モイゼルト軟膏 0.3%
モイゼルト軟膏 1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.6 毒性試験の概要文

大塚製薬株式会社

目次

目次.....2

略号一覧.....4

2.6.6 毒性試験の概要文.....6

2.6.6.1 まとめ.....6

2.6.6.2 単回投与毒性試験.....11

2.6.6.2.1 ラットにおける単回皮下投与毒性試験.....11

2.6.6.2.2 イヌにおける単回皮下投与毒性試験.....11

2.6.6.3 反復投与毒性試験.....12

2.6.6.3.1 ラットにおける 4 週間反復経皮投与毒性試験.....12

2.6.6.3.2 ラットにおける 13 週間反復経皮投与毒性試験.....13

2.6.6.3.3 ラットにおける 26 週間反復経皮投与毒性試験.....14

2.6.6.3.4 ラットにおける 4 週間反復皮下投与毒性試験.....15

2.6.6.3.5 ウサギにおける 4 週間反復経皮投与毒性試験.....17

2.6.6.3.6 イヌにおける 4 週間反復皮下投与毒性試験.....18

2.6.6.3.7 イヌにおける 13 週間反復皮下投与毒性試験.....19

2.6.6.3.8 イヌにおける 39 週間反復皮下投与毒性試験.....20

2.6.6.3.9 損傷皮膚のミニブタを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験.....22

2.6.6.3.10 ミニブタを用いた 13 週間反復経皮投与毒性試験.....23

2.6.6.3.11 ミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験.....24

2.6.6.4 遺伝毒性試験.....25

2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰変異試験.....25

2.6.6.4.2 哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験.....25

2.6.6.4.3 ラットを用いた骨髄小核試験.....26

2.6.6.5 がん原性試験.....26

2.6.6.5.1 マウスにおける 104 週間経皮投与がん原性試験.....26

2.6.6.5.2 ラットにおける 104 週間経皮投与がん原性試験.....27

2.6.6.6 生殖発生毒性試験.....29

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験.....29

2.6.6.6.2 胚及び胎児発生に関する試験.....29

2.6.6.6.3 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.....31

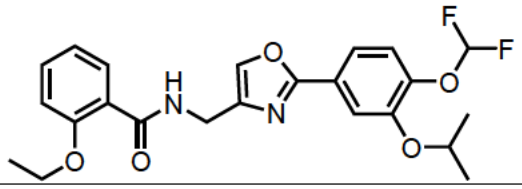
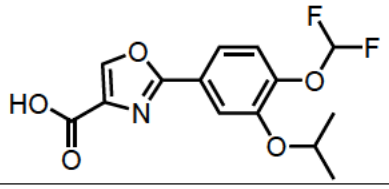
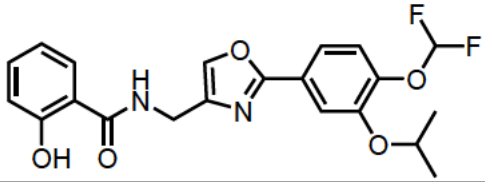
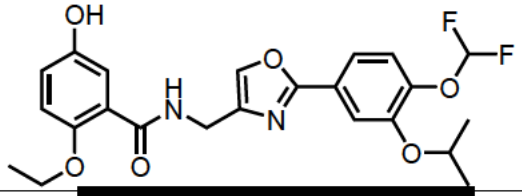
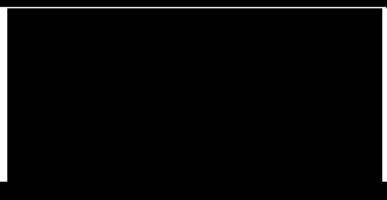
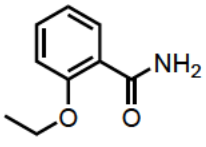
2.6.6.7 幼若動物を用いた毒性試験.....32

2.6.6.7.1 幼若ラットを用いた 8 週間反復経皮投与毒性試験.....32

2.6.6.7.2 新生仔ラットを用いた 10 週間反復皮下投与毒性試験 33
2.6.6.8 局所刺激性試験 34
2.6.6.8.1 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 34
2.6.6.8.2 苛酷条件保存品のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 34
2.6.6.8.3 ウサギを用いた眼一次刺激性試験 34
2.6.6.8.4 モルモットを用いた皮膚感作性試験 35
2.6.6.8.5 細菌を用いた光復帰突然変異試験 35
2.6.6.8.6 BALB/3T3 細胞を用いた光毒性試験 35
2.6.6.8.7 モルモットを用いた光毒性試験 36
2.6.6.8.8 モルモットを用いた皮膚光感作性試験 36
2.6.6.9 その他の毒性試験 36
2.6.6.9.1 免疫毒性試験 37
2.6.6.9.2 不純物添加ジファミラストの細菌を用いた復帰突然変異試験 37
2.6.6.9.3 不純物添加ジファミラストのラットを用いた骨髄小核試験 37
2.6.6.9.4 不純物エテンザミドの毒性 38
2.6.6.10 考察及び結論 39
2.6.6.11 図表 44
2.6.6.12 参考文献 44

略号一覧

略号	省略していない表現
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
AUC	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{24h}	投与後（投与開始後）0 時間から 24 時間までの AUC
C_{max}	最高血漿中濃度
CD_{max}	最大使用条件下の臨床用量（臨床試験 MEDI-MM36-206）
DMSO	ジメチルスルホキシド
F0	親世代
F1	第 1 世代（F0 世代の児）
F2	第 2 世代（F1 世代の児）
GEF	総合的評価ファクター
GLP	Good Laboratory Practice
Hb	ヘモグロビン濃度
Ht	ヘマトクリット値
ICH	医薬品規制調和国際会議
MF	遺伝子変異頻度
MFD	投与可能最大量
MTD	最大耐用量
NZW	New Zealand White
OECD	経済協力開発機構
PFC	溶血斑形成細胞
PT	プロトロンビン時間
SD	Sprague-Dawley
S9	雄 SD ラット肝 9000×g 上清による代謝系
TK	トキシコキネティクス
UVA	紫外線 A 波

名称	構造式	由来
OPA-15406 OPC-271		原薬
MAP-15484 （主要代謝物）		代謝物
MAP-15485 （主要代謝物）		代謝物
MAP-15497 （主要代謝物）		代謝物
MAP-15487		不純物
MAP-15499		不純物
OPA-15577		不純物
2- Ethoxybenzamide エテンザミド		不純物

2.6.6　毒性試験の概要文

ジファミラストの主な毒性試験は Good Laboratory Practice （GLP）試験として実施しており，GLP 適用状況及び試験実施施設については 2.6.7.1　毒性試験一覧表に示した。

2.6.6.1　まとめ

ジファミラストの非臨床安全性評価のため，単回投与毒性（ラット及びイヌ），反復投与毒性（ラット，ウサギ，イヌ及びミニブタ），遺伝毒性（*in vitro* 及び *in vivo*），がん原性（マウス及びラット），生殖発生毒性（ラット及びウサギ），幼若動物を用いた反復投与毒性（ラット），皮膚刺激性（ウサギ），眼刺激性（ウサギ），皮膚感作性（モルモット），光毒性（*in vitro* 及び *in vivo*），皮膚光感作性（モルモット）及び免疫毒性（ラット）に関する試験を実施した。また，製剤中不純物の安全性確認のため，不純物を添加したジファミラストを用いて遺伝毒性試験（*in vitro* 及び *in vivo*）及び一部の反復投与毒性試験（イヌ及びミニブタ）を実施した。

本薬は患部に塗布する臨床使用であるため，一部の反復投与毒性，がん原性試験，一部の幼若動物を用いた反復投与毒性及び局所刺激性試験（皮膚刺激性，皮膚感作性，*in vivo* 光毒性，皮膚光感作性）に関しては，動物の剃毛した皮膚に本軟膏（製剤）を塗布して検討した。検討に際し，3%濃度までの軟膏を用いて，反復投与毒性，がん原性試験及び一部の幼若動物を用いた毒性の投与量（mg/kg/日）は，動物への塗布量と軟膏濃度から算出した。単回投与毒性，一部の反復投与毒性，遺伝毒性（*in vivo*），生殖発生毒性及び免疫毒性に関する試験については，本薬の毒性プロファイルを明らかにするため，塗布よりも高曝露と考えられる投与条件として，コーン油に溶解させた原薬を動物に皮下投与して検討した。

ジファミラストの主な毒性試験の一覧を表 2.6.6-1 に示した。

表 2.6.6-1　　主な毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種
単回投与毒性	皮下	ラット及びイヌ
反復投与毒性		
4 週間反復投与毒性試験	経皮	ラット，ウサギ及びミニブタ
13 週間反復投与毒性試験	経皮	ラット及びミニブタ
26 週間反復投与毒性試験	経皮	ラット
39 週間反復投与毒性試験	経皮	ミニブタ
4 週間反復投与毒性試験	皮下	ラット及びイヌ
13 週間反復投与毒性試験	皮下	イヌ
39 週間反復投与毒性試験	皮下	イヌ
遺伝毒性		
復帰突然変異試験	*in vitro*	ネズミチフス菌
前進突然変異試験	*in vitro*	マウスリンパ腫細胞
小核試験	皮下	ラット

試験の種類及び期間	投与経路	動物種
がん原性		
104 週間がん原性試験	経皮	マウス及びラット
生殖発生毒性		
受胎能及び初期胚発生に関する試験	皮下	ラット
胚･胎児発生に関する試験	皮下	ラット及びウサギ
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	皮下	ラット
幼若動物を用いた毒性		
8 週間反復投与毒性試験	経皮	ラット
10 週間反復投与毒性試験	皮下	ラット
局所刺激性		
皮膚一次刺激性試験	経皮	ウサギ
皮膚一次刺激性試験（苛酷条件保存品）	経皮	ウサギ
眼一次刺激性試験	眼	ウサギ
皮膚感作性試験	皮内及び経皮	モルモット
光毒性試験	*in vitro*	BALB/3T3 細胞及び ネズミチフス菌
	経皮	モルモット
皮膚光感作性試験	経皮	モルモット
その他の毒性		
免疫毒性試験	皮下	ラット
不純物の遺伝毒性試験（復帰突然変異）	*in vitro*	ネズミチフス菌
不純物の遺伝毒性試験（小核）	皮下	ラット

単回投与毒性

ラット及びイヌに投与可能最大量である 400 mg/kg まで単回皮下投与したところ，概略の致死量は，雌雄ラットで 400 mg/kg を超え，雄イヌで 200 mg/kg 未満，雌イヌで 200～400 mg/kg であった。

反復投与毒性

経皮投与毒性試験：

臨床適用経路である経皮投与による毒性を評価するため，ラットを用いた 4，13 及び 26 週間投与試験，ウサギを用いた 4 週間投与試験，ミニブタを用いた 4，13 及び 39 週間投与試験を実施した。ウサギ及びミニブタを用いた試験では，ドレイズの評価基準により皮膚累積刺激性も評価した。

ラットを用いた反復投与試験では，体重増加抑制及び/又は摂餌量減少がみられたが，最大耐用量（MTD）条件下（体表面積の 3%に 3%軟膏を塗布）でも投与期間の延長による増悪はみられず，標的となる臓器毒性及び投与部位における局所毒性も認められなかった。26 週間投与試

験における無毒性量は，体重増加抑制がみられなかった雌雄ともに 0.3%軟膏（雄：0.88 mg/kg/日，雌：1.07 mg/kg/日）と推定され，無毒性量における投与 26 週時のジファミラストの投与後（投与開始後） 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{24h}）は，雄で 92.79 ng·h/mL，雌で 267.0 ng·h/mL であった。

損傷又は無傷皮膚のミニブタを用いた 4 週間投与試験では，投与可能最大条件下（体表面積の 10%に 3%軟膏を塗布）においても，全身毒性はみられず，投与部位についても損傷の有無に関わらず影響はみられなかった。無傷皮膚のミニブタを用いた 13 及び 39 週間投与試験でも，投与可能最大条件下で局所毒性及び全身毒性はみられず，39 週間投与試験における無毒性量は，雄で 8.1 mg/kg/日，雌で 8.3 mg/kg/日と推定され，無毒性量における投与 39 週時のジファミラストの AUC_{24h} は，雄で 90.24 ng·h/mL，雌で 71.32 ng·h/mL であった。累積皮膚刺激性については，ドレイズの評価基準で評価したが，3%軟膏まで被験物質の影響はみられなかった。

ウサギを用いた 4 週間投与試験では，投与可能最大条件下（体表面積の 10%に 3%軟膏を塗布）においても，被験物質投与による明らかな累積皮膚刺激性はみられなかったが，1%軟膏群の雌 1 例と 3%軟膏群の雌雄各 1 例が著しい摂餌量低下と体重減少により全身状態が悪化し，死亡した。摂餌量及び体重減少は，雄の 0.3%軟膏以上の群及び雌の 1%軟膏以上の群でもみられたため，無毒性量は雄で 0.1%軟膏，雌で 0.3%軟膏（雄：0.44 mg/kg/日，雌：1.32 mg/kg/日）と推定され，無毒性量における投与 4 週時のジファミラストの AUC_{24h} は，雄で 116.1 ng·h/mL，雌で 543.2 ng·h/mL であった。

皮下投与毒性試験：

経皮投与よりも高曝露条件での毒性を評価するため，ラットを用いた 4 週間投与試験，イヌを用いた 4，13 及び 39 週間投与試験を実施した。

ラットを用いた 4 週間投与試験では，主な毒性変化として，10 及び 100 mg/kg/日で体重減少及び／又は体重増加抑制が，100 mg/kg/日では腸管及び腸間膜動脈に毒性変化がみられ，無毒性量は雌雄ともに 1 mg/kg/日と推定された。無毒性量における投与 4 週時のジファミラストの AUC_{24h} は，雄で 572.5 ng·h/mL，雌で 911.2 ng·h/mL であった。

イヌを用いた 4 及び 13 週間投与試験では，嘔吐の発現及び体重への影響を考慮して雌雄ともに，各々3 及び 1 mg/kg/日と推定された。一方，39 週間投与試験でもごく軽度な体重増加抑制と摂餌量低下が最高用量である 3 mg/kg/日でみられたが，投与期間を通じて体重は増加傾向にあり，加えて被験物質投与に起因した死亡及び一般状態の異常はなく，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，心電図，体温，眼科検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査においても毒性変化はみられなかったことを踏まえ，無毒性量は雌雄ともに 3 mg/kg/日と推定された。無毒性量におけるジファミラストの 39 週時の AUC_{24h} は，雄で 8444 ng·h/mL，雌で 5422 ng·h/mL であった。

遺伝毒性

***In vitro* 試験**：ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では 5040 µg/plate まで，マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験では 1000 µmol/L まで評価したが，いずれも突然変異誘発性は示さなかった。

***In vivo* 試験**：ラットを用いた骨髄小核試験では，投与可能最大量（MFD）である 400 mg/kg/日まで 2 日間反復皮下投与しても，染色体損傷誘発性を示さなかった。

がん原性

マウス及びラット 104 週間のがん原性試験において，マウスでは MFD まで，ラットでは MTD まで投与したが，対照群に比べ発生頻度が有意に増加した腫瘍はみられなかった。

生殖発生毒性

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験：ラットに 1，10 及び 100 mg/kg/日を反復皮下投与し，各群の雌雄で交配させた。100 mg/kg/日で，雌に不規則な発情周期と交尾率及び受胎率の低下が認められ，雄に精子運動性低下，精子形態異常率増加及び精子数減少が認められた。初期胚発生に対する影響としては，100 mg/kg/日を投与した雄と交配した未処置の雌で着床前死亡率の増加傾向が認められた。一般毒性の無毒性量は雄親動物で 1 mg/kg/日，雌親動物で 10 mg/kg/日と推定された。生殖及び初期胚発生の無毒性量は 10 mg/kg/日と推定された。

胚・胎児発生に関する試験：ラットに 1，10 及び 100 mg/kg/日を反復皮下投与して検討した。胚・胎児発生については，100 mg/kg/日で着床後死亡率の増加，胎児体重減少，骨化遅延及び内臓異常の増加が認められた。無毒性量は，母動物の一般毒性では 1 mg/kg/日，母動物の生殖（妊娠の維持）及び胚・胎児発生では 10 mg/kg/日と推定された。

ウサギに 0.1，0.3，1 及び 3 mg/kg/日を反復皮下投与して検討した。母動物では流産（2 例）が 3 mg/kg/日で認められた。胎児では，骨格変異の増加が 3 mg/kg で認められた。無毒性量は，母動物の一般毒性では 0.3 mg/kg/日，母動物の生殖（妊娠の維持）及び胚・胎児発生では 1 mg/kg/日と推定された。

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：ラットに 0.1，0.3 及び 3 mg/kg/日を反復皮下投与して検討した。母体の機能，出生児の発達及び胚に関しては，影響は認められなかった。無毒性量は，母動物の一般毒性では 0.3 mg/kg/日，母動物の生殖機能，児の出生前及び出生後の発生及び胚の着床及び生存率では 3 mg/kg/日と推定された。

幼若動物の毒性

幼若ラットを用いた 8 週間反復経皮投与毒性試験では，生後 25 日齢のラットに MTD 条件（体表面積の 10%に 3%軟膏を塗布）で投与し，体重増加抑制又は摂餌量減少がみられたが，幼若動物に特異的な毒性は認められなかった。無毒性量は，体重に影響がみられなかった，雄で 3%軟膏，雌で 0.3%軟膏（雄：38.52 mg/kg/日，雌で 4.23 mg/kg/日）と推定され，8 週目のジファミラストの AUC_{24h} は，雄で 731.8 ng·h/mL，雌で 248.6 ng·h/mL であった。

新生児ラットを用いた 10 週間反復皮下投与毒性試験では，生後 4 日齢のラットに 1，3 及び 10 mg/kg/日を反復皮下投与した結果，新生児期の低体重に起因する二次的な変化だと考えられる脳重量の減少が雌雄の 10 mg/kg/日で認められたが，中枢神経系の機能，並びに脳の形態及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。

局所刺激性

皮膚一次刺激性試験：ジファミラスト軟膏及び苛酷条件保存品の 0%（基剤対照），0.1%，0.3%，1%及び 3%製剤を，ウサギの損傷及び無傷皮膚に 24 時間閉塞貼付し，適用開始後 72 時間まで皮膚反応を観察した結果，ジファミラスト軟膏及び苛酷条件保存品には弱い皮膚一次刺激性が認められた。

眼一次刺激性試験：ジファミラスト軟膏の 0%（基剤対照），0.1%，0.3%，1%及び 3%製剤を，

雌ウサギの結膜嚢に単回投与した結果，眼一次刺激性は認められなかった。

皮膚感作性試験：モルモットを用いてジファミラスト軟膏の 0%（基剤対照），0.1%，0.3%，1%及び 3%製剤の皮膚感作性を Maximization Test 法により検討した結果，感作性を示さなかった。

光安全性試験：ネズミチフス菌を用いて光復帰突然変異試験を実施した結果，5000 μg/plate まで光遺伝毒性は認められなかった。BALB/3T3 細胞を用いた *in vitro* 光細胞毒性試験では， 200 μg/mL まで光細胞毒性は認められなかった。*In vivo* 皮膚光毒性試験では，雄モルモットにジファミラスト軟膏の 0%（基剤対照），0.1%，0.3%，1%及び 3%製剤を単回開放塗布し，光照射の有無で皮膚反応を評価した結果，光毒性を示さなかった。皮膚光感作性試験では，雄モルモットにジファミラスト軟膏の 0%（基剤対照），0.1%，0.3%，1%及び 3%製剤を Adjuvant and Strip 法により検討した結果，皮膚光感作性を示さなかった。

その他の毒性試験

免疫毒性試験：免疫毒性試験では，ジファミラストはラットの液性免疫系に影響を及ぼさなかった。

不純物の毒性試験：2% MAP-15487，2% MAP-15499 及び 1% OPA-15577 を含むジファミラストについて，ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験実施した結果，5000 μg/plate まで突然変異誘発性は示さなかった。1% MAP-15487，1% MAP-15499 及び 0.5% OPA-15577 を含むジファミラストについて，ラットを用いて骨髄の小核試験を実施したところ，400 mg/kg/日まで連続 2 日間皮下投与しても，染色体損傷誘発性を示さなかった。不純物に関連する一般毒性を検討するため，前述のミニブタの 13 週間経皮投与毒性試験及びイヌの 13 週間皮下投与毒性試験において 1% MAP-15487，1% MAP-15499 及び 0.5% OPA-15577 を含むジファミラスト軟膏及び原薬を試験に供した。不純物に起因すると考える局所及び全身毒性はみられなかった。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　ラットにおける単回皮下投与毒性試験

（概要表 2.6.7.6，報告書番号 022602）

ジファミラストをコーン油に溶解し，雌雄各 3 例の Sprague-Dawley (SD)ラットにそれぞれ 0（溶媒），200 又は 400 mg/kg で単回皮下投与した。最高用量は，調製可能な最大濃度である 100 mg/mL（10%）に溶解し，媒体の物性を考慮して，ラットに皮下投与可能な最大容量と考える 4 mL/kg から 400 mg/kg を設定した。投与後は，死亡，一般状態，体重及び摂餌量の推移について 14 日間検査し，その後，剖検を行った，

本試験では，死亡例はみられず，概略の致死量は，雌雄ともに MFD である 400 mg/kg を超える量であった。

2.6.6.2.2　イヌにおける単回皮下投与毒性試験

（概要表 2.6.7.6，報告書番号 022950）

ジファミラストをコーン油に溶解し，雌雄各 1 例のビーグル犬にそれぞれ 200 又は 400 mg/kg で単回皮下投与した。最高用量は，調製可能な最大濃度である 100 mg/mL（10%）に溶解し，媒体の物性を考慮して，イヌの皮下投与可能な最大容量と考える 1 mL/kg から 400 mg/kg を設定した。投与後は，死亡，一般状態，体重及び摂餌量の推移について 14 日間検査し，その後，剖検を行った，

本試験では，　200 mg/kg 投与群の雄 1 例及び 400 mg/kg 投与群の雌 1 例が各々，投与 5 及び 4 日目に死亡した。死亡例では，投与部位の腫瘤，頻繁な嘔吐及び流涎，無便，排糞少量又は無便，自発運動の低下並びに側臥位がみられ，摂餌量及び体重減少もみられた。剖検所見では，心臓の血栓，胸腺萎縮，胃粘膜の暗赤色斑，副腎肥大，皮下組織の被験物質残留及び投与部位の暗赤色斑がみられた。以上より，概略の致死量は，雄で 200 mg/kg 未満，雌で 200～400 mg/kg であった。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

臨床適用経路である経皮による主要な反復投与毒性試験として，ラットを用いた 4，13 及び 26 週間反復経皮投与毒性試験，ミニブタを用いた 4，13 及び 39 週間反復経皮投与毒性試験を実施した。累積刺激性評価の一環として，ウサギを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験を実施した。加えて，高曝露条件下での毒性評価のため，ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験，イヌを用いた 4，13 及び 39 週間反復皮下投与毒性試験を実施した。

反復経皮投与毒性試験では，市販予定品の軟膏製剤を投与シリンジに充填し，規定の体表面積に塗布した。反復皮下投与毒性試験では，ジファミラストをコーン油に溶解して投与した。

2.6.6.3.1　ラットにおける 4 週間反復経皮投与毒性試験

（概要表 2.6.7.8.1，報告書番号 025361）

白色ワセリン（陰性対照），ジファミラストの 0%（基剤対照），0.1%，0.3%，1%及び 3%軟膏を用いて，雌雄各 10 例の SD ラットの投与部位を刈毛し，それぞれ投与容量 0.008 mL/cm^2 で 1 日 1 回，4 週間反復経皮投与した。最高用量は，経済協力開発機構（OECD）テストガイドラインの経皮投与毒性試験で推奨される体表面積の 10%の範囲に，調製可能最高濃度の 3%軟膏を塗布する群とし，塗布した軟膏を経口摂取しないようにエリザベスカラーを装着した。陰性対照群，0%軟膏群及び 3%軟膏群に雄 5 例と雌 5 例を追加し，4 週間の回復期間終了後に毒性変化の可逆性を評価した。陰性対照群を除く各群に雌雄各 3 又は 9 例から成るトキシコキネティクス（TK）試験用のサテライト群を設けた。0.1%，0.3%，1%及び 3%軟膏群の体重あたりの投与量は，雄では 1.08，3.27，11.02 及び 33.56 mg/kg/日，雌では 1.25，3.78，12.74 及び 38.56 mg/kg/日であった。

投与期間中，死亡はみられなかった。

体重増加抑制が雌の 0.3%軟膏群及び雌雄の 1%及び 3%軟膏群でみられ，投与期間終了時における 3%軟膏群の体重は，対照群に比べて雄は 17%，雌は 15%の低下を示した。雄の 1%軟膏群及び雌雄の 3%軟膏群では摂餌量低下を伴っていた。

血液生化学的検査では，雌雄の 3%軟膏群で無機リン及びアルブミン/グロブリン比（A/G 比）減少，雄の 3%軟膏群でブドウ糖減少，雌の 3%軟膏群でβ-グロブリン増加がみられた。

器官重量では，雌雄の 3%軟膏群で胸腺及び脾臓重量の低下がみられたが，病理組織学的検査でこれらの臓器組織に異常はみられなかった。

回復期間終了時には，投与期間中に見られた変化は消失し，回復性を示した。

ジファミラストの最高血漿中濃度（C_{max}）及び AUC_{24h}（表 2.6.6.3.1-1）は，用量に応じた増加がみられた。性差に関し，雄と比べて雌が同等またはそれ以上の値を示した。また，投与期間による影響に関し，投与初日に比べて，投与 4 週間目は雌雄ともに高値を示した。

表 2.6.6.3.1-1　ジファミラスト軟膏をラットに 4 週間反復経皮投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	性	軟膏			
			0.1%	0.3%	1%	3%
C_{max}（ng/mL）	1 日	雄	2.659	5.152	17.42	28.74
		雌	5.730	19.25	31.19	59.70
	28 日	雄	4.904	11.91	61.87	125.0
		雌	16.00	39.03	115.6	309.6
AUC_{24h}（ng·h/mL）	1 日	雄	44.72	81.12	308.5	566.6
		雌	93.92	350.9	651.5	1055
	28 日	雄	96.43	266.2	1125	2771
		雌	264.7	706.6	1968	4504

TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出
＜資料番号 4.2.3.2-01：Table 18 より作成＞

局所毒性に関して，雌雄ともに 3%軟膏の濃度まで投与部位の異常はみられなかった。

以上より，全身毒性の無毒性量は，雄で 0.3%軟膏，雌で 0.1%軟膏（雄：3.27 mg/kg/日，雌：1.25 mg/kg/日）であった。無毒性量における投与 4 週時のジファミラストの C_{max} は，雄が 11.91 ng/mL，雌が 16.00 ng/mL であり，AUC_{24h} は，雄が 266.2 ng·h/mL，雌が 264.7 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.2　ラットにおける 13 週間反復経皮投与毒性試験

（概要表 2.6.7.8.2，報告書番号 029359）

白色ワセリン（陰性対照），ジファミラストの 0%（基剤対照），0.1%，0.3%，1%及び 3%軟膏を用いて，雌雄各 10 例の SD ラットの投与部位を刈毛し，それぞれ投与容量 0.008 mL/cm^2 で 1 日 1 回，13 週間反復経皮投与した。最高用量は，前述の 4 週間試験の結果から，MTD と考えられた 3%軟膏を体表面積の 3%の範囲に塗布し，塗布した軟膏を経口摂取しないようにエリザベスカラーを装着した。陰性対照群を除く各群に雌雄各 3 又は 6 例から成る TK 試験用のサテライト群を設けた。0.1%，0.3%，1%及び 3%軟膏群の体重当たりの投与量は，雄では 0.31，0.92，3.08 及び 9.39 mg/kg/日，雌では 0.38，1.13，3.75 及び 11.47 mg/kg/日であった。

投与期間中，死亡はみられなかった。

体重増加抑制が雌雄の 3%軟膏群でみられた。

器官重量では，雌雄の胸腺重量の低下が 3%軟膏群でみられたが，病理組織学的検査では胸腺に異常はみられなかった。

投与部位では，雄の 0%，0.1%，0.3%，1%及び 3%軟膏群で毛包拡張が各々1，3，4，3 及び 6 例にみられたが，毛包脂腺開口部にみられ，過角化による蓄積でなかったことから，毛包内に皮脂が蓄積したものと推察された。したがって，投与部位への刺激性を示す変化でないことから，毒性でないと判断した。

ジファミラストの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.3.2-1）は，用量に応じた増加がみられた。性差に関し，雄と比べて雌が同等からわずかに高値を示した。また，投与初日に比べて，投与 4 週及び 13 週時は雌雄ともに高値を示した。

表 2.6.6.3.2-1　　ジファミラスト軟膏をラットに 13 週間反復経皮投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	性	軟膏			
			0.1%	0.3%	1%	3%
C_{max}（ng/mL）	1 日	雄	1.040	1.904	4.803	12.69
		雌	1.293	3.555	14.39	31.75
	4 週	雄	1.305	4.865	23.43	30.34
		雌	4.198	12.62	38.35	103.7
	13 週	雄	1.970	5.920	22.34	43.10
		雌	3.544	13.77	46.83	128.6
AUC_{24h}（ng·h/mL）	1 日	雄	10.47	33.47	83.47	242.7
		雌	20.37	54.75	215.1	559.4
	4 週	雄	26.78	93.58	344.7	561.1
		雌	73.46	176.0	758.9	1544
	13 週	雄	31.85	99.50	346.6	810.5
		雌	66.23	226.6	757.6	1923

TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出
＜資料番号 4.2.3.2-02：Annex 11 より作成＞

局所毒性に関して，雌雄ともに 3%軟膏の濃度まで投与部位の異常はみられなかった。

以上より，全身毒性の無毒性量は雌雄ともに 1%軟膏（雄：3.08 mg/kg/日，雌：3.75 mg/kg/日）であった。無毒性量における投与 13 週時点のジファミラストの C_{max} は，雄が 22.34 ng/mL，雌が 46.83 ng/mL であり，AUC_{24h} は，雄が 346.6 ng·h/mL，雌が 757.6 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.3　　ラットにおける 26 週間反復経皮投与毒性試験

（概要表 2.6.7.8.3，報告書番号 031534）

白色ワセリン（陰性対照），ジファミラストの 0%（基剤対照），0.3%，1%及び 3%軟膏を用いて，雌雄各 15 例の SD ラットの投与部位を刈毛し，それぞれ投与容量 0.008 mL/cm^2 で 1 日 1 回，26 週間反復経皮投与した。最高用量は 13 週間試験と同用量（体表面積の 3%に 3%軟膏を塗布）とし，塗布した軟膏を経口摂取しないようにエリザベスカラーを装着した。陰性対照群を除く各群に雌雄各 3 又は 6 例から成る TK 試験用のサテライト群を設けた。0.3%，1%及び 3%軟膏群の体重あたりの投与量は，雄では 0.88，2.95 及び 8.99 mg/kg/日，雌では 1.07，3.67 及び 11.00 mg/kg/日であった。

投与期間中，死亡はみられなかった。

雌雄の 1%及び 3%軟膏群で体重増加抑制がみられた。

ジファミラストの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.3.3-1）は，用量に応じた増加がみられた。性差に関し，雄と比べて雌が同等又は高値を示した。また，投与初日に比べて，投与 26 週時は雌雄ともに同等又は高値を示した。

表 2.6.6.3.3-1　　ジファミラスト軟膏をラットに 26 週間反復経皮投与したときの

ジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	性	軟膏		
			0.3%	1%	3%
C_{max}（ng/mL）	1 日	雄	2.144	6.095	30.27
		雌	15.23	20.93	41.10
	13 週	雄	17.35	17.57	274.7
		雌	14.98	42.03	143.5
	26 週	雄	4.630	13.39	37.87
		雌	16.90	45.17	91.24
AUC_{24h}（ng·h/mL）	26 週	雄	92.79	270.8	706.2
		雌	267.0	761.7	1627

TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出
＜資料番号 4.2.3.2-03：Annex 10 より作成＞

局所毒性に関して，雌雄ともに 3%軟膏の濃度まで投与部位の異常はみられなかった。

以上より，全身毒性の無毒性量は，雌雄ともに 0.3%軟膏（雄：0.88 mg/kg/日，雌：1.07 mg/kg/日）であった。無毒性量における投与 26 週時点のジファミラストの C_{max} は，雄が 4.630 ng/mL，雌が 16.90 ng/mL であり，AUC_{24h} は，雄が 92.79 ng·h/mL，雌が 267.0 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.4　ラットにおける 4 週間反復皮下投与毒性試験

（概要表 2.6.7.8.4，報告書番号 025360）

ジファミラストをコーン油に溶解し，雌雄 SD ラット 10 例から成る群にそれぞれ，0（溶媒），1，10 又は 100 mg/kg で 1 日 1 回 4 週間皮下投与（投与容量は 1 mL/kg）した。最高用量は，先に実施した SD ラットにおける 2 週間反復皮下投与毒性試験成績（報告書番号 023154）から，明らかな毒性が誘発されると期待された 100 mg/kg/日を設定した。0 及び 100 mg/kg/日群に各 5 例を追加して投与し，4 週間の回復期間終了後に毒性変化の可逆性を評価した。各用量群に雌雄各 3 又は 9 例から成る TK 試験用のサテライト群を設けた。

投与期間中，1 mg/kg/日群の雄 1 例，100 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 2 例が死亡した（サテライト群を含む）。病理組織学的検査で肺血管内に脂肪滴がみられたことから，この死亡はコーン油（溶媒）が投与部位から肺に移行し，肺塞栓が生じたためであると考えられた。[1] 投与期間終了時にも，すべての試験群で被験物質をコーン油に溶解して投与したことに起因した変化が，肺，投与部位及びリンパ節にみられたが，いずれの変化も臨床には外挿されない変化と判断された。

体重減少が雄の 100 mg/kg/日群で投与初日と比べて投与 8 日目にみられ，その後，投与期間を通じて体重増抑制がみられた。体重増加抑制は雌雄の 10 mg/kg/日群及び雌の 100 mg/kg/日群でもみられた。摂餌量については，雄の 100 mg/kg/日群で投与期間を通じて低下がみられ，雌の 100 mg/kg/日群では投与 8 日目に一過性に低下した。

血液学的検査において，雌雄の 100 mg/kg/日群で赤血球数，ヘモグロビン濃度（Hb）及びヘマトクリット値（Ht）低下，血小板数及び好中球数増加，並びにプロトロンビン時間（PT）延長がみられ，Hb 低下，好中球数増加及び PT 延長は雌の 10 mg/kg/日群でもみられた。また，雌の 100

mg/kg/日群では部分活性化トロンボプラスチン時間延長がみられた。

血液生化学的検査において，雌雄の 10 及び 100 mg/kg/日群で A/G 比，アルブミン濃度及びブドウ糖低下，並びにα2-グロブリン増加がみられた。雌雄の 100 mg/kg/日群では無機リン低下，並びにα1-及びβ-グロブリン増加がみられ，β-グロブリン増加は雌の 10 mg/kg/日群でもみられた。また，雄の 100 mg/kg/日群ではカルシウム低下がみられた。

器官重量において，雄の 10 mg/kg/日群及び雌雄の 100 mg/kg/日群で胸腺重量低下がみられた。雌雄の 100 mg/kg/日群では下垂体重量低下が，雄の 100 mg/kg/日群では精嚢腺及び前立腺重量低下がみられたが，病理組織学的検査ではこれらの臓器組織に異常はみられなかった。

剖検において，雌の 100 mg/kg/日群で回腸及び盲腸拡張，回腸粘膜の赤色性変化，回腸壁肥厚，胸腺及び脾臓の小型化並びに副腎の大型化がみられた。

病理組織学的検査において，雌の 100 mg/kg/日群で空腸及び回腸に周辺組織から進行した炎症及び腸間膜動脈の動脈炎がみられ，雄の 100 mg/kg/日群では周辺組織から進行した尿管の炎症がみられた。その他，摂餌量低下及び体重増加抑制に伴う健康状態悪化に関連した変化として，雌の 100 mg/kg/日群では，胃のびらん，膵臓のチモーゲン顆粒減少，下顎リンパ節傍皮質のリンパ球減少並びに腸間膜リンパ節及び胸腺における核崩壊（萎縮性変化）がみられ，雄の 100 mg/kg/日群では脾臓の白脾髄萎縮がみられた。

回復期間終了時には，投与期間中に見られた変化は回復性を示した。

ジファミラストの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.3.4-1）は，用量に応じた増加がみられた。

表 2.6.6.3.4-1　　ジファミラストをラットに 4 週間反復皮下投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	性	投与量（mg/kg/日）		
			1	10	100
C_{max}（ng/mL）	1 日	雄	26.67	362.3	4420
		雌	43.61	445.2	4497
	28 日	雄	46.38	418.3	1675
		雌	55.57	518.6	4202
AUC_{24h}（ng·h/mL）	1 日	雄	437.6	5885	56750
		雌	729.6	7204	60180
	28 日	雄	572.5	4699	27430
		雌	911.2	7179	62230

TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出

＜資料番号 4.2.3.2-04：Table 14 より作成＞

以上より，全身毒性の無毒性量は雌雄ともに 1 mg/kg/日であった。無毒性量における投与 4 週時点のジファミラストの C_{max} は，雄が 46.38 ng/mL，雌が 55.57 ng/mL であり，AUC_{24h} は，雄が 572.5 ng·h/mL，雌が 911.2 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.5　　ウサギにおける 4 週間反復経皮投与毒性試験

（概要表 2.6.7.8.5，報告書番号 025700）

白色ワセリン（陰性対照），ジファミラストの 0%（基剤対照），0.1%，0.3%，1%及び 3%軟膏を用いて，雌雄各 6 例の New Zealand White (NZW)ウサギの投与部位を刈毛し，それぞれ投与容量 0.008 mL/cm^2 で 1 日 1 回，4 週間反復経皮投与した。最高用量は，OECD テストガイドラインの経皮投与毒性試験で推奨される体表面積の 10%に，最高用量は，調製可能最高濃度の 3%軟膏を塗布する群とし，塗布した軟膏を経口摂取しないようにエリザベスカラーを装着した。陰性対照群，0%軟膏群及び 3%軟膏群に雄 3 例と雌 3 例を追加し，4 週間の回復期間終了後に毒性変化の可逆性を評価した。0.1%，0.3%，1%及び 3%軟膏群の体重あたりの投与量は，雄では 0.44，1.33，4.55 及び 13.99 mg/kg/日，雌では 0.46，1.32，4.67 及び 13.99 mg/kg/日であった。

投与期間中，1%軟膏群の雌 1 例，3%軟膏群の雌雄各 1 例で摂餌量の著しい低下と持続的な体重減少（投与初日の体重と比較した減少率：20%～29%）がみられ，全身状態が悪化したため死亡した。なお，摂餌量及び体重減少は，雄の 0.3%軟膏以上の群及び雌の 1%及び 3%軟膏群でみられた。

血液学検査において，雄の 1%及び 3%軟膏群で PT 延長及び血小板数増加がみられた。雌の 3%軟膏群では Hb 及び Ht の減少，並びに白血球数の増加がみられ，Hb の減少は雄の 1%軟膏群でもみられた。

血液生化学的検査において，雄の 1%軟膏以上の群で A/G 比の減少，α2-グロブリン及びコレステロール増加，雌の 3%軟膏群でアルブミン濃度の減少，A/G 比の減少及びコレステロール増加がみられた。

尿検査において，雄の 1%及び 3%軟膏群で潜血反応陽性，雄の 3%軟膏群では浸透圧低下がみられた。

剖検において，雌の 3%軟膏群で肝臓の灰色斑，器官重量測定で，雄の 3%軟膏群で副腎重量増加がみられた。

病理組織学的検査において，3%軟膏群の雌雄で，肝臓，胸腺，十二指腸，顎下腺，頬骨腺，涙腺，胃，腎臓，副腎及び心臓に変化がみられたが，同様の変化は死亡例でもみられ，3%軟膏群の生存例でも著しく摂餌量と体重が減少しており，これらの変化はいずれも全身状態の悪化により二次的に生じたものと考えられた

回復期間終了時には，投与期間中に見られた変化は回復性を示した。

ジファミラストの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.3.5-1）は，用量に応じた増加がみられた。性差に関し，雄と雌は同等の値を示した。また，投与期間による影響に関し，投与初日に比べて，投与 4 週間目は雌雄ともに同等又は高値を示した。

表 2.6.6.3.5-1　　ジファミラスト軟膏をウサギに 1 日 1 回 4 週間反復経皮投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	性	軟膏			
			0.1%	0.3%	1%	3%
C_{max}（ng/mL）	1 日	雄	3.977	26.42	44.12	54.93

TK パラメータ	投与期間	性	軟膏			
			0.1%	0.3%	1%	3%
		雌	5.357	15.56	24.03	61.29
	28 日	雄	6.400	42.15	82.46	193.2[a]
		雌	12.28	34.05	108.9	205.0
AUC_{24h}（ng·h/mL）	1 日	雄	72.34	455.0	812.5	1005
		雌	82.71	232.6	471.8	1066
	28 日	雄	116.1	639.5	1460	3474[a]
		雌	194.3	543.2	2021	3659

TK パラメータは各個体（n = 3）の平均値

[a]n = 2

＜資料番号 4.2.3.2-05：Table 16 より作成＞

投与部位の局所毒性として，3%軟膏を塗布した雄 1 例で浮腫（スコア：1），白色ワセリンを塗布した対照群を含むすべての投与群で紅斑（スコア：1 又は 2）がみられた。累積皮膚刺激性として，すべての軟膏がドレイズの評価基準で弱い皮膚刺激性と分類され，ジファミラストの明らかな影響はみられなかった。また，3 又は 4 週目に丘疹がみられ，死亡例の病理組織学的検査で丘疹部位に潰瘍，表皮肥厚を伴う角化亢進及び炎症性細胞の浸潤が認められた。しかし，丘疹のほとんどが投与期間中に消失した。

以上より，全身毒性の無毒性量は，雄 0.1%軟膏，雌 0.3%軟膏（雄：0.44 mg/kg/日，雌：1.32 mg/kg/日）であった。無毒性量における投与 4 週時点のジファミラストの C_{max} は，雄が 6.400 ng/mL，雌が 34.05 ng/mL であり，AUC_{24h} は，雄が 116.1 ng·h/mL，雌が 543.2 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.6　イヌにおける 4 週間反復皮下投与毒性試験

（概要表 2.6.7.8.6，報告書番号 023810）

ジファミラストをコーン油に溶解し，雌雄ビーグル犬 3 例から成る群にそれぞれ，0（溶媒），3，10 又は 30 mg/kg で 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与（投与容量は 1 mL/kg）した。最高用量は，先に実施したビーグル犬における 2 週間反復皮下投与毒性試験成績（報告書番号 023155）から，明らかな毒性発現が期待された 30 mg/kg/日を設定した。0 及び 30 mg/kg/日群に各 2 例を追加して投与し，4 週間の回復期間終了後に毒変化の可逆性を評価した。

投与期間中，死亡例はなかった。

嘔吐が 10 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例，並びに 30 mg/kg/日群の雄全例及び雌 4 例，排糞少量/無便，粘液便，削痩及び/又は自発運動の低下が 30 mg/kg/日群の雌雄各 1 例，流涎が 30 mg/kg/日群の雄 1 例でみられた。

体重減少が 30 mg/kg/日群の雌雄各 1 例でみられ，投与初日と比べて，投与 28 日目には，雄で-1.7 kg，雌で-2.5 kg の著しい減少を示した。摂餌量の減少は 10 mg/kg/日群及び 30 mg/kg/日群の雌雄で投与期間中にみられた。

血液学的検査では，好中球数及び血小板数の増加又は増加傾向が 10 mg/kg/日群の雄及び 30 mg/kg/日の雌雄でみられた。

血液生化学的検査では，無機リン低下及びコレステロール増加が 30 mg/kg/日群の雄でみられ

た。

器官重量では胸腺重量の低下が，剖検では胸腺小型化が 30 mg/kg/日の雌雄でみられた。

病理組織学的検査では，30 mg/kg/日群の雌雄で胸腺，骨髄，脾臓，食道，唾液腺，肝臓，精巣及び副腎に変化がみられたが，これらの変化はいずれも同群でみられた摂餌量及び体重減少により健康状態が悪化したため二次的に生じたものと考えられた。なお，被験物質をコーン油に溶解して皮下投与したことに起因した変化が投与部位，リンパ節，肺及び腎臓にみられたが，これらの変化はコーン油（溶媒）が投与部位から移行したために生じたものであり[1]，臨床には外挿されないと判断した。

