タルグレチンカプセル 75 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.4　薬物動態試験の概要文

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.1.1 分析法 6
2.6.4.1.2 吸収 6
2.6.4.1.3 分布 7
2.6.4.1.4 代謝 7
2.6.4.1.5 排泄 8
2.6.4.2 分析法（被験物質と定量法） 8
2.6.4.2.1 被験物質 8
2.6.4.2.1.1 非標識化合物 8
2.6.4.2.1.2 標識化合物 8
2.6.4.2.2 投与方法及び試料採取 9
2.6.4.2.3 定量法 9
2.6.4.2.3.1 血漿中ベキサロテンの定量分析法 9
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.3.1 単回投与時のバイオアベイラビリティ（BA）及び血漿中濃度 10
2.6.4.3.2 反復投与時の血漿中濃度 11
2.6.4.3.3 線形性 13
2.6.4.3.4 食餌の影響 16
2.6.4.3.5 微粉化製剤に関する検討 17
2.6.4.4 分布 19
2.6.4.4.1 臓器・組織内濃度 19
2.6.4.4.2 血漿蛋白結合 22
2.6.4.4.3 胎盤通過試験及び乳汁中移行 22
2.6.4.4.4 その他の分布試験 22
2.6.4.5 代謝 24
2.6.4.5.1 代謝経路 24
2.6.4.5.2 代謝物 24
2.6.4.5.2.1 ラット及びイヌでの *in vitro* 代謝産物 24
2.6.4.5.2.2 ラット及びイヌでの血漿中及び胆汁中代謝物 24
2.6.4.5.2.3 ラット及びイヌでの代謝物プロファイル 25
2.6.4.5.3 CYP 分子種の同定 27
2.6.4.5.4 CYP 阻害 28
2.6.4.5.5 ヒト初代肝細胞における CYP 誘導 29
2.6.4.5.6 ラットにおける薬物代謝酵素誘導 30

2.6.4.6 排泄.....31
2.6.4.6.1 尿及び糞への排泄.....31
2.6.4.6.2 乳汁排泄.....32
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用.....32
2.6.4.8 その他の薬物動態試験.....32
2.6.4.9 考察及び結論.....33
2.6.4.9.1 吸収.....33
2.6.4.9.2 分布.....33
2.6.4.9.3 代謝.....34
2.6.4.9.4 排泄.....35
2.6.4.10 図表.....35
2.6.4.11 参考文献.....35

略号一覧

略号	略していない表現(英語)	略していない表現(日本語)
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from time-zero to 24 hours postdose	投与時から投与後24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration versus time curve from time-zero to infinity	投与時から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BHA	Butyl hydroxyanisole	ブチルヒドロキシアニソール
BLQ	Below the limit of quantification	定量下限未満
C_{max}	Maximum drug concentration	最高薬物濃度
CMC	Carboxymethyl cellulose	カルボキシメチルセルロース
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルフォキシド
ESI	Electrospray ionization	エレクトロスプレーイオン化
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma	頭頸部扁平上皮癌
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC50	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ki	Coefficient of inhibition	阻害定数
LC/MS/MS	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LSC	Liquid scintillation count	液体シンチレーション計数
LSD	Least Significant Difference	(Fisher の)最小有意差検定
Ms	Microsome	ミクロソーム
MS	Mass spectrometry	質量分析
3-MC	3-Methylcholanthrene	3-メチルコラントレン
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PVP	Povidone	ポビドン
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
t_{max}	Time taken to reach maximum drug concentration	最高薬物濃度到達時間
Tween 20	Polyoxyethylene (20)sorbitan mono laurate	ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート
Tween 80	Polysorbate 80	ポリソルベート 80
UV	Ultra violet	紫外線
v/v	Volume per volume	容積比
w/v	Weight per volume	重量/容積比

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ベキサロテンの薬物動態試験の要約を以下に示す。

		成績		備考
	項目	ラット	イヌ	
吸収	血漿中濃度：単回 t_{max}(h)	2.7±1.2(♂) 2.5±1.3(♀)	1.63±0.74(♀)	・非標識体の結果 ・投与量：100 mg/kg(ラット)、25 mg/kg(イヌ) ・BA：用量換算 AUC(経口／静脈内)比 ・線形性：ほぼ用量に比例して AUC は増加 ・AUC に対する食餌の影響は、ほとんど認められなかった
	C_{max}(μM)	8.69±0.165(♂) 11.6±2.14(♀)	35.5±8.4(♀)	
	AUC (μM･h)	88.7±33.6(♂) 232±145(♀)	140±38.9 (♀)	
	BA[1)](%)	28.7±14.2(♂) 41.0±25.8(♀)	36.7±5.41(♀)	
分布	組織内濃度：単回	消化管＞肝臓＞副腎～膵臓＞腎臓＞白色脂肪＞リンパ節＞心臓～脾臓＞肺～顎下腺＞血漿＞精巣上体＞脳＞精巣＞全血＞大動脈＞皮膚＞骨格筋＞胸腺＞前立腺（♂） 消化管＞肝臓＞肺＞副腎＞腎臓＞膵臓＞白色脂肪～大動脈～心臓＞リンパ節＞顎下腺＞卵巣＞脾臓＞脳＞血漿＞子宮＞皮膚～胸腺＞全血＞骨格筋（♀）	---[2)]	・投与後 4 時間（血漿中 ^{14}C 濃度のピーク時点)の結果 ・総 ^{14}C ・残留性：なし ・胎児への移行性：妊娠中又は妊娠可能性がある女性へは投与禁忌のため、検討せず
	血漿蛋白結合	99.9%	100.0%	・*in vitro* (1～100 μM) ・ヒト：99.8-99.9% 、*in vitro*、(0.005～5 μg/mL)
代謝	主な代謝物	未変化体＞6-/7-水酸化体＞6-/7-オキソ体	未変化体＞6-/7-水酸化体＞6-/7-オキソ体	・経口投与時の血漿中濃度推移 ・ヒト主要代謝酵素(*in vitro*)：CYP3A4 ・抱合体：グルクロン酸、タウリン、硫酸抱合体を生成
排泄	排泄物(% of dose) 尿	[0–48 時間] 0.14±0.02(♂) 0.59±0.14(♀)	[0–48 時間] 0.036±0.055(♀)	・経口投与 ・総 ^{14}C
	糞	91.1±16.2(♂) 108.6±1.1(♀)		
薬物相互作用	ヒト CYP 阻害･誘導	CYP2C8 阻害：Ki=1.43 μM CYP3A4 誘導：20 μM においてリファンピシンの約 10%の誘導		

1) バイオアベイラビリティ、2) 検討せず

ベキサロテンの経口及び静脈内投与後の薬物動態学的評価を、ラット及びイヌを用いて検討した。ラット及びイヌは毒性試験で使用した動物種である。以下の非臨床薬物動態試験における投与形態は、毒性試験及び薬理試験で使用したものと同一又は類似したものである。

2.6.4.1.1 分析法

[^{14}C]ベキサロテンをラット及びイヌに投与した後、血液、組織、排世物を採取し、血液から血漿を分離した。これらの試料中に含まれる放射能は液体シンチレーション計数（LSC）法で測定した。非標識のベキサロテンをラット及びイヌに投与したときの血漿中ベキサロテンは、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いて定量した。代謝物の構造は、タンデム質量分析（MS/MS）法、エレクトロスプレーイオン化質量分析（ESI-MS）法、及びガスクロマトグラフィー/質量分析（GC/MS）法を用いて同定した。紫外吸光検出高速液体クロマトグラフィー（HPLC-UV）法も併せて用いた。

2.6.4.1.2 吸収

ベキサロテンをラット（雄）に経口投与（100 mg/kg）すると、未変化体の血漿中濃度は2.7 時間（t_{max}）で 8.69 μM（C_{max}）に達し、AUC_{inf}は 88.7μM·h であった。イヌにおける経口投与（25 mg/kg）後の未変化体の血漿中濃度は 1.63 時間（t_{max}）で 35.5 μM（C_{max}）に達し、AUC_{inf}は 140 μM·h であった。主な代謝物である 6-/7-水酸化体、及び 6-/7-オキソ体は、ラット、イヌ共に認められた。経口及び静脈内投与した際のベキサロテン血漿中濃度の AUC 比から算出したバイオアベイラビリティ（BA）は、雄雌ラットそれぞれで、28.7%及び 41.0%、イヌで 36.7%であり、ラット及びイヌ共に良好な経口吸収性を示した。検討した薬物動態データから、ラット及びイヌにおいて、ベキサロテンの吸収は速やかであり、BA は良好であり、結晶の微粒化が行われていない非微粉化原薬と比較して微粉化原薬の BA が高いことが明らかとなった。微粉化による BA の上昇は、比表面積の増大により消化管内での溶解が進みやすくなったためと推察された。

ベキサロテンをラットに経口投与（3～100 mg/kg）すると、AUC は投与量の増加と共に上昇し、投与量と AUC 間にほぼ比例関係が認められた。高用量における AUC の上昇率は、投与量の増加率よりも若干低く飽和する傾向が見られた。イヌにおいても、経口投与（1～10 mg/kg）後の AUC は、投与量の増加と共に上昇し、投与量と AUC 間にほぼ比例関係が認められた。ラットと同様に高用量における AUC の上昇率は、投与量の増加率よりも若干低く飽和する傾向が見られた。イヌ、ラット共に吸収が飽和する原因の一つとして、投与懸濁液中で溶解している比率が低用量ほど高いことが推察された。これらの結果から、ベキサロテンの単回投与後の薬物動態は、ほぼ線形であると考えられた。

ベキサロテンをラットに反復経口投与（10～100 mg/kg/day、15 日間）すると、反復投与後の AUC は単回投与の場合と比べて低下し、高用量で顕著な低下が認められた。イヌにおいてもベキサロテンの反復投与により、AUC が低下することが認められた。こうした低下がベキサロテンの酵素誘導作用に起因する可能性が考えられた。反復投与後のラット肝における

CYP3A 分子種の蛋白量及び肝ミクロソームでのベキサロテン代謝速度は、対照に比べて上昇していた。

食餌の吸収に対する影響についてイヌを用いて検討した。食後投与では絶食投与時よりも速やかな吸収が示唆されたが、AUC に関しては絶食投与時と差がなかった。イヌにおいては、BA 及び吸収量は食餌による影響を受けないと考えられた。

2.6.4.1.3 分布

[^{14}C]ベキサロテンをラットに経口投与すると、血漿を含むほとんどの組織中の ^{14}C 濃度は投与後 4 時間で C_{max} に達した。雄ラットでは、投与後 4 時間での組織内 ^{14}C 濃度は、消化管を除き、肝臓で最も高い値を示し、次いで副腎、膵臓、腎臓、白色脂肪、腸間膜リンパ節、心臓、脾臓、肺、顎下腺、血漿、精巣上体、脳、精巣、全血、大動脈、皮膚、骨格筋、胸腺、前立腺の順であった。[^{14}C]ベキサロテン及びその由来成分は広く組織に分布し、肝臓、副腎、膵臓、腎臓、白色脂肪、腸間膜リンパ節、心臓、脾臓、肺、顎下腺では、血漿中よりも高い ^{14}C 濃度が認められた。これに対して、精巣上体、脳、精巣、全血、大動脈、皮膚、骨格筋、胸腺、前立腺では、血漿中よりも低い濃度であった。雌ラットでも、雄と同様に ^{14}C 濃度は肝臓で最も高く、以下、肺、副腎、腎臓、膵臓、白色脂肪、大動脈、心臓、腸間膜リンパ節、顎下腺、卵巣、脾臓、脳、血漿、子宮、皮膚、胸腺、全血、骨格筋の順であり、ほぼ同様の結果であった。いずれにおいても、^{14}C が残留傾向を示す組織は認められなかった。

2.6.4.1.4 代謝

ベキサロテンはラット肝ミクロソーム中では C-6 位及び C-7 位にそれぞれ水酸基又はカルボニル基を有する 4 種類の第 1 相代謝物 (6-水酸化体、7-水酸化体、6-オキソ体、7-オキソ体) が生成し、このうち 6-水酸化体が主代謝物であった。ベキサロテンは、ラット体内に吸収された後、6-/7-水酸化体、6-/7-オキソ体に酸化的代謝され、これらが血漿中に認められ、血漿中の主代謝物は 6-/7-水酸化体であった。また、胆汁排泄された代謝物及び肝スライス代謝産物から、未変化体及びこれらの酸化的代謝物のグルクロン酸抱合体、及びタウリン抱合体が第 2 相代謝反応生成物として認められた。抱合体の中では、未変化体のアシルグルクロン酸抱合体が胆汁中主代謝物であった。

イヌでも同様に、血漿中で 6-/7-水酸化体及び 6-/7-オキソ体が酸化的代謝物として認められ、6-//7-水酸化体が主代謝物であった。また、胆汁には、非抱合体は存在せず、胆汁中主代謝物は水酸化体のアシルグルクロン酸抱合体であり、次いで未変化体のアシルグルクロン酸抱合体が確認された。代謝物の組成に量的な差はあるものの、定性的にはラットと類似した代謝プロファイルであり、イヌにおいてもラットとほぼ同様の代謝経路で代謝されたと推定された。

個体別ヒト肝ミクロソームでの CYP 分子種特異的代謝との相関、及び CYP 分子種特異的阻害剤を用いた検討から、ベキサロテンの酸化的代謝には主に CYP3A4 が関与すると考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種 CYP 分子種（CYP 1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4） に対するベキサロテンの阻害作用を調べた結果、ベキサロテンは CYP2C8 を強く、CYP2C9 を弱く阻害し、Ki はそれぞれ 1.43 μM、29 μM であった。

ヒト初代肝細胞を用い、ベキサロテンの各種 CYP 分子種（CYP 1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4）誘導作用を調べた結果、ベキサロテンは CYP3A4 に対してリファンピシンよりも弱い誘導作用を持つと考えられたが、その他の CYP 分子種への誘導作用は認められなかった。

2.6.4.1.5 排泄

[^{14}C]ベキサロテンをラットに経口投与（100 mg/kg）すると、ベキサロテン由来成分の排泄はほぼ定量的であり、主排泄経路は糞中（雄 91.1%、雌 108.6%）であり、尿中には僅か（雄 0.14%、雌 0.59%）しか排泄されなかった。イヌにおいても静脈内及び経口投与後に糞中に代謝物が認められ、尿中には僅か（0.036%）しか排泄されなかった。

2.6.4.2 分析法（被験物質と定量法）

2.6.4.2.1 被験物質

2.6.4.2.1.1 非標識化合物

ベキサロテン及び代謝物の検討に用いた化合物の略称及び供給源を表 2.6.4.2-1 に示す。

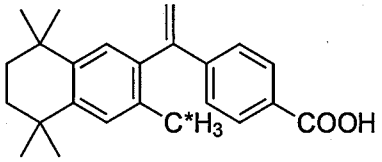
表 2.6.4.2-1 非標識化合物の略称及び供給源

略称	供給源
ベキサロテン	[redacted]
6-水酸化体	[redacted]
7-水酸化体	[redacted]
6-オキソ体	[redacted]
7-オキソ体	[redacted]

2.6.4.2.1.2 標識化合物

[^{14}C]ベキサロテン（Lot [redacted]）は、図 2.6.4.2-1 に示すような位置を標識し、非活性 49 Ci/mole のものを使用した。また、[^{3}H]ベキサロテンをヒト血漿蛋白結合試験に、[^{13}C/^{2}H]ベキサロテンを代謝物構造決定に使用した。

図 2.6.4.2-1 [^{14}C]ベキサロテンの構造式



*: ^{14}C の標識位置

2.6.4.2.2 投与方法及び試料採取

[^{14}C]ベキサロテンをラット及びイヌに投与した後、血液、組織、排世物を採取し、血液から血漿を分離した。投与量は 1-100 mg/kg とし、適切な溶媒に懸濁させてラット及びイヌに経口投与した。また、静脈内投与は 6-10 mg/kg の DMSO 溶液として、ラットの尾静脈から又はイヌの橈側皮静脈から自己血漿と混和後投与した。被験物質を投与後、ラット頸静脈及びイヌ橈側皮静脈より経時的に採血し、血漿を分離した。尿及び糞の分別採取は代謝ケージを用いて行った。非標識ベキサロテンを用いたラット 、イヌの薬物動態試験においても、[^{14}C]ベキサロテンを用いた試験時と同様に投与及び試料採取を実施した。

2.6.4.2.3 定量法

2.6.4.2.3.1 血漿中ベキサロテンの定量分析法

添付資料番号： 4.2.2.1-1（評価）

ラット、イヌ及びマウス（トキシコキネティックス）生体試料中未変化体濃度の測定は、LC/MS/MS を用いて定量した。本定量法のバリデーションデータを表に示す。ベキサロテンは、血漿試料中-20°C 及び-80°C で 93 日間安定であった。また、-20°C での 3 サイクルの凍結融解、及び試料調製後 4°C での 48 時間保存において安定であった。

表 2.6.4.2-2 バリデーションデータ

試料	測定対象	定量範囲	日内		日間	
			真度	精度	真度	精度
マウス血漿	ベキサロテン未変化体	3～1500 ng/mL	2.8%以内	1.8%以下	3.8%以内	3.2%以下
ラット血漿			2.7%以内	3.8%以下	2.0%以内	5.1%以下
イヌ血漿			2.7%以内	1.9%以下	2.3%以内	2.5%以下

[^{14}C]ベキサロテンを投与したラット及びイヌの生体試料中に含まれる放射能は液体シンチレーション計数（LSC）法で測定した。生体試料中の放射能の濃度は全てベキサロテン換算値として記した。

その他、紫外吸光検出高速液体クロマトグラフィー（HPLC-UV）法も併せて用いた。また、代謝物の構造解析には、タンデム質量分析（MS/MS）法、エレクトロスプレーイオン化質量分析（ESI-MS）法、及びガスクロマトグラフィー/質量分析（GC/MS）法を用いた。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与時のバイオアベイラビリティ（BA）及び血漿中濃度

