目次

2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 5
2.6.6.3 反復投与毒性試験 6
2.6.6.3.1 ラットを用いた 2 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.2.1、参考資料） 6
2.6.6.3.2 ラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.2.2、評価資料） 7
2.6.6.3.3 イヌを用いた 2 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.2.3、参考資料） 8
2.6.6.3.4 イヌを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.2.4、評価資料） 9
2.6.6.3.5 ミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.2.5、評価資料） 10
2.6.6.4 遺伝毒性試験 12
2.6.6.5 がん原性試験 13
2.6.6.5.1 ラットを用いた 13 週間反復経口／経皮投与による用量設定試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.1、参考資料） 13
2.6.6.5.2 ラットを用いた 7 日間反復経皮投与による TK 試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.2、参考資料） 15
2.6.6.5.3 ラットを用いた経皮投与による 104 週間がん原性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.3、評価資料） 15
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 17
2.6.6.7 局所刺激性試験 18
2.6.6.7.1 ミニブタを用いた 4 週間皮膚累積刺激性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.6.1、参考資料） 18
2.6.6.7.2 ミニブタを用いた 28 日間皮膚累積刺激性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.6.2、評価資料） 20
2.6.6.8 その他の毒性試験 21
2.6.6.8.1 身体依存性試験 21
2.6.6.8.2 不純物の安全性評価 22
2.6.6.8.2.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.7.6.1、評価資料） 22
2.6.6.8.2.2 ほ乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.7.6.2、評価資料） 23
2.6.6.8.2.3 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.7.6.3、評価資料） 23

2.6.6.8.2.4 ミニブタを用いた皮膚累積刺激性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.7.6.4、評価資料） 23
2.6.6.8.2.5 モルモットを用いた皮膚感作性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.7.6.5、評価資料） 24
2.6.6.8.2.6 モルモットを用いた皮膚光毒性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.7.6.6、評価資料） 25
2.6.6.8.2.7 モルモットを用いた皮膚光感作性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.7.6.7、評価資料） 25
2.6.6.8.3 新添加物の安全性評価 26
2.6.6.8.3.1 #添加剤A 26
2.6.6.8.3.2 #添加剤B 29
2.6.6.9 考察及び結論 38
2.6.6.10 参考文献 40

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum drug concentration	最高薬物濃度
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
LD_{50}	Lethal Dose, 50%	半数致死量
P.I.I.	Primary Irritation Index	皮膚一次刺激性指数
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

TK-023 は、既承認医薬品であるドネペジル塩酸塩（販売名：アリセプト®、以下「経口製剤」とする）の遊離塩基（フリー体）であるドネペジルを新有効成分として含有する経皮吸収型製剤である。

経口製剤の有効成分であるドネペジル塩酸塩の体内における活性本体は、TK-023 の有効成分であるドネペジルと同一であること、並びにドネペジル塩酸塩を経口投与及び経皮投与したときの代謝物の種類及び生成量に大きな差がないことが確認されている。これらのことから、TK-023 の経皮投与により特異的代謝物が生成される可能性は低く、吸収後は経口製剤と同様の体内動態を示すものと考えられる。ドネペジル塩酸塩の経口投与による単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、依存性試験及びその他の毒性試験の成績は、経口製剤の初回承認申請資料概要（1999 年 10 月 8 日承認時、以下「経口製剤初回申請資料」とする）として審査されていることから、全身曝露による毒性については十分に評価されていると考える。したがって、TK-023 の承認申請に際しては、ドネペジルの経皮投与による毒性プロファイルの検討を目的として、反復投与毒性試験、がん原性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験を実施した。毒性試験一覧を表 2.6.6-1 に示す。なお、参考情報として単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、がん原性試験及び依存性試験については、経口製剤初回申請資料より抜粋して概要を記載した。

表 2.6.6-1 TK-023 の毒性試験一覧

試験の種類		投与経路	被験物質	試験系
反復投与毒性	2 週間	経皮	TK-023	ラット、イヌ
	4 週間	経皮	TK-023	ラット、イヌ
	39 週間	経皮／経口	ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤／ドネペジル塩酸塩	ミニブタ
がん原性	13 週間（DRF）	経皮／経口	ドネペジル塩酸塩	ラット
	1 週間（TK）	経皮	ドネペジル／塩酸塩	ラット
	104 週間	経皮	ドネペジル	ラット
局所刺激性	皮膚累積刺激性	経皮	TK-023	ミニブタ

DRF：用量設定

表 2.6.6-1　TK-023 の毒性試験一覧（続き）

試験の種類		投与経路	被験物質	試験系
その他の毒性試験				
不純物の毒性試験	復帰突然変異	*in vitro*	TK-023（分解物含有製剤）[a]	ネズミチフス菌、大腸菌
	染色体異常	*in vitro*	TK-023（分解物含有製剤）[a]	チャイニーズハムスター肺由来細胞
	皮膚一次刺激性	経皮	TK-023（分解物含有製剤）[a]	ウサギ
	皮膚累積刺激性	経皮	TK-023（分解物含有製剤）[a]	ミニブタ
	皮膚感作性	経皮	TK-023（分解物含有製剤）[a]	モルモット
	皮膚光毒性	経皮	TK-023（分解物含有製剤）[a]	モルモット
	皮膚光感作性	経皮	TK-023（分解物含有製剤）[a]	モルモット
新添加物の毒性試験	復帰突然変異	*in vitro*	#添加剤B	ネズミチフス菌, 大腸菌
	小核	*in vitro*	#添加剤B	ヒトリンパ芽球細胞
	皮膚累積刺激性	経皮	#添加剤B	ウサギ

a：TK-023 を [redacted]℃で [redacted]日間保存し強制熱劣化させた

毒性試験の供試動物には、経皮投与による毒性試験で一般的なラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びミニブタを選択した。被験物質には、TK-023（1 日 1 回貼付製剤）、ドネペジル原薬、ドネペジル塩酸塩原薬及びドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤を供試した。また、不純物の毒性試験には、TK-023 を苛酷条件である [redacted]℃で [redacted]日間保存し強制熱劣化させた TK-023（分解物含有製剤）を使用した。ラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験では、高用量群でドネペジルの薬理作用に関連した神経症状及び尿検査値の変動、並びに可逆的な投与部皮膚の発赤及び炎症性変化が認められた。ミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験では、投薬に関連した毒性変化は認められなかった。ラットを用いた経皮投与による 104 週間がん原性試験では、がん原性を示唆する変化は認められなかった。皮膚累積刺激性試験では TK-023 の皮膚累積刺激性を示唆する反応が見られたが、投与部位をローテーションすることにより皮膚反応の軽減が認められた。

毒性試験は 2008 年から 2020 年に、帝國製薬株式会社、Teikoku Pharma USA, Inc 及びエーザイ株式会社が委託した受託研究機関、又はエーザイ株式会社の試験施設で実施した。主要な試験は GLP を遵守し、非臨床安全性に関する ICH ガイドラインに準拠して実施した。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

TK-023 の経皮投与による単回投与毒性試験は実施しなかったが、ラット及びイヌを用いた 2 週間反復経皮投与毒性試験の初回投与日の成績から、TK-023 の単回投与毒性を評価した。ラットを用いた 2 週間反復経皮投与毒性試験（2.6.6.3.1 参照）では、雌雄ともに単回投与後に死亡は認められず、概略の致死量は 15.625 mg/body 超と考えられた。雄イヌを用いた 2 週間反復経皮投与毒性試験（2.6.6.3.3 参照）では、死亡は認められず、概略の致死量は 110 mg/body 超と考えられた。

【以下、経口製剤初回申請資料（ニ項）からの参考情報】

経口投与による LD_{50} 値は、マウスの雄で 45.2 mg/kg、雌で 48.1 mg/kg、ラットの雄で 36.9 mg/kg、雌で 32.6 mg/kg であった。最小致死量はマウスの雄で 29.6 mg/kg、雌で 44.4 mg/kg、ラットの雄で 34.7 mg/kg、雌で 28.9 mg/kg、イヌでは雌雄ともに 15 mg/kg であった。

静脈内投与による LD_{50} 値は、マウスの雄で 3.7 mg/kg、雌で 4.8 mg/kg、ラットの雄 8.0 mg/kg、雌で 7.6 mg/kg であった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 ラットを用いた 2 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.2.1、参考資料）

本試験は、TK-023 をラットに 2 週間反復経皮投与したときの毒性を評価し、4 週間反復投与毒性試験の用量設定の根拠となる情報を得ることを目的として、GLP 非適用で実施した。1 群雌雄各 6 例の SD 系ラットに TK-023 を 3.75、7.5 及び 15.625 mg/body/day（貼付剤サイズはそれぞれ 6、12 及び 25 cm^2）の用量で、背部皮膚に 1 日 1 回、14 日間閉塞貼付した。対照群には高用量群と同サイズの TK-023P（プラセボ貼付剤）を同様に閉塞貼付した。さらに、投薬群には 1 群雌雄各 6 例のラットを TK 群として設定した。

15.625 mg/body/day 群の雌で、試験 5 及び 6 日に死亡各 1 例、試験 7 日に瀕死 4 例が認められた。死亡・瀕死例では、一般状態の変化として振戦、自発運動低下、流涎、低体温、緩徐呼吸が認められた。血液学的検査では、血小板数の減少、フィブリノーゲン、好中球数、単球数、好中球比及び単球比の増加が見られた。血液生化学的検査では、ALT、ALP、β-グロブリンの増加、アルブミン及び A/G 比の低下が認められた。剖検では、死亡・瀕死例で胸腺及び脾臓の小型化、副腎の腫大が見られ、更に死亡例では腺胃粘膜に暗赤色斑、十二指腸に潰瘍及び腹腔内に腹水（褐色透明）貯留が認められた。器官重量の変化として、胸腺絶対・相対重量及び脾臓絶対重量の減少、副腎絶対・相対重量の増加が認められた。

生存例では、7.5 mg/body/day 群の雌雄、15.625 mg/body/day 群の雄で振戦及び自発運動低下が認められた。投与部皮膚の変化として、全ての投薬群で発赤が認められた。体重及び摂餌量の減少が 7.5 mg/body/day 以上の群で認められた。血液生化学的検査では、7.5 mg/body/day 群の雌で尿素窒素の増加、15.625 mg/body/day 群の雄で ALT 及び総コレステロールの増加が認められた。

剖検では、7.5 mg/body 群の雌で胸腺の小型化、15.625 mg/body/day 群の雄で脾臓の小型化が認められた。器官重量の変化として、15.625 mg/body/day 群の雄で副腎相対重量の増加が認められた。

TK では、いずれの投薬群においても反復投与により曝露量の増加が認められた。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ には性差が見られ、雄に比較して雌で高値を示した（表 2.6.6-2 参照）。

以上のことから、4 週間反復投与毒性試験では 7.5 mg/body/day を高用量に設定することが妥当と考えられた。

表 2.6.6-2　ラットを用いた 2 週間反復経皮投与毒性試験における TK パラメーター

検査日	用量（mg/body/day）	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
試験 1 日	3.75	11.8	54.5	183	1090
	7.5	11.0	85.4	189	1670
	15.625	59.4	178	1110	3180
試験 14 日	3.75	145	271	1730	4180
	7.5	352	668	4200	7930
	15.625	1260	NA	15300	NA

NA：該当なし

［4.2.3.2.1 p.192 Attachment 4-31 Table 4 を改変］

2.6.6.3.2　ラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.2.2、評価資料）

本試験は、TK-023 をラットに 4 週間反復経皮投与したときの毒性、及び 2 週間の休薬による回復性について検討することを目的として、GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 10 例の SD 系ラットに TK-023 を 1.875、3.75 及び 7.5 mg/body/day（貼付剤サイズはそれぞれ 3、6 及び 12 cm^2）の用量で、背部皮膚に 1 日 1 回、28 日間閉塞貼付した。対照群には高用量群と同サイズの TK-023P を同様に閉塞貼付した。また、対照群及び高用量群には 1 群雌雄各 6 例の回復性試験群を設定し、投与期間終了後 2 週間の休薬により回復性を検討した。さらに、投薬群には 1 群雌雄各 6 例のラットを TK 群として設定した。

本試験では死亡・瀕死は認められなかった。一般状態の変化として、1.875 mg/body/day 以上の群の雌及び 3.75 mg/body/day 以上の群の雄で振戦、全ての投薬群で投与部皮膚の発赤が認められた。振戦は、ドネペジルの薬理作用に関連した変化と考えられた。7.5 mg/body/day 群で体重増加の抑制が認められた。摂餌量及び眼科学的検査では異常は見られなかった。血液学的検査では、7.5 mg/body/day 群で好中球比の増加、雌で好中球数及び網状赤血球数の増加、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数及びリンパ球の減少が認められた。好中球数の変動は、投与部皮膚の発赤に関連した変化と考えられた。血液生化学的検査では、3.75 mg/body/day 群で ALP の増加、雄で K の増加、雌で ALT の増加、アルブミン量の減少、7.5 mg/body/day 群で AST 及び β-グロブリン比の増加、雄で Cl の増加、α_1-グロブリン比及びトリグリセリドの減少、雌で ALT、γ-グロブリン比及び尿素窒素の増加、アルブミン量、アルブミン比及び A/G 比の減少が認められた。尿検査では、3.75 mg/body/day 群の雄で K 及び Cl の減少、7.5 mg/body/day 群の雄で K の減少、雌で尿量、Na 及び Cl の減少が認められた。尿中電解質の減少は、ドネペジルの薬理作用に関連した変化と考えられた。なお、好中球関連以外の血液学的検査における検査値、血液生化学的検査における検査値及び尿量の変化については、試験実施施設の背景データ付近の変動であり、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

剖検では、全ての投薬群で投与部皮膚の発赤が認められた。器官重量の変化として、3.75 mg/body/day 群の雄で脳相対重量の増加、肝臓及び脾臓の絶対重量の減少、7.5 mg/body/day 群

の雄で脳、下垂体、肺、心臓、腎臓及び精巣の相対重量の増加、胸腺、心臓、肝臓、脾臓及び副腎の絶対重量の減少、雌で脳、肺、心臓、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、卵巣絶対・相対重量の減少が認められた。これらの変化は、軽微な変化、用量関連性の認められない変化又は試験実施施設の背景データ付近の変化であり、関連する病理組織学的変化が見られていないことから、毒性変化ではないと判断した。病理組織学的検査では、1.875 mg/body/day 以上の群で表皮の肥厚及び真皮の炎症性細胞浸潤、1.875 mg/body/day 以上の群の雌及び 7.5 mg/body/day 群の雄で真皮の出血、1.875 mg/body/day 群の雌雄及び 3.75 mg/body/day 群の雌で皮膚の潰瘍が認められた。回復性試験終了時には、7.5 mg/body/day 群の雄で表皮の肥厚が見られたが、頻度及び程度は低下しており回復傾向が認められた。

TK では、7.5 mg/body/day 群の雌を除き用量依存的な C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の増加が見られ、7.5 mg/body/day 群の雌では用量比を上回る $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の増加が認められた。いずれの投薬群においても C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ に性差が見られ、雄に比較して雌で高値であった（表 2.6.6-3 参照）。

以上のとおり、7.5 mg/body/day 群で体重増加の抑制が見られたことから、本試験の無毒性量は雌雄ともに 3.75 mg/body/day と考えられた。また、投薬群では投与部皮膚の発赤及び炎症性変化が見られ、TK-023 の刺激性が示唆された。なお、いずれの変化においても休薬による回復性が認められた。

表 2.6.6-3　ラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験における TK パラメーター

検査日	用量	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	
	（mg/body/day）	雄	雌	雄	雌
試験 1 日	1.875	35.1	118	526	1960
	3.75	57.6	273	1160	3490
	7.5	168	244	2920	4150
試験 28 日	1.875	65.0	125	1040	1580
	3.75	175	258	2180	2700
	7.5	292	580	4190	8760

［4.2.3.2.2 p.365 Attachment 3-34 Table 4 を改変］

2.6.6.3.3　イヌを用いた 2 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.2.3、参考資料）

本試験は、TK-023 をイヌに 2 週間反復経皮投与したときの毒性を評価し、4 週間反復投与毒性試験の用量設定の根拠となる情報を得ることを目的として、GLP 非適用で実施した。1 群雄 2 例のビーグル犬に TK-023 を 27.5、55 及び 110 mg/body/day（貼付剤サイズはそれぞれ 44、88 及び 176 cm^2）の用量で、背部皮膚に 1 日 1 回、14 日間閉塞貼付した。対照群には高用量群と同サイズの TK-023P を同様に閉塞貼付した。また、試験 1 日及び 14 日に全ての投与群の動物から採血し、TK 測定を実施した。

本試験で死亡・瀕死は認められなかった。一般状態の変化として、全ての投与群で投与部皮膚の発赤が認められた。110 mg/body/day 群の 1 例に筋攣縮が試験 12 日から認められた。体重、摂餌

量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び器官重量では、投薬に関連した異常は認められなかった。

TK では、27.5～110 mg/body/day 群で用量比を上回る C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の増加が認められた（表 2.6.6-4 参照）。

以上のことから、4 週間反復投与毒性試験では本試験の高用量を上回る 165 mg/body/day を高用量に設定することが妥当と考えられた。

表 2.6.6-4　雄イヌを用いた 2 週間反復経皮投与毒性試験における TK パラメーター

検査日	用量（mg/body/day）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）
試験 1 日	27.5	1.51	21.4
	55	3.03	39.9
	110	7.45	91.9
試験 14 日	27.5	2.42	48.9
	55	8.27	179
	110	47.2	1000

［4.2.3.2.3 p.78 Attachment 4-26 Table 1 を改変］

2.6.6.3.4　イヌを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.2.4、評価資料）

本試験は、TK-023 をイヌに 4 週間反復経皮投与したときの毒性、及び 2 週間の休薬による回復性について検討することを目的として、GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 3 例のビーグル犬に TK-023 を 41.25、82.5 及び 165 mg/body/day（貼付剤サイズはそれぞれ 66、132 及び 264 cm^2）の用量で、背部皮膚に 1 日 1 回、28 日間閉塞貼付した。対照群には高用量群と同サイズの TK-023P を同様に閉塞貼付した。さらに、対照群及び高用量群には 1 群雌雄各 2 例の回復性試験群を設定し、投与期間終了後 2 週間の休薬により回復性を検討した。また、試験 1、14 及び 28 日に投薬群の動物から採血し、TK 測定を実施した。

本試験では死亡・瀕死は認められなかった。一般状態の変化として、165 mg/body/day 群で振戦及び筋攣縮、雌で流涙が認められた。これらは、ドネペジルの薬理作用に関連した変化と考えられた。対照群を含む全ての投与群で、投与部皮膚に発赤が見られ、対照群に比較して投薬群でやや高頻度であった。165 mg/body/day 群の発赤は、雄で回復性試験 5 日、雌で 3 日には消失した。摂餌量の減少が 165 mg/body/day 群の雌で認められた。血液生化学的検査では、41.25 及び 165 mg/body/day 群でグルコースの増加が認められた。尿検査では、165 mg/body/day 群の雄で尿中 Na 排泄量の減少、雌で尿量の減少及び K 排泄量の増加が認められた。尿中 Na 排泄量の減少は、本薬の薬理作用に起因した変化と考えられた。体重、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査及び剖検において、投薬に関連した異常は認められなかった。器官重量の変化として、41.25 mg/body/day 群の雄で脳の絶対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、対照群を含む全ての投与群で、投与部皮膚の軽微～軽度の表皮肥厚及び軽微な真皮の炎症性細胞浸潤が認められた。これらの皮膚の変化については、休薬による回復性が認められた。血液生化学的検査、

尿検査及び器官重量で見られた変化は、軽微な変化であり、用量との関連性が認められないことから、偶発的変化と判断した。

TK では、いずれの群においても用量増加に伴う曝露量の増加が認められた（表 2.6.6-5 参照）。

以上のとおり、165 mg/body/day 群の雌で摂餌量の減少が見られたことから、本試験の無毒性量は雄で 165 mg/body/day、雌で 82.5 mg/body/day と考えられた。また、投薬群で投与部皮膚の発赤及び炎症性変化がやや高頻度に認められたことから、TK-023 の刺激性が示唆された。なお、いずれの変化においても休薬による回復性が認められた。

表 2.6.6-5　イヌを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験における TK パラメーター

検査日	用量（mg/body/day）	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
試験 1 日	41.25	2.08	1.94	33.1	28.8
	82.5	2.86	3.73	36.3	50.5
	165	10.7	10.7	129	146
試験 28 日	41.25	29.4	25.2	538	460
	82.5	131	34.0	2500	695
	165	232	342	4250	6990

［4.2.3.2.4 p.200 Attachment 3-35 Table 4 及び p.201 Attachment 3-36 Table 5 を改変］

2.6.6.3.5　ミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.2.5、評価資料）

本試験は、ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤をミニブタに 39 週間反復経皮投与したときの毒性、及び 2 週間の休薬による回復性について検討することを目的として、GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 7 例のミニブタに 1 週間貼付製剤を 175、350 及び 700 mg/body/week（貼付剤サイズはそれぞれ [redacted]、[redacted] 及び [redacted] cm^2）の用量で、背部皮膚に 1 週間 1 回、39 週間閉塞貼付した。投薬群では、試験 1 週から全ての群に 175 mg/body/week（[redacted] 枚）、試験 2 週から中高用量群は 350 mg/body/week（[redacted] 枚）、試験 3 週から高用量群は 700 mg/body/week（[redacted] 枚）を投与した。各投薬群ともに、同一部位への投与を避けるために投与部位を投与ごとに交互にローテーションした。対照群として、無処置対照群、並びにプラセボ貼付剤及びドネペジル塩酸塩錠経口投与群（プラセボ＋経口投与群）を設定した。プラセボ＋経口投与群では、プラセボ貼付剤を試験 1 日～133 日は 1/4 枚（[redacted] cm^2）、試験 134 日以降は 1 枚（[redacted] cm^2）を 1 週間に 1 回貼付し、ドネペジル塩酸塩錠を試験 1～7 日は 5 mg/body/day、試験 8 日以降は 10 mg/body/day の用量で 1 日 1 回経口投与した。全ての群の雌雄各 3 例を回復性試験群とし、投与期間終了後 2 週間の休薬により回復性を検討した。投与部皮膚反応の観察は貼付除去 1 時間後に行い、皮膚反応が見られた場合は反応消失まで毎日観察した。また、試験 1、29 及び 274 日に全ての投与群の動物から経時的に採血し、TK 測定を実施した。

本試験では、無処置対照群の雌 2 例、175 mg/body/week 群の雄 1 例の死亡が認められた。死亡原因は、無処置対照群の雌 1 例は多臓器出血が見られたことから血小板減少性紫斑病と考えられ、

同群の他の雌 1 例及び 175 mg/body/week 群の雄 1 例は前大静脈からの採血手技に関連した死亡と考えられた。

経皮投与群及びプラセボ＋経口投与群のいずれにおいても、投薬に関連した一般状態、身体検査、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び器官重量において異常は認められなかった。投与部皮膚の観察では、プラセボ＋経口投与群に比較して投薬群で紅斑の頻度及び程度が増加する傾向が見られた。紅斑の頻度及び程度は、雌に比較して雄で高い傾向が認められた。少数例の動物の投与部皮膚にごく軽度～軽度の浮腫が散見されたが、用量反応性が見られず、剖検及び病理組織学的検査で関連する変化が認められなかったことから毒性学的意義は低いものと判断した。いずれの皮膚の変化についても、休薬による回復性が認められた。血液学的検査では、175 mg/body/week 以上の群の雌で赤血球数の減少が認められた。赤血球数減少は回復性試験終了時にも認められた。この変化は、いずれも試験施設の背景値の範囲内の軽度の変動であり、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。凝固系検査では、試験 210 日に 175 mg/body/week 群の雄でプロトロンビン時間の延長が認められたが、試験施設の背景データ範囲内であり、用量反応性が見られない軽度の変化であることから、偶発的変化と判断した。回復性試験において、投薬群で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が見られたが、無処置対照群の低値が原因と考えられ、毒性学的意義は低いものと判断した。

