リネイルゲル10%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.6 毒性試験の概要文

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
AC M1211	Acetylcysteine：アセチルシステイン M1211はマルホ株式会社での成分記号
$AUC_{0\text{-}24\ h}$	Area under the plasma concentration time curve：投与後0から24時間後の血漿中濃度時間曲線下面積
M121101	有効成分としてアセチルシステインを含有するゲル剤
C_{max}	Maximal plasma concentration：最高血漿中濃度
GLP	Good Laboratory Practices：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
S.D.	Standard deviation
TK	Toxicokinetics：トキシコキネティクス
t_{max}	Time to reach maximum concentration：最高濃度到達時間

目次

頁
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.1.1 単回投与毒性試験 4
2.6.6.1.2 反復投与毒性試験 4
2.6.6.1.3 遺伝毒性試験 5
2.6.6.1.4 がん原性試験 5
2.6.6.1.5 生殖発生毒性試験 5
2.6.6.1.6 新生児を用いた試験 5
2.6.6.1.7 局所刺激性試験 5
2.6.6.1.8 その他の毒性試験 5
2.6.6.1.8.1 皮膚感作性試験 5
2.6.6.1.8.2 光安全性試験 5
2.6.6.1.8.3 不純物の毒性試験 5
2.6.6.2 単回投与毒性試験 6
2.6.6.3 反復投与毒性試験 6
2.6.6.4 遺伝毒性試験 6
2.6.6.5 がん原性試験 6
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 6
2.6.6.7 新生児を用いた試験 6
2.6.6.8 局所刺激性試験 6
2.6.6.9 その他の毒性試験 7
2.6.6.9.1 皮膚感作性試験 7
2.6.6.9.1.1 モルモットを用いたAdjuvant and patch test 7
2.6.6.9.1.2 モルモットを用いたBuehler test 7
2.6.6.9.2 光安全性試験 8
2.6.6.9.3 不純物の毒性試験 9
2.6.6.9.3.1 *In vitro*小核試験 9
2.6.6.9.3.2 ラットを用いた2週間反復経皮投与毒性試験 10
2.6.6.10 考察及び結論 11
2.6.6.10.1 皮膚刺激性 11
2.6.6.10.2 皮膚感作性 12
2.6.6.10.3 不純物の毒性 12
2.6.6.10.4 結論 12
2.6.6.11 図表 12
2.6.6.12 参考文献 12

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

リネイルゲル10%（以下、本剤）は、アセチルシステイン（以下、AC）を含有するゲル剤であり、爪矯正具の併用による巻き爪の矯正を効能・効果として開発した。

ACは日本薬局方に収載されており、吸入剤、経口剤及び注射剤として豊富な使用実績がある。本剤を爪に塗布した際のACの全身への曝露量は、既存の投与経路を下回ると推測された。実際、M121101の巻き爪に対する第I/II相臨床試験で、薬物動態評価グループのすべての被験者の血漿中AC濃度は、すべての測定時点で定量下限（0.400 μg/mL）未満であった（2.7.2.2.2.2）。したがって、本剤の臨床使用では全身性の安全性に懸念はないと判断した。

本剤の毒性試験の概要を表 2.6.6-1に示した。爪外用剤である本剤を開発するにあたり、爪周囲の皮膚に本剤が付着する可能性を考慮して、局所皮膚毒性（皮膚刺激性、皮膚感作性、光安全性）を検討した。加えて、本剤には「安全性確認の必要な閾値」を超える量の不純物が含まれる可能性があるため、不純物の安全性を評価した。なお、当該毒性試験パッケージは、医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：#[redacted]、実施日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で独立行政法人医薬品医療機器総合機構と合意されている。

ACの非臨床安全性試験で認められた主な変化は、経皮投与時の投与局所での刺激性及び皮膚感作性ポテンシャルに起因すると考えられるものであった。

表 2.6.6-1 毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	投与量／処理濃度	GLP適用	評価／参考
皮膚累積刺激性					
2週間	経皮	モルモット	0%（プラセボ）, 20%, 30%, 40% 各0.1 mL	適	評価
皮膚感作性					
Adjuvant and patch test	経皮	モルモット	30%, 40%	適	評価
Buehler test	経皮	モルモット	10%, 20%, 30%, 40%	適	評価
分解物（遺伝毒性）					
*In vitro*小核	*In vitro*	CHL/IU細胞	短時間処理法（6時間）： -S9：25～200 μg/mL +S9：25～200 μg/mL 連続処理法（26時間）： -S9：25～200 μg/mL	適	評価
分解物（反復投与毒性）					
2週間	経皮	ラット	30%劣化品、30%非劣化品	適	評価

2.6.6.1.1 単回投与毒性試験

該当資料なし

2.6.6.1.2 反復投与毒性試験

該当資料なし

2.6.6.1.3 遺伝毒性試験
該当資料なし

2.6.6.1.4 がん原性試験
該当資料なし

2.6.6.1.5 生殖発生毒性試験
該当資料なし

2.6.6.1.6 新生児を用いた試験
該当資料なし

2.6.6.1.7 局所刺激性試験
モルモットを用いた14日間皮膚累積刺激性試験を実施した結果、20%及び30%M121101は「弱い刺激物」に、40%M121101は「中等度刺激物」に区分された。M121101の濃度及び投与期間依存的に皮膚刺激性の増強は認められたものの、20%、30%及び40%M121101の判定1日及び2日の皮膚反応の程度は弱かった。

2.6.6.1.8 その他の毒性試験
2.6.6.1.8.1 皮膚感作性試験
免疫増強剤を用いて検出感度を高めた皮膚感作性試験（Adjuvant and patch test）を実施した結果、30%及び40%M121101の皮膚感作性は陽性であり、M121101は皮膚感作性のポテンシャルを有すると判断した。そこで、M121101の臨床使用上の実際的なリスクを評価するために、免疫増強剤を用いない皮膚感作性試験（Buehler test）を実施した。その結果、20%M121101及び30%M121101の感作群で皮膚反応（ごく軽度の紅斑）がみられたものの、陰性対照群（非感作群）でも同等の皮膚反応がみられたことから、いずれも陽性率は0.0%であった。一方、10%M121101及び40%M121101の感作群では、陰性対照群（皮膚反応なし）を上回る皮膚反応（ごく軽度の紅斑）が最大でそれぞれ10例中1例及び2例にみられたことから、陽性率は10.0%及び20.0%であった。10%及び40%M121101で陽性動物が認められたものの、その反応の程度は弱く、頻度も低かったことから、臨床使用上のリスクは低いと判断した。

