アポハイドローション20%

2.6.6

毒性試験の概要文

久光製薬株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 4
2.6.6.3 反復投与毒性試験 4
2.6.6.4 遺伝毒性試験 4
2.6.6.5 がん原性試験 4
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 4
2.6.6.7 局所刺激性試験 4
2.6.6.7.1 ウサギ 14 日間皮膚累積刺激性試験 4
2.6.6.7.2 ミニブタ 13 週間皮膚累積刺激性試験 5
2.6.6.7.3 ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験 6
2.6.6.7.4 モルモット皮膚感作性試験 7
2.6.6.7.5 ウサギ眼刺激性試験 7
2.6.6.8 その他の毒性試験 8
2.6.6.8.1 不純物の毒性試験 8
2.6.6.9 考察及び結論 8
2.6.6.10 図表 12
2.6.6.11 参考文献 12

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-5070	オキシブチニン塩酸塩を含有する外用液剤 申請製剤：1g 中にオキシブチニン塩酸塩を 200mg 含有する製剤
HP-5070-5	1g 中にオキシブチニン塩酸塩を 50mg 含有する外用液剤
HP-5070-10	1g 中にオキシブチニン塩酸塩を 100mg 含有する外用液剤
HP-5070-20	1g 中にオキシブチニン塩酸塩を 200mg 含有する外用液剤 （申請製剤と同じ）
HP-5070 プラセボ	HP-5070-20 と同じ配合成分で、オキシブチニン塩酸塩を含有しない外用液剤
NT	オキシブチニン塩酸塩を 1 枚中に 73.5mg 含有するテープ剤 （販売名：ネオキシテープ 73.5mg、35cm^2 製剤）
HOB-294	ネオキシテープ 73.5mg の開発コード名

略号	省略していない表現又は定義
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	0～無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
DNCB	2,4-dinitrochlorobenzene：2,4-ジニトロクロロベンゼン
GLP	Good Laboratory Practice：平成 9 年 3 月 26 日付「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」、及び改正省令
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
JW	Japanese white：日本白色種（ウサギ系統名）
PCHG	Phenyl-cyclohexylglycolic acid：フェニルシクロヘキシルグリコール酸（代謝物）

用語の定義一覧

用語	定義
01 試験	健康成人を対象とした単回投与試験 （治験実施計画書番号：HP-5070-JP-01）
05 試験	原発性手掌多汗症患者を対象とした長期投与試験 （治験実施計画書番号：HP-5070-JP-05）

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

HP-5070 の非臨床安全性評価を目的として、ウサギ 14 日間皮膚累積刺激性試験、ミニブタ 13 週間皮膚累積刺激性試験、ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験、モルモット皮膚感作性試験及びウサギ眼刺激性試験を実施した。眼刺激性試験を除く試験では臨床適用経路である経皮投与で実施した。ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験では HP-5070-20（20%製剤、申請製剤）を、それ以外の試験については HP-5070-5（5%製剤）、HP-5070-10（10%製剤）及び HP-5070-20 を評価した。なお、医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年[redacted] 月実施）の助言を踏まえ、HP-5070 の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験、オキシブチニン塩酸塩の遺伝毒性試験及び皮膚がん原性試験は実施しなかった。

試験は全て GLP 適合試験として医薬品毒性試験法ガイドライン又は ICH ガイドラインに準拠して実施した（表 2.6.6.1-1）。

表 2.6.6.1-1　HP-5070 の毒性試験プログラム

試験の種類	投与経路・期間	動物種／系統	被験物質	GLP 適用
単回投与毒性	実施せず			
反復投与毒性	実施せず			
遺伝毒性	実施せず			
がん原性	実施せず			
局所刺激性				
ウサギ皮膚累積刺激	経皮・14 日間	ウサギ／JW	HP-5070-5、HP-5070-10、HP-5070-20	適
ミニブタ皮膚累積刺激	経皮・13 週間	ミニブタ／Göttingen	HP-5070-5、HP-5070-10、HP-5070-20	適
ミニブタ皮膚累積刺激	経皮・39 週間	ミニブタ／Göttingen	HP-5070-20	適
モルモット皮膚感作	経皮・Buehler 法	モルモット／Hartley	HP-5070-5、HP-5070-10、HP-5070-20	適
ウサギ眼刺激	点眼・単回	ウサギ／JW	HP-5070-5、HP-5070-10、HP-5070-20	適

(1)　ウサギ 14 日間皮膚累積刺激性試験

ウサギを用いた 14 日間皮膚累積刺激性試験を実施した結果、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 において軽微な皮膚累積刺激性が認められ、薬物濃度と相関して皮膚反応が増強していた。一方、HP-5070 プラセボでは皮膚累積刺激性は認められなかった。

(2)　ミニブタ 13 週間皮膚累積刺激性試験

ミニブタを用いた 13 週間皮膚累積刺激性試験を実施した結果、HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 に皮膚累積刺激性は認められなかった。HP-5070 プラセボでは皮膚反応は認められず、被験物質の皮膚刺激の程度はいずれも軽度であった。

(3)　ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験

ミニブタを用いた 39 週間皮膚累積刺激性試験を実施した結果、HP-5070 プラセボは投与期間を通して皮膚反応を示さなかった。HP-5070-20 は非常に軽度の紅斑が投与初期に認められ、軽微～軽度の病理組織学的所見が認められた。HP-5070-20 は皮膚累積刺激性を示したが、その刺激性は軽度であった。

(4) モルモット皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）を実施した結果、HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 に皮膚感作性は認められなかった。

(5) ウサギ眼刺激性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験を実施した結果、非洗眼群の HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 はそれぞれ「ごく軽度の刺激性あり」、「中等度の刺激性あり」、「中等度の刺激性あり」及び「強度の刺激性あり」に分類された。また、洗眼群の HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 はそれぞれ「ごく軽度の刺激性あり」、「軽度の刺激性あり」、「軽度の刺激性あり」及び「軽度の刺激性あり」に分類され、洗眼により眼刺激性が軽減する傾向がみられた。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.5 がん原性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.7.1 ウサギ 14 日間皮膚累積刺激性試験

資料番号：4.2.3.6-1 概要表：2.6.7.16.1

JW 系雌性ウサギ（投与開始時 24 週齢、6 例／群）を用いた HP-5070 の 14 日間皮膚累積刺激性試験を実施した。被験物質は HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 とし、背部皮膚（健常皮膚及び損傷皮膚）に 14 日間連続で 24 時間開放塗布した（投与量：8μL、投与面積：4cm^2）。投与開始日翌日から最終投与日翌日までの被験物質投与前に、Draize の評価基準に従