病理組織学的検査では、プラセボ＋経口投与群を含む全ての経皮投与群で中等度の皮膚刺激性（表皮過形成及び炎症）が認められた。しかしながら、非貼付部位にも同様の変化が見られ、用量反応性が認められないことから、投薬に関連した変化ではなく繰り返しの貼付及び清拭処置の影響と考えられた。

TK では、経皮投与後の曝露量は用量に比例した増加を示した。曝露量に性差は認められなかった。反復経口投与により、全身曝露量の減少が認められた。経皮投与群では、投与期間を通して固定用量としたため体重換算用量は減少したが、各経皮投与群の試験 29 日及び 274 日における全身曝露量（$AUC_{ss0\text{-}24\,h}$）はほぼ同等であった。経皮投与群の曝露量は、経口投与群に比較して同等又は高値であった（表 2.6.6-6 参照）。

なお、TK-023 のミニブタを用いた 28 日間皮膚累積刺激性試験（2.6.6.7.2）の連続投与群の曝露量（$AUC_{0\text{-}24\,h}$：313 ng·h/mL）から 1 週間の曝露量を算出すると AUC は 2191 ng·h/mL となり、本試験の定常状態における高用量群の曝露量と顕著な差はないことが確認された。また、TK-023 のミニブタを用いた 28 日間皮膚累積刺激性試験で投与部位のローテーションを行った隔日投与群における皮膚反応は、貼付及び清拭処置を毎日実施したことを考慮すると、本試験とほぼ同様の反応と考えられた。さらに、両試験では投薬に関連した全身毒性は見られず、皮膚反応については休薬による回復性が認められていることから、TK-023 と 1 週間貼付製剤の毒性プロファイルに明らかな違いはないものと考えられた。これらのことから、1 週間貼付製剤を使用した本試験の成績は、TK-023 の長期反復経皮投与毒性試験として外挿が可能と判断した。

以上のとおり、ドネペジル塩酸塩の経口投与及び経皮投与による長期反復投与では、高用量群においても良好な忍容性が認められた。したがって、本試験の無毒性量は経口投与では 10 mg/body/day、経皮投与では 700 mg/body/week と考えられた。

表 2.6.6-6　ミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験における TK パラメーター

検査日	用量	投与後 試料採取時間（h）	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-t}（ng·h/mL）	
			雄	雌	雄	雌
試験 1 日 [a]	0（プラセボ）+ 5/10 mg/body/day	0-12	3.50	3.42	9.53	10.7
試験 29 日 [b]	175 mg/body/week	0-168	2.61	3.22	268	395
	350 mg/body/week	0-168	6.23	4.00	602	435
	700 mg/body/week	0-168	14.0	14.2	1700	1620
試験 274 日 [c]	0（プラセボ）+ 5/10 mg/body/day	0-24	0.696	0.302	2.74	1.96
	175 mg/body/week	0-24	0.723	0.924	4.33	7.64
	350 mg/body/week	0-24	2.01	1.21	9.96	11.4
	700 mg/body/week	0-24	4.39	3.14	23.8	36.7

a：投与 1 日の試料採取は経口投与 12 時間後まで実施した。

b：投与 29 日の試料採取は貼付 168 時間後まで実施した。

c：投与 274 日の試料採取は経口投与又は貼付剤除去 24 時間後まで実施した。

［4.2.3.2.5 p.2897 Table 6.15 を改変］

2.6.6.4　遺伝毒性試験

ドネペジルの遺伝毒性については、ドネペジル塩酸塩として経口製剤初回申請時に既に評価されていることから、新たな遺伝毒性試験は実施しなかった。

【以下、経口製剤初回申請資料（ニ項）からの参考情報】

（1）　復帰突然変異試験

細菌を用いた復帰突然変異試験を 15.625~1000 μg/プレートでプレインキュベーション法により実施した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加は認められず、ドネペジル塩酸塩に遺伝子突然変異誘発作用は認められなかった。

（2）　染色体異常試験

哺乳類の培養細胞を用いて染色体異常誘発作用の有無を検討した。その結果、染色体異常細胞の増加は、直接法では認められなかった。代謝活性化法の S9 mix 添加の 180、270 μg/mL 及び S9 mix 無添加の 180 μg/mL で染色分体型切断及び染色分体型交換の異常が認められたが、数的異常細胞の増加は認められなかった。

（3）　マウス小核試験

2.5、5 及び 10 mg/kg を雄マウスに単回あるいは 1 日 1 回 4 日間連続経口投与し、骨髄における染色体異常誘発作用の有無を小核試験により検討した。骨髄塗抹標本の作製は、投与 24 時間後に行った。その結果、ドネペジル塩酸塩による小核を有する多染性赤血球出現頻度に変化は認められず、骨髄における染色体異常誘発作用は認められなかった。

（4）　ラット肝不定期 DNA 合成（肝 UDS）試験

6、12 及び 25 mg/kg を雄ラットに経口投与し、肝臓における DNA 損傷作用の有無を UDS 試験により検討した。投与から剖検までの時間は 2～4 及び 15～16 時間を設定した。その結果、いずれの用量においても核ネットグレイン数の増加は認められず、ドネペジル塩酸塩に DNA 損傷作用は認められなかった。

(5) マウスリンフォーマ TK 試験

哺乳類の培養細胞を用いて遺伝子突然変異誘発作用及び染色体異常誘発作用の有無を検討した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず、突然変異頻度は陰性対照群に比べ 2 倍以上の増加は観察されず、ドネペジル塩酸塩には遺伝子突然変異誘発作用及び染色体異常誘発作用は認められなかった。

以上から、ドネペジル塩酸塩には *in vitro* の試験のひとつで染色体異常誘発作用が認められたが、*in vivo* の試験で陰性であったこと、更に復帰突然変異試験及びラット肝 UDS 試験がともに陰性であったことから、ドネペジル塩酸塩が生体において遺伝毒性を示す可能性はほとんどないものと判断された。

2.6.6.5 がん原性試験

2.6.6.5.1 ラットを用いた 13 週間反復経口／経皮投与による用量設定試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.1、参考資料）

本試験は、ドネペジル塩酸塩をラットに 13 週間反復経皮投与したときの毒性を評価し、がん原性試験の用量設定の根拠となる情報を得ることを目的として、GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 10 例の SD 系ラットに 1 日 1 回、13 週間、経口又は経皮投与した。各試験群の投与条件として、RODI water 群では、ドネペジル塩酸塩を 0 及び 10 mg/kg/day となるように逆浸透圧脱イオン水（RODI water）を溶媒に溶解し経口投与した。アセトン又は IPA 群では、ドネペジル塩酸塩を 0、50、125 及び 250 mg/kg/day となるように全添加物［ #添加剤C ）、[redacted]］を含有したアセトン又はイソプロピルアルコール（IPA）を溶媒に懸濁又はペースト状とし経皮投与した。アセトン＋#添加剤C又は IPA + #添加剤C では、ドネペジル塩酸塩を 0 及び 250 mg/kg/day となるように #添加剤Cのみを含有するアセトン又は IPA を溶媒にペースト状とし経皮投与したなお、#添加剤C は 1 週間貼付製剤の添加物として使用されているため、本試験の媒体にも添加した。更に、1 群雌雄各 5 例のラットを TK 群として設定し、TK 及び代謝物の評価を実施した。皮膚反応の観察は、経皮投与前の皮膚について週 1 回行った。

本試験では投薬に関連した死亡及び瀕死は認められなかった。一般状態の変化として、経口投与群では、異常行動（指しゃぶり等）が散見された。経皮投与群では、250 mg/kg/day 群（IPA、アセトン +#添加剤C、IPA +#添加剤C）で、活動性亢進、不随意運動、異常発声、投与部位の毛づくろい増加、振戦、常同行動（口をもぐもぐする）増加、腹臥位及び後肢展開が見られ、250 mg/kg/day（アセトン +#添加剤C）群の雌 1 例に痙攣及び流涎が認められた。対照群でも振戦、毛づくろい増加、活動性亢進及び不随意運動が散見された。投与部皮膚の変化として、125 mg/kg/day 以上の群（アセトン、IPA）及び 250 mg/kg/day（アセトン +#添加剤C、IPA +#添加剤C）群でごく軽度の紅斑及び痂皮が見られ、250 mg/kg/day（IPA）群では明瞭な紅斑又は中等度から重度の紅斑が散見された。250 mg/kg/day（ア

セトン +#添加剤C、IPA +#添加剤C)群で、最も高い発現頻度であった。体重増加の抑制が、経口投与 10 mg/kg/day 群の雄、経皮投与群の 250 mg/kg/day（アセトン +#添加剤C)群の雌雄、250 mg/kg/day（IPA +#添加剤C)群の雄で認められた。摂餌量の減少が、経口投与 10 mg/kg/day 群の雄で認められた。摂餌量の増加が 125 mg/kg/day（アセトン、IPA）以上の群の雌、250 mg/kg/day（アセトン +#添加剤C、IPA +#添加剤C)群の雌で認められた。血液学的検査及び血液生化学的検査では、投薬に関連した異常は認められなかった。

投薬に関連した器官重量の変化は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査では、媒体の刺激性に関連した変化が見られたが、被験物質に関連した変化は認められなかった。病理組織学的変化として、媒体（アセトン + 全添加物、IPA + 全添加物、アセトン +#添加剤C、IPA +#添加剤C)群で、軽微から軽度の表皮肥厚／角化亢進、軽微な真皮の単核細胞浸潤が見られ、250 mg/kg/day（アセトン +#添加剤C、IPA +#添加剤C)で投与部位の化膿性炎症性病変を伴う痂皮が認められた。

TK では、経口投与群に比較して経皮投与群の曝露量は高値であった。投与経路、用量及び投与期間に関係なく、曝露量は雌で高値を示した。経皮投与群では、用量の増加に伴う曝露量の増加は認められなかった（表 2.6.6-7 参照)。経皮投与群と経口投与群の血漿中代謝物を比較した結果、ヒトと同様にいずれの投与経路においても主代謝産物は M4 であり、続いて M6、M2 及び M1 であった。血漿中未変化体に対する代謝物の比率は、いずれの投与経路においても未変化体＞M4＞M6＞M2＞M1 であった。

以上のとおり、経口投与群の雌では忍容性が見られたが、雄では体重増加抑制が認められた。経皮投与による無毒性量は、アセトン群及び IPA 群では雌雄ともに 250 mg/kg/day と考えられた。

アセトン+#添加剤C群及びIPA+#添加剤C群では250mg/kg/dayの用量において雌では忍容性が見られたが、雄では体重増加抑制が認められた。

表 2.6.6-7　ラットを用いた 13 週間用量設定試験の TK パラメーター

投与経路	媒体	用量（mg/kg/day）	試験 1 日				試験 90 日			
			C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-t}（ng·h/mL）		C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-t}（ng·h/mL）	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口	RODI water	10	194	133	689	955	250	331	2019	2492
経皮	アセトン + 全添加物 [a]	50	66.0	116	514	810	268	250	3373	3993
		125	68.3	112	562	881	406	399	4255	7670
		250	102	153	711	903	192	993	2688	10729
	IPA + 全添加物 [a]	50	87.2	172	587	1137	146	274	2813	4194
		125	107	186	664	1608	270	550	3935	6885
		250	268	197	1598	1434	139	325	2769	5803
	アセトン +#添加剤C	250	184	127	1287	1016	403	638	4465	10675
	IPA +#添加剤C	250	611	172	2132	1465	451	624	5646	10065

RODI water：逆浸透脱イオン水、IPA：イソプロピルアルコール#添加剤C：　　#添加剤C

a：全添加物（#添加剤C、[redacted]、[redacted]、[redacted]）含有

［4.2.3.4.1.1 p.3698, 3700, 3702, Table 3.1, 3.3, 3.5 を改変］

2.6.6.5.2　ラットを用いた 7 日間反復経皮投与による TK 試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.2、参考資料）

本試験は、ドネペジル又はドネペジル塩酸塩をラットに 7 日間反復経皮投与したときの TK プロファイルの比較を目的として、GLP 非適用で実施した。1 群雌 5 例の SD 系ラットにアセトンに溶解したドネペジル又はドネペジル塩酸塩を 250 mg/kg/day の用量で、1 日 1 回（約 6 時間）、7 日間、経皮投与した。ドネペジル群の 1 群（ドネペジル ＋#添加剤C群）及びドネペジル塩酸塩群には添加物として #添加剤Cを使用し、ドネペジル＋#添加剤C群は懸濁液を投与した。

本試験では死亡は認められなかった。全ての投与群で、一般状態の変化として攣縮及び投与部皮膚の紅斑が見られ、頻回採血の影響と考えられる体重及び摂餌量の減少が認められた。TK では、いずれの投与群においても反復投与による曝露量の増加が認められた。投与群間の TK パラメーターに明らかな差は認められなかった（表 2.6.6-8 参照）。

表 2.6.6-8　ラットを用いた 7 日間反復投与による TK 試験の TK パラメーター

被験物質	用量（mg/kg/day）	試験 1 日		試験 7 日	
		C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）
ドネペジル	250	108.3	2072.6	379	7504
ドネペジル＋#添加剤C	250	124.1	2219.3	432	7576
ドネペジル塩酸塩＋#添加剤C	250	120.1	1531.3	317.7	5856.4

#添加剤C ： #添加剤C

［4.2.3.4.1.2 p.18 Text Table 1 を改変］

以上のことから、ドネペジル塩酸塩のラットを用いた 13 週間用量設定試験の成績はドネペジルの試験に外挿可能であり、104 週間がん原性試験の最高用量には 250 mg/kg/day を設定することが妥当と考えられた。

2.6.6.5.3　ラットを用いた経皮投与による 104 週間がん原性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.3、評価資料）

本試験は、ドネペジルをラットに 104 週間反復経皮投与し、がん原性について検討することを目的として、GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 60 例の SD 系ラットにアセトンに溶解したドネペジルを 75、150 及び 250 mg/kg/day の用量で、背部皮膚に 1 日 1 回、104 週間塗布した。対照群には、無処置対照群及び媒体対照群を設置した。また、媒体対照群及び投薬群には 1 群雌雄各 4 例のラットを TK 群として設定した。なお、体重減少が見られたため、雄では試験 10 日（媒体対照群は試験 11 日）、雌では試験 8 日に全ての投薬群の投与を中止し、各群の用量をそれぞれ 20、40 及び 75 mg/kg/day に減量し、雄は試験 17 日、雌は試験 15 日に投与を再開した。生存率が 25%近辺になったため、150/40 mg/kg/day 群の雄は試験 101 週、その他の投与群の雄は試験 105 週、全ての投与群の雌は試験 97～98 週に剖検した。

本試験では、各投与群の死亡発現状況及び生存率に明らかな差は認められなかった。初期設定用量では、150 mg/kg/day 以上の群で振戦、自発運動低下、鼻周囲の汚れが認められた。用量減量後は、150/40 mg/kg/day 以上の群の雌で被毛及び鼻周囲の汚れ、250/75 mg/kg/day 群の雄で一過性の包皮の腫脹及び陰嚢の一部赤色化が認められた。摂餌量については、用量減量前は無処置対照群及び媒体対照群に比較して全ての投薬群で低値を示したが、用量減量後は全ての投薬群でおおむね高値を示した。血液学的検査及び剖検では、投薬に関連した変化は認められなかった。病理組織学的検査では、投薬に関連した皮膚腫瘍の発現は認められなかった。投薬に関連した非腫瘍性病変は、投与部皮膚の表皮肥厚のみであった。

TK では、用量増加に伴う曝露量の増加が認められた。曝露量には性差が認められた（表 2.6.6-9 参照）。

表 2.6.6-9　ラットを用いたがん原性試験の TK パラメーター

用量（mg/kg/day）	試験 21/23 日 [a]				試験 182 日			
	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）		C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
75/20	68.2	184.8	1014.2	2565.6	142.3	136.9	2312.6	2017.7
150/40	136.5	361	2275.9	5114	180.3	296.0	3132.0	4830.8
250/75	212.9	471	3143.3	9169	334.0	548	4045.2	10480

a：試験 21 日は雌、試験 23 日は雄から採血した。

［4.2.3.4.1.3 p.8 Toxicokinetic Summary を改変］

以上のとおり、本試験条件下においてドネペジルの皮膚におけるがん原性を示唆する反応は認められなかった。

【以下、経口製剤初回申請資料（ニ項）からの参考情報】

（1）　マウス 88 週間混餌投与がん原性試験

マウスに 30、60、120 及び 180 mg/kg を 88 週間混餌投与した。（78 週間投与した場合のがん原性を評価する目的で計画したが、78 週経過時に生存率が高かったため、投与期間を更に 10 週間延長した。）その結果、60 mg/kg では雄で尿による鼠径部の被毛の汚れ、会陰部の腫脹、120 mg/kg では雌雄で円背位、被毛粗剛、尿による鼠径部の被毛の汚れ、体重増加抑制、摂餌量の減少、雄で生存率の低下、会陰部の腫脹、陰茎の嵌頓包茎が認められた。180 mg/kg では雌雄で円背位、被毛粗剛、尿による鼠径部の被毛の汚れ、体重増加抑制、摂餌量の減少、雄で生存率の低下、自発運動の低下、会陰部の腫脹、脱毛、ただれなどの皮膚病変、腎臓の肥大、陰茎の嵌頓包茎、雌で振戦が認められた。しかし、ドネペジル塩酸塩投与群で腫瘍の増加は認められなかった。

以上から、ドネペジル塩酸塩はマウスにおいてがん原性を示さないものと判断された。

（2）　ラット 104 週間混餌投与がん原性試験

ラットに 3、10 及び 30 mg/kg を 104 週間混餌投与した。その結果、10 mg/kg では雌雄で脱毛、皮膚及び尾のただれが、雄で体重増加抑制が、雌で足蹠のただれ、後肢皮膚炎が認められた。

30 mg/kg では雌雄で脱毛、皮膚のただれ、体重増加抑制及び皮膚の病理組織学的変化（後肢皮膚炎、皮膚膿瘍など）が、雄で全身蒼白化、削痩及び尿による鼠径部の被毛の汚れ、摂餌量減少、精巣、前立腺、精嚢の小型化とそれに対応する組織学的変化（精巣の変性と石灰沈着、精嚢の萎縮と分泌低下）並びに皮膚病変に関連した造血組織における顆粒球系過形成及びリンパ節における形質細胞の増加が認められた。しかし、ドネペジル塩酸塩投与群で腫瘍の増加は認められなかった。

以上から、ドネペジル塩酸塩はラットにおいてがん原性を示さないものと判断された。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

ドネペジル塩酸塩の生殖発生毒性については、経口製剤初回申請時に既に評価されている。TK-023 は、ヒト臨床用量の定常状態において経口製剤と $AUC_{0\text{-}24\,h}$ が生物学的に同等となるように設計されており、ドネペジル塩酸塩の経口投与及び経皮投与における代謝物の種類及び比率は類似していることが確認されている。また、TK-023 のラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験では、ドネペジル塩酸塩の経口投与による生殖発生毒性試験の毒性量における曝露量と同等以上の曝露量が認められたが、当該試験ではドネペジルの薬理作用に関連した神経症状等の既知の変化が確認されたものの、毒性反応は認められなかった。したがって、TK-023 の経皮投与による生殖発生毒性試験により、生殖発生毒性に関する新たな未知の情報が得られる可能性はないと判断し、経皮投与による生殖発生毒性試験は実施しなかった。

【以下、経口製剤初回申請資料（ニ項）からの参考情報】

（1） 妊娠前及び妊娠初期投与試験（Segment I）

1、3 及び 10 mg/kg を雄ラットに交配前 63 日間及び交配期間を含む剖検前日まで、雌ラットの帝王切開群では交配 2 週間前から妊娠 7 日まで、自然分娩群では交配 2 週間前から分娩後 20 日まで経口投与した。その結果、1 及び 3 mg/kg ではドネペジル塩酸塩による影響は認められなかった。10 mg/kg の親動物では性周期の延長、投与初期の摂餌量減少、授乳期間の体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。しかし、胎児及び出生児への影響は認められなかった。

以上から、親動物の一般毒性学的無毒性量は雄で 10 mg/kg/日、 雌で 3 mg/kg/日、生殖に対する無毒性量は 3 mg/kg/日、次世代に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

（2） 胎児の器官形成期投与試験 （Segment II）

1） ラットにおける試験

1、4 及び 16 mg/kg を妊娠ラットの胎児の器官形成期に経口投与した。その結果、母動物に対して l mg/kg ではドネペジル塩酸塩による影響は認められなかった。4 mg/kg 以上で縮瞳、体重増加抑制及び摂餌量の減少、16 mg/kg では筋線維束性攣縮、流涙、流涎及び胎盤重星の減少が認められたが、分娩及び哺育への影響は認められなかった。胎児に対して、1 及び 4 mg/kg ではドネペジル塩酸塩による影響は認められなかった。16 mg/kg で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少に起因する胎児体重の減少が認められた。しかし、胎児の化骨遅延傾向はなく、ドネペジル塩酸塩に胚致死作用及び催奇形性はないものと考えられた。また、16 mg/kg では心室中隔欠損胎児の頻度が試験施設の背景データの範囲をわずかに越えていた。しかし、統計学的に用量相関性及び対照

群との間に有意差がなく、同系ラットの背景データの範囲内であったことより、薬物投与による影響ではないと判断されたが、心室中隔欠損の発現の有無を確認するため、追加試験が実施された。その結果、心室中隔欠損の発現頻度は背景データの範囲内であり、用量との対応も認められなかった。

以上から、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 1 mg/kg/日、母動物の生殖及び胎児に対する無毒性量は 4 mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 16 mg/kg/日と判断された。

2) ウサギにおける試験

1、3 及び 10 mg/kg を妊娠ウサギの胎児の器官形成期に経口投与した。その結果、1 及び 3 mg/kg ではドネペジル塩酸塩による影響は認められなかった。10 mg/kg で母動物の体重増加抑制傾向及び摂餌量の減少が認められたが、胎児への影響は認められなかった。

以上から、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 3 mg/kg/日、母動物の生殖及び胎児の発生に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

(3) 周産期及び授乳期投与試験（Segment III）

1、3 及び 10 mg/kg を妊娠ラットの周産期及び授乳期に経口投与した。その結果、母動物に対して l mg/kg ではドネペジル塩酸塩による影響は認められなかった。3 mg/kg 以上で縮瞳及び筋線維束性攣縮が認められ、10 mg/kg では体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。

出生児に対して、1 及び 3 mg/kg ではドネペジル塩酸塩による影響は認められなかった。10 mg/kg で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が認められたが、形態分化、行動・機能検査及び生殖機能に影響は認められなかった。出生率の減少及び死産児頻度の増加は母動物で体重増加抑制、摂餌量の減少及び筋線維束性攣縮等の一般状態への影響が認められていることより分娩直後の哺育行動抑制等による二次的影響と推察された。ドネペジル塩酸塩を投与した母動物で観察された縮瞳及び筋線維束性攣縮はドネペジル塩酸塩の薬理作用に関連した変化と考えられた。

以上から、母動物の一般毒性学的及び生殖に対する無毒性量、出生児に対する無毒性量はいずれも 3 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.7.1 ミニブタを用いた 4 週間皮膚累積刺激性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.6.1、参考資料）

本試験は、ドネペジルをミニブタに単回及び 4 週間反復経皮投与したときの皮膚刺激性について検討することを目的として、GLP 適用で実施した。1 群雄 3 例の Göttingen 系ミニブタに 4 種類のドネペジル貼付剤（TK-023-01A～TK-023-03A：60 mg/[redacted]cm^2、TK-023-04A：28 mg/[redacted]cm^2）又はプラセボ貼付剤（TK-023-01AP～TK-023-04AP：0 mg/[redacted]cm^2）を、背部皮膚に 1 日 1 回貼付した。本試験では同一投与群で 2 種類の試験を実施し、Phase A では単回貼付、Phase B では 28 日間反復貼付を行った。本試験の試験デザインを表 2.6.6-10 に示す。1 群では TK-023-01A 及び TK-023-01AP を各 1 枚貼付、2 群では TK-023-01A 及び TK-023-01AP を各 2 枚貼付した。同様にして、TK-023-02A～TK-023-04A 及び対応するプラセボ貼付剤についても、それぞれ 3、5 及び 7 群では各 1 枚、4、6 及び 8 群では各 2 枚を単回貼付した。単回貼付除去 7 日後から Phase B を実施し、1 日 1