以上より、M121101は皮膚感作性のポテンシャルを有するものの、臨床使用上のリスクは低いと判断した。

2.6.6.1.8.2 光安全性試験
ACのモル吸光係数は、1000 L/（mol· cm）を下回ることから、光毒性の懸念はないと判断した。

2.6.6.1.8.3 不純物の毒性試験
変異原性不純物について、ICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドラインに基づき、評価した結果、いずれもクラス5（警告構造を有しないか、警告構造を有するが変異原性若しくは発がん性のないこと示す十分なデータが存在する）に分類された。

原薬中の不純物については、国内で既承認の医療用医薬品として使用されている原薬を使用し

ていること、本剤の有効成分として1日用量を200 mgとした場合でも、既存薬の1日用量を下回ることから、問題となる不純物はないと判断した。

製剤中の不純物については、ICH Q3B「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」における安全性確認の閾値を超える規格値が 不純物A* 、 不純物B* 、 不純物C* 及び 不純物D* に設定されている。

これら不純物の遺伝毒性は、10%劣化M1211水溶液のほ乳類培養細胞を用いた*in vitro*小核試験で陰性であったこと及び変異原性不純物の評価でいずれの不純物でもクラス5であったことから問題ないと判断した。

これらの不純物の一般毒性は、30%M121101劣化品のラットを用いた2週間反復経皮投与毒性試験結果から評価した。本試験で安全性が確認された 不純物A* 、 不純物B* 、 不純物C* 及び 不純物D* の投与量は、本剤の規格上限値（それぞれ[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%）における臨床投与量を約160倍、約147倍、約125倍及び約164倍上回っていたことから、規格上限値までの安全性は確認されていると判断した。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

該当資料なし

2.6.6.3 反復投与毒性試験

該当資料なし

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.6.5 がん原性試験

該当資料なし

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

該当資料なし

2.6.6.7 新生児を用いた試験

該当資料なし

2.6.6.8 局所刺激性試験

[4.2.3.6-1、報告書番号 [redacted] （評価資料）]

モルモットを用いてM121101の14日間皮膚累積刺激性試験を実施した。

Hartley系モルモットの雄6例の背部除毛皮膚（健常及び損傷部位）に、20%、30%、40%M121101及びM121101プラセボ（以下、プラセボ）各0.1 mLを1日22時間、14日間反復閉塞塗布した。各投与日の投与終了後に投与部位を観察し、皮膚反応（紅斑、痂皮形成及び浮腫形成）をDraize の判定基準[1)]に従い評価した。最終観察後に投与部位皮膚を採取し、病理組織学的検査を実施した。

M121101の濃度及び投与期間依存的に皮膚刺激性が増強したものの、20%~40%M121101の判定1日及び2日の皮膚反応の程度は、最大でも評点1.33と弱かった。プラセボでは観察期間を通して皮膚反応は認められなかった。健常皮膚と損傷皮膚では皮膚反応に明確な差は認められず、観察期

間の平均値から20%及び30%M121101は「弱い刺激物」に、40%M121101は「中等度刺激物」に区分された。

病理組織学的検査では、プラセボは、健常皮膚、損傷皮膚ともに表皮に表皮肥厚、真皮に炎症がみられた。各濃度のM121101でも、健常皮膚、損傷皮膚ともに表皮に表皮肥厚、真皮に炎症がみられ、その程度はプラセボよりも強かった。その他、プラセボにみられなかった変化として、いずれの濃度も健常皮膚、損傷皮膚ともに表皮に過角化、30%M121101の健常皮膚及びすべての濃度の損傷皮膚で表皮に膿疱、40%M121101の健常皮膚では表皮に炎症性細胞浸潤がみられた。

2.6.6.9 その他の毒性試験

2.6.6.9.1 皮膚感作性試験

2.6.6.9.1.1 モルモットを用いたAdjuvant and patch test

[4.2.3.7.1-1、報告書番号 [redacted] （評価資料）]

モルモットを用いたAdjuvant and Patch test法[2)]により皮膚感作性を検討した。

Hartley 系モルモットに、一次感作として注射用水とFreund's Complete Adjuvantとの混和液を皮内投与した。この投与部位の皮膚の角質層に23 Gの注射針で#型の傷を付け、30%M121101（30%M121101群）あるいは40%M121101（40%M121101群）を塗布し、24時間閉塞貼付した。翌日に同部位に#型の傷を再度付けた後、30%M121101あるいは40%M121101を同様に貼付する操作を2度繰り返した（計3回）。二次感作として、初回投与から1週間後に、10%ラウリル硫酸ナトリウム含有ワセリンを動物の背部皮膚に開放塗布し、その24時間後に30%M121101あるいは40%M121101を塗布し、48時間閉塞貼付した。2週間後に、30%M121101、40%M121101あるいはプラセボを開放塗布して惹起し、塗布後24時間（除去後30分）、48時間及び72時間に皮膚反応を観察した。なお、他に陰性対照群及び陽性対照として、2,4-Dinitrochlorobenzene（以下、DNCB）群を設けた。

その結果、陰性対照群ではプラセボ、30%M121101、40%M121101で惹起した場合、各観察時点でいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

30%M121101群では、プラセボで惹起した場合、各観察時点でいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。30%M121101で惹起した場合、塗布後24時間で10例中6例にごく軽度の紅斑（評点1）又は明らかな紅斑（評点2）がみられ、内2例に軽度の浮腫（評点1）がみられた。紅斑は同程度で推移したが、浮腫は塗布後72時間までにすべて消失した。プラセボ及び30%M121101の陽性率は、それぞれ0.0%、60.0%であった。

40%M121101群では、プラセボで惹起した場合、各観察時点でいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。40%M121101で惹起した場合、塗布後24時間で10例中8例にごく軽度の紅斑（評点1）又は明らかな紅斑（評点2）がみられ、内2例に軽度の浮腫（評点1）がみられた。紅斑は同程度で推移したが、浮腫は塗布後72時間までにすべて消失した。プラセボ及び40%M121101の陽性率は、それぞれ0.0%、80.0%であった。

DNCB群では、DNCBで惹起した場合、塗布後24時間から明らかな皮膚反応がみられたことから、動物の反応性に問題がなかったと考えられた。

以上の結果から、M121101は皮膚感作性のポテンシャルを有していると考えられた。

2.6.6.9.1.2 モルモットを用いたBuehler test

[4.2.3.7.1-2、報告書番号 [redacted] （評価資料）]