添付資料番号：4.2.2.2-1（参考）、4.2.2.2-2（参考）、 4.2.2.2-3（参考）

[^{14}C]ベキサロテンをラットに経口投与（100 mg/kg）すると、ベキサロテンは速やかに吸収され、未変化体の血漿中濃度は雄 2.7 時間、雌 2.5 時間（t_{max}）で最大値（C_{max}; 雄 3.03 μg/mL、雌 4.04 μg/mL） に達し、AUC_{inf}は雄 30.91 μg･h/mL、雌 80.85 μg･h/mL であった。静脈内投与（10 mg/kg）時の半減期（$t_{1/2}$）は、雄 2.33 時間、雌 2.83 時間であり、AUC_{inf}は雄 10.66 μg･h/mL、雌 19.76 μg･h/mL であった。経口及び静脈内投与した際の投与量補正 AUC 比から算出した BA は、雄で 28.7 % 、雌で 41.0 % であり、良好な経口吸収性を示した。（表 2.6.4.3-1）。

表 2.6.4.3-1 ベキサロテンをラットに単回投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路 投与量	静脈内投与 10 mg/kg		経口投与 100 mg/kg	
動物	雄ラット	雌ラット	雄ラット	雌ラット
$t_{1/2}$ (h)	2.33±0.110	2.83±0.420	−	−
Cmax (μg/mL)	−	−	3.03±0.06	4.04±0.75
tmax (h)	−	−	2.7±1.2	2.5±1.3
AUCinf (microg/h/mL)	10.66±3.36	19.76±1.37	30.91±11.7	80.85±50.53
BA	−	−	28.7±14.2	41.0±25.8

平均値±標準偏差(n=3)、－：非適用、投与量：10 mg/kg＝28.4～28.7 μmol/kg、100 mg/kg＝287 μmol/kg
投与媒体｜投与形態(静脈内投与)：DMSO｜溶液
投与媒体｜投与形態(経口投与)：ゴマ油｜懸濁液

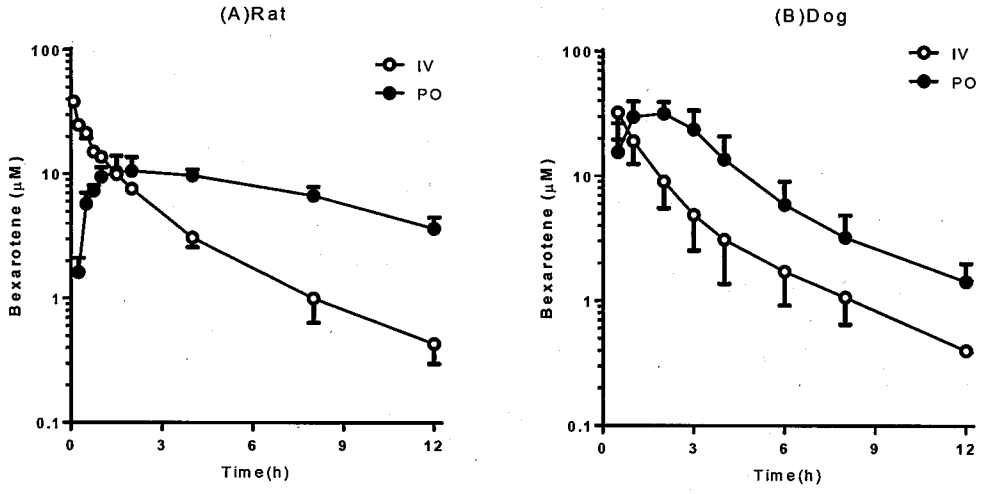
ベキサロテン微粉化原薬をイヌに経口投与（25 mg/kg）すると、未変化体の血漿中濃度は 1.63 時間で最大値（C_{max}; 12.37 μg/mL）に達した後、半減期 3.73 時間で低下し、AUC_{inf}は 48.79 μg･h/mL であった。一方、静脈内投与（6 mg/kg）時の半減期（$t_{1/2}$）は 3.82 時間であり、AUC_{inf}は 73.5 μM･h であった。経口及び静脈内投与した際の投与量補正 AUC 比から算出した BA は 36.7% であり、ラットの場合と同様に良好な吸収性を示した。一方、非微粉化原薬を経口投与した場合、BA は 8.31%であった（表 2.6.4.3-2）。また、非微粉化原薬をヤシ油懸濁液で投与したときの BA は、7.46%であった。

表 2.6.4.3-2 ベキサロテンをイヌに単回投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路 投与量	静脈内投与 6 mg/kg[c)]	経口投与 (微粉化原薬[a)]) 25 mg/kg[d)]	経口投与 (非微粉化原薬[b)]) 25 mg/kg[e)]
$t_{1/2}$ (h)	3.82±1.36	3.73±2.60	5.95±2.48
C_{max} (μg/mL)	11.26±4.43 [f)]	12.37±2.93	2.08±0.99
t_{max} (hr)	NE	1.63±0.74	1.69±0.80
AUC_{inf} (μg·h/mL)	25.61±9.79	48.79±13.56	11.43±3.97
BA (%)	—	36.7±5.41	8.31±2.39

平均値±標準偏差(n=8)、実験動物：雌ビーグル犬
投与媒体｜投与形態(静脈内投与)：DMSO / 血漿 = 1/9 (v/v)｜溶液
投与媒体｜投与形態(経口投与)：PEG400 / Tween 80 = 95 / 5 (v/v)｜懸濁液(硬ゼラチンカプセル充填)
投与量：6 mg/kg＝17.2 μmol/kg 、25 mg/kg＝71.8 μmol/kg
NE: 評価せず
a) 平均粒子径 [redacted] μm、b) 平均粒子径 [redacted] μm
c) 実投与量：5.23±1.08 mg/kg、d) 実投与量：27.8±1.2 mg/kg、e) 実投与量：28.8±3.4 mg/kg
f) 投与 0.5 時間後の血漿中濃度

図 2.6.4.3-1 ベキサロテンを(A)ラット及び(B)イヌに単回経口投与(●)及び静脈内投与(○)したときの血漿中濃度推移



平均値±標準偏差(ラット n=3、イヌ n=8)、実験動物：雌 SD ラット、雌ビーグル犬
投与量(ラット)：10 mg/kg＝28.7 μmol/kg(静脈内)、100 mg/kg＝287 μmol/kg(経口)
投与量(イヌ)：6 mg/kg＝17.2 μmol/kg(静脈内)、25 mg/kg＝71.8 μmol/kg(経口)

2.6.4.3.2 反復投与時の血漿中濃度

添付資料番号： 4.2.2.2-4（参考）、4.2.2.2-5（評価）、4.2.2.2-6（評価）

ラットにベキサロテンを 1 日 1 回 15 日間反復経口投与（10、30、100 mg/kg）したとき、反復投与後の AUC は雌雄いずれにおいても単回投与時よりも低下した。こうした低下には、

薬物代謝酵素の誘導が関与している可能性が考えられる[2.6.4.5.6]。30 及び 100 mg/kg 投与においては、雌雄共に統計学的に有意な低下（$p<0.05$）を示した。反復投与に伴う AUC 比は雄 0.564、0.317、0.218、雌 0.702、0.452、0.486（10、30、100 mg/kg/day）となり、雄の方がより低い値を示した（表 2.6.4.3-3）。

表 2.6.4.3-3 ベキサロテンをラットに 15 日間反復経口投与*(10、30、100 mg/kg)したときの単回（Day 1）及び反復投与後（Day 15）の AUC 及び AUC 比

雌／雄	AUC[a] (μM·h) AUC 比 (対 AUCDay1 比)[b]	投与量(mg/kg)		
		10	30	100
雄	AUCDay1	25.0±1.76	71.2±28.6	205±62.7
	AUCDay15 AUC 比 (Day 15/ Day 1)	14.1±4.72 0.564±0.193	22.6±8.63[c] 0.317±0.176	44.6±21.0[c] 0.218±0.122
雌	AUC Day1	22.5±8.91	69.2±24.4	169±52.5
	AUC Day15 AUC 比 (Day 15/ Day 1)	15.8±10.7 0.702±0.551	31.3±4.83[c] 0.452±0.174	82.1±18.8[c] 0.486±0.187

平均値±標準偏差(n=3～6)、実験動物：雌雄 SD ラット
投与量：10 mg/kg＝28.7 μmol/kg、30 mg/kg＝86.2 μmol/kg、100 mg/kg＝287 μmol/kg
投与媒体｜投与形態：PEG400(0.5% Tween80 含有) / 1% CMC 水溶液=1/9(容積比)｜懸濁液
*: 1 日 1 回・15 日間投与、投与量は 1 回当たりの用量
a) AUC_{Day1}: AUC_{inf}, AUC_{Day15}: AUC_{0-24}
b) AUC 平均値の比、標準偏差は相対標準偏差の二乗和の平方根に平均値の比を乗じて算出した。
c) AUC_{Day1} に対して有意差有り、$P<0.05$、一元配置分散分析(Fisher の LSD 検定)

更に長期の投与を行って定常状態到達を確かめるために、26 週間ラット反復経口投与毒性試験[2.6.6.3.7]でのトキシコキネティックスから、より長期間反復投与したときの薬物動態を検討した。ラットにベキサロテンを 1 日 1 回 26 週間反復経口投与（3、30、100 mg/kg/day）したとき、単回投与の場合（Day 1）に比して反復投与後（Day 28、Day 182）の AUC_{0-24} は 30 及び 100 mg/kg/day の投与量で雌雄いずれにおいても低下した（表 2.6.4.3-4）。低下の原因には、薬物代謝酵素の誘導が関与している可能性が考えられる[2.6.4.5.6]。一方、3 mg/kg/day では、こうした低下は見られなかった。

一方、39 週間イヌ反復経口投与毒性試験[2.6.6.3.13]でのトキシコキネティックスから、イヌでの反復投与時の薬物動態を検討した。イヌにベキサロテンを 1 日 1 回 39 週間反復経口投与（1、3、10 mg/kg/day）したとき、3 及び 10 mg/kg/day の投与量では、単回投与の場合（Day 1）に比して反復投与後（Day 28、Day 273）の AUC_{0-24} は雌雄いずれにおいても低下した（表 2.6.4.3-5）。それに対して 1 mg/kg/day では、こうした低下は見られなかった。

以上の結果から、ベキサロテンをラットに反復投与した場合、15 日までには定常状態に到達しているものと考えられた。このとき、ラット及びイヌの両動物種で、血漿中濃度の累積は認められなかったことから、本薬の体内への顕著な蓄積はないものと考えられた。

表 2.6.4.3-4 ベキサロテンをラットに 26 週間反復経口投与*（3、30、100 mg/kg）したときの単回（Day 1）及び反復投与後（Day 28, 182）の AUC_{0-24}（μM·h）

雌／雄		投与量(mg/kg)		
		3	30	100
雄	Day 1	10.23±2.79	65.52±4.31	183.33± 28.16
	Day 28	9.68±0.60	47.13±17.53	73.56± 10.34
	Day 182	11.26±3.99	58.91±9.48	107.47±24.43
雌	Day 1	6.15±0.72	68.97±8.05	158.05±39.08
	Day 28	9.45±0.95	49.14±25.57	69.83±10.34
	Day 182	10.03±4.71	60.34±18.97	101.44±10.06

平均値±標準偏差(n=3)、実験動物：雌雄 SD ラット
3 mg/kg＝8.62 μmol/kg、30 mg/kg＝86.2 μmol/kg、100 mg/kg＝287 μmol/kg
投与媒体｜投与形態：PEG400 /Tween 20/BHA/PVP(8.7% / 0.83% / 0.001% / 0.44%, w/v)水溶液｜懸濁液
*: 1 日 1 回・26 週間投与、投与量は 1 回当たりの用量

表 2.6.4.3-5 ベキサロテンをイヌに 39 週間反復経口投与*（1、3、10 mg/kg）したときの単回（Day 1）及び反復投与後（Day 28, 273）の AUC_{0-24}（μM·h）

雌／雄		投与量(mg/kg)		
		1	3	10
雄	Day 1	18.86±5.48	49.37±10.91	124.9±41.33
	Day 28	19.12±4.51	31.86±10.62	61.71±24.97
	Day 273	20.46±5.63	37.03±12.06	72.62±33.87
雌	Day 1	16.65±2.78	56.54±6.03	138.9±31.86
	Day 28	16.62±4.54	29.85±3.73	58.84±15.79
	Day 273	21.33±6.72	41.04±6.31	83.81±26.12

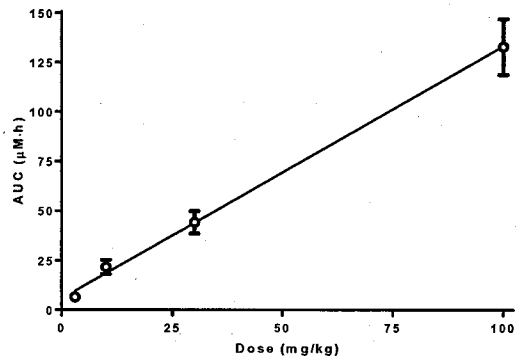
平均値±標準偏差 (n=4：1 及び 3 mg/kg、n=6：10 mg/kg)、実験動物：雌雄ビーグル犬
投与量：1 mg/kg＝2.87 μmol/kg 、3 mg/kg＝8.62 μmol/kg、10 mg/kg＝28.7 μmol/kg
投与媒体｜投与形態：PEG400 /Tween 20/BHA/PVP(8.7% / 0.83% / 0.001% / 0.44%, w/v)水溶液｜懸濁液
*: 1 日 1 回・39 週間投与、投与量は 1 回当たりの用量

2.6.4.3.3 線形性

添付資料番号： 4.2.2.2-7（参考）、4.2.2.2-5（評価）、4.2.2.2-6（評価）

ベキサロテンをラットに単回経口投与（3、10、30 及び 100 mg/kg）したとき、AUC_{inf}はそれぞれ 6.44、21.6、44.3、133 μM·h と用量に伴って上昇した（図 2.6.4.3-2）。このとき、用量補正した AUC は、それぞれ 0.747、0.753、0.514 及び 0.463 となり（表 2.6.4.3-6）、30 及び 100 mg/kg では 3 及び 10 mg/kg 投与時に比べて若干低下するものの、ほぼ一定で用量に比例して AUC は上昇すると考えられた。この結果から、ベキサロテンのラットでの薬物動態は、ほぼ線形であると考えられた。高用量で用量補正 AUC が低下した原因の一つとして、高用量ではベキサロテンの懸濁液中での溶解性が低下することが考えられた。

図 2.6.4.3-2 ラットにベキサロテンを単回経口投与（3、10、30、100 mg/kg）したときの AUC の線形性



平均値±標準偏差(n=4): 各用量 4 系列・3 採血群の結果より算出、直線は回帰直線
実験動物：雄 SD ラット
投与量：3 mg/kg＝8.62 μmol/kg、10 mg/kg＝28.7 μmol/kg、30 mg/kg＝86.2 μmol/kg、100 mg/kg＝287 μmol/kg
投与媒体｜投与形態：ゴマ油｜懸濁液

表 2.6.4.3-6 ラットにベキサロテンを単回経口投与（3、10、30、100 mg/kg）したときの AUC 及び用量補正 AUC

投与量 (mg/kg)	AUC[a] (μM·h)	AUC/投与量比[b] (μM·h / μmol/kg])
3	6.44±1.31	0.747±0.152
10	21.6±3.58	0753±0.125
30	44.3±5.70	0.514±0.0661
100	133±14.1	0.463±0.0491

平均値±標準偏差(n=4): 各用量 4 系列・3 採血群の結果より算出、実験動物：雄 SD ラット
投与量：3 mg/kg＝8.62 μmol/kg、10 mg/kg＝28.7 μmol/kg、30 mg/kg＝86.2 μmol/kg、100 mg/kg＝287 μmol/kg
投与媒体｜投与形態：ゴマ油｜懸濁液
a) AUC_{inf}、b) AUC_{inf}/投与量(μmol/kg)

同様に、26 週間ラット反復経口投与毒性試験[2.6.6.3.7]でのトキシコキネティックスでの初回投与時の血漿中濃度推移データから、薬物動態の線形性について検討した。3、30、100 mg/kg 初回投与後の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} は、用量に伴って上昇した。t_{max} は 1.0～1.3 時間で用量による変化は認められず、AUC/投与量比は 100 mg/kg では若干低下したがほぼ同等であり、ラットにおいてベキサロテンの薬物動態は線形であると考えられた（表 2.6.4.3-7）。

表 2.6.4.3-7 ラットにベキサロテンを単回経口投与（3、30、100 mg/kg）したときの薬物速度論的パラメータ

雌／雄	投与量 (mg/kg)	t_{max} (h)	C_{max} (μM)	AUC_{0-24} (μM·h)	AUC/投与量比 (μM·h / μmol/kg)
雄	3	1.0±0.0	1.50±0.24	10.23±2.79	1.19±0.32
	30	1.3±0.6	7.13±0.86	65.52±4.31	0.76±0.05
	100	1.0±0.0	16.01±3.10	183.33±28.16	0.64±0.10
雌	3	1.0±0.0	1.26±0.18	6.15±0.72	0.71±0.08
	30	1.0±0.0	8.05±0.23	68.97±8.05	0.80±0.09
	100	1.0±0.0	15.29±1.29	158.05±39.08	0.55±0.14

平均値±標準偏差(n=3)、実験動物：雌雄 SD ラット
投与量：3 mg/kg＝8.62 μmol/kg、30 mg/kg＝86.2 μmol/kg、100 mg/kg＝287 μmol/kg
投与媒体｜投与形態：PEG400 /Tween 20/BHA/PVP(8.7% / 0.83% / 0.001% / 0.44%, w/v)水溶液｜懸濁液