回 28 日間反復貼付を行った。各 1 枚貼付の隔日投与群（1、3、5、7 群）では、同一部位への連日投与を避けるために 2 箇所の投与部位に交互に貼付し、各 2 枚貼付の連続投与群（2、4、6、8 群）では毎日同一部位に反復貼付した。皮膚反応の観察は、Phase A では貼付剤除去 30 分後、24 時間後及び 48 時間後に実施した。Phase B では、試験 1～28 日の貼付除去後から貼付前及び最終貼付剤除去 30 分後、24 時間後及び 48 時間後に実施した。また、Phase B では血漿中薬物濃度を測定し、全身曝露量を評価した。

表 2.6.6-10　試験デザイン

投与群	貼付部位	貼付剤の種類	貼付剤サイズ（cm^2/body）	動物数
1	1	TK-023-01AP	[redacted]	3
	2	無処置／隔日投与 [a]		
	3	TK-023-01A	[redacted]	
	4	無処置／隔日投与 [a]		
2	1、2	TK-023-01AP	[redacted]	3
	3、4	TK-023-01A	[redacted]	
3	1	TK-023-02AP	[redacted]	3
	2	無処置／隔日投与 [a]		
	3	TK-023-02A	[redacted]	
	4	無処置／隔日投与 [a]		
4	1、2	TK-023-02AP	[redacted]	3
	3、4	TK-023-02A	[redacted]	
5	1	TK-023-03AP	[redacted]	3
	2	無処置／隔日投与 [a]		
	3	TK-023-03A	[redacted]	
	4	無処置／隔日投与 [a]		
6	1、2	TK-023-03AP	[redacted]	3
	3、4	TK-023-03A	[redacted]	
7	1	TK-023-04AP	[redacted]	3
	2	無処置／隔日投与 [a]		
	3	TK-023-04A	[redacted]	
	4	無処置／隔日投与 [a]		
8	1、2	TK-023-04AP	[redacted]	3
	3、4	TK-023-04A	[redacted]	

a：Phase A では無処置、Phase B ではローテーションによる隔日投与部位

［4.2.3.6.1 p.7 Text Table 1 より抜粋］

本試験では死亡は見られず、投薬に関連した一般状態及び体重の異常は認められなかった。Phase A では、いずれのドネペジル貼付剤においても、皮膚反応にプラセボ貼付剤との明らかな違いは認められなかった。4 群のプラセボ貼付部位及び 6 群の TK-023-03A 貼付部位で明瞭な紅斑及びごく軽度の浮腫が見られたが、その他の投与群で認められた皮膚反応はごく軽度の紅斑のみであった。Phase B では、全ての投与群で忍容性は良好であり、重度の皮膚刺激性は認められず、皮膚反応は主としてごく軽度の紅斑であった。隔日投与群に比較して連日投与群では紅斑の頻度及び程度の増加が認められた。全ての皮膚反応は、貼付除去後 48 時間で軽減した。病理組織学的検査では、投薬に関連した変化は認められなかった。経皮投与で予測される適応変化である表皮過形成が、隔日投与群に比較して連日投与群で高頻度に認められた。

TK では、全ての貼付剤において、連続投与群の血漿中薬物濃度は全ての測定時点で隔日投与群の約 2 倍の高値を示した（表 2.6.6-11 参照）。

以上のとおり、ドネペジル貼付剤のいずれの処方においても重度の皮膚刺激性は見られず、投薬に関連した病理組織学的変化は認められなかった。隔日投与群に比較して連続投与群で、表皮過形成の発現頻度の軽微増加が認められた。

表 2.6.6-11　ミニブタを用いた 4 週間皮膚累積刺激性試験における TK パラメーター

投与群	貼付剤の種類	投与方法	用量（mg/body）	貼付剤サイズ（cm^2）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）
1	TK-023-01A	隔日経皮	60	[redacted]	4.11	122
2	TK-023-01A	連続経皮	120	[redacted]	20.8	387
3	TK-023-02A	隔日経皮	60	[redacted]	13.3	250
4	TK-023-02A	連続経皮	120	[redacted]	16.6	312
5	TK-023-03A	隔日経皮	60	[redacted]	1.89	29.9
6	TK-023-03A	連続経皮	120	[redacted]	20.9	307
7	TK-023-04A	隔日経皮	28	[redacted]	8.07	164
8	TK-023-04A	連続経皮	56	[redacted]	11.6	225

［4.2.3.6.1 p.31 Text Table 15 を改変］

2.6.6.7.2　ミニブタを用いた 28 日間皮膚累積刺激性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.6.2、評価資料）

本試験は、TK-023 をミニブタに 28 日間反復経皮投与したときの皮膚累積刺激性について検討することを目的として、GLP 適用で実施した。1 群雄 3 例の Göttingen 系ミニブタに TK-023（27.5 mg/44 cm^2）又は TK-023P を 0、27.5 及び 55 mg/body/day の用量で、背部皮膚に 1 日 1 回 28 日間貼付した。隔日投与群（0、27.5 mg/body/day）では同一部位への連日投与を避けるために 2 箇所の投与部位をローテーションし、連続投与群（0、55 mg/body/day）では毎日同一部位に閉塞貼付した。なお、4 箇所の投与部位に加えて 1 箇所の無処置部位を設定した。また、隔日投与群及び連続投与群ともに血漿中薬物濃度を測定し、全身曝露量を評価した。皮膚反応の観察は、貼付除

去約 30 分後に行った。隔日投与群の投与 2 日以降は投与部のみを観察し、連続投与群の 2 箇所の評点は 1 箇所として観察した。

本試験では死亡は見られず、一般状態、体重及び摂餌量に投薬の影響は認められなかった。隔日投与群の TK-023 貼付部位では、ごく軽度～明瞭な紅斑が見られ、投与期間終了後には紅斑の軽減又は消失が認められた。連続投与群では、プラセボ貼付部位でごく軽度～明瞭な紅斑が見られ、TK-023 貼付部位でごく軽度～中等度から重度の紅斑及びごく軽度～軽度の浮腫が認められた。投与期間終了後には紅斑及び浮腫の軽減が認められた。病理組織学的検査では、隔日投与群のプラセボ貼付部位で真皮のごく軽度の炎症性細胞浸潤及び表皮の軽微な角化亢進、TK-023 貼付部位で真皮の軽微な浮腫及び軽微な炎症性細胞浸潤、並びに表皮の軽微な角化亢進が認められた。連続投与群では、無処置部位で表皮の軽微な角化亢進、プラセボ貼付部位で真皮の軽微な炎症性細胞浸潤及び汗腺の軽微な過形成、TK-023 貼付部位で表皮の軽度の角化亢進、軽度～中等度の表皮肥厚、軽微な細胞間浮腫、真皮の軽度の浮腫、軽微～軽度の炎症性細胞浸潤、並びに汗腺の軽微な過形成が認められた。

TK では、隔日投与群に比較して連続投与群の曝露量は高値であった。いずれの投薬群においても反復投与による曝露量の増加が認められた（表 2.6.6-12 参照）。

以上のとおり、連続投与群に比較して隔日投与群の皮膚反応は軽度であったことから、投与部位をローテーションで投与間隔をあけることにより、TK-023 の皮膚刺激性を軽減することが可能と考えられた。

表 2.6.6-12　ミニブタを用いた 28 日間皮膚累積刺激性試験の TK パラメーター

検査日	用量（mg/body/day）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）
試験 1 日	27.5	0.111	0.885
	55	0.0877	0.700
試験 28 日	27.5	2.28	47.9
	55	22.0	313

［4.2.3.6.2 p.95 Attachment 3-32 Table 2 を改変］

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　身体依存性試験

ドネペジルの身体依存性については、ドネペジル塩酸塩として経口製剤初回申請時に既に評価されていることから、新たな身体依存性試験は実施しなかった。

【以下、経口製剤初回申請資料（ニ項）からの参考情報】

6～18 mg/kg（低用量群）及び 10～26 mg/kg（高用量群）をそれぞれラットに 1 日 2 回最初の 4 週間は毎週一定量ずつ薬物を増量させ、投与 5 週以降は同一量を更に 3 週間経口投与して、以下の 3 種の試験が実施された。比較対照としてコデイン（10～50 mg/kg）及びフェノバルビタール（15～75 mg/kg）をドネペジル塩酸塩と同様に投与した（ただし、コデイン群は皮下投与した）。

（1） 自然禁断試験：4 週間投与後（1 回目）の検査、7 週間投与後（2 回目）の検査ともドネペジル塩酸塩投与群に変化は認められず、ドネペジル塩酸塩に薬物依存性は認められなかった。

（2） ドネペジル塩酸塩置換試験：ドネペジル塩酸塩はコデインあるいはフェノバルビタール投与を中断したときにみられる体重減少を抑制しなかった。

（3） ナロキソン試験：ドネペジル塩酸塩投与群の少数例に Wet dog shake（全身の身震い行動）がみられたが、体重に変化はみられず、ドネペジル塩酸塩投与動物にナロキソンを投与してもアヘン剤にみられるような禁断症状を誘発しなかった。

以上から、ドネペジル塩酸塩に身体依存性はないと判断された。

2.6.6.8.2 不純物の安全性評価

TK-023 の予定一日最大臨床用量は 55 mg であることから、安全性確認の必要な不純物の閾値は「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン（ICH Q3B）」に従うと [redacted]%である。TK-023 に含まれる不純物のうち、 #不純物Aの安全性評価を実施した。 #不純物Aは、ドネペジル塩酸塩の経口及び経皮投与によりヒト及び動物で認められる #代謝物A と同一であることから、全身への影響についてはヒト及び動物において既に評価されているものと考える。したがって、投与局所における安全性を評価するために、 #不純物Aを [redacted]%含有する TK-023（分解物含有製剤）を被験物質に使用した遺伝毒性試験、皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験、皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験を実施した。試験の結果、遺伝毒性、皮膚光毒性及び皮膚感作性は見られず、皮膚一次刺激性、皮膚累積刺激性及び皮膚光感作性に対する分解物の影響を示唆する反応は認められなかった。

以上のことから、 #不純物Aの規格値までの安全性は確認されたものと判断した。分解物含有製剤を使用した各試験の要約を以下に示す。

2.6.6.8.2.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.7.6.1、評価資料）

本試験は、ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535、TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を用いた復帰突然変異試験により、TK-023（分解物含有製剤）及び TK-023 の遺伝子突然変異誘発性について検討することを目的として、GLP 適用で実施した。本試験では TK-023（分解物含有製剤）を被験物質として膏体を採取し、テトラヒドロフラン（THF）に溶解し供試した。TK-023 を対照物質として、同様に処理した。用量設定試験の結果に基づき、本試験における被験物質及び対照物質の処理濃度は、代謝活性化系存在下（+ S9、プレインキュベーション法）では 313～5000 µg/plate、代謝活性化系非存在下（- S9、プレインキュベーション法）では 5.79～185 µg/plate とした。

試験の結果、被験物質及び対照物質ともに代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上のとおり、本試験条件下において TK-023（分解物含有製剤）及び TK-023 の復帰突然変異誘発性は認められなかった。

2.6.6.8.2.2 ほ乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.7.6.2、評価資料）

本試験は、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU 細胞）を用いた *in vitro* 染色体異常試験により、TK-023（分解物含有製剤）の染色体異常誘発性について検討することを目的として、GLP 適用で実施した。本試験では TK-023（分解物含有製剤）を被験物質として膏体を採取し、THF に溶解し供試した。TK-023 を対照物質として、同様に処理した。細胞増殖抑制試験の結果に基づき、本試験における被験物質及び対照物質の処理濃度は、短時間処理法（代謝活性化系存在下及び代謝活性化系非存在下、6 時間処理 + 18 時間回復）及び連続処理法（24 時間処理）ともに 125、250 及び 500 μg/mL とした。

試験の結果、被験物質及び対照物質ともにいずれの処理条件においても染色体異常を有する細胞数の増加は認められなかった。

以上のとおり、本試験条件下において TK-023（分解物含有製剤）及び TK-023 の染色体異常誘発性は認められなかった。

2.6.6.8.2.3 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.7.6.3、評価資料）

本試験は、TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P をウサギに単回経皮投与したときの皮膚一次刺激性について検討することを目的として、GLP 適用で実施した。2.5 cm × 2.5 cm に裁断した TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P を、6 例の日本白色種ウサギの背部皮膚（健常及び損傷皮膚）に 24 時間閉塞貼付した。皮膚反応の観察は、貼付除去 1、24 及び 48 時間後、並びに貼付除去 9 日後まで 1 日 1 回実施した。

本試験において、一般状態及び体重の変化は認められなかった。

TK-023（分解物含有製剤）投与部皮膚では、健常皮膚及び損傷皮膚ともにごく軽度～中等度の紅斑及びごく軽度～軽度の浮腫が認められ、貼付除去 9 日後までに全て消失した。P.I.I.は 2.2 であり、刺激性区分は中等度刺激物であった。TK-023 投与部皮膚では、健常皮膚及び損傷皮膚ともにごく軽度～中等度の紅斑及びごく軽度～軽度の浮腫が認められ、貼付除去 9 日後までに消失した。P.I.I.は 2.4 であり中等度刺激物に分類された。TK-023P 投与部位の皮膚反応は、健常皮膚ではごく軽度～軽度の紅斑、損傷皮膚ではごく軽度～中等度から重度の紅斑が見られ、両部位にごく軽度の浮腫が認められた。これらの皮膚反応は、貼付除去 5 日後までに全て消失した。P.I.I.は 1.1 であり軽度刺激物に分類された。

以上のとおり、TK-023 及び TK-023（分解物含有製剤）は中等度刺激物、TK-023P は軽度刺激物と考えられた。

2.6.6.8.2.4 ミニブタを用いた皮膚累積刺激性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.7.6.4、評価資料）

本試験は、TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P をミニブタに 28 日間反復経皮投与したときの皮膚累積刺激性について検討することを目的として、GLP 適用で実施した。2.5 cm × 2.5 cm に裁断した TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P を、雄 6 例の Göttingen 系ミニブタの背部皮膚（健常及び損傷皮膚）に 1 日 1 回 28 日間閉塞貼付した。6 箇所の投与部位

に加えて、健常皮膚に 1 箇所の無処置部位を設定した。皮膚反応の観察は、1 日 1 回、貼付除去約 30 分後に行った。

本試験では、一般状態、体重及び摂餌量の変化は認められなかった。

健常及び損傷皮膚における皮膚反応は、TK-023（分解物含有製剤）貼付部位では投与 6～7 日からごく軽度の紅斑、投与 8～14 日からごく軽度の浮腫が見られ、その後増強した。最高平均評点は、健常皮膚及び損傷皮膚ともに投与 22 日の 3.7 であった。TK-023 貼付部位では投与 6～7 日からごく軽度の紅斑、投与 8～20 日からごく軽度の浮腫が見られ、その後増強した。最高平均評点は、健常皮膚及び損傷皮膚ともに投与 20 日～28 日の 3.3 であった。TK-023P 貼付部位では投与 6～8 日からごく軽度の紅斑、6 例中 1 例に投与 22～28 日にごく軽度の浮腫が認められた。最高平均評点は、健常皮膚及び損傷皮膚ともに投与 22～28 日の 1.3 であった。

病理組織学的検査では、TK-023（分解物含有製剤）貼付部位及び TK-023 貼付部位の健常及び損傷皮膚で、表皮に軽微から軽度の痂疲を伴う角化亢進、軽度の表皮肥厚、軽微から軽度のびらん／潰瘍、真皮に軽度の浮腫、軽度から中等度の炎症性細胞浸潤、一部で軽微な出血又は汗腺の軽微な過形成が認められた。TK-023P 貼付部位でも同様の病理組織学的変化が、やや低頻度に認められた。

以上のとおり、TK-023（分解物含有製剤）及び TK-023 貼付部皮膚で認められた皮膚反応及び病理組織学的変化は同等であったことから、皮膚刺激性に対する分解物の影響はないものと考えられた。

2.6.6.8.2.5 モルモットを用いた皮膚感作性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.7.6.5、評価資料）

本試験は、TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P の皮膚感作性について、モルモットを用いた Adjuvant and Patch test 法により検討することを目的として、GLP 適用で実施した。1 群雌 10 例の Hartley 系モルモットに、Adjuvant and Patch test 法に従い TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P による感作及び惹起を行った。感作では 2 cm × 4 cm、惹起では 1.5 cm × 1.5 cm に裁断した各貼付剤を使用した。また、1 群雌 5 例のモルモットに陰性対照（パッチのみ）及び陽性対照（1-Chloro-2,4-dinitrobenzene、DNCB）を用いて同様に感作した。陰性対照群では TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P を惹起物質として使用し、陽性対照群では 0.1%DNCB 溶液により惹起を行った。皮膚反応の観察は、貼付除去 24 及び 48 時間後に行った。

本試験では、一般状態及び体重の変化は認められなかった。TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P 感作群では、TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P の惹起貼付により皮膚感作性を示唆する皮膚反応は認められなかった。陰性対照群では皮膚反応は認められず、陽性対照群では 100%の陽性率が認められた。

以上のとおり、TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P の皮膚感作性を示唆する皮膚反応は見られず、皮膚感作性はないものと考えられた。

2.6.6.8.2.6 モルモットを用いた皮膚光毒性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.7.6.6、評価資料）

本試験は、TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P の皮膚光毒性について、モルモットを用いた森川法により検討することを目的として、GLP 適用で実施した。2 cm × 2 cm に裁断した TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P を、1 群雌 10 例の Hartley 系モルモットの背部皮膚に 4 時間貼付した。また、1 群雌 5 例のモルモットに陽性対照（8-Methoxypsoralen、8-MOP）を開放塗布した。TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P 群では貼付除去後、陽性対照群では塗布 30 分後に、光照射装置を用いて皮膚面から 10 cm の距離で 10 J/cm^2 の紫外線を照射した。皮膚反応の観察は、紫外線照射終了 24、48 及び 72 時間後に行った。

本試験では、一般状態及び体重の変化は認められなかった。紫外線照射の有無にかかわらず、TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P 貼付部位に皮膚光毒性を示唆する皮膚反応は認められなかった。

以上のとおり、TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P に皮膚光毒性はないものと考えられた。

2.6.6.8.2.7 モルモットを用いた皮膚光感作性試験（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.7.6.7、評価資料）

本試験は、TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P の皮膚光感作性について、モルモットを用いた Adjuvant and Strip 法により検討することを目的として、GLP 適用で実施した。2 cm × 4 cm に裁断した TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P を、1 群雌 10 例の Hartley 系モルモットの背部皮膚に 4 時間貼付した。また、1 群雌 5 例のモルモットを陰性及び陽性対照群として設定した。陰性対照群では、パッチのみを背部皮膚に 4 時間貼付した。陽性対照群では、背部皮膚に 6-Methylcoumarin（6-MC）を開放塗布した。TK-023（分解物含有製剤）、TK-023、TK-023P 群及び陰性対照群では貼付除去後、陽性対照群では塗布 30 分後に、光照射装置を用いて皮膚面から 10 cm の距離で 10 J/cm^2 の紫外線を照射した。この操作を 1 日 1 回、5 日間繰り返して行い光感作とした。光感作 20 日後に刈毛及び剃毛し、翌日、TK-023（分解物含有製剤）、TK-023、TK-023P 群及び陰性対照群では 1.5 cm × 1.5 cm に裁断した TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P、並びにパッチを左右対称に 2 箇所、4 時間貼付した。陽性対照群では、10% 6-MC 溶液及びアセトンを 0.02 mL の容量で 1.5 cm × 1.5 cm の領域に塗布した。TK-023（分解物含有製剤）、TK-023 及び TK-023P 群、並びに陰性対照群は貼付除去後、陽性対照群は塗布 30 分後、右側貼付部位を被覆し、光感作時と同条件で紫外線を照射した。皮膚反応の観察は、紫外線照射終了 24 及び 48 時間後に行った。

本試験では、一般状態及び体重の変化は認められなかった。TK-023（分解物含有製剤）感作群では、TK-023（分解物含有製剤）及び TK-023 で光惹起した部位でごく軽度から明瞭な紅斑及び軽度の浮腫が認められ、陽性率はいずれも 30%であった。TK-023 感作群でも TK-023（分解物含有製剤）及び TK-023 による光惹起で同様の皮膚反応が認められ、陽性率はそれぞれ 50%及び 30%であった。いずれの感作群においても TK-023P による光惹起部位では皮膚反応は認められなかった。TK-023P 感作群では TK-023（分解物含有製剤）及び TK-023 による光惹起により各 10 例中 1 例にごく軽度の紅斑が見られ、陽性率はいずれも 10%であった。また、陰性対照群の TK-023 惹起

部位では 5 例中 1 例にごく軽度の紅斑が認められ、陽性率は 20%であった。TK-023（分解物含有製剤）及び TK-023P による惹起では、いずれも皮膚反応は認められなかった。これらの結果から、TK-023（分解物含有製剤）及び TK-023 の光惹起部位で認められた皮膚反応は光感作性を示唆する反応であり、有効成分に起因した変化と考えられた。

以上のとおり、TK-023（分解物含有製剤）及び TK-023 の皮膚光感作性を示唆する反応が見られたが、分解物による反応の増強が認められなかったことから、皮膚光感作性に対する分解物の影響はないものと判断した。

2.6.6.8.3　新添加物の安全性評価

TK-023 の[redacted]の基剤成分として配合される添加物のうち、　#添加剤A　及び　#添加剤B　は、[redacted]新添加物に該当する。TK-023 の予定一日最大臨床用量は 55 mg であり、各添加物の予定一日最大使用量は　#添加剤A　で[redacted] mg、　#添加剤B　で[redacted]mg である（表 2.6.6-13 参照）。これらの添加物の安全性について、毒性試験成績及び公表文献情報から評価した。その結果、TK-023 に配合される　#添加剤A　及び　#添加剤B　の使用において安全性上の懸念はないものと判断した。

表 2.6.6-13　TK-023 の新添加物使用量

添加物名	配合目的	TK-023 27.5 mg		TK-023 55 mg	
		濃度（%）	含量（mg）	濃度（%）	含量（mg）
#添加剤A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#添加剤B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.6.6.8.3.1　#添加剤A

#添加剤A　は低毒性であり、合成洗剤、潤滑油添加剤、医薬品、ゴム、繊維、香水、香料として広く世界中で使用されている。さらに、米国（GRAS）及び EU では食品添加物としても使用されている。OECD の SIDS レポート[1)]で報告されている毒性試験成績を表 2.6.6-14 に示す。

#添加剤A　には我が国における使用前例があることから、基本的な安全性は既に評価されているものと考える。TK-023 に配合される　#添加剤A　の予定一日最大使用量は[redacted]mg であり、ヒト体重を 60 kg とすると体重換算用量は[redacted] mg/kg である。非臨床毒性試験において、単回投与毒性試験における LD_{50} はラットの経口投与で 12.8 mL/kg 超、ウサギの経口投与で 36 mL/kg 超、モルモットの経皮投与で 10 mL/kg 超であった。ラットを用いた反復経口投与毒性試験では、病理組織学的変化を伴う異常は認められず、無作用量は 100 mg/kg/day であった。ラットを用いた生殖発生毒性試験では、最高用量の 2000 mg/kg/day 群においても生殖発生毒性は認められなかった。ヘアレスマウスを用いた TK 試験では、経皮吸収率は 46.1%と報告されている。これらのことから、TK-023 では使用前例を上回る使用量を予定しているが、予定一日最大使用量までの安全性は十分に確認されているものと考えられた。さらに、　#添加剤A　に遺伝毒性は