M121101の臨床使用上の実際的なリスクを評価するために、免疫増強剤を用いない皮膚感作性試験（Buehler test）を実施した。

モルモットの肩甲骨上に10%M121101（10%M121101群）、20%M121101（20%M121101群）、30%M121101（30%M121101群）あるいは40%M121101（40%M121101群）を塗布し、6時間閉塞貼付して感作した。この操作を1日おきに週3回、計9回実施した。最終感作投与の2週間後に感作投与で用いた濃度のM121101及びプラセボを塗布し、6時間閉塞貼付して惹起した。除去後24時間、48時間及び72時間に皮膚反応を観察した。なお、他に陰性対照群（非感作群）及び陽性対照として、DNCB群を設けた。

その結果、陰性対照群では、10%M121101、40%M121101、プラセボで惹起した場合、各観察時点でいずれの動物にも皮膚反応は認められなかったが、20%M121101及び30%M121101で惹起した場合、除去後24時間からごく軽度の紅斑（評点1）がそれぞれ10例中6例にみられた。最高平均評点は、20%M121101では除去後24時間及び48時間で0.6を、30%M121101では除去後24時間で0.6を示した。

10%M121101群では、プラセボで惹起した場合、全観察時点でいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。10%M121101で惹起した場合、除去後24時間からごく軽度の紅斑（評点1）が10例中1例にみられた。10%M121101の最高平均評点は全観察時間とも0.1を示した。陽性率は、プラセボではすべての観察時間で0.0%であったが、10%M121101ではすべての観察時間とも10.0%であった。

20%M121101群では、M121101プラセボで惹起した場合、全観察時点でいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。20%M121101で惹起した場合、除去後24時間からごく軽度の紅斑（評点1）が10例中7例にみられた。20%M121101の最高平均評点は除去後24時間及び48時間で0.7を示した。陽性率は、プラセボ及び20%M121101ではすべての観察時間で0.0%であった。

30%M121101群では、プラセボで惹起した場合、全観察時点ともいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。30%M121101で惹起した場合、除去後24時間からごく軽度の紅斑（評点1）が10例中7例にみられた。30%M121101の最高平均評点は除去後24時間及び48時間で0.7を示した。陽性率は、プラセボ及び30%M121101ではすべての観察時間で0.0%であった。

40%M121101群では、プラセボで惹起した場合、全観察時点ともいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。40%M121101で惹起した場合、除去後24時間からごく軽度の紅斑（評点1）が10例中2例にみられた。40%M121101の最高平均評点は除去後24時間及び48時間で0.2を示した。陽性率は、プラセボではすべての観察時間で0.0%であったが、40%M121101では除去後24時間及び48時間で20.0%であった。

DNCB群では、DNCBで惹起した場合、塗布後24時間から明らかな皮膚反応がみられたことから、動物の反応性に問題がなかったと考えられた。

以上の結果から、20%M121101及び30%M121101の感作群で皮膚反応（ごく軽度の紅斑）がみられたものの、陰性対照群（非感作群）でも同等の皮膚反応がみられたことから、いずれも陽性率は0.0%であった。一方、10%M121101及び40%M121101の感作群では、陰性対照群（皮膚反応なし）を上回る皮膚反応（ごく軽度の紅斑）が最大でそれぞれ10例中1例及び2例にみられたことから、陽性率は10.0%及び20.0%であった。

2.6.6.9.2 光安全性試験

ACのモル吸光係数は1000 L/(mol・cm)を下回ることから（2.3.S.1.3）、光毒性試験は実施してい

ない。

2.6.6.9.3 不純物の毒性試験

変異原性不純物について、ICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドラインに基づき、変異原性不純物を評価した。既存のデータベース及び文献等を利用して毒性情報を調査し、該当する毒性情報がない化合物は、Derek Nexus (Lhasa Limited)及びCASE Ultra (MultiCASE Inc.)を用いて定量的構造活性相関（(Q)SAR）評価を実施した。なお、原薬中の不純物は、本邦で既承認の医療用医薬品として使用されている原薬を使用していること、本剤の有効成分として1日用量を200 mg［M121101-02試験で全趾に塗布された場合の1.4 g～1.6 g（2.7.2.2.2.2）を上回る量］とした場合でも、既存薬の1日用量（表 2.6.6-2）を下回ることから、評価対象外とした。その結果、製剤に混入する実際の分解生成物及び混入の可能性が否定できない潜在的な分解生成物のいずれもクラス5に分類された（2.3.P.5.5.4）。

表 2.6.6-2既承認薬のACの1日用量

販売名【剤形】 （AC含量）	1日用量 （ACとして）
アセチルシステイン内用液17.6%「あゆみ」[3]【経口剤】 （1 mL中176.2 mg）	（体重60 kgとして） 29,400 mg（初日）
ムコフィリン吸入液20%[4]【吸入剤】 （1包（2 mL）中352.4 mg）	176.2 mg～704.8 mg
ミキシッドL輸液、ミキシッドH輸液[5]【注射剤】 （300 mL中0.300 g）	600 mg

原薬中の不純物については、国内で既承認の医療用医薬品として使用されている原薬を使用していること、本剤の有効成分として1日用量を200 mgとした場合でも、既存薬の1日用量を下回ることから、問題となる不純物はないと判断した。

製剤中の不純物については、ICH Q3 B「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」における安全性確認の閾値を超える規格値が 不純物A* 、 不純物B* 、 不純物C* 及び 不純物D* に設定されている。

これらの不純物の遺伝毒性は、10%劣化M1211水溶液のほ乳類培養細胞を用いた*in vitro*小核試験結果及びICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドラインに基づいた評価結果から、一般毒性は、30%M121101劣化品のラットを用いた2週間反復経皮投与毒性試験結果から評価した。

2.6.6.9.3.1 *In vitro*小核試験

[4.2.3.7.6-1、報告書番号 [redacted] （評価資料）]

ほ乳類培養細胞を用いて10%劣化M1211水溶液の小核誘発性の有無を評価した。

雌チャイニーズハムスター肺由来の細胞株（CHL/IU細胞）を用いて、10%劣化M1211水溶液の*in vitro*における小核試験を実施した。

試験は、短時間処理法並びに連続処理法26時間処理（以下、26時間処理法）を用い、短時間処理法は、ラット肝S9 mix非存在下（-S9処理）及び存在下（+S9処理）で、26時間処理法は、S9 mix

＊新薬承認情報提供時に置換

非存在下で実施した。

用量設定試験の結果に基づいて、25、50、100、200 μg/mL（ACとして）を各処理条件に設定し、本試験を実施した。本試験での細胞増殖率測定の結果、いずれの処理条件のいずれの処理用量でも、50%以上の細胞増殖抑制は認められなかったため、200 μg/mL（ACとして）を最高濃度として、50、100、200 μg/mLを選択して標本観察を実施した。

