純物A* [redacted]の全身曝露による毒性評価は考察及び結論の項（2.6.6.9）に示す。

2.6.6.8.6.1　マウス単回経口投与トキシコキネティクス試験

【表 2.6.7.15.3-1】（参考資料、GLP 非適用）

ブロナンセリンを雄 ICR マウスに単回経口投与して、ブロナンセリンおよび不純物A* [redacted]の血漿中濃度を測定した（試験番号 N0494、資料 4.2.3.7.7.06）。1 群雄各 18 例のマウス（投与開始時 8 週齢）を用い、ブロナンセリンを 10 及び 1000 mg/kg の用量で単回投与した。TK の成績を、表 2.6.6.8-2 に示す。

ブロナンセリンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、10 mg/kg で 31.9 ng/mL 及び 134.6 ng·h/mL、1000 mg/kg で 3012.0 ng/mL 及び 48439.0 ng· h/mL であった。不純物A* [redacted]の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、10 mg/kg で 8.3 ng eq./mL 及び 17.7 ng eq.·h/mL（AUC_{0-8}）、1000 mg/kg で 559.1 ng eq./mL 及び 9341.5 ng eq.·h/mL（AUC_{0-24}）であった。t_{max} はブロナンセリン及び不純物A* [redacted]とも、10 mg/kg で 0.5 時間、1000 mg/kg で 2 時間であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.6.8-2 血漿中のブロナンセリン及び不純物A*[redacted]濃度

投与量（mg/kg）	ブロナンセリン		不純物A*[redacted][a)]	
	10	1000	10	1000
C_{max} 不純物A*（ブロナンセリン：ng/mL、[redacted]：ng eq./mL）	31.9	3012.0	8.3	559.1
AUC_{0-t} 不純物A*（ブロナンセリン：ng·h/mL、[redacted]：ng eq.·h/mL）	134.6	48439.0	17.7	9341.5
t_{max}（時間）	0.5	2	0.5	2

a) 10 mg/kg は AUC_{0-8}、1000 mg/kg は AUC_{0-24}

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.8.7　新規添加剤の毒性試験

2.6.6.8.7.1　単回投与毒性試験

2.6.6.8.7.1.1　MA-0205 のラット単回投与毒性試験

【表 2.6.7.15.4.1-1】（評価資料、GLP 適用）

MA-0205 を雌雄 Sprague-Dawley ラットに単回経皮投与後、14 日間観察し、その毒性を評価した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.7.7.07）。1 群雌雄各 5 例のラット（投与開始時 6 週齢）を用い、MA-0205 を経皮投与可能な最高用量として 2000 mg/kg/日の用量で、1 回（24 時間）、毛刈りした背部皮膚に経皮投与した。また、対照として無投与群を設定した。

観察期間を通じて死亡は認められず、一般状態、体重及び剖検でも MA-0205 投与による変化は認められなかった。

本試験における概略の致死量は 2000 mg/kg/日超と考えられた。

2.6.6.8.7.1.2　MA-0205 のイヌ単回投与毒性試験

【表 2.6.7.15.4.1-1】（評価資料、GLP 適用）

MA-0205 を雄ビーグル犬に単回経皮投与後、14 日間観察し、その毒性を評価した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.7.7.08）。1 群雄 2 例のビーグル犬（投与開始時 9 ヵ月齢）を用い、MA-0205 を 2000 mg/kg/日の用量で、1 回（24 時間）、毛刈りした背部皮膚に経皮投与した。また、対照群を設定した。

観察期間を通じて死亡は認められず、一般状態、体重、心電図、血液学的検査及び血液生化学的検査でも MA-0205 投与による変化は認められなかった。

本試験における概略の致死量は 2000 mg/kg/日超と考えられた。

2.6.6.8.7.2　反復投与毒性試験

MA-0205 の短期反復投与毒性試験として、ラットの 4 週間反復投与毒性試験を実施し、以下に示す結果を得た。

MA-0205 の長期反復投与毒性評価は、[redacted]を構成する[redacted][7)8)]、並びに[redacted]の分解生成物である[redacted][7)]及び[redacted][9)]の公表文献に基づいた。以下に、無毒性量が示された試験の結果を示す。[redacted]の 1 つである[redacted]では、長期反復投与毒性に関する無毒性量を確認できる情報がなかったことから、6 ヵ月間反復投与毒性試験を実施し、以下に示す結果を得た。

2.6.6.8.7.2.1　MA-0205 のラット 4 週間反復経皮投与毒性試験

【表 2.6.7.15.4.2.1-1】（評価資料、GLP 適用）

MA-0205 を雌雄 Sprague-Dawley ラットに 4 週間反復経皮投与して、その毒性を評価した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.7.7.09）。投与量は 500 及び 1000 mg/kg/日とし、1 日 1 回、毛刈りした背部皮膚に経皮投与した。対照として無投与群を設定した。無投与群及び 1000 mg/kg/日群には 1 群雌雄各 15 例、500 mg/kg/日群には雌雄各 10 例のラット（投与開

始時 6 週齢）を用いた。

いずれの群にも死亡は認められなかった。体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、眼科学的検査及び剖検では、MA-0205 投与による変化は認められなかった。

投与箇所（皮膚）では、テープ剤の物理的刺激として 500 mg/kg/日群の雌 1 例に紅斑が、被覆材装着の物理的刺激として無投与群を含む各群に痂皮形成が認められた。

病理組織学的検査では、無投与群及び 1000 mg/kg/日群に毛刈り及び被覆材装着に起因すると考えられる背部皮膚の表皮層の萎縮、腹部皮膚の肉芽腫が、テープ剤の剥離によると考えられる膠原線維の硝子化が認められた。

以上のように、テープ剤の貼付及び剥離、並びに被覆材装着の物理的刺激に伴うと考えられる変化がみられたが、被験物質投与の直接的な影響は認められなかったことから、本試験における無毒性量は雌雄とも 1000 mg/kg/日以上と判断された。

2.6.6.8.7.2.2 [redacted]の長期反復投与毒性試験

1) [redacted][7)8)]

[redacted] を投与開始時 6 週齢の雌雄 Wistar ラットに、0、120、800、2000、5000 ppm の用量で 12 ヵ月間経口（飲水）投与した報告では、2000 及び 5000 ppm 群の雄で飲水量及び摂餌量の低値、並びに体重増加量の低値が認められた。

本試験における無毒性量は雄で 800 ppm（40 mg/kg/日）、雌で 5000 ppm（375 mg/kg/日）であった。

2) [redacted][7)9)]

[redacted]の長期反復投与毒性評価は、その分解生成物である[redacted]と[redacted]の毒性に関する公表文献に基づき行った。

[redacted]

[redacted]の[redacted]である[redacted]は、前述のラット 12 ヵ月間反復経口投与毒性試験で無毒性量が 40 mg/kg/日であることが確認されている。

[redacted]を投与開始時 6 週齢の雌雄 Fischer 344 ラットに 0、50、150 及び 500 mg/kg/日の用量で週 5 日、24 ヵ月間強制経口投与した報告では、150 mg/kg/日以上の投与群で体重増加の抑制がみられ、500 mg/kg/日では不活発、粗毛、努力呼吸がみられた。本試験における無毒性量は雌雄ともに 50 mg/kg/日であった。

3) [redacted]

【表 2.6.7.15.4.2.2-1】（評価資料、GLP 適用）

[redacted]を雌雄 Sprague-Dawley ラットに 6 ヵ月間反復経口投与して、その毒性及び全

身曝露を評価した。主群には1群雌雄各10例及び[redacted]投与群にはTK群として1群雌雄各3例のラット（投与開始時6週齢）を用い、媒体又は[redacted]を1、3及び10 mg/kg/日の用量で1日1回反復経口投与した（試験番号[redacted]、資料4.2.3.7.7.10）。TKの成績を表 2.6.6.8-3に示す。

その結果、[redacted]による死亡は認められず、一般状態、体重及び摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査では[redacted]によると考えられる毒性所見は認められなかった。

血漿中[redacted]濃度は、雌雄ともにいずれの時点でも用量に応じた増加を示したが、反復投与による上昇は認められなかった。

本試験における無毒性量は10 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.8-3 血漿中[redacted]濃度

投与量（mg/kg/日）		1		3		10	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{10min}（ng/mL）	投与91日	234.3	172.5	959.5	1001.8	6164.9	4702.5
	投与182日	114.1	167.1	1127.3	973.5	2721.3	5598.7

2.6.6.8.7.3　遺伝毒性試験

MA-0205の *in vitro* 遺伝毒性評価として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験を実施し、以下に示すように、遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発する作用は認められなかった。[redacted]を構成する[redacted][10]、[redacted][11]及び[redacted][12]についても、公表文献では、細菌を用いた復帰突然変異試験で遺伝子突然変異を示さないものと判断されている。また、MA-0205の *in vivo* 遺伝毒性に関する評価を、[redacted][13]、[redacted][14]及び[redacted][15]について行ったところ、公表文献ではいずれも遺伝毒性を示さないものと判断されている。以下に、公表文献での評価結果を示す。

2.6.6.8.7.3.1　細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames試験）

2.6.6.8.7.3.1.1　MA-0205の細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames試験）

【表 2.6.7.15.4.3.1-1】（評価資料、GLP適用）

塩基対置換型の変異を検出するネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）TA100、TA1535及び大腸菌（*Escherichia coli*）WP2*uvrA* 株、フレームシフト型の変異を検出する *S. typhimurium* TA98及びTA1537株の計5菌株を用いて、MA-0205の遺伝子突然変異誘発能を評価した（試験番号[redacted]、資料4.2.3.7.7.11）。MA-0205はアセトンに溶解し、プレインキュベーション法にて、ラット肝S9 mix存在下及び非存在下共に、濃度設定試験では21、62、185、556、1667及び5000 μg/plateの6用量、本試験では312.5、625、1250、2500及び5000 μg/plateの5用量で実施した。

いずれの試験用量でもS9 mixの存在下及び非存在下にかかわらず、陰性対照に比較し、

復帰突然変異コロニー数の増加は認められず、再現性も確認された。また、いずれの試験用量でも生育阻害はみられなかった。被験物質の析出は菌株によって異なるが、S9 mix 非存在下の 21 μg/plate 以上、S9 mix 存在下の 62 μg/plate 以上で認められた。

以上の結果から、MA-0205 には遺伝子突然変異を誘発する作用はないと判断した。

2.6.6.8.7.3.1.2 [redacted]の細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）

1) [redacted][10)]

ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 株の計 4 菌株を用いた復帰突然変異試験が報告されている。[redacted] は蒸留水に溶解し、プレインキュベーション法にて、TA100、TA1535 はラット肝並びにハムスター肝 S9 mix 存在下及び非存在下共に 33～3333 μg/plate、TA98 は S9 mix 非存在下の 10～1000 μg/plate 及び存在下の 33～3333 μg/plate、TA1537 は S9 mix 非存在下の 3.3～333 μg/plate 及び存在下の 10～1000 μg/plate の 5 用量で実施された。

いずれの試験用量でも S9 mix の存在下及び非存在下にかかわらず、陰性対照に比較し、復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。TA100 株の S9 mix 存在下及び非存在下、TA1535 株及び TA98 株の S9 mix 存在下では 3333 μg/plate の試験用量で生育阻害が認められた。

以上の結果から、[redacted] には遺伝子突然変異を誘発する作用はないと判断されている。

2) [redacted][11)]

ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 株の計 4 菌株を用いた復帰突然変異試験が報告されている。[redacted]はジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し、プレインキュベーション法にて、TA100、TA1535 及び TA98 株はラット肝並びにハムスター肝 S9 mix 存在下及び非存在下共に、100～10000 μg/plate の 5 用量で実施された。TA1537 株では、S9 mix 非存在下の 3.3～333 μg/plate、S9mix 存在下の 100～10000 μg/plate の 5 用量で実施された。

いずれの試験用量でも S9 mix の存在下及び非存在下にかかわらず、陰性対照に比較し、復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。S9 mix 非存在下において、TA1535 株では 10000 μg/plate、TA1537 株では 333 μg/plate の用量で生育阻害が認められた。

以上の結果から、[redacted] には遺伝子突然変異を誘発する作用はないと判断されている。

3) [redacted][12)]

ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 株の計 4 菌株を用いた復帰突然変異試験が報告されている。[redacted]は DMSO に溶解し、プレート法にて、ラット肝 S9 mix 存在下及び非存在下共に、3.1～10000 μg/plate の用量で実施された（用量構成、プレート数不明）。

いずれの試験用量でも S9 mix の存在下及び非存在下にかかわらず、陰性の結果が得られた。また、いずれの試験用量でも生育阻害は認められなかった。

以上の結果から、[redacted]には遺伝子突然変異を誘発する作用はないと判断されている。

2.6.6.8.7.3.2　MA-0205 のほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験

【表 2.6.7.15.4.3.2-1】（評価資料、GLP 適用）

CHL/IU 細胞を用い、ラット肝 S9 mix 存在下及び非存在下の短時間処理法（6 時間処理）及び S9 mix 非存在下の連続処理法（24 時間処理）により、MA-0205 の染色体異常誘発能を評価した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.7.7.12）。濃度設定試験では 39.1、78.1、156.3、312.5、625、1250、1500、1750、2000、2250、2500 及び 5000 μg/mL の 12 用量で実施したが、2250 μg/mL 以上では[redacted]の[redacted]が[redacted]プレートへ正確に添加できなかった。よって、本試験ではいずれの処理法も 250、500、1000、1500、2000 μg/mL の 5 用量で実施した。

いずれの処理条件下でも、染色体構造異常、倍数性異常を持つ細胞の出現頻度の有意な増加は認められなかった。また、細胞増殖率はいずれの処理法及び試験用量でも 50%以上を示したが、被験物質の析出がすべての処理法及び試験用量で認められた。

以上の結果から、MA-0205 には染色体異常を誘発する作用はないと判断した。

2.6.6.8.7.3.3　*in vivo* 遺伝毒性試験

1) [redacted][13)]

雌雄 Sprague-Dawley ラットの経口投与による骨髄細胞染色体異常試験が報告されている。[redacted]を 100、333、1000 mg/kg/日の用量で強制経口投与し、投与 6、12、24 時間後に骨髄細胞を採取した単回投与試験、2000、5000 ppm の[redacted]を含む飲水を 5 日間自由に摂取させた反復投与試験のいずれにおいても、染色体異常の出現頻度の増加は認められていない。

2) [redacted][14)]

雄 Wistar ラットを用いた不定期 DNA 合成試験が報告されている。[redacted]を 1000、2000 mg/kg/日の用量で単回経口投与した結果、肝細胞の不定期 DNA 合成の増加は認められていない。

3) [redacted][15)]

雌雄 NMRI マウスの経口投与による小核試験が報告されている。[redacted]を 150、300、600 mg/kg/日の用量で単回経口投与し、600 mg/kg/日群は投与 16、24 及び 48 時間後に、そのほかの群は投与 24 時間後に、骨髄細胞を採取し評価した。その結果、600 mg/kg/日群での状態悪化を含む全群での一般状態所見が認められたが、骨髄細胞における多染性赤血球と正染性赤血球の比に変化はなく、小核の出現頻度の増加は認められていない。

2.6.6.8.7.4　がん原性試験

[redacted]を構成する[redacted][16]及び[redacted][17]の経皮投与がん原性試験に関する公表文献では、いずれもがん原性を示さないものと判断されている。以下に、[redacted]及び[redacted]の公表文献での評価結果を示す。

1) [redacted][16]

[redacted]を雄C3H/HeJマウスに生涯経皮投与した時の投与箇所（皮膚）のがん原性について報告されている。投与濃度は、[redacted]を1日1回2週間マウスに反復経皮投与した予備試験で皮膚刺激性のみられなかった1%濃度が設定された。1群40例のマウス（投与開始時74～79日齢）に、媒体（アセトン）、1%[redacted]（13 mg/kg/日）又は陽性対照として0.1%メチルコラントレンを週3回、25 μL経皮投与した。

生存率への[redacted]投与の影響は認められなかった。投与箇所（皮膚）の病理組織学的検査では皮膚刺激性は認められず、腫瘍性病変の発現も認められなかった。

陽性対照群では、ほぼ全例に皮膚腫瘍が発現し、皮膚のがん原性に対する動物の感受性が示された。

以上の結果から、[redacted]は皮膚に対してがん原性を示さないと考えられている。

2) [redacted][17]

a) NMRIマウスにおけるがん原性試験

[redacted]を雄NMRIマウスに2年間反復経皮投与した時の投与箇所（皮膚）のがん原性について報告されている。1群各80例のマウス（投与開始時48～50日齢）に、媒体（アセトン）、21.5%、43%及び85%の[redacted]（269 mg/kg/日、538 mg/kg/日及び1063 mg/kg/日）、並びに陽性対照として0.015%ベンゾピレン（BP）を週3回、25 μL経皮投与した。約7ヵ月投与した後、各群をA及びB群の2つの群に分けた。A群には元の物質を継続して投与し（媒体群、[redacted]群及びBP群）、B群は2ヵ月間休薬した後に、50 μg/mLの12-O-テトラデカノイルホルボール13-アセテート（TPA）によるプロモーションを週2回20週間行い、以後、試験終了時まで無処置とした（媒体/TPA群及び[redacted]/TPA群）。

体重及び生存率への[redacted]及びTPA投与の影響は認められなかった。BP投与による影響として、投与1年以降に死亡率の増加が認められた。

A群の投与箇所（皮膚）では、[redacted]投与に関連する変化として、肉眼的に巣状又は多巣性の皮膚病変が認められ、病理組織学的検査では、過角化、過形成（棘細胞増殖）、リンパ球浸潤、マクロファージの増加及び真皮の線維化が用量非依存的に、軽度から中等度の痂皮形成及び潰瘍が用量依存的に認められたが、[redacted]投与による腫瘍性病変は認められなかった。なお、陽性対照のBP群では、79%の動物に扁平上皮癌が発現した。

B群の投与箇所（皮膚）では、[redacted]/TPA投与に関連する変化として、肉眼的には[redacted]群と同様の皮膚病変が認められ、病理組織学的検査では、媒体/TPA群と同様の頻度で過角化及び過形成（棘細胞増殖）がみられたが、用量依存性は

明らかではなかった。[redacted]/TPA 群の[redacted]各濃度群の各 1 例に扁平上皮乳頭腫がみられたが扁平上皮癌は認められなかった。陽性対照の BP/TPA 群では、67%の動物に扁平上皮癌が発現した。

以上より、本試験条件では、[redacted]は 2 年間の経皮投与により NMRI マウスの皮膚にがん原性を示さないと判断されている。また、プロモーター処置として TPA 投与を加えてもがん原性が認められなかったことから、[redacted]は発がんのイニシエーターではないことが確認されている。

b) C3H/HeJ マウスにおけるがん原性試験 [18)19)]

[redacted]を雄 C3H/HeJ マウス（1 群 80 例）に生涯反復経皮投与した時の投与箇所（皮膚）のがん原性について報告されている。1 群 80 例のマウス（投与開始時 6 週齢）に、媒体（アセトン）、並びに 2.5%、21%及び 86.5%（31 mg/kg/日、262 mg/kg/日、1081 mg/kg/日）の[redacted]を週 3 回、25 μL 経皮投与した。また、43%[redacted]を同様に 24 週間経皮投与した後、生涯飼育して回復性を確認する群を設けた。また、無処置群も設けた。

