ハルロピテープ 8mg
ハルロピテープ 16mg
ハルロピテープ 24mg
ハルロピテープ 32mg
ハルロピテープ 40mg

2.6.6

毒性試験の概要文

久光製薬株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 5
2.6.6.1 まとめ 5
2.6.6.1.1 毒性試験の概略 5
2.6.6.1.2 単回投与毒性 7
2.6.6.1.3 反復投与毒性 7
2.6.6.1.4 遺伝毒性 8
2.6.6.1.5 がん原性 9
2.6.6.1.6 生殖発生毒性 9
2.6.6.1.7 局所刺激性 10
2.6.6.1.8 その他の毒性試験 10
2.6.6.2 単回投与毒性試験 11
2.6.6.3 反復投与毒性試験（TK 評価を含む） 11
2.6.6.3.1 ラット 2 週間反復経皮投与毒性試験 11
2.6.6.3.2 ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 13
2.6.6.3.3 サル 2 週間反復経皮投与毒性試験 14
2.6.6.3.4 サル 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 15
2.6.6.3.5 ミニブタ 16 週間反復経皮投与毒性試験 16
2.6.6.3.6 ミニブタ 39 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 17
2.6.6.4 遺伝毒性試験 18
2.6.6.5 がん原性試験（TK 評価を含む） 18
2.6.6.5.1 長期がん原性試験 18
2.6.6.5.1.1 マウス 13 週間反復経皮投与用量設定試験 18
2.6.6.5.1.2 マウス 2 年間経皮投与長期がん原性試験 19
2.6.6.5.2 短期又は中期がん原性試験 20
2.6.6.5.2.1 マウス中期皮膚発がん性試験 20
2.6.6.5.2.2 マウス中期皮膚発がん性試験（追加試験） 22
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 24
2.6.6.6.1 雄受胎能試験（公表文献） 24
2.6.6.6.2 雌受胎能、胚・胎児発生、出生後発生及び母体の機能に関する試験（公表文献） 24
2.6.6.6.3 胚・胎児発生に関する試験（公表文献） 24
2.6.6.6.4 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（公表文献） 25
2.6.6.7 局所刺激性試験 25
2.6.6.7.1 ウサギ皮膚一次刺激性試験 25
2.6.6.7.2 ウサギ皮膚累積刺激性試験 25
2.6.6.7.3 モルモット皮膚感作性試験 26
2.6.6.7.4 モルモット皮膚光感作性試験 26

2.6.6.8 その他の毒性試験 27
2.6.6.8.1 代謝物の毒性試験 27
2.6.6.9 考察及び結論 28
2.6.6.10 図表 36
2.6.6.11 参考文献 36

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3000	1cm^2 あたりにロピニロール塩酸塩を 1.50mg 含有するテープ剤（総称） 申請製剤： 1 枚（5.33cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 8mg 含有 1 枚（10.67cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 16mg 含有 1 枚（16.00cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 24mg 含有 1 枚（21.33cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 32mg 含有 1 枚（26.67cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 40mg 含有
HP-3000[redacted]	1cm^2 あたりにロピニロール塩酸塩を[redacted]mg 含有するテープ剤（総称） [redacted] [redacted]を使用した。
脱プロピル体	ロピニロール代謝物： （化学名）4-[2-(propylamino)ethyl]-2-(3H) indolone

略号	省略していない表現又は定義
A/G	albumin / globulin ratio：アルブミン／グロブリン比
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}24}$	0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
B[a]P	benzo[a]pyrene：ベンツピレン
BUN	blood urea nitrogen：血液尿素窒素
CD-1	Crl:CD-1(ICR)（マウス系統名）
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
CPK	creatine phospho kinase：クレアチンホスホキナーゼ
DMBA	7,12-dimethylbenz[a]anthracene：7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン
DNCB	2,4-dinitrochlorobenzene：2,4-ジニトロクロロベンゼン
GLP	Good Laboratory Practice：平成 9 年 3 月 26 日付「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」、及び改正省令
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
JW	Japanese white：日本白色種（ウサギ系統名）
LD_{50}	50% lethal dose：50%致死量
6-MC	6-methylcoumarin：6-メチルクマリン
NZW	New Zealand white：ニュージーランドホワイト種（ウサギ系統名）
P.I.I.	primary irritation index：一次刺激指数
PT	prothrombin time：プロトロンビン時間
QT	心電図の QRS 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc	corrected QT：補正 QT
S9	supernatant at 9000×g：9000×g 遠心上清

略号	省略していない表現又は定義
SD	ラット系統名
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-アセタート

用語の定義一覧

用語	定義
JP-03 試験	パーキンソン病患者を対象とした初回投与量及び薬物動態の検討試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-03）
JP-07 試験	パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-07）

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

2.6.6.1.1 毒性試験の概略

HP-3000 の非臨床安全性評価を目的として、ラット、サル及びミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験、マウスを用いた中期皮膚発がん性試験、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及び皮膚光感作性試験を実施した（表 2.6.6.1-1）。開発初期は HP-3000[redacted] を候補製剤として検討を進めていたため、ラット及びサルを用いた 2 週間反復経皮投与毒性試験、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験、モルモットを用いた皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験では HP-3000[redacted] [redacted] を、ラット及びサルを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験では、HP-3000[redacted] ([redacted]) を用いた。その後のミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験及びウサギを用いた皮膚累積刺激性試験は申請製剤と同じ HP-3000 を用い、マウスを用いた中期皮膚発がん性試験はロピニロール塩酸塩を使用した。いずれの試験も臨床適用経路である経皮投与とした。

なお、医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年[redacted] 月実施）の助言を踏まえ、単回投与毒性試験、げっ歯類を用いた長期反復経皮投与毒性試験及び生殖発生毒性試験は実施しなかった。また、4 週間を超える非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験は、経皮製剤の反復投与毒性試験に汎用されており、反復経皮投与毒性試験の背景データが豊富であることから、ミニブタを用いて実施した。さらに、がん原性試験については助言を踏まえ、皮膚二段階発がんモデルを用いた試験を実施したほか、投与部位皮膚における発がん性を評価するためマウスを用いた長期がん原性試験を実施した。

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

表 2.6.6.1-1　HP-3000 の毒性試験プログラム

試験の種類	投与経路・期間	動物種／系統	被験物質	GLP 適用
単回投与毒性	実施せず			
反復投与毒性	経皮・2 週間	ラット／SD	HP-3000[redacted] a)	適
	経皮・4 週間 ＋4 週間回復	ラット／SD	HP-3000[redacted] b)	適
	経皮・2 週間	サル／Cynomolgus	HP-3000[redacted] a)	適
	経皮・4 週間 ＋4 週間回復	サル／Cynomolgus	HP-3000[redacted] b)	適
	経皮・16 週間	ミニブタ／Göttingen	HP-3000	適
	経皮・39 週間 ＋4 週間回復	ミニブタ／Göttingen	HP-3000	適
遺伝毒性	実施せず			
がん原性				
長期がん原性試験（用量設定予備試験）	経皮・4 週間	マウス／B6C3F1	ロピニロール塩酸塩	非適
長期がん原性試験（用量設定試験）	経皮・13 週間	マウス／B6C3F1	ロピニロール塩酸塩	適
長期がん原性試験	経皮・104 週間	マウス／B6C3F1	ロピニロール塩酸塩	適
中期皮膚発がん性（用量設定試験）	経皮・4 週間	マウス／CD-1	ロピニロール塩酸塩	非適
中期皮膚発がん性	経皮・19 週間	マウス／CD-1	ロピニロール塩酸塩	適
中期皮膚発がん性（追加試験）	経皮・19 週間	マウス／CD-1	ロピニロール塩酸塩	適
生殖発生毒性	実施せず			
局所刺激性				
皮膚一次刺激性	経皮・単回（96 時間）・Draize 法	ウサギ／JW	HP-3000[redacted] a)	適
皮膚累積刺激性	経皮・14 日間（1 日 1 回、24 時間）	ウサギ／JW	HP-3000	適
皮膚感作性	経皮・Buehler 法	モルモット／Hartley	HP-3000[redacted] a)	適
皮膚光感作性	経皮・Adjuvant and strip 法	モルモット／Hartley	HP-3000[redacted] a)	適
その他の毒性試験	実施せず			

a : [redacted]

b : [redacted]

2.6.6.1.2 単回投与毒性

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.1.3 反復投与毒性

(1) ラット 2 週間反復経皮投与毒性試験

ラットに HP-3000[redacted] [redacted] を雌雄ともに 0（擬処置対照群及び基剤対照群）、6、18 及び 54mg/kg/d（ロピニロール塩酸塩として）の投与量で 2 週間反復経皮投与した。54mg/kg/d 群の雄で基剤対照群と比較して体重の低値（投与 6 及び 13 日目）及び体重増加抑制（投与 6 日目）が認められた。血液学的検査では、18 及び 54mg/kg/d 群の雌で PT の延長が認められた。剖検では、6mg/kg/d 群の雌、18 及び 54mg/kg/d 群の雌雄で腺胃粘膜の黒色斑、54mg/kg/d 群の雄で腺胃粘膜の赤色斑、18mg/kg/d 群の雄で腺胃粘膜の白色斑、18 及び 54mg/kg/d 群の雌で腺胃粘膜の陥没斑が認められた。病理組織学的検査では、6mg/kg/d 群の雌、18 及び 54mg/kg/d 群の雌雄で腺胃粘膜のびらん、54mg/kg/d 群の雌で腺胃粘膜の潰瘍、6mg/kg/d 群の雌、18 及び 54mg/kg/d 群の雌雄で胸腺萎縮及び胸腺におけるアポトーシス小体増加が認められた。これらの腺胃粘膜及び胸腺における変化は、ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験においても擬処置対照群及び基剤対照群で HP-3000[redacted] 群と同様に認められたことから、投与操作（刈剃毛及び保定処置）による動物への負荷に起因した二次的変化であり、毒性学的意義は低いものと考えられた。投与部位皮膚では、基剤対照群及び HP-3000[redacted] 群の雌雄で紅斑が認められたが、製剤剥離後 24 時間までにほぼ消失し、病理組織学的変化は認められなかった。以上より、無毒性量は雄で 18mg/kg/d、雌で 6mg/kg/d と判断した。

(2) ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験

ラットに HP-3000[redacted] ([redacted]) を雌雄ともに 0（擬処置対照群及び基剤対照群）、2、6 及び 18mg/kg/d（ロピニロール塩酸塩として）の投与量で 4 週間反復経皮投与した。また、回復性評価のため、基剤対照群、2 及び 18mg/kg/d 群の一部の動物について、反復投与終了後 4 週間の休薬期間を設けた。18mg/kg/d 群の雌で PT の延長及び総コレステロールの低値が認められた。投与部位皮膚では、基剤対照群及び HP-3000[redacted] 群の雌雄で紅斑が認められたが、製剤剥離後 24 時間までにほぼ消失し、病理組織学的変化は認められなかった。認められた所見はいずれも 4 週間の休薬により回復した。以上より、無毒性量は雄で 18mg/kg/d、雌で 6mg/kg/d と判断した。

(3) サル 2 週間反復経皮投与毒性試験

サルに HP-3000[redacted] [redacted] を雌雄ともに 0（擬処置対照群及び基剤対照群）、1.5、5 及び 15mg/kg/d（ロピニロール塩酸塩として）の投与量で 2 週間反復経皮投与した。15mg/kg/d 群の全例（雌雄各 3 例）で自発運動亢進及び雄 1 例で体重減少が、15mg/kg/d 群の雌で胸腺重量の低値が認められた。病理組織学的検査において、5mg/kg/d 以上の群の雌雄で心外膜及び投与部位皮膚における脂肪組織の萎縮が、5mg/kg/d 群の雄及び 15mg/kg/d 群の雌雄で胸腺萎縮と腎臓及び非投与部位皮膚における脂肪組織の萎縮が、15mg/kg/d 群の雌雄で大腿骨骨髄、雄で胸骨骨髄における脂肪組織の萎縮が認められた。

胸腺重量の変化はサル 4 週間反復経皮投与毒性試験では認められず、各臓器における脂肪組織の萎縮はサル 4 週間反復経皮投与毒性試験においても心外膜及び腎臓で認められたが、限局性で軽微な変化であり、いずれの試験でもその他に関連する変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。投与部位皮膚では、基剤対照群の雌雄及び HP-3000[redacted] 群の雄で紅斑が認められた。以上より、無毒性量は雌雄ともに 5mg/kg/d と判断した。

(4) サル 4 週間反復経皮投与毒性試験

サルに HP-3000[redacted] ([redacted]) を雌雄ともに 0（擬処置対照群及び基剤対照群)、1、3 及び 10mg/kg/d（ロピニロール塩酸塩として）の投与量で 4 週間反復経皮投与した。また、回復性評価のため、基剤対照群及び 10mg/kg/d 群の一部の動物について、反復投与終了後 4 週間の休薬期間を設けた。本試験において毒性学的に意義のある変化は認められなかった。投与部位皮膚では、投与期間中に基剤対照群及び HP-3000[redacted] 群の雌雄で紅斑が、基剤対照群の雌及び 1 及び 3mg/kg/d 群の雄で鱗屑が認められた。これらの所見は、いずれも 4 週間の休薬により回復した。以上より、無毒性量は雌雄ともに 10mg/kg/d と判断した。

(5) ミニブタ 16 週間反復経皮投与毒性試験

ミニブタに HP-3000 を雌雄ともに 0（擬処置対照群及び基剤対照群)、2 及び 6mg/kg/d（ロピニロール塩酸塩として）の投与量で 16 週間反復経皮投与した。2 及び 6mg/kg/d 群の雌雄で投与期間を通じて体重増加抑制が認められ、2mg/kg/d 群の雄及び 6mg/kg/d 群の雌雄で基剤対照群と比較して体重の低値が認められた。投与部位皮膚では、基剤対照群及び HP-3000 群の雌雄全例で軽微な紅斑が認められ、2mg/kg/d 群の雌 1 例、6mg/kg/d 群の雄 1 例及び雌 2 例で明らかな紅斑が一過性に認められた。以上より、無毒性量は雌雄ともに 2mg/kg/d 未満と判断した。

(6) ミニブタ 39 週間反復経皮投与毒性試験

ミニブタに HP-3000 を雌雄ともに 0（擬処置対照群及び基剤対照群)、1 及び 4mg/kg/d（ロピニロール塩酸塩として）の投与量で 39 週間反復経皮投与した。また、回復性評価のため、基剤対照群及び 4mg/kg/d 群の一部の動物について、反復投与終了後 4 週間の休薬期間を設けた。1 及び 4mg/kg/d 群の雌雄で投与期間を通じて体重増加抑制が認められ、基剤対照群と比較して体重の低値が認められた。4 週間の休薬後には体重増加量は基剤対照群と同程度となり、回復傾向を示した。投与部位皮膚では、基剤対照群及び HP-3000 群の雌雄で軽微な紅斑及び明らかな紅斑が、1mg/kg/d 群の雄 1 例で散発的に中等度から重度の紅斑及び軽微な浮腫が認められ、病理組織学的検査では、真皮の炎症、表皮の海綿状態及び表皮肥厚が基剤対照群と比較してわずかに高頻度に認められたが、その多くが限局性で軽度であり、4 週間の休薬により回復性を示した。以上より、無毒性量は雌雄ともに 1mg/kg/d 未満と判断した。

2.6.6.1.4 遺伝毒性

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.1.5 がん原性

イニシエーターとして DMBA を用いるロピニロール塩酸塩のマウス中期皮膚発がん性試験［経皮投与、投与濃度：0（媒体対照群）、1.5、5 及び 15w/w%、投与期間：19 週間、投与頻度：1 回/d、開放塗布］を実施した。また、陽性対照として TPA を同一期間反復経皮投与（週 2 回、開放塗布）する群を設けた。その結果、ロピニロール塩酸塩の 15w/w%群で、媒体対照群と比較して皮膚腫瘤の発生頻度及び平均発生個数の増加が認められた。これらは病理組織学的検査において、いずれも扁平上皮細胞の腫瘍性病変（扁平上皮乳頭腫あるいは角化棘細胞腫）であった。しかしながら、その増加はわずかで、試験施設背景値の最大値と近似した値であり、前がん病変である過形成病変には用量依存性は認められなかった。

結果の再現性の確認並びに[redacted]投与方法による発がんプロモーション作用の評価を目的として、再度、中期皮膚発がん性試験［経皮投与、投与濃度：0（媒体対照群）及び 15w/w%、投与期間：19 週間、投与頻度：1 回/d 及び 1 回/2d、開放塗布］を実施した。陽性対照として TPA を同一期間反復経皮投与（週 2 回、開放塗布）する群を設けた。その結果、1 回/d 群では媒体対照群と比較して、皮膚腫瘤の平均発生個数の増加が認められたものの、発生頻度について有意な差は認められなかった。病理組織学的検査において、1 回/d 群で認められた扁平上皮細胞の腫瘍性病変（扁平上皮乳頭腫）は、平均発生個数の増加が認められたものの、試験施設背景値の最大平均発生個数と同程度であり、発生頻度はいずれの所見においても有意な増加は認められなかった。

これらの試験で発がんイニシエーターとして用いた DMBA は遺伝毒性完全発がん物質であり、それ自体が低頻度の皮膚腫瘍性病変を発生させることが知られている。いずれの試験でも、ロピニロール塩酸塩投与群で認められた皮膚腫瘍性病変の発生時期、発生頻度及び平均発生個数は、試験施設の背景値と近似しており、DMBA 処理後に既知の発がんプロモーターである TPA を投与した陽性対照群と比較して、皮膚腫瘤の発生時期は明らかに遅く、皮膚腫瘍性病変の発生頻度及び平均発生個数は極めて低かった。これらのことを考慮すると、本試験において、ロピニロール塩酸塩投与群で認められた皮膚腫瘍性病変は発がんイニシエーターである DMBA 投与の影響と考えられ、ロピニロール塩酸塩に発がんプロモーション作用はないものと考えられた。

また、マウスを用いたロピニロール塩酸塩の長期がん原性試験［経皮投与、投与濃度：0（擬処置対照群）、0（媒体対照群）、1.5、5 及び 15w/w%、投与期間：104 週間、投与頻度：1 回/d、開放塗布］を実施し、投与部位皮膚における発がん性を評価した。その結果、病理組織学的検査において、いずれの投与群でも投与部位皮膚に腫瘍性病変及び前がん病変は認められなかった。非腫瘍性病変として、ロピニロール塩酸塩投与群で、主に軽微～軽度の表皮肥厚が認められた。これらは細胞異型を伴わず、腫瘍形成に繋がるような所見ではなかった。

以上より、中期皮膚発がん性試験で認められた皮膚腫瘍性病変は、DMBA 投与による催腫瘍性の影響の変動範囲内と考えられ、長期がん原性試験では、投与部位皮膚に腫瘍性病変並びに前がん病変の発生はなく、ロピニロール塩酸塩は投与部位皮膚に発がん性を有さなかった。

2.6.6.1.6 生殖発生毒性

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.1.7 局所刺激性

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、HP-3000[redacted]は軽度刺激物（P.I.I. = 0.6）であった。ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験において、HP-3000 は皮膚累積刺激性が認められたものの、持続的なものではなく、HP-3000 プラセボと比較して明らかな差は認められなかった。また、HP-3000 及び HP-3000 プラセボの皮膚反応スコアはロチゴチン経皮吸収型製剤と比較して低く、その皮膚累積刺激性は、ロチゴチン経皮吸収型製剤よりも弱いものと考えられた。HP-3000[redacted]のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）及び皮膚光感作性試験（Adjuvant and strip 法）はともに陰性であり、HP-3000[redacted]に皮膚感作性及び皮膚光感作性は認められなかった。

2.6.6.1.8 その他の毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

なお、ロピニロール塩酸塩のラット及びサルの単回投与毒性について公表文献[1)]に基づき表2.6.6.2-1に概括した。ラット及びサルともに一般状態観察で認められた変化は主にドパミンD_2アゴニストの中枢神経系への薬理作用に起因すると考えられる変化であり、可逆的であった。

表 2.6.6.2-1 ロピニロール塩酸塩の単回投与毒性試験

動物種	投与経路	結果	
ラット	経口	LD_{50}：雄 396mg/kg 雌 581mg/kg	一般状態観察： 自発運動亢進あるいは低下、反応性亢進、腹臥位、横臥位、背弯姿勢、流涎、閉眼、呼吸緩徐、歩行失調、異常行動、間代性もしくは強直性痙攣
	静脈内	LD_{50}：雄 71mg/kg 雌 85mg/kg	
サル	経口	概略の致死量： 雌雄ともに 702mg/kg	一般状態観察： 自発運動亢進、神経過敏、動作緩慢、眼瞼下垂、閉眼、流涎、運動失調、常同行動、異常姿勢、自咬行動、間代性痙攣、嘔吐・嘔気

2.6.6.3 反復投与毒性試験（TK 評価を含む）

2.6.6.3.1 ラット 2 週間反復経皮投与毒性試験

資料番号：4.2.3.2-1　概要表：2.6.7.7.1

SD 系ラット（雌雄各 10 例／群）に HP-3000[redacted] [redacted] をロピニロール塩酸塩として、0（擬処置対照群及び基剤対照群）、6、18 及び 54mg/kg/d（それぞれ 0、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]cm^2/kg/d）の投与量で 1 日 1 回 24 時間、2 週間反復経皮投与した。基剤対照群には HP-3000[redacted] プラセボ（[redacted]cm^2/kg/d）を投与した。HP-3000[redacted] 及び HP-3000[redacted] プラセボの投与面積は、投与期間中の各動物の最新の体重を基に貼付面積を切り替え、各動物の背部左右 2 ヵ所に設けた投与部位に 1 日ごとに投与した（2 ヵ所ローテーション）。さらに、サテライト群（雌雄各 3 例／群）を設け、投与開始日（投与 0 日目）、投与 6 日目及び最終投与日（投与 13 日目）の血漿中ロピニロール濃度及び脱プロピル体（以下、*N*-デスプロピルロピニロール）濃度の測定を行った。

投与期間中、いずれの群においても死亡はみられなかった。

一般状態観察、摂餌量、眼科学的検査及び尿検査では、いずれの群においても HP-3000[redacted] 投与に関連した変化は認められなかった。

投与部位皮膚では、投与 24 時間後（製剤剥離時）に基剤対照群及び HP-3000[redacted] 群の雌雄で紅斑が認められたが、製剤剥離後 24 時間までにほぼ消失した。

体重では、54mg/kg/d 群の雄で基剤対照群と比較して体重の低値（投与 6 及び 13 日目）及び体重増加抑制（投与 6 日目）が認められた。

血液学的検査では、18 及び 54mg/kg/d 群の雌で PT の延長が認められた。その他に 54mg/kg/d 群の雄で好酸球数及び単球数・比率の低値、54mg/kg/d 群の雌で単球数・比率の高値、6、18 及び 54mg/kg/d 群の雌で赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの高値が認められた。PT の延長を除く所見は試験施設の背景値にほぼ収まる軽度な変化であり、病理組織学的検査を含むその他の検査項目において関連する変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

血液生化学的検査では、18 及び 54mg/kg/d 群の雌雄で BUN 及び総ビリルビンの高値、54mg/kg/d 群の雌で AST、ALT 及びカリウムの高値、並びにナトリウムの低値、54mg/kg/d 群の雄でカルシウムの低値、6 及び 54mg/kg/d 群の雌で CPK の高値が認められた。これらの所見は、試験施設の背景値にほぼ収まる軽度な変化であり、病理組織学的検査を含むその他の検査項目において関連する変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

器官重量では、18 及び 54mg/kg/d 群の雌で、卵巣重量の高値及び下垂体重量の低値が認められ、病理組織学的検査において、18 及び 54mg/kg/d 群の雌で卵巣における黄体の長期残存が認められた。これらの卵巣及び下垂体で認められた所見は、ロピニロール塩酸塩のプロラクチン分泌抑制作用に関連した変化と考えられ、認められた病理組織学的変化は軽微～軽度であったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。18 及び 54mg/kg/d 群の雌で、顎下腺及び脾臓の重量の低値が認められたが、病理組織学的検査において変化は認められず、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

剖検では、擬処置対照群及び 6mg/kg/d 群の雌、18 及び 54mg/kg/d 群の雌雄で腺胃粘膜の黒色斑、54mg/kg/d 群の雄で腺胃粘膜の赤色斑、18mg/kg/d 群の雄で腺胃粘膜の白色斑、18 及び 54mg/kg/d 群の雌で腺胃粘膜の陥没斑が認められた。病理組織学的検査では、擬処置対照群及び 6mg/kg/d 群の雌、18 及び 54mg/kg/d 群の雌雄で腺胃粘膜のびらんが、54mg/kg/d 群の雌では腺胃粘膜の潰瘍が認められた。また、擬処置対照群及び 6mg/kg/d 群の雌、18 及び 54mg/kg/d 群の雌雄で、胸腺萎縮及び胸腺におけるアポトーシス小体増加が認められた。これらの変化は、ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験（4.2.3.2-2）においても擬処置対照群及び基剤対照群を含めた全群に認められたことから、投与操作（刈剃毛及び保定処置）による動物への負荷に起因した二次的変化であり、毒性学的意義は低いものと考えられた。

血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄とも投与量の増加に伴って増大し、全身曝露量において明らかな性差は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、雄で 18mg/kg/d、雌で 6mg/kg/d と判断した。雄の 18mg/kg/d 群及び雌の 6mg/kg/d 群における投与 13 日目の血漿中ロピニロールは、それぞれ C_{max} が 40.3 及び 20.2ng/mL、AUC_{0-24} が 738 及び 283ng·h/mL であった。血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールは、それぞれ C_{max} が 0.861 及び 0.293ng/mL、AUC_{0-24} が 14.9 及び 4.63ng·h/mL であった。

2.6.6.3.2 ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

資料番号：4.2.3.2-2　概要表：2.6.7.7.2

SD 系ラット（主群：雌雄各 10 例／群、回復群：雌雄各 5 例／群）に HP-3000[redacted]（[redacted]）をロピニロール塩酸塩として、0（擬処置対照群及び基剤対照群）、2、6 及び 18mg/kg/d（それぞれ 0、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] cm^2/kg/d）の投与量で 1 日 1 回 24 時間、4 週間反復経皮投与した。基剤対照群には HP-3000[redacted] プラセボ（[redacted] cm^2/kg/d）を投与した。HP-3000[redacted] 及び HP-3000[redacted] プラセボの投与面積は、投与期間中の各動物の最新の体重を基に貼付面積を切り替え、各動物の背部左右 2 ヵ所に設けた投与部位に 1 日ごとに投与した（2 ヵ所ローテーション）。また、回復性試験は基剤対照群、2 及び 18mg/kg/d 群で実施し、反復投与終了後 4 週間の休薬期間を設けた。さらに、サテライト群（雌雄各 3 例／群）を設け、投与開始日（投与 0 日目）、投与 13 日目及び最終投与日（投与 27 日目）の血漿中ロピニロール濃度及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の測定を行った。

投与及び回復期間を通じて、いずれの群においても死亡はみられなかった。

一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査及び剖検では、いずれの群においても HP-3000[redacted] 投与に関連した変化は認められなかった。

投与部位皮膚では、投与 24 時間後（製剤剥離時）に基剤対照群及び HP-3000[redacted] 群の雌雄で紅斑が認められたが、製剤剥離後 24 時間までにほぼ消失した。

血液学的検査では、18mg/kg/d 群の雌で PT の延長が認められた。血液生化学的検査では、18mg/kg/d 群の雌で総コレステロールの低値が認められた。

器官重量では、18mg/kg/d 群の雌で卵巣重量の高値及び下垂体重量の低値が認められ、病理組織学的検査において、2、6 及び 18mg/kg/d 群の雌で卵巣における黄体の長期残存、6 及び 18mg/kg/d 群の雌雄で下垂体中葉の萎縮が認められた。これらの卵巣及び下垂体で認められた所見は、ロピニロール塩酸塩のプロラクチン分泌抑制作用に関連した変化と考えられ、認められた病理組織学的変化の多くが軽微～軽度な変化であったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。また、6 及び 18mg/kg/d 群の雌で副腎重量の高値が認められたが、病理組織学的検査を含むその他の検査項目において関連する変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

なお、ラット 2 週間反復経皮投与毒性試験で認められた腺胃粘膜及び胸腺における変化は、本試験においても擬処置対照群及び基剤対照群で HP-3000[redacted] 群と同様に認められたことから、これらは投与操作（刈剃毛及び保定処置）による動物への負荷に起因した二次的変化と考えられた。

上述の所見は、いずれも 4 週間の休薬により回復した。

血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄とも投与量の増加に伴って増大し、全身曝露量において明らかな性差は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、ロピニロール塩酸塩として雄で 18mg/kg/d、雌で 6mg/kg/d と判断した。雄の 18mg/kg/d 群及び雌の 6mg/kg/d 群における投与 27 日目の血漿中ロピニロールは、それぞれ C_{max} が 179 及び 10.4ng/mL、AUC_{0-24} が 1380 及び 195ng·h/mL であった。血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールは、それぞれ C_{max} が 1.35 及び 0.281ng/mL、AUC_{0-24} が 20.6 及び 3.86ng·h/mL であった。