見られず、がん原性を示唆する変化も認められていないことから、TK-023 の添加物としての使用を妨げるような安全性上の懸念はないものと判断した。

表 2.6.6-14　　#添加剤A　　の毒性試験成績

試験の種類	試験系	投与経路	用量	成績
単回投与毒性	ラット	経口	NA	LD_{50}：＞12.8 mL/kg
	ウサギ	経口	NA	LD_{50}：＞36 mL/kg
	モルモット	経皮	NA	LD_{50}：＞10 mL/kg
反復投与毒性 （37 日間）	ラット	混餌	0, 100, 500, 2000 mg/kg/day	500 mg/kg：WBC・CHO↓ 2000 mg/kg：WBC・TG↓ 剖検・病理組織学的検査：異常なし 無作用量：100 mg/kg
遺伝毒性				
復帰突然変異	ネズミチフス菌, 大腸菌	*in vitro*	0.01～50 μg/plate （＋S9）	陰性
小核	マウス（骨髄）	経口	5000 mg/kg	陰性
がん原性（8 週間投与 ＋16 週間観察）	マウス	腹腔内	2.4, 12.0 g/kg（総 用量） 週 3 回 8 週間	腫瘍発現率の増加なし
腫瘍誘発性	マウス	経皮	単剤： 10 mg/0.1 mL B[a]p：5 μg/0.1 mL との併用, 週 3 回 440 日間	#添加剤A　　単剤：腫瘍発生なし 併用処置群：腫瘍発生率の軽度増加が見られたが、腫瘍発現率、発現腫瘍数及び腫瘍発現日を考慮すると腫瘍誘発性は明らかではなかった
腫瘍誘発性	マウス	経皮	単剤：20 μL/site （約 0.4 mg/site） 7,12- Dimethylbenz[a]- anthracene の前処 置, 週 3 回 60 週間	単剤：腫瘍発生なし 前処置群：発がん性なし
生殖発生毒性 （37 日間）	ラット	混餌	0, 100, 500, 2000 mg/kg/day	生殖発生毒性は認められなかった。 2000 mg/kg：受胎率低下傾向が見られたが、妊娠期間、生殖パラメーターに変化は認められなかった 胎児への影響は見られなかった
TK	ヘアレスマウス	経皮	1.38 μmol/site （2.9 cm^2）	吸収率は 46.1%であった。（体内： 17.7%、糞尿中排泄：1.2%、呼気中排泄：27.2%、皮膚残存：52.9%）

NA：該当なし、LD_{50}：半数致死量、↓：減少／低下、WBC：白血球数、CHO：コレステロール、TG：トリグリセリド

［4.3.9 より抜粋］

#新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.8.3.2 #添加剤B

#添加剤B は、[redacted]として使用される高分子ポリマーである。一般に、分子量が 500 以上の化合物はほとんど皮膚を透過せず、消化管等の粘膜上皮に比較して皮膚透過性は極めて低いことが知られていることから[2)]、#添加剤B の経皮適用による全身への影響はないものと考えられる。したがって、#添加剤B の安全性については、遺伝毒性試験、細胞毒性試験、皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験、皮膚感作性試験の成績から評価した。また、[redacted]のヒトパッチテストについては、TK-023 の反復貼付による線形性試験（2.7.1.3.4）の成績より評価した。一方、#添加剤B の構成モノマーである #モノマーA 、#モノマーB及び#モノマーCについては、製品中にモノマーとして残留する可能性があり、経皮吸収された残留モノマーによる全身への影響が否定できないことから、公表文献情報を基に一般毒性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を評価した。

#添加剤B のネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験(試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.7.7.1、評価資料)、ヒトリンパ芽球細胞を用いた小核試験（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.7.7.2、評価資料)、並びにウサギを用いた皮膚累積刺激性試験（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.7.7.3、評価資料）を実施した結果、遺伝毒性及び皮膚累積刺激性を示唆する反応は認められなかった。製造元である[redacted]の社内資料では、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験[3)]、モルモットを用いた皮膚感作性試験[4)]及びマウス線維芽細胞を用いた細胞毒性試験[5)]において、皮膚刺激性、皮膚感作性及び細胞毒性を示唆する反応は認められなかったことが報告されている。

#添加剤B の毒性試験成績を表 2.6.6-15 に示す。また、[redacted]のヒトパッチテストについては、TK-023 の反復貼付による線形性試験（2.7.1.3.4）の成績から、[redacted]の TK-023 27.5 mg 及び 55.0 mg の[redacted]では軽度の紅斑は認められたものの、有害事象に該当する紅斑は認められなかった（2.7.1.3.4 参照)。

以上のことから、#添加剤B の添加剤としての使用において安全性上の懸念はないものと考えられた。

表 2.6.6-15　　#添加剤B　　の毒性試験成績

試験の種類	試験系	投与方法	用量	成績
復帰突然変異 （試験番号 [redacted]）	ネズミチフス菌 （TA98、TA100、 TA1535、TA1537） 大腸菌（WP2*uvrA*）	*in vitro*	用量設定試験： ± S9：1.22～5000 μg/plate 本試験： ± S9：9.77～313 μg/plate	復帰突然変異誘発性なし
小核 （試験番号 [redacted]）	ヒトリンパ芽球細胞 （TK6 細胞）	*in vitro*	- S9：110, 125, 140 μg/mL（4 時間処理＋20 時間培養） ＋S9：95.0, 110, 125 μg/mL（4 時間処理＋20 時間培養） - S9：140, 155, 170 μg/mL（24 時間連続処理）	小核誘発性なし
皮膚累積刺激性 （試験番号 [redacted]）	ウサギ/Kbl：JW	経皮 24 時間貼付、14 日間	2.5 × 2.5 cm^2/site	皮膚刺激性なし
細胞毒性 （USP, Elution method）[a]	マウス線維芽細胞 （L-929 細胞）	*in vitro*	#添加剤B　　を 37℃、24 時間培養液に抽出し、抽出液で 37℃、48 時間培養	細胞毒性なし
皮膚刺激性 [a]	ウサギ/NZW	経皮	1 × 1 inch、24 時間貼付	正常／損傷皮膚：軽度の刺激性あり 貼付除去前：P.I.I. = 0.09 貼付除去後：P.I.I. = 0.17
皮膚感作性 （Buehler sensitization test）[a]	モルモット	経皮	感作：2 × 2 cm^2、週 1 回計 3 回、6 時間閉塞貼付 惹起：1 週間休薬後 2 × 2 cm^2、24 時間貼付、惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に皮膚反応を観察	皮膚感作性なし

P.I.I.：皮膚一次刺激性指数、NZW：ニュージーランドホワイト種

a：[redacted]

構成モノマーである#モノマーAのマウスを用いた反復経皮投与毒性試験では、投与部皮膚で皮膚刺激性に関連した変化として過形成、角化亢進、痂皮、皮下組織の肥厚及び色素沈着が見られたが、全身への影響は認められなかった。生殖発生毒性に関しては、吸入毒性試験において生殖器への影響は見られず、吸入投与による発生毒性試験で胚・胎児への影響は認められなかった。遺伝毒性に関しては、一部の試験の細胞毒性濃度で弱い陽性反応が見られたが、#モノマーAの分解産物である[redacted]及び[redacted]の遺伝毒性が陰性であることから、#モノマーAが遺伝毒性物質である可能性は低いと考えられている。また、経皮投与によるがん原性試験において皮膚腫瘍

の発現が認められており#モノマーAのがん原性が懸念されるが、分解産物のがん原性試験では陰性結果が得られていることから、#モノマーAがん原性物質である可能性は低いものと判断されている[6]。#モノマーAの毒性試験成績を表 2.6.6-16 に示す。

表 2.6.6-16　#モノマーAの毒性試験成績

試験の種類	試験系	投与方法	用量	成績
単回投与毒性	マウス	経口	2500, 5000 mg/kg	死亡：2500 mg/kg：0/10 例、 5000 mg/kg：2/10 例
	ラット	経口	NA	LD_{50}：6.50（4.72～8.95） mL/kg（約 5770 mg/kg）
		経口	NA	LD_{50}：5.0 mL/kg（約 4430 mg/kg）
	ウサギ	経皮	NA	LD_{50}：16.00（4.48～57.2） mL/kg（約 14180 mg/kg）
反復投与毒性	マウス	経皮、週 3 日塗布、3 箇月間	0, 21, 86.5%#モノマーA, 25 μL（約 262, 1081 mg/kg）	投与部位：86.5%： C3H マウス：痂皮形成（10/10）、 NMRI マウス：発赤（2/5）、 両系統で皮下組織の凝縮 皮膚局所に対する無毒性量：21% #モノマーA,25μL（約262mg/kg）
	マウス	経皮、週 3 日塗布、生涯	0, 2.5, 21, 86.5%#モノマーA, 25 μL（31, 262, 1081 mg/kg） 43% #モノマーA，25μL（24 週間）	≧2.5%：皮膚過形成、角化亢進、痂皮、皮下組織肥厚、色素沈着
生殖発生毒性				
生殖器毒性	ラット	吸入、6 h/day、3 ヵ月間	10, 30, 100 ppm	生殖器の変化なし
発生毒性	ラット	吸入、6 h/day、妊娠 6～20 日	0, 50, 75, 100 ppm	母動物：100 ppm：体重増加量↓、摂餌量↓、胎児：影響なし 無毒性量： 母動物：75 ppm（0.563 mg/L） 胎児：100 ppm（0.750 mg/L）

NA：該当なし、LD_{50}：半数致死量、↓：減少／低下

表 2.6.6-16　#モノマーAの毒性試験成績（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量	成績
遺伝毒性				
復帰突然変異	ネズミチフス菌	*in vitro*	± S9：5 μL/plate（最高濃度）	陰性
復帰突然変異	ネズミチフス菌	*in vitro*	± S9：10000 μg/plate（最高濃度）	陰性
染色体異常	マウスリンパ腫細胞	*in vitro*	- S9：20～34 μg/mL	不確定
小核	マウスリンパ腫細胞	*in vitro*	- S9：20～34 μg/mL	陰性
遺伝子突然変異（MLA）	マウスリンパ腫細胞	*in vitro*	- S9：1.96～60 nL/mL + S9：15.6～150 nL/mL	弱陽性（細胞毒性濃度）
遺伝子突然変異（MLA）	マウスリンパ腫細胞	*in vitro*	- S9：30～34 nL/mL	弱陽性（細胞毒性濃度）
HPRT 突然変異	CHO 細胞	*in vitro*	- S9：～10 nL/mL + S9：～5 nL/mL	陰性
HPRT 突然変異	CHO 細胞	*in vitro*	- S9：5～80 μg/mL	弱陽性（細胞毒性濃度）
SCE	CHO 細胞	*in vitro*	± S9：0.31～10 nL/mL	弱陽性（実験方法に不備あり）
UDS	ラット初代培養肝細胞	*in vitro*	- S9：10 nL/mL（最高濃度）	陰性
染色体異常	マウス（骨髄）	経口、単回/5 日間	2500 mg/kg	不確定（実験方法に不備あり）

MLA：マウスリンフォーマ試験、HPRT：ヒポキサンチングアニンホスホリボシル転移酵素遺伝子、CHO 細胞：チャイニーズハムスター卵巣細胞、SCE：姉妹染色分体交換、UDS：不定期 DNA 合成

［4.3.12 より抜粋］

#モノマーBのマウス及びラットを用いた反復投与毒性試験では、104 週間までの経口投与において、体重増加の抑制、摂餌量及び摂水量の減少が見られたが、臨床検査及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。ラットを用いた経口投与による生殖発生毒性試験では、3 世代生殖毒性試験で F1 児の繁殖成績の低下が認められた。器官形成期投与試験では、母動物及び胎児への影響は認められなかった。遺伝毒性試験では、復帰突然変異試験は陰性を示したが、SCE 試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び細胞形質転換試験で陽性反応、並びに *in vivo* SCE 試験及び小核試験で弱い陽性反応が認められたことから、#モノマーBは遺伝毒性を有すると判断されている。なお、IARC は、#モノマーBの代謝物である[redacted]が実験動物に発がん性を示すことからグループ 2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質）に分類しており、#モノマーB[redacted]の発がん性に関しては[redacted]の評価を考慮して、同様にグループ 2B に分類している[7)]。#モノマーBの毒性試験成績を表 2.6.6-17 に示す。

表 2.6.6-17　#モノマーBの毒性試験成績

試験の種類	試験系	投与方法	用量	成績
単回投与毒性	マウス	経口	NA	LD_{50}：2900 mg/kg
	ラット	経口	NA	LD_{50}：1600～3480 mg/kg
	ウサギ	経皮	NA	LD_{50}：2335～7470 mg/kg
反復投与毒性	マウス	経口（飲水） 13 週間	0, 200, 1000, 5000 ppm	無毒性量：5000 ppm
	ラット	経口（飲水） 13 週間	0, 200, 1000, 5000 ppm	5000 ppm：体重増加抑制、摂餌量↓、 無毒性量：1000 ppm （雄：680 mg/kg；雌：870 mg/kg）
	ラット （2 世代）	経口（飲水） F0：交配前 10 週間～F1 離乳まで F1：離乳後 104 週間	0, 200, 1000, 5000 ppm （F1 雄：0, 10, 47, 202 mg/kg；F1 雌：0, 16, 76, 302 mg/kg）	F1：5000 ppm：体重増加抑制、 摂水量↓、腫瘍発生率増加なし 臨床検査、病理組織学的検査：異常なし 無毒性量：1000 ppm
生殖発生毒性				
3 世代生殖毒性	ラット	経口（飲水） 交配前 10 週間～F2 離乳まで	0, 200, 1000, 5000 ppm （雄：0, 28, 139, 693 mg/kg；雌：0, 30, 152, 760 mg/kg）	5000 ppm：F0 体重増加抑制、F1 体重増加抑制、交尾率↓（雄）、妊娠率↓ 無毒性量：1000 ppm （雄 139 mg/kg, 雌 152 mg/kg）
器官形成期 投与	ラット	経口（飲水） 妊娠 6～15 日	0, 200, 1000, 5000 ppm （0, 716, 3580, 17900 mg/m^3）	母動物・胎児：異常なし 無作用量：5000 ppm（17900 mg/m^3）
遺伝毒性				
復帰突然変異	ネズミチフス菌	*in vitro*	± S9：1000 μg/plate（最高濃度）	陰性
染色体異常	ヒトリンパ球	*in vitro*	- S9：≧21.5 mg/L （24 時間）	陽性
SCE	CHO 細胞	*in vitro*	± S9：11～86 mg/L （24 時間）	陽性
	CHO 細胞	*in vitro*	± S9：26～430 mg/L （4 時間）	陽性
	ヒトリンパ球	*in vitro*	- S9：4.3～86 mg/L （48 時間）	陽性（[redacted]の影響）

NA：該当なし、LD_{50}：半数致死量、↓：減少／低下、SCE：姉妹染色分体交換、CHO 細胞：チャイニーズハムスター卵巣細胞

表 2.6.6-17　#モノマーBの毒性試験成績（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量	成績
遺伝毒性				
SOS クロモ	大腸菌	*in vitro*	± S9：0.13～0.86 mg/mL	陰性
DNA アルカリ溶出	ヒトリンパ球	*in vitro*	- S9：0, 10, 20 mM（4 時間）	陰性
DNA 鎖切断、架橋	ヒトリンパ球	*in vitro*	DNA アルカリ溶出後、X 線照射 - S9：0, 10, 20 mM（4 時間）	陽性
	ラット呼吸上皮／嗅上皮細胞	*in vitro*	± S9：5～75 mM（1～2 時間）	陽性
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫細胞	*in vitro*	NA	陽性（ - S9）
細胞形質転換	ハムスター培養細胞	*in vitro*	- S9：125～2000 μg/mL	陽性
SCE	マウス	経口、3 週間	200, 400 mg/kg	陰性（有意差なし）
	マウス	腹腔内、単回	0, 370, 470, 560 mg/kg	陽性
小核	マウス（骨髄）	腹腔内、単回	≧1000 mg/kg（半数致死用量）	陽性
	マウス（精子）	腹腔内、単回（投与 13 日後に判定）	250, 500, 750, 1000 mg/kg	陰性
精巣毒性	マウス	腹腔内、週 5 日、投与 3 及び 5 週間後に判定	125, 250, 500, 750, 1000 mg/kg	≧125 mg/kg：精巣重量↓、精子数↓ ≧500 mg/kg：精子形態異常増加

NA：該当なし、SCE：姉妹染色分体交換、↓：減少／低下

［4.3.13 より抜粋］

#モノマーCのラットを用いた反復経口投与毒性試験では、体重、摂餌量及び摂水量の減少、胃粘膜境界縁ひだの菲薄化、充血、びらん及び潰瘍、尿細管の変性及び壊死が認められた。ラットを用いた経口投与による生殖毒性試験では、生殖能への影響は見られなかったが、母動物の一般毒性発現用量で出生児の発生への影響が認められた。遺伝毒性試験では、*in vitro* 染色体異常試験で陽性反応が見られたが、*in vivo* 試験では陰性であった。#モノマーCの発がん性に関する IARC 分類はグループ 3（ヒトに対する発がん性については分類できない物質）である [8]。#モノマーCの毒性試験成績を表 2.6.6-18 に示す。

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.6-18　#モノマーCの毒性試験成績

試験の種類	試験系	投与方法	用量	成績
単回投与毒性	マウス	経口	NA	LD_{50}：830～1200 mg/kg
		腹腔内	NA	LD_{50}：17～140 mg/kg
		皮下	NA	LD_{50}：1590 mg/kg
	ラット	経口	NA	LD_{50}：140～3200 mg/kg
		経皮	NA	LD_{50}：300～600 mg/kg
		腹腔内	NA	LD_{50}：24 mg/kg
	ウサギ	経皮	NA	LD_{50}：295～950 mg/kg
反復投与毒性	ラット	経口（飲水） 90 日間	0, 150, 375 mg/kg	死亡：150 mg/kg：雄 5 雌 5、375 mg/kg：雄 6 雌 9 ≧150 mg/kg：異常発声、胃／消化管拡張、チアノーゼ、呼吸困難、体重増加抑制、胃粘膜：境界縁ひだ菲薄化、充血、びらん、潰瘍、尿細管：変性／壊死
	ラット	経口（飲水） 3/12 ヵ月	0, 120, 800, 2000, 5000 ppm （雄：0, 6, 40, 100, 200 mg/kg, 雌：0, 10, 66, 150, 375 mg/kg）	≧2000 ppm：摂水量↓、体重増加抑制（雄） 5000 ppm：摂餌量↓（雄） 無毒性量：雄：800 ppm（40 mg/kg）、 雌：5000 ppm（375 mg/kg）
	ラット	経口（飲水） 90 日間	0, 83, 250, 750 mg/kg	83 mg/kg：摂水量↓（雌） 250 mg/kg：体重増加抑制（雌）、摂水量↓、尿タンパク質↑、腎臓相対重量↑、精巣相対重量↑（雄） 750 mg/kg：体重増加抑制、摂水量↓、摂餌量↓、尿タンパク質↑、BUN↑、腎臓相対重量↑ 雄：肝臓・脾臓・心臓・脳絶対重量↓、肝臓・脾臓・脳・精巣相対重量↑ 雌：ALP↑、肝臓・脾臓・心臓絶対重量↓、腎臓絶対重量↑、脳相対重量↑ 無毒性量：83 mg/kg

NA：該当なし、LD_{50}：半数致死量、↑：増加／上昇、↓：減少／低下、ALP：アルカリホスファターゼ、BUN：血清尿素窒素

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.6-18　#モノマーCの毒性試験成績（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量	成績
生殖発生毒性				
1 世代生殖毒性	ラット	経口（飲水） F0 交配前 13 週間～交配～妊娠～授乳期間	0, 83, 250, 750 mg/kg	F0 親：250 mg/kg：摂水量↓、雌：体重増加抑制、肝臓相対重量↑、腎臓絶対／相対重量↑ 750 mg/kg：摂餌量↓、摂水量↓、体重増加抑制、肝臓絶対重量↓、腎臓相対重量↑ 雄：脾臓相対重量↑、精巣相対重量↑ 雌：脾臓絶対重量↓、脳相対重量↑ F1 出生児：750 mg/kg：体重↓、脳相対重量↑、 雄：肝臓絶対／相対重量↓、腎臓絶対重量↓、心臓絶対重量↓ 雌：脾臓絶対／相対重量↓、肝臓絶対重量↓
2 世代生殖毒性	ラット	経口（飲水） F0 親動物交配前 10 週間～交配	0, 53, 240, 460 mg/kg （0, 500, 2500, 5000 mg/L）	F0 親：240 mg/kg：摂餌量・摂水量↓（授乳期）、 460 mg/kg：摂餌量・摂水量↓（妊娠期間） F1 親：240 mg/kg：体重↓、体重増加抑制、 摂餌量↓、摂水量↓ F1/F2 出生児：≧240 mg/kg：成長遅延 F2 児：発育分化遅延 無毒性量：生殖能：＞460 mg/kg、F0：240 mg/kg、 F1：53 mg/kg
	ラット	経口（飲水） F0, F1 親動物交配前 10 週間～交配～妊娠～分娩～授乳期間	0, 500, 2500, 5000 ppm	F0/F1 親：≧2500 ppm：摂水量↓（F1）、 5000 ppm：摂水量↓（F0）、体重増加抑制（F0 雄）、体重増加抑制（F1） F1/F2 出生児：≧2500 ppm：離乳時の体重増加抑制 2500 ppm：耳管開通遅延（F2） 5000 ppm：眼瞼開裂遅延 無毒性量：親の生殖能：＞5000 ppm F0 親（一般毒性）：2500 ppm、F1 親（一般毒性）：500 ppm、F1 児（発生毒性）：500 ppm

↑：増加／上昇、↓：減少／低下

表 2.6.6-18　#モノマーCの毒性試験成績（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量	成績
遺伝毒性				
復帰突然変異	ネズミチフス菌	*in vitro*	± S9：5000 μg/plate	陰性
	ネズミチフス菌	*in vitro*	± S9：1000 μg/plate	陰性
	ネズミチフス菌	*in vitro*	± S9：10～3333 μg/plate	陰性
遺伝子突然変異	CHO 細胞	*in vitro*	- S9：2000 μg/mL + S9：2500 μg/mL	陰性
	マウスリンパ腫	*in vitro*	- S9：191～392 μg/mL + S9：1167～1910 μg/mL	陽性
	マウスリンパ腫	*in vitro*	- S9：300～600 μg/mL	陽性（染色体異常）
染色体異常	CHL 細胞	*in vitro*	- S9：750 μg/mL	陽性
	マウスリンパ腫	*in vitro*	- S9：300～500 μg/mL	陽性
	CHO 細胞	*in vitro*	- S9：3942～5230 μg/mL + S9：1689～2977 μg/mL	陽性
UDS	ラット初代培養肝細胞	*in vitro*	420 μg/mL	陰性
伴性劣性致死	キイロショウジョウバエ	投与又は給餌	NA	陰性
染色体異常	ラット（骨髄）	経口又は給水，試料採取：投与 6, 12, 24 時間後	経口：100, 333, 1000 mg/kg 給水：2000, 5000 ppm	陰性
優性致死	マウス	経口、単回/5 日間	単回：324 mg/kg 反復：162 mg/kg/day	陰性

NA：該当なし、CHL 細胞：チャイニーズハムスター肺細胞、CHO 細胞：チャイニーズハムスター卵巣細胞、UDS：不定期 DNA 合成

［4.3.14 より抜粋］

#添加剤B　　は、#モノマーA, #モノマーB及び#モノマーCを [redacted] の割合で配合したコポリマーである。　　#添加剤B　　の予定一日最大使用量が [redacted] mg であることから、乾燥工程による蒸散を考慮せず、各モノマーの全量が残存し予定一日最大使用量の全量が吸収されると仮定した場合、各モノマーの用量は、#モノマーAが [redacted] mg、#モノマーBが [redacted] mg、#モノマーCが [redacted] mg となり、ヒト体重を 60 kg とすると体重換算用量はそれぞれ [redacted] mg/kg、[redacted] mg/kg、[redacted] mg/kg と算出される。各モノマーの反復投与毒性試験における無毒性量は、#モノマーAで262 mg/kg、#モノマーBで 680 mg/kg、#モノマーCで 40 mg/kg であることから、各モノマーの推定ヒト一日最大用量と比較すると 36～350 倍の用量比が認められる。実際には、乾燥工程後の各モノマーの [redacted] 残留量（実測値）はいずれも定量限界（#モノマーA：[redacted] ppm、#モノマーB：[redacted] ppm、#モノマーC：[redacted] ppm）未満であることから、全身への影響に対しては十分な安全域が確保されているものと考