標本観察の結果、いずれの処理条件のいずれの処理用量でも、小核を持つ細胞の出現頻度は、試験施設での陰性対照群の背景データ（平均± 2 S.D.）の範囲内であった。いずれの処理条件でも、陰性対照群で小核を持つ細胞の出現頻度は2.5%未満であった。また、いずれの処理条件でも、陽性対照群で小核を持つ細胞の出現頻度は、陰性対照群と比較して有意な増加が認められた。したがって、試験は適切に実施されたと判断した。

以上の結果より、本試験条件下で、10%劣化M1211水溶液はほ乳類培養細胞に対して小核誘発性を有さない（陰性）と結論した。

2.6.6.9.3.2 ラットを用いた2週間反復経皮投与毒性試験

[4.2.3.7.6-2、報告書番号 [redacted] （評価資料）]

Crl:CD(SD)ラットに製剤として1000 mg/kg/日の用量で30%M121101劣化品（劣化製剤）を14日間反復経皮投与し、その毒性及び全身暴露を評価するとともに、30%M121101（非劣化製剤）を製剤として同用量で14日間反復経皮投与した際の毒性及び全身暴露について比較検討を行った。対照群には、被験物質と製剤として同用量の基剤対照物質（プラセボ）を経皮投与した。

30%M121101劣化品群では、全身毒性を示唆する変化は認められなかったが、30%M121101群では、雄で体重の低値が認められた。

一方、局所毒性を示唆する変化及びそれに関連した変化が、以下のように30%M121101劣化品及び30%M121101群に認められた。一般状態観察では、紅斑（評点1）が、30%M121101劣化品群の雌並びに30%M121101群の雌雄に、落屑及び暗赤色斑が、30%M121101劣化品及び30%M121101群の雌雄に認められた。血液学的検査では、好中球比の高値が、30%M121101劣化品及び30%M121101群の雌雄に、好中球数の高値が、30%M121101劣化品群の雌及び30%M121101群の雌雄に認められた。血液生化学的検査では、βグロブリン（比及び量）の高値が、30%M121101劣化品群及び30%M121101群の雌に認められた。病理解剖検査では、落屑が、30%M121101劣化品及び30%M121101群の雌雄に、暗赤色斑が、30%M121101劣化品群の雌雄及び30%M121101群の雌に認められた。病理組織学的検査では、痂皮、びらん・潰瘍、表皮の角化亢進及び過形成、微小膿瘍、真皮の炎症性細胞浸潤が、30%M121101劣化品群及び30%M121101群の雌雄に認められた。また、腋窩リンパ節（リンパ濾胞及び傍皮質領域）でのリンパ球の増加が、30%M121101劣化品及び30%M121101群の雌雄に、腋窩リンパ節（髄質）での形質細胞の増加が、30%M121101劣化品及び30%M121101群の雌に認められ、骨髄（大腿骨及び胸骨）での顆粒球系造血細胞の増加が、30%M121101劣化品及び30%M121101群の雌雄に認められた。これらの局所毒性に関連した変化の程度又は頻度は、雄と比較した場合、雌で同等かあるいは高い傾向であり、30%M121101群と比較した場合、30%M121101劣化品群で同等かあるいは低い傾向であった。その他、器官重量測定及び病理組織学的検査で、ストレス性の二次的変化が認められた。

摂餌量及び飲水量測定、眼科学的検査及び尿検査では、30%M121101劣化品あるいは30%M121101投与に関連した変化は認められなかった。

30%M121101劣化品群の血漿中AC濃度測定では、第1及び14日ともt_{max}に明らかな雌雄差は認め

られなかったが、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$は、雄に比べて雌で高値を示した。第14日のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$は、雌雄とも第1日と比較して高値を示した。30%M121101群の血漿中AC濃度測定では、第1及び14日ともt_{max}に明らかな雌雄差は認められなかったが、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$は、雄に比べて雌で同程度ないし高値を示した。第14日のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$は、雌雄とも第1日と比較して高値を示した。30%M121101劣化品群と30%M121101群を比較した場合、第1及び14日とも、t_{max}に明らかな群間差は認められなかったが、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$は、30%M121101劣化品群に比べて30%M121101群で同程度ないし高値を示した。

以上より、不純物に起因する新たな毒性の発現はなく、毒性の増強も認められなかった。

本試験での類縁物質の投与量とM121101の類縁物質の規格値でのヒトの投与量を表2.6.6-3に比較した。本試験で安全性が確認された 不純物A* 、 不純物B* 、 不純物C* 及び 不純物D* の投与量は、M121101の規格上限値（それぞれ[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%）における投与量を約160倍、約147倍、約125倍及び約164倍上回っていたことから、規格上限値までの安全性は確認されていると判断した。

表2.6.6-3 類縁物質の非臨床試験と臨床使用時の投与量比較

類縁物質名	規格 規格上限値における投与量[a] (mg/kg/day)	ラット2週間反復経皮毒性試験投与量[b] (mg/kg/day)	ヒトとの投与量比
不純物A*	[redacted]	-	-
		[redacted]	160
不純物B*		-	-
		[redacted]	147
不純物C*		-	-
		[redacted]	125
不純物D*		-	-
		[redacted]	164

a: ヒトの体重は60 kgとし、本剤を2 g（全趾の爪へ塗布した最大量を超える量）使用した条件で算出した。類縁物質含有量は規格上限値を用いた。
b: 2.3.P.5.6 表2.3.P-32参照

2.6.6.10 考察及び結論

2.6.6.10.1 皮膚刺激性

モルモットを用いてM121101の14日間皮膚累積刺激性試験を実施した結果、20%及び30%M121101は「弱い刺激物」に、40%M121101は「中等度刺激物」に区分された。M121101の濃度及び投与期間依存的に皮膚刺激性が増強したものの、20%~40%M121101の判定1日及び2日の皮膚反応の程度は、最大でも評点1.33と弱かった。

本剤の臨床適用経路は爪甲であり、巻き爪周囲の皮膚をマスキング材で保護すること、巻き爪患者を対象とした第III相試験（M121101-03試験）でも、本剤の皮膚刺激性によるものと考えられる有害事象はなかったことから、本剤の臨床使用上、皮膚刺激性が問題となる可能性は低いと考えられた。

2.6.6.10.2 皮膚感作性

モルモットを用いたAdjuvant and patch testにより30%及び40%M121101の皮膚感作性を検討した結果、陽性結果が得られたことから、M121101は皮膚感作性のポテンシャルを有していると考えられた。