2.6.6.3.3 サル 2 週間反復経皮投与毒性試験

資料番号：4.2.3.2-3　概要表：2.6.7.7.3

カニクイザル（雌雄各 3 例／群）に HP-3000[redacted] [redacted] をロピニロール塩酸塩として、0（擬処置対照群及び基剤対照群）、1.5、5 及び 15mg/kg/d（それぞれ 0、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] cm^2/kg/d）の投与量で 1 日 1 回 24 時間、2 週間反復経皮投与した。基剤対照群には HP-3000[redacted] プラセボ（[redacted] cm^2/kg/d）を投与した。HP-3000[redacted] 及び HP-3000[redacted] プラセボの投与面積は、投与期間中の各動物の最新の体重を基に貼付面積を切り替え、各動物の背部左右 2 ヵ所に設けた投与部位に 1 日ごとに投与した（2 ヵ所ローテーション）。さらに、投与開始日（投与 0 日目）、投与 6 日目及び最終投与日（投与 13 日目）の血漿中ロピニロール濃度及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の測定を行った。

投与期間中、いずれの群においても死亡はみられなかった。

一般状態観察では、5mg/kg/d 群の雌及び 15mg/kg/d 群の雌雄でドパミン D_2 アゴニストに共通の薬理作用に起因した自発運動亢進が認められた。その他、全身状態の悪化を示唆する所見や、中枢作用の重篤性を示す異常所見（興奮、自傷行為、常同行動など）は認められておらず、5mg/kg/d 群における自発運動亢進は発現頻度が低いことから、毒性学的意義は低いと考えられた。一方で、15mg/kg/d 群は全例で自発運動亢進が認められたほか、雄 1 例では体重減少を伴ったことから、同群の自発運動亢進は毒性変化と判断した。投与部位皮膚では、投与期間中に基剤対照群の雌雄及び HP-3000[redacted] 群の雄で紅斑が認められた。

摂餌量、眼科学的検査及び剖検では、いずれの群においても HP-3000[redacted] 投与に関連した変化は認められなかった。

心電図検査では、1.5、5 及び 15mg/kg/d 群の雄で、軽度の心拍数減少及び QT 延長が認められた。心拍数減少は、ドパミン D_2 アゴニストに共通の薬理作用に起因した変化と考えられ、軽度な変化であること、その他に関連する変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。また、QTc に変化が認められないことから、QT 延長は心拍数減少に伴う二次的変化と考えられた。

血液学的検査では、15mg/kg/d 群の雄で、白血球数、血小板数及び好中球数の高値が認められた。これらの変化は軽度であり、関連する臓器に病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

血液生化学的検査では、5 及び 15mg/kg/d 群の雄で AST 及び ALT の高値が、15mg/kg/d 群の雄で総ビリルビンの高値及び総コレステロールの低値が、15mg/kg/d 群の雌で総蛋白及びアルブミンの低値が認められた。これらの変化は軽度であり、肝臓に病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

尿検査では、15mg/kg/d 群の雌雄で尿量及びナトリウムの高値が、15mg/kg/d 群の雌で塩素の高値が認められた。これらの変化は軽度であり、関連する臓器に病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

器官重量では、5mg/kg/d 群の雌及び 15mg/kg/d 群の雌雄で顎下腺重量の高値が認められたが、病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。また、15mg/kg/d 群の雌で胸腺重量の低値が、病理組織学的検査において、5mg/kg/d 以上の群の雌雄で心

外膜及び投与部位皮膚における脂肪組織の軽微又は軽度な萎縮、5mg/kg/d 群の雄及び 15mg/kg/d 群の雌雄で胸腺萎縮と腎臓及び非投与部位皮膚における脂肪組織の軽微又は軽度な萎縮、15mg/kg/d 群の雌雄で大腿骨骨髄、雄で胸骨骨髄における脂肪組織の軽微又は軽度な萎縮が認められた。胸腺重量の変化はサル 4 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-4）では認められず、各臓器における脂肪組織の萎縮は、サル 4 週間反復投与毒性試験においては、10mg/kg/d 群の雌雄で心外膜の、雄で腎臓の脂肪組織の萎縮のみ認められ、限局性で軽微な変化であり、いずれの試験でもその他に関連する変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄とも投与量の増加に伴って増大し、全身曝露量において明らかな性差は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、ロピニロール塩酸塩として雌雄ともに 5mg/kg/d と判断した。雄及び雌の 5mg/kg/d 群における投与 13 日目の血漿中ロピニロールは、それぞれ C_{max} が 54.1 及び 34.5ng/mL、AUC_{0-24} が 862 及び 636ng·h/mL であった。血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールは、それぞれ C_{max} が 47.0 及び 46.0ng/mL、AUC_{0-24} が 882 及び 852ng·h/mL であった。

2.6.6.3.4 サル 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

資料番号：4.2.3.2-4　概要表：2.6.7.7.4

カニクイザル（主群：雌雄各 3 例／群、回復群：雌雄各 2 例／群）に HP-3000[redacted]（[redacted]）をロピニロール塩酸塩として、0（擬処置対照群及び基剤対照群）、1、3 及び 10mg/kg/d（それぞれ 0、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] cm^2/kg/d）の投与量で 1 日 1 回 24 時間、4 週間反復経皮投与した。基剤対照群には HP-3000[redacted] プラセボ（[redacted] cm^2/kg/d）を投与した。HP-3000[redacted] 及び HP-3000[redacted] プラセボの投与面積は、投与期間中の各動物の最新の体重を基に貼付面積を切り替え、各動物の背部左右 2 ヵ所に設けた投与部位に 1 日ごとに投与した（2 ヵ所ローテーション）。また、回復性試験は基剤対照群及び 10mg/kg/d 群で実施し、反復投与終了後 4 週間の休薬期間を設けた。さらに、投与開始日（投与 0 日目）、投与 13 日目及び最終投与日（投与 27 日目）の血漿中ロピニロール濃度及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の測定を行った。

投与及び回復期間を通じて、いずれの群においても死亡はみられなかった。

一般状態観察では、10mg/kg/d 群の雌雄各 1 例でドパミン D_2 アゴニストに共通の薬理作用に起因した自発運動亢進が認められたものの、その他、全身状態の悪化を示唆する所見や、中枢作用の重篤性を示す異常所見（興奮、自傷行為、常同行動など）は認められず、発現頻度が低いことから、毒性学的意義は低いと考えられた。投与部位皮膚では、投与期間中に基剤対照群及び HP-3000[redacted] 群の雌雄で紅斑が、基剤対照群の雌並びに 1 及び 3mg/kg/d 群の雄で鱗屑が認められた。

体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、器官重量及び剖検では、いずれの群においても HP-3000[redacted] 投与に関連した変化は認められなかった。

心電図検査では、10mg/kg/d 群の雄で軽度の心拍数減少及び QT 延長が認められた。心拍数減少は、ドパミン D_2 アゴニストに共通の薬理作用に起因した変化と考えられ、軽度な変化であること、その他に関連する変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。また、QTc に変化が認められないことから、QT 延長は心拍数減少に伴う二次的変化と考えられた。

血液学的検査では、投与 13 日目に 10mg/kg/d 群の雄で血小板数の高値が認められた。また、血液生化学的検査では、投与 13 日目に 10mg/kg/d 群の雌雄で AST の高値が、10mg/kg/d 群の雄で ALT 及び ALP の高値が認められた。これらの所見はいずれも一過性の軽度な変化であり、最終投与日（投与 27 日目）の同検査では変化は認められず、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

病理組織学的検査において、10mg/kg/d 群の雌雄で心外膜の、雄で腎臓の脂肪組織の軽微な萎縮が認められた。本所見は、限局的に認められた軽微な変化であり、その他に病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

上述の所見は、いずれも 4 週間の休薬により回復した。

血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、雌雄とも投与量の増加に伴って増大し、全身曝露量において明らかな性差は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、ロピニロール塩酸塩として雌雄ともに 10mg/kg/d と判断した。雄及び雌の 10mg/kg/d 群における投与 27 日目の血漿中ロピニロールは、それぞれ C_{max} が 84.6 及び 70.6ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 1580 及び 1360ng·h/mL であった。血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールは、それぞれ C_{max} が 118 及び 87.3ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 2260 及び 1740ng·h/mL であった。

2.6.6.3.5 ミニブタ 16 週間反復経皮投与毒性試験

資料番号：4.2.3.2-5　概要表：2.6.7.7.5

Göttingen 系ミニブタ（雌雄各 3 例／群）に HP-3000 をロピニロール塩酸塩として、0（擬処置対照群及び基剤対照群）、2 及び 6mg/kg/d（それぞれ 0、1.3 及び 4.0cm^2/kg/d）の投与量で 1 日 1 回 24 時間、16 週間反復経皮投与した。基剤対照群には HP-3000 プラセボ（4.0cm^2/kg/d）を投与した。HP-3000 及び HP-3000 プラセボの投与面積は、投与期間中の各動物の最新の体重を基に貼付面積を切り替え、各動物の背部左右 4 ヵ所に設けた投与部位に 1 日ごとに投与した（4 ヵ所ローテーション）。さらに、投与開始日（投与 1 日目）、投与 28 日目及び最終投与日（投与 112 日目）の血漿中ロピニロール濃度及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の測定を行った。

投与期間中、いずれの群においても死亡はみられなかった。

一般状態観察では、6mg/kg/d 群の雌雄で、投与期間中に皮膚（全身性）の赤色斑及び赤色化が他群に比べて高頻度に認められた。投与部位皮膚の観察（Draize 基準による評価）では、投与期間中に基剤対照群及び HP-3000 群の雌雄全例で軽微な紅斑（スコア 1）が認められ、2mg/kg/d 群の雌 1 例、6mg/kg/d 群の雄 1 例及び雌 2 例で明らかな紅斑（スコア 2）が一過性に認められた。

摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、尿検査及び器官重量では、いずれの群においても HP-3000 投与に関連した変化は認められなかった。

体重では、2 及び 6mg/kg/d 群の雌雄で投与期間を通じて体重増加抑制が認められ、2mg/kg/d 群の雄及び 6mg/kg/d 群の雌雄で基剤対照群と比較して体重の低値が認められた。

血液生化学的検査では、6mg/kg/d 群の雌雄全例で A/G の低値が、雄全例でグロブリン、尿素及び総蛋白の高値が認められたものの、関連する臓器に病理組織学的変化は認められず、本試験におけるこれらの所見の毒性学的意義は不明であった。

剖検では、投与部位皮膚において暗色斑が擬処置対照群の雄 1 例、2mg/kg/d 群の雄 1 例及び 6mg/kg/d 群の雄 1 例及び雌 1 例で認められたが、擬処置対照群にも認められており、用量依存性もないこと、病理組織学的検査で関連した変化が認められていないことから、偶発的なものと考えられた。また、投与部位皮膚において 6mg/kg/群の雄 2 例で痂皮が認められたものの、病理組織学的検査では、擬処置対照群及び基剤対照群にも真皮の炎症及び痂皮形成が認められたことから、これらは投与手技に伴う反応性の変化と考えられた。

血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄とも投与量の増加に伴って増大し、全身曝露量において明らかな性差は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、ロピニロール塩酸塩として雌雄ともに 2mg/kg/d 未満と判断した。雄及び雌の 2mg/kg/d 群における投与 112 日目の血漿中ロピニロールは、それぞれ C_{max} が 16.2 及び 14.7ng/mL、AUC_{0-24} が 315 及び 289ng·h/mL であった。血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールは、それぞれ C_{max} が 9.11 及び 8.62ng/mL、AUC_{0-24} が 195 及び 184ng·h/mL であった。

2.6.6.3.6 ミニブタ 39 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

資料番号：4.2.3.2-6　概要表：2.6.7.7.6

Göttingen 系ミニブタ（主群：雌雄各 4 例／群、回復群：雌雄各 2 例／群）に HP-3000 をロピニロール塩酸塩として、0（擬処置対照群及び基剤対照群）、1 及び 4mg/kg/d（それぞれ 0、0.67 及び 2.67cm^2/kg/d）の投与量で 1 日 1 回 24 時間、39 週間反復経皮投与した。基剤対照群には HP-3000 プラセボ（2.67cm^2/kg/d）を投与した。HP-3000 及び HP-3000 プラセボの投与面積は、投与期間中の各動物の最新の体重を基に貼付面積を切り替え、各動物の背部左右 4 ヵ所に設けた投与部位に 1 日ごとに投与した（4 ヵ所ローテーション）。また、回復性試験は基剤対照群及び 4mg/kg/d 群で実施し、反復投与終了後 4 週間の休薬期間を設けた。さらに、投与開始日（投与 1 日目）、投与 91 日目及び最終投与日（投与 273 日目）の血漿中ロピニロール濃度及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の測定を行った。

投与及び回復期間を通じて、いずれの群においても死亡はみられなかった。

一般状態観察では、4mg/kg/d 群の雌雄で、投与期間中に皮膚の赤色化、蹄の損傷、痂皮及び損傷が他群に比べて高頻度に認められた。これらの変化の原因は不明だが、4 週間の休薬により回復性を示した。投与部位皮膚の観察（Draize 基準による評価）では、投与期間中に基剤対照群及び HP-3000 群の雌雄で軽微な紅斑（スコア 1）及び明らかな紅斑（スコア 2）が、1mg/kg/d 群の雄 1 例で散発的に中等度から重度の紅斑（スコア 3）及び軽微な浮腫（スコア 1）が認められた。

摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、尿検査、器官重量及び剖検では、いずれの投与群においても HP-3000 に関連した変化は認められなかった。

体重では、1 及び 4mg/kg/d 群の雌雄で投与期間を通じて体重増加抑制が認められ、基剤対照群と比較して体重の低値が認められた。4 週間の休薬後には体重増加量は基剤対照群と同程度となり、回復傾向を示した。

血液学的検査では、投与 16 週に 1mg/kg/d 群の雄で PT 及び APTT の延長が、4mg/kg/d 群の雄で PT の、雌雄で APTT の延長傾向が、投与 39 週では 1mg/kg/d 群の雄で PT の延長が、4mg/kg/d 群の雌で APTT の延長傾向が認められた。4 週間の休薬後、APTT は雌雄ともに軽度に延長していた

が、PT 延長は回復した。血液生化学的検査では、4mg/kg/d 群の雄で尿素の高値が認められ、4 週間の休薬後も軽度に高値であった。これらの変化は明らかな用量相関関係がなく、関連する臓器に病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

病理組織学的検査では、投与部位皮膚において真皮の炎症、表皮の海綿状態及び表皮肥厚が基剤対照群と比較してわずかに高頻度に認められたが、その多くが限局性で軽度であり、前がん病変は認められず、4 週間の休薬により回復性を示した。

血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄とも投与量の増加に伴って増大し、全身曝露量において投与開始日の 1mg/kg/d 群の C_{max} を除いて明らかな性差は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、1mg/kg/d 以上の投与群の雌雄で投与期間中に体重増加抑制が認められたことより、ロピニロール塩酸塩として雌雄ともに 1mg/kg/d 未満と判断した。雄及び雌の 1mg/kg/d 群における投与 273 日目の血漿中ロピニロールは、それぞれ C_{max} が 10.2 及び 13.0ng/mL、AUC_{0-24} が 179 及び 260ng·h/mL であった。血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールは、それぞれ C_{max} が 3.25 及び 7.14ng/mL、AUC_{0-24} が 57.5 及び 144ng·h/mL であった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.5 がん原性試験（TK 評価を含む）

2.6.6.5.1 長期がん原性試験

2.6.6.5.1.1 マウス 13 週間反復経皮投与用量設定試験

資料番号：4.2.3.4.1-1（参考資料）、4.2.3.4.1-2　概要表：2.6.7.10.1、2.6.7.10.2

マウスを用いた経皮投与による長期がん原性試験の用量設定を目的として、B6C3F1 系マウス（雌雄各 10 例／群）の刈毛した背部皮膚の同一部位に、ロピニロール塩酸塩を 0（コーン油：媒体対照群）、1.5、5 及び 15w/w%の濃度で 13 週間反復経皮投与（1 回/d、開放塗布）した。

投与量は、B6C3F1 系マウスを用いた 4 週間の用量設定予備試験（4.2.3.4.1-1）の結果から設定した。[redacted]ロピニロール塩酸塩の 15w/w%を高用量とし、以下、公比約 3 で除した 5 及び 1.5w/w%をマウスの背部皮膚の同一部位に 4 週間反復経皮投与（開放塗布）したところ、一般状態観察において、1.5w/w%以上の投与群の雌雄で自発運動の亢進及び摂餌量の高値が認められ、5w/w%以上の投与群の雄で体重の高値が認められた。血液生化学的検査において、1.5w/w%以上の投与群の雄で総蛋白及びアルブミンの低値が認められたものの、肝機能に関連する酵素の変化は伴わず、軽微な変化であると考えられた。以上より、ロピニロール塩酸塩の反復経皮投与における主な影響は、本薬の薬理作用に基づく自発運動の亢進であり、重篤な毒性ではないと考えられたことから、13 週間の用量設定試験の高用量は 15w/w%とし、以下、5 及び 1.5w/w%を設定した。

いずれの群においても、投与期間を通して死亡は認められなかった。

一般状態では、投与期間を通して 1.5w/w%以上の投与群の雌雄でドパミン D_2 アゴニストである本薬の薬理作用に起因した自発運動の亢進が認められ、それに関連すると考えられる摂餌量の高値が認められた。雌では 1.5w/w%以上の投与群で、雄は 5w/w%以上の投与群で体重の高値が認められ、摂餌量の高値に伴う変化と考えられた。

血液生化学的検査では、15w/w%群の雄で総蛋白とアルブミンの低値が認められたものの、軽微な変化であり、肝機能に関連する酵素や肝臓の病理組織学的な変化は伴わなかった。

器官重量では、5w/w%以上の投与群の雌で心臓重量及び腎臓重量の高値が認められた。心臓重量の高値は、主に活動亢進に関連している可能性が考えられた。腎臓重量の高値は、血液生化学的検査において BUN 及びクレアチニンの変化は伴わなかった。いずれの臓器も病理組織学的に異常は認められなかったことから、軽微な変化であると考えられた。

病理組織学的検査（評価臓器：投与部位皮膚、下垂体、副腎、心臓、肝臓、腎臓、精巣、卵巣、及び子宮）では、5w/w%以上の投与群の雌雄で投与部位皮膚の表皮肥厚が認められた。これらは軽微な変化であり、炎症は伴わなかった。また、同群の雌雄でロピニロール塩酸塩のプロラクチン分泌抑制に関連した下垂体中葉の軽微～軽度の萎縮が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、雌雄ともに 1.5w/w%と判断した。雄及び雌の 1.5w/w%群における投与 13 週目の血漿中ロピニロールは、それぞれ C_{max} が 56.8 及び 60.6ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 326 及び 247ng·h/mL であり、*N*-デスプロピルロピニロールは、それぞれ C_{max} が 953 及び 1630ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 2520 及び 4660ng·h/mL であった。

長期がん原性試験の高用量は、動物の生存に影響せず、かつ軽度な毒性発現が予想される 15w/w%とし、以下公比約 3 で除して 5 及び 1.5w/w%とすることが適切と判断した。

2.6.6.5.1.2 マウス 2 年間経皮投与長期がん原性試験

資料番号：4.2.3.4.1-3　概要表：2.6.7.10.3

B6C3F1 系マウス（雌雄各 55 例／群）の刈毛した背部皮膚の同一部位に、ロピニロール塩酸塩を 0（擬処置対照群）、0（コーン油：媒体対照群）、1.5、5 及び 15w/w%の濃度で 104 週間反復経皮投与（1 回/d、開放塗布）し、投与部位皮膚における発がん性を評価した。擬処置対照群は、毛刈操作のみ実施した。

本試験の投与量は、B6C3F1 系マウスを用いた 13 週間反復経皮投与用量設定試験（4.2.3.4.1-2）の結果に基づいて設定した。

検査項目として、生存率算出、一般状態観察（投与部位皮膚の状態含む）、体重測定、摂餌量測定並びに、投与部位皮膚の剖検及び病理組織学的検査を実施したほか、サテライト群（雌雄各 3 例／群）を設け、投与開始日（投与 1 日目）、投与 13 週目及び投与 26 週目時点の血漿中ロピニロール濃度及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の測定を行った。

生存率について、ロピニロール塩酸塩の影響は認められなかった。

一般状態観察では、投与期間を通して 1.5w/w%以上の投与群の雌雄でドパミン D_2 アゴニストである本薬の薬理作用に起因した自発運動の亢進が認められた。

体重においては、15w/w%群の雄で投与中期に媒体対照群と比較して低値が認められたことを除き、1.5w/w%以上の投与群の雌雄で、摂餌量の高値を伴う体重の高値が認められた。

投与部位皮膚の観察において、投与期間中～剖検終了時までに、ロピニロール塩酸塩の投与に関連した変化はなく、いずれの群でも皮膚腫瘤の発生は認められなかった。

投与部位皮膚の病理組織学的検査では、いずれの群でも腫瘍性病変及び前がん病変は認められなかった。非腫瘍病変として、媒体対照群及び 1.5w/w%以上の投与群の雌雄で、主に軽微～軽度の表皮肥厚が認められた。表皮肥厚の発生例数は、媒体対照群と比較してロピニロール塩酸塩投与群で多く認められた。本試験で認められた表皮肥厚は、細胞の異型性、核の多型性、表皮の角層下の規則性の消失を伴わず、腫瘍性病変に進行する前がん病変ではなかった。表皮肥厚は一般的に、自然発生や炎症、皮膚刺激並びに表皮層の繰り返しの擦過を含む様々な傷害に対する反応性の変化として観察され、いずれの群でも炎症性の変化は伴わず、媒体対照群でも同様の表皮肥厚が認められていたことから、媒体による皮膚刺激性にロピニロール塩酸塩の軽微な皮膚刺激性が加わることで、その発生例数の増加が認められたと考えられた。

15w/w%群の雄及び雌における投与 26 週目の血漿中ロピニロールは、それぞれ C_{max} が 237 及び 260ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 3440 及び 2330ng·h/mL であり、*N*-デスプロピルロピニロールは、それぞれ C_{max} が 967 及び 2870ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 14500 及び 23900ng·h/mL であった。

以上より、ロピニロール塩酸塩の投与部位皮膚において腫瘍性病変及び前がん病変は発生せず、発がん性は認められなかった。

2.6.6.5.2 短期又は中期がん原性試験

2.6.6.5.2.1 マウス中期皮膚発がん性試験

資料番号：4.2.3.4.2-1（参考資料）、4.2.3.4.2-2　概要表：2.6.7.10.1、2.6.7.10.4

CD-1 系雌性マウスを用いた中期皮膚発がん性試験（皮膚二段階発がん性試験法）において、イニシエーション処置後の皮膚腫瘍発生に対する影響について検討した。マウス（雌 20 例／群）に発がんイニシエーターである 7,12-dimethylbenz[a]anthracene（DMBA）の 100μg を背部皮膚に単回経皮投与（開放塗布）し（第 0 週、投与 1 日）、その 1 週後より 0（コーン油：媒体対照群）、1.5、5 及び 15w/w%の濃度のロピニロール塩酸塩を刈毛した背部皮膚の同一部位に 19 週間反復経皮投与（1 回/d、開放塗布）した。陽性対照として 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate（TPA）を同一期間反復経皮投与（週 2 回、開放塗布）する群を設けた。さらに、サテライト群（雌 3 例／群）を設け、最終投与日（投与 141 日）の血漿中ロピニロール濃度及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の測定を行った。

投与量は、CD-1 系雌性マウスを用いた 4 週間の用量設定試験（4.2.3.4.2-1）の結果から設定した。[redacted]ロピニロール塩酸塩の 15w/w%を高用量とし、以下、公比約 3 で除した 5 及び 1.5w/w%を、雌性マウスの背部皮膚の同一部位に 4 週間反復経皮投与（開放塗布）したところ、一般状態観察において、すべてのロピニロール塩酸塩投与群で自発運動の亢進が認められたものの、皮膚状態、体重及び肉眼的病理学検査にロピニロール塩酸塩投与に関連する変化は認められなかった。血液学的検査において、5 及び 15w/w%群で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値又は低値傾向が認められた。血液生化学的検査においては、全てのロピニロール塩酸塩投与群で AST 及び ALT の高値又は高値傾向が、15w/w%群でアルブミン

の低値が認められたが、19 週間の投与に耐えられる程度の軽微な変化であると考えられた。したがって、本試験の高用量は 15w/w%とし、以下公比約 3 で除した 5 及び 1.5w/w%を設定した。

本試験において、陽性対照群の 1 例で投与 128 日に瀕死期屠殺処分をしたものの、同様の変化は他の動物では認められなかったことから、偶発的なものと判断した。媒体対照群及びロピニロール塩酸塩投与群では、投与期間を通して死亡は認められなかった。

一般状態について、ロピニロール塩酸塩投与群で投与直後から自発運動の亢進が観察され、翌日の投与前には消失していた。この所見は、5 及び 15w/w%群では投与開始日から、1.5w/w%群では投与 20 日目から確認され、投与期間中継続した。これはロピニロール塩酸塩の薬理作用に起因するものと考えられた。

体重は、15w/w%群で第 7 週に認められた増加を除いて、有意な変化は認められなかった。15w/w%群で摂餌量の有意な高値が継続的に認められ、この変化は 1.5 及び 5w/w%群でも認められたものの、これらの群では継続的に認められる変化ではなかった。

投与部位皮膚腫瘤は、5w/w%群で第 20 週及び剖検時にそれぞれ 1 例の計 2 例、15w/w%群では第 9、17、18、19 及び 20 週にそれぞれ 1 例ずつ、計 5 例に認められた。15w/w%群では、皮膚腫瘤の発生しなかった媒体対照群と比較して、発生頻度及び平均発生個数が有意に増加した。

病理組織学的検査において、5w/w%群では、腫瘍性病変として扁平上皮乳頭腫（発生頻度、平均発生個数：10%、0.15 ± 049 個）及び皮脂腺腫（5%、0.05 ± 0.22 個）が、過形成病変として表皮過形成及び皮脂腺過形成（各所見：5%、0.05 ± 0.22 個）が認められたものの、各病理組織所見について発生頻度及び平均発生個数のいずれも、媒体対照群と比較して有意な差は認められなかった。15w/w%群では、過形成病変は認められず、腫瘍性病変として扁平上皮乳頭腫（20%、0.20 ± 0.41 個）及び角化棘細胞腫（5%、0.05 ± 0.22 個）が認められ、扁平上皮乳頭腫の平均発生個数は、媒体対照群と比較して有意な増加を示した。15w/w%群の各病理組織所見の発生頻度については、有意差は認められなかったものの、肉眼的観察における皮膚腫瘤の発生頻度の有意差が認められており、これらはいずれも扁平上皮細胞の腫瘍性病変（扁平上皮乳頭腫及び角化棘細胞腫）であった。しかしながら、ロピニロール塩酸塩投与群（5 及び 15w/w%群）で認められた皮膚腫瘍性病変の発現頻度及び平均発生個数は、試験施設の背景値［扁平上皮乳頭腫の発生頻度及び平均発生個数の最大値：11%（2/19 例）、0.11 ± 0.32 個］に近似しており、前がん病変である過形成病変には用量依存性は認められなかった。また、ロピニロール塩酸塩投与群で認められた皮膚腫瘤の発生時期は、15w/w%群の 1 例を除いて第 17 週以降であり、試験施設の背景値における皮膚腫瘤の発生時期（扁平上皮乳頭腫：第 16 週以降）と近似していた。一方で、陽性対照群では、第 7 週から皮膚腫瘤が発生、第 11 週には全ての動物で皮膚腫瘤が認められた。切り出し時の詳細観察における 1 例あたりの皮膚腫瘤数は 7～37 個であり、皮膚腫瘤の発生頻度及び平均発生個数ともに媒体対照群と比較して有意に増加した。病理組織学的検査では、腫瘍性病変として扁平上皮乳頭腫（100%、23.95 ± 8.41）及び角化棘細胞腫（5%、0.05 ± 0.23）が、過形成病変として表皮過形成（21%、0.21 ± 0.42）が認められ、表皮過形成及び扁平上皮乳頭腫については、発生頻度及び平均発生個数の有意な増加が認められた。ロピニロール塩酸塩投与群の切り出し時の詳細観察における皮膚腫瘤数は 1 例あたり 0～1 個であり、上述のとおり発生時期は陽性対照群と比較して明らかに遅く、既知の発がんプロモーターである TPA とは皮膚腫瘤の発生状況は明らかに異なった。