えられる。また#モノマーA 及び#モノマーCには遺伝毒性が認められていないが、#モノマーBは遺伝毒性を有すると判断されている。しかしながら、その[redacted]がある発がん性物質に分類され[9]、その閾値は[redacted]ppmと考えられている[10]。上述のとおり、TK-023 の[redacted]の#モノマーB残留量は定量限界未満であり、発がん性の閾値未満であった。さらに、 #添加剤B の遺伝毒性試験（表 2.6.6-15）は、いずれも陰性であったことから、TK-023 の添加剤としての使用において問題はないと考えられた。したがって、 #添加剤B 及び各モノマーの経皮曝露により安全性上の問題が生ずる可能性は低いものと考える。

2.6.6.9 考察及び結論

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、高用量群でドネペジルの薬理作用であるアセチルコリンエステラーゼ阻害作用に関連した振戦等の神経症状及び尿検査における尿中電解質の減少が認められた。投与部皮膚の変化として、可逆的な発赤及び炎症性変化が対照群に比較して高頻度に認められ、TK-023 の皮膚刺激性が示唆された。ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤のミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験では、投薬に関連した一般状態の変化は見られなかった。投与部皮膚で皮膚刺激性を示唆する変化が見られたが、貼付部位以外の皮膚でも認められたことから、繰り返しの貼付及び清拭処置の影響であり、ドネペジル投与に関連した変化ではないと考えられた。反復投与毒性試験では、いずれの試験においても全身への曝露が確認されたが、毒性反応は認められなかった。投与部皮膚に局所刺激性を示唆する反応が見られたが、いずれも休薬による回復性が認められた。ドネペジルのラットを用いた経皮投与による 104 週間がん原性試験では、がん原性を示唆する変化は認められなかった。ミニブタを用いた皮膚累積刺激性試験では、反復投与による皮膚累積刺激性が示唆されたが、投与部位をローテーションした隔日投与群では皮膚反応の軽減が確認された。安全性評価が必要な不純物については、ヒト及び動物で認められる代謝物と同一であること、さらに、遺伝毒性、皮膚光毒性及び皮膚感作性は見られず、皮膚一次刺激性、皮膚累積刺激性及び皮膚光感作性に対する分解物の影響を示唆する反応が認められなかったことから、規格値までの安全性は確認されたものと判断した。なお、皮膚光感作性試験において TK-023 の皮膚光感作性を示唆する反応が認められたことから、添付文書により適切な注意喚起を行うこととした。新添加物に関しては、毒性試験成績及び公表文献情報に基づき、TK-023 に配合される #添加剤A 及び #添加剤B の使用に安全性上の懸念がないことを確認した。

ドネペジルのヒトと動物の主要代謝経路は類似しており、ヒトで確認された代謝物はいずれも毒性試験の供試動物で確認された（2.6.4.5 参照）。TK-023 を経皮投与したヒトにおける曝露量［TK-023-0110 試験（2.7.2.2.2.1）］及び毒性試験の無毒性量における曝露量、並びに曝露量比を表 2.6.6-19 に示す。イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験の雌の無毒性量を除いて、いずれの毒性試験の無毒性量における曝露量はヒトの曝露量を上回ることが確認された。イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験では、高用量群の雌で摂餌量の減少が見られたため無毒性量は 82.5 mg/body/day と考えられたが、他の検査項目に異常は認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考え

られた。したがって、TK-023 の毒性試験で認められた毒性徴候が、ヒト臨床において問題となる可能性は低いものと考えられた。

表 2.6.6-19　毒性試験の無毒性量とヒト臨床用量における曝露量の比較

試験の種類	動物種	性	無毒性量（mg/body/day）	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	AUC 比 [a]
4 週間反復投与	ラット	雄	3.75	2180	1.9
		雌	3.75	2700	2.3
4 週間反復投与	イヌ	雄	165	4250	3.7
		雌	82.5	695	0.6
がん原性 [b]	ラット	雄	75	4045	3.5
		雌	75	10480	9.1

a：ヒト曝露量には 55 mg/day の定常値を使用［TK-023-0110 試験（2.7.2.2.1）、試験 17 日、$AUC_{0\text{-}24\,h}$：1153.5 ng·h/mL］

b：当該試験の最高用量群の成績を示す。

以上のとおり、毒性試験において TK-023 の臨床使用を妨げるような毒性反応は認められなかった。皮膚刺激性を示唆する皮膚反応が認められたが、投与部位のローテーションにより TK-023 の皮膚刺激性の軽減が可能と考えられた。また、皮膚光感作性については、TK-023 は衣服等に覆われた部位に貼付するため、通常、貼付部位は直接日光にさらされないことから、TK-023 により皮膚光感作性関連の事象が発現する可能性は低いものと考えられる。したがって、本概要に示した毒性試験成績は、予定された用法・用量に従ったアルツハイマー型認知症の進行抑制を目的とした患者への投与を支持するものと考えられた。

2.6.6.10 参考文献

1) OECD SIDS. [redacted]

2) Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. Exp Dermatol. 2000;9(3):165-9.

3) [redacted]Primary dermal irritancy test in rabbits. 1995. Internal Document.

4) [redacted]Buehler sensitization test. 1995. Internal Document.

5) [redacted]Cytotoxicity testing – By the USP elution method. 1995. Internal Document.

6) European Union Risk Assessment Report 1st priority list, [redacted]

7) 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構. 化学物質の初期リスク評価書 [redacted]

8) 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構. 化学物質の初期リスク評価書 [redacted]

9) [redacted]Toxicol Sci. [redacted]

10) [redacted]Annu Rev Pharmacol Toxicol. [redacted]

目次

2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 4
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 10
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 11
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 15
2.6.7.4.1 原薬 15
2.6.7.4.2 製剤 16
2.6.7.5 単回投与毒性試験 19
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 20
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 22
2.6.7.7.1 ラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験 22
2.6.7.7.2 イヌを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験 27
2.6.7.7.3 ミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験 30
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 35
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 35
2.6.7.10 がん原性試験 36
2.6.7.10.1 がん原性試験：重要な試験以外の試験 36
2.6.7.10.2 ラットを用いた 104 週間がん原性試験 38
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 42
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 42
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 42
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 42
2.6.7.15 新生児を用いた試験 42
2.6.7.16 局所刺激性試験 43
2.6.7.16.1 皮膚累積刺激性試験 43
2.6.7.16.2 皮膚累積刺激性試験 47
2.6.7.17 その他の毒性試験 50
2.6.7.17.1 不純物の毒性試験 50
2.6.7.17.1.1 *In vitro* 復帰突然変異試験 50
2.6.7.17.1.2 *In vitro* 染色体異常試験 55
2.6.7.17.1.3 皮膚一次刺激性試験 58
2.6.7.17.1.4 皮膚累積刺激性試験 60
2.6.7.17.1.5 皮膚感作性試験 63
2.6.7.17.1.6 皮膚光毒性試験 64
2.6.7.17.1.7 皮膚光感作性試験 65
2.6.7.17.2 新添加物の毒性試験 67

2.6.7.17.2.1 *In vitro* 復帰突然変異試験 67
2.6.7.17.2.2 *In vitro* 小核試験 71
2.6.7.17.2.3 皮膚累積刺激性試験 73

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BLQ	Below limit of quantitation	定量限界未満
C_{max}	Maximum drug concentration	最高薬物濃度
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	用量[a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
反復投与毒性	ラット/ Crl：CD（SD）	経皮	2 週間	TK-023P：0 mg/body/day TK-023：3.75, 7.5, 15.625 mg/body/day	非適用	[redacted] TK 測定：[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.1
	ラット/ Crl：CD（SD）	経皮	4 週間	TK-023P：0 mg/body/day TK-023：1.875, <u>3.75</u>, 7.5 mg/body/day	適用	[redacted] TK 測定：[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.2
	イヌ／ ビーグル	経皮	2 週間	TK-023P：0 mg/body/day TK-023：27.5, 55, 110 mg/body/day	非適用	[redacted] TK 測定：[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.3
	イヌ／ ビーグル	経皮	4 週間	TK-023P：0 mg/body/day TK-023：41.25, 82.5, 165 mg/body/day 無毒性量： 雄：165 mg/body/day 雌：82.5 mg/body/day	適用	[redacted] TK 測定：[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.4

TK-023P：プラセボ貼付剤

a：特に断りのない限り、反復投与毒性試験では無毒性量（NOAEL）を下線で示す。

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	用量[a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
反復投与毒性（続き）	ミニブタ/ Göttingen	経口／経皮	39 週間	0（無処置） プラセボ貼付製剤 + ドネペジル塩酸塩錠： 5/10 mg/body/day ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤： 175, 350, 700 mg/body/week	適用	[redacted], US 病理組織学的検査： [redacted] [redacted], US	[redacted]	4.2.3.2.5
がん原性	ラット/ Crl：CD（SD）	経口／経皮	13 週間	ドネペジル塩酸塩 媒体：RODI water：0, 10 mg/kg/day 媒体：アセトン[b]：0, 50, 125, 250 mg/kg/day 媒体：IPA[b]：0, 50, 125, 250 mg/kg/day 媒体：アセトン + #添加剤C：0, 250 mg/kg/day 媒体：IPA + #添加剤C：0, 250 mg/kg/day	適用	[redacted] [redacted], US	[redacted]	4.2.3.4.1.1
	ラット/ Crl：CD（SD）	経皮	7 日間	ドネペジル：250 mg/kg/day ドネペジル + #添加剤C：250 mg/kg/day ドネペジル塩酸塩 + #添加剤C：250 mg/kg/day	非適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1.2
	ラット/ Crl：CD（SD）	経皮	104 週間	ドネペジル：0, 75/20, 150/40, 250/75 mg/kg/day （雄：試験 17 日、雌：試験 15 日から減量）	適用	[redacted] TK 測定： [redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1.3

RODI water：逆浸透脱イオン水、IPA：イソプロピルアルコール、　#添加剤C ： #添加剤C

a：特に断りのない限り、反復投与毒性試験では無毒性量（NOAEL）を下線で示す。

b：全添加物（#添加剤C、[redacted]、[redacted]、[redacted]）含有。

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	用量	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
局所刺激性	ミニブタ/ Göttingen	経皮、1 日 1 回閉塞貼付、隔日投与群：2 箇所に交互に貼付 連日投与群：同一部位に反復貼付	単回 4 週間	4 種類のドネペジル貼付剤（TK-023-01A～TK-023-03A：60 mg/40 cm^2, TK-023-04A：28 mg/40 cm^2）及び 4 種類のプラセボ貼付剤（TK-023-01AP～TK-023-04AP：0 mg/40 cm^2）を隔日投与群では各 1 枚、連日投与群では各 2 枚貼付	適用	[redacted], US	[redacted]	4.2.3.6.1
	ミニブタ/ Göttingen	経皮、1 日 1 回閉塞貼付	4 週間	TK-023：27.5 mg/44 cm^2 及び TK-023P：0 mg/44 cm^2 を隔日投与群では各 1 枚、連続投与群では各 2 枚	適用	[redacted] TK 測定：[redacted]	[redacted]	4.2.3.6.2
不純物の毒性試験								
復帰突然変異	ネズミチフス菌 /TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌/ WP2*uvrA*	*In vitro*	NA	TK-023（分解物含有製剤）、TK-023： ± S9：20.6～5000 µg/plate（用量設定試験） - S9：5.79～185 µg/plate（本試験、確認試験） + S9：313～5000 µg/plate（本試験）	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6.1

NA：該当なし、TK-023P：プラセボ貼付剤

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	用量	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
不純物の毒性試験（続き）								
染色体異常	チャイニーズハムスター肺由来細胞/CHL/IU 細胞	*In vitro*	NA	TK-023（分解物含有製剤）、TK-023： ± S9：125, 250, 500 µg/mL（6 時間処理 + 18 時間培養） - S9：125, 250, 500 µg/mL（24 時間連続処理）	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6.2
局所刺激性	ウサギ/ Jla：JW	経皮、24 時間閉塞貼付	単回	TK-023（分解物含有製剤）、TK-023、TK-023P： 2.5 × 2.5 cm^2/site	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6.3
	ミニブタ/ Göttingen	経皮、1 日 1 回 24 時間貼付	4 週間	TK-023（分解物含有製剤）、TK-023、TK-023P： 2.5 × 2.5 cm^2/site	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6.4
皮膚感作性	モルモット/ Kwl：Hartley	経皮 （Adjuvant and Patch Test 法）	一次感作：1 日 1 回 3 日間閉塞貼付 二次感作：48 時間閉塞貼付 惹起：24 時間閉塞貼付	TK-023（分解物含有製剤）、TK-023、TK-023P： 一次感作：2 × 4 cm^2/site 二次感作：2 × 4 cm^2/site 惹起：1.5 × 1.5 cm^2/site 陰性対照：パッチ 陽性対照：0.1% DNCB 溶液	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6.5

NA：該当なし、TK-023P：プラセボ貼付剤、DNCB：1-Chloro-2,4-dinitrobenzene

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	用量	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
不純物の毒性試験（続き）								
皮膚光毒性	モルモット/ Kwl：Hartley	経皮（森川法）	4 時間閉塞貼付（陽性対照：開放塗布）	TK-023（分解物含有製剤）、TK-023、TK-023P： 2 × 2 cm^2/site 陽性対照：0.02% 8-MOP 溶液：0.02 mL/site	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6.6
皮膚光感作性	モルモット/ Kwl：Hartley	経皮（Adjuvant and Strip 法）	1 日 4 時間閉塞貼付（陽性対照：開放塗布）、5 日間	感作 TK-023（分解物含有製剤）、TK-023、TK-023P： 2 × 4 cm^2/site 陰性対照：パッチ 陽性対照：10% 6-MC 溶液：0.1 mL/site 惹起（光感作 20 日後） TK-023（分解物含有製剤）、TK-023、TK-023P： 1.5 × 1.5 cm^2/site 陽性対照：10% 6-MC 溶液：0.02 mL/site	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6.7

TK-023P：プラセボ貼付剤、8-MOP：8-Methoxypsoralen、6-MC：6-Methylcoumarin

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	用量	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
新添加物の毒性試験								
復帰突然変異	ネズミチフス菌 /TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌/WP2*uvrA*	*In vitro*	NA	#添加剤Ｂ : ± S9：1.22～5000 μg/plate（用量設定試験） ± S9：9.77～313 μg/plate（本試験）	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.1
小核	ヒトリンパ芽球細胞 （TK6 細胞）	*In vitro*	NA	#添加剤Ｂ : - S9：110, 125, 140 μg/mL（4 時間処理 + 20 時間培養） + S9：95.0, 110, 125 μg/mL（4 時間処理 + 20 時間培養） - S9：140, 155, 170 μg/mL（24 時間連続処理）	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.2
局所刺激性	ウサギ/ Kbl：JW	経皮	14 日間	100% #添加剤Ｂ adhesive （2.5 cm × 2.5 cm）	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.3

NA：該当なし

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

試験の種類	試験系	投与方法	用量	GLP 適用	試験番号	CTD における記載箇所
反復投与毒性（2 週間）	ラット	経皮	3.75, 7.5, 15.625 mg/body/day	非適用	[redacted]	4.2.3.2.1
反復投与毒性（4 週間+2 週間回復）	ラット	経皮	1.875, 3.75, 7.5 mg/body/day	適用	[redacted]	4.2.3.2.2
反復投与毒性（2 週間）	イヌ	経皮	27.5, 55, 110 mg/body/day	非適用	[redacted]	4.2.3.2.3
反復投与毒性（4 週間+2 週間回復）	イヌ	経皮	41.25, 82.5, 165 mg/body/day	適用	[redacted]	4.2.3.2.4
TK 比較（1 週間）	ラット	経皮	250 mg/kg/day	非適用	[redacted]	4.2.3.4.1.2
がん原性（104 週間）	ラット	経皮	75, 150, 250 mg/kg/day	適用	[redacted]	4.2.3.4.1.3
皮膚累積刺激性（4 週間）	ミニブタ	経皮	27.5, 55 mg/body/day	適用	[redacted]	4.2.3.6.2

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

定常状態における $AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）

用量	ラット		イヌ		ミニブタ		ヒト	試験番号
（mg/day）	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
1.875	1040	1580						[redacted]
3.75	1730 2180	4180 2700						[redacted] [redacted]
7.5	4200 4190	7930 8760						[redacted] [redacted]
12 [a]	2312.6	2017.7						[redacted]
15.625	15300	NA						[redacted]
24 [a]	3132.0	4830.8						[redacted]
27.5			48.9	NA	47.9	NA	557.5	[redacted] [redacted] TK-023-0110 試験
41.25			538	460				[redacted]
45 [a]	4045.2	10480						[redacted]
50 [b]	NA	7504						[redacted]
55			179	NA	313	NA	1153.5	[redacted] [redacted] TK-023-0110 試験

NA：該当なし

a：体重 600 g で計算（用量：20, 40, 75 mg/kg）

b：体重 200 g で計算（用量：250 mg/kg）

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

定常状態における $AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）

用量	ラット		イヌ		ミニブタ		ヒト	試験番号
（mg/day）	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
82.5			2500	695				[redacted]
110			1000	NA				[redacted]
165			4250	6990				[redacted]

NA：該当なし

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

定常状態における C_{max}（ng/mL）

用量	ラット		イヌ		ミニブタ		ヒト	試験番号
（mg/day）	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
1.875	65.0	125						[redacted]
3.75	145 175	271 258						[redacted] [redacted]
7.5	352 292	668 580						[redacted] [redacted]
12 [a]	142.3	136.9						[redacted]
15.625	1260	NA						[redacted]
24 [a]	180.3	296.0						[redacted]
27.5			2.42	NA	2.28	NA	25.46	[redacted] [redacted] TK-023-0110 試験
41.25			29.4	25.2				[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]						[redacted]
50 [b]	NA	379						[redacted]
55			8.27	NA	22.0	NA	52.82	[redacted] [redacted] TK-023-0110 試験

NA：該当なし

a：体重 600 g で計算（用量：20, 40, 75 mg/kg）

b：体重 200 g で計算（用量：250 mg/kg）

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

定常状態における C_{max}（ng/mL）

用量	ラット		イヌ		ミニブタ		ヒト	試験番号
（mg/day）	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
82.5			131	34.0				[redacted]
110			47.2	NA				[redacted]
165			232	342				[redacted]

NA：該当なし

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

2.6.7.4.1 原薬

ドネペジル

ロット番号	純度（%）	規格設定された不純物（%）						試験番号	試験の種類
		#不純物B	#不純物C	#不純物D	#不純物E	Other	Total		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	100.5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	がん原性
	99.9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	がん原性 TK、7 日間

NA：該当なし

ドネペジル塩酸塩

ロット番号	純度（%）	規格設定された不純物（%）							試験番号	試験の種類
		#不純物F	#不純物G	#不純物H	#不純物I	#不純物J	Unknown	Total		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	99.7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	がん原性 DRF、13 週間
[redacted]	99.9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	がん原性 TK、7 日間

BLQ：定量限界未満、NA：該当なし、ND：検出されず、DRF：用量設定試験

2.6.7.4.2　製剤

TK-023（27.5 mg）

ロット番号	純度（%）	規格設定された不純物（%）				試験番号	試験の種類
		#不純物C	#不純物A	Other	Total		
[redacted]	99.76	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	復帰突然変異
						[redacted]	染色体異常
						[redacted]	反復投与毒性
						[redacted]	反復投与毒性
						[redacted]	皮膚一次刺激性
						[redacted]	皮膚累積刺激性
						[redacted]	皮膚累積刺激性
						[redacted]	皮膚光毒性
						[redacted]	皮膚感作性
						[redacted]	皮膚光感作性
[redacted]	98.9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	反復投与毒性
						[redacted]	反復投与毒性

ND：検出限界以下

2.6.7.4.2　製剤（続き）

TK-023（分解物含有製剤）

ロット番号	純度（%）	規格設定された不純物（%）				試験番号	試験の種類
		#不純物C	#不純物A	Other	Total		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	97.56	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	復帰突然変異
						[redacted]	染色体異常
						[redacted]	皮膚一次刺激性
						[redacted]	皮膚累積刺激性
						[redacted]	皮膚光毒性
						[redacted]	皮膚感作性
						[redacted]	皮膚光感作性

2.6.7.4.2　製剤（続き）

ドネペジル貼付剤

ロット番号	純度（%）	規格設定された不純物（%）				試験番号	試験の種類
		#不純物C	#不純物K	Other	Total		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
ドネペジル：TK-023-01A（60 mg/[redacted] cm²）							
[redacted]	102.43	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	皮膚累積刺激性
ドネペジル：TK-023-02A（60 mg/[redacted] cm²）							
[redacted]	98.52	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	皮膚累積刺激性
ドネペジル：TK-023-03A（60 mg/[redacted] cm²）							
[redacted]	98.66	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	皮膚累積刺激性
ドネペジル：TK-023-04A（28 mg/[redacted]cm²）							
[redacted]	98.84	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	皮膚累積刺激性

ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤（350 mg/[redacted] cm²）

ロット番号	純度（%）	規格設定された不純物（%）			試験番号	試験の種類
		#不純物F	Unknown	Total		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	93.80	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	反復投与毒性
[redacted]	90.0～91.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	98.2～99.3	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	99.4	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

NA：該当なし

2.6.7.5　単回投与毒性試験

該当資料なし

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

<table>
<tr><th>動物種／系統</th><th>投与方法（媒体／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>用量（mg/body）</th><th>性別・動物数／群</th><th>無毒性量</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th></tr>
<tr><td>ラット/ Crl：CD（SD）</td><td>1 日 1 回背部皮膚に閉塞貼付（TK-023、TK-023P）</td><td>14 日間</td><td>0, 3.75, 7.5, 15.625</td><td>雄 6、雌 6</td><td>NA</td><td>死亡・瀕死例：15.625 mg/body：死亡：雌 2 例、瀕死：雌 4 例；振戦、自発運動低下、流涎、低体温、呼吸緩徐；PLT↓、Fbg↑、Neut↑、Mono↑；ALT↑、ALP↑、β-glob↑、Alb↓、A/G↓；胸腺／脾臓：小型化、副腎：腫大、腺胃粘膜：暗赤色斑、十二指腸：潰瘍、腹腔内：腹水貯留；胸腺絶対・相対重量↓、脾臓絶対重量↓、副腎絶対・相対重量↑
生存例：
≧3.75 mg/body：投与部皮膚発赤
≧7.5 mg/body：振戦、自発運動低下；体重↓、摂餌量↓
7.5 mg/body：UN↑（雌）；胸腺：小型化（雌）
15.625 mg/body：ALT↑、CHO↑（雄）；脾臓：小型化（雄）；
副腎相対重量↑
TK パラメータ：
<table>
<tr><th rowspan="2">検査日</th><th rowspan="2">用量（mg/body）</th><th colspan="2">C_{max}（ng/mL）</th><th colspan="2">$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）</th></tr>
<tr><th>雄</th><th>雌</th><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td rowspan="3">試験 1 日</td><td>3.75</td><td>11.8</td><td>54.5</td><td>183</td><td>1090</td></tr>
<tr><td>7.5</td><td>11.0</td><td>85.4</td><td>189</td><td>1670</td></tr>
<tr><td>15.625</td><td>59.4</td><td>178</td><td>1110</td><td>3180</td></tr>
<tr><td rowspan="3">試験 14 日</td><td>3.75</td><td>145</td><td>271</td><td>1730</td><td>4180</td></tr>
<tr><td>7.5</td><td>352</td><td>668</td><td>4200</td><td>7930</td></tr>
<tr><td>15.625</td><td>1260</td><td>NA</td><td>15300</td><td>NA</td></tr>
</table>
</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>

NA：該当なし、TK-023P：プラセボ貼付剤、↑：増加／上昇、↓：減少／低下、PLT：血小板数、Fbg：フィブリノーゲン、Neut：好中球数、Mono：単球数、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、CHO：総コレステロール、β-glob：β-グロブリン、Alb：アルブミン、A/G：アルブミン／グロブリン比、UN：尿素窒素