次に、M121101の臨床使用上の実際的なリスクを評価するために、10%、20%、30%及び40%M121101を用いて免疫増強剤を用いない皮膚感作性試験（Buehler test）を実施した。その結果、10%、20%、30%及び40%M121101の陽性率（感作群で非感作群の最大評点を上回った動物の割合）はそれぞれ10.0%、0.0%、0.0%及び20.0%であった。10%及び40%M121101で陽性動物が認められたものの、その皮膚反応は20%及び30%M121101の非感作群で認められた皮膚反応と同様であったことから、一次刺激性に起因する可能性があると考えた。

以上の結果から、10%及び40%M121101で陽性動物が認められたものの、その反応の程度は弱く、頻度も低かったことから、臨床使用上のリスクは低いと考えられた。

2.6.6.10.3 不純物の毒性

ほ乳類培養細胞を用いて10%劣化M1211水溶液の小核誘発性の有無を評価した結果、10%劣化M1211水溶液はほ乳類培養細胞に対して小核誘発性を示さなかった。また、変異原性不純物の評価では、いずれの不純物もクラス5であった。以上の結果から、 不純物A* 、 不純物B* 、 不純物C* 及び 不純物D* の遺伝毒性は、陰性と判断した。

30%M121101劣化品を用いた一般毒性試験においても、不純物に起因する新たな毒性の発現はなく、毒性の増強も認められなかった。本試験で安全性が確認された類縁物質の投与量は、M121101の規格上限値における投与量を120倍以上上回っていたことから、規格上限値までの安全性は確認されていると判断した。

2.6.6.10.4 結論

非臨床安全性試験成績より、本剤は皮膚刺激性と皮膚感作性ポテンシャルを有するものの、爪矯正具併用による巻き爪治療用剤として、臨床使用可能な安全性プロファイルを有すると考えられた。

2.6.6.11 図表

毒性試験の概要文中に図表を含めた。

2.6.6.12 参考文献

1) Draize, J.H., Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics. The Association of Food and Drug Officials of the United States, Topeka, Kansas, 1965; 46-59.
2) Sato Y., et al. A modified technique of guinea pig testing to identify delayed hypersensitivity allergens. Contact Dermatitis. 1981;7:225-237.
3) アセチルシステイン内用液17.6%「あゆみ」 添付文書. 第9版. 東京: あゆみ製薬株式会社; 2016.
4) ムコフィリン吸入液20% 添付文書. 第8版. 群馬: サンノーバ株式会社; 2011.
5) ミキシッドL輸液、ミキシッドH輸液 添付文書. 第9版. 徳島: 株式会社大塚製薬工場; 2020.

リネイルゲル10%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.7 毒性試験概要表

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
AC M1211	Acetylcysteine：アセチルシステイン M1211はマルホ株式会社での成分記号
$AUC_{0\text{-}24\ h}$	Area under the plasma concentration-time curve：時間0から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	Maximal plasma concentration：最高血漿中濃度
GLP	Good Laboratory Practices：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
M121101	有効成分としてアセチルシステインを含有するゲル剤
T_{max}	Time to reach maximum concentration：最高濃度到達時間

目次

頁
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 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 6
2.6.7.4 毒性試験：被験物質使用ロットの一覧 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 9
2.6.7.6 反復投与毒性試験（重要な試験以外の試験） 9
2.6.7.7 反復投与毒性試験 9
2.6.7.8 *In vitro*遺伝毒性試験 9
2.6.7.9 *In vivo*遺伝毒性試験 9
2.6.7.10 がん原性試験 9
2.6.7.11 生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験） 9
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 9
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 9
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 10
2.6.7.15 新生児を用いた試験 10
2.6.7.16 局所刺激性試験 11
2.6.7.16.1 皮膚累積刺激性試験 11
2.6.7.17 その他の毒性試験 13
2.6.7.17.1 皮膚感作性試験（Adjuvant and patch test） 13
2.6.7.17.2 皮膚感作性試験（Buehler test） 14
2.6.7.17.3 不純物の*in vitro*遺伝毒性試験 15
2.6.7.17.4 不純物のラット2週間反復経皮投与毒性試験 17

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質： M121101

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
局所刺激性試験	モルモット/ Hartley	経皮	14日間	M121101プラセボ、20%M121101、30%M121101及び40%M121101：0.1 mL/箇所	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6-1
その他の毒性試験								
皮膚感作性試験（Adjuvant and patch test）	モルモット/ Hartley	経皮	一次感作：1日1回、3日間 二次感作：単回48時間 惹起：単回24時間	M121101プラセボ、30%M121101及び40%M121101 一次感作：100 mg 二次感作：200 mg 惹起：10 mg	適		[redacted]	4.2.3.7.1-1
皮膚感作性試験（Buehler test）	モルモット/ Hartley	経皮	感作：週3回 × 3回（計9回） 惹起：単回6時間	M121101プラセボ、10%M121101、20%M121101、30%M121101及び40%M121101 感作：0.2 mL 惹起：0.1 mL	適		[redacted]	4.2.3.7.1-2
不純物の*in vitro*小核試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）	*In vitro*	—	25 - 200 µg/mL（ACとして）	適		[redacted]	4.2.3.7.6-1
不純物の反復投与毒性試験	ラット/ SD	経皮	2週間	M121101プラセボ、30%M121101劣化品及び30%M121101：1000 mg/kg	適		[redacted]	4.2.3.7.6-2

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質： M121101

試験の種類	試験系	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
不純物の反復投与毒性試験	SD系ラット	経皮	2週間	M121101プラセボ、 30%M121101劣化品及び 30%M121101：1000 mg/kg	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-2

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

被験物質： M121101

投与量（mg/kg/日）	試験の種類（投与物質）	採血時投与日	ACのC_{max} (μg/mL)		ACの$AUC_{0\text{-}24\,h}$（μg･h/mL）		試験番号
			ラット		ラット		
			雄	雌	雄	雌	
1000	不純物の反復経皮投与毒性試験（30%M121101）	投与1日	15.45	22.35	163.5	186.1	[redacted]
1000	不純物の反復経皮投与毒性試験（30%M121101）	投与14日	73.30	110.8	263.5	297.3	[redacted]
1000	不純物の反復経皮投与毒性試験（30%M121101劣化品）	投与1日	10.84	25.00	115.4	167.1	[redacted]
1000	不純物の反復経皮投与毒性試験（30%M121101劣化品）	投与14日	62.34	103.0	197.1	278.8	[redacted]