本試験で用いた発がんイニシエーターとして用いた DMBA は遺伝毒性完全発がん物質であり、皮膚二段階発がんモデルにおいて、マウス背部皮膚に DMBA でイニシエーション処置を行うと、それだけで低頻度の皮膚の腫瘍性病変（扁平上皮乳頭腫）が発生することが知られている[2),3)]。このことから、試験施設の背景値で認められている皮膚の腫瘍性病変及び過形成病変は、DMBA 投与によって誘発されたものと考えられる。本試験で認められた皮膚の腫瘍性病変の発生頻度及び平均発生個数は、試験施設の背景値と近似していることも考慮すると、ロピニロール塩酸塩投与群における皮膚腫瘍性病変の発生は、発がんイニシエーターである DMBA の影響を受けたものと考えられた。

非腫瘍性病変は、媒体対照群又はロピニロール塩酸塩群で真皮の炎症性細胞浸潤及び限局性炎症、並びに毛包の拡張が認められたものの、いずれの所見も媒体対照群と比較して有意な差は認められなかった。

1.5、5 及び 15w/w%群における最終投与日のロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの平均血漿中濃度は、それぞれ 24.4、173 及び 738ng/mL 並びに 349、1740 及び 2940ng/mL であった。

以上より、ロピニロール塩酸塩投与群において皮膚腫瘍性病変が認められたものの、その増加はわずかであり、イニシエーターである DMBA によるものと考えられた。このことから、ロピニロール塩酸塩にプロモーション作用はないものと考えられた。

2.6.6.5.2.2 マウス中期皮膚発がん性試験（追加試験）

資料番号：4.2.3.4.2-3　概要表：2.6.7.10.5

CD-1 系雌性マウスを用いた中期皮膚発がん性試験（皮膚二段階発がん性試験法）において、ロピニロール塩酸塩の 15w/w%濃度のイニシエーション処置後の皮膚腫瘍発生に対する影響について追加検討した。マウス（雌 20 例／群）に発がんイニシエーターである DMBA の 100μg を背部皮膚に単回経皮投与（開放塗布）し（第 0 週、投与 1 日）、その 1 週後より 0（コーン油：媒体対照群）及び 15w/w%の濃度のロピニロール塩酸塩を刈毛した背部皮膚の同一部位に 19 週間反復経皮投与（1 回/d、開放塗布）した。また、[redacted]、15w/w%ロピニロール塩酸塩を 2 日に 1 回（1 回/2d）の頻度で背部皮膚の同一部位に 19 週間反復経皮投与（開放塗布）する群も設けた。陽性対照として TPA を同一期間反復経皮投与（週 2 回、開放塗布）する群を設けた。さらに、サテライト群（雌 3 例／群）を設け、最終投与日（投与 141 日）の血漿中ロピニロール濃度及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の測定を行った。

投与量は、ロピニロール塩酸塩のマウスを用いた中期皮膚発がん性試験において皮膚の病理組織額的検査において所見の認められた 15w/w%濃度とした。

いずれの群においても、投与期間を通して死亡は認められなかった。

一般状態について、ロピニロール塩酸塩投与群で自発運動の亢進が投与直後から観察されたものの、翌日には消失していた。この所見は投与開始日から確認され、投与期間中継続した。これはロピニロール塩酸塩の薬理作用に起因するものと考えられた。

体重は、1 回/d 群で第 2 週目に、1 回/2d 群では第 4 週以降散発的に、有意な高値が認められた。摂餌量は、いずれの投与頻度においても有意な高値が認められた。

投与部位皮膚腫瘤は、媒体対照群で第 15 週に 1 例に認められた。1 回/d 群では、第 15、17 及び 19 週にそれぞれ 1 例、第 20 週に 2 例の計 5 例、1 回/2d 群では、第 19 及び 20 週にそれぞれ 1 例ずつ、計 2 例に認められた。皮膚腫瘤の平均発生個数は、1 回/d 群で有意に増加したものの、皮膚腫瘤の発生頻度は、いずれのロピニロール塩酸塩投与群でも媒体対照群と比較して有意な差は認められなかった。

病理組織学的検査において、媒体対照群では、腫瘍性病変として皮脂腺腫（発生頻度及び平均発生個数：5%、0.05 ± 0.22 個）が認められた。ロピニロール塩酸塩 15w/w%の 1 回/d 群では、腫瘍性病変として扁平上皮乳頭腫（15%、0.15 ± 0.37 個）及び皮脂腺腫（5%、0.05 ± 0.22 個）が、過形成病変として表皮過形成及び皮脂腺過形成（各所見：5%、0.05 ± 0.22 個）が認められた。ロピニロール塩酸塩 15w/w%の 1 回/2d 群では、腫瘍性病変として扁平上皮乳頭腫（10%、0.15 ± 0.49 個）が、過形成病変として表皮過形成（10%、0.10 ± 0.31 個）及び皮脂腺過形成（5%、0.05 ± 0.22 個）が認められた。1 回/d 群における扁平上皮乳頭腫の平均発生個数は媒体対照群と比較して有意に増加したものの、その他いずれの病理組織所見も発生頻度及び平均発生個数に有意差は認められなかった。ロピニロール塩酸塩投与群の皮膚腫瘤の発生時期は第 15 週以降であり、媒体対照群の発生時期（第 15 週）及び試験施設の背景値における発生時期（第 16 週以降）と同程度であった。また、1 回/d 群で増加が認められた扁平上皮乳頭腫の平均発生個数（3 個／20 例 ; 0.15 ± 0.37 個）は、試験施設の背景値（扁平上皮乳頭腫の平均発生個数の最大値：2 個／19 例 ; 0.11 ± 0.32 個）と近似していた。一方で、陽性対照群では、第 7 週より皮膚腫瘤が発生、第 12 週に全ての動物で皮膚腫瘤が認められた。切り出し時の詳細観察における 1 例あたりの皮膚腫瘤数は 6～38 個であり、皮膚腫瘤の発生頻度及び平均発生個数ともに媒体対照群と比較して有意に増加した。病理組織学的検査では、腫瘍性病変として扁平上皮乳頭腫（100%、25.50 ± 9.12）、角化棘細胞腫（15%、0.20 ± 0.52）及び扁平上皮癌（5%、0.10 ± 0.45）が、過形成病変として表皮過形成（35%、0.55 ± 0.83）が認められ、扁平上皮乳頭腫及び表皮過形成については発生頻度及び平均発生個数の、角化棘細胞腫については平均発生個数の有意な増加が認められた。ロピニロール塩酸塩投与群の投与終了時の皮膚腫瘤は 1 例あたり 0～2 個であり、上述のとおり発生時期は陽性対照群と比較して明らかに遅く、既知の発がんプロモーターである TPA とは皮膚腫瘤の発生状況は明らかに異なった。

皮膚二段階発がんモデルにおいて、マウス背部皮膚に DMBA でイニシエーション処置を行うと、それだけで低頻度の皮膚の腫瘍性病変（扁平上皮乳頭腫）が発生することが知られており [2),3)]、試験施設の背景値で認められている皮膚の腫瘍性病変及び過形成病変は、DMBA 投与によって誘発されたものと考えられる。本試験で認められた皮膚の腫瘍性病変の発生頻度及び平均発生個数は、試験施設の背景値と同程度であることも考慮すると、ロピニロール塩酸塩投与群における皮膚腫瘍性病変の発生は、発がんイニシエーターである DMBA の影響を受けたものと考えられた。

非腫瘍性病変は、媒体対照群又はロピニロール塩酸塩群で真皮の炎症性細胞浸潤及び表皮の過角化が認められたものの、いずれの所見も媒体対照群と比較して有意な差は認められなかった。

ロピニロール塩酸塩投与群における最終回投与後のロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの平均血漿中濃度は、1 回/d 群でそれぞれ 623 及び 2620ng/mL、並びに 1 回/2d 群でそれぞれ 466 及び 1770ng/mL であった。

以上より、ロピニロール塩酸塩 15w/w%において、皮膚腫瘍性病変が認められたものの、これはイニシエーターである DMBA によるものと考えられ、ロピニロール塩酸塩にプロモーション作用はないものと考えられた。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

なお、ロピニロール塩酸塩の生殖発生毒性について公表文献[4)]に基づき概括した。

2.6.6.6.1 雄受胎能試験（公表文献）

SD 系雄性ラットにロピニロール塩酸塩をロピニロールとして 0、1.5、15 及び 125mg/kg/d の投与量で交配前 70 日間を含む 107 日間反復経口投与し、受胎能への影響が検討された。15mg/kg/d 以上で中枢神経系への薬理作用に起因した一般状態変化が認められたが、125mg/kg/d においても雄性ラットの生殖能及び次世代への影響は認められず、雄親動物の受胎能に関する無毒性量は 125mg/kg/d と推定された。

2.6.6.6.2 雌受胎能、胚・胎児発生、出生後発生及び母体の機能に関する試験（公表文献）

Wistar 系雌性ラットにロピニロール塩酸塩を交配開始 14 日前から出産後 20 日まで反復経口投与し、一般生殖能への影響が検討された。投与量は、投与期間を 4 期間［交配開始 14 日前～交配確認前／妊娠初期（妊娠 0～8 日）／妊娠中期・後期（妊娠 9～20 日）／分娩直前～授乳期（妊娠 21 日～出産後 20 日）、以下同順］に区分し、ロピニロールとして 0 / 0 / 0 / 0、5 / 5 / 5 / 5、50 / 5 / 50 / 10 及び 100 / 5 / 100 / 20mg/kg/d が設定された。受胎能に対する影響は認められなかった。50 / 5 / 50 / 10mg/kg/d 以上の投与群で、ロピニロール塩酸塩の乳汁分泌抑制作用によると考えられる出生児体重の低値及び身体的・行動学的発達遅延が認められた。雌親動物の受胎能に関する無毒性量は 100 / 5 / 100 / 20mg/kg/d、次世代に関する無毒性量は 5 / 5 / 5 / 5mg/kg/d と推定された。

2.6.6.6.3 胚・胎児発生に関する試験（公表文献）

Wistar 系雌性ラットにロピニロール塩酸塩を妊娠 6～15 日に反復経口投与し、胚・胎児発生への影響が検討された。投与量は、ロピニロールとして妊娠 6～7 日は対照群（0mg/kg/d）を除く全投与群で 20mg/kg/d（早期流産を発現しない投与量）とし、妊娠 8～15 日は 0、20、60、90、120 及び 150mg/kg/d が設定された。20 / 60mg/kg/d（妊娠 6～7 日／妊娠 8～15 日、以下同順）以上の投与群で親動物の体重、摂餌量及び摂水量の一過性の減少が認められ、20 / 120mg/kg/d 以上の投与群で胎児体重の低値が認められた。また、20 / 120mg/kg/d 以上の投与群で胎児の着床後死亡数の高値が、20 / 150mg/kg/d 群で短指や欠指などの外表異常が認められた。雌親動物の一般毒性学的無毒性量は 20 / 20mg/kg/d、雌親動物の生殖能及び次世代への影響に関する無毒性量はいずれも 20 / 90mg/kg/d と推定された。

NZW 系雌性ウサギにロピニロール塩酸塩を妊娠 6～18 日に反復経口投与し、胚・胎児発生への影響が検討された。投与量は、ロピニロールとして 0、1、5 及び 20mg/kg/d が設定された。1mg/kg/d 以上の投与群の雌親動物の一般状態観察において行動変化が認められ、20mg/kg/d 群では体重及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児発生への影響は認められなかった。雌親動物の一般毒性学的無毒性量は 1mg/kg/d 未満、雌親動物の生殖能及び次世代への影響に関する無毒性量は 20mg/kg/d と推定された。

2.6.6.6.4 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（公表文献）

SD 系雌性ラットにロピニロール塩酸塩を妊娠 15 日～出産後 21 日に反復経口投与し、次世代の発育・発達及び生殖能への影響が検討された。投与量は、ロピニロールとして 0、0.1、1 及び 10mg/kg/d が設定された。10mg/kg/d 群の親動物で授乳期 2～3 週に体重増加量の高値及び摂餌量減少が認められ、同群では乳汁分泌抑制によると考えられる出生児の体重増加抑制が認められた。出生児の記憶、学習行動、運動能及び生殖機能への影響は認められなかった。雌親動物の一般毒性学的無毒性量及び次世代への影響に関する無毒性量はいずれも 1mg/kg/d、雌親動物の生殖能への影響に関する無毒性量は 10mg/kg/d と推定された。

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.7.1 ウサギ皮膚一次刺激性試験

資料番号：4.2.3.6-1　概要表：2.6.7.15.1

JW 系雌性ウサギ（18 週齢、6 例／群）を用いて、HP-3000[redacted] [redacted] 及び HP-3000[redacted] プラセボを背部皮膚（健常皮膚及び損傷皮膚）に単回経皮投与（96 時間）し、Draize 基準により皮膚一次刺激性を評価した。なお、製剤剥離時に 6 例中 2 例で投与部位に発毛が認められたため、皮膚反応は 4 例で評価した。

HP-3000[redacted] では、健常及び損傷皮膚ともにスコア 0～1 の紅斑が認められ、浮腫は認められなかった。HP-3000[redacted] プラセボでは、1 例のみスコア 2～3 の紅斑が認められたが、その他はスコア 0～1 の紅斑であり、浮腫は認められなかった。HP-3000[redacted] 及び HP-3000[redacted] プラセボの P.I.I. は、それぞれ 0.6 及び 0.9 であり、ともに「軽度刺激物」であった。

2.6.6.7.2 ウサギ皮膚累積刺激性試験

資料番号：4.2.3.6-2　概要表：2.6.7.15.2

JW 系雌性ウサギ（19 週齢、12 例／群）を用いて、HP-3000、HP-3000 プラセボ及びロチゴチン経皮吸収型製剤を背部皮膚（健常皮膚）に 1 回 24 時間を 1 日 1 回の投与頻度で 14 日間反復経皮投与し、Draize 基準により皮膚累積刺激性を評価した。なお、投与開始翌日（第 1 日）に 12 例中 1 例で投与操作（ジャケット着用など）によると推測される死亡が認められたほか、その後の投与期間中に 11 例中 2 例で投与部位に発毛が認められたため、皮膚反応は 9 例で評価した。

HP-3000 及び HP-3000 プラセボは、投与開始翌日（第 1 日）にはスコア 1～2 あるいはスコア 1 の紅斑が認められた。その後、これらの皮膚反応はわずかに増加傾向を示し、HP-3000 では第 2

日以降スコア 1～3 の、HP-3000 プラセボでは第 3 日以降スコア 1～3、第 6 日以降はスコア 1～4 の紅斑が認められた。HP-3000 及び HP-3000 プラセボの最高平均スコアは、それぞれ 2.2（第 9 及び 10 日）及び 2.8（第 6 日）であった。以降、皮膚反応の増強は認められず、平均スコアは減少傾向を示し、最終投与翌日（第 14 日）の平均スコアは、それぞれ 1.8 及び 1.4 であった。HP-3000 及び HP-3000 プラセボの皮膚反応スコアに明らかな差は認められなかった。

ロチゴチン経皮吸収型製剤では、投与開始翌日（第 1 日）にスコア 1～2 の紅斑が認められた。その後、皮膚反応は増加傾向を示し、第 2～4 日でスコア 1～3、第 5 日以降はスコア 2～4 の紅斑が認められた。スコア 4 の紅斑が認められた動物ではいずれも痂皮形成を伴った。ロチゴチン経皮吸収型製剤の最高平均スコアは 3.6（第 7、9 及び 10 日）であった。第 11 日以降は、皮膚反応スコアの増強は認められず、平均スコアは減少傾向を示し、最終投与翌日（第 14 日）の平均スコアは 2.2 であった。

いずれの製剤においても、浮腫は認められなかった。

以上より、HP-3000 及び HP-3000 プラセボは、投与を繰り返すことにより皮膚反応スコアのわずかな増加傾向を示し、皮膚累積刺激性は認められたものの、一定期間経過後は減弱傾向が認められた。また、HP-3000 及び HP-3000 プラセボの皮膚反応スコアは、ロチゴチン経皮吸収型製剤と比較して低く、その皮膚累積刺激性の程度はロチゴチン経皮吸収型製剤よりも明らかに軽度であった。

2.6.6.7.3 モルモット皮膚感作性試験

資料番号：4.2.3.6-3　概要表：2.6.7.15.3

Hartley 系雌性モルモット（5 週齢、10 例／群）を用いて、HP-3000[redacted] [redacted] の皮膚感作性を Buehler 法により評価した。

HP-3000[redacted] 感作群において、惹起処置後に軽微な紅斑が認められ、惹起処置終了後 24 及び 48 時間の平均皮膚反応スコアは、それぞれ 0.5 及び 0.4 であった。HP-3000[redacted] プラセボ感作群においても、惹起処置後に軽微な紅斑が認められ、惹起処置終了後 24 及び 48 時間の平均皮膚反応スコアはいずれも 0.5 であり、HP-3000[redacted] と同程度の皮膚反応であった。また、非感作群においても、感作群と同様に、惹起処置終了後に HP-3000[redacted] 及び HP-3000[redacted] プラセボに軽微な紅斑が認められ、惹起処置終了後 24 及び 48 時間の平均皮膚反応スコアは 0.1～0.6 であった。したがって、HP-3000[redacted] 感作群及び HP-3000[redacted] プラセボ感作群で認められた皮膚反応は、皮膚一次刺激性による反応と考えられた。一方、陽性対照物質（DNCB）感作群では、明らかな皮膚感作性反応が認められた。

以上より、HP-3000[redacted] は皮膚感作性を有さないものと考えられた。

2.6.6.7.4 モルモット皮膚光感作性試験

資料番号：4.2.3.6-4　概要表：2.6.7.15.4

Hartley 系雌性モルモット（5 週齢、10 例／群）を用いて、HP-3000[redacted] [redacted] の皮膚光感作性を Adjuvant and strip 法により評価した。

HP-3000[redacted] 光感作群において、光惹起処置後に軽微な紅斑が認められ、光惹起処置終了後 24 及び 48 時間の平均皮膚反応スコアは、それぞれ紫外線非照射部位でともに 0.2、紫外線照射部位で 0.3 及び 0.1 であった。HP-3000[redacted] プラセボ光感作群では、光惹起処置終了後 24 及び 48 時間の平均皮膚反応スコアは、紫外線非照射部位でともに 0.0、紫外線照射部位でともに 0.1 であった。非光感作群においても、光感作群と同様に、光惹起処置終了後に HP-3000[redacted] 及び HP-3000[redacted] プラセボに軽微な紅斑が認められ、光惹起処置終了後 24 及び 48 時間の平均皮膚反応スコアは紫外線非照射部位及び照射部位ともに 0.0～0.2 であった。したがって、HP-3000[redacted] 光感作群及び HP-3000[redacted] プラセボ光感作群で認められた皮膚反応は、皮膚一次刺激性による反応と考えられた。一方、陽性対照物質（6-MC）光感作群では、明らかな皮膚光感作性反応が認められた。

以上より、HP-3000[redacted] は皮膚光感作性を有さないものと考えられた。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 代謝物の毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

臨床試験において、HP-3000 をヒトに投与したときのロピニロールの全身への曝露量はロピニロール塩酸塩の経口剤を投与したときと比較して同程度であり（2.7.1.3.2 参照）、増大しないこと、また HP-3000 を投与したときのロピニロールに対する主代謝物である *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中における比はロピニロール塩酸塩の経口剤を投与したときと比較して低下することから（2.7.2.3.2.1 参照）、HP-3000 をヒトに投与したときの代謝物の全身への曝露量はロピニロール塩酸塩の経口剤を投与したときを下回ると推測された。さらに、ヒト血漿及び尿中の代謝物検索の結果、経口投与と経皮投与間で代謝物の質的な差は認められず（2.6.4.5.5 参照）、HP-3000 の投与部位である皮膚で特異的な代謝物が産生する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.9 考察及び結論

毒性試験の成績及び公表文献等の情報を踏まえ、以下に考察及び結論をまとめた。また、非臨床におけるリスク評価として、HP-3000 を用いた臨床試験（JP-03 試験、2.7.2.2.2.2.1 参照）における HP-3000 20.3mg 反復投与時の投与 7 日目の血漿中ロピニロール濃度（C_{max}：7.16ng/mL、AUC_{0-24}：154ng·h/mL）から比例計算により算出した HP-3000 64mg 反復投与時の定常状態における血漿中ロピニロール濃度推定値（C_{max}：22.6ng/mL、AUC_{0-24}：486ng·h/mL）との比から安全域を算出した。

(1) HP-3000 の単回投与毒性について

HP-3000 をヒトに投与したときのロピニロールの全身への曝露量は、既承認経口剤を投与したときと比較して増大しない（2.7.1.3.2 参照）ことから、該当する試験は実施しなかった。なお、ロピニロール塩酸塩のラット及びサルの単回投与毒性について公表文献で報告されている [1)]。ラットの LD_{50} は、経口投与で雄が 396mg/kg、雌が 581mg/kg、静脈内投与で雄が 71mg/kg、雌が 85mg/kg であった。サルの概略の致死量は、経口投与で雌雄ともに 702mg/kg であった。ラット及びサルともに一般状態観察で認められた変化は主にドパミン D_2 アゴニストの中枢神経系への薬理作用に起因すると考えられる変化であり、可逆的であった。

(2) HP-3000 の反復投与毒性について

HP-3000[redacted] のラットを用いた反復経皮投与毒性試験において、体重の低値及び体重増加抑制が 2 週間投与の 54mg/kg/d 群の雄で認められた。また、2 週間投与の 18mg/kg/d 群以上及び 4 週間投与の 18mg/kg/d 群の雌で PT の延長が、4 週間投与の 18mg/kg/d 群の雌で総コレステロールの低値が認められた。これらの所見はともに関連するその他の血液凝固系及び肝臓における変化はなく、いずれも 4 週間の休薬により回復した。卵巣及び下垂体で所見が認められたが、これらはロピニロール塩酸塩のプロラクチン分泌抑制作用に関連した変化であり、認められた病理組織学的変化の多くが軽微～軽度であったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。また、2 週間投与の 54mg/kg/d 群の雄で好酸球数及び単球数・比率の低値、54mg/kg/d 群の雌で単球数・比率の高値、6mg/kg/d 群以上の雌で赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの高値、18mg/kg/d 群以上の雌雄で BUN 及び総ビリルビンの高値、54mg/kg/d 群の雌で AST、ALT 及びカリウムの高値、並びにナトリウムの低値、54mg/kg/d 群の雄でカルシウムの低値、6 及び 54mg/kg/d 群の雌で CPK の高値が認められたが、これらの所見は試験施設の背景値にほぼ収まる軽度な変化であり、病理組織学的検査を含むその他の検査項目において関連する変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。2 週間投与の 18mg/kg/d 群以上の雌で、顎下腺及び脾臓の重量の低値が認められたが、病理組織学的検査において変化は認められず、毒性学的に意義のない変化と考えられた。また、2 週間投与で 6mg/kg/d 以上の群で認められた腺胃粘膜及び胸腺における変化は、4 週間投与においても擬処置対照群及び基剤対照群で HP-3000[redacted] 群と同様に認められたことから、投与操作（刈剃毛及び保定処置）による動物への負荷に起因した二次的変化であり、毒性学的な意義は低いと考えられた。投与部位皮膚では投与 24 時間後（製剤剥離時）に紅斑が認められたが、基剤対照群でも同様に認められており、いずれも製剤剥離後 24 時間までにほぼ消失した。

以上よりラットにおける無毒性量は、2 週間及び 4 週間反復経皮投与試験で、いずれも雄は 18mg/kg/d、雌は 6mg/kg/d と判断した。雄 18mg/kg/d 及び雌 6mg/kg/d の投与 27 日目の血漿中ロピニロール曝露量は、ヒトに HP-3000 64mg を反復投与した時の定常状態における血漿中ロピニロール曝露量推定値（C_{max}：22.6ng/mL、AUC_{0-24}：486ng·h/mL）に対して、C_{max} がそれぞれ 7.9 及び 0.5 倍、AUC_{0-24} がそれぞれ 2.8 及び 0.4 倍であった（表 2.6.6.9-1）。雌では無毒性量における血漿中ロピニロール曝露量が推定臨床最大曝露量を下回ったが、推定臨床最大曝露量を上回る投与量で認められた毒性所見は PT 延長及び総コレステロールの低値のみであり、病理組織学的変化を伴わなかったこと、モニター可能な血液学及び血液生化学的変動であること、回復性を示す可逆性の変化であること、臨床試験の HP-3000 投与において関連する有害事象が認められなかったことから、HP-3000 の臨床使用において、安全性が問題となる可能性は低いと考えられた。

HP-3000[redacted] のサルを用いた反復経皮投与毒性試験において、ロピニロール塩酸塩の中枢神経系への薬理作用に起因すると考えられる自発運動の亢進が 2 週間投与の 5mg/kg/d 群の雌及び 15mg/kg の雌雄、並びに 4 週間投与の 10mg/kg/d 群の雌雄で認められた。その他、全身状態の悪化を示唆する所見や、中枢作用の重篤性を示す異常所見（興奮、自傷行為、常同行動など）は認められず、2 週間投与の 5mg/kg/d 群及び 4 週間投与の 10mg/kg/d 群で認められた自発運動亢進は発現頻度が低いことから、毒性学的意義は低いと考えられた。一方で、2 週間投与の 15mg/kg/d 群では全例で自発運動亢進が認められたほか、雄 1 例では体重減少を伴ったことから、同群の自発運動亢進は毒性変化と判断した。心拍数減少及び QT 延長が 2 週間投与の 1.5mg/kg/d 以上の群及び 4 週間投与の 10mg/kg/d 群の雄で認められたが、心拍数減少は、ロピニロール塩酸塩の中枢神経系への薬理作用に起因すると考えられ、軽度な変化であり、その他に関連する変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化であると考えられた。また、QTc に変化が認められなかったことから、QT 延長は心拍数減少に伴う二次的変化と考えられた。これらの所見はいずれも 4 週間の休薬により回復した。2 週間投与の 15mg/kg/d 群の雄で白血球数、血小板数及び好中球数の高値、総ビリルビンの高値及び総コレステロールの低値、5mg/kg/d 群以上の雄で AST 及び ALT の高値、15mg/kg/d 群の雌で総蛋白及びアルブミンの低値、並びに尿中の塩素の高値、15mg/kg/d 群の雌雄で尿量及び尿中のナトリウムの高値、5mg/kg/d 群の雌及び 15mg/kg/d 群の雌雄で顎下腺重量の高値、4 週間投与の 10mg/kg/d 群の雄で血小板数の高値、10mg/kg/d 群の雌雄で AST の高値、10mg/kg/d 群の雄で ALT 及び ALP の高値が認められたが、これらの所見は関連する臓器である肝臓に病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。また、2 週間投与で 5mg/kg/d 以上の群で認められた胸腺における変化及び各臓器の脂肪組織の萎縮は、4 週間投与においては 10mg/kg/d 群の雌雄で心外膜の、雄で腎臓の脂肪組織の萎縮のみ認められ、これらは限局性で軽微な変化であり、いずれの試験でもその他に関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。投与部位皮膚では、投与期間中に HP-3000[redacted] 群で紅斑及び鱗屑が認められたが、基剤対照群においても同様に認められた。

以上よりサルにおける無毒性量は、2 週間反復経皮投与試験では雌雄ともに 5mg/kg/d、4 週間反復経皮投与試験では雌雄ともに 10mg/kg/d と判断した。10mg/kg/d の投与 27 日目の血漿中ロピニロール曝露量は、ヒトに HP-3000 64mg を反復投与した時の定常状態における血漿中ロピニロール

曝露量推定値（C_{max}：22.6ng/mL、AUC_{0-24}：486ng·h/mL）に対して、雄及び雌で C_{max} がそれぞれ 3.7 及び 3.1 倍、AUC_{0-24} がそれぞれ 3.3 及び 2.8 倍であった（表 2.6.6.9-1）。

ラット及びサルを用いた 2 及び 4 週間反復経皮投与毒性試験において全身性の毒性プロファイルに種差は認められず、ロピニロール塩酸塩を 1 年間反復経口投与した時の全身性の毒性プロファイル[5),6)]と同様であったこと、投与部位皮膚所見にも明らかな差異はなかったことから、投与部位皮膚を含めたヒトの安全性は、非げっ歯類のみで評価可能と考え、げっ歯類を用いた長期反復経皮投与毒性試験は実施しなかった。また、非げっ歯類の 4 週間を超える反復投与毒性試験は、経皮製剤の反復経皮投与毒性試験に汎用されており、反復経皮投与毒性試験の背景データが豊富であることから、ミニブタを用いて実施した。