39 週間イヌ反復経口投与毒性試験[2.6.6.3.13]でのトキシコキネティックスでの初回投与時の血漿中濃度推移データから、イヌでの薬物動態の線形性について検討した。1、3、10 mg/kg 投与時の AUC_{0-24} は、それぞれ 18.88、49.43、125.00 μM·h（雄）、及び 16.67、56.61、139.08 μM·h（雌）と用量に従って増加した（図 2.6.4.3-3）。また、C_{max} も用量と共に増加した。このとき、t_{max} は、0.8～1.7 時間でいずれの用量でも速やかな吸収であることを示した。AUC/投与量比は、10 mg/kg では若干低下したが、ほぼ同様の値であった（表 2.6.4.3-8）。以上の結果から、イヌにおいてもベキサロテンの薬物動態は線形であると考えられた。

図 2.6.4.3-3 イヌにベキサロテンを単回経口投与（1、3、10 mg/kg）したときの AUC の線形性



平均値±標準偏差（1、3 mg/kg： n=4、10 mg/kg：n=6）、直線は回帰直線
実験動物：雌雄ビーグル犬
投与量：1 mg/kg＝2.87 μmol/kg、3 mg/kg＝8.62 μmol/kg、10 mg/kg＝28.7 μmol/kg
投与媒体｜投与形態：PEG400 /Tween 20/BHA/PVP(8.7% / 0.83% / 0.001% / 0.44%, w/v)水溶液｜懸濁液

表 2.6.4.3-8 イヌにベキサロテンを単回経口投与（1、3、10 mg/kg）したときの薬物速度論的パラメータ

雌／雄	投与量 (mg/kg)	t_{max} (h)	C_{max} (μM)	AUC_{0-24} (μM·h)	AUC/投与量比 (μM·h / μmol/kg)
雄	1	0.9±0.3	2.27±0.74	18.88±5.49	6.58±1.91
	3	1.0±0.0	5.46±0.60	49.43±10.92	5.73±1.27
	10	0.8±0.3	15.40±5.34	125.00±41.38	4.36±1.44
雌	1	1.0±0.7	1.86±0.24	16.67±2.79	5.81±0.97
	3	1.0±0.0	7.87±1.90	56.61±6.03	6.57±0.70
	10	1.7±0.5	15.78±5.14	139.08±31.90	4.85±1.11

平均値±標準偏差（1 及び 3 mg/kg：n=4、10 mg/kg：n=6）、実験動物：雌雄ビーグル犬
投与量：1 mg/kg＝2.87 μmol/kg 、3 mg/kg＝8.62 μmol/kg、10 mg/kg＝28.7 μmol/kg
投与媒体｜投与形態：PEG400 /Tween 20/BHA/PVP(8.7% / 0.83% / 0.001% / 0.44%, w/v)水溶液｜懸濁液

2.6.4.3.4 食餌の影響

添付資料番号： 4.2.2.2-8（参考）

ベキサロテンを食後及び絶食下でイヌに対して単回経口投与したときの薬物動態を比較して、本薬の薬物動態に対する食餌の影響を検討した。C_{max} は、食後投与 14.0 μM、絶食下投与 13.6 μM であり、ほとんど同じであった。また、AUC_{0-24} も、食後投与 59.0 μM·h、絶食下投与 64.3 μM·h と、ほぼ同様な結果であった。一方、t_{max} は食後投与 1.17 時間に対して、絶食下投与 2.17 時間であった（表 2.6.4.3-9）。また、血漿中濃度推移も類似していた（図

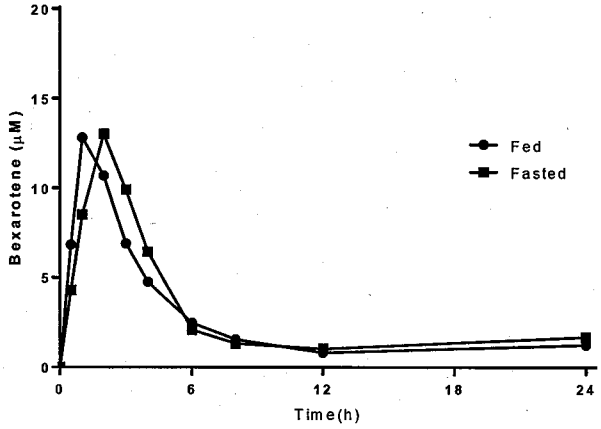
2.6.4.3-4)。以上の結果から、イヌにおいて食餌はベキサロテンの吸収を速くする可能性があるが、吸収量に影響するほどではないと考えられた。

表 2.6.4.3-9 ベキサロテンを食後及び絶食下でイヌに単回経口投与（25 mg/kg）したときの薬物速度論的パラメータ

	食後投与	絶食下投与
C_{max} (μg/mL)	4.879±1.366	4.74±1.676
t_{max} (h)	1.17±0.41	2.17±0.41
AUC_{0-24} (μg·h/mL)	20.56±.2.614	22.407±5.75

平均値±標準偏差(n=6)、実験動物：雌ビーグル犬、投与量：25 mg/kg=71.8 μmol/kg
投与媒体｜投与形態：ヤシ油｜懸濁液(硬ゼラチンカプセルに充填)

図 2.6.4.3-4 ベキサロテンを食後及び絶食下、イヌに単回経口投与（25 mg/kg）したときの血漿中濃度推移



平均値(n=6)、実験動物：雌ビーグル犬、投与量：25 mg/kg=71.8 μmol/kg
投与媒体｜投与形態：ヤシ油｜懸濁液(硬ゼラチンカプセルに充填)
●：食後投与、■：絶食下投与

2.6.4.3.5 微粉化製剤に関する検討

（以下、2.7.1 より移動）

添付資料番号： 4.2.2.2-9（参考）

投与は、休薬期間 1 週間の 3 期のクロスオーバーデザインで行った。第 1 期及び 2 期に、非微粉化製剤（[redacted]）、微粉化製剤（[redacted]）のいずれかをイヌに単回経口投与（25 mg/kg）した。更に、第 3 期に微粉化製剤（[redacted]）を全ての動物に経口投与（5 mg/kg）した。ベキサロテンの血漿中濃度を測定し、得られた血漿中薬物濃度推移から薬物速度論的パラメータを算出した。

非微粉化製剤をイヌに経口投与（25 mg/kg）したとき、C_{max} は 9.24 μM であり、最終定量可能時点までの AUC（AUC_{tlast}）は 36.1 μM·h であった。このとき、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ

2.38 及び 4.03 時間であった。一方、微粉化製剤をイヌに経口投与（25 mg/kg）したとき、C_{max} は 70.4 μM であり、AUC_{tlast} は 237 μM·h であった。非微粉化製剤と比べたとき、AUC_{tlast} 比から求めた相対 BA は 653%であり、吸収性の改善が確認された。このとき、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 1.5 及び 2.53 時間であった。また、微粉化製剤をイヌに経口投与（5 mg/kg）したとき、C_{max} は 15.3 μM であり、AUC_{tlast} は 50.4 μM·h であった。投与量補正した AUC_{tlast} 比から求めた相対 BA は 679%であり、25 mg 投与の場合と同様に、吸収性の改善が確認された。5 mg 投与時の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 1.13 及び 3.44 時間であり、25 mg 投与時と顕著な差はなかった（表 2.6.4.3-10）。

この結果から、非微粉化製剤に比べて微粉化製剤では吸収性が高く、同じ投与量ではより高い曝露が得られると考えられた。

表 2.6.4.3-10 非微粉化製剤及び微粉化製剤をイヌに単回経口投与（25 又は 5 mg/kg）したときの薬物速度論的パラメータ

	非微粉化製剤 1)	微粉化製剤 2)	
実投与量(mg/kg)	25.0±0.85	24.9±0.9	5.24±0.29
C_{max}(μM)	9.24±3.89	70.4±21.4	15.3±2.5
t_{max}(h)	2.38±1.51	1.5±1.07	1.13±0.35
$t_{1/2}$(h)	4.03±2.20	2.53±0.258	3.44±0.597
AUC_{tlast} 3) (μM·h)	36.1±11.8	237±46.1	50.4±9.9
相対 BA% 4)	NA	653±238	679±180

平均値±標準偏差(n=8)、ベキサロテン 1 mg = 2.87 μmol
NA: 該当せず
1) バッチ番号: [redacted]
2) バッチ番号: [redacted]
3) 最終定量可能時点までの AUC
4) 非微粉化製剤に対する AUC_{tlast} 比

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 臓器・組織内濃度

添付資料番号： 4.2.2.3-1（参考）

ラットに、[^{14}C]ベキサロテンを単回経口投与（100 mg/kg、67.5 μCi/kg）したときの、投与4、8、24、48 時間後の組織を摘出し、組織中 ^{14}C 濃度（nmolEq ベキサロテン/g）を調べた。^{14}C 濃度は、血漿中濃度と同様に検討したほとんどの組織において投与 4 時間後に最も高い値を示した。雄ラットでは、投与 4 時間後での組織内 ^{14}C 濃度は、消化管を除いて肝臓で最も高い値を示し、次いで副腎、膵臓、腎臓、白色脂肪、腸間膜リンパ節、心臓、脾臓、肺、顎下腺、血漿、精巣上体、脳、精巣、全血、大動脈、皮膚、骨格筋、胸腺、前立腺の順であった。肝臓、副腎、膵臓、腎臓、白色脂肪、腸間膜リンパ節、心臓、脾臓、肺、顎下腺での ^{14}C 濃度は血漿中よりも高く、[^{14}C]ベキサロテン及びその由来成分は広く組織に分布した。これに対して、精巣上体、脳、精巣、全血、大動脈、皮膚、骨格筋、胸腺、前立腺では、血漿中よりも低い濃度であった（表 2.6.4.4-1）。雌ラットでも、同様に肝臓が最も高く、以下、肺、副腎、腎臓、膵臓、白色脂肪、大動脈、心臓、腸間膜リンパ節、顎下腺、卵巣、脾臓、脳、血漿、子宮、皮膚、胸腺、全血、骨格筋の順であり、ほぼ同様の結果であった（表 2.6.4.4-2）。投与 4 時間後以降、投与 48 時間後まで組織内 ^{14}C 濃度は徐々に低下し、^{14}C が残留傾向を示す組織は認められなかった。投与 48 時間後における投与量に対する割合も、ほとんど全ての組織において 0.00%から 0.02%の範囲にあり、最も高い値を示した肝臓でも 0.06%～0.07%であった。これらの結果から不可逆的な結合はなく、反復経口投与による組織蓄積性もないものと考え、反復経口投与後の組織分布については検討を行わなかった。

表 2.6.4.4-1[^{14}C]ベキサロテンを雄ラットに単回経口投与（100 mg/kg）したときの放射能の組織内濃度

組織	総放射能濃度(nmol/g 、ベキサロテン換算値)			
	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間
全血	17.44±9.42	7.61±4.50	1.94±1.32	0.26±0.21
血漿	24.12±13.78	9.89±5.54	2.12±1.58	0.29±0.08
脳	19.96±5.48	8.77±4.21	1.19±0.77	0.09±0.03
顎下腺	28.66±11.41	11.50±6.13	1.72±1.13	0.16±0.13
心臓	33.62±12.86	13.35±7.56	2.13±1.46	0.12±0.08
胸腺	12.90±4.20	5.94±2.93	0.93±0.71	0.17±0.07
肺	29.26±19.82	8.93±3.78	1.33±0.74	0.27±0.05
肝臓	172.19±69.74	84.44±30.57	24.10±16.02	2.79±1.33
脾臓	31.35±21.57	42.78±64.74	1.05±0.65	0.19±0.05
膵臓	75.22±57.09	55.29±78.80	2.16±1.26	0.09±0.04
副腎	88.02±25.76	34.18±16.48	6.39±5.10	1.31±0.94
腎臓	57.74±10.82	31.59±14.14	10.04±6.70	0.85±0.43
大動脈	16.13±5.00	14.25±11.17	1.80±1.54	2.11±1.15
腸間膜リンパ節	44.21±15.85	16.82±10.03	3.35±2.76	0.37±0.13
精巣上体	22.56±2.77	12.90±6.70	1.58±1.30	0.15±0.13
精巣	18.71±1.96	12.72±5.72	1.74±1.18	0.35±0.14
前立腺	11.43±4.03	5.75±3.05	1.09±0.77	0.11±0.05
骨格筋	14.28±1.38	5.19±2.14	0.72±0.49	0.07±0.05
皮膚	15.74±2.04	15.42±16.03	1.21±0.87	0.27±0.21
白色脂肪	51.43±16.94	16.38±11.51	1.83±1.44	0.20±0.13
胃	572.66±155.21	519.70±345.34	76.15±62.57	0.84±1.16
十二指腸	234.77±178.42	129.55±110.74	24.84±17.47	0.51±0.29
空腸	279.94±151.36	138.12±92.84	29.38±23.42	0.62±0.15
回腸	366.91±168.28	338.94±191.14	33.67±33.53	1.04±0.61
結腸	54.36±18.00	193.98±35.30	51.79±24.90	2.09±1.40

平均値±標準偏差(n=3)、実験動物：雄 SD ラット、100 mg/kg＝287 μmol/kg
投与媒体｜投与形態：ゴマ油｜懸濁液

表 2.6.4.4-2[^{14}C]ベキサロテンを雌ラットに単回経口投与（100 mg/kg）したときの放射能の組織内濃度

組織	総放射能濃度(nmol/g 、ベキサロテン換算値)			
	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間
全血	15.14±5.32	7.77±4.59	3.63±0.50	0.50±0.23
血漿	21.21±8.24	9.91±6.29	4.32±0.80	0.27±0.05
脳	27.81±8.35	9.99±8.69	3.91±0.61	0.14±0.05
顎下腺	36.40±13.88	12.30±8.96	4.80±0.68	0.22±0.02
心臓	45.42±18.77	14.54±10.09	5.43±0.71	0.10±0.04
胸腺	18.55±2.53	6.72±4.52	2.77±0.59	0.20±0.03
肺	150.79±118.24	13.98±11.30	3.68±0.75	0.30±0.04
肝臓	156.27±53.94	84.49±58.77	50.49±10.67	3.09±0.36
脾臓	31.95±25.91	14.35±10.49	4.01±3.34	0.18±0.04
膵臓	56.74±35.86	20.68±10.09	6.52±2.64	0.19±0.04
副腎	97.32±39.09	47.60±25.00	20.84±3.41	2.06±0.60
腎臓	76.07±12.15	39.74±14.32	19.42±3.35	1.39±0.02
大動脈	46.65±10.71	14.01[a)]	3.73±1.83	1.18±0.58
腸間膜リンパ節	39.81±18.08	15.46±8.38	5.91±0.58	0.47±0.17
卵巣	34.09±10.42	15.66±8.81	7.79±1.99	1.74±0.10
子宮	20.72±7.71	9.12±4.43	3.34±0.39	0.26±0.07
骨格筋	13.31±3.89	4.79±3.00	1.81±0.36	0.04±0.02
皮膚	18.90±2.69	6.59±4.69	2.88±0.26	0.43±0.30
白色脂肪	48.53±20.77	14.16±11.48	6.54±2.04	0.59±0.24
胃	578.91±276.23	436.81±231.48	454.27±288.07	4.88±2.66
十二指腸	268.44±283.65	118.66±105.49	111.57±50.82	0.97±0.33
空腸	499.24±362.23	284.31±370.05	107.99±2.92	1.53±0.47
回腸	537.99±250.41	424.30±558.53	149.65±75.73	2.01±0.71
結腸	140.65±16.66	264.83±150.87	235.03±79.79	3.32±1.11

平均値±標準偏差(n=3)、実験動物：雌 SD ラット、100 mg/kg＝287 μmol/kg
投与媒体｜投与形態：ゴマ油｜懸濁液
a) 平均値(n=2)

2.6.4.4.2 血漿蛋白結合

添付資料番号：4.2.2.3-2（参考）、4.2.2.3-3（参考）

ラット及びイヌの血漿に 1～100 μM の濃度で添加した[^{14}C]ベキサロテンの蛋白結合率は、それぞれ 99.9%、及び 100.0%であった。また、ヒトの血漿に 0.005～5 μg/mL の濃度で添加した[^{3}H]ベキサロテンの蛋白結合率は、99.8～99.9%であった（表 2.6.4.4-3）。これらの結果から、ベキサロテンの血漿蛋白結合率はいずれの動物でも高く、濃度に依存しないことが確認された。

表 2.6.4.4-3[^{14}C]ベキサロテンのラット及びイヌにおける血漿蛋白結合率（*in vitro*）と[^{3}H]ベキサロテンのヒトにおける血漿蛋白結合率（*in vitro*）

動物	血漿中濃度 (μg/mL)	(μM)	結合率 a) (%)	N
ラット b)	---	1	99.9	3
		10	99.9	3
		100	99.9	3
イヌ b)	---	1	100.0	3
		10	100.0	3
		100	100.0	3
ヒト c)	0.005	---	99.9	6
	0.01		99.9	6
	0.1		99.8	5
	1		99.8	5
	5		99.9	6

a) 平均値、b) 限外ろ過法、c) 平衡透析法

2.6.4.4.3 胎盤通過試験及び乳汁中移行

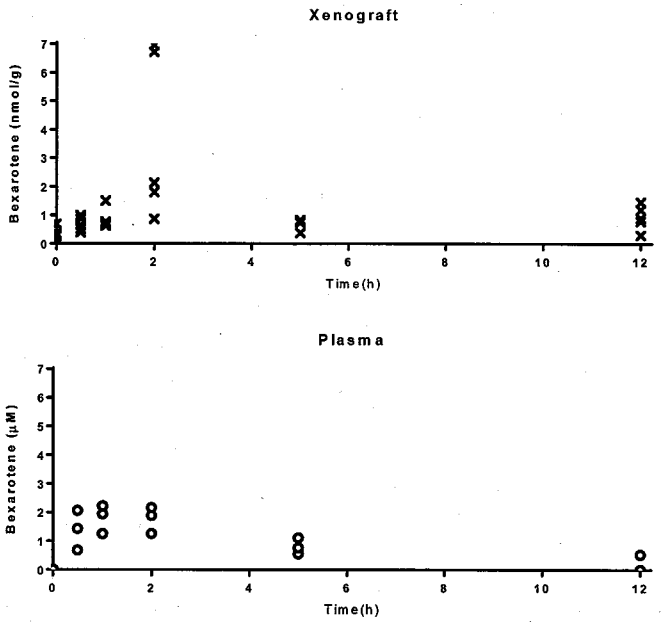
妊娠中又は妊娠の可能性がある女性へのベキサロテンの投与は禁忌である。したがって、胎盤通過試験は実施しなかった。

2.6.4.4.4 その他の分布試験

添付資料番号：4.2.2.3-4（参考）

ヒト頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）を異種移植した胸腺欠損雌 nu/nu マウスに、ベキサロテンを 7 日間反復経口投与（60 mg/kg）したとき、7 日目に図 2.6.4.4-1 に示されるような血漿中及び移植片中のベキサロテン濃度推移が得られた。最終投与後 0.5、1、2、5 時間の移植片中濃度対血漿中濃度比は、それぞれ 0.56±0.11、0.47±0.11、1.63±1.34、0.82±0.22 であり、ベキサロテンの移植片への移行が血漿中よりも遅いこと及び移植片中へのベキサロテンの蓄積はないことが示唆された。この結果から、移植片中のベキサロテン濃度は血漿中濃度に依存して推移すると考えられた。

図 2.6.4.4-1 HNSCC 異種移植モデル [a)]にベキサロテンを 7 日間反復経口投与（60 mg/kg）したときの移植片中(×、nmol/g)及び血漿中(○、μM)ベキサロテン濃度



各時点 3 匹の動物から得られた血漿中濃度、及び左右移植片中濃度の個別値
投与量：60 mg/kg = 172 μmol/kg
a) 胸腺欠損雌 nu/nu マウス

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 代謝経路

以下の項に示す、ラット及びイヌ生体試料中で同定又は構造決定された代謝物に基づき、ベキサロテンの代謝経路を推定した （図 2.6.4.5-1）.