体重及び生存率への[redacted]投与の影響は認められなかった。

各投与群とも投与初期に落屑及び痂皮がみられた。2.5%群ではこれらの変化は投与 4 及び 5 週以降に軽減傾向を示した。43%群では、投与終了後 7 週間以内に皮膚病変の軽減がみられた。2.5%及び 43%群では、試験終了時、43%群に皮膚の小病変が認められた以外に、肉眼病変及び腫瘍はみられなかった。21%及び 86.5%群では、投与箇所皮膚の落屑、痂皮、乳頭腫、及び痂皮化又は角化した結節がみられた。21%群の 16 例及び 86.5%群の 14 例に乳頭腫発現部位に癌腫が発現した。両用量間に腫瘍の発現頻度の差は認められなかった。

以上のように、皮膚刺激性の認められた 21%及び 86.5%群に皮膚腫瘍が認められたものの、皮膚刺激性の認められなかった 2.5%群では皮膚に発がんは認められず、これらの腫瘍発生には慢性的な皮膚刺激性が関与していると考察されている。

EU Risk Assessment Report[redacted]でも、[redacted]の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果が陰性であること、並びに[redacted]の分解生成物である[redacted]及び[redacted]に皮膚のがん原性が認められないことから、[redacted]の皮膚のがん原性は皮膚刺激性と関連した非遺伝毒性のメカニズムによるものと結論されている。

2.6.6.8.7.5　生殖発生毒性試験

[redacted]を構成する、経皮吸収の可能性のある[redacted][20)21)22)]、[redacted][20)]及び[redacted][12)]の生殖発生毒性評価では、公表文献でいずれも生殖発生毒性を示さないものと判断されている。以下に、発生毒性に対する無毒性量が示された試験を示す。

1) [redacted]

a) ラットにおける発生毒性試験 [20)]

Sprague-Dawley 妊娠ラット（1 群 17～25 例）を用いた吸入投与による発生毒性

試験が報告されている。妊娠ラットに、[redacted]を0（媒体）又は50、100、200及び300 ppmの用量で妊娠6日から20日まで吸入投与した。母動物では、生死、体重、摂餌量、着床数及び生存胎児数を評価した。生存胎児では、体重、性比、並びに外表、内臓及び骨格検査所見を評価した。

母動物では、いずれの群にも死亡は認められなかった。50 ppm以上の群で摂餌量の低値が、200 ppm以上の群で体重増加抑制が投与期間前半あるいは投与期間を通じて認められた。着床数及び生存胎児数に異常は認められなかった。

胎児では、300 ppmで体重の低値（媒体対照群比9%の低値）が認められた。外表、内臓及び骨格検査では、[redacted]投与に起因した異常は認められなかった。

以上の結果から、ラットの胚又は胎児に致死作用及び催奇形性はみられず、発生毒性に対する無毒性量は200 ppm（100 mg/kg/日）と考えられている。

b) ウサギにおける発生毒性試験[21)]

ニュージーランドホワイト種妊娠ウサギ（1群16例）を用いた吸入投与による発生毒性試験が報告されている。妊娠ウサギに、[redacted]を0（媒体）又は25、75及び225 ppmの用量で妊娠6日から18日まで吸入投与した。母動物を妊娠29日に帝王切開を行った後、胎児の外表、内臓及び骨格検査を実施した。

母動物では、いずれの群にも死亡はなく、75 ppm以上の群で鼻周囲/口周囲の湿潤、鼻部のうっ血、体重増加量の低値及び摂餌量の低値が認められた。剖検では異常は認められなかった。

帝王切開所見、並びに胎児の外表、内臓及び骨格検査所見に[redacted]投与に起因した変化は認められなかった。

以上の結果から、ウサギの胚又は胎児に致死作用及び催奇形性はみられず、母動物に対する無毒性量は25 ppm（7 mg/kg/日）、発生毒性に対する無毒性量は225 ppm（60 mg/kg/日）と考えられている。

c) ラットにおける二世代繁殖毒性試験[22)]

4週齢の雌雄Wistarラット（1群25例）を用いた飲水投与による二世代繁殖毒性試験が報告されている。F0親動物に、0（媒体）又は500、2500及び5000 ppmの[redacted]を含む飲用水を交配前70日間、交配期間を通じで分娩後21日まで自由に摂取させた。F1出生児（1群雌雄各25例）に、飲水投与を継続し、交配前から交配期間を通じて分娩後21日まで自由に摂取させた。

F0親動物について、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、受胎率、出生児数及びその生育、並びに剖検所見を評価した。出生児（F1及びF2）では、体重、身体的発達、反射機能、並びに外表、内臓及び骨格検査所見を評価した。F1及びF2世代の対照群及び5000 ppm群の病理組織学的検査を実施した。

i) F0親動物及びF1出生児における成績

F0親動物では、いずれの群にも死亡はなく、一般状態に異常は認められなかった。5000 ppm群の雄で投与12～20週に体重増加の抑制が、同群の母動物で妊娠

第 1 週に体重の低値がみられた。同群では、雌雄の交配前期間、並びに雌の妊娠及び哺育期間に摂水量の低値が認められたが、生殖行動、受胎率への影響はみられなかった。病理組織学的検査では、5000 ppm 群で前胃に肥厚及び軽度過角化が、腺胃に粘膜下浮腫が認められた。

F1 出生児では、5000 ppm 群で分娩後 14 日以降に、2500 ppm 群で分娩後 21 日に体重の低値が認められた。一般状態、身体的発達、反射機能、剖検所見及び性比に異常は認められなかった。

ii) F1 親動物及び F2 出生児における成績

F1 親動物では、いずれの群にも死亡はなく、一般状態に異常は認められなかった。5000 ppm 群の雌雄で投与期間を通じた体重低値がみられたが、体重増加量は対照群との間に差がなかったことから、群分け時の体重の低値に起因した変化と考えられた。2500 及び 5000 ppm 群では、雌雄とも交配前期間、並びに雌の妊娠及び哺育期間に摂水量の低値が認められた。生殖能及び受胎能への影響は認められなかった。病理組織学的検査では、5000 ppm 群で前胃に肥厚及び軽度過角化が、腺胃に粘膜下浮腫が認められた。

F2 出生児では、5000 ppm 群で分娩後 14 日以降の体重の低値が、2500 ppm 群で分娩後 21 日の体重の低値が認められた。一般状態に異常はみられなかったが、5000 ppm 群で分娩後 15 日に眼瞼開裂の同腹児当たりの発現頻度の低下が、2500 ppm 群に外耳道開口の同腹児当たりの発現頻度の低下が認められた。これらの所見は体重増加抑制に伴う成長遅延に関連した変化と考えられ、いずれも本系統のラットの背景データの範囲内の変化であった。反射機能、剖検所見及び性比に異常は認められなかった。

以上の結果から、親動物の生殖能に対する無毒性量は 5000 ppm（460 mg/kg/日）、発生毒性に対する無毒性量は 500 ppm（53 mg/kg/日）と考えられている。

2) [redacted][20)]

Sprague-Dawley 系妊娠ラット（1 群 23～25 例）を用いた吸入投与による発生毒性試験が報告されている。妊娠ラットに、0（媒体）又は[redacted]を 50、75 及び 100 ppm の用量で妊娠 6 日から 20 日まで吸入投与した。母動物では、生死、体重、摂餌量、妊娠子宮重量、着床数及び生存胎児数を評価した。生存胎児では体重、性比並びに外表、内臓及び骨格検査所見を実施した。

母動物では、いずれの群にも死亡は認められなかった。100 ppm 群で摂餌量の低値を伴う体重増加抑制が認められた。着床数、生存胎児数に異常はみられなかった。なお、50 及び 100 ppm 群で着床前死亡率の低値が認められたが、毒性学的意義はないものと考えられた。

胎児では、体重、並びに外表、内臓及び骨格検査所見に[redacted]投与に起因した異常は認められなかった。

以上の結果から、ラットの胚又は胎児に致死作用及び催奇形性はみられず、発生

毒性に対する無毒性量は 100 ppm（127 mg/kg/日）と考えられている。

3) [redacted][12)]

Wistar 系妊娠ラット（1 群 25 例）を用いた吸入投与による発生毒性試験が報告されている。妊娠ラットに、[redacted]を 0（媒体）又は 1、5 及び 20 ppm を妊娠 6 日から 19 日まで吸入投与させた。母動物では、一般状態、体重、剖検、帝王切開所見、着床数及び生存胎児数を評価した。生存胎児では、胎児体重、胎盤重量、胎盤形態、並びに外表、内臓及び骨格検査所見を評価した。

母動物では、いずれの群にも死亡はみられなかったが、一般状態の変化として 20 ppm 群で流涎及び外陰部の汚れが、5 ppm 以上の群で投与期間を通じて顕著な体重増加抑制が認められた（妊娠 6 日から 20 日の体重増加量、5 ppm：対照群比 31%の低値、20 ppm：対照群比 68%の低値）。剖検所見、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、着床前及び着床後死亡率、並びに生存胎児数に異常は認められなかった。

胎児では、20 ppm 群で軽度な胎児体重低値が認められた。同群では、骨格検査にて発育遅延を示唆する上後頭骨及び舌骨の骨化遅延がみられ、母動物毒性に起因した二次的な変化と考えられる波状肋骨が認められた。胎盤、外表及び内臓検査では、[redacted]投与に起因した変化は認められなかった。

以上のことから、ラットの胚又は胎児に致死作用及び催奇形性はみられず、母動物に対する無毒性量は 1 ppm（0.8 mg/kg/日）、発生毒性に対する無毒性量は 5 ppm（4 mg/kg/日）と考えられている。

2.6.6.8.7.6　局所刺激性試験

2.6.6.8.7.6.1　皮膚一次刺激性試験

【表 2.6.7.15.4.4-1】（評価資料、GLP 適用）

MA-0205 を雄性日本白色種ウサギ 6 例の背部皮膚（健常及び損傷皮膚）に単回経皮投与し、その一次刺激性を評価した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.7.7.13）。MA-0205 を毛刈りした投与箇所に 24 時間閉塞投与（6.25 cm^2/site）し、貼付剤除去後 1、24、48 及び 72 時間に投与箇所を観察し、皮膚反応（紅斑、痂皮形成及び浮腫形成）を Draize 法により判定した。また、一次刺激性インデックス（P.I.I.）を用いて刺激度区分から MA-0205 の刺激度を求めた。

その結果、いずれの観察時期でも皮膚に異常は認められず、P.I.I.は 0.0 であり MA-0205 は皮膚に対する一次刺激性を示さなかった。

2.6.6.8.7.6.2　皮膚累積刺激性試験

【表 2.6.7.15.4.4-1】（評価資料、GLP 適用）

MA-0205 の[redacted]の[redacted]2 つのロット MA-0205-008（[redacted]：[redacted] ppm、[redacted]：[redacted]ppm、[redacted]：[redacted] ppm）及び MA-0205-009（[redacted]：[redacted]ppm、[redacted]：[redacted]ppm、[redacted]：[redacted]ppm）を雄性日本白色種ウサギ6例の毛刈りした背部又は側腹部皮膚に 14 日間反復経皮投与して、

その累積刺激性を評価した（試験番号 [redacted]、資料 4.2.3.7.7.14）。MA-0205-008 及び MA-0205-009 を 24 時間閉塞投与（6.25 cm^2/site）し、貼付剤除去時に皮膚反応（紅斑、痂皮形成及び浮腫形成）を Draize 法により判定した。

いずれのロットにも皮膚に異常は認められず、MA-0205 は皮膚に対する累積刺激性を示さなかった。

2.6.6.8.7.7　その他の毒性試験

2.6.6.8.7.7.1　皮膚感作性試験

【表 2.6.7.15.4.5-1】（評価資料、GLP 適用）

雄 Hartley モルモットを用いて、MA-0205 の皮膚感作性をアジュバントアンドパッチテストにより検討した（試験番号 [redacted]、資料 4.2.3.7.7.15）。

毛刈りした頚背部に FCA 乳化物を皮内投与した後、MA-0205 を 3 日間反復経皮投与（1.96 cm^2/site、24 時間閉塞投与、計 3 回）し、一次感作を行った。DNCB を陽性対照として設定した。二次感作は、初回感作後 6 日に 10%ラウリル硫酸ナトリウムを感作部位に開放塗布した後、MA-0205 あるいは DNCB を 48 時間閉塞投与（8 cm^2/site）した。初回感作後 20 日に MA-0205 又は DNCB を背部に 24 時間閉塞投与（1.96 cm^2/site）し、皮膚感作性を評価した。

その結果、MA-0205 感作群に軽微な皮膚反応がみられたが、非感作群と同程度であった。以上の結果から、MA-0205 の皮膚感作性は陰性であった。一方、陽性対照である DNCB 群では陽性反応が認められた。

2.6.6.8.7.7.2　皮膚光毒性試験

【表 2.6.7.15.4.5-1】（評価資料、GLP 適用）

雄 Hartley モルモットを用いて、MA-0205 の皮膚光毒性を森川法により検討した（試験番号 [redacted]、資料 4.2.3.7.7.16）。MA-0205 を毛刈りした背部に 24 時間閉塞投与（2.25 cm^2/site）し、貼付剤除去後、UVA を約 10 J/cm^2 となるように照射して皮膚光毒性を評価した。8-MOP を陽性対照として設定した。

その結果、MA-0205 の照射部位にごく軽度な紅斑が認められたものの、非照射部位と同等であった。以上の結果から、MA-0205 では皮膚光毒性は認められなかった。一方、陽性対照である 8-MOP 群の照射部位に陽性反応が認められた。

2.6.6.8.7.7.3　皮膚光感作性試験

【表 2.6.7.15.4.5-1】（評価資料、GLP 適用）

雄 Hartley モルモットを用いて MA-0205 の皮膚光感作性をアジュバントアンドストリップテストにより検討した（試験番号 [redacted]、資料 4.2.3.7.7.17）。

毛刈りした頚背部に FCA 乳化物を皮内投与した後、感作部位をセロファンテープでストリッピングし、MA-0205 を 24 時間閉塞投与（8 cm^2/site）した。貼付剤除去後、UVA を約

10 J/cm^2 となるように照射した。この操作を 5 日間反復し、光感作させた。6-MC を陽性対照として設定した。初回感作開始後 3 週間に MA-0205 を背部に 24 時間閉塞投与（2.25 cm^2/site）し、テープ除去後、UVA を約 10 J/cm^2 となるように照射し、皮膚光感作性を評価した。

その結果、MA-0205 では皮膚光感作性は認められなかった。一方、陽性対照である 6-MC 群の UVA 照射部位に陽性反応が認められた。

2.6.6.8.7.7.4　生物学的反応性試験

USP に準じた生物学的反応性試験を実施した。その結果、皮膚への長期的接触（30 日以上）又は粘膜へ短期・中期的接触（24 時間以上 30 日まで）する表面接触医療機器に要求される生体適合性を有することが示された。以下に試験結果を示す。

2.6.6.8.7.7.4.1　全身投与試験

【表 2.6.7.15.4.6-1】（参考資料、GLP 適用）

MA-0205 の抽出液［抽出媒体：生理食塩液、5%エタノール生理食塩液、ポリエチレングリコール(PEG)400及びゴマ油］を用いて評価した(試験番号[redacted]、資料4.2.3.7.7.18)。各抽出液を各 5 例の雌 ICR マウスに 50 mL/kg（PEG400 の場合は 10 g/kg）の用量で、単回静脈内又は腹腔内投与し、投与後から 72 時間まで、生死の確認、一般状態の観察及び体重測定を行った。対照群にはそれぞれの媒体を同様に投与した。

投与後、死亡や重篤な症状が 2 例以上みられず、2 g 以上の体重減少が 3 例以上みられない場合、USP 基準適合と判定した。

その結果、いずれの抽出液群でも、死亡及び重篤な症状、並びに 2 g 以上の体重減少はみられず、USP 基準に適合した。

2.6.6.8.7.7.4.2　皮内反応試験

【表 2.6.7.15.4.6-1】（参考資料、GLP 適用）

MA-0205 の抽出液（抽出媒体：生理食塩液、5%エタノール生理食塩液、PEG400、ゴマ油）を用いて評価した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.7.7.19)。各抽出液を 2 例の雄日本白色種ウサギの毛刈りした背部皮膚に 0.2 mL/site の用量で皮内注射し、投与後 1、24、48、72 時間に皮膚反応を Draize らの基準から判定した。対照として、それぞれの媒体を同様に投与した。投与後、抽出液投与箇所と対照液投与箇所の平均皮膚刺激スコアの差が 1.0 以下の場合、USP 基準適合と判定した。

その結果、生理食塩液、5%エタノール生理食塩液、PEG400 の各抽出液では皮膚反応は認められず、USP 基準に適合した。ゴマ油抽出液では、紅斑及び浮腫がみられ、平均皮膚刺激スコアは 1.9 であり、適合しなかった。

2.6.6.8.7.7.4.3　細胞毒性試験

【表 2.6.7.15.4.6-1】（参考資料、GLP 適用）

[redacted]の[redacted] 2 つのロット［製剤と同じ[redacted]（[redacted]）で[redacted]ロット MA-0205-004 及び[redacted]（[redacted]）で[redacted]ロット MA-0205-005］から、2～100%濃度の被験物質抽出液をそれぞれ作製し、L-929 細胞（マウス結合組織由来線維芽細胞）を用いてその細胞毒性を評価した（試験番号[redacted]及び[redacted]、資料 4.2.3.7.7.20 及び 4.2.3.7.7.21）。

細胞の形態学的観察は 100%濃度（抽出割合 0.2 g/mL）の各被験物質抽出液についてのみ行い、USP 判定基準で判定した。Grade 2 以下の場合、USP 基準適合と判定した。更に、50%阻害濃度（IC_{50}）を算出した。

いずれのロットの MA-0205 でも、細胞の形態学的変化はみられず（Grade 0）、USP 基準に適合した。また、いずれの濃度の被験物質抽出液でも増殖阻害はみられず、IC_{50} は算出できなかった。

以上のように、MA-0205 は、いずれのロットでも細胞毒性を示さなかった。

2.6.6.9　考察及び結論

ロナセンテープの臨床適用経路である経皮投与箇所での局所曝露による毒性評価のために、反復経皮投与毒性試験、経皮がん原性試験、局所刺激性試験、皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験を実施した。

単回経皮投与による投与箇所への影響は、ラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験、ラット及びミニブタを用いた局所刺激性試験、並びにモルモットを用いた皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験により評価し、全身への影響は、ラット及びイヌの反復経皮投与毒性試験の結果から評価した。また、ロナセンテープを経皮投与した時の全身への影響は、反復経皮投与毒性試験で反復投与毒性を評価するとともに、単回投与毒性（高曝露での評価）、長期反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性は、ロナセン錠の初回承認申請資料の情報を用いて評価した。その他、不純物及び新規添加剤の毒性評価を行った。