い皮膚反応（紅斑、浮腫及び痂皮）を評価した。また、最終観察後に投与部位の皮膚を採取し、病理組織学的検査を実施した。

健常皮膚及び損傷皮膚における HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 の皮膚反応は、投与回数の増加に伴って増強したが、投与 3～7 日目をピークとし、以降は緩やかに減弱する傾向であった。しかし、最終投与日翌日まで継続しており、投与期間中は皮膚刺激性が持続するものと考えられた。HP-5070 プラセボは、投与 3 日目に一過性の軽微な皮膚反応がみられたのみであり、皮膚累積刺激性は認められなかった。HP-5070-5、HP-5070-10、HP-5070-20 の最大合計評点（健常皮膚及び損傷部位の合計評点）は、それぞれ 2.0（投与 3 日目）、2.7（投与 7 日目）及び 4.7（投与 7 日目）であり、HP-5070 プラセボの 0.7（投与 3 日目）と比較して高く、オキシブチニン塩酸塩の薬物濃度が上がるにつれて皮膚反応は増強する傾向であった。病理組織学的検査において、いずれの HP-5070 の投与部位においても、真皮の炎症性細胞浸潤、表皮肥厚及び過角化がみられ、それらの程度は軽微～軽度であった。また HP-5070-20 においては軽微～軽度の痂皮形成がみられた。また、HP-5070-20 の損傷皮膚の病理組織学的検査で健常皮膚と比べてわずかに反応が強い傾向がみられたが、肉眼観察及び他の濃度の製剤の病理組織学的検査では健常皮膚と損傷皮膚の間で差は認められなかった。

なお、各被験物質に起因すると考えられる一般状態及び体重変動は認められなかった。

以上の結果から、HP-5070 は薬物濃度に関連した皮膚累積刺激性を示すと考えられた。反復投与 3～7 日までで皮膚反応スコアが増強する傾向がみられたものの、それ以降の増強は認められないこと、病理組織学的検査で認められた所見の程度は軽微～軽度であったことから、皮膚累積刺激性は軽度であると判断した。

2.6.6.7.2 ミニブタ 13 週間皮膚累積刺激性試験

資料番号：4.2.3.6-2 概要表：2.6.7.16.2

Göttingen 系雄性ミニブタ（投与開始時 5 ヵ月齢、3 例／群）を用いた HP-5070 の 13 週間皮膚累積刺激性試験を実施した。HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 をミニブタの背部皮膚に 13 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間、同一部位、開放塗布、投与量：8μL/4cm^2 又は 16μL/4cm^2）し、皮膚累積刺激性を評価した。投与部位は、投与開始日から最終投与の翌日までの間、1 日 1 回、紅斑及び痂皮形成並びに浮腫形成について Draize 基準に従って観察した。最終投与日の翌日に投与部位及び無処置部位の皮膚を摘出・採取し、病理組織学的検査を実施した。

HP-5070 プラセボの各投与部位（8μL/4cm^2 及び 16μL/4cm^2）では、投与期間を通して皮膚反応が認められなかった。HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 の各投与部位（8μL/4cm^2 及び 16μL/4cm^2）で、非常に軽度の紅斑からはっきりした紅斑が観察されたが、反復投与による皮膚反応の増強はいずれの被験物質においても認められず、HP-5070-10 及び HP-5070-20 の各投与部位の皮膚反応は投与期間中に消失した。また、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20（8μL/4cm^2 及び 16μL/4cm^2）の皮膚反応スコアはいずれも 1.0 以下で推移しており、皮膚刺激性は軽度と判断した［最大スコア：HP-5070-5（8μL/4cm^2）：0.7、HP-5070-5（16μL/4cm^2）：0.7、HP-5070-10（8μL/4cm^2）：0.7、HP-5070-10（16μL/4cm^2）：0.7、HP-5070-20（8μL/4cm^2）：0.7、HP-5070-20（16μL/4cm^2）：1.0］。

その他の被験物質投与に関連する皮膚反応として、HP-5070-20 の投与部位（8μL/4cm^2 及び 16μL/4cm^2）において落屑が認められた。しかしながら、病理組織学的変化を伴っていない軽微なものであり、毒性学的な意義は低いと考えられた。

投与部位皮膚の病理組織学的検査では、HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 投与に関連する所見は認められなかった。

なお、一般状態、体重及び摂餌量では、いずれの動物においても異常は認められなかった。

以上のように、HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 は 8μL/4cm^2 及び 16μL/4cm^2 の投与量において累積刺激性が認められなかった。また、HP-5070 プラセボでは皮膚刺激が認められず、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 の皮膚刺激は軽度であった。

2.6.6.7.3 ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験

資料番号：4.2.3.6-3 概要表：2.6.7.16.3

Göttingen 系雄性ミニブタ（投与開始時 5 ヵ月齢、6 例／群）を用いた HP-5070 の 39 週間皮膚累積刺激性試験を実施した。HP-5070 プラセボ及び HP-5070-20 をミニブタの背部皮膚に 39 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間、同一部位、開放塗布、投与量：8μL/4cm^2 及び 16μL/4cm^2）し、皮膚累積刺激性を評価した。投与開始日から最終投与の翌日までの間、1 日 1 回、紅斑及び痂皮形成、浮腫形成並びにその他の皮膚反応について Draize 基準に従って投与部位を観察した。回復性を確認するために最終投与後 4 週間まで 1 日 1 回、回復群の投与部位を観察した。最終投与日翌日（主群 4 例）及び 4 週間の回復期間終了後（回復群 2 例）に投与部位及び無処置部位の皮膚を摘出・採取し、病理組織学的検査を実施した。

HP-5070 プラセボの各投与部位（8μL/4cm^2 及び 16μL/4cm^2）では、投与期間及び回復期間を通して皮膚反応は認められなかった。

HP-5070-20 の各投与部位（8μL/4cm^2 及び 16μL/4cm^2）で、非常に軽度の紅斑が投与 9 日目から投与 49 日目まで観察され、皮膚反応スコアは 1.0 以下で推移した。投与 50 日目以降では紅斑は認められなかった［最大スコア；HP-5070-20（8μL/4cm^2）：0.3、HP-5070-20（16μL/4cm^2）：0.8］。その他の皮膚反応として、投与 28 日目から投与 87 日目まで鱗屑が認められたが、投与 88 日目以降では鱗屑は認められなかった。回復期間中に皮膚反応は認められなかった。

病理組織学的検査では、被験物質投与に関連する所見として、主群の 1 例の HP-5070-20 の各投与部位（8μL/4cm^2 及び 16μL/4cm^2）で、表皮の軽微～軽度の局所的な細胞間浮腫、表皮の軽微な炎症性細胞浸潤、真皮の血管周囲の軽度の単球細胞の浸潤、真皮の軽度の炎症性細胞の浸潤、真皮の軽微～軽度のマクロファージの浸潤が認められたが、主群のその他の動物及び回復群の病理組織学的検査では被験物質投与に関連する所見は認められなかった。また、主群及び回復群のいずれの投与部位においても、前がん病変は認められなかった。