HP-3000 のミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験において、体重の低値及び体重増加抑制が、16 週間投与の 2mg/kg/d 以上及び 39 週間投与の 1mg/kg/d 以上の群で認められたが、その他の検査項目で関連した変化はなく、4 週間の休薬により回復傾向を示した。また、16 週間投与の 6mg/kg/d 群で投与期間中に皮膚の赤色斑及び赤色化が、39 週間投与の 4mg/kg/d 群で投与期間中に皮膚の赤色化、蹄の損傷及び痂皮が他群に比べて高頻度に認められ、これらの変化の原因は不明であったものの、4 週間の休薬により回復性を示し、剖検及び病理組織学的検査では関連する変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。39 週間投与の 1mg/kg/d 以上の群の雄で PT 及び APTT の延長又は延長傾向、4mg/kg/d 群の雌で APTT の延長傾向、4mg/kg/d 群の雄で尿素の高値が認められたが、4 週間の休薬により回復性を示し、関連する臓器に病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。投与部位皮膚では、基剤対照群及び HP-3000 群で軽微な紅斑（スコア 1）及び明らかな紅斑（スコア 2）が、39 週間投与の 1mg/kg/d 群の雄 1 例で散発的に中等度から重度の紅斑（スコア 3）及び軽微な浮腫（スコア 1）が認められたが、4 週間の休薬により回復性を示した。病理組織学的検査では、投与部位皮膚で真皮の炎症、表皮の海綿状態及び表皮肥厚が基剤対照群と比較してわずかに高頻度に認められたが、その多くが限局性で軽度であり、4 週間の休薬により回復性を示した。

以上よりミニブタにおける無毒性量は、16 週間反復経皮投与試験では雌雄ともに 2mg/kg/d 未満、39 週間反復経皮投与試験では雌雄ともに 1mg/kg/d 未満と判断した。無毒性量は得られなかったが、認められた毒性所見はその他の検査項目で関連した変化のない体重の低値及び体重増加抑制のみであった。4mg/kg/d の投与 273 日目の雄及び雌の血漿中ロピニロール曝露量は、ヒトに HP-3000 64mg を反復投与した時の定常状態における血漿中ロピニロール曝露量推定値（C_{max}：22.6ng/mL、AUC_{0-24}：486ng·h/mL）に対して、C_{max} がそれぞれ 1.4 及び 1.5 倍、AUC_{0-24} がそれぞれ 1.2 及び 1.3 倍であり（表 2.6.6.9-1）、推定臨床最大曝露量付近において体重の低値及び体重増加抑制が認められたが、これらは同薬効類薬でも認められていること、モニター可能な体重変動であること、回復傾向を示す可逆性の変化であること、臨床試験の HP-3000 投与において関連する有害事象が認められなかったことから、HP-3000 の臨床使用において、安全性が問題となる可能性は低いと考えられた。

表 2.6.6.9-1　HP-3000[redacted] 及び HP-3000 の反復経皮投与毒性試験における血漿中ロピニロールと HP-3000 64mg をヒトに投与したときの血漿中ロピニロールの曝露量比

動物種	投与経路 投与期間	性	投与量 (mg/kg/d)	認められた 毒性所見	曝露量 [a)]		曝露量比（倍） [b)]	
					C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	C_{max}	AUC_{0-24}
ラット	経皮 [c)] 2 週	雄	54	体重の低値、体重増加抑制	170	2870	7.5	5.9
			18 [f)]	なし	40.3	738	1.8	1.5
		雌	18	PT 延長	66.2	913	2.9	1.9
			6 [f)]	なし	20.2	283	0.9	0.6
	経皮 [d)] 4 週	雄	18 [f)]	なし	179	1380	7.9	2.8
		雌	18	PT 延長、 総コレステロールの低値	43.2	815	1.9	1.7
			6 [f)]	なし	10.4	195	0.5	0.4
サル	経皮 [c)] 2 週	雄	15	自発運動亢進、体重減少	140	2590	6.2	5.3
		雌		自発運動亢進	102	2190	4.5	4.5
		雄	5 [f)]	なし	54.1	862	2.4	1.8
		雌			34.5	636	1.5	1.3
	経皮 [d)] 4 週	雄	10 [f)]	なし	84.6	1580	3.7	3.3
		雌			70.6	1360	3.1	2.8
ミニブタ	経皮 [e)] 16 週	雄	6	体重の低値、 体重増加抑制	68.8	1250	3.0	2.6
		雌			65.3	1030	2.9	2.1
		雄	2		16.2	315	0.7	0.6
		雌			14.7	289	0.7	0.6
	経皮 [e)] 39 週	雄	4		32.0	598	1.4	1.2
		雌			33.8	613	1.5	1.3
		雄	1		10.2	179	0.5	0.4
		雌			13.0	260	0.6	0.5

a：HP-3000[redacted] 及び HP-3000 の反復経皮投与毒性試験の最終投与日の C_{max} 及び AUC_{0-24}（2.6.7.7.1 ～2.6.7.7.6 参照）の値を用いた。

b：HP-3000 を用いた臨床試験（JP-03 試験、2.7.2.2.2.2.1 参照）における HP-3000 20.3mg 反復投与時の投与 7 日目の血漿中ロピニロール曝露量（C_{max}：7.16ng/mL、AUC_{0-24}：154ng·h/mL）から比例計算により算出した HP-3000 64mg 反復投与時の定常状態における血漿中ロピニロール曝露量推定値（C_{max}：22.6ng/mL、AUC_{0-24}：486ng·h/mL）との比較

c：HP-3000[redacted] [redacted] を使用

d：HP-3000[redacted] [redacted]）を使用

e：HP-3000 を使用

f：各試験における無毒性量

以上のことから、HP-3000 のラット、サル及びミニブタの反復経皮投与毒性試験で認められた主な毒性所見は、体重の低値及び体重増加抑制であり、回復性を示した。また、投与部位皮膚に

おいては紅斑等の所見が認められたが、全て回復性を示した。4 週間反復経皮投与毒性試験において、ラットの雄及びサルの雌雄では無毒性量における血漿中ロピニロール曝露量が推定臨床最大曝露量を C_{max} で 3.1～7.9 倍、AUC_{0-24} で 2.8～3.3 倍上回った。一方で、ラットの雌及びミニブタでは推定臨床最大曝露量を超える投与量で無毒性量が得られなかった。ただし、ラットの最小毒性量で認められた毒性所見は病理組織学的変化を伴わず､回復性を示した PT 延長及び総コレステロールの低値のみであり、ミニブタで認められた毒性所見は、その他の検査項目で関連した変化がなく、回復傾向を示した体重増加抑制及び体重の低値のみであったことから、HP-3000 の臨床使用において、安全性が問題となる可能性は低いと考えられた。

(3) HP-3000 の遺伝毒性について

新投与経路医薬品のため、該当する試験は実施しなかった。なお、ロピニロール塩酸塩の遺伝毒性については､遺伝毒性試験ガイドラインに沿った標準的組み合わせの *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験が実施されており [7]、いずれの試験においてもロピニロール塩酸塩に遺伝毒性は認められていない（表 2.6.6.9-2）。

表 2.6.6.9-2 ロピニロール塩酸塩の遺伝毒性試験成績

試験項目		投与量又は処理濃度	試験結果
細菌を用いた 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 （TA 98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538） 大腸菌 （WP2*uvrA*, WP2*uvrA* pKM101）	ネズミチフス菌：50～5000μg/plate 大腸菌：312.5～5000μg/plate 代謝活性化（S9 mix） あり又はなし	陰性
染色体異常試験 （*in vitro*）	ヒト培養リンパ球	試験 1：625, 1250, 2500, 5000μg/mL 代謝活性化（S9 mix） あり又はなし 試験 2：1250, 2500, 5000μg/mL 代謝活性化（S9 mix） あり又はなし	陰性
マウスを用いた 小核試験（*in vivo*）	CD-1 系マウス, 雌雄各 15 例／群	100, 200, 400mg/kg（経口投与）	陰性

(4) HP-3000 のがん原性について

HP-3000 の投与部位皮膚の腫瘍発生に与える影響を検討するため、ロピニロール塩酸塩のマウスを用いた中期皮膚発がん性試験（皮膚二段階発がん性試験法）を実施した。

皮膚二段階発がんモデルである本評価系は、皮膚発がんに対する感受性が高い CD-1 マウスの背部皮膚に [8)-10)]、発がんイニシエーターである DMBA（投与量：100μg）でイニシエーション処置を施したのち、被験物質を 19 週間反復経皮投与し、肉眼的に観察される投与部位皮膚の腫瘤並びに病理組織学的に確認される腫瘍性病変の発生を指標として、被験物質の発がんプロモーション作用を評価することを目的としている。ロピニロール塩酸塩は、遺伝毒性は有していないことから、発がんイニシエーターとして作用することはないと考えられたため、発がんプロモーション作用の有無を調べることを目的として、本評価系を選択した。DMBA は、CD-1 マウスで 25μg

の投与量からイニシエーション作用を示し[8),11)]、低用量の DMBA の処置後に発がんプロモーターである TPA を投与することで、皮膚腫瘍性病変（主に扁平上皮乳頭腫）が発生することが知られている[11)]。DMBA は、それ自体が発がんプロモーターとしても作用する完全発がん物質（Complete Carcinogen）であり[12),13)]、DMBA の 50μg で CD-1 マウスにイニシエーション処置することにより、低頻度の腫瘍性病変（扁平上皮乳頭腫）が発生することが知られており[2)]、DMBA 処置後に媒体（アセトン）を投与したところ、媒体投与 25 週目（投与 170 日目）以降に 50 例中 8 例の動物で皮膚腫瘤が発生した事例が認められているほか[3)]、媒体投与 60 週目以降に 100 例中 15 例（雄：6/50 例、雌：9/50 例）の動物で皮膚の腫瘍性病変（扁平上皮乳頭腫／癌、角化棘細胞腫、基底細胞腫／癌）が認められたことが報告されている[14)]。これらのことは、DMBA の 50μg が CD-1 マウスにおいて発がん用量であることを示唆している[14)]。また、DMBA は発がんイニシエーターとして日常生活に潜在する多環芳香族炭化水素（例えばタバコの煙、木材及び石炭燃焼に含まれる B[a]P）の代替として二段階発がん性試験に用いられており、日常的にヒトに暴露されるような B[a]P よりもその活性は強いことが知られている[8),15)]。CD-1 系マウスを用いて DMBA の 100μg でイニシエーション処置をする本評価系は、短期間で被験物質の発がんプロモーション作用を検出するために十分に感度を上げた評価系である。

本試験において、DMBA のイニシエーション処置後にロピニロール塩酸塩の 1.5、5 及び 15w/w%を 1 回/d の投与頻度で 19 週間投与した結果、ロピニロール塩酸塩の 15w/w%群で媒体対照群と比較して、皮膚の腫瘍性病変（扁平上皮乳頭腫及び角化棘細胞腫）の発生頻度及び平均発生個数の増加が認められた。しかしながら、その増加はわずかであり、前がん病変である過形成病変は用量依存的な増加が認められなかった。また、追加試験において、ロピニロール塩酸塩の 15w/w%を 1 回/d 及び 1 回/2d の頻度で投与した結果、いずれのロピニロール塩酸塩投与群でも、皮膚腫瘍性病変（扁平上皮乳頭腫）が認められ、1 回/d 群では、平均発生個数の増加は認められたものの、いずれの投与群でも発生頻度の有意な増加は認められなかった。

これらの試験を通して、ロピニロール塩酸塩投与群（1 回/d 又は 1 回/2d 投与）で認められた皮膚腫瘤の発生時期は 1 例を除いて投与 15 週目以降、皮膚腫瘍性病変（扁平上皮乳頭腫及び角化棘細胞腫）の発生頻度は 20 例中 2～5 例（1 例あたりの皮膚腫瘤発生個数：0～2 個）であり、試験施設の背景値で認められている皮膚腫瘤発生時期（扁平上皮乳頭腫、投与 16 週目以降）及び皮膚腫瘍性病変の最大発生頻度（扁平上皮乳頭腫：19 例中 2 例）と同程度であった。一方で、発がんプロモーターである TPA を週 2 回の頻度で投与した陽性対照群では、投与 7 週目から皮膚腫瘤が発生し、投与 12 週目には全ての動物（20 例中 20 例）で皮膚腫瘤［投与 20 週目（切り出し時の詳細観察時）の 1 例当たりの皮膚腫瘤発生個数：6～38 個］が発生しており、既知の発がんプロモーターとロピニロール塩酸塩の間では、皮膚腫瘤の発生状況に明らかな違いが認められた。

上述のとおり、皮膚二段階発がん性試験のイニシエーション処置として、マウスに DMBA を投与することで低頻度の扁平上皮乳頭腫が発生することが知られており、試験施設の背景値における皮膚腫瘤及び腫瘍性病変の発生状況は、ロピニロール塩酸塩投与群と近似していることを考慮すると、中期皮膚発がん性試験のロピニロール塩酸塩投与群で認められた皮膚腫瘍性病変は、DMBA 投与に起因するものであり、その影響の変動範囲内と考えられた。

また、HP-3000 の投与部位皮膚における発がん性を評価するため、ロピニロール塩酸塩のマウスを用いた長期がん原性試験を実施した。B6C3F1 マウスの背部皮膚に、ロピニロール塩酸塩の

1.5、5、15w/w%を 1 回/d の投与頻度でその生涯にわたる 104 週間反復経皮投与し、投与部位皮膚における腫瘍性病変の発生を評価した。その結果、投与部位皮膚に腫瘍性病変及び前がん病変の発生は認められなかった。

加えて、皮膚組織が形態学的にヒトの皮膚に類似していることから、外用剤の安全性評価に適しているとされるミニブタ [16]を用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験において、背部皮膚に HP-3000 製剤を投与した結果、病理組織学的検査において、投与部位皮膚に前がん性病変は認められなかった。また、パーキンソン病患者に HP-3000 を 1 日 1 回反復経皮投与（治験薬投与期間として 52 週間）した臨床試験（JP-07 試験）においてみられた主な治験薬投与部位の有害事象は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感で、その発現率はそれぞれ 26.6%［軽度 26.1%（52/199 例）、中等度 0.5%（1/199 例）、高度 0.0%（0/199 例）］、21.1%［軽度 21.1%（42/199 例）、中等度 0.0%（0/199 例）、高度 0.0%（0/199 例）］であった。JP-07 試験でみられた治験薬投与部位の有害事象は多くが軽度で、いずれも転帰が消失又は軽快であり、可逆性の変化であった。

以上より、中期皮膚発がん性試験で認められた皮膚腫瘍性病変は、DMBA 投与による催腫瘍性の影響の変動範囲内と考えられ、長期がん原性試験では投与部位皮膚に腫瘍性病変並びに前がん病変は認められなかったことから、ロピニロール塩酸塩は投与部位皮膚に発がん性を有さないものと考えられた。ヒトと皮膚構造の類似したミニブタに HP-3000 を 39 週間反復経皮投与した場合に、前がん病変は認められていないこと、本剤の臨床試験においてみられた治験薬投与部位の有害事象は、いずれも可逆性の変化であったことも考慮すると、HP-3000 の臨床使用において投与部位皮膚に皮膚発がんを誘発するリスクはないものと考えられた。

なお、ロピニロール塩酸塩の遺伝毒性及び全身性のがん原性については評価済みであり、ロピニロール塩酸塩は遺伝毒性を示さないことから、発がんイニシエーション作用は有していないこと、マウス及びラットを用いた経口投与による 2 年間のがん原性試験の結果から、全身臓器においてヒトでの発現が懸念される発がん性は認められていないことが明らかとなっている [7]（表 2.6.6.9-3）。また、本薬の経口剤の再審査報告書において、ヒトでの発がん性に関連する報告はされていない。

表 2.6.6.9-3　ロピニロール塩酸塩の経口投与によるがん原性試験

試験項目	動物種	投与経路・期間	投与量（mg/kg/d）	試験結果
がん原性試験	マウス（CD-1）	経口・2 年間	5, 15, 50	陰性
	ラット（SD）	経口・2 年間	1.5, 15, 50	陰性

(5) HP-3000 の生殖発生毒性について

HP-3000 をヒトに投与したときのロピニロールの全身への曝露量は、ロピニロール塩酸塩の経口剤を投与したときと比較して同程度であり（2.7.1.3.2 参照）、増大しないことから、該当する試験は実施しなかった。なお、ロピニロール塩酸塩の生殖発生毒性については公表文献で報告されており [4)]、雄受胎能、出生児の記憶、学習行動、運動能及び生殖機能への影響、ウサギにおける催奇形性は認められていないが、ロピニロール塩酸塩のプロラクチン分泌抑制作用に起因した生殖発生毒性が認められている。また、ラットにおいて、指の奇形が認められていることから、妊婦、産婦、授乳婦等への投与は避けるべきと考えられた。

(6) HP-3000 の皮膚刺激性について

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、HP-3000[redacted] は軽度刺激物（P.I.I. = 0.6）であった。ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験において、HP-3000 は皮膚累積刺激性が認められたものの、持続的なものではなく、HP-3000 プラセボと比較して明らかな差は認められなかった。また、HP-3000 及び HP-3000 プラセボの皮膚反応スコアはロチゴチン経皮吸収型製剤と比較して低く、その皮膚累積刺激性はロチゴチン経皮吸収型製剤よりも弱いものと考えられた。

HP-3000[redacted] のラットを用いた 2 及び 4 週間反復経皮投与毒性試験、サルを用いた 2 及び 4 週間反復経皮投与毒性試験、HP-3000 のミニブタを用いた 16 及び 39 週間反復経皮投与毒性試験では、投与部位皮膚において紅斑、鱗屑及び浮腫が肉眼的に観察され、病理組織学的検査では真皮の炎症、表皮の海綿状態及び表皮肥厚が基剤対照群と比較してわずかに高頻度に認められたが、いずれも回復性を示した。また、ロピニロール塩酸塩のマウスを用いた経皮投与による長期がん原性試験では、投与部位皮膚の病理組織学的検査において、主に軽微～軽度の表皮肥厚が認められた。同様の軽度～軽微の表皮肥厚は媒体（コーン油）対照群でも認められており、本薬投与群では媒体対照群と比較してその発生例数が多いことから、媒体による軽微な皮膚刺激性に、本薬の軽微な皮膚刺激性が加わることによるものと考えられた。マウスにおける表皮肥厚は、13 週間の用量設定試験でも軽微な変化が認められており、長期がん原性試験では投与期間の延長に伴い、その発生例数の増加は認められたものの、マウスの生涯期間を通した投与においても、その程度はほとんどが軽微～軽度にとどまるものであった。

HP-3000[redacted] のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）及び皮膚光感作性試験（Adjuvant and strip 法）において、皮膚感作性及び皮膚光感作性ともに認められなかった。なお、皮膚光感作性試験（Adjuvant and strip 法）の非光感作群の惹起処置は、光毒性試験の Morikawa 法と同様の条件であり、非光感作群の HP-3000[redacted] において紫外線照射及び非照射部位の皮膚反応に明らかな差異が認められなかったことから、HP-3000 に皮膚光毒性はないと判断した。

以上より、HP-3000 の皮膚刺激性は軽微であると考えられ、HP-3000 の臨床使用において、投与部位における皮膚刺激性の懸念は低いと考えられた。

(7) 代謝物の毒性について

臨床試験において、HP-3000 をヒトに投与したときのロピニロールの全身への曝露量はロピニロール塩酸塩の経口剤を投与したときと比較して同程度であり（2.7.1.3.2 参照）、増大しないこと、また HP-3000 を投与したときのロピニロールに対する主代謝物である *N*-デスプロピルロピニロー

ルの血漿中における比はロピニロール塩酸塩の経口剤を投与したときと比較して低下することから（2.7.2.3.2.1 参照）、HP-3000 をヒトに投与したときの代謝物の全身への曝露量はロピニロール塩酸塩の経口剤を投与したときを下回ると推測された。さらに、ヒト血漿及び尿中の代謝物検索の結果、経口投与と経皮投与間で代謝物の質的な差は認められず、HP-3000 の投与部位である皮膚で特異的な代謝物が産生する可能性は低いと考えられた（2.6.4.5.5 参照）。以上のことから、HP-3000 の臨床使用において、代謝物の毒性がロピニロール塩酸塩の経口剤を上回る懸念は低いと考えられた。

(8) 結論

毒性試験の成績及び公表文献等の情報から、HP-3000 の反復投与毒性試験において認められた主な毒性所見は、同薬効類薬でも認められるモニター可能で可逆性の体重変化であった。投与部位皮膚においても、認められた主な毒性所見は軽度な刺激性のみであり、HP-3000 の臨床使用において全身性及び投与部位皮膚への安全性に問題はないと考えられた。

2.6.6.10 図表

本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献

1) 河上喜之, 佐久間義仁, 須永昌男, 成田裕保, 西岡佳隆. 塩酸ロピニロールのラットおよびサルを用いた単回投与毒性試験. 薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1725-30.
2) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health. Toxicology and carcinogenesis studies of diethylphthalate (CAS No. 84-66-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (dermal studies) with dermal initiation / promotion study of diethylphthalate and dimethylphthalate (CAS No. 131-11-3) in male swiss (CD-1) mice. National Toxicology Program. TR ser. No. 429. 1995; 1-278.
3) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health. One-year initiation / promotion study of *o*-benzyl-*p*-chlorophenol (CAS No. 120-32-1) in swiss (CD-1) mice (mouse skin study). National Toxicology Program. TR ser. No. 444. 1995; 1-131.
4) Solomon HM, Wier PJ, Freeman SJ, Ventre JR, Solleveld HA. Ropinirole: Oral reproductive and developmental toxicity studies in rats and rabbits. 薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1747-64.
5) Solleveld HA, Lampe KT, Ventre JR, Kerns WD. Repeat-dose oral toxicity of ropinirole in rats. 薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1731-9.
6) Solleveld HA, Kerns WD. Repeat-dose oral toxicity of ropinirole in cynomolgus monkeys. 薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1741-6.
7) REQUIP® Review documents, Pharmacology Review(s) (NDA 20-658).
8) 長谷川良平. 2.2 二段階発がん試験法 2.2.1 皮膚. In: 伊東信行, 高橋道人, 編集. 毒性試験講座 13 発がん性. 東京: 地人書館; 1991. p. 79-88.
9) Slaga TJ. Overview of tumor promotion in animals. Environ Health Perspect. 1983; 50: 3-14.
10) Abel EL, Angel JM, Kiguchi K, DiGiovanni J. Multi-stage chemical carcinogenesis in mouse skin: fundamentals and applications. Nat Protoc. 2009; 4: 1350-62.

11) Lowry DT, Li L, Hennings H. Thapsigargin, a weak skin tumor promoter, alters the growth and differentiation of mouse keratinocytes in culture. Carcinogenesis 1996; 17: 699-706.

12) Ashman LK, Murray AW, Cook MG, Kotlarski I. Two-stage skin carcinogenesis in sensitive and resistant mouse strains. Carcinogenesis. 1982; 3: 99-102.

13) Neagu M, Caruntu C, Constantin C, Boda D, Zurac S, Spandidos DA et al. Chemically induced skin carcinogenesis: Updates in experimental models (Review). Oncol Rep. 2016; 35: 2516-28.

14) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health. Toxicology and carcinogenesis studies of *ortho*-phenylphenol (CAS No. 90-43-7) alone and with 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene (CAS No. 57-97-6) in swiss CD-1 mice (dermal studies). National Toxicology Program. TR ser. No. 301. 1986; 1-144.

15) Bassi DE, Klein-Szanto AJ. Carcinogen-iuduced animal models of head and neck squamous cell carcinoma. Curr Protoc Pharmacol. 2007; Suppl 37: 14.2.1-14.2.19.

16) Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ, Frazier KS. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. Vet Pathol. 2012; 49; 344-56.

ハルロピテープ 8mg
ハルロピテープ 16mg
ハルロピテープ 24mg
ハルロピテープ 32mg
ハルロピテープ 40mg

2.6.7

毒性試験概要表

久光製薬株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 6
2.6.7.3.1 ロピニロールの AUC_{0-24}（ng·h/mL） 6
2.6.7.3.2 ロピニロールの C_{max}（ng/mL） 8
2.6.7.3.3 *N*-デスプロピルロピニロールの AUC_{0-24}（ng·h/mL） 10
2.6.7.3.4 *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max}（ng/mL） 12
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロットごと）一覧 14
2.6.7.5 単回投与毒性試験 15
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 16
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 17
2.6.7.7.1 ラット 2 週間反復経皮投与毒性試験 17
2.6.7.7.2 ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 22
2.6.7.7.3 サル 2 週間反復経皮投与毒性試験 26
2.6.7.7.4 サル 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 30
2.6.7.7.5 ミニブタ 16 週間反復経皮投与毒性試験 33
2.6.7.7.6 ミニブタ 39 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 36
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 40
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 41
2.6.7.10 がん原性試験 42
2.6.7.10.1 がん原性試験：重要な試験以外の試験 42
2.6.7.10.2 マウス 13 週間反復経皮投与用量設定試験 44
2.6.7.10.3 マウス 2 年間経皮投与長期がん原性試験 47
2.6.7.10.4 中期皮膚発がん性試験 51
2.6.7.10.5 中期皮膚発がん性試験（追加試験） 55
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 59
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 60
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 61
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 62
2.6.7.15 局所刺激性試験 63
2.6.7.15.1 皮膚一次刺激性試験 63
2.6.7.15.2 皮膚累積刺激性試験 65
2.6.7.15.3 皮膚感作性試験 67
2.6.7.15.4 皮膚光感作性試験 68
2.6.7.16 その他の毒性試験 70

2.6.7.16.1　代謝物の毒性試験 70

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質：ロピニロール塩酸塩

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD記載箇所 資料番号
反復投与毒性試験	ラット／SD	経皮（製剤）	2週間	6、18、54mg/kg/d 無毒性量　雄：18、雌：6	適	[redacted]	[redacted]032	4.2.3.2-1
	ラット／SD	経皮（製剤）	4週間 ＋4週間回復	2、6、18mg/kg/d 無毒性量　雄：18、雌：6	適		[redacted]034	4.2.3.2-2
	サル／Cynomolgus	経皮（製剤）	2週間	1.5、5、15mg/kg/d 無毒性量　5	適		[redacted]033	4.2.3.2-3
	サル／Cynomolgus	経皮（製剤）	4週間 ＋4週間回復	1、3、10mg/kg/d 無毒性量　10	適		[redacted]035	4.2.3.2-4
	ミニブタ／Göttingen	経皮（製剤）	16週間	2、6mg/kg/d 無毒性量　＜2	適		[redacted]734	4.2.3.2-5
	ミニブタ／Göttingen	経皮（製剤）	39週間 ＋4週間回復	1、4mg/kg/d 無毒性量　＜1	適		[redacted]133	4.2.3.2-6
がん原性試験								
長期がん原性試験 （用量設定予備試験）	マウス／B6C3F1	経皮（塗布）	4週間	1.5、5、15w/w% （52～71、163～231、 498～735mg/kg/d）	非適	[redacted]	[redacted]572	4.2.3.4.1-1 （参考資料）
長期がん原性試験 （用量設定試験）	マウス／B6C3F1	経皮（塗布）	13週間	1.5、5、15w/w% （45～71、142～238、 452～726mg/kg/d）	適	[redacted]	[redacted]7071	4.2.3.4.1-2
長期がん原性試験	マウス／B6C3F1	経皮（塗布）	104週間	1.5、5、15w/w% （24～65、77～218、 236～660mg/kg/d）	適	[redacted]	[redacted]8152	4.2.3.4.1-3
中期皮膚発がん性試験 （用量設定試験）	マウス／CD-1	経皮（塗布）	4週間	1.5、5、15w/w%（47～51、156 ～174、471～539mg/kg/d）	非適	[redacted]	[redacted]123	4.2.3.4.2-1 （参考資料）
中期皮膚発がん性試験	マウス／CD-1	経皮（塗布）	19週間	1.5、5、15w/w%（42～50、143 ～168、445～539mg/kg/d）	適	[redacted]	[redacted]35	4.2.3.4.2-2
中期皮膚発がん性試験 （追加試験）	マウス／CD-1	経皮（塗布）	19週間	15w/w%［462～550（1回/d）、 443～529（1回/2d）mg/kg/d）］	適	[redacted]	[redacted]001	4.2.3.4.2-3

（続く）

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：ロピニロール塩酸塩

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所 資料番号
局所刺激性試験								
皮膚一次刺激性試験	ウサギ／JW	経皮（製剤）	単回（96 時間）	2.5cm × 2.5cm/site	適	[redacted]	[redacted]036	4.2.3.6-1
皮膚累積刺激性試験	ウサギ／JW	経皮（製剤）	14 日間（1 日 1 回、24 時間）	5.33cm^2/site	適		[redacted]5236	4.2.3.6-2
皮膚感作性試験	モルモット／Hartley	経皮（製剤）	感作：24 時間 ×3 日 惹起：24 時間	感作：2cm × 2cm 惹起：2cm × 2cm	適		[redacted]037	4.2.3.6-3
皮膚光感作性試験	モルモット／Hartley	経皮（製剤）	光感作：6 時間 ×5 日 光惹起：6 時間	光感作：2cm × 2cm 光惹起：1.5cm × 1.5cm	適		[redacted]053	4.2.3.6-4

[redacted]