単回投与時の投与箇所への影響として、皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験、皮膚光感作性試験及びラット2週間局所刺激性試験において、ロナセンテープの単回投与後に皮膚反応が認められた。

反復投与時の投与箇所への影響として、技術的に作製可能な最高濃度である12 w/w%のブロナンセリン軟膏をミニブタの同一箇所に 39 週間反復経皮投与した局所刺激性試験では、ごく軽度又は明らかな紅斑が投与期間中繰り返し認められた。また、ロナセンテープをラット及びイヌにローテーションしながら13週間反復経皮投与した毒性試験試験では、紅斑、落屑、浮腫及び丘疹が投与期間中、散発的又は繰り返し認められた。いずれの試験においても、反復投与による皮膚反応の頻度及び程度の増加は認められなかったことから、本剤の長期反復投与時の累積刺激性に対する安全性上の懸念はないと考えられた。ラットの同一箇所にテープ剤を2週間反復経皮投与した局所刺激性試験では、皮膚反応として、ロナセンテープ投与箇所ではごく軽度から強い紅斑及びごく軽度の浮腫が認められ、局所刺激性を示した。一方、4ヵ所の投与箇所をローテーションしながらラットにテープ剤を4週間反復経皮投与した毒性試験では、肉眼的に紅斑又は浮腫は認められず落屑のみが認められ、同一箇所に2週間反復経皮投与した局所刺激性試験に比較して皮膚刺激性は明らかに軽度であった。病理組織学的には、2 週間反復経皮投与局所刺激性試験ではロナセンテープ投与箇所に軽度の表皮の肥厚及び真皮の炎症性細胞浸潤が認められた。4 週間反復経皮投与毒性試験でも、2 週間反復経皮投与局所刺激性試験で認められた変化と同様の病理組織学的変化が同程度に認められ、同一箇所に2週間反復経皮投与した局所刺激性試験では4ヵ所の投与箇所をローテーションしながら投与した場合よりも短い期間で、同程度の病理組織学的変化を示した。なお、これらの試験で認められた皮膚所見は回復性を示した。同一箇所への反復経皮投与試験の皮膚所見が、投与箇所をローテーションしながら投与した試験よりもより短い期間で、または強く認められた理由として、同一箇所にテープ剤を繰り返し貼付及び剥離したことによる物理的な刺激が関与したことが考えられた。これらのことから、ロナセンテープにより皮膚刺激性が惹起される可能性を考慮し、ヒトでは、

肉眼異常のある箇所への貼付を避けるとともに、貼付箇所を毎回変更することにより、ヒトでの安全性に問題なく使用できるものと考えられた。

投与箇所への局所曝露による経皮がん原性試験では、12 w/w%のブロナンセリン軟膏をラットに104週間反復経皮投与し、投与箇所である皮膚を評価した結果、がん原性は陰性であった。

その他の毒性試験では、モルモットを用いた皮膚感作性試験は陰性であり、皮膚光毒性試験では光毒性は認められなかった。モルモットの皮膚光感作性試験で陽性反応が認められ、ヒトで貼付箇所に皮膚光感作性が認められる可能性があることから、貼付部位及び貼付していた部位を衣服等で覆い、直射日光にさらされるのを避ける必要があると考えられた。

全身曝露による毒性評価は、ロナセンテープの反復経皮投与毒性試験、並びにロナセン錠の単回投与毒性試験、長期反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験の初回承認申請資料の情報を用いて行った。

単回経皮投与毒性試験は実施しなかったが、ブロナンセリンの単回投与毒性試験で十分に高い用量で評価が行われている。これらの試験では、ラットに死亡が認められ、経口投与による概略の致死量は雄で2000 mg/kgを超える量及び雌で2000 mg/kgであり、腹腔内投与による概略の致死量は雌雄共に500 mg/kgであった。イヌの単回経口投与毒性試験では死亡は認められず、概略の致死量は雌雄共に960 mg/kgを超える量であった。毒性兆候として、ラットに自発運動の減少、腹臥、眼瞼下垂、傾眠、呼吸緩徐、体重減少及び乳腺の発達が認められ、イヌでは腹筋の力み運動、嘔吐、自発運動の減少、傾眠及び震えが認められた（1.13.1.1CTD2.6.6）。曝露評価が行われた反復経口投与毒性試験の最高用量、すなわちラット13週間反復経口投与毒性試験の50 mg/kg/日及びイヌ13週間反復経口投与毒性試験の100 mg/kg/日でも死亡は認められず（1.13.1.1CTD2.6.6）、それぞれの投与1日の血漿中ブロナンセリン濃度は、ラット及びイヌにそれぞれ、反復経皮投与可能な最高用量（最大面積）［ラット：20 mg/kg/日（25 cm^2/kg）、イヌ：10 mg/kg/日（12.5 cm^2/kg）］を4週間反復経皮投与した試験の投与1日の曝露量及び臨床最大投与量80 mg/日を経皮投与した時の曝露を大きく上回っていた。また、ロナセンテープのラット及びイヌの反復経皮投与毒性試験では、反復経皮投与可能な最高用量（最大面積）［ラット：20 mg/kg/日（25 cm^2/kg）、イヌ：10 mg/kg/日（12.5 cm^2/kg）］の単回経皮投与後にいずれの動物種にも死亡は認められず、毒性兆候も認められなかった。

反復経皮投与毒性試験では、全身性の毒性として、ラット4週間反復経皮投与毒性試験で、雄の20 mg/kg/日群に体重増加抑制傾向及び摂餌量の低値傾向、尿量及び尿中電解質排泄量の低値又は低値傾向、並びに尿浸透圧の高値が認められ、無毒性量は雄で6 mg/kg/日、雌で20 mg/kg/日であった。本試験で認められた毒性所見は、すべて回復した。その他の変化として、雌では体重増加傾向、子宮及び下垂体重量の低値傾向、並びに乳腺、膣及び卵巣の組織学的変化が、雄では乳腺の組織学的変化が認められたが、同様の変化はラットの経口投与毒性試験でも認められており、ブロナンセリンのドパミンD_2受容体遮断作用によ

る血中プロラクチンの上昇に起因して発現したものと考えられたことから、毒性ではないと判断した。イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験では、全身性の毒性は認められず、無毒性量は 10 mg/kg/日であった。投与経路を経口から経皮に変更したことによる新たな毒性所見は認められなかった。また、これらの反復経皮投与毒性試験の無毒性量の全身曝露は、臨床最大投与量 80 mg/日を経皮投与したときの曝露量を上回っていた（表 2.6.6.9-1）。ロナセンテープの臨床最大投与量よりも十分に高い曝露条件下で評価されたブロナンセリンの反復経口毒性試験で認められた主な毒性変化として、ラットでは自発運動の減少、眼瞼下垂、体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少、血漿中カルシウムの減少、肝臓の相対重量の増加、肝小葉周辺性の肝細胞空胞変性が、イヌでは嘔吐、震え、自発運動の減少、頭部褐色毛の脱色、体重の増加抑制及び減少、摂餌量の減少、赤血球数及びヘモグロビン量並びにヘマトクリット値の増加、血漿中アルカリフォスファターゼ活性の増加、血漿中トリグリセリド及び遊離脂肪酸の減少、肝臓重量の増加、肝臓の腫大、肝 Cytochrome P-450 量及び肝 Aminopyrine N-demethylase 活性の増加が認められ、毒性学的に重篤な変化ではないと考察されている。これらの変化は、ラットの肝臓の相対重量の増加を除き回復性を示している。イヌでは更に、高用量の反復投与によりリンパ組織や神経細胞に脂質症が認められたが、回復性が確認されている（1.13.1.1CTD2.6.6）。

表 2.6.6.9-1 毒性試験の無毒性量又は最高用量での血漿中曝露量と臨床最大投与量での血漿中曝露量とのマージン（反復投与時）：ブロナンセリン

投与経路	試験名	試験系	投与量（mg/kg/日）	曝露量（反復投与時）		ヒト曝露量[1]とのマージン	
				C_{max} (ng/mL 又は ng eq/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max}	AUC
経皮	4 週間反復	ラット（雄）	6[2]	7.65	139	2.67	2.03
		ラット（雌）	20[2]	37.8	761	13.2	11.1
		イヌ（雄）	10[3]	8.46	141	2.96	2.06
		イヌ（雌）	10[3]	7.75	135	2.71	1.97
		ミニブタ（雄）	300[4]	11.6	145	4.06	2.11
		ミニブタ（雌）	300[4]	12.9	202	4.51	2.94
	13 週間反復	ラット（雄）	20[5]	24.4	533	8.53	7.77
		ラット（雌）	20[5]	29.7	546	10.4	7.96
		イヌ（雄）	10[6]	7.19	135	2.51	1.97
		イヌ（雌）	10[6]	7.62	143	2.66	2.08
	104 週間がん原性	ラット（雄）	0.8[7]	13.5	224	4.72	3.27
経口	13 週間反復	ラット（雄）	50[8]	3740	14100	1310	205
		ラット（雌）	50[8]	4320	20900	1510	305
		イヌ（雄）	100[9]	4320	40300	1510	587
		イヌ（雌）	100[9]	2210	32100	774	468
	26 週間反復	ラット（雄）	10[10]	748	2810	261	41.0
		ラット（雌）	10[10]	864	4180	302	60.9
	52 週間反復	イヌ（雄）	30[11]	1290	12100	453	176
		イヌ（雌）	30[11]	664	9630	232	140
	小核試験	マウス	1000[12]	NE	NE	NE	NE
	がん原性	マウス（雄）	10[13]	86.1	NE	30.1	NE
		マウス（雌）	10[13]	56.4	NE	19.7	NE
		ラット（雄）	1[14]	25.8	NE	9.23	NE
		ラット（雌）	1[14]	40.6	NE	14.2	NE
	妊娠前及び妊娠初期（雄ラット受胎能）	ラット	10[15]	NE	NE	NE	NE

表 2.6.6.9-1 毒性試験の無毒性量又は最高用量での血漿中曝露量と臨床最大投与量での血漿中曝露量とのマージン（反復投与時）：ブロナンセリン（続き）

投与経路	試験名	試験系	投与量（mg/kg/日）	曝露量（反復投与時）		ヒト曝露量[1)]とのマージン	
				C_{max} (ng/mL 又は ng eq/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max}	AUC
経口	妊娠前及び妊娠初期（雌ラット妊娠前）	ラット	10[16)]	NE	NE	NE	NE
	妊娠前及び妊娠初期（雌ラット妊娠初期）	ラット	10[17)]	NE	NE	NE	NE
	胎児の器官形成期	ラット	5[18)]	377	NE	132	NE
		ウサギ	40[19)]	409	NE	143	NE
	周産期及び授乳期	ラット	1[20)]	NE	NE	NE	NE

1) マージンの算出には、40 試験（国内長期投与試験、2.7.6.10）で 80 mg/日を長期経皮投与し、投与 52 週時に測定した定常状態での血漿中ブロナンセリン濃度（2.86 ng/mL）及び本血漿中濃度を 24 倍して算出した AUC（68.6 ng·h/mL）を用いた。

2) ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号[redacted]）の無毒性量での C_{max} 及び AUC_{0-24} の値を用いた。

3) イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号[redacted]）の無毒性量での C_{max} 及び AUC_{0-24} の値を用いた。

4) ミニブタ 4 週間反復経皮投与局所刺激性試験（試験番号 705332）の最高用量での C_{max} 及び AUC_{0-t} の値を用いた。

5) ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号[redacted]）の最高用量での C_{max} 及び AUC_{0-24} の値を用いた。

6) イヌ 13 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号[redacted]）の最高用量での C_{max} 及び AUC_{0-24} の値を用いた。

7) ラット 13 週間反復経皮投与がん原性予備試験（試験番号[redacted]）の 0.8 mg/kg における投与 13 週での C_{max} 及び AUC_{last} の値を用いた。

8) 最高用量（1.13.1.1CTD2.6.7.7A）の血漿中濃度は、10 mg/kg の C_{max} 及び AUC_{0-24}（1.13.1.1CTD2.6.7.7D）から算出した。

9) 最高用量（1.13.1.1CTD2.6.7.7E）の血漿中濃度は、30 mg/kg の C_{max} 及び AUC_{0-24}（1.13.1.1CTD2.6.7.7I）から算出した。

10) 最高用量（1.13.1.1CTD2.6.7.7B）の血漿中濃度は、10 mg/kg の C_{max} 及び AUC_{0-24} の値（1.13.1.1CTD2.6.7.7D）を用いた。

11) 最高用量（1.13.1.1CTD2.6.7.7H）の血漿中濃度は、30 mg/kg の C_{max} 及び AUC_{0-24} の値（1.13.1.1CTD2.6.7.7I）を用いた。

12) 1.13.1.1CTD2.6.7.9

13) 1.13.1.1CTD2.6.7.10B。血漿中濃度は、投与 52 週での血漿中濃度の最高値を用いた。

14) 1.13.1.1CTD2.6.7.10D。血漿中濃度は、投与 52 週での血漿中濃度の最高値を用いた。

15) 1.13.1.1CTD2.6.7.12A

16) 1.13.1.1CTD2.6.7.12B

17) 1.13.1.1CTD2.6.7.12C

18) 最高用量（1.13.1.1CTD2.6.7.13A）の血漿中濃度は、妊娠 17 日の 5 mg/kg の C_{max} の値（1.13.1.1CTD2.6.7.13A）を用いた。

19) 最高用量（1.13.1.1CTD2.6.7.13B）の血漿中濃度は、妊娠 18 日の 40 mg/kg の C_{max} の値（1.13.1.1CTD2.6.7.13B）を用いた。

20) 1.13.1.1CTD2.6.7.14

NE：評価せず

ブロナンセリン及びその主要代謝物の遺伝毒性は、細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験により評価されており、いずれも陰性と判定されている（1.13.1.1CTD2.6.6）。

全身曝露に関連するがん原性はブロナンセリンの経口投与がん原性試験により評価されており、マウスで乳腺腺癌及び下垂体腺腫の発生率の増加が、ラットで乳腺腺癌の発生率の増加が認められているが、ブロナンセリンのドパミン D_2 受容体遮断作用によるプロラクチン分泌作用に起因するものであり、ヒトでの発がんリスクを示唆するものではないと考えられている（1.13.1.1CTD2.6.6）。

ブロナンセリンのラット及びウサギを用いた経口投与による生殖発生毒性試験では、親動物又は母動物に毒性が認められる投与量でも、胎児に発育抑制、致死作用及び催奇形性は認められていない。雌ラットの妊娠前投与試験で発情休止期の延長、発情休止期の延長に伴う発情回数の減少及び交尾所要日数の延長、交尾率の低下、黄体数の減少、並びに黄体数の減少に伴う生存胎児数の減少が認められているが、これらはブロナンセリンの薬理作用であるドパミン D_2 受容体遮断作用に起因する変化と考えられている。ラットを用いた胎児の器官形成期投与試験で母動物の分娩及び哺育、並びに次世代児への影響がみられ、ラットの周産期及び授乳期投与試験では周産期及び出生直後に次世代児への影響が認められているが、これらは母動物の状態悪化又は哺育行動の欠如に起因する変化と考えられている（1.13.1.1CTD2.6.6）。ブロナンセリンの毒性試験の結果から、ロナセンテープの臨床使用で妊婦及び次世代児に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられるが、ブロナンセリンはラットで胎盤通過又は乳汁移行することが知られており、特に乳汁中には母動物の血漿中濃度よりも高くブロナンセリンが存在すること、また、妊婦での安全性は確立されていないことから（1.13.1.1CTD2.6.6）、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する必要があると考えられた。また、授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させる必要があると考えられた。

不純物の毒性評価として、[redacted]（不純物A*）添加ロナセンテープのミニブタを用いた局所刺激性試験を実施した結果、[redacted]（不純物A*）は皮膚刺激性を示さないことが確認された。

不純物A* [redacted] の全身曝露による毒性は、ブロナンセリンの経口投与による毒性試験で評価されている。ブロナンセリンのヒト経口投与、ラット、イヌ及びマウスの経皮又は経口投与時の無毒性量又は最高用量における血漿中[redacted]（不純物A*）濃度と、[redacted]%の[redacted]（不純物A*）を含有するロナセンテープを 80 mg/日でヒトに投与すると仮定した場合の血漿中推定[redacted]（不純物A*）濃度との曝露マージンを表 2.6.6.9-2 に示す。

一般毒性評価について、[redacted]%の[redacted]（不純物A*）を含有するロナセンテープを 80 mg/日でヒトに投与すると仮定した場合の[redacted]（不純物A*）の推定曝露量は、毒性試験でブロナンセリンを経口投与した時の[redacted]（不純物A*）曝露量よりもおおむね低いことが確認された。なお、ヒトにロナセンテープを投与した時の[redacted]（不純物A*）の推定 AUC は、ラットに 26 週間反復経口投与した時の無毒性量 0.1 mg/kg/日での[redacted]（不純物A*）の AUC を超えることが推測された。しかし、ラットの 26 週間反復経口投与毒

性試験の最小毒性量 1 mg/kg/日で認められた変化は、摂餌量の減少や関連する病理組織学的変化を伴わない血液化学的検査値の変動などであり、1 mg/kg/日における[redacted]（不純物A*）のAUCは、ロナセンテープのヒト投与時の[redacted]（不純物A*）の推定 AUC を上回った。これらのことから、[redacted]%の[redacted]（不純物A*）を含有するロナセンテープを 80 mg/日でヒトに経皮投与すると仮定した場合、その安全性は毒性試験で確認されており、重大な副作用が発現する懸念は少ないと考えられた。

ブロナンセリンの経口投与によるマウス小核試験、並びにラット及びマウスを用いた経口投与によるがん原性試験では、代謝物である[redacted]（不純物A*）の安全性がヒトよりも高い曝露条件で総合的に評価されていると考えられ、[redacted]（不純物A*）による遺伝毒性及び発がん性の懸念は少ないと考えられた。

表 2.6.6.9-2 毒性試験での血漿中曝露量の推定値と推定臨床曝露量とのマージン：[redacted]（不純物A*）

投与経路	試験名	試験系	ブロナンセリン投与量（mg/kg/日）	[redacted]（不純物A*）曝露量		ヒト[redacted]（不純物A*）曝露量とのマージン[1]	
				C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max}	AUC
経皮	4 週間反復	ラット（雄）	6[2]	[redacted][2]	[redacted][2]	2.21	1.83
		ラット（雌）	20[2]	[redacted][2]	[redacted][2]	15.2	10.2
		イヌ（雄）	10[3]	[redacted][3]	[redacted][3]	6.69	3.88
		イヌ（雌）	10[3]	[redacted][3]	[redacted][3]	5.96	4.71
経口	26 週間反復	ラット	0.1[4]	[redacted][5]	[redacted][5]	11.6	0.638
			1[4]	[redacted][5]	[redacted][5]	116	6.38
	52 週間反復	イヌ	1[6]	[redacted][7]	[redacted][7]	369	35.6
	小核	マウス	1000[8]	[redacted][9]	[redacted][9]	3560	2480
	がん原性	マウス	10[10]	[redacted][11]	[redacted][11]	52.9	4.70
		ラット	1[12]	[redacted][13]	[redacted][13]	116	6.38