2.6.4.5.2 代謝物

添付資料番号：4.2.2.4-1（参考）、4.2.2.4-2（参考）、4.2.2.4-3（参考）、4.2.2.4-4（参考）

2.6.4.5.2.1 ラット及びイヌでの *in vitro* 代謝産物

ラット及びイヌの肝ミクロソーム及び肝スライスを用いて、ベキサロテンを *in vitro* で代謝させ、代謝物プロファイルを検討した。その結果、いずれの動物種からも定性的に類似した代謝物プロファイルが示された。

ベキサロテンをラット肝ミクロソームで代謝させると、C-6 位及び C-7 位にそれぞれ水酸基又はカルボニル基を有する 4 種類の酸化的代謝物（6-水酸化体、7-水酸化体、6-オキソ体、7-オキソ体）が検出され、6-水酸化体が主代謝物であった。さらに、2 個の水酸基を有する代謝物（6,7-水酸化体と推定）、及び水酸基及びカルボニル基を 1 つずつ有する代謝物（6-オキソ, 7-水酸化体と推定）が構造推定された。ラット肝スライスを用いたとき、未変化体及び酸化的代謝物に加え、対応するグルクロン酸抱合体、タウリン抱合体及び硫酸抱合体が認められた。

ベキサロテンをイヌ肝スライスで代謝させると、ラットの場合と同様に酸化的代謝物として 6-/7-水酸化体、6-/7-オキソ体が観察され、抱合体として未変化体のアシルグルクロン酸抱合体が認められた。

2.6.4.5.2.2 ラット及びイヌでの血漿中及び胆汁中代謝物

ベキサロテンをラット及びイヌに投与したとき、血漿中には共に 6-/7-水酸化体（6-水酸化体及び/又は 7-水酸化体）と 6-/7-オキソ体（6-オキソ体及び/又は 7-オキソ体）が認められた。ラット、イヌの胆汁中には、6-/7-水酸化体のアシルグルクロン酸抱合体、6-/7-O-グルクロン酸抱合体及び未変化体のアシルグルクロン酸抱合体が認められた。

ラット血漿中（それぞれ投与後 6 時間に採取）には、未変化体に加えて 6-/7-水酸化体及び 6-/7-オキソ体が検出され、抱合体は認められなかった。6-/7-水酸化体及び 6-/7-オキソ体濃度は、未変化体濃度に比較して低かった（図 2.6.4.5-2）。

イヌ血漿中（それぞれ投与後 3 時間に採取）には、ラットの場合と同様に未変化体に加えて 6-/7-水酸化体及び 6-/7-オキソ体が検出され、抱合体は認められなかった。また、未変化体及び代謝物の血漿中濃度を経時的に測定した結果、いずれの測定時点においても、6-/7-水酸化体及び 6-/7-オキソ体濃度は、未変化体濃度に比較して低かった（図 2.6.4.5-2）。

また、マウスにおいても血漿の HPLC クロマトグラムには、代謝物由来のピークが認められた。

2.6.4.5.2.3 ラット及びイヌでの代謝物プロファイル

ラット及びイヌにおける各生体試料中の代謝物は、定性的には類似していた。両動物種における主代謝経路は、CYP によると考えられる C-6 位及び C-7 位の酸化的代謝、及び未変化体及び酸化的代謝物のグルクロン酸抱合体生成であった。グルクロン酸抱合体に関しては、ラット胆汁中では未変化体のアシルグルクロン酸抱合体が主であるのに対し、イヌ胆汁中では酸化的代謝物のグルクロン酸抱合体が主であった。血漿中の主代謝物は、ラット、イヌ共に 6-/7-水酸化体であった。

表 2.6.4.5-1 ラット及びイヌの生体試料中ベキサロテン代謝物のまとめ

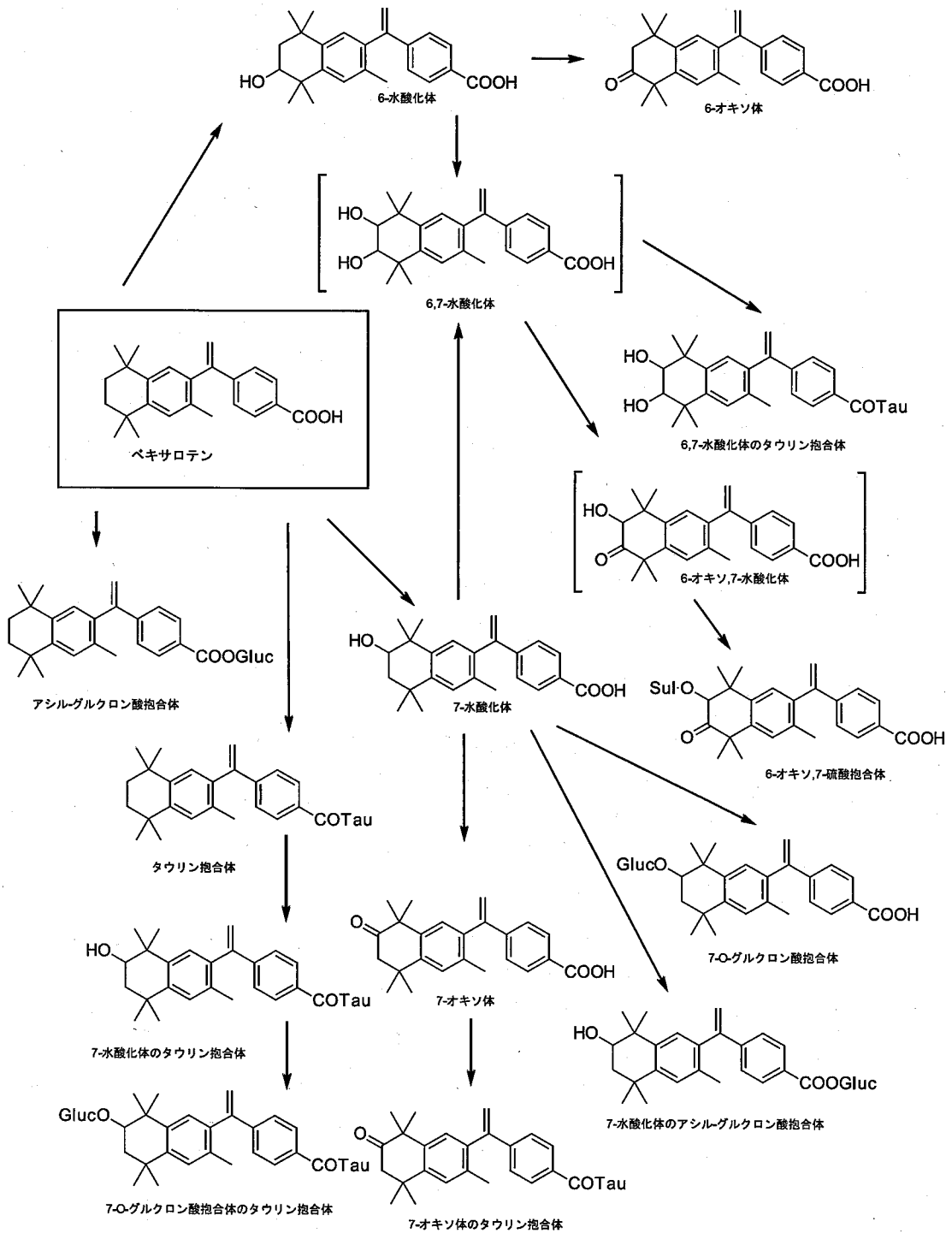
生体試料	6-/7-水酸化体 a)		6-/7-オキソ体		未変化体のアシルグルクロン酸抱合体		6-/7-水酸化体 a)のアシルグルクロン酸抱合体		6-/7-O-グルクロン酸抱合体		未変化体のタウリン抱合体	
	ラット	イヌ	ラット	イヌ	ラット	イヌ	ラット	イヌ	ラット	イヌ	ラット	イヌ
血漿	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
胆汁	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
肝スライス	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+	+/-	+	-
肝ミクロソーム	+	NE	+	NE	+	NE	-	NE	-	NE	-	NE

+：存在、+/-：存在が推定される、-：検出されず、NE：測定せず
a) C-6 位又は C-7 位が水酸化されたベキサロテン(各 2 種、計 4 種の異性体)

表 2.6.4.5-1 に示したように、ラットではタウリン抱合体が認められたが、イヌでは検出されなかった。しかし、他の酸化的代謝物及びグルクロン酸抱合体については、イヌでもラットと同じものが検出された。代謝物の組成に量的な差はあるものの、定性的にはラットと類似した代謝プロファイルであり、イヌにおいてもほぼ同様の代謝経路で代謝されたと推定された。

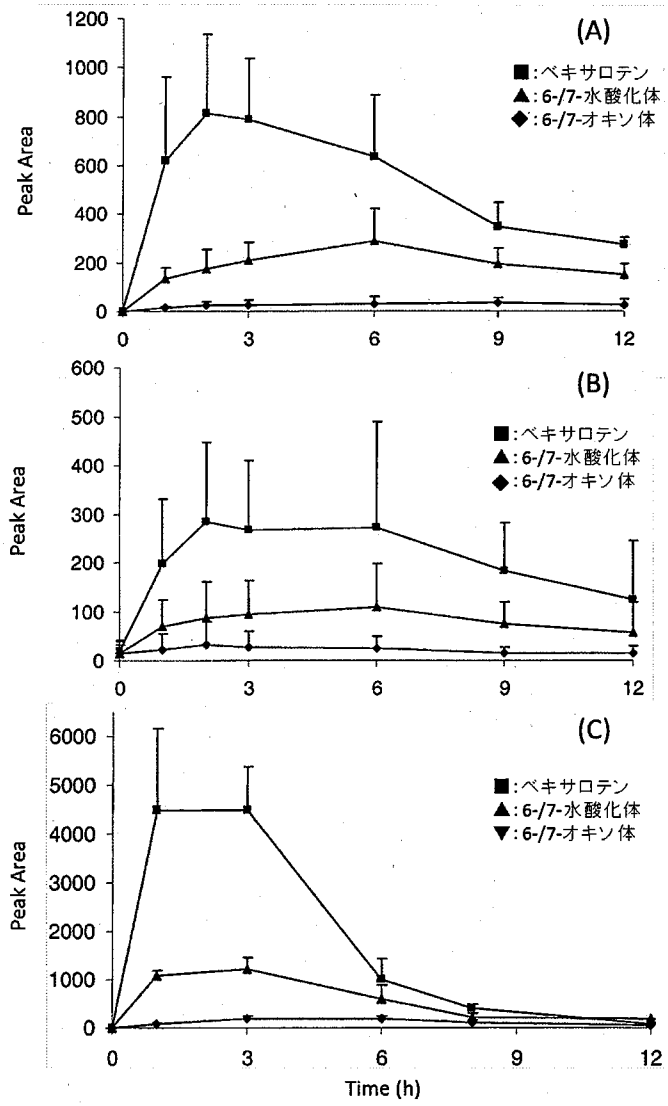
また、ヒト肝ミクロソーム及び血漿での代謝物プロファイルを検討したところ、ヒトにおいても定性的にはラットやイヌと同様の代謝物が観察された。ヒトでは、6-/7-水酸化体及びオキソ体が酸化的代謝反応の主代謝物であり、投与 4 時間後の循環血中における存在量は水酸化体＞未変化体＞オキソ体の順であった。これらの結果から、ヒトにおける代謝プロファイルは、定性的にラットやイヌに類似しており、ヒトにおいてもラットやイヌと同様の代謝経路が存在すると考えられた。

図 2.6.4.5-1 ベキサロテンの推定代謝経路



Gluc:グルクロン酸抱合、Tau：タウリン抱合、Sul: 硫酸抱合、[　]：推定中間代謝物

図 2.6.4.5-2 ラット及びイヌにベキサロテンを単回又は反復経口投与したときの未変化体及び代謝物の血漿中濃度



平均値±標準偏差 : (A)ラット単回投与(100 mg/kg): n=5
(B)ラット反復投与(100 mg/kg/day、15 回投与後): n=3
(C)イヌ単回投与(25 mg/kg): n=4

2.6.4.5.3 CYP 分子種の同定

添付資料番号：4.2.2.4-5（参考）

ベキサロテンの代謝に関与する CYP 分子種を推定するために、個体別（14 例）ヒト肝ミクロソームを用い、各個体ミクロソームでの CYP 分子種特異的活性とベキサロテンの特異的代謝速度との相関を調べた。その結果、ベキサロテンの代謝は CYP2C9 及び CYP3A4 の活性に相関した（表 2.6.4.5-2）。この個体別ミクロソームセットでは、CYP2C9 活性と CYP3A4

活性の間に相関があり、これらの分子種がベキサロテンの代謝に関与する可能性が考えられた。

さらに、プールされたヒト肝ミクロソームでのベキサロテンの酸化的代謝に対する、CYP分子種特異的阻害剤の影響を調べることによって、ベキサロテンの代謝に主に関わるCYP分子種の同定を行った。その結果、ベキサロテンの代謝はCYP3A4阻害剤によってのみ低下し、他の阻害剤ではほとんど変化しなかった（表 2.6.4.5-3）。

以上の結果を併せて考えると、ベキサロテンの代謝には主にCYP3A4が関与すると考えられた。

表 2.6.4.5-2 個体別ヒト肝ミクロソーム（n=14）におけるCYP分子種の特異的活性とベキサロテン代謝速度との関係

CYP分子種	回帰直線の傾き	相関係数
1A2	-0.024	0.120
2A6	4.002	0.572
2C9	0.375	0.809
2C19	0.191	0.362
2D6	0.357	0.512
2E1	-0.838	0.117
3A4	0.576	0.873
4A9/11	-0.124	0.084

表 2.6.4.5-3 ヒト肝ミクロソームにおけるベキサロテンの代謝速度に対するCYP分子種特異的阻害剤の影響

CYP分子種	特異的阻害剤	濃度(μM)	代謝速度[a]：対照に対する割合%
1A2	アセトアニリド	20	93±3
2A6	クマリン	25	96±1
2B6	オルフェナドリン	20	99±3[b]
2C9	スルファフェナゾール	5	100±1
2C19	S-メフェニトイン	250	94±1
2D6	キニジン	2	99±1[b]
2E1	4-メチルピラゾール	50	102±1
3A4	トロレアンドマイシン	50	75±5
4A	抗CYP4A抗体	(50 μL)[c]	101[d]

a) 6-/7-水酸化体、6-/7-オキソ体生成速度の総和から算出。平均値±標準偏差(n=5)
b) n=4、c) 50 μLの抗血清、>70%のCYP4A阻害の必要量、d) n=1

2.6.4.5.4 CYP阻害

添付資料番号： 4.2.2.4-6（参考）、4.2.2.4-7（参考）

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種CYP分子種活性に対するベキサロテン(0.003～30 μM)の阻害作用を調べた。CYP分子種活性は、フェナセチンO-脱エチル化（CYP 1A2）、クマリン 7-水酸化（CYP2A6）、パクリタキセル6α-水酸化（CYP2C8）、ジクロフェナク4'-水酸化(CYP2C9)、S-メフェニトイン4'-水酸化(CYP2C19)、ブフラロール1'-水酸化(CYP2D6)、

p-ニトロフェノール水酸化 (CYP2E1)、テストステロン 6β-水酸化 (CYP3A4) を指標とした。それぞれの基質とベキサロテン又は陽性対照を反応系に添加して、阻害作用を調べた。その結果、ベキサロテン はCYP2C8 を除く CYP に対して顕著な阻害作用は示さず IC50 値は 30 μM 超であった。一方、CYP2C8 に対しては IC50=2.7 μM の阻害を示し、30 μM での阻害率は 96%であった（表 2.6.4.5-4)。

CYP2C8 及び CYP2C9 については、更に検討を行って Ki を求めた。その結果、ベキサロテンの CYP2C8 に対する Ki は 1.43 μM、CYP2C9 に対する Ki は 29 μM であった。