Confidential

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ロピニロール塩酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	投与量	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所 資料番号
2 週間反復経皮投与毒性試験	ラット／SD	経皮（製剤）	6、18、54mg/kg/d	適	[redacted]032	4.2.3.2-1
4 週間反復経皮投与毒性試験	ラット／SD	経皮（製剤）	2、6、18mg/kg/d	適	[redacted]034	4.2.3.2-2
2 週間反復経皮投与毒性試験	サル／Cynomolgus	経皮（製剤）	1.5、5、15mg/kg/d	適	[redacted]033	4.2.3.2-3
4 週間反復経皮投与毒性試験	サル／Cynomolgus	経皮（製剤）	1、3、10mg/kg/d	適	[redacted]035	4.2.3.2-4
16 週間反復経皮投与毒性試験	ミニブタ／Göttingen	経皮（製剤）	2、6mg/kg/d	適	[redacted]734	4.2.3.2-5
39 週間反復経皮投与毒性試験	ミニブタ／Göttingen	経皮（製剤）	1、4mg/kg/d	適	[redacted]133	4.2.3.2-6
長期がん原性試験（用量設定予備試験）	マウス／B6C3F1	経皮（塗布）	52～71、163～231、498～735mg/kg/d	非適	[redacted]572	4.2.3.4.1-1 （参考資料）
長期がん原性試験（用量設定試験）	マウス／B6C3F1	経皮（塗布）	45～71、142～238、452～726mg/kg/d	適	[redacted]7071	4.2.3.4.1-2
長期がん原性試験	マウス／B6C3F1	経皮（塗布）	24～65、77～218、236～660mg/kg/d	適	[redacted]8152	4.2.3.4.1-3
中期皮膚発がん性試験（用量設定試験）	マウス／CD-1	経皮（塗布）	45～51、153～174、483～539mg/kg/d	非適	[redacted]123	4.2.3.4.2-1 （参考資料）
中期皮膚発がん性試験	マウス／CD-1	経皮（塗布）	43～51、142～169、451～560mg/kg/d	適	[redacted]35	4.2.3.4.2-2
中期皮膚発がん性試験（追加試験）	マウス／CD-1	経皮（塗布）	470～540（1 回/d）、447～532（1 回/2d）mg/kg/d	適	[redacted]001	4.2.3.4.2-3

Confidential

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

2.6.7.3.1 ロピニロールの $AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）

被験物質：ロピニロール塩酸塩

mg/kg/d	マウス		ラット		サル		ミニブタ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.34[a)]									154[k)]
1					183[g)]	144[g)]	179[i)]	260[i)]	
1.5					170[h)]	193[h)]			
2			84.5[e)]	81.4[e)]			315[j)]	289[j)]	
3					494[g)]	381[g)]			
4							598[i)]	613[i)]	
5					862[h)]	636[h)]			
6			234[f)] 276[e)]	283[f)] 195[e)]			1250[j)]	1030[j)]	
10					1580[g)]	1360[g)]			
15					2590[h)]	2190[h)]			
18			738[f)] 1380[e)]	913[f)] 815[e)]					
24～65	505[b)]	237[b)]							
45～71	326[c)]	247[c)]							
52～71	642[d)]	667[d)]							
54			2870[f)]	2670[f)]					
77～218	1810[b)]	663[b)]							
142～238	1560[c)]	1130[c)]							
163～231	2910[d)]	3500[d)]							
236～660	3440[b)]	2330[b)]							
452～726	6680[c)]	6150[c)]							
498～735	10400[d)]	10800[d)]							

a：ヒトの体重を 60kg として換算

b：マウス（B6C3F1）104 週間経皮投与長期がん原性試験（試験番号：[redacted]8152）投与 26 週目

Confidential

c：マウス（B6C3F1）13 週間経皮皮投与用量設定試験（試験番号：[redacted]7071）投与 13 週目
d：マウス（B6C3F1）4 週間経皮投与用量設定予備試験（試験番号：[redacted]572）最終投与日
e：ラット（SD）4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]034）最終投与日
f：ラット（SD）2 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]032）最終投与日
g：サル（Cynomolgus）4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]035）最終投与日
h：サル（Cynomolgus）2 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]033）最終投与日
i：ミニブタ（Göttingen）39 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]133）最終投与日
j：ミニブタ（Göttingen）16 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]734）最終投与日
k：HP-3000 を用いた臨床試験（JP-03 試験、5.3.3.2-1 参照）における HP-3000 20.3mg 反復投与時の投与 7 日目

Confidential

2.6.7.3.2 ロピニロールの C_{max}（ng/mL）

被験物質：ロピニロール塩酸塩

mg/kg/d	マウス		ラット		サル		ミニブタ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.34[a)]									7 16[n)]
1					11.5[j)]	7.04[j)]	10.2[l)]	13.0[l)]	
1.5					9.28[k)]	10.7[k)]			
2			4.97[h)]	6.59[h)]			16.2[m)]	14.7[m)]	
3					31.7[j)]	19.5[j)]			
4							32.0[l)]	33.8[l)]	
5					54.1[k)]	34.5[k)]			
6			13.5[i)] 15.6[h)]	20.2[i)] 10.4[h)]			68.8[m)]	65.3[m)]	
10					84.6[j)]	70.6[j)]			
15					140[k)]	102[k)]			
18			40.3[i)] 179[h)]	66.2[i)] 43.2[h)]					
24～65	81.8[b)]	39.6[b)]							
43～51		24.4[c)]							
45～51		34.3[d)]							
45～71	56.8[e)]	60.6[e)]							
52～71	87.9[f)]	173[f)]							
54			170[i)]	148[i)]					
77～218	154[b)]	95.0[b)]							
142～169		173[c)]							
142～238	135[e)]	145[e)]							
153～174		100[d)]							
163～231	278[f)]	410[f)]							

（続く）

Confidential

2.6.7.3.2 ロピニロールの C_{max}（ng/mL）（続き）

被験物質：ロピニロール塩酸塩

mg/kg/d	マウス		ラット		サル		ミニブタ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
236～660	237[b)]	260[b)]							
447～532		466[g)]							
451～560		738[c)]							
452～726	907[e)]	524[e)]							
470～540		623[g)]							
483～539		460[d)]							
498～735	754[f)]	1250[f)]							

a：ヒトの体重を 60kg として換算

b：マウス（B6C3F1）104 週間経皮投与長期がん原性試験（試験番号：[redacted]8152）投与 26 週目

c：マウス（CD-1）中期皮膚発がん性試験（試験番号：[redacted]35）最終投与日（投与後 4 時間の血漿中濃度）

d：マウス（CD-1）中期皮膚発がん性試験（用量設定試験）（試験番号：[redacted]123）最終投与日（投与後 4 時間の血漿中濃度）

e：マウス（B6C3F1）13 週間反復経皮投与用量設定試験（試験番号：[redacted]7071）投与 13 週目

f：マウス（B6C3F1）4 週間反復経皮投与用量設定予備試験（試験番号：[redacted]572）最終投与日

g：マウス（CD-1）中期皮膚発がん性試験（追加試験）（試験番号：[redacted]001）最終投与日（投与後 4 時間の血漿中濃度）

h：ラット（SD）4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]034）最終投与日

i：ラット（SD）2 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]032）最終投与日

j：サル（Cynomolgus）4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]035）最終投与日

k：サル（Cynomolgus）2 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]033）最終投与日

l：ミニブタ（Göttingen）39 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]133）最終投与日

m：ミニブタ（Göttingen）16 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]734）最終投与日

n：HP-3000 を用いた臨床試験（JP-03 試験、5.3.3.2-1 参照）における HP-3000 20.3mg 反復投与時の投与 7 日目

Confidential

2.6.7.3.3 *N*-デスプロピルロピニロールの AUC_{0-24}（ng·h/mL）

被験物質：ロピニロール塩酸塩

mg/kg/d	マウス		ラット		サル		ミニブタ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.34[a)]									96.4[k)]
1					185[g)]	99.2[g)]	57.5[i)]	144[i)]	
1.5					147[h)]	206[h)]			
2			0.00[e)]	0.00[e)]			195[j)]	184[j)]	
3					433[g)]	388[g)]			
4							262[i)]	365[i)]	
5					882[h)]	852[h)]			
6			2.26[f)] 3 28[e)]	4.63[f)] 3.86[e)]			524[j)]	693[j)]	
10					2260[g)]	1740[g)]			
15					3160[h)]	2720[h)]			
18			14.9[f)] 20.6[e)]	22.2[f)] 22.6[e)]					
54			279[f)]	308[f)]					
24～65	1740[b)]	3340[b)]							
45～71	2520[c)]	4660[c)]							
52～71	4060[d)]	5690[d)]							
77～218	10000[b)]	6380[b)]							
142～238	4350[c)]	5820[c)]							
163～231	10500[d)]	14200[d)]							
236～660	14500[b)]	23900[b)]							
452～726	13800[c)]	26000[c)]							
498～735	20200[d)]	26300[d)]							

a：ヒトの体重を 60kg として換算

b：マウス（B6C3F1）104 週間経皮投与長期がん原性試験（試験番号：[redacted]8152）投与 26 週目

c：マウス（B6C3F1）13 週間反復経皮投与用量設定試験（試験番号：[redacted]7071）投与 13 週目

Confidential

d：マウス（B6C3F1）4 週間反復経皮投与用量設定予備試験（試験番号：[redacted]572）最終投与日
e：ラット（SD）4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]034）最終投与日
f：ラット（SD）2 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]032）最終投与日
g：サル（Cynomolgus）4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]035）最終投与日
h：サル（Cynomolgus）2 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]033）最終投与日
i：ミニブタ（Göttingen）39 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]133）最終投与日
j：ミニブタ（Göttingen）16 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]734）最終投与日
k：HP-3000 を用いた臨床試験（JP-03 試験、5.3.3.2-1 参照）における HP-3000 20.3mg 反復投与時の投与 7 日目

Confidential

2.6.7.3.4 *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max}（ng/mL）

被験物質：ロピニロール塩酸塩

mg/kg/d	マウス		ラット		サル		ミニブタ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.34[a)]									4 34[n)]
1					10.2[j)]	5.03[j)]	3.25[l)]	7.14[l)]	
1.5					7.33[k)]	11.4[k)]			
2			0.00[h)]	0.00[h)]			9.11[m)]	8.62[m)]	
3					24.6[j)]	19.7[j)]			
4							13.8[l)]	20.1[l)]	
5					47.0[k)]	46.0[k)]			
6			0 266[i)] 0.186[h)]	0 293[i)] 0.281[h)]			29.5[m)]	40.2[m)]	
10					118[j)]	87.3[j)]			
15					157[k)]	126[k)]			
18			0.861[i)] 1.35[h)]	1.32[i)] 1.67[h)]					
24～65	434[b)]	921[b)]							
43～51		349[c)]							
45～51		289[d)]							
45～71	953[e)]	1630[e)]							
52～71	901[f)]	1710[f)]							
54			21.0[i)]	20.4[i)]					
77～218	1290[b)]	1170[b)]							
142～169		1740[c)]							
142～238	562[e)]	1270[e)]							
153～174		757[d)]							
163～231	700[f)]	1430[f)]							
236～660	967[b)]	2870[b)]							

（続く）

Confidential

2.6.7.3.4 *N*-デスプロピルロピニロールの C_{max}（ng/mL）（続き）

被験物質：ロピニロール塩酸塩

mg/kg/d	マウス		ラット		サル		ミニブタ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
447～532		1770[g)]							
451～560		2940[c)]							
452～726	912[e)]	1940[e)]							
470～540		2620[g)]							
483～539		1700[d)]							
498～735	1320[f)]	1960[f)]							

a：ヒトの体重を 60kg として換算

b：マウス（B6C3F1）104 週間経皮投与長期がん原性試験（試験番号：[redacted]8152）投与 26 週目

c：マウス（CD-1）中期皮膚発がん性試験（試験番号：[redacted]35）最終投与日（投与後 4 時間の血漿中濃度）

d：マウス（CD-1）中期皮膚発がん性試験（用量設定試験）（試験番号：[redacted]123）最終投与日（投与後 4 時間の血漿中濃度）

e：マウス（B6C3F1）13 週間反復経皮投与用量設定試験（試験番号：[redacted]7071）投与 13 週目

f：マウス（B6C3F1）4 週間反復経皮投与用量設定予備試験（試験番号：[redacted]572）最終投与日

g：マウス（CD-1）中期皮膚発がん性試験（追加試験）（試験番号：[redacted]001）最終投与日（投与後 4 時間の血漿中濃度）

h：ラット（SD）4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]034）最終投与日

i：ラット（SD）2 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]032）最終投与日

j：サル（Cynomolgus）4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]035）最終投与日

k：サル（Cynomolgus）2 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]033）最終投与日

l：ミニブタ（Göttingen）39 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]133）最終投与日

m：ミニブタ（Göttingen）16 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号：[redacted]734）最終投与日

n：HP-3000 を用いた臨床試験（JP-03 試験、5.3.3.2-1 参照）における HP-3000 20.3mg 反復投与時の投与 7 日目

Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（ロットごと）一覧

被験物質：ロピニロール塩酸塩

ロピニロール塩酸塩を用いた試験

原薬ロット番号	含有量（%）	試験番号	試験の種類
規格：	[redacted]～[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]572	マウス長期がん原性試験（用量設定予備試験）
		[redacted]7071	マウス長期がん原性試験（用量設定試験）
[redacted]	[redacted]	[redacted]123	マウス中期皮膚発がん性試験（用量設定試験）
		[redacted]35	マウス中期皮膚発がん性試験
[redacted]	[redacted]	[redacted]8152	マウス長期がん原性試験
		[redacted]001	マウス中期皮膚発がん性試験（追加試験）

HP-3000[redacted] 又は HP-3000（ロピニロール塩酸塩を含有するテープ製剤）を用いた試験

製剤		試験番号	試験の種類
ロット番号	含有量（%）		
申請規格	[redacted]～[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]032	ラット 2 週間反復経皮投与毒性試験
		[redacted]036	ウサギ皮膚一次刺激性試験
		[redacted]037	モルモット皮膚感作性試験
		[redacted]053	モルモット皮膚光感作性試験
[redacted]	[redacted]	[redacted]033	サル 2 週間反復経皮投与毒性試験
[redacted]	[redacted]	[redacted]034	ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験
[redacted]	[redacted]	[redacted]035	サル 4 週間反復経皮投与毒性試験
[redacted]	[redacted]	[redacted]734	ミニブタ 16 週間反復経皮投与毒性試験
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]133	ミニブタ 39 週間反復経皮投与毒性試験
[redacted]	[redacted]	[redacted]5236	ウサギ皮膚累積刺激性試験

Confidential

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験を実施しなかった。

Confidential

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1 ラット 2 週間反復経皮投与毒性試験

報告書の題名：A two-week repeated dose percutaneous toxicity study of HP-3000 patch in rats

被験物質：ロピニロール塩酸塩

動物種／系統：ラット／SD　　投与期間：2 週間　　試験番号：[redacted]032

試験開始週齢：8 週齢　　休薬期間：設定せず　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

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

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

特記事項：投与には HP-3000[redacted] ［[redacted] mg/cm^2］を使用した。

背部皮膚（背部左右 2 ヵ所でのローテーション投与）に 2 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間）した。

無毒性量：雄；18mg/kg/d、雌；6mg/kg/d

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		6		18		54	
	cm^2/kg/d	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（n＝3）を用いて算出］[a)]											
ロピニロール											
投与開始日（投与 0 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	6.58	12.4	18.0	36.1	46.3	60.6
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	12.0	8.0	24.0	8.0	24.0	12.0
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	110	180	296	496	785	1140
投与 6 日目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	11.9	13.6	34.6	72.8	110	146
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	12.0	4.0	12.0	4.0	12.0	8.0
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	218	194	606	927	1970	2500
最終投与日（投与 13 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	13.5	20.2	40.3	66.2	170	148
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	8.0	2.0	8.0	4.0	8.0	8.0
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	234	283	738	913	2870	2670

（続く）

Confidential

2.6.7.7.1　ラット 2 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]032

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		6		18		54	
	$cm^2/kg/d$	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（n = 3）を用いて算出］[a)]											
N-デスプロピルロピニロール											
投与開始日（投与 0 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	0.00	0.186	0.142	0.567	0.707	3.47
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	N.C.	8.0	24.0	8.0	24.0	24.0
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	0.00	1.83	1.73	6 37	9.80	43.1
投与 6 日目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	0.113	0.343	0.791	2.07	6.63	19.5
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	2.0 or 24.0	12.0	12.0	8.0	12.0	12.0
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	2.35	5.18	11.5	28.7	110	285
最終投与日（投与 13 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	0.266	0.293	0.861	1 32	21.0	20.4
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	8.0	12.0	12.0	8.0	8.0	12.0
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	2.26	4.63	14.9	22.2	279	308
特記すべき所見											
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
投与部位の外観観察	紅斑	1	0	9	9	10	9	10	9	10	10
体重（g）	投与-1 日目	261.0 ± 13.3	179 ± 9.5	262.4 ± 12.3	179.4 ± 7.9	259.4 ± 14.2	180.0 ± 8.4	260.7 ± 12.4	179.4 ± 7.1	260.9 ± 15.0	179..4 ± 8.3
	投与 6 日目	277.1 ± 20.8	188.6 ± 19.6	282.8 ± 21.7	187.8 ± 13.7	274.7 ± 14.1	187.5 ± 13.2	267.7 ± 17.6	184.4 ± 6.6	251.6 ± 17.9**	185.6 ± 8.9
	投与 13 日目	295.7 ± 23.3	198.3 ± 24.4	306.7 ± 24.0	202.7 ± 15.3	295.9 ± 21.0	203.6 ± 19.4	282.2 ± 22.0	194.9 ± 8.2	275.4 ± 18.5**	195.7 ± 15.2
体重増加量（g）	投与 6 日目	16.1 ± 12.7	9.5 ± 11.5	20.4 ± 14.3	8.4 ± 11 9	15.3 ± 7.3	7.5 ± 8.4	7.0 ± 11.0	5.0 ± 5.6	-9.3 ± 17.8**	6.2 ± 4.0
	投与 13 日目	18.6 ± 7.2	9.7 ± 6.6	23.9 ± 6.3	14.9 ± 13.2	21.2 ± 12 5	16.1 ± 8.9	14.5 ± 10.6	10.5 ± 7.2	23.8 ± 9.6	10.1 ± 8.6
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	赤血球数（$10^6/mm^3$）	7.592 ± 0.327	7.206 ± 0.294	7.541 ± 0.360	7.163 ± 0.387	7.589 ± 0.323	7.871 ± 0.611*	7.733 ± 0.566	7.796 ± 0.545*	7.586 ± 0 282	8.075 ± 0.717**

（続く）

Confidential

2.6.7.7.1　ラット 2 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]032

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		6		18		54	
	$cm^2/kg/d$	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
血液学的検査	ヘマトクリット(%)	43.62 ± 1.88	39.54 ± 1.96	42.68 ± 1.69	39.47 ± 1.35	43.65 ± 2.45	42.62 ± 2.99*	44.36 ± 2.71	43.01 ± 3.02*	43.34 ± 1.61	44.52 ± 3.23**
	ヘモグロビン(g/dL)	14.84 ± 0.63	14.12 ± 0.69	14.61 ± 0.50	14.01 ± 0.57	14.72 ± 0.76	15.29 ± 1.17*	15.12 ± 0.95	15.33 ± 1.12*	14.66 ± 0.60	15.79 ± 1.15**
	PT（s）	13.09 ± 2.22	9.23 ± 0.25	12.83 ± 0.99	9.26 ± 0.51	13.02 ± 1.14	11.08 ± 2.43	11.05 ± 1.20*	12.19 ± 3.91*	10.47 ± 0.51**	14.49 ± 5.99*
	好酸球数（$10^3/mm^3$）	0.088 ± 0.031	0.054 ± 0.045	0.080 ± 0.031	0.032 ± 0.030	0.094 ± 0.039	0.029 ± 0.029	0.070 ± 0.038	0.013 ± 0.008	0.029 ± 0.037**	0.032 ± 0.032
	単球数（$10^3/mm^3$）	0.280 ± 0.210	0.064 ± 0.041	0.302 ± 0.092	0.050 ± 0.033	0.289 ± 0.131	0.070 ± 0.040	0.302 ± 0.217	0.083 ±0.034	0.109 ± 0.091**	0.138 ± 0.061**
	単球比率（%）	3.73 ± 1.53	1.39 ± 0.72	3.69 ± 0.95	1.41 ± 0.76	3.41 ± 0 59	1.99 ± 1.09	3.63 ± 1.81	2.25 ± 0.99	1.70 ± 0.87**	2.66 ± 0.69**
血液生化学的検査	CPK（IU/L）	427.4 ± 168.0	626.0 ± 184.1	551.0 ± 199.5	535.7 ± 216.7	322.4 ± 105.1*	964.8 ± 446.5*	633.1 ± 231.5	896.0 ± 666.1	660.4 ± 169.7	1317.0 ± 832.4**
	総ビリルビン（mg/dL）	0.051 ± 0.018	0.058 ± 0.006	0.039 ± 0.006	0.050 ± 0.011	0.049 ± 0.010	0.062 ± 0.023	0.059 ± 0.019**	0.085 ± 0.042**	0.056 ± 0.013*	0.096 ± 0.065**
	BUN（mg/dL）	20.04 ± 2.31	30.92 ± 8.34	20.57 ± 2.81	28.58 ± 7.72	23.70 ± 4.16	38.67 ± 10.01	29.97 ± 9.06**	46.41 ± 8.18**	35.23 ± 7.89**	40.78 ± 10.98*
	AST（IU/L）	139.5 ± 36.2	157.2 ± 37.6	180.9 ± 104.2	153.0 ± 64.0	132.4 ± 41.2	203.2 ± 79.7	182.4 ± 74.9	263.8 ± 214.6	221.7 ± 121.6	251.3 ± 85.5**
	ALT（IU/L）	40.5 ± 13.1	32.7 ± 8.7	60.0 ± 56.5	34.6 ± 15.7	41.6 ± 18 1	40.9 ± 20.9	48.4 ± 30.7	67.3 ± 70.7	74.8 ± 67.2	58.7 ± 18.3**
	カルシウム（mg/dL）	8.93 ± 0.19	8.59 ± 0.32	9.03 ± 0.19	8.69 ± 0.37	9.09 ± 0 27	8.45 ± 0.47	8 91 ± 0.31	8.64 ± 0.34	8.54 ± 0.47*	8.59 ± 0.47
	ナトリウム（mEq/L）	145.9 ± 1.0	143.8 ± 1.5	146.0 ± 1.4	145.1 ± 1.0	146.4 ± 1 2	142.7 ± 2.5	146.1 ± 1.4	143.1 ± 3.3	144.7 ± 1.2	139.5 ± 6.0*
	カリウム（mEq/L）	3.72 ± 0.19	3.69 ± 0.28	3.86 ± 0.17	3.61 ± 0.15	3.89 ± 0 54	3.89 ± 0.47	3 97 ± 0.32	4.1 ± 0.69	4.20 ± 0.12*	4.47 ± 0.90*
器官重量（絶対重量、mg）	下垂体	8.93 ± 0.97	10.74 ± 1.58	9.97 ± 1.33	11.82 ± 2.13	9.02 ± 1 18	10.35 ± 1.70	8 37 ± 1.44*	8.92 ± 1.53**	8.75 ± 0 53	8.63 ± 1.16**
	卵巣（右）	N.A.	31.78 ± 5.50	N.A.	33.82 ± 6.59	N.A.	37.59 ± 7.51	N.A.	45.83 ± 4.57**	N.A.	48.11 ± 12.43*
	卵巣（左）	N.A.	30.58 ± 6.49	N.A.	33.31 ± 5.47	N.A.	36.50 ± 5.55	N.A.	40.40 ± 4.36*	N.A.	44.92 ± 8.38**
	卵巣（左右）	N.A.	62.36 ± 11 51	N.A.	67.13 ± 11.20	N.A.	74.09 ± 12.25	N.A.	86.23 ± 7.71**	N.A.	93.03 ± 19.43**

（続く）

Confidential

2.6.7.7.1　ラット 2 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]032

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		6		18		54	
	cm^2/kg/d	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
器官重量（絶対重量、mg）	顎下腺（右）	269.7 ± 34.8	195.7 ± 33.0	285.9 ± 35.9	195.1 ± 15.4	273.7 ± 35.0	184.3 ± 24.9	264.9 ± 31.8	166.6 ± 14.8*	241.2 ± 29.0*	167.2 ± 24.4*
	顎下腺（左）	272.6 ± 37.5	195.3 ± 28.2	281.5 ± 32.8	192.8 ± 14.1	280.6 ± 34.6	177.8 ± 21.2	263.8 ± 28.8	163.8 ± 15.3*	240.8 ± 30.9*	166.9 ± 21.1*
	顎下腺（左右）	542.3 ± 70.6	391.0 ± 60.5	567.4 ± 66.7	387.9 ± 28.4	554.3 ± 67.2	362.1 ± 45.3	528.7 ± 59.3	330.4 ± 29.5*	482.0 ± 59.0*	334.1 ± 44.7*
	脾臓	598.4 ± 104.1	389.2 ± 93.3	651.7 ± 91.0	415.2 ± 56.5	598.5 ± 103.2	318.0 ± 97.4	518.0 ± 101.8*	283.7 ± 68.1*	518.4 ± 106.1*	287.4 ± 133.0*
器官重量（相対重量、mg/100gBW）	下垂体	3.35 ± 0.30	6.20 ± 0.53	3.63 ± 0.35	6.74 ± 0.97	3.40 ± 0.42	5.88 ± 0.78*	3.31 ± 0.39	5.40 ± 0.85**	3.61 ± 0 14	5.09 ± 0.48**
	卵巣（右）	N.A.	18.39 ± 2.92	N.A.	19.36 ± 3.57	N.A.	21.57 ± 4.95	N.A.	27.79 ± 2.72**	N.A.	28.20 ± 5.90**
	卵巣（左）	N.A.	17.55 ± 2.66	N.A.	19.14 ± 3.39	N.A.	20.94 ± 3.97	N.A.	24.50 ± 2.69**	N.A.	26.40 ± 3.73**
	卵巣（左右）	N.A.	35.94 ± 5.19	N.A.	38.51 ± 6.49	N.A.	42.55 ± 8.57	N.A.	52.30 ± 4.67**	N.A.	54.58 ± 8.53**
	顎下腺（右）	101.7 ± 11.6	112.3 ± 11.1	104.6 ± 13.5	111.9 ± 9.7	103.0 ± 10.7	104.6 ± 7.7	105.2 ± 7.4	101.0 ± 8.5	99.7 ± 9.6	98.6 ± 12.9*
	顎下腺（左）	102.4 ± 11.0	112.7 ± 11.6	103.1 ± 12.9	110.5 ± 7.5	105.8 ± 11.3	100.9 ± 6.6	105.1 ± 7.9	99.3 ± 9.0*	99.4 ± 8.4	98.6 ± 10.8*
	顎下腺（左右）	203.8 ± 21.7	224.8 ± 21.7	207.6 ± 25.9	222.4 ± 16.6	208.7 ± 20.9	205.3 ± 13.2	210.3 ± 14.6	200 1 ± 17.1*	198.8 ± 17.6	197.5 ± 23.1*
	脾臓	224.5 ± 30.7	222.2 ± 37.7	237.4 ± 27.2	237.4 ± 27.0	224.8 ± 32.4	178.0 ± 41.5*	205.5 ± 32.4	171.4 ± 38.4**	213.5 ± 37.7	166.0 ± 62.3**
剖検	腺胃粘膜黒色斑	0	1	0	0	0	3	1	6	3	8
	腺胃粘膜白色斑	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺胃粘膜陥没斑	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
	腺胃粘膜赤色斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
病理組織学的検査	腺胃粘膜のびらん										
	軽微	0	2	0	0	0	0	1	2	4	1
	軽度	0	0	0	0	0	3	0	4	1	7
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺胃粘膜の潰瘍										
	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

（続く）

Confidential

2.6.7.7.1　ラット 2 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]032

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		6		18		54	
	cm^2/kg/d	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
病理組織学的検査	卵巣（右）における黄体の長期残存	N.A.		N.A.		N.A.		N.A.		N.A.	
	軽微		0		0		0		1		1
	軽度		0		0		0		0		3
	卵巣（左）における黄体の長期残存	N.A.		N.A.		N.A.		N.A.		N.A.	
	軽微		0		0		0		1		2
	軽度		0		0		0		0		2
	胸腺萎縮										
	軽微	0	1	0	0	0	3	1	4	4	3
	軽度	0	1	0	0	0	2	1	4	0	4
	胸腺におけるアポトーシス小体増加										
	軽微	0	1	0	0	0	2	1	3	4	3
	軽度	0	0	0	0	0	1	0	3	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	2	1	1	0	3
	重度	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1

投与量はロピニロール塩酸塩量を示す。表中の数字は測定値（平均値 ± 標準偏差）又は発現例数を示す。

BLQ：Below the lower limit of quantification（< 0 1ng/mL）、N.T.：not tested、N.A.：not applicable、N.C.：not calculated、-：特記すべき所見なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$［vs 基剤対照群、Dunnett's test or Dunnett-type test (Miller's test)］

a：TK パラメータは、平均値のみ記載した（スパースサンプリングのため、標準偏差は算出しない）。

Confidential

2.6.7.7.2 ラット 4 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：A four-week repeated dose percutaneous toxicity study of HP-3000 patch in rats and subsequent four-week recovery study