1) 40 試験（国内長期投与試験、2.7.6.10）で 80 mg を 52 週間投与した時の[redacted]曝露量（Css: [redacted] ng/mL）を基に $AUC_{0\text{-}24}$（[redacted] ng·h/mL）を算出し、製剤中の[redacted]含量が[redacted]の[redacted]%から[redacted]%に増加したと仮定して算出した値（C_{max}: [redacted] ng/mL、AUC：[redacted] ng·h/mL）を用いた。

2) ラット 4 週間反復経皮投与試験（試験番号[redacted]）の無毒性量。無毒性量での投与 4 週時の値（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）を示す。

3) イヌ 4 週間反復経皮投与試験（試験番号[redacted]）の無毒性量。無毒性量での投与 4 週時の値（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）を示す。

4) ラット 26 週間反復経口投与試験（1.13.1.1CTD2.6.7.7B）の無毒性量（0.1 mg/kg/日）及び最小毒性量（1 mg/kg/日）

5) ラットにブロナンセリン 3 mg/kg/日を 7 日間反復経口投与（1.13.1.1CTD2.6.4 及び 2.6.5）した時の値（C_{max}: [redacted] ng/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$: [redacted] ng·h/mL）を基に算出した当該用量での値（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）を示す。

6) イヌ 52 週間反復経口投与試験（1.13.1.1CTD2.6.7.7G）の無毒性量

7) イヌにブロナンセリン 1 mg/kg/日を単回経口投与（1.13.1.1CTD2.6.4 及び 2.6.5）した時の値（C_{max}: [redacted] ng/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$: [redacted] ng·h/mL）に基づいた当該用量での値（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）を示す。

8) マウス小核試験（1.13.1.1CTD2.6.7.9）の最高用量

9) マウス単回経口 TK 試験（試験番号 N0494）の 1000 mg/kg/日の値（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）を示す。

10) マウス経口がん原性試験（1.13.1.1CTD2.6.7.10B）の最高用量

11) マウス単回経口 TK 試験（試験番号 N0494）の 10 mg/kg/日の値（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$）を示す。

12) ラット経口がん原性試験（1.13.1.1CTD2.6.7.10D）の最高用量

13) ラットにブロナンセリン 3 mg/kg/日を 7 日間反復経口投与（1.13.1.1CTD2.6.4 及び 2.6.5）した時の値（C_{max}: [redacted] ng/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$: [redacted] ng·h/mL）を基に算出した当該用量での値を示す。

以上のように、ロナセンテープ中に認められる不純物A*による皮膚刺激性の増強は認められなかったことから、不純物A*は皮膚刺激性を示さないと考えられた。また、不純物A*はブロナンセリンの代謝物でもあり、ブロナンセリンの経口投与による毒性試験で、への[redacted]より[redacted]で評価されているが、一般毒性、遺伝毒性及びがん原性評価において、問題となる毒性は認められなかった。このことから、ロナセンテープの用法・用量での不純物A*の経皮投与及び全身曝露により安全性に懸念を生じる可能性は低いと考えられた。

新規添加物の毒性試験として、MA-0205 の単回経皮投与毒性試験、4 週間反復経皮投与毒性試験、*in vitro* 遺伝毒性試験、皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験、皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験を実施した。ラット及びイヌ単回経皮投与毒性試験では 2000 mg/kg、ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験では 1000 mg/kg/日でも投与の影響は認められなかった。*in vitro* 遺伝毒性試験は陰性を示し、皮膚刺激性、皮膚感作性、皮膚光毒性及び皮膚光感作性も認められなかった。MA-0205 の生物学的反応性試験の *in vitro* 試験で細胞毒性は認められず、*in vivo* 試験として実施した全身投与試験及び皮内反応試験の結果、皮膚への長期的接触（30 日以上）、粘膜へ短期・中期的接触（24 時間以上 30 日まで）する表面接触医療機器に要求される生体適合性を有する医用材料と同等の試験結果であった。経皮吸収の可能性のある[redacted]を構成する[redacted]（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）の長期反復投与毒性、*in vivo* 遺伝毒性及び生殖発生毒性を公表文献又は毒性試験結果に基づいて評価した。その結果、[redacted]のラット 12 ヵ月間反復経口投与毒性試験では、2000 及び 5000 ppm 群の雄で飲水量、摂餌量及び体重増加量の低値が認められ、無毒性量は 800 ppm（40 mg/kg/日）とされている。また、[redacted]のラット 24 ヵ月間反復経口投与毒性試験では 150 mg/kg/日以上の群で体重増加の抑制が、500 mg/kg/日では不活発、粗毛及び努力呼吸が認められ、無毒性量は 50 mg/kg/日とされている。[redacted]のラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験では、[redacted]による影響は認められず、無毒性量は 10 mg/kg/日であった。細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）及び *in vivo* 遺伝毒性試験で[redacted]、[redacted]及び[redacted]はいずれも陰性と評価されている。がん原性については、[redacted]及び[redacted]の経皮投与試験では、いずれも遺伝毒性による皮膚発がんは認められていない。生殖発生毒性については、ラット及びウサギで[redacted]に、ラットで[redacted]及び[redacted]に、次世代児に対する致死作用及び催奇形性は認められていない。以上のように、[redacted]の[redacted]であり、経皮吸収性をほとんど示さない[redacted]は、全身性の影響は及ぼさないと考えられた。更に、[redacted]を構成する[redacted]が全身性及び投与箇所への影響、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性を示す懸念は低いと考えられた。また、各毒性試験の無毒性量と、臨床最大投与量のロナセンテープに含まれる[redacted]量（[redacted] mg/kg/日）及び[redacted]量（[redacted]：[redacted] mg/kg/日、[redacted]：[redacted] mg/kg/日、[redacted]：[redacted] mg/kg/日）とのマージン（表 2.6.6.9-3）は大きいことが示された。これらより、今回申請するロナセンテープの用法・用量では、[redacted]が安全性上の懸念を示す可能性は低いと考えられた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.6.9-3 毒性試験でのヒト相当量と推定臨床最大投与量とのマージン：[redacted]及び[redacted]

試験種	試験系	投与経路	被験物質	無毒性量［ヒト相当量］[1]（mg/kg/日）	推定1日最大投与量（mg/kg/日）	最大投与量とのマージン
単回	ラット	経皮	MA-0205	2000[2]［323］	[redacted][3]	22.7
	イヌ	経皮	MA-0205	2000[2]［1111］		78.2
反復（4週）	ラット	経皮	MA-0205	1000［161］		11.3
反復（12ヵ月）	ラット	経口	[redacted]	40［6］	[redacted][4]：[redacted]	4290
反復（24ヵ月）	ラット	経口	[redacted]	50［8］		780[5]
反復（6か月）	ラット	経口	[redacted]	10［2］		105
がん原性	マウス	経皮	[redacted]	13［1］		714
		経皮	[redacted]	31［3］		213
生殖発生	ラット	吸入	[redacted]	100［16］	[redacted][4]：[redacted]	11400
	ラット	経口（飲水）	[redacted]	53［9］		6430
	ウサギ	吸入	[redacted]	60［19］		13600
	ラット	吸入	[redacted]	127［20］		1420
	ラット	吸入	[redacted]	4［0.6］		31.4

1) ヒト相当量は、各試験の無毒性量をラットは6.2、イヌは1.8、マウスは12.3、ウサギは3.1で除して算出した。
2) 死亡の認められない最大用量
3) ロナセンテープの最大臨床投与量80 mg貼付時（40 mgロナセンテープ×2枚）
4) [redacted]の1日最大投与量×[redacted]濃度/体重（50 kg）として算出した。
5) [redacted]としてのマージン

以上のように、ロナセンテープの局所毒性として、投与箇所の刺激性及び皮膚光感作性が認められた。皮膚刺激性及び皮膚光感作性が示唆されたことを考慮すると、創傷等の異常がある皮膚への貼付及び同一箇所への連続貼付を避けるとともに、貼付部位及び貼付していた部位を衣服等で覆い、直射日光にさらされるのを避ける必要があると考えられる。ロナセンテープの経皮投与による全身性の毒性所見は、経皮投与毒性試験での全身曝露を上回る試験条件下で実施されたブロナンセリンの経口投与毒性試験と質的に同様であった。

ロナセンテープ中の不純物A*[redacted]及び新規添加剤[redacted]については、今回申請するロナセンテープの用法・用量では、ヒトの安全性に問題を生じる可能性は低いと考えられた。

結論として、ロナセンテープを40～80 mgの用量で1日1回貼り替えながら長期間投与する場合、本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため貼付箇所を毎回変更し、また、モルモットで皮膚光感作性が認められたことから、貼付部位及び貼付していた部位を衣服等で覆い、直射日光にさらされるのを避けることで、安全に使用可能であると考えられた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.10 図表

本文中の該当箇所に記載した。

2.6.6.11 参考文献

1) [redacted] TNO Report [redacted] TNO Nutrition and Food Research Institute [redacted] [4.3.13]
2) [redacted] Drug Deliv [redacted] [4.3.14]
3) [redacted] Exp Dermatol [redacted] [4.3.15]
4) [redacted] Basic Clin Pharmacol Toxicol [redacted] [4.3.16]
5) Lotz W, Krause R: Correlation between the effects of neuroleptics on prolactin release, mammary stimulation and the vaginal cycle in rats. J Endocrinology. 1978; 76: 507-15. [4.3.17]
6) Oishi Y, Yoshizawa K, Suzuki J, Makino N, Hase K, Yamauchi K, Tsubura A: Spontaneously occurring mammary adenocarcinoma in a 10-wk-old female rat. Toxicologic Pathology. 1995; 23(6): 696-700. [4.3.18]
7) [redacted] Food Chem Toxicol [redacted] [4.3.19]
8) European Union Risk Assessment Report Volume: [redacted] European Chemical Bureau [redacted] [4.3.20]
9) [redacted] Fundam Appl Toxicol [redacted] [4.3.21]
10) [redacted] Environ Mutagen [redacted] [4.3.22]
11) [redacted] Environ Mutagen [redacted] [4.3.23]
12) European Union Risk Assessment Report Volume: [redacted] European Chemical Bureau [redacted] [4.3.24]
13) [redacted] Food Chem Toxicol [redacted] [4.3.25]
14) [redacted] - Registration Dossier - ECHA. European Chemicals Agency [redacted]

[4.3.26]

15) [redacted]- Registration Dossier - ECHA. European Chemicals Agency [redacted] [4.3.27]

16) [redacted] J Toxicol Environ Health [redacted] [4.3.28]

17) [redacted] Food Chem Toxicol [redacted] [4.3.29]

18) [redacted] J Cancer Res Clin Oncol [redacted] [4.3.30]

19) European Union Risk Assessment Report Volume: [redacted] European Chemical Bureau [redacted] [4.3.31]

20) [redacted] Toxicol Sci [redacted] [4.3.32]

21) [redacted]- Registration Dossier - ECHA. European Chemicals Agency [redacted] [4.3.33]

22) [redacted] Food Chem Toxicol [redacted] [4.3.34]

ロナセンテープ

製造販売承認申請

CTD 第２部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

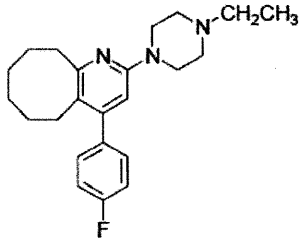
2.6.7　毒性試験概要表

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表
2.6.7.1 毒性試験：一覧表....6
2.6.7.2 毒性試験：被験物質一覧....12
2.6.7.3 単回投与毒性試験....16
2.6.7.4 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験....17
2.6.7.5 反復投与毒性試験：重要な試験....18
2.6.7.6 *In Vitro* 遺伝毒性試験....36
2.6.7.7 *In Vivo* 遺伝毒性試験....37
2.6.7.8 がん原性試験....38
2.6.7.9 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験....44
2.6.7.10 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....45
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験....46
2.6.7.12 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....47
2.6.7.13 新生児を用いた試験....48
2.6.7.14 局所刺激性試験....49
2.6.7.15 その他の毒性試験....58

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ブロナンセリン	一般名： ブロナンセリン 化合物コード： AD-5423 化学名： 2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[*b*]pyridine 化学式（分子量）： $C_{23}H_{30}FN_3$（367.50） 構造式： 
不純物A* [redacted]	略号： [redacted] 名称（略称）： [redacted] 由来： [redacted] 構造式： [redacted]
ロナセンテープ	ブロナンセリンを含有するテープ剤（DSP-5423P）。各毒性試験での投与量は、ブロナンセリンとしての投与量を示す。
ロナセンテープ旧処方製剤	ブロナンセリン含量が 32 mg/40 cm^2（0.8 mg/cm^2）のロナセンテープ。旧処方製剤とも略する。
ロナセンテープ申請製剤	ブロナンセリン含量が 20 mg/38.6 cm^2 又は 40 mg/77.2 cm^2（0.518 mg/cm^2）のロナセンテープ。申請製剤とも略する。

*新薬承認情報提供時に置き換え

ロナセンテーププラセボ	ロナセンテープの基剤を含有するテープ剤。プラセボテープ又はプラセボとも略する。
ブロナンセリン軟膏	ブロナンセリンを含有する軟膏剤。各毒性試験での投与量は、ブロナンセリンとしての投与量を示す。
[redacted]	ロナセンテープに用いられる新規添加剤。[redacted]の[redacted]である。
[redacted]	ロナセンテープに含有される[redacted]。新規添加剤[redacted]から[redacted]である。
MA-0205	[redacted]をテープ状に製した被験物質のコード名

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
[redacted]	[redacted]	[redacted]
2AA	2-Aminoanthracene	2-アミノアントラセン
9AA	9-Aminoacridine	9-アミノアクリジン
AF-2	Furylfuramide	フリルフラマイド
AUC	Area under the plasma drug concentration time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BNS	Blonanserin	ブロナンセリン
BP	Benzo[a]pyrene	ベンゾピレン
C_{max}	Maximum measured plasma drug or metabolite concentration	薬物又は代謝物の最高血漿中濃度
CHL/IU	Chinese hamster lung cells	チャイニーズハムスター肺由来細胞
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
[redacted]	[redacted]	[redacted]
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する 非臨床試験の実施の基準
MMC	Mitomycin C	マイトマイシン C
NA	Not applicable	該当なし
NaN_3	Sodium azide	アジ化ナトリウム
NE	Not evaluated	評価せず
NOAEL	No-observed-adverse-effect level	無毒性量
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
SD	Sprague-Dawley	–
t_{max}	Time of the first occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

表 2.6.7.1-1　一覧表

被験物質：ブロナンセリン

試験の種類	動物種／系統	投与方法 （投与剤形）	投与期間	投与量（mg/kg/日）[a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
反復投与毒性試験	ラット／ Crl:CD(SD)	経皮、ローテーション （テープ：旧処方製剤）	4 週間	0, 0, 2, 6, 20	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.01
	ラット／ Crl:CD(SD)	経皮、ローテーション （テープ：旧処方製剤）	13 週間	0, 0, 2, 6, 20	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.02
	イヌ／ ビーグル	経皮、ローテーション （テープ：旧処方製剤）	4 週間	0, 0, 1, 3, 10	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.03
	イヌ／ ビーグル	経皮、ローテーション （テープ：旧処方製剤）	13 週間	0, 0, 1, 3, 10	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.04
がん原性試験	ラット／ Crl:CD(SD)	経皮、同一箇所 （軟膏）	13 週間	0, 0, 0.3, 0.8, 2 mg/body/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1.01
	ラット／ Crl:CD(SD)	経皮、同一箇所 （軟膏）	104 週間	0, 0.43, 0.8 mg/body/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1.02
局所刺激性試験	ラット／ Crl:CD(SD)	経皮、同一箇所 （テープ：旧処方製剤）	2 週間	0, 0, 20	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6.01

a：反復投与毒性試験については、無毒性量（NOAEL）に下線を引く。

表 2.6.7.1-1　一覧表（続き）

被験物質：ブロナンセリン

試験の種類	動物種／系統	投与方法（投与剤形）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP適用	実施施設	試験番号	CTDにおける記載箇所
局所刺激性試験	ミニブタ／Göttingen	経皮、同一箇所（軟膏及びテープ：旧処方製剤）	4週間	軟膏：0, 60, 180, 300 mg/body/日（40 cm^2/site），テープ：32 mg/body/日（40 cm^2/site）	適	[redacted]	705332	4.2.3.6.02
	ミニブタ／Göttingen	経皮、同一箇所（軟膏）	39週間	0, 15, 45, 75 mg/site（10 cm^2 を4ヵ所）	適	[redacted]	705532	4.2.3.6.03
	ミニブタ／Göttingen	経皮、同一箇所（テープ：申請製剤、[redacted]添加申請製剤及び旧処方製剤）不純物A*	4週間	1.2%又は5% [redacted] 添加ロナセンテープ：0, 5.18, 8 mg/site（10 cm^2）不純物A*	適	[redacted]	705335	4.2.3.6.04
その他の毒性試験								
皮膚感作性試験	モルモット／Slc:Hartley	経皮（テープ：旧処方製剤）	一次感作：3回[a] 二次感作：1回[b] 惹起：1回[a]	0, 6.4 mg/site (8 cm^2) 0, 6.4 mg/site (8 cm^2) 0, 3.2 mg/site (4 cm^2)	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.01
皮膚光毒性試験	モルモット／Slc:Hartley	経皮（テープ：旧処方製剤）	1回[a]	0, 3.2 mg/site (4 cm^2)	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.02
皮膚光感作性試験	モルモット／Slc:Hartley	経皮（テープ：旧処方製剤）	光感作：5回[a] 光惹起：1回[a]	0, 6.4 mg/site (8 cm^2) 0, 1.8 mg/site (2.25 cm^2)	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.03

a：24時間閉塞貼付、b：48時間閉塞貼付

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.1-1　一覧表（続き）

被験物質：ブロナンセリン

試験の種類	動物種／系統	投与方法 （投与剤形）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における 記載箇所
その他の毒性試験								
ブロナンセリン軟膏予備検討試験	ラット／ Crl:CD(SD)	経皮、同一箇所 （軟膏及びテープ：旧処方製剤）	7 日間	10%軟膏：26.79, 134, テープ：20	非適 （参考資料）	大日本住友製薬	Z0488	4.2.3.7.7.04
	ラット／ Crl:CD(SD)	経皮、同一箇所 （軟膏）	7 日間	軟膏：0, 26.79 （10%軟膏）， 32.34, 162 （12%軟膏）	非適 （参考資料）	大日本住友製薬	Z0518	4.2.3.7.7.05
マウス単回経口投与 TK 試験	マウス／ Crlj:CD1(ICR)	経口 （原末の懸濁）	1 日間	10、1000	非適 （参考資料）	大日本住友製薬	N0494	4.2.3.7.7.06

表 2.6.7.1-1　一覧表（続き）

被験物質：MA-0205、[redacted]