2.6.7.4 毒性試験：被験物質使用ロットの一覧

製剤使用ロットの一覧

被験物質：M121101

ロット番号	濃度（%）	含量（%）	規格設定された類縁物質（%）						試験番号	試験種類
			総量	不純物A*	不純物B*	不純物C*	不純物D*	その他（個別）		
申請規格：	10	[redacted]							—	—
[redacted]	10								[redacted]	皮膚感作性試験 Buehler
	20								[redacted]	局所刺激性試験
									[redacted]	皮膚感作性試験 Buehler
	30								[redacted]	局所刺激性試験
									[redacted]	皮膚感作性試験 Adjuvant and patch
									[redacted]	皮膚感作性試験 Buehler
	40								[redacted]	局所刺激性試験
									[redacted]	皮膚感作性試験 Adjuvant and patch
									[redacted]	皮膚感作性試験 Buehler
	30								[redacted]	不純物の反復投与毒性試験

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.4 毒性試験：被験物質使用ロットの一覧（続き） 劣化溶液及び劣化製剤使用ロットの一覧 被験物質：10%劣化M1211水溶液及び30%M121101劣化品

ロット番号	含量（%）（ACとして）	規格設定された類縁物質（%）					試験番号	試験種類
		総量	不純物A*	不純物B*	不純物C*	不純物D*		
[redacted]（10%劣化M1211水溶液）	[redacted]	[redacted]					[redacted]	不純物の *in vitro*小核試験
[redacted]（30%M121101劣化品）							[redacted]	不純物の 反復投与毒性試験

＊新薬承認情報提供時に置換

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）
該当資料なし

2.6.7.7 反復投与毒性試験
該当資料なし

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
該当資料なし

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

報告書の題名：M121101のモルモットを用いた14日間皮膚累積刺激性試験		被験物質：M121101
動物種/系統：モルモット/ Hartley	投与期間：14日間	試験番号：[redacted]
性別/週齢：雄/7週齢	投与方法：経皮投与（閉塞）	CTDにおける記載箇所：4.2.3.6-1
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	溶媒/投与形態：M121101プラセボ/ゲル剤	GLP適用：適
投与量：1日1回、各被験物質0.1 mLを2 cm × 2 cmの投与部位（健常皮膚及び損傷皮膚）に21時間～23時間閉塞塗布した。		
特記事項：Draizeの評価基準に従って、投与物質の刺激性を評価した。さらに皮膚反応の最終観察終了後に投与部位の皮膚を採取し、病理組織学的検査を行った。		

被験物質	動物数	投与部位	各観察日における皮膚反応（平均評点）*1 投与開始後の日数（Day）														観察期間の平均値*2	評価*3
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
M121101プラセボ	6	健常皮膚	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	弱い刺激物
		損傷皮膚	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
20%M121101	6	健常皮膚	0.33	1.00	1.67	2.00	2.00	1.67	1.33	1.33	1.50	1.67	1.67	1.67	1.33	0.83	1.43	弱い刺激物
		損傷皮膚	0.17	1.00	1.83	1.83	1.83	1.50	1.50	1.50	1.50	1.67	1.67	1.50	1.17	0.83	1.39	
30%M121101	6	健常皮膚	0.33	1.17	1.67	1.83	1.83	1.83	1.83	1.83	1.67	1.50	1.50	1.50	1.50	1.33	1.52	弱い刺激物
		損傷皮膚	0.50	1.17	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.83	1.83	1.83	1.67	1.67	1.75	
40%M121101	6#	健常皮膚	0.50	1.33	2.00	2.00	1.83	1.83	1.83	2.00	2.40	3.20	3.00	2.40	2.00	1.80	2.01	中等度の刺激物
		損傷皮膚	0.50	1.33	2.00	2.00	1.83	1.83	1.83	2.17	3.00	3.60	3.40	3.00	2.00	1.80	2.16	

#: 投与継続不可能のため、投与開始後9日以降は1例を除外した。

皮膚反応をDraizeの評価基準に従って観察し、得られた評点の投与期間の平均値を算出して皮膚刺激性を評価した。

*1：評点の総和 / 投与した動物数

*2：各観察日の平均評点の総和/観察日数

*3：総平均値が2以下の場合に「弱い刺激物」、2より大きく5以下の場合に「中等度の刺激物」、5より大きく8以下の場合に「強い刺激物」とした。

2.6.7.16.1 皮膚累積刺激性試験（続き）

病理組織学的検査結果 器官及び所見	被験物質	M121101プラセボ					20%M121101					30%M121101					40%M121101				
	動物数	6					6					6					5				
	グレード*1	-	±	+	2+	3+	-	±	+	2+	3+	-	±	+	2+	3+	-	±	+	2+	3+
投与部皮膚（健常）																					
過角化（痂皮を含む）		6	0	0	0	0	0	1	2	3	0	0	0	2	4	0	0	0	1	4	0
表皮肥厚		0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	0
表皮の炎症性細胞浸潤		6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	1	0	0	0
表皮の膿疱（好中球）		6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	5	0	0	0	0
真皮の炎症		3	3	0	0	0	0	3	2	1	0	0	1	5	0	0	0	0	5	0	0
投与部皮膚（損傷）																					
過角化（痂皮を含む）		6	0	0	0	0	0	0	4	2	0	0	0	2	4	0	0	0	0	5	0
表皮肥厚		0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	0
表皮の炎症性細胞浸潤		6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	0	0	0	0
表皮の膿疱（好中球）		6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	4	2	0	0	0	4	1	0	0	0
真皮の炎症		2	4	0	0	0	0	1	5	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	0	0

*1： -, 特記すべき所見なし; ±, ごく軽度; +, 軽度; 2+, 中等度; 3+, 重度

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 皮膚感作性試験（Adjuvant and patch test）

報告書の題名：M121101のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Adjuvant and patch test）	被験物質：M121101	試験番号：[redacted]
動物種/系統：モルモット/ Hartley	性別/週齢：雄/4週齢	CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.1-1
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	溶媒/投与形態：M121101プラセボ/ゲル剤	GLP適用：適
投与方法：一次感作；免疫増強剤投与後、被験物質100 mg ×4カ所（損傷皮膚）を1日1回3日間閉塞投与した。 二次感作；起炎剤の投与翌日に被験物質200 mgを単回48時間閉塞投与した。 惹起；二次感作2週間後、各被験物質10 mgを2 × 2 cmの惹起部位に24時間開放投与した。		
特記事項：Satoらの評価基準に従って、投与物質の皮膚反応を評価した。		

被験物質	動物数	各評点を示した動物数 感作群の個体毎の評点*1			非感作群の最大評点*1	陽性動物数/検査動物数（陽性率）*2
		0	1	2以上		
30%M121101	10	4	4	2	0	6/10（60%）
40%M121101	10	2	5	3	0	8/10（80%）