被験物質：ロピニロール塩酸塩

動物種／系統：ラット／SD　　投与期間：4 週間　　試験番号：[redacted]034

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：4.2.3.2-2

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

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

特記事項：投与には HP-3000[redacted]（[redacted]、[redacted]mg/cm^2）を使用した。背部皮膚（背部左右 2 ヵ所でのローテーション投与）に 4 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間）した。

無毒性量：雄；18mg/kg/d、雌；6mg/kg/d

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		2		6		18	
	cm^2/kg/d	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：10	雌：10	雄：15[a)]	雌：15[a)]	雄：15[a)]	雌：15[a)]	雄：10	雌：10	雄：15[a)]	雌：15[a)]
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（n＝3）を用いて算出］[b)]											
ロピニロール											
投与開始日（投与 0 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	0.464	2.32	2.36	3.84	10.7	16.5
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	12.0	12.0	12.0	24.0	24.0	24.0
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	5.52	30.1	37.5	44.2	114	283
投与 13 日目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	8.49	5.50	17.6	16.9	49.6	53.6
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	4.0	2.0	8.0	8.0	8.0	2.0
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	107	88.5	264	247	916	767
最終投与日（投与 27 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	4.97	6.59	15.6	10.4	179	43.2
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	8.0	2.0	12.0	8.0	4.0	8.0
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	84.5	81.4	276	195	1380	815

（続く）

Confidential

2.6.7.7.2　ラット 4 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]034

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		2		6		18	
	cm^2/kg/d	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：10	雌：10	雄：15[a)]	雌：15[a)]	雄：15[a)]	雌：15[a)]	雄：10	雌：10	雄：15[a)]	雌：15[a)]
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（n = 3）を用いて算出］[b)]											
N-デスプロピルロピニロール											
投与開始日（投与 0 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	0.00	0.00	0.0780	0.0340	0.0833	0.391
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	24.0	12.0	24.0	12.0
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	0.00	0.00	0.468	0.272	0.788	6.17
投与 13 日目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	0.236	0.126	0.272	0.472	1.79	2.54
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	4.0	2.0	8.0	8.0	8.0	2.0
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	1.53	0.944	5.13	5.62	25.8	32.9
最終投与日（投与 27 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	0.00	0.00	0.186	0.281	1.35	1.67
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	4.0	8.0	4.0	8.0
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	0.00	0.00	3.28	3.86	20.6	22.6
特記すべき所見											
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
投与部位の外観観察	紅斑	0	0	8	13	1	9	6	9	8	7
体重		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	PT（s）	14.73 ± 2.57	9.18 ± 0.33	14.94 ± 3.79	9.63 ± 1.53	13.90 ± 2.00	9.24 ± 0.41	15.45 ± 4.65	10.23 ± 1.29	14.48 ± 2.50	11.43 ± 3.07*
血液生化学的検査	総コレステロール（mg/dL）	43.7 ± 7.4	42.8 ± 10.2	53.3 ± 5.1	43.0 ± 19.2	51.4 ± 15.0	40.9 ± 10.8	50.9 ± 4.8	30.0 ± 12.1	51.4 ± 7.7	22.7 ± 11.0**
器官重量（絶対重量、mg）	下垂体	10.09 ± 0.99	11.82 ± 2.59	9.91 ± 1.17	12.45 ± 1.79	9.47 ± 1 17	12.77 ± 2.34	8.95 ± 1.35	11.36 ± 2.18	9.73 ± 1.44	9.97 ± 1.10*
	卵巣（右）	N.A.	34.95 ± 6.55	N.A.	39.20 ± 9.68	N.A.	39.27 ± 11.37	N.A.	44.79 ± 12.12	N.A.	59.97 ± 16.37**
	卵巣（左）	N.A.	32.90 ± 6.01	N.A.	33.81 ± 8.05	N.A.	38.31 ± 9.93	N.A.	42.31 ± 10.43	N.A.	58.05 ± 14.47**

（続く）

Confidential

2.6.7.7.2　ラット 4 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]034

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		2		6		18	
	cm^2/kg/d	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：10	雌：10	雄：15[a)]	雌：15[a)]	雄：15[a)]	雌：15[a)]	雄：10	雌：10	雄：15[a)]	雌：15[a)]
器官重量（絶対重量、mg）	卵巣（左右）	N.A.	67.85 ± 10.67	N.A.	73.01 ± 17.09	N.A.	77.58 ± 19.59	N.A.	87.10 ± 21.25	N.A.	118.02 ± 29.37**
	副腎（右）	29.39 ± 3.47	31.36 ± 4.15	25.72 ± 2.82	32.39 ± 3.73	27.50 ± 3.08	36.02 ± 8.42	27.74 ± 3.55	39.05 ± 5.13*	27.43 ± 2.87	37.27 ± 5.38
	副腎（左）	31.68 ± 3.84	34.48 ± 3.90	28.00 ± 3.39	34.51 ± 4.44	27.95 ± 2.57	39.05 ± 8.63	30.14 ± 3.33	42.98 ± 5.55*	29.69 ± 2.83	40.80 ± 6.45
	副腎（左右）	61.07 ± 7 11	65.84 ± 7.83	53.72 ± 6.09	66.90 ± 7.95	55.45 ± 5.36	75.07 ± 16.84	57.88 ± 6.73	82.03 ± 10.38*	57.12 ± 5.60	78.07 ± 11.56
器官重量（相対重量、mg/100gBW）	下垂体	3.58 ± 0.28	6.33 ± 1.32	3.57 ± 0.31	6.75 ± 0.94	3.37 ± 0.40	6.55 ± 1.00	3.04 ± 0.38**	5.92 ± 1.18	3.36 ± 0.43	5.42 ± 0.50*
	卵巣（右）	N.A.	18.76 ± 3.34	N.A.	21.24 ± 5.05	N.A.	19.95 ± 4.72	N.A.	23.22 ± 5.99	N.A.	32.32 ± 7.34**
	卵巣（左）	N.A.	17.66 ± 3.06	N.A.	18.31 ± 4.17	N.A.	19.45 ± 3.77	N.A.	21.88 ± 4.92	N.A.	31.33 ± 6.73**
	卵巣（左右）	N.A.	36.41 ± 5.37	N.A.	39.56 ± 8.84	N.A.	39.35 ± 7.33	N.A.	45.12 ± 10.22	N.A.	63.69 ± 13.20**
	副腎（右）	10.52 ± 1.58	16.80 ± 1.74	9.27 ± 0.84	17.56 ± 1.94	9.84 ± 1 50	18.31 ± 2.96	9.49 ± 1.27	20.40 ± 3.11	9.50 ± 0.89	20.26 ± 2.93
	副腎（左）	11.33 ± 1.51	18.50 ± 1.69	10.07 ± 0.88	18.72 ± 2.54	10.04 ± 1.57	19.88 ± 3.23	10.32 ± 1.14	22.48 ± 3.47*	10.28 ± 0.82	22.17 ± 3.49*
	副腎（左右）	21.85 ± 3.06	35.31 ± 3.31	19.36 ± 1.66	36.29 ± 4.38	19.92 ± 3.01	38.18 ± 6.01	19.80 ± 2.36	42.89 ± 6.46*	19.78 ± 1.64	42.45 ± 6.26*
剖検	腺胃粘膜黒色斑	0	1	0	4	0	2	0	5	1	6
病理組織学的検査	腺胃粘膜のびらん										
	軽微	1	1	0	3	0	2	0	3	0	1
	軽度	0	0	0	1	0	1	0	2	1	3
	中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
	下垂体中葉の萎縮										
	軽微	0	0	0	0	0	0	1	1	2	5
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
	卵巣（右）における黄体の長期残存										
	軽微	N.A.	0	N.A.	0	N.A.	1	N.A.	0	N.A.	3
	軽度		0		0		0		2		3
	中等度		0		0		0		0		4

（続く）

Confidential

2.6.7.7.2　ラット 4 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]034

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		2		6		18	
	cm^2/kg/d	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：10	雌：10	雄：15[a)]	雌：15[a)]	雄：15[a)]	雌：15[a)]	雄：10	雌：10	雄：15[a)]	雌：15[a)]
病理組織学的検査	卵巣（左）における黄体の長期残存										
	軽微	N.A.	0	N.A.	0	N.A.	1	N.A.	0	N.A.	3
	軽度		0		0		0		2		4
	中等度		0		0		0		0		3
	胸腺萎縮										
	軽微	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3
	胸腺におけるアポトーシス小体増加										
	軽微	2	4	4	3	4	5	4	2	3	1
	軽度	1	3	2	4	1	4	0	3	3	2
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	2	1	4
回復性試験		N.T.	N.T.	-	-	-	-	N.T.	N.T.	-	-

投与量はロピニロール塩酸塩量を示す。表中の数字は測定値（平均値 ± 標準偏差）又は発現例数を示す。

BLQ：Below the lower limit of quantification（< 0 1ng/mL）、N.T.：not tested、N.A.：not applicable、-：特記すべき所見なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$［vs 基剤対照群、Dunnett's test or Dunnett-type test (Miller's test)］

a：回復性試験の 5 例を含む。

b：TK パラメータは、平均値のみ記載した（スパースサンプリングのため、標準偏差は算出しない）。

Confidential

2.6.7.7.3 サル 2 週間反復経皮投与毒性試験

報告書の題名：A two-week repeated dose percutaneous toxicity study of HP-3000 patch in monkeys

被験物質：ロピニロール塩酸塩

動物種／系統：サル／カニクイ　　投与期間：2 週間　　試験番号：[redacted]033

試験開始月齢：3～5 才齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-3

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

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

特記事項：投与には HP-3000[redacted] ［[redacted] mg/cm^2］を使用した。

背部皮膚（背部左右 2 ヵ所でのローテーション投与）に 2 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間）した。

無毒性量：雌雄ともに 5mg/kg/d

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1.5		5		15	
	cm^2/kg/d	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（n＝3）を用いて算出］											
ロピニロール											
投与開始日（投与 0 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	4.43± 0.49	5.09 ± 1.23	26.5 ± 6.2	19.3 ± 3.9	74.5 ± 24.9	46.7 ± 10.8
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	24.0 ± 0.0	20.0 ± 6.9	24.0 ± 0.0	18.7 ± 9.2	20.0 ± 6 9	18.7 ± 9.2
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	68.1 ± 9.0	96.4 ± 30.8	398 ± 125	325 ± 72	1180 ± 460	820 ± 330
投与 6 日目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	11.8 ± 0.7	12.0 ± 5.0	44.0 ± 10.0	38.1 ± 9.8	144 ± 55	113 ± 50
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	3.3 ± 1.2	4.0 ± 0.0	7 3 ± 5.0	6.7 ± 2.3	4.0 ± 4.0	12.0 ± 12.0
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	195 ± 21	207 ± 59	854 ± 194	710 ± 160	2620 ± 950	2140 ± 920
最終投与日（投与 13 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	9.28 ± 2 51	10.7 ± 5.0	54.1 ± 14.8	34.5 ± 8.0	140[a)]	102 ± 10
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	5.3 ± 2.3	5.3 ± 2.3	4.0 ± 0.0	4.0 ± 0.0	10.0[a)]	3.3 ± 4.2
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	170 ± 36	193 ± 65	862 ± 179	636 ± 73	2590[a)]	2190 ± 260

（続く）

Confidential

2.6.7.7.3　サル 2 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]033

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1.5		5		15	
	$cm^2/kg/d$	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（n = 3）を用いて算出］											
N-デスプロピルロピニロール											
投与開始日（投与 0 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	3.38 ± 0.57	5.12 ± 1.49	20.9 ± 8.1	16.1 ± 3.3	57.2 ± 26.1	43.0 ± 10.0
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	41.1 ± 11.8	72.1 ± 25.3	251 ± 122	205 ± 51	721 ± 362	517 ± 166
投与 6 日目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	8.09 ± 1.25	11 1 ± 3.0	40.0 ± 6.8	40.0 ± 9.2	178 ± 86	114 ± 41
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	6.7 ± 4.6	4.0 ± 0.0	10.7 ± 2.3	4.7 ± 3.1	8.0 ± 0.0	8.7 ± 13.3
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	160 ± 36	189 ± 32	835 ± 130	801 ± 202	3320 ± 1270	2230 ± 820
最終投与日（投与 13 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	7.33 ± 2.47	11.4 ± 2.6	47.0 ± 10.1	46.0 ± 12.2	157[a)]	126 ± 23
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	9.3 ± 4.6	4.0 ± 0.0	6.7 ± 4.6	4.7 ± 3.1	10.0[a)]	6.7 ± 4.6
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	147 ± 46	206 ± 24	882 ± 215	852 ± 223	3160[a)]	2720 ± 520
特記すべき所見											
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	自発運動亢進	0	0	0	0	0	0	0	1	3	3
投与部位の外観観察	紅斑	0	0	3	2	1	0	2	0	1	0
体重											
投与 6 日目		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
投与 13 日目		-	-	-	-	-	-	-	-	減少：1	-
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	心拍数	-	-	-	-	減少：2	-	減少：1	-	減少：2	-
	QT	-	-	-	-	延長：2	-	延長：1	-	延長：2	-
尿検査	尿量	-	-	-	-	-	-	-	-	高値：1	高値*：1
	ナトリウム	-	-	-	-	-	-	-	-	高値*：1	高値*：1
	塩素	-	-	-	-	-	-	-	-	-	高値*：1
血液学的検査	白血球数	-	-	-	-	-	-	-	-	高値：1	-
	血小板数	-	-	-	-	-	-	-	-	高値*：2	-

（続く）

Confidential

2.6.7.7.3 サル2週間反復経皮投与毒性試験（続き） 試験番号：[redacted]033

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1.5		5		15	
	$cm^2/kg/d$	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
血液学的検査	好中球数	-	-	-	-	-	-	-	-	高値*：1	-
血液生化学的検査	AST	-	-	-	-	-	-	高値：1	-	高値*：3	-
	ALT	-	-	-	-	-	-	高値：1	-	高値*：2	-
	総ビリルビン	-	-	-	-	-	-	-	-	高値：1	-
	総コレステロール	-	-	-	-	-	-	-	-	低値：2	-
	総蛋白	-	-	-	-	-	-	-	-	-	低値：1
	アルブミン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	低値：1
器官重量（絶対重量）	胸腺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	低値*：1
	顎下腺	-	-	-	-	-	-	-	高値：1	高値：1	高値*：2
器官重量（相対重量）	胸腺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	低値*：1
	顎下腺	-	-	-	-	-	-	-	高値：1	高値：1	高値*：2
剖検		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	胸腺萎縮										
	軽微	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3
	脂肪組織の萎縮 心外膜（右）										
	軽微	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1
	心外膜（左）										
	軽微	0	0	0	0	0	0	1	1	0	3
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
	腎臓（右）										
	軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
	腎臓（左）										
	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0

（続く）

Confidential

2.6.7.7.3　サル 2 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]033

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1.5		5		15	
	cm^2/kg/d	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
病理組織学的検査	脂肪組織の萎縮										
	非投与部位皮膚										
	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1
	投与部位皮膚（右）										
	軽微	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
	投与部位皮膚（左）										
	軽微	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
	大腿骨骨髄										
	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
	胸骨骨髄										
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0

投与量はロピニロール塩酸塩量を示す。表中の数字は測定値（平均値 ± 標準偏差）又は発現例数を示す。

BLQ：Below the lower limit of quantification（< 0 1ng/mL）、N.T.：not tested、N.A.：not applicable、-：特記すべき所見なし

*：$p < 0.05$［vs 基剤対照群、Dunnett's test or Dunnett-type test (Miller's test)］

a：15mg/kg/d 群の雄 1 例において、最終投与日（投与 13 日目）の貼付後 24 時間の TK サンプリング前に製剤剥離が確認された。本個体の毒性試験データを評価に用いることに問題はないと判断し、TK データ（最終投与日）については、参考値とし TK 解析からは除外した。

Confidential

2.6.7.7.4 サル 4 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：A four-week repeated dose percutaneous toxicity study of HP-3000 patch in monkeys and subsequent four-week recovery study

被験物質：ロピニロール塩酸塩

動物種／系統：サル／カニクイ　　投与期間：4 週間　　試験番号：[redacted]035

試験開始月齢：3～6 才齢　　休薬期間：4 週間　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-4

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

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

特記事項：投与には HP-3000[redacted]（[redacted]、[redacted]mg/cm^2）を使用した。背部皮膚（背部左右 2 ヵ所でのローテーション投与）に 4 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間）した。

無毒性量：雌雄ともに 10mg/kg/d

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1		3		10	
	cm^2/kg/d	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：5[a)]	雌：5[a)]	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5[a)]	雌：5[a)]
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（基剤対照群及び 10mg/kg/d 群：n = 5, 1 及び 3mg/kg/d 群：n = 3）を用いて算出］											
ロピニロール											
投与開始日（投与 0 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	2.78 ± 1.64	2.15 ± 0.20	13.1 ± 5.4	5.85 ± 1.43	23.4 ± 15.3	28.0 ± 6.9
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	28.5 ± 20.0	26.8 ± 2.1	177 ± 98	64.1 ± 21.1	289 ± 240	374 ± 106
投与 13 日目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	12.4 ± 7.5	6.34 ± 1.64	26.2 ± 7.5	18.2 ± 2.3	88.1 ± 13.0	75.9 ± 11.5
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	3.3 ± 1.2	6.7 ± 2.3	12.0 ± 10.6	6.7 ± 2.3	1.6 ± 1.7	4.4 ± 3.6
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	199 ± 80	144 ± 39	485 ± 114	382 ± 43	1730 ± 200	1550 ± 270
最終投与日（投与 27 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	11.5 ± 5.3	7.04 ± 1.66	31.7 ± 9.8	19.5 ± 5.4	84.6 ± 26.7	70.6 ± 9.6
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	3.3 ± 1.2	2.7 ± 2.3	1 3 ± 1.2	8.0 ± 4.0	6.4 ± 9.9	2.0 ± 0.0
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	183 ± 45	144 ± 40	494 ± 85	381 ± 45	1580 ± 398	1360 ± 230

（続く）

Confidential

2.6.7.7.4　サル 4 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]035

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1		3		10	
	$cm^2/kg/d$	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：5[a)]	雌：5[a)]	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5[a)]	雌：5[a)]
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（基剤対照群及び 10mg/kg/d 群：n = 5, 1 及び 3mg/kg/d 群：n = 3）を用いて算出］											
N-デスプロピルロピニロール											
投与開始日（投与 0 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	2.55 ± 1.62	1.75 ± 0.28	8.15 ± 1.95	4.19 ± 0.72	20.8 ± 16.6	20.8 ± 5.5
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	21.8 ± 14.7	16.7 ± 4.0	83.9 ± 32.7	38.4 ± 10.2	188 ± 168	199 ± 42
投与 13 日目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	12.6 ± 5.9	5.00 ± 1.59	24.5 ± 6.8	20.3 ± 4.6	110 ± 22	98.5 ± 26.7
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	4.0 ± 0.0	12.0 ± 0.0	10.7 ± 11.5	10.0 ± 12.2	4.4 ± 4.6	5.2 ± 6.3
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	230 ± 102	102 ± 24	461 ± 125	396 ± 96	2160 ± 290	2000 ± 500
最終投与日（投与 27 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	10.2 ± 4.3	5.03 ± 1.34	24.6 ± 1.9	19.7 ± 5.3	118 ± 47	87.3 ± 13.7
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	6.7 ± 4.6	12.0 ± 12.0	9.3 ± 12.9	13.3 ± 10.1	7.2 ± 9.5	3.6 ± 5.0
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	185 ± 61	99.2 ± 22.8	433 ± 37	388 ± 95	2260 ± 660	1740 ± 270
特記すべき所見											
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	自発運動亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
投与部位の外観観察	紅斑	0	0	2	2	3	3	2	2	3	4
	鱗屑	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0
体重		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	心拍数	-	-	-	-	-	-	-	-	減少：2	-
	QT	-	-	-	-	-	-	-	-	延長：2	-
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	血小板数										
	投与 13 日目	-	-	-	-	-	-	-	-	高値：2	-
	投与 27 日目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	AST										
	投与 13 日目	-	-	-	-	-	-	-	-	高値：1	高値：1
	投与 27 日目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

（続く）

Confidential

2.6.7.7.4　サル 4 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]035

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1		3		10	
	cm^2/kg/d	0		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：5[a)]	雌：5[a)]	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5[a)]	雌：5[a)]
血液生化学的検査	ALT										
	投与 13 日目	-	-	-	-	-	-	-	-	高値：1	-
	投与 27 日目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ALP										
	投与 13 日目	-	-	-	-	-	-	-	-	高値：1	-
	投与 27 日目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	脂肪組織の萎縮										
	心外膜（右）										
	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	心外膜（左）										
	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓（右）										
	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓（左）										
	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
回復性試験		N.T.	N.T.	-	-	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	-	-

投与量はロピニロール塩酸塩量を示す。表中の数字は測定値（平均値 ± 標準偏差）又は発現例数を示す。

BLQ：Below the lower limit of quantification（< 0 1ng/mL）、N.T.：not tested、N.A.：not applicable、-：特記すべき所見なし

a：回復性試験の 2 例を含む。

Confidential

2.6.7.7.5 ミニブタ 16 週間反復経皮投与毒性試験

報告書の題名：A 16-week repeated dose dermal toxicity study of HP-3000 patch in Göttingen minipigs

被験物質：ロピニロール塩酸塩

動物種／系統：ミニブタ／Göttingen　　投与期間：16 週間　　試験番号：[redacted]734

試験開始月齢：6～7 ヵ月齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-5

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

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

特記事項：投与には HP-3000（1.50mg/cm^2）を使用した。背部皮膚（背部左右 4 ヵ所でのローテーション投与）に 16 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間）した。

無毒性量：雌雄ともに 2mg/kg/d 未満

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		2		6	
	cm^2/kg/d	0		4.0		1 3		4.0	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（n＝3）を用いて算出］									
ロピニロール									
投与開始日（投与 1 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	8.26 ± 8.15	3.35 ± 0.92	15.8 ± 17 9	16.6 ± 10.2
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	16 ± 7	16 ± 7	20 ± 7	20 ± 7
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	113 ± 100	42.5 ± 8 2	229 ± 289	244 ± 195
投与 28 日目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	28.3 ± 5.4	25.4 ± 2.7	44.2 ± 7.4	74.2 ± 25.5
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	16 ± 7	8.0 ± 0.0
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	541 ± 94	460 ± 44	861 ± 110	1260 ± 350
最終投与日（投与 112 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	16.2 ± 0.6	14.7 ± 2.0	68.8 ± 36 9	65.3 ± 17.0
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	11 ± 2	12 ± 0	12 ± 0	9.3 ± 2.3
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	315 ± 24	289 ± 48	1250 ± 610	1030 ± 230

（続く）

Confidential

2.6.7.7.5　ミニブタ 16 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]734

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		2		6	
	cm^2/kg/d	0		4.0		1 3		4.0	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（n = 3）を用いて算出］									
N-デスプロピルロピニロール									
投与開始日（投与 1 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	4.32 ± 5.54	1.66 ± 0.42	5.08 ± 5.82	10.5 ± 8.0
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	20 ± 7	20 ± 7	20 ± 7	20 ± 7
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	46.6 ± 51.6	20.4 ± 3.6	60.7 ± 71.4	126 ± 99
投与 28 日目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	14.4 ± 5.3	16.4 ± 3 3	19.0 ± 3.7	51.6 ± 9.7
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	12 ± 0	11 ± 2	16 ± 7	12 ± 0
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	278 ± 105	311 ± 64	358 ± 87	926 ± 145
最終投与日（投与 112 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	9.11 ± 1.48	8.62 ± 1.34	29.5 ± 4.2	40.2 ± 8.0
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	13 ± 11	12 ± 0	16 ± 7	9.3 ± 2.3
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	195 ± 38	184 ± 30	524 ± 97	693 ± 123
特記すべき所見									
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	皮膚　赤色斑	0	0	0	0	0	0	1	2
	赤色化	0	0	0	1	2	0	3	1
投与部位の外観観察	紅斑　スコア 1	0	0	3	3	3	3	3	3
	スコア 2	0	0	0	0	0	1	1	2
体重（kg）	投与-1 週目	11.0 ± 1.88	10.9 ± 0.51	11.9 ± 0.40	11.0 ± 0.32	11.2 ± 0.78	10.6 ± 1.21	10.7 ± 1.42	11.1 ± 0.72
	投与 4 週目	12.7 ± 1.34	12.1 ± 0.61	13.4 ± 0.62	12.0 ± 0.58	12.0 ± 0.75	11.8 ± 0.87	11.7 ± 1.01	11.5 ± 0.66
	投与 8 週目	14.0 ± 0.90	13.2 ± 0.87	14.8 ± 0.87	13.2 ± 0.87	12.4 ± 1.24*	12.3 ± 0.61	12.0 ± 0.70*	11.9 ± 0.98
	投与 12 週目	16.4 ± 0.87	15.5 ± 1.20	17.0 ± 0.99	15.2 ± 1.02	13.9 ± 1.65*	13.5 ± 0.83	12.9 ± 0.35**	12.9 ± 0.61*
	投与 16 週目	17.9 ± 0.67	17.3 ± 1.10	18.3 ± 1.40	16.7 ± 1.42	14.3 ± 2.23*	14.6 ± 1.04	13.4 ± 0 25*	14.3 ± 0.45
体重増加量（kg）	投与-1～1 週	0.5 ± 0.10	0.3 ± 0.10	0.5 ± 0.15	0.1 ± 0.15	0.2 ± 0.20	0.5 ± 0.17	0.2 ± 0.06	0.4 ± 0.21
	投与 1～2 週	0.4 ± 0.17	0.2 ± 0.12	0.3 ± 0.00	0.2 ± 0.15	0.2 ± 0.12	0.0 ± 0.15	0.2 ± 0.25	-0.3 ± 0.06*
	投与 3～4 週	0.5 ± 0.32	0.4 ± 0.26	0.4 ± 0.06	0.3 ± 0.10	0.3 ± 0.06	0.4 ± 0.20	0.2 ± 0.30	0.2 ± 0.10
	投与 8～9 週	0.4 ± 0.53	0.5 ± 0.15	0.2 ± 0.12	0.4 ± 0.00	-0.1 ± 0.29	0.1 ± 0.10*	-0.3 ± 0.25	0.0 ± 0.10**
	投与 11～12 週	0.6 ± 0.17	0.4 ± 0.15	0.7 ± 0.26	0.4 ± 0.06	1.0 ± 0.29	0.2 ± 0.12	0.2 ± 0.26	0.1 ± 0.17
	投与 15～16 週	0.5 ± 0.35	0.6 ± 0.06	0.5 ± 0.10	0.2 ± 0.35	0.0 ± 0.38	0.4 ± 0.06	0.3 ± 0.31	0.3 ± 0.25

（続く）

Confidential

2.6.7.7.5　ミニブタ 16 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]734

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		2		6	
	cm^2/kg/d	0		4.0		1 3		4.0	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査		-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	グロブリン								
	投与 49 日目	-	-	-	-	-	-	-	-
	投与 113 日目	-	-	-	-	-	-	高値*：3	-
	尿素								
	投与 49 日目	-	-	-	-	-	-	-	-
	投与 113 日目	-	-	-	-	-	-	高値*：3	-
	A/G								
	投与 49 日目	-	-	-	-	-	-	低値：3	低値：3
	投与 113 日目	-	-	-	-	-	-	低値：3	低値：3
	総蛋白								
	投与 49 日目	-	-	-	-	-	-	高値：3	-
	投与 113 日目	-	-	-	-	-	-	高値*：3	-
器官重量		-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	投与部位皮膚								
	痂皮	0	0	0	0	0	0	2	0
	暗色斑	1	0	0	0	1	0	1	1
病理組織学的検査	投与部位皮膚								
	真皮の炎症								
	軽微	1	1	0	1	0	0	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
	痂皮形成								
	軽微	1	1	1	0	0	1	1	0

投与量はロピニロール塩酸塩量を示す。表中の数字は測定値（平均値 ± 標準偏差）又は発現例数を示す。

BLQ：Below the lower limit of quantification（< 0 1ng/mL）、N.T.：not tested、N.A.：not applicable、-：特記すべき所見なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（vs 基剤対照群、Dunnett's test or nonparametric Dunnett's test）

Confidential

2.6.7.7.6 ミニブタ 39 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：A 39-week repeated dose dermal toxicity study of HP-3000 patch in Göttingen minipigs and a subsequent 4-week recovery period

被験物質：ロピニロール塩酸塩

動物種／系統：ミニブタ／Göttingen　　投与期間：39 週間　　試験番号：[redacted]133

試験開始月齢：4～5 ヵ月齢　　休薬期間：4 週間　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-6

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

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

特記事項：投与には HP-3000（1.50mg/cm^2）を使用した。背部皮膚（背部左右 4 ヵ所でのローテーション投与）に 39 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間）した。