なお、一般状態、体重及び摂餌量について、投与期間中にいずれの動物にも被験物質投与による影響はみられなかった。

以上のように、HP-5070 プラセボは投与期間及び回復期間を通して皮膚反応を示さなかった。HP-5070-20 は皮膚累積刺激性を示したものの、投与初期の軽度の皮膚反応のみであったこと、主

群 1 例の軽微～軽度の病理組織学的所見のみであったことから、その累積刺激性は軽度と考えられた。

2.6.6.7.4 モルモット皮膚感作性試験

資料番号：4.2.3.6-4 概要表：2.6.7.16.4

Hartley 系雌性モルモット（投与開始時 5～6 週齢、10 例／群）を用いて HP-5070 の皮膚感作性試験を Buehler 法により実施した。試験群は、HP-5070 プラセボ感作群、HP-5070-5 感作群、HP-5070-10 感作群、HP-5070-20 感作群、非感作群及び陽性対照物質である DNCB 感作群とした。

非感作群、HP-5070 プラセボ感作群、HP-5070-10 感作群、HP-5070-20 感作群及びでは、惹起時に皮膚反応は観察されなかった。HP-5070-5 感作群では惹起処置終了後 24 時間及び 48 時間に 1 例で非常に軽度の紅斑が観察された。ただし、HP-5070-10 感作群及び HP-5070-20 感作群では皮膚反応は観察されず、皮膚反応の程度及び例数に用量相関性がみられないことから偶発的な所見と判断した。一方、DNCB 感作群では全例にはっきりした紅斑又は中等度ないし高度紅斑及び非常に軽度又は軽度の浮腫が観察され、皮膚感作性が示された。

なお、各試験物質に起因すると考えられる一般状態変化や体重変動は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下で、HP-5070-5、HP-5070-10、HP-5070-20 及び HP-5070 プラセボに皮膚感作性はないものと考えられた。

2.6.6.7.5 ウサギ眼刺激性試験

資料番号：4.2.3.6-5 概要表：2.6.7.16.5

JW 系雄性ウサギ（投与開始時 10 週齢、3 例／群）を用いて HP-5070 の眼刺激性試験を実施した。ウサギの右眼に HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 を 100μL 単回投与した。投与後 1 時間から 14 日までの眼刺激性反応を観察し、Draize の評価基準及び Kay & Calandra の眼粘膜刺激分級法に従って HP-5070 の眼刺激性を評価した。洗眼群では、投与後 30 秒に精製水により投与眼を洗浄した。

HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 の非洗眼群及び洗眼群ともに投与後 1 時間で最も強い眼刺激性反応が認められたが、時間経過に伴って眼刺激性反応は減弱した。また、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 の最大平均評点に違いがみられなかったが、薬物濃度が低くなるにつれて眼刺激性反応の消失が早い傾向がみられた。

その他の変化として、HP-5070-5、HP-5070-10、HP-5070-20 の非洗眼群及び洗眼群の全例並びに HP-5070 プラセボの非洗眼群 1 例において、角膜上皮の損傷が認められた。HP-5070-10 及び HP-5070-20 の非洗眼群及び洗眼群の全例で、投与後 1 時間において、被験物質の薬理作用と考えられる散瞳が認められたが、24 時間以降は消失していた。また、HP-5070-10 及び HP-5070-20 の非洗眼群の全例で投与後 96 時間から 14 日に角膜血管新生が認められた。

なお、各試験物質に起因すると考えられる一般状態変化や体重変動は認められなかった。

以上の結果から、非洗眼群の HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 の眼刺激性はそれぞれ「ごく軽度の刺激性あり」、「中等度の刺激性あり」、「中等度の刺激性あり」及び「強度の刺激性あり」に分類された。また、洗眼群の HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-

10 及び HP-5070-20 の眼刺激性はそれぞれ「ごく軽度の刺激性あり」、「軽度の刺激性あり」、「軽度の刺激性あり」及び「軽度の刺激性あり」に分類され、洗眼により眼刺激の程度が軽減する傾向がみられた。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 不純物の毒性試験

HP-5070 の加速試験の結果、「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の改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号）に記載されている安全性の確認が必要とされる閾値である 0.2%を超えた不純物は、ラット、イヌ及びヒトの主代謝物である PCHG のみであり、安全性に問題はないと判断し、新たな毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.9 考察及び結論

(1) HP-5070 の局所安全性について

HP-5070 の局所安全性を評価するために、ウサギ及びミニブタの背部皮膚の同一部位に HP-5070 を反復投与（開放塗布）した際の皮膚刺激性を評価した。臨床現場における投与量 1.9μL/cm^2［= 500μL（1 回あたりの使用量）÷[redacted]cm^2（01 試験の被験者の両手掌面積の平均値）］を考慮して、ウサギは臨床投与量とほぼ同用量の 8μL/4cm^2（2μL/cm^2）を、ミニブタは臨床投与量とほぼ同用量及び倍量の 8μL/4cm^2（2μL/cm^2）及び 16μL/4cm^2（4μL/cm^2）を投与量として設定した。

ウサギ 14 日間皮膚累積刺激性試験では、背部皮膚（健常皮膚及び損傷皮膚）に HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 を 1 日 1 回、14 日間反復経皮投与した。HP-5070 プラセボではほぼ皮膚反応は認められず、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 において皮膚累積刺激性が認められ、薬物濃度と相関して皮膚反応が増強していた［最大スコア（健常皮膚及び損傷皮膚の合計値）; HP-5070 プラセボ：0.7（投与 3 日目）、HP-5070-5：2.0（投与 3 日目）、HP-5070-10：2.7（投与 7 日目）、HP-5070-20：4.7（投与 7 日目）］。病理組織学的検査では軽微～軽度の所見［真皮の炎症性細胞浸潤、表皮肥厚、過角化及び痂皮形成（HP-5070-20 のみ）］が認められた。HP-5070-20 の病理組織学的検査では損傷皮膚でわずかに刺激性が強い傾向がみられたものの、肉眼観察及び他の濃度の製剤の病理組織学的検査では健常皮膚と損傷皮膚の反応性に違いは認められなかった。