4 週間の投与期間終了時にみられた変化はすべて，可逆性を示した。

ジファミラストの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.3.6-1）は，用量に応じた増加がみられた。

表 2.6.6.3.6-1　　ジファミラストをイヌに 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	性	投与量（mg/kg/日）		
			3	10	30
C_{max}（ng/mL）	1 日	雄	131.4	328.5	1409
		雌	126.8	514.8	999.7
	28 日	雄	271.2	846.0	1257
		雌	192.8	1183	1314
AUC_{24h}（ng·h/mL）	1 日	雄	1585	4872	16600
		雌	1294	6080	12180
	28 日	雄	2597	10280	16770
		雌	2970	15070	16900

TK パラメータは各個体（n＝3）の平均値

＜資料番号 4.2.3.2-06：Table 17 より作成＞

以上より，無毒性量は雌雄ともに 3 mg/kg/日であった。無毒性量における投与 4 週時点のジファミラストの C_{max} は，雄が 271.2 ng/mL，雌が 192.8 ng/mL であり，AUC_{24h} は，雄が 2597 ng·h/mL，雌が 2970 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.7　　イヌにおける 13 週間反復皮下投与毒性試験

（概要表 2.6.7.8.7，報告書番号 029417）

ジファミラストをコーン油に溶解し，雌雄ビーグル犬 4 例から成る群にそれぞれ，0（溶媒），1，3 又は 10 mg/kg で 1 日 1 回 13 週間反復皮下投与（投与容量は 0.25 mL/kg）した。最高用量は，先に実施したビーグル犬における 4 週間反復皮下投与毒性試験成績から，10 mg/kg/日を設定した。なお，製剤の不純物に関連する一般毒性を検討するため，1%製剤の不純物規格値である 1% MAP-15487，1% MAP-15499 及び 0.5% OPA-15577 をジファミラストに添加した。

投与期間中，死亡例はなかった。

嘔吐が 3 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 2 例，10 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 3 例でみられ，削痩が

10 mg/kg/日の雄 1 例でみられた。

摂餌量の低下を伴う体重減少又は体重増加抑制が 3 及び 10 mg/kg/日群の雌雄でみられ，個体別には，10 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で，投与初日と比べて，投与 91 日目に，雄で 1.3 kg，雌で 2.0 kg の体重減少を示した。摂餌量の減少が 3 mg/kg/日群及び 10 mg/kg/日群の雄でみられた。

器官重量では胸腺重量の低下が 10 mg/kg/日群の雌雄でみられ，剖検では著しい体重減少がみられた 10 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で心臓の菲薄化又は少量の脂肪組織がみられた。

病理組織学的検査では，10 mg/kg/日群の雌雄で胸腺，脾臓，副腎，腸間膜リンパ節，胃，肝臓，心臓及び／又は骨格筋に変化がみられたが，これらの変化はいずれも同群でみられた摂餌量及び体重減少により健康状態が悪化したため二次的に生じたものと考えられた。なお，被験物質をコーン油に溶解して皮下投与したことに起因した変化が投与部位，リンパ節及び肺にみられたが，これらの変化はコーン油（溶媒）が投与部位から移行したために生じたものであり [1]，臨床には外挿されない。

ジファミラストの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.3.7-1）は，用量に応じた増加がみられた。

表 2.6.6.3.7-1　　ジファミラストをイヌに 13 週間反復皮下投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	性	投与量（mg/kg/日）		
			1	3	10
C_{max}（ng/mL）	1 日	雄	74.93	135.7	646.3
		雌	54.78	202.4	614.0
	4 週	雄	92.40	224.4	937.7
		雌	62.11	318.0	1100
	13 週	雄	153.0	207.8	872.4
		雌	99.95	200.1	638.0
AUC_{24h}（ng·h/mL）	1 日	雄	857.3	1776	10020
		雌	798.0	3146	7635
	4 週	雄	1354	3045	15480
		雌	965.2	5889	15560
	13 週	雄	2365	3672	14070
		雌	1591	3352	8728

TK パラメータは各個体（n = 4）の平均値

＜資料番号 4.2.3.2-07：Appendix 14 より作成＞

以上より，無毒性量は雌雄ともに 1 mg/kg/日であった。無毒性量における投与 13 週時点のジファミラストの C_{max} は，雄が 153.0 ng/mL，雌が 99.95 ng/mL であり，AUC_{24h} は，雄が 2365 ng·h/mL，雌が 1591 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.8　　イヌにおける 39 週間反復皮下投与毒性試験

（概要表 2.6.7.8.8，報告書番号 031545）

ジファミラストをコーン油に溶解し，雌雄ビーグル犬 4 例から成る群にそれぞれ，0（溶媒），

0.3，1 又は 3 mg/kg で 1 日 1 回 39 週間反復皮下投与した。媒体の皮下投与による影響を減ずるため，投与容量は 0.075 mL/kg とした。また，最高用量は，先に実施したビーグル犬における 13 週間反復皮下投与毒性試験成績から，明らかな毒性発現が期待され，39 週間投与可能と考えられた 3 mg/kg/日を設定した。

投与期間中，死亡例はなかった。

投与期間中，3 mg/kg/日群の雄 2 例と雌 1 例で軽度の体重増加抑制がみられ，このうち雌 1 例では軽度の摂餌量低下がみられたが，投与期間を通じて体重は増加傾向にあり，これらの個々の変化は毒性学的に重要ではないと判断された。

一般状態観察，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，心電図，体温，眼科検査及び器官重量には，毒性変化は認められなかった。なお，剖検及び病理組織学的検査において，被験物質をコーン油に溶解して皮下投与したことに起因した変化が投与部位，リンパ節及び肺にみられたが，これらの変化はコーン油（溶媒）が投与部位から移行したために生じたものであり [1]，臨床には外挿されないと判断した。

ジファミラストの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.3.8-1）は，用量に応じた増加がみられた。

表 2.6.6.3.8-1　ジファミラストをイヌに 39 週間反復皮下投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	性	投与量（mg/kg/日）		
			0.3	1	3
C_{max}（ng/mL）	1 日	雄	23.36	47.65	199.4
		雌	24.35	88.04	154.4
	4 週	雄	21.76	39.00	229.3
		雌	36.61	83.09	303.2
	21 週	雄	21.43	38.19	299.5
		雌	53.70	85.65	242.2
	39 週	雄	30.25	52.72	525.0
		雌	54.63	184.6	362.8
AUC_{24h}（ng·h/mL）	1 日	雄	328.2	741.7	3024
		雌	445.2	1338	2276
	4 週	雄	295.9	638.6	3009
		雌	434.1	1216	4299
	21 週	雄	355.2	732.7	4989
		雌	801.9	1150	3233
	39 週	雄	508.2	833.7	8444
		雌	744.5	3215	5422

TK パラメータは各個体（n = 4）の平均値

＜資料番号 4.2.3.2-08：Table 13 より作成＞

以上より，無毒性量は雌雄ともに 3 mg/kg/日であった。無毒性量における投与 39 週時点のジファミラストの C_{max} は，雄が 525.0 ng/mL，雌が 362.8 ng/mL であり，AUC_{24h} は，雄が 8444 ng·h/mL，雌が 5422 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.9　損傷皮膚のミニブタを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験

（概要表 2.6.7.8.9，報告書番号 028389）

白色ワセリン（陰性対照），ジファミラストの 0.3%及び 3%軟膏を用いて，雌雄各 3 例の Göttingen ミニブタの無傷皮膚に，それぞれ投与容量 0.008 mL/cm^2 で 1 日 1 回塗布，4 週間反復経皮投与した。また，テープストリッピング法で体表面積の 10%に作製（投与 1，8，15 及び 22 日目）した損傷皮膚をもつ雌雄各 3 例の Göttingen ミニブタに 0.3%及び 3%軟膏を同様に 4 週間反復経皮投与した。最高用量は，OECD テストガイドラインの経皮投与毒性試験で推奨される体表面積の 10%の範囲に，最高用量は，調製可能最高濃度の 3%軟膏を塗布する群とし，塗布した軟膏を経口摂取しないように胴着を装着した。0.3%及び 3%軟膏群の体重あたりの投与量は，雄では 1.0 及び 9.9 mg/kg/日，雌では 1.0 及び 9.6 mg/kg/日であった。

投与期間中，死亡はみられなかった。3%軟膏群まで，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，心電図，眼科検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査に異常はみられなかった。

ドレイズの評価基準による皮膚観察では，いずれの投与群にも投与部位に紅斑，痂皮又は浮腫の形成は認められなかった。3%軟膏を塗布した無傷皮膚群を除き，すべての投与群で投与部位に丘疹が認められた。

ジファミラストの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.3.9-1）は，用量に応じた増加がみられた。本試験の条件下では，3%軟膏群に関し，損傷皮膚処理におけるジファミラストの C_{max} 及び AUC_{24h} が無傷皮膚の曝露量と比べてわずかに高かった。

表 2.6.6.3.9-1　ジファミラスト軟膏をミニブタに 4 週間反復経皮投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	性	軟膏／皮膚			
			0.3%／無傷	0.3%／損傷	3%／無傷	3%／損傷
C_{max}（ng/mL）	1 日	雄	0.6596	0.5192	0.9358	1.748
		雌	0.3313	0.2204	0.7934	0.7985
	28 日	雄	0.9303	0.5153	1.245	2.042
		雌	0.4354	0.4504	0.5761	1.229
AUC_{24h}（ng·h/mL）	1 日	雄	13.25	10.17	19.01	31.83
		雌	5.677	4.363	14.84	15.28
	28 日	雄	15.69	10.20	18.35	36.25
		雌	8.244	8.399	12.52	23.06

TK パラメータは各個体（n = 3）の平均値

＜資料番号 4.2.3.2-09：Attachments 3 より作成＞

局所毒性に関して，雌雄ともに 3%軟膏の濃度まで投与部位の異常はみられなかった。

以上より，全身毒性の無毒性量は雌雄ともに 3%軟膏（雄：9.9 mg/kg/日，雌：9.6 mg/kg/日）であった。無毒性量における投与 4 週時点のジファミラストの C_{max} は，雄が 2.042 ng/mL，雌が 1.229 ng/mL であり，AUC_{24h} は，雄が 36.25 ng·h/mL，雌が 23.06 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.10　ミニブタを用いた 13 週間反復経皮投与毒性試験

（概要表 2.6.7.8.10，報告書番号 029360）

白色ワセリン（陰性対照），ジファミラストの 0%（基剤対照），0.3%，1%及び 3%軟膏を用いて，雌雄各 3 例の Göttingen ミニブタの皮膚に，それぞれ投与容量 0.008 mL/cm^2 で 1 日 1 回，13 週間反復経皮投与した。最高用量は， MFD と考えられた 4 週間試験と同用量とし，塗布した軟膏を経口摂取しないように胴着を装着した。なお，製剤の不純物に関連する一般毒性を検討するため，1%製剤の不純物規格限度値である 1% MAP-15487，1% MAP-15499 及び 0.5% OPA-15577 をジファミラストに添加した。なお，0.3%，1%及び 3%軟膏群の体重あたりの投与量は，雄では 0.9，3.1 及び 9.2 mg/kg/日，雌では 0.9，3.1 及び 9.1 mg/kg/日であった。

投与期間中，死亡はみられなかった。3%軟膏群まで，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，心電図，眼科検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査に異常はみられなかった。

ドレイズの評価基準による皮膚観察では，いずれの投与群にも投与部位に紅斑，痂皮又は浮腫の形成は認められなかった。すべての投与群で投与部位の丘疹がみられた。

ジファミラストの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.3.10-1）は，用量に応じた増加がみられた。性差に関し，雄と比べて雌がほぼ同等又はわずかに低値を示した。

表 2.6.6.3.10-1　ジファミラスト軟膏をミニブタに 13 週間反復経皮投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	性	軟膏		
			0.3%	1%	3%
C_{max}（ng/mL）	1 日	雄	0.5724	1.042	1.097
		雌	0.3165	0.8282	1.212
	4 週	雄	0.8988	1.646	2.025
		雌	0.6068	0.9940	1.502
	13 週	雄	0.9636	1.437	0.8359
		雌	0.5766	0.6553	1.163
AUC_{24h}（ng·h/mL）	13 週	雄	20.30	29.60	18.06
		雌	12.75	14.20	25.14

TK パラメータは各個体（n = 3）の平均値

＜資料番号 4.2.3.2-10：Attachments 3-1 to 3-63 より作成＞

局所毒性に関して，雌雄ともに 3%軟膏の濃度まで投与部位の異常はみられなかった。

以上より，全身毒性の無毒性量は雌雄ともに 3%軟膏（雄：9.2 mg/kg/日，雌：9.1 mg/kg/日）であった。無毒性量における投与 13 週時点のジファミラストの C_{max} は，雄が 0.8359 ng/mL，雌が 1.163 ng/mL であり，AUC_{24h} は，雄が 18.06 ng·h/mL，雌が 25.14 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.11　ミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験

（概要表 2.6.7.8.11，報告書番号 031648）

白色ワセリン（陰性対照），ジファミラストの 0%（基剤対照），1%及び 3%軟膏を用いて，雌雄各 4 例の Göttingen ミニブタの皮膚に，それぞれ投与容量 0.008 mL/cm^2 で 1 日 1 回，39 週間反復経皮投与した。最高用量は，MFD 考えられた 4 及び 13 週間試験と同用量とし，塗布した軟膏を経口摂取しないように胴着を装着した。1%及び 3%軟膏群の体重あたりの投与量は，雄では 2.7 及び 8.1 mg/kg/日，雌では 2.8 及び 8.3 mg/kg/日であった。

投与期間中，死亡はみられなかった。3%軟膏群まで，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，心電図，眼科検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査に異常はみられなかった。

ドレイズの評価基準による皮膚観察では，雌雄の 3%軟膏群を除く群で紅斑が投与期間中にみられた。また，全ての群で投与部位の丘疹がみられた。丘疹又は丘疹を含む紅斑の程度は，白色ワセリンの程度と同じ又は低かった。

ジファミラストの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.3.11-1）は，用量に応じた増加がみられた。性差に関し，雄と比べて雌がほぼ同等又はわずかに低値を示した。また，投与期間による影響に関し，投与初日に比べて，投与 39 週間目は雌雄ともに高値を示した

表 2.6.6.3.11-1　ジファミラスト軟膏をミニブタに 1 日 1 回 39 週間反復経皮投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	性	軟膏	
			1%	3%
C_{max}（ng/mL）	1 日	雄	1.575	2.075
		雌	0.7675	0.8201
	19 週	雄	1.700	2.108
		雌	1.479	2.333
	39 週	雄	4.839	5.044
		雌	2.426	3.514
AUC_{24h}（ng·h/mL）	19 週	雄	35.82	42.12
		雌	30.61	49.60
	39 週	雄	80.65	90.24
		雌	47.87	71.32

TK パラメータは各個体（n = 4）の平均値

＜資料番号 4.2.3.2-11：Attachments 3-1 to 3-75 より作成＞

局所毒性に関して，雌雄ともに 3%軟膏まで投与部位に被験物質の影響はみられなかった。

以上より，全身毒性の無毒性量は雌雄ともに 3%軟膏（雄：8.1 mg/kg/日，雌：8.3 mg/kg/日）であった。無毒性量における投与 39 週時点のジファミラストの C_{max} は，雄が 5.044 ng/mL，雌が 3.514 ng/mL であり，AUC_{24h} は，雄が 90.24 ng·h/mL，雌が 71.32 ng·h/mL であった。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

ジファミラストの遺伝毒性を評価するため，細菌（ネズミチフス菌）を用いた復帰突然変異試験，哺乳類培養細胞（マウスリンパ腫細胞）を用いた前進突然変異試験，ラットを用いた骨髄小核試験を実施した。

2.6.6.4.1　細菌を用いた復帰変異試験

（概要表 2.6.7.9.1，報告書番号 023045）

ジファミラストの遺伝子突然変異誘発性を検討するため，ネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535，TA1537，TA102）を用い，雄 SD ラット肝 9000×g 上清による代謝系（S9）の添加（+S9）又は非添加（−S9）の条件下，プレート法で復帰突然変異試験を実施した。被験物質処理群及び陽性対照群では各処理 2 枚，陰性対照群では各処理 4 枚を用い， 48 時間培養した。陰性対照としては，媒体のジメチルスルホキシド（DMSO）を用いた。

実験 1 では 5～5000 µg/plate，実験 2 では 315～5040 µg/plate の用量で各試験菌を処理したところ，全ての用量で生育阻害がみられなかった。また，全ての菌株の全ての処理系列において，被験物質処理群の復帰変異コロニー数が陰性対照群の 2 倍を超える増加はみられなかった。

以上のことから，ジファミラストは細菌に遺伝子突然変異を誘発しないと判定された。

2.6.6.4.2　哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験

（概要表 2.6.7.9.2，報告書番号 023615）

ジファミラストの遺伝子突然変異誘発性を検討するため，マウスリンパ腫細胞 L5178Y *Tk*$^{+/-}$細胞を用い，+S9 又は−S9 条件下でチミジンキナーゼ遺伝子の前進突然変異を測定した。−S9 では，3 及び 24 時間曝露，+S9 では 3 時間曝露とした。陰性対照としては媒体の DMSO を用いた。

−S9，3 時間曝露では 20～1000 µmol/L で 8 用量設定した。200 µmol/L 以上で析出が認められたが，いずれの用量でも細胞毒性（相対総増殖率が 10%未満）は認められなかった。最高用量の 1000 µmol/L では，遺伝子変異頻度（MF）が統計学的に有意な高値を示し，MF の増加において用量反応傾向性に統計学的有意差がみられた。一方，いずれの用量においても，陰性対照に対する MF の増加が陰性対照の背景データの上限値及び総合的評価ファクター（global evaluation factor，GEF）を超えなかった。

+S9，3 時間曝露では 1.0～100 µmol/L で 6 用量設定した。いずれの用量においても，析出及び細胞毒性は認められなかった。70 µmol/L では，MF が統計学的に有意な高値を示し，MF の増加において用量反応傾向性に統計学的有意差がみられた。一方，いずれの用量においても，陰性対照に対する MF の増加が陰性対照の背景データの上限値及び GEF を超えなかった。

−S9，24 時間曝露では 7.0～85 µmol/L で 6 用量設定した。いずれの用量においても析出は認められなかったが，70 µmol/L 以上で細胞毒性が認められたことから統計解析から除外した。統計解析を実施した 7.0～30 µmol/L において，統計学的に有意な MF の高値も，用量相関的な MF の増加も認められなかった。また，いずれの用量においても，陰性対照に対する MF の増加が陰性対照の背景データの上限値及び GEF を超えなかった。

以上のことから，ジファミラストは L5178Y マウスリンパ腫細胞において，遺伝子突然変異を

誘発しないと判定された。

2.6.6.4.3　　ラットを用いた骨髄小核試験

（概要表 2.6.7.10，報告書番号 023405）

In vivo におけるジファミラストの染色体損傷誘発性を検討するため，SD ラットを用いて骨髄の小核試験を実施した。ジファミラストをコーン油に溶解し，各群雄 5 例の SD ラットに，0（媒体対照），100，200 及び 400 mg/kg/日の用量で 2 日間皮下投与し，骨髄（最終投与 24 時間後採取）の幼若赤血球の小核頻度を求めた。

ジファミラスト投与群では死亡はみられず，200 mg/kg/日以上で統計学的に有意な体重減少がみられた。投与群では，媒体対照群と比較して幼若赤血球比の減少及び小核頻度の増加は認められず，明確な用量反応性も認められなかった。以上から，ジファミラストには SD ラットにおいて MFD である 400 mg/kg/日を投与しても，骨髄の幼若赤血球に小核を誘発しなかったことが示された。

別試験において，雄の SD ラットに本薬を 100 mg/kg/日の用量で単回皮下投与した結果，AUC_{24h} は，56750 ng·h/mL であった（報告書番号 025360）。

2.6.6.5　　がん原性試験

ジファミラストのがん原性を評価するため，ICR マウス及び SD ラットにジファミラストを 104 週間反復経皮投与するがん原性試験を実施した。

2.6.6.5.1　　マウスにおける 104 週間経皮投与がん原性試験

（概要表 2.6.7.11.2，報告書番号 034413）

用量検討試験（報告書番号 030953）の成績を参考に，塗布可能な最大面積である体表面積の 10%の範囲に対して 0.008 mL/cm^2 でジファミラストの 0%（媒体対照），0.3%，1%及び 3%軟膏を剃毛した背部皮膚に 1 日 1 回，各群雌雄各 55 例の ICR 系マウスに，雄は 101 週間，雌は 93～101 週間反復経皮投与した。体重あたりの投与量に換算すると，雄は 0，5.17，17.21 及び 51.79 mg/kg/日，雌は 0，5.66，19.24 及び 56.77 mg/kg/日であった。媒体対照群に加えて，無処置群（剃毛のみ実施）を設けた。

投与期間中，ジファミラスト投与群で軽度な摂餌量増加がみられたが，体重推移にジファミラスト投与の影響はみられなかった。投与期間終了時の無処置群，媒体対照群，並びに 0.3%，1%及び 3%軟膏群の生存率は，雄では 40.0%，38.2%，38.2%，32.7%及び 27.3%，雌では 34.5%，38.2%，29.1%，27.3%及び 27.3%であり，投与 93 週後に生存例が 15 例となり最も早期に屠殺した雌 1%軟膏群の生存率が無処置群に比べて有意な低下を示した。しかしながら，ジファミラスト投与群では無処置群に比べて発生頻度の有意な増加を示した腫瘍性病変はみられず，ジファミラスト投与との関連が疑われる非腫瘍性病変もみられなかった。その他の変化として，無処置群，

媒体対照群及びジファミラスト投与群で投与部位の皮膚に表皮過形成及び真皮への炎症性細胞浸潤がみられたが，投与操作に起因した変化であり，ジファミラスト投与の影響はみられなかった。

以上の結果から，ジファミラストはマウスにおいてがん原性を示さないと判断された。

ジファミラストの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.5.1-1）は，用量に応じた増加がみられた。最高用量（雄：51.79 mg/kg/日，雌：56.77 mg/kg/日）における投与 26 週時点のジファミラストの C_{max} は，雄が 95.03 ng/mL，雌が 80.83 ng/mL であり，AUC_{24h} は，雄が 1106 ng· h/mL，雌が 867.6 ng· h/mL であった。

表 2.6.6.5.1-1　　ジファミラスト軟膏をマウスに 26 週間反復経皮投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	性	軟膏		
			0.3%	1%	3%
C_{max}（ng/mL）	1 日	雄	32.06	92.69	158.3
		雌	34.85	116.1	170.6
	13 週	雄	25.54	71.76	98.01
		雌	22.90	59.04	115.6
	26 週	雄	17.80	55.89	95.03
		雌	31.72	50.62	80.83
AUC_{24h}（ng·h/mL）	26 週	雄	136.4	545.7	1106
		雌	132.3	322.0	867.6

TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出

＜資料番号 4.2.3.4-01：Attachment 3 より作成＞

2.6.6.5.2　　ラットにおける 104 週間経皮投与がん原性試験

（概要表 2.6.7.11.3，報告書番号 034414）

ラットの 26 週間反復経皮投与毒性試験（報告書番号 031534）の成績を参考に，体表面積の 3%の範囲に対して 0.008 mL/cm^2 でジファミラストの 0%（媒体対照），0.3%，1%及び 3%軟膏を剃毛した背部皮膚に 1 日 1 回，各群雌雄各 55 例の SD 系ラットに，雄は 99 週間，雌は 100 週間反復経皮投与した。追加のラット 13 週間反復経皮投与毒性試験（報告書番号 031647）の成績から，エリザベスカラーを装着しない投与条件を選択した。体重あたりの投与量に換算すると，雄は 0，0.80，2.68 及び 8.20 mg/kg/日，雌は 0，0.98，3.33 及び 10.20 mg/kg/日であった。媒体対照群に加えて，無処置群（剃毛のみ実施）を設けた。

投与期間中，雌の 0.3%軟膏群以外のジファミラスト投与群で体重増加抑制がみられ，雄の 3%軟膏群では軽度な摂餌量低下もみられ，投与期間終了時の体重は無処置群に比べて，雄の 0.3%，1%及び 3%軟膏群は 13%，12%及び 25%低値を示し，雌の 1%及び 3%軟膏群は共に 15%低値を示した。しかしながら，ジファミラスト投与による生存率の有意な低下はみられず，投与期間終了時の無処置群，媒体対照群，並びに 0.3%，1%及び 3%軟膏群の生存率は，雄では 45.5%，34.5%，30.9%，40.0%及び 49.1%，雌では 36.4%，38.2%，34.5%，41.8%及び 34.5%であった。ジファミラスト投与群では無処置群に比べて発生頻度の有意な増加を示した腫瘍性病変はみられず，ジフ

ァミラスト投与との関連が疑われる非腫瘍性病変もみられなかった。その他の変化として，媒体対照群及びジファミラスト投与群で投与部位の皮膚に表皮過形成がみられたが，投与操作に起因した変化であり，ジファミラスト投与の影響はみられなかった。

以上の結果から，ジファミラストはラットにおいてがん原性を示さないと判断された。

ジファミラストの C_{max} 及び AUC_{24h} （表 2.6.6.5.2-1）は，用量に応じた増加がみられた。最高用量（雄：8.20 mg/kg/日，雌：10.20 mg/kg/日）における投与 26 週時点のジファミラストの C_{max} は，雄が 41.13 ng/mL，雌が 115.6 ng/mL であり，AUC_{24h} は，雄が 873.0 ng· h/mL，雌が 2419 ng· h/mL であった。

表 2.6.6.5.2-1　　ジファミラスト軟膏をラットに 26 週間反復経皮投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	性	軟膏		
			0.3%	1%	3%
C_{max}（ng/mL）	1 日	雄	5.632	13.18	20.05
		雌	17.21	32.48	59.55
	13 週	雄	9.500	19.88	49.04
		雌	29.66	47.12	116.2
	26 週	雄	9.330	17.31	42.13
		雌	17.94	58.16	115.6
AUC_{24h}（ng·h/mL）	1 日	雄	59.83	220.3	407.8
		雌	228.6	696.8	1167
	13 週	雄	141.2	379.6	915.2
		雌	369.8	941.3	2339
	26 週	雄	165.7	386.8	873.0
		雌	324.4	920.0	2419

TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出

＜資料番号 4.2.3.4-02：Attachment 3 より作成＞

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に及ぼす影響はラットを用いて，胚及び胎児発生に及ぼす影響はラット及びウサギを用いて，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に及ぼす影響はラットを用いて検討した。

2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

（概要表 2.6.7.13，報告書番号 027770）

SD ラットを用いて，ジファミラストを媒体であるコーン油に溶解し，雄親動物は交配の 2 週間前から交配期間を経て剖検前日まで，雌親動物は交配の 2 週間前から妊娠 7 日まで反復皮下投与した。投与量は，ラットの 4 週間反復皮下投与毒性試験（報告書番号 025360）の結果から，0（媒体），1，10 及び 100 mg/kg/日に設定し，各群雌雄 20 例で交配を行い，受胎能及び着床までの初期胚発生に及ぼす影響を検討した。

雄親動物の一般毒性に対する影響として，100 mg/kg/日群で死亡（3 例），体重増加抑制，摂餌量減少，自発運動の低下，体温低下，下痢及び創傷が認められた。剖検所見では，胸腺萎縮，腺胃粘膜の暗赤色斑，精巣上体萎縮，精嚢腺萎縮及び腹側前立腺萎縮が認められた。10 mg/kg/日群で体重減少，体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

雌親動物の一般毒性に対する影響として，100 mg/kg/日群で死亡（4 例），体重増加抑制，摂餌量減少，自発運動の低下，体温低下，腹部膨満，被毛の汚れ及び下痢が認められた。剖検所見では，胸腺萎縮，腺胃粘膜の暗赤色斑及び消化管拡張が認められた。なお，後述する回復期間中の体重及び摂餌量には回復性がみられた。

生殖機能に対する影響として，100 mg/kg/日群の雌の多くで不規則な発情周期がみられ，交尾率及び受胎率は低値を示した。したがって，100 mg/kg 群の雌を回復期間に移行させた。回復期間により，雌の発情周期は正常周期に回復し，媒体対照群の雄親動物と回復期間後の 100 mg/kg/日群の雌親動物との交配では，交尾率及び受胎率に異常は認められなかった。100 mg/kg/日群の雄親動物と未処置の雌親動物との交配では，交尾率及び受胎率の低下傾向が認められため，精子検査を実施したところ精子運動性低下，精子数減少及び精子形態異常率の増加が認められた。

初期胚発生に対する影響として，100 mg/kg/日群の雄親動物と未処置の雌親動物との交配では，着床前死亡率の増加傾向が認められた。

無毒性量については，雄親動物の一般毒性では 1 mg/kg/日，雌親動物の一般毒性では 10 mg/kg/日，生殖機能及び初期胚発生では 10 mg/kg/日と推定された。生殖機能及び初期胚発生に関する無毒性量におけるジファミラストの AUC_{24h}（表 2.6.6.3.4-1）は，雄が 4699 ng· h/mL，雌が 7179 ng· h/mL であった。

2.6.6.6.2　胚及び胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットにおける皮下投与試験

（概要表 2.6.7.14.1，報告書番号 027637）

SD ラットの交尾成立雌を用いて，ジファミラストを媒体であるコーン油に溶解し，妊娠 7～

17 日の 11 日間反復皮下投与した。投与量は，予備試験（報告書番号 027314）において，母動物で体重減少及び摂餌量減少，胚･胎児発生に関しては胸骨分節の骨化遅延及び心室中隔膜性部欠損等が認められた 100 mg/kg/日を最高用量に設定し，以下 10 及び 1 mg/kg/日とした（19～20 例）。媒体（コーン油）を投与した群を媒体対照群とした。

母動物の一般毒性に対する影響として，すべてのジファミラスト投与群において死亡及び流早産は認められなかった。100 mg/kg/日群で体重減少，摂餌量減少，自発運動の低下，膣出血，被毛の汚れ，下痢及び腺胃粘膜の暗赤色斑が認められた。10 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

母動物の生殖機能に対する影響として，すべてのジファミラスト投与群において黄体数，着床数，着床率及び着床前死亡には変化は認められなかった。

胚･胎児発生に対する影響として，100 mg/kg/日群で着床後死亡の増加傾向，生存胎児数及び胎児体重の減少傾向，胸骨分節及び中手骨の骨化遅延及び心室中隔膜性部欠損の増加が認められた。性比，外形及び骨格の形態に顕著な変化は認められなかった。また，胎盤の形態についても異常は認められなかった。

無毒性量については，母動物の一般毒性に関しては 1 mg/kg/日，母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関しては 10 mg/kg/日と推定された。胚・胎児発生に関する無毒性量におけるジファミラストの AUC_{24h}（表 2.6.6.3.4-1）は，7179 ng· h/mL であった。

2.6.6.6.2.2　ウサギにおける皮下投与試験

（概要表 2.6.7.14.2，報告書番号 027874）

NZW ウサギの交尾成立雌を用いて，ジファミラストを媒体であるコーン油に溶解し，妊娠 6～18 日の 13 日間反復皮下投与した。投与量は，予備試験（報告書番号 026930，027464）において，母動物に関しては体重増加抑制及び摂餌量減少，胚･胎児発生に関しては完全過剰肋骨の増加等が認められた 3 mg/kg/日を最高用量に設定し，以下 1，0.3 及び 0.1 mg/kg/日とした（17～20 例）。媒体（コーン油）を投与した群を媒体対照群とした。

母動物の一般毒性に対する影響として，すべてのジファミラスト投与群において死亡は認められなかった。3 mg/kg/日群で流産が 2 例認められ，糞量減少，体重減少及び摂餌量減少が認められた。1 mg/kg/日群では流産例は認められず，体重増加の抑制傾向，糞量及び摂餌量の減少が認められた。

母動物の生殖機能に対する影響として，すべてのジファミラスト投与群において黄体数，着床数，着床率及び着床前死亡には変化は認められなかった。

胚･胎児発生に対する影響として，すべてのジファミラスト投与群において着床後死亡，生存児数，性比，胎児体重及び骨化に変化は認められなかった。外形及び内臓に関しては，ジファミラスト投与に関連する変化は認められなかった。3 mg/kg/日群で，骨格変異として腰椎過剰の増加，完全過剰肋骨の増加傾向が認められた。また，胎盤の形態について，異常は認められなかった。

無毒性量については，母動物の一般毒性に関しては 0.3 mg/kg/日，母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関しては 1 mg/kg/日と推定された。生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量におけ

るジファミラストの AUC_{24h}（表 2.6.6.6.2-1）は，700.3 ng· h/mL であった。

表 2.6.6.6.2-1　　ジファミラストを雌ウサギに 13 日間反復皮下投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	投与量（mg/kg/日）			
		0.1	0.3	1	3
C_{max}（ng/mL）	1 日	1.532	4.091	21.49	47.88
	13 日	3.934	10.47	35.00	163.6
AUC_{24h}（ng·h/mL）	1 日	31.32	79.56	392.2	988.7
	13 日	80.13	214.6	700.3	3256

平均値（n = 3）
＜資料番号 4.2.3.5.2-06：Appendix 6 より作成＞

2.6.6.6.3　　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

（概要表 2.6.7.15，報告書番号 030810）

SD ラットの交尾成立雌を用いて，ジファミラストを媒体であるコーン油に溶解し，妊娠 7 日から授乳 20 日までの間，反復皮下投与した。投与量は，予備試験（報告書番号 029979）において，10 mg/kg/日群で母動物（F_0）の体重減少，摂餌量減少及び哺育不良が認められ，出生児（F_1）の生存率の低下及び体重減少が認められたため，10 mg/kg/日は過剰な用量だと判断して，最高用量を 3 mg/kg/日に設定し，以下 0.3 及び 0.1 mg/kg/日とした（21～22 例）。媒体（コーン油）を投与した群を媒体対照群とした。

母動物（F_0）の一般毒性に対する影響として，すべての群において死亡は認められなかった。3 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。母動物（F_0）の生殖機能，出生児（F_1）及び胚（F_2）に対して，ジファミラスト投与に関連する影響は認められなかった。

母動物（F_0）の一般毒性に関して，無毒性量は 0.3 mg/kg/日と推定された。母動物（F_0）の生殖機能，出生児（F_1）の発達及び胚（F_2）に関して，無毒性量は 3 mg/kg/日と推定され，当該用量におけるジファミラストの AUC_{24h}（表 2.6.6.6.3-1）は，3002 ng· h/mL であった。

表 2.6.6.6.3-1　　ジファミラストを雌ラットに 4 週間反復皮下投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	投与量（mg/kg/日）		
		0.1	0.3	3
C_{max}（ng/mL）	1 日	3.206	9.236	105.5
	4 週	5.913	16.01	149.8
AUC_{24h}（ng·h/mL）	1 日	53.51	164.6	1805
	4 週	111.5	320.8	3002

TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出
＜資料番号 4.2.3.5.3-03：Table 3 より作成＞

2.6.6.7　幼若動物を用いた毒性試験

25 日齢の幼若ラットを用いて 8 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復試験，4 日齢の新生ラットを用いて 10 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復試験を実施し，回復期間による変化の可逆性を検討した。

2.6.6.7.1　幼若ラットを用いた 8 週間反復経皮投与毒性試験

（概要表 2.6.7.16.2，報告書番号 030395）

雌雄 20 例に白色ワセリン（陰性対照），ジファミラストの 0%（基剤対照），0.3%，1%及び 3%軟膏を用いて，雌雄各 20 例の 25 日齢の SD ラットの投与部位を刈毛し，それぞれ投与容量 0.008 mL/cm2 で 1 日 1 回塗布，8 週間反復経皮投与した。最高用量は，25 日齢の幼若ラットを用いた 3 週間反復経皮投与用量範囲探索試験（報告書番号 029903）において，毒性が認められなかった 3%軟膏（体表面積の 10%に塗布）を塗布する群とし，塗布した軟膏を経口摂取しないように胴着を装着した。陰性対照群，0%軟膏群及び 3%軟膏群に雌雄各 5 例を追加し，4 週間の回復期間終了後に毒性変化の可逆性を評価した。TK 試験用として，0%軟膏群に雌雄各 6 例，各軟膏群に雌雄各 18 例のサテライト群を設けた。0.3%，1%及び 3%軟膏投与群の体重あたりの投与量は，雄では 3.76，12.56 及び 38.52 mg/kg/日，雌では 4.23，14.32 及び 43.83 mg/kg/日であった。

投与期間中において，いずれの群においてもジファミラスト軟膏の投与に関連する死亡は認められなかった。1%軟膏群の雌で体重の低値，3%軟膏群の雌で体重及び摂餌量の低値が認められた。機能観察総合評価法では，投与期間中に 3%軟膏群の雌で，身体発育遅延に伴う二次的な変化だと考えられる握力の軽微な低下が認められた。この変化は，4 週間の回復期間中において回復傾向が認められた。また，投与期間終了時に，3%軟膏群の雌で胸腺及び脾臓の重量減少が認められた。局所毒性に関しては，雌雄ともに 3%軟膏の濃度まで投与部位の異常はみられなかった。

以上より，全身毒性の無毒性量は，雄で 3%軟膏，雌で 0.3%軟膏（雄：38.52 mg/kg/日，雌：4.23 mg/kg/日）であった。無毒性量における投与 8 週時のジファミラストの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.7.1-1）は，それぞれ雄で 37.04 ng/mL 及び 731.8 ng·h/mL，雌で 14.38 ng/mL 及び 248.6 ng·h/mL であった。

表 2.6.6.7.1-1　ジファミラスト軟膏を幼若ラットに 8 週間反復経皮投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	性	軟膏		
			0.3%	1%	3%
C_{max}（ng/mL）	1 日	雄	9.974	26.15	28.95
		雌	14.58	29.23	41.71
	8 週	雄	6.644	22.13	37.04
		雌	14.38	41.52	74.96
AUC_{24h}（ng·h/mL）	1 日	雄	186.1	488.8	574.3
		雌	259.5	623.9	754.9
	8 週	雄	117.9	369.8	731.8

TK パラメータ	投与期間	性	軟膏		
			0.3%	1%	3%
		雌	248.6	817.2	1440

TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出
＜資料番号 4.2.3.6.1-01：Attachment 7 より作成＞

2.6.6.7.2　新生仔ラットを用いた 10 週間反復皮下投与毒性試験

（概要表 2.6.7.16.3，報告書番号 030663）

4 日齢の SD ラット雌雄 10 例にジファミラストの油状媒体溶液を 0（媒体対照），1，3 及び 10 mg/kg/日で 10 週間反復皮下投与（投与容量は 1 mL/kg）した。媒体対照及び 10 mg/kg/日群にそれぞれ雌雄各 5 例を追加し，4 週間の回復期間終了後に変化の可逆性を評価した。TK 試験用として，媒体対照群に雌雄各 6 例，各ジファミラスト投与群に雌雄各 18 例のサテライト群を設けた。最高用量は，新生ラットを用いて実施した 4 週間反復皮下投与用量範囲探索試験（報告書番号 029904）において，30 及び 100 mg/kg/日群の雌雄で死亡及び体重増加抑制が認められたため，軽微な毒性が予想される 10 mg/kg/日を設定した。

投与期間中において，10 mg/kg/日群の雄雌で体重増加抑制及び摂餌量の減少が，3 mg/kg/日群の雌で体重増加抑制が認められた。これらの変化は，4 週間の回復期間中において回復傾向が認められた。また，10 mg/kg/日群の雌雄で，新生児期の低体重に起因する二次的な変化と考えられる脳重量の減少が認められたが，中枢神経系の機能，並びに脳の形態及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。10 mg/kg/日における投与 10 週目のジファミラストの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.7.2-1）は，それぞれ雄で 593.2 ng/mL 及び 7347 ng·h/mL，雌で 541.3 ng/mL 及び 10240 ng·h/mL であった。

表 2.6.6.7.2-1　ジファミラストを新生仔ラットに 10 週間反復皮下投与したときのジファミラストの TK パラメータ

TK パラメータ	投与期間	性	投与用量（mg/kg/日）		
			1	3	10
C_{max}（ng/mL）	1 日	雄	126.2	432.2	817.3
		雌	204.9	365.1	1067
	10 週	雄	67.37	166.4	593.2
		雌	83.46	214.7	541.3
AUC_{24h}（ng·h/mL）	1 日	雄	2016	6563	14800
		雌	1900	5495	17660
	10 週	雄	1231	2472	7347
		雌	1458	3818	10240

TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出
＜資料番号 4.2.3.6.1-01：Attachment 10 より作成＞

2.6.6.8　局所刺激性試験

ジファミラスト軟膏の局所刺激性評価として，ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及びウサギを用いた眼一次刺激性試験を実施した。また，ジファミラスト軟膏の感作性評価として，モルモットを用いた皮膚感作性試験を実施した。さらに，ジファミラストの光安全性評価として，細菌を用いた光復帰突然変異原試験，光細胞毒性試験，モルモットを用いた光毒性試験及び光皮膚感作性試験を実施した。また，苛酷条件保存品のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験を実施した。

2.6.6.8.1　ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

（概要表 2.6.7.17，報告書番号 024981）

白色ワセリン（陰性対照）及びジファミラスト軟膏の 0%（基剤対照），0.1%，0.3%，1%及び 3%製剤を雌の NZW ウサギ各 3 例の背部皮膚（損傷及び無傷）に 24 時間閉塞貼付し，適用開始後 24，48 及び 72 時間後に背部を観察して皮膚反応を Draize 法により判定した。

損傷及び無傷皮膚において，白色ワセリン，基剤及びジファミラスト軟膏の適用により，適用開始後 24 及び 48 時間目にごく軽度の紅斑が認められたが，72 時間目までには全例で消失した。白色ワセリン，基剤及びジファミラスト軟膏の全ての製剤の一次刺激性指数は 0.5 であった。

以上より，ジファミラスト軟膏及び基剤は，白色ワセリンと同等の弱い刺激物と判定された。

2.6.6.8.2　苛酷条件保存品のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

（概要表 2.6.7.17，報告書番号 025877）

ジファミラスト軟膏の 0%（基剤対照），0.1%，0.3%，1%及び 3%製剤の苛酷条件保存品（温度；40℃，相対湿度；75%で 6 ヶ月間保存）を雌の NZW ウサギ各 3 例の背部皮膚（損傷及び無傷）に 24 時間閉塞貼付し，適用開始後 24，48 及び 72 時間後に背部を観察して皮膚反応を Draize 法により判定した。

損傷及び無傷皮膚において，ジファミラスト軟膏の適用により，適用開始後 24 及び 48 時間目にごく軽度の紅斑が認められたが，72 時間目までには全例で消失した。苛酷条件下で保存したジファミラスト軟膏及び基剤の一次刺激性指数は 0.5 であり，弱い刺激物と判定された。

2.6.6.8.3　ウサギを用いた眼一次刺激性試験

（概要表 2.6.7.17，報告書番号 024982）

ジファミラスト軟膏の 0%（基剤対照），0.1%，0.3%，1%及び 3%製剤を，雌の NZW ウサギ各 3 例（3%製剤のみ 6 例）の右の結膜嚢に 0.1 mL 単回投与した。3%製剤を投与したうち 3 例については，生理食塩液で洗眼した。眼刺激性反応は Draize 法で，投与後 1，3，24，48，72 及び 96 時間に観察及び判定をし，Kay and Calandra の眼粘膜刺激分級法で眼刺激性評価を行った。

非洗眼及び洗眼動物において，観察各時点で角膜，虹彩及び結膜に影響はみられず，24 時間後のフルオレセインナトリウムを用いた観察でも，角膜の損傷はみられなかった。

以上より，ジファミラスト軟膏及び基剤は，眼一次刺激性なしと判定された。

2.6.6.8.4　　モルモットを用いた皮膚感作性試験

（概要表 2.6.7.17，報告書番号 025072）

ジファミラストの皮膚に対する感作性を，Maximization Test 法により検討した。白色ワセリン（陰性対照），ジファミラスト軟膏の 0%（基剤対照），0.1%，0.3%，1%及び 3%製剤のそれぞれ単独又はフロインド完全アジュバントとの混合液を雄のモルモット（Hartley 系）各 5 例の頸背部に皮内投与し（Day 1），Day 8 に一次感作と同様のジファミラスト軟膏を 48 時間閉塞貼付して二次感作を行った。Day 22 に，白色ワセリン又はジファミラスト軟膏を背部皮膚に 24 時間閉塞貼付して誘発し，誘発終了後 24 及び 48 時間目に皮膚反応を観察した。