*1：皮膚反応（紅斑と痂疲形成、浮腫形成）はSatoらの判定基準に従い、判定した。

*2：感作群で非感作群の最大評点を上回った動物を陽性動物と判定し、陽性率は（感作性陽性動物数/検査動物数）× 100で求めた。

2.6.7.17.2 皮膚感作性試験（Buehler test）

報告書の題名：M121101のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler test）	被験物質：M121101	試験番号：[redacted]
動物種/系統：モルモット/ Hartley	性別/週齢：雄/4週齢	CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.1-2
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	溶媒/投与形態： M121101プラセボ/ゲル剤	GLP適用：適
投与方法：感作；各被験物質0.2 mLを2 × 4 cmの感作部位に6時間閉塞投与、1日おきに週3回の頻度で計9回繰り返した。 惹起；最終感作投与2週間後、各被験物質0.1 mLを2 × 2 cmの惹起部位に6時間閉塞投与した。		
特記事項：Satoらの評価基準に従って、投与物質の皮膚反応を評価した。		

被験物質	動物数	各評点を示した動物数 感作群の個体毎の評点*1			非感作群の最大評点*1	陽性動物数/検査動物数（陽性率）*2
		0	1	2以上		
10%M121101	10	9	1	0	0	1/10（10%）
20%M121101	10	3	7	0	1	0/10（0%）
30%M121101	10	3	7	0	1	0/10（0%）
40%M121101	10	8	2	0	0	2/10（20%）

*1：皮膚反応（紅斑と痂疲形成、浮腫形成）はSatoらの判定基準に従い、判定した。

*2：感作群で非感作群の最大評点を上回った動物を陽性動物と判定し、陽性率は（感作性陽性動物数/検査動物数）× 100で求めた。

2.6.7.17.3 不純物の*in vitro*遺伝毒性試験

報告書の題名：劣化M1211のほ乳類培養細胞を用いた*in vitro*小核試験		被験物質：10%劣化M1211水溶液
試験の種類：ほ乳類培養細胞を用いた*in vitro*小核試験	独立して実施した試験数：1	試験番号：[redacted]
細胞株：チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）	プレート数：2	CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.6-1
代謝活性化系：フェノバルビタール及び5,6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝S9	観察細胞数：1000個/プレート	GLP適用：適
溶媒：被験物質；注射用水 陽性対照；マイトマイシンCは注射用水及び生理食塩液、シクロフォスファミド一水和物及びコルヒチンは生理食塩液		処理年月：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
処理：S9存在下又は非存在下での6時間処理及びS9非存在下での26時間処理		
細胞毒性：いずれの処理条件のいずれの処理用量においても、RPDの低下は認められなかった。		
遺伝毒性：いずれの処理条件のいずれの処理用量においても、小核出現頻度の増加は認められなかった。		

2.6.7.17.3 **不純物の*in vitro*遺伝毒性試験（続き）** 報告書の題名：劣化M1211のほ乳類培養細胞を用いた*in vitro*小核試験

代謝活性化	処理-回復時間 (h)	処理物質	濃度 (μg/mL)	RPD[*2] (%)	小核出現頻度 (%)
代謝活性化 なし	6 – 20	注射用水（陰性対照）	0	100.0	1.15
		10%劣化M1211水溶液	25[*1]	95.0	-
			50[*1]	98.0	1.15
			100[*1]	93.4	1.20
			200[*1]	93.4	1.25
		マイトマイシンC（陽性対照）	0.05	83.5	5.15*
代謝活性化 あり	6 – 20	注射用水（陰性対照）	0	100.0	1.10
		10%劣化M1211水溶液	25[*1]	91.5	-
			50[*1]	97.0	1.05
			100[*1]	87.5	1.25
			200[*1]	87.2	1.40
		シクロフォスファミド一水和物（陽性対照）	5	85.2	5.55*
代謝活性化 なし	26 – 0	注射用水（陰性対照）	0	100.0	1.15
		10%劣化M1211水溶液	25[*1]	99.4	-
			50[*1]	96.9	1.55
			100[*1]	95.4	1.55
			200[*1]	94.1	1.35
		コルヒチン（陽性対照）	0.06	83.0	8.15*

*1：ACとして

*2：陰性対照に対する相対的細胞集団倍加

－：観察対象外

*：Fisherの直接確率検定、$p < 0.05$（両側）

いずれの処理条件及びいずれの処理用量においても、処理開始時及び終了時の細胞処理液中に被験物質の沈殿等は認められなかった。

2.6.7.17.4 不純物のラット2週間反復経皮投与毒性試験

報告書の題名：M121101劣化品のラットを用いた2週間反復経皮投与毒性試験		被験物質：30%M121101劣化品
動物種/系統：ラット/ SD	投与期間：14日間	試験番号：[redacted]
投与開始週齢：6週齢	休薬期間：－	CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.6-2
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雌）	投与方法：経皮投与	
	溶媒/投与形態：M121101プラセボ／ゲル剤	GLP適用：適
特記事項：被験物質の投与量は1000 mg/kg/日（30%M121101劣化品としての投与量）とし、背部に閉塞投与した。 投与部位皮膚反応はDraizeの評価基準に従って観察した。		
無毒性量：－（30%M121101と比較して30%M121101劣化品で新たな毒性の発現はなく、毒性の増強も認められなかった）		

投与物質	30%M121101劣化品		30%M121101	
投与量（mg/kg/日）*1	1000		1000	
動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
TK測定*2				
第1日				
C_{max} (μg/mL)	10.84	25.00	15.45	22.35
t_{max} (h)	1.5	1.0	1.0	1.0
$AUC_{0\text{-}24\,h}$ (μg·h/mL)	115.4	167.1	163.5	186.1
第14日				
C_{max} (μg/mL)	62.34	103.0	73.30	110.8
t_{max} (h)	0.5	0.5	0.5	0.5
$AUC_{0\text{-}24\,h}$ (μg·h/mL)	197.1	278.8	263.5	297.3

*1： 製剤として
*2： 群平均値

2.6.7.17.4 不純物のラット2週間反復経皮投与毒性試験（続き）

投与物質	M121101プラセボ		30%M121101劣化品		30%M121101	
投与用量（mg/kg/日）*1	1000		1000		1000	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
特記すべき所見						
試験途中の死亡及び瀕死例*2	0	0	0	0	0	0
一般状態観察*2						
紅斑（評点1）	0	0	0	6	3	7
落屑	0	0	10	10	10	10
暗赤色斑	0	0	5	8	6	8
体重（g）*3						
第11日	246.14	－	238.59	－	230.60#	－
第14日	259.74	－	251.80	－	240.82&	－
摂餌量	－	－	－	－	－	－
飲水量	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－	－	－
血液学的検査*3						
好中球（%）	15.62	16.21	22.31##	32.43##	30.36##, $	38.59&&
好中球（$10^3/\mu L$）	1.558	0.853	1.748	1.622&&	2.572##, $	1.748&&