ミニブタ 13 週間皮膚累積刺激性試験では、背部皮膚に HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 を 1 日 1 回、13 週間反復経皮投与した。投与量の違いによる皮膚刺激性の違いはなく、いずれの被験物質も皮膚反応スコア 1.0 以下で推移しており［最大スコア：HP-5070-5（8μL/4cm^2）:0.7、HP-5070-5（16μL/4cm^2）:0.7、HP-5070-10（8μL/4cm^2）:0.7、HP-5070-10（16μL/4cm^2）:0.7、HP-5070-20（8μL/4cm^2）：0.7、HP-5070-20（16μL/4cm^2）：1.0］、反復投与による皮膚反応の増強は認められなかった。被験物質投与に関連する病理組織学的変化は認められなかった。

ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験では、背部皮膚に HP-5070 プラセボ及び HP-5070-20 を 1 日 1 回、39 週間反復経皮投与した。HP-5070 プラセボでは皮膚反応が認められず、HP-5070-20 では非常に軽度の紅斑及び鱗屑が投与初期（紅斑：投与 9～49 日目、鱗屑：投与 28～87 日目）に認められたが、13 週試験と同様に皮膚反応スコアは 1.0 以下で推移していた［最大スコア ; HP-5070-

20（8μL/4cm^2）：0.3、HP-5070-20（16μL/4cm^2）：0.8］。病理組織学的検査では、主群の 1 例で軽微～軽度の所見（表皮の局所的な細胞間浮腫、表皮の炎症性細胞浸潤、真皮血管周囲の単球細胞浸潤、真皮の炎症性細胞浸潤、真皮のマクロファージ浸潤）が認められた。投与量に関連して皮膚反応がやや増強する傾向が認められた。主群 1 例で認められた真皮のマクロファージ浸潤は、一般にマクロファージは炎症誘発時に誘導されるとの報告 [1)]を考慮し、薬物に関連した炎症性の変化の一つと考えられた。また、これらの所見は回復群では認められず可逆性の軽微な変化と考えられた。

以上のように、HP-5070 はウサギで 2 週間の反復投与によりミニブタと比較してやや強い皮膚反応が認められたものの、ヒトと皮膚構造が近いミニブタ [2)]では 39 週間臨床用量の倍量（16μL/4cm^2）の投与条件下においても、認められた皮膚刺激性は軽度であった。このことから、本剤をヒトの適用部位（手掌）に長期間反復投与した場合の皮膚刺激性の懸念は低いと判断した。

また、モルモット皮膚感作性試験では、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 はいずれも皮膚感作性を示さなかった。なお、本剤の有効成分であるオキシブチニン塩酸塩は、太陽光の波長（290～700nm）に吸収ピークがなく、モル吸光係数が 1000（L/mol/cm）を下回ることから、「医薬品の光安全性ガイドラインについて（平成 26 年 5 月 21 日付け薬食審査発第 0521 第 1 号）」に従い、光毒性及び光感作性に関する非臨床試験は実施しなかった。

また、ウサギを用いた眼刺激性試験では、非洗眼群の HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 はそれぞれ「ごく軽度の刺激性あり」、「中等度の刺激性あり」、「中等度の刺激性あり」及び「強度の刺激性あり」に分類された。また、洗眼群の HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 はそれぞれ「ごく軽度の刺激性あり」、「軽度の刺激性あり」、「軽度の刺激性あり」及び「軽度の刺激性あり」に分類され、洗眼により眼刺激の程度が軽減する傾向がみられた。このことから、本剤は眼刺激性を有しており、本剤適用中は眼に触れないように注意し、本剤を投与した手で眼に触れた際にはすぐに眼を洗うことが有効であると考えられた。

(2) HP-5070 の全身性安全性について

HP-5070-20 をヒトに投与した際のオキシブチニンの全身曝露量は「定常状態での血漿中濃度：23.9ng/mL（05 試験の 52 週までの全時点における平均値、2.7.2.2.2.2.2 参照）、定常状態での推定 $AUC_{0\text{-}24}$：574ng·h/mL（＝23.9×24）」であり、オキシブチニン塩酸塩を有効成分とする既承認薬である経皮吸収型製剤 NT のラット（2～13 週）及びイヌ（2～39 週）を用いた反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量と同程度又は下回っていた（表 2.6.6.9-1）。このことから、本剤の全身性の安全性リスクは低いと考えられた。

表 2.6.6.9-1　NT の反復経皮投与毒性試験における血漿中オキシブチニン曝露量と HP-5070 をヒトに投与したときの血漿中オキシブチニン曝露量の比較

動物種	TK 測定時点	無毒性量	曝露量		曝露量比（倍）[a)]	
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	C_{max}	AUC_{0-24}
ラット	2 週	雄：< 13.0mg/body/d (< 62.7mg/kg/d)	206	3368	8.7	5.9
		雌：< 10.3mg/body/d (< 66.9mg/kg/d)	171	2687	7.2	4.7
	4 週	雄：31.5mg/kg/d	88.9	1315	3.7	2.3
		雌：31.5mg/kg/d	70.5	1134	3.0	2.0
	13 週	雄：31.5mg/kg/d	92.3	1491	3.9	2.6
		雌：31.5mg/kg/d	78.5	1287	3.3	2.3
イヌ	2 週	雄：220.5mg/body/d (30.1mg/kg/d)	132	2679	5.5	4.7
		雌：220.5mg/body/d (32.1mg/kg/d)	165	3178	6.9	5.6
	4 週	雄：31.5mg/kg/d	50.4	1058	2.1	1.9
		雌：31.5mg/kg/d	43.5	816	1.8	1.4
	13 週	雄：31.5mg/kg/d	69.7	1484	2.9	2.6
		雌：15.75mg/kg/d	27.4	584	1.2	1.0
	39 週	雄：7.875mg/kg/d	23.6	498	1.0	0.9
		雌：15.75mg/kg/d	49.4	1050	2.1	1.8

a：　HP-5070-20 をヒトに投与したときの血漿中オキシブチニン曝露量［定常状態での血漿中濃度：23.9ng/mL（05 試験の 52 週までの全時点における平均値）、定常状態での推定 AUC_{0-24}：574ng·h/mL（= 23.9 × 24）］との比較

(3)　HP-5070 の生殖発生毒性について

HP-5070-20 をヒトに投与した際のオキシブチニンの曝露量は「定常状態での平均血漿中濃度：23.9ng/mL（05 試験の 52 週までの全時点における平均値、2.7.2.2.2.2.2 参照）、推定 AUC_{0-24}：574ng·h/mL（= 23.9 × 24）」である。NT の生殖発生毒性試験の無毒性量における曝露量及び本剤をヒトに投与した際の曝露量比を表 2.6.6.9-2 に示す。NT のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に対する無毒性量における曝露量は本剤の推定曝露量をわずかに下回ったが、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、本剤の推定曝露量を上回る曝露量において、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に対する無毒性量が得られている。なお、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、TK は実施していないが、同投与量で実施したラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における妊娠動物の曝露量を考慮し、当該試験においても、本剤の推定曝露量を上回る条件下で無毒性量が確認されたと考えた。以上より、本剤をヒトに投与した際の生殖発生毒性リスクは低いと考えられた。