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
その他の毒性試験								
単回投与毒性	ラット/ Crl:CD(SD)	経皮	単回	MA-0205 0, 2000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.07
	イヌ/ ビーグル	経皮	単回	MA-0205 0, 2000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.08
反復投与毒性	ラット/ Crl:CD(SD)	経皮	4 週間	MA-0205 0, 500, 1000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.09
	ラット/ Crl:CD(SD)	強制経口	6 ヵ月	[redacted] 0, 1, 3, 10	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.10
遺伝毒性試験：復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535 TA98 及び TA1537 株、大腸菌 WP2*uvrA* 株	*in vitro*	20 分間プレインキュベーション後、48 時間培養	0, 21～5000 µg/plate	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.11
遺伝毒性試験：染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来（CHL/IU）細胞	*in vitro*	短時間処理法：6 時間処理-18 時間培養 連続処理法：24 時間処理	0, 250～2000 µg/mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.12

a：反復投与毒性試験の下線を施した投与量は無毒性量（NOAEL）を示す。

表 2.6.7.1-1　一覧表（続き）

被験物質：MA-0205

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（cm^2/site）	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
その他の毒性試験								
皮膚一次刺激性試験	ウサギ／Kbl:JW	経皮	1 回 [a]	6.25	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.13
皮膚累積刺激性試験	ウサギ／Kbl:JW	経皮	2 週間 [a]	6.25	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.14
皮膚感作性試験	モルモット／Slc:Hartley	経皮	一次感作：3 回 [a] 二次感作：1 回 [b] 惹起：1 回 [a]	0, 1.96 0, 8 1.96	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.15
皮膚光毒性試験	モルモット／Slc:Hartley	経皮	1 回 [a]	0, 2.25	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.16
皮膚光感作性試験	モルモット／Slc:Hartley	経皮	光感作：5 回 [a] 光惹起：1 回 [a]	0, 8 2.25	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.17

a：24 時間閉塞貼付
b：48 時間閉塞貼付

表 2.6.7.1-1　一覧表（続き）

被験物質：MA-0205 抽出液

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
その他の毒性試験								
全身投与試験	雌マウス／Crlj:CD1(ICR)	静脈内：生理食塩液、5%エタノール生理食塩液各抽出液 腹腔内：PEG400、植物油（ゴマ油）各抽出液	単回	生理食塩液抽出液：50 mL/kg 5%エタノール生理食塩液抽出液：50 mL/kg PEG400：10 g/kg 植物油（ゴマ油）抽出液：50 mL/kg	適（参考資料）	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.18
皮内反応試験	雄ウサギ／Kbl:JW	皮内	単回	生理食塩液、5%エタノール生理食塩液、PEG400、植物油（ゴマ油）各抽出液：0.2 mL/site	適（参考資料）	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.19
細胞毒性試験	L-929 細胞	*in vitro*	48 時間	形態観察：0, 100% 細胞増殖：0, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 100%	適（参考資料）	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.20 4.2.3.7.7.21

2.6.7.2　毒性試験：被験物質一覧

表 2.6.7.2-1　使用ロット

被験物質：ブロナンセリン

ロット番号	含量（%）[a]	規格設定された不純物	試験番号	試験の種類
BS11ALA[b]	101.5	−	[redacted]	ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験
			[redacted]	イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験
			[redacted]	モルモット皮膚感作性試験（Adjuvant and patch test 法）
BS20ALA[b]	97.6	−	[redacted]	ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験
			[redacted]	イヌ 13 週間反復経皮投与毒性試験
BS21ALA[b]	102.3	−	[redacted]	ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験
			[redacted]	イヌ 13 週間反復経皮投与毒性試験
BS22ALA[b]	103.3	−	[redacted]	イヌ 13 週間反復経皮投与毒性試験
			[redacted]	モルモット皮膚光毒性試験
			[redacted]	モルモット皮膚光感作性試験
			Z0488	ブロナンセリン軟膏 10%雄ラット 1 週間反復経皮投与皮膚刺激性及び経皮吸収性試験（予備検討）
			[redacted]	ラット 2 週間反復経皮投与局所刺激性試験
1073[c]	−	−	N0494	マウス単回経口投与トキシコキネティクス試験

−：情報なし
a：テープ剤の含量は実測値/規定値（%）を示す。
b：ロナセンテープ
c：ブロナンセリン

表 2.6.7.2-1　使用ロット（続き）

被験物質：ブロナンセリン

ロット番号	含量（%）	規格設定された不純物 不純物A*[redacted]（%）[a]	試験番号	試験の種類
1073[b]	100.6	−	[redacted]	ラット 13 週間反復経皮投与試験（皮膚発がん性予備試験）
1073[b]	100.2	−	705332	ミニブタ 4 週間反復経皮投与局所刺激性試験
			705532	ミニブタ 39 週間反復経皮投与局所刺激性試験
1128[b]	99.6	−	[redacted]	ラット 104 週間経皮投与がん原性試験
14195MDNA[c]	102.55	[redacted]	705335	ロナセンテープ及びロナセンテープ[redacted]添加品のミニブタ 4 週間反復経皮投与局所刺激性試験 不純物A*
11125MDNA[c]	101.65	[redacted]		
13185MDNA[c]	99.15	[redacted]		
111206[d]	89.3 mg/mL	−	Z0488	ブロナンセリン軟膏 10%雄ラット 1 週間反復経皮投与皮膚刺激性及び経皮吸収性試験（予備検討）
#75-120403[d]	107.8 mg/mL	−	Z0518	ブロナンセリン軟膏 12%の雄ラット 1 週間反復経皮投与皮膚刺激性及び経皮吸収性試験（予備検討）
#20-120403[d]	89.3 mg/mL	−		

−：不純物に関する情報なし
a：含有%
b：ブロナンセリン
c：ロナセンテープ、含量は実測値/規定値（%）を示す。
d：ブロナンセリン軟膏、含量は軟膏中のブロナンセリン濃度を示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.2-2　使用ロット（新規添加剤）

被験物質：[redacted]

ロット番号	上：含量（mg/40 cm^2）、下：濃度（ppm）				試験番号	試験の種類
	[redacted]					
MA-0205-001	[redacted]				[redacted]	ラット 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 モルモット皮膚感作性試験
MA-0205-002	[redacted]				[redacted]	ラット単回経皮投与毒性試験 イヌ単回経皮投与毒性試験
MA-0205-003	[redacted]				[redacted]	細菌を用いた復帰突然変異試験
MA-0205-004	[redacted]				[redacted]	マウス全身投与試験 ウサギ皮内投与試験 細胞毒性試験
MA-0205-005	[redacted]				[redacted]	細胞毒性試験
MA-0205-006	[redacted]				[redacted]	ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験
MA-0205-008	[redacted]				[redacted]	ウサギ皮膚累積刺激性試験 モルモット皮膚光毒性試験 モルモット皮膚光感作性試験
MA-0205-009	[redacted]				[redacted]	ウサギ皮膚累積刺激性試験

LOQ：定量下限

表 2.6.7.2-2　使用ロット（新規添加剤）（続き）

被験物質：[redacted]

ロット番号	純度（%）	試験番号	試験の種類
0001642052	＞99.5%	[redacted]	ラット 6 か月間反復経口投与毒性試験

2.6.7.3　単回投与毒性試験

該当する試験なし

2.6.7.4　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験なし

2.6.7.5　反復投与毒性試験：重要な試験

表 2.6.7.5-1　ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 2 週間回復性試験

報告書の題名：DSP-5423P のラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験および 2 週間回復性試験								被験物質：ブロナンセリン			
動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)		投与期間：4 週間						試験番号：[redacted]			
試験開始週齢：8 週齢		休薬期間：2 週間						CTD における記載箇所：4.2.3.2.01			
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（雌）		投与方法：経皮						GLP 適用：適			
		媒体／投与形態：基剤テープ／閉塞貼付									
特記事項：毛刈りした背部の上下左右 4 ヵ所の投与箇所をローテーションして、ロナセンテープ（旧処方製剤）又は基剤を 1 日 1 回貼り換えた。擬処置対照群は毛刈りした箇所を被覆材で覆った。投与面積は、基剤対照、2、6 及び 20 mg/kg/日群で、それぞれ 25、2.5、7.5 及び 25 cm^2/kg とした。											
無毒性量：6 mg/kg/日（雄）、20 mg/kg/日（雌）											
投与量（mg/kg/日）		0（擬処置対照）		0（基剤対照）		2		6		20	
動物数		雄：16	雌：16	雄：16	雌：16	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：16	雌：16
特記すべき所見											
死亡／切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	投与 1 日	246.2 g	185.9 g	242.8 g	185.9 g	+0.37	+1.78	+0.99	−0.32	+0.70	+1.56
	投与 15 日	285.4 g	204.5 g	291.6 g	205.5 g	−1.99	−0.73	+0.55	+4.72	−6.21	+3.65
	投与 28 日	321.7 g	220.2 g	325.8 g	221.6 g	−2.06	+1.22	±0	+6.27	−8.16	+3.47
摂餌量（%）[a]	投与 1 日	21.7 g	17.5 g	18.6 g	16.2 g[#]	+7.53	+17.28*	+11.83	+3.70	+11.83	+11.73
	投与 15 日	26.5 g	21.2 g	25.9 g	20.3 g	−1.93	−2.46	−5.02	−3.45	−9.27	−6.40
	投与 28 日	26.7 g	21.0 g	26.1 g	21.3 g	+0.38	−0.47	+0.38	+4.23	−4.98	−0.94

a：擬処置対照群及び基剤対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
#：擬処置対照群と比較して有意差あり（$p<0.05$、Student t-検定又は Welch t-検定）
*：基剤対照群と比較して有意差あり（$p<0.05$、Dunnett 検定又は Steel 検定）

表 2.6.7.5-1　ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		2		6		20	
動物数	雄：16	雌：16	雄：16	雌：16	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：16	雌：16
一般状態 [a]										
投与箇所の落屑	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5
眼科学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
血液生化学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
尿検査（4 週目） [b]										
尿量（mL/24 h）	9.9 ± 4.4	6.4 ± 2.6	7.9 ± 2.7	7.1 ± 4.0	8.1 ± 2.3	5.6 ± 2.4	7.0 ± 2.3	6.5 ± 3.6	5.6* ± 1.9	5.4 ± 2.0
浸透圧（Osm/kg）	1.88 ± 0.46	2.12 ± 0.50	2.02 ± 0.49	2.16 ± 0.64	2.05 ± 0.45	2.32 ± 0.62	2.25 ± 0.44	2.16 ± 0.74	2.49* ± 0.50	2.29 ± 0.38
ナトリウム総排泄量（mEq/24 h）	1.24 ± 0.30	0.80 ± 0.23	1.14 ± 0.30	0.85 ± 0.19	1.24 ± 0.40	0.76 ± 0.19	1.17 ± 0.28	0.75 ± 0.24	1.00 ± 0.36	0.81 ± 0.17
カリウム総排泄量（mEq/24 h）	2.35 ± 0.45	1.72 ± 0.43	2.06 ± 0.40	1.76 ± 0.26	2.19 ± 0.33	1.59 ± 0.45	2.02 ± 0.30	1.61 ± 0.38	1.71* ± 0.35	1.55 ± 0.31
クロライド総排泄量（mEq/24 h）	1.61 ± 0.31	1.11 ± 0.29	1.41 ± 0.30	1.14 ± 0.17	1.52 ± 0.36	1.07 ± 0.31	1.41 ± 0.28	1.05 ± 0.23	1.18 ± 0.35	1.07 ± 0.19

−：特記すべき所見なし
a：所見発現動物数
b：平均値 ± 標準偏差
*：基剤対照群と比較して有意差あり（$p<0.05$、Dunnett 検定又は Steel 検定）

表 2.6.7.5-1　ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		2		6		20	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
器官重量[a]										
下垂体：絶対重量（%） ：相対重量（%, mg/100 g）	11.0 mg 3.8	14.9 mg 7.6	10.9 mg 3.6	15.3 mg 7.6	−0.92 ±0	+2.61 +2.63	+5.50 +8.33	−1.96 −6.58	−2.75 +11.11	−8.5 −9.21
子宮：絶対重量（%） ：相対重量（%, g/100 g）	NA NA	0.46 g 0.23	NA NA	0.44 g 0.22	NA NA	±0 ±0	NA NA	−13.64 −18.18	NA NA	−11.36 −9.09
剖検所見	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査[b]										
皮膚（投与箇所）										
投与箇所 1[c]：　表皮肥厚 真皮の炎症性細胞浸潤	0 0	0 0	10 7	7 4	7 9	10 10	10 10	10 9	10 10	10 9
投与箇所 2[d]：　表皮肥厚 真皮の炎症性細胞浸潤	0 0	0 0	1 0	1 1	4 1	9 3	5 4	9 6	6 3	8 7
乳腺：雄の雌性化 小葉過形成	0 0	NA 0	0 0	NA 0	NE NE	NA 3	0 0	NA 8	2 0	NA 10
膣：粘液変性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	7
卵巣：黄体肥大	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	4

–：特記すべき所見なし
a：擬処置対照群及び基剤対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
b：所見発現動物数
c：投与 28 日の投与箇所
d：投与 25 日の投与箇所

表 2.6.7.5-1　ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]

回復性の評価：							
投与量（mg/kg/日）		0（擬処置対照）		0（基剤対照）		20	
動物数		雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
死亡／切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	回復 14 日	400.2 g	253.9 g	401.8 g	251.4 g	−1.69	+2.03
摂餌量（%）[a]	回復 14 日	28.7 g	21.0 g	28.6 g	20.9 g	+0.35	+7.66
一般状態		−	−	−	−	−	−
眼科学的検査		−	−	−	−	−	−
血液学的検査		−	−	−	−	−	−
血液生化学的検査		−	−	−	−	−	−
尿検査		−	−	−	−	−	−
器官重量[a]							
下垂体：絶対重量（%） 相対重量（%）		12.4 mg 3.3 mg/100 g	15.2 mg 6.5 mg/100 g	12.0 mg 3.3 mg/100 g	17.4 mg 7.5 mg/100 g	+5.00 +3.03	−21.84* −20.00*
剖検所見		−	−	−	−	−	−
病理組織学的検査[b]							
乳腺：雄の雌性化 小葉過形成		0 0	NA 0	0 0	NA 0	1 0	NA 4

−：特記すべき所見なし
a：擬処置対照群及び基剤対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
b：所見発現動物数
*：基剤対照群と比較して有意差あり（$p<0.05$、Dunnett 検定又は Steel 検定）

表 2.6.7.5-2　ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

報告書の題名：DSP-5423P のラットを用いた 13 週間反復経皮投与毒性試験および 4 週間回復性試験			被験物質：ブロナンセリン
動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)		投与期間：13 週間	試験番号：[redacted]
試験開始週齢：8 週齢		休薬期間：4 週間	CTD における記載箇所：4.2.3.2.02
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（雌）		投与方法：経皮	GLP 適用：適
		媒体／投与形態：基剤テープ／閉塞貼付	

特記事項：毛刈りした背部の上下左右 4 ヵ所の投与箇所をローテーションして、ロナセンテープ（旧処方製剤）又は基剤を 1 日 1 回貼り換えた。擬処置対照群は毛刈りした箇所を被覆材で覆った。投与面積は、基剤対照、2、6 及び 20 mg/kg/日群で、それぞれ 25、2.5、7.5 及び 25 cm^2/kg とした。病理組織学的検査は、投与箇所に限定して実施した。無毒性量は求めなかった。

投与量（mg/kg/日）		0（擬処置対照）		0（基剤対照）		2		6		20	
動物数		雄：16	雌：16	雄：16	雌：16	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：16	雌：16
特記すべき所見											
死亡／切迫殺動物数		0	1[a]	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[b]	投与 1 日	246.8 g	186.0 g	244.0 g	184.0 g	+2.30	+0.27	+0.41	+1.09	+0.53	+0.92
	投与 29 日	329.1 g	218.6 g	325.8 g	219.7 g	−0.80	−0.82	−2.73	+2.82	−9.18*	−4.46
	投与 57 日	375.1 g	233.5 g	368.8 g	235.3 g	+2.30	−0.59	−2.77	+4.84	−9.90*	−2.38
	投与 92 日	411.7 g	241.5 g	405.5 g	247.2 g	+3.35	−0.53	−2.24	+7.16	−11.54**	−1.01

a：死因不明、毒性評価に影響なし。

b：擬処置対照群及び基剤対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

*, **：基剤対照群と比較して有意差あり（$p<0.05$, $p<0.01$、Dunnett 検定又は Steel 検定）

表 2.6.7.5-2　ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（擬処置対照）		0（基剤対照）		2		6		20	
動物数		雄：16	雌：16	雄：16	雌：16	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：16	雌：16
特記すべき所見											
摂餌量（%）[a]	投与 1 日	22.1 g	17.3 g	21.0 g	16.0 g	+11.43	−2.50	−2.86	+1.88	+2.86	+7.50
	投与 29 日	24.7 g	20.3 g	24.1 g	20.4 g	−0.41	−3.92	−2.07	−4.90	−8.30	−12.25*
	投与 57 日	24.2 g	19.1 g	24.9 g	19.5 g	−0.80	+0.51	−4.42	−3.59	−9.64*	−6.15
	投与 92 日	27.9 g	19.0 g	26.2 g	21.9 g##	+6.87	−0.46	−2.67	+7.31	−8.40	−5.02
摂水量（%）[a]	投与 1 日	23.0 g	18.2 g	20.1 g	18.3 g	+33.83	−7.65	+12.94	−2.73	+12.44	±0
	投与 22 日	28.3 g	21.1 g	31.1 g	19.4 g	+0.32	+6.70	−10.61	+27.84*	−20.26**	+21.13
	投与 50 日	28.2 g	24.7 g	29.8 g	24.0 g	−6.71	−7.08	−9.73	+4.58	−21.81*	−1.67
	投与 78 日	27.8 g	25.0 g	34.3 g#	25.9 g	−11.08	−14.67	−15.45	+5.02	−28.57**	−7.72
	投与 85 日	25.4 g	24.6 g	31.9 g#	23.3 g	−16.93	+0.43	−15.05	+12.45	−25.39*	+3.00

a：擬処置対照群及び基剤対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
#, ##：擬処置対照群と比較して有意差あり（p<0.05, p<0.01、Student t-検定又は Welch t-検定）
*, **：基剤対照群と比較して有意差あり（p<0.05, p<0.01、Dunnett 検定又は Steel 検定）

表 2.6.7.5-2　ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		2		6		20	
動物数	雄：16	雌：16	雄：16	雌：16	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：16	雌：16
一般状態 [a]										
投与箇所の紅斑	0	0	0	0	0	0	0	3	1	5
落屑	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
動物数	雄：10	雌：9	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査 [b]										
総コレステロール（mg/dL）	54 ± 12	62 ± 13	50 ± 7	62 ± 7	53 ± 10	62 ± 10	57 ± 10	58 ± 8	51 ± 6	53* ± 8
リン脂質（mg/dL）	89 ± 15	112 ± 24	87 ± 10	111 ± 13	86 ± 13	113 ± 19	94 ± 12	110 ± 18	88 ± 11	97 ± 15
動物数	雄：16	雌：15	雄：16	雌：16	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：16	雌：16
尿検査 [b]										
尿量（mL/24 h）	9.2 ± 2.6	7.6 ± 2.4	10.1 ± 2.4	7.2 ± 1.8	9.2 ± 2.3	5.3* ± 2.0	7.9* ± 1.8	7.8 ± 1.8	6.5** ± 1.3	5.6* ± 1.7
ナトリウム総排泄量（mEq/24 h）	0.09 ± 0.36	0.90 ± 0.23	1.26## ± 0.25	0.89 ± 0.31	1.12 ± 0.41	0.59* ±0.35	0.98 ± 0.30	0.78 ± 0.22	0.85** ± 0.26	0.84 ± 0.28