表 2.6.4.5-4 ベキサロテンのヒト CYP 活性に対する阻害作用

CYP 分子種	指標活性	阻害作用	
		IC50 (μM)	最大阻害 a) (阻害率、%)
CYP1A2	フェナセチン O-脱エチル化	>30	NA
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	>30	NA
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	2.7	96
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	>30	47
CYP2C19	S-メフェニトイン 4'-水酸化	>30	21
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	>30	NA
CYP2E1	p-ニトロフェノール水酸化	>30	NA
CYP3A4	テストステロン 6β-水酸化	>30	13

a) ベキサロテン 30 μM 添加時の阻害率、平均値(n=2)

2.6.4.5.5 ヒト初代肝細胞における CYP 誘導

添付資料番号：4.2.2.4-8（参考）

ヒト初代肝細胞を用い、ベキサロテン（終濃度：0.24、1.2、6.0、30.0 μM） を約 3 日間曝露した後、各種 CYP 活性（CYP1A2 : フェナセチン O-脱エチル化、CYP2C9: ジクロフェナク 4'-水酸化、CYP2C19 : S-メフェニトイン 4'-水酸化、CYP3A4 : テストステロン 6β-水酸化）を調べた。それぞれの CYP 活性は陽性対照（CYP1A2: 20 μM β-ナフトフラボン、CYP2C9, 2C19, 3A4 : 20 μM リファンピシン）を同様に曝露した肝細胞での CYP 活性と比較し、評価した。

CYP3A4（テストステロン 6β-水酸化活性）は、ベキサロテンの濃度に応じて増加したが、その他の活性には顕著な変動は認められなかった。30 μM ベキサロテンによるテストステロン 6β-水酸化活性の増加は、CYP3A4 の典型的な誘導薬として知られるリファンピシン(20 μM)による増加の約 1/10 と弱いものであった（表 2.6.4.5-5)。この結果からベキサロテンは CYP3A4 に対し弱い誘導作用を持つと考えられた。

表 2.6.4.5-5 ベキサロテンのヒト CYP 誘導作用

	CYP 分子種	ベキサロテン(終濃度、 μM)				陽性対照
		0.24	1.2	6.0	30.0	
誘導倍率 a)	CYP1A2	1.6	1.1	1.3	0.4	18.9 b)
	CYP2C9	1.1	1.3	1.1	1.7	4.6 c)
	CYP2C19	0.7	0.6	0.4	0.6	6.0 c)
	CYP3A4	2.1	2.2	2.8	4.8	49.2 c)

a) ヒト肝臓 3 個体分から個別に調製した肝細胞での評価結果の平均値(n=2)
b) 20 μM β-ナフトフラボン c) 20 μM リファンピシン

2.6.4.5.6 ラットにおける薬物代謝酵素誘導

添付資料番号：4.2.2.4-9（参考）

ベキサロテンをラットに4日間経口投与したときの肝ミクロソーム中のCYP分子種蛋白量の変化を検討した。その結果、検討した CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B1/2B2、CYP2C11、CYP2E、CYP3A、CYP4A）の中で、CYP2B1/2B2、CYP3A、CYP4A については、有意に上昇した。また、CYP1A2 及び CYP2C11 については、有意な減少が観察された（表 2.6.4.5-6）。

表 2.6.4.5-6 ベキサロテンをラットに 4 日間反復投与（100 mg/kg/day）したときの肝ミクロソーム中の CYP 分子種蛋白量の変化

CYP 分子種	吸光度 × mm/mg 蛋白 a)		対照からの変化	P 値
	対照(媒体)	ベキサロテン		
CYP1A2	3.1±1.6	0.3±0.6	-90%	0.035
CYP2B1/2B2	0.9±0.1	26.3±13.2	+2822%	0.040
CYP2C11	5.7±0.4	3.4±0.5	-41%	0.002
CYP2E	67.0±3.8	80.9±18.5	+21%	0.165
CYP3A	11.4±1.0	105±24.0	+821%	0.011
CYP4A	2.1±0.9	152±20.3	+7138%	0.003

a) ウェスタンブロット法から得られた結果、平均値±標準偏差(n=3)
投与量：100 mg/kg＝287 μmol/kg

このときのベキサロテン代謝への影響を、CYP による酸化的代謝（水酸化体とオキソ体生成速度の総和）とグルクロン酸抱合（アシルグルクロン酸抱合体の生成速度の総和）を指標に検討した。それぞれ、陽性対照（フェノバルビタール、デキサメタゾン、3-メチルコラントレン）についても調べた。その結果、ラットではベキサロテン投与により CYP 代謝、グルクロン酸抱合共に有意に上昇していた。CYP 代謝に関してはデキサメタゾンと同程度、グルクロン酸抱合に関しては、フェノバルビタールと同程度の上昇が観察された（表 2.6.4.5-7）。この結果から、ラットでは CYP 代謝、グルクロン酸抱合共にベキサロテン投与により誘導されると考えられた。

表 2.6.4.5-7 ベキサロテンをラットに 4 日間反復投与したときの肝ミクロソームにおける CYP 代謝速度及びグルクロン酸抱合速度の変化

		対照 (水性媒体)	ベキサロテン (100 mg / kg)	対照 (コーン油)	フェノバルビタール (80 mg/kg)	デキサメタゾン (50 mg/kg)	3-MC[a] (25 mg/kg)
CYP 代謝	代謝物生成速度[b]	12.0±2.3	43.0±2.7	15.0±5.0	27.0±2.8	68.5±2.7	7.7±1.1
	対照からの変化[c]		+252%		+80%	+357%	-49%
	P 値		<0.001		0.017	<0.001	0.117
グルクロン酸抱合	代謝物生成速度[d]	13.0±1.9	23.0±2.6	10.9±1.2	15.2±2.7	9.0±2.0	11.1±1.3
	対照からの変化[c]		+77%		+39%	-17%	+2%
	P 値		<0.001		0.305	0.267	0.861

平均値±標準偏差(n=3)
a) 3-メチルコラントレン
b) ベキサロテン水酸化体及びオキソ体のピーク面積総和(mAU × s) / min / mg 蛋白
c) ベキサロテン：対照は水性媒体、
フェノバルビタール、デキサメタゾン、3-MC：対照は油性媒体
d) アシルグルクロン酸抱合体のピーク面積総和(mAU × s) / min / mg 蛋白

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿及び糞への排泄

添付資料番号：4.2.2.3-1（参考）、4.2.2.2-3（参考）

[^{14}C]ベキサロテンをラットに経口投与（100 mg/kg）すると、雄では投与後 48 時間までに投与 ^{14}C 量の 0.14%が尿中に、91.1%が糞中に排泄された（表 2.6.4.6-1）。これらの結果から、ラットにおけるベキサロテンの主排泄経路は糞であり、経口投与後に吸収されたベキサロテンは胆汁を介して排泄されていることが示唆された。また、排泄経路に関しては、雌雄差はないものと考えられた。一方、イヌにベキサロテンを経口投与（100 mg/kg）したとき、尿中へのベキサロテンの排泄率は 1%未満であり、糞中にベキサロテン及び代謝物が認められたこと、及び静脈内投与したときにも糞中への排泄が認められたことから、イヌにおいても主な排泄経路は、胆汁経由の糞への排泄であると推定された。

表 2.6.4.6-1[^{14}C]ベキサロテンをラットに経口投与したときの放射能の尿及び糞への排泄

動物	採取時間 (h)	投与量に対する排泄率(%)					
		尿	糞	消化管内容物	血液 a)	組織	回収率
雄ラット	0～4	0.004±0.001	0.001±0.001	80.1±10.4	0.64±0.33	13.2±10.5	94.0±5.7
	0～8	0.04±0.05	0.17±0.30	85.4±17.3	0.27±0.16	4.8±2.6	90.7±19.1
	0~24	0.12±0.02	76.1±19.6	20.7±13.9	0.07±0.05	1.4±0.9	98.4±18.7
	0~48	0.14±0.02	91.1±16.2	0.3±0.4	0.01±0.01	0.1±0.1	91.7±16.5
雌ラット	0～4	0.005±0.009	0.006±0.007	75.6±3.9	0.57±0.20	7.6±2.1	83.7±6.3
	0～8	0.06±0.01	2.52±4.36	85.0±27.4	0.29±0.17	5.3±3.8	93.2±28.4
	0~24	0.33±0.31	27.5±2.6	65.8±7.7	0.13±0.02	3.7±0.6	97.5±7.1
	0~48	0.59±0.14	108.6±1.1	0.7±0.4	0.70±0.40	0.1±0.0	110.0±0.8

平均値±標準偏差(n=3)、投与量：100 mg/kg(287 μmol/kg)、
a) 血液量は体重の 10%と仮定した。

2.6.4.6.2 乳汁排泄

授乳中の女性へのベキサロテンの投与は禁忌であるため、乳汁中移行試験は実施しなかった。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

特記すべき試験は実施していない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

特記すべき試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

2.6.4.9.1 吸収

ベキサロテンをラット（雄）に経口投与（100 mg/kg）すると、未変化体の血漿中濃度は2.7 時間（t_{max}）で 8.69 μM（C_{max}）に達し、AUC_{inf}は 88.7μM·h であった。イヌにおける経口投与（25 mg/kg）後の未変化体の血漿中濃度は 1.63 時間（t_{max}）で 35.5 μM（C_{max}）に達し、AUC_{inf}は 140 μM·h であった。主な代謝物である 6-/7-水酸化体、及び 6-/7-オキソ体は、ラット、イヌ共に認められた。経口及び静脈内投与した際のベキサロテン血漿中濃度の AUC 比から算出したバイオアベイラビリティ（BA）は、雄雌ラットそれぞれで、28.7%及び 41.0%、イヌで 36.7%であり、ラット及びイヌ共に良好な経口吸収性を示した。検討した薬物動態データから、ラット及びイヌにおいて、ベキサロテンの吸収は速やかであり、BA は良好であり、結晶の微粒化が行われていない非微粉化原薬と比較して微粉化原薬の BA が高いことが明らかとなった。微粉化による BA の上昇は、比表面積の増大により消化管内での溶解が進みやすくなったためと推察された。

ベキサロテンをラットに経口投与（3～100 mg/kg）すると、AUC は投与量の増加と共に上昇し、投与量と AUC 間にほぼ比例関係が認められた。高用量における AUC の上昇率は、投与量の増加率よりも若干低く飽和する傾向が見られた。イヌにおいても、経口投与（1～10 mg/kg）後の AUC は、投与量の増加と共に上昇し、投与量と AUC 間にほぼ比例関係が認められた。ラットと同様に高用量における AUC の上昇率は、投与量の増加率よりも若干低く飽和する傾向が見られた。イヌ、ラット共に吸収が飽和する原因の一つとして、投与懸濁液中で溶解している比率が低用量ほど高いことが推察された。これらの結果から、ベキサロテンの単回投与後の薬物動態は、ほぼ線形であると考えられた。

ベキサロテンをラットに反復経口投与（10～100 mg/kg/day、15 日間）すると、反復投与後の AUC は単回投与の場合と比べて低下し、高用量で顕著な低下が認められた。イヌにおいてもベキサロテンの反復投与により、AUC が低下することが認められた。こうした低下がベキサロテンの酵素誘導作用に起因する可能性が考えられた。反復投与後のラット肝における CYP3A 分子種の蛋白量及び肝ミクロソームでのベキサロテン代謝速度は、対照に比べて上昇していた。

食餌の吸収に対する影響についてイヌを用いて検討した。食後投与では絶食投与時よりも速やかな吸収が示唆されたが、AUC に関しては絶食投与時と差がなかった。イヌにおいては、BA 及び吸収量は食餌による影響を受けないと考えられた。

2.6.4.9.2 分布

[^{14}C]ベキサロテンをラットに経口投与すると、血漿を含むほとんどの組織中の ^{14}C 濃度は投与後 4 時間で C_{max}に達した。雄ラットでは、投与後 4 時間での組織内 ^{14}C 濃度は、消化管を除き、肝臓で最も高い値を示し、次いで副腎、膵臓、腎臓、白色脂肪、腸間膜リンパ節、心臓、脾臓、肺、顎下腺、血漿、精巣上体、脳、精巣、全血、大動脈、皮膚、骨格筋、胸腺、前立腺の順であった。[^{14}C]ベキサロテン及びその由来成分は広く組織に分布し、肝臓、副腎、

膵臓、腎臓、白色脂肪、腸間膜リンパ節、心臓、脾臓、肺、顎下腺では、血漿中よりも高い ^{14}C 濃度が認められた。これに対して、精巣上体、脳、精巣、全血、大動脈、皮膚、骨格筋、胸腺、前立腺では、血漿中よりも低い濃度であった。雌ラットでも、雄と同様に ^{14}C 濃度は肝臓で最も高く、以下、肺、副腎、腎臓、膵臓、白色脂肪、大動脈、心臓、腸間膜リンパ節、顎下腺、卵巣、脾臓、脳、血漿、子宮、皮膚、胸腺、全血、骨格筋の順であり、ほぼ同様の結果であった。いずれにおいても、^{14}C が残留傾向を示す組織は認められなかった。

ラット、及びイヌの血漿に 1～100μM の濃度で添加した[^{14}C]ベキサロテンの蛋白結合率は、それぞれ99.9%、及び100.0%であった。また、ヒトの血漿に0.005～5 μg/mL(0.014～14.351 μM)の濃度で添加した[^{3}H]ベキサロテンの蛋白結合率は、99.8～99.9%であった。

ヒト頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）を異種移植した胸腺欠損雌 nu/nu マウスに、ベキサロテンを 7 日間反復経口投与（60 mg/kg）したときの異種移植片中のベキサロテン濃度から、移植片中のベキサロテン濃度は血漿中濃度に依存して推移すると推定された。

2.6.4.9.3 代謝

ベキサロテンはラット肝ミクロソーム中では C-6 位及び C-7 位にそれぞれ水酸基又はカルボニル基を有する 4 種類の第 1 相代謝物（6-水酸化体、7-水酸化体、6-オキソ体、7-オキソ体）が生成し、このうち 6-水酸化体が主代謝物であった。ベキサロテンは、ラット体内に吸収された後、6-/7-水酸化体、6-/7-オキソ体に酸化的代謝され、これらが血漿中に認められ、血漿中の主代謝物は 6-/7-水酸化体であった。また、胆汁排泄された代謝物及び肝スライス代謝産物から、未変化体及びこれらの酸化的代謝物のグルクロン酸抱合体、及びタウリン抱合体が第 2 相代謝反応生成物として認められた。抱合体の中では、未変化体のアシルグルクロン酸抱合体が胆汁中主代謝物であった。

イヌでも同様に、血漿中で 6-/7-水酸化体及び 6-/7-オキソ体が酸化的代謝物として認められ、6-//7-水酸化体が主代謝物であった。また、胆汁には、非抱合体は存在せず、胆汁中主代謝物は水酸化体のアシルグルクロン酸抱合体であり、次いで未変化体のアシルグルクロン酸抱合体が確認された。代謝物の組成に量的な差はあるものの、定性的にはラットと類似した代謝プロファイルであり、イヌにおいてもラットとほぼ同様の代謝経路で代謝されたと推定された。

個体別ヒト肝ミクロソームでの CYP 分子種特異的代謝との相関、及び CYP 分子種特異的阻害剤を用いた検討から、ベキサロテンの酸化的代謝には主に CYP3A4 が関与すると考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種 CYP 分子種（CYP 1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対するベキサロテンの阻害作用を調べた結果、ベキサロテンは CYP2C8 を強く、CYP2C9 を弱く阻害し、Ki はそれぞれ 1.43 μM、29 μM であった。

ヒト初代肝細胞を用い、ベキサロテンの各種 CYP 分子種（CYP 1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4）誘導作用を調べた結果、ベキサロテンは CYP3A4 に対してリファンピシンよ

りも弱い誘導作用を持つと考えられたが、その他の CYP 分子種への誘導作用は認められなかった。

2.6.4.9.4 排泄

[^{14}C]ベキサロテンをラットに経口投与（100 mg/kg）すると、ベキサロテン由来成分の排泄はほぼ定量的であり、主な排泄経路は糞中（雄 91.1%、雌 108.6%）であり、尿中には僅か（雄 0.14%、雌 0.59%）しか排泄されなかった。また、イヌにおいても経口投与後には尿中には僅か（0.036%）しか排泄されず、主な排泄経路はラットと同様に糞中と考えられた。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

該当なし

タルグレチンカプセル 75 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5　薬物動態試験概要表

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

略号一覧....4
2.6.5 薬物動態試験概要表....5
2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表....5
2.6.5.2 薬物動態試験：分析法－血漿中ベキサロテン濃度の分析....7
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収 単回経口投与....8
2.6.5.3.1 バイオアベイラビリティ....8
2.6.5.3.2 線形性....9
2.6.5.3.3 食餌の影響....10
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収 反復経口投与....11
2.6.5.4.1 反復経口投与－ラット....11
2.6.5.4.2 反復経口投与－ラット(トキシコキネティクス)....12
2.6.5.4.3 反復経口投与－イヌ(トキシコキネティクス)....13
2.6.5.5 分布....14
2.6.5.5.1 薬物動態試験：ラット組織分布....14
2.6.5.5.2 薬物動態試験：反復経口投与時の組織分布....16
2.6.5.5.3 薬物動態試験：血漿蛋白結合及び血球移行....17
2.6.5.5.4 その他の分布試験....18
2.6.5.6 薬物動態試験： 代謝経路....19
2.6.5.6.1 薬物動態試験：代謝物検索・構造解析－マウス血漿及び肝臓(*in vivo*)....19
2.6.5.6.2 薬物動態試験：代謝物検索・構造解析－ラット胆汁(*in vivo*)....20
2.6.5.6.3 薬物動態試験：代謝物検索・構造解析－ラット血漿及び胆汁(*in vivo*)....20
2.6.5.6.4 薬物動態試験：代謝物検索・構造解析－イヌ胆汁及び血漿(*in vivo*)....21
2.6.5.6.5 薬物動態試験：代謝物検索・構造解析－ラット肝スライス(*in vitro*)....21
2.6.5.6.6 薬物動態試験：代謝物検索・構造解析－ラット肝ミクロソーム(*in vitro*)....22
2.6.5.6.7 薬物動態試験：代謝物検索・構造解析－イヌ肝スライス(*in vitro*)....22
2.6.5.6.8 薬物動態試験：推定代謝経路....23
2.6.5.7 薬物動態試験：*in vitro* 代謝....24
2.6.5.7.1 CYP 分子種の同定－活性相関....24
2.6.5.7.2 CYP 分子種の同定－分子種特異的阻害剤のベキサロテン代謝速度への影響....25
2.6.5.7.3 CYP 阻害....26
2.6.5.7.4 CYP 阻害(阻害定数)....27
2.6.5.7.5 ヒト初代肝細胞における CYP 誘導....28
2.6.5.7.6 ラットにおける薬物代謝酵素の誘導(*in vivo*, CYP 蛋白量への影響)....29
2.6.5.7.7 ラットにおける薬物代謝酵素の誘導(*in vivo*, ベキサロテン代謝への影響)....30
2.6.5.8 排泄....31