その結果，ジファミラスト軟膏，基剤及び白色ワセリン感作群では，誘発部位に皮膚反応はみられなかった。

以上より，ジファミラスト軟膏及び基剤に皮膚感作性は認められなかった。

2.6.6.8.5　　細菌を用いた光復帰突然変異試験

（概要表 2.6.7.17，報告書番号 023046）

ジファミラストの光遺伝毒性誘発性を検討するため，ネズミチフス菌（TA100，TA102，TA98，TA1537）を用いて光復帰突然変異試験を実施した。被験物質溶液と菌液の混合液に紫外線 A 波（UVA）の照射量が TA102 は 4.8～5.1 J/cm^2，その他は 0.8～0.85 J/cm^2 となるよう擬似太陽光を照射又は非照射後，混合液を寒天培地上で培養した。被験物質処理群及び陽性対照群では各処理 2 枚，陰性対照群では各処理 4 枚を用い， 48 時間培養した。陰性対照としては，媒体の DMSO を用いた。

用量設定試験では 5～5000 µg/plate，本試験では 313～5000 µg/plate の用量で各試験菌を処理した。全ての菌株のいずれの用量においても生育阻害はみられなかった。光照射の有無に関わらず全ての菌株において，被験物質処理群の復帰変異コロニー数が陰性対照群の 2 倍以上の増加はみられなかった。

以上のことから，ジファミラストは光照射下において，細菌に遺伝子突然変異を誘発しないと判定された。

2.6.6.8.6　　BALB/3T3 細胞を用いた光毒性試験

（概要表 2.6.7.17，報告書番号 025083）

ジファミラストの光毒性をマウス線維芽細胞（BALB/3T3 clone A31）を用いて検討した。細胞を被験物質で 1 時間前処理した後， UVA の照射量が 5 J/cm^2 となるよう擬似太陽光を 50 分間照射するか，又は暗所で同時間静置した。約 20 時間培養した後に，ニュートラルレッド取り込み法によって細胞生存率を測定した。用量設定試験の結果をもとに，本試験は 0 及び 1.6～200 µg/mL の濃度を設定した。

その結果，光非照射及び光照射条件下において 25 µg/mL 以上で析出がみられ，IC_{50} は光非照

射条件下で 34 μg/mL，光照射条件下で 43 μg/mL と計算された。Photo Irritation Factor 値は 0.79 と計算され，基準値である 2 未満であったことから，光毒性なしと判定された。

2.6.6.8.7　　モルモットを用いた光毒性試験

（概要表 2.6.7.17，報告書番号 024849）

ジファミラスト軟膏の皮膚に対する光毒性を，森川法により検討した。白色ワセリン（陰性対照），ジファミラスト軟膏の 0%（基剤対照），0.1%，0.3%，1%及び 3%製剤を，雄のモルモット（Hartley 系）各 5 例の背部皮膚に単回開放塗布し，塗布後 30 分から擬似太陽光を照射（UVA：10 J/cm^2）し，照射前及び照射後 24，48，72 時間に背部の皮膚反応を Draize 法により観察及び判定した。

その結果，ジファミラスト軟膏，基剤及び白色ワセリンは，光照射の影響による皮膚反応を誘発しなかった。

以上より，ジファミラスト軟膏及び基剤は，光毒性を示さなかった。

2.6.6.8.8　　モルモットを用いた皮膚光感作性試験

（概要表 2.6.7.17，報告書番号 024848）

ジファミラスト軟膏の皮膚に対する光感作性を，Adjuvant and Strip 法により検討した。白色ワセリン（陰性対照），ジファミラスト軟膏の 0%（基剤対照），0.1%，0.3%，1%及び 3%製剤を，雄のモルモット（Hartley 系）各 5 例（陰性対照は 4 例）の頸背部皮膚に 1 日 1 回 5 日間連続で開放塗布して光感作を行った。初回感作時にはフロインド完全アジュバントを皮内投与した。最終感作の 18 日後に背部皮膚に単回開放塗布して光照射及び非照射の条件で誘発を行った。光感作及び光誘発時における光照射では，投与 30 分後から背部に擬似太陽光を 50 分間（UVA：10 J/cm^2）照射した。誘発前及び誘発後 24 及び 48 時間目に皮膚反応を観察した。

その結果，ジファミラスト軟膏，基剤及び白色ワセリン感作群では，光照射の有無に関わらずジファミラスト軟膏誘発部位に皮膚反応はみられなかった。

以上より，ジファミラスト軟膏，基剤及び白色ワセリンに皮膚光感作性は認められなかった。

2.6.6.9　　その他の毒性試験

ラットを用いた免疫毒性試験及び不純物に関する安全性試験を実施又は参照した。

ジファミラスト軟膏の不純物規格値を，表 2.6.6-2 に示した。最終製剤の不純物に関する医薬品規制調和国際会議ガイドライン（ICH-Q3B）に基づいて安全性を確認する必要がある閾値より高い規格値としている MAP-15487，MAP-15499 及び OPA-15577 について，細菌（ネズミチフス菌）を用いた復帰突然変異試験及びラットを用いた骨髄小核試験で評価した。また，2-Ethoxybenzamide（エテンザミド）については，既知情報を基に評価した。

- **表 2.6.6-2　　製剤の不純物規格**

不純物	ジファミラスト製剤濃度	
	0.3%	1%

不純物	ジファミラスト製剤濃度	
MAP-15487	1.0%以下	1.0%以下
MAP-15499	1.0%以下	1.0%以下
OPA-15577	0.5%以下 [a]	0.5%以下
2-Ethoxybenzamide	0.5%以下 [a]	0.5%以下
その他（個々）	0.5%以下	0.2%以下
合計	5%以下	5%以下

[a] 個別の規格値は設定されず，その他（個々）と規格値は同じ。

2.6.6.9.1　　免疫毒性試験

（概要表 2.6.7.18.1，報告書番号 030801）

ジファミラストをコーン油に溶解し，雌雄の SD ラット 10 例から成る群にそれぞれ，0（溶媒），1，3 又は 10 mg/kg で 1 日 1 回 4 週間皮下投与し，溶血斑形成細胞（PFC）試験を実施した。各動物には，ヒツジ赤血球を屠殺 4 日前に静脈内投与し，屠殺後，脾臓を摘出して脾臓細胞浮遊液を作成し，PFC 反応を評価した。その結果，ジファミラスト投与群と媒体対照群間のプラーク数に有意差は認められず，本薬は T 細胞依存性抗原に対する抗体産生に影響を及ぼさなかった。

2.6.6.9.2　　不純物添加ジファミラストの細菌を用いた復帰突然変異試験

（概要表 2.6.7.18.2，報告書番号 026798）

製剤の不純物に関連する遺伝子突然変異誘発性を検討するため，1%製剤の不純物規格値の二倍量である 2% MAP-15487，2% MAP-15499 及び 1% OPA-15577 を含む 95% ジファミラストについて，ネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535，TA1537，TA102）を用い，+S9 又は−S9 の条件下，プレート法で復帰突然変異試験を実施した。被験物質処理群及び陽性対照群では各処理 2 枚，陰性対照群では各処理 4 枚を用い， 48 時間培養した。陰性対照としては，被験物質の媒体である DMSO を用いた。

用量設定試験及び本試験では 50～5000 µg/plate の用量で各試験菌を処理したところ，全菌株の 5000 µg/plate 及び用量設定試験の TA1535 (+S9) の 1500 µg/plate は析出により生育阻害の観察ができなかったが，その他の全菌株の全ての処理系列において生育阻害はみられなかった。また，全ての菌株の全ての処理系列において，被験物質処理群の復帰変異コロニー数が陰性対照群の 2 倍以上の増加はみられなかった。

以上のことから，MAP-15487，MAP-15499 及び OPA-15577 添加ジファミラストは細菌に遺伝子突然変異を誘発しないと判定された。

2.6.6.9.3　　不純物添加ジファミラストのラットを用いた骨髄小核試験

（概要表 2.6.7.18.2，報告書番号 028941）

製剤の不純物に関連する染色体損傷誘発性を検討するため，1%製剤の不純物規格値である 1% MAP-15487，1% MAP-15499 及び 0.5% OPA-15577 を添加したジファミラストについて，SD ラットを用いて骨髄の小核試験を実施した。MAP-15487，MAP-15499，OPA-15577 及びジファミラス

トをコーン油に懸濁し，各群雄 5 例の SD ラットに，ジファミラストとして 0（媒体対照），100，200 及び 400 mg/kg/日の用量で 2 日間皮下投与し，骨髄（投与 24 時間後採取）の幼若赤血球の小核頻度を求めた。

不純物添加ジファミラスト投与群では死亡はみられず，100 mg/kg/日以上で統計学的に有意な体重減少がみられた。投与群では，媒体対照群と比較して幼若赤血球比の減少及び小核頻度の増加は認められず，明確な用量反応性も認められなかった。以上から，不純物添加ジファミラストは SD ラットにおいて 400 mg/kg/日を投与しても，骨髄の幼若赤血球に小核を誘発しなかったことが示された。

2.6.6.9.4　不純物エテンザミドの毒性

(a) 細菌を用いた変異原性試験

（概要表 2.6.7.18.3，公表論文 [2]）

エテンザミドの細菌を用いた変異原性試験を実施し，陰性を示した。

(b) 哺乳類細胞を用いた染色体異常試験

（概要表 2.6.7.18.3，公表論文 [3]）

エテンザミドの哺乳類細胞を用いた染色体異常試験を実施した。+S9 又は−S9 の条件下で染色体異常の出現が増加し，陽性を示した。

(c) マウスを用いたがん原性試験

（概要表 2.6.7.18.3，公表論文 [4]）

B6C3F1 マウスを用いて，エテンザミドのがん原性を 96 週間混餌投与することにより検討した。雌雄 50 例のマウスに，エテンザミドを 1.2%及び 0.4%含む餌を与え，生存率，体重，肝臓重量，病理組織学的検査を実施した。1.2%の高用量群は，日本薬局方に記されているヒトの通常用量の 50 倍以上に相当した。なお，対照群にはコントロールダイエットを与えた。

78 週時点で雌 1.2%群及び雄対照群の生存率がそれぞれ 66%及び 54%となったため，84 週時点で各群の生存数の約半分を早期屠殺し，残りの生存例を 96 週まで投与し屠殺した。

その結果，雄の 1.2%群にのみ統計学的有意な肝細胞腫瘍の増加がみられた。

2.6.6.10　考察及び結論

ジファミラストの毒性を調べる目的で，単回投与及び反復投与毒性，遺伝毒性，がん原性，生殖発生毒性，幼若動物を用いた反復投与毒性，局所刺激性，免疫毒性及び不純物の毒性試験を実施した。

単回投与毒性試験：

単回皮下投与による概略の致死量は，雌雄ラットで 400 mg/kg を超え，雄イヌで 200 mg/kg 未満，雌イヌで 200～400 mg/kg であった。

反復投与毒性試験：

ラットを用いた 4，13 及び 26 週間経皮投与試験では，体重増加抑制及び/又は摂餌量減少がみられたが，MTD 条件下（体表面積の 3%に 3%軟膏を塗布）でも投与期間の延長による増悪はみられず，標的となる臓器毒性及び投与部位における局所毒性も認められなかった。26 週間投与試験における無毒性量は，体重増加抑制がみられなかった雌雄ともに 0.3%軟膏（雄：0.88 mg/kg/日，雌：1.07 mg/kg/日）と推定された。

損傷又は無傷皮膚のミニブタを用いた 4 週間経皮投与試験では，投与可能最大条件下（体表面積の 10%に 3%軟膏を塗布）においても全身毒性はみられず，投与部位についても損傷の有無に関わらず影響はみられなかった。無傷皮膚のミニブタを用いた 13 週間及び 39 週間経皮投与試験でも，投与可能最大条件下で全身及び局所毒性はみられず，39 週間投与試験における無毒性量は雌雄ともに 3%軟膏（雄：8.1 mg/kg/日，雌：8.3 mg/kg/日）と推定された。

ウサギを用いた 4 週間経皮投与試験では，塗布可能な最大面積である体表面積の 10%に軟膏を塗布し，累積刺激性も含めて評価した。その結果，1%軟膏群の雌 1 例と 3%軟膏群の雌雄各 1 例が著しい摂餌量と体重減少により全身状態が悪化し，死亡した。摂餌量及び体重減少は，雄の 0.3%軟膏以上の群及び雌の 1%及び 3%軟膏群でもみられたため，無毒性量は雄で 0.1%軟膏，雌で 0.3%軟膏（雄：0.44 mg/kg/日，雌：1.32 mg/kg/日）と推定された。累積皮膚刺激性については，0%軟膏及び 0.1%～3%軟膏ともにドレイズの評価基準で弱い皮膚刺激性と分類され，ジファミラストの明らかな影響はみられなかったなかった。

臨床適用経路である経皮投与よりも高曝露条件となる皮下投与で，イヌを用いて 4，13 及び 39 週間反復投与試験を実施した結果，4 及び 13 週間投与試験における無毒性量は，嘔吐の発現及び体重への影響を考慮して雌雄ともに，各々3 及び 1 mg/kg/日と推定された。一方，39 週間投与試験でもごく軽度な体重増加抑制と摂餌量低下が 3 mg/kg/日でみられたが，投与期間を通じて体重は増加傾向にあり，加えて被験物質投与に起因した死亡及び一般状態の異常はなく，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，心電図，体温，眼科検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査においても毒性変化はみられなかったことを踏まえ，無毒性量は雌雄ともに 3 mg/kg/日と推定された。

さらに，齧歯類における毒性プロファイルも明らかにするため，ラットを用いて 4 週間皮下投与試験を実施した結果，100 mg/kg/日で腸管及び腸間膜動脈に毒性変化が認められた。これらの腸管及び血管障害は，ラットにホスホジエステラーゼ 4 阻害剤を投与した際に報告されており，[5,6] 本薬の過剰な薬理作用の発現によるものと考えられた。その他，主な毒性変化として 10 及び 100 mg/kg/日で体重減少及び/又は体重増加抑制がみられたことから，無毒性量は雌雄ともに 1

mg/kg/日と推定された。

毒性変化の可逆性を評価した結果，回復期間終了時には，投与期間中に見られた変化は回復性を示した。

臨床試験 MEDI-MM36-206 において，最大使用条件下の臨床用量（CD_{max}）におけるジファミラスト及びヒト主要代謝物（総曝露量の 10%を超える代謝物）の曝露量（C_{max}, AUC_{24h}）［資料番号 5.3.3.2-02］と各動物種を用いた反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量を表 2.6.6-3-1 及び表 2.6.6-3-2 に示した。

表 2.6.6-3-1　　反復投与毒性試験の無毒性量と最大使用条件下の臨床用量（CD_{max}）における曝露量（C_{max}）比較

測定対象	CD_{max}	ラット 26 週間経皮		ミニブタ 39 週間経皮		ウサギ 4 週間経皮	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
ジファミラスト	16.9	4,630 (0.27)	16.90 (1.0)	5.044 (0.30)	3.514 (0.21)	6.400 (0.38)	34.05 (2.0)
MAP-15484	5.75	2.116 (0.37)	3.373 (0.59)	0.08045 (0.014)	0.04043 (0.0070)	0.1488 (0.026)	1.699 (0.30)
MAP-15485	10.7	5.085 (0.48)	11.04 (1.0)	0.1367 (0.013)	0.1419 (0.013)	5.392 (0.50)	47.46 (4.4)
MAP-15497	11.9	0.04836 (0.0041)	0.2235 (0.019)	< 0.05	< 0.05	< 0.2	< 0.2

測定対象	CD_{max}	イヌ 39 週間皮下		ラット 4 週間皮下	
		雄	雌	雄	雌
ジファミラスト	16.9	525.0 (31)	362.8 (21)	46.38 (2.7)	55.57 (3.3)
MAP-15484	5.75	24.77 (4.3)	29.27 (5.1)	7.893 (1.4)	6.825 (1.2)
MAP-15485	10.7	58.29 (5.4)	50.68 (4.7)	27.98 (2.6)	37.21 (3.5)
MAP-15497	11.9	108.5 (9.1)	80.27 (6.7)	0.2399 (0.020)	0.6533 (0.055)

括弧内の数値は CD_{max}［資料番号 5.3.3.2-02］の曝露量に対する倍率

単位：ng/mL

表 2.6.6-3-2　　反復投与毒性試験の無毒性量と最大使用条件下の臨床用量（CD_{max}）における曝露量（AUC_{24h}）比較

測定対象	CD_{max}	ラット 26 週間経皮		ミニブタ 39 週間経皮		ウサギ 4 週間経皮	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
ジファミラスト	237	92.79 (0.39)	267.0 (1.1)	90.24 (0.38)	71.32 (0.30)	116.1 (0.49)	543.2 (2.3)
MAP-15484	69.7	37.41 (0.54)	66.94 (0.96)	1.257 (0.018)	0.5793 (0.0083)	0.3520 (0.0050)	21.46 (0.31)
MAP-15485	141	99.24 (0.70)	231.6 (1.6)	1.591 (0.011)	2.379 (0.017)	97.34 (0.69)	730.2 (5.2)
MAP-15497	163	0.7803 (0.0048)	4.273 (0.026)	NC	NC	NC	NC

測定対象	CD_{max}	イヌ 39 週間皮下		ラット 4 週間皮下	
		雄	雌	雄	雌
ジファミラスト	237	8444 (36)	5422 (23)	572.5 (2.4)	911.2 (3.8)
MAP-15484	69.7	404.6 (5.8)	565.3 (8.1)	135.3 (1.9)	115.2 (1.7)
MAP-15485	141	929.0 (6.6)	884.9 (6.3)	472.1 (3.3)	550.0 (3.9)
MAP-15497	163	1614 (9.9)	1229 (7.5)	3.619 (0.022)	8.751 (0.053)

括弧内の数値は CD_{max}［資料番号 5.3.3.2-02］の曝露量に対する倍率
NC：全ての時点で検出限界未満のため未算出
単位：ng·h/mL

CD_{max} の曝露量（C_{max}, AUC_{24h}）と比較して，各動物種を用いた反復経皮投与毒性試験の無毒性量におけるジファミラストの曝露量は，ラットは雄が 0.27 倍～0.39 倍，雌が 1.0 倍～1.1 倍，ウサギは雄が 0.38 倍～0.49 倍，雌が 2.0 倍～2.3 倍であったが，無毒性量より高用量でみられた主な毒性兆候は体重への影響のみであった。ミニブタでは，MFD においても CD_{max} の曝露には達しなかった。ヒト主要代謝物（総曝露量の 10%を超える代謝物）についても CD_{max} の曝露量に達していない代謝物が各試験でみられたが，イヌ反復皮下投与毒性試験では，ジファミラスト及び代謝物ともに CD_{max} の曝露を上回っていた。

したがって，反復投与毒性試験でみられた毒性兆候が，ジファミラストの臨床使用において，望ましくない作用として発現する可能性は低いと推察された。

遺伝毒性試験：遺伝毒性試験では，細菌を用いた復帰突然変異試験，哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験及びラットを用いた骨髄小核試験を実施して評価した。ジファミラストは，いずれの試験においても遺伝毒性を示さなかった。したがって，ジファミラストが臨床使用において遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

がん原性試験：マウス及びラット 104 週間のがん原性試験において，マウスでは MFD まで，

ラットでは MTD まで経皮投与したが，対照群に比べ発生頻度が有意に増加した腫瘍はみられず，ジファミラストはがん原性を示さないと考えられた。

CD_{max} の曝露量と各がん原性試験における最高用量の曝露量を表 2.6.6-4 に示した。CD_{max} のジファミラストの曝露量と比べて，マウスは 3.7～4.7 倍，ラットは 3.7～10 倍であった。主要代謝物についても，少なくとも 1 種の動物種で，臨床曝露量の 0.68～16 倍であり，概ね適切な曝露条件で試験が行われたものと考えられた。したがって，ジファミラストが臨床使用において発がん性を示す可能性は低いと判断された。

表 2.6.6-4　　がん原性試験の最高用量と最大使用条件下の臨床用量（CD_{max}）における曝露量（AUC_{24h}）比較

項目	CD_{max}	マウス		ラット	
		雄	雌	雄	雌
ジファミラスト	237	1106 (4.7)	867.6 (3.7)	873.0 (3.7)	2419 (10)
MAP-15484	69.7	223.3 (3.2)	363.2 (5.2)	356.5 (5.1)	618.4 (8.9)
MAP-15485	141	93.02 (0.66)	77.31 (0.55)	1124 (8.0)	2197 (16)
MAP-15497	163	110.3 (0.68)	101.5 (0.62)	12.43 (0.076)	65.03 (0.40)

括弧内の数値は CD_{max}［資料番号 5.3.3.2-02］の曝露量に対する倍率

単位：ng·h/mL

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，胚及び胎児発生に関する試験，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，交尾率及び受胎率の低下が 100 mg/kg/日群及び 100 mg/kg/日群の雄親動物と未処置の雌親動物との交配で認められた。100 mg/kg/日群では，雄親動物で精子機能の低下，雌親動物で不規則な発情周期が認められたが，発情周期は休薬により回復した。媒体対照群の雄親動物と休薬後の 100 mg/kg/日群の雌親動物との交配では交尾率及び受胎率に異常は認められなかった。初期胚発生に対する影響として， 100 mg/kg/日群の雄親動物と未処置の雌親動物との交配で，着床前死亡率の増加傾向が認められた。生殖機能及び初期胚発生の無毒性量は，10 mg/kg/日であった。ラット 4 週間試験結果より，無毒性量 10 mg/kg/日における C_{max} 及び AUC_{24h} は，CD_{max} の曝露量に比較して，雄で 24.8 倍及び 19.8 倍，雌で 30.7 倍及び 30.3 倍であった。

胚及び胎児発生に関する試験では，ラットにおいて 100 mg/kg/日群で着床後死亡率の増加傾向，生存胎児数及び胎児体重の減少傾向，骨化遅延及び心室中隔膜性部欠損の増加が認められた。ウサギにおいて 3 mg/kg/日群で骨格変異（過剰腰椎体の増加及び完全過剰肋骨の増加傾向）が認められた。胚・胎児発生に関する無毒性量は，ラットは 10 mg/kg/日，ウサギは 1 mg/kg/日であり，ラット 4 週間試験及びウサギ 13 日間トキシコキネティクス試験結果より，無毒性量における C_{max} 及び AUC_{24h} は，CD_{max} の曝露量に比較して，ラットで 30.7 倍及び 30.3 倍（雌），ウサギで 2.1 倍及び 3.0 倍であった。

ラットにおける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では，母体の機能，出生児の発達及び胚に関しては，影響は認められず，無毒性量は 3 mg/kg/日と推定された。ラット 4 週間トキシコキネティクス試験結果より，無毒性量における C_{max} 及び AUC_{24h} は，CD_{max} の曝露量に比較して，8.9 倍及び 12.7 倍であった。

幼若動物を用いた毒性試験：25 日齢の幼若ラットを用いた 8 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復試験，4 日齢の新生ラットを用いた 10 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復試験を実施した。

幼若ラットを用いた 8 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復試験では，投与期間中において，いずれの群においてもジファミラスト軟膏に関連する死亡は認められず，1%軟膏群の雌で体重減少，3%軟膏群の雌で体重及び摂餌量の減少が認められた。機能観察総合評価法では，1%及び 3%軟膏群の雌で，身体発育遅延に伴う二次的な変化だと考えられる握力の軽微な低下が認められた。これらの変化は，4 週間の回復期間中において回復傾向が認められた。無毒性量は，雄で 3%軟膏，雌で 0.3%軟膏（雄：38.52 mg/kg/日，雌：4.23 mg/kg/日）と推定された。

新生児ラットを用いた 10 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復試験では，投与期間中において，10 mg/kg/日群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ，3 mg/kg/日群の雌で体重増加抑制が認められた。これらの変化は，4 週間の回復期間中において回復傾向が認められた。また，10 mg/kg/日群の雌雄で，新生児期の低体重に起因する二次的な変化だと考えられる脳重量の減少が認められたが，中枢神経系の機能，並びに脳の形態及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。

局所刺激性試験：

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験で，0%，0.1%，0.3%，1%及び 3%軟膏は弱い刺激性を示した。苛酷条件保存品を用いてウサギで実施した皮膚一次刺激性試験で，0%，0.1%，0.3%，1%及び 3%軟膏は弱い刺激性を示した。また，ウサギを用いた眼一次刺激試験では，0%，0.1%，0.3%，1%及び 3%軟膏は刺激性を示さなかった。

モルモットを用いた皮膚感作性試験で，Maximization Test にて評価した結果，0%，0.1%，0.3%，1%及び 3%軟膏は感作性を示さなかった。

細菌を用いた光復帰突然変異試験で，5000 μg/plate まで光遺伝毒性を示さなかった。BALB/3T3 細胞を用いた *in vitro* 光細胞毒性試験では，200 μg/mL まで光細胞毒性を示さなかった。。モルモットを用いた光毒性試験では，0%，0.1%，0.3%，1%及び 3%軟膏は光毒性を示さなかった。

モルモットを用いた皮膚光感作性試験で，Adjuvant and Strip 法にて評価した結果，0%，0.1%，0.3%，1%及び 3%軟膏は光感作性を示さなかった。

その他の試験：

免疫毒性試験では，ジファミラストはラットの液性免疫系に影響を及ぼさなかった。

製剤中不純物の安全性確認に関し，MAP-15487，MAP-15499 及び OPA-15577 については，各

不純物の規格値又は二倍量をジファミラストに添加し，遺伝子突然変異誘発性及び染色体損傷誘発性検討を実施したが，いずれも陰性であった。また，規格値の不純物をジファミラストに添加して実施したミニブタ 13 週間反復経皮毒性試験及びイヌ 13 週間反復皮下毒性試験において，不純物と関連すると考えられる毒性発現及び増悪はなかった。

また，同じく製剤中不純物であるエテンザミドに関し，細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であるが，哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験では陽性を示すと報告されている。また，雌雄マウスに 1.2%及び 0.4%のエテンザミドを混餌して与えたがん原性試験の結果，雄の 1.2%混餌群で肝臓の腫瘍増加がみられた。設定された 1.2%群はヒトの通常使用用量の 50 倍以上に相当した。マウスの一日あたりの摂餌量を 4 g，体重を 40 g と仮定すると，腫瘍増加がみられなかった 0.4%混餌中のエテンザミドの投与用量は，16 mg/例/日（400 mg/kg/日）に相当した。

MEDI-MM36-206 試験での投与の中央値である体表面積の 40%に，1 finger tube unit（0.5 g／体表 2%塗布）で 1%軟膏を塗布したと仮定すると，成人に 10 g の軟膏を塗布していることとなる。10 g の 1%軟膏中にジファミラストは 100 mg 含有され，エテンザミドが規格値の 0.5%含まれていたと仮定すると，0.5 mg を塗布していることとなり，成人の体重が 60 kg とすれば，0.008 mg/kg/日の用量に相当する。エテンザミドは非変異原性の発がん物質であることから，がん原性について閾値設定が可能であり，マウスの 0.4%混餌中の投与量（400 mg/kg/日）と比較して 50,000 倍の十分な安全域があると判断した。加えて，本薬の適用経路が経皮であり経口摂取する懸念がほぼないことも考慮し，ヒトでの発がん性リスクはないと考えた。

以上の毒性試験の結果から，ヒトにおけるジファミラストの臨床使用に問題ないことが示された。ただし，ラットに胚・胎児死亡率の増加，発育遅延及び催奇形作用（胎児の心室中隔膜性部欠損の増加）が，ウサギに骨格変異の増加がみられたことから，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。投与する場合，広範囲な患部への使用は避けるべきと考えられる。また，乳汁中にジファミラスト由来物の移行が確認されていることから，治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討する必要があると考えられる。

2.6.6.11　図表

表は，本文中の適切な場所に記載した。

2.6.6.12　参考文献

1　Liu DD, Hsieh NK, Chen HI. Histopathological and Biochemical Changes Following Fat Embolism With Administration of Corn Oil Micelles. J Bone Joint Surg 2008;90:11:1517-21.

2　National Toxicology Program. https://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntpViews/?activeTab=detail&studyNumber=967223(April 1, 2020): Chemical Name: 2-Ethoxybenzamide

3　Matsuoka A, Hayashi M, Ishidate M. Chromosomal Aberration Tests on 29 Chemicals Combined With S9 mix in Vitro. Mutation Research 1979;66:277-290.

4　Naito M, Ito A, Watanabe H, Kawashima K, Aoyama H. Carcinogenicity of o-Ethoxybenzamide in (C57BL/6N X C3H/HeN)F1 Mice. JNCI 1986;76:115-118.

5 Langle UW, Bruggemann S, Prentice DE, Ettlin RA, Richardson B, Naef R, Cordier A. Hypertrophic Osteopathy in Rats Following Chronic Administration of SDZ MNS 949, an Isoquinoline. Exp Toxic Pathol 1994; 45:473-479.

6 Larson JL, Pino MV,Geiger LE, Simeone CR. The Toxicity of Repeated Exposures to Rolipram, a Type IV Phosphodiesterase Inhibitor, in Rats. Pharmacol Toxicol 1996;78:44-49.

モイゼルト軟膏 0.3%
モイゼルト軟膏 1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.7 毒性試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次.....2

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.....14

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.....16

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（軟膏）一覧.....48

2.6.7.5 毒性試験： 被験物質（原薬）一覧.....52

2.6.7.6 単回投与毒性試験.....54

2.6.7.7 反復投与毒性毒性試験： 重要な試験以外の試験.....55

2.6.7.8 反復投与毒性毒性試験： 重要な試験.....57

2.6.7.9 *In Vitro* 遺伝毒性試験.....91

2.6.7.10 *In Vivo* 遺伝毒性試験.....96

2.6.7.11 がん原性試験.....97

2.6.7.12 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験.....111

2.6.7.13 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.....112

2.6.7.14 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験.....119

2.6.7.15 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.....125

2.6.7.16 幼若動物を用いた試験.....130

2.6.7.17 局所刺激性試験.....137

2.6.7.18 その他の毒性試験.....142

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

2.6.7.1　毒性試験　一覧表（1）　被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
単回投与毒性試験	ラット/SD	皮下	単回	0（溶媒）, 200, 400	適	大塚製薬（株）	022602	4.2.3.1-01
	ビーグル犬	皮下	単回	200, 400	適	[redacted]	022950	4.2.3.1-02
反復投与毒性試験	マウス/ICR	経皮（体表面積の 10%に塗布），カラー有／無	2 週間	3%	不適	大塚製薬（株）	030423	4.2.3.2-12（参考資料）
	ラット/SD	経皮（体表面積の 10%に塗布），カラー有	4 週間	白色ワセリン，0%，0.1%，0.3%，1%，3%	適	[redacted]	025361	4.2.3.2-01
		経皮（体表面積の 3%に塗布），カラー有	13 週間	白色ワセリン，0%，0.1%，0.3%，1%，3%	適	[redacted]	029359	4.2.3.2-02
			26 週間	白色ワセリン，0%，0.3%，1%，3%	適	[redacted]	031534	4.2.3.2-03
		皮下	2 週間	0（溶媒），1，3，30，100	不適	[redacted]	023154	4.2.3.2-13（参考資料）
			4 週間	0（溶媒），1，10，100	適	[redacted]	025360	4.2.3.2-04

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（2）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
反復投与毒性試験（続き）	ウサギ/NZW	経皮（体表面積の10%に塗布），カラー有	4週間	白色ワセリン，0%，0.1%，0.3%，1%，3%	適	[redacted]	025700	4.2.3.2-05
	ビーグル犬	皮下	2週間	0（溶媒），3，10，30，100 100 mg/kgは8日間投与し，1日休薬後，10日目から50 mg/kg投与	不適	[redacted]	023155	4.2.3.2-14（参考資料）
			4週間	0（溶媒），3，10，30	適	[redacted]	023810	4.2.3.2-06
			13週間 [a]	0（溶媒），1，3，10	適	大塚製薬（株）	029417	4.2.3.2-07
			39週間	0（溶媒），0.3，1，3	適	大塚製薬（株）	031545	4.2.3.2-08
	ミニブタ/Göttingen	経皮（損傷皮膚，体表面積の5%に塗布），胴着有	2週間	3%	不適	[redacted]	027850	4.2.3.2-15（参考資料）
		経皮（損傷又は無傷皮膚，体表面積の10%に塗布），胴着有	4週間	白色ワセリン，0.3%，3%	適	[redacted]	028389	4.2.3.2-09
		経皮（無傷皮膚，体表面積の10%に塗布），胴着有	13週間 [b]	白色ワセリン，0%，0.3%，1%，3%	適	[redacted]	029360	4.2.3.2-10
			39週間	白色ワセリン，0%，1%，3%	適	[redacted]	031648	4.2.3.2-11

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（3）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類	動物種/ 系統	投与 方法	投与 期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	実施施設	報告書 番号	CTD の記載箇所 （資料番号）
遺伝毒性試験								
復帰突然 変異試験	ネズミチフス菌（TA98, TA1537, TA100, TA1535, TA102）	*in vitro*	±S9：48 時間 プレート法	0，315～5040 μg/plate	適	[redacted]	023045	4.2.3.3.1-01
前進突然 変異試験	マウスリンパ腫細胞 （L5178Y，*Tk*$^{+/-}$）	*in vitro*	±S9：3 時間 −S9：24 時間	−S9（3 時間）：0 （DMSO），20~1000 μmol/L +S9（3 時間）：0 （DMSO），1.0~100 μmol/L −S9（24 時間）：0 （DMSO），7.0~85 μmol/L	適	[redacted]	023615	4.2.3.3.1-02
小核試験	ラット/SD	皮下	2 日間	0（溶媒），100，200，400	適	[redacted]	023405	4.2.3.3.2-01

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（4）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
がん原性試験	マウス/ICR	経皮（体表面積の10%に塗布），カラー無	104週間	無処置，0%，0.3%，1%，3%	適	[redacted]	034413	4.2.3.4.1-01
	ラット/SD	経皮（体表面積の3%に塗布），カラー無	104週間	無処置，0%，0.3%，1%，3%	適	[redacted]	034414	4.2.3.4.1-02
がん原性の予備試験	マウス/ICR	経皮（体表面積の10%に塗布），カラー無	13週間	白色ワセリン，0.3%，1%，3%	適	[redacted]	030953	4.2.3.4.1-03（参考資料）
	ラット/SD	経皮（体表面積の3%に塗布），カラー無	13週間	白色ワセリン，1%，3%	適	大塚製薬（株）	031647	4.2.3.4.3-01（参考資料）

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（5）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
生殖発生毒性試験								
受胎能及び初期胚発生試験	ラット/SD	皮下	雄：交配2週間前から交配期間中及び剖検前日まで 雌：交配2週間前から交配期間中及び妊娠7日まで	0（溶媒），1，10，100	適	[redacted]	027770	4.2.3.5.1-01
胚･胎児発生試験（予備）	雌ラット/SD	皮下	妊娠7～17日	0（溶媒），10，30，100	適	[redacted]	027314	4.2.3.5.2-03（参考資料）
胚･胎児発生試験	雌ラット/SD	皮下	妊娠7～17日	0（溶媒），1，10，100	適	[redacted]	027637	4.2.3.5.2-01
胚･胎児発生試験（予備）	雌ウサギ/NZW	皮下	13日間	0（溶媒），1，3，10，30	不適	大塚製薬（株）	026930	4.2.3.5.2-04（参考資料）
胚･胎児発生試験（予備）	雌ウサギ/NZW	皮下	妊娠6～18日	0（溶媒），1，3，10	適	[redacted]	027464	4.2.3.5.2-05（参考資料）
胚･胎児発生試験	雌ウサギ/NZW	皮下	妊娠6～18日	0（溶媒），0.1，0.3，1，3	適	[redacted]	027874	4.2.3.5.2-02
出生前後発生及び母体機能試験（予備）	雌ラット/SD	皮下	妊娠7～哺育21日	0（溶媒），1，10	適	大塚製薬（株）	029979	4.2.3.5.3-02（参考資料）
出生前後発生及び母体機能試験	雌ラット/SD	皮下	妊娠7～哺育20日	0（溶媒），0.1，0.3，3	適	[redacted]	030810	4.2.3.5.3-01

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（6）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類	動物種/ 系統	投与 方法	投与 期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	実施施設	報告書 番号	CTD の記載箇所 （資料番号）
幼若動物毒性試験								
幼若動物を用いた予備試験	ラット/SD 投与開始：25 日齢	経皮（体表面積の 3%又は 10%に塗布），胴着有	3 週間	白色ワセリン，1%，3%	不適	[redacted]	029903	4.2.3.5.4-03 （参考資料）
幼若動物を用いた試験	ラット/SD 投与開始：25 日齢	経皮（体表面積の 10%に塗布），胴着有	8 週間	白色ワセリン，0%，0.3%，1%，3%	適	[redacted]	030395	4.2.3.5.4-01
新生児動物を用いた予備試験	ラット/SD 投与開始：4 日齢	皮下	4 週間	0（溶媒），1，10，30，100	不適	大塚製薬（株）	029904	4.2.3.5.4-04 （参考資料）
新生児動物を用いた試験	ラット/SD 投与開始：4 日齢	皮下	10 週間	0（溶媒），1，3，10	適	[redacted]	030663	4.2.3.5.4-02

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（7）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
局所刺激性試験								
皮膚一次刺激性試験	雌ウサギ/NZW	経皮，無傷及び損傷皮膚，カラー有	24時間	白色ワセリン，0%，0.1%，0.3%，1%，3%	適	[redacted]	024981	4.2.3.6-01
皮膚一次刺激性試験（過酷条件保存軟膏）	雌ウサギ/NZW	経皮，無傷及び損傷皮膚，カラー有	24時間	0%，0.1%，0.3%，1%，3%	適	[redacted]	025877	4.2.3.6-02
眼一次刺激性試験	雌ウサギ/NZW	結膜嚢への添加（0.1 mL）	単回	0%，0.1%，0.3%，1%，3%	適	[redacted]	024982	4.2.3.6-03

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（8）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類	動物種/ 系統	投与 方法	投与 期間	投与量 （mg/kg）	GLP 適用	実施施設	報告書 番号	CTD の記載箇所 （資料番号）
局所刺激性試験（続き）								
皮膚感作性試験 （Maximization 法）	雄モルモット/ Hartley	皮内投与及び 閉塞パッチ貼付	1 回目感作：1 日目， 単回皮内投与 2 回目感作：8 日目， 経皮投与，48 時間 誘発：22 日目， 経皮投与，24 時間 評価：24 及び 25 日目	白色ワセリン， 0%，0.1%， 0.3%，1%，3%	適	大塚製薬 （株）	025072	4.2.3.6-04

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（9）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類	動物種/ 系統	投与 方法	投与 期間	投与量 （mg/kg）	GLP 適用	実施施設	報告書 番号	CTD の記載箇所 （資料番号）
局所刺激性試験（続き）								
光復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 （TA98, TA1537, TA100, TA102）	*in vitro*（−S9 条件下） 照射条件 TA102：照射線量： UVA 4.8～5.1 J/cm^2 その他：照射線量： UVA 0.80～0.85 J/cm^2	48 時間	0（DMSO）， 313~5000 μg/plate	適	[redacted]	023046	4.2.3.6-05

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（10）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類	動物種/ 系統	投与 方法	投与 期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	実施施設	報告書 番号	CTD の記載箇所 （資料番号）
局所刺激性試験（続き）								
光毒性 試験	BALB/ 3T3 細胞	*in vitro* UVA： 2.5 mW/cm^2	UVA 照射前：60 分 UVA 照射下又は非照射下：50 分	0（DMSO）， 1.6~200 μg/mL	適	[redacted]	025083	4.2.3.6-06
光毒性 試験	雄モルモット/ Hartley	経皮 UVA： 10 J/cm^2	単回（塗布後 30 分から UVA 照射又は非照射）	白色ワセリン， 0%，0.1%， 0.3%，1%，3%	適	大塚製薬 （株）	024849	4.2.3.6-07
皮膚 光感作性 試験	雄モルモット/ Hartley	経皮， UVA： 10 J/cm^2	感作：5 日間（1～5 日目），塗布後 30 分から UVA 照射 誘発：単回（23 日目），塗布後 30 分から UVA 照射又は非照射	白色ワセリン， 0%，0.1%， 0.3%，1%，3%	適	大塚製薬 （株）	024848	4.2.3.6-08

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（11）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
その他の毒性試験								
免疫毒性試験	ラット/SD	皮下	4週間	0（溶媒），1，3，10	適	大塚製薬（株）	030801	4.2.3.7.2-01
不純物遺伝毒性試験（復帰突然変異）[c]	ネズミチフス菌（TA98, TA1537, TA100, TA1535, TA102）	*in vitro*	±S9：48時間	0，50～5000 μg/plate	適	大塚製薬（株）	026798	4.2.3.7.6-01
不純物遺伝毒性試験（骨髄小核）[a]	ラット/SD	皮下	2日間	0（溶媒），100，200，400	適	大塚製薬（株）	028941	4.2.3.7.6-02

a：臨床用0.3%及び1%軟膏の規格限度値に相当する不純物MAP-15487, MAP-15499及びOPA-15577を原薬に添加
b：臨床用0.3%及び1%軟膏の規格限度値に相当する不純物MAP-15487, MAP-15499及びOPA-15577を含む軟膏を使用
c：臨床用0.3%及び1%軟膏の規格限度値の2倍量に相当する不純物MAP-15487, MAP-15499及びOPA-15577を原薬に添加

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

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（1）　被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類	動物種/ 系統	投与 方法	投与量（mg/kg）	GLP 適用	報告書 番号	CTD の記載箇所 （資料番号）
反復投与毒性試験						
2 週間予備	マウス/ICR	経皮	3%	不適	030423	4.2.3.2-12 （参考資料）
4 週間	ラット/SD	経皮	白色ワセリン，0%，0.1%，0.3%，1%，3%	適	025361	4.2.3.2-01
13 週間	ラット/SD	経皮	白色ワセリン，0%，0.1%，0.3%，1%，3%	適	029359	4.2.3.2-02
26 週間	ラット/SD	経皮	白色ワセリン，0%，0.3%，1%，3%	適	031534	4.2.3.2-03
2 週間予備	ラット/SD	皮下	0（溶媒），1，3，30 ，100	不適	023154	4.2.3.2-13 （参考資料）
4 週間	ラット/SD	皮下	0（溶媒），1 ，10 ，100	適	025360	4.2.3.2-04
4 週間	ウサギ/NZW	経皮	白色ワセリン，0%，0.1%，0.3%，1%，3%	適	025700	4.2.3.2-05
2 週間予備	ビーグル犬	皮下	0（溶媒），3，10 ，30 ，100/50	不適	023155	4.2.3.2-14 （参考資料）
4 週間	ビーグル犬	皮下	0（溶媒），3 ，10 ，30	適	023810	4.2.3.2-06
13 週間	ビーグル犬	皮下	0（溶媒），1，3，10	適	029417	4.2.3.2-07
39 週間	ビーグル犬	皮下	0（溶媒），0.3，1，3	適	031545	4.2.3.2-08

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（2）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP適用	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
反復投与毒性試験（続き）						
2週間予備	ミニブタ/ Göttingen	経皮	3%	不適	027850	4.2.3.2-15（参考資料）
4週間	ミニブタ/ Göttingen	経皮	白色ワセリン，0.3%，3%	適	028389	4.2.3.2-09
13週間	ミニブタ/ Göttingen	経皮	白色ワセリン，0%，0.3%，1%，3%	適	029360	4.2.3.2-10
39週間	ミニブタ/ Göttingen	経皮	白色ワセリン，0%，1%，3%	適	031648	4.2.3.2-11
がん原性試験						
13週間予備	マウス/ICR	経皮	白色ワセリン，0.3%，1%，3%	適	030953	4.2.3.4.1-03（参考資料）
104週間	マウス/ICR	経皮	無処置，0%，0.3%，1%，3%	適	034413	4.2.3.4.1-01
13週間追加	ラット/SD	経皮	白色ワセリン，1%，3%	適	031647	4.2.3.4.3-01（参考資料）
104週間	ラット/SD	経皮	無処置，0%，0.3%，1%，3%	適	034414	4.2.3.4.1-02
生殖発生毒性試験						
4週間トキシコキネティクス	非妊娠ラット/SD	皮下	0（溶媒），0.1，0.3，3	適	030740	4.2.3.5.3-03
13日間トキシコキネティクス	非妊娠ウサギ/NZW	皮下	0（溶媒），0.1，0.3，1，3	適	028047	4.2.3.5.2-06
幼若動物毒性試験						
8週間	ラット/SD	経皮	白色ワセリン，0%，0.3%，1%，3%	適	030395	4.2.3.5.4-01
10週間	ラット/SD	皮下	0（溶媒），1，3，10	適	030663	4.2.3.5.4-02