–：特記すべき所見なし
a：所見発現動物数
b：平均値 ± 標準偏差
##：擬処置対照群と比較して有意差あり（$p<0.01$、Student t-検定又は Welch t-検定）
*, **：基剤対照群と比較して有意差あり（$p<0.05$, $p<0.01$、Dunnett 検定又は Steel 検定）

表 2.6.7.5-2　ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		2		6		20	
動物数	雄：16	雌：15	雄：16	雌：16	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：16	雌：16
尿検査 [a]										
カリウム総排泄量（mEq/24 h）	2.02 ± 0.58	1.71 ± 0.46	2.50# ± 0.50	1.74 ± 0.45	2.29 ± 0.59	1.25* ± 0.54	2.11 ± 0.34	1.75 ± 0.42	1.73** ± 0.41	1.45 ± 0.40
クロライド総排泄量（mEq/24 h）	1.27 ± 0.51	1.29 ± 0.39	1.77## ± 0.36	1.27 ± 0.45	1.54 ± 0.51	0.90 ± 0.50	1.36* ± 0.29	1.18 ± 0.35	1.15** ± 0.40	1.06 ± 0.43
動物数	雄：10	雌：9	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
器官重量 [b]										
下垂体：絶対重量（%） ：相対重量（%, mg/100 g）	13.7 mg 3.6	18.0 mg 8.2	13.4 mg 3.5	18.7 mg 8.1	+2.99 ±0	−2.14 ±0	−0.75 +2.86	+8.56 +2.47	−3.73 +14.29	−17.11 −14.81*
子宮：絶対重量（%） ：相対重量（%, g/100 g）	NA NA	0.58 g 0.26	NA NA	0.59 g 0.26	NA NA	−10.17 −11.54	NA NA	−20.34 −23.08*	NA NA	−32.20** −30.77**
剖検所見										
皮下腫瘤	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1[c]

−：特記すべき所見なし

a：平均値 ± 標準偏差

b：擬処置対照群及び基剤対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

c：動物番号 256

#, ##：擬処置対照群と比較して有意差あり（$p<0.05$, $p<0.01$、Student t-検定又は Welch t-検定）

*, **：基剤対照群と比較して有意差あり（$p<0.05$, $p<0.01$、Dunnett 検定又は Steel 検定）

表 2.6.7.5-2　ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		2		6		20	
動物数	雄：10	雌：9	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
病理組織学的検査[a]										
皮膚（投与箇所）										
投与箇所 1[b]：　表皮肥厚	0	0	0	5	4	9	5	10	4	8
真皮の炎症性細胞浸潤	0	0	2	4	7	9	7	10	10	8
投与箇所 2[c]：　表皮肥厚	0	0	0	6	0	4	0	5	4	10
真皮の炎症性細胞浸潤	0	0	0	6	4	4	5	6	10	10
皮下組織										
乳腺腺癌	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1[d]

a：所見発現動物数
b：投与 89 日の投与箇所
c：投与 92 日の投与箇所
d：動物番号 256 の皮下腫瘤。自然発生性の腫瘍と考えられる。

表 2.6.7.5-2　ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]

回復性の評価：							
投与量（mg/kg/日）		0（擬処置対照）		0（基剤対照）		20	
動物数		雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
死亡／切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	回復 28 日	521.2 g	297.4 g	527.4 g	287.6 g	−8.67	−1.56
摂餌量（%）[ab]	回復 15 日	31.6 g	24.3 g	34.4 g	23.4 g	−13.37*	+3.85
	回復 28 日	31.1 g	20.6 g	33.3 g	22.7 g	−9.31*	+1.76
摂水量（%）[a]	回復 15 日	35.6 g	36.4 g	37.6 g	33.6 g	−2.66	+5.95
	回復 28 日	40.7 g	32.4 g	42.4 g	34.3 g	+3.54	+1.17
一般状態		−	−	−	−	−	−
眼科学的検査		−	−	−	−	−	−
血液学的検査		−	−	−	−	−	−
血液生化学的検査[c]							
総コレステロール（mg/dL）		62 ± 9	68 ± 13	64 ± 9	76 ± 7	64 ± 10	56** ± 7
リン脂質（mg/dL）		100 ± 11	122 ± 24	108 ± 14	135 ± 14	105 ± 12	105** ± 16
尿検査		−	−	−	−	−	−

−：特記すべき所見なし
a：擬処置対照群及び基剤対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
b：20 mg/kg/日群の雄における摂餌量の低値は、同群の雄の平均摂餌量が回復期間を通じて擬処置対照群と同等であったことから、偶発性のものと考えられた。
c：平均値 ± 標準偏差
*, **：基剤対照群と比較して有意差あり（$p<0.05$, $p<0.01$、Dunnett 検定又は Steel 検定）

表 2.6.7.5-2　ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]

回復性の評価：						
投与量（mg/kg/日）	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		20	
動物数	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
器官重量 [a]						
下垂体：絶対重量（%） 相対重量（%）	15.6 mg 3.2 mg/100 g	19.6 mg 7.3 mg/100 g	15.0 mg 3.1 mg/100 g	20.8 mg 7.9 mg/100 g	−5.33 +6.45	−16.83 −15.19
子宮：絶対重量（%） ：相対重量（%）	NA NA	0.68 g 0.25 g/100 g	NA NA	0.75 g 0.28 g/100 g	NA NA	−20.00 −17.86
剖検所見	−	−	−	−	−	−
病理組織学的検査	−	−	−	−	−	−

−：特記すべき所見なし

a：擬処置対照群及び基剤対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。

表 2.6.7.5-3　ビーグル犬 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 2 週間回復性試験

報告書の題名：DSP-5423P のビーグル犬を用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験および 2 週間回復性試験							被験物質：ブロナンセリン				
動物種／系統：イヌ／ビーグル		投与期間：4 週間					試験番号：[redacted]				
試験開始月齢：8 ヵ月齢（雄） 9 ヵ月齢（雌）		休薬期間：2 週間					CTD における記載箇所：4.2.3.2.03				
		投与方法：経皮					GLP 適用：適				
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（雌）		媒体／投与形態：基剤テープ／閉塞貼付									
特記事項：毛刈りした背部の上下左右 4 ヵ所の投与箇所をローテーションして、ロナセンテープ（旧処方製剤）又は基剤を 1 日 1 回貼り換えた。擬処置対照群は毛刈りした箇所を被覆材で覆った。投与面積は、基剤対照、1、3 及び 10 mg/kg/日群で、それぞれ 12.5、1.25、3.75 及び 12.5 cm^2/kg とした。											
無毒性量：雄及び雌 10 mg/kg/日											
投与量（mg/kg/日）		0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1		3		10	
動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
特記すべき所見											
死亡／切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	投与 1 日	9.3 kg	9.5 kg	9.6 kg	9.4 kg	−3.13	+1.06	−3.13	±0	−1.04	±0
	投与 15 日	9.3 kg	9.5 kg	9.7 kg	9.3 kg	−4.12	+2.15	−3.09	+1.08	±0	+3.23
	投与 28 日	9.4 kg	9.6 kg	9.9 kg	9.4 kg	−5.05	+2.13	−4.04	+3.19	±0	+5.32
摂餌量（%）[a]	投与 2 日	300 g	300 g	300 g	253 g	±0	+1.19	±0	+18.58	±0	+18.58
	投与 15 日	300 g	300 g	300 g	300 g	±0	±0	±0	±0	±0	±0
	投与 28 日	300 g	300 g	300 g	267 g	±0	−0.37	±0	+12.36	±0	+12.36

a：擬処置対照群及び基剤対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。

表 2.6.7.5-3　ビーグル犬 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1		3		10	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
一般状態	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
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	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検所見	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査[a]										
皮膚（投与箇所）										
投与箇所 1[b]：　表皮肥厚 真皮の炎症性細胞浸潤	1 1	1 1	2 3	3 3	3 3	3 3	2 1	3 3	2 2	2 2
投与箇所 2[c]：　表皮肥厚 真皮の炎症性細胞浸潤	1 1	1 1	0 2	3 2	3 2	3 2	2 0	1 2	0 1	1 0

–：特記すべき所見なし
a：所見発現動物数
b：投与 28 日の投与箇所
c：投与 25 日の投与箇所

表 2.6.7.5-3　ビーグル犬 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]

回復性の評価：							
投与量（mg/kg/日）		0（擬処置対照）		0（基剤対照）		10	
動物数		雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
死亡／切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	回復 14 日	9.7 kg	9.7 kg	9.6 kg	9.8 kg	+4.17	+6.12
摂餌量		–	–	–	–	–	–
一般状態		–	–	–	–	–	–
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		–	–	–	–	–	–
器官重量		–	–	–	–	–	–
剖検所見		–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査							
皮膚（投与箇所）		–	–	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし

a：擬処置対照群及び基剤対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。

表 2.6.7.5-4　ビーグル犬 13 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

報告書の題名：DSP-5423P のビーグル犬を用いた 13 週間反復経皮投与毒性試験および 4 週間回復性試験							被験物質：ブロナンセリン				
動物種／系統：イヌ／ビーグル			投与期間：13 週間				試験番号：[redacted]				
試験開始週齢：7 ヵ月齢（雄） 7 又は 8 ヵ月齢（雌）			休薬期間：4 週間				CTD における記載箇所：4.2.3.2.04				
			投与方法：経皮				GLP 適用：適				
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（雌）			媒体／投与形態：基剤テープ／閉塞貼付								
特記事項：毛刈りした背部の上下左右の 4 ヵ所の投与箇所をローテーションして、ロナセンテープ（旧処方製剤）又は基剤を 1 日 1 回貼り換えた。擬処置対照群は毛刈りした箇所を被覆材で覆った。投与面積は、基剤対照、1、3 及び 10 mg/kg/日群で、それぞれ 12.5、1.25、3.75 及び 12.5 cm^2/kg とした。病理組織学的検査は、投与箇所に限定して実施した。無毒性量は求めなかった。											
投与量（mg/kg/日）		0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1		3		10	
動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
特記すべき所見											
死亡／切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	投与 1 日	9.6 kg	9.0 kg	9.8 kg	8.6 kg	−1.02	+4.65	−2.04	+4.65	−2.04	+5.81
	投与 29 日	10.0 kg	9.1 kg	10.1 kg	8.6 kg	±0	+9.30	−0.99	+4.65	+0.99	+9.30
	投与 57 日	10.3 kg	9.5 kg	10.5 kg	9.0 kg	−1.90	+10.00	−1.90	+4.44	±0	+7.78
	投与 92 日	10.6 kg	9.6 kg	10.7 kg	9.3 kg	−0.93	+10.75	−1.87	+3.23	+1.87	+6.45
摂餌量（%）[a]	投与 2 日	300 g	286 g	277 g	202 g	+8.30	+48.51	+8.30	+42.08	+8.30	+39.11
	投与 29 日	300 g	300 g	300 g	300 g	±0	±0	±0	±0	±0	±0
	投与 57 日	300 g	300 g	293 g	300 g	+2.39	±0	+2.39	±0	+2.39	±0
	投与 92 日	300 g	300 g	300 g	300 g	±0	±0	±0	±0	±0	±0

a：擬処置対照群及び基剤対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。

表 2.6.7.5-4　ビーグル犬 13 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1		3		10	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
一般状態 [a]										
投与箇所の紅斑	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
丘疹	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
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	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし
a：所見発現動物数

表 2.6.7.5-4　ビーグル犬 13 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1		3		10	
動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検所見	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査[a]										
皮膚（投与箇所）										
投与箇所 1[b]：　表皮肥厚	1	0	2	3	3	3	2	3	2	3
真皮の炎症性細胞浸潤	0	0	3	3	3	3	2	1	0	2
投与箇所 2[c]：　表皮肥厚	0	1	3	3	3	3	2	3	2	3
真皮の炎症性細胞浸潤	0	0	2	3	3	3	2	3	2	3

–：特記すべき所見なし
a：所見発現動物数
b：投与 89 日の投与箇所
c：投与 92 日の投与箇所

表 2.6.7.5-4　ビーグル犬 13 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]

回復性の評価：							
投与量（mg/kg/日）		0（擬処置対照）		0（基剤対照）		10	
動物数		雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
死亡／切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	回復 28 日	10.6 kg	9.1 kg	11.1 kg	8.4 kg	+3.60	+9.52
摂餌量		–	–	–	–	–	–
一般状態		–	–	–	–	–	–
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		–	–	–	–	–	–
器官重量		–	–	–	–	–	–
剖検所見		–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査							
皮膚（投与箇所）		–	–	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし

a：擬処置対照群及び基剤対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。

2.6.7.6　*In Vitro* 遺伝毒性試験

該当する試験なし

2.6.7.7　*In Vivo* 遺伝毒性試験

該当する試験なし

2.6.7.8　がん原性試験

表 2.6.7.8-1　ラット 13 週間経皮がん原性予備試験

報告書の題名：AD-5423 のラットを用いた 13 週間反復経皮投与試験（皮膚発がん性予備試験）								被験物質：ブロナンセリン			
動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)		投与期間：13 週間						試験番号：[redacted]			
試験開始週齢：6 週齢		投与方法：経皮						CTD における記載箇所：4.2.3.4.1.01			
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日		媒体／投与形態：基剤軟膏（[redacted]、ミリスチン酸イソプロピル、プラスチベース）／開放塗布						GLP 適用：適			
対照群の処理：生理食塩液投与及び軟膏の基剤投与											
高用量の設定根拠：技術的に作製可能な最高濃度である 12%ブロナンセリン軟膏の投与可能最大量（10 μL/cm^2）から最高投与量（2 mg/body/日）を設定した。											
特記事項：投与量は、生理食塩液、基剤対照、0.3、0.8 及び 2 mg/body/日群でそれぞれ 20、20、3、8 及び 20 μL/body/日、投与面積は全て 2 cm^2 とした。投与箇所（背部皮膚）のみ病理組織学的検査を実施した。											
投与量（mg/body/日）		0（生理食塩液）		0（媒体）		0.3		0.8		2	
動物数		雄：5	雌：5	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
死亡／切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
最終剖検例数		5	5	10	10	10	10	10	10	10	10
生存率（%）		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
体重（%）[a]	投与 1 日	227 g	158 g	224 g	160 g	+0.89	−0.63	+0.89	±0	+1.79	±0
	投与 28 日	413 g	221 g	421 g	230 g	−5.46	±0	−8.55*	−2.17	−13.06**	−3.48
	投与 56 日	521 g	267 g	530 g	274 g	−6.04	−1.82	−11.32**	−4.01	−16.23**	−7.30
	投与 91 日	592 g	300 g	598 g	300 g	−3.68	−2.00	−11.54**	−3.33	−16.56**	−7.67

a：生理食塩液対照群及び媒体対照群は平均値を示す。投与群は媒体対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

*, **：対照群と比較して有意差あり（$p<0.05$, $p<0.01$、Dunnett 検定）

表 2.6.7.8-1　ラット 13 週間経皮がん原性予備試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/body/日）		0（生理食塩液）		0（媒体）		0.3		0.8		2	
動物数		雄：5	雌：5	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
摂餌量（%）[a]	投与 1 日	27 g	19 g	25 g	19 g	+8.00	±0	+4.00	±0	+8.00	−5.26
	投与 28 日	30 g	20 g	31 g	21 g	−6.45	−14.29*	−12.90*	−9.52	−16.13**	−14.29**
	投与 56 日	30 g	21 g	30 g	20 g	−3.33	−10.00*	−10.00**	−10.00*	−16.67**	−15.00**
	投与 91 日	29 g	20 g	29 g	20 g	−6.90	−15.00**	−10.34	−15.00**	−17.24**	−20.00**
一般状態[b]											
投与 1 日[c]	自発運動減少	0	0	0	0	10	10	10	10	10	10
	眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2
投与 2 日[c]	自発運動減少	0	0	0	0	0	10	10	10	10	10
	眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
投与 7 日[c]	自発運動減少	0	0	0	0	0	0	0	1	2	5
	眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a：生理食塩液対照群及び媒体対照群は平均値を示す。投与群は媒体対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
b：所見発現動物数
c：投与後 4 時間での観察結果
*, **：対照群と比較して有意差あり（$p<0.05$, $p<0.01$、Dunnett 検定）

表 2.6.7.8-1　ラット 13 週間経皮がん原性予備試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/body/日）		0（生理食塩液）		0（媒体）		0.3		0.8		2	
動物数		雄：5	雌：5	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
一般状態 [a]											
投与 14 日 [b]	自発運動減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
剖検		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査（投与箇所）											
皮膚：	扁平上皮過形成	0	0	5	7	6	7	9	6	9	10
	真皮の細胞浸潤	0	0	1	0	3	1	8	6	7	8

–：特記すべき所見なし
a：所見発現動物数
b：投与後 4 時間での観察結果

表 2.6.7.8-2　ラット 104 週間経皮がん原性試験

報告書の題名：AD-5423 のラットを用いた 104 週間経皮投与によるがん原性試験（皮膚発がん性評価試験）				被験物質：ブロナンセリン
動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)		投与期間：104 週間		試験番号：[redacted]
試験開始週齢：6 週齢		投与方法：経皮		CTD における記載箇所：4.2.3.4.1.02
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日		媒体／投与形態：基剤軟膏（[redacted]、ミリスチン酸イソプロピル、プラスチベース）／開放塗布		GLP 適用：適
対照群の処理：軟膏の基剤投与				
高用量の設定根拠：雌雄の SD 系ラットを用いた皮膚発がん性予備試験において、雄の 0.8 及び 2 mg/body/日投与群で全身的な影響が認められ、それぞれ対照群と比較して、12%及び 17%の体重の低値を示したことから、104 週間投与で最大耐量と考えられる 0.8 mg/body/日を最高投与量に設定した。				
特記事項：投与量は、媒体、0.43 及び 0.8 mg/body/日群で全て 8 μL/body/日、投与面積は全て 2 cm^2 とした。雄動物を使用し、投与箇所（背部皮膚）のみ病理組織学的検査を実施した。				
投与量（mg/body/日）		0（媒体）	0.43	0.8
動物数		雄：60	雄：60	雄：60
死亡／切迫殺動物数		36	32	33
最終剖検例数		24	28	27
生存率（%）		40.0	46.7	45.0
体重（%）[a]	投与 1 日	207 ± 13 g	±0	±0
	投与 28 日	410 ± 30 g	−3.66*	−9.51**
	投与 91 日	597 ± 56 g	−6.03**	−11.73**

a：対照群は平均値±標準偏差を示す。投与群は対照群の平均値との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
*, **：対照群と比較して有意差あり（$p<0.05$, $p<0.01$、Dunnett 検定）