表 2.6.6.9-2　NT の生殖発生毒性試験における血漿中オキシブチニン曝露量と HP-5070 をヒトに投与したときの血漿中オキシブチニン曝露量の比較

試験項目	動物種	無毒性量	無毒性量における曝露量		曝露量比 (倍) [a)]	
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	C_{max}	AUC_{0-24}
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット	(親動物の生殖機能) 21mg/kg/d	雄：68.7 雌：51.4	雄：1127 雌：1004	雄：2.9 雌：2.2	雄：2.0 雌：1.8
		(初期胚発生) 63mg/kg/d	雄：168 雌：151	雄：3140 雌：2818	雄：6.3 雌：7.0	雄：5.5 雌：5.0
胚・胎児発生に関する試験	ラット	(母動物の生殖機能、胚・胎児発生) 63mg/kg/d	136	2440	5.7	4.3
	ウサギ	(母動物の生殖機能、胚・胎児発生) 33.6mg/kg/d	25.9	454	1.1	0.8
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット	(母動物の生殖機能、胚・出生児) 63mg/kg/d	-	-	-	-

a：　HP-5070-20 をヒトに投与したときの血漿中オキシブチニン曝露量［定常状態での血漿中濃度：23.9ng/mL（05 試験の 52 週までの全時点における平均値）、定常状態での推定 AUC_{0-24}：574ng·h/mL（= 23.9 × 24）］との比較

(4)　HP-5070 の皮膚発がん性について

本剤の申請区分は新効能及び新剤形であり、製造販売承認申請に際してがん原性に関する資料は不要であるが、HP-5070-20 の製剤中薬物濃度（20%）は既承認の経皮吸収型製剤の NT（[redacted]%）を上回っていることから、本剤の皮膚がん原性のリスクについて考察した。

皮膚発がんには、角質層に触れている薬物濃度ではなく、発がんのイベントが生じる表皮層（顆粒層、有棘層及び基底層）を通過する薬物量（皮膚曝露量）が関与すると考えられる。皮膚曝露量について、表 2.6.6.9-3 に示すとおり、HP-5070-20 及び NT の全身曝露量、投与面積及び全身クリアランスより算出した HP-5070-20 のヒトにおける単位面積あたりの経皮吸収量は NT の[redacted]倍（HP-5070-20：[redacted]μg/cm^2、NT：125μg/cm^2）であり、NT を下回った。なお、NT は 2013 年に国内で承認されてから面積変更等の一変申請承認までの期間において皮膚発がんに関連する有害事象報告はなく [3)]、2020 年 11 月 16 日に再審査報告を終了している [4)]。また、欧米で既承認のオキシブチニンを有効成分とする経皮吸収型製剤 Oxytrol［米国：2003 年承認、EU：2004 年承認、単位面積当たりのオキシブチニン投与量：0.92mg/cm^2（本剤の単位面積あたりの投与量を 2.7 倍上回る）］についても、Label で皮膚の発がん性が疑われる報告・注意喚起はされていない [5)]。

さらに、オキシブチニンは *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験で遺伝毒性陰性と報告されており [6)]、ラットの経口投与による 2 年間がん原性試験で皮膚を含めた全身臓器に発がん性を示唆する変化は認められていない [7)]。また、NT のイヌ 39 週間反復経皮投与毒性試験 [8)]及び本剤のミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験の病理組織学的検査で投与部位皮膚に前がん病変は認められておらず、局所がん原性が懸念される結果は得られていない。

以上のように、本剤投与時のオキシブチニン皮膚曝露量は皮膚発がん性に関連する副作用報告の認められていない既承認製剤である NT を下回り、本剤の皮膚がん原性リスクは NT より低い

と考えられること、非臨床試験において局所がん原性が懸念される結果が得られていないことを踏まえると、本剤の皮膚がん原性の懸念は低いと考えられた。

表 2.6.6.9-3　ヒトに HP-5070-20 及び NT を単回投与したときの
オキシブチニン皮膚曝露量（単位面積あたりの経皮吸収量）の推定値

項目	HP-5070-20	NT
製剤中濃度(%)	20	[redacted]
投与面積(cm^2)	[redacted] a)	35
投与量(mg) b)	87.1	66.7
単位面積当たりの投与量(mg/cm^2) b)	[redacted]	1.9
全身曝露量、$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	468 c)	128 d)
全身クリアランス(L/h/body) e)	34.1	34.1
経皮吸収量(μg) f)	15959	4365
単位面積あたりの経皮吸収量($\mu g/cm^2$) g)	[redacted]	125

a： 01 試験の被験者（健康成人）の両手掌面積の平均値
b： オキシブチニンとして
c： 01 試験 Part2 の HP-5070-20 手掌部 8 時間単回投与時のオキシブチニンの $AUC_{0\text{-}inf}$（ng·h/mL）
d： 01 試験 Part1 の NT 下腹部 24 時間単回投与時のオキシブチニンの $AUC_{0\text{-}inf}$（ng·h/mL）
e： オキシブチニン静脈内投与時の全身クリアランス [9)]
f： 経皮吸収量（μg） ＝ 全身曝露量（ng·h/mL） × 全身クリアランス（L/h/body）
g： 単位面積あたりの経皮吸収量（$\mu g/cm^2$） ＝ 経皮吸収量（μg） ÷ 投与面積（cm^2）

(5) 結論

HP-5070 について、全身性及び局所の安全性に懸念のある結果は認められず、本剤の臨床使用においても安全性は担保されると考えられた。なお、ウサギ眼刺激性試験より本剤は眼刺激性を有しており、本剤適用中は眼にふれないように注意し、薬物を投与した手で眼に触れた際にはすぐに眼を洗うことが有効であると考えられた。

2.6.6.10 図表

本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献

1) 内藤　眞. 第 11 章 真皮マクロファージ. In: 玉置邦彦, 塩原哲夫, 編集. 皮膚免疫ハンドブック. 改訂 2 版. 中外医学社; 2005. p. 88-95.
2) Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ Jr, Frazier KS. Swine as Models in Biomedical Research and Toxicology Testing. Vet Pathol. 2012; 49: 344-56.
3) 久光製薬株式会社社内資料. ネオキシテープの市販後がん原性情報. 2019.
4) ネオキシテープ 73.5mg 再審査報告書. 令和 2 年 11 月.
5) Oxytrol NDA 21-351 Final Labeling approved on 10/24/2017.
6) 岩田寿雄, 国場節子, 山口和政, 有賀文彦, 平松保造. Oxybutynin Hydrochloride の変異原性試験. 薬理と治療 1985; 13: 6637-43.
7) Ditropan (Oxybutynin chloride tablets), Review Document (NDA 17-577), 1975.