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　トキシコキネティクス試験成績の一覧：ジファミラストの C_{max}［経皮投与］（1）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	ジファミラストの C_{max} (ng/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1%	3%	0.31	13 週	－	－	1.970	－	－	－	－	－	029359
0.1%	3%	0.38	13 週	－	－	－	3.544	－	－	－	－	029359
0.1%	10%	0.44	4 週	－	－	－	－	6.400	－	－	－	025700
0.1%	10%	0.46	4 週	－	－	－	－	－	12.28	－	－	025700
0.3%	3%	0.80	26 週がん原性	－	－	9.330	－	－	－	－	－	034414
0.3%	3%	0.88	26 週	－	－	4.630	－	－	－	－	－	031534
0.3%	10%	0.9	13 週	－	－	－	－	－	－	0.9636	0.5766	029360
0.3%	3%	0.92	13 週	－	－	5.920	－	－	－	－	－	029359
0.3%	3%	0.98	26 週がん原性	－	－	－	17.94	－	－	－	－	034414
0.3%	10%	1.0	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	0.9303	0.4354	028389
0.3%	10%	1.0	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	0.5153	0.4504	028389
0.3%	3%	1.07	26 週	－	－	－	16.90	－	－	－	－	031534
0.1%	10%	1.08	4 週	－	－	4.904	－	－	－	－	－	025361
0.3%	3%	1.13	13 週	－	－	－	13.77	－	－	－	－	029359
0.1%	10%	1.25	4 週	－	－	－	16.00	－	－	－	－	025361
0.3%	10%	1.32	4 週	－	－	－	－	－	34.05	－	－	025700
0.3%	10%	1.33	4 週	－	－	－	－	42.15	－	－	－	025700
1%	3%	2.68	26 週がん原性	－	－	17.31	－	－	－	－	－	034414
1%	10%	2.7	39 週	－	－	－	－	－	－	4.839	－	031648
1%	10%	2.8	39 週	－	－	－	－	－	－	－	2.426	031648

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧：ジファミラストの C_{max}［経皮投与］（2）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	ジファミラストの C_{max} (ng/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
1%	3%	2.91	13 週追加	－	－	25.22	－	－	－	－	－	031647
1%	3%	2.95	26 週	－	－	13.39	－	－	－	－	－	031534
1%	3%	3.08	13 週	－	－	22.34	－	－	－	－	－	029359
1%	10%	3.1	13 週	－	－	－	－	－	－	1.437	0.6553	029360
0.3%	10%	3.27	4 週	－	－	11.91	－	－	－	－	－	025361
1%	3%	3.33	26 週がん原性	－	－	－	58.16	－	－	－	－	034414
1%	3%	3.67	26 週	－	－	－	45.17	－	－	－	－	031534
1%	3%	3.68	13 週追加	－	－	－	69.42	－	－	－	－	031647
1%	3%	3.75	13 週	－	－	－	46.83	－	－	－	－	029359
0.3%	10%	3.78	4 週	－	－	－	39.03	－	－	－	－	025361
1%	10%	4.55	4 週	－	－	－	－	82.46	－	－	－	025700
1%	10%	4.67	4 週	－	－	－	－	－	108.9	－	－	025700
0.3%	10%	5.17	26 週がん原性	17.80	－	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	5.59	13 週	20.66	－	－	－	－	－	－	－	030953
0.3%	10%	5.66	26 週がん原性	－	31.72	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	6.07	13 週	－	16.88	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	8.1	39 週	－	－	－	－	－	－	5.044	－	031648
3%	3%	8.20	26 週がん原性	－	－	42.13	－	－	－	－	－	034414
3%	10%	8.3	39 週	－	－	－	－	－	－	－	3.514	031648
3%	3%	8.86	13 週追加	－	－	51.53	－	－	－	－	－	031647
3%	3%	8.99	26 週	－	－	37.87	－	－	－	－	－	031534
3%	10%	9.1	13 週	－	－	－	－	－	－	－	1.163	029360
3%	10%	9.2	13 週	－	－	－	－	－	－	0.8359	－	029360

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧：ジファミラストの C_{max}［経皮投与］（3）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	ジファミラストの C_{max} (ng/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
3%	10%	9.6	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	－	0.5761	028389
3%	10%	9.6	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	－	1.229	028389
3%	10%	9.9	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	1.245	－	028389
3%	10%	9.9	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	2.042	－	028389
3%	3%	10.20	26 週がん原性	－	－	－	115.6	－	－	－	－	034414
1%	10%	11.02	4 週	－	－	61.87	－	－	－	－	－	025361
1%	10%	12.74	4 週	－	－	－	115.6	－	－	－	－	025361
3%	3%	9.39	13 週	－	－	43.10	－	－	－	－	－	029359
3%	3%	11.00	26 週	－	－	－	91.24	－	－	－	－	031534
3%	3%	11.18	13 週追加	－	－	－	170.6	－	－	－	－	031647
3%	3%	11.47	13 週	－	－	－	128.6	－	－	－	－	029359
3%	10%	13.99	4 週	－	－	－	－	193.2	205.0	－	－	025700
1%	10%	17.21	26 週がん原性	55.89	－	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	18.40	13 週	54.42	－	－	－	－	－	－	－	030953
1%	10%	19.24	26 週がん原性	－	50.62	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	20.68	13 週	－	52.01	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	33.56	4 週	－	－	125.0	－	－	－	－	－	025361
3%	10%	38.56	4 週	－	－	－	309.6	－	－	－	－	025361
3%	10%	51.79	26 週がん原性	95.03	－	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	54.97	13 週	79.03	－	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	56.77	26 週がん原性	－	80.83	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	60.81	13 週	－	77.59	－	－	－	－	－	－	030953

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧：ジファミラストの C_{max}［皮下投与］（4）被験物質：ジファミラスト（JAN）

投与量 (mg/kg/日)[a]	採血時 投与時点	ジファミラストの C_{max} (ng/mL)						報告書 番号
		ラット		ウサギ		イヌ		
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1	4 週	―	5.913	―	―	―	―	030740
0.1	13 日	―	―	―	3.934	―	―	028047
0.3	13 日	―	―	―	10.47	―	―	028047
0.3	39 週	―	―	―	―	30.25	54.63	031545
0.3	4 週	―	16.01	―	―	―	―	030740
1	13 日	―	―	―	35.00	―	―	028047
1	4 週	46.38	55.57	―	―	―	―	025360
1	13 週	―	―	―	―	153.0	99.95	029417
1	39 週	―	―	―	―	52.72	184.6	031545
3	13 日	―	―	―	163.6	―	―	028047
3	4 週	―	149.8	―	―	―	―	030740
3	4 週	―	―	―	―	271.2	192.8	023810
3	13 週	―	―	―	―	207.8	200.1	029417
3	39 週	―	―	―	―	525.0	362.8	031545
10	4 週	418.3	518.6	―	―	―	―	025360
10	4 週	―	―	―	―	846.0	1183	023810
10	13 週	―	―	―	―	872.4	638.0	029417
30	4 週	―	―	―	―	1257	1314	023810
100	4 週	1675	4202	―	―	―	―	025360

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：ジファミラストの AUC［経皮投与］（5）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	ジファミラストの AUC_{24h} (ng·h/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1%	3%	0.31	13 週	—	—	31.85	—	—	—	—	—	029359
0.1%	3%	0.38	13 週	—	—	—	66.23	—	—	—	—	029359
0.1%	10%	0.44	4 週	—	—	—	—	116.1	—	—	—	025700
0.1%	10%	0.46	4 週	—	—	—	—	—	194.3	—	—	025700
0.3%	3%	0.80	26 週がん原性	—	—	165.7	—	—	—	—	—	034414
0.3%	3%	0.88	26 週	—	—	92.79	—	—	—	—	—	031534
0.3%	10%	0.9	13 週	—	—	—	—	—	—	20.30	12.75	029360
0.3%	3%	0.92	13 週	—	—	99.50	—	—	—	—	—	029359
0.3%	3%	0.98	26 週がん原性	—	—	—	324.4	—	—	—	—	034414
0.3%	10%	1.0	4 週無傷	—	—	—	—	—	—	15.69	8.244	028389
0.3%	10%	1.0	4 週損傷	—	—	—	—	—	—	10.20	8.399	028389
0.3%	3%	1.07	26 週	—	—	—	267.0	—	—	—	—	031534
0.1%	10%	1.08	4 週	—	—	96.43	—	—	—	—	—	025361
0.3%	3%	1.13	13 週	—	—	—	226.6	—	—	—	—	029359
0.1%	10%	1.25	4 週	—	—	—	264.7	—	—	—	—	025361
0.3%	10%	1.32	4 週	—	—	—	—	—	543.2	—	—	025700
0.3%	10%	1.33	4 週	—	—	—	—	639.5	—	—	—	025700
1%	3%	2.68	26 週がん原性	—	—	386.8	—	—	—	—	—	034414
1%	10%	2.7	39 週	—	—	—	—	—	—	80.65	—	031648
1%	10%	2.8	39 週	—	—	—	—	—	—	—	47.87	031648
1%	3%	2.91	13 週追加	—	—	395.0	—	—	—	—	—	031647
1%	3%	2.95	26 週	—	—	270.8	—	—	—	—	—	031534
1%	3%	3.08	13 週	—	—	346.6	—	—	—	—	—	029359
1%	10%	3.1	13 週	—	—	—	—	—	—	29.60	14.20	029360

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：ジファミラストの AUC［経皮投与］（6）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	ジファミラストの AUC_{24h} (ng·h/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.3%	10%	3.27	4 週	－	－	266.2	－	－	－	－	－	025361
1%	3%	3.33	26 週がん原性	－	－	－	920.0	－	－	－	－	034414
1%	3%	3.67	26 週	－	－	－	761.7	－	－	－	－	031534
1%	3%	3.68	13 週追加	－	－	－	1282	－	－	－	－	031647
1%	3%	3.75	13 週	－	－	－	757.6	－	－	－	－	029359
0.3%	10%	3.78	4 週	－	－	－	706.6	－	－	－	－	025361
1%	10%	4.55	4 週	－	－	－	－	1460	－	－	－	025700
1%	10%	4.67	4 週	－	－	－	－	－	2021	－	－	025700
0.3%	10%	5.17	26 週がん原性	136.4	－	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	5.59	13 週	134.6	－	－	－	－	－	－	－	030953
0.3%	10%	5.66	26 週がん原性	－	132.3	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	6.07	13 週	－	100.5	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	8.1	39 週	－	－	－	－	－	－	90.24	－	031648
3%	3%	8.20	26 週がん原性	－	－	873.0	－	－	－	－	－	034414
3%	10%	8.3	39 週	－	－	－	－	－	－	－	71.32	031648
3%	3%	8.86	13 週追加	－	－	917.4	－	－	－	－	－	031647
3%	3%	8.99	26 週	－	－	706.2	－	－	－	－	－	031534
3%	10%	9.1	13 週	－	－	－	－	－	－	－	25.14	029360
3%	10%	9.2	13 週	－	－	－	－	－	－	18.06	－	029360
3%	10%	9.6	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	－	12.52	028389
3%	10%	9.6	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	－	23.06	028389
3%	10%	9.9	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	18.35	－	028389
3%	10%	9.9	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	36.25	－	028389

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：ジファミラストの AUC［経皮投与］（7）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	ジファミラストの AUC_{24h} (ng·h/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
3%	3%	10.20	26 週がん原性	－	－	－	2419	－	－	－	－	034414
1%	10%	11.02	4 週	－	－	1125	－	－	－	－	－	025361
1%	10%	12.74	4 週	－	－	－	1968	－	－	－	－	025361
3%	3%	9.39	13 週	－	－	810.5	－	－	－	－	－	029359
3%	3%	11.00	26 週	－	－	－	1627	－	－	－	－	031534
3%	3%	11.18	13 週追加	－	－	－	2702	－	－	－	－	031647
3%	3%	11.47	13 週	－	－	－	1923	－	－	－	－	029359
3%	10%	13.99	4 週	－	－	－	－	3474	3659	－	－	025700
1%	10%	17.21	26 週がん原性	545.7	－	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	18.40	13 週	464.2	－	－	－	－	－	－	－	030953
1%	10%	19.24	26 週がん原性	－	322.0	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	20.68	13 週	－	458.8	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	33.56	4 週	－	－	2771	－	－	－	－	－	025361
3%	10%	38.56	4 週	－	－	－	4504	－	－	－	－	025361
3%	10%	51.79	26 週がん原性	1106	－	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	54.97	13 週	1334	－	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	56.77	26 週がん原性	－	867.6	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	60.81	13 週	－	1299	－	－	－	－	－	－	030953

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：ジファミラストの AUC［皮下投与］（8）被験物質：ジファミラスト（JAN）

投与量 (mg/kg/日)[a]	採血時 投与時点	ジファミラストの AUC_{24h} (ng·h/mL)						報告書 番号
		ラット		ウサギ		イヌ		
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1	4 週	―	111.5	―	―	―	―	030740
0.1	13 日	―	―	―	80.13	―	―	028047
0.3	13 日	―	―	―	214.6	―	―	028047
0.3	39 週	―	―	―	―	508.2	744.5	031545
0.3	4 週	―	320.8	―	―	―	―	030740
1	13 日	―	―	―	700.3	―	―	028047
1	4 週	572.5	911.2	―	―	―	―	025360
1	13 週	―	―	―	―	2365	1591	029417
1	39 週	―	―	―	―	833.7	3215	031545
3	13 日	―	―	―	3256	―	―	028047
3	4 週	―	3002	―	―	―	―	030740
3	4 週	―	―	―	―	2597	2970	023810
3	13 週	―	―	―	―	3672	3352	029417
3	39 週	―	―	―	―	8444	5422	031545
10	4 週	4699	7179	―	―	―	―	025360
10	4 週	―	―	―	―	10280	15070	023810
10	13 週	―	―	―	―	14070	8728	029417
30	4 週	―	―	―	―	16770	16900	023810
100	4 週	27430	62230	―	―	―	―	025360

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15484 の C_{max}［経皮投与］（9）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15484 の C_{max} (ng/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1%	3%	0.31	13 週	－	－	1.136	－	－	－	－	－	029359
0.1%	3%	0.38	13 週	－	－	－	1.929	－	－	－	－	029359
0.1%	10%	0.44	4 週	－	－	－	－	0.1488	－	－	－	025700
0.1%	10%	0.46	4 週	－	－	－	－	－	< 0.4	－	－	025700
0.3%	3%	0.80	26 週がん原性	－	－	2.145	－	－	－	－	－	034414
0.3%	3%	0.88	26 週	－	－	2.116	－	－	－	－	－	031534
0.3%	10%	0.9	13 週	－	－	－	－	－	－	< 0.1	< 0.1	029360
0.3%	3%	0.92	13 週	－	－	4.346	－	－	－	－	－	029359
0.3%	3%	0.98	26 週がん原性	－	－	－	3.019	－	－	－	－	034414
0.3%	10%	1.0	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	< 0.1	< 0.1	028389
0.3%	10%	1.0	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	< 0.1	< 0.1	028389
0.3%	3%	1.07	26 週	－	－	－	3.373	－	－	－	－	031534
0.1%	10%	1.08	4 週	－	－	2.826	－	－	－	－	－	025361
0.3%	3%	1.13	13 週	－	－	－	6.932	－	－	－	－	029359
0.1%	10%	1.25	4 週	－	－	－	5.210	－	－	－	－	025361
0.3%	10%	1.32	4 週	－	－	－	－	－	1.699	－	－	025700
0.3%	10%	1.33	4 週	－	－	－	－	1.529	－	－	－	025700
1%	3%	2.68	26 週がん原性	－	－	8.242	－	－	－	－	－	034414
1%	10%	2.7	39 週	－	－	－	－	－	－	0.02650	－	031648
1%	10%	2.8	39 週	－	－	－	－	－	－	－	< 0.1	031648

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15484 の C_{max}［経皮投与］（10）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15484 の C_{max} (ng/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
1%	3%	2.91	13 週追加	－	－	13.57	－	－	－	－	－	031647
1%	3%	2.95	26 週	－	－	8.232	－	－	－	－	－	031534
1%	3%	3.08	13 週	－	－	6.568	－	－	－	－	－	029359
1%	10%	3.1	13 週	－	－	－	－	－	－	＜0.1	＜0.1	029360
0.3%	10%	3.27	4 週	－	－	4.208	－	－	－	－	－	025361
1%	3%	3.33	26 週がん原性	－	－	－	8.841	－	－	－	－	034414
1%	3%	3.67	26 週	－	－	－	11.89	－	－	－	－	031534
1%	3%	3.68	13 週追加	－	－	－	29.46	－	－	－	－	031647
1%	3%	3.75	13 週	－	－	－	14.73	－	－	－	－	029359
0.3%	10%	3.78	4 週	－	－	－	8.346	－	－	－	－	025361
1%	10%	4.55	4 週	－	－	－	－	3.477	－	－	－	025700
1%	10%	4.67	4 週	－	－	－	－		3.739	－	－	025700
0.3%	10%	5.17	26 週がん原性	1.853	－	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	5.59	13 週	1.648	－	－	－	－	－	－	－	030953
0.3%	10%	5.66	26 週がん原性	－	7.363	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	6.07	13 週	－	5.607	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	8.1	39 週	－	－	－	－	－	－	0.08045	－	031648
3%	3%	8.20	26 週がん原性	－	－	22.82	－	－	－	－	－	034414
3%	10%	8.3	39 週	－	－	－	－	－	－	－	0.04043	031648
3%	3%	8.86	13 週追加	－	－	54.09	－	－	－	－	－	031647
3%	3%	8.99	26 週	－	－	13.95	－	－	－	－	－	031534
3%	10%	9.1	13 週	－	－	－	－	－	－	－	＜0.1	029360
3%	10%	9.2	13 週	－	－	－	－	－	－	＜0.1	－	029360

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15484 の C_{max}［経皮投与］（11）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15484 の C_{max} (ng/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
3%	10%	9.6	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	－	< 0.1	028389
3%	10%	9.6	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	－	< 0.1	028389
3%	10%	9.9	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	< 0.1	－	028389
3%	10%	9.9	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	< 0.1	－	028389
3%	3%	10.20	26 週がん原性	－	－	－	33.20	－	－	－	－	034414
1%	10%	11.02	4 週	－	－	20.92	－	－	－	－	－	025361
1%	10%	12.74	4 週	－	－	－	23.86	－	－	－	－	025361
3%	3%	9.39	13 週	－	－	21.83	－	－	－	－	－	029359
3%	3%	11.00	26 週	－	－	－	23.16	－	－	－	－	031534
3%	3%	11.18	13 週追加	－	－	－	50.96	－	－	－	－	031647
3%	3%	11.47	13 週	－	－	－	36.11	－	－	－	－	029359
3%	10%	13.99	4 週	－	－	－	－	14.33	10.50	－	－	025700
1%	10%	17.21	26 週がん原性	8.932	－	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	18.40	13 週	3.234	－	－	－	－	－	－	－	030953
1%	10%	19.24	26 週がん原性	－	12.30	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	20.68	13 週	－	12.15	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	33.56	4 週	－	－	68.06	－	－	－	－	－	025361
3%	10%	38.56	4 週	－	－		59.35	－	－	－	－	025361
3%	10%	51.79	26 週がん原性	16.17	－	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	54.97	13 週	17.80	－	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	56.77	26 週がん原性	－	30.56	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	60.81	13 週	－	18.87	－	－	－	－	－	－	030953

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15484 の C_{max}［皮下投与］（12）被験物質：ジファミラスト（JAN）

投与量 (mg/kg/日)[a]	採血時 投与時点	MAP-15484 の C_{max} (ng/mL)						報告書 番号
		ラット		ウサギ		イヌ		
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1	4 週		0.9302	－	－	－	－	030740
0.1	13 日	－	－	－	< 0.4	－	－	028047
0.3	13 日	－	－	－	0.1501	－	－	028047
0.3	39 週	－	－	－	－	2.102	3.497	031545
0.3	4 週	－	2.634	－	－	－	－	030740
1	13 日	－	－	－	1.295	－	－	028047
1	4 週	7.893	6.825	－	－	－	－	025360
1	13 週	－	－	－	－	10.77	16.34	029417
1	39 週	－	－	－	－	7.651	17.31	031545
3	13 日	－	－	－	5.709	－	－	028047
3	4 週	－	21.65	－	－	－	－	030740
3	4 週	－	－	－	－	21.65	27.75	023810
3	13 週	－	－	－	－	35.06	31.89	029417
3	39 週	－	－	－	－	24.77	29.27	031545
10	4 週	62.29	71.65	－	－	－	－	025360
10	4 週	－	－	－	－	52.34	88.43	023810
10	13 週	－	－	－	－	62.35	86.13	029417
30	4 週	－	－	－	－	106.8	129.9	023810
100	4 週	572.7	545.5	－	－	－	－	025360

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15484 の AUC［経皮投与］（13）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15484 の AUC_{24h} (ng·h/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1%	3%	0.31	13 週	—	—	22.87	—	—	—	—	—	029359
0.1%	3%	0.38	13 週	—	—	—	32.27	—	—	—	—	029359
0.1%	10%	0.44	4 週	—	—	—	—	0.3520	—	—	—	025700
0.1%	10%	0.46	4 週	—	—	—	—	—	NC	—	—	025700
0.3%	3%	0.80	26 週がん原性	—	—	39.40	—	—	—	—	—	034414
0.3%	3%	0.88	26 週	—	—	37.41	—	—	—	—	—	031534
0.3%	10%	0.9	13 週	—	—	—	—	—	—	NC	NC	029360
0.3%	3%	0.92	13 週	—	—	59.43	—	—	—	—	—	029359
0.3%	3%	0.98	26 週がん原性	—	—	—	51.06	—	—	—	—	034414
0.3%	10%	1.0	4 週無傷	—	—	—	—	—	—	NC	NC	028389
0.3%	10%	1.0	4 週損傷	—	—	—	—	—	—	NC	NC	028389
0.3%	3%	1.07	26 週	—	—	—	66.94	—	—	—	—	031534
0.1%	10%	1.08	4 週	—	—	44.60	—	—	—	—	—	025361
0.3%	3%	1.13	13 週	—	—	—	107.7	—	—	—	—	029359
0.1%	10%	1.25	4 週	—	—	—	81.00	—	—	—	—	025361
0.3%	10%	1.32	4 週	—	—	—	—	—	21.46	—	—	025700
0.3%	10%	1.33	4 週	—	—	—	—	17.22	—	—	—	025700
1%	3%	2.68	26 週がん原性	—	—	163.6	—	—	—	—	—	034414
1%	10%	2.7	39 週	—	—	—	—	—	—	0.07950	—	031648
1%	10%	2.8	39 週	—	—	—	—	—	—	—	NC	031648
1%	3%	2.91	13 週追加	—	—	241.1	—	—	—	—	—	031647
1%	3%	2.95	26 週	—	—	160.4	—	—	—	—	—	031534
1%	3%	3.08	13 週	—	—	135.8	—	—	—	—	—	029359
1%	10%	3.1	13 週	—	—	—	—	—	—	NC	NC	029360

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15484 の AUC［経皮投与］（14）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15484 の AUC_{24h} (ng·h/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.3%	10%	3.27	4 週	－	－	90.42	－	－	－	－	－	025361
1%	3%	3.33	26 週がん原性	－	－	－	171.5	－	－	－	－	034414
1%	3%	3.67	26 週	－	－	－	209.5	－	－	－	－	031534
1%	3%	3.68	13 週追加	－	－	－	444.4	－	－	－	－	031647
1%	3%	3.75	13 週	－	－	－	286.7	－	－	－	－	029359
0.3%	10%	3.78	4 週	－	－	－	188.4	－	－	－	－	025361
1%	10%	4.55	4 週	－	－	－	－	47.00	－	－	－	025700
1%	10%	4.67	4 週	－	－	－	－	－	61.97	－	－	025700
0.3%	10%	5.17	26 週がん原性	20.95	－	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	5.59	13 週	21.63	－	－	－	－	－	－	－	030953
0.3%	10%	5.66	26 週がん原性	－	46.81	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	6.07	13 週	－	33.91	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	8.1	39 週	－	－	－	－	－	－	1.257	－	031648
3%	3%	8.20	26 週がん原性	－	－	356.5	－	－	－	－	－	034414
3%	10%	8.3	39 週	－	－	－	－	－	－	－	0.5793	031648
3%	3%	8.86	13 週追加	－	－	768.9	－	－	－	－	－	031647
3%	3%	8.99	26 週	－	－	243.5	－	－	－	－	－	031534
3%	10%	9.1	13 週	－	－	－	－	－	－	－	NC	029360
3%	10%	9.2	13 週	－	－	－	－	－	－	NC	－	029360
3%	10%	9.6	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	－	NC	028389
3%	10%	9.6	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	－	NC	028389
3%	10%	9.9	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	NC	－	028389
3%	10%	9.9	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	NC	－	028389

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15484 の AUC［経皮投与］（15）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15484 の AUC_{24h} (ng·h/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
3%	3%	10.20	26 週がん原性	－	－	－	618.4	－	－	－	－	034414
1%	10%	11.02	4 週	－	－	398.7	－	－	－	－	－	025361
1%	10%	12.74	4 週	－	－	－	459.7	－	－	－	－	025361
3%	3%	9.39	13 週	－	－	433.1	－	－	－	－	－	029359
3%	3%	11.00	26 週	－	－	－	486.9	－	－	－	－	031534
3%	3%	11.18	13 週追加	－	－	－	1080	－	－	－	－	031647
3%	3%	11.47	13 週	－	－	－	690.8	－	－	－	－	029359
3%	10%	13.99	4 週	－	－	－	－	257.8	151.8	－	－	025700
1%	10%	17.21	26 週がん原性	84.32	－	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	18.40	13 週	47.20	－	－	－	－	－	－	－	030953
1%	10%	19.24	26 週がん原性	－	124.8	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	20.68	13 週	－	168.2	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	33.56	4 週	－	－	1159	－	－	－	－	－	025361
3%	10%	38.56	4 週	－	－	－	1230	－	－	－	－	025361
3%	10%	51.79	26 週がん原性	223.3	－	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	54.97	13 週	220.2	－	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	56.77	26 週がん原性	－	363.2	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	60.81	13 週	－	330.4	－	－	－	－	－	－	030953

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15484 の AUC［皮下投与］（16）被験物質：ジファミラスト（JAN）

投与量 (mg/kg/日)[a]	採血時 投与時点	MAP-15484 の AUC_{24h} (ng·h/mL)						報告書 番号
		ラット		ウサギ		イヌ		
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1	4 週		14.85	－	－	－	－	030740
0.1	13 日	－	－	－	NC	－	－	028047
0.3	13 日	－	－	－	1.501	－	－	028047
0.3	39 週	－	－	－	－	36.82	54.84	031545
0.3	4 週	－	52.84	－	－	－	－	030740
1	13 日	－	－	－	23.09	－	－	028047
1	4 週	135.3	115.2	－	－	－	－	025360
1	13 週	－	－	－	－	194.2	278.9	029417
1	39 週	－	－	－	－	114.1	315.0	031545
3	13 日	－	－	－	109.0	－	－	028047
3	4 週	－	400.5	－	－	－	－	030740
3	4 週	－	－	－	－	291.9	408.9	023810
3	13 週	－	－	－	－	561.9	519.6	029417
3	39 週	－	－	－	－	404.6	565.3	031545
10	4 週	977.3	1074	－	－	－	－	025360
10	4 週	－	－	－	－	766.6	1297	023810
10	13 週	－	－	－	－	1184	1521	029417
30	4 週	－	－	－	－	1582	1743	023810
100	4 週	8454	7438	－	－	－	－	025360

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15485 の C_{max}［経皮投与］（17）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15485 の C_{max} (ng/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1%	3%	0.31	13 週	－	－	2.182	－	－	－	－	－	029359
0.1%	3%	0.38	13 週	－	－	－	5.178	－	－	－	－	029359
0.1%	10%	0.44	4 週	－	－	－		5.392	－	－	－	025700
0.1%	10%	0.46	4 週	－	－	－	－	－	11.04	－	－	025700
0.3%	3%	0.80	26 週がん原性	－	－	9.225	－	－	－	－	－	034414
0.3%	3%	0.88	26 週	－	－	5.085	－	－	－	－	－	031534
0.3%	10%	0.9	13 週	－	－	－	－	－	－	< 0.05	< 0.05	029360
0.3%	3%	0.92	13 週	－	－	7.629	－	－	－	－	－	029359
0.3%	3%	0.98	26 週がん原性	－	－	－	16.10	－	－	－	－	034414
0.3%	10%	1.0	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	< 0.05	< 0.05	028389
0.3%	10%	1.0	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	< 0.05	< 0.05	028389
0.3%	3%	1.07	26 週	－	－	－	11.04	－	－	－	－	031534
0.1%	10%	1.08	4 週	－	－	6.904	－	－	－	－	－	025361
0.3%	3%	1.13	13 週	－	－	－	15.15	－	－	－	－	029359
0.1%	10%	1.25	4 週	－	－	－	13.91	－	－	－	－	025361
0.3%	10%	1.32	4 週	－	－	－	－	－	47.46	－	－	025700
0.3%	10%	1.33	4 週	－	－	－	－	25.81	－	－	－	025700
1%	3%	2.68	26 週がん原性	－	－	21.03	－	－	－	－	－	034414
1%	10%	2.7	39 週	－	－	－	－	－	－	0.1836	－	031648
1%	10%	2.8	39 週	－	－	－	－	－	－	－	0.09361	031648

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15485 の C_{max}［経皮投与］（18）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15485 の C_{max} (ng/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
1%	3%	2.91	13 週追加	－	－	32.45	－	－	－	－	－	031647
1%	3%	2.95	26 週	－	－	21.69	－	－	－	－	－	031534
1%	3%	3.08	13 週	－	－	13.89	－	－	－	－	－	029359
1%	10%	3.1	13 週	－	－	－	－	－	－	< 0.05	< 0.05	029360
0.3%	10%	3.27	4 週	－	－	15.83	－	－	－	－	－	025361
1%	3%	3.33	26 週がん原性	－	－	－	44.29	－	－	－	－	034414
1%	3%	3.67	26 週	－	－	－	37.38	－	－	－	－	031534
1%	3%	3.68	13 週追加	－	－	－	81.11	－	－	－	－	031647
1%	3%	3.75	13 週	－	－	－	37.65	－	－	－	－	029359
0.3%	10%	3.78	4 週	－	－	－	33.17	－	－	－	－	025361
1%	10%	4.55	4 週	－	－	－	－	78.59	－	－	－	025700
1%	10%	4.67	4 週	－	－	－	－	－	95.79	－	－	025700
0.3%	10%	5.17	26 週がん原性	1.019	－	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	5.59	13 週	1.017	－	－	－	－	－	－	－	030953
0.3%	10%	5.66	26 週がん原性	－	1.917	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	6.07	13 週	－	1.286	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	8.1	39 週	－	－	－	－	－	－	0.1367	－	031648
3%	3%	8.20	26 週がん原性	－	－	54.79	－	－	－	－	－	034414
3%	10%	8.3	39 週	－	－	－	－	－	－	－	0.1419	031648
3%	3%	8.86	13 週追加	－	－	124.9	－	－	－	－	－	031647
3%	3%	8.99	26 週	－	－	40.42	－	－	－	－	－	031534
3%	10%	9.1	13 週	－	－	－	－	－	－	－	0.01676	029360
3%	10%	9.2	13 週	－	－	－	－	－	－	0.01860	－	029360

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15485 の C_{max}［経皮投与］（19）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15485 の C_{max} (ng/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
3%	10%	9.6	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	－	< 0.05	028389
3%	10%	9.6	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	－	0.02203	028389
3%	10%	9.9	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	< 0.05	－	028389
3%	10%	9.9	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	0.09332	－	028389
3%	3%	10.20	26 週がん原性	－	－	－	119.8	－	－	－	－	034414
1%	10%	11.02	4 週	－	－	67.70	－	－	－	－	－	025361
1%	10%	12.74	4 週	－	－	－	89.80	－	－	－	－	025361
3%	3%	9.39	13 週	－	－	41.47	－	－	－	－	－	029359
3%	3%	11.00	26 週	－	－	－	75.88	－	－	－	－	031534
3%	3%	11.18	13 週追加	－	－	－	161.4	－	－	－	－	031647
3%	3%	11.47	13 週	－	－	－	87.94	－	－	－	－	029359
3%	10%	13.99	4 週	－	－	－	－	414.7	276.6	－	－	025700
1%	10%	17.21	26 週がん原性	2.323	－	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	18.40	13 週	2.288	－	－	－	－	－	－	－	030953
1%	10%	19.24	26 週がん原性	－	3.382	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	20.68	13 週	－	2.733	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	33.56	4 週	－	－	128.8	－	－	－	－	－	025361
3%	10%	38.56	4 週	－	－	－	161.8	－	－	－	－	025361
3%	10%	51.79	26 週がん原性	6.818	－	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	54.97	13 週	5.463	－	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	56.77	26 週がん原性	－	4.732	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	60.81	13 週	－	6.262	－	－	－	－	－	－	030953

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15485 の C_{max}［皮下投与］（20）被験物質：ジファミラスト（JAN）

投与量 (mg/kg/日)[a]	採血時 投与時点	MAP-15485 の C_{max} (ng/mL)						報告書 番号
		ラット		ウサギ		イヌ		
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1	4 週	－	3.472	－	－	－	－	030740
0.1	13 日	－	－	－	2.527	－	－	028047
0.3	13 日	－	－	－	5.632	－	－	028047
0.3	39 週	－	－	－	－	5.948	5.864	031545
0.3	4 週	－	9.860	－	－	－	－	030740
1	13 日	－	－	－	28.99	－	－	028047
1	4 週	27.98	37.21	－	－	－	－	025360
1	13 週	－	－	－	－	16.54	23.00	029417
1	39 週	－	－	－	－	11.35	31.23	031545
3	13 日	－	－	－	138.4	－	－	028047
3	4 週	－	82.66	－	－	－	－	030740
3	4 週	－	－	－	－	33.50	42.70	023810
3	13 週	－	－	－	－	54.40	36.93	029417
3	39 週	－	－	－	－	58.29	50.68	031545
10	4 週	165.7	242.4	－	－	－	－	025360
10	4 週	－	－	－	－	191.9	177.7	023810
10	13 週	－	－	－	－	193.7	95.99	029417
30	4 週	－	－	－	－	309.2	445.0	023810
100	4 週	701.5	976.1	－	－	－	－	025360

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15485 の AUC［経皮投与］（21）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15485 の AUC_{24h} (ng·h/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1%	3%	0.31	13 週	—	—	43.48	—	—	—	—	—	029359
0.1%	3%	0.38	13 週	—	—	—	91.67	—	—	—	—	029359
0.1%	10%	0.44	4 週	—	—	—	—	97.34		—	—	025700
0.1%	10%	0.46	4 週	—	—	—	—		183.9	—	—	025700
0.3%	3%	0.80	26 週がん原性	—	—	183.0	—	—	—	—	—	034414
0.3%	3%	0.88	26 週	—	—	99.24	—	—	—	—	—	031534
0.3%	10%	0.9	13 週	—	—	—	—	—	—	NC	NC	029360
0.3%	3%	0.92	13 週	—	—	128.8	—	—	—	—	—	029359
0.3%	3%	0.98	26 週がん原性	—	—	—	291.0	—	—	—	—	034414
0.3%	10%	1.0	4 週無傷	—	—	—	—	—	—	NC	NC	028389
0.3%	10%	1.0	4 週損傷	—	—	—	—	—	—	NC	NC	028389
0.3%	3%	1.07	26 週	—	—	—	231.6	—	—	—	—	031534
0.1%	10%	1.08	4 週	—	—	128.9	—	—	—	—	—	025361
0.3%	3%	1.13	13 週	—	—	—	272.3	—	—	—	—	029359
0.1%	10%	1.25	4 週	—	—	—	242.2	—	—	—	—	025361
0.3%	10%	1.32	4 週	—	—	—	—	—	730.2	—	—	025700
0.3%	10%	1.33	4 週	—	—	—	—	398.3	—	—	—	025700
1%	3%	2.68	26 週がん原性	—	—	463.0	—	—	—	—	—	034414
1%	10%	2.7	39 週	—	—	—	—	—	—	2.568	—	031648
1%	10%	2.8	39 週	—	—	—	—	—	—	—	1.771	031648
1%	3%	2.91	13 週追加	—	—	657.0	—	—	—	—	—	031647
1%	3%	2.95	26 週	—	—	436.9	—	—	—	—	—	031534
1%	3%	3.08	13 週	—	—	285.3	—	—	—	—	—	029359
1%	10%	3.1	13 週	—	—	—	—	—	—	NC	NC	029360

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15485 の AUC［経皮投与］（22）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15485 の AUC_{24h} (ng·h/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.3%	10%	3.27	4 週	－	－	344.0	－	－	－	－	－	025361
1%	3%	3.33	26 週がん原性	－	－	－	777.0	－	－	－	－	034414
1%	3%	3.67	26 週	－	－	－	627.2	－	－	－	－	031534
1%	3%	3.68	13 週追加	－	－	－	1345	－	－	－	－	031647
1%	3%	3.75	13 週	－	－	－	694.7	－	－	－	－	029359
0.3%	10%	3.78	4 週	－	－	－	693.6	－	－	－	－	025361
1%	10%	4.55	4 週	－	－	－	－	1360	－	－	－	025700
1%	10%	4.67	4 週	－	－	－	－	－	1738	－	－	025700
0.3%	10%	5.17	26 週がん原性	7.140	－	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	5.59	13 週	6.066	－	－	－	－	－	－	－	030953
0.3%	10%	5.66	26 週がん原性	－	10.27	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	6.07	13 週	－	5.977	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	8.1	39 週	－	－	－	－	－	－	1.591	－	031648
3%	3%	8.20	26 週がん原性	－	－	1124	－	－	－	－	－	034414
3%	10%	8.3	39 週	－	－	－	－	－	－	－	2.379	031648
3%	3%	8.86	13 週追加	－	－	2475	－	－	－	－	－	031647
3%	3%	8.99	26 週	－	－	806.3	－	－	－	－	－	031534
3%	10%	9.1	13 週	－	－	－	－	－	－	－	0.05027	029360
3%	10%	9.2	13 週	－	－	－	－	－	－	0.03720	－	029360
3%	10%	9.6	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	－	NC	028389
3%	10%	9.6	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	－	0.06610	028389
3%	10%	9.9	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	NC	－	028389
3%	10%	9.9	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	1.471	－	028389

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15485 の AUC［経皮投与］（23）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15485 の AUC_{24h} (ng·h/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
3%	3%	10.20	26 週がん原性	－	－	－	2197	－	－	－	－	034414
1%	10%	11.02	4 週	－	－	1296	－	－	－	－	－	025361
1%	10%	12.74	4 週	－	－	－	1388	－	－	－	－	025361
3%	3%	9.39	13 週	－	－	814.5	－	－	－	－	－	029359
3%	3%	11.00	26 週	－	－	－	1488	－	－	－	－	031534
3%	3%	11.18	13 週追加	－	－	－	3700	－	－	－	－	031647
3%	3%	11.47	13 週	－	－	－	1498	－	－	－	－	029359
3%	10%	13.99	4 週	－	－	－	－	7911	4474	－	－	025700
1%	10%	17.21	26 週がん原性	28.64	－	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	18.40	13 週	29.05	－	－	－	－	－	－	－	030953
1%	10%	19.24	26 週がん原性	－	23.48	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	20.68	13 週	－	32.67	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	33.56	4 週	－	－	2722	－	－	－	－	－	025361
3%	10%	38.56	4 週	－	－	－	3210	－	－	－	－	025361
3%	10%	51.79	26 週がん原性	93.02	－	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	54.97	13 週	79.41	－	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	56.77	26 週がん原性	－	77.31	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	60.81	13 週	－	97.13	－	－	－	－	－	－	030953

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15485 の AUC［皮下投与］（24）被験物質：ジファミラスト（JAN）

投与量 (mg/kg/日)[a]	採血時 投与時点	MAP-15485 の AUC_{24h} (ng·h/mL)						報告書 番号
		ラット		ウサギ		イヌ		
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1	4 週	－	64.26	－	－	－	－	030740
0.1	13 日	－	－	－	45.20	－	－	028047
0.3	13 日	－	－	－	120.4	－	－	028047
0.3	39 週	－	－	－	－	104.6	98.87	031545
0.3	4 週	－	188.6	－	－	－	－	030740
1	13 日	－	－	－	530.3	－	－	028047
1	4 週	472.1	550.0	－	－	－	－	025360
1	13 週	－	－	－	－	325.0	385.4	029417
1	39 週	－	－	－	－	176.0	609.3	031545
3	13 日	－	－	－	3138	－	－	028047
3	4 週	－	1771	－	－	－	－	030740
3	4 週	－	－	－	－	479.2	686.5	023810
3	13 週	－	－	－	－	1036	664.1	029417
3	39 週	－	－	－	－	929.0	884.9	031545
10	4 週	2748	4239	－	－	－	－	025360
10	4 週	－	－	－	－	3100	3069	023810
10	13 週	－	－	－	－	3676	1793	029417
30	4 週	－	－	－	－	4981	6611	023810
100	4 週	12230	14690	－	－	－	－	025360

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15497 の C_{max}［経皮投与］（25）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15497 の C_{max} (ng/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1%	3%	0.31	13 週	－	－	0.01723	－	－	－	－	－	029359
0.1%	3%	0.38	13 週	－	－	－	0.07657	－	－	－	－	029359
0.1%	10%	0.44	4 週	－	－	－	－	< 0.2	－	－	－	025700
0.1%	10%	0.46	4 週	－	－	－	－	－	< 0.2	－	－	025700
0.3%	3%	0.80	26 週がん原性	－	－	0.1021	－	－	－	－	－	034414
0.3%	3%	0.88	26 週	－	－	0.04836	－	－	－	－	－	031534
0.3%	10%	0.9	13 週	－	－	－	－	－	－	< 0.05	< 0.05	029360
0.3%	3%	0.92	13 週	－	－	0.1211	－	－	－	－	－	029359
0.3%	3%	0.98	26 週がん原性	－	－	－	0.2389	－	－	－	－	034414
0.3%	10%	1.0	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	< 0.05	< 0.05	028389
0.3%	10%	1.0	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	< 0.05	< 0.05	028389
0.3%	3%	1.07	26 週	－	－	－	0.2235	－	－	－	－	031534
0.1%	10%	1.08	4 週	－	－	0.05068	－	－	－	－	－	025361
0.3%	3%	1.13	13 週	－	－	－	0.2677	－	－	－	－	029359
0.1%	10%	1.25	4 週	－	－	－	0.2413	－	－	－	－	025361
0.3%	10%	1.32	4 週	－	－	－	－	－	< 0.2	－	－	025700
0.3%	10%	1.33	4 週	－	－	－	－	< 0.2	－	－	－	025700
1%	3%	2.68	26 週がん原性	－	－	0.2235	－	－	－	－	－	034414
1%	10%	2.7	39 週	－	－	－	－	－	－	< 0.05	－	031648
1%	10%	2.8	39 週	－	－	－	－	－	－	－	< 0.05	031648

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15497 の C_{max}［経皮投与］（26）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15497 の C_{max} (ng/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
1%	3%	2.91	13 週追加	－	－	0.2979	－	－	－	－	－	031647
1%	3%	2.95	26 週	－	－	0.1533	－	－	－	－	－	031534
1%	3%	3.08	13 週	－	－	0.3043	－	－	－	－	－	029359
1%	10%	3.1	13 週	－	－	－	－	－	－	< 0.05	< 0.05	029360
0.3%	10%	3.27	4 週	－	－	0.2206	－	－	－	－	－	025361
1%	3%	3.33	26 週がん原性	－	－	－	0.7568	－	－	－	－	034414
1%	3%	3.67	26 週	－	－	－	0.7046	－	－	－	－	031534
1%	3%	3.68	13 週追加	－	－	－	1.706	－	－	－	－	031647
1%	3%	3.75	13 週	－	－	－	0.8686	－	－	－	－	029359
0.3%	10%	3.78	4 週	－	－	－	0.6353	－	－	－	－	025361
1%	10%	4.55	4 週	－	－	－	－	< 0.2	－	－	－	025700
1%	10%	4.67	4 週	－	－	－	－	－	< 0.2	－	－	025700
0.3%	10%	5.17	26 週がん原性	0.6464	－	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	5.59	13 週	0.6281	－	－	－	－	－	－	－	030953
0.3%	10%	5.66	26 週がん原性	－	2.081	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	6.07	13 週	－	1.140	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	8.1	39 週	－	－	－	－	－	－	< 0.05	－	031648
3%	3%	8.20	26 週がん原性	－	－	0.6066	－	－	－	－	－	034414
3%	10%	8.3	39 週	－	－	－	－	－	－	－	< 0.05	031648
3%	3%	8.86	13 週追加	－	－	1.429	－	－	－	－	－	031647
3%	3%	8.99	26 週	－	－	0.3806	－	－	－	－	－	031534
3%	10%	9.1	13 週	－	－	－	－	－	－	－	< 0.05	029360
3%	10%	9.2	13 週	－	－	－	－	－	－	< 0.05	－	029360