表 2.6.7.8-2　ラット 104 週間経皮がん原性試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/body/日）		0（媒体）	0.43	0.8
動物数		雄：60	雄：60	雄：60
体重（%）[a]	投与 196 日	710 ± 80 g	−6.62**	−13.24**
	投与 364 日	799 ± 116 g	−7.13**	−15.39**
	投与 728 日	771 ± 154 g	−17.64##	−25.29##
摂餌量（%）[a]	投与 1 日	28 ± 2 g	−3.57	−3.57
	投与 28 日	32 ± 3 g	−6.25**	−12.50**
	投与 91 日	31 ± 3 g	−6.45**	−12.90**
	投与 196 日	30 ± 4 g	−6.67**	−13.33**
	投与 364 日	31 ± 6 g	−6.45##	−12.90##
	投与 728 日	33 ± 9 g	−3.03	−6.06
一般状態[b]				
自発運動減少[c]	投与 1 日	0	60	60
	投与 2 日	0	0	9
	投与 7 日	0	0	4
	投与 10 日	0	0	2

a：対照群は平均値±標準偏差を示す。投与群は対照群の平均値との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
b：所見発現動物数
c：投与後 1～3 時間の観察結果
**：対照群と比較して有意差あり（$p<0.01$、Dunnett 検定）、##：対照群と比較して有意差あり（$p<0.01$、Steel 検定）

表 2.6.7.8-2　ラット 104 週間経皮がん原性試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/body/日）		0（媒体）	0.43	0.8
動物数		雄：60	雄：60	雄：60
剖検		–	–	–
病理組織学的検査（投与箇所）[a]				
非腫瘍性病変				
皮膚：	扁平上皮過形成	9 (1/8)	5 (1/4)	16 (0/16)
	真皮の細胞浸潤	21 (10/11)	15 (5/10)	26 (5/21)
腫瘍性病変：				
皮膚：	転移性組織球肉腫	1 (1/0)	0	1 (0/1)

–：特記すべき所見なし

a：所見発現動物数、括弧内は（途中死亡例/生存例）を示す。

2.6.7.9　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験なし

2.6.7.10 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

該当する試験なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当する試験なし

2.6.7.12 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

該当する試験なし

2.6.7.13 新生児を用いた試験

該当する試験なし

2.6.7.14 局所刺激性試験

表 2.6.7.14-1　ラット 2 週間反復経皮投与局所刺激性試験及び 2 週間回復性試験

報告書の題名：DSP-5423P の雄ラットを用いた 2 週間反復経皮投与局所刺激性試験及び 2 週間回復性試験			被験物質：ブロナンセリン
動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)	投与期間：2 週間		試験番号：[redacted]
試験開始週齢：8 週齢	休薬期間：2 週間		CTD における記載箇所：4.2.3.6.01
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：経皮		GLP 適用：適
	媒体／投与形態：基剤テープ／閉塞貼付		
特記事項：ロナセンテープ（旧処方製剤）は毛刈りした背部 1 ヵ所の投与箇所に 1 日 1 回貼り換えた。投与面積は、基剤対照及び 20 mg/kg/日群とも 25 cm^2/kg とした。対照群は投与箇所を 2 ヵ所設け、基剤対照及び擬処置対照とした。			
投与量（mg/kg/日）	0（擬処置対照）	0（基剤対照）	20
動物数 [a]	雄：16		雄：16
投与箇所の肉眼所見 [b]			
紅斑：			
ごく軽度の紅斑 明らかな紅斑 中等度～強い紅斑	0 0 0	10 6 0	0 11 5
浮腫：			
ごく軽度の浮腫	0	0	7

a：回復性試験の動物を含む（雄 6 匹/群）
b：所見発現動物数、最も重度の所見を示す。

表 2.6.7.14-1　ラット 2 週間反復経皮投与局所刺激性試験及び 2 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（擬処置対照）	0（基剤対照）	20
動物数[a]	雄：16		雄：16
一般状態	−		−
体重	1 例で 8 日目に軽度の体重減少、14 日目に体重増加		7 例で 8 日目に軽度の体重減少、14 日目に全例で体重増加
動物数	雄：10		雄：10
剖検所見	−		−
病理組織学的検査（投与箇所）[b]			
皮膚：			
表皮肥厚	0	0	3
真皮の炎症性細胞浸潤	0	0	8
回復性試験：			
動物数	雄：6		雄：6
投与箇所の肉眼所見	−	投与期間中に認められた紅斑は、回復 5 日目までに消失	投与期間中に認められた紅斑は回復 7 日目まで、浮腫は回復 3 日目までに消失
一般状態	−		−
体重	−		−
剖検所見	−		−
病理組織学的検査（投与箇所）	−	−	−

−：特記すべき所見なし
a：回復性試験の動物を含む（雄 6 匹/群）
b：所見発現動物数

表 2.6.7.14-2　ミニブタ 4 週間反復経皮投与局所刺激性試験

<table>
<tr><td colspan="2">報告書の題名：AD-5423 のミニブタを用いた 4 週間反復経皮投与局所刺激性試験</td><td>被験物質：ブロナンセリン</td></tr>
<tr><td>動物種／系統：ミニブタ／Göttingen</td><td>投与期間：4 週間</td><td>試験番号：705332</td></tr>
<tr><td>試験開始週齢：5～6 ヵ月齢</td><td>休薬期間：なし</td><td>CTD における記載箇所：4.2.3.6.02</td></tr>
<tr><td rowspan="2">初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄）
[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雌）</td><td>投与方法：経皮</td><td rowspan="2">GLP 適用：適</td></tr>
<tr><td>媒体／投与形態：基剤軟膏（[redacted]、ミリスチン酸イソプロピル、プラスチベース）／閉塞塗布</td></tr>
<tr><td colspan="3">特記事項：ブロナンセリン軟膏を毛刈りした背部 1 ヵ所の投与箇所に 1 日 1 回塗布した。対照として媒体（軟膏）を投与箇所の反対側に塗布した。比較対照としてロナセンテープ（旧処方製剤）を貼付する群を設けた。投与量は、60、180 及び 300 mg/body/日群でそれぞれ 0.0125、0.0375、0.0625 g/cm^2、とし、基剤対照箇所にも同じ投与量で投与した。ロナセンテープ群の投与面積は 40 cm^2/site とした。</td></tr>
</table>

表 2.6.7.14-2　ミニブタ 4 週間反復経皮投与局所刺激性試験（続き）

試験番号：705332

投与量（mg/body/日）			60		180		300		32（ロナセンテープ）	
動物数			雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
皮膚反応（投与箇所）：										
皮膚反応平均評点（媒体／ブロナンセリン軟膏）		投与 8 日	0.0 / 0.0	0.0 / 0.0	0.0 / 0.0	0.0 / 0.0	0.0 / 0.0	0.0 / 0/0	1.7	1.0
		投与 15 日	0.0 / 0.0	0.0 / 0.0	0.0 / 0.0	0.0 / 0.0	0.0 / 0.3	0.0 / 0.0	3.7	1.3
		投与 22 日	0.0 / 0.0	0.0 / 0.0	0.0 / 0.0	0.0 / 0.0	0.7 / 1.0	0.0 / 0.0	3.3	2.7
		投与 29 日	0.0 / 0.0	0.0 / 0.0	1.3 / 0.7	0.3 / 0.3	1.7 / 1.7	0.0 / 0.0	1.7	1.7
		最高評点	0.0 / 0.0	0.0 / 0.0	1.3 / 0.7	0.3 / 0.3	1.7 / 1.7	0.0 / 0.0	3.7	3.0
皮膚反応発現例数（媒体／ブロナンセリン軟膏）	紅斑及び痂疲	投与 8 日	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	3	2
		投与 15 日	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 1	0 / 0	3	3
		投与 22 日	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 1	0 / 0	3	3
		投与 29 日	0 / 0	0 / 0	2 / 1	1 / 1	1 / 1	0 / 0	3	3
	浮腫	投与 8 日	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0	0
		投与 15 日	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	3	0
		投与 22 日	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 0	0 / 0	3	1
		投与 29 日	0 / 0	0 / 0	2 / 1	0 / 0	1 / 1	0 / 0	2	1
一般状態			–	–	–	–	–	–	–	–
体重			–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量			–	–	–	–	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし

表 2.6.7.14-2　ミニブタ 4 週間反復経皮投与局所刺激性試験（続き）

試験番号：705332

投与量（mg/body/日）		60		180		300		32（ロナセンテープ）	
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（投与箇所）：　所見発現動物数（媒体／ブロナンセリン軟膏）									
表皮	痂皮	0 / 0	0 / 0	0 /0	0 / 0	0 / 1	0 / 0	0	0
	錯角化	0 / 0	0 / 1	1 / 1	0 / 1	1 / 1	0 / 0	1	0
	肥厚	0 / 0	1 / 2	1 / 1	1 / 1	1 / 1	0 / 0	3	3
	細胞間浮腫	0 / 0	0 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	0 / 1	3	3
	細胞内浮腫	0 / 0	0 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	0 / 0	3	3
	表皮内細胞浸潤	0 / 0	0 / 0	1 / 1	1 / 1	1 / 1	0 / 0	3	3
真皮	浮腫	0 / 0	0 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	0 / 1	3	3
	炎症	0 / 0	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	3	3
	出血	0 / 0	0 / 0	1 / 1	1 / 1	1 / 1	0 / 0	1	0

表 2.6.7.14-3　ミニブタ 39 週間反復経皮投与局所刺激性試験及び 13 週間回復性試験

報告書の題名：AD-5423 のミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与局所刺激性試験及び 13 週間回復性試験		被験物質：ブロナンセリン
動物種／系統：ミニブタ／Göttingen	投与期間：39 週間	試験番号：705532
試験開始週齢：3 ヵ月齢	休薬期間：13 週間	CTD における記載箇所：4.2.3.6.03
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：経皮	GLP 適用：適
	媒体／投与形態：基剤軟膏（[redacted]、ミリスチン酸イソプロピル、プラスチベース）／閉塞塗布	

特記事項：毛刈りした背部に 4 ヵ所の投与箇所を設け、各箇所に 3 用量のブロナンセリン軟膏又は媒体（軟膏）を塗布した。投与量は、15、45 及び 75 mg/site 群で投与箇所 1 ヵ所あたりそれぞれ 0.0125、0.0375 及び 0.0625 g/cm^2 とし、投与面積は全て 10 cm^2/site とした。

投与量（mg/site）	0（媒体）		15		45		75	
動物数	雄：7（投与直後観察動物：雄 4、休薬後観察動物：雄 3）							
皮膚反応：								
（投与期間）	（投与後群）	（休薬群）	（投与後群）	（休薬群）	（投与後群）	（休薬群）	（投与後群）	（休薬群）
紅斑[a]	2	2	4	2	4	2	4	2
浮腫[a]	0	1	0	1	0	1	0	1
皮膚反応最高平均評点[b]	0.3	1.7	1.0	1.3	1.5	2.0	1.8	2.0
皮膚反応最高評点	1	4	2	3	2	4	3	4
（休薬期間）								
紅斑[a]		1		1		1		1
皮膚反応最高平均評点[b]		0.3		0.3		0.7		0.7
皮膚反応最高評点		1		1		2		2

／：検査対象動物なし

a：所見発現動物数

b：各群 3 又は 4 例の平均値のうち、期間中の最高値を示す。

表 2.6.7.14-3　ミニブタ 39 週間反復経皮投与局所刺激性試験及び 13 週間回復性試験（続き）

試験番号：705532

投与量（mg/site）		0（媒体）					15					45					75				
動物数		雄：7（投与直後観察動物：雄 4、休薬後観察動物：雄 3）																			
一般状態		−																			
体重		−																			
摂餌量		−																			
病理組織学的検査：		0（媒体）					15					45					75				
グレード		−	±	+	2+	3+	−	±	+	2+	3+	−	±	+	2+	3+	−	±	+	2+	3+
投与直後	表皮　痂皮	3	1	0	0	0	3	1	0	0	0	0	3	0	0	1	0	2	1	1	0
	肥厚	3	1	0	0	0	2	0	2	0	0	0	2	1	1	0	0	1	1	2	0
	細胞間浮腫	4	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	3	1	0	0	0	3	1	0	0
	細胞内浮腫	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0
	表皮内細胞浸潤	4	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0
	真皮　浮腫	4	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	2	1	1	0	0	1	2	1	0
	炎症	3	1	0	0	0	2	1	1	0	0	0	2	1	1	0	0	1	1	2	0
	出血	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	3	1	0	0	0
休薬後	表皮　痂皮	2	1	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	肥厚	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0
	細胞間浮腫	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	細胞内浮腫	2	1	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	表皮内細胞浸潤	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	真皮　浮腫	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	炎症	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	3	0	0	0	0	2	1	0	0	0
	出血	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0

−：特記すべき所見なし

不純物A*

表 2.6.7.14-4　DSP-5423P 及び DSP-5423P [redacted] 添加品のミニブタ 4 週間反復経皮投与局所刺激性試験

報告書の題名：DSP-5423P（5.18 mg/10 cm^2）及び DSP-5423P（5.18 mg/10 cm^2）[redacted] 添加品のミニブタを用いた 4 週間反復経皮投与局所刺激性試験　不純物A*				被験物質：ブロナンセリン及び [redacted] 不純物A*	
動物種／系統：ミニブタ／Göttingen	投与期間：4 週間			試験番号：705335	
試験開始週齢：4～5 ヵ月齢	休薬期間：なし			CTD における記載箇所：4.2.3.6.04	
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	投与方法：経皮			GLP 適用：適	
	媒体／投与形態：基剤テープ／閉塞貼付			不純物A*	
特記事項：毛刈りした背部に 5 ヵ所の投与箇所を設け、4 ヵ所に投与面積 10 cm^2 のロナセンテープ（申請製剤; 5.18 mg/10 cm^2）、1.2%又は 5%の [redacted] を添加したロナセンテープ（申請製剤; 5.18 mg/10 cm^2+[redacted] 添加品）及びロナセンテープ（旧処方製剤; 8 mg/10 cm^2）を貼付した。残りの 1 ヵ所は毛刈りして被覆材処置を行い、擬処置対照箇所とした。不純物A*　不純物A*　不純物A*					
投与量（mg/site）	0（被覆材のみ）	5.18	5.18 + 1.2% [redacted]	5.18 + 5% [redacted]	8（比較対照）
動物数	雄：4				
皮膚反応：					
紅斑 [a]	0	4	4	4	4
浮腫 [a]	0	0	0	0	1
皮膚反応最高平均評点 [b]	0.0	1.8	1.8	2.0	2.3
皮膚反応最高評点	0	2	2	2	3
一般状態	−				
体重	−				
摂餌量	−				

−：特記すべき所見なし

a：所見発現動物数

b：各群 4 例の平均値のうち、期間中の最高値を示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

不純物A*

表 2.6.7.14-4　DSP-5423P 及び DSP-5423P[redacted]添加品のミニブタ 4 週間反復経皮投与局所刺激性試験（続き）

不純物A*　不純物A*　試験番号：705335

投与量（mg/site）	0（被覆材のみ）				5.18				5.18 + 1.2%[redacted]				5.18 + 5%[redacted]				8（比較対照）			
動物数	雄：4																			
病理組織学的検査：																				
グレード	−	±	+	2+	−	±	+	2+	−	±	+	2+	−	±	+	2+	−	±	+	2+
表皮　細胞内浮腫	4	0	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0
真皮　浮腫	4	0	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0
炎症	4	0	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0	1	3	0	0

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.15 その他の毒性試験

2.6.7.15.1 その他の毒性試験（皮膚感作性、皮膚光毒性及び皮膚光感作性試験）

表 2.6.7.15.1-1　その他の毒性試験（皮膚感作性、皮膚光毒性及び皮膚光感作性試験）

被験物質：ブロナンセリン

試験の種類	動物種／系統	投与方法 （投与剤形）	投与期間	投与量	性別及び 1 群の動物数	特記すべき 所見	GLP 適用	試験番号／ CTD における記載箇所
皮膚感作性試験	モルモット／ Slc:Hartley	経皮 （テープ：旧処方製剤）	一次感作：3 回 [a] 二次感作：1 回 [b] 惹起投与 [a]	0, 6.4 mg/site (8 cm^2) 0, 6.4 mg/site (8 cm^2) 0, 3.2 mg/site (4 cm^2)	雄：10	結果：陰性	適	[redacted] 4.2.3.7.7.01
皮膚光毒性試験	モルモット／ Slc:Hartley	経皮 （テープ：旧処方製剤）	1 回 [a]	0, 3.2 mg/site (4 cm^2)	雌：10	結果：陰性	適	[redacted] 4.2.3.7.7.02
皮膚光感作性試験	モルモット／ Slc:Hartley	経皮 （テープ：旧処方製剤）	光感作：5 回 [a] 光惹起：1 回 [a]	0, 6.4 mg/site (8 cm^2) 0, 1.8 mg/site (2.25 cm^2)	雌：10	結果：陽性	適	[redacted] 4.2.3.7.7.03

a：24 時間閉塞貼付
b：48 時間閉塞貼付

2.6.7.15.2 その他の毒性試験（ブロナンセリン軟膏予備検討試験）

表 2.6.7.15.2-1　その他の毒性試験（ブロナンセリン軟膏予備検討試験）

被験物質：ブロナンセリン

試験の種類	動物種／系統	投与方法（投与剤形）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び1群の動物数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号／CTD における記載箇所
ブロナンセリン軟膏予備検討試験	ラット／Crl:CD(SD)	経皮（軟膏及びテープ：旧処方製剤）	7 日間	10%軟膏：26.79[a], 134[a]（投与量；0.012, 0.06 mL/cm^2, 投与面積；25 cm^2/kg），テープ：20[a]（投与面積；25 cm^2/kg）	雄：3	10%軟膏で皮膚刺激性はみられなかった。 血漿中濃度はロナセンテープの 20 mg/kg/日と比較して 26.79 mg/kg/日で約 0.2 倍、134 mg/kg/日で約 0.4 倍であった。	非適（参考資料）	Z0488 4.2.3.7.7.04
	ラット／Crl:CD(SD)	経皮（軟膏）	7 日間	軟膏：0[a], 26.79[a]（10%軟膏）（投与量；0.012 mL/cm^2, 投与面積；25 cm^2/kg），32.34[a], 162[a]（12%軟膏）（投与量；0.012, 0.06 mL/cm^2, 投与面積；25 cm^2/kg）	雄：3	10%軟膏群及び 12%軟膏の 32.34 mg/kg/日群ともにごく軽度の皮膚刺激性がみられた。12%軟膏の 162 mg/kg/日群では軽度の皮膚刺激性がみられ、32.34 mg/kg/日群よりも強い傾向がみられた。 血漿中濃度は 10%軟膏群及び 12%軟膏の 32.34 mg/kg/日群ではほぼ同等であり、12%軟膏の 162 mg/kg/日群では 32.34 mg/kg/日群の約 5 倍であった。	非適（参考資料）	Z0518 4.2.3.7.7.05

a：24 時間閉塞貼付

2.6.7.15.3 その他の毒性試験（不純物）

表 2.6.7.15.3-1　その他の毒性試験（不純物）

報告書の題名：AD-5423 のマウスにおける単回経口投与によるトキシコキネティクス試験		被験物質：ブロナンセリン
動物種／系統：マウス／Crlj:CD1(ICR)	投与期間：1 日間	試験番号：N0494
試験開始週齢：8 週齢	休薬期間：なし	CTD における記載箇所：4.2.3.7.7.06
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：経口	GLP 適用：非適
	媒体：0.5%トラガント水溶液	
特記事項：ブロナンセリン原末を 0.5%トラガントで懸濁して単回強制経口投与した。		