2.6.5.8.1 ラットにおける排泄.....31
2.6.5.8.2 イヌにおける排泄.....32
2.6.5.9 薬物相互作用試験.....32
2.6.5.10 その他の薬物動態試験.....32

略号一覧

略号	略していない表現 (英語)	略していない表現 (日本語)
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from time-zero to 24 hours postdose	投与時から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration versus time curve from time-zero to infinity	投与時から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BHA	Butyl hydroxyanisole	ブチルヒドロキシアニソール
BLQ	Below the limit of quantification	定量下限未満
C_{max}	Maximum drug concentration	最高薬物濃度
CMC	Carboxymethyl cellulose	カルボキシメチルセルロース
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルフォキシド
ESI	Electrospray ionization	エレクトロスプレーイオン化
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma	頭頚部扁平上皮癌
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC50	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ki	Coefficient of inhibition	阻害定数
LC/MS/MS	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LSC	Liquid scintillation count	液体シンチレーション計数
LSD	Least Significant Difference	(Fisher の)最小有意差検定
Ms	Microsome	ミクロソーム
MS	Mass spectrometry	質量分析
3-MC	3-Methylcholanthrene	3-メチルコラントレン
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PVP	Povidone	ポビドン
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
t_{max}	Time taken to reach maximum drug concentration	最高薬物濃度到達時間
Tween 20	Polyoxyethylene (20)sorbitan mono laurate	ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート
Tween 80	Polysorbate 80	ポリソルベート 80
UV	Ultra violet	紫外線
v/v	Volume per volume	容積比
w/v	Weight per volume	重量/容積比

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表

被験物質：ベキサロテン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所	区分
吸収						
単回投与時の血漿中濃度 (バイオアベイラビリティ)	ラット	経口、静脈内	[redacted]	RR-845-93-018.a	4.2.2.2-1	参考
	イヌ	経口、静脈内	[redacted]及び	RR-845-94-010.a	4.2.2.2-2	参考
	イヌ	経口、静脈内	[redacted]及び	RR-845-93-022.a	4.2.2.2-3	参考
反復投与時の血漿中濃度	ラット	経口	[redacted]	RR-845-98-007	4.2.2.2-4	参考
	ラット	経口	[redacted][1)]	B120787	4.2.2.2-5	評価
	イヌ	経口	[redacted][1)]	B120487	4.2.2.2-6	評価
血漿中濃度の線形性	ラット	経口	[redacted]	RR-845-93-019.b	4.2.2.2-7	参考
	ラット	経口	[redacted][1)]	B120787	4.2.2.2-5	評価
	イヌ	経口	[redacted][1)]	B120485	4.2.2.2-6	評価
食餌の影響	イヌ	経口	[redacted]及び	RR-845-93-024.a	4.2.2.2-8	参考
分布						
単回投与時の組織分布	ラット	経口	[redacted]	RR-845-97-002.b	4.2.2.3-1	参考
タンパク結合	ラット、イヌ	*in vitro*	[redacted]	RR-845-93-025	4.2.2.3-2	参考
	ヒト	*in vitro*	[redacted]	RR-845-99-002	4.2.2.3-3	参考
癌組織への移行	マウス	経口	[redacted]	RR-845-95-003	4.2.2.3-4	参考
代謝						
代謝物の検索・構造解析	ラット	経口、*in vitro*	[redacted]及び	RR-845-98-001	4.2.2.4-1	参考
	ラット、イヌ、ヒト	経口、*in vitro*	[redacted]	RR-845-98-002	4.2.2.4-2	参考

1) [redacted]

2) S.R.Howell et al., Drug Metabolism and Disposition 2001; 29: 990-998

タルグレチンカプセル 75 mg
2.6.5 薬物動態試験概要表

薬物動態試験： 一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所	区分
代謝 (続き)						
代謝物の検索・構造解析	ラット、イヌ、ヒト	経口、*in vitro*	[redacted] 及び	NA[2)]	4.2.2.4-3	参考
	マウス	経口		RR-845-93-017.a	4.2.2.4-4	参考
CYP 誘導	ヒト初代肝細胞	*in vitro*	[redacted]	RR-826-02-003	4.2.2.4-8	参考
CYP 分子種同定	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*		RR-845-98-003	4.2.2.4-5	参考
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*		RR-826-02-001	4.2.2.4-6	参考
CYP 阻害定数	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*		RR-826-02-002	4.2.2.4-7	参考
薬物代謝酵素誘導	ラット	経口		RR-845-98-009	4.2.2.4-9	参考
排泄						
単回投与時の排泄	ラット	経口	[redacted] 及び	RR-845-97-002.b	4.2.2.3-1	参考
	イヌ	経口、静脈内		RR-845-93-022.a	4.2.2.2-3	参考

2.6.5.2 薬物動態試験：分析法－血漿中ベキサロテン濃度の分析

被験物質：ベキサロテン

	ラット、イヌ、マウス血漿
報告書番号	B120059
GLP 適用	適用
添付資料番号	4.2.2.1-1
方法	LC/MS/MS
分析対象	ベキサロテン
標準物質	内部標準物質としてベキサロテン-d4
HPLC 条件	カラム：Cadenza CD-C18 (粒子径 3 μm、2.0×50 mm)ガードカラム：Cadenza CD- C18 (粒子径 3 μm、2.0×5 mm) 移動相：アセトニトリル/5 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (70:30, v/v)、流速：0.2 mL/min
MS 条件	API 4000 (AB SCIEX) イオン化法：エレクトロスプレー、極性：負、スキャンタイプ：多重反応モニタリング、 イオン化スプレー電圧：-4000 V、ヒーターガス温度：550℃ モニターイオン (m/z)：ベキサロテンは 347→303、内部標準物質は 351→307
試料調製	定量用試料：血漿 20 μL にメタノール 20 μL、内部標準物質メタノール溶液 100 μL、蒸留水 200 μL を順次加えた後、遠心分離。次いで上清 170 μL を 200 μL メタノール及び 200 μL 蒸留水で平衡処理した OASIS HLB Elution Plate に添加。プレートを水洗した。次いで分析対象を 300 μL の移動相で溶出。溶出液 5 μL を LC/MS/MS にて定量。

バリデーションデータ

試料	測定対象	定量範囲	日内		日間	
			真度	精度	真度	精度
マウス血漿	ベキサロテン未変化体	3-1500 ng/mL	2.8%以内	1.8%以下	3.8%以内	3.2%以下
ラット血漿			2.7%以内	3.8%以下	2.0%以内	5.1%以下
イヌ血漿			2.7%以内	1.9%以下	2.3%以内	2.5%以下

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収 単回経口投与

2.6.5.3.1 バイオアベイラビリティ

被験物質：ベキサロテン

動物種	SD ラット		ビーグル犬		ビーグル犬
報告書番号：	RR-845-93-018.a		RR-845-94-010.a		RR-845-93-022.a
添付資料番号：	4.2.2.2-1		4.2.2.2-2		4.2.2.2-3
性別 (雌／雄)／動物数：	雌雄／各 6 (各投与群 n=3)		雌／8 (各投与群 n=4、クロスオーバー)		雄／4
給餌条件：	非絶食		非絶食		絶食
媒体｜投与形態：	ゴマ油｜懸濁液		PEG 400/ Tween 80 = 95 / 5 (v/v) ｜懸濁液 (硬ゼラチンカプセルに充填)		ヤシ油｜懸濁液 (硬ゼラチンカプセルに充填)
投与方法：	経口投与		経口投与		経口投与
投与量：	100 mg/kg		25 mg/kg (Intended Dose)		100 mg/kg
試料：	血漿		血漿		血漿
分析対象：	ベキサロテン		ベキサロテン		ベキサロテン
分析法：	HPLC- UV		HPLC-UV		HPLC-UV
結果					
PK パラメータ	雄ラット	雌ラット	粉砕	未粉砕	
t_{max} (h)	2.7±1.2	2.5±1.3	1.63±0.74	1.69±0.80	2.0±0.71
C_{max} (μg/mL)	3.03±0.58	4.04±0.75	12.37±2.93	2.08±0.99	8.12±2.88
AUC(μg･h/mL)	30.91±11.71	80.85±50.53	48.79±13.56	11.43±3.97	50.18±27. 29
$t_{1/2}$ (h)	—	—	3.73±2.60	5.95±2.48	
バイオアベイラビリティ(%)	28.7±14.2	41.0±25.8	36.7±5.41	8.31±2.39	7.46±2.30
	平均値±標準偏差 (n=3)、AUC=AUC_{inf}		平均値±標準偏差 (n=4)、AUC=AUC_{inf} 実投与量 (mg/kg)： 27.8±1.2 平均粒子径 [redacted] μm		平均値±標準偏差 (n=4)、AUC=AUC_{inf} 実投与量 (mg/kg)： 28.8±3.4 平均粒子径 [redacted] μm

2.6.5.3.2 線形性

被験物質：ベキサロテン

動物種：	SD ラット	SD ラット	ビーグル犬
報告書番号：	RR-845-93-019.b	B120787	B120487
添付資料番号：	4.2.2.2-7	4.2.2.2-5	4.2.2.2-6
性別 (雌／雄)／動物数：	雄／12 (各投与群 n=4)	雌雄／各 9 (各投与群 n=3)	雌雄／各 14 (各投与群 n=4 又は 6)
給餌条件：	非絶食	非絶食	非絶食
媒体｜投与形態：	ゴマ油｜溶液及び懸濁液	PEG 400/Tween 20/BHA/PVP/水｜懸濁液	PEG 400/Tween 20/BHA/PVP/水｜懸濁液
投与方法：	経口投与	経口投与	経口投与
投与量：	3、10、30、100 mg/kg	3、30、100 mg/kg	1、3、10 mg/kg
試料：	血漿	血漿	血漿
分析対象：	ベキサロテン	ベキサロテン	ベキサロテン
分析法：	HPLC-UV	LC/MS/MS	LC/MS/MS

結果

PK パラメータ				雄	雌		雄	雌
t_{max} (h)	—		3 mg/kg	1.0±0.0	1.0±0.0	1 mg/kg	0.9±0.3	1.0±0.7
			30 mg/kg	1.3±0.6	1.0±0.0	3 mg/kg	1.0±0.0	1.0±0.0
			100 mg/kg	1.0±0.0	1.0±0.0	10 mg/kg	0.8±0.3	1.7±0.5
C_{max} (μg/mL)	—		3 mg/kg	0.523±0.084	0.439±0.063	1 mg/kg	0.791±0.258	0.648±0.084
			30 mg/kg	2.485±0.300	2.81±0.080	3 mg/kg	1.903±0.209	2.743±0.662
			100 mg/kg	5.579±1.080	5.329±0.450	10 mg/kg	5.367±1.86	5.499±1.791
AUC (μg･h/mL)	3 mg/kg	2.244±0.457	3 mg/kg	3.565±0.972	2.143±0.251	1 mg/kg	6.580±1.913	5.809±0.972
	10 mg/kg	7.528±1.248	30 mg/kg	22.834± 1.502	24.04±2.805	3 mg/kg	17.226±3.806	19.729±2.10
	30 mg/kg	15.439±1.986	100 mg/kg	63.891±9.814	55.08±13.62	10 mg/kg	43.562±14.421	48.469±11.117
	100 mg/kg	46.35±4.914						
	平均値±標準偏差 (n=4)、各用量 4 系列・3 採血群の結果より算出 AUC=AUC_{inf}		平均値±標準偏差 (n=3)、AUC=AUC_{0-24}			平均値±標準偏差 (1 及び 3 mg/kg：n=4、10 mg/kg：n=6)、AUC=AUC_{0-24}		

2.6.5.3.3 食餌の影響

被験物質：ベキサロテン

動物種	ビーグル犬
報告書番号：	RR-845-93-024.a
添付資料番号：	4.2.2.2-8
性別 (雌／雄)／動物数：	雌／6 (クロスオーバーデザイン)
給餌条件：	非絶食、絶食
媒体｜投与形態：	ヤシ油｜懸濁液 (硬ゼラチンカプセルに充填)
投与方法：	経口投与
投与量 (mg/kg)：	25 mg/kg
試料：	血漿
分析対象：	ベキサロテン
分析法：	HPLC-UV
結果	
PK パラメータ	
t_{max} (h)	食後投与： 1.17±0.41 絶食下投与：2.17±0.41
C_{max} (μg/mL)	食後投与： 4.879±1.366 絶食下投与：4.74±1.676
AUC(μg･h/mL)	食後投与： 20.56±.2.614 絶食下投与：22.409±5.75

平均値±標準偏差 (n=6)、$AUC=AUC_{0-24}$

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収 反復経口投与

2.6.5.4.1 反復経口投与ーラット

被験物質：ベキサロテン

動物種：	SD ラット
報告書番号：	RR-845-98-007
添付資料番号：	4.2.2.2-4
性別 (雌／雄)／動物数：	雌雄／各 36 (各投与群：n=6)
給餌条件：	非絶食
媒体｜投与形態：	10%PEG、1%CMC 水溶液｜懸濁液
投与方法：	経口投与
投与量：	1 日 1 回・15 日間投与、1 回当たりの投与量：10、30、100 mg/kg、
試料：	血漿
分析対象：	ベキサロテン
分析法：	HPLC- UV

結果

動物	AUC[a] (μM·h) AUC 比(対 AUC_{Day1} 比)[b]	投与量 (mg/kg) 10	30	100
雄ラット	AUC_{Day1}	25.0±1.76	71.2±28.6	205±62.7
	AUC_{Day15}	14.1±4.72	22.6±8.63[c]	44.6±21.0[c]
	AUC 比 (Day 15/ Day 1)	0.564±0.193	0.317±0.176	0.218±0.122
雌ラット	AUC_{Day1}	22.5±8.91	69.2±24.4	169±52.5
	AUC_{Day15}	15.8±10.7	31.3±4.83[c]	82.1±18.8[c]
	AUC 比 (Day 15/ Day 1)	0.702±0.551	0.452±0.174	0.486±0.187

平均値±標準偏差 (n=3-6)
投与量：10 mg/kg＝28.7 μmol/kg、30 mg/kg＝86.2 μmol/kg、100 mg/kg＝287 μmol/kg
[a] AUC_{Day1}: AUC_{inf}、AUC_{Day15}: AUC_{0-24} [b] AUC 平均値の比、標準偏差は相対標準偏差の二乗和の平方根に平均値の比を乗じて算出した。
[c] AUC_{Day1} に対して有意差有り：P<0.05、一元配置分散分析 (Fisher の LSD 検定)

2.6.5.4.2 反復経口投与ーラット(トキシコキネティクス)

被験物質：ベキサロテン

動物種：	SD ラット
報告書番号：	B120787
添付資料番号：	4.2.2.2-5
性別 (雌／雄)／動物数：	雌雄／各 3
給餌条件：	非絶食
媒体｜投与形態：	PEG 400/Tween 20/BHA/PVP/水｜懸濁液
投与方法：	経口投与
投与量：	1 日 1 回・26 週間投与、1 回当たりの投与量：3、30、100 mg/kg、
試料：	血漿
分析対象：	ベキサロテン
分析法：	LC/MS/MS

結果

ベキサロテンをラットに 26 週間反復経口投与(3、30、100 mg/kg)した時の単回(Day 1)及び反復投与後(Day 28, 182)の $AUC_{0\text{-}24}$(μM·h)

動物		投与量 (mg/kg)		
		3	30	100
雄	Day 1	10.23±2.79	65.52±4.31	183.33± 28.16
	Day 28	9.68±0.60	47.13±17.53	73.56± 10.34
	Day 182	11.26±3.99	58.91±9.48	107.47±24.43
雌	Day 1	6.15±0.72	68.97±8.05	158.05±39.08
	Day 28	9.45±0.95	49.14±25.57	69.83±10.34
	Day 182	10.03±4.71	60.34±18.97	101.44±10.06

平均値±標準偏差 (n=3)

投与量：3 mg/kg＝8.62 μmol/kg、30 mg/kg＝86.2 μmol/kg 、100 mg/kg＝287 μmol/kg

タルグレチンカプセル 75 mg
2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.4.3 反復経口投与－イヌ(トキシコキネティクス)

被験物質：ベキサロテン

動物種：	ビーグル犬
報告書番号：	B120764
添付資料番号：	4.2.2.2-6
性別 (雌／雄)／動物数	雌雄／各 4 又は 6
給餌条件：	非絶食
媒体｜投与形態：	PEG 400/Tween 20/BHA/PVP/水｜懸濁液
投与方法：	経口投与
投与量：	1 日 1 回・39 週間投与、1 回当たりの投与量：1、3、10 mg/kg
試料：	血漿
分析対象：	ベキサロテン
分析法：	LC/MS/MS