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15497 の C_{max}［経皮投与］（27）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15497 の C_{max} (ng/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
3%	10%	9.6	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	－	< 0.05	028389
3%	10%	9.6	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	－	< 0.05	028389
3%	10%	9.9	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	< 0.05	－	028389
3%	10%	9.9	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	< 0.05	－	028389
3%	3%	10.20	26 週がん原性	－	－	－	2.804	－	－	－	－	034414
1%	10%	11.02	4 週	－	－	1.084	－	－	－	－	－	025361
1%	10%	12.74	4 週	－	－	－	2.193	－	－	－	－	025361
3%	3%	9.39	13 週	－	－	0.7140	－	－	－	－	－	029359
3%	3%	11.00	26 週	－	－	－	2.639	－	－	－	－	031534
3%	3%	11.18	13 週追加	－	－	－	5.278	－	－	－	－	031647
3%	3%	11.47	13 週	－	－	－	2.776	－	－	－	－	029359
3%	10%	13.99	4 週	－	－	－	－	< 0.2	< 0.2	－	－	025700
1%	10%	17.21	26 週がん原性	2.300	－	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	18.40	13 週	2.448	－	－	－	－	－	－	－	030953
1%	10%	19.24	26 週がん原性	－	3.772	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	20.68	13 週	－	3.061	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	33.56	4 週	－	－	3.495	－	－	－	－	－	025361
3%	10%	38.56	4 週	－	－	－	8.475	－	－	－	－	025361
3%	10%	51.79	26 週がん原性	9.886	－	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	54.97	13 週	6.301	－	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	56.77	26 週がん原性	－	6.416	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	60.81	13 週	－	10.36	－	－	－	－	－	－	030953

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15497 の C_{max}［皮下投与］（28）被験物質：ジファミラスト（JAN）

投与量 (mg/kg/日)[a]	採血時 投与時点	MAP-15497 の C_{max} (ng/mL)						報告書 番号
		ラット		ウサギ		イヌ		
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1	4 週	－	<0.05	－	－	－	－	030740
0.1	13 日	－	－	－	< 0.2	－	－	028047
0.3	13 日	－	－	－	< 0.2	－	－	028047
0.3	39 週	－	－	－	－	8.667	11.87	031545
0.3	4 週	－	0.1382	－	－	－	－	030740
1	13 日	－	－	－	< 0.2	－	－	028047
1	4 週	0.2399	0.6533	－	－	－	－	025360
1	13 週	－	－	－	－	31.35	42.47	029417
1	39 週	－	－	－	－	25.43	37.31	031545
3	13 日	－	－	－	< 0.2	－	－	028047
3	4 週	－	1.421	－	－	－	－	030740
3	4 週	－	－	－	－	74.36	114.0	023810
3	13 週	－	－	－	－	85.40	71.56	029417
3	39 週	－	－	－	－	108.5	80.27	031545
10	4 週	5.514	7.418	－	－	－	－	025360
10	4 週	－	－	－	－	250.6	319.1	023810
10	13 週	－	－	－	－	190.6	183.6	029417
30	4 週	－	－	－	－	422.4	541.1	023810
100	4 週	50.28	59.32	－	－	－	－	025360

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15497 の AUC［経皮投与］（29）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15497 の AUC_{24h} (ng·h/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1%	3%	0.31	13 週	—	—	0.1723		—	—	—	—	029359
0.1%	3%	0.38	13 週	—	—	—	0.9989	—	—	—	—	029359
0.1%	10%	0.44	4 週	—	—	—	—	NC	—	—	—	025700
0.1%	10%	0.46	4 週	—	—	—	—	—	NC	—	—	025700
0.3%	3%	0.80	26 週がん原性	—	—	1.643	—	—	—	—	—	034414
0.3%	3%	0.88	26 週	—	—	0.7803	—	—	—	—	—	031534
0.3%	10%	0.9	13 週	—	—	—	—	—	—	NC	NC	029360
0.3%	3%	0.92	13 週	—	—	2.088	—	—	—	—	—	029359
0.3%	3%	0.98	26 週がん原性	—	—	—	4.409	—	—	—	—	034414
0.3%	10%	1.0	4 週無傷	—	—	—	—	—	—	NC	NC	028389
0.3%	10%	1.0	4 週損傷	—	—	—	—	—	—	NC	NC	028389
0.3%	3%	1.07	26 週	—	—	—	4.273	—	—	—	—	031534
0.1%	10%	1.08	4 週	—	—	1.029		—	—	—	—	025361
0.3%	3%	1.13	13 週	—	—	—	4.947	—	—	—	—	029359
0.1%	10%	1.25	4 週	—	—	—	3.941	—	—	—	—	025361
0.3%	10%	1.32	4 週	—	—	—	—	—	NC	—	—	025700
0.3%	10%	1.33	4 週	—	—	—	—	NC	—	—	—	025700
1%	3%	2.68	26 週がん原性	—	—	4.341	—	—	—	—	—	034414
1%	10%	2.7	39 週	—	—	—	—	—	—	NC	—	031648
1%	10%	2.8	39 週	—	—	—	—	—	—	—	NC	031648
1%	3%	2.91	13 週追加	—	—	5.686	—	—	—	—	—	031647
1%	3%	2.95	26 週	—	—	3.042	—	—	—	—	—	031534
1%	3%	3.08	13 週	—	—	5.247	—	—	—	—	—	029359
1%	10%	3.1	13 週	—	—	—	—	—	—	NC	NC	029360

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15497 の AUC［経皮投与］（30）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15497 の AUC_{24h} (ng·h/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.3%	10%	3.27	4 週	－	－	4.128	－	－	－	－	－	025361
1%	3%	3.33	26 週がん原性	－	－	－	12.82	－	－	－	－	034414
1%	3%	3.67	26 週	－	－	－	14.05	－	－	－	－	031534
1%	3%	3.68	13 週追加	－	－	－	26.77	－	－	－	－	031647
1%	3%	3.75	13 週	－	－	－	15.23	－	－	－	－	029359
0.3%	10%	3.78	4 週	－	－	－	12.47	－	－	－	－	025361
1%	10%	4.55	4 週	－	－	－	－	NC	－	－	－	025700
1%	10%	4.67	4 週	－	－	－	－	－	NC	－	－	025700
0.3%	10%	5.17	26 週がん原性	4.817	－	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	5.59	13 週	4.253	－	－	－	－	－	－	－	030953
0.3%	10%	5.66	26 週がん原性	－	14.20	－	－	－	－	－	－	034413
0.3%	10%	6.07	13 週	－	7.868	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	8.1	39 週	－	－	－	－	－	－	NC	－	031648
3%	3%	8.20	26 週がん原性	－	－	12.43	－	－	－	－	－	034414
3%	10%	8.3	39 週	－	－	－	－	－	－	－	NC	031648
3%	3%	8.86	13 週追加	－	－	27.97	－	－	－	－	－	031647
3%	3%	8.99	26 週	－	－	7.262	－	－	－	－	－	031534
3%	10%	9.1	13 週	－	－	－	－	－	－	－	NC	029360
3%	10%	9.2	13 週	－	－	－	－	－	－	NC	－	029360
3%	10%	9.6	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	－	NC	028389
3%	10%	9.6	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	－	NC	028389
3%	10%	9.9	4 週無傷	－	－	－	－	－	－	NC	－	028389
3%	10%	9.9	4 週損傷	－	－	－	－	－	－	NC	－	028389

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15497 の AUC［経皮投与］（31）被験物質：ジファミラスト（JAN）

製剤濃度	塗布体表面積	投与量 (mg/kg/日)	採血時投与時点	MAP-15497 の AUC_{24h} (ng·h/mL)								報告書番号
				マウス		ラット		ウサギ		ミニブタ		
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
3%	3%	10.20	26 週がん原性	－	－	－	65.03	－	－	－	－	034414
1%	10%	11.02	4 週	－	－	17.42	－	－	－	－	－	025361
1%	10%	12.74	4 週	－	－	－	44.64	－	－	－	－	025361
3%	3%	9.39	13 週	－	－	15.30	－	－	－	－	－	029359
3%	3%	11.00	26 週	－	－	－	43.35	－	－	－	－	031534
3%	3%	11.18	13 週追加	－	－	－	116.7	－	－	－	－	031647
3%	3%	11.47	13 週	－	－	－	53.63	－	－	－	－	029359
3%	10%	13.99	4 週	－	－	－	－	NC	NC	－	－	025700
1%	10%	17.21	26 週がん原性	30.57	－	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	18.40	13 週	31.00	－	－	－	－	－	－	－	030953
1%	10%	19.24	26 週がん原性	－	33.01	－	－	－	－	－	－	034413
1%	10%	20.68	13 週	－	44.25	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	33.56	4 週	－	－	61.27	－	－	－	－	－	025361
3%	10%	38.56	4 週	－	－	－	141.5	－	－	－	－	025361
3%	10%	51.79	26 週がん原性	110.3	－	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	54.97	13 週	82.81	－	－	－	－	－	－	－	030953
3%	10%	56.77	26 週がん原性	－	101.5	－	－	－	－	－	－	034413
3%	10%	60.81	13 週	－	148.5	－	－	－	－	－	－	030953

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧：代謝物 MAP-15497 の AUC［皮下投与］（32）被験物質：ジファミラスト（JAN）

投与量 (mg/kg/日)[a]	採血時 投与時点	MAP-15497 の AUC_{24h} (ng·h/mL)						報告書 番号
		ラット		ウサギ		イヌ		
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0.1	4 週	－	NC	－	－	－	－	030740
0.1	13 日	－	－	－	NC	－	－	028047
0.3	13 日	－	－	－	NC	－	－	028047
0.3	39 週	－	－	－	－	139.6	166.9	031545
0.3	4 週	－	1.941	－	－	－	－	030740
1	13 日	－	－	－	NC	－	－	028047
1	4 週	3.619	8.751	－	－	－	－	025360
1	13 週	－	－	－	－	558.0	666.0	029417
1	39 週	－	－	－	－	353.0	694.5	031545
3	13 日	－	－	－	NC	－	－	028047
3	4 週	－	22.62	－	－	－	－	030740
3	4 週	－	－	－	－	948.4	1498	023810
3	13 週	－	－	－	－	1533	1183	029417
3	39 週	－	－	－	－	1614	1229	031545
10	4 週	88.27	107.9	－	－	－	－	025360
10	4 週	－	－	－	－	3297	4130	023810
10	13 週	－	－	－	－	3382	3001	029417
30	4 週	－	－	－	－	6051	7038	023810
100	4 週	889.8	960.6	－	－	－	－	025360

NC：測定値が定量下限未満だったので計算せず
－：データなし

2.6.7.4　毒性試験：　被験物質（軟膏）一覧

2.6.7.4　毒性試験　使用ロット（1）　被験物質：ジファミラスト（JAN）

ロット番号	ジファミラスト		規格設定された不純物 [a]					報告書番号	試験の種類
	濃度 (%)	含量 (%)	MAP-15487 (%)	MAP-15499 (%)	OPA-15577 (%)	2-Ethoxy-benzamide (%)	不純物総計 (%)		
規格 軟膏		90.0～110.0	≤ 1	≤ 1	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 5.0		
[redacted]	0.1	98.2	NA	NA	NA	NA	0.06	025361	ラット 4 週間経皮毒性
	0.1	98.2	NA	NA	NA	NA	0.06	025700	ウサギ 4 週間経皮毒性
	0.1	98.2	NA	NA	NA	NA	0.06	024848	モルモット皮膚光感作性
	0.1	98.2	NA	NA	NA	NA	0.06	024849	モルモット光毒性
	0.1	98.2	NA	NA	NA	NA	0.06	024981	ウサギ皮膚一次刺激性
	0.1	98.2	NA	NA	NA	NA	0.06	024982	ウサギ眼一次刺激性
	0.1	98.2	NA	NA	NA	NA	0.06	025072	モルモット皮膚感作性
	0.3	98.5	NA	NA	NA	NA	0.05	025361	ラット 4 週間経皮毒性
	0.3	98.5	NA	NA	NA	NA	0.05	025700	ウサギ 4 週間経皮毒性
	0.3	98.5	NA	NA	NA	NA	0.05	024848	モルモット皮膚光感作性
	0.3	98.5	NA	NA	NA	NA	0.05	024849	モルモット光毒性
	0.3	98.5	NA	NA	NA	NA	0.05	024981	ウサギ皮膚一次刺激性
	0.3	98.5	NA	NA	NA	NA	0.05	024982	ウサギ眼一次刺激性
	0.3	98.5	NA	NA	NA	NA	0.05	025072	モルモット皮膚感作性
	1	99.1	NA	NA	NA	NA	0.07	025361	ラット 4 週間経皮毒性
	1	99.1	NA	NA	NA	NA	0.07	025700	ウサギ 4 週間経皮毒性
	1	99.1	NA	NA	NA	NA	0.07	024848	モルモット皮膚光感作性
	1	99.1	NA	NA	NA	NA	0.07	024849	モルモット光毒性
	1	99.1	NA	NA	NA	NA	0.07	024981	ウサギ皮膚一次刺激性
	1	99.1	NA	NA	NA	NA	0.07	024982	ウサギ眼一次刺激性
	1	99.1	NA	NA	NA	NA	0.07	025072	モルモット皮膚感作性

2.6.7.4　　毒性試験　　使用ロット（2）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

ロット番号	ジファミラスト		規格設定された不純物 [a]					報告書番号	試験の種類
	濃度 (%)	含量 (%)	MAP-15487 (%)	MAP-15499 (%)	OPA-15577 (%)	2-Ethoxy-benzamide (%)	不純物総計 (%)		
規格 軟膏		90.0～110.0	≤ 1	≤ 1	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 5.0		
[redacted]	3	100.5	NA	NA	NA	NA	0.05	025361	ラット 4 週間経皮毒性
[redacted]	3	100.5	NA	NA	NA	NA	0.05	025700	ウサギ 4 週間経皮毒性
[redacted]	3	100.5	NA	NA	NA	NA	0.05	024848	モルモット皮膚光感作性
[redacted]	3	100.5	NA	NA	NA	NA	0.05	024849	モルモット光毒性
[redacted]	3	100.5	NA	NA	NA	NA	0.05	024981	ウサギ皮膚一次刺激性
[redacted]	3	100.5	NA	NA	NA	NA	0.05	024982	ウサギ眼一次刺激性
[redacted]	3	100.5	NA	NA	NA	NA	0.05	025072	モルモット皮膚感作性
[redacted]	0.1	99.0	NA	NA	NA	NA	0.60	025877	ウサギ皮膚一次刺激性（保存軟膏）
[redacted]	0.3	99.8	NA	NA	NA	NA	0.56	025877	ウサギ皮膚一次刺激性（保存軟膏）
[redacted]	1	100.4	NA	NA	NA	NA	0.53	025877	ウサギ皮膚一次刺激性（保存軟膏）
[redacted]	3	101.0	NA	NA	NA	NA	0.38	025877	ウサギ皮膚一次刺激性（保存軟膏）
[redacted]	3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	027850	ミニブタ 2 週間経皮予備毒性

2.6.7.4　　毒性試験　　使用ロット（3）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

ロット番号	ジファミラスト		規格設定された不純物 [a]				報告書番号	試験の種類
	濃度 (%)	含量 (%)	MAP-15487 (%)	MAP-15499 (%)	OPA-15577 (%)	2-Ethoxy-benzamide (%)		
規格 軟膏		90.0～110.0	≤ 1	≤ 1	≤ 0.5	≤ 0.5		
[redacted]	0.3	101.0	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	028389	ミニブタ 4 週間経皮毒性
[redacted]	3	101.2	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	028389	ミニブタ 4 週間経皮毒性
[redacted]	1	100.3	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	031647	ラット追加 13 週間経皮毒性
[redacted]	1	100.3	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	031648	ミニブタ 39 週間経皮毒性
[redacted]	3	99.3	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	031647	ラット追加 13 週間経皮毒性
[redacted]	3	99.3	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	031648	ミニブタ 39 週間経皮毒性
[redacted] [b]	0.3	99.7	1.18	1.07	0.50	< 0.05	029360	ミニブタ 13 週間経皮毒性
[redacted] [b]	1	99.9	1.18	1.07	0.50	< 0.05	029360	ミニブタ 13 週間経皮毒性
[redacted] [b]	3	100.4	1.17	1.07	0.49	< 0.05	029360	ミニブタ 13 週間経皮毒性
[redacted]	0.1	102.9	<0.05	< 0.05	< 0.05	0.05	029359	ラット 13 週間経皮毒性
[redacted]	0.3	99.9	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	029359	ラット 13 週間経皮毒性
[redacted]	1	100.6	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	029359	ラット 13 週間経皮毒性
[redacted]	3	101.3	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	029359	ラット 13 週間経皮毒性
[redacted]	0.3	99.5	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	030395	幼若ラット 8 週間経皮毒性
[redacted]	1	101.7	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	030395	幼若ラット 8 週間経皮毒性
[redacted]	1	98.2	NA	NA	NA	NA	029903	幼若ラット 3 週間経皮予備毒性
[redacted]	3	102.4	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	030423	マウス 2 週間経皮予備毒性
[redacted]	3	103.7	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	030395	幼若ラット 8 週間経皮毒性
[redacted]	3	102.4	NA	NA	NA	NA	029903	幼若ラット 3 週間経皮予備毒性
[redacted]	0.3	101.5	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	030953	マウス 13 週間経皮毒性
[redacted]	0.3	100.6	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	031534	ラット 26 週間経皮毒性
[redacted]	1	100.9	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	030953	マウス 13 週間経皮毒性
[redacted]	1	100.3	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	031534	ラット 26 週間経皮毒性
[redacted]	3	101.2	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	030953	マウス 13 週間経皮毒性
[redacted]	3	100.3	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	031534	ラット 26 週間経皮毒性

2.6.7.4　　毒性試験　　使用ロット（4）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

ロット番号	ジファミラスト		規格設定された不純物 [a]				報告書番号	試験の種類
	濃度 (%)	含量 (%)	MAP-15487 (%)	MAP-15499 (%)	OPA-15577 (%)	2-Ethoxy-benzamide (%)		
規格 軟膏		90.0～110.0	≤ 1	≤ 1	≤ 0.5	≤ 0.5		
[redacted]	0.3	101.3	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	034413	マウス 104 週間経皮がん原性
[redacted]	0.3	101.3	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	034414	ラット 104 週間経皮がん原性
[redacted]	0.3	101.4	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	034413	マウス 104 週間経皮がん原性
[redacted]	0.3	101.4	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	034414	ラット 104 週間経皮がん原性
[redacted]	1	101.0	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	034413	マウス 104 週間経皮がん原性
[redacted]	1	101.0	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	034414	ラット 104 週間経皮がん原性
[redacted]	1	99.0	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	034413	マウス 104 週間経皮がん原性
[redacted]	1	99.0	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	034414	ラット 104 週間経皮がん原性
[redacted]	3	100.4	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	034413	マウス 104 週間経皮がん原性
[redacted]	3	100.4	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	034414	ラット 104 週間経皮がん原性
[redacted]	3	101.1	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	034413	マウス 104 週間経皮がん原性
[redacted]	3	101.1	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	034414	ラット 104 週間経皮がん原性

NA：該当なし

[a] 臨床用 0.3%及び 1%軟膏の規格を示す（不純物総計規格 ≤5.0%）。

[b] 規格限度値に相当する不純物 MAP-15487, MAP-15499 及び OPA-15577 を含む軟膏製剤

2.6.7.5　毒性試験：　被験物質（原薬）一覧

2.6.7.5　毒性試験　使用ロット（1）　被験物質：ジファミラスト（JAN）

ロット番号 規格 原薬	含量 (%) 97.0～103.0	報告書番号	試験の種類
[redacted]	98.83	022602	ラット単回皮下毒性
[redacted]	98.86	022950	イヌ単回皮下毒性
[redacted]	NA	023154	ラット 2 週間皮下予備毒性
[redacted]	98.84	023155	イヌ 2 週間皮下予備毒性
[redacted]	98.90	025360	ラット 4 週間皮下毒性
[redacted]	98.86	023810	イヌ 4 週間皮下毒性
[redacted]	98.78	023045	細菌を用いた復帰突然変異
[redacted]	98.86	023615	哺乳類細胞を用いた前進突然変異
[redacted]	98.86	023405	ラット骨髄小核
[redacted]	98.78	023046	細菌を用いた光復帰突然変異
[redacted]	98.97	025083	哺乳類細胞を用いた光毒性
[redacted]	98.84	026930	雌ウサギ 13 日間皮下毒性（胚・胎児発生予備）
[redacted]	98.90	027314	ラット胚・胎児発生予備
[redacted]	100.00	029417	イヌ 13 週間皮下毒性
[redacted]	100.00	031545	イヌ 39 週間皮下毒性

2.6.7.5　　毒性試験　　使用ロット（2）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

ロット番号 規格 原薬	含量 (%) 97.0～103.0	報告書番号	試験の種類
[redacted]	100.00	027637	ラット受胎能及び初期胚発生
[redacted]	100.00	027770	ラット胚・胎児発生
[redacted]	100.00	027874	ウサギ胚・胎児発生
[redacted]	100.00	028047	非妊娠雌ウサギを用いたトキシコキネティクス
[redacted]	100.00	027464	ウサギ胚・胎児発生予備
[redacted]	100.00	026798	不純物遺伝毒性（細菌を用いた復帰突然変異）
[redacted]	100.00	030740	非妊娠雌ラットを用いたトキシコキネティクス
[redacted]	100.00	030810	ラット出生前後発生及び母体機能
[redacted]	100.00	030663	新生児ラット 10 週間皮下毒性（神経学的）
[redacted]	100.00	029979	ラット出生前後発生及び母体機能予備
[redacted]	100.00	028941	不純物遺伝毒性（ラット骨髄小核）
[redacted]	100.00	030801	ラット免疫毒性
[redacted]	100.00	029904	新生児ラット 4 週間皮下予備毒性

NA：該当なし

2.6.7.6　単回投与毒性試験

2.6.7.6　単回投与毒性試験　重要な試験（1）　被験物質：ジファミラスト（JAN）

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与条件）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ラット/SD	コーン油に溶解／皮下	0[a]，200，400[b] 投与容量：4 mL/kg	雄 3，雌 3	400	> 400	全群に死亡なし。 ≧200 mg/kg：雌に流涎，雌雄に体重減少，低摂餌量。 400 mg/kg：雄に流涎及び軟便，雌雄に鼻及び/又は口周囲の汚れ	022602	4.2.3.1-01
イヌ/ビーグル	コーン油に溶解／皮下	200，400[b] 投与容量：1 mL/kg	雄 1，雌 1	雄< 200 雌 200	雄< 200 雌 200～400	死亡は 200 mg/kg の雄 1 例，400 mg/kg の雌 1 例。死亡例では投与部位の腫瘤，頻繁な嘔吐及び流涎，無便，排糞少量，自発運動の低下，側臥位，体重著減，摂餌量著減，心臓の血栓（黄色脂肪），副腎肥大，皮下組織の被験物質残留 ≧200 mg/kg：雌雄に投与部位の腫瘤，嘔吐，体重減少，低摂餌量	022950	4.2.3.1-02

a：コーン油を投与

b：調製可能な最大濃度である 100 mg/mL（10%）に溶解し，媒体の物性を考慮して，皮下投与可能な最大容量（ラット：4 mL/kg，イヌ：1 mL/kg）から 400 mg/kg を設定した

2.6.7.7　反復投与毒性毒性試験：　重要な試験以外の試験

2.6.7.7　反復投与毒性試験　重要な試験以外の試験（1）　被験物質：ジファミラスト（JAN）

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg）	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
マウス/ICR	3%軟膏／経皮（体表面積の10%に塗布），カラー有又は無	2 週間	投与量換算なし	雄 6，雌 6	推定せず	がん原性試験の用量設定試験の一環として実施。死亡なし。	030423	4.2.3.2-12
ラット/SD	コーン油に溶解／皮下	2 週間	0[a]，1，3，30，100 投与容量：1 mL/kg	雄 6，雌 6	推定せず	死亡なし。100 mg/kg で投与期間を通じて体重増加抑制がみられた。剖検で小腸管腔の拡張，病理組織学的検査で，十二指腸及び回腸壁に好中球浸潤がみられた。 30 mg/kg の雄で投与期間を通じて体重増加抑制がみられた。	023154	4.2.3.2-13

a：コーン油を投与

2.6.7.7　　反復投与毒性試験　　重要な試験以外の試験（2）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg）	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
イヌ/ビーグル	コーン油に溶解／皮下	2 週間	0，3，10，30，100 投与容量：1 mL/kg	雄 2，雌 2	推定せず	100 mg/kg で雄 1 例が投与 7 日目，雌 1 例が投与 6 日目に死亡。死亡例で，一般状態に高頻度の嘔吐，活動性の低下及び流涎，体重減少及び摂餌の減少がみられた。病理組織学的検査で，心臓，胸腺，脾臓，肺，肝臓，眼球，投与部位に異常がみられた。 100 mg/kg は投与 9 日目の休薬後，投与 10 日目から 50 mg/kg に投与量を減じて継続投与した。 10, 30, 100/50 mg/kg で嘔吐がみられた。10 mg/kg の雄 1 例，30 及び,100/50 mg/kg で体重減少がみられた。	023155	4.2.3.2-14
ミニブタ/Göttingen	3% 軟膏／経皮（損傷皮膚，体表面積の 5% に塗布）	2 週間	4.51	雌 2	推定せず	死亡なし。一般状態，体重及び摂餌に異常なし。	027850	4.2.3.2-15

2.6.7.8　反復投与毒性毒性試験：　重要な試験

2.6.7.8.1　反復投与毒性試験　　重要な試験（1）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

報告書の題名：Four-week Repeated Percutaneous Dose Toxicity Study of OPC-271 Ointment in Rats with 4-week Recovery Test

動物種/系統：ラット/SD　　投与期間：4 週　　報告書番号：025361

投与開始週齢：6 週齢　　休薬期間：4 週　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-01

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経皮（1 日 1 回，体表面積の 10%に塗布，カラー有）　　GLP 適用：適

対照群の処理：　群 1：白色ワセリン
群 2：ジファミラストプラセボ

高用量の設定根拠：設定可能な最大投与条件（塗布面積：体表面積の 10%，投与容量：0.008 mL/cm^2，製剤濃度：3%）による。

特記事項：　有意差検定は対照 1 群と被験物質投与群の多重比較，対照 1 群と対照 2 群の 2 群間比較の組み合わせで行った。

無毒性量（全身毒性）：雄 0.3%軟膏（3.27 mg/kg/日），雌 0.1%軟膏（1.25 mg/kg/日）

無毒性量（局所毒性）：雄 3%軟膏，雌 3%軟膏

製剤 (%)	0 (群 1)		0 (群 2)		0.1		0.3		1		3	
投与量 (mg/kg/ 日)	雄: 0 雌: 0		雄: 0 雌: 0		雄: 1.08 雌: 1.25		雄: 3.27 雌: 3.78		雄: 11.02 雌: 12.74		雄: 33.56 雌: 38.56	
動物数：　主試験群 (試験群 +　回復群)	雄 15 (10 + 5)	雌 15 (10 + 5)	雄 15 (10 + 5)	雌 15 (10 + 5)	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 15 (10 + 5)	雌 15 (10 + 5)
トキシコキネティクス群	NA	NA	雄 3	雌 3	雄 9	雌 9	雄 9	雌 9	雄 9	雌 9	雄 9	雌 9
未変化体血漿中濃度 [a]：												
C_{max} (ng/mL)　投与 1 日	NA	NA	NA	NA	2.659	5.730	5.152	19.25	17.42	31.19	28.72	59.70
投与 28 日	NA	NA	NA	NA	4.904	16.00	11.91	39.03	61.87	115.6	125.0	309.6
AUC_{24h} (ng·h/mL)　投与 1 日	NA	NA	NA	NA	44.72	93.92	81.12	350.9	308.5	651.5	566.6	1055
投与 28 日	NA	NA	NA	NA	96.43	264.7	266.2	706.6	1125	1968	2771	4504
死亡又は切迫屠殺数：												
主試験群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トキシコキネティクス群	NA	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

製剤 (%)	0 (群 1)		0 (群 2)		0.1		0.3		1		3	
動物数： 主試験群	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 15	雌 15
一般状態：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
体重 (%) [b]： 投与 15 日	297.5 g	194.1 g	+2	+1	+1	−3	−2	−5	−6	−10*	−10**	−12**
投与 28 日	357.0 g	218.5 g	+2	+3	0	−2	−2	−7 [e]	−10*	−11**	−17**	−15**
摂餌量 (%) [b]： 投与 11 日	28.8 g/日	20.9 g/日	+1	+2	−3	−1	−6	−2	−12**	−6	−9**	−11**
投与 15 日	30.2 g/日	21.2 g/日	−1	−2	−3	+1	−9	−4	−9	−9	−16**	−3
投与 28 日	29.5 g/日	21.8 g/日	0	−2	−3	0	−4	−4	−4	−9	−12**	−12
眼科検査 [c]：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
摂水量検査 [d]：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査 [d]：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査：												
無機リン (mg/dL)	8.1	7.3	8.2	7.8	8.0	7.5	8.1	7.0	7.8	6.6	7.2**	6.4**
A/G 比	1.03	1.21	1.04	1.20	1.01	1.21	0.99	1.14	0.95	1.17	0.89**	1.00**
ブドウ糖 (mg/dL)	100	100	103	95	103	91	94	86**[f]	94	87* [f]	76**	89** [f]
β-グロブリン (g/dL)	0.89	0.80	0.87	0.80	0.85	0.82	0.93	0.86	0.92	0.85	0.95	0.93**
器官重量：												
胸腺 (g)	0.50	0.41	0.51	0.47	0.49	0.39	0.45	0.33* [f]	0.43	0.32* [f]	0.36**	0.23**
胸腺 (%, g/100 g 体重あたり)	0.15	0.21	0.15	0.23	0.15	0.20	0.14	0.18	0.14	0.18	0.13	0.14**
脾臓 (g)	0.73	0.47	0.65	0.47	0.68	0.48	0.64	0.44	0.59*[f]	0.38* [f]	0.52**	0.36**
脾臓 (%, g/100 g 体重あたり)	0.23	0.24	0.20	0.22	0.20	0.24	0.20* [f]	0.24	0.20	0.21	0.18**	0.22
剖検：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

製剤 (%)	0 (群 1)		0 (群 2)		0.1		0.3		1		3	
動物数： 主試験群	**雄 15**	**雌 15**	**雄 15**	**雌 15**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 15**	**雌 15**
病理組織学的検査：												
検査例数	10	10	10	10	0	0	0	0	0	0	10	10
外被（投与部位）	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
回復性の評価												
動物数： 主試験群	**雄 5**	**雌 5**	**雄 5**	**雌 5**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 5**	**雌 5**
体重 (%) [b]： 回復 7 日	400.5 g	247.8 g	+2	−4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−16**	−13*
回復 28 日	502.8 g	281.8 g	0	−3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−10*	−4
摂餌量 (%) [b]： 回復 28 日	30.4 g/日	19.8 g/日	−3	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−7	+8
一般状態：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
眼科検査 [c]：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
摂水量検査 [d]：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
尿検査 [d]：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
血液学的検査：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
血液生化学的検査：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
器官重量：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
剖検：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
病理組織学的検査：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−

NA：該当なし，−: 特記すべき所見なし
* p≤0.05，** p≤0.01（Dunnett 検定，対照群に対する有意差）
a：TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出した。
b：対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。
c：1 群雌雄各 5 匹について投与期間中は投与 4 週に実施した。投与開始前及び回復 4 週検査は全例について実施した。
d：1 群雌雄各 5 匹について投与期間中は投与 4 週に実施した。回復期間中は全例について回復 4 週に実施した。
e：統計学的有意差はなかったが，毒性と判断した。
f：試験施設の背景値内又は対照群の変化と同程度であり，毒性と判断しなかった。

2.6.7.8.2　反復投与毒性試験　重要な試験（2）　被験物質：ジファミラスト（JAN）

報告書の題名：　Thirteen-week Repeated Percutaneous Dose Toxicity Study of OPC-271 Ointments in Rats

動物種/系統：ラット/SD　投与期間：13 週　報告書番号：029359

投与開始週齢：6 週齢　CTD における記載箇所：4.2.3.2-02

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法：経皮（1 日 1 回，体表面積の 3%に塗布，カラー有）　GLP 適用：適

対照群の処理：　群 1：白色ワセリン

群 2：ジファミラストプラセボ

高用量の設定根拠：MTD（塗布面積：体表面積の 3%，投与容量：0.008 mL/cm^2，製剤濃度：3%）とした。

特記事項：　有意差検定は対照 1 群と被験物質投与群の多重比較，対照 1 群と対照 2 群の 2 群間比較の組み合わせで行った。

無毒性量（全身毒性）：雄 1%軟膏（3.08 mg/kg/日），雌 1%軟膏（3.75 mg/kg/日）

無毒性量（局所毒性）：雄 3%軟膏，雌 3%軟膏

製剤 (%)		0 (群 1)		0 (群 2)		0.1		0.3		1		3	
投与量 (mg/kg/ 日)		雄: 0 雌: 0		雄: 0 雌: 0		雄: 0.31 雌: 0.38		雄: 0.92 雌: 1.13		雄: 3.08 雌: 3.75		雄: 9.39 雌: 11.47	
動物数：　主試験群		雄 10	雌 10	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群		NA	NA	雄 3	雌 3	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6
未変化体血漿中濃度[a]：													
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	1.040	1.293	1.904	3.555	4.803	14.39	12.69	31.75
	投与 4 週	NA	NA	NA	NA	1.305	4.198	4.865	12.62	23.43	38.35	30.34	103.7
	投与 13 週	NA	NA	NA	NA	1.970	3.544	5.920	13.77	22.34	46.83	43.10	128.6
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	10.47	20.37	33.47	54.75	83.47	215.1	242.7	559.4
	投与 4 週	NA	NA	NA	NA	26.78	73.46	93.58	176.0	344.7	758.9	561.1	1544
	投与 13 週	NA	NA	NA	NA	31.85	66.23	99.50	226.6	346.6	757.6	810.5	1923
死亡又は切迫屠殺数：													
主試験群		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トキシコキネティクス群		NA	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

製剤 (%)	0 (群 1)		0 (群 2)		0.1		0.3		1		3	
動物数： 主試験群	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
一般状態：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
体重 (%) [b]： 投与 13 週	533.51 g	307.78 g	0	−2	−4	−5	−4	−6	−6	−7	−12*	−14*
摂餌量 (%) [b]： 投与 13 週	32.58 g/日	22.35 g/日	−5	−5	−6	−10	−5	−41	−4	−5	−4	0
眼科検査 [c]：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査 [d]：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量 ：												
胸腺 (mg)	297.7	294.2	259.4	276.0	282.6	261.0	299.7	263.7	256.9	247.6	221.9 [e]	203.8**
胸腺 (%, g/100 g 体重あたり)	60.67	103.34	52.68	99.94	59.67	96.93	62.17	98.48	54.17	92.55	50.41 [e]	82.67*
剖検：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査：												
検査例数	10	10	10	10	10	0	10	0	10	0	10	10
外皮 投与部位の毛包拡張	0	0	1	0	3	NA	4	NA	3	NA	6	0

NA：該当なし，ー: 特記すべき所見なし

* p≤0.05，** p≤0.01（Dunnett 検定，対照群に対する有意差）

a：TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出した。

b：対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

c：1 群雌雄各 5 匹について投与 13 週に実施した。投与開始前検査は全例について実施した。

d：1 群雌雄各 5 匹について投与 6 週及び 13 週に実施した。

e：統計学的有意差はなかったが，毒性と判断した。

2.6.7.8.3　反復投与毒性試験　重要な試験（3）　被験物質：ジファミラスト（JAN）

報告書の題名：　Twenty-six-week Repeated Percutaneous Dose Toxicity Study of OPC-271 Ointments in Rats

動物種/系統：ラット/SD　投与期間：26 週　報告書番号：031534

投与開始週齢：6 週齢　CTD における記載箇所：4.2.3.2-03

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法：経皮（1 日 1 回，体表面積の 3%に塗布，カラー有）　GLP 適用：適

対照群の処理：　群 1：白色ワセリン
群 2：ジファミラストプラセボ

高用量の設定根拠：MTD（塗布面積：体表面積の 3%，投与容量：0.008 mL/cm^2，製剤濃度：3%）とした。

特記事項：　有意差検定は対照 1 群と被験物質投与群の多重比較，対照 1 群と対照 2 群の 2 群間比較の組み合わせで行った。

無毒性量（全身毒性）：雄 0.3%軟膏（0.88 mg/kg/日），雌 0.3%軟膏（1.07 mg/kg/日）

無毒性量（局所毒性）：雄 3%軟膏，雌 3%軟膏

製剤 (%)	0 (群 1)		0 (群 2)		0.3		1		3	
投与量 (mg/kg/ 日)	雄: 0 雌: 0		雄: 0 雌: 0		雄: 0.88 雌: 1.07		雄: 2.95 雌: 3.67		雄: 8.99 雌: 11.00	
動物数：　主試験群	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15
トキシコキネティクス群	NA	NA	雄 3	雌 3	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6
未変化体血漿中濃度[a]：										
C_{max} (ng/mL)　投与 1 日	NA	NA	NA	NA	2.144	15.23	6.095	20.93	30.27	41.10
投与 13 週	NA	NA	NA	NA	17.35	14.98	17.57	42.03	274.7	143.5
投与 26 週	NA	NA	NA	NA	4.630	16.90	13.39	45.17	37.87	91.24
AUC_{24h} (ng·h/mL)　投与 26 週	NA	NA	NA	NA	92.79	267.0	270.8	761.7	706.2	1627
死亡又は切迫屠殺数：										
主試験群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トキシコキネティクス群	NA	NA	0	0	0	0	0	0	0	0

製剤 (%)	0 (群 1)		0 (群 2)		0.3		1		3	
動物数： 主試験群	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15
一般状態：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
体重 (%) [b]： 投与 26 週	606.71 g	340.53 g	−5	−4	−4	−6	−9*	−11*	−14**	−10*
摂餌量 (%) [b] ： 投与 26 週	28.62 g/日	22.14 g/日	−6	−3	-2	−5	-6	-4	−1	+4
眼科検査 [c] ：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査 [d]：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査：										
検査例数	15	15	15	15	0	0	0	0	15	15
外被 投与部位	—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—

NA：該当なし，—：特記すべき所見なし
* p≤0.05，** p≤0.01（Dunnett 検定，対照群に対する有意差）
a：TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出した。
b：対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。
c：1 群雌雄各 5 匹について投与 26 週に実施した。投与開始前検査は全例について実施した。
d：全例について投与開始前，投与 13 週及び 26 週に実施した。

2.6.7.8.4　反復投与毒性試験　重要な試験（4）　被験物質：ジファミラスト（JAN）

報告書の題名： Four-week Repeated Subcutaneous Dose Toxicity Study of OPC-271 in Rats With 4-week Recovery Test

動物種/系統：ラット/SD　投与期間：4 週　報告書番号：025360

投与開始週齢：7 週齢　休薬期間：4 週　CTD における記載箇所：4.2.3.2-04

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法：皮下（1 日 1 回，投与容量：1 mL/kg）　GLP 適用：適

対照群の処理： コーン油

高用量の設定根拠：調製可能最大濃度（100 mg/mL），物性の特性及び反復皮下投与し，毒性発現が期待できる。

無毒性量：雄 1 mg/kg/日，雌 1 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/ 日)		0 (対照)		1		10		100	
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)		雄 15 (10 + 5)	雌 15 (10 + 5)	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 15 (10 + 5)	雌 15 (10 + 5)
トキシコキネティクス群		雄 3	雌 3	雄 9	雌 9	雄 9	雌 9	雄 9	雌 9
未変化体血漿中濃度[a]：									
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NA	NA	26.67	43.61	362.3	445.2	4420	4497
	投与 28 日	NA	NA	46.38	55.57	418.3	518.6	1675	4202
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 1 日	NA	NA	437.6	729.6	5885	7204	56750	60180
	投与 28 日	NA	NA	572.5	911.2	4699	7179	27430	62230
死亡又は切迫屠殺数：									
主試験群		雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 1 （投与 25 日）[b]	雌 1 （投与 26 日）[b]
トキシコキネティクス群		雄 0	雌 0	雄 1 （投与 24 日）[b]	雌 0	雄 0	雌 0	雄 0	雌 1 （投与 2 日）[b]

投与量 (mg/kg/ 日)	0 (対照)		1		10		100	
動物数： 主試験群	雄 15	雌 15	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 15	雌 15
一般状態：								
検査例数	15	15	10	10	10	10	15	15
削痩	0	0	0	0	0	0	2	0
円背位	0	0	0	0	0	0	2	0
自発運動の低下	0	0	0	0	0	0	1	2
膨満	0	0	0	0	0	0	0	1
下腹部の汚れ	0	0	0	0	0	0	0	1
体重 (%) [c] ： 投与 8 日	298.3 g	214.2 g	−3	−2	−7**	−4	−20**	−11**
投与 28 日	403.4 g	255.3 g	−3	−3	−11*	−5	−30**	−15**
摂餌量 (%) [c] ： 投与 8 日	30.27 g/日	22.99 g/日	−4	−4	−7	−7	−28**	−19**
投与 28 日	33.40 g/日	24.21 g/日	−4	−4	−8	0	−17**	−3
眼科検査 [d]：	—	—	—	—	—	—	—	—
摂水量検査 [d]：	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査 [d]：	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査：								
RBC ($\times 10^6/mm^3$)	8.099	7.869	7.998	7.765	7.937	7.637	7.633*	7.200**
Hb (g/dL)	15.29	15.22	15.17	14.87	14.82	14.23**	13.38**	13.32**
Ht (%)	44.20	43.16	43.87	42.52	43.16	41.07	38.71**	38.38**
血小板数($\times 10^3/mm^3$)	1118.5	1212.7	1091.6	1177.5	1253.2	1335.1	1493.2**	1733.4**
白血球数($\times 10^3/mm^3$)	9.801	7.625	8.019	7.252	10.012	10.399	13.459*	10.450
好中球数($\times 10^3/mm^3$)	1.676	0.838	1.400	1.213	2.901	3.514**	5.570**	4.349**
PT (sec)	17.78	17.69	17.87	17.97	18.41	19.22**	19.87**	19.71**
部分活性化トロンボプラスチン時間 (sec)	18.26	15.82	19.13	15.87	18.49	16.27	19.67	17.67**

投与量 (mg/kg/ 日)	0 (対照)		1		10		100	
動物数： 主試験群	雄 15	雌 15	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 15	雌 15
血液生化学的検査：								
アルブミン(g/dL)	3.28	3.63	3.02*	3.41	2.54**	2.94**	2.13**	2.06**
A/G 比	1.051	1.249	0.985	1.163	0.750**	0.864**	0.512**	0.496**
α1-グロブリン (g/dL)	1.25	1.08	1.19	1.06	1.34	1.25	1.63**	1.73**
α2-グロブリン (g/dL)	0.46	0.47	0.51	0.47	0.61**	0.60*	0.78**	0.69**
β-グロブリン (g/dL)	1.08	1.07	1.04	1.03	1.21	1.21*	1.47**	1.37**
ブドウ糖 (mg/dL)	133.7	120.7	128.2	116.0	115.8*	107.4**	114.6*	101.9**
カルシウム (mg/dL)	10.43	10.13	10.23	10.27	10.18	10.23	9.92**	9.86
無機リン (mg/dL)	9.15	8.52	8.72	8.62	8.87	8.00	8.14**	7.30**
器官重量：								
胸腺 (mg)	498.4	431.5	467.7	461.2	388.9*	371.4	273.8**	238.2**
胸腺 (%, g/100 g 体重あたり)	131.89	184.35	129.22	202.87	118.27	168.50	107.51	120.34**
下垂体 (mg)	13.67	17.01	13.41	17.33	13.86	15.98	9.90**	13.62*
下垂体 (10^{-3}%, mg/100 g 体重あたり)	3.61	7.28	3.75	7.63	4.20**	7.31	3.98	6.99
精嚢腺 (g)	1.786	NA	1.794	NA	1.784	NA	0.940**	NA
精嚢腺 (%, g/100 g 体重あたり)	0.474	NA	0.504	NA	0.542	NA	0.369	NA
前立腺 (g)	0.532	NA	0.532	NA	0.528	NA	0.266**	NA
前立腺 (%, g/100 g 体重あたり)	0.142	NA	0.148	NA	0.161	NA	0.104*	NA