投与量（mg/kg）	ブロナンセリン		不純物A*[redacted]	
不純物A*	10	1000	10	1000
C_{max}（ブロナンセリン：ng/mL, [redacted]：ng eq./mL）	31.9	3012.0	8.3	559.1
AUC_{0-t}（ブロナンセリン：ng·h/mL, [redacted]：ng eq.·h/mL）	134.6[a]	48439.0[a]	17.7[b]	9341.5[b]
t_{max}（時間） 不純物A*	0.5	2	0.5	2

a：AUC_{0-24}

b：10 mg/kg/日は AUC_{0-8}、1000 mg/kg/日は AUC_{0-24}

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.15.4 その他の毒性試験（新規添加剤）

2.6.7.15.4.1 単回投与毒性試験

表 2.6.7.15.4.1-1　単回投与毒性試験

被験物質：MA-0205

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号／CTD における記載箇所
ラット／Crl:CD(SD) 6 週齢	経皮（テープ）	単回	0, 2000	雄：5 雌：5	2000	＞2000	死亡、一般状態、体重、剖検：なし	適	[redacted] 4.2.3.7.7.07
イヌ／ビーグル 9 ヵ月齢	経皮（テープ）	単回	0, 2000	雄：2	2000	＞2000	死亡、一般状態、体重、心電図、血液学的検査、血液生化学的検査：なし	適	[redacted] 4.2.3.7.7.08

2.6.7.15.4.2 反復投与毒性試験

2.6.7.15.4.2.1 反復投与毒性試験：ラット 4 週間反復投与毒性試験

表 2.6.7.15.4.2.1-1 反復投与毒性試験：ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験

報告書の題名：MA-0205 のラットにおける 4 週間反復経皮投与毒性試験					被験物質：MA-0205	
動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)		投与期間：4 週間			試験番号：[redacted]	
投与開始週齢： 6 週齢		休薬期間：なし			CTD における記載箇所：4.2.3.7.7.09	
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（雌）		投与方法：経皮			GLP 適用：適	
		媒体／投与形態：なし／閉塞貼付				
無毒性量：> 1000 mg/kg/日						
投与量（mg/kg/日）	0（対照）		500		1000	
動物数	雄：15	雌：15	雄：10	雌：10	雄：15	雌：15
特記すべき所見						
死亡／切迫殺動物数	0	0	0	0	0	0
一般状態						
投与箇所の紅斑	0	0	0	1	0	0
痂皮形成	0	3	0	2	1	2
体重	–	–	–	–	–	–
摂餌量	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし

表 2.6.7.15.4.2.1-1　反復投与毒性試験：ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		500		1000	
動物数		雄：15	雌：15	雄：10	雌：10	雄：15	雌：15
眼科学的検査		–	–	–	–	–	–
血液学的検査		–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査		–	–	–	–	–	–
器官重量		–	–	–	–	–	–
剖検		–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査							
投与箇所（背部皮膚）	表皮層萎縮	0	3	NE	NE	2	10
	膠原線維硝子化	0	0	NE	NE	0	2
皮膚（腹部）	皮下組織肉芽腫	1	1	NE	NE	4	2

–：特記すべき所見なし

2.6.7.15.4.2.2 反復投与毒性試験：ラット6ヵ月反復経口投与毒性試験

表 2.6.7.15.4.2.2-1　反復投与毒性試験：ラット6ヵ月反復経口投与毒性試験

報告書の題名：[redacted]のラットにおける6ヵ月間反復経口投与毒性試験							被験物質：[redacted]		
動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)			投与期間：6ヵ月				試験番号：[redacted]		
投与開始週齢：6週齢			休薬期間：なし				CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.7.10		
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（雌）			投与方法：強制経口				GLP適用：適		
			溶媒／投与形態：精製水／溶液						
無毒性量：10 mg/kg/日									
投与量（mg/kg/日）		0（対照）		1		3		10	
動物数（主群）		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
動物数（TK群）		／	／	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
特記すべき所見（TK群）									
死亡／切迫殺動物数		／	／	1[a]	0	0	0	0	0
$C_{10\,min}$（ng/mL）	投与91日	／	／	234.3	172.5	959.5	1001.8	6164.9	4702.5
	投与182日	／	／	114.1	167.1	1127.3	973.5	2721.3	5598.7
一般状態		／	／	—	—	—	—	—	—
体重		／	／	—	—	—	—	—	—
剖検		／	／	—	—	—	—	—	—

—：特記すべき所見なし
／：検査対象動物なし
a：被験物質に起因しない変化

表 2.6.7.15.4.2.2-1　反復投与毒性試験：ラット６ヵ月反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		1		3		10	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
特記すべき所見（主群）								
死亡／切迫殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	–	–	–	–	–	–	–	–
体重	–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし

2.6.7.15.4.3 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.15.4.3.1 *In Vitro* 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験

表 2.6.7.15.4.3.1-1 *In Vitro* 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験

<table>
<tr><td colspan="2">報告書の題名：MA-0205 の細菌を用いる復帰突然変異試験</td><td>被験物質：MA-0205</td></tr>
<tr><td>試験の種類：復帰突然変異試験</td><td>独立して実施した試験数：2</td><td>試験番号：[redacted]</td></tr>
<tr><td>菌株：ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 株並びに大腸菌 WP2uvrA 株</td><td>プレート数：2</td><td>CTD における記載箇所：4.2.3.7.7.11</td></tr>
<tr><td colspan="2">代謝活性化系：ラット肝 S9 mix</td><td rowspan="3">GLP 適用：適</td></tr>
<tr><td rowspan="2">溶媒</td><td>被験物質：アセトン</td></tr>
<tr><td>陽性対照：ジメチルスルホキシド（DMSO）又は注射用水</td></tr>
<tr><td colspan="2">処理：20 分間プレインキュベーション後、48 時間培養</td><td>処理年月：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（濃度設定試験）及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本試験）</td></tr>
<tr><td colspan="3">細胞毒性：なし</td></tr>
<tr><td colspan="3">遺伝毒性：なし</td></tr>
</table>

表 2.6.7.15.4.3.1-1　*In Vitro* 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験（続き）

試験番号：[redacted]

濃度設定試験	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	アセトン		115	9	22	27	7
	陽性対照 [a]		469	363	136	591	397
	MA-0205	21	110	6†	20	35†	8
		62	113†	7†	25†	35†	8†
		185	113†	9†	23†	36†	9†
		556	114†	6†	19†	42†	8†
		1667	114†	9†	23†	39†	9†
		5000	105†	7†	27†	44†	10†

a：代謝活性化なしの各陽性対照は以下（濃度）

TA100：AF-2（0.01 μg/plate）、TA1535：NaN_3（0.5 μg/plate）、WP2*uvrA*：AF-2（0.01 μg/plate）、TA98：AF-2（0.1 μg/plate）、TA1537：9AA（80 μg/plate）

†：析出

表 2.6.7.15.4.3.1-1　*In Vitro* 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験（続き）

試験番号：[redacted]

濃度設定試験	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化あり	アセトン		121	10	19	46	13
	陽性対照 [a]		833	120	657	332	70
	MA-0205	21	127	11	12	40	6
		62	136	6	23	44	14†
		185	137†	11†	19†	45†	15†
		556	120†	7†	17†	39†	9†
		1667	134†	8†	17†	46†	11†
		5000	121†	9†	18†	52†	12†

a：代謝活性化ありの各陽性対照は以下（濃度）

TA100：2AA（1 μg/plate）、TA1535：2AA（2 μg/plate）、WP2*uvrA*：2AA（10 μg/plate）、TA98：2AA（0.5 μg/plate）、TA1537：2AA（2 μg/plate）

†：析出

表 2.6.7.15.4.3.1-1　*In Vitro* 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験（続き）

試験番号：[redacted]

本試験	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	アセトン		109	11	28	24	8
	陽性対照 [a]		548	276	112	455	893
	MA-0205	312.5†	113	11	22	25	8
		625†	117	8	20	27	7
		1250†	109	10	19	21	7
		2500†	105	6	21	24	8
		5000†	109	9	20	26	8

a：代謝活性化なしの各陽性対照は以下（濃度）
TA100：AF-2（0.01 μg/plate）、TA1535：NaN_3（0.5 μg/plate）、WP2*uvrA*：AF-2（0.01 μg/plate）、TA98：AF-2（0.1 μg/plate）、TA1537：9AA（80 μg/plate）
†：析出

表 2.6.7.15.4.3.1-1　*In Vitro* 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験（続き）

試験番号：[redacted]

本試験	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化あり	アセトン		118	10	19	31	11
	陽性対照 [a]		690	129	498	356	65
	MA-0205	312.5†	124	9	20	23	11
		625†	107	7	25	22	12
		1250†	126	6	19	26	10
		2500†	136	7	18	33	16
		5000†	140	8	16	27	12

a：代謝活性化ありの各陽性対照は以下（濃度）
TA100：2AA（1 μg/plate）、TA1535：2AA（2 μg/plate）、WP2*uvrA*：2AA（10 μg/plate）、TA98：2AA（0.5 μg/plate）、TA1537：2AA（2 μg/plate）
†：析出

2.6.7.15.4.3.2　*In Vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験

表 2.6.7.15.4.3.2-1　*In Vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験

<table>
<tr><td colspan="2">報告書の題名：MA-0205 のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験</td><td>被験物質：MA-0205</td></tr>
<tr><td>試験の種類：染色体異常試験</td><td>独立して実施した試験数：1</td><td>試験番号：[redacted]</td></tr>
<tr><td>系統：チャイニーズハムスター肺由来（CHL/IU）細胞</td><td>プレート数：2</td><td>CTD における記載箇所：4.2.3.7.7.12</td></tr>
<tr><td>代謝活性系：ラット肝 S9 mix</td><td>分析細胞数／培養：200</td><td rowspan="3">GLP 適用：適</td></tr>
<tr><td rowspan="2">溶媒</td><td>被験物質：アセトン</td></tr>
<tr><td>陽性対照：注射用水、生理食塩液又は DMSO</td></tr>
<tr><td>処理：短時間処理法では S9 mix 存在及び非存在下 6 時間処理後 18 時間培養。連続処理法では S9 mix 非存在下 24 時間処理</td><td>処理年月：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（S9 mix 非存在下）及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日（S9 mix 存在下）</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">細胞毒性：なし</td></tr>
<tr><td colspan="3">遺伝毒性：なし</td></tr>
</table>

表 2.6.7.15.4.3.2-1　*In Vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験（続き）

試験番号：[redacted]

被験物質及び対照物質	濃度（μg/mL）	細胞増殖率（%）	観察細胞数	構造異常細胞数						構造異常細胞の出現頻度（%）		判定	倍数性細胞の出現頻度（%）	判定
				gap	ctb	cte	csb	cse	oth	+ g	- g			
短時間処理法 Treatment time-Recovery time 6-18 (h)（S9 mix 非存在下）														
陰性対照 [a]	–	100	200	0	1	1	0	0	0	1.0	1.0	–	0.5	–
陽性対照 [b]	0.12	–	200	7	80	99	0	1	0	74.0	71.5**	+	0.5	–
MA-0205	250†	91	200	2	0	1	0	0	0	1.5	0.5	–	0.0	–
	500†	102	200	2	0	0	0	0	0	1.0	0.0	–	2.5	–
	1000†	88	200	2	2	0	0	1	0	2.5	1.5	–	0.0	–
	1500†	113	200	1	0	1	0	0	0	1.0	0.5	–	0.5	–
	2000†	91	200	1	1	0	0	0	0	1.0	0.5	–	0.5	–

**：P<0.01 (Fisher's exact test)

gap：Chromatid and Chromosome gap、ctb：Chromatid break、cte：Chromatid exchange、csb：Chromosome break、cse：Chromosome exchange 、oth：Others (multiple aberrant cell, fragmentation, etc.)

+ g：ギャップを含めた総異常細胞、- g：ギャップのみが観察された細胞数を除いた総異常細胞

a：アセトンを使用

b：MMC を使用

†：析出

表 2.6.7.15.4.3.2-1　*In Vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験（続き）

試験番号：[redacted]

被験物質及び対照物質	濃度（μg/mL）	細胞増殖率（%）	観察細胞数	構造異常細胞数						構造異常細胞の出現頻度（%）		判定	倍数性細胞の出現頻度（%）	判定
				gap	ctb	cte	csb	cse	oth	+ g	- g			
短時間処理法 Treatment time-Recovery time 6-18 (h)（S9 mix 存在下）														
陰性対照 [a]	–	100	200	0	0	0	1	0	0	0.5	0.5	–	1.0	–
陽性対照 [c]	30	–	200	4	56	110	0	4	0	64.0	62.5**	+	0.0	–
MA-0205	250†	91	200	0	1	0	0	0	0	0.5	0.5	–	1.0	–
	500†	99	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	–	0.5	–
	1000†	85	200	0	0	1	0	0	0	0.5	0.5	–	0.0	–
	1500†	102	200	1	0	0	0	1	0	1.0	0.5	–	1.5	–
	2000†	97	200	1	1	1	0	0	0	1.5	1.0	–	1.0	–

** : P<0.01 (Fisher's exact test)

gap : Chromatid and Chromosome gap、ctb : Chromatid break、cte : Chromatid exchange、csb : Chromosome break、cse : Chromosome exchange 、oth : Others (multiple aberrant cell, fragmentation, etc.)

+ g : ギャップを含めた総異常細胞、- g : ギャップのみが観察された細胞数を除いた総異常細胞

a : アセトンを使用

c : BP を使用

† : 析出

表 2.6.7.15.4.3.2-1　*In Vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験（続き）

試験番号：[redacted]

被験物質及び対照物質	濃度（μg/mL）	細胞増殖率（%）	観察細胞数	構造異常細胞数						構造異常細胞の出現頻度（%）		判定	倍数性細胞の出現頻度（%）	判定
				gap	ctb	cte	csb	cse	oth	+ g	- g			
連続処理法　Treatment time-Recovery time 24-0 (h)　（S9 mix 非存在下）														
陰性対照 [a]	–	100	200	0	1	1	0	0	0	1.0	1.0	–	0.5	–
陽性対照 [b]	0.06	–	200	2	69	77	0	0	0	61.5	61.0 **	+	0.5	–
MA-0205	250†	97	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	–	0.5	–
	500†	92	200	1	0	0	0	0	0	0.5	0.0	–	1.0	–
	1000†	86	200	1	1	0	0	0	0	1.0	0.5	–	1.0	–
	1500†	107	200	2	1	0	0	0	0	1.5	0.5	–	2.0	–
	2000†	99	200	1	1	0	0	0	0	1.0	0.5	–	1.0	–

** : P<0.01 (Fisher's exact test)

gap : Chromatid and Chromosome gap、ctb : Chromatid break、cte : Chromatid exchange、csb : Chromosome break、cse : Chromosome exchange 、oth : Others(multiple aberrant cell, fragmentation, etc.)

+ g : ギャップを含めた総異常細胞、- g : ギャップのみが観察された細胞数を除いた総異常細胞

a : アセトンを使用

b : MMC を使用

† : 析出

2.6.7.15.4.4 局所刺激性試験

表 2.6.7.15.4.4-1　皮膚一次刺激性試験及び皮膚累積刺激性試験

被験物質：MA-0205

試験種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (cm^2/site)	性別及び1群の動物数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号／CTD における記載箇所
皮膚一次刺激性試験	ウサギ／Kbl:JW	経皮	1 回 [a]	6.25	雄：6	一次刺激性指数は 0.0 となり、皮膚一次刺激性は認められなかった（Draize の基準）。	適	[redacted] 4.2.3.7.7.13
皮膚累積刺激性試験	ウサギ／Kbl:JW	経皮	2 週間 [a]	6.25	雄：6	[redacted]の[redacted]2 ロット [b] ともに観察時のスコアは 0.0 であり、いずれも皮膚累積刺激性は認められなかった（Draize の基準）。	適	[redacted] 4.2.3.7.7.14

a：24 時間閉塞貼付

b：ロット MA-0205-008 および MA-0205-009

2.6.7.15.4.5 皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験

表 2.6.7.15.4.5-1　皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験

被験物質：MA-0205

試験種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（cm^2/site）	性別及び1群の動物数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号／CTD における記載箇所
皮膚感作性試験	モルモット／Slc:Hartley	経皮	一次感作：3 回 [a] 二次感作：1 回 [b] 惹起：1 回 [a]	0, 1.96 0, 8 1.96	雄：10	結果：陰性	適	[redacted] 4.2.3.7.7.15
皮膚光毒性試験	モルモット／Slc:Hartley	経皮	単回 [a]	0, 2.25	雄：10	結果：陰性	適	[redacted] 4.2.3.7.7.16
皮膚光感作性試験	モルモット／Slc:Hartley	経皮	光感作：5 回 [a] 光惹起：1 回 [a]	0, 8 2.25	雄：10	結果：陰性	適	[redacted] 4.2.3.7.7.17

a：24 時間閉塞貼付
b：48 時間閉塞貼付

2.6.7.15.4.6 生物学的反応性試験

表 2.6.7.15.4.6-1　生物学的反応性試験

被験物質：MA-0205 抽出液

試験の種類	試験系	投与方法（媒体／投与形態）	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号／CTD における記載箇所
全身投与試験	マウス／Crlj:CD1 (ICR) 4 週齢	静脈内（生理食塩液、5%エタノール生理食塩液各抽出液） 腹腔内（PEG400、植物油［ゴマ油］各抽出液）	生理食塩液抽出液：50 mL/kg 5%エタノール生理食塩液抽出液：50 mL/kg PEG400 抽出液：10 g/kg 植物油（ゴマ油）抽出液：50 mL/kg	雌：5	USP 基準適合 死亡：なし 一般状態：痙攣などの異常所見なし 体重：2 g 以上の減少なし	適（参考資料）	[redacted] 4.2.3.7.7.18
皮内反応試験	ウサギ／Kbl: JW	皮内（生理食塩液、5%エタノール生理食塩液、PEG400、植物油［ゴマ油］各抽出液）	0.2 mL/site	雄：2	USP 基準適合 Blank との差が 1.0 以下 生理食塩液、5%エタノール生理食塩液、PEG400 各抽出液（平均スコア 0.0） ゴマ油抽出液は平均スコア 1.9 で Blank との差が 1.0 以上で不適合	適（参考資料）	[redacted] 4.2.3.7.7.19
細胞毒性試験	マウス結合組織由来線維芽細胞（L-929 細胞）	*in vitro*（MEM 培地抽出液）	形態観察：0, 100% 細胞増殖：0, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 100%	NA	[redacted]の[redacted] 2 ロット[a]ともに USP 基準適合 形態観察：Mild[Grade 2]以下 100%抽出液（形態変化なし[Grade 0]、増殖阻害なし）	適（参考資料）	[redacted] [redacted] 4.2.3.7.7.20 4.2.3.7.7.21

a：ロット MA-0205-004 および MA-0205-005