－： 特記すべき所見なし
##： p< 0.01、#：p< 0.05（M121101プラセボ群との比較、t検定）
&&： p< 0.01、&：p< 0.05（M121101プラセボ群との比較、Welch検定）
$$： p< 0.01、$：p< 0.05（30%M121101劣化品群との比較、Welch検定）
*1： 製剤として
*2： 影響が認められた動物数
*3： 群平均値

2.6.7.17.4 不純物のラット2週間反復経皮投与毒性試験（続き）

投与物質	M121101プラセボ		30%M121101劣化品		30%M121101	
投与用量（mg/kg/日）*1	1000		1000		1000	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
特記すべき所見						
血液生化学的検査*3						
βグロブリン（%）	－	13.98	－	16.67##	－	16.50##
βグロブリン（g/dL）	－	0.85	－	1.07##	－	1.04##
器官重量*3						
胸腺（mg）*4	459.5	410.1	440.1	305.7#	382.1#	260.2##
胸腺（× 10^{-3}%）*4	－	235.80	－	180.75##	－	159.62##
副腎（mg）*4	－	60.20	－	68.57&	－	71.78##
副腎（× 10^{-3}%）*4	－	34.80	－	40.76##	－	44.52##
脾臓（g）*4	0.574	－	0.515	－	0.436##	－
脾臓（%）*4	0.249	－	0.232	－	0.209##	－
病理解剖検査*2						
落屑	0	0	10	10	10	10
暗赤色斑	0	0	1	5	0	6

－： 特記すべき所見なし
##： p< 0.01、#：p< 0.05（M121101プラセボ群との比較、t検定）
&&： p< 0.01、&：p< 0.05（M121101プラセボ群との比較、Welch検定）
*1： 製剤として
*2： 影響が認められた動物数
*3： 群平均値
*4： ストレス性の二次的変化

2.6.7.17.4 不純物のラット2週間反復経皮投与毒性試験（続き）

投与物質		M121101プラセボ		30%M121101劣化品		30%M121101	
投与用量（mg/kg/日）*1		1000		1000		1000	
動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
特記すべき所見							
病理組織学的検査*2							
投与部位							
痂疲	（軽微）	0	0	10	9	7	5
	（軽度）	0	0	0	1	1	3
	（中等度）	0	0	0	0	0	1
びらん・潰瘍	（軽微）	0	0	3	2	7	3
	（軽度）	0	0	0	3	1	2
	（中等度）	0	0	0	4	0	4
表皮の角化亢進	（軽微）	0	0	7	8	8	6
	（軽度）	0	0	2	2	1	4
表皮の過形成	（軽微）	0	0	4	2	0	0
	（軽度）	0	0	6	8	10	10
真皮の炎症性細胞浸潤	（軽微）	0	0	3	3	4	7
	（軽度）	0	0	0	2	0	2
微小膿瘍	（軽微）	0	0	4	3	3	2
	（軽度）	0	0	0	3	0	1
腋窩リンパ節							
リンパ球増加（傍皮質領域）	（軽微）	0	0	2	4	1	3
リンパ球増加（リンパ濾胞）	（軽微）	0	0	8	8	10	8
	（軽度）	0	0	0	1	0	2
形質細胞増加（髄質）	（軽微）	0	0	0	4	0	4

*1： 製剤として
*2： 影響が認められた動物数

2.6.7.17.4 不純物のラット2週間反復経皮投与毒性試験（続き）

投与物質	M121101プラセボ		30%M121101劣化品		30%M121101	
投与用量（mg/kg/日）*1	1000		1000		1000	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
特記すべき所見						
病理組織学的検査*2						
腋窩リンパ節						
Tingible-body マクロファージ増加						
（傍皮質領域）*4 （軽微）	0	0	0	1	1	5
骨髄（大腿骨）						
顆粒球系造血細胞増加 （軽微）	0	0	1	5	2	5
骨髄（胸骨）						
顆粒球系造血細胞増加 （軽微）	0	0	1	7	2	6
胸腺						
急性萎縮*4 （軽微）	0	4	1	4	1	5
（軽度）	0	0	0	2	0	1
（中等度）	0	0	0	0	1	2
脾臓						
リンパ球減少（辺縁帯）*4 （軽微）	0	0	1	2	1	3
（軽度）	0	0	0	0	0	1
（中等度）	0	0	0	0	0	1
リンパ球減少（動脈周囲リンパ鞘）*4						
（軽微）	0	2	0	2	1	3
（軽度）	0	0	1	0	0	2

*1： 製剤として
*2： 影響が認められた動物数
*4： ストレス性の二次的変化

2.6.7.17.4 不純物のラット2週間反復経皮投与毒性試験（続き）

投与物質	M121101プラセボ		30%M121101劣化品		30%M121101	
投与用量（mg/kg/日）*1	1000		1000		1000	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
特記すべき所見						
病理組織学的検査*2						
腸間膜リンパ節						
Tingible-body マクロファージ増加						
（傍皮質領域）*4 （軽微）	0	0	0	0	0	5
内腸骨リンパ節						
Tingible-body マクロファージ増加						
（傍皮質領域）*4 （軽微）	0	0	1	2	0	4
胃						
びらん（腺胃粘膜）*4 （軽微）	0	3	1	2	0	3
（軽度）	0	0	0	0	0	1
膵臓						
チモーゲン顆粒減少（腺房細胞）*4						
（軽微）	0	1	0	1	1	2
顎下腺						
腺房委縮*4 （軽微）	0	0	0	1	0	3
舌下腺						
腺房委縮*4 （軽微）	0	0	1	1	0	3
耳下腺						
腺房委縮*4 （軽微）	0	0	0	1	0	0
（軽度）	0	0	0	0	0	1

*1： 製剤として
*2： 影響が認められた動物数
*4： ストレス性の二次的変化

2.6.7.17.4 不純物のラット2週間反復経皮投与毒性試験（続き）

投与物質		M121101プラセボ		30%M121101劣化品		30%M121101	
投与用量（mg/kg/日）*1		1000		1000		1000	
動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
特記すべき所見							
病理組織学的検査*2							
耳下腺							
単細胞壊死（腺房細胞）*4	（軽微）	0	1	0	2	1	2
	（軽度）	0	0	0	0	0	1
副腎							
肥大（皮質細胞）*4	（軽微）	0	0	2	5	1	4

*1： 製剤として
*2： 影響が認められた動物数
*4： ストレス性の二次的変化