無毒性量：雌雄ともに 1mg/kg/d 未満

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1		4	
	cm^2/kg/d	0		2.67		0.67		2.67	
性別及び動物数		雄：4	雌：4	雄：6[a)]	雌：6[a)]	雄：4	雌：4	雄：6[a)]	雌：6[a)]
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（基剤対照群及び 4mg/kg/d 群：n = 6, 1mg/kg/d 群：n = 4）を用いて算出］									
ロピニロール									
投与開始日（投与 1 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	1.75 ± 0.60	0.901[b)]	18.2 ± 10 1	11.8 ± 5 5
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	24 ± 0	10[b)]	20 ± 6	22 ± 5
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	18.4 ± 7.5	15.0[b)]	247 ± 136	153 ± 79
投与 91 日目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	6.83 ± 2.96	8.50 ± 3.27	34.7 ± 8.3	25.8 ± 6.0
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	9.5 ± 5.0	14 ± 7	9.3 ± 2.1	11 ± 8
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	139 ± 65	166 ± 51	706 ± 176	524 ± 125
最終投与日（投与 273 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	10.2 ± 4.1	13.0 ± 4 5	32.0 ± 11.5	33.8 ± 8.3
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	6.0 ± 4.9	13 ± 8	5.0 ± 4.1	11 ± 10
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	179 ± 97	260 ± 73	598 ± 262	613 ± 170

（続く）

Confidential

2.6.7.7.6　ミニブタ 39 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]133

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1		4	
	cm^2/kg/d	0		2.67		0.67		2.67	
性別及び動物数		雄：4	雌：4	雄：6[a)]	雌：6[a)]	雄：4	雌：4	雄：6[a)]	雌：6[a)]
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（基剤対照群及び 4mg/kg/d 群：n = 6, 1mg/kg/d 群：n = 4）を用いて算出］									
N-デスプロピルロピニロール									
初回投与日（投与 1 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	0.665 ± 0.222	0.550[b)]	8.20 ± 3.26	5.42 ± 2.41
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	24 ± 0	24[b)]	24 ± 0	22 ± 5
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	5.98 ± 3.16	7.03[b)]	89.4 ± 40.7	62.0 ± 30.4
投与 91 日目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	2.93 ± 1.00	5.40 ± 1.60	17.0 ± 4.4	16.0 ± 4.9
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	9.5 ± 5.0	7.0 ± 5.8	13 ± 6	9.0 ± 8.8
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	55.6 ± 20.9	105 ± 25	353 ± 83	320 ± 92
最終投与日（投与 273 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	3.25 ± 1.44	7.14 ± 1.36	13.8 ± 5.0	20.1 ± 3.6
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	7.0 ± 5.8	9.0 ± 10.4	3.7 ± 2.3	11 ± 8
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	57.5 ± 29.2	144 ± 29	262 ± 111	365 ± 78
特記すべき所見									
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	皮膚の赤色化	2	3	2	2	3	2	6	6
	蹄の損傷	1	2	1	3	2	4	5	6
	痂皮	4	4	6	6	4	4	6	6
	損傷	4	4	6	6	3	4	6	6
投与部位の外観観察	紅斑　スコア 1	0	1	6	6	4	4	6	6
	スコア 2	0	1	4	2	4	4	6	6
	スコア 3	0	0	0	0	1	0	0	0
	浮腫　スコア 1	0	0	0	0	1	0	0	0
体重（kg）	投与-1 日目	7.8 ± 0.59	8.4 ± 0.25	8 2 ± 0.25	8.8 ± 0.41	7.8 ± 0.57	8.7 ± 0.32	8.4 ± 0.56	8.6 ± 0.50
	投与 28 日目	9.4 ± 0.67	10.8 ± 0.38	9.9 ± 0.43	11.0 ± 0.80	9.4 ± 1.01	10.8 ± 0.57	9.3 ± 0.57	10.5 ± 0.48
	投与 91 日目	11.9 ± 0.79	13.7 ± 0.60	13.4 ± 1.19	14.4 ± 1.02	11.7 ± 1.29	12.5 ± 0.48**	10.9 ± 0.59**	12.7 ± 0.91**
	投与 182 日目	19.5 ± 0.64	20.2 ± 0.66	21.4 ± 1.11	20.8 ± 1.64	18.3 ± 1.82**	16.8 ± 0.74***	16.7 ± 1.11***	17.3 ± 1.08***
	投与 273 日目	26.4 ± 0.68	25.6 ± 1.63	29.5 ± 2.40	26.4 ± 2.34	24.3 ± 1.28***	21.0 ± 1.01***	23.1 ± 1.48***	21.5 ± 1.29***

（続く）

Confidential

2.6.7.7.6　ミニブタ 39 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]133

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1		4	
	cm^2/kg/d	0		2.67		0.67		2.67	
性別及び動物数		雄：4	雌：4	雄：6[a)]	雌：6[a)]	雄：4	雌：4	雄：6[a)]	雌：6[a)]
体重増加量（kg）	投与 14～21 日	0.6 ± 0.10	0.7 ± 0.42	0.6 ± 0.10	0.5 ± 0.14	0.4 ± 0.17*	0.6 ± 0.17	0.2 ± 0.17***	0.5 ± 0.10
	投与 35～42 日	0.1 ± 0.21	0.1 ± 0.15	0.5 ± 0.23	0.3 ± 0.10	0.3 ± 0.05	0.6 ± 0.54	0.0 ± 0.18**	0.2 ± 0.14
	投与 42～49 日	0.2 ± 0.13	0.3 ± 0.08	0.3 ± 0.27	0.4 ± 0.18	0.0 ± 0.37	-0.1 ± 0.47**	-0.1 ± 0.19	0.2 ± 0.12
	投与 63～70 日	0.3 ± 0.13	0.0 ± 0.46	0.3 ± 0.12	0.3 ± 0.15	0.0 ± 0.08***	0.0 ± 0.12	0.1 ± 0.12**	-0.1 ± 0.15**
	投与 140～147 日	0.8 ± 0.15	0.5 ± 0.17	0.7 ± 0.14	0.4 ± 0.22	0.5 ± 0.13	0.4 ± 0.05	0.4 ± 0.27*	0.3 ± 0.15
	投与 182～189 日	0.6 ± 0.13	0.5 ± 0.43	0.6 ± 0.40	0.4 ± 0.09	0.6 ± 0.34	0.2 ± 0.05*	0.6 ± 0.24	0.2 ± 0.10**
	投与 266～273 日	0.4 ± 0.24	0.5 ± 0.34	0.8 ± 0.33	0.4 ± 0.51	0.2 ± 0.48	-0.1 ± 0.47	0.7 ± 0.35	0.3 ± 0.15
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査		-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	PT（s）								
	投与-1 週目	8.7 ± 0.78	8.9 ± 0.59	9.0 ± 0.42	8.3 ± 0.55	9.0 ± 0.70	8.9 ± 0.30	9.1 ± 0.39	8.6 ± 0.26
	投与 16 週目	10.0 ± 1.04	9.3 ± 0.24	9.8 ± 0.11	9.4 ± 0.27	11.2 ± 0.68*	8.7 ± 1.23	10.4 ± 0.67	9.7 ± 0.31
	投与 39 週目	10.3 ± 1.14	9.7 ± 0.95	10.4 ± 1.06	10.0 ± 0.38	12.4 ± 0.62*	10.6 ± 0.74	11.5 ± 0.73	10.3 ± 0.36
	APTT（s）								
	投与-1 週目	43.2 ± 9.18	46.1 ± 10.89	43.2 ± 16.76	46.3 ± 12.88	42.5 ± 4.37	53.4 ± 11.46	52.6 ± 13 50	57.3 ± 15.50
	投与 16 週目	58.7 ± 19.62	51.2 ± 24.14	55.0 ± 17.51	69.5 ± 9.38	90.6 ± 11.76*	60.8 ± 25.88	69.6 ± 18 93	76.4 ± 19.14
	投与 39 週目	59.8 ± 25.44	59.3 ± 17.38	63.4 ± 32.10	52.0 ± 14.05	72.1 ± 25.05	62.0 ± 13.43	71.7 ± 19 57	75.9 ± 19.66
血液生化学的検査	尿素（mmol/L）								
	投与-1 週目	2.7 ± 0.39	1.7 ± 0.19	1.9 ± 0.65	2.1 ± 0.38	1.6 ± 0.70	1.5 ± 0.62	1.7 ± 0.33	1.9 ± 0.24
	投与 16 週目	2.6 ± 0.76	2.3 ± 0.33	2.6 ± 0.63	3.0 ± 0.85	1.8 ± 0.22	3.3 ± 0.94	3.2 ± 0.82	2.9 ± 0.84
	投与 39 週目	2.9 ± 0.56	3.0 ± 1.08	3.1 ± 0.67	2.7 ± 0.59	3.0 ± 0.34	2.8 ± 0.10	4.1 ± 0.50*	3.3 ± 0.67
器官重量		-	-	-	-	-	-	-	-
剖検		-	-	-	-	-	-	-	-

（続く）

Confidential

2.6.7.7.6　ミニブタ 39 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]133

投与量	mg/kg/d	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		1		4	
	cm^2/kg/d	0		2.67		0.67		2.67	
性別及び動物数		雄：4	雌：4	雄：6[a)]	雌：6[a)]	雄：4	雌：4	雄：6[a)]	雌：6[a)]
病理組織学的検査	投与部位皮膚								
	真皮の炎症								
	軽微	1	1	1	0	3	2	1	3
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
	表皮の海綿状態								
	軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	表皮肥厚								
	軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
回復性試験（休薬 4 週目）									
体重（kg）		N.T.	N.T.	31.4	28.6	N.T.	N.T.	23.2	22.2
体重増加量（kg）	休薬 1～8 日	N.T.	N.T.	0.3	0.5	N.T.	N.T.	0.1	0.5
	休薬 8～15 日	N.T.	N.T.	-0.2	0.5	N.T.	N.T.	-0.4	0.5
	休薬 15～22 日	N.T.	N.T.	0.2	-0.4	N.T.	N.T.	0.3	0.2
	休薬 22～29 日	N.T.	N.T.	0.5	1.3	N.T.	N.T.	0.2	0.8
血液学的検査	PT（s）	N.T.	N.T.	11.2	10.1	N.T.	N.T.	11.9	10.9
	APTT（s）	N.T.	N.T.	44.6	53.1	N.T.	N.T.	80.8	63.5
血液生化学的検査	尿素（mmol/L）	N.T.	N.T.	3.1	2.4	N.T.	N.T.	4.1	2.7

投与量はロピニロール塩酸塩量を示す。表中の数字は測定値（平均値 ± 標準偏差）又は発現例数を示す。

BLQ：Below the lower limit of quantification（< 0 1ng/mL）、N.T.：not tested、N.A.：not applicable、-：特記すべき所見なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$、***：$p < 0.001$（vs 基剤対照群、Dunnett's test or nonparametric Dunnett's test）

a：回復性試験の 2 例を含む。

b：1mg/kg/d 群の雌 2 例において投与 1 日目の 24 時間採血実施前に投与 2 日目の製剤貼付が行われたため、該当する時点のデータは参考値として取り扱い TK 解析から除外し、2 例のデータを示した。

Confidential

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.1 がん原性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ロピニロール塩酸塩

2.6.7.10.1　がん原性試験：重要な試験以外の試験

<table>
<tr><th>動物種／系統</th><th>投与方法（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量</th><th>1 群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号（資料番号）</th></tr>
<tr><td>マウス／B6C3F1</td><td>経皮投与（開放塗布）（媒体：コーン油／懸濁液）</td><td>4 週間</td><td>0（コーン油）、1.5、5、15w/w%（52～71、163～231、498～735mg/kg/d）［刈毛した背部皮膚（同一部位）への投与］</td><td>雌雄：各 6 例</td><td>1.5、5、15w/w%（52～71、163～231、498～735mg/kg/d）：
自発運動の亢進及び摂餌量の有意な高値（雌雄）、血中総蛋白量及びアルブミンの有意な低値（雄）
5、15w/w%（163～231、498～735mg/kg/d）：
体重の有意な高値（雄）

トキシコキネティクス［最終投与日（投与 28 日目）のパラメータ（n = 3）］
<table>
<tr><th rowspan="2">測定物質</th><th colspan="2">投与量</th><th rowspan="2">性別</th><th rowspan="2">C_{max}（ng/mL）</th><th rowspan="2">t_{max}（h）</th><th rowspan="2">AUC_{0-24}（ng·h/mL）</th></tr>
<tr><th>w/w%</th><th>mg/kg/d[a)]</th></tr>
<tr><td rowspan="8">ロピニロール</td><td rowspan="2">1.5</td><td rowspan="2">52～71</td><td>雄</td><td>87.9</td><td>1</td><td>642</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>173</td><td>1</td><td>667</td></tr>
<tr><td rowspan="2">5</td><td rowspan="2">163～231</td><td>雄</td><td>278</td><td>1</td><td>2910</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>410</td><td>1</td><td>3500</td></tr>
<tr><td rowspan="2">15</td><td rowspan="2">498～735</td><td>雄</td><td>754</td><td>2</td><td>10400</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>1250</td><td>1</td><td>10800</td></tr>
<tr><td rowspan="8">*N*-デスプロピルロピニロール</td><td rowspan="2">1.5</td><td rowspan="2">52～71</td><td>雄</td><td>901</td><td>1</td><td>4060</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>1710</td><td>1</td><td>5690</td></tr>
<tr><td rowspan="2">5</td><td rowspan="2">163～231</td><td>雄</td><td>700</td><td>1</td><td>10500</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>1430</td><td>1</td><td>14200</td></tr>
<tr><td rowspan="2">15</td><td rowspan="2">498～735</td><td>雄</td><td>1320</td><td>4</td><td>20200</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>1960</td><td>4</td><td>26300</td></tr>
</table>
a：主群の投与期間中における投与液の濃度、液量、比重及び体重から算出した。</td><td>[redacted]572
（4.2.3.4.1-1、参考資料）</td></tr>
</table>

（続く）

Confidential

2.6.7.10.1　がん原性試験：重要な試験以外の試験（続き）

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法
（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量</th><th>1 群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号
（資料番号）</th></tr>
<tr><td>マウス／
CD-1</td><td>経皮投与（開放塗布）
（媒体：コーン油／
懸濁液）</td><td>雌：4 週間</td><td>0（コーン油）、1.5、5、15w/w%（47～51、156～174、471～539mg/kg/d）
［刈毛した背部皮膚（同一部位）への投与］</td><td>雌：10 例</td><td>1.5、5、15w/w%（47～51、156～174、471～539mg/kg/d）：
自発運動の亢進、AST 及び ALT の有意な高値又は高値傾向
5、15w/w%（156～174、471～539mg/kg/d）：
赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の有意な低値又は低値傾向
15w/w%（471～539mg/kg/d）：
アルブミンの有意な低値

トキシコキネティクス［最終投与日の投与後 4 時間の平均血漿中濃度（n = 3）］
<table>
<tr><th rowspan="2">測定物質</th><th colspan="2">投与量</th><th rowspan="2">平均血漿中濃度
（ng/mL）</th></tr>
<tr><th>w/w%</th><th>mg/kg/d[a)]</th></tr>
<tr><td rowspan="3">ロピニロール</td><td>1 5</td><td>45～51</td><td>34.3 ± 13.0</td></tr>
<tr><td>5</td><td>153～174</td><td>100 ± 40</td></tr>
<tr><td>15</td><td>483～539</td><td>460 ± 130</td></tr>
<tr><td rowspan="3">N-デスプロピルロピニロール</td><td>1 5</td><td>45～51</td><td>289 ± 131</td></tr>
<tr><td>5</td><td>153～174</td><td>757 ± 453</td></tr>
<tr><td>15</td><td>483～539</td><td>1700 ± 550</td></tr>
</table>
a：TK サテライト群の投与期間中における投与液の濃度、液量、比重及び体重から算出した。</td><td>[redacted]123
（4.2.3.4.2-1、
参考資料）</td></tr>
</table>

Confidential

2.6.7.10.2 マウス 13 週間反復経皮投与用量設定試験

報告書の題名：A 13-week repeated dose range finding study for a dermal carcinogenicity study of ropinirole hydrochloride in mice

被験物質：ロピニロール塩酸塩

動物種／系統：マウス／B6C3F1　　投与期間：13 週間　　試験番号：[redacted]7071

試験開始週齢：6 週齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-2

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

溶媒／投与形態：コーン油／懸濁液の開放塗布

特記事項：6 週齢のマウスの背部皮膚（約 2cm × 4cm：8cm^2）に 0（コーン油）、1.5、5 及び 15w/w%のロピニロール塩酸塩懸濁液（投与液量：100μL）を 13 週間反復経皮投与（1 回/d、開放塗布）した。

無毒性量：雌雄ともに 1.5w/w%（45～71mg/kg/d）

投与量	濃度（w/w%）	0（コーン油）		1.5		5		15	
	投与量（mg/kg/d）	0		45～71		142～238		452～726	
	投与液量（mL/body）	0.1		0.1		0.1		0.1	
性別及び動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（n＝3）を用いて算出］[a)]									
ロピニロール									
投与開始日（投与 1 日目）	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	142	144	470	879	1110	1870
	t_{max}（h）	N.A.	N.A.	1	1	1	1	1	1
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.A.	N.A.	914	1060	3490	5560	8150	15600
投与 13 週目	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	56.8	60.6	135	145	907	524
	t_{max}（h）	N.A.	N.A.	1	1	1	1	4	1
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.A.	N.A.	326	247	1560	1130	6680	6150

（続く）

Confidential

2.6.7.10.2　マウス 13 週間反復経皮投与用量設定試験（続き）　試験番号：[redacted]7071

投与量	濃度（w/w%）	0（コーン油）		1.5		5		15	
	投与量（mg/kg/d）	0		45～71		142～238		452～726	
	投与液量（mL/body）	0.1		0.1		0.1		0.1	
性別及び動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
N-デスプロピルロピニロール									
投与開始日（投与 1 日目）	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	1080	908	588	1060	871	2960
	t_{max}（h）	N.A.	N.A.	1	1	1	1	4	4
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.A.	N.A.	5000	4860	5510	12000	11100	29100
投与 13 週目	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	953	1630	562	1270	912	1940
	t_{max}（h）	N.A.	N.A.	1	1	1	1	4	4
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	N.A.	N.A.	2520	4660	4350	5820	13800	26000
特記すべき所見									
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	自発運動亢進								
	投与 4 週目	0	0	10	10	10	10	10	10
	投与 8 週目	0	0	3	10	10	10	10	10
	投与 13 週目	0	0	3	8	10	10	10	10
体重（g）	投与 1 日目	24.5 ± 1.2	19.9 ± 0.6	24.1 ± 0.6	19.7 ± 0.7	24.3 ± 0 9	19.6 ± 0.6	24.1 ± 0.9	20.0 ± 0.5
	投与 28 日目	27.2 ± 1.2	23.2 ± 0.8	28.1 ± 0.8	24.6 ± 1.3**	29.6 ± 0.7**	25.4 ± 0.8**	28.9 ± 1.3**	25.2 ± 0.9**
	投与 56 日目	28.9 ± 0.9	25.0 ± 1.0	29.4 ± 1.0	26.0 ± 1.9	31.2 ± 1.1**	27.0 ± 0.9**	29.9 ± 0.9	26.3 ± 1.1
	投与 91 日目	31.1 ± 1.1	27.1 ± 0.9	31.4 ± 1.2	28.2 ± 1.6	32.8 ± 1.7*	28.9 ± 0.9**	31.4 ± 1.3	27.7 ± 0.9
摂餌量（g）	投与 1 日目	5.0 ± 0.4	4.3 ± 0.7	4.5 ± 0.5	4.1 ± 0.5	4.8 ± 0.4	4.1 ± 0.7	4.6 ± 0.5	4.5 ± 0.3
	投与 28 日目	4.6 ± 0.3	4.3 ± 0.2	5.1 ± 0.2**	4.7 ± 0.2**	5.5 ± 0.2**	5.3 ± 0.2**	5.6 ± 0.3**	5.6 ± 0.2**
	投与 56 日目	4.7 ± 0.4	4.2 ± 0.2	5 1 ± 0.2*	4.7 ± 0.3**	5.4 ± 0.2**	5.2 ± 0.3**	5.8 ± 0.2**	5.5 ± 0.3**
	投与 91 日目	4.8 ± 0.4	4.4 ± 0.3	5 2 ± 0.2*	4.9 ± 0.4**	5.5 ± 0.2**	5.4 ± 0.2**	5.7 ± 0.3**	5.8 ± 0.3**
血液学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	総蛋白（g/dL）	4.7 ± 0.1	4.7 ± 0.1	4.7 ± 0.1	4.8 ± 0.2	4.6 ± 0.2	4.7 ± 0.1	4.4 ± 0.2**	4.6 ± 0.1
	アルブミン（g/dL）	3.2 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.2 ± 0.1	3.4 ± 0.3	3.1 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.0 ± 0.1**	3.3 ± 0.1##

（続く）

Confidential

2.6.7.10.2　マウス 13 週間反復経皮投与用量設定試験（続き）　試験番号：[redacted]7071

投与量	濃度（w/w%）	0（コーン油）		1.5		5		15	
	投与量（mg/kg/d）	0		45～71		142～238		452～726	
	投与液量（mL/body）	0.1		0.1		0.1		0.1	
性別及び動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
器官重量（絶対重量、mg）	心臓	150 ± 10	126 ± 7	151 ± 8	133 ± 10	160 ± 14	141 ± 9**	158 ± 8	142 ± 11**
	腎臓	531 ± 39	345 ± 15	544 ± 42	392 ± 90	562 ± 24	388 ± 13##	546 ± 43	388 ± 17##
器官重量（相対重量､mg/100gBW）	心臓	483 ± 32	458 ± 33	480 ± 25	473 ± 36	482 ± 34	494 ± 28	503 ± 21	506 ± 41*
	腎臓	1712 ± 98	1252 ± 26	1728 ± 107	1383 ± 228#	1698 ± 75	1360 ± 45##	1735 ± 77	1382 ± 64##
剖検		-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	投与部位皮膚 表皮肥厚 軽微	0	1	1	2	4	6	4	6
	下垂体 中葉萎縮 軽微	0	0	0	0	6	4	0	0
	軽度	0	0	0	0	1	1	8	10

投与量はロピニロール塩酸塩量を示す。表中の数字は測定値（平均値 ± 標準偏差）又は発現例数を示す。

BLQ：Below the lower limit of quantification（< 0 2ng/mL）、N.A.：not applicable、-：特記すべき所見なし

*：p < 0.05、**：p < 0.01（vs 媒体対照群、Dunnett's test）

#：p < 0.05、##：p < 0.01（vs 媒体対照群、Steel's test）

a：TK パラメータは、平均値のみ記載した（スパースサンプリングのため、標準偏差は算出しない）。

Confidential

2.6.7.10.3 マウス 2 年間経皮投与長期がん原性試験

報告書の題名：A 24-month dermal carcinogenicity study of ropinirole hydrochloride in mice

被験物質：ロピニロール塩酸塩

動物種／系統：マウス／B6C3F1　　投与期間：104 週間　　試験番号：[redacted]8152

試験開始週齢：6 週齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-3

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

溶媒／投与形態：コーン油／懸濁液の開放塗布

特記事項：6 週齢のマウスの背部皮膚（約 2cm × 4cm : 8cm^2）に 0（コーン油）、1.5、5 及び 15w/w%のロピニロール塩酸塩懸濁液（投与液量：100μL）を 104 週間反復経皮投与（1 回/d、開放塗布）した。

皮膚発がんに対する作用：なし

投与量	濃度（w/w%）	0（擬処置対照）		0（媒体対照：コーン油）		1 5		5		15	
	投与量（mg/kg/d）	0		0		24～65		77～218		236～660	
	投与液量（mL/body）	N.A.		0.1		0 1		0.1		0.1	
性別及び動物数		雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（n = 3）を用いて算出］[a)]											
ロピニロール											
投与開始日（投与 1 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	109	105	327	878	1750	1430
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	4	4	4	1	4	4
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	824	872	2730	4860	11200	13600
投与 13 週目	平均血漿中濃度（ng/mL）	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	88.0 ± 9.1	70.0 ± 1.9	166 ± 14	185 ± 39	151 ± 17	225 ± 90
投与 26 週目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	81.8	39.6	154	95.0	237	260
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	1	1	1	1	8	4
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	505	237	1810	663	3440	2330

（続く）

Confidential

2.6.7.10.3　マウス 2 年間経皮投与長期がん原性試験（続き）　試験番号：[redacted]8152

投与量	濃度（w/w%）	0（擬処置対照）		0（媒体対照：コーン油）		1.5		5		15	
	投与量（mg/kg/d）	0		0		24～65		77～218		236～660	
	投与液量（mL/body）	N.A.		0.1		0.1		0.1		0.1	
性別及び動物数		雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（n = 3）を用いて算出］[a)]											
N-デスプロピルロピニロール											
投与開始日（投与 1 日目）	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	312	395	385	635	1750	1930
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	1	1	4	4	4	4
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	2340	3850	3640	7640	13000	17400
投与 13 週目	平均血漿中濃度（ng/mL）	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	492 ± 27	1360 ± 640	1120 ± 460	2380 ± 610	521 ± 148	1370 ± 350
投与 26 週目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	BLQ	BLQ	434	921	1290	1170	967	2870
	t_{max}（h）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	1	1	1	4	8	4
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	N.T.	N.T.	N.A.	N.A.	1740	3340	10000	6380	14500	23900
特記すべき所見											
死亡及び屠殺動物数		19	14	10	14	16	12	11	16	9	19
最終剖検時生存動物数		36	41	45	41	39	43	44	39	46	36
生存率（%）		65.5	74.5	81.8[†]	74.5	70.9	78.2	80.0	70.9	83.6	65.5
一般状態	自発運動亢進										
	投与 4 週目	0	0	0	0	51	55	55	55	55	55
	投与 13 週目	0	0	0	0	40	29	43	52	31	40
	投与 26 週目	0	0	0	0	11	5	13	43	14	26
	投与 52 週目	0	0	0	0	6	10	9	25	7	8
	投与 78 週目	0	0	0	0	5	7	6	17	8	10
	投与 104 週目	0	0	0	0	4	5	9	7	8	9
体重（g）	投与 1 日目	26.4 ± 0.9	21.5 ± 0.8	26.6 ± 1.0	21.4 ± 0.9	26.5 ± 1.0	21.5 ± 0.9	26.4 ± 0.8	21.4 ± 0 9	26.6 ± 0.9	21.5 ± 0.7
	投与 91 日目	38.4 ± 2.9	32.0 ± 2.6	35.9 ± 2.5[$$]	31.2 ± 1.8	36.5 ± 2.0	31.6 ± 2.4	37.5 ± 2.6[##]	32.4 ± 1 9**	37.1 ± 1.6[##]	32.4 ± 1.9**
	投与 182 日目	45.9 ± 2.6	44.5 ± 4.7	43.7 ± 2.9[$$]	40.3 ± 3.4[‡‡]	45.0 ± 2.8	42.2 ± 4.6	44.8 ± 3.4	42.1 ± 4.6	41.6 ± 3.2**	39.4 ± 5 3
	投与 378 日目	50.5 ± 2.6	55.4 ± 5.9	48.9 ± 2.5[$$]	48.6 ± 4.7[‡‡]	49.6 ± 3.5	53.3 ± 6.1[##]	50.8 ± 3.7[##]	54.3 ± 7.9[##]	47.3 ± 4.3	51.9 ± 10.1
	投与 546 日目	51.3 ± 3.8	60.3 ± 7.9	51.1 ± 3.3	55.5 ± 6.6[$$]	51.6 ± 4.4	60.4 ± 7.9[##]	54.1 ± 4.2**	62.3 ± 10.2[##]	51.1 ± 3.1	62.9 ± 13.0[##]
	投与 728 日目	45.8 ± 7.3	53.1 ± 10.1	49.3 ± 5 3[‡]	48.8 ± 7 1[‡]	49.5 ± 6.6	51.9 ± 10.1	51.8 ± 5.9	52.3 ± 10.7	47.9 ± 6.0	58.0 ± 11.9**