8) 久光製薬株式会社社内資料. 39-week repeated dose percutaneous toxicity study of HOB-294 in dogs and subsequent 4-week recovery study（試験番号：[redacted]0069）. 20[redacted].

9) Douchamps J, Derenne F, Stockis A, Gangji D, Juvent M, Herchuelz A. The pharmacokinetics of oxybutynin in man. Eur J Clin Pharmacol. 1988; 35: 515-20.

アポハイドローション20%

2.6.7

毒性試験概要表

久光製薬株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 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 3
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 3
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロットごと）一覧 3
2.6.7.5 単回投与毒性試験 4
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 4
2.6.7.7 反復投与毒性試験 4
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 4
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 4
2.6.7.10 がん原性試験 4
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 4
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 5
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 5
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 5
2.6.7.15 新生児を用いた試験 5
2.6.7.16 局所刺激性試験 6
2.6.7.16.1 ウサギ 14 日間皮膚累積刺激性試験 6
2.6.7.16.2 ミニブタ 13 週間皮膚累積刺激性試験 8
2.6.7.16.3 ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験 10
2.6.7.16.4 モルモット皮膚感作性試験 12
2.6.7.16.5 ウサギ眼刺激性試験 14
2.6.7.17 その他の毒性試験 16

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：オキシブチニン塩酸塩

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所 資料番号
局所刺激性試験								
皮膚累積刺激性試験	ウサギ／JW	経皮（開放塗布）	14 日間	投与量：8μL/site 投与面積：4cm^2	適	[redacted]	[redacted]4889	4.2.3.6-1
皮膚累積刺激性試験	ミニブタ／Göttingen	経皮（開放塗布）	13 週間	投与量：8μL/site、16μL/site 投与面積：4cm^2	適	[redacted]	[redacted]0575	4.2.3.6-2
皮膚累積刺激性試験	ミニブタ／Göttingen	経皮（開放塗布）	39 週間＋4 週間回復	投与量：8μL/site、16μL/site 投与面積：4cm^2	適	[redacted]	[redacted]0008	4.2.3.6-3
皮膚感作性試験	モルモット／Hartley	経皮（閉塞）	感作：6 時間 ×3 日間 惹起：6 時間	投与量：200μL/site 投与面積：4cm^2	適	[redacted]	[redacted]4890	4.2.3.6-4
眼刺激性試験	ウサギ／JW	点眼	単回	投与量：100μL/site	適	[redacted]	[redacted]0271	4.2.3.6-5

[redacted]、[redacted]

[redacted]、[redacted]

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

該当する試験を実施しなかった。

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

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロットごと）一覧

被験物質：オキシブチニン塩酸塩

HP-5070-5、HP-5070-10、HP-5070-20 を用いた試験

製剤			試験番号	試験の種類
製剤名	ロット番号	純度 (%)		
CTD 中の表記	申請規格：	[redacted]～[redacted]%	―	―
HP-5070-5	[redacted]	[redacted]%	[redacted]4889	ウサギ 14 日間皮膚累積刺激性試験
		[redacted]%	[redacted]0575	ミニブタ 13 週皮膚累積刺激性試験
		[redacted]%	[redacted]4890	モルモット皮膚感作性試験
		[redacted]%	[redacted]0271	ウサギ眼刺激性試験
HP-5070-10		[redacted]%	[redacted]4889	ウサギ 14 日間皮膚累積刺激性試験
		[redacted]%	[redacted]0575	ミニブタ 13 週皮膚累積刺激性試験
		[redacted]%	[redacted]4890	モルモット皮膚感作性試験
		[redacted]%	[redacted]0271	ウサギ眼刺激性試験
HP-5070-20		[redacted]%	[redacted]4889	ウサギ 14 日間皮膚累積刺激性試験
		[redacted]%	[redacted]0575	ミニブタ 13 週皮膚累積刺激性試験
		[redacted]%	[redacted]0008	ミニブタ 39 週皮膚累積刺激性試験
		[redacted]%	[redacted]4890	モルモット皮膚感作性試験
		[redacted]%	[redacted]0271	ウサギ眼刺激性試験

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.7 反復投与毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.10 がん原性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験を実施しなかった。

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

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当する試験を実施しなかった。

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

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.16 局所刺激性試験

2.6.7.16.1 ウサギ 14 日間皮膚累積刺激性試験

報告書の題名：A 14-day cumulative skin irritation study of HP-5070 in rabbits

被験物質：オキシブチニン塩酸塩

動物種／系統：ウサギ／JW　　投与期間：14 日間　　試験番号：[redacted]4889

投与開始週齢：24 週齢　　投与方法：経皮（開放塗布）　　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：溶液　　GLP 適用：適

特記事項：投与には HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 を使用し、背部皮膚（同一部位）に 1 日 1 回 24 時間、14 日間反復投与した。紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成を Draize 基準 [a]に従って判定した。

皮膚刺激性：HP-5070 プラセボ：皮膚累積刺激性なし、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20：薬物濃度と相関した皮膚累積刺激性あり。

投与群		HP-5070 プラセボ			HP-5070-5			HP-5070-10			HP-5070-20		
投与量		8μL/4cm^2											
性別及び動物数		雌：6[b]											
一般状態		—											
体重		—											
適用部位 [c]		健常皮膚	損傷皮膚	合計	健常皮膚	損傷皮膚	合計	健常皮膚	損傷皮膚	合計	健常皮膚	損傷皮膚	合計
平均評点 [d]	投与 1 日目 [e]	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.7	1.0	0.3	0.7	1.0
	投与 2 日目	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	1.0	0.7	1.0	1.7	0.7	0.8	1.5
	投与 3 日目	0 3	0.3	0.7	0.8	1.2	2.0	0.7	0.8	1 5	0.7	1.3	2.0
	投与 4 日目	0.0	0.0	0.0	0.5	0.7	1.2	0.3	0.3	0.7	1.2	1.3	2.5
	投与 5 日目	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	1.0	0.7	0.7	1 3	1.3	1.7	3.0
	投与 6 日目	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3	0.7	1.0	1.0	2.0	1.8	2.3	4.2
	投与 7 日目	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	1.0	1.3	1.3	2.7	2.2	2.5	4.7
	投与 8 日目	0.0	0.0	0.0	0.5	0.2	0.7	1.0	1.2	2 2	1.5	2.0	3.5
	投与 9 日目	0.0	0.0	0.0	0.3	0.2	0.5	0.8	0.8	1.7	1.3	1.8	3.2
	投与 10 日目	0.0	0.0	0.0	0.3	0.2	0.5	0.8	0.8	1.7	1.2	1.3	2.5
	投与 11 日目	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	1.0	0.7	0.5	1 2	1.2	1.5	2.7
	投与 12 日目	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	1.0	0.7	0.5	1 2	1.3	1.5	2.8
	投与 13 日目	0.0	0.0	0.0	0.5	0.3	0.8	0.8	0.5	1 3	1.3	1.3	2.7
	投与 14 日目	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3	0.7	0.7	0.7	1 3	1.3	1.5	2.8
最大スコア		0 3	0.3	0.7	0.8	1.2	2.0	1.3	1.3	2.7	2.2	2.5	4.7