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法
（媒体／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>用量
（mg/body）</th><th>性別・
動物数／群</th><th>無毒性量</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th></tr>
<tr><td>イヌ／
ビーグル</td><td>1 日 1 回背部皮膚に閉塞貼付
（TK-023、TK-023P）</td><td>14 日間</td><td>0, 27.5, 55,
110</td><td>雄 2</td><td>NA</td><td>死亡・瀕死：なし
≧27.5 mg/body：投与部皮膚発赤
110 mg/body：筋攣縮（1 例）
TK パラメータ
<table>
<tr><th>検査日</th><th>用量
（mg/body）</th><th>C_{max}
（ng/mL）</th><th>$AUC_{0\text{-}24\ h}$
（ng·h/mL）</th></tr>
<tr><td rowspan="3">試験 1 日</td><td>27.5</td><td>1.51</td><td>21.4</td></tr>
<tr><td>55</td><td>3.03</td><td>39.9</td></tr>
<tr><td>110</td><td>7.45</td><td>91.9</td></tr>
<tr><td rowspan="3">試験 14 日</td><td>27.5</td><td>2.42</td><td>48.9</td></tr>
<tr><td>55</td><td>8.27</td><td>179</td></tr>
<tr><td>110</td><td>47.2</td><td>1000</td></tr>
</table></td><td>[redacted]</td></tr>
</table>

NA：該当なし、TK-023P：プラセボ貼付剤

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1　ラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験

試験表題：TK-023 のラットを用いる 28 日間反復経皮投与毒性試験及び 14 日間回復性試験

被験物質：TK-023（27.5 mg/44 cm^2）

動物種／系統：ラット/Crl：CD（SD）

投与期間：28 日間

試験番号：[redacted]

試験開始週齢：5 週齢

休薬期間：14 日間

CTD における記載箇所：4.2.3.2.2

初回投与日：雄：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、 雌：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与方法：経皮投与

媒体／投与形態：1 日 1 回貼付製剤

GLP 適用：適用

特記事項：なし

無毒性量：3.75 mg/body/day

用量（mg/body/day）		0（プラセボ）		1.875		3.75		7.5	
動物数	主試験	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
	回復性試験	雄：6	雌：6	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：6	雌：6
トキシコキネティクス	TK 用動物数	雄：0	雌：0	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
試験 1 日	C_{max}（ng/mL）	NA	NA	35.1	118	57.6	273	168	244
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	NA	NA	526	1960	1160	3490	2920	4150
試験 28 日	C_{max}（ng/mL）	NA	NA	65.0	125	175	258	292	580
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	NA	NA	1040	1580	2180	2700	4190	8760

NA：該当なし

2.6.7.7.1 ラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験（続き）

用量（mg/body/day）		0（プラセボ）		1.875		3.75		7.5	
動物数	主試験	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
	回復性試験	雄：6	雌：6	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：6	雌：6
特記すべき所見									
死亡及び瀕死動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態									
振戦		－	－	－	p	p	p	p	p
投与部皮膚発赤		－	－	p	p	p	p	p	p
体重（%）[a]		354 g	209 g	-5.6	+2.9	-10.2**	-2.9	-20.1**	-10*
摂餌量		－	－	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査									
血小板数（10^4/μL）		－	129.2	－	123.4	－	128.0	－	116.3*
好中球数（10^2/μL）		15.8	11.0	15.7	14.2	16.7	17.4	19.1	20.7*
ヘモグロビン量（g/dL）		－	15.8	－	15.4	－	15.5	－	14.8**
ヘマトクリット値（%）		－	42.6	－	42.0	－	42.0	－	40.1**
網状赤血球比（%）		－	3.12	－	3.28	－	3.31	－	3.98*
リンパ球比（%）		－	78.3	－	73.1	－	73.4	－	68.8*
好中球比（%）		17.7	17.0	19.9	22.0	18.8	22.6	23.1*	26.6*
凝固系検査		－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし、p：症状あり、*：$p<0.05$, **：$p<0.01$（Dunnett's test）

a：投与期間終了時。対照群は平均値、投薬群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.7.1　ラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験（続き）

用量（mg/body/day）		0（プラセボ）		1.875		3.75		7.5	
動物数	主試験	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
	回復性試験	雄：6	雌：6	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：6	雌：6
血液生化学的検査									
AST（IU/L）		108.2	124.2	109.7	155.3	114.0	137.0	133.7*	162.4#
ALT（IU/L）		－	34.4	－	57.1	－	45.9#	－	59.3##
ALP（IU/L）		551.0	379.8	633.0	422.4	683.4*	506.6*	665.5	471.6
トリグリセリド（mg/dL）		25.8	－	22.7	－	13.4	－	11.2#	－
尿素窒素（mg/dL）		－	18.5	－	19.6	－	19.9	－	22.5**
α_1-グロブリン比（%）		20.7	－	21.1	－	20.3	－	18.7*	－
β-グロブリン比（%）		16.1	15.5	16.1	16.1	17.0	16.7	17.7*	18.2**
γ-グロブリン比（%）		－	4.6	－	5.3	－	6.1	－	7.8**
アルブミン（g/dL）		－	3.16	－	3.12	－	2.87*	－	2.82**
アルブミン比（%）		－	54.0	－	52.8	－	51.1	－	49.4**
A/G 比		－	1.18	－	1.12	－	1.06	－	0.98**
K（mEq/L）		4.32	－	4.38	－	4.74*	－	4.64	－
Cl（mEq/L）		106.8	－	107.1	－	107.9	－	108.3*	－

－：特記すべき所見なし、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、A/G 比：アルブミン／グロブリン比、*：p＜0.05, **：p＜0.01（Dunnett’s test）、#：p＜0.05, ##：p＜0.01（Steel’s test）

2.6.7.7.1 ラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験（続き）

用量（mg/body/day）		0（プラセボ）		1.875		3.75		7.5	
動物数	主試験	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
	回復性試験	雄：6	雌：6	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：6	雌：6
尿検査									
尿量（mL）		－	10.5	－	10.2	－	8.0	－	8.8#
Na（mEq/day）		－	1.46	－	1.40	－	1.24	－	1.05**
K（mEq/day）		3.63	2.64	3.37	2.70	2.75**	2.55	2.97*	2.36
Cl（mEq/day）		2.60	1.97	2.55	1.93	2.01*	1.71	2.12	1.53**
剖検 [b]									
投与部皮膚の発赤		－	－	1	3	2	0	2	1
器官重量（%） [b]									
胸腺		0.53 g	－	-9.4	－	-11.3	－	-30.2**	－
心臓		1.25 g	－	-2.4	－	-4.8	－	-12.8**	－
肝臓		9.88 g	－	-8.1	－	-12.4*	－	-22.8**	－
脾臓		0.67 g	－	-7.5	－	-17.9**	－	-19.4**	－
副腎		75.4 mg	－	-10.7	－	-9.7	－	-19.5**	－
卵巣		NA	100.5 mg	NA	-7.5	NA	-12.2	NA	-27.4**

－：特記すべき所見なし、NA：該当なし、*：p＜0.05, **：p＜0.01（Dunnett’s test）、#：p＜0.05（Steel’s test）

b：投与期間終了時。数字は絶対重量を示す。対照群は平均値、投薬群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.7.1 ラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験（続き）

用量（mg/body/day）		0（プラセボ）		1.875		3.75		7.5	
動物数	主試験	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
	回復性試験	雄：6	雌：6	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：6	雌：6
病理組織学的検査[c]									
投与部位									
表皮肥厚	軽微	5	4	2	0	4	0	0	0
	軽度	0	0	8	10	6	10	10	10
真皮出血	軽微	0	0	0	2	0	3	1	4
真皮炎症性細胞浸潤	軽微	6	6	10	10	10	10	10	10
潰瘍	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	3	3	0	2	0	0
回復性試験									
病理組織学的検査[c]									
投与部位									
表皮肥厚	軽微	0	0	NA	NA	NA	NA	5	0

NA：該当なし

c：各所見の数値は発現例数を示す。

2.6.7.7.2　イヌを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験

試験表題：TK-023 のイヌを用いる 28 日間反復経皮投与毒性試験及び 14 日間回復性試験

動物種／系統：イヌ／ビーグル

試験開始月齢：雄：7 ヵ月齢、雌：6～7 ヵ月齢

初回投与日：雄：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、雌：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：28 日間

休薬期間：14 日間

投与方法：経皮投与

被験物質：TK-023（27.5 mg/44 cm^2）

試験番号：[redacted]

CTD における記載箇所：4.2.3.2.4

媒体／投与形態：1 日 1 回貼付製剤

GLP 適用：適用

特記事項：なし

無毒性量：雄：165 mg/body/day、雌：82.5 mg/body/day

用量（mg/body/day）		0（プラセボ）		41.25		82.5		165	
動物数	主試験	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
	回復性試験	雄：2	雌：2	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：2	雌：2
トキシコキネティクス									
試験 1 日	C_{max}（ng/mL）	NA	NA	2.08	1.94	2.86	3.73	10.7	10.7
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	NA	NA	33.1	28.8	36.3	50.5	129	146
試験 28 日	C_{max}（ng/mL）	NA	NA	29.4	25.2	131	34.0	232	342
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	NA	NA	538	460	2500	695	4250	6990

NA：該当なし

2.6.7.7.2 イヌを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験（続き）

用量（mg/body/day）		0（プラセボ）		41.25		82.5		165	
動物数	主試験	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
	回復性試験	雄：2	雌：2	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：2	雌：2
特記すべき所見									
死亡及び瀕死動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態									
振戦		－	－	－	－	－	－	p	p
筋攣縮		－	－	－	－	－	－	p	p
流涙		－	－	－	－	－	－	－	p
投与部皮膚発赤		p	p	p	p	p	p	p	p
体重		－	－	－	－	－	－	－	－
摂餌量（%）[a]		－	300 g/day	－	±0	－	±0	－	-12
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
心電図検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
凝固系検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査									
グルコース（mg/dL）		88.4	92.6	103.3**	106.5**	97.6	97.6	101.5**	103.9**

－：特記すべき所見なし、p：症状あり、**：p＜0.01（Dunnett’s test）

a：投与期間終了時。対照群は平均値、投薬群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.7.2　イヌを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験（続き）

用量（mg/body/day）		0（プラセボ）		41.25		82.5		165	
動物数	主試験	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
	回復性試験	雄：2	雌：2	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：2	雌：2
尿検査									
尿量（mL）		175.6	257.3	138.9	189.3	157.8	162.0	139.6	123.2*
Na（mEq/day）		8.35	－	4.10*	－	7.18	－	2.65**	－
K（mEq/L）		－	130.3	－	158.3	－	194.2	－	223.4**
剖検		－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量（%）[b]									
脳		75.2 g	－	+10.9*	－	+1.3	－	+1.5	－
病理組織学的検査[c]									
投与部位									
表皮肥厚	軽微	3	1	0	0	0	0	0	0
	軽度	0	2	3	3	3	3	3	3
真皮炎症性細胞浸潤	軽微	1	3	3	3	3	3	3	3
回復性試験									
一般状態									
投与部皮膚発赤		－	－	NA	NA	NA	NA	p（day 1～4）	p（day 1～2）

－：特記すべき所見なし、NA：該当なし、p：症状あり、*：$p<0.05$, **：$p<0.01$（Dunnett's test）

b：投与期間終了時。数字は絶対重量を示す。対照群は平均値、投薬群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

c：各所見の数値は発現例数を示す。

2.6.7.7.3　ミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験

試験表題：A nine month dermal and oral GLP toxicity study of donepezil in gottingen mini-pigs

被験物質：ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤（350 mg/[redacted] cm^2）又はドネペジル塩酸塩錠（5, 10 mg）

動物種／系統：ミニブタ/Göttingen

投与期間：39 週間

試験番号：[redacted]

試験開始月齢：5～7 ヵ月齢

休薬期間：2 週間

CTD における記載箇所：4.2.3.2.5

初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与方法：週 1 回経皮投与又は 1 日 1 回経口投与

媒体／投与形態：ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤又はドネペジル塩酸塩錠

GLP 適用：適用

特記事項：経口投与群の用量は試験 7 日までは 5 mg/body/day、試験 8 日から 10 mg/body/day に増量した。経皮投与群では、試験 1 週から全ての群に 175 mg（[redacted] 枚）、試験 2 週から中高用量群は 350 mg（[redacted] 枚）、更に試験 3 週から高用量群は 700 mg（[redacted] 枚）を投与した。投与部位はローテーションした。

TK 用試料採取は、

試験 1 日：無処置対照群及びプラセボ+経口投与群は投与 0、2、4、6、8 及び 12 時間後に採血。プラセボ+経口投与群は投与 1 時間後にも採血。

試験 29 日：プラセボ+経口投与群は経口投与 1 時間後に採血。経皮投与群は投与前、4、8、24、48、72、120 及び 168 時間後に採血。

試験 274 日：経口投与又は貼付剤除去 1、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間後、並びに貼付除去直前に採血。

無毒性量：10 mg/body/day（経口投与）、700 mg/body/week（経皮投与）

2.6.7.7.3　ミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験（続き）

投与経路		無処置		経皮＋経口		経皮		経皮		経皮	
用量		NA		0 mg/body/week ＋ 5/10 mg/body/day		175 mg/body/week		350 mg/body/week		700 mg/body/week	
動物数	主試験	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：5[a]	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
	回復性試験	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
トキシコキネティクス											
試験 1 日	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	3.50	3.42	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	$AUC_{0\text{-}12\,h}$（ng·h/mL）	NA	NA	9.53	10.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA
試験 29 日	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	NA	NA	2.61	3.22	6.23	4.00	14.0	14.2
	$AUC_{0\text{-}168\,h}$（ng·h/mL）	NA	NA	NA	NA	268	395	602	435	1700	1620
試験 274 日	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	0.696	0.302	0.723	0.924	2.01	1.21	4.39	3.14
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	NA	NA	2.74	1.96	4.33	7.64	9.96	11.4	23.8	36.7
特記すべき所見											
死亡及び瀕死動物数		0	2[b]	0	0	1[b]	0	0	0	0	0
一般状態		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
身体検査		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

BLQ：定量限界未満（＜0.0300 ng/mL）、NA：該当なし、－：特記すべき所見なし

a：試験 8 日に雄 1 例が死亡したため、1 例を追加した。

b：無処置対照群の雌 1 例、175 mg 群の雄 1 例は、剖検で心室及び心膜の穿孔、心膜に凝固血液、赤色胸水が見られたことから、採血手技に関連した死亡と考えられた。無処置対照群の他の雌 1 例は、剖検で多数の器官の暗色化及び複数器官の粘膜に多発性病巣が見られ、病理組織学的検査では血小板減少性紫斑病を示唆する多臓器出血が認められた。いずれも投薬との関連性はない死亡と判断した。

2.6.7.7.3　ミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験（続き）

投与経路		無処置		経皮 + 経口		経皮		経皮		経皮	
用量		NA		0 mg/body/week + 5/10 mg/body/day		175 mg/body/week		350 mg/body/week		700 mg/body/week	
動物数	主試験	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：5 [a]	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
	回復性試験	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
体重		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
摂餌量		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
皮膚反応 [c]											
紅斑	ごく軽度の紅斑	0	3（2）	82（7）	59（7）	85（7）	108（7）	86（7）	87（7）	209（7）	172（7）
	明瞭な紅斑	0	0	17（5）	16（6）	56（7）	45（6）	89（7）	35（7）	141（7）	42（7）
	中等度から重度の紅斑	0	0	1（1）	3（2）	6（3）	15（4）	14（5）	6（3）	22（4）	3（3）
	重度の紅斑（肉赤色）	0	0	0	0	1（1）	5（2）	2（2）	0	3（2）	1（1）
貼付除去後観察 [d]		NA	NA	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし、NA：該当なし

a：試験 8 日に雄 1 例が死亡したため、1 例を追加した。

c：投与部皮膚反応の観察は貼付除去 1 時間後に実施した。皮膚反応が見られた場合は、反応消失まで毎日観察した。判定は Draize 法に従った。数値は各評点における発現頻度、（　）内は発現例数を示す。700 mg/body/week 群の発現症例数は 2 箇所の貼付部位の合計を示す。

d：貼付剤除去時に貼付剤の接着強度及び貼付状態，投与部位の発毛状況及び残留物の有無等を観察した。

2.6.7.7.3　ミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験（続き）

投与経路		無処置		経皮 + 経口		経皮		経皮		経皮	
用量		NA		0 mg/body/week + 5/10 mg/body/day		175 mg/body/week		350 mg/body/week		700 mg/body/week	
動物数	主試験	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：5[a]	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
	回復性試験	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
血液学的検査（試験 269 日）											
RBC（10^6/μL）		－	9.90	－	9.43	－	9.36	－	8.28**	－	8.44**
凝固系検査（試験 210 日）											
PT（sec）		12.6	－	12.6	－	13.6*	－	13.2	－	12.8	－
血液生化学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
尿検査		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
剖検		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査[e]　（検査動物数）		4	3	4	4	4	4	4	4	4	4
投与部皮膚											
表皮過形成		3	2	4	4	4	4	4	4	4	4
炎症		0	0	1	0	0	0	0	0	1	0

－：特記すべき所見なし、NA：該当なし、RBC：赤血球数、PT：プロトロンビン時間、*：$p<0.05$, **：$p<0.01$（Dunnett's test）

a：試験 8 日に雄 1 例が死亡したため、1 例を追加した。

e：各所見の数値は発現例数を示す。

2.6.7.7.3　ミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験（続き）

投与経路		無処置		経皮 + 経口		経皮		経皮		経皮	
用量		NA		0 mg/body/week + 5/10 mg/body/day		175 mg/body/week		350 mg/body/week		700 mg/body/week	
動物数	主試験	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：5[a]	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
	回復性試験	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
回復性試験											
血液学的検査 （試験 288 日） RBC（10^6/μL）		－ －	 10.22	 －	 9.50	 －	 8.98	 －	 8.77	 －	 7.90**
凝固系検査（試験 288 日） APTT（sec）		－ －	 12.8	 －	 15.4*	 －	 15.5*	 －	 15.0*	 －	 14.7

－：特記すべき所見なし、NA：該当なし、RBC：赤血球数、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、*：$p<0.05$, **：$p<0.01$（Dunnett's test）

a：試験 8 日に雄 1 例が死亡したため、1 例を追加した。

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.1 がん原性試験：重要な試験以外の試験

動物種／系統	投与方法（媒体／投与形態）	投与期間	用量（mg/kg）	性別・動物数／群	無毒性量	特記すべき所見	試験番号
ラット/ Crl：CD（SD）	経口（RODI water/溶液） 経皮（アセトン[a]／懸濁液、ペースト状；IPA[a]/懸濁液、ペースト状；アセトン＋#添加剤C/ペースト状；IPA＋#添加剤C/ペースト状）	13 週間	経口 ドネペジル塩酸塩＋RODI water：0, 10 経皮 ドネペジル塩酸塩＋アセトン：0, 50, 125, 250 ドネペジル塩酸塩＋IPA：0, 50, 125, 250 ドネペジル塩酸塩+アセトン＋#添加剤C：0, 250 ドネペジル塩酸塩＋IPA＋#添加剤C：0, 250	雄 10、雌 10	250 mg/kg：アセトン群、IPA 群	投薬に関連した死亡・瀕死例なし 経口投与（10 mg/kg）群： 体重増加抑制（雄）；摂餌量↓（雄）；異常行動（指しゃぶり等）が散見 経皮投与群： ≧125 mg/kg（アセトン）：ごく軽度の紅斑及び痂皮、摂餌量（雌）↑ ≧125 mg/kg（IPA）：ごく軽度の紅斑及び痂皮、摂餌量（雌）↑ 250 mg/kg（IPA）：活動性亢進、不随意運動、異常発声及び投与部位毛づくろい頻度増加が認められ、振戦、常同行動増加（口をもぐもぐする）、腹臥位及び後肢展開が散見、明瞭又は中等度～重度の紅斑 250 mg/kg 群（アセトン＋#添加剤C）：活動性亢進、不随意運動、異常発声及び投与部位毛づくろい頻度増加が認められ、振戦、常同行動増加（口をもぐもぐする）、腹臥位及び後肢展開が散見、痙攣・流涎（雌 1 例）、ごく軽度の紅斑及び痂皮、体重増加抑制、摂餌量（雌）↑；投与部皮膚の化膿性炎症性病変を伴う痂皮 250 mg/kg 群（IPA＋#添加剤C）：活動性亢進、不随意運動、異常発声及び投与部位毛づくろい頻度増加が認められ、振戦、常同行動増加（口をもぐもぐする）、腹臥位及び後肢展開が散見、体重増加抑制（雄）、ごく軽度の紅斑及び痂皮、摂餌量（雌）↑；投与部皮膚の化膿性炎症性病変を伴う痂皮 媒体（アセトン、IPA、アセトン＋#添加剤C、IPA＋#添加剤C）群：投与部皮膚に軽微～軽度の表皮肥厚／角化亢進、軽微な真皮の単核細胞浸潤 経皮投与群と経口投与群の血漿中代謝物を比較した結果、ヒトと同様にいずれの投与経路においても主要代謝産物は M4 であり、続いて M6、M2 及び M1 であった。未変化体に対する代謝産物比率は、いずれの投与経路においても未変化体＞M4＞M6＞M2＞M1 であった。	[redacted]

RODI water：逆浸透脱イオン水、IPA：イソプロピルアルコール、　#添加剤C　、↑：増加／上昇、↓：減少／低下

a：全添加物（#添加剤C、[redacted]、[redacted]、[redacted]）含有

2.6.7.10.1　がん原性試験：重要な試験以外の試験（続き）

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法
（媒体／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>用量（mg/kg）</th><th>性別・
動物数／群</th><th>無毒性量</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th></tr>
<tr><td>ラット/
Crl：CD（SD）</td><td>経皮
（アセトン／溶液又は懸濁液）</td><td>7 日間</td><td>ドネペジル：250
ドネペジル＋#添加剤C：250
ドネペジル塩酸塩＋#添加剤C：250</td><td>雌 5</td><td>NA</td><td>死亡・瀕死：なし
全投与群：攣縮及び投与部皮膚の紅斑、体重↓、摂餌量↓
TK パラメータに明らかな群間の差は認められなかった。
<table>
<tr><th>用量
（mg/kg/day）</th><th>検査日</th><th>C_{max}
（ng/mL）</th><th>$AUC_{0\text{-}24\ h}$
（ng·h/mL）</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ドネペジル：250</td><td>1</td><td>108.3</td><td>2072.6</td></tr>
<tr><td>7</td><td>379</td><td>7504</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ドネペジル
＋#添加剤C：250</td><td>1</td><td>124.1</td><td>2219.3</td></tr>
<tr><td>7</td><td>432</td><td>7576</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ドネペジル塩酸塩
＋#添加剤C：250</td><td>1</td><td>120.1</td><td>1531.3</td></tr>
<tr><td>7</td><td>317.7</td><td>5856.4</td></tr>
</table></td><td>[redacted]</td></tr>
</table>

#添加剤C　　、NA：該当なし、↓：減少／低下

#新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.10.2　ラットを用いた 104 週間がん原性試験

試験表題：E2022: A dermal carcinogenicity study in rats　被験物質：ドネペジル

動物種／系統：ラット/Crl：CD（SD）　投与期間：104 週間　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：8 週齢　投与方法：1 日 1 回経皮投与　CTD における記載箇所：4.2.3.4.1.3

初回投与日：雄：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、雌：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　媒体／投与形態：アセトン／溶液　GLP 適用：適用

対照群の処理：無処置及び媒体投与

高用量の設定根拠：ラットを用いた 13 週間反復経皮投与用量設定試験（試験番号 [redacted]）では 250 mg/kg 群で体重増加抑制が認められた。7 日間反復経皮投与 TK 試験（試験番号 [redacted]）では、ドネペジルとドネペジル塩酸塩の TK パラメータに明らかな違いが認められなかったことから、本試験の高用量には 250 mg/kg/day を設定した。

特記事項：全ての投薬群で体重低下が認められたため、長期投与による中高用量群の忍容性が確保されないと判断し、雄では試験 10 日（媒体対照群は試験 11 日）、雌では試験 8 日から休薬し、雄では試験 17 日、雌では試験 15 日から用量を減量して投与を再開した。剖検は雄では試験 105 週（ただし 150/40 mg/kg/day 群は試験 101 週）、雌では試験 97～98 週に実施した。