結果

ベキサロテンをイヌに 39 週間反復経口投与(1、3、10 mg/kg/day)した時の単回(Day 1)及び反復投与後(Day 28, 273)の $AUC_{0\text{-}24}$(μM·h)

動物		投与量 (mg/kg/day)		
		1	3	10
雄	Day 1	18.86±5.48	49.37±10.91	124.9±41.33
	Day 28	19.12±4.51	31.86±10.62	61.71±24.97
	Day 273	20.46±5.63	37.03±12.06	72.62±33.87
雌	Day 1	16.65±2.78	56.54±6.03	138.9±31.86
	Day 28	16.62±4.54	29.85±3.73	58.84±15.79
	Day 273	21.33±6.72	41.04±6.31	83.81±26.12

平均値±標準偏差 (n=4：1 及び 3 mg/kg、n=6：10 mg/kg)
投与量：1 mg/kg＝2.87 μmol/kg 、3 mg/kg＝8.62 μmol/kg、10 mg/kg＝28.7 μmol/kg

2.6.5.5 分布

2.6.5.5.1 薬物動態試験：ラット組織分布

被験物質：[^{14}C]ベキサロテン

報告書番号：	RR-845-97-002.b
添付資料番号：	4.2.2.3-1
動物種：	SD ラット
性別 (雌／雄)／動物数：	雌雄／各 12 (各時点 n=3)
給餌条件：	非絶食
媒体｜投与形態：	ゴマ油｜懸濁液
投与方法：	経口投与
投与量：	100 mg/kg (67.5 μCi/kg)
放射性核種：	^{14}C
比放射能：	49 Ci/mol
分析対象／分析法：	放射能／組織摘出法 (シンチレーションカウンター)
試料採取時点：	投与後 4、8、24、48 時間

結果

[^{14}C]ベキサロテンを雄ラットに単回経口投与(100 mg/kg)したときの放射能の組織内濃度 (nmolEq/g)

雄	組織	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間
	全血	17.44±9.42	7.61±4.50	1.94±1.32	0.26±0.21
	血漿	24.12±13.78	9.89±5.54	2.12±1.58	0.29±0.08
	脳	19.96±5.48	8.77±4.21	1.19±0.77	0.09±0.03
	顎下腺	28.66±11.41	11.50±6.13	1.72±1.13	0.16±0.13
	心臓	33.62±12.86	13.35±7.56	2.13±1.46	0.12±0.08
	胸腺	12.90±4.20	5.94±2.93	0.93±0.71	0.17±0.07
	肺	29.26±19.82	8.93±3.78	1.33±0.74	0.27±0.05
	肝臓	172.19±69.74	84.44±30.57	24.10±16.02	2.79±1.33
	脾臓	31.35±21.57	42.78±64.74	1.05±0.65	0.19±0.05
	膵臓	75.22±57.09	55.29±78.80	2.16±1.26	0.09±0.04
	副腎	88.02±25.76	34.18±16.48	6.39±5.10	1.31±0.94

平均値±標準偏差 (n=3)

(続く)

(続き) 薬物動態試験：ラット組織分布

[^{14}C]ベキサロテンを雄ラットに単回経口投与(100 mg/kg)したときの放射能の組織内濃度(nmolEq/g)

雄ラット	組織	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間
	腎臓	57.74±10.82	31.59±14.14	10.04±6.70	0.85±0.43
	大動脈	16.13±5.00	14.25±11.17	1.80±1.54	2.11±1.15
	腸間膜リンパ節	44.21±15.85	16.82±10.03	3.35±2.76	0.37±0.13
	精巣上体	22.56±2.77	12.90±6.70	1.58±1.30	0.15±0.13
	精巣	18.71±1.96	12.72±5.72	1.74±1.18	0.35±0.14
	前立腺	11.43±4.03	5.75±3.05	1.09±0.77	0.11±0.05
	骨格筋	14.28±1.38	5.19±2.14	0.72±0.49	0.07±0.05
	皮膚	15.74±2.04	15.42±16.03	1.21±0.87	0.27±0.21
	白色脂肪	51.43±16.94	16.38±11.51	1.83±1.44	0.20±0.13
	胃	572.66±155.21	519.70±345.34	76.15±62.57	0.84±1.16
	十二指腸	234.77±178.42	129.55±110.74	24.84±17.47	0.51±0.29
	空腸	279.94±151.36	138.12±92.84	29.38±23.42	0.62±0.15
	回腸	366.91±168.28	338.94±191.14	33.67±33.53	1.04±0.61
	結腸	54.36±18.00	193.98±35.30	51.79±24.90	2.09±1.40

平均値±標準偏差 (n=3)

(続く)

(続き) 薬物動態試験：ラット組織分布

[^{14}C]ベキサロテンを雌ラットに単回経口投与(100 mg/kg)したときの放射能の組織内濃度(nmolEq/g)

雌ラット	組織	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間
	全血	15.14±5.32	7.77±4.59	3.63±0.50	0.50±0.23
	血漿	21.21±8.24	9.91±6.29	4.32±0.80	0.27±0.05
	脳	27.81±8.35	9.99±8.69	3.91±0.61	0.14±0.05
	顎下腺	36.40±13.88	12.30±8.96	4.80±0.68	0.22±0.02
	心臓	45.42±18.77	14.54±10.09	5.43±0.71	0.10±0.04
	胸腺	18.55±2.53	6.72±4.52	2.77±0.59	0.20±0.03
	肺	150.79±118.24	13.98±11.30	3.68±0.75	0.30±0.04
	肝臓	156.27±53.94	84.49±58.77	50.49±10.67	3.09±0.36
	脾臓	31.95±25.91	14.35±10.49	4.01±3.34	0.18±0.04
	膵臓	56.74±35.86	20.68±10.09	6.52±2.64	0.19±0.04
	副腎	97.32±39.09	47.60±25.00	20.84±3.41	2.06±0.60
	腎臓	76.07±12.15	39.74±14.32	19.42±3.35	1.39±0.02
	大動脈	46.65±10.71	14.01[a)]	3.73±1.83	1.18±0.58
	腸間膜リンパ節	39.81±18.08	15.46±8.38	5.91±0.58	0.47±0.17
	卵巣	34.09±10.42	15.66±8.81	7.79±1.99	1.74±0.10
	子宮	20.72±7.71	9.12±4.43	3.34±0.39	0.26±0.07
	骨格筋	13.31±3.89	4.79±3.00	1.81±0.36	0.04±0.02
	皮膚	18.90±2.69	6.59±4.69	2.88±0.26	0.43±0.30
	白色脂肪	48.53±20.77	14.16±11.48	6.54±2.04	0.59±0.24
	胃	578.91±276.23	436.81±231.48	454.27±288.07	4.88±2.66
	十二指腸	268.44±283.65	118.66±105.49	111.57±50.82	0.97±0.33
	空腸	499.24±362.23	284.31±370.05	107.99±2.92	1.53±0.47
	回腸	537.99±250.41	424.30±558.53	149.65±75.73	2.01±0.71
	結腸	140.65±16.66	264.83±150.87	235.03±79.79	3.32±1.11

平均値±標準偏差 (n=3) a) 平均値 (n=2)

2.6.5.5.2 薬物動態試験：反復経口投与時の組織分布

単回経口投与 48 時間後の値から組織への蓄積性はないものと考えられ、反復経口投与時の組織分布は実施しなかった。

2.6.5.5.3 薬物動態試験：血漿蛋白結合及び血球移行

被験物質：[^{14}C]ベキサロテン

報告書番号：		RR-845-93-025				
添付資料番号：		4.2.2.3-2				
試験系：		ラット、イヌヘパリン処理血漿				
放射性核種：		^{14}C				
比放射能：		0.5～0.75 μCi/μmol				
試験方法：		限外ろ過法				
分析対象／分析法：		放射能／液体シンチレーションカウンター				
動物種						
SD ラット	血漿中薬物濃度 (μM)	100		10.0		1.00
	蛋白結合率 (%)	99.9±0.0		99.9±0.0		99.9±0.0
ビーグル犬	血漿中薬物濃度 (μM)	100		10.0		1.00
	蛋白結合率 (%)	100.0±0.0		100.0±0.0		100.0±0.0

平均値±標準偏差 (n=3)

被験物質：[^{3}H]ベキサロテン

報告書番号：		RR-845-99-002				
添付資料番号：		4.2.2.3-3				
試験系：		ヒト男女ヘパリン処理血漿				
放射性核種：		^{3}H				
純度：		99%以上				
試験方法：		平衡透析法				
分析対象／分析法：		放射能／液体シンチレーションカウンター				
動物種						
ヒト	血漿中薬物濃度 (ng/mL)	5000	1000	100	10	5
	蛋白結合率 (%)	99.85±0.03	99.83±0.03	99.82±0.06	99.88±0.02	99.87±0.03

平均値±標準偏差 (n=5, 6)

血球移行に関しては、蛋白結合率が上記のように極めて高いため、実施しなかった。

2.6.5.5.4 その他の分布試験

被験物質：[^{3}H]ベキサロテン

報告書番号：	RR-845-95-003
添付資料番号：	4.2.2.3-4
動物種：	胸腺欠損 nu/nu マウス、異種移植モデル
性別 (雌/雄)／動物数：	雌／35　(各時点 n=2-3)
給餌条件：	非絶食
媒体｜投与形態：	ゴマ油｜懸濁液
投与方法：	経口投与
投与量：	10、60 mg/kg
試料：	血漿、及び、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)異種移植片
分析対象：	ベキサロテン／組織摘出法、放射能／異種移植片での回収率検討
試料採取時点：	7 日目投与直前及び投与後 0.5、1、2、5、12 時間
分析法：	HPLC-UV

結果

HNSCC 異種移植モデルにベキサロテンを 7 日間反復経口投与(60 mg/kg)したときの移植片中(nmol/g)及び血漿中(μM)ベキサロテン濃度

投与後時間 (h)	血漿中濃度 (μM) 平均値±標準偏差 (n=3)	移植片中濃度 (nmol/g) マウス 1		マウス 2		マウス 3	
		移植片(左)	移植片(右)	移植片(左)	移植片(右)	移植片(左)	移植片(右)
0	NA	BLQ	0.340[a)]	0.276[a)]	ND	BLQ	0.688
0.5	1.39±0.690	0.648	0.965	0.391[a)]	0.510	0.990	0.862
1	1.81±0.500	1.50	0.759	0.753	0.634	0.673	ND
2	1.77±0.461	6.95	6.72	1.80	2.13	ND	0.865
5	0.813±0.283	0.740	0.809	0.828	ND	ND	0.377[a)]
12	NA	0.309[a)]	0.792	ND	1.19	1.46	0.897

NA:該当せず、BLQ: 定量下限以下、ND: 分析できず
a) 推定値

2.6.5.6 薬物動態試験： 代謝経路

2.6.5.6.1 薬物動態試験：代謝物検索・構造解析－マウス血漿及び肝臓(*in vivo*)

被験物質：[^{14}C]ベキサロテン

報告書番号：	RR-845-93-017.a
添付資料番号：	4.2.2.4-4
動物種：	BALB/c マウス
性別(雌／雄)／動物数：	雌／28 (各時点 n=4)
給餌条件：	非絶食
媒体｜投与形態：	ゴマ油｜懸濁液
投与方法：	経口投与
投与量：	30 mg/kg
試料：	肝臓、血漿
分析対象／分析法：	放射能／HPLC
試料採取時点：	血漿：投与後 1～8 時間 、肝臓：投与後 0.5 及び 2 時間

結果

肝臓：投与後 0.5 時間には、未変化体が最も多く認められ、投与後 2 時間には、酸化反応により生成したと考えられる代謝物を含む少なくとも 4 種類の放射性代謝物が検出され、量的には未変化体と同程度であった。
血漿：血漿においても 4 種類の代謝物が認められたが、肝臓に比較して量的には少なく投与後 1～8 時間において総放射能の約 5%～20%であった。

2.6.5.6.2 薬物動態試験：代謝物検索・構造解析－ラット胆汁(*in vivo*)

被験物質：ベキサロテン、[$^{13}C^{2}H_3$]ベキサロテン

報告書番号：	RR-845-98-001
添付資料番号：	4.2.2.4-1
動物種：	SD ラット
性別 (雌／雄)／動物数：	雄／2
給餌条件：	非絶食
媒体｜投与形態：	ゴマ油｜懸濁液
投与方法：	経口投与
投与量：	100 mg/kg
試料	胆汁
分析対象／分析法：	代謝物及び未変化体／HPLC-UV、LC/MS、ESI-MS/MS
試料採取時点：	投与後 4～5 時間 又は投与後 6～7 時間

結果

6-/ 7-水酸化体のアシルグルクロン酸抱合体、未変化体のアシルグルクロン酸抱合体、及び 6-/7-O-グルクロン酸抱合体が認められた。

2.6.5.6.3 薬物動態試験：代謝物検索・構造解析－ラット血漿及び胆汁(*in vivo*)

被験物質：ベキサロテン

報告書番号：	RR-845-98-002
添付資料番号：	4.2.2.4-2
動物種：	SD ラット
性別 (雌／雄)／動物数：	雌雄／5 (血漿)、雄／2 (胆汁)
給餌条件：	非絶食
媒体／投与形態：	10%PEG400/1%CMC 水溶液｜懸濁液 (血漿)、ゴマ油｜懸濁液 (胆汁)
投与方法：	単回及び 15 日間反復経口投与
投与量：	100 mg/kg
試料	胆汁、血漿
分析対象／分析法：	代謝物及び未変化体／HPLC-UV
試料採取時点：	胆汁：投与後 0～7 時間、血漿：投与後 6 時間及び 15 日目投与直前

結果

胆汁中：6-/7-水酸化体のアシルグルクロン酸抱合体、6-/7-O-グルクロン酸抱合体、未変化体のアシルグルクロン酸抱合体が認められた。
その他微量の硫酸抱合体及びタウリン抱合体が認められた。
血漿：6-/7-水酸化体、6-/7-オキソ体が認められた。

2.6.5.6.4 薬物動態試験：代謝物検索・構造解析－イヌ胆汁及び血漿(*in vivo*)

被験物質：ベキサロテン

報告書番号：	RR-845-98-002
添付資料番号：	4.2.2.4-2
動物種：	ビーグル犬
性別 (雌／雄)／動物数：	雌／ 1 (胆汁)、4 (血漿)
給餌条件：	非絶食
媒体／投与形態：	水｜懸濁液 (硬ゼラチンカプセル)
投与方法：	経口投与
投与量：	25 mg/kg
試料：	胆汁、血漿
分析対象／分析法：	代謝物及び未変化体／HPLC-UV
試料採取時点：	投与後 0～4 時間 (胆汁)、3 時間 (血漿)

結果

胆汁中：未変化体の他に 6-/7-水酸化体のアシルグルクロン酸抱合体、6-/7-O-グルクロン酸抱合体、未変化体のアシルグルクロン酸抱合体が認められた。
血漿：未変化体の他に 6-/7-水酸化体、6-/7-オキソ体が認められた。

2.6.5.6.5 薬物動態試験：代謝物検索・構造解析－ラット肝スライス(*in vitro*)

報告書番号：	RR-845-98-001	RR-845-98-002
添付資料番号：	4.2.2.4-1	4.2.2.4-2
試験系：	肝スライス	肝スライス
動物種：	SD ラット	SD ラット
性別 (雌／雄)／動物数：	雄／1	雄／1
被験物質：	[$^{13}C^{2}H_3$]ベキサロテン	ベキサロテン
投与方法：	－	－
投与量：	100 μM	100 μM
分析対象／分析法：	代謝物及び未変化体／HPLC-UV、ESI-MS	代謝物及び未変化体／HPLC-UV
試料採取時点：	反応開始後 5 時間	反応開始後 5 時間

結果

未変化体の他に、6-/7-水酸化体のアシルグルクロン酸抱合体、6-/7-O-グルクロン酸抱合体、未変化体のアシルグルクロン酸抱合体、6-/7-水酸化体、6-/7-オキソ体、未変化体のタウリン抱合体が認められた。

2.6.5.6.6 薬物動態試験：代謝物検索・構造解析－ラット肝ミクロソーム(*in vitro*)

報告書番号：	RR-845-98-001	RR-845-98-002
添付資料番号：	4.2.2.4-1	4.2.2.4-2
試験系：	肝ミクロソーム	肝ミクロソーム
動物種：	SD ラット	SD ラット
性別 (雌／雄)／動物数：	雄／プールド	雄／プールド
被験物質：	ベキサロテン又は[$^{13}C^{2}H_3$]ベキサロテン	ベキサロテン
投与方法：	－	－
投与量：	100 μM	100 μM
分析対象／分析法：	代謝物及び未変化体／HPLC-UV、ESI-MS	代謝物及び未変化体／HPLC-UV
試料採取時点：	反応開始後 4 時間	反応開始後 4 時間