（続く）

Confidential

2.6.7.10.3　マウス 2 年間経皮投与長期がん原性試験（続き）　試験番号：[redacted]8152

投与量	濃度（w/w%）	0（擬処置対照）		0（媒体対照：コーン油）		1.5		5		15	
	投与量（mg/kg/d）	0		0		24～65		77～218		236～660	
	投与液量（mL/body）	N.A.		0.1		0.1		0.1		0.1	
性別及び動物数		雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55
摂餌量（g）	投与 1 日目	4.5 ± 0.4	4 3 ± 0.5	4.5 ± 0.3	4 2 ± 0.4	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.6	4.5 ± 0.4	4.2 ± 0.6	4.5 ± 0.5	4.3 ± 0.6
	投与 91 日目	5.4 ± 0.8	5 2 ± 0.5	4.8 ± 0.3‡‡	4 9 ± 1.0	5.3 ± 0.5##	5.5 ± 1.2##	5.3 ± 0.3##	5.3 ± 0.4##	5.9 ± 0.4##	5.8 ± 0.5##
	投与 182 日目	4.9 ± 0.4	4 9 ± 0.5	4.6 ± 0.3$$	4.6 ± 0.4$$	5.2 ± 0.5**	5.4 ± 0.7##	5.1 ± 0.4**	5.2 ± 0.4##	6.0 ± 0.5**	6.0 ± 0.6##
	投与 378 日目	5.0 ± 0.3	5.0 ± 0.5	4.7 ± 0.3$$	4.6 ± 0.4$$	5.3 ± 0.4**	5.3 ± 0.4**	5.3 ± 0.3**	5.4 ± 0.5**	5.8 ± 0.4**	6.0 ± 0.6**
	投与 546 日目	4.9 ± 0.5	5 3 ± 0.7	4.9 ± 0.4	4 9 ± 0.5‡‡	5.3 ± 0.6##	5.6 ± 0.6**	5.4 ± 0.3##	5.8 ± 0.7**	5.8 ± 0.4##	6.4 ± 0.6**
	投与 728 日目	4.9 ± 1.0	5 1 ± 1.4	5.0 ± 0.7	5 2 ± 1.2	5.4 ± 1.0#	5.6 ± 1.5	5.4 ± 0.4##	5.8 ± 1.0	5.7 ± 0.8##	6.3 ± 1.3**
投与部位皮膚の剖検		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
投与部位皮膚の病理組織学的検査											
腫瘍性病変、例数		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
非腫瘍性病変、例数											
痂皮											
	軽微	1	0	1	1	1	1	0	2	1	2
	軽度	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
炎症性細胞浸潤											
	軽微	0	2	0	3	1	0	0	0	0	1
	軽度	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
びらん／潰瘍											
	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	中等度	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
表皮肥厚											
	軽微	0	1	6	4	22	15	25	13	22	10
	軽度	0	0	0	3	4	18	20	31	22	37
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
膿疱											
	軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

投与量はロピニロール塩酸塩量を示す。表中の数字は測定値（平均値 ± 標準偏差）又は発現例数を示す。

BLQ：Below the lower limit of quantification（< 0 2ng/mL）、N.T.：not tested、N.A.：not applicable、-：特記すべき所見なし

†：p < 0.05（vs 擬処置投与群、log-rank test）

$：p < 0.05、$$：p < 0.01（vs 擬処置対照群、Student’s t-test）

Confidential

‡：p < 0.05、‡‡：p < 0.01（vs 擬処置対照群、Welch test）

*：p < 0.05、**：p < 0.01（vs 媒体対照群、Dunnett's test）

#：p < 0.05、##：p < 0.01（vs 媒体対照群、Steel's test）

a：TK パラメータは、平均値のみ記載した（スパースサンプリングのため、標準偏差は算出しない）。

Confidential

2.6.7.10.4 中期皮膚発がん性試験

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

被験物質：ロピニロール塩酸塩

動物種／系統：マウス／CD-1　　投与期間：19 週間　　試験番号：[redacted]35

試験開始週齢：7 週齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.2-2

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

溶媒／投与形態：コーン油／懸濁液の開放塗布

特記事項：7 週齢の雌性マウスの背部皮膚（約 2cm × 4cm：8cm^2）にイニシエーション処置として 100μg/100μL の 7,12-dimethylbenz[a]anthracene（DMBA）を単回経皮投与（開放塗布）し、1 週後に 0（コーン油）、1.5、5 及び 15w/w%のロピニロール塩酸塩懸濁液（投与液量：100μL）を 19 週間反復経皮投与（1 回/d、開放塗布）した。陽性対照として、4μg/200μL の 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate（TPA）を同一期間反復経皮投与（週 2 回、開放塗布）した。また、DMBA 投与日を投与 1 日として起算し、ロピニロール塩酸塩懸濁液は投与 8～141 日に投与した。

皮膚発がんに対するプロモーション作用：なし

投与量	濃度（w/w%）	0	1.5	5	15	陽性対照 TPA 4μg/body
	投与量（mg/body/d）	0（コーン油）	1.4	4.7	14.3	
	投与量（mg/kg/d）	0（コーン油）	42～50	143～168	445～539	
	投与液量（mL/body）	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
動物数		20	20	20	20	20
DMBA 処置（100μg/body）		+	+	+	+	+
トキシコキネティクス（n = 3） 投与量（mg/kg/d）[a)]		0（コーン油）	43～51	142～169	451～560	N.T.
最終投与日（投与 141 日目）投与後 4 時間の平均血漿中濃度（ng/mL） ロピニロール *N*-デスプロピルロピニロール		 BLQ BLQ	 24.4 ± 9.3 349 ± 56	 173 ± 61 1740 ± 580	 738 ± 165 2940 ± 1030	

（続く）

Confidential

2.6.7.10.4　中期皮膚発がん性試験（続き）　試験番号：[redacted]35

投与量	濃度（w/w%）	0	1.5	5	15	陽性対照 TPA 4μg/body
	投与量（mg/body/d）	0（コーン油）	1.4	4.7	14.3	
	投与量（mg/kg/d）	0（コーン油）	42～50	143～168	445～539	
	投与液量（mL/body）	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
動物数		20	20	20	20	20
死亡数（瀕死期屠殺動物を含む）		0	0	0	0	1（投与 128 日目）
一般状態 （皮膚腫瘤を除く）		-	自発運動亢進（20 例）	自発運動亢進（20 例）、 眼球混濁（1 例）	自発運動亢進（20 例）、 尾根部の傷及び痂皮形成（1 例）	瀕死期屠殺例： 浅速呼吸及び貧血（1 例） 生存例： 皮膚潰瘍（1 例）
体重（g）	第 20 週	32.90 ± 2.53	33.02 ± 1.86	32.67 ± 1.71	32.37 ± 2.39	33.41 ± 2.20
摂餌量（g/animal/d）	第 20 週	4.75 ± 0.60	4.65 ± 0.61	4.68 ± 0.63	5.20 ± 1.04	5.82 ± 0.71$^{\$\$}$
皮膚腫瘤発生頻度（%）／皮膚腫瘤平均発生個数：						
第 1 週～第 6 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00
第 7 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	15 / 0.25*
第 8 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	45†† / 2.55**
第 9 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	5 / 0.05	70†† / 6.30**
第 10 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	5 / 0.05	90†† / 10.30**
第 11 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	5 / 0.05	100†† / 13.25**
第 12 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	5 / 0.05	100†† / 15.55**
第 13 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	5 / 0.05	100†† / 16.90**
第 14 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	5 / 0.05	100†† / 19.00**
第 15 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	5 / 0.05	100†† / 20.85**
第 16 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	5 / 0.05	100†† / 21.80**
第 17 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	10 / 0.10	100†† / 22.90**
第 18 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	15 / 0.15*	100†† / 23.35**
第 19 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	20 / 0.25*	100†† / 23.37**
第 20 週		0 / 0.00	0 / 0.00	5 / 0.10	25† / 0.30**	100†† / 23.79**
固定後の詳細な観察		0 / 0.00	0 / 0.00	10 / 0.15	25† / 0.25**	100†† / 22.95**

（続く）

Confidential

2.6.7.10.4　中期皮膚発がん性試験（続き）　試験番号：[redacted]35

投与量	濃度（w/w%）	0	1.5	5	15	陽性対照 TPA 4μg/body
	投与量（mg/body/d）	0（コーン油）	1.4	4.7	14.3	
	投与量（mg/kg/d）	0（コーン油）	42～50	143～168	445～539	
	投与液量（mL/body）	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
動物数		20	20	20	20	20
肉眼的病理検査、総発生例数						
リンパ節／腫大／腋下		0	0	0	0	1
リンパ節／腫大／顎下		0	0	0	0	1
リンパ節／腫大／腸間膜		0	0	0	0	1
リンパ節／腫大／膵臓		0	0	0	0	1
リンパ節／腫大／腎臓		0	0	0	0	1
リンパ節／腫大／鼠径部		0	0	0	0	1
脾臓／腫大		0	0	0	0	4
胸腺／腫大		0	0	0	0	1
胸腺／胸骨・心臓・肺へ癒着		0	0	0	0	1
腎臓／小型化／片側		0	1	0	0	0
卵巣／のう胞／片側		2	0	0	3	0
卵巣／のう胞／赤色／片側		0	1	0	0	0
皮膚・皮下／潰瘍／背部		0	0	0	0	1
皮膚・皮下／変色点／背部／1 個		0	0	1	0	0
皮膚・皮下／結節、腫瘤／背部／1 個		0	0	1	4 *	0 **
皮膚・皮下／結節、腫瘤／背部／数個		0	0	1	1	0
皮膚・皮下／結節、腫瘤／背部／多数		0	0	0	0	20
眼／混濁／片側		0	0	1	0	0
胸腔／液体貯留／淡赤色		0	0	0	0	1

（続く）

Confidential

2.6.7.10.4　中期皮膚発がん性試験（続き）　試験番号：[redacted]35

投与量	濃度（w/w%）	0	1.5	5	15	陽性対照 TPA 4μg/body
	投与量（mg/body/d）	0（コーン油）	1.4	4.7	14.3	
	投与量（mg/kg/d）	0（コーン油）	42～50	143～168	445～539	
	投与液量（mL/body）	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
動物数		20	20	20	20	20
皮膚の病理組織学的検査（非腫瘍性病変）、発生頻度（%）[b)]						
炎症性細胞浸潤、真皮／軽微 [c)]		35	45	45	50	N.T.
炎症性細胞浸潤、真皮／軽度 [c)]		0	0	5	0	N.T.
炎症、真皮、限局性／軽微 [c)]		0	0	0	15	N.T.
拡張、毛包／軽微 [c)]		0	0	0	5	N.T.
潰瘍／重度 [d)]		0	0	0	0	5
皮膚の病理組織学的検査（過形成及び腫瘍性病変）、発生頻度（%）／平均発生個数						
表皮過形成 [e)]		0 / 0.00	0 / 0.00	5 / 0.05	0 / 0.00	21† / 0.21*
皮脂腺過形成 [e)]		0 / 0.00	0 / 0.00	5 / 0.05	0 / 0.00	0 / 0.00
扁平上皮乳頭腫 [e)]		0 / 0.00	0 / 0.00	10 / 0.15	20 / 0.20*	100†† / 23.95**
角化棘細胞腫 [e)]		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	5 / 0.05	5 / 0.05
皮脂腺腫 [e)]		0 / 0.00	0 / 0.00	5 / 0.05	0 / 0.00	0 / 0.00

BLQ：Below the lower limit of quantification（< 0 2ng/mL）、N.T.：Not tested、-：特記すべき所見なし

$$：p < 0.01（vs 媒体投与群、Student の t 検定）、*：p < 0.05、**：p < 0.01（vs 媒体投与群、Wilcoxon's rank-sum 検定）

†：p < 0.05、††：p < 0.01（vs 媒体投与群、Fisher の直接確率検定）

a：TK サテライト群の投与期間中における投与液の濃度、液量、比重及び体重から算出した。

b：皮膚の病理組織学的検査は、死亡例を除く。

c：規定の評価部位（マウス背部皮膚の同一箇所）

d：肉眼病変部位（潰瘍）

e：肉眼病変部位（皮膚腫瘤又は変色点）

Confidential

2.6.7.10.5 中期皮膚発がん性試験（追加試験）

報告書の題名：Medium-term skin carcinogenesis bioassay of ropinirole hydrochloride in mice (an additional study)

被験物質：ロピニロール塩酸塩

動物種／系統：マウス／CD-1　　投与期間：19 週間　　試験番号：[redacted]001

試験開始週齢：7 週齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.2-3

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

溶媒／投与形態：コーン油／懸濁液の開放塗布

特記事項：7 週齢の雌性マウスの背部皮膚（約 2cm × 4cm：8cm^2）にイニシエーション処置として 100μg/100μL の 7,12-dimethylbenz[a]anthracene（DMBA）を単回経皮投与（開放塗布）し、1 週後に 0（コーン油）及び 15w/w%のロピニロール塩酸塩懸濁液（投与液量：100μL）を 19 週間反復経皮投与（1 回/d 又は 1 回/2d、開放塗布）した。陽性対照として、4μg/200μL の 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate（TPA）を同一期間反復経皮投与（週 2 回、開放塗布）した。また、DMBA 投与日を投与 1 日として起算し、ロピニロール塩酸塩懸濁液は投与 8～141 日に投与した。

皮膚発がんに対するプロモーション作用：なし

投与量	濃度（w/w%）	0	15	15	陽性対照 TPA 4μg/body
	投与頻度	1 回/d	1 回/d	1 回/2d	
	投与量（mg/body/d）	0（コーン油）	14.3	14.3	
	投与量（mg/kg/d）	0（コーン油）	462～550	443～529	
	投与液量（mL/body）	0.1	0.1	0.1	0.2
動物数		20	20	20	20
DMBA 処置（100μg / body）		+	+	+	+
トキシコキネティクス（n = 3） 投与量（mg/kg/d） [a)]		0（コーン油）	470～540	447～532	N.T.
最終投与日（投与 141 日目）投与後 4 時間の平均血漿中濃度（ng/mL） ロピニロール *N*-デスプロピルロピニロール		N.T.	623 ± 335 2620 ± 190	466 ± 160 1770 ± 770	

（続く）

Confidential

2.6.7.10.5　中期皮膚発がん性試験（追加試験）（続き）　試験番号：[redacted]001

投与量	濃度（w/w%）	0	15	15	陽性対照 TPA 4μg/body
	投与頻度	1 回/d	1 回/d	1 回/2d	
	投与量（mg/body/d）	0（コーン油）	14.3	14.3	
	投与量（mg/kg/d）	0（コーン油）	462～550	443～529	
	投与液量（mL/body）	0.1	0.1	0.1	0.2
動物数		20	20	20	20
死亡数（瀕死期屠殺動物を含む）		0	0	0	0
一般状態 （皮膚腫瘤を除く）		-	自発運動亢進（20 例）、 右後肢の傷（1 例）、 腹部膨満及び削痩（1 例）	自発運動亢進（20 例）	-
体重（g）	第 20 週	30.96 ± 1.63	31.00 ± 1.62	32.38 ± 1.86$^{\$\$}$	33.59 ± 1.91$^{\$\$}$
摂餌量	第 20 週	4.33 ± 0.54	5.40 ± 1.05‡‡	5.75 ± 0.92‡‡	5.98 ± 0.98‡‡
皮膚腫瘤発生頻度（%）／皮膚腫瘤平均発生個数：					
第 1 週～第 6 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00
第 7 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	15 / 0.50*
第 8 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	45†† / 2.20**
第 9 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	80†† / 5.95**
第 10 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	90†† / 10.85**
第 11 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	90†† / 16.10**
第 12 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	100†† / 19.00**
第 13 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	100†† / 21.05**
第 14 週		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	100†† / 22.55**
第 15 週		5 / 0.05	5 / 0.05	0 / 0.00	100†† / 23.20**
第 16 週		5 / 0.05	5 / 0.05	0 / 0.00	100†† / 23.10**
第 17 週		5 / 0.05	10 / 0.10	0 / 0.00	100†† / 23.25**
第 18 週		5 / 0.05	10 / 0.10	0 / 0.00	100†† / 23.55**
第 19 週		5 / 0.05	15 / 0.15	5 / 0.10	100†† / 24.10**
第 20 週		5 / 0.05	25 / 0.25*	10 / 0.15	100†† / 25.85**
固定後の詳細な観察		5 / 0.05	25 / 0.25*	10 / 0.15	100†† / 24.70**

（続く）

Confidential

2.6.7.10.5　中期皮膚発がん性試験（追加試験）（続き）　試験番号：[redacted]001

投与量	濃度（w/w%）	0	15	15	陽性対照 TPA 4μg/body
	投与頻度	1 回/d	1 回/d	1 回/2d	
	投与量（mg/body/d）	0（コーン油）	14.3	14.3	
	投与量（mg/kg/d）	0（コーン油）	462～550	443～529	
	投与液量（mL/body）	0.1	0.1	0.1	0.2
動物数		20	20	20	20
肉眼的病理検査、総発生例数					
脾臓／腫大		0	1	0	10††
腎臓／粗面／両側		0	1	0	0
卵巣／変色／赤色／片側		0	0	0	1
卵巣／のう胞／片側		0	0	1	1
卵巣／のう胞／両側		0	3	0	0
子宮／拡張／角部／両側		0	1	0	1
子宮／変色域／黒色／角部／片側／1 個		1	0	0	0
皮膚・皮下／浮腫／全身		0	1	0	0
皮膚・皮下／傷／後肢／片側		0	1	0	0
皮膚・皮下／変色点／背部／1 個		0	0	1	0
皮膚・皮下／結節、腫瘤／背部／1 個		1	5	1	0 **
皮膚・皮下／結節、腫瘤／背部／数個		0	0	1	0
皮膚・皮下／結節、腫瘤／背部／多数		0	0	0	20
胸腔／液体貯留		0	1	0	0
腹腔／白色物／数個		0	1	0	0

（続く）

Confidential

2.6.7.10.5　中期皮膚発がん性試験（追加試験）（続き）　試験番号：[redacted]001

投与量	濃度（w/w%）	0	15	15	陽性対照 TPA 4μg/body
	投与頻度	1 回/d	1 回/d	1 回/2d	
	投与量（mg/body/d）	0（コーン油）	14.3	14.3	
	投与量（mg/kg/d）	0（コーン油）	462～550	443～529	
	投与液量（mL/body）	0.1	0.1	0.1	0.2
動物数		20	20	20	20
皮膚の病理組織学的検査（非腫瘍性病変）、発生頻度（%）					
炎症性細胞浸潤、真皮／軽微 [b)]		35	25	25	N.T.
過角化、真皮／軽微 [b)]		0	0	5	N.T.
皮膚の病理組織学的検査（過形成及び腫瘍性病変）、発生頻度（%）／平均発生個数					
表皮過形成		0 / 0.00[c)]	5 / 0.05[b)]	10 / 0.10[b)]	35[††] / 0.55**[c)]
皮脂腺過形成 [c)]		0 / 0.00	5 / 0.05	5 / 0.05	0 / 0.00
扁平上皮乳頭腫 [c)]		0 / 0.00	15 / 0.15*	10 / 0.15	100[††] / 25.50**
角化棘細胞腫 [c)]		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	15 / 0.20*
扁平上皮癌 [c)]		0 / 0.00	0 / 0.00	0 / 0.00	5 / 0.10
皮脂腺腫 [c)]		5 / 0.05	5 / 0.05	0 / 0.00	0 / 0.00

N.T.：Not tested、-：特記すべき所見なし

$$：p < 0.01（vs 媒体投与群、Student の t 検定）、‡‡：p < 0.01（vs 媒体投与群、Welch 検定）*：p < 0.05、**：p < 0.01（vs 媒体投与群、Wilcoxon’s rank-sum 検定）

††：p < 0.01（vs 媒体投与群、Fisher の直接確率検定）

a：TK サテライト群の投与期間中における投与液の濃度、液量、比重及び体重から算出した。

b：規定評価部位（マウス背部皮膚の同一箇所）

c：肉眼病変部位（皮膚腫瘤又は変色点）

Confidential

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験を実施しなかった。

Confidential

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

該当する試験を実施しなかった。

Confidential

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当する試験を実施しなかった。

Confidential

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

該当する試験を実施しなかった。

Confidential

2.6.7.15 局所刺激性試験

2.6.7.15.1 皮膚一次刺激性試験

報告書の題名：A primary skin irritation study of HP-3000 patch in rabbits

被験物質：ロピニロール塩酸塩

動物種／系統：ウサギ／JW　　投与期間：単回（96 時間）　　試験番号：[redacted]036

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

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

特記事項：投与には HP-3000[redacted] ［[redacted] mg/cm^2］を使用した。紅斑、痂皮形成及び浮腫について Draize 基準 [a)]に従い判定した。

皮膚刺激性（P.I.I.）：HP-3000[redacted]；0.6（軽度刺激物）、HP-3000[redacted] プラセボ；0.9（軽度刺激物）

投与群		HP-3000[redacted]（2.5cm × 2.5cm）		HP-3000[redacted] プラセボ（2.5cm × 2.5cm）	
性別及び動物数		雌：4[b)]			
一般状態		-			
体重		-			
適用部位 [c)]		健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚
平均評点 [d)]（製剤剥離後）	1 時間	0.8	0.8	1.0	1.5
	24 時間	0.5	0.8	0.5	1.3
	48 時間	0.3	0.3	0.5	0.5
P.I.I.[e)]		0.6		0.9	
判定 [f)]		軽度刺激物		軽度刺激物	

-：特記すべき所見なし

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

b：投与は 6 例に実施したが、製剤剥離時に 6 例中 2 例で投与部位に発毛が認められたため、皮膚反応は 4 例で評価した。

c：ウサギ背部に投与区画を 2 列 2 段の 4 ヵ所設けた。健常皮膚と損傷皮膚（18G 注射針で井桁状に傷を作製）の 2 ヵ所に HP-3000[redacted] 又は HP-3000[redacted] プラセボをそれぞれ貼付した。

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

Confidential

e：健常皮膚及び損傷皮膚の剥離後 1、24 及び 48 時間における評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）の合計を 6 で除して、個体別の平均評点を求めた。さらに、個体別の平均評点の合計を供試した動物数（4 例）で除して算出した。

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

Confidential

2.6.7.15.2 皮膚累積刺激性試験

報告書の題名：A cumulative skin irritation study of HP-3000 patch in rabbits

被験物質：ロピニロール塩酸塩

動物種／系統：ウサギ／JW　　投与期間：14 日間（1 日 1 回、24 時間）　　試験番号：[redacted]5236

試験開始週齢：19 週齢　　投与方法：経皮　　CTD における記載箇所：4.2.3.6-2

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

特記事項：投与には HP-3000（1.50mg/cm^2）を使用した。紅斑、痂皮形成及び浮腫について Draize 基準 [a]に従い判定した。
ロチゴチン経皮吸収型製剤も同様に評価した。

皮膚累積刺激性：HP-3000 及び HP-3000 プラセボ；皮膚累積刺激性あり（最高スコア：HP-3000；2.2、HP-3000 プラセボ；2.8）、
ロチゴチン経皮吸収型製剤；皮膚累積刺激性あり（最高スコア：3.6）

投与群	HP-3000（5.33cm^2）	HP-3000 プラセボ（5.33cm^2）	ロチゴチン経皮吸収型製剤（5cm^2）
性別及び動物数	雌：9[b]		
一般状態	1 例死亡（剖検で異常は認められず、投与操作（ジャケット着用など）による死亡と考えられた）		
体重	-		
皮膚反応、平均評点 [c]			
第 1 日（投与開始翌日）	1.3	1.0	1.9
第 2 日	1.6	1.2	2.2
第 3 日	1.7	1.8	2.2
第 4 日	1.8	2.2	2.9
第 5 日	1.9	2.6	3.0[d]
第 6 日	1.7	2.8	3.0[d]
第 7 日	2.1	2.7	3.6[d]
第 8 日	2.0	2.6	3.4[d]
第 9 日	2.2	2.6	3.6[d]
第 10 日	2.2	2.2	3.6[d]
第 11 日	1.9	1.8	3.3[d]
第 12 日	1.8	1.6	3.2[d]
第 13 日	1.9	1.6	2.8[d]
第 14 日（最終投与翌日）	1.8	1.4	2.2
最高スコア	2.2	2.8	3.6

Confidential

-：特記すべき所見なし

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

b：投与は 12 例を用いて開始したが、投与開始翌日（第 1 日）に 1 例死亡し、ほか 2 例で投与期間中投与部位に発毛が認められたことから、これらの動物は除外し、皮膚反応は 9 例で評価した。

ウサギ背部に投与区画を 2 列 2 段の 4 ヵ所設け、そのうち 3 ヵ所に HP-3000、HP-3000 プラセボ及びロチゴチン経皮吸収型製剤をそれぞれ貼付した。

c：各個体の合計評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を動物数で除して算出した。

d：痂皮形成を伴う紅斑（スコア 4）が認められた。

Confidential

2.6.7.15.3 皮膚感作性試験

報告書の題名：A skin sensitization study of HP-3000 patch in guinea pigs

被験物質：ロピニロール塩酸塩

動物種／系統：モルモット／Hartley　　投与期間：感作；24 時間 ×3 日間、惹起；24 時間　　試験番号：[redacted]037

試験開始週齢：5 週齢　　投与方法：経皮　　CTD における記載箇所：4.2.3.6-3

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

特記事項:Buehler 法により評価した。投与には HP-3000[redacted] [redacted] mg/cm^2]
を使用した。紅斑、痂皮形成及び浮腫について Draize 基準 [a)]に従って判定した。

皮膚感作性：なし

投与群		HP-3000[redacted]	HP-3000[redacted] プラセボ	陽性対照物質（DNCB）[b)]	非感作		
性別及び動物数		雌：10	雌：10	雌：10	雌：10		
一般状態		-	-	-	-		
体重		-	-	-	-		
感作物質		HP-3000[redacted] (2cm × 2cm)	HP-3000[redacted] プラセボ (2cm × 2cm)	1w/v% DNCB (0.1mL/2cm × 2cm)	擬処置 [c)]		
惹起物質		HP-3000[redacted] (2cm × 2cm)	HP-3000[redacted] プラセボ (2cm × 2cm)	1w/v% DNCB (0.1mL/2cm × 2cm)	HP-3000[redacted] (2cm × 2cm)	HP-3000[redacted] プラセボ (2cm × 2cm)	1w/v% DNCB (0.1mL/2cm × 2cm)
平均評点 [d)]	惹起処置後 24 時間	0.5	0.5	3.1	0.6	0.1	0.0
	惹起処置後 48 時間	0.4	0.5	3.3	0.3	0.1	0.0
皮膚感作性評価		HP-3000[redacted] の皮膚感作性は陰性と判断した。					

-：特記すべき所見なし

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

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

c：投与のための保定及び刈剃毛のみ実施し、投与は実施しなかった。

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

Confidential

2.6.7.15.4 皮膚光感作性試験

報告書の題名：A skin photosensitization study of HP-3000 patch in guinea pigs (adjuvant and strip method)

被験物質：ロピニロール塩酸塩

動物種／系統：モルモット／Hartley　　投与期間：感作；6 時間 × 5 日間、惹起；6 時間　　試験番号：[redacted]053

試験開始週齢：5 週齢　　投与方法：経皮　　CTD における記載箇所：4.2.3.6-4

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

特記事項：Adjuvant and strip 法により評価した。投与には HP-3000[redacted] [[redacted] [redacted]mg/cm^2] を使用した。紫外線照射量は、光感作処置時は、UVA を約 10Joules/cm^2、光惹起処置時は、UVA を約 10Joules/cm^2 とした。紅斑、痂皮形成及び浮腫について佐藤らの基準 [a)] に従って判定した。

皮膚光感作性：なし

投与群		HP-3000[redacted]		HP-3000[redacted] プラセボ		陽性対照物質（6-MC）		非光感作					
性別及び動物数		雌：10		雌：10		雌：10		雌：9[b)]					
一般状態		-		-		-		1 例死亡（剖検で異常は認められず、保定時の圧迫による死亡と考えられた）					
体重		-		-		-		-					
光感作物質		HP-3000[redacted]（2cm × 2cm）		HP-3000[redacted] プラセボ（2cm × 2cm）		10w/v% 6-MC 溶液 [c)]（0.1mL / 2cm × 4cm）		擬処置 [d)]					
光惹起物質		HP-3000[redacted]（1.5cm × 1.5cm）		HP-3000[redacted] プラセボ（1 5cm × 1.5cm）		10w/v% 6-MC 溶液 [c)]（0.02mL / 1.5cm × 1.5cm）		HP-3000[redacted]（1.5cm × 1.5cm）		HP-3000[redacted] プラセボ（1.5cm × 1.5cm）		10w/v% 6-MC 溶液 [c)]（0.02mL / 1.5cm × 1.5cm）	
紫外線照射		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
平均評点 [e)]	光惹起処置後 24 時間	0.3	0 2	0 1	0.0	1.3	0.0	0.1	0.2	0.2	0.1	0.0	0.0
	光惹起処置後 48 時間	0.1	0 2	0 1	0.0	1.5	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
皮膚光感作性評価		HP-3000[redacted] の皮膚光感作性は陰性と判断した。											

-：特記すべき所見なし

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

b：光惹起処置時に 1 例死亡した（剖検で異常は認められず、保定時の圧迫による死亡と考えられた）。

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

d：Freund’s complete adjuvant（FCA）投与、投与のための保定及び刈剃毛のみ実施し、投与は実施しなかった。

Confidential

e：各群の光惹起処置後の各個体の合計評点（紅斑及び痂皮 ＋ 浮腫）を群動物数で除して算出した。

2.6.7.16 その他の毒性試験

2.6.7.16.1 代謝物の毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

Confidential