用量（mg/kg/day）		0（無処置対照）		0（媒体対照）		75/20		150/40		250/75	
動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
トキシコキネティクス	TK 用動物数	雄：0	雌：0	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
試験 7 日	C_{max}（ng/mL）	NA	NA	BLQ	BLQ	296.7	322.7	382	485	682	632
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	NA	NA	NA	NA	3992.1	6228.3	6355	8392	8651	10801
試験 21/23 日 [a]	C_{max}（ng/mL）	NA	NA	BLQ	BLQ	68.2	184.8	136.5	361	212.9	471
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	NA	NA	NA	NA	1014.2	2565.6	2275.9	5114	3143.3	9169
試験 182 日	C_{max}（ng/mL）	NA	NA	BLQ	BLQ	142.3	136.9	180.3	296.0	334.0	548
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	NA	NA	NA	NA	2312.6	2017.7	3132.0	4830.8	4045.2	10480

NA：該当なし、BLQ：定量限界未満（＜0.10 ng/mL）

a：試験 21 日は雌、試験 23 日は雄から採血した。

2.6.7.10.2 ラットを用いた 104 週間がん原性試験（続き）

用量（mg/kg/day）		0（無処置対照）		0（媒体対照）		75/20		150/40		250/75	
動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
特記すべき所見											
死亡動物数		39	34	39	37	45	45	44	44	44	43
生存率（%）		35.0	43.3	35.0	38.3	25.0	25.0$^{\$, \#}$	26.7$^{\$}$	26.7$^{\$, \#}$	26.7	28.3
一般状態											
振戦		－	－	－	－	－	－	－	p	p	p
鼻周囲の汚れ		－	－	－	－	－	－	－	p	p	p
流涎		－	－	－	－	－	－	－	p	p	p
被毛の汚れ		－	－	－	－	－	－	p	p	p	p
自発運動低下		－	－	－	－	－	－	－	－	－	p
包皮腫脹		－	NA	－	NA	－	NA	－	NA	p	NA
陰嚢の一部赤色化		－	NA	－	NA	－	NA	－	NA	p	NA
体重（%）[b]	試験 8 日	318.44 g	215.13 g	311.58 g	212.69 g	-6.0**	+0.1	-9.0**	-1.9	-13.7**	-4.2**
	試験 701/679 日	760.55 g	491.64 g	765.07 g	453.82 g	-11.1*	+6.8	-8.9	-3.7	-15.3**	+7.3
摂餌量（%）[b, c]	試験 8 日	29.31 g	18.63 g	28.83 g	18.73 g	-8.0^{ss}	+8.1**	-14.9^{ss}	+7.5**	-21.3^{ss}	+0.3
	試験 701/679 日	30.30 g	22.83 g	31.20 g	22.66 g	-6.6	+19.6	-2.3	+1.5	+4.8	+25.7*
血液学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
剖検		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし、NA：該当なし、p：症状あり、*：p＜0.05, **：p＜0.01（Dunnett’s test）、ss：p＜0.01（Steel’s test）、#：p＜0.05（log-rank test、対無処置対照群）、

$：p＜0.05（log-rank test、対媒体対照群）

b：対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

c：雄は試験 1～8 日及び試験 694～701 日，雌は試験 7～8 日及び試験 673～679 日の 1 日摂取量を示す。

2.6.7.10.2 ラットを用いた 104 週間がん原性試験（続き）

用量（mg/kg/day）	0（無処置対照）		0（媒体対照）		75/20		150/40		250/75	
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
病理組織学的検査 - 腫瘍性病変 [d]										
多中心性腫瘍										
悪性リンパ腫	－	－	1	－	0	－	0	－	0	－
悪性組織球肉腫、転移性	－	－	1	－	1	－	1	－	1	－
投与部位										
良性線維腫、原発性	2	0	1	0	2	0	0	0	0	0
良性基底細胞腺腫、原発性	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
良性毛嚢上皮腫、原発性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
良性石灰化上皮腫、原発性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
投与部位以外										
良性線維腫、原発性	1	0	2	0	2	0	1	0	2	0
良性皮脂腺腫、原発性	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
良性扁平上皮乳頭腫、原発性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
良性脂肪腫、原発性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
良性角化棘細胞腫、原発性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
良性基底細胞腺腫、原発性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

－：特記すべき所見なし

d：各所見の数値は発現例数を示す。

2.6.7.10.2 ラットを用いた 104 週間がん原性試験（続き）

用量（mg/kg/day）	0（無処置対照）		0（媒体対照）		75/20		150/40		250/75	
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
病理組織学的検査 – 非腫瘍性病変 [d]										
投与部皮膚										
表皮肥厚、軽微	2	0	0	3	53	22	53	30	51	35
表皮嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
潰瘍、軽微	0	0	0	0	1	0	2	0	0	1
炎症性細胞浸潤、軽微	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0
投与部以外皮膚										
表皮肥厚、軽微	1	0	0	3	1	3	1	2	0	2
潰瘍、軽微	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0
表皮嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
皮様嚢腫	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
毛嚢炎、軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

d：各所見の数値は発現例数を示す。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし

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

該当資料なし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

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

該当資料なし

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当資料なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

2.6.7.16.1 皮膚累積刺激性試験

試験表題：E2022: A combined single dose and 4-week dermal irritation and toxicity study of the transdermal formulation (E2022) in minipigs　被験物質：ドネペジル貼付剤

動物種／系統：ミニブタ/Göttingen　投与期間：単回（Phase A）、28 日間（Phase B）　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：4～4.5 ヵ月齢　投与方法：経皮投与、1 日 1 回閉塞貼付　CTD における記載箇所：4.2.3.6.1

初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　媒体／投与形態：1 日 1 回貼付製剤　GLP 適用：適用

特記事項：Phase A ではプラセボ貼付剤（TK-023-01AP～TK-023-04AP）及びドネペジル貼付剤（TK-023-01A～TK-023-04A）を 1、3、5、7 群には各 1 枚（貼付部位 2 及び 4 は無処置）、2、4、6、8 群には各 2 枚を単回貼付した。貼付除去 7 日後から Phase B を実施し、1、3、5、7 群は隔日投与群としてプラセボ貼付剤及びドネペジル貼付剤の各 1 枚を 2 箇所の投与部位（貼付部位 1/2 又は 3/4）に交互に貼付し、2、4、6、8 群の連続投与群では各 2 枚を毎日同一部位に反復貼付した。ドネペジル貼付剤のドネペジル含有量は、TK-023-01A～TK-023-03A では 60 mg/[redacted] cm^2、TK-023-04A では 28 mg/[redacted] cm^2 とした。

皮膚累積刺激性：Phase A では、主にごく軽度の紅斑、一部で明瞭な紅斑及びごく軽度の浮腫が認められたが、いずれのドネペジル貼付剤においてもプラセボ貼付剤との明らかな違いは認められなかった。Phase B では、隔日投与群に比較して連日投与群で紅斑の頻度及び程度の増加が認められた。皮膚反応は全て貼付除去後 48 時間で軽減。病理組織学的検査では、経皮投与における適応変化である表皮過形成が見られ、連日投与群で頻度の軽度増加が認められた。

投与群	1				2				3				4				5				6				7				8			
動物数	雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3			
貼付剤の種類	TK-023-01AP		TK-023-01A		TK-023-01AP		TK-023-01A		TK-023-02AP		TK-023-02A		TK-023-02AP		TK-023-02A		TK-023-03AP		TK-023-03A		TK-023-03AP		TK-023-03A		TK-023-04AP		TK-023-04A		TK-023-04AP		TK-023-04A	
貼付部位	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
貼付剤サイズ（cm^2）	[redacted]																															
トキシコキネティクス（試験 28 日）																																
C_{max}（ng/mL）	4.11				20.8				13.3				16.6				1.89				20.9				8.07				11.6			
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	122				387				250				312				29.9				307				164				225			

2.6.7.16.1　皮膚累積刺激性試験（続き）

投与群	1				2				3				4				5				6				7				8			
動物数	雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3			
貼付剤の種類	TK-023-01AP		TK-023-01A		TK-023-01AP		TK-023-01A		TK-023-02AP		TK-023-02A		TK-023-02AP		TK-023-02A		TK-023-03AP		TK-023-03A		TK-023-03AP		TK-023-03A		TK-023-04AP		TK-023-04A		TK-023-04AP		TK-023-04A	
貼付部位	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
貼付剤サイズ（cm^2）	■	▮	■	▮	■	■	■	■	■	▮	■	▮	■	■	■	■	■	▮	■	▮	■	■	■	■	■	▮	■	▮	■	■	■	■
特記すべき所見																																
死亡／瀕死動物数	0				0				0				0				0				0				0				0			
一般状態	－				－				－				－				－				－				－				－			
体重	－				－				－				－				－				－				－				－			
剖検	－				－				－				－				－				－				－				－			

－：特記すべき所見なし

2.6.7.16.1　皮膚累積刺激性試験（続き）

投与群		1				2				3				4				5				6				7				8			
動物数		雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3			
貼付剤の種類		TK-023-01AP		TK-023-01A		TK-023-01AP		TK-023-01A		TK-023-02AP		TK-023-02A		TK-023-02AP		TK-023-02A		TK-023-03AP		TK-023-03A		TK-023-03AP		TK-023-03A		TK-023-04AP		TK-023-04A		TK-023-04AP		TK-023-04A	
貼付部位		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
貼付剤サイズ（cm^2）		■	▮	■	▮	■	■	■	■	■	▮	■	▮	■	■	■	■	■	▮	■	▮	■	■	■	■	■	▮	■	▮	■	■	■	■
Phase A（単回投与）																																	
皮膚反応[a]：紅斑／痂皮[b]																																	
30 分後	0		NA		NA					2	NA		NA				1		NA		NA	1	1			1	NA	1	NA				
	1	3	NA	3	NA	3	3	3	3	1	NA	3	NA	2	3	3	2	3	NA	3	NA	2	2	2	3	2	NA	2	NA	3	3	3	3
	2		NA		NA						NA		NA	1[c]					NA		NA			1[c]			NA		NA				
24 時間後	0	1	NA		NA					2	NA		NA		2		1	3	NA		NA	2		1		1	NA	3	NA		2		
	1	2	NA	3	NA	3	3	3	3	1	NA	3	NA	3	1	3	2		NA	3	NA	1	3	2	3	2	NA		NA	3	1	3	3
	2		NA		NA						NA		NA						NA		NA						NA		NA				
48 時間後	0	1	NA	1	NA	3	3	3	3	2	NA		NA	3	3	3	3	3	NA	1	NA	3	3	2	2	1	NA	3	NA	1	3	2	3
	1	2	NA	2	NA					1	NA	3	NA						NA	2	NA			1	1	2	NA		NA	2		1	
	2		NA		NA						NA		NA						NA		NA						NA		NA				

NA：該当なし

a：皮膚反応の観察は、Phase A では貼付剤除去 30 分後、24 時間後及び 48 時間後に実施した。Phase B では、試験 1～28 日の貼付除去後から貼付前及び最終貼付剤除去 30 分後、24 時間後及び 48 時間後に実施した。

b：紅斑及び痂皮形成の評点は、0：紅斑なし、1：ごく軽度の紅斑、2：明瞭な紅斑、3：中等度から重度の紅斑、4：深紅色の重度の紅斑に軽い痂皮形成。

c：評点 1 の浮腫が 3 例中 1 例に認められた。

2.6.7.16.1　皮膚累積刺激性試験（続き）

投与群		1				2				3				4				5				6				7				8			
動物数		雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3				雄：3			
貼付剤の種類		TK-023-01AP		TK-023-01A		TK-023-01AP		TK-023-01A		TK-023-02AP		TK-023-02A		TK-023-02AP		TK-023-02A		TK-023-03AP		TK-023-03A		TK-023-03AP		TK-023-03A		TK-023-04AP		TK-023-04A		TK-023-04AP		TK-023-04A	
貼付部位		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
貼付剤サイズ（cm^2）		[redacted]																															
Phase B（28 日間反復投与）																																	
皮膚反応 [a, b]																																	
紅斑／痂皮	0	55	51	49	34	33	35	7	6	54	49	23	13	22	23	6	4	40	35	45	30	32	30	9	9	35	27	24	19	21	12	7	5
	1	38	42	44	58	60	58	38	38	39	44	55	60	71	70	30	31	52	58	43	63	57	61	54	50	57	66	55	69	72	80	29	29
	2	0	0	0	1	0	0	48	49	0	0	15	20	0	0	57	55	1	0	5	0	4	2	30	34	1	0	14	5	0	1	56	58
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
浮腫	0	93	92	93	93	93	93	93	93	93	93	93	93	93	93	92	93	93	92	92	92	93	93	93	93	93	91	93	93	93	93	93	93
	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
病理組織学的検査 [c]																																	
表皮過形成	1+	1	0	0	0	1	0	2	2	0	0	2	2	1	2	2	3	2	2	0	0	3	3	0	1	0	1	0	1	0	2	0	2

a：皮膚反応の観察は、Phase A では貼付剤除去 30 分後、24 時間後及び 48 時間後に実施した。Phase B では、試験 1～28 日の貼付除去後から貼付前及び最終貼付剤除去 30 分後、24 時間後及び 48 時間後に実施した。

b：紅斑及び痂皮形成の評点は、0：紅斑なし、1：ごく軽度の紅斑、2：明瞭な紅斑、3：中等度から重度の紅斑、4：深紅色の重度の紅斑に軽い痂皮形成。浮腫形成の評点は、0：浮腫なし、1：ごく軽度の浮腫、2：軽度の浮腫、3：中等度の浮腫、4：重度の浮腫（Draize 法）

c：病理組織学的検査のグレードは、1+：軽微

2.6.7.16.2　皮膚累積刺激性試験

試験表題：TK-023 のミニブタを用いた 28 日間皮膚累積刺激性試験　被験物質：TK-023（27.5 mg/44 cm^2）

動物種／系統：ミニブタ/Göttingen　投与期間：28 日間　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：8 ヵ月齢　投与方法：経皮投与、1 日 1 回閉塞貼付　CTD における記載箇所：4.2.3.6.2

初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　媒体／投与形態：1 日 1 回貼付製剤　GLP 適用：適用

特記事項：隔日投与群では TK-023 及び TK-023P（プラセボ）の各 1 枚を 2 箇所の投与部位に交互に貼付し、連続投与群では TK-023 及び TK-023P の各 2 枚を毎日同一部位に反復貼付した。皮膚反応の観察は、貼付除去約 30 分後に行った。隔日投与群の投与 2 日以降は投与部のみを観察し、連続投与群の 2 箇所の評点は 1 箇所として観察した。

皮膚累積刺激性：TK-023 投与により、隔日投与群ではごく軽度の皮膚反応が見られ、連続投与群では中等度の皮膚反応が認められた。

投与群		隔日投与群	連続投与群
用量（mg/body/day）		27.5	55
動物数		雄：3	雄：3
トキシコキネティクス			
試験 1 日	C_{max}（ng/mL）	0.111	0.0877
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	0.885	0.700
試験 28 日	C_{max}（ng/mL）	2.28	22.0
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	47.9	313
特記すべき所見			
死亡／瀕死動物数		0	0
一般状態		－	－
体重		－	－
摂餌量		－	－

－：特記すべき所見なし

2.6.7.16.2 皮膚累積刺激性試験（続き）

投与群		隔日投与群			連続投与群		
用量（mg/body/day）		27.5			55		
動物数		雄：3			雄：3		
皮膚反応 [a]		無処置	TK-023P	TK-023	無処置	TK-023P	TK-023
試験 7 日		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
試験 14 日		0.0	0.0	0.7	0.0	0.3	2.3
試験 21 日		0.0	0.0	1.3	0.0	2.3	3.7
試験 28 日		0.0	0.0	1.3	0.0	0.7	4.0
試験 29 日		0.0	0.0	1.3	0.0	0.7	4.0
試験 30 日		0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	3.7
試験 31 日		0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	3.0
病理組織学的検査 [b]			左 [c]	右 [c]	左 [c]	右 [c]			
表皮									
角化亢進	-	3	3	2	2	1	1	3	0
	±	0	0	1	1	2	2	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	3
肥厚	-	3	3	3	3	3	3	3	0
	±	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	2
	2+	0	0	0	0	0	0	0	1

a：皮膚反応の評点の平均値を示す。紅斑及び痂皮形成の評点は、0：紅斑なし、1：ごく軽度の紅斑、2：明瞭な紅斑、3：中等度から重度の紅斑、4：深紅色の重度の紅斑に軽い痂皮形成。浮腫形成の評点は、0：浮腫なし、1：ごく軽度の浮腫、2：軽度の浮腫、3：中等度の浮腫、4：重度の浮腫（Draize 法）

b：病理組織学的検査のグレードは、-：異常なし、±：軽微、+：軽度、2+：中等度

c：貼付部位を示す。

2.6.7.16.2 皮膚累積刺激性試験（続き）

投与群		隔日投与群					連続投与群		
用量（mg/body/day）		27.5					55		
動物数		雄：3					雄：3		
投与検体		無処置	TK-023P		TK-023		無処置	TK-023P	TK-023
病理組織学的検査（続き）[b]			左[c]	右[c]	左[c]	右[c]			
表皮（続き）									
細胞間浮腫	-	3	3	3	3	3	3	3	2
	±	0	0	0	0	0	0	0	1
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
真皮									
浮腫	-	3	3	3	1	0	3	3	0
	±	0	0	0	2	3	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	3
炎症性細胞浸潤	-	3	2	3	1	0	3	1	0
	±	0	1	0	2	3	0	2	1
	+	0	0	0	0	0	0	0	2
汗腺過形成	-	3	3	3	3	3	3	2	2
	±	0	0	0	0	0	0	1	1
	+	0	0	0	0	0	0	0	0

b：病理組織学的検査のグレードは、-：異常なし、±：軽微、+：軽度

c：貼付部位を示す。

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 不純物の毒性試験

2.6.7.17.1.1 *In vitro* 復帰突然変異試験

試験表題：TK-023（分解物含有製剤）の細菌を用いる復帰突然変異試験　被験物質：TK-023（分解物含有製剤）、TK-023

試験の種類：復帰突然変異試験　独立して実施した試験数：3　試験番号：[redacted]

菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌　使用プレート数：2 プレート／用量　CTD における記載箇所：4.2.3.7.6.1

代謝活性化系：ラット肝 S9　分析細胞数／培養：1.0×10^9 /mL　GLP 適用：適用

媒体：被験物質：テトラヒドロフラン（THF）、陽性対照物質：ジメチルスルホキシド（DMSO）　処理年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

処理方法：プレインキュベーション法

細胞毒性：いずれの菌株においても、代謝活性化系非存在下では TK-023（分解物含有製剤）及び TK-023 ともに 185 µg/plate 以上で生育阻害が認められた。

遺伝毒性：復帰突然変異誘発性なし

結果：用量設定試験

代謝活性化系	用量（µg/plate）	復帰変異コロニー数／プレート（平均値）									
		TK-023					TK-023（分解物含有製剤）				
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
-S9 mix	0	22	117	15	4	32	15	117	12	10	30
	20.6	18	104	16	6	35	21	93	15	15	26
	61.7	21	103	8	6	34	9	83	11	9	23
	185	18*	81*	4*	6*	28*	13*	65*	9*	10*	19*
	556	12*	83*	8*	4*	23*	6*	51*	5*	6*	20*
	1667	14*	78*	11*	6*	17*	10*	63*	4*	4*	15*
	5000	19*	92*	18*	7*	29*	16*	96*	11*	13*	22*

*：生育阻害

2.6.7.17.1.1 *In vitro* 復帰突然変異試験（続き）

結果：用量設定試験（続き）

代謝活性化系	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数／プレート（平均値）									
		TK-023					TK-023（分解物含有製剤）				
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
+ S9 mix	0	29	128	12	13	42	29	126	11	20	33
	20.6	30	129	13	14	38	21	125	14	19	30
	61.7	32	127	10	15	34	24	114	7	20	35
	185	25	132	14	14	38	20	126	11	20	33
	556	27	128	13	16	39	27	134	11	16	30
	1667	31	117	9	13	42	33	126	10	21	29
	5000	24	119	17	13	37	23	123	12	20	25

陽性対照						
代謝活性化系	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数／プレート（平均値）				
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
- S9 mix	AF-2：0.01		434			108
	AF-2：0.1	380				
	AZI：0.5			539		
	9AA：80.0				240	
+ S9 mix	2AA：0.5	433				
	2AA：1.0		861			
	2AA：2.0			358	164	
	2AA：10.0					872

AF-2：2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、AZI：Sodium azide、9AA：9-Aminoacridine、2AA：2-Aminoanthracene

2.6.7.17.1.1 *In vitro* 復帰突然変異試験（続き）

結果：本試験

代謝活性化系	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数／プレート（平均値）									
		TK-023					TK-023（分解物含有製剤）				
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
- S9 mix	0	19	118	16	12	34	16	130	12	13	31
	5.79	17	104	14	12	29	20	125	12	14	32
	11.6	17	125	16	15	30	22	103	16	16	35
	23.1	15	111	16	11	27	18	108	16	13	33
	46.3	17	101	8	15	23	20	90	11	16	32
	92.6	20	78	10	11	23	13	92	13	9	30
	185	13*	73*	5*	11*	13*	17*	68*	11*	12*	29*
+ S9 mix	0	35	151	13	16	36	24	118	13	18	35
	313	28	151	18	16	38	28	127	12	20	39
	625	28	139	13	17	33	30	143	19	25	32
	1250	37	147	11	15	34	29	142	12	22	34
	2500	30	131	12	15	40	26	150	12	23	32
	5000	26	130	14	17	36	20	125	9	23	33

*：生育阻害

2.6.7.17.1.1 *In vitro* 復帰突然変異試験（続き）

結果：本試験（続き）

陽性対照						
代謝活性化系	用量	復帰変異コロニー数／プレート（平均値）				
	（μg/plate）	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
- S9 mix	AF-2：0.01		443			165
	AF-2：0.1	364				
	AZI：0.5			458		
	9AA：80.0				262	
+ S9 mix	2AA：0.5	402				
	2AA：1.0		914			
	2AA：2.0			406	235	
	2AA：10.0					918

AF-2：2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、AZI：Sodium azide、9AA：9-Aminoacridine、2AA：2-Aminoanthracene

2.6.7.17.1.1 *In vitro* 復帰突然変異試験（続き）

結果：確認試験

代謝活性化系	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数／プレート（平均値）									
		TK-023					TK-023（分解物含有製剤）				
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
- S9 mix	0	23	131	11	10	22	21	132	9	11	21
	5.79	19	121	10	11	22	19	110	10	12	24
	11.6	22	122	8	12	22	22	114	8	10	22
	23.1	19	118	9	10	21	20	113	9	10	22
	46.3	21	104	8	11	22	20	109	9	10	19
	92.6	17	96	7	9	19	20	84	7	8	21
	185	9*	85*	5*	2*	14*	15*	79*	5*	7*	15*

陽性対照

代謝活性化系	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数／プレート（平均値）				
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
- S9 mix	AF-2：0.01		451			125
	AF-2：0.1	377				
	AZI：0.5			501		
	9AA：80.0				439	

*：生育阻害、AF-2：2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、AZI：Sodium azide、9AA：9-Aminoacridine

2.6.7.17.1.2 *In vitro* 染色体異常試験

試験表題：TK-023（分解物含有製剤）のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

被験物質：TK-023（分解物含有製剤）、TK-023

試験の種類：染色体異常試験

独立して実施した試験数：2

試験番号：[redacted]

細胞株：チャイニーズハムスター肺由来細胞

処理プレート数：2 プレート／用量

CTD における記載箇所：4.2.3.7.6.2

代謝活性化系：ラット肝 S9

観察細胞数／プレート：

構造異常：100、数的異常：200

GLP 適用：適用

媒体：被験物質：テトラヒドロフラン（THF）、陽性対照物質：生理食塩液

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

処理方法：短時間処理法（代謝活性化系存在下及び非存在下）、連続処理法 24 時間処理

細胞毒性：いずれの処理法においても細胞増殖抑制は認められなかった。

遺伝毒性：染色体異常誘発性なし

結果：短時間処理法（6 時間処理）

代謝活性化系	被験物質	濃度（μg/mL）	RPD（%）	構造異常を有する細胞数（%）		数的異常を有する細胞数（%）	
				観察細胞数	合計	観察細胞数	合計
- S9 mix	THF	0	100	200	0.5	400	0.0
	TK-023	125#	102.4	200	0.5	400	0.0
		250#	101.9	200	0.5	400	0.0
		500#	95.0	200	0.0	400	0.3
	THF	0	100	200	0.0	400	0.0
	TK-023（分解物含有製剤）	125#	91.4	200	1.0	400	0.5
		250#	94.2	200	0.0	400	0.0
		500#	91.4	200	0.5	400	0.0