2.6.7.16.1 ウサギ 14 日間皮膚累積刺激性試験（続き） 試験番号：[redacted]4889

投与群		HP-5070 プラセボ		HP-5070-5		HP-5070-10		HP-5070-20	
		健常皮膚	損傷皮膚	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	真皮の炎症性細胞浸潤								
	軽微	0	0	2	2	5	5	4	2
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	3
	表皮の肥厚								
	軽微	1	1	2	5	5	6	5	3
	軽度	0	0	1	0	1	0	1	3
	過角化								
	軽微	0	0	5	3	5	5	5	5
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
	痂皮形成								
	軽微	0	0	0	0	0	0	0	3
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0

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

b：投与は 8 例を用いて開始したが、2 例で投与期間中投与部位に発毛が認められたことから、これらの動物は除外し、皮膚反応は 6 例で評価した。

c：ウサギ背部に投与区画を 2 列 4 段の 8 箇所設けた。健常皮膚と損傷皮膚（23G 注射針で井桁状に傷を作製）の 2 箇所に HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 をそれぞれ投与した。

d：平均評点は、各群の各個体の評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を合計し、群動物数で除した値。

e：初回投与日翌日

—：特記すべき所見なし

2.6.7.16.2 ミニブタ 13 週間皮膚累積刺激性試験

報告書の題名：A cumulative skin irritation study of HP-5070 in minipigs

被験物質：オキシブチニン塩酸塩

動物種／系統：ミニブタ／Göttingen　　投与期間：13 週間　　試験番号：[redacted]0575

投与開始月齢：5 ヵ月齢　　投与方法：経皮（開放塗布）　　CTD における記載箇所：4.2.3.6-2

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

特記事項：投与には HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 を使用し、背部皮膚（同一部位）に 1 日 1 回 24 時間、13 週間反復投与した。紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成を Draize 基準 [a]に従って判定した。

皮膚刺激性：皮膚累積刺激性なし。

投与群		HP-5070 プラセボ		HP-5070-5		HP-5070-10		HP-5070-20	
性別及び動物数		雄：3							
一般状態		—							
体重		—							
摂餌量		—							
投与量		8μL/4cm^2	16μL/4cm^2	8μL/4cm^2	16μL/4cm^2	8μL/4cm^2	16μL/4cm^2	8μL/4cm^2	16μL/4cm^2
平均評点 [b]	投与 7 日目	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	投与 14 日目	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7
	投与 21 日目	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3	0.7	0.7
	投与 28 日目	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3	0.7	0.7
	投与 35 日目	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	0.7	0.7
	投与 42 日目	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	0.7	0.7
	投与 49 日目	0.0	0.0	0.3	0.3	0.0	0.0	0.7	0.7
	投与 56 日目	0.0	0.0	0.3	0.3	0.0	0.0	0.7	0.7
	投与 63 日目	0.0	0.0	0.3	0.3	0.0	0.0	0.7	0.7
	投与 70 日目	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.3	0.7
	投与 77 日目	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.3	0.7
	投与 84 日目	0.0	0.0	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
	投与 91 日目	0.0	0.0	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
最大スコア		0.0	0.0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	1.0
その他の所見		—	—	—	—	—	—	落屑	落屑
病理組織学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—

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

b：平均評点は、各群の各個体の評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を合計し、群動物数で除した値。

―：特記すべき所見なし

2.6.7.16.3 ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験

報告書の題名：A 39-week repeated dose percutaneous cumulative skin irritation study of HP-5070 in minipigs with a 4-week recovery period

被験物質：オキシブチニン塩酸塩

動物種／系統：ミニブタ／Göttingen　投与期間：39 週間（休薬期間：4 週間）　試験番号：[redacted]0008

投与開始月齢：5 ヵ月齢　投与方法：経皮（開放塗布）　CTD における記載箇所：4.2.3.6-3

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

特記事項：投与には HP-5070 プラセボ及び HP-5070-20 を使用し、背部皮膚（同一部位）に 1 日 1 回 24 時間、39 週間反復投与した。回復群 2 例はその後 4 週間経過観察を行った。紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成を Draize 基準 [a]に従って判定した。

皮膚刺激性：HP-5070 プラセボ：皮膚累積刺激性なし、HP-5070-20：軽度の皮膚累積刺激性あり。

投与群		HP-5070 プラセボ		HP-5070-20	
性別及び動物数		雄：6（主群：4、回復群：2）			
一般状態		—			
体重		—			
摂餌量		—			
投与量		8μL/4cm^2	16μL/4cm^2	8μL/4cm^2	16μL/4cm^2
平均評点（主群）[b]	投与 7 日目	0.0	0.0	0.0	0.0
	投与 14 日目	0.0	0.0	0.0	0.5
	投与 21 日目	0.0	0.0	0.2	0.8
	投与 28 日目	0.0	0.0	0.0	0.3
	投与 35 日目	0.0	0.0	0.2	0.2
	投与 42 日目	0.0	0.0	0.3	0.2
	投与 49 日目	0.0	0.0	0.0	0.2
	投与 56～274 日目	0.0	0.0	0.0	0.0
平均評点（回復群）	休薬 1～29 日目	0.0	0.0	0.0	0.0
最大スコア		0.0	0.0	0.3	0.8
その他の所見		—	—	鱗屑（投与 36～58 日目）	鱗屑（投与 28～87 日目）

2.6.7.16.3 ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験（続き） 試験番号：[redacted]0008

投与群		HP-5070 プラセボ		HP-5070-20	
		8μL/4cm^2	16μL/4cm^2	8μL/4cm^2	16μL/4cm^2
病理組織学的検査（主群）	表皮の局所的な細胞間浮腫				
	軽微	0	0	1	0
	軽度	0	0	0	1
	表皮の炎症性細胞浸潤				
	軽微	0	0	1	1
	真皮の血管周囲の単球細胞の浸潤				
	軽度	0	0	1	1
	真皮の炎症性細胞の浸潤				
	軽度	0	0	1	1
	真皮のマクロファージの浸潤				
	軽微	0	0	1	0
	軽度	0	0	0	1
病理組織学的検査（回復群）		—	—	—	—