結果

未変化体の他に、6-/7-水酸化体、6-/7-オキソ体及び未変化体のアシルグルクロン酸抱合が認められた。

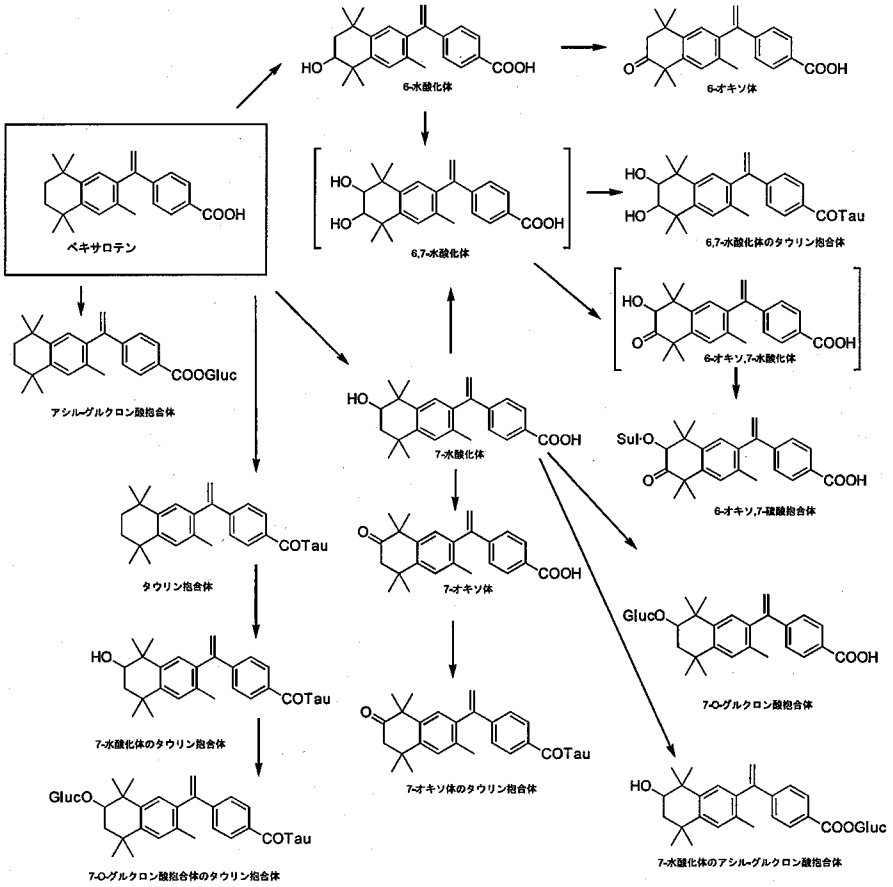
2.6.5.6.7 薬物動態試験：代謝物検索・構造解析－イヌ肝スライス(*in vitro*)

報告書番号：	RR-845-98-002
添付資料番号：	4.2.2.4-2
試験系：	肝スライス
動物種：	ビーグル犬
性別 (雌／雄)／動物数：	雄／1
被験物質：	ベキサロテン
投与方法：	－
投与量：	100 μM
分析対象／分析法：	代謝物及び未変化体／HPLC-UV
試料採取時点：	反応開始後 6 時間

結果

未変化体の他に、6-/7-O-グルクロン酸抱合体、未変化体のアシルグルクロン酸抱合体、6-/7-水酸化体、6-/7-オキソ体が認められた。

2.6.5.6.8　薬物動態試験：推定代謝経路



Gluc:グルクロン酸抱合、Tau：タウリン抱合、Sul: 硫酸抱合、[　]：推定中間代謝物

2.6.5.7 薬物動態試験：*in vitro* 代謝

2.6.5.7.1 CYP 分子種の同定－活性相関

報告書番号：	RR-845-98-003
添付資料番号：	4.2.2.4-5
試験系：	個体別ヒト肝ミクロソーム(Ms)
個体数：	N=14
被験物質／添加濃度：	ベキサロテン／25 μM
試験方法：	各個体別 Ms でのベキサロテン代謝速度を測定し、あらかじめ測定されている CYP 分子種特異的活性との相関を調べる (*in vitro*)。
分析対象／分析法：	ベキサロテン代謝速度(6-/7-水酸化体、6-/7-オキソ体生成速度の総和)／HPLC-UV
試料採取時点：	反応開始後 16 分

結果

個体別ヒト肝ミクロソーム(n=14)における CYP 分子種の特異的活性とベキサロテン代謝速度との関係

CYP 分子種	回帰直線の傾き	相関係数
1A2	-0.024	0.120
2A6	4.002	0.572
2C9	0.375	0.809
2C19	0.191	0.362
2D6	0.357	0.512
2E1	-0.838	0.117
3A4	0.576	0.873
4A9/11	-0.124	0.084

ベキサロテンの代謝は CYP2C9 及び CYP3A4 の活性に相関した。

2.6.5.7.2 CYP 分子種の同定－分子種特異的阻害剤のベキサロテン代謝速度への影響

報告書番号：	RR-845-98-003
添付資料番号：	4.2.2.4-5
試験系：	ヒト肝ミクロソーム (Ms、プールド)
繰り返し n：	n=5
被験物質／添加濃度：	ベキサロテン／25 μM
試験方法：	CYP 分子種特異的阻害剤の存在/非存在下でのベキサロテンの代謝速度を比較する(*in vitro*)
分析対象／分析法：	ベキサロテン代謝速度(6-/7-水酸化体、6-/7-オキソ体生成速度の総和)／HPLC-UV
試料採取時点：	反応開始後 15 分

結果　ヒト肝ミクロソームにおけるベキサロテンの代謝速度に対する CYP 分子種特異的阻害剤の影響

CYP 分子種	特異的阻害剤	濃度(μmol/L)	代謝速度 [a)]：対照に対する割合%
1A2	アセトアニリド	20	93±3
2A6	クマリン	25	96±1
2B6	オルフェナドリン	20	99±3 [b)]
2C9	スルファフェナゾール	5	100±1
2C19	S-メフェニトイン	250	94±1
2D6	キニジン	2	99±1 [b)]
2E1	4-メチルピラゾール	50	102±1
3A4	トロレアンドマイシン	50	75±5
4A	抗 CYP4A 抗体	(50 μL)[c)]	101 [d)]

a) 6-/7-水酸化体、6-/7-オキソ体生成速度の総和から算出。平均値±標準偏差 (n=5)、b) n=4、c) 50 μL の抗血清、>70%の CYP4A 阻害の必要量、d) n=1

ベキサロテンの代謝速度は、検討した CYP 分子種特異的阻害剤の中で、CYP3A4 の特異的阻害剤であるトロレアンドマイシンによってのみ低下した。

2.6.5.7.3 CYP 阻害

報告書番号：	RR-826-02-001
添付資料番号：	4.2.2.4-6
試験系：	ヒト肝ミクロソーム (Ms、プールド)
繰り返し n：	n=2
被験物質／添加濃度：	ベキサロテン／0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 μM
試験方法：	ベキサロテン存在/非存在下での各 CYP 分子種特異的活性を測定し、IC50 と最大阻害率を求める。
分析対象／分析法	各分子種の指標活性／HPLC-UV、吸光度、蛍光、シンチレーション計数法
試料採取時点	反応開始後 10～30 分

結果　ベキサロテンのヒト CYP 活性に対する阻害作用

CYP 分子種	指標活性	阻害作用	
		IC50(μM)	最大阻害 [a](阻害率、%)
CYP1A2	フェナセチン O-脱エチル化	>30	NA
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	>30	NA
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	2.7	96
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	>30	47
CYP2C19	S-メフェニトイン 4'-水酸化	>30	21
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	>30	NA
CYP2E1	p-ニトロフェノール水酸化	>30	NA
CYP3A4	テストステロン 6β-水酸化	>30	13

平均値(n=2)、NA：該当せず
a) ベキサロテン 30 μM 添加時の阻害率

ベキサロテンは、CYP2C8 に対し IC50=2.7 μM の阻害を示し、30 μM での阻害率は 96%であった

2.6.5.7.4 CYP 阻害(阻害定数)

報告書番号：	RR-826-02-002
添付資料番号：	4.2.2.4-7
試験系：	ヒト肝ミクロソーム (Ms、プールド)
繰り返し n：	n=3
被験物質／添加濃度：	CYP2C8： ベキサロテン=1、2、3、4、5、6 μM、パクリタキセル=5、15 μM CYP2C9： ベキサロテン=15、30、45 μM、ジクロフェナック=3、6、20 μM
試験方法：	各種濃度のベキサロテン存在下でのCYP2C8及びCYP2C9の分子種特異的活性(パクリタキセル6α-水酸化、ジクロフェナク4'-水酸化)から、ベキサロテンのCYP2C8/2C9に対する阻害定数(Ki)を算出する。
分析対象／分析法	CYP2C8: 6α-水酸化パクリタキセル／HPLC-UV、CYP2C9: 4'-水酸化ジクロフェナク／HPLC-UV
試料採取時点	反応開始後 20 分(CYP2C8)、30 分(CYP2C9)

結果

ベキサロテンの CYP2C8 に対する Ki は 1.43 μM、CYP2C9 に対する Ki は 29 μM であった。

2.6.5.7.5 ヒト初代肝細胞における CYP 誘導

報告書番号：	RR-826-02-003
添付資料番号：	4.2.2.4-8
試験系：	ヒト初代肝細胞(ヒト肝臓 3 個体分から個別に調製した細胞で検討)
繰り返し n：	n=2
被験物質／添加濃度：	ベキサロテン／0.24、1.2、6.0、30.0 μM
試験方法：	ベキサロテン曝露後、新鮮培地に交換し、各 CYP 分子種特異的活性を測定
分析対象／分析法	各分子種の指標活性／HPLC-UV
試料採取時点	ベキサロテン曝露：約 3 日間、各 CYP 分子種特異的活性測定：反応開始後 30～240 分

結果　ベキサロテンのヒト CYP 誘導作用

	CYP	ベキサロテン(終濃度、 μmol/L)				陽性対照
	分子種	0.24	1.2	6.0	30.0	
誘導倍率 [a)]	CYP1A2	1.6	1.1	1.3	0.4	18.9[b)]
	CYP2C9	1.1	1.3	1.1	1.7	4.6[c)]
	CYP2C19	0.7	0.6	0.4	0.6	6.0[c)]
	CYP3A4	2.1	2.2	2.8	4.8	49.2[c)]

a) ヒト肝臓 3 個体分から個別に調製した肝細胞での評価結果の平均値(n=2)。b) 20 μM β-ナフトフラボン、c) 20 μM リファンピシン
この結果からベキサロテンは CYP3A4 に対し弱い誘導作用を持つと考えられた。

2.6.5.7.6 ラットにおける薬物代謝酵素の誘導(*in vivo*, CYP 蛋白量への影響)

被験物質：ベキサロテン、陽性対照薬（フェノバルビタール、デキサメタゾン、3-メチルコラントレン）

報告書番号：	RR-845-98-009
添付資料番号：	4.2.2.4-9
動物種：	SD ラット
性別 (雌／雄)／動物数：	雄/ 18 (n=3/群)
給餌条件：	非絶食
媒体｜投与形態：	ベキサロテン：PEG 400/Tween 80/CMC/水=9.95/0.05/0.9/89.1｜懸濁液 フェノバルビタール、デキサメタゾン、3-メチルコラントレン：コーン油｜溶液
投与方法：	反復経口投与
投与量：	ベキサロテン：1 日 1 回・4 日間投与、1 回当たりの投与量：100 mg/kg フェノバルビタール：1 日 1 回・4 日間投与、1 回当たりの投与量：80 mg/kg デキサメタゾン：1 日 1 回・4 日間投与、1 回当たりの投与量：50 mg/kg 3-メチルコラントレン：1 日 1 回・4 日間投与、1 回当たりの投与量：25 mg/kg
試料	肝ミクロソーム
分析対象／分析法：	CYP 蛋白量／ウェスタンブロット法
試料採取時点：	最終投与(4 日目投与)の翌日

結果　ベキサロテンをラットに 4 日間反復投与(100 mg/kg)したときの肝ミクロソーム中の CYP 分子種蛋白量の変化

CYP 分子種	吸光度 × mm/mg 蛋白 [a)]		対照からの変化	P 値
	対照 (媒体)	ベキサロテン		
CYP1A2	3.1±1.6	0.3±0.6	-90%	0.035
CYP2B1/2B2	0.9±0.1	26.3±13.2	+2822%	0.040
CYP2C11	5.7±0.4	3.4±0.5	-41%	0.002
CYP2E	67.0±3.8	80.9±18.5	+21%	0.165
CYP3A	11.4±1.0	105±24.0	+821%	0.011
CYP4A	2.1±0.9	152±20.3	+7138%	0.003

a)ウェスタンブロット法から得られた結果、平均値±標準偏差 (n=3)

2.6.5.7.7 ラットにおける薬物代謝酵素の誘導(*in vivo*, ベキサロテン代謝への影響)

報告書番号：	RR-845-98-009
添付資料番号：	4.2.2.4-9
試験系：	ラット肝ミクロソーム ベキサロテン又は陰性/陽性対照を 4 日間反復経口投与(100 mg/kg)したラットより採取・調製 ベキサロテン投与：1 日 1 回・4 日間投与、1 回当たりの投与量：100 mg/kg フェノバルビタール投与：1 日 1 回・4 日間投与、1 回当たりの投与量：80 mg/kg デキサメタゾン投与：1 日 1 回・4 日間投与、1 回当たりの投与量：50 mg/kg 3-メチルコラントレン投与：1 日 1 回・4 日間投与、1 回当たりの投与量：25 mg/kg
繰り返し n：	n=3
被験物質／添加濃度：	ベキサロテン／100 μM(CYP-酸化的代謝)、65 μM(グルクロン酸抱合)
試験方法：	ベキサロテン又は陽性/陰性対照反復投与後の動物から肝ミクロソームを調製し、CYP-酸化的代謝及びグルクロン酸抱合代謝によるベキサロテン代謝速度を測定する。
分析対象／分析法：	ベキサロテン代謝物／HPLC-UV
試料採取時点：	CYP-酸化的代謝：反応開始後 6 分、グルクロン酸抱合：反応開始後 20 分

結果

		ベキサロテン媒体 [a]	ベキサロテン (100 mg/kg)	コーン油 [b]	フェノバルビタール (80 mg/kg)	デキサメタゾン (50 mg/kg)	3-MC [c] (25 mg/kg)
CYP-酸化的代謝	代謝物生成速度 [d]	12.0±2.3	43.0±2.7	15.0±5.0	27.0±2.8	68.5±2.7	7.7±1.1
	対照からの変化 [e]		+252%		+80%	+357%	-49%
	P 値		<0.001		0.017	<0.001	0.117
グルクロン酸抱合	代謝物生成速度 [f]	13.0±1.9	23.0±2.6	10.9±1.2	15.2±2.7	9.0±2.0	11.1±1.3
	対照からの変化 [e]		+77%		+39%	-17%	+2%
	P 値		<0.001		0.305	0.267	0.861

平均値±標準偏差 (n=3)、a) PEG 400/Tween 80/CMC/水=9.95/0.05/0.9/89.1、b) 陽性対照の媒体、c)3-メチルコラントレン、
d) ベキサロテン水酸化体及びオキソ体のピーク面積総和(mAU × s) / min / mg 蛋白、
e) ベキサロテンに対する対照：水性媒体｜フェノバルビタール、デキサメタゾン、3-MC に対する対照：油性媒体
f) アシルグルクロン酸抱合体のピーク面積総和(mAU × s) / min / mg 蛋白

ラットでは CYP 代謝、グルクロン酸抱合共にベキサロテン投与により誘導されると考えられた。

2.6.5.8 排泄

2.6.5.8.1 ラットにおける排泄

被験物質：[^{14}C]ベキサロテン

報告書番号：	RR-845-97-002.b
添付資料番号：	4.2.2.3-1
動物種：	SD ラット
性別 (雌／雄)／動物数：	雌雄各 12 (各時点 n=3)
給餌条件：	絶食
媒体｜投与形態：	ゴマ油｜懸濁液
投与方法：	単回経口投与
投与量：	100 mg/kg (67.5 μCi/kg)
試料	尿、糞
分析対象／分析法：	放射能／シンチレーションカウンター
試料採取時点：	投与後 4、8、24、48 時間

結果

動物	採取時間	投与量に対する排泄率 (%)					
	(h)	尿	糞	消化管内容物	血液 a)	組織	回収率
雄ラット	0～4	0.004±0.001	0.001±0.001	80.1±10.4	0.64±0.33	13.2±10.5	94.0±5.7
	0～8	0.04±0.05	0.17±0.30	85.4±17.3	0.27±0.16	4.8±2.6	90.7±19.1
	0~24	0.12±0.02	76.1±19.6	20.7±13.9	0.07±0.05	1.4±0.9	98.4±18.7
	0~48	0.14±0.02	91.1±16.2	0.3±0.4	0.01±0.01	0.1±0.1	91.7±16.5
雌ラット	0～4	0.005±0.009	0.006±0.007	75.6±3.9	0.57±0.20	7.6±2.1	83.7±6.3
	0～8	0.06±0.01	2.52±4.36	85.0±27.4	0.29±0.17	5.3±3.8	93.2±28.4
	0~24	0.33±0.31	27.5±2.6	65.8±7.7	0.13±0.02	3.7±0.6	97.5±7.1
	0~48	0.59±0.14	108.6±1.1	0.7±0.4	0.70±0.40	0.1±0.0	110.0±0.8

平均値±標準偏差 (n=3～12)、投与量：100 mg/kg (287 μmol/kg)、a) 血液量は体重の 10%と仮定した。

ラットにおけるベキサロテンの主排泄経路は糞であり、経口投与後に吸収されたベキサロテンは胆汁を介して排泄されていることが示唆された。

2.6.5.8.2 イヌにおける排泄

被験物質：[^{14}C]ベキサロテン

報告書番号：	RR-845-93-022.a
添付資料番号：	4.2.2.2-3
動物種：	ビーグル犬
性別 (雌／雄)／動物数：	雄／3
給餌条件：	絶食
媒体｜投与形態：	ヤシ油｜懸濁液 (硬ゼラチンカプセルに充填)：経口 DMSO｜溶液：静脈内
投与方法：	経口投与、静脈内投与
投与量：	100 mg/kg (経口)、6 mg/kg (静脈内)
試料	尿、糞
分析対象／分析法：	ベキサロテン／HPLC-UV
試料採取時点：	投与後 24、48 時間

結果

投与経路	採取時間	投与量に対する排泄率 (%)	
	(h)	尿	糞
経口	0~48	0.036±0.055	NA
静脈内	0~48	NA	NA (未変化体として約 20～60%)

平均値±標準偏差 (n=4)、NA：該当せず

イヌにおいても主な排泄経路は、胆汁経由の糞への排泄であると推定された。

2.6.5.9 薬物相互作用試験

特記すべき試験は実施していない。

2.6.5.10 その他の薬物動態試験

特記すべき試験は実施していない。