RPD：相対的細胞集団倍加指数、#：析出あり

2.6.7.17.1.2 *In vitro* 染色体異常試験（続き）

結果：短時間処理法（6 時間処理、続き）

代謝活性化系	被験物質	濃度（μg/mL）	RPD（%）	構造異常を有する細胞数（%）		数的異常を有する細胞数（%）	
				観察細胞数	合計	観察細胞数	合計
+ S9 mix	THF	0	100	200	0.5	400	0.0
	TK-023	125#	88.6	200	1.5	400	0.0
		250#	92.7	200	1.0	400	0.3
		500#	89.7	200	0.0	400	0.0
	THF	0	100	200	0.5	400	0.3
	TK-023（分解物含有製剤）	125#	91.1	200	0.5	400	0.3
		250#	95.1	200	0.0	400	0.0
		500#	94.8	200	0.0	400	0.0
	Cyclophosphamide	5.0	78.7	200	31.5*	400	0.0

RPD：相対的細胞集団倍加指数、#：析出あり、*：$p < 0.05$（χ^2 検定）

2.6.7.17.1.2 *In vitro* 染色体異常試験（続き）

結果：連続処理法（24 時間処理）

代謝活性化系	被験物質	濃度（μg/mL）	RPD（%）	構造異常を有する細胞数（%）		数的異常を有する細胞数（%）	
				観察細胞数	合計	観察細胞数	合計
- S9 mix	THF	0	100	200	0.0	400	0.0
	TK-023	125#	99.1	200	0.5	400	0.3
		250#	104.3	200	0.0	400	0.3
		500#	98.8	200	0.0	400	0.3
	THF	0	100	200	0.5	400	0.0
	TK-023（分解物含有製剤）	125#	90.0	200	0.0	400	0.0
		250#	92.5	200	0.0	400	0.0
		500#	92.9	200	0.0	400	0.3

RPD：相対的細胞集団倍加指数、#：析出あり

2.6.7.17.1.3 皮膚一次刺激性試験

試験表題：TK-023 のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

被験物質：TK-023（分解物含有製剤）、TK-023

動物種／系統：ウサギ／日本白色種（Jla：JW）

投与期間：単回

試験番号：[redacted]

試験開始週齢：17 週齢

投与方法：経皮投与、24 時間閉塞貼付

CTD における記載箇所：4.2.3.7.6.3

初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

媒体／投与形態：1 日 1 回貼付製剤

GLP 適用：適用

特記事項：なし

皮膚刺激性：TK-023（分解物含有製剤）及び TK-023 は中等度刺激物と判断された。

動物数		雌：6					
死亡／瀕死動物数		0					
一般状態		－					
体重		－					
投与検体		TK-023P		TK-023		TK-023（分解物含有製剤）	
投与部皮膚の状態		健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚
皮膚反応[a]	貼付除去 1 時間後	1.2	1.5	2.0	2.0	1.7	1.8
	貼付除去 24 時間後	1.2	1.8	2.2	2.7	2.5	2.7
	貼付除去 48 時間後	0.7	1.0	3.0	2.3	2.5	2.7
皮膚一次刺激性指数（P.I.I.）／刺激性評価		1.1/軽度刺激物		2.4/中等度刺激物		2.2/中等度刺激物	

－：特記すべき所見なし

a：皮膚反応の評点の平均値を示す。紅斑及び痂皮形成の評点は、0：紅斑なし、1：ごく軽度の紅斑、2：明瞭な紅斑、3：中等度から重度の紅斑、4：深紅色の重度の紅斑に軽い痂皮形成。浮腫形成の評点は、0：浮腫なし、1：ごく軽度の浮腫、2：軽度の浮腫、3：中等度の浮腫、4：重度の浮腫（Draize 法）

2.6.7.17.1.3 皮膚一次刺激性試験（続き）

動物数		雌：6					
投与検体		TK-023P		TK-023		TK-023（分解物含有製剤）	
投与部皮膚の状態		健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚
皮膚反応[a]（回復性）	貼付除去 3 日後	0.2	0.3	2.5	2.2	1.8	2.0
	貼付除去 5 日後	0	0	0.7	0.5	0.3	0.2
	貼付除去 7 日後	0	0	0.2	0.2	0.2	0
	貼付除去 9 日後	0	0	0	0	0	0

a：皮膚反応の評点の平均値を示す。紅斑及び痂皮形成の評点は、0：紅斑なし、1：ごく軽度の紅斑、2：明瞭な紅斑、3：中等度から重度の紅斑、4：深紅色の重度の紅斑に軽い痂皮形成。浮腫形成の評点は、0：浮腫なし、1：ごく軽度の浮腫、2：軽度の浮腫、3：中等度の浮腫、4：重度の浮腫（Draize 法）

2.6.7.17.1.4 皮膚累積刺激性試験

試験表題：TK-023（分解物含有製剤）のミニブタを用いた 28 日間皮膚累積刺激性試験　　被験物質：TK-023（分解物含有製剤）、TK-023

動物種／系統：ミニブタ/Göttingen　　投与期間：28 日間　　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6～7 ヵ月齢　　投与方法：経皮投与、24 時間閉塞貼付　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.6.4

初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　媒体／投与形態：1 日 1 回貼付製剤　　GLP 適用：適用

特記事項：なし

皮膚刺激性：TK-023（分解物含有製剤）及び TK-023 による中等度の皮膚反応が認められた。損傷皮膚における皮膚刺激性の増強は見られなかった。

動物数		雄：6					
死亡／瀕死動物数		0					
一般状態		－					
体重		－					
摂餌量		－					
投与検体		TK-023P		TK-023		TK-023（分解物含有製剤）	
投与部皮膚の状態		健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚
皮膚反応 [a]	投与 1 日（投与前）	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	投与 2 日	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	投与 4 日	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	投与 6 日	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	投与 8 日	0.8	0.8	2.0	2.0	2.0	2.0
	投与 10 日	0.8	0.8	2.0	2.0	2.0	2.0
	投与 14 日	0.8	0.8	2.8	2.8	3.0	3.0

－：特記すべき所見なし。a：皮膚反応は貼付除去約 30 分後に観察した。皮膚反応の評点の平均値を示す。紅斑及び痂皮形成の評点は、0：紅斑なし、1：ごく軽度の紅斑、2：明瞭な紅斑、3：中等度から重度の紅斑、4：深紅色の重度の紅斑に軽い痂皮形成。浮腫形成の評点は、0：浮腫なし、1：ごく軽度の浮腫、2：軽度の浮腫、3：中等度の浮腫、4：重度の浮腫（Draize 法）

2.6.7.17.1.4 皮膚累積刺激性試験（続き）

動物数		雄：6					
投与検体		TK-023P		TK-023		TK-023（分解物含有製剤）	
投与部皮膚の状態		健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚
皮膚反応[a]	投与 21 日	1.2	1.2	3.3	3.3	3.5	3.5
（続き）	投与 28 日	1.3	1.3	3.3	3.3	3.5	3.5
	投与 29 日	1.0	1.0	3.2	3.2	3.2	3.2
病理組織学的検査[b]							
表皮							
角化亢進（痂皮を伴う）	-	3	3	0	0	0	0
	±	3	3	3	3	2	4
	+	0	0	3	3	4	2
肥厚	-	2	1	0	0	0	0
	±	3	4	0	0	0	0
	+	1	1	6	6	6	6
びらん／潰瘍	-	2	3	1	0	0	0
	±	4	3	1	2	2	1
	+	0	0	4	4	4	5

a：皮膚反応は貼付除去約 30 分後に観察した。皮膚反応の評点の平均値を示す。紅斑及び痂皮形成の評点は、0：紅斑なし、1：ごく軽度の紅斑、2：明瞭な紅斑、3：中等度から重度の紅斑、4：深紅色の重度の紅斑に軽い痂皮形成。浮腫形成の評点は、0：浮腫なし、1：ごく軽度の浮腫、2：軽度の浮腫、3：中等度の浮腫、4：重度の浮腫（Draize 法）

b：病理組織学的検査のグレードは、-：異常なし、±：軽微、+：軽度

2.6.7.17.1.4 皮膚累積刺激性試験（続き）

動物数		雄：6					
投与検体		TK-023P		TK-023		TK-023（分解物含有製剤）	
投与部皮膚の状態		健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚
病理組織学的検査[b]（続き）							
真皮							
浮腫	-	2	2	0	0	0	0
	±	1	1	0	0	0	0
	+	3	3	6	6	6	6
炎症性細胞浸潤	-	1	1	0	0	0	0
	±	2	2	0	0	0	0
	+	3	3	5	5	5	5
	2+	0	0	1	1	1	1
出血	-	6	6	5	6	5	6
	±	0	0	1	0	1	0
汗腺過形成	-	6	5	5	6	4	5
	±	0	1	1	0	2	1

b：病理組織学的検査のグレードは、-：異常なし、±：軽微、+：軽度、2+：中等度

2.6.7.17.1.5 皮膚感作性試験

試験表題：TK-023 のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Adjuvant and Patch Test 法）

被験物質：TK-023（分解物含有製剤）、TK-023

動物種／系統：モルモット/Hartley（Kwl：Hartley）

投与期間：一次感作：3 日間（24 h/day）、二次感作：2 日間（24 h/day）、惹起：24 時間

試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6 週齢

投与方法：経皮投与、閉塞貼付

CTD における記載箇所：4.2.3.7.6.5

初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

媒体／投与形態：1 日 1 回貼付製剤

GLP 適用：適用

特記事項：Adjuvant and Patch Test 法に従い、感作及び惹起を行った。なお、惹起部位は左腹側部に 2 箇所、右腹側部に 1 箇所設定した。

皮膚感作性：なし

投与群	陰性対照群			TK-023P 群			TK-023 群			TK-023（分解物含有製剤）群			陽性対照群	
動物数	雌：5			雌：10			雌：10			雌：10			雌：5	
感作物質	パッチ			TK-023P			TK-023			TK-023（分解物含有製剤）			0.1% DNCB 液	
惹起物質	TK-023P	TK-023	TK-023（分解物含有製剤）	TK-023P	TK-023	TK-023（分解物含有製剤）	TK-023P	TK-023	TK-023（分解物含有製剤）	TK-023P	TK-023	TK-023（分解物含有製剤）	アセトン	0.1% DNCB 液
皮膚反応[a] 24 時間後	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.0
48 時間後	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.0
陽性動物数	0/5	0/5	0/5	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/5	5/5
死亡／瀕死動物数	0			0			0			0			0	
一般状態	－			－			－			－			－	
体重	－			－			－			－			－	

－：特記すべき所見なし、DNCB：1-Chloro-2,4-dinitrobenzene

a：皮膚反応の観察は、惹起貼付除去 24 時間後及び 48 時間後に実施した。皮膚反応の評点の平均値を示す。紅斑及び痂皮形成の評点は、0：紅斑なし、1：ごく軽度の紅斑、2：明瞭な紅斑、3：中等度から重度の紅斑。4：深紅色の重度の紅斑に軽い痂皮形成。浮腫形成の評点は、0：浮腫なし、1：軽度の浮腫、2：中等度の浮腫、3：重度の浮腫

2.6.7.17.1.6 皮膚光毒性試験

試験表題：TK-023 のモルモットを用いた皮膚光毒性試験（森川法）　　被験物質：TK-023（分解物含有製剤）、TK-023

動物種／系統：モルモット/Hartley（Kwl：Hartley）　　投与期間：単回（4 時間）　　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6 週齢　　投与方法：経皮投与、閉塞貼付　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.6.6

初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　媒体／投与形態：1 日 1 回貼付製剤　　GLP 適用：適用

特記事項：森川法に従い、投与及び紫外線照射を実施した。投与部位は、被験物質群では左右 3 箇所、計 6 箇所、陽性対照群では左右 2 箇所、計 4 箇所とした。

皮膚光毒性：なし

投与群		被験物質投与群						陽性対照群			
動物数		雌：10						雌：5			
投与物質		TK-023P		TK-023		TK-023（分解物含有製剤）		アセトン		0.02% 8-MOP 液	
UV 照射		+UV	-UV	+UV	-UV	+UV	-UV	+UV	-UV	+UV	-UV
皮膚反応 [a]	24 時間後	0	0	0	0	0	0	0	0	5.0	0
	48 時間後	0	0	0	0	0	0	0	0	5.2	0
	72 時間後	0	0	0	0	0	0	0	0	4.6	0
死亡／瀕死動物数		0						0			
一般状態		－						－			
体重		－						－			

－：特記すべき所見なし、8-MOP：8-Methoxypsoralen、UV：紫外線、+UV：紫外線照射あり、-UV：紫外線照射なし

a：皮膚反応の観察は、UV 照射の 24、48 及び 72 時間後に実施した。皮膚反応の評点の平均値を示す。紅斑及び痂皮形成の評点は、0：紅斑なし、1：ごく軽度の紅斑、2：明瞭な紅斑、3：中等度から重度の紅斑、4：深紅色の重度の紅斑に軽い痂皮形成。浮腫形成の評点は、0：浮腫なし、1：ごく軽度の浮腫、2：軽度の浮腫、3：中等度の浮腫、4：重度の浮腫（Draize 法）

2.6.7.17.1.7 皮膚光感作性試験

試験表題：TK-023 のモルモットを用いた皮膚光感作性試験（Adjuvant and Strip 法）

被験物質：TK-023（分解物含有製剤）、TK-023

動物種／系統：モルモット/Hartley（Kwl：Hartley）

投与期間：5 日間（4 h/day）

試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6 週齢

投与方法：経皮投与、閉塞貼付

CTD における記載箇所：4.2.3.7.6.7

初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

媒体／投与形態：1 日 1 回貼付製剤

GLP 適用：適用

特記事項：Adjuvant and Strip 法に従い、光感作及び光惹起を実施した。

皮膚光感作性：TK-023 及び TK-023（分解物含有製剤）の皮膚光感作性が示唆された。

投与群		陰性対照群						TK-023P 群						TK-023 群						TK-023（分解物含有製剤）群						陽性対照群			
動物数		雌：5						雌：10						雌：10						雌：10						雌：5			
感作物質		パッチ						TK-023P						TK-023						TK-023（分解物含有製剤）						10% 6-MC 液			
惹起物質		TK-023P		TK-023		TK-023（分解物含有製剤）		TK-023P		TK-023		TK-023（分解物含有製剤）		TK-023P		TK-023		TK-023（分解物含有製剤）		TK-023P		TK-023		TK-023（分解物含有製剤）		アセトン		10% 6-MC	
UV 照射		+UV	-UV	+UV	-UV	+UV	-UV	+UV	-UV	+UV	-UV	+UV	-UV	+UV	-UV	+UV	-UV	+UV	-UV	+UV	-UV	+UV	-UV	+UV	-UV	+UV	-UV	+UV	-UV
皮膚反応[a]	24 時間後	0	0	0.2	0	0	0	0	0	0.3	0	0.3	0	0	0	0.8	0	0.8	0	0	0	0.7	0	0.5	0	0	0	4.8	0
	48 時間後	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0	0.1	0	0	0	0.2	0	0.4	0	0	0	0.3	0	0.2	0	0	0	5.0	0
陽性動物数		0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/10	0/10	1/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	3/10	0/10	5/10	0/10	0/10	0/10	3/10	0/10	3/10	0/10	0/5	0/5	5/5	0/5

6-MC：6-Methylcoumarin、UV：紫外線、+UV：紫外線照射あり、-UV：紫外線照射なし

a：皮膚反応の観察は、光惹起終了 24 及び 48 時間後に実施した。皮膚反応の評点の平均値を示す。紅斑及び痂皮形成の評点は、0：紅斑なし、1：ごく軽度の紅斑、2：明瞭な紅斑、3：中等度から重度の紅斑、4：深紅色の重度の紅斑に軽い痂皮形成。浮腫形成の評点は、0：浮腫なし、1：軽度の浮腫、2：中等度の浮腫、3：重度の浮腫

2.6.7.17.1.7 皮膚光感作性試験（続き）

投与群	陰性対照群	TK-023P 群	TK-023 群	TK-023（分解物含有製剤）群	陽性対照群
動物数	雌：5	雌：10	雌：10	雌：10	雌：5
死亡／瀕死動物数	0	0	0	0	0
一般状態	－	－	－	－	－
体重	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

2.6.7.17.2　新添加物の毒性試験

2.6.7.17.2.1 *In vitro* 復帰突然変異試験

試験表題：　#添加剤B　（バッチ番号 [redacted]）の細菌を用いる復帰突然変異試験　被験物質：　#添加剤B

試験の種類：復帰突然変異試験　独立して実施した試験数：2　試験番号：[redacted]

菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌　使用プレート数：3 プレート／用量（本試験）　CTD における記載箇所：4.2.3.7.7.1

代謝活性化系：ラット肝 S9　分析細胞数／培養：1.0×10^9 /mL　GLP 適用：適用

媒体：被験物質：アセトン、陽性対照物質：DMSO（AF-2、ICR-191、2AA 及び B[α]P）、注射用水（AZI）　処理年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

処理方法：プレインキュベーション法

細胞毒性：いずれの菌株においても、代謝活性化系の有無にかかわらず 313 μg/plate 以上で生育阻害が認められた。

遺伝毒性：本試験条件下において復帰突然変異誘発性は認められなかった。

結果：用量設定試験

代謝活性化系	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数／プレート（平均値）				
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
-S9 mix	0	23	105	8	8	17
	1.22	28	101	7	6	16
	4.88	22	91	8	6	17
	19.5	17	91	6	5	15
	78.1	14	87	4	5	13
	313#	12*	58*	3*	3*	11*
	1250#	12*	55*	3*	3*	12*
	5000#	10*	36*	2*	2*	10*

*：生育阻害、#：析出あり、AF-2：2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、AZI：Sodium azide、ICR-191：2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine･2HCl、2AA：2-Aminoanthracene、B[α]P：Benzo[α]pyrene

2.6.7.17.2.1 *In vitro* 復帰突然変異試験（続き）

結果：用量設定試験（続き）

代謝活性化系	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数／プレート（平均値）				
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
+ S9 mix	0	27	116	8	9	26
	1.22	29	116	7	7	22
	4.88	27	126	5	8	21
	19.5	31	106	4	6	26
	78.1	26	101	4	5	17
	313[#]	20*	73*	4*	4*	17*
	1250[#]	20*	65*	3*	3*	15*
	5000[#]	16*	47*	2*	3*	13*
陽性対照						
代謝活性化系	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数／プレート（平均値）				
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
- S9 mix	AF-2：0.01		707			87
	AF-2：0.1	405				
	AZI：0.5			239		
	ICR-191：1.0				1162	
+ S9 mix	B[α]P：5.0	333	1134		90	
	2AA：2.0			234		
	2AA：10.0					620

*：生育阻害、#：析出あり、AF-2：2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、AZI：Sodium azide、ICR-191：2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine･2HCl、2AA：2-Aminoanthracene、B[α]P：Benzo[α]pyrene

2.6.7.17.2.1 *In vitro* 復帰突然変異試験（続き）

結果：本試験

代謝活性化系	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数／プレート（平均値）				
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
-S9 mix	0	19	108	7	7	21
	9.77	17	99	5	5	22
	19.5	16	92	4	5	17
	39.1	16	94	4	4	20
	78.1	15	95	3	4	16
	156	15	91	4	3	15
	313[#]	13*	66*	3*	3*	15*
+ S9 mix	0	24	116	6	7	28
	9.77	27	111	7	5	27
	19.5	27	110	5	4	27
	39.1	24	107	6	6	25
	78.1	22	106	4	6	23
	156	17	100	4	4	18
	313[#]	14*	78*	2*	4*	16*

*：生育阻害、#：析出あり

2.6.7.17.2.1 *In vitro* 復帰突然変異試験（続き）

結果：本試験（続き）

陽性対照						
代謝活性化系	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数／プレート（平均値）				
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
- S9 mix	AF-2：0.01 AF-2：0.1 AZI：0.5 ICR-191：1.0	321	684	217	1780	115
+ S9 mix	B[α]P：5.0 2AA：2.0 2AA：10.0	290	992	218	90	549

AF-2：2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、AZI：Sodium azide、ICR-191：2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine･2HCl、2AA：2-Aminoanthracene、B[α]P：Benzo[α]pyrene

2.6.7.17.2.2 *In vitro* 小核試験

試験表題：　#添加剤B　（バッチ番号 [redacted]）の TK6 細胞を用いる *in vitro* 小核試験　　被験物質：　#添加剤B

試験の種類：小核試験　　独立して実施した試験数：2　　試験番号：[redacted]

細胞株：ヒトリンパ芽球細胞（TK6 細胞）　　処理数：2 系列／用量（本試験）　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.7.2

代謝活性化系：ラット肝 S9　　観察細胞数：1000/系列　　GLP 適用：適用

媒体：被験物質：アセトン、陽性対照物質：生理食塩液　　処理年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

処理方法：短時間処理法（代謝活性化系存在下及び非存在下）、連続処理法 24 時間処理

細胞毒性：いずれの処理法においても 50%以上の細胞増殖抑制が見られ、IC_{50} は短時間処理法では代謝活性化系非存在下で 137 μg/mL、代謝活性化系存在下で 140 μg/mL、連続処理法で 196 μg/mL であった。

遺伝毒性：本試験条件下において小核誘発性は認められなかった。

結果：短時間処理法（4 時間処理 ＋20 時間培養）

代謝活性化系	適用物質	濃度（μg/mL）	RPD（%）	観察細胞数	小核を有する細胞数	小核を有する細胞の出現頻度（%）
- S9 mix	アセトン	0	100	2000	21	1.1
	#添加剤B	110	83	2000	21	1.1
		125	71	2000	16	0.8
		140	50	2000	14	0.7
+ S9 mix	アセトン	0	100	2000	20	1.0
	#添加剤B	95.0	88	2000	19	1.0
		110	78	2000	16	0.8
		125	52	2000	16	0.8
	Cyclophosphamide	1.5	52	2000	47*	2.4

RPD：相対的細胞集団倍加指数、*：$p < 0.05$（Fisher’s exact test）

2.6.7.17.2.2 *In vitro* 小核試験（続き）

結果：連続処理法（24 時間処理）

代謝活性化系	適用物質	濃度（μg/mL）	RPD（%）	観察細胞数	小核を有する細胞数	小核を有する細胞の出現頻度（%）
-S9 mix	アセトン	0	100	2000	11	0.6
	#添加剤B	140	83	2000	19	1.0
		155	64	2000	20	1.0
		170	55	2000	17	0.9
	Colchicine	0.006	67	2000	73*	3.7

RPD：相対的細胞集団倍加指数、*：$p < 0.05$（Fisher’s exact test）

2.6.7.17.2.3 皮膚累積刺激性試験

試験表題：　#添加剤B　adhesive: A 14-day cumulative skin irritation study in rabbits　　被験物質：　#添加剤B

動物種／系統：ウサギ/Kbl：JW　　投与期間：14 日間　　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：22 週齢　　投与方法：経皮投与、24 時間閉塞貼付　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.7.3

初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　媒体／投与形態：100%　#添加剤B　adhesive（2.5 cm × 2.5 cm）　　GLP 適用：適用

特記事項：なし

皮膚累積刺激性：なし

動物数		雌：8													
死亡／瀕死動物数		0													
一般状態		－													
体重		－													
摂餌量		－													
皮膚反応 [a]	観察日	1[b]	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	平均評点	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
病理組織学的検査		－													

－：特記すべき所見なし

a：皮膚反応の観察は、投与 2 日は貼付除去 30 分後、投与 3 日からは貼付除去直後に実施した。皮膚反応の評点は Draize 法に従った。

b：貼付前