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

b：平均評点は、各群の各個体の評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を合計し、群動物数で除して算出した。

—：特記すべき所見なし

2.6.7.16.4 モルモット皮膚感作性試験

報告書の題名：A skin sensitization study of HP-5070 in guinea pigs (Buehler Test)

被験物質：オキシブチニン塩酸塩

動物種／系統：モルモット／Hartley

投与期間：感作：6 時間 × 3 日間

試験番号：[redacted]4890

投与開始週齢：5～6 週齢

惹起：6 時間

CTD における記載箇所：4.2.3.6-4

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与方法：経皮（閉塞）

GLP 適用：適

溶媒／投与形態：溶液（200μL/4cm^2）

特記事項：投与には HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 を使用し、紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成について Draize 基準 [a)]に従って判定した。

皮膚感作性：陰性

投与群		HP-5070 プラセボ	HP-5070-5	HP-5070-10	HP-5070-20	陽性対照物質（DNCB）[b)]	非感作 1			非感作 2	
性別及び動物数		雌：10	雌：10	雌：10	雌：10	雌：10	雌：10			雌：10	
一般状態		—	—	—	—	—	—			—	
体重		—	—	—	—	—	—			—	
感作物質		HP-5070 プラセボ	HP-5070-5	HP-5070-10	HP-5070-20	1w/v% DNCB	擬処置 [c)]	擬処置 [c)]	擬処置 [c)]	擬処置 [c)]	擬処置 [c)]
惹起物質		HP-5070 プラセボ	HP-5070-5	HP-5070-10	HP-5070-20	0.25w/v% DNCB	HP-5070 プラセボ	HP-5070-5	HP-5070-10	HP-5070-20	0.25w/v% DNCB
平均評点 [d)]	惹起処置後 24 時間	0.0	0.1	0.0	0.0	4.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	惹起処置後 48 時間	0.0	0.1	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
皮膚感作性評価 [e)]		HP-5070 プラセボ及び HP-5070 の皮膚感作性は陰性と判断した。									

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

b：1 及び 0.25w/v% DNCB（媒体：エタノール）を陽性対照物質として用いた。

c：2cm × 2cm のリント布パッチを適用した。

d：平均評点は、各群の惹起処置後の各個体の評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を合計し、群動物数で除して算出した。

e：非感作群及び感作群の皮膚反応をもとに皮膚感作性を評価した。

―：特記すべき所見なし

2.6.7.16.5 ウサギ眼刺激性試験

報告書の題名：An ocular irritation study of HP-5070 in rabbits

被験物質：オキシブチニン塩酸塩

動物種／系統：ウサギ／JW　　投与期間：単回　　試験番号：[redacted]0271

投与開始週齢：10 週齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：4.2.3.6-5

投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：点眼　　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：溶液（100μL/右眼）

特記事項：投与には HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 を使用し、Draize の評価基準及び Kay & Calandra の眼粘膜刺激分級法に従って眼刺激性を評価した。

眼刺激性：HP-5070 は非洗眼群で中等度～強度の眼刺激性を認め、洗眼群では眼刺激性が軽減した。HP-5070 プラセボは非洗眼群／洗眼群でごく軽度の刺激性を示した。

投与群		HP-5070 プラセボ		HP-5070-5		HP-5070-10		HP-5070-20	
性別及び動物数		雄：3		雄：3		雄：3		雄：3	
一般状態		—		—		—		—	
体重		—		—		—		—	
投与条件		非洗眼群	洗眼群	非洗眼群	洗眼群	非洗眼群	洗眼群	非洗眼群	洗眼群
平均評点 [a]	1 時間後 [b]	8.0	6.0	33.0	11.0	33.0 [d]	11.0 [d]	33.0 [d]	11.0 [d]
	24 時間後	2.0 [e]	0.0	29.0 [e]	7.0 [e]	29.0 [e]	7.0 [e]	29.0 [e]	7.0 [e]
	48 時間後	0.0	0.0	19.0 [e]	2.0 [e]	19.0 [e]	2.0 [e]	19.0 [e]	7.0 [e]
	72 時間後	0.0	0.0	9.0 [e]	0.0 [e]	19.0 [e]	0.0 [e]	19.0 [e]	2.0 [e]
	96 時間後	0.0	0.0	7.0 [e]	0.0 [e]	19.0 [e], [f]	0.0 [e]	19.0 [e], [f]	2.0 [e]
	7 日後	0.0	0.0	2.0 [e]	0.0	12.0 [e], [f]	0.0	17.0 [e], [f]	0.0 [e]
	10 日後	0.0	0.0	0.0	0.0	7.0 [e], [f]	0.0	12.0 [e], [f]	0.0
	14 日後	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0 [e], [f]	0.0	12.0 [e], [f]	0.0
	最大スコア	8.0	6.0	33.0	11.0	33.0	11.0	33.0	11.0
眼刺激性評価 [c]		ごく軽度の刺激性あり	ごく軽度の刺激性あり	中等度の刺激性あり	軽度の刺激性あり	中等度の刺激性あり	軽度の刺激性あり	強度の刺激性あり	軽度の刺激性あり

a：角膜：A:混濁の程度（評点：0～4）、B:面積（評点：0～4）、虹彩：C:状態（評点：0～2）結膜：D:発赤（評点：0～3）、E:浮腫（評点：0～4）、F:流出物（評点：0～3）

合計評点 ＝(A × B × 5) + (C × 5) + [(D + E + F) × 2]、最大評点 ＝110

平均評点 ＝ 合計評点の総和/動物数

b：投与後の時間

c：平均合計評点の最大スコア（X）が、0.0 ≤ X < 0.5 を刺激性なし、0.5 ≤ X < 2.5 を実際上刺激性なし、2.5 ≤ X < 15 をごく軽度の刺激性あり、15 ≤ X < 25 を軽度の刺激性あり、25 ≤ X < 50 を中等度の刺激性あり、50 ≤ X < 80 を強度の刺激性あり、80 ≤ X < 100 を極度の刺激性あり、100 ≤ X ≤ 110 を最大の刺激性ありとして判定した。なお、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 の洗眼群及び HP-5070-20 の非洗眼群については、Kay & Calandra の眼粘膜刺激分級法（ステップ 3）に従い、ランクを 1 レベル上げた。

d：散瞳

e：角膜上皮の損傷

f：角膜血管新生

—：特記すべき所見なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

該当する試験を実施しなかった。