投与量 (mg/kg/ 日)	0 (対照)		1		10		100	
動物数： 主試験群	雄 15	雌 15	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 15	雌 15
剖検 e：								
検査例数	10	10	10	10	10	10	9	9
胸腺 小型	0	0	0	0	0	0	0	2
脾臓 小型	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓 癒着	0	0	0	0	0	0	1	0
回腸 赤色性変化 粘膜	0	0	0	0	0	0	0	1
回腸 拡張	0	0	0	0	0	0	0	2
回腸 壁肥厚	0	0	0	0	0	0	0	1
副腎 大型	0	0	0	0	0	0	0	2
病理組織学的検査 e：								
検査例数	10	10	0	10	0	10	9	9
胃 びらん	0	0	NA	0	NA	0	0	1
膵臓のチモーゲン顆粒減少	0	0	NA	0	NA	0	0	1
下顎リンパ節 傍皮質 リンパ球減少	0	0	NA	0	NA	0	0	1
胸腺 リンパ球核崩壊	0	0	NA	0	NA	0	0	1
腸間膜リンパ節 リンパ球核崩壊	0	0	NA	0	NA	0	0	1
脾臓 白脾髄 萎縮	0	0	NA	0	NA	0	0	1
空腸 周辺組織からの炎症	0	0	NA	0	NA	0	0	1
回腸 周辺組織からの炎症	0	0	NA	0	NA	0	0	1
腸間膜動脈 動脈炎	0	0	NA	0	NA	0	0	1
尿管 周辺組織からの炎症	0	0	0	NA	0	NA	1	0

投与量 (mg/kg/ 日)	0 (対照)		1		10		100	
回復性の評価								
動物数： 主試験群	**雄 5**	**雌 5**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 5**	**雌 5**
一般状態：	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
体重 (%) [c] ： 回復 7 日	407.6 g	267.4 g	NA	NA	NA	NA	−20T	−15T
回復 28 日	462.8 g	285.8 g	NA	NA	NA	NA	−6	−8
摂餌量 [c] ： 回復 28 日	33.76 g/日	25.28 g/日	NA	NA	NA	NA	+11t	+1
眼科検査 [d] ：	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
摂水量検査 [d] ：	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
尿検査 [d] ：	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
血液学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
血液生化学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
剖検	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
器官重量：	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
病理組織学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—

NA：該当なし，—: 特記すべき所見なし

* p≤0.05，** p≤0.01（Dunnett 検定，対照群に対する有意差），t p≤0.05，T p≤0.01（t 検定，対照群に対する有意差）

a：TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出した。

b：主試験群の 100 mg/kg/日で雄 1 例が投与 25 日，雌 1 例が投与 26 日に死亡し，トキシコキネティクス群では，1 mg/kg/日で雄 1 例が投与 24 日，100 mg/kg/日で雌 1 例が投与 2 日に死亡した。これらの動物では病理組織学的検査において，肺血管内に脂肪滴（オイルレッド O 染色により確認）がみられたことから。死因は，媒体（コーン油）の血管内侵入による肺栓塞と考えられ，臨床への外挿性はないと判断した。

c：対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

d：1 群雌雄各 5 匹について投与期間中は投与 4 週及び回復期間中は回復 4 週（投与 8 週）に実施した。投与開始前検査は全例について実施した。

e： 全群において，皮下投与方法及び媒体に起因する変化として，剖検ではリンパ節（腋窩リンパ節）腫大，肺の赤色又は褐色斑，投与部位の硬結病巣及び/又は変色病巣がみられた。病理組織学的検査では，肺に血管内脂肪滴，炎症性細胞浸潤，好酸性物質沈着及び出血が，リンパ節（腋窩リンパ節）に投与液の貯留が，投与部位に投与液の貯留，線維化，炎症性細胞浸潤，肉芽腫性炎及び出血がみられた。これらの変化は，臨床への外挿性がないため毒性と判断しない。

2.6.7.8.5　反復投与毒性試験　　重要な試験（5）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

報告書の題名： Four-week Repeated Percutaneous Dose Toxicity Study of OPC-271 Ointment in Rabbits With 4-week Recovery Test

動物種/系統：ウサギ/Kbl:NZW　　投与期間：4 週　　報告書番号：025700

投与開始週齢：20 週齢　　休薬期間：4 週　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-05

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経皮（1 日 1 回，体表面積の 10%に塗布，カラー有）　　GLP 適用：適

対照群の処理： 群 1：白色ワセリン
群 2：ジファミラストプラセボ

高用量の設定根拠：設定可能な最大投与条件（塗布面積：体表面積の 10%，投与容量：0.008 mL/cm^2，製剤濃度：3%）による。

特記事項： 有意差検定は対照 1 群と被験物質投与群の多重比較，対照 1 群と対照 2 群の 2 群間比較の組み合わせで行った。

無毒性量（全身毒性）：雄 0.1%軟膏（0.44 mg/kg/日），雌 0.3%軟膏（1.32 mg/kg/日）

局所毒性（ドレイズの評価基準 [a]）：雌雄：弱い累積刺激性

製剤 (%)		0 (群 1)		0 (群 2)		0.1		0.3		1		3	
投与量 (mg/kg/ 日)		雄: 0 雌: 0		雄: 0 雌: 0		雄: 0.44 雌: 0.46		雄: 1.33 雌: 1.32		雄: 4.55 雌: 4.67		雄: 13.99 雌: 13.99	
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)		雄 9 (6 + 3)	雌 9 (6 + 3)	雄 9 (6 + 3)	雌 9 (6 + 3)	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6	雄 9 (6 + 3)	雌 9 (6 + 3)
未変化体血漿中濃度 [b]：													
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	3.977	5.357	26.42	15.56	44.12	24.03	54.93	61.29
	投与 28 日	NA	NA	NA	NA	6.400	12.28	42.15	34.05	82.46	108.9	193.2	205.0
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	72.34	82.71	455.0	232.6	812.5	471.8	1005	1066
	投与 28 日	NA	NA	NA	NA	116.1	194.3	639.5	543.2	1460	2021	3474	3659
死亡又は切迫屠殺数：		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 （投与 21 日）[c]	1 （投与 26 日）[d]	1 （投与 24 日）[e]

製剤 (%)	0 (群 1)		0 (群 2)		0.1		0.3		1		3	
動物数： 主試験群	雄 9	雌 9	雄 9	雌 9	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6	雄 9	雌 9
体重 (%) [f]： 投与 1 日	3433 g	3580 g	+1	−6	+1	−6	+1	−2	+3	−4	+1	−2
投与 8 日	3446 g	3636 g	+3	−8	+3	−8	+1	−3	−3	−10	−6	−9
投与 15 日	3560 g	3687 g	+2	−9	+1	−8	−3	−4	−4	−13**	−11*	−14**
投与 28 日	3609 g	3654 g	0	−10	+1	−10	−5 [h]	−4	−8 [h]	−16*	−15**[g]	−17**[g]
摂餌量 (%) [f]： 投与 1 日	139 g/日	155 g/日	+10	−25	+18	−40*	+3	−19	+10	−20	+6	−17
投与 8 日	139 g/日	146 g/日	+8	−26	+24	−21	−12	−15	−27 [h]	−44**	−65**	−61**
投与 15 日	149 g/日	140 g/日	+1	−13	+5	−17	−24	−2	−13 [h]	−39*	−45**	−46**
投与 28 日	140 g/日	128 g/日	−4	−20	−4	−23	−21*	+1	−10 [h]	−20	−36**	−21
一般状態：												
検査例数	9	9	9	9	6	6	6	6	6	6	9	9
投与部位の丘疹 [i]	0	0	1	0	1	0	2	0	1	1	1	1
削痩	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
累積刺激性（投与部位）：												
検査例数	9	9	9	9	6	6	6	6	6	5	8	8
ドレイズスコア紅斑 痂疲 [j]	7	6	7	8	3	6	5	4	2	2	4	7
ドレイズスコア浮腫 [j]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ドレイズ評点	0.2	0.1	0.2	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.1	0.1	0.2	0.2

製剤 (%)	0 (群 1)		0 (群 2)		0.1		0.3		1		3	
動物数： 主試験群	雄 9	雌 9	雄 9	雌 9	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6	雄 9	雌 9
眼科検査[k]：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
摂水量検査[l]：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査[l]：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
潜血反応陽性例	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
浸透圧(Osm/kg)	1.439	1.819	1.411	1.579	1.518	1.253	1.175	1.652	0.925	1.038	0.837*	1.529
沈渣中に赤血球検出	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
血液学的検査：												
Hb(g/dL)	14.0	12.9	13.6	12.6	14.1	12.2	13.5	12.1	12.4**	11.7	13.2	11.6*
Ht(%)	41.8	38.2	40.7	37.4	42.5	36.8	40.9	36.0	37.9	34.8	39.0	34.6*
白血球数(× $10^3/mm^3$)	9.58	9.72	11.24	10.71	9.78	10.99	11.66	11.27	11.96	11.24	11.12	12.69*
血小板数(× $10^4/mm^3$)	26.7	39.2	39.3t	50.2	31.6	62.8	43.1	63.7	59.5*	71.3	40.5*	73.1
PT (sec)	8.4	8.3	8.6	8.3	8.7	8.7	9.1	8.2	10.3**	8.6	9.8*	9.0
血液生化学的検査：												
A/G 比	3.01	2.43	2.36T	2.26	2.89	1.90	2.53	2.04	1.88**	1.95	2.34*	1.69*
アルブミン(g/dL)	4.21	4.07	4.09	4.12	4.42	3.92	4.15	4.14	4.05	3.99	4.05	3.58*
α2-グロブリン(g/dL)	0.29	0.32	0.36T	0.33	0.33	0.44	0.36	0.38	0.42**	0.39	0.40**	0.40
コレステロール(mg/dL)	34	55	37	51	36	71	41	62	49*	63	61**	81**

製剤 (%)	0 (群 1)		0 (群 2)		0.1		0.3		1		3	
動物数： 主試験群	雄 9	雌 9	雄 9	雌 9	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6	雄 9	雌 9
器官重量：												
副腎（両側） (mg)	391.0	320.6	331.8	301.4	421.2	331.5	454.1	348.5	494.2	304.2	544.8	341.5
副腎 (%, g/100 g 体重あたり)	10.9	8.9	9.5	8.8	11.6	10.2	13.2	10.0	14.8	10.0	18.2*	11.4
剖検：												
検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5
外皮 投与部位	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肝臓 灰色斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
病理組織学的検査：												
検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5
投与部位の表皮肥厚	1	4	3	4	NA	NA	NA	NA	4	1	3	3
投与部位の炎症，細胞浸潤	4	6	3	6	NA	NA	NA	NA	2	4	3	5
十二指腸のびらん	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	0	NA	1	0
顎下線，頬骨腺及び涙腺の腺房細胞肥大	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	0	NA	1	0
胃小窩上皮細胞及び胃底腺主細胞の肥大	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	0	NA	1	0
肝細胞の空胞化及び肝臓の細胆管上皮細胞の空胞化	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	1	1
肝細胞の広範壊死	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0	1
胸腺萎縮 m	0	3	1	5	NA	NA	NA	NA	1	3	1	3
腎臓のリンパ球浸潤	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	1	1
腎臓の尿細管拡張	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0
腎臓の遠位尿細管上皮細胞の空胞化	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	1	1
心筋細胞の変性/壊死	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0	1
副腎束状帯細胞の肥大	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	0	NA	1	0

製剤 (%)	0 (群 1)		0 (群 2)		0.1		0.3		1		3	
回復性の評価												
動物数： 主試験群	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 3**	**雌 3**
体重 (%) [f]： 回復 1 日	3664 g	3533 g	+5	−15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−13	−15
回復 14 日	3792 g	3757 g	+3	−20#	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−9	−15
回復 28 日	3873 g	3828 g	+2	−21	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−8	−22
摂餌量 (%) [f]： 回復 1 日	132 g/日	102 g/日	+7	+1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−17	+4
回復 28 日	178 g/日	143 g/日	−6	−31	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+6	−31
一般状態												
検査例数	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	3	3
削痩 [n]	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	1
眼科検査 [k]：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
摂水量検査 [l]：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
尿検査 [l]：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
血液学的検査：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
血液生化学的検査：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
剖検：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
器官重量：	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
病理組織学的検査	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−

NA：該当なし，−: 特記すべき所見なし

* p≤0.05，** p≤0.01（Dunnett 検定，対照群に対する有意差），t p≤0.05，T p≤0.01（t 検定，対照群に対する有意差）

a：投与部位の皮膚反応を「紅斑及び痂疲の形成」と「浮腫の形成」について，投与 2 日目から投与 29 日目までの軟膏除去後に 5 段階（0, 1, 2, 3, 4 ）で評価した。観察期間中の各群の平均評点を算出し，以下に刺激性分類した（2 又は以下：弱い刺激性，2 よりおおきく 5 未満：中等度の刺激性，5 から 8：強い刺激性）

b：TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出した。
c：1%軟膏群の雌 1 例が投与 21 日に死亡した。死因は，摂餌の著減を伴う継続的体重減少による全身状態の悪化と考えられた。投与 15 日の体重は 3030 g で，投与初日（3784 g）と比べて約 20%減少した。なお，剖検時の体重は，2611 g であった。
d：3%軟膏群の雄 1 例が投与 26 日に死亡した。死因は，摂餌の著減を伴う継続的体重減少による全身状態の悪化と考えられた。投与 22 日の体重は 2638 g であり，投与初日（3719 g）と比べて約 29%減少した。なお，剖検時の体重は，2304 g であった。
e：3%軟膏群の雌 1 例が投与 24 日に死亡した。死因は，摂餌の著減を伴う継続的体重減少による全身状態の悪化と考えられた。投与 22 日の体重は 2628 g であり，投与初日（3569 g）と比べて約 26%減少した。なお，剖検時の体重は，2506 g であった。
これら死亡例では，全身状態悪化に伴う二次的な影響として，剖検では副腎肥大，病理組織学的検査では胸腺萎縮，副腎束状帯細胞の肥大，腸間膜リンパ節のリンパ濾胞の減少，脾臓のリンパ濾胞の萎縮，肝細胞の空胞化，肝臓の細胆管上皮細胞の空胞化，肝細胞壊死，腎臓の遠位尿細管上皮細胞の空胞化及びリンパ球浸潤，並びに心臓の変性/壊死及び浮腫がみられた。さらに，投与部位にみられた丘疹では潰瘍，表皮肥厚を伴う角化亢進及び炎症性細胞の浸潤が 3%軟膏群の雄 1 例でみられ，3%軟膏群の雌 1 例では角化亢進がみられた。
f：対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。
g：生存例のうち，3%軟膏群の雄 1 例及び雌 1 例でも顕著な体重減少を示し，同個体の投与 28 日の体重は，雄が 2094 g（投与初日: 3379 g），雌が 2884 g（投与初日: 3939 g）であった。
h：統計学的有意差はなかったが，毒性と判断した。
i：投与部位の丘疹は，投与 3 週以降に各群にみられたが，0.3%軟膏群の雄 1 例と 3%軟膏群の雌 1 例を除き，いずれも投与期間中に消失した。
j：全ての群で，スコア 1 又は 2 の紅斑がみられた。3%軟膏群の雄 1 例で，スコア 1 の浮腫が Day 6 から Day 8 にみられた。
k：1 群雌雄各 5 匹について投与期間中は投与 4 週に実施した。投与開始前及び回復 4 週検査は全例について実施した。
l：全例について投与開始前並びに投与期間中は投与 4 週及び回復期間中は回復 4 週に実施した。
m：雌雄の 3%軟膏群の各 1 例が顕著な萎縮（+++）を示し，本薬投与に関連した変化と判断した。その他の個体はいずれも自然発生的な変化と判断した。
n：回復期間中に削痩がみられた 3%軟膏群の雌 1 例の体重推移は，回復 1 日: 2941 g，回復 14 日: 3138 g，回復 28 日: 2530 g であったが，同群の他の雌 2 例は，良好な摂餌がみられ体重増加を示した。

2.6.7.8.6　反復投与毒性試験　　重要な試験（6）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

報告書の題名： Four-week Repeated Subcutaneous Dose Toxicity Study of OPC-271 With a 4-week Recovery Test in Beagle Dogs

動物種/系統：ビーグル犬　　投与期間：4 週　　報告書番号：023810

投与開始週齢：6 から 7 か月齢　　休薬期間：4 週　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-06

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：皮下（1 日 1 回，投与容量：1 mL/kg）　　GLP 適用：適

対照群の処理： コーン油

高用量の設定根拠：ビーグル犬の 2 週間反復皮下投与試験成績から，中等度の毒性発現が期待できる用量とした。

無毒性量：雄 3 mg/kg/日，雌 3 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/ 日)	0 (対照)		3		10		30	
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)	雄 5 (3 + 2)	雌 5 (3 + 2)	雄 3 (3)	雌 3 (3)	雄 3 (3)	雌 3 (3)	雄 5 (3 + 2)	雌 5 (3 + 2)
未変化体血漿中濃度[a]：								
C_{max} (ng/mL)　投与 1 日	NA	NA	131.4	126.8	328.5	514.8	1409	999.7
投与 28 日	NA	NA	271.2	192.8	846.0	1183	1257	1314
AUC_{24h} (ng·h/mL)　投与 1 日	NA	NA	1585	1294	4872	6080	16600	12180
投与 28 日	NA	NA	2597	2970	10280	15070	16770	16900
死亡又は切迫屠殺数：	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%)[bc]：　投与 28 日	8.30 kg	7.96 kg	+2	−3	−9	−5	−12	−12
摂餌量(%)[bd]：　投与 8 日	294.2 g/日	276.0 g/日	−7	−21	−22	−14	−28	−35*
投与 28 日	232.4 g/日	209.2 g/日	−46	−40	−62	−54	−36	−21
一般状態：								
検査例数	5	5	3	3	3	3	5	5
嘔吐	−	−	−	−	2	1	5	4
流涎	−	−	−	−	−	−	1	
排糞少量/無便又は粘液便	−	−	−	−	−	−	1	1
削痩 及び/又は自発運動の低下	−	−	−	−	−	−	1	1

投与量 (mg/kg/ 日)	0 (対照)		3		10		30	
動物数	雄 5	雌 5	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 5	雌 5
摂水量検査 [e]：	—	—	—	—	—	—	—	—
体温 [f]：	—	—	—	—	—	—	—	—
聴覚検査 [e]：	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査 [f]：	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科検査 [e]：								
検査例数	5	5	3	3	3	3	5	5
網膜出血	—	—	—	—	—	—	1	
尿検査 [e]：	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査：								
好中球数(× $10^3/mm^3$) [g]	5.590	5.190	5.803	5.303	18.893	5.557	22.074	10.528
血小板数(× $10^3/mm^3$) [h]	306.0	331.6	344.3	294.3	455.7**	311.0	365.8	441.4*
血液生化学的検査：								
コレステロール (mg/dL)	118.2	128.8	129.0	127.3	154.0	124.3	184.8*	121.6
無機リン (mg/dL)	6.12	5.38	5.77	5.33	5.77	4.70	5.22*	4.86
α2-グロブリン (g/dL) [i]	1.00	1.02	1.10	1.00	1.47	0.93	1.42	1.22
α2-グロブリン (%) [i]	14.68	15.36	16.47	15.03	20.87	14.13	21.86	18.22
アルブミン(g/dL) [i]	3.74	3.62	3.43	3.63	3.13	3.87	3.16	3.60
A/G 比 [i]	1.282	1.192	1.070	1.217	0.867	1.403	0.978	1.148
カルシルム（mg/dL） [i]	10.90	10.62	10.77	10.77	10.70	10.80	10.34	10.52
ナトリウム（nmol/L） [i]	148.6	148.2	147.3	149.0	149.3	149.3	147.0	144.8
カリウム（nmol/L） [i]	4.48	4.46	4.67	4.37	4.67	4.30	4.32	4.22
クロール（nmol/L） [i]	111.4	112.2	110.3	114.0	111.0	114.0	110.8	105.6

投与量 (mg/kg/ 日)	0 (対照)		3		10		30	
動物数	雄 5	雌 5	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 5	雌 5
剖検：								
検査例数	3	3	3	3	3	3	3	3
胸腺 小型	0	0	0	0	0	0	2	1
器官重量：								
胸腺 (g) [j]	5.893	4.230	8.730	5.713	3.757	3.197	1.970	1.850
胸腺 (%, g/100 g 体重あたり)	71.67	55.93	106.30	74.40	50.27	43.13	28.97	25.67
病理組織学的検査 [k]：								
検査例数	3	3	3	3	3	3	3	3
胸腺萎縮 [k]	0	0	0	0	2	1	3	2
骨髄の造血細胞増加	0	0	0	0	0	0	1	1
脾臓の白脾髄萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0
食道粘膜びらん 食道腺萎縮	0	0	0	0	0	0	2	0
唾液腺腺房萎縮	0	0	0	0	0	0	2	0
肝細胞萎縮及びクッパー細胞肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣の精細管上皮変性	0	0	0	0	0	0	1	NA
副腎皮質細胞の脂肪滴減少	0	0	0	0	0	0	1	0
パイエル板萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1
回復性の評価								
動物数：主試験群	雄 2	雌 2	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 2	雌 2
体重 (%) [b]： 回復 1 日	8.00 kg	8.35 kg	NA	NA	NA	NA	−6	−15
回復 28 日	8.30 kg	8.50 kg	NA	NA	NA	NA	0	−10
摂餌量 (%) [b]： 回復 28 日	204.0 g/日	242.0 g/日	NA	NA	NA	NA	+9	−19
一般状態：	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
摂水量検査 [e]：	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
体温 [f]：	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−

投与量 (mg/kg/ 日)	0 (対照)		3		10		30	
回復性の評価（続き）								
聴覚検査 [e]：	－	－	NA	NA	NA	NA	－	－
心電図検査 [f]：	－	－	NA	NA	NA	NA	－	－
眼科検査 [e]：	－	－	NA	NA	NA	NA	－	－
尿検査 [e]：	－	－	NA	NA	NA	NA	－	－
血液学的検査：	－	－	NA	NA	NA	NA	－	－
血液生化学的検査：	－	－	NA	NA	NA	NA	－	－
剖検：	－	－	NA	NA	NA	NA	－	－
器官重量：	－	－	NA	NA	NA	NA	－	－
病理組織学的検査	－	－	NA	NA	NA	NA	－	－

NA：該当なし，－：特記すべき所見なし，* p≤0.05，** p≤0.01（Dunnett 検定，対照群に対する有意差）

a：TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出した。

b：対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

c：30 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で著しい体重減少がみられた（投与初日と比較して，雄で-1.7 kg，雌で-2.5 kg）。

d：10 mg/kg/日群及び 30 mg/kg/日群の雌雄で，投与期間中に統計学的に有意な摂餌量の減少がみられた。

e：全例について投与開始前，投与 4 週及び回復 4 週に実施した。

f：全例について投与開始前，投与 1 日，投与 4 週及び回復 4 週に実施した。

g：好中球数の増加は，10 mg/kg/日群の雄 2 例，30 mg/kg/日群の雄 3 例及び雌 1 例でもみられた。

h：血小板数の増加は，30 mg/kg/日群の雄 1 例でもみられた。

i：摂餌量及び／又は体重減少のみられた 10 mg/kg/日群の雄 1 例，30 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例では，α2-グロブリンの高値及びアルブミン，A/G 比，カルシウム，ナトリウム，カリウム，クロールの低値がみられたが，統計学的に有意な差はなかった。

j： 30 mg/kg/ 日群の雄 2 例及び雌 1 例で胸腺重量の低値がみられたが，統計学的に有意な差はなかった。

k：30 mg/kg/日群の雄 2 例と雌 1 例が軽度な萎縮（++）が認められ，本薬投与に関連した変化と判断した。その他の 10 及び 30 mg/kg/日群でみられたごく軽度な胸腺萎縮（+）は自然発症的な変化と判断した。なお，全群において，皮下投与方法及び媒体に起因する変化として，一般状態観察では投与部位に投与液貯留による腫瘤，剖検ではリンパ節腫大，注射部位の硬結病巣，痂皮，びらん/潰瘍及び脱毛，肺の変色及び/又は変色病巣がみられた。病理組織学的検査では，肺に血管内脂肪滴，肺胞マクロファージの黄褐色色素沈着，炎症性細胞の浸潤及び出血が，リンパ節（腋窩リンパ節，縦隔リンパ節，腸骨リンパ節，腎リンパ節）に投与液の貯留及び肉芽腫性炎が，投与部位に浮腫，肉芽腫性炎及び出血が，腎臓に腎糸球体血管内に脂肪滴がみられた。これらの変化は，臨床への外挿がないため毒性と判断しなかった。

2.6.7.8.7　反復投与毒性試験　重要な試験（7）　被験物質：ジファミラスト（JAN）

報告書の題名： Thirteen-week Repeated Subcutaneous Dose Toxicity Study of OPA-15406 in Beagle Dogs

動物種/系統：ビーグル犬　投与期間：13 週　報告書番号：029417

投与開始週齢：7 か月齢　CTD における記載箇所：4.2.3.2-07

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法：皮下（1 日 1 回，投与容量：0.25 mL/kg）　GLP 適用：適

対照群の処理： コーン油

高用量の設定根拠：ビーグル犬の 4 週間反復皮下投与試験成績から，13 週間投与可能と判断される用量とした。

特記事項： 1% 製剤の不純物規格値である 1% MAP-15487，1% MAP-15499 及び 0.5% OPA-15577 をジファミラストに添加した

無毒性量：雄 1 mg/kg/日，雌 1 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/ 日)		0（対照）		1		3		10	
動物数： 主試験群		雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
未変化体血漿中濃度：									
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NA	NA	74.93	54.78	135.7	202.4	646.3	614.0
	投与 4 週	NA	NA	92.40	62.11	224.4	318.0	937.7	1100
	投与 13 週	NA	NA	153.0	99.95	207.8	200.1	872.4	638.0
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 1 日	NA	NA	857.3	798.0	1776	3146	10020	7635
	投与 4 週	NA	NA	1354	965.2	3045	5889	15480	15560
	投与 13 週	NA	NA	2365	1591	3672	3352	14070	8728
死亡又は切迫屠殺数：		0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%) [a b]：	投与 13 週	9.93 kg	9.00 kg	0	−5	−10	−10	−18	−15
摂餌量 (%) [a c]：	投与 4 週	290.5 g/日	262.0 g/日	−7	−14	−20	−27	−35**	−4
	投与 9 週	278.5 g/日	280.5 g/日	−2	−25	−25*	−32	−25*	−15
	投与 13 週	266.3 g/日	233.0 g/日	−3	−20	−21	−30	−26	−7
一般状態：									
	検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	嘔吐	−	−	−	−	1	2	2	3
	削痩 [d]	−	−	−	−	−	−	1	−

投与量 (mg/kg/ 日)	0 (対照)		1		3		10	
動物数	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
眼科検査 [e]：	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査 [f]：	—	—	—	—	—	—	—	—
体温 [f]：	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査 [e]：								
クレアチニン排泄量 (mg/day)								
投与 6 週 [e]	136.48	140.95	167.33	141.08	153.48	142.13	138.23	129.98
投与 13 週 [eg]	160.65	165.43	164.55	162.10	168.95	151.23	129.95	109.78*
血液学的検査： 投与 13 週 [h]								
RBC ($\times 10^6/mm^3$)	7.263	7.370	7.485	7.135	7.498	7.428	6.835	7.455
Hb (g/dL)	16.48	16.10	16.65	15.65	15.90	16.93	15.15	16.23
Ht (%)	48.68	48.23	49.90	47.55	48.05	51.13	46.08	48.93
白血球数($\times 10^3/mm^3$)	9.698	10.428	10.223	8.840	9.830	11.115	20.313	16.493
血小板数($\times 10^3/mm^3$)	370.5	338.3	365.3	344.3	381.8	354.8	519.0	509.8
血液生化学的検査： 投与 13 週 [i]								
クレアチンキナーゼ (IU/L)	125.0	119.3	123.3	95.8	93.0	85.8	98.0	137.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ(U/L)	31.3	35.5	34.8	27.8	39.5	27.0	22.3	31.5
アルブミン(g/dL)	2.815	2.765	2.965	2.935	2.870	3.015	2.730	2.795
A/G 比	0.925	1.163	1.113	1.258	1.058	1.188	1.013	0.993
α 1-グロブリン (g/dL)	0.553	0.570	0.515	0.583	0.525	0.550	0.493	0.468
α 2,3-グロブリン (g/dL)	0.585	0.423	0.493	0.385	0.518	0.493	0.680	0.755
γ -グロブリン (g/dL)	0.590	0.350	0.513	0.358	0.468	0.453	0.638	0.523
クレアチニン (mg/dL)	0.508	0.575	0.548	0.550	0.553	0.513	0.438	0.430

投与量 (mg/kg/ 日)	0 (対照)		1		3		10	
動物数	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
剖検[j]：								
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
心臓の菲薄化	0	0	0	0	0	0	0	1
少量の脂肪組織	0	0	0	0	0	0	1	0
器官重量[k]：								
胸腺 (g)	6.65	10.48	8.28	5.38*	5.38	3.88**	2.85	3.80**
胸腺 (%, g/100 g 体重あたり)	0.0685	0.1195	0.0855	0.0663*	0.0613	0.0490**	0.0348	0.0485**
病理組織学的検査[l]：								
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
胸腺萎縮	0	0	0	0	0	0	1	1
脾臓の動脈周囲リンパ鞘の萎縮	0	0	0	0	0	0	1	1
副腎束状帯/網状帯の肥大	0	0	0	0	1	0	1	1
腸間膜リンパ節の濾胞萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0
胃のびらん	0	0	0	0	0	0	1	0
肝細胞萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1
心筋繊維萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1
骨格筋繊維萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1

NA：該当なし，－: 特記すべき所見なし

* p≤0.05，** p≤0.01（Dunnett 検定，対照群に対する有意差）

a：対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

b：10 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で著しい体重減少がみられた。投与初日と比較して，雄では 1.3 kg，雌では 2.0 kg 減少した。統計学的に有意な体重増加抑制が雌の 10 mg/kg/日群，雄の 3 mg/kg/日群及び 10 mg/kg/日群でみられた。また，雌の 3 mg/kg/日群でも体重増加抑制がみられた。

c：投与期間中，雄の 3 mg/kg/日群及び 10 mg/kg/日群で統計学的に有意な摂餌量の減少がみられた。

d：著しい体重減少のみられた 10 mg/kg/日群の雄 1 例で投与 5 週から 13 週に削痩がみられた。

e：全例について投与開始前，投与 6 週及び投与 13 週に実施した。

f：全例について投与開始前，投与 1 日，投与 6 週及び投与 13 週に実施した。

g：10 mg/kg/日群の雄 1 例でも投与 6 週及び投与 13 週に低値を示した。

h：著しい体重減少のみられた 10 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で，RBC，Hb 及び Ht の低下，白血球数及び血小板数の増加がみられたが，統計学的に有意な変化はみられなかった。

i：著しい体重減少のみられた 10 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で，クレアチン，アルブミン，A/G 比，α1-グロブリン，クレアチンキナーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ及びクレアチニンの減少，α2,3-グロブリン及びγ-グロブリンの増加がみられたが，統計学的に有意な変化はみられなかった。

j：著しい体重減少のみられた 10 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で，心臓の菲薄化，少量の脂肪組織がみられた。

k： 1 及び 3 mg/kg/日群の雌で統計学的に有意な胸腺重量の低下がみられたが，対照群の高値（高重量の個体を含む）なために生じたと考えられ，偶発的と判断した。なお， 10 mg/kg/ 日群の雌でみられた胸腺重量の低下については，著しい低下を示した個体もみられたため毒性と判断した。また，10 mg/kg/日群の雄でみられた統計学的に有意な差はなかったが，胸腺重量の低下があり毒性と判断した。

l：全群において，皮下投与方法及び媒体に起因する変化として，一般状態観察では，投与部位に腫瘤又は硬結，剖検ではリンパ節（腋窩リンパ節，縦隔リンパ節，腸骨リンパ節，腎リンパ節）の腫大，投与部位の空洞，硬結病巣及び/又は変色病巣，肺の変色及び/又は変色病巣がみられた，病理組織学的検査では，肺に出血，血管内に脂肪滴，肺胞マクロファージの黄褐色色素沈着，脾臓に脾臓炎，リンパ節に投与液貯留，血液吸収，リンパ節マクロファージの黄褐色色素沈着及びリンパ節炎，肝臓に好中球浸潤，投与部位に肉芽腫性炎，出血，筋線維の変性，膿瘍，浮腫，好中球浸潤及び線維増殖がみられた。これらの変化は，臨床への外挿がないため毒性と判断しない。

2.6.7.8.8　反復投与毒性試験　　重要な試験（8）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

報告書の題名： Thirty-nine-week Repeated Subcutaneous Dose Toxicity Study of OPA-15406 in Beagle Dogs

動物種/系統：ビーグル犬　　投与期間：39 週　　報告書番号：031545

投与開始週齢：7 か月齢　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-08

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：皮下（1 日 1 回，投与容量：0.075 mL/kg）　　GLP 適用：適

対照群の処理： コーン油

高用量の設定根拠：ビーグル犬の 13 週間反復皮下投与試験成績から，39 週間投与可能と判断される用量とした。

無毒性量：雄 3 mg/kg/日，雌 3 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/ 日)		0 (媒体)		0.3		1		3	
動物数：主試験群		雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
未変化体血漿中濃度：									
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NA	NA	23.36	24.35	47.65	88.04	199.4	154.4
	投与 4 週	NA	NA	21.76	36.61	39.00	83.09	229.3	303.2
	投与 21 週	NA	NA	21.43	53.70	38.19	85.65	299.5	242.2
	投与 39 週	NA	NA	30.25	54.63	52.72	184.6	525.0	362.8
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 1 日	NA	NA	328.2	445.2	741.7	1338	3024	2276
	投与 4 週	NA	NA	295.9	434.1	638.6	1216	3009	4299
	投与 21 週	NA	NA	355.2	801.9	732.7	1150	4989	3233
	投与 39 週	NA	NA	508.2	744.5	833.7	3215	8444	5422
死亡又は切迫屠殺数：		0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%) [ab]：	投与 39 週	10.60 kg	9.48 kg	−10	−1	+4	0	−9	−5
摂餌量 (%) [ab]：	投与 39 週	300 g/日	242.3 g/日	−5	−28	−18	−23	−29*	−4

投与量 (mg/kg/ 日)	0 (媒体)		0.3		1		3	
動物数	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
一般状態：	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科検査 [c]：	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査 [d]：	—	—	—	—	—	—	—	—
体温 [d]：	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査 [c]：	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査：	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査：	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検：	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量：	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査 [e]：	—	—	—	—	—	—	—	—

NA：該当なし，—：特記すべき所見なし

* p≤0.05，** p≤0.01（Dunnett 検定，対照群に対する有意差）

a：対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

b：3 mg/kg/日群の雄 2 例と雌 1 例で軽度の体重増加抑制がみられ，この雌 1 例では摂餌量の減少傾向もみられた。投与期間を通じて体重は増加傾向にあり，これらの個々の変化は毒性学的に重要ではないと判断した。

c：全例について投与開始前，投与 21 週及び投与 39 週に実施した。

d：全例について投与開始前，投与 1 日，投与 21 週及び投与 39 週に実施した。

e：全群において，皮下投与方法及び媒体に起因する変化として，一般状態観察では，投与部位に痂疲，剖検では投与部位の空洞，硬結巣，変色巣，肺及び気管支に変色巣，腋窩リンパ節の腫大及び変色巣がみられた。病理組織学的検査では，投与部位に投与液の貯留，肉芽腫性炎症及び出血，腋窩リンパ節に投与液の貯留及び血液吸収がみられた。これらの変化は，臨床への外挿がないため毒性と判断しない。

2.6.7.8.9　反復投与毒性試験　　重要な試験（9）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

報告書の題名： Four-week Repeated Percutaneous Dose Toxicity Study of OPC-271 Ointments in Miniature Pigs With Abraded Skin

動物種/系統：ミニブタ/Göttingen　　投与期間：4 週　　報告書番号：028389

投与開始週齢：5 から 6 か月齢　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-09

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経皮（1 日 1 回，体表面積の 10%に塗布，胴着有）　　GLP 適用：適

対照群の処理： 群 1：損傷皮膚白色ワセリン
群 2：無傷皮膚白色ワセリン

高用量の設定根拠：設定可能な最大投与条件（塗布面積：体表面積の 10%，投与容量：0.008 mL/cm^2，製剤濃度：3%）による。

特記事項： 有意差検定は対照 1 群と損傷皮膚被験物質投与群の多重比較，対照 2 群と損傷皮膚被験物質投与群の多重比較，対照 1 群と対照 2 群の 2 群間比較の組み合わせで行った。

損傷皮膚は，Day 1, 8, 15, 22 にテープストリッピング法により作製した。

無毒性量（全身毒性）/損傷皮膚：雄 3%軟膏（9.9 mg/kg/日），雌 3%軟膏（9.6 mg/kg/日）

無毒性量（全身毒性）/無傷皮膚：雄 3%軟膏（9.9 mg/kg/日），雌 3%軟膏（9.6 mg/kg/日）

無毒性量（局所毒性）/損傷皮膚：雌雄 3%軟膏，無毒性量（局所毒性）/無傷皮膚：雌雄 3%軟膏

局所毒性（ドレイズの評価基準 [a]）：雌雄：紅斑，痂疲，浮腫はなし。

皮膚		無傷						損傷					
製剤 (%)		0 (群 1)		0.3		3		0 (群 2)		0.3		3	
投与量 (mg/kg/ 日)		雄: 0 雌: 0		雄: 1.0 雌: 1.0		雄: 9.9 雌: 9.6		雄: 0 雌: 0		雄: 1.0 雌: 1.0		雄: 9.9 雌: 9.6	
動物数：主試験群		雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
未変化体血漿中濃度：													
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NA	NA	0.6596	0.3313	0.9358	0.7934	NA	NA	0.5192	0.2204	1.748	0.7985
	投与 28 日	NA	NA	0.9303	0.4354	1.245	0.5761	NA	NA	0.5153	0.4504	2.042	1.229
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 1 日	NA	NA	13.25	5.677	19.01	14.84	NA	NA	10.17	4.363	31.83	15.28
	投与 28 日	NA	NA	15.69	8.244	18.35	12.52	NA	NA	10.20	8.399	36.25	23.06

皮膚	無傷						損傷					
製剤 (%)	0 (群 1)		0.3		3		0 (群 2)		0.3		3	
動物数：主試験群	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
死亡又は切迫屠殺数：	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%) [b]： 投与 28 日	15.5	17.0	0	+1	+2	0	15.5	17.3	−3	−1	+3	−2
摂餌量 (%) [b]： 投与 28 日	400 g/日	400 g/日	0	0	0	0	400 g/日	400 g/日	0	0	0	0
一般状態：												
検査例数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
投与部位の丘疹	2	2	0	2	0	0	2	0	1	1	2	0
累積刺激性(投与部位)：												
検査例数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
ドレイズスコア紅斑，痂疲及び浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼科検査 [c]：	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
心電図検査 [c]：	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
尿検査 [c]：	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査：	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
血液生化学的検査：	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
剖検：	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
器官重量：	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
病理組織学的検査：	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

NA：該当なし，−: 特記すべき所見なし
a：投与部位の皮膚反応を「紅斑及び痂疲の形成」と「浮腫の形成」について，投与前又は剖検に 5 段階（0, 1, 2, 3, 4 ）で評価した。
b：無傷皮膚又は損傷皮膚の対照群は平均値を示し，投与群は各対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。
c：全例について投与開始前並びに投与期間中は投与 4 週週に実施した。

2.6.7.8.10　反復投与毒性試験　　重要な試験（10）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

報告書の題名： Thirteen-week Repeated Percutaneous Dose Toxicity Study of OPC-271 Ointments in Miniature Pigs

動物種/系統：ミニブタ/Göttingen　　投与期間：13 週　　報告書番号：029360

投与開始週齢：6 から 7 か月齢　　休薬期間：　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-10

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経皮（1 日 1 回，体表面積の 10%に塗布，胴着有）　　GLP 適用：適

対照群の処理： 群 1：白色ワセリン
群 2：ジファミラストプラセボ

高用量の設定根拠：設定可能な最大投与条件（塗布面積：体表面積の 10%，投与容量：0.008 mL/cm^2，製剤濃度：3%）による。

特記事項： 有意差検定は対照 1 群と被験物質投与群の多重比較，対照 1 群と対照 2 群の 2 群間比較の組み合わせで行った。臨床用 0.3%及び 1%軟膏の規格限度値に相当する不純物 MAP-15487, MAP-15499 及び OPA-15577 を含む軟膏を使用した。

無毒性量（全身毒性）：雄 3%軟膏（9.2 mg/kg/日），雌 3%軟膏（9.1 mg/kg/日）

無毒性量（局所毒性）：雌雄 3%軟膏

局所毒性（ドレイズの評価基準 [a]）：雌雄：紅斑，痂疲，浮腫はなし。

製剤 (%)		0 (群 1)		0 (群 2)		0.3		1		3	
投与量 (mg/kg/ 日)		雄: 0 雌: 0		雄: 0 雌: 0		雄: 0.9 雌: 0.9		雄: 3.1 雌: 3.1		雄: 9.2 雌: 9.1	
動物数： 主試験群		雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
未変化体血漿中濃度：											
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	0.5724	0.3165	1.042	0.8282	1.097	1.212
	投与 4 週	NA	NA	NA	NA	0.8988	0.6068	1.646	0.9940	2.025	1.502
	投与 13 週	NA	NA	NA	NA	0.9636	0.5766	1.437	0.6553	0.8359	1.163
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 13 週	NA	NA	NA	NA	20.30	12.75	29.60	14.20	18.06	25.14
死亡又は切迫屠殺数：		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

製剤 (%)	0 (群 1)		0 (群 2)		0.3		1		3	
投与量 (mg/kg/ 日)	雄: 0 雌: 0		雄: 0 雌: 0		雄: 0.9 雌: 0.9		雄: 3.1 雌: 3.1		雄: 9.2 雌: 9.1	
動物数：	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
体重 (%) [b]：　投与 13 週	19.9 kg	19.9 kg	+7	+3	+7	+8	−3	−2	+2	+3
摂餌量 (%) [b]：　投与 13 週	400 g/日	400 g/日	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態：										
検査例数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
投与部位の丘疹	3	2	2	1	2	1	2	2	1	1
投与部位の褐色残渣 [c]	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
累積刺激性：										
検査例数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
ドレイズスコア紅斑，痂疲及び浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼科検査 [d]：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査 [d]：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査 [e]：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査：	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

NA：該当なし，ー: 特記すべき所見なし
a：投与部位の皮膚反応を「紅斑及び痂疲の形成」と「浮腫の形成」について，毎日投与前と剖検前に 5 段階（0, 1, 2, 3, 4 ）で評価した。
b：対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。
c：褐色残渣は腺分泌物と埃の混在物である。
d：全例について投与開始前並びに投与期間中は投与 13 週に実施した。
e：全例について投与開始前並びに投与期間中は投与 7 週及び投与 13 週に実施した。

2.6.7.8.11　反復投与毒性試験　　重要な試験（11）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

報告書の題名： Thirty-nine-week Repeated Percutaneous Dose Toxicity Study of OPC-271 Ointments in Miniature Pigs

動物種/系統：ミニブタ/Göttingen　　投与期間：39 週　　報告書番号：031648

投与開始週齢：7 か月齢　　休薬期間：　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-11

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経皮（1 日 1 回，体表面積の 10%に塗布，胴着有）　　GLP 適用：適

対照群の処理： 群 1：白色ワセリン
群 2：ジファミラストプラセボ

高用量の設定根拠：設定可能な最大投与条件（塗布面積：体表面積の 10%，投与容量：0.008 mL/cm^2，製剤濃度：3%）による。

特記事項： 有意差検定は対照 1 群と被験物質投与群の多重比較，対照 1 群と対照 2 群の 2 群間比較の組み合わせで行った。

無毒性量（全身毒性）：雄 3%軟膏（8.1 mg/kg/日），雌 3%軟膏（8.3 mg/kg/日）

無毒性量（局所毒性）：雌雄 3%軟膏

局所毒性（ドレイズの評価基準 [a]）：雌雄：痂疲，浮腫はなし。紅斑が 3%軟膏群を除く処置群でみられた。

製剤 (%)		0 (群 1)		0 (群 2)		1		3	
投与量 (mg/kg/ 日)		雄: 0 雌: 0		雄: 0 雌: 0		雄: 2.7 雌: 2.8		雄: 8.1 雌: 8.3	
動物数：主試験群		雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
未変化体血漿中濃度：									
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	1.575	0.7675	2.075	0.8201
	投与 19 週	NA	NA	NA	NA	1.700	1.479	2.108	2.333
	投与 39 週	NA	NA	NA	NA	4.839	2.426	5.044	3.514
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 19 週	NA	NA	NA	NA	35.82	30.61	42.12	49.60
	投与 39 週	NA	NA	NA	NA	80.65	47.87	90.24	71.32

製剤 (%)	0 (群 1)		0 (群 2)		1		3	
動物数：主試験群	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
死亡又は切迫屠殺数：	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%) [b]： 投与 39 週	34.9 kg	35.4 kg	−3	−1	−1	0	−1	−3
摂餌量 (%) [b]： 投与 39 週	600 g/日	600 g/日	0	0	0	0	0	0
一般状態：								
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
投与部位の丘疹	4	3	4	3	3	3	3	3
累積刺激性：								
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
ドレイズスコア紅斑	2	1	2	1	1	1	0	0
ドレイズスコア痂疲及び浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0
眼科検査 [c]：	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査 [c]：	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査 [c]：	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査：	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査：	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検：	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量：	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査：	—	—	—	—	—	—	—	—

NA：該当なし，—: 特記すべき所見なし

a：投与部位の皮膚反応を「紅斑及び痂疲の形成」と「浮腫の形成」について，毎日投与前と剖検前に 5 段階（0, 1, 2, 3, 4 ）で評価した。

b：対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

c：全例について投与開始前，投与 19 週及び投与 39 週に実施した。

2.6.7.9　*In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1　報告書の題名：Mutagenicity Test of OPC-271 with Bacteria

被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類：細菌を用いた復帰突然変異試験
菌株：ネズミチフス菌（TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102）
代謝活性化系：Phenobarbital 及び 5,6-benzoflavone 誘導雄ラット肝 S9，7% v/v
媒体：被験物質は DMSO，陽性対照物質は注射用水（SA, MMC）又は DMSO（AF-2，9AA，2AA）
処理：プレート法，48 時間
細胞毒性：　なし
遺伝毒性：　なし

独立して実施した試験数：2
培養系列数：2（陰性対照：4）
分析細胞数/培養：1.12 ～ 3.83×10^8 cells/plate

報告書番号：023045
CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-01

GLP 適用：適

処理年月日：　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日, [redacted]日, [redacted]日
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日, [redacted]日, [redacted]日

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	用量設定試験：復帰コロニー数 (平均値±SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化なし	DMSO (媒体)	0.1 mL/plate	19 ± 5	113 ± 12	13 ± 1	11 ± 4	318 ± 23
	ジファミラスト	5	22 ± 1	102 ± 10	14 ± 2	13 ± 0	365 ± 12
		15	20 ± 5	108 ± 4	17 ± 2	9 ± 2	361 ± 6
		50	22 ± 6	99 ± 8	12 ± 1	11 ± 4	385 ± 7
		150[a]	23 ± 2	94 ± 1	11 ± 7	12 ± 4	379 ± 28
		500[a]	17 ± 4	116 ± 4	13 ± 1	8 ± 1	367 ± 21
		1500[a]	17 ± 8	103 ± 7	13 ± 4	13 ± 0	354 ± 16
		5000[a]	19 ± 6	108 ± 3	10 ± 3	10 ± 5	360 ± 12
	AF-2	0.01	−	372 ± 24	−	−	−
		0.1	473 ± 45	−	−	−	−
	SA	0.5	−	−	488 ± 32	−	−
	9AA	80	−	−	−	555 ± 112	−
	MMC	0.05	−	−	−	−	1350 ± 26

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	用量設定試験: 復帰コロニー数 (平均値±SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化あり	DMSO (媒体)	0.1 mL/plate	29 ± 4	106 ± 5[##]	10 ± 2	16 ± 4	382 ± 9
	ジファミラスト	5	31 ± 1	100 ± 3	16 ± 1	15 ± 1	425 ± 30
		15	32 ± 5	91 ± 2	7 ± 1	14 ± 0	380 ± 2
		50	33 ± 8	105 ± 6	10 ± 6	15 ± 7	402 ± 13
		150	31 ± 4	121 ± 22	5 ± 1	15 ± 4	421 ± 12
		500	30 ± 5	124 ± 4	13 ± 6	11 ± 1	433 ± 10
		1500[a]	32 ± 5	127 ± 10	9 ± 1	16 ± 5	391 ± 8
		5000[a]	27 ± 3	139 ± 18	11 ± 5	15 ± 3	398 ± 57
	2AA	0.5	325 ± 18	—	—	—	—
		1	—	1053 ± 23	—	—	—
		2	—	—	313 ± 13	180 ± 30	—
		5	—	—	—	—	1781 ± 78

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	本試験: 復帰コロニー数 (平均値±SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化なし	DMSO (媒体)	0.1 mL/plate	24 ± 6	96 ± 10	10 ± 2	13 ± 1	376 ± 25
	ジファミラスト	315[a]	20 ± 2	100 ± 19	11 ± 1	11 ± 4	381 ± 50
		630[a]	22 ± 5	108 ± 3	11 ± 2	11 ± 1	389 ± 37
		1260[a]	20 ± 0	115 ± 16	11 ± 6	13 ± 1	395 ± 22
		2520[a]	24 ± 6	99 ± 13	12 ± 4	10 ± 1	385 ± 8
		5040[a]	18 ± 1	101 ± 4	7 ± 1	11 ± 6	364 ± 30
	AF-2	0.01	—	373 ± 16	—	—	—
		0.1	589 ± 23	—	—	—	—
	SA	0.5	—	—	518 ± 32	—	—
	9AA	80	—	—	—	814 ± 2	—
	MMC	0.05	—	—	—	—	1650 ± 11

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	本試験: 復帰コロニー数 (平均値±SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化あり	DMSO (媒体)	0.1 mL/plate	32 ± 8	111 ± 11##	11 ± 3	19 ± 3	374 ± 12
	ジファミラスト	315	41 ± 5	124 ± 10	9 ± 0	21 ± 4	393 ± 16
		630	33 ± 1	124 ± 3	9 ± 4	26 ± 1	373 ± 13
		1260[a]	30 ± 1	129 ± 6	8 ± 1	27 ± 2	381 ± 4
		2520[a]	38 ± 6	126 ± 25	9 ± 0	17 ± 3	360 ± 14
		5040[a]	31 ± 6	155 ± 8	9 ± 1	16 ± 6	401 ± 29
	2AA	0.5	316 ± 8	－	－	－	－
		1	－	1068 ± 113	－	－	－
		2	－	－	271 ± 7	171 ± 35	－
		5	－	－	－	－	1480 ± 28

－：該当なし

各処理系列で復帰変異コロニー数が対照群の 2 倍以上であり，復帰変異コロニー数の増加に用量依存性もしくは再現性が認められた場合を陽性と判定。

2AA：2-aminoanthracene； 9AA：9-aminoacridine; AF-2：2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide; DMSO：dimethyl sulfoxide; MMC：mitomycin C; SA：sodium azide; S9: ラット肝 9000 *g* 上清; SD：標準偏差

##P < 0.01. Jonckheere の傾向検定（片側）で有意。

[a] 析出

2.6.7.9.2　報告書の題名： Mutation assay of OPC-271 in L5178Y Mouse Lymphoma Cells　被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類：哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験
細胞種：マウスリンパ腫細胞 L5178Y *Tk*$^{+/-}$
代謝活性化系：Phenobarbital 及び 5,6-benzoflavone 誘導雄ラット肝 S9, 2%v/v
被験物質の媒体：DMSO
独立して実施した試験数：1
培養系列数：2
分析細胞数/培養：1×10^7
陽性対照の媒体：注射用水
報告書番号：023615
CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-02
GLP 適用：適
処理年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
20[redacted]年[redacted]月[redacted], [redacted]日
処理：被験物質に S9 非存在化で 3 及び 24 時間，S9 存在化で 3 時間培養後 2 日間の発現培養
細胞毒性：S9 非存在下の 24 時間曝露において，70 及び 85 µmol/L で相対総増殖率が 10%未満であった。3 時間曝露では S9 の有無に関わらず相対総増殖率が 10%未満となる細胞毒性は認められなかった。
遺伝毒性：S9 存在下の 3 時間，S9 非存在下の 3 及び 24 時間曝露でチミジンキナーゼ遺伝子の前進突然変異は見られなかった。

代謝活性化 / 曝露時間	被験物質	用量 (µmol/L)	相対生存率 [a] (%)	相対総増殖率 [b] (%)	遺伝子変異頻度 [c] ($\times 10^{-6}$)
代謝活性化なし 3 時間曝露	DMSO (媒体)	1 vol%	100.0	100.0	96.7###
	ジファミラスト	20	115.7	98.3	93.8
		30	122.6	97.2	104.7
		70	128.8	36.5	118.5
		100	126.7	40.9	124.4
		200[d]	107.9	27.7	125.1
		300[d]	121.5	29.8	133.9
		700[d]	111.2	25.5	138.2
		1000[d]	92.2	21.4	167.7*
	MMS	10 (µg/mL)	97.9	86.3	477.4

代謝活性化 / 曝露時間	被験物質	用量 (μmol/L)	相対生存率 [a] (%)	相対総増殖率 [b] (%)	遺伝子変異頻度 [c] ($\times10^{-6}$)
代謝活性化あり 3 時間曝露	DMSO (媒体)	1 vol%	100.0	100.0	101.8###
	ジファミラスト	1.0	96.3	90.8	106.6
		3.0	106.6	105.5	87.7
		10	101.6	62.4	135.1
		30	114.9	49.5	117.2
		70	109.2	14.6	198.0*
		100	122.1	12.3	138.1
	CP	2 (μg/mL)	80.6	50.8	610.5
代謝活性化なし 24 時間曝露	DMSO (媒体)	1 vol%	100.0	100.0	91.0
	ジファミラスト	7.0	85.9	69.1	73.7
		10	104.0	75.0	75.9
		20	96.2	56.6	75.5
		30	106.5	49.3	72.6
		70	105.7	9.5	83.8[e]
		85	82.2	2.6	93.2[e]
	MMS	5 (μg/mL)	88.5	58.1	587.3

DMSO: dimethyl sulfoxide; MMS: methylmethanesulfonate; CP: cyclophosphamide monohydrate

*P < 0.05 Dunnett 検定で有意

###P < 0.001 重み付き線形回帰検定で有意

[a] 変異選択時における被験物質処理群のコロニー形成率×100/陰性対照群のコロニー形成率

[b] 相対浮遊細胞増殖率×相対生存率/100

[c] 突然変異細胞のコロニー形成率/変異選択時における生存細胞のコロニー形成率。遺伝子変異頻度について，同時陰性対照を上回る変異頻度の増加が陰性対照背景データの上限値あるいは総合的評価ファクター（global evaluation factor，GEF）を超えるとき，生物学的に有意とした。

[d] 被験物質処理中に析出が認められた。

[e] 相対総増殖率が 10%未満であったため，統計解析を実施していない。

2.6.7.10　*In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.10　　**報告書の題名**：OPC-271: Micronucleus Test in Bone Marrow Erythrocytes of Male Rats after Two Consecutive Daily Subcutaneous Administrations

被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験の種類：骨髄細胞の小核試験　　投与期間：2 日間　　報告書番号：023405
動物種/系統：SD ラット　　骨髄採取時間：　最終投与の 24 時間後　　CTD における記載箇所：　4.2.3.3.2-01
投与開始週齢：9 週齢
評価した細胞：幼若赤血球　　投与方法：皮下投与（陽性対照物質は経口投与）　　GLP 適用：適
分析細胞数/動物：2000　　媒体/投与形態：コーン油（陽性対照物質は注射用水）　　投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]日
特記事項：投与可能最大量である 400 mg/kg/日を最高用量とした。
毒性/細胞毒性：死亡例はみられなかった。統計学的体重減少が 200 及び 400 mg/kg/日でみられた。
遺伝毒性：　なし
曝露証明：トキシコキネティクス　資料番号 4.2.3.2-04（雄ラットに 100 mg/kg 単回投与後 1，2，4，8 及び 24 時間の血漿中未変化体及び代謝物濃度）参照。

被験物質	用量（mg/kg/日）	動物数	幼若赤血球比（%，平均± SD）	小核頻度（%，平均± SD）
コーン油（媒体）	（8 mL/kg）	雄 5	57.2 ± 1.3	0.15 ± 0.11
ジファミラスト	100	雄 5	57.2 ± 1.0	0.13 ± 0.06
	200	雄 5	56.7 ± 1.8	0.07 ± 0.03
	400	雄 5	55.3 ± 2.2	0.11 ± 0.07
CP	20	雄 3	25.0 ± 6.0*	7.20 ± 1.08$^{\$\$}$

SD: 標準偏差; CP: cyclophosphamide monohydrate
*P < 0.05　F 検定の後 Aspin-Welch の *t* 検定で有意
$^{\$\$}$P <0.05　Bonferroni 補正した Cochran-Armitage 検定で有意

2.6.7.11　がん原性試験

2.6.7.11.1　がん原性試験　　重要な試験以外の試験（1）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
マウス/CD1（ICR）	0.3%軟膏，1%軟膏，3%軟膏／経皮（軟膏製剤を体表面積の 10%に塗布），カラー無し	13 週間	雄：0 白色ワセリン），5.59, 18.40, 54.97 雌：0 白色ワセリン），6.07, 20.68, 60.81	雄 10，雌 10	該当なし	一般症状，体重，摂餌量，血液学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査で，被験物質に関連する変化は認められなかった。	030953	4.2.3.4.1-03（参考資料）
ラット/SD	1%軟膏，3%軟膏／経皮（軟膏製剤を体表面積の 3%に塗布），カラー無し	13 週間	雄：0 白色ワセリン），2.91, 8.86 雌：0 白色ワセリン），3.68, 11.18	雄 10，雌 10	該当なし	一般症状，摂餌量，剖検及び病理組織学的検査で被験物質に関連する変化は認められなかったが，体重増加抑制が雄の 3%軟膏群並びに雌の 1%及び 3%軟膏群でみられ，雌雄の 3%軟膏群では胸腺重量の低下がみられた。投与 13 週時の雌雄の 3%軟膏群の体重は対照群の各々88%及び 89%であり，カラーを装着して実施した 13 週間経皮投与毒性試験の結果（資料番号：4.2.3.2-02）と一致していた。	031647	4.2.3.4.3-01（参考資料）

報告書の題名：A 104-week Carcinogenicity Study of OPC-271 Ointment by Percutaneous Administration in Mice

動物種/系統：マウス/CD1（ICR）　投与期間：104 週　報告書番号：034413

投与開始週齢：6 週齢　投与方法：経皮（1 日 1 回，体表面積の 10%に塗布，カラー無）　CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-01

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日　溶媒/投与形態：ジファミラストプラセボ軟膏　GLP 適用：適

対照群の処理：　群 1：無処置
群 2：ジファミラストプラセボ

高用量の設定根拠：設定可能な最大投与条件（塗布面積：体表面積の 10%，製剤濃度：3%）による。

特記事項：2 年間投与を予定していたが，雌中及び高用量群は生存例が 15 例になった投与 93 週及び 98 週後に，その他の雌の投与群については対照 1（無処置）群の生存例が 19 例になった投与 101 週後に剖検した。雄については，高用量群の生存例が 15 例になった投与 101 週後に全て剖検した。

有意差検定は対照 1 群と被験物質投与群，対照 1 群と対照 2 群の組み合わせで行った。

トキシコキネティクスとして対照 2 群に雌雄各 5 例，被験物質投与群には雌雄各 14 例を追加した。

製剤濃度 (%)	0（対照 1，無処置）		0（対照 2，プラセボ）		0.3		1		3	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス/未変化体濃度 [a]										
C_{max}（ng/mL）　投与 1 日	NA	NA	NA	NA	32.06	34.85	92.69	116.1	158.3	170.6
投与 13 週	NA	NA	NA	NA	25.54	22.90	71.76	59.04	98.01	115.6
投与 26 週	NA	NA	NA	NA	17.80	31.72	55.89	50.62	95.03	80.83
AUC_{24h}（ng·h/mL）　26 週	NA	NA	NA	NA	136.4	132.3	545.7	322.0	1106	867.6
動物数										
開始時	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
死亡/瀕死による屠殺	33	36	34	34	34	39	37	40	40	40
最終剖検例数	22	19	21	21	21	16	18	15	15	15
生存率（%）	40.0	34.5	38.2	38.2	38.2	29.1	32.7	27.3*	27.3	27.3
体重（%）[b]	46.6 g	39.2 g	−2.8	−4.8	−3.9	+4.8	−5.4	+1.0	−4.1	+8.2
摂餌量（%）[b]	5.6 g/day	5.5 g/day	−3.6	0.0	0.0	+3.6	−1.8	+14.5##	−1.8	+10.9##

（続く）

報告書番号：034413（続き 1）

製剤濃度 (%)	0（対照 1，無処置）		0（対照 2，プラセボ）		0.3		1		3	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腫瘍性病変を有する動物数										
検査動物数[c]	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
副腎：皮質腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
副腎：被膜下細胞腺腫	0	0	0	3	2	1	1	0	0	1
副腎：良性褐色細胞腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髄（大腿骨）：血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
骨髄（大腿骨）：血管肉腫	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
大脳：良性上衣腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胆嚢：腺腫	0 (40)	0 (40)	1 (41)	0 (44)	0 (41)	0 (34)	0 (44)	0 (36)	0 (44)	0 (37)
ハーダー腺：腺腫	5	3	4	1	1	4	2	1	3	0
ハーダー腺：腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓：悪性心内膜神経鞘腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
血液リンパ細網系組織：悪性リンパ腫	1	14	7	13	2	18	3	9	3	13
血液リンパ細網系組織：悪性肥満細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
血液リンパ細網系組織：組織球肉腫	2	4	1	3	0	8	1	7	1	7
十二指腸：腺腫	0 (49)	0 (48)	0 (51)	0 (52)	0 (44)	0 (42)	0 (49)	0 (46)	1 (49)	2 (49)
空腸：腺腫	0 (48)	0 (48)	0 (47)	0 (50)	0 (44)	0 (44)	0 (47)	0 (42)	0 (46)	1 (45)
空腸：腺癌	0 (48)	0 (48)	0 (47)	0 (50)	0 (44)	1 (44)	0 (47)	0 (42)	0 (46)	0 (45)
回腸（パイエル板）：腺腫	0 (48)	0 (49)	0 (53)	0 (52)	0 (47)	0 (44)	0 (49)	0 (46)	1 (47)	0 (49)
回腸（パイエル板）：腺癌	0 (48)	1 (49)	0 (53)	0 (52)	0 (47)	0 (44)	0 (49)	0 (46)	0 (47)	0 (49)
腎臓：腎細胞腺腫	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓：腎細胞癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（続く）

報告書番号：034413（続き 2）

製剤濃度 (%)	0（対照 1，無処置）		0（対照 2，プラセボ）		0.3		1		3	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腫瘍性病変を有する動物数（続き）										
検査動物数[c]	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
肝臓：肝細胞腺腫	10	1	16	1	7	0	11	2	9	0
肝臓：血管腫	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓：肝細胞癌	9	1	6	0	3	1	5	1	8	0
肝臓：血管肉腫	0	2	0	0	2	1	2	0	1	2
肺（気管支）：細気管支肺胞上皮腺腫	9	4	4	10	8	3	6	2	7	2
肺（気管支）：細気管支肺胞上皮癌	12	2	11	4	5	6	4	5	8	1
肺（気管支）：骨肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腸間膜リンパ節：血管肉腫	1 (54)	0 (54)	0	0	0	0 (52)	0	0 (53)	0 (52)	0
顎下リンパ節：血管肉腫	0	1	0	0 (54)	0	0	0	0	0	0
乳腺：腺癌	NA	1	NA	2	NA	1	NA	1	NA	1
乳腺：腺扁平上皮癌	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	2
鼻腔：線維肉腫	0	0	0	0	1	0	0 (54)	0	0	0
卵巣：管状間質腺腫	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
卵巣：嚢胞状腺腫	NA	2	NA	2	NA	0	NA	0	NA	0
卵巣：良性顆粒膜細胞腫	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
卵巣：血管腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
卵巣：良性黄体腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
卵巣：良性奇形腫	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
卵巣：肉腫，NOS	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
膵臓：ラ氏島細胞腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

（続く）

報告書番号：034413（続き 3）

製剤濃度 (%)	0（対照 1，無処置）		0（対照 2，プラセボ）		0.3		1		3	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腫瘍性病変を有する動物数（続き）										
検査動物数[c]	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
下垂体：前葉腺腫	2	1	0	3	0	1	0	1	1	1
下垂体：中間葉腺腫	4	4	3	6	4	6	3	1	4	6
下垂体：中間葉癌	6	6	1	2	2	5	0	5	1	2
下垂体：前葉癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
前立腺：腺腫	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
皮膚／皮下：血管腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚／皮下：角化棘細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
皮膚／皮下：扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚／皮下：扁平上皮癌	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
皮膚／皮下：脂肪肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚／皮下：骨肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚／皮下：肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓：線維肉腫	0	0	0 (54)	0	0	0	0	1	0	0
脾臓：血管肉腫	0	0	0 (54)	0	2	2	0	0	1	3
胃：腺腫	0 (54)	0	0 (54)	0	1 (53)	0 (51)	0 (53)	0 (54)	0 (53)	0 (54)
胃：腺癌	0 (54)	0	0 (54)	0	0 (53)	0 (51)	1 (53)	0 (54)	0 (53)	0 (54)
胃：扁平上皮乳頭腫	0 (54)	1	0 (54)	0	0 (53)	1 (51)	0 (53)	0 (54)	0 (53)	1 (54)
胃：扁平上皮癌	0 (54)	0	0 (54)	0	0 (53)	1 (51)	0 (53)	0 (54)	0 (53)	0 (54)
胃：癌腫，NOS	0 (54)	0	0 (54)	0	1 (53)	0 (51)	0 (53)	0 (54)	0 (53)	0 (54)

（続く）

報告書番号：034413（続き 4）

製剤濃度 (%)	0（対照 1，無処置）		0（対照 2，プラセボ）		0.3		1		3	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腫瘍性病変を有する動物数（続き）										
検査動物数 [c]	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
精巣：ライディッヒ細胞腺腫	4	NA	0	NA	1	NA	1	NA	0	NA
子宮（頸部含む）：子宮内膜腺腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
子宮（頸部含む）：良性顆粒細胞腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
子宮（頸部含む）：平滑筋腫	NA	0	NA	2	NA	1	NA	1	NA	0
子宮（頸部含む）：腺性ポリープ	NA	0	NA	2	NA	0	NA	0	NA	0
子宮（頸部含む）：子宮内膜間質ポリープ	NA	5	NA	3	NA	3	NA	2	NA	3
子宮（頸部含む）：子宮内膜腺癌	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
子宮（頸部含む）：血管肉腫	NA	0	NA	5	NA	1	NA	0	NA	1
子宮（頸部含む）：平滑筋肉腫	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	1
子宮（頸部含む）：子宮内膜間質肉腫	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1
膣：平滑筋肉腫	NA	0 (54)	NA	0 (54)	NA	0	NA	1 (54)	NA	0
ジンバル腺：良性基底細胞腫	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
ジンバル腺：癌腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
その他 [d]										
肋骨：骨腫	NA	NA	NA	1 (1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
頭蓋腔：良性髄膜腫	NA	NA	NA	NA	0 (1)	NA	1 (1)	NA	NA	NA
横隔膜：血管肉腫	NA	NA	NA	0 (1)	NA	1 (1)	NA	NA	NA	NA
耳介：神経堤腫瘍	NA	1 (1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
大腿骨：血管肉腫	NA	NA	NA	NA	NA	1 (1)	NA	NA	NA	NA

（続く）

報告書番号：034413（続き 5）

製剤濃度 (%)	0（対照 1，無処置）		0（対照 2，プラセボ）		0.3		1		3	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腫瘍性病変を有する動物数（続き）										
検査動物数 [c]	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
その他 [d]										
下顎骨：骨肉腫	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0 (1)	NA	1 (2)
尾：肉腫，NOS	NA	0 (1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1 (1)
脊椎骨：血管肉腫	1 (1)	NA	0 (1)	NA	NA	NA	NA	NA	0 (1)	NA
脊椎骨：骨肉腫	NA	NA	NA	0 (1)	NA	NA	NA	0 (1)	NA	1 (1)
特記すべき所見										
剖検所見	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
病理組織学的所見－非腫瘍性病変										
検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
投与部位：膿瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
投与部位：表皮過形成，上皮	1	0	3	5	1	6	1	3	1	5
投与部位：炎症性細胞浸潤，真皮	44	47	35	49	44	51	42	50	48	50
投与部位：腫瘍浸潤／転移	0	1	1	1	1	1	0	0	2	0

[a] TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出した。
[b] 雄は投与 100 週，雌は 92 週の成績。対照 1 群は平均値を示し，対照 2 群及び各被験物質投与群は対照 1 群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。
[c] 検査例数が 55 例でない場合は（ ）内に示した。
[d] 剖検時にみられた肉眼所見部位で確認された腫瘍性病変であり，（ ）内に検査例数を示した。
対照群 1 に対する有意差　*p<0.05（log-rank test），##p<0.01（Dunnett test two-side）
NA：該当なし，－：特記すべき所見なし， NOS ：分類不能（Not otherwise specified）

2.6.7.11.3　がん原性試験　　重要な試験（2）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

報告書の題名：A 104-week Carcinogenicity Study of OPC-271 Ointment by Percutaneous Administration in Rats

動物種/系統：ラット/SD　　投与期間：104 週間　　報告書番号：034414

投与開始週齢：6 週齢　　投与方法：経皮（1 日 1 回，体表面積の 3%に塗布，カラー無）　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-02

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　溶媒/投与形態：ジファミラストプラセボ軟膏　　GLP 適用：適

対照群の処理：群 1：無処置
群 2：ジファミラストプラセボ

高用量の設定根拠：毒性指標による。

特記事項：2 年間投与を予定していたが，雄については対照 2（プラセボ）群の生存例が 19 例になった投与 99 週後に，雌については対照 1（無処置）群の生存例が 20 例になった投与 100 週に全て剖検した。

有意差検定は対照 1 群と被験物質投与群，対照 1 群と対照 2 群の組み合わせで行った。

トキシコキネティクスとして対照 2 群に雌雄各 5 例，被験物質投与群には雌雄各 8 例を追加した。

製剤濃度 (%)	0（対照 1，無処置）		0（対照 2，プラセボ）		0.3		1		3	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス/未変化体濃度 [a]										
C_{max}（ng/mL）　投与 1 日	NA	NA	NA	NA	5.632	17.21	13.18	32.48	20.05	59.55
投与 13 週	NA	NA	NA	NA	9.500	29.66	19.88	47.12	49.04	116.2
投与 26 週	NA	NA	NA	NA	9.330	17.94	17.31	58.16	42.13	115.6
AUC_{24h}（ng·h/mL）　投与 1 日	NA	NA	NA	NA	59.83	228.6	220.3	696.8	407.8	1167
投与 13 週	NA	NA	NA	NA	141.2	369.8	379.6	941.3	915.2	2339
投与 26 週	NA	NA	NA	NA	165.7	324.4	386.8	920.0	873.0	2419

（続く）

報告書番号：034414（続き 1）

製剤濃度 (%)	0（対照 1，無処置）		0（対照 2，プラセボ）		0.3		1		3	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数										
開始時	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
死亡/瀕死による屠殺	30	35	36	34	38	36	33	32	28	36
最終剖検例数	25	20	19	21	17	19	22	23	27	19
生存率（%）	45.5	36.4	34.5	38.2	30.9	34.5	40.0	41.8	49.1	34.5
体重（%）[b]	828 g	512 g	−7.1	−4.9	−12.8##	−1.2	−12.4##	−14.6	−24.8##	−15.4
摂餌量（%）[b]	36 g/day	30 g/day	0.0	−3.3	−5.6	+6.7	0.0	+6.7	−8.3	+3.3
腫瘍性病変を有する動物数										
検査動物数[c]	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
副腎：皮質腺腫	4	1	0	0	2	1	0	4	1	2
副腎：良性褐色細胞腫	9	7	13	4	11	2	9	12	3	5
副腎：悪性褐色細胞腫	3	0	1	0	1	0	1	0	2	0
副腎：皮質癌	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
投与部位（背部皮膚）：皮脂腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
投与部位（背部皮膚）：扁平上皮乳頭腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
骨髄（大腿骨）：血管腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髄（大腿骨）：血管肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胸骨：骨肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
小脳：悪性星状膠細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小脳：悪性顆粒細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
大脳：悪性細網症	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
大脳：悪性星状膠細胞腫	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
心臓：心内膜下神経鞘腫	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0

（続く）

報告書番号：034414（続き 2）

製剤濃度 (%)	0（対照 1，無処置）		0（対照 2，プラセボ）		0.3		1		3	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腫瘍性病変を有する動物数（続き）										
検査動物数[c]	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
血液リンパ細網系組織：悪性リンパ腫	1	0	2	2	0	0	2	0	1	0
血液リンパ細網系組織：組織球肉腫	1	0	1	0	0	1	0	0	4	1
血液リンパ細網系組織：大顆粒リンパ球性白血病	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸：腺癌	0	0 (54)	0	0 (54)	1 (53)	0	0	0	0	0
空腸：平滑筋腫	0 (48)	1 (48)	0 (50)	0 (52)	0 (49)	0 (54)	0 (51)	0 (50)	0 (50)	0 (51)
回腸（パイエル板）：腺腫	0 (43)	0 (47)	0 (46)	0 (51)	0 (47)	0 (48)	0 (51)	1 (51)	0 (46)	0 (49)
回腸（パイエル板）：平滑筋肉腫	0 (43)	0 (47)	0 (46)	0 (51)	0 (47)	0 (48)	1 (51)	0 (51)	0 (46)	0 (49)
腎臓：脂肪腫	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
腎臓：血管肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓：脂肪肉腫	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腎臓：腎芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肝臓：肝細胞腺腫	4	1	2	1	3	3	1	0	1	0
肝臓：肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肺（気管支）：細気管支肺胞上皮腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肺（気管支）：扁平上皮癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節，腋窩：線維肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節，腸間膜：血管肉腫	0 (54)	0	1	0	0	1 (54)	0	0	0 (54)	0

（続く）

報告書番号：034414（続き 3）

製剤濃度 (%)	0（対照 1，無処置）		0（対照 2，プラセボ）		0.3		1		3	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腫瘍性病変を有する動物数（続き）										
検査動物数[c]	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
乳腺：腺腫	0	2	0	0	0	3	0 (54)	1	0	0
乳腺：線維腺腫	3	32	0	29	1	26	0 (54)	40	1	32
乳腺：線維腺腫内肉腫	0	3	0	1	0	1	0 (54)	0	0	0
乳腺：腺癌	0	16	0	12	0	16	1 (54)	18	0	24
乳腺：腺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0 (54)	0	0	1
乳腺：線維腺腫内腺癌	0	2	0	5	0	7	0 (54)	7	0	5
乳腺：癌肉腫	0	0	0	1	0	0	0 (54)	0	0	0
鼻腔：皮脂腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻腔：扁平上皮癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
卵巣：悪性顆粒膜細胞腫	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
卵巣：骨肉腫	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
膵臓：腺房細胞腺腫	6	1	2	0	5	1	5	0	10	3
膵臓：ラ氏島細胞腺腫	9	4	14	4	11	1	11	5	8	2
膵臓：混合腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
膵臓：腺房細胞腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
膵臓：ラ氏島細胞癌	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
上皮小体：腺腫	2	0 (53)	1 (54)	0 (53)	0 (54)	0 (54)	0 (53)	0 (51)	0 (52)	1 (51)
下垂体：前葉腺腫	24	44	21	41	26	37	26	42	24	38
下垂体：中間葉腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
下垂体：中間葉癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体：前葉癌	0	0	0	2	0	0	0	0	2	2

（続く）

報告書番号：034414（続き 4）

製剤濃度 (%)	0（対照 1，無処置）		0（対照 2，プラセボ）		0.3		1		3	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腫瘍性病変を有する動物数（続き）										
検査動物数[c]	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
前立腺：腺腫	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
前立腺：腺癌	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
皮膚/皮下：皮脂腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚/皮下：線維腫	2	1	3	1	0	2	2	0	1	2
皮膚/皮下：角化棘細胞腫	2	0	2	0	1	0	2	0	0	0
皮膚/皮下：脂肪腫	2	0	0	1	0	0	4	0	0	1
皮膚/皮下：扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚/皮下：良性毛嚢上皮腫	0	0	1	1	0	0	0	0	2	0
皮膚/皮下：皮脂腺癌	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
皮膚/皮下：線維肉腫	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0
皮膚/皮下：脂肪肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚/皮下：悪性肥満細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脊髄，胸部：悪性星状膠細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓：血管肉腫	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
精巣：ライディッヒ細胞腫	1	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA
甲状腺：C 細胞腺腫	6 (48)	10 (46)	7 (45)	6 (52)	6 (48)	12 (50)	7 (48)	12 (48)	6 (49)	14 (49)
甲状腺：濾胞細胞腺腫	4 (48)	0 (46)	3 (45)	0 (52)	3 (48)	1 (50)	1 (48)	0 (48)	2 (49)	2 (49)
甲状腺：血管腫	0 (48)	0 (46)	1 (45)	0 (52)	0 (48)	0 (50)	0 (48)	0 (48)	0 (49)	0 (49)
甲状腺：C 細胞癌	0 (48)	2 (46)	1 (45)	0 (52)	1 (48)	0 (50)	2 (48)	1 (48)	1 (49)	1 (49)
甲状腺：濾胞細胞癌	1 (48)	0 (46)	0 (45)	0 (52)	0 (48)	0 (50)	0 (48)	0 (48)	0 (49)	0 (49)
膀胱：尿路上皮乳頭腫	0 (54)	0 (54)	0 (50)	0 (54)	0 (47)	0 (51)	1 (49)	0 (54)	1 (52)	0 (52)

（続く）

報告書番号：034414（続き 5）

製剤濃度 (%)	0（対照 1，無処置）		0（対照 2，プラセボ）		0.3		1		3	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腫瘍性病変を有する動物数（続き）										
検査動物数[c]	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
子宮（頸部含む）：顆粒細胞腫	NA	1	NA	2	NA	1	NA	0	NA	0
子宮（頸部含む）：平滑筋腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
子宮（頸部含む）：子宮内膜間質ポリープ	NA	8	NA	3	NA	3	NA	1	NA	4
子宮（頸部含む）：悪性神経鞘腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1
膣：顆粒細胞腫	NA	1 (47)	NA	0 (50)	NA	0 (51)	NA	0 (50)	NA	0 (48)
膣：扁平上皮癌	NA	1 (47)	NA	0 (50)	NA	0 (51)	NA	0 (50)	NA	0 (48)
ジンバル腺：腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
ジンバル腺：癌腫	0	0	3	0	2	0	0	0	0	0
その他[d]										
腹腔：線維肉腫	0 (1)	NA	NA	NA	0 (2)	0 (1)	NA	1 (1)	1 (2)	0 (3)
腹腔：横紋筋肉腫	1 (1)	NA	NA	NA	0 (2)	0 (1)	NA	0 (1)	0 (2)	0 (3)
腹腔：悪性神経鞘腫	0 (1)	NA	NA	NA	1 (2)	0 (1)	NA	0 (1)	0 (2)	0 (3)
口腔：扁平上皮癌	NA	NA	NA	NA	1 (1)	NA	NA	NA	NA	NA
下顎：皮脂腺癌	NA	NA	NA	0 (1)	NA	1 (1)	NA	NA	NA	NA
下顎：扁平上皮癌	NA	NA	NA	1 (1)	NA	0 (1)	NA	NA	NA	NA
上顎：扁平上皮癌	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1 (1)
腸間膜：悪性中皮腫	NA	1 (1)	NA	NA	NA	1 (1)	NA	NA	NA	NA
骨盤腔：悪性奇形腫	0 (1)	NA	NA	NA	NA	NA	1 (1)	NA	NA	NA
足蹠：角化棘細胞腫	0 (39)	0 (38)	0 (47)	1 (40)	0 (41)	0 (38)	0 (38)	0 (37)	0 (39)	0 (33)
足蹠：線維肉腫	0 (39)	0 (38)	0 (47)	0 (40)	0 (41)	0 (38)	0 (38)	0 (37)	2 (39)	2 (33)

（続く）

報告書番号：034414（続き 6）

製剤濃度 (%)	0（対照 1，無処置）		0（対照 2，プラセボ）		0.3		1		3	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腫瘍性病変を有する動物数（続き）										
検査動物数[c]	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
その他[d]										
尾：線維肉腫	NA	0 (2)	NA	0 (3)	NA	NA	NA	1 (2)	NA	0 (1)
胸腔：脂肪肉腫	NA	NA	NA	0 (1)	NA	1 (1)	NA	NA	NA	0 (1)
特記すべき所見										
剖検所見										
検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
投与部位（背部皮膚）：結節	0	0	3	0	2	0	0	0	1	0
病理組織学的所見－非腫瘍性病変										
検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
投与部位：潰瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
投与部位：線維化	1	0	1	0	2	0	1	0	3	1
投与部位：炎症細胞浸潤，真皮	1	0	0	2	0	0	0	0	1	0
投与部位：過形成，表皮	0	0	10	2	10	2	14	2	9	1
投与部位：腫瘍浸潤／転移	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0

[a] TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出した。。
[b] 雄は投与 96 週，雌は 100 週の成績。対照 1 群は平均値を示し，対照 2 群及び各被験物質投与群は対照 1 群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。
[c] 検査例数が 55 例でない場合は（ ）内に示した。
[d] 剖検時にみられた肉眼所見部位で確認された腫瘍性病変であり，（ ）内に検査例数を示した。
対照群 1 に対する有意差 ##p<0.01（Dunnett test two-side）
NA：該当なし，－：特記すべき所見なし

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：　重要な試験以外の試験

2.6.7.12　　重要な試験以外の試験（1）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ラット/SD	皮下（コーン油/溶液）	妊娠 7～17 日	0, 10, 30, 100	雌 6～7	母動物に関して，100 mg/kg で体重減少，10 mg/kg 以上で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。 胚・胎児に関して，100 mg/kg で着床後死亡数及び着床後死亡率の増加及び生存胎児数の減少傾向がみられた。さらに，低体重及び仙尾椎体の骨化遅延の傾向がみられ，中手骨の骨化遅延がみられた。30 mg/kg 以上で胸骨分節の骨化遅延及び心室中隔膜性部欠損がみられた。	027314	4.2.3.5.2-03
ウサギ/NZW	皮下（コーン油/溶液）	13 日間	0, 1, 3, 10, 30	雌 3	30 mg/kg で削痩，軟便，顕著な体重減少及び摂餌停止がみられた。投与 13 日に死亡（1 例）がみられた。 10 mg/kg で体重減少及び摂餌の停止が，3 及び 1 mg/kg で体重増加抑制及びわずかな摂餌量減少がみられた。	026930	4.2.3.5.2-04
ウサギ/NZW	皮下（コーン油/溶液）	妊娠 6～18 日	0, 1, 3, 10	雌 6～7	母動物に関して，10 mg/kg で流産，死亡，糞量減少，活動性低下及び体重減少がみられた。3 mg/kg 以上で摂餌量減少が，1 mg/kg 以上で体重増加抑制がみられた。 胚･胎児に関して，10 mg/kg で過剰腰椎体の増加傾向がみられた。3 mg/kg 以上で着床後死亡率の増加傾向及び生存児数の減少傾向がみられた。1 mg/kg 以上で完全過剰肋骨の増加又は増加傾向がみられた。	027464	4.2.3.5.2-05
ラット/SD	皮下（コーン油/溶液）	妊娠 7～授乳 21 日	0, 1, 10	雌 7～8	母動物に関して，妊娠期間に 1 mg/kg 以上で体重減少及び摂餌量減少がみられた。授乳期間に 10 mg/kg で体重増加抑制，摂餌量減少及び哺育不良が，1 mg/kg では体重増加抑制の傾向及び哺育不良がみられた。 出生児に関して，10 mg/kg で生存率低下，状態悪化，体重減少及び身体発育遅延がみられた。	029979	4.2.3.5.3-02

2.6.7.13　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

2.6.7.13　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（1）　被験物質：ジファミラスト（JAN）

報告書の題名：Fertility and Early Embryonic Development Study of OPC-271 Subcutaneously Administered to Rats
試験計画：ICH S5（R2）準拠：適　投与期間：　雄：交配 2 週間前から剖検前日まで　雌：交配 2 週間前から妊娠 7 日まで　報告書番号：027770
動物種/系統：SD ラット　交尾成立日：妊娠 0 日起算　CTD における記載箇所：4.2.3.5.1-01
投与開始週齢：　雄：10 週齢　雌：9 週齢　帝王切開日：妊娠 13 日
初回投与年月日：　雄：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　雌：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　投与方法：皮下投与　GLP 適用：適
溶媒/投与形態：コーン油/溶液
特記事項：なし
無毒性量：
F_0 雄　：1 mg/kg/日（一般毒性学的影響）　；10 mg/kg/ 日（生殖）
F_0 雌　：10 mg/kg/日（一般毒性学的影響）　；10 mg/kg/ 日（生殖）
F_1 胚　：10 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	1	10	100
F_0 雄				
トキシコキネティクス [a]				
未変化体　C_{max}（ng/mL）	NA	46.38	418.3	1675
未変化体　AUC_{24h}（ng·h/mL）	NA	572.5	4699	27430
評価動物数	20	20	20	20
死亡動物数	0	0	0	3[b]
切迫屠殺動物数	0	0	0	0

（続く）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	1	10	100
F_0 雄（続き）					
一般状態	自発運動の低下	0	0	0	3
	体温低下	0	0	0	3
	下痢	0	0	0	14
	創傷	0	0	0	2
剖検	胸腺萎縮	0	0	0	3
	腺胃粘膜の暗赤色斑	0	0	0	1
	精巣萎縮	0	0	0	1
	精巣上体萎縮	0	0	0	3
	精嚢腺萎縮	0	0	0	4
	腹側前立腺萎縮	0	0	0	3
体重（%）[c]		580 g	−2.6	−18.6**	−35.9**
体重増加量（%）[c]		213 g	−5.6	−50.7	−96.7
摂餌量（%）[d]		25.7 g/日	−6.2	−12.5*	−33.9**
精巣重量（g）		3.39	3.59	3.60	3.15
精巣上体重量（mg）		1262	1303	1270	1037*
精嚢重量（g）		2.28	2.29	2.20	1.73**
腹側前立腺（mg）		712	740	657	429**
精巣上体尾部重量	右（mg）	320	326	316	252*
	左（mg）	292	313	300	228*

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	1	10	100
F_0 雄（続き）				
精子運動性				
運動精子率（%）	91.5	90.6	91.3	74.6**
前進精子率（%）	46.0	42.4	41.6	25.2**
基準点移動速度（μm/s）	170.0	165.1	162.1	134.4**
最短距離移動速度（μm/s）	109.3	105.6	105.7	86.7**
総移動速度（μm/s）	377.4	369.7	368.1	300.7**
精子頭部の振幅（μm）	22.4	22.5	22.1	19.0*
精子頭部の振動数（Hz）	31.4	31.8	31.5	29.5
精子形態				
総異常精子率（%）	1.3	2.2	2.0	20.2**
頭部異常率（%）	1.3	2.1	1.9	19.8**
尾部異常率（%）	0.0	0.1	0.1	0.4
精子数 精巣上体尾部 左（× 10^6）	249.9	270.6	262.8	166.5*
精子数／精巣上体尾部重量 左（× 10^6/g）	828	870	876	627*

（続く）

投与量（mg/kg/日）			0（対照）	1	10	100
F_0 雌						
トキシコキネティクス [e]						
未変化体	C_{max}（ng/mL）		NA	55.57	518.6	4202
	AUC_{24h}（ng·h/mL）		NA	911.2	7179	62230
評価動物数			20	20	20	20
死亡動物数			0	0	0	4 [f]
切迫屠殺動物数			0	0	0	0
一般状態	交配前	自発運動の低下	0	0	0	5
		体温低下	0	0	0	4
		腹部膨満	0	0	0	2
		被毛の汚れ	0	0	0	3
		下痢	0	0	0	15
	妊娠期		–	–	–	–
剖検		胸腺萎縮	0	0	0	3
		腺胃粘膜の暗赤色斑	0	0	0	4
		消化管拡張	0	0	0	1
体重（%）		交配前 [g]	239 g	−0.4	−4.2	−12.1**
		妊娠期 [h]	302 g	−0.7	−2.0	−10.9
体重増加量（%）		交配前 [g]	29 g	−6.9	−34.5	−100.0
		妊娠期 [h]	58 g	0.0	+6.9	−1.7
摂餌量（%）		交配前 [g]	16.9 g/日	+4.7	−2.4	−3.6
		妊娠期 [h]	25.3 g/日	−2.0	+2.4	+3.6
平均発情期回数		交配前	3.5	3.7	3.6	1.8**
		休薬後 [i]	NA	NA	NA	2.8

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	1	10	100
生殖能力				
第一交配（各投与群における雌雄の交配）				
評価雌雄動物数	20	20	20	19
交尾動物数	20	20	19	4
交尾率（%）	100.0	100.0	95.0	21.1##
平均交配所要日数	2.5	3.0	2.8	3.0
妊娠動物数	20	19	16	1
受胎率（%）	100.0	95.0	84.2	25.0##
平均黄体数	14.0	14.6	16.4**	18.0
平均着床数	13.2	14.1	15.8**	17.0
着床率（%）	94.6	96.3	96.3	94.4
平均着床前死亡率（%）	5.4	3.7	3.7	5.6
平均着床後死亡率（%）	5.0	4.6	10.2	11.8
平均生存胚数	12.5	13.4	14.3*	15.0

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	1	10	100
第二交配（休薬期間後の 100 mg/kg/日群の雌と受胎能力が認められた対照群の雄との交配）				
評価雌動物数	0	0	0	12
交尾動物数	NA	NA	NA	12
交尾率（%）	NA	NA	NA	100.0
平均交配所用日数	NA	NA	NA	3.1
妊娠動物数	NA	NA	NA	11
受胎率（%）	NA	NA	NA	91.7
平均黄体数	NA	NA	NA	14.7
平均着床数	NA	NA	NA	14.5
着床率（%）	NA	NA	NA	98.7
平均着床前死亡率（%）	NA	NA	NA	1.3
平均着床後死亡率（%）	NA	NA	NA	8.2
平均生存胚数	NA	NA	NA	13.4

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	1	10	100
追加交配（100 mg/kg/日群の未交尾雄と未処置雌との交配）				
評価雄動物数	0	0	0	18[j]
平均交配所用日数	NA	NA	NA	4.4
交尾動物数	NA	NA	NA	11
交尾率（%）	NA	NA	NA	64.7
受胎動物数	NA	NA	NA	7
受胎率（%）	NA	NA	NA	63.6
平均黄体数[k]	NA	NA	NA	14.4
平均着床数[k]	NA	NA	NA	12.7
着床率（%）[k]	NA	NA	NA	85.1
平均着床前死亡率（%）[k]	NA	NA	NA	14.9

NA：該当なし，–：特記すべき所見なし
[*]p≤0.05，[**]p≤0.01（対照群に対する有意差は実測値に基づく。Bartlett の等分散検定の後，Dunnett の検定又は Dunnett 型の順位和検定）
[##]p≤0.01（対照群に対する有意差は実測値に基づく，Fisher の正確確率検定）
[a] ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験（報告書番号 025360）における雄の 4 週データを引用。
[b] Day 19, 30, 39 に死亡
[c] 投与 78 日。体重増加量は投与開始日との差。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。
[d] 投与 11 日。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。
[e] ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験（報告書番号 025360）における雌の 4 週データを引用。
[f] Day 15，18，28，41 に死亡。
[g] 体重及び体重増加量は投与 15 日，摂餌量は投与 11 日。体重増加量は投与初日との差。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。
[h] 体重及び体重増加量は第一交配時の妊娠 13 日，摂餌量は妊娠 12 日。100 mg/kg/日群は交尾した 1 匹のデータ。体重増加量は妊娠 0 日との差。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。
[i] 休薬させた 12 匹のデータ。
[j] 交配 4 日に，交尾が確認されていない交配雄動物が 1 匹死亡したため，交配相手の雌動物は生殖能力に関する評価から除外し，17 匹で評価。
[k] 交配ペアである未処理雌の帝王切開所見。

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：　胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.14.1　生殖発生毒性試験　　胚・胎児発生に関する試験　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

報告書の題名：Embryo-Fetal Development Study of OPC-271 Subcutaneously Administered to Rats

試験計画：ICH S5(R2)　準拠：適
動物種/系統：SD ラット
試験（交配）開始週齢：13 週齢
初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：　妊娠 7～17 日
交尾成立日：妊娠 0 日起算
帝王切開日：妊娠 20 日
投与方法：皮下投与
溶媒/投与形態：コーン油/溶液

報告書番号：027637
CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-01

GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：
F_0 雌　　：1 mg/kg/日（一般毒性学的影響）；10 mg/kg/ 日（生殖）
F_1 胎児　　：10 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	1	10	100
F_0 雌					
トキシコキネティクス [a]					
未変化体	C_{max} (ng/mL)	NA	55.57	518.6	4202
	AUC_{24h}（ng·h/mL）	NA	911.2	7179	62230
妊娠動物数		20	20	19	19
死亡及び切迫屠□殺動物数		0	0	0	0
流産あるいは早産		0	0	0	0
全胚吸収数		0	0	0	3
一般状態	自発運動の低下	0	0	0	1
	膣出血	0	0	0	1
	被毛の汚れ	0	0	0	1
	下痢	0	0	0	1

（続く）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	1	10	100
評価 F_0 母動物数		20	20	19	19
体重（%）[b]	妊娠 7 日	292 g	−0.7	−0.3	−0.3
	妊娠 17 日	356 g	−3.4	−9.8**	−21.1**
	妊娠 20 日	399 g	−2.5	−7.5**	−20.6**
体重増加量（%）[b]	妊娠 20 日	107 g	−7.5	−27.1	−75.7
摂餌量（%）[b]	妊娠 7 日	24.3 g/日	−7.4	−28.0**	−58.8**
	妊娠 17 日	27.6 g/日	−1.1	+4.3	−14.9
剖検	腺胃粘膜の暗赤色斑	0	0	0	2
平均黄体数		14.2	14.3	13.9	14.5
平均着床数		13.4	13.2	13.1	13.6
着床率（%）		94.2	91.1	93.5	93.7
平均着床前死亡率（%）		5.8	8.9	6.5	6.3
F_1 胎児					
評価 F_0 母動物数		20	20	19	19
生存胎児数		251	252	232	205
平均生存胎児数		12.6	12.6	12.2	10.8
着床痕のみ		0	0	0	39
早期吸収胚		16	11	16	14
後期吸収胚		0	0	0	0
浸軟胎児		0	0	0	0
死亡胎児		0	0	0	0
平均着床後死亡率（%）		6.1	4.1	6.6	21.4

（続く）

投与量（mg/kg/日）			0（対照）	1	10	100
F_1 胎児						
評価 F_0 母動物数			20	20	19	16
評価胎児数			251	252	232	205
性比（雄／全胎児）			0.53	0.47	0.54	0.50
体重（%）[b]	雄		3.92 g	+1.5	−0.8	−4.6
	雌		3.67 g	+1.4	+0.8	−2.7
外形異常を有する胎児の出現率（%）			0.4	0.0	0.7	0.4
内臓検査						
評価胎児数			120	NA	112	98
内臓異常を有する胎児の出現率（%）			0.8	NA	0.8	2.7
心室中隔膜性部欠損 [異常児数（平均 % ）]			0 (0.0)	NA	0 (0.0)	3 (2.7)
内臓変異を有する胎児の出現率（%）			0.8	NA	1.1	1.8
骨格検査						
評価胎児数			131	NA	120	107
骨格異常を有する胎児の出現率（%）			0.0	NA	0.0	1.8
骨格変異を有する胎児の出現率（%）			19.9	NA	17.1	28.7
骨化	骨化数	胸骨分節	5.4	NA	5.2	4.5##
		中手骨	7.3	NA	7.1	6.7##
	未骨化胎児数	舌骨	14	NA	22	6
		胸椎体	0	NA	2	2

NA：該当なし，–：特記すべき所見なし

*p≤0.05，**p≤0.01（対照群に対する有意差は実測値に基づく，Bartlett の等分散検定の後，Dunnett の検定又は Dunnett 型の順位和検定）

p≤0.01（対照群に対する有意差は実測値に基づく，F 検定の後，Student’s t-検定）

[a] ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験（報告書番号 025360）における雌の 4 週データを引用。

[b] 体重増加量は妊娠 7 日との差。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

報告書の題名：Embryo-Fetal Development Study of OPC-271 Subcutaneously Administered to Rabbits

試験計画：ICH S5(R2)　準拠：適
投与期間：　妊娠 6～18 日
交尾成立日：妊娠 0 日起算
報告書番号：027874

動物種/系統：Kbl:NZW ウサギ
帝王切開日：妊娠 28 日
CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-02

試験（交配）開始週齢：16 週齢
投与方法：皮下投与

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
溶媒/投与形態：コーン油/溶液
GLP 適用：適

特記事項：なし

無毒性量：

F_0 雌　　：0.3 mg/kg/日（一般毒性学的影響）；1 mg /kg/日（生殖）

F_1 胎児　　：1 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	0.1	0.3	1	3
F_0 雌					
トキシコキネティクス [a]					
未変化体　C_{max} (ng/mL)	NA	3.934	10.47	35.00	163.6
AUC_{24h}（ng·h/mL）	NA	80.13	214.6	700.3	3256
妊娠動物数	18	17	17	19	20
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0
流産数	0	0	0	0	2[b]
早産数あるいは全胚吸収数	0	0	0	0	0
一般状態　糞量減少	0	0	0	2	10
剖検	–	–	–	–	–

（続く）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	0.1	0.3	1	3
評価 F_0 母動物数		18	17	17	19	20
体重（%）[c]	妊娠 6 日	3.34 kg	0.0	+0.6	+0.3	−0.3
	妊娠 18 日	3.49 kg	−0.9	−0.3	−0.3	−5.2**
	妊娠 28 日	3.66 kg	+0.3	+0.5	+1.4	−0.3
体重増加量（%）[c]	妊娠 28 日	0.32 kg	+3.1	0.0	+12.5	0.0
摂餌量（%）[c]	妊娠 7 日	158 g/日	+3.8	+5.7	−6.3	−31.6*
	妊娠 18 日	143 g/日	−3.5	−5.6	−4.9	−16.1
	妊娠 28 日	137 g/日	−1.5	−1.5	+3.6	0.0
平均黄体数		9.4	9.5	8.9	8.3	9.7
平均着床数		8.6	8.9	8.0	7.4	8.8
着床率（%）		89.8	92.8	89.0	87.4	90.6
平均着床前死亡率（%）		10.2	7.2	11.0	12.6	9.4
F_1 胎児						
評価 F_0 母動物数		18	17	17	19	18
生存胎児数		147	137	129	121	135
平均生存胎児数		8.2	8.1	7.6	6.4	7.5
着床痕のみ		0	0	0	0	0
早期吸収胚数		5	7	4	13	5
後期吸収胚数		2	3	3	2	7
浸軟胎児数		0	4	0	4	4
死亡胎児数		0	0	0	0	8
平均着床後死亡率（%）		3.9	9.1	4.9	11.5	14.3

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	0.1	0.3	1	3
F_1 胎児					
評価 F_0 母動物数	18	17	17	19	18
評価胎児数	147	137	129	121	135
性比（雄／全胎児）	0.46	0.42	0.46	0.56	0.52
体重（%）[c] 雄	33.9 g	+1.8	+7.4	+9.7	−1.2
雌	34.3 g	−2.3	+1.5	+2.6	−3.8
外形異常を有する胎児の出現率（%）	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0
内臓検査					
評価胎児数	147	137	129	121	135
内臓異常を有する胎児の出現率（%）	3.4	0.7	0.0	1.4	0.0
内臓変異を有する胎児の出現率（%）	3.9	5.6	5.9	4.3	12.9
骨格検査					
評価胎児数	147	NA	129	121	135
骨格異常を有する胎児の出現率（%）	1.9	NA	0.0	2.1	1.5
骨格変異を有する胎児の出現率（%）	65.2	NA	64.6	71.6	81.9
過剰腰椎 [異常児数（平均 % ）]	18 (13.3)	NA	27 (19.4)	33 (24.5)	48 (38.8[#])
完全過剰肋骨 [異常児数（平均 % ）]	84 (56.0)	NA	66 (49.0)	62 (53.8)	93 (72.9)
骨化	–	NA	–	–	–

NA：該当なし，–：特記すべき所見なし

*p≤0.05，**p≤0.01（対照群に対する有意差は実測値に基づく，Bartlett の等分散検定の後，Dunnett の検定又は Dunnett 型の順位和検定）

[#] p≤0.05（対照群に対する有意差，Wilcoxon’s 検定）

[a] 雌ウサギの 13 日間反復皮下投与トキシコキネティクス試験（報告書番号 028047）における投与 13 日のデータを引用。

[b] 妊娠 20，23 日に流産

[c] 体重増加量は妊娠 6 日との差。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

2.6.7.15　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

2.6.7.15　　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（1）　被験物質：ジファミラスト

報告書の題名：Study for Effects of OPC-271 Administered Subcutaneously on Prenatal and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats

試験計画：ICH S5(R2)　準拠：適　　投与期間：　妊娠 7 日～分娩後 20 日　　報告書番号：030810

動物種/系統：SD ラット　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.3-01

試験（交配）開始週齢：雄：11-13 週齢　　投与方法：皮下投与

雌：10-12 週齢　　溶媒/投与形態：コーン油/溶液　　GLP 適用：適

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　同腹児数の調整/非調整：4 匹/性/腹

特記事項：なし

無毒性量：

F_0 雌　　：0.3 mg/kg/日（一般毒性学的影響）；3 mg/kg/ 日（生殖）

F_1 雌雄　　：3 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	0.1	0.3	3
F_0 雌					
トキシコキネティクス [a]					
未変化体	C_{max} (ng/mL)	NA	5.913	16.01	149.8
	AUC_{24h}（ng·h/mL）	NA	111.5	320.8	3002
妊娠動物数		21	22	22	22
死亡及び切迫屠□殺動物数		0	0	0	0
流産あるいは全胚吸収数		0	0	0	0
一般状態	妊娠期	–	–	–	–
	授乳期	–	–	–	–
体重（%）	妊娠期 [b]	388 g	0.0	+0.3	−4.6
	授乳期 [c]	347 g	−2.0	+0.3	−2.3
体重増加量（%）	妊娠期 [b]	141 g	−1.4	−2.1	−14.9#
	授乳期 [c]	65 g	−27.7*	−15.4	−30.8**
摂餌量（%）	妊娠期 [b]	26.8 g/日	+4.1	+0.7	−3.4
	授乳期 [d]	60.8 g/日	+1.3	+2.1	+6.3

（続く）

投与量（mg/kg/日）			0（対照）	0.1	0.3	3
剖検	肺の暗赤色斑		0	0	0	1
平均妊娠期間（日数）			21.8	21.9	22.0	21.5[#]
出産率（%）			100.0	100.0	100.0	90.9
分娩・哺育	分娩遅延		0	0	0	2
	哺育不良/出生児の散乱		3	0	3	1
	哺育不良/全出生児の死亡		2	0	3	1
F_1 出生児（離乳前）						
評価 F_0 母動物数			21	22	22	22
平均着床数			15.7	14.5	14.7	14.0
平均出産児数			14.9	13.3	13.7	14.2
平均出生児数			13.8	13.1	12.4	13.9
平均死産児数			1.1	0.2	1.3	0.3
出生率（%）			88.3	90.5	83.8	91.4
出生 4 日後生存率（%）			84.9	98.2	82.4	93.7
離乳率（%）			100.0	99.4	99.3	99.3
性比（雄/全出生児）			0.45	0.46	0.46	0.50
体重（%）[e]	出生日	雄	6.18 g	+6.6	+3.6	–3.7
		雌	5.85 g	+6.0	+2.4	–4.3
	出生 21 日	雄	58.0 g	+3.3	+6.4	−0.2
		雌	56.1 g	+3.4	+4.6	−0.4
外形異常を有する出生児の出現率（%）			0.0	0.0	0.0	0.0
一般状態			–	–	–	–

（続く）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	0.1	0.3	3
F_1 出生児（離乳前）					
身体発育分化 [f]					
耳介の開展	雄（日）	4.0	4.0	4.0	4.0
	雌（日）	4.0	4.0	4.0	4.0
腹部毛生	雄（日）	8.9	8.6	8.6	9.1
	雌（日）	9.0	8.7	8.6	9.3
切歯萌出	雄（日）	10.2	9.8	9.8	10.7
	雌（日）	10.2	9.9	9.9	10.6
眼瞼開裂	雄（日）	15.0	15.0	15.0	15.3
	雌（日）	15.2	15.1	15.0	15.3
感覚機能 [g]					
正向反射	雄（%）	72.4	79.5	78.7	72.4
	雌（%）	66.1	76.6	84.2	56.6
背地走性	雄（%）	100.0	98.9	97.4	100.0
	雌（%）	100.0	100.0	98.7	100.0
離乳時剖検		–	–	–	–
F_1 雄（離乳後）					
評価動物数		37	44	36	38
一般状態		–	–	–	–
体重（%） [h]		417 g	+2.2	+2.2	+0.5
評価動物数	行動検査	18	22	17	19
感覚機能 [i]		–	–	–	–
オープンフィールド試験		–	–	–	–
条件付け回避反応		–	–	–	–
剖検		–	–	–	–

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	0.1	0.3	3
評価動物数　　性分化	19	22	19	19
包皮の分離（平均日齢）	40	40	40	41
交尾動物数	19	21	17	19
交尾率（%）	100.0	95.5	89.5	100.0
受胎動物数	19	20	17	19
受胎率（%）	100.0	95.2	100.0	100.0
剖検	–	–	–	–
F_1 雌（離乳後）				
評価動物数	37	44	38	38
一般状態	–	–	–	–
体重（%）[h]	251 g	+0.8	0.0	+2.8
評価動物数　　行動検査	18	22	19	19
感覚機能[i]	–	–	–	–
オープンフィールド試験	–	–	–	–
条件付け回避反応	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–
評価動物数　　性分化	19	22	19	19
膣開口（平均日齢）	34	34	33	34
平均交配所要日数	4.5	2.7	4.7	3.1
交尾動物数	19	21	17	19
交尾率（%）	100.0	95.5	89.5	100.0
妊娠動物数	19	20	17	19
受胎率（%）	100.0	95.2	100.0	100.0

（続く）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	0.1	0.3	3
一般状態		–	–	–	–
体重（%）[e]	妊娠 0 日	287 g	–0.7	+2.1	+2.8
	妊娠 13 日	347 g	–0.3	+2.3	+3.7
剖検		–	–	–	–
平均黄体数		15.6	16.0	16.9	16.1
平均着床数		14.9	14.4	14.9	14.9
平均着床前死亡率（%）		4.2	9.9	11.4	6.3
平均着床後死亡率（%）		5.1	3.6	4.4	5.5
平均生存胚数		14.2	13.8	14.3	14.1

NA：該当なし，–：特記すべき所見なし

**p≤0.01（対照群に対する有意差は実測値又は対数変換値に基づく，Bartlett の等分散検定の後，Dunnett の検定又は Steel の検定）

#p≤0.05（対照群に対する有意差は実測値に基づく，Steel の検定）

[a] 雌ラットの 4 週間反復皮下投与トキシコキネティクス試験（報告書番号 030740）における 4 週データを引用。

[b] 妊娠 19 日。体重増加量は妊娠 0 日との差。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差をで示す。

[c] 授乳 18 日。[d] 授乳 14 日。体重増加量は出生 0 日との差。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

[e] 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。F_0 雌の腹単位で評価。

[f] 陽性率が 100%を示す平均日齢。F_0 雌の腹単位で評価。

[g] 出生 11 日。平均陽性率を示す。F_0 雌の腹単位で評価。

[h] 出生 70 日。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

[i] 視覚性置き直し反射，瞳孔反射，プレイヤー反射及び痛覚反応を評価。

2.6.7.16　幼若動物を用いた試験

2.6.7.16.1　幼若動物を用いた試験　　重要な試験以外の試験　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg/日)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ラット/SD（投与開始時25日齢）	1%軟膏，3%軟膏／経皮（体表面積の3%又は10%に塗布），胴着有	3週	雄：0白色ワセリン），4.82, 14.47, 46.59 雌：0白色ワセリン），5.07, 15.38, 49.06	雄5，雌5	主試験である8週間投与試験の用量設定のために実施した。 特記すべき所見及び異常は，いずれの投与量においても認められなかった。 主試験の高用量は，3%軟膏を体表面の10%に塗布する用量が適切であると判断した。	029903	4.2.3.5.4-03 (参考資料)
ラット/SD（投与開始時4日齢）	皮下（コーン油に溶解）	4週	0，1，10，30，100	雄8，雌8	主試験である10週間投与試験の用量設定のために実施した。 100 mg/kg/日：投与4日において，死亡（雄1例，雌2例）及び瀕死（雄7例，雌6例）が認められたため，投与を中断し，切迫屠□殺した。 30 mg/kg/日：投与5日において，死亡（雄1例，雌1例）が認められた。雌雄で体重増加抑制及び脾臓重量の低下が認められた。 10 mg/kg/日：雌雄で体重増加抑制が認められた。雄で脾臓重量の低下が認められた。 1 mg/kg/日： 特記すべき所見は認められなかった。 主試験の高用量は，明瞭な毒性変化の予想される10 mg/kg/日と判断した。	029904	4.2.3.5.4-04 (参考資料)

2.6.7.16.2　幼若動物を用いた試験　　重要な試験（1）　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

報告書の題名：　Eight-week Repeated Percutaneous Dose Toxicity Study of OPC-271 Ointments With a 4-week Recovery Test in Juvenile Rats

動物種/系統：ラット/SD
投与開始日齢：25 日齢
初回投与年月日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（主群，回復群）
20[redacted] 年 [redacted] 日 [redacted] 日（トキシコキネティクス群）

投与期間：8 週間
休薬期間：　4 週間
投与方法：経皮（1 日 1 回，体表面積の 10%に塗布，胴着有）
対照群の処理：　群 1：白色ワセリン
群 2：ジファミラストプラセボ

報告書番号：030395
CTD における記載箇所：4.2.3.5.4-01
GLP 適用：適

特記事項：　有意差検定は対照 1 群と被験物質投与群の多重比較，対照 1 群と対照 2 群の 2 群間比較 の組み合わせで行った。幼若動物は以下の 3 群に振り分けた。群 A：主群及び回復群　（投与期間終了時の剖検 + 4 週間休薬後の剖検），群 B：行動・身体機能・生殖機能観察群，群 C：トキシコキネティクス群　（投与初日及び 8 週目）。

無毒性量：　　雄 3 %（38.52 mg/kg/日）　雌 0.3 %（4.23 mg/kg/日）

製剤 (%)		0 (群 1)		0 (群 2)		0.3		1		3	
投与量 (mg/kg/ 日)		雄: 0 雌: 0		雄: 0 雌: 0		雄: 3.76 雌: 4.23		雄: 12.56 雌: 14.32		雄: 38.52 雌: 43.83	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	群 A：主群 + 回復群	15	15	15	15	10	10	10	10	15	15
	群 B：行動・身体機能・生殖機能観察群	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	群 C：トキシコキネティクス群	NA	NA	6	6	18	18	18	18	18	18
未変化体体血漿中濃度 [a]：											
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	9.974	14.58	26.15	29.23	28.95	41.71
	投与 8 週	NA	NA	NA	NA	6.644	14.38	22.13	41.52	37.04	74.96
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	186.1	259.5	488.8	623.9	574.3	754.9
	投与 8 週	NA	NA	NA	NA	117.9	248.6	369.8	817.2	731.8	1440

製剤 (%)		0 (群 1)		0 (群 2)		0.3		1		3	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	群 A：主群＋ 回復群	15	15	15	15	10	10	10	10	15	15
	群 B：行動・身体機能・生殖機能観察群	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
全身毒性											
死亡		0	0	1 [b]	0	0	0	0	0	0	0
一般状態		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
体重（%）[c]	投与 1 日	78 g	72 g	+1.3	+1.4	0.0	+1.4	0.0	+1.4	+1.3	+1.4
	投与 8 週	370 g	246 g	+1.9	+2.0	+2.7	–2.8	+3.0	–7.7*	–5.1	–15.4**
摂餌量（%）[c]	投与 1 日	11.2 g	10.3 g	+2.7	+2.9	+5.4	–2.9	+5.4	+1.0	+1.8	–1.0
	投与 8 週	27.9 g	22.8 g	+2.2	+0.9	+3.2	–1.8	+0.7	–3.9	–1.4	–8.3*
眼科検査 [d]		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
機能観察総合評価法 [e]	握力 (kg)	0.259	0.250	0.263	0.250	0.276	0.244	0.257	0.242	0.265	0.221*
条件付け回避反応 [f]		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学検査		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査 [d]		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量（投与 8 週時）	胸腺 (mg)	383	348	395	432	425	373	363	310	340	266*
	胸腺 (mg%)	112.9	153.8	108.8	178.9[#]	125.8	168.4	109.9	143.8	106.4	137.4
	脾臓 (mg)	0.609	0.502	0.640	0.495	0.628	0.459	0.562	0.453	0.554	0.366**
	脾臓 (mg%)	0.180	0.221	0.177	0.209	0.186	0.209	0.170	0.209	0.172	0.188*
病理組織学的検査		–	–	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–
局所毒性		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

製剤 (%)	0 (群 1)		0 (群 2)		0.3		1		3	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数　群 B：行動・身体機能・生殖機能観察群	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
生殖機能										
性成熟分化	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
性周期	NA	–	NA	–	NA	–	NA	–	NA	–
交配検査	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
交配検査後剖検（未交尾雌及び雄）	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
帝王切開	NA	–	NA	–	NA	–	NA	–	NA	–
初期胚検査	NA	–	NA	–	NA	–	NA	–	NA	–
回復性の評価										
動物数	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 5	雌 5
体重 (%) [c]：　回復 4 週	490 g	303 g	–0.4	–2.0	+2.9	–0.3	+6.3	–1.3	+0.4	–8.9
摂餌量 (%) [c]：回復 4 週	30.0 g	21.2 g	+1.3	–2.4	–0.3	+5.2	+6.0	+5.7	+5.0	0.0
機能観察総合評価法 [e]：　握力 (kg)	0.508	0.437	0.519	0.396	0.544	0.391	0.537	0.365**	0.518	0.369*

NA：該当なし，–：特記すべき所見なし

[#] p≤0.05（対照群に対する有意差は実測値に基づく，F 検定の後，Student’s t 検定）

*p≤0.05，**p≤0.01（対照群に対する有意差は実測値に基づく，Bartlett の等分散検定の後，Dunnett の検定）

a：TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出した。

b：トキシコキネティクス群のプラセボ群で雄 1 例が投与 38 日に死亡した。剖検で肺に浮腫がみられたが，胴着による圧迫はなく，死因は不明であった。

c：対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

d：群 A の全例について，投与開始前，投与期間中は投与 8 週及び回復期間中は回復 4 週に実施した。

e：群 A の全例について投与 4 から 5 週，群 B の全例について回復 4 から 5 週に実施した。

f：群 A の全例について投与 6 から 7 週，群 B の全例について回復 4 から 5 週に実施した。

報告書の題名： Ten-week Repeated Subcutaneous Dose Toxicity Study of OPC-271 With a 4-week Recovery Test in Neonatal Rats

動物種/系統：
ラット / SD
投与開始日齢：4 日齢
初回投与年月日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（主群，回復群）
20[redacted] 年 [redacted] 日 [redacted] 日（トキシコキネティクス群）

投与期間：10 週間
休薬期間：　4 週間
投与方法：皮下（1 日 1 回，投与容量：1 mL/kg）
対照群の処理：コーン油

報告書番号：030663
CTD における記載箇所：4.2.3.5.4-02
GLP 適用：適

特記事項：　幼若動物は以下の 2 群に振り分けた。群 A：主群及び回復群　（投与期間終了時の剖検 ＋4 週間休薬後の剖検），群 B：トキシコキネティクス群
中枢神経系への影響：　雌雄 10 mg/kg/日まで中枢神経系の機能及び器官・組織に影響なし

投与量 (mg/kg/day)		0（対照）		1		3		10	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数：　群 A：主試験群 (試験群 + 回復群)		**雄 15 (10 + 5)**	**雌 15 (10 + 5)**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 15 (10 + 5)**	**雌 15 (10 + 5)**
群 B：トキシコキネティクス群		6	6	18	18	18	18	18	18
未変化体血漿中濃度[a]：									
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NA	NA	126.2	204.9	432.2	365.1	817.3	1067
	投与 10 週	NA	NA	67.37	83.46	166.4	214.7	593.2	541.3
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 1 日	NA	NA	2016	1900	6563	5495	14800	17660
	投与 10 週	NA	NA	1231	1458	2472	3818	7347	10240

投与量 (mg/kg/day)			0（対照）		1		3		10	
性			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数　群 A：主群＋　回復群			15	15	10	10	10	10	15	15
一般状態			–	–	–	–	–	–	–	–
体重（%）[b]		投与 1 日	11.8 g	11.4 g	–1.7	–3.5	+2.5	+0.9	–0.8	0.0
		投与 7 日	27.0 g	26.4 g	–1.1	–5.3	–2.6	–5.7	–11.9**	–14.8**
		投与 36 日	218 g	174 g	+4.1	+1.1	+2.3	–2.3	–6.0	–8.0**
		投与 70 日	492 g	282 g	–0.6	–1.1	–5.1	–7.1*	–15.4**	–10.3**
摂餌量（%）[b]		投与 22 日	10.5 g	10.1 g	+8.6	+3.0	–2.9	–4.0	+1.9	–10.9**
		投与 70 日	32.7 g	20.4 g	–2.4	+2.5	–7.3	–5.9	–15.0**	+3.9
機能観察総合評価法[c]			–	–	–	–	–	–	–	–
条件付け回避反応[d]			–	–	–	–	–	–	–	–
剖検			–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	（投与 10 週）	脳 (g)	2.15	1.98	2.12	1.93	2.12	1.92	2.01**	1.91*
		脳 (%)	0.448	0.724	0.430	0.689	0.453	0.730	0.492	0.751
病理組織学的検査			–	–	–	–	–	–	–	–

投与量 (mg/kg/day)	0（対照）		1		3		10	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脳の形態計測								
検査例数 [e]	3	3	NA	NA	NA	NA	6	6
大脳の長さ (mm)	15.19	15.36	NA	NA	NA	NA	15.39	14.86
小脳の長さ (mm)	5.95	6.14	NA	NA	NA	NA	6.31	6.13
大脳の面積 (mm^2)	100.8	97.4	NA	NA	NA	NA	101.7	95.5
新小脳の面積 (mm^2)	19.4	18.2	NA	NA	NA	NA	19.0	17.4
左前頭皮質の厚さ (μm)	2216	2337	NA	NA	NA	NA	2228	2110
左頭頂皮質の厚さ (μm)	1978	2152	NA	NA	NA	NA	1956	1999
脳梁の厚さ (μm)	411	351	NA	NA	NA	NA	372	387
左線条体の幅 (μm)	3791	3917	NA	NA	NA	NA	3593	3637
左海馬傍回の厚さ (μm)	2260	2009	NA	NA	NA	NA	1941	2035
小脳の高さ (μm)	6230	6157	NA	NA	NA	NA	6259	5920
回復性の評価								
動物数	雄 5	雌 5	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 5	雌 5
体重 (%) [b]： 回復 28 日	621 g	349 g	NA	NA	NA	NA	–8.7	–10.9
摂餌量 (%) [b]： 回復 28 日	32.6 g	20.7 g	NA	NA	NA	NA	–4.6	–3.4
器官重量： 脳重量 (g)	2.24	2.00	NA	NA	NA	NA	2.10##	1.91
脳重量 (%)	0.361	0.569	NA	NA	NA	NA	0.370	0.620

NA：該当なし，–：特記すべき所見なし

##p≤0.01（対照群に対する有意差は実測値に基づく，F 検定の後，Student’s t 検定）

*p≤0.05，**p≤0.01（対照群に対する有意差は実測値に基づく，Bartlett の等分散検定の後，Dunnett の検定）

a：TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出した。

b：対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

c：群 A の 1 群雌雄各 10 匹について投与期間中は投与 6 週に実施し，回復期間中は回復 4 週に全例について実施した。

d：群 A の 1 群雌雄各 10 匹について投与期間中は投与 8 から 10 週に実施し，回復期間中は回復 4 週に全例について実施した。

e：群 B の対照群及び 10 mg/kg/日群を用いて，投与期間終了時に実施した。

2.6.7.17　局所刺激性試験

2.6.7.17　局所刺激性試験　被験物質：ジファミラスト（JAN）

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
皮膚一次刺激性試験							
ウサギ/NZW	経皮（閉塞）	24 時間	白色ワセリン, 0%（基剤対照）, 0.1%, 0.3%, 1%, 3%：0.5 mL/site（2.5 cm×2.5 cm）	雌 3	Draize 法により皮膚反応を判定した結果，損傷及び無傷皮膚において，適用開始後 24 及び 48 時間目にごく軽度の紅斑が全群に認められたが，72 時間目までには全例で消失した。ジファミラスト軟膏，基剤及び白色ワセリンの一次刺激性指数は 0.5 であり，ジファミラスト軟膏及び基剤は，白色ワセリンと同等の弱い刺激物と判定された。	024981	4.2.3.6-01
苛酷条件保存品の皮膚一次刺激性試験							
ウサギ/NZW	経皮（閉塞）	24 時間	0%（基剤対照）, 0.1%, 0.3%, 1%, 3%：0.5 mL/site（2.5 cm×2.5 cm）	雌 3	苛酷条件保存品（温度 40%，相対湿度 75%で 6 か月間保存）を適用し，Draize 法により皮膚反応を判定した結果，損傷及び無傷皮膚において，適用開始後 24 及び 48 時間目にごく軽度の紅斑が認められたが，72 時間目までには全例で消失した。本条件下で保存したジファミラスト軟膏の一次刺激性指数は 0.5 であり，弱い刺激物と判定された。	025877	4.2.3.6-02

2.6.7.17　　局所毒性試験　　被験物質：ジファミラスト（JAN）

動物種/ 系統	投与方法 （溶媒/投与形態）	投与 期間	投与量	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	報告書 番号	CTD の記載箇所 （資料番号）
眼一次刺激性試験							
ウサギ/ NZW	結膜嚢に塗布	単回	非洗眼群：0%（基剤対照），0.1%, 0.3%, 1%, 3% 洗眼群：3% 右眼に 0.1 mL 塗布	雌 3	生理食塩水での非洗眼及び洗眼動物において，Draize 法を用いて眼刺激性反応を評価したところ，投与後 1，3，24，48，72 及び 96 時間後において，角膜，虹彩及び結膜に眼刺激性反応はみられず，24 時間後のフルオレセインナトリウムを用いた観察でも，角膜の損傷はみられなかった。Kay and Calandra の眼粘膜刺激分級法に従い評価した結果，ジファミラスト軟膏及び基剤は，眼一次刺激性なしと判定された。	024982	4.2.3.6-03

2.6.7.17 局所毒性試験 被験物質：ジファミラスト（JAN）

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）		投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
皮膚感作性試験								
モルモット/Hartley	一次感作	皮内（軟膏単独あるいはFCA 併用）	単回（Day 1）	白色ワセリン，0%（基剤対照），0.1%, 0.3%, 1%, 3% 陽性対照：DNCB 一次感作 0.1%， 二次感作 1%， 誘発 0.1% 一次感作： 0.1 mL/site 二次感作： 0.2 mL/site 誘発： 0.1 mL/site	雄 5（陽性対照：雄 3）	Maximization Test 法により検討した結果，誘発終了後 24 及び 48 時間において，ジファミラスト軟膏，基剤及び白色ワセリン感作群では，誘発部位に皮膚反応はみられず，皮膚感作性は認められなかった。	025072	4.2.3.6-04
	二次感作	閉塞貼付（軟膏）	単回（Day 8）48 時間					
	誘発	閉塞貼付（軟膏）	単回（Day 22）24 時間					

2.6.7.17 局所毒性試験 被験物質：ジファミラスト（JAN）

試験系	投与方法（溶媒）	投与期間	光照射条件	投与量	処理系列	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
光安全性試験								
ネズミチフス菌（TA100, TA102, TA98, TA1537）	In vitro（DMSO）	光照射及び非照射時と播種後 48 時間	TA102：50 分間（UVA 4.8～5.1 J/cm^2） その他：8 分 20 秒（UVA 0.80～0.85 J/cm^2）	用量設定試験： 0 (DMSO), 5, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate 本試験： 0 (DMSO), 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate 陽性対照（光照射群）：CPZ 1 µg/plate, 8-MOP 0.05 µg/plate	陰性対照： 4 プレート ジファミラスト及び陽性対照： 2 プレート	雄ラット肝 S9 非存在下の条件で，光復帰突然変異試験を実施した。用量設定試験及び本試験において，生育阻害は，全ての菌株のいずれの用量においてもみられなかった。また，全ての菌株の全ての処理系列において，被験物質処理群の復帰変異コロニー数が陰性対照の 2 倍以上の増加はみられず，光照射下において，細菌に遺伝子突然変異を誘発しないと判定された。	023046	4.2.3.6-05
BALB/3T3 clone A31	In vitro（DMSO）	1 時間処理後光照射又は非照射	50 分間（UVA 5 J/cm^2）	0 (DMSO), 1.6, 3.1, 6.3, 13, 25, 50, 100, 200 µg/mL 陽性対照：CPZ 光照射群 0.016~2.0 µg/mL，非照射群 0.31~40 µg/mL	各濃度 4 ウェル	擬似太陽光を用いた BALB/3T3 ニュートラルレッド取り込み試験で検討した。析出が 25 µg/mL 以上でみられた。50%阻害濃度（IC_{50}）は光非照射条件下で 34 µg/mL，光照射条件下で 43 µg/mL と算定された。PIF 値は 0.79 と計算され，光毒性なしと判定された。	025083	4.2.3.6-06

2.6.7.17 局所毒性試験						被験物質：ジファミラスト（JAN）		
動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	光照射条件	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
光安全性試験								
モルモット/Hartley	開放塗布（軟膏）	単回	投与 30 分後から背部に 50 分間（UVA 10 J/cm^2）	白色ワセリン，0%（基剤対照），0.1%, 0.3%, 1%, 3% 陽性対照：8-MOP　0.1%溶液	雄 5	森川法により検討した。Draize 法により皮膚反応を判定した結果，光照射前及び照射後 24，48，72 時間目において，ジファミラスト軟膏，基剤及び白色ワセリンによる皮膚反応は認められず，光毒性を示さなかった。	024849	4.2.3.6-07
皮膚光感作性試験								
モルモット/Hartley	開放塗布（軟膏） 初回感作時に FCA を皮内投与	光感作：1 日 1 回，連続 5 日間 光誘発：最終感作 18 日後に単回	投与 30 分後から背部に 50 分間（UVA 10 J/cm^2）	白色ワセリン，0%（基剤対照），0.1%, 0.3%, 1%, 3% 陽性対照：6-メチルクマリン 5%溶液 光感作：0.1 mL 光誘発：0.02 mL	雄 5（白色ワセリン及び陽性対照群：雄 4）	Adjuvant and Strip 法により検討した結果，誘発前，誘発終了後 24，48 時間目において，ジファミラスト軟膏，基剤及び白色ワセリンによる皮膚反応は光照射及び非照射条件下でみられず，皮膚光感作性は認められなかった。	024848	4.2.3.6-08

NZW：New Zealand White，DNCB：1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン，FCA：フロインド完全アジュバント，DMSO：ジメチルスルホキシド，UVA：紫外線 A 波
CPZ：クロルプロマジン塩酸塩，PIF：Photo Irritation Factor，8-MOP：8-メトキシソラレン

2.6.7.18　その他の毒性試験

2.6.7.18.1　免疫毒性試験　　重要な試験（1）　　被験物質：ジファミラスト

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ラット/SD	コーン油に溶解／皮下	4 週間	0, 1，3 及び 10 投与容量：1 mL/kg	雄 10，雌 10	ヒツジ赤血球（SRBC）への液性免疫反応で評価した。 10 mg/kg 群で体重増加抑制が認められたが，SRBC 特異的抗体反応や脾臓重量はいずれの群でも変化しなかった。	030801	4.2.3.7.2-01

2.6.7.18.2　不純物に関する試験　　重要な試験（1）　　被験物質：ジファミラスト

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間／投与量／処理数			特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
遺伝毒性試験							
ネズミチフス菌（TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102）	*in vitro*（DMSO に溶解）	48 時間	2% MAP-15487, 2% MAP-15499, 1% OPA-15577 を含む 95%ジファミラスト 用量設定試験及び本試験 0 (DMSO), 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate (±S9)	媒体対照群：4 プレート 被験物質処理群：2 プレート	不純物添加ジファミラストを用いて，復帰突然変異試験を実施した。生育阻害は，全菌株の 5000 µg/plate 及び用量設定試験の TA1535 (+S9) の 1500 µg/plate は析出により観察ができなかったが，その他の全菌株の全ての用量でみられなかった。また，全菌株の全ての処理系列において，被験物質処理群の復帰変異コロニー数が陰性対照の 2 倍以上の増加はみられず，細菌に遺伝子突然変異を誘発しないと判定された。	026798	4.2.3.7.6-01
ラット/SD	皮下（コーン油に懸濁） 陽性対照：静脈内（注射用水に溶解）	1 日 1 回連続 2 日間 陽性対照：単回 最終投与 24 時間後に骨髄採取	1% MAP-15487, 1% MAP-15499, 0.5% OPA-15577 を添加したジファミラスト 0, 100, 200, 400 mg/kg 陽性対照：マイトマイシン C 2 mg/kg	雄 5（陽性対照群：雄 3）	不純物添加ジファミラストを用いて，骨髄小核試験を実施した。死亡は見られず，100 mg/kg 以上で統計学的に有意な体重減少がみられた。媒体対照群と比較して，幼若赤血球比の減少及び小核頻度の増加は認められず，明確な用量反応性も認められなかったことから，小核を誘発しないと判定された。	028941	4.2.3.7.6-02

2.6.7.18.3　不純物に関する試験　　被験物質：エテンザミド

試験系	投与方法 （溶媒/投与形態）	投与量／投与期間		特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所 （資料番号）
遺伝毒性試験						
細菌を用いた変異原性試験（TA100, TA1535, TA97, TA98）	*in vitro* （DMSO に溶解）	10000 µg/plate まで		細菌に遺伝子突然変異を誘発しないと判定された。	参考文献	4.3-12
哺乳類細胞を用いた染色体異常試験 細胞種：チャイニーズハムスター細胞	*in vitro*	S9 存在下及び非存在下で 3 時間処理	0.6 mg/mL (3.6 mM)	S9 存在下及び非存在下では染色体異常を有する細胞の割合が増加した。	参考文献	4.3-13

2.6.7.18.3 **不純物に関する試験** **被験物質：エテンザミド**

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
がん原性試験							
マウス/B6C3F1	経口（混餌）	82 週又は 96 週	0.4%, 1.2% 対照：コントロールダイエット	雄 50 雌 50	雄の 1.2%混餌群で，肝細胞腫瘍の統計学的有意な増加がみられた。 ＜雄各群の肝細胞腫瘍の発現率＞ 1.2%混餌群；腺腫／がん腫：68% 0.4%混餌群；腺腫／がん腫：38% 0%混餌群；腺腫／がん腫：25%	参考文献